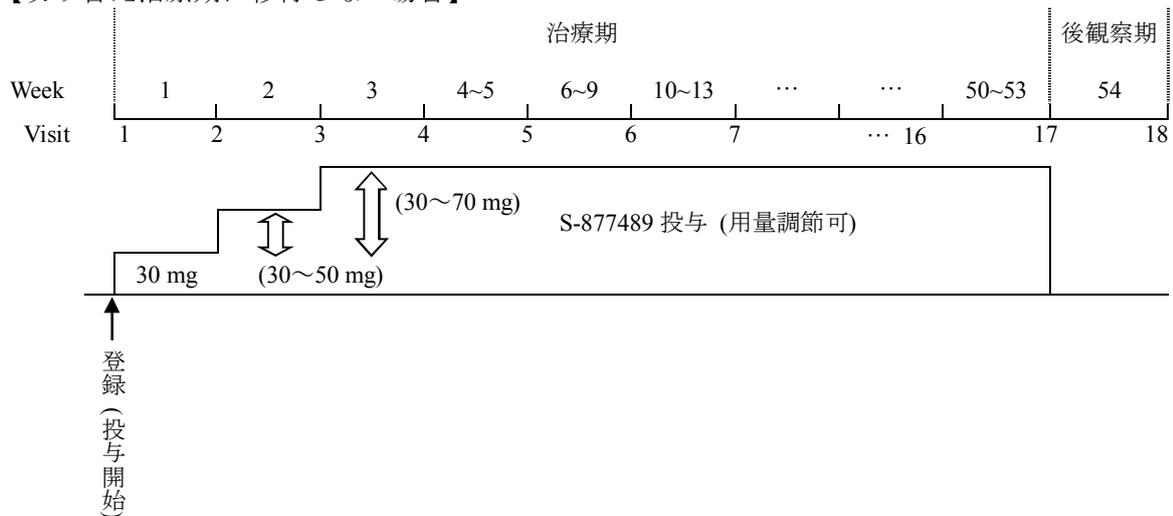


2. 概要

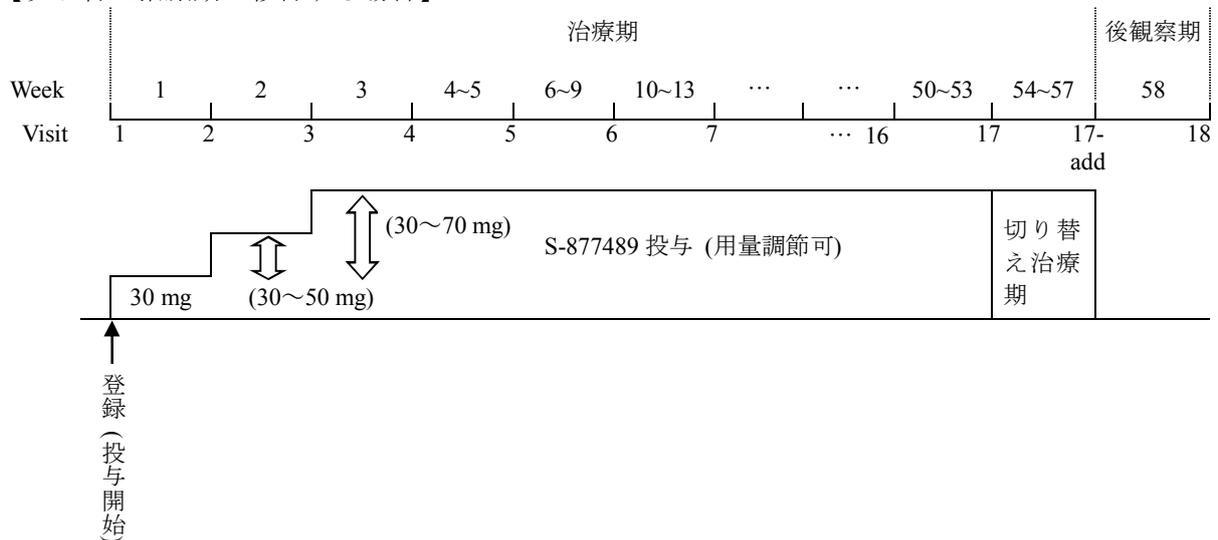
治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
治験の標題：S-877489の小児注意欠如・多動症患者を対象とした長期投与試験		
治験責任医師名： ██████████ 他 計46名		
治験実施医療機関： ██████████ 他 計39医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：2年2ヵ月 20██年██月██日 (最初の被験者の投与開始日) 20██年██月██日 (最終被験者の観察終了日)	開発のフェーズ：第3相臨床試験	
<p>目的：</p> <p>小児 ADHD 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。</p> <p>[主要目的]</p> <p>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。</p> <p>[副次目的]</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 		
<p>治験方法：</p> <p>本治験は，先行の S-877489 の小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相臨床試験 (Protocol No. 1411A3223. 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 週間の製剤の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。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 (2016 年 9 月 6 日) 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)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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：	

【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】



各規定評価時に、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、各規定評価時に、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、各規定評価時に S-877489 及び *d*-アンフェタミン血漿中濃度を確認した。

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>[安全性の評価項目]</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 [D-2-A (治療期用) , D-2-B (後観察期用)] <p>[薬物動態の評価項目]</p> <p>S-877489 及び <i>d</i>-アンフェタミンの血漿中濃度</p>		
<p>患者数：</p> <p>目標症例数：170 例</p> <p>登録症例数：132 例 (継続患者 69 例, 新規患者 63 例)</p> <p>解析対象例数</p> <p>有効性解析対象例数 : modified intention-to-treat (m-ITT) 132 例</p> <p>安全性解析対象例数 : 132 例</p> <p>薬物動態解析対象例数 : 131 例</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：	

診断及び主要な組み入れ基準：

1. 選択基準

下記のすべての基準を満たす患者を選択した。

[新規患者]

選択基準
1) 同意取得時に、6歳以上18歳未満の男女外来患者
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
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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>* 付録 16.1.1 治験実施計画書の付録 2 参照。 ** 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</p>
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
5) 年齢に応じた知能レベルを有する患者
6) カプセル剤を服用 (嚥下) できる患者
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

[継続患者]

選択基準
8) S-877489 の小児 ADHD 患者を対象とした第 2/3 相臨床試験を完了*した患者 * 先行試験の Visit 7 までの投与及び観察が終了
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
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

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：	

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した。

[新規患者]

除外基準
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
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
3) パーソナリティ障害、知的能力障害がある患者
4) 素行症の患者。ただし、反抗挑発症の患者は除く
5) 痙攣(熱性痙攣を除く)又はチック症(トゥレット症を含む)の合併又は既往がある患者、あるいはトゥレット症の家族歴がある患者
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)」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 <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 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
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 ヶ月以内に、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)

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：	

- | |
|---|
| 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 <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 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 	
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	

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：	

被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号：

1. 被験薬

S-877489 の 20 mg カプセル：リスデキサソフェタミンメシル酸塩を 20 mg 含む，キャップ及びボディが淡黄白色のカプセル剤

S-877489 の 30 mg カプセル：リスデキサソフェタミンメシル酸塩を 30 mg 含む，キャップが橙色でボディが白色のカプセル剤

S-877489 の 50 mg カプセル：リスデキサソフェタミンメシル酸塩を 50 mg 含む，キャップが青色でボディが白色のカプセル剤

S-877489 の 70 mg カプセル：リスデキサソフェタミンメシル酸塩を 70 mg 含む，キャップが橙色でボディが青色のカプセル剤

2. 用量

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]

- 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。

3. 投与方法

1 日 1 回 1～3 カプセルを朝に 53 週間又は 57 週間経口投与

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：	
4. ロット番号 (製造番号) S-877489 カプセル 20 mg : ████████ S-877489 カプセル 30 mg : ████████ S-877489 カプセル 50 mg : ████████ S-877489 カプセル 70 mg : ████████		
治療期間： 54 週間 (治療期 53 週間, 後観察期 1 週間) 又は 58 週間 (治療期 57 週間, 後観察期 1 週間)		
評価基準： 1. 有効性の評価 (1) ADHD RS-IV 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 (新規患者：Visit 1 では登録までの 14 日間の行動, それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から当該 Visit 時点までの行動, 継続患者：Visit 1 では先行試験 Visit 6 終了後から本治験の Visit 1 時点までの行動, それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から当該 Visit 時点までの行動) を基に、以下の 4 段階で評価した。 <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) (2) Conners 3 保護者用 代諾者は、被験者の行動 (新規患者：Visit 1 では登録までの 14 日間の行動, それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から当該 Visit 時点までの行動, 継続患者：Visit 1 では先行試験 Visit 6 終了後から本治験の Visit 1 時点までの行動, それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から当該 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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 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) 		

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：	

- 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 の症状の重症度を, 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 (新規患者：Visit 1 では登録までの 14 日間の行動、それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から当該 Visit 時点までの行動、継続患者：Visit 1 では先行試験 Visit 6 終了後から本治験の Visit 1 時点までの行動、それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から当該 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

同意取得から Visit 18 の後観察期まで (ただし、継続患者の場合、先行試験の同意取得から先行試験の Visit 7 までに発現した有害事象は先行試験で調査した)、治験責任 (分担) 医師は、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・脈拍数、心電図検査又は臨床検査の結果等から有害事象の有無を確認し、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。

(1) 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、又は臨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

(2) 治験薬との因果関係

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：	

- 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。
- 関連なし：事象は、被験者の基礎疾患、併用治療又は事故等、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。

関連ありと判定された有害事象を副作用とした。

3. 薬物動態の評価

治験実施計画書で規定した時期に、S-877489 及び *d*-アンフェタミンの血漿中濃度測定用の採血を実施し、薬物濃度測定機関でバリデートされた血漿中 S-877489 及び *d*-アンフェタミン濃度測定法に従い、液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) により測定した。

統計手法：

1. 有効性

解析対象集団は 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) 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

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：	

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) 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。

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：	

(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) 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。

2. 安全性

(1) 有害事象

有害事象を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) による器官別大分類 (system organ class) と基本語 (preferred term) 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 (treatment-emergent adverse event, 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定された 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 の件数もあわせて示した。

器官別大分類と基本語による 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、器官別大分類及び基本語による集計を行った。

発現したすべての有害事象を一覧表に示した。

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：	

(2) 臨床検査値，身長，体重，血圧，脈拍数及び心電図

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の変化量に対して，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．

3. 薬物動態

得られた 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．

要約—結論

有効性の結果：

S-877489 30~70 mg を最長 57 週間投与した時の有効性について以下に示す．有効性の解析対象集団である m-ITT は，登録例 132 例全例，薬物動態濃度集団は，131 例であった．

- ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量の 95%信頼区間は，Week 1 から Week 57 まで及び最終評価時のすべ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．
- 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いずれも，Week 1 から Week 57 まで及び最終評価時のすべての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (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

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：	

平均値 (95%信頼区間) は、最終評価時ではそれぞれ-10.33 (-11.46, -9.20) 及び-7.60 (-8.61, -6.59) であった。

- 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) は, Week 13, 25, 37, 53, 及び 57 の各評価時点並びに最終評価時のすべての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Week 53 までの結果から, 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), 「全体の行動」が 0.92 (0.61, 1.22) であった.
- 製剤の切り替え治療期に移行した患者での ADHD RS-IV 合計スコア, ADHD RS-IV サブスケールスコア, Conners 3 の各サブスケールスコア, 及び QCD のサブカテゴリ別合計スコアについて, QCD の「夕方」の 50 mg を除き, Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) 間のスコアの差の 95%信頼区間は, 50 mg 及び 70 mg 共に 0 を含んでいた. また, Visit 17 (Week 53) と Visit 17-add (Week 57) の CGI-I 改善率及び PGA 改善率は, 50 mg 及

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：	

び 70 mg 共に 90%以上であった。これらの結果から、製剤切り替え前後で有効性に差がないと考えられた。

- 年齢区分別 (13 歳未満, 13 歳以上) の ADHD RS-IV 合計スコアは, 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すべての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (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。同様に, 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 (3 例) 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すべての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた。
- 性別の ADHD RS-IV 合計スコアは, 女性の Week 57 (2 例) を除き, 男性及び女性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すべての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた。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。同様に, 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でも, 女性の Week 57 (2 例) を除き, 男性及び女性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すべての評価時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) したと考えられた。
- 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。

安全性の結果：

S-877489 30~70 mg を最長 57 週間投与した時の安全性について以下に示す。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。

- 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 投与時に 132 例中 87 例 (65.9%) に 234 件, 50 mg 投与時に 122 例中 84 例 (68.9%) に 221 件, 70 mg 投与時に 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

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：	

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。

- 死亡例及び重篤な 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 (食欲減退が 6 件、体重減少及び初期不眠症が 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、概日リズム睡眠障害が各 1 件)、すべてが副作用と判定された。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。
- 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 投与時に 132 例中 78 例 (59.1%) に 157 件、50 mg 投与時に 122 例中 63 例 (51.6%) に 110 件、70 mg 投与時に 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 例ではなかった。
- 全体 (132 例) で PT 別の発現率が 5%以上の TEAE は、食欲減退、初期不眠症、鼻咽頭炎、体重減少、インフルエンザ、頭痛、腹痛、胃腸炎、下痢、便秘、挫傷、口内炎、頰脈、及び悪心であった。このうち、鼻咽頭炎、インフルエンザ、挫傷、及び胃腸炎は、すべて治験薬との因果関係は否定された。発現率が最も高かった食欲減退 (73.5%, 97 例) は、すべて副作用と判定された。発現率が次に高かった初期不眠症 (39.4%, 52 例) は、2 例を除く 50 例が副作用と判定された。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。
- 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、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、手骨折が各 1 例であった。
- TEAE の転帰の内訳は、回復が 132 例中 112 例 (84.8%)、軽快が 6 例 (4.5%)、未回復が

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>12例(9.1%)であった。未回復のTEAEは、体重減少が6例、初期不眠症が3例、貧血、食欲減退、頻脈、齲歯、ざ瘡、アトピー性皮膚炎、痒疹、斑状丘疹状皮疹、骨端症、月経過多、不規則月経、皮膚擦過傷が各1例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAEの治験薬の処置の内訳は、投与中止が132例中12例(9.1%)、減量が47例(35.6%)、投与量変更せずが70例(53.0%)、該当せずが1例(0.8%)であった。治験薬の減量を要したTEAEは、食欲減退(32例)、初期不眠症、体重減少(各8例)、頻脈(5例)、頭痛(3例)、易刺激性、チック、抜毛癖(各2例)、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(各1例)であり、いずれも副作用であった。 • 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。 • 年齢区分別(13歳未満、13歳以上)のTEAEは、13歳未満で96例中95例(99.0%)、13歳以上で36例中35例(97.2%)に発現し、発現率は同程度であった。初期不眠症の発現率は、13歳未満(43.8%)よりも13歳以上(27.8%)で低かった。頭痛の発現率は、13歳未満(9.4%)よりも13歳以上(22.2%)で高かった。その他のPT別のTEAEは、いずれも年齢区分間の発現率の差が10%未満であった。 • 性別のTEAEは、男性で111例中109例(98.2%)、女性で21例中21例(100.0%)に発現し、発現率は同程度であった。咽頭炎の発現率は、男性(2.7%)よりも女性(14.3%)で高かった。ただし、咽頭炎はすべて治験薬との因果関係が否定された。その他のPT別のTEAEは、いずれも性別間の発現率の差が10%未満であった。 • 食欲不振の程度及び入眠障害の重症度(入眠までの時間)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の患者でも、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。 • 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140mgを服薬した。 • 臨床検査値は、いずれの検査項目でも治験期間を通して大きな変動はなかった。TEAEと判定された臨床検査値異常は8例にみられたが、いずれも非重篤で軽度であり、治験薬の処置を要することなく回復した。 		

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：	

- 血圧及び脈拍数については、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は、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、すべて副作用と判定されたが、重症度は起立性低血圧の 1 例が中等度であった以外すべて軽度であった。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。
- 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。TEAE と判定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、すべて副作用と判定された。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。身長に関する TEAE は認められなかった。
- 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。最終評価時で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 例であった。TEAE と判定された心電図の異常として、心電図 QT

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>延長が 2 例 (1.5%) 認められた。このうち 1 例は副作用と判定され、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 依存性調査で、依存性を示す明らかな徴候は認められなかった。 		
<p>結論：</p> <p>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。また、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。</p>		
<p>報告書作成日：2017 年 7 月 12 日</p>		