2.7.4.2.1.1.2.3 短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験（BID）の併合解析

2.7.4.2.1.1.2.3.1 比較的よく見られた有害事象

短期投与試験（BID）の併合解析で認められた有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又はプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-105 に示す。

アトモキセチン群 715 例中 544 例（76.1%）、プラセボ群 434 例中 310 例（71.4%）に、1 件以上の有害事象が認められた。1 件以上の有害事象が認められた症例数に、プラセボ群とアトモキセチン群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の直接確率計算法、p=0.082）。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的有意差が認められたのは、食欲減退と易刺激性のみであった。アトモキセチン群で 2%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的有意差が認められた事象は、食欲減退（アトモキセチン群 14.1%、プラセボ群 4.6%）、易刺激性（アトモキセチン群 7.0%、プラセボ群 3.7%）、浮動性めまい（アトモキセチン群 4.9%、プラセボ群 1.8%）、気分動揺（アトモキセチン群 2.2%、プラセボ群 0.2%）、体重減少（アトモキセチン群 2.0%、プラセボ群 0.5%）であった。鼻閉では、プラセボ群での発現率 6.0%がアトモキセチン群での発現率 2.1%より統計学的に有意に高かった。

短期投与試験（BID）の併合解析で認められた比較的よく見られた有害事象は、短期投与試験（BID/QD）の併合解析で認められた比較的よく見られた有害事象と全体的に同様であった。

短期投与試験（BID）の併合解析で認められたすべての有害事象を第 2.7.4.7.1.12 項、表 2.7.4.7-16 に示した。

表 2.7.4-105. 短期投与試験（BID）の併合解析 (注 1) で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=434) n (%)	アトモキセチン (N=715) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		310 (71.4)	544 (76.1)	0.082
有害事象が認められなかった症例数		124 (28.6)	171 (23.9)	
頭痛	Headache	80 (18.4)	161 (22.5)	0.101
上腹部痛	Abdominal pain upper	51 (11.8)	110 (15.4)	0.096
食欲減退	Decreased appetite	20 (4.6)	101 (14.1)	<0.001
嘔吐	Vomiting	33 (7.6)	75 (10.5)	0.118
咳嗽	Cough	34 (7.8)	51 (7.1)	0.727
易刺激性	Irritability	16 (3.7)	50 (7.0)	0.019
悪心	Nausea	25 (5.8)	50 (7.0)	0.461
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	39 (9.0)	47 (6.6)	0.134
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	41 (9.4)	45 (6.3)	0.064
傾眠	Somnolence	16 (3.7)	45 (6.3)	0.058
疲労	Fatigue	17 (3.9)	40 (5.6)	0.262
浮動性めまい	Dizziness	8 (1.8)	35 (4.9)	0.010
気分動揺	Mood swings	1 (0.2)	16 (2.2)	0.005
鼻閉	Nasal congestion	26 (6.0)	15 (2.1)	<0.001
体重減少	Weight decreased	2 (0.5)	14 (2.0)	0.038
胸痛	Chest pain	0 (0.0)	12 (1.7)	0.005
嗜眠	Lethargy	1 (0.2)	11 (1.5)	0.037
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	10 (1.4)	0.017
早朝覚醒	Early morning awakening	0 (0.0)	8 (1.1)	0.028
遺尿	Enuresis	7 (1.6)	3 (0.4)	0.048
結膜炎	Conjunctivitis	5 (1.2)	1 (0.1)	0.031
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	5 (1.2)	1 (0.1)	0.031
季節性アレルギー	Seasonal allergy	7 (1.6)	1 (0.1)	0.006
体重増加	Weight increased	4 (0.9)	0 (0.0)	0.020

PLC：プラセボ、ATX：アトモキセチン
アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：
(BID 試験)HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T1ADVE_1_SIG.XLS_Table2.7.4.57.1
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

短期投与試験（BID）の併合解析で認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又はプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-106 に示す。

アトモキセチン群 715 例中 371 例（51.9%）、プラセボ群 434 例中 163 例（37.6%）に、1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められ、プラセボ群に比しアトモキセチン群で統計学的に有意に高い発現が認められた（Fisher の直接確率計算法、p<0.001）。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的有意差が認められたのは、食欲減退と傾眠のみであった。アトモキセチン群で 2%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的有意差が認められた事象は、食欲減退（アトモキセチン群 12.9%、プラセボ群 4.1%）、傾眠（アトモキセチン群 6.0%、プラセボ群 2.5%）、気分動揺（アトモキセチン群 2.0%、プラセボ群 0.2%）、体重減少（アトモキセチン群 2.0%、プラセボ群 0.5%）であった。

短期投与試験（BID）の併合解析で認められたすべての因果関係を否定できない有害事象を MedDRA SOC 及び PT 別に第 2.7.4.7.1.13 項、表 2.7.4.7-17 に示した。

表 2.7.4-106. 短期投与試験（BID）の併合解析 (注 1) で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=434) n (%)	アトモキセチン (N=715) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		163 (37.6)	371 (51.9)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		271 (62.4)	344 (48.1)	
頭痛	Headache	44 (10.1)	97 (13.6)	0.095
食欲減退	Decreased appetite	18 (4.1)	92 (12.9)	<0.001
上腹部痛	Abdominal pain upper	32 (7.4)	71 (9.9)	0.166
傾眠	Somnolence	11 (2.5)	43 (6.0)	0.006
易刺激性	Irritability	12 (2.8)	38 (5.3)	0.051
疲労	Fatigue	14 (3.2)	36 (5.0)	0.179
気分動揺	Mood swings	1 (0.2)	14 (2.0)	0.013
体重減少	Weight decreased	2 (0.5)	14 (2.0)	0.038
攻撃性	Aggression	0 (0.0)	9 (1.3)	0.016
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	9 (1.3)	0.016
胸痛	Chest pain	0 (0.0)	7 (1.0)	0.049
早朝覚醒	Early morning awakening	0 (0.0)	7 (1.0)	0.049
食欲亢進	Increased appetite	9 (2.1)	2 (0.3)	0.004
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	4 (0.9)	0 (0.0)	0.020

PLC：プラセボ、ATX：アトモキセチン
アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：
(BID 試験)HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T1ADVE_1_SIG.XLS_Table2.7.4.57.2
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.2.3.2 比較的よく見られた有害事象の重症度別の検討

短期投与試験（BID）の併合解析において、アトモキセチン群での発現率が 5%以上、又はプラセボ群の発現率との間に有意差が認められた有害事象を、報告された最大重症度別に表 2.7.4-107 に示した。

アトモキセチン群 715 例中 35 例（4.9%）、プラセボ群 434 例中 26 例（6.0%）に、高度の有害事象が認められた。アトモキセチン群において高度の有害事象が 1%以上認められたのは、頭痛 1.1%（プラセボ群 0.5%）のみであった。その他の有害事象では高度の事象は 1%未満であり、アトモキセチン群において高度の事象が比較的多く認められたのは、易刺激性 4 例、0.6%（プラセボ群 0%）、嘔吐 3 例、0.4%（プラセボ群 2 例、0.5%）、悪心 3 例、0.4%（プラセボ群 1 例、0.2%）であった。

アトモキセチン群で 1 件以上の有害事象を発現した 544 例中、発現した有害事象の最大重症度はほとんどが軽度又は中等度であった（509 例、93.6%）。

アトモキセチン群において、頭痛が認められた患者 161 例中 108 例（67.1%）が軽度の事象であり、153 例（95.0%）が軽度又は中等度の事象であった。同様に、上腹部痛が認められた患者 110 例中 108 例（98.2%）、食欲減退が認められた患者 101 例中 99 例（98.0%）、嘔吐が認められた患者 75 例中 72 例（96.0%）は、その最大重症度が軽度あ

るいは中等度であった。アトモキセチン群に認められた事象では、遺尿、結膜炎、季節性アレルギーを除いて、軽度の事象が最も多かった。

表 2.7.4-107. 短期投与試験（BID）の併合解析 (注 1) で認められた有害事象の重症度別表示

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度	中等度	高度	計
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		PLC	434	140 (32.3)	144 (33.2)	26 (6.0)	310 (71.4)
		ATX	715	285 (39.9)	224 (31.3)	35 (4.9)	544 (76.1)
頭痛	Headache	PLC	434	42 (9.7)	36 (8.3)	2 (0.5)	80 (18.4)
		ATX	715	108 (15.1)	45 (6.3)	8 (1.1)	161 (22.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	PLC	434	40 (9.2)	11 (2.5)	0 (0.0)	51 (11.8)
		ATX	715	85 (11.9)	23 (3.2)	2 (0.3)	110 (15.4)
食欲減退	Decreased appetite	PLC	434	18 (4.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	20 (4.6)
		ATX	715	83 (11.6)	16 (2.2)	2 (0.3)	101 (14.1)
嘔吐	Vomiting	PLC	434	24 (5.5)	7 (1.6)	2 (0.5)	33 (7.6)
		ATX	715	51 (7.1)	21 (2.9)	3 (0.4)	75 (10.5)
咳嗽	Cough	PLC	434	22 (5.1)	9 (2.1)	3 (0.7)	34 (7.8)
		ATX	715	41 (5.7)	10 (1.4)	0 (0.0)	51 (7.1)
易刺激性	Irritability	PLC	434	8 (1.8)	8 (1.8)	0 (0.0)	16 (3.7)
		ATX	715	27 (3.8)	19 (2.7)	4 (0.6)	50 (7.0)
悪心	Nausea	PLC	434	19 (4.4)	5 (1.2)	1 (0.2)	25 (5.8)
		ATX	715	30 (4.2)	17 (2.4)	3 (0.4)	50 (7.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	PLC	434	29 (6.7)	10 (2.3)	0 (0.0)	39 (9.0)
		ATX	715	34 (4.8)	13 (1.8)	0 (0.0)	47 (6.6)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	PLC	434	33 (7.6)	7 (1.6)	1 (0.2)	41 (9.4)
		ATX	715	38 (5.3)	7 (1.0)	0 (0.0)	45 (6.3)
傾眠	Somnolence	PLC	434	13 (3.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	16 (3.7)
		ATX	715	37 (5.2)	7 (1.0)	1 (0.1)	45 (6.3)
疲労	Fatigue	PLC	434	14 (3.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	17 (3.9)
		ATX	715	28 (3.9)	11 (1.5)	1 (0.1)	40 (5.6)
浮動性めまい	Dizziness	PLC	434	7 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.8)
		ATX	715	31 (4.3)	4 (0.6)	0 (0.0)	35 (4.9)
気分動揺	Mood swings	PLC	434	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		ATX	715	11 (1.5)	5 (0.7)	0 (0.0)	16 (2.2)
鼻閉	Nasal congestion	PLC	434	17 (3.9)	9 (2.1)	0 (0.0)	26 (6.0)
		ATX	715	11 (1.5)	4 (0.6)	0 (0.0)	15 (2.1)
体重減少	Weight decreased	PLC	434	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
		ATX	715	12 (1.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	14 (2.0)
胸痛	Chest pain	PLC	434	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX	715	9 (1.3)	3 (0.4)	0 (0.0)	12 (1.7)
嗜眠	Lethargy	PLC	434	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		ATX	715	6 (0.8)	4 (0.6)	1 (0.1)	11 (1.5)
消化不良	Dyspepsia	PLC	434	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX	715	7 (1.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	10 (1.4)
早朝覚醒	Early morning awakening	PLC	434	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX	715	8 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.1)
遺尿	Enuresis	PLC	434	5 (1.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.6)
		ATX	715	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)
結膜炎	Conjunctivitis	PLC	434	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.2)
		ATX	715	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	PLC	434	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (1.2)
		ATX	715	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	PLC	434	2 (0.5)	4 (0.9)	1 (0.2)	7 (1.6)
		ATX	715	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
体重増加	Weight increased	PLC	434	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.9)
		ATX	715	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

PLC：プラセボ、ATX：アトモキセチン
アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：(BID 試験)HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験
T1ADVE_1_SIG.XLS_Table2.7.4.57.1、T2ADVE_1.XLS Table 2.7.4.58
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.2.4 用量設定試験：LYAC 試験

2.7.4.2.1.1.2.4.1 比較的よく見られた有害事象

LYAC 試験では、有害事象の発現と用量に関連が見られるか否かを検討した。LYAC 試験で認められた有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又は Cochran Armitage 傾向検定で有意差が認められた事象を表 2.7.4-108 に示す。

アトモキセチン群 211 例中 160 例（75.8%）、プラセボ群 83 例中 65 例（78.3%）に 1 件以上の有害事象が認められた。アトモキセチンの用量別では、0.5 mg/kg/日群で 44 例中 34 例（77.3%）、1.2 mg/kg/日群で 84 例中 64 例（76.2%）、1.8 mg/kg/日群で 83 例中 62 例（74.7%）であり、Cochran Armitage 傾向検定により統計学的に有意な用量相関性は認められなかった（p=0.573）。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた事象は、頭痛（26.5%）及び上腹部痛（14.2%）であった。いずれかの用量群で 10%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛、上腹部痛、咳嗽、咽喉頭疼痛、嘔吐、食欲減退、浮動性めまい及び傾眠であり、短期投与試験（BID/QD）の併合解析で高頻度に認められた事象とほぼ同様であった。頭痛と咽喉頭疼痛はプラセボ群でも高頻度に認められた（それぞれ 22.9%、14.5%）。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつ Cochran Armitage 傾向検定により統計学的に有意な用量相関性が認められたのは、傾眠のみであった。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められた有害事象は、概して、短期投与試験（BID/QD）の併合解析で認められた比較的よく見られた有害事象と同様であった。

表 2.7.4-108. LYAC 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		PLC (N=83) n (%)	ATX_0.5 (N=44) n (%)	ATX_1.2 (N=84) n (%)	ATX_1.8 (N=83) n (%)	ATX_ALL (N=211) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		65 (78.3)	34 (77.3)	64 (76.2)	62 (74.7)	160 (75.8)	0.573
有害事象が認められなかった症例数		18 (21.7)	10 (22.7)	20 (23.8)	21 (25.3)	51 (24.2)	
頭痛	Headache	19 (22.9)	11 (25.0)	22 (26.2)	23 (27.7)	56 (26.5)	0.468
上腹部痛	Abdominal pain upper	8 (9.6)	4 (9.1)	13 (15.5)	13 (15.7)	30 (14.2)	0.155
咳嗽	Cough	3 (3.6)	6 (13.6)	6 (7.1)	8 (9.6)	20 (9.5)	0.313
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	12 (14.5)	5 (11.4)	7 (8.3)	8 (9.6)	20 (9.5)	0.255
嘔吐	Vomiting	6 (7.2)	3 (6.8)	8 (9.5)	9 (10.8)	20 (9.5)	0.351
食欲減退	Decreased appetite	4 (4.8)	2 (4.5)	9 (10.7)	8 (9.6)	19 (9.0)	0.134
浮動性めまい	Dizziness	1 (1.2)	5 (11.4)	5 (6.0)	5 (6.0)	15 (7.1)	0.332
傾眠	Somnolence	3 (3.6)	1 (2.3)	4 (4.8)	9 (10.8)	14 (6.6)	0.043
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (9.6)	3 (6.8)	4 (4.8)	5 (6.0)	12 (5.7)	0.295
悪心	Nausea	4 (4.8)	2 (4.5)	5 (6.0)	4 (4.8)	11 (5.2)	0.907
発疹	Rash	1 (1.2)	3 (6.8)	4 (4.8)	4 (4.8)	11 (5.2)	0.322
耳感染	Ear infection	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	4 (4.8)	6 (2.8)	0.019
耳痛	Ear pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	4 (4.8)	6 (2.8)	0.019
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.8)	5 (2.4)	0.017
節足動物咬傷	Arthropod bite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.4)	0.032

PLC：プラセボ、ATX_0.5：アトモキセチン 0.5 mg/kg/日、ATX_1.2：アトモキセチン 1.2 mg/kg/日、ATX_1.8：アトモキセチン 1.8 mg/kg/日、ATX_ALL：アトモキセチンを投与された全症例
アトモキセチン群において、5%以上の発現率又は、Cochran Armitage 傾向検定で有意だった事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*p 値：有害事象の発現率を、Cochran Armitage 傾向検定を用いて比較した。
T5ADVE.XLS Table 2.7.4.60

LYAC 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又は Cochran Armitage 傾向検定で統計学的に有意な用量相関性が認められた事象を表 2.7.4-109 に示す。

アトモキセチン群 211 例中 98 例（46.4%）、プラセボ群 83 例中 35 例（42.2%）に 1 件以上の有害事象が認められた。アトモキセチンの用量別では、0.5 mg/kg/日群で 44 例中 21 例（47.7%）、1.2 mg/kg/日群で 84 例中 34 例（40.5%）、1.8 mg/kg/日群で 83 例中

43 例（51.8%）であり、Cochran Armitage 傾向検定による用量相関性は認められなかった（p=0.603）。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた事象は、頭痛（14.7%）のみであった。いずれかの用量群で高頻度に認められた事象は、頭痛、上腹部痛及び傾眠であった。頭痛はプラセボ群にも高頻度に認められた。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつ Cochran Armitage 傾向検定により統計学的に有意な用量相関性が認められたのは、傾眠のみであった。

表 2.7.4-109. LYAC 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		PLC (N=83) n (%)	ATX_0.5 (N=44) n (%)	ATX_1.2 (N=84) n (%)	ATX_1.8 (N=83) n (%)	ATX_ALL (N=211) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		35 (42.2)	21 (47.7)	34 (40.5)	43 (51.8)	98 (46.4)	0.360
有害事象が認められなかった症例数		48 (57.8)	23 (52.3)	50 (59.5)	40 (48.2)	113 (53.6)	
頭痛	Headache	13 (15.7)	5 (11.4)	10 (11.9)	16 (19.3)	31 (14.7)	0.556
食欲減退	Decreased appetite	4 (4.8)	2 (4.5)	8 (9.5)	8 (9.6)	18 (8.5)	0.149
上腹部痛	Abdominal pain upper	5 (6.0)	0 (0.0)	5 (6.0)	9 (10.8)	14 (6.6)	0.124
傾眠	Somnolence	2 (2.4)	1 (2.3)	4 (4.8)	9 (10.8)	14 (6.6)	0.016
嘔吐	Vomiting	4 (4.8)	1 (2.3)	5 (6.0)	6 (7.2)	12 (5.7)	0.369
浮動性めまい	Dizziness	1 (1.2)	3 (6.8)	4 (4.8)	4 (4.8)	11 (5.2)	0.322
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.4)	0.032

PLC：プラセボ、ATX_0.5：アトモキセチン 0.5 mg/kg/日、ATX_1.2：アトモキセチン 1.2 mg/kg/日、ATX_1.8：アトモキセチン 1.8 mg/kg/日、ATX_ALL：アトモキセチンを投与された全症例
アトモキセチン群において 5%以上の発現率又は Cochran Armitage 傾向検定で有意だった事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*p 値：有害事象の発現率を、Cochran Armitage 傾向検定を用いて比較した。
T5ADVE.XLS Table 2.7.4.61

2.7.4.2.1.1.2.4.2 比較的よく見られた有害事象の最終投与量別解析

LYAC 試験において、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又は Cochran Armitage 傾向検定で有意差が認められた事象を最終投与量別に第 2.7.4.7.1.14 項、表 2.7.4.7-18 に示した。なお、用量区分には表 2.7.4-93 に示した用量範囲を用いた。

1 件以上の有害事象が認められたのは、PLC 群が 78.3%（65/83）、ATX<1.2 の患者集団で 70.2%（40/57）、ATX_1.2 の患者集団で 79.5%（58/73）、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 71.4%（5/7）、ATX_1.8 の患者集団で 80.0%（56/70）であった。ATX>1.8 に分類される患者はいなかった。

アトモキセチンの 5 つの用量区分を用いて最終投与量別に検討した場合にも、1 件以上の有害事象発現率に用量依存的な増加傾向は認められず、投与量の高い集団において、有害事象の発現が増加する傾向は見られなかった。

また、比較的よく見られた有害事象を個別に評価した場合、頭痛の発現率では、PLC 群で 22.9%（19/83）、ATX<1.2 の患者集団で 24.6%（14/57）、ATX_1.2 の患者集団で 24.7%（18/73）、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 28.6%（2/7）、ATX_1.8 の患者集団で 31.4%（22/70）であり、用量の増加に伴って発現率が増加する傾向が認められた。また、上腹部痛については、PLC 群で 9.6%（8/83）、ATX<1.2 の患者集団で 10.5%（6/57）、ATX_1.2 の患者集団で 12.3%（9/73）、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 57.1%（4/7）、ATX_1.8 の患者集団で 15.7%（11/70）であり、例数が少ない 1.2<ATX<1.8 の患者集団で

特に高率に認められたが、用量の増加に伴って発現率が増加する傾向が認められた。その他の事象では、用量依存的に発現率が増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.2.4.3 比較的よく見られた有害事象の重症度別解析

LYAC 試験において、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった有害事象を報告された最大重症度別に表 2.7.4-110 に示した。

アトモキセチン群で 1 件以上の有害事象を発現した 160 例中、発現した有害事象の最大重症度はほとんどが軽度又は中等度であり（150 例、93.8%）、高度の有害事象が認められたのはアトモキセチン群 10 例（6.3%）、プラセボ群 3 例（4.6%）であった。

アトモキセチン群において高度の有害事象が 1%以上認められたのは、頭痛 1.4%（プラセボ群 0.0%）のみであった。

アトモキセチン群において、頭痛が認められた患者 56 例中 39 例（69.6%）が軽度の事象であり、53 例（94.6%）が軽度又は中等度の事象であった。上腹部痛が認められた患者 30 例全例、咳嗽又は咽喉頭疼痛が認められた患者各 20 例全例、嘔吐が認められた患者 20 例中 19 例（95.0%）、食欲減退が認められた患者 19 例全例は、その最大重症度が軽度あるいは中等度であった。

表 2.7.4-110.　LYAC 試験で認められた有害事象の重症度別表示

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		投与群	N	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	計 n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		PLC	83	31 (37.3)	31 (37.3)	3 (3.6)	65 (78.3)
		ATX_0.5	44	20 (45.5)	12 (27.3)	2 (4.5)	34 (77.3)
		ATX_1.2	84	30 (35.7)	30 (35.7)	4 (4.8)	64 (76.2)
		ATX_1.8	83	36 (43.4)	22 (26.5)	4 (4.8)	62 (74.7)
		ATX_ALL	211	86 (40.8)	64 (30.3)	10 (4.7)	160 (75.8)
頭痛	Headache	PLC	83	10 (12.0)	9 (10.8)	0 (0.0)	19 (22.9)
		ATX_0.5	44	8 (18.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	11 (25.0)
		ATX_1.2	84	14 (16.7)	6 (7.1)	2 (2.4)	22 (26.2)
		ATX_1.8	83	17 (20.5)	6 (7.2)	0 (0.0)	23 (27.7)
		ATX_ALL	211	39 (18.5)	14 (6.6)	3 (1.4)	56 (26.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	PLC	83	8 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_0.5	44	3 (6.8)	1 (2.3)	0 (0.0)	4 (9.1)
		ATX_1.2	84	11 (13.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	13 (15.5)
		ATX_1.8	83	11 (13.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	13 (15.7)
		ATX_ALL	211	25 (11.8)	5 (2.4)	0 (0.0)	30 (14.2)
咳嗽	Cough	PLC	83	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)
		ATX_0.5	44	5 (11.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	6 (13.6)
		ATX_1.2	84	5 (6.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	6 (7.1)
		ATX_1.8	83	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_ALL	211	17 (8.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	20 (9.5)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	PLC	83	9 (10.8)	3 (3.6)	0 (0.0)	12 (14.5)
		ATX_0.5	44	5 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.4)
		ATX_1.2	84	7 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (8.3)
		ATX_1.8	83	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_ALL	211	19 (9.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	20 (9.5)
嘔吐	Vomiting	PLC	83	6 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.2)
		ATX_0.5	44	2 (4.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	3 (6.8)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	3 (3.6)	1 (1.2)	8 (9.5)
		ATX_1.8	83	6 (7.2)	3 (3.6)	0 (0.0)	9 (10.8)
		ATX_ALL	211	12 (5.7)	7 (3.3)	1 (0.5)	20 (9.5)
食欲減退	Decreased appetite	PLC	83	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.5)
		ATX_1.2	84	7 (8.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	9 (10.7)
		ATX_1.8	83	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_ALL	211	15 (7.1)	4 (1.9)	0 (0.0)	19 (9.0)
浮動性めまい	Dizziness	PLC	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_0.5	44	4 (9.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	5 (11.4)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_1.8	83	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_ALL	211	13 (6.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	15 (7.1)
傾眠	Somnolence	PLC	83	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_1.8	83	6 (7.2)	3 (3.6)	0 (0.0)	9 (10.8)
		ATX_ALL	211	11 (5.2)	3 (1.4)	0 (0.0)	14 (6.6)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	PLC	83	5 (6.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	2 (4.5)	0 (0.0)	3 (6.8)
		ATX_1.2	84	3 (3.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_1.8	83	4 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_ALL	211	8 (3.8)	4 (1.9)	0 (0.0)	12 (5.7)
悪心	Nausea	PLC	83	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (4.5)
		ATX_1.2	84	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (6.0)
		ATX_1.8	83	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_ALL	211	4 (1.9)	6 (2.8)	1 (0.5)	11 (5.2)
発疹	Rash	PLC	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_0.5	44	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.8)
		ATX_ALL	211	8 (3.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	11 (5.2)

PLC：プラセボ、ATX_0.5：アトモキセチン 0.5 mg/kg/日、ATX_1.2：アトモキセチン 1.2 mg/kg/日、ATX_1.8：アトモキセチン 1.8 mg/kg/日、ATX_ALL：アトモキセチンを投与された全症例
ATX_ALL において、5%以上の発現率があった事象
ATX_ALL での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：LYAC 試験
T7ADVE_1.XLS　Table2.7.4.62

2.7.4.2.1.1.2.5 プラセボ対照二重盲検比較試験：HFBD 試験

HFBD 試験で認められた有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又は 3 群のうちいずれか 2 群での比較で統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-111 に示す。

アトモキセチン群 65 例中 62 例（95.4%）、プラセボ群 62 例中 53 例（85.5%）、メチルフェニデート群 20 例中 20 例（100.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。3 群のうちのいずれか 2 群間に、統計学的な差は認められなかった。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた事象は、頭痛、上腹部痛、食欲減退、咳嗽、鼻咽頭炎、易刺激性、咽喉頭疼痛、上気道感染、嘔吐、鼻漏で、上気道感染及び鼻漏を除いて、メチルフェニデート群にも高頻度に認められた。頭痛、上腹部痛、咳嗽、鼻咽頭炎及び咽喉頭疼痛は、プラセボ群にも高頻度に認められた。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的に有意な差が認められたのは、食欲減退（アトモキセチン群 20.0%、プラセボ群 6.5%、メチルフェニデート群 35.0%）、鼻漏（アトモキセチン群 10.8%、プラセボ群 0%、メチルフェニデート群 5.0%）であった。食欲減退ではメチルフェニデート群の発現率も、プラセボ群に比し統計学的に有意に高かった。

一方、浮動性めまいと不眠症は、アトモキセチン群に比し、メチルフェニデート群で統計学的に有意に高率に認められた（それぞれ、p=0.050、p=0.007）。浮動性めまい（メチルフェニデート群 25.0%、プラセボ群 4.8%）及び不眠症（メチルフェニデート群 25.0%、プラセボ群 3.2%）は、メチルフェニデート群で 5%以上の発現率で認められており、かつプラセボ群の発現率との間にも統計学的に有意な差が認められた事象であった。

表 2.7.4-111. HFBD 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (N=62)	ｱﾄﾓｷｾﾁﾝ (N=65)	ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾃﾞｰﾄ (N=20)	p 値*	p 値**	p 値***
		n (%)	n (%)	n (%)	A vs P	M vs P	A vs M
1 件以上の有害事象が認められた症例数		53 (85.5)	62 (95.4)	20 (100.0)	0.072	0.104	1.000
有害事象が認められなかった症例数		9 (14.5)	3 (4.6)	0 (0.0)			
頭痛	Headache	20 (32.3)	26 (40.0)	11 (55.0)	0.460	0.110	0.304
上腹部痛	Abdominal pain upper	15 (24.2)	24 (36.9)	8 (40.0)	0.129	0.251	0.798
食欲減退	Decreased appetite	4 (6.5)	13 (20.0)	7 (35.0)	0.036	0.003	0.227
咳嗽	Cough	9 (14.5)	12 (18.5)	3 (15.0)	0.636	1.000	1.000
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	14 (22.6)	11 (16.9)	3 (15.0)	0.505	0.545	1.000
易刺激性	Irritability	3 (4.8)	9 (13.8)	2 (10.0)	0.128	0.591	1.000
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	10 (16.1)	9 (13.8)	2 (10.0)	0.806	0.721	1.000
上気道感染	Upper respiratory tract infection	3 (4.8)	9 (13.8)	0 (0.0)	0.128	1.000	0.108
嘔吐	Vomiting	6 (9.7)	9 (13.8)	2 (10.0)	0.586	1.000	1.000
鼻漏	Rhinorrhoea	0 (0.0)	7 (10.8)	1 (5.0)	0.013	0.244	0.674
悪心	Nausea	10 (16.1)	6 (9.2)	4 (20.0)	0.291	0.736	0.236
泣き	Crying	2 (3.2)	5 (7.7)	0 (0.0)	0.441	1.000	0.334
浮動性めまい	Dizziness	3 (4.8)	5 (7.7)	5 (25.0)	0.718	0.019	0.050
疲労	Fatigue	3 (4.8)	5 (7.7)	0 (0.0)	0.718	1.000	0.334
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	3 (4.8)	5 (7.7)	0 (0.0)	0.718	1.000	0.334
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	8 (12.9)	5 (7.7)	1 (5.0)	0.390	0.442	1.000
下痢	Diarrhoea	4 (6.5)	4 (6.2)	3 (15.0)	1.000	0.353	0.347
鼻閉	Nasal congestion	7 (11.3)	4 (6.2)	0 (0.0)	0.357	0.186	0.569
発熱	Pyrexia	6 (9.7)	4 (6.2)	2 (10.0)	0.524	1.000	0.622
傾眠	Somnolence	2 (3.2)	4 (6.2)	2 (10.0)	0.680	0.249	0.622
不眠症	Insomnia	2 (3.2)	2 (3.1)	5 (25.0)	1.000	0.008	0.007

アトモキセチン群において、5%以上の発現率又は、いずれかの比較で有意だった事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*p 値： アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
**p 値： メチルフェニデート群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
***p 値： アトモキセチン群とメチルフェニデート群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T4ADVE.XLS Table 2.7.4.681.1

HFBD 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又は 3 群のうちいずれか 2 群での比較で統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-112 に示す。

アトモキセチン群 65 例中 46 例（70.8%）、プラセボ群 62 例中 27 例（43.5%）、メチルフェニデート群 20 例中 18 例（90.0%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。アトモキセチン群及びメチルフェニデート群の因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群に比し統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.002、p<0.001）。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められたのは、食欲減退のみであった（アトモキセチン群 20.0%、プラセボ群 6.5%、メチルフェニデート群 35.0%）。食欲減退はメチルフェニデート群の発現率も、プラセボ群に比し統計学的に有意に高かった。

一方、浮動性めまいと不眠症は、アトモキセチン群に比し、メチルフェニデート群で統計学的に有意に高率に認められた（それぞれ、p=0.050、p=0.007）。メチルフェニデート群で 5%以上の発現率で認められており、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的に有意な差が認められた事象は、頭痛（メチルフェニデート群 40.0%、プラセボ群

16.1%）、食欲減退（メチルフェニデート群 35.0%、プラセボ群 6.5%）、浮動性めまい（メチルフェニデート群 25.0%、プラセボ群 4.8%）、初期不眠症（メチルフェニデート群 15.0%、プラセボ群 1.6%）及び不眠症（メチルフェニデート群 25.0%、プラセボ群 3.2%）であった。

表 2.7.4-112. HFBD 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (N=62)	ｱﾄﾓｷｾﾁﾝ (N=65)	ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾃﾞｰﾄ (N=20)	p 値*	p 値**	p 値***
		n (%)	n (%)	n (%)	A vs P	M vs P	A vs M
1 件以上の有害事象が認められた症例数		27 (43.5)	46 (70.8)	18 (90.0)	0.002	<0.001	0.136
有害事象が認められなかった症例数		35 (56.5)	19 (29.2)	2 (10.0)			
上腹部痛	Abdominal pain upper	10 (16.1)	19 (29.2)	7 (35.0)	0.093	0.110	0.782
頭痛	Headache	10 (16.1)	18 (27.7)	8 (40.0)	0.137	0.033	0.405
食欲減退	Decreased appetite	4 (6.5)	13 (20.0)	7 (35.0)	0.036	0.003	0.227
易刺激性	Irritability	3 (4.8)	6 (9.2)	2 (10.0)	0.493	0.591	1.000
浮動性めまい	Dizziness	3 (4.8)	5 (7.7)	5 (25.0)	0.718	0.019	0.050
疲労	Fatigue	3 (4.8)	5 (7.7)	0 (0.0)	0.718	1.000	0.334
泣き	Crying	1 (1.6)	4 (6.2)	0 (0.0)	0.366	1.000	0.569
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	4 (6.2)	1 (5.0)	0.119	0.244	1.000
悪心	Nausea	4 (6.5)	4 (6.2)	4 (20.0)	1.000	0.094	0.084
傾眠	Somnolence	2 (3.2)	4 (6.2)	2 (10.0)	0.680	0.249	0.622
初期不眠症	Initial insomnia	1 (1.6)	2 (3.1)	3 (15.0)	1.000	0.043	0.082
不眠症	Insomnia	2 (3.2)	2 (3.1)	5 (25.0)	1.000	0.008	0.007

アトモキセチン群において、5%以上の発現率又は、いずれかの比較で有意だった事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*p 値： アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
**p 値： メチルフェニデート群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
***p 値： アトモキセチン群とメチルフェニデート群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T4ADVE.XLS Table 2.7.4.681.2

2.7.4.2.1.1.2.6 プラセボ対照二重盲検比較試験：HFBK 試験

HFBK 試験で認められた有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又は 3 群のうちいずれか 2 群での比較で統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-113 に示す。

アトモキセチン群 64 例中 53 例（82.8%）、プラセボ群 62 例中 51 例（82.3%）、メチルフェニデート群 17 例中 15 例（88.2%）に 1 件以上の有害事象が認められた。3 群のうちのいずれか 2 群間に、統計学的な差は認められなかった。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた事象は、上腹部痛、頭痛、食欲減退、嘔吐、易刺激性、悪心で、悪心を除いて、メチルフェニデート群にも高頻度に認められた。上腹部痛、頭痛、嘔吐はプラセボ群にも高頻度に認められた。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象はなかった。

一方、発熱、耳痛、チックは、アトモキセチン群に比し、メチルフェニデート群で統計学的に有意に高率に認められた（それぞれ、p=0.009、p=0.042、p=0.042）。メチルフェニデート群で 5%以上の発現率で認められており、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的に有意な差が認められた事象は、食欲減退（メチルフェニデート群 29.4%、プラセボ群 8.1%）、易刺激性（メチルフェニデート群 29.4%、プラセボ群 6.5%）、発熱

（メチルフェニデート群 29.4%、プラセボ群 4.8%）、及びチック（メチルフェニデート群 11.8%、プラセボ群 0%）であった。

表 2.7.4-113. HFBK 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (N=62)	ｱﾄﾓｷｾﾁﾝ (N=64)	ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾃﾞｰﾄ (N=17)	p 値*	p 値**	p 値***
		n (%)	n (%)	n (%)	A vs P	M vs P	A vs M
1 件以上の有害事象が認められた症例数		51 (82.3)	53 (82.8)	15 (88.2)	1.000	0.723	0.726
有害事象が認められなかった症例数		11 (17.7)	11 (17.2)	2 (11.8)			
上腹部痛	Abdominal pain upper	11 (17.7)	16 (25.0)	2 (11.8)	0.387	0.723	0.335
頭痛	Headache	13 (21.0)	13 (20.3)	6 (35.3)	1.000	0.336	0.210
食欲減退	Decreased appetite	5 (8.1)	13 (20.3)	5 (29.4)	0.073	0.033	0.513
嘔吐	Vomiting	7 (11.3)	11 (17.2)	4 (23.5)	0.447	0.238	0.506
易刺激性	Irritability	4 (6.5)	8 (12.5)	5 (29.4)	0.364	0.019	0.133
悪心	Nausea	2 (3.2)	7 (10.9)	0 (0.0)	0.164	1.000	0.335
インフルエンザ	Influenza	1 (1.6)	5 (7.8)	1 (5.9)	0.208	0.386	1.000
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	5 (8.1)	5 (7.8)	1 (5.9)	1.000	1.000	1.000
傾眠	Somnolence	5 (8.1)	5 (7.8)	1 (5.9)	1.000	1.000	1.000
咳嗽	Cough	4 (6.5)	4 (6.3)	3 (17.6)	1.000	0.166	0.157
下痢	Diarrhoea	4 (6.5)	4 (6.3)	3 (17.6)	1.000	0.166	0.157
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	3 (4.8)	4 (6.3)	0 (0.0)	1.000	1.000	0.574
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	0 (0.0)	4 (6.3)	1 (5.9)	0.119	0.215	1.000
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	2 (3.2)	4 (6.3)	0 (0.0)	0.680	1.000	0.574
発熱	Pyrexia	3 (4.8)	3 (4.7)	5 (29.4)	1.000	0.010	0.009
耳痛	Ear pain	3 (4.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	0.116	0.292	0.042
チック	Tic	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)		0.044	0.042

アトモキセチン群において、5%以上の発現率又は、いずれかの比較で有意だった事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*p 値： アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
**p 値： メチルフェニデート群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
***p 値：アトモキセチン群とメチルフェニデート群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T4ADVE.XLS Table 2.7.4.682.1

HFBK 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象又は 3 群のうちいずれか 2 群での比較で統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-114 に示す。

アトモキセチン群 64 例中 39 例（60.9%）、プラセボ群 62 例中 30 例（48.4%）、メチルフェニデート群 17 例中 12 例（70.6%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。3 群のうちのいずれか 2 群間に統計学的な差は認められなかった。

アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象はなかった。

一方、チックは、メチルフェニデート群での発現率がアトモキセチン群に比し、統計学的に有意に高率に認められた（p=0.042）。チック（メチルフェニデート群 11.8%、プラセボ群 0%）は、メチルフェニデート群で 5%以上の発現率で認められており、かつプラセボ群の発現率との間にも統計学的に有意な差が認められた事象であった。

表 2.7.4-114. HFBK 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (N=62) n (%)	ｱﾄﾓｷｾﾁﾝ (N=64) n (%)	ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾃﾞｰﾄ (N=17) n (%)	p 値* A vs P	p 値** M vs P	p 値*** A vs M
1 件以上の有害事象が認められた症例数		30 (48.4)	39 (60.9)	12 (70.6)	0.210	0.169	0.577
有害事象が認められなかった症例数		32 (51.6)	25 (39.1)	5 (29.4)			
上腹部痛	Abdominal pain upper	7 (11.3)	10 (15.6)	1 (5.9)	0.604	1.000	0.443
食欲減退	Decreased appetite	5 (8.1)	10 (15.6)	4 (23.5)	0.272	0.094	0.478
頭痛	Headache	8 (12.9)	8 (12.5)	5 (29.4)	1.000	0.139	0.133
易刺激性	Irritability	4 (6.5)	7 (10.9)	4 (23.5)	0.530	0.061	0.230
傾眠	Somnolence	3 (4.8)	5 (7.8)	1 (5.9)	0.718	1.000	1.000
嘔吐	Vomiting	4 (6.5)	4 (6.3)	2 (11.8)	1.000	0.604	0.601
チック	Tic	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)		0.044	0.042

アトモキセチン群において、5%以上の発現率又は、いずれかの比較で有意だった事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*p 値： アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
**p 値： メチルフェニデート群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
***p 値： アトモキセチン群とメチルフェニデート群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T4ADVE.XLS Table 2.7.4.682.2

2.7.4.2.1.1.2.7 特別な患者集団で認められた有害事象

AD/HD を有する患者では種々の併存障害が知られている。本項では、トゥレット障害又は慢性運動性チック（LYAS 試験）、不安障害（LYBP 試験）、大うつ病性障害（LYAX 試験）、反抗挑戦性障害（LYBX 試験）を有する小児 AD/HD 患者を対象とした試験において、併存障害を有する患者での有害事象及びアトモキセチン投与による併存障害への影響について記載した。

2.7.4.2.1.1.2.7.1 LYAS 試験

トゥレット障害又は慢性運動性チックを併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した LYAS 試験において認められた有害事象又は因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象あるいはプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-115 又は表 2.7.4-116 に示す。

アトモキセチン群 76 例中 62 例（81.6%）、プラセボ群 72 例中 54 例（75.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた（p=0.425）。また、アトモキセチン群 45 例（59.2%）、プラセボ群 26 例（36.1%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた（p=0.005）。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた有害事象は頭痛 21.1%（プラセボ群 19.4%）、悪心 15.8%（プラセボ群 1.4%）、嘔吐 15.8%（プラセボ群 8.3%）、食欲減退 15.8%（プラセボ群 2.8%）、疲労 11.8%（プラセボ群 5.6%）であった。また、プラセボ群に比しアトモキセチン群に統計学的に有意に高頻度に認められたのは、悪心（p=0.002）と食欲減退（p=0.010）のみであった。

トゥレット障害又は慢性運動性チックを併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した本試験で比較的よく見られた有害事象は、概して他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と同様であり、チック障害を併存する小児患者に特別に認められる事象はなかった。

表 2.7.4-115. LYAS 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=72) n (%)	アトモキセチン (N=76) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		54 (75.0)	62 (81.6)	0.425
有害事象が認められなかった症例数		18 (25.0)	14 (18.4)	
頭痛	Headache	14 (19.4)	16 (21.1)	0.840
悪心	Nausea	1 (1.4)	12 (15.8)	0.002
嘔吐	Vomiting	6 (8.3)	12 (15.8)	0.211
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.8)	12 (15.8)	0.010
疲労	Fatigue	4 (5.6)	9 (11.8)	0.247
上腹部痛	Abdominal pain upper	9 (12.5)	7 (9.2)	0.601
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6 (8.3)	6 (7.9)	1.000
発熱	Pyrexia	6 (8.3)	6 (7.9)	1.000
傾眠	Somnolence	3 (4.2)	5 (6.6)	0.720
咳嗽	Cough	9 (12.5)	4 (5.3)	0.151
易刺激性	Irritability	2 (2.8)	4 (5.3)	0.682
チック	Tic	2 (2.8)	4 (5.3)	0.682

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T1ADVE_2_SIG.XLS Table 64.1

表 2.7.4-116. LYAS 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=72) n (%)	アトモキセチン (N=76) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		26 (36.1)	45 (59.2)	0.005
有害事象が認められなかった症例数		46 (63.9)	31 (40.8)	
食欲減退	Decreased appetite	1 (1.4)	12 (15.8)	0.002
悪心	Nausea	1 (1.4)	10 (13.2)	0.009
疲労	Fatigue	3 (4.2)	9 (11.8)	0.131
頭痛	Headache	6 (8.3)	9 (11.8)	0.590
嘔吐	Vomiting	1 (1.4)	6 (7.9)	0.117
上腹部痛	Abdominal pain upper	5 (6.9)	5 (6.6)	1.000
傾眠	Somnolence	1 (1.4)	4 (5.3)	0.367

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T1ADVE_2_SIG.XLS Table 64.2

本試験では有害事象としてチックの悪化がプラセボ群 2 例（2.8%）、アトモキセチン群 4 例（5.3%）に報告された。本試験では YGTSS 総スコアを用いてプラセボ群及びアトモキセチン群におけるチック症状の変化を評価した。YGTSS 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、プラセボ群で-3.0 であったのに対し、アトモキセチン群で-5.5 であった。また、アトモキセチン群とプラセボ群の差の片側 95%信頼区間の下限値は 0.27 であり、あらかじめ非劣性を判断するうえでの基準値とした-3.7 よりも大きかった。これらの結果から、アトモキセチン群のプラセボ群に対する非劣性が認められた（第 2.7.3.2.3.2.2 項参照）。アトモキセチンはトゥレット障害又は慢性運動性チックを併存する小児 AD/HD 患者のチック症状を悪化させないことが示された。

2.7.4.2.1.1.2.7.2 LYBP 試験

不安障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した LYBP 試験において認められた有害事象又は因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象あるいはプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-117 又は表 2.7.4-118 に示す。

アトモキセチン群 77 例中 56 例（72.7%）、プラセボ群 80 例中 45 例（56.3%）に 1 件以上の有害事象が認められた（p=0.045）。また、アトモキセチン群 23 例（29.9%）、プラセボ群 15 例（18.8%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた（p=0.136）。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛 14.3%（プラセボ群 8.8%）、食欲減退 14.3%（プラセボ群 3.8%）、上腹部痛 11.7%（プラセボ群 5.0%）、嘔吐 10.4%（プラセボ群 5.0%）であった。また、プラセボ群に比しアトモキセチン群に統計学的に有意に高頻度に認められたのは、食欲減退のみであった（p=0.025）。

不安障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した本試験で比較的よく見られた有害事象は、概して他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と同様であり、不安障害を併存する小児患者に特別に認められる事象はなかった。

表 2.7.4-117. LYBP 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=80) n (%)	アトモキセチン (N=77) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		45 (56.3)	56 (72.7)	0.045
有害事象が認められなかった症例数		35 (43.8)	21 (27.3)	
頭痛	Headache	7 (8.8)	11 (14.3)	0.323
食欲減退	Decreased appetite	3 (3.8)	11 (14.3)	0.025
上腹部痛	Abdominal pain upper	4 (5.0)	9 (11.7)	0.155
嘔吐	Vomiting	4 (5.0)	8 (10.4)	0.241
易刺激性	Irritability	3 (3.8)	5 (6.5)	0.490
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	5 (6.3)	5 (6.5)	1.000
悪心	Nausea	2 (2.5)	5 (6.5)	0.270
咳嗽	Cough	5 (6.3)	4 (5.2)	1.000
インフルエンザ	Influenza	1 (1.3)	4 (5.2)	0.204
副鼻腔炎	Sinusitis	3 (3.8)	4 (5.2)	0.716

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T13ADVE_SIG.XLS Table2.7.4.65.1

表 2.7.4-118. LYBP 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=80) n (%)	アトモキセチン (N=77) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		15 (18.8)	23 (29.9)	0.136
有害事象が認められなかった症例数		65 (81.3)	54 (70.1)	
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.5)	8 (10.4)	0.053

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T13ADVE_SIG.XLS Table2.7.4.65.2

本試験では Pediatric Anxiety Rating Scale（PARS）を用いて不安症状の変化を評価した。PARS 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均は、プラセボ群が-3.16 であったのに対し、アトモキセチン群が-5.51 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）（第 2.7.3.2.3.2.1 項参照）。アトモキセチンは不安障害を併存する小児 AD/HD 患者の不安症状を悪化させないことが示された。

2.7.4.2.1.1.2.7.3 LYAX 試験

大うつ病性障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した LYAX 試験において認められた有害事象又は因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象あるいはプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-119 又は表 2.7.4-120 に示す。

アトモキセチン群 72 例中 51 例（70.8%）、プラセボ群 69 例中 49 例（71.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた（p=1.000）。また、アトモキセチン群 38 例（52.8%）、プラセボ群 25 例（36.2%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた（p=0.062）。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、悪心 22.2%（プラセボ群 4.3%）、頭痛 16.7%（プラセボ群 10.1%）、浮動性めまい 12.5%（プラセボ群 2.9%）、疲労 12.5%（プラセボ群 4.3%）、嘔吐 12.5%（プラセボ群 8.7%）、食欲減退 12.5%（プラセボ群 0%）であった。また、プラセボ群に比しアトモキセチン群に統計学的に有意に高頻度に認められたのは、悪心（p=0.002）及び食欲減退（p=0.003）であった。

大うつ病性障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した本試験で比較的よく見られた有害事象は、概して他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と同様であり、大うつ病性障害を併存する小児 AD/HD 患者に特別に認められる事象はなかった。

表 2.7.4-119. LYAX 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=69) n (%)	アトモキセチン (N=72) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		49 (71.0)	51 (70.8)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		20 (29.0)	21 (29.2)	
悪心	Nausea	3 (4.3)	16 (22.2)	0.002
頭痛	Headache	7 (10.1)	12 (16.7)	0.326
浮動性めまい	Dizziness	2 (2.9)	9 (12.5)	0.056
疲労	Fatigue	3 (4.3)	9 (12.5)	0.130
嘔吐	Vomiting	6 (8.7)	9 (12.5)	0.588
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	9 (12.5)	0.003
上腹部痛	Abdominal pain upper	5 (7.2)	6 (8.3)	1.000
体重減少	Weight decreased	1 (1.4)	6 (8.3)	0.116
易刺激性	Irritability	1 (1.4)	4 (5.6)	0.367

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T1ADVE_2_SIG.XLS Table 66.1

表 2.7.4-120. LYAX 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=69) n (%)	アトモキセチン (N=72) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		25 (36.2)	38 (52.8)	0.062
有害事象が認められなかった症例数		44 (63.8)	34 (47.2)	
悪心	Nausea	3 (4.3)	10 (13.9)	0.078
頭痛	Headache	3 (4.3)	8 (11.1)	0.209
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	8 (11.1)	0.006
浮動性めまい	Dizziness	1 (1.4)	7 (9.7)	0.063
疲労	Fatigue	3 (4.3)	7 (9.7)	0.327
嘔吐	Vomiting	5 (7.2)	7 (9.7)	0.765
体重減少	Weight decreased	1 (1.4)	5 (6.9)	0.209
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (2.9)	4 (5.6)	0.681
易刺激性	Irritability	1 (1.4)	4 (5.6)	0.367

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T1ADVE_2_SIG.XLS Table 66.2

本試験では Child Depression Rating Scale–Revised（CDRS-R）総スコアを用いてうつ症状の変化を評価した。CDRS-R 総スコアの各 Visit ごとの推移において、アトモキセチン群とプラセボ群の群内変化量の最小二乗平均値は臨床的にうつ症状が改善したことを示唆したが、両群間に有意差は認められなかった（第 2.7.3.2.3.6.2.1 項参照）。アトモキセチンは大うつ病性障害を併存する小児 AD/HD 患者においてうつ病症状を悪化させないことが示された。

2.7.4.2.1.1.2.7.4 LYBX 試験

反抗挑戦性障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した LYBX 試験において認められた有害事象又は因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった事象あるいはプラセボ群の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-121 又は表 2.7.4-122 に示す。

アトモキセチン群 156 例中 126 例（80.8%）、プラセボ群 70 例中 43 例（61.4%）に 1 件以上の有害事象が認められた（p=0.003）。また、アトモキセチン群 99 例（63.5%）、プラセボ群 27 例（38.6%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた（p<0.001）。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛 34.6%（プラセボ群 25.7%）、食欲減退 24.4%（プラセボ群 1.4%）、悪心 20.5%（プラセボ群 8.6%）、疲労 17.3%（プラセボ群 5.7%）、上腹部痛 12.2%（プラセボ群 5.7%）、嘔吐 12.2%（プラセボ群 8.6%）、鼻咽頭炎 10.9%（プラセボ群 2.9%）であった。また、プラセボ群に比しアトモキセチン群に統計学的に有意に高頻度に認められたのは、食欲減退（p<0.001）、悪心（p=0.033）、疲労（p=0.021）であった。

反抗挑戦性障害を併存する小児 AD/HD 患者を対象に実施した本試験で比較的よく見られた有害事象は、概して他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と同様であり、反抗挑戦性障害を併存する小児 AD/HD 患者に特別に認められる事象はなかった。

表 2.7.4-121. LYBX 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=70) n (%)	アトモキセチン (N=156) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		43 (61.4)	126 (80.8)	0.003
有害事象が認められなかった症例数		27 (38.6)	30 (19.2)	
頭痛	Headache	18 (25.7)	54 (34.6)	0.218
食欲減退	Decreased appetite	1 (1.4)	38 (24.4)	<0.001
悪心	Nausea	6 (8.6)	32 (20.5)	0.033
疲労	Fatigue	4 (5.7)	27 (17.3)	0.021
上腹部痛	Abdominal pain upper	4 (5.7)	19 (12.2)	0.160
嘔吐	Vomiting	6 (8.6)	19 (12.2)	0.498
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (2.9)	17 (10.9)	0.066
腹痛	Abdominal pain	2 (2.9)	15 (9.6)	0.101
食欲不振	Anorexia	2 (2.9)	13 (8.3)	0.156

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T1ADVE_2_SIG.XLS Table 67.1

表 2.7.4-122. LYBX 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=70) n (%)	アトモキセチン (N=156) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		27 (38.6)	99 (63.5)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		43 (61.4)	57 (36.5)	
頭痛	Headache	10 (14.3)	43 (27.6)	0.041
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	29 (18.6)	<0.001
悪心	Nausea	5 (7.1)	26 (16.7)	0.061
疲労	Fatigue	4 (5.7)	21 (13.5)	0.109
嘔吐	Vomiting	3 (4.3)	14 (9.0)	0.282
上腹部痛	Abdominal pain upper	4 (5.7)	12 (7.7)	0.781
食欲不振	Anorexia	1 (1.4)	12 (7.7)	0.069
腹痛	Abdominal pain	1 (1.4)	10 (6.4)	0.179

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T1ADVE_2_SIG.XLS Table 67.2

本試験では Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale-Revised（SNAP-IV）の ODD サブスケールを用いて反抗挑戦性障害の症状変化を評価した。アトモキセチン群において、SNAP-IV ODD スコアは投与後ベースラインから低下し、投与後 2 週及び 4 週の時点で、プラセボ群との差は統計学的に有意となった（2 週時：p=0.003、4 週時：p=0.043）（第 2.7.3.2.3.6.2.2 項参照）。6 週の時点では統計学的に有意な改善は認められなかった（p=0.209）が、アトモキセチンは反抗挑戦性障害を併存する小児 AD/HD 患者の反抗挑戦性症状を悪化させないことが示された。

2.7.4.2.1.1.2.8 実薬対照試験

アジアで実施した実薬対照試験（LYBR 試験）の結果は第 2.7.4.2.1.1.2.1.2 項に記載した。対照薬として、LYBI 試験ではメチルフェニデート徐放製剤を、LYAV 試験、LYAU

試験及び LYBR 試験ではメチルフェニデート通常製剤を用いた。LYAV 試験及び LYAU 試験はクロスオーバーデザインにより実施した。

2.7.4.2.1.1.2.8.1 LYBI 試験

LYBI 試験では、対照薬としてメチルフェニデート徐放製剤及びプラセボを用いた。LYBI 試験で認められた有害事象のうち、アトモキセチン群において 5%以上の発現率で認められた事象又は 3 群のうちいずれか 2 群の比較で統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-123 に示す。

アトモキセチン群 221 例中 150 例（67.9%）、メチルフェニデート群 219 例中 147 例（67.1%）、プラセボ群 74 例中 42 例（56.8%）に 1 件以上の有害事象が認められた。各群の発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛 17.6%（メチルフェニデート群 11.9%、プラセボ群 9.5%）、食欲減退 14.9%（メチルフェニデート群 16.9%、プラセボ群 2.7%）、上腹部痛 10.9%（メチルフェニデート群 10.0%、プラセボ群 5.4%）であった。これらの事象はいずれもメチルフェニデート群においても高頻度に認められた。食欲減退の発現は、アトモキセチン群及びメチルフェニデート群とも、プラセボ群に比し、統計学的に有意に高頻度に認められたが、アトモキセチン群とメチルフェニデート群との間に統計学的な差は認められなかった。

メチルフェニデート群に比し、アトモキセチン群に統計学的に有意に高頻度に認められた事象は、傾眠（アトモキセチン群 6.8%、メチルフェニデート群 1.8%、p=0.017）、鎮静（アトモキセチン群 3.2%、メチルフェニデート群 0%、p=0.015）であった。一方、アトモキセチン群に比し、メチルフェニデート群に有意に高頻度に認められたのは、不眠症（アトモキセチン群 2.7%、メチルフェニデート群 7.8%、p=0.019）、泣き（アトモキセチン群 0%、メチルフェニデート群 2.3%、p=0.030）、睡眠障害（アトモキセチン群 0%、メチルフェニデート群 2.3%、p=0.030）であった。

メチルフェニデート群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的に有意な差が認められた事象は、食欲減退（メチルフェニデート群 16.9%、プラセボ群 2.7%）及び初期不眠症（メチルフェニデート群 5.5%、プラセボ群 0%）であった。

表 2.7.4-123. LYBI 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT（Ver 9.0）		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (N=74) n (%)	ｱﾄﾓｷｾﾁﾝ (N=221) n (%)	ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾃﾞｰﾄ (N=219) n (%)	p 値* A vs P	p 値** M vs P	p 値*** A vs M
1 件以上の有害事象が認められた症例数		42 (56.8)	150 (67.9)	147 (67.1)	0.092	0.123	0.919
有害事象が認められなかった症例数		32 (43.2)	71 (32.1)	72 (32.9)			
頭痛	Headache	7 (9.5)	39 (17.6)	26 (11.9)	0.099	0.674	0.107
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.7)	33 (14.9)	37 (16.9)	0.003	0.001	0.604
上腹部痛	Abdominal pain upper	4 (5.4)	24 (10.9)	22 (10.0)	0.250	0.343	0.876
疲労	Fatigue	2 (2.7)	17 (7.7)	7 (3.2)	0.174	1.000	0.057
傾眠	Somnolence	3 (4.1)	15 (6.8)	4 (1.8)	0.576	0.374	0.017
嘔吐	Vomiting	4 (5.4)	15 (6.8)	8 (3.7)	0.790	0.506	0.198
易刺激性	Irritability	1 (1.4)	14 (6.3)	14 (6.4)	0.127	0.126	1.000
初期不眠症	Initial insomnia	0 (0.0)	7 (3.2)	12 (5.5)	0.198	0.041	0.251
鎮静	Sedation	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	0.198		0.015
不眠症	Insomnia	1 (1.4)	6 (2.7)	17 (7.8)	0.684	0.051	0.019
泣き	Crying	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)		0.335	0.030
食欲亢進	Increased appetite	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0.015	0.051	0.498
睡眠障害	Sleep disorder	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (2.3)	0.251	1.000	0.030

アトモキセチン群において、5%以上の発現率又は、いずれかの比較で有意だった事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*p 値： アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
**p 値： メチルフェニデート群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
***p 値：アトモキセチン群とメチルフェニデート群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T4ADVE.XLS Table 68.1

LYBI 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン群において 5%以上の発現率で認められた事象又は 3 群のうちいずれか 2 群の比較で統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-124 に示す。

アトモキセチン群 221 例中 120 例（54.3%）、メチルフェニデート群 219 例中 111 例（50.7%）、プラセボ群 74 例中 30 例（40.5%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。アトモキセチン群で高頻度（10%以上）に認められた有害事象は食欲減退 14.0%（メチルフェニデート群 16.0%、プラセボ群 2.7%）、頭痛 12.7%（メチルフェニデート群 6.4%、プラセボ群 5.4%）であった。アトモキセチン群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的に有意な差が認められた事象は食欲減退であった。

一方、メチルフェニデート群で 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群の発現率との間に統計学的に有意な差が認められた事象も、食欲減退（メチルフェニデート群 16.0%、プラセボ群 2.7%）のみであった。

表 2.7.4-124. LYBI 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT（Ver 9.0）		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (N=74)	ｱﾄﾓｷｾﾁﾝ (N=221)	ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾃﾞｰﾄ (N=219)	p 値*	p 値**	p 値***
		n (%)	n (%)	n (%)	A vs P	M vs P	A vs M
1 件以上の有害事象が認められた症例数		30 (40.5)	120 (54.3)	111 (50.7)	0.045	0.141	0.504
有害事象が認められなかった症例数		44 (59.5)	101 (45.7)	108 (49.3)			
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.7)	31 (14.0)	35 (16.0)	0.005	0.002	0.595
頭痛	Headache	4 (5.4)	28 (12.7)	14 (6.4)	0.088	1.000	0.034
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (4.1)	21 (9.5)	18 (8.2)	0.217	0.302	0.738
傾眠	Somnolence	3 (4.1)	15 (6.8)	4 (1.8)	0.576	0.374	0.017
疲労	Fatigue	2 (2.7)	14 (6.3)	6 (2.7)	0.374	1.000	0.107
易刺激性	Irritability	1 (1.4)	14 (6.3)	14 (6.4)	0.127	0.126	1.000
鎮静	Sedation	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	0.198		0.015
嘔吐	Vomiting	4 (5.4)	7 (3.2)	2 (0.9)	0.477	0.037	0.175
不眠症	Insomnia	1 (1.4)	6 (2.7)	15 (6.8)	0.684	0.081	0.046
泣き	Crying	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)		0.335	0.030
食欲亢進	Increased appetite	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.015	0.016	
睡眠障害	Sleep disorder	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (2.3)	0.251	1.000	0.030

アトモキセチン群において、5%以上の発現率又は、いずれかの比較で有意だった事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
*p 値： アトモキセチン群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
**p 値： メチルフェニデート群とプラセボ群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
***p 値：アトモキセチン群とメチルフェニデート群の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T4ADVE.XLS Table 68.2

2.7.4.2.1.1.2.8.2 LYAV 試験

LYAV 試験はクロスオーバーデザインにより実施し、各治験薬の投与期間は約 6 週間で、治験薬投与期の間に約 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

LYAV 試験で認められた有害事象のうち、アトモキセチン投与期において 5%以上の発現率で認められた事象又はメチルフェニデート投与期との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-125 に示す。

アトモキセチン投与期では 79 例中 68 例（86.1%）、メチルフェニデート投与期では 79 例中 70 例（88.6%）に 1 件以上の有害事象が認められた。両期の発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

アトモキセチン投与期に高頻度（10%以上）に認められた有害事象は頭痛、咽喉頭疼痛、傾眠、予想外の治療反応、咳嗽、食欲不振、食欲減退、易刺激性、鼻閉、上腹部痛、疲労であった。

5%以上の発現率で認められ、かつメチルフェニデート投与期の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象は、食欲不振（アトモキセチン投与期 11.4%、メチルフェニデート投与期 24.1%、p=0.030）及び不眠症（アトモキセチン投与期 5.1%、メチルフェニデート投与期 25.3%、p<0.001）で、いずれもメチルフェニデート投与期に高頻度に認められた。

表 2.7.4-125. LYAV 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		ｱﾄﾓｷｾﾁﾝ (N=79) n (%)	ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾃﾞｰﾄ (N=79) n (%)	p 値
1 件以上の有害事象が認められた症例数		68 (86.1)	70 (88.6)	0.379
有害事象が認められなかった症例数		11 (13.9)	9 (11.4)	0.379
頭痛	Headache	15 (19.0)	12 (15.2)	0.698
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	12 (15.2)	8 (10.1)	0.130
傾眠	Somnolence	12 (15.2)	3 (3.8)	0.057
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	11 (13.9)	9 (11.4)	0.718
咳嗽	Cough	10 (12.7)	7 (8.9)	0.625
食欲不振	Anorexia	9 (11.4)	19 (24.1)	0.030
食欲減退	Decreased appetite	9 (11.4)	12 (15.2)	0.357
易刺激性	Irritability	9 (11.4)	12 (15.2)	0.263
鼻閉	Nasal congestion	9 (11.4)	10 (12.7)	0.912
上腹部痛	Abdominal pain upper	9 (11.4)	4 (5.1)	0.248
疲労	Fatigue	9 (11.4)	3 (3.8)	0.121
悪心	Nausea	7 (8.9)	6 (7.6)	1.000
初期不眠症	Initial insomnia	5 (6.3)	14 (17.7)	0.062
発熱	Pyrexia	5 (6.3)	7 (8.9)	0.637
嘔吐	Vomiting	5 (6.3)	4 (5.1)	1.000
腹部不快感	Abdominal discomfort	5 (6.3)	1 (1.3)	0.314
不眠症	Insomnia	4 (5.1)	20 (25.3)	<0.001
気分動揺	Mood swings	4 (5.1)	5 (6.3)	0.661
鼻漏	Rhinorrhoea	4 (5.1)	1 (1.3)	0.118

アトモキセチン投与期において、5%以上の発現率、又はメチルフェニデート投与期との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン投与期での頻度の高い順に示した
対象とした試験：LYAV 試験
AVAU.xls LYAV SIG

LYAV 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン投与期において 5%以上の発現率で認められた事象又はメチルフェニデート投与期との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-126 に示す。

アトモキセチン投与期では 79 例中 59 例（74.7%）、メチルフェニデート投与期では 79 例中 60 例（75.9%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。

アトモキセチン投与期に高頻度（10%以上）に認められた有害事象は頭痛、予想外の治療反応、傾眠、食欲不振、食欲減退、疲労、易刺激性、上腹部痛であった。

メチルフェニデート投与期の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象は、食欲不振（アトモキセチン投与期 11.4%、メチルフェニデート投与期 24.1%、p=0.030）、不眠症（アトモキセチン投与期 5.1%、メチルフェニデート投与期 25.3%、p<0.001）、初期不眠症（アトモキセチン投与期 3.8%、メチルフェニデート投与期 16.5%、p=0.013）であり、いずれもメチルフェニデート投与期に高頻度に認められた。

表 2.7.4-126. LYAV 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		アトモキセチン (N=79) n (%)	メチルフェニデート (N=79) n (%)	p 値
1 件以上の有害事象が認められた症例数		59 (74.7)	60 (75.9)	0.944
有害事象が認められなかった症例数		20 (25.3)	19 (24.1)	0.944
頭痛	Headache	12 (15.2)	9 (11.4)	0.812
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	11 (13.9)	9 (11.4)	0.718
傾眠	Somnolence	11 (13.9)	3 (3.8)	0.073
食欲不振	Anorexia	9 (11.4)	19 (24.1)	0.030
食欲減退	Decreased appetite	9 (11.4)	12 (15.2)	0.357
疲労	Fatigue	9 (11.4)	3 (3.8)	0.121
易刺激性	Irritability	8 (10.1)	10 (12.7)	0.407
上腹部痛	Abdominal pain upper	8 (10.1)	4 (5.1)	0.388
悪心	Nausea	5 (6.3)	5 (6.3)	1.000
不眠症	Insomnia	4 (5.1)	20 (25.3)	<0.001
気分動揺	Mood swings	4 (5.1)	5 (6.3)	0.661
初期不眠症	Initial insomnia	3 (3.8)	13 (16.5)	0.013

アトモキセチン投与期において、5%以上の発現率、又はメチルフェニデート投与期との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン投与期での頻度の高い順に示した
対象とした試験：LYAV 試験
LYAVAU_ADR.xls Table LYAV SIG

2.7.4.2.1.1.2.8.3 LYAU 試験

LYAU 試験はクロスオーバーデザインにより実施し、各治験薬の投与期間は約 6 週間で、治験薬投与期の間に約 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

LYAU 試験で認められた有害事象のうち、アトモキセチン投与期において 5%以上の発現率で認められた事象又はメチルフェニデート投与期との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-127 に示す。

アトモキセチン投与期では 14 例中 12 例（85.7%）、メチルフェニデート投与期では 14 例中 12 例（85.7%）に 1 件以上の有害事象が認められた。両期の発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

アトモキセチン投与期に高頻度（5 例以上）に認められた有害事象は頭痛、食欲減退、易刺激性、初期不眠症であった。5%以上の発現率で認められ、かつメチルフェニデート投与期の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象はなかった。

表 2.7.4-127. LYAU 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		ｱﾄﾓｷｾﾁﾝ (N=14) n (%)	ﾒﾁﾙﾌｪﾆﾃﾞｰﾄ (N=14) n (%)	p 値
1 件以上の有害事象が認められた症例数		12 (85.7)	12 (85.7)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		2 (14.3)	2 (14.3)	1.000
頭痛	Headache	6 (42.9)	4 (28.6)	0.790
食欲減退	Decreased appetite	6 (42.9)	2 (14.3)	0.103
易刺激性	Irritability	6 (42.9)	1 (7.1)	0.231
初期不眠症	Initial insomnia	5 (35.7)	5 (35.7)	1.000
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (14.3)	2 (14.3)	1.000
悪心	Nausea	2 (14.3)	1 (7.1)	1.000
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	2 (14.3)	0 (0.0)	0.473
攻撃性	Aggression	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
疲労	Fatigue	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
気分変動	Mood altered	1 (7.1)	1 (7.1)	-
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
睡眠の質低下	Poor quality sleep	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
背部痛	Back pain	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
咳嗽	Cough	1 (7.1)	0 (0.0)	1.000
排尿困難	Dysuria	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
成長痛	Growing pains	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
散瞳	Mydriasis	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
拒絶症	Negativism	1 (7.1)	0 (0.0)	1.000
そう痒症	Pruritus	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
傾眠	Somnolence	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
嘔吐	Vomiting	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
あくび	Yawning	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429

アトモキセチン投与期において、5%以上の発現率、又はメチルフェニデート投与期との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン投与期での頻度の高い順に示した
対象とした試験：LYAU 試験
AVAU.xls LYAU SIG

LYAU 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、アトモキセチン投与期において 5%以上の発現率で認められた事象又はメチルフェニデート投与期との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-128 に示す。

アトモキセチン投与期では 14 例中 12 例（85.7%）、メチルフェニデート投与期では 14 例中 12 例（85.7%）に 1 件以上の有害事象が認められた。両期の発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

アトモキセチン投与期に高頻度（5 例以上）に認められた因果関係を否定できない有害事象は食欲減退、易刺激性、初期不眠症、頭痛であった。5%以上の発現率で認められ、かつメチルフェニデート投与期の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象はなかった。

表 2.7.4-128. LYAU 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		アトモキセチン (N=14) n (%)	メチルフェニデート (N=14) n (%)	p 値
1 件以上の有害事象が認められた症例数		12 (85.7)	12 (85.7)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		2 (14.3)	2 (14.3)	1.000
食欲減退	Decreased appetite	6 (42.9)	2 (14.3)	0.103
易刺激性	Irritability	6 (42.9)	1 (7.1)	0.231
初期不眠症	Initial insomnia	5 (35.7)	5 (35.7)	1.000
頭痛	Headache	5 (35.7)	4 (28.6)	1.000
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (14.3)	2 (14.3)	1.000
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	2 (14.3)	0 (0.0)	0.473
攻撃性	Aggression	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
疲労	Fatigue	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
気分変動	Mood altered	1 (7.1)	1 (7.1)	-
悪心	Nausea	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
睡眠の質低下	Poor quality sleep	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
排尿困難	Dysuria	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
散瞳	Mydriasis	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
拒絶症	Negativism	1 (7.1)	0 (0.0)	1.000
そう痒症	Pruritus	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
傾眠	Somnolence	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
あくび	Yawning	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429

アトモキセチン投与期において、5%以上の発現率、又はメチルフェニデート投与期との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン投与期での頻度の高い順に示した
対象とした試験：LYAU 試験
LYAVAU_ADR.xls Table LYAU SIG

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

2.7.4.2.1.1.2.9.1 LYAB 試験

(1) 短期投与期間（試験期間 II）の結果

LYAB 試験では、CYP2D6 PM 患者を意図的に多く組み入れ、アトモキセチンを非盲検下で投与した。LYAB 試験の約 10 週間の短期投与期間（試験期間 II）において 5%以上の発現率で認められた有害事象又は EM 患者と PM 患者との間で発現率に統計学的な有意差が認められた有害事象を表 2.7.4-129 に示す。

アトモキセチンを投与された 912 例中 761 例（83.4%）に 1 件以上の有害事象が認められた。CYP2D6 の遺伝子型別では、EM 患者 853 例中 712 例（83.5%）、PM 患者 55 例中 47 例（85.5%）に認められ、有害事象の発現率に CYP2D6 の遺伝子型による統計学的な有意差は認められなかった（p=0.851）。

LYAB 試験において高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛、上腹部痛、食欲減退、嘔吐であり、他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められている事象と同様であった。

EM 患者と PM 患者との発現率の間に統計学的な有意差が認められた事象は、抑うつ気分（EM 患者 0.4%、PM 患者 3.6%、p=0.032）、血管迷走神経性失神（EM 患者 0%、PM 患者 3.6%、p=0.004）であった。

表 2.7.4-129. LYAB 試験（短期投与期間）に認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		EM (N=853) n (%)	PM (N=55) n (%)	不明 (N=4) n (%)	合計 (N=912) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		712 (83.5)	47 (85.5)	2 (50.0)	761 (83.4)	0.851
有害事象が認められなかった症例数		141 (16.5)	8 (14.5)	2 (50.0)	151 (16.6)	
頭痛	Headache	227 (26.6)	21 (38.2)	0 (0.0)	248 (27.2)	0.084
上腹部痛	Abdominal pain upper	128 (15.0)	4 (7.3)	0 (0.0)	132 (14.5)	0.164
食欲減退	Decreased appetite	95 (11.1)	4 (7.3)	0 (0.0)	99 (10.9)	0.504
嘔吐	Vomiting	85 (10.0)	6 (10.9)	0 (0.0)	91 (10.0)	0.816
悪心	Nausea	85 (10.0)	5 (9.1)	0 (0.0)	90 (9.9)	1.000
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	81 (9.5)	3 (5.5)	0 (0.0)	84 (9.2)	0.470
咳嗽	Cough	74 (8.7)	3 (5.5)	0 (0.0)	77 (8.4)	0.616
疲労	Fatigue	73 (8.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	74 (8.1)	0.120
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	63 (7.4)	2 (3.6)	1 (25.0)	66 (7.2)	0.421
上気道感染	Upper respiratory tract infection	61 (7.2)	4 (7.3)	0 (0.0)	65 (7.1)	1.000
不眠症	Insomnia	55 (6.4)	4 (7.3)	0 (0.0)	59 (6.5)	0.776
発熱	Pyrexia	51 (6.0)	3 (5.5)	1 (25.0)	55 (6.0)	1.000
傾眠	Somnolence	53 (6.2)	1 (1.8)	1 (25.0)	55 (6.0)	0.246
下痢	Diarrhoea	47 (5.5)	5 (9.1)	0 (0.0)	52 (5.7)	0.236
易刺激性	Irritability	47 (5.5)	4 (7.3)	0 (0.0)	51 (5.6)	0.542
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	47 (5.5)	2 (3.6)	0 (0.0)	49 (5.4)	0.762
抑うつ気分	Depressed mood	3 (0.4)	2 (3.6)	0 (0.0)	5 (0.5)	0.032
血管迷走神経性失神	Syncope vasovagal	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (0.2)	0.004

試験期間 II（Visit4-Visit13）に、合計で 5%以上の発現率、又は EM/PM 間で有意差が認められた事象
合計での頻度の高い順に示した。
*EM と PM の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T3ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.72.1

LYAB 試験の試験期間 II において認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の発現率で認められた事象又は EM 患者と PM 患者との間で発現率に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-130 に示す。

アトモキセチンを投与された 912 例中 427 例（46.8%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。CYP2D6 の遺伝子型別では、EM 患者 853 例中 398 例（46.7%）、PM 患者 55 例中 27 例（49.1%）に認められ、有害事象の発現率に CYP2D6 の遺伝子型による統計学的な有意差は認められなかった（p=0.781）。

表 2.7.4-130. LYAB 試験（短期投与期間）で認められた 因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		EM (N=853) n (%)	PM (N=55) n (%)	不明 (N=4) n (%)	合計 (N=912) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		398 (46.7)	27 (49.1)	2 (50.0)	427 (46.8)	0.781
有害事象が認められなかった症例数		455 (53.3)	28 (50.9)	2 (50.0)	485 (53.2)	
頭痛	Headache	88 (10.3)	6 (10.9)	0 (0.0)	94 (10.3)	0.820
食欲減退	Decreased appetite	78 (9.1)	3 (5.5)	0 (0.0)	81 (8.9)	0.468
上腹部痛	Abdominal pain upper	62 (7.3)	3 (5.5)	0 (0.0)	65 (7.1)	0.791
疲労	Fatigue	52 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	52 (5.7)	0.067
悪心	Nausea	46 (5.4)	4 (7.3)	0 (0.0)	50 (5.5)	0.537
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	44 (5.2)	2 (3.6)	0 (0.0)	46 (5.0)	1.000

試験期間 II（Visit4-Visit13）に、合計で 5%以上の発現率、又は EM/PM 間で有意差が認められた事象
合計での頻度の高い順に示した。
*EM と PM の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T3ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.72.2

(2) 全試験期間（試験期間 II 及び試験期間 III）の結果

LYAB 試験は短期投与期間（試験期間 II、約 10 週）に引き続き、約 2 年間の長期投与期間（試験期間 III）を設定した。試験期間 II 及び試験期間 III において、5%以上の発現率で認められた有害事象又は EM 患者と PM 患者との間で発現率に統計学的な有意差が認められた有害事象を表 2.7.4-131 に示す。

アトモキセチンを投与された 912 例中 822 例（90.1%）に 1 件以上の有害事象が認められた。CYP2D6 の遺伝子型別では、EM 患者 853 例中 770 例（90.3%）、PM 患者 55 例中 50 例（90.9%）に認められ、有害事象の発現率に CYP2D6 の遺伝子型による統計学的な有意差は認められなかった（p=1.000）。

LYAB 試験の全試験期間において高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛、上腹部痛、鼻咽頭炎、嘔吐、咳嗽、上気道感染、咽喉頭疼痛、悪心、発熱、食欲減退、鼻閉、疲労、インフルエンザであり、他の試験で認められている事象と同様の事象が認められた。これらの事象の発現率は他の短期投与試験に比較して高かったが、試験期間が約 2 年と長く発現率が上昇したと考えられる。

EM 患者と PM 患者との発現率の間に統計学的な有意差が認められた事象は、頭痛（EM 患者 38.5%、PM 患者 54.5%、p=0.022）、振戦（EM 患者 1.9%、PM 患者 10.9%、p=0.001）、結膜炎（EM 患者 1.9%、PM 患者 7.3%、p=0.028）、血管迷走神経性失神（EM 患者 0%、PM 患者 3.6%、p=0.004）であった。

表 2.7.4-131. LYAB 試験（全試験期間）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		EM (N=853) n (%)	PM (N=55) n (%)	不明 (N=4) n (%)	合計 (N=912) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		770 (90.3)	50 (90.9)	2 (50.0)	822 (90.1)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		83 (9.7)	5 (9.1)	2 (50.0)	90 (9.9)	
頭痛	Headache	328 (38.5)	30 (54.5)	1 (25.0)	359 (39.4)	0.022
上腹部痛	Abdominal pain upper	186 (21.8)	8 (14.5)	0 (0.0)	194 (21.3)	0.237
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	175 (20.5)	12 (21.8)	0 (0.0)	187 (20.5)	0.863
嘔吐	Vomiting	165 (19.3)	11 (20.0)	1 (25.0)	177 (19.4)	0.861
咳嗽	Cough	164 (19.2)	11 (20.0)	1 (25.0)	176 (19.3)	0.861
上気道感染	Upper respiratory tract infection	157 (18.4)	12 (21.8)	0 (0.0)	169 (18.5)	0.591
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	153 (17.9)	10 (18.2)	1 (25.0)	164 (18.0)	1.000
悪心	Nausea	140 (16.4)	8 (14.5)	0 (0.0)	148 (16.2)	0.851
発熱	Pyrexia	125 (14.7)	9 (16.4)	1 (25.0)	135 (14.8)	0.696
食欲減退	Decreased appetite	115 (13.5)	5 (9.1)	0 (0.0)	120 (13.2)	0.418
鼻閉	Nasal congestion	106 (12.4)	9 (16.4)	0 (0.0)	115 (12.6)	0.402
疲労	Fatigue	103 (12.1)	2 (3.6)	1 (25.0)	106 (11.6)	0.078
インフルエンザ	Influenza	95 (11.1)	6 (10.9)	1 (25.0)	102 (11.2)	1.000
下痢	Diarrhoea	79 (9.3)	8 (14.5)	0 (0.0)	87 (9.5)	0.232
不眠症	Insomnia	77 (9.0)	4 (7.3)	0 (0.0)	81 (8.9)	0.810
副鼻腔炎	Sinusitis	75 (8.8)	5 (9.1)	0 (0.0)	80 (8.8)	0.810
浮動性めまい	Dizziness	74 (8.7)	4 (7.3)	1 (25.0)	79 (8.7)	1.000
易刺激性	Irritability	73 (8.6)	6 (10.9)	0 (0.0)	79 (8.7)	0.467
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	72 (8.4)	5 (9.1)	0 (0.0)	77 (8.4)	0.803
傾眠	Somnolence	74 (8.7)	1 (1.8)	1 (25.0)	76 (8.3)	0.078
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	64 (7.5)	4 (7.3)	0 (0.0)	68 (7.5)	1.000
便秘	Constipation	57 (6.7)	3 (5.5)	0 (0.0)	60 (6.6)	1.000
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	50 (5.9)	2 (3.6)	0 (0.0)	52 (5.7)	0.764
発疹	Rash	49 (5.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	50 (5.5)	0.357
ウイルス感染	Viral infection	46 (5.4)	4 (7.3)	0 (0.0)	50 (5.5)	0.537
中耳炎	Otitis media	45 (5.3)	3 (5.5)	1 (25.0)	49 (5.4)	1.000
腹痛	Abdominal pain	46 (5.4)	2 (3.6)	0 (0.0)	48 (5.3)	0.762
振戦	Tremor	16 (1.9)	6 (10.9)	0 (0.0)	22 (2.4)	0.001
結膜炎	Conjunctivitis	16 (1.9)	4 (7.3)	0 (0.0)	20 (2.2)	0.028
血管迷走神経性失神	Syncope vasovagal	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (0.2)	0.004

試験期間 II 及び III(Visit4-Visit36)において、合計で 5%以上の発現率、又は EM/PM 間で有意差が認められた事象
合計での頻度の高い順に示した。
*EM と PM の有害事象の発現率を、Fisher 正確検定を用いて比較した。
T3ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.72.3

LYAB 試験の試験期間 II 及び試験期間 III において認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の発現率で認められた事象又は EM 患者と PM 患者との間で発現率に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-132 に示す。

アトモキセチンを投与された 912 例中 491 例（53.8%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。CYP2D6 の遺伝子型別では、EM 患者 853 例中 458 例（53.7%）、PM 患者 55 例中 31 例（56.4%）に認められ、有害事象の発現率に CYP2D6 の遺伝子型による統計学的な有意差は認められなかった（p=0.781）。

LYAB 試験の全試験期間において高頻度（10%以上）に認められた因果関係を否定できない有害事象は、頭痛及び食欲減退であり、他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められている事象と同様であった。

EM 患者と PM 患者との発現率の間に統計学的な有意差が認められた事象は、傾眠（EM 患者 6.6%、PM 患者 0%、p=0.043）、振戦（EM 患者 1.4%、PM 患者 7.3%、p=0.013）であった。

表 2.7.4-132. LYAB 試験（全試験期間）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		EM (N=853) n (%)	PM (N=55) n (%)	不明 (N=4) n (%)	合計 (N=912) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		458 (53.7)	31 (56.4)	2 (50.0)	491 (53.8)	0.781
有害事象が認められなかった症例数		395 (46.3)	24 (43.6)	2 (50.0)	421 (46.2)	
頭痛	Headache	108 (12.7)	9 (16.4)	0 (0.0)	117 (12.8)	0.408
食欲減退	Decreased appetite	89 (10.4)	4 (7.3)	0 (0.0)	93 (10.2)	0.645
上腹部痛	Abdominal pain upper	85 (10.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	88 (9.6)	0.352
悪心	Nausea	68 (8.0)	5 (9.1)	0 (0.0)	73 (8.0)	0.796
疲労	Fatigue	68 (8.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	69 (7.6)	0.115
不眠症	Insomnia	54 (6.3)	3 (5.5)	0 (0.0)	57 (6.3)	1.000
傾眠	Somnolence	56 (6.6)	0 (0.0)	1 (25.0)	57 (6.3)	0.043
易刺激性	Irritability	51 (6.0)	4 (7.3)	0 (0.0)	55 (6.0)	0.569
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	46 (5.4)	2 (3.6)	0 (0.0)	48 (5.3)	0.762
振戦	Tremor	12 (1.4)	4 (7.3)	0 (0.0)	16 (1.8)	0.013

試験期間 II 及び III(Visit4-Visit36)において、合計で 5%以上の発現率、又は EM/PM 間で有意差が認められた事象
合計での頻度の高い順に示した。
*EM と PM の有害事象の発現率を、Fisher 正確検定を用いて比較した。
T3ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.72.4

2.7.4.2.1.1.2.9.2 LYBB 試験

LYBB 試験では、CYP2D6 PM 患者を意図的に多く組み入れ、アトモキセチンを非盲検下で投与した。LYBB 試験において 5%以上の発現率で認められた有害事象又は EM 患者と PM 患者との間で発現率に統計学的な有意差が認められた有害事象を表 2.7.4-133 に示す。

アトモキセチンを投与された 419 例中 335 例（80.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。CYP2D6 の遺伝子型別では、EM 患者 387 例中 309 例（79.8%）、PM 患者 32 例中 26 例（81.3%）に認められ、有害事象の発現率に CYP2D6 の遺伝子型による統計学的な有意差は認められなかった（p=1.000）。

LYBB 試験において高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛、嘔吐、悪心、食欲減退、上気道感染、鼻咽頭炎であり、他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められている事象と同様であった。

EM 患者と PM 患者との発現率の間に統計学的な有意差が認められた事象は、不眠症（EM 患者 3.9%、PM 患者 12.5%、p=0.048）、消化不良（EM 患者 1.6%、PM 患者 9.4%、p=0.025）、激越（EM 患者 0.8%、PM 患者 6.3%、p=0.049）、四肢損傷（EM 患者 0.5%、PM 患者 6.3%、p=0.031）であった。

表 2.7.4-133. LYBB 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		EM (N=387) n (%)	PM (N=32) n (%)	合計 (N=419) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		309 (79.8)	26 (81.3)	335 (80.0)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		78 (20.2)	6 (18.8)	84 (20.0)	
頭痛	Headache	107 (27.6)	7 (21.9)	114 (27.2)	0.542
嘔吐	Vomiting	48 (12.4)	4 (12.5)	52 (12.4)	1.000
悪心	Nausea	42 (10.9)	3 (9.4)	45 (10.7)	1.000
食欲減退	Decreased appetite	42 (10.9)	3 (9.4)	45 (10.7)	1.000
上気道感染	Upper respiratory tract infection	42 (10.9)	2 (6.3)	44 (10.5)	0.558
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	42 (10.9)	1 (3.1)	43 (10.3)	0.231
上腹部痛	Abdominal pain upper	36 (9.3)	5 (15.6)	41 (9.8)	0.224
咳嗽	Cough	38 (9.8)	3 (9.4)	41 (9.8)	1.000
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	36 (9.3)	4 (12.5)	40 (9.5)	0.530
疲労	Fatigue	37 (9.6)	2 (6.3)	39 (9.3)	0.755
発熱	Pyrexia	34 (8.8)	3 (9.4)	37 (8.8)	0.754
鼻閉	Nasal congestion	35 (9.0)	1 (3.1)	36 (8.6)	0.505
易刺激性	Irritability	28 (7.2)	2 (6.3)	30 (7.2)	1.000
インフルエンザ	Influenza	26 (6.7)	3 (9.4)	29 (6.9)	0.477
浮動性めまい	Dizziness	24 (6.2)	2 (6.3)	26 (6.2)	1.000
傾眠	Somnolence	21 (5.4)	1 (3.1)	22 (5.3)	1.000
下痢	Diarrhoea	19 (4.9)	2 (6.3)	21 (5.0)	0.669
不眠症	Insomnia	15 (3.9)	4 (12.5)	19 (4.5)	0.048
消化不良	Dyspepsia	6 (1.6)	3 (9.4)	9 (2.1)	0.025
激越	Agitation	3 (0.8)	2 (6.3)	5 (1.2)	0.049
四肢損傷	Limb injury	2 (0.5)	2 (6.3)	4 (1.0)	0.031

合計において 5%以上の発現率、又は EM/PM 間で有意差が認められた事象
合計での頻度の高い順に示した。
*EM と PM の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T3ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.73.1

LYBB 試験において認められた因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の発現率で認められた事象又は EM 患者と PM 患者との間で発現率に統計学的な有意差が認められた事象を表 2.7.4-134 に示す。

アトモキセチンを投与された 419 例中 190 例（45.3%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。CYP2D6 の遺伝子型別では、EM 患者 387 例中 176 例（45.5%）、PM 患者 32 例中 14 例（43.8%）に認められ、有害事象の発現率に CYP2D6 の遺伝子型による統計学的な有意差は認められなかった（p=1.000）。

表 2.7.4-134. LYBB 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		EM (N=387) n (%)	PM (N=32) n (%)	合計 (N=419) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		176 (45.5)	14 (43.8)	190 (45.3)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		211 (54.5)	18 (56.3)	229 (54.7)	
頭痛	Headache	50 (12.9)	4 (12.5)	54 (12.9)	1.000
食欲減退	Decreased appetite	35 (9.0)	3 (9.4)	38 (9.1)	1.000
疲労	Fatigue	25 (6.5)	2 (6.3)	27 (6.4)	1.000
易刺激性	Irritability	23 (5.9)	2 (6.3)	25 (6.0)	1.000
上腹部痛	Abdominal pain upper	19 (4.9)	3 (9.4)	22 (5.3)	0.231
悪心	Nausea	19 (4.9)	2 (6.3)	21 (5.0)	0.669
便秘	Constipation	3 (0.8)	2 (6.3)	5 (1.2)	0.049
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	1 (0.3)	2 (6.3)	3 (0.7)	0.016

合計において 5%以上の発現率、又は EM/PM 間で有意差が認められた事象
合計での頻度の高い順に示した。
*EM と PM の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した
T3ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.73.2

LYAB 試験の短期投与期間及び全試験期間、並びに LYBB 試験の結果、1 件以上の有害事象の発現率は各試験の EM 患者と PM 患者の間で同程度であり、CYP2D6 の遺伝子型の違いによる統計学的な有意差は認められなかった。いくつかの有害事象では、その発現率に EM 患者と PM 患者の間で統計学的に有意な差が認められ、PM 患者で発現率が高いものが多かった。

2.7.4.2.1.1.2.10 長期投与試験

2.7.4.2.1.1.2.10.1 再燃試験：LYAF 試験

LYAF 試験では、アトモキセチンを非盲検下で約 10 週間投与し（試験期間 II）、良好な結果が得られた患者に対して、二重盲検下で 52 週間の長期継続投与を行い、再燃するまでの日数をプラセボと比較した（試験期間 III Visit Group 1）。その後、再度無作為割付を行い、再燃するまでの日数をプラセボと比較した（試験期間 III Visit Group 2）。本試験がプラセボとの比較を目的とした再燃試験であるため、試験期間 III Visit Group 1 及び試験期間 III Visit Group 2 での有害事象は、各試験期間の割付前の観察値をベースラインとして評価した。

LYAF 試験の試験期間 II で認められた有害事象を表 2.7.4-135 に、因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-136 に示す。

試験期間 II において、アトモキセチンを投与された 604 例中 486 例（80.5%）に 1 件以上の有害事象が認められた。高頻度（10%以上）で認められた有害事象は、頭痛、食欲減退、予想外の治療反応、食欲不振、悪心であり、概ね、他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められている事象と同様の事象が認められた。

表 2.7.4-135. LYAF 試験（試験期間 II）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		アトモキセチン (N=604) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		486 (80.5)
有害事象が認められなかった症例数		118 (19.5)
頭痛	Headache	120 (19.9)
食欲減退	Decreased appetite	107 (17.7)
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	76 (12.6)
食欲不振	Anorexia	68 (11.3)
悪心	Nausea	64 (10.6)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	56 (9.3)
易刺激性	Irritability	54 (8.9)
疲労	Fatigue	47 (7.8)
嘔吐	Vomiting	46 (7.6)
腹痛	Abdominal pain	45 (7.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	45 (7.5)

5%以上の発現率で認められた事象を頻度の高い順に示した。
対象とした試験：LYAF 試験
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.74.1

表 2.7.4-136. LYAF 試験（試験期間 II）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		アトモキセチン (N=604) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		382 (63.2)
有害事象が認められなかった症例数		222 (36.8)
食欲減退	Decreased appetite	100 (16.6)
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	76 (12.6)
頭痛	Headache	73 (12.1)
食欲不振	Anorexia	61 (10.1)
易刺激性	Irritability	46 (7.6)
悪心	Nausea	42 (7.0)
疲労	Fatigue	36 (6.0)

5%以上の発現率で認められた事象を頻度の高い順に示した。
対象とした試験：LYAF 試験
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.75.1

試験期間 III Visit Group 1 で認められた有害事象を表 2.7.4-137 に、因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-138 に示す。

アトモキセチン群 291 例中 193 例（66.3%）、プラセボ群 123 例中 66 例（53.7%）に 1 件以上の有害事象が認められた。1 件以上の有害事象の発現率は、アトモキセチン群がプラセボ群に比し、統計学的に有意に高かった（p=0.019）。

アトモキセチン群に高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛及び鼻咽頭炎であった。アトモキセチン群に 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群との間に有意差が認められた事象は胃腸炎（アトモキセチン群 7.9%、プラセボ群 2.4%、p=0.044）のみであった。アトモキセチン群での発現率は 5%未満であるが、プラセボ群に比し統計学的に有意に高頻度に認められたのは、食欲不振及び上腹部痛、一方、プラセボ群に有意に高頻度に認められたのは、食欲亢進、遺尿、異常行動であった。

長期継続投与期間に比較的よく見られた有害事象は、概してアトモキセチンの短期投与期間に比較的よく見られた有害事象と同様であった。

表 2.7.4-137. LYAF 試験（試験期間 III Visit Group 1）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=123) n (%)	アトモキセチン (N=291) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		66 (53.7)	193 (66.3)	0.019
有害事象が認められなかった症例数		57 (46.3)	98 (33.7)	
頭痛	Headache	12 (9.8)	38 (13.1)	0.411
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	16 (13.0)	32 (11.0)	0.615
胃腸炎	Gastroenteritis	3 (2.4)	23 (7.9)	0.044
嘔吐	Vomiting	5 (4.1)	22 (7.6)	0.275
インフルエンザ	Influenza	8 (6.5)	21 (7.2)	1.000
易刺激性	Irritability	4 (3.3)	17 (5.8)	0.334
食欲不振	Anorexia	0 (0.0)	13 (4.5)	0.013
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	12 (4.1)	0.022
食欲亢進	Increased appetite	7 (5.7)	3 (1.0)	0.009
遺尿	Enuresis	4 (3.3)	1 (0.3)	0.029
異常行動	Abnormal behaviour	3 (2.4)	0 (0.0)	0.026

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：LYAF 試験
*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.74.2

表 2.7.4-138. LYAF 試験（試験期間 III Visit Group 1）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=123) n (%)	アトモキセチン (N=291) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		26 (21.1)	90 (30.9)	0.055
有害事象が認められなかった症例数		97 (78.9)	201 (69.1)	
頭痛	Headache	5 (4.1)	21 (7.2)	0.273
食欲不振	Anorexia	0 (0.0)	10 (3.4)	0.037

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：LYAF 試験
*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.75.2

試験期間 III Visit Group 2 で認められた有害事象を表 2.7.4-139 に、因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-140 に示す。

アトモキセチン群 79 例中 42 例（53.2%）、プラセボ群 81 例中 47 例（58.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。両群間の 1 件以上の有害事象発現率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.633）。アトモキセチン群に 5%以上の発現率で認められた有害事象は頭痛と鼻咽頭炎であり、これらの事象の発現率も、プラセボ群での発現率との間に統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ、p=0.792、p=1.000）。

表 2.7.4-139. LYAF 試験（試験期間 III Visit Group 2）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=81) n (%)	アトモキセチン (N=79) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		47 (58.0)	42 (53.2)	0.633
有害事象が認められなかった症例数		34 (42.0)	37 (46.8)	
頭痛	Headache	7 (8.6)	8 (10.1)	0.792
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (8.6)	6 (7.6)	1.000

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：LYAF 試験
*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.74.3

表 2.7.4-140. LYAF 試験（試験期間 III Visit Group 2）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=81) n (%)	アトモキセチン (N=79) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		12 (14.8)	15 (19.0)	0.531
有害事象が認められなかった症例数		69 (85.2)	64 (81.0)	
頭痛	Headache	3 (3.7)	5 (6.3)	0.492

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：LYAF 試験
*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.75.3

2.7.4.2.1.1.2.10.2 再燃試験：HFBE 試験

HFBE 試験では、試験期間 II においてアトモキセチン群又はメチルフェニデート群に無作為に割り付け、治験薬を約 10 週間投与した。アトモキセチン群で有効と判断された患者には、次のプラセボ対照二重盲検比較試験に進み、アトモキセチン又はプラセボを最長 48 週間投与した。本試験がプラセボとの比較を目的とした再燃試験であるため、試験期間 III（V14/V15 割付）及び試験期間 III（V21/V22 割付）での有害事象は、各試験期間の割付前の観察値をベースラインとして評価した。

HFBE 試験の試験期間 II で認められた有害事象を表 2.7.4-141 に、因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-142 に示す。

試験期間 II において、アトモキセチンを投与された 184 例中 153 例（83.2%）に 1 件以上の有害事象が認められた。高頻度（10%以上）で認められた有害事象は、頭痛、上腹部痛、食欲減退、嘔吐、易刺激性、悪心、発熱、鼻咽頭炎であり、概ね、他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められている事象と同様の事象が認められた。

表 2.7.4-141. HFBE 試験（試験期間 II）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		アトモキセチン (N=184) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		153 (83.2)
有害事象が認められなかった症例数		31 (16.8)
頭痛	Headache	61 (33.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	41 (22.3)
食欲減退	Decreased appetite	30 (16.3)
嘔吐	Vomiting	28 (15.2)
易刺激性	Irritability	27 (14.7)
悪心	Nausea	22 (12.0)
発熱	Pyrexia	21 (11.4)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	20 (10.9)
疲労	Fatigue	15 (8.2)
咳嗽	Cough	13 (7.1)
下痢	Diarrhoea	13 (7.1)
傾眠	Somnolence	13 (7.1)
副鼻腔炎	Sinusitis	11 (6.0)
初期不眠症	Initial insomnia	10 (5.4)

5%以上の発現率で認められた事象を頻度の高い順に示した。
対象とした試験：HFBE 試験
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.76.1

表 2.7.4-142. HFBE 試験（試験期間 II）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		アトモキセチン (N=184) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		114 (62.0)
有害事象が認められなかった症例数		70 (38.0)
頭痛	Headache	36 (19.6)
上腹部痛	Abdominal pain upper	25 (13.6)
食欲減退	Decreased appetite	25 (13.6)
易刺激性	Irritability	24 (13.0)
悪心	Nausea	14 (7.6)
疲労	Fatigue	11 (6.0)

5%以上の発現率で認められた事象を頻度の高い順に示した。
対象とした試験：HFBE 試験
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.77.1

試験期間 III（V14/V15 割付）で認められた有害事象を表 2.7.4-143 に、因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-144 に示す。

アトモキセチン群 54 例中 32 例（59.3%）、プラセボ群 19 例中 7 例（36.8%）に 1 件以上の有害事象が認められた。1 件以上の有害事象の発現率に、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.113）。

アトモキセチン群に高頻度（10%以上）に認められた有害事象は鼻咽頭炎のみであった。アトモキセチン群に 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群との間に有意差が認められた事象はなかった。

長期継続投与期間に比較的よく見られた有害事象は、概してアトモキセチンの短期投与期間に比較的よく見られた有害事象と同様であった。

表 2.7.4-143. HFBE 試験（試験期間 III V14/V15 割付）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=19) n (%)	アトモキセチン (N=54) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		7 (36.8)	32 (59.3)	0.113
有害事象が認められなかった症例数		12 (63.2)	22 (40.7)	
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	6 (11.1)	0.329
頭痛	Headache	2 (10.5)	5 (9.3)	1.000
咳嗽	Cough	0 (0.0)	4 (7.4)	0.567
易刺激性	Irritability	0 (0.0)	3 (5.6)	0.563
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	3 (5.6)	0.563
発疹	Rash	0 (0.0)	3 (5.6)	0.563

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：HFBE 試験
*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.76.2

表 2.7.4-144. HFBE 試験（試験期間 III V14/V15 割付）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=19) n (%)	アトモキセチン (N=54) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		4 (21.1)	10 (18.5)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		15 (78.9)	44 (81.5)	
頭痛	Headache	1 (5.3)	4 (7.4)	1.000

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：HFBE 試験
*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.77.2

試験期間 III（V21/V22 割付）で認められた有害事象を表 2.7.4-145 に、因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-146 に示す。

アトモキセチン群 12 例中 11 例（91.7%）、プラセボ群 4 例中 3 例（75.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。両群間の 1 件以上の有害事象発現率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.450）。

表 2.7.4-145. HFBE 試験（試験期間 III V21/V22 割付）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=4) n (%)	アトモキセチン (N=12) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		3 (75.0)	11 (91.7)	0.450
有害事象が認められなかった症例数		1 (25.0)	1 (8.3)	
頭痛	Headache	0 (0.0)	2 (16.7)	1.000
インフルエンザ	Influenza	1 (25.0)	2 (16.7)	1.000
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	2 (16.7)	1.000
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	2 (16.7)	1.000
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
不安	Anxiety	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
咳嗽	Cough	1 (25.0)	1 (8.3)	0.450
下痢	Diarrhoea	1 (25.0)	1 (8.3)	0.450
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
耳感染	Ear infection	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
鼻出血	Epistaxis	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
発熱	Pyrexia	1 (25.0)	1 (8.3)	0.450
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	1 (25.0)	1 (8.3)	0.450
胃不快感	Stomach discomfort	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
筋挫傷	Muscle strain	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：HFBE 試験
*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.76.3

表 2.7.4-146. HFBE 試験（試験期間 III V21/V22 割付）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=4) n (%)	アトモキセチン (N=12) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		0 (0.0)	3 (25.0)	0.529
有害事象が認められなかった症例数		4 (100.0)	9 (75.0)	
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
不安	Anxiety	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：HFBE 試験
*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。
T8ADVE_SIG.XLS Table 2.7.4.77.3

2.7.4.2.1.1.2.10.3 長期投与併合解析

(1) 比較的よく見られた有害事象

アトモキセチンの長期投与時に認められた有害事象の期間別有症率を表 2.7.4-147 に示す。

アトモキセチンを 1 回以上投与され投与後に有害事象を評価された 5462 例（全投与期間）中 4641 例（85.0%）に有害事象が認められた。

アトモキセチンを 1 回以上投与された 5462 例（全投与期間）において発現率が10%以上であった事象は、頭痛、食欲減退、上腹部痛、嘔吐、悪心、鼻咽頭炎、咳嗽、発熱、咽喉頭疼痛、疲労、上気道感染、易刺激性であった。感染や風邪症候群に関連すると考えられる事象（鼻咽頭炎、咳嗽、発熱、咽喉頭疼痛、上気道感染）が認められたほか、短期投与試験（BID/QD）の併合解析で比較的よく見られた有害事象と概ね同様であった。これらの事象は、鼻咽頭炎、発熱、咽喉頭疼痛及び上気道感染を除いて、投与初期 6 ヵ月間における有症率が最も高かった。

アトモキセチン投与初期 6 ヵ月間における有症率から、いずれかの期間で 2%以上の有症率の増加を認めた事象は、上気道感染、季節性アレルギー、関節痛、ざ瘡であった。季節性アレルギー、関節痛及びざ瘡では、有症率の経時的な増加傾向も認められた。これらの事象は、2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象としては認められず（表 2.7.4-148 参照）、アトモキセチンとの因果関係は恐らくないと考えられた。

アトモキセチンの長期投与時に認められた因果関係を否定できない有害事象の期間別有症率を表 2.7.4-148 に示す。

アトモキセチンを 1 回以上投与された 5462 例（全投与期間）中 3394 例（62.1%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた。

アトモキセチンを 1 回以上投与された 5462 例（全投与期間）において発現率が10%以上であった事象は、食欲減退、頭痛、上腹部痛、悪心であった。

アトモキセチン投与初期 6 ヵ月間における有症率から、いずれかの期間で 2%以上の有症率の増加を認めた事象は見られなかった。

表 2.7.4-147. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象の期間別有症率

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462) n (%)	6-12M (N=2558) n (%)	1-2Y (N=1624) n (%)	2-3Y (N=996) n (%)	3-4Y (N=648) n (%)	4Y- (N=339) n (%)	合計 (N=5462) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		4536 (83.0)	1932 (75.5)	1361 (83.8)	807 (81.0)	496 (76.5)	247 (72.9)	4641 (85.0)
有害事象が認められなかった症例数		926 (17.0)	626 (24.5)	263 (16.2)	189 (19.0)	152 (23.5)	92 (27.1)	821 (15.0)
頭痛	Headache	1386 (25.4)	459 (17.9)	379 (23.3)	204 (20.5)	115 (17.7)	63 (18.6)	1658 (30.4)
食欲減退	Decreased appetite	978 (17.9)	220 (8.6)	107 (6.6)	36 (3.6)	12 (1.9)	4 (1.2)	1036 (19.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	841 (15.4)	198 (7.7)	144 (8.9)	66 (6.6)	17 (2.6)	14 (4.1)	992 (18.2)
嘔吐	Vomiting	762 (14.0)	196 (7.7)	147 (9.1)	63 (6.3)	37 (5.7)	10 (2.9)	992 (18.2)
悪心	Nausea	726 (13.3)	119 (4.7)	109 (6.7)	60 (6.0)	25 (3.9)	14 (4.1)	880 (16.1)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	560 (10.3)	199 (7.8)	179 (11.0)	92 (9.2)	45 (6.9)	25 (7.4)	824 (15.1)
咳嗽	Cough	506 (9.3)	167 (6.5)	141 (8.7)	82 (8.2)	28 (4.3)	13 (3.8)	740 (13.5)
発熱	Pyrexia	452 (8.3)	156 (6.1)	138 (8.5)	69 (6.9)	28 (4.3)	13 (3.8)	687 (12.6)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	432 (7.9)	160 (6.3)	148 (9.1)	71 (7.1)	32 (4.9)	10 (2.9)	678 (12.4)
疲労	Fatigue	581 (10.6)	112 (4.4)	86 (5.3)	47 (4.7)	26 (4.0)	12 (3.5)	673 (12.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	377 (6.9)	142 (5.6)	142 (8.7)	90 (9.0)	47 (7.3)	21 (6.2)	606 (11.1)
易刺激性	Irritability	474 (8.7)	139 (5.4)	81 (5.0)	53 (5.3)	21 (3.2)	10 (2.9)	556 (10.2)
傾眠	Somnolence	497 (9.1)	51 (2.0)	38 (2.3)	14 (1.4)	5 (0.8)	3 (0.9)	542 (9.9)
インフルエンザ	Influenza	258 (4.7)	104 (4.1)	117 (7.2)	55 (5.5)	31 (4.8)	15 (4.4)	479 (8.8)
浮動性めまい	Dizziness	327 (6.0)	60 (2.3)	57 (3.5)	25 (2.5)	16 (2.5)	5 (1.5)	415 (7.6)
鼻閉	Nasal congestion	266 (4.9)	109 (4.3)	85 (5.2)	45 (4.5)	24 (3.7)	11 (3.2)	414 (7.6)
下痢	Diarrhoea	247 (4.5)	71 (2.8)	55 (3.4)	42 (4.2)	18 (2.8)	10 (2.9)	368 (6.7)
不眠症	Insomnia	268 (4.9)	72 (2.8)	61 (3.8)	31 (3.1)	23 (3.5)	9 (2.7)	347 (6.4)
食欲不振	Anorexia	295 (5.4)	54 (2.1)	36 (2.2)	11 (1.1)	6 (0.9)	1 (0.3)	318 (5.8)
腹痛	Abdominal pain	223 (4.1)	49 (1.9)	49 (3.0)	19 (1.9)	9 (1.4)	4 (1.2)	294 (5.4)
副鼻腔炎	Sinusitis	170 (3.1)	75 (2.9)	71 (4.4)	41 (4.1)	16 (2.5)	10 (2.9)	294 (5.4)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	147 (2.7)	68 (2.7)	49 (3.0)	36 (3.6)	12 (1.9)	7 (2.1)	287 (5.3)

（続く）

表 2.7.4-147. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象の期間別有症率（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462)	6-12M (N=2558)	1-2Y (N=1624)	2-3Y (N=996)	3-4Y (N=648)	4Y- (N=339)	合計 (N=5462)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	130 (2.4)	73 (2.9)	64 (3.9)	42 (4.2)	22 (3.4)	9 (2.7)	279 (5.1)
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	250 (4.6)	102 (4.0)	74 (4.6)	35 (3.5)	12 (1.9)	2 (0.6)	258 (4.7)
発疹	Rash	179 (3.3)	37 (1.4)	42 (2.6)	22 (2.2)	8 (1.2)	4 (1.2)	252 (4.6)
体重減少	Weight decreased	206 (3.8)	72 (2.8)	39 (2.4)	14 (1.4)	3 (0.5)	2 (0.6)	252 (4.6)
鼻漏	Rhinorrhoea	170 (3.1)	52 (2.0)	38 (2.3)	17 (1.7)	4 (0.6)	3 (0.9)	243 (4.4)
便秘	Constipation	193 (3.5)	57 (2.2)	38 (2.3)	19 (1.9)	8 (1.2)	8 (2.4)	238 (4.4)
胃不快感	Stomach discomfort	151 (2.8)	39 (1.5)	32 (2.0)	14 (1.4)	8 (1.2)	3 (0.9)	206 (3.8)
耳感染	Ear infection	117 (2.1)	38 (1.5)	37 (2.3)	23 (2.3)	17 (2.6)	4 (1.2)	203 (3.7)
気分動揺	Mood swings	140 (2.6)	52 (2.0)	37 (2.3)	22 (2.2)	10 (1.5)	6 (1.8)	177 (3.2)
初期不眠症	Initial insomnia	131 (2.4)	38 (1.5)	28 (1.7)	16 (1.6)	7 (1.1)	3 (0.9)	174 (3.2)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	87 (1.6)	74 (2.9)	75 (4.6)	45 (4.5)	40 (6.2)	26 (7.7)	170 (3.1)
攻撃性	Aggression	130 (2.4)	32 (1.3)	34 (2.1)	14 (1.4)	3 (0.5)	1 (0.3)	165 (3.0)
ウイルス感染	Viral infection	77 (1.4)	33 (1.3)	45 (2.8)	29 (2.9)	14 (2.2)	7 (2.1)	164 (3.0)
中耳炎	Otitis media	78 (1.4)	35 (1.4)	43 (2.6)	24 (2.4)	10 (1.5)	7 (2.1)	163 (3.0)
鼻出血	Epistaxis	88 (1.6)	35 (1.4)	41 (2.5)	25 (2.5)	17 (2.6)	10 (2.9)	159 (2.9)
耳痛	Ear pain	95 (1.7)	34 (1.3)	21 (1.3)	15 (1.5)	9 (1.4)	2 (0.6)	152 (2.8)
消化不良	Dyspepsia	90 (1.6)	28 (1.1)	31 (1.9)	22 (2.2)	12 (1.9)	8 (2.4)	147 (2.7)
気管支炎	Bronchitis	69 (1.3)	30 (1.2)	33 (2.0)	18 (1.8)	10 (1.5)	5 (1.5)	144 (2.6)
挫傷	Contusion	84 (1.5)	43 (1.7)	30 (1.8)	14 (1.4)	10 (1.5)	2 (0.6)	144 (2.6)
胸痛	Chest pain	77 (1.4)	35 (1.4)	34 (2.1)	14 (1.4)	7 (1.1)	1 (0.3)	143 (2.6)
関節痛	Arthralgia	75 (1.4)	26 (1.0)	31 (1.9)	27 (2.7)	19 (2.9)	13 (3.8)	142 (2.6)
不安	Anxiety	77 (1.4)	33 (1.3)	43 (2.6)	32 (3.2)	16 (2.5)	10 (2.9)	140 (2.6)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	72 (1.3)	32 (1.3)	31 (1.9)	13 (1.3)	6 (0.9)	3 (0.9)	133 (2.4)
四肢痛	Pain in extremity	81 (1.5)	24 (0.9)	20 (1.2)	11 (1.1)	7 (1.1)	3 (0.9)	131 (2.4)

（続く）

表 2.7.4-147. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象の期間別有症率（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462)	6-12M (N=2558)	1-2Y (N=1624)	2-3Y (N=996)	3-4Y (N=648)	4Y- (N=339)	合計 (N=5462)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡	Acne	37 (0.7)	38 (1.5)	56 (3.4)	59 (5.9)	46 (7.1)	32 (9.4)	128 (2.3)
うつ病	Depression	63 (1.2)	36 (1.4)	39 (2.4)	37 (3.7)	26 (4.0)	8 (2.4)	128 (2.3)
咽頭炎	Pharyngitis	71 (1.3)	32 (1.3)	20 (1.2)	18 (1.8)	8 (1.2)	3 (0.9)	125 (2.3)
歯痛	Toothache	68 (1.2)	26 (1.0)	30 (1.8)	9 (0.9)	7 (1.1)	4 (1.2)	124 (2.3)
嗜眠	Lethargy	98 (1.8)	17 (0.7)	14 (0.9)	9 (0.9)	3 (0.5)	1 (0.3)	120 (2.2)
鎮静	Sedation	107 (2.0)	14 (0.5)	8 (0.5)	6 (0.6)	3 (0.5)	1 (0.3)	119 (2.2)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	67 (1.2)	35 (1.4)	30 (1.8)	10 (1.0)	7 (1.1)	2 (0.6)	117 (2.1)
胃腸炎	Gastroenteritis	62 (1.1)	25 (1.0)	28 (1.7)	11 (1.1)	4 (0.6)	3 (0.9)	113 (2.1)
口内乾燥	Dry mouth	97 (1.8)	20 (0.8)	12 (0.7)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	111 (2.0)
皮膚裂傷	Skin laceration	54 (1.0)	22 (0.9)	21 (1.3)	11 (1.1)	7 (1.1)	1 (0.3)	108 (2.0)

合計での発現率が 2%以上の事象を頻度の高い順に示した。
T14ADVE_ALL.XLS Table 2.7.4.78
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-148. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた因果関係を否定できない有害事象の期間別有症率

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462) n (%)	6-12M (N=2558) n (%)	1-2Y (N=1624) n (%)	2-3Y (N=996) n (%)	3-4Y (N=648) n (%)	4Y- (N=339) n (%)	合計 (N=5462) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		3242 (59.4)	929 (36.3)	621 (38.2)	304 (30.5)	147 (22.7)	63 (18.6)	3394 (62.1)
有害事象が認められなかった症例数		2220 (40.6)	1629 (63.7)	1003 (61.8)	692 (69.5)	501 (77.3)	276 (81.4)	2068 (37.9)
食欲減退	Decreased appetite	874 (16.0)	185 (7.2)	79 (4.9)	23 (2.3)	6 (0.9)	3 (0.9)	905 (16.6)
頭痛	Headache	753 (13.8)	173 (6.8)	120 (7.4)	57 (5.7)	37 (5.7)	12 (3.5)	867 (15.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	531 (9.7)	104 (4.1)	64 (3.9)	30 (3.0)	5 (0.8)	3 (0.9)	613 (11.2)
悪心	Nausea	504 (9.2)	60 (2.3)	48 (3.0)	26 (2.6)	11 (1.7)	4 (1.2)	569 (10.4)
疲労	Fatigue	460 (8.4)	66 (2.6)	44 (2.7)	22 (2.2)	9 (1.4)	4 (1.2)	510 (9.3)
傾眠	Somnolence	441 (8.1)	37 (1.4)	25 (1.5)	11 (1.1)	3 (0.5)	2 (0.6)	474 (8.7)
易刺激性	Irritability	383 (7.0)	90 (3.5)	39 (2.4)	28 (2.8)	8 (1.2)	5 (1.5)	427 (7.8)
嘔吐	Vomiting	314 (5.7)	55 (2.2)	30 (1.8)	15 (1.5)	6 (0.9)	0 (0.0)	372 (6.8)
食欲不振	Anorexia	265 (4.9)	39 (1.5)	25 (1.5)	7 (0.7)	4 (0.6)	0 (0.0)	276 (5.1)
浮動性めまい	Dizziness	225 (4.1)	31 (1.2)	31 (1.9)	9 (0.9)	8 (1.2)	3 (0.9)	268 (4.9)
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	241 (4.4)	94 (3.7)	67 (4.1)	25 (2.5)	4 (0.6)	1 (0.3)	247 (4.5)
不眠症	Insomnia	205 (3.8)	43 (1.7)	29 (1.8)	13 (1.3)	7 (1.1)	3 (0.9)	241 (4.4)
体重減少	Weight decreased	182 (3.3)	63 (2.5)	30 (1.8)	7 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	212 (3.9)
腹痛	Abdominal pain	127 (2.3)	14 (0.5)	14 (0.9)	8 (0.8)	5 (0.8)	0 (0.0)	146 (2.7)
便秘	Constipation	121 (2.2)	28 (1.1)	20 (1.2)	8 (0.8)	2 (0.3)	3 (0.9)	139 (2.5)
初期不眠症	Initial insomnia	105 (1.9)	25 (1.0)	13 (0.8)	8 (0.8)	3 (0.5)	1 (0.3)	127 (2.3)
気分動揺	Mood swings	103 (1.9)	30 (1.2)	22 (1.4)	12 (1.2)	5 (0.8)	1 (0.3)	124 (2.3)
鎮静	Sedation	98 (1.8)	13 (0.5)	6 (0.4)	5 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.3)	109 (2.0)

合計での発現率が 2%以上の事象を頻度の高い順に示した。
T14ADVE_ALL.XLS Table 2.7.4.7 79
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

(2) 長期投与時に認められた有害事象の最終投与量別の検討

アトモキセチンの長期投与時に認められた有害事象のうち、アトモキセチン投与全例での発現率が 5%以上であった事象を最終投与量別に表 2.7.4-149 に示した。最終投与量別の解析には、短期投与試験の最終投与量別解析に用いた用量区分を用いた（第 2.7.4.2.1.1.2.1 項、表 2.7.4-97）。

1 件以上の有害事象が認められたのは、アトモキセチン投与期間が 0～6 ヵ月の症例では、ATX<1.2 の患者集団で 78.3%（853/1090）、ATX_1.2 の患者集団で 81.6%（724/887）、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 84.6%（1161/1372）、ATX_1.8 の患者集団で 85.2%（1467/1721）、ATX>1.8 の患者集団で 85.3%（290/340）であった。6 ヵ月～1 年の症例では、ATX<1.2 の患者集団で 71.5%（266/372）、ATX_1.2 の患者集団で 75.8%（229/302）、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 76.6%（594/775）、ATX_1.8 の患者集団で 77.3%（751/972）、ATX>1.8 の患者集団で 74.8%（80/107）であった。各評価期間における 1 件以上の有害事象の有症率を評価した場合、アトモキセチンの各用量区分間に大きな差は見られず、用量集団間で同程度であった。また、いずれの用量区分においても、投与期間の増加に伴って、有症率が増加する傾向は認められなかった。

比較的よく見られた事象を用量区分別に個々に評価した場合にも、全評価期間における発現率でアトモキセチンの用量区分間で 10%以上の差が見られた項目はなかった。また、いずれの項目においても用量増加に伴う増加傾向も認められなかった。上腹部痛については、0～6 ヵ月、6 ヵ月～1 年の評価期間において、ATX>1.8 の患者集団での有症率が他の用量集団よりも若干高い傾向が見られた。しかし、評価期間が 1 年を超えると他の集団での有症率と同程度であった。

以上より、アトモキセチンの長期投与において、アトモキセチンの低用量投与に比べ、アトモキセチンの高用量投与が有害事象の有症率をより増大させる傾向は認められなかった。

表 2.7.4-149. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象：最終投与量別表示

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		最終投与量	0-6M (N= 5410)		6-12M (N= 2528)		1-2Y (N= 1624)		2-3Y (N= 996)		3-4Y (N= 648)		4Y- (N= 339)		合計 (N= 5410)	
			N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		ATX<1.2	1090	853(78.3)	372	266(71.5)	199	177(88.9)	139	114(82.0)	92	64(69.6)	49	34(69.4)	1090	862(79.1)
		ATX_1.2	887	724(81.6)	302	229(75.8)	196	165(84.2)	127	106(83.5)	81	64(79.0)	45	38(84.4)	887	736(83.0)
		1.2<ATX<1.8	1372	1161(84.6)	775	594(76.6)	555	466(84.0)	379	295(77.8)	249	194(77.9)	125	88(70.4)	1372	1193(87.0)
		ATX_1.8	1721	1467(85.2)	972	751(77.3)	636	521(81.9)	334	279(83.5)	215	169(78.6)	117	85(72.6)	1721	1517(88.1)
		ATX>1.8	340	290(85.3)	107	80(74.8)	38	32(84.2)	17	13(76.5)	11	5(45.5)	3	2(66.7)	340	292(85.9)
有害事象が認められなかった症例数		ATX<1.2	1090	237(21.7)	372	106(28.5)	199	22(11.1)	139	25(18.0)	92	28(30.4)	49	15(30.6)	1090	228(20.9)
		ATX_1.2	887	163(18.4)	302	73(24.2)	196	31(15.8)	127	21(16.5)	81	17(21.0)	45	7(15.6)	887	151(17.0)
		1.2<ATX<1.8	1372	211(15.4)	775	181(23.4)	555	89(16.0)	379	84(22.2)	249	55(22.1)	125	37(29.6)	1372	179(13.0)
		ATX_1.8	1721	254(14.8)	972	221(22.7)	636	115(18.1)	334	55(16.5)	215	46(21.4)	117	32(27.4)	1721	204(11.9)
		ATX>1.8	340	50(14.7)	107	27(25.2)	38	6(15.8)	17	4(23.5)	11	6(54.5)	3	1(33.3)	340	48(14.1)
頭痛	Headache	ATX<1.2	1090	260(23.9)	372	61(16.4)	199	59(29.6)	139	39(28.1)	92	15(16.3)	49	10(20.4)	1090	297(27.2)
		ATX_1.2	887	215(24.2)	302	57(18.9)	196	50(25.5)	127	36(28.3)	81	16(19.8)	45	12(26.7)	887	252(28.4)
		1.2<ATX<1.8	1372	353(25.7)	775	155(20.0)	555	132(23.8)	379	69(18.2)	249	46(18.5)	125	23(18.4)	1372	453(33.0)
		ATX_1.8	1721	459(26.7)	972	166(17.1)	636	128(20.1)	334	57(17.1)	215	36(16.7)	117	17(14.5)	1721	553(32.1)
		ATX>1.8	340	87(25.6)	107	17(15.9)	38	10(26.3)	17	3(17.6)	11	2(18.2)	3	1(33.3)	340	91(26.8)
食欲減退	Decreased appetite	ATX<1.2	1090	181(16.6)	372	32(8.6)	199	15(7.5)	139	2(1.4)	92	1(1.1)	49	1(2.0)	1090	192(17.6)
		ATX_1.2	887	143(16.1)	302	25(8.3)	196	17(8.7)	127	8(6.3)	81	5(6.2)	45	0(0.0)	887	156(17.6)
		1.2<ATX<1.8	1372	273(19.9)	775	59(7.6)	555	26(4.7)	379	16(4.2)	249	4(1.6)	125	1(0.8)	1372	287(20.9)
		ATX_1.8	1721	303(17.6)	972	94(9.7)	636	47(7.4)	334	10(3.0)	215	2(0.9)	117	2(1.7)	1721	322(18.7)
		ATX>1.8	340	67(19.7)	107	9(8.4)	38	2(5.3)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	68(20.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	ATX<1.2	1090	152(13.9)	372	33(8.9)	199	22(11.1)	139	8(5.8)	92	4(4.3)	49	3(6.1)	1090	180(16.5)
		ATX_1.2	887	108(12.2)	302	14(4.6)	196	16(8.2)	127	9(7.1)	81	3(3.7)	45	1(2.2)	887	124(14.0)
		1.2<ATX<1.8	1372	231(16.8)	775	56(7.2)	555	50(9.0)	379	25(6.6)	249	5(2.0)	125	4(3.2)	1372	278(20.3)
		ATX_1.8	1721	272(15.8)	972	77(7.9)	636	52(8.2)	334	23(6.9)	215	5(2.3)	117	6(5.1)	1721	328(19.1)
		ATX>1.8	340	70(20.6)	107	14(13.1)	38	4(10.5)	17	1(5.9)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	73(21.5)
嘔吐	Vomiting	ATX<1.2	1090	136(12.5)	372	24(6.5)	199	22(11.1)	139	8(5.8)	92	6(6.5)	49	2(4.1)	1090	169(15.5)
		ATX_1.2	887	134(15.1)	302	20(6.6)	196	17(8.7)	127	10(7.9)	81	3(3.7)	45	1(2.2)	887	161(18.2)
		1.2<ATX<1.8	1372	189(13.8)	775	64(8.3)	555	49(8.8)	379	19(5.0)	249	13(5.2)	125	4(3.2)	1372	270(19.7)
		ATX_1.8	1721	246(14.3)	972	80(8.2)	636	57(9.0)	334	24(7.2)	215	15(7.0)	117	3(2.6)	1721	328(19.1)
		ATX>1.8	340	49(14.4)	107	8(7.5)	38	2(5.3)	17	2(11.8)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	56(16.5)
悪心	Nausea	ATX<1.2	1090	141(12.9)	372	12(3.2)	199	17(8.5)	139	5(3.6)	92	1(1.1)	49	3(6.1)	1090	161(14.8)
		ATX_1.2	887	137(15.4)	302	18(6.0)	196	17(8.7)	127	16(12.6)	81	4(4.9)	45	3(6.7)	887	164(18.5)
		1.2<ATX<1.8	1372	201(14.7)	775	37(4.8)	555	34(6.1)	379	18(4.7)	249	9(3.6)	125	4(3.2)	1372	249(18.1)
		ATX_1.8	1721	192(11.2)	972	47(4.8)	636	39(6.1)	334	20(6.0)	215	11(5.1)	117	4(3.4)	1721	247(14.4)
		ATX>1.8	340	42(12.4)	107	4(3.7)	38	2(5.3)	17	1(5.9)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	45(13.2)

（続く）

表 2.7.4-149. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象：最終投与量別表示（続き）

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		最終投与量	0-6M (N= 5410)		6-12M (N= 2528)		1-2Y (N= 1624)		2-3Y (N= 996)		3-4Y (N= 648)		4Y- (N= 339)		合計 (N= 5410)	
			N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	ATX<1.2	1090	90(8.3)	372	32(8.6)	199	30(15.1)	139	11(7.9)	92	3(3.3)	49	4(8.2)	1090	127(11.7)
		ATX_1.2	887	83(9.4)	302	21(7.0)	196	22(11.2)	127	10(7.9)	81	5(6.2)	45	5(11.1)	887	113(12.7)
		1.2<ATX<1.8	1372	145(10.6)	775	59(7.6)	555	62(11.2)	379	31(8.2)	249	24(9.6)	125	8(6.4)	1372	234(17.1)
		ATX_1.8	1721	194(11.3)	972	84(8.6)	636	60(9.4)	334	36(10.8)	215	12(5.6)	117	8(6.8)	1721	296(17.2)
		ATX>1.8	340	46(13.5)	107	3(2.8)	38	5(13.2)	17	4(23.5)	11	1(9.1)	3	0(0.0)	340	52(15.3)
咳嗽	Cough	ATX<1.2	1090	85(7.8)	372	29(7.8)	199	25(12.6)	139	10(7.2)	92	5(5.4)	49	3(6.1)	1090	122(11.2)
		ATX_1.2	887	75(8.5)	302	18(6.0)	196	13(6.6)	127	11(8.7)	81	2(2.5)	45	0(0.0)	887	99(11.2)
		1.2<ATX<1.8	1372	138(10.1)	775	50(6.5)	555	52(9.4)	379	28(7.4)	249	14(5.6)	125	4(3.2)	1372	209(15.2)
		ATX_1.8	1721	173(10.1)	972	63(6.5)	636	48(7.5)	334	32(9.6)	215	7(3.3)	117	6(5.1)	1721	272(15.8)
		ATX>1.8	340	34(10.0)	107	7(6.5)	38	3(7.9)	17	1(5.9)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	37(10.9)
発熱	Pyrexia	ATX<1.2	1090	70(6.4)	372	25(6.7)	199	31(15.6)	139	13(9.4)	92	2(2.2)	49	3(6.1)	1090	115(10.6)
		ATX_1.2	887	68(7.7)	302	19(6.3)	196	8(4.1)	127	11(8.7)	81	2(2.5)	45	0(0.0)	887	95(10.7)
		1.2<ATX<1.8	1372	106(7.7)	775	46(5.9)	555	46(8.3)	379	22(5.8)	249	9(3.6)	125	4(3.2)	1372	170(12.4)
		ATX_1.8	1721	173(10.1)	972	60(6.2)	636	48(7.5)	334	23(6.9)	215	15(7.0)	117	6(5.1)	1721	264(15.3)
		ATX>1.8	340	35(10.3)	107	6(5.6)	38	5(13.2)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	43(12.6)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	ATX<1.2	1090	72(6.6)	372	24(6.5)	199	28(14.1)	139	16(11.5)	92	8(8.7)	49	1(2.0)	1090	111(10.2)
		ATX_1.2	887	48(5.4)	302	21(7.0)	196	17(8.7)	127	9(7.1)	81	3(3.7)	45	2(4.4)	887	82(9.2)
		1.2<ATX<1.8	1372	109(7.9)	775	46(5.9)	555	50(9.0)	379	24(6.3)	249	14(5.6)	125	4(3.2)	1372	190(13.8)
		ATX_1.8	1721	167(9.7)	972	63(6.5)	636	52(8.2)	334	22(6.6)	215	7(3.3)	117	3(2.6)	1721	256(14.9)
		ATX>1.8	340	33(9.7)	107	6(5.6)	38	1(2.6)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	36(10.6)
疲労	Fatigue	ATX<1.2	1090	127(11.7)	372	25(6.7)	199	17(8.5)	139	9(6.5)	92	5(5.4)	49	1(2.0)	1090	140(12.8)
		ATX_1.2	887	112(12.6)	302	16(5.3)	196	13(6.6)	127	7(5.5)	81	3(3.7)	45	0(0.0)	887	123(13.9)
		1.2<ATX<1.8	1372	163(11.9)	775	42(5.4)	555	37(6.7)	379	18(4.7)	249	10(4.0)	125	6(4.8)	1372	201(14.7)
		ATX_1.8	1721	133(7.7)	972	26(2.7)	636	18(2.8)	334	13(3.9)	215	8(3.7)	117	5(4.3)	1721	161(9.4)
		ATX>1.8	340	38(11.2)	107	2(1.9)	38	1(2.6)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	40(11.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	ATX<1.2	1090	65(6.0)	372	16(4.3)	199	19(9.5)	139	14(10.1)	92	11(12.0)	49	4(8.2)	1090	96(8.8)
		ATX_1.2	887	43(4.8)	302	16(5.3)	196	14(7.1)	127	8(6.3)	81	5(6.2)	45	4(8.9)	887	66(7.4)
		1.2<ATX<1.8	1372	93(6.8)	775	42(5.4)	555	46(8.3)	379	39(10.3)	249	13(5.2)	125	7(5.6)	1372	169(12.3)
		ATX_1.8	1721	150(8.7)	972	60(6.2)	636	58(9.1)	334	29(8.7)	215	18(8.4)	117	6(5.1)	1721	243(14.1)
		ATX>1.8	340	24(7.1)	107	7(6.5)	38	5(13.2)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	29(8.5)
易刺激性	Irritability	ATX<1.2	1090	100(9.2)	372	23(6.2)	199	11(5.5)	139	9(6.5)	92	0(0.0)	49	0(0.0)	1090	115(10.6)
		ATX_1.2	887	79(8.9)	302	21(7.0)	196	11(5.6)	127	7(5.5)	81	6(7.4)	45	3(6.7)	887	90(10.1)
		1.2<ATX<1.8	1372	133(9.7)	775	51(6.6)	555	34(6.1)	379	19(5.0)	249	6(2.4)	125	3(2.4)	1372	158(11.5)
		ATX_1.8	1721	133(7.7)	972	42(4.3)	636	25(3.9)	334	18(5.4)	215	9(4.2)	117	4(3.4)	1721	163(9.5)
		ATX>1.8	340	26(7.6)	107	2(1.9)	38	0(0.0)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	27(7.9)

（続く）

表 2.7.4-149. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象：最終投与量別表示（続き）

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		最終投与量	0-6M (N= 5410)		6-12M (N= 2528)		1-2Y (N= 1624)		2-3Y (N= 996)		3-4Y (N= 648)		4Y- (N= 339)		合計 (N= 5410)	
			N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)
傾眠	Somnolence	ATX<1.2	1090	126(11.6)	372	8(2.2)	199	7(3.5)	139	5(3.6)	92	1(1.1)	49	1(2.0)	1090	135(12.4)
		ATX_1.2	887	87(9.8)	302	9(3.0)	196	8(4.1)	127	4(3.1)	81	2(2.5)	45	1(2.2)	887	96(10.8)
		1.2<ATX<1.8	1372	115(8.4)	775	7(0.9)	555	8(1.4)	379	4(1.1)	249	1(0.4)	125	0(0.0)	1372	127(9.3)
		ATX_1.8	1721	124(7.2)	972	24(2.5)	636	14(2.2)	334	1(0.3)	215	1(0.5)	117	1(0.9)	1721	137(8.0)
		ATX>1.8	340	32(9.4)	107	2(1.9)	38	1(2.6)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	34(10.0)
インフルエンザ	Influenza	ATX<1.2	1090	34(3.1)	372	12(3.2)	199	14(7.0)	139	6(4.3)	92	2(2.2)	49	2(4.1)	1090	64(5.9)
		ATX_1.2	887	43(4.8)	302	14(4.6)	196	15(7.7)	127	10(7.9)	81	3(3.7)	45	1(2.2)	887	69(7.8)
		1.2<ATX<1.8	1372	64(4.7)	775	35(4.5)	555	45(8.1)	379	20(5.3)	249	15(6.0)	125	5(4.0)	1372	150(10.9)
		ATX_1.8	1721	98(5.7)	972	42(4.3)	636	42(6.6)	334	18(5.4)	215	11(5.1)	117	7(6.0)	1721	175(10.2)
		ATX>1.8	340	17(5.0)	107	1(0.9)	38	1(2.6)	17	1(5.9)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	19(5.6)
浮動性めまい	Dizziness	ATX<1.2	1090	72(6.6)	372	11(3.0)	199	12(6.0)	139	3(2.2)	92	5(5.4)	49	0(0.0)	1090	86(7.9)
		ATX_1.2	887	65(7.3)	302	8(2.6)	196	10(5.1)	127	4(3.1)	81	2(2.5)	45	2(4.4)	887	76(8.6)
		1.2<ATX<1.8	1372	82(6.0)	775	19(2.5)	555	21(3.8)	379	9(2.4)	249	5(2.0)	125	1(0.8)	1372	114(8.3)
		ATX_1.8	1721	85(4.9)	972	19(2.0)	636	13(2.0)	334	9(2.7)	215	4(1.9)	117	2(1.7)	1721	114(6.6)
		ATX>1.8	340	21(6.2)	107	3(2.8)	38	1(2.6)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	23(6.8)
鼻閉	Nasal congestion	ATX<1.2	1090	46(4.2)	372	19(5.1)	199	16(8.0)	139	10(7.2)	92	6(6.5)	49	4(8.2)	1090	74(6.8)
		ATX_1.2	887	38(4.3)	302	17(5.6)	196	10(5.1)	127	6(4.7)	81	4(4.9)	45	1(2.2)	887	56(6.3)
		1.2<ATX<1.8	1372	74(5.4)	775	33(4.3)	555	31(5.6)	379	17(4.5)	249	3(1.2)	125	1(0.8)	1372	128(9.3)
		ATX_1.8	1721	93(5.4)	972	39(4.0)	636	27(4.2)	334	11(3.3)	215	11(5.1)	117	5(4.3)	1721	139(8.1)
		ATX>1.8	340	15(4.4)	107	1(0.9)	38	1(2.6)	17	1(5.9)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	17(5.0)
下痢	Diarrhoea	ATX<1.2	1090	60(5.5)	372	8(2.2)	199	8(4.0)	139	9(6.5)	92	1(1.1)	49	4(8.2)	1090	73(6.7)
		ATX_1.2	887	37(4.2)	302	15(5.0)	196	8(4.1)	127	7(5.5)	81	2(2.5)	45	1(2.2)	887	58(6.5)
		1.2<ATX<1.8	1372	58(4.2)	775	22(2.8)	555	17(3.1)	379	11(2.9)	249	10(4.0)	125	3(2.4)	1372	96(7.0)
		ATX_1.8	1721	75(4.4)	972	24(2.5)	636	20(3.1)	334	13(3.9)	215	5(2.3)	117	2(1.7)	1721	120(7.0)
		ATX>1.8	340	17(5.0)	107	2(1.9)	38	2(5.3)	17	2(11.8)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	21(6.2)
不眠症	Insomnia	ATX<1.2	1090	55(5.0)	372	7(1.9)	199	6(3.0)	139	3(2.2)	92	2(2.2)	49	1(2.0)	1090	67(6.1)
		ATX_1.2	887	40(4.5)	302	14(4.6)	196	10(5.1)	127	8(6.3)	81	5(6.2)	45	2(4.4)	887	52(5.9)
		1.2<ATX<1.8	1372	70(5.1)	775	20(2.6)	555	14(2.5)	379	6(1.6)	249	5(2.0)	125	2(1.6)	1372	92(6.7)
		ATX_1.8	1721	87(5.1)	972	27(2.8)	636	29(4.6)	334	14(4.2)	215	10(4.7)	117	4(3.4)	1721	117(6.8)
		ATX>1.8	340	14(4.1)	107	3(2.8)	38	2(5.3)	17	0(0.0)	11	1(9.1)	3	0(0.0)	340	17(5.0)
食欲不振	Anorexia	ATX<1.2	1090	57(5.2)	372	4(1.1)	199	5(2.5)	139	1(0.7)	92	0(0.0)	49	0(0.0)	1090	61(5.6)
		ATX_1.2	887	58(6.5)	302	7(2.3)	196	4(2.0)	127	1(0.8)	81	1(1.2)	45	0(0.0)	887	59(6.7)
		1.2<ATX<1.8	1372	69(5.0)	775	17(2.2)	555	9(1.6)	379	4(1.1)	249	3(1.2)	125	1(0.8)	1372	78(5.7)
		ATX_1.8	1721	94(5.5)	972	25(2.6)	636	17(2.7)	334	5(1.5)	215	2(0.9)	117	0(0.0)	1721	103(6.0)
		ATX>1.8	340	17(5.0)	107	1(0.9)	38	1(2.6)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	17(5.0)

（続く）

表 2.7.4-149. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象：最終投与量別表示（続き）

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		最終投与量	0-6M (N= 5410)		6-12M (N= 2528)		1-2Y (N= 1624)		2-3Y (N= 996)		3-4Y (N= 648)		4Y- (N= 339)		合計 (N= 5410)	
			N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)
腹痛	Abdominal pain	ATX<1.2	1090	51(4.7)	372	5(1.3)	199	7(3.5)	139	5(3.6)	92	1(1.1)	49	1(2.0)	1090	59(5.4)
		ATX_1.2	887	33(3.7)	302	5(1.7)	196	5(2.6)	127	1(0.8)	81	1(1.2)	45	1(2.2)	887	41(4.6)
		1.2<ATX<1.8	1372	54(3.9)	775	15(1.9)	555	19(3.4)	379	7(1.8)	249	5(2.0)	125	0(0.0)	1372	80(5.8)
		ATX_1.8	1721	75(4.4)	972	23(2.4)	636	18(2.8)	334	6(1.8)	215	2(0.9)	117	2(1.7)	1721	104(6.0)
		ATX>1.8	340	10(2.9)	107	1(0.9)	38	0(0.0)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	10(2.9)
副鼻腔炎	Sinusitis	ATX<1.2	1090	24(2.2)	372	9(2.4)	199	13(6.5)	139	5(3.6)	92	2(2.2)	49	2(4.1)	1090	40(3.7)
		ATX_1.2	887	23(2.6)	302	12(4.0)	196	13(6.6)	127	9(7.1)	81	2(2.5)	45	1(2.2)	887	41(4.6)
		1.2<ATX<1.8	1372	47(3.4)	775	23(3.0)	555	20(3.6)	379	15(4.0)	249	5(2.0)	125	5(4.0)	1372	90(6.6)
		ATX_1.8	1721	61(3.5)	972	28(2.9)	636	23(3.6)	334	12(3.6)	215	7(3.3)	117	2(1.7)	1721	106(6.2)
		ATX>1.8	340	14(4.1)	107	3(2.8)	38	2(5.3)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	16(4.7)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	ATX<1.2	1090	25(2.3)	372	8(2.2)	199	13(6.5)	139	6(4.3)	92	1(1.1)	49	1(2.0)	1090	52(4.8)
		ATX_1.2	887	12(1.4)	302	8(2.6)	196	4(2.0)	127	2(1.6)	81	2(2.5)	45	2(4.4)	887	28(3.2)
		1.2<ATX<1.8	1372	44(3.2)	775	17(2.2)	555	11(2.0)	379	12(3.2)	249	3(1.2)	125	3(2.4)	1372	77(5.6)
		ATX_1.8	1721	51(3.0)	972	33(3.4)	636	18(2.8)	334	15(4.5)	215	6(2.8)	117	1(0.9)	1721	111(6.4)
		ATX>1.8	340	14(4.1)	107	2(1.9)	38	3(7.9)	17	1(5.9)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	18(5.3)
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	ATX<1.2	1090	15(1.4)	372	14(3.8)	199	18(9.0)	139	6(4.3)	92	7(7.6)	49	2(4.1)	1090	51(4.7)
		ATX_1.2	887	23(2.6)	302	11(3.6)	196	5(2.6)	127	6(4.7)	81	8(9.9)	45	3(6.7)	887	40(4.5)
		1.2<ATX<1.8	1372	37(2.7)	775	20(2.6)	555	20(3.6)	379	11(2.9)	249	6(2.4)	125	3(2.4)	1372	84(6.1)
		ATX_1.8	1721	45(2.6)	972	24(2.5)	636	21(3.3)	334	19(5.7)	215	1(0.5)	117	1(0.9)	1721	91(5.3)
		ATX>1.8	340	8(2.4)	107	2(1.9)	38	0(0.0)	17	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)	340	10(2.9)

アトモキセチン投与全例での発現率が 5%以上であった事象を頻度の高い順に示した。
AADVE14_FDOSE_ADV.tcs
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

(3) 比較的よく見られた有害事象の発現傾向及び持続期間の検討

短期投与試験の併合解析（BID+QD）において、5%以上の発現率かつプラセボと比較し有意に高く発現した 8 事象（頭痛、食欲減退、上腹部痛、悪心、嘔吐、傾眠、疲労、易刺激性）について、アトモキセチンの投与期間と有害事象を発現した患者（初発例及び初発以外の有症例）の割合を検討した。なお、食欲減退と類似の事象である食欲不振についても検討した。

9 事象について、アトモキセチン投与後 52 週までの各有害事象の初発例及び初発以外の有症例の割合をそれぞれ図 2.7.4-51～図 2.7.4-59 に示した。解析には各評価時点における試験継続中の患者を含めた。有害事象評価のベースラインはアトモキセチン投与開始前とし、治験薬投与後に初めて発現又は悪化を認めた事象（初発）を初発例として評価した。また、有害事象が評価時点で存在するかを判断し、評価時点前に有害事象が発現し、かつその評価時点までに消失しない場合には有症例として評価した。一旦消失した後、再度ベースラインに比し発現又は悪化を認めた事象（再発）は初発以外の有症例に含めた。

アトモキセチン投与後 52 週までの頭痛の初発例と初発以外の有症例の割合を図 2.7.4-51 に示す。頭痛は、投与開始後初期に発現する傾向にあり、長期投与期間での初発例は減少傾向にあった。長期投与期間中の頭痛の初発以外の有症例が、投与継続例の約 7～9%に認められていたが、頭痛により試験を中止した症例は 0.3%（17/5462）とわずかであった（第 2.7.4.2.1.4.2.6 項、表 2.7.4-272 参照）。

アトモキセチン投与後 52 週までの食欲減退及び食欲不振の初発例と初発以外の有症例の割合をそれぞれ図 2.7.4-52 及び図 2.7.4-53 に示す。食欲減退及び食欲不振は、投与開始後初期に発現する傾向にあり、長期投与期間での初発例はほとんど認められなかった。長期投与期間中の食欲減退又は食欲不振の初発以外の有症例が、投与継続例のそれぞれ約 5%以上あるいは約 2%に認められていたが、食欲減退により試験を中止した症例は 0.1%（6/5462）、食欲不振により試験を中止した症例は 0.1%（8/5462）といずれもわずかであった（第 2.7.4.2.1.4.2.6 項、表 2.7.4-272 参照）。

アトモキセチン投与後 52 週までの上腹部痛の初発例と初発以外の有症例の割合を図 2.7.4-54 に示す。上腹部痛は投与開始後初期に発現する傾向にあり、長期投与期間での初発例の割合は低かった。長期投与期間中の上腹部痛の初発以外の有症例が、投与継続例の約 3%に認められていたが、上腹部痛により試験を中止した症例はわずかであった（0.4%、21/5462）（第 2.7.4.2.1.4.2.6 項、表 2.7.4-272 参照）。

アトモキセチン投与後 52 週までの悪心及び嘔吐の初発例と初発以外の有症例の割合をそれぞれ図 2.7.4-55 及び図 2.7.4-56 に示す。悪心は投与開始初期に発現する傾向にあり、長期投与期間での初発例は減少傾向にあった。嘔吐の発現は投与初期に若干多く見られるものの、長期投与期間中の初発例も 0.3%前後に認められた。悪心による

試験中止率は 0.5%（26/5462）、嘔吐による試験中止率は 0.3%（17/5462）であった（第 2.7.4.2.1.4.2.6 項、表 2.7.4-272 参照）。

アトモキセチン投与後 52 週までの傾眠及び疲労の初発例と初発以外の有症例の割合をそれぞれ図 2.7.4-57 及び図 2.7.4-58 に示す。傾眠及び疲労は、投与開始後初期に発現する傾向にあり、長期投与期間での初発例はほとんど認められなかった。傾眠による試験中止率は 0.3%（18/5462）、疲労による試験中止率は 0.1%（8/5462）であった（第 2.7.4.2.1.4.2.6 項、表 2.7.4-272 参照）。

アトモキセチン投与後 52 週までの易刺激性の初発例と初発以外の有症例の割合をそれぞれ図 2.7.4-59 に示す。易刺激性の初発例は、投与開始後初期に多い傾向はあるが、長期投与期間中の初発例も 0.3%前後に認められた。長期投与期間中の易刺激性の初発以外の有症例が、投与継続例の約 3.5%以上に認められていた。易刺激性により試験を中止した症例は継続投与期間を含め、全症例の 0.5%（26/5462）であったが、悪心とともに、アトモキセチンを 1 回以上投与された症例における最も頻度の高い中止理由であった（第 2.7.4.2.1.4.2.6 項、表 2.7.4-272 参照）。

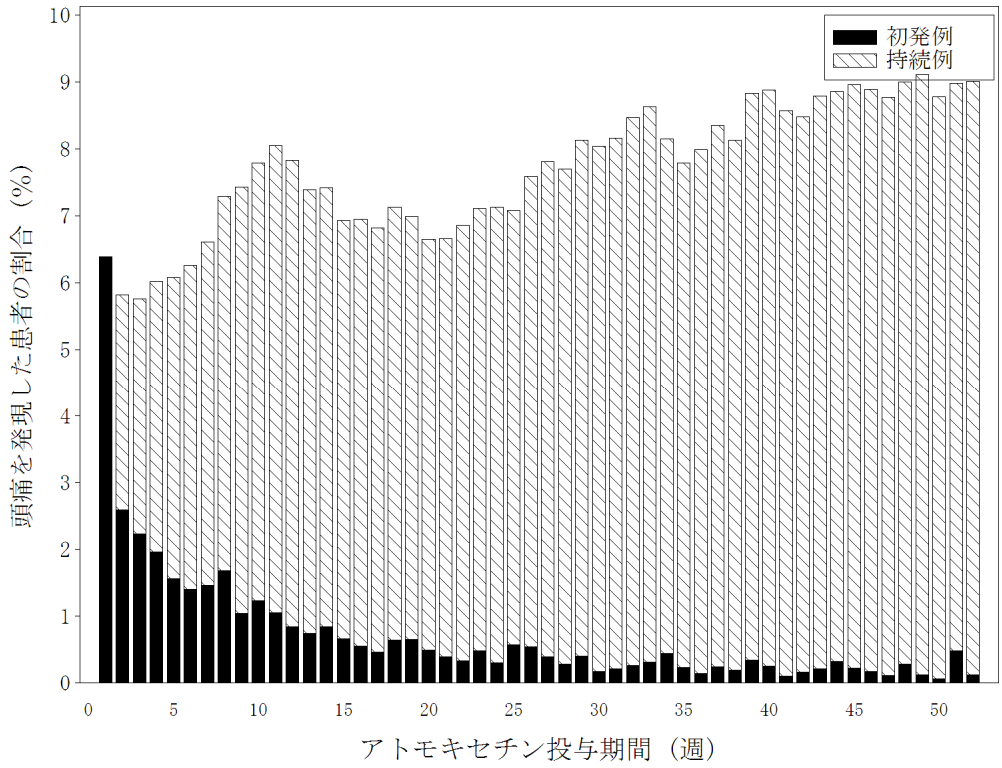

図 2.7.4-51.　頭痛の発現傾向

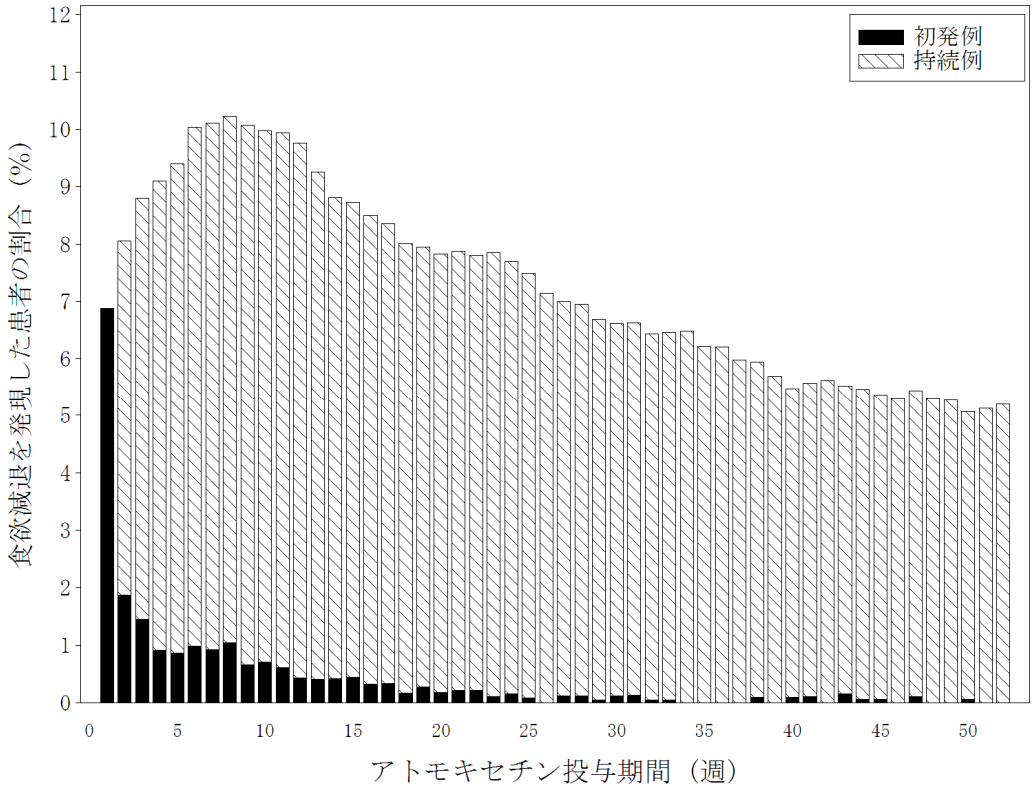

図 2.7.4-52.　食欲減退の発現傾向

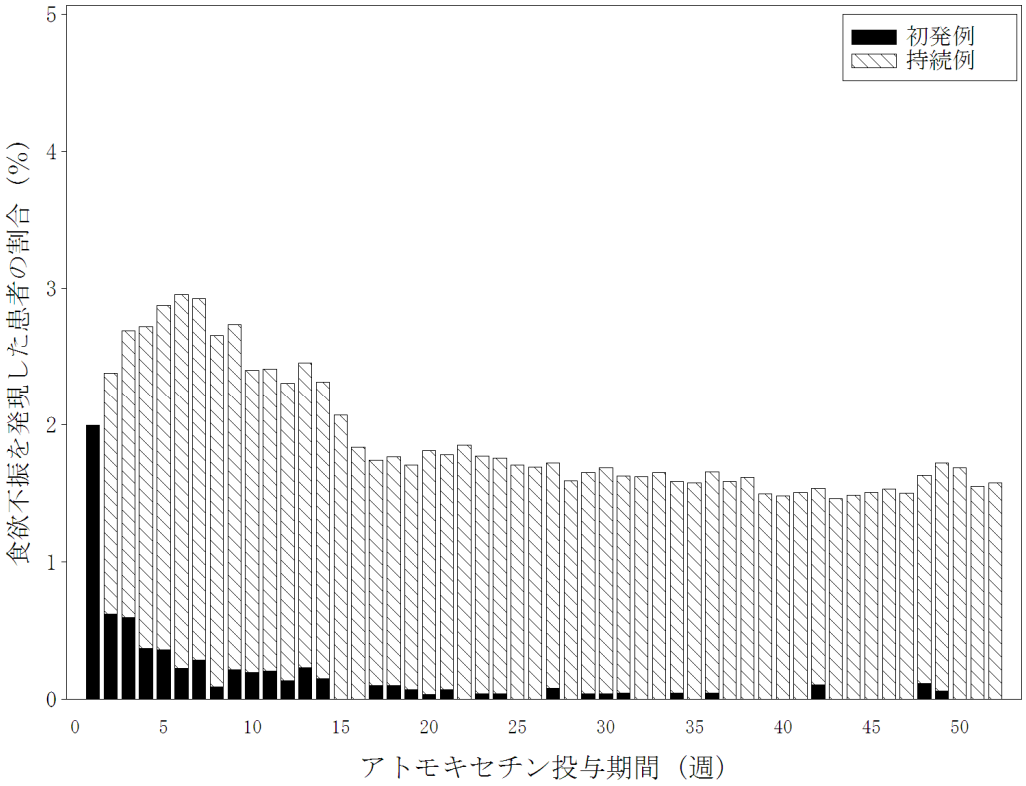

図 2.7.4-53.　食欲不振の発現傾向

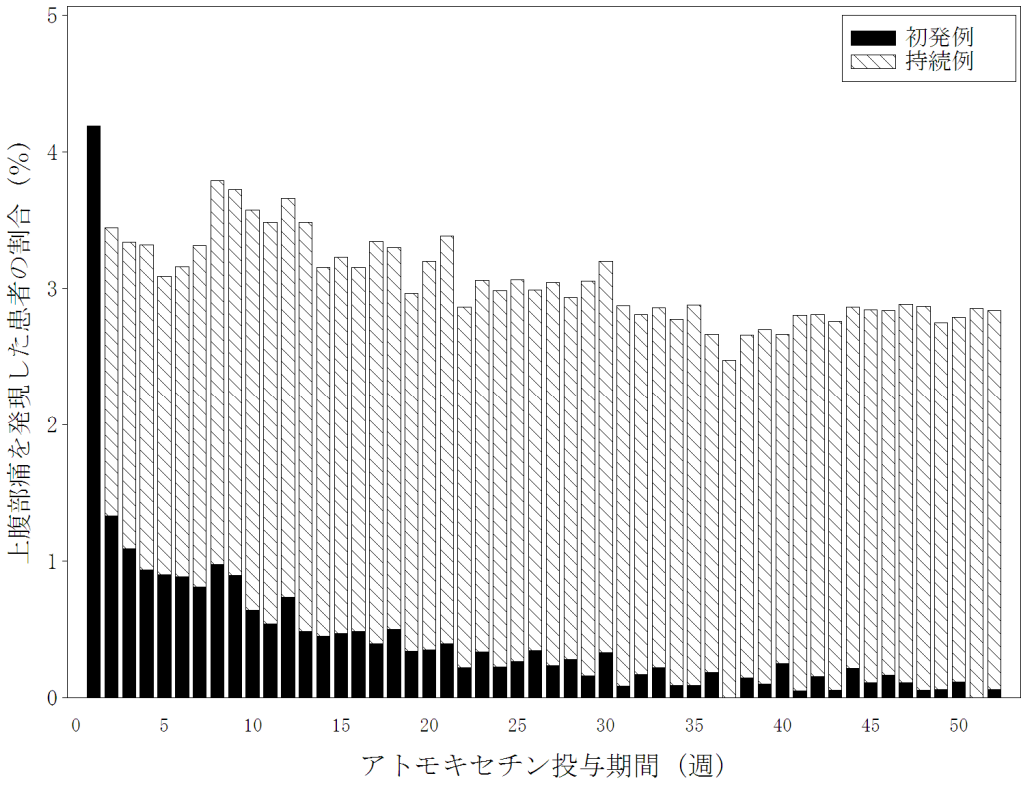

図 2.7.4-54.　上腹部痛の発現傾向

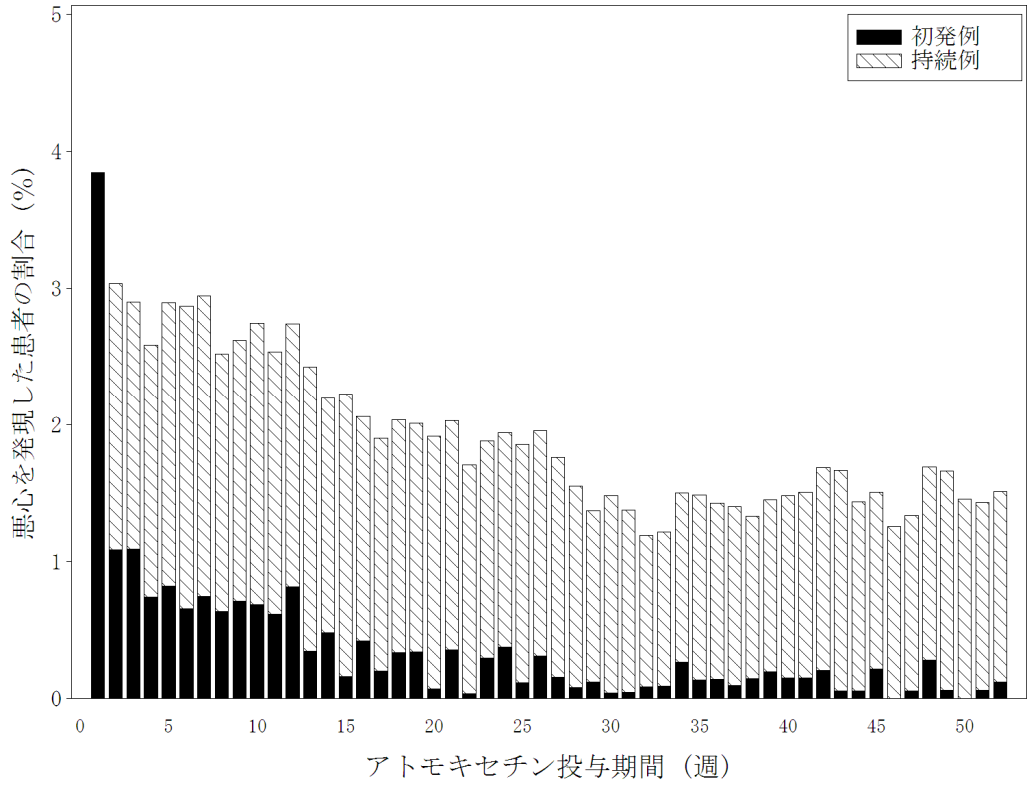

図 2.7.4-55.　悪心の発現傾向

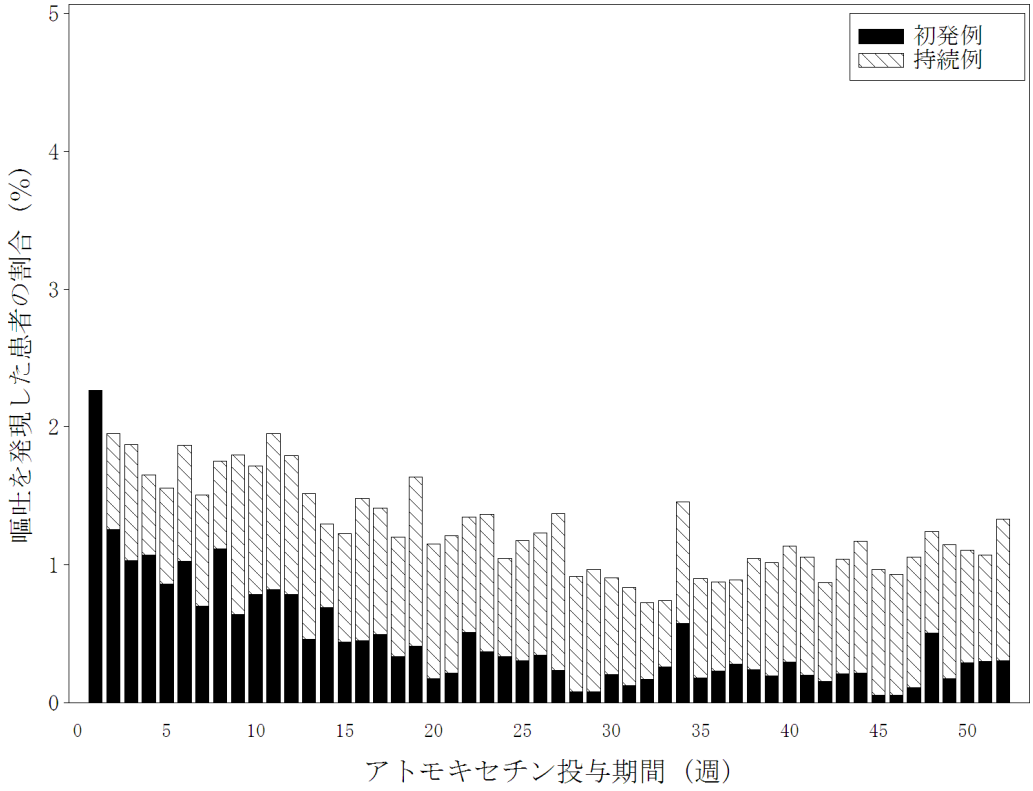

図 2.7.4-56.　嘔吐の発現傾向

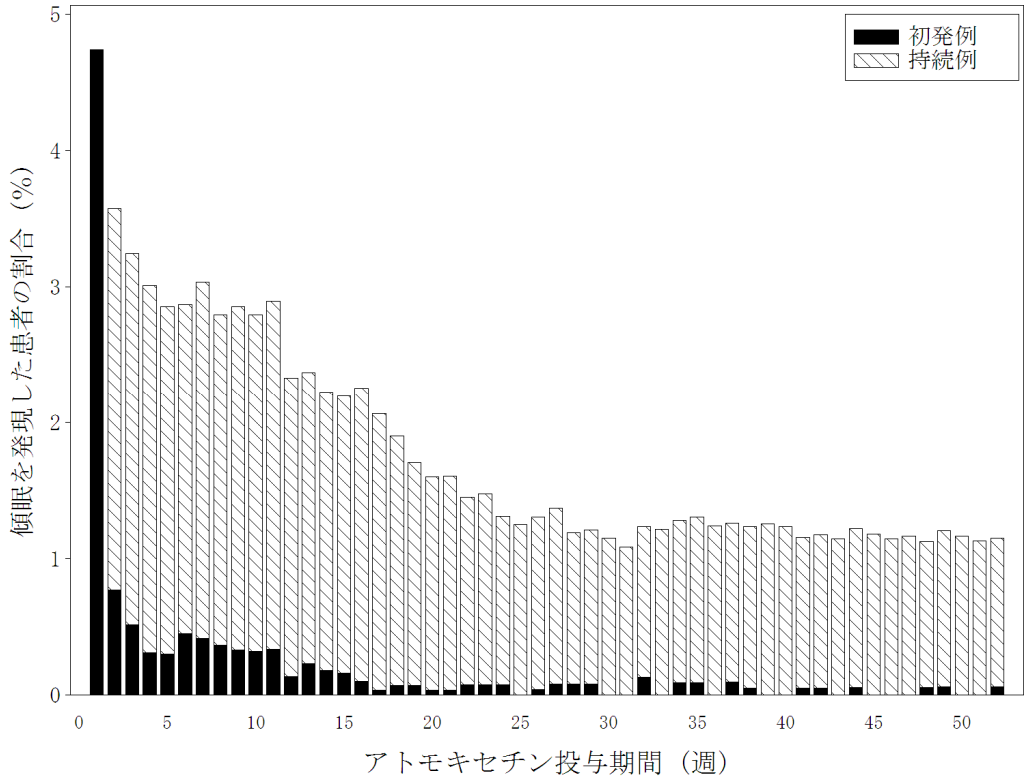

図 2.7.4-57.　傾眠の発現傾向

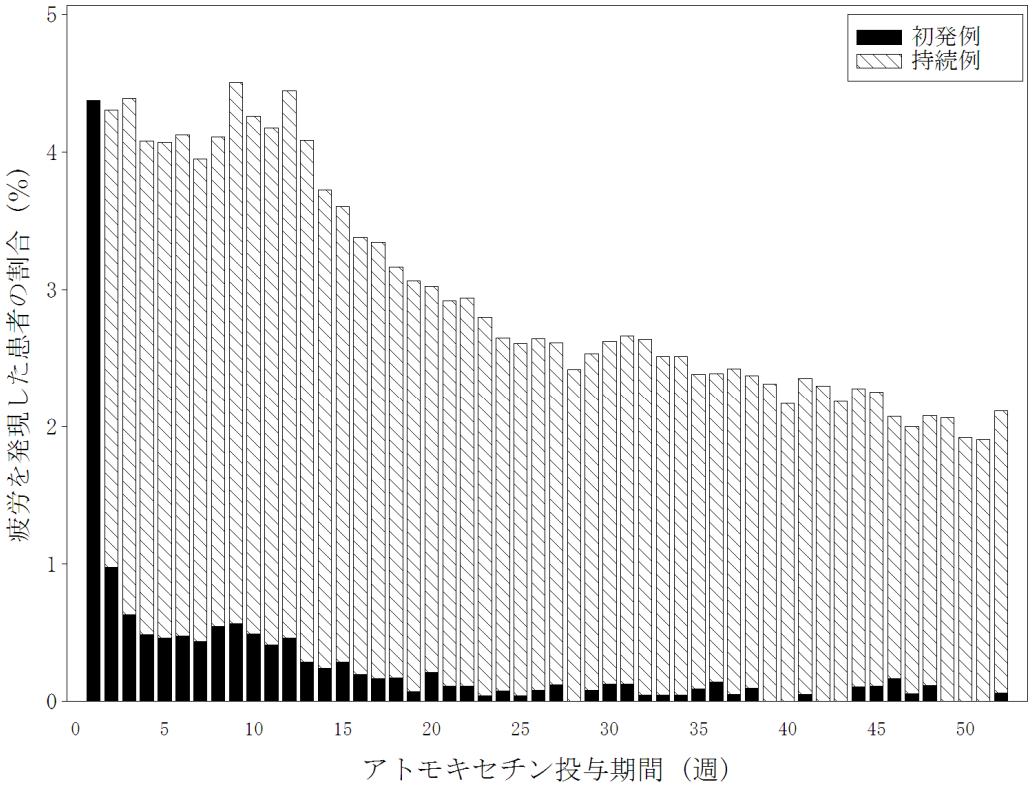

図 2.7.4-58.　疲労の発現傾向

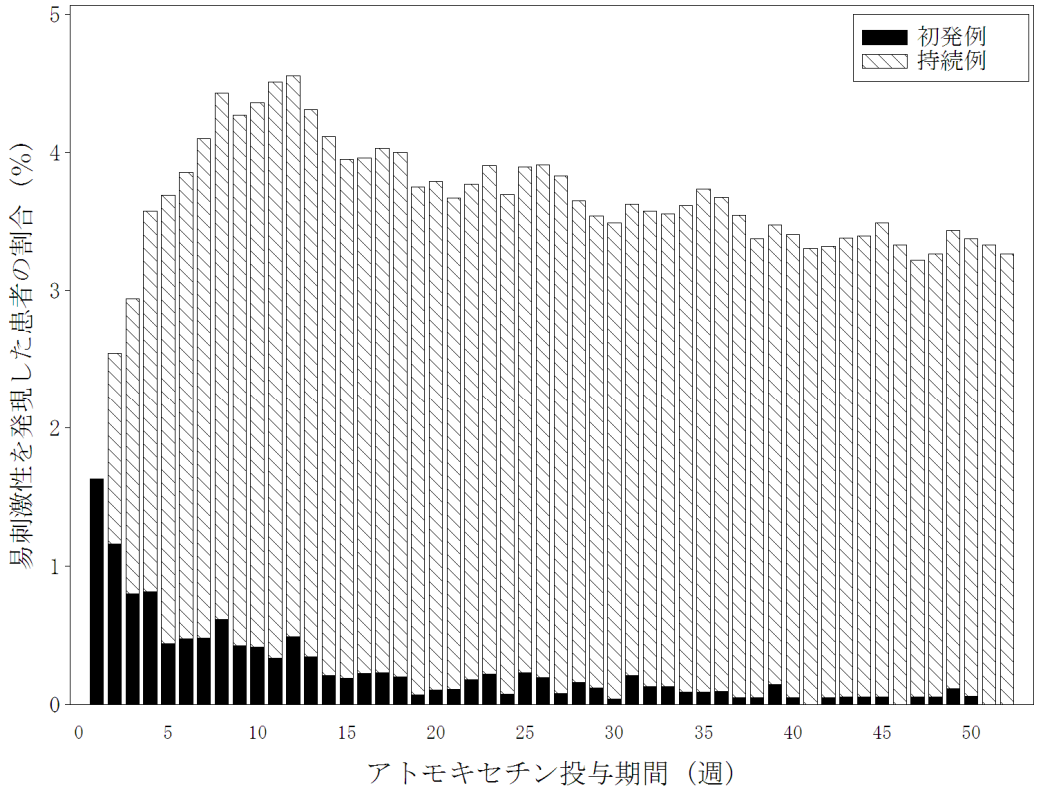

図 2.7.4-59.　易刺激性の発現傾向

(4) ハザード解析

短期投与試験の併合解析（BID+QD）において、5%以上の発現率かつプラセボと比較し有意に高く発現した 8 事象（頭痛、食欲減退、上腹部痛、悪心、嘔吐、傾眠、疲労、易刺激性）について、ハザード率を検討した。なお、食欲減退と類似の事象である食欲不振についても検討した。

9 事象について、アトモキセチン投与開始から 12 ヵ月までのハザード率をそれぞれ図 2.7.4-60～図 2.7.4-68 に示した。ハザード率は、単位時間（日）当たりの初発の有害事象発現率として定義され、ハザード率の経時的推移をもとに有害事象の経時的な発現リスクの推定が可能である。本解析では、投与開始から 12 ヵ月までの投与期間を 1 ヵ月、2 ヵ月、3 ヵ月、4 ヵ月、5 ヵ月、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月に区切り、各事象の初発までの期間について生存期間解析を適用し、生命表法によりハザード率を推定した。この場合、期間内の有害事象発現のハザード率が一定と仮定しており、その経時推移を示した。

いずれの事象についても、有害事象発現のハザード率は投与 1 ヵ月以内が最も高く、その後減少した。これらの結果からも、アトモキセチン投与により比較的よく見られた 9 事象は、投与初期に発現する傾向が最も高く、長期投与に伴って発現リスクが上昇するものではないことが示された。

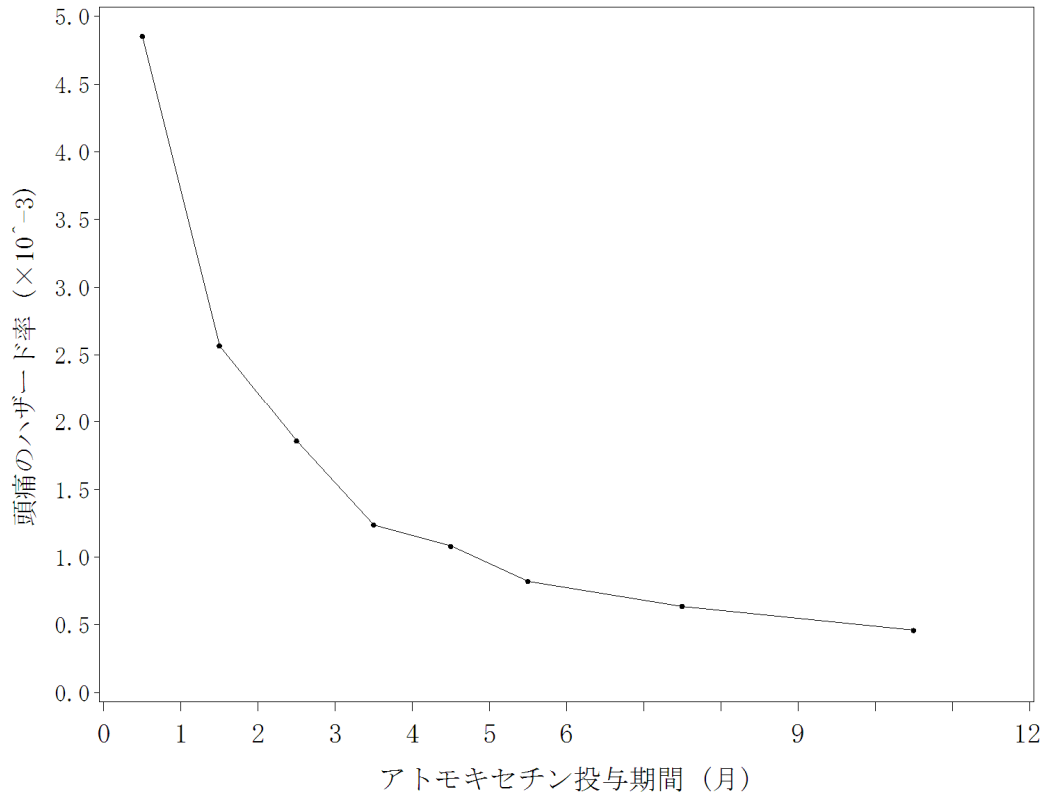

図 2.7.4-60.　ハザード率の解析：頭痛

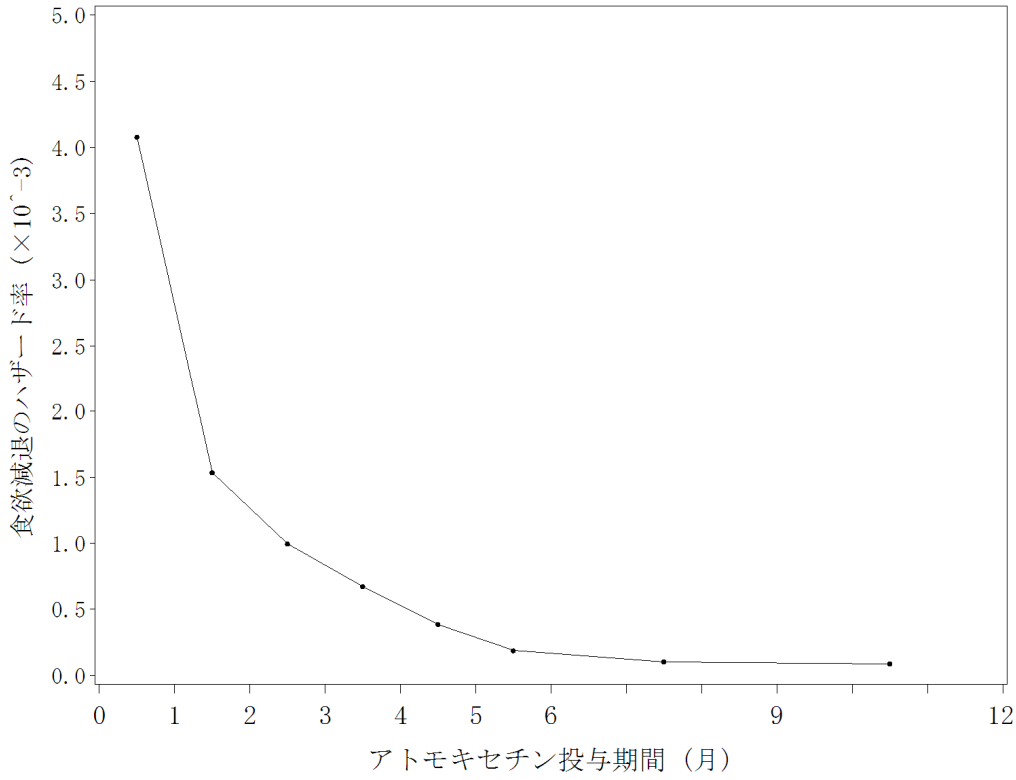

図 2.7.4-61. ハザード率の解析：食欲減退

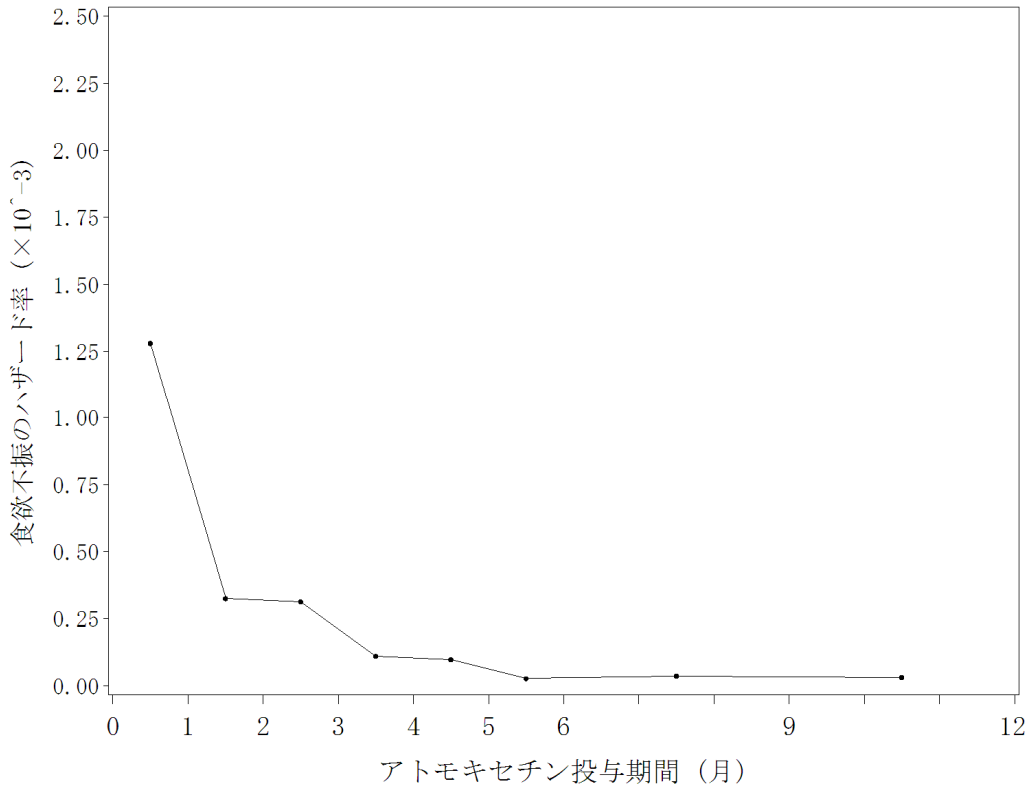

図 2.7.4-62. ハザード率の解析：食欲不振

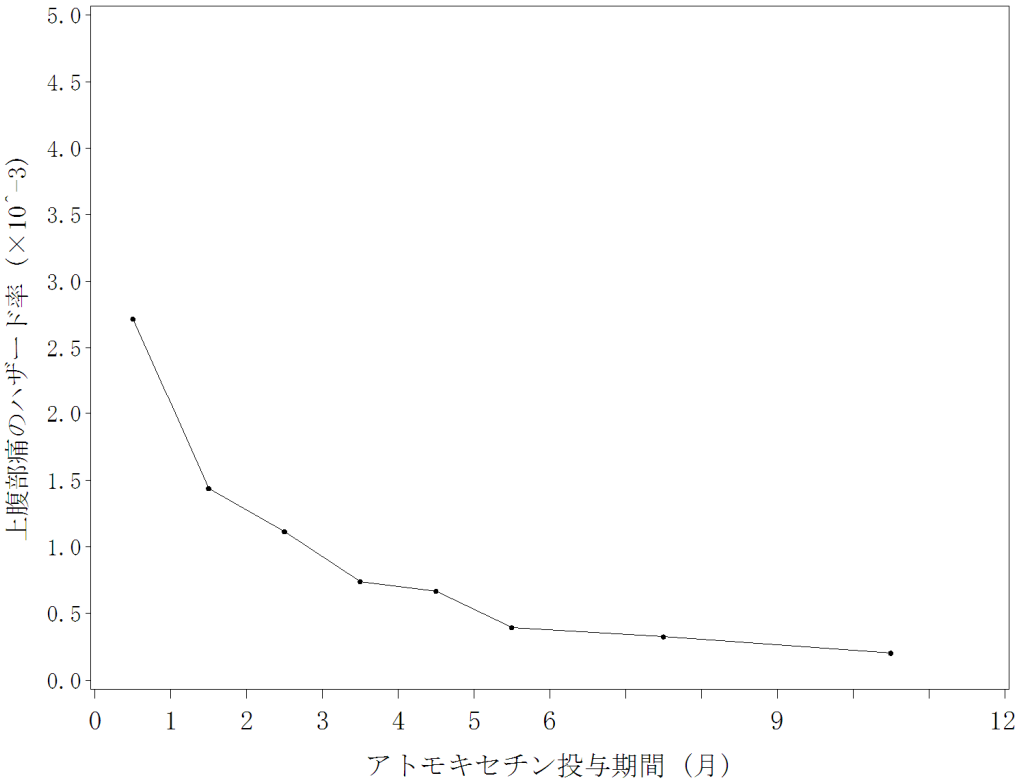

図 2.7.4-63.　ハザード率の解析：上腹部痛

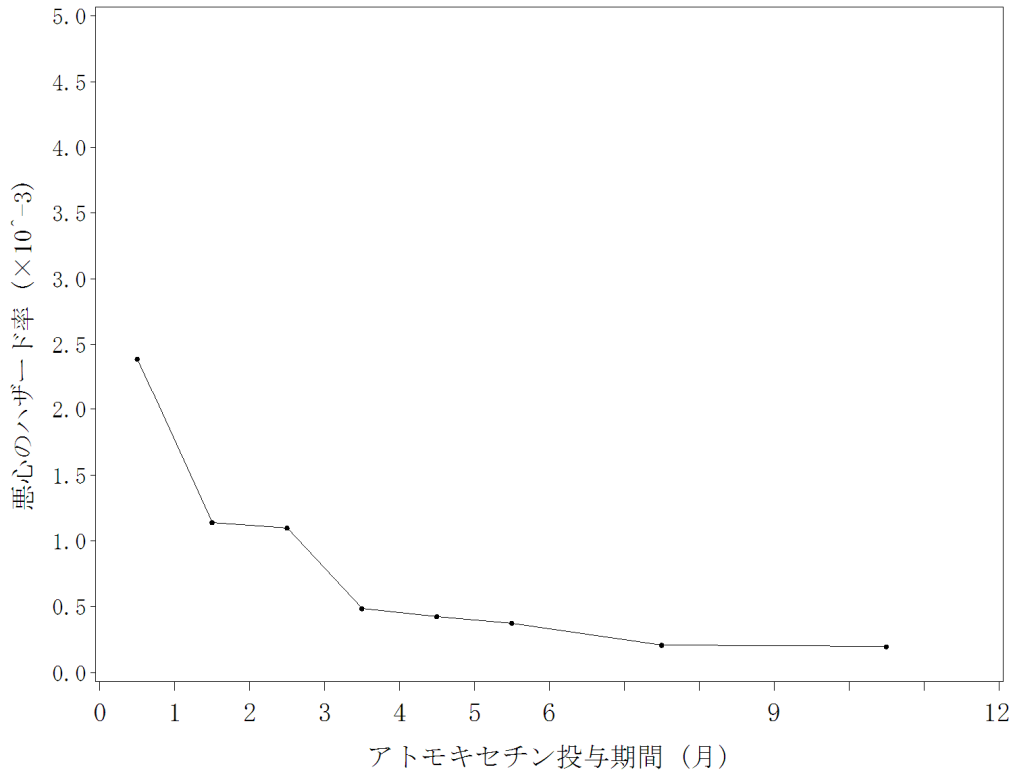

図 2.7.4-64.　ハザード率の解析：悪心

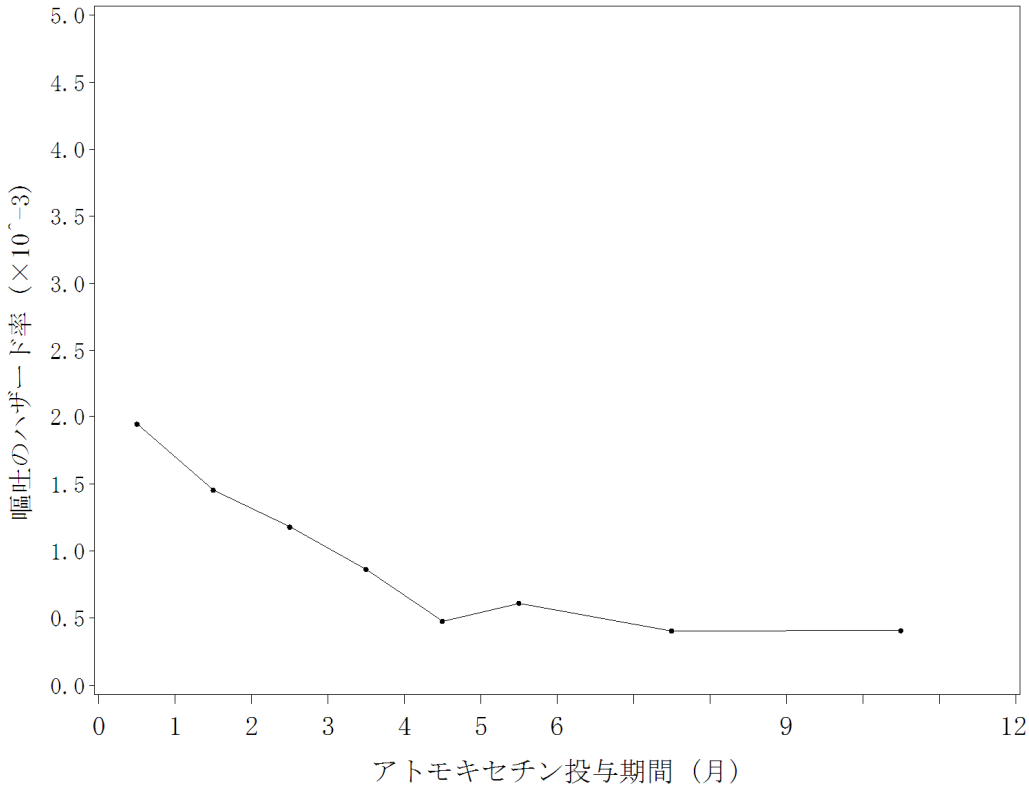

図 2.7.4-65.　ハザード率の解析：嘔吐

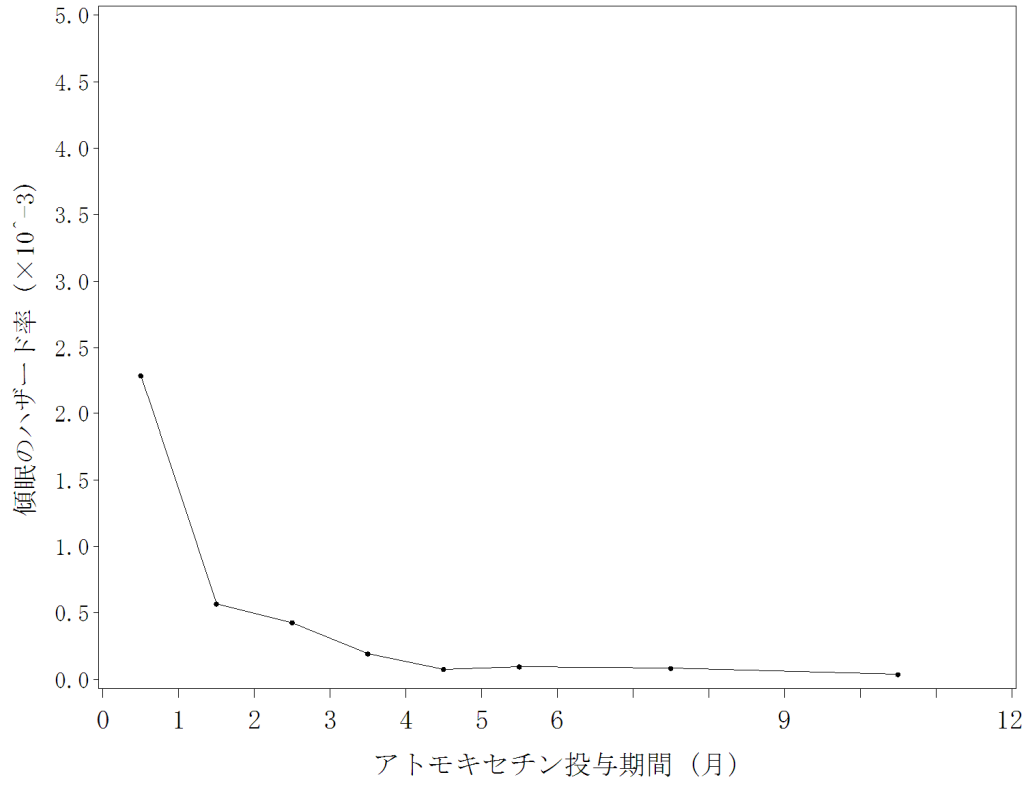

図 2.7.4-66.　ハザード率の解析：傾眠

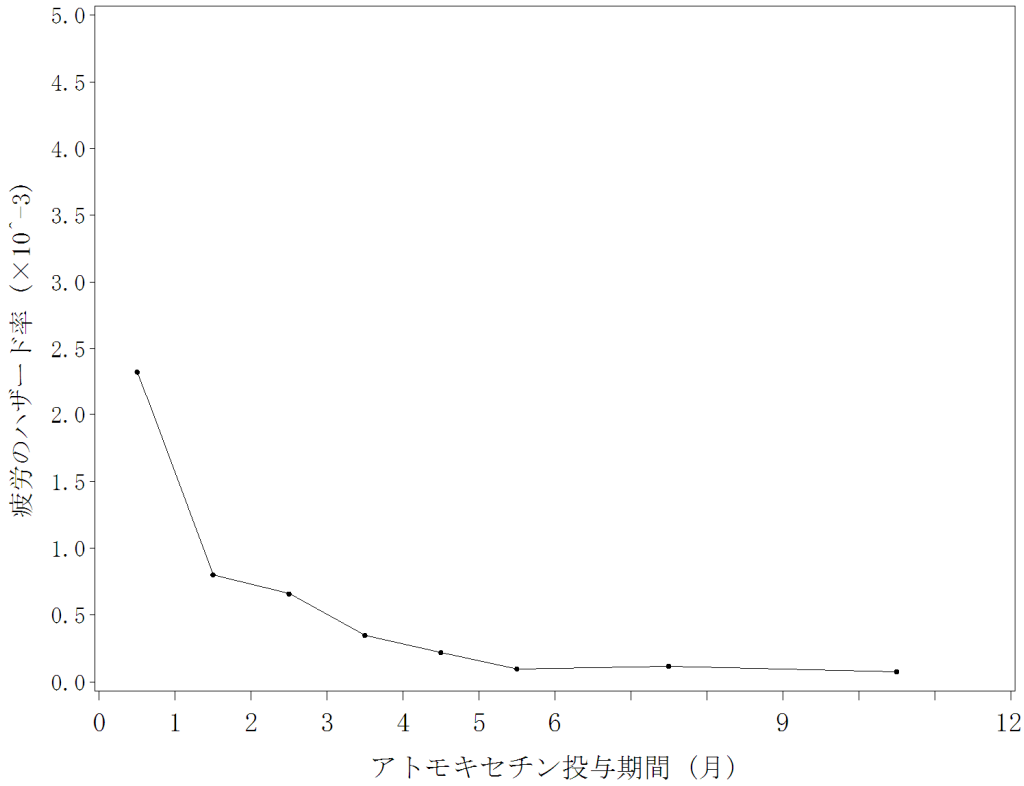

図 2.7.4-67.　ハザード率の解析：疲労

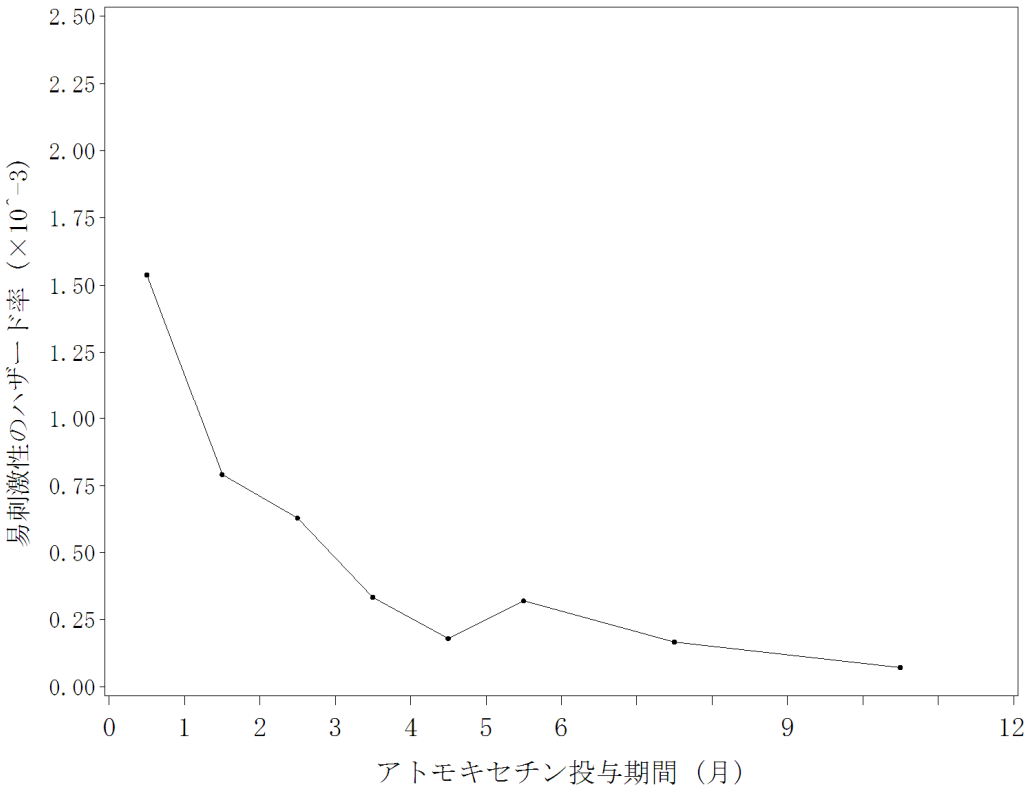

図 2.7.4-68.　ハザード率の解析：易刺激性

(5) 海外長期投与試験における実際の投与期間ごとの有害事象の発現頻度及び発現件数

海外長期投与試験（長期投与併合解析）において、アトモキセチン全投与例での発現率が 5%以上であった有害事象について、実際の投与期間ごとに有害事象の発現頻度及び発現件数を算出し、表 2.7.4-150 に示した。実際の投与期間の分類には、6 ヵ月未満、6 ヵ月以上 1 年未満、1 年以上 2 年未満、2 年以上 3 年未満、3 年以上 4 年未満、4 年以上を用いた。

投与開始から 6 ヵ月以内に 1 件以上の有害事象が認められた割合は、アトモキセチンの実投与期間が 6 ヵ月未満の症例 2903 例中 2225 例（76.6%）、6 カ月以上 1 年未満の症例 934 例中 822 例（88.0%）、1 年以上 2 年未満の症例 629 例中 565 例（89.8%）、2 年以上 3 年未満の症例 348 例中 323 例（92.8%）、3 年以上 4 年未満の症例 309 例中 285 例（92.2%）、4 年以上の症例 339 例中 316 例（93.2%）であった。実際の投与期間が長い症例に忍容性の高い症例が残る可能性が考えられたが、投与開始初期での 1 件以上の有害事象の有症率からはその傾向は認められなかった。

個々の有害事象別に、投与開始から 6 ヵ月以内に有害事象が認められた割合を評価した。実際の投与期間が短い集団で高い有症率が認められた嘔吐を含め、検討した有害事象では実際の投与期間が短い集団で有症率が高くなる傾向は認められなかった。

また、比較的よく見られた有害事象の有症率は、概ね、投与初期 6 ヵ月間における有症率が最も高いという結果であった。アトモキセチン投与初期 6 ヵ月間における有症率から、いずれかの期間で 2%以上の有症率の増加を認めた事象は、実投与期間が 3 年以上 4 年未満及び 4 年以上の部分集団での鼻咽頭炎、4 年以上の部分集団での咽喉頭疼痛、4 年以上の部分集団での上気道感染、3 年以上 4 年未満及び 4 年以上の部分集団でのインフルエンザ、4 年以上の部分集団でのレンサ球菌性咽頭炎であった。これらの事象について、評価期間 0～6 ヵ月に比較して 2%以上の有症率の増加が認められたのは、評価期間 1～2 年又は 2～3 年の期間であり、投与が長期に及んだ結果有症率が増加したというより、評価期間が 6 ヵ月間長かったことに起因すると考えられた。

表 2.7.4-150. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象の期間別有症率

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		投与期間別	0-6M (N= 5462)			6-12M (N= 2559)			1-2Y (N= 1625)			2-3Y (N= 996)			3-4Y (N= 648)			4Y- (N= 339)			Total (N= 5462)		
			N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		6ヶ月未満	2903	8999	2225(76.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	8999	2225(76.6)
		6ヶ月以上1年未満	934	4504	822(88.0)	934	1645	586(62.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	5440	835(89.4)
		1年以上2年未満	629	3321	565(89.8)	629	1944	506(80.4)	629	1551	466(74.1)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	5672	601(95.5)
		2年以上3年未満	348	2026	323(92.8)	348	1077	290(83.3)	348	1474	299(85.9)	348	815	247(71.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	4436	340(97.7)
		3年以上4年未満	309	1865	285(92.2)	309	994	257(83.2)	309	1355	283(91.6)	309	1111	262(84.8)	309	617	213(68.9)	0	0	0(0.0)	309	4779	304(98.4)
		4年以上	339	2009	316(93.2)	339	1298	293(86.4)	339	2076	313(92.3)	339	1650	298(87.9)	339	1177	283(83.5)	339	911	247(72.9)	339	7300	336(99.1)
頭痛	Headache	6ヶ月未満	2903	792	588(20.3)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	792	588(20.3)
		6ヶ月以上1年未満	934	418	247(26.4)	934	123	105(11.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	491	273(29.2)
		1年以上2年未満	629	300	194(30.8)	629	144	121(19.2)	629	113	97(15.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	456	247(39.3)
		2年以上3年未満	348	183	122(35.1)	348	84	71(20.4)	348	104	80(23.0)	348	52	47(13.5)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	349	177(50.9)
		3年以上4年未満	309	192	113(36.6)	309	91	70(22.7)	309	114	81(26.2)	309	72	61(19.7)	309	45	41(13.3)	0	0	0(0.0)	309	403	162(52.4)
		4年以上	339	195	122(36.0)	339	122	92(27.1)	339	175	121(35.7)	339	115	96(28.3)	339	79	74(21.8)	339	64	63(18.6)	339	537	211(62.2)
食欲減退	Decreased appetite	6ヶ月未満	2903	494	471(16.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	494	471(16.2)
		6ヶ月以上1年未満	934	205	183(19.6)	934	77	76(8.1)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	215	189(20.2)
		1年以上2年未満	629	147	137(21.8)	629	67	64(10.2)	629	47	47(7.5)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	184	153(24.3)
		2年以上3年未満	348	76	68(19.5)	348	32	31(8.9)	348	23	22(6.3)	348	14	14(4.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	99	77(22.1)
		3年以上4年未満	309	69	63(20.4)	309	21	21(6.8)	309	14	14(4.5)	309	14	14(4.5)	309	9	9(2.9)	0	0	0(0.0)	309	91	75(24.3)
		4年以上	339	65	56(16.5)	339	29	28(8.3)	339	26	24(7.1)	339	8	8(2.4)	339	3	3(0.9)	339	4	4(1.2)	339	89	71(20.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	6ヶ月未満	2903	472	382(13.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	472	382(13.2)
		6ヶ月以上1年未満	934	221	168(18.0)	934	62	58(6.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	253	183(19.6)
		1年以上2年未満	629	114	88(14.0)	629	50	48(7.6)	629	37	36(5.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	172	125(19.9)
		2年以上3年未満	348	82	65(18.7)	348	32	26(7.5)	348	32	28(8.0)	348	17	17(4.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	138	87(25.0)
		3年以上4年未満	309	72	55(17.8)	309	26	23(7.4)	309	33	29(9.4)	309	21	21(6.8)	309	4	4(1.3)	0	0	0(0.0)	309	139	91(29.4)
		4年以上	339	116	83(24.5)	339	52	43(12.7)	339	63	51(15.0)	339	29	28(8.3)	339	13	13(3.8)	339	16	14(4.1)	339	237	124(36.6)
嘔吐	Vomiting	6ヶ月未満	2903	400	319(11.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	400	319(11.0)
		6ヶ月以上1年未満	934	200	159(17.0)	934	45	41(4.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	239	180(19.3)
		1年以上2年未満	629	130	105(16.7)	629	62	56(8.9)	629	23	20(3.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	207	147(23.4)
		2年以上3年未満	348	85	63(18.1)	348	29	28(8.0)	348	43	36(10.3)	348	12	11(3.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	161	105(30.2)
		3年以上4年未満	309	64	51(16.5)	309	27	24(7.8)	309	52	44(14.2)	309	33	25(8.1)	309	16	15(4.9)	0	0	0(0.0)	309	175	103(33.3)
		4年以上	339	81	65(19.2)	339	50	47(13.9)	339	53	47(13.9)	339	37	27(8.0)	339	25	22(6.5)	339	10	10(2.9)	339	249	138(40.7)

（続く）

表 2.7.4-150.　長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象の期間別有症率（続き）

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		投与期間別	0-6M (N= 5462)			6-12M (N= 2559)			1-2Y (N= 1625)			2-3Y (N= 996)			3-4Y (N= 648)			4Y- (N= 339)			Total (N= 5462)		
			N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)
悪心	Nausea	6ヶ月未満	2903	423	367(12.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	423	367(12.6)
		6ヶ月以上1年未満	934	170	142(15.2)	934	37	34(3.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	195	158(16.9)
		1年以上2年未満	629	104	86(13.7)	629	42	37(5.9)	629	35	33(5.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	159	118(18.8)
		2年以上3年未満	348	53	42(12.1)	348	15	14(4.0)	348	28	25(7.2)	348	18	17(4.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	104	71(20.4)
		3年以上4年未満	309	54	44(14.2)	309	20	17(5.5)	309	22	20(6.5)	309	22	22(7.1)	309	12	12(3.9)	0	0	0(0.0)	309	112	75(24.3)
		4年以上	339	59	45(13.3)	339	17	17(5.0)	339	37	31(9.1)	339	26	21(6.2)	339	14	13(3.8)	339	15	14(4.1)	339	145	91(26.8)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6ヶ月未満	2903	237	211(7.3)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	237	211(7.3)
		6ヶ月以上1年未満	934	141	115(12.3)	934	52	47(5.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	183	135(14.5)
		1年以上2年未満	629	112	88(14.0)	629	59	53(8.4)	629	48	38(6.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	212	143(22.7)
		2年以上3年未満	348	58	53(15.2)	348	29	26(7.5)	348	40	32(9.2)	348	25	22(6.3)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	141	93(26.7)
		3年以上4年未満	309	62	48(15.5)	309	35	30(9.7)	309	64	56(18.1)	309	42	32(10.4)	309	13	11(3.6)	0	0	0(0.0)	309	205	112(36.2)
		4年以上	339	58	45(13.3)	339	50	43(12.7)	339	69	53(15.6)	339	49	38(11.2)	339	36	34(10.0)	339	30	25(7.4)	339	266	130(38.3)
咳嗽	Cough	6ヶ月未満	2903	205	188(6.5)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	205	188(6.5)
		6ヶ月以上1年未満	934	120	97(10.4)	934	43	42(4.5)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	157	122(13.1)
		1年以上2年未満	629	94	79(12.6)	629	65	54(8.6)	629	41	37(5.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	189	133(21.1)
		2年以上3年未満	348	47	38(10.9)	348	28	22(6.3)	348	36	32(9.2)	348	15	14(4.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	117	79(22.7)
		3年以上4年未満	309	72	53(17.2)	309	29	26(8.4)	309	27	25(8.1)	309	31	25(8.1)	309	5	5(1.6)	0	0	0(0.0)	309	159	88(28.5)
		4年以上	339	65	51(15.0)	339	27	23(6.8)	339	61	47(13.9)	339	49	43(12.7)	339	26	23(6.8)	339	13	13(3.8)	339	231	130(38.3)
発熱	Pyrexia	6ヶ月未満	2903	176	156(5.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	176	156(5.4)
		6ヶ月以上1年未満	934	139	122(13.1)	934	41	36(3.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	176	146(15.6)
		1年以上2年未満	629	57	48(7.6)	629	38	37(5.9)	629	38	34(5.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	130	101(16.1)
		2年以上3年未満	348	46	41(11.8)	348	36	29(8.3)	348	27	23(6.6)	348	13	13(3.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	116	81(23.3)
		3年以上4年未満	309	43	40(12.9)	309	21	20(6.5)	309	39	34(11.0)	309	21	17(5.5)	309	11	10(3.2)	0	0	0(0.0)	309	134	81(26.2)
		4年以上	339	58	45(13.3)	339	38	34(10.0)	339	69	47(13.9)	339	47	39(11.5)	339	23	18(5.3)	339	14	13(3.8)	339	239	122(36.0)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	6ヶ月未満	2903	165	152(5.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	165	152(5.2)
		6ヶ月以上1年未満	934	102	85(9.1)	934	46	44(4.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	140	110(11.8)
		1年以上2年未満	629	97	77(12.2)	629	44	40(6.4)	629	34	32(5.1)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	169	122(19.4)
		2年以上3年未満	348	45	38(10.9)	348	24	23(6.6)	348	25	24(6.9)	348	14	14(4.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	101	83(23.9)
		3年以上4年未満	309	38	35(11.3)	309	17	15(4.9)	309	37	30(9.7)	309	24	22(7.1)	309	8	7(2.3)	0	0	0(0.0)	309	121	79(25.6)
		4年以上	339	50	45(13.3)	339	41	38(11.2)	339	77	62(18.3)	339	40	35(10.3)	339	34	25(7.4)	339	10	10(2.9)	339	239	132(38.9)

（続く）

表 2.7.4-150.　長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象の期間別有症率（続き）

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		投与期間別	0-6M (N= 5462)			6-12M (N= 2559)			1-2Y (N= 1625)			2-3Y (N= 996)			3-4Y (N= 648)			4Y- (N= 339)			Total (N= 5462)		
			N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)
疲労	Fatigue	6ヶ月未満	2903	339	308(10.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	339	308(10.6)
		6ヶ月以上1年未満	934	117	101(10.8)	934	45	45(4.8)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	127	109(11.7)
		1年以上2年未満	629	79	72(11.4)	629	36	35(5.6)	629	27	26(4.1)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	105	88(14.0)
		2年以上3年未満	348	43	39(11.2)	348	13	13(3.7)	348	15	14(4.0)	348	7	7(2.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	65	51(14.7)
		3年以上4年未満	309	40	35(11.3)	309	12	12(3.9)	309	19	19(6.1)	309	22	22(7.1)	309	10	10(3.2)	0	0	0(0.0)	309	78	61(19.7)
		4年以上	339	29	26(7.7)	339	7	7(2.1)	339	28	27(8.0)	339	19	18(5.3)	339	18	16(4.7)	339	12	12(3.5)	339	85	56(16.5)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	6ヶ月未満	2903	127	117(4.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	127	117(4.0)
		6ヶ月以上1年未満	934	109	92(9.9)	934	28	24(2.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	132	102(10.9)
		1年以上2年未満	629	66	60(9.5)	629	54	45(7.2)	629	27	23(3.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	138	103(16.4)
		2年以上3年未満	348	51	43(12.4)	348	33	24(6.9)	348	46	38(10.9)	348	21	20(5.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	146	83(23.9)
		3年以上4年未満	309	28	25(8.1)	309	19	16(5.2)	309	29	26(8.4)	309	30	23(7.4)	309	12	11(3.6)	0	0	0(0.0)	309	114	70(22.7)
		4年以上	339	55	40(11.8)	339	44	33(9.7)	339	68	55(16.2)	339	57	47(13.9)	339	39	36(10.6)	339	24	21(6.2)	339	268	131(38.6)
易刺激性	Irritability	6ヶ月未満	2903	228	207(7.1)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	228	207(7.1)
		6ヶ月以上1年未満	934	100	96(10.3)	934	47	47(5.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	110	105(11.2)
		1年以上2年未満	629	83	74(11.8)	629	44	42(6.7)	629	31	30(4.8)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	104	88(14.0)
		2年以上3年未満	348	50	39(11.2)	348	24	21(6.0)	348	20	18(5.2)	348	24	22(6.3)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	78	57(16.4)
		3年以上4年未満	309	47	38(12.3)	309	16	14(4.5)	309	17	16(5.2)	309	11	11(3.6)	309	5	5(1.6)	0	0	0(0.0)	309	71	52(16.8)
		4年以上	339	21	20(5.9)	339	15	15(4.4)	339	20	17(5.0)	339	20	20(5.9)	339	16	16(4.7)	339	10	10(2.9)	339	56	47(13.9)
傾眠	Somnolence	6ヶ月未満	2903	317	287(9.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	317	287(9.9)
		6ヶ月以上1年未満	934	105	95(10.2)	934	19	19(2.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	113	101(10.8)
		1年以上2年未満	629	55	48(7.6)	629	21	19(3.0)	629	17	17(2.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	70	59(9.4)
		2年以上3年未満	348	25	23(6.6)	348	4	4(1.1)	348	10	10(2.9)	348	8	7(2.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	42	38(10.9)
		3年以上4年未満	309	31	27(8.7)	309	4	4(1.3)	309	7	7(2.3)	309	1	1(0.3)	309	1	1(0.3)	0	0	0(0.0)	309	40	34(11.0)
		4年以上	339	17	17(5.0)	339	5	5(1.5)	339	4	4(1.2)	339	6	6(1.8)	339	4	4(1.2)	339	3	3(0.9)	339	26	23(6.8)
インフルエンザ	Influenza	6ヶ月未満	2903	83	78(2.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	83	78(2.7)
		6ヶ月以上1年未満	934	70	61(6.5)	934	18	15(1.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	88	71(7.6)
		1年以上2年未満	629	48	42(6.7)	629	28	24(3.8)	629	20	16(2.5)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	94	73(11.6)
		2年以上3年未満	348	27	22(6.3)	348	21	18(5.2)	348	36	31(8.9)	348	9	9(2.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	93	70(20.1)
		3年以上4年未満	309	28	20(6.5)	309	21	21(6.8)	309	38	36(11.7)	309	25	25(8.1)	309	13	11(3.6)	0	0	0(0.0)	309	123	81(26.2)
		4年以上	339	44	35(10.3)	339	29	26(7.7)	339	39	34(10.0)	339	24	21(6.2)	339	22	20(5.9)	339	16	15(4.4)	339	167	106(31.3)

（続く）

表 2.7.4-150. 長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象の期間別有症率（続き）

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		投与期間別	0-6M (N= 5462)			6-12M (N= 2559)			1-2Y (N= 1625)			2-3Y (N= 996)			3-4Y (N= 648)			4Y- (N= 339)			Total (N= 5462)		
			N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)
浮動性めまい	Dizziness	6ヶ月未満	2903	172	154(5.3)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	172	154(5.3)
		6ヶ月以上1年未満	934	64	60(6.4)	934	15	15(1.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	71	64(6.9)
		1年以上2年未満	629	59	52(8.3)	629	21	21(3.3)	629	17	17(2.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	85	77(12.2)
		2年以上3年未満	348	26	23(6.6)	348	8	8(2.3)	348	14	11(3.2)	348	8	8(2.3)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	50	38(10.9)
		3年以上4年未満	309	18	17(5.5)	309	8	7(2.3)	309	11	9(2.9)	309	6	6(1.9)	309	8	6(1.9)	0	0	0(0.0)	309	42	31(10.0)
		4年以上	339	22	21(6.2)	339	11	9(2.7)	339	21	20(5.9)	339	12	11(3.2)	339	11	10(2.9)	339	5	5(1.5)	339	71	51(15.0)
鼻閉	Nasal congestion	6ヶ月未満	2903	77	72(2.5)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	77	72(2.5)
		6ヶ月以上1年未満	934	75	69(7.4)	934	17	15(1.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	88	76(8.1)
		1年以上2年未満	629	48	45(7.2)	629	20	19(3.0)	629	13	12(1.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	72	64(10.2)
		2年以上3年未満	348	29	24(6.9)	348	20	18(5.2)	348	29	23(6.6)	348	17	17(4.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	85	62(17.8)
		3年以上4年未満	309	30	22(7.1)	309	28	25(8.1)	309	20	17(5.5)	309	10	9(2.9)	309	5	5(1.6)	0	0	0(0.0)	309	87	51(16.5)
		4年以上	339	44	34(10.0)	339	38	32(9.4)	339	46	33(9.7)	339	26	19(5.6)	339	23	19(5.6)	339	12	11(3.2)	339	165	89(26.3)
下痢	Diarrhoea	6ヶ月未満	2903	101	92(3.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	101	92(3.2)
		6ヶ月以上1年未満	934	61	54(5.8)	934	10	10(1.1)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	70	62(6.6)
		1年以上2年未満	629	30	28(4.5)	629	27	24(3.8)	629	12	12(1.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	66	56(8.9)
		2年以上3年未満	348	27	22(6.3)	348	11	11(3.2)	348	13	13(3.7)	348	7	7(2.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	55	42(12.1)
		3年以上4年未満	309	22	19(6.1)	309	12	12(3.9)	309	15	12(3.9)	309	15	11(3.6)	309	8	7(2.3)	0	0	0(0.0)	309	68	46(14.9)
		4年以上	339	37	32(9.4)	339	15	14(4.1)	339	20	18(5.3)	339	25	24(7.1)	339	11	11(3.2)	339	10	10(2.9)	339	112	70(20.6)
不眠症	Insomnia	6ヶ月未満	2903	113	107(3.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	113	107(3.7)
		6ヶ月以上1年未満	934	58	54(5.8)	934	25	23(2.5)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	69	60(6.4)
		1年以上2年未満	629	36	33(5.2)	629	19	19(3.0)	629	24	23(3.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	60	55(8.7)
		2年以上3年未満	348	34	29(8.3)	348	11	11(3.2)	348	14	14(4.0)	348	7	7(2.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	53	42(12.1)
		3年以上4年未満	309	26	22(7.1)	309	9	9(2.9)	309	14	14(4.5)	309	9	9(2.9)	309	10	10(3.2)	0	0	0(0.0)	309	46	38(12.3)
		4年以上	339	24	23(6.8)	339	11	10(2.9)	339	10	10(2.9)	339	18	15(4.4)	339	13	13(3.8)	339	9	9(2.7)	339	56	45(13.3)
食欲不振	Anorexia	6ヶ月未満	2903	187	168(5.8)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	187	168(5.8)
		6ヶ月以上1年未満	934	33	29(3.1)	934	11	11(1.2)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	35	29(3.1)
		1年以上2年未満	629	51	49(7.8)	629	24	24(3.8)	629	15	15(2.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	65	60(9.5)
		2年以上3年未満	348	23	20(5.7)	348	6	6(1.7)	348	9	9(2.6)	348	5	5(1.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	31	25(7.2)
		3年以上4年未満	309	20	18(5.8)	309	9	9(2.9)	309	9	9(2.9)	309	5	5(1.6)	309	5	5(1.6)	0	0	0(0.0)	309	27	24(7.8)
		4年以上	339	12	11(3.2)	339	4	4(1.2)	339	3	3(0.9)	339	1	1(0.3)	339	1	1(0.3)	339	1	1(0.3)	339	14	12(3.5)

（続く）

表 2.7.4-150.　長期投与併合解析 (注 1) で認められた有害事象の期間別有症率（続き）

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.0)		投与期間別	0-6M (N= 5462)			6-12M (N= 2559)			1-2Y (N= 1625)			2-3Y (N= 996)			3-4Y (N= 648)			4Y- (N= 339)			Total (N= 5462)		
			N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)	N	f	n(%)
腹痛	Abdominal pain	6ヶ月未満	2903	137	110(3.8)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	137	110(3.8)
		6ヶ月以上1年未満	934	39	34(3.6)	934	12	10(1.1)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	46	39(4.2)
		1年以上2年未満	629	50	38(6.0)	629	22	19(3.0)	629	22	21(3.3)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	82	57(9.1)
		2年以上3年未満	348	21	18(5.2)	348	7	7(2.0)	348	9	8(2.3)	348	4	4(1.1)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	35	28(8.0)
		3年以上4年未満	309	17	13(4.2)	309	5	5(1.6)	309	8	8(2.6)	309	6	6(1.9)	309	5	5(1.6)	0	0	0(0.0)	309	33	26(8.4)
		4年以上	339	11	10(2.9)	339	8	8(2.4)	339	13	12(3.5)	339	9	9(2.7)	339	4	4(1.2)	339	5	4(1.2)	339	41	34(10.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	6ヶ月未満	2903	43	42(1.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	43	42(1.4)
		6ヶ月以上1年未満	934	39	36(3.9)	934	13	12(1.3)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	50	43(4.6)
		1年以上2年未満	629	30	29(4.6)	629	26	21(3.3)	629	14	12(1.9)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	67	53(8.4)
		2年以上3年未満	348	23	20(5.7)	348	11	11(3.2)	348	23	20(5.7)	348	5	5(1.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	57	40(11.5)
		3年以上4年未満	309	12	10(3.2)	309	11	10(3.2)	309	15	12(3.9)	309	13	12(3.9)	309	4	4(1.3)	0	0	0(0.0)	309	53	35(11.3)
		4年以上	339	39	33(9.7)	339	21	21(6.2)	339	35	27(8.0)	339	26	24(7.1)	339	12	12(3.5)	339	10	10(2.9)	339	127	81(23.9)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	6ヶ月未満	2903	44	40(1.4)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	44	40(1.4)
		6ヶ月以上1年未満	934	37	35(3.7)	934	14	14(1.5)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	51	48(5.1)
		1年以上2年未満	629	31	27(4.3)	629	21	21(3.3)	629	11	10(1.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	63	56(8.9)
		2年以上3年未満	348	18	15(4.3)	348	9	9(2.6)	348	11	10(2.9)	348	7	6(1.7)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	44	33(9.5)
		3年以上4年未満	309	13	13(4.2)	309	15	14(4.5)	309	17	16(5.2)	309	12	12(3.9)	309	4	4(1.3)	0	0	0(0.0)	309	58	47(15.2)
		4年以上	339	19	17(5.0)	339	12	10(2.9)	339	17	13(3.8)	339	18	18(5.3)	339	10	8(2.4)	339	7	7(2.1)	339	80	63(18.6)
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	6ヶ月未満	2903	51	47(1.6)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	2903	51	47(1.6)
		6ヶ月以上1年未満	934	35	31(3.3)	934	21	19(2.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	934	54	46(4.9)
		1年以上2年未満	629	14	14(2.2)	629	21	20(3.2)	629	5	5(0.8)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	629	40	35(5.6)
		2年以上3年未満	348	14	14(4.0)	348	7	6(1.7)	348	13	12(3.4)	348	7	7(2.0)	0	0	0(0.0)	0	0	0(0.0)	348	41	34(9.8)
		3年以上4年未満	309	7	7(2.3)	309	7	6(1.9)	309	17	13(4.2)	309	12	12(3.9)	309	3	3(1.0)	0	0	0(0.0)	309	44	31(10.0)
		4年以上	339	22	17(5.0)	339	22	22(6.5)	339	38	34(10.0)	339	25	23(6.8)	339	20	19(5.6)	339	9	9(2.7)	339	126	86(25.4)

アトモキセチン全投与例での発現率が 5%以上であった有害事象を頻度の高い順に示した。
対象とした試験：海外長期投与試験
(注 1) ：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3 安全性に関する考慮事項

以下の項では、海外添付文書に記載されている項目を中心に臨床試験から得られた安全性情報を記載した。心血管系有害事象、肝障害、自殺念慮・自殺企図、攻撃性・敵意、成長への影響、発作・痙攣・てんかんのそれぞれについて、国内外臨床試験で認められた有害事象を評価した。

2.7.4.2.1.1.3.1 心血管系有害事象

2006 年 6 月に米国食品医薬品局（以下、FDA）より、AD/HD 治療薬による心血管系リスクの上昇に関して注意勧告が行われた。海外で標準薬とされている AD/HD 治療薬は中枢刺激作用あるいは交感神経刺激作用を有する。これらの薬物の交感神経系刺激作用は通常軽度あるいは中等度であるが、特に心血管系に危惧のある患者においては有害事象の発現リスクが上昇する可能性が考えられる。

アトモキセチンは明らかな中枢刺激作用を有さないが、交感神経刺激作用を有する。本項では、国内及び海外で実施した臨床試験における心血管系有害事象の発現率を評価した。心血管系有害事象として、MedDRA SOC の心臓障害（Cardiac disorders）又は血管障害（Vascular disorders）及び MedDRA HLGT 心血管系検査（酵素検査を除く）［Cardiac and vascular investigations （excl enzyme tests）］に該当する事象、並びに、MedDRA PT 失神（Syncope）及び血管迷走神経性失神（Syncope vasovagal）の発現率を調査した。

2.7.4.2.1.1.3.1.1 国内臨床試験における発現率

日本で実施した臨床試験 3 試験において認められた心血管系有害事象を表 2.7.4-151 に示した。

LYBD 試験では、37 例中 2 例（5.4%）に頻脈が、1 例（2.7%）に軽度の不整脈が認められた。頻脈の重症度は軽度及び中等度が各 1 例であった。いずれの事象についても治験医師により因果関係を否定できないと判断されたが、これらの事象により試験を中止した患者はいなかった。

LYBC 試験において認められた心血管系有害事象を投与群及び重症度別に表 2.7.4-152 に示した。1 件以上の心血管系有害事象が認められたのは、ATX_0.5 群 3 例（4.8%）、ATX_1.2 群 1 例（1.7%）、ATX_1.8 群 1 例（1.6%）であり、用量依存的な発現傾向は認められなかった。ATX_1.8 群で報告されたほてり 1 例が中等度と報告されたが、他の事象は軽度と報告された。いずれの事象も治験医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

長期継続投与試験（LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析）において認められた心血管系有害事象を重症度別に表 2.7.4-153 に示した。投与期間が 0～6 ヵ月であった 211 例中 11 例（5.2%）、6 ヵ月～1 年であった 85 例中 5 例（5.9%）に 1 件以上の心血管系有害事象が報告された。最も多くの患者で報告された事象は動悸 6 例（2.8%）であり、次いで、血圧上昇及びほてり各 2 例（0.9%）であった。重症度が中等度と報告された事象はほて

りの 1 例のみで、他の事象の最大重症度はいずれも軽度と報告された。中等度のほてりを発現した症例は、LYBC 試験においてもほてりが認められた症例であった。

表 2.7.4-151. 日本で実施した臨床試験 3 試験において認められた心血管系有害事象

有害事象名（MedDRA Version 9.1） 器官別大分類 基本語		有害事象 (N= 248)		因果関係を否定できない有害事象 (N= 248)	
		n	(%)	n	(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		217	(87.5)	155	(62.5)
心臓障害	**Cardiac disorders**	11	(4.4)	10	(4.0)
動悸	Palpitations	6	(2.4)	5	(2.0)
頻脈	Tachycardia	3	(1.2)	3	(1.2)
不整脈	Arrhythmia	1	(0.4)	1	(0.4)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	1	(0.4)	1	(0.4)
血管障害	**Vascular disorders**	3	(1.2)	3	(1.2)
ほてり	Hot flush	2	(0.8)	2	(0.8)
充血	Hyperaemia	1	(0.4)	1	(0.4)
蒼白	Pallor	1	(0.4)	1	(0.4)
臨床検査	**Investigations**	17	(6.9)	16	(6.5)
血圧上昇	Blood pressure increased	2	(0.8)	2	(0.8)
心電図ＱＴ補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	1	(0.4)	1	(0.4)

LYBD 試験、LYBC 試験、LYDA 試験においてアトモキセチンを 1 回以上投与された患者を対象とした。
器官別大分類の臨床検査からは、心血管系に関連する事象のみを記載した。
TEAE_ALL_J.tsv

表 2.7.4-152. LYBC 試験で認められた心血管系有害事象：重症度別

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
1 件以上の心血管系有害事象が認められた症例数		PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	1(0.5)	0(0.0)	5(2.7)
動悸	Palpitations	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
ほてり	Hot flush	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
心電図ＱＴ補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
頻脈	Tachycardia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

これらの事象はいずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された（Table LYBC 14.20）。
t14_19_心血管系.tsv

表 2.7.4-153. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた心血管系有害事象：重症度別

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.1)		評価期間	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
1 件以上の心血管系有害事象が認められた症例数		0～3 年	211	10(4.7)	1(0.5)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	10(4.7)	1(0.5)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	4(4.7)	1(1.2)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	Palpitations	0～3 年	211	6(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	5(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血圧上昇	Blood pressure increased	0～3 年	211	2(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	2(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	Hot flush	0～3 年	211	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図ＱＴ補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	0～3 年	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
充血	Hyperaemia	0～3 年	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
蒼白	Pallor	0～3 年	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	0～3 年	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻脈	Tachycardia	0～3 年	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

対象：LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析
A_T14_09__TEAE 重症度別_心血管系.tsv
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.1.2 海外臨床試験における発現率

短期投与試験（BID/QD）の併合解析において認められた心血管系有害事象を表 2.7.4-154 に、因果関係を否定できない心血管系有害事象を表 2.7.4-155 に、投与群及び重症度別に示した。

短期投与試験（BID/QD）の併合解析において、プラセボ群 934 例中 13 例（1.4%）、アトモキセチン群 1597 例中 45 例（2.8%）に 1 件以上の心血管系有害事象が認められた。このうち、プラセボ群の 9 例（1.0%）、アトモキセチン群の 34 例（2.1%）に認められた事象について、因果関係を否定できないと判断された。

アトモキセチン群で複数例に報告された事象は、心拍数増加又は動悸各 6 例（0.4%）、潮紅又は頻脈各 5 例（0.3%）、洞性頻脈 4 例（0.3%）、心電図異常、低血圧、蒼白又は失神各 3 例（0.2%）、狭心症又は心雑音各 2 例（0.1%）であった。心拍数増加や頻脈は、アトモキセチンの薬理作用から予測される事象であった。これらの事象のうち、高度と判断されたものはなかった。

重症度別では、プラセボ群の 10 例、アトモキセチン群の 37 例に認められた事象が軽度と判断されており、認められた事象の多くが軽度と判断された。高度と判断された事象は、プラセボ群で認められた心拍数増加の 1 例とアトモキセチン群で認められた血腫の 1 例のみであった。なお、アトモキセチン群で認められた血腫については、因果関係は否定された。

なお、第 2.7.4.7.1.15 項、表 2.7.4.7-19 及び表 2.7.4.7-20 に、短期投与試験（BID）の併合解析で認められた心血管系有害事象及び因果関係を否定できない心血管系有害事象を示した。短期投与試験（BID/QD）の併合解析の結果と同様の傾向が認められた。

表 2.7.4-154. 短期投与試験（BID/QD）の併合解析 (注 1) で認められた心血管系有害事象の重症度別表示

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度	中等度	高度	計
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上の心血管系有害事象が認められた症例数		プラセボ	934	10 (1.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	13 (1.4)
		アトモキセチン	1597	37 (2.3)	7 (0.4)	1 (0.1)	45 (2.8)
心拍数増加	Heart rate increased	プラセボ	934	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.5)
		アトモキセチン	1597	5 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.4)
動悸	Palpitations	プラセボ	934	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		アトモキセチン	1597	5 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.4)
潮紅	Flushing	プラセボ	934	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
		アトモキセチン	1597	4 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)
頻脈	Tachycardia	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	3 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
低血圧	Hypotension	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
蒼白	Pallor	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
失神	Syncope	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
狭心症	Angina pectoris	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
心雑音	Cardiac murmur	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
血圧上昇	Blood pressure increased	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
最高血圧上昇	Blood pressure systolic increased	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図ＱＴ補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血腫	Haematoma	プラセボ	934	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
		アトモキセチン	1597	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
高血圧	Hypertension	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管拡張	Vasodilatation	プラセボ	934	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
起立血圧低下	Blood pressure orthostatic decreased	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ほてり	Hot flush	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数減少	Heart rate decreased	プラセボ	934	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		アトモキセチン	1597	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：
(BID 試験)HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験
(QD 試験)LYAT 試験、LYAW 試験、LYAX 試験、LYBG 試験、LYCC 試験、LYBX 試験、LYCZ 試験、S010 試験
T2ADVE_3.XLS 表 2.7.4.94.1
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-155. 短期投与試験（BID/QD）の併合解析 (注 1) で認められた因果関係を否定できない心血管系有害事象の重症度別表示

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度	中等度	高度	計
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上の心血管系有害事象が認められた症例数		プラセボ	934	6 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.1)	9 (1.0)
		アトモキセチン	1597	28 (1.8)	6 (0.4)	0 (0.0)	34 (2.1)
潮紅	Flushing	プラセボ	934	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
		アトモキセチン	1597	4 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)
動悸	Palpitations	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	4 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)
心拍数増加	Heart rate increased	プラセボ	934	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.5)
		アトモキセチン	1597	3 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)
頻脈	Tachycardia	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	3 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)
低血圧	Hypotension	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
心雑音	Cardiac murmur	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
蒼白	Pallor	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
失神	Syncope	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
血圧上昇	Blood pressure increased	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
最高血圧上昇	Blood pressure systolic increased	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図ＱＴ補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高血圧	Hypertension	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管拡張	Vasodilatation	プラセボ	934	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
起立血圧低下	Blood pressure orthostatic decreased	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ほてり	Hot flush	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数減少	Heart rate decreased	プラセボ	934	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		アトモキセチン	1597	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：
(BID 試験)HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験
(QD 試験)LYAT 試験、LYAW 試験、LYAX 試験、LYBG 試験、LYCC 試験、LYBX 試験、LYCZ 試験、S010 試験
T2ADVE_3.XLS 表 2.7.4.95.1
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

LYAC 試験において認められた心血管系有害事象を表 2.7.4-156 に、因果関係を否定できない心血管系有害事象を表 2.7.4-157 に、投与群及び重症度別に示した。

プラセボ群 2 例（2.4%）、ATX_0.5 群 4 例（9.1%）、ATX_1.2 群 5 例（6.0%）、ATX_1.8 群 7 例（8.4%）に 1 件以上の心血管系有害事象が認められた。プラセボ群（2.4%）に比し、ATX_ALL 群（16 例、7.6%）での発現が多かったが、アトモキセチンの用量増加に伴う、直線的な増加傾向は認められなかった。

高度の事象（血腫）が ATX_1.8 群の 1 例に認められたが、治験医師により本事象とアトモキセチンとの因果関係は否定された。中等度の有害事象は ATX_1.2 群の 1 例（動悸）、ATX_1.8 群の 2 例（頻脈、心室性期外収縮）に認められ、その他の事象は軽度と判断された。

表 2.7.4-156. LYAC 試験で認められた心血管系有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	計 n (%)
1 件以上の心血管系有害事象が認められた症例数		PLC	83	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
		ATX_0.5	44	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_1.8	83	4 (4.8)	2 (2.4)	1 (1.2)	7 (8.4)
		ATX_ALL	211	12 (5.7)	3 (1.4)	1 (0.5)	16 (7.6)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
心雑音	Cardiac murmur	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
		ATX_ALL	211	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
頻脈	Tachycardia	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.4)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)
血圧上昇	Blood pressure increased	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
最高血圧上昇	Blood pressure systolic increased	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
潮紅	Flushing	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血腫	Haematoma	PLC	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
心拍数増加	Heart rate increased	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高血圧	Hypertension	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低血圧	Hypotension	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
動悸	Palpitations	PLC	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

ATX_ALL での頻度の高い順に示した。
LYAC_重症度_心血管系.XLS Table 2.7.4.92

表 2.7.4-157. LYAC 試験で認められた因果関係を否定できない心血管系有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	計 n (%)
1 件以上の心血管系有害事象が認められた症例数		PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)
		ATX_1.2	84	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.6)
		ATX_1.8	83	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.6)
		ATX_ALL	211	8 (3.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	10 (4.7)
心雑音	Cardiac murmur	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
血圧上昇	Blood pressure increased	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
最高血圧上昇	Blood pressure systolic increased	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
潮紅	Flushing	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高血圧	Hypertension	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低血圧	Hypotension	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
動悸	Palpitations	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_ALL	211	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
頻脈	Tachycardia	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	PLC	83	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.8	83	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_ALL	211	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

ATX_ALL での頻度の高い順に示した。
LYAC_重症度_心血管系.XLS Table 2.7.4.93

長期併合データベースを用いて、アトモキセチン長期投与時に認められた心血管系有害事象を表 2.7.4-158 に、因果関係を否定できない心血管系有害事象を表 2.7.4-159 に示す。

アトモキセチン長期投与時において、心血管系有害事象はアトモキセチンを投与された 5462 例中 454 例（8.3%）に認められた。

0.5%以上の患者に認められた事象は、心拍数増加 79 例（1.4%）、動悸 67 例（1.2%）、頻脈 67 例（1.2%）、失神 38 例（0.7%）、洞性頻脈 35 例（0.6%）、血圧上昇 32 例

（0.6%）、潮紅 25 例（0.5%）であった。これらの事象はアトモキセチンの薬理作用から予測される事象であった。

また、起立性低血圧が 12 例（0.2%）に、心電図 QT 延長が 11 例（0.2%）、心電図 QT 補正間隔延長が 4 例（0.1%）に認められた。

合計で 0.2%以上の患者に認められた心血管系有害事象は、心拍数増加、失神、血圧上昇、高血圧、ほてり、血腫を除き、投与後 6 ヵ月以内の有症率がその後の期間の有症率よりも高かった。

表 2.7.4-158. 長期併合解析 (注 1) で認められた有害事象（心血管系有害事象）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462) n (%)	6-12M (N=2558) n (%)	1-2Y (N=1624) n (%)	2-3Y (N=996) n (%)	3-4Y (N=648) n (%)	4Y- (N=339) n (%)	合計 (N=5462) n (%)
1 件以上の心血管系有害事象が認められた症例数		342 (6.3)	100 (3.9)	90 (5.5)	46 (4.6)	31 (4.8)	18 (5.3)	454 (8.3)
心血管系有害事象が認められなかった症例数		5120 (93.7)	2458 (96.1)	1534 (94.5)	950 (95.4)	617 (95.2)	321 (94.7)	5008 (91.7)
心拍数増加	Heart rate increased	50 (0.9)	17 (0.7)	22 (1.4)	8 (0.8)	6 (0.9)	6 (1.8)	79 (1.4)
動悸	Palpitations	47 (0.9)	8 (0.3)	10 (0.6)	4 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.3)	67 (1.2)
頻脈	Tachycardia	50 (0.9)	17 (0.7)	11 (0.7)	7 (0.7)	5 (0.8)	0 (0.0)	67 (1.2)
失神	Syncope	18 (0.3)	4 (0.2)	10 (0.6)	5 (0.5)	4 (0.6)	3 (0.9)	38 (0.7)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	30 (0.5)	8 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	35 (0.6)
血圧上昇	Blood pressure increased	21 (0.4)	4 (0.2)	3 (0.2)	10 (1.0)	7 (1.1)	6 (1.8)	32 (0.6)
潮紅	Flushing	19 (0.3)	7 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (0.5)
心電図変化	Electrocardiogram change	23 (0.4)	8 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (0.4)
蒼白	Pallor	19 (0.3)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (0.4)
高血圧	Hypertension	14 (0.3)	3 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.9)	20 (0.4)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	12 (0.2)	4 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.3)
ほてり	Hot flush	9 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.6)	13 (0.2)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	9 (0.2)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	12 (0.2)
心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	11 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.2)
血腫	Haematoma	6 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.2)
心雑音	Cardiac murmur	6 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.2)
血管迷走神経性失神	Syncope vasovagal	7 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
狭心症	Angina pectoris	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	2 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	6 (0.1)
低血圧	Hypotension	4 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
最高血圧上昇	Blood pressure systolic increased	1 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)
心電図ＰＲ短縮	Electrocardiogram PR shortened	4 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)

（続く）

表 2.7.4-158. 長期併合解析（注 1）で認められた有害事象（心血管系有害事象）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462) n (%)	6-12M (N=2558) n (%)	1-2Y (N=1624) n (%)	2-3Y (N=996) n (%)	3-4Y (N=648) n (%)	4Y- (N=339) n (%)	合計 (N=5462) n (%)
心電図ＱＴ補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	4 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
僧帽弁逸脱	Mitral valve prolapse	2 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.3)	4 (0.1)
洞性不整脈	Sinus arrhythmia	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	3 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)
上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	3 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
出血	Haemorrhage	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
血圧低下	Blood pressure decreased	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
チアノーゼ	Cyanosis	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)
レイノー現象	Raynaud's phenomenon	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
最低血圧上昇	Blood pressure diastolic increased	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
右脚ブロック	Bundle branch block right	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
心電図ＱＲＳ群延長	Electrocardiogram QRS complex prolonged	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
末梢循環不良	Poor peripheral circulation	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	Tricuspid valve incompetence	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.0)
血管拡張	Vasodilatation	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
ＱＲＳ軸異常	QRS axis abnormal	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
心血管障害	Cardiovascular disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
循環虚脱	Circulatory collapse	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＳＴ部分下降	Electrocardiogram ST segment depression	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

（続く）

表 2.7.4-158. 長期併合解析（注 1）で認められた有害事象（心血管系有害事象）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462) n (%)	6-12M (N=2558) n (%)	1-2Y (N=1624) n (%)	2-3Y (N=996) n (%)	3-4Y (N=648) n (%)	4Y- (N=339) n (%)	合計 (N=5462) n (%)
リンパ管拡張症	Lymphangiectasia	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢循環不全	Peripheral circulatory failure	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺動脈弁閉鎖不全症	Pulmonary valve incompetence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.0)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図異常Ｔ波	Electrocardiogram T wave abnormal	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	Electrocardiogram ST-T segment abnormal	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
起立血圧低下	Blood pressure orthostatic decreased	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

合計での頻度の高い順に示した。
T14ADVE_ALL2345.XLS Table 2.7.4.783
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-159. 長期併合解析 (注 1) で認められた因果関係を否定できない有害事象（心血管系有害事象）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462) n (%)	6-12M (N=2558) n (%)	1-2Y (N=1624) n (%)	2-3Y (N=996) n (%)	3-4Y (N=648) n (%)	4Y- (N=339) n (%)	合計 (N=5462) n (%)
1件以上の心血管系有害事象が認められた症例数		264 (4.8)	69 (2.7)	47 (2.9)	20 (2.0)	12 (1.9)	7 (2.1)	321 (5.9)
心血管系有害事象が認められなかった症例数		5198 (95.2)	2489 (97.3)	1577 (97.1)	976 (98.0)	636 (98.1)	332 (97.9)	5141 (94.1)
心拍数増加	Heart rate increased	44 (0.8)	14 (0.5)	13 (0.8)	3 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.6)	59 (1.1)
頻脈	Tachycardia	44 (0.8)	13 (0.5)	9 (0.6)	7 (0.7)	4 (0.6)	0 (0.0)	56 (1.0)
動悸	Palpitations	37 (0.7)	5 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	46 (0.8)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	24 (0.4)	6 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	28 (0.5)
潮紅	Flushing	18 (0.3)	5 (0.2)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (0.4)
心電図変化	Electrocardiogram change	22 (0.4)	8 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (0.4)
血圧上昇	Blood pressure increased	16 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.9)	21 (0.4)
蒼白	Pallor	13 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (0.3)
高血圧	Hypertension	13 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	15 (0.3)
失神	Syncope	9 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	12 (0.2)
心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	10 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.2)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	6 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
ほてり	Hot flush	6 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
低血圧	Hypotension	4 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
心雑音	Cardiac murmur	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	3 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
血圧低下	Blood pressure decreased	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
最高血圧上昇	Blood pressure systolic increased	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.1)
心電図ＱＴ補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	3 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
血管迷走神経性失神	Syncope vasovagal	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)

（続く）

表 2.7.4-159. 長期併合解析（注 1）で認められた因果関係を否定できない有害事象（心血管系有害事象）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M (N=5462) n (%)	6-12M (N=2558) n (%)	1-2Y (N=1624) n (%)	2-3Y (N=996) n (%)	3-4Y (N=648) n (%)	4Y- (N=339) n (%)	合計 (N=5462) n (%)
狭心症	Angina pectoris	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
最低血圧上昇	Blood pressure diastolic increased	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
チアノーゼ	Cyanosis	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
心電図ＰＲ短縮	Electrocardiogram PR shortened	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
血管拡張	Vasodilatation	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
右脚ブロック	Bundle branch block right	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＱＲＳ群延長	Electrocardiogram QRS complex prolonged	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＳＴ部分下降	Electrocardiogram ST segment depression	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢循環不全	Peripheral circulatory failure	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢循環不良	Poor peripheral circulation	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
洞性不整脈	Sinus arrhythmia	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
起立血圧低下	Blood pressure orthostatic decreased	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
出血	Haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

合計での頻度の高い順に示した。
T14ADVE_ALL2345.XLS Table 2.7.4.793
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.1.3 バイタルサイン、心電図の要約

国内及び海外で実施した臨床試験において、バイタルサイン及び心電図の変化を評価した。アトモキセチン投与によりバイタルサインのベースラインからの増加が認められたが、臨床的に問題となるものとは考えられなかった。また、QTcF 及び QTcD のベースラインからの変化量及びカテゴリー解析の結果からも、臨床的に問題となるような QT 間隔の延長は認められなかった。結果の詳細は第 2.7.4.4.1 項及び第 2.7.4.4.3 項に記載した。

2.7.4.2.1.1.3.1.4 心血管系有害事象の要約

日本で実施した臨床試験 3 試験においてアトモキセチン投与による安全性評価の対象となった 248 例中、複数の患者で認められた心血管系の有害事象は、動悸 6 例（2.4%）、頻脈 3 例（1.2%）、ほてり 2 例（0.8%）、血圧上昇 2 例（0.8%）であった。最大重症度では中等度と報告された事象が 2 例（ほてり及び頻脈の各 1 例）で認められたが、他の事象は軽度と報告された。LYBC 試験の結果からは、用量依存的な発現傾向は認められなかった。長期継続投与試験（LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析）において、投与期間が 0～6 ヵ月であった 211 例中 11 例（5.2%）、6 ヵ月～1 年であった 85 例中 5 例（5.9%）に 1 件以上の心血管系有害事象が報告された。最も多くの患者で報告された事象は動悸 6 例（2.8%）（0～6 ヵ月：5 例、6 ヵ月～1 年：2 例）であり、次いで、血圧上昇 2 例（0.9%）（0～6 ヵ月：2 例、6 ヵ月～1 年：1 例）であった。

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

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

2.7.4.2.1.1.3.1.5 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした追加情報

長期継続投与試験（LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析）において認められた心血管系有害事象を重症度別に表 2.7.4-160 に示した。投与期間が 0～6 ヵ月であった 241 例中 12 例（5.0%）、6 ヵ月～1 年であった 191 例中 8 例（4.2%）、1 年～2 年であった 158 例中 10 例（6.3%）、2 年～3 年であっ た 43 例中 1 例（2.3%）に 1 件以上の心血管系有害事象が報告された。最も多くの患者で報告された事象は動悸 6 例（2.5%）であり、次いで、血圧上昇 3 例（1.2%）、心電図ＱＴ補正間隔延長、ほてり及び頻脈が各 2 例（0.8%）であった。重症度が中等度と報告された事象はほてりの 1 例のみで、他の事象の最大重症度はいずれも軽度と報告された。中等度のほてりを発現した症例は、LYBC 試験においてもほてりが認められた症例であった。

表 2.7.4-160.　長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた心血管系有害事象：重症度別

有害事象名	MedDRA PT (Ver9.1)	期間	N	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		0～3 年	241	17(7.1)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	11(4.6)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	7(3.7)	1(0.5)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	10(6.3)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	Palpitations	0～3 年	241	6(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	5(2.1)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
血圧上昇	Blood pressure increased	0～3 年	241	3(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図ＱＴ補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	0～3 年	241	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	Hot flush	0～3 年	241	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻脈	Tachycardia	0～3 年	241	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上室性不整脈	Arrhythmia supraventricular	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
充血	Hyperaemia	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧	Hypertension	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
蒼白	Pallor	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
洞性不整脈	Sinus arrhythmia	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

（続く）

表 2.7.4-160.　長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた心血管系有害事象：重症度別（続き）

有害事象名	MedDRA PT (Ver9.1)	期間	N	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

対象：LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析　［A_T14_09__TEAE 重症度別_心血管系.tsv］
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.2　肝障害

2002 年 11 月からの米国での市販後において、体質特異性と考えられる薬剤性肝障害がごくまれに認められ、2004 年 12 月に米国添付文書に追記された。

本項では、表 2.7.4-161 に示す MedDRA HLGT 4 語及び MedDRA PT 20 語を用いて、国内及び外国で実施した臨床試験における肝障害の発現率を評価した。

表 2.7.4-161.　肝障害の評価に用いた MedDRA 用語

MedDRA 用語	MedDRA/J 用語
High Level Group Term	
hepatic and hepatobiliary disorders	肝および肝胆道系障害
bile duct disorders	胆管系障害
gallbladder disorders	胆嚢障害
hepatobiliary investigations	肝胆道系検査
Preferred Term	
Alagille syndrome	アラジール症候群
Bilirubinuria	ビリルビン尿
Blood alkaline phosphatase	血中アルカリホスファターゼ
Blood alkaline phosphatase abnormal	血中アルカリホスファターゼ異常
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加
Cholangitis suppurative	化膿性胆管炎
Chromaturia	着色尿
Coma hepatic	肝性昏睡
Gilbert’s syndrome	ジルベール症候群
Hepatic cyst	肝嚢胞
Hepatic cyst ruptured	肝嚢胞破裂
Hepatic encephalopathy	肝性脳症
Hepatic trauma	肝外傷
Hyperammonaemia	高アンモニア血症
Jaundice acholuric	無胆汁色素尿性黄疸
Jaundice neonatal	新生児黄疸
Liver operation	肝臓手術
Liver transplant	肝移植
Ocular icterus	黄疸眼
Polycystic liver disease	多嚢胞肝

PV　PSUR 04 Appendix 13 本文 2.1 より作成

2.7.4.2.1.1.3.2.1 国内臨床試験における発現率

日本で実施した臨床試験では、LYBC 試験のプラセボ群の 1 例で軽度の脂肪肝が報告された（表 2.7.4-162）。本事象は治験医師により、治験薬との因果関係は無いと判断された。

LYBD 試験及び長期継続投与試験（LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析）では、肝障害関連の有害事象は認められなかった（第 2.7.4.7.1 項、表 2.7.4.7-7 及び表 2.7.4.7-9）。

表 2.7.4-162. LYBC 試験で認められた肝障害関連有害事象：重症度別

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
1 件以上の肝障害関連有害事象が認められた症例数		PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

治験薬との因果関係は無いと判断された（t14_20_肝障害関連.tsv）。
t14_19_肝障害関連.tsv

2.7.4.2.1.1.3.2.2 海外臨床試験における発現率

短期投与試験（BID/QD）の併合解析において、アトモキセチン群 1 例に軽度の血中アルカリホスファターゼ増加、プラセボ群 1 例に軽度の黄疸眼の報告が認められた（表 2.7.4-163）。アルカリホスファターゼ増加を示したアトモキセチン群の症例は、LYAC 試験でアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群に割り付けられた被験者（7115）で、ベースライン時点で 390～408 U/L と高値（基準範囲：95-385）を示しており、短期二重盲検投与期間終了時では 461 U/L と引き続き高値であった。プラセボ群の症例は LYBI 試験の被験者（7819）であった。いずれの事象も重篤とは判断されず、いずれも因果関係は否定された。

表 2.7.4-163. 短期投与試験（BID/QD）の併合解析 (注 1) で認められた肝障害関連有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	計 n (%)
1 件以上の肝障害関連有害事象が認められた症例数		プラセボ	934	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	プラセボ	934	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
黄疸眼	Ocular icterus	プラセボ	934	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		アトモキセチン	1597	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：
(BID 試験)HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験
(QD 試験)LYAT 試験、LYAW 試験、LYAX 試験、LYBG 試験、LYCC 試験、LYBX 試験、LYCZ 試験、S010 試験
T2ADVE_4.XLS 表 2.7.4.97.1
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

長期併合データベースを用いて、アトモキセチン長期投与時に認められた肝障害関連有害事象を表 2.7.4-164 に、因果関係を否定できない事象を表 2.7.4-165 に示す。

アトモキセチン長期投与時において、肝障害関連有害事象はアトモキセチンを投与された 5462 例中 12 例（0.2%）に報告され、発現頻度は低かった。アトモキセチンの長期投与に伴い、発現が増加する事象は見られなかった。

肝炎は LYCL 試験に参加した 12 歳の男性患者（290-2920）で認められた。投与開始 261 日後（発現時用量 0.95 mg/kg/日）に中等度の肝炎が認められ、試験を中止した。担当医師は因果関係を否定できないと判断した。本患者はベースライン時点で肝酵素増加が報告されていた。

表 2.7.4-164. 長期併合解析 (注 1) で認められた肝障害関連有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M N=5462 n (%)	6-12M N=2558 n (%)	1-2Y N=1624 n (%)	2-3Y N=996 n (%)	3-4Y N=648 n (%)	4Y- N=339 n (%)	合計 N=5462 n (%)
1 件以上の肝障害関連有害事象が認められた症例数		7 (0.1)	4 (0.2)	6 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	12 (0.2)
肝障害関連有害事象が認められなかった症例数		5455 (99.9)	2554 (99.8)	1618 (99.6)	991 (99.5)	647 (99.8)	0 (0.0)	5450 (99.8)
ジルベール症候群	Gilbert's syndrome	3 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
肝外傷	Hepatic trauma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝炎	Hepatitis	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝腫大	Hepatomegaly	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝脾腫大	Hepatosplenomegaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

合計での頻度の高い順に示した。
T14ADVE_ALL2345.XLS Table 2.7.4.784
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-165. 長期併合解析 (注 1) で認められた因果関係を否定できない肝障害関連有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M N=5462 n (%)	6-12M N=2558 n (%)	1-2Y N=1624 n (%)	2-3Y N=996 n (%)	3-4Y N=648 n (%)	4Y- N=339 n (%)	合計 N=5462 n (%)
1 件以上の肝障害関連有害事象が認められた症例数		2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
肝障害関連有害事象が認められなかった症例数		5460 (100.0)	2557 (100.0)	1623 (99.9)	995 (99.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5458 (99.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
肝炎	Hepatitis	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝腫大	Hepatomegaly	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

合計での頻度の高い順に示した。
T14ADVE_ALL2345.XLS Table 2.7.4.794
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.2.3 臨床検査の要約

国内及び海外で実施した臨床試験において、臨床検査値の変化を評価した。アトモキセチン投与後の肝機能検査値に臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。結果は第 2.7.4.3 項に記載した。

2.7.4.2.1.1.3.2.4 肝障害関連有害事象の要約

2002 年 11 月からの米国での市販後において、重度の薬剤性肝障害（DILI：Drug induced liver injury）が非常に稀（2 例）に報告され、2004 年 12 月に米国添付文書に追記された。その後に実施した市販後自発報告の症例集積レビューの結果からも、認められた重度の薬剤性肝障害は体質特異性のものであることが示唆された（第 2.7.4.6.6.2 項参照）。

日本で実施した臨床試験では、アトモキセチン投与後の肝障害関連の有害事象は認められなかった。アトモキセチン投与期間が 4 年を超える患者も含んだ海外長期併合解析の結果からは、アトモキセチン投与後に報告された肝障害関連の有害事象は 5462 例中 12 例（0.2%）とわずかであり、アトモキセチン投与により肝障害の発現が増加する傾向は見られなかった。

2.7.4.2.1.1.3.2.5 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした追加情報

長期継続投与試験（LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析）において認められた肝障害関連の有害事象を重症度別に表 2.7.4-166 に示した。投与期間が 6 ヵ月～1 年であった 191 例中 1 例（0.5%）、1 年～2 年であった 158 例中 2 例（1.2%）に 1 件以上の肝障害関連の有害事象が報告された。その内訳は肝機能異常 2 例（0.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（0.4%）であった。重症度が中等度と報告された事象は肝機能異常の 1 例のみで、この事象は重篤な有害事象としても報告された。その他の重症度はいずれも軽度と報告された。

表 2.7.4-166. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた肝障害関連有害事象：重症度別

有害事象名	MedDRA PT (Ver9.1)	期間	N	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		0～3 年	241	2(0.8)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0～3 年	241	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

（注 1）：表 2.7.4-3 参照

［A_T14_09__TEAE 重症度別_肝障害関連.tsv］

2.7.4.2.1.1.3.3 自殺念慮・自殺企図

海外において、小児を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照試験で自殺関連事象が薬剤に関連した有害事象として報告されていたことから、FDA より 2004 年 12 月 24 日付

（2005 年 7 月 14 日及び 8 月 18 日付追補）で、アトモキセチンのプラセボ対照試験のデータを用いて自殺に関連した可能性がある事象の統合解析が要求された。

本項では、日本で実施した臨床試験における自殺関連事象の報告、及び外国で実施した二重盲検プラセボ対照臨床試験における統合解析の結果［20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA に提出した報告書（第 5.3.5.3.2 項）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での解析結果（第 5.3.6 項 PSUR06 Appendix 19）］を示す。

2.7.4.2.1.1.3.3.1 国内臨床試験での発現率

日本で実施した臨床試験 3 試験において、自殺念慮又は自殺企図に関連する有害事象の発現を評価した。

LYBD 試験では該当の症例は認められなかった。

LYBC 試験において、軽度の「自殺念慮」が ATX_0.5 群の 1 例に、軽度の「故意の自傷行為」が ATX_1.2 群の 1 例に認められた。いずれの事象も治験医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。また、軽度の「偶発的過量投与」が ATX_1.2 群の 1 例に認められた。本症例は、誤って通常の倍を服薬してしまった症例であり、過量投与による他の有害事象の発現や悪化は認められておらず、治験医師により因果関係は否定された。

長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）では、「偶発的過量投与」が LYBC 試験期間に認められた 1 例の他に新たに 2 例で認められた。偶発的過量投与は誤って過量に服薬したものであり、2 例とも治験薬との因果関係を否定された。その他、「故意の自傷行為」及び「自殺念慮」が各 1 例に認められたが、この 2 例は、LYBC 試験期間中に事象を発現した症例であった。

以下に自殺念慮と故意の自傷行為が報告された症例の概要を示す。

- 自殺念慮（007-0708）：ATX_0.5 群に割り付けられた 11 歳男性。反抗挑戦性障害及び強迫性障害を併存していた。治験薬投与前のウォッシュアウト期間に、中等度の抑うつ気分と自尊心低下が認められた。治験医師は、前治療薬の中止及び学校でのいじめがこれらの症状の発現に関連したと考えた。その後、アトモキセチン投与 46 日後（0.5 mg/kg/日）、両親から叱られた後に軽度の自殺念慮が発現したと報告された。本症例は LYBC 試験を完了後、LYDA 試験に移行し、自殺念慮と抑うつ気分の消失が報告された。その後継続投与を行ったが、代諾者の意思により試験を中止した。
- 故意の自傷行為（018-1803）：ATX_1.2 群に割り付けられた 10 歳男性。服薬後 11 日目（0.77 mg/kg/日）及び 27 日目（1.23 mg/kg/日）に、軽度の自傷行為が認められた。一度目はハサミで自身の前腕、下腿に浅い切り傷を作ったもので、二度目は自身の身体を叩いたという行為であった。治験医師はいずれの自傷行為も自殺を意図した行為ではないと判断した。本症例は LYBC 試験を完了し、LYDA 試験に移行後、治験医師の判断（AD/HD 症状の悪化）により試験を中止した。

表 2.7.4-167. LYBC 試験で認められた有害事象*：重症度別

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
1 件以上の有害事象*が認められた症例数		PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
自殺念慮	Suicidal ideation	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
偶発的過量投与	Accidental overdose	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

*：自殺念慮・自殺企図に関連する有害事象
偶発的過量投与は、治験薬との因果関係は無いと判断された（t14_20_自殺関連.tsv）。
t14_19_自殺関連.tsv

表 2.7.4-168. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析（注 1））で認められた有害事象*：重症度別

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.1)		評価期間	例数	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
1 件以上の有害事象*が認められた症例数		0～3 年	211	5(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	5(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
偶発的過量投与	Accidental overdose	0～3 年	211	3(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	3(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	0～3 年	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
自殺念慮	Suicidal ideation	0～3 年	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

*：自殺念慮・自殺企図に関連する有害事象
A_T14_09__TEAE 重症度別_自殺関連.tsv
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.3.2 自殺念慮・自殺企図に関する統合解析 1

FDA の要求に基づき、それまでに実施したすべてのプラセボ対照・二重盲検・無作為化・並行群間・比較試験から 1 群が 20 症例以上の試験、計 21 試験を対象に統合解析を実施した。これら 21 試験のうち小児を対象とした試験は 12 試験（AD/HD 対象が 11 試験、遺尿症対象が 1 試験）、成人を対象とした試験は 9 試験（大うつ病対象が 6 試験、AD/HD 対象が 3 試験）であった。解析対象となった試験を表 2.7.4-169 に示す。

表 2.7.4-169. 対象とした試験

適応症	試験名
小児	
ADHD	HFBD, HFBK, LYAC, LYAS, LYBI, LYBP LYAT, LYAW, LYAX, LYBG, LYCC
遺尿症	LYBH
成人	
ADHD	LYAA, LYAO, LYBV
大うつ病	HFAB, HFAC, HFAG, HFAH, HFAX, HFAY

Final Suicide Analysis_[redacted]_Table 1 より

FDA から指定された方法により、米国本社の治験データベース及び安全性情報データベースを用いて、MedDRA PT（成人の大うつ病を対象とした試験では COSTART）、医師の報告用語、及び症例経過の記載内容から、表 2.7.4-170 に示す語句を含む事象を抽出した。

FDA の指示により抽出する事象は以下の条件を満たすものに限定した。

(1) 二重盲検短期投与期間又は治験薬投与中止後 1 日以内に発現した事象に限定する。

(2) 割付前に発現した事象又は治験薬投与中止後 1 日を超えた後に発現した事象は含まない。

表 2.7.4-170. 症例抽出に用いた検索用語

accident, asphyxiation, attempt, burn, cut, drown, firearm, gas, gun, hang, hung, immolat, injur, jump, monoxide, mutilat, overdos, poison, self damag, self, harm, self inflict, self injur, shoot, slash, suffocation, suic

Final Suicide Analysis_[redacted].pdf.本文 5.2.1.1 より作成

その後、抽出された事象を FDA から定義された以下の 9 カテゴリーに分類した。

表 2.7.4-171. 解析に用いた自殺関連事象の分類（FDA の方法）

分類	自殺関連事象の転帰
分類 1	Completed suicide
分類 2	Suicide attempt
分類 3	Preparatory acts toward imminent suicidal behavior
分類 4	Suicidal ideation
分類 5	Self-injurious behavior, intent unknown
分類 6	Not enough information, fatal
分類 7	Self-injurious behavior, no suicidal intent
分類 8	Other: accident; psychiatric; medical
分類 9	Not enough information, nonfatal

Final Suicide Analysis_[redacted].pdf.本文 5.2.4.1 より作成

小児を対象とした 12 試験（プラセボ群 851 例、アトモキセチン群 1357 例）の解析結果を表 2.7.4-172 に示す。分類 2：Suicide attempt に該当する症例 1 例、分類 4：Suicidal ideation に該当する症例 5 例の合計 6 症例が認められた。これらの症例はいずれもアトモキセチン群で認められた。6 例の概要は、第 2.7.4.7.1.16 項、表 2.7.4.7-21 に示した。

表 2.7.4-172. 小児 ADHD を対象とした海外臨床試験で認められた自殺関連事象

分類	試験名	症例番号	投与群	因果関係	報告用語 （MedDRA PT）
分類 2: Suicide Attempt	LYAC	001-7013	ATX	あり	治験薬を一度に 5 用量摂取した （過量投与 NOS）
分類 4: Suicide Ideation	HFBD	001-2084	ATX	なし	適応反応－自殺念慮 （自殺念慮）
	LYAS	215-4152	ATX	不明	コメント欄：Childlen’s Depression Inventory の質問項目 9 に 1 をつけた。これは、患者が自殺について考えていたことがあるが、実行にはうつさないと思われる事を示す。
	LYAT	013-3156	ATX	恐らく関連なし	自殺念慮 （自殺念慮）
	LYAT	055-3464	ATX	未評価	コメント欄：学校での暴力的発言をもとに心理学者に会い「抑うつ的で自殺したい衝動にある」と診断され、薬剤を中止していた。自殺念慮を有するうつ症状は認められなかったが、治験を中止し、精神科医の診察を受ける予定。
	LYCC	015-1519	ATX	恐らく関連あり	自殺の考え （自殺念慮）
分類 5: Self-Injurious Behavior, Intent Unknown	HFBK	015-3584	PLC	—	自傷行動
	HFBK	025-3962	ATX	不明	コメント欄：1 日に薬剤 9 カプセルを摂取
	LYBI	055-8321	PLC	不明	コメント欄：1 日に 2 日分の薬剤を摂取
分類 9: Not Enough Information, Nonfatal	HFBK	015-3594	ATX	—	煙草による胸部熱傷
	LYAC	015-7224	PLC	—	左前腕部熱傷（1 インチ）
	LYCC	014-1401	ATX	—	左手の熱傷

ATX: アトモキセチン、PLC: プラセボ
Final Suicide Analysis_[redacted].pdf Table 4, Appendix E, Appendix F

認められた自殺関連事象の発現例数を試験別及び投与群別に表 2.7.4-173 に示した。

表 2.7.4-173. 小児を対象とした海外臨床試験において認められた自殺関連有害事象（FDA の方法）

試験名	分類 1		分類 2		分類 3		分類 4		分類 5		分類 9	
	ATX n/N	PLC n/N	ATX n/N	PLC n/N	ATX n/N	PLC n/N	ATX n/N	PLC n/N	ATX n/N	PLC n/N	ATX n/N	PLC n/N
HFBD	0/65	0/62	0/65	0/62	0/65	0/62	1/65	0/62	0/65	0/62	0/65	0/62
HFBK	0/64	0/62	0/64	0/62	0/64	0/62	0/64	0/62	1/64	1/62	1/64	0/62
LYAC	0/213	0/84	1/213	0/84	0/213	0/84	0/213	0/84	0/213	0/84	0/213	1/84
LYAS	0/76	0/72	0/76	0/72	0/76	0/72	1/76	0/72	0/76	0/72	0/76	0/72
LYAT	0/85	0/86	0/85	0/86	0/85	0/86	2/85	0/86	0/85	0/86	0/85	0/86
LYAW	0/101	0/52	0/101	0/52	0/101	0/52	0/101	0/52	0/101	0/52	0/101	0/52
LYAX	0/72	0/70	0/72	0/70	0/72	0/70	0/72	0/70	0/72	0/70	0/72	0/70
LYBG	0/133	0/64	0/133	0/64	0/133	0/64	0/133	0/64	0/133	0/64	0/133	0/64
LYBI	0/222	0/74	0/222	0/74	0/222	0/74	0/222	0/74	0/222	1/74	0/222	0/74
LYBP	0/87	0/89	0/87	0/89	0/87	0/89	0/87	0/89	0/87	0/89	0/87	0/89
LYCC	0/195	0/93	0/195	0/93	0/195	0/93	1/195	0/93	0/195	0/93	1/195	0/93
LYBH*	0/44	0/43	0/44	0/43	0/44	0/43	0/44	0/43	0/44	0/43	0/44	0/43
合計	0/1357	0/851	1/1357	0/851	0/1357	0/851	5/1357	0/851	1/1357	2/851	2/1357	1/851

ATX: アトモキセチン、PLC: プラセボ、n: イベント件数、N: 症例数
LYBH: 遺尿症の小児を対象としたプラセボ対照臨床試験
分類 1: Completed suicide
分類 2: Suicide attempt
分類 3: Preparatory acts toward imminent suicidal behavior
分類 4: Suicidal ideation
分類 5: Self-injurious behavior, intent unknown
分類 9: Not enough information (non fatal)
Final Suicide Analysis_[redacted].pdf. Table 6

試験ごとの結果に対して Mantel-Haenszel 検定を行った結果を表 2.7.4-174 に示す。分類 1 から 4 に該当する自殺関連事象発現のプラセボに対するアトモキセチンのリスク比は 2.49（95%信頼区間 0.64～9.78）であり統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.190）。一方、プラセボ群とアトモキセチン群との発現率の差は 0.52%（95% CI; 0.12, 0.91）で統計学的に有意な差が認められた（p=0.010）。また、分類 4：Suicidal ideation（自殺念慮）のプラセボに対するアトモキセチンのリスク比は 2.92（95%信頼区間 0.63～13.57）であり統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.172）、発現率の差は 0.46%（95%信頼区間 0.09～0.83）であり統計学的に有意な差が認められた（p=0.016）。

プラセボとアトモキセチンとの自殺関連事象（分類 1 から分類 4 に該当する事象）の発現率の差は、分類 1-3 で差が無いことから、Suicidal ideation（自殺念慮）の発現率の差に起因するものと考えられた。

表 2.7.4-174. 小児を対象とした海外臨床試験において認められた自殺関連事象の統合解析の結果（FDA の方法）

	アトモキセチン N=1357 n (%)	プラセボ N=851 n (%)	リスク比* (95%信頼区間) p 値	発現率の差** (95%信頼区間) p 値
分類 1-3 Suicidal behavior	1 (0.07)	0 (0.00)	1.19 (0.049, 28.96) p=0.914	0.06 (-0.07, 0.19) p=0.398
分類 4 Suicidal ideation	5 (0.37)	0 (0.00)	2.92 (0.63, 13.57) p=0.172	0.46 (0.09, 0.83) p=0.016
分類 1-4 Suicidal behavior or ideation	6 (0.44)	0 (0.00)	2.49 (0.64, 9.78) p=0.190	0.52 (0.12, 0.91) p=0.010
分類 1-6, 9 Possible suicidal behavior or ideation (or not enough information known)	9 (0.66)	3 (0.35)	1.43 (0.56, 3.65) p=0.457	0.38 (-0.26, 1.03) p=0.244

n: 事象の件数、N: 症例数
*：試験ごとに層別した Mantel-Haenszel のリスク比
**：試験ごとに層別した Mantel-Haenszel の発現率の差
Final Suicide Analysis_[redacted].pdf. Table 8

なお、大うつ病あるいは成人の AD/HD を対象とした試験の解析においては、自殺関連事象のリスク増加を示唆する結果は得られなかった（第 5.3.5.3.2 項参照）。

2.7.4.2.1.1.3.3.3 自殺念慮・自殺企図に関する統合解析 2

20[redacted] 年 [redacted] 月に報告書を提出した後に終了した、小児 ADHD 患者を対象とした短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験（LYBX 試験、S010 試験、LYCZ 試験）について、同様の解析を行った。検索に用いた用語は FDA から指定された方法で用いた用語とほぼ同様であり、その後同じ 9 カテゴリーを用いて分類した。

治験データベースを用いて、MedDRA PT、医師の報告用語、及び症例経過の記載内容を検索した結果を表 2.7.4-175 に示す。分類 4：Suicidal ideation に相当する“自殺念慮”がアトモキセチン群で 1 例（LYBX 試験）、分類 5：Self-injurious behavior, intent

unknown に相当する「過量投与」がアトモキセチン群で 1 例（S010 試験）認められた。自殺念慮を発現した 1 例の概要は第 2.7.4.7.1.16 項、表 2.7.4.7-21 に示した。

表 2.7.4-175. 小児 ADHD を対象とした海外臨床試験で認められた自殺関連事象

分類	試験名	症例番号	投与群	因果関係	報告用語 （MedDRA PT）
分類 4	LYBX	550-5310	ATX	恐らく 関連あり	自殺念慮 （自殺念慮）
分類 5	S010	001-0114	ATX	関連なし	過量投与 （過量投与）

分類 4: Suicidal ideation
分類 5: Self-injurious behavior, intent unknown
PSUR06 Appendix19 本文 4.1.1 より作成

先に報告した小児を対象とした 12 試験に、その後終了した 3 試験の結果をまとめ、プラセボに対するアトモキセチンの自殺関連事象発現のリスク比及び発現率の差を Mantel-Haenszel 検定を用いて検定した結果を表 2.7.4-176 に示す。

統合解析の結果、分類 1-4 に該当する自殺関連事象はアトモキセチン群 1657 例中 7 例（0.42%）に認められた。プラセボ群 988 例には認められなかった。アトモキセチン群のプラセボ群に対する自殺関連事象発現のリスク比は 2.28（95%信頼区間 0.65～7.93）であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.197）。一方、自殺関連事象の発現率の差については、0.49%（95%信頼区間 0.14～0.83）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.006）。

自殺関連事象 7 例のうち、自殺念慮が 6 例に認められ、アトモキセチン群による自殺関連事象の発現率の増加に寄与したものと考えられた。プラセボ群に対するアトモキセチン群の自殺念慮のリスク比は 2.54 であり統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.182）、発現率の差 0.44%には統計学的に有意な差が認められた（p=0.009）。

これらの結果は、20[redacted] 年[redacted] 月に報告した結果と基本的に同様であった。

表 2.7.4-176. 自殺関連事象の統合解析の結果
（小児を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 15 試験*）**

	アトモキセチン N=1657 n (%)	プラセボ N=988 n (%)	リスク比* (95%信頼区間) p 値	発現率の差** (95%信頼区間) p 値
分類 1-3 Suicidal behavior	1 (0.06)	0 (0.0)	1.19 (0.05, 28.96) p=0.914	0.05 (-0.06, 0.16) p=0.390
分類 4 Suicidal ideation	6 (0.36)	0 (0.0)	2.54 (0.65, 10.02) p=0.182	0.44 (0.11, 0.77) p=0.009
分類 1-4 Suicidal behavior or ideation	7 (0.42)	0 (0.0)	2.28 (0.65, 7.93) p=0.197	0.49 (0.14, 0.83) p=0.006
分類 1-6, 9 Possible suicidal behavior or ideation (or not enough information known)	11 (0.66)	2 (0.20)	1.58 (0.66, 3.80) p=0.307	0.51 (-0.02, 1.05) p=0.059

n: 事象の件数、N: 症例数
*：試験ごとに層別した Mantel-Haenszel のリスク比
**：試験ごとに層別した Mantel-Haenszel の発現率の差
***：小児の遺尿症を対象とした 1 試験を含む
PSUR 06 Appendix19 Table 4

2.7.4.2.1.1.3.3.4 自殺念慮・自殺企図の要約

日本及び外国で実施した臨床試験においては、治験医師が重大な自殺の危険性があると考える患者は臨床試験から除外されていた。

日本で実施した臨床試験では、LYBC 試験において、軽度の「自殺念慮」が ATX_0.5 群の 1 例に、軽度の「故意の自傷行為」が ATX_1.2 群の 1 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、自殺念慮についてはウォッシュアウトに伴う抑うつ気分の発現後、両親に叱られた後に認められた事象であり、自傷行為については自殺を意図した行為ではないと判断された。

外国で実施した小児を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の統合解析の結果、自殺念慮のプラセボに対するアトモキセチンのリスク比は 2.92 であり統計学的な有意差は認められなかったが（p=0.172）、発現率の差は 0.46%であり統計学的に有意な差が認められた（p=0.016）。本統合解析結果の海外当局への報告後、3 試験を追加して実施した統合解析の結果では、プラセボ群に対するアトモキセチン群の自殺念慮のリスク比は 2.54 であり統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.182）、発現率の差 0.44%には統計学的に有意な差が認められ（p=0.009）、先に実施した臨床試験の統合解析と同様の傾向が認められた。

2.7.4.2.1.1.3.3.5 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした追加情報

長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）において認められた自殺念慮・自殺企図に関連する有害事象を重症度別に表 2.7.4-177 に示した。「自殺念慮」は LYBC 試験期間中に発現した 1 例に加え、投与期間が 0～6 ヵ月であった 241 例中に 1 例（計 2 例、0.8%）認められたが、いずれも治験薬との因果関係はありとされたが、重症度は軽度であった。「故意の自傷行為」の 1 例は、LYBC 試験期間中に治験薬との因果

関係ありとして本事象を発現した症例であったが、LYDA 試験開始後に本事象と治験薬との因果関係は否定された。投与期間が 6 ヵ月～1 年であった 191 例中 1 例（0.5%）に「自殺企図」が認められ、治験薬との因果関係はありで、重症度は中等度と報告された。本症例はこの事象の発現後に治験が中止された。

その他、「偶発的過量投与」が LYBC 試験期間に認められた 1 例の他に新たに 10 例（計 11 例、4.6%）で認められたが、偶発的過量投与は誤って過量に服薬したものであり、11 例全てにおいて重症度は軽度であり、かつ治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-177. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた自殺念慮・自殺企図関連有害事象：重症度別

有害事象名	MedDRA PT (Ver9.1)	期間	N	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		0～3 年	241	14(5.8)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	8(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	2(1.0)	1(0.5)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	7(4.4)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
偶発的過量投与	Accidental overdose	0～3 年	241	11(4.6)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	5(2.1)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	6(3.8)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
自殺念慮	Suicidal ideation	0～3 年	241	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
自殺企図	Suicide attempt	0～3 年	241	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

（注 1）：表 2.7.4-3 参照

［A_T14_09__TEAE 重症度別_自殺関連.tsv］

2.7.4.2.1.1.3.4 敵意・攻撃性

アトモキセチンを含む、いくつかの向精神薬を投与中の小児及び青少年における自殺行動、自傷行動、攻撃性、敵意及び気分不安定に関して、2005 年 1 月に欧州医薬品審査庁（EMEA）からの照会を受け、外国で実施した小児及び青少年の AD/HD 患者を対象としたアトモキセチンの臨床試験における有害事象の再検討を実施した。

本項では、日本で実施した臨床試験における敵意・攻撃性関連事象の報告、及び外国で実施した臨床試験の統合解析結果［20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA に提出した報告書（第 5.3.5.3.1 項）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での解析結果（第 5.3.6.4 項 PSUR06 Appendix19）］を示す。

2.7.4.2.1.1.3.4.1 国内臨床試験での発現率

日本で実施した臨床試験 3 試験において、敵意・攻撃性に関連した有害事象を評価した。アトモキセチンを投与され、安全性評価の対象となった 248 例中、攻撃性が 4 例（1.6%）、怒りが 2 例（0.8%）、敵意が 1 例（0.4%）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

LYBD 試験では、敵意・攻撃性が疑われる事象は認められなかった（表 2.7.4.7-9）。

LYBC 試験では、攻撃性が 2 例、怒りが 2 例、敵意が 1 例に認められた（表 2.7.4-178）。重症度では、攻撃性と敵意の各 1 例で中等度と報告されたが、他の事象は軽度と報告された。いずれの事象も ATX_0.5 群に認められ、アトモキセチンの用量の増加とは関連しなかった。

長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）においては、敵意・攻撃性に関連した有害事象が 7 例（3.3%）に認められた（表 2.7.4-179）。7 例中 5 例では、LYBC 試験期間に事象の発現が認められており、LYDA 試験期間に入り、2 例の患者で新たに事象の発現が認められた。

表 2.7.4-178. LYBC 試験で認められた有害事象*：重症度別

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
1 件以上の有害事象*が認められた症例数		PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	2(3.2)	0(0.0)	5(8.1)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	2(1.1)	0(0.0)	5(2.7)
攻撃性	Aggression	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
怒り	Anger	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
敵意	Hostility	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)

*：敵意・攻撃性に関連する有害事象
これらの事象はいずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された（t14_20_攻撃性.tsv）。
t14_19_攻撃性.tsv

表 2.7.4-179. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた有害事象*：重症度別

有害事象名 MedDRA PT(Ver9.1)		評価期間	例数	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		0～3 年	211	4(1.9)	3(1.4)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	3(1.4)	2(0.9)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	2(9.5)	0(0.0)	0(0.0)
攻撃性	Aggression	0～3 年	211	2(0.9)	2(0.9)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	2(2.4)	1(1.2)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	2(9.5)	0(0.0)	0(0.0)
怒り	Anger	0～3 年	211	2(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	2(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
敵意	Hostility	0～3 年	211	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

*：敵意・攻撃性に関連する有害事象
A_T14_09__TEAE 重症度別_攻撃性.tsv
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.4.2 敵意・攻撃性に関する統合解析 1

欧州医薬品審査庁（EMEA）からの照会を受け、20[redacted] 年 [redacted] 月に小児及び青少年の AD/HD 患者を対象としたアトモキセチンのプラセボ対照試験 9 試験の統合解析結果を提出した。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月に 2 試験追加して実施した統合解析の結果を FDA に提出した。FDA に提出した統合解析の結果を本項に示す。

統合解析の対象とした、外国で短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験及び実薬対照試験 6 試験を表 2.7.4-180 に示す。

表 2.7.4-180. 解析対象とした試験

プラセボ対照比較試験（11 試験）	実薬対照試験（6 試験）
HFBD[*1]、HFBK[*1]、LYAC、LYAT、LYAW、LYBG、LYBI[*1]、LYBP、LYAX、LYAS、LYCC	HFBD[*2]、HFBK[*2]、LYBI[*2]、LYAU、LYAV、LYBR

[*1]：アトモキセチン群とプラセボ群を解析に含めた
[*2]：アトモキセチン群とメチルフェニデート群を解析に含めた
Aggression Hostility Report Table 3

米国本社の治験データベース及び安全性情報データベースを用いて、MedDRA PT、医師の報告用語、及び症例経過の記載内容から、表 2.7.4-181 に示す語句を含む事象を抽出した。その後、抽出した事象を表 2.7.4-182 に示す 9 カテゴリーに分類した。なお、カテゴリー7 から 9 に分類される事象は、目的とする敵意・攻撃性の解析には不適であるため、解析から除外した。

表 2.7.4-181.　症例抽出に用いた検索用語

abuse, abusive, agitat, aggress, aggravat, altercat, angry, anger, argu, assault, attack, belliger, bit, burn, confront, cut, damag, danger, dead, death, defian, destruct, die, disinhibit, disrupt, drown, dying, explos, fight, firearm, gas, gun, harm, hate, hit, homicid, hostil, hurt, immolat, inflict, injur, intent, irritab, jail, kick, kill, knife, lability, lac, mani, mutilat, poison, opposi, outburst, personality, punch, rifle, scream, shoot, shot, slash, social, suffocat, tantrum, temper, thinking, threat, uncoop, violen, violit, yell

Aggression Hostility Report Table 1

表 2.7.4-182.　解析に用いた敵意・攻撃性関連事象の分類

分類	敵意・攻撃性関連事象の転帰
1	Aggressive behavior with physical harm directed toward another person(s)
2	Aggressive behavior with physical harm directed toward animals
3	Aggressive behavior with physical harm directed toward objects
4	Aggressive behavior with nonspecific information
5	Aggressive behavior with indirect or no potential for direct physical harm
6	Hostility without aggression
7	Anger without hostility or aggressive behavior
8	Violent ideation with no anger, hostility, or aggressive behavior
9	Does not meet case definition

Aggression Hostility Report 本文 4.1 より作成

プラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験で認められた事象の件数をカテゴリー及び投与群別に表 2.7.4-183 に要約した。カテゴリー2、3、6、及び 8 に分類される事象は抽出されなかった。

表 2.7.4-183.　短期プラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験で認められた敵意・攻撃性関連事象

試験	分類 1		分類 4		分類 5	
	ATX n/N	PLC n/N	ATX n/N	PLC n/N	ATX n/N	PLC n/N
HFBD	1/65	1/62	1/65	0/62	0/65	0/62
HFBK	0/64	0/62	2/64	0/62	0/64	0/62
LYAC	1/212	0/84	1/212	2/84	0/212	0/84
LYAT	0/85	0/85	2/85	1/85	1/85	0/85
LYAW	0/100	0/52	2/100	0/52	1/100	0/52
LYBG	0/132	1/64	3/132	0/64	0/132	0/64
LYBI	0/221	0/74	3/221	0/74	0/221	0/74
LYBP	0/87	0/89	2/87	0/89	0/87	0/89
LYAX	0/72	0/69	0/72	2/69	0/72	0/69
LYAS	0/76	1/72	1/76	0/72	0/76	0/72
LYCC	0/194	0/93	0/194	1/93	0/194	0/93
合計	2/1308	3/806	17/1308	6/806	2/1308	0/806

ATX: アトモキセチン、PLC: プラセボ
分類 1: Aggressive Behavior with Physical Harm Directed toward another person
分類 4: Aggressive Behavior with nonspecific information
分類 5: Aggressive Behavior with indirect or no potential for physical harm
Aggression Hostility Report Table 4 & Table 5

11 試験の結果を用いて、プラセボ群に対するアトモキセチン群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比を算出した。統合解析の結果を表 2.7.4-184 に示す。

カテゴリー1 から 6 に分類される敵意・攻撃性関連事象全体の発現率は、アトモキセチン群 1.6%（21/1308）、プラセボ群 1.1%（9/806）であった。プラセボ群に対するアト

モキセチン群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比は 1.33（95%信頼区間 0.67, 2.64）であり、統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.4-184. 敵意・攻撃性関連事象の統合解析の結果
（短期プラセボ対照二重盲検比較試験 11 試験）

カテゴリー	アトモキセチン N=1308		プラセボ N=806		リスク比 （95%信頼区間）
	n	%	n	%	
分類 1	2	0.2	3	0.4	0.50 (0.12, 2.06)
分類 4	17	1.3	6	0.7	1.36 (0.66, 2.81)
分類 5	2	0.2	0	0.0	2.19 (0.24, 20.25)
分類 1-4	19	1.5	9	1.1	1.22 (0.61, 2.43)
分類 1-5	21	1.6	9	1.1	1.33 (0.67, 2.64)
分類 1-6	21	1.6	9	1.1	1.33 (0.67, 2.64)

Aggression Hostility Report Table 5

メチルフェニデートを対照に含めた二重盲検比較試験 6 試験で認められた事象の件数をカテゴリー及び投与群別に表 2.7.4-185 に要約した。なお、LYAU 試験及び LYAV 試験はクロスオーバー試験であったため、最初の治験薬投与期間のみを本解析に含めた。カテゴリー6 に分類される事象は抽出されなかった。

表 2.7.4-185. 短期メチルフェニデート対照二重盲検比較試験 6 試験で認められた敵意・攻撃性関連事象

試験	分類 1		分類 4		分類 5	
	ATX n/N	MPH n/N	ATX n/N	MPH n/N	ATX n/N	MPH n/N
HFBD	1/65	0/20	1/65	0/20	0/65	0/20
HFBK	0/64	0/18	2/64	0/18	0/64	0/18
LYBI	0/221	1/220	3/221	3/220*	0/221	1/220*
LYAU	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
LYAV	0/44	0/41	0/44	0/41	0/44	0/41
LYBR	0/164	0/165	0/164	0/165	0/164	0/165
合計	1/566	1/472	6/566	3/472	0/566	1/472

ATX: アトモキセチン、MPH: メチルフェニデート （LYBI 試験では徐放製剤を用いた）
分類 1: Aggressive Behavior with Physical Harm Directed toward another person
分類 4: Aggressive Behavior with nonspecific information
分類 5: Aggressive Behavior with indirect or no potential for physical harm
*: LYBI 試験に参加した 1 例では、カテゴリー4 と 5 に分類される 2 件の事象を発現した。当該患者はカテゴリー4 及び 5 に含まれている。
Aggression Hostility Report Table 6

6 試験の結果を用いて、メチルフェニデート群に対するアトモキセチン群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比を算出した。統合解析の結果を表 2.7.4-186 に示す。

カテゴリー1 から 6 に分類される敵意・攻撃性関連事象全体の発現率は、アトモキセチン群 1.2%（7/566）、メチルフェニデート群 0.8%（4/472）であった。メチルフェニデート群に対するアトモキセチン群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比は 0.96（95%

信頼区間 0.29, 3.19）であり、アトモキセチンの敵意・攻撃性関連事象発現は、メチルフェニデートと同程度であった。

表 2.7.4-186. 敵意・攻撃性関連事象の統合解析の結果
（短期実薬対照二重盲検比較試験 6 試験）

カテゴリー	アトモキセチン N=566		メチルフェニデート N=472		リスク比 （95%信頼区間）
	n	%	n	%	
分類 1	1	0.2	1	0.2	0.54 (0.06, 4.78)
分類 4	6	1.1	3*	0.6	1.07 (0.30, 3.84)
分類 1-6	7	1.2	4*	0.8	0.96 (0.29, 3.19)

*: LYBI 試験に参加した 1 例では、カテゴリー4 と 5 に分類される 2 件の事象を発現した。本解析では当該患者はカテゴリー4 にのみ含めた。
Aggression Hostility Report Table 7

2.7.4.2.1.1.3.4.3 敵意・攻撃性に関する統合解析 2

20[redacted] 年 [redacted] 月に報告書を提出した後に終了した、小児 ADHD 患者を対象とした短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験（LYBX 試験、S010 試験、LYCZ 試験）について、同様の解析を行った。検索に用いた用語は先の報告で用いた用語とほぼ同様であり（以下の 4 語を追加：imprisonment、sexual offense、violit、murder）、分類は同じ 9 カテゴリーを用いた。

治験データベースを用いて、MedDRA PT、医師の報告用語、及び症例経過の記載内容を検索した結果を表 2.7.4-187 に示す。分類 1 に該当する事象がプラセボ群で 1 例（LYBX 試験）、分類 4 に該当する事象がアトモキセチン群で 5 例（いずれも LYBX 試験）、プラセボ群で 2 例（LYBX 試験、S010 試験で各 1 例）に認められた。LYBX 試験は、AD/HD に反抗挑戦性障害を併存する患者を対象とした試験であった。

症例の概要は、第 5.3.6.4 項（PSUR06 Appendix19）に示した。

表 2.7.4-187. 短期プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験で認められた
敵意・攻撃性関連事象

分類	試験名	症例番号	投与群	因果関係	報告用語 （MedDRA PT）
分類 1	LYBX	502-5804	PLC	未評価	コメント欄：ほかの子供を傷つけた
分類 4	LYBX	505-7002	ATX	関連なし	攻撃的（攻撃性）
	LYBX	505-7004	PLC	恐らく関連あり	攻撃的（攻撃性）
	LYBX	505-7005	ATX	恐らく関連あり	攻撃的（攻撃性）
	LYBX	551-5401	ATX	恐らく関連あり	攻撃性の増加（攻撃性） 怒りの増加（怒り）
	LYBX	570-5018	ATX	未評価	攻撃性（攻撃性）
	LYBX	640-6406	ATX	恐らく関連あり	攻撃的（攻撃性）
	S010	002-0209	PLC	関連なし	攻撃的行動（攻撃性）

PLC: プラセボ、ATX: アトモキセチン
分類 1: Aggressive behavior with physical harm directed toward another person(s)
分類 4: Aggressive behavior with nonspecific information
PSUR06 appendix19 本文 4.2.2 Narratives

先の報告書提出時に統合解析した 11 試験に、その後終了した 3 試験を含め、合計 14 試験の結果を用いて、プラセボ群に対するアトモキセチン群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比を算出した。統合解析の結果を表 2.7.4-188 に示す。

カテゴリー1 から 6 に分類される敵意・攻撃性関連事象全体の発現率は、アトモキセチン群 1.6%（26/1607）、プラセボ群 1.3%（12/943）であった。プラセボ群に対するアトモキセチン群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比は 1.18（95%信頼区間 0.65, 2.15）であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.592）。また、両群の発現率の差は 0.43（95%信頼区間-0.55, 1.41）であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.393）。

表 2.7.4-188. 敵意・攻撃性関連事象の統合解析の結果
（ADHD を対象とした短期プラセボ対照二重盲検比較試験 14 試験）

カテゴリー	アトモキセチン N=1607		プラセボ N=943		リスク比 (95%信頼区間) p 値	発現率の差 (95%信頼区間)
	n	%	n	%		
分類 1	2	0.1	4	0.4	0.40 (0.11, 1.42) p=0.157	-0.28 (-0.74, 0.17) p=0.224
分類 4	22	1.4	8	0.8	1.29 (0.67, 2.46) P=0.447	0.56 (-0.29, 1.42) p=0.195
分類 5	2	0.1	0	0.0	2.19 (0.24, 20.25) P=0.489	0.15 (-0.05, 0.34) p=0.136
分類 1-4	24	1.5	12	1.3	1.09 (0.59, 2.01) p=0.782	0.28 (-0.68, 1.24) p=0.567
分類 1-5	26	1.6	12	1.3	1.18 (0.65, 2.15) p=0.592	0.43 (-0.55, 1.41) p=0.393
分類 1-6	26	1.6	12	1.3	1.18 (0.65, 2.15) p=0.592	0.43 (-0.55, 1.41) p=0.393

対象とした試験：HFBD、HFBK、LYAC、LYAT、LYAW、LYBG、LYBI、LYBP、LYAX、LYAS、LYCC、LYBX、S010、LYCZ
PSUR06 appendix19 Table 5

2.7.4.2.1.1.3.4.4 攻撃性・敵意の要約

日本で実施した臨床試験 3 試験において、アトモキセチンを投与され、安全性評価の対象となった 248 例中、攻撃性が 4 例（1.6%）、怒りが 2 例（0.8%）、敵意が 1 例（0.4%）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できないと判断された。LYBC 試験において認められた事象はいずれも ATX_0.5 群で認められ、アトモキセチンの用量の増加とは関連しなかった。

外国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験の統合解析の結果、プラセボ群に対するアトモキセチン群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比は 1.33（95%信頼区間 0.67, 2.64）であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。本統合解析結果の海外当局への報告後、3 試験を追加して実施した統合解析の結果、プラセボ群に対するアトモキセチン群の攻撃性・敵意関連事象発現のリスク比は 1.18 であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.592）。

2.7.4.2.1.1.3.4.5 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした追加情報

長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）においては、敵意・攻撃性に関連した有害事象が 241 例中 9 例（3.8%）に認められた（表 2.7.4-189）。9 例中 5 例は、LYBC 試験期間に事象の発現が認められており、LYDA 試験期間に新たに認められた 4 例はいずれも「攻撃性」であった。この 4 例は投与期間が 0～6 ヵ月であった 241 例中 2 例（0.8%）、6 ヵ月～1 年であった 191 例中 1 例（0.5%）及び 1～2 年であった 158 例中 1 例（0.6%）で認められた。この 4 例中、重症度が中等度と報告された 3 例の投与期間はそれぞれ 0～6 ヵ月、6 ヵ月～1 年及び 1～2 年であった。なお、投与期間 1～2 年に発現した症例では治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-189. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた敵意・攻撃性関連有害事象：重症度別

有害事象名	MedDRA PT (Ver9.1)	期間	N	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		0～3 年	241	5(2.1)	4(1.7)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	4(1.7)	2(0.8)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	3(1.6)	1(0.5)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	3(1.9)	1(0.6)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	2(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
攻撃性	Aggression	0～3 年	241	3(1.2)	3(1.2)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	2(0.8)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	2(1.0)	1(0.5)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	2(1.3)	1(0.6)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	2(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
怒り	Anger	0～3 年	241	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
敵意	Hostility	0～3 年	241	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

（注 1）：表 2.7.4-3 参照

［A_T14_09__TEAE 重症度別_攻撃性.tsv］

2.7.4.2.1.1.3.5 成長への影響

アトモキセチンは小児及び青少年の AD/HD 患者を対象とするため、成長におよぼす影響を評価した。本項では、表 2.7.4-190 に示す MedDRA PT 18 語を用いて、有害事象として報告された体重減少、成長関連有害事象の発現率を評価した。

表 2.7.4-190. 成長関連有害事象の評価に用いた MedDRA 用語（PT）

MedDRA 用語	MedDRA/J 用語
Underweight	過少体重
Overweight	過体重
Failure to thrive	成長障害
Weight loss poor	体重減少不良
Weight gain poor	体重増加不良
Weight fluctuation	体重変動
Body height abnormal	身長異常
Body height decreased	身長減少
Body height increased	身長増加
Body height above normal	正常値を上回る身長
Weight above normal	正常値を上回る体重
Body height below normal	正常値を下回る身長
Weight below normal	正常値を下回る体重
Weight abnormal	体重異常
Weight decreased	体重減少
Weight increased	体重増加
Body mass index decreased	ボディ・マス・インデックス減少
Body mass index increased	ボディ・マス・インデックス増加

2.7.4.2.1.1.3.5.1 国内臨床試験における成長関連有害事象

日本で実施した臨床試験 3 試験において、有害事象として報告された成長関連の有害事象を評価した。なお、有害事象としての体重減少は、数値により規定していたものではなく、治験医師の判断に基づいて報告された。

LYBD 試験では、37 例中 5 例（13.5%）に体重減少が認められた。体重減少の重症度は軽度が 3 例（8.1%）、中等度が 2 例（5.4%）であった（表 2.7.4.7-9）。いずれの事象についても治験医師により因果関係を否定できないと判断された。体重減少により試験を中止した患者はいなかった。

LYBC 試験において、ATX_0.5 群 1 例（1.6%）、ATX_1.2 群 2 例（3.3%）、ATX_1.8 群 3 例（4.9%）に体重減少が報告された（表 2.7.4-191）。プラセボ群での体重減少の報告はなく、症例数は少ないが用量依存的な発現率の増加が認められた。各用量群で 1 例ずつが中等度と報告されたが、高度の事象はなかった。いずれの事象も治験医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

長期継続投与試験（LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析）では、投与期間が 0～6 ヵ月であった 211 例中 6 例（2.8%）、6 ヵ月～1 年であった 85 例中 1 例（1.2%）に体重減少が報告された（表 2.7.4-192）。6 ヵ月以内に報告された 6 例は LYBC 試験で体重減少が認められた症例であった。体重減少により試験を中止した患者はいなかった。

表 2.7.4-191. LYBC 試験で認められた成長関連の有害事象：重症度別

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
1 件以上の成長関連の有害事象が認められた症例数		PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	3(1.6)	0(0.0)	6(3.3)
体重減少	Weight decreased	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	3(1.6)	0(0.0)	6(3.3)

体重減少はいずれの事象も治験薬との因果関係を否定できないと判断された。
t14_19_成長関連.tsv, t14_20_成長関連.tsv

表 2.7.4-192. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた成長関連の有害事象：重症度別

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.1)		評価期間	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
1 件以上の成長関連の有害事象が認められた症例数		0～3 年	211	3(1.4)	3(1.4)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	3(1.4)	3(1.4)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体重減少	Weight decreased	0～3 年	211	3(1.4)	3(1.4)	0(0.0)
		0～6 ヵ月	211	3(1.4)	3(1.4)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	85	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	21	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

A_T14_09__TEAE 重症度別_成長関連.tsv
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.5.2 海外臨床試験における成長関連有害事象

(1) 短期投与試験（BID/QD）の併合解析

短期投与試験（BID/QD）の併合解析において、認められた成長関連の有害事象の一覧を表 2.7.4-193 に、成長関連の因果関係を否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4-194 に示す。

短期投与試験において、有害事象として報告された体重減少の発現率はアトモキセチン群で 3.0%（48/1597）、プラセボ群 0.3%（3/934）、体重増加の発現率はアトモキセチン群 0.1%（2/1597）、プラセボ群 1.2%（11/934）であった。アトモキセチン群の 1 例で高度の体重減少が報告されたが、体重減少の報告は軽度のものが約 8 割を占めた。

高度の体重減少は、LYBX 試験のアトモキセチン群 1 例（5803）で認められた。11 歳男性（身長 152.5 cm）でベースラインの体重が 43.4 kg であったが、次の Visit で 42.0 kg に減少し、高度の有害事象として報告された。患者は短期投与期間である試験期間 II 及び続く用量調整期間である試験期間 III を完了し、約 12 週間の投与後の体重は 40.5 kg であった。治験医師はアトモキセチンとの因果関係は無しと判断した。

因果関係が否定できない有害事象として報告された体重減少の発現率はアトモキセチン群 2.8%（44/1597）、プラセボ群 0.3%（3/934）、体重増加の発現率はアトモキセチン群 0.1%（1/1597）、プラセボ群 0.9%（8/934）であった。成長関連の因果関係が否定できない有害事象のうち、重症度が高度と報告された事象は認められなかった。

成長関連の有害事象のうち、重篤な有害事象と判断されたものはなく、また、成長関連の有害事象により試験を中止した症例も認められなかった。

なお、第 2.7.4.7.1 項、表 2.7.4.7-22 及び表 2.7.4.7-23 に、短期投与試験（BID）の併合解析で認められた成長関連の有害事象及び成長関連の因果関係を否定できない有害事象を示す。短期投与試験（BID/QD）の併合解析の結果と同様の傾向が認められた。

表 2.7.4-193. 短期投与試験（BID/QD）の併合解析 (注 1) で認められた成長関連の有害事象の重症度別表示

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度	中等度	高度	合計
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上の成長関連の有害事象が認められた症例数		プラセボ	934	7 (0.7)	7 (0.7)	0 (0.0)	14 (1.5)
		アトモキセチン	1597	40 (2.5)	9 (0.6)	1 (0.1)	50 (3.1)
体重減少	Weight decreased	プラセボ	934	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.3)
		アトモキセチン	1597	38 (2.4)	9 (0.6)	1 (0.1)	48 (3.0)
体重増加	Weight increased	プラセボ	934	5 (0.5)	6 (0.6)	0 (0.0)	11 (1.2)
		アトモキセチン	1597	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：
(BID 試験)HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験
(QD 試験)LYAT 試験、LYAW 試験、LYAX 試験、LYBG 試験、LYCC 試験、LYBX 試験、LYCZ 試験、S010 試験
T2ADVE_2.XLS 表 2.7.4.87.1
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-194. 短期投与試験の併合解析 (注 1) （BID/QD）で認められた因果関係を否定できない成長関連の有害事象の重症度別表示

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度	中等度	高度	合計
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上の成長関連の有害事象が認められた症例数		プラセボ	934	5 (0.5)	6 (0.6)	0 (0.0)	11 (1.2)
		アトモキセチン	1597	37 (2.3)	8 (0.5)	0 (0.0)	45 (2.8)
体重減少	Weight decreased	プラセボ	934	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.3)
		アトモキセチン	1597	36 (2.3)	8 (0.5)	0 (0.0)	44 (2.8)
体重増加	Weight increased	プラセボ	934	3 (0.3)	5 (0.5)	0 (0.0)	8 (0.9)
		アトモキセチン	1597	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
対象とした試験：
(BID 試験)HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験
(QD 試験)LYAT 試験、LYAW 試験、LYAX 試験、LYBG 試験、LYCC 試験、LYBX 試験、LYCZ 試験、S010 試験
T2ADVE_2.XLS 表 2.7.4.87.2
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

(2) 長期投与併合解析

長期併合データベースを用いて、アトモキセチン長期投与時に認められた成長関連の有害事象を表 2.7.4-195 に、因果関係を否定できない事象を表 2.7.4-196 に示す。

アトモキセチン長期投与時において、成長関連の有害事象はアトモキセチンを投与された 5462 例中 302 例（5.5%）に認められた。体重減少が 252 例（4.6%）、体重増加は 56 例（1.0%）に報告された。体重減少の期間別の発現率は、投与後 6 ヵ月以内に 206 例（3.8%）、6 ヵ月～1 年に 72 例（2.8%）、1～2 年に 39 例（2.4%）、2～3 年に 14 例（1.4%）、3～4 年に 3 例（0.5%）であった。

また、因果関係を否定できない体重減少は 212 例（3.9%）に報告され、投与後 6 ヵ月以内に 182 例（3.3%）、6 ヵ月～1 年に 63 例（2.5%）、1～2 年に 30 例（1.8%）、2～3 年に 7 例（0.7%）であった。

有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の発現率から、アトモキセチンの長期投与に伴って体重減少が報告される割合が増加する傾向は見られなかった。

表 2.7.4-195. 長期併合解析 (注 1) で認められた有害事象（成長関連の有害事象）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M N=5462 n (%)	6-12M N=2558 n (%)	1-2Y N=1624 n (%)	2-3Y N=996 n (%)	3-4Y N=648 n (%)	4Y- N=339 n (%)	合計 N=5462 n (%)
1 件以上の成長関連の有害事象が認められた症例数		224 (4.1)	85 (3.3)	70 (4.3)	31 (3.1)	12 (1.9)	8 (2.4)	302 (5.5)
成長関連の有害事象が認められなかった症例数		5238 (95.9)	2473 (96.7)	1554 (95.7)	965 (96.9)	636 (98.1)	331 (97.6)	5160 (94.5)
体重減少	Weight decreased	206 (3.8)	72 (2.8)	39 (2.4)	14 (1.4)	3 (0.5)	2 (0.6)	252 (4.6)
体重増加	Weight increased	21 (0.4)	14 (0.5)	28 (1.7)	15 (1.5)	8 (1.2)	7 (2.1)	56 (1.0)
正常値を下回る身長	Body height below normal	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
体重増加不良	Weight gain poor	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
正常値を下回る体重	Weight below normal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

合計での頻度の高い順に示した。
T14ADVE_ALL2345.XLS Table 2.7.4.782
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-196. 長期併合解析 (注 1) で認められた因果関係を否定できない有害事象（成長関連の有害事象）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		0-6M N=5462 n (%)	6-12M N=2558 n (%)	1-2Y N=1624 n (%)	2-3Y N=996 n (%)	3-4Y N=648 n (%)	4Y- N=339 n (%)	合計 N=5462 n (%)
1 件以上の成長関連の有害事象が認められた症例数		193 (3.5)	70 (2.7)	40 (2.5)	12 (1.2)	5 (0.8)	5 (1.5)	236 (4.3)
成長関連の有害事象が認められなかった症例数		5269 (96.5)	2488 (97.3)	1584 (97.5)	984 (98.8)	643 (99.2)	334 (98.5)	5226 (95.7)
体重減少	Weight decreased	182 (3.3)	63 (2.5)	30 (1.8)	7 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	212 (3.9)
体重増加	Weight increased	13 (0.2)	8 (0.3)	9 (0.6)	4 (0.4)	5 (0.8)	4 (1.2)	28 (0.5)
体重増加不良	Weight gain poor	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

合計での頻度の高い順に示した。
T14ADVE_ALL2345.XLS Table 2.7.4.792
（注 1）：表 2.7.4-3 参照

アトモキセチン投与後 52 週までの体重減少の初発例及び初発以外の有症例を図 2.7.4-69 に、アトモキセチン投与後 10 ヵ月までの体重減少のハザード率を図 2.7.4-70 に示した。

体重減少のハザード率は投与後 3 ヵ月までが他の期間に比べて高く、その後ハザード率は減少する傾向が示された。図 2.7.4-69 からも、体重減少の初発例は投与後 12 週時点まで比較的多く認められた。体重減少を報告した初発以外の有症例の割合は投与後 12 週時点まで増加し、2%前後の割合で維持されていた。

長期投与時に体重減少により試験を中止した患者は 5462 例中 5 例（0.1%）であり（第 2.7.4.2.1.4.2.6 項、表 2.7.4-222 参照）、多くの患者では、体重減少はアトモキセチン投与の継続を妨げる要因とはならなかったことが示された。

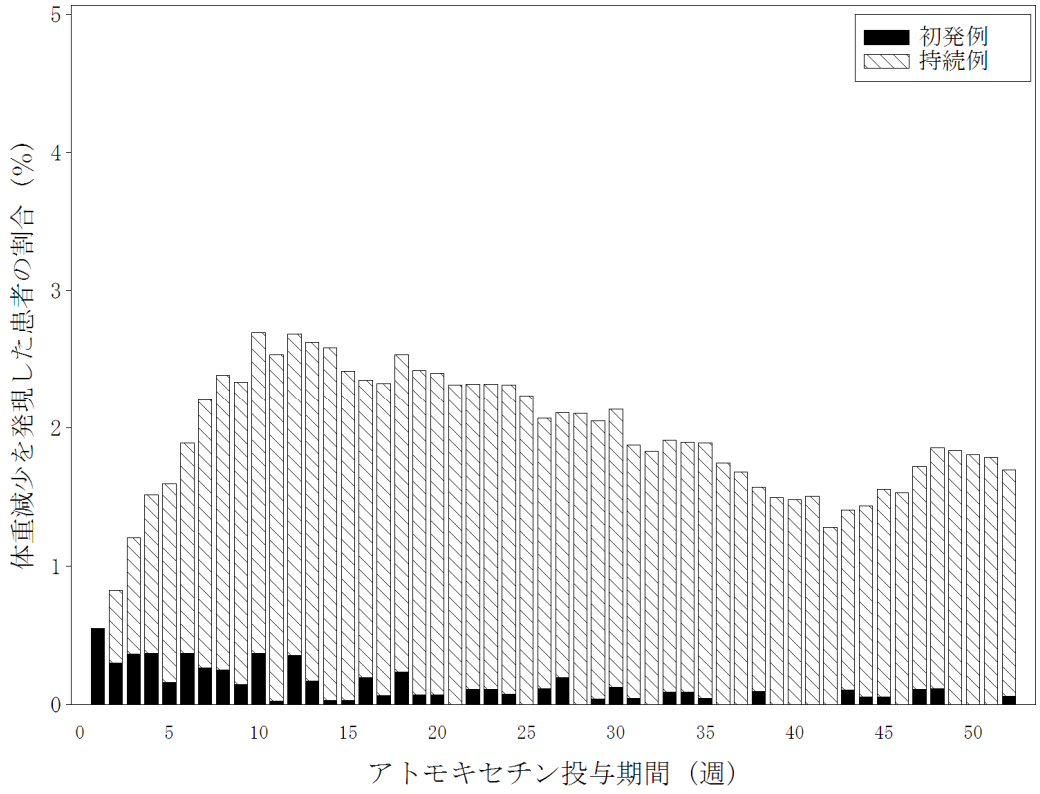

図 2.7.4-69.　体重減少の発現傾向

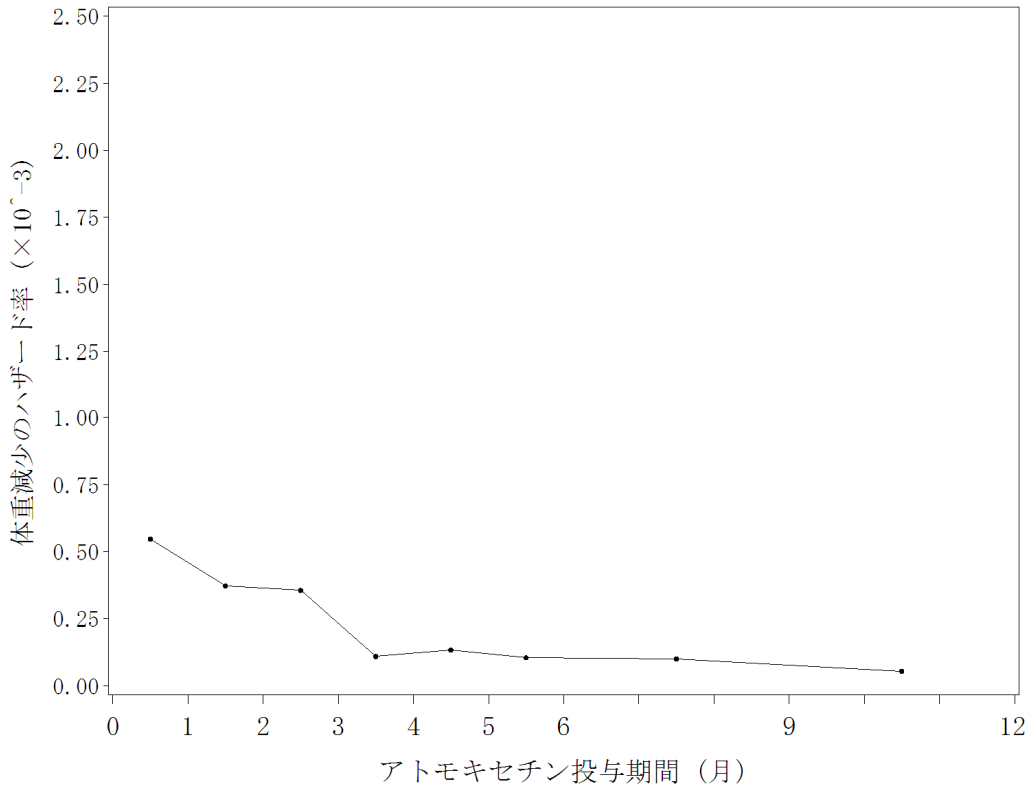

図 2.7.4-70. ハザード率の解析：体重減少

2.7.4.2.1.1.3.5.3 臨床試験で観察された身長・体重データの要約

国内及び海外で実施した臨床試験において、身長及び体重の変化を評価した。

国内の短期投与試験の結果から、体重及び身長の変化量に統計学的に有意な用量反応性が認められた。国内で実施した LYBC 試験及び LYDA 試験の併合解析から、投与開始後約 12 ヵ月まで体重パーセンタイル及び身長パーセンタイルの減少が見られた。これは海外の長期継続投与試験で得られた所見と同様であった（第 2.7.4.4.2.2.1 項）。

海外の長期継続投与試験の結果から、アトモキセチンの投与後 9～12 ヵ月又は 18 ヵ月時点までは成長の遅延（体重パーセンタイル又は身長パーセンタイルの減少）が認められたものの、その後回復傾向が見られた。3 年以上投与例の最終観察時点における実測値と推定値（ベースラインでのパーセンタイルに相当する値）の差では、体重が 0.5 kg の増加、身長が 0.4 cm の減少を示し、ベースラインから予測される標準値前後にまで回復したと考えられた（第 2.7.4.4.2.2.2 項）。

2.7.4.2.1.1.3.5.4 成長への影響の要約

日本で実施した臨床試験の結果、短期投与試験 2 試験において 220 例中 11 例（5.0%）、長期継続投与試験では 211 例中 6 例（2.8%）に体重減少が報告された。この 6 例は LYBC 試験において体重減少が認められた症例であった。高度の事象はなく、中止理由となったものはなかった。

外国で実施した臨床試験において、アトモキセチンを 1 回以上投与された患者を対象に、長期投与期間での成長関連有害事象の発現を検討した結果、全体の約 5%に体重減少が認められた。比較的アトモキセチン投与初期に発現する傾向が認められたが、6 ヵ月以降の長期投与期間にも約 3%未満の患者から体重減少が報告された。しかし、長期投与時に体重減少により試験を中止した患者は 5462 例中 5 例（0.1%）であり（第 2.7.4.2.1.4.2.6 項、表 2.7.4-272）、多くの患者では、体重減少はアトモキセチン投与の継続を妨げる要因とはならなかったことが示された。

外国で実施した臨床試験の体重及び身長の測定データの解析からは、アトモキセチンの投与後 9～12 ヵ月又は 18 ヵ月時点までは成長の遅延（体重パーセンタイル又は身長パーセンタイルの減少）が認められたものの、その後回復傾向が見られた。3 年以上投与例の最終観察時点における実測値と推定値（ベースラインでのパーセンタイルに相当する値）の差では、体重が 0.5 kg の増加、身長が 0.4 cm の減少を示し、ベースラインから予測される標準値前後にまで回復したと考えられた（第 2.7.4.4.2.2.2 項）。アトモキセチン投与による成長遅延は短期投与時には認められるものの、長期投与時には回復することが示された。

2.7.4.2.1.1.3.5.5 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした追加情報

長期継続投与試験（LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析）では、投与期間が 0～6 ヵ月であった 241 例中 7 例（2.9%）、6 ヵ月～1 年であった 191 例中 2 例（1.0%）に体重減少が報告された（表 2.7.4-197）。6 ヵ月以内に報告された 7 例中 6 例は LYBC 試験で体重減少が認められた症例であった。重症度が高度と報告された事象はなかったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定できないと判断された。なお、体重減少により試験を中止した症例はなかった。一方、投与期間が 6 ヵ月～1 年であった 191 例中 1 例（0.5%）に軽度の体重増加が報告された。

表 2.7.4-197. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注 1)）で認められた成長関連有害事象：重症度別

有害事象名	MedDRA PT (Ver9.1)	期間	N	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		0～3 年	241	6(2.5)	3(1.2)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	4(1.7)	3(1.2)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
体重減少	Weight decreased	0～3 年	241	5(2.1)	3(1.2)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	4(1.7)	3(1.2)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
体重増加	Weight increased	0～3 年	241	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月	241	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヵ月～1 年	191	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1 年～2 年	158	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

（注 1）：表 2.7.4-3 参照

［A_T14_09__TEAE 重症度別_成長関連.tsv］

2.7.4.2.1.1.3.5.6 成長に関与すると考えられる有害事象

体重及び身長パーセンタイルの変化について、身長及び体重の減少に関与する可能性が考えられる有害事象として、食欲減退、食欲不振及びこれらの食欲減退関連有害事象の有無、LYBC 試験において 5%以上の発現率で認められた消化器系の有害事象である悪心、嘔吐、腹痛及び下痢の有無、並びにこれらの 6 有害事象すべてを含めた消化器系有害事象の有無により、部分集団解析を行った。アトモキセチンの投与期間中にこれらの有害事象を 1 度でも発現した患者を有害事象有りとした。

国内長期継続投与試験では、アトモキセチンを 1 回以上投与した全症例及び 1 年以上投与した全症例において、体重及び身長のパーセンタイルの変化を示した。なお、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で得られたデータから、アトモキセチンの投与期間が 18 ヵ月を越えると症例数が減少することから、本項では主に投与期間 18 ヵ月までのデータを評価した。

海外長期投与試験（長期投与併合解析）では、アトモキセチンを 1 回以上投与した全症例、1 年以上投与した全症例及び 3 年以上投与した全症例において、体重及び身長のパーセンタイルの変化を示した。

体重パーセンタイル及び身長パーセンタイルは、国内長期継続投与試験においては、「2000 年度版標準身長・体重表」（立花 2001）で報告された 0 歳から 17 歳までの年齢（何歳何ヵ月）、性別ごとの成長データ（平均、標準偏差）を用いて、身長・体重測定時の年齢・性別に対応するパーセンタイル値を算出した。また、海外長期投与試験（長期投与併合解析）では、アメリカ全国保険統計センター（National Center for Health Statistics：NCHS 2000）で報告された 2 歳から 20 歳までの年齢（何歳何ヵ月）、性別ごとの成長データ（標準体重の中央値、変動係数、Box-cox 変換の指数）を用いて、身長・体重測定時の年齢・性別に対応するパーセンタイル値を算出した。グラフの傾きがない場合は、標準化した体重及び成長速度に変化がなく、標準集団と比べて患者の体格が一定に維持していることを示している。

(1) 国内臨床試験成績の評価

1) 体重パーセンタイル

国内長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）において、消化器系有害事象の有無別及び食欲減退関連有害事象の有無別の体重パーセンタイルの層別解析の結果を図 2.7.4-71～図 2.7.4-74 に示した。

1 回以上投与例を対象とした消化器系有害事象の有無別の体重パーセンタイル（平均±SD、以下同）は、有害事象有り群でベースライン 48.65±26.42、6 ヵ月時点 42.25±25.09、12 ヵ月時点 41.51±25.81、18 ヵ月時点 44.09±27.2 であり、投与後 6 ヵ月までに約 6.4 パーセンタイル、投与後 12 ヵ月までに約 7.1 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 4.6 パーセンタイルの減少が見られた。有害事象無し群では、ベースライン 44.66±23.79、6 ヵ月時点 41.28±24.51、12 ヵ月時点 38.63±24.43、18 ヵ月時点 36.71±21.63 であり、投与後 6 ヵ月までに約 3.4 パーセンタイル、投与後

12 ヵ月までに約 6.0 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 8.0 パーセンタイルの減少が見られた。

1 年以上投与例では、有害事象有り群で投与後 6 ヵ月までに約 7.3 パーセンタイル、投与後 12 ヵ月までに約 7.1 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 4.7 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ約 1.9 パーセンタイル、約 4.1 パーセンタイル、約 5.6 パーセンタイルの減少が見られた。

投与後 12 ヵ月時点までは、有害事象有り群での減少が有害事象無し群よりも大きく、消化器系有害事象が影響する可能性は否定できないと考えられた。しかし、投与後 18 ヵ月時点では消化器系有害事象の発現の有無による体重パーセンタイルへの影響はほとんど無いと考えられた。

また、1 回以上投与例を対象とした食欲減退関連有害事象の有無別の体重パーセンタイルは、有害事象有り群でベースライン 47.44±28.48、6 ヵ月時点 40.48±27.02、12 ヵ月時点 42.05±28.47、18 ヵ月時点 44.52±30.08 であり、投与後 6 ヵ月までに約 7.0 パーセンタイル、投与後 12 ヵ月までに約 5.4 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 2.9 パーセンタイルの減少が見られた。有害事象無し群では、ベースライン 46.66±24.48、6 ヵ月時点 42.11±24.35、12 ヵ月時点 39.78±24.51、18 ヵ月時点 40.42±23.86 であり、投与後 6 ヵ月までに約 4.6 パーセンタイル、投与後 12 ヵ月までに約 6.9 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 6.2 パーセンタイルの減少が見られた。

1 年以上投与例では、有害事象有り群で投与後 6 ヵ月までに約 10.7 パーセンタイル、投与後 12 ヵ月までに約 8.9 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 7.1 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ約 3.6 パーセンタイル、約 4.9 パーセンタイル、約 4.1 パーセンタイルの減少が見られた。

このデータから投与後 18 ヵ月時点までは、有害事象有り群での減少が有害事象無し群よりも大きく、食欲減退関連有害事象が影響する可能性は否定できないと考えられた。

なお、国内長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）の結果から、平均 4.56 パーセンタイルの減少がおよそ平均推定体重 1.35 kg の減少に相当することが示されている（第 2.7.4.4.2.2.2.1 項）。

食欲減退関連有害事象の有無別の体重パーセンタイルの推移（図 2.7.4-73 及び図 2.7.4-74）において、治験薬投与 18 ヵ月目以降に急激な減少傾向を示していることから、その原因について検討した。治験薬投与後に食欲減退関連有害事象を発現した症例について症例ごとの体重パーセンタイルの推移を図 2.7.4-75 に示した。図から、ほとんどの症例において 18 ヵ月目以降の体重パーセンタイルの変化は小さく、急激な体重パーセンタイルの減少は認められていなかった。一方、高い体重パーセンタイルの症例群において 18 ヵ月目以降に治験中止例（又はデータカットオフのため、以降のデータが存在しなかった症例）が多く認められたが、低い体重パーセンタイルの症例群における中止例又はデータが存在しなかった症例はわずかであった。従って、治験薬投与 18 ヵ月目以降に認められた急激な体重パーセンタイルの

減少は、投与 18 ヵ月目以降に高い体重パーセンタイルの症例のデータが減少し、結果的に低い体重パーセンタイルの症例のデータが多く存在したためと考えられた。

2)　身長パーセンタイル

国内長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）において、消化器系有害事象の有無別及び食欲減退関連有害事象の有無別の身長パーセンタイルの層別解析の結果を図 2.7.4-76～図 2.7.4-79 に示した。

1 回以上投与例を対象とした消化器系有害事象の有無別の身長パーセンタイルは、有害事象有り群でベースライン 48.51±27.89、6 ヵ月時点 46.5±27.36、12 ヵ月時点 43.77±28.44、18 ヵ月時点 39.48±26.78 であり、投与後 12 ヵ月までに約 4.7 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 9.0 パーセンタイルの減少が見られた。有害事象無し群では、ベースライン 48.75±26.51、6 ヵ月時点 45.84±25.83、12 ヵ月時点 45.75±26.68、18 ヵ月時点 42.99±24.71 であり、投与後 12 ヵ月までに約 3.0 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 5.8 パーセンタイルの減少が見られた。

1 年以上投与例では、投与後 12 ヵ月及び投与後 18 ヵ月までに、有害事象有り群でそれぞれ約 3.9 パーセンタイル、約 8.5 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ約 0.1 パーセンタイル、約 2.1 パーセンタイルの減少が見られた。18 ヵ月時点まででは、有害事象有り群で無し群に比べ、身長パーセンタイルの減少が大きい傾向が見られたことから、消化器系有害事象の有無による身長パーセンタイルへの影響は否定できないと考えられた。

また、1 回以上投与例を対象とした食欲減退関連有害事象の有無別の身長パーセンタイルは、有害事象有り群でベースライン 48.68±27.72、6 ヵ月時点 50.04±27.03、12 ヵ月時点 49.3±28.13、18 ヵ月時点 45.39±27.58 であり、投与後 12 ヵ月までに約 0.6 パーセンタイルの増加、投与後 18 ヵ月までに約 3.3 パーセンタイルの減少が見られた。有害事象無し群では、ベースライン 48.61±27.15、6 ヵ月時点 45.32±26.57、12 ヵ月時点 43.64±27.46、18 ヵ月時点 39.46±25.45 であり、投与後 12 ヵ月までに約 5.0 パーセンタイル、投与後 18 ヵ月までに約 9.2 パーセンタイルの減少が見られた。

1 年以上投与例では、投与後 12 ヵ月及び投与後 18 ヵ月までに、有害事象有り群でそれぞれ約 2.0 パーセンタイル、約 7.0 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ約 2.2 パーセンタイル、約 6.0 パーセンタイルの減少が見られた。このデータからは、食欲減退関連有害事象の発現の有無による身長パーセンタイルへの影響はほとんど無いと考えられた。

なお、国内長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）の結果から、平均 2.70 パーセンタイルの減少がおよそ平均推定身長 0.66 cm の減少に相当することが示されている（第 2.7.4.4.2.2.2.2 項）。

国内の食欲減退、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛及び下痢の発現の有無による体重及び身長パーセンタイルの推移図並びに経時変化の一覧を第 2.7.4.7.17 項、図 2.7.4.7-1～図 2.7.4.7-30 及び表 2.7.4.7-24～表 2.7.4.7-27 に示した。

(2) 海外臨床試験成績の評価

1) 体重パーセンタイル

海外長期投与試験（長期投与併合解析）において、消化器系有害事象の有無別及び食欲減退関連有害事象の有無別の体重パーセンタイルの層別解析の結果を図 2.7.4-80～図 2.7.4-85 に示した。

1 回以上投与例を対象とした消化器系有害事象の有無別の体重パーセンタイルは、有害事象有り群でベースライン 61.97±28.95、6 ヵ月時点 53.31±29.58、12 ヵ月時点 52.06±29.39 であり、投与後 12 ヵ月までに約 9.9 パーセンタイルの減少が見られた。パーセンタイルはその後、24 ヵ月時点で 53.70±30.18、36 ヵ月時点で 56.65±30.32 と回復に転じた。有害事象無し群では、ベースライン 60.23±28.62、6 ヵ月時点 54.98±28.70、12 ヵ月時点 54.33±29.31 であり、投与後 12 ヵ月までに約 5.9 パーセンタイルの減少が見られた。パーセンタイルはその後、24 ヵ月時点で 56.10±29.93、36 ヵ月時点で 59.00±29.36 と回復に転じた。

1 年以上投与例では、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 9.0 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 7.0 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 4.1 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ、約 6.0 パーセンタイル、約 3.8 パーセンタイル、約 0.9 パーセンタイルの減少が見られた。3 年以上投与例でも、同様の傾向を示し、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 8.0 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 5.5 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 2.1 パーセンタイルの減少が見られた。有害事象無し群では、投与後 12 ヵ月、24 ヵ月までにそれぞれ約 6.1 パーセンタイル、約 2.5 パーセンタイルの減少、投与後 36 ヵ月では約 0.3 パーセンタイルの増加が見られた。

消化器系有害事象の有無別に体重パーセンタイルの推移を評価した結果、有害事象有り群での減少が有害事象無し群よりも大きく、消化器系有害事象が影響する可能性は否定できないと考えられた。

また、1 回以上投与例を対象とした食欲減退関連有害事象の有無別の体重パーセンタイルは、有害事象有り群でベースライン 64.45±27.87、6 ヵ月時点 53.61±29.21、12 ヵ月時点 52.44±29.56 であり、投与後 12 ヵ月までに約 12.0 パーセンタイルの減少が見られた。パーセンタイルはその後、24 ヵ月時点で 53.21±29.63、36 ヵ月時点で 57.53±30.93 と回復に転じた。有害事象無し群では、ベースライン 59.99±28.98、6 ヵ月時点 54.25±29.18、12 ヵ月時点 53.24±29.31 であり、投与後 12 ヵ月までに約 6.8 パーセンタイルの減少が見られた。パーセンタイルはその後、24 ヵ月時点で 55.09±30.23、36 ヵ月時点で 57.51±29.72 と回復に転じた。

1 年以上投与例では、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 12.0 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 11.2 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 6.8 パ

ーセンタイルの減少が見られ、有害事象無し群でもそれぞれ、約 6.2 パーセンタイル、約 3.9 パーセンタイル、約 1.5 パーセンタイルの減少が見られた。3 年以上投与例でも、同様の傾向を示し、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 11.2 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 9.1 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 4.2 パーセンタイルの減少が見られ、有害事象無し群でもそれぞれ、約 6.2 パーセンタイル、約 3.1 パーセンタイル、約 0.4 パーセンタイルの減少が見られた。

食欲減退関連有害事象の有無別に体重パーセンタイルの推移を評価した結果、有害事象有り群での体重パーセンタイルの減少が有害事象無し群よりも大きく、その変化量の差が消化器系有害事象で観察されたものより大きかったことから、消化器系有害事象の中でも、主に食欲減退関連有害事象の有無が体重パーセンタイルの減少に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

なお、海外長期継続投与試験における 1 年以上投与例の結果から、平均 3.01 パーセンタイルの減少がおよそ平均推定体重 0.73 kg の減少に相当することが示されており（第 2.7.4.4.2.2.2.1 項）、その影響はわずかであると考えられた。

2) 身長パーセンタイル

海外長期投与試験（長期投与併合解析）において、消化器系有害事象の有無別及び食欲減退関連有害事象の有無別の身長パーセンタイルの層別解析の結果を図 2.7.4-86～図 2.7.4-91 に示した。

1 回以上投与例を対象とした消化器系有害事象の有無別の身長パーセンタイルの変化量は、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 5.4 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 3.2 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 5.8 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ、約 3.5 パーセンタイル、約 2.8 パーセンタイル、約 3.0 パーセンタイルの減少が見られた。

1 年以上投与例では、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 3.4 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 2.5 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 3.5 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ、約 3.4 パーセンタイル、約 3.2 パーセンタイル、約 3.9 パーセンタイルの減少が見られた。3 年以上投与例でも、同様の傾向を示し、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 2.4 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 1.7 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 1.8 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ、約 3.3 パーセンタイル、約 4.8 パーセンタイル、約 4.4 パーセンタイルの減少が見られた。

有害事象有り群で無し群に比べ、身長パーセンタイルの減少が大きいという一貫した傾向が見られず、消化器系有害事象の発現の有無による身長パーセンタイルへの影響はほとんど無いと考えられた。

また、1 回以上投与例を対象とした食欲減退関連有害事象の有無別の身長パーセンタイルの変化量は、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 5.4 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 3.2 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 5.8 パーセンタ

イル、有害事象無し群でそれぞれ、約 3.5 パーセンタイル、約 2.8 パーセンタイル、約 3.0 パーセンタイルの減少が見られた。

1 年以上投与例では、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 4.8 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 4.1 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 6.7 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ、約 2.9 パーセンタイル、約 2.1 パーセンタイル、約 2.4 パーセンタイルの減少が見られた。3 年以上投与例でも、同様の傾向を示し、有害事象有り群で投与後 12 ヵ月までに約 4.9 パーセンタイル、投与後 24 ヵ月までに約 5.6 パーセンタイル、投与後 36 ヵ月までに約 6.9 パーセンタイル、有害事象無し群でそれぞれ、約 2.0 パーセンタイル、約 2.0 パーセンタイル、約 1.5 パーセンタイルの減少が見られた。

有害事象有り群で無し群に比べ、身長パーセンタイルの減少が大きい傾向が見られたことから、食欲減退関連有害事象の有無による身長パーセンタイルへの影響は否定できないと考えられた。

なお、海外長期継続投与試験における 1 年以上投与例の結果から、平均 2.86 パーセンタイルの減少がおよそ平均推定身長 0.66 cm の減少に相当することが示されており（第 2.7.4.4.2.2.2.2 項）、その影響はわずかであると考えられた。

海外の食欲減退、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢及び腹痛の発現の有無別の体重及び身長パーセンタイルの推移図並びに経時変化の一覧を第 2.7.4.7.17 項、図 2.7.4.7-31～図 2.7.4.7-60 及び表 2.7.4.7-28～表 2.7.4.7-33 に示した。

(3) 成長に関与すると考えられる有害事象に関する考察

海外長期継続投与試験の結果を用いて、消化器系有害事象の有無別及び食欲減退関連有害事象の有無別の体重パーセンタイルの変化を評価したところ、体重パーセンタイルの減少に消化器系有害事象、主に、食欲減退関連有害事象の有無が影響する可能性は否定できないと考えられた。しかし、消化器系有害事象及び食欲減退関連有害事象の有り群での体重パーセンタイルの減少が無し群に比較して大きかったものの、これら有害事象の無し群でも減少が認められていることから、アトモキセチン投与により見られた体重パーセンタイルの減少が、消化器系有害事象だけに起因するものではないことが示唆された。

海外長期継続投与試験において、有害事象の有り群と無し群での体重パーセンタイルの変化量の差及びその差に相当する推定体重変化量の差は小さく、また、いずれの群においても長期的にはベースラインで予測されていたパーセンタイル値にまで回復するという傾向が同様であったことから、消化器系有害事象及び食欲減退関連有害事象の有無による体重パーセンタイルへの影響はわずかで一時的であると考えられた。

国内長期継続試験から得られた結果から、消化器系有害事象に関しては投与後 12 ヵ月時点で有害事象の有無による体重パーセンタイルへの影響が否定できないものの、18 ヵ月時点ではほとんど影響が無いと考えられた。一方、食欲減退関連有害事象に関しては投与後 18 ヵ月時点までで有害事象の有無による体重パーセンタイルへの影響

が否定できないものと考えられた。なお、投与の比較的初期に体重パーセンタイルの減少が認められる傾向や有害事象の有り群でも無し群でも減少が認められている傾向、及び主に食欲減退関連有害事象が体重パーセンタイルに影響を及ぼしている可能性があるなど、全体としての傾向は海外で認められた結果と同様であると考えられた。

一方、身長パーセンタイルについては、国内長期継続投与試験では消化器系有害事象の有無による影響が、海外長期継続投与試験では食欲減退関連有害事象の有無による影響が、否定できなかった。しかし、有害事象有り群と無し群での差は小さく、これらの有害事象の有無による影響は明確ではなかった。なお、身長パーセンタイルの変化量の差及びその差に相当する推定身長変化量の差は海外データと同程度であった。また、海外データでは長期的にはベースラインで予測されていたパーセンタイル値にまで回復することから、消化器系有害事象及び食欲減退関連有害事象の有無による身長パーセンタイルへの影響はわずかで、一時的なものであると考えられた。

以上のことから、消化器系有害事象、主に、食欲減退関連有害事象の有無は、ある程度体重パーセンタイル及び身長パーセンタイルの減少に寄与する可能性があるものの、その影響はわずかであると考えられた。