

2. 概要

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	
治験の標題：S-877503 の成人注意欠如・多動症患者を対象とした第3相臨床試験 (継続長期投与試験)		
治験責任医師名： ██████████ ██████████ 他 計 72 名		
治験実施医療機関： ██████████ 他 計 71 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：25 ヶ月 20██年██月██日 (最初の被験者の投与開始日) 20██年██月██日 (最後の被験者の観察終了日)	開発のフェーズ：第3相	
<p>目的：成人 ADHD 患者を対象に、S-877503 長期投与時の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【主要目的】 成人 ADHD 患者における S-877503 長期投与時の安全性を検討する。</p> <p>【副次目的】</p> <ol style="list-style-type: none"> 以下の項目を指標として、S-877503 の長期投与時の有効性を検討する。 <ul style="list-style-type: none"> ADHD-Rating Scale (RS) IV with adult prompts 日本語版 Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) 日本語版 臨床全般改善度 (CGI-I) 臨床全般重症度 (CGI-S) 患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I) 成人期 ADHD における生活の質の評価指標 (AAQoL) <u>EuroQol - 5 Dimension - 5 Level (EQ-5D-5L)</u> <u>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH)</u> 実行機能行動評価尺度－成人版 (BRIEF-A) 以下の項目を指標として、S-877503 の安全性を検討する。 <ul style="list-style-type: none"> 薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価 (D-2-A) 離脱症状評価 (D-2-B) 		
<p>治験方法：</p> <p>本治験は、50 週間の治療期、2 週間の漸減期及び1 週間の事後観察期の3期 (計 53 週間) で構成した。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

対象とする被験者は、本治験に先行する第3相臨床試験 (Protocol No. 1522A3132) (以下、先行試験) の治験薬投与を完了し、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 18 歳以上の ADHD 患者 (以下、新規患者) とした。

継続患者からは、先行試験の Visit 11 の観察終了時まで同意及びアセント (患者が 20 歳未満の場合) を取得した。先行試験の Visit 11 の観察終了後、本治験の Visit 1 で被験者の適格性を確認し、2 mg から投与を開始した。新規患者は同意及びアセント (患者が 20 歳未満の場合) 取得後、適格性が確認された患者を仮登録 (Visit pre) し、1~4 週間のスクリーニング終了後に再び適格性を確認して本登録 (Visit 1) し、2 mg から投与を開始した。継続患者、新規患者ともに 4 mg までは 1 mg ずつ強制増量し、その後は 4~6 mg の用量範囲で、増量・減量規定に従って 1 mg ずつ増量又は減量し、1 日 1 回 50 週間経口投与した (Visit 1~18)。なお、増量する際は、前回の増量から 5 日間以上の間隔をあけた。治療期終了後又は治療期中止後の漸減期では、3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量し、2 週間で漸減投与を終了した。

有効性の評価は、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版、CAARS 日本語版、CGI-I、CGI-S、PGI-I、AAQoL、EQ-5D-5L、WPAI:GH 及び BRIEF-A により行った。安全性の評価は、診察、体重、前回以降のコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)、D-2-A、D-2-B、血圧及び脈拍数、心電図、臨床検査により行った。

【有効性の評価項目】

- ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 (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) の各評価時点の値及びベースラインからの変化量
- CAARS 日本語版の各サブスケール (不注意/記憶の問題、多動性/落ち着きのなさ、衝動性/情緒不安定、自己概念の問題、DSM-IV 不注意型症状、DSM-IV 多動性-衝動性型症状、DSM-IV 総合 ADHD 症状、ADHD 指標) の各評価時点の合計スコア及びベースラインからの変化量
- CGI-I の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合)
- CGI-S の各評価時点の Normal/borderline mentally ill の割合 (Normal/borderline mentally ill** と判断された被験者の解析対象集団に占める割合)
- PGI-I の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合)
- AAQoL の合計スコア、及び各サブスケール (生活面の見通しサブスケールスコア、生活上の生産性サブスケールスコア、心の健康サブスケールスコア、対人関係サブスケールスコア) の各評価時点の合計スコア及びベースラインからの変化量

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> • <u>EQ-5D-5L の各領域 (移動の程度, 身の回りの管理, ふだんの活動, 痛み/不快感, 不安/ふさぎ込み) のスコアから算出される効用値, 及び EQ 視覚的アナログスケール (EQ VAS) スコアに対する各評価時点の値及びベースラインからの変化量</u> • <u>WPAI:GH に対する各評価時点のスコア (Work time missed due to health, Impairment while working due to health, Overall work impairment due to health, Activity impairment due to health), 及びベースラインからの変化量</u> • BRIEF-A の各サブスケール (Inhibit, Shift, Emotional Control, Self-Monitor, Behavioral Regulation Index, Initiate, Working Memory, Plan/Organize, Task Monitor, Organization of Materials, Metacognition Index, GEC Index) の Raw スコア及び T スコアに対する各評価時点のベースラインからの変化量 <p>* 「改善」は, CGI I の評価で「著明改善」及び「中等度改善」のいずれかに判定されること, PGI I では「とても良くなった」, 「良くなった」のいずれかに判定されることと定義した.</p> <p>** 「Normal/borderline mentally ill」は, CGI S の評価で「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定されることと定義した.</p> <p>【安全性の評価項目】</p> <p>有害事象・副作用の有無及び発現頻度, 臨床検査値, 体重, 血圧及び脈拍数, 心電図, D-2-A, D-2-B, C-SSRS</p>		
<p>患者数：</p> <p>目標症例数：190 例 (1 年間の投与完了例として少なくとも 100 例)</p> <p>登録症例数：191 例</p> <p>解析対象例数</p> <p>有効性解析対象例数</p> <p>FAS：191 例</p> <p>安全性解析対象例数 191 例</p>		
<p>診断及び主要な組み入れ基準：</p> <p>1. 選択基準</p> <p>下記全ての選択基準を満たす患者を対象とする.</p> <p>[継続患者]</p> <p>1) S-877503 の成人 ADHD 患者を対象とした第 3 相臨床試験 (治験番号：1522A3132) で 12 週間の投与を完了した患者</p> <p>2) 先行試験から継続して S-877503 の投与を希望している患者</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

- 3) 自由意思による治験参加の同意が本人から文書で取得できる患者。ただし、被験者が20歳未満の場合は自由意思による治験参加の同意を代諾者からも文書で取得する
- 4) (男性のみ) 無精子症であるか、そうでない男性の場合、同意取得から最終投与3ヵ月後までの間、適切な避妊法(殺精子剤とコンドームの併用など)で避妊することに合意して実施できる患者
- 5) (女性のみ) 同意取得から最終投与3ヵ月後までの間、以下の避妊法で避妊することに合意して実施できる患者 [閉経後である(2年以上月経がなく卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている)又は外科的手術(子宮摘出, 両側卵巣摘出など)により不妊であることが文書で確認できる患者を除く]
- プロゲステゲンのみ含有のホルモン避妊法(排卵抑制効果が主作用でないものも含む), 男性用及び女性用コンドーム(殺精子剤との併用は問わない), 子宮頸管キャップ, 殺精子剤と併用でのペッサリーや避妊用スポンジ

[新規患者]

選択基準	Visit pre	Visit 1
6) <u>同意取得時に、18歳以上の日本人男女外来患者</u>	○	
7) <u>自由意思による治験参加の同意が本人から文書で取得できる患者。ただし、被験者が20歳未満の場合は自由意思による治験参加の同意を代諾者からも文書で取得する</u>	○	
8) <u>Visit pre において、Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV™ (CAADID) 日本語版を用いて面接を行い、現在及び小児期の両方で精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)による主診断*がADHDである患者</u> * 外来の状況で複数の診断が下されたとき、通院医療を受ける主な要因となる疾患	○	
9) <u>Visit 1時点のADHD-RS IV with adult prompts 日本語版による評価において、不注意症状サブスケール又は多動性-衝動性症状サブスケールのうち、2点以上が5項目以上であること、かつ合計スコアが24点以上である患者</u>		○
10) <u>Visit 1時点で、CGI-Sスコアが4点(中等度の疾患)以上である患者</u>		○
11) <u>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</u>		○

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

<p>圏内である患者。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、用法・用量を Visit pre (仮登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者</p>		
<p>12) (男性のみ) 無精子症であるか、そうでない男性の場合、同意取得から最終投与 3 ヶ月後までの間、適切な避妊法 (殺精子剤とコンドームの併用など) で避妊することに合意して実施できる患者</p>	○	
<p>13) (女性のみ) 同意取得から最終投与 3 ヶ月後までの間、以下の避妊法で避妊することに合意して実施できる患者 [閉経後である (2 年以上月経がなく卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) 又は外科的手術 (子宮摘出, 両側卵巣摘出など) により不妊であることが文書で確認できる患者を除く]</p> <ul style="list-style-type: none"> - プロゲステゲンのみ含有のホルモン避妊法 (排卵抑制効果が主作用でないものも含む), 男性用及び女性用コンドーム (殺精子剤との併用は問わない), 子宮頸管キャップ, 殺精子剤と併用でのペッサリーや避妊用スポンジ 	○	

2. 除外基準

下記のいずれかの基準に該当する患者は除外する。

[継続患者]

- 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。なお、心疾患については、2 度房室ブロックも重篤な疾患に含めるものとする...
- 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
 - コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5, もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者。ただし, 自殺行動に関する質問のうち, 自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は, それが過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る
- 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

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

- 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

[新規患者]

除外基準	Visit pre	Visit 1
5) <u>重篤な*肝障害、腎障害、心疾患、肺疾患、血液疾患、代謝性疾患等を有する患者</u> *「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。なお、心疾患については、2度房室ブロックも重篤な疾患に含めるものとする。	<input type="radio"/>	
6) <u>統合失調症スペクトラム障害や双極性障害の精神疾患を有する患者</u>	<input type="radio"/>	
7) <u>パーソナリティ障害、知的能力障害がある患者</u>	<input type="radio"/>	
8) <u>その他、中等度以上 [薬剤や療法 (カウンセリングを除く) による治療的介入を要する等] の DSM-5 で規定された精神疾患がある患者</u>	<input type="radio"/>	
9) <u>ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A) の総スコアが 17 点以上を示す患者</u>		<input type="radio"/> ^{a)}
10) <u>ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の総スコアが 12 点以上を示す患者</u>		<input type="radio"/> ^{b)}
11) <u>痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重度なチック障害 (トゥレット障害を含む) の合併または既往がある患者、あるいはトゥレット障害の家族歴がある患者</u>	<input type="radio"/>	
12) <u>QTc (Fridericia 補正) が 450 msec 超の患者</u>		<input type="radio"/>
13) <u>起立性低血圧の患者</u>	<input type="radio"/>	
14) <u>持続性徐脈^{o)}の患者</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15) <u>Visit pre の時点で心電図又は本治験で規定した臨床検査項目の異常値に対して医学的処置が施行されている患者。Visit 1 の時点で心電図又は本治験で規定した臨床検査項目の異常値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による異常と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は除く</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16) <u>血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中、あるいは治験参加後に服用が必要となる患者</u>	<input type="radio"/>	
17) <u>以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者</u>	<input type="radio"/>	

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)	
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：		
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：		
<ul style="list-style-type: none"> - <u>自殺企図の既往がある患者</u> - <u>自殺念慮のある患者、又はその既往がある患者</u> - <u>コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5、もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者。ただし、自殺行動に関する質問のうち、自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は、それが過去 6 ヶ月以内の事象であった場合に限る</u> 			
18) <u>Visit 1 までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者</u>			○
19) <u>Visit pre (仮登録) から Visit 1 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</u>			○
20) <u>DSM-5 で規定された物質使用障害群^① の既往がある患者</u>		○	
21) <u>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</u>		○	
22) <u>妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する女性患者、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</u>		○	
23) <u>Visit pre (仮登録) の来院前 30 日以内に他の治験薬が投与された患者</u>		○	
24) <u>過去に S-877503 又はグアンファシンが投与された患者</u>		○	
25) <u>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</u>		○	
<p>a) <u>抗不安薬の最終服薬から 2 週間以上経過してから実施。抗不安薬の使用歴がない場合、あるいは Visit pre の時点で抗不安薬の最終服薬から 2 週間以上経過している場合、Visit pre に実施することも可。</u></p> <p>b) <u>抗うつ薬の最終服薬から 2 週間以上経過してから実施。抗うつ薬の使用歴がない場合、あるいは Visit pre の時点で抗うつ薬の最終服薬から 2 週間以上経過している場合、Visit pre に実施することも可。</u></p> <p>c) <u>「失神の診断・治療ガイドライン 2012 年改訂版」Rubenstein の分類 (心拍数 50 回/分未満) 参考。</u></p> <p>d) <u>DSM 5 で規定された次の物質使用障害：アルコール、大麻、幻覚薬 (フェンシクリジン、他の幻覚薬)、吸入剤、オピオイド、鎮静薬、睡眠薬、抗不安薬、精神刺激薬 (アンフェタミン型物質、コカイン又はその他の精神刺激薬)。</u></p>			
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 1. 被験薬 (S-877503) S-877503 錠 2 mg, S-877503 錠 3 mg, S-877503 錠 4 mg			

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	
<p>2. 用法・用量</p> <p>1日1回, 2 mg から投与を開始し (Visit 1), <u>4 mg までは1 mg ずつ強制増量し</u>, それ以降 Visit 18 までの治療期中は, 治験実施計画書で定めた増量・減量規定に従って <u>1日用量 4~6 mg の用量範囲</u>で投与した.</p> <p>3. 投与方法</p> <p>経口投与</p> <p>4. ロット番号 (製造番号)</p> <p>S-877503 錠 2 mg : █████ (製造番号 : █████)</p> <p>S-877503 錠 3 mg : █████ (製造番号 : █████)</p> <p>S-877503 錠 4 mg : █████ (製造番号 : █████)</p>		
<p>治療期間：</p> <p>治療期 50 週間</p> <p>漸減期 2 週間</p>		
<p>評価基準：</p> <p>1. 有効性の評価</p> <p>(1) ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版</p> <p>治験実施計画書で規定した時期に, 治験責任 (分担) 医師が被験者との面接を行い, <u>Visit pre では過去 6 ヶ月の行動 (新規患者の場合), Visit 1 では Visit pre から Visit 1 までの行動 (新規患者の場合) 又は先行試験の Visit 10 終了後から本治験の Visit 1 時点までの行動 (継続患者の場合), Visit 2 以降は 1 回前の Visit 終了後から当該 Visit 時点までの行動を基に, ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の 18 の質問項目を以下の 4 段階で評価した.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● ない, もしくはほとんどない (スコア : 0 点) ● ときどきある (スコア : 1 点) ● しばしばある (スコア : 2 点) ● 非常にしばしばある (スコア : 3 点) <p>(2) Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) 日本語版</p> <p>治験実施計画書で規定した時期に, 治験責任 (分担) 医師が被験者との面接を行い, 直近 1 週間の ADHD 症状に関する CAARS 日本語版の 66 の質問項目を以下の 4 段階で評価した.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● まったく当てはまらない/まったくない (スコア : 0 点) ● ほんの少し当てはまる/ときどきある (スコア : 1 点) 		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> ● ほとんど当てはまる/しばしばある (スコア：2点) ● 非常に当てはまる/とても頻繁にある (スコア：3点) <p>(3) 臨床全般改善度 (CGI-I)</p> <p>治験実施計画書で規定した時期に、治験責任 (分担) 医師が被験者の ADHD 症状の Visit 1 時点からの改善度を以下の 7 段階で評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 著明改善 (スコア：1点) ● 中等度改善 (スコア：2点) ● 軽度改善 (スコア：3点) ● 不変 (スコア：4点) ● やや悪化 (スコア：5点) ● 悪化 (スコア：6点) ● 重篤に悪化 (スコア：7点) <p>(4) 臨床全般重症度 (CGI-S)</p> <p>治験実施計画書で規定した時期に、治験責任 (分担) 医師が被験者の ADHD 症状の重症度を、以下の 7 段階で評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 正常 (スコア：1点) ● ほとんど異常なし (スコア：2点) ● 軽度の疾患 (スコア：3点) ● 中等度の疾患 (スコア：4点) ● やや重度の疾患 (スコア：5点) ● 重度の疾患 (スコア：6点) ● 最も重度な疾患 (スコア：7点) <p>(5) 患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I)</p> <p>治験実施計画書で規定した時期に、被験者が ADHD 症状の Visit 1 時点からの改善度を以下の 7 段階で評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● とても良くなった (スコア：1点) ● 良くなった (スコア：2点) ● 少し良くなった (スコア：3点) ● 変化なし (スコア：4点) ● 少し悪くなった (スコア：5点) ● 悪くなった (スコア：6点) 		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

- とても悪くなった (スコア : 7 点)

(6) 成人期 ADHD における生活の質の評価指標 (AAQoL)

治験実施計画書で規定した時期に、被験者が過去 2 週間の自身の生活の質に関する 29 の質問項目に対し、以下の 5 段階で評価を行った。

- 全くない/一度もない (スコア : 1 点)
- 少しだけある/めったにない (スコア : 2 点)
- 多少ある/時々ある (スコア : 3 点)
- たくさんある/しばしばある (スコア : 4 点)
- 非常にたくさんある/ほとんどある (スコア : 5 点)

(7) EuroQol - 5 Dimension - 5 Level (EQ-5D-5L)

治験実施計画書で規定した時期に、被験者が EQ-5D-5L [記述式の質問票及び EQ VAS] を用いて評価した。記述式の質問票は、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みの 5 つの領域で構成され、評価日当日の自身の健康状態について、それぞれ以下の 5 段階で評価した。EQ VAS は、被験者が健康状態の最も良い状態を 100、最も悪い状態を 0 と想定して現在の健康状態を 20 cm の VAS で判定した。

- ない
- 少し
- 中程度
- かなり
- できない/極度

注) 各領域の質問の文言は EQ 5D 5L の評価用紙を参照。

(8) Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH)

治験実施計画書で規定した時期に、被験者が当日を含まない過去 7 日間の自身の健康上の問題について、仕事や日常の生活に及ぼす影響を評価した。

(9) 実行機能行動評価尺度—成人版 (BRIEF-A)

治験実施計画書で規定した時期に、被験者が過去 1 ヶ月間の自身の実行機能について、75 の質問項目を以下の 3 段階で評価した。

- その行動が今まで全く問題になったことは無い (N) (スコア : 1 点)
- その行動が時々問題になった (S) (スコア : 2 点)
- その行動がしばしば問題になった (O) (スコア : 3 点)

2. 安全性の評価

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

治験実施計画書で規定した時期に、診察、体重、前回以降の C-SSRS, D-2-A, D-2-B, 血圧及び脈拍数、心電図検査、及び臨床検査を行い、治験責任 (分担) 医師が、同意取得後に発現した有害事象を調査した。安全性の評価には、先行試験から継続している先行試験の治験薬服薬後の有害事象 (継続患者のみ) 及び本治験での規定された治験薬投与開始日以降に発現した有害事象有害事象を用いた。有害事象の重症度及び重篤度は、治験実施計画書で規定した基準に従い判定した。治験薬との因果関係は治験責任 (分担) 医師が「関連あり」「関連なし」の 2 段階で判定し、「関連あり」と判定された有害事象を副作用として取扱った。

統計手法：

1. 有効性

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア及びベースラインからの変化量について、評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また、ベースラインからの変化量に対して対応のある t 検定を実施して、P 値を算出した。これらの解析は、各評価時点、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) で観測された **ADHD-RS IV with adult prompts** 日本語版合計スコア、及びベースラインからの変化量を対象として実施した。不注意サブスケール合計スコア、多動性-衝動性サブスケール合計スコアに対しても同様の集計を実施した。

CAARS 日本語版の各サブスケールの合計スコア及びベースラインからの変化量について、評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また、ベースラインからの変化量に対して、対応のある t 検定を実施して P 値を算出した。これらの解析は各評価時点、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) で観測された値、及びベースラインからの変化量を対象として実施した。

CGI-I について、評価時点ごとに各カテゴリー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。改善率の信頼区間の算出には **Clopper-Pearson** 法を用いた。同様に、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の改善例数と改善率、及び改善率の 95%信頼区間を算出した。

CGI-S について、評価時点ごとに、各カテゴリーの例数及び割合を算出した。また、評価時点ごとに、**Normal/borderline mentally ill** の例数とその割合、及び割合の 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。同様に、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の例数と割合、及び割合の 95%信頼区間を算出した。

PGI-I について、評価時点ごとに各カテゴリー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。改善率の信頼区間の算出には

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

Clopper-Pearson 法を用いた。同様に、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の改善例数と改善率、及び改善率の 95%信頼区間を算出した。

AAQoL の合計スコア及びベースラインからの変化量、各サブスケール (生活面の見通しサブスケールスコア、生活上の生産性サブスケールスコア、心の健康サブスケールスコア、対人関係サブスケールスコア) の合計スコア及びベースラインからの変化量について、評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また、ベースラインからの変化量に対して対応のある t 検定を実施して P 値を算出した。これらの解析は、各評価時点、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の観測された値、及びベースラインからの変化量を対象として実施した。

EQ-5D-5L の効用値及びベースラインからの変化量について、評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また、ベースラインからの変化量に対して、対応のある t 検定を実施して P 値を算出した。これらの解析は、各評価時点、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の観測された値、及びベースラインからの変化量を対象として実施した。同様の解析を EQ VAS スコアに対しても実施した。

WPAI:GH の各スコア及びベースラインからの変化量について、評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。またベースラインからの変化量に対して、対応のある t 検定を実施して P 値を算出した。これらは各評価時点で観測された全ての値を対象として実施した。同様に、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の値及びベースラインからの変化量に対しても同様の解析を実施した。

BRIEF-A の各サブスケールの Raw スコア及び T スコアにおいて、その合計スコア及びベースラインからの変化量について、評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。またベースラインからの変化量に対して、対応のある t 検定を実施して P 値を算出した。これらの解析は、各評価時点、各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の観測された値、及びベースラインからの変化量を対象として実施した。

2. 安全性

報告された有害事象は、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 19.0 の用語に読み替えを行い、器官別大分類 (System Organ Class : SOC) 及び基本語 (Preferred Terms : PT) 別に集計した。先行試験から継続している先行試験の治験薬服薬後の有害事象 (継続患者のみ) 及び本治験での規定された治験薬投与開始日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、発現例数と発現件数を計数し、発現率とその 95% 信頼区間を算出した。死亡に至った TEAE, 重篤な TEAE, 重要な TEAE, 中止に至った TEAE,

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

及び治験薬と関連ありと判定された TEAE (副作用) に対しても同様に集計を行った。
さらに、治験薬の初回投与前に発現した有害事象を含めて、全ての有害事象を一覧表に示した。

要約－結論

有効性の結果：

- 患者全体における ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアは、Week 1 から Week 50 までの全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) した (全て $P < 0.0001$)。Week 50 の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの平均値 (95%信頼区間) は 13.90 (12.18, 15.62)、ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は -11.28 (-12.96, -9.61) であった。また、最終観測時点の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの平均値 (95%信頼区間) は 16.85 (15.37, 18.33)、ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は -8.84 (-10.13, -7.56) であった。
- 患者全体における ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアは、Week 1 から Week 50 の全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) した (全て $P < 0.0001$)。Week 50 の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアの平均値 (95%信頼区間) は 9.94 (8.82, 11.07)、ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は -7.18 (-8.29, -6.07) であった。また、最終観測時点の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアの平均値 (95%信頼区間) は 12.12 (11.14, 13.09)、ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は -5.53 (-6.39, -4.67) であった。
- 患者全体における ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコアは、Week 1 から Week 50 の全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) した (全て $P < 0.0001$)。Week 50 の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値 (95%信頼区間) は 3.96 (3.18, 4.74)、ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は -4.11 (-4.97, -3.24) であった。また、最終観測時点の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値 (95%信頼区間) は 4.73 (4.07, 5.40)、ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は -3.31 (-3.94, -2.69) であった。
- 患者全体における CAARS サブスケールスコアは、全てのサブスケールスコアが全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) した ($P < 0.0001$)。

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

- 患者全体における 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数の解析対象集団に占める割合）は、Week 1 (3.1%) から Week 50 (62.6%) まで増加する傾向が認められた。Week 50 及び最終観測時点の CGI-I 改善率 (95%信頼区間) は、それぞれ 62.6% (53.4, 71.2) 及び 47.6% (40.4, 55.0) であった。
- 患者全体における CGI-S の Normal/borderline mentally ill の割合 (Normal/borderline mentally ill と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) は、Week 2 (1.6%) から Week 50 (20.3%) まで増加する傾向が認められた。Week 50 及び最終観測時点の Normal/borderline mentally ill の割合 (95%信頼区間) は、それぞれ 20.3% (13.6, 28.5) 及び 14.7% (10.0, 20.5) であった。また、ベースラインと比較して最終観測時点に CGI-S が悪化した被験者は、1 例 (やや重度の疾患→重度の疾患) のみであった。
- 患者全体における PGI-I 改善率（「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者数の解析対象集団に占める割合）は、Week 1 (8.9%) から Week 14 (30.1%) まで増加し、それ以降も改善率は維持される傾向が認められた。Week 50 及び最終観測時点の PGI-I 改善率 (95%信頼区間) は、それぞれ 35.8% (27.3, 44.9) 及び 26.7% (20.6, 33.6) であった。
- 患者全体における AAQoL 合計スコアは、全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意な増加 (改善) が認められた ($P \leq 0.0025$)。Week 50 及び最終観測時点の AAQoL 合計スコア (95%信頼区間) は、それぞれ 56.36 (53.27, 59.45) 及び 52.82 (50.17, 55.47)、ベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は、それぞれ 6.22 (3.72, 8.72) 及び 4.59 (2.70, 6.48) であった。各サブスケールスコアについて、生活上の生産性サブスケール (Life productivity) 及び対人関係サブスケール (Relationships) は、全評価時点でベースラインと比較して有意に増加した。心の健康サブスケール (Psychological health) は、Week 22, Week 50, 及び最終観測時点においてベースラインと比較して有意に増加した。生活面の見通しサブスケール (Life outlook) に、有意な増加は認められなかった。
- 患者全体における EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量について、いずれの評価時点及び最終観測時点においても負の値、又は正の値であっても有意な改善は認められなかった。Week 50 の EQ-5D-5L 効用値 (95%信頼区間) 及びそのベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は、それぞれ 0.87 (0.85, 0.89) 及び 0.02 (-0.01, 0.04)、EQ VAS スコア (95%信頼区間) 及びそのベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は、それぞれ 70.93 (67.90, 73.95) 及び -1.67 (-4.53, 1.18) であった。また、最終観測時点の EQ-5D-5L 効用値 (95%信頼区間) 及びそのベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は、それぞれ 0.83 (0.81, 0.86) 及び -0.01 (-0.03, 0.01)、EQ VAS スコア (95%信頼区間) は、それぞれ 0.83 (0.81, 0.86) 及び -0.01 (-0.03, 0.01) であった。

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

間) 及びそのベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は, それぞれ 67.53 (64.83, 70.23) 及び-3.75 (-6.34, -1.15) であった.

- 患者全体における WPAI:GH スコアについて, いずれの評価時点及び最終観測時点, 並びに評価項目においても有意な減少 (改善) は認められなかった. しかしながら, Worker の Work time missed due to health (Week 10, 22, 34, 50), Impairment while working due to health (Week 22), Overall work impairment due to health (Week 22), Activity impairment due to health (Week 22, 34), 及び Non-worker の Activity impairment due to health (Week 50, 最終観測時点) のベースラインからの変化量は負の値 (低い値ほど症状が軽いことを示す) であった.
- 患者全体における BRIEF-A の Raw スコア及び T スコアについて, 全評価時点及び最終観測時点で全てのサブスケールが有意に減少 (改善) した (Raw スコア : $P \leq 0.0042$, T スコア : $P \leq 0.0041$).
- 患者全体における性別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアは, 男性・女性ともに Week 1 から Week 50 の全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) した (男女ともに $P < 0.0001$). 男性・女性で変化量に差は認められなかった.

以上のとおり, 被験者ごとに用量調節した S-877503 を 50 週間投与した時, ADHD の症状及び重症度の軽減, 並びに日常生活の実行機能の改善が, 長期にわたって持続したと考えられた.

安全性の結果：

- 治験期間中の死亡例はなかった.
- TEAE は 191 例中 180 例 (94.2%) に 830 件発現した.
- 重篤な TEAE は継続患者 1 例に 1 件 (急性骨髄性白血病), 新規患者 1 例に 1 件 (上室性頻脈) 発現した. 急性骨髄性白血病の 1 例は投与開始後 380 日目 (漸減期終了後 81 日目) に発現し, 治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判定された. 転帰は未回復であったが, 治験薬との因果関係は否定されており治験としての追跡は不要であると判断されて漸減期終了後 155 日目に追跡調査を終了した. 上室性頻脈の 1 例は, 投与開始後 255 日目に発現し, 治験薬投与中止及びその他の処置により回復した. 治験責任医師は「治験薬との因果関係は否定できないと考える」とコメントした.
- 重要な TEAE (高度な TEAE 又は治験薬投与中止の原因となった TEAE のうち, 重篤でないもの) は, 191 例中 38 例 (19.9%) に 52 件発現した. このうち依存 1 件は治験薬及びその他

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

の処置を要することなく軽快した。依存の 1 例以外は治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した症例のうち、徐脈 1 件 (投与 70 日目に発現, 発現時投与量は 6 mg) は高度だったが処置を要することなく回復した。その他の重症度は全て軽度又は中等度であり, このうち便秘, インフルエンザ, 鼻咽頭炎の各 1 件は処置により回復, 中期不眠症, 末梢腫脹, 抑うつ気分の各 1 件は処置により軽快, 心電図異常, 白血球数減少, 好中球百分率減少の各 1 件は未回復, その他は全て処置を要することなく回復又は軽快した。

- 被験者本人又は被験者のパートナーの妊娠が 3 例に認められた。3 例中 2 例 (いずれも男性被験者のパートナー) では, 出生児, 母体ともに有害事象の発現はなかった。1 例 (女性被験者本人) では漸減期終了後に妊娠が確認されたものの, その後被験者と連絡が取れなくなったため, 経過は不明である。
- 治験薬との因果関係があると治験責任医師により判定された TEAE (副作用) は, 191 例中 160 例 (83.8%) に 434 件発現した。
- 安全性解析対象集団全体で発現率 10%以上であった TEAE は, 傾眠, 口渇, 鼻咽頭炎, 血圧低下, 体位性めまい, 徐脈, 倦怠感, 便秘, 及び浮動性めまいであった。このうち鼻咽頭炎は 1 例を除き全て治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されたが, その他の事象はほとんどの症例 (傾眠: 80 例中 77 例, 口渇: 59 例中 58 例, 血圧低下: 38 例全例, 体位性めまい: 36 例中 34 例, 徐脈: 33 例全例, 倦怠感: 30 例中 29 例, 便秘: 21 例中 18 例, 浮動性めまい 20 例中 17 例) で治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された。
- TEAE の体重区分別 (50 kg 未満, 50 kg 以上) 発現率は, 50 kg 未満と 50 kg 以上で同程度であった。
- 体重換算用量別の TEAE 発現率は, 体重換算用量 0.04 mg/kg 以下では 29.3% (174 例中 51 例), 同 0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下では 79.6% (186 例中 148 例), 同 0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下では 74.7% (91 例中 68 例), 0.12 mg/kg 超では 60.0% (5 例中 3 例) であった。0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下の TEAE 発現率は, 0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下と同程度で, 0.04 mg/kg 以下の集団での発現率はそれらの集団と比較して低かった。
- 重症度別 TEAE 発現率は, 高度の TEAE が 1.6% [191 例中 3 例 (急性骨髄性白血病, 依存, 徐脈各 1 例)] に発現した。このうち徐脈については治験薬との因果関係があると判断され, 治験薬投与中止を要したが, その他の処置を要することなく回復した。依存及び急性骨髄性白血病は治験薬との因果関係はないと判断された。その他の重症度別の TEAE 発現率は, 軽度が 55.0% (191 例中 105 例), 中等度が 37.7% (191 例中 72 例) であった。
- 転帰別 TEAE 発現率は, 「回復」が 73.8% (191 例中 141 例), 「軽快」が 10.5% (191 例中 20

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	

例), 「未回復」が 9.9% (191 例中 19 例) であった。未回復の TEAE の内訳は、急性骨髄性白血病、アトピー、不眠症、初期不眠症、傾眠、羞明、正常眼圧緑内障、耳鳴、便秘、齲歯、上腹部痛、心窩部不快感、脂肪肝、湿疹、温熱蕁麻疹、背部痛、脊椎すべり症、狭窄性腱鞘炎、肝機能検査値上昇、尿中ブドウ糖陽性、体重増加、悪寒、心電図異常、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、子宮頸部スミア異常、白血球数減少、好中球百分率減少、ヘリコバクター検査陽性の各 1 件であった。

- 発現時期別 TEAE 発現率は、1 週未満が 23.6% (191 例中 45 例)、1 週以上 2 週未満が 28.4% (190 例中 54 例)、2 週以上 3 週未満が 34.8% (184 例中 64 例)、3 週以上 4 週未満が 24.4% (180 例中 44 例)、4 週以上 5 週未満が 22.9% (170 例中 39 例)、5 週以上 11 週未満が 41.7% (168 例中 70 例)、11 週以上 19 週未満が 33.6% (149 例中 50 例)、19 週以上 27 週未満が 33.1% (139 例中 46 例)、27 週以上 35 週未満が 30.3% (132 例中 40 例)、35 週以上 43 週未満が 24.0% (129 例中 31 例)、43 週以降が 26.4% (125 例中 33 例) であった。発現率が最も高かった傾眠の発現時期別の発現率は、3 週未満で高く、その後減少する傾向がみられた。発現率が次に高かった口渇の発現時期別の発現率は、3 週未満で高く、その後減少する傾向がみられた。
- 特に注目すべき TEAE (低血圧・徐脈及び失神、鎮静及び傾眠、QT 延長に関連する TEAE) の発現率は、傾眠 41.9% (191 例中 80 例)、血圧低下 19.9% (191 例中 38 例)、徐脈 17.3% (191 例中 33 例)、起立性低血圧 4.2% (191 例中 8 例)、洞性徐脈、低血圧、心拍数減少、心電図 QT 延長各 1.0% (191 例中 2 例) であった。このうち傾眠 3 例と心電図 QT 延長 1 例を除いて全て治験薬と関連ありと判断された。失神は報告されなかった。
- 臨床検査値は、いずれの項目でも投与前後で大きな変動はみられなかった。
- 治療期 (Week 1~Week 50) における収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は、それぞれ $-9.54 \sim -3.82$ mmHg 及び $-8.37 \sim -2.93$ mmHg で推移した。治療期の最終観測時点におけるベースラインからの変化量は収縮期血圧が -7.00 mmHg、拡張期血圧が -5.53 mmHg であり、漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した。
- 治療期 (Week 1~Week 50) における脈拍数のベースラインからの変化量は、 $-9.04 \sim -2.12$ 回/分で推移した。治療期の最終観測時点におけるベースラインからの変化量は -5.81 回/分であった。漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した。
- 体重の推移と投与期間との間に一定の傾向は認められなかった [治療期の最終観測時点におけるベースラインからの変化量： -0.13 kg、漸減期 (Week 52) におけるベースラインからの変化量は -0.27 kg]。
- 心電図の正異判定の結果、最終観測時点では 5 例 (継続患者 5 例) が異常、その他の 181 例

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： インチュニブ®錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： グアンファシン塩酸塩	ページ：	
<p>(継続患者 141 例，新規患者 40 例) は正常であった。最終観測時点で異常と判定された 5 例は全て TEAE (徐脈) として報告された。</p> <p>各パラメータのうち，心拍数は治療期に減少，RR 間隔は治療期に増加したが，漸減期終了時には回復傾向が認められた。QT 間隔及び PR 間隔は治療期に増加したものの，その後ベースラインに近い値まで回復した。QTcB 間隔は治療期に減少したが，漸減期終了時にはベースラインと同程度にまで回復した。なお，QRS 間隔及び QTcF 間隔は，一定の傾向はなく推移した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● D-2-A, D-2-B の調査の結果，本剤の長期投与による依存性を示す明らかな徴候はないと判断した。 ● C-SSRS の調査の結果，異常は認められなかった。 <p>以上のとおり，本治験で発現した主な TEAE は，先行試験 (1522A3132) と概ね同様であった。また，S-877503 の長期投与による有害事象発現率の増加及び新規有害事象の発現も認められず，安全性上の大きな問題はないと考えられた。</p>		
<p>結論：</p> <p>有害事象の発現傾向は，先行試験 (1522A3132) 及び 18 歳未満の ADHD 患者を対象とした国内臨床試験 (二重盲検試験：1306A3122，継続長期投与試験：1307A3131) でも認められたものであり，安全性プロファイルは概ねこれらの臨床試験と同様であった。したがって，S-877503 を 4~6 mg の範囲で 18 歳以上の ADHD 患者に長期投与しても安全性上の大きな懸念はないと考えられた。また，ADHD の症状及び重症度の軽減，並びに日常生活の実行機能の改善が，長期にわたって持続したと考えられた。</p>		
<p>報告書作成日：2019 年 1 月 21 日</p>		