

ストラテラカプセル 5 mg
ストラテラカプセル 10 mg
ストラテラカプセル 25 mg

2.5 臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価	1
2.5.1	製品開発の根拠	1
2.5.1.1	目標とする適応症	1
2.5.1.1.1	診断の歴史的経緯	1
2.5.1.1.2	臨床的・病態生理学的側面	1
2.5.1.2	臨床開発の科学的背景	2
2.5.1.2.1	薬物治療の現状	2
2.5.1.2.2	臨床的位置づけ	3
2.5.1.2.2.1	海外市販後の臨床現場における本剤とメチルフェニデート の位置づけ	4
2.5.1.2.2.2	本剤による薬物療法の臨床的位置づけ	5
2.5.1.3	薬理学的分類	8
2.5.1.4	臨床開発の概略	8
2.5.1.4.1	外国における臨床開発の概略	8
2.5.1.4.2	国内の臨床開発の概略	9
2.5.1.4.3	外国における承認状況	9
2.5.1.5	国内の臨床開発の経緯	9
2.5.1.5.1	初回治験相談（19年 月 日）及び個別相談（20年 月 日）	9
2.5.1.5.2	第1相 単回投与及び反復投与試験（LYAN 試験）	10
2.5.1.5.3	第2相試験終了後相談（20年 月 日）	10
2.5.1.5.4	第2相オープン試験（LYBD 試験）	10
2.5.1.5.5	後期第2相試験開始前相談（20年 月 日）	10
2.5.1.5.6	第2/3相二重盲検比較試験（LYBC 試験）	11
2.5.1.5.7	第3相長期継続投与試験（LYDA 試験）	11
2.5.1.5.8	申請前相談（20年 月 日）	12
2.5.1.6	臨床データパッケージ	12
2.5.1.6.1	有効性評価に用いた臨床試験一覧	13
2.5.1.6.2	安全性評価に用いた臨床試験一覧	13
2.5.1.7	申請内容	15
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.2.1	バイオアベイラビリティ	16
2.5.2.1.1	絶対的バイオアベイラビリティ	16
2.5.2.1.2	相対的バイオアベイラビリティ	16
2.5.2.2	生物学的同等性	16
2.5.2.3	バイオアベイラビリティに対する食事の影響	17
2.5.2.4	バイオアベイラビリティに対する胃内 pH の影響	17
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	18
2.5.3.1	日本人健康成人における薬物動態	18
2.5.3.2	外国人健康成人における薬物動態	18
2.5.3.3	日本人及び外国人健康成人における薬物動態の比較	18
2.5.3.4	日本人患児における薬物動態	20
2.5.3.5	外国人患児における薬物動態	20
2.5.3.6	日本人及び外国人患児における薬物動態の比較	21
2.5.3.7	小児と成人の薬物動態の比較	21
2.5.3.8	分布	22
2.5.3.9	代謝	22
2.5.3.10	排泄	22
2.5.3.11	特殊集団	22

ストラテラカプセル

2.5.3.12	薬物相互作用	23
2.5.3.13	薬物動態学的/薬力学的試験	24
2.5.4	有効性の概括評価	25
2.5.4.1	有効性評価の概略	25
2.5.4.2	国内で実施した臨床試験における有効性評価（評価資料）	25
2.5.4.2.1	LYBD 試験（探索的試験）	25
2.5.4.2.2	LYBC 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）	25
2.5.4.2.3	LYDA 試験（長期継続投与試験）	26
2.5.4.2.4	国内で実施した臨床試験における有効性評価のまとめ	27
2.5.4.3	アジアで実施した臨床試験における有効性評価（評価資料）	28
2.5.4.3.1	S010 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）	28
2.5.4.3.2	LYBR 試験（実薬対照試験）	28
2.5.4.4	外国で実施した臨床試験における有効性評価（参考資料）	29
2.5.4.4.1	プラセボ対照二重盲検比較試験（LYAC 試験、HFBD 試験、 HFBK 試験）	29
2.5.4.4.2	特別な患者集団を対象とした臨床試験（LYBP 試験、LYAS 試 験）	30
2.5.4.4.2.1	不安障害を併存する AD/HD 患者を対象とした臨床試験 （LYBP 試験）	30
2.5.4.4.2.2	トゥレット障害又は慢性運動性チックを併存する AD/HD 患者を対象とした臨床試験（LYAS 試験）	31
2.5.4.4.3	CYP2D6 の EM 患者と PM 患者を比較した臨床試験（LYAB 試 験、LYBB 試験）	31
2.5.4.4.4	実薬対照試験（LYBI 試験）	32
2.5.4.4.5	長期投与試験	32
2.5.4.4.5.1	再燃試験（LYAF 試験、HFBE 試験）	32
2.5.4.4.5.2	長期継続投与試験	33
2.5.4.5	有効性評価のまとめ	34
2.5.5	安全性の概括評価	36
2.5.5.1	安全性評価の概略	36
2.5.5.2	曝露状況及び人口統計学的特性	36
2.5.5.3	有害事象	37
2.5.5.3.1	比較的よく見られる有害事象	37
2.5.5.3.1.1	国内探索的試験：LYBD 試験	37
2.5.5.3.1.2	国内プラセボ対照二重盲検比較試験：LYBC 試験	37
2.5.5.3.1.3	国内長期継続投与試験：LYBC 試験・LYDA 試験併合解析	38
2.5.5.3.1.4	アジアで実施した試験：S010 試験、LYBR 試験	40
2.5.5.3.1.5	短期投与試験（BID/QD）の併合解析	40
2.5.5.3.1.6	海外長期投与併合解析	40
2.5.5.3.1.6.1	比較的よく見られた有害事象の期間別有症率	40
2.5.5.3.1.6.2	比較的よく見られた有害事象の期間別有症率：最終投 与量別の検討	41
2.5.5.3.1.7	実薬対照試験	41
2.5.5.3.1.8	CYP2D6 の EM 患者と PM 患者を比較した非盲検試験	42
2.5.5.3.2	重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	43
2.5.5.3.2.1	日本で実施した試験	43
2.5.5.3.2.2	外国で実施した試験	44
2.5.5.4	臨床検査	44
2.5.5.5	バイタルサイン	45
2.5.5.6	体重及び身長	46
2.5.5.7	心電図	46
2.5.5.8	アトモセチン投与において特に考慮すべき安全性	47

ストラテラカプセル

2.5.5.8.1	心血管系への影響	47
2.5.5.8.2	自殺念慮・自殺企図	48
2.5.5.8.3	敵意・攻撃性	48
2.5.5.8.4	成長への影響	49
2.5.5.8.5	痙攣・てんかん	49
2.5.5.8.6	部分集団解析	50
2.5.5.8.6.1	CYP2D6 遺伝子型による部分集団解析	50
2.5.5.8.6.2	年齢による部分集団解析	50
2.5.5.8.6.3	その他の因子による部分集団解析	51
2.5.5.8.7	トゥレット症候群又は慢性運動性チックを併存する患者に対する安全性	51
2.5.5.8.8	不安障害を併存する患者に対する安全性	51
2.5.5.8.9	大うつ病性障害を併存する患者に対する安全性	52
2.5.5.8.10	反抗挑戦性障害を併存する患者に対する安全性	52
2.5.5.9	妊娠及び授乳時の使用	52
2.5.5.10	過量投与	52
2.5.5.11	薬物乱用	53
2.5.5.12	離脱症状及び反跳現象	53
2.5.5.13	市販後データ	53
2.5.5.13.1	外国市販後における使用状況	53
2.5.5.13.2	市販後に認められた死亡及び重篤な有害事象	53
2.5.5.13.3	市販後に認められた非重篤な有害事象	54
2.5.5.13.4	市販後に認められた安全性の考慮事項	54
2.5.5.13.4.1	肝障害	54
2.5.5.13.4.2	末梢血管障害	54
2.5.5.13.4.3	脳血管発作	55
2.5.5.14	安全性評価のまとめ	55
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	56
2.5.6.1	AD/HD の病態とアトモキシチンの薬剤プロファイル	56
2.5.6.2	アトモキシチン投与によるベネフィット	56
2.5.6.2.1	AD/HD 症状に対する有効性	56
2.5.6.2.1.1	短期投与における有効性	56
2.5.6.2.1.2	長期投与における有効性	57
2.5.6.2.1.3	副次的有効性評価指標及び QOL 評価指標における有効性	57
2.5.6.2.2	中枢刺激薬との比較	57
2.5.6.2.2.1	メチルフェニデートと同程度に有効である	58
2.5.6.2.2.2	併存障害を有する AD/HD 患者に対して使用できる	58
2.5.6.2.2.3	翌朝までの症状コントロールとコンプライアンスの向上が期待できる	59
2.5.6.2.2.4	薬物乱用や薬物依存の可能性が低い	59
2.5.6.2.2.5	休薬や治療変更を速やかに適用できる	60
2.5.6.3	アトモキシチン投与により予測されるリスク	60
2.5.6.3.1	国内臨床試験における安全性	60
2.5.6.3.2	肝障害	61
2.5.6.3.3	自殺念慮（自殺を考えること）	62
2.5.6.3.4	心血管系及び脳血管系への影響	62
2.5.6.3.5	敵意・攻撃性	63
2.5.6.3.6	成長への影響	63
2.5.6.4	アトモキシチンの臨床的位置づけ	64
2.5.7	参考文献	65

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 目標とする適応症

目標とする適応症は「注意欠陥／多動性障害」である。

2.5.1.1.1 診断の歴史的経緯

注意欠陥/多動性障害（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder、以下、AD/HD）は、その障害に該当すると考えられる症例が報告され始めた 1900 年代初頭より、長くその診断は微細脳機能不全症候群との概念が用いられてきた。1980 年に米国精神医学会（American Psychiatric Association、以下、APA）が精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders、以下、DSM）第 3 版（DSM-III）において注意欠陥障害（Attention Deficit Disorder）としてその診断基準を提唱し、1987 年の改訂版 DSM-III-R において初めて AD/HD とした。APA は 1994 年に現行の第 4 版となる DSM-IV を刊行しているが、この中でも AD/HD の診断名を用いており、その診断基準は極めて厳格な臨床的、体験的な検討を経て更に確立されたものとなっている（APA 1994、Goldman 1998、上林 2002a）。

日本では、2003 年に注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドラインの初版が刊行され、その改訂版である同ガイドライン（齊藤 2006a）でも、臨床における AD/HD の診断は児童精神科医や小児神経科医を中心とする専門家によって DSM-IV に基づいて適切になされている。なお、この診断基準は 2008 年に刊行された注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 3 版（齊藤 2008）においても継承されている。

一方、教育面での取り組みとして AD/HD は学習障害や広汎性発達障害などとともに発達障害の一つとして対応すべき障害として、2005 年に発達障害者支援法が施行された。また、2007 年度よりこれら発達障害を有する児童に対する特別支援教育が本格的に始まっている。このように AD/HD は社会的にも認知されるようになってきており、AD/HD を含む軽度発達障害に対しては家庭、学校、医療チームの連携が重要であるとされている。しかし、欧米に比べ現在日本では AD/HD を診ることのできる専門の医療機関や医師の数が不足しているうえ、AD/HD 治療薬として承認された薬剤はメチルフェニデート徐放錠として 2007 年 10 月に承認されたコンサータ®のみであることより、医療サイドにおける早期の治療環境及び治療方法の整備・確立が求められている。

2.5.1.1.2 臨床的・病態生理学的側面

AD/HD の病因は十分に解明されていないが、その一つとして、行動や思考の実行機能を司る脳の神経伝達の不全として、ノルアドレナリン神経回路が関与すると考えられている（Pliszka 1996）。また、血縁者に同じ障害を持つ割合が高いことから、遺伝的要因も関与すると考えられている（上林 2002b）。

AD/HD の有病率については、米国では学齢期の子供で 3～7%に発症すると報告されている（APA 2000a）。アジアでは台湾における調査結果として 7.5%との報告がある（Gau 2005）。日本ではいくつかの調査より 2.5～7.7%との報告があり、サンプル数が

限られているため疫学データとしては十分とは言えないものの、日本における AD/HD の有病率は外国と類似しているものと推測される（山下 2005a）。

DSM-IV では、AD/HD の特徴的な症状として「不注意」が際立っているものを不注意優勢型、「多動性－衝動性」が際立っているものを多動性－衝動性優勢型、両方の症状を有するものを混合型としてサブタイプを分類している。

AD/HD 患者にとって、人の話を聞く、着席している、与えられた課題をやり終える、仲間と協力するといった、特に学童期において当然必要とされることが苦手であることより、その症状は認知、学業、社会性、情緒、行動といった広範囲の活動に大きな影響を与える。その結果、患者は自信を失い、仲間から孤立し、また周囲の大人と対立するという問題が発生する。これらの問題は親子関係にも影響し、親へのストレス、自責、家庭崩壊へと発展するケースもある（上林 2006）。

AD/HD の予後としては、時間経過とともに症状が軽快し社会性が改善するケースが多いが、一部では反抗挑戦性障害など反社会性が進行する場合や、不安やうつといった二次障害が進行する場合がある。また、小児期に AD/HD と診断されたものの大部分が成人になっても症状を持ち続け、日常生活に支障を有しているとされている（上林 2006）。従って、AD/HD 患者に十分な治療が行われない場合、患者本人だけではなく、患者に関係する周りの人々にも重い負担をもたらすこととなる。

臨床における AD/HD 治療は、親（保護者）へのガイダンス、学校との連携、患者本人との面接、そして薬物療法を組み合わせで行なうことが基本であるとされており、なかでも薬物療法は、最も多く用いられている AD/HD 治療法である（渡部 2006a、齊藤 2008）。

2.5.1.2 臨床開発の科学的背景

2.5.1.2.1 薬物治療の現状

外国では AD/HD に対し中枢刺激薬（メチルフェニデートやデキストロアンフェタミンなど）が長年にわたり使用されており、特に多く用いられているのはメチルフェニデートである。中枢刺激薬は作用時間が短いことより、近年、徐放性製剤や長時間作用型製剤が開発されてきたが、中枢刺激性作用を有さない非中枢刺激性の薬剤であるアトモキセチン塩酸塩（以下、アトモキセチン）も選択肢の 1 つとして加わっている。

日本では、メチルフェニデート（リタリン®）の適応症はナルコレプシーであり、AD/HD に対する適応は承認されていない（第 1.7 項参照）。

国内における AD/HD の薬物療法の実態として、2002 年に上林が報告した時点では、日本国内の児童精神科医と小児神経科医の約半数が AD/HD 患者の 50%未満にしか薬物療法を実施しておらず、16%は全く実施していないという結果であった（上林 2003a）。その後、2004 年に渡部らが行なった同様の調査では、逆に AD/HD に対し薬物療法を行なわないと答えた医師が 7%という結果であった。更に薬物療法を行う医師の 96.2%が第 1 選択薬としてメチルフェニデートを用いると答えており（渡部 2006a）、AD/HD に対するメチルフェニデートの使用がわずか 2 年で顕著になってきている。

一方でメチルフェニデートは、米国においては The Controlled Substances Act に基づく controlling drug として Schedule II に指定され、日本においては中枢神経興奮剤として第 1 種向精神薬に指定されており、その薬理学的特性から薬物依存や薬物乱用の可能性が指摘されている。AD/HD 患者の中には、少ないながらも乱用や依存の問題を生じる症例が存在し、特に最近では不正使用を目的とした処方箋の偽造やインターネットを介した違法売買が問題視されている。従って、AD/HD へのメチルフェニデートの使用は、その必然性を十分に検討したうえできわめて限定されるべきであり、AD/HD 治療薬としてはある程度の限界がある（山田 2004、尾崎 2005、山崎 2005、齊藤 2006b、山田 2006、渡部 2006b）。

日本では 2007 年 10 月に AD/HD を適応とする唯一の薬剤としてメチルフェニデート徐放錠のコンサータ®が承認されたが、2008 年に刊行された注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 3 版では、「治療ガイドライン⑦」として新たにコンサータ®の乱用に関する注意喚起の指針が示されている（齊藤 2008）。

その他、メチルフェニデートによる AD/HD 治療には、徐放性や長時間作用型といった製剤的な工夫だけでは克服しきれない、いくつかの問題点がある（朝倉 2006、小枝 2006、第 1.7 項参照）。また、前述の第 3 版ガイドラインでは、「治療ガイドライン⑤」としてコンサータ®処方のためのガイドラインが示されているが、この中でも注意すべき点が記されている（齊藤 2008）。以下にメチルフェニデートを徐放錠化したコンサータ®においても、なお治療上の問題となる点を挙げた。

- 1) AD/HD 患者に併存する可能性が高い不安や、運動性チック、トゥレット症候群は禁忌となっている。
- 2) 1 日 1 回投与で作用持続時間が 12 時間であるため、夜間から翌朝にかけての症状コントロールが困難な場合がある。
- 3) 薬効の減少又は消失時に反跳現象が認められるケースがある。
- 4) 食欲減退とそれに関連する可能性がある成長への影響が知られている。
- 5) コンサータ®の処方と調剤に際しては、医師や薬剤師は予めトレーニングを受けた上で登録する必要があるなどの流通管理体制が敷かれている。

このように国内の現状ではメチルフェニデート徐放錠のコンサータ®のみでは AD/HD 患者の治療が十分に行えない場合があり、患者に不利益を生じる可能性がある。したがって、コンサータ®以外の選択肢として AD/HD の適応を有する新規治療薬の必要性は高く、特に非中枢刺激性の治療薬を開発することは非常に有意義であると考えられる。

2.5.1.2.2 臨床的位置づけ

アトモキシチンは 2002 年 11 月米国において、世界で初めての非中枢刺激性 AD/HD 治療薬として承認を取得した薬剤である。

欧米では、近年 AD/HD の治療ガイドラインの見直しが行なわれ、唯一の非中枢刺激性の薬剤であるアトモキシチンは他の中枢刺激薬と同じく第一選択薬として位置づけられている。また、アトモキシチンは薬効の持続時間が長く、外国では 1 日 1 回投与でも治療が可能な長時間作用性の薬剤とされている。更に、薬剤の選択はそれぞれの

AD/HD 患者の併存疾患や背景、ニーズやライフサイクルに応じてなされるべきであるとしており、AD/HD 治療薬としてのアトモキシチンの存在意義が明確に示されている（AACAP 2004、CAP 2006、NICE 2006、ECAP 2006）。

アトモキシチンは国内の臨床試験結果及びアジアで実施された臨床試験の結果より、AD/HD に対する有効性が検証されている。その他外国で実施された臨床試験データによってもその有効性が明らかであり、メチルフェニデートとも同程度の有効性が示されている（第 2.7.3.3.2 項参照）。

アトモキシチンはその薬理学的特性から非中枢刺激性の薬剤に分類される（ECAP 2006）。また、薬物乱用や薬物依存を起こす可能性が極めて低いと判断されており（第 2.7.4.5.6 項参照）、米国を始め既に販売されている諸外国においても薬物乱用や薬物依存に関連する規制物質又は薬物に指定されていない。

アトモキシチンは AD/HD に併存する不安障害や、運動性チックやトゥレット障害を悪化させることなく AD/HD 症状を改善することが確認されており、これら障害を併存する AD/HD 患者への投与が可能である（第 2.7.3.2.3.2 項、第 2.7.4.5.1.5 項参照）。

作用時間が長いため 1 日 2 回の投与で治療する場合、2 回目の投与は学校が終わった午後遅くから夕食時までの間とすることができる。そのため学校での昼食時前後に服薬させる必要がなく、帰宅後に服薬させることで、その後家庭内で過ごす夜間から翌朝における AD/HD 症状のコントロールが可能となる（第 2.7.3.3.2.6 項参照）。また、薬効の減少又は消失時に反跳現象が認められない（第 2.7.4.5.7 項参照）。

アトモキシチン投与患者における成長（体重・身長）に対する影響は、外国での 5 年にわたる長期投与臨床試験（併合データベース）から、長期的な継続投与によって回復することが示されている（第 2.7.4.4.2 項参照）。

このようにアトモキシチンは種々の背景因子を有する広範囲の AD/HD 患者に対して臨床上の有効性が明らかであり、また、既存の薬物治療に問題を有する AD/HD 患者に対しても有効性が示されている。したがってアトモキシチンは AD/HD 治療薬として第一選択薬として位置づけられ、その存在意義が明確である。

2.5.1.2.2.1 海外市販後の臨床現場における本剤とメチルフェニデートの位置づけ

海外では AD/HD の薬物治療が既に定着している国が多く、米国、英国、カナダなどでは規制当局や関連団体、学会などから AD/HD 治療に関するガイドラインが出版されている。いずれのガイドラインにおいても即効型メチルフェニデート製剤である Ritalin®、徐放型メチルフェニデート製剤である Concerta®と共に、アトモキシチン（Strattera®）は、いわゆる first line の AD/HD 治療薬として位置づけられている。（第 2.5.1.2.2 項参照）

ガイドラインの中では AD/HD 治療における薬剤の選定に際して考慮すべき事項として主に以下のことが記されている。

- 年齢（小児・青少年・成人）
- 併存疾患（チック/Tourette 症候群、不安障害、うつ障害、てんかん/発作、反抗挑戦性障害、行為障害、学習障害）

- 乱用・依存の可能性
- 転用・誤用の可能性
- 有害事象（睡眠障害としての傾眠や不眠の有無など）
- 薬剤コスト
- 薬物相互作用
- 家族（親・兄弟姉妹）における AD/HD 診断の有無
- 服薬コンプライアンス
- 服薬環境
- QOL

AD/HD の薬物療法を開始する際、あるいは現行の薬物療法を変更する際の薬剤の選択は、このような事項について個々の AD/HD 患者に応じてなされるべきであるとされている。

一方、海外の臨床現場では、非中枢刺激性の薬剤であるアトモキセチンは、特に以下のような AD/HD 患者の治療に際して選択されるものと推察される。

- 中枢刺激薬に反応しない患者（ノンレスポnder）
- 中枢刺激薬に忍容性を有さない患者（有害事象の発現）
- 中枢刺激薬の使用に対し危惧を有する患者（乱用・依存、転用・誤用の可能性）
- 中枢刺激薬の禁忌や警告欄に記載されている併存障害（チック/Tourette 症候群、不安障害、うつ障害、薬物/物質依存など）を有する患者
- 24 時間の薬効持続が望まれる患者

以上のとおり、海外の AD/HD 治療ガイドラインではアトモキセチンは AD/HD 治療薬として中枢刺激薬と同じ臨床的位置付けであり、薬剤の選定に当たっては、臨床医が個々の患者にとって最も適していると判断した薬剤を選択することが推奨されている。

海外の臨床現場におけるアトモキセチンとメチルフェニデートの使い分けについても、同様に患者ごとに判断されるものと考えられ、その使用状況は、各国における他の AD/HD 治療薬の販売状況や薬物治療の歴史によって多少異なることが考えられる。

なお、海外での発売のタイミング等にもよるが、2006 年現在の処方ベースでアトモキセチンは 10%前半のシェアがあることから、臨床現場における本剤の存在価値を説明する一つのエビデンスであるとも考える。

2.5.1.2.2.2 本剤による薬物療法の臨床的位置づけ

わが国における AD/HD 治療に関して「注意欠如・多動性障害 -ADHD- の診断・治療ガイドライン第 3 版」（齊藤 2008）（以下、第 3 版ガイドライン）から「治療ガイドライン」部分を引用する。

治療ガイドライン①：

ADHD への治療・支援はあくまで ADHD の確定診断を前提に行われるべきもので、とりわけ薬物療法ではこの基準に厳密であることが求められる。治療・支援は、臨床像に応じて親ガイダンス、学校との連携、子どもとの面接、薬物療法を組み合わせることがわが国の臨床家の間では一般的であり、これらを医療現場における ADHD 治療の「基本キット」とする。

治療ガイドライン②：

子ども本人に対する行動修正のための SST (social skill training) をはじめとする集団療法、心理教育的な親の集団療法、親に子どもの行動修正技能を獲得してもらうペアレント・トレーニング、虐待が問題になる場合の児童相談所との緊密な連携、さまざまな水準での不適応の深刻化に対処する入院治療などは、より専門性の高い治療技法である。各地域で医療機関、教育機関、福祉機関などが連携して、これらを適切に提供できるよう努めるべきである。
(追記：省略)

治療ガイドライン③：

併存障害が示唆する強い葛藤や重症化した自尊心の問題を改善するためには、プレイセラピー（遊戯療法）をはじめとする個人精神療法が有効である。(以下省略)。

治療ガイドライン④：

- 薬物療法は、子どもの利益につながることを予測できた場合に初めて採用すべき治療法であり、常に副作用などのリスクに細心の注意を払うべきである。
- 薬物療法は、GAF 値が 50 以下、すなわち「重大な症状が現れている」場合、積極的に薬物療法を検討し、併せて心理社会的な治療・支援を組み合わせる。
- GAF 値が 51～60、すなわち「変動しやすい中等度の症状が存在」する場合、親ガイダンスや学校との連携などの心理社会的な治療・支援をまず行っただうえで、不適応状態が数カ月間不変あるいは悪化するような場合には、薬物療法を検討する。
- GAF 値が 61 以上の水準では基本的に心理社会的な治療・支援のみで対応し、薬物療法は特殊なケースに対して例外的に実施するだけとする。
- 薬物療法における第一選択薬がメチルフェニデートであることはわが国においてもすでに十分に臨床家のコンセンサスとなっている。現在、ADHD 治療薬として承認されているのは長時間作用型メチルフェニデート剤であるコンサータであり、第一選択薬はコンサータとする。
- 第二選択薬としてはカルバマゼピンなどの「気分安定薬」、リスペリドンなどの「抗精神病薬」、SSRI を中心とする「抗うつ薬」の 3 種類の薬物がある。
- コンサータの単独投与によって満足すべき効果が得られない、あるいは副作用のために使用を継続できないといった場合に、上記 3 種類の第二選択薬のいずれかを単独で、あるいはコンサータとの併用で使用する。

治療ガイドライン⑤：（省略）

治療ガイドライン⑥：

ADHD の治療目標については以下のようにとらえることを推奨する。

治療目標は、決して ADHD の 3 主症状が完全になくなることに置くのではなく、それらの症状の改善に伴い学校や家庭における悪循環的な不適応状態が好転し、ADHD 症状を自己の人格特性（「自分らしさ」と呼んでもよい）として折り合えるようになることに置くべきである。この段階におおむね達したら、治療はそれまでのより積極的な治療から、薬物療法としては維持療法、心理社会的治療としては継続的発達支援へと変更すべきときである。

諸症状の安定と社会的適応の改善した水準が持続できている維持療法期間は、子どもの心の発達に必要なして十分な長さでなければならない。そのような維持療法の段階を経て、試験的な休薬などにより治療なしでも臨床症状や社会適応上の悪化が生じないことを確認したうえで、治療の終結を慎重に決定しなければならない。

治療ガイドライン⑦：（省略）

治療ガイドライン⑧：

□ 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害作用をもつ atomoxetine が ADHD 治療薬として現在承認申請中であり、近い将来使用可能となる予定である。

atomoxetine が登場した際には、2 種類の適応薬をもった ADHD の薬物療法が可能となる。

□ atomoxetine 登場後の 6 歳から 18 歳までの ADHD の薬物療法の体系は、当面は第一選択薬がコンサータあるいは atomoxetine、第二選択薬はこれら 2 剤のうち最初に選択しなかった薬剤、第三選択薬は気分安定薬、抗精神病薬、抗うつ薬のいずれかとする薬物選択の手順が合理的である。なお、コンサータと atomoxetine の選択に際しての差別化は atomoxetine が登場し、その使用経験が蓄積されてから行うべきである。

以上が「治療ガイドライン」の記述である。また、改訂版ガイドライン第 5 章には、国内における AD/HD の薬物療法の実態として、日本国内の児童精神科医と小児神経科医を対象とした 2004 年の調査では、AD/HD に対し薬物療法を行なわないと答えた医師が 7%であり、更に薬物療法を行う医師の 96.2%が第一選択薬としてメチルフェニデートを用いているというアンケート結果が報告されている（渡部 2006a）。なお、このアンケート結果は第 3 版ガイドラインにおいても引き続き第 5 章として掲載されている。

以上のとおり、AD/HD の効能・効果を持つ薬剤が存在しなかった時点では、メチルフェニデート製剤（リタリン）を第一選択薬とせざるを得ない状況であった。その後、2007 年 10 月にメチルフェニデート徐放錠のコンサータ®が承認されたことから、日本人で有効性・安全性が確認された最初の AD/HD 治療薬として登場した。

アトモキセチンは、国内及び海外での臨床試験成績から AD/HD 患者に対する有効性・安全性が確認されている。また、海外では唯一の中枢興奮作用のない AD/HD 治療薬として販売されている薬剤である。欧米では、アトモキセチンは他の中枢刺激薬と同じく第一選択薬の一つ（first line）として位置づけられ、治療ガイドラインにおいて AD/HD 治療薬としてのアトモキセチンの存在意義が明確に示されている（AACAP2004、CAP2006、NICE2006、ECAP2006）。

アトモキシチンの中枢刺激薬との比較におけるベネフィットとして以下の 5 点をあげる（第 2.5.6.2.2 項参照）。

- 1.メチルフェニデートと同等の効果
- 2.併存障害を有する AD/HD 患者に対して使用できる
- 3.翌朝までの症状コントロールとコンプライアンスの向上が期待できる
- 4.薬物乱用や薬物依存の可能性が低い
- 5.休薬や治療変更を速やかに適用できる

また、第 3 版ガイドラインの「治療ガイドライン⑧」には、「選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害作用をもつ atomoxetine が ADHD 治療薬として現在承認申請中であり、近い将来使用可能となる予定である。atomoxetine が登場した際には、2 種類の適応薬をもった ADHD の薬物療法が可能となる」と記載されていることから、本剤への期待の高さが伺われる。

本剤は、依存性がない非中枢刺激薬として、患者とそのご家族のほか、医療関係者や薬局など多くの関係者にとって必要性の高い医薬品になるものと考ええる。

将来には、前述した AD/HD 治療の基本概念である「基本キット」という考え方のもと、アトモキシチンが AD/HD 薬物療法の第一選択薬の一つとして位置づけられることが期待される。

2.5.1.3 薬理学的分類

アトモキシチンは、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。アトモキシチンは、ラット脳シナプトソームへのノルアドレナリン取り込みを強力に阻害し、その作用はセロトニン及びドパミン取り込み阻害作用と比べてそれぞれ 30 倍及び 100 倍以上強かった。また、各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さなかった。

本剤の明確な機序は不明であるが、神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用であると考えられている（第 2.6.2 項参照）。

2.5.1.4 臨床開発の概略

2.5.1.4.1 外国における臨床開発の概略

アトモキシチンは当初、抗うつ剤として開発が始められたが、いくつかの臨床試験を経て安全性と忍容性には問題がなかったものの、抗うつ剤としての有効性が認められるに至らなかった。

その後、アトモキシチンのノルアドレナリン再取り込み阻害作用が AD/HD 症状に対し有効性を示す可能性があると考え、1999 年 12 月より米国においてアトモキシチンの AD/HD に対する臨床開発が始められた。

プラセボを対照とした 6 試験（小児を対象とした 2 試験、小児及び青少年を対象とした 2 試験、成人を対象とした 2 試験）において本剤の有効性と安全性が確認されたことから、2001 年 10 月に小児及び青少年並びに成人の AD/HD を適応症として FDA に対し承認申請が行われ、2002 年 11 月に承認を取得、翌 2003 年 1 月より販売が開始された。

その後、EU 諸国においても承認され、英国（2004 年 7 月）など世界各国で販売されている。

2.5.1.4.2 国内の臨床開発の概略

国内においては、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、機構）との治験相談で得られた助言や先行する外国での試験結果を参考とし、20 年 月より健康成人男性を対象とした第 1 相試験を開始した。その結果、健康成人における安全性が確認され、また薬物動態と安全性について成人の日本人と米国人との間に大きな差が認められなかった。

その後、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との第 2 相試験開始前相談において、 などの助言を得て、20 年 月より LYBD 試験を実施した。

LYBD 試験の結果、日本人小児及び青少年 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの安全性と忍容性が確認され、AD/HD 症状に対する有効性も示唆されたことより、後期第 2 相試験開始前相談を経て 20 年 月より第 2/3 相試験として LYBC 試験を実施した。また、日本人における長期投与時の安全性を評価するため、LYBC 試験を完了した被験者の中から、引き続きアトモキセチンの投与を希望する被験者を対象とした長期継続投与試験として LYDA 試験を開始した。

LYBC 試験の結果、アトモキセチン高用量（1.8 mg/kg/日）投与群における AD/HD 症状に対する有効性と、1.8 mg/kg/日までの投与量における用量反応性が確認された。また、最高用量 1.8 mg/kg/日までの安全性・忍容性は良好であった。一方、LYDA 試験の中間解析では、本試験の最高用量である 1.2 mg/kg/日の用量範囲（最高 1.5 mg/kg/日）での長期投与時の安全性と忍容性が示唆された。

これらの結果をもとに、PMDA との間で申請前相談を実施し、アトモキセチンの承認申請を行うこととした。

なお、LYBC 試験の結果に基づき、LYDA 試験の投与量上限を 1.2 mg/kg/日から 1.8 mg/kg/日に変更した。LYDA 試験は最長 3 年間の投与が可能な治験実施計画書であることより、アトモキセチンの申請時点では試験継続中である。したがって今後 LYDA 試験から得られるデータは追って提出する予定である。

2.5.1.4.3 外国における承認状況

第 1.6 項参照。

2.5.1.5 国内の臨床開発の経緯

2.5.1.5.1 初回治験相談（19 年 月 日）及び個別相談（20 年 月 1 日）

日本国内におけるアトモキセチンの臨床開発計画と、その最初のステップとしての第 1 相臨床試験を開始するにあたり、2 回にわたって機構との間で治験相談を行い、

に関する助言を得た。

2.5.1.5.2 第1相 単回投与及び反復投与試験（LYAN 試験）

20 年 月より日本人健康成人男性を対象とした LYAN 試験を開始した。その結果、単回投与時（最高 120 mg）及び反復投与時（1 日 2 回、120 mg/日、7 日間反復投与）の安全性と忍容性が確認された。また、LYAN 試験と同様の試験デザインで米国人を対象として実施された HFBJ 試験の結果と比較したところ、アトモセチンの薬物動態及び安全性について、日本人と米国人との間で大きな差は認められなかった。

2.5.1.5.3 第2相試験終了後相談（20 年 月 日）

LYAN 試験の結果をもとに、
、3 回目の治験相談を行った。

治験相談の結果「
」との助言を得た。

2.5.1.5.4 第2相オープン試験（LYBD 試験）

アトモセチンの安全性を検討するための 6 歳以上 18 歳未満の日本人小児 AD/HD 患者を対象とした非盲検の探索的試験として LYBD 試験を実施した。

本試験には全国 19 医療機関から計 38 例が治験参加に同意し、内 37 例にアトモセチンの初期用量 0.5 mg/kg/日から最高用量 1.8 mg/kg/日までの投与が開始された。試験は 20 年 月から 20 年 月の間に実施し、治験中止例は 5 例、完了例は 32 例であった。

試験の結果、日本人小児及び青少年 AD/HD 患者における安全性と忍容性が確認された。また、AD/HD 症状に対する有効性が示唆された。

2.5.1.5.5 後期第2相試験開始前相談（20 年 月 日）

LYBD 試験を終了した後、日本における開発計画を再検討し、
、PMDA との間で治験相談を実施した。

治験相談の結果、臨床データパッケージの内容として「
」としたうえで、「
」との助言を得た。更に「
」との助言を得た。

2.5.1.5.6 第 2/3 相二重盲検比較試験 (LYBC 試験)

アトモキシチンの有効性を、多施設共同、プラセボ対照二重盲検比較試験により検討するため、6 歳以上 18 歳未満の日本人小児 AD/HD 患者を対象とした LYBC 試験を実施した。

本試験には全国 41 医療機関から計 245 例に治験薬が投与された。投与群はプラセボ群、アトモキシチン 0.5、1.2 及び 1.8 mg/kg/日群の 4 群とした。試験は 20 年 月から 20 年 月の間に実施し、治験中止例は 11 例、完了例は 234 例であった。

試験の結果、アトモキシチン高用量 (1.8 mg/kg/日：用量幅 1.60～1.82 mg/kg/日) 投与群においてプラセボ投与群に比し統計学的に有意な改善が認められ、プラセボから 1.8 mg/kg/日までの投与群間の用量反応性も統計学的に有意であった。また、1.8 mg/kg/日までの投与量における安全性、忍容性は良好であった。

2.5.1.5.7 第 3 相長期継続投与試験 (LYDA 試験)

後期第 2 相試験開始前相談では、アトモキシチンの至適用量を第 2/3 相試験の結果から推定したうえで長期投与試験を実施する必要があるとの助言を得たが、第 2/3 相試験の結果から得られるであろうアトモキシチンの至適用量を、これまでに得られている国内外の臨床試験及び外国の承認内容から予め推定することで長期投与試験を実施することとした。

アトモキシチン長期投与時の安全性と忍容性の検討を目的として、LYBC 試験を完了した後に継続して長期継続試験への参加を希望する被験者を対象とした LYDA 試験を実施した。

全国 41 医療機関から計 228 例が参加しアトモキシチンの投与が開始された。今回の承認申請資料においては LYBC 試験の治験完了に伴うデータカットオフ時点 (20 年 月 日) までに得られたデータを中間解析して評価した。この時点での中止例は 41 例、試験継続例は 187 例であった。また、中間解析の対象 (LYBC 試験・LYDA 試験併合) となった被験者数は全体で 211 例であり、このうち 6 ヶ月間投与例数が 85 例、1 年間投与例数が 21 例であった。

LYDA 試験の 6 ヶ月間投与 85 例の中間解析の結果、本試験の最高用量である 1.2 mg/kg/日の用量範囲 (最高 1.5 mg/kg/日又は 100 mg/日のいずれか少ない方) までの長期投与時の安全性と忍容性に懸念を与える情報は得られていない。

なお、本試験は 20 年 月 日付で治験実施計画書における最高用量を 1.8 mg/kg/日に改訂したが、最長 3 年間の投与が可能な治験実施計画書であることより、アトモキシチンの承認申請時点では試験継続中である。

また、20 年 月 日時点で第 2 回目のデータカットオフを行い、中間解析結果を中間報告第 2 報として作成した。このデータカットオフ時点での LYDA 試験継続例は 117 例、治験中止例は 111 例であった。アトモキシチンの最高用量を 1.8 mg/kg/日に変更した治験実施計画書の改訂によって、116 例が 1.8 mg/kg/日の投与を受けていた。

LYDA 試験の中間報告第 2 報の結果、治験実施計画書改訂後の最高用量である 1.8 mg/kg/日の用量範囲までの長期継続投与においても安全性及び忍容性は良好であり、有効性が持続していることが確認された。

2.5.1.5.8 申請前相談（20 年 月 日）

20 年 月 日に PMDA との間で実施した において、
、承認申請を行なう方針について予め了解を得た。

その後、LYBC 試験の解析結果と LYDA 試験の中間解析の結果をもとに、申請前相談を実施した結果、これら試験結果を中心とする国内試験データに加え、
との助言を得た。

一方、LYBC 試験において日本人小児及び青少年 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの有効性が 1.8 mg/kg/日でのみ検証されたことを踏まえ
との助言を得たことより、20 年 月 日付けで LYDA 試験の治験実施計画書を改訂し、安全性と忍容性に問題がない場合には 1.8 mg/kg/日の用量範囲（最高 1.82 mg/kg/日又は 120 mg/日のいずれか少ない方）まで増量することとした。本試験については承認申請後にも中間解析を実施し、データを追加提出する予定である。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

有効性評価及び安全性評価に用いた臨床試験のうち、日本で実施したすべての試験、及びその有効性データを補強する目的で、アジアで実施した 2 試験を評価資料とした。その他の外国で実施した試験は参考資料とした。

2.5.1.6.1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

有効性評価に用いた臨床試験を以下に示した。

表 2.5.1-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験グループ	試験番号
(1)日本で実施した臨床試験	
(1-1)探索的試験	LYBD
(1-2)プラセボ対照二重盲検比較試験	LYBC
(1-3)長期継続投与試験	LYDA
(2)アジアで実施した臨床試験	
(2-1)プラセボ対照二重盲検比較試験	S010
(2-2)実薬対照試験	LYBR
(3)外国で実施した臨床試験	
(3-1)プラセボ対照二重盲検比較試験	LYAC、HFBD、HFBK
(3-2)特別な患者集団を対象とした試験	LYBP、LYAS
(3-3)実薬対照試験	LYBI
(3-4)CYP2D6 の EM 患者*と PM 患者**を比較した非盲検試験	LYAB、LYBB
(3-5)長期投与試験	
(3-5-1)再燃試験	LYAF、HFBE
(3-5-2)長期継続投与試験	LYAI、HFBF
(3-6)1 日 1 回投与で実施した臨床試験	
(3-6-1)プラセボ対照二重盲検比較試験	LYBG、LYCC、LYAW
(3-6-2)特別な患者集団を対象とした試験	LYAX、LYBX

*EM 患者：Extensive Metabolizer、**PM 患者：Poor Metabolizer

2.5.1.6.2 安全性評価に用いた臨床試験一覧

安全性評価に用いた臨床試験を以下に示した。

表 2.5.1-2. 安全性評価に用いた臨床試験一覧

日本で実施した試験	アジアで実施した試験	短期投与、プラセボ対照二重盲検比較試験 〔短期投与併合解析 (BID/QD) 〕		短期投与試験		長期投与試験	併用投与、 高用量投与の 評価に用いた試験	乱用潜在性、 嗜好性の評価 に用いた試験	
		BID 試験 〔短期投与併合解析 (BID) 〕	QD 試験	実薬 対照試験	CYP2D6 の EM 患者 と PM 患者を 比較した非盲検試験				
プラセボ対照 二重盲検比較試験 LYBC 長期継続投与試験 LYDA 探索的試験 LYBD LYBD 試験の 追跡試験 LYDH*1	QD で実施した プラセボ対照二重盲 検比較試験	LYAC HFBD HFBK (LYBI)*2	LYAT、LYAW LYBG、LYCC LYCZ、(S010*3)	LYBI LYAU*4 LYAV*4 (HFBD, HFBK)*5	LYAB LYBB	再燃試験	LYAQ (Flu との併用) LYBU、LYCI (MPH との併用) LYCL (高用量投与)	LYAD (乱用) LYBO (嗜好性)	
	S010					LYAF、HFBE			
	QD で実施した 実薬対照試験	特別な患者集団を対象とした試験				長期併合解析*6			
	LYBR	LYAS (慢性運動性 チック) LYBP (不安障害)				LYAX (大うつ病性 障害) LYBX (ODD)			HFBF、LYAI (長期継続投与試験)

BID：1日2回投与、QD：1日1回投与、ODD：反抗挑戦性障害、Flu：フルオキセチン、MPH：メチルフェニデート

*1：CYP2D6 遺伝子型と血漿中薬物濃度に不一致が認められた被験者を対象とした臨床薬理試験（第 2.7.2.3 項参照）、*2：アトモキセチン群及びプラセボ群を併合解析に用いた、*3：併合解析に含めた、*4：クロスオーバー試験、*5：メチルフェニデート群の結果を記載した、*6：図 2.7.4-1 に記載の試験を対象とした (LYCI、LYAD、LYBO は含まれない)、

Closed Strattera Trials, 16-Jan-06 を元に作成：成人を対象とした試験及び液剤の味を検討した試験は除いた。また、AD/HD 以外の適応症を対象に実施した臨床試験も除外した。

2.5.1.7 申請内容

以上を勘案し、アトモキシチンを以下のとおり承認申請することとした。

表 2.5.1-3. 申請内容

項目	内容
申請区分	新有効成分含有医薬品
申請品目	ストラテラカプセル 5 mg・10 mg・25 mg
効能・効果	小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）
用法・用量	通常、小児にはアトモキシチンとして 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg まで増量した後、1 日 1.2～1.8 mg/kg で維持する。ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性についての試験は、Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) 及び International Conference on Harmonization (ICH) ガイドライン (CPMP/EWP/462/95: Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children、及び CPMP/ICH/2711/99: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population) に従い、健康成人を対象として実施した。

アトモキシチンの薬物動態は、チトクローム P450 2D6 (CYP2D6) の遺伝子多型に強く依存する。CYP2D6 の酵素活性は、遺伝子多型により主に Extensive Metabolizer (EM) 及び Poor Metabolizer (PM) の2集団に分類される (Evans 1980、Steiner 1988)。PM は白人に最も頻度が高く、白人の約 7% (Broly 1991)、日本人では 1%未満 (Nakamura 1985、Horai 1990) が PM と報告されている。

2.5.2.1 バイオアベイラビリティ

2.5.2.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ

外国人 CYP2D6 EM 及び PM 健康成人を対象として、市販処方カプセル剤の絶対的バイオアベイラビリティを評価した (LYAM 及び LYAK 試験)。アトモキシチンの絶対的バイオアベイラビリティは、PM 健康成人では 94%、EM 健康成人では 63%であった。したがって、アトモキシチンは、EM 及び PM 群のいずれにおいてもほぼ完全に吸収されるが、EM 群においては薬物が吸収された後、初回通過効果を受けることが示された。

2.5.2.1.2 相対的バイオアベイラビリティ

外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象として初期処方カプセル剤と液剤間の相対的バイオアベイラビリティを検討した (HFBG 試験)。アトモキシチンの液剤とカプセル剤を経口投与した後の血漿中薬物濃度曲線下面積 (AUC) 及び最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) はほぼ同じであり、液剤と同様カプセル剤も速やかに、かつ液剤に比べてほぼ 100%吸収されると考えられた。

2.5.2.2 生物学的同等性

初期処方カプセル剤から市販処方カプセル剤までごく軽微な処方変更はあったものの、開発過程を通じて臨床試験に用いた製剤は主としてカプセル剤であった。臨床薬理試験では、初期の臨床試験で用いた製剤 (初期処方カプセル剤)、臨床試験で主に用いた製剤 (試験処方カプセル剤及び市販処方カプセル剤) の生物学的同等性を検討した。外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象とした LYAZ 試験では、60 mg 市販処方カプセル剤と等用量の試験処方カプセル剤の生物学的同等性が確認された。外国人 CYP2D6 EM 及び PM 健康成人を対象とした LYAL 及び LYAK 試験では、40 mg 市販処方カプセル剤と等用量の初期処方カプセル剤の生物学的同等性が確認された。

40 mg カプセル剤は、投与量比例性を検討した市販処方カプセル剤 (5、10、18、25 及び 40 mg) の中でもっとも高用量の製剤である。アトモキシチンは水への溶解度及び腸管吸収における粘膜透過度が高いことに加えて、40 mg 以下のカプセル剤の *in vitro* 溶

出特性は同等であった。そのため、LYAL 及び LYAK 試験では 40 mg の製剤を採用し、市販処方カプセル剤と初期処方カプセル剤の生物学的同等性を確認した。上記製剤における投与量比例性、アトモキシチンの高い水への溶解度と高い粘膜透過度、及び *in vitro* 溶出特性の同等性から、40 mg 未満の製剤（5、10、18 及び 25 mg）のヒトにおける生物学的同等性の評価は不要と判断し、実施しなかった。

以上の結果より、初期処方、試験処方及び市販処方カプセル剤は生物学的に同等であることが示された。

2.5.2.3 バイオアベイラビリティに対する食事の影響

外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象とした LYAL 及び LYAZ 試験では、市販処方カプセル剤に対する高脂肪食の影響について検討した。高脂肪食摂取後にアトモキシチンを投与すると、最高血漿中薬物濃度 ($C_{\max}$) は約 37%低下、 $T_{\max}$ は約 2 時間延長し、吸収速度に対して影響が認められたが、吸収量への影響は認められなかった。外国人小児及び青少年 AD/HD 患者（患児）を対象とした 5 試験を併合した母集団薬物動態解析において、食事により $C_{\max}$ が 9%低下すると推定された。

以上の結果、外国人健康成人を対象にした臨床薬理試験において食事により吸収量（AUC）が変化しなかったこと、及び外国人患児における母集団薬物動態解析において $C_{\max}$ の低下はわずかであったことから、アトモキシチンの薬物動態に対する食事の影響は臨床的に問題となる可能性は低く、アトモキシチンの服用に際して食事の影響を考慮する必要はないと考えられた。

2.5.2.4 バイオアベイラビリティに対する胃内 pH の影響

外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象とした LYAM 試験において、オメプラゾールもしくはマーロックス[®]投与により胃内 pH を変化させた条件下で、アトモキシチンのバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験は、LYDH 試験及び HFBC 試験を除いていずれも成人を対象として実施した。小児集団におけるリスクを最小限とし、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス、Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) 及び International Conference on Harmonization (ICH) ガイドライン (CPMP/EWP/462/95: Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children、及び CPMP/ICH/2711/99: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population) を遵守するために、大部分の試験を健康成人で行い、成人と小児の薬物動態を比較して、成人で得られたデータを体重で基準化することなどにより小児に外挿した。成人におけるアトモセチンの薬物動態は、ノンコンパートメント法で検討した。AD/HD 患児におけるアトモセチンの薬物動態は、ノンコンパートメント法及び母集団薬物動態解析の両方を用いて検討した。

2.5.3.1 日本人健康成人における薬物動態

日本人 CYP2D6 EM 健康成人を対象にアトモセチン 10、40、90 及び 120 mg 単回投与及び 1 日 2 回 40 又は 60 mg (80 又は 120 mg/日) 7 日間反復投与後の薬物動態を検討した (LYAN 試験)。経口投与後、アトモセチンは速やかに吸収され、投与後 1～2 時間で C_{max} に達した。また、定常状態での蓄積は非常に小さく、反復投与時の薬物動態は、初回投与データから予測可能であった。投与量 10～120 mg の範囲において、アトモセチンの C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。

2.5.3.2 外国人健康成人における薬物動態

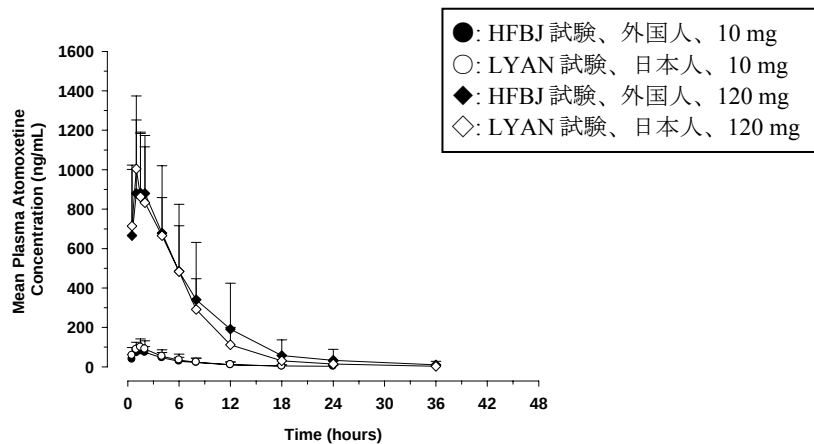
外国人 CYP2D6 EM 及び PM 健康成人においてアトモセチンは経口投与後速やかに吸収され、投与後それぞれ 1 及び 2.5 時間後に血漿中濃度は最大値を示した。外国人健康成人における臨床薬理試験の併合解析の結果、単回経口投与後、EM 群と比較して PM 群では C_{max} は 2 倍高く、消失半減期は約 6 倍長かった。EM 群と比較して PM 群においては、定常状態における平均血漿中薬物濃度 ($C_{av,ss}$) は約 10 倍高かったが、定常状態における最高血漿中薬物濃度 ($C_{max,ss}$) の違いは約 5 倍であり、吸収よりもクリアランスの違いが反映されていると考えられた。EM 及び PM 群において、10～120 mg (0.13～1.6 mg/kg) の投与量範囲での C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加した。また、外国人健康成人における 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与時のアトモセチンの薬物動態は単回投与後の成績から予測可能であった。

2.5.3.3 日本人及び外国人健康成人における薬物動態の比較

日本人及び外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象としてアトモセチンを単回投与 (日本人: 10、40、90 及び 120 mg、外国人: 10、90 及び 120 mg) 及び反復投与 (日本人: 1 日 2 回 40 又は 60 mg、外国人: 1 日 2 回 40 mg) したときの薬物動態を比較した (LYAN 及び HFBJ 試験)。

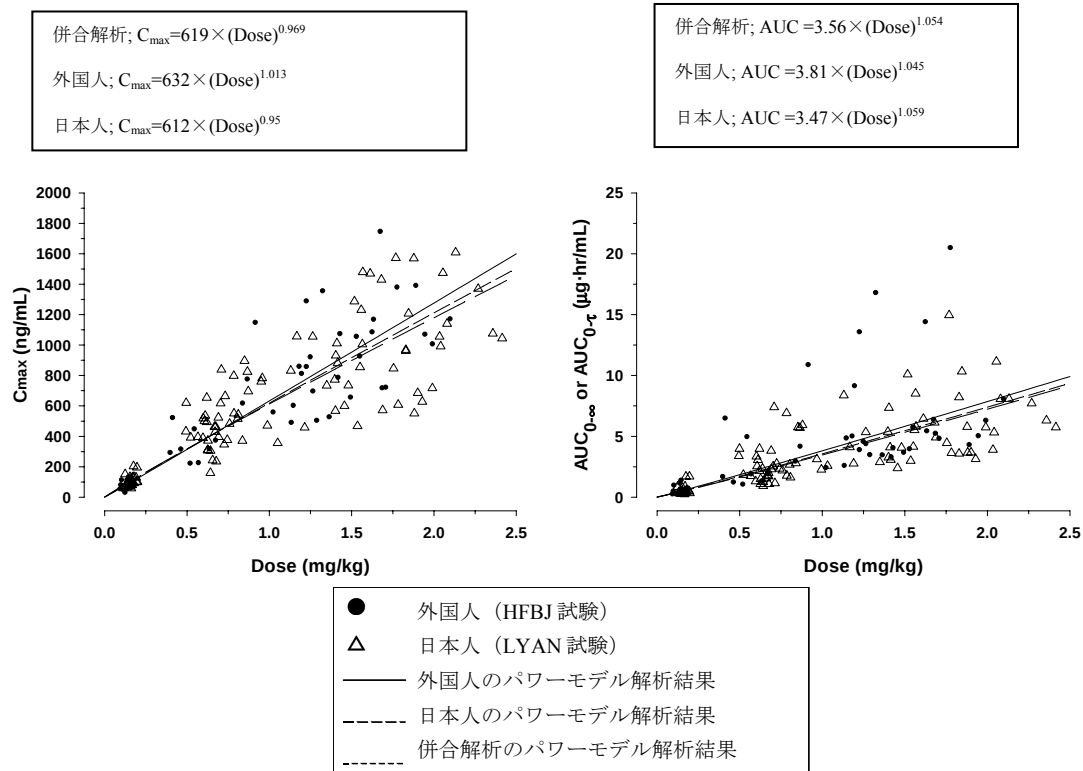
日本人と外国人で、アトモセチン 10 及び 120 mg 単回投与後の平均血漿中アトモセチン濃度推移は類似していた (図 2.5.3-1)。更に、体重で基準化したアトモセチン

の投与量とアトモキシチンの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の投与量比例性をパワーモデルにより評価した結果、日本人及び外国人で類似した投与量比例性が認められた (図 2.5.3-2)。以上のように、日本人及び外国人健康成人においてアトモキシチンの薬物動態を比較した結果、両者に大きな差は認められなかった。



各ポイントにおいて血漿中濃度を測定できた被験者が
3分の2以上の場合に平均を算出した。

図 2.5.3-1. 日本人 CYP2D6 EM 健康成人 (LYAN 試験) 及び外国人 CYP2D6 EM 健康成人 (HFBJ 試験) における平均血漿中アトモキシチン濃度推移
(平均値+標準偏差)



$C_{\max}$: 単回投与時及び反復投与の初回投与時のデータを用いた。

AUC: 単回投与時及び反復投与時のデータを用いた。

図 2.5.3-2. 日本人 CYP2D6 EM 健康成人 (LYAN 試験) 及び外国人 CYP2D6 EM 健康成人 (HFBJ 試験) におけるアトモセチンの $C_{\max}$ 及び AUC の投与量比例性の評価

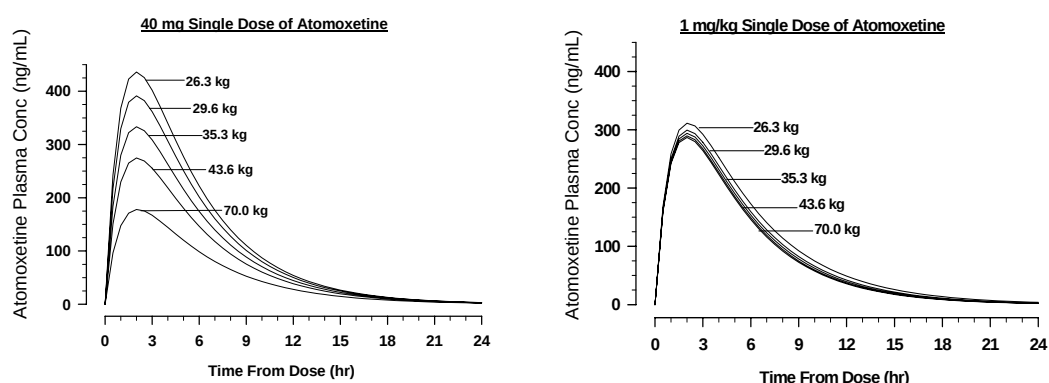
2.5.3.4 日本人患児における薬物動態

プラセボ対照二重盲検試験 (LYBC 試験) と引き続き行われた長期継続投与試験 (LYDA 試験) に参加した患児を対象に母集団薬物動態解析を行い、アトモセチンの薬物動態を検討した。本解析の対象となった患児に PM 患児は 4 例しか含まれていなかったため、PM 患児を母集団解析の対象から除外したが、見かけのクリアランス (CL/F) に関して CYP2D6 遺伝子型 (ホモ接合型 EM、ヘテロ接合型 EM、IM) が有意な共変量であると推定された。また、体重も CL/F に対する有意な共変量であると推定され、患児にアトモセチンを投与する際に体重で基準化した投与量を投与することの妥当性が示された。食事による吸収速度に対する影響は見出せなかった。また、アトモセチンの薬物動態に対して、投与量の違いによる影響は認められず、検討を行った投与量範囲において、アトモセチンの薬物動態は線形であると推定された。

2.5.3.5 外国人患児における薬物動態

第 2 相臨床試験 4 試験 (HFBD、HFBE、HFBF 及び HFBK 試験) 及び第 1b 相臨床試験 1 試験 (HFBC 試験) に参加した 420 例の患児を対象に母集団薬物動態解析を行い、アトモセチンの薬物動態を検討した。母集団薬物動態解析における共変量検討の結果、1 日 2 回投与時では 5~45 mg (0.08~1.74 mg/kg) の投与量範囲にわたって投与量比例性

が認められ、7～15 歳の年齢範囲ではアトモキシチンの薬物動態に対する年齢の影響は認められなかった。体重はアトモキシチンの薬物動態に大きな影響を及ぼす背景因子であると予測され、CL/F と見かけの分布容積 (V/F) は体重にほぼ比例して増加した。図 2.5.3-3 に、固定投与量 (40 mg) 及び体重あたりの投与量 (1 mg/kg) を単回投与した場合のアトモキシチン血漿中濃度に対する体重の影響の予測を示した。固定投与量を用いた場合、体重の異なる患児間では血漿中濃度推移は大きく異なっていた。体重あたりの投与量を用いた場合には、体重の影響はほとんど認められなくなった。したがって、患児にアトモキシチンを投与する際には体重で基準化した投与量を投与することが推奨された。



アルブミン 43 g/L の EM 患児にアトモキシチンを空腹時投与したときの平均血漿中アトモキシチン濃度を予測した。なお、検討した体重は、母集団薬物動態解析における患児集団での体重の 5、25 パーセント点、中央値及び 75、95 パーセント点に相当する。

図 2.5.3-3. アトモキシチン固定投与量 40 mg (左) 又は体重で基準化した投与量 1 mg/kg (右) を単回投与したときの平均血漿中アトモキシチン濃度に対する体重の影響の予測

2.5.3.6 日本人及び外国人患児における薬物動態の比較

日本人患児 (LYBD 試験) と外国人患児 (母集団薬物動態解析に使用した試験; HFBC、HFBD、HFBE、HFBF 及び HFBK 試験) における定常状態でのアトモキシチン及びその代謝物の血漿中濃度の比較を行ったところ、日本人と外国人の患児の血漿中濃度には、大きな違いは認められなかった。また、日本人患児を対象とした母集団薬物動態解析 (LYBC 試験と LYDA 試験を併合) の結果を上記の外国人患児の結果と比較したところ、薬物動態パラメータには大きな違いは認められなかった。したがって、日本人と外国人患児におけるアトモキシチンの薬物動態には大きな違いはないと考えられ、人種の違いによる投与量調整の必要性はないと考えられた。

2.5.3.7 小児と成人の薬物動態の比較

外国人 EM 患児における薬物動態解析 (HFBC 試験) 及び外国人健康成人における臨床薬理試験の併合解析から得られた薬物動態パラメータを比較した結果、成人及び患児の薬物動態パラメータにはわずかな違いが認められたが、臨床的に問題となる違いでは

ないと考えられた。更に、外国人患児を対象とした母集団薬物動態解析結果と外国人健康成人の併合解析の結果、アトモキシチンの薬物動態に影響を及ぼすと推定された主要な背景因子は、患児、成人いずれにおいても体重及び CYP2D6 活性であった。また、日本人患児における母集団薬物動態の結果（LYBC、LYDA 試験）と日本人健康成人における薬物動態の結果（LYAN 試験）を比較したところ、CYP2D6 のホモ接合型 EM、ヘテロ接合型 EM、IM のいずれの遺伝子型においても薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。以上より、健康成人における薬物動態の結果を小児集団へ外挿することは妥当であると考えられた。

2.5.3.8 分布

アトモキシチンの血漿蛋白結合率は約 98%であり、ほとんどがアルブミンへの結合であった。ヒト血漿蛋白を用いた *in vitro* 薬物置換試験の結果、アトモキシチンは、蛋白結合に起因して他剤と臨床的に問題となるような相互作用を誘発する可能性は低いと考えられた。

2.5.3.9 代謝

In vitro 及び *in vivo* 試験によりアトモキシチンの第 1 相反応代謝物である 4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体への代謝について検討した（ADME 報告書 8 及び 22、HFBH 試験）。その結果、アトモキシチンの代謝クリアランスは CYP2D6 を介する代謝に強く依存することが明らかとなった。CYP2D6 PM 群ではアトモキシチンの生体内からの消失速度は遅いが、産生された血漿中の主要第 1 相反応代謝物は EM 群と同じく 4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体であった。

外国人 CYP2D6 EM 及び PM 健康成人いずれにおいてもアトモキシチンの消化管からの吸収は良好であり、主に酸化的代謝により体内から消失し、ほとんどすべてが代謝物として主に尿中に排泄された。産生されるアトモキシチンの主要第 1 相反応代謝物は、EM 及び PM いずれの群においても 4-ヒドロキシ体であり、これは続いて抱合を受け、主要最終代謝物である 4-ヒドロシアトモキシチン-O-グルクロン酸抱合体となった。

2.5.3.10 排泄

外国人 CYP2D6 EM 及び PM 健康成人男性において、¹⁴C 標識アトモキシチン投与後の放射能の累積排泄率は、EM では尿中に約 96%、糞中に約 2%、PM では尿中に約 80%、糞中に約 17%であった。EM 及び PM いずれにおいても、アトモキシチンは主に 4-ヒドロシアトモキシチン-O-グルクロン酸抱合体として尿中に排泄された（¹⁴C 標識アトモキシチン投与後の放射能の累積排泄率は EM 及び PM でそれぞれ 84%、31%）。

2.5.3.11 特殊集団

末期腎不全を有する外国人 CYP2D6 EM 成人において、アトモキシチン 20 mg を単回投与した結果、アトモキシチンの AUC は健康成人より約 65%高値を示した（HFBM 試験）。ただし、AUC を体重で基準化すると、2 群間の違いは小さくなった。また、末期

腎不全を有する成人及び健康成人においてアトモキセチン 20 mg 単回投与は良好な忍容性を示した。したがって、末期もしくはより軽度の腎不全を有する AD/HD 患者においても、投与量調整は必要ないと考えられた。ただし、アトモキセチンは血圧及び心拍数を上昇させる可能性があるため、腎不全を有する患者には慎重に投与する必要がある。

中等度及び重度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B 及び C）を有する CYP2D6 EM 成人にアトモキセチン 20 mg を単回投与した結果、健康成人に比較して、アトモキセチンの AUC はそれぞれ 2 倍及び 4 倍に増加した（HFBN 試験）。また、中等度及び重度の肝硬変を有する成人及び健康成人においてアトモキセチン 20 mg 単回投与は良好な忍容性を示した。肝硬変を有する成人で認められたアトモキセチンの薬物動態の変化は、PM 健康成人で認められる変化より小さかった。しかしながら、単回投与試験からは長期投与時の十分な安全性情報は得られていない。したがって、肝硬変を有する AD/HD 患者においてはアトモキセチンの投与量を調整し、慎重に投与する必要があると考えられた。

2.5.3.12 薬物相互作用

CYP2D6 及び CYP3A で代謝される他の薬剤に対して、アトモキセチンによる臨床的に問題となるような阻害又は誘導は認められなかった。*In vivo* 及び *in vitro* 試験の結果、アトモキセチンは CYP3A4、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP2C9 を阻害しないこと、並びに CYP3A4 及び CYP1A2 を誘導しないことが確認された。

ヒト血漿蛋白を用いた *in vitro* 薬物置換試験の結果、治療域濃度のアトモキセチンは、ワルファリン、アセチルサリチル酸、フェニトイン及びジアゼパムの蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。同様に、上記薬剤は、アトモキセチンの蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

外国人 CYP2D6 EM 健康成人において、CYP2D6 を特異的に阻害することが知られている薬剤〔パロキセチン及びフルオキセチン（国内未承認）〕併用投与時における定常状態の血漿中アトモキセチン濃度は上昇し、PM 被験者で認められた値に相当する高濃度になった（HFBL 及び LYAY 試験）。更に、PM 被験者では、CYP2D6 の欠損により、副次的経路もしくは複数の代謝酵素が関与しアトモキセチンが代謝される（HFBH 試験）。そのため、CYP2D6 PM 被験者においてチトクローム P450 阻害剤を併用してもアトモキセチンの薬物動態が変化する可能性は低いと考えられる。

アトモキセチンを投与した際に発現する主たる薬理学的作用は、中枢神経系でのノルアドレナリン再取り込み阻害作用であるが、心血管系に対する二次的な末梢作用（血行力学的作用）が発現する可能性もある。そこで、薬物相互作用試験では、 β アドレナリン作動性受容体アゴニスト（サルブタモール）及び中枢刺激薬（メチルフェニデート）の血行力学的作用について、アトモキセチンが作用を増強するか否かについて検討した（HFBO、LYDP、LYAP 試験）。その結果、アトモキセチンの併用により、静脈内投与によるサルブタモールの心拍数の増加作用が最も顕著に増強された。一方、アトモキセチンと吸入投与によるサルブタモール併用による心血管系の変化は認められなかった。以上の結果より、サルブタモールもしくは他の β アドレナリン作動性受容体アゴニスト

を全身へ分布する投与経路により投与（静脈内投与等の全身性投与）している患者においては、アトモキセチンを慎重に投与する必要がある。

アトモキセチンは、メチルフェニデートの血行力学的作用は増強しなかった。更に、アトモキセチンとアルコール（エタノール）、デシプラミン、フルオキセチン及びミダゾラムを併用投与しても薬理的相互作用は認められなかった（E002、HFBP、LYAY、LYAJ 試験）。しかし、アトモキセチンとパロキセチンを併用投与すると両薬剤の血行力学的作用が増強された（HFBL 試験）。

2.5.3.13 薬物動態学的/薬力学的試験

外国人患児を対象とした LYAC 試験に参加した CYP2D6 EM 患児から得られたデータを用い、薬物動態学的/薬力学的解析を行った結果、AUC と注意欠陥/多動性障害評価尺度〔医師による評価（ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコア）〕との相関が認められた。本解析結果から、0.5、1.2 及び 1.8 mg/kg/日投与時の AUC の中央値を用いると、それぞれの投与量で、最大効果の 62%、78%及び 85%の改善が期待できると推定された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概略

小児の注意欠陥／多動性障害（Attention Deficit / Hyperactivity Disorder、以下 AD/HD）に対するアトモキセチンの有効性を、国内で実施した探索的試験（LYBD 試験）、プラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC 試験）及び長期継続投与試験（LYDA 試験）の 3 試験の成績に基づいて評価した。また、台湾で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（S010 試験）並びに中国、韓国及びメキシコで実施した実薬対照試験（LYBR 試験）もアジアで実施した臨床試験として日本人 AD/HD 患者における成績を補強するため、有効性の評価資料とした。更に、外国で実施した臨床試験 17 試験については、有効性評価の参考とした。外国で実施した臨床試験には、プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験、特別な患者集団を対象とした臨床試験 2 試験、CYP2D6 の Extensive Metabolizer（以下、EM）と Poor Metabolizer（以下、PM）を比較した非盲検試験 2 試験、実薬対照試験 1 試験、長期投与試験 4 試験及び 1 日 1 回投与で実施した臨床試験 5 試験が含まれている。

2.5.4.2 国内で実施した臨床試験における有効性評価（評価資料）

2.5.4.2.1 LYBD 試験（探索的試験）

探索的試験である LYBD 試験では、6 歳以上 18 歳未満の日本人 AD/HD 患者を対象として、非盲検、投与量漸増試験によりアトモキセチンの有効性を検討した。アトモキセチンの投与は、1 日用量を 2 回に分割し、非盲検下で、初回用量 0.5 mg/kg/日から最高用量 1.8 mg/kg/日まで強制的に漸増し、約 8 週間投与した。有効性の評価には、注意欠陥／多動性障害評価尺度 日本語版（医師による評価）〔以下、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）〕を用いた。

本試験において、アトモキセチンが投与された 37 例の男女別の内訳は男性 32 例（86.5%）及び女性 5 例（13.5%）であり、年齢の中央値は 10.21 歳（範囲：6.21～16.82 歳）であった。AD/HD のサブタイプによる分類では、不注意優勢型 23 例（62.2%）、混合型 13 例（35.1%）及び多動性 - 衝動性優勢型 1 例（2.7%）であった。なお、CYP2D6 代謝型は全例 EM 患者であった。

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインの平均値は 35.0、最終観察時の平均値は 16.4、変化量の平均値は -18.6 であり、投与前後の差は統計学的に有意であった〔Wilcoxon 符号付き順位検定（両側）、 $p < 0.001$ 〕。

2.5.4.2.2 LYBC 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

プラセボ対照二重盲検比較試験である LYBC 試験の試験計画の作成にあたって、外国で先行して実施された LYAC 試験の試験計画及び成績を参考とした。本試験では、6 歳以上 18 歳未満の日本人 AD/HD 患者を対象として、アトモキセチンを約 8 週間投与したときの有効性及び用量反応性を、多施設共同、プラセボ対照二重盲検比較試験により検討した。投与群として、プラセボ群、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群、計 4 群を設定した。治験薬の投与は、1 日用量を 2 回に分割し、朝及び夕に投与した。アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアト

モキセチン 1.8 mg/kg/日群に割り付けられた患者に対して、0.5 mg/kg/日から投与を開始し、0.8 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日、1.8 mg/kg/日と段階的に増量した。主要な有効性評価項目は、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量とした。なお、有効性評価には教師からの情報が重要であることから、教師からの評価を加味して、治験責任医師が評価した。

本試験において、4 群に無作為に割り付けられた 245 例の男女別の内訳は男性 209 例（85.3%）及び女性 36 例（14.7%）であり、年齢の中央値は 10.18 歳（範囲：6.11～17.62 歳）であった。AD/HD のサブタイプによる分類では、不注意優勢型 150 例（61.2%）、混合型 84 例（34.3%）及び多動性 - 衝動性優勢型 11 例（4.5%）であった。なお、CYP2D6 代謝型の PM 患者がアトモキセチン 0.5 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群にそれぞれ 1 例、計 2 例含まれていた。各群の背景因子及び疾患特性に大きな不均衡はなく、バランスよく割り付けられていた。

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値はプラセボ群で-8.1 であったのに対し、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群で-9.6、1.2 mg/kg/日群で-10.8、1.8 mg/kg/日群で-11.6 であった（表 2.5.4-1）。プラセボ群とアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の差は統計学的に有意であったが〔Williams 検定（片側）、 $p=0.010$ 〕、プラセボ群とアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群の差は統計学的に有意ではなかった。また、一次の用量反応が統計学的に有意であった（ $p=0.008$ ）。

表 2.5.4-1. ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化（LYBC 試験）

		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95%信頼区間**		p 値* Williams	p 値** ANCOVA
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		信頼 下限	信頼 上限		
総スコア	プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1					
	ATX 0.5	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-	0.280
	ATX 1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037	0.078
	ATX 1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010	0.011
	用量反応***: Linear: $p=0.008$ Quadratic: $p=0.837$												

N: 最大の解析対象集団の症例数

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出された。

** p 値、差及び信頼区間は、共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出された(多重性の調整無し)。

*** 用量反応の p 値は、共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

2.5.4.2.3 LYDA 試験（長期継続投与試験）

長期継続投与試験である LYDA 試験では、先行して実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC 試験）の完了症例を対象として、アトモキセチンを継続投与し、長期投与時の有効性を検討した。なお、20 年 月 日をデータカットオフ日とした。アトモキセチンの投与は、患者が LYBC 試験で割り付けられていた用量群にかかわらず、1 日用量を 2 回に分割して、0.5 mg/kg/日から投与を開始し、安全性と有効性に基づく治験責任医師の判断により、1.2 mg/kg/日の用量範囲又は 100 mg/日のうちいずれか少ない用

量まで増量できることとした。また、投与期間は 6 ヶ月から 3 年までとした。有効性の評価は ADHD RS-IV 日本語版（医師用）を用いて治験責任医師が行った。

LYBC 試験において、アトモキシチン群に割り付けられた患者の場合、ベースラインを LYBC 試験のアトモキシチン投与開始時とした。また、プラセボ群に割り付けられた患者の場合、ベースラインを LYDA 試験のアトモキシチン投与開始時とした。その結果、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、評価期間 6 ヶ月の患者集団で-11.7、6 ヶ月～1 年の患者集団で-17.4、1～2 年の患者集団で-17.9 であり、長期継続投与中も効果は持続しており、効果の減弱は認められなかった（図 2.5.4-1）。

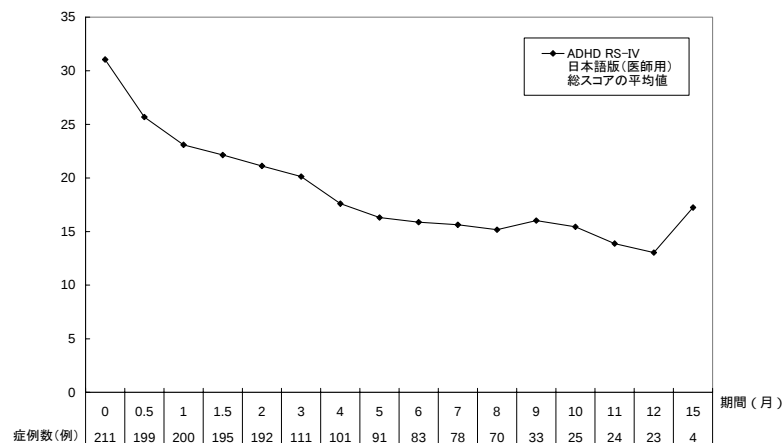


図 2.5.4-1. ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの推移
（LYBC 試験、LYDA 試験）

20██年██月██日をデータカットオフ日として、LYBC 試験においてアトモキシチン群であった患者ではベースライン値を LYBC 試験の visit 2（治験薬投与開始時点）とし、プラセボ群であった患者ではベースライン値を LYDA 試験の visit 1（試験開始時点）として、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの変化を検討した。ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は 0～6 ヶ月が-14.1、6～12 ヶ月が-16.0、1～2 年が-17.4、及び 2～3 年が-20.4 であり、いずれも統計学的に有意なスコアの減少が認められたことから、長期継続投与中も効果は持続していることを確認した。

2.5.4.2.4 国内で実施した臨床試験における有効性評価のまとめ

探索的試験である LYBD 試験において、37 例の日本人小児 AD/HD 患者を対象として、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）を評価指標にアトモキシチンの有効性を評価した。その結果、アトモキシチン投与により、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアは改善し、投与前後の差は統計学的に有意であったことから、アトモキシチンの日本人小児 AD/HD 患者に対する有効性が示唆された。

LYBD 試験の結果を踏まえ、プラセボ対照二重盲検比較試験 (LYBC 試験) を実施した。245 例の日本人小児 AD/HD 患者を、プラセボ群、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群又はアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の 4 群に無作為に割り付け、有効性を比較した。LYBC 試験では、有効性評価には教師からの情報が重要であることから、教師からの評価を加味して、治験責任医師が評価した。その結果、アトモキセチンが投与された患者において、ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアが減少し、プラセボ群とアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の差は統計学的に有意であった。また、一次の用量反応性が統計学的に有意であった。これらの結果から、アトモキセチンの日本人小児 AD/HD 患者に対する有効性を確認した。

LYDA 試験では、LYBC 試験の完了例を対象として、アトモキセチンを継続投与し長期投与時の有効性を ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) を評価指標に検討した。その結果、アトモキセチンの AD/HD 症状に対する効果は持続しており、効果の減弱は認められなかった。

2.5.4.3 アジアで実施した臨床試験における有効性評価 (評価資料)

2.5.4.3.1 S010 試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)

台湾で実施した S010 試験において、6 歳以上 16 歳以下の AD/HD 小児患者を対象として、アトモキセチンの 1 日 1 回投与の有効性を Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version : Investigator Administered and Scored (以下、ADHD RS-IV-Parent : Inv) 総スコアを指標として、プラセボと比較した。アトモキセチンは、初回用量を 0.8 mg/kg/日、最高用量を 1.8 mg/kg/日又は 100 mg/日を超えないこととし、1 日 1 回約 6 週間投与した。

106 例をプラセボ群 (34 例) 又はアトモキセチン群 (72 例) に無作為に割り付けた。男女別の内訳は、男性 94 例 (88.7%) 及び女性 12 例 (11.3%) であった。

アトモキセチン群における最終投与量の平均値は 1.19 mg/kg/日であった。ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時点までの変化量の平均値は、プラセボ群で -7.5 であったのに対し、アトモキセチン群で -16.9 であり、アトモキセチン群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。

以上、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアを有効性の評価指標として、アトモキセチンの台湾人 AD/HD 患者に対する有効性を確認した。

2.5.4.3.2 LYBR 試験 (実薬対照試験)

中国、韓国及びメキシコで実施した LYBR 試験において、6 歳以上 16 歳以下の AD/HD 患者に対して、二重盲検下でアトモキセチン又はメチルフェニデートを約 8 週間投与した後、ADHD RS-IV-Parent : Inv のスコアを基にレスポンスの割合を比較し、アトモキセチンのメチルフェニデートに対する非劣性を検証した。アトモキセチンの投与は、初回用量を 0.8 mg/kg/日、最高用量を 1.8 mg/kg/日とし、二重盲検下で約 8 週間、1 日 1 回投与した。また、メチルフェニデートの投与は、0.2~0.6 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回投与した。

有効性の主要評価として、アトモキシチン群及びメチルフェニデート群における ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアに基づくレスポnderの割合を比較し、アトモキシチン群のメチルフェニデート群に対する非劣性を検討した。非劣性の条件として、アトモキシチン群とメチルフェニデート群におけるレスポnderの割合の差の片側 95%信頼区間の下限が-18%より大きいこととあらかじめ定めた。また、ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアのベースラインから最終観察時までの変化において、ベースラインの 40%以上の低下が認められた患者をレスポnderと定義した。

本試験では、330 例をアトモキシチン群（164 例）又はメチルフェニデート群（166 例）に無作為に割り付けた。男女別の内訳は、男性 270 例（81.8%）及び女性 60 例（18.2%）であった。また、年齢の中央値は 9.24 歳（範囲：6.22～16.68 歳）であった。

最終投与量の平均値は、アトモキシチン群で 1.37 mg/kg/日、メチルフェニデート群で 0.52 mg/kg/日であった。ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアを有効性の指標としたレスポnderの割合は、アトモキシチン群で 77.4%、メチルフェニデート群で 81.5%であり、両群の差の片側 95%信頼区間の下限は-11.7%であった。この結果から、アトモキシチン群のメチルフェニデート群に対する非劣性が検証された。

2.5.4.4 外国で実施した臨床試験における有効性評価（参考資料）

2.5.4.4.1 プラセボ対照二重盲検比較試験（LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験）

LYAC 試験では、8 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象として、アトモキシチンの有効性をプラセボと比較するため、プラセボ群並びにアトモキシチン 0.5 mg/kg/日群、1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群、計 4 群を設定した。アトモキシチンの用量は、初回用量を 0.5 mg/kg/日として、1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日まで強制漸増することとし、1 日用量を 2 回に分割して、約 8 週間投与した。LYAC 試験では、213 例をプラセボ群（84 例）、アトモキシチン 0.5 mg/kg/日群（44 例）、1.2 mg/kg/日群（84 例）又は 1.8 mg/kg/日群（85 例）に無作為に割り付けた。男女別の内訳は、男性 152 例（71.4%）及び女性 61 例（28.6%）であった。年齢の中央値は 10.80 歳（範囲：8.02～17.52 歳）であった。

有効性の主要評価項目である ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時点までの変化量の平均値は、プラセボ群が-5.8 であったのに対し、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群が-13.6、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群が-13.5 であった（表 2.5.4-2）。アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差及びアトモキシチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0001$ 及び $p=0.0003$ ）。

LYAC 試験に先行して実施した HFBD 試験及び HFBK 試験において、7 歳以上 13 歳未満の AD/HD 患者を対象として、アトモキシチンの有効性をプラセボと比較した。アトモキシチンの投与は、1 日用量である 5～90 mg/日を 2 回に分割して、約 9 週間投与した。最終投与量の平均値は HFBD 試験で 1.59 mg/kg/日、HFBK 試験で 1.49 mg/kg/日であった。その結果、アトモキシチンが投与された患者において AD/HD 症状の改善が認められ、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量において、

アトモキシチン群とプラセボ群の差はいずれも統計学的に有意であった（HFBD 試験： $p=0.0001$ 、HFBK 試験： $p=0.0003$ 、表 2.5.4-2）。

以上、外国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験において、一貫してアトモキシチン群のプラセボ群に対する優越性が認められ、AD/HD 患者に対するアトモキシチン投与が AD/HD 症状の改善に有効であることを確認した。

表 2.5.4-2. ADHD RS-IV : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量
（外国プラセボ対照二重盲検比較試験：LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験）

試験名	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95% CI		p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		下限	上限	
LYAC	プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9	-	-	-	-
	ATX_0.5	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	-3.5	-8.2	1.3	0.1549
	ATX_1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	-7.8	-11.8	-3.9	0.0001
	ATX_1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	-7.4	-11.4	-3.4	0.0003
HFBD	プラセボ	61	41.4	7.9	35.9	13.3	-5.5	11.6	-	-	-	-
	ATX	64	41.2	8.9	25.6	14.6	-15.6	13.7	-9.7	-14.1	-5.2	0.0001
HFBK	プラセボ	60	37.6	8.0	31.7	14.4	-5.9	13.0	-	-	-	-
	ATX	63	37.8	7.9	23.3	14.3	-14.4	13.0	-8.4	-12.9	-3.9	0.0003

CSR LYAS Table 11.5, HFBD Table 11.4, HFBK Table 11.4

2.5.4.4.2 特別な患者集団を対象とした臨床試験（LYBP 試験、LYAS 試験）

2.5.4.4.2.1 不安障害を併存する AD/HD 患者を対象とした臨床試験（LYBP 試験）

LYBP 試験では、不安障害を併存する 8 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象として、AD/HD 及び不安障害に対するアトモキシチンの効果を、それぞれ ADHD RS-IV-Parent : Inv 及び the Pediatric Anxiety Rating Scale（以下、PARS）で測定し、プラセボと比較した。アトモキシチンの投与は、1 日用量を 2 回に分割して、初回用量 0.8 mg/kg/日から投与を開始し 3 日間投与した後、目標用量である 1.2 mg/kg/日まで増量し、約 12 週間投与した。

176 例をプラセボ群（89 例）又はアトモキシチン群（87 例）に無作為に割り付けた。男女別の内訳は、男性 114 例（64.8%）及び女性 62 例（35.2%）であった。年齢の中央値はプラセボ群で 11.54 歳（範囲：8.03～17.66 歳）、アトモキシチン群で 11.99 歳（範囲：8.01～17.95 歳）であった。

最終投与量の平均値は 1.26 mg/kg/日であった。ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-1.43 であったのに対し、アトモキシチン群では-10.47 であり、アトモキシチン群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（ $p<0.001$ ）。また、PARS 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均は、プラセボ群で-3.16 であったのに対し、アトモキシチン群では-5.51 であり、アトモキシチン群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（ $p=0.011$ ）。

以上、アトモキシチンが AD/HD 患者の AD/HD 症状及び不安障害の症状の軽減に有効であったことを確認した。

2.5.4.4.2.2 トウレット障害又は慢性運動性チックを併存する AD/HD 患者を対象とした臨床試験 (LYAS 試験)

LYAS 試験では、7 歳以上 17 歳 6 ヶ月未満のトウレット障害又は慢性運動性チックを併存する AD/HD 患者を対象として、アトモキセチンを約 18 週間投与し、チックが悪化しないか否かを Yale Global Tic Severity Scale (以下、YGTSS) を用いて測定し、プラセボに対する非劣性を評価した。アトモキセチンの投与は、1 日用量を 2 回に分割して、初回用量 0.5 mg/kg/日から開始し、目標用量 1.5 mg/kg/日まで増量した。

148 例をプラセボ群 (72 例) 又はアトモキセチン群 (76 例) に無作為に割り付けた。男女別の内訳は、男性 131 例 (88.5%) 及び女性 17 例 (11.5%) であった。年齢の中央値は 10.75 歳 (範囲 : 7.00~17.31 歳) であった。

最終投与量の平均値は 1.32 mg/kg/日であった。YGTSS 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-3.0 であったのに対し、アトモキセチン群で-5.5 であった。アトモキセチン群とプラセボ群の差の片側 95%信頼区間の下限値は 0.27 であり、あらかじめ非劣性を判断するうえでの基準値とした-3.7 よりも大きかった。これらの結果から、アトモキセチン群のプラセボ群に対する非劣性が認められた。

以上、アトモキセチンがチックを悪化させないことを確認した。

2.5.4.4.3 CYP2D6 の EM 患者と PM 患者を比較した臨床試験 (LYAB 試験、LYBB 試験)

LYAB 試験及び LYBB 試験では、非盲検試験下でアトモキセチンを約 10 週間投与し、6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者に対する有効性を検討した。両試験では、アトモキセチンの有効性に対する CYP2D6 の遺伝子多型 (代謝型) の影響を検討する目的で、CYP2D6 PM 患者を意図的に多く組み入れ、EM 患者と PM 患者における有効性を比較した。アトモキセチンは、初回用量を 0.5 mg/kg/日、最高用量を 1.8 mg/kg/日とし、1 日用量を 2 回に分割して投与した。有効性は ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアを用いて評価した。

LYAB 試験では、914 例が組み入れられた。男女別の内訳は、男性 696 例 (76.1%) 及び女性 218 例 (23.9%) であった。年齢の中央値は 10.85 歳 (範囲 : 6.00~20.09 歳) であった。また、CYP2D6 遺伝子型は、EM 患者 855 例 (94.0%) 及び PM 患者 55 例 (6.0%) であった。最終投与量の平均値は、EM 患者で 1.51 mg/kg/日、PM 患者で 1.38 mg/kg/日であり、両患者集団に大きな差はなかった。EM 患者及び PM 患者における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時点までの変化量の平均値は、それぞれ-18.25 及び-21.20 であり、いずれも統計学的に有意な減少であった ($p<0.001$)。また、両患者集団の差は統計学的に有意ではなかった ($p=0.124$)。

LYBB 試験では、420 例が組み入れられた。男女別の内訳は、男性 316 例 (75.2%) 及び女性 104 例 (24.8%) であった。年齢の中央値は 11.30 歳 (範囲 : 6.02~17.73 歳) であった。また、CYP2D6 遺伝子型は、EM 患者 387 例 (92.1%) 及び PM 患者 33 例 (7.9%) であった。最終投与量の平均値は、EM 患者で 1.49 mg/kg/日、PM 患者で 1.27 mg/kg/日であり、両患者集団に大きな差はなかった。CYP2D6 の EM 患者及び PM 患者

における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時点までの変化量の平均値は、それぞれ-19.5 及び-23.8 であり、いずれも統計学的に有意な減少であった ($p<0.001$)。また、両患者集団の差は統計学的に有意ではなかった ($p=0.075$)。

以上、アトモキシチン投与は EM 患者及び PM 患者のいずれにおいても、AD/HD 症状の改善に有効であった。

2.5.4.4.4 実薬対照試験 (LYBI 試験)

LYBI 試験では、6 歳以上 16 歳以下の AD/HD 患者を対象として、二重盲検下でアトモキシチン、メチルフェニデート (持続製剤) 又はプラセボを 6 週間投与後、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアに基づいて AD/HD 症状の改善を評価し、両群におけるレスポonder の割合を比較することにより、アトモキシチンのメチルフェニデートに対する非劣性を検討した。ADHD RS-IV-Parent : Inv を用いた評価において、40%以上の改善が認められた患者をレスポonder と定義した。Dunnett and Gent の方法を用いて、メチルフェニデートとアトモキシチンの差の両側 95%信頼区間を計算し、信頼区間の下限が-15%より大きいとき、アトモキシチン群のメチルフェニデート群に対する非劣性が証明されるとあらかじめ定めた。

アトモキシチンは、0.8 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日を目標用量とし、1 日用量を 2 回に分割して投与した。また、メチルフェニデートは 18 mg/日、36 mg/日又は 54 mg/日を 1 日 1 回投与した。

516 例をプラセボ群 (74 例)、アトモキシチン群 (222 例) 又はメチルフェニデート群 (220 例) に無作為に割り付けた。男女別の内訳は、男性 383 例 (74.2%) 及び女性 133 例 (25.8%) であった。年齢の中央値は 10.09 歳 (範囲 : 6.04~16.94 歳) であった。

最終投与量の平均値は、アトモキシチン群で 1.45 mg/kg/日、メチルフェニデート群で 1.16 mg/kg/日であった。レスポonder の割合は、アトモキシチン群で 44.6%、メチルフェニデート群で 56.4%であり、メチルフェニデート群の方が高かった。アトモキシチン群とメチルフェニデート群の差の信頼区間の下限は-21.2%で、あらかじめ定めた-15%より大きくなかったため、アトモキシチン群はメチルフェニデート群に対して、非劣性を示さなかった。

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-7.32 であったのに対し、アトモキシチン群及びメチルフェニデート群においては、それぞれ-14.44 及び-16.90 であり、プラセボ群とアトモキシチン群の差及びプラセボ群とメチルフェニデート群の差はいずれも統計学的に有意であった (いずれも $p<0.001$)。

以上、AD/HD 症状の改善に関して、アトモキシチンはメチルフェニデートに対して非劣性は示せなかったが、プラセボに対しては優越性を示した。

2.5.4.4.5 長期投与試験

2.5.4.4.5.1 再燃試験 (LYAF 試験、HFBE 試験)

HFBE 試験では、7 歳以上 16 歳未満の男児及び 7 歳以上 9 歳未満の女児の AD/HD 患者を対象として、アトモキシチンを非盲検下で約 10 週間投与し、レスポonder となっ

た患者を対象として、48 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験により、「無作為割付された日から再燃するまでの日数」を指標として、アトモキシチンとプラセボを比較した。ADHD 概括改善度スコアが 1（非常に改善）又は 2（かなり改善）及び ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアが 25%改善した患者をレスポnderと定義した。

228 例をアトモキシチン群（184 例）又はメチルフェニデート群（44 例）に無作為に割り付けた。男女別の内訳は、男性 211 例（92.5%）及び女性 17 例（7.5%）であった。年齢の中央値は 10.16 歳（範囲：7.01～15.82 歳）であった。アトモキシチン群の最終投与量の平均値は、非盲検試験期間で 1.34 mg/kg/日、二重盲検試験期間で 1.40 mg/kg/日であった。再燃までの日数に関して、アトモキシチン群とプラセボ群の差は統計学的に有意ではなかった（ $p=0.533$ ）。

HFBE 試験の結果について、早期に試験から脱落した患者に対して非盲検試験でアトモキシチン投与が保証されているというインセンティブがあったこと、再燃の定義がいまいであったこと等、試験デザインに問題があると考えられた。そのため、LYAF 試験では、より厳密な再燃の定義を採用するなど、試験デザインを変更した。

LYAF 試験では、6 歳以上 15 歳以下の AD/HD 患者を対象として、アトモキシチンを非盲検下で約 10 週間投与し、レスポnderとなった患者を対象として、52 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験により、「無作為割付された日から再燃するまでの日数」を指標として、アトモキシチンとプラセボを比較した。再燃の定義は、プラセボ対照二重盲検比較試験に先行した約 10 週間のアトモキシチン投与開始時をベースラインとして、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値の 90%以上に戻ったこと及び CGI-ADHD-S の 2 段階以上の悪化が認められることとした。また、概括 ADHD 重症度が 2 段階以上改善かつ ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアが 25%改善した患者をレスポnderと定義した。

604 例に対して、非盲検下で約 10 週間アトモキシチンを投与し、そのうち 416 例を二重盲検比較期間においてアトモキシチン群（292 例）又はプラセボ群（124 例）に無作為に割り付けた。604 例の男女別の内訳は男性 541 例（89.6%）及び女性 63 例（10.4%）で、年齢の中央値は 10.21 歳（範囲：5.91～15.72 歳）であった。最終投与量の平均値は、非盲検試験期間で 1.52 mg/kg/日、二重盲検試験期間で 1.56 mg/kg/日であった。再燃するまでの日数は、アトモキシチン群において 227.65 日（標準誤差：5.88 日）、プラセボ群において 158.11 日（標準誤差：7.92 日）であり、両群の差は統計学的に有意であった（ $p=0.008$ ）。

以上、アトモキシチンの継続投与により、レスポnderの AD/HD 症状の再燃を防止する効果があることが確認された。

2.5.4.4.5.2 長期継続投与試験

外国において 1 日 2 回投与で実施した LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、LYBP 試験、LYBI 試験、LYAS 試験、LYAB 試験及び LYBB 試験並びに HFBF 試験及び LYAI 試験において、アトモキシチンを長期継続投与した患者を併合して、長期投与中にアトモキシチンの効果が持続しているか否かを検討した。

2381 例における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値の平均値は 37.7、6 ヶ月時点の平均値は 14.2、12 ヶ月時点の平均値は 12.4 であったことから、長期継続投与中も AD/HD 症状に対するアトモキセチンの効果が持続していることが確認された（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3. ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから
最終観察時までの変化（長期継続投与試験の併合成績）

アトモキセチン 投与	ベースライン		6 ヶ月時点		12 ヶ月時点	
	n	平均値 (SD)	n	平均値(SD)	n	平均値(SD)
全投与例	2381	37.7 (10.4)	1407	14.2 (9.3)	906	12.4 (8.2)
6 ヶ月投与例	1435	37.4 (10.5)	1395	14.2 (9.3)	906	12.4 (8.2)
1 年投与例	957	37.3 (10.4)	950	12.7 (8.3)	903	12.4 (8.1)

ADHDRS_ALL.rtf, ADHDRS_SIX.rtf, ADHDRS_YEAR.rtf

2.5.4.5 有効性評価のまとめ

日本人小児 AD/HD 患者を対象として、探索的試験（LYBD 試験）、プラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC 試験）及び長期継続投与試験（LYDA 試験）、計 3 試験を実施し、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）を評価指標として、アトモキセチンの有効性を評価した。その結果、プラセボ群とアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の差は統計学的に有意であった。また、一次の用量反応が統計学的に有意であった。これらのことから、日本人小児 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの有効性を確認した。

台湾で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（S010 試験）において、台湾人小児 AD/HD 患者を対象として、有効性を検討した。その結果、アトモキセチンが投与された AD/HD 患者において、評価指標とした ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアは改善し、プラセボ群とアトモキセチン群の差は統計学的に有意であった。また、中国、韓国及びメキシコで実施した実薬対照試験（LYBR 試験）において、アトモキセチンのメチルフェニデートに対する非劣性を検討した。その結果、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアを指標としたレスポンスの割合を両群で比較して、アトモキセチンのメチルフェニデートに対する非劣性が認められた。以上、S010 試験及び LYBR 試験の結果から、アジア人小児 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの有効性を確認した。

外国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験）において、一貫してアトモキセチン群のプラセボ群に対する優越性が認められ、小児 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの有効性を確認した。

不安障害を併存する AD/HD 患者を対象とした臨床試験（LYBP 試験）において、アトモキセチンは ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及び PARS を減少させたことから、AD/HD 患者の AD/HD 症状及び不安障害の症状の軽減に有効であった。また、トゥレット障害又は慢性運動性チックを併存する AD/HD 患者を対象とした臨床試験（LYAS 試験）において、YGTSS を用いてチック症状の悪化について検討した結果、アトモキセチンはチックを悪化させないことを確認した。

CPY2D6 の遺伝子型が有効性に影響を及ぼすか否かを検討した結果（LYAB 試験、LYBB 試験）、アトモキシチン投与の有効性に EM 患者と PM 患者で差は見られたが、いずれに対しても有効であった。

実薬対照試験（LYBI 試験）において、ADHD RS-IV-Parent : Inv を指標として算出したレスポnderの割合を比較することにより、アトモキシチンのメチルフェニデートに対する非劣性を検討した。その結果、アトモキシチンはメチルフェニデートに対する非劣性は示さなかった。なお、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量に関して、プラセボ群とアトモキシチン群の差は統計学的に有意であった。

LYAF 試験では、アトモキシチン投与によりレスポnderとなった小児 AD/HD 患者を対象として、プラセボ対照二重盲検比較試験により、アトモキシチンの再燃予防効果を検討した。その結果、無作為割付された日から再燃が認められた日までの日数に関して、プラセボ群とアトモキシチン群の差は統計学的に有意であり、アトモキシチンの再燃予防効果を確認した。

短期投与試験を完了した AD/HD 患者に対して、アトモキシチンを長期継続投与した結果、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアは、投与開始後 6 ヶ月及び 12 ヶ月の時点でも維持されており、効果の減弱はないことを確認した。

以上、国内、アジア及び外国で実施した臨床試験の成績から、アトモキシチンの小児 AD/HD 患者に対する有効性を確認した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概略

安全性の評価は、日本人小児 AD/HD 患者を対象に日本で実施した 4 試験、すなわちプラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC 試験）、LYBC 試験を完了した患者を対象に実施した長期継続投与試験（LYDA 試験）、非盲検の探索的試験（LYBD 試験）及び LYBD 試験に参加しアトモキシチン血中濃度測定で高値を示した患者 1 例を対象に実施した LYDH 試験の成績に基づいて行った。LYDA 試験についてはデータカットオフ日 20 年 月 日及び 20 年 月 日時点のデータを用いて評価した。

アジアで実施した 2 試験（S010 試験及び LYBR 試験）についても、安全性の評価資料として用いた。

その他の外国で小児 AD/HD 患者を対象に実施した臨床試験 25 試験及び Recreational Drug 使用経験を有する成人又は薬物乱用歴のある成人を対象に実施した臨床試験 2 試験の成績を、安全性評価の参考資料として用いた。外国で実施した短期投与二重盲検プラセボ対照比較試験については、日本で申請する用法である 1 日 2 回投与（BID）で実施した臨床試験 6 試験の結果を併合した「短期投与試験の併合解析（BID）」、及び 1 日 1 回投与（QD）で実施した臨床試験の結果も含め 14 試験の結果を併合した「短期投与試験（BID/QD）の併合解析」の、2 種類の併合解析を実施した。また、外国で実施した臨床試験において、アトモキシチンを 1 回以上投与された症例を対象とした長期併合データベースを作成し、アトモキシチン長期投与時の安全性評価に用いた。

更に、安全性情報管理部門の安全性データベースを用いて、進行中の臨床試験を含むすべての臨床試験においてアトモキシチンを 1 回以上投与された全症例を対象とした、死亡及び重篤な有害事象、並びに外国市販後の自発報告における有害事象、死亡及び重篤な有害事象を評価した。

2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性

日本及び外国で実施した小児及び青少年 AD/HD 患者を対象とした臨床試験において、対象となった患者は、主に試験開始時に 6 歳以上 18 歳未満の小児で、DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす患者であった。また、主な除外基準を以下のとおり設定した。

- 器質性脳障害を有する、又は痙攣性疾患の既往のある患者
- 双極 I 型障害及び双極 II 型障害あるいは何らかの精神病歴を有する患者
- 治験医師が重大な自殺の危険性があると考ええる患者
- 重大なアレルギーを有する患者
- 治験医師が中枢神経系に影響を及ぼすと判断したサプリメント等の健康食品を含む向精神性の薬物療法を受けている患者
- 妊娠中又は授乳中の女性。臨床的に容認された避妊法を用いていない性的に活発な女性

日本で実施した小児及び青少年 AD/HD 患者を対象とした臨床試験 3 試験（LYDH 試験を除く）において、アトモキシチンを投与された患者は 248 例であった。投与期間の

平均は 146.3 日、中央値は 65 日、最大値は 518 日であった。長期継続投与試験である LYBC 試験及び LYDA 試験の併合解析の対象となった 211 例中、6 ヶ月以上投与例は 85 例、1 年以上投与例は 21 例であった。また、最頻投与量は、1.2～1.6 mg/kg/日であった患者が最も多く、30.6% (76 例) であった (LYDA 試験のデータカットオフ日: 20 年 月 日)。更に、LYDA 試験のデータカットオフ日を 20 年 月 日とした場合、臨床試験 3 試験 (LYBD 試験、LYBC 試験及び LYDA 試験) においてアトモキシチンを投与された患者は 278 例であり、投与期間の平均値は 405.6 日、中央値は 434.5 日、最大値は 1017 日であった。また、LYBC 試験及び LYDA 試験の併合解析の対象は 241 例で、そのうち 6 ヶ月以上投与例は 191 例、1 年以上投与例は 158 例であった。なお、最頻投与量は、1.2～1.6 mg/kg/日であった患者が最も多く、41.4% (115 例) であった。

アジアを含む外国で実施した小児及び青少年 AD/HD 患者を対象とした臨床試験において、アトモキシチンを投与された患者は 5481 例であった。投与期間の平均は 376.7 日、中央値は 149 日、最大値は 2410 日であった。海外長期安全性の評価に用いた 6 ヶ月投与例は 2529 例、1 年投与例は 1625 例、投与期間の最大値は 2410 日であった。また、最頻投与量は 1.6～2.0 mg/kg/日であった患者が最も多く、35.3% (1899 例) であった。

LYBC 試験に参加した患者の平均年齢は 10.53 歳 (6.11～17.62 歳) であり、海外の長期併合データベースにおける平均年齢は 10.62 歳 (5.98～17.99 歳) であった。国内外の患者集団プロファイルは概ね類似していたが、日本で実施した臨床試験では、外国で実施した臨床試験と比べ、不注意優勢型の患者の割合が高く、混合型の患者の割合が低かった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好に見られる有害事象

2.5.5.3.1.1 国内探索的試験: LYBD 試験

LYBD 試験では 8 週間の試験期間中に、アトモキシチンを 0.5 mg/kg/日から開始し 1.8 mg/kg/日まで強制的に漸増した。

安全性評価の対象となった 37 例中 33 例 (89.2%) に 1 件以上の有害事象が認められた。10%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛及び食欲減退 21.6%、腹痛 18.9%、食欲不振 16.2%、便秘、鼻咽頭炎、傾眠、及び体重減少各 13.5%、下痢 10.8%であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められず、3 例が有害事象により中止した。

本試験において、日本人小児 AD/HD 患者におけるアトモキシチン 1.8 mg/kg/日投与までの安全性と忍容性が確認された。

2.5.5.3.1.2 国内プラセボ対照二重盲検比較試験: LYBC 試験

LYBC 試験では、プラセボ又はアトモキシチン 0.5～1.8 mg/kg/日を 8 週間投与した。

プラセボ群 62 例中 43 例 (69.4%)、アトモキシチン 0.5 mg/kg/日群 62 例中 49 例 (79.0%)、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群 60 例中 47 例 (78.3%)、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群 61 例中 48 例 (78.7%) に 1 件以上の有害事象が認められた。アトモキシ

チンの各用量群での 1 件以上の有害事象発現率は同程度であり、プラセボを含む Cochran Armitage 傾向検定による用量反応性は認められなかった ($p=0.284$)。

アトモキセチンを投与された全患者で 5%以上の発現率で認められた有害事象は、鼻咽頭炎 15.8%、頭痛 14.2%、食欲減退 12.0%、傾眠 9.8%、悪心 8.7%、嘔吐 8.2%、腹痛及び下痢各 6.0%であった。食欲減退及び嘔吐については、Cochran Armitage 傾向検定により統計学的に有意な用量反応性が認められた (それぞれ、 $p<0.001$ 、 $p=0.022$)。

LYBC 試験で比較的良好に見られた有害事象は海外短期投与試験において報告されており、予測可能な事象であった。

LYBC 試験及び海外の短期投与試験 (BID/QD) の併合解析における、有害事象の要約及び 5%以上に認められた有害事象を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1. 国内及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験の有害事象のまとめ

項目	国内プラセボ対照二重盲検比較試験 (LYBC 試験)				外国短期投与試験 (BID/QD) の併合解析 ^{*1}			
	プラセボ (N=62)		アトモキセチン (N=183)		プラセボ (N=934)		アトモキセチン (N=1597)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0	1	0.5	5	0.5	15	0.9
有害事象による中止	0	0.0	2	1.1	11	1.2	47	2.9
有害事象	43	69.4	144	78.7	590	63.2	1174	73.5
因果関係を否定できない有害事象	19	30.6	92	50.3	307	32.9	822	51.5
比較的良好に見られる有害事象^{*2}								
鼻咽頭炎	10	16.1	29	15.8	60	6.4	88	5.5
頭痛	4	6.5	26	14.2	144	15.4	300	18.8
食欲減退	2	3.2	22	12.0	39	4.2	257	16.1
傾眠	4	6.5	18	9.8	34	3.6	139	8.7
悪心	3	4.8	16	8.7	43	4.6	161	10.1
嘔吐	0	0.0	15	8.2	53	5.7	168	10.5
腹痛	5	8.1	11	6.0	7	0.7	39	2.4
下痢	2	3.2	11	6.0	41	4.4	40	2.5
上腹部痛	0	0.0	4	2.2	81	8.7	211	13.2
易刺激性	1	1.6	4	2.2	27	2.9	88	5.5
咳嗽	2	3.2	3	1.6	68	7.3	93	5.8
疲労	1	1.6	0	0.0	28	3.0	119	7.5

^{*1}: 対象とした試験: (BID 試験) HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験、(QD 試験) LYAT 試験、LYAW 試験、LYAX 試験、LYBG 試験、LYCC 試験、LYBX 試験、LYCZ 試験、S010 試験

^{*2}: LYBC 試験又は短期投与試験の併合解析において、アトモキセチンを投与された例数の 5%以上に発現した有害事象を、LYBC 試験で認められた頻度順に示した。MedDRA Preferred Term (Version 9.1 or 9.0)

2.5.5.3.1.3 国内長期継続投与試験: LYBC 試験・LYDA 試験併合解析

LYDA 試験では LYBC 試験を完了した患者を対象に、アトモキセチンを 0.5 mg/kg/日から開始し 1.2 mg/kg/日まで増量した。なお、LYBC 試験の結果が得られた後、安全性と忍容性に問題がない場合には 1.8 mg/kg/日まで増量することと変更した。

国内長期継続投与試験では中間解析 (一回目) の結果 (データカットオフ日: 20 年 月 日)、1 件以上の有害事象が認められた割合は、アトモキセチン投与期間が 0~6

ヵ月の症例では 211 例中 183 例（86.7%）、6 ヶ月～1 年の症例では 85 例中 63 例（74.1%）であった。

国内長期継続投与試験では、LYBC 試験で比較的良好に見られた事象と同様の事象が認められた。0～6 ヶ月又は 6～12 ヶ月のいずれかの評価期間に 10%以上の患者に認められた事象は、鼻咽頭炎（27.0%、11.8%）、頭痛（19.9%、12.9%）、食欲減退（14.2%、7.1%）、傾眠（12.8%、5.9%）、腹痛（10.4%、7.1%）、悪心（10.4%、3.5%）であった（括弧内は 0～6 ヶ月、6～12 ヶ月の有症率の順に記載）。投与期間の延長に伴い、有害事象の有症率が上昇する傾向は見られなかった。また、投与期間別の解析の結果から、長期投与に伴って新たに発現する有害事象は認められなかった。

国内長期継続投与試験で比較的良好に見られた有害事象は、海外長期投与併合解析においても 2%以上で認められた事象であった。

日本及び海外の長期継続投与試験における、有害事象の要約及び 10%以上に認められた有害事象を表 2.5.5-2 に示した。

表 2.5.5-2. 国内及び海外長期併合解析で認められた有害事象のまとめ

項目	国内長期継続投与試験* (LYBC 試験・LYDA 試験併合)				海外長期投与試験の併合解析*1			
	0～6 ヶ月 (N=211)		6～12 ヶ月 (N=85)		0～6 ヶ月 (N=5462)		6～12 ヶ月 (N=2558)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	1	0.5	0	0.0	142 (2.6)*2			
有害事象による中止	7	3.3	1	1.2	372 (6.8)*2			
有害事象	183	86.7	63	74.1	4536	83.0	1932	75.5
因果関係を否定できない有害事象	126	59.7	38	44.7	3242	59.4	929	36.3
比較的良好に見られる有害事象*3								
鼻咽頭炎	57	27.0	10	11.8	560	10.3	199	7.8
頭痛	42	19.9	11	12.9	1386	25.4	459	17.9
食欲減退	30	14.2	6	7.1	978	17.9	220	8.6
傾眠	27	12.8	5	5.9	497	9.1	51	2.0
腹痛	22	10.4	6	7.1	223	4.1	49	1.9
悪心	22	10.4	3	3.5	726	13.3	119	4.7
嘔吐	19	9.0	4	4.7	762	14.0	196	7.7
上腹部痛	4	1.9	0	0.0	841	15.4	198	7.7
疲労	1	0.5	0	0.0	581	10.6	112	4.4

*1: 対象とした試験：海外長期併合データベース 第 2.7.4.2.1 項、図 2.7.4-1 参照

*2: 海外長期併合データベースで認められた症例数、最大投与期間は 2410 日

*3: LYBC 試験・LYDA 試験の併合解析又は海外長期併合解析において、いずれかの期間でアトモキシチンを投与された例数の 10%以上に発現した有害事象を、LYBC 試験・LYDA 試験の併合解析で認められた頻度順に示した。

*LYDA 試験のデータカットオフ日：2019 年 12 月 31 日
MedDRA Preferred Term (Version 9.1 or 9.0)

更に、LYDA 試験で最高用量を 1.8 mg/kg/日まで増量した際の結果（データカットオフ日：2019 年 12 月 31 日）においても、投与期間の延長に伴い、有害事象の有症率が大きく上昇する傾向は見られなかった。

2.5.5.3.1.4 アジアで実施した試験：S010 試験、LYBR 試験

S010 試験は、台湾で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験、LYBR 試験は、中国、韓国及びメキシコで実施した実薬対照試験である。

S010 試験では、プラセボ又はアトモセチン 0.8～1.8 mg/kg/日を 1 日 1 回、約 6 週間投与した。アトモセチン群 71 例中 54 例 (76.1%)、プラセボ群 34 例中 16 例 (47.1%) に 1 件以上の有害事象が認められ、プラセボ群に比しアトモセチン群に統計学的に有意に高い発現が認められた ($p=0.004$)。アトモセチン群で 10%以上に認められた事象は、食欲減退 36.6%、傾眠 23.9%、悪心 16.9%、咳嗽 12.7%であった。

LYBR 試験では、アトモセチン 0.8～1.8 mg/kg/日を 1 日 1 回又はメチルフェニデート 0.2～0.6 mg/kg/日を 1 日 2 回、約 8 週間投与した。アトモセチン群 164 例中 142 例 (86.6%)、メチルフェニデート群 166 例中 112 例 (67.5%) に 1 件以上の有害事象が認められ、アトモセチン群で統計学的に有意に高い発現が認められた ($p<0.001$)。アトモセチン群で 10%以上に認められた有害事象は食欲不振 37.2%、食欲減退 28.0%、傾眠 26.2%、悪心 20.1%、浮動性めまい及び頭痛各 15.2%、嘔吐 11.6%であった。食欲減退と頭痛を除き、アトモセチン群での発現率が統計学的に有意に高かった。

短期投与試験 (BID/QD) の併合解析の結果と比較して、アジアで実施した S010 試験及び LYBR 試験に特有の事象及び両試験でのみ高頻度に認められた事象はなかった。また、頻度は異なるがいずれの事象も日本で実施した臨床試験において認められていた。

2.5.5.3.1.5 短期投与試験 (BID/QD) の併合解析

併合解析の対象となった短期投与試験の試験期間は 6 週～18 週であった。

短期投与試験 (BID/QD) の併合解析において、アトモセチン群 1597 例中 1174 例 (73.5%)、プラセボ群 934 例中 590 例 (63.2%) に、1 件以上の有害事象が認められ、プラセボ群に比しアトモセチン群に統計学的に有意に高い発現が認められた (Fisher の直接確率計算法、 $p<0.001$)。

アトモセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的有意差が認められたのは、頭痛 18.8%、食欲減退 16.1%、上腹部痛 13.2%、嘔吐 10.5%、悪心 10.1%、傾眠 8.7%、疲労 7.5%、易刺激性 5.5%であり、神経系又は消化器系の事象が高頻度に認められた。

2.5.5.3.1.6 海外長期投与併合解析

2.5.5.3.1.6.1 比較的良好に見られた有害事象の期間別有症率

海外長期投与併合解析で 1 件以上の有害事象が認められた割合は、アトモセチン投与期間が 0～6 ヶ月の症例 5462 例中 4536 例 (83.0%)、6 ヶ月～1 年の症例 2558 例中 1932 例 (75.5%) であった。

海外長期投与併合解析において、0～6 ヶ月又は 6 ヶ月～1 年のいずれかの評価期間に 10%以上の患者に認められた事象は、頭痛 (25.4%、17.9%)、食欲減退 (17.9%、8.6%)、上腹部痛 (15.4%、7.7%)、嘔吐 (14.0%、7.7%)、悪心 (13.3%、4.7%)、疲労 (10.6%、4.4%)、鼻咽頭炎 (10.3%、7.8%) であった (括弧内は 0～6 ヶ月、6 ヶ月

～1 年の有症率の順に記載）。これらの事象は、短期投与試験（BID/QD）の併合解析で比較的良好に見られた有害事象と概ね同様であった。

投与期間の延長に伴い、有害事象の有症率が上昇する傾向は見られず、投与期間別の解析の結果から、長期投与に伴って新たに発現する有害事象も認められなかった。

2.5.5.3.1.6.2 比較的良好に見られた有害事象の期間別有症率：最終投与量別の検討

海外長期投与併合解析で認められた有害事象のうち、アトモキシチン投与例での発現率が 5%以上であった事象を 5 つの用量区分を用いて最終投与量別に評価した。最終投与量が 1.05 mg/kg/日未満を ATX<1.2、1.05 mg/kg/日以上 1.25 mg/kg/日以下を ATX_1.2、1.25 mg/kg/日超 1.60 mg/kg/日未満を 1.2<ATX<1.8、1.60 mg/kg/日以上 1.82 mg/kg/日以下を ATX_1.8、1.82 mg/kg/日超を ATX>1.8 と示した。

1 件以上の有害事象が認められたのは、アトモキシチン投与期間が 0～6 ヶ月の症例では、ATX<1.2 の患者集団で 78.3%、ATX_1.2 の患者集団で 81.6%、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 84.6%、ATX_1.8 の患者集団で 85.2%、ATX>1.8 の患者集団で 85.3%であった。6 ヶ月～1 年の症例では、ATX<1.2 の患者集団で 71.5%、ATX_1.2 の患者集団で 75.8%、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 76.6%、ATX_1.8 の患者集団で 77.3%、ATX>1.8 の患者集団で 74.8%であった。各評価期間における 1 件以上の有害事象の有症率を評価した場合、アトモキシチンの各用量区分間に大きな差は見られず、用量集団間で同程度であった。アトモキシチンの長期投与において、アトモキシチンの低用量投与に比べ、アトモキシチンの高用量投与が有害事象の有症率を上昇させる傾向は認められなかった。

2.5.5.3.1.7 実薬対照試験

外国で実施した、メチルフェニデート群またはメチルフェニデート投与期を設定した 6 試験において、各群で 1 件以上の有害事象が認められた割合及びメチルフェニデートと統計学的に有意な差が認められた有害事象を表 2.5.5-3 にまとめた。

6 試験のうち、LYBR 試験のみで、メチルフェニデート群に比し、1 件以上の有害事象の発現率に統計学的に有意な差が認められた（アトモキシチン群 86.6%、メチルフェニデート群 67.5%、 $p<0.001$ ）が、全体として、メチルフェニデートと比較し、安全性は同程度であると考えられた。睡眠に関連する有害事象では、アトモキシチン群では傾眠が多く認められ（LYBI 試験で 6.8%、LYBR 試験で 26.2%）、メチルフェニデート群では不眠症が多かった（HFBD 試験で 25.0%、LYBI 試験で 7.8%、LYAV 試験で 25.3%）。

表 2.5.5-3. 有害事象：メチルフェニデートとの比較

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		アトモセチン n (%)	メチルフェニデート n (%)	p 値*
HFBT 試験		N=65	N=20	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		62 (95.4)	20 (100.0)	1.000
不眠症	Insomnia	2 (3.1)	5 (25.0)	0.007
HFBK 試験		N=64	N=17	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		53 (82.8)	15 (88.2)	0.726
発熱	Pyrexia	3 (4.7)	5 (29.4)	0.009
耳痛	Ear pain	0 (0.0)	2 (11.8)	0.042
チック	Tic	0 (0.0)	2 (11.8)	0.042
LYBI 試験		N=221	N=219	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		150 (67.9)	147 (67.1)	0.919
傾眠	Somnolence	15 (6.8)	4 (1.8)	0.017
鎮静	Sedation	7 (3.2)	0 (0.0)	0.015
不眠症	Insomnia	6 (2.7)	17 (7.8)	0.019
泣き	Crying	0 (0.0)	5 (2.3)	0.030
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	5 (2.3)	0.030
LYBR 試験		N=164	N=166	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		142 (86.6)	112 (67.5)	<0.001
食欲不振	Anorexia	61 (37.2)	42 (25.3)	0.024
傾眠	Somnolence	43 (26.2)	6 (3.6)	<0.001
悪心	Nausea	33 (20.1)	17 (10.2)	0.014
浮動性めまい	Dizziness	25 (15.2)	12 (7.2)	0.024
嘔吐	Vomiting	19 (11.6)	6 (3.6)	0.007
LYAV 試験		N=79	N=79	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		68 (86.1)	70 (88.6)	0.379
食欲不振	Anorexia	9 (11.4)	19 (24.1)	0.030
不眠症	Insomnia	4 (5.1)	20 (25.3)	<0.001
LYAU 試験		N=14	N=14	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		12 (85.7)	12 (85.7)	1.000

アトモセチン群とメチルフェニデート群との間に有意差が認められた事象：アトモセチン群とメチルフェニデート群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。

試験薬の投与方法

HFBT 試験、HFBK 試験：アトモセチン 5～90 mg/日を 1 日 2 回、メチルフェニデート 5～60 mg/日を 1 日 2 回、9 週間投与

LYBI 試験：アトモセチン 0.8～1.8 mg/kg/日を 1 日 2 回、メチルフェニデート徐放製剤 18～54 mg/日を 1 日 1 回、6 週間投与

LYBR 試験：アトモセチン 0.8～1.8 mg/kg/日を 1 日 1 回、メチルフェニデート 0.2～0.6 mg/kg/日を 1 日 2 回、8 週間投与

LYAV 試験、LYAU 試験：アトモセチン 0.5～1.8 mg/kg/日を 1 日 2 回、メチルフェニデート 0.45～1.8 mg/kg/日を 1 日 3 回、6 週間投与（クロスオーバーデザインの試験）

2.5.5.3.1.8 CYP2D6 の EM 患者と PM 患者を比較した非盲検試験

LYAB 試験及び LYBB 試験では、CYP2D6 PM 患者を意図的に多く組み入れ、アトモセチンを非盲検下で投与した。LYAB 試験の短期投与期間及び LYBB 試験では、アトモセチン 0.5～1.8 mg/kg/日を 1 日 2 回、10 週間投与した。

LYAB 試験の短期投与期間では、EM 患者 853 例中 712 例（83.5%）、PM 患者 55 例中 47 例（85.5%）に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の発現率に CYP2D6 遺伝子型の違いによる統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.851$ ）。LYAB 試験において高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛、上腹部痛、食欲減退、嘔吐であり、他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められている事象と同様であった。EM 患者と PM 患者との発現率の間に統計学的な有意差が認められた事象は、抑うつ気分

(0.4%、3.6%、 $p=0.032$)、血管迷走神経性失神 (0%、3.6%、 $p=0.004$) であった (順に EM 患者、PM 患者の発現率)。

LYBB 試験では、EM 患者 387 例中 309 例 (79.8%)、PM 患者 32 例中 26 例 (81.3%) に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の発現率に CYP2D6 の遺伝子型の違いによる統計学的な有意差は認められなかった ($p=1.000$)。LYBB 試験において高頻度 (10%以上) に認められた有害事象は、頭痛、嘔吐、悪心、食欲減退、上気道感染、鼻咽頭炎であり、他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められている事象と同様であった。EM 患者と PM 患者との発現率の間に統計学的な有意差が認められた事象は、不眠症 (3.9%、12.5%、 $p=0.048$)、消化不良 (1.6%、9.4%、 $p=0.025$)、激越 (0.8%、6.3%、 $p=0.049$)、四肢損傷 (0.5%、6.3%、 $p=0.031$) であった (順に EM 患者、PM 患者の発現率)。

2.5.5.3.2 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.3.2.1 日本で実施した試験

日本で実施した臨床試験において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象については、LYDA 試験のデータカットオフ日 (20 年 月 日) 時点までに、LYBC 試験において、ATX_1.8 mg/kg/日群の患者 1 例で 2 件の重篤な有害事象 (頭痛、嘔吐) が認められた。また、20 年 月 日のデータカットオフ日時点までに 3 例で 3 件の重篤な有害事象が認められた (喘息、肝機能異常、及びマイコプラズマ性肺炎)。更に、20 年 月 日のデータカットオフ日以降、重篤な有害事象に関する情報収集のカットオフ日とした 20 年 月 日までに上述の 3 例の他に 2 例で 2 件の重篤な有害事象が認められた (甲状腺腺腫、幻覚及び妄想)。

その他の重要な有害事象として、中止に至った有害事象を評価した。LYBD 試験では、有害事象により 3 例が 1.8mg/kg/日投与時に中止した。LYBC 試験では、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群 (頭痛) 及び 1.8 mg/kg/日群 (感情不安定) の各 1 例で有害事象による中止が認められた。LYBC 試験で中止理由となった有害事象は 0.5 mg/kg/day の用量範囲で発現した。LYBC 試験及び LYDA 試験では、データカットオフ日 (20 年 月 日) 時点までに、8 例が有害事象により試験を中止し、その内訳は投与開始後 6 ヶ月以内が 7 例、6 ヶ月から 12 ヶ月が 1 例であった。このうち、2 例は LYBC 試験期間中の中止であった。日本で実施した 3 試験において、複数の患者で中止理由となった有害事象は頭痛 (LYBD 試験 2 例、LYBC 試験 1 例) であった。また、20 年 月 日のデータカットオフ日時点までの結果では、LYBC 試験及び LYDA 試験において 15 例が有害事象により試験を中止した。複数の患者で中止理由となった有害事象は肝機能異常であった (6 ヶ月～1 年 : 1 例、1 年～2 年 : 1 例)。

2.5.5.3.2.2 外国で実施した試験

20 年 月 日時点において、進行中であった小児及び青少年の AD/HD を対象とした試験（LYCD 試験）において、1 例の死亡が認められた。この症例は自宅の火災により死亡した症例で、アトモキセチンとの因果関係はなしと判断された。

海外長期併合データベースを用いて、小児及び青少年 AD/HD を対象とした臨床試験に参加した患者に認められた重篤な有害事象を評価した。安全性評価の対象となった症例 5462 例中 142 例（2.6%）に重篤な有害事象が認められた。このうち、因果関係を否定できないと判断された事象は 27 例（0.5%）に認められた。

ほとんどの事象は 1 例の患者のみに報告され、3 例以上の患者に認められた重篤な有害事象は、虫垂炎 15 例（0.3%）、自殺念慮 13 例（0.2%）、攻撃性及びうつ病各 6 例（0.1%）、喘息及び脳振盪各 4 例（0.1%）、腹痛、第 2 度熱傷、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、大うつ病、過量投与及び肺炎各 3 例（0.1%）であった。自殺念慮は 13 例（0.2%）に認められたが、12 例ではアトモキセチンとの因果関係を否定された。

20 年 月 日時点において、完了又は進行中のすべての臨床試験において認められた重篤な有害事象のうち、18 歳未満の患者において多く認められた事象（器官別大分類）を表 2.5.5-4 に示した。

表 2.5.5-4. すべての臨床試験において認められた重篤な有害事象（器官別大分類）

器官別大分類	重篤な有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
	18 歳未満	合計	18 歳未満	合計
	例数（件数）	例数（件数）	例数（件数）	例数（件数）
精神障害	75 (97)	87 (110)	19 (27)	31 (40)
感染症および寄生虫症	56 (66)	68 (78)	2 (2)	4 (4)
傷害、中毒および処置合併症	42 (62)	61 (89)	4 (4)	13 (13)
神経系障害	18 (20)	25 (28)	7 (8)	13 (14)
胃腸障害	14 (16)	21 (25)	6 (7)	11 (14)

合計には 18 歳以上及び年齢不明の患者を含む。

海外長期併合データベースを用いて、小児及び青少年 AD/HD を対象とした臨床試験に参加した患者に認められた中止に至った有害事象を評価した。安全性評価の対象となった症例 5462 例中、372 例（6.8%）が有害事象により試験を中止した。このうち、因果関係を否定できないと判断された有害事象は 319 例（5.8%）に認められた。

0.2%以上の患者で中止理由となった有害事象は、易刺激性及び悪心各 26 例（0.5%）、上腹部痛 21 例（0.4%）、傾眠 18 例（0.3%）、頭痛及び嘔吐各 17 例（0.3%）、攻撃性 14 例（0.3%）、うつ病 13 例（0.2%）、チック 9 例（0.2%）であった。全体として、胃腸障害又は精神障害による中止が多い傾向が見られた。

2.5.5.4 臨床検査

日本及び海外で実施した短期投与試験において、臨床検査値の経時変化に臨床的に問題となるようなものはなかった。海外長期併合解析の結果、アトモキセチンの投与継続に伴い、尿酸高値及びクレアチニン高値を示した患者の割合が増加する傾向が認められ

た。腎機能を示す他の検査値である尿素窒素については、長期投与時においても異常高値又は異常低値を示す患者の割合は低かった。また、尿酸高値を示した患者のうち、痛風、関節炎、関節痛を発現した患者もいなかった。尿酸高値又はクレアチニン高値を示した患者の割合は高かったが、ベースラインからの変化量の解析からはそれらの変化量は小さく、その他の情報をあわせ考えると臨床的に問題となるものとは考えられなかった。

2.5.5.5 バイタルサイン

日本で実施した短期投与試験において、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量は、アトモキセチン群でプラセボ群に比べ増加し、有意な用量反応関係が認められた（アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群における最終観察時点の平均値；収縮期血圧 105.84 mmHg、拡張期血圧 63.20 mmHg、脈拍数 92.07 bpm）。また、脈拍数が 110 bpm 以上で、ベースラインからの変化が 25 bpm 以上であった患者の割合について、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（プラセボ群 3.3%、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群 3.3%、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群 8.3%及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群 11.9%）。脈拍数の増加は、アトモキセチンの薬理作用のためと考えられ、変化の程度や発現した脈拍数増加に関連した有害事象より臨床的に問題となるものとは考えられなかった。

日本で実施した LYBC 試験・LYDA 試験（データカットオフ日：20 年 月 日）併合解析の結果、長期投与時には、いずれも比較的投与初期の 1～2 ヶ月で増加が見られ、その後増加は緩やかになる傾向が認められた（12 ヶ月時点の平均値：収縮期血圧 103.22 mmHg、拡張期血圧 60.48 mmHg、脈拍数 93.17 bpm）。更に、LYDA 試験のデータカットオフ日が 20 年 月 日時点の併合解析の結果においても、同様の結果であった（24 ヶ月時点の平均値：収縮期血圧 107.91 mmHg、拡張期血圧 64.35 mmHg、脈拍数 90.77 bpm）。

アジアで実施した試験（S010 試験及び LYBR 試験）において、最終観察時点のバイタルサインはベースラインよりも増加したが、プラセボ及びメチルフェニデートと比べ統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。海外で実施した用量設定試験（LYAC 試験）において、拡張期血圧及び脈拍数について、アトモキセチンと有意な用量反応関係が認められた（アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群における最終観察時点の平均値；収縮期血圧 106.3 mmHg、拡張期血圧 67.4 mmHg、脈拍数 90.0 bpm）。また、脈拍数が 110 bpm 以上となった患者の割合、及びベースラインからの変化が 25 bpm 以上であった患者の割合について、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。

海外長期投与併合解析では、拡張期血圧及び脈拍数は、投与初期に増加が見られ、その後一定となる傾向が見られた。収縮期血圧については投与初期に増加が見られ、その後緩やかな増加を示した。

日本で実施した短期投与試験及びこれまで得られている長期投与試験の結果は、海外で実施した臨床試験と同様の結果であった。

2.5.5.6 体重及び身長

日本で実施した短期投与試験の結果から、体重及び身長の変化量に統計学的に有意な用量反応性が認められた。日本で実施した LYBC 試験・LYDA 試験（データカットオフ日：20■■年■■月■■日）併合解析から、アトモキセチンを 1 年以上投与した患者の体重パーセンタイルは投与開始後 2 ヶ月まで約 5 パーセンタイル減少し、その後 2～12 ヶ月まではほぼ同様の値であった。また、身長パーセンタイルでは、投与開始後 6 ヶ月まで 4.4 パーセンタイル減少し、12 ヶ月時点でもほぼ同様の値であった。更に、LYDA 試験のデータカットオフ日を 20■■年■■月■■日時点として実施した併合解析の結果、アトモキセチンを 1 年以上投与した患者の体重パーセンタイルについては、投与後減少が認められたが、6 ヶ月以降 24 ヶ月まで変化は認められなかった。また、身長パーセンタイルについては、投与後減少が認められ、18 ヶ月後に最大となり、その後減少は認められなかった。

海外長期投与併合解析の結果から、アトモキセチンの投与後 9～12 ヶ月又は 18 ヶ月時点まで成長の遅延（体重パーセンタイル 6.54 パーセンタイルの減少又は身長パーセンタイル 3.72 パーセンタイルの減少）が認められたものの、その後回復傾向が見られた。3 年以上投与例の最終観察時点における実測値と推定値（ベースラインでのパーセンタイルに相当する値）の差では、体重が 0.5 kg の増加、身長が 0.4 cm の減少を示し、ベースラインから予測される標準値前後にまで回復したと考えられた。

日本人における 1 年時点までの体重パーセンタイル及び身長パーセンタイルの減少傾向は、海外長期投与併合解析で認められた傾向と類似していたと考えられた。引き続き LYDA 試験における最長 3 年間までのデータを注意深く検討する計画である。

2.5.5.7 心電図

アトモキセチンの薬理作用より心拍数を増加させることが示されている。心電図 QT 間隔の補正には、Fridericia 法による補正 QT 間隔（以下、QTcF）及び Data driven 法による補正 QT 間隔（以下、QTcD）を主要な評価に用いた。

日本で実施した短期投与試験において、QTcF 又は QTcD のベースラインからの平均変化量に、用量反応関係を示すような増加傾向は認められず、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（QTcF : $p=0.786$ 、QTcD : $p=0.868$ ）。QTcF 及び QTcD におけるベースラインからの平均変化量が 30 msec 以上増加した患者の割合は、用量の増加に伴い増加する傾向が見られた。しかし、変化量が 60 msec 以上増加した患者及び補正 QT 間隔が 450 msec より大きくなった患者は認められなかったことから、臨床的に問題となるとは考えられなかった。また、QTcF の変化量と最終投与量の間に相関関係は見られなかった。

LYBC 試験・LYDA 試験（データカットオフ日：20■■年■■月■■日）併合解析により、アトモキセチンの長期投与時の QTcF 及び QTcD の平均変化量は、ベースラインに比し統計学的に有意な差は見られなかった。また、評価期間を通じて最も大きかった補正 QT 間隔の平均値が、評価期間 1 年～2 年（19 例）で見られた QTcD の 400.64 msec であったことから臨床的に問題となる増加ではないと考えられた。また、ベースラインから

の平均変化量が 30 msec 以上増加した患者の割合は、投与期間が長期の患者で減少する傾向が示唆された。更に、LYDA 試験のデータカットオフ日を 20 年 月 日時点として実施した LYBC 試験及び LYDA 試験の併合解析結果より、QTcF の平均変化量は評価期間 1～2 年において、QTcB の平均変化量は評価期間 6 ヶ月～1 年及び 1～2 年においてベースラインに比して統計学的に有意な差が認められた。しかし、該当する評価期間における最終観察時点の平均値が QTcF では 396.77 msec、QTcD では評価期間 6 ヶ月～1 年及び 1～2 年でそれぞれ 400.38 msec 及び 404.30 msec であることより、臨床的に問題となる程度の変化ではないと考えた。

アジアで実施した試験（LYBR 試験）において、メチルフェニデートと比べて QTcF 及び QTcD の変化量に違いは認められなかった。S010 試験では心電図の評価を実施しなかった。海外で実施した用量設定試験（LYAC 試験）において、QTcF のベースラインからの増加は見られなかった。また、LYBC 試験とは異なり、ベースラインからの変化量が 30 msec 以上増加した患者の割合が、用量の増加に伴って増加する傾向は見られなかった。海外長期投与併合解析の結果から、QTcF 及び QTcD とともにベースラインからの増加は認められず、投与期間による違いも見られなかった。

以上、日本で実施した試験において、QTcF 及び QTcD のベースラインからの変化量及びカテゴリー解析の結果より、臨床的に問題となるような補正 QT 間隔の延長は認められなかった。これは、海外で実施した試験及びアジアで実施した試験の結果と同様であった。

2.5.5.8 アトモキセチン投与において特に考慮すべき安全性

2.5.5.8.1 心血管系への影響

日本で実施した臨床試験 3 試験（LYDA 試験のカットオフ日：20 年 月 日）においてアトモキセチン投与による安全性評価の対象となった 248 例中、複数の患者で認められた心血管系の有害事象は、動悸 6 例（2.4%）、頻脈 3 例（1.2%）、ほてり 2 例（0.8%）であった。最大重症度では中等度と報告された事象が 2 例（ほてり及び頻脈の各 1 例）で認められたが、他の事象は軽度と報告された。LYBC 試験の結果からは、用量依存的な発現傾向は認められなかった。更に、LYDA 試験のデータカットオフ日を 20 年 月 日時点として実施した LYBC 試験及び LYDA 試験の併合解析（241 例）において、最も多くの患者で報告された事象は動悸 6 例（2.5%）であり、次いで、血圧上昇 3 例（1.2%）、心電図 Q T 補正間隔延長、ほてり及び頻脈が各 2 例（0.8%）であった。重症度が中等度と報告された事象はほてりの 1 例のみで、他の事象の最大重症度はいずれも軽度であった。

外国で実施した臨床試験において、心血管系有害事象の発現を評価した結果、アトモキセチンの薬理作用から予測される、心拍数増加や頻脈、血圧上昇などが認められた。これらの事象は、アトモキセチン投与初期 6 ヶ月以内に認められることが多かったが、心拍数増加、血圧上昇、高血圧では 6 ヶ月以上の長期投与期間においても 0.7～1.8%の患者に報告され、減少傾向は見られなかった。

心血管系有害事象はアトモキシチンの薬理作用から予測される事象であり、本剤の使用時には、心血管系有害事象の発現や既存症状の悪化等の注意深い観察が必要である。

2.5.5.8.2 自殺念慮・自殺企図

外国において、小児を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照試験で自殺関連事象が薬剤に関連した有害事象として報告されていたことから、2004年に米国食品医薬品局より自殺に関連した可能性がある事象についてプラセボ対照試験の統合解析が要求された。

外国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験の統合解析の結果、自殺念慮のプラセボに対するアトモキシチン群（1357例）のリスク比は2.92（95%信頼区間：0.63～13.57）であり統計学的な有意差は認められなかったが（ $p=0.172$ ）、プラセボ群とアトモキシチン群での自殺念慮の発現率の差は0.46%（95%信頼区間：0.09～0.83）であり統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.016$ ）。本統合解析結果の海外当局への報告後、3試験を追加して実施した統合解析の結果では、プラセボ群（988例）に対するアトモキシチン群（1657例）の自殺念慮のリスク比は2.54（95%信頼区間：0.65～10.02）であり統計学的に有意な差は認められなかったが（ $p=0.182$ ）、プラセボ群とアトモキシチン群での自殺念慮の発現率の差0.44%（95%信頼区間：0.11～0.77）には統計学的に有意な差が認められ（ $p=0.009$ ）、先に実施した統合解析と同様の傾向が認められた。

日本で実施した臨床試験（LYDA試験のカットオフ日：20●●年●●月●●日）では、故意の自傷行為及び自殺念慮が各1例に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、自殺念慮についてはウォッシュアウトに伴う抑うつ気分の発現後、両親に叱られた後に認められた事象であり、自傷行為については自殺を意図した行為ではないと判断された。更に、自殺念慮については、LYDA試験241例（カットオフ日：20●●年●●月●●日）において、新たに1例認められた。

2.5.5.8.3 敵意・攻撃性

アトモキシチンを含む、いくつかの向精神薬を投与中の小児及び青少年における自殺行動、自傷行動、攻撃性、敵意及び気分不安定に関して、2005年に欧州医薬品審査庁からの照会を受け、小児及び青少年AD/HD患者を対象としたプラセボ対照試験の統合解析を実施した。

外国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験の統合解析の結果、プラセボ群に対するアトモキシチン群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比は1.33であったが、統計学的に有意な差は認められなかった（95%信頼区間0.67～2.64）。本統合解析結果の海外当局への報告後、3試験を追加して実施した統合解析の結果、プラセボ群に対するアトモキシチン群の攻撃性・敵意関連事象発現のリスク比は1.18であり、統計学的に有意な差は認められなかった（95%信頼区間0.65～2.15）。

日本で実施した臨床試験3試験（LYDA試験のカットオフ日：20●●年●●月●●日）では、アトモキシチンを投与され、安全性評価の対象となった248例中、攻撃性が4例（1.6%）、怒りが2例（0.8%）、敵意が1例（0.4%）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できないと判断された。LYBC試験において認められた事象は

いずれもアトモキセチン 0.5 mg/kg/日群で認められ、アトモキセチンの用量の増加とは関連しなかった。更に、攻撃性については、LYDA 試験 241 例（カットオフ日：20●●年●●月●●日）において、新たに 2 例認められた。

2.5.5.8.4 成長への影響

外国で実施した臨床試験の体重及び身長測定データの解析からは、アトモキセチン投与による成長遅延は短期投与時には認められるものの、長期投与時には回復することが示された。日本人を対象に実施中の LYDA 試験における体重及び身長測定データの解析から、日本人における 1 年時点までの体重パーセンタイル及び身長パーセンタイルの減少傾向は海外長期投与併合解析で認められた傾向と類似していたと考えられた。

有害事象として報告された体重減少の発現率を検討した。日本で実施した臨床試験の結果、短期投与試験 2 試験において 220 例中 11 例（5.0%）、長期継続投与試験（LYDA 試験のカットオフ日：20●●年●●月●●日）では 211 例中 6 例（2.8%）に体重減少が報告された。更に、LYDA 試験 241 例（カットオフ日：20●●年●●月●●日）において、新たに 2 例の体重減少が認められた。高度の事象はなく、中止理由となったものはなかった。

また、海外短期投与試験（BID/QD）の併合解析ではアトモキセチン群の 3%に、海外長期投与併合解析では全体の約 5%に体重減少が認められた。体重減少により試験を中止した患者は、短期投与試験（BID/QD）の併合解析では認められず、長期投与併合解析では 5462 例中 5 例（0.1%）であった。

多くの患者では、体重減少はアトモキセチン投与の継続を妨げる要因とはならなかったことが示された。

2.5.5.8.5 痙攣・てんかん

痙攣発作の発生率及び有症率は、一般に成人に比し小児及び青少年において高いとされ、0.4～0.9%（Williams 1996）との報告がある。また、AD/HD を有さない集団に比し、AD/HD を有する小児及び青少年において痙攣発作の発生率が 2.5～6 倍高い（Hesdorffer 2004、Richer 2002）とされている。更に、てんかんが AD/HD のリスクを高める（Dunn 2003、Tan 2005）との報告がある。臨床試験では発作の病歴のある患者など発作の危険因子を有する患者は除外されていたため、臨床試験における発作の発現率は実際の発現率より低く推定される可能性がある。

日本で実施した臨床試験では、痙攣又はてんかんが疑われる有害事象は認められなかった。外国で実施した臨床試験の統合解析の結果、小児を対象とした臨床試験におけるアトモキセチン投与後の発作の発現率は低かった（対照群を設定した臨床試験での発現率 0.06%、全臨床試験での発現率 0.2%）。発作の年間発病率は 0.05～0.1%に近似するとの報告（Williams 1996）があり、臨床試験で観察された発現率は概ね同程度であったと考えられた。

2.5.5.8.6 部分集団解析

2.5.5.8.6.1 CYP2D6 遺伝子型による部分集団解析

日本で実施した短期投与試験の CYP2D6 遺伝子型 EM/IM 別の有害事象について、EM 患者及び IM 患者の間で、有害事象が認められた患者の割合に一定の傾向は認められなかった [EM 患者：プラセボ群 64.7%、アトモキセチンを投与された全患者（以下、ATX_ALL 群）78.7%、IM 患者：プラセボ群 90.9%、ATX_ALL 群 80.0%]。重症度についても、IM 患者で EM 患者に比べ重症度が高くなる傾向は見られなかった（ATX_ALL 群の EM 患者：軽度 96 例/111 例、ATX_ALL 群の IM 患者：軽度 24 例/31 例）。長期投与において、全評価期間の有害事象が認められた患者の割合は、EM 患者と IM 患者の間で大きな差は見られなかった（1 件以上の有害事象が認められた患者の割合：EM 患者 85.8%、IM 患者 93.6%）。

日本で実施した短期試験及び長期試験のバイタルサイン、身長及び体重について、脈拍数において、EM 患者に比べ IM 患者で大きな変化が見られたが、変化の程度及び測定値は臨床的に問題となるものではないと考えられた。心電図については、QTc（QTcF 及び QTcD）において、EM 患者及び IM 患者いずれにおいても、臨床的に問題となるような QTc 延長は認められなかった。また、補正 QT 間隔の 30 msec 以上の変化について、ATX_ALL 群において IM 患者が EM 患者に比べ該当する患者の割合が低かった。

日本で実施した試験において組み入れられた 5 例（うち 3 例は追加測定により PM と判明）の PM 患者に認められた有害事象並びにバイタルサイン及び心電図の変化は、EM 患者及び IM 患者で認められたものと大きな違いが見られなかった。

アジアで実施した試験（S010 試験及び LYBR 試験）において、有害事象、バイタル及び心電図のいずれの項目についても、CYP2D6 遺伝子型（EM 及び IM）による大きな違いは見られなかった。

外国で実施した短期投与試験（BID/QD）の併合解析及び長期投与併合解析において、PM 患者で EM 患者に比べ頻度の高い有害事象が認められ、バイタルサインの変化が大きかったが、これらの差は臨床的に問題となるようなものではないと考えられた。心電図については、アトモキセチン血漿中濃度と QTcD の変化量との間に相関関係は見られなかった（ $p=0.986$ ）。また、成長への影響では、アトモキセチンの投与初期に認められた体重及び身長パーセンタイルの減少が、EM 患者に比し PM 患者で大きかった。しかし、投与の継続により、PM 患者及び EM 患者のいずれにおいてもパーセンタイルの回復が認められた。

以上、CYP2D6 遺伝子型（EM、IM 及び PM）により、有害事象、バイタルサイン、体重及び身長の一部の評価項目で違いが見られたが、臨床的に重要と考えられる差とは考えられなかった。

2.5.5.8.6.2 年齢による部分集団解析

アトモキセチン群で 5%以上見られた有害事象を年齢別（ベースライン時の年齢が 8 歳以下、9～12 歳、13 歳以上）に評価した。

LYBC 試験において、1 件以上の有害事象が認められた症例は、8 歳以下の集団で ATX_ALL 群 82.3%、プラセボ群 73.3%、発現率の差 9.0%、9～12 歳の集団で ATX_ALL 群 78.9%、プラセボ群 70.3%、発現率の差 8.6%、13 歳以上の集団で ATX_ALL 群 71.0%、プラセボ群 60.0%、発現率の差 11.0%であった。1 件以上の有害事象の発現率に年齢による影響はないと考えられた。また、いずれの年齢集団でも ATX_ALL 群での発現率がプラセボ群に比べ高かった事象は、頭痛、食欲減退、嘔吐であった。ATX_ALL 群とプラセボ群との発現率の差は、8 歳以下、9～12 歳、13 歳以上の集団の順にそれぞれ、頭痛では 16.1%、4.1%、6.1%、食欲減退では 12.9%、7.9%、6.5%、嘔吐では 8.1%、10.0%、3.2%であった。これら 3 事象については低年齢の集団で多く発現する傾向が見られた。

海外の短期投与試験（BID/QD）の併合解析において、アトモキセチン群のプラセボ群に対するオッズ比を用いて評価した。アトモキセチン群で 1 件以上有害事象が認められた症例は、8 歳以下の患者、9～12 歳の患者及び 13 歳以上の患者でそれぞれ 70.2%、76.0%及び 71.8%であった。プラセボ群に対するアトモキセチン群のオッズ比は、それぞれ 1.81、1.68 及び 1.16 であり、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.266$ ）。以上、年齢により全体の有害事象の発現率には影響を及ぼさないと考えられた。一方、比較的良好に見られた有害事象を個別に評価した結果、傾眠、疲労、食欲不振については、年齢の低い集団でアトモキセチン群において多く発現する傾向が見られた。

2.5.5.8.3 その他の因子による部分集団解析

性別、AD/HD サブタイプ、反抗挑戦性障害併存の有無、中枢刺激薬使用経験の有無の違いが、比較的良好に見られた有害事象の発現率に与える影響について、部分集団解析を実施して評価した。いずれの部分集団についても、有害事象の発現率に明確な影響を与えるとは考えられなかった。これらの部分集団による、臨床検査、バイタルサイン、身長及び体重、心電図に与える影響についても評価したが、部分集団間に臨床的に問題となると考えられる差異は認められなかった。

2.5.5.8.7 トウレット症候群又は慢性運動性チックを併存する患者に対する安全性

トウレット症候群又は慢性運動性チックを併存する小児 AD/HD 患者を対象として、チックに対するアトモキセチン投与の影響を評価するため、LYAS 試験を実施した。アトモキセチン又はプラセボ投与により見られた有害事象のうち、比較的良好に見られた有害事象は、概して他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と同様であり、チックを併存する小児患者に特別に認められる事象はなかった。アトモキセチンはチックを併存する小児 AD/HD 患者のチックを悪化させないことが示された。

2.5.5.8.8 不安障害を併存する患者に対する安全性

不安障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象として、不安障害に対するアトモキセチン投与の効果を評価するため、LYBP 試験を実施した。アトモキセチン又はプラセボ投与により見られた有害事象のうち、比較的良好に見られた有害事象は、概して他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と同様であり、不安障害を併存する小児

患者に特別に認められる事象はなかった。アトモキシチンは不安障害を併存する小児 AD/HD 患者の不安症状を悪化させないことが示された。

2.5.5.8.9 大うつ病性障害を併存する患者に対する安全性

大うつ病性障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象として、大うつ病性障害に対するアトモキシチン投与の効果を評価するため、LYAX 試験を実施した。アトモキシチン又はプラセボ投与により見られた有害事象のうち、比較的良好に見られた有害事象は、概して他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と同様であり、大うつ病性障害を併存する小児患者に特別に認められる事象はなかった。アトモキシチンは大うつ病性障害を併存する小児 AD/HD 患者においてうつ病症状を悪化させないことが示された。

2.5.5.8.10 反抗挑戦性障害を併存する患者に対する安全性

LYBX 試験は反抗挑戦性障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した試験である。比較的良好に見られた有害事象は、概して他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と同様であり、反抗挑戦性障害を併存する小児患者に特別に認められる事象はなかった。アトモキシチンは反抗挑戦性障害を併存する小児 AD/HD 患者の反抗挑戦性障害を悪化させないことが示された。

2.5.5.9 妊娠及び授乳時の使用

動物実験では、アトモキシチン又はその代謝物が胎盤を通過し、胎児曝露をもたらすことが示された。また、アトモキシチン又はその代謝物の乳汁への移行も確認された。

米国本社の安全性情報データベースを用いて、2006 年 5 月 26 日までに得られた妊娠又は授乳の症例をレビューした結果、先天的異常又はその他出産児における異常のリスク増大は認められず、妊娠又は授乳中のアトモキシチン曝露を経験した母体及び乳児のリスク増大も見られなかった。

2.5.5.10 過量投与

臨床試験において過量投与の報告例は少なかった〔日本で実施した 3 臨床試験：3 例、短期投与試験（BID/QD）の併合解析：3 例〕。

市販後自発報告された過量投与の症例集積レビューの結果、アトモキシチン用量 15～900 mg/日の偶発的過量投与、及びアトモキシチン用量 36～3280 mg の企図的過量投与（アトモキシチン単独の企図的過量投与例では 36～1800 mg）が認められた。過量投与時に報告された有害事象は、心拍数増加、疲労、悪心、傾眠、頭痛、浮動性めまい、頻脈、高血圧などであり、臨床試験で見られた有害事象と同様であった。なお、アトモキシチン単剤のみの過量投与に伴う死亡例は報告されていない。

2.5.5.11 薬物乱用

アトモキシチンの乱用物質としての嗜好性を評価する目的で 2 試験を実施した。Recreational Drug の使用経験を有する成人を対象に実施した LYAD 試験からアトモキシチンは明確な乱用可能性を有さないことが示された。また、治験参加前 30 日以内の中枢刺激薬の乱用歴のある成人を対象に実施した LYBO 試験からもアトモキシチンの乱用可能性が低いことを示す結果が得られた。米国本社では、市販後自発報告中の依存や嗜癖が疑われる有害事象を評価しているが、これまでに、海外の市販後自発報告からアトモキシチンによる薬物乱用の可能性は認められなかった。

2.5.5.12 離脱症状及び反跳現象

臨床試験において離脱症状及び反跳現象を評価した。臨床試験の結果から、漸減せずにアトモキシチンを中止したことによる、臨床的に重要と考えられる有害な離脱症状又は離脱症状発現の危険性を示唆する所見は得られなかった。臨床試験の結果から、アトモキシチンの急な中止あるいは漸減中止による、臨床的に重要と考えられる有害な離脱症状は認められず、アトモキシチンの投与中止時に、漸減の必要はないと考えられた。

海外の市販後自発報告では、離脱症候群に関連する可能性のある事象として、小児及び青少年では、易刺激性、攻撃性、激越、気分動揺、離脱性頭痛が極めてまれに報告された。しかし、症例を詳細にレビューした結果、アトモキシチン投与中止に関連する特定の傾向は認められず、臨床試験の結果と一致すると考えられた。

以上より、アトモキシチン投与中止と離脱症候群との間に関連はないと考えられた。

2.5.5.13 市販後データ

2.5.5.13.1 外国市販後における使用状況

アトモキシチンは、米国において 2002 年 11 月 26 日に 6 歳以上の小児、青少年及び成人の AD/HD 治療薬として承認され、2003 年 1 月 10 日に上市された。2006 年 5 月 26 日時点で、6 歳以上の小児、青少年及び成人の AD/HD 治療薬として、42 カ国において承認され、そのうち 33 カ国において上市されている。また、6 歳以上の小児及び青少年の AD/HD 治療薬として、ヨーロッパ諸国 25 カ国において承認され、そのうち 5 カ国で上市されている。

2002 年 11 月の米国における承認以降、2006 年 5 月 26 日までに、市販後に約 422 万 8000 人の患者がアトモキシチンを服薬したと推定される。

2.5.5.13.2 市販後に認められた死亡及び重篤な有害事象

2002 年 11 月の米国における承認以降 2006 年 5 月 26 日までに、52 例の死亡例が自発報告により報告された [推定投与患者数約 422 万 8000 人 (AD/HD 以外の患者も含む)]。52 例の年齢別の内訳は、18 歳未満が 22 例、18 歳以上が 25 例、不明 4 例 (うち、死産 1 例) であった。詳細が不明なものも含め、自殺既遂が 21 例報告された。自殺既遂 21 例の年齢別内訳は、18 歳未満が 10 例、18 歳以上が 9 例、不明 2 例であった。死亡例の報告に占める自殺既遂の報告割合が大きかったのは、抗うつ薬に関連した自殺

関連事象の増加の懸念に関する米国食品医薬品局及び英国医薬品医療製品規制庁の照会に対し、プラセボ対照試験の統合解析の結果に基づき、アトモキシチンの企業中核データシート及び添付文書を改訂して自殺念慮に関する注意喚起を行ったため、広く情報が入手されたことも一因となったと考えられる。

重篤な有害事象として最も報告が多かったのは、精神障害（自殺念慮、自殺企図、攻撃性など）453 例 657 件、次いで神経系障害（痙攣、意識消失、失神、大発作痙攣など）517 例 641 件であった。また、臨床検査（心拍数増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血圧上昇、心電図 QT 延長、体重減少など）182 例 217 件、心臓障害（頻脈など）153 例 191 件、胃腸障害（嘔吐、悪心など）92 例 123 件、が全報告件数のうち約 5%以上に報告された。

2.5.5.13.3 市販後に認められた非重篤な有害事象

報告割合が 1%以上であった重篤でない有害事象を評価した。器官別大分類では、精神障害に分類される事象（傾眠、疲労、不眠症、異常行動、異常感、攻撃性、注意力障害、気分動揺、精神運動亢進、易刺激性）、胃腸障害に分類される事象（悪心、嘔吐、上腹部痛、胃不快感）が多く報告された。その他、神経系障害に分類される頭痛、浮動性めまい、代謝及び栄養障害に分類される食欲減退、臨床検査に分類される体重減少が認められた。市販後自発報告された重篤でない有害事象のプロファイルは、全体として、臨床試験において認められた有害事象のプロファイルと同様と考えられた。

2.5.5.13.4 市販後に認められた安全性の考慮事項

2.5.5.13.4.1 肝障害

2002 年 11 月からの米国での市販後において、重度の薬剤性肝障害が非常に稀（2 例）に報告され、2004 年 12 月に米国添付文書に追記された。最近の市販後自発報告の症例集積レビューの結果からも、認められた重度の薬剤性肝障害は体質特異性のものであることが示唆された。なお、日本及び海外臨床試験の結果からは、アトモキシチン投与後に報告された肝障害関連の有害事象はわずかであり、アトモキシチン投与により肝障害の発現が増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.13.4.2 末梢血管障害

安全性情報データベースの自発報告症例を検索した結果、末梢血管障害（レイノー現象、末梢血管不安定など）が疑われる症例が 142 例抽出された〔2005 年 5 月 26 日時点の推定投与患者数約 290 万 2000 人（AD/HD 以外の患者も含む）〕。自発報告症例を評価した結果、7 例ではアトモキシチン投与後の症状の増悪又は悪化が報告されていたことから、アトモキシチンが既存のレイノー現象を増悪させる可能性があると考えられた。症例の評価からは、アトモキシチンが危険因子のない患者においてレイノー現象や末梢血管不安定の発現を引き起こすという確定的な結論は得られなかったが、アトモキシチンの薬理作用から、アトモキシチンがレイノー現象の発現に関与している可能性はあると考えられた。

2.5.5.13.4.3 脳血管発作

安全性情報データベースの自発報告症例を検索した結果、16 例、合計 18 件の自発報告が抽出された。2005 年 11 月 26 日現在の累積使用患者数 371 万人に基づいて判断すると、アトモキシセチンによる脳血管発作関連事象の自発報告割合はまれであり、特に 18 歳未満の小児からの報告は 4 例（4 件）であった。症例報告の大半は既存の障害又は他の危険因子、あるいは別の病因と交絡していた。自発報告から得られた情報に基づくと、脳血管発作とアトモキシセチンとの直接的な因果関係は見出せなかった。

2.5.5.14 安全性評価のまとめ

日本及び外国で実施した臨床試験で報告された有害事象、重篤及び他の临床上重要な有害事象の成績から、1.8 mg/kg/日までの用量範囲において、アトモキシセチンの忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。CYP2D6 遺伝子型の違い、AD/HD に併存する疾患を有する集団においても、アトモキシセチン投与による有害事象の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。アトモキシセチンの長期投与時については 20 年 月 日及び 20 年 月 日のカットオフ日時点のいずれにおいても、長期投与により有症率が増加する有害事象及び新たに発現が認められる有害事象は認められなかった。また、海外の短期投与試験（BID/QD）の併合解析及び短期投与試験（BID）の併合解析の結果から、1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与で、安全性の差は見られなかった。

以上の結果より、アトモキシセチン 1.8 mg/kg/日までの 1 日 2 回投与は、短期投与時及び長期投与時のいずれにおいても、適正な使用下で、安全かつ忍容性が良好である薬剤であると考えられた。アトモキシセチン添付文書（案）に、国内外の臨床試験や市販後に得られた安全性情報を適切に反映したため、市販後、医療現場において正しく処方される限り、予想外の患者集団に投与される可能性は低いと考えられる。

しかしながら、以下のような臨床試験のデータベースの限界も考えられる。

- 他の精神疾患（双極性障害、統合失調症及び他の精神病性障害）を併存する患者、精神遅滞のある患者、自殺リスクの高い患者、高血圧患者、痙攣性疾患、てんかんの既往のある患者を除外していた。
- 外国において、メチルフェニデートとの併用を行った臨床試験を実施しているが、他の抗精神病薬を併用する患者を通常除外していた。
- 外国において、腎不全又は肝硬変を有する成人被験者を対象にアトモキシセチン単回投与時の安全性を評価しているが、腎障害又は肝障害を有する小児及び青少年 AD/HD 患者に対するアトモキシセチン反復投与時の安全性は十分に評価されていない。
- 妊娠又は授乳中の患者を除外していた。

以上のことから、市販後において、日本人に予期しない新たな安全性の所見が認められる可能性も否定できないため、引き続き安全性情報に注意を払っていくものとする。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 AD/HD の病態とアトモキセチンの薬剤プロファイル

AD/HD の特徴的な症状は不注意と多動性－衝動性であり、不注意が際立っているもの、多動性－衝動性が際立っているもの、及び両方の症状を有するものの 3 つのサブタイプに分類されている (APA 2000a)。

AD/HD 患者は人の話を聞く、着席している、与えられた課題をやり終える、仲間と協力するといった活動が苦手であることより、認知、学業、社会性、情緒、行動といった広範囲の活動に大きな影響を与える。また、反社会性や不安・感情障害といった二次障害が進行したり、患者に関係する周りの人々にも大きな影響を及ぼすこととなる (上林 2006)。

AD/HD の病因の一つとして、行動や思考の実行機能を司る脳の神経伝達の不全があり、ノルアドレナリン神経回路が関与すると考えられている (Pliszka 1996)。

アトモキセチンは、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤であることより、神経終末における本剤の作用が AD/HD 症状の改善に関与していると推察される (第 2.6.2 項参照)。

2.5.6.2 アトモキセチン投与によるベネフィット

2.5.6.2.1 AD/HD 症状に対する有効性

アトモキセチンは AD/HD 症状に対して以下のような有効性が示されている。

2.5.6.2.1.1 短期投与における有効性

国内外で実施された 6～12 週の短期投与臨床試験において、主要評価項目の ADHD RS-IV の変化量から、アトモキセチン 1.2～1.8 mg/kg/日投与の AD/HD 症状に対する有効性が示された。

日本人 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施した LYBC 試験において、アトモキセチン投与の有効性を確認した。ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-8.1、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-11.6 であり、両群の差は統計学的に有意であった [Williams 検定 (片側) $p=0.010$]。また、一次の用量反応は有意であった ($p=0.008$ 、第 2.7.3.3.2.1.1.2 項参照)。

アジア人を対象として実施した 2 試験においてもアトモキセチン投与の有効性を確認した。S010 試験では ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-7.5、アトモキセチン群で-16.9 であり、両群の差は統計学的に有意であり ($p<0.001$)、アトモキセチン群のプラセボ群に対する優越性が認められた。なお、S010 試験における最終投与量の平均値は 1.19 mg/kg/日であった (第 2.7.3.2.2.1 項参照)。また、LYBR 試験では ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、メチルフェニデート群で-21.57、アトモキセチン群で-21.06 であり、両群とも投与前後の差は統計学的に有意であったが

($p < 0.001$)、両群の差は統計学的に有意ではなかった。なお、LYBR 試験におけるアトモキセチンの最終投与量の平均値は 1.37 mg/kg/日であった (第 2.7.3.2.2.2 項参照)。

米国人を対象とし、LYBC 試験とほぼ同じデザインで実施した LYAC 試験では、ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、プラセボ群で -5.8 であったのに対し、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で -13.6、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で -13.5 であり、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群の差 ($p = 0.0001$) 及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群の差 ($p = 0.0003$) はいずれも統計学的に有意であり、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日以上が投与された患者において有効性を確認した (第 2.7.3.3.2.1.1.4 項参照)。

2.5.6.2.1.2 長期投与における有効性

国内長期投与データ (LYBC・LYDA 試験併合; 投与期間 2 年まで) 及び外国データ (長期投与試験併合; 投与期間 3 年まで) から検討した結果、ADHD RS-IV の変化量を指標とした有効性は減弱することなく、長期的に持続することが確認された。

外国で実施した再燃試験 (LYAF 試験) では、アトモキセチンの短期投与 (10 週) によって十分な反応性を示した患者 (295 例) をアトモキセチン群 (209 例) とプラセボ群 (86 例) に無作為に割り付け、再燃までの期間を両群で比較した。その結果、アトモキセチン群の 39 例 (18.7%) 及びプラセボ群の 27 例 (31.4%) が規定した期間中に再燃した。また、再燃までの平均日数はアトモキセチン群で 227.65 日、プラセボ群で 158.11 日であり、両群の差は統計学的に有意であった (Wilcoxon 検定: $p = 0.013$)。これらのことから、アトモキセチンの長期投与における有効性を確認した (第 2.7.3.5.2 項参照)。

2.5.6.2.1.3 副次的有効性評価指標及び QOL 評価指標における有効性

外国の臨床試験データより、アトモキセチンの副次的な有効性評価指標として用いられた ADHD RS-IV のレスポnderの割合、CGI-AD/HD-S の変化量とそのレスポnderの割合 (LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、LYBP 試験)、CPRS-R:S 変化量 (LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験)、学校教師に対するインタビューによって評価した ADHD RS-IV-Teacher:Inv の変化量 (LYAW 試験) などによっても AD/HD に対する有効性が認められた。QOL の評価指標として用いた CHQ-PF50 の Behavior Subscale と Psychosocial Summary Score において、アトモキセチンの有効性が認められ (LYAC 試験、LYBP 試験)、AD/HD 症状と患者の well being (幸福又は健康であること) や family functioning (家庭内でのコミュニケーション) に関する QOL の向上が示された (第 2.7.3.3.2 項参照)。

2.5.6.2.2 中枢刺激薬との比較

近年までは日本国内には AD/HD に適応を有する薬剤はなかったものの、AD/HD 症状に対する有効性が認められることより、臨床では主として中枢刺激薬であるメチルフェニデート (リタリン®) が用いられていた (渡部 2006a)。2007 年 10 月にメチルフェニ

デート徐放錠（コンサータ®）が承認され、現在国内では唯一の AD/HD 治療薬として用いられている。

以下にメチルフェニデートと比較した場合のアトモキシチンのベネフィットを考察した。

2.5.6.2.2.1 メチルフェニデートと同程度に有効である

外国において実薬（メチルフェニデート）対照試験として実施した 2 試験（LYBR、LYBI 試験）及び実薬（メチルフェニデート）に対する反応性を確認するための試験期間を設けた 2 試験（HFBD、HFBK 試験）のいずれにおいても、アトモキシチンはメチルフェニデートと同じく AD/HD 症状に有効であることが示された。

LYBR 試験では、ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアを指標として、アトモキシチン群とメチルフェニデート群におけるレスポnderの割合の差の片側 95%信頼区間の下限が、-18%よりも大きいことを非劣性の条件と定めた。その結果、レスポnderの割合はアトモキシチン群で 77.4%、メチルフェニデート群で 81.5%であり、両群の差の片側 95%信頼区間の下限は-11.7%であった。この結果から、アトモキシチン群のメチルフェニデート群に対する非劣性が認められた。

LYBI 試験ではメチルフェニデートに対する非劣性は認められなかったものの、中枢刺激薬の治療歴のない AD/HD 患者における ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量については、アトモキシチン群（-17.9）とメチルフェニデート群（-19.7）で同程度であり、両群の差は統計学的に有意ではなかった。また、アトモキシチンはメチルフェニデートに対するレスポnder108 例のうち 79 例（73%）に有効であった。更に、アトモキシチンはメチルフェニデートが無効であった患者 70 例のうち 30 例（43%）に有効であった（第 2.7.3.3.2.8 項参照）。

これらのことよりアトモキシチンはメチルフェニデートと同程度の有効性を有し、更にメチルフェニデートが無効な患者に対しても有効性が示される可能性があることから、AD/HD 治療薬の選択肢の一つとして有用である。

2.5.6.2.2.2 併存障害を有する AD/HD 患者に対して使用できる

メチルフェニデートは不安、運動性チック及び Tourette 症候群は禁忌となっており（第 1.7 項参照）、このような併存障害を有する患者には用いることが出来ない。

アトモキシチンは外国の小児及び青少年で AD/HD に反抗挑戦性障害を併存する患者を対象とした試験（LYBX 試験）、不安障害を併存する患者を対象とした試験（LYBP 試験）、運動性チックやトゥレット障害を併存する患者を対象とした試験（LYAS 試験）及び大うつ病性障害を併存する患者を対象とした試験（LYAX 試験）において、いずれも AD/HD 症状に対し有効であると同時に、それぞれの併存障害の症状を悪化させないことが確認された。更に、いずれの試験においても安全であり、忍容性は良好であった（第 2.7.3.2.3.2 項、第 2.7.3.2.3.6.2 項、第 2.7.4.5.1.5 項参照）。

これらの結果より、アトモキシセチンは AD/HD に併存する可能性が高い反抗挑戦性障害、不安障害、チック障害又は大うつ病性障害を併存する患者に対して、それらの症状を悪化させることはないのに加え、安全に使用することができる。

2.5.6.2.2.3 翌朝までの症状コントロールとコンプライアンスの向上が期待できる

メチルフェニデート徐放錠であるコンサータ®は 1 日 1 回投与で作用持続時間が 12 時間であるため、夜間や翌朝における AD/HD 症状の再発現を来す場合がある。

アトモキシセチンの薬効の持続性を検討した外国の 2 試験（LYBG 試験、LYCC 試験）では、DPREMB 修正版を評価指標としたアトモキシセチンの朝又は夕 1 日 1 回投与によって、朝方及び夕方の双方の行動において有効性が示された（第 2.7.3.3.2.6 項参照）。なお、DPREMB 修正版は、朝に特徴的な 3 項目（朝のスコア）及び夕方に特徴的な 8 項目（夕方のスコア）から成っている。

LYBG 試験では、アトモキシセチン又はプラセボを朝 1 回投与し、朝のスコア及び夕方のスコアを評価した。夕方のスコアについては、ベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-3.07、アトモキシセチン群で-5.27 であり、両群の差は統計学的に有意であった（ $p=0.001$ ）。この結果から、夕方まで効果が持続していることを確認した。また、LYCC 試験においても、同様に効果の持続を確認した。

アトモキシセチンは薬効の持続時間が長く、外国では長時間作用型製剤として位置づけられている（ECAP 2006）。1 日 2 回の投与で治療する場合であっても 2 回目の投与は午後遅くから夕食時までの間とすることができるため、AD/HD 症状の夜間や翌朝における再発現をコントロールすることが可能である。

外国では学校で服薬する姿を他の生徒に見られることによって患者に精神的苦痛が生じる場合があることが問題視されているが（ECAP 2006）、アトモキシセチンは効果持続時間が長いため、通常児童が学校にいる時間帯である昼食時前後の服薬が不要であることより、そのような事象が問題となる可能性が低い。また、家庭内での服薬管理が可能となるため服薬コンプライアンスの向上と、通常は小児期から青少年期まで長期間に及ぶ AD/HD 治療を継続することにつながるものと推察される。

2.5.6.2.2.4 薬物乱用や薬物依存の可能性が低い

メチルフェニデートは中枢刺激薬であるため、薬物乱用や薬物依存の可能性はある。

アトモキシセチンは薬理学的には選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤であり、非中枢刺激性の薬剤であることが種々の非臨床試験で明らかにされた（第 2.6.2 項参照）。

アトモキシセチンの乱用物質としての嗜好性を評価する目的で LYAD 試験及び LYBO 試験を実施した。LYAD 試験では、recreational drug の使用経験を有する成人を対象として、アトモキシセチンが精神運動機能に及ぼす影響を評価した。その結果、アトモキシセチンは明確な乱用可能性を有さないことが示された。また、LYBO 試験では、治験参加前 30 日以内の中枢刺激薬の乱用歴のある成人を対象として、アトモキシセチンに対する嗜好性を評価した。その結果、アトモキシセチンの乱用可能性が低いことを示す結果が得られた（第 2.7.4.5.6 項参照）。

また、米国本社では、市販後自発報告中の依存や嗜癖が疑われる有害事象を評価しているが、これまでにアトモセチンによる薬物乱用の可能性は認められなかった（第 2.7.4.2.1 項、第 2.7.4.5.6 項参照）。

したがって、アトモセチンは薬物乱用や薬物依存の可能性を懸念することなく使用することができる。特にこれらの問題を有する患者や、小児に比し乱用や耐性形成の可能性が高いとされる思春期以降の青少年にも用いることができる。また、中枢刺激薬に比べて AD/HD に対する薬物治療そのものに対する患者及び親の心理的抵抗感が軽減されると推察する。

2.5.6.2.2.5 休薬や治療変更を速やかに適用できる

メチルフェニデートでの治療においては学校の長期休暇中における休薬、治療薬又は治療方法の変更が望ましいとされているが、その際には、投与量を漸減するなどの用量調整などが必要となる場合がある。

1 日 2 回投与で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験のうち、治験薬の中止期間を設けた 3 試験（HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験）について、中止期間中に臨床的に重要と考えられる身体的又は精神的苦痛、社会的、職業上あるいは他の重要な機能面の障害をもたらす有害事象は発現しなかった。また、LYAF 試験では、アトモセチンを 10 週間投与された患者をアトモセチン継続投与とプラセボ投与に割り付けた。プラセボ群において、アトモセチン投与の急な中止により、離脱症状に関連する所見は得られなかった。更に、外国における市販後の使用経験においても、アトモセチン投与中止に関連する特定の傾向は認められなかった。

これらのことから、アトモセチン投与中止と離脱症候群、反跳現象に関連はないと考えられた（第 2.7.4.5.7 項参照）。

したがって、アトモセチンは、治療上何らかの理由による投与量の調整、投与中止又は中断する場合でも漸減する必要がない。

以上のとおり、アトモセチンは AD/HD 症状に対しメチルフェニデートと同程度の有効性があり、前述したような問題でメチルフェニデートでの治療が十分に行えない、又は使えない患者に対してもアトモセチンが使える可能性がある。

2.5.6.3 アトモセチン投与により予測されるリスク

国内外の臨床試験成績及び外国におけるアトモセチン販売後の自発報告から、これまでに得られている情報を評価した。解析の結果、アトモセチン投与により予測されるリスクとして重要と判断され、かつ、本剤の添付文書（案）にも記載し注意を促すこととした事項について以下に記載した。

2.5.6.3.1 国内臨床試験における安全性

日本人 AD/HD 患者（6 歳以上 18 歳未満）を対象に実施した LYBC 試験の安全性評価対象例は 245 例であった。

LYBC 試験においてアトモキシセチン投与群で 5%以上の発現率で認められた有害事象は、鼻咽頭炎 15.8%、頭痛 14.2%、食欲減退 12.0%、傾眠 9.8%、悪心 8.7%、嘔吐 8.2%、腹痛 6.0%及び下痢 6.0%であった。LYBC 試験で比較的良好に見られた有害事象は外国短期投与試験においても報告されているものであった。

長期継続投与試験である LYDA 試験の中間解析（20 年 月 日データカットオフ）時点の評価対象例は 211 例であり、このうち 6 ヶ月（183 日）以上投与例は 85 例、1 年（366 日）以上投与例は 21 例であった。

長期投与データでは、0～6 ヶ月又は 6～12 ヶ月のいずれかの評価期間に 10%以上の患者に認められた事象は、鼻咽頭炎（27.0%、11.8%：有症率は 0～6 ヶ月、6～12 ヶ月の順に記載；以下同）、頭痛（19.9%、12.9%）、食欲減退（14.2%、7.1%）、傾眠（12.8%、5.9%）、腹痛（10.4%、7.1%）、悪心（10.4%、3.5%）であった。これらの事象は LYBC 試験で比較的良好に見られた事象と同様であり、投与期間の延長に伴い、有害事象の有症率が増大、又は新たに発現する傾向のある有害事象は認められなかった。中間解析時点のデータから、LYDA 試験の最高用量である 1.2 mg/kg/日までの長期投与時の安全性及び忍容性に懸念を与える情報は得られなかった。

更に、LYDA 試験の最高用量を 1.8 mg/kg/日まで増量した際の中間解析第 2 報（20 年 月 日データカットオフ）のデータにおいても長期投与時の安全性及び忍容性は良好であった。

国内の臨床試験において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象としては LYBC 試験において、アトモキシセチン 1.8 mg/kg/日群の患者 1 例に 2 件（頭痛、嘔吐）が認められた。LYDA 試験のデータカットオフ時点（20 年 月 日）までに重篤な有害事象が 3 例に発現した。内訳は、喘息、肝機能異常、及びマイコプラズマ性肺炎がそれぞれ 1 例ずつであり、肝機能異常についてはアトモキシセチンとの因果関係は否定できないとされたが、その他は因果関係はないと判断された。20 年 月 日のデータカットオフ日以降、重篤な有害事象に関する収集収集のカットオフ日とした 20 年 月 日までに上述の 3 例の他に 2 例の重篤な有害事象が（甲状腺腺腫、幻覚及び妄想）報告された。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

LYBC 試験において試験の中止理由となった有害事象はアトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群における頭痛（1 例）及び 1.8 mg/kg/日群における感情不安定（1 例）であった。

LYDA 試験（20 年 月 日データカットオフ）では有害事象による中止は 13 例に認められたが、いずれも軽度～中等度の事象（肝機能異常、胸痛、湿疹、心電図 QT 補正間隔延長、成長遅延、衝動行為、易刺激性、不規則月経、強迫性障害、傾眠、自殺企図、慢性蕁麻疹）であった。なお、肝機能異常が中止理由となった患者は 2 例であった（第 2.7.4.2.1 項参照）。

2.5.6.3.2 肝障害

外国におけるアトモキシセチン販売後の自発報告において体質特異性のものであることが示唆された重度の薬剤性肝障害 2 例が認められた。

2005 年 11 月までに 253 例の肝障害関連事象が報告されているが、その時点の推定使用患者数が約 371 万例であることから、その報告割合は 0.01%未満である（第 2.7.4.6.6.2 項参照）。

国内で実施した長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析：20 年 月 日データカットオフ）では、肝機能異常 2 例（0.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（0.4%）が認められた。重症度が中等度と報告された事象は肝機能異常の 1 例のみで、この事象は重篤な有害事象としても報告された。その他の重症度はいずれも軽度と報告された。

アトモセチン投与期間が 4 年を超える患者も含んだ海外長期併合解析の結果からは、アトモセチン投与後に報告された肝障害関連の有害事象は 5462 例中 12 例（0.2%）とわずかであり、アトモセチン投与により肝障害の発現が増加する傾向は見られなかった（第 2.7.4.2.1.1.3.2 項参照）。

2.5.6.3.3 自殺念慮（自殺を考えること）

自殺念慮は外国で実施された小児及び青少年の AD/HD 患者を対象とした臨床試験（15 試験の統合解析）において、アトモセチン投与例中の発現頻度（0.42 % ; 7/1657 例）がプラセボ投与例（0 % ; 0/988 例）に比し発現頻度が有意に高い事象である。リスク比は 2.28（95%信頼区間 0.65～7.93 ; p=0.197）と統計学的有意差はないものの、自殺関連事象の発現率の差については 0.49%（95%信頼区間 0.14～0.83 ; p=0.006）であり、統計学的に有意な差が認められた。

国内で実施した長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析：20 年 月 日データカットオフ）において認められた「自殺念慮」は 2 例（0.8%）認められ、いずれも治験薬との因果関係はありとされたが、重症度は軽度であった。「自殺企図」が 1 例（0.4%）に認められ、治験薬との因果関係はありで、重症度は中等度と報告された。その他、「故意の自傷行為」が 1 例（0.4%）、「偶発的過量投与」が 11 例（4.6%）で認められたが、全てにおいて治験薬との因果関係は否定された。

国内外を含め、臨床試験では自殺既遂に至った例はなかった（第 2.7.4.2.1.1.3.3 項参照）。

2.5.6.3.4 心血管系及び脳血管系への影響

外国の臨床試験におけるアトモセチン投与期間 4 年以上の長期投与データ（5462 例）では、心血管系有害事象として 454 例（8.3%）に認められ、心拍数増加 79 例（1.4%）、動悸 67 例（1.2%）、頻脈 67 例（1.2%）などであった。これらの事象は、投与初期（6 ヶ月以内）に認められることが多いが、心拍数増加、血圧上昇、高血圧はより長期の投与期間においても 0.7～1.8%に認められ減少傾向はみられなかった。その他、失神 38 例（0.7%）、起立性低血圧 12 例（0.2%）、QT 延長 11 例（0.2%）、心電図 QT 補正間隔延長 4 例（0.1%）が報告されている。

国内で実施した長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析：20 年 月 日データカットオフ）において認められた心血管系有害事象のうち、最も多くの患者

で報告された事象は動悸 6 例 (2.5%) であり、次いで、血圧上昇 3 例 (1.2%)、心電図 QT 補正間隔延長、ほてり及び頻脈が各 2 例 (0.8%) であった。重症度が中等度と報告された事象はほてりの 1 例のみで、他の事象の最大重症度はいずれも軽度と報告された (第 2.7.4.2.1.1.3.1 項参照)。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数) に及ぼす影響を評価したところ、国内で実施した LYBC 試験においては、バイタルサインのベースラインからの変化量に有意な用量反応関係が認められたが、これはアトモキセチンの薬理作用のためと考えられた。長期投与データ (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析: 20 年 月 日データカットオフ) では、比較的投与初期に増加が見られ、その後増加は緩やかになる傾向が認められた。

外国で実施した LYAC 試験でも同様に、拡張期血圧及び脈拍数について有意な用量反応関係が認められた。海外長期投与併合解析では、拡張期血圧及び脈拍数は、投与初期に増加し、その後一定となる傾向が見られた。収縮期血圧は、投与初期に増加し、その後緩やかな増加を示した。これらは国内データと同様であった (第 2.7.4.2.1.1.3.1 項、第 2.7.4.4.1 項参照)。

心電図における影響としては、特に懸念される補正 QT 間隔について検討した。海外長期投与併合解析では、アトモキセチンの投与による補正 QT 間隔 (QTcF、QTcD) の延長は認められなかった。国内の長期投与併合解析 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析: 20 年 月 日データカットオフ) では補正 QT 間隔 (QTcF、QTcD) の数値的な増加は認められたが、臨床的に問題となるものではなかった (第 2.7.4.2.1.1.3.1 項、第 2.7.4.4.3 項参照)。

外国においてアトモキセチンが販売された後の自発報告において、QT 間隔延長は 30 例に認められているが 2006 年 3 月 31 日時点の推定使用患者数が約 405 万例であることより、その報告割合は 0.0007% である (第 2.7.4.6.6.1.1 項参照)。

2.5.6.3.5 敵意・攻撃性

外国で小児及び青少年を対象に実施された臨床試験 (14 試験の統合解析) での敵意・攻撃性関連事象の発現率は、アトモキセチン群 1.6% (26/1,607) に対し、プラセボ群 1.3% (12/943) であった。リスク比は 1.18 (95%信頼区間 0.65~2.15 ; p=0.592) と、統計学的有意差はないものの、アトモキセチン投与による発現リスクが高い事象であった。

国内の長期継続投与試験 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析: 20 年 月 日データカットオフ) においては、敵意・攻撃性に関連した有害事象として攻撃性が 6 例 (2.4%)、怒りが 2 例 (0.8%)、敵意が 1 例 (0.4%) に認められた (第 2.7.4.2.1.1.3.4 項参照)。

2.5.6.3.6 成長への影響

外国の小児及び青少年を対象とした臨床試験データから、最長 3 年間のアトモキセチン投与患者における長期投与データより、アトモキセチン投与後約 12 ヶ月までは一旦は成長 (体重・身長) に対する影響が認められていたものの、その後徐々に回復し、3

年後には標準的な成長の指標としてのパーセンタイル値前後にまで回復していることが示された。最新の 5 年間にわたるフォローアップデータでは、アトモキセチンの長期的な投与によって、投与初期に認められる成長への影響は消失している（第 2.7.4.4.2 項参照）。

日本人における長期継続投与試験（LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析）では、8 例（3.3%）体重減少が報告された。このうち 6 ヶ月以内に報告されたものは 7 例（2.9%）であった。また、投与開始後体重パーセンタイルの減少が認められたが、長期投与により、6 ヶ月以降では変化が認められなかった。身長パーセンタイルの減少は投与開始後 18 ヶ月で最大となり、その後減少は認められなかった。（第 2.7.4.2.1.1.3.5 項、第 2.7.4.4.2 項参照）。

日本人におけるアトモキセチン投与による成長への影響に関しては、今後も十分な観察と詳細なデータの検討が必要であることより、引き続き LYDA 試験における最長 3 年間の投与データを注意深く検討する計画である。

2.5.6.4 アトモキセチンの臨床的位置づけ

アトモキセチン投与による AD/HD 症状に対する有効性は、国内外で得られている情報より明確に示されている。また、アトモキセチンによる AD/HD 治療によって、症状の改善のみならず患者自身の自尊心や生活の質の向上も期待できる。したがって、アトモキセチンは AD/HD 患者の薬物治療を開始する際の第一選択薬として有用である。

アトモキセチンは種々の背景因子を有する広範囲の AD/HD 患者に対しても臨床上の有効性は明らかであり、より多くの患者に AD/HD 治療のチャンスを与えることとなる。特に国内で唯一 AD/HD に適応を有するメチルフェニデート徐放錠（コンサータ®）による治療が禁忌となる患者、及びメチルフェニデートによって十分な AD/HD 症状の改善が得られない患者に対しても有効性が期待でき、更には薬物乱用や反跳現象の可能性もきわめて低い。したがってアトモキセチンは既存の薬物治療に問題を有する AD/HD 患者に対しても使用することができる。

アトモキセチン投与に伴い、いくつかの安全性上の懸念はあるものの、これまでに国内外で得られている情報を AD/HD 患者を治療する医療スタッフをはじめ、患者とその家族にも十分に周知し、更にアトモキセチン投与後の患者の症状及び状態を注意深く観察することによって、臨床重大な問題とならないよう対処することが可能と考えられる。

以上より、ベネフィットとリスクのバランスに関する全般的な観点から、アトモキセチンによる AD/HD 治療が患者とその周囲にもたらすベネフィットは、懸念されるリスクを上回るものと考えられる。

2.5.7 参考文献

参考文献	添付資料 番号
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, editor. Guidelines, managing attention deficit/hyperactivity disorder. 2. 2004.	5.4.2.1
American Psychiatric Association. Attention-Deficit and Disruptive Behavior disorders. In: American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. 1994. p.78-85.	5.4.2.2
American Psychiatric Association. Attention-Deficit and Disruptive Behavior disorders. In: American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text Revision. 4. 2000a. p.85-93.	5.4.2.3
Broly F, Gaedigk A, Heim M, Eichelbaum M, Morike K, Meyer UA. Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European population. DNA Cell Biol. 1991;10:545-58.	5.4.2.4
Cap-Guidelines Committee. Chapter 10-17 Medications for AD/HD. In: Cap-Guidelines Committee, editor. Canadian ADHD practice Guidelines. 2006. p.105-18.	5.4.2.5
Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. Dev Med Child Neurol. 2003;45(1):50-4	5.4.2.6
DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, editors. ADHD rating scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation. New York: The Guilford Press; 1998.	5.4.2.7
European child & adolescent psychiatry, editor. Long - acting medications for the hyperkinetic disorders, a systematic review and European treatment guideline. 2006.	5.4.2.8
Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. J Med Genet. 1980;17:102-5.	5.4.2.9
Faries DE, Yalcin I, Harder D, Heiligenstein JH. Validation of the ADHD rating scale as a clinician administered and scored instrument. Journal of attention disorders. 2001;5 :107-15.	5.4.2.10
Gau SSF, Chong MY, Chen THH, Cheng ATA. A3-year panel study of mental disorders among adolescents in Taiwan. Am J Psychiatry. 2005;162:1344-50.	5.4.2.11
Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adlescents. JAMA, 1998;279:1100-7.	5.4.2.12
Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(7):731-736	5.4.2.13
Horai Y, Taga J, Ishizaki T, Ishikawa K. Correlations among the metabolic ratios of three test probes (metoprolol, debrisoquine and sparteine) for genetically determined oxidation polymorphism in a Japanese population. Br J Clin Pharmacol. 1990;29:111-5.	5.4.2.14
Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, et al. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 1985;38:402-8.	5.4.2.15
National Institute for Health and Clinical Excellence. Quick reference guide-Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. 2006.	5.4.2.16
Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35:264-72.	5.4.2.17

(続く)

参考文献	添付資料 番号
Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. <i>Pediatr Neurol</i> . 2002;26(2):125-9	5.4.2.18
Steiner E, Bertilsson L, Säwe J, Bertling I, Sjöqvist F. Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 1988;44:431-5.	5.4.2.21
Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. <i>Arch Dis Child</i> 2005;90:57-9	5.4.2.22
Williams J, Grant M, Jackson M, Shema SJ, Sharp G, Griebel M. Behavioral descriptors that differentiate between seizure and nonseizure events in a pediatric population <i>Clin Pediatr</i> . 1996;35(5):243-9	5.4.2.23
朝倉新, 松本英夫. 第3章 1-3 メチルフェニデート: 成人での処方について. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006. p.132-7.	5.4.2.24
伊藤香苗, 藤井和子, 森田美加, 庄司敦子, 石井智子, 福田英子, ほか. ADHD RS-IVJ (家庭版と学校版) の臨床的活用に関する検討ークリニックにおける経験からー. <i>小児の精神と神経</i> . 2007;47(2): 89-99.	5.4.2.25
尾崎茂. Methylphenidate の薬理、乱用と依存. <i>臨床精神薬理</i> . 2005;8:891-8.	5.4.2.26
上林靖子. AD/HD:その歴史的展望. <i>精神科治療学</i> . 2002a;17:5-13.	5.4.2.27
上林靖子. AD/HD とはどんな障害かー正しい理解から始まる支援ー. <i>少年写真新聞社</i> . 2002b:10-6.	5.4.2.28
上林靖子. わが国における AD/HD 臨床の現在. <i>小児の精神と神経</i> . 2003a;43:5-14.	5.4.2.29
上林靖子. 第1章 2 子どもの発達と AD/HD. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006. p.19-21.	5.4.2.30
小枝達也. 第3章 1-2 メチルフェニデート. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006. p.129-32.	5.4.2.31
齊藤万比古, 渡部京太. 診断・評価ガイドライン. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006a. p.2-11.	5.4.2.32
齊藤万比古, 渡部京太. 治療ガイドライン. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006b. p.12-5.	5.4.2.33
齊藤万比古, 渡部京太. 治療ガイドライン. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 第3版 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン. 2008. p.1-27.	5.4.2.42
米国精神医学会. 注意欠陥および破壊的行動障害. In: 高橋三郎, editor. <i>DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル</i> . 2002. p.96-104.	5.4.2.34
山崎晃資, 木村友昭, 小石誠二, 朝倉 新, 大屋彰利, 林田治美, ほか. 注意欠陥/多動性障害の評価尺度の作成と判別能力に関する研究ーADHD Rating Scale-IV 日本語版の標準値ー. 厚生労働省「精神・神経疾患研究委託費」分担研究報告. 2002:23-35.	5.4.2.35
山崎晃資, 成瀬浩. 注意欠陥/多動性障害への使用. <i>精神医学</i> . 2005;47:601-4.	5.4.2.36
山下裕史朗. ADHD の有病率. <i>臨床精神薬理</i> . 2005a;8:871-4.	5.4.2.37
山田佐登留. 発達障害の薬物療法の有効性と限界. <i>臨床精神薬理</i> . 2004;7:1287-93.	5.4.2.38

(続く)

参考文献	添付資料 番号
山田佐登留. 第3章 1-1 注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の薬物療法. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006. p.127-9.	5.4.2.39
渡部京太, 齊藤万比古. 第5章 1 AD/HD の診断・治療およびメチルフェニデート使用についてのアンケート結果. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006a. p.207-15.	5.4.2.40
渡部京太, 齊藤万比古. 第4章 2 メチルフェニデートの依存と乱用. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006b. p.201-6.	5.4.2.41