

## 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 1 mg, 同 3 mg	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		
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 (診療科)		
公表文献：なし		
治験期間：10 カ月 20██年██月██日 (最初の症例の投与開始日) 20██年██月██日 (最終症例の観察終了日)	開発のフェーズ：第 3 相	
<p>目的：成人 ADHD 患者を対象に、S-877503 の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【主要目的】</p> <p>注意欠如・多動症評価尺度 [ADHD-Rating Scale (RS) IV with adult prompts 日本語版] を指標として、S-877503 群のプラセボ群に対する優越性を検証し、成人 ADHD 患者における S-877503 の有効性を評価する。</p> <p>【副次目的】</p> <p>1) 以下の副次評価項目を指標として、S-877503 群とプラセボ群を比較し、S-877503 の有効性を評価する。(下線：治験実施計画書第 3 版で追加)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) 日本語版</u></li> <li>● <u>臨床全般改善度 (CGI-I)</u></li> <li>● <u>臨床全般重症度 (CGI-S)</u></li> <li>● <u>患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I)</u></li> <li>● <u>成人期 ADHD における生活の質の評価指標 (AAQoL)</u></li> <li>● <u>EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L)</u></li> <li>● <u>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH)</u></li> <li>● <u>実行機能行動評価尺度－成人版 (BRIEF-A)</u></li> </ul> <p>2) 以下の項目を指標として、S-877503 の安全性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 有害事象・副作用の有無及び発現頻度</li> <li>● 薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価 (D-2-A)</li> <li>● 離脱症状評価 (D-2-B)</li> </ul>		
<p>治験方法：</p> <p>本治験は、1～4 週間のスクリーニング期、5 週間の治療期 (用量調節期)、5 週間の治療期 (用</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 1 mg, 同 3 mg	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>量固定期), 2 週間の漸減期, 及び 1 週間の事後観察期の 5 期 (計 14~17 週間) で構成した。適格性が確認された患者を仮登録し (Visit 1), 1~4 週間のスクリーニング期終了後, 再び適格性を確認して本登録した (Visit 2)。本登録された被験者を, ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満, 30 以上) 及び ADHD の病型を因子とする最小化法を用い, S-877503 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比率で割付けた。</p> <p>割付け後, 治療期 (用量調節期及び用量固定期) には二重盲検下で S-877503 の 2~6 mg (開始用量 2 mg, 維持用量 4~6 mg) 又はプラセボを 1 日 1 回 10 週間経口投与した (Visit 2~10)。治験薬の投与は Visit 2 の当日又は翌日の午前から開始した。S-877503 群では, <u>Visit 4 の 4 mg への増量時までは強制増量し, それ以降 Visit 7 までの治療期 (用量調節期) には盲検下で増量・減量規定に従って適切な用量に調節した。Visit 7 から Visit 10 までの治療期 (用量固定期) は用量の変更を不可とした。治療期終了後又は治療期中止後の漸減期には, 2 週間かけて S-877503 の投与量を漸減し, Visit 11 に投与を終了した。プラセボ群ではプラセボを Visit 11 まで投与した。</u> (下線 : 治験実施計画書第 4 版で追加)</p> <p>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, <u>EQ-5D-5L, WPAI:GH</u> 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) [C-SSRS 調査票 (前回の評価以来) を使用], D-2-A, D-2-B, 血圧及び脈拍数, 心電図検査, 臨床検査により行った。 (下線 : 治験実施計画書第 3 版で追加)</p> <p><b>【有効性の主要評価項目】</b></p> <p>ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Visit 10) のベースラインからの変化量</p> <p><b>【有効性の副次評価項目】</b> (下線 : 治験実施計画書第 3 版で追加)</p> <p>ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア, 奇数項目の合計スコア (不注意サブタイプ合計スコア), 及び偶数項目の合計スコア (多動性-衝動性サブタイプ合計スコア) の各評価時点に対するベースラインからの変化量</li> <li>ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者</li> </ul>		

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 1 mg, 同 3 mg	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：	

の解析対象集団に占める割合)

\* 「改善」は、ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の評価でベースライン値に比べて 25%以上改善することと定義した。

#### ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版以外

- 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) の合計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
- 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) の合計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
- 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 VAS 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
- WPAI:GH の各スコアから算出されるスコア (Work time missed due to health, Impairment while working due to health, Overall work impairment due to health, Activity impairment due to health) に対する各評価時点のベースラインからの変化量
- BRIEF-A の各サブスケール (Inhibit Section Score, Shift Section Score, Emotional Control Section Score, Self-Monitor Section Score, Behavioral Regulation Index Score, Initiate Section Score, Working Memory Section Score, Plan/Organize Section Score, Task Monitor Section Score, Organization of Materials Section Score, Metacognition Index Score, GEC Index Score) 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

\* 「改善」は、CGI-I の評価で「著明改善」又は「中等度改善」と判定されることと定義した。

\*\* 「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。

#### 【安全性の評価項目】

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 1 mg, 同 3 mg	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：		
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，依存性調査			
患者数： 目標症例数：190 例 (各群 95 例) 登録症例数：201 例 (S-877503 群 101 例，プラセボ群 100 例) 解析対象例数： 有効性解析対象例数 FAS：S-877503 群 100 例，プラセボ群 100 例 PPS：S-877503 群 72 例，プラセボ群 87 例 安全性解析対象例数 S-877503 群 101 例，プラセボ群 100 例			
診断及び主要な組み入れ基準：			
1. 選択基準			
下記の全ての基準を満たす患者を選択する。			
	選択基準	Visit 1	Visit 2
1)	同意取得時に，18 歳以上の日本人男女外来患者	○	
2)	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。	○	
3)	Visit 1 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 * 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	○	
4)	Visit 2 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，かつ合計評点が 24 点以上である患者		○
5)	Visit 2 時点で，CGI-S スコアが 4 点 (中等度の疾患) 以上である患者		○
6)	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		○

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 1 mg, 同 3 mg	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：	

が基準値範囲内である場合は、用法・用量を Visit 1 (仮登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者。		
7) (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	○	
8) (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] - 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。

除外基準	Visit 1	Visit 2
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。(下線：治験実施計画書第 5 版で追加)	○	
2) 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	○	
3) パーソナリティ障害、知的能力障害がある患者	○	
4) 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	○	
5) 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		○ <sup>a)</sup>
6) 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		○ <sup>b)</sup>
7) 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	○	

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 1 mg, 同 3 mg	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：		
者			
8) QTc (Fridericia 補正) が 450 msec 超の患者			○
9) 起立性低血圧の患者		○	
10) 持続性徐脈 <sup>9)</sup> の患者		○	○
11) Visit 1 の時点で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。Visit 2 の時点で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。 →治験実施計画書第 4 版で以下に変更 (下線：変更箇所) 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医学的処置が施行されている患者。Visit 2 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。		○	○
12) 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		○	
13) 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"> <li>自殺企図の既往がある患者</li> <li>自殺念慮のある患者、又はその既往がある患者</li> <li>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。</li> </ul>		○	
14) Visit 2 までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者			○
15) Visit 1 (仮登録) から Visit 2 までの間に併用禁止薬/併用禁止療法及び併用制限薬/併用制限療法の規定を逸脱した患者			○
16) DSM-5 で規定された物質使用障害群 <sup>d)</sup> の既往がある患者		○	
17) 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。		○	

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 1 mg, 同 3 mg	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：		
18) 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		○	
19) Visit 1 (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		○	
20) 過去に S-877503 又はグアンファシンが投与された患者		○	
21) 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當な患者等，治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適當と判断した患者		○	
<p>a) 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 1 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 1 に実施することも可.</p> <p>b) 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 1 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 1 に実施することも可.</p> <p>c) 「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</p> <p>d) 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)</p>			
<p><b>被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：</b></p> <p>1. 被験薬 (S-877503) S-877503 の 2 mg 錠，S-877503 の 3 mg 錠，S-877503 の 4 mg 錠</p> <p>2. 用法・用量 本剤 2 mg/日から投与を開始し (Visit 2)，<u>Visit 4 の 4 mg への増量時までは強制増量し，それ以降 Visit 7 までの治療期 (用量調節期) には，治験実施計画書で定めた増量・減量規定に従って用量を調節した。</u>治療期 (用量固定期) には Visit 7 時点の用量を維持した (1 日用量 4～6 mg)。治療期終了後又は治療期中止後の漸減期は 2 週間かけて 2 mg/日まで漸減した。いずれも 1 日 1 回経口投与した。なお，盲検性を保つため，被験者間で錠剤の種類と個数が同じになるようにプラセボ錠を同時に投与した。(下線：治験実施計画書第 4 版で変更)</p> <p>3. 投与方法 経口投与</p> <p>4. ロット番号 (製造番号) S-877503 錠 2 mg：■■■■ (製造番号：■■■■) S-877503 錠 3 mg：■■■■ (製造番号：■■■■) S-877503 錠 4 mg：■■■■ (製造番号：■■■■)</p>			
治療期間：			

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 1 mg, 同 3 mg	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：	
治療期 (用量調節期) 5 週間 治療期 (用量固定期) 5 週間 漸減期 2 週間		
<b>対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号：</b> 1. 対照薬 (S-877503 のプラセボ) プラセボ錠 2. 用法・用量 プラセボ錠を 1 日 1 回. なお, 盲検性を保つため, S-877503 群に割付けられた被験者にも投与した. 3. 投与方法 経口投与 4. ロット番号 (製造番号) S-877503 錠 PLACEBO-B : █████ (S-877503 群), █████ (プラセボ群) (製造番号 : █████) S-877503 錠 PLACEBO-C : █████ (S-877503 群), █████ (プラセボ群) (製造番号 : █████) S-877503 錠 PLACEBO-D : █████ (S-877503 群), █████ (プラセボ群) (製造番号 : █████)		
<b>評価基準：</b> 1. 有効性の評価 (1) ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版 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, Visit 1 では過去 6 ヶ月の行動, 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 項目を以下の 4 段階で評価した. • 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) CAARS 日本語版 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, 1 回前の Visit 終了後から当該 Visit 時点までの行動を基に, CAARS 日本語版の 66 の質問項目に対して 以下の 4 段階で評価した. • まったく当てはまらない / まったくない (スコア : 0 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 1 mg, 同 3 mg	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"> <li>● ほんの少し当てはまる / ときどきある (スコア：1点)</li> <li>● ほとんど当てはまる / しばしばある (スコア：2点)</li> <li>● 非常に当てはまる / とても頻繁にある (スコア：3点)</li> </ul> <p>(3) 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 2 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"> <li>● 著明改善 (スコア：1点)</li> <li>● 中等度改善 (スコア：2点)</li> <li>● 軽度改善 (スコア：3点)</li> <li>● 不変 (スコア：4点)</li> <li>● やや悪化 (スコア：5点)</li> <li>● 悪化 (スコア：6点)</li> <li>● 重篤に悪化 (スコア：7点)</li> </ul> <p>(4) 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 の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"> <li>● 正常 (スコア：1点)</li> <li>● ほとんど異常なし (スコア：2点)</li> <li>● 軽度の疾患 (スコア：3点)</li> <li>● 中等度の疾患 (スコア：4点)</li> <li>● やや重度の疾患 (スコア：5点)</li> <li>● 重度の疾患 (スコア：6点)</li> <li>● 最も重度な疾患 (スコア：7点)</li> </ul> <p>(5) 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 2 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"> <li>● とても良くなった (スコア：1点)</li> <li>● 良くなった (スコア：2点)</li> <li>● 少し良くなった (スコア：3点)</li> <li>● 変化なし (スコア：4点)</li> </ul>		

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 1 mg, 同 3 mg	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"> <li>● 少し悪くなった (スコア：5点)</li> <li>● 悪くなった (スコア：6点)</li> <li>● とても悪くなった (スコア：7点)</li> </ul> <p>(6) AAQoL</p> <p>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 段階で評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 全くない / 一度もない (スコア：1点)</li> <li>● 少しだけある / めったにない (スコア：2点)</li> <li>● 多少ある / 時々ある (スコア：3点)</li> <li>● たくさんある / しばしばある (スコア：4点)</li> <li>● 非常にたくさんある / ほとんどある (スコア：5点)</li> </ul> <p>(7) EQ-5D-5L</p> <p>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 視覚的アナログスケール (EQ VAS)] を用いて評価した。記述式の質問票では、評価日当日の自身の健康状態を以下の 5 段階で評価した。EQ VAS では、健康状態の最も良い状態を 100、最も悪い状態を 0 と想定して自身の現在の健康状態を 20 cm の視覚的アナログスケールで判定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ない</li> <li>● 少し</li> <li>● 中程度</li> <li>● かなり</li> <li>● できない / 極度</li> </ul> <p>(8) WPAI:GH</p> <p>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対する影響を評価した。</p> <p>(9) BRIEF-A</p> <p>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 の質問項目に対して以下の 3 段階で評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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)</li> <li>● その行動が時々問題になった (S) (スコア：2点)</li> <li>● その行動がしばしば問題になった (O) (スコア：3点)</li> </ul>		

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 1 mg, 同 3 mg	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. 安全性の評価</p> <p>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、治験薬服薬開始後に発現した有害事象を用いた。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。</p>		
<p>統計手法：</p> <p>1. 有効性</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>主要解析では、反復測定値に対する混合効果モデル (MMRM) の下で、最終評価時 (Visit 10) の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量について、S-877503 群とプラセボ群間で比較した。Visit 3~10 の各時点で得られた利用可能なデータを全て用い、ベースラインからの変化量を応答として、投与群、時点、投与群×時点交互作用を固定効果、ベースラインの ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満, 30 以上), ADHD の病型 (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) を共変量とする MMRM をあてはめた。MMRM では誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった。</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版について、主要評価項目の解析と同じモデル上で、男性、女性別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した。また、評価時点別に各投与群の改善例数と改善率 (ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版が 25%以上改善した被験者の解析対象集団に占める割合) を求めた。S-877503 群とプラセボ群の改善率を Fisher の直接確率検定により比較した。</p> <p>ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア、不注意サブタイプ合計スコア (奇数項目の合計スコア)、多動性-衝動性サブタイプ合計スコア (偶数項目の合計スコア) について、各評価時点のベースラインからの変化量を応答として、主要評価項目の解析と同様の MMRM をあてはめた。共変量は各項目のベースライン、ADHD の病型を用いた。このモデル上で、評価時点別に、S-877503 群とプラセボ群の比較を行った。</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 1 mg, 同 3 mg	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>CAARS 日本語版の各サブスケールの合計スコアについて、最終評価時点 (Visit 10, または中止時) のベースラインからの変化量を応答とし、ベースラインの CAARS 日本語版の各サブスケールの合計スコア, ADHD の病型を共変量として組み入れた共分散分析モデルのもとで, S-877503 群とプラセボ群とを比較した.</p> <p>各評価時点の CGI-I の各判定を投与群別に集計し, 各投与群の改善例数と改善率を求めた. 評価時点別に, S-877503 群とプラセボ群の改善率を Fisher の直接確率検定により比較した.</p> <p>各評価時点の CGI-S の各判定を投与群別に集計し, 各投与群の Normal/borderline mentally ill の例数とその割合を求めた. 評価時点別に, S-877503 群とプラセボ群の Normal/borderline mentally ill の割合について, Fisher の直接確率検定により比較した.</p> <p>各評価時点の PGI-I の各判定を投与群別に集計し, 各投与群の改善例数と改善率を求めた. 評価時点別に, S-877503 群とプラセボ群の改善率を Fisher の直接確率検定により比較した.</p> <p>AAQoL の合計スコア, 及び各サブスケールの合計スコアについて, 各評価時点におけるベースラインからの変化量を応答とし, 主要解析と同様の MMRM をあてはめた. 共変量は, 合計スコア又は各サブスケールのベースラインの値, 及び ADHD の病型を用いた. このモデル上で, 評価時点別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した.</p> <p>EQ-5D-5L の効用値について, 各評価時点におけるベースラインからの変化量を応答とし, 主要解析と同様の MMRM をあてはめた. 共変量は, 効用値のベースライン値, 及び ADHD の病型を用いた. このモデル上で, 評価時点別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した. EQ VAS スコアに対しても同様の解析を行った.</p> <p>WPAI:GH の各スコアについて, 各評価時点におけるベースラインからの変化量を応答とし, 主要解析と同様の MMRM をあてはめた. 共変量は, 各スコアのベースラインの値, 及び ADHD の病型を用いた. このモデル上で, worker, non-worker それぞれについて評価時点別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した.</p> <p>BRIEF-A の各サブスケールの Raw スコア及び T スコアについて, 各評価時点におけるベースラインからの変化量を応答とし, 主要解析と同様の MMRM をあてはめた. 共変量は, 各サブスケールのベースラインの値, 及び ADHD の病型を用いた. このモデル上で, 評価時点別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した.</p>		
<p>2. 安全性</p> <p>治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現例数及び発現率を, 投与群ごとに要約した. 死亡に</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 1 mg, 同 3 mg	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>至った TEAE, 重篤な TEAE, 重要な TEAE, 及び治験薬と関連ありと判定された TEAE (副作用) が発現した被験者数について, これらの有害事象が発現した被験者の割合とともに投与群ごとに示した. 報告された有害事象の件数もあわせて示した.</p> <p>器官別大分類及び基本語による TEAE の要約について, 有害事象が発現した被験者数とその割合を投与群ごとに示した. また, 重症度別に要約した. 副作用についても同様に集計した. 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.</p>		
<p><b>要約—結論</b></p> <p><b>有効性の結果：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 主要評価指標である, ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は, S-877503 群で-11.55 (1.10) であり, プラセボ群 [-7.27 (1.07)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (P=0.0005). Week 1~Week 10 の全ての評価時点で, ベースラインからの変化量の調整平均値の絶対値はプラセボ群と比較して S-877503 群で大きく, Week 4~Week 10 の全ての評価時点で, 投与群間に統計的有意差が認められた. また, MMRM のもとで, Week 10 でのプラセボに対する効果サイズは 0.52 であった.</li> <li>● ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの改善率は, Week 4~Week 10 及び最終観測時点で, プラセボ群と比較して S-877503 群で統計的に有意に高かった.</li> <li>● ADHD-RS IV with adult prompts 不注意サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は, S-877503 群で-7.39 (0.79) であり, プラセボ群 [-4.89 (0.76)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (P=0.0032). Week 1~Week 10 の全ての評価時点で, ベースラインからの変化量の調整平均値の絶対値はプラセボ群と比較して S-877503 群で大きく, Week 4~Week 10 の全ての評価時点で, 投与群間に統計的有意差が認められた.</li> <li>● ADHD-RS IV with adult prompts 多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は, S-877503 群で-3.84 (0.54) であり, プラセボ群 [-2.10 (0.52)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (P=0.0021). Week 1~Week 10 の全ての評価時点で, ベースラインからの変化量の調整平均値の絶対値はプラセボ群と比較して S-877503 群で大きく, Week 5~Week 10 の全ての評価時点で, 投与群間に統計的有意差が認められた.</li> <li>● CAARS サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量の</li> </ul>		

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 1 mg, 同 3 mg	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>調整平均値の絶対値は、全てのサブスケールスコアについて、プラセボ群と比較して S-877503 群で大きく、そのうち多動性/落ち着きのなさ (Score B), DSM-IV 不注意型症状 (Score E), DSM-IV 多動性-衝動性型症状 (Score F), DSM-IV 総合 ADHD 症状 (Score G), ADHD 指標 (Score H) の各サブスケールスコアについては、投与群間に統計的有意差が認められた。不注意/記憶の問題 (Score A), 衝動性/情緒不安定 (Score C), 自己概念の問題 (Score D) の各サブスケールスコアについては、投与群間に統計的有意差は認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終評価時 (Week 10) 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数の解析対象集団に占める割合) は、S-877503 群で 48.1%であり、プラセボ群 (22.6%) と比較して統計的に有意に高かった (P=0.0007)。Week 2～Week 10 の全ての評価時点で、改善率はプラセボ群と比較して S-877503 群で高く、Week 4～Week 10 の全ての評価時点及び最終観測時点で、投与群間に統計的有意差が認められた。</li> <li>ベースライン及び Week 1 では、CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者は両投与群ともに 0 例であった。Week 2～Week 10 の全ての評価時点で、CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者及びその割合は、投与群間で同程度であり、特定の傾向は認められなかった。</li> <li>最終評価時 (Week 10) の 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、S-877503 群で 25.3%であり、プラセボ群 (11.8%) と比較して統計的に有意に高かった (P=0.0283)。Week 4～Week 10 の全ての評価時点で、改善率はプラセボ群と比較して S-877503 群で高く、Week 6, Week 10 及び最終観測時点で、投与群間に統計的有意差が認められた。</li> <li>AAQoL 合計スコア及び全てのサブスケールスコアについて、Week 5, Week 10 ともに、ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して S-877503 群で高く、そのうち生活上の生産性サブスケール (Life productivity) は Week 5 及び Week 10 で、対人関係サブスケール (Relationships) は Week 5 で、投与群間に統計的有意差が認められた。合計スコア (Total, Week 5 及び Week 10), 心の健康サブスケール (Psychological health, Week 5 及び Week 10), 生活面の見通しサブスケール (Life outlook, Week 5 及び Week 10) 及び対人関係サブスケール (Relationships, Week 10) については、投与群間に統計的有意差は認められなかった。</li> <li>Week 5 及び Week 10 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の調整平均値は、両投与群ともに、いずれも負の値又は 0.00 であり、改善は認められなかった。</li> </ul>		

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 1 mg, 同 3 mg	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"> <li>Worker における、Week 5 及び Week 10 での WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は全て正の値であり、改善は認められなかった。Non-worker の Activity impairment due to health については、Week 5 の S-877503 群のみ、ベースラインからの変化量の調整平均値が負の値 (-1.19) であったが、プラセボ群 (3.80) との間に統計的有意差は認められなかった。</li> <li>Worker 移行率の投与群間差 (S-877503 群 - プラセボ群) は 0.76, non-worker 移行率の投与群間差 (S-877503 群 - プラセボ群) は -1.42 であり、S-877503 群ではプラセボ群と比較して worker 移行率が高く、non-worker 移行率が低い傾向が認められたが、いずれも投与群間に統計的有意差は認められなかった。</li> <li>BRIEF-A の Raw スコアについては、Week 5, Week 10 とともに全てのサブスケールで、ベースラインからの変化量の調整平均値の絶対値はプラセボ群と比較して S-877503 群で大きく、そのうち Week 5 の Plan/organize, Organization of materials 及び Metacognition index, 並びに Week 10 の Inhibit, Initiate 及び Plan/organize では、投与群間に統計的有意差が認められた。</li> <li>BRIEF-A の T スコアについても、Week 5, Week 10 とともに全てのサブスケールで、ベースラインからの変化量の調整平均値の絶対値はプラセボ群と比較して S-877503 群で大きく、そのうち Week 5 の Inhibit, Plan/organize, Organization of materials, Metacognition index 及び GEC index, 並びに Week 10 の Inhibit, Initiate, Plan/organize 及び GEC index では、投与群間に統計的有意差が認められた。</li> <li>ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) における性別のベースラインからの変化量を解析した結果、男性・女性ともに、S-877503 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた (男性：P=0.0070, 女性：P=0.0280)。</li> <li>ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) における服薬時間帯 (午前, 午後) 別のベースラインからの変化量を解析した結果、午前投与・午後投与ともに、S-877503 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた (午前投与：P=0.0094, 午後投与：P=0.0330)。</li> </ul>		
<b>安全性の結果：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>治験期間中の死亡例はなかった。</li> <li>TEAE は S-877503 群で 101 例中 82 例 (81.2%) に 255 件, プラセボ群で 100 例中 62 例 (62.0%) に 117 件発現した。S-877503 群の TEAE 発現率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。</li> </ul>		

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 1 mg, 同 3 mg	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：	

- 重篤な TEAE は S-877503 群の 1 例に 1 件 (自殺企図) 発現した。本事象は投与 14 日目 (用量調節期) に発現し、5 日後に回復した。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。
- 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、S-877503 群で 101 例中 19 例 (18.8%) に 23 件、プラセボ群で 100 例中 3 例 (3.0%) に 3 件発現した。S-877503 群の重要な TEAE 発現率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。
- 治験薬投与中止の原因となった TEAE は、S-877503 群で 101 例中 20 例 (19.8%) に 24 件、プラセボ群で 100 例中 3 例 (3.0%) に 3 件発現した。S-877503 群の治験薬投与中止の原因となった TEAE 発現率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。
- 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、S-877503 群で 101 例中 72 例 (71.3%) に 168 件、プラセボ群で 100 例中 19 例 (19.0%) に 27 件発現した。S-877503 群の副作用発現率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。
- いずれかの投与群で発現率 10%以上であった TEAE は、傾眠、口渇、血圧低下、体位性めまい、便秘、及び鼻咽頭炎であった。このうち鼻咽頭炎は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 (S-877503 群では傾眠：35 例中 33 例、口渇：22 例中 20 例、血圧低下：21 例全例、体位性めまい：15 例全例、便秘：11 例中 9 例) で治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された。
- いずれかの投与群で発現率 5%以上 (10%以上を除く) であった TEAE は、浮動性めまい、徐脈、不眠症、起立性低血圧、悪心、頭痛、及びインフルエンザであった。このうちインフルエンザは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、その他の事象は多くの症例 (S-877503 群では浮動性めまい：8 例全例、徐脈：8 例全例、不眠症：5 例中 2 例、起立性低血圧：5 例全例、悪心：5 例中 3 例、頭痛：3 例全例) 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、用量調節期、用量固定期ともに、いずれの投与群も 50 kg 未満 > 50 kg 以上であった。
- TEAE の体重換算用量別 (0.04 mg/kg 以下、0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下、0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下、0.12 mg/kg 超) 発現率は、用量調節期では、0.04 mg/kg 以下 < 0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下 ≈ 0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下 であった (0.12 mg/kg 超の被験者は 1 例のみのため傾向を読み取れなかった)。用量固定期では、0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下 ≈ 0.08 mg/kg 超



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 1 mg, 同 3 mg	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>0.12 mg/kg 以下 であった (0.04 mg/kg 以下及び 0.12 mg/kg 超の被験者は 0 例であった)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TEAE の用量固定期における実用量別発現率は、高用量で高くなることはなかった。</li> <li>TEAE の服薬時間帯 (午前, 午後) 別発現率は、午前投与 ≈ 午後投与であった。</li> <li>TEAE の重症度別発現率は、両投与群ともに軽度が最も高かった。高度の TEAE は S-877503 群の 2 例 (自殺企図, 浮動性めまい各 1 例) に発現した。自殺企図 (重篤な TEAE として上述) は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。浮動性めまいは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治験薬投与は中止となったが、その他の処置を要することなく軽快した。</li> <li>TEAE の転帰別発現率は、両投与群ともに「回復」が最も高かった。S-877503 群では有害事象発現例 82 例のうち「回復」が 67 例, 「未定」* が 8 例, 「軽快」が 5 例, 「未回復」が 2 例であり、プラセボ群では有害事象発現例 62 例のうち「回復」が 55 例, 「未定」* が 7 例であった。 * 未定: 本治験では転帰を確定せず、継続投与試験 (I523A3133) で引き続き経過観察</li> <li>TEAE の治療期における発現時期別の発現率は、用量調節期 (5 週未満) では S-877503 群 (24.1%~35.6%) &gt; プラセボ群 (9.2%~16.0%) であったが、両投与群ともに時期によって発現率が増減する傾向はなかった。用量固定期 (5 週以上 10 週未満) では、S-877503 群 (38.1%) ≈ プラセボ群 (30.2%), 用量固定期 (10 週以上) でも S-877503 群 (6.3%) ≈ プラセボ群 (3.0%) であり、いずれも投与群間に大きな差はなかった。</li> <li>S-877503 群に認められた特に注目すべき TEAE (低血圧, 徐脈, 失神, 鎮静, 傾眠, QT 延長に関連する TEAE) とその発現率は、傾眠 34.7% (35/101 例), 血圧低下 20.8% (21/101 例), 徐脈 7.9% (8/101 例), 起立性低血圧 5.0% (5/101 例), 洞性徐脈 4.0% (4/101 例), 低血圧 4.0% (4/101 例), 心拍数減少 3.0% (3/101 例), 心電図 QT 延長 1.0% (1/101 例) であった。用量固定期と比較して用量調節期の方が、全体的に発現率が高かった。最も発現率の高かった傾眠は、投与 1 週未満に多く発現したが、ほとんどが軽度であり回復した。</li> <li>臨床検査値は、両投与群ともに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。</li> <li>拡張期血圧, 収縮期血圧, 及び脈拍数は、プラセボ群では治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかったのに対し、S-877503 群では治療期に低下 (約 10 mmHg) 及び減少 (約 10 回/分) し、漸減後にはベースラインと同程度に回復した。</li> <li>体重は、両投与群ともに増加がみられたが (変化量の範囲: S-877503 群 0.19~0.59 kg, プラセボ群 0.67~0.97 kg), 投与群間で増加量に大きな差はなかった。</li> </ul>		

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 1 mg, 同 3 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： guanfacine 塩酸塩	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> <li>心電図の正異判定の結果、ベースラインでは全症例が正常であり、最終観測時点では S-877503 群の 2 例が異常、その他の症例は正常であった。最終観測時点で異常と判定された 2 例はそれぞれ TEAE (洞性徐脈, 心電図 QT 延長) として報告された。 各パラメータのうち、心拍数は S-877503 群で治療期に減少、RR 間隔は S-877503 群で治療期に増加したが、漸減期終了時にはプラセボ群と同程度にまで回復した。QT 間隔は S-877503 群で治療期に増加、QTcB 間隔は S-877503 群で治療期に減少したが、漸減期終了時には回復傾向が認められた。なお、QTcF 間隔には治験期間を通して大きな変化は認められなかった。</li> <li>D-2-A, D-2-B, 及び C-SSRS の調査の結果、いずれも異常は認められなかった。</li> </ul>		
<p><b>結論：</b></p> <p>ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアを指標とした S-877503 のプラセボ群に対する優越性が検証され、18 歳以上の ADHD 患者に対する S-877503 の有効性が示された。</p> <p>S-877503 と因果関係のある重篤な TEAE の発現はなく、重篤な転帰をとった TEAE もなかった。本治験で発現した主な TEAE は、これまでに実施した 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 患者に投与することに、安全性上の大きな懸念はないと考えられた。</p>		
報告書作成日：2018 年 2 月 26 日		