

対象：アトモセチン投与例
表示：平均±SE

図 2.7.4-71. 消化器系有害事象の有無による体重パーセントの変化
アトモセチン1回以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)

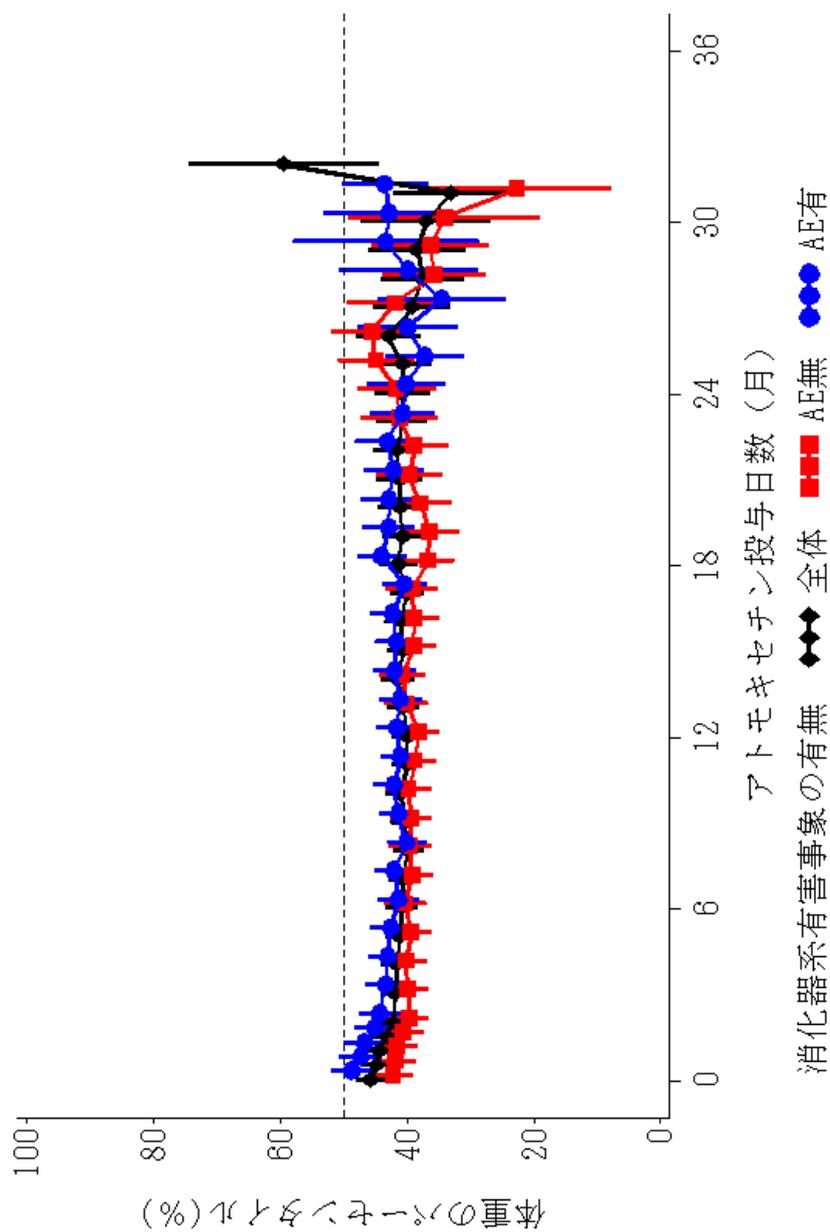


図 2.7.4-72. 消化器系有害事象の有無による体重パーセンタイルの変化
アトモキセチン1年以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)

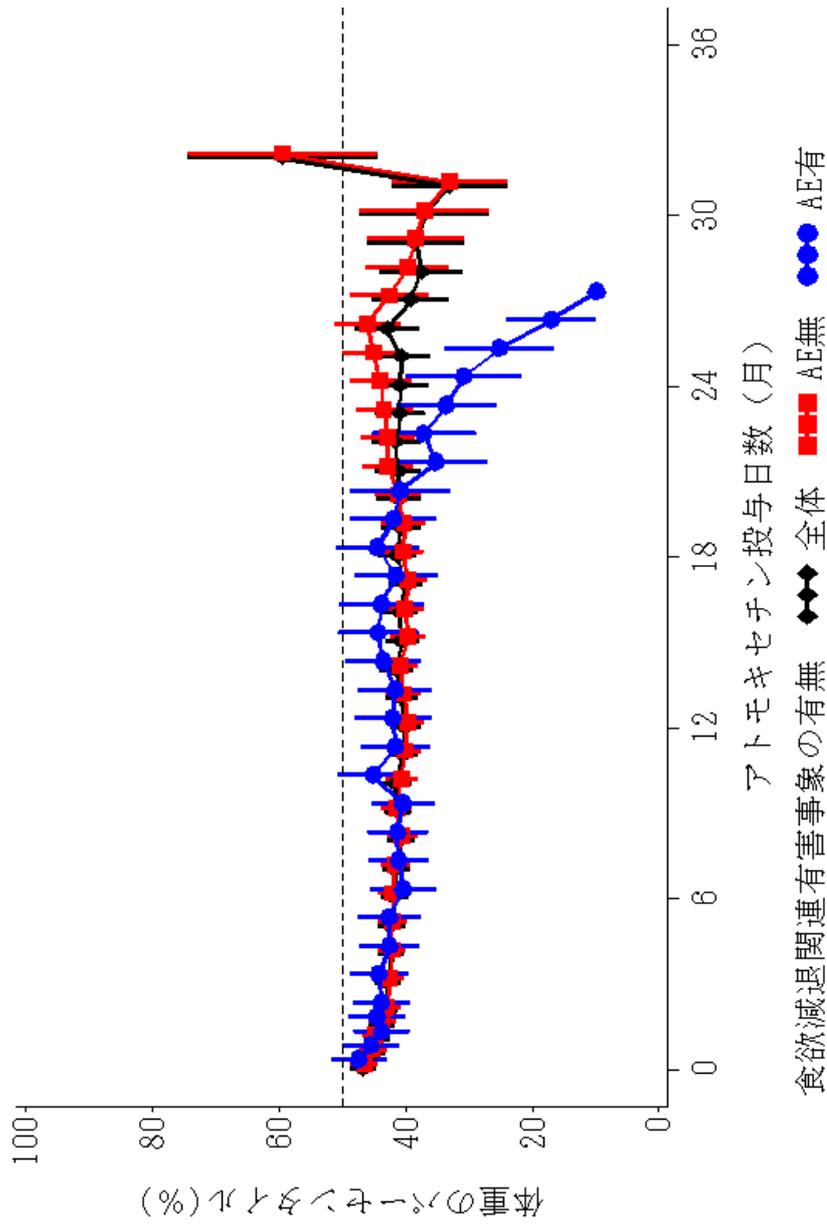
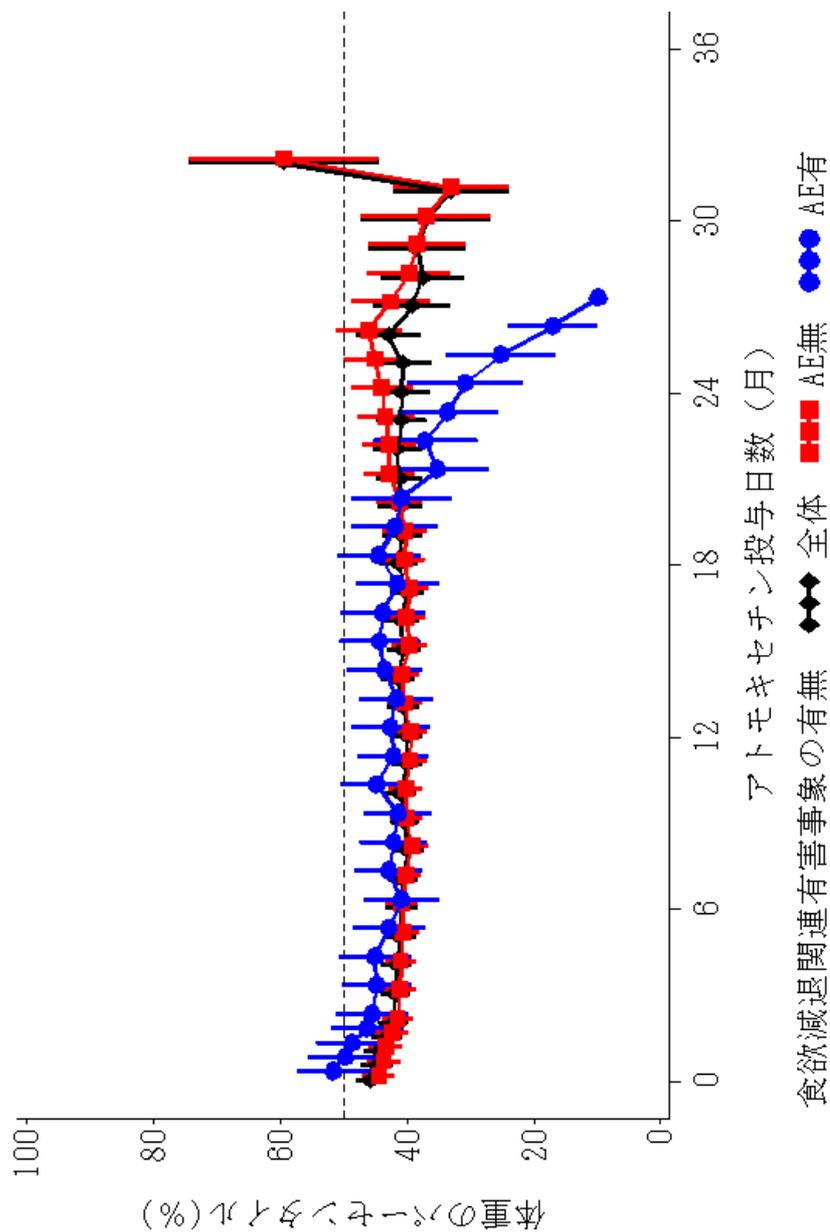


図 2.7.4-73. 食欲減退関連有害事象の有無による体重パーセンタイルの変化
アトモセチン 1 回以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)



対象：アトロピセチン1年投与例
表示：平均±SE

図 2.7.4-74. 食欲減退関連有害事象の有無による体重パーセントの変化
アトロピセチン1年以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)

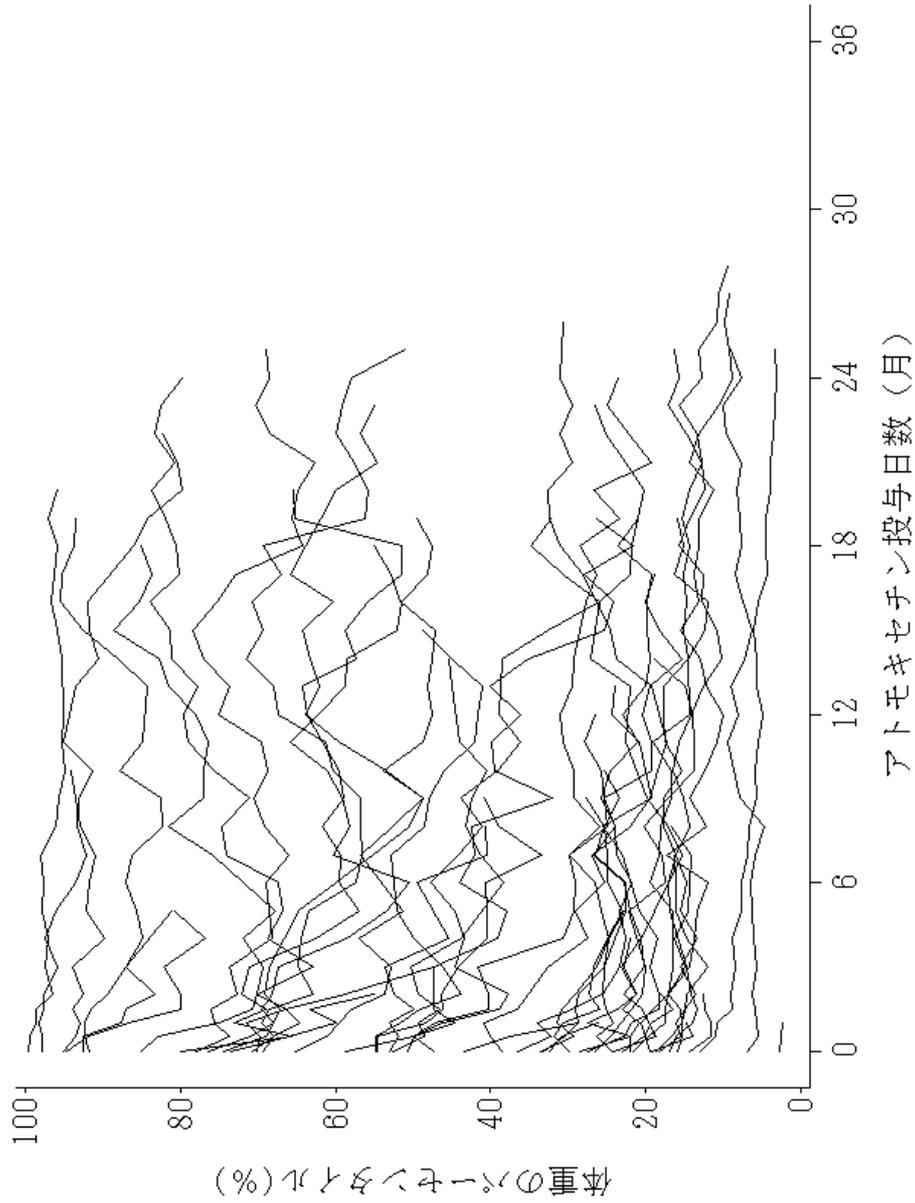


図 2.7.4-75. 食欲減退関連有害事象を発現した症例ごとの体重パーセントの推移
アトモセチン 1 回以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)

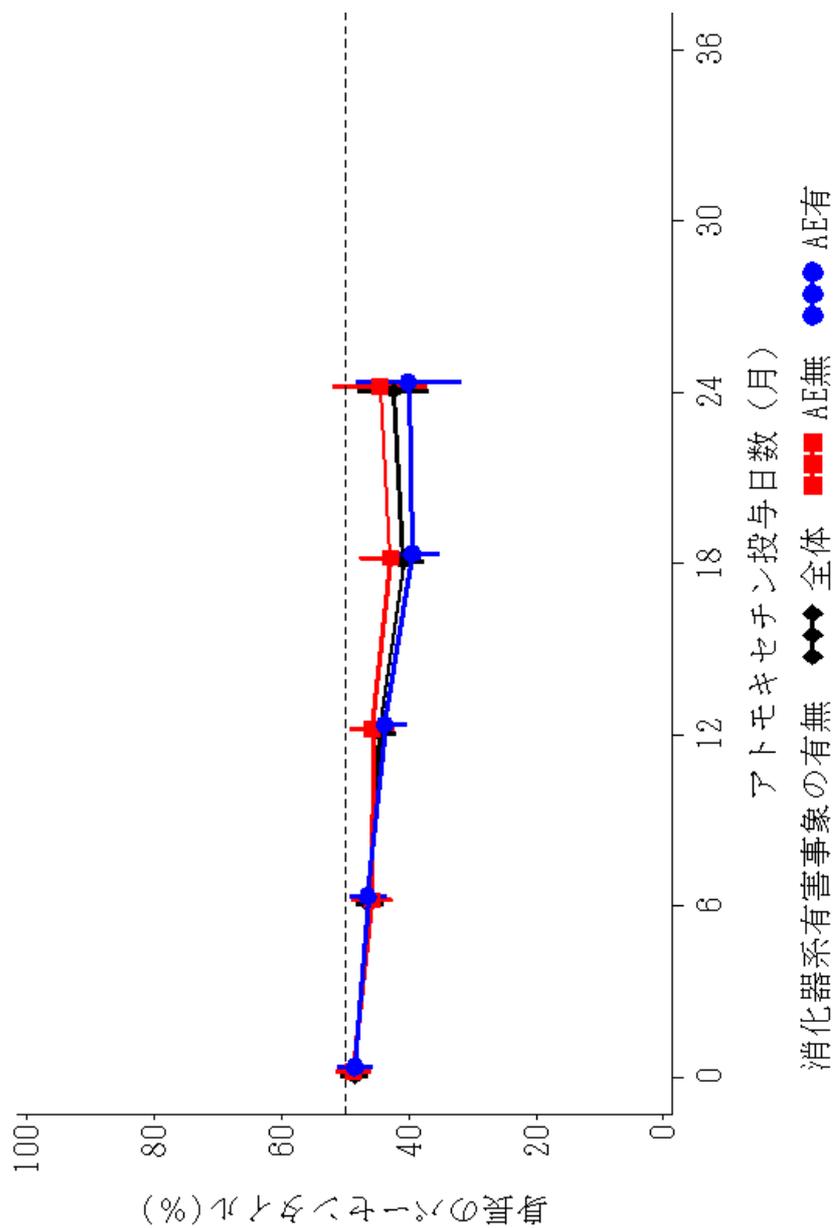
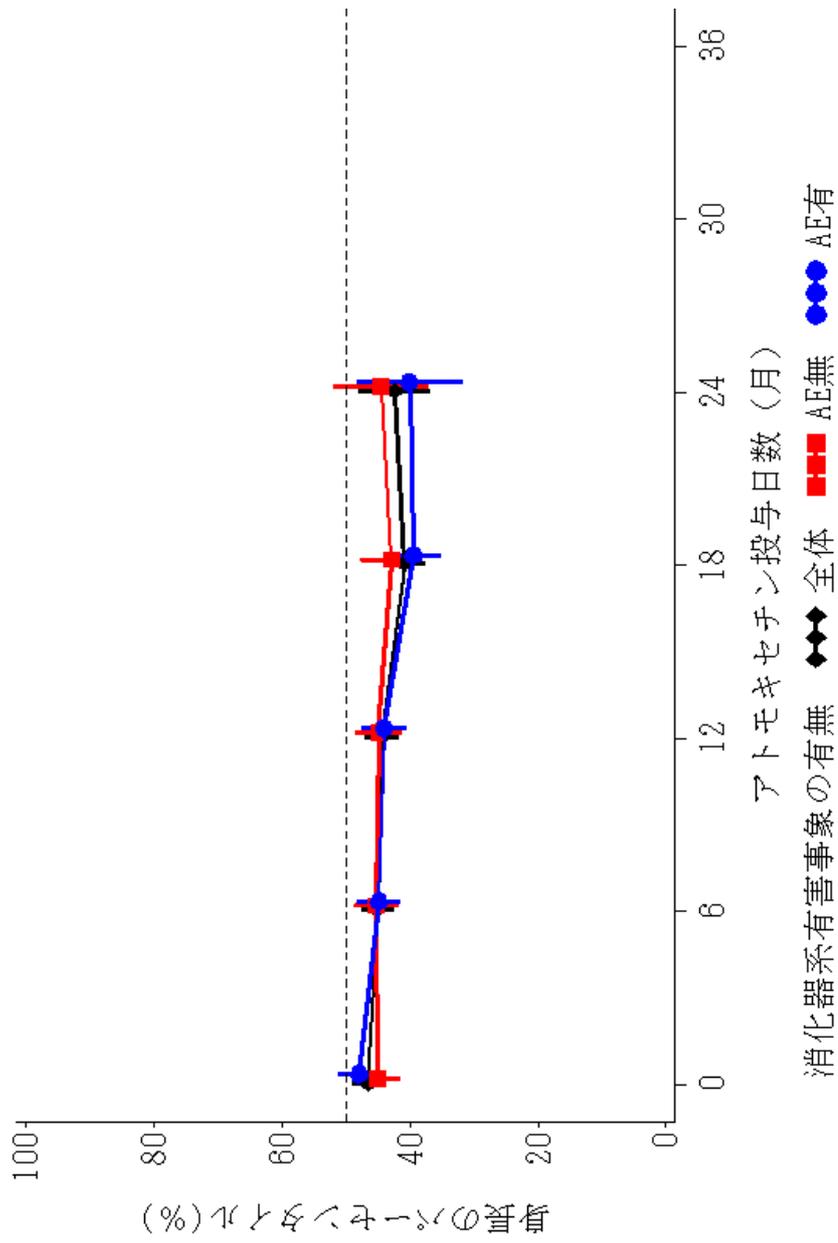


図 2.7.4-76. 消化器系有害事象の有無による身長パーセントラルの変化
アトモセチン 1 回以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)



対象：アトモキセチン1年投与例
表示：平均 ± SE

図 2.7.4-77. 消化器系有害事象の有無による身長パーセントイルの変化
アトモキセチン1年以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)

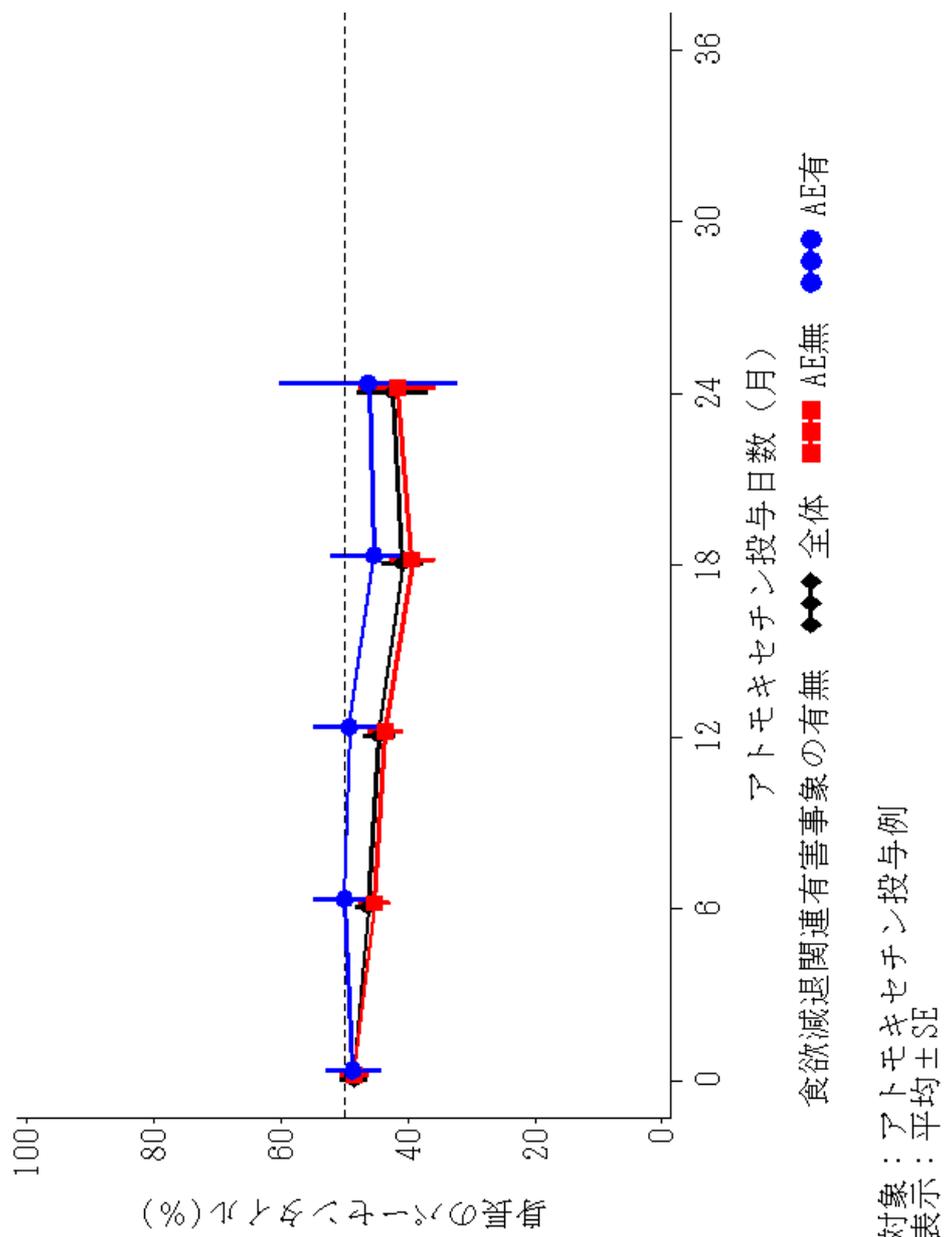
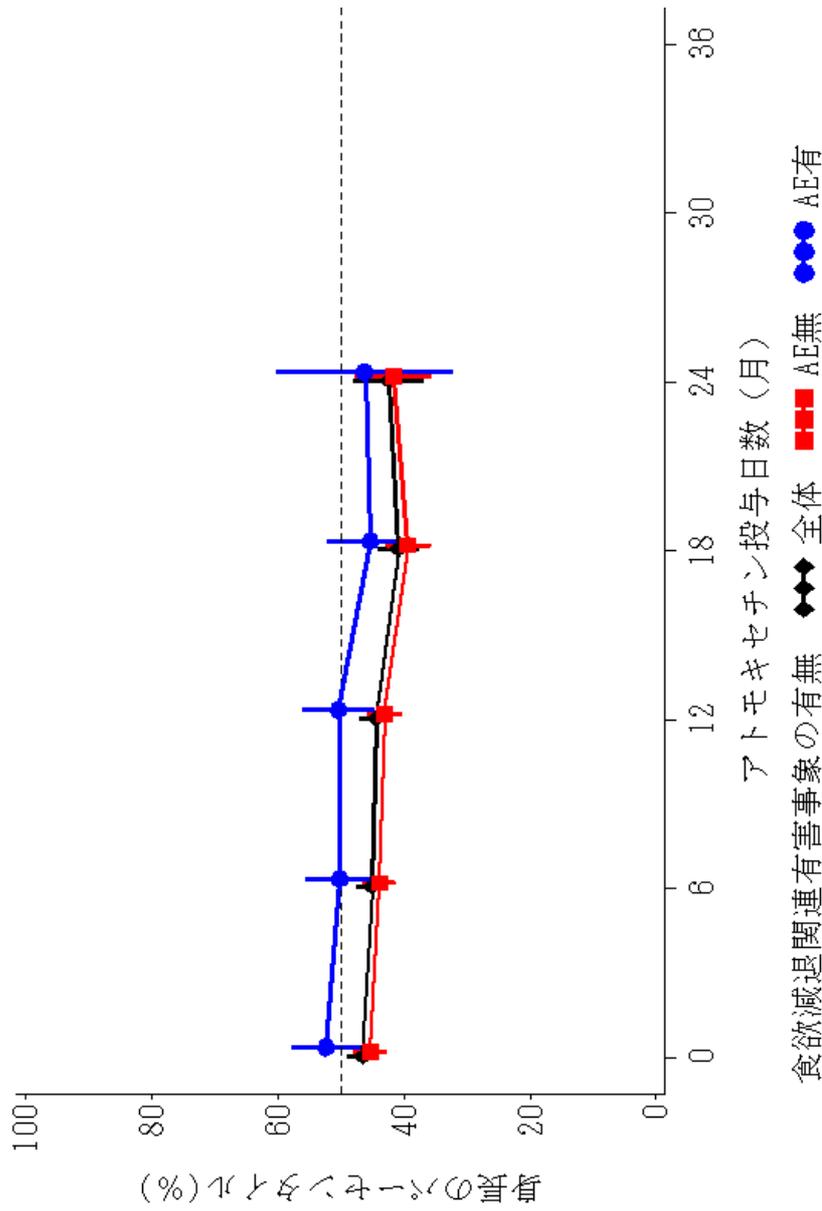


図 2.7.4-78. 食欲減退関連有害事象の有無による身長パーセントイルの変化
アトモセチン1回以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)



対象：アトモセチン1年投与例
表示：平均±SE

図 2.7.4-79. 食欲減退関連有害事象の有無による身長パーセントイルの変化
アトモセチン1年以上投与例 (LYBC・LYDA 試験)

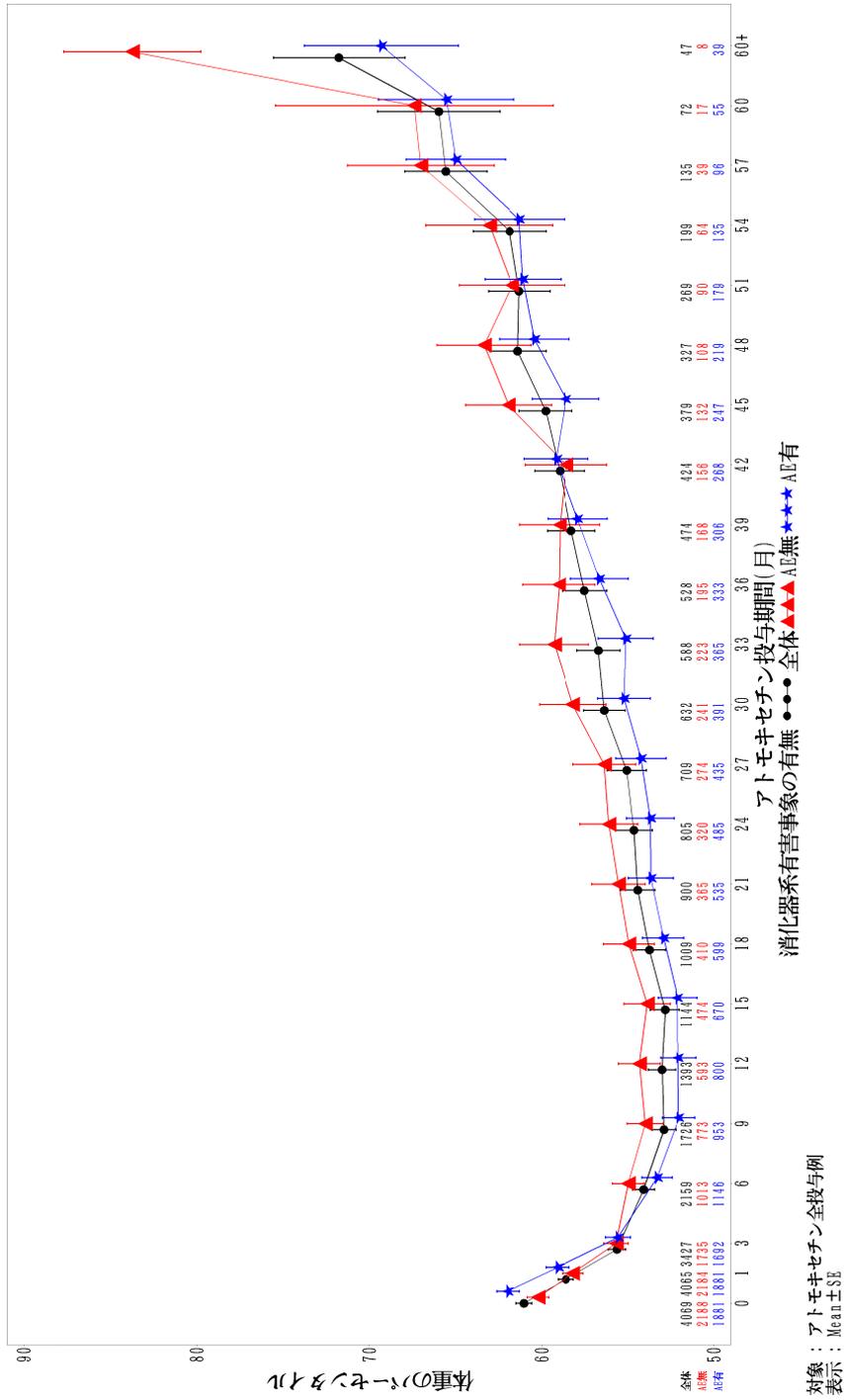


図 2.7.4-80. 消化器系有害事象の有無による体重パーセントイルの変化
アトモセチン 1 回以上投与例（海外）

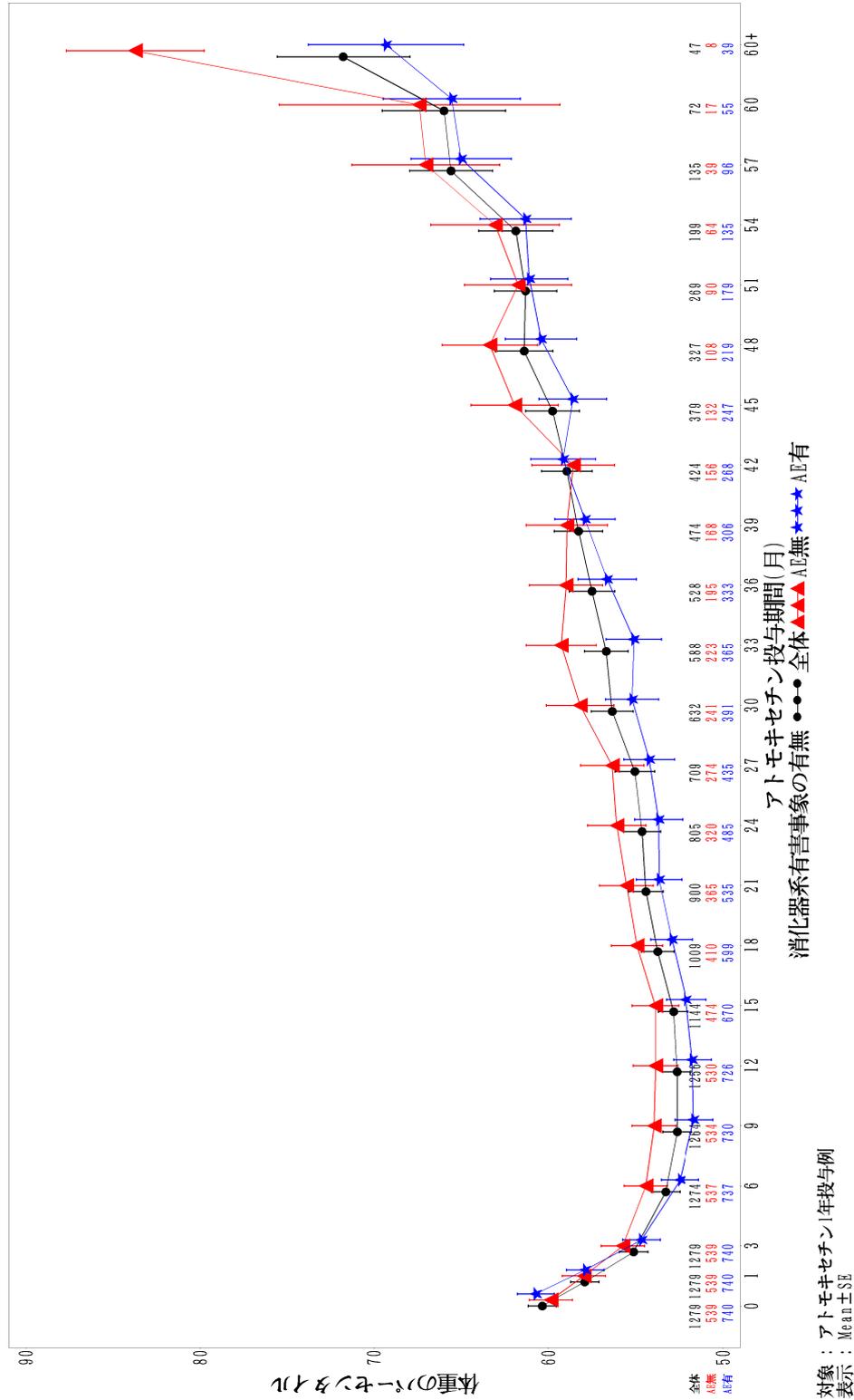


図 2.7.4-81. 消化器系有害事象の有無による体重パーセントイルの変化
アトモセチン1年以上投与例（海外）

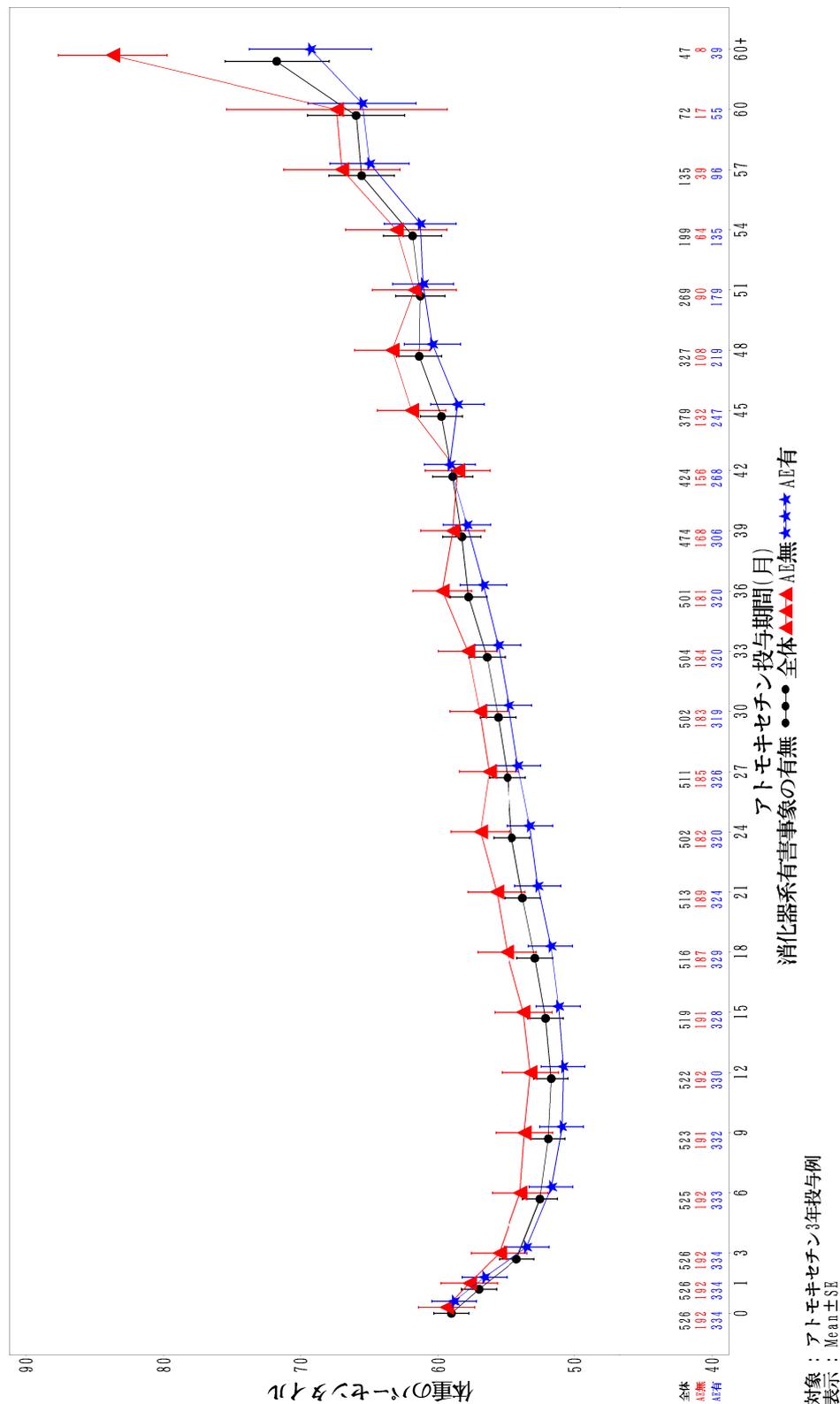


図 2.7.4-82. 消化器系有害事象の有無による体重パーセンタイルの変化
アトモセチン3年以上投与例（海外）

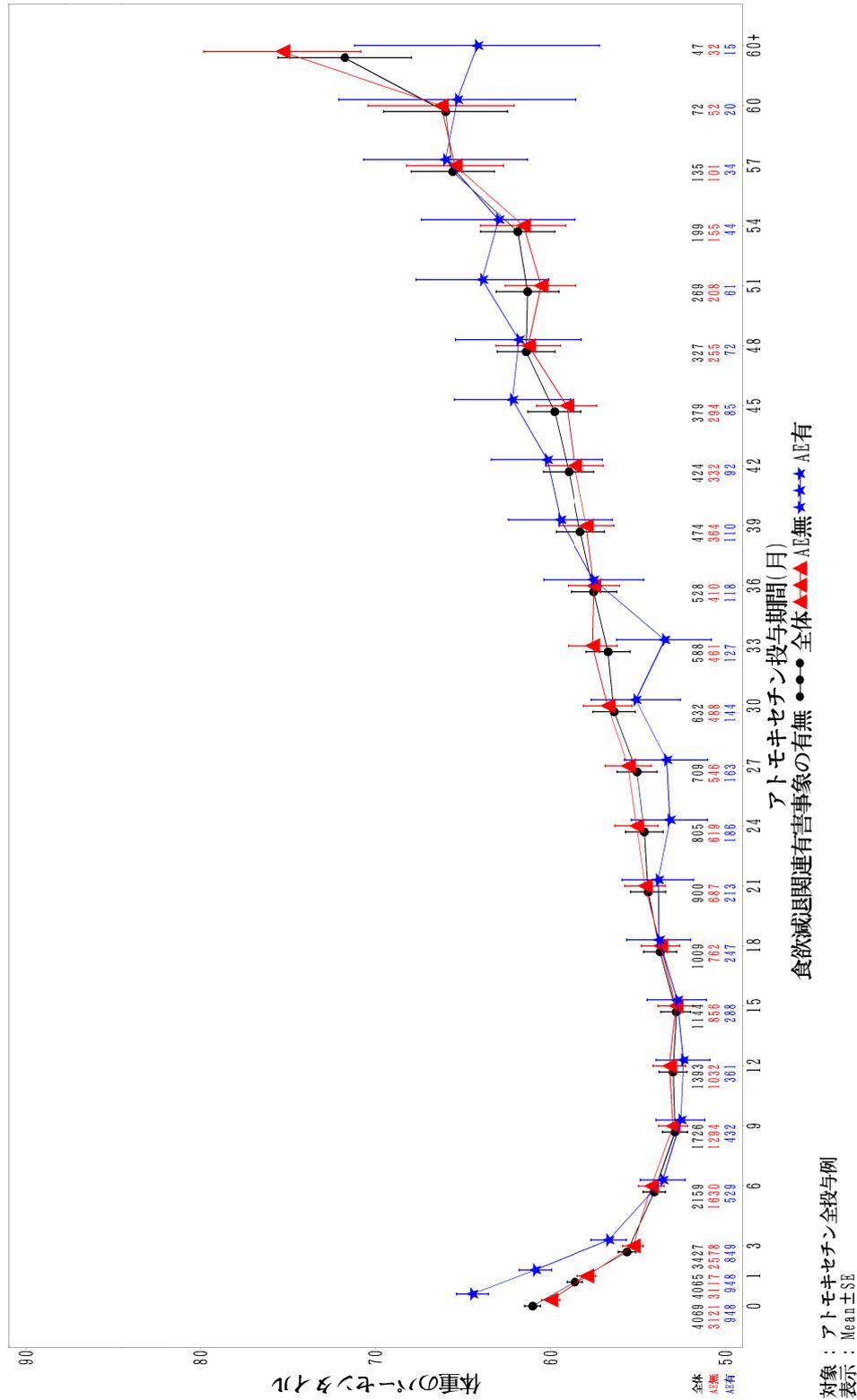


図 2.7.4-83. 食欲減退関連有害事象の有無による体重パーセンタイルの変化
アトモセチン 1 回以上投与例 (海外)

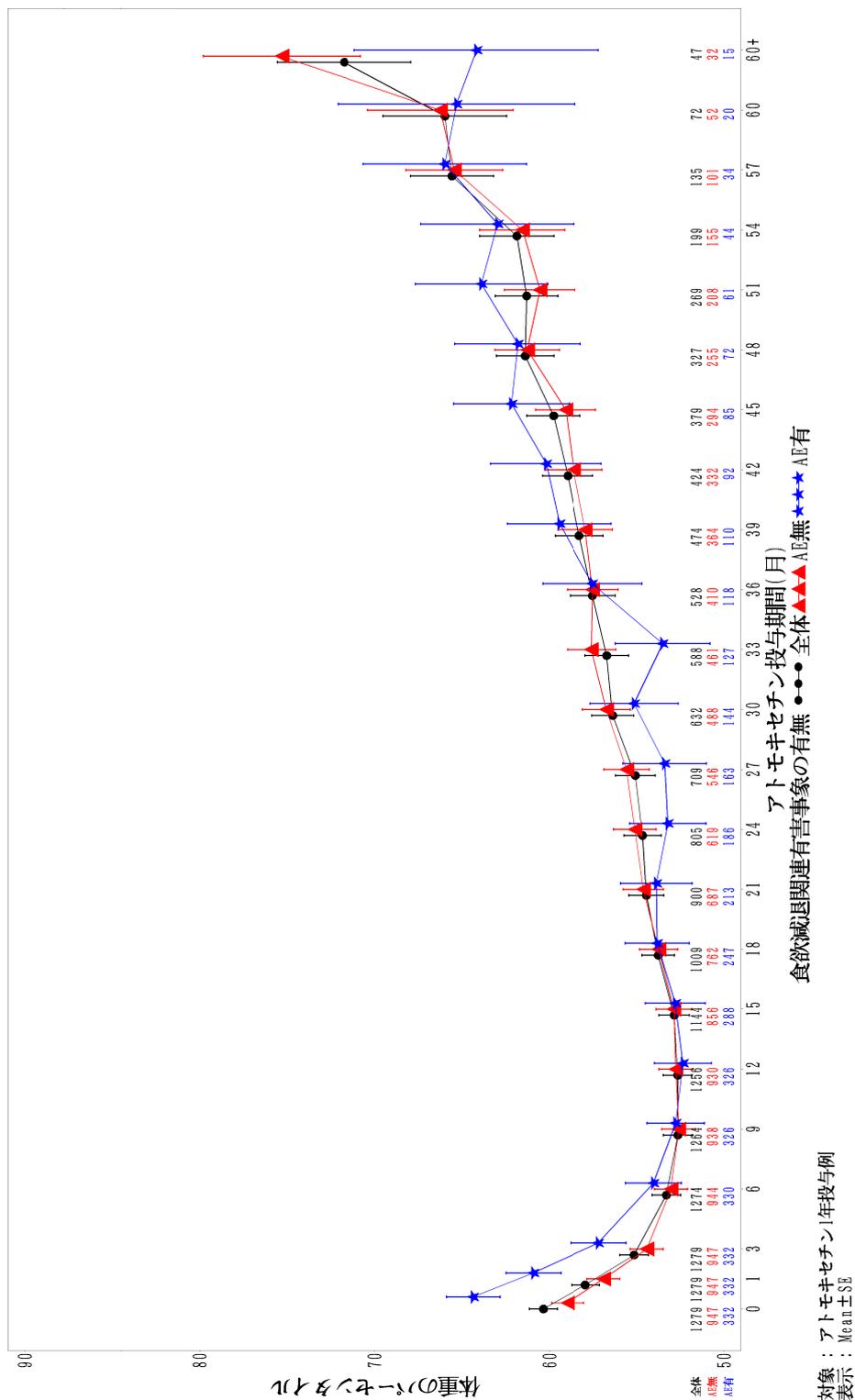


図 2.7.4-84. 食欲減退関連有害事象の有無による体重パーセンタールの変化
アトモセチン1年以上投与例（海外）

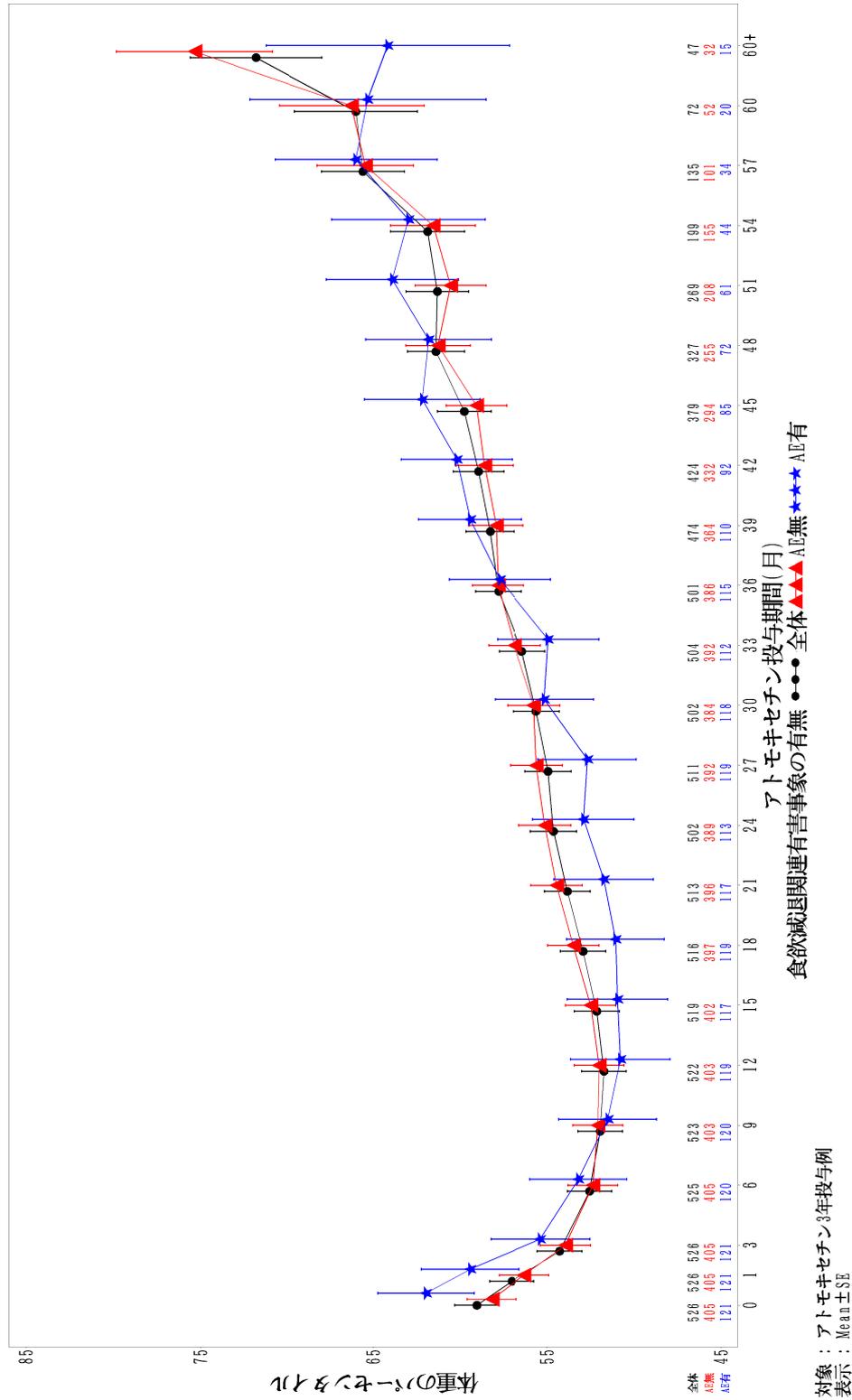


図 2.7.4-85. 食欲減退関連有害事象の有無による体重パーセントの変化
アトモセチン3年以上投与例（海外）

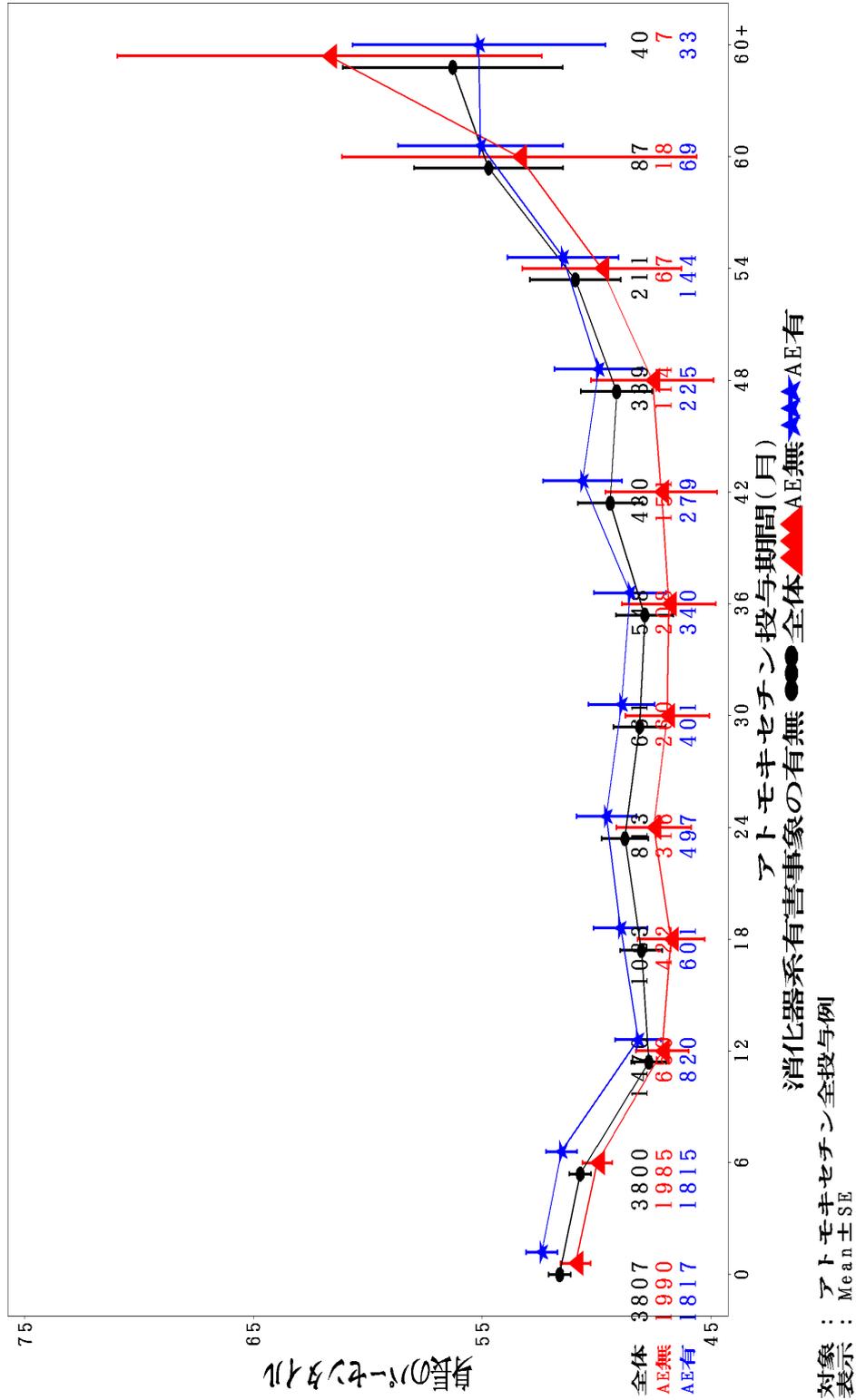


図 2.7.4-86. 消化器系有害事象の有無による身長パーセンタイルの変化
アトモセチン 1 回以上投与例（海外）

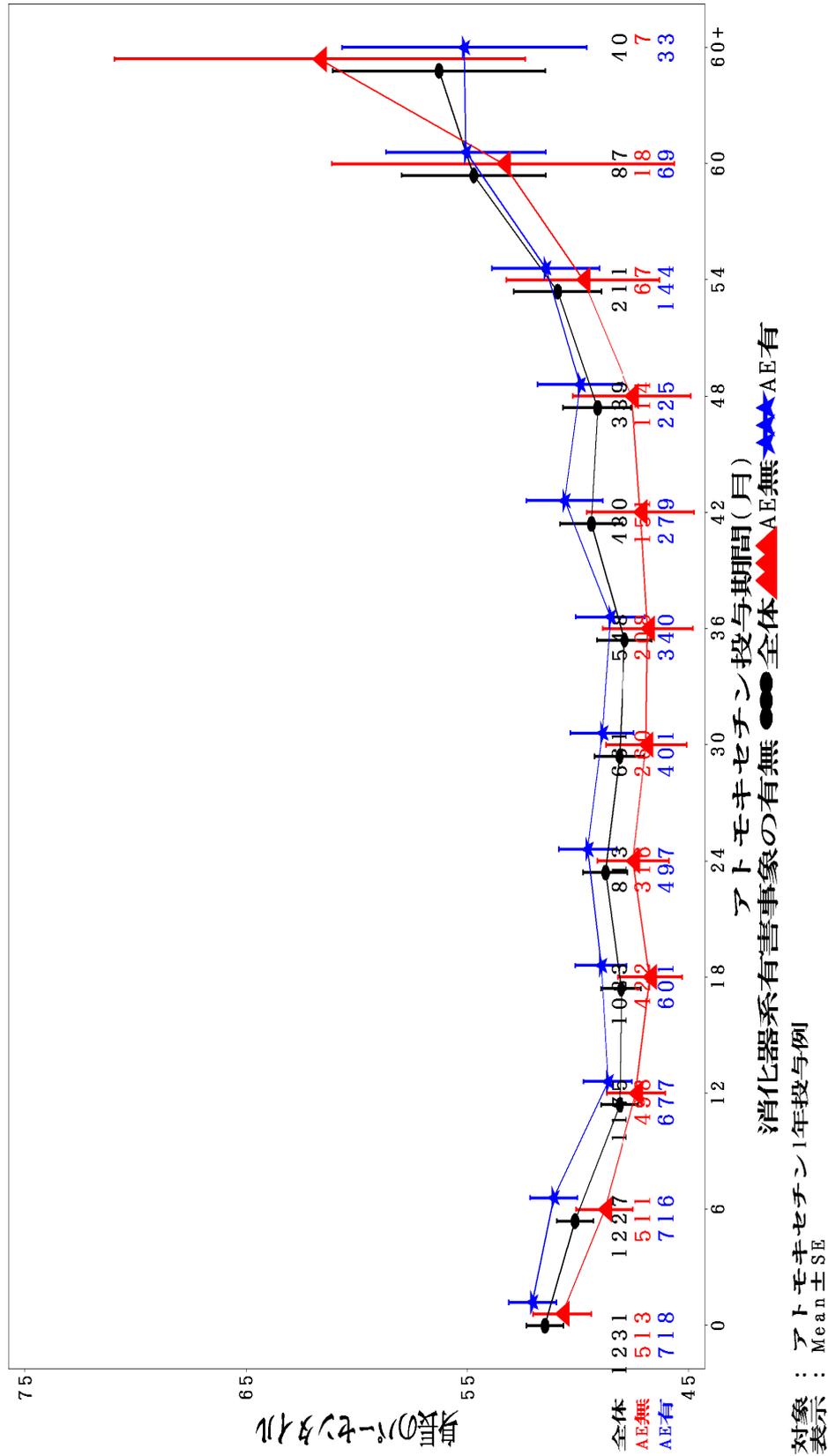


図 2.7.4-87. 消化器系有害事象の有無による身長パーセンタイルの変化
アトモキセチン1年以上投与例 (海外)

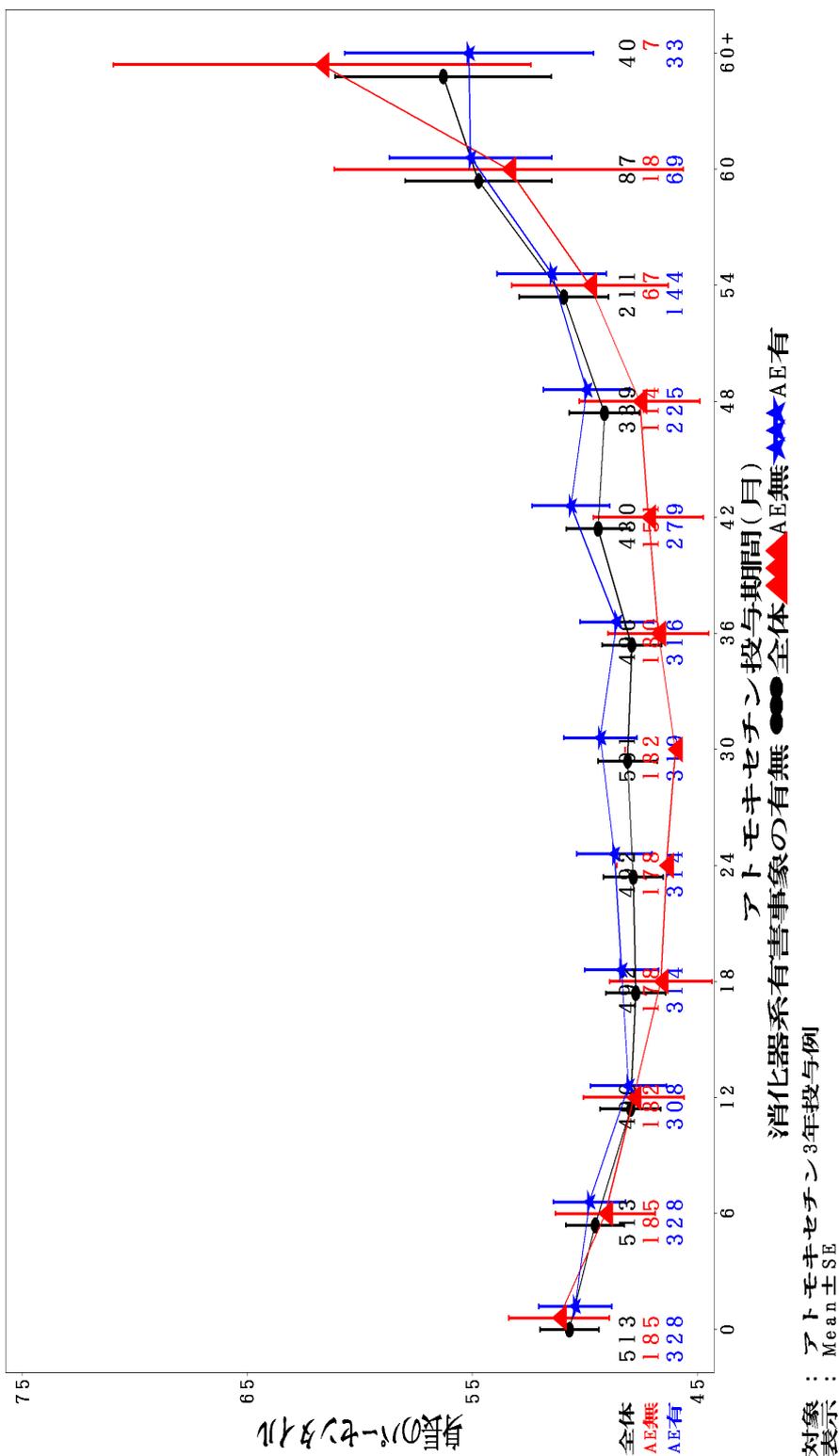


図 2.7.4-88. 消化器系有害事象の有無による身長パーセンタイルの変化
アトモセチン3年以上投与例（海外）

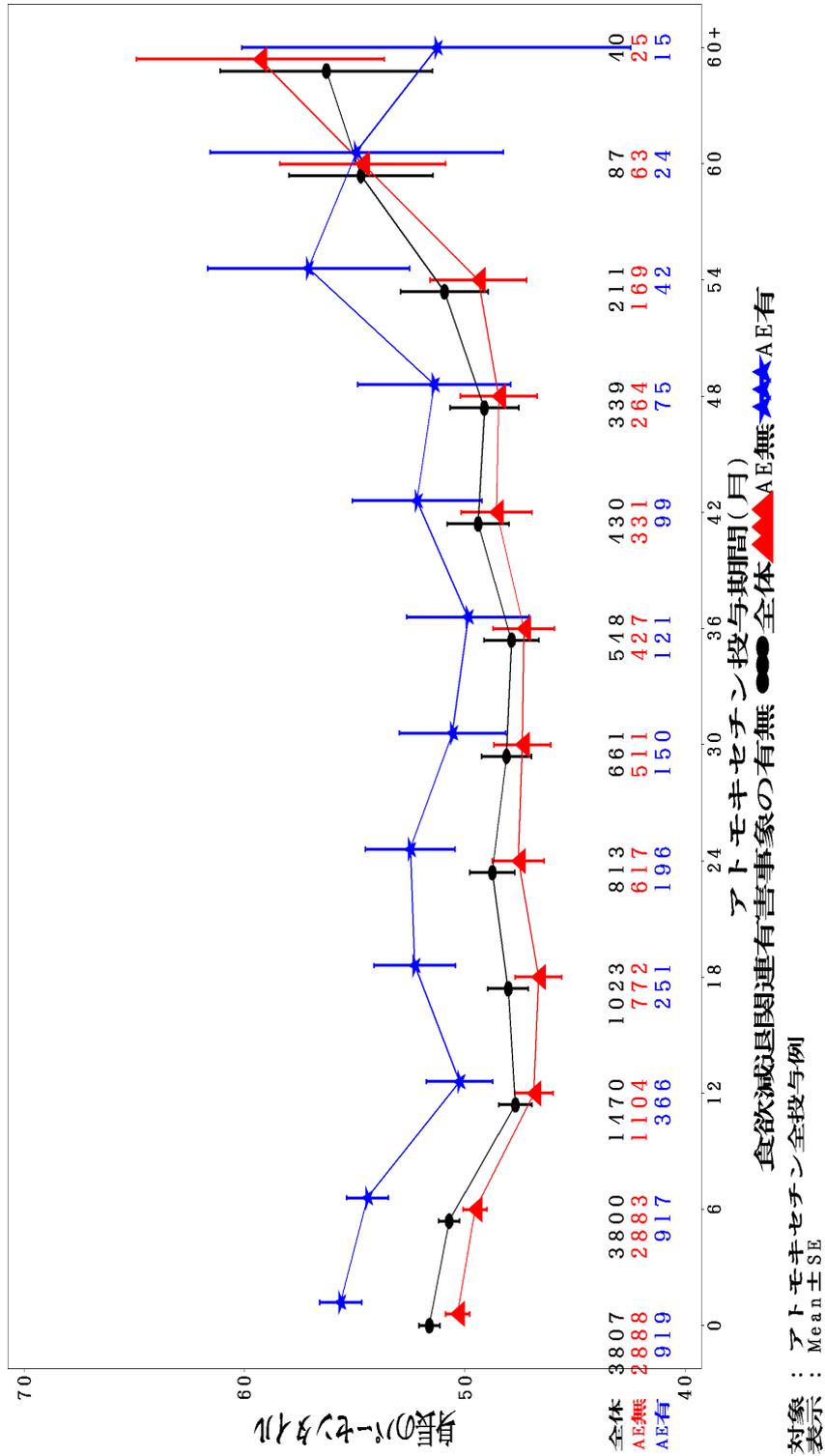


図 2.7.4-89. 食欲減退関連有害事象の有無による身長パーセンタイルの変化
アトモキセチン 1 回以上投与例 (海外)

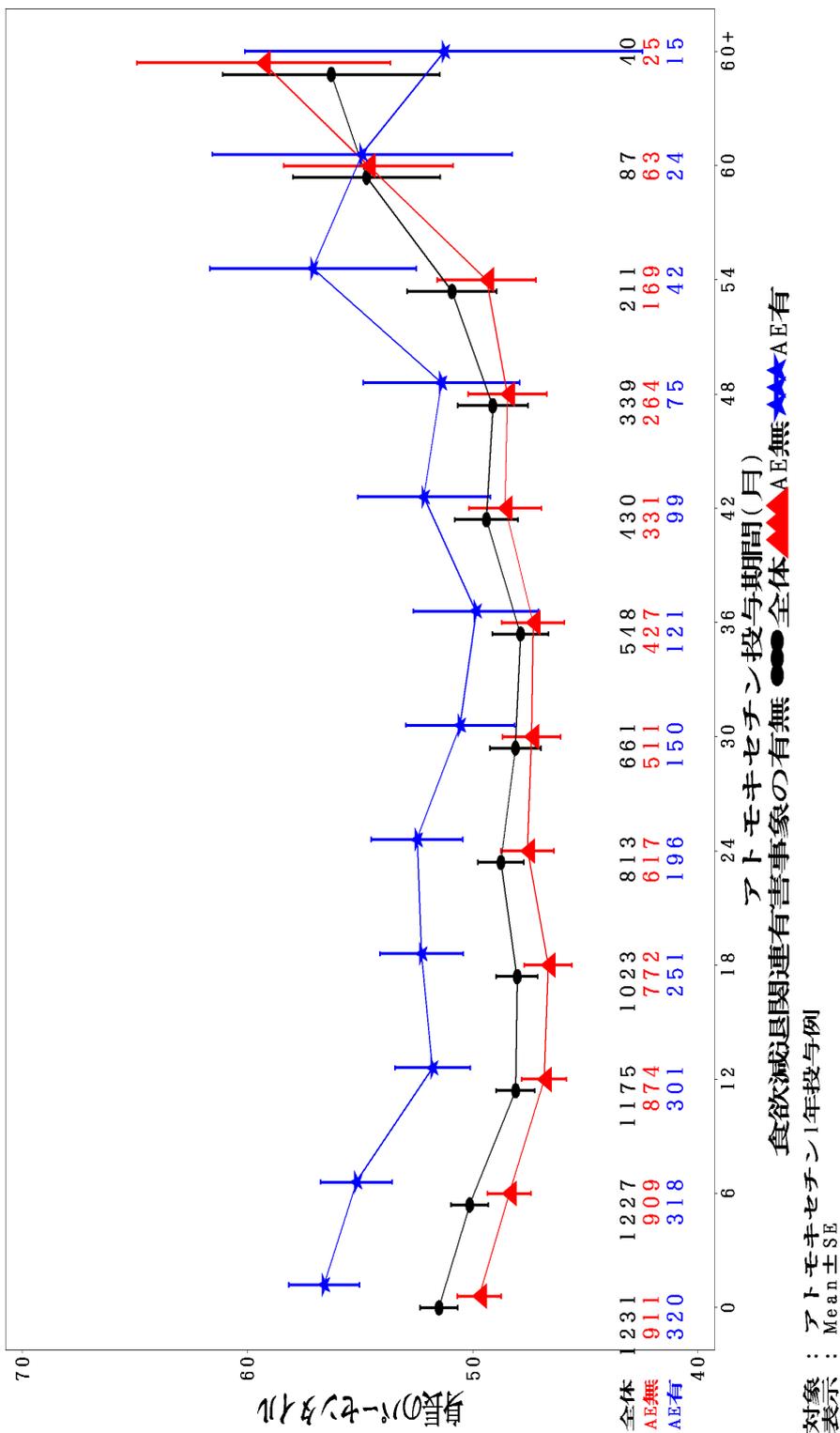


図 2.7.4-90. 食欲減退関連有害事象の有無による身長パーセントイルの変化
アトモセチン1年以上投与例(海外)

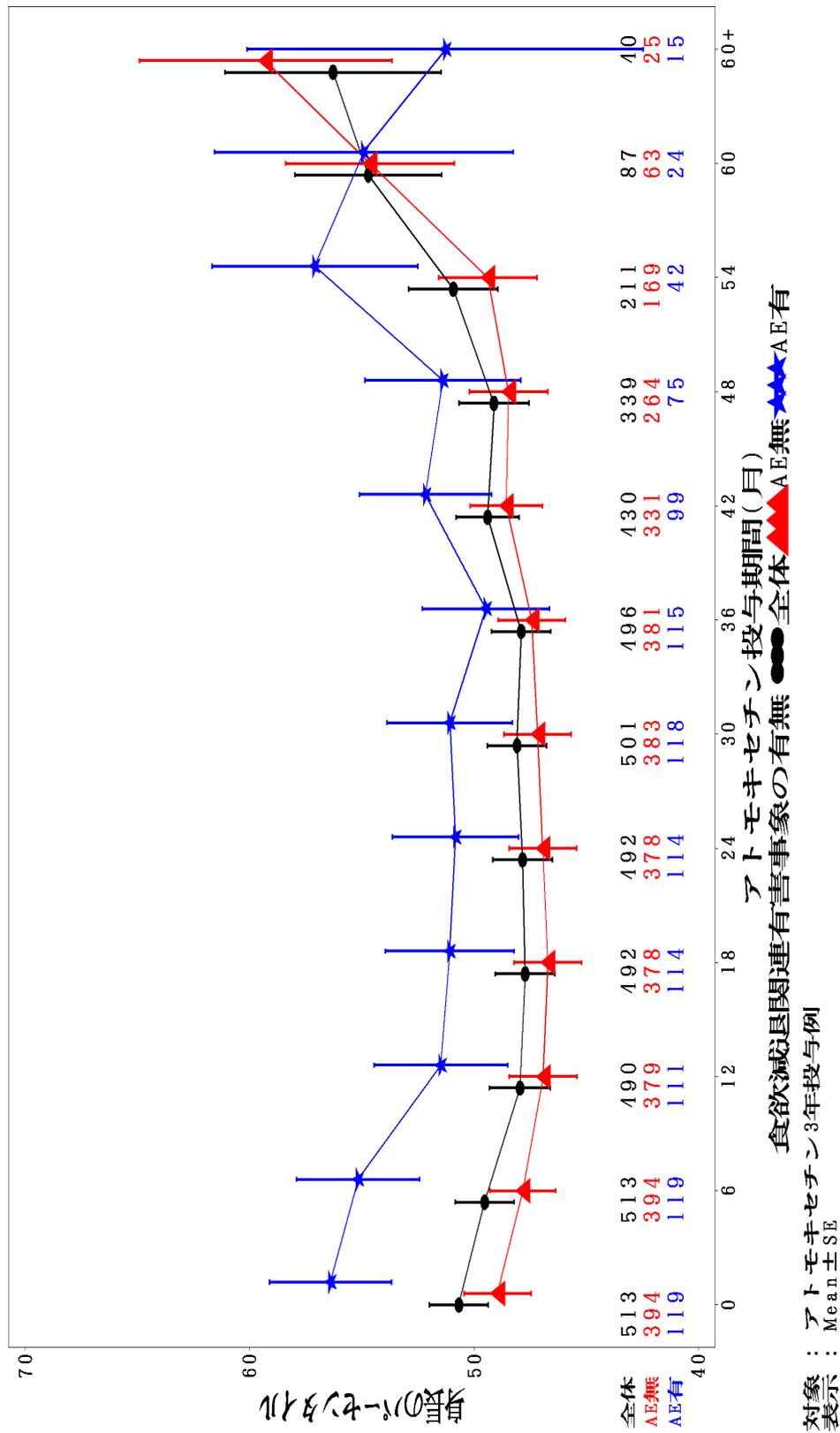


図 2.7.4-91. 食欲減退関連有害事象の有無による身長パーセントイルの変化
アトモセチン3年以上投与例(海外)

2.7.4.2.1.1.3.6 発作、痙攣、てんかん

痙攣発作の発生率及び有病率は、一般に成人に比し小児及び青少年において高いとされ（Benson 1998、Williams 1996）、また、AD/HD を有さない集団に比し、AD/HD を有する小児及び青少年において痙攣発作の発生率が高いとの報告がある（Richer 2002）。

本項では、国内及び海外臨床試験でのアトモセチン投与患者における痙攣発作関連事象の発現率をまとめた。

2.7.4.2.1.1.3.6.1 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、第 2.7.4.6.6.5 項、表 2.7.4-482 に示した MedDRA PT を用いて痙攣関連有害事象を評価した。

LYBD 試験においては該当する有害事象は認められなかった（第 2.7.4.7.1.6 項、表 2.7.4.7-9）。

LYBC 試験において、転倒がプラセボ群の 2 例（3.2%）、失禁がプラセボ群の 1 例（1.6%）に認められた（表 2.7.4-198）。また、長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）では、0～6 ヶ月の評価期間に転倒が 1 例（0.5%）に認められた（表 2.7.4-199）。治験医師のコメントから、認められた転倒及び失禁についてはいずれも痙攣とは関係のない事象であると考えられた。

日本で実施した臨床試験において痙攣に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-198. LYBC 試験で認められた痙攣関連有害事象：重症度別

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
1 件以上の痙攣関連有害事象を 発現した例数	PLC		62	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
	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)
転倒	Fall	PLC	62	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
		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)
失禁	Incontinence	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)

これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は無いと判断された (t14_20_痙攣関連.tsv)。

t14_19_痙攣関連.tsv

表 2.7.4-199. 長期継続投与試験 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))
で認められた痙攣関連の有害事象：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	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヶ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヶ月～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)
転倒	Fall	0～3 年	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		0～6 ヶ月	211	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
		6 ヶ月～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)

本事象は治験薬との因果関係は無いと判断された

A_T14_09_TEAE 重症度別_痙攣関連.tsv

(注 1) : 表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.6.2 海外臨床試験の症例レビュー

アトモセチン投与に伴う発作事象を確認するために、20■■年■■月■■日時点での、終了した試験及び進行中の試験から得られた報告並びに安全性情報データベースから得られた臨床試験における重篤な有害事象報告をそれぞれ検討した。評価の対象とした臨床試験を表 2.7.4-200 に示す。

表 2.7.4-200. 対象とした臨床試験

分類	試験名
AD/HD 対象 完了した試験 (24 試験)	HFBC, HFBD, HFBE, HFBF, HFBK, LYAB, LYAC, LYAF, LYAQ, LYAS, LYAT, LYAU, LYAV, LYAX, LYBB, LYBD, LYBG, LYBI, LYBP, LYBR, LYCC LYAA (成人), LYAO (成人), LYBM (成人)
AD/HD 対象 継続中の試験 (10 試験)	LYAI, LYAW, LYBU, LYBX, LYCD, LYCE, LYCL, S010 LYAR (成人), LYBV (成人)
大うつ病性障害 対象 (9 試験)	HFAA, HFAB, HFAC, HFAD, HFAE, HFAG, HFAH, HFAX, HFAY
その他の臨床試験 (5 試験)	LYAD (薬物乱用歴のある成人), LYBO (薬物乱用歴のある成人), LYBN (成人、うつ病), LYCG (成人、アルツハイマー病) LYBH (小児、遺尿症),
臨床薬理試験 (19 試験)	HFBN, HFBO, LYAP, LYAN, HFBG, HFBH, HFBJ, HFBL, HFBM, HFBP, LYAE, LYAJ, LYAK, LYAL, LYAM, LYAY, LYAZ, LYBJ, LYCM

データカットオフ日：20■■年■■月■■日

PSUR 04 Appendix 14 Appendix I.1

これらの試験において、COSTART 用語、MedDRA 用語又は症例記述欄から発作事象に関連すると思われる記述を検索した。発作が疑われる症例を分類するために、発作とは関連のない報告を検索例から除外し、発作が疑われる残りの症例について 2 名の医療従事者 (少なくとも 1 名は医師とした) が別々にレビューを行った。発作事象を評価するために、テキスト検索に用いた用語を表 2.7.4-201 に示す。

表 2.7.4-201. 発作事象の評価に用いた用語

aura, coma, cons, conv, cyan, eeg, electroencephalo, epil, roll, faint, fall, hyperto, ictal, incoh, incont, muscle, myoclon, nystag, oculog, rigid, seiz, slur, stiff, strab, syncop, tongue, trem, tris, twitch

PSUR 04 Appendix 14 Appendix 1.1

上記のデータベース検索によって確認した報告を検討し、表 2.7.4-202 に示す 5 つの診断分類に分類した。診断分類は、有害事象の報告用語と有害事象の記述を基に行った。報告全件を調査し、意識喪失、強直性間代性運動（tonic-clonic movements）、尿失禁、便失禁、発作後の徴候及び症状（錯乱、嗜眠、頭痛、筋肉痛又は昏迷）、発作後の脳波所見及び発作後の臨床検査所見といった全身性強直性間代性発作の特徴の有無を調べた。てんかん重積状態への分類は有害事象報告用語に基づいて行った。

表 2.7.4-202. 確認された報告の診断分類

診断分類	定義
分類 1	全身性強直性間代性発作の可能性が高い又はその可能性がある症例の報告
分類 2	てんかん重積状態の報告
分類 3	発作として報告されたが、情報不足により発作分類は未確定であった事象
分類 4	発作として報告されたが、提供された情報に基づいて全身性強直性間代性発作とは見なされなかった事象
分類 5	報告書の情報に基づいて、発作ではないと確定された事象

PSUR 04 Appendix 14 本文 3.2.1.1 より作成

診断分類 1～4 に分類された報告について、発作の危険因子及び交絡因子の有無を検討した。交絡因子又は寄与因子として、発作の既往の有無又は家族歴、併用薬、患者が発作を起こす素因となる既往症又は合併症が挙げられた。このほか、症例報告を検討して、アトモキシチンの投与中止後の発作の有無を調べた。なお、診断分類 5 に分類された報告については、危険因子についても交絡因子についても検討を行わなかった。

表 2.7.4-203. 病因分類

病因分類	定義
クラス A	明らかな交絡因子又は寄与因子（例えば、発作の個人歴、良性の痙攣性疾患の診断）
クラス B	交絡因子又は寄与因子の可能性のあるもの（例えば、併用薬の使用、神経学的状態、発作の家族歴）
クラス C	評価のための情報が不足しているために病因を決定できないもの
クラス D	評価情報は十分であるが、交絡因子又は寄与因子のないもの

PSUR 04 Appendix 14 本文 3.2.1.2 より作成

検討の結果、発作の可能性のある事象が 15 例に計 19 件確認された。このうち、2 例（セルトラリン投与患者 1 例、デシプラミン投与患者 1 例）については、発作発生時にアトモキシチンを投与しておらず、アトモキシチン投与とは関連がないと考えられたため、診断分類及び病因分類に関する検討は実施しなかった。

残る 13 例で確認された 17 件の事象を評価したところ、患者 1 例で報告された有害事象 2 件が全身性強直性間代性発作の可能性が高い又はその可能性がある発作（分類 1）

に分類された（表 2.7.4-204）。てんかん重積（分類 2）に分類された有害事象はなかった。発作として報告されたが、報告書の情報不足により分類が未確定であった事象（分類 3）は 7 例（9 件）に認められた（表 2.7.4-205）。患者 5 例における有害事象報告 6 件は、全身性強直性間代性発作に分類されなかった（分類 4、表 2.7.4-206）。

有害事象報告 17 件中 16 件で交絡因子又は寄与因子が確認された（クラス A が 12 件、クラス B が 4 件）。発作事象を評価するための情報が不十分な発作報告は 1 件であった（クラス C）。20██年██月██日までに確認された報告のうち、明らかな寄与因子がないもの（クラス D）は 1 件もなかった。

表 2.7.4-204. 全身性強直性間代性発作の可能性が高い又はその可能性がある発作の報告（分類 1）：全臨床試験が対象

病因分類	臨床試験 ID 番号	人種 年齢 性別	MedDRA 基本語	事象の記述	治療薬	交絡因子
クラス A	LYAB 057- 5333	白人 9.9 歳 男性	Grand mal convulsion (大発作痙攣)	Grand mal seizure (大発作)	アトモキセチン	周産期合併症 双生児妊娠 重篤な有害事象
			Grand mal convulsion (大発作痙攣)	Grand mal seizure (大発作)	アトモキセチン	事象発現の 2 日前に アトモキセチン投与 中止

MedDRA Version 7.0
PSUR 04 Appendix 14 Table 2

表 2.7.4-205. 発作として報告されたが、報告書の情報の不足により発作分類は未定であった事象（分類3）：全臨床試験対象

病因分類	臨床試験 ID 番号	人種 年齢 性別	MedDRA 基本語	事象の記述	治療薬	交絡因子
クラス A	LYAI-063-7745	白人 14.8 歳 男性	Convulsions NOS (痙攣 NOS)	Seizure activity (発作活動)	アトモキセチン	アトモキセチン投与中止後に、脳波の異常あり。後に、若年ミオクローヌス性てんかんと診断。
クラス A	LYBM-063-9657	白人 43.8 歳 女性	Convulsions NOS (痙攣 NOS)	Seizure (発作)	アトモキセチン	自宅の屋根から誤って転落後に頭部を損傷。
クラス A	LYBI-012-7228	白人 11.1 歳 男性	Myoclonus (ミオクローヌス) Hypoglycemic seizure (低血糖性てんかん発作)	Myoclonus (ミオクローヌス) Hypoglycemic seizure (低血糖性てんかん発作)	アトモキセチン	試験参加 3 年前に 1 型糖尿病を発症。いわゆる「低血糖性痙攣」あり。
クラス A	LYAB-059-5416	白人 7.9 歳 女性	Epilepsy NOS (てんかん NOS)	Epilepsy (てんかん)	アトモキセチン	アトモキセチン投与前に、発育遅延、凝視発作 (staring spells)、脳波異常の病歴あり。用量を増やし投与を続けたが、発作事象は発現しなかった。
クラス A	LYBB-019-8942	白人 10.5 歳 男性	Convulsion (痙攣) Convulsion (痙攣)	Groggy due to convulsive syncope (痙攣性失神によるふらふら状態) Convulsive syncope (痙攣性失神)	アトモキセチン	瀉血後の血管迷走性神経症状に引き続き発作事象が発現。用量を増やして更に 13 ヶ月間投与を継続したが、再発なし。
クラス B	LYAI-088-8566	その他 13.3 歳 男性	Convulsions NOS (痙攣 NOS)	Possible seizure (発作の可能性)	アトモキセチン	発作事象の前後に長期間投与を受けていたが、他の関連事象の発現なし。
クラス C	LYAI-063-7735	アフリカ系 16.0 歳 男性	Convulsion (痙攣)	Seizure (発作)	アトモキセチン	治験医師は、治療薬、治療法いずれとも関連なしと報告。

MedDRA Version 7.0
PSUR 04 Appendix 14 Table 3

表 2.7.4-206. 発作として報告されたが、報告書の情報に基づいて全身性強直性間代性発作ではないと見なされた事象（分類 4）：全臨床試験対象

病因分類	臨床試験 ID 番号	人種/ 年齢/性別	MedDRA 基本語	事象の記述	治療薬	交絡因子
クラス A	LYAB-038-4544	白人 13.0 歳 男性	Convulsions NOS (痙攣 NOS) Convulsions NOS (痙攣 NOS)	Seizure (発作) Seizure (発作)	アトモキチン	発作の病歴、異常脳波の病歴
クラス A	LYAI-088-8570	白人 6.9 歳 男性	Complex partial seizures (複雑部分発作)	Partial syncopal seizure (部分失神発作)	アトモキチン	失血及び麻酔を伴う歯科処置の後に失神事象発現
クラス B	HFBF-017-1649	白人 10.6 歳 男性	Partial complex seizures (複雑部分発作)	Psychomotor seizure (精神運動発作)	アトモキチン	用量を増やして更に 2 年間投与を継続したが、同様の事象の発現なし。
クラス B	LYAB-056-5309	白人 8.4 歳 男性	Convulsions NOS (痙攣 NOS)	Possible seizure (発作の可能性)	アトモキチン	用量を増やして更に 3 カ月間投与を継続したが、同様の事象の発現なし。
クラス B	LYBR-603-6301	ヒスパニック 6.9 歳 男性	Simple partial seizures (単純部分発作)	Focal convulsion (焦点てんかん)	アトモキチン	発作の家族歴、妊娠合併症、鉗子分岐

MedDRA Version 7.0
PSUR 04 Appendix 14 Table 4

2.7.4.2.1.1.3.6.3 海外臨床試験における発現率

第 2.7.4.2.1.1.3.6.2 項で評価の対象とした臨床試験のうち、表 2.7.4-207 に示す 31 試験を対象として痙攣関連事象の発現率を求めた。大うつ病性障害を対象とした臨床試験、臨床薬理試験、20 年 月 日時点で継続中の臨床試験のうちデータロックがされていない臨床試験については、アトモキシチンとの因果関係を否定できない有害事象は確認されなかったため、有害事象発現率の推定には含めなかった。

表 2.7.4-207. 対象とした臨床試験 (31 試験)

分類	症例	試験名
AD/HD 対象 完了した試験 (24 試験)	- 全試験- 小児：5083 例 成人：748 例	HFBC, HFBD*, HFBE, HFBF, HFBK*, LYAB, LYAC*, LYAF, LYAQ, LYAS*, LYAT*, LYAU*, LYAV*, LYAX*, LYBB, LYBD, LYBG*, LYBI*, LYBP*, LYBR*, LYCC* LYAA (成人) *, LYAO (成人) *, LYBM (成人) ,
AD/HD 対象 継続中の試験 (4 試験)	- 対照を設定した試験- 小児 ATX：1614 例 PLC：849 例 MPH：523 例	LYAI, LYAW*, LYCL LYAR (成人)
その他の臨床試験 (3 試験)	成人 ATX：270 例 PLC：266 例	LYAD (薬物乱用歴のある成人) , LYBO (薬物乱用歴のある成人) , LYBH (遺尿症の小児) *

20 年 月 日時点でデータロックされていた試験を対象とした

*：対照群を設定した試験 PSUR 04 Appendix 14 Table 5 & 本文 3.3.2.2 より作成

発現率の解析は、対照群を設定した臨床試験を対象とした方法と、表 2.7.4-207 に記載された全臨床試験のアトモキシチン群を対象とした方法の 2 つの方法で実施した。表 2.7.4-208 に、発作の可能性のある有害事象数を投与群及び解析対象別に示す。

小児を対象としたプラセボ又は実薬対照試験では、アトモキシチン群 1614 例、プラセボ群 849 例、メチルフェニデート群 523 例、成人を対象としたプラセボ又は実薬対照試験では、アトモキシチン群 270 例、プラセボ群 266 例が、解析対象となった。全臨床試験を対象とした解析では、小児のアトモキシチン投与患者数は計 5083 例 (5135 患者年)、成人の投与患者数は 748 例 (590 患者年) が解析に含められた。

解析対象となった全臨床試験 (31 試験) において、アトモキシチン投与例 13 例 (小児 12 例、成人 1 例) に 1 回以上の発作事象が認められた。小児患者における全臨床試験からの発現率は 0.2% (12/5083) であり、これは一般小児集団における年率 0.002%/年に相当する値であった。成人患者では、全臨床試験からの発現率は 0.1% (1/748)、年率は 0.002%/年であった。発作事象が認められた 13 例中、プラセボ又は実薬対照試験からの報告は 1 例のみであり、発現率は 0.06%であった。この 1 例は、LYBR 試験の小児患者 (LYBR-603-6301) であり、強直性間代性発作ではないと分類された。

表 2.7.4-208. 投与群別の発作発現例数と発現率

解析対象		アトモキシチン		プラセボ	メチルフェネート	p 値
		n / N	発現率	n / N	n / N	
小児	対照試験	1 / 1614	0.06%	0 / 849	0 / 523	1.000
	全臨床試験	12 / 5083	0.2%	-	-	-
成人	対照試験	0 / 270	-	0 / 266	-	-
	全臨床試験	1 / 748	0.1%	-	-	-

対象とした試験：表 2.7.4-207 に記載

n: 発現例、N: 評価の対象とした例数

p 値は 3 つの治療群の発現率を比較する exact Chi-square test に対応している。

PSUR 04 Appendix 14 Table 6

2.7.4.2.1.1.3.6.4 発作・痙攣・てんかんの要約

痙攣発作の発生率及び有病率は、一般に成人に比し小児及び青少年において高いとされ、0.4～0.9% (Benson 1998、Williams 1996) との報告がある。また、AD/HD を有さない集団に比し、AD/HD を有する小児及び青少年において痙攣発作の発生率が 2.5～6 倍高い (Hesdorffer 2004、Richer 2002) とされている。更に、てんかんが AD/HD のリスクを高める (Dunn 2003、Tan 2005) との報告もある。臨床試験からは、発作の病歴のある患者など発作の危険因子を有する患者は除外されていたため、臨床試験における発作の発現率は、実際の発現率よりも低く認められる可能性は考えられる。

日本で実施した臨床試験において痙攣に関連する有害事象は認められなかった。

外国で実施した臨床試験の統合解析の結果からは、小児を対象とした臨床試験におけるアトモキシチン投与後の発作の発現率は低かった (対照群を設定した臨床試験での発現率 0.06%、全臨床試験での発現率 0.2%)。発作の年間発病率は 0.05～0.1% に近似するとの報告 (Benson 1998、Williams 1996) があり、臨床試験で観察された発現率は概ね同程度であったと考えられた。

2.7.4.2.1.1.3.6.5 20■■年■■月■■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) では、投与期間が 0～6 ヶ月であった 241 例中 1 例 (0.4%)、6 ヶ月～1 年であった 191 例中 1 例 (0.5%)、1 年～2 年であった 158 例中 4 例 (2.5%) に転倒が認められた。また、投与期間が 0～6 ヶ月であった 241 例中 1 例 (0.4%) に意識レベルの低下が認められ、本事象はその後 6 ヶ月～1 年まで継続した (表 2.7.4-209)。これらすべての事象は重症度が軽度であり、意識レベルの低下の 1 例は治験薬との因果関係ありとされたが、転倒の 6 例はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-209. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1)）
で認められた痙攣関連の有害事象：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	7(2.9)	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	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転倒	Fall	0～3 年	241	6(2.5)	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	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
		2 年～3 年	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	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)

(注1) : 表 2.7.4-3 参照

[A_T14_09_TEAE 重症度別_痙攣関連.tsv]

2.7.4.2.1.1.3.7 チック、トゥレット障害

2.7.4.2.1.1.3.7.1 有害事象としてチックが認められた症例

プラセボ対照試験の併合解析及びメチルフェニデート対照試験の併合解析において、有害事象として認められたチック又はトゥレット障害の一覧を表 2.7.4-210 に示した。

プラセボ対照試験（BID/QD）の併合解析で認められたチックの発現率は、アトモキシセチン群 0.6% (9/1597)、プラセボ群 0.6% (6/934) であり、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.794)。

有害事象としてチックが報告された症例のうち、アトモキシセチン群の 4 例、プラセボ群の 2 例が LYAS 試験に参加した症例であった。トゥレット障害又は慢性運動性チックを併存する患者を対象とした LYAS 試験の症例を除いた場合、チックの発現率は、アトモキシセチン群 0.3% (5/1521)、プラセボ群 0.5% (4/862) であった。

LYAS 試験以外で認められたチックの発現症例を表 2.7.4-211 に示した。

アトモキシセチン群において有害事象としてチックが認められた 5 例中、2 例では、チック及びトゥレット障害が既往歴又は合併症として報告されていた。また、5 例中 4 例では、担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。最大重症度が高度とされたものが 1 例、中等度とされたものが 1 例、軽度とされたものが 3 例であった。プラセボ群でチックが認められた 4 例では、2 例が担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。また、最大重症度別では、中等度とされたものが 2 例、軽度とされたものが 2 例であった。一方、チック以外の有害事象では、頭痛、上腹部痛、疲労、体重減少などが認められた。これらのうち重篤とされた有害事象はなく、最悪時重症度はすべて軽度又は中等度であった。

メチルフェニデート対照試験の併合解析で認められたチックの発現率は、アトモキシセチン群 0.2% (1/514)、メチルフェニデート群 0.7% (3/421) であり、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.332) (表 2.7.4-210)。

メチルフェニデート対照試験の併合解析で認められたチックの発現症例を表 2.7.4-212 に示した。有害事象としてチックが認められたメチルフェニデート群の 3 例及びアトモキセチン群の 1 例では、担当医師によりいずれも治験薬との因果関係ありと判断された。また、いずれの事象も最大重症度は中等度と報告されており、既往歴又は合併症としてチック又はトゥレット障害の認められていなかった患者で報告された。一方、チック以外の有害事象としては、頭痛、下痢、嘔吐、易刺激性などが認められた。これらのうち重篤とされた有害事象はなく、最悪時重症度はすべて軽度又は中等度であった。

表 2.7.4-210. プラセボ対照試験 (BID/QD) 及びメチルフェニデート対照試験の併合解析^(注1)で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ対照試験 (BID/QD) の併合解析			メチルフェニデート対照試験の併合解析		
		プラセボ (N=934) n (%)	アトモキセチン (N=1597) n (%)	p 値*	メチルフェニデート (N=421) n (%)	アトモキセチン (N=514) n (%)	p 値*
チック	Tic	6 (0.6)	9 (0.6)	0.794	3 (0.7)	1 (0.2)	0.332

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

対象とした試験：(メチルフェニデート対照試験) HFBD 試験、HFBK 試験、LYBI 試験、LYBR 試験

*投与群間の有害事象の発現率を、Fisher 正確検定を用いて比較した。

S3_ADVE09.xls Table 2.7.4.58.1、S3_ADVE09.xls Table 2.7.4.54.1

(注1)：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-211. 有害事象としてチツクが認められた症例の一覧：プラセボ対照試験の併合解析（注¹）（BID/QD）

試験名 施設 番号 症例 番号	投与群		入種 ADHD 病型 CYP 遺 伝子型	投与期間 (日数)	有 害 事 象 MedDRA PT	発現時 投与量 (mg/kg/ 日)	治験 薬初 回投 以降 の発 現	発現日 (日数)	持続 期間 (日数)	最悪時 重症度	治験薬 との 因果関係	重篤度 分類	終了理由	重要な 既往歴 MedDRA LLT	合併症 MedDRA LLT	併用薬 医師 報告用語
	年齢	性別														
LYAW 105 7506	ATX 7 M	CA Mixed EM	-50 27.5 127	-	チツク	-	N	-	-	1	NO	N	Adv. evt.	-	チツク トウレット 症候群	TRIAMINIC SYRUP、 TYLENOL JUNIOR STRENGTH
				-	トウレット病	-	N	-	1	NO	N					
				-	チツク	-30	N	54	2	NO	N					
				0.56	咳嗽	-7	N	25	1	NO	N					
				0.56	チツク	5	Y	16	2	NO	N					
				0.91	上腹部痛	13	Y	4	1	YES	N					
				1.48	チツク	26	Y	5	1	NO	N					
				1.54	チツク	33	Y	-	1	NO	N					
				0.75	上腹部痛	35	Y	16	2	YES	N					
				0.8	発熱	49	Y	-	1	NO	N					
				0.8	頭痛	48	Y	3	1	YES	N					
				0.8	チツク	42	Y	-	2	NO	N					
				0.8	嘔吐	50	Y	1	1	NO	N					
				-	薬物過敏症	-	N	-	1	NO	N					
-	薬物過敏症	-	N	-	1	NO	N									
-	胃不快感	-	N	-	2	NO	N									
0.61	疲労	0	Y	8	1	YES	N									
1	耳感染	25	Y	11	2	NO	N									
1	限局性感染	20	Y	11	1	NO	N									
1.46	胃不快感	-	N	-	1	NO	N									
LYBG 223 4323	ATX 11 F	CA Mixed EM	-338 39.4 153	-	胃不快感	-	N	-	-	1	NO	N	-	-	-	-
				-	薬物過敏症	-	N	-	1	NO	N					
				0.61	疲労	0	Y	8	1	YES	N					

(続く)

表 2.7.4-211. 有害事象としてチックが認められた症例の一覧：プラセボ対照試験の併合解析^(注1) (BID/QD) (続き)

試験名 施設 番号 症例 番号	投与 群	人種	投与期間 (日数)		有害事象 MedDRA PT	発現時 投与量 (mg/kg/ 日)	治験 薬初 回投 以降 の発 現	発現日 (日数)	持続 期間 (日数)	最悪時 重症度	治験薬 との 因果関係	重篤度 分類	終了理由	重要な 既往歴 MedDRA LLT	合併症 MedDRA LLT	併用薬 医師 報告用語				
			年齢	性別													ADHD 病型	CYP 遺 伝子型	体重(kg)	身長(cm)
LYBI 54 8608	PLA 14 M	HP Inatt EM			チック	1.46	Y	29	32	1	NO	N								
					疲労	1.46	Y	28	203	1	YES	N								
					外耳炎	-	Y	73	10	2	NO	N								
					月経困難症	-	Y	103	1	2	NO	N								
					中期不眠症	-	Y	106	7	1	NO	N								
					涙ぐむ	-	Y	106	7	1	NO	N								
					気管支炎	-	Y	127	2	2	NO	N								
					ウイルス性胃腸炎	-	Y	237	4	1	NO	N								
					ざ瘡	-	N	-	-	1	NO	N								
					頭痛	-	N	-	-	1	NO	N								
					鼻閉	-	N	-	-	1	NO	N								
					悪心	-	N	-	-	1	NO	N								
					チック	-	N	-	-	1	YES	N								
					チック	-	N	-	-	2	YES	N								
LYBP 18 2153	PLA 13 M	CA Mixed EM			学習障害者	-	N	-	-	1	NO	N								
					チック	0	Y	19	59	1	YES	N								

(続く)

表 2.7.4-211. 有害事象としてチックが認められた症例の一覧：プラセボ対照試験の併合解析（注1）（BID/QD）（続き）

試験名 施設 番号 症例 番号	投与 群	年齢	性別	人種	投与期間 (日数)		有害事象 MedDRA PT	発現時 投与量 (mg/kg/ 日)	治験 薬初 回投 以降 の発 現	発現日 (日数)	持続 期間 (日数)	最悪時 重症度	治験薬 との 因果関係	重篤度 分類	終了理由	重要な 既往歴 MedDRA LLT	合併症 MedDRA LLT	併用薬 医師 報告用語	
					ADHD 病型	CYP 遺 伝子型													体重(kg)
LYBX 530 5511	ATX 12 M			CA Mixed EM		-73 39.5 150		-	N	-	-	2	NO	N	Adv. evt.	チック障 害、詳細不 明	感冒	-	
								0.63	Y	9	-	3	NO	Y					
								0.63	Y	0	2	1	YES	N					
								0.63	Y	3	34	1	YES	N					
								1.26	Y	32	8	1	NO	N					
								1.26	Y	32	26	1	YES	N					
LYBX 640 6410	ATX 8 M			CA Mixed EM	- 42.6 151		-	N	-	-	-	1	-	N	Study Period III completed	-	アレルギー 性湿疹	ZYRTEC	
							0.93	Y	10	1	1	YES	N						
							0.93	Y	0	1	1	YES	N						
							0.93	Y	6	1	1	YES	N						
							1.22	Y	25	30	2	NO	N						
							0.49	Y	0	7	1	YES	N						
S010 2 204	ATX - M			EA Mixed EM	-39 31.1 130.5		-	Y	38	-	1	NO	N	Protocol Completed	-	-	-	-	
							1.37	Y	13	14	1	NO	N						
							0	Y	13	14	1	NO	N						
							0	Y	13	14	1	NO	N						
							1.22	Y	25	30	2	NO	N						
							0.49	Y	0	7	1	YES	N						
S010 2 209	PLA - M			EA Mixed EM	-42 26 137		-	Y	13	14	1	1	NO	N	Protocol Completed	-	-	-	-
							0	Y	13	14	1	NO	N						
							0	Y	0	12	1	NO	N						
							0	Y	0	12	1	NO	N						
							1.22	Y	25	30	2	NO	N						
							0.49	Y	0	7	1	YES	N						
S010 2 213	PLA - M			EA Mixed EM	-48 25 120.5		-	N	-127	-	-	2	NO	N	Protocol Completed	-	チック	AMOXICILL IN SUSP. CYPROHEPT ADINE SYRUP	
							0	Y	0	12	1	NO	N						
							0	Y	0	12	1	NO	N						
							0	Y	0	12	1	NO	N						
							1.22	Y	25	30	2	NO	N						
							0.49	Y	0	7	1	YES	N						

性別：M=男性、F=女性、人種：CA=白人、HP=ヒスパニック、EA=東アジア系、ADHD病型：Mixed=混合型、Inatt=不注意優勢型、Y=Yes、N=No
重症度：1=軽度、2=中等度、3=高度
(注1)：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-212. 有害事象としてチツクが認められた症例の一覧：メチルフェニデート対照試験の併合解析（注1）

試験名 施設番号 症例番号	投与群		ADHD 病型		投与期間 (日数)		有害事象 MedDRA PT	発現時 投与量 (mg/kg/ 日)	治験薬初 回投与以 降の発現	発現日 (日数)	持続 期間 (日数)	最悪時 重症度	治験薬との 因果関係	重篤度 分類	終了理由	併用薬 医師報告用語
	年齢	性別	人種	CYP 遺伝子型	体重(kg)	身長(cm)										
HFBK 23 3885	MPH 10 M	Mixed CA EM		-72 44.8 142		下痢	0.22	Y	6	18	1	YES	N	Protocol completed		
						下痢	0.67	Y	24	4	2	YES	N			
						頭痛	0.67	Y	26	1	2	YES	N			
						嘔吐	0.67	Y	26	1	2	YES	N			
						落ち着きのなさ	0.9	Y	50	-	1	YES	N			
						易刺激性	0.9	Y	50	-	1	YES	N			
						チツク	0.9	Y	50	-	2	YES	N			
						嘔吐	0.91	Y	63	1	1	YES	N			
						頭痛	-	N	-6	1	1	NO	N			
						頭痛	-	N	-2	1	2	NO	N			
						血腫	-	N	-1	8	2	NO	N			
						血腫	-	N	-1	1	2	NO	N			
						頭痛	0.4	Y	10	1	1	NO	N			
						感覚鈍麻	0.4	Y	3	12	1	NO	N			
体温上昇	0.83	Y	18	1	1	NO	N									
チツク	0.83	Y	14	16	2	YES	N									
四肢痛	0.83	Y	23	1	2	NO	N									
発熱	0.82	Y	29	3	1	NO	N									
頭痛	0.82	Y	32	1	2	NO	N									
チツク	1.22	Y	41	37	1	YES	N									
胃不快感	1.27	Y	59	3	1	NO	N									
レンサ球菌性咽頭炎	1.22	Y	68	9	2	NO	N									
嘔吐	1.22	Y	69	1	1	NO	N									
単純ヘルペス	1.27	Y	74	9	1	NO	N									

(続く)

表 2.7.4-212. 有害事象としてチェックが認められた症例の一覧：メチルフェニデート対照試験の併合解析（注1）（続き）

試験名 施設番号 症例番号	投与群		ADHD 病型		投与期間		有害事象 MedDRA PT	発現時 投与量 (mg/kg/ 日)	治験薬初 回投与以 降の発現	発現日 (日数)	持続 期間 (日数)	最悪時 重症度	治験薬との 因果関係	重篤度 分類	終了理由	併用薬 医師報告用語	
	年齢	性別	人種	CYP 遺伝子型	(日数)	体重(kg)											身長(cm)
LYBI 55 8312	MPH 8 M	Mixed CA EM						0.72	Y	1	10	1	YES	N	Sponsor's decision	BLISTEX	
								0.72	Y	1	1	2	YES	N			
								2.18	Y	25	15	1	YES	N			
								2.18	Y	25	15	1	YES	N			
								2.18	Y	25	15	1	YES	N			
								2.18	Y	25	15	2	YES	N			
								0.81	Y	39	15	1	YES	N			
								1.16	Y	69	22	2	NO	N			
								1.69	Y	207	42	2	NO	N			
								1.69	Y	274	-	2	NO	N			
LYBR 401 4115	ATX 8 M	Mixed EA EM						1.68	Y	57	-	2	YES	N	Protocol completed	-	

いずれの症例についても、合併症及び既往歴は報告がなかった。また、チェックに対する処置についても報告されていなかった
性別：M=男性、F=女性、人種：CA=白人、O=その他、EA=東アジア系、ADHD病型：Mixed=混合型、Y=Yes、N=No
重症度：1=軽度、2=中等度、3=高度
(注1)：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.1.3.7.2 まとめ

LYAS 試験では、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 患者を対象として、チックに対するアトモキセチン投与の影響を評価した。アトモキセチン又はプラセボ投与により見られた有害事象のうち、比較的好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。

また、LYAS 試験では Yale Global Tic Severity Scale (以下、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。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上での基準値とした-3.7 よりも大きかったことから、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。

本照会事項の回答において、LYAS 試験以外のプラセボ対照試験及びメチルフェニデート対照試験の併合解析を実施し、チック又はトゥレット病の発現率を評価した。

プラセボ対照試験(BID/QD)の併合解析で認められたチックの発現率は、アトモキセチン群0.6%(9/1597)、プラセボ群0.6%(6/934)であり、統計学的に有意な差は認められなかった($p=0.794$)。この併合解析にはLYAS試験に参加した症例が含まれていたため、LYAS試験の症例(アトモキセチン群2例、プラセボ群4例)を除いた場合、チックの発現率はアトモキセチン群0.3%(5/1521)、プラセボ群0.5%(4/862)であった。アトモキセチンによるチックの発現率は、プラセボによる発現率と同程度と考えられた。

また、メチルフェニデート対照試験の併合解析で認められたチックの発現率は、アトモキセチン群0.2%(1/514)、メチルフェニデート群0.7%(3/421)であり、統計学的に有意な差は認められなかったものの($p=0.332$)、メチルフェニデート群で高い発現が見られた。

AD/HD 患者には高い割合でチック又はトゥレット障害を併存することが知られている(Kadesjo 2001, Robertson 2006)。メチルフェニデート製剤では、「運動性チック、Tourette 症候群の患者又はその既往歴・家族歴のある患者」には禁忌(投与しないこと)とされており、チック又はトゥレット障害を併存する AD/HD 患者への治療薬として、本剤のように併存するチック症状を悪化させず、有害事象としてのチックの発現率もプラセボと同程度である薬剤の AD/HD 治療薬としての有用性は高いと考えられた。

2.7.4.2.1.1.4 投与量と安全性リスクの検討(有害事象)

国内及び海外において固定用量で行われた臨床試験(LYBC試験及びLYAC試験)における有害事象及び副作用の発現状況について、投与群別の発現率、発現時期、事象の種類及び重症度の順に検討した。

2.7.4.2.1.1.4.1 発現率について

2.7.4.2.1.1.4.1.1 有害事象

LYBC 試験及び LYAC 試験で認められた有害事象のうち、アトモキセチンを投与された全患者（以下、ATX_ALL 群）での発現率が 5%以上であった事象又は Cochran Armitage 傾向検定で有意な用量反応性が認められた事象を、それぞれ表 2.7.4-213 及び表 2.7.4-214 に示した。

LYBC 試験では、プラセボ群 62 例中 43 例 (69.4%)、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群（以下、ATX_0.5 群）62 例中 49 例 (79.0%)、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群（以下、ATX_1.2 群）60 例中 47 例 (78.3%)、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群（以下、ATX_1.8 群）61 例中 48 例 (78.7%) に 1 件以上の有害事象が認められた。アトモキセチンの各用量群での 1 件以上の有害事象発現率は同程度であり、プラセボを含む Cochran Armitage 傾向検定による、用量反応性は認められなかった ($p=0.284$)。

LYAC 試験では、プラセボ群 83 例中 65 例 (78.3%)、ATX_0.5 群 44 例中 34 例 (77.3%)、ATX_1.2 群 84 例中 64 例 (76.2%)、ATX_1.8 群 83 例中 62 例 (74.7%) に 1 件以上の有害事象が認められた。アトモキセチンの各用量群での 1 件以上の有害事象発現率は同程度であり、プラセボを含む Cochran Armitage 傾向検定による用量相関性は認められなかった ($p=0.573$)。

LYBC 試験及び LYAC 試験での 1 件以上の有害事象発現率は、およそ同程度であった。また、アトモキセチンの用量の増加に伴って、発現率が増加する傾向は見られなかった。

次に、比較的好く見られた有害事象を個別に評価した。

LYBC 試験で ATX_ALL 群で 5%以上の発現率で認められた有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、食欲減退、傾眠、悪心、嘔吐、腹痛、下痢であった。食欲減退（プラセボ群 3.2%、ATX_0.5 群 4.8%、ATX_1.2 群 10.0%、ATX_1.8 群 21.3%）及び嘔吐（プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 4.8%、ATX_1.2 群 11.7%、ATX_1.8 群 8.2%）については、Cochran Armitage 傾向検定により、統計学的に有意な用量反応性が認められた（それぞれ、 $p<0.001$ 、 $p=0.022$ ）。

LYAC 試験で ATX_ALL 群での発現率が 5%以上であった有害事象は、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、傾眠、鼻咽頭炎、悪心、発疹であった。ATX_ALL 群で 5%以上の発現率で認められ、かつ Cochran Armitage 傾向検定により用量相関性が認められたのは、傾眠のみであった（プラセボ群 3.6%、ATX_0.5 群 2.3%、ATX_1.2 群 4.8%、ATX_1.8 群 10.8%、 $p=0.043$ ）。

ATX_ALL 群において 5%以上の発現率で認められた有害事象のうち、LYBC 試験では食欲減退及び嘔吐、LYAC 試験では傾眠に統計学的な用量相関性が認められた。また、発現率は低かったが、LYAC 試験では、耳感染（プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 0%、ATX_1.2 群 2.4%、ATX_1.8 群 4.8%）、耳痛（プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 0%、ATX_1.2 群 2.4%、ATX_1.8 群 4.8%）、そう痒症（プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 0%、ATX_1.2 群 1.2%、ATX_1.8 群 4.8%）、節足動物咬傷（プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 0%、ATX_1.2 群 0%、ATX_1.8 群 3.6%）についても統計学的な用量相関性が認められた。

これらの事象でアトモキシセチンの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が、第 2.7.4.2.1.1.4.3.1 項に示すように、LYBC 試験で認められた食欲減退及び嘔吐、LYAC 試験で認められた傾眠の多くは、軽度の事象と報告されたものであった。

表 2.7.4-213. LYBC 試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)	PLC (N=62) n (%)	ATX 0.5 (N=62) n (%)	ATX 1.2 (N=60) n (%)	ATX 1.8 (N=61) n (%)	ATX ALL (N=183) n (%)	p 値*	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	43 (69.4)	49 (79.0)	47 (78.3)	48 (78.7)	144 (78.7)	0.284	
有害事象が認められなかった症例数	19 (30.6)	13 (21.0)	13 (21.7)	13 (21.3)	39 (21.3)	0.284	
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	10 (16.1)	11 (17.7)	7 (11.7)	11 (18.0)	29 (15.8)	0.965
頭痛	Headache	4 (6.5)	7 (11.3)	10 (16.7)	9 (14.8)	26 (14.2)	0.108
食欲減退	Decreased appetite	2 (3.2)	3 (4.8)	6 (10.0)	13 (21.3)	22 (12.0)	<0.001
傾眠	Somnolence	4 (6.5)	4 (6.5)	6 (10.0)	8 (13.1)	18 (9.8)	0.142
悪心	Nausea	3 (4.8)	4 (6.5)	6 (10.0)	6 (9.8)	16 (8.7)	0.222
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	3 (4.8)	7 (11.7)	5 (8.2)	15 (8.2)	0.022
腹痛	Abdominal pain	5 (8.1)	5 (8.1)	4 (6.7)	2 (3.3)	11 (6.0)	0.257
下痢	Diarrhoea	2 (3.2)	1 (1.6)	6 (10.0)	4 (6.6)	11 (6.0)	0.133

*p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出した。

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率、又は Cochran Armitage 傾向検定により有意差が認められた事象

対象：治験薬を 1 回以上投与された患者

CTD 表 2.7.4-62

表 2.7.4-214. 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：アトモキシセチン 0.5 mg/kg/日、ATX_1.2：アトモキシセチン 1.2 mg/kg/日、ATX_1.8：アトモキシセチン 1.8 mg/kg/日、ATX_ALL：アトモキシセチンを投与された全症例

ATX_ALL 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

ATX_ALL 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。

CTD 表 2.7.4-92

2.7.4.2.1.1.4.1.2 副作用

LYBC 試験及び 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、ATX_ALL 群での発現率が 5%以上であった事象又は Cochran Armitage 傾向検定で有意な用量反応性が認められた事象を、それぞれ表 2.7.4-215 及び表 2.7.4-216 に示した。

LYBC 試験では、プラセボ群 62 例中 19 例 (30.6%)、ATX_0.5 群 62 例中 25 例 (40.3%)、ATX_1.2 群 60 例中 35 例 (58.3%)、ATX_1.8 群 61 例中 32 例 (52.5%) 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。1 件以上の因果関係を否定できない有害事象の発現率に、プラセボを含む Cochran Armitage 傾向検定による、用量反応性が認められた (p=0.003)。

LYAC 試験では、プラセボ群 83 例中 35 例 (42.2%)、ATX_0.5 群で 44 例中 21 例 (47.7%)、ATX_1.2 群で 84 例中 34 例 (40.5%)、ATX_1.8 群で 83 例中 43 例 (51.8%) に 1 件以上の有害事象が認められた。1 件以上の因果関係を否定できない有害事象の発現率に、プラセボを含む Cochran Armitage 傾向検定による用量相関性は認められなかった (p=0.360)。

次に、比較的によく見られた有害事象を個別に評価した。

LYBC 試験において、ATX_ALL 群で 5%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は、食欲減退、頭痛、傾眠、悪心であった。食欲減退については、Cochran Armitage 傾向検定により、統計学的に有意な用量反応性が認められた (プラセボ群 3.2%、ATX_0.5 群 4.8%、ATX_1.2 群 10.0%、ATX_1.8 群 19.7%、p<0.001)。また、傾眠については、統計学的に有意ではなかったものの高用量群の方が低用量群よりも発現率が高かった (プラセボ群 4.8%、ATX_0.5 群 4.8%、ATX_1.2 群 10.0%、ATX_1.8 群 13.1%、p=0.051)。

LYAC 試験において、ATX_ALL 群で 5%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛、食欲減退、上腹部痛、傾眠、嘔吐、浮動性めまいであった。ATX_ALL 群で 5%以上の発現率で認められ、かつ Cochran Armitage 傾向検定により用量相関性が認められたのは、傾眠のみであった (プラセボ群 2.4%、ATX_0.5 群 2.3%、ATX_1.2 群 4.8%、ATX_1.8 群 10.8%、p=0.016)。また、発現率は低かったが、そう痒症 (プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 0%、ATX_1.2 群 0%、ATX_1.8 群 3.6%、p=0.032) についても統計学的な用量相関性が認められた。

食欲減退や傾眠などで、アトモキセチンの用量の増加に伴って、因果関係を否定できない有害事象の発現率が増加する傾向が認められたが、食欲減退や傾眠の多くは、軽度の事象と報告されたものであった。

表 2.7.4-215. LYBC 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 9.1)	PLC (N=62) n (%)	ATX_0.5 (N=62) n (%)	ATX_1.2 (N=60) n (%)	ATX_1.8 (N=61) n (%)	ATX_ALL (N=183) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	19 (30.6)	25 (40.3)	35 (58.3)	32 (52.5)	92 (50.3)	0.003
有害事象が認められなかった症例数	43 (69.4)	37 (59.7)	25 (41.7)	29 (47.5)	91 (49.7)	0.003
食欲減退 Decreased appetite	2 (3.2)	3 (4.8)	6 (10.0)	12 (19.7)	21 (11.5)	<0.001
頭痛 Headache	3 (4.8)	5 (8.1)	8 (13.3)	8 (13.1)	21 (11.5)	0.076
傾眠 Somnolence	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (10.0)	8 (13.1)	17 (9.3)	0.051
悪心 Nausea	3 (4.8)	4 (6.5)	5 (8.3)	4 (6.6)	13 (7.1)	0.622

*p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出した。

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率、又は Cochran Armitage 傾向検定により有意差が認められた事象

対象：治験薬を 1 回以上投与された患者

CTD 表 2.7.4-63

表 2.7.4-216. 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)	ATX_0.5 (N=44)	ATX_1.2 (N=84)	ATX_1.8 (N=83)	ATX_ALL (N=211)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
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

ATX_ALL 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

ATX_ALL 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。

CTD 表 2.7.4-93

2.7.4.2.1.1.4.2 発現時期について

2.7.4.2.1.1.4.2.1 有害事象

LYBC 試験において、ATX_ALL 群での発現率が 5%以上であった有害事象の期間別有症率を表 2.7.4-217 に示した。

LYBC 試験において、ATX_1.8 群で認められた食欲減退については、有症率が経時的に増加する傾向が見られた（Visit3：6.6%、Visit4：10.0%、Visit5：16.9%、Visit6：17.2%）。一方、ATX_1.2 群では減少（Visit3：8.3%、Visit4：8.5%、Visit5：5.2%、Visit6：1.8%）し、ATX_0.5 群では試験期間を通じて同程度の有症率（Visit3：4.8%、Visit4：4.8%、Visit5：4.9%、Visit6：4.9%）であった。

また、悪心では、いずれの用量群においても有症率が経時的に減少する傾向が見られた。その他の各有害事象の有症率にはプラセボ群、アトモキセチンの各用量群ともに、特定の傾向は認められなかった。

1 件以上の有害事象が認められた症例数からは、いずれの用量群においても経時的に有症率が増加する傾向は認められなかった。全体として、ATX_1.8 群と ATX_1.2 群の時期別の有症率に明確な違いは認められなかった。

LYAC 試験において、ATX_ALL 群での発現率が 5%以上であった有害事象の期間別有症率を表 2.7.4-218 に示した。

1 件以上の有害事象が認められた症例数からは、いずれの用量群においても経時的に有症率が増加する傾向は認められなかった。また、5%以上の発現率で認められた有害事象の有症率についても、プラセボ群、アトモキセチンの各用量群ともに、特定の傾向は認められなかった。全体として、ATX_1.8 群と ATX_1.2 群の時期別の有症率に明確な違いは認められなかった。

表 2.7.4-217. LYBC 試験で認められた有害事象の期間別有症率

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	Visit 3			Visit 4			Visit 5			Visit 6		
			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		PLC	62	24	38.7	62	24	38.7	62	21	33.9	61	28	45.9
		ATX 0.5	62	30	48.4	62	35	56.5	61	36	59.0	61	29	47.5
		ATX 1.2	60	31	51.7	59	28	47.5	58	29	50.0	57	34	59.6
		ATX 1.8	61	30	49.2	60	34	56.7	59	38	64.4	58	35	60.3
		ATX ALL	183	91	49.7	181	97	53.6	178	103	57.9	176	98	55.7
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	PLC	62	4	6.5	62	3	4.8	62	1	1.6	61	6	9.8
		ATX 0.5	62	5	8.1	62	7	11.3	61	4	6.6	61	4	6.6
		ATX 1.2	60	2	3.3	59	1	1.7	58	2	3.4	57	5	8.8
		ATX 1.8	61	5	8.2	60	4	6.7	59	3	5.1	58	7	12.1
		ATX ALL	183	12	6.6	181	12	6.6	178	9	5.1	176	16	9.1
頭痛	Headache	PLC	62	3	4.8	62	1	1.6	62	1	1.6	61	1	1.6
		ATX 0.5	62	3	4.8	62	2	3.2	61	5	8.2	61	2	3.3
		ATX 1.2	60	4	6.7	59	5	8.5	58	4	6.9	57	3	5.3
		ATX 1.8	61	2	3.3	60	3	5.0	59	5	8.5	58	3	5.2
		ATX ALL	183	9	4.9	181	10	5.5	178	14	7.9	176	8	4.5
食欲減退	Decreased appetite	PLC	62	2	3.2	62	1	1.6	62	1	1.6	61	1	1.6
		ATX 0.5	62	3	4.8	62	3	4.8	61	3	4.9	61	3	4.9
		ATX 1.2	60	5	8.3	59	5	8.5	58	3	5.2	57	1	1.8
		ATX 1.8	61	4	6.6	60	6	10.0	59	10	16.9	58	10	17.2
		ATX ALL	183	12	6.6	181	14	7.7	178	16	9.0	176	14	8.0
傾眠	Somnolence	PLC	62	3	4.8	62	3	4.8	62	3	4.8	61	3	4.9
		ATX 0.5	62	2	3.2	62	4	6.5	61	4	6.6	61	2	3.3
		ATX 1.2	60	5	8.3	59	4	6.8	58	5	8.6	57	5	8.8
		ATX 1.8	61	6	9.8	60	5	8.3	59	5	8.5	58	5	8.6
		ATX ALL	183	13	7.1	181	13	7.2	178	14	7.9	176	12	6.8
悪心	Nausea	PLC	62	2	3.2	62	1	1.6	62	1	1.6	61	0	0.0
		ATX 0.5	62	3	4.8	62	2	3.2	61	1	1.6	61	1	1.6
		ATX 1.2	60	4	6.7	59	2	3.4	58	2	3.4	57	1	1.8
		ATX 1.8	61	5	8.2	60	3	5.0	59	3	5.1	58	3	5.2
		ATX ALL	183	12	6.6	181	7	3.9	178	6	3.4	176	5	2.8
嘔吐	Vomiting	PLC	62	0	0.0	62	0	0.0	62	0	0.0	61	0	0.0
		ATX 0.5	62	1	1.6	62	1	1.6	61	1	1.6	61	1	1.6
		ATX 1.2	60	4	6.7	59	1	1.7	58	3	5.2	57	0	0.0
		ATX 1.8	61	0	0.0	60	3	5.0	59	3	5.1	58	1	1.7
		ATX ALL	183	5	2.7	181	5	2.8	178	7	3.9	176	2	1.1
腹痛	Abdominal pain	PLC	62	2	3.2	62	2	3.2	62	1	1.6	61	1	1.6
		ATX 0.5	62	3	4.8	62	2	3.2	61	1	1.6	61	1	1.6
		ATX 1.2	60	1	1.7	59	3	5.1	58	1	1.7	57	0	0.0
		ATX 1.8	61	2	3.3	60	0	0.0	59	0	0.0	58	0	0.0
		ATX ALL	183	6	3.3	181	5	2.8	178	2	1.1	176	1	0.6
下痢	Diarrhoea	PLC	62	0	0.0	62	0	0.0	62	1	1.6	61	2	3.3
		ATX 0.5	62	1	1.6	62	0	0.0	61	0	0.0	61	0	0.0
		ATX 1.2	60	6	10.0	59	2	3.4	58	1	1.7	57	1	1.8
		ATX 1.8	61	1	1.6	60	3	5.0	59	1	1.7	58	0	0.0
		ATX ALL	183	8	4.4	181	5	2.8	178	2	1.1	176	1	0.6

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率で認められた事象

Visit3: 2 週、Visit4: 4 週、Visit5: 6 週、Visit6: 8 週

CTD 表 2.7.4-66

表 2.7.4-218. LYAC 試験で認められた有害事象の期間別有症率

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)	投与群	Visit 4		Visit 5		Visit 6		Visit 7		Visit 8		Visit 9		
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)							
1件以上の有害事象が認められた 症例数	PLC	83	34 41.0	81	32 39.5	81	38 46.9	80	41 51.3	78	39 50.0	75	38 50.7	
	ATX 0.5	44	15 34.1	43	14 32.6	39	22 56.4	39	26 66.7	39	25 64.1	36	22 61.1	
	ATX 1.2	84	27 32.1	81	35 43.2	76	35 46.1	75	42 56.0	70	37 52.9	69	39 56.5	
	ATX 1.8	83	36 43.4	78	33 42.3	76	37 48.7	76	39 51.3	75	45 60.0	74	38 51.4	
	ATX ALL	211	78 37.0	202	82 40.6	191	94 49.2	190	107 56.3	184	107 58.2	179	101 56.4	
	PLC	83	3 3.6	81	4 4.9	81	11 13.6	80	11 13.8	78	9 11.5	75	5 6.7	
	ATX 0.5	44	4 9.1	43	2 4.7	39	1 2.6	39	3 7.7	39	6 15.4	36	5 13.9	
	ATX 1.2	84	7 8.3	81	9 11.1	76	5 6.6	75	6 8.0	70	7 10.0	69	6 8.7	
	ATX 1.8	83	10 12.0	78	8 10.3	76	6 7.9	76	4 5.3	75	9 12.0	74	6 8.1	
	ATX ALL	211	21 10.0	202	19 9.4	191	12 6.3	190	13 6.8	184	22 12.0	179	17 9.5	
頭痛	PLC	83	3 3.6	81	3 3.7	81	3 3.7	80	1 1.3	78	1 1.3	75	3 4.0	
	ATX 0.5	44	1 2.3	43	1 2.3	39	1 2.6	39	2 5.1	39	1 2.6	36	0 0.0	
	ATX 1.2	84	5 6.0	81	4 4.9	76	1 1.3	75	3 4.0	70	2 2.9	69	4 5.8	
	ATX 1.8	83	3 3.6	78	3 3.8	76	4 5.3	76	4 5.3	75	6 8.0	74	5 6.8	
	ATX ALL	211	9 4.3	202	8 4.0	191	6 3.1	190	9 4.7	184	9 4.9	179	9 5.0	
	PLC	83	0 0.0	81	0 0.0	81	0 0.0	80	0 0.0	78	1 1.3	75	2 2.7	
	ATX 0.5	44	0 0.0	43	1 2.3	39	2 5.1	39	3 7.7	39	4 10.3	36	3 8.3	
	ATX 1.2	84	1 1.2	81	0 0.0	76	0 0.0	75	1 1.3	70	2 2.9	69	4 5.8	
	ATX 1.8	83	1 1.2	78	0 0.0	76	1 1.3	76	1 1.3	75	3 4.0	74	5 6.8	
	ATX ALL	211	2 0.9	202	1 0.5	191	3 1.6	190	5 2.6	184	9 4.9	179	12 6.7	
咽喉頭疼痛	PLC	83	2 2.4	81	4 4.9	81	3 3.7	80	3 3.8	78	1 1.3	75	4 5.3	
	ATX 0.5	44	1 2.3	43	0 0.0	39	2 5.1	39	3 7.7	39	3 7.7	36	2 5.6	
	ATX 1.2	84	2 2.4	81	3 3.7	76	2 2.6	75	2 2.7	70	1 1.4	69	1 1.4	
	ATX 1.8	83	1 1.2	78	2 2.6	76	2 2.6	76	1 1.3	75	2 2.7	74	3 4.1	
	ATX ALL	211	4 1.9	202	5 2.5	191	6 3.1	190	6 3.2	184	6 3.3	179	6 3.4	
	PLC	83	1 1.2	81	0 0.0	81	1 1.2	80	2 2.5	78	0 0.0	75	2 2.7	
	ATX 0.5	44	1 2.3	43	0 0.0	39	1 2.6	39	1 2.6	39	1 2.6	36	1 2.8	
	ATX 1.2	84	2 2.4	81	2 2.5	76	1 1.3	75	4 5.3	70	1 1.4	69	2 2.9	
	ATX 1.8	83	1 1.2	78	2 2.6	76	2 2.6	76	4 5.3	75	3 4.0	74	1 1.4	
	ATX ALL	211	4 1.9	202	4 2.0	191	4 2.1	190	9 4.7	184	5 2.7	179	4 2.2	
嘔吐	PLC	83	2 2.4	81	2 2.5	81	2 2.5	80	2 2.5	78	2 2.6	75	3 4.0	
	ATX 0.5	44	2 4.5	43	2 4.7	39	1 2.6	39	1 2.6	39	1 2.6	36	1 2.8	
	ATX 1.2	84	5 6.0	81	2 2.5	76	4 5.3	75	5 6.7	70	5 7.1	69	3 4.3	
	ATX 1.8	83	3 3.6	78	6 7.7	76	6 7.9	76	6 7.9	75	6 8.0	74	5 6.8	
	ATX ALL	211	10 4.7	202	10 5.0	191	11 5.8	190	12 6.3	184	12 6.5	179	9 5.0	
	食欲減退	PLC	83	0 0.0	81	0 0.0	81	0 0.0	80	0 0.0	78	0 0.0	75	0 0.0
		ATX 0.5	44	0 0.0	43	1 2.3	39	2 5.1	39	3 7.7	39	4 10.3	36	3 8.3
		ATX 1.2	84	1 1.2	81	0 0.0	76	0 0.0	75	1 1.3	70	2 2.9	69	4 5.8
		ATX 1.8	83	1 1.2	78	0 0.0	76	1 1.3	76	1 1.3	75	3 4.0	74	5 6.8
		ATX ALL	211	2 0.9	202	1 0.5	191	3 1.6	190	5 2.6	184	9 4.9	179	12 6.7
PLC		83	2 2.4	81	4 4.9	81	3 3.7	80	3 3.8	78	1 1.3	75	4 5.3	
ATX 0.5		44	1 2.3	43	0 0.0	39	2 5.1	39	3 7.7	39	3 7.7	36	2 5.6	
ATX 1.2		84	2 2.4	81	3 3.7	76	2 2.6	75	2 2.7	70	1 1.4	69	1 1.4	
ATX 1.8		83	1 1.2	78	2 2.6	76	2 2.6	76	1 1.3	75	2 2.7	74	3 4.1	
ATX ALL		211	4 1.9	202	5 2.5	191	6 3.1	190	6 3.2	184	6 3.3	179	6 3.4	

(続く)

表 2.7.4-218. LYAC 試験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 (Ver 9.0)	投与群	Visit 4		Visit 5		Visit 6		Visit 7		Visit 8		Visit 9				
		N	n (%)													
めまい	PLC	83	0	0.0	81	0	0.0	80	0	0.0	78	1	1.3	75	1	1.3
	ATX 0.5	44	1	2.3	43	0	0.0	39	1	2.6	39	3	7.7	36	1	2.8
	ATX 1.2	84	3	3.6	81	1	1.2	76	1	1.3	75	2	2.7	69	0	0.0
	ATX 1.8	83	5	6.0	78	0	0.0	76	0	0.0	75	1	1.3	74	1	1.4
	ATX ALL	211	9	4.3	202	1	0.5	191	2	1.0	190	6	3.2	184	5	2.7
傾眠	PLC	83	3	3.6	81	2	2.5	81	0	0.0	80	0	0.0	75	0	0.0
	ATX 0.5	44	0	0.0	43	0	0.0	39	0	0.0	39	1	2.6	36	1	2.8
	ATX 1.2	84	4	4.8	81	1	1.2	76	1	1.3	75	1	1.3	70	1	1.4
	ATX 1.8	83	5	6.0	78	2	2.6	76	3	3.9	76	2	2.6	75	4	5.3
	ATX ALL	211	9	4.3	202	3	1.5	191	4	2.1	190	4	2.1	184	6	3.3
鼻咽頭炎	PLC	83	2	2.4	81	2	2.5	81	0	0.0	80	0	0.0	78	2	2.6
	ATX 0.5	44	0	0.0	43	0	0.0	39	0	0.0	39	1	2.6	36	0	0.0
	ATX 1.2	84	1	1.2	81	0	0.0	76	0	0.0	75	1	1.3	70	2	2.9
	ATX 1.8	83	2	2.4	78	2	2.6	76	2	2.6	76	1	1.3	74	2	2.7
	ATX ALL	211	3	1.4	202	2	1.0	191	2	1.0	190	3	1.6	184	5	2.7
悪心	PLC	83	2	2.4	81	1	1.2	81	0	0.0	80	0	0.0	78	1	1.3
	ATX 0.5	44	1	2.3	43	0	0.0	39	1	2.6	39	0	0.0	36	0	0.0
	ATX 1.2	84	1	1.2	81	1	1.2	76	0	0.0	75	3	4.0	70	1	1.4
	ATX 1.8	83	1	1.2	78	1	1.3	76	0	0.0	76	3	3.9	75	1	1.3
	ATX ALL	211	3	1.4	202	2	1.0	191	1	0.5	190	6	3.2	184	2	1.1
発疹	PLC	83	0	0.0	81	0	0.0	81	0	0.0	80	0	0.0	78	0	0.0
	ATX 0.5	44	1	2.3	43	1	2.3	39	1	2.6	39	1	2.6	39	0	0.0
	ATX 1.2	84	1	1.2	81	3	3.7	76	4	5.3	75	2	2.7	70	0	0.0
	ATX 1.8	83	1	1.2	78	0	0.0	76	1	1.3	76	1	1.3	75	2	2.7
	ATX ALL	211	3	1.4	202	4	2.0	191	6	3.1	190	4	2.1	184	2	1.1

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 群において、5%以上の発現率で認められた事象
 ATX_ALL 群での頻度の高い順に示した。
 対象とした試験 : LYAC 試験

2.7.4.2.1.1.4.2.2 副作用

LYBC 試験において、ATX_ALL 群での発現率が 5%以上であっ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 2.7.4-219 に示した。

ATX_1.8 群で認められた食欲減退については、有症率が経時的に増加する傾向が見られた (Visit3 : 6.6%、Visit4 : 10.0%、Visit5 : 15.3%、Visit6 : 15.5%)。一方、ATX_1.2 群では減少 (Visit3 : 8.3%、Visit4 : 8.5%、Visit5 : 5.2%、Visit6 : 1.8%) し、ATX_0.5 群では試験期間を通じて同程度の有症率 (Visit3 : 4.8%、Visit4 : 4.8%、Visit5 : 4.9%、Visit6 : 4.9%) であった。

また、悪心では、いずれの用量群においても有症率が経時的に減少する傾向が見られた。その他の各有害事象の有症率に特定の傾向は認められなかった。

1 件以上の有害事象が認められた症例数からは、いずれの用量群においても経時的に有症率が増加する傾向は認められなかった。全体として、ATX_1.8 群と ATX_1.2 群の時期別の有症率に明確な違いは認められなかった。

LYAC 試験において、ATX_ALL 群での発現率が 5%以上であっ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 2.7.4-220 に示した。

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症例数からは、ATX_0.5 群では経時的に有症率が増加する傾向が認められた。ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群では、Visit 4 から Visit 8 までの期間、経時的に有症率が増加する傾向が認められたが、Visit 9 では有症率の減少が見られた。

また、5%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の有症率について、特定の傾向は認められなかった。全体として、ATX_1.8 群と ATX_1.2 群の時期別の有症率に明確な違いは認められなかった。

表 2.7.4-219. LYBC 試験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 (Ver 9.1)		投与群	Visit 3			Visit 4			Visit 5			Visit 6		
			N	n	(%)									
1 件以上の有害事象が 認められた症例数		PLC	62	13	21.0	62	12	19.4	62	8	12.9	61	9	14.8
		ATX 0.5	62	16	25.8	62	18	29.0	61	22	36.1	61	19	31.1
		ATX 1.2	60	25	41.7	59	23	39.0	58	20	34.5	57	20	35.1
		ATX 1.8	61	22	36.1	60	22	36.7	59	26	44.1	58	22	37.9
		ATX ALL	183	63	34.4	181	63	34.8	178	68	38.2	176	61	34.7
食欲減退	Decreased appetite	PLC	62	2	3.2	62	1	1.6	62	1	1.6	61	1	1.6
		ATX 0.5	62	3	4.8	62	3	4.8	61	3	4.9	61	3	4.9
		ATX 1.2	60	5	8.3	59	5	8.5	58	3	5.2	57	1	1.8
		ATX 1.8	61	4	6.6	60	6	10.0	59	9	15.3	58	9	15.5
		ATX ALL	183	12	6.6	181	14	7.7	178	15	8.4	176	13	7.4
頭痛	Headache	PLC	62	2	3.2	62	1	1.6	62	1	1.6	61	0	0.0
		ATX 0.5	62	3	4.8	62	2	3.2	61	3	4.9	61	2	3.3
		ATX 1.2	60	4	6.7	59	4	6.8	58	4	6.9	57	2	3.5
		ATX 1.8	61	2	3.3	60	3	5.0	59	4	6.8	58	3	5.2
		ATX ALL	183	9	4.9	181	9	5.0	178	11	6.2	176	7	4.0
傾眠	Somnolence	PLC	62	2	3.2	62	2	3.2	62	2	3.2	61	3	4.9
		ATX 0.5	62	1	1.6	62	3	4.8	61	3	4.9	61	2	3.3
		ATX 1.2	60	5	8.3	59	4	6.8	58	5	8.6	57	5	8.8
		ATX 1.8	61	6	9.8	60	5	8.3	59	5	8.5	58	5	8.6
		ATX ALL	183	12	6.6	181	12	6.6	178	13	7.3	176	12	6.8
悪心	Nausea	PLC	62	2	3.2	62	1	1.6	62	1	1.6	61	0	0.0
		ATX 0.5	62	3	4.8	62	2	3.2	61	1	1.6	61	1	1.6
		ATX 1.2	60	3	5.0	59	2	3.4	58	2	3.4	57	1	1.8
		ATX 1.8	61	4	6.6	60	3	5.0	59	2	3.4	58	2	3.4
		ATX ALL	183	10	5.5	181	7	3.9	178	5	2.8	176	4	2.3

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率で認められた事象

Visit3: 2 週、Visit4: 4 週、Visit5: 6 週、Visit6: 8 週

CTD 表 2.7.4-67

表 2.7.4-220. 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期間別有症率

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)	投与群		Visit 4		Visit 5		Visit 6		Visit 7		Visit 8		Visit 9						
	N	n (%)																	
1 件以上の有害事象が認められた 症例数	PLC	83	14	16.9	81	8	9.9	81	16	19.8	80	20	25.0	78	19	24.4	75	15	20.0
	ATX_0.5	44	7	15.9	43	10	23.3	39	12	30.8	39	13	33.3	39	14	35.9	36	14	38.9
	ATX_1.2	84	15	17.9	81	16	19.8	76	19	25.0	75	21	28.0	70	20	28.6	69	19	27.5
	ATX_1.8	83	23	27.7	78	22	28.2	76	25	32.9	76	27	35.5	75	29	38.7	74	23	31.1
	ATX_ALL	211	45	21.3	202	48	23.8	191	56	29.3	190	61	32.1	184	63	34.2	179	56	31.3
頭痛	PLC	83	2	2.4	81	0	0.0	81	7	8.6	80	7	8.8	78	5	6.4	75	4	5.3
	ATX_0.5	44	1	2.3	43	2	4.7	39	1	2.6	39	1	2.6	39	3	7.7	36	3	8.3
	ATX_1.2	84	3	3.6	81	5	6.2	76	3	3.9	75	5	6.7	70	3	4.3	69	3	4.3
	ATX_1.8	83	6	7.2	78	5	6.4	76	6	7.9	76	2	2.6	75	6	8.0	74	6	8.1
	ATX_ALL	211	10	4.7	202	12	5.9	191	10	5.2	190	8	4.2	184	12	6.5	179	12	6.7
食欲減退	PLC	83	2	2.4	81	2	2.5	81	2	2.5	80	2	2.5	78	2	2.6	75	3	4.0
	ATX_0.5	44	2	4.5	43	2	4.7	39	1	2.6	39	1	2.6	39	1	2.6	36	1	2.8
	ATX_1.2	84	5	6.0	81	2	2.5	76	4	5.3	75	4	5.3	70	4	5.7	69	3	4.3
	ATX_1.8	83	3	3.6	78	6	7.7	76	6	7.9	76	6	7.9	75	6	8.0	74	5	6.8
	ATX_ALL	211	10	4.7	202	10	5.0	191	11	5.8	190	11	5.8	184	11	6.0	179	9	5.0
上腹部痛	PLC	83	2	2.4	81	1	1.2	81	2	2.5	80	1	1.3	78	1	1.3	75	2	2.7
	ATX_0.5	44	0	0.0	43	0	0.0	39	0	0.0	39	0	0.0	39	0	0.0	36	0	0.0
	ATX_1.2	84	2	2.4	81	1	1.2	76	1	1.3	75	1	1.3	70	2	2.9	69	3	4.3
	ATX_1.8	83	2	2.4	78	2	2.6	76	3	3.9	76	3	3.9	75	5	6.7	74	3	4.1
	ATX_ALL	211	4	1.9	202	3	1.5	191	4	2.1	190	4	2.1	184	7	3.8	179	6	3.4
傾眠	PLC	83	2	2.4	81	2	2.5	81	0	0.0	80	0	0.0	78	0	0.0	75	0	0.0
	ATX_0.5	44	0	0.0	43	0	0.0	39	0	0.0	39	1	2.6	39	1	2.6	36	1	2.8
	ATX_1.2	84	4	4.8	81	1	1.2	76	1	1.3	75	1	1.3	70	1	1.4	69	1	1.4
	ATX_1.8	83	5	6.0	78	2	2.6	76	3	3.9	76	2	2.6	75	4	5.3	74	4	5.4
	ATX_ALL	211	9	4.3	202	3	1.5	191	4	2.1	190	4	2.1	184	6	3.3	179	6	3.4
嘔吐	PLC	83	1	1.2	81	0	0.0	81	0	0.0	80	2	2.5	78	0	0.0	75	1	1.3
	ATX_0.5	44	1	2.3	43	0	0.0	39	0	0.0	39	0	0.0	39	0	0.0	36	0	0.0
	ATX_1.2	84	2	2.4	81	2	2.5	76	1	1.3	75	1	1.3	70	0	0.0	69	1	1.4
	ATX_1.8	83	1	1.2	78	0	0.0	76	2	2.6	76	4	5.3	75	2	2.7	74	0	0.0
	ATX_ALL	211	4	1.9	202	2	1.0	191	3	1.6	190	5	2.6	184	2	1.1	179	1	0.6
浮動性めまい	PLC	83	0	0.0	81	0	0.0	81	0	0.0	80	0	0.0	78	1	1.3	75	1	1.3
	ATX_0.5	44	0	0.0	43	0	0.0	39	1	2.6	39	2	5.1	39	2	5.1	36	1	2.8
	ATX_1.2	84	3	3.6	81	1	1.2	76	1	1.3	75	1	1.3	70	2	2.9	69	0	0.0
	ATX_1.8	83	4	4.8	78	0	0.0	76	0	0.0	76	1	1.3	75	1	1.3	74	1	1.4
	ATX_ALL	211	7	3.3	202	1	0.5	191	2	1.0	190	4	2.1	184	5	2.7	179	2	1.1

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：アトモキセチン投与全症例

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率で認められた事象

ATX_ALL 群での頻度の高い順に示した。

対象とした試験：LYAC 試験

2.7.4.2.1.1.4.3 事象の種類及び重症度について

2.7.4.2.1.1.4.3.1 有害事象

LYBC 試験及び LYAC 試験において、ATX_ALL 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、それぞれ表 2.7.4-221 及び表 2.7.4-222 に示した。なお、有害事象の重症度の定義は第 2.7.4.1.1.2.1 項に記載した。

LYBC 試験では、プラセボ群、アトモキセチン群ともに高度の有害事象は認められなかった。アトモキセチン群で有害事象を報告した 144 例中、その有害事象の最大重症度が軽度であった症例は 122 例 (84.7%) であり、報告された有害事象の多くは軽度であった。中等度の有害事象は、プラセボ群 3.2% (2/62)、ATX_0.5 群 16.1% (10/62)、ATX_1.2 群 11.7% (7/60)、ATX_1.8 群 8.2% (5/61) で報告され、アトモキセチン高用量群で増加する傾向は見られなかった。また、少数例ではあるが、中等度の嘔吐の発現率は、プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 0%、ATX_1.2 群 1.7% (1/60)、ATX_1.8 群 3.3% (2/61) で、用量の増加に伴い発現率が増加した。

LYAC 試験では、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った (150 例、93.8%)。

1 件以上の有害事象が認められたアトモキセチン群 160 例中 10 例 (6.3%)、プラセボ群 65 例中 3 例 (4.6%) に、高度の有害事象が認められた。

高度の有害事象は、プラセボ群 3.6% (3/83)、ATX_0.5 群 4.5% (2/44)、ATX_1.2 群 4.8% (4/84)、ATX_1.8 群 4.8% (4/83) で報告され、アトモキセチン高用量群で増加する傾向は見られなかった。ATX_ALL 群において高度の有害事象が 1%以上認められたのは、頭痛のみであった。用量別の頭痛の発現率はプラセボ群 0%、ATX_0.5 群 2.3%、ATX_1.2 群 2.4%、ATX_1.8 群 0%であり、アトモキセチン高用量群で増加する傾向は見られなかった。

また、中等度の有害事象についても、プラセボ群 37.3% (31/83)、ATX_0.5 群 27.3% (12/44)、ATX_1.2 群 35.7% (30/84)、ATX_1.8 群 26.5% (22/83) で報告され、アトモキセチン高用量群で増加する傾向は見られなかった。

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率が認められた個々の有害事象では、嘔吐 [プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 2.3% (1/44)、ATX_1.2 群 3.6% (3/84)、ATX_1.8 群 3.6% (3/83)]、傾眠 [ATX_1.8 群 3.6% (3/83)、その他 0%]、発疹 [ATX_1.8 群 2.4% (2/83)、その他 0%] で高用量群での発現率が高かった。

表 2.7.4-221. LYBC 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 9.1)		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	41(66.1)	2(3.2)	0(0.0)	43(69.4)
		ATX 0.5	62	39(62.9)	10(16.1)	0(0.0)	49(79.0)
		ATX 1.2	60	40(66.7)	7(11.7)	0(0.0)	47(78.3)
		ATX 1.8	61	43(70.5)	5(8.2)	0(0.0)	48(78.7)
		ATX ALL	183	122(66.7)	22(12.0)	0(0.0)	144(78.7)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	PLC	62	10(16.1)	0(0.0)	0(0.0)	10(16.1)
		ATX 0.5	62	11(17.7)	0(0.0)	0(0.0)	11(17.7)
		ATX 1.2	60	5(8.3)	2(3.3)	0(0.0)	7(11.7)
		ATX 1.8	61	11(18.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(18.0)
		ATX ALL	183	27(14.8)	2(1.1)	0(0.0)	29(15.8)
頭痛	Headache	PLC	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX 0.5	62	7(11.3)	0(0.0)	0(0.0)	7(11.3)
		ATX 1.2	60	8(13.3)	2(3.3)	0(0.0)	10(16.7)
		ATX 1.8	61	7(11.5)	2(3.3)	0(0.0)	9(14.8)
		ATX ALL	183	22(12.0)	4(2.2)	0(0.0)	26(14.2)
食欲減退	Decreased appetite	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX 0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX 1.2	60	4(6.7)	2(3.3)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX 1.8	61	12(19.7)	1(1.6)	0(0.0)	13(21.3)
		ATX ALL	183	19(10.4)	3(1.6)	0(0.0)	22(12.0)
傾眠	Somnolence	PLC	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX 0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX 1.2	60	5(8.3)	1(1.7)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX 1.8	61	7(11.5)	1(1.6)	0(0.0)	8(13.1)
		ATX ALL	183	16(8.7)	2(1.1)	0(0.0)	18(9.8)
悪心	Nausea	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX 0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX 1.2	60	6(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX 1.8	61	6(9.8)	0(0.0)	0(0.0)	6(9.8)
		ATX ALL	183	16(8.7)	0(0.0)	0(0.0)	16(8.7)
嘔吐	Vomiting	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	6(10.0)	1(1.7)	0(0.0)	7(11.7)
		ATX 1.8	61	3(4.9)	2(3.3)	0(0.0)	5(8.2)
		ATX ALL	183	12(6.6)	3(1.6)	0(0.0)	15(8.2)
腹痛	Abdominal pain	PLC	62	5(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.1)
		ATX 0.5	62	5(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.1)
		ATX 1.2	60	4(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.7)
		ATX 1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX ALL	183	11(6.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(6.0)
下痢	Diarrhoea	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX 0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX 1.2	60	5(8.3)	1(1.7)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX 1.8	61	3(4.9)	1(1.6)	0(0.0)	4(6.6)
		ATX ALL	183	9(4.9)	2(1.1)	0(0.0)	11(6.0)

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率で認められた事象
同一患者で同一の事象が2回以上報告された場合、その内の最大重症度を示した。
CTD表 2.7.4-64

表 2.7.4-222. 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	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	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 群において、5%以上の発現率で認められた事象

ATX_ALL 群での頻度の高い順に示した。

対象とした試験 : LYAC 試験

CTD 表 2.7.4-94

2.7.4.2.1.1.4.3.2 副作用

LYBC 試験及び LYAC 試験において、ATX_ALL 群での発現率が 5%以上であった因果関係を否定できない有害事象を報告された最大重症度別に、それぞれ表 2.7.4-223 及び表 2.7.4-224 に示した。

LYBC 試験では、ATX_ALL 群 183 例中 92 例 (50.3%) に因果関係を否定できない有害事象が認められた。高度の有害事象は認められず、中等度の有害事象が 13 例 (7.1%) で報告された。

中等度の有害事象は、プラセボ群 0% (0/62)、ATX_0.5 群 4.8% (3/62)、ATX_1.2 群 10.0% (6/60)、ATX_1.8 群 6.6% (4/61) で報告され、アトモキセチン高用量群で増加する傾向は見られなかった。

また、少数例ではあるが、中等度の頭痛の発現率は、プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 0%、ATX_1.2 群 3.3% (2/60)、ATX_1.8 群 3.3% (2/61) で、高用量群で発現率が高かった。

LYAC 試験では、ATX_ALL 群で 1 件以上の有害事象を発現した 98 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 (95 例、96.9%)。

高度の有害事象は、プラセボ群 1.2% (1/83)、ATX_0.5 群 2.3% (1/44)、ATX_1.2 群 1.2% (1/84)、ATX_1.8 群 1.2% (1/83) で報告され、アトモキセチン高用量群で増加する傾向は見られなかった。ATX_ALL 群での発現率が 5%以上であった因果関係を否定できない有害事象 6 事象では、重症度が高度と報告されたものは認められなかった。

また、中等度の有害事象についても、プラセボ群 15.7% (13/83)、ATX_0.5 群 6.8% (3/44)、ATX_1.2 群 16.7% (14/84)、ATX_1.8 群 16.9% (14/83) で報告され、アトモキセチン高用量群で増加する傾向は見られなかった。

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率が認められた個々の有害事象では、発現例数は少なかったが、上腹部痛 [ATX_1.8 群 2.4% (2/83)、その他 0%]、傾眠 [ATX_1.8 群 3.6% (3/83)、その他 0%]、で高用量群での発現率が高かった。

表 2.7.4-223. LYBC 試験で認められた因果関係を否定できない有害事象の
重症度別表示

有害事象名 MedDRA PT (Ver 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	19(30.6)	0(0.0)	0(0.0)	19(30.6)
		ATX 0.5	62	22(35.5)	3(4.8)	0(0.0)	25(40.3)
		ATX 1.2	60	29(48.3)	6(10.0)	0(0.0)	35(58.3)
		ATX 1.8	61	28(45.9)	4(6.6)	0(0.0)	32(52.5)
		ATX ALL	183	79(43.2)	13(7.1)	0(0.0)	92(50.3)
食欲減退	Decreased appetite	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX 0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX 1.2	60	4(6.7)	2(3.3)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX 1.8	61	11(18.0)	1(1.6)	0(0.0)	12(19.7)
		ATX ALL	183	18(9.8)	3(1.6)	0(0.0)	21(11.5)
頭痛	Headache	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX 0.5	62	5(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.1)
		ATX 1.2	60	6(10.0)	2(3.3)	0(0.0)	8(13.3)
		ATX 1.8	61	6(9.8)	2(3.3)	0(0.0)	8(13.1)
		ATX ALL	183	17(9.3)	4(2.2)	0(0.0)	21(11.5)
傾眠	Somnolence	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX 0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX 1.2	60	5(8.3)	1(1.7)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX 1.8	61	7(11.5)	1(1.6)	0(0.0)	8(13.1)
		ATX ALL	183	15(8.2)	2(1.1)	0(0.0)	17(9.3)
悪心	Nausea	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX 0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX 1.2	60	5(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.3)
		ATX 1.8	61	4(6.6)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.6)
		ATX ALL	183	13(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	13(7.1)

ATX_ALL 群において、5%以上の発現率で認められた事象
同一患者で同一の事象が2回以上報告された場合、その内の最大重症度を示した。
CTD表 2.7.4-65

表 2.7.4-224. 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	83	21 (25.3)	13 (15.7)	1 (1.2)	35 (42.2)
		ATX_0.5	44	17 (38.6)	3 (6.8)	1 (2.3)	21 (47.7)
		ATX_1.2	84	19 (22.6)	14 (16.7)	1 (1.2)	34 (40.5)
		ATX_1.8	83	28 (33.7)	14 (16.9)	1 (1.2)	43 (51.8)
		ATX_ALL	211	64 (30.3)	31 (14.7)	3 (1.4)	98 (46.4)
頭痛	Headache	PLC	83	6 (7.2)	7 (8.4)	0 (0.0)	13 (15.7)
		ATX_0.5	44	4 (9.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	5 (11.4)
		ATX_1.2	84	7 (8.3)	3 (3.6)	0 (0.0)	10 (11.9)
		ATX_1.8	83	11 (13.3)	5 (6.0)	0 (0.0)	16 (19.3)
		ATX_ALL	211	22 (10.4)	9 (4.3)	0 (0.0)	31 (14.7)
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	6 (7.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	8 (9.5)
		ATX_1.8	83	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_ALL	211	14 (6.6)	4 (1.9)	0 (0.0)	18 (8.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	PLC	83	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ATX_1.2	84	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_1.8	83	7 (8.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	9 (10.8)
		ATX_ALL	211	12 (5.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	14 (6.6)
傾眠	Somnolence	PLC	83	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
		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)
嘔吐	Vomiting	PLC	83	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)
		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)	0 (0.0)	6 (7.2)
		ATX_ALL	211	8 (3.8)	4 (1.9)	0 (0.0)	12 (5.7)
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	2 (4.5)	1 (2.3)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_ALL	211	9 (4.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	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 群において、5%以上の発現率で認められた事象

ATX_ALL 群での頻度の高い順に示した。

対象とした試験 : LYAC 試験

以上、有害事象及び副作用の発現状況（発現率、発現時期、事象の種類及び重症度）について用量別に検討した結果、食欲減退や傾眠、嘔吐など、いくつかの事象について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が、発現時期別及び重症度別の検討結果を含めると、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群の安全性に大きな違いはないと考えられた。

2.7.4.2.1.1.5 血中濃度（曝露量）と有害事象との相関性に関する検討

血漿中アトモキセチン濃度と相関して発現する有害事象がないかを検討するために、アトモキセチンの曝露量（AUC）を 5 集団に分類し、部分集団ごとの有害事象の発現率を検討した。母集団薬物動態解析結果より個々の症例の AUC が算出可能であること、

また、同じ試験デザインであることから、用量反応試験（予定される臨床用量である 0.5~1.8 mg/kg/日を含む）である LYBC 試験（日本人）及び LYAC 試験（外国人）を用いて検討した。

本剤は低用量から漸増し、また、本剤投与における有害事象の多くは投与初期に発現していた。そこで、本剤投与後のアトモセチンの曝露量と安全性の関係の評価に際して、各来院における本剤の投与量から母集団薬物動態解析結果を用いてベイジアン法により AUC を推定し、来院ごとに AUC 別の有害事象発現率を算出した。AUC の区分については AUC_{0-τ} (μg・hr/mL) の分布の統計量から、AUC_{0-τ} (μg・hr/mL) の分布が 0、0~0.5、0.5~1、1~3、3 超の区分を用いた。LYBC 試験及び LYAC 試験における、アトモセチンの曝露量の要約統計量を表 2.7.4-225 及び表 2.7.4-226 に示した。

表 2.7.4-225. アトモセチンの曝露量 (AUC_{0-τ}) の要約 : LYBC 試験^a

AUC _{0-τ} (μg・hr/mL)	来院 2-3'	来院 3'-3	来院 3-4'	来院 4'-4	来院 4-5	来院 5-6
平均値	0.66	0.90	1.22	1.45	1.46	1.46
標準偏差	0.36	0.55	0.84	1.13	1.13	1.13
最小値	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
25 パーセンタイル	0.42	0.49	0.58	0.58	0.59	0.58
中央値	0.55	0.74	1.00	1.18	1.19	1.19
75 パーセンタイル	0.84	1.16	1.70	1.84	1.85	1.86
最大値	2.22	3.46	4.85	6.92	6.92	6.92

^a CYP2D6 PM の症例数が少なかったため、PM は母集団薬物動態解析から除外した。

来院 3'、来院 4'は、実際の来院日ではなく、それぞれ目標用量である 0.8 mg/kg/日、1.8 mg/kg/日への増量が予定されていた時点を示す。アトモセチン群の患者は、来院 2-3'では 0.5 mg/kg/日が投与され、1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群の患者では、来院 3'-3 では 0.8 mg/kg/日を、来院 3-4'では 1.2 mg/kg/日を投与された。1.8 mg/kg/日群の患者では、来院 4'以降 1.8 mg/kg/日を投与された。

表 2.7.4-226. アトモセチンの曝露量 (AUC_{0-τ}) の要約 : LYAC 試験

AUC _{0-τ} (μg・hr/mL)	来院 3-4	来院 4-5	来院 5-6	来院 6-7	来院 7-8	来院 8-9
平均値	0.86	1.21	1.68	2.02	2.03	2.03
標準偏差	1.07	1.49	2.18	2.62	2.66	2.65
最小値	0.06	0.09	0.14	0.14	0.14	0.14
25 パーセンタイル	0.36	0.50	0.66	0.69	0.65	0.69
中央値	0.54	0.70	1.04	1.18	1.15	1.19
75 パーセンタイル	0.82	1.23	1.69	2.16	2.16	2.16
最大値	6.88	9.17	13.76	18.34	18.34	18.34

アトモセチン群の患者は、来院 3-4 では 0.5 mg/kg/日を投与され、1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群の患者では来院 4-5 で 0.8 mg/kg/日を、来院 5-6 で 1.2 mg/kg/日を投与された。1.8 mg/kg/日群の患者では、来院 6 で 1.8 mg/kg/日に増量された。

LYBC 試験の結果を表 2.7.4-227 に、LYAC 試験の結果を表 2.7.4-228 に示した。

LYBC 試験、LYAC 試験のいずれにおいても、1 件以上の有害事象が認められた症例数の割合が、曝露量の増加に伴って増加する傾向は認められなかった。

5%以上の発現率で認められた個々の有害事象を評価した結果、LYBC 試験では、来院 4'-4 以降において、曝露量の小さい集団に比べ、曝露量の大きい集団で食欲減退の発現率が高い傾向が認められた [来院 4'-4 : 0 超 0.5 以下で 5.7% (2/35) 、0.5 超 1 以下で 2.6% (1/38) 、1 超 3 以下で 7.3% (6/82) 、3 超で 14.3% (2/14) 、来院 4-5 : 0 超 0.5 以

下で 5.9% (2/34) 、0.5 超 1 以下で 2.6% (1/38) 、1 超 3 以下で 9.8% (8/82) 、3 超で 21.4% (3/14) 、来院 5-6 : 0 超 0.5 以下で 5.9% (2/34) 、0.5 超 1 以下で 2.6% (1/38) 、1 超 3 以下で 8.6% (7/81) 、3 超で 21.4% (3/14)] 。しかし、他の有害事象については、曝露量と有害事象の発現率との間に、明確な関連は認められなかった。

LYAC 試験では、傾眠について、来院 7-8 と来院 8-9 において、曝露量が小さい集団に比べ、曝露量大きい集団で発現率が高い傾向が認められた [来院 7-8 : 0 超 0.5 以下で 2.8% (1/36) 、0.5 超 1 以下で 0% (0/39) 、1 超 3 以下で 3.9% (3/77) 、3 超で 6.7% (2/30) 、来院 8-9 : 0 超 0.5 以下で 2.9% (1/34) 、0.5 超 1 以下で 0% (0/36) 、1 超 3 以下で 3.8% (3/79) 、3 超で 6.9% (2/29)] 。また、食欲減退については、曝露量が 3 超の集団での発現率が低かったものの、来院 5-6 以降において、同様の傾向が認められた。

以上、LYBC 試験では、食欲減退を除いて、発現率と曝露量との間に明確な関連は認められなかった。LYBC 試験で認められた食欲減退の重症度は、中等度 3 例、軽度 19 例であり、食欲減退により中止した症例及び重篤と判断された事象がなかったことから、忍容性は認められたものと考えられた。また、LYBC 試験の曝露量 ($AUC_{0-\tau}$) の最大値は $6.92 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であったが、当該患者では重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められておらず、本患者での忍容性が確認されたと考えられた。

LYAC 試験では、傾眠及び食欲減退について、発現率と曝露量との関連は否定できないと考えられた。LYAC 試験で認められた傾眠の重症度は中等度 3 例、軽度 11 例、食欲減退の重症度は中等度 4 例、軽度 15 例であり、傾眠を発現した 1 例が試験を中止したものの、全体として忍容性は認められたものと考えられた。また、LYAC 試験の曝露量 ($AUC_{0-\tau}$) の最大値は $18.34 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であったが、当該患者では重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められておらず、本患者での忍容性が確認されたと考えられた。

表 2.7.4-227. 推定曝露量別の有害事象発現率：LYBC 試験

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.1)	AUC _{0-τ} (μg・hr/mL)	来院 2-3'		来院 3-3'		来院 3-4'		来院 4-4'		来院 4-5'		来院 5-6'	
		N	n (%)										
1 件以上の有害事象が認められた症例数	0	62	16(25.8)	62	20(32.3)	62	21(33.9)	62	19(30.6)	62	21(33.9)	61	28(45.9)
	0 超 0.5 以下	71	31(43.7)	45	21(46.7)	35	19(54.3)	35	22(62.9)	34	25(73.5)	34	18(52.9)
	0.5 超 1 以下	79	23(29.1)	72	23(31.9)	50	20(40.0)	38	16(42.1)	38	16(42.1)	38	19(50.0)
	1 超 3 以下	19	6(31.6)	51	19(37.3)	75	31(41.3)	82	30(36.6)	82	45(54.9)	81	49(60.5)
	3 超	0	0(0.0)	1	1(100.0)	9	3(33.3)	14	8(57.1)	14	12(85.7)	14	8(57.1)
鼻咽頭炎	0	62	1(1.6)	62	4(6.5)	62	3(4.8)	62	1(1.6)	62	1(1.6)	61	6(9.8)
	0 超 0.5 以下	71	2(2.8)	45	3(6.7)	35	3(8.6)	35	1(2.9)	34	3(8.8)	34	3(8.8)
	0.5 超 1 以下	79	0(0.0)	72	6(8.3)	50	3(6.0)	38	2(5.3)	38	2(5.3)	38	3(7.9)
	1 超 3 以下	19	0(0.0)	51	3(5.9)	75	5(6.7)	82	1(1.2)	82	4(4.9)	81	10(12.3)
	3 超	0	0(0.0)	1	0(0.0)	9	0(0.0)	14	0(0.0)	14	0(0.0)	14	0(0.0)
頭痛	0	62	1(1.6)	62	2(3.2)	62	1(1.6)	62	0(0.0)	62	1(1.6)	61	1(1.6)
	0 超 0.5 以下	71	2(2.8)	45	0(0.0)	35	2(5.7)	35	2(5.7)	34	3(8.8)	34	2(5.9)
	0.5 超 1 以下	79	5(6.3)	72	1(1.4)	50	2(4.0)	38	2(5.3)	38	3(7.9)	38	2(5.3)
	1 超 3 以下	19	1(5.3)	51	1(2.0)	75	3(4.0)	82	2(2.4)	82	6(7.3)	81	3(3.7)
	3 超	0	0(0.0)	1	0(0.0)	9	0(0.0)	14	1(7.1)	14	1(7.1)	14	1(7.1)
食欲減退	0	62	1(1.6)	62	1(1.6)	62	1(1.6)	62	1(1.6)	62	1(1.6)	61	1(1.6)
	0 超 0.5 以下	71	5(7.0)	45	3(6.7)	35	2(5.7)	35	2(5.7)	34	2(5.9)	34	2(5.9)
	0.5 超 1 以下	79	3(3.8)	72	3(4.2)	50	2(4.0)	38	1(2.6)	38	1(2.6)	38	1(2.6)
	1 超 3 以下	19	1(5.3)	51	2(3.9)	75	4(5.3)	82	6(7.3)	82	8(9.8)	81	7(8.6)
	3 超	0	0(0.0)	1	1(100.0)	9	0(0.0)	14	2(14.3)	14	3(21.4)	14	3(21.4)
傾眠	0	62	3(4.8)	62	3(4.8)	62	3(4.8)	62	3(4.8)	62	3(4.8)	61	3(4.9)
	0 超 0.5 以下	71	4(5.6)	45	3(6.7)	35	2(5.7)	35	2(5.7)	34	2(5.9)	34	0(0.0)
	0.5 超 1 以下	79	6(7.6)	72	3(4.2)	50	4(8.0)	38	3(7.9)	38	4(10.5)	38	5(13.2)
	1 超 3 以下	19	1(5.3)	51	4(7.8)	75	6(8.0)	82	6(7.3)	82	6(7.3)	81	6(7.4)
	3 超	0	0(0.0)	1	0(0.0)	9	0(0.0)	14	1(7.1)	14	1(7.1)	14	0(0.0)
悪心	0	62	2(3.2)	62	1(1.6)	62	1(1.6)	62	0(0.0)	62	1(1.6)	61	0(0.0)
	0 超 0.5 以下	71	6(8.5)	45	0(0.0)	35	1(2.9)	35	1(2.9)	34	0(0.0)	34	0(0.0)
	0.5 超 1 以下	79	3(3.8)	72	2(2.8)	50	1(2.0)	38	3(7.9)	38	3(7.9)	38	2(5.3)
	1 超 3 以下	19	0(0.0)	51	2(3.9)	75	2(2.7)	82	1(1.2)	82	2(2.4)	81	2(2.5)
	3 超	0	0(0.0)	1	0(0.0)	9	0(0.0)	14	1(7.1)	14	1(7.1)	14	1(7.1)

(続く)

表 2.7.4-227. 推定曝露量別の有害事象発現率：LYBC 試験（続き）

MedDRA PT (Version 9.1)	有害事象名	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	来院 2-3'		来院 3-3		来院 3-4'		来院 4-4		来院 4-5		来院 5-6	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
嘔吐	Vomiting	0	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	0(0.0)	61	0(0.0)
		0 超 0.5 以下	71	2(2.8)	45	1(2.2)	35	0(0.0)	35	1(2.9)	34	1(2.9)	34	1(2.9)
		0.5 超 1 以下	79	1(1.3)	72	1(1.4)	50	0(0.0)	38	0(0.0)	38	1(2.6)	38	0(0.0)
		1 超 3 以下	19	0(0.0)	51	0(0.0)	75	0(0.0)	82	4(4.9)	82	5(6.1)	81	1(1.2)
腹痛	Abdominal pain	3 超	0	0(0.0)	1	0(0.0)	9	0(0.0)	14	0(0.0)	14	0(0.0)	14	0(0.0)
		0	62	2(3.2)	62	1(1.6)	62	2(3.2)	62	0(0.0)	62	1(1.6)	61	1(1.6)
		0 超 0.5 以下	71	3(4.2)	45	1(2.2)	35	1(2.9)	35	0(0.0)	34	1(2.9)	34	1(2.9)
		0.5 超 1 以下	79	0(0.0)	72	1(1.4)	50	3(6.0)	38	1(2.6)	38	0(0.0)	38	0(0.0)
下痢	Diarrhoea	1 超 3 以下	19	1(5.3)	51	0(0.0)	75	0(0.0)	82	1(1.2)	82	1(1.2)	81	0(0.0)
		3 超	0	0(0.0)	1	0(0.0)	9	0(0.0)	14	0(0.0)	14	0(0.0)	14	0(0.0)
		0	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	1(1.6)	61	2(3.3)
		0 超 0.5 以下	71	1(1.4)	45	2(4.4)	35	0(0.0)	35	0(0.0)	34	0(0.0)	34	0(0.0)
		0.5 超 1 以下	79	2(2.5)	72	0(0.0)	50	2(4.0)	38	0(0.0)	38	0(0.0)	38	0(0.0)
		1 超 3 以下	19	0(0.0)	51	3(5.9)	75	1(1.3)	82	3(3.7)	82	2(2.4)	81	1(1.2)
		3 超	0	0(0.0)	1	0(0.0)	9	0(0.0)	14	0(0.0)	14	0(0.0)	14	0(0.0)
		0	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	0(0.0)	62	1(1.6)	61	2(3.3)

ATX_ALL 群において 5%以上の発現率で認められた有害事象を、頻度の高い順に示した。

来院 3'、来院 4' は、実際の来院日ではなく、それぞれ目標用量である 0.8 mg/kg/日、1.8 mg/kg/日への増量が予定されていた時点を示す。アトモセチン群の患者は、来院 2-3' では 0.5 mg/kg/日が投与され、1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群の患者では、来院 3'-3' では 0.8 mg/kg/日を、来院 3'-4' では 1.2 mg/kg/日を投与された。1.8 mg/kg/日群の患者では、来院 4' 以降 1.8 mg/kg/日を投与された。

表 2.7.4-228. 推定曝露量別の有害事象発現率：LYAC 試験

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.0)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	来院 3-4		来院 4-5		来院 5-6		来院 6-7		来院 7-8		来院 8-9	
		N	n (%)										
1 件以上の有害事象が認められた症例数	0	83	34(41.0)	81	32(39.5)	81	38(46.9)	80	41(51.3)	78	39(50.0)	75	38(50.7)
	0 超 0.5 以下	90	29(32.2)	46	16(34.8)	37	19(51.4)	34	23(67.6)	36	23(63.9)	34	20(58.8)
	0.5 超 1 以下	63	22(34.9)	86	36(41.9)	52	26(50.0)	40	23(57.5)	39	23(59.0)	36	19(52.8)
頭痛	1 超 3 以下	26	13(50.0)	43	19(44.2)	78	39(50.0)	81	44(54.3)	77	42(54.5)	79	43(54.4)
	3 超	10	8(80.0)	14	6(42.9)	22	9(40.9)	31	17(54.8)	30	18(60.0)	29	18(62.1)
	0	83	3(3.6)	81	4(4.9)	81	11(13.6)	80	11(13.8)	78	9(11.5)	75	5(6.7)
上腹部痛	0 超 0.5 以下	90	9(10.0)	46	3(6.5)	37	1(2.7)	34	2(5.9)	36	4(11.1)	34	1(2.9)
	0.5 超 1 以下	63	5(7.9)	86	11(12.8)	52	4(7.7)	40	3(7.5)	39	4(10.3)	36	6(16.7)
	1 超 3 以下	26	2(7.7)	43	4(9.3)	78	5(6.4)	81	6(7.4)	77	11(14.3)	79	7(8.9)
上腹部痛	3 超	10	3(30.0)	14	0(0.0)	22	2(9.1)	31	2(6.5)	30	3(10.0)	29	3(10.3)
	0	83	3(3.6)	81	3(3.7)	81	3(3.7)	80	1(1.3)	78	1(1.3)	75	3(4.0)
	0 超 0.5 以下	90	4(4.4)	46	1(2.2)	37	0(0.0)	34	2(5.9)	36	1(2.8)	34	1(2.9)
咳嗽	0.5 超 1 以下	63	0(0.0)	86	4(4.7)	52	4(7.7)	40	4(10.0)	39	4(10.3)	36	4(11.1)
	1 超 3 以下	26	1(3.8)	43	1(2.3)	78	2(2.6)	81	2(2.5)	77	3(3.9)	79	3(3.8)
	3 超	10	3(30.0)	14	1(7.1)	22	0(0.0)	31	1(3.2)	30	1(3.3)	29	1(3.4)
咽喉頭疼痛	0	83	0(0.0)	81	0(0.0)	81	0(0.0)	80	0(0.0)	78	1(1.3)	75	2(2.7)
	0 超 0.5 以下	90	2(2.2)	46	1(2.2)	37	1(2.7)	34	2(5.9)	36	2(5.6)	34	2(5.9)
	0.5 超 1 以下	63	0(0.0)	86	0(0.0)	52	1(1.9)	40	0(0.0)	39	4(10.3)	36	2(5.6)
嘔吐	1 超 3 以下	26	0(0.0)	43	0(0.0)	78	1(1.3)	81	2(2.5)	77	2(2.6)	79	6(7.6)
	3 超	10	0(0.0)	14	0(0.0)	22	0(0.0)	31	1(3.2)	30	1(3.3)	29	2(6.9)
	0	83	2(2.4)	81	4(4.9)	81	3(3.7)	80	3(3.8)	78	1(1.3)	75	4(5.3)
咽喉頭疼痛	0 超 0.5 以下	90	3(3.3)	46	0(0.0)	37	2(5.4)	34	3(8.8)	36	3(8.3)	34	2(5.9)
	0.5 超 1 以下	63	1(1.6)	86	3(3.5)	52	0(0.0)	40	2(5.0)	39	1(2.6)	36	0(0.0)
	1 超 3 以下	26	0(0.0)	43	2(4.7)	78	4(5.1)	81	1(1.2)	77	2(2.6)	79	4(5.1)
嘔吐	3 超	10	0(0.0)	14	0(0.0)	22	0(0.0)	31	0(0.0)	30	0(0.0)	29	0(0.0)
	0	83	1(1.2)	81	0(0.0)	81	1(1.2)	80	2(2.5)	78	0(0.0)	75	2(2.7)
	0 超 0.5 以下	90	2(2.2)	46	0(0.0)	37	1(2.7)	34	2(5.9)	36	1(2.8)	34	1(2.9)
嘔吐	0.5 超 1 以下	63	1(1.6)	86	2(2.3)	52	0(0.0)	40	3(7.5)	39	1(2.6)	36	0(0.0)
	1 超 3 以下	26	0(0.0)	43	2(4.7)	78	3(3.8)	81	3(3.7)	77	2(2.6)	79	3(3.8)
	3 超	10	1(10.0)	14	0(0.0)	22	0(0.0)	31	1(3.2)	30	1(3.3)	29	0(0.0)

(続く)

表 2.7.4-228. 推定曝露量別の有害事象発現率：LYAC 試験（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Version 9.0)	AUC _{0-τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	来院 3-4		来院 4-5		来院 5-6		来院 6-7		来院 7-8		来院 8-9	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
食欲減退	0	83	2(2.4)	81	2(2.5)	81	2(2.5)	80	2(2.5)	78	2(2.6)	75	3(4.0)
	0超 0.5 以下	90	1(1.1)	46	2(4.3)	37	1(2.7)	34	2(5.9)	36	2(5.6)	34	1(2.9)
	0.5 超 1 以下	63	3(4.8)	86	4(4.7)	52	3(5.8)	40	2(5.0)	39	2(5.1)	36	1(2.8)
	1 超 3 以下	26	2(7.7)	43	2(4.7)	78	6(7.7)	81	7(8.6)	77	6(7.8)	79	6(7.6)
	3 超	10	1(10.0)	14	0(0.0)	22	0(0.0)	31	1(3.2)	30	2(6.7)	29	1(3.4)
浮動性めまい	0	83	0(0.0)	81	0(0.0)	81	0(0.0)	80	0(0.0)	78	1(1.3)	75	1(1.3)
	0超 0.5 以下	90	2(2.2)	46	0(0.0)	37	0(0.0)	34	1(2.9)	36	1(2.8)	34	0(0.0)
	0.5 超 1 以下	63	3(4.8)	86	1(1.2)	52	2(3.8)	40	2(5.0)	39	2(5.1)	36	1(2.8)
	1 超 3 以下	26	2(7.7)	43	0(0.0)	78	0(0.0)	81	3(3.7)	77	2(2.6)	79	1(1.3)
	3 超	10	0(0.0)	14	0(0.0)	22	0(0.0)	31	0(0.0)	30	0(0.0)	29	0(0.0)
傾眠	0	83	3(3.6)	81	2(2.5)	81	0(0.0)	80	0(0.0)	78	0(0.0)	75	0(0.0)
	0超 0.5 以下	90	2(2.2)	46	1(2.2)	37	1(2.7)	34	1(2.9)	36	1(2.8)	34	1(2.9)
	0.5 超 1 以下	63	1(1.6)	86	0(0.0)	52	0(0.0)	40	0(0.0)	39	0(0.0)	36	0(0.0)
	1 超 3 以下	26	2(7.7)	43	1(2.3)	78	2(2.6)	81	2(2.5)	77	3(3.9)	79	3(3.8)
	3 超	10	2(20.0)	14	1(7.1)	22	1(4.5)	31	1(3.2)	30	2(6.7)	29	2(6.9)
鼻咽頭炎	0	83	2(2.4)	81	2(2.5)	81	0(0.0)	80	0(0.0)	78	2(2.6)	75	5(6.7)
	0超 0.5 以下	90	0(0.0)	46	0(0.0)	37	0(0.0)	34	0(0.0)	36	2(5.6)	34	0(0.0)
	0.5 超 1 以下	63	2(3.2)	86	1(1.2)	52	0(0.0)	40	1(2.5)	39	0(0.0)	36	1(2.8)
	1 超 3 以下	26	1(3.8)	43	1(2.3)	78	2(2.6)	81	2(2.5)	77	3(3.9)	79	3(3.8)
	3 超	10	0(0.0)	14	0(0.0)	22	0(0.0)	31	0(0.0)	30	0(0.0)	29	0(0.0)
悪心	0	83	2(2.4)	81	1(1.2)	81	0(0.0)	80	0(0.0)	78	1(1.3)	75	0(0.0)
	0超 0.5 以下	90	1(1.1)	46	0(0.0)	37	1(2.7)	34	1(2.9)	36	1(2.8)	34	0(0.0)
	0.5 超 1 以下	63	0(0.0)	86	0(0.0)	52	0(0.0)	40	1(2.5)	39	0(0.0)	36	0(0.0)
	1 超 3 以下	26	0(0.0)	43	0(0.0)	78	0(0.0)	81	3(3.7)	77	1(1.3)	79	0(0.0)
	3 超	10	2(20.0)	14	1(7.1)	22	0(0.0)	31	1(3.2)	30	0(0.0)	29	0(0.0)
発疹	0	83	0(0.0)	81	0(0.0)	81	0(0.0)	80	0(0.0)	78	0(0.0)	75	1(1.3)
	0超 0.5 以下	90	0(0.0)	46	1(2.2)	37	2(5.4)	34	2(5.9)	36	0(0.0)	34	0(0.0)
	0.5 超 1 以下	63	0(0.0)	86	1(1.2)	52	1(1.9)	40	0(0.0)	39	0(0.0)	36	0(0.0)
	1 超 3 以下	26	0(0.0)	43	0(0.0)	78	2(2.6)	81	2(2.5)	77	2(2.6)	79	3(3.8)
	3 超	10	1(10.0)	14	1(7.1)	22	1(4.5)	31	0(0.0)	30	0(0.0)	29	0(0.0)

ATX、ALL 群において5%以上の発現率で認められた有害事象を、頻度の高い順に示した。
 アトセキセチン群の患者は、来院 3-4 では0.5 mg/kg/日群及び1.8 mg/kg/日群の患者では来院 4-5 で0.8 mg/kg/日を、来院 5-6 で1.2 mg/kg/日を投与された。1.8 mg/kg/日群の患者では、来院 6 で1.8 mg/kg/日に増量された。

2.7.4.2.1.2 死亡

20■■年■■月■■日時点において、完了又は進行中の臨床試験において報告された死亡例を表 2.7.4-229 及び表 2.7.4-230 に示す。なお、本集計には臨床試験終了後の死亡例の報告も含む。

日本で実施した臨床試験において、死亡例はなかった。

外国で実施した臨床試験において治験薬を投与された症例 8 例の死亡が認められた。8 例中、アトモキセチン投与後の死亡は 3 例、その他の治験薬投与後の死亡が 5 例報告された。また、アトモキセチンを投与された母親で早産児の死亡が 1 例報告された。

小児及び青少年の AD/HD を対象とした試験において、1 例の死亡（LYCD 試験：027-1301）が認められた。本症例は、自宅の火災で煙を吸引し、呼吸障害を起こして死亡した症例で、アトモキセチンとの因果関係はなしと判断された。

また、成人の AD/HD を対象とした試験では、アトモキセチンの臨床試験に参加した母親の胎内でアトモキセチンに曝露したと思われる早産児の死亡が 1 例報告された（LYBV 試験）。この死亡例についても、因果関係はなしと判断された。

過去に実施した大うつ病性障害を対象とした試験では、感染（エイズ）による死亡 1 例（HFAG 試験）及び悪性新生物による死亡 1 例（HFAH 試験）が認められた。これらの症例では医師による因果関係の判断が得られなかった（未評価）。

20■■年■■月■■日時点において、日本で実施した試験で死亡例は認められなかった。

表 2.7.4-229. 臨床試験において治験薬を投与された患者で認められた死亡例の一覧（アトモキセチン）

試験名	症例番号	年齢・性別	治験薬	投与量	投与経路	投与期間	死因	因果関係	コメント
HFAG	1849 US86080715A	32歳・男性	アトモキセチン	60 mg/日	カプセル、 経口	1986/6/18- 1986/7/17	感染 直腸出血	未評価	エイズによる死亡 (1986/10/17)
HFAH	2212 US88121173A	55歳・男性	アトモキセチン	40 mg/日	カプセル、 経口	1987/10/12- 1988/10/3	悪性新生物 胃腸出血 骨障害 麻痺	未評価	なし (1990年に死亡)
LYCD	027-1301 US_0501110443	14歳・女性	アトモキセチン	45 mg/日	カプセル、 経口	2004/8/24-	フェーム吸引性 呼吸障害	なし	本件事象は自宅の火災による。 (2005/1/17)
LYBV	US_0503114284	(胎児・ 不明)	アトモキセチン	不明	カプセル、 経胎盤	2004/1/19- 2004/6/1	敗血症、早産児 [妊娠 27 週早産] (2004/10 に死亡)	なし	母親 (28 歳、女性) が AD/HD の治療に参加。

Atomoxetine clinical trial fatal case LL N=9.pdf, 他 PDF4 ファイルより作成

表 2.7.4-230. 臨床試験において治験薬を投与された患者で認められた死亡例の一覧（アトモキセチン以外の治験薬）

試験名	症例番号	年齢・性別	治験薬	投与量	投与経路	投与期間	死因	因果関係	コメント
A3Q-FP-0112	0006	84歳・男性	セファレキシン	3 g	不明、経口	8 日	悪性新生物	なし	
A3Q-FP-0112	0007	68歳・男性	セファレキシン	3 g	不明、経口	8 日	感染	なし	
B4Z-MC- HFAG	9127	61歳・男性	プラセボ	-	不明、経口	1987/2/19- 1987/2/20	損傷	なし：事故による外傷	
B4Z-MC- HFAX	5730	39歳・男性	プラセボ	-	不明、経口	1990/11/15- 不明	自殺企図	否定 できない	なし
A1L-MC-X002	0092	86歳・女性	ノルトリプチン	75 mg/日	不明、経口	不明	心筋梗塞	高血圧の既往あり。 ナドロール、レボチロキシンを併用。 本件事象は 24 時間前に起こった心筋梗塞疑いの検 査中に発現した。	

Atomoxetine clinical trial fatal case LL N=9.pdf, 他の治験薬投与例

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

本項では、死亡以外の重篤な有害事象を評価した。重篤な有害事象の定義は、第2.7.4.1.1.2.1項に示した。外国で実施した臨床試験の重篤な有害事象の解析には最新の米国本社の治験データベースを用いた。

2.7.4.2.1.3.1 日本で実施した試験

2.7.4.2.1.3.1.1 プラセボ対照二重盲検比較試験：LYBC 試験

LYBC 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-231 に示す。

ATX_1.8 mg/kg/日群の患者 1 例 (031-3108) に、2 件の重篤な有害事象 (頭痛、嘔吐) が認められた。経過観察及び検査のため入院し重篤な有害事象と判定された。当該患者は回復し試験を完了した。治験医師は治験薬との因果関係を否定できないと判断した。

症例の詳細を第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4.7-34 に示した。

表 2.7.4-231. LYBC 試験で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		PLC (N= 62) n (%)	ATX_0.5 (N= 62) n (%)	ATX_1.2 (N= 60) n (%)	ATX_1.8 (N= 61) n (%)	ATX_ALL (N= 183) n (%)
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
重篤な有害事象が認められなかった症例数		62(100.0)	62(100.0)	60(100.0)	60(98.4)	182(99.5)
頭痛	Headache	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
嘔吐	Vomiting	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)

Table LYBC.12.6

2.7.4.2.1.3.1.2 長期継続投与試験：LYBC 試験・LYDA 試験併合解析

LYBC 試験及び LYDA 試験において認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-232 に示す。

重篤な有害事象は 1 例 (0.5%) に認められた。この事象 (頭痛及び嘔吐) は LYBC 試験期間中に認められた事象であり、データカットオフ日 (20██年██月██日) 時点で LYDA 試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-232. 長期継続投与試験で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA (Version 9.1)		0~3 年 (N= 211) n (%)	6 ヶ月 (N= 211) n (%)	6 ヶ月~1 年 (N= 85) n (%)	1 年~2 年 (N= 21) n (%)	2 年~3 年 (N= 0) n (%)
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象が認められなかった症例数		210(99.5)	210(99.5)	85(100.0)	21(100.0)	0(0.0)
頭痛	Headache	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	Vomiting	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Table LYBC_LYDA.12.5.

2.7.4.2.1.3.1.3 探索的試験：LYBD 試験

LYBD 試験において、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.3.1.4 20■■年■■月■■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重篤な有害事象を表 2.7.4-233 に示す。

重篤な有害事象は 4 例（1.7%）に認められた。この内 1 例の事象（頭痛及び嘔吐）は LYBC 試験期間中に認められた事象であり、LYDA 試験のデータカットオフ日（20■■年■■月■■日）までに新たに 3 例において重篤な有害事象が認められた。

表 2.7.4-233. 長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1)）
で認められた重篤な有害事象

事象分類	MedDRA Version 9.1	全体				
		0~3年 (N= 241) n (%)	6ヵ月 (N= 241) n (%)	6ヵ月~1年 (N= 191) n (%)	1年~2年 (N= 158) n (%)	2年~3年 (N= 43) n (%)
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		4(1.7)	2(0.8)	1(0.5)	3(1.9)	0(0.0)
重篤な有害事象が認められなかった症例数		237(98.3)	239(99.2)	190(99.5)	155(98.1)	43(100.0)
喘息	Asthma	1(0.4)	1(0.4)	1(0.5)	1(0.6)	0(0.0)
頭痛	Headache	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
マイコプラズマ性肺炎	Pneumonia mycoplasmal	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
嘔吐	Vomiting	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

(注 1) : 表 2.7.4-3 参照

[A_T12_05.tsv]

この他、本項の解析には含まれない重篤な有害事象の情報として、治験中止後に重篤な有害事象（甲状腺腺腫）を発現した 1 例、データカットオフ日（20■■年■■月■■日）以降、重篤な有害事象の情報収集のカットオフ日とした 20■■年■■月■■日までの間に重篤な有害事象（幻覚・妄想）を発現した 1 例がある。

LYDA 試験において認められた重篤な有害事象の症例詳細を以下に示した。

本試験におけるデータカットオフ日は 20■■年■■月■■日であるが、重篤な有害事象に関する情報収集のカットオフ日は 20■■年■■月■■日とした。

本項に含まれる症例番号 003-0307 の重篤な有害事象は本試験のデータカットオフ日（20■■年■■月■■日）以降、上記の重篤な有害事象に関する情報収集のカットオフ日までに発現した事象である。また、症例番号 013-1301 の重篤な有害事象は本症例の治験が中止された後に発現した事象である。

本項ではこれら 2 例の重篤な有害事象に関する症例詳細も併せて記載した。

表 2.7.4-234. LYDA 試験で認められた重篤な有害事象の詳細

LYDA 試験	
Patient LYDA-003-0302 : 気管支喘息の悪化 (Bronchial asthma aggravated)	
<p>本治験 (B4Z-JE-LYDA) の症例は 9 歳の日本人男性患者に関するものである (本治験開始時、本患者は 8 歳であった)。</p> <p>2002 年、患者は注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) を発現した。その他の病歴は提供されなかった。患者は気管支喘息及び先天性筋性斜頸を併発していた。患者は塩酸ミルナシブラン及びプラシリンカスト水和物を併用していた。</p> <p>¹2001 年 3 月 10 日より、外来患者の本患者は注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) に対し塩酸アトモキセチン 25 mg/日を内服した。その後、²2002 年 5 月 21 日までにアトモキセチンを 65 mg まで漸増した。²2002 年 5 月 21 日、アトモキセチンを 70 mg/日に増量した。アトモキセチン服用開始から約 1 年 2 カ月後の ²2002 年 5 月 27 日、基礎疾患である気管支喘息が悪化し、患者は入院した。入院時、アミノフィリン静注 (IV) 0.6 mg/kg/hr、プレドニン 60 mg/日、アンピシリン/スルバクタムナトリウム静注 3 g/日、塩酸ブロムヘキシン吸入剤 1 mL、硫酸サルブタモール吸入剤 0.3 mL 1 日 4 回を施行した (²2002 年 5 月 30 日まで)。²2002 年 5 月 28 日、患者に本治験中止が指示された。²2002 年 5 月 29 日、プレドニゾロンは 40 mg に減量され、²2002 年 5 月 30 日、さらに同剤は 20 mg に減量された。同日事象は回復し、患者は退院した。²2002 年 5 月 30 日から ²2002 年 6 月 7 日まで、テオフィリン 200 mg/日を投与した。²2002 年 6 月 11 日、アトモキセチンの投与を中止した。</p> <p>本治験責任医師は、事象は季節的影響により偶発的に発現したものであり、アトモキセチンまたは治験実施計画書の手順との関連性はないとの見解を示した。</p>	
新薬承認情報提供時に置き換え	(続く)
1. 投与開始年	
2. 投与開始後1年	

表 2.7.4-234. LYDA 試験で認められた重篤な有害事象の詳細 (続き)

LYDA 試験
<p>Patient LYDA-003-0307 : 幻覚・妄想 (hallucination and delusion)</p> <p>本治験 (B4Z-JE-LYDA) の症例は 13 歳の日本人女性患者に関するものである (本治験開始時、本女性患者は 12 歳であった)。</p> <p>患者の病歴はなかった。1997 年、患者は注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) と診断された。患者はアトピー性皮膚炎を併発していた。2007 年 4 月頃より、患者の友人関係に問題が生じていた。患者はアトピー性皮膚炎に対し吉草酸デキサメタゾン併用していた。</p> <p>20¹年 6 月 14 日より、患者は AD/HD に対し塩酸アトモキセチン 30 mg/日 (1 日 2 回) を内服した。アトモキセチンの用量が 80 mg まで漸増された。20¹年 6 月 13 日から 20²年 11 月 19 日までに、患者は耳鳴、day dreaming (白日夢) 及び幻視を発現した。20²年 11 月 19 日、アトモキセチンを 85 mg に増量した。20³年 1 月初旬頃、幻聴が認められた。20³年 1 月 16 日の受診時に幻聴は報告されなかった。20³年 1 月 17 日頃、幻覚及び妄想が発現した。20³年 2 月 4 日、患者は授業中に苦手なダンスを行った。20³年 2 月 5 日、ダンスの授業中に同級生との問題が生じていた。20³年 2 月 6 日、この問題が原因で患者は登校を嫌がるようになった。20³年 2 月 8 日、患者は頭痛のため早退した。同日より、患者の意欲は低下し、顕著な幻聴及び被害妄想が認められた。20³年 2 月 10 日頃、患者は夜間熟睡出来なくなった。両親に対する患者の言動は普段と異なっていた。このため、本試験開始から 1 年 8 カ月後の 20³年 2 月 12 日に患者は病院を受診し、強い抑うつ状態及び精神運動静止が認められ、うつ病と診断された。20³年 2 月 12 日、20³年 1 月 17 日より認められた幻覚及び妄想は医学的に重要と考えられたため、本治験は中止された。うつ病に対しアモキサピン及びロフラゼブ酸エチルを投与した。20³年 2 月 15 日、患者は精神科医を受診し、被害妄想、異常体験及び異常思考が認められた。精神科医は統合失調症の可能性があるとの見解を示した。アモキサピン及びロフラゼブ酸エチルはリスペリドン (1 mg/日及び必要に応じて 1 mg) に切り替えられた。20³年 2 月 18 日、精神科医により空笑いが認められた。同日、精神科医及び治験責任医師は、若干の軽快は認められるものの、患者の状態は回復していないと判断した。20³年 2 月 29 日、患者は本事象のため入院した。身体妄想も認められた。20³年 3 月 4 日、リスペリドンが 4 mg に増量された。20³年 3 月 6 日、流涎、思考伝播、体感幻覚、夜間不安及び不眠症が認められた。20³年 3 月 7 日、陽性・陰性症状評価尺度は、陰性 : 24、陽性 : 26、合計 : 54 であった。20³年 3 月 11 日の報告時点において、事象は回復しなかった。入院中、患者はリスペリドン、ロラゼパム、ニトラゼパム、プロチゾラム及び塩酸ピペリデンの投与を受けた。治験責任医師は、患者は友人関係の問題を抱えているが、事象とアトモキセチンとの因果関係は排除できないとの見解を示した。治験責任医師は、以下の 3 つの理由 (事象により日常生活が困難になった、事象は精神病の症状であった、事象により本治験が中止された) により、事象は医学的に重要であるとの見解を示した。治験責任医師は、事象と治験実施計画書の手順との関連性はないと述べた。</p> <p>精神科医は、これまでの症状 (耳鳴、day dreaming 及び幻視) ならびに事象が持続するか否かについての判断は極めて困難であるとの見解を示した。</p>

- 新薬承認情報提供時に置き換え
- 1. 投与開始年
- 2. 投与開始後1年
- 3. 投与開始後2年

(続く)

表 2.7.4-234. LYDA 試験で認められた重篤な有害事象の詳細 (続き)

LYDA 試験
<p>Patient LYDA-019-1901 : マイコプラズマ肺炎 (Pneumonia(mycoplasmal pneumonia))</p> <p>本治験 (B4Z-JE-LYDA) の症例は 10 歳の日本人男性患者に関するものである (本治験開始時、本男性患者は 8 歳であった)。</p> <p>2000 年、患者は注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) を発症した。患者の病歴には 3 歳時に発現した副鼻腔炎及び 5 歳頃に発現した咽頭結膜熱 (PCF、プール熱) があり、これらは共に入院を必要とした。患者は昼間遺尿を併発していた。患者に併用薬の投与はなかった。患者は二重盲検試験 (B4Z-JE-LYBC) に組み入れられ、¹2000 年 4 月 21 日より治験薬の投与を受けた。</p> <p>¹2000 年 6 月 15 日より、外来患者の本患者は注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) に対し治験薬の塩酸アトモキセチン 10 mg/日 を内服した。アトモキセチンは ¹2000 年 6 月 30 日に 15 mg/日、¹2000 年 7 月 13 日に 20 mg/日、¹2000 年 7 月 27 日に 30 mg/日に増量された。²2000 年 10 月 7 日、患者は発熱、咽頭痛及び咳嗽を発現した。²2000 年 10 月 10 日、患者は高熱のため近医を受診し、²2000 年 10 月 12 日までセフトラムピボキシル及び L-カルボシステインが投与されたが改善は認められなかった (発熱、腹痛及び嘔吐は持続した)。²2000 年 10 月 12 日、患者は報告者である治験責任医師のいる救急治療室を受診した。受診当時、患者の状態は白血球 (WBC) : 9100/mm³、ヘモグロビン (Hb) : 12.7 g/dL、血小板 (PLT) : 237000/mm³、C 反応性タンパク質 (CRP) : 4.54 mg/dL、体温 (BT) : 37.3°C、血圧 (BP) : 99/23、心拍数 (HR) : 124 bpm、パルスオキシメトリによる酸素飽和度 (SpO₂) : 95%であった。胸部レントゲンにより左肺に淡い浸潤影を伴う肺炎が認められたため、入院が必要と考えられた。パラセタモール (²2000 年 10 月 12 日) 及びクラリスロマイシン (²2000 年 10 月 12 日から ²2000 年 10 月 13 日まで) が投与された。治験薬のアトモキセチン投与開始から約 4 カ月後の ²2000 年 10 月 13 日、患者は治験責任医師の病院に入院した。当時、赤血球 (RBC) : 46100/mm³、Hb : 12.7 g/dL、ヘマトクリット (HT) : 36.5%、WBC : 6400/mm³、好中球 (Ne) : 60.7%、好酸球 (Eo) : 2.7%、好塩基球 (Ba) : 0.4%、リンパ球 (Ly) : 25.9%、単球 (Mo) : 10.3%、PLT : 225000/mm³、クレアチニン (CRNN) : 0.33 mg/dL、CRP : 4.88 mg/dL、BT : 36.5°C、BP : 98/52、HR : 92 bpm、SpO₂ : 95%を示し、発熱は改善傾向にあった。入院後、患者は塩酸セフトリアム、電解質液、クラリスロマイシン、ヒベンズ酸チペピジン及び L-カルボシステインの投与を受けた。²2000 年 10 月 15 日、クラリスロマイシンが投与された (5 日間)。入院時の血液検査にてマイコプラズマ抗体価の上昇が認められ、²2000 年 10 月 16 日、患者はマイコプラズマ性肺炎 (発現 : ²2000 年 10 月 7 日) と診断された。同日、胸部レントゲンでは血液検査の結果で認められた異常は確認されず症状が改善したため、電解質液及び塩酸セフトリアムの投与は中止された。同日、患者は退院し、アトモキセチン 30 mg/日は継続された。²2000 年 10 月 19 日の受診時、胸部レントゲンで肺影はほぼ消失したことが示されたものの、マイコプラズマ性肺炎による軽微な湿性ラ音は持続した。このため、クラリスロマイシンがさらに 4 日分処方された。²2000 年 10 月 23 日、患者は受診し、マイコプラズマ性肺炎は回復したと考えられた。²2000 年 11 月 3 日頃、患者は気管支炎 (非重篤) を発現したため、クラリスロマイシン、ヒベンズ酸チペピジン及び塩酸アンブロキシールが投与された。気管支炎の転帰については提供されなかった。²2000 年 11 月 28 日の報告時、アトモキセチン 30 mg/日は継続されていた。</p> <p>治験責任医師は、事象は偶発的なマイコプラズマ感染により発現したことから、事象とアトモキセチンまたは治験実施計画書の手順との関連性はないとの見解を示した。</p>

新薬承認情報提供時に置き換え

(続く)

1. 投与開始年

2. 投与開始後1年

表 2.7.4-234. LYDA 試験で認められた重篤な有害事象の詳細 (続き)

LYDA 試験
<p>Patient LYDA-019-1904 : 肝機能障害 (Hepatic function disorder)</p> <p>本治験 (B4Z-JE-LYDA) の症例は 8 歳の日本人男性患者に関するものである (本治験開始時、本男性患者は 6 歳であった)。</p> <p>患者には 2000 年 4 月に発現した一過性の肝機能障害 (HFD) の病歴があった。患者はアトピー性皮膚炎 (AD)、気管支喘息 (BA) 及びアレルギー性鼻炎 (AR) を併発していた。患者は複数の薬剤を併用していた。2004 年 10 月 28 日、患者は治験責任医師の病院を受診し、肝機能検査の結果、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) : 51 IU/L 及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) : 78 IU/L の検査値上昇が認められたが、当時治療は施行されなかった。20¹年 9 月 12 日、患者の AST : 31 IU/L、ALT : 19 IU/L であった。患者は二重盲検試験 (B4Z-JE-LYBC) に組み入れられ、20¹年 9 月 27 日より塩酸アトモキセチン (0.5 mg/kg/日) の投与を受けた。</p> <p>20¹年 11 月 22 日より、外来患者の本患者は注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) に対し塩酸アトモキセチン 10 mg/日を内服した。アトモキセチンは 20¹年 12 月 6 日に 20 mg/日、20²年 1 月 17 日に 30 mg/日に増量された。20³年 3 月 19 日、患者の AST : 34 IU/L、ALT : 31 IU/L、乳酸脱水素酵素 (LDH) : 280 IU/L であった。20³年 4 月 24 日、アトモキセチンは 40 mg/日に増量された。20³年 5 月 27 日、軽度の発熱及び咳嗽が認められた。20³年 5 月 28 日及び 20³年 5 月 29 日の朝にアモキシシリン及び L-カルボシステインを 2 回投与した。アトモキセチン投与開始から 1 年 8 カ月後の 20³年 5 月 29 日、患者は腹痛を呈したが、解熱したためそのまま経過観察が行われた。20³年 5 月 30 日の朝、腹痛は持続していた。その後、下痢及び嘔吐が発現したため報告者の病院を受診した。当時、患者の体温 (BT) は 37.1℃であった。エコー輝度の軽度な上昇が認められたが、腹部超音波 (US) では肝腫大または肝内胆管拡張は認められなかった。患者は電解質 (ELECT) 溶液 500 mL 及びメトクロプラミド 1 mL による治療を受け、嘔吐は改善した。同日、患者の状態は AST : 500 IU/L、ALT : 554 IU/L、LDH : 587 IU/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) : 20 IU/L、アルカリホスファターゼ (ALP) : 1067 IU/L、総ビリルビン (T-Bil) : 0.4 mg/dL、直接ビリルビン (D-Bil) : 0.0 mg/dL、間接ビリルビン (I-Bil) : 0.4 mg/dL を示したが、白血球 (WBC) : 7500/mcL と正常範囲内 (WNL) であった。患者は肝機能障害を発現していると考えられたため、入院となった。同日、アトモキセチンを含むすべての内服薬が中止された。報告者の病院では流行性ウイルス感染 (インフルエンザ、麻疹) は観察されなかった。入院後の内服薬中止後、合併症のアトピー症状及び多動性障害が悪化した。同日、電解質溶液 1000 mL 及びグリチルリチン/グリシン/L-システイン 20 mL による治療が開始された。20³年 5 月 31 日、患者は電解質溶液 1000 mL 及びグリチルリチン/グリシン/L-システイン 20 mL による治療を受けた。同日、患者の状態は AST : 511 IU/L、ALT : 712 IU/L、LDH : 489 IU/L、GGT : 26 IU/L、ALP : 1105 IU/L、T-Bil : 0.5 mg/dL、D-Bil : 0.0 mg/dL、I-Bil : 0.5 mg/dL、プロトロンビン時間 (PT) : 12.5 秒、プロトロンビン活性 (PA) : 82.0%、プロトロンビン時間の国際標準比 (PT-INR) : 1.13 であった。精査の結果は以下のとおりであった。B 型肝炎表面 (HBs) 抗原 (Ag) : 陰性、A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体 (Ab) IgM : 陰性、免疫グロブリン (Ig) G : 1290 mg/dL、IgA : 136 mg/dL、IgM : 78.8 mg/dL、ロタウイルス抗原 : 陰性、アデノウイルス : 陰性、HAV 抗体 : 陰性、B 型肝炎ウイルス (HBV) 抗体 : 陰性、高 γ グロブリン血症 : 陰性。生検は施行されなかった。20³年 6 月 1 日、AST : 291 IU/L、ALT : 571 IU/L、LDH : 373 IU/L、GGT : 29 IU/L、ALP : 1125 IU/L、T-Bil : 0.4 mg/dL であった。</p>
新薬承認情報提供時に置き換え
1. 投与開始年
2. 投与開始後1年
3. 投与開始後2年

(続く)

表 2.7.4-234. LYDA 試験で認められた重篤な有害事象の詳細 (続き)

LYDA 試験
<p>電解質溶液 500 mL 及びグリチルリチン/グリシン/L-システイン 20 mL による治療は、20³年 6 月 8 日まで継続された。20³年 6 月 4 日、患者の容態は安定し、症状は認められなかった。患者の状態は AST : 73 IU/L、ALT : 261 IU/L、LDH : 290 IU/L、GGT : 29 IU/L、ALP : 1133 IU/L、T-Bil : 0.4 mg/dL であった。20³年 6 月 6 日、患者はチックを呈し、ベッド上で右足を揺すっていた。精査の結果は以下のとおりであった。サイトメガロウイルス (CMV) IgM 抗体 : 陰性、サイトメガロウイルス IgG 抗体 : 陽性、エプスタイン・バーウイルス (EBV) : 陰性。20³年 6 月 7 日、患者は鼻出血を呈した。20³年 6 月 8 日、患者の状態は AST : 37 IU/L、ALT : 89 IU/L、LDH : 243 IU/L、GGT : 27 IU/L、ALP : 1048 IU/L、T-Bil : 0.4 mg/dL を示し、電解質溶液及びグリチルリチン/グリシン/L-システインによる治療が中止された。同日、便培養 (SC) で大腸菌 (E. coli) O18 及びエンテロコッカス属 (ES) (++) が検出された (20³年 5 月 30 日に実施)。20³年 6 月 9 日から 20³年 6 月 10 日まで、患者は外泊していた。20³年 6 月 11 日、便培養が再び実施された。同日、肝機能は AST : 33 IU/L、ALT : 50 IU/L、LDH : 277 IU/L、GGT : 29 IU/L、ALP : 1075 IU/L、T-Bil : 0.5 mg/dL と安定しており、患者は退院した。アトモキセチンを含むすべての内服薬は中止のままであったが、外用薬 (吉草酸ベタメタゾン及びヘパリン類似物質) は継続された。20³年 6 月 14 日、患者の状態は AST : 31 IU/L、ALT : 29 IU/L、LDH : 290 IU/L、GGT : 23 IU/L であった。20³年 6 月 18 日、肝機能障害は AST : 30 IU/L、ALT : 20 IU/L、LDH : 298 IU/L と改善した。薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) (20³年 6 月 11 日実施) の結果、برانلカスト水和物 (刺激指数 (SI) : 113%) 及びフマル酸ケトチフェン (SI : 95%) に対し陰性を示した (陽性は SI>181%)。20³年 6 月 21 日、抗 DNA 抗体及び抗平滑筋抗体の検査 (ASMA) (20³年 6 月 18 日実施) の結果は陰性であった。DLST (20³年 6 月 22 日実施) の結果は下記のとおりであった。برانلカスト水和物 (SI : 1.4) 及びフマル酸ケトチフェン (SI : 1.5) : 陰性、アトモキセチン (SI : 1.7) : 偽陽性、アモキシシリン (SI : 8.2) 及びカルボシステイン (SI : 3.7) : 陽性 (陽性は SI>1.8)。上記の結果から、患者は薬剤誘発性肝機能障害と診断された。DLST の結果を考慮し、患者の治療中止が決定された。20³年 7 月 9 日、肝機能障害は回復した。</p> <p>治験責任医師は、アトモキセチンに対する DLST は偽陰性を示したが、肝機能障害とアトモキセチンとの因果関係は排除できないとの見解を示した。治験責任医師は、肝機能障害はアモキシシリン及びカルボシステインに関連し、برانلカスト水和物またはフマル酸ケトチフェンに関連していないとの見解を示した。さらに治験責任医師は、患者は肝機能障害に関連すると考えられる胃腸症状を発現していると述べた。治験責任医師は、事象と治験実施計画書の手順とは関連性がないとの見解を示した。</p>

新薬承認情報提供時に置き換え

(続く)

3. 投与開始後2年

表 2.7.4-234. LYDA 試験で認められた重篤な有害事象の詳細 (続き)

LYDA 試験
<p>Patient LYDA-013-1301 : 甲状腺腺腫 (Thyroid adenoma)</p> <p>本治験 (B4Z-JE-LYDA) の症例は 14 歳の日本人女性患者に関するものである (本治験開始時、本女性患者は 12 歳であった)。</p> <p>患者の病歴には 1993 年に発現した単回の熱性痙攣があるが、本症状は抗痙攣薬を投与することなく消失した。患者は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及び書字障害を併発していた。患者は塩酸オロパタジン及びモンテルカストナトリウムを併用していた。患者は二重盲検試験 (B4Z-JE-LYBC) に組み入れられ、¹20 年 5 月 21 日から ¹20 年 7 月 15 日まで治験薬 (プラセボ) の投与を受けた。</p> <p>¹20 年 7 月 16 日より、患者は注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) に対し治験薬として塩酸アトモキセチン 20 mg/日を内服した。治験実施計画書の手順または非重篤の有害事象 (頭痛) に基づき、治験薬の用量が 20 mg/日~35 mg/日間で調整された。²20 年 5 月 24 日、軽度の倦怠感及び眠気のため、治験薬が 35 mg/日から 30 mg/日に減量された。治験開始から約 19 カ月後の ³20 年 2 月 25 日、患者の母親が患者の頸部腫脹に気付いた。³20 年 3 月 2 日、患者は内分泌代謝科を受診し、甲状腺腺腫と診断された。超音波エコーの所見は以下のとおりであった。甲状腺左葉は腫大しており、内部に腫瘍が認められた (2.8×2.1×4.6 cm)。腫瘍内は不均一で、大部分が hyperecho (高エコー)、一部が hypoecho (低エコー) を示した。カラー血流画像において、高血管性の腫瘍 (hypervascular tumor) を示唆する血流量の増加が示された。辺縁部分に hyperecho が認められ、腫瘍は境界明瞭で浸潤性変化はなかった。明らかな硬化を示唆する所見は見られなかった。腫瘍の頭側及び尾側の一部に正常な甲状腺が認められた。甲状腺右葉から峡部の形態は正常であったが、本部位の血流量はわずかに増加していた。甲状腺右葉の体積は正常 (約 3.2 cm³) で、構造的異常は認められなかった。頸部周辺にリンパ節腫大は認められなかった。超音波エコーで腺腫または癌を疑う甲状腺左葉腫瘍が示されたが、当時腫瘍が良性であるか悪性であるかを特定するのは困難であった。遊離トリヨードサイロニン (FT3)、遊離チロキシン (FT4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) はそれぞれ 3.80、1.21、0.38 であった。³20 年 3 月 8 日、外科医により ³20 年 3 月 28 日に手術が予定された。³20 年 3 月 23 日、甲状腺腺腫の手術のため治験薬の投与が中止された。同日の検査値は以下のとおりであった。TSH : 0.81、FT3 : 4.48、FT4 : 1.24。³20 年 3 月 27 日、患者は手術のため入院したが、麻酔薬によりアトモキセチンの影響が懸念されたため、手術は延期された。³20 年 3 月 28 日、患者は退院し、薬剤は処方されなかった。³20 年 4 月 6 日、患者は手術のため再入院し、同日事象が発現し重篤となった (入院)。³20 年 4 月 6 日の検査値は以下のとおりであった。TSH : 0.55、FT3 : 4.63 及び FT4 : 1.08。³20 年 4 月 9 日、手術が施行され、病理学的解析のため病変の標本が切除された。³20 年 4 月 12 日、患者は退院し、検査値は TSH : 0.31、FT3 : 3.60、FT4 : 1.39 であった。³20 年 4 月 13 日、病理学的解析が実施され、所見は以下のとおりであった。(マクロ) 標本は甲状腺左葉の切除片で、重量 21.8 g、大きさ 6.0×4.5×3.0 cm (NO.1 標本) で、この一部を凍結切片診断に使用した (Fr.1)。標本の切除面は巣状の嚢胞性変化及び出血を伴う多結節性で、直径 37×30 mm であった。さらに、大きさ 12×10×7 mm (固定後) の左腋窩腫瘍を切除し提出した (NO.2 標本)。(マイクロ) 顕微鏡学的に、NO.1 標本及び Fr.1 において、一部にコロイド小胞及び異型性のない立方上皮または扁平上皮細胞から成る索状構造が示された。嚢胞上の拡張した濾胞には出血及び泡沫状マクロファージの浸潤を伴うコレステリンの裂隙が認められた。本標本では、腫瘍の被膜浸潤またはリンパ/血管浸潤は認められなかった。</p>

- 新薬承認情報提供時に置き換え
- 1. 投与開始年
- 2. 投与開始後1年
- 3. 投与開始後2年

(続く)

表 2.7.4-234. LYDA 試験で認められた重篤な有害事象の詳細 (続き)

LYDA 試験	
<p>これらの所見は、甲状腺濾胞腺腫と一致していた。NO.2 標本では、角化扁平上皮に覆われた嚢胞性病変及び真皮内に角化物が認められた。深部では被覆上皮の大部分が脱落し、本病変周囲では、繊維性コラーゲン組織の増殖、血管増殖、炎症性浸潤（主に形質細胞、リンパ球）及び異物巨細胞を伴う異物肉芽腫も認められた。これらの所見は破裂性表皮嚢胞と一致していた。NO.1 標本及び NO.2 標本において悪性所見は認められなかった。（病理学的診断）NO.1 標本：甲状腺濾胞腺腫、切除、左葉、甲状腺。NO.2 標本：治験責任医師は、摘出した左腋窩皮膚の破裂性表皮嚢腫は非重篤との見解を示した。20³年 4 月 17 日、患者は外科及び内分泌代謝科を受診し、事象は回復したことが確認された。20³年 5 月 2 日の報告時、アトモキセチンの投与が再開された。</p> <p>治験責任医師は、事象は偶発的に生じた可能性があり、治験薬と事象の因果関係は不明であるが治験実施計画書の手順との関連性はないと述べた。</p>	
新薬承認情報提供時に置き換え	3. 投与開始後2年

2.7.4.2.1.3.2 外国で実施した試験

2.7.4.2.1.3.2.1 アジアで実施した試験

2.7.4.2.1.3.2.1.1 1 日 1 回投与で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験：S010 試験

S010 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-235 に示す。

S010 試験では、アトモキセチン群 71 例中 1 例 (1.4%) に喘息が認められた。治験医師は本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

症例の詳細を第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4-7-35 に示した。

表 2.7.4-235. S010 試験で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)	プラセボ (N=34)	アトモキセチン (N=71)	p 値*
	n (%)	n (%)	
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数	0 (0.0)	1 (1.4)	1.000
重篤な有害事象が認められなかった症例数	34 (100.0)	70 (98.6)	1.000
喘息 Asthma	0 (0.0)	1 (1.4)	1.000

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：S010 試験

*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。

T2_7_4_106.xls Table2.7.4.106_1

2.7.4.2.1.3.2.1.2 1 日 1 回投与で実施した実薬対照比較試験：LYBR 試験

LYBR 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-236 に示す。

LYBR 試験では、アトモキセチン群 164 例中 1 例 (0.6%) に部分発作が認められた。本事象は治験医師により因果関係を否定できないと判断された。

LYBR 試験で重篤な有害事象を発現した症例の詳細を、症例の詳細を第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4-7-35 に示した。

表 2.7.4-236. LYBR 試験で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)	アトモキシチン (N=164)	メチルフェニデート (N=166)	p 値*
	n (%)	n (%)	
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数	1 (0.6)	0 (0.0)	0.497
重篤な有害事象が認められなかった症例数	163 (99.4)	166 (100.0)	
部分発作 Partial seizures	1 (0.6)	0 (0.0)	0.497

アトモキシチン群での頻度の高い順に示した。

対象とした試験：LYBR 試験

*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。

T9ADVE_重篤 ALL.XLS 重篤因果 LYBR_

2.7.4.2.1.3.2.2 短期投与試験 (BID/QD) の併合解析

短期投与試験 (BID/QD) の併合解析で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-237 に示す。

プラセボ群 934 例中 5 例 (0.5%) 、アトモキシチン群 1597 例中 15 例 (0.9%) に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象の発現率はいずれの群でも低く、両群間に統計学的な有意差は認められなかった (p=0.354) 。

両群のいずれにおいても、複数の患者に認められた事象はなく、単一の事象で重篤な事象が高頻度に認められることはなかった。

重篤な有害事象を発現した症例の詳細を、症例の詳細を第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4.7-36 に示した。LYBI 試験のアトモキシチン群及びプラセボ群に認められた症例の詳細は、表 2.7.4.7-37 に示した。

表 2.7.4-237. 短期投与、プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた重篤な有害事象
：短期投与試験（BID/QD）の併合解析（注¹）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=934)	アトモキセチン (N=1597)	p 値*
		n(%)	n(%)	
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		5(0.5)	15(0.9)	0.354
重篤な有害事象が認められなかった症例数		929(99.5)	1582(99.1)	0.354
腹痛	Abdominal pain	0(0.0)	1(0.1)	1.000
食欲不振	Anorexia	0(0.0)	1(0.1)	1.000
無感情	Apathy	0(0.0)	1(0.1)	1.000
喘息	Asthma	1(0.1)	1(0.1)	1.000
第 2 度熱傷	Burns second degree	0(0.0)	1(0.1)	1.000
胸痛	Chest pain	0(0.0)	1(0.1)	1.000
便秘	Constipation	0(0.0)	1(0.1)	1.000
疲労	Fatigue	0(0.0)	1(0.1)	1.000
側腹部痛	Flank pain	0(0.0)	1(0.1)	1.000
胃腸炎	Gastroenteritis	0(0.0)	1(0.1)	1.000
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	1(0.1)	1(0.1)	1.000
易刺激性	Irritability	0(0.0)	1(0.1)	1.000
嗜眠	Lethargy	0(0.0)	1(0.1)	1.000
リンパ節炎	Lymphadenitis	0(0.0)	1(0.1)	1.000
無菌性髄膜炎	Meningitis aseptic	0(0.0)	1(0.1)	1.000
悪心	Nausea	0(0.0)	1(0.1)	1.000
腎炎	Nephritis	0(0.0)	1(0.1)	1.000
強迫性障害	Obsessive-compulsive disorder	0(0.0)	1(0.1)	1.000
中耳炎	Otitis media	0(0.0)	1(0.1)	1.000
過量投与	Overdose	0(0.0)	1(0.1)	1.000
咽頭炎	Pharyngitis	0(0.0)	1(0.1)	1.000
自殺念慮	Suicidal ideation	1(0.1)	1(0.1)	1.000
チック	Tic	0(0.0)	1(0.1)	1.000
尿路感染	Urinary tract infection	0(0.0)	1(0.1)	1.000
嘔吐	Vomiting	0(0.0)	1(0.1)	1.000
抑うつ気分を伴う適応障害	Adjustment disorder with depressed mood	1(0.1)	0(0.0)	0.369
うつ病	Depression	1(0.1)	0(0.0)	0.369
自傷念慮	Self-injurious ideation	1(0.1)	0(0.0)	0.369

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

*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。

T2_7_4_106.xls Table 2.7.4-106_1

(注 1)：表 2.7.4-3 参照

短期投与試験（BID/QD）の併合解析で認められた因果関係を否定できない重篤な有害事象を表 2.7.4-238 に示す。

アトモキセチン群 7 例（0.4%）に認められた 11 件の事象について、担当医師により因果関係を否定できないと判断された。プラセボ群で認められた重篤な有害事象では、因果関係を否定できないと判断された事象はなかった。

因果関係を否定できないと判断された事象についても、複数の患者に認められた事象はなく、単一の事象で重篤な事象が高頻度に認められることはなかった。

表 2.7.4-238. 短期投与、プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた因果関係を否定できない重篤な有害事象：短期投与試験（BID/QD）の併合解析（注¹）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		プラセボ (N=934)	アトモキセチン (N=1597)	p 値*
		n(%)	n(%)	
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		0(0.0)	7(0.4)	0.052
重篤な有害事象が認められなかった症例数		934(100.0)	1590(99.6)	0.052
食欲不振	Anorexia	0(0.0)	1(0.1)	1.000
無感情	Apathy	0(0.0)	1(0.1)	1.000
便秘	Constipation	0(0.0)	1(0.1)	1.000
疲労	Fatigue	0(0.0)	1(0.1)	1.000
易刺激性	Irritability	0(0.0)	1(0.1)	1.000
嗜眠	Lethargy	0(0.0)	1(0.1)	1.000
腎炎	Nephritis	0(0.0)	1(0.1)	1.000
強迫性障害	Obsessive-compulsive disorder	0(0.0)	1(0.1)	1.000
過量投与	Overdose	0(0.0)	1(0.1)	1.000
自殺念慮	Suicidal ideation	0(0.0)	1(0.1)	1.000
尿路感染	Urinary tract infection	0(0.0)	1(0.1)	1.000

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)HFBF 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

*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。

T2_7_4_106.xls Table 2.7.4-106_2

(注¹)：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.2.1.3.2.3 実薬対照試験

メチルフェニデートを対照に実施した LYBI 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-239 に示した。クロスオーバーデザインで実施した LYAV 試験及び LYAU 試験では重篤な有害事象は認められなかった。なお、LYBR 試験で認められた重篤な有害事象は第 2.7.4.2.1.3.2.1.2 項に記載した。4 試験のうち、LYBI 試験ではメチルフェニデート徐放製剤を対照薬として用いた。

2.7.4.2.1.3.2.3.1 LYBI 試験

LYBI 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-239 に示す。

LYBI 試験の短期投与期間（試験期間 II）では、アトモキセチン群 221 例中 4 例（1.8%）、メチルフェニデート群 219 例中 1 例（0.5%）、プラセボ群 74 例中 1 例（1.4%）に重篤な有害事象が認められた。

メチルフェニデート群の 1 例（018-8511）で認められた異常行動、アトモキセチン群で認められたウイルス性胃腸炎（018-8519）、胃腸炎、中耳炎及び咽頭炎（042-7607）、胸痛（227-8810）については、治験医師により因果関係は無しと判断された。アトモキセチン群で認められた嗜眠（227-8803）については、因果関係は「関連あるかもしれない（unlikely but possibly related to）」と判断された。これらの有害事象により、試験を中止した症例は認められなかった。

LYBI 試験で重篤な有害事象を発現した症例の詳細を、症例の詳細を第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4.7-37 に示した。

表 2.7.4-239. LYBI 試験で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		プラセボ (N=74)	アトモキセチン (N=221)	メチルフェニデート (N=219)	p 値*	p 値**	p 値***
		n (%)	n (%)	n (%)	A vs P	M vs P	A vs M
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		1 (1.4)	4 (1.8)	1 (0.5)	1.000	0.442	0.372
重篤な有害事象が認められなかった症例数		73 (98.6)	217 (98.2)	218 (99.5)			
胸痛	Chest pain	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000		1.000
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000		1.000
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000		1.000
嗜眠	Lethargy	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000		1.000
中耳炎	Otitis media	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000		1.000
咽頭炎	Pharyngitis	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000		1.000
喘息	Asthma	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.251	0.253	
異常行動	Abnormal behaviour	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)		1.000	0.498

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：LYBI 試験

*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。

T9ADVE_重篤 ALL.XLS 重篤 LYBI_

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

2.7.4.2.1.3.2.4.1 LYAB 試験

(1) 短期投与期間（試験期間 II）

LYAB 試験の短期投与期間に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-240 に示す。

LYAB 試験の短期投与期間では、アトモキセチンを投与された 912 例中 2 例（0.2%）に重篤な有害事象 2 件が認められた。CYP2D6 の遺伝子型はいずれも EM の患者であった。

LYAB 試験の短期投与期間で認められた重篤な有害事象により、試験を中止した症例は認められず、また、いずれの事象も因果関係が否定された。

症例の詳細を第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4.7-38 に示した。

表 2.7.4-240. LYAB 試験（短期投与期間）で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		EM (N=853)	PM (N=55)	不明 (N=4)	合計 (N=912)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1.000
重篤な有害事象が認められなかった症例数		851 (99.8)	55 (100.0)	4 (100.0)	910 (99.8)	1.000
疲労	Fatigue	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.000
拒絶症	Negativism	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.000

試験期間 II（Visit4-Visit13）に認められた重篤な有害事象

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。

T2_7_4_109.xls Table 2.7.4.109-1

(2) 全試験期間（試験期間 II 及び試験期間 III）

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 において認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-241 に示す。

アトモキセチンを投与された 912 例中 15 例 (1.6%) に、重篤な有害事象が認められた。CYP2D6 の遺伝子型別では、EM 患者 13 例 (1.5%)、PM 患者 2 例 (3.6%) に認め、両集団間の発現率に統計学的な有意差は認められなかった (p=0.229)。

PM 患者に認められた事象は、脾臓損傷、肝血腫及び交通事故 (089-6441) 並びに虫垂炎 (096-6162) であった。

EM 患者に認められた、胸痛及び動悸 (103-5786)、損傷、故意の自傷行為及び自殺念慮 (051-5098)、自殺行為 (053-5168)、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群 (101-5825) を発現した 4 例は、有害事象により試験を中止した。また、重篤な有害事象により中止に至った 2 例で認められた胸痛及び動悸 (103-5786) 並びにウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群 (101-5825) については、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

LYAB 試験で重篤な有害事象を発現した症例の詳細を、第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4.7-38 に示した。

表 2.7.4-241. LYAB 試験 (全試験期間) で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)	EM (N=853)	PM (N=55)	不明 (N=4)	合計 (N=912)	p 値*
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数	13(1.5)	2(3.6)	0(0.0)	15(1.6)	0.229
重篤な有害事象が認められなかった症例数	840(98.5)	53(96.4)	4(100.0)	897(98.4)	0.229
虫垂炎	1(0.1)	1(1.8)	0(0.0)	2(0.2)	0.118
急性呼吸窮迫症候群	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
血管神経性浮腫	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
胸痛	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
疲労	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
大発作痙攣	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
肝血腫	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	1(0.1)	0.061
損傷	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
不眠症	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
故意の自傷行為	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
大うつ病	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
拒絶症	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
反抗挑戦性障害	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
動悸	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
交通事故	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	1(0.1)	0.061
脾臓損傷	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	1(0.1)	0.061
自殺行為	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
自殺念慮	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
失神	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000

試験期間 II 及び III(Visit4-Visit36)において認められた事象を、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。

T2_7_4_109.xls Table 2.7.4.109-3

表 2.7.4-242. 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重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		EM (N=853)	PM (N=55)	不明 (N=4)	合計 (N=912)	p 値*
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
1件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		2(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.2)	1.000
重篤な有害事象が認められなかった症例数		851(99.8)	55(100.0)	4(100.0)	910(99.8)	1.000
胸痛	Chest pain	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
動悸	Palpitations	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1.000

試験期間 II 及び III(Visit4-Visit36)において認められた事象を、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。

T2_7_4_109.xls Table 2.7.4.109-4

2.7.4.2.1.3.2.4.2 LYBB 試験

LYBB 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-243 に示す。

LYBB 試験では、アトモセチンを投与された 419 例中 5 例（1.2%）に重篤な有害事象 9 件が認められた。内訳は EM 患者 3 例（0.8%）に 4 件、PM 患者 2 例（6.3%）に 5 件であった。PM 患者に認められた事象は、四肢損傷、胸部損傷、眼外傷、鼓膜穿孔（206-8588）並びに開放骨折（035-6545）であった。

LYBB 試験で認められた重篤な有害事象により、試験を中止した症例は認められず、また、いずれの事象も因果関係が否定された。

LYBB 試験で重篤な有害事象を発現した症例の詳細を、第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4.7-38 に示した。

表 2.7.4-243. LYBB 試験で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		EM (N=387)	PM (N=32)	不明 (N=4)	合計 (N=419)	p 値*
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
1件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		3 (0.8)	2 (6.3)	0 (0.0)	5 (1.2)	0.049
重篤な有害事象が認められなかった症例数		384 (99.2)	30 (93.8)	4 (100.0)	418 (99.8)	0.049
胸部損傷	Chest injury	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.076
うつ病	Depression	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1.000
眼外傷	Eye injury	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.076
損傷	Injury	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1.000
四肢損傷	Limb injury	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.076
開放骨折	Open fracture	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.076
肺炎	Pneumonia	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1.000
自殺念慮	Suicidal ideation	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1.000
鼓膜穿孔	Tympanic membrane perforation	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.076

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。

対象とした試験：LYBB 試験

T2_7_4_109.xls Table 2.7.4.109-9

LYAB 試験及び LYBB 試験の結果、PM 患者において発現率が高い重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.3.2.5 長期投与試験

2.7.4.2.1.3.2.5.1 再燃試験：LYAF 試験

LYAF 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-244 に、因果関係を否定できない重篤な有害事象を表 2.7.4-245 に示す。

LYAF 試験の試験期間 II ではアトモセチン投与患者 604 例中 13 例 (2.2%) に、試験期間 III (Visit Group I) ではプラセボ群 123 例中 2 例 (1.6%)、アトモセチン群 291 例中 5 例 (1.7%) に重篤な有害事象が認められた。このうち、発熱 (652-9052)、錯乱状態及び肝機能検査値異常 (652-9053)、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群 (650-8162)、糖尿病 (621-5076)、末梢循環不全 (570-1882) の 6 件の事象について、因果関係を否定できないと判断された。

試験期間 III (Visit Group II) では、プラセボ群に再割付された ATX_PLC 群 81 例中 2 例 (2.5%) に重篤な有害事象が認められた。右脚ブロックを発現した 1 例 (523-1309) については、治験薬との因果関係が否定できないと判断されており、当該事象により試験を中止した。

なお、下表には示していないが、試験期間 III (Visit Group I) でプラセボを投与され、試験期間 III (Visit Group II) で引き続きプラセボを投与された PLC_PLC 群 45 例において、3 例 (6.7%) の患者に重篤な有害事象 4 件 [動物咬傷、限局性感染 (580-1501)、交通事故 (591-4002)、滑膜炎 (601-7004)] が報告された。いずれも因果関係は無しと判断された。

LYAF 試験で重篤な有害事象を発現した症例の詳細を、第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4.7-39 に示した。

表 2.7.4-244. LYAF 試験で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		試験期間 II	試験期間 III Visit Group I		試験期間 III Visit Group II	
		ATX N=604	PLC N=123	ATX N=291	ATX_PLC N=81	ATX_ATX N=79
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		13 (2.2)	2 (1.6)	5 (1.7)	2 (2.5)	0 (0.0)
重篤な有害事象が認められなかった症例数		591 (97.8)	121 (98.4)	286 (98.3)	79 (97.5)	79 (100.0)
虫垂炎	Appendicitis	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	Abdominal pain lower	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳振盪	Concussion	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	Confusional state	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	Diabetes mellitus	1 ^{*1} (0.2)	1 ^{*1} (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前腕骨折	Forearm fracture	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸感染	Gastrointestinal infection	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管閉塞	Intestinal obstruction	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値異常	Liver function test abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不全	Peripheral circulatory failure	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
登校拒否	School refusal	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道障害	Oesophageal disorder	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	Bundle branch block right	0 (0.0)	0 (0.0)	1 ^{*2} (0.3)	1 ^{*2} (1.2)	0 (0.0)
第2度熱傷	Burns second degree	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜炎	Meningitis	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)

*1, *2 : それぞれ同一症例である

T9ADVE_重篤 ALL.XLS 重篤 LYAF_1, 重篤 LYAF_2, 重篤 LYAF_3

表 2.7.4-245. LYAF 試験で認められた因果関係を否定できない重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		試験期間 II	試験期間 III Visit group I		試験期間 III Visit group II	
		ATX N=604	PLC N=123	ATX N=291	ATX_PLC N=81	ATX_ATX N=79
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		5 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象が認められなかった症例数		599 (99.2)	122 (99.2)	290 (99.7)	80 (98.8)	79 (100.0)
錯乱状態	Confusional state	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	Diabetes mellitus	1 ^{*1} (0.2)	1 ^{*1} (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値異常	Liver function test abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不全	Peripheral circulatory failure	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	Bundle branch block right	0 (0.0)	0 (0.0)	1 ^{*2} (0.3)	1 ^{*2} (1.2)	0 (0.0)

*1, *2 : それぞれ同一症例である

T9ADVE_重篤 ALL.XLS 重篤因果 LYAF_1, 重篤因果 LYAF_2, 重篤因果 LYAF_3

2.7.4.2.1.3.2.5.2 再燃試験：HFBE 試験

HFBE 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-246 に示す。

HFBE 試験の試験期間 II ではアトモキセチン投与患者 184 例中 2 例 (1.1%) に、試験期間 III (V14/15 割付) ではアトモキセチン群 54 例中 1 例 (1.9%) に重篤な有害事象が認められた。このうち、心雑音 (023-894) の 1 例については、因果関係を否定できないと判断された。

HFBE 試験で重篤な有害事象を発現した症例の詳細を、第 2.7.4.7.1.18 項、表 2.7.4.7-39 に示した。

表 2.7.4-246. HFBE 試験で認められた重篤な有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		試験期間 II	試験期間 III V14/15 割付		試験期間 III V21/V22 割付	
		ATX N=184	PLC N=19	ATX N=54	ATX PLC N=4	ATX ATX N=12
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数		2 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象が認められなかった症例数		182 (98.9)	19 (100.0)	53 (98.1)	4 (100.0)	12 (100.0)
攻撃性	Aggression	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	Cardiac murmur	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無菌性髄膜炎	Meningitis aseptic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

T9ADVE_重篤 ALL.XLS 重篤 HFBE_1, 重篤 HFBE_2, 重篤 HFBE_3

2.7.4.2.1.3.2.6 小児 AD/HD 患者を対象とした臨床試験で認められた重篤な有害事象

長期併合データベースを用いて、小児 AD/HD を対象とした短期投与試験、長期投与試験及び長期継続投与試験に参加した患者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-247 に示す。

臨床試験においてアトモキセチンを 1 回以上投与され、投与後の観察が行われた症例 5462 例中、142 例 (2.6%) に重篤な有害事象が認められた。このうち、因果関係を否定できないと判断された事象は 27 例 (0.5%) に認められた。

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

2 例以上の患者に報告された因果関係を否定できない重篤な有害事象は、攻撃性、うつ病、腹痛、過量投与及びウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群の各 2 例 (0.0%) であった。

20 年 月 日時点で、完了又は進行中のすべての臨床試験において認められた重篤な有害事象を治験薬別に第 2.7.4.7.1.19 項～第 2.7.4.7.1.21 項、表 2.7.4.7-40～表 2.7.4.7-42 に示した (順に、アトモキセチン、プラセボ、メチルフェニデートで認められた重篤な有害事象)。

表 2.7.4-247. 小児 AD/HD を対象とした臨床試験においてアトモキセチンを投与された患者で認められた重篤な有害事象（長期投与併合解析^(注1)）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)	重篤な有害事象 (N=5462) n(%)	因果関係を 否定できない 重篤な有害事象 (N=5462) n(%)	
1 件以上の重篤な有害事象が認められた症例数	142(2.6)	27(0.5)	
重篤な有害事象が認められなかった症例数	5320(97.4)	5435(99.5)	
虫垂炎	Appendicitis	15(0.3)	0(0.0)
自殺念慮	Suicidal ideation	13(0.2)	1(0.0)
攻撃性	Aggression	6(0.1)	2(0.0)
うつ病	Depression	6(0.1)	2(0.0)
喘息	Asthma	4(0.1)	0(0.0)
脳振盪	Concussion	4(0.1)	0(0.0)
腹痛	Abdominal pain	3(0.1)	2(0.0)
第 2 度熱傷	Burns second degree	3(0.1)	0(0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	3(0.1)	0(0.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	3(0.1)	0(0.0)
大うつ病	Major depression	3(0.1)	0(0.0)
過量投与	Overdose	3(0.1)	2(0.0)
肺炎	Pneumonia	3(0.1)	0(0.0)
下腹部痛	Abdominal pain lower	2(0.0)	0(0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2(0.0)	0(0.0)
虫垂切除	Appendectomy	2(0.0)	0(0.0)
胸痛	Chest pain	2(0.0)	1(0.0)
錯乱状態	Confusional state	2(0.0)	1(0.0)
便秘	Constipation	2(0.0)	1(0.0)
転倒	Fall	2(0.0)	0(0.0)
疲労	Fatigue	2(0.0)	1(0.0)
胃腸感染	Gastrointestinal infection	2(0.0)	0(0.0)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	2(0.0)	0(0.0)
損傷	Injury	2(0.0)	0(0.0)
無菌性髄膜炎	Meningitis aseptic	2(0.0)	0(0.0)
片頭痛	Migraine	2(0.0)	0(0.0)
拒絶症	Negativism	2(0.0)	0(0.0)
反抗挑戦性障害	Oppositional defiant disorder	2(0.0)	0(0.0)
中耳炎	Otitis media	2(0.0)	0(0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	2(0.0)	0(0.0)
精神病性障害	Psychotic disorder	2(0.0)	0(0.0)
交通事故	Road traffic accident	2(0.0)	0(0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	2(0.0)	0(0.0)
硬膜下血腫	Subdural haematoma	2(0.0)	0(0.0)
自殺行為	Suicidal behaviour	2(0.0)	0(0.0)
自殺企図	Suicide attempt	2(0.0)	0(0.0)
嘔吐	Vomiting	2(0.0)	1(0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ ホワイト症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	2(0.0)	2(0.0)
手首関節骨折	Wrist fracture	2(0.0)	0(0.0)
偶発的過量投与	Accidental overdose	1(0.0)	1(0.0)
急性呼吸窮迫症候群	Acute respiratory distress syndrome	1(0.0)	0(0.0)
感情不安定	Affect lability	1(0.0)	0(0.0)

(続く)

表 2.7.4-247. 小児 AD/HD を対象とした臨床試験においてアトモキセチンを投与された患者で認められた重篤な有害事象（長期投与併合解析^(注1)）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		重篤な有害事象 (N=5462) n(%)	因果関係を 否定できない 重篤な有害事象 (N=5462) n(%)
激越	Agitation	1(0.0)	0(0.0)
血管神経性浮腫	Angioneurotic oedema	1(0.0)	0(0.0)
足関節部骨折	Ankle fracture	1(0.0)	0(0.0)
食欲不振	Anorexia	1(0.0)	1(0.0)
無感情	Apathy	1(0.0)	1(0.0)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	1(0.0)	0(0.0)
骨嚢腫	Bone cyst	1(0.0)	0(0.0)
右脚ブロック	Bundle branch block right	1(0.0)	1(0.0)
第1度熱傷	Burns first degree	1(0.0)	0(0.0)
カンピロバクター感染	Campylobacter infection	1(0.0)	0(0.0)
心雑音	Cardiac murmur	1(0.0)	1(0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	1(0.0)	0(0.0)
脳出血	Cerebral haemorrhage	1(0.0)	0(0.0)
胸部損傷	Chest injury	1(0.0)	0(0.0)
鎖骨骨折	Clavicle fracture	1(0.0)	0(0.0)
複雑部分発作	Complex partial seizures	1(0.0)	0(0.0)
脱水	Dehydration	1(0.0)	0(0.0)
デング熱	Dengue fever	1(0.0)	0(0.0)
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1(0.0)	1(0.0)
抑うつ気分	Depressed mood	1(0.0)	0(0.0)
糖尿病	Diabetes mellitus	1(0.0)	1(0.0)
インスリン依存性糖尿病	Diabetes mellitus insulin-dependent	1(0.0)	0(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	1(0.0)	1(0.0)
感染性小腸結腸炎	Enterocolitis infectious	1(0.0)	0(0.0)
精巣上体炎	Epididymitis	1(0.0)	0(0.0)
鼻出血	Epistaxis	1(0.0)	0(0.0)
擦過傷	Excoriation	1(0.0)	0(0.0)
眼外傷	Eye injury	1(0.0)	0(0.0)
顔面損傷	Face injury	1(0.0)	0(0.0)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	1(0.0)	0(0.0)
大腿骨骨折	Femur fracture	1(0.0)	0(0.0)
側腹部痛	Flank pain	1(0.0)	0(0.0)
足骨折	Foot fracture	1(0.0)	0(0.0)
前腕骨折	Forearm fracture	1(0.0)	0(0.0)
大発作痙攣	Grand mal convulsion	1(0.0)	0(0.0)
頭部損傷	Head injury	1(0.0)	0(0.0)
頭痛	Headache	1(0.0)	1(0.0)
聴覚障害	Hearing impaired	1(0.0)	1(0.0)
肝血腫	Hepatic haematoma	1(0.0)	0(0.0)
肝炎	Hepatitis	1(0.0)	1(0.0)
殺人念慮	Homicidal ideation	1(0.0)	0(0.0)
上腕骨骨折	Humerus fracture	1(0.0)	0(0.0)
高血糖	Hyperglycaemia	1(0.0)	0(0.0)
低血糖症	Hypoglycaemia	1(0.0)	0(0.0)
不眠症	Insomnia	1(0.0)	0(0.0)
企図的過量投与	Intentional overdose	1(0.0)	1(0.0)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	1(0.0)	0(0.0)

(続く)

表 2.7.4-247. 小児 AD/HD を対象とした臨床試験においてアトモセチンを投与された患者で認められた重篤な有害事象（長期投与併合解析^(注1)）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		重篤な有害事象 (N=5462) n(%)	因果関係を 否定できない 重篤な有害事象 (N=5462) n(%)
腸管閉塞	Intestinal obstruction	1(0.0)	0(0.0)
易刺激性	Irritability	1(0.0)	1(0.0)
関節損傷	Joint injury	1(0.0)	0(0.0)
ケトアシドーシス	Ketoacidosis	1(0.0)	0(0.0)
嗜眠	Lethargy	1(0.0)	1(0.0)
靭帯損傷	Ligament injury	1(0.0)	0(0.0)
四肢損傷	Limb injury	1(0.0)	0(0.0)
肝機能検査値異常	Liver function test abnormal	1(0.0)	1(0.0)
リンパ節炎	Lymphadenitis	1(0.0)	0(0.0)
ウイルス性髄膜炎	Meningitis viral	1(0.0)	0(0.0)
前兆を伴う片頭痛	Migraine with aura	1(0.0)	0(0.0)
気分変動	Mood altered	1(0.0)	0(0.0)
多発性骨折	Multiple fractures	1(0.0)	0(0.0)
悪心	Nausea	1(0.0)	0(0.0)
腎炎	Nephritis	1(0.0)	1(0.0)
強迫性障害	Obsessive-compulsive disorder	1(0.0)	1(0.0)
食道障害	Oesophageal disorder	1(0.0)	0(0.0)
開放骨折	Open fracture	1(0.0)	0(0.0)
骨髄炎	Osteomyelitis	1(0.0)	0(0.0)
動悸	Palpitations	1(0.0)	1(0.0)
部分発作	Partial seizures	1(0.0)	1(0.0)
病的骨折	Pathological fracture	1(0.0)	0(0.0)
肛門周囲膿瘍	Perianal abscess	1(0.0)	0(0.0)
眼窩周囲蜂巣炎	Periorbital cellulitis	1(0.0)	0(0.0)
末梢循環不全	Peripheral circulatory failure	1(0.0)	1(0.0)
脳振盪後症候群	Post concussion syndrome	1(0.0)	0(0.0)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	1(0.0)	0(0.0)
外傷後ストレス障害	Post-traumatic stress disorder	1(0.0)	0(0.0)
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	1(0.0)	0(0.0)
発熱	Pyrexia	1(0.0)	1(0.0)
登校拒否	School refusal	1(0.0)	0(0.0)
頭蓋骨骨折	Skull fracture	1(0.0)	0(0.0)
脾臓損傷	Splenic injury	1(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌感染	Staphylococcal infection	1(0.0)	0(0.0)
失神	Syncope	1(0.0)	0(0.0)
熱傷	Thermal burn	1(0.0)	0(0.0)
脛骨骨折	Tibia fracture	1(0.0)	0(0.0)
チック	Tic	1(0.0)	0(0.0)
歯膿瘍	Tooth abscess	1(0.0)	0(0.0)
鼓膜穿孔	Tympanic membrane perforation	1(0.0)	0(0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	1(0.0)	1(0.0)
ウイルス感染	Viral infection	1(0.0)	0(0.0)
視覚障害	Visual disturbance	1(0.0)	1(0.0)

頻度の高い順に示した。
T10ADVE_NY.XLS Table 2.7.4.124-1

(注1) : 表 2.7.4-3 参照