

2.7.3.3.2.2 CGI-AD/HD-S (AD/HD 概括重症度)

CGI-AD/HD-S は、AD/HD 患者に対する医師の総合的な経験から AD/HD 症状の重症度を医師が評価する臨床的評価であり、7 段階で評価した (1: 正常~7: 最も重度な疾患)。

国内で実施した LYBC 試験並びに外国で実施した LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験及び LYBP 試験における CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時までの変化量を投与群ごとに集計し、表 2.7.3-93 及び表 2.7.3-94 に示した。

2.7.3.3.2.2.1 LYBC 試験 (国内プラセボ対照二重盲検比較試験) の結果

国内で実施した LYBC 試験において、CGI-ADHD-S 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-0.6 であったのに対し、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/日群において、それぞれ-0.6 及び-0.8 であった。なお、プラセボ群とアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群及びプラセボ群とアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群の差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.3-93. CGI-ADHD 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			
CGI-AD/HD-S	プラセボ	62	4.8	0.9	4.2	1.1	-0.6	0.8					
	ATX 0.5	62	4.6	1.0	4.0	1.1	-0.6	0.8	-0.1	-0.4	0.2	-	0.562
	ATX 1.2	59	4.7	0.9	4.1	1.1	-0.6	0.8	-0.1	-0.4	0.2	-	0.579
	ATX 1.8	60	4.6	0.9	3.8	0.9	-0.8	1.0	-0.3	-0.6	0.0	0.076	0.047
用量反応***:							Linear:p=0.060		Quadratic:p=0.543				

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 2 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

lst_リストファイル A_NY_T11_12_YOKO8e.lst

2.7.3.3.2.2.2 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の結果

LYAC 試験では、CGI-AD/HD-S 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-0.5 であったのに対し、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/日群において、それぞれ-1.3 及び-1.2 であり、アトモキセチンが投与された患者群において AD/HD 概括重症度の改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差 (p<0.0001) 及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差 (p=0.0002) はいずれも統計学的に有意であった。

HFBD 試験、HFBK 試験及び LYBP 試験においても、同様に AD/HD 概括重症度の改善が認められ、CGI-AD/HD-S のベースラインから最終観察時までの変化量に関して、アトモキセチン群とプラセボ群との差はいずれも統計学的に有意であった。

これらの結果から、AD/HD 患者に対するアトモキセチン投与の有効性を CGI-AD/HD-S を指標とした有効性評価で確認した。

表 2.7.3-94. CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時までの変化
(LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、LYBP 試験)

試験	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	4.7	0.8	4.2	1.2	-0.5	1.1	-	-	-	-
	ATX 0.5	43	4.8	0.9	4.0	1.4	-0.8	1.4	-0.4	-0.8	0.1	0.1539
	ATX 1.2	84	4.8	0.9	3.5	1.3	-1.3	1.4	-0.8	-1.2	-0.4	<0.0001
	ATX 1.8	82	4.9	0.7	3.6	1.3	-1.2	1.3	-0.8	-1.2	-0.4	0.0002
HFBD	プラセボ	61	4.8	0.8	4.4	1.2	-0.5	1.0	-	-	-	-
	ATX	64	4.9	0.8	3.7	1.5	-1.2	1.4	-0.7	-1.1	-0.2	0.0032
HFBK	プラセボ	61	4.9	0.8	4.2	1.2	-0.7	1.2	-	-	-	-
	ATX	63	4.9	0.8	3.4	1.4	-1.5	1.4	-0.8	-1.2	-0.3	0.0009
LYBP	プラセボ	78	4.37	0.85	4.00	1.17	-0.37	1.11	-	-	-	-
	ATX	78	4.28	0.95	3.37	1.25	-0.91	1.21	-0.55	-0.90	-0.21	0.0020

CSR LYAC Table 11.10, HFBD Table 11.13, HFBK Table 11.13, LYBP Table 11.12

p 値 :

LYAC ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

HFBD、HFBK 併合した治験医師、治療及び層の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

LYBP ベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治験医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

2.7.3.3.2.3 レスポンダーの割合

以下のようにレスポナーを定義した。

<定義 1> ADHD-RS-IV 総スコアがベースラインから 25%以上減少していること

<定義 2> エンドポイントにおける CGI-AD/HD-S スコアが 1 又は 2 であること

国内で実施した LYBC 試験並びに外国で実施した LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験及び LYBP 試験におけるレスポナーの割合を投与群ごとに集計し、表 2.7.3-95 及び表 2.7.3-96 に示した。

2.7.3.3.2.3.1 LYBC 試験 (国内プラセボ対照二重盲検比較試験) の結果

国内で実施した LYBC 試験において、<定義 1>で定義したレスポナー (反応 1) の割合は、プラセボ群で 55.7%であったのに対し、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/日群において、それぞれ 67.2%及び 66.7%であった。レスポナーの割合は、プラセボ群と比較して、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/日群の方が高かったが、プラセボ群との差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

<定義 2>で定義したレスポナー (反応 2) の割合は、プラセボ群で 1.6%であったのに対し、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/日群では、それぞれ 5.1%及び 3.3%であった。レスポナーの割合は、プラセボ群と比較して、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/日群の方が高かったが、プラセボ群との差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.3-95. レスポンダーの割合 (LYBC 試験)

	反応 1 * ¹⁾				反応 2 * ²⁾			
	N	n (%)	p 値* ³⁾ CA test	p 値* ⁴⁾	N	n (%)	p 値* ³⁾ CA test	p 値* ⁵⁾
プラセボ	61	34 (55.7)	0.116		62	1 (1.6)	0.518	
ATX_0.5	62	35 (56.5)		1.000	62	2 (3.2)		1.000
ATX_1.2	58	39 (67.2)		0.259	59	3 (5.1)		0.356
ATX_1.8	60	40 (66.7)		0.264	60	2 (3.3)		0.616

N: 最大の解析対象集団の患者数

n: 反応の基準を満たした患者数

*¹⁾ 定義 1 ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアでベースラインから最終観察時点まで 25% 以上減少

*²⁾ 反応 3 AD/HD 概括重症度が最終観察時点で 1 又は 2

*³⁾ p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出された

*⁴⁾ プラセボとの比較の p 値は Fisher の直接確率計算法に基づき算出された
A_NY_T11_08_TATE&e.lst

2.7.3.3.2.3.2 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の結果

LYAC 試験において、<定義 1>で定義したレスポンダーの割合 (反応 1) は、プラセボ群で 30.1%であったのに対し、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で 56.0%、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で 56.1%であり、アトモキセチンが投与された患者群で高かった。また、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差 ($p < 0.001$) 及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差 ($p < 0.001$) は、いずれも統計学的に有意であった。HFBD 試験、HFBK 試験及び LYBP 試験のいずれにおいても、レスポンダーの割合に関して、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。

LYAC 試験において、<定義 2>で定義したレスポンダーの割合 (反応 2) は、プラセボ群で 12.0%であったのに対し、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で 22.6%、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で 20.7%であり、アトモキセチンが投与された患者群で高かった。しかし、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差は、いずれも統計学的に有意ではなかった。

HFBK 試験において、<定義 2>で定義したレスポンダーの割合に関して、アトモキセ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 ($p = 0.018$)。

HFBD 試験、HFBK 試験及び LYBP 試験において、<定義 2>で定義したレスポンダーの割合に関するアトモキセ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が、アトモキセチン群の方がプラセボ群より高かった。

表 2.7.3-96. レスポンダーの割合
(LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、LYBP 試験)

試験	投与群	<反応 1>				<反応 2>			
		N	n	%	p 値	N	n	%	p 値
LYAC	プラセボ	83	25	30.1	-	83	10	12.0	-
	ATX 0.5	43	20	46.5	0.080	43	7	16.3	0.585
	ATX 1.2	84	47	56.0	<0.001	84	19	22.6	0.101
	ATX 1.8	82	46	56.1	<0.001	82	17	20.7	0.146
HFBD*	プラセボ	61	15	24.6	-	61	5	8.20	-
	ATX	64	41	64.1	<0.001	64	12	18.8	0.118
HFBK*	プラセボ	60	24	40.0	-	61	8	13.1	-
	ATX	63	37	58.7	0.048	63	20	31.7	0.018
LYBP**	プラセボ	58	7	12.07	-	58	5	8.62	-
	ATX	55	34	61.82	<0.001	55	12	21.82	0.066

* HFBD 試験及び HFBK 試験では ADHD RS:Par:Inv 及び CGI-ADHD-Improvement scale を指標とした定義 1 及び定義 2 に基づいてレスポンダーの割合を算出した。

** LYBP 試験では ADHD RS:Par:Inv 及び CGI-Overall Severity を指標とした定義 1 及び定義 2 に基づいてレスポンダーの割合を算出した。

CSR LYAC Table 14.6, HFBD Table 11.6,11.7, HFBK Table 11.6, 11.7, LYBP Table 11.14

p 値 : Fisher の直接確率計算法

2.7.3.3.2.4 CPRS-R:S

Conners' Parent Rating Scale-Revised : Short Form (CPRS-R:S) は AD/HD 関連症状を親が評価する 27 項目の評価尺度である。

外国で実施した LYAC 試験、HFBD 試験及び HFBK 試験における CPRS-R の各サブスケールのベースラインから最終観察時までの変化量を投与群ごとに集計し、以下の様に表に示した。

表 2.7.3-97 : ADHD Index Subscale

表 2.7.3-98 : Hyperactivity Subscale

表 2.7.3-99 : Cognitive Subscale

表 2.7.3-100 : Oppositional Subscale

2.7.3.3.2.4.1 ADHD Index Subscale

LYAC 試験では、ADHD Index Subscale 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-1.5 であったのに対し、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/日群において、それぞれ-8.9 及び-8.8 であり、アトモキセチンが投与された患者群において改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差はいずれも統計学的に有意であった (p<0.001、表 2.7.3-97)。

HFBD 試験では、ADHD Index Subscale 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-2.6 であったのに対し、アトモキセチン群では-5.7 であり、アトモキセチン群において改善を認めた。しかし、ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、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はなかった (p=0.1094、表 2.7.3-97)。

HFBK 試験では、ADHD Index Subscale 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-2.1 であったのに対し、アトモキセチン群では-8.8 であり、アトモキセチン群において改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、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=0.0002、表 2.7.3-97)。

表 2.7.3-97. CPRS-R: ADHD Index Subscale の
ベースラインから最終観察時までの変化
(LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験)

試験	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
LYAC	プラセボ	81	27.3	6.3	25.8	8.6	-1.5	8.5	-
	ATX_0.5	39	30.7	4.4	23.5	9.6	-7.2	8.9	0.023
	ATX_1.2	78	28.0	5.6	19.2	9.4	-8.9	9.7	<0.001
	ATX_1.8	81	27.9	6.7	19.1	9.4	-8.8	9.7	<0.001
HFBD	プラセボ	54	28.7	5.8	26.1	8.0	-2.6	8.4	-
	ATX	59	27.4	6.2	21.8	9.8	-5.7	10.4	0.1094
HFBK	プラセボ	60	26.3	5.7	24.2	9.1	-2.1	9.6	-
	ATX	61	26.5	6.6	17.7	10.0	-8.8	9.8	0.0002

CSR LYAC Table 11.11, HFBD Table 11.15, HFBK Table 11.15

p 値 :

LYAC ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

HFBD、HFBK 併合した治験医師、治療及び層 (併合した群) の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

2.7.3.3.2.4.2 Hyperactivity Subscale

LYAC 試験では、Hyperactivity Subscale 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-1.1 であったのに対し、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/日群において、それぞれ-4.1 及び-4.3 であり、アトモキセチンが投与された患者群において改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群と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、表 2.7.3-98)。

HFBD 試験では、Hyperactivity Subscale 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-1.5 であったのに対し、アトモキセチン群では-4.0 であり、アトモキセチン群において改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、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=0.0089、表 2.7.3-98)。

HFBK 試験では、Hyperactivity Subscale 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-1.4 であったのに対し、アトモキセチン群では-3.6 であり、アトモキセチン群において改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、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=0.0165、表 2.7.3-98)。

表 2.7.3-98. CPRS-R: Hyperactivity Subscale の
ベースラインから最終観察時までの変化
(LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験)

試験	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
LYAC	プラセボ	81	10.3	4.9	9.2	5.6	-1.1	3.9	-
	ATX 0.5	40	12.0	4.8	7.9	5.8	-4.1	4.4	0.003
	ATX 1.2	78	10.2	5.1	6.1	4.7	-4.1	4.9	<0.001
	ATX 1.8	81	10.6	4.6	6.3	5.0	-4.3	4.6	<0.001
HFBD	プラセボ	54	11.8	4.5	10.3	5.2	-1.5	4.1	-
	ATX	59	11.2	4.9	7.2	5.9	-4.0	5.2	0.0089
HFBK	プラセボ	60	10.0	4.9	8.6	5.8	-1.4	4.9	-
	ATX	61	10.1	5.1	6.5	5.7	-3.6	5.0	0.0165

CSR LYAC Table 11.11, HFBD Table 11.15, HFBK Table 11.15

p 値 :

LYAC ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

HFBD、HFBK 併合した治験医師、治療及び層 (併合した群) の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

2.7.3.3.2.4.3 Cognitive Subscale

LYAC 試験では、Cognitive Subscale 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-0.4 であったのに対し、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/日群において、それぞれ-4.8 及び-4.6 であり、アトモキセチンが投与された患者群において改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差はいずれも統計学的に有意であった (p<0.001、表 2.7.3-99)。

HFBD 試験では、CPRS-R:Cognitive Subscale 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-1.3 であったのに対し、アトモキセチン群では-2.9 であり、アトモキセチン群における変化量の方が大きかった。しかし、ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、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はなかった (p=0.1512、表 2.7.3-99)。

HFBK 試験では、CPRS-R:Cognitive Subscale 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-0.4 であったのに対し、アトモキセチン群では-4.0 であり、アトモキセチン群において改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、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=0.0007、表 2.7.3-99)。

表 2.7.3-99. CPRS-R: Cognitive Subscale のベースラインから最終観察時までの変化
(LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験)

試験	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
LYAC	プラセボ	81	14.0	3.7	13.6	4.7	-0.4	5.2	-
	ATX_0.5	40	16.0	2.5	12.8	5.0	-3.2	4.8	0.135
	ATX_1.2	78	14.4	3.2	9.6	5.5	-4.8	5.2	<0.001
	ATX_1.8	81	14.4	4.0	9.8	5.0	-4.6	5.7	<0.001
HFBD	プラセボ	54	14.8	3.3	13.5	4.4	-1.3	5.1	-
	ATX	59	13.9	3.8	11.0	5.5	-2.9	5.6	0.1512
HFBK	プラセボ	60	13.1	3.5	12.7	4.8	-0.4	5.7	-
	ATX	61	13.2	4.0	9.2	5.8	-4.0	5.7	0.0007

CSR LYAC Table 11.12, HFBD Table 11.15, HFBK Table 11.15

p 値:

LYAC ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

HFBK、HFBK 併合した治験医師、治療及び層（併合した群）の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

2.7.3.3.2.4.4 Oppositional Subscale

LYAC 試験では、Oppositional Subscale 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-0.6 であったのに対し、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/日群において、それぞれ-2.4 及び-2.7 であり、アトモキセチンが投与された患者群において改善を認めた。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差 (p=0.009) 及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差 (p=0.008) はいずれも統計学的に有意であった (表 2.7.3-100)。

HFBD 試験では、Oppositional Subscale 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-1.2 であったのに対し、アトモキセチン群では-0.5 であった。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、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はなかった (p=0.3746、表 2.7.3-100)。

HFBK 試験では、Oppositional Subscale 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-1.5 であったのに対し、アトモキセチン群では-1.7 であった。ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、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はなかった (p=0.7200、表 2.7.3-100)。

表 2.7.3-100. CPRS-R: Oppositional Subscale の
ベースラインから最終観察時までの変化
(LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験)

試験	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
LYAC	プラセボ	81	9.1	5.0	8.4	5.4	-0.6	3.6	-
	ATX_0.5	40	11.0	4.4	8.6	4.7	-2.4	4.5	0.149
	ATX_1.2	78	9.6	4.6	7.2	5.1	-2.4	3.9	0.009
	ATX_1.8	81	10.3	4.8	7.6	4.9	-2.7	4.4	0.008
HFBD	プラセボ	54	9.0	5.1	7.9	4.9	-1.2	4.4	-
	ATX	59	8.9	5.0	8.4	5.5	-0.5	4.3	0.3746
HFBK	プラセボ	60	8.9	4.7	7.4	5.4	-1.5	4.3	-
	ATX	61	9.4	5.2	7.7	5.2	-1.7	4.9	0.7200

CSR LYAC Table 11.12, HFBD Table 11.15, HFBK Table 11.15

p 値 :

LYAC ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

HFBD、HFBK 併合した治験医師、治療及び層（併合した群）の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

以上、いずれの試験においても Hyperactivity Subscale で有効性が認められたことに加えて、他のサブスケールでも複数の試験で有効であったことから、親による評価でも、アトモキシセチンの AD/HD 症状に対する有効性を確認した。

2.7.3.3.2.5 CHQ-PF50

アトモキシセチンが投与された AD/HD 患者において、QOL が改善したか否かを検討するため、LYAC 試験及び LYBP 試験において、CHQ-PF50 を用いて、投与前後の QOL スコアの変化を調べた。

ベースラインから最終観察時までの変化を下位尺度ごとに表 2.7.3-101 に示した。

LYAC 試験において、ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、アトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差が統計学的に有意であった下位尺度は、以下の 5 項目であった。しかし、他の 8 項目については、アトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。

- Psychosocial Summary Score
- Behavior Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Family Activities Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Mental Health Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Self-Esteem Subscale (Psychosocial Summary Score)

LYAC 試験において、アトモキシセチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差が統計学的に有意であった下位尺度は、以下の 8 項目であった。アトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群より 3 項目多かった。しかし、他の 5 項目については、アトモキシセチン 1.8 mg/kg/日群と

プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。なお、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群においてプラセボ群との統計学的有意差が認められた 5 項目はすべてアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群においても統計学的有意差が認められた。

- Psychosocial Summary Score
- Behavior Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Family Activities Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Mental Health Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Role-Emotion/Behavior Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Self-Esteem Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Parent Impact-Emotional Subscale (Psychosocial Summary Score)
- Parent Impact-Time Subscale (Psychosocial Summary Score)

LYBP 試験は不安障害を併存する AD/HD 患者を対象とした臨床試験である。アトモキセチン群において、ベースラインから最終観察時までの変化量に関して、アトモキセチン群とプラセボ群との差が統計学的に有意であった下位尺度は、Behavior Subscale、Psychosocial Summary Score 及び Parent Impact-Emotional Subscale の 3 項目であった。しかし、他の 11 項目については、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はなかった。

これらのことから、ADHD RS-IV では評価しにくい AD/HD 患者の行動、親とのかかわり、自尊心などに関して改善が認められる可能性が示唆された。

LYAC 試験及び LYBP 試験のいずれかの投与群で、プラセボ群に対する優越性が認められた下位尺度の解釈は以下のとおりである。

- Psychosocial Summary Score (心理・社会的スコアの要約)
 - ・ Behavior Subscale (一般行動に関するサブスケール)
精神の健康を構成する要素の一つとして明白な行動を測定する。
 - ・ Family Activities (家族の活動に関するサブスケール)
平素の家族の活動を崩壊させる頻度を評価する。
 - ・ Mental Health Subscale (精神の健康に関するサブスケール)
不安症状、うつ症状及び積極的な感情を測定する。
 - ・ Role-Emotional / Behavior (役割、情動・行動に関するサブスケール)
感情及び行動に違いによって生じる学校に関連する活動及び友達との活動の限界を測定する。
 - ・ Self-Esteem (自尊心に関するサブスケール)
以下のような次元の自尊心を測定する；学校及び運動能力、外見及び外観、家族及び他人と付き合っている能力並びに生活全般に対する満足
 - ・ Parent Impact-Emotional Subscale (情動に対する親の感触に関するサブスケール)
両親又は保護者が感じる苦痛の総和を測定する。

- ・ **Parent Impact-Time Subscale:** (親が感じる時間に関するサブスケール)
子供の身体的健康、感情的な幸福感、注意力又は学習能力、子供が他人と付き合い合っていける能力並びに一般行動のために両親又は保護者が受けた個人的な時間の制約を測定する。

表 2.7.3-101. CHQ-PF50 のベースラインから最終観察時までの変化
(LYAC 試験、LYBP 試験)

試験	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
Behavior Subscale									
LYAC	プラセボ	77	47.2	19.7	46.7	22.6	-0.4	16.6	-
	ATX_0.5	39	43.2	17.2	51.4	20.8	8.2	18.1	0.015
	ATX_1.2	75	44.8	19.1	57.8	20.4	13.0	18.8	<0.001
	ATX_1.8	80	41.0	16.2	57.3	20.9	16.3	19.3	<0.001
LYBP	プラセボ	77	46.31	16.33	51.84	16.79	5.53	13.82	0.006
	ATX	76	46.99	20.02	58.78	18.55	11.79	17.86	
Family Activities Subscale									
LYAC	プラセボ	78	58.3	23.9	59.0	26.0	0.7	22.6	-
	ATX_0.5	38	44.5	22.1	53.2	26.4	8.7	27.5	0.066
	ATX_1.2	74	52.1	24.9	66.7	25.3	14.6	22.4	<0.001
	ATX_1.8	80	48.9	26.0	64.1	27.6	15.2	24.6	<0.001
LYBP	プラセボ	77	48.87	24.95	53.55	26.43	4.68	17.89	0.092
	ATX	76	49.47	25.57	59.22	25.25	9.75	23.65	
Mental Health Subscale									
LYAC	プラセボ	78	72.5	17.7	70.6	15.6	-1.9	16.0	-
	ATX_0.5	39	68.1	17.1	75.8	17.0	7.7	17.7	0.001
	ATX_1.2	75	72.9	13.9	77.4	13.0	4.5	12.5	0.009
	ATX_1.8	80	66.6	16.0	75.5	12.4	8.9	14.1	<0.001
LYBP	プラセボ	77	54.68	16.09	60.91	16.44	6.23	12.54	0.983
	ATX	76	54.80	13.79	61.38	19.16	6.58	21.29	
Psychosocial Summary Score									
LYAC	プラセボ	76	35.2	11.4	34.3	13.3	-0.9	11.8	-
	ATX_0.5	38	32.9	9.6	37.3	11.8	4.4	10.3	0.014
	ATX_1.2	74	35.4	10.4	41.3	11.1	6.0	9.0	<0.001
	ATX_1.8	79	31.3	10.6	40.4	11.1	9.1	11.1	<0.001
LYBP	プラセボ	77	28.58	10.07	31.86	11.06	3.27	8.31	0.019
	ATX	75	29.68	9.89	36.53	12.20	6.85	11.95	
Role-Emotion/Behavior Subscale									
LYAC	プラセボ	78	67.6	33.2	63.2	35.2	-4.4	40.2	-
	ATX_0.5	39	60.8	39.6	68.4	33.7	7.6	35.8	0.126
	ATX_1.2	75	67.6	35.3	75.4	30.6	7.9	33.8	0.059
	ATX_1.8	80	61.0	34.2	76.9	32.6	15.9	40.0	0.001
LYBP	プラセボ	77	55.31	31.18	61.35	31.90	6.04	31.99	0.086
	ATX	76	62.18	31.19	72.95	31.96	10.76	34.24	
Self-Esteem Subscale									
LYAC	プラセボ	78	65.4	20.1	64.1	22.0	-1.4	18.7	-
	ATX_0.5	39	64.9	16.4	66.3	19.5	1.4	18.6	0.518
	ATX_1.2	75	66.5	18.3	71.9	17.9	5.4	16.8	0.039
	ATX_1.8	80	60.6	21.5	68.9	18.1	8.4	19.5	<0.001
LYBP	プラセボ	77	53.62	16.67	56.04	19.79	2.42	17.06	0.089
	ATX	76	53.50	21.08	61.14	23.37	7.64	20.55	
Parent Impact-Emotional Subscale									
LYAC	プラセボ	77	48.1	22.6	51.1	21.8	3.0	22.4	-
	ATX_0.5	39	46.5	17.6	52.2	18.8	5.7	21.3	0.564
	ATX_1.2	74	48.4	17.0	58.6	21.9	10.1	19.4	0.060
	ATX_1.8	80	44.4	19.3	55.3	23.2	11.0	24.3	0.022
LYBP	プラセボ	77	41.84	16.10	44.29	19.76	2.44	17.94	<0.001
	ATX	76	42.25	18.95	54.50	20.59	12.25	23.81	
Parent Impact-Time Subscale									
LYAC	プラセボ	78	67.2	23.2	67.3	23.8	0.2	26.1	-
	ATX_0.5	38	64.4	23.5	66.2	27.2	1.8	26.0	0.767
	ATX_1.2	74	69.3	22.2	75.6	23.2	6.3	21.8	0.163
	ATX_1.8	79	64.0	23.5	72.8	25.1	8.8	25.2	0.035
LYBP	プラセボ	77	63.55	24.50	64.62	25.36	1.08	23.02	0.137
	ATX	75	59.80	23.70	68.39	24.84	8.59	26.82	
Physical Summary Score									
LYAC	Placebo	76	55.4	7.4	55.8	6.7	0.4	8.2	-
	ATX_0.5	38	56.1	7.0	55.5	5.7	-0.6	8.7	0.622
	ATX_1.2	74	56.4	6.8	55.3	5.7	-1.1	8.0	0.346
	ATX_1.8	79	56.3	6.8	54.3	7.6	-2.0	8.4	0.103
LYBP	Placebo	77	54.64	8.97	54.27	8.89	-0.36	9.06	0.699
	ATX	75	62.45	9.45	52.87	10.37	0.41	10.67	

(続く)

表 2.7.3-101. CHQ-PF50 のベースラインから最終観察時までの変化 (続き)

試験	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
General Health Subscale									
LYAC	プラセボ	77	77.9	15.4	77.5	15.1	-0.4	15.7	-
	ATX_0.5	39	77.5	11.8	79.5	12.6	2.0	13.6	0.361
	ATX_1.2	74	80.2	14.3	78.7	15.0	-1.6	14.4	0.791
	ATX_1.8	80	77.3	14.9	77.6	15.1	0.3	13.8	0.637
LYBP	プラセボ	77	73.70	17.46	73.70	17.63	0.00	11.70	0.496
	ATX	76	69.99	15.76	72.08	15.50	2.09	13.63	
Bodily Pain Subscale									
LYAC	プラセボ	78	85.9	17.7	85.0	18.8	-0.9	21.6	-
	ATX_0.5	39	86.4	13.9	85.9	16.7	-0.5	15.9	0.894
	ATX_1.2	75	85.9	18.5	84.5	16.8	-1.3	20.7	0.989
	ATX_1.8	80	84.0	18.3	82.8	21.4	-1.3	23.0	0.949
LYBP	プラセボ	77	74.81	22.51	77.92	20.92	3.12	20.85	0.311
	ATX	76	71.84	26.87	79.87	20.88	8.03	26.68	
Physical Functioning Subscale									
LYAC	プラセボ	78	97.0	12.6	98.1	6.2	1.1	13.7	-
	ATX_0.5	39	97.4	11.5	98.4	5.8	1.0	12.4	0.957
	ATX_1.2	75	98.5	5.7	98.9	5.2	0.3	7.6	0.665
	ATX_1.8	80	97.2	8.2	97.9	8.6	0.7	11.0	0.738
LYBP	プラセボ	77	95.86	12.07	96.04	11.11	0.18	15.18	0.451
	ATX	76	94.03	14.02	93.76	17.03	-0.26	17.16	
Role Physical Subscale									
LYAC	プラセボ	78	93.8	18.9	93.1	17.8	-0.7	24.1	-
	ATX_0.5	39	93.1	19.9	91.8	19.7	-1.4	29.4	0.995
	ATX_1.2	75	93.5	19.1	95.1	16.5	1.6	25.0	0.546
	ATX_1.8	80	95.0	17.9	92.7	21.6	-2.3	25.3	0.764
LYBP	プラセボ	77	93.66	19.28	93.43	18.54	-0.23	25.52	0.513
	ATX	76	91.59	20.57	91.59	22.84	0.00	28.59	

CSR LYAC Table 11.17-20, LYBP Table 10

p 値 :

LYAC 治療医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

LYBP ベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治療医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

2.7.3.3.2.6 DPREMB-R

LYBG 試験及び LYCC 試験では、Daily Parent Ratings of Evening and Morning Behavior – Revised (DPREMB 修正版) を用いて、親が患者の朝の行動及び夕方の行動を評価した。DPREMB 修正版は、朝あるいは夕方の特徴的な行動 11 項目について、患者の困難の程度を 4 段階 (0~3) で評価した。また、朝に特徴的な 3 項目及び夕方に特徴的な 8 項目を集計し、それぞれ朝の行動のサブスケールの合計スコア (朝のスコア) 及び夕方の行動のサブスケールの合計スコア (夕方のスコア) を算出した。

LYBG 試験及び LYCC 試験における DPREMB 修正版を用いた朝のスコア、夕方のスコア及び総スコアのベースラインから最終観察時までの変化を、それぞれ表 2.7.3-102 及び表 2.7.3-103 に示した。

2.7.3.3.2.6.1 LYBG 試験の結果

LYBG 試験では、アトモキセチン又はプラセボの投与が朝 1 回行われ、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-4.36 であったのに対し、アトモキセチン群では-7.43 であり、アトモキセチン群で改善が認められ、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=0.002、表 2.7.3-102)。

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 であったのに対し、アトモキセチン群では-5.27 であり、アトモキセチ

ン群で改善が認められ、夕方までの効果の持続が認められた。また、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 ($p=0.001$)。

一方、朝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-0.95であったのに対し、アトモキセチン群では-1.58であり、アトモキセチン群の方が変化量は大きかったが、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はなかった ($p=0.066$)。

表 2.7.3-102. DPREMB 修正版の総スコア及びサブスケールスコアの
ベースラインから最終観察時までの変化 (LYBG 試験)

項目	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
朝のスコア	プラセボ	59	3.52	1.89	2.57	1.66	-0.95	1.64	-
	ATX	126	4.00	2.08	2.43	1.97	-1.58	1.67	0.066
夕方のスコア	プラセボ	59	10.76	4.46	7.69	4.72	-3.07	3.92	-
	ATX	126	11.68	4.79	6.41	4.43	-5.27	4.03	0.001
総スコア	プラセボ	59	15.38	6.55	11.02	6.64	-4.36	5.60	-
	ATX	126	16.89	7.25	9.46	6.71	-7.43	5.75	0.002

CSR LYBG Table 11.23

p 値：共変量として治験医師、治療及びベースライン値の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

2.7.3.3.2.6.2 LYCC 試験の結果

LYCC 試験では、朝の服薬前及び夕方の服薬前に、DPREMB 修正版を用いて、朝の行動及び夕方の行動を評価した。

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、プラセボ群では-2.93であったのに対し、アトモキセチンの朝 1 日 1 回投与群で-3.99、アトモキセチンの夕方 1 日 1 回投与群で-5.61であり、アトモキセチンの朝 1 日 1 回投与群とプラセボ群の差 ($p=0.032$) 及びアトモキセチンの夕方 1 日 1 回投与群とプラセボ群の差 ($p=0.002$) は統計学的に有意であった (表 2.7.3-103)。

朝の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、プラセボ群では-0.84であったのに対し、アトモキセチンの朝 1 日 1 回投与群で-0.83、アトモキセチンの夕方 1 日 1 回投与群で-1.20であった。アトモキセチンの朝 1 日 1 回投与群とプラセボ群の差 ($p=0.272$) 及びアトモキセチンの夕方 1 日 1 回投与群とプラセボ群の差 ($p=0.074$) は統計学的に有意ではなかった。

夕方の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、プラセボ群では-1.80であったのに対し、アトモキセチンの朝 1 日 1 回投与群で-2.78、アトモキセチンの夕方 1 日 1 回投与群で-3.88であり、アトモキセチンの朝 1 日 1 回投与群とプラセボ群の差 ($p=0.014$) 及びアトモキセチンの夕方 1 日 1 回投与群とプラセボ群の差 ($p<0.001$) は統計学的に有意であった。

総スコア、朝のスコア及び夕方の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、アトモキセチン朝 1 日 1 回投与とアトモキセチン夕方 1 日 1 回投与の差は、いずれも統計学的に有意ではなかった。

以上のことから、アトモキセチン朝 1 日 1 回投与及びアトモキセチン夕方 1 日 1 回投与のいずれも夕方の行動の改善に効果が認められ、効果の持続が確認された。また、アトモキセチン朝 1 日 1 回投与とアトモキセチン夕方 1 日 1 回投与の効果に差はなかった。

表 2.7.3-103. DPREMB 修正版の総スコア及びサブスケールスコアの
ベースラインから最終観察時までの変化 (LYCC 試験)

項目	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
朝のスコア	ATX/PLC	67	2.97	1.90	2.14	1.77	-0.83	1.60	0.485 ^a
	PLC/ATX	63	3.28	1.79	2.08	1.55	-1.20	1.69	0.074 ^b
	PLC/PLC	68	3.61	1.80	2.76	2.18	-0.84	1.77	0.272 ^c
夕方のスコア	ATX/PLC	67	9.67	4.45	6.89	4.48	-2.78	4.28	0.275 ^a
	PLC/ATX	63	10.43	3.64	6.55	4.06	-3.88	3.99	<0.001 ^b
	PLC/PLC	68	10.86	4.08	9.06	4.64	-1.80	3.42	0.014 ^c
総スコア	ATX/PLC	67	13.68	6.45	9.68	6.45	-3.99	5.65	0.294 ^a
	PLC/ATX	63	15.03	5.50	9.42	5.87	-5.61	5.94	0.002 ^b
	PLC/PLC	68	15.74	5.96	12.81	7.12	-2.93	4.97	0.032 ^c

ATX/PLC : 朝 ATX、夕方 PLC 投与、PLC/ATX : 朝 PLC、夕方 ATX 投与、PLC/PLC : 朝と夕方 PLC 投与
p-values in order from top to bottom: a: ATX/PLC vs PLC/ATX, b: PLC/ATX vs PLC/PLC, c: ATX/PLC vs PLC/PLC
CSR LYCC Table 11.18

p 値 : ベースライン、治療、治験医師の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

2.7.3.3.2.7 ADHD RS-IV (学校版)

2.7.3.3.2.7.1 LYBC 試験 (医師評価と教師評価の差異の検討)

ADHD RS-IV 医師評価と教師評価の差異について、LYBC 試験の結果を再確認した上で、以下の順で説明した。

まず、教師評価のベースライン値及び変化量ともに医師評価より低かった原因について、公表論文を基に検討した。次に、経時推移や、散布図などによって医師評価と教師評価との間の乖離の程度を示した。更に、医師が教師評価と異なる評価が適切と考えた理由について整理して示し、この結果から、乖離が生じた要因を検討した。その上でアトモキセチンへの反応性の差異を確認した。最後に、乖離の有無による患者背景に差異が見られなかったかを示した。

2.7.3.3.2.7.1.1 ADHD RS-IV 医師用と学校版の差の考察

2.7.3.3.2.7.1.1.1 医師評価と教師評価の差の比較

LYBC 試験における ADHD RS-IV 日本語版 (学校版) の結果を表 2.7.3-104 に示した。また、比較のため医師評価の結果を再度表 2.7.3-105 に示した。

医師評価に比較し、教師評価ではどの投与群においてもベースライン値が 10 点程度低く、最終観察時の変化量も 1/3 から 1/4 程度に低くなっていた。また、いずれのアトモキセチン投与群においてもプラセボ投与群との間に統計的有意差は認められなかった。

表 2.7.3-104. ADHDRS-IV 日本語版 (学校版) 総スコア及びサブタイプスコアの変化

項目	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95%信頼区間**		p 値*	p 値**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
総スコア	PLC	61	20.7	13.7	18.6	13.2	-2.2	6.4					
	ATX_0.5	62	20.3	12.3	17.1	12.2	-3.2	7.3	-1.1	-3.5	1.3	-	0.359
	ATX_1.2	58	22.1	14.1	17.7	12.6	-4.4	8.2	-2.0	-4.4	0.5	-	0.119
	ATX_1.8	60	18.4	11.6	14.0	10.8	-4.3	7.5	-2.7	-5.1	-0.2	0.062	0.034
用量反応***:			Linear:p=0.026				Quadratic:p=0.808						
不注意サブスケール	PLC	61	12.2	6.9	11.2	7.1	-1.1	4.0					
	ATX_0.5	62	11.7	6.2	10.1	6.5	-1.6	3.9	-0.6	-2.0	0.8	-	0.396
	ATX_1.2	58	12.4	7.0	10.1	6.6	-2.4	4.6	-1.2	-2.7	0.2	-	0.089
	ATX_1.8	60	11.1	6.7	8.6	6.5	-2.5	4.2	-1.6	-3.0	-0.2	0.042	0.026
用量反応***:			Linear:p=0.017				Quadratic:p=0.816						
多動性-衝動性サブスケール	PLC	62	8.4	7.7	7.3	7.1	-1.1	3.3					
	ATX_0.5	62	8.6	7.2	7.0	6.6	-1.6	4.1	-0.5	-1.8	0.8	-	0.446
	ATX_1.2	58	9.7	8.1	7.6	6.8	-2.1	4.6	-0.7	-2.0	0.6	-	0.322
	ATX_1.8	60	7.3	6.0	5.4	5.5	-1.9	4.1	-1.1	-2.3	0.2	0.145	0.107
用量反応***:			Linear:p=0.108				Quadratic:p=0.922						

N: 最大の解析対象集団

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出した。

** p 値、差及び信頼区間は、共分散分析モデル用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出した(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 2 乗平均の対比に基づき算出した。

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

[CSR 表 LYBC.11.11.]

表 2.7.3-105. ADHD RS-IV (医師用) のベースラインから最終観察時点までの変化量

	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	PLC	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 2 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

A_NY_T11_07_YOKO8e.lst

2.7.3.3.2.7.1.1.2 医師評価と教師評価の差の要因

医師評価と教師評価との間に差があった要因に関し、一般の臨床において ADHD RS-IV の親の評価である家庭版と教師評価である学校版の比較を行った伊藤らの報告によると、不注意症状を評価する項目の 1/3 では教師による評価が親の評価より低くなることを報告しており、また、教師評価と親評価との間に乖離が生じる主要な要因として以下のことが示されている。(伊藤 2007)

- ・ 子どもの行動は学校場面と家庭とで異なること
- ・ 日常生活で支障となる行動と学校生活で支障となる行動が異なること
- ・ 教師の評価基準と親の評価基準の違い

LYBC 試験では医師が親に対するインタビューから得られた情報と教師が ADHD RS-IV (学校版) で行った評価スコアを総合的に判断することで ADHD RS-IV (医師用) を用いて評価している。従って、LYBC 試験では教師評価のベースライン値が低かった要因として上記のような理由が影響していることが推測され、ベースライン値が低い症例では変化量が小さくなることが ADHD-RS-IV (医師用) で示されていることから、このことが教師評価の変化量が低くなった要因であることが示唆された。

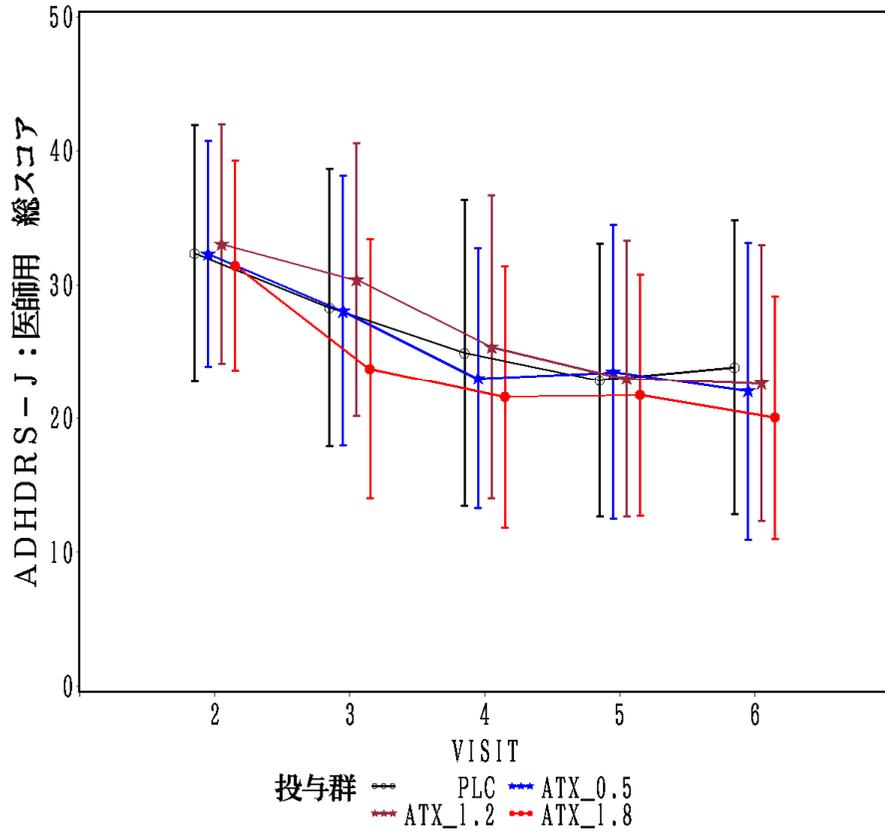
2.7.3.3.2.7.1.1.3 医師評価と教師評価の差の分析

(1) 医師評価と教師評価のスコアの経時的推移

ADHD RS-IV の医師評価と教師評価との間の差を分析するため、各 visit 時点での医師評価と教師評価のスコアの経時的推移を図 2.7.3-22 に示した。

図に示されるとおり、経時推移では医師評価に比べ教師評価のスコアはベースライン値から最終観察時点までを通して低い数値で推移しており、変化量も小さいことがグラフの傾きから示された。

ADHDRS-J:医師用 経時推移



ADHDRS-J:学校版 経時推移

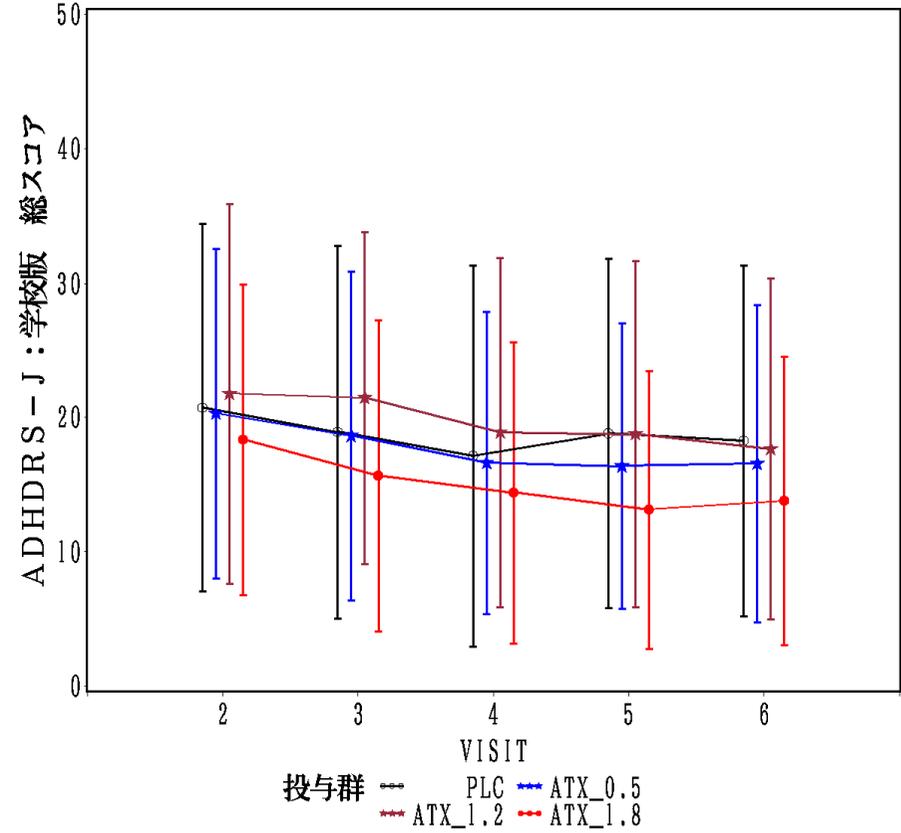


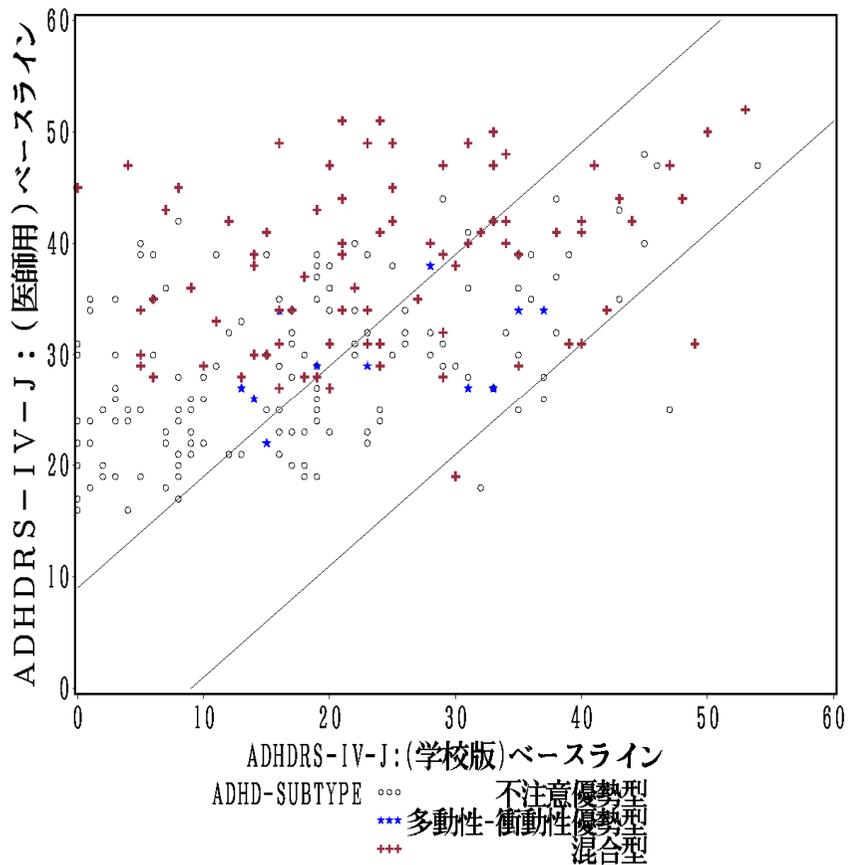
図 2.7.3-22. ADHD RS-IV 変化量の経時的推移 (医師評価と教師評価:全症例)

(2) 医師評価と教師評価のベースラインにおける変化量の分布

LYBC 試験における ADHD RS-IV の医師評価と教師評価のベースライン値について、サブタイプ別と投与群別の散布図を図 2.7.3-23 に示した。また、医師評価と教師評価との間に±9点（ADHD RS-IV の 18 項目中の半数である 9 項目がスコア 1 異なる場合を想定）以上の乖離がある症例の分布を確認するため、2 本の直線を図中に示した。上方の直線より上部に分布する症例は医師評価が教師評価より 9 点以上高かったもの、下方の直線より下部に分布する症例は教師評価が医師評価より 9 点以上高かったものである。

散布図から医師評価が教師評価より 9 点以上高かった症例が多く存在したことが分かるが、特定のサブタイプ又は投与群が特殊な分布を示すというような傾向は確認されなかった。

ベースラインの医師評価と教師評価の散布図
サブタイプ別



ベースラインの医師評価と教師評価の散布図
投与群別

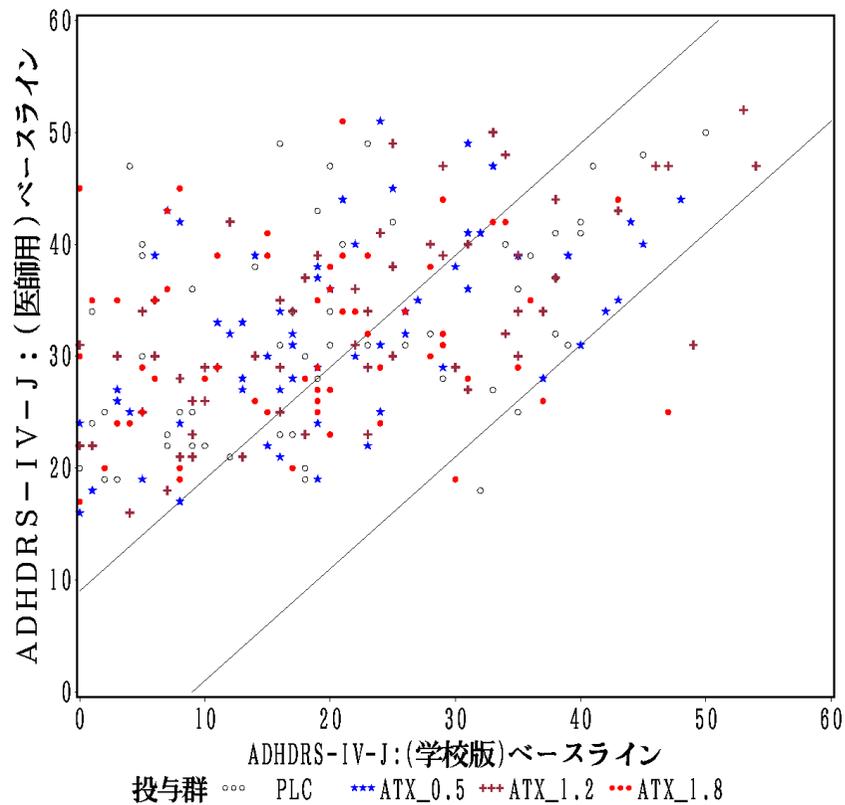


図 2.7.3-23. 医師評価と教師評価の ADHD RS-IV 変化量 (サブタイプ別と投与群別)

(3) 医師評価と教師評価の乖離の程度

ADHD RS-IV のベースライン値における医師評価と教師評価の乖離の程度を確認するため、箱ひげ図を図 2.7.3-24 及び図 2.7.3-25 に示した。

全体の乖離は平均値が 12.01 あり、最大が 45、最小は-22 であった。投与群別に見た場合の平均値は 1.8 mg/kg/日投与群：13.10、1.2 mg/kg/日投与群：11.29、0.5 mg/kg/日投与群：12.02、及びプラセボ投与群：11.62 であり、投与群による違いはなかった。サブタイプ別での平均値は不注意優勢型：11.43、多動性・衝動性優勢型：5.73、混合型：13.88 であり、多動性・衝動性優勢型における乖離の程度が少なくなっていた。

この結果から、不注意症状を有する不注意優勢型と混合型に比較し、多動性・衝動性優勢型では医師評価と教師評価との間の差が小さくなることが示された。

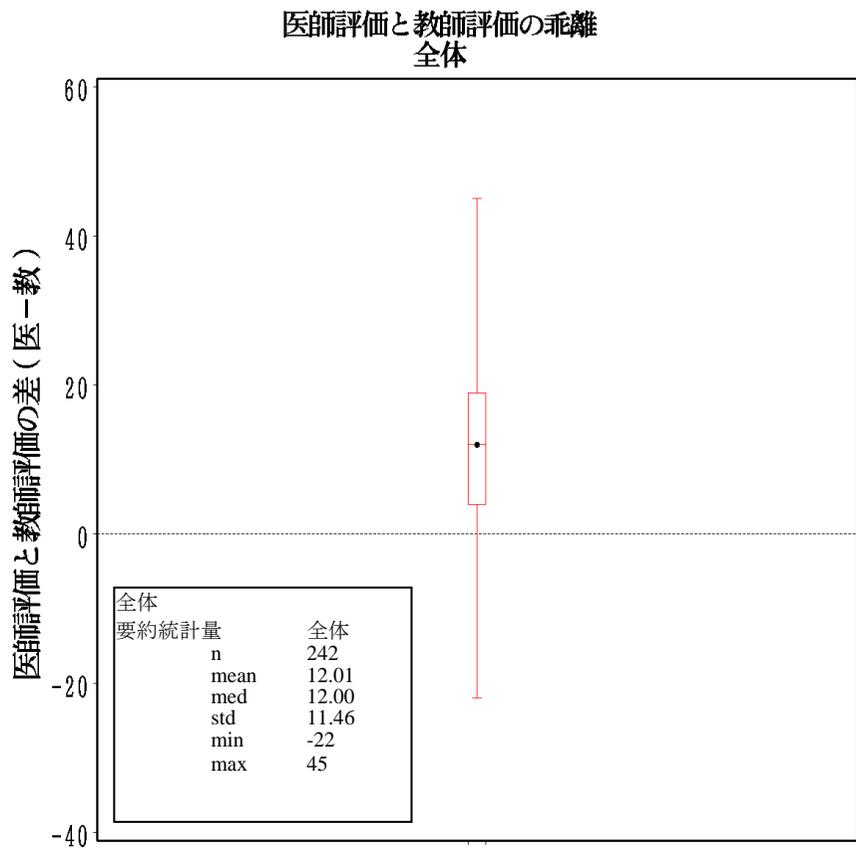


図 2.7.3-24. ADHD RS-IV ベースライン値の医師評価と教師評価の乖離 (全症例)

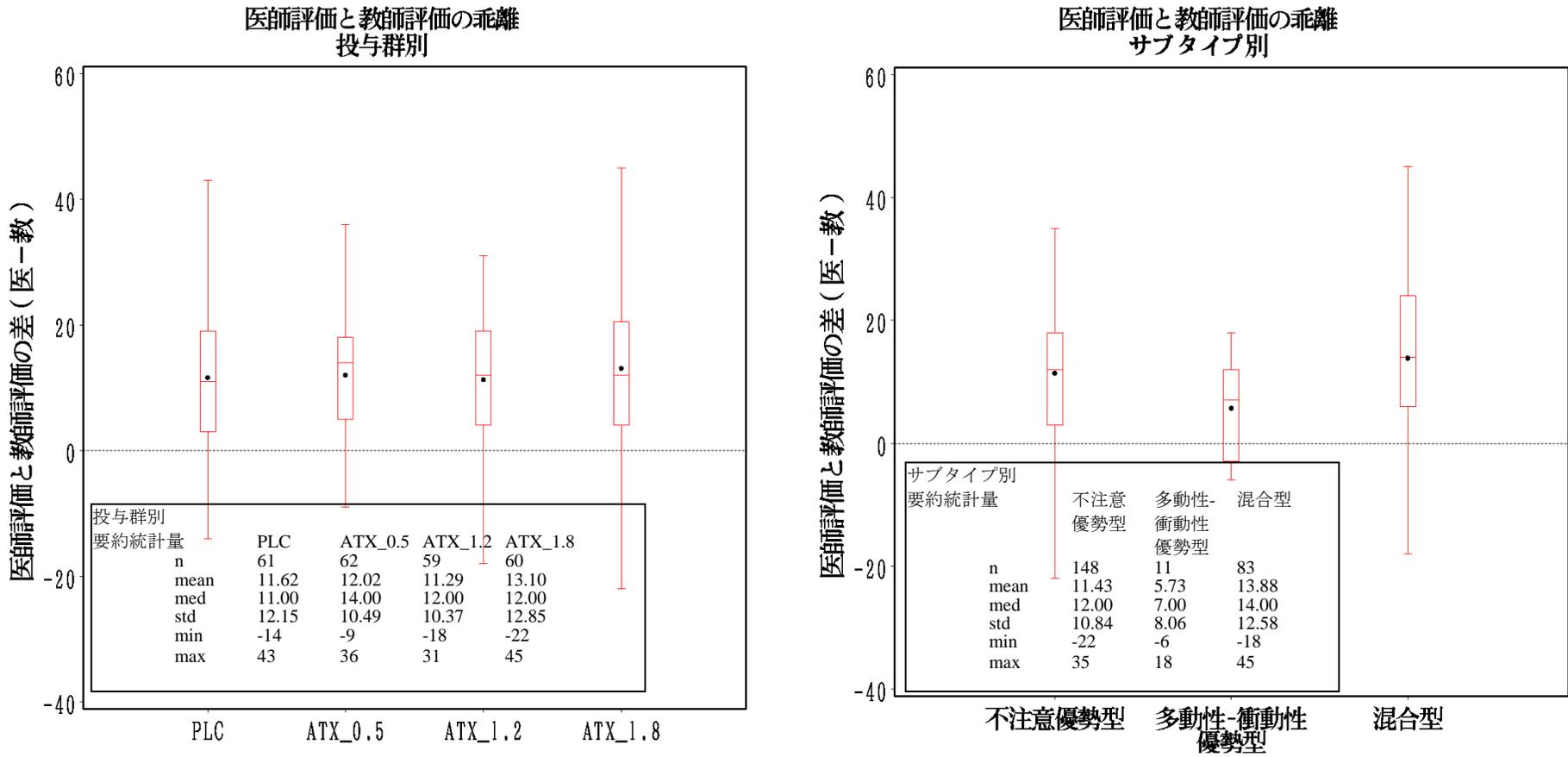


図 2.7.3-25. ADHD RS-IV ベースライン値の医師評価と教師評価の乖離 (投与群別とサブタイプ別)

2.7.3.3.2.7.1.1.4 医師評価と教師評価の差に関する症例ごとの詳細

症例ごとに詳細に検討するため、第 2.7.3.6.1.項に医師評価と教師評価との間に±9 点以上の乖離がある場合に治験実施計画書の規定によって症例報告書に記載されたコメントを一覧に示した。このコメントは医師が総合評価を行う際、事前に得られていた教師による ADHD RS-IV の総スコアと医師評価による ADHD RS-IV の総スコアとの間に±9 点以上の差があった場合に、医師が自己の評価の妥当性を記載したものである。

これらコメントは表 2.7.3-106 に示したとおり、ADHD RS-IV による有効性の解析対象となった 241 例中 157 例 (65.1%) にあったが、この内 149 例 (94.9%) は教師評価が医師評価より 9 点以上低い場合に得られたもので、教師評価が医師評価より 9 点以上高いものは 8 例 (5.1%) のみであった。

コメントの内容から、スコアが乖離した理由として記載された要因は以下のカテゴリーに分類することができた。

- ① 患者の症状が場面 (状況) によって異なる
- ② 患者自身が場面 (状況) によって症状をコントロールしている
- ③ 教師が学校生活での問題行動のみを評価している
- ④ 医師 (又は親) と教師の評価基準の違いがある
- ⑤ その他の理由

症例によっては複数の理由が記載されていたため重複はあるが、コメントのカテゴリーによって分類した結果、①が 57 件 (36.3%)、②が 22 件 (14.0%)、③が 94 件 (59.9%)、④が 15 件 (9.6%)、及び⑤が 36 件 (22.9%) であった。

また、上記のカテゴリーは 2.7.3.3.2.7.1.1.2 で示した伊藤らの報告による 3 つの主要な要因とよく一致しており、①又は②が「子どもの行動は学校場面と家庭とで異なる」もの、③が「日常生活で支障となる行動と学校生活で支障となる行動が異なる」もの、④が「教師の評価基準と親の評価基準の違い」に相当すると考えられた。

なお、コメント①又は②が該当する「子どもの行動は学校場面と家庭とで異なる」ものとは、患者が置かれた場面や状況によって症状の表出が異なることから、このような患者では AD/HD 症状に対する「環境因」の影響が大きい患者であると考えられた。

表 2.7.3-106. 医師評価と教師評価との間に乖離があった例数とコメントの件数

解析対象例	乖離あり	乖離の内容		コメントの件数				
		医師>教師	医師<教師	①*	②*	③	④	⑤
241 例	157 例	149 例	8 例	57	22	94	15	36
—	65.1%	94.9%	5.1%	36.3%	14.0%	59.9%	9.6%	22.9%

*) コメント①又はコメント②のいずれかを有する例: 72 (45.9%)

2.7.3.3.2.7.1.2 医師評価と教師評価の差に注目した解析

2.7.3.3.2.7.1.2.1 差の有無における反応性の違い

第 2.7.3.3.2.1.3.3.2 項では医師評価と教師評価の間に差があった症例として、ADHD RS-IV 総スコアにおける±9 点の差の有無によって層別し、患者背景と ADHD RS-IV による有効性の評価結果を比較したが、表 2.7.3-107 には新たに 9 点以上又は-9 点以下の差があった部分集団を分けて示した（±9 点の差があった部分集団を 9 点以上又は-9 点以下の差があった部分集団に分けているため、9 点以上又は-9 点以下の差がなかった部分集団については変化なし）。また、比較のため試験全体の結果を再度表 2.7.3-108 に示した。

両者の評価の差が 9 点未満であった患者では、プラセボ投与群の ADHD RS-IV 変化量が-8.1 から-5.0 と小さくなっていた。また、アトモセチン 1.2 及び 1.8 mg/kg/日でそれぞれ-10.8 及び-11.6 であった変化量が-10.4 及び-9.3 とほぼ同等となった。更に、1.2 及び 1.8 mg/kg/日投与群ではプラセボ投与群との間に統計的有意差（それぞれ $p=0.012$ 及び $p=0.024$: Williams 片側）が認められた。一方、差が 9 点以上であった患者における変化量はプラセボ群で-10.3、アトモセチン 0.5 mg/kg/日群で-11.2、1.2 mg/kg/日群で-10.9、1.8 mg/kg/日群で-13.0 であり、差が-9 点以下の患者と分ける前と同様、各アトモセチン投与群における変化量が若干大きくなる一方でプラセボ投与群の変化量がより大きくなり、プラセボ投与群とアトモセチン投与群との差が一様に小さくなっていた。なお、差が-9 点以下の患者では症例数が少ないため明確な傾向は見出せなかった。

第 2.7.3.3.2.1.3.3.2 項では、医師評価と教師評価との間に差が生じる原因として、教師評価と医師評価の差異は、教師は学校という比較的限られた状況における症状の評価を行うことに対し、医師は教師からの情報に加え、親から得られる情報及び医師自身による診察から得られる情報を総合的に判断しているという点に加え、AD/HD 症状が環境因によって影響される症例の存在を指摘しているが、両者の評価間の差が 9 点未満であった患者集団は第 2.7.3.3.2.7.1.1.4 項で示した乖離コメント①～⑤のいずれかに該当する全ての症例を除いた部分集団解析に相当することから、環境因以外の理由を有する症例も除かれていることがわかった。

従って、環境因がどの程度 ADHD RS-IV の評価に影響しているかを確認するため、医師評価と教師評価の間に差があった症例のうち、環境因のみが影響していると考えられる乖離コメント①又は②のいずれかを有する例（72 例・45.9%）と、それ以外の部分集団で更に解析し表 2.7.3-109 に示した。

解析の結果、環境因の影響がなかったと考えられる部分集団（コメント①又は②を含まない群）では、同様にプラセボ投与群の ADHD RS-IV 変化量が-6.6 と小さくなり、アトモセチン 1.2 及び 1.8 mg/kg/日投与群でそれぞれ-10.2 及び-10.6 と、両群の変化量が更に近似した値となった。また、1.2 及び 1.8 mg/kg/日投与群ではプラセボ投与群との間に統計的有意差（それぞれ $p=0.016$ 及び $p=0.009$: Williams 片側）が認められた。一方、環境因の影響を受けたと考えられる患者群（コメント①又は②を有する群）では、全症例での結果に比較して、1.2 及び 1.8 mg/kg/日投与群における変化量がそれぞれ-12.9 及び

-13.6 と若干大きくなる一方で、プラセボ投与群の変化量が-12.1 と、より大きくなる傾向も同様に認められた。

この結果から、ADHD RS-IV による薬効評価に対しては、患者が置かれた場面や状況によって症状の表出が異なる環境因が影響した可能性が示唆され、特に、1.2 mg/kg/日投与群のアトモキシチンへの反応性に対しては環境因の影響が大きかったものと考えられた。

表 2.7.3-107. ADHD RS-IV 総スコアの部分集団解析 (BL の教師と医師の評価差 : LYBC 試験) (-9 点以下・-9 点超 9 点未満・9 点以上)

Table LYBC.11.13s3 ADHDRS-IV-J:I/Sch Total Score by Subgroup(BL Difference Inv-Teacher) Change from Baseline to LOCF Endpoint Full Analysis Set

BL の医師評価 と教師評価の差	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼限界		p 値* Williams	p 値** ANCOVA
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
-9 点以下	PLC	2	21.5	4.9	15.0	5.7	-6.5	0.7					
	ATX_0.5	2	29.5	2.1	28.5	17.7	-1.0	15.6	-1.0	-39.6	37.6		0.940
	ATX_1.2	1	31.0		13.0		-18.0		-19.2	-65.7	27.3		0.280
	ATX_1.8	3	23.3	3.8	15.0	5.2	-8.3	1.5	-3.3	-28.4	21.8		0.702
-9 点超 9 点未満	PLC	24	34.0	9.2	29.0	11.6	-5.0	5.6					
	ATX_0.5	21	32.0	7.4	24.3	11.7	-7.6	9.4	-3.0	-7.5	1.4	0.127	0.182
	ATX_1.2	20	34.5	9.6	24.1	7.7	-10.4	6.3	-5.3	-9.8	-0.8	0.012	0.022
	ATX_1.8	19	29.5	6.5	20.2	7.6	-9.3	8.8	-5.2	-9.9	-0.5	0.024	0.029
9 点以上	PLC	35	31.8	9.7	21.5	10.3	-10.3	7.4					
	ATX_0.5	39	32.7	9.2	21.5	11.1	-11.2	8.4	-0.7	-4.3	2.9		0.706
	ATX_1.2	37	32.8	8.4	21.9	11.5	-10.9	7.1	-0.4	-4.0	3.3		0.838
	ATX_1.8	38	33.1	8.2	20.1	9.9	-13.0	8.9	-2.5	-6.1	1.2		0.182

部分集団の効果***: p= 0.010

部分集団と投与群の交互作用***: p= 0.446

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)。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

***部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

表 2.7.3-108. ADHD RS-IV (医師用) のベースラインから最終観察時点までの変化量 (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	PLC	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 2 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

A_NY_T11_07_YOKO8e.lst

表 2.7.3-109. 乖離のコメント を除いた部分集団解析

Table LYBC.11.13xx ADHDRS-IV-J:I/Sch Total Score by Subgroup(環境因) Change from Baseline to LOCF Endpoint Full Analysis Set

環境因	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼限界		p 値* Williams	p 値** ANCOVA
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
コメント ①又は②	PLC	17	32.5	8.8	20.4	9.9	-12.1	7					
	ATX_0.5	21	32.4	7.7	21.1	11.1	-11.3	9.7	0.8	-4.6	6.1		0.781
	ATX_1.2	14	35.2	7.1	22.4	9.3	-12.9	7.2	-0.1	-6.1	5.9		0.975
	ATX_1.8	20	32.9	8.5	19.3	9.8	-13.6	8.8	-1.4	-6.8	4		0.609
コメント ①又は②以外	PLC	44	32.3	10	25.7	11.7	-6.6	6.6					
	ATX_0.5	41	32.3	8.9	23.5	11.6	-8.8	8.7	-2.2	-5.5	1	0.093	0.18
	ATX_1.2	44	32.8	9.2	22.6	10.7	-10.2	6.6	-3.5	-6.7	-0.4	0.016	0.029
	ATX_1.8	40	30.8	7.5	20.1	8.7	-10.6	8.6	-4.3	-7.6	-1	0.009	0.011

部分集団の効果**: p= 0.544

部分集団と投与群の交互作用**: p= 0.234

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

2.7.3.3.2.7.1.2.2 差の有無における患者背景の解析

医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景の解析結果を表 2.7.3-110 に示した。

いずれの患者背景に関しても医師評価と教師評価との間の差の有無にかかわらず患者背景の偏りは認められなかった。なお、試験結果に影響を及ぼすと考えられるサブタイプの分類については、環境因など評価への影響が少なかったと考えられる「差が 9 点未満」の部分集団において、アトモキシチン投与群では大きな変化量が期待できる混合型の 15 例中に 1.2 mg/kg/日投与群の症例は 2 例しか存在せず、このことも LYBC 試験における 1.2 mg/kg/日投与群の結果に影響した可能性が考えられた。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景

分類	医師と教師の BL 評価の差	患者背景	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
性別	教師評価が 9 点以上高い	男性	2(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	2(66.7)	5(83.3)	7(87.5)	1.000 *
		女性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	1(12.5)	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	男性	24(100.0)	19(90.5)	19(95.0)	18(94.7)	56(93.3)	80(95.2)	0.446 *
		女性	0(0.0)	2(9.5)	1(5.0)	1(5.3)	4(6.7)	4(4.8)	
	医師評価が 9 点以上高い	男性	25(71.4)	31(79.5)	31(83.8)	32(84.2)	94(82.5)	119(79.9)	0.531 *
		女性	10(28.6)	8(20.5)	6(16.2)	6(15.8)	20(17.5)	30(20.1)	
人種	教師評価が 9 点以上高い	東アジア	2(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	3(100.0)	6(100.0)	8(100.0)	-
	教師と医師の評価差が 9 点未満	東アジア	24(100.0)	21(100.0)	20(100.0)	19(100.0)	60(100.0)	84(100.0)	-
	医師評価が 9 点以上高い	東アジア	35(100.0)	39(100.0)	37(100.0)	38(100.0)	114(100.0)	149(100.0)	-
AD/HD サブタイプ	教師評価が 9 点以上高い	不注意優勢型	2(100.0)	1(50.0)	0(0.0)	2(66.7)	3(50.0)	5(62.5)	0.786 *
		多動性－衝動性優勢型	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
		混合型	0(0.0)	1(50.0)	1(100.0)	1(33.3)	3(50.0)	3(37.5)	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	不注意優勢型	13(54.2)	13(61.9)	14(70.0)	13(68.4)	40(66.7)	53(63.1)	0.108 *
		多動性－衝動性優勢型	1(4.2)	1(4.8)	4(20.0)	0(0.0)	5(8.3)	6(7.1)	
		混合型	10(41.7)	7(33.3)	2(10.0)	6(31.6)	15(25.0)	25(29.8)	
	医師評価が 9 点以上高い	不注意優勢型	21(60.0)	24(61.5)	20(54.1)	24(63.2)	68(59.6)	89(59.7)	0.364 *
		多動性－衝動性優勢型	0(0.0)	2(5.1)	0(0.0)	3(7.9)	5(4.4)	5(3.4)	
		混合型	14(40.0)	13(33.3)	17(45.9)	11(28.9)	41(36.0)	55(36.9)	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	患者背景	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
中枢刺激薬の 使用経験の有無	教師評価が 9 点以上高い	有	1(50.0)	1(50.0)	1(100.0)	2(66.7)	4(66.7)	5(62.5)	1.000 *
		無	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(33.3)	2(33.3)	3(37.5)	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	有	13(54.2)	10(47.6)	10(50.0)	8(42.1)	28(46.7)	41(48.8)	0.897 *
		無	11(45.8)	11(52.4)	10(50.0)	11(57.9)	32(53.3)	43(51.2)	
	医師評価が 9 点以上高い	有	17(48.6)	23(59.0)	21(56.8)	23(60.5)	67(58.8)	84(56.4)	0.750 *
		無	18(51.4)	16(41.0)	16(43.2)	15(39.5)	47(41.2)	65(43.6)	
反抗挑戦性障害の併存の有無	教師評価が 9 点以上高い	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	1(12.5)	1.000 *
		無	2(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	2(66.7)	5(83.3)	7(87.5)	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	有	3(12.5)	1(4.8)	3(15.0)	2(10.5)	6(10.0)	9(10.7)	0.794 *
		無	21(87.5)	20(95.2)	17(85.0)	17(89.5)	54(90.0)	75(89.3)	
	医師評価が 9 点以上高い	有	5(14.3)	5(12.8)	5(13.5)	8(21.1)	18(15.8)	23(15.4)	0.771 *
		無	30(85.7)	34(87.2)	32(86.5)	30(78.9)	96(84.2)	126(84.6)	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	要約統計量	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
ADHD RS-IV(日本語版：医師用) 総スコア	教師評価が 9 点以上高い	症例数	2	2	1	3	6	8	0.247 **
		平均	21.5	29.5	31	23.3	26.7	25.4	
		標準偏差	4.9	2.1		3.8	4.5	4.9	
		最小値	18	28	31	19	19	18	
		中央値	21.5	29.5	31	25	27	25.5	
		最大値	25	31	31	26	31	31	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	症例数	24	21	20	19	60	84	0.622 **
		平均	34	32	34.5	29.5	32	32.6	
		標準偏差	9.2	7.4	9.6	6.5	8.1	8.4	
		最小値	19	19	21	20	19	19	
		中央値	32	34	33	29	31	31.5	
		最大値	50	44	52	44	52	52	
	医師評価が 9 点以上高い	症例数	35	39	37	38	114	149	0.885 **
		平均	31.8	32.7	32.8	33.1	32.8	32.6	
		標準偏差	9.7	9.2	8.4	8.2	8.5	8.8	
		最小値	17	16	18	17	16	16	
		中央値	31	32	31	34.5	33	32	
		最大値	49	51	50	51	51	51	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	要約統計量	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
ADHD RS-IV(日本語版：学校版) 総スコア	教師評価が 9 点以上高い	症例数	2	2	1	3	6	8	0.053 **
		平均	33.5	38.5	49	38	40	38.4	
		標準偏差	2.1	2.1		8.5	7	6.7	
		最小値	32	37	49	30	30	30	
		中央値	33.5	38.5	49	37	38.5	37	
		最大値	35	40	49	47	49	49	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	症例数	24	21	20	19	60	84	0.506 **
		平均	32.5	29.9	33.6	26.6	30.1	30.8	
		標準偏差	9.4	10.1	11.9	7.7	10.3	10.1	
		最小値	16	15	13	17	13	13	
		中央値	34.5	27	35	26	29	30.5	
		最大値	50	48	54	43	54	54	
	医師評価が 9 点以上高い	症例数	35	39	37	38	114	149	0.326 **
		平均	11.9	14.2	15.1	12.7	14	13.5	
		標準偏差	9.1	9.1	9.8	9	9.3	9.3	
		最小値	0	0	0	0	0	0	
		中央値	9	15	14	11	14	13	
		最大値	33	33	34	33	34	34	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	要約統計量	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
年齢	教師評価が 9 点以上高い	症例数	2	2	1	3	6	8	0.259 **
		平均	13.73	10.97	7.78	10.13	10.02	10.95	
		標準偏差	0.01	2.51		2.47	2.25	2.56	
		最小値	13.72	9.19	7.78	7.68	7.68	7.68	
		中央値	13.73	10.97	7.78	10.1	9.65	11.36	
		最大値	13.73	12.75	7.78	12.62	12.75	13.73	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	症例数	24	21	20	19	60	84	0.511 **
		平均	10.47	9.63	9.83	10.38	9.93	10.09	
		標準偏差	1.97	2.65	2.02	1.95	2.23	2.16	
		最小値	7.47	6.63	6.64	7.07	6.63	6.63	
		中央値	10.28	8.68	9.96	10.96	9.64	10.04	
		最大値	15.77	16.21	13.75	13.55	16.21	16.21	
	医師評価が 9 点以上高い	症例数	35	39	37	38	114	149	0.962 **
		平均	10.74	10.54	10.87	10.71	10.71	10.71	
		標準偏差	2.03	2.54	2.93	3.07	2.83	2.66	
		最小値	7.2	7.04	6.5	6.11	6.11	6.11	
		中央値	10.76	9.82	9.89	11	10.1	10.41	
		最大値	14.83	16.04	17.6	17.62	17.62	17.62	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	患者背景	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値	
年齢（歳）	教師評価が 9 点以上高い	6	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	
		7	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	1(33.3)	2(33.3)	2(25.0)		
		8	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
		9	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(12.5)		
		10	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	1(12.5)		
		11	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
		12	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(33.3)	2(33.3)	2(25.0)		
		13	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(25.0)		
		14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
		15	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
		16	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
		17	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
		教師と医師の評価差が 9 点未満	6	0(0.0)	3(14.3)	1(5.0)	0(0.0)	4(6.7)	4(4.8)	-
			7	3(12.5)	2(9.5)	4(20.0)	2(10.5)	8(13.3)	11(13.1)	
			8	2(8.3)	6(28.6)	2(10.0)	4(21.1)	12(20.0)	14(16.7)	
			9	5(20.8)	4(19.0)	3(15.0)	1(5.3)	8(13.3)	13(15.5)	
			10	6(25.0)	1(4.8)	6(30.0)	3(15.8)	10(16.7)	16(19.0)	
	11		4(16.7)	1(4.8)	0(0.0)	5(26.3)	6(10.0)	10(11.9)		
	12		1(4.2)	1(4.8)	2(10.0)	2(10.5)	5(8.3)	6(7.1)		
	13		2(8.3)	0(0.0)	2(10.0)	2(10.5)	4(6.7)	6(7.1)		
	14		0(0.0)	2(9.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(2.4)		
	15		1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)		
	16		0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.2)		
	17		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	患者背景	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
年齢（歳）	医師評価が 9 点以上高い	6	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	3(7.9)	4(3.5)	4(2.7)	-
		7	2(5.7)	7(17.9)	4(10.8)	7(18.4)	18(15.8)	20(13.4)	
		8	8(22.9)	5(12.8)	6(16.2)	2(5.3)	13(11.4)	21(14.1)	
		9	3(8.6)	9(23.1)	8(21.6)	4(10.5)	21(18.4)	24(16.1)	
		10	7(20.0)	2(5.1)	3(8.1)	3(7.9)	8(7.0)	15(10.1)	
		11	4(11.4)	7(17.9)	3(8.1)	8(21.1)	18(15.8)	22(14.8)	
		12	6(17.1)	2(5.1)	5(13.5)	3(7.9)	10(8.8)	16(10.7)	
		13	3(8.6)	2(5.1)	1(2.7)	2(5.3)	5(4.4)	8(5.4)	
		14	2(5.7)	1(2.6)	2(5.4)	2(5.3)	5(4.4)	7(4.7)	
		15	0(0.0)	3(7.7)	0(0.0)	1(2.6)	4(3.5)	4(2.7)	
		16	0(0.0)	1(2.6)	1(2.7)	2(5.3)	4(3.5)	4(2.7)	
17	0(0.0)	0(0.0)	3(8.1)	1(2.6)	4(3.5)	4(2.7)			

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	患者背景	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
CYP2D6 代謝型	教師評価が 9 点以上高い	EM	2(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	3(100.0)	6(100.0)	8(100.0)	-
		PM	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	EM	24(100.0)	21(100.0)	20(100.0)	19(100.0)	60(100.0)	84(100.0)	-
		PM	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	医師評価が 9 点以上高い	EM	35(100.0)	38(97.4)	36(97.3)	38(100.0)	112(98.2)	147(98.7)	0.866 *
		PM	0(0.0)	1(2.6)	1(2.7)	0(0.0)	2(1.8)	2(1.3)	
CYP2D6 代謝型 (EM/IM/PM 定義 1)	教師評価が 9 点以上高い	EM	2(100.0)	2(100.0)	0(0.0)	2(66.7)	4(66.7)	6(75.0)	0.429 *
		IM	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	1(33.3)	2(33.3)	2(25.0)	
		PM	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	EM	22(91.7)	17(81.0)	15(75.0)	14(73.7)	46(76.7)	68(81.0)	0.380 *
		IM	2(8.3)	4(19.0)	5(25.0)	5(26.3)	14(23.3)	16(19.0)	
		PM	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	医師評価が 9 点以上高い	EM	26(74.3)	27(69.2)	28(75.7)	33(86.8)	88(77.2)	114(76.5)	0.455 *
		IM	9(25.7)	11(28.2)	8(21.6)	5(13.2)	24(21.1)	33(22.1)	
		PM	0(0.0)	1(2.6)	1(2.7)	0(0.0)	2(1.8)	2(1.3)	
CYP2D6 代謝型 (EM/IM/PM 定義 2)	教師評価が 9 点以上高い	EM	2(100.0)	2(100.0)	0(0.0)	2(66.7)	4(66.7)	6(75.0)	0.429 *
		IM	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	1(33.3)	2(33.3)	2(25.0)	
		PM	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	EM	20(83.3)	16(76.2)	13(65.0)	13(68.4)	42(70.0)	62(73.8)	0.511 *
		IM	4(16.7)	5(23.8)	7(35.0)	6(31.6)	18(30.0)	22(26.2)	
		PM	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	医師評価が 9 点以上高い	EM	23(65.7)	24(61.5)	26(70.3)	31(81.6)	81(71.1)	104(69.8)	0.357 *
		IM	12(34.3)	14(35.9)	10(27.0)	7(18.4)	31(27.2)	43(28.9)	
		PM	0(0.0)	1(2.6)	1(2.7)	0(0.0)	2(1.8)	2(1.3)	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	要約統計量	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
体重	教師評価が 9 点以上高い	症例数	2	2	1	3	6	8	0.373 **
		平均	46.2	43.95	22	31	33.82	36.91	
		標準偏差	11.03	18.46		7.8	12.89	13	
		最小値	38.4	30.9	22	26.2	22	22	
		中央値	46.2	43.95	22	26.8	28.85	34.65	
		最大値	54	57	22	40	57	57	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	症例数	24	21	20	19	60	84	0.734 **
		平均	34.17	33.23	34.29	36.81	34.72	34.56	
		標準偏差	8.69	10.92	11.64	10.27	10.89	10.26	
		最小値	22.9	19.8	20.3	21.8	19.8	19.8	
		中央値	31.95	28.7	31.4	33	31.5	31.85	
		最大値	53.7	56.8	65	55.6	65	65	
	医師評価が 9 点以上高い	症例数	35	39	37	38	114	149	0.766 **
		平均	35.76	34.25	36.23	37.12	35.85	35.83	
		標準偏差	10.35	11.62	12.09	13.86	12.5	12	
		最小値	23.8	20.3	20.6	18.2	18.2	18.2	
		中央値	32.5	29.5	33.5	34.2	33.3	33.2	
		最大値	62	69	68.5	68.3	69	69	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	要約統計量	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
身長	教師評価が 9 点以上高い	症例数	2	2	1	3	6	8	0.493 **
		平均	152.75	147.5	124	137.33	138.5	142.06	
		標準偏差	8.98	24.75		11.25	15.76	15.25	
		最小値	146.4	130	124	127.5	124	124	
		中央値	152.75	147.5	124	134.9	132.45	140.65	
		最大値	159.1	165	124	149.6	165	165	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	症例数	24	21	20	19	60	84	0.560 **
		平均	138.75	135.81	135.19	140.01	136.93	137.45	
		標準偏差	13.02	13.97	11.8	10.66	12.25	12.43	
		最小値	121.6	116	118.3	120.8	116	116	
		中央値	136.55	131.7	133.2	140.7	134.3	135.35	
		最大値	167.7	167.7	163.2	160.6	167.7	167.7	
	医師評価が 9 点以上高い	症例数	35	39	37	38	114	149	0.875 **
		平均	139.04	138.68	140.93	140.86	140.14	139.88	
		標準偏差	11.16	14.73	15.58	17.88	16	14.98	
		最小値	121.4	115.8	114.4	112.7	112.7	112.7	
		中央値	137	136.3	136.8	139.05	137.25	137	
		最大値	171.7	169.1	169.4	173	173	173	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

表 2.7.3-110. 医師評価と教師評価との間の差の有無における患者背景（続き）

分類	医師と教師の BL 評価の差	要約統計量	PLC (N= 61)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 58)	ATX_1.8 (N= 60)	ATX_ALL (N= 180)	ALL (N= 241)	p 値
WISC-III	教師評価が 9 点以上高い	症例数	2	2	1	3	6	8	0.533 **
		平均	95	82.5	101	99.33	94	94.25	
		標準偏差	8.49	16.26		12.01	13.8	12.1	
		最小値	89	71	101	87	71	71	
		中央値	95	82.5	101	100	97	97	
		最大値	101	94	101	111	111	111	
	教師と医師の評価差が 9 点未満	症例数	24	21	20	18	59	83	0.727 **
		平均	101.5	100.05	96.85	98.28	98.42	99.31	
		標準偏差	16.06	12.41	15.35	12.33	13.29	14.11	
		最小値	67	82	67	63	63	63	
		中央値	100.5	101	100	99	100	100	
		最大値	138	118	120	116	120	138	
	医師評価が 9 点以上高い	症例数	35	38	34	37	109	144	0.878 **
		平均	99.83	99.84	100.71	102.32	100.95	100.68	
		標準偏差	16.68	12.7	14.96	15.47	14.3	14.86	
		最小値	71	78	76	74	74	71	
		中央値	100	100	100.5	105	101	100	
		最大値	127	122	133	137	137	137	

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。 **分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

2.7.3.3.2.7.1.3 ADHD RS-IV 医師用と学校版の差の考察のまとめ

ADHD RS-IV の総スコアに関して医師評価と教師評価の差を分析した結果、以下のことが考えられた。

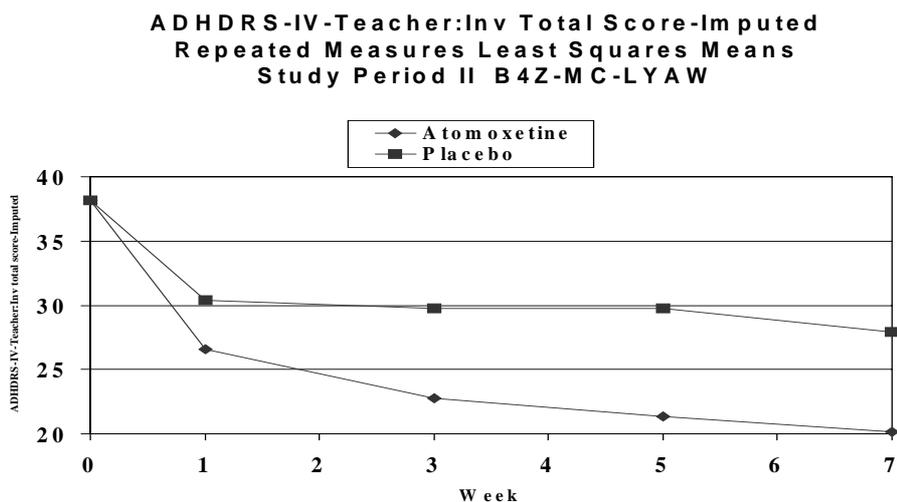
- 医師評価に比較して教師評価でベースラインが低く、変化量も小さくなる傾向があり、その要因として以下の3点が示唆された。
 - 1) 子どもの行動は学校場面と家庭とで異なること
 - 2) 日常生活で支障となる行動と学校生活で支障となる行動が異なること
 - 3) 教師の評価基準と親の評価基準の違い
- ベースラインの差は医師評価が教師評価より9点以上高かった症例が大勢を占めたが、特定のサブタイプや投与群に偏る傾向は確認されなかった。
- 不注意症状を有する不注意優勢型と混合型に比較し、多動性・衝動性優勢型では医師と教師との間の差が小さくなる。
- AD/HD 症状が環境因によって影響されない患者集団では、プラセボ投与群における反応が小さくなり、1.2 mg/kg/日投与群と1.8 mg/kg/日投与群でほぼ同等の有効性が示された。
- 医師評価と教師評価との間の差が9点以上であった患者集団のうち、AD/HD 症状が環境因によって影響される患者集団では、アトモキシチン投与群における変化量が若干大きくなると同時にプラセボ投与群の変化量がより大きくなる。
- 医師評価と教師評価との間の差の有無別に患者背景の偏りは認められなかったものの、大きな変化量が期待できる差が9点未満の部分集団における混合型では、アトモキシチン群であった15例中に1.2 mg/kg/日投与群の患者が2例しか存在しなかったことが、1.2 mg/kg/日投与群の結果に影響した可能性がある。

以上の結果から、ADHD RS-IV による薬効評価に対し環境因が影響した可能性が示唆され、特に、1.2 mg/kg/日投与群に対しては環境因の影響が大きかった可能性があると考えられた。

2.7.3.3.2.7.2 LYAW 試験

LYAW 試験では、ADHD RS-IV (学校版) を用いて、医師が教師にインタビューすることにより、アトモキシチンのAD/HD に対する効果を評価した。

ADHD-RS-IV (学校版) 総スコアの経時推移を図 2.7.3-26 に、総スコア及びサブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-111 に示した。



Source Data: RMP.B4ZSLYAW.SASPGM(EFF1A)

図 2.7.3-26. ADHD RS-IV (学校版) 総スコア

ADHD RS-IV (学校版) の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-7.2であったのに対し、アトモキセチン群では-14.5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、表 2.7.3-111)。

多動性-衝動性サブタイプ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は-7.0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、表 2.7.3-111)。

不注意サブタイプ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-4.3であったのに対して、アトモキセチン群では-7.5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=0.016、表 2.7.3-111)。

これらの結果から、AD/HD 患者に対するアトモキセチン投与の有効性は、ADHD RS-IV (学校版) を指標として、患者の学校現場での行動を日々観察している教師へのインタビューによる有効性評価においても確認された。

表 2.7.3-111. ADHD RS-IV (学校版) のベースラインから最終観察時までの変化 (LYAW 試験)

試験	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		95% CI 下限 上限	p 値
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
総スコア	プラセボ	51	36.7	8.4	29.5	13.4	-7.2	9.7	-10.8,	-
	ATX	100	38.9	7.2	24.4	13.4	-14.5	12.3	-2.79	0.001
多動性-衝動性 サブタイプスコア	プラセボ	51	16.0	6.6	13.0	8.2	-3.0	5.3	-5.61,	-
	ATX	100	17.5	6.2	10.6	7.9	-7.0	6.3	-1.47	<0.001
不注意 サブタイプスコア	プラセボ	51	20.7	5.2	16.5	7.2	-4.3	6.2	-5.27,	-
	ATX	100	21.3	4.6	13.8	7.2	-7.5	7.4	-0.56	0.016

CSR LYAW Table 11.9, 11.13, 11.15

p 値: ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANCOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

2.7.3.3.2.8 メチルフェニデートとの有効性の比較

2.7.3.3.2.8.1 レスポンダーの割合

実薬対照試験としてアトモキシチンの1日2回投与で実施したLYBI試験及びアトモキシチン1日1回投与で実施したLYBR試験におけるアトモキシチン群及びメチルフェニデート群のレスポンダーの割合を表2.7.3-112に示した。

アトモキシチンの1日2回投与で実施したLYBI試験では、レスポンダーを「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において、40%以上の改善が認められた患者」と定義した。また、非劣性の基準については、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアを有効性の指標として、Dunnet and Gentの方法を用いて、レスポンダーの割合の群間差の両側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たと考えた。

レスポンダーの割合は、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%であり、-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。

LYBI試験において、メチルフェニデートに対するレスポンダーの割合がアトモキシチンより多かったことに関して、倫理的観点から、前に中枢刺激薬による治療を受け、ノンレスポンダーであった患者及びメチルフェニデート投与に忍容でなかった患者、並びにチック障害、不安障害等の併存障害を有する患者を除外したことから、メチルフェニデートに対する反応が高かった可能性がある。このことは、中枢刺激薬の治療歴のない患者を対象として、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を指標としたアトモキシチン群とメチルフェニデート群の比較において、統計学的有意差が認められなかったことと整合している（表2.7.3-114）。

アトモキシチンの1日1回投与で実施したLYBR試験では、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアを有効性の指標として、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ンダーの割合の差の片側95%信頼区間の下限が-18%より大きいことを非劣性の条件と定めた。その結果、レスポンダー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。

表 2.7.3-112. レスポンダーの割合 (LYBI 試験、LYBR 試験)

試験	投与群	無作為化された患者数	レスポンダー数	%	95%信頼区間 (下限, 上限) ATX% - MPH%
LYBI	ATX	213	95	44.6	両側 (-21.2, -2.3)
	MPH	211	119	56.4	
LYBR	ATX	159	123	77.4	片側 (-11.7, -) 両側 (-13.2, 4.9)
	MPH	157	128	81.5	

CSR LYBI Table 7.1, LYBR Table 11.9

2.7.3.3.2.8.2 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

LYBI 試験及び LYBR 試験における ADHD RS-IV : Inv のベースラインから最終観察時までの変化量を、投与群ごとに表 2.7.3-113 に示した。

LYBI 試験において、アトモキシセチン群とプラセボ群の差及びメチルフェニデート群とプラセボ群の差は、いずれも統計学的に有意であり ($p < 0.001$)、アトモキシセチン及びメチルフェニデートのいずれも AD/HD に有効であった。また、メチルフェニデート群の方がアトモキシセチン群より、変化量は大きく、両群の差は統計学的に有意であった ($p = 0.015$)。

LYBR 試験において、アトモキシセチン群及びメチルフェニデート群における投与前後の差は、いずれも統計学的に有意であり ($p < 0.001$)、アトモキシセチン及びメチルフェニデートのいずれも AD/HD に有効であった。また、メチルフェニデート群とアトモキシセチン群の変化量は同程度であり、両群の差は統計学的に有意ではなかった ($p = 0.155$)。

表 2.7.3-113. ADHD RS-IV 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化
(LYBI 試験、LYBR 試験)

試験	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値	
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
LYBI	プラセボ	68	41.72	8.54	34.40	13.91	-7.32	11.52	vs PBO	ATX vs MPH
	ATX	213	40.89	8.80	26.45	12.90	-14.44	12.74	<0.001	0.015
	MPH	211	39.96	8.84	23.06	12.94	-16.90	13.09	<0.001	
LYBR	ATX	162	38.63	7.61	17.57	9.12	-21.06	10.33	Within Group <0.001	ATX vs MPH
	MPH	164	37.40	7.64	15.84	8.90	-21.57	9.56	<0.001	0.155

CSR LYBI Appendix 11.3.1.4 (p.3280), LYBR Table 11.14

p 値 :

LYBI ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルにもとづいて算出した。

LYBR 群内比較には対応のある t 検定を用いた。群間比較はベースラインからの変化量に対する、ベースライン、治療、国、治験医師の項を含む ANCOVA モデルにもとづいて算出した。

2.7.3.3.2.8.3 中枢刺激薬の治療歴の有無による有効性の比較

LYBI 試験及び LYBR 試験の患者を中枢刺激薬の治療歴の有無により層別し、ADHD RS-IV のベースラインから最終観察時までの変化量を投与群ごとに集計した (表 2.7.3-114)。また、HFBD 試験及び HFBK 試験の結果も合わせて示した。

LYBI 試験において、中枢刺激薬の治療歴を有する患者のベースラインから最終観察時までの変化を比較した結果、アトモキシセチン群とメチルフェニデート群の差は統計学的に有意であった ($p = 0.038$)。LYBI 試験では、前に中枢刺激薬による治療を受け、ノンレスポonderであった患者は除外されている。このため、前に中枢刺激薬による治療を受け、レスポonderであった患者が対象となったため、メチルフェニデートに反応しやすかった可能性がある。一方、中枢刺激薬の治療歴のない患者のベースラインから最終観察時までの変化を比較した結果、メチルフェニデート群とアトモキシセチン群の変化量の差は統計学的に有意ではなかった ($p = 0.253$)。

LYBR 試験における中枢刺激薬の治療歴を有する患者のベースラインから最終観察時までの変化を比較した結果、メチルフェニデート群とアトモキセチン群の変化量は同程度であり、両群の差は統計学的に有意ではなかった (p=0.126)。また、中枢刺激薬の治療歴のない患者のベースラインから最終観察時までの変化を比較した結果、メチルフェニデート群とアトモキセチン群の変化量の差は統計学的に有意ではなかった (p=0.426)。

HFBD 試験における中枢刺激薬の治療歴のない患者のベースラインから最終観察時までの変化を比較した結果、メチルフェニデート群とアトモキセチン群の変化量の差は統計学的に有意ではなかった (p=0.4219)。

HFBK 試験における中枢刺激薬の治療歴のない患者のベースラインから最終観察時までの変化を比較した結果、メチルフェニデート群とアトモキセチン群の変化量の差は統計学的に有意ではなかった (p=0.2085)。

以上、LYBI 試験、LYBR 試験、HFBD 試験及び HFBK 試験のいずれにおいても、アトモキセチン投与は AD/HD に有効であり、LYBI 試験、LYBR 試験及び HFBK 試験ではプラセボに対する優越性が認められた。また、中枢刺激薬の治療歴のない AD/HD 患者を対象としたとき、アトモキセチンとメチルフェニデートの有効性は同程度であった。

表 2.7.3-114. ADHD RS-IV 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化
中枢刺激薬の治療歴の有無による層別解析 (LYBI 試験、LYBR 試験)

試験 (治療歴の有無)	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ATX vs MPH	
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
LYBI	あり	プラセボ	40	41.2	9.0	35.1	14.2	-6.2	11.5	-
		ATX	134	41.2	9.1	28.8	13.0	-12.4	12.2	0.038
		MPH	127	39.7	8.8	24.6	12.6	-15.1	13.1	
	なし	プラセボ	28	42.4	7.9	33.4	13.7	-9.0	11.6	-
		ATX	79	40.4	8.3	22.5	11.8	-17.9	13.0	0.253
		MPH	84	40.4	8.9	20.7	13.2	-19.7	12.6	
LYBR	あり	ATX	38	39.2	7.3	19.7	9.2	-19.4	10.8	0.126
		MPH	42	39.8	6.9	16.8	9.3	-23.0	9.5	
	なし	ATX	124	38.5	7.7	16.9	9.0	-21.6	10.2	0.426
		MPH	122	36.6	7.7	15.5	8.8	-21.1	9.6	
HFBD (なし)	プラセボ	27	39.6	8.3	35.4	12.6	-4.2	10.8	-	
	ATX	30	39.4	9.0	24.3	13.9	-15.1	11.8	0.4219	
	MPH	20	38.6	6.5	21.3	13.5	-17.3	14.2		
HFBK (なし)	プラセボ	24	35.9	7.0	26.8	14.0	-9.1	11.7	-	
	ATX	25	36.6	7.4	18.6	14.9	-18.0	13.2	0.2085	
	MPH	17	37.9	11.2	14.7	13.7	-23.2	16.4		

CSR LYBI Table 7.3, HFBD Table 11.4, HFBK Table 11.4
LYBI_LYBR ADHD_RS_IV.txt

HFBD, HFBK 試験：投与群間差の p 値は、以下の分散分析モデルに基づき算出された。

ADHD RS-IV 変化量 = 施設 + 投与群

LYBR 試験：投与群間差の p 値は、各部分集団に対し、以下の共分散分析モデルに基づき算出された。

ADHD RS-IV 変化量 = ベースライン + 投与群

LYBI 試験：投与群間差の p 値は、各部分集団に対し、以下の共分散分析モデルに基づき算出された。

ADHD RS-IV 変化量 = ベースライン + 施設 + 投与群 + CYP2D6

2.7.3.3.2.8.4 中枢刺激薬に対するレスポnder及びノンレスポnderにおける効果

LYBI 試験の患者をメチルフェニデートに対するレスポnderとノンレスポnderに層別し、それぞれの群におけるアトモキセチンのレスポンスを表 2.7.3-115 に示した。

メチルフェニデートに対するレスポナー108例のうち79例（73%）がアトモキセチンに対してもレスポナーであった。一方、メチルフェニデートに対するノンレスポナー70例のうち30例（43%）がアトモキセチンに対するレスポナーであった。

表 2.7.3-115. メチルフェニデートに対するレスポナー及びノンレスポナーに対するアトモキセチンのレスポンス（LYBI 試験）

	レスポナー n (%)	ノンレスポナー n (%)
MPH のレスポナー		
全患者 (n=108)	79 (73%)	29 (27%)
アトモキセチン投与1週間以下の患者 (n=100)	76 (76%)	24 (24%)
MPH のノンレスポナー		
全患者 (n=70)	30 (43%)	40 (57%)
アトモキセチン投与1週間以下の患者 (n=64)	29 (45%)	35 (55%)

CSR LYBI Table 7.5

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

部分集団における有効性の結果を比較するため、ADHD RS-IV 総スコアを指標として、LYBC 試験（国内プラセボ対照二重盲検比較試験）、S010 試験（アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験）、LYBR 試験（アジアで実施した実薬対照試験）、LYAC 試験（外国プラセボ対照二重盲検比較試験）及び外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験（HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験及び LYBP 試験の併合）の患者を層別し、有効性を比較した。

有効性に影響を与える可能性のある背景因子として、年齢、性別、CYP2D6 遺伝子型、AD/HD サブタイプ、重症度、中枢刺激薬の治療歴の有無及び併存障害（反抗挑戦性障害）の有無を選択した。なお、CYP2D6 遺伝子型の違いが有効性に及ぼす影響については、LYAB 試験及び LYBB 試験を併合した成績も合わせて示した。

本部分集団解析のためのサンプルサイズはあらかじめ計画されたものではなかったため、部分集団によっては患者数が少ない場合があり、不均衡が生じたこともあった。

2.7.3.3.3.1 年 齢

8 歳以下、9～12 歳及び 13 歳以上の AD/HD 患者におけるアトモキシチンの有効性を検討するため、ADHD RS-IV 総スコアを指標として、各患者集団で比較した。

2.7.3.3.3.1.1 LYBC 試験（国内プラセボ対照二重盲検比較試験）

8 歳以下、9～12 歳及び 13 歳以上の AD/HD 患者における 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を表 2.7.3-116 に示した。

8 歳以下の AD/HD 患者における 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-7.5、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群で-12.7、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群で-13.5 であり、アトモキシチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-5.5 及び-6.4 であった。

9～12 歳の AD/HD 患者における 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-8.0、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群で-9.4、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群で-10.5 であり、アトモキシチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-1.2 及び-2.8 であった。

13 歳以上の AD/HD 患者における 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-9.4、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群で-11.7、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群で-11.4 であり、アトモキシチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-1.2 及び-1.3 であった。

各患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった（ $p=0.703$ ）ことから、年齢により層別された患者集団に有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-116. 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
年齢別の集計 (LYBC 試験)

年齢区分		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼 下限	信頼 上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
8 歳以下	PLC	15	36.3	9.1	28.8	10.7	-7.5	7.6				
	ATX_0.5	23	32.7	7.5	24.3	10.5	-8.4	8.8	-1.7	-7.1	3.7	0.527
	ATX_1.2	19	34.9	8.1	22.3	9.6	-12.7	6.6	-5.5	-11.0	0.1	0.053
	ATX_1.8	19	34.3	5.6	20.8	8.5	-13.5	9.2	-6.4	-12.0	-0.9	0.024
9~12 歳	PLC	36	32.7	9.4	24.7	11.4	-8.0	7.4				
	ATX_0.5	29	34.0	8.4	24.3	12.3	-9.7	9.7	-1.5	-5.4	2.5	0.460
	ATX_1.2	30	34.0	9.1	24.6	11.2	-9.4	6.8	-1.2	-5.1	2.7	0.539
	ATX_1.8	31	31.2	8.1	20.7	8.4	-10.5	8.4	-2.8	-6.7	1.1	0.160
13 歳以上	PLC	10	25.1	7.2	15.7	8.0	-9.4	5.4				
	ATX_0.5	10	26.8	8.8	14.4	6.9	-12.4	7.9	-2.3	-8.5	3.9	0.458
	ATX_1.2	9	27.8	7.0	16.1	5.2	-11.7	6.8	-1.2	-7.6	5.3	0.716
	ATX_1.8	10	26.8	8.9	15.4	11.3	-11.4	9.3	-1.3	-7.5	4.9	0.671

部分集団の効果**: p= 0.104

部分集団と投与群の交互作用**: p= 0.703

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

A_T11_13_年齢変更_AGEC.tsv

2.7.3.3.3.1.2 S010 試験 (アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験)

8 歳以下、9~12 歳及び 13 歳以上の 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を表 2.7.3-117 に示した。

8 歳以下の 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の平均値は、プラセボ群で-5.24、アトモキセチン群で-16.68 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-10.80 であった。

9~12 歳の 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の平均値は、プラセボ群で-9.31、アトモキセチン群で-18.43 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-7.79 であった。

13 歳以上の 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の平均値は、プラセボ群で-11.00、アトモキセチン群で-12.20 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-6.49 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、年齢による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-117. 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
年齢別の集計 (S010 試験)

年齢	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
8 歳以下	プラセボ	17	37.53	7.21	32.29	11.87	-5.24	14.32				
	ATX	38	36.95	6.51	20.26	11.18	-16.68	10.36	-10.80	-16.99	-4.62	<0.001
9～12 歳	プラセボ	13	36.77	6.42	27.46	13.28	-9.31	11.96				
	ATX	28	37.50	6.90	19.07	10.52	-18.43	11.98	-7.79	-15.19	-0.40	0.039
13 歳以上	プラセボ	4	36.25	3.10	25.25	14.24	-11.00	12.75				
	ATX	5	31.60	5.50	19.40	10.36	-12.20	6.22	-6.49	-27.36	40.33	0.623

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設
S010_ADHDRS_S_AGECS.tsv

2.7.3.3.3.1.3 LYBR 試験 (アジアで実施した実薬対照試験)

8 歳以下、9～12 歳及び 13 歳以上の 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を表 2.7.3-118 に示した。

8 歳以下の 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-21.23 であった。

9～12 歳の 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の平均値は、メチルフェニデート群で-22.16、アトモキセチン群で-21.63 であった。

13 歳以上の 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の平均値は、メチルフェニデート群で-19.55、アトモキセチン群で-17.88 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、年齢による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-118. 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
年齢別の集計 (LYBR 試験)

年齢	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
8 歳以下	ATX	81	40.41	6.83	19.17	8.50	-21.23	10.79	1.74			
	MPH	68	38.63	6.94	17.06	8.09	-21.57	8.54		-0.95	4.44	0.204
9～12 歳	ATX	65	37.86	7.68	16.23	9.63	-21.63	10.26	1.01			
	MPH	74	37.15	8.08	14.99	8.76	-22.16	10.24		-1.96	3.98	0.504
13 歳以上	ATX	16	32.75	8.07	14.88	9.01	-17.88	7.89	1.12			
	MPH	22	34.45	7.63	14.91	11.42	-19.55	10.35		-5.05	7.28	0.715

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群
LYBR_ADHDRS_S_AGECS.tsv

2.7.3.3.3.1.4 LYAC 試験 (外国プラセボ対照二重盲検比較試験)

8 歳以下、9～12 歳及び 13 歳以上の 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を表 2.7.3-119 に示した。

8歳以下の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の平均値は、プラセボ群で-4.8、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-9.9、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群-13.8であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-7.7及び-9.5であった。

9～12歳の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の平均値は、プラセボ群で-5.2、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-14.4、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-13.4であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-8.5及び-7.6であった。

13歳以上の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の平均値は、プラセボ群で-9.8、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-14.1、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-13.5であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-6.7及び-7.6であった。

各患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.334) ことから、部分集団間に有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-119. 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
年齢別の集計 (LYAC 試験)

年齢	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	
8歳以下	プラセボ	18	42.9	6.8	38.1	12.6	-4.8	11.4				
	ATX_0.5	11	43.5	9.3	39.7	13.3	-3.7	12.1	3.0	-8.8	14.7	0.612
	ATX_1.2	13	41.8	8.8	31.9	15.9	-9.9	14.9	-7.7	-19.8	4.3	0.199
	ATX_1.8	13	41.5	10.2	27.7	18.6	-13.8	19.5	-9.5	-20.3	1.3	0.082
9～12歳	プラセボ	53	37.8	8.5	32.7	13.8	-5.2	11.0				
	ATX_0.5	23	38.6	10.3	30.2	13.4	-8.4	12.6	-2.8	-9.3	3.7	0.391
	ATX_1.2	49	41.0	8.5	26.6	13.0	-14.4	13.1	-8.5	-13.6	-3.3	0.002
	ATX_1.8	53	41.1	7.5	27.7	14.9	-13.4	14.5	-7.6	-12.7	-2.5	0.004
13歳以上	プラセボ	12	33.4	11.0	23.7	11.9	-9.8	9.6				
	ATX_0.5	9	40.3	7.7	18.9	15.1	-21.4	17.1	-14.6	-29.6	0.4	0.056
	ATX_1.2	22	33.5	8.9	19.3	12.3	-14.1	15.7	-6.7	-18.7	5.3	0.264
	ATX_1.8	16	33.5	9.2	20.0	9.8	-13.5	10.5	-7.6	-20.3	5.1	0.235

部分集団の効果 : p=0.007

部分集団と投与群の交互作用 p=0.334

*部分集団内比較の p 値は分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

T2_7_3_46_LYAC_年齢区分変更.rtf

2.7.3.3.3.1.5 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の併合成績

HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験及び LYBP 試験の成績を併合して、8歳以下、9～12歳及び13歳以上の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を表 2.7.3-120 に示した。

8歳以下の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の平均値は、プラセボ群で-4.8、アトモキセチン群で-12.4であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-7.5であった。

9～12歳の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の平均値は、プラセボ群で-4.8、アトモキセチン群で-14.2であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-9.1であった。

13歳以下の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の平均値は、プラセボ群で-4.6、アトモキセチン群で-13.3であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-8.4であった。

各患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった（ $p=0.836$ ）ことから、部分集団間に有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-120. 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

年齢別の集計（HFBD試験、HFBK試験、LYAC試験^a、LYBP試験の併合成績）

年齢	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	
8歳以下	プラセボ	54	40.9	7.0	36.1	13.2	-4.8	11.2				
	ATX	84	40.7	8.2	28.3	15.9	-12.4	14.3	-7.5	-12.1	-3.0	0.001
9～12歳	プラセボ	175	37.8	9.2	33.0	13.7	-4.8	11.5				
	ATX	208	39.3	8.8	25.2	13.7	-14.2	13.4	-9.1	-11.6	-6.6	<0.001
13歳以上	プラセボ	33	34.2	11.2	29.5	12.8	-4.6	9.2				
	ATX	56	32.5	8.4	19.2	10.3	-13.3	12.2	-8.4	-13.1	-3.8	<0.001

部分集団の効果 $p=0.056$

部分集団と投与群の交互作用 $p=0.836$

*部分集団内比較のp値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用のp値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

^a LYAC試験についてはアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の成績を使用した。

AEFFI03_年齢.tsv

2.7.3.3.3.1.6 まとめ

いずれの結果においても、年齢により層別した部分集団における薬剤効果に大きな差はなかったことから、年齢による有効性の差は認められなかった。

2.7.3.3.3.2 性別

男性及び女性のAD/HD患者で、アトモキセチンの有効性が異なるか否かを検討するため、ADHD RS-IV総スコアを指標として、両患者集団で比較した。

2.7.3.3.3.2.1 LYBC試験（国内プラセボ対照二重盲検比較試験）

男性及び女性のAD/HD患者における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を表 2.7.3-121 に示した。

男性の AD/HD 患者における 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-8.3、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-11.3、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日で-11.0 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.7 及び-2.9 であった。

女性の AD/HD 患者における 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-7.0、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-7.6、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-15.6 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.5 及び-7.8 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった（ $p=0.371$ ）ことから、両患者集団に有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-121. 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
男女別の集計（LYBC 試験）

性別		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼 下限	信頼 上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
女性	プラセボ	10	28.2	10.8	21.2	10.6	-7.0	7.6				
	ATX 0.5	10	25.3	8.6	18.1	8.7	-7.2	6.4	-1.3	-8.1	5.5	0.703
	ATX 1.2	7	23.1	3.8	15.6	7.2	-7.6	5.8	-2.5	-10.0	5.1	0.514
	ATX 1.8	8	30.5	9.2	14.9	9.0	-15.6	11.1	-7.8	-15.0	-0.6	0.035
男性	プラセボ	51	33.2	9.2	24.8	11.5	-8.3	7.0				
	ATX 0.5	52	33.7	7.8	23.6	11.7	-10.1	9.5	-1.7	-4.8	1.4	0.274
	ATX 1.2	51	34.7	8.3	23.5	10.3	-11.3	6.8	-2.7	-5.8	0.4	0.082
	ATX 1.8	52	31.6	7.7	20.6	8.8	-11.0	8.3	-2.9	-6.0	0.2	0.067

部分集団の効果**: $p= 0.852$

部分集団と投与群の交互作用**: $p= 0.371$

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

t11_13b.lst

2.7.3.3.3.2.2 S010 試験（アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験）

男性及び女性の 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を表 2.7.3-122 に示した。

男性の 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の平均値は、プラセボ群で-8.59、アトモキセチン群で-16.11 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-8.17 であった。

女性の 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の平均値は、プラセボ群で-1.00、アトモキセチン群で-25.71 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-19.33 であった。

女性における薬剤効果は男性より大きかったが、男性においても、アトモキセチン群とプラセボ群の差は統計学的に有意であり（ $p=0.001$ ）、有効性に懸念のある集団とは考えなかった。

表 2.7.3-122. 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
男女別の集計 (S010 試験)

性別	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
女性	プラセボ	5	33.40	6.07	32.40	8.73	-1.00	9.67	-19.33	-33.28	-5.38	0.014
	ATX	7	38.57	6.88	12.86	4.71	-25.71	5.47				
男性	プラセボ	29	37.72	6.37	29.14	13.21	-8.59	13.42	-8.17	-12.95	-3.39	0.001
	ATX	64	36.59	6.68	20.48	10.96	-16.11	10.85				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設
S010_ADHDRS_S_SEX.tsv

2.7.3.3.3.2.3 LYBR 試験 (アジアで実施した実薬対照試験)

男性及び女性の 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を表 2.7.3-123 に示した。

男性の 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の平均値は、メチルフェニデート群で-21.21、アトモキセチン群で-20.56 であった。

女性の 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の平均値は、メチルフェニデート群で-23.03、アトモキセチン群で-23.56 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、性別による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-123. 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
男女別の集計 (LYBR 試験)

性別	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
女性	ATX	27	37.04	7.46	13.48	9.25	-23.56	12.56	-0.30	-5.00	4.40	0.899
	MPH	32	36.78	7.47	13.75	8.68	-23.03	9.59				
男性	ATX	135	38.95	7.63	18.39	8.90	-20.56	9.80	1.52	-0.52	3.56	0.144
	MPH	132	37.55	7.70	16.34	8.91	-21.21	9.56				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群
LYBR_ADHDRS_S_SEX.tsv

2.7.3.3.3.2.4 LYAC 試験 (外国プラセボ対照二重盲検比較試験)

男性及び女性の 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を表 2.7.3-124 に示した。

男性の 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の平均値は、プラセボ群で-4.4、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-12.2、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群-12.8 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-7.8 及び-8.5 であった。

女性の 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の平均値は、プラセボ群で-9.1、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-17.3、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-15.3 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-10.3 及び-7.1 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.931) ことから、性別による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-124. 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
男女別の集計 (LYAC 試験)

性別	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	
女性	プラセボ	24	39.8	10.0	30.7	15.3	-9.1	10.4				
	ATX_0.5	13	39.0	11.9	27.2	16.3	-11.8	18.3	-4.3	-14.9	6.2	0.414
	ATX_1.2	24	40.4	9.0	23.1	13.0	-17.3	13.7	-10.3	-19.2	-1.3	0.025
	ATX_1.8	24	38.0	9.7	22.6	13.0	-15.3	15.4	-7.1	-15.8	1.5	0.105
男性	プラセボ	59	37.7	8.4	33.3	13.2	-4.4	10.8				
	ATX_0.5	30	40.7	8.6	31.6	14.8	-9.1	12.9	-4.9	-10.8	0.9	0.096
	ATX_1.2	60	38.7	9.3	26.5	14.1	-12.2	14.0	-7.8	-12.6	-3.0	0.001
	ATX_1.8	58	40.4	8.3	27.6	15.4	-12.8	14.2	-8.5	-13.4	-3.6	<0.001

部分集団の効果 p=0.049

部分集団と投与群の交互作用 p=0.931

*部分集団内比較の p 値は分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

T2_7_3_XX_Subgroup_LYAC.rtf

2.7.3.3.3.2.5 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の併合成績

HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験及び LYBP 試験の成績を併合して、男性及び女性の 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を表 2.7.3-125 に示した。

男性の 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の平均値は、プラセボ群で-4.5、アトモキセチン群で-13.2 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-8.6 であった。

女性の 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の平均値は、プラセボ群で-5.6、アトモキセチン群で-14.6 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-8.7 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.873) ことから、両患者集団に有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-125. 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

男女別の集計 (HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC^a 試験、LYBP 試験の併合成績)

性別	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	
女性	プラセボ	64	37.1	10.0	31.5	13.3	-5.6	10.4				
	ATX	101	37.2	10.0	22.7	13.4	-14.6	13.5	-8.7	-12.5	-5.0	<0.001
男性	プラセボ	198	38.2	9.0	33.8	13.6	-4.5	11.4				
	ATX	247	39.1	8.6	25.9	14.2	-13.2	13.4	-8.6	-11.0	-6.3	<0.001

部分集団の効果 p=0.080

部分集団と投与群の交互作用 p=0.873

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

^a LYAC 試験についてはアトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキシセチン 1.8 mg/kg/日群の成績を使用した。

T2_7_3_XX_Subgroup_MIX.rtf

2.7.3.3.3.2.6 まとめ

以上、男性患者と女性患者における薬剤効果に大きな差はなく、性別による有効性の差は認められなかった。また、いずれの部分集団でも有効性が確認された。

2.7.3.3.3.3 CYP2D6 遺伝子型

CYP2D6 遺伝子型により、アトモキシセチンの有効性が異なるか否かを検討するため、ADHD RS-IV 総スコアを指標として、各患者集団で有効性を比較した。なお、IM 患者はアジア地域が多いため、IM 患者と EM 患者の比較については、日本及びアジアで実施した臨床試験を対象として行った。

2.7.3.3.3.3.1 LYBC 試験 (国内プラセボ対照二重盲検比較試験)

EM 患者及び PM 患者における 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を表 2.7.3-126 に示した。

EM 患者における 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、アトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群で-10.8、アトモキシセチン 1.8 mg/kg/日群で-11.6 であり、アトモキシセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.5 及び-3.7 であった。

PM 患者はアトモキシセチン 0.5 mg/kg/日群の 1 例及びアトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群の 1 例、計 2 例であった。アトモキシセチン 0.5 mg/kg/日群の 1 例における変化量は-16.0、アトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群の 1 例における変化量は-10.0 であった。

EM 患者及び PM 患者のいずれにおいても、AD/HD 症状の改善が認められたが、PM 患者の数がわずか 2 例と少なかったため、遺伝子型の違いによる有効性の差を検討することは困難であった。

次に、分類方法 1 及び分類方法 2 を用いて、LYBC 試験に参加した患者を EM 患者又は IM 患者に層別し (第 2.7.2.3.1.1.3.1 項)、ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコ

アを指標として、両患者集団における有効性を比較した（表 2.7.3-127、表 2.7.3-128）。分類方法 1 を用いて分類した EM 患者における 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-8.6、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-10.6、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-11.8 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-1.8 及び-3.3 であった。

IM 患者における 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-5.9、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-11.7、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-10.7 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-5.2 及び-5.2 であった。IM 患者における薬剤効果の方が EM 患者よりも大きかったが、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった（ $p=0.561$ ）。

分類方法 2 を用いて分類した EM' 患者及び IM' 患者における有効性も、分類方法 1 の結果と同様であった。

表 2.7.3-126. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計（EM/PM、LYBC 試験）

CYP2D6 EM/PM		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼 下限	信頼 上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
EM	プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1				
	ATX_0.5	61	32.4	8.4	22.9	11.4	-9.5	9.1	-1.4	-4.2	1.4	0.322
	ATX_1.2	57	33.6	8.5	22.8	10.2	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.4	0.085
	ATX_1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.011
PM	ATX_0.5	1	27.0		11.0		-16.0					
	ATX_1.2	1	18.0		8.0		-10.0					

部分集団の効果**: $p= 0.400$

部分集団と投与群の交互作用**: $p= 0.630$

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

A_T11_13_20070225_CYP.tsv

表 2.7.3-127. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (EM/IM、分類方法 1、LYBC 試験)

CYP2D6 EM/IM ***		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼 下限	信頼 上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
EM	プラセボ	50	32.6	9.3	24.0	11.0	-8.6	6.8				
	ATX_0.5	46	32.6	8.3	23.6	11.4	-9.0	9.2	-0.4	-3.6	2.8	0.807
	ATX_1.2	43	33.4	8.3	22.9	10.1	-10.6	6.3	-1.8	-5.1	1.4	0.265
	ATX_1.8	49	31.9	8.0	20.1	9.5	-11.8	9.1	-3.3	-6.5	-0.2	0.036
IM	プラセボ	11	31.3	11.1	25.4	13.4	-5.9	8.2				
	ATX_0.5	15	31.8	9.1	20.6	11.4	-11.2	8.8	-5.2	-11.7	1.3	0.116
	ATX_1.2	14	34.1	9.5	22.4	10.7	-11.7	8.5	-5.2	-11.8	1.5	0.123
	ATX_1.8	11	29.5	7.1	18.7	6.5	-10.7	7.4	-5.2	-12.2	1.8	0.141

部分集団の効果**: p= 0.946

部分集団と投与群の交互作用**: p= 0.561

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

***PM は解析から除外した。

A_T11_13_20070225_CYPB.tsv

表 2.7.3-128. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (EM/IM、分類方法 2、LYBC 試験)

CYP2D6 EM/IM ***		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼 下限	信頼 上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
EM	プラセボ	45	32.5	9.5	23.7	11.0	-8.8	7.0				
	ATX_0.5	42	32.8	8.0	24.2	11.4	-8.6	9.6	0.2	-3.1	3.6	0.885
	ATX_1.2	39	33.6	8.4	22.9	10.2	-10.8	6.5	-1.7	-5.2	1.7	0.323
	ATX_1.8	46	32.0	8.1	20.2	9.1	-11.8	9.0	-3.1	-6.4	0.2	0.067
IM	プラセボ	16	31.9	10.1	25.8	12.7	-6.1	7.2				
	ATX_0.5	19	31.5	9.5	19.9	11.0	-11.5	7.9	-5.5	-10.7	-0.2	0.041
	ATX_1.2	18	33.6	9.0	22.6	10.5	-11.0	7.8	-4.7	-9.9	0.6	0.084
	ATX_1.8	14	29.8	6.7	18.7	9.1	-11.1	8.0	-5.2	-10.9	0.4	0.069

部分集団の効果**: p= 0.902

部分集団と投与群の交互作用**: p= 0.346

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

***PM は解析から除外した。

A_T11_13_20070225_CYPB.tsv

2.7.3.3.3.3.2 S010 試験 (アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験)

S010 試験に参加した AD/HD 患者はすべて EM 患者であったため、EM 患者と PM 患者の有効性を比較することはできなかった (表 2.7.3-129)

次に、分類方法 1 及び分類方法 2 を用いて、S010 試験に参加した患者を EM 患者又は IM 患者に層別し、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアを指標として、両患者集団における有効性を比較した (表 2.7.3-130、表 2.7.3-131)。

分類方法 1 を用いて分類した EM 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の平均値は、プラセボ群で-8.95、アトモキセチン群で-17.02 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-7.35 であった。

IM 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の平均値は、プラセボ群で-5.00、アトモキセチン群で-17.11 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-12.41 であった。IM 患者における変化量は EM 患者と比較して大きかったが、EM 患者において、アトモキセチン群とプラセボ群の差は統計学的に有意であり (p=0.016)、有効性を確認した。

分類方法 2 を用いて分類した EM'患者及び IM'患者における有効性も、分類方法 1 の結果と同様であった。

表 2.7.3-129. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (EM/PM、S010 試験)

CYP2D6 (EM/PM)	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
EM	プラセボ	32	37.28	6.54	29.81	12.44	-7.47	13.20	-9.52	-13.98	-5.07	<0.001
	ATX	71	36.79	6.68	19.73	10.73	-17.06	10.81				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設
S010_ADHDRS_S_CYPEP.tsv

表 2.7.3-130. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (EM/IM、分類方法 1、S010 試験)

CYP2D6 (EM/IM 基準 1)	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
EM	プラセボ	20	37.00	7.18	28.05	12.15	-8.95	13.82	-7.35	-13.29	-1.42	0.016
	ATX	43	36.74	7.31	19.72	11.67	-17.02	12.11				
IM	プラセボ	12	37.75	5.56	32.75	12.88	-5.00	12.25	-12.41	-19.13	-5.70	<0.001
	ATX	28	36.86	5.69	19.75	9.31	-17.11	8.66				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設
PM は解析から除いた
S010_ADHDRS_S_CYPEIA.tsv

表 2.7.3-131. ADHDRS-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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (EM/IM、分類方法 2、S010 試験)

CYP2D6 (EM/IM 基準 2)	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
EM	プラセボ	19	37.42	7.12	27.68	12.37	-9.74	13.73	-7.14	-13.22	-1.06	0.022
	ATX	43	36.74	7.31	19.72	11.67	-17.02	12.11				
IM	プラセボ	13	37.08	5.85	32.92	12.35	-4.15	12.12	-12.89	-19.34	-6.45	<0.001
	ATX	28	36.86	5.69	19.75	9.31	-17.11	8.66				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設
PM は解析から除いた
S010_ADHDRS_S_CYPEIB.tsv

2.7.3.3.3.3 LYBR 試験 (アジアで実施した実薬対照試験)

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までの変化を表 2.7.3-132 に示した。

EM 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の平均値は、メチルフェニデート群で-21.84、アトモキセチン群で-21.04であった。

PM 患者はアトモキセチン群の 2 例及びメチルフェニデート群の 1 例、計 3 例であった。アトモキセチン群の 2 例における変化量の平均値は-16.50、メチルフェニデート群の 1 例における変化量は-11.0であった。

EM 患者及び PM 患者のいずれにおいても、AD/HD 症状の改善が認められた。しかし、PM 患者の数がわずか 3 例と少なかったため、EM 患者と PM 患者における有効性の差を検討することは困難であった。

次に、分類方法 1 及び分類方法 2 を用いて、LYBR 試験に参加した患者を EM 患者又は IM 患者に層別し、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアを指標として、両患者集団における有効性を比較した（表 2.7.3-133、表 2.7.3-134）。

分類方法 1 を用いて分類した EM 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の平均値は、メチルフェニデート群で-21.43、アトモキセチン群で-19.88 であり、メチルフェニデート群とアトモキセチン群の変化量の差は 2.58 であった。

IM 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の平均値は、メチルフェニデート群で-22.69、アトモキセチン群で-23.46 であり、メチルフェニデート群とアトモキセチン群の変化量の差は-0.32 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、EM 患者と IM 患者に有効性の差があるとは考えなかった。

分類方法 2 を用いて分類した EM' 患者及び IM' 患者における有効性も、分類方法 1 の結果と同様であった。

表 2.7.3-132. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (EM/PM、LYBR 試験)

CYP2D6 (EM/PM)	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
EM	ATX	155	38.75	7.70	17.71	9.21	-21.04	10.43	1.62	-0.30	3.53	0.097
	MPH	158	37.51	7.66	15.67	8.69	-21.84	9.48				
PM	ATX	2	32.00	2.83	15.50	0.71	-16.50	3.54	-8.00			
	MPH	1	34.00		23.00		-11.00					

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群
LYBR_ADHDRS_S_CYPEP.tsv

表 2.7.3-133. ADHDRS-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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (EM/IM、分類方法 1、LYBR 試験)

CYP2D6 (EM/IM 基準 1)	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
EM	ATX	101	38.77	8.04	18.89	9.22	-19.88	10.67	2.58	0.18	4.99	0.035
	MPH	107	37.23	8.01	15.80	9.03	-21.43	9.87				
IM	ATX	56	38.63	7.08	15.16	8.91	-23.46	9.78	-0.32	-3.43	2.79	0.839
	MPH	52	37.90	6.95	15.21	8.03	-22.69	8.56				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

PM は解析から除いた

LYBR_ADHDRS_S_CYPEIA.tsv

表 2.7.3-134. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (EM/IM、分類方法 2、LYBR 試験)

CYP2D6 (EM/IM 基準 2)	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
EM	ATX	92	38.95	8.00	18.67	8.96	-20.27	10.73	2.54	-0.03	5.10	0.052
	MPH	89	37.26	7.93	15.63	9.03	-21.63	9.83				
IM	ATX	65	38.40	7.28	15.98	9.51	-22.42	10.03	0.12	-2.76	3.01	0.933
	MPH	70	37.70	7.36	15.59	8.32	-22.11	9.01				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

PM は解析から除いた

LYBR_ADHDRS_S_CYPEIB.tsv

2.7.3.3.3.3.4 LYAC 試験 (外国プラセボ対照二重盲検比較試験)

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までの変化を表 2.7.3-135 に示した。

EM 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の平均値は、プラセボ群で-5.7、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群で-12.8、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群で-12.3 であり、アトモキシチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-7.1 及び-6.5 であった。

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までの変化量の平均値は、プラセボ群で-6.0、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群で-30.5、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群で-37.8 であり、アトモキシチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ 4.0 及び-13.8 であった。

部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意であり (p=0.029)、PM 患者における薬剤効果は EM 患者よりも大きかった。しかし、EM 患者においても、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群の差 (p=0.001) 及びアトモキシチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群の差 (p=0.003) はいずれも統計学的に有意であることから、EM 患者においても有効性を確認した。

表 2.7.3-135. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (LYAC 試験)

CYP2D6 遺伝子型	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	
EM	プラセボ	77	38.2	9.1	32.5	14.0	-5.7	11.2				
	ATX_0.5	40	40.3	9.7	30.3	15.7	-9.9	14.9	-4.0	-9.1	1.2	0.128
	ATX_1.2	80	39.3	9.3	26.5	13.5	-12.8	13.7	-7.1	-11.2	-2.9	0.001
	ATX_1.8	78	39.4	8.8	27.1	14.6	-12.3	13.7	-6.5	-10.7	-2.3	0.003
PM	プラセボ	6	39.5	7.4	33.5	12.0	-6.0	6.3				
	ATX_0.5	3	39.7	10.1	29.7	4.2	-10.0	11.8	14.0	-13.8	41.8	0.208
	ATX_1.2	4	37.3	9.0	6.8	1.9	-30.5	10.3	4.0	-35.4	43.4	0.768
	ATX_1.8	4	46.0	5.7	8.3	4.8	-37.8	5.6	-13.8	-60.7	33.0	0.417

部分集団の効果 p=0.002

部分集団と投与群の交互作用 p=0.029

*部分集団内比較の p 値は分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

T2_7_3_XX_Subgroup_LYAC.rtf

2.7.3.3.3.3.5 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の併合成績

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までの変化を表 2.7.3-136 に示した。

EM 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の平均値は、プラセボ群で-4.9、アトモキセチン群で-13.1 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-8.1 であった。

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までの変化量の平均値は、プラセボ群で-2.7、アトモキセチン群で-28.3 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-25.0 であった。

部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意であり (p=0.003)、PM 患者における薬剤効果は EM 患者よりも大きかった。しかし、EM 患者においても、アトモキセチン群とプラセボ群の差は統計学的に有意であることから (p<0.001)、EM 患者においても有効性を確認した。

表 2.7.3-136. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計
(HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC^a 試験、LYBP 試験の併合成績)

CYP2D6 遺伝子型	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	
EM	プラセボ	251	38.0	9.3	33.1	13.7	-4.9	11.3				
	ATX	337	38.5	9.0	25.4	14.0	-13.1	13.2	-8.1	-10.1	-6.1	<0.001
PM	プラセボ	9	37.0	8.2	34.3	10.7	-2.7	7.1				
	ATX	11	40.6	8.2	12.4	9.8	-28.3	12.2	-25.0	-32.8	-17.1	<0.001

部分集団の効果 p=0.011

部分集団と投与群の交互作用 p=0.003

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

^a LYAC 試験についてはアトモセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモセチン 1.8 mg/kg/日群の成績を使用した。

T2_7_3_XX_Subgroup_MIX.rtf

2.7.3.3.3.3.6 LYAB 試験及び LYBB 試験の併合成績

LYAB 試験及び LYBB 試験においては、PM 患者が多く組み入れられた。LYAB 試験及び LYBB 試験の成績を併合し、両患者集団における有効性を比較した。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までの変化を表 2.7.3-137 に示した。

EM 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は-19.87 であり、統計学的に有意な変化であった (p<0.001)。一方、PM 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は-21.88 であり、統計学的に有意な変化であった (p<0.001)。また、EM 患者と PM 患者の差は統計学的に有意であり (p=0.045)、PM 患者における薬剤効果の方が大きかった。しかし、EM 患者においても、投与前後で統計学的に有意な変化が認められたことから (p<0.001)、EM 患者においても有効性を確認した。

表 2.7.3-137. 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
CYP2D6 の遺伝子型別の集計 (LYAB 試験及び LYBB 試験の併合成績)

CYP2D6 遺伝子型	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
EM	1233	38.22	9.83	18.35	12.40	-19.87	12.73	<0.001
PM	87	37.31	10.34	15.43	11.92	-21.88	14.46	<0.001

LS Mean の差 : (95% CI) = 2.59 (0.06, 5.11)

EM vs. PM: p**= 0.045

P 値 : 群内比較は Wilcoxon 符号付順位検定、EM と PM の比較は CYP2D6 遺伝子型を要因とした ANOVA モデルを用いた。

2.7.3. Sum. of Clin. Efficacy EU ADHD.pdf

2.7.3.3.3.7 まとめ

PM 患者が組み入れられた試験において、PM 患者における薬剤効果はいずれも EM 患者よりも大きかった。しかし、EM 患者においても、ベースラインから最終観察時までの変化量の差はプラセボ群と比較して統計学的に有意であったこと、また投与前後の変化が統計学的に有意であったことから、アトモキセチンは EM 患者においても有効であったことを確認した。

2.7.3.3.3.4 AD/HD サブタイプ

AD/HD サブタイプにより、アトモキセチンの有効性が異なるか否かを検討するため、ADHD RS-IV 総スコアを指標として、不注意優勢型、多動性－衝動性優勢型及び混合型で有効性を比較した。

2.7.3.3.3.4.1 LYBC 試験（国内プラセボ対照二重盲検比較試験）

不注意優勢型、混合型及び多動性－衝動性優勢型の AD/HD 患者における 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を表 2.7.3-138 に示した。

不注意優勢型の AD/HD 患者における 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-7.8、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-10.4、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-10.4 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.2 及び-2.2 であった。

混合型の AD/HD 患者における 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-8.6、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-12.4、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-15.0 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-3.7 及び-7.1 であった。

混合型の AD/HD 患者における薬剤効果は不注意優勢型に比べて大きかったが、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかったこと（ $p=0.188$ ）、及び不注意優勢型においてもアトモキセチンの効果が認められたことから、有効性に懸念があるとは考えなかった。なお、多動性－衝動性優勢型の AD/HD 患者は、プラセボ群 1 例、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群 3 例、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群 4 例及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群 3 例、計 11 例と少なかったため、他の患者集団との比較は行わなかった。

表 2.7.3-138. 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
サブタイプ別の集計 (LYBC 試験)

AD/HD 病型		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼 下限	信頼 上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
不注意優勢型	プラセボ	36	27.6	7.9	19.9	10.1	-7.8	7.5				
	ATX_0.5	38	29.4	7.5	19.1	9.8	-10.3	8.3	-2.1	-5.5	1.3	0.228
	ATX_1.2	34	29.9	7.9	19.4	8.7	-10.4	6.3	-2.2	-5.7	1.4	0.227
	ATX_1.8	39	29.4	6.8	19.0	9.0	-10.4	8.1	-2.2	-5.6	1.2	0.206
混合型	プラセボ	24	39.6	7.3	31.0	10.1	-8.6	6.7				
	ATX_0.5	21	38.3	7.0	30.4	10.7	-8.0	9.9	0.4	-4.6	5.5	0.865
	ATX_1.2	20	39.8	7.1	27.4	11.5	-12.4	7.7	-3.7	-8.8	1.4	0.151
	ATX_1.8	18	35.9	8.6	20.9	8.8	-15.0	9.6	-7.1	-12.4	-1.8	0.010
多動性-衝動 性優勢型	プラセボ	1	27.0		20.0		-7.0					
	ATX_0.5	3	27.7	6.0	14.3	7.6	-13.3	13.7	-6.0	-33.0	21.1	0.609
	ATX_1.2	4	31.0	3.6	24.5	7.1	-6.5	5.4	2.7	-24.3	29.7	0.814
	ATX_1.8	3	31.0	6.2	23.7	12.6	-7.3	8.5	1.9	-26.0	29.7	0.874

部分集団の効果**: p= 0.790

部分集団と投与群の交互作用**: p= 0.188

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

t11_13d.lst

2.7.3.3.3.4.2 S010 試験 (アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験)

不注意優勢型及び混合型の 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を表 2.7.3-139 に示した。

不注意優勢型の 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の平均値は、プラセボ群で-9.33、アトモキセチン群で-14.83 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-5.59 であった。

混合型の 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の平均値は、プラセボ群で-6.45、アトモキセチン群で-17.81 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-11.35 であった。

混合型における薬剤効果は不注意優勢型より大きかったが、不注意優勢型においても 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よりも大きく、有効性を確認した。

表 2.7.3-139. 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
サブタイプ別の集計 (S010 試験)

AD/HD 病型	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
不注意優勢型	プラセボ	12	32.75	5.64	23.42	13.24	-9.33	14.85	-5.59	-14.86	3.67	0.225
	ATX	18	32.17	4.94	17.33	10.36	-14.83	9.23				
混合型	プラセボ	22	39.45	5.62	33.00	11.12	-6.45	12.29	-11.35	-16.55	-6.15	<0.001
	ATX	53	38.36	6.49	20.55	10.83	-17.81	11.28				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設

S010_ADHRS_S_SUB.tsv

2.7.3.3.3.4.3 LYBR 試験 (アジアで実施した実薬対照試験)

不注意優勢型、混合型及び多動性 - 衝動性優勢型の 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を表 2.7.3-140 に示した。

不注意優勢型の 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の平均値は、メチルフェニデート群で-17.83、アトモキセチン群で-18.67であった。

混合型の 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の平均値は、メチルフェニデート群で-24.40、アトモキセチン群で-22.49であった。

多動性 - 衝動性優勢型の 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の平均値は、メチルフェニデート群で-16.80、アトモキセチン群で-20.00であった。

表 2.7.3-140. 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
サブタイプ別の集計 (LYBR 試験)

AD/HD 病型	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
不注意優勢型	ATX	58	33.09	6.58	14.41	8.51	-18.67	9.55	-0.58	-3.45	2.29	0.689
	MPH	65	32.63	6.24	14.80	8.36	-17.83	8.04				
混合型	ATX	100	41.91	6.30	19.42	8.96	-22.49	10.64	2.59	0.05	5.14	0.046
	MPH	94	41.02	6.54	16.62	9.18	-24.40	9.67				
多動性-衝動性 優勢型	ATX	4	37.00	4.90	17.00	11.34	-20.00	8.76	-4.44	-21.81	12.92	0.554
	MPH	5	31.40	6.15	14.60	10.71	-16.80	8.56				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群
LYBR_ADHDRS_S_SUB.tsv

2.7.3.3.3.4.4 LYAC 試験 (外国プラセボ対照二重盲検比較試験)

不注意優勢型、混合型及び多動性 - 衝動性優勢型の 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を表 2.7.3-141 に示した。

不注意優勢型の 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の平均値は、プラセボ群で-10.2、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-7.8、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-11.3 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ 1.9 及び-1.1 であった。

混合型の 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は、プラセボ群で-4.0、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-15.6、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-14.5 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-11.7 及び-10.5 であった。

また、多動性 - 衝動性優勢型の AD/HD 患者はプラセボ群 2 例、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群 1 例、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群 1 例及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群 1 例、計 4 例と少なかったため、他の部分集団との比較は困難であった。

部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意であり (p=0.010)、混合型の薬剤効果は不注意型よりも大きかった。

表 2.7.3-141. 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
サブタイプ別の集計 (LYAC 試験)

ADHD サブタイプ	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	
不注意 優勢型	プラセボ	28	31.7	7.9	21.5	11.6	-10.2	9.9				
	ATX_0.5	13	31.4	7.9	25.3	13.1	-6.1	10.7	4.6	-3.4	12.5	0.254
	ATX_1.2	23	32.3	9.3	24.4	13.4	-7.8	9.8	1.9	-4.8	8.5	0.572
	ATX_1.8	27	33.5	8.5	22.2	11.9	-11.3	13.5	-1.1	-7.6	5.3	0.727
多動性- 衝動性 優勢型	プラセボ	2	33.0	4.2	34.5	6.4	1.5	10.6				
	ATX_0.5	1	45.0		25.0		-20.0					
	ATX_1.2	1	32.0		4.0		-28.0					
	ATX_1.8	1	25.0		5.0		-20.0					
混合型	プラセボ	52	42.0	7.5	38.0	11.4	-4.0	10.7				
	ATX_0.5	29	44.0	7.7	32.7	15.9	-11.3	16.1	-7.7	-14.1	-1.2	0.020
	ATX_1.2	60	42.0	7.7	26.3	13.9	-15.6	14.8	-11.7	-17.0	-6.4	<0.001
	ATX_1.8	54	43.1	6.8	28.5	15.6	-14.5	15.1	-10.5	-15.9	-5.0	<0.001

部分集団の効果 p=0.231

部分集団と投与群の交互作用 p=0.010

*部分集団内比較の p 値は分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

T2_7_3_XX_Subgroup_LYAC.rtf

2.7.3.3.3.4.5 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の併合成績

不注意優勢型、混合型及び多動性 - 衝動性優勢型の ADHD 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を表 2.7.3-142 に示した。

不注意優勢型の ADHD 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の平均値は、プラセボ群で-6.5、アトモキセチン群で-10.9であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-4.4であった。

混合型の ADHD 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の平均値は、プラセボ群で-4.3、アトモキセチン群で-14.5であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-10.0であった。

多動性 - 衝動性優勢型の ADHD 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の平均値は、プラセボ群で-2.4、アトモキセチン群で-13.0であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-23.3であった。

部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意であったが (p=0.036)、不注意優勢型の ADHD 患者に対しても有効であったことから、有効性に懸念があるとは考えなかった。

表 2.7.3-142. 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

サブタイプ別の集計 (HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC^a 試験、LYBP 試験の併合成績)

ADHD サブタイプ	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	
不注意優勢型	プラセボ	69	30.9	7.5	24.4	11.8	-6.5	10.1				
	ATX	86	31.0	8.2	20.1	11.8	-10.9	11.4	-4.4	-7.8	-1.0	0.011
多動性-衝動性優勢型	プラセボ	5	37.2	5.4	34.8	8.8	-2.4	9.3				
	ATX	4	28.8	5.0	15.8	13.4	-13.0	15.0	-23.3	-47.8	1.2	0.057
混合型	プラセボ	187	40.6	8.5	36.3	12.8	-4.3	11.5				
	ATX	258	41.3	7.7	26.7	14.3	-14.5	13.9	-10.0	-12.5	-7.6	<0.001

部分集団の効果 p=0.144

部分集団と投与群の交互作用 p=0.036

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

^aLYAC 試験についてはアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の成績を使用した。

T2_7_3_XX_Subgroup_MIX.rtf

2.7.3.3.3.4.6 国内外の試験における比較

国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 (LYBC 試験)、台湾で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 (S010 試験)、中国、韓国及びメキシコで実施した実薬対照試験 (LYBR 試験) 並びに米国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験 (LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、LYBP 試験) における ADHD RS-IV サブタイプスコア (不注意サブタイプスコア、多動性 - 衝動性サブタイプスコア) の結果を表 2.7.3-143 に示した。

LYAC 試験では、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群 (ATX_1.2) 及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群 (ATX_1.8) における ADHD RS-IV 多動性 - 衝動性サブタイプ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、それぞれ-6.6 及び-6.7 であり、プラセボ群との差はいずれも統計学的に有意であった (ATX_1.2 : p=0.0013、ATX_1.8 : p=0.0011)。同様に、S010 試験、HFBD 試験、HFBK 試験及び LYBP 試験においても、アトモキセチン群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった。

LYBR 試験では、アトモキセチン群及びメチルフェニデート群における ADHD RS-IV 多動性 - 衝動性サブタイプ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、それぞれ-9.73 及び-9.54 であり、アトモキセチンとメチルフェニデートの効果は同程度であった。

LYBC 試験では、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群における ADHD RS-IV 多動性 - 衝動性サブタイプ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-4.8 であり、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。この結果は、LYBC 試験では混合型の患者の割合が小さく、ADHD RS-IV 多動性 - 衝動性サブタイプスコアのベースライン値 (11.5~13.0) が低かったことに起因していると考えられた。しかし、用量反応的に変化量は増大しており、有効性を示唆する結果であったと考えられた。

次に、LYBC 試験において有効性の評価対象とした患者をサブタイプに分類し、各サブタイプにおける ADHD RS-IV 不注意サブタイプスコア及び多動性 - 衝動性サブタイプスコアの結果を、それぞれ表 2.7.3-144 及び表 2.7.3-145 に示した。

多動性 - 衝動性優勢型の患者における ADHD RS-IV 多動性 - 衝動性サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群 (4 例) 及びアトモキシチン 1.8 mg/kg/日群 (3 例) において、それぞれ-4.3 及び-5.3 であり、スコアの低下は認められたが、プラセボ群 (1 例) との差はいずれも統計学的に有意ではなかった。この結果は、多動性 - 衝動性優勢型の症例数が少ないことに起因すると考えられた。また、混合型における ADHD RS-IV 多動性 - 衝動性サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキシチン 1.8 mg/kg/日群において、それぞれ-6.3 及び-7.4 であり、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 ($p=0.025$)。

以上、多くの試験において、ADHD RS-IV 多動性 - 衝動性サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量の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あったこと、及び LYBC 試験において多動性 - 衝動性優勢型に分類された患者の ADHD RS-IV 多動性 - 衝動性サブタイプスコアはベースラインから低下していることから、アトモキシチンは多動性 - 衝動性優勢型の患者に対しても有効であると考えられた。

表 2.7.3-143. ADHD RS-IV サブタイプスコア

(LYBC 試験、S010 試験、LYBR 試験、LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、LYBP 試験)

試験	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	
不注意サブタイプスコア												
LYBC	プラセボ	61	19.9	3.7	15.2	6.1	-4.7	4.7	-	-	-	-
	ATX_0.5	62	19.4	4.1	13.6	6.1	-5.7	5.8	-1.2	-3.0	0.7	-
	ATX_1.2	58	20.5	4.0	14.1	5.4	-6.3	4.9	-1.4	-3.3	0.4	0.059
	ATX_1.8	60	20.0	3.8	13.2	5.8	-6.8	5.8	-2.1	-3.9	-0.2	0.019
S010	プラセボ	34	20.2	3.4			-4.1	7.2	-	-	-	-
	ATX	72	19.7	3.8			-8.5	6.2	-4.3	-7.0	-1.6	<0.001
LYBR	ATX	162	21.75	3.53	10.42	4.76	-11.33	5.67	-	-0.02	1.97	0.054
	メチルフェネデート	164	21.40	3.77	9.37	4.90	-12.02	5.40	-	-	-	-
LYAC	プラセボ	83	21.4	4.0	18.8	6.7	-2.5	6.6	-	-	-	-
	ATX_0.5	43	22.4	3.6	17.3	7.6	-5.1	7.5	-2.4	-5.2	0.3	0.085
	ATX_1.2	84	22.2	4.0	15.2	8.2	-7.0	8.1	-4.5	-6.8	-2.2	<0.001
	ATX_1.8	82	22.1	4.2	15.3	8.4	-6.8	7.9	-4.3	-6.6	-2.0	<0.001
HFBD	プラセボ	61	22.2	4.0	19.2	6.6	-3.0	6.6	-	-	-	-
	ATX	64	22.0	3.9	14.4	7.2	-7.5	7.2	-4.4	-6.8	-2.0	0.0004
HFBK	プラセボ	60	21.1	3.8	18.1	6.9	-3.0	6.8	-	-	-	-
	ATX	63	21.0	4.0	13.4	8.3	-7.6	7.6	-4.6	-7.1	-2.0	0.0006
LYBP	プラセボ	58	19.17	5.12	18.81	6.17	-0.36	4.49	-	-2.45	0.29	-
	ATX	55	19.47	4.56	14.05	6.55	-5.42	5.60	-9.07	-12.56	-5.58	<0.001

多動性-衝動性サブタイプスコア												
LYBC	プラセボ	61	12.3	7.1	8.9	6.7	-3.4	3.3	-	-	-	-
	ATX_0.5	62	13.0	6.7	9.1	6.7	-3.9	4.7	-0.4	-1.7	1.0	-
	ATX_1.2	58	12.9	7.2	8.4	6.3	-4.5	4.0	-1.0	-2.3	0.4	-
	ATX_1.8	60	11.5	6.0	6.7	4.7	-4.8	4.4	-1.7	-3.0	-0.3	0.033
S010	プラセボ	34	16.9	4.6	-	-	-3.3	6.7	-	-5.7	-1.0	-
	ATX	72	17.1	4.8	-	-	-8.5	5.5	-	-9.8	-7.2	<0.001
LYBR	ATX	162	16.88	5.56	7.15	5.02	-9.73	5.84	-	-0.56	1.30	0.432
	メチルフェネデート	164	16.01	5.60	6.46	4.85	-9.54	5.48	-	-	-	-
LYAC	プラセボ	83	16.9	6.6	13.7	8.4	-3.2	5.6	-	-	-	-
	ATX_0.5	43	17.8	7.4	13.0	9.2	-4.8	7.9	-1.5	-4.1	1.0	0.2342
	ATX_1.2	84	16.9	7.1	10.3	7.2	-6.6	7.1	-3.5	-5.6	-1.4	0.0013
	ATX_1.8	82	17.6	6.2	10.9	7.7	-6.7	7.5	-3.5	-5.7	-1.4	0.0011
HFBD	プラセボ	61	19.2	5.5	16.7	7.8	-2.5	5.9	-	-	-	-
	ATX	64	19.3	6.1	11.2	8.4	-8.0	7.4	-5.2	-7.6	-2.9	0.0001
HFBK	プラセボ	60	16.5	6.1	13.6	8.6	-2.9	7.1	-	-	-	-
	ATX	63	16.8	6.5	9.9	7.8	-6.9	6.6	-3.9	-6.2	-1.5	0.0017
LYBP	プラセボ	58	15.07	7.02	14.00	7.35	-1.07	4.69	-	-	-	-
	ATX	55	14.38	5.92	9.33	6.84	-5.05	6.15	-4.13	-6.11	-2.14	<0.0001

CSR LYAC Table 11.9, HFBD Table 11.12, HFBK Table 11.12, LYBP Table 11.9

ATX : アトモキセチン、ATX_0.5 : アトモキセチン 0.5mg/kg/日群

ATX_1.2 : アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群、ATX_1.8 : アトモキセチン 1.8mg/kg/日群

*p 値 : LYBC 試験のみ片側 (有意水準片側 2.5%)、他の試験は両側 (有意水準両側 5%)

各試験の p 値、プラセボとの差および 95%信頼区間は以下のように算出された。

LYBC 試験 : p 値 (片側) は Williams 検定により算出された。プラセボとの差および 95%信頼区間は、共分散分析 (変化量 = ベースライン + 投与群) により算出された。

LYAC 試験 : p 値、プラセボとの差および 95%信頼区間は以下の共分散分析モデルに基づき算出された。

変化量 = ベースライン + 施設 + CYP2D6 代謝型 + 投与群

HFBD 試験、HFBK 試験 : p 値、プラセボとの差および 95%信頼区間は以下の分散分析モデルに基づき算出された。

変化量 = 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 投与群

LYBP 試験、S010 試験 : p 値、プラセボとの差および 95%信頼区間は以下の共分散分析モデルに基づき算出された。

変化量 = ベースライン + 施設 + 投与群

LYBR 試験 : p 値および 95%信頼区間は、以下の共分散分析モデルに基づき算出された。

変化量 = ベースライン + 国 + 施設(nested) + 投与群

表 2.7.3-144. AD/HD 各サブタイプにおける多動性-衝動性サブタイプスコア (LYBC 試験)

AD/HD サブタイプ	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	
多動性 - 衝動性 優勢型	プラセボ	1	15.0	-	11.0	-	-4.0	-	-	-	-	-
	ATX_0.5	3	15.7	0.6	6.3	4.7	-9.3	5.1	-5.3	-17.0	6.5	0.316
	ATX_1.2	4	16.5	1.9	12.3	5.4	-4.3	3.7	0.2	-11.6	11.9	0.975
	ATX_1.8	3	16.7	3.8	11.3	6.1	-5.3	2.5	-0.9	-13.1	11.2	0.858
不注意 優勢型	プラセボ	37	8.5	5.9	5.9	5.4	-2.7	2.9	-	-	-	-
	ATX_0.5	38	9.6	5.6	6.3	5.1	-3.2	4.1	-0.1	-1.6	1.3	0.853
	ATX_1.2	34	9.2	6.8	5.7	5.0	-3.5	3.4	-0.3	-1.8	1.2	0.701
	ATX_1.8	39	8.9	4.8	5.3	4.1	-3.5	3.6	-0.5	-1.9	1.0	0.532
混合型	プラセボ	24	18.0	4.9	13.6	6.0	-4.4	3.8	-	-	-	-
	ATX_0.5	21	18.7	4.6	14.4	6.3	-4.3	5.4	-0.1	-2.9	2.7	0.959
	ATX_1.2	20	18.5	3.9	12.2	6.2	-6.3	4.5	-1.9	-4.7	0.9	0.182
	ATX_1.8	18	16.3	5.0	8.8	4.8	-7.4	5.2	-3.4	-6.4	-0.4	0.025

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

ATX_0.5 : アトモキセチン 0.5mg/kg/日群、ATX_1.2 : アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群、ATX_1.8 : アトモキセチン 1.8mg/kg/日群

表 2.7.3-145. AD/HD 各サブタイプにおける不注意サブタイプスコア (LYBC 試験)

AD/HD サブタイプ	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	
多動性 - 衝動性 優勢型	プラセボ	1	12.0	-	9.0	-	-3.0	-	-	-	-	-
	ATX_0.5	3	12.0	5.6	8.0	3.0	-4.0	8.5	-0.7	-17.0	15.6	0.920
	ATX_1.2	4	14.5	3.9	12.3	2.6	-2.3	2.5	2.6	-13.8	18.9	0.716
	ATX_1.8	3	14.3	3.1	12.3	6.5	-2.0	6.1	2.8	-14.0	19.6	0.698
不注意 優勢型	プラセボ	37	19.0	3.2	13.9	6.3	-5.1	5.4	-	-	-	-
	ATX_0.5	38	19.8	3.7	12.8	6.1	-7.1	5.5	-2.0	-4.5	0.6	0.134
	ATX_1.2	34	20.7	3.2	13.7	5.3	-7.0	5.2	-1.9	-4.5	0.8	0.164
	ATX_1.8	39	20.5	3.3	13.7	6.2	-6.8	6.1	-1.7	-4.3	0.8	0.183
混合型	プラセボ	24	21.7	3.6	17.4	5.1	-4.3	3.5	-	-	-	-
	ATX_0.5	21	19.6	3.7	16.0	5.5	-3.6	5.6	0.5	-2.2	3.2	0.716
	ATX_1.2	20	21.3	4.4	15.3	5.9	-6.1	4.4	-1.8	-4.6	1.0	0.202
	ATX_1.8	18	19.7	4.2	12.1	4.9	-7.6	4.9	-3.7	-6.6	-0.8	0.014

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

ATX_0.5 : アトモキセチン 0.5mg/kg/日群、ATX_1.2 : アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群、ATX_1.8 : アトモキセチン 1.8mg/kg/日群

2.7.3.3.3.4.7 まとめ

AD/HD 患者をサブタイプにより層別し、各患者集団における有効性を比較した。その結果、混合型の AD/HD 患者における薬剤効果は不注意型に比べて大きかった。混合型は不注意症状と多動性-衝動性症状の両方を有しており、ADHD RS-IV 総スコアが大きくなることから、各サブタイプにおける薬剤効果に違いが見られる要因と考えられた。しかし、不注意型の AD/HD 患者においても改善が認められていることから、有効性に懸念があるとは考えなかった。

2.7.3.3.3.5 重症度

AD/HD の重症度によりアトモキセチンの有効性が異なるか否かを検討するため、各試験における ADHD RS-IV 総スコアのベースライン値の平均値で層別し、アトモキセチン投与によるベースラインから最終観察時までの変化を指標として、有効性を比較した。

2.7.3.3.3.5.1 LYBC 試験（国内プラセボ対照二重盲検比較試験）

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）のベースライン値が 31 点未満であった AD/HD 患者及び 31 点以上の AD/HD 患者における 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を表 2.7.3-146 に示した。

ベースライン値が 31 点未満であった AD/HD 患者における 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-7.4、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-10.1、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-10.0 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-1.6 及び-1.7 であった。

ベースライン値が 31 点以上であった AD/HD 患者における 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-8.7、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-11.4、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-13.3 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.7 及び-4.9 であった。

ベースライン値が高い患者集団の変化量の方が大きかったが、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった（ $p=0.773$ ）ことから、AD/HD の重症度による有効性の差があるとは考えなかった。また、ベースライン値の低い患者集団を有効性に懸念のある集団とは考えなかった。

表 2.7.3-146. 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
重症度別の集計（LYBC 試験）

ADHDRS 総スコア ベースライン 得点		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼 下限	信頼 上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
31 点未満	プラセボ	27	23.3	3.6	16.0	6.1	-7.4	6.0				
	ATX_0.5	26	24.3	4.4	15.6	8.3	-8.7	8.0	-0.9	-4.5	2.8	0.640
	ATX_1.2	26	25.7	3.8	15.6	5.8	-10.1	5.6	-1.6	-5.3	2.1	0.405
	ATX_1.8	31	25.1	3.7	15.1	7.1	-10.0	7.6	-1.7	-5.3	1.8	0.329
31 点以上	プラセボ	34	39.5	6.1	30.8	10.2	-8.7	7.9				
	ATX_0.5	36	38.1	5.3	27.8	10.6	-10.3	9.8	-1.9	-6.1	2.3	0.367
	ATX_1.2	32	39.6	6.2	28.2	9.7	-11.4	7.6	-2.7	-7.0	1.5	0.206
	ATX_1.8	29	38.2	4.8	24.9	8.1	-13.3	9.7	-4.9	-9.3	-0.5	0.029

部分集団の効果**: $p= 0.206$

部分集団と投与群の交互作用**: $p= 0.773$

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

t11_13f.lst

2.7.3.3.3.5.2 S010 試験（アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験）

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値が 39.4 点未満及び 39.4 点以上の AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-147 に示した。

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値が 39.4 点未満であった AD/HD 患者における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-4.60、アトモキセチン群で-14.39 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-9.11 であった。

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値が 39.4 点以上であった 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の平均値は、プラセボ群で-11.57、アトモキセチン群で-23.00 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-12.76 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、AD/HD の重症度による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-147. 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
重症度別の集計 (S010 試験)

ADHDRS ベースライン	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
39.4 点未満	プラセボ	20	32.80	4.14	28.20	12.59	-4.60	11.73	-9.11	-14.50	-3.73	0.001
	ATX	49	33.06	3.90	18.67	9.93	-14.39	9.40				
39.4 点以上	プラセボ	14	43.21	3.33	31.64	12.79	-11.57	14.28	-12.76	-21.06	-4.46	0.004
	ATX	22	45.09	3.05	22.09	12.26	-23.00	11.58				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設
S010_ADHDRS_BLC.tsv

2.7.3.3.3.5.3 LYBR 試験（アジアで実施した実薬対照試験）

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値が 39.4 点未満及び 39.4 点以上の AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-148 に示した。

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値が 39.4 点未満であった AD/HD 患者における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-18.01、アトモキセチン群で-16.22 であった。

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値が 39.4 点以上であった 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の平均値は、メチルフェニデート群で-26.23、アトモキセチン群で-26.15 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、AD/HD の重症度による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-148. 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
重症度別の集計 (LYBR 試験)

ADHDRS ベースライン	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
39.4 点未満	ATX	83	32.49	4.59	16.28	9.13	-16.22	9.21	2.22	-0.27	4.70	0.080
	MPH	93	31.77	4.64	13.76	7.88	-18.01	8.23				
39.4 点以上	ATX	79	45.08	3.92	18.92	8.96	-26.15	8.93	0.20	-2.71	3.10	0.894
	MPH	71	44.77	3.22	18.55	9.46	-26.23	9.22				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

LYBR_ADHDRS_BLC.tsv

2.7.3.3.3.5.4 LYAC 試験 (外国プラセボ対照二重盲検比較試験)

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値が 39.4 点未満及び 39.4 点以上の AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-149 に示した。

ベースライン値が 39.4 点未満であった 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の平均値は、プラセボ群で-5.5、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-11.1、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-10.6 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-4.3 及び-4.7 であった。

ベースライン値が 39.4 点以上であった 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は、プラセボ群で-6.0、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-16.1、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-16.1 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-10.8 及び-11.0 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.262) ことから、AD/HD の重症度による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-149. 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
重症度別の集計 (LYAC 試験)

ベースライン ADHD RS	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	
39.4 点 未満	プラセボ	43	31.5	6.3	25.9	13.5	-5.5	12.3				
	ATX_0.5	23	32.7	6.2	26.5	12.5	-6.2	11.7	-0.6	-7.0	5.8	0.849
	ATX_1.2	41	31.4	5.8	20.3	11.3	-11.1	11.5	-4.3	-9.8	1.2	0.123
	ATX_1.8	38	32.1	6.1	21.5	12.6	-10.6	12.4	-4.7	-10.2	0.9	0.097
39.4 点 以上	プラセボ	40	45.6	4.2	39.6	10.3	-6.0	9.2				
	ATX_0.5	20	48.9	3.2	34.7	17.1	-14.3	16.7	-9.0	-16.9	-1.0	0.028
	ATX_1.2	43	46.6	4.4	30.5	14.3	-16.1	15.8	-10.8	-17.2	-4.3	0.001
	ATX_1.8	44	46.3	4.1	30.2	15.6	-16.1	15.8	-11.0	-17.4	-4.7	<0.001

部分集団の効果 p=0.004

部分集団と投与群の交互作用 p=0.262

*部分集団内比較の p 値は分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

T2_7_3_XX_Subgroup_LYAC.rf

2.7.3.3.3.5.5 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の併合成績

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースライン値が 39.4 点未満及び 39.4 点以上の AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-150 に示した。

ベースライン値が 39.4 点未満であった 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の平均値は、プラセボ群で-3.6、アトモキセチン群で-11.6 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-7.8 であった。

ベースライン値が 39.4 点以上であった 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の平均値は、プラセボ群で-6.0、アトモキセチン群で-15.8 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-9.3 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.379) ことから、AD/HD の重症度による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-150. 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

重症度別の集計 (HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC^a 試験、LYBP 試験の併合成績)

ベースライン ADHD RS	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	
39.4 点 未満	プラセボ	137	30.9	6.5	27.3	12.3	-3.6	11.0				
	ATX	178	31.3	5.8	19.7	11.5	-11.6	11.7	-7.8	-10.3	-5.2	<0.001
39.4 点 以上	プラセボ	125	45.7	4.3	39.6	11.9	-6.0	11.2				
	ATX	170	46.2	4.2	30.4	14.4	-15.8	14.8	-9.3	-12.4	-6.2	<0.001

部分集団の効果 p=0.128

部分集団と投与群の交互作用 p=0.379

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

^aLYAC 試験についてはアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の成績を使用した。

T2_7_3_XX_Subgroup_MIX.rtf

2.7.3.3.3.5.6 国内外の試験における比較 (統一定義)

本項の重症度による部分集団解析においては、国内プラセボ対照二重盲検比較試験 (LYBC 試験)、アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 (S010 試験) 及び実薬対照試験 (LYBR 試験) 並びに米国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 (併合成績: LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、LYBP 試験) を対象とした。

米国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験を併合した結果、ベースライン値の平均は 39.4 点であったため、重症度の分類として 39.4 点未満と 39.4 点以上に分け、有効性を比較した。また、アジアで実施した 2 試験についても、同じ基準で部分集団解析を実施した。しかし、国内プラセボ対照二重盲検比較試験 (LYBC 試験) では外国試験に比べ、ベースライン値が低く、両部分集団の患者数に偏りが出ることを懸念し、本

試験のベースライン値の中央値である 31 点を用いて重症度を分類し、両群における有効性を比較することとした。

国内外で実施したすべての二重盲検比較試験 (BID) 並びに S010 試験 (QD) 及び LYBR 試験 (QD) について、LYBC 試験と同様に、LYBC 試験の中央値 (31 点) でベースライン値を層別し、各患者集団における有効性の成績を表 2.7.3-151 に示した。なお、S010 試験については、投与群別の結果に加え最終投与量別の結果も併せて示した。また、部分集団解析で背景因子の影響を検討するためには、複数の試験を併合することも有用であることから、国内外で実施したすべてのプラセボ対照二重盲検比較試験 (実薬対照試験である LYBR 試験を除く) のデータを併合した部分集団解析の結果を表 2.7.3-152 に示した。

その結果、試験間で多少の差異はあるものの、ベースライン値が低い集団に比べてベースライン値が高い集団において、総じて ADHD RS-IV の平均変化量におけるアトモキセチン群とプラセボ群との差が大きい傾向が示されていた。また、この傾向は併合した結果においても同様に示されていることより、ベースライン値がアトモキセチン群とプラセボ群の変化量に影響を与えているという仮説は妥当であると考えられた。

なお、対照とした全試験を併合した結果、31 点未満の患者群では、プラセボ群及びアトモキセチン群におけるベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は-3.8 及び -8.9 であり、両群の差は統計学的に有意であった ($p<0.001$)。また、31 点以上の患者群では、プラセボ群及びアトモキセチン群におけるベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は-6.3 及び-14.4 であり、両群の差は統計学的に有意であった ($p<0.001$)。

表 2.7.3-151. ADHD RS-IV 総スコアの重症度による部分集団解析

試験	ベースライン	投与群	N	ベースライン		エンドポイント		変化量		差	95%		p 値*
				平均	SD	平均	SD	平均	SD		信頼下限	信頼上限	
LYBC 試験	31 点未満	PLC	27	23.3	3.6	16.0	6.1	-7.4	6.0	-	-	-	-
		ATX_0.5	26	24.3	4.4	15.6	8.3	-8.7	8.0	-0.9	-4.5	2.8	0.640
		ATX_1.2	26	25.7	3.8	15.6	5.8	-10.1	5.6	-1.6	-5.3	2.1	0.405
	31 点以上	ATX_1.8	31	25.1	3.7	15.1	7.1	-10.0	7.6	-1.7	-5.3	1.8	0.329
		PLC	34	39.5	6.1	30.8	10.2	-8.7	7.9	-	-	-	-
		ATX_0.5	36	38.1	5.3	27.8	10.6	-10.3	9.8	-1.9	-6.1	2.3	0.367
LYAC 試験	31 点未満	ATX_1.2	32	39.6	6.2	28.2	9.7	-11.4	7.6	-2.7	-7.0	1.5	0.206
		ATX_1.8	29	38.2	4.8	24.9	8.1	-13.3	9.7	-4.9	-9.3	-0.5	0.029
		PLC	14	24.3	5.6	17.9	10.6	-6.4	10.2	-	-	-	-
	31 点以上	ATX_0.5	6	24.0	4.9	20.7	5.6	-3.3	5.4	2.9	-7.5	13.3	0.572
		ATX_1.2	16	25.3	4.0	18.0	11.2	-7.3	11.1	-0.4	-8.2	7.5	0.929
		ATX_1.8	14	25.4	4.1	17.5	11.6	-7.9	12.3	-0.9	-8.9	7.2	0.833
S010 試験 (最終用量)	31 点未満	PLC	69	41.1	6.4	35.5	12.5	-5.6	11.0	-	-	-	-
		ATX_0.5	37	42.8	7.3	31.8	15.7	-11.0	15.4	-4.7	-10.1	0.8	0.091
		ATX_1.2	68	42.4	6.7	27.3	13.8	-15.1	14.3	-9.0	-13.6	-4.4	<0.001
		ATX_1.8	68	42.6	6.1	28.0	14.9	-14.7	14.8	-8.5	-13.0	-3.9	<0.001
	31 点以上	PLC	7	28.3	2.0	25.4	12.7	-2.9	11.9	-	-	-	-
		< 1.2	3	28.0	1.7	18.3	10.6	-9.7	12.2	-6.6	-24.1	10.8	0.420
		1.2	2	29.0	0.0	1.5	2.1	-27.5	2.1	-25.1	-45.5	-4.7	0.020
		1.2 << 1.8	3	26.3	3.5	11.0	5.3	-15.3	3.2	-11.3	-29.9	7.3	0.209
		1.8	2	28.0	1.4	19.0	18.4	-9.0	17.0	-6.0	-26.2	14.3	0.530
		PLC	27	39.4	5.0	30.7	12.6	-8.7	13.3	-	-	-	-
		< 1.2	28	37.9	5.6	21.7	9.6	-16.3	10.8	-8.7	-14.6	-2.9	0.004
		1.2	8	36.6	5.4	15.5	8.5	-21.1	10.1	-14.7	-23.4	-5.9	0.001
S010 試験	31 点未満	1.2 << 1.8	13	40.8	6.8	26.5	13.8	-14.3	13.5	-4.5	-11.8	2.9	0.229
		1.8	11	37.0	5.9	15.8	5.0	-21.2	7.6	-14.4	-22.2	-6.6	<0.001
	31 点以上	> 1.8	1	42.0	-	22.0	-	-20.0	-	-9.2	-31.2	12.8	0.407
		PLC	7	28.3	2.0	25.4	12.7	-2.9	11.9	-	-	-	-
		ATX	10	27.7	2.2	12.9	10.8	-14.8	11.0	-11.8	-24.4	0.7	0.063
		PLC	27	39.4	5.0	30.7	12.6	-8.7	13.3	-9.5	-14.6	-4.4	<0.001
HFBD 試験	31 点未満	ATX	61	38.3	5.9	20.9	10.4	-17.4	10.8	-	-	-	-
		PLC	5	26.2	3.1	20.6	8.3	-5.6	10.2	-	-	-	-
		ATX	8	24.9	3.6	13.9	9.3	-11.0	10.0	-7.2	-18.7	4.3	0.197
	31 点以上	MPH	2	29.5	0.7	13.5	4.9	-16.0	4.2	-5.9	-23.5	11.6	0.473
		PLC	56	42.8	6.7	37.3	12.9	-5.5	11.8	-	-	-	-
		ATX	56	43.6	6.7	27.3	14.5	-16.2	14.1	-10.4	-15.4	-5.5	<0.001
HFBK 試験	31 点未満	MPH	18	39.6	6.1	22.1	14.0	-17.5	15.0	-13.1	-20.3	-6.0	<0.001
		PLC	14	26.4	2.9	27.4	13.9	1.0	13.2	-	-	-	-
		ATX	11	26.0	2.2	15.4	10.0	-10.6	10.7	-11.9	-21.8	-1.9	0.021
	31 点以上	MPH	3	21.3	13.3	10.3	3.8	-11.0	9.6	-14.8	-31.5	1.8	0.078
		PLC	46	40.9	5.6	33.0	14.4	-7.9	12.3	-	-	-	-
		ATX	52	40.3	6.2	25.0	14.6	-15.3	13.3	-7.3	-12.7	-1.9	0.008
LYAS 試験	31 点未満	MPH	14	41.4	7.2	15.6	14.9	-25.8	16.5	-17.8	-25.9	-9.7	<0.001
		PLC	25	24.9	4.5	21.2	10.8	-3.6	10.1	-	-	-	-
	31 点以上	ATX	18	27.2	1.8	19.4	6.9	-7.7	6.7	-3.9	-9.8	2.0	0.188
		PLC	46	40.6	6.5	35.0	12.3	-5.5	10.4	-	-	-	-
		ATX	56	42.7	7.0	30.8	12.8	-11.9	11.8	-6.1	-10.5	-1.6	0.008
		PLC	18	22.0	6.9	21.0	9.4	-1.0	7.4	-	-	-	-
LYBP 試験	31 点未満	ATX	19	24.6	5.2	17.6	10.9	-6.9	11.6	-4.9	-11.6	1.7	0.138
		PLC	40	39.8	6.8	38.1	9.6	-1.6	8.7	-	-	-	-
	31 点以上	ATX	36	38.8	6.2	26.4	11.9	-12.3	9.7	-10.8	-15.1	-6.6	<0.001
		PLC	8	26.1	3.4	24.6	11.6	-1.5	11.3	-	-	-	-
		ATX	34	26.2	4.4	18.1	9.5	-8.0	10.0	-6.5	-14.6	1.6	0.113
		MPH	37	26.4	3.1	16.2	11.0	-10.2	10.6	-8.5	-16.6	-0.5	0.037
LYBI 試験	31 点未満	PLC	60	43.8	6.6	35.7	13.7	-8.1	11.4	-	-	-	-
		ATX	179	43.7	6.3	28.0	12.9	-15.7	12.9	-7.6	-11.3	-3.9	<0.001
	31 点以上	MPH	174	42.9	6.7	24.5	12.9	-18.3	13.1	-10.6	-14.3	-7.0	<0.001
		PLC	26	26.9	2.8	14.2	9.4	-12.7	9.2	-	-	-	-
LYBR 試験	31 点未満	MPH	36	27.0	2.6	11.8	7.2	-15.2	6.9	-	-	-	-
		ATX	136	40.9	6.0	18.2	8.9	-22.7	9.8	-	-	-	-
	31 点以上	MPH	128	40.3	5.8	17.0	9.0	-23.4	9.4	-	-	-	-
		ATX	26	26.9	2.8	14.2	9.4	-12.7	9.2	-	-	-	-

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

表 2.7.3-152. ADHD RS-IV 総スコアの重症度による部分集団解析 (併合解析)

ベースライン	投与群	N	ベースライン		エンドポイント		変化量		差	95%		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		信頼下限	信頼上限	
31 点未満	PLC	118	24.5	4.7	20.8	10.6	-3.8	9.7	-	-	-	-
	ATX	219	25.5	3.9	16.7	8.9	-8.9	9.2	-5.4	-7.4	-3.3	<0.001
31 点以上	PLC	378	41.3	6.5	35.0	12.6	-6.3	11.1	-	-	-	-
	ATX	710	41.7	6.6	27.3	13.1	-14.4	12.7	-9.3	-10.7	-7.9	<0.001

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

2.7.3.3.3.5.7 まとめ

AD/HD 患者を ADHD RS-IV 総スコアのベースライン値を指標として層別化し、各患者集団の有効性を比較した。その結果、いずれの試験でもベースライン値が高い患者集団における薬剤効果の方が大きかったが、ベースライン値の低い患者集団においても AD/HD 症状の改善が認められていることから、有効性に懸念があるとは考えなかった。

2.7.3.3.3.6 中枢刺激薬の治療歴の有無

中枢刺激薬の治療歴の有無によりアトモキセチンの有効性が異なるか否かを検討するため層別化し、有効性を比較した。

2.7.3.3.3.6.1 LYBC 試験 (国内プラセボ対照二重盲検比較試験)

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者及び治療歴のない AD/HD 患者における 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を表 2.7.3-153 に示した。

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者における 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-8.3、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-11.0、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-11.5 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.1 及び-3.4 であった。

中枢刺激薬の治療歴のない AD/HD 患者における 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-7.9、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-10.6、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-11.7 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.9 及び-4.0 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.451) ことから、中枢刺激薬の治療歴の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-153. 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
中枢刺激薬の治療歴の有無による集計 (LYBC 試験)

中枢刺激薬の使用経験の有無		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼下限	信頼上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
なし	プラセボ	30	32.3	10.8	24.5	12.0	-7.9	7.5				
	ATX_0.5	28	31.9	8.3	20.3	11.3	-11.6	7.5	-3.8	-7.8	0.1	0.059
	ATX_1.2	26	30.9	8.5	20.3	9.9	-10.6	6.6	-2.9	-7.0	1.1	0.153
	ATX_1.8	27	31.5	7.9	19.8	9.3	-11.7	9.1	-4.0	-8.0	0.0	0.050
あり	プラセボ	31	32.4	8.4	24.0	10.9	-8.3	6.8				
	ATX_0.5	34	32.7	8.6	24.7	11.2	-8.0	10.0	0.4	-3.6	4.4	0.844
	ATX_1.2	32	35.3	8.5	24.3	10.4	-11.0	7.0	-2.1	-6.1	2.0	0.317
	ATX_1.8	33	31.4	7.9	19.9	8.9	-11.5	8.6	-3.4	-7.4	0.6	0.099

部分集団の効果**: p= 0.338

部分集団と投与群の交互作用**: p= 0.451

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

t11_13c.lst

2.7.3.3.3.6.2 S010 試験 (アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験)

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者及び治療歴のない AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-154 に示した。

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者における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-4.35、アトモキシチン群で-15.49 であり、アトモキシチン群とプラセボ群の変化量の差は-12.47 であった。

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の平均値は、プラセボ群で-11.93、アトモキシチン群で-19.20 であり、アトモキシチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-6.00 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、中枢刺激薬の治療歴の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-154. 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
中枢刺激薬の治療歴の有無による集計 (S010 試験)

中枢刺激薬の使用経験の有無	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
あり	プラセボ	20	38.45	5.92	34.10	12.09	-4.35	14.36	-12.47	-18.61	-6.32	<0.001
	ATX	41	36.56	5.95	21.07	11.34	-15.49	11.14				
なし	プラセボ	14	35.14	6.84	23.21	10.69	-11.93	9.90	-6.00	-12.23	0.24	0.059
	ATX	30	37.10	7.65	17.90	9.73	-19.20	10.13				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設

S010_ADHDRS_S_PSTI.tsv

2.7.3.3.3.6.3 LYBR 試験 (アジアで実施した実薬対照試験)

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者及び治療歴のない AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-155 に示した。

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者における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-23.00、アトモキセチン群で-19.42 であった。

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の平均値は、メチルフェニデート群で-21.07、アトモキセチン群で-21.56 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、中枢刺激薬の治療歴の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-155. 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
中枢刺激薬の治療歴の有無による集計 (LYBR 試験)

中枢刺激薬の使用経験の有無	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
あり	ATX	38	39.16	7.33	19.74	9.16	-19.42	10.80	3.16	-0.85	7.18	0.121
	MPH	42	39.79	6.91	16.79	9.33	-23.00	9.45				
なし	ATX	124	38.47	7.72	16.90	9.04	-21.56	10.17	0.75	-1.41	2.90	0.496
	MPH	122	36.58	7.73	15.51	8.76	-21.07	9.59				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群
LYBR_ADHDRS_S_PSTI.tsv

2.7.3.3.3.6.4 LYAC 試験 (外国プラセボ対照二重盲検比較試験)

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者及び治療歴のない AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-156 に示した。

中枢刺激薬の治療歴を有する 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の平均値は、プラセボ群で-3.8、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-13.5、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-13.6 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-9.6 及び-9.7 であった。

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の平均値は、プラセボ群で-11.2、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-14.0、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-13.4 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.4 及び-1.4 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.272) ことから、中枢刺激薬の治療歴の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-156. 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
中枢刺激薬の治療歴の有無による集計 (LYAC 試験)

中枢 刺激薬の 治療歴	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	
なし	プラセボ	22	37.7	10.2	26.5	15.7	-11.2	11.4				
	ATX_0.5	12	37.7	10.7	29.3	12.3	-8.4	14.4	3.9	-7.4	15.1	0.494
	ATX_1.2	24	37.8	9.5	23.8	15.1	-14.0	16.2	-2.4	-11.6	6.7	0.600
	ATX_1.8	26	38.8	9.9	25.4	14.7	-13.4	15.8	-1.4	-10.4	7.7	0.762
あり	プラセボ	61	38.5	8.5	34.7	12.5	-3.8	10.1				
	ATX_0.5	31	41.2	9.1	30.7	16.3	-10.5	14.9	-6.4	-12.1	-0.8	0.025
	ATX_1.2	60	39.7	9.1	26.2	13.3	-13.5	13.2	-9.6	-14.2	-4.9	<0.001
	ATX_1.8	56	40.1	8.2	26.5	15.0	-13.6	14.0	-9.7	-14.5	-5.0	<0.001

部分集団の効果 p=0.670

部分集団と投与群の交互作用 p=0.272

*部分集団内比較の p 値は分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

T2_7_3_XX_Subgroup_LYAC.rtf

2.7.3.3.3.6.5 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の併合成績

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者及び治療歴のない AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-157 に示した。

中枢刺激薬の治療歴を有する 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の平均値は、プラセボ群で-3.8、アトモキセチン群で-13.1 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-9.1 であった。

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の平均値は、プラセボ群で-6.3、アトモキセチン群で-14.5 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-7.7 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.488) ことから、中枢刺激薬の治療歴の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-157. 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
中枢刺激薬の治療歴の有無による集計
(HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験^a、LYBP 試験の併合成績)

中枢 刺激薬の 治療歴	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	
なし	プラセボ	98	36.1	9.9	29.8	14.3	-6.3	11.6				
	ATX	128	37.6	8.8	23.1	14.4	-14.5	13.5	-7.7	-11.0	-4.3	<0.001
あり	プラセボ	164	39.0	8.7	35.2	12.7	-3.8	10.8				
	ATX	220	39.1	9.1	26.1	13.7	-13.1	13.4	-9.1	-11.6	-6.7	<0.001

部分集団の効果 p=0.010

部分集団と投与群の交互作用 p=0.488

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

^a LYAC 試験についてはアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の成績を使用した。

T2_7_3_XX_Subgroup_MIX.rtf

2.7.3.3.3.6.6 まとめ

AD/HD 患者を中枢刺激薬の治療歴の有無により層別化し、各患者集団の有効性を比較した。その結果、アトモキセチンはいずれの患者集団にも有効であり、中枢刺激薬の治療歴の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

2.7.3.3.3.7 併存障害（反抗挑戦性障害）の有無

併存障害（反抗挑戦性障害）を有する患者とない患者で、アトモキセチンの有効性が異なるか否かを検討するため、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無により層別し、有効性を比較した。

2.7.3.3.3.7.1 LYBC 試験（国内プラセボ対照二重盲検比較試験）

併存障害（反抗挑戦性障害）を有する AD/HD 患者とない AD/HD 患者における 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を表 2.7.3-158 に示した。

併存障害（反抗挑戦性障害）を有する AD/HD 患者における 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-5.5、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-8.4、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-15.7 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.7 及び-9.5 であった。

併存障害（反抗挑戦性障害）のない AD/HD 患者における 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-8.5、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-11.2、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-10.7 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-2.6 及び-2.5 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.235) ことから、併存障害 (反抗挑戦性障害) の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-158. 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
併存障害 (反抗挑戦性障害) の有無による集計 (LYBC 試験)

反抗挑戦性障害		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	信頼下限	信頼上限	p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD				
あり	プラセボ	8	33.4	8.1	27.9	11.0	-5.5	8.2				
	ATX_0.5	6	36.3	8.5	26.0	6.7	-10.3	6.3	-4.2	-12.7	4.3	0.317
	ATX_1.2	8	34.1	9.0	25.8	11.4	-8.4	6.1	-2.7	-10.5	5.1	0.481
	ATX_1.8	11	37.0	7.9	21.3	9.5	-15.7	8.8	-9.5	-16.8	-2.1	0.013
なし	プラセボ	53	32.2	9.8	23.7	11.4	-8.5	6.9				
	ATX_0.5	56	31.9	8.4	22.3	11.8	-9.6	9.3	-1.1	-4.1	1.9	0.464
	ATX_1.2	50	33.2	8.8	22.0	10.1	-11.2	6.9	-2.6	-5.6	0.5	0.102
	ATX_1.8	49	30.2	7.3	19.5	9.0	-10.7	8.6	-2.5	-5.6	0.6	0.111

部分集団の効果**: p= 0.708

部分集団と投与群の交互作用**: p= 0.235

最大の解析対象集団に該当する症例数

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

t11_13j.lst

2.7.3.3.3.7.2 S010 試験 (アジアで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験)

併存障害 (反抗挑戦性障害) を有する AD/HD 患者とない AD/HD 患者における AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-159 に示した。

併存障害 (反抗挑戦性障害) を有する AD/HD 患者における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-4.00、アトモキセチン群で-15.07 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-13.40 であった。

併存障害 (反抗挑戦性障害) 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の平均値は、プラセボ群で-7.81、アトモキセチン群で-17.54 であり、アトモキセチン投与群とプラセボ群の変化量の差は-9.80 であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、併存障害 (反抗挑戦性障害) の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-159. 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
併存障害 (反抗挑戦性障害) の有無による集計 (S010 試験)

反抗挑戦性障害	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
あり	プラセボ	3	36.67	6.66	32.67	13.32	-4.00	7.55	-13.40	-23.30	-3.50	0.012
	ATX	14	37.71	6.93	22.64	6.56	-15.07	7.93				
なし	プラセボ	31	37.13	6.52	29.32	12.72	-7.81	13.55	-9.80	-14.52	-5.08	<0.001
	ATX	57	36.56	6.66	19.02	11.46	-17.54	11.41				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設

S010_ADHDRS_S_ODD.tsv

2.7.3.3.3.7.3 LYBR 試験（アジアで実施した実薬対照試験）

併存障害（反抗挑戦性障害）を有する AD/HD 患者とない AD/HD 患者における AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-160 に示した。

併存障害（反抗挑戦性障害）を有する AD/HD 患者における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-21.48、アトモキセチン群で-18.93であった。

併存障害（反抗挑戦性障害）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の平均値は、メチルフェニデート群で-21.59、アトモキセチン群で-21.76であった。

部分集団における薬剤効果に大きな差はなく、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-160. 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
併存障害（反抗挑戦性障害）の有無による集計（LYBR 試験）

反抗挑戦性障害	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差	95%信頼区間		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
あり	ATX	40	41.30	6.31	22.38	8.80	-18.93	10.93	3.64	-0.97	8.26	0.120
	MPH	29	40.03	6.93	18.55	10.20	-21.48	10.92				
なし	ATX	122	37.75	7.82	15.99	8.69	-21.76	10.07	0.43	-1.59	2.45	0.676
	MPH	135	36.84	7.69	15.25	8.52	-21.59	9.29				

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された
モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群
LYBR_ADHDRS_S_ODD.tsv

2.7.3.3.3.7.4 LYAC 試験（外国プラセボ対照二重盲検比較試験）

併存障害（反抗挑戦性障害）を有する AD/HD 患者とない AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-161 に示した。

併存障害（反抗挑戦性障害）を有する 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の平均値は、プラセボ群で-5.1、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-12.0、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-13.4 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-7.8 及び-8.7 であった。

併存障害（反抗挑戦性障害）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の平均値は、プラセボ群で-6.5、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群で-14.4、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で-13.6 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は、それぞれ-7.9 及び-7.2 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.892) ことから、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-161. 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
併存障害（反抗挑戦性障害）の有無による集計（LYAC 試験）

併存障害	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	
あり	プラセボ	31	40.4	8.4	35.3	13.0	-5.1	10.9				
	ATX_0.5	21	40.9	8.3	30.1	12.4	-10.8	13.5	-6.2	-13.9	1.5	0.115
	ATX_1.2	25	43.3	7.1	31.4	15.1	-12.0	15.8	-7.8	-15.1	-0.4	0.039
	ATX_1.8	34	41.6	7.8	28.2	14.7	-13.4	12.9	-8.7	-15.6	-1.8	0.014
なし	プラセボ	50	37.1	9.2	30.5	14.1	-6.5	10.8				
	ATX_0.5	22	39.5	10.8	30.5	17.7	-9.1	15.9	-3.3	-10.6	3.9	0.366
	ATX_1.2	59	37.4	9.5	23.1	12.6	-14.4	13.3	-7.9	-13.3	-2.5	0.004
	ATX_1.8	48	38.3	9.2	24.7	14.9	-13.6	15.7	-7.2	-13.0	-1.4	0.015
不明	プラセボ	2	36.5	7.8	40.0	18.4	3.5	10.6				

部分集団の効果 p=0.582

部分集団と投与群の交互作用 p=0.892

部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群 + 施設

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = 投与群 + 施設 + 中枢刺激薬の使用経験の有無 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

T2_7_3_XX_Subgroup_LYAC.rtf Table 7.3.65

2.7.3.3.3.7.5 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験の併合成績

中枢刺激薬の治療歴を有する AD/HD 患者とない AD/HD 患者におけるベースラインから最終観察時までの変化を表 2.7.3-162 に示した。

併存障害（反抗挑戦性障害）を有する 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の平均値は、プラセボ群で-6.0、アトモキセチン群で-13.3 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-7.3 であった。

併存障害（反抗挑戦性障害）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の平均値は、プラセボ群で-3.9、アトモキセチン群で-13.9 であり、アトモキセチン群とプラセボ群の変化量の差は-9.7 であった。

両患者集団における薬剤効果に大きな差はなく、部分集団と投与群の交互作用は統計学的に有意ではなかった (p=0.162) ことから、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

表 2.7.3-162. 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
併存障害（反抗挑戦性障害）の有無による集計
（HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC^a 試験、LYBP 試験の併合成績）

併存障害	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	
あり	プラセボ	107	39.5	9.2	33.5	14.0	-6.0	11.9				
	ATX	144	40.9	8.6	27.6	14.5	-13.3	13.7	-7.3	-10.5	-4.1	<0.001
なし	プラセボ	152	36.9	9.2	33.0	13.1	-3.9	10.5				
	ATX	202	36.9	9.0	23.0	13.4	-13.9	13.3	-9.7	-12.2	-7.1	<0.001
不明	プラセボ	3	33.7	7.4	29.7	22.1	-4.0	15.0				
	ATX	2	39.0	1.4	26.0	4.2	-13.0	5.7	-7.1	-182.9	168.7	0.698

部分集団の効果 p=0.776

部分集団と投与群の交互作用 p=0.162

*部分集団内比較の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群

**部分集団の効果及び部分集団と投与群の交互作用の p 値は共分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 試験 + 投与群 + 部分集団 + 部分集団と投与群の交互作用

* : LS Mean Difference

^a アトモキシセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキシセチン 1.8 mg/kg/日群を集計した。

T2_7_3_XX_Subgroup_MIX.rtf

2.7.3.3.3.7.6 まとめ

AD/HD 患者を併存障害（反抗挑戦性障害）の有無により層別し、各患者集団の有効性を比較した。その結果、アトモキシセチンはいずれの患者集団にも有効であり、併存障害（反抗挑戦性障害）の有無による有効性の差があるとは考えなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量

アトモキシチンの用法・用量（案）を以下に記す。

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。

2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

2.7.3.4.2.1 用法・用量の設定根拠となった試験

薬物動態については、日本人の健康成人男性で実施された第 1 相試験（LYAN 試験）及び外国の健康成人における臨床薬理試験の併合解析（併合データベース：HFBG、HFBH、HFBJ、HFBL、HFBM、HFBN、HFBO、HFBP、LYAE、LYAK、LYAL、LYAM、LYAZ 試験）の結果を用いて評価した（第 2.7.2.3.1 項参照）。

有効性及び安全性については、日本人小児及び青少年 AD/HD 患者を対象としたパイロット試験（LYBD 試験）、日本人の小児及び青少年 AD/HD 患者での用量を検討するため、外国での用量設定試験（LYAC 試験）と同様のデザインにより実施した第 2/3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC 試験）、LYBC 試験を完了した症例を対象に実施した長期継続投与試験（LYDA 試験）より評価した。また、アジア人の小児及び青少年 AD/HD 患者で実施したプラセボ対照試験（S010 試験）、実薬対照試験（LYBR 試験）及び外国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（LYAC 試験）の結果も併せて評価した（第 2.7.3.2 項、第 2.7.4 項参照）。

2.7.3.4.2.2 薬物動態からの投与用量の検討

外国の健康成人における臨床薬理試験（併合データベース）の解析より、健康成人において、アトモキシチンの投与量 10～120 mg の範囲内で最高血漿中薬物濃度（ C_{max} ）及び血漿中薬物濃度曲線下面積（AUC）は投与量比例性を示した（第 2.7.2.3.1 項参照）。

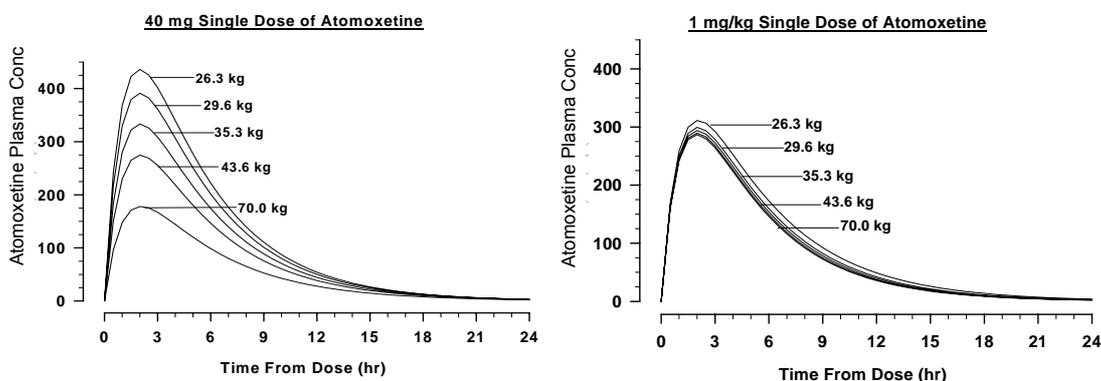
日本人の健康成人男性で実施された LYAN 試験の結果、単回投与時（10～120 mg）の薬物動態パラメータにおいて、 C_{max} 及び AUC が投与量にほぼ比例して増加し、各投与量でクリアランスが一定であったことより、アトモキシチンの投与量比例性が示された。反復投与時（1 回 40 mg 又は 60 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与）の薬物動態パラメータにおいては、血漿クリアランスが単回投与時の結果と類似しており、蓄積性も認められなかった。（第 2.7.2.3.1.1.1 項参照）。

外国人小児 AD/HD 患者（HFBC、HFBD、HFBE、HFBF 及び HFBK 試験併合）と日本人小児 AD/HD 患者（LYBC 及び LYDA 試験併合）との間の薬物動態を比較したところ、血漿中アトモキシチン濃度の分布に大きな違いは認められず、血漿クリアランスにも明確な差は認められなかった。この結果、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（第 2.7.2.3.1.1.2.3 項参照）。更に、健康成人と小児 AD/HD 患者との比較を行ったところ、薬物動態パラメータを体重で基準化すると、成人及び小児における薬物動態に大きな違いは認められなかった（第 2.7.2.3.1.1.3 項参照）。

2.7.3.4.2.2.1 70 kg を超える患児に関する用量設定

国内及び海外における 70 kg 以下の患児の用量は、母集団薬物動態解析の結果から設定した。外国人小児 AD/HD 患者（HFBC、HFBD、HFBE、HFBF 及び HFBK 試験併合）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、体重はアトモキセ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 と分布容積は体重にほぼ比例して増加した。図 2.7.3-27 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セ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が、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。この母集団薬物動態解析より、患児に対しては体重に基づいてアトモキセチンの投与量を設定する方がより適切であると考えられた。体重で基準化した投与量を投与すると、体重の異なる患児間の曝露量が等しくなり、患児が成長して体重が増加しても曝露量は一定に保たれる。一方、体重 70 kg を越える患児の数はごく少数であったため、この集団での薬物動態の解析は行っていない。



アルブミン 43 g/L の EM 患児にアトモキセチンを空腹時投与したときの平均血漿中アトモキセ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 2.7.3-27. アトモキセチン固定投与量 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セチン濃度に対する体重の影響に関する予測

以上の解析結果に従い、海外で行なわれた臨床試験においては、小児及び青少年を対象とした臨床試験では体重換算に基づく用量設定で実施された。また、国内で実施した小児及び青少年を対象とした臨床試験では、LYAC 試験と同様に、体重換算に基づく用量を設定し、開始時用量は 0.5 mg/kg/日、1 日最大最高用量は 1.8 mg/kg/日または 120 mg/日のいずれか低い用量とした（LYDA 試験は、LYBC 試験の結果が出た後に治験実施計画書の変更を行い、1 日最大最高用量を 1.8 mg/kg/日または 120 mg/日のいずれか低い用量に設定）。LYBC 試験全例での最大体重は 69 kg であった。

70 kg の基準の設定は、薬物動態の観点ではなく、成人患者での臨床使用経験に基づき設定している。成人を対象とした海外の検証試験では、体重での基準化を行わず、開始時用量(60 mg/日)、最大用量(120 mg/日)とも固定用量として実施された。

小児・青少年期及び成人期 AD/HD に対する有効性・安全性成績が規制当局により評価された結果、6 歳から成人期までを対象とする米国の添付文書の用法・用量では、体重が 70 kg 以上の患児の場合は成人と同じ用量規定として、開始時用量：40 mg/日、目標用量：80 mg/日、最大用量：100 mg/日であることが明記され、小児・青少年の AD/HD 患者を対象とする欧州製品特性概要では、体重が 70 kg 以上の患児には、開始時用量：40 mg/日、推奨用量：80 mg/日、最大用量：100 mg/日と明記され、1 回 120 mg 並びに 1 日 150 mg を超える用量の安全性は確立されていないことが付記されている。

国内における用法・用量（案）の設定は 6 歳以上 18 歳未満の小児及び青少年を対象としている。開始時用量は、すべての国内臨床試験で用い海外と同じである 0.5 mg/kg/日、最高用量は LYBC 試験の短期安全性データに加え、今後 LYDA 試験から得られる長期安全性データから 1.8 mg/kg/日または 120 mg/日のいずれか低い用量での安全性が確認されることを前提として設定した。

この規定により投与量上限が 120 mg/日で制限される付近の体重と投与量（開始時用量、最高用量）の関係を表 2.7.3-163 に示した。

投与量上限を 120 mg/日とすることにより制限を受けるのは、体重 67 kg 以上の患児であり、1.8 mg/kg/日の体重換算では 120 mg/日を超えて投与が可能となるところを、規定により 120 mg/日までに制限される。結果として、体重 67 kg 以上の患児で最高用量を抑えることになるため安全性でのリスクは低下する方向へ寄与する。

開始時用量は、体重に関係なく一律で 0.5 mg/kg/日としているが、体重が 70 kg までの患児に影響は無く、80 kg を超えた場合には、海外の基準よりも高い 40 mg/日以上で開始時用量が設定される可能性がある。しかし、LYBC 試験での患児の最大体重は 69.0 kg であり、また、日本人一般児童における体重 80 kg 以上の児童の割合は、治療が開始される小学生では小学 6 年生（11 歳）男子でも 0.1 % と低く、中学 3 年生（14 歳）男子で 3.3 %、女子で 0.7 %、高校 3 年生（17 歳）男子で 8.2 %、女子で 1.4 %（文部科学省、平成 18 年度学校保健統計調査）と頻度は極めて低く、AD/HD の一般的な治療開始年齢を考慮すると体重での開始時用量の規定は不要であると考えた。さらに、0.5 mg/kg/日の開始時用量から治療が開始された後には、症状に応じて用量が調整されることを考慮すると、70 kg 以上の患児に対し特定の初期用量を設定する必要はないと判断した。

表 2.7.3-163. 投与量上限が 120 mg/日で制限される付近の体重と投与量

体重 (kg)	開始時用量： 0.5 mg/kg/日換算量 (mg/日)	1.8 mg/kg/日換算量 (mg/日)	投与量上限 (mg/日)
65	32.5	117.0	117.0
66	33.0	118.8	118.8
67	33.5	120.6	120.0
68	34.0	122.4	120.0
69	34.5	124.2	120.0
70	35.0	126.0	120.0
75	37.5	135.0	120.0
80	40.0	144.0	120.0

2.7.3.4.2.3 外国臨床試験における投与用量の設定根拠

アトモキセチンは薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝されるため、この酵素活性が低い poor metabolizer (PM) では、投与量がたとえ低用量であっても予期しない高い血中濃度となる可能性がある。そのため外国で実施した臨床試験では、当初は PM を除外し、通常の活性を有する extensive metabolizer (EM) のみを対象としていたが、後に PM においても安全性を確認しながら低用量から漸増投与する方法で実施した。

小児及び青少年の AD/HD 患者を対象とした初期の臨床試験 (HFBD 試験、HFBK 試験など) では、体重換算によらない 1 日用量を設定して投与した。しかし、小児又は青少年の体格は同じ年齢であっても体重や身長には非常に大きなばらつきがあることから、より体格に合った投与量を設定することを目的に、LYAC 試験以降の臨床試験では体重換算用量を用いた。このことは外国の小児による薬物動態データ (5 試験のデータを併合した母集団薬物動態解析) において、体重がアトモキセチンの薬物動態に有意な影響を与える共変量であったこと、及び固定用量と体重換算用量での血漿中アトモキセチン濃度のシミュレーション結果からもその妥当性が示されている (第 2.7.2.3.1 項参照)。

米国で小児及び青少年を対象に用量設定試験として実施した LYAC 試験では、同じく小児及び青少年を対象に実施した HFBE 試験において投与された 5~90 mg/日を体重換算した場合、高用量 (1.6 mg/kg/日から 2.0 mg/kg/日) を投与された患者と中間用量 (約 1.0 mg/kg/日から 1.2 mg/kg/日) を投与された患者との間に有効性の違いが認められなかったことより、アトモキセチンの高用量群及び中間用量群としてそれぞれ 1.8 mg/kg/日 (用量幅 1.49~1.82 mg/kg/日) と 1.2 mg/kg/日 (用量幅 1.05~1.25 mg/kg/日) を設定し、更にアトモキセチンの最小有効用量である 0.5 mg/kg/日 (用量幅 0.33~0.50 mg/kg/日) を低用量群かつ各群の初期用量として設定した (第 5.3.5.1.1.5 項参照)。

最高投与量に関しては、これまでに外国で実施した臨床試験では 1 日最高投与量を 1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日としたものが多く、その投与量で特に安全性上の懸念がなかった (第 2.7.4.2.1.1.2 項参照)。

2.7.3.4.2.4 国内試験の投与用量の設定根拠

アトモキシチンの薬物動態試験と外国臨床試験の結果より、日本人の小児及び青少年における臨床試験でも、外国人と同様の投与用量を設定することが妥当であると判断した。

すなわち日本で実施した臨床試験では、初期用量として LYAC 試験以降に外国で実施された小児及び青少年 AD/HD 患者を対象とした治験で最も多く用いられた 0.5 mg/kg/日を採用した。また、1 日最高投与量は外国の多くの治験で最高投与量として用いられた 1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日とし、いずれか少ない方とすることとした。

2.7.3.4.2.5 臨床試験成績の検討

2.7.3.4.2.5.1 初期用量

LYBD 試験では、初期用量である 0.5 mg/kg/日の投与期間中に有害事象により試験を中止した症例はなく、重篤な有害事象も認められなかった。

LYBC 試験においては、0.5 mg/kg/日投与開始日に発現した有害事象（頭痛）のため同用量投与期間中の 6 日後に治験中止となった症例が 1 例あったが、重症度は高度ではなく、投与中止当日に症状は消失した。

LYBC 試験でプラセボ群であった症例が LYDA 試験に移行した後、初めてアトモキシチンの投与を受ける際も同様に 0.5 mg/kg/日を初期用量としたが、それらの症例においても 0.5 mg/kg/日の投与期間中に有害事象により試験を中止した症例はなかった。

以上より、初期用量としての 0.5 mg/kg/日の安全性と忍容性は確保されていると判断した。

2.7.3.4.2.5.2 維持用量

2.7.3.4.2.5.2.1 日本人小児 AD/HD 患者を対象に実施したパイロット試験（LYBD 試験）の結果

LYBD 試験では、0.5 mg/kg/日を初期用量とし、0.8 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日を経て、最高投与量である 1.8 mg/kg/日まで 2 週間毎に強制増量した。試験の結果、各投与量で重大な安全性上の問題はなく、0.5 mg/kg/日から 1.8 mg/kg/日までの間で良好な安全性と忍容性が認められた（第 2.7.4 項参照）。

2.7.3.4.2.5.2.2 日本人小児 AD/HD 患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC 試験）の結果

LYBC 試験において、主要評価項目である ADHD RS-IV 日本語版（医師用）のベースラインから最終観察時までの変化量を比較した結果、表 2.7.3-164 及び図 2.7.3-28 に示したとおり、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群で、プラセボ群に比し、統計学的に有意な減少を認めた（アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群： -11.6 ± 8.8 、プラセボ群： -8.1 ± 7.1 、Williams 検定：片側 $p=0.010$ ）。また、プラセボ群、アトモキシチン 0.5、1.2、及び 1.8 mg/kg/日群の間の用量反応性は統計学的に有意（一次 Linear： $p=0.008$ ）であった（第 2.7.3.2.1.1 項参照）。

安全性面ではアトモキセチン 0.5、1.2、及び 1.8 mg/kg/日の各群における 1 件以上の有害事象発現率には用量依存的な増加傾向は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図についても臨床的に重要と考えられる安全性上の懸念は認められなかった（第 2.7.4 項参照）。

以上より日本人小児及び青少年 AD/HD 患者におけるアトモキセチン 1.8 mg/kg/日の有効性、及び 0.5 mg/kg/日から 1.8 mg/kg/日までの安全性及び忍容性が確認された。

表 2.7.3-164. 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							

ATX: アトモキセチン

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 2 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

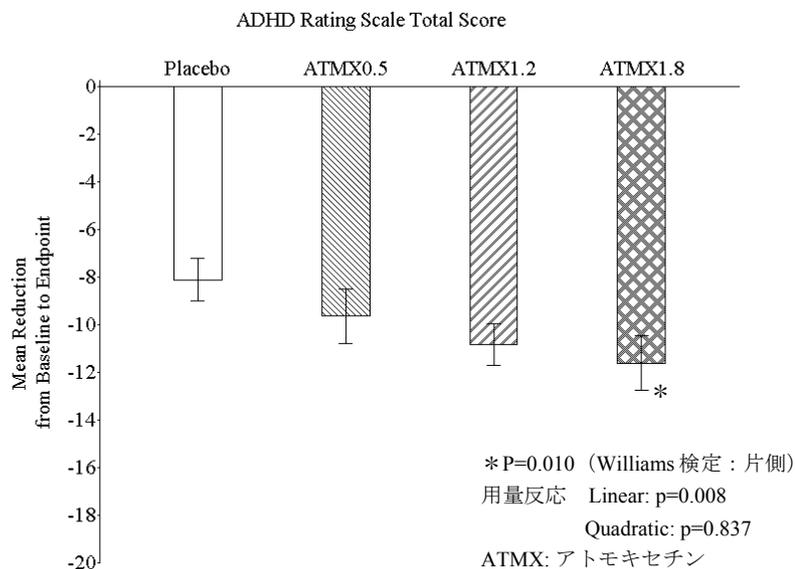


図 2.7.3-28. ADHD RS-IV-日本語版（医師用）における
ベースラインから最終観察時点までの平均変化量（LYBC 試験、総スコア）

2.7.3.4.2.5.2.3 LYBC 試験と外国（米国及びアジア）で実施した試験との比較

LYBC 試験では 1.2 mg/kg/日群において ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の最終観察時のベースラインからの変化量は、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかった。

本試験と同じ用量群で 1 日 2 回投与により外国で実施された LYAC 試験、0.8～1.8 mg/kg/日の任意用量で 1 日 1 回投与によりアジアで実施した S010 試験及び LYBR 試験ではともに主要評価項目として国内同様 ADHD RS-IV-Parent: Inv を用いたことより、これら試験の結果を用いて日本人小児及び青少年 AD/HD 患者における 1.2 mg/kg/日の有効性を考察した。

2.7.3.4.2.5.2.3.1 LYBC 試験と外国 3 試験における 1.2 mg/kg/日の有効性

LYAC 試験では 1.2 mg/kg/日群と 1.8 mg/kg/日群においてプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（第 2.7.3.2.3.1.1 項参照）。S010 試験では最終投与量の平均値は 1.19 mg/kg/日であり、アトモキセチンとプラセボ群との間に統計学的有意差が認められている（第 2.7.3.2.2.1 項参照）。また、LYBR 試験では最終投与量の平均値は 1.37 mg/kg/日であり、アトモキセチンと実薬対照であるメチルフェニデート群との間に統計学的な非劣性が認められている（第 2.7.3.2.2.2 項参照）。このように外国ではいずれも 1.2 mg/kg/日付近からそれ以上の投与量においてアトモキセチンの有効性が証明されている。

各試験での投与量毎の有効性を比較するため、最終投与量による部分集団解析を実施した。なお、用量区分は LYBC 試験の各投与群の用量範囲を考慮し表 2.7.3-165 に示す 5 つの区分に分類した。

アトモキセチンの最終投与量における ADHD RS-IV の平均変化量は表 2.7.3-166 及び表 2.7.3-167 に示すとおり、外国で実施した 3 試験では ADHD RS-IV の変化量においてプラセボ群と 1.2 mg/kg/日未満の各部分集団に比し、1.2 mg/kg/日以上各部分集団ではより大きなスコアの減少が認められ、かつこれら各部分集団における有効性がほぼ同等であることが示唆される。また、0.8～1.8 mg/kg/日の任意漸増法で実施した S010 試験と LYBR 試験では、最終投与量が 1.2 mg/kg/日以上であった症例がそれぞれ 40 例（56.3%）、141 例（87.0%）と過半数を超えていた。これは、治験医師が患者の臨床的な有効性及び安全性を勘案しながら漸増した結果であることより、この用量範囲における有効性を示唆するものと考えられる。

表 2.7.3-165. 最終投与量別の解析に用いた用量区分

用量区分	用量範囲	参考：用量設定試験での用量範囲		
		投与群	LYBC 試験	LYAC 試験
プラセボ	0	プラセボ	0	0
ATX<1.2	<1.05	0.5	0.33-0.50	0.33-0.50
ATX_1.2	≥1.05、≤1.25	1.2	1.05-1.25	1.05-1.25
1.2<ATX<1.8	>1.25、≤1.60	-	-	-
ATX_1.8	<1.60、≤1.82	1.8	1.60-1.82	1.49-1.82
ATX>1.8	>1.82	-	-	-

ATX: アトモキセチン (mg/kg/日)

表 2.7.3-166. ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの変化
(最終投与量別の集計、LYBC 試験)

最終投与量	N	ベースライン		最終観察時		変化量	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1
ATX<1.2	65	32.4	8.2	22.8	11.3	-9.5	9.0
ATX 1.2	51	34.0	8.8	22.8	10.4	-11.2	6.6
1.2<ATX<1.8	8	30.4	8.5	20.9	8.8	-9.5	5.7
ATX 1.8	49	30.5	7.8	19.2	9.1	-11.4	9.0
ATX>1.8	7	35.3	7.4	21.4	8.5	-13.9	9.6

ATX: アトモキセチン

表 2.7.3-167. ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化
(最終投与量別の集計、S010 試験、LYBR 試験、LYAC 試験)

最終投与量 (小区分)	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量	
			平均	SD	平均	SD	平均	SD
S010 試験								
プラセボ	プラセボ	34	37.09	6.43	29.62	12.60	-7.47	13.10
ATX<1.2	ATX	31	36.97	6.13	21.35	9.56	-15.61	10.89
ATX_1.2	ATX	10	35.10	5.76	12.70	9.57	-22.40	9.30
1.2<ATX<1.8	ATX	16	38.13	8.55	23.63	13.94	-14.50	12.11
ATX_1.8	ATX	13	35.62	6.41	16.31	7.12	-19.31	9.66
ATX>1.8	ATX	1	42.00		22.00		-20.00	
LYBR 試験								
ATX<1.2	ATX	21	37.24	7.52	17.38	10.17	-19.86	10.49
ATX_1.2	ATX	37	38.32	6.56	17.11	8.29	-21.22	10.40
1.2<ATX<1.8	ATX	56	37.96	7.67	17.27	8.63	-20.70	10.07
ATX_1.8	ATX	33	39.18	8.07	16.82	10.76	-22.36	11.67
ATX>1.8	ATX	15	42.60	8.55	21.73	7.29	-20.87	8.68
LYAC 試験								
プラセボ	プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9
ATX<1.2	ATX	57	39.9	9.4	32.0	14.4	-7.9	13.9
ATX_1.2	ATX	73	39.1	9.0	24.0	13.5	-15.0	13.7
1.2<ATX<1.8	ATX	7	38.4	10.7	22.6	9.7	-15.9	13.7
ATX_1.8	ATX	70	40.2	8.8	26.1	15.2	-14.1	14.9

ATX: アトモキセチン

LYAC 試験の 0.5mg/kg 群データは解析に含めた。

2.7.3.4.2.5.2.3.2 LYBC 試験のベースライン値とプラセボ効果に関する外国 2 試験との比較

LYBC 試験における ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) のベースライン値は、外国のプラセボ対照試験である LYAC 試験及び S010 試験に比べて総じて低く (表 2.7.3-168)、LYBC 試験に先立って日本で実施したオープン試験である LYBD 試験に比較しても低かった (表 2.7.3-169)。また、LYBC 試験では、外国 2 試験に比べプラセボ群における変化量が大きかった。

LYBC 試験におけるベースライン値が外国試験に比べて低かった要因としては、試験に参加した患者の AD/HD サブタイプについて、ADHD RS-IV の総スコアが低くなる不注意優勢型の患者が多く、逆に総スコアが高くなる混合型が少なかったことがその一因であると考えた。ADHD RS-IV の変化量に対するベースライン値と AD/HD サブタイプの影響を確認するため、プラセボ対照試験である LYBC、LYAC 及び S010 試験における

ADHD RS-IV の変化量について、共分散分析モデルを用いて検討した（表 2.7.3-170、表 2.7.3-171）。その結果、AD/HD サブタイプと投与群の交互作用が統計的に有意であり、AD/HD サブタイプ及びベースラインの影響を調整した最小二乗平均値ではアトモキセチン投与群における変化量が 3 試験で近似したことから、変化量の大きさにベースラインと相関のある AD/HD サブタイプが影響していると考えられた。しかし、LYBC 試験でのプラセボ群における変化量は調整後の最小二乗平均値でも外国試験に比べ依然として高く、この点についてはサブタイプの影響では説明できなかった（第 2.7.3.3.2.1.3.1 項参照）。

表 2.7.3-168. 最終投与量別の ADHD RS-IV ベースライン値と平均変化量

試験名 投与量	LYBC			S010			LYAC		
	N	BL	変化量	N	BL	変化量	N	BL	変化量
プラセボ	61	32.3	-8.1	34	37.09	-7.47	83	38.3	-5.8
ATX<1.2	65	32.4	-9.5	31	36.97	-15.61	57	39.9	-7.9
ATX_1.2	51	34.0	-11.2	10	35.10	-22.40	73	39.1	-15.0
1.2<ATX<1.8	8	30.4	-9.5	16	38.13	-14.50	7	38.4	-15.9
ATX_1.8	49	30.5	-11.4	13	35.62	-19.31	70	40.2	-14.1
ATX>1.8	7	35.3	-13.9	1	42.00	-20.00	—	—	—

ATX: アトモキセチン・BL: ベースライン

表 2.7.3-169. ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの変化（LYBD 試験）

Visit	N	ベースライン		評価時点		変化量		p 値*	p 値**
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
Visit 3 (2 週)	36	35.0	9.5	28.0	9.6	-7.0	6.7	<0.001	<0.001
Visit 4 (4 週)	35	34.6	9.3	22.5	10.6	-12.1	10.0	<0.001	<0.001
Visit 5 (6 週)	35	34.6	9.3	18.0	11.3	-16.6	11.8	<0.001	<0.001
Visit 6 (8 週)	33	34.4	9.1	14.5	9.4	-19.8	11.9	<0.001	<0.001
最終観察時点 (LOCF)	36	35.0	9.5	16.4	12.2	-18.6	12.3	<0.001	<0.001

*: Wilcoxon 符号付き順位検定（両側）による p 値

**：対応のある t 検定による p 値（両側）

表 2.7.3-170. 分散分析表

（ADHD RS-IV 総スコアの変化量に関する共分散分析）

効果	自由度	SS	MS	F 値	p 値
ベースライン	1	3061.95	3061.95	26.05	<0.001
試験	2	644.37	322.18	2.74	0.065
AD/HD サブタイプ	2	605.94	302.97	2.58	0.077
AD/HD サブタイプ×投与群	2	899.21	449.60	3.82	0.022
投与群	1	64.20	64.20	0.55	0.460
試験×投与群	2	263.15	131.58	1.12	0.327
ベースライン×投与群	1	64.42	64.42	0.55	0.459

モデル：ADHD RS-IV 変化量=ベースライン+試験+サブタイプ+サブタイプ×投与群+投与群+試験×投与群+ベースライン×投与群

表 2.7.3-171. ADHD RS-IV 総スコアの変化量
(共分散分析に基づく最小二乗平均)

試験	投与群	調整前		調整後	
		最小二乗平均	差	最小二乗平均	差
LYAC	プラセボ	-5.76		-4.98	
	アトモキセチン	-13.58	-7.82	-12.32	-7.34
LYBC	プラセボ	-8.10		-7.37	
	アトモキセチン	-11.22	-3.12	-13.00	-5.64
S010	プラセボ	-7.47		-6.73	
	アトモキセチン	-16.94	-9.47	-16.75	-10.01

一方、LYBC 試験でのプラセボ効果が外国 2 試験に比べて大きかった要因として、これら 3 試験の患者背景について検討した。その結果、併存障害として反抗挑戦性障害を有する患者が少なかったことがプラセボ効果に影響を及ぼした可能性が示唆されたものの、その他も含め特に明確な寄与因子は見出せなかった。また、治験環境による影響を検討したところ、LYBC 試験では外国 2 試験に比べ、治験参加施設数が多く、逆に施設毎の症例数が少なかった。施設毎の症例数が減ることで投与群間の差の検出力が低くなるため、このことがプラセボとの差の検出感度に影響を与えた可能性が考えられた（第 2.7.3.3.2.1.3.2 項参照）。

2.7.3.4.2.5.2.4 LYBC 試験の結果に影響を及ぼした他の要因

LYBC 試験での ADHD RS-IV 日本語版（医師用）のベースライン値と、プラセボ効果に影響を及ぼす可能性のある他の要因について更に詳しい検討を行った。

ベースライン値に関し、注意欠陥／多動性障害－AD/HD－の診断治療ガイドライン（山崎 2003）によると、ADHD RS-IV 日本語版の日本人小児におけるスコア標準値に見られる日米間の差異について、その原因は今後の検討課題であるとしながら、日本人では米国人より、保護者（親）の評価と教師の評価ともに低い傾向があることを報告している。従って、医師が評価した国内試験におけるベースライン値が外国試験に比較して低かったことは、この報告をある程度再現しているものといえる。

LYBC 試験での ADHD RS-IV 総スコアのベースライン値が低かった要因として、本試験が日本で実施された AD/HD に対する初めてのプラセボ対照試験であったことより、LYBD 試験より更に軽症の患者が多く組み入れられた可能性がある。また、不注意優勢型の患者が多く、混合型が少なかった要因としては、治験において多くの観察や検査を繰り返し実施する必要があることより、多動性-衝動性症状を有する混合型の患者ではそのコントロールが困難な場合があると判断された可能性がある。その結果 ADHD RS-IV のベースライン値が低くなり、その変化量及びプラセボ群とアトモキセチン投与各群との差も相対的に小さくなってしまったことが考えられ、差の検出力が低下した可能性がある。

一方、プラセボ効果に関して、国内における AD/HD の医療・療育環境という観点から考察した場合、日本と異なり外国においては AD/HD に対する適応を有する治療薬が

存在し、また、家庭、学校、医療チームとの間の連携体制もより確立されたものとなっていると考えられる。

AD/HD の治療に関して米国で実施された大規模な臨床試験 (MTA study) では、①メチルフェニデート製剤による薬物治療群、②社会心理学的治療群、③薬物治療と社会心理学的治療の併用群、④一般療法 (一般的な薬物療法を含む) 群を 14 ヶ月の試験の後に比較した結果、薬物治療を併用する①③④の群に比し、改善の程度は有意に低かったものの、薬物治療を用いない②の群においてもベースラインに比べ AD/HD 症状の有意な改善を認めている。このことは心理学的アプローチのみでも AD/HD 症状に一定の改善が認められることを示している (MTA 1999)。

少数ではあるが国内においても、このような薬物治療を伴わない事例として、AD/HD 患者と家族に対する包括的治療としての夏季治療プログラムを実践している専門家 (山下 2005b) や、AD/HD 患者の親に対する心理学的アプローチとしてペアレントトレーニングを試行的に取り入れている医療機関が存在する (岩坂 2002)。

しかし、現時点では国内に AD/HD に対して適応を有する治療薬がなく、専門医や治療を実施している医療機関も不足しており、また、教育面での取り組みも始まったばかりであることより、AD/HD 患者と医療スタッフ、家族及び教師との関わりが十分ではない場合があると考えられる。

このような環境の中、AD/HD 患者が LYBC 試験に参加することで、本人への治験参加の説明に始まり、定期的な服薬やその確認、いろいろな場面における注意深い症状の観察など、治験参加前と比べて患者本人と周囲の人々との関わりが密接になり、報告されているような心理学的な治療効果が得られた可能性が考えられた。また、LYBC 試験に参加した患者の中には、既存の治療内容に何らかの問題を有している場合も多いと考えられ、本治験におけるアトモキセチンの治療効果に対する期待度が高かったことも一つの要因であると考えられた。このように複数の要因が重なった結果、LYBC 試験では外国試験に比べてプラセボ効果が大きくなったという可能性が考えられた。

2.7.3.4.2.5.2.5 日本人に対する維持用量に関する考察

種々の要因を考慮すると、LYBC 試験では 1.2 mg/kg/日群においてプラセボ群との間に統計学的に有意な改善が認められなかったものの、外国及びアジアで実施された 3 試験からはアトモキセチンの最終投与量として 1.2 mg/kg/日付近での有効性は示されていることから、一般診療においてはこの用量によっても有効性が示される小児及び青少年が存在するものと推測され、臨床的には 1.2 mg/kg/日も有用であると考えた。

一方、安全性に関し、LYBC 試験ではアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群と 1.8 mg/kg/日群は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図において、同等の安全性プロファイルであることが確認されている (第 2.7.4 項参照)。

以上より、日本人小児及び青少年 AD/HD 患者においては 1.2~1.8 mg/kg/日の範囲を維持用量とすることが妥当であると判断した。

2.7.3.4.2.5.2.6 日本人に対する維持用量の妥当性

国内で実施した用量設定試験である LYBC 試験の結果、海外における臨床試験結果から設定された維持用量である 1.2 mg/kg/日投与群において、プラセボ群に対する優越性が検証できず、国内外の 1.2 mg/kg/日用量の反応性に差が生じたことから、その原因を検討した。

国内外の試験結果を併合した部分集団解析の結果から、ADHD RS-IV のベースライン値が高いほどアトモセチン投与群の変化量が大きくなり、その要因としてはサブタイプの分布が影響を及ぼしていることが示された。また、LYBC 試験では不注意優勢型の割合が海外試験に比べて高かったことが、低いベースライン値と小さな変化量の要因となっている可能性があった。

固定用量で実施した LYAC 試験と LYBC 試験とを比較した結果から、LYBC 試験ではベースライン値が高い患者が少ない上、ベースライン値が高いにもかかわらず最終観察時における変化量が大きい症例が少ないことが示され、特に 1.2 mg/kg/日投与群と混合型の 1.2 mg/kg/日投与群においてその傾向が顕著であった。また、ベースラインから最終観察時まで極めて高いスコアのまま変化無く推移する症例はアトモセチンの無反応例である可能性が高いと考えられた。この無反応例と考えられる症例の影響を確認するため、これら 3 例を除いた解析では、LYBC 試験の結果と LYAC 試験の結果とがほぼ同一となることが示された。

この結果から、LYBC 試験と海外で実施した試験での 1.2 mg/kg/日用量の反応性の違いは、サブタイプの分布に加えアトモセチンの無反応例と考えられる症例の影響が要因として関与しているものと考えられ、民族的要因によって生じたものではないと考えられた。

一方、ADHD RS-IV の総スコアに関して医師評価と教師評価の差を分析した結果、医師評価に比較して教師評価でベースラインが低く、変化量も小さくなる傾向があった。その要因としては、場面や状況といった環境因によって患者の AD/HD 症状が異なること、日常生活と学校生活では支障となる行動が異なること、及び評価者の評価基準の違いなどが主なものと考えられた。

医師評価と教師評価との間の差に対する医師のコメントの内容に基づいて、患者が置かれた場面や状況といった環境因による AD/HD 症状への影響の有無によって分類した部分集団解析の結果から、それら因子を有する患者集団ではアトモセチン投与群における変化量が若干大きくなると同時にプラセボ投与群の変化量がより大きくなること、及びそれら因子を有さない患者集団ではプラセボ投与群における反応が小さくなり、1.2 mg/kg/日投与群と 1.8 mg/kg/日投与群でほぼ同等の有効性が示されることが分かった。

この結果から、ADHD RS-IV による 1.2 mg/kg/日投与群の薬効評価に対し環境因が影響した可能性が示唆された。

以上のことから、LYBC 試験全体としては 1.2 mg/kg/日投与群におけるアトモセチンの有効性を明確に捕らえることができなかったものの、サブタイプの分布の違いやアトモセチンの無反応例の存在及び環境因の影響などの要因を考慮することによって、

国内においてもこれまでに海外で得られたデータと同様に 1.2 mg/kg/日投与群においても 1.8 mg/kg/日投与群と同等の有効性が示されるものと考えられた。

安全性に関しては、有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象、バイタルサイン、身長、体重及び心電図に関して、国内外の試験データを示して検討し、本剤 1.2 mg/kg/日投与時と 1.8 mg/kg/日投与時の安全性について大きな差はなく、1.2 mg/kg/日を越える用量を投与した際にも安全に投与が可能であると判断された（第 2.7.4.2.1.1.4.項参照）。

また、国内及び海外長期継続投与試験におけるアトモキセチン投与患者の成長と有害事象の発現との関連性について検討したところ、食欲減退関連有害事象の有無は、ある程度体重パーセントイルの減少に寄与するものの、その影響は臨床的には問題とならない程度であると考えられた（第 2.7.4.2.1.1.3.5.6.項参照）。

以上の結果、日本人 AD/HD 患児においてはアトモキセチン 1.2 mg/kg/日と 1.8 mg/kg/日の有効性は同程度であると考えられ、かつ、1.8 mg/kg/日までの用量において安全性のリスクが大きく変わらないことが示されていることから、日本人小児及び青少年 AD/HD 患者に対しては、アトモキセチンの維持用量として 1.2～1.8 mg/kg/日が妥当であると判断した。

2.7.3.4.2.6 長期投与時の用法・用量

2.7.3.4.2.6.1 日本で実施した長期継続投与試験

LYDA 試験では、LYBC 試験の治験完了症例を対象として、アトモキセチンを継続投与し、長期投与時の安全性及び忍容性を評価している（20■■年■■月時点で試験継続中）。

本試験の中間解析（20■■年■■月■■日データカットオフ）での最高投与量は治験実施計画書に規定された 1.2 mg/kg/日の用量範囲上限の 1.5 mg/kg/日であった。これまでの結果から、1.2 mg/kg/日までの長期投与時における特別な安全性上の問題は認められておらず、また、有効性は維持され効果の減弱も認められていない（第 2.7.3.2.1 項、第 2.7.4 項参照）。

LYDA 試験については LYBC 試験の結果を受けて 20■■年■■月■■日付けで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最高投与量として 1.8 mg/kg/日（用量幅 1.5～1.82 mg/kg/日）又は 120 mg/日のいずれか少ない用量まで増量することとした。本試験における 1.8 mg/kg/日までの用量範囲での長期投与データは、本剤の承認申請後に再度中間解析を実施し追加提出する予定である（20■■年■■月■■日にデータカットオフした中間解析第 2 報を提出済み）。

2.7.3.4.2.6.2 外国で実施した長期投与試験

LYAF 試験ではアトモキセチンによって有効性が認められた小児及び青少年 AD/HD 患者にアトモキセチン 0.5～1.8 mg/kg/日又はプラセボを 52 週間、1 日 2 回投与し、AD/HD 症状が再燃するまでの日数を比較した。試験の結果、アトモキセチン投与群において、再燃までの日数はプラセボ群に比し統計学的に有意に長かった（第 2.7.3.5.2.1 項参照）。

外国の小児及び青少年 AD/HD 患者における長期併合データを用いて、長期投与時の安全性について検討した。この併合データの対象例数は 5481 例（この内投与期間と投与量に関する情報を有する 5373 例中では 6 ヶ月以上投与 2529 例、1 年以上投与 1625 例が含まれる）、投与量は 2.0 mg/kg/日を超える情報が含まれている（第 2.7.4.1.2.2.6.3 項参照）。

安全性の評価指標である有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図においては長期投与による特別な安全性上の問題は認められなかった。また、アトモキセチンの投与量の違いによる有害事象発現率にも差は認められなかった（第 2.7.4 項参照）。

外国の小児及び青少年 AD/HD 患者にアトモキセチンを長期投与した際に、有効性の減弱は認められず、投与量別に層別した際においても、各投与量において同様の傾向が示されている（第 2.7.3.5 項参照）。

以上より、投与期間が長期に及ぶ場合でも、短期投与時の用法・用量を変更する必要はなく、十分な有効性と安全性が期待できるものと判断した。

2.7.3.4.2.7 CYP2D6 遺伝子型による用量調整の必要性に関する検討

外国で実施された臨床薬理試験（HFBJ 試験及び LYAE 試験の 2 試験を中心に評価）の結果、健康成人の extensive metabolizer (EM) 及び poor metabolizer (PM) の安全性については、PM で EM より有害事象の発現率及び試験中止がわずかに高かったが、アトモキセチンに関連した死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。同様に PM で EM より心拍数及び血圧の変化が多く見られたものの、反復投与により心血管系に対する影響は一定以上には強くないと考えられた。この結果より PM と EM のいずれの健康成人においても十分な安全性が示された（第 2.7.2.3.2.5.1 項参照）。

外国の長期併合データにおけるアトモキセチンの投与量を EM と PM で比較したところ、最終投与量の平均値は EM で 1.40 mg/kg/日、PM では 1.20 mg/kg/日と、EM で若干投与量が高かったが、ともに 1.2~1.8 mg/kg/日の範囲内であった（第 2.7.4.1.2.2.6.3 項参照）。同じく外国の臨床試験データで EM 又は PM のいずれにおいても有効であり、また、安全性のプロファイルに臨床的に問題となるような差は認められなかった（第 2.7.3.3.3.3.7 項、第 2.7.4.5.1.1.4 項参照）。

日本及びアジアの治験に参加した AD/HD 患者の遺伝子型情報より IM を特定し、アトモキセチンの有効性と安全性のプロファイルを比較した。その結果、IM と EM のいずれにおいても有効であり、また、安全性に関し臨床的に問題となるような差は認められなかった（第 2.7.3.3.3.3.7 項、第 2.7.4.5.1.1.6.5 項参照）。

これらのことから、CYP2D6 遺伝子型の IM 又は EM によってアトモキセチンの投与量を調整する必要はないと考えられた。したがって、アトモキセチン投与開始前に個々の患者の CYP2D6 遺伝子型を確認する必要はなく、それぞれの患者の安全性と有効性を確認しながら用量を調整することで問題はないと判断した。

PM 患児における用量設定あるいは事前の CYP2D6 遺伝子検査の必要性について更に検討した結果を以下に示した。

申請資料に含めた全ての患者を対象とした臨床試験において、初回の来院時に CYP2D6 遺伝多型（代謝型）検査用の検体を採取し、集中検査機関において測定を行なった。測定結果は盲検化し、投与期間中に医師に開示されることはなく、投与量の調整は臨床的判断により行なわれた。アトモキセチン 1.8 mg/kg/日までの投与によって PM 患者では EM 患者に比較して高い AD/HD 症状の改善効果が認められるとともに、安全性では、一部の有害事象の発現頻度が高かったものの、心拍数の増加と体重減少以外は EM 患者とほぼ同等の変化であり、特に懸念されるような安全性上の事象は認められなかった。

更に、米国の添付文書には、承認時より “Laboratory tests are available to identify CYP2D6 PMs.”と記載されているのと同時に、CYP2D6 の遺伝子検査に関して “Routine laboratory tests are not required”と記載されている。弊社で知る限り、実際の臨床現場での本剤の臨床使用に際し事前に CYP2D6 の遺伝子検査を行うよう弊社に依頼があったことはない。また、海外において、添付文書中に本剤投与前の CYP2D6 の遺伝子検査を必須事項として記載している国もない。

以上のことから、臨床試験データでは PM 患者に対する特別な用量設定及び事前の CYP2D6 遺伝子検査の必要はないものと考えられたが、PM 患者では一部の有害事象の発現頻度が高かったことなどから、投与に際しては忍容性に問題がない場合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与する必要があるものと考えた。

2.7.3.4.3 投与方法に関する検討

2.7.3.4.3.1 1日2回投与

日本人の健康成人男性で実施された LYAN 試験の結果、アトモキセチン 40 mg 及び 60 mg を 1日2回、7日間反復投与した時の平均血漿中濃度は、アトモキセチン初回投与 24 時間後に定常状態に到達し、以後、トラフ濃度がほぼ一定であったことより、1日2回投与の妥当性が示された（第 2.7.2.3.1.1.1 項参照）。

引き続き実施した日本人小児及び青少年の AD/HD 患者による臨床試験（LYBD 試験、LYBC 試験、LYDA 試験）の結果、1日2回投与によってアトモキセチンの有効性と安全性が示されたことより、1日2回投与が適切であると判断した（第 2.7.3.2.1 項、第 2.7.4 項参照）。

2.7.3.4.3.2 増量方法に関する検討

外国で承認されているアトモキセチンの用法・用量では、初期用量から維持用量に至る増量間隔は有効性と安全性の反応を観察しながら 3～10 日の間隔とすることとなっている。

外国で実施された臨床試験や承認用法用量を基に、日本で実施した試験における増量方法と用量範囲を表 2.7.3-172 に示した。

LYBD 試験では 0.5 mg/kg/日を初期用量とし、その後の増量間隔を 2 週間として最高投与量 1.8 mg/kg/日までの間に 2 段階の用量ステップ（0.8 mg/kg/日及び 1.2 mg/kg/日）

を設けて強制増量を行った。試験の結果、アトモキセチンの安全性と忍容性が確認された（第 5.3.5.2.1 項参照）。

その後実施した LYBC 試験では、プラセボ群とアトモキセチン 0.5、1.2 及び 1.8 mg/kg/日の投与群を設定し、1.2 及び 1.8 mg/kg/日投与群では LYBD 試験と同じ用量ステップを経ることとした。各用量ステップの増量間隔を 1 週間に短縮して増量を行ったところ、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群で食欲減退の有症率が経時的に増加する傾向が見られ、悪心については全体として有症率が経時的に減少する傾向が見られた以外には、増量の各段階において有害事象の有症率に特定の傾向は認められなかった（第 2.7.4.2.1.1.1.4 項参照）。

LYBC 試験に継続して実施した LYDA 試験でも、全ての症例について一旦は初期用量の 0.5 mg/kg/日とし、その後 1~3 週間間隔で漸増する方法としたが、LYBC 試験と同じく増量の経過中に特定の有害事象が発現又は増悪することはなかった（第 2.7.4.2.1.1.1 項参照）。

以上のことより日本人における増量方法として、初期用量 0.5 mg/kg/日から最高投与量 1.8 mg/kg/日までの漸増方法とし、維持用量の調整に際しては各用量での増量間隔を 1 週間以上とすることが妥当であると判断した。

表 2.7.3-172. 日本で実施した試験における増量方法と用量範囲

試験番号	投与段階と用量幅 (mg/kg/日)				増量間隔 (週)	増量方法
	初期用量	第2段階	第3段階	最高投与量		
	0.5	0.8	1.2	1.8		
LYBD	0.38-0.68	0.68-0.97	1.03-1.36	1.49-1.82	2	強制増量
LYBC*	0.33-0.50	0.63-0.97	1.05-1.25	1.60-1.82	1	強制増量
LYDA**	0.38-0.67	0.67-1.0	1.0-1.5		1-3	適宜増減

*第2段階は1.2及び1.8 mg/kg/日群での用量幅を示した。

**治験実施計画書改定後の最高投与量は1.8 mg/kg/日（用量幅1.5-1.82 mg/kg/日）とした。

2.7.3.4.3.3 漸減の必要性

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（HFBD、HFBK、LYAC、及びLYAF試験）において、治験薬の投与終了にあたって、治験終了時の最終投与量を即時中止した場合の影響を検討した。その結果、漸減せずにアトモセ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は認められなかった。また、日本で実施した試験（LYBD試験）では、試験項目として評価したわけではないものの、アトモセチンの急な中止に伴う重篤な有害事象は認められなかった。

これらの結果から、アトモセチンの投与を中止または終了する際に、漸減する必要はないと判断した（第2.7.4.5.7項参照）。

2.7.3.4.3.4 食事の影響

外国の健康成人を対象とした臨床薬理試験（LYAL、LYAZ試験）において、高脂肪食を摂取した後に本剤を経口投与した場合には吸収に遅延が認められ、 C_{max} が低下したが、吸収量（AUC）は変化しなかった。外国人患児を対象とした様々な食事の条件下における母集団薬物動態解析の結果では C_{max} の低下は9%と少なかった。

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、食事がアトモセチンの薬物動態に及ぼす影響は臨床的には重要なものではなく、アトモセ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（第2.7.1.3.3項参照）。

2.7.3.4.4 特定の患者集団における用法・用量に関する検討

2.7.3.4.4.1 腎障害患者

腎不全を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（HFBM試験）でアトモセチンの薬物動態を検討した結果、末期の腎不全被験者ではアトモセチンのAUCが健康成人に比べ約64%上昇したが、投与量を体重換算（mg/kg）した際にはクリアランスの差は小さくなった。この結果より、末期腎不全又はより軽度の腎不全を有するAD/HD患者に対しても、通常の用法・用量により投与可能であると考えた。ただし、本試験の結果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ため、腎不全を有するAD/HD患者に対しては臨床反応を確認しながら慎重に投与する必要がある（第2.7.2.3.1.5.1項、第2.7.2.3.2.5.2項参照）。

2.7.3.4.4.2 肝障害患者

肝硬変を有する成人被験者による臨床薬理試験（HFBN 試験）の結果、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝硬変被験者において、それぞれ AUC が約 2 倍及び約 4 倍に上昇した。ただし、本試験の結果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ため、肝硬変を有する AD/HD 患者に対し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（第 2.7.2.3.1.5.2 項、第 2.7.2.3.2.5.3 項参照）。

2.7.3.4.5 薬物相互作用

2.7.3.4.5.1 モノアミン酸化酵素阻害剤

アトモキセチンは選択的なノルアドレナリン再取り込み阻害剤であることより、モノアミン酸化酵素阻害剤との併用によって両薬剤の作用が増強され、脳内神経シナプスにおけるモノアミン濃度が急激に上昇する恐れがある。従って、アトモキセチンとの併用は避ける必要がある。

2.7.3.4.5.2 β アドレナリン作動性受容体アゴニスト

アトモキセチンと β アドレナリン作動性受容体アゴニストとの相互作用に関する臨床薬理試験（HFBO、LYDP 試験）の結果、アトモキセチンとの併用でサルブタモールを静脈内投与した場合、心血管系に作用し、心拍数や血圧を上昇させる作用が認められた。一方、アトモキセチンと吸入サルブタモールの併用投与の結果では、心拍数に対しても臨床的に問題となるような影響は示さず、概して良好な忍容性が示された。

これらの試験の結果から、アトモキセチンと β アドレナリン作動性受容体アゴニストの静脈注射などの全身性投与による併用には注意が必要である（第 2.7.2.3.2.6.2 項参照）。

2.7.3.4.5.3 CYP2D6 阻害剤

アトモキセチンと CYP2D6 阻害剤との薬物相互作用を検討するため、パロキセチンを用いた HFBL 試験、及びフルオキセチンを用いた LYAY 試験の 2 試験を実施した。

HFBL 試験ではアトモキセチンの定常状態におけるパロキセチンとの併用投与（EM 被験者）の結果、アトモキセチン単剤投与（PM 被験者：LYAE 試験）に比べ心拍数の増加が見られたことより、血行力学的作用への影響が示唆された。

LYAY 試験ではアトモキセチンとフルオキセチンの併用投与の結果、アトモキセチン単剤投与に比べ心拍数増加、収縮期血圧の低下が見られたものの、その程度は臨床的に問題とは考えられなかった。

不安障害又はうつ障害を併存する小児及び青少年の AD/HD 患者における CYP2D6 阻害剤との薬物相互作用を検討するため、フルオキセチンを用いて LYAQ 試験を実施した。

アトモキセチンとフルオキセチンの併用投与の結果、プラセボ併用投与に比べ、統計学的に有意（ $p < 0.001$ ）なアルカリフォスファターゼの低下が見られた。また、アトモキセチンとフルオキセチンの併用投与において QTcD にわずかな影響（ < 5 msec）が見られ

た。また、有害事象の顕著な変化や有害事象による中止率の増加は認められず、良好な忍容性を示した。

アトモキセチンは、主に CYP2D6 で代謝されるため、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤とアトモキセチンを併用する場合は CYP2D6 によりアトモキセチンの代謝が影響される可能性がある。試験の結果から、アトモキセチンと CYP2D6 阻害剤の併用投与は、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量するなど注意して行う必要がある（第 2.7.2.3.1.6.2 項、第 2.7.4.5.3.3 項参照）。

2.7.3.4.5.4 昇圧剤

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、その薬理作用として心拍数や血圧の上昇が認められる。アトモキセチンと昇圧剤との併用によってこれら薬剤の作用が増強する恐れがあるため併用する場合は注意が必要である。

2.7.3.4.5.5 ノルアドレナリンに影響する薬剤

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、その薬理作用として心拍数や血圧の上昇が認められる。アトモキセチンとノルアドレナリンに影響する薬剤との併用によってこれら薬剤の作用が増強する恐れがあるため併用する場合は注意が必要である。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 国内で実施した試験（LYBC 試験、LYDA 試験）

LYDA 試験は、約 8 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験である LYBC 試験を完了した患者を対象とした非盲検の長期継続投与試験である。本試験では、副次的目的として、アトモキシチンの長期投与時における有効性を ADHD RS-IV 日本語版（医師用）を指標に検討した。

先行する LYBC 試験においてアトモキシチン群に組み入れられた 183 例に、LYBC 試験においてプラセボ群に組み入れられ、かつデータカットオフ時点までに LYDA 試験のデータが収集された 28 例を加えた 211 例を長期投与の解析対象例とした（データカットオフ日：20 年 月 日）。患者の内訳を表 2.7.3-173 に示した。中止例数は、評価期間 6 ヶ月以内の患者において 41 例、評価期間 6 ヶ月～1 年の患者において 9 例であった。中止の理由として最も多かったのは、「被験者又は代諾者の意思」であった。

表 2.7.3-173. 患者の内訳

	6 ヶ月 (N=211)		6 ヶ月～1 年 (N=85)		1～2 年 (N=21)		2～3 年 (N=0)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
完了例	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
期間終了例	85	(40.3)	21	(24.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
継続例	82	(38.9)	55	(64.7)	20	(95.2)	0	(0.0)
中止例	41	(19.4)	9	(10.6)	1	(4.8)	0	(0.0)
有害事象	7	(3.3)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
選択/除外基準違反	4	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験実施計画からの逸脱	8	(3.8)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
被験者又は代諾者の意思	12	(5.7)	4	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験責任医師又は 治験分担医師の判断	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
効果不十分	8	(3.8)	2	(2.4)	1	(4.8)	0	(0.0)

期間：

6 ヶ月 : 1 日以上 182 日以下

6 ヶ月～1 年 : 183 日以上 365 日以下

1～2 年 : 366 日以上 730 日以下

2～3 年 : 731 日以上 1095 日以下

n : 上記期間中に中止した又は継続中の症例数

完了例 : LYBC 試験を完了し、LYDA 試験に移行しなかった患者

A_T10_01.tsv

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の総スコア、不注意サブタイプスコア及び多動性-衝動性サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化を評価期間ごとに分類し、表 2.7.3-174 に示した。また、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの推移を表 2.7.3-175 及び図 2.7.3-29 に示した。ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の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。

表 2.7.3-174. ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) の
ベースラインから最終観察時までの変化 (LYBC 試験、LYDA 試験)

	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコア	6 ヶ月	211	31.1	9.3	19.3	11.1	-11.7	9.6	<0.001
	6 ヶ月～1 年	79	32.3	8.4	15.0	9.0	-17.4	8.4	<0.001
	1 年～2 年	19	32.5	8.6	14.6	6.8	-17.9	8.1	<0.001
ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 不注意 サブタイプスコア	6 ヶ月	211	19.2	4.6	12.3	6.2	-7.0	6.1	<0.001
	6 ヶ月～1 年	79	19.5	4.4	9.4	5.4	-10.1	5.7	<0.001
	1 年～2 年	19	20.1	4.5	9.6	4.6	-10.5	5.7	<0.001
ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 多動性- 衝動性サブタイプスコア	6 ヶ月	211	11.8	6.8	7.0	6.2	-4.8	4.9	<0.001
	6 ヶ月～1 年	79	12.8	6.5	5.6	4.8	-7.2	4.6	<0.001
	1～2 年	19	12.4	7.1	5.0	3.5	-7.4	5.2	<0.001

対象

6 ヶ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

6 ヶ月～1 年：アトモキセチン 6 ヶ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

1 年～2 年：アトモキセチン 1 年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

2 年～3 年：アトモキセチン 2 年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

*p 値は対応のある t 検定に基づき算出された。

A_T11_06.tsv

表 2.7.3-175. ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの推移
(LYBC 試験、LYDA 試験)

期間 (月)	N	平均	SD	最小値	中央値	最大値
0	211	31.05	9.29	3.00	30.00	52.00
0.5	199	25.69	10.47	0.00	25.00	52.00
1	200	23.09	10.17	0.00	21.50	53.00
1.5	195	22.15	10.45	2.00	22.00	54.00
2	192	21.12	10.27	0.00	21.00	49.00
3	111	20.14	10.45	0.00	19.00	45.00
4	101	17.61	10.52	0.00	16.00	48.00
5	91	16.31	10.09	0.00	14.00	44.00
6	83	15.88	11.18	0.00	14.00	47.00
7	78	15.63	9.94	2.00	14.00	43.00
8	70	15.17	9.20	0.00	13.00	46.00
9	33	16.03	8.77	0.00	14.00	38.00
10	25	15.44	8.30	3.00	15.00	37.00
11	24	13.88	7.86	1.00	14.00	33.00
12	23	13.04	6.46	1.00	14.00	28.00
15	4	17.25	3.40	14.00	16.50	22.00

対象：アトモキセチン投与例

A_T11_07_0.tsv

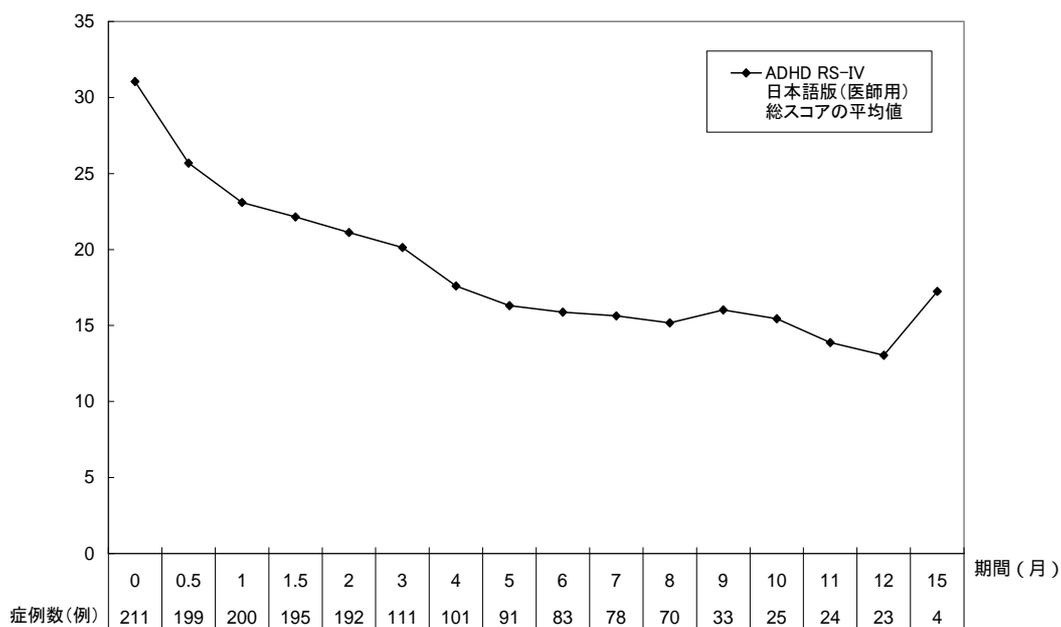
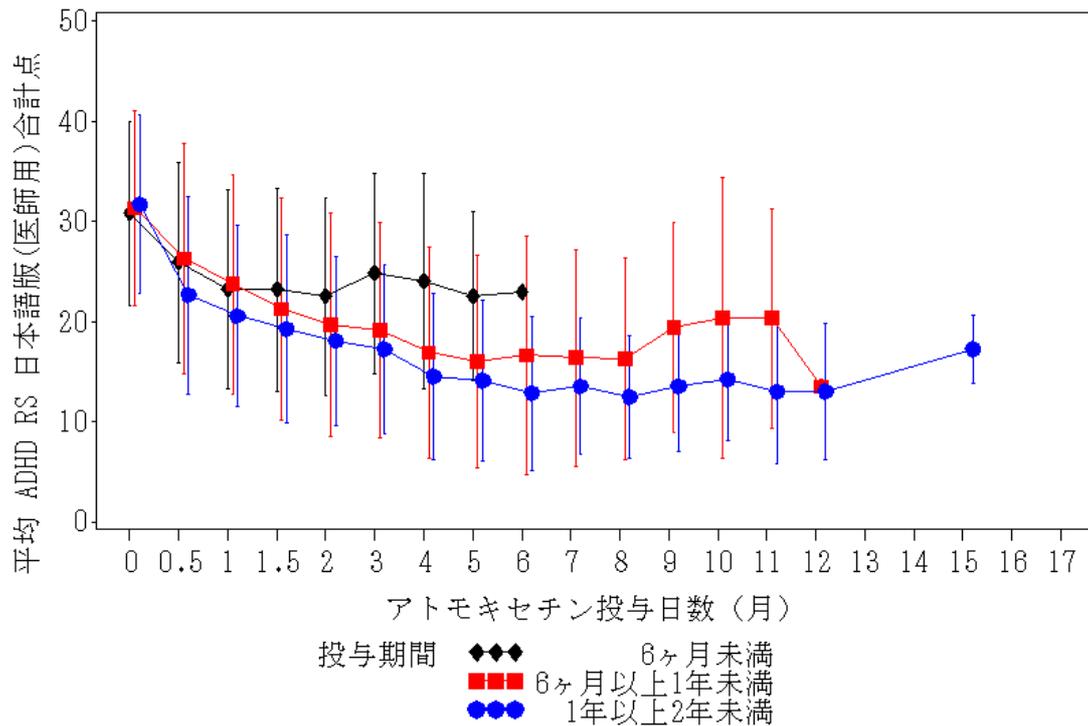


図 2.7.3-29. ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの平均値

2.7.3.5.1.1 国内で実施した長期継続投与試験における有効性の経時推移

国内で実施した長期継続投与試験における ADHD RS-IV 総スコアの経時的推移を実際の投与期間で分類した部分集団ごとに図 2.7.3-30 に示した。

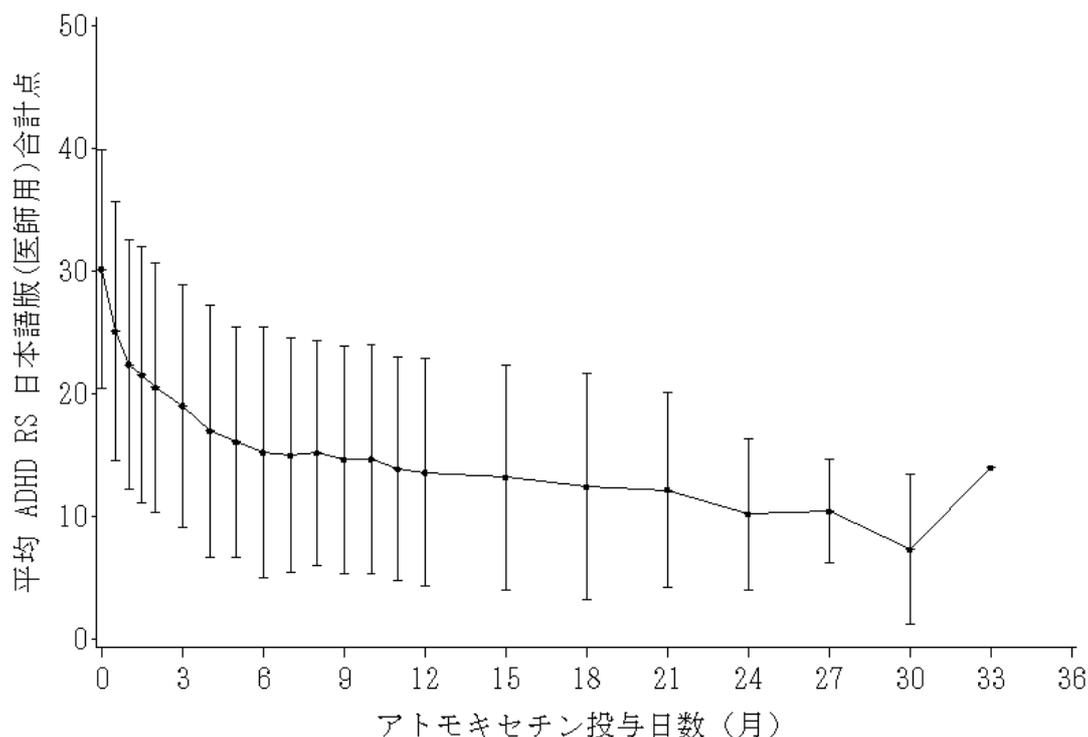
国内試験 (LYBC 試験、LYDA 試験) においては、患者を実投与期間 6 ヶ月未満 (投与開始時 126 例)、6 ヶ月以上 1 年未満 (投与開始時 64 例) 及び 1 年以上 2 年未満 (投与開始時 21 例) の 3 群に分類し、経時的推移を比較した。その結果、投与期間が 6 ヶ月以上 1 年未満の患者群及び 1 年以上 2 年未満の患者群では、ほぼ同様の経時推移が認められ、効果が維持されていることが確認された。



対象：アトモキシセチン投与例
表示：平均±SD

図 2.7.3-30. ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの経時的推移
(LYBC 試験、LYDA 試験)

ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの経時推移を図 2.7.3.5-1 に示した。長期継続投与により 30 カ月までは ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの平均値は上昇することなく、効果の減弱は認められなかった。33 カ月において平均値の上昇が認められたが、対象症例数が 1 例であったためと考えられた。



対象：アトモキシセチン投与例
表示：平均±SD

図 2.7.3.5-1. ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの平均値
(LYBC 試験及び LYDA*試験の併合解析)

*20██年██月██日データカットオフ日

2.7.3.5.2 外国で実施した長期投与試験

2.7.3.5.2.1 LYAF 試験 (再燃試験)

アトモキシセチンを非盲検下で約 10 週間投与する試験期間において、CGI-ADHD-S スコアが 2 以下であり、かつ試験期間の最終の 2 回の観察 (visit 9 と visit 10) で、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアがベースラインから 25%以上減少している場合、レスポndaーと定義した。

LYAF 試験の主要評価項目は、アトモキシセチンに対するレスポndaーを対象とした「無作為に割付されてから再燃までの期間」である。無作為化から 9 ヶ月後の時点 (Visit 22) で、再燃までの期間を Kaplan-Meier 法を用いた解析により比較した。再燃の定義については、「連続する 2 回の観察で、CGI-ADHD-S スコアが試験期間の最終観察時点から 2 点以上増加した場合、かつ ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアが試験期間のベースラインの 90%以上に復した場合」と定義した。

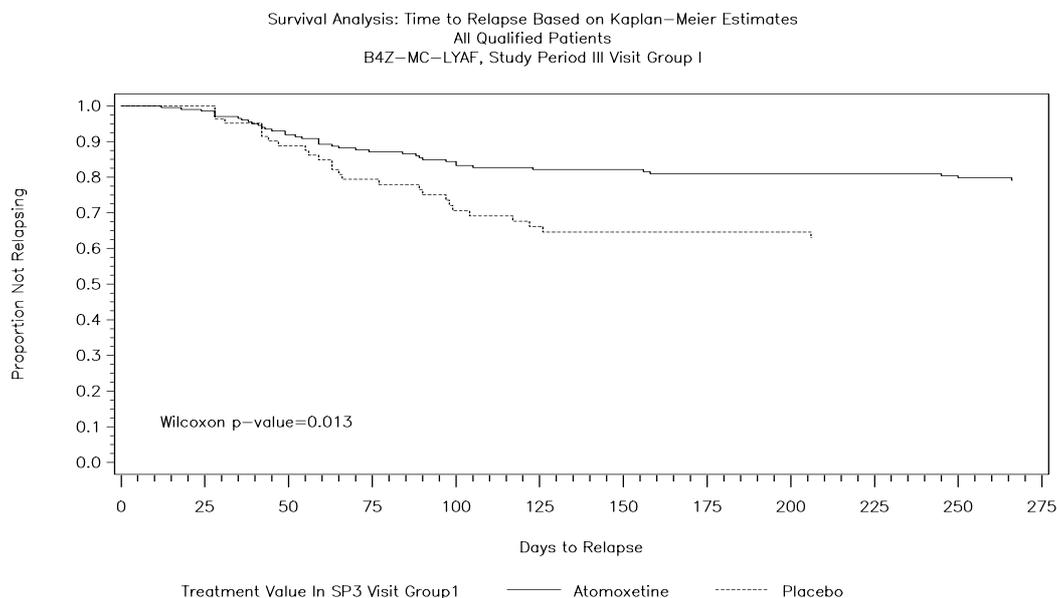
無作為化された 416 例のうち 295 例 (アトモキシセチン群 209 例、プラセボ群 86 例) が試験実施計画書で規定された主要解析対象集団の基準を満たしており、主要有効性解析に含めた。295 例における再燃までの期間の解析結果を図 2.7.3-31 に示す。再燃しなかった患者の割合を縦軸に、時間 (治療日数) を横軸に示した。その結果、アトモキシセチン群 39 例 (18.7%) 及びプラセボ群 27 例 (31.4%) が規定された期間中に再燃した。再

ストラテラカプセル

燃までの平均日数はアトモксеチン群で 227.65 ± 5.88 日、プラセボ群で 158.11 ± 7.92 日であり、アトモксеチン群の方が長かった。Wilcoxon 検定により、2 群間に統計学的有意差が認められた ($p=0.013$)。

これらの結果から、長期投与期間中にもアトモксеチンの効果が持続していることが確認された。

PRODUCTION DATA – PRODUCTION MODE



Relapse Definition: Relapse per protocol definition within study period III visit group I
Program: RMP.B4ZSLYAF.SASPGM(KMRELB1)
Data: RMP.SAS.B4ZM.L.MCLYAFSW

図 2.7.3-31. 再燃までの期間 (LYAF 試験)

2.7.3.5.2.2 HFBE 試験 (再燃試験)

非盲検投与期間において、最終観察時点で CGI-ADHD-I が 1 あるいは 2 であり、かつ ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアがベースラインから 25%以上減少した症例を、レスポonderと定義した。また、非盲検投与期間の最終観察時点から少なくとも 4 日間、CGI-ADHD-I が 2 ポイント以上増加した、かつ ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアが、非盲検投与期間のベースライン時点の 90%以上に戻ったことを、再燃と定義した。

レスポonder 79 例をアトモксеチン群 (59 例) 又はプラセボ群 (20 例) に無作為に割り付け、治験薬を 6 ヶ月投与し、再燃までの期間を指標に、アトモксеチン群とプラセボ群を比較した。その結果、アトモксеチン群の 32 例 (54.2%) 及びプラセボ群の 10 例 (50%) において再燃が確認された。再燃までの期間について、2 群間に統計学的有意差は認められなかった (図 2.7.3-32、 $p=0.533$)。

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を表 2.7.3-176 に示す。アトモксеチン群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

本試験では、再燃までの期間に関して、アトモセチン群とプラセボ群との間に差は認められなかったが、これは試験デザインに起因すると考えられた。本試験では、無作為化に引き続き、プラセボ群及びアトモセチン群のいずれにおいても、早期に試験から脱落した患者に対するインセンティブがあり、試験から脱落した患者にアトモセチンを投与されることが保証され、非盲検試験に参加する資格が与えられていた。また、再燃の基準が一般的であり、再燃に相当する日が 4 日間あるという基準に合致するだけで、中止しなければならなかった。本試験のアトモセチン群において、予想以上に多くの患者で再燃が認められ、アトモセチンが投与される非盲検試験（HFBE 試験又は LYAI 試験のいずれか）に組み入れられた。

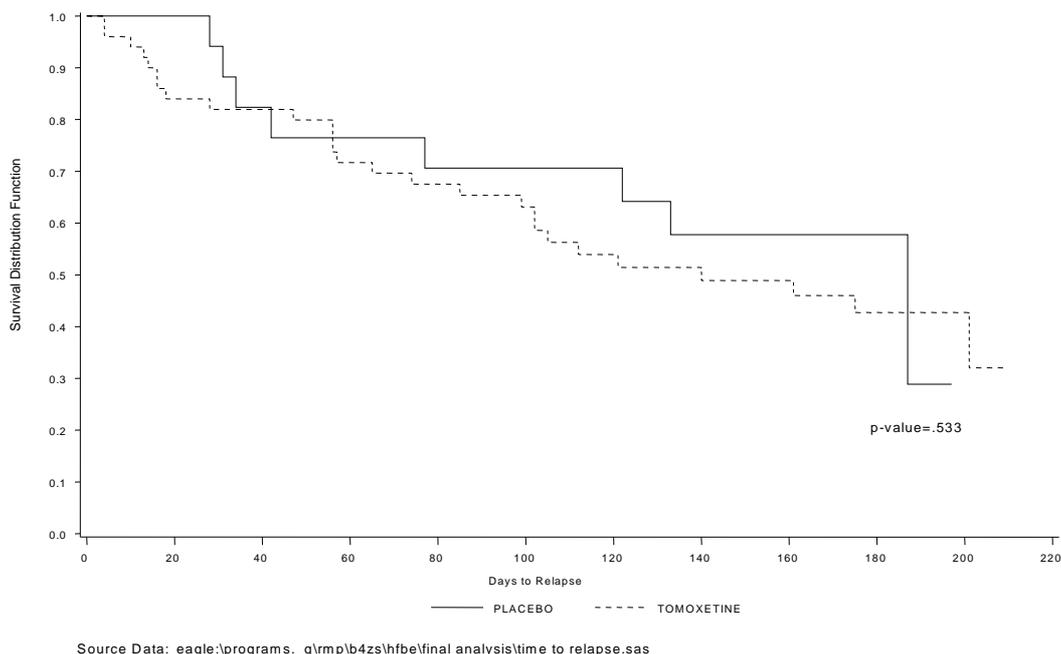


図 2.7.3-32. 再燃までの期間（HFBE 試験）

表 2.7.3-176. 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（HFBE 試験）

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
プラセボ	19	11.84	8.16	26.32	15.23	14.47	15.51	0.001
ATX	51	16.73	9.11	28.02	15.68	11.29	14.63	<0.001

投与群内 p 値は、ベースラインから最終観察時までの変化量を Wilcoxon の符号付順位検定を用いて解析した。
投与群間の比較は、ベースラインから最終観察時（LOCF）までの変化量を治療効果の項を含む分散分析モデルを用いて解析した（p 値：0.428）。
CSR HFBE Table 11.9

LYAF 試験では、HFBE 試験で認められた問題を解消するために試験デザインを変更した。まず、LYAF 試験では、より厳密な再燃の定義を採用し、連続した 2 回の観察で

再燃基準に合致することを必要とした。この変更の結果、LYAF 試験では、初回から 2 回目の治療変更までに再燃したのは、アトモキセチン群 65 例 (22.3%)、プラセボ投与群 47 例 (37.9%) のみであった。また、試験の統計学的な検出力を高める目的から、LYAF 試験では、アトモキセチン群 292 例及びプラセボ群 124 例と、より多い症例数を用いた。更に、LYAF 試験ではデザインを簡素化し、二重盲検期間に参加し実際に割り付けられるまでの間を 1 Visit とした。その結果、LYAF 試験では、無作為化以前に再燃とされた患者は 4 例であった。

2.7.3.5.3 外国で実施した長期継続投与試験（非盲検試験）の併合解析

外国で実施した 1 日 2 回投与の試験（LYAC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、LYBP 試験、LYBI 試験、LYAS 試験、LYAB 試験、LYBB 試験）並びに HFBF 試験及び LYAI 試験において、アトモキセチンを投与した患者を併合して、長期投与中にアトモキセチンの効果が持続しているか否かを検討した。

表 2.7.3-177 に併合されたすべての患者における投与日数と最頻用量を要約した。その結果、2377 例のうち 42.0% の最頻用量は 1.6~2.0 mg/kg/日 で最も多かった。

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの経時的変化を表 2.7.3-178 及び図 2.7.3-33 に示した。その結果、2381 例のベースラインの平均値は 37.7、6 ヶ月時点及び 12 ヶ月時点における平均値はそれぞれ 14.2 及び 12.4 であり、アトモキセチンによる AD/HD 症状の改善効果は、長期投与時においても維持されていることを確認した。

表 2.7.3-177. 投与日数と最頻用量の要約

アトモキセチン 投与日数	アトモキセチン最頻用量 (mg/kg)						合計 n (%)
	0 - 0.4 n (%)	0.4 - 0.8 n (%)	0.8 - 1.2 n (%)	1.2 - 1.6 n (%)	1.6 - 2.0 n (%)	>=2.0 n (%)	
<=14	6 (10.5)	44 (77.2)	7 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (2.4)
15 - 30	13 (12.7)	40 (39.2)	31 (30.4)	15 (14.7)	3 (2.9)	0 (0.0)	102 (4.3)
31 - 91	12 (3.3)	50 (13.9)	110 (30.6)	64 (17.8)	122 (34.0)	1 (0.3)	359 (15.1)
92 - 182	5 (1.2)	40 (9.4)	92 (21.7)	110 (25.9)	167 (39.4)	10 (2.4)	424 (17.8)
183 - 273	6 (2.1)	37 (12.7)	55 (18.9)	68 (23.4)	111 (38.1)	14 (4.8)	291 (12.2)
274 - 365	6 (3.1)	18 (9.4)	25 (13.1)	48 (25.1)	80 (41.9)	14 (7.3)	191 (8.0)
366 - 730	2 (0.6)	9 (2.8)	43 (13.2)	92 (28.2)	177 (54.3)	3 (0.9)	326 (13.7)
731 - 1095	3 (1.4)	4 (1.9)	27 (13.0)	53 (25.6)	119 (57.5)	1 (0.5)	207 (8.7)
1096 -	0 (0.0)	15 (3.6)	61 (14.5)	125 (29.8)	219 (52.1)	0 (0.0)	420 (17.7)
計	53 (2.2)	257 (10.8)	451 (19.0)	575 (24.2)	998 (42.0)	43 (1.8)	2377 (100.0)

T2_7_3_7.rtf

表 2.7.3-178. 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

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

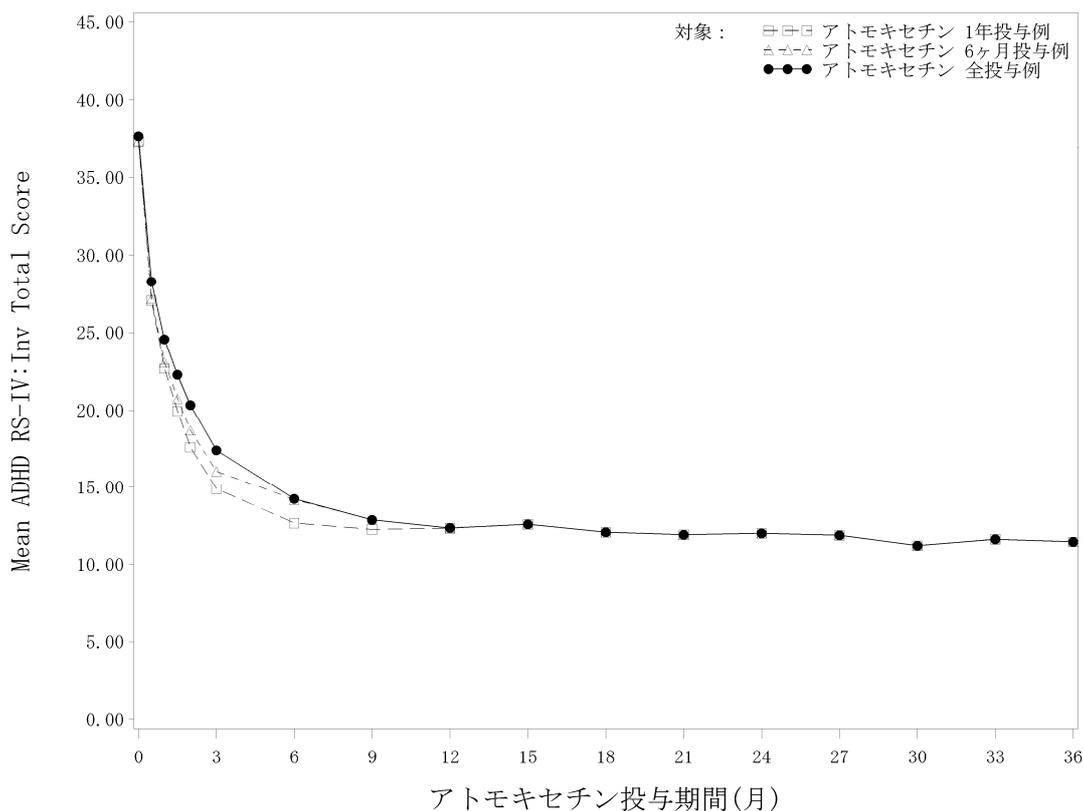


図 2.7.3-33. ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの
ベースラインから最終観察時までの変化量 (投与期間1年以上の患者)

2.7.3.5.3.1 外国で実施した長期継続投与試験における有効性の経時推移

外国で実施した長期継続投与試験における ADHD RS-IV 総スコアの経時的推移を実際の投与期間で分類した部分集団ごとに図 2.7.3-34 に示した。

外国で実施した長期継続投与試験においては、患者を実投与期間 6 ヶ月未満 (投与開始時 946 例)、6 ヶ月以上 1 年未満 (投与開始時 482 例)、1 年以上 2 年未満 (投与開始時 326 例) 及び 2 年以上 (627 例) の 4 群に分類し、経時的推移を比較した。その結果、投与期間が 6 ヶ月以上 1 年未満の患者群、1 年以上 2 年未満の患者群及び 2 年以上の患者群では、ほぼ同様の経時推移が認められ、効果が維持されていることが確認された。

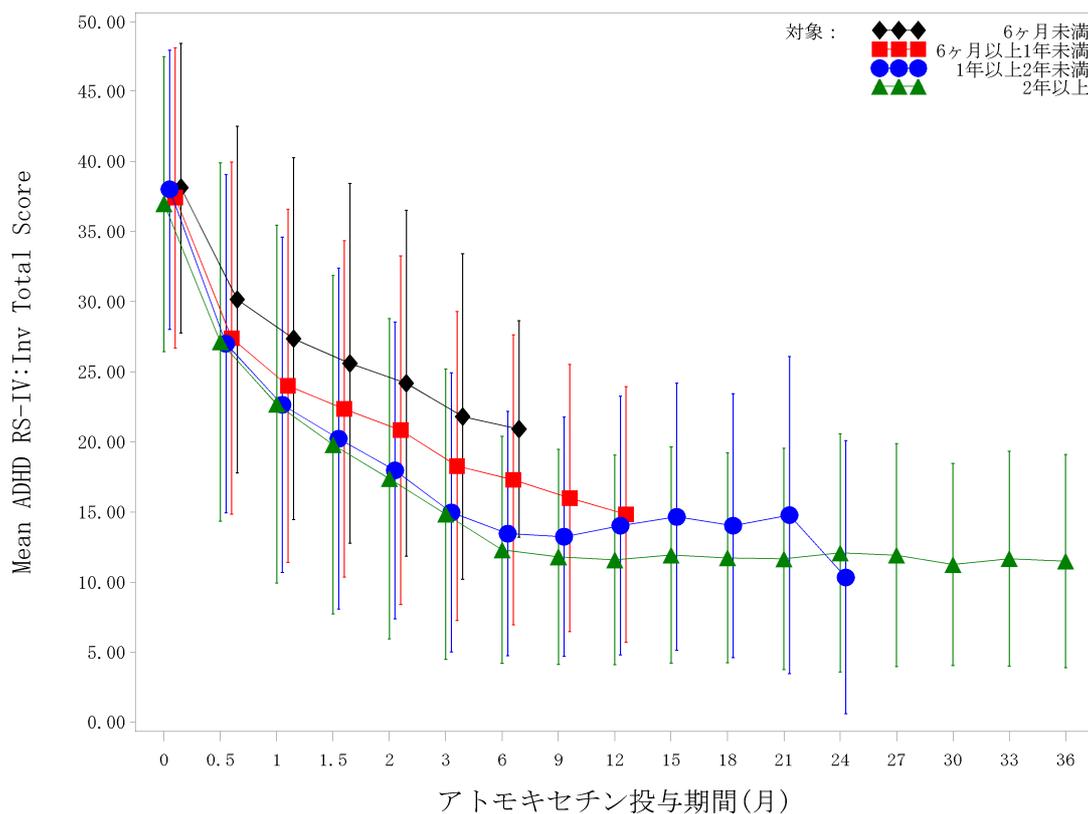


図 2.7.3-34. ADHD RS-IV 総スコアの経時的推移
(外国で実施した長期継続投与試験)

表 2.7.3-179. 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験実施医療機関数 場所	試験開始日 登録状況 登録例数/ 計画例数	デザイン 対照の種類	試験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	投与開始時/ 完了時 群別被験者数	投与期間	年齢の 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンド ポイント
LYBC	41 日本	20 年 月 ~ 20 年 月 270/240	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.5 mg/kg/日 ATX 1.2 mg/kg/日 ATX 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	プラセボ群 62/61 ATX 0.5 mg/kg/日 62/60 ATX 1.2 mg/kg/日 60/57 ATX 1.8 mg/kg/日 61/56	8週間	10.18 (6.11 – 17.62)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 有害事象
LYBD	19 日本	20 年 月 ~ 20 年 月 38 / 30	非盲検 探索的試験	ATX 0.5 – 1.8 mg/kg/日 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	37 / 32	8週間	10.21 (6.21 – 16.82)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 有害事象
LYDA	41 日本	20 年 月 ~ (現在進行 中) 登録例数 228	非盲検試験 長期継続投与試験	ATX 0.5 – 1.8 mg/kg/日 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	現在継続中	最長3年	10.39 (6.34 – 17.84)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 有害事象
HFBD	7 米国	19 年 月 ~ 20 年 月 199 / 128	層別 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 メチルフェニデート対 照	ATX 5 – 90 mg/日 プラセボ メチルフェニデート 5 – 60 mg/日 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	中枢刺激薬未治療 アトモキシチン群 30 / 22 メチルフェニデー ト群 20 / 11 プラセボ群 27 / 24 中枢刺激薬既治療 プラセボ群 35 / 23 アトモキシチン群 35 / 27	9週間	9.82 (7.03 – 12.92)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象

(続く)

表 2.7.3-179. 臨床的有効性及び安全性試験の要約 (続き)

試験番号	試験実施医療機関数 場所	試験開始日 登録状況 登録例数/ 計画例数	デザイン 対照の種類	試験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	投与開始時/ 完了時 群別被験者数	投与期間	年齢の 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンド ポイント
HFBE	23 米国	19[]年[]月～ 20[]年[]月 319 / 198	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 再燃予防	ATX 5 – 90 mg/kg/日 プラセボ 1日2回 メチルフェニデート 5 – 60 mg/kg/日、 1日1～3回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 184 / 118 メチルフェニデー ト群 44 / 25	58週間	10.16 (7.01 – 15.82)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv を指標 とした再燃までの 日数 有害事象
HFBK	10 米国	19[]年[]月～ 19[]年[]月 210 / 128	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 メチルフェニデート対 照	ATX 5 – 90 mg/日 プラセボ メチルフェニデート 5 – 60 mg/kg/日、 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	中枢刺激薬未治療 プラセボ群 26 / 20 アトモキセチン群 26 / 21 メチルフェニデー ト群 18 / 15 中枢刺激薬既治療 プラセボ群 36 / 25 アトモキセチン群 38 / 32	9週間	9.88 (7.00 – 12.79)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYAC	13 米国	20[]年[]月～ 20[]年[]月 383 / 259	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.5 mg/kg/日 ATX 1.2 mg/kg/日 ATX 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 213 / 176 プラセボ群 84 / 72	8週間	10.76 (8.02 – 17.52)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYAF	33 欧州その他	20[]年[]月 ～20[]年[]月 644 / 500	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 再燃予防	ATX 0.5 – 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	604 / 105	最長 76週間	10.21 (5.91 – 15.72)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 及び CGI-ADHD-S を指 標とした再燃まで の日数 有害事象

(続く)

表 2.7.3-179. 臨床的有効性及び安全性試験の要約 (続き)

試験番号	試験実施医療機関数 場所	試験開始日 登録状況 登録例数/ 計画例数	デザイン 対照の種類	試験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	投与開始時/ 完了時 群別被験者数	投与期間	年齢の 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンド ポイント
LYAS	14 米国	2011年1月～ 2011年12月 166 / 140	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.5 – 1.5 mg/kg/日 プラセボ 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 76 / 26 プラセボ群 72 / 19	18週間	10.75 (7.00 – 17.31)	チック障害 を併存する AD/HD 患者	YGSS 有害事象
LYAT	9 米国	2011年1月～ 2011年12月 197 / 160	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.5 – 1.5 mg/kg/日 プラセボ 1日1回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 85 / 73 プラセボ群 86 / 75	6週間	9.84 (6.06 – 16.19)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYAW	11 米国、カナダ	2011年1月～ 2011年12月 241 / 159	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.8 – 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日1回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 101 / 84 プラセボ群 52 / 48	7週間	9.71 (7.38 – 12.79)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Teacher : Inv 有害事象
LYAX	16 米国	2011年1月～ 2011年12月 229 / 240	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 最高用量 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日1回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 72 / 59 プラセボ群 70 / 61	9週間	14.26 (12.00 – 17.86)	うつ病性障 害を併存す る AD/HD 患 者	CDRS-R 有害事象
LYBG	12 米国	2011年1月～ 2011年12月 260 / 160	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.8 – 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日1回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 133 / 107 プラセボ群 64 / 47	8週間	9.55 (6.07 – 12.88)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYBI	20 米国	2011年1月～ 2011年12月 635 / 518	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 メチルフェニデート対 照	ATX 0.8 – 1.8 mg/kg/日 メチルフェニデート 18 - 54 mg/日 プラセボ 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 222 / 186 メチルフェニデー ト群 220 / 180 プラセボ群 74 / 57	6週間	10.09 (6.04 – 16.94)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv を指標 としたレスポнда ーの割合 有害事象

(続く)

表 2.7.3-179. 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験番号	試験実施医療機関数 場所	試験開始日 登録状況 登録例数/ 計画例数	デザイン 対照の種類	試験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	投与開始時/ 完了時 群別被験者数	投与期間	年齢の 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンド ポイント
LYBP	14 米国	20██年██月～ 20██年██月 269 / 180	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.8 – 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 87 / 66 プラセボ群 89 / 66	12週間	アトモキセチン群 11.99 (8.01 – 17.95) プラセボ群 (8.03 – 11.54)	不安障害を 併存する AD/HD 患者	PARS ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYBX	14 欧州	20██年██月～ 20██年██月 257 / 220	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 1.2 mg/kg/日 1日1回又は2回 経口投与 + ATX 1.2 又は 2.4 mg/kg/ 日 プラセボ 1日1回又は2回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 156 / 132 プラセボ群 70 / 65	8週間 + 4週間	9.49 (6.00 – 12.97)	反抗挑戦性 障害を併存 する AD/HD 患者	SNAP-IV サブスケ ールスコア 有害事象
LYCC	14 米国	20██年██月 ～20██年██月 404 / 276	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 最高用量 1.4 mg/kg/日 プラセボ 1日1回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 195 / 140 プラセボ群 93 / 66	6週間	ATX/PLA 群 8.72 (5.98 – 11.92) PLA/ATX 群 9.07 (6.01 – 11.97) PLA/PLA 群 8.81 (6.04 – 11.84)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYCZ	8 ロシア	20██年██月～ 20██年██月 105 / 105	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.8 – 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日1回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 72 / 67 プラセボ群 33 / 32	6週間	9.0 (5.0 – 16.0)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
S010	3 台湾	20██年██月～ 20██年██月 114 / 105	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ATX 0.8 – 1.8 mg/kg/日 1日1回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 72 / 69 プラセボ群 34 / 29	6週間	アトモキセチン群 8.0 (6.0 – 13.0) プラセボ群 8.5 (6.0 – 15.0)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象

(続く)

表 2.7.3-179. 臨床的有効性及び安全性試験の要約 (続き)

試験番号	試験実施医療機関数 場所	試験開始日 登録状況 登録例数/ 計画例数	デザイン 対照の種類	試験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	投与開始時/ 完了時 群別被験者数	投与期間	年齢の 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンド ポイント
LYAU	1 米国	20 年 月 ~ 20 年 月 16 / 16	二重盲検 クロスオーバー	ATX 0.5 - 1.8 mg/kg/日 メチルフェニデート 0.45 - 1.8 mg/kg/日 1日2回 経口投与	安全性	アトモキセチン/ メチルフェニデー ト群 : 8 / 5 メチルフェニデー ト/アトモキセチ ン群 : 8 / 6	12 週間	アトモキセチン/メ チルフェニデート 群 : 11.47 (7.04 - 12.94) メチルフェニデー ト/アトモキセチ ン群 : 8.73 (7.11 - 12.03)	AD/HD 患者	有害事象
LYAV	2 米国	20 年 月 ~ 20 年 月 85 / 60	二重盲検 クロスオーバー	ATX 0.5 - 1.8 mg/kg/日 メチルフェニデート 0.45 - 1.8 mg/kg/日 1日2回 経口投与	安全性	メチルフェニデー ト投与期中 : 79 / 74 アトモキセチン投 与期中 : 79 / 74	14 週間	アトモキセチン/メ チルフェニデート 群 : 9.88 (6.39 - 13.28) メチルフェニデー ト/アトモキセチ ン群 : 10.18 (6.63 - 14.99)	AD/HD 患者	持続性睡眠の開始 までの時間
LYBR	13 中国、韓国、メ キシコ	20 年 月 ~ 20 年 月 330 / 330	無作為化 二重盲検 メチルフェニデート対 照	ATX 0.8 - 1.8 mg/kg/日 1日1回 メチルフェニデート 0.4 mg/kg/日 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン群 164 / 138 メチルフェニデー ト群 166 / 152	8 週間	9.24 (6.22 - 16.68)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv を指標 としたレスポнда ーの割合
HFBF	24 米国	19 年 月 ~ 20 年 月 登録例数 325	非盲検	ATX 5 - 90 mg/日 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	325 / 66	最長 96 週間	10.32 (7.19 - 17.10)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYAB	58 米国	20 年 月 ~ 20 年 月 1046 / 1000	非盲検	ATX 最高用量 1.8 mg/kg/日 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	914 / 683	最長 2 年	10.85 (6.00 - 17.97)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象

(続く)

表 2.7.3-179. 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験番号	試験実施医療機関数 場所	試験開始日 登録状況 登録例数/ 計画例数	デザイン 対照の種類	試験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	投与開始時/ 完了時 群別被験者数	投与期間	年齢の 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンド ポイント
LYAI	114 北米、欧州を中心とした14カ国	2011年11月～ 2012年11月 登録例数 1321	非盲検	ATX 最高用量 1.8 mg/kg/日 又は 120 mg/kg/日 1日1回又は2回 経口投与	有効性と 安全性	1321 / 873 (継続中)	最長 8年	11.34 (6.32 – 18.46)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYBB	42 米国	2011年11月～ 2012年11月 420 / 1000	非盲検	ATX 最高用量 1.8 mg/kg/日 1日2回 経口投与	有効性と 安全性	419 / 311	10週間	11.30 (6.02 – 17.73)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYAD	1 米国	2011年11月～ 2012年11月 登録例数 22	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	ATX 20, 45, 90 mg/日 メチルフェニデート 20及び40 mg/日 プラセボ 1日1回 経口投与	安全性	16 / 14	6週間	20.16 (18.41 – 36.23)	レクリエーション ドラッグ使用者	Visual Analog Scale
LYAQ	2 米国	2011年11月～ 2012年11月 220 / 300	非盲検 + 二重盲検 無作為化	ATX 1.2, 1.8 mg/kg/日 プラセボ 1日2回 フルオキセチン 20又は40 mg/日 経口投与	有効性と 安全性	アトモキセチン・フルオキセチン 併用群（二重盲検）127 / 106 アトモキセチン・プラセボ 投与群（二重盲検）46 / 37 アトモキセチン・フルオキセチン 併用群（非盲検）14 / 11	6週間	11.02 (7.01 – 17.81)	不安障害又は うつ病を 併存する AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象

(続く)

表 2.7.3-179. 臨床的有効性及び安全性試験の要約 (続き)

試験 番号	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 登録状況 登録例数/ 計画例数	デザイン 対照の種類	試験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	投与開始時/ 完了時 群別被験者数	投与期間	年齢の 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンド ポイント
LYBO	1 米国	20 年 月 ~ 20 年 月 98 / 48	単盲検 + 無作為化 二重盲検	ATX 45, 60, 100, 180 mg/日、1日1回 経口投与 + ATX 45, 90, 180 mg/日 1日1回、経口投与 プラセボ メチルフェニデート デシプラミン	安全性	治験期間II 8 / 8 治験期間III 46 / 40	12 -24 日 + 16 - 32 日	41.63 (32.04 - 53.87)	薬物乱用者	DRQ-S の「嗜好 性」スコア
LYBU	5 米国	20 年 月 ~ 20 年 月 30 / 85	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 メチルフェニデート対 照	ATX 最高用量 1.4 mg/kg/日 プラセボ メチルフェニデート 1日1回 経口投与	有効性と 安全性	24 / 21	4 週間又は 6 週間	平均値 : 9.6 (7 - 12)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象
LYCI	6 米国	20 年 月 ~ 20 年 月 71 / 60	非盲検	ATX 1.2 mg/kg/日 1日1回又は2回 経口投与 + 1日最高用量 1.4 mg/kg/ 日 1日1回又は2回 経口投与	安全性	治験期間II 62 / 59 治験期間III 59 / 53	18 日 + 5 週間	平均値 : 11.0	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象

(続く)

表 2.7.3-179. 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験 番号	試験実施 医療機関数 場所	試験開始日 登録状況 登録例数/ 計画例数	デザイン 対照の種類	試験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	投与開始時/ 完了時 群別被験者数	投与期間	年齢の 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンド ポイント
LYCL	18 米国、カナダ	2011年11月～ 2012年11月 418 / 300	非盲検 + 二重盲検 + 非盲検	ATX 1.2 mg/kg/日 1日1回 経口投与 + ATX 1.8 – 2.4 mg/kg/日 又は 0.8 - 1.2 mg/kg/日 1日1回又は2回 経口投与 + ATX 0.8 – 1.8 mg/kg/日 1日1回又は2回 経口投与	有効性と 安全性	治験期間II 378 / 292 治験期間III 高用量群 63 / 57 目標用量群 62 / 54 継続投与群 161 / 151	6週間 + 4週間 + 最長 23 ヶ 月	平均値：10.9 (6.0 – 16.8)	AD/HD 患者	ADHD RS-IV- Parent : Inv 有害事象

LY139603
ストラテラカプセル

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.6 付 録

2.7.3.6.1 ADHD RS-IV の医師評価と教師評価の乖離コメント一覧

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け				
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5
					ATOMOX 1.8	106	Male	7.7	混合型				28	18	10	3	-25
ATOMOX 1.8	108	Male	6.4	不注意優勢型	34	22	12	30	-4		2	学校では、多少の緊張感もあり症状を抑制していると考えられる為医師・教師間の ADHD RS 評価に開きがある。		●			
ATOMOX 1.8	304	Female	7.1	不注意優勢型	35	19	16	10	-25		2	Visit2 の教師評価について 診察時の様子及び母親からの話からは、教師評価よりも強い ADHD 症状が認められた。	●				
ATOMOX 1.8	305	Female	9.2	不注意優勢型	39	11	28	24	-15		2	V2 での注意欠陥の症状があり、これについては、教師が集団の中で見のがしているものと思われる。病院内及び家族からの聞きとり調査では、症状が存在している。			●		
ATOMOX 1.8	504	Male	11.6	不注意優勢型	29	11	18	16	-13		2	Visit2 における教師評価について 本患者は不注意優勢型のため、学校では目立つ問題行動はなく問題視されにくい。家庭および診療の場では症状は明らかに観察できる。従ってスコアは高くなる。			●		
ATOMOX 1.8	506	Male	6.1	不注意優勢型	36	7	29	23	-13		2	教師評価について(V2、V6)新1年生であり学校では不注意の項目が低く評価されている。総合評価としてはスコアは高くなると判断した。			●		●
ATOMOX 1.8	511	Male	7.7	不注意優勢型	35	6	29	15	-20		2	V2+V6 教師評価について 不注意型であり学校生活上で症状が目立たず、教師も疾患に対する意識が低いいためか、やる気の問題ととらえており、観察不足により、評価が低くなったと考えられる。医師の評価としては高いスコアになる。			●		
ATOMOX 1.8	605	Male	16.2	不注意優勢型	20	8	12	18	-2		2	本児は ADHD の不注意型であるため教科担任となる高校の教師からは十分にその問題を評価されにくい。そのため解離が生じたものと思われる。			●		
ATOMOX 1.8	702	Male	10.0	混合型	43	7	36	27	-16		2	教師が新学期から新しくかわったことと、その教師が、細かい点を問題視しないタイプの人なので、家族からの見方や報告と差がみられ、総合的に判断した。(V2-V6 までの AD/HD RS-IV について)			●		
ATOMOX 1.8	706	Male	14.7	不注意優勢型	24	3	21	0	-24		2	VISIT2 の RS については、不注意優勢型なので、教師の問題への気付きが少ない反面、両親は在宅勤務のため、本児の言動について細かい点まで注意をむけており、両者を総合して判断した。			●	●	

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
					ATOMOX 1.8	805	Male	12.6	不注意優勢型				26	37	-11	18	-8	
ATOMOX 1.8	810	Male	15.3	不注意優勢型	17	0	17	4	-13	中止 V6(プロトコル逸脱：服薬不遵守)	2	不注意優勢型であり、教師にとっては問題として認識されなため、ADHD-RS 得点に反映されてないと判断される					●	
ATOMOX 1.8	1104	Female	13.9	不注意優勢型	24	4	20	14	-10		2	Visit2 での乖離については、年齢的にも中学生となっており、不注意優勢型の本症例の症状は教室内では目立たないと想像される。	●					
ATOMOX 1.8	1110	Male	11.7	不注意優勢型	39	23	16	13	-26		2	Visit2 での乖離について学校での多動よりも、不注意の問題が大きい、表面から見える事として見えにくい。本人の不注意についての自覚と困り感が大きいため。					●	●
ATOMOX 1.8	1207	Female	11.7	混合型	45	0	45	14	-31		2	V2 における RS-IV スコアの乖離について、4 月より担当教師が交代し、病状についてしっかり把握する間もなく治験が開始となり、細かく行動評価ができていない可能性がある					●	
ATOMOX 1.8	1209	Male	13.3	不注意優勢型	19	8	11	14	-5		2	V2 での RS-IV の乖離については、患者は不注意優勢タイプであり、集団内(授業中のクラス内)では顕著な多動は目立たず、また症状的には集団内に埋没する面も多いと考えられる。					●	●
ATOMOX 1.8	1303	Male	7.2	多動性-衝動性優勢型	38	28	10	37	-1		2	観察する視点は医師と乖離はないが、評価が低い傾向にあるため ADHD-RS スコアで差が生じていると思われる。					●	
ATOMOX 1.8	1307	Female	10.4	不注意優勢型	32	23	9	31	-1		2	VISIT2 での乖離について学校では明らかな多動がなく、不注意優勢であり目立ちにくい、ADHD-RS 評価において差が生じたと思われる。	●					
ATOMOX 1.8	1403	Male	9.1	混合型	29	5	24	21	-8		2	ADHD RS-IV 教師評価との差については、不注意優勢型であるため、教師には気づかれにくく、また本人の性格が抑制傾向であるため行動面には出にくい可能性がある					●	●
ATOMOX 1.8	1503	Male	7.8	混合型	39	21	18	32	-7		2	学校の担任の先生は、児の入学後よりみているので、児への指示の出し方や気持ちをおちつかせる方法に慣れていると思います。しかしながら、診察室での様子や、母親からの聴取では重症度は高いと思います。	●					●
ATOMOX 1.8	1608	Male	14.2	不注意優勢型	44	29	15	25	-19		2	VISIT2 における ADHD-RS について 教師評価との差異は家庭での行動評価を加味した結果である。	●					

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリ分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
					ATOMOX 1.8	1701	Male	12.0	多動性-衝動性優勢型				26	14	12	22	-4	
ATOMOX 1.8	1703	Male	7.7	不注意優勢型	25	47	-22	18	-7		2	医師の評価は、主に、母親から家庭での状況および、外来診察室での態度、行動を基に評価しているが教師の評価は、刺激の多い学校での状況に基づくため、両者間での評価に差違が認められたものと考えられる。	●					
ATOMOX 1.8	1901	Male	8.6	不注意優勢型	35	1	34	32	-3		2	教師評価と医師評価が総スコアで34点異なる理由についての考察 患児と同クラスに多動を呈する児が数人存在し、そちらに教師の手がかかりすぎる状況のため、不注意優勢で手のかからない本児についての評価は気がつきにくい状況にあると思われる。			●		●	
ATOMOX 1.8	1905	Male	6.1	混合型	34	21	13	16	-18		2	ADHD-RSによる評価で、担当医師と教師との間で評価点の乖離があった理由は、母親の評価では患児の多動や不注意が著しいとの評価であったため、その項目に関しては教師の評価点との中間が妥当と判断しました。	●				●	
ATOMOX 1.8	2103	Male	11.6	混合型	45	8	37	35	-10		2	教師の評価と医師の評価にギャップがあるのは、教師は昨年に対象児を担当しており昨年との比較において改善点の評価がなされている。学校のような公式の場面では行動のコントロールの改善がみられるようになったが診察室での実際の行動観察からはADHDとしての症状は存在しており家庭での様子に基づいて評価した。	●	●				
ATOMOX 1.8	2109	Male	7.6	混合型	28	6	22	16	-12		2	知性が高く成績に支障がないため、教師が特に不注意症状を見おとしている可能性が高い。親からの評価と行動観察を重視して評価を行っている。			●			
ATOMOX 1.8	2207	Female	10.1	混合型	19	30	-11	9	-10		2	教師評価では集団場面での様子をもとに判断をするが、本児は特に集団場面において集中力を欠き、注意を持続することが困難で、診察場面や家庭など限られた大人と同席の場面では比較的集中して活動できる。このため、教師評価で高い値を取るようになったと考えられる。	●	●				
ATOMOX 1.8	2403	Male	12.6	不注意優勢型	28	10	18	17	-11		2	Visit2において医師と教師のADHDRSスコアが乖離した理由について①両者の診断基準が異なる可能性がある②ADHDについて教師の理解が不足しているため妥当な評価が出来ない可能性がある。			●	●		

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
ATOMOX 1.8	2810	Male	11.4	混合型	41	15	26	34	-7		2	ADHD RS-IVの教師と医師での評価のちがいについて本症例の特徴として、学校の場合より家庭において、多動を中心とした症状がつよく出る傾向がある。	●					
ATOMOX 1.8	2903	Male	10.8	多動性-衝動性優勢型	29	19	10	12	-17	中止 V4(有害事象：感情不安定)	2	本児は昨年12月に転居し、新しい学校生活に入ったことから、本人自身の精神的緊張が高い状態が推定される。本人の場合、環境による行動の変化が激しいことも関与する可能性が高い。担任は今年度からの担当で、観察期間が十分でなく、本児の発達の課題についても、これまで認識はなかったことから、評価点が低いと推定される。	●	●	●			
ATOMOX 1.8	3005	Male	9.3	不注意優勢型	36	20	16	32	-4		2	Visit2におけるRS-IVのスコアの解離について集団の中において、先生が1人1人を見るのは困難であり患児の症状を正確に把握できていないと考えられるため解離が生じている。			●			
ATOMOX 1.8	3103	Male	7.1	不注意優勢型	39	15	24	25	-14		2	教師評価と医師評価について9点以上解離しているのは教師は1人1人の生徒をしっかりとみれていないため、点数が低い、と考える。医師評価は母親からの情報を元に家庭での状況も考え、点数が高い。			●			
ATOMOX 1.8	3303	Male	11.2	不注意優勢型	35	3	32	22	-13		2	ADHD-RS評価点の乖離については、本症例が不注意優勢型であり、通常の学校生活で教師が症状を十分に把握し得なかったためと考える。			●			
ATOMOX 1.8	3304	Male	12.8	不注意優勢型	38	20	18	39	1		2	ADHD-RS(V2-V6)の評価点の乖離については、本症例が不注意優勢型である為に通常の学校生活では教師が症状を把握しにくいことによるものと考えられる。			●			
ATOMOX 1.8	3503	Male	11.2	不注意優勢型	25	5	20	15	-10		2	ADHD-RS(V2)評価点の乖離について。被験者は不注意優勢型であるが成績もよく学業に困っていないことから、通常の学校生活では症状が表面化しにくく、そのため評価点が乖離したものと考える。	●					
ATOMOX 1.8	3601	Male	8.3	混合型	42	33	9	15	-27		2	医師と教師の評価に乖離が生じた理由として診察室および家庭での状況と、学校での状況に、離席過度に走りまわる点においてかなりの差がみられたことが考えられる。	●					
ATOMOX 1.8	4003	Male	16.6	不注意優勢型	20	2	18	15	-5	中止 V6(医師判断：不機嫌、攻撃性を保護者が心配して)	2	Visit2のADHD-RSの総スコアが教師より医師が18ポイント高かったことについては、被験者が不注意優勢型で多動・衝動性が目立たず、クラス内でも表面的な問題行動は認めない為、教師による注目・細かい観察の機会が少ないことが影響していると思われる。			●			
ATOMOX 1.8	4101	Male	11.3	不注意優勢型	25	15	10	18	-7		2	学校教師からの評価に加え、家庭での状態を加味し、主に行動面の問題点の頻度が増加しスコアが増加したと考えた。	●					

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
					ATOMOX 1.8	4202	Female	17.6	不注意優勢型				30	0	30	2	-28	
ATOMOX 1.8	4206	Male	9.2	混合型	51	21	30	24	-27		2	クリニックと家で様子が学校で状態に比較してより症状が強く 表われたことが教師スコアと医師スコアの乖離の原因と思 われる。	●					
ATOMOX 1.2	307	Female	12.1	不注意優勢型	22	0	22	6	-16		2	V2についてAD/HD-RSの教師評価との差は、教師が注意欠陥 の症状をみのがしているものであると思われる。一対一である 家庭内では、父母ともに症状を認知しているので、総合的に 判断した。			●			
ATOMOX 1.2	502	Male	10.2	混合型	50	33	17	49	-1		2	評価基準が教師と母親では母親の方が高いと考えられる。医 師の評価は母親からの問診をもとにつけているため、高い点 数になると考えられる。					●	
ATOMOX 1.2	503	Male	9.5	不注意優勢型	38	25	13	34	-4		2	学校では小人数クラスで先生がしっかりと監視している状態 で過している。先生は本児がいやがることを避けたり、早目 に別な課題にかえるなどの対応をしているため、症状の評価 が低く出ていると考えられる。また、評価基準を教師と打合 せていないため、評価がずれて出ていることも考えられ る。	●		●			
ATOMOX 1.2	507	Male	16.1	不注意優勢型	21	8	13	15	-6		2	V2+V6教師評価について。不注意型であり、高学年でもある ため、学校で目立つ症状、行動は少ないため、教師評価が低 くなったと考えられる。親の評価および診察の場では、不注 意の症状は強いと判断された。	●		●			
ATOMOX 1.2	601	Male	17.5	不注意優勢型	23	9	14	15	-8		2	V2-V6のADHD-RS教師評価との開きは教師がADHD不注 意型に対する理解が低くまた本人の他者に対する影響が少な いこともあり、低スコアとなっていると考える。			●		●	
ATOMOX 1.2	603	Male	14.1	混合型	40	28	12	24	-16		2	洞察力の違いにより医師と教師のADHD・RS評価に差が生じ たものと思われる			●			
ATOMOX 1.2	707	Male	7.5	不注意優勢型	30	6	24	21	-9		2	不注意優勢型のため、教室内では症状が目立ちにくいと考え られるため。			●			
ATOMOX 1.2	803	Male	12.1	不注意優勢型	39	19	20	36	-3		2	ADHD-RSの母からききとりと本人診察にもとづく医師版と 担任教師版ではVisit2、3、5、6で9点以上の差がある。医 師、母と担任の視点の差があるためと考えられる。Visit4の み母からのききとりによる医師版ADHD-RSが低スコアであ った。治験薬服用による母側のバイアスがあったためと推測 される。					●	●

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け				
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5
					ATOMOX 1.2	904	Male	7.9	混合型				42	12	30	18	-24
ATOMOX 1.2	1003	Female	9.7	不注意優勢型	18	7	11	8	-10		2	不注意優勢のため学校ではめだちづらいが、家庭では日常生活や宿題で症状が強くみられており教師評価と差がでたと思われる。			●		
ATOMOX 1.2	1102	Male	7.8	混合型	31	49	-18	13	-18		2	Visit2での乖離について、リタリンのウォッシュアウトによって落ち着きのなさが学校で特に目立ち、また、冬期休暇終了直後で教室内の他の児童も落ち着かず本例はその影響を受けやすかった可能性がある。	●				●
ATOMOX 1.2	1201	Male	11.7	混合型	34	17	17	32	-2		2	Visit2のADHD-RSIVの教師との乖離についてはクラス内が落ちつかない状況であり、患者自身の評価が、相対的に担任からは軽度である可能性がある。しかし、患者自身の診察室内での言動、母からの聴取をふまえ、医療的にはより重篤な評価とした。			●		●
ATOMOX 1.2	1205	Male	12.2	不注意優勢型	25	5	20	2	-23		2	不注意優勢型のPtさんで、過活動がほとんど目立たない為学校や教室場面で担任から見ると、全て問題点が見え難いPtさんであったと思われる。			●		
ATOMOX 1.2	1302	Male	8.9	不注意優勢型	26	9	17	9	-17		2	不注意優勢型であるため、集団の中において症状が目立ちにくいものと思われるため、ADHD-RSにおいて開きがでたと考えられる。			●		●
ATOMOX 1.2	1306	Female	14.1	不注意優勢型	21	9	12	23	2		2	Visit2での乖離について①中学生であり、担任が全教科での様子を把握しているわけではないこと②症状が比較的軽いこと③不注意優勢型であるため症状が目立ちにくいことが理由として考えられた。			●		●
ATOMOX 1.2	1501	Male	7.8	混合型	30	14	16	17	-13		2	Visit2で医師と教師でADHD-RSのスコアに解離がみられた理由として、教師が親に較べ学校での行動を問題視する度合いが少ないためと思われる。医師のVisit2でのADHD-RSのスコアの変更に関しては、教師の自由記載で不注意に関する内容が親へのインタビューと比較して乏しかったため電話にて確認した処、幾つかの項目についてスコアの上昇が認められたためである。			●	●	

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け				
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5
ATOMOX 1.2	1907	Male	17.6	不注意優勢型	31	0	31	11	-20		2	2.教師評価との乖離理由 患児は不注意優勢型のAD/HDであり、また、学校教師との関係についても日が浅いため、その障害が目立ちにくいためと思われる。			●		●
ATOMOX 1.2	1910	Female	12.7	不注意優勢型	30	3	27	22	-8		2	教師評価との乖離の理由 被験者は不注意優勢型であるため、多動・衝動性も目立たずおとなしい性格であるためクラスの中では症状に気付かれにくいと思われる。			●		●
ATOMOX 1.2	2105	Male	9.3	混合型	37	18	19	19	-18		2	教師の評価と医師の評価にギャップがあるのは、クラスに同様の多動傾向のある児がいてその児との比較が教師の評価に影響を与えた可能性があることを考慮して評価したためである。			●		●
ATOMOX 1.2	2110	Male	11.0	不注意優勢型	28	8	20	12	-16		2	多動症状は軽快しており不注意症状に対して教師が十分に把握できていないためと考えられる。本人の意欲の問題等とうけとられていると考えられる。			●		
ATOMOX 1.2	2113	Male	17.3	不注意優勢型	29	11	18	12	-17		2	ADHD RS-IVの評価に解離があるのは学校では緊張していることと、学校では不注意症状が見落とされていることによるものと考ええる。	●		●		
ATOMOX 1.2	2202	Male	9.3	不注意優勢型	29	16	13	22	-7		2	教師評価と医師評価の解離について 教師評価では不注意項目において低い値を示していた。多動と違って個人差の多い項目であるので、教師の見方がかなり許容範囲を広く取っているものであると考える。本人の診察場面での状況および、母より聴取する家庭および(学校を含む)集団場面での様子は、明らかに他児と比べてそれぞれの項目で不注意の程度が著しいと考えられる。	●		●		
ATOMOX 1.2	2405	Female	12.8	不注意優勢型	22	1	21	15	-7		2	ADHD-RSにおける教師評可との乖離については、不注意優勢型のため、集団生活の中での教師の評価が困難なためと思われる。			●		
ATOMOX 1.2	2602	Female	9.9	不注意優勢型	26	10	16	23	-3		2	「不注意」が優勢なADHDであり、多動がないため、教師の注目にさらされておらず、従って、Rating scoreも低目に出たものと推察される。			●		
ATOMOX 1.2	2701	Male	6.5	混合型	34	23	11	17	-17		2	不注意症状の評価点が、教師の方で医師より9点低いのは、集団のスクールが30人以上と多く、教師は集団教育場面において多動・衝動性行動には気づきやすいが、細かな不注意症状には気づきにくいためと考えられる。これは一般的にも言われているところである。			●		●

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
ATOMOX 1.2	2801	Male	8.6	混合型	29	10	19	13	-16		2	治験開始時期が長期夏期休暇明けであり①短縮授業の為に評価時間が短かった②本人自身通常授業の時よりは緊張状態にあった事等にて、医師-教師評価に9点以上の差があったと考える。	●		●			
ATOMOX 1.2	2904	Male	8.2	混合型	39	29	10	16	-23		2	評価項目の7、10、11、については担当医は外来診療中に充分確認しており、判断に誤りはないと確信している。9、13、17については母親からの聴きとりをした家庭ではみられる症状である。学校の先生はこのアンケート評価は母親にも見られるために過少評価していないか心配。	●		●		●	
ATOMOX 1.2	3105	Male	11.1	混合型	41	24	17	24	-17		2	Visit2における医師評価と教師評価の乖離について。学校においては新しい環境下で慣れておらず、緊張した状態のため、症状が顕在化していないが、学校以外の普通の生活においては緊張が緩和され、不注意・多動性・衝動性が高まると考えられるため高価をつけている。	●					
ATOMOX 1.2	3106	Male	9.4	混合型	40	31	9	38	-2		2	Visit2におけるRS-IVスコアの乖離について。学校では授業中の落ちつきのなさがあまり目立っておらず教師と1対1で話をする場面も少なかったと考えられる。しかし、家庭では症状が非常に多く認められていた。以上のことが教師評価の点数の低さに影響していると考えられる。	●		●			
ATOMOX 1.2	3210	Male	9.0	不注意優勢型	31	22	9	22	-9		2	Visit2における担任教師による評価と医師による評価の間に著しい差異があるが、これは担任教師が4月の新学期からの受け持ちで本児の様子をまだよく把握できていないためと思われる。事実、その後、例えば5月始めの評価・意見書の中に大分日が経って本児の姿が見えてきたとの報告があることからわかる。本例に限らず担任教師の評価について事前に研修など行なって観点を一定にしている訳ではないのでこのような差異は致し方ないのではないと思われる。			●	●		
ATOMOX 1.2	3211	Male	9.6	混合型	47	29	18	47	0		2	Visit2における教師評価と医師評価の間に大きな開きがあるが、教師評価はその担任による最初の評価であり、その教師が従来から子供に対して持っていた一般的観方に影響されたものが存分に含まれていて、本児の独自性が十分に把握されていなかったためと考える。			●			
ATOMOX 1.2	3302	Male	13.5	不注意優勢型	25	16	9	12	-13		2	ADHD-RSの教師評価スコアとの乖離については教師が不注意症状を十分に観察できていなかったことによると考える。			●			

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
ATOMOX 1.2	3305	Male	10.7	不注意優勢型	35	16	19	22	-13		2	Visit2,及び Visit6の医師と教師の評価の乖離について、特別支援体制が学校で整いきめ細やかな指導と配慮が学校でされるようになり、学校での問題行動が減ったためと考えられる。	●					●
ATOMOX 1.2	3401	Male	8.0	混合型	35	6	29	25	-10		2	[学校の教師のスコアにおける乖離について]教師の評価については、過少評価と考えられる。診察の場面で観察すると、ADHDの症状はスコア的には高値をとると考えられる。			●			
ATOMOX 1.2	3801	Male	9.1	混合型	36	22	14	32	-4		2	Visit2における ADHD-RS-IVについて、医師と教師のスコアの差があるのは、患児が、学校の授業のように規則が明確な環境では家庭よりも行動のコントロールができるからであると考えられる。		●				
ATOMOX 1.2	4104	Male	11.4	混合型	34	5	29	17	-17		2	ADHD RS における教師評価スコアとの乖離について。集団生活による教師評価では不注意の項目が、わかりづらいという点と、クラスメートの雰囲気の影響されやすい子どもさんであるという2点によるものと考えます。	●		●			●
ATOMOX 1.2	4204	Male	8.9	混合型	49	25	24	37	-12		2	クリニックでのようすと家でのようすがよりこの患児の症状を表わしていると思われることが教師スコアと医師スコアに乖離がある理由です。	●					
ATOMOX 1.2	4208	Male	7.2	混合型	48	34	14	45	-3		2	学校の先生のコメントと母親の意見および診察室での状態から ADHD RS-IV医師用を評価しました。先生のコメント内要と ADHD RS-IV(学校版)は乖離していると思われます。よって教師評価と医師評価が乖離したと思います。			●			
ATOMOX 0.5	102	Male	9.4	不注意優勢型	29	19	10	17	-12		2	新学期で緊張が残っていることと、中休みという最もトラブルが多い時間帯に、トラブルのきっかけになりやすい級友との接触がたまたま少なかったためと考えられます。	●					
ATOMOX 0.5	302	Male	7.9	不注意優勢型	36	20	16	22	-14		2	Visit2の教師評価は、注意欠陥症状の見落としがあると考えられた。診察室での状況及び母親からの話からは、強い注意欠陥症状の存在が認められた。			●			
ATOMOX 0.5	306	Female	8.0	不注意優勢型	24	0	24	22	-2		2	教師評価(V2、V6)は、当方の評価と異なっているが、集団の中で、注意欠陥の症状をみのがしているものと思われる。(前担任は、症状をみついていたことを付記しておく)			●			
ATOMOX 0.5	403	Male	7.0	混合型	28	13	15	24	-4		2	本児の担任は、子どもをできるだけ肯定的に見るタイプであり、よくできなくても、ある程度できると、その子の努力を評価する傾向がある。また、本児のクラスには、他に多動性の強い子が数人おり、その子達と比較すると本児は症状の程度が強くないと判断してしまっていることも推測される。以上のようなことがらが、RSIVscore 乖離の背景と考えられる。				●		●

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け				
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5
					ATOMOX 0.5	501	Male	9.8	混合型				51	24	27	46	-5
ATOMOX 0.5	508	Male	9.3	混合型	47	33	14	32	-15		2	V2,V6 教師評価について不注意の項目の評価が教師で低くなっており、学校では不注意の症状が目立ちにくかったためと考えた	●		●		
ATOMOX 0.5	609	Female	12.6	不注意優勢型	33	13	20	26	-7		2	ADHD 不注意型であり、学校では症状が問題となりにくく、そのため教師が把握できないため、ADHD-RS 評価に差が生じた。			●		
ATOMOX 0.5	708	Male	11.6	不注意優勢型	31	17	14	18	-13		2	母親から聴取した家庭での様子や、診察室での児の様子から判断すると、不注意症状、多動/衝動症状ともに、比較的顕著である。教師評価が低得点となっているのは、1つには「0点ない、もしくは、ほとんどない」の多用が原因と見られる。家庭と学校での児の振るまいの違い、母親と教師の観察の程度の違い等と共に、採点の方法に教師が必ずしも習熟していないこと等が、背景として考えられる。本症例では試験期間中を通して、この教師の評価の背景や特性を理解した上で、医師評価を行っていく。	●		●	●	
ATOMOX 0.5	808	Female	9.5	不注意優勢型	18	1	17	12	-6		2	不注意優勢型であり、教師から問題として認識されないため、ADHD-RS 得点が低いと判断される。			●		
ATOMOX 0.5	811	Female	11.1	不注意優勢型	17	8	9	10	-7		2	不注意型であり、教師に症状が把握されにくいいため、ADHD RS 評価に差が生じたと考える。			●		
ATOMOX 0.5	907	Male	8.6	混合型	27	16	11	13	-14		2	診察まで時間がかかったことと学校生活では、スケジュール通りであるため学校では、めだたない。	●				
ATOMOX 0.5	1001	Male	14.6	不注意優勢型	27	3	24	11	-16		2	Visit2 ADHD-RS-IVの教師との乖離については、患者の社会性が発達してきているため学校での適応は改善しており、自宅でおこなう宿題などの課題、順序だてておこなうことなど、不注意型の項目は自宅にてめだたっていると考えられる。	●	●			
ATOMOX 0.5	1106	Female	7.5	多動性-衝動性優勢型	27	13	14	16	-11		2	親の前や診察室では緊張が乏しく症状が出やすい。また小学校2年生の学級では他の子どもにも多動傾向があり症状が緩和されているため、スケールの乖離が認められる。	●				●

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
ATOMOX 0.5	1111	Female	7.8	不注意優勢型	32	12	20	14	-18		2	診察場面では刺激が少ないが詳細に観察・関与すると不注意が認められる。小2女兒であり学校では学級経営全体に影響されて、顕在化することが修飾され目立たないものと推測される。	●					
ATOMOX 0.5	1112	Male	11.6	不注意優勢型	37	19	18	30	-7		2	Visit2での乖離について学校では現在は離席などの多動の問題よりも不注意の問題が大のため表面から見える事として見えにくい。本人の不注意についての困り感が大きいため。			●		●	
ATOMOX 0.5	1203	Male	7.6	不注意優勢型	28	17	11	36	8		2	授業などの構造化された環境においては、多動傾向が軽減したためと思われる。Visit2での解離は、これが影響したと考える。	●					
ATOMOX 0.5	1304	Male	11.2	混合型	41	32	9	35	-6		2	学校では評価しにくい項目が高得点であるため教師評価との差が生じたと思われる			●			
ATOMOX 0.5	1502	Male	7.6	不注意優勢型	41	31	10	21	-20		2	Visit2での医師と教師とのADHD-RSのスコアの解離の理由として、家庭での多動が目立ったためと思われる。	●					
ATOMOX 0.5	1606	Male	11.4	混合型	34	16	18	29	-5		2	学級担任が非常に厳しかったため、学校では比較的落ち着いているように見える。家庭での様子や診察室内での様子を加味し、このような点数となった。		●			●	
ATOMOX 0.5	1802	Female	13.3	不注意優勢型	16	0	16	14	-2		2	医師評価と教師評価との9点以上の乖離について、不注意症状はクラスでの多人数の集団の中では目につきにくく、しかし、自宅では身近かに接する両親にとって大変目立つものであるため生じたと考えられる。			●		●	
ATOMOX 0.5	1902	Male	15.5	不注意優勢型	24	8	16	6	-18		2	Visit2において教師評価8点、医師評価24点で総スコアで16点異なる理由について、学校では授業中の落ちつきのなさや注意散漫があまり目立たなかったようだが家庭では非常に多く認めていた。また学校では課題を要求される場面が少なかったことも教師評価点の低さに影響していたと考えられた。			●		●	
ATOMOX 0.5	2106	Male	9.8	不注意優勢型	32	17	15	14	-18		2	自宅の方が、リラックスした気分で行動するため、不注意や多弁を生じることが、より多くなり、学校での行動評価との間に開きが出たものと考えられる。	●					
ATOMOX 0.5	2301	Male	9.6	不注意優勢型	30	15	15	23	-7		2	visit2における医師評価と教師評価が異なる理由についてリタリン服用によって自己コントロール力が養われたと考えられ、リタリン中止2週間程度であれば、この自己コントロール力が持続し学校での症状は顕在化しなかったと考えられる。そのため教師のスコアが低値になったと考えられる。		●				

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け						
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5		
ATOMOX 0.5	2404	Male	15.6	不注意優勢型	19	5	14	8	-11		2	Visit2において、医師と教師の ADHDRS スコアが乖離した理由について:①卒業前で授業がなく教師が正しい評価をし難い状況にあったと考えられる。②両者の診断基準が異なる可能性がある。			●	●			
ATOMOX 0.5	2704	Male	12.3	不注意優勢型	25	4	21	6	-19		2	Visit2における ADHD-RS の医師評価と教師評価が 24 点と 4 点(不注意項目)と大きく差がある。これは、対象者が中学生であり、評価をする教師が、一緒に行動するのが限られる。また不注意症状は、集団場面においては、気づかれずに見逃されている可能性が高い。			●				
ATOMOX 0.5	2804	Male	10.6	多動性・衝動性優勢型	34	16	18	6	-28		2	学校においては、症例が何とかうまく過ごしたいという気持ちがあり、又、先生(教師)側からもそれなりの圧力(お行儀よくしなさい)がかかる。それらによって見かけ上、本人の努力によって多動性、不注意、衝動性が抑えこまれる傾向があると考えられる。症例は診察場面・日常において不注意多動が顕著であるため教師評価との差が出たと思われる		●					
ATOMOX 0.5	2905	Male	11.9	混合型	30	15	15	11	-19		2	評価項目 7、9、18 について担当医と先生との評価の違いをみる。本児は学校の先生の前では注意を受けると、かなり指示に従がえるようであり、自宅では自然の姿にもどるように見受けられる。同じような現像は診療中にもみうけられる。学校の先生が母親に遠慮した面もあるのでは。		●				●	
ATOMOX 0.5	2906	Male	7.7	不注意優勢型	26	3	23	6	-20		2	教師評価との乖離理由について、K-SADS-PL におけるスコアは、学校では症状なしとしており、実際の学校生活でも症状はほとんど現れていない	●						
ATOMOX 0.5	3001	Male	12.7	不注意優勢型	28	37	-9	16	-12		2	10 項目で 83 あるので問題ありません。学校での症状が強いためと考える。	●						
ATOMOX 0.5	3102	Male	11.9	不注意優勢型	39	6	33	13	-26		2	教師評価の低値は患児をみきれていないと考えられる。しかし、診察での母親からの聞きとりと患児の様子をみて高得点をつけた。			●				
ATOMOX 0.5	3201	Male	8.5	混合型	39	14	25	46	7		2	教師評価が低いことについては、1つは全教師に共通することであるが親に配慮して軽く評価する傾向にあること、2つには特に本教師が多動児の経験がないことによるものと推定される。			●			●	
ATOMOX 0.5	3205	Male	9.3	混合型	33	11	22	32	-1		2	学校において抑制が効く様に最近なってきたが、家庭等での日常生活においてはまだそれができない為に、評価に差がでたと考えられる。		●					

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
ATOMOX 0.5	3209	Male	15.3	不注意優勢型	18	1	17	18	0		2	学校での緊張感のある場面では、自己を抑制し、落ちついた態度をとる事ができる様になっている為、教師から見ると、問題が無い様に見えると思われる。		●				
ATOMOX 0.5	3301	Male	16.0	不注意優勢型	38	19	19	14	-24		2	ADHD-RS を始めて点数化する教師が“非常にしばしばある”という評価の基準を明確に定めることができなかったため、全体にスケールの基準軸が下がったのに対し、医師は沢山のAD/HD 児の診察経験があり、それぞれの点数の評価に明確な基準があった。以上の事が2者の点数の乖離につながったと考える。				●		
ATOMOX 0.5	3404	Male	8.6	混合型	45	25	20	29	-16		2	教師とのスコアのつけ方のちがいは、教師が異常ととらえるレベルが低いと考える。				●		
ATOMOX 0.5	3501	Male	8.3	不注意優勢型	40	22	18	36	-4		2	ADHD-RS(V2-V6)でみられる教師評価スコアとの乖離は評価技能の練度の差異により生じたものと考え				●		
ATOMOX 0.5	3701	Male	9.2	混合型	31	40	-9	41	10		2	多動、衝動性に関連する項目では、学校場面を中心に著明であり、評価点も高かったが、家庭を含めてより総合的に評価すると、評価点もより軽度と考えられたので乖離した結果となった。	●					
ATOMOX 0.5	3905	Male	10.2	混合型	49	31	18	34	-15		2	Visit2 の ADHD-RS 総スコアにおいて医師が49、教師が31となったことについては、似たような特性をもつ兄の存在が影響しているものと思われる。						●
ATOMOX 0.5	4203	Male	9.6	混合型	44	21	23	23	-21		2	家と学校で ADHD の症状の程度に差があるため教師との表価に解離が生じた	●					
ATOMOX 0.5	4205	Female	9.1	混合型	43	7	36	35	-8		2	4月から担任が変わったところであり教師が十分に観察できなかったと考えられ、教師のコメントと医師のコメントに差が生じた				●		
ATOMOX 0.5	4207	Male	13.5	不注意優勢型	42	8	34	31	-11		2	V.2 の RS-IV の乖離について日本語版ガイドブックを読んだところ障害という文字があり教師が遠慮して判定したために評価点数が低くでたと考えられます。よって医師の RS-IV の点数と乖離したと思われる。				●		●
PLACEBO	109	Female	10.0	不注意優勢型	40	5	35	18	-22		2	学校では、対人的に目立った問題になる事もなく、不注意型の ADHD 症状を良く把握されていないために、ADHD RS 医師評価と差が生じたものと考えられる。	●			●		
PLACEBO	301	Male	12.2	不注意優勢型	22	7	15	5	-17		2	教師評価コメントについて。(V2,V6ともに)注意欠陥の症状を教室のなかで、見過ごしているものと思われる。				●		
PLACEBO	303	Female	10.4	不注意優勢型	34	1	33	16	-18		2	V2、V6 教師評価について注意欠陥の症状が、教師には判断しづらいことが評価に影響していると考え。				●		

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
PLACEBO	308	Male	12.5	混合型	47	20	27	44	-3		2	V2、V6の教師評価について主として、注意欠陥についての症状把握が、教室という多人数のところで見落とされているためと推定する。			●			
PLACEBO	402	Male	13.7	不注意優勢型	25	35	-10	19	-6		2	教師は、一般に集団行動、学習において要求水準が高くなりがちであり、本児がADHD特性により、毎日の学校生活において一貫した結果を示さないときに、マイナス評価をしやすいたことが推測され、そうした点がRS-IV scoreの解離が生じた背景と思われる。また、本児の今の担任は、細かい所にまで注意を向ける几帳面な方であり、そのことも、本児の行動特性をよりチェックしやすいこととなっていると思われる。				●	●	
PLACEBO	404	Male	10.1	混合型	43	19	24	43	0		2	V2におけるADHD RSIVスコアが医師と教師で点数に差があったのは、本児の担当教師は、生徒の言動を好意的、肯定的に見る傾向があることから、医療機関における総合的評価と開きが生じたものと思われた。			●			
PLACEBO	510	Male	10.2	不注意優勢型	34	20	14	17	-17		2	教師評価について(V2)不注意による症状が多く学校では問題行動が目立たないため低くなっている。母からの聴取をふまえた医師からの総合評価は比較して高くなる			●			
PLACEBO	512	Male	8.9	不注意優勢型	42	33	9	25	-17		2	V2教師評価について。治験開始するということで、母の指導があり、学校ではかなり努力して大人しくしていたので、教師評価が低くなったと考えられる。		●				
PLACEBO	607	Male	10.8	混合型	49	23	26	26	-23		2	自宅で母親と口論になることが多く特に学校からの帰宅後に多動、衝動、不注意といったADHDの症状が著しくなるため、教師評価との乖離を認めた。	●					
PLACEBO	709	Male	8.8	不注意優勢型	21	12	9	20	-1		2	不注意優勢型なので、教室での行動では症状として目立ちにくいですが、親による評価や診察では、不注意による評価点が高くなる。そのため、両者の評価点に大きな差がみられる。			●			
PLACEBO	804	Male	8.6	混合型	42	33	9	19	-23		2	V2、V3のADHD-RS評価において、医師と教師間に開きがあるのは、教師と患児との関係が好ましくなく、教師が把握できていないためと思われる。			●			
PLACEBO	809	Male	9.3	不注意優勢型	23	7	16	21	-2		2	教師評価と家族(母)に対する問診による評価に解離が見られたが家族が症状に対して過敏になっている可能性と担任が集団の中での症状の観察が甘くなっている可能性がある。各回ごとのそれぞれの評価はおおむね一定である。				●	●	

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
					PLACEBO	901	Male	10.9	不注意優勢型				25	9	16	12	-13	
PLACEBO	1002	Female	11.2	不注意優勢型	22	9	13	11	-11		2	不注意優勢のため学校ではおとなしくごせ、症状の状態を判断しづらいが家庭では日常的な部分で症状がめだつため、教師評価との差がめだつたものとなったと思われる。	●					
PLACEBO	1004	Female	13.9	不注意優勢型	20	0	20	18	-2		2	不注意の症状が主体なので学校ではめだちにくく、家庭の日常生活でめだつたため教師評価との差がでたと考えられる。			●			
PLACEBO	1101	Female	10.9	不注意優勢型	19	2	17	13	-6		2	Visit2 での乖離について 本例は不注意優勢型の ADHD と考えられ、教室内では症状が目立ちにくい特性があると思われる。家庭内、塾、診療場面では不注意傾向が目立つ。			●			●
PLACEBO	1107	Male	14.3	不注意優勢型	22	10	12	12	-10		2	不注意優勢型のために、行動化や問題行動を含めた集団不応は乏しい。症状として顕在化することが難しいために乖離がスコア上に認められる。	●					
PLACEBO	1206	Female	13.8	不注意優勢型	19	3	16	15	-4		2	V2 における RS-IV スコアの乖離について、学校場面では教師は児童 1 人ひとりを用意深く見ることができず、また担当教師は不注意に伴なうと思われる行動上の問題点をあまり重く評価しない傾向を有しておられる可能性が高い。			●	●		
PLACEBO	1301	Female	12.7	不注意優勢型	17	0	17	17	0		2	不注意優勢型で学校場面で気付かれにくい。中学生であるため、観察者との接触時間が短いことも関係している。医師評価の客観性に関して問題はない。			●			
PLACEBO	1505	Male	7.2	不注意優勢型	25	8	17	21	-4		2	教師評価について 児の行動について個性の範囲として、広くうけてめている先生ようです。そのため、点数として低いと思われます。しかし、診察室での評価では、集中が悪く、不注意が目立ちます。			●			
PLACEBO	1702	Male	11.0	不注意優勢型	34	17	17	13	-21		2	Visit2 の医師評価と教師評価の 9 点以上の乖離について 母親が家庭で観察する様子、例えばホームワークなどの課題を達成するのに、かなり労力を要したり、又家事手伝等の場面で不注意が目立ったため差が生じた可能性がある。	●					●

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け						
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5		
					PLACEBO	1801	Male	11.1	不注意優勢型				30	18	12	10	-20		2
PLACEBO	1906	Female	8.5	不注意優勢型	39	5	34	34	-5		2	教師評価との乖離理由 患児は不注意優勢型のため、学校の授業中など教師がその症状に気づきにくいためと思われる。				●			
PLACEBO	2101	Female	12.5	不注意優勢型	25	2	23	25	0		2	中学校開始直後で学校では緊張しており行動のコントロールが良好であったと考えられる		●					
PLACEBO	2108	Male	12.4	不注意優勢型	24	1	23	16	-8		2	H17年9月10日において教師の評価が著しく低いが、学校で緊張をして症状が発現しなかったか、2学期はじめ教師がきちんと評価を行わなかったものと考えられる。	●			●			
PLACEBO	2112	Male	8.2	混合型	36	9	27	27	-9		2	教師はまだ患児とのつき合いが短く、不注意症状について十分に評価が正しくできなかったためと考えられる				●			
PLACEBO	2201	Male	8.9	混合型	31	16	15	18	-13		2	ADHD-RS-IVについて教師評価スコアと診察時のスコアに乖離があるが、母親からの情報や診察時の様子では、明らかにもじもじそわそわが顕著。学校で抑えている分、自宅では著しい多弁だとのこと。泣いたりすることも多いとのこと。	●	●					
PLACEBO	2401	Male	12.5	混合型	49	16	33	36	-13		2	Visit2において、医師と教師のADHDRSスコアが乖離した理由は以下の通りである。①ADHDに対する教師の理解が不足しているため、患児に対する妥当な評価が出来ない可能性がある。②教師が患児を的確に観察出来ない可能性がある。				●			
PLACEBO	2604	Male	9.9	混合型	30	5	25	19	-11		2	学校では種々のサポートがあるようで、そのため、現在のratingで低スコアとなったものと推察する。	●						●
PLACEBO	2809	Female	11.0	混合型	47	4	43	45	-2		2	ADHD RS-IVの主治医による評価と担任教師による評価の差について。新学期で、4月から担任が新しく変わったところである。本人もまだ少し緊張して、良い面を見せている可能性がある。担任教師も、まだ十分な評価ができるまでのかわりが少なく、ひかえ目な評価になっている可能性がある。				●	●		
PLACEBO	2907	Male	8.3	混合型	42	25	17	30	-12		2	評価項目⑥と⑩について、本児が受診時にはっきりとみとめられた症状である。学校の教師が本児の行動に着目しきれていない可能性がある。このために⑥と⑩が乖離したのかもしれない。				●			

投与群	症例番号	性別	年齢	AD/HDサブタイプ	ベースライン			最終観察時		完了/中止	visit	ベースライン時の乖離コメント	コメントの カテゴリー分け					
					医師	教師	差	医師	変化量				1	2	3	4	5	
					PLACEBO	3203	Male	7.6	混合型				28	19	9	20	-8	
PLACEBO	3204	Male	14.8	不注意優勢型	24	4	20	3	-21		2	教師評価については、本児の能力の高さから、学校にて落ちついた行動をとるという自己の抑制が大分効くと考えられるが、家や病院など、比較的本来の自分を出せる所では、ADHD 症状が現れやすいと考えられる。		●				
PLACEBO	3502	Male	13.7	不注意優勢型	18	32	-14	11	-7		2	ADHD-RS(V2)評価点の乖離については多動に対する教師の評価基準が厳しすぎることによるものとする。					●	
PLACEBO	4002	Male	10.5	混合型	38	14	24	35	-3		2	Visit2 の ADHD-RS の医師評価が総スコアで教師より 24 ポイント高くなったことについては、患児は 2006 年 4 月に転校しており、教師が患児の病状を十分把握していないこと、環境の変化で患児が行動を自制していることが影響し、教師評価を低くしていると思われます。		●	●			
PLACEBO	4102	Male	13.4	混合型	31	20	11	22	-9		2	ADHDRS-IVにて差が教師と医師間である理由は家庭での夏休みの宿題等の課題を行うに困難があり家庭での様子や外来受診時の様子に落ち着きがない等があり、学校外での行動面での問題があったからだと考えられる。	●					
PLACEBO	4201	Male	8.6	混合型	40	21	19	27	-13		2	家と学校で ADHD の症状の程度に差があるため教師との表価に解離が生じた	●					