

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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
治験の標題：S-877489 の小児注意欠陥・多動性障害患者を対象とした第2相臨床試験 (継続長期投与試験)		
治験責任医師名： ██████████ ██████████ 医師 他 計 14 名		
治験実施医療機関： ██████████ ██████████ 他 計 11 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：19 ヶ月 20██年██月██日 (最初の被験者の投与開始日) 20██年██月██日 (最終被験者の観察終了日)	開発のフェーズ：第2相臨床試験	
<p>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。</p> <p>[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。</p> <p>[副次目的]</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <i>d</i>-アンフェタミンの薬物動態を確認する。 		
<p>治験方法：</p> <p>S-877489 の小児 ADHD 患者を対象とした第2相臨床試験 - Protocol No. 1309A3221 - (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。S-877489 の投与は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。</p> <p>各規定評価時に、ADHD 評価尺度 (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、各規定評価時に、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 <i>d</i>-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した。</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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<p>[有効性評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHD RS-IV • Conners 3 • CGI-I • CGI-S • PGA • QCD <p>[安全性評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>[薬物動態評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> • S-877489 及び <i>d</i>-アンフェタミンの血漿中濃度 		
<p>患者数：</p> <p>目標症例数：最大 30 例</p> <p>登録症例数：30 例</p> <p>解析対象例数</p> <p>有効性解析対象例数 [最大の解析対象集団 (m-ITT)]：30 例</p> <p>安全性解析対象例数：30 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>下記すべての選択基準を満たす者を対象とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 		

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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<p>を取得する。</p> <p>2. 除外基準</p> <p>下記のいずれかの基準に抵触する者は除外した。</p> <p>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</p> <p>2) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 ヶ月以内の事象であった患者 <p>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</p> <p>4) その他，治験責任 (分担) 医師が不相当と判断した患者</p>		
<p>被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：</p> <p>1. 被験薬</p> <p>S-877489 の 30 mg カプセル：S-877489 を 30 mg 含む，キャップが橙色でボディが白色のカプセル剤</p> <p>S-877489 の 50 mg カプセル：S-877489 を 50 mg 含む，キャップが青色でボディが白色のカプセル剤</p> <p>S-877489 の 70 mg カプセル：S-877489 を 70 mg 含む，キャップが橙色でボディが青色のカプセル剤</p> <p>2. 用量</p> <p>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。</p> <p>[増量・減量規定]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 		

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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> • 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。 <ul style="list-style-type: none"> – 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。 		
<p>3. 投与方法</p> <p>1 日 1 回 1 カプセルを朝に 53 週間経口投与</p>		
<p>4. ロット番号 (製造番号)</p> <p>S-877489 カプセル 30 mg : █████ (████)</p> <p>S-877489 カプセル 50 mg : █████ (████)</p> <p>S-877489 カプセル 70 mg : █████ (████)</p>		
<p>治療期間：</p> <p>治験薬投与期間；53 週間</p>		
<p>評価基準：</p> <p>1. 有効性の評価</p> <p>(1) ADHD RS-IV</p> <p>治験責任 (分担) 医師は、代諾者から聴取した被験者の家庭及び学校での行動 (Visit 1 では先行試験の Visit 6 終了後から本試験 Visit 1 時点までの行動、それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から該当 Visit 時点までの行動) を基に、各項目に対して以下の 4 段階で被験者の ADHD の症状を評価した。</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 3</p> <p>代諾者は、被験者の行動 (Visit 1 では先行試験の Visit 6 終了後から本試験 Visit 1 時点までの行動、それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から該当 Visit 時点までの行動) を基に、回答シートの各項目に対して以下の 4 段階で回答した。</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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

- 全然当てはまらなかった. まったく (めったに) 起こらなかった (スコア : 0 点)
- ほんの少し当てはまった. ときどきそういうことが起こった (スコア : 1 点)
- よく当てはまった. そういうことがしばしば (かなりたくさん) 起こった (スコア : 2 点)
- とてもよく当てはまった. そういうことがとてもしばしば (とても頻繁に) 起こった (スコア : 3 点)

(3) CGI-I

治験責任 (分担) 医師は, 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.

- 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

(4) CGI-S

治験責任 (分担) 医師は, 被験者の ADHD 症状の重症度を, 以下の 7 段階で評価した.

- 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

(5) PGA

治験責任 (分担) 医師は, 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, 代諾者から聴取した.

- 著明改善
- 中等度改善
- 軽度改善
- 不変

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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

- やや悪化
- 悪化
- 重篤に悪化

(6) QCD

代諾者は、被験者の行動 (Visit 1 では先行試験の Visit 6 終了後から本試験 Visit 1 時点までの行動、それ以降の Visit 1 では前 Visit 終了後から該当 Visit 時点までの行動) を基に、チェックリストの各項目に以下の4段階で回答した。

- 全く違う (スコア：0点)
- わずかにそう思う (スコア：1点)
- かなりそう思う (スコア：2点)
- 全くその通り (スコア：3点)

2. 安全性の評価

治験責任 (分担) 医師は、Visit 1 から Visit 18 の事後観察期まで、被験者の自発的な訴え、調査票類、非誘導的な質問、診察、血圧・脈拍、体重、身長測定結果、心電図検査又は臨床検査の結果から有害事象の有無を確認した。また、先行試験で発現した有害事象で、先行試験の Visit 7 以降も追跡が必要な事象は、本治験でも有害事象と扱った。治験責任 (分担) 医師は、有害事象の重症度及び治験薬との因果関係を以下の基準に従い判定した。治験薬と関連ありと判定された有害事象を副作用とした。

[重症度]

- 軽度 : 一過性で最小限の治療を必要とする有害事象。日常生活の妨げにはならないもの
- 中等度 : 治療により軽快する有害事象。日常生活の活動の妨げとなり、不快感を与えるが、被験者に重大又は永続的な障害とならないもの
- 高度 : 日常生活の活動が不能となる、又は临床上重大な影響を及ぼす、もしくは集中的な治療を必要とする有害事象

[因果関係]

- 関連あり : 事象と治験薬投与との間の時間的関連性に説得力のある、もしくは治験薬に対する反応が既知又は疑われる場合で、その事象は被験者の病状やその他の治療又は事故によって説明不可能である。

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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> ● 関連なし：事象は、被験者の基礎疾患、併用治療又は事故など、その他の因子によって容易に説明可能であり、治験薬と事象との間に説得力のある時間的又は生物学的関連性が存在しない。 		
統計手法： 1. 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すべ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, 評価時点ごと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。率の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, 評価時点ごと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。		
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, Visit 1 以降に認められ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。率の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		

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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

TEAE 及び治験薬との関連ありと判定された 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. 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。

なお, 先行試験及び本試験の薬物濃度測定結果から, 母集団薬物動態 (PPK) 解析にて薬物動態を探索的に評価することとし, PPK 解析報告書は本総括報告書とは別に作成する。

要約—結論

有効性の結果：

ADHD RS-IV 合計スコアの平均値は, 治療期開始 1 週後 (Week 1) から 53 週後 (Week 53) までのすべての評価時点で 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, ベースライン (継続投与試験開始時) から有意に減少 (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, 治療期開始 1 週後 (Week 1) から 53 週後 (Week 53) までのすべての評価時点で, ベースラインから有意に減少 (改善) した。

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-

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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<p>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，ベースラインからの有意な改善がみられた。</p> <p>最終評価時の CGI-I 改善率は 66.7% (20/30 例)，PGA 改善率は 63.3% (19/30 例) であり，医師及び患者のいずれの評価からも，ADHD 症状の改善がみられた。</p> <p>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。</p> <p>QCD 合計スコアは，治療期開始 1 週後 (Week 1) から 53 週後 (Week 53) までのすべての評価時点で，ベースライン (継続投与試験開始時) 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。</p> <p>以上の結果，S-877489 30～70 mg を 53 週間投与した時，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。</p>		
<p>安全性の結果：</p> <p>死亡例はなく，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定された。治験薬の投与中止に至った TEAE は，30 例中 4 例 (13.3%) に 4 件 (軽度の食欲減退，軽度の体重減少，中等度の初期不眠症，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定された。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。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，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 はすべて治験薬との関連ありと判定された。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。</p> <p>TEAE は，30 例全例 (100%) に 192 件，副作用は 30 例中 26 例 (86.7%) に 92 件発現した。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，初期不眠症 (各 4 例，13.3%)，悪心，不眠症，爪咬癖，アレルギー性鼻炎 (各 3 例，10.0%) であった。SOC 別では，感染症及び寄生虫症</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： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<p>が最も多く、次いで、代謝及び栄養障害が多かった。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、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、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。</p> <p>臨床検査値、体重、血圧、脈拍数の評価では、TEAE と判断された異常がみられたが、日本人小児 ADHD 患者に特有の臨床的に重要な変化はなかった。依存性調査では、依存性を示す明らかな徴候は認められなかった。</p> <p>以上の結果、主な TEAE、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、TEAE の多くは軽度であった。また、治験薬の投与中止に至った又は減量を要した TEAE は、治験薬との関連なしと判定された睡眠時驚愕を除きいずれも回復した。更に、長期投与に伴う発現率の増加や新規有害事象の発現が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 週間投与した本治験では、新たな安全性上の問題は無いと判断した。</p>		
<p>結論：</p> <p>TEAE の発現率は 100%と高かったが、その多くが軽度で、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無いと考えられた。</p> <p>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可能性が示唆された。</p> <p>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。</p>		
<p>報告書作成日：2016 年 2 月 9 日</p>		