2.7.6.7.2 薬物嗜好性 PK 試験 (NRP104.A02)

[添付資料 5.3.5.4-02]

2.7.6.7.2.1 試験方法

表 2.7.6.7.2-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.A02
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，3 期クロスオーバー，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 25 及び 50 mg を単回静脈内投与した時の安全性，忍容性及び薬物嗜好性を，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，薬物嗜好性を推測する.
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，単一施設，二重盲検，無作為化，プラセボ及び実薬対照，3 期クロスオーバー，用量漸増試験であり，スクリーニング期及び用量漸増期で構成された. 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 (ナロキソンチャレンジ)，診察した．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，2 つのコホート (コホート 1 : 3 例，コホート 2 : 9 例) のいずれかに無作為に割付けられた．コホート 1 では，S-877489 25 mg，*d*-アンフェタミン (*d*-アンフェタミン硫酸塩) 10 mg 及びプラセボを 48 時間以上の間隔で 3 期クロスオーバーで単回静脈内投与し，S-877489 の安全性，忍容性及び乱用可能性を評価した．*d*-アンフェタミン 10 mg の静脈内投与は，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．薬物動態の結果から S-877489 25 mg と *d*-アンフェタミン硫酸塩 10 mg は同等であることが示されたが，S-877489 経口投与時では，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．また，動物に S-877489 を静脈内投与した時のリスデキサンフェタミンの消失は速く，S-877489 から *d*-アンフェタミンへの変換は限定的であった. 各投与日の投与前，投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24 時間後に，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．さらに，血漿中 S-877489 及び *d*-アンフェタミン濃度の解析のため，投与前，投与 5，10 及び 20 分，並びに 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24 時間後に 5 mL ずつ採血した．コホート 1 (3 例) の各治験薬の投与結果を 3 期クロスオーバー完了時に治験責任医師が評価し，これらの結果から得られた安全性及び忍容性データの許容性に基づき，コホート 2 (9 例) での高用量投与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．コホート 1 の 3 例において，S-877489 25 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 10 mg 投

	与時と同程度に認められた場合，又はプラセボ投与時と差がなかった場合は，コホート2の9例にS-877489 50 mg, *d*-アンフェタミン20 mg及びプラセボをコホート1と同じ3期クロスオーバーデザインで投与することとした. コホート2のその他の治験実施条件は，コホート1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 (コホート1：3例，コホート2：9例)
治験薬	S-877489 (原薬) 25，50 mg *d*-アンフェタミン硫酸塩 (USP) 10，20 mg プラセボ (生理食塩水) 5 mL (S-877489及び*d*-アンフェタミン硫酸塩は，生理食塩水5 mLに溶解した．)
投与方法	3日間の各投与日にS-877489，*d*-アンフェタミン (実薬対照) 又はプラセボのいずれかを単回静脈内投与した．治験期間中，全例にS-877489 1用量 (25又は50 mg)，*d*-アンフェタミン1用量 (10又は20 mg) 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．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.
投与期間	3日間 (各投与1日)
評価項目	薬力学： S-877489 の各用量とプラセボ及び *d*-アンフェタミンの各用量の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，薬力学的同等性を比較した. • Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQS) 及び Drug Rating Questionnaire-Observer (DRQO) の評価による多幸感に関する Liking Score の治験薬投与前 (ベースライン) からの最大変化量 • DRQS及びDRQOの評価による不快感に関するDisliking Scoreのベースラインからの最大変化量 • Addiction Research Center Inventory (ARCI) のサブスケール [Morphine Benzedrine Group (MBG)，Benzedrine Group (BG) 及び Amphetamine Scale (AS)] のベースラインからの最大変化量 • 収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの最大変化量 • 起立位脈拍数のベースラインからの最大増加量 • 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
解析方法	薬力学： 薬力学解析対象集団を対象として，各薬力学的評価項目を記述統計量を用いて，各コホートの治験薬 (投与量) 別に示した．コホート2では，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及び標準誤差，並びに最小二乗平均値の95%信頼区間を治験薬別に示し，線形対比を用いて S-877489 又は *d*-アンフェタミンとプラセボを比較した． 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，各評価時点の血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータを，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（投与5及び10分後の血漿中濃度を除く）と Liking Score 間の Pearson の相関係数を治験薬別に示した． 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）の発現例数及び発現率は治験薬別，器官別大分類別及び基本語別に示した．
治験期間	2005 年 9 月～2005 年 11 月

実施スケジュールを表 2.7.6.7.2-2 に示す．

表 2.7.6.7.2-2　実施スケジュール

Visit	Screening	Admission				Discharge[a]
Day	-2 to -30	1	2-3	4-5	6-7	8
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion	X	X				
Physical examination		X				X
Medical history	X					
Substance abuse history	X					
Vital signs [b]	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
Breathalyzer	X	X				
Naloxone challenge		X				
Randomization [d]		X				
Blood collection for PK			X	X	X	
Drug Rating Questionnaire – Subject			X	X	X	
Drug Rating Questionnaire – Observer			X	X	X	
Treatment Enjoyment Assessment Questionnaire					X	
Addiction Research Center Inventory Questionnaire			X	X	X	
Administer study medication [e, f]			X[e]	X	X	
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X
Adverse events		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 2; 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.

2.7.6.7.2.2 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 2.7.6.7.2-3 及び表 2.7.6.7.2-4 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，割付けられた治験薬を投与された．12 例全例が治験を完了した.

表 2.7.6.7.2-3　被験者の内訳 (投与時期別)

		Subjects Enrolled	Subjects Randomized	Treatment Day		
Characteristics		n (%)	n (%)	02-03	04-05	06-07
Enrolled		12 (100.0)	12 (100.0)	12	12	12
Randomized		12 (100.0)	12 (100.0)	12	12	12
Status of Completion	Completed	12 (100.0)	12 (100.0)	12	12	12
Trial Status Detail	Completed	12 (100.0)	12 (100.0)	12	12	12

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 1.4.1]

表 2.7.6.7.2-4　被験者の内訳 (治験薬別)

		Subjects Randomized	S-877489		*d*-amphetamine		Placebo
Characteristics		n (%)	25 mg	50 mg	10 mg	20 mg	
No. of Subjects Dosed		12 (100.0)	3	9	3	9	12
Status of Completion	Completed	12 (100.0)	3	9	3	9	12
Trial Status Detail	Completed	12 (100.0)	3	9	3	9	12

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 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，実薬対照及び S-877489 をいずれも投与された被験者 12 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 2.7.6.7.2-5 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) は男性であり，12 例中 11 例がアフリカ系アメリカ人，1 例が白人であった．被験者の年齢は 42.0～52.0 歳，平均年齢 (標準偏差) は 45.9 歳 (3.3 歳) であった.

被験者の体重は 53.5～91.2 kg で，平均体重は 69.5 kg であった．身長は 159.5～185.4 cm で，平均身長は 176.0 cm であった．コホート間で年齢は同程度であったが，体重及び身長にわずかな差がみられた.

表 2.7.6.7.2-5 被験者背景因子 (無作為割付けされた被験者)

Characteristic	Category/Parameter	Cohort 1 (N=3)	Cohort 2 (N=9)	Total (N=12)
Ethnicity/Race [n (%)]	Caucasian	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	African American	2 (66.7)	9 (100.0)	11 (91.7)
Gender [n (%)]	Male	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Height (cm)	Mean	172.5	177.1	176.0
	SD	4.4	7.7	7.1
	Median	174.0	177.8	175.7
	Min-Max	167.6-176.0	159.5-185.4	159.5-185.4
Weight (kg)	Mean	74.2	67.9	69.5
	SD	14.7	9.0	10.3
	Median	66.2	68.0	67.8
	Min-Max	65.3-91.2	53.5-81.2	53.5-91.2
Age (years)	Mean	46.3	45.8	45.9
	SD	1.5	3.8	3.3
	Median	46.0	45.0	45.5
	Min-Max	45.0-48.0	42.0-52.0	42.0-52.0

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

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 1.2.1, Table 1.3.1]

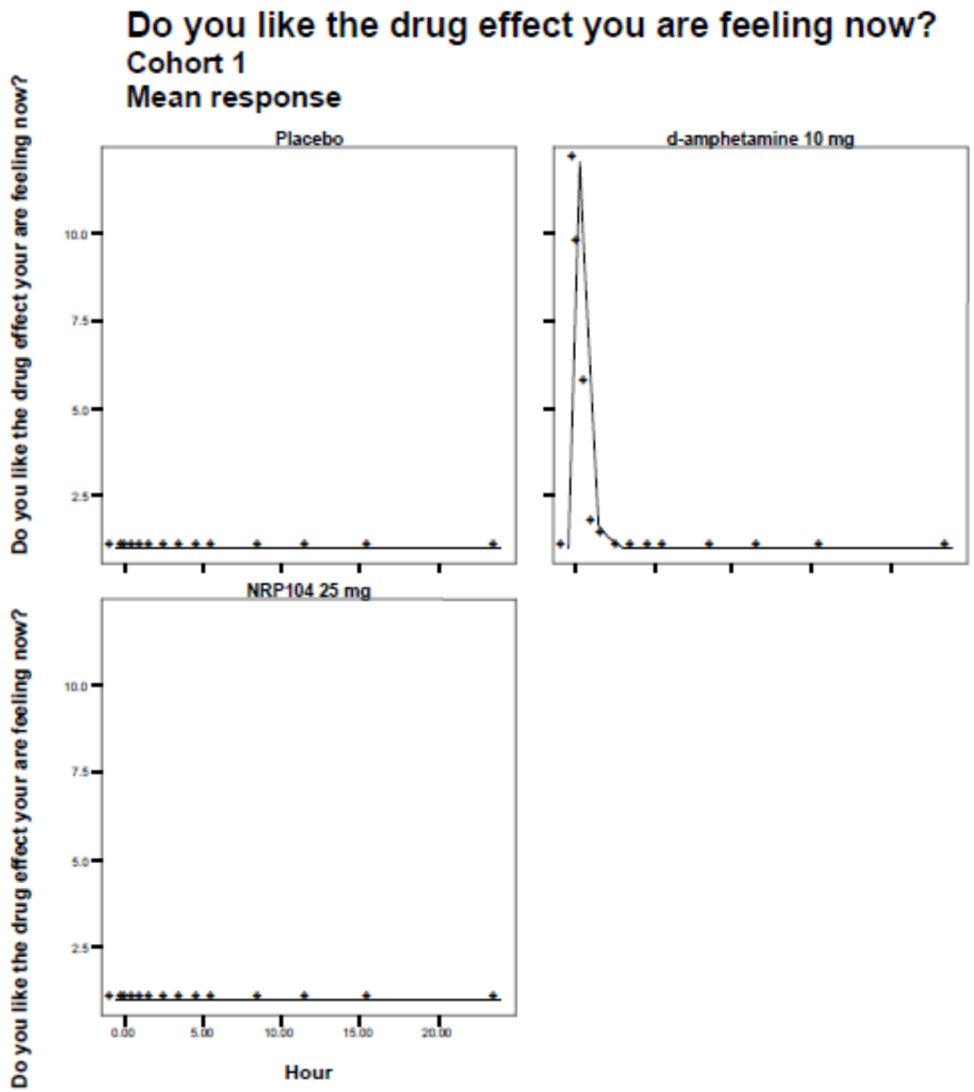
(4) 薬力学

(A) DRQS 及び DRQO

コホート 1 及び 2 の DRQS Liking Score の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.6.7.2-1 及び図 2.7.6.7.2-2 に示す.

予測されたとおり，*d*-アンフェタミン 10 及び 20 mg の静脈内投与では，プラセボと比較して典型的な薬物嗜好性を示した．一方，S-877489 25 及び 50 mg の静脈内投与では薬物嗜好性を示した被験者はいなかった.

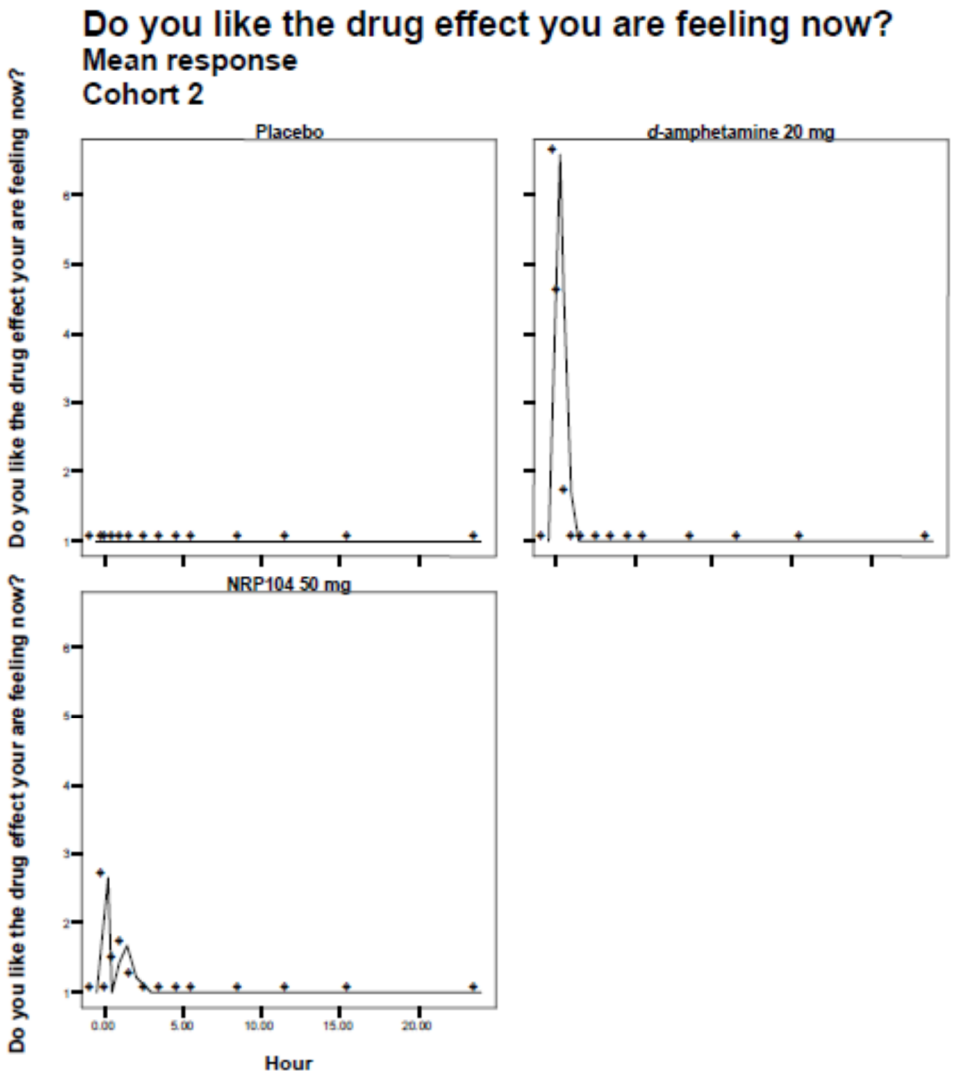
図 2.7.6.7.2-1 DRQS Liking Score の平均値の推移 (コホート 1)



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Appendix Section 16.1.9.1, Study Report of Pharmacodynamic Measures, RESULTS FOR COHORT I]

図 2.7.6.7.2-2　DRQS Liking Score の平均値の推移 (コホート 2)



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Appendix Section 16.1.9.1, Study Report of Pharmacodynamic Measures, RESULTS FOR COHORT II]

コホート 2 での ANOVA モデルに基づく DRQS 及び DRQO Score の最大変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) を表 2.7.6.7.2-6 に示す.

Liking Score から, S-877489 50 mg の嗜好性は *d*-アンフェタミン 20 mg よりも低く, Disliking Score から, S-877489 50 mg の嫌悪感は *d*-アンフェタミン 20 mg よりも高いことが示唆された.

d-アンフェタミン 20 mg ではプラセボと比較して，Liking Score は被験者及び観察者の評価のいずれでも統計学的に有意に高く (いずれも $P < 0.05$)，Disliking Score は被験者及び観察者の評価のいずれでも有意ではなかった (それぞれ $P = 0.630$ 及び $P = 1.000$) ことから，*d*-アンフェタミン 20 mg の明らかな薬物嗜好性が示された．一方，S-877489 50 mg ではプラセボと比較して，Liking Score は被験者及び観察者の評価のいずれでも有意ではなく (それぞれ $P = 0.290$ 及び $P = 0.850$)，Disliking Score についても同様であった (それぞれ $P = 0.197$ 及び $P = 0.241$) ことから，S-877489 50 mg に薬物嗜好性はないことが示された.

表 2.7.6.7.2-6　DRQS 及び DRQO Score のベースラインからの最大変化量 (コホート 2)

Dependent Variable	Drug	LS Mean (SE)
1) Do you like the drug effect you are feeling now? (Liking – Subject)	Placebo	0.0 (1.3)
	d-amphetamine 20 mg	5.6* (1.3)
	S-877489 50 mg	2.1 (1.3)
2) Does the subject like the drug? (Liking – Observer)	Placebo	0.4 (0.8)
	d-amphetamine 20 mg	3.9* (0.8)
	S-877489 50 mg	0.7 (0.8)
3) Do you dislike the drug effect you are feeling now? (Disliking – Subject)	Placebo	0.0 (1.3)
	d-amphetamine 20 mg	0.9 (1.3)
	S-877489 50 mg	2.4 (1.3)
4) Does the subject dislike the drug? (Disliking – Observer)	Placebo	0.0 (1.2)
	d-amphetamine 20 mg	0.0 (1.2)
	S-877489 50 mg	2.0 (1.2)

* P<0.05 compared to placebo.
LS = least square; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 4]

(B)　ARCI

コホート 2 での ANOVA モデルに基づく ARCI の各 Scale の最大変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) を表 2.7.6.7.2-7 に示す.

MBG Scale, AS 及び BG Scale のいずれも, ベースラインからの最大変化量は S-877489 50 mg で *d*-アンフェタミン 20 mg よりも小さく，S-877489 50 mg では自覚効果が小さいことが示唆された.

ANOVA による評価後，線形対比を用いて実薬とプラセボを比較した．*d*-アンフェタミン 20 mg の静脈内投与では，MBG Scale ($P < 0.05$)，BG Scale ($P < 0.05$) 及び AS ($P < 0.05$) の平均最大変化量はプラセボと比較して有意であった.

一方，S-877489 50 mg の静脈内投与では，いずれの Scale でも平均最大変化量はプラセボと比較して有意ではなかった (MBG Scale：$P = 0.090$，BG Scale：$P = 0.080$，AS：$P = 0.140$).

表 2.7.6.7.2-7　ARCI のベースラインからの最大変化量 (コホート 2)

Dependent Variable	Drug	LS Mean (SE)
1) Morphine Benzedrine Group Scale	Placebo	0.0 (1.2)
	d-amphetamine 20 mg	3.9* (1.2)
	S-877489 50 mg	3.0 (1.2)
2) Benzedrine Scale	Placebo	4.0 (0.6)
	d-amphetamine 20 mg	6.6* (0.6)
	S-877489 50 mg	5.7 (0.6)
3) Amphetamine Scale	Placebo	0.0 (0.8)
	d-amphetamine 20 mg	2.9* (0.8)
	S-877489 50 mg	1.8 (0.8)

* P<0.05 compared to placebo.
LS = least square; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 5]

(C)　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 10 mg では投与直後に上昇し，投与 15 分後にピークに達した後，投与 3～4 時間後までに低下した．S-877489 25 mg では投与直後に *d*-アンフェタミン 10 mg よりも緩やかに上昇し，投与 1～3 時間後にピークに達した．

コホート 2 では，プラセボ投与直後にはほとんど変動がみられなかった．*d*-アンフェタミン 20 mg では投与直後に上昇し，投与 15 分後にピークに達した後，投与 4～5 時間後までに低下した．S-877489 50 mg では投与直後に *d*-アンフェタミン 20 mg よりも緩やかに上昇し，投与 2～3 時間後にピークに達した．

拡張期血圧の推移

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なかった．*d*-アンフェタミン 10 mg では投与直後に上昇し，投与 15 分後にピークに達した後，低下した．S-877489 25 mg では投与直後に上昇し，投与 1～3 時間後にピークに達した．

コホート 2 では，プラセボ投与直後には変動がみられなかった．*d*-アンフェタミン 20 mg では投与直後に上昇し，投与 15 分後にピークに達した後，投与 4～5 時間後までに低下した．S-877489 50 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．

脈拍数の推移

コホート 1 及び 2 のプラセボ投与直後にはほとんど変動がみられず，その後，日内変動による増加がみられた．*d*-アンフェタミンでは投与直後にわずかに増加し，その後，より大きな増加がみられた．S-877489 は *d*-アンフェタミンと同様の変動を示した．

(5)　薬物動態

(A)　*d*-アンフェタミン

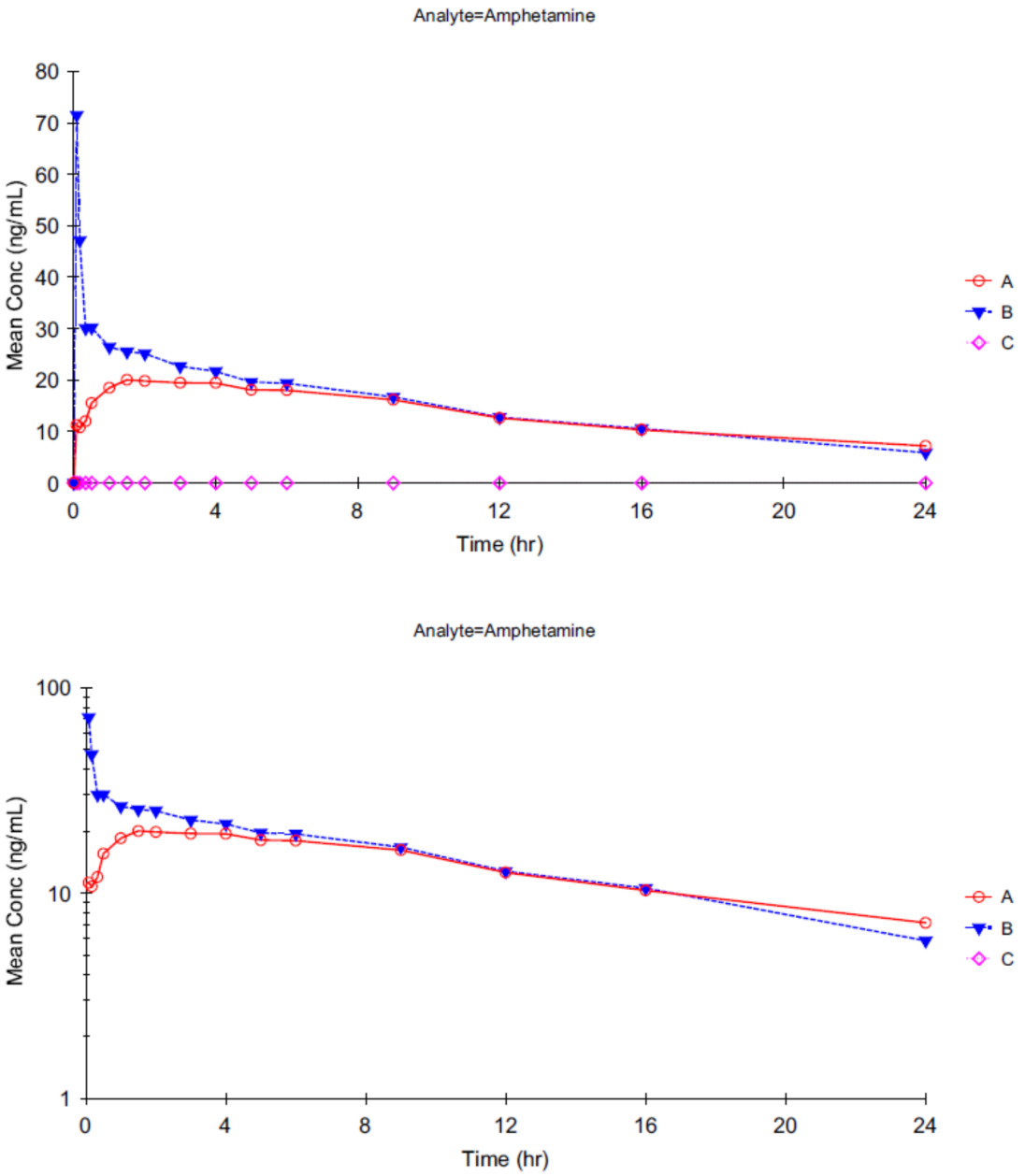
コホート 1

コホート 1 での *d*-アンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.7.2-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.2-8 に示す．

T_{max} の中央値は，S-877489 25 mg 投与時に 2.00 時間，*d*-アンフェタミン 10 mg 投与時に 0.12 時間であり，S-877489 からの *d*-アンフェタミンの放出は即放性 *d*-アンフェタミン硫酸塩よりも遅いことが示唆された．S-877489 25 mg 投与時の C_{max} (平均値 20.7 ng/mL) は，*d*-アンフェタミン 10 mg 投与時 (平均値 74.2 ng/mL) に比べ 1/4～1/3 と低かった．部分 AUC ($AUC_{0\text{-}0.25}$，$AUC_{0.25\text{-}0.5}$，$AUC_{0.5\text{-}1.0}$，$AUC_{0\text{-}24}$) の結果から，S-877489 25 mg 投与 1 時間後までの *d*-アンフェタミンの曝露量は，*d*-アンフェタミン 10 mg 投与時よりも低かった．

以上の結果から，S-877489 の静脈内投与では，*d*-アンフェタミンの体循環への放出は非常に遅く，C_{max} は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べ 1/4～1/3 と低いことが示唆された．

図 2.7.6.7.2-3 平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (コホート 1)



A = 25 mg NRP104
B = 10 mg Dextroamphetamine
C = Placebo
Upper, linear scale; Lower, semi-logarithmic scale
NRP104 = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Appendix Section 16.1.9.2, Pharmacokinetic and Bio-Analytical Analysis Report, Page 37]

表 2.7.6.7.2-8　*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 25 mg	*d*-amphetamine 10 mg
$AUC_{0\text{-}0.25}$ (ng·hr/mL)		
N	3	3
Mean	2.24	11.47
SD	1.26	8.60
$AUC_{0.25\text{-}0.5}$ (ng·hr/mL)		
N	3	3
Mean	3.21	7.91
SD	0.68	2.17
$AUC_{0.5\text{-}1.0}$ (ng·hr/mL)		
N	3	3
Mean	8.51	14.04
SD	1.38	1.65
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)		
N	3	3
Mean	319.5	355.8
SD	26.3	8.34
C_{max} (ng/mL)		
N	3	3
Mean	20.7	74.2
SD	1.54	58.7
T_{max} (hr)		
N	3	3
Median	2.00	0.12
Min-Max	1.45-3.98	0.08-0.50

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

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 6, Appendix Section 16.1.9.2, Pharmacokinetic and Bio-Analytical Analysis Report, Pages 78, 79]

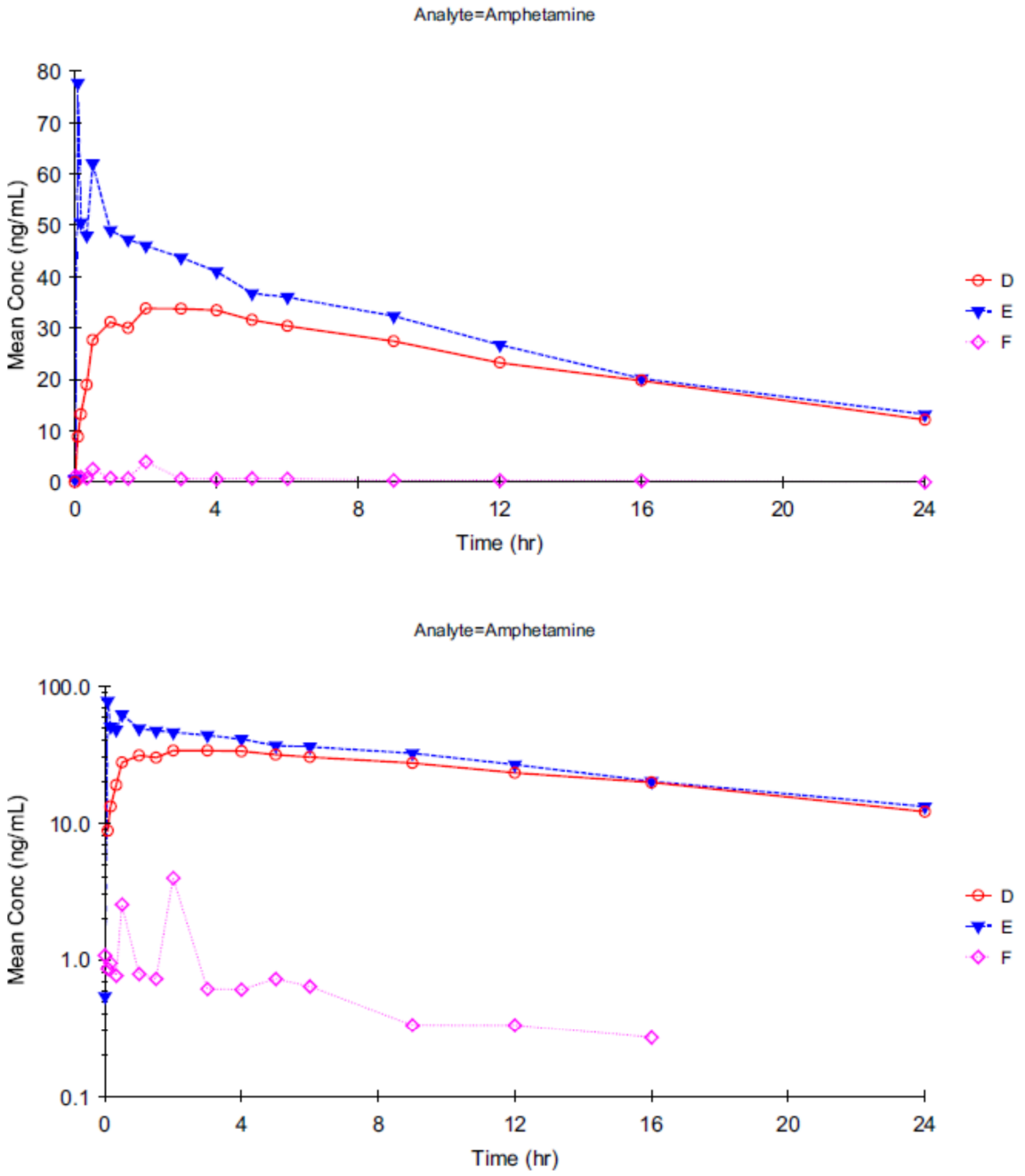
コホート 2

コホート 2 での *d*-アンフェタミンの平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.6.7.2-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.2-9 に示す.

T_{max} の中央値は，S-877489 50 mg 投与時に 2.00 時間，*d*-アンフェタミン 20 mg 投与時に 0.17 時間であり，S-877489 からの *d*-アンフェタミンの放出は *d*-アンフェタミン硫酸塩よりも遅いことが示唆された．S-877489 50 mg 投与時の C_{max} (平均値 38.9 ng/mL) は，*d*-アンフェタミン 20 mg 投与時 (平均値 105 ng/mL) に比べ 1/3～1/2 と低かった. 部分 AUC ($AUC_{0\text{-}0.25}$, $AUC_{0.25\text{-}0.5}$, $AUC_{0.5\text{-}1.0}$，$AUC_{0\text{-}24}$) の結果から，S-877489 50 mg 投与 1 時間後までの *d*-アンフェタミンの曝露量は，*d*-アンフェタミン 20 mg 投与時よりも低かった.

以上の結果から，S-877489 の静脈内投与では，*d*-アンフェタミンの体循環への放出は非常に遅く，C_{max} は *d*-アンフェタミン硫酸塩投与時に比べ 1/3～1/2 と低いことが示唆された.

図 2.7.6.7.2-4 平均血漿中 *d*-アンフェタミン濃度-時間推移 (コホート 2)



D = 50 mg NRP104
E = 20 mg Dextroamphetamine
F = Placebo
Upper, linear scale; Lower, semi-logarithmic scale
NRP104 = S-877489.
[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Appendix Section 16.1.9.2, Pharmacokinetic and Bio-Analytical Analysis Report, Page 38]

表 2.7.6.7.2-9　*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	*d*-amphetamine 20 mg
$AUC_{0-0.25}$ (ng·hr/mL)		
N	9	9
Mean	2.50	12.84
SD	1.14	10.08
$AUC_{0.25-0.5}$ (ng·hr/mL)		
N	9	9
Mean	5.07	13.24
SD	1.84	5.27
$AUC_{0.5-1.0}$ (ng·hr/mL)		
N	9	9
Mean	14.93	27.49
SD	4.54	9.57
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)		
N	9	9
Mean	562.7	681.4
SD	115.5	96.69
C_{max} (ng/mL)		
N	9	9
Mean	38.9	105
SD	8.09	91.4
T_{max} (hr)		
N	9	9
Median	2.00	0.17
Min-Max	0.57-5.00	0.08-3.98

Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 7, Appendix Section 16.1.9.2, Pharmacokinetic and Bio-Analytical Analysis Report, Pages 80, 81]

(B)　リスデキサンフェタミン

コホート 1 及び 2 のリスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.2-10 に示す.

コホート 1 では，S-877489 25 mg 投与時の T_{max} の中央値は 0.08 時間，C_{max} の平均値は 1150 ng/mL，$t_{1/2,z}$ の平均値は 0.72 時間であり，リスデキサンフェタミンの消失は速いことが示された.

コホート 2 では，S-877489 50 mg 投与時の T_{max} の中央値は 0.08 時間，C_{max} の平均値は 1570 ng/mL，$t_{1/2,z}$ の平均値は 1.25 時間であり，リスデキサンフェタミンの消失は速いことが示された.

表 2.7.6.7.2-10　リスデキサンフェタミンの薬物動態パラメータ

PK Parameters	S-877489 25 mg (Cohort 1)	S-877489 50 mg (Cohort 2)
$t_{1/2,z}$ (hr)		
N	3	9
Mean	0.72	1.25
SD	0.09	1.13
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)		
N	3	9
Mean	281.9	598.7
SD	104.0	232.9
C_{max} (ng/mL)		
N	3	9
Mean	1150	1570
SD	710	779
T_{max} (hr)		
N	3	9
Median	0.08	0.08
Min-Max	0.08-0.10	0.07-0.57

Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Appendix Section 16.1.9.2, Pharmacokinetic and Bio-Analytical Analysis Report, Pages 83, 84]

(C)　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 2.7.6.7.2-11 に示す．

d-アンフェタミン 10 及び 20 mg 投与時の 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 0.473～0.606 と大きく，有意又は有意に近かった (P 値：0.022～0.088)．一方，S-877489 50 mg 投与時の Pearson の相関係数は約 0 (相関係数：−0.018～0.067) であった．

以上の結果から，*d*-アンフェタミン硫酸塩では血漿中 *d*-アンフェタミン濃度と Liking Score に強い相関関係があるが，S-877489 では相関関係はないことが示された．

表 2.7.6.7.2-11　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 25 mg	Pearson r	Not calculable	Not calculable
	P value	NA	NA
S-877489 50 mg	Pearson r	-0.018	0.067
	P value	0.951	0.819
d-amphetamine 10 mg	Pearson r	0.606	0.540
	P value	0.022*	0.046*
d-amphetamine 20 mg	Pearson r	0.473	0.506
	P value	0.088	0.065
Placebo	Pearson r	Not calculable	-0.052
	P value	NA	0.860

* P<0.05. NA = Not applicable.　[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 2.1.1, Table 2.1.2]

(6)　安全性

(A)　投与期間の内訳

無作為割付けされた 12 例全例が単回静脈内投与を計 36 回受けた.

治験薬の用量別では，3 例が S-877489 25 mg 及び *d*-アンフェタミン 10 mg の投与を受け，9 例が S-877489 50 mg 及び *d*-アンフェタミン 20 mg の投与を受けた．また，12 例がプラセボの投与を受けた.

(B)　有害事象の要約

死亡例，重篤な有害事象又は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 5 例 (41.7%) に 14 件の有害事象が報告された．このうち TEAE は 11 件であった．TEAE 11 件のうち軽度は 8 件，中等度は 3 件であり，高度の TEAE は発現しなかった．全ての事象は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された.

(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 2.7.6.7.2-12 に示す.

S-877489 投与時に 12 例中 2 例 (16.7%)，*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 12 例中 2 例 (16.7%) に TEAE が報告された. S-877489 の用量別では, 25 mg 投与時が 3 例中 1 例 (33.3%)，50 mg 投与時が 9 例中 1 例 (11.1%) であった．S-877489 投与時に報告された TEAE は眼の充血及び消化不良が各 1 例 (1 件)，*d*-アンフェタミン投与時に報告された TEAE は静脈穿刺部位反応が 3 例 (5 件)，眼の充血が 2 例 (2 件) であった．発現時期別では, 治験薬投与日に発現した TEAE は 54.5% (11 件中 6 件), 非投与日に発現した TEAE は 45.5% (11 件中 5 件) であった.

表 2.7.6.7.2-12　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=12	S-877489 N=12	*d*-amphetamine N=12
Any Events	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (33.3)
眼の充血	0	1 (8.3)	2 (16.7)
静脈穿刺部位反応	0	0	3 (25.0)

[出典：添付資料 5.3.5.4-02 Table 4.2.1]

(D)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例又は重篤な有害事象は認められなかった.

(E)　重要な有害事象 (治験中止に至った有害事象)

治験中止に至った有害事象は認められなかった.

(F) 臨床検査

治験期間中に TEAE として報告された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 25～50 mg の用量範囲で静脈内投与した時の血圧への影響は，*d*-アンフェタミンを 10～20 mg の用量範囲で静脈内投与した時よりも小さかった．血圧に対する S-877489 の最大効果到達時間は投与 3 時間後であり，*d*-アンフェタミン静脈内投与時の投与 15 分後よりも遅かった.

(H) 診察

退院時に新たな異常所見は報告されなかった.

(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.

2.7.6.7.2.3 結論

S-877489 50 mg と即放性 *d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg の *d*-アンフェタミン遊離塩基のモル数は等量であるが，S-877489 50 mg 静脈内投与時では，*d*-アンフェタミン硫酸塩 20 mg 静脈内投与時よりも作用が緩徐であり, 全体的に薬物嗜好性が低かった. S-877489 の静脈内投与では，ほとんど乱用の可能性はないと考えられた．中枢刺激薬乱用者に対する S-877489 の投与は，安全性に問題はなく，忍容性は良好であった.

2.7.6.7.3 薬物嗜好性試験 (NRP104.A03)

[添付資料 5.3.5.4-03]

2.7.6.7.3.1 試験方法

表 2.7.6.7.3-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.A03
実施国	米国 (1 施設)
種類	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，6 期クロスオーバー
目的	主要目的 • 中枢刺激薬乱用歴のある成人を対象に, アンフェタミンの吸収速度の違いにより, S-877489 の乱用可能性が即放性 *d*-アンフェタミン (Schedule II の中枢刺激薬) の乱用可能性と比較して低いかどうかを検証する. • S-877489 の乱用可能性をジエチルプロピオン (Schedule IV のアンフェタミン様中枢刺激薬) の乱用可能性と比較して評価する.
治験デザイン	本治験は単一施設, 二重盲検, 無作為化, プラセボ及び実薬対照, 6 期クロスオーバー試験であり，中枢刺激薬乱用歴のある成人を対象に，プラセボ，*d*-アンフェタミン (*d*-アンフェタミン硫酸塩) 40 mg，S-877489 50，100 及び 150 mg 並びにジエチルプロピオン (ジエチルプロピオン塩酸塩) 200 mg の薬物嗜好性を評価した．本治験には，登録前 28 日以内に精神疾患の診断・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した 36 例を登録することとし, 治験を中止した被験者は補充することとした. 被験者はスクリーニング期に文書同意した．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．適格性基準を満たした被験者は 28 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 誘導心電図測定及び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に, 入院日の翌日より, S-877489 50, 100 及び 150 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 3 用量 (50，100 及び 150 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 40 mg (Schedule II の実薬対照)，ジエチルプロピオン 200 mg (Schedule IV の実薬対照) 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 及びジエチルプロピオン 200 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. 各投与日がウォッシュアウト日の翌日となるように 48 時間間隔で投与した．適格性基準を満たした被験者を投与順序に無作為に割付け，6 製剤の投与順序をランダムにした. 各投与日の規定時間に, 被験者は Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQS) フォーム，Addiction Research Center Inventory (ARCI) サブスケール [Morphine-Benzedrine Group (MBG)，Amphetamine 及び Benzedrine Group (BG)，Lysergic Acid Diethylamide (LSD) 及び Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group

<table>
<tr><td></td><td>(PCAG)], Street Value Assessment Questionnaire (SVAQ), Treatment Enjoyment Assessment Questionnaire (TEAQ) を記入し，治験スタッフは Drug Rating Questionnaire-Observer (DRQO) フォームを記入した. 被験者は治験薬の最終投与約 48 時間後に退院した.
各投与日の投与前，投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12 及び 24 時間後に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. 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.</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>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，DSM-IV-TR の中枢刺激薬乱用に関する基準に合致する者.</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>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及び妊娠中又は授乳中の女性は除外した.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>完了例として 36 例</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>S-877489 50 mg カプセル
d-アンフェタミン硫酸塩 10 mg 錠
ジエチルプロピオン塩酸塩 25 mg 錠
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．)</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>6 日間の各投与日に S-877489，*d*-アンフェタミンもしくはジエチルプロピオン (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 の 3 用量 (50, 100 及び 150 mg), *d*-アンフェタミン 40 mg (10 mg × 4 カプセル)，ジエチルプロピオン 200 mg (25 mg × 8 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投与順序に従った．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．盲検性を維持するために，被験者は以下の表に従って，各単回投与時にプラセボカプセルを含む合計 8 カプセルを服薬した.
<table>
<tr><th rowspan="2">Treatment</th><th colspan="4">Number and Strength of Medication Capsules</th><th rowspan="2">Total No. of Capsules</th></tr>
<tr><th>S-877489</th><th>*d*-amphetamine sulfate</th><th>Diethylpropion hydrochloride</th><th>Placebo</th></tr>
<tr><td>S-877489 50 mg</td><td>1 × 50 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>7</td><td>8</td></tr>
<tr><td>S-877489 100 mg</td><td>2 × 50 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>6</td><td>8</td></tr>
<tr><td>S-877489 150 mg</td><td>3 × 50 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>5</td><td>8</td></tr>
<tr><td>*d*-amphetamine sulfate 40 mg</td><td>-</td><td>4 × 10 mg</td><td>-</td><td>4</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Diethylpropion hydrochloride 200 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>8 × 25 mg</td><td>0</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>8</td><td>8</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，プラセボ，*d*-アンフェタミン 40 mg 及びジエチルプロピオン 200 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.
薬物嗜好性の主要評価項目：DRQS Liking Score (Question 2) の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量
薬物嗜好性の副次評価項目：</td></tr>
</table>

	1. DRQS 及び DRQO 評価による Feel Drug Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 2. DRQS 及び DRQO 評価による不快感に関する Disliking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 3. 心血管系反応 (収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数) の治験薬投与後の投与前からの最大変化量 4. 治験薬投与前を 0 とした ARCI サブスケール [Morphine-Benzedrine Group (MBG 又は euphoria scale) Scale，Amphetamine Scale (AS)，Benzedrine Group Scale (BG 又は stimulant scale)，Lysergic Acid Diethylamide Scale (LSD 又は dysphoria) 及び Phenobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group Scale (PCAG 又は sedation scale)] の治験薬投与後の最大変化量 5. SVAQ - subject 6. TEAQ - subject 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
解析方法	薬力学： 薬物嗜好性評価及び心血管系評価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，薬物嗜好性評価の主要な解析対象集団である Per Protocol (PP) 集団を対象とし，反復測定デザインに対して，薬剤 (関心のある効果，6 剤) 及び時期 (6 期) を固定効果，被験者を変動効果とする混合効果モデルを用いて解析した．解析は SAS PROC MIXED を用いて実施した．混合効果モデルによる解析後，PP 集団での平均値 (標準偏差)，最小二乗平均値の推定値 (標準誤差) 及び薬剤間の差 (95%信頼区間及びモデルに基づく t 検定の P 値) を示した． 上記のモデル解析は，TEAQ を除く薬力学的主要評価項目及び副次評価項目で実施した．TEAQ ではカイ二乗適合度検定を用いた． 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，治験薬別に示した．各投与日の評価時点のバイタルサインは，混合効果モデル及び対比較を用いて解析した．
治験期間	2005 年 12 月～2006 年 5 月

実施スケジュールを表 2.7.6.7.3-2 に示す．

表 2.7.6.7.3-2　実施スケジュール

Section A: Study Schedule - Screening through Discharge									
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	
Addiction Research Center Inventory			X	X	X	X	X	X	
Street Value Assessment Questionnaire			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	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 were collected daily during the confinement period for potential random drug screens; of these, up to two samples may be sent for testing.
d　Randomization occurred only after all the other procedures at admission have been completed.
e　Dosing might be delayed up to 50 hours from admission.
f　Any dosing day during the confinement period was scheduled 48 hours after the previous dosing time; however, at the discretion of the investigator an inter-dose interval might be extended up to 96 hours.
ECG = electrocardiogram; PK = pharmacokinetics; UA = urinalysis.

2.7.6.7.3.2 試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳及び治験薬別の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.7.3-3 及び表 2.7.6.7.3-4 に示す．

38 例が本治験に登録され，全例が無作為に割付けられた．38 例のうち，1 例が血圧上昇により治験薬投与前に治験を中止した．

治験薬を少なくとも 1 回投与された 37 例のうち，36 例が治験を完了した．1 例は 5 回目の治験薬 (S-877489 150 mg) 投与後に，家庭の事情のため治験を中止した．当該被験者は，S-877489 150 mg の投与前に S-877489 50 mg，ジエチルプロピオン 200 mg，S-877489 100 mg，*d*-アンフェタミン 40 mg の順で治験薬を投与されていた．

表 2.7.6.7.3-3　被験者の内訳

Characteristics		Subjects Enrolled n (%)	Subjects Terminated Prior To Dosing n (%)	Subjects Dosed n (%)	PD Population n (%)	PP Population n (%)
Enrolled		38 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	36 (100.0)
Randomized		38 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	36 (100.0)
Status of Completion	Completed	36 (94.7)	1 (100.0)	36 (97.3)	36 (97.3)	36 (100.0)
	Discontinued	2 (5.3)	-	1 (2.7)	1 (2.7)	-
Trial Status Detail	Completed	36 (94.7)	1 (100.0)	36 (97.3)	36 (97.3)	36 (100.0)
	Other	2 (5.3)	-	1 (2.7)	1 (2.7)	-

PD Population = Pharmacodynamic Population (薬力学解析対象集団); PP = Per Protocol.

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 1.5.1]

表 2.7.6.7.3-4　被験者の内訳 (治験薬別)

Characteristics		Subjects Dosed n (%)	Placebo n (%)	*d*-amphetamine 40 mg n (%)	Diethylpropion 200 mg n (%)	S-877489 50 mg n (%)	S-877489 100 mg n (%)	S-877489 150 mg n (%)
Entered		37 (100.0)	36 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)
Status of Completion	Completed	36 (97.3)	36 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	36 (97.3)
	Discontinued	1 (2.7)	-	-	-	-	-	1 (2.7)
Trial Status Detail	Completed	36 (97.3)	36 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	36 (97.3)
	Other	1 (2.7)	-	-	-	-	-	1 (2.7)

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 1.5.2]

(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 37 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，実薬対照を少なくとも 1 回，S-877489 を少なくとも 2 回投与された被験者 37 例を薬力学解析対象集団とした．

治験実施計画書の規定に従って治験を完了した被験者の集団を PP 集団とした．PP 集団は 36 例であった (表 2.7.6.7.3-3).

(3)　被験者背景因子

被験者背景因子を表 2.7.6.7.3-5 に示す．

登録例 38 例中，32 例が男性，6 例が女性であった．38 例中 32 例がアフリカ系アメリカ人，5 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，27.0～54.0 歳で，平均年齢 (標準偏差) は 43.6 歳 (7.0 歳) であった. 38 例中 4 例が 18～35 歳, 34 例が 36～55 歳であった．

被験者の体重は 60.8～125.9 kg で，平均体重は 78.9 kg であった．身長は 160.0～188.0 cm で，平均身長は 173.7 cm であった．被験者間及び薬剤間で被験者背景因子は同様であった．

全ての被験者が直近 1 ヵ月間に薬物を使用していた．直近 1 ヵ月間で最も使用頻度が高かった薬物がコカインであった被験者は 33 例 (86.8%), マリファナであった被験者は 3 例 (7.9%) であった．薬物使用開始の平均年齢 (標準偏差) は 18.6 歳 (5.4 歳) であった．

ベースライン時 (治験薬投与前) の DRQS 及び DRQO 並びに心血管系の測定値では，薬剤間の差が極めて小さかった．

表 2.7.6.7.3-5　被験者背景因子 (全登録例及び投与例)

Characteristic	Category/Parameter	All Participants (N=38)	Subjects Dosed (N=37)
Ethnicity/Race [n (%)]	Caucasian	5 (13.2)	5 (13.5)
	African American	32 (84.2)	31 (83.8)
	Asian American	1 (2.6)	1 (2.7)
Gender [n (%)]	Male	32 (84.2)	31 (83.8)
	Female	6 (15.8)	6 (16.2)
Height (cm)	Mean	173.7	173.3
	SD	7.0	6.6
	Median	172.7	172.7
	Min-Max	160.0-188.0	160.0-185.4
Weight (kg)	Mean	78.9	79.0
	SD	14.6	14.8
	Median	76.2	76.2
	Min-Max	60.8-125.9	60.8-125.9
Age (years)	Mean	43.6	43.4
	SD	7.0	6.9
	Median	44.5	44.0
	Min-Max	27.0-54.0	27.0-54.0
Onset Age of Drug Abuse (years)	Mean	18.6	18.5
	SD	5.4	5.4
	Median	17.0	17.0
	Min-Max	11.0-36.0	11.0-36.0
Use of Drug Substance in last month [n (%)]	Yes	38 (100)	37 (100)
Most Frequently Used Drug in last month [n (%)]	Cocaine	33 (86.8)	32 (86.5)
	Marijuana	3 (7.9)	3 (8.1)
	Cocaine/Heroin	1 (2.6)	1 (2.7)
	Cocaine/Marijuana	1 (2.6)	1 (2.7)

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

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 3]

(4)　薬力学

(A)　主要評価項目 (DRQS Liking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量)

DRQS Liking Score について，治験薬投与後のベースラインからの最大変化量の平均値及び最小二乗平均値を表 2.7.6.7.3-6 に，DRQS Score について，治験薬投与後のベースラインからの最大変化量の平均値を図 2.7.6.7.3-1 に示す．

ベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は，プラセボ，*d*-アンフェタミン，ジエチルプロピオン，S-877489 50，100 及び 150 mg でそれぞれ 0.4，4.9，4.4，2.4，2.6 及び 6.5 であった．混合効果モデルによる解析の結果，薬剤間で有意差が認められた (P < 0.0001)．予測されたとおり，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンでの自覚効果はプラセボよりも統計学的に有意に大きく，本モデルの妥当性が示された．

主要な比較は，等量のアンフェタミン遊離塩基を含む *d*-アンフェタミン (40 mg) と S-877489 100 mg の比較とした．S-877489 100 mg に対する *d*-アンフェタミンのベースラインからの最大変化量の差は 2.4 で，統計学的に有意であり (P = 0.0390)，S-877489 100 mg は *d*-アンフェタミンよりも薬物嗜好性が低いことが示された．S-877489 100 mg に対するジエチル

プロピオンのベースラインからの最大変化量の差は 1.9 であり，統計学的に有意ではなかったが (P = 0.1018)，S-877489 100 mg はジエチルプロピオンよりも薬物嗜好性が低いことが示唆された．ベースラインからの最大変化量は，S-877489 の全ての用量でプラセボよりも大きかった．プラセボとの差は，S-877489 50 及び 100 mg では統計学的に有意ではなかったが，150 mg では有意であった．DRQS Liking Score のベースラインからの最大変化量は，S-877489 150 mg，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンでプラセボと有意な差が認められた．しかし，S-877489 150 mg 中に含まれる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 中に含まれるアンフェタミン遊離塩基よりもモル数で 50%超多いにもかかわらず，S-877489 150 mg の最大変化量は，*d*-アンフェタミン又はジエチルプロピオンのいずれと比較しても統計学的に有意ではなかった．

また，S-877489 150 mg の DRQS Liking Score の平均最大効果到達時間は，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンよりも約 2 時間遅かった．

S-877489 100 mg (*d*-アンフェタミン 40 mg と等量のアンフェタミン遊離塩基を含む) の薬物嗜好性は，被験者の経験として，*d*-アンフェタミン 40 mg よりも統計学的に有意に低く，ジエチルプロピオン 200 mg よりも低いことが確認された．この結果は，S-877489 の *d*-アンフェタミン及びリジンへの加水分解速度が制御されており，これが作用発現及び最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) を遅延させ，乱用可能性の低下に繋がるという事実と一致した．

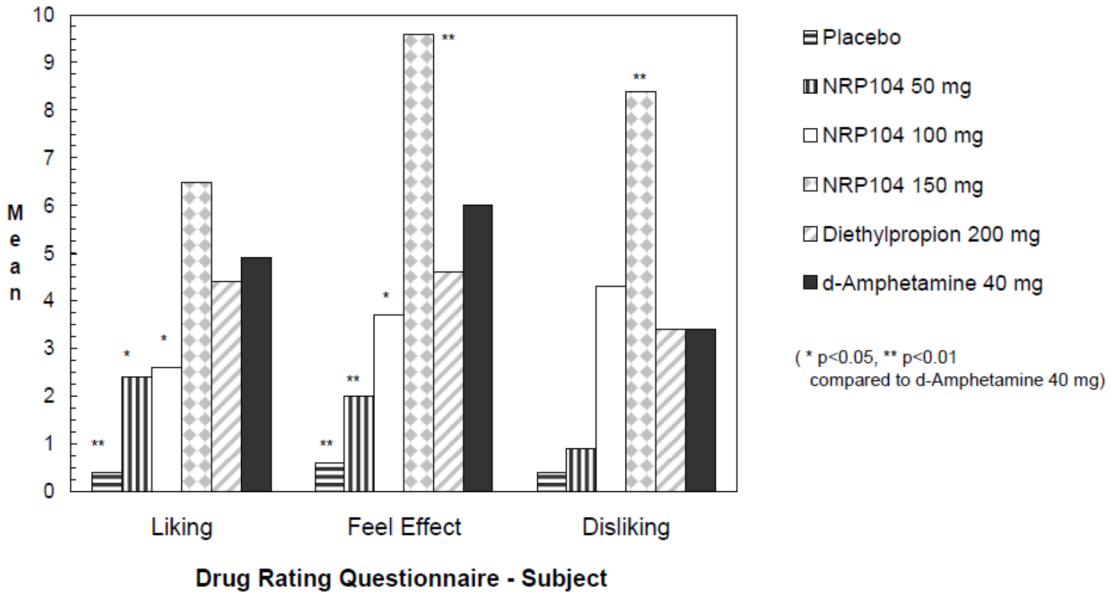
表 2.7.6.7.3-6　薬力学的主要評価項目：DRQS Liking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 (PP 集団)

Parameter	Placebo	*d*-amphetamine 40 mg	Diethylpropion 200 mg	S-877489 50 mg	S-877489 100 mg	S-877489 150 mg
N (PP=36)	36	36	36	36	36	36
Mean (SD)	0.4 (1.2)	4.9 (7.7)	4.4 (6.2)	2.4 (4.5)	2.6 (3.5)	6.5 (8.2)
LS Mean (SE)	0.4 (1.0)	4.9 (1.0)	4.4 (1.0)	2.4 (1.0)	2.6 (1.0)	6.5 (1.0)
Pairwise Difference in LS Mean of Placebo vs. Other	-	-4.5**	-4.0**	-2.0	-2.1	-6.1**
Pairwise Difference in LS Mean of *d*-amphetamine 40 mg vs. Other	-	-	0.5	2.6*	**2.4***	-1.5
Pairwise Difference in LS Mean of Diethylpropion 200 mg vs. Other	-	-	-	2.1	1.9	-2.0
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 50 mg vs. Other	-	-	-	-	-0.2	-4.1**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 100 mg vs. Other	-	-	-	-	-	-3.9**

LS = least square; PP = Per Protocol; SD = standard deviation; SE = standard error.
* P<0.05; ** P<0.01 (model-based t-test comparisons).
Bold stands for the primary pairwise comparison.

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 4]

図 2.7.6.7.3-1　DRQS Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 (平均値) (PP 集団)



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Figure 1]

(B)　副次評価項目

(a)　DRQS Feel Drug Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量

DRQS Feel Drug Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量を表 2.7.6.7.3-7 に示す.

ベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は，プラセボ，*d*-アンフェタミン，ジエチルプロピオン，S-877489 50，100 及び 150 mg でそれぞれ 0.6，6.0，4.6，2.0，3.7 及び 9.6 であった. 混合効果モデルによる解析の結果, 薬剤間で有意差が認められた (P < 0.0001). 予測されたとおり，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンでの自覚効果はプラセボよりも統計学的に有意に大きかった.

主要な比較とした S-877489 100 mg に対する *d*-アンフェタミンのベースラインからの最大変化量の差は 2.3 で，統計学的に有意であり (P = 0.0442)，S-877489 100 mg は *d*-アンフェタミンよりも薬物嗜好性が低いことが示された. S-877489 100 mg に対するジエチルプロピオンのベースラインからの最大変化量の差は 0.8 で，統計学的に有意ではなかったが (P = 0.4648)，S-877489 100 mg はジエチルプロピオンよりも薬物嗜好性が低いことが示唆された. ベースラインからの最大変化量は, S-877489 の全ての用量でプラセボよりも大きかった. プラセボとの差は，S-877489 50 mg では統計学的に有意でなかったが，100 及び 150 mg では有意であった.

DRQS Feel Drug Score による評価の結果，S-877489 150 mg は薬物嗜好性が最も高く，他の実薬との差は統計学的に有意であった (P < 0.01).

DRQS Linking Score の結果と同様に，被験者の経験として，S-877489 100 mg の薬物嗜好性は，*d*-アンフェタミン 40 mg よりも統計学的に有意に低く，ジエチルプロピオン 200 mg よりも低かった.

表 2.7.6.7.3-7　薬力学的評価項目 : DRQS Feel Drug Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 (PP 集団)

Parameter	Placebo	*d*-amphetamine 40 mg	Diethylpropion 200 mg	S-877489 50 mg	S-877489 100 mg	S-877489 150 mg
N (PP=36)	36	36	36	36	36	36
Mean (SD)	0.6 (1.8)	6.0 (7.1)	4.6 (5.3)	2.0 (3.5)	3.7 (4.9)	9.6 (9.2)
LS Mean (SE)	0.6 (0.9)	6.0 (0.9)	4.6 (0.9)	2.0 (0.9)	3.7 (0.9)	9.6 (0.9)
Pairwise Difference in LS Mean of Placebo vs. Other	-	-5.4**	-3.9**	-1.4	-3.1**	-8.9**
Pairwise Difference in LS Mean of *d*-amphetamine 40 mg vs. Other	-	-	1.5	4.0**	2.3*	-3.5**
Pairwise Difference in LS Mean of Diethylpropion 200 mg vs. Other	-	-	-	2.6*	0.8	-5.0**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 50 mg vs. Other	-	-	-	-	-1.7	-7.6**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 100 mg vs. Other	-	-	-	-	-	-5.8**

LS = least square; PP = Per Protocol; SD = standard deviation; SE = standard error.
* P<0.05; ** P<0.01 (model-based t-test comparisons).

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 5]

(b)　DRQS Disliking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量

DRQS Disliking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量を表 2.7.6.7.3-8 に示す.

ベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は，プラセボ，*d*-アンフェタミン，ジエチルプロピオン，S-877489 50，100 及び 150 mg でそれぞれ 0.4，3.4，3.4，0.9，4.3 及び 8.4 であった. 混合効果モデルによる解析の結果, 薬剤間で有意差が認められた (P < 0.0001). しかし，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンとプラセボとの薬剤間の差は統計学的に有意ではなかった.

S-877489 100 mg に対する *d*-アンフェタミンのベースラインからの最大変化量の差は−0.9 で，統計学的に有意ではなかったが (P = 0.5754)，S-877489 100 mg は *d*-アンフェタミンよりも嫌悪感がわずかに高いことが示唆された. S-877489 100 mg に対するジエチルプロピオンのベースラインからの最大変化量の差は−0.9 であり，S-877489 100 mg はジエチルプロピオンよりも嫌悪感がわずかに高いことが示唆された. ベースラインからの最大変化量は，S-877489 の全ての用量でプラセボよりも大きかった. プラセボとの差は S-877489 50 mg では統計学的に有意ではなかったが，100 及び 150 mg では有意であった.

DRQS Disliking Score による評価の結果，S-877489 150 mg は嫌悪感が最も高く，他の実薬との差は統計学的に有意であった (P < 0.05).

以上の結果より，被験者の経験として，S-877489 の 100 mg 以上の用量では，嫌悪感がプラセボ，S-877489 50 mg，*d*-アンフェタミン 40 mg 及びジエチルプロピオン 200 mg よりも高かった.

表 2.7.6.7.3-8　薬力学的評価項目：DRQS Disliking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 (PP 集団)

Parameter	Placebo	*d*-amphetamine 40 mg	Diethylpropion 200 mg	S-877489 50 mg	S-877489 100 mg	S-877489 150 mg
N (PP=36)	36	36	36	36	36	36
Mean (SD)	0.4 (2.5)	3.4 (7.9)	3.4 (8.0)	0.9 (2.9)	4.3 (8.8)	8.4 (11.6)
LS Mean (SE)	0.4 (1.3)	3.4 (1.3)	3.4 (1.3)	0.9 (1.3)	4.3 (1.3)	8.4 (1.3)
Pairwise Difference in LS Mean of Placebo vs. Other	-	-2.9	-3.0	-0.5	-3.8*	-7.9**
Pairwise Difference in LS Mean of *d*-amphetamine 40 mg vs. Other	-	-	0.0	2.4	-0.9	-5.0**
Pairwise Difference in LS Mean of Diethylpropion 200 mg vs. Other	-	-	-	2.5	-0.9	-4.9**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 50 mg vs. Other	-	-	-	-	-3.3*	-7.4**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 100 mg vs. Other	-	-	-	-	-	-4.1*

LS = least square; PP = Per Protocol; SD = standard deviation; SE = standard error.
* P<0.05; ** P<0.01 (model-based t-test comparisons).

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 6]

(c)　DRQO

DRQO Liking Score について，治験薬投与後のベースラインからの最大変化量の平均値及び最小二乗平均値を表 2.7.6.7.3-9 に，DRQO Score について，治験薬投与後のベースラインからの最大変化量の平均値を図 2.7.6.7.3-2 に示した．

ベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は，プラセボ，*d*-アンフェタミン，ジエチルプロピオン，S-877489 50，100 及び 150 mg でそれぞれ 0.6，4.2，3.0，1.6，2.9 及び 6.8 であった．混合効果モデルによる解析の結果，薬剤間で有意差が認められた (P < 0.0001)．予測されたとおり，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンの効果はプラセボよりも統計学的に有意に大きかった．

S-877489 100 mg に対する *d*-アンフェタミンのベースラインからの最大変化量の差は 1.4 で統計学的に有意ではなかった (P = 0.1768)．S-877489 100 mg に対するジエチルプロピオンのベースラインからの最大変化量の差は 0.2 であった．ベースラインからの最大変化量は，S-877489 の全ての用量でプラセボよりも大きかった．プラセボとの差は S-877489 50 mg では統計学的に有意ではなかったが，100 及び 150 mg では有意であった．

DRQO Liking Score による評価の結果，S-877489 150 mg は薬物嗜好性が最も高く，他の実薬との差は統計学的に有意であった (P < 0.05)．

観察者の評価に基づく結果は DRQS の結果と一致し，S-877489 100 mg の薬物嗜好性は，*d*-アンフェタミン 40 mg 及びジエチルプロピオン 200 mg よりも低かった．

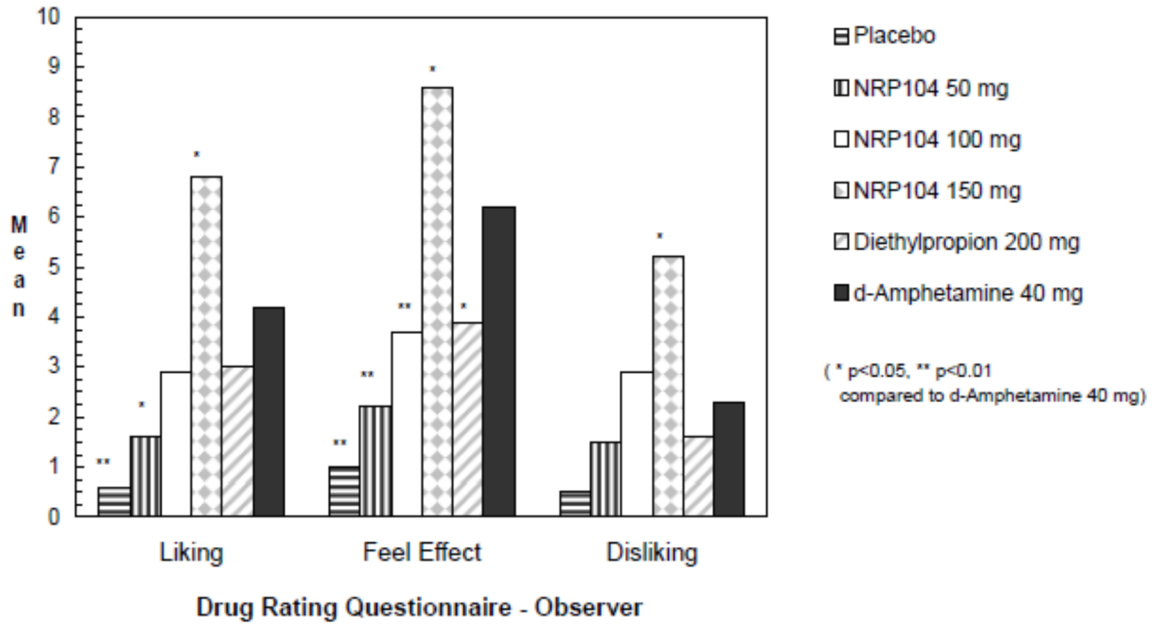
表 2.7.6.7.3-9　薬力学的評価項目：DRQO Liking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 (PP 集団)

Parameter	Placebo	*d*-amphetamine 40 mg	Diethylpropion 200 mg	S-877489 50 mg	S-877489 100 mg	S-877489 150 mg
N (PP=36)	36	36	36	36	36	36
Mean (SD)	0.6 (1.6)	4.2 (5.4)	3.0 (4.5)	1.6 (3.3)	2.9 (3.6)	6.8 (8.1)
LS Mean (SE)	0.6 (0.8)	4.2 (0.8)	3.0 (0.8)	1.6 (0.8)	2.9 (0.8)	6.8 (0.8)
Pairwise Difference in LS Mean of Placebo vs. Other	-	-3.6**	-2.4*	-1.1	-2.3*	-6.2**
Pairwise Difference in LS Mean of *d*-amphetamine 40 mg vs. Other	-	-	1.2	2.6*	1.4	-2.5*
Pairwise Difference in LS Mean of Diethylpropion 200 mg vs. Other	-	-	-	1.4	0.2	-3.7**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 50 mg vs. Other	-	-	-	-	-1.2	-5.1**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 100 mg vs. Other	-	-	-	-	-	-3.9**

LS = least square; PP = Per Protocol; SD = standard deviation; SE = standard error.
* P<0.05; ** P<0.01 (model-based t-test comparisons).

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 7]

図 2.7.6.7.3-2　DRQO Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量の (平均値)　(PP 集団)



NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Figure 2]

DRQO Feel Drug Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量を表 2.7.6.7.3-10 に示す.

ベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は，プラセボ，*d*-アンフェタミン，ジエチルプロピオン，S-877489 50，100 及び 150 mg でそれぞれ 1.0，6.2，3.9，2.2，3.7 及び

8.6 であった. 混合効果モデルによる解析の結果, 薬剤間で有意差が認められた (P < 0.0001). 予測されたとおり，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンの効果はプラセボよりも統計学的に有意に大きかった.

S-877489 100 mg に対する *d*-アンフェタミンのベースラインからの最大変化量の差は 2.5 で，統計学的に有意であり (P = 0.0079)，S-877489 100 mg は *d*-アンフェタミンよりも薬物嗜好性が低いことが示された. S-877489 100 mg に対するジエチルプロピオンのベースラインからの最大変化量の差は 0.3 であり，統計学的に有意ではなかった (P = 0.7907). ベースラインからの最大変化量は，S-877489 の全ての用量でプラセボよりも大きかった. プラセボとの差は S-877489 50 mg では統計学的に有意ではなかったが，100 及び 150 mg では有意であった.

DRQO Feel Drug Score による評価の結果，S-877489 150 mg は薬物嗜好性が最も高く，他の実薬との差は統計学的に有意であった (P < 0.05).

観察者の評価に基づく結果は DRQS の結果と一致し，S-877489 100 mg の薬物嗜好性は，*d*-アンフェタミン 40 mg よりも統計学的に有意に低かった.

表 2.7.6.7.3-10　薬力学的評価項目：DRQO Feel Drug Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 (PP 集団)

Parameter	Placebo	*d*-amphetamine 40 mg	Diethylpropion 200 mg	S-877489 50 mg	S-877489 100 mg	S-877489 150 mg
N (PP=36)	36	36	36	36	36	36
Mean (SD)	1.0 (2.1)	6.2 (4.8)	3.9 (4.3)	2.2 (3.1)	3.7 (4.2)	8.6 (7.0)
LS Mean (SE)	1.0 (0.7)	6.2 (0.7)	3.9 (0.7)	2.2 (0.7)	3.7 (0.7)	8.6 (0.7)
Pairwise Difference in LS Mean of Placebo vs. Other	-	-5.2**	-2.9**	-1.1	-2.7**	-7.5**
Pairwise Difference in LS Mean of *d*-amphetamine 40 mg vs. Other	-	-	2.3*	4.1**	2.5**	-2.3*
Pairwise Difference in LS Mean of Diethylpropion 200 mg vs. Other	-	-	-	1.8	0.3	-4.6**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 50 mg vs. Other	-	-	-	-	-1.5	-6.4**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 100 mg vs. Other	-	-	-	-	-	-4.9**

LS = least square; PP = Per Protocol; SD = standard deviation; SE = standard error.
* P<0.05; ** P<0.01 (model-based t-test comparisons).

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 8]

DRQO Disliking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量を表 2.7.6.7.3-11 に示す.

ベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は，プラセボ，*d*-アンフェタミン，ジエチルプロピオン，S-877489 50，100 及び 150 mg でそれぞれ 0.5，2.3，1.6，1.5，2.9 及び 5.2 であった. 混合効果モデルによる解析の結果，薬剤間で有意差が認められた (P < 0.01) が，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンとプラセボとの薬剤間の差は有意ではなかった.

S-877489 100 mg に対する *d*-アンフェタミンのベースラインからの最大変化量の差は−0.6 で，統計学的に有意ではなかったが，S-877489 100 mg は *d*-アンフェタミンよりも嫌悪感がわずかに高いことが示唆された．S-877489 100 mg に対するジエチルプロピオンのベースラインからの最大変化量の差は−1.3 であり，S-877489 100 mg はジエチルプロピオンよりも嫌悪感がわずかに高いことが示唆された．ベースラインからの最大変化量は，S-877489 の全ての用量でプラセボよりも大きかった．プラセボとの差は S-877489 50 及び 100 mg では統計学的に有意ではなかったが，150 mg では有意であった．

DRQO Disliking Score による評価の結果，S-877489 150 mg は嫌悪感が最も高く，他の実薬との差は S-877489 100 mg を除き (P > 0.05)，統計学的に有意であった (P < 0.05).

観察者の評価に基づく結果により，S-877489 150 mg はプラセボ，S-877489 50 mg，*d*-アンフェタミン 40 mg 及びジエチルプロピオン 200 mg よりも嫌悪感が高いことが示唆された．

表 2.7.6.7.3-11　薬力学的評価項目：DRQO Disliking Score の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 (PP 集団)

Parameter	Placebo	*d*-amphetamine 40 mg	Diethylpropion 200 mg	S-877489 50 mg	S-877489 100 mg	S-877489 150 mg
N (PP=36)	36	36	36	36	36	36
Mean (SD)	0.5 (2.0)	2.3 (5.0)	1.6 (3.4)	1.5 (5.3)	2.9 (6.6)	5.2 (8.7)
LS Mean (SE)	0.5 (0.9)	2.3 (0.9)	1.6 (0.9)	1.5 (0.9)	2.9 (0.9)	5.2 (0.9)
Pairwise Difference in LS Mean of Placebo vs. Other	-	-1.8	-1.1	-1.0	-2.4	-4.6**
Pairwise Difference in LS Mean of *d*-amphetamine 40 mg vs. Other	-	-	0.7	0.8	-0.6	-2.8*
Pairwise Difference in LS Mean of Diethylpropion 200 mg vs. Other	-	-	-	0.1	-1.3	-3.5**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 50 mg vs. Other	-	-	-	-	-1.4	-3.7**
Pairwise Difference in LS Mean of S-877489 100 mg vs. Other	-	-	-	-	-	-2.3

LS = least square; PP = Per Protocol; SD = standard deviation; SE = standard error.
* P<0.05; ** P<0.01 (model-based t-test comparisons).

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 9]

(d)　ARCI サブスケール

ARCI サブスケール [euphoria scale (MBG Scale)，AS，stimulant scale (BG Scale)，dysphoria scale (LSD Scale) 及び sedation scale (PCAG Scale)] について，治験薬投与後のベースラインからの最大変化量の平均値を図 2.7.6.7.3-3 に示す．

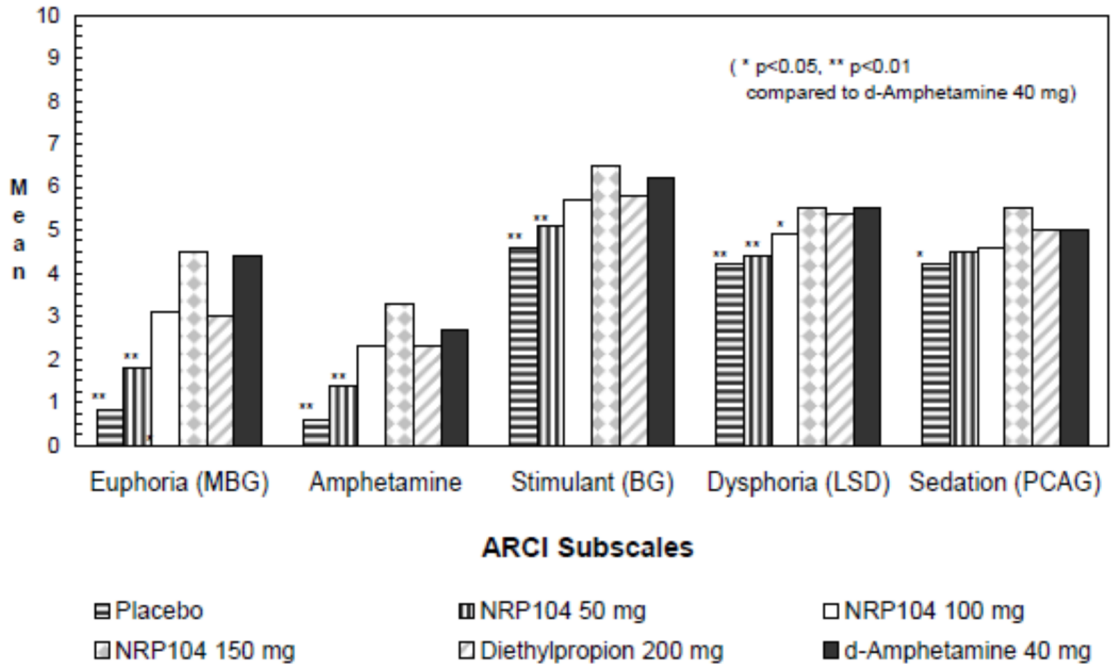
いずれのサブスケールでも，プラセボ，*d*-アンフェタミン，ジエチルプロピオン，S-877489 50，100 及び 150 mg のベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は，混合効果モデルによる解析の結果，薬剤間で有意差が認められた [euphoria scale (MBG Scale)，AS，stimulant scale (BG Scale) 及び dysphoria scale (LSD Scale) は P < 0.0001, sedation scale (PCAG Scale) は P < 0.01]．また，いずれのサブスケールでも，*d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンでの効果はプラセボよりも統計学的に有意に大きかった．

S-877489 100 mg に対する *d*-アンフェタミンのベースラインからの最大変化量の差は，dysphoria scale (LSD Scale) を除く全てのサブスケールで統計学的に有意ではなかった．Dysphoria scale (LSD Scale) では，ベースラインからの最大変化量の差は 0.7 であり，統計学的に有意であった (P = 0.0379)．S-877489 100 mg に対するジエチルプロピオンのベースラインからの最大変化量の差は全てのサブスケールで統計学的に有意ではなかった．

いずれのサブスケールでも，ベースラインからの最大変化量は，S-877489 の全ての用量でプラセボよりも大きかった．プラセボとの差は，S-877489 50 mg では全てのサブスケールで統計学的に有意ではなかったが，100 mg では sedation scale (PCAG Scale) を除く全てのサブスケールで統計学的に有意であり，150 mg では全てのサブスケールで統計学的に有意であった．

いずれのサブスケールでも S-877489 150 mg で最もスコアが高かった．

図 2.7.6.7.3-3　ARCI サブスケールの治験薬投与後のベースラインからの最大変化量 (平均値) (PP 集団)



BG = Amphetamine and Benzedrine Group; LSD = Lysergic Acid Diethylamide; MBG = Morphine-Benzedrine Group; NRP104 = S-877489; PCAG = Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group.

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Figure 3]

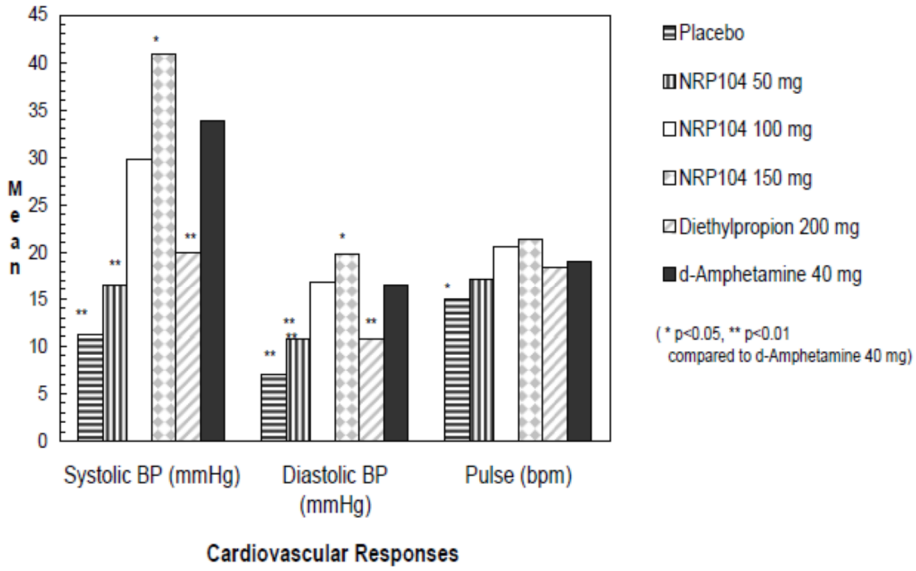
(e)　心血管系測定値

心血管系反応 (収縮期血圧, 拡張期血圧及び脈拍数) の治験薬投与後のベースラインからの最大変化量の平均値を図 2.7.6.7.3-4 に示す．

S-877489 100 mg 投与後の心血管系反応のベースラインからの変化量は，いずれの項目でも *d*-アンフェタミン 40 mg 投与後と同程度であったが，収縮期血圧及び拡張期血圧の最大効果到達時間は遅かった．また，S-877489 の用量間では心血管系反応に用量依存性がみら

れた.

図 2.7.6.7.3-4　心血管系反応の治験薬投与後の最大変化量 (平均値) (PP 集団)



BP = blood pressure; NRP104 = S-877489.

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Figure 4]

(5)　安全性

(A)　投与期間の内訳

投与期間の内訳を表 2.7.6.7.3-12 に示す.

登録例 38 例中 37 例が無作為に割付けられ, S-877489 の単回投与 (50, 100 又は 150 mg) を計 111 回, *d*-アンフェタミン及びジエチルプロピオンの単回投与を各計 37 回, プラセボの単回投与を計 36 回受けた.

S-877489 の用量別では, 37 例が 50, 100 及び 150 mg の単回投与を受けた.

表 2.7.6.7.3-12　投与期間の内訳

Characteristics	Parameter	Placebo	*d*-amphetamine 40 mg	Diethylpropion 200 mg	S-877489			
					50 mg	100 mg	150 mg	Any Dose
No. of Subjects Dosed	N	36	37	37	37	37	37	37
No. of Single Doses Received	Counts	36	37	37	37	37	37	111

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 3.1.1]

(B)　有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6.7.3-13 に示す.

死亡例, 重篤な有害事象又は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 37 例中 29 例 (78.4%) に 86 件の有害事象が報告された. このうち治験薬投与開始前に発現した事象は 4 件, TEAE は 82 件であった. TEAE 82 件のうち,

軽度は 26 例に 68 件，中等度は 10 例に 14 件であり，高度の TEAE は発現しなかった.

副作用 (治験責任医師が治験薬とおそらく関連あり又は関連あるかもしれないと判断した TEAE) は 20 例 (54.1%) に 42 件報告された.

表 2.7.6.7.3-13　有害事象の発現状況

AE Type	All Subjects (N=38)		Subjects Dosed (N=37)		PP Population (N=36)	
	n (%)	Counts	n (%)	Counts	n (%)	Counts
ADVERSE EVENTs - total	29 (76.3)	86	29 (78.4)	86	28 (77.8)	85
Prior to Treatment	3 (7.9)	4	3 (8.1)	4	3 (8.3)	4
Treatment-emergent AEs	29 (76.3)	82	29 (78.4)	82	28 (77.8)	81
AEs Probably/Possibly Related	21 (55.3)	44	21 (56.8)	44	21 (58.3)	44
Prior to Treatment	2 (5.3)	2	2 (5.4)	2	2 (5.6)	2
Treatment-emergent AEs	20 (52.6)	42	20 (54.1)	42	20 (55.6)	42

AE = adverse event; PP = Per Protocol.

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 21]

(C)　有害事象・副作用の一覧

いずれかの投与時に 5%以上で発現した TEAE を表 2.7.6.7.3-14 に示す.

S-877489 投与時に 37 例中 24 例 (64.9%)，実薬対照投与時に 37 例中 17 例 (45.9%)，プラセボ投与時に 36 例中 6 例 (16.7%) で TEAE が報告された．S-877489 の用量別では 50，100 及び 150 mg でそれぞれ 9 例 (24.3%)，11 例 (29.7%) 及び 15 例 (40.5%)，実薬対照投与時では *d*-アンフェタミンで 9 例 (24.3%)，ジエチルプロピオンで 12 例 (32.4%) の被験者で TEAE が報告された．実薬投与時に最も高頻度で報告された TEAE は頭痛で，その発現率は S-877489 50 及び 100 mg で各 10.8%，150 mg で 16.2%，*d*-アンフェタミンで 8.1%，ジエチルプロピオンで 13.5%であった.

副作用は，全体で 37 例中 20 例 (54.1%) に 42 件発現し，いずれも治験責任医師により関連あるかもしれないと判断された. 最も高頻度で報告された副作用は頭痛で 14 例 (37.8%) に 24 件に報告され，その内訳は，S-877489 投与時で 37 例中 12 例 (32.4%) に 14 件，実薬対照投与時で 37 例中 8 例 (21.6%) に 9 件，プラセボ投与時で 36 例中 1 例 (2.8%) に 1 件であった．その他の副作用はいずれも全体で 2 例以下の発現であった.

表 2.7.6.7.3-14　いずれかの投与時に 5%以上で発現した TEAE

	No. (%) of Subjects Reporting					
		S-877489			*d*-amphetamine	Diethylpropion
Preferred Term (MedDRA 7.1)	Placebo (N=36)	50 mg (N=37)	100 mg (N=37)	150 mg (N=37)	40 mg (N=37)	200 mg (N=37)
Any Events	6 (16.7)	9 (24.3)	11 (29.7)	15 (40.5)	9 (24.3)	12 (32.4)
頭痛	1 (2.8)	4 (10.8)	4 (10.8)	6 (16.2)	3 (8.1)	5 (13.5)
鼻閉	2 (5.6)	0	1 (2.7)	0	1 (2.7)	1 (2.7)
そう痒症	0	0	0	2 (5.4)	0	0
下痢	0	0	0	0	0	2 (5.4)
咽喉刺激感	2 (5.6)	0	0	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.4-03 Table 4.1.3，Table 4.1.4]

(D) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

(E) 重要な有害事象 (治験中止に至った有害事象)

治験中止に至った有害事象は発現しなかった.

(F) 臨床検査

臨床検査値異常に関する有害事象又は治験責任医師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 50 及び 100 mg 投与時の血圧への影響は，*d*-アンフェタミン 40 mg 投与時よりも小さかったが，S-877489 150 mg 投与時の血圧及び脈拍数への影響は *d*-アンフェタミン 40 mg 投与時よりもわずかに大きかった. 血圧に対する S-877489 の最大効果到達時間は, *d*-アンフェタミンより約 1 時間，ジエチルプロピオンより約 1.5 時間遅かった．実薬投与時の血圧の時間推移は，薬物嗜好性評価の時間推移とよく相関していた.

(H) 診察

治験責任医師により，新規の臨床的に重要でない診察の異常が 2 件報告された．1 件は血圧上昇，もう 1 件は瞳孔散大であり，いずれも *d*-アンフェタミン投与時に発現した.

(I) 心電図

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.

2.7.6.7.3.3 結論

等量の *d*-アンフェタミン遊離塩基を有する即放性 *d*-アンフェタミン硫酸塩と S-877489 を比較した時，S-877489 の乱用可能性は *d*-アンフェタミン硫酸塩よりも統計学的に有意に低かった. S-877489 50 及び 100 mg は薬物嗜好性を示したが, ジエチルプロピオン 200 mg よりも低かった. S-877489 150 mg は，*d*-アンフェタミン 40 mg よりも効果がわずかに大きかったが，その差は統計学的に有意ではなかった．S-877489 150 mg は，*d*-アンフェタミン 40 mg 及びジエチルプロピオン 200 mg よりも DRQS Liking Score の平均最大効果到達時間が約 2 時間遅かった.

本治験の結果は，先行の薬物動態試験で，S-877489 の経口投与時に *d*-アンフェタミン及びリジンへの加水分解速度が制御されたことと一致する．また，加水分解速度が制御されると，DRQO Liking Score で *d*-アンフェタミン様作用が明らかに減弱することから，S-877489 は多幸感及び強化効果が *d*-アンフェタミンより低いことが示唆される.

中枢刺激薬乱用者に対する S-877489 の 50，100 及び 150 mg の単回投与は，安全性に問題はなく，忍容性は良好であった.

2.7.6.7.4 海外成人第 3 相プラセボ対照試験成績 (NRP104.303)

[添付資料 5.3.5.4-04]

2.7.6.7.4.1 試験方法

表 2.7.6.7.4-1　試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	NRP104.303
実施国	米国 (48 施設)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，固定用量 (強制漸増)
目的	主要目的 • 成人の中等度から重症の注意欠如・多動症 (ADHD) 患者 (18～55 歳) を対象に S-877489 (30，50 及び 70 mg/日) を 1 日 1 回朝に 4 週間投与した時の有効性を，プラセボと比較して評価する． 有効性の主要評価項目は，「精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版；テキスト改訂版（DSM-IV-TR™)」の ADHD 評価尺度 (ADHD-RS-IV) with adult prompts の医師による評価とした． 主要な副次目的 • S-877489 の用量反応性を，ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコアを指標として，評価する． その他の副次目的 • S-877489 の有効性を，臨床全般改善度 (CGI-I) を用いて，プラセボと比較して評価する． • 治験薬投与下の有害事象 (TEAE)，血圧，脈拍数，心電図，臨床検査値及び診察所見に基づき，S-877489 の安全性を評価する． • S-877489 の睡眠への影響を，ベースラインと最終 Visit にピッツバーグ睡眠質問表 (PSQI) で自己評価することにより，プラセボと比較して評価する．
治験デザイン	本試験は，(1) スクリーニング及び washout 期，(2) ベースライン，(3) 4 週間の治療期の 3 期で構成された．治療期には，強制用量漸増期と用量維持期を含む．5～8 週 (28 日の washout 期間が必要な被験者には更に追加) の治験期間に最大 6 回来院するよう，被験者に指導した． <u>スクリーニング及び washout 期</u> 治験参加の適格性を確認するため，被験者をスクリーニングした．被験者の予定に便宜を図る必要がある場合は，スクリーニング Visit (Visit 1) は数日にわたってもよいこととした．適格性の要件を満たした被験者は，必要に応じて，薬剤の washout を実施した．ADHD 治療薬の washout 期間は 7～28 日とした． ベースライン：washout 後，被験者の適格性の確認とベースライン評価を実施した．スクリーニング Visit (同意取得日) からベースライン Visit (Visit 2) までは 35 日以内とした． <u>二重盲検の治療期 (Visit 3～6)</u> 適格な被験者を 2 : 2 : 2 : 1 の比率で S-877489 の 3 用量群又はプラセボ群に無作為に割り付けた． S-877489 群の投与はすべて 30 mg から開始した． 70 mg 群では 2 週間かけて 70 mg まで増量した．50 mg 群では 1 週間かけて 50 mg まで増量した．30 mg 群では 1 週目に 30 mg で投与を開始し，治療期を通してこ

	の用量を維持した. 事後観察期 二重盲検の治療期を少なくとも 2 週間完了し，適格性が確認された被験者は，非盲検の長期継続試験 (NRP104.304) への参加を可能とした. 不適格な患者又は長期継続試験 (NRP104.304) への不参加を選択した被験者は，治験薬最終投与後 30 日間を追跡することとした．最終 Visit (Visit 6) 又は早期中止 Visit 以降に，新規又は持続中の重篤な有害事象の確認, あるいは未回復の有害事象や治験薬との因果関係が否定できない有害事象の追跡のため，電話調査 (又は直接訪問) を実施した．有害事象が容認できる回復状況でないと治験責任医師が判断した場合は，治験責任医師がすべての安全性の懸念が解消されたとみなすまで，追跡調査を継続した.
主な選択基準	1) 同意取得時に 18～55 歳の患者 2) 男性又は妊娠していない女性. 妊娠可能な女性は治験実施計画書に記載されている避妊の規定を遵守することとした 3) 詳細な精神学的評価に基づき ADHD の主診断が DSM-IV-TR™を満たす患者. 包括的な精神疾患の評価に基づき，DSM-IV-TR™の基準の評価で下位項目の 9 項目の基準のうち 6 項目以上を満たしていることとした．診断ツールとして成人向け ADHD の臨床診断スケール (ACDS バージョン 1.2) を用いた 4) ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコアがベースライン時に 28 以上である患者
主な除外基準	1) 著しい低体重 (BMI が 18.5 未満など) 又は病的な肥満と治験責任医師が判断した患者 2) II 軸障害又は I 軸障害 (外傷後ストレス障害，精神障害，双極性疾患，広汎性発達障害，重症の強迫性障害，うつ病障害又は不安障害) のうち重要な症状のある精神併存疾患を現在罹患している，もしくは併用制限薬により管理されている又は管理できていない患者．又は，本剤に禁忌の症状，又は有効性又は安全性の評価に影響を与える症状があると医師により判断された患者. 軽度から中等度の I 軸障害を有する患者 (社交恐怖症や気分変調症など) は組み入れてもよいが，精神障害や双極性障害の既往がある患者は除外する. 3) 慢性もしくは急性の合併症又は医学的に不安定な状態を有するため, 安全性評価が困難，被験者のリスクを増加，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患者．ただし，精神遅滞の既往のある患者又は重度の学習障害のある患者は除く. 4) 痙攣 (乳児熱性痙攣を除く) 又はチックの既往のある，又は現在トウレット障害と診断されている又は家族歴がある患者 5) 既知の心臓の構造異常がある患者, 又は心機能に影響する可能性のあるその他の状態が認められる患者 6) スクリーニング時又はベースライン時に臨床的に問題となる心電図異常又は臨床検査値異常がある患者 7) 高血圧の既往のある患者，あるいは安静時の座位の収縮期血圧が 139 mmHg 超，又は拡張期血圧が 89 mmHg 超の患者 8) スクリーニング時又はベースライン時に尿中薬物検査が陽性であった患者 (使用中の中枢刺激薬は除く) 9) スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬を服用，又は臨床試験に参加した患者 10) 妊娠中又は授乳中の患者
目標症例数	計画時：385 例 (プラセボ群 55 例，本剤群の各群 110 例) 割付例数：420 例 (プラセボ群 62 例，本剤 30 mg 群 119 例，本剤 50 mg 群 117 例，本剤 70 mg 群 122 例)．このうち，無作為割付け後に早期中止した被験者は

<table>
<tr><td></td><td>71 例であり，349 例が完了した．
有効性評価対象集団 [intent-to-treat (ITT) 集団]：414 例
安全性解析対象集団：420 例</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>S-877489 30，50 及び 70 mg カプセル
プラセボ</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>S-877489 の 30 mg，50 mg，70 mg，又はプラセボを 1 日 1 回朝に経口投与した．治療期では，本剤群はいずれも 30 mg から投与を開始した．70 mg 群では 2 週間かけて用量を 70 mg まで漸増し，50 mg 群では 1 週間かけて用量を 50 mg まで漸増し，30 mg 群では 30 mg で投与を開始し治療期を通してこの用量を維持した．治療期における投与スケジュールを投与群別に以下に示す．
<table>
<tr><th>投与群</th><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th><th>4 週目</th></tr>
<tr><td>本剤 30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td></tr>
<tr><td>本剤 50 mg</td><td>30 mg</td><td>50 mg</td><td>50 mg</td><td>50 mg</td></tr>
<tr><td>本剤 70 mg</td><td>30 mg</td><td>50 mg</td><td>70 mg</td><td>70 mg</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>4 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>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，バイタルサイン，臨床検査，心電図，診察，体重，PSQI</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>2006 年 5 月～2006 年 11 月</td></tr>
</table>

2.7.6.7.4.2 試験成績

(1) 有効性

(A) 主要評価項目

有効性の主要評価項目である ADHD-RS-IV with adult prompts 合計評点のベースラインから最終評価時までの変化量を表 2.7.6.7.4-2 に示す．最終評価時変化量は，いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意に改善した (すべての用量群で P<0.0001)．プラセボ群との差 (調整平均値) は，30 mg 群で−8.04，50 mg 群で−9.16，70 mg 群で−10.41 であり，本剤の用量間でスコアの改善に線形の用量反応性が示された．

表 2.7.6.7.4-2　ADHD-RS-IV with adult prompts 合計評点のベースラインから最終評価時までの変化量

		プラセボ	30mg	50mg	70mg
ベースライン時の合計評点	例数	62	115	117	120
	平均値 (標準偏差)	39.4 (6.42)	40.5 (6.21)	40.8 (7.30)	41.0 (6.02)
ベースラインから最終評価時までの変化量	例数	62	115	117	120
	調整平均値 (標準誤差)	-8.2 (1.43)	-16.2 (1.06)	-17.4 (1.05)	-18.6 (1.03)
プラセボとの差	調整平均値		-8.04	-9.16	-10.41
	(95%信頼区間)[a]	-	(-12.14, -3.95)	(-13.25, -5.08)	(-14.49, -6.33)
	P 値 [a]		<0.0001	<0.0001	<0.0001

[a] P 値及び 95%信頼区間は Dunnett 検定により算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.4-04 Table 8]

(B)　副次評価項目

最終評価時の CGI-I 改善率 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の割合) は，30 mg 群で 57%，50 mg 群で 62%，70 mg 群で 61%であったのに対し，プラセボ群では 29%であり，いずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった (30 mg；p=0.0003，50 mg 及び 70 mg；P<0.0001).

(2)　安全性の結果

治験薬投与下の有害事象の概要を表 2.7.6.7.4-3 に示す.

有害事象は，30 mg 群で 75.6%，50 mg 群で 76.9%，70 mg 群で 83.6%，プラセボ群で 58.1%の被験者に発現した．死亡は認められなかったが，重篤な有害事象が 2 例に 2 件 (交通事故による足の損傷，手術後のひざの疼痛) 認められ，いずれも S-877489 群で発現したが，治験薬との関連はないと判断された．有害事象，治験薬と関連する有害事象及び中止に至った有害事象の発現頻度は，S-877489 群の方がプラセボ群よりも高かった．有害事象の多くが軽度又は中等度であった.

表 2.7.6.7.4-3　有害事象の概要

	プラセボ(N=62)	30mg (N=119)	50mg (N=117)	70mg (N=122)
有害事象	36 (58.1)	90 (75.6)	90 (76.9)	102 (83.6)
重篤な有害事象	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
治験薬と関連ありと判断した有害事象	23 (37.1)	76 (63.9)	80 (68.4)	89 (73.0)
投与中止に至った有害事象	1 (1.6)	4 (3.4)	8 (6.8)	9 (7.4)
死亡	0	0	0	0

発現例数 (発現率%)

[出典：添付資料 5.3.5.4-04 Table 4.1.1]

いずれかの S-877489 群で発現率が 5%を超えた有害事象を表 2.7.6.7.4-4 に示す.

児童及び青少年対象の試験と同様に，S-877489 群全体で高頻度に認められた有害事象は，食欲減退，口内乾燥，頭痛，不眠症など，中枢刺激薬でよく認められる典型的な事象であった (すべての事象は S-877489 群全体の 19%以上で発現). S-877489 群で 5%超の被験者で認められた事象の発現頻度は概ね，S-877489 投与群の方がプラセボ投与群よりも高かったが，疲労，易刺激性，上気道感染の発現頻度は，S-877489 群とプラセボ群で同程度であった.

表 2.7.6.7.4-4　比較的よく見られる有害事象 (いずれかの S-877489 群で発現率 5%超)

Preferred Term	プラセボ (n=62)	30mg (n=119)	50mg (n=117)	70mg (n=122)	S-877489 全体 (n=358)
Any Events	36 (58)	90 (76)	90 (77)	102 (84)	282 (79)
食欲不振	0	4 (3)	8 (7)	6 (5)	18 (5)
不安	0	5 (4)	7 (6)	9 (7)	21 (6)
食欲減退	1 (2)	34 (29)	33 (28)	28 (23)	95 (27)
下痢	0	8 (7)	12 (10)	4 (3)	24 (7)
口内乾燥	2 (3)	25 (21)	29 (25)	38 (31)	92 (26)
疲労	3 (5)	9 (8)	5 (4)	3 (3)	17 (5)
びくびく感	0	2 (2)	4 (3)	9 (7)	15 (4)
頭痛	8 (13)	23 (19)	22 (19)	29 (24)	74 (21)
初期不眠症	2 (3)	4 (3)	7 (6)	7 (6)	18 (5)
不眠症	3 (5)	23 (19)	20 (17)	26 (21)	69 (19)
易刺激性	4 (7)	9 (8)	6 (5)	7 (6)	22 (6)
悪心	0	10 (8)	7 (6)	8 (7)	25 (7)
上気道感染	3 (5)	7 (6)	6 (5)	7 (6)	20 (6)

発現例数 (発現率%)
MedDRA Version 9.1

[出典：添付資料 5.3.5.4-04 Table 18]

収縮期及び拡張期血圧の最終評価時変化量は，本剤群ではわずかに増加したが，各群とも統計学的有意な変化ではなかった．脈拍数の最終評価時変化量も，本剤群ではわずかに増加し (70 mg 群で約 5 bpm)，プラセボ群の変化量 (約 1 bpm) と比較してわずかに大きかった．脈拍数の変化に本剤の用量-反応関係の可能性が示唆された (P=0.0018) ．体重の最終評価時変化量は S-877489 群では用量相関的に減少したが (70mg 群で約 2 kg，P<0.0001)，プラセボ群では実質的な変化はなかった．体重減少は中枢刺激薬との関連が認められているため，このわずかな体重減少は予測できないものではなかった．同様の傾向は，BMI でも観察された.

心拍数の最終評価時変化量は，S-877489 群では増加を示し (+4.3～+5.3 bpm)，プラセボ群ではわずかな増加が認められた (+1.1 bpm)．PR 間隔の最終評価時変化量は S-877489 群では−1.5～−3.7 msec の範囲で減少し，プラセボ群では増加した (+1.2 msec)．QRS 間隔の最終評価時変化量は，S-877489 群では−0.2～0.1 msec であり，プラセボ群では変化はみられなかった．QTcF の最終評価時変化量は, S-877489 群では−1.8～+4.0 msec の範囲であり, プラセボ群では−0.3 msec であった. QTcF のベースラインから最終評価時の平均変化量 (標準偏差) は, S-877489 群 (30,

50 及び 70 mg) では，それぞれ+3.5 (14.8)，−1.3 (20.7) 及び+2.5 (13.3) msec であり，プラセボ群では−1.1 (15.2) msec であった．これらの変化に用量-反応関係は示唆されなかった．480 msec を超える QTcF 又はベースラインからの変化量が 60 msec 以上である QTcF は観察されなかった．

2.7.6.7.4.3 結論

主要評価項目の ADHD-RS-IV 合計評点のベースラインから最終評価時までの変化量において，S-877489 30～70 mg の全ての用量群でプラセボに対し有意差が認められた．副次評価項目の CGI-I でも，全ての用量群でプラセボに対し有意差が認められた．

S-877489 群の有害事象発現率は，プラセボと比較し若干高かったが，有害事象の多くが軽度又は中等度であった．S-877489 群全体で高頻度に認められた有害事象は，食欲減退，口内乾燥，頭痛，不眠症で，これらは中枢刺激薬でよく認められる典型的な事象であった．

本試験の結果より，S-877489 の 30～70 mg の投与は，成人 ADHD 患者に対し有効性を示し，安全で十分な忍容性があることが示唆された．