

表 2.7.4-294. バイタルサインのベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(S010 試験)

項目(単位)	投与群	例数	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*
			平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
収縮期血圧 (mmHg)	PLC	34	95.41	10.04	96.13	6.81	0.72	8.60	0.465
	ATX	71	95.51	8.91	97.57	8.47	2.06	9.07	
拡張期血圧 (mmHg)	PLC	34	60.01	7.96	63.84	8.22	3.82	10.25	0.898
	ATX	71	61.15	9.52	64.78	9.39	3.63	8.84	
脈拍数 (bpm)	PLC	34	82.88	10.54	85.88	10.09	3.00	9.47	0.883
	ATX	71	84.34	10.78	87.92	12.01	3.58	12.37	

*p 値は、分散分析に基づき算出された。
PLC : プラセボ、ATX : アトモキセチン
モデル: 変化量=施設 + 投与群
A_S010_VITAL_CHANGE_投与群.tsv

表 2.7.4-295. バイタルサイン異常を示した患者の割合 (S010 試験)

項目	基準	投与群						p 値* (%)
		プラセボ			アトモキセチン			
		N	n	(%)	N	n	(%)	
脈拍数	A	33	2	(6.1)	70	7	(10.0)	0.715
	B	34	2	(5.9)	71	4	(5.6)	1.000
	C	33	1	(3.0)	70	2	(2.9)	1.000
収縮期血圧	D	34	0	(0.0)	70	5	(7.1)	0.170
拡張期血圧	E	33	3	(9.1)	70	11	(15.7)	0.540

*p 値は Fisher の直接確率計算法に基づき算出された。

N: ベースライン値が基準を満たしていない症例

n: 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例

基準

A: 脈拍数が 110 bpm 以上

B: ベースラインからの脈拍変化量が 25 bpm 以上

C: A かつ B

D: 収縮期血圧が 95 パーセントイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

E: 拡張期血圧が 95 パーセントイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

A_S010_VITAL_Criteria_投与群.tsv

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均変化量及びバイタルサイン異常を示した割合について、最終投与量別の解析結果を第 2.7.4.7.3.1.4 項に示した。

収縮期血圧について、1.2<ATX<1.8 の患者集団における平均変化量が 6.19 mmHg と最も大きく増加し、他の患者集団では平均変化量が約 1 mmHg と同程度の増加を示した。またバイタルサイン異常を示した患者の割合については、高用量で割合が高くなるという傾向は認められなかった。

拡張期血圧について、1.2<ATX<1.8 の患者集団における平均変化量が 7.25 mmHg と最も大きく増加していた。バイタルサイン異常を示した患者の割合について、高用量で割合が高くなるという傾向は認められなかった。

脈拍数について、ATX>1.8 の患者集団における平均変化量が-8.00 bpm と最も大きく減少しており、他の患者集団では平均変化量が約 2~4 bpm と同程度の増加を示した。また、バイタルサイン異常を示した患者の割合については、高用量で割合が高くなるという傾向は認められなかった。

以上、最終投与量として 5 つの用量区分を用いた場合、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれにおいても用量区分による明確な違いは認められなかった。

2.7.4.4.1.2.1.2 1日1回投与で実施した実薬対照比較試験：LYBR 試験

LYBR 試験におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）のベースラインから最終観察時点までの平均変化量を表 2.7.4-296 に、バイタルサイン異常を示した患者の割合を表 2.7.4-297 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のすべての項目について、アトモセチン群のベースラインから最終観察時点までの平均変化量は、メチルフェニデート群と比べて統計学的に有意な差が認められなかった。

カテゴリー解析の結果（表 2.7.4-297）、拡張期血圧以外のすべての項目について、アトモセチン群の基準を超えた患者の割合は、メチルフェニデート群に比べて統計学的に有意な差が認められなかった。拡張期血圧について、基準に該当する患者の割合は、アトモセチン群で 19.1%、メチルフェニデート群で 8.6%であった（ $p=0.009$ ）。アトモセチン群及びメチルフェニデート群のいずれにおいても、拡張期血圧の基準に該当した患者の治験期間中の拡張期血圧は、ほとんどが約 80~90 bpm であり、臨床的に問題になるとは考えられなかった。

表 2.7.4-296. バイタルサインのベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(LYBR 試験)

項目	投与群	例数	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*
			平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
収縮期血圧 (mmHg)	ATX	162	100.11	10.35	102.15	10.71	2.04	11.08	0.927
	MPH	164	101.10	9.87	103.35	10.37	2.25	10.75	
拡張期血圧 (mmHg)	ATX	162	62.31	8.22	65.63	9.00	3.33	10.08	0.646
	MPH	164	63.08	8.17	65.90	8.35	2.82	9.61	
脈拍数(bpm)	ATX	162	84.56	10.52	90.40	11.26	5.84	12.77	0.174
	MPH	164	83.75	11.01	87.61	12.29	3.87	12.85	

*p 値は、分散分析に基づき算出された。

ATX：アトモセチン、MPH：メチルフェニデート

モデル: 変化量=国名 + 施設 + 投与群

A_LYBR_VITAL_CHANGE_投与群.tsv

表 2.7.4-297. バイタルサイン異常を示した患者の割合 (LYBR 試験)

項目	基準	投与群						p 値* (%)
		アトモキセチン			メチルフェニデート			
		N	n	(%)	N	n	(%)	
脈拍数	A	158	22	(13.9)	161	19	(11.8)	0.618
	B	162	29	(17.9)	164	30	(18.3)	1.000
	C	158	10	(6.3)	161	8	(5.0)	0.635
収縮期血圧	D	154	16	(10.4)	162	16	(9.9)	1.000
拡張期血圧	E	157	30	(19.1)	162	14	(8.6)	0.009

*p 値は Fisher の直接確率計算法に基づき算出された。

N: ベースライン値が基準を満たしていない症例

n: 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例

基準

A: 脈拍数が 110 pm 以上

B: ベースラインからの脈拍数変化量が 25 bpm 以上

C: A かつ B

D: 収縮期血圧が 95 パーセントイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

E: 拡張期血圧が 95 パーセントイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

A_LYBR_VITAL_Criteria_投与群.tsv

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数) の平均変化量及びバイタルサイン異常を示した割合について、最終投与量別の解析結果を第 2.7.4.7.3.1.5 項に示した。

収縮期血圧及び拡張期血圧については、平均変化量及びバイタルサイン異常を示した患者の割合に、用量区分による一定の傾向は見られなかった。

脈拍数について、ATX>1.8 の患者集団における平均変化量が 11.30 bpm と最も大きく増加したが、最終観察時点での平均値は 95.50 bpm であり、増加の程度は臨床的に問題ないと考えられた。また、バイタルサイン異常を示した患者の割合については、高用量で割合が高くなるという傾向は見られなかった。

以上、最終投与量として 5 つの用量区分を用いた場合、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれも用量区分による明確な違いは認められなかった。

2.7.4.4.1.2.2 用量設定試験：LYAC 試験

LYAC 試験におけるベースラインから最終観察時点までのバイタルサインの平均変化量を表 2.7.4-298 に示した。

収縮期血圧について、アトモキセチンのすべての用量群において平均変化量が統計学的に有意に増加した。しかし、いずれの用量群においてもプラセボ群に比べ平均変化量は統計学的に有意な差が認められなかった。

拡張期血圧について、すべてのアトモキセチン投与群でベースラインからの変化量がわずかに増加した。ATX_1.2 群及び ATX_1.8 mg 群の平均変化量が、プラセボ群と比べて統計学的に有意であり (p=0.006 及び 0.043)、用量反応関係も有意であった (Linear p=0.025)。しかし、最も大きい平均変化量を示した 1.2 mg/kg 群の最終観察時点での平均値は、67.5 mmHg であり、平均変化量は 2.8 mmHg であったことより、臨床的に問題ないと考えられた。

脈拍数について、すべてのアトモキセチン投与群でベースラインからの平均変化量がプラセボ群と比べ統計学的に有意に増加し、用量反応関係も有意であった (Linear p<0.001)。これは、アトモキセチンの薬理的作用による所見と考えられ、ATX_1.8 群の

最終観察時点での平均値が 90.0 bpm であること、及びその平均変化量が 8.3 bpm であることより、変化の程度は臨床的に重大な問題ではないと考えられた。

カテゴリ解析の結果、バイタルサイン異常を示した患者の割合を表 2.7.4-299 に示した。

脈拍数における基準 B（変化量が 25 bpm 以上）及び基準 C（110 bpm 以上及び変化量が 25 bpm 以上）に該当した患者の割合は、統計学的に有意な用量反応関係を示した（基準 B：プラセボ群 6.0%、ATX_0.5 群 9.3%、ATX_1.2 群 16.7%、ATX_1.8 群 22.2%、 $p=0.001$ 、基準 C：プラセボ群 1.2%、ATX_0.5 群 2.3%、ATX_1.2 群 7.1%、ATX_1.8 群 8.8%、 $p=0.015$ ）。

収縮期血圧及び拡張期血圧について、基準に該当する患者の割合は、アトモキセチン投与群により統計学的に有意な傾向が認められなかった。

表 2.7.4-298. バイタルサインのベースラインから最終観察時点までの平均変化量（LYAC 試験）

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*	
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	群内	群間
収縮期血圧 (mmHg)	PLC	83	102.7	8.7	104.7	10.5	2.1	9.5	0.083	
	ATX_0.5	43	104.2	9.6	107.5	10.6	3.3	10.4	0.033	0.492
	ATX_1.2	84	103.8	8.4	108.1	9.1	4.3	10.4	<0.001	0.143
	ATX_1.8	81	103.9	8.5	106.3	9.0	2.5	8.8	0.008	0.801
	用量反応**:			Linear p value= 0.634				Quadratic p value= 0.141		
拡張期血圧 (mmHg)	PLC	83	64.9	8.1	63.5	7.2	-1.4	9.8	0.275	
	ATX_0.5	43	65.4	7.6	66.9	9.6	1.5	9.5	0.314	0.118
	ATX_1.2	84	64.7	7.4	67.5	8.3	2.8	9.1	0.002	0.006
	ATX_1.8	81	65.7	8.4	67.4	7.8	1.7	10.5	0.165	0.043
	用量反応**:			Linear p value= 0.025				Quadratic p value= 0.072		
脈拍数 (bpm)	PLC	83	81.9	10.7	83.5	10.6	1.6	10.5	0.267	
	ATX_0.5	43	83.5	7.9	89.3	10.6	5.8	9.6	<0.001	0.044
	ATX_1.2	84	80.3	8.7	86.6	12.8	6.3	11.9	<0.001	0.007
	ATX_1.8	81	81.7	11.3	90.0	14.1	8.3	11.6	<0.001	<0.001
	用量反応**:			Linear p value=<0.001				Quadratic p value= 0.496		

PLC:プラセボ、ATX_0.5:アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群、ATX_1.2:アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群、ATX_1.8:アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群、SD:標準偏差

* 群内 p 値は Wilcoxon 符号付き順位検定に基づき算出された。

群間 p 値はベースライン最終観察時点までの変化量の平均順位を投与群を含めた分散分析モデルから最小二乗平均を用いて、プラセボ群との対比に基づき算出された。

** 用量反応性の p 値は、用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗を含めた分散分析から算出された。

ベースライン及びベースライン後少なくとも 1 回測定値のある患者で少なくとも 1 回投与を行った患者すべてを含む。

Table LYAC.12.7

表 2.7.4-299. バイタルサイン異常を示した患者の割合 (LYAC 試験)

項目	基準	プラセボ		アトモセチン 0.5 mg/kg/日		アトモセチン 1.2 mg/kg/日		アトモセチン 1.8 mg/kg/日		アトモセチン合計		p 値*
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
脈拍数	A	83	6 (7.2)	43	3 (7.0)	84	10 (11.9)	80	12 (15.0)	207	25 (12.1)	0.076
	B	83	5 (6.0)	43	4 (9.3)	84	14 (16.7)	81	18 (22.2)	208	36 (17.3)	0.001
	C	83	1 (1.2)	43	1 (2.3)	84	6 (7.1)	80	7 (8.8)	207	14 (6.8)	0.015
収縮期血圧	D	82	8 (9.8)	42	6 (14.3)	83	12 (14.5)	81	10 (12.3)	206	28 (13.6)	0.599
拡張期血圧	E	80	9 (11.3)	43	10 (23.3)	84	15 (17.9)	79	15 (19.0)	206	40 (19.4)	0.299

*p 値: Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出された。

N: ベースライン値が基準を満たしていない症例

n: 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例

基準

A: 脈拍数が 110 bpm 以上

B: ベースラインからの脈拍変化量が 25 bpm 以上

C: A かつ B

D: 収縮期血圧が NHLBI の基準の 95 パーセンタイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

E: 拡張期血圧が NHLBI の基準の 95 パーセンタイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

T2_7_4_142.xls Table2.7.4-142

バイタルサインの平均変化量及びバイタルサイン異常を示した割合について、最終投与量別の解析結果を第 2.7.4.7.3.1.6 項に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧について、平均変化量及びバイタルサイン異常を示した患者の割合に、用量区分による一定の傾向は見られなかった。

脈拍数について、平均変化量は全体として低用量に比べ高用量で高かった。また、バイタルサイン異常を示した患者の割合について、低用量に比べ高用量で該当する患者の割合が高かった。

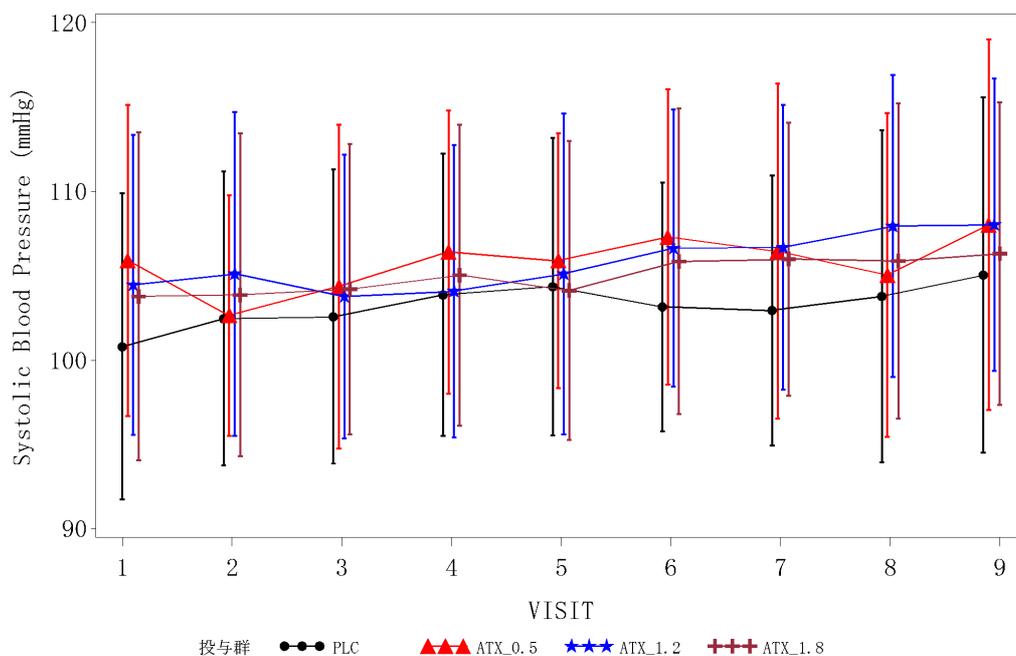
以上、最終投与量として 5 つの用量区分を用いた場合も投与群別で見られた場合と同様の傾向が認められた。

バイタルサインについて、ばらつきを併記した推移図を示し、追加考察した結果を以下に示した。

バイタルサインの経時的推移について、投与群ごとに図 2.7.4-145、図 2.7.4-146 及び図 2.7.4-147 に示した。Visit 1、Visit 2 及び Visit 3 はアトモキシセチン投与前のバイタルサイン、Visit 4 以降はアトモキシセチン投与後のバイタルサインを表す。

収縮期血圧について、アトモキシセチン群及びプラセボ群いずれも上昇が認められた。拡張期血圧について、アトモキシセチン群は Visit 4 以降上昇していたが、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。脈拍数について、アトモキシセチンのいずれの群においても、Visit 4 以降増加が認められたが、Visit 7 以降ほとんど変化は認められなかった。プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。バイタルサインで認められた変化はばらつきの大きさと比べるとわずかであると考えられた。

Systolic Blood Pressure (mmHg)の推移(LYAC試験)



表示 : Mean ± SD

図 2.7.4-145. 収縮期血圧の経時的推移 (LYAC 試験)

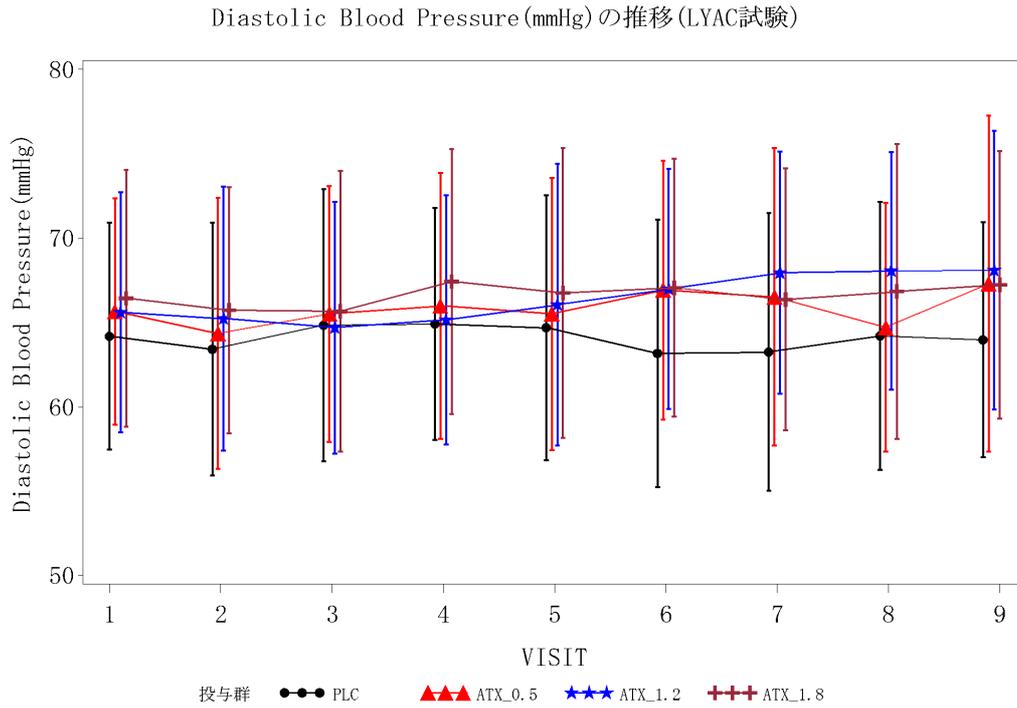


図 2.7.4-146. 拡張期血圧の経時的推移 (LYAC 試験)

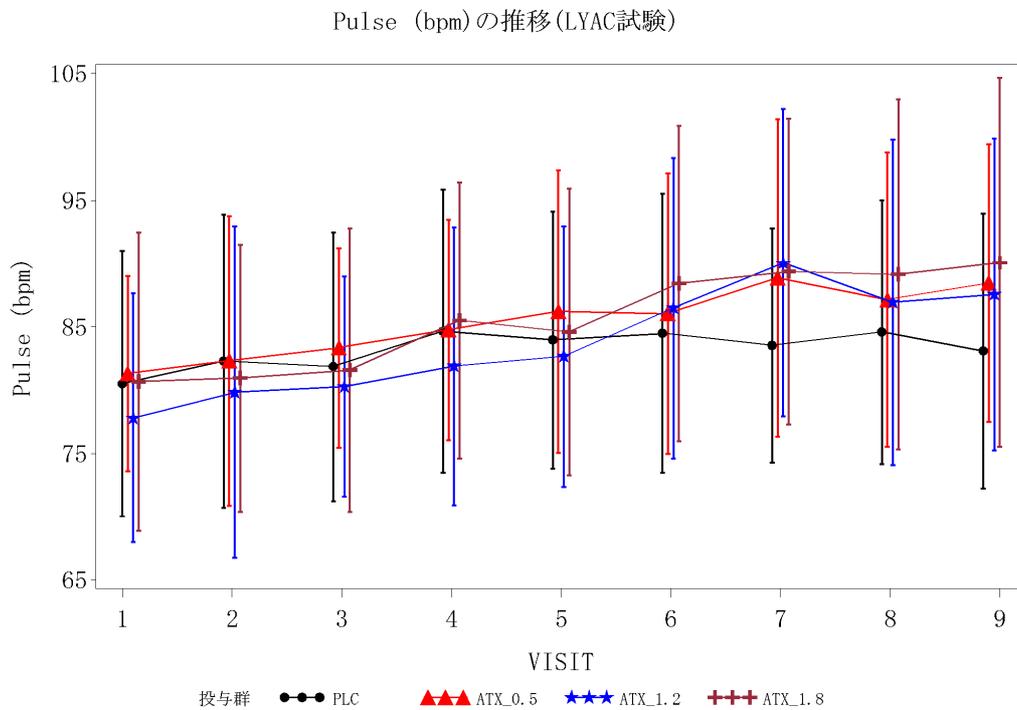


図 2.7.4-147. 脈拍数の経時的変化 (LYAC 試験)

2.7.4.4.1.2.3 海外短期投与、プラセボ対照二重盲検比較試験

海外で実施した短期投与試験の併合解析（BID/QD）、短期投与試験の併合解析（BID）及び用量反応試験である LYAC 試験におけるバイタルサインの変化を評価した。

2.7.4.4.1.2.3.1 短期投与試験の併合解析（BID/QD）

短期投与試験の併合解析（BID/QD）における、ベースラインから最終観察時点までのバイタルサインの平均変化量を表 2.7.4-300 に示した。

アトモキセチン群の平均変化量はプラセボ群に比べ収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれにおいても統計学的に有意に増加した（ $p < 0.001$ ）。その平均変化量は、収縮期血圧が 2.22 mmHg、拡張期血圧が 2.75 mmHg、脈拍数が 6.17 bpm であった。

表 2.7.4-300. バイタルサインのベースラインから最終観察時点までの平均変化量
（短期投与併合解析^(注1)：BID/QD）

項目（単位）	投与群	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ	850	103.77	10.46	104.38	10.43	0.61	9.91	<0.001
	アトモキセチン	1434	103.62	10.49	105.85	10.31	2.22	9.98	
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ	850	63.67	8.33	64.05	7.73	0.38	8.65	<0.001
	アトモキセチン	1434	63.91	8.46	66.66	8.55	2.75	9.27	
脈拍数 (bpm)	プラセボ	850	82.53	11.42	82.59	11.15	0.06	11.91	<0.001
	アトモキセチン	1434	82.07	10.98	88.24	12.89	6.17	12.55	

SD:標準偏差

* p 値：ベースラインから最終観察時点までの変化量について、分散分析に基づき算出された。

モデル：変化量=プロトコール+治療群

T2_7_4_139.xls Table2.7.4.139_2

(注1)：表 2.7.4-3 参照

カテゴリー解析の結果（表 2.7.4-301）、基準に該当した患者の割合は、収縮期血圧以外の項目において、アトモキセチン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。アトモキセチン群で脈拍数の基準 C（110 bpm 以上及び変化量が 25 bpm 以上）に該当した患者の割合は、5.7%であった。収縮期血圧の基準 D（収縮期血圧が NHLBI の基準値の 95 パーセントイル以上又は 5 mmHg 以上の増大）及び拡張期血圧の基準 E（拡張期血圧が NHLBI の基準値の 95 パーセントイル以上又は 5 mmHg 以上の増大）に該当した患者の割合は、それぞれ 13.5%及び 13.1%であった。

表 2.7.4-301. バイタルサイン異常を示した患者の割合
(短期投与併合解析^(注1): BID/QD)

項目	基準	プラセボ			アトモキセチン			p 値*
		N	n	(%)	N	n	(%)	
脈拍数	A	833	40	(4.8)	1415	162	(11.4)	<0.001
	B	850	62	(7.3)	1434	204	(14.2)	<0.001
	C	833	18	(2.2)	1415	81	(5.7)	<0.001
収縮期血圧	D	748	70	(9.4)	1226	166	(13.5)	0.005
拡張期血圧	E	759	49	(6.5)	1262	165	(13.1)	<0.001

p 値: Fisher の直接確率計算法に基づき算出された。

N: ベースライン値が基準を満たしていない症例

n: 投与後、少なくとも1度基準を満たした症例
基準

A: 脈拍数が 110 bpm 以上

B: ベースラインからの脈拍変化量が 25bpm 以上

C: A かつ B

D: 収縮期血圧が NHLBI の基準値の 95 パーセンタイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

E: 拡張期血圧が NHLBI の基準値の 95 パーセンタイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

T2_7_4_140.xls、Table 2.7.4.140_2

(注1): 表 2.7.4-3 参照

2.7.4.4.1.2.3.2 短期投与試験の併合解析 (BID)

短期投与試験の併合解析 (BID) における、ベースラインから最終観察時点までのバイタルサインの平均変化量を表 2.7.4-302 に示した。

アトモキセチン群の平均変化量は、プラセボ群に比べ収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれにおいても統計学的に有意に増加した (収縮期血圧: $p=0.010$ 、拡張期血圧及び脈拍数: $p<0.001$)。その平均変化量は、収縮期血圧が 3.05 mmHg、拡張期血圧が 2.88 mmHg、脈拍数が 7.30 bpm であった。

表 2.7.4-302. バイタルサインのベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(短期投与併合解析^(注1): BID)

項目 (単位)	投与群	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
収縮期血圧(mmHg)	プラセボ	420	103.21	9.81	104.42	10.50	1.21	9.29	0.010
	アトモキセチン	701	103.14	9.73	106.19	9.97	3.05	10.06	
拡張期血圧(mmHg)	プラセボ	420	63.48	7.99	63.63	7.49	0.15	8.33	<0.001
	アトモキセチン	701	63.61	8.16	66.48	8.09	2.88	9.21	
脈拍数(bpm)	プラセボ	420	83.03	11.17	83.29	10.91	0.25	12.11	<0.001
	アトモキセチン	701	81.98	10.75	89.28	12.47	7.30	11.66	

SD:標準偏差

*ベースラインから最終観察時点までの変化量について、分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量=プロトコール+治療群

T2_7_4_139.xls、Table2.7.4.139_1

(注1): 表 2.7.4-3 参照

カテゴリー解析の結果 (表 2.7.4-303)、基準に該当した患者の割合は、収縮期血圧以外の基準において、アトモキセチン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった。アトモキセチン群における脈拍数の基準 C (A かつ B) 及び拡張期血圧の基準 E (収縮期血圧が NHLBI の基準値の 95 パーセンタイル以上又は 5 mmHg 以上の増大) に該当する患者の割合は、それぞれ 7.1% 及び 13.9% であった。

表 2.7.4-303. バイタルサイン異常を示した患者の割合
(短期投与併合解析^(注1): BID)

項目	基準	プラセボ			アトモキセチン			p 値*
		N	n	(%)	N	n	(%)	
脈拍数	A	413	25	(6.1)	695	91	(13.1)	<0.001
	B	420	37	(8.8)	701	121	(17.3)	<0.001
	C	413	12	(2.9)	695	49	(7.1)	0.004
収縮期血圧	D	407	43	(10.6)	679	94	(13.8)	0.131
拡張期血圧	E	411	27	(6.6)	691	96	(13.9)	<0.001

*p 値: Fisher 正確検定に基づき算出された。

N: ベースライン値が基準を満たしていない症例

n: 投与後、少なくとも1度基準を満たした症例

基準

A: 脈拍数が 110 bpm 以上

B: ベースラインからの脈拍変化量が 25 bpm 以上

C: A かつ B

D: 収縮期血圧が NHLBI の基準の 95 パーセンタイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

E: 拡張期血圧が NHLBI の基準の 95 パーセンタイル以上かつ 5 mmHg 以上の増大

T2_7_4_140.xls、Table 2.7.4.140.1

(注1): 表 2.7.4-3 参照

以上、短期投与試験の併合解析 (BID/QD) と短期投与試験の併合解析 (BID) の結果より、アトモキセチン投与はプラセボ投与に比べ、脈拍数及び血圧のすべての項目において統計学的に有意な増加が見られた。しかし、脈拍数及び血圧の増加はアトモキセチンの薬理作用によると考えられた。また、それぞれの最終観察時点での平均値及び変化の程度は臨床的に重大な問題ではないと考えられた。

2.7.4.4.1.2.4 海外長期投与試験 (長期投与併合解析)

長期併合データベースを用いて解析し (以下、長期投与併合解析)、ベースラインから最終観察時点までのバイタルサインの期間ごと (6 ヶ月、1 年、2 年、3 年、4 年及び 4 年超) の平均変化量を表 2.7.4-304 に示した。

評価期間が 4 年超における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均変化量は、それぞれ 10.49 mmHg、5.12 mmHg 及び 2.33 bpm であった。脈拍数については、評価期間が長くなるにしたがって平均変化量が減少する傾向を示した。一方、収縮期血圧については、投与期間が長くなるにしたがって平均変化量が増加する傾向を示した。

表 2.7.4-304. バイタルサインのベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(海外長期投与併合解析^(注1))

項目 (単位)	評価期間	N	ベースライン		最終観察時点		変化量	
			平均	SD	平均	SD	平均	SD
収縮期血圧(mmHg)	6 ヶ月	5206	104.15	10.75	106.47	10.58	2.32	10.58
	1 年	2270	104.30	10.47	107.03	10.16	2.73	10.67
	2 年	1494	104.35	10.52	108.89	10.76	4.54	11.40
	3 年	944	104.26	10.57	111.22	11.27	6.96	11.94
	4 年	618	103.96	10.47	112.39	11.39	8.43	12.22
	4 年超	319	103.89	10.17	114.37	10.69	10.49	12.36
拡張期血圧(mmHg)	6 ヶ月	5206	64.68	8.42	67.57	8.28	2.89	9.33
	1 年	2270	64.87	8.17	67.52	7.80	2.65	9.45
	2 年	1494	65.04	8.14	67.77	8.31	2.73	10.11
	3 年	944	64.98	8.00	68.17	8.14	3.19	10.06
	4 年	618	64.77	8.01	68.42	7.77	3.64	9.71
	4 年超	319	64.47	8.01	69.60	7.78	5.12	9.71
脈拍数(bpm)	6 ヶ月	5204	81.59	11.23	88.18	12.55	6.58	12.87
	1 年	2269	81.38	11.33	88.48	12.42	7.10	12.94
	2 年	1493	81.17	11.25	87.82	12.94	6.64	13.60
	3 年	943	81.52	11.33	87.55	13.05	6.03	14.04
	4 年	617	81.80	11.59	86.14	13.53	4.34	14.13
	4 年超	319	82.36	11.29	84.69	13.58	2.33	15.54

対象

- 6 ヶ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 1 年：アトモキセチン 6 ヶ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 2 年：アトモキセチン 1 年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 3 年：アトモキセチン 2 年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 4 年：アトモキセチン 3 年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 4 年超：アトモキセチン 4 年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

T2_7_4_143.xls、Table 2.7.4.143

(注 1)：表 2.7.4-3 参照

アトモキセチンを 1 年以上投与した患者の 3 年間の収縮期血圧の推移、拡張期血圧の推移及び脈拍数の推移を、それぞれ図 2.7.4-148、図 2.7.4-149 及び図 2.7.4-150 に示した。

収縮期血圧については、投与初期に上昇が見られ、更に投与を継続すると緩やかな上昇を示した。この上昇は、一般的に成長期には収縮期血圧が一年ごとに約 2~3 mmHg 上昇するためと考えられた (National Heart, Lung, and Blood Institute 1987)。拡張期血圧については、投与初期に上昇が見られるが、その後投与を継続するとほとんど上昇は見られず一定になる傾向が見られた。これは、一般に成長期に見られる上昇が収縮期血圧より小さいことから考えられた (National Heart, Lung, and Blood Institute 1987)。脈拍数については、投与初期に増加が見られるが、その後投与を継続すると一定になる傾向が見られた。

5 つのカテゴリーにおけるバイタルサイン異常を示した患者の割合を表 2.7.4-305 に示した。

カテゴリー解析の結果、バイタルサイン異常を示した割合は、投与期間 4 年超において脈拍数の基準 A (110 bpm 以上) で 11.1%、基準 B (変化量が 25 bpm 以上) で 12.9%、基準 C (110 bpm 以上及び変化量が 25 bpm 以上) で 7.0%であった。また、収縮期血圧の基準 (基準 D) 及び拡張期血圧の基準 (基準 E) では、それぞれ 10.9%及び 8.7%であった。評価期間が投与 6 ヶ月と 4 年超を比べるとその割合は減少傾向を示した (投与 6 ヶ月の基準 A 18.5%、基準 B 25.6%、基準 C 11.8%、基準 D 18.4%、基準 E 21.9%)。

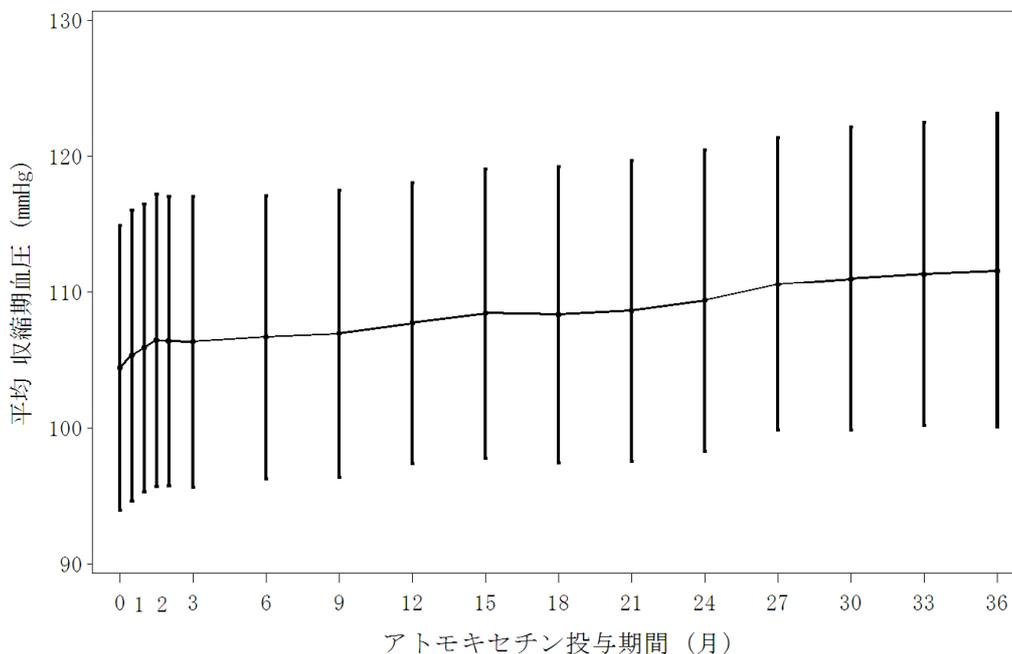


図 2.7.4-148. 1年以上アトロピウムを投与した患者における収縮期血圧の推移 (N=1618) (平均±SD)

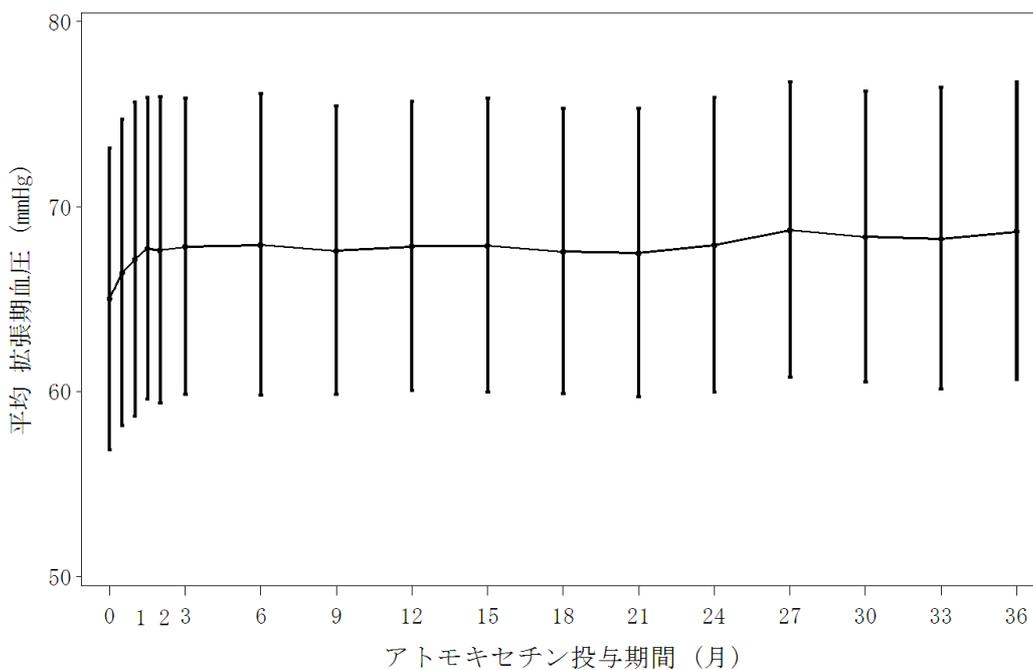


図 2.7.4-149. 1年以上アトロピウムを投与した患者における拡張期血圧の推移 (N=1618) (平均±SD)

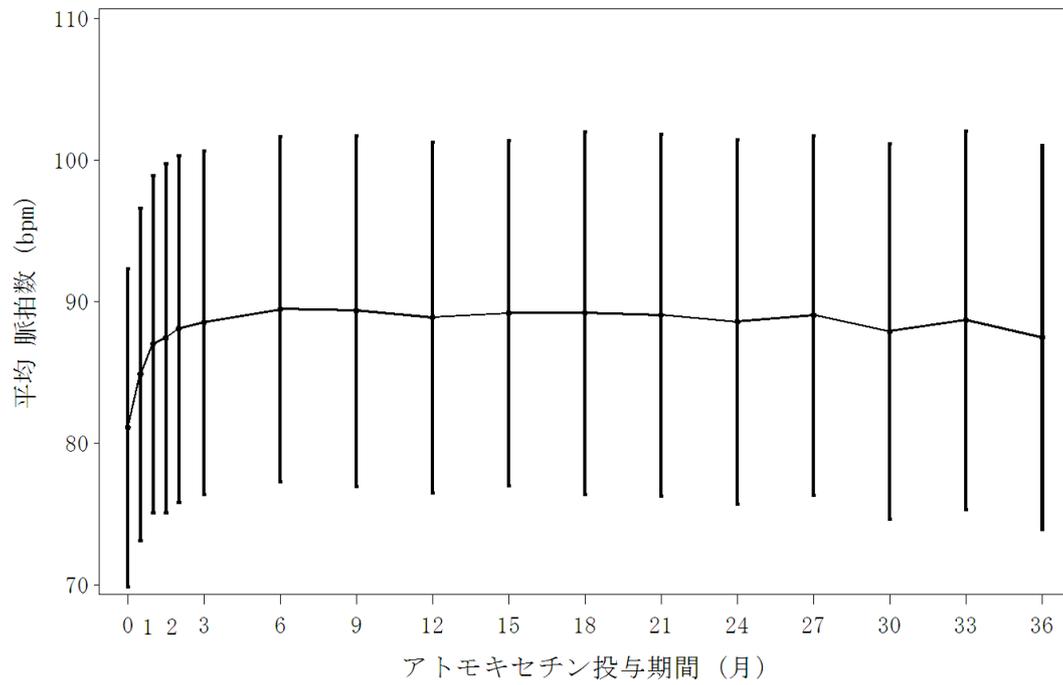


図 2.7.4-150. 1年以上アトモキセチンを投与した患者における脈拍数の推移
(N=1617) (平均±SD)

表 2.7.4-305. バイタルサイン異常を示した患者の割合（海外長期投与併合解析（注1））

項目	基準	評価期間											
		6か月		6か月～1年		1年～2年		2年～3年		3年～4年		4年～	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
脈拍数	A	5137	952 (18.5)	2242	314 (14.0)	1477	252 (17.1)	931	140 (15.0)	610	70 (11.5)	315	35 (11.1)
	B	5204	1331 (25.6)	2269	490 (21.6)	1493	416 (27.9)	943	206 (21.8)	617	98 (15.9)	319	41 (12.9)
	C	5137	604 (11.8)	2242	191 (8.5)	1477	174 (11.8)	931	89 (9.6)	610	44 (7.2)	315	22 (7.0)
収縮期血圧	D	4838	888 (18.4)	2172	230 (10.6)	1433	219 (15.3)	902	132 (14.6)	591	71 (12.0)	304	33 (10.9)
拡張期血圧	E	4915	1075 (21.9)	2207	267 (12.1)	1452	220 (15.2)	914	99 (10.8)	598	46 (7.7)	309	27 (8.7)

対象

6か月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 6か月～1年：アトモキセチン6か月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 1年～2年：アトモキセチン1年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 2年～3年：アトモキセチン2年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 3年～4年：アトモキセチン3年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 4年～：アトモキセチン4年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

N：ベースライン値が基準を満たしていない症例
 n：評価期間中に少なくとも1度基準を満たした症例
 基準

A：脈拍数が110 bpm以上

B：ベースラインからの脈拍変化量が25 bpm以上

C：AかつB

D：収縮期血圧が NHLBI の基準値の95パーセンタイル以上かつ5 mmHg以上の増大

E：拡張期血圧が NHLBI の基準値の95パーセンタイル以上かつ5 mmHg以上の増大

T2_7_4_144.xls Table 2.7.4.144

(注1)：表 2.7.4-3 参照

バイタルサインの平均変化量及びバイタルサイン異常を示した割合について、最終投与量別の解析結果を第 2.7.4.7.3.1.7 項に示した。

バイタルサインについて、高用量で低用量に比べ臨床的に問題となるような明らかな違いは認められなかった。

2.7.4.4.1.3 用量との関連

日本及び海外で実施した臨床試験においてアトモキセチンを 1 回以上投与した患者を対象とし、ベースラインから最終観察時点までのバイタルサインの平均変化量について、最終投与量との関係性を評価した。

日本で実施した臨床試験における評価には、LYBC 試験及び長期継続投与試験である LYDA 試験の結果を併合して用い、海外で実施した臨床試験における評価には、長期投与併合解析を用いた。

日本及び海外で実施した臨床試験において、ベースラインから最終観察時点までの収縮期血圧の平均変化量と最終投与量との関係をそれぞれ図 2.7.4-151 及び図 2.7.4-152 に示した。

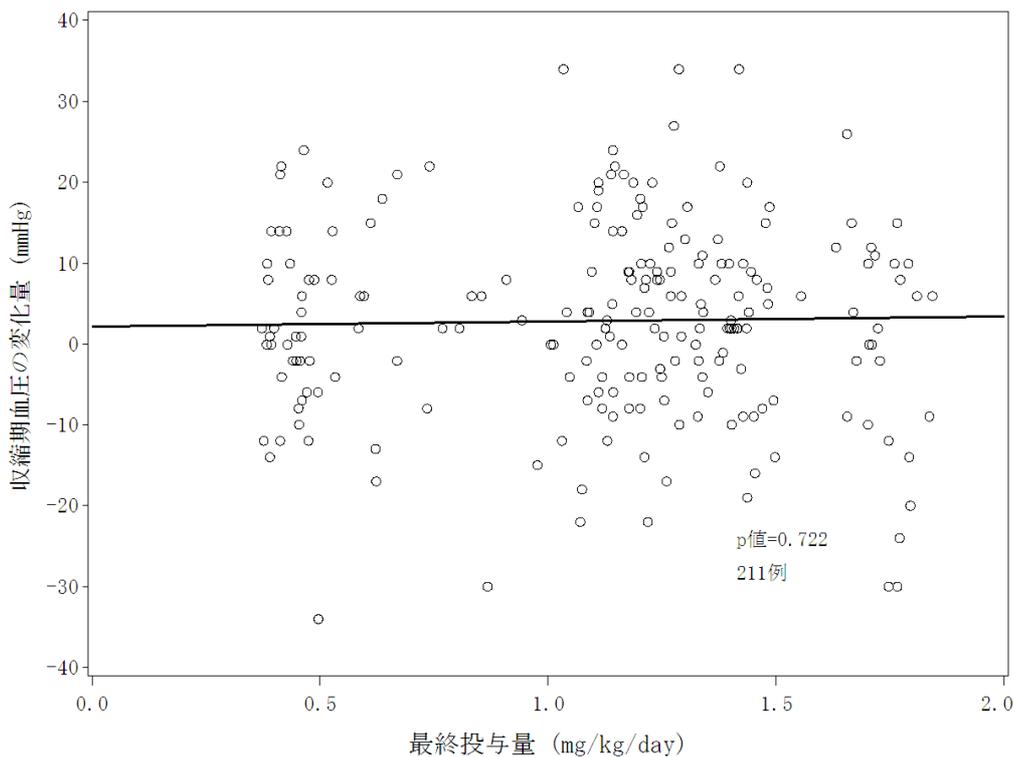
日本及び海外で実施された臨床試験のいずれにおいても、最終投与量と収縮期血圧の平均変化量との間に相関関係は認められなかった（それぞれ $p=0.722$ 及び $p=0.339$ ）。

日本及び海外で実施した試験においてアトモキセチンを 1 回以上投与した患者を対象とし、ベースラインから最終観察時点までの拡張期血圧の平均変化量と最終投与量との関係をそれぞれ図 2.7.4-153 及び図 2.7.4-154 に示した。

日本及び海外で実施した試験のいずれにおいても、最終投与量と拡張期血圧の平均変化量との間に相関関係は認められなかった（それぞれ $p=0.432$ 及び $p=0.094$ ）。

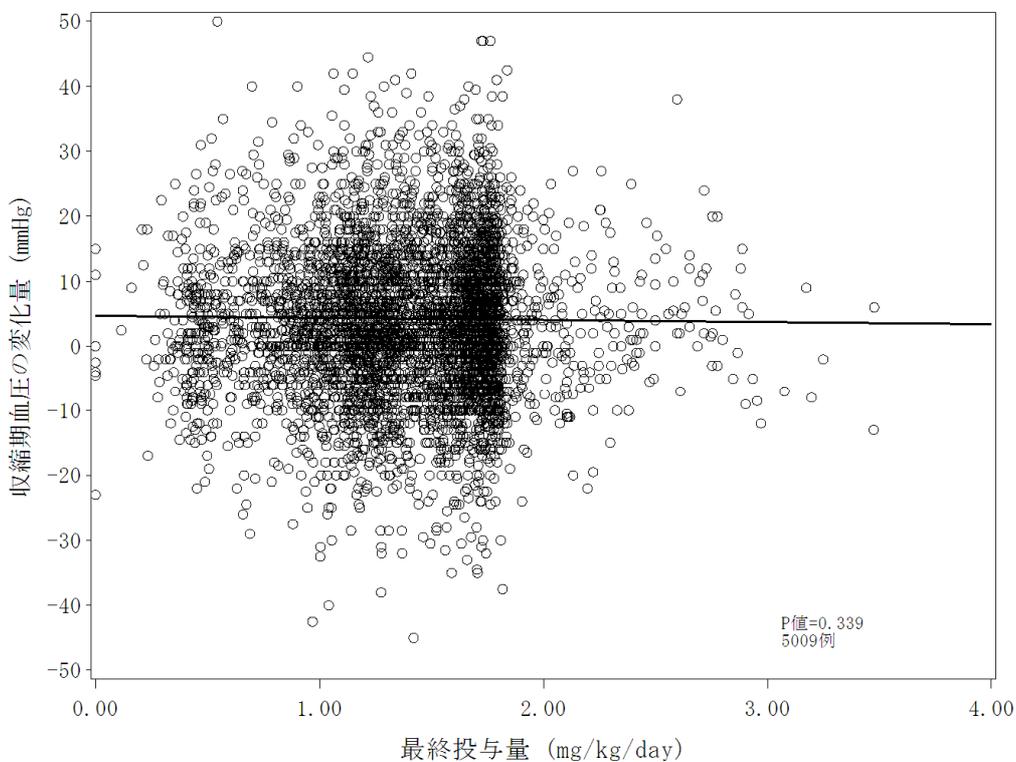
日本及び海外で実施した試験においてアトモキセチンを 1 回以上投与した患者を対象とし、ベースラインから最終観察時点までの脈拍数の平均変化量と最終投与量との関係をそれぞれ図 2.7.4-155 及び図 2.7.4-156 に示した。

日本で実施した試験について、最終投与量と脈拍数の平均変化量との間に統計学的な関連は認められなかった ($p=0.146$)。一方、海外で実施した試験について、用量の増加に伴って、脈拍数の増加量も大きくなる傾向が見られた ($p\leq 0.001$)。日本で実施した試験の患者数が海外で実施した試験より少なかったことによる可能性が考えられ、また、脈拍数の変化量は、海外で実施した試験と同様に増加傾向を示したことより、脈拍数の変化量と最終投与量との間に関連性が示唆された。



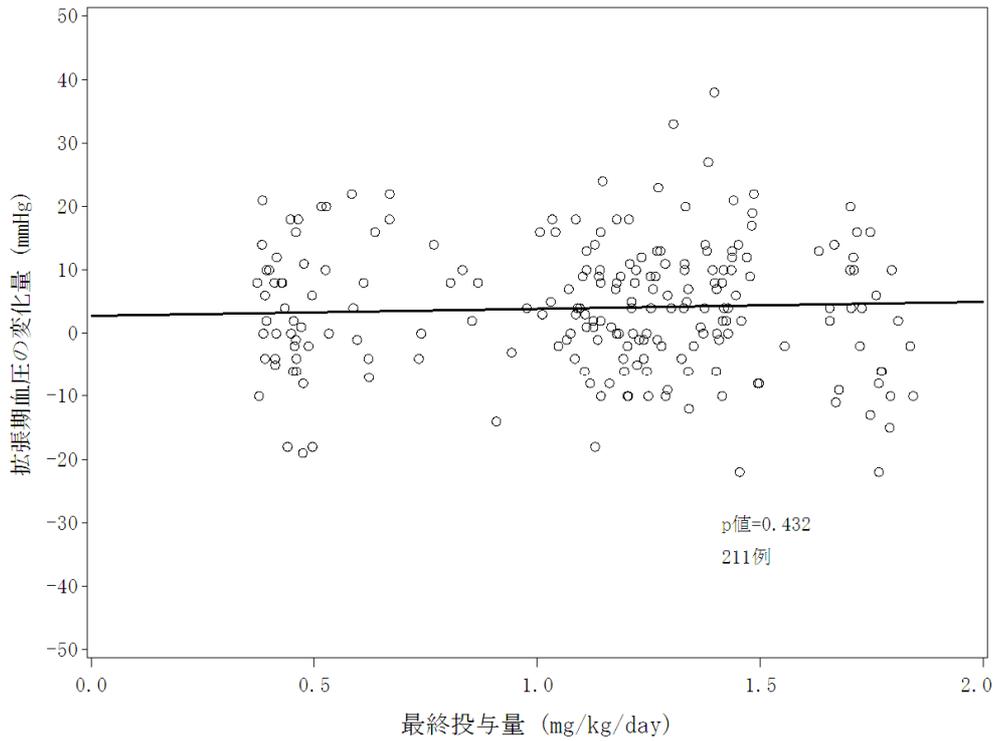
(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-151. ベースラインから最終観察時点までの収縮期血圧の平均変化量と最終投与量の関係 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



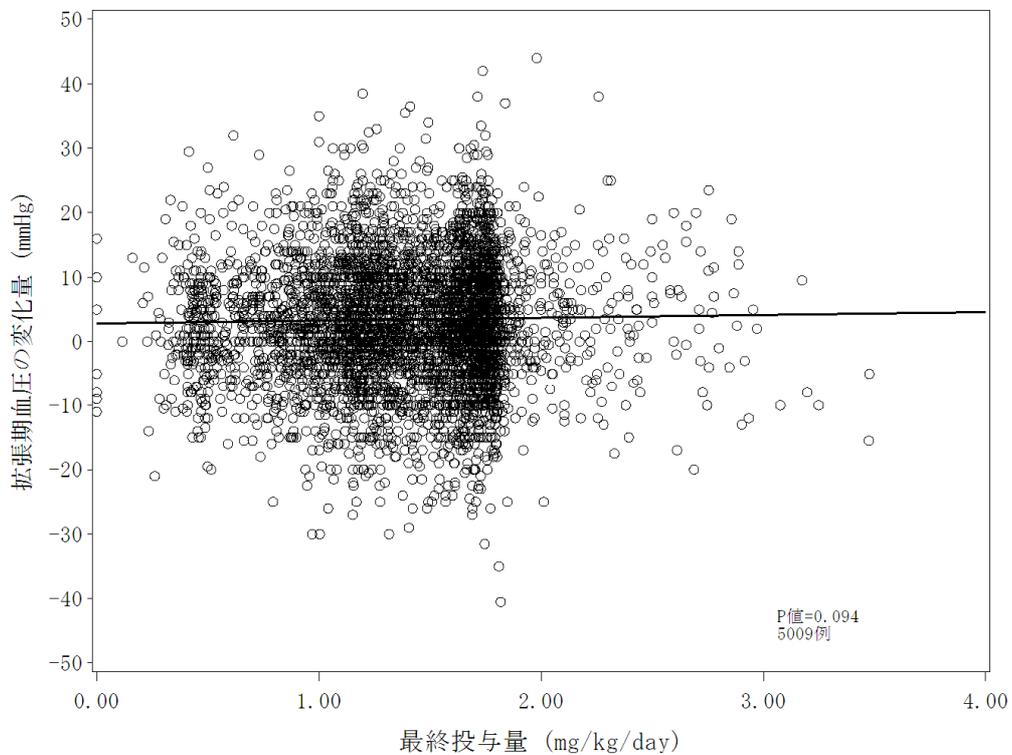
(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-152. ベースラインから最終観察時点までの収縮期血圧の平均変化量と最終投与量の関係 (海外試験における長期投与併合解析^(注1))



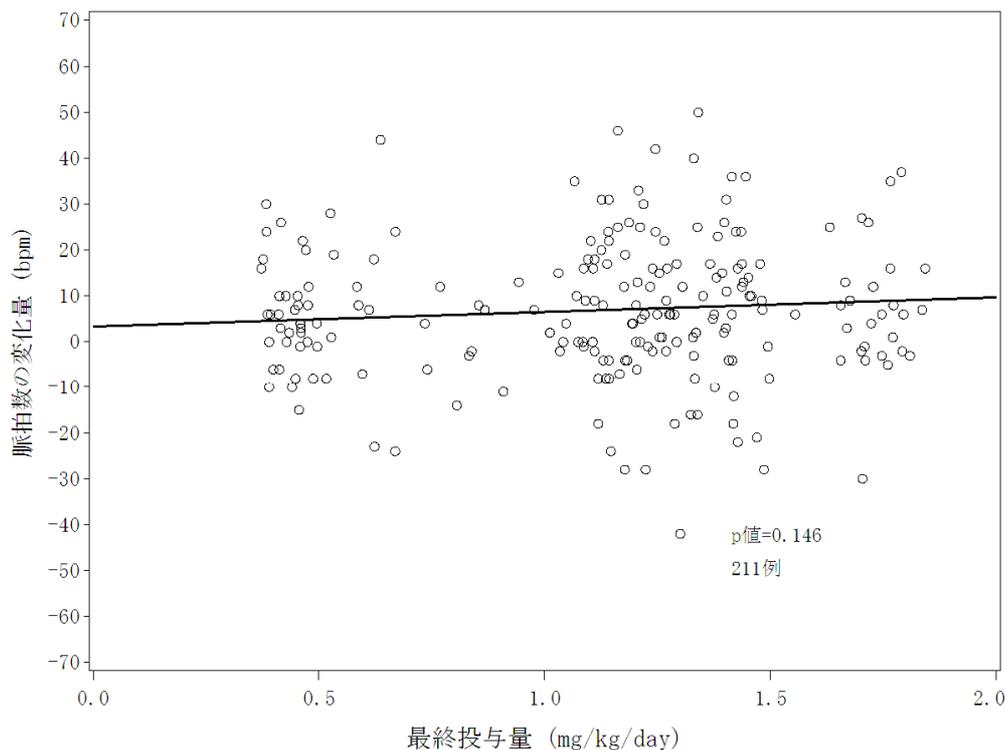
(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-153. ベースラインから最終観察時点までの拡張期血圧の平均変化量と最終投与量の関係 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



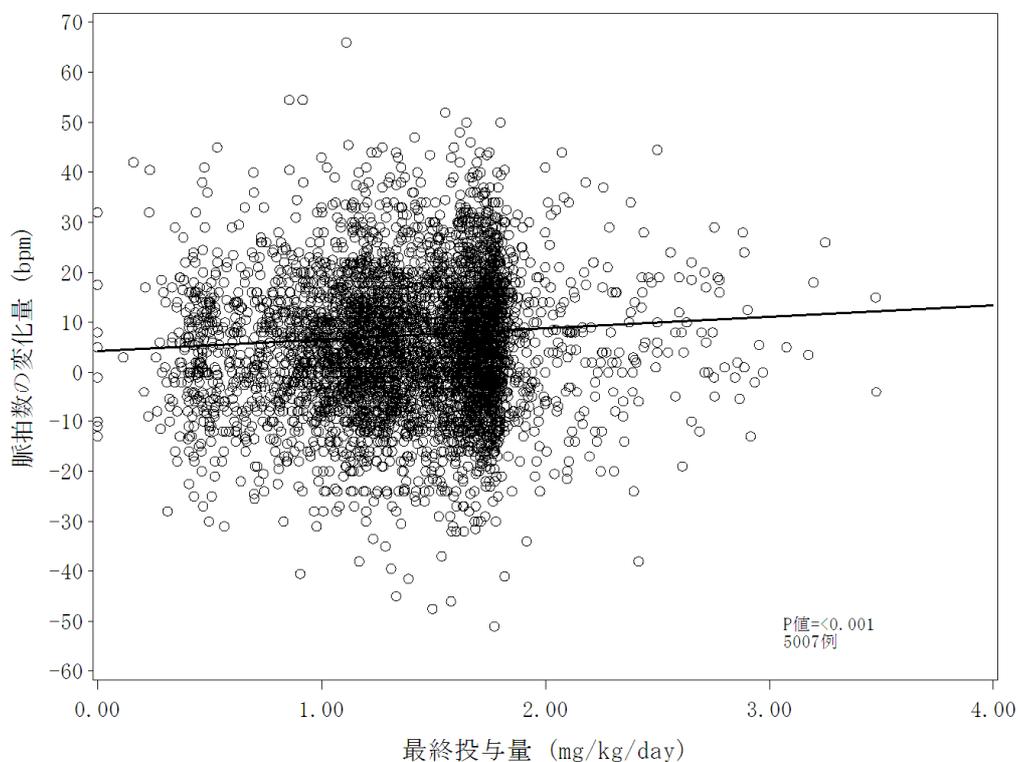
(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-154. ベースラインから最終観察時点までの拡張期血圧の平均変化量と最終投与量の関係 (海外試験における長期投与併合解析^(注1))



(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-155. ベースラインから最終観察時点までの脈拍数の平均変化量と最終投与量
の関係 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-156. ベースラインから最終観察時点までの脈拍数の平均変化量と最終投与量
の関係 (海外試験における長期投与併合解析^(注1))

海外で実施した臨床試験において、アトモキセチンの最終投与量と脈拍数の間に相関関係が認められた。更に、アトモキセチンを1年以上投与した患者を対象に、脈拍数に対する投与量の影響を見るために、低用量群（1.5 mg/kg/日以下の患者集団）と高用量群（1.5 mg/kg/日超の患者集団）における脈拍数の推移を評価した（表 2.7.4-306、図 2.7.4-157）。

1.5 mg/kg/日以下の患者集団と 1.5 mg/kg/日超の患者集団のいずれにおいても同様に、比較的投与初期に脈拍数の増加が認められたが、長期投与に伴い一定になる傾向が見られた。36 ヶ月の投与期間で最も大きな平均値を示したのは、1.5 mg/kg/日以下の患者集団で 6 ヶ月時点の 89.0 bpm、1.5 mg/kg/日超の患者集団で 18 ヶ月時点の 90.42 bpm であった。1.5 mg/kg/日超の患者集団における 6 ヶ月時点の平均値は 89.84 bpm であり、18 ヶ月時点の値と同程度であったことから、いずれの患者集団においても、6 ヶ月時点ではほとんどピークに達していると考えられた。

以上、1.5 mg/kg/日以下と 1.5 mg/kg/日超の患者集団いずれも、脈拍数は長期投与で一定になる傾向が示されており、また、最大平均値に大きな差がないことから、1.5 mg/kg/日以下と 1.5 mg/kg/日超の患者集団の脈拍数に対する影響は同様であると考えられた。

以上、日本及び海外で実施した臨床試験においてアトモキセチンの投与量がバイタルサインに及ぼす影響を評価した結果、海外試験の脈拍数以外のバイタルサインについては最終投与量との統計学的に有意な相関関係は認められなかった。

脈拍数については、海外で実施した試験において投与量と正の相関性が見られ、日本で実施した試験においても投与量との関連性が示唆された。しかし、海外の長期投与による最終投与量別の脈拍数の推移を評価した結果、1.5 mg/kg/日以下と 1.5 mg/kg/日超の患者集団いずれも長期投与により一定になる傾向を示し、平均値の最大値が約 90 bpm であったことから、臨床的に問題となる影響を及ぼすものとは考えられなかった。

表 2.7.4-306. 1年以上アトモキセチンを投与した症例における脈拍数の最終投与量別推移（海外長期併合データ）

期間（月）	最終投与量: 1.5mg/kg/日以下			最終投与量: 1.5mg/kg/日超		
	症例数	平均(bpm)	標準偏差	症例数	平均(bpm)	標準偏差
0.0	755	80.66	11.46	862	81.54	11.04
0.5	750	84.08	11.88	851	85.58	11.57
1.0	714	86.87	12.29	820	87.15	11.57
1.5	720	87.05	12.55	830	87.77	12.17
2.0	750	87.79	12.34	853	88.32	12.19
3.0	755	87.89	12.63	860	89.08	11.66
6.0	749	89.00	12.08	856	89.84	12.28
9.0	738	88.91	12.19	844	89.73	12.53
12.0	713	88.35	12.66	799	89.34	12.14
15.0	658	88.23	12.27	681	90.10	12.08
18.0	601	88.04	12.52	574	90.42	13.01
21.0	537	87.75	12.69	510	90.40	12.76
24.0	498	87.24	12.50	449	90.06	13.10
27.0	438	88.26	13.10	397	89.88	12.17
30.0	396	86.93	13.39	361	88.92	13.05
33.0	361	87.55	13.61	325	89.94	12.96
36.0	339	86.55	13.71	310	88.49	13.37

経時推移_PLS_finaldose15.rtf

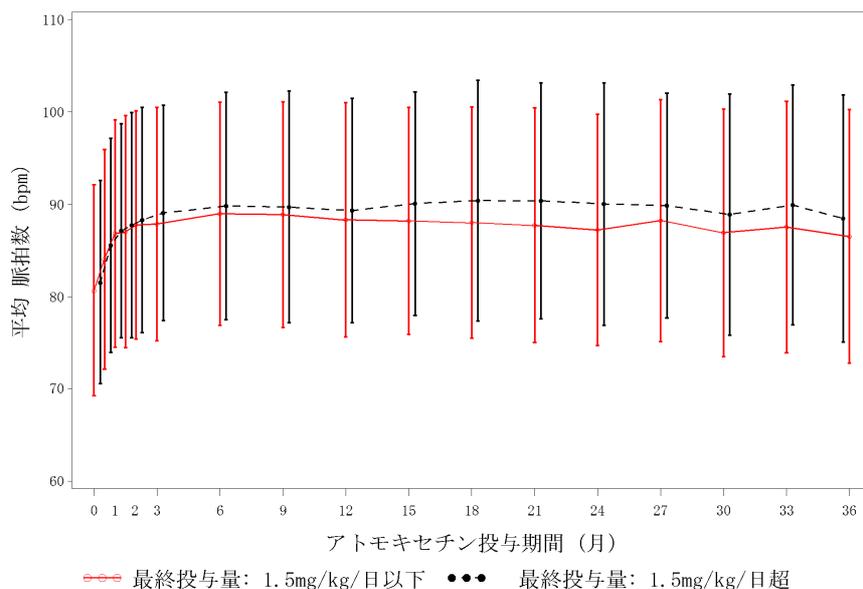


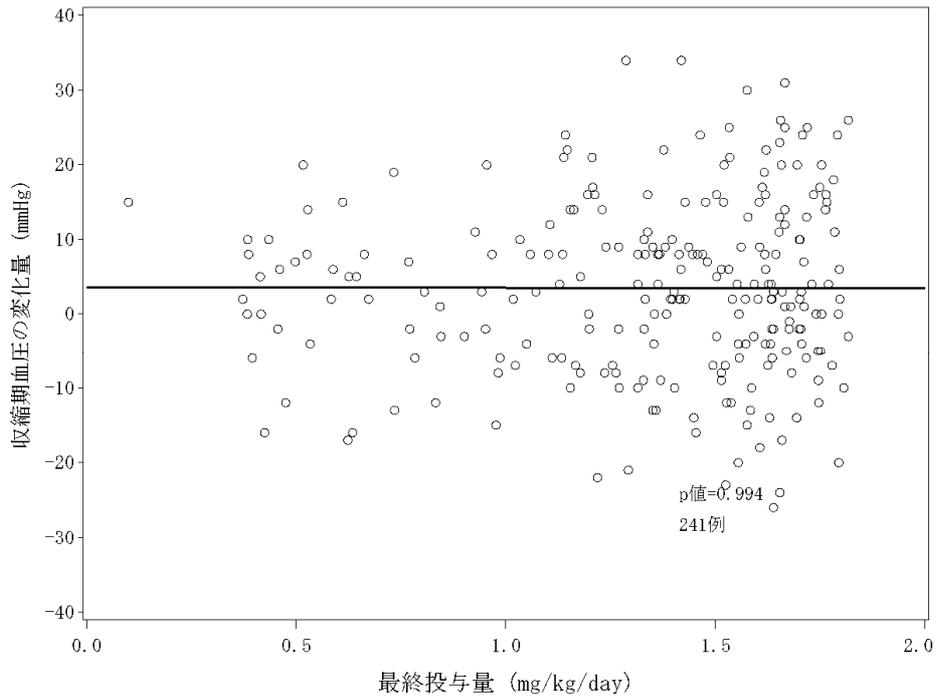
図 2.7.4-157. 1年以上アトモセチンを投与した症例における脈拍数の最終投与量別推移（海外長期併合データ）（平均±SD）

20██年██月██日をデータカットオフ日とした LYDA 試験のデータを用いて、LYBC 試験と LYDA 試験の結果を併合し、日本で実施した臨床試験におけるバイタルサインと用量との関連について評価を行った。

長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）において、アトモセチンを 1 回以上投与した患者におけるベースラインから最終観察時点までのバイタルサインの平均変化量と最終投与量との関係性を評価した。

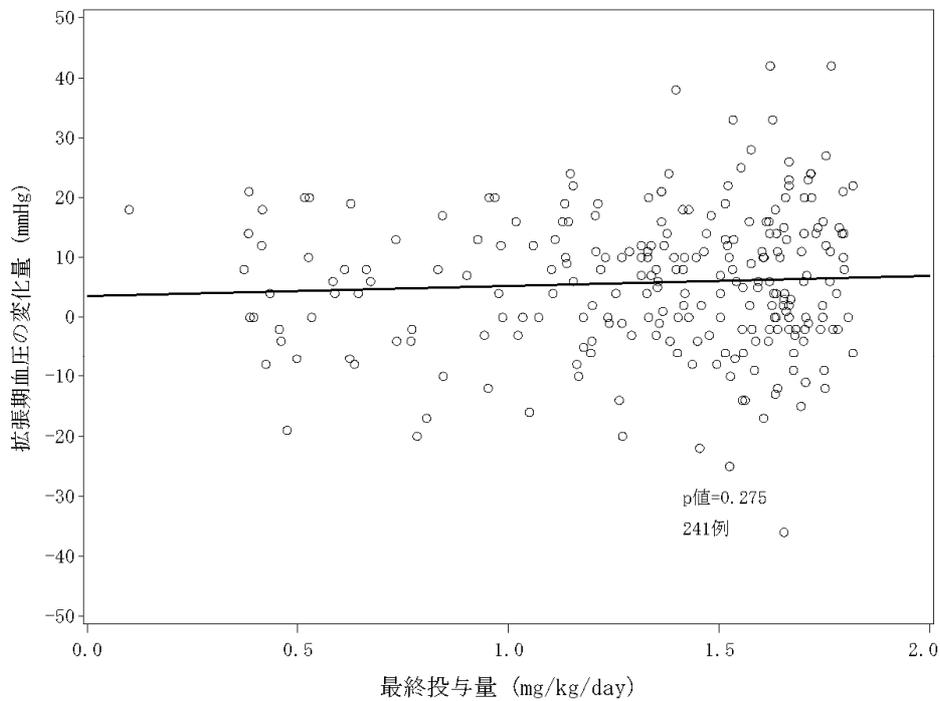
ベースラインから最終観察時点までの収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均変化量と最終投与量との関係をそれぞれ図 2.7.4-158、図 2.7.4-159 及び図 2.7.4-160 に示した。

最終投与量といずれの平均変化量の間にも正の相関関係は認められなかった（収縮期血圧 $p=0.994$ 、拡張期血圧 $p=0.275$ 、脈拍数 $p=0.240$ ）。



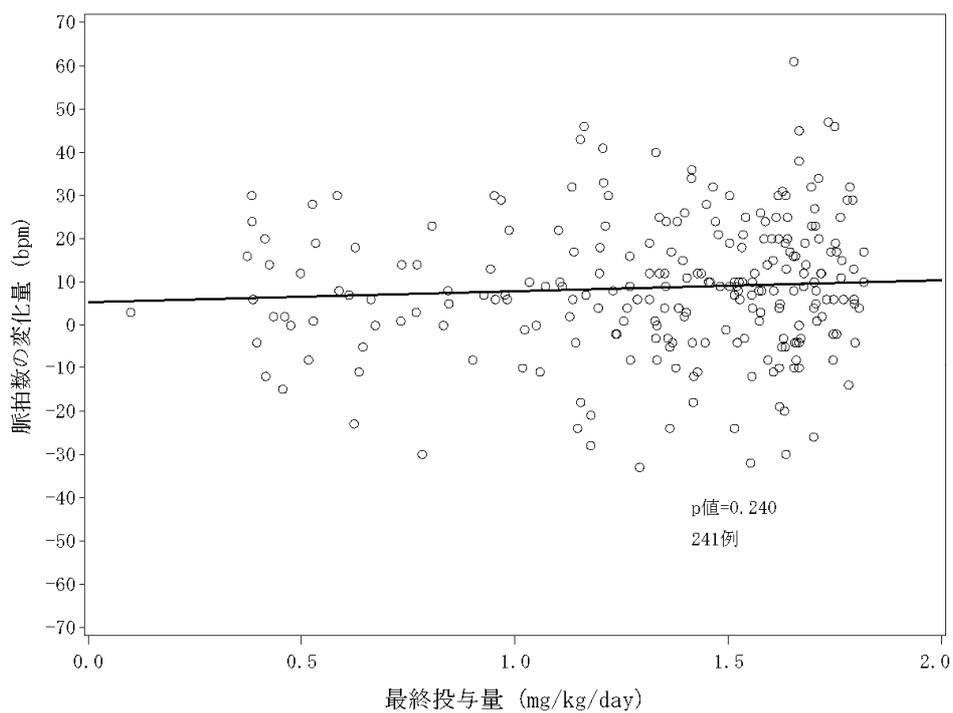
(TK_VITAL_Dose_SYS.gif)
(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-158. ベースラインから最終観察時点までの収縮期血圧の平均変化量と最終投与量の関係 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



(TK_VITAL_Dose_DIA.gif)
(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-159. ベースラインから最終観察時点までの拡張期血圧の平均変化量と最終投与量の関係 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



(TK_VITAL_Dose_PLS.gif)

(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-160. ベースラインから最終観察時点までの脈拍数の平均変化量と最終投与量の関係 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

2.7.4.4.2 体重及び身長

アトモキシチンの短期投与及び長期投与が身長及び体重に及ぼす影響を評価した。

体重についてはカテゴリー解析を行い、海外で実施したプラセボ対照二重盲験試験 3 試験 [HFBD 試験、HFBK 試験及び LYAC 試験 (短期投与期間)] のプラセボ群から得られたデータを基に 95 パーセンタイルを算出して、カテゴリー解析の基準として用いた。

2.7.4.4.2.1 短期投与時の体重及び身長の変化

日本で実施した LYBC 試験及び LYBD 試験、アジアで実施した 2 試験 (S010 試験及び LYBR 試験)、米国で実施した用量設定試験 (LYAC 試験)、並びに海外で実施した短期投与試験の併合解析の結果から、アトモキシチン短期投与時の体重及び身長の変化を評価した。

2.7.4.4.2.1.1 日本で実施した試験

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

LYBC 試験における身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの平均変化量を投与群別に表 2.7.4-307 に、ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5% 以上であった患者の割合を投与群別に表 2.7.4-308 に示した。

ベースラインから最終観察時点までの身長の平均変化量は、プラセボ群 1.19 cm、ATX_0.5 群 0.89 cm、ATX_1.2 群 0.72 cm、ATX_1.8 群 0.93 cm であり、身長の平均変化量とアトモキシチン用量には、共分散分析により統計学的に有意な用量反応性が認められた (Linear $p=0.092$ 、Quadratic $p=0.036$)。

ベースラインから最終観察時点までの体重の平均変化量は、プラセボ群 0.91 kg、ATX_0.5 群 0.05 kg、ATX_1.2 群で-0.53 kg 及び ATX_1.8 群で-0.78 kg であり、ATX_1.2 群と ATX_1.8 群においてベースラインに比しわずかな減少が見られた。体重変化量については、共分散分析により統計学的に有意な用量反応性の減少が認められた (Linear $p\leq 0.001$ 、Quadratic $p=0.026$)。

また、最終観察時点にベースラインから 3.5% 以上の体重減少が見られた患者の割合は、プラセボ群 0%、ATX_0.5 群 6.5%、ATX_1.2 群 26.7%、ATX_1.8 群 32.8% であり、Cochran Armitage 傾向検定により統計学的に有意な用量反応性が見られた ($p<0.001$)。

ATX_ALL 群で 3.5% 以上の体重減少が見られた患者 40 例のうち、有害事象として体重減少が報告された患者は、ATX_0.5 群 1 例 (1.6%)、ATX_1.2 群 2 例 (3.3%)、ATX_1.8 群 3 例 (4.9%) であり、中等度と報告された事象は 0.5、1.2、1.8 mg/kg/日群でそれぞれ 1 例ずつであった。体重減少の有害事象が原因で中止に至った患者はなかったことから臨床的に重大な問題となる変化であるとは考えられなかった。

表 2.7.4-307. 身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの変化量
(LYBC 試験)

評価項目	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*	p 値 群間**	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD			
身長 (cm)	PLC	61	139.65	11.87	140.84	11.92	1.19	0.69	<0.001	0.062
	ATX 0.5	62	138.00	14.63	138.88	14.47	0.89	0.72	<0.001	
	ATX 1.2	60	139.39	14.83	140.11	14.92	0.72	1.32	<0.001	
	ATX 1.8	61	140.13	15.53	141.07	15.66	0.93	0.98	<0.001	
用量反応 : *** Linear : p=0.092 Quadratic : p=0.036										
体重 (kg)	PLC	62	35.68	9.69	36.59	9.83	0.91	0.97	<0.001	<0.001
	ATX 0.5	62	34.62	11.56	34.66	11.66	0.05	0.94	0.705	
	ATX 1.2	60	36.16	12.00	35.62	11.85	-0.53	1.26	0.002	
	ATX 1.8	61	36.77	12.35	35.99	11.80	-0.78	1.32	<0.001	
用量反応 : *** Linear : p<0.001 Quadratic : p=0.026										

N : 治験薬を少なくとも1度投与した症例数

* 群内比較の p 値は、対応のある t 検定に基づき算出された。

** 群間比較の p 値は、共分散分析に基づき算出された。

Model : 変化量=ベースライン+投与群

*** 用量反応の p 値は、共分散分析モデルの最小2乗平均の対比に基づき算出された。

対比 : Linear -3 -1 1 3

対比 : Quadratic 1 -1 -1 1

Table LYBC.12.10.

表 2.7.4-308. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合 (LYBC 試験)

項目	PLC			ATX 0.5			ATX 1.2			ATX 1.8			ATX ALL			p 値*
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
体重 (kg)	62	0	0.0	62	4	6.5	60	16	26.7	61	20	32.8	183	40	21.9	<0.001

基準 : ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上

*p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出された。

A_T12_11_ WGT.tsv

身長及び体重の平均変化量並びにベースラインから 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合について、最終投与量別の解析結果は第 2.7.4.7.3.2.1 項、表.2.7.4.7-79 及び表.2.7.4.7-80 に示した。

身長の平均変化量については用量との明確な関連は見られなかったが、体重の平均変化量については用量依存的な体重減少が認められた。また、ベースラインから 3.5%以上の体重減少が見られた患者の割合についても、例数の少ない 1.2<ATX<1.8 の患者集団 (33.3%、3/9) と例数の比較的多い ATX_1.8 の患者集団 (32.7%、16/49) で割合の高低が逆転していたが、全体として用量反応性が見られた。最終投与量として 5 つの用量区分を用いた場合でも、投与群別で見られたのと同様の傾向が認められた。

2.7.4.4.2.1.1.2 探索的試験 : LYBD 試験

LYBD 試験におけるベースラインから最終観察時点であるアトモキセチン 8 週間投与後の身長及び体重の平均変化量を表 2.7.4-309 に示した。

ベースラインから最終観察時点までの身長の平均変化量は 1.2 cm で、正常な成長過程によるものと考えられた。ベースラインから最終観察時点までの体重の平均変化量は -1.1 kg であり、全体として体重減少が見られた。また、ベースラインから 3.5%以上の体重減少が LYBD 試験に参加した患者の 40.5% (15/37) で認められた (表 2.7.4-310)。

表 2.7.4-309. 身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの変化量
(LYBD 試験)

項目	n	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
身長 (cm)	37	138.6	16.2	139.8	16.2	1.2	0.8	<0.001
体重 (kg)	37	36.6	14.3	35.5	14.1	-1.1	1.1	<0.001

*p 値は Wilcoxon 符号付き順位検定から算出した
Table LYBD.12.8

表 2.7.4-310. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合 (LYBD 試験)

項目	アトモセチン		
	N	n	%
体重	37	15	40.5

基準：ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上
N：治験薬を少なくとも 1 度投与した症例数
Table LYBD.12.9

2.7.4.4.2.1.2 外国で実施した試験

2.7.4.4.2.1.2.1 アジアで実施した試験

2.7.4.4.2.1.2.1.1 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 試験における身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの平均変化量を投与群別に表 2.7.4-311 に、ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上であった患者の割合を投与群別に表 2.7.4-312 に示した。

ベースラインから最終観察時点までの身長の平均変化量は、プラセボ群 0.79 cm、アトモセチン群 1.15 cm であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.102)。

ベースラインから最終観察時点までの体重の平均変化量は、プラセボ群で 0.52 kg、アトモセチン群で -0.83 kg であり、アトモセチン群ではプラセボ群に比し統計学的に有意な体重減少が見られた (p<0.001)。ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上であった患者の割合についても、プラセボ群 0% (0/34) に比し、アトモセチン群 38.0% (27/71) で統計学的に有意に多かった (p<0.001)。

表 2.7.4-311. 身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの変化量
(S010 試験)

項目	投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*
			平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
身長(cm)	PLC	34	133.89	13.24	134.68	13.47	0.79	1.06	0.102
	ATX	68	133.64	12.09	134.78	12.07	1.15	1.07	
体重(kg)	PLC	34	32.30	9.12	32.82	9.23	0.52	0.77	<0.001
	ATX	71	31.37	9.00	30.55	8.73	-0.83	1.01	

PLC：プラセボ、ATX：アトモセチン
*p 値は、分散分析に基づき算出された。
モデル：変化量=施設+投与群
A_S010_VITAL_CHANGE_投与群.tsv

表 2.7.4-312. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合 (S010 試験)

項目	プラセボ			アトモキセチン			p 値 (%)
	N	n	(%)	N	n	(%)	
体重	34	0	(0.0)	71	27	(38.0)	<0.001

p 値は Fisher 直接確率計算法に基づき算出された。

N: 治験薬を少なくとも 1 度投与した症例数

n: 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例

基準: ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上

A_S010_Weight_Criteria_投与群.tsv

身長及び体重の平均変化量並びにベースラインから 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合について、最終投与量別の解析を第 2.7.4.7.3.2.2 項、表.2.7.4.7-81 及び表.2.7.4.7-82 に示した。

最終投与量別の体重の平均変化量は、プラセボ群で 0.52 kg、ATX<1.2 の患者集団で-0.72 kg、ATX_1.2 の患者集団で-1.09 kg、1.2<ATX<1.8 の患者集団で-1.06 kg、ATX_1.8 の患者集団で-0.58 kg、ATX>1.8 の患者集団で-1.10 kg であった。ATX<1.2 の患者集団以外の例数が 10 例前後であり、ATX>1.8 の患者集団が 1 例と、患者集団の例数に差はあったが、用量との明確な関連は見られなかった (表 2.7.4.7-81)。

また、3.5%以上の体重減少を示した患者の割合についても、プラセボ群で 0% (0/34)、ATX<1.2 の患者集団で 22.6% (7/31)、ATX_1.2 の患者集団で 80.0% (8/10)、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 43.8% (7/16)、ATX_1.8 の患者集団で 30.8% (4/13)、ATX>1.8 の患者集団で 100% (1/1) であり、用量との明確な関連は認められなかった (表 2.7.4.7-82)。

身長の平均変化量についても、用量との関連は見られなかった (表 2.7.4.7-81)。

2.7.4.4.2.1.2.1.2 1 日 1 回投与で実施した実薬対照比較試験: LYBR 試験

LYBR 試験における身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの平均変化量を投与群別に表 2.7.4-313 に、ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上であった患者の割合を投与群別に表 2.7.4-314 に示した。

ベースラインから最終観察時点までの身長の平均変化量は、アトモキセチン群 0.91 cm、メチルフェニデート群 1.07 cm、であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.285)。

ベースラインから最終観察時点までの体重の平均変化量は、アトモキセチン群で-1.20 kg、メチルフェニデート群で-0.42 kg であり、アトモキセチン群ではメチルフェニデート群に比し統計学的に有意に大きい体重減少が見られた (p<0.001)。ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上であった患者の割合でも、メチルフェニデート群 25.6% (42/164) に比し、アトモキセチン群 49.4% (80/162) で統計学的に有意に多かった (p<0.001)。

表 2.7.4-313. 身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの変化量
(LYBR 試験)

項目	投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*
			平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
身長(cm)	ATX	151	136.81	13.62	137.72	13.50	0.91	1.13	0.285
	MPH	157	138.23	13.93	139.30	13.82	1.07	1.41	
体重(kg)	ATX	162	33.63	9.72	32.43	9.44	-1.20	1.40	<0.001
	MPH	164	35.28	10.57	34.87	10.61	-0.42	1.34	

ATX：アトモキセチン、MPH：メチルフェニデート

*p 値は、分散分析に基づき算出された。

モデル：変化量=国名+施設+投与群

A_LYBR_VITAL_CHANGE_投与群.tsv

表 2.7.4-314. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合 (LYBR 試験)

項目	アトモキセチン			メチルフェニデート			p 値*
	N	n	(%)	N	n	(%)	
体重	162	80	(49.4)	164	42	(25.6)	<0.001

p 値は Fisher 直接確率計算法に基づき算出された。

N：治験薬を少なくとも1度投与した症例数

n：投与後、少なくとも1度基準を満たした症例

基準：ベースラインから最終観察時点までの体重減少が3.5%以上

A_LYBR_VITAL_Criteria_投与群.tsv

身長及び体重の平均変化量並びにベースラインから3.5%以上の体重減少を示した患者の割合について、最終投与量別の解析を第2.7.4.7.3.2.3項、表2.7.4.7-83及び表2.7.4.7-84に示した。

最終投与量別の体重の平均変化量は、ATX<1.2の患者集団で-0.73 kg、ATX_1.2の患者集団で-1.20 kg、1.2<ATX<1.8の患者集団で-1.29 kg、ATX_1.8の患者集団で-1.12 kg、ATX>1.8の患者集団で-1.66 kgであり、ATX<1.2の患者集団に比べ、用量の高い集団で減少量が大きかった(表2.7.4.7-83)。

また、3.5%以上の体重減少を示した患者の割合は、ATX<1.2の患者集団で28.6%(6/21)、ATX_1.2の患者集団で51.4%(19/37)、1.2<ATX<1.8の患者集団で51.8%(29/56)、ATX_1.8の患者集団で48.5%(16/33)、ATX>1.8の患者集団で66.7%(10/15)であった。ベースラインから3.5%以上の体重減少を示した患者の割合は、ATX<1.2の患者集団に比べ、用量の高い集団で高かった(表2.7.4.7-84)。

身長の平均変化量については、用量との関連は見られなかった(表2.7.4.7-83)。

2.7.4.4.2.1.2.2 用量設定試験：LYAC 試験

LYAC 試験における身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの平均変化量を投与群別に表2.7.4-315に、ベースラインから最終観察時点までの体重減少が3.5%以上であった患者の割合を投与群別に表2.7.4-316に示した。

ベースラインから最終観察時点までの身長の平均変化量は、プラセボ群1.3 cm、ATX_0.5群1.3 cm、ATX_1.2群0.7 cm、ATX_1.8群1.0 cmであり、身長の平均変化量とアトモキセチン用量との間に関連は見られなかった(Linear p=0.111、Quadratic p=0.243)。

ベースラインから最終観察時点までの体重の平均変化量は、プラセボ群 1.7 kg、ATX_0.5 群 0.3 kg、ATX_1.2 群で-0.4 kg 及び ATX_1.8 群で-0.5 kg であり、ATX_1.2 群と ATX_1.8 群においてベースラインに比しわずかな減少が見られた。体重の減少については、共分散分析により、統計学的に有意な用量反応性が認められた (Linear $p \leq 0.001$ 、Quadratic $p < 0.001$)。

また、ベースラインから 3.5%以上の体重減少が見られた患者の割合は、プラセボ群 1.3%、ATX_0.5 群 7.1%、ATX_1.2 群 19.3%、ATX_1.8 群 29.1% であり、Cochran Armitage 傾向検定により統計学的に有意な用量反応性が見られた ($p < 0.001$)。

表 2.7.4-315. 身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの変化量 (LYAC 試験)

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*	
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	群内	群間
身長 (cm)	プラセボ	72	143.4	12.2	144.7	12.5	1.3	1.8	<0.001	
	ATX_0.5	38	144.3	14.0	145.6	14.2	1.3	1.1	<0.001	0.853
	ATX_1.2	70	146.2	14.6	146.8	14.6	0.7	2.0	<0.001	0.028
	ATX_1.8	69	144.0	14.3	145.0	14.5	1.0	1.0	<0.001	0.335
Dose Response** :			Linear p value=0.111				Quadratic p value=0.243			
体重 (kg)	Placebo	82	39.6	12.0	41.3	12.6	1.7	1.6	<0.001	
	ATX_0.5	43	40.0	13.9	40.3	13.7	0.3	1.1	0.235	<0.001
	ATX_1.2	84	42.1	13.3	41.7	13.3	-0.4	1.4	0.004	<0.001
	ATX_1.8	80	40.5	13.3	40.0	13.3	-0.5	1.7	0.007	<0.001
Dose Response** :			Linear p value≤0.001				Quadratic p value≤0.001			

*群内 p 値 : Wilcoxon 符号付き順位検定から算出された

群間 p 値 : ベースラインから最終観察時点までの変化量の平均順位を、投与群を含めた ANOVA モデルから最小二乗平均を用いて、プラセボ群との対比較に基づき算出された。

** Dose response p 値 : 用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗を含めた分散分析から算出された。

アトモセチンを少なくとも 1 回投与した患者で、ベースライン及びベースライン後測定値が少なくとも 1 回ある患者をすべて含む。

Table LYAC. 12.7

表 2.7.4-316. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合 (LYAC 試験)

項目	プラセボ (N=83)		ATX_0.5 (N=43)		ATX_1.2 (N=84)		ATX_1.8 (N=81)		ATX_ALL (N=208)		p 値*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
体重	1	1.3	3	7.1	16	19.3	23	29.1	42	20.2	<0.001

基準 : ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上

p 値* : Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出した。

ATMX_ALL は ATMX_0.5 を含む

Table LYAC.12.8

身長及び体重の平均変化量並びにベースラインから 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合について、最終投与量別の解析結果を第 2.7.4.7.3.2.4 項、表 2.7.4.7-85 及び表 2.7.4.7-86 に示した。

最終投与量として 5 つの用量区分を用いた場合、 $1.2 < ATX < 1.8$ の患者集団の例数が 7 例と少なく、ATX_1.8 の患者集団の平均変化量や割合との逆転は見られたが、全体として投与群別の体重の解析で認められた傾向と同様の傾向が認められた。身長についても、投与群別の解析と同様に用量との関連は見られなかった。

2.7.4.4.2.1.2.3 短期投与試験の併合解析 (BID/QD)

短期投与併合解析 (BID/QD) より、身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの平均変化量を表 2.7.4-317 に、ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5% 以上である患者の割合を表 2.7.4-318 に示した。

身長の平均変化量は、プラセボ群で 0.97 cm、アトモキセチン群で 0.87 cm であり、統計学的に有意な差は見られなかった (p=0.357) 。

体重の平均変化量はアトモキセチン群で-0.61 kg、プラセボ群で 1.23 kg であり、統計学的に有意な差が見られた (p<0.001) 。

また、ベースラインから 3.5% の体重減少が見られた患者の割合はプラセボ群 (2.8%) よりもアトモキセチン群 (29.4%) で統計学的に有意に高かった (p<0.001) 。

表 2.7.4-317. 身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの変化量
(短期投与併合解析 (注1) : BID/QD)

項目 (単位)	投与群	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
身長(cm)	プラセボ	854	142.11	14.52	143.08	14.69	0.97	1.31	0.357
	アトモキセチン	1461	140.23	14.52	141.10	14.57	0.87	1.50	
体重(kg)	プラセボ	904	39.97	13.66	41.21	14.17	1.23	1.64	<0.001
	アトモキセチン	1559	38.49	13.43	37.88	13.30	-0.61	1.76	

*p 値 : ベースラインから最終観察時点までの変化量について、分散分析に基づき算出された。
モデル : 変化量=プロトコール+治療群
T2_7_4_149.xls Table2.7.4.149_2
(注1) : 表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-318. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合
(短期投与併合解析 (注1) : BID/QD)

項目	プラセボ			アトモキセチン			p 値*
	N	n	(%)	N	n	(%)	
体重	904	25	(2.8)	1559	458	(29.4)	<0.001

*p 値 : Fisher 直接確率計算法に基づき算出された。
N : 治験薬を少なくとも 1 度投与した症例数
n : 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例
基準 : ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5% 以上
T2_7_4_150rev.xls Table2.7.4.150.2
(注1) : 表 2.7.4-3 参照

2.7.4.4.2.1.2.4 短期投与試験の併合解析 (BID)

短期投与併合解析 (BID) より、身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの平均変化量を表 2.7.4-319 に、ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5% 以上であった患者の割合を表 2.7.4-320 に示した。

身長の平均変化量はアトモキセチン群で 0.96 cm、プラセボ群で 1.11 cm であり、統計学的に有意な差は見られなかった (p=0.565) 。

体重の平均変化量はアトモキセチン群で-0.53 kg、プラセボ群で 1.46 kg であり、統計学的に有意な差が見られた (p<0.001) 。

また、ベースラインから 3.5% の体重減少が見られた患者の割合はプラセボ群 (3.1%) よりもアトモキセチン群 (28.0%) で統計学的に有意に高かった (p<0.001) 。

表 2.7.4-319. 身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの変化量
(短期投与併合解析^(注1): BID)

項目 (単位)	投与群	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
身長(cm)	プラセボ	391	143.97	13.45	145.08	13.65	1.11	1.46	0.565
	アトモキセチン	635	142.57	14.23	143.53	14.32	0.96	1.87	
体重(kg)	プラセボ	420	41.02	13.29	42.48	13.74	1.46	1.67	<0.001
	アトモキセチン	700	40.11	13.41	39.58	13.32	-0.53	1.60	

*p 値: ベースラインから最終観察時点までの変化量について、分散分析に基づき算出された。

モデル: 変化量=プロトコール+治療群

T2_7_4_149.xls Table2.7.4.149_1

(注1): 表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-320. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合
(短期投与併合解析^(注1): BID)

項目	プラセボ			アトモキセチン			p 値*
	N	n	(%)	N	n	(%)	
体重	420	13	(3.1)	700	196	(28.0)	<0.001

*p 値: Fisher 正確検定に基づき算出された。

N: 治療薬を少なくとも1度投与した症例数

n: 投与後、少なくとも1度基準を満たした症例

基準ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上

T2_7_4_150rev.xls Table2.7.4.150_1

(注1): 表 2.7.4-3 参照

以上、短期投与併合解析 (BID/QD) 及び短期投与併合解析 (BID) の結果より、体重に関して、アトモキセチン群では最終観察時点までの平均変化量でプラセボ群に比べて統計学的に有意な減少が見られた。また、3.5%以上の体重減少を示した患者の割合でも、いずれの解析においてもアトモキセチン群がプラセボ群に比べて大きかったが、体重減少による中止例は認められなかった (第 2.7.4.2.1.4.2.2 項参照)。一方、身長については、プラセボ群との統計学的な差は認められなかった。

また、1日2回投与及び1日1回投与の短期投与試験での併合解析並びに1日2回投与の短期投与試験での併合解析の結果が同様の傾向を示したことより、投与方法による体重、身長への影響に差はないことが示唆された。

2.7.4.4.2.2 長期投与時の体重及び身長の変化

日本及び海外で実施した長期継続投与試験の結果から、アトモキセチンの長期投与時の体重及び身長の変化を評価した。

日本で実施した試験では、アトモキセチン投与開始後からの評価とするため、LYBC 試験と LYDA 試験の結果を併合し、全患者及びデータカットオフ日 (20██年██月██日) 時点で1年以上投与された患者においてアトモキセチンの投与が体重及び身長に及ぼす影響を評価した。

海外で実施した試験については、アトモキセチンの長期投与における成長への影響を評価するため、米国申請時に用いた9試験に20██年██月██日時点で完了又は進行中の臨床試験を新たに追加した、計14試験 (HFBD 試験、HFBK 試験、HFBE 試験、HFBC 試験、HFBF 試験、LYAC 試験、LYAT 試験、LYAW 試験、LYBG 試験、LYAF 試験、

LYBB 試験、LYAQ 試験、LYAB 試験及び LYAI 試験) の併合解析を再度実施し、20 年 月に米国食品医薬局 (FDA) に提出した (第 5.3.5.3.3 項: Integrated Summary of Growth 2004)。本項には FDA に提出した 14 試験の併合解析の結果と、最新の米国本社の治験データベースを用い、3 年以上投与した症例の 5 年間投与時までの影響について示した。最新の治験データベースには 20 年 月 日までに完了した試験及び 20 年 月 日までに固定された進行中の試験のデータを含む。

2.7.4.4.2.2.1 日本で実施した長期継続投与試験: LYBC 試験・LYDA 試験併合解析

LYBC 試験及び LYDA 試験の結果を併合し、アトモキセチンを 1 回以上投与した患者の体重及び身長の変化を評価した。ベースラインにはアトモキセチン初回投与前に測定された体重及び身長を用い、最終観察時点には各投与期間における最終測定値を用いた。実測値では標準的な成長との比較が困難であることから、そのパーセンタイル値での解析を実施した。体重パーセンタイル及び身長パーセンタイルは、「2000 年版標準身長・体重表」(立花 2001) をもとに算出した。また、推定体重及び身長として、ベースラインでのパーセンタイルに相当する観察時点での体重及び身長を算出した。

2.7.4.4.2.2.1.1 体重への影響

アトモキセチンを 1 回以上投与した患者のベースラインから最終観察時点までの体重の平均変化量を表 2.7.4-321 に、各投与期間においてベースラインから 3.5% 以上の体重減少を示した患者の割合を表 2.7.4-322 に示した。

アトモキセチンを 1 回以上投与した患者を対象とした解析では、投与後 6 ヶ月までに平均体重のわずかな減少 (-0.07 kg) が認められたが、6 ヶ月から 1 年及び 1 年から 2 年の投与期間では平均体重の増加 (それぞれ 1.50 kg、2.27 kg) が認められた。実測値の増加は小児の発育に伴うものであると考えられた。

ベースラインから最終観察時点までの体重が 3.5% 以上減少した患者は、全体で 211 例中 83 例 (39.3%) であった。また、同基準に該当する患者が 6 ヶ月以上投与例では 79 例中 9 例 (11.4%) に認められたが、1 年以上投与例には認められなかった。

表 2.7.4-321. ベースラインから最終観察時点までの投与期間別変化量:
1 回以上投与例 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
体重 (kg)	0~6 ヶ月	211	35.99	11.75	35.92	11.50	-0.07	1.58	0.285
	6 ヶ月~1 年	79	34.34	10.15	35.84	10.41	1.50	2.15	<0.001
	1 年~2 年	19	32.92	10.40	35.19	10.12	2.27	1.84	<0.001

対象

6 ヶ月: アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

*p 値は Wilcoxon 符号付順位検定に基づき算出された。

Table LYBC_LYDA.12.10.

(注 1): 表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-322. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合：
(LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

項目	0-3年		0~6ヵ月		6ヵ月~1年		1年~2年		2年~3年	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
体重	211	83 (39.3)	211	80 (37.9)	79	9 (11.4)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)

対象

6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

N：治験薬を少なくとも1度投与した症例数

n：投与後基準を満たした症例数

基準：ベースラインから最終観察時点までの体重減少が3.5%以上

Table LYBC_LYDA.12.12.

(注1)：表 2.7.4-3 参照

アトモキセチンを1回以上投与した患者及び1年以上投与した患者の体重パーセントイルの経時推移を、表 2.7.4-323、図 2.7.4-161 及び図 2.7.4-162 に示した。

1回以上投与した患者の体重パーセントイルは、ベースライン 47.47±25.40、6ヵ月時点 42.03±23.10、12ヵ月時点 40.28±22.65 であり、投与後12ヵ月まで減少が見られた。また、観察症例数は減少したが、12ヵ月以降の投与例においても体重パーセントイルの減少が見られた。

1年以上投与した患者の体重パーセントイルは、ベースライン 45.39±23.41 から投与後2ヵ月まで約5パーセントイル減少し、その後2~12ヵ月までの期間は40パーセントイル前後のほぼ同様の値であった。観察症例数は減少したが、投与13ヵ月以降では再度減少が認められた。

体重については、投与1年までの期間でパーセントイル値の減少が認められた。このことから、実測値として変化量の増加が観測されたものの、標準の成長に伴う増加には至っていないことが示された。

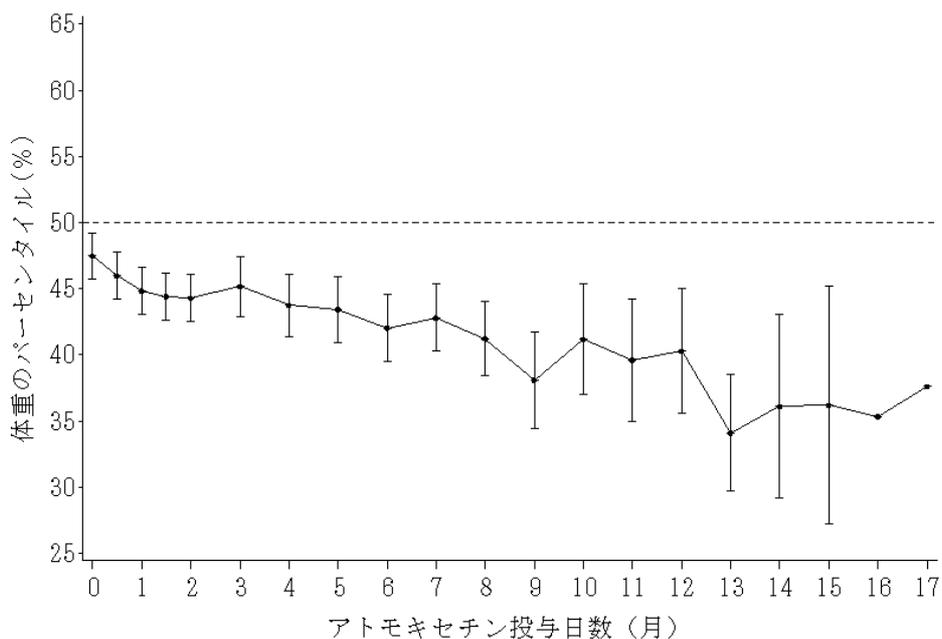
海外の長期併合解析では、アトモキセチンを3年以上投与された症例及びアトモキセチンを1回以上投与された全症例において、比較的投与初期の投与開始後約9~12ヵ月まで体重パーセントイルの減少が認められ、15ヵ月以上の投与期間において、体重パーセントイルの変化の傾きはプラスに転じ、成長速度が回復したことが示唆されている(第 2.7.4.4.2.2.3.1 項)。日本で実施した長期継続投与試験においても、投与後1年までの期間では同様の減少傾向が見られたと考えられた。

表 2.7.4-323. 体重パーセンタイルの経時推移
(LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

測定時点 (月)	1回以上投与例			1年以上投与例		
	N	平均	SD	N	平均	SD
0	209	47.47	25.40	21	45.39	23.41
0.5	197	45.98	25.15	20	45.15	22.71
1	197	44.85	25.04	21	42.88	23.19
1.5	192	44.41	24.75	20	40.84	23.12
2	189	44.30	24.68	21	40.99	22.90
3	109	45.16	23.78	21	39.90	22.97
4	99	43.75	23.59	21	39.67	22.54
5	89	43.43	23.25	20	40.34	21.06
6	82	42.03	23.10	18	39.75	22.62
7	77	42.80	22.25	21	39.81	21.84
8	69	41.23	22.99	21	39.84	22.43
9	33	38.10	20.98	19	40.39	22.02
10	25	41.19	21.01	20	40.71	20.73
11	24	39.61	22.76	21	38.83	21.49
12	23	40.28	22.65	21	38.71	21.40
13	17	34.10	18.15	17	34.10	18.15
14	14	36.10	26.05	14	36.10	26.05
15	4	36.20	17.97	4	36.20	17.97
16	1	35.34	-	1	35.34	-
17	1	37.62	-	1	37.62	-

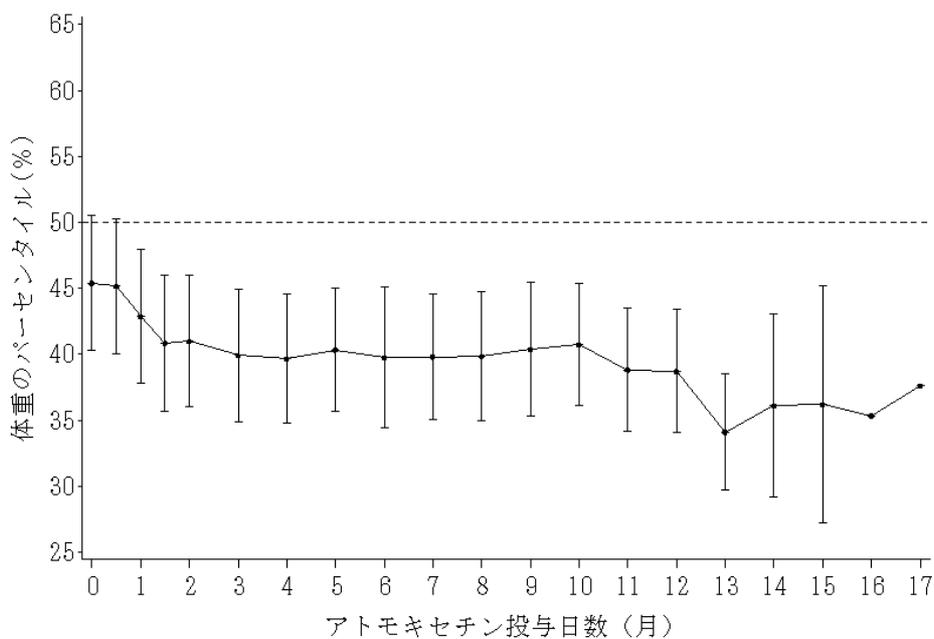
Table LYBC_LYDA.14.20、Table LYBC_LYDA.14.21

(注1) : 表 2.7.4-3 参照



対象：アトモキセチン投与例
表示：平均±SE
(注1)：表2.7.4-3参照

図 2.7.4-161. 少なくとも1回アトモキセチンを投与したすべての患者の平均体重パーセントイルの経時的推移 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



対象：アトモキセチン1年投与例
表示：平均±SE
(注1)：表2.7.4-3参照

図 2.7.4-162. 1年以上アトモキセチンを投与した患者における平均体重パーセントイルの経時的推移 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

アトモセチンを1年以上投与した患者を対象とした体重のベースライン及び最終観察時点での変化、zスコア（相対的な推移を示す指標）、パーセンタイル並びにベースラインから予測された値との差を表2.7.4-324に示す。

1年以上投与例の最終観察時点において、2.32 kgの平均体重の増加が認められた。体重パーセンタイルのベースラインからの平均変化量は、-6.62パーセンタイルであったが、推定体重からの差としては-2.03 kgに相当し、わずかな減少と考えられた。

表 2.7.4-324. 体重のベースラインから最終観察時点までの変化量：
1年以上投与例（LYBC試験・LYDA試験併合解析^(注1)）

投与期間	項目	ベースライン		最終観察時		変化量	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
1年以上投与例 (N=21)	実測体重 (kg)	33.10	9.89	35.43	9.64	2.32	1.77
	推定体重 (kg)	-	-	37.46	10.71	-2.03	2.31
	体重 Z-スコア*	-0.07	0.87	-0.32	0.73	-0.25	0.26
	体重パーセンタイル (%)	45.39	23.41	38.77	22.80	-6.62	5.52

略語：SD=standard deviation.

* Z-スコアは分布平均からの程度を示した標準スコアである。

A_T14_28.doc

(注1)：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.4.2.2.1.2 身長への影響

アトモセチンを1回以上投与した患者のベースラインから最終観察時点までの身長の平均変化量を表2.7.4-325に示した。

アトモセチンを1回以上投与した患者を対象とした解析では、投与後6ヵ月までに1.06 cm、6ヵ月から1年の期間に4.03 cm、1年から2年の期間に5.36 cmの平均身長の増加が認められた。実測値の増加は小児の発育に伴うものであると考えられた。

表 2.7.4-325. ベースラインから最終観察時点までの投与期間別変化量：
1回以上投与例（LYBC試験・LYDA試験併合解析^(注1)）

項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
身長 (cm)	0～6ヵ月	202	139.13	14.62	140.20	14.61	1.06	1.17	<0.001
	6ヵ月～1年	79	137.16	13.85	141.19	14.15	4.03	1.75	<0.001
	1年～2年	19	135.19	15.26	140.55	14.56	5.36	2.22	<0.001

対象

6ヵ月：アトモセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

*p値はWilcoxon符号付順位検定に基づき算出された。

Table LYBC_LYDA.12.10.

(注1)：表 2.7.4-3 参照

アトモセチンを1回以上投与した患者及び1年以上投与した患者を対象とした身長パーセンタイルの経時的推移を、表2.7.4-326、図2.7.4-163及び図2.7.4-164に示した。

1 回以上投与した患者の身長パーセンタイルは、ベースライン 49.16±27.24、6 ヶ月時点 44.13±26.06、12 ヶ月時点 39.77±25.66 であり、ベースラインから 12 ヶ月時点までに約 10 パーセンタイルの減少が認められた。

1 年以上投与した患者の身長パーセンタイルは、ベースライン 45.13±26.08、6 ヶ月時点 40.73±26.40、12 ヶ月時点 40.25±26.32、であり、ベースラインから 12 ヶ月時点までに約 5 パーセンタイルの減少が見られた。

身長パーセンタイルでは投与 1 年までの継続的な減少が認められたことから、実測値として変化量の増加が観測されたものの、標準的な成長に伴う伸びには至っていないことが示された。

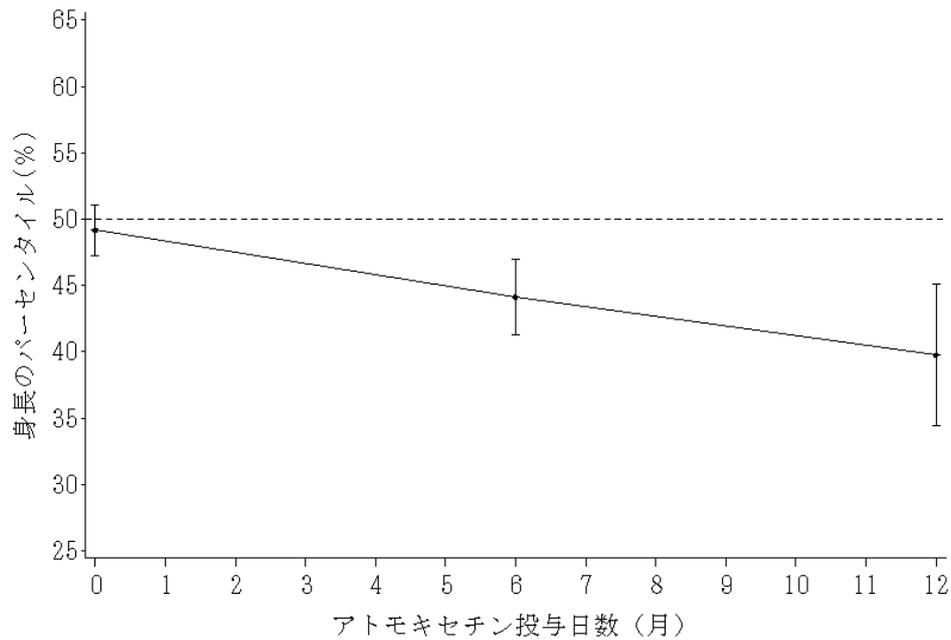
海外の長期併合解析では、アトモキセチンを 3 年以上（36 ヶ月）投与された症例及びアトモキセチンを 1 回以上投与された全症例において、投与開始後約 18 ヶ月まで身長パーセンタイルの減少が認められ、その後、身長パーセンタイルの変化の傾きはプラスに転じ、成長速度が回復することが示唆されている（第 2.7.4.4.2.2.3.2 項）。日本で実施した長期継続投与試験においても、投与後 1 年までの期間に同様の減少が認められたと考えられた。

表 2.7.4-326. 身長パーセンタイルの経時推移
(LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

測定時点 (月)	1 回以上投与例			1 年以上投与例		
	N	平均	SD	N	平均	SD
0	209	49.16	27.24	21	45.13	26.08
6	85	44.13	26.06	21	40.73	26.40
12	23	39.77	25.66	21	40.25	26.32

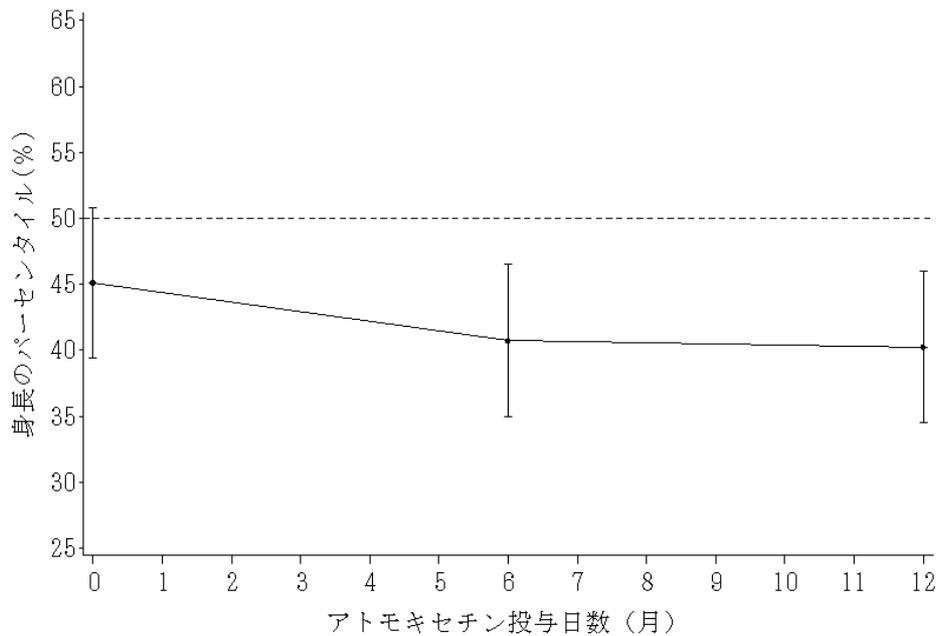
Table LYBC_LYDA.14.24、Table LYBC_LYDA.14.25

(注1) : 表 2.7.4-3 参照



対象：アトモキセチン投与例
表示：平均±SE
(注1)：表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-163. 少なくとも 1 回アトモキセチンを投与したすべての患者の平均身長パパーセンタイルの経時的推移 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



対象：アトモキセチン1年投与例
表示：平均±SE
(注1)：表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-164. 1 年以上アトモキセチンを投与した患者における平均身長パパーセンタイルの経時的推移 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

LYBC 試験及び LYDA 試験においてアトモキセチンを 1 年以上投与した患者を対象に、身長の基本ライン及び最終観察時点での変化、z スコア（相対的な推移を示す指標）、パーセンタイル並びに基本ラインから予測された値との差を表 2.7.4-327 に示す。

1 年以上投与例の最終観察時点において、5.30 cm の平均身長の増加が認められた。身長パーセンタイルの基本ラインからの平均変化量は、-4.73 パーセンタイルであったが、推定身長からの差としては-1.00 cm に相当し、わずかな減少と考えられた。

表 2.7.4-327. 身長の基本ラインから最終観察時点までの変化量：
1 年以上投与例（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1)）

投与期間	項目	基本ライン		最終観察時		変化量	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
1 年以上投与例 (N=21)	実測身長 (cm)	135.31	14.52	140.61	13.87	5.30	2.12
	推定身長 (cm)	-	-	141.61	13.84	-1.00	1.49
	身長 Z-スコア*	-0.14	0.84	-0.30	0.85	-0.16	0.24
	身長パーセンタイル (%)	45.13	26.08	40.40	26.45	-4.73	8.07

略語：SD=standard deviation.

* Z-スコアは分布平均からの程度を示した標準スコアである。

A_T14_28.doc

(注1)：表 2.7.4.3 参照

2.7.4.4.2.2.2 20■■年■■月■■日をデータカットオフ日とした追加情報

20■■年■■月■■日をデータカットオフ日とした LYDA 試験のデータを用いて、LYBC 試験及び LYDA 試験を併合して評価を行った。

2.7.4.4.2.2.2.1 体重への影響

アトモキセチンを 1 回以上投与した患者の基本ラインから最終観察時点までの体重の平均変化量を表 2.7.4-328 に、各投与期間において基本ラインから 3.5% 以上の体重減少を示した患者の割合を表 2.7.4-329 に示した。

アトモキセチンを 1 回以上投与した患者を対象とした解析では、いずれの評価期間においても平均変化量の増加が認められた。実測値の増加は小児の発育に伴うものであると考えられた。

基本ラインから最終観察時点までの体重が 3.5% 以上減少した患者は、評価期間 0～3 年で 241 例中 103 例 (42.7%) であった。また、同基準に該当する患者は、評価期間 6 ヶ月までに 241 例中 99 例 (41.1%)、評価期間 6 ヶ月～1 年で 190 例中 24 例 (12.6%)、評価期間 1～2 年で 154 例中 6 例 (3.9%) 認められたが、評価期間 2～3 年では認められなかった。

表 2.7.4-328. ベースラインから最終観察時点までの投与期間別変化量：
1 回以上投与例 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
体重 (kg)	6 ヶ月	241	35.95	11.43	36.48	11.37	0.53	1.87	<0.001
	6 ヶ月～1 年	190	36.10	11.35	38.57	11.95	2.47	2.51	<0.001
	1 年～2 年	154	35.80	11.41	40.98	12.23	5.17	3.63	<0.001
	2 年～3 年	38	34.56	11.71	42.60	12.77	8.04	4.77	<0.001

対象

6 ヶ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

*p 値は Wilcoxon 符号付順位検定に基づき算出された。

[A_T12_10.tsv]

(注1)：表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-329. 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合：
(LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

項目	ALL									
	0-3 年		6 ヶ月		6 ヶ月～1 年		1 年～2 年		2 年～3 年	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
体重	241	103 (42.7)	241	99 (41.1)	190	24 (12.6)	154	6 (3.9)	38	0 (0.0)

対象

6 ヶ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

N：ベースラインで基準を満たさなかった症例数

n：投与後基準を満たした症例数

基準：ベースラインから最終観察時点までの体重変化率が 3.5%以上減少

[A_T12_12.tsv]

(注1)：表 2.7.4-3 参照

アトモキセチンを 1 回以上投与した患者及び 1 年以上投与した患者の体重パーセンタイルの経時的推移を、表 2.7.4-330、図 2.7.4-165 及び図 2.7.4-166 に示した。

1 回以上投与した患者の体重パーセンタイルは、ベースライン 46.81±25.27、6 ヶ月時点 41.82±24.77、12 ヶ月時点 40.16±25.13、24 ヶ月時点 40.83±26.15 であり、投与 6 ヶ月以降、体重パーセンタイルは約 40 パーセンタイルであった。

1 年以上投与した患者の体重パーセンタイルは、ベースライン 45.78±25.88、6 ヶ月時点 40.93±25.14、12 ヶ月時点 40.08±25.32、24 ヶ月時点 40.83±26.15 であり、投与 6 ヶ月以降、体重パーセンタイルは約 40 パーセンタイルであった。

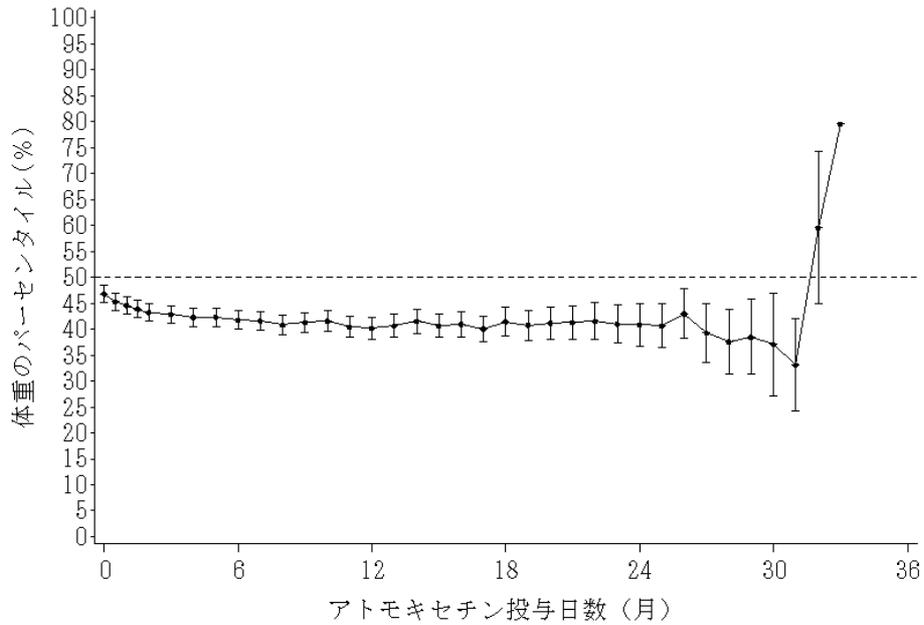
アトモキセチンを 1 回以上投与した患者及び 1 年以上投与した患者における体重パーセンタイルの経時的推移より、体重パーセンタイルは投与後減少が認められたが、投与 6 ヶ月以降、変化は認められなかった。24 ヶ月を超えると体重パーセンタイルの変動が大きくなるのは、対象となる患者数が減少したためと考えられた。

表 2.7.4-330. 体重パーセンタイルの経時推移
(LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

測定時点 (月)	1 回以上投与例			1 年以上投与例		
	N	平均	SD	N	平均	SD
0	239	46.81	25.27	157	45.78	25.88
0.5	226	45.33	25.08	147	44.89	25.83
1	224	44.58	24.88	146	44.41	25.54
1.5	218	43.92	24.79	148	43.20	25.54
2	225	43.22	24.50	154	42.26	25.18
3	217	42.86	24.43	155	41.87	25.00
4	203	42.30	24.42	152	41.74	24.95
5	186	42.33	24.44	144	41.14	24.65
6	175	41.82	24.77	143	40.93	25.14
7	184	41.60	24.21	152	40.78	24.33
8	164	40.83	24.29	142	39.91	24.63
9	165	41.31	24.37	150	40.47	24.70
10	152	41.61	25.41	142	41.09	25.55
11	159	40.47	25.44	154	40.07	25.47
12	149	40.16	25.13	146	40.08	25.32
13	140	40.66	25.92	140	40.66	25.92
14	134	41.51	26.34	134	41.51	26.34
15	129	40.64	25.85	129	40.64	25.85
16	115	40.98	26.12	115	40.98	26.12
17	107	40.07	25.14	107	40.07	25.14
18	90	41.47	25.48	90	41.47	25.48
19	79	40.79	25.72	79	40.79	25.72
20	70	41.20	25.96	70	41.20	25.96
21	63	41.28	25.91	63	41.28	25.91
22	54	41.55	25.94	54	41.55	25.94
23	47	41.00	25.13	47	41.00	25.13
24	41	40.83	26.15	41	40.83	26.15
25	36	40.69	25.13	36	40.69	25.13
26	28	43.00	25.29	28	43.00	25.29
27	19	39.26	24.97	19	39.26	24.97
28	14	37.60	23.06	14	37.60	23.06
29	10	38.49	22.89	10	38.49	22.89
30	6	37.09	24.20	6	37.09	24.20
31	4	33.13	17.76	4	33.13	17.76
32	2	59.57	20.78	2	59.57	20.78
33	1	79.53		1	79.53	

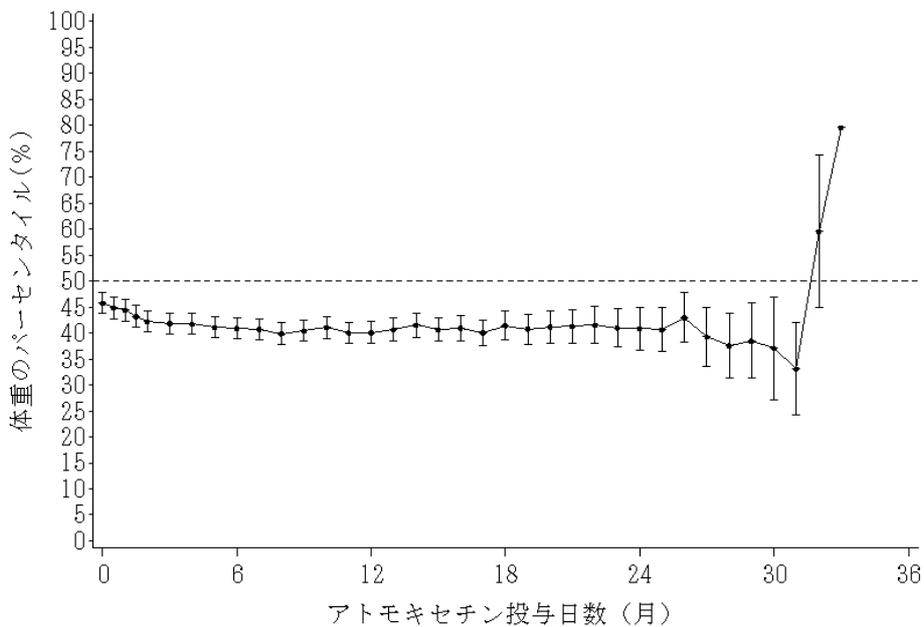
[A_T14_20_P_WGT_0.tsv、A_T14_21_P_WGT_366.tsv]

(注1) : 表 2.7.4-3 参照



対象：アトモセチン投与例
表示：平均±SE
(A_F14_3_P_WGT_0.gif)
(注1)：表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-165. 少なくとも 1 回アトモセチンを投与したすべての患者の平均体重パーセンタイルの経時的推移 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



対象：アトモセチン1年投与例
表示：平均±SE
(A_F14_4_P_WGT_366.gif)
(注1)：表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-166. 1 年以上アトモセチンを投与した患者における平均体重パーセンタイルの経時的推移 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

アトモキセチンを1年以上投与した患者を対象とした体重のベースライン及び最終観察時点での変化、Zスコア（相対的な推移を示す指標）、パーセンタイル並びにベースラインから予測された値との差を表 2.7.4-331 に示す。

1年以上投与例の最終観察時点において、実測値として 5.43 kg の平均体重の増加が認められた。体重パーセンタイルのベースラインからの平均変化量は、-4.56 パーセンタイルであったが、推定体重からの差としては-1.35 kg に相当していた。

表 2.7.4-331. 体重のベースラインから最終観察時点までの変化量：
1年以上投与例（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1)）

投与期間	項目	N	ベースライン		最終観察時		変化量	
			平均	SD	平均	SD	平均	SD
>=1YEAR	Actual Weight (kg)	157	35.72	11.28	41.14	12.16	5.43	4.12
	Expected Weight (kg)		-	-	42.49	11.77	-1.35	3.15
	Z-score*		-0.05	0.94	-0.22	0.92	-0.16	0.34
	Percentile (%)		45.78	25.88	41.22	25.97	-4.56	10.80

略語：SD:標準偏差

* Z-score は分布平均からの程度を示した標準スコアである。

[A_T14_28.tsv]

(注1)：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.4.2.2.2 身長への影響

アトモキセチンを1回以上投与した患者のベースラインから最終観察時点までの身長の平均変化量を表 2.7.4-332 に示した。

アトモキセチンを1回以上投与した患者を対象とした解析では、評価期間が6ヵ月までに1.21 cm、6ヵ月～1年に3.92 cm、1年～2年に7.57 cm及び2年～3年に10.18 cmの平均変化量の増加が認められた。実測値の増加は小児の発育に伴うものであると考えられた。

表 2.7.4-332. ベースラインから最終観察時点までの投与期間別変化量：
1回以上投与例（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1)）

項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
身長 (cm)	6ヵ月	221	139.26	14.42	140.48	14.40	1.21	1.27	<0.001
	6ヵ月～1年	187	139.89	14.52	143.81	14.31	3.92	2.06	<0.001
	1年～2年	143	139.27	14.99	146.85	14.21	7.57	3.76	<0.001
	2年～3年	30	138.33	16.63	148.51	14.76	10.18	5.01	<0.001

対象

6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

*p 値は Wilcoxon 符号付順位検定に基づき算出された。

[A_T12_10.tsv]

(注1)：表 2.7.4-3 参照

アトモキセチンを1回以上投与した患者及び1年以上投与した患者を対象とした身長パーセンタイルの経時的推移を、表 2.7.4-333、図 2.7.4-167 及び図 2.7.4-168 に示した。

1 回以上投与した患者の身長パーセンタイルは、ベースライン 48.62±27.21、24 カ月時点 42.52±28.35 であった。身長パーセンタイルで最も低い値を示したのは 18 カ月時点 40.83±25.90 であった。

1 年以上投与した患者の身長パーセンタイルは、ベースライン 46.65±26.95、24 カ月時点 42.52±28.35 であった。身長パーセンタイルで最も低い値を示したのは、18 カ月時点 40.83±25.90 であった。

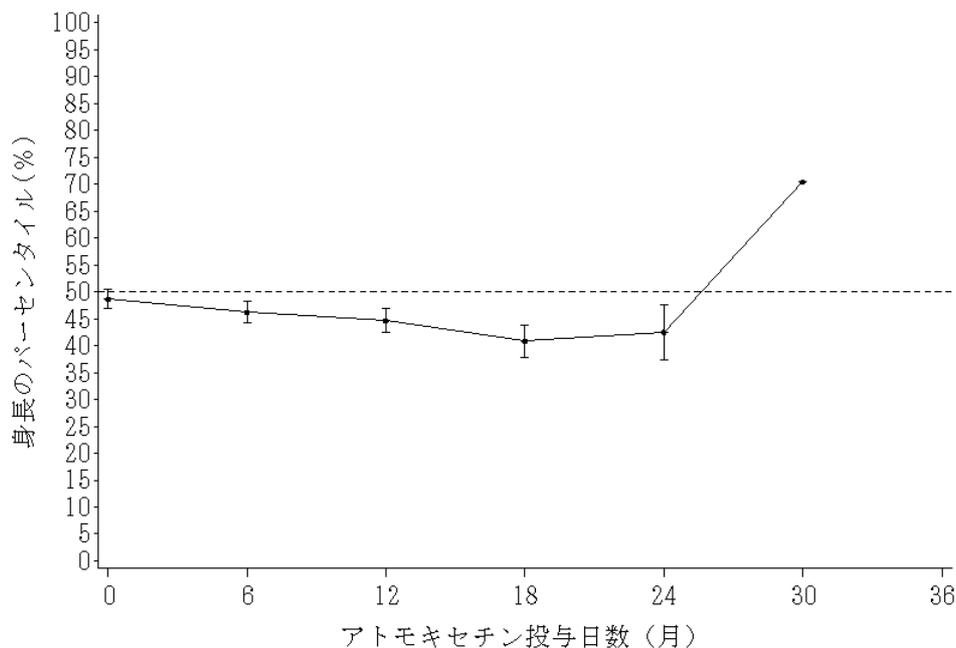
アトモセチンを 1 回以上投与した患者及び 1 年以上投与した患者における身長パーセンタイルの経時的推移より、身長パーセンタイルは投与後減少が認められたが、投与後 18 カ月時点で最大となり、その後減少は認められなかった。30 カ月でパーセンタイルの上昇が認められたのは、患者数が 1 例であったためと考えられた。

表 2.7.4-333. 身長パーセンタイルの経時推移
(LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

測定時点 (月)	1 回以上投与例			1 年以上投与例		
	N	平均	SD	N	平均	SD
0	239	48.62	27.21	157	46.65	26.95
6	189	46.22	26.65	155	45.09	27.03
12	153	44.68	27.57	150	44.49	27.57
18	78	40.83	25.90	78	40.83	25.90
24	30	42.52	28.35	30	42.52	28.35
30	1	70.41		1	70.41	

[A_T14_24_P_HGT_0.tsv、A_T14_25_P_HGT_366.tsv]

(注1) : 表 2.7.4-3 参照

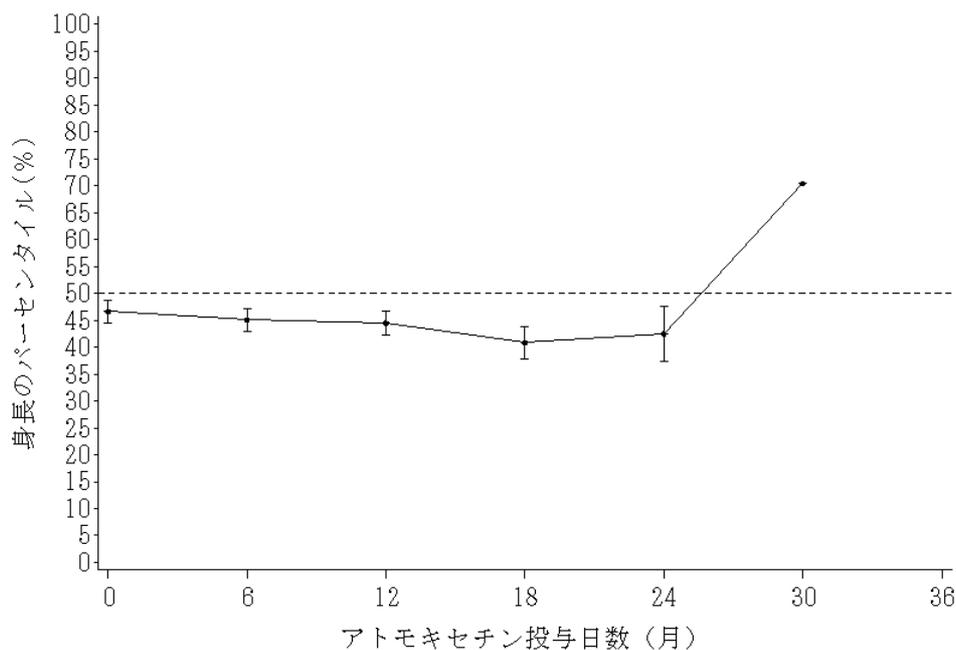


対象：アトモセチン投与例
表示：平均±SE

(A_F14_7_P_HGT_0.gif)

(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-167. 少なくとも 1 回アトモセチンを投与したすべての患者の平均身長パーセンタイルの経時的推移 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))



対象：アトモキセチン1年投与例
表示：平均±SE
(A_F14_8_P_HGT_366.gif)
(注1)：表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-168. 1年以上アトモキセチンを投与した患者における平均身長パーセンタイルの経時的推移 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

長期継続投与試験 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析) において、アトモキセチンを1年以上投与した患者を対象とし、身長の基本ライン及び最終観察時点での変化、Zスコア (相対的な推移を示す指標)、パーセンタイル並びに基本ラインから予測された値との差を表 2.7.4-334 に示す。

1年以上投与例の最終観察時点において、7.88 cm の平均身長の増加が認められた。身長パーセンタイルの基本ラインからの平均変化量は、-2.70 パーセンタイルであったが、推定身長からの差としては-0.66 cm に相当していた。

表 2.7.4-334. 身長の基本ラインから最終観察時点までの変化量：
1年以上投与例 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

投与期間	項目	N	基本ライン		最終観察時		変化量	
			平均	SD	平均	SD	平均	SD
>=1YEAR	Actual Hight (cm)	156	139.07	14.41	146.95	13.68	7.88	4.11
	Expected Hight (cm)				147.61	13.28	-0.66	2.04
	Z-score*		-0.08	0.91	-0.19	0.91	-0.11	0.30
	Percentile (%)		46.89	26.87	44.19	27.79	-2.70	9.62

略語：SD:標準偏差

* Z-スコアは分布平均からの程度を示した標準スコアである。

[A_T14_28.tsv]

(注1)：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.4.2.2.3 海外長期投与試験（長期投与併合解析）

長期投与試験の併合解析より、1年以上、2年以上及び3年以上アトモセチンを投与した症例の最終観察時点におけるベースラインからの体重及び身長の変化を評価した。ベースラインには試験開始前又はアトモセチン初回投与前に測定された体重及び身長を用い、最終観察時点には各投与期間における最終測定値を用いた。また、標準的な成長との比較のために、パーセンタイル値での解析を実施した。体重パーセンタイル及び身長パーセンタイルはアメリカ全国保険統計センター（National Center for Health Statistics : NCHS 2000）で報告された標準成長曲線をもとに算出した。推定体重及び身長として、ベースラインでのパーセンタイルに相当する各観察時点の体重及び身長を算出した。

2.7.4.4.2.2.3.1 体重への影響

アトモセチンの1年、2年及び3年以上投与例におけるベースライン及び最終観察時点での体重の変化、体重のzスコア（相対的な体重の推移を示す指標）、体重パーセンタイル並びに各観察時点でのベースラインから予測された体重との差を表2.7.4-335に示す。

1年、2年及び3年以上投与例の各観察時点において、それぞれ10.18 kg、12.57 kg及び17.94 kgの平均体重の増加が認められた。体重パーセンタイルのベースラインからの平均変化量は、1年以上投与例で-3.01パーセンタイル、2年以上投与例で-2.00パーセンタイル、3年以上投与例で+0.19パーセンタイルであった。ベースラインのパーセンタイルから推定される最終観察時点での推定体重との差は、1年以上投与例で-0.73 kg、2年以上投与例で-0.44 kg及び3年以上で+0.52 kgとわずかであった。

表 2.7.4-335. 体重のベースラインから最終観察時点までの投与期間別変化量
（長期投与併合解析^(注1)）

投与期間	項目	ベースライン		最終観察時		変化量	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
1年以上投与例 (N=1105)	実測体重 (kg)	41.73	15.42	51.90	18.30	10.18	8.64
	推定体重 (kg)	-	-	52.64	17.42	-0.73	6.76
	体重 Z-スコア*	0.39	1.06	0.28	1.10	-0.11	0.58
	体重パーセンタイル (%)	60.24	28.63	57.24	29.63	-3.01	16.95
2年以上投与例 (N=733)	実測体重 (kg)	41.09	15.65	53.66	18.71	12.57	8.80
	推定体重 (kg)	-	-	54.09	17.96	-0.44	7.31
	体重 Z-スコア*	0.35	1.06	0.27	1.12	-0.08	0.61
	体重パーセンタイル (%)	58.93	28.99	56.93	30.01	-2.00	17.80
3年以上投与例 (N=203)	実測体重 (kg)	40.72	15.56	58.65	20.71	17.94	9.86
	推定体重 (kg)	-	-	58.13	18.97	0.52	8.65
	体重 Z-スコア*	0.46	1.13	0.46	1.20	-0.00	0.69
	体重パーセンタイル (%)	61.32	30.53	61.51	31.23	0.19	20.28

略語：SD=standard deviation.

* Z-スコアは分布平均からの程度を示した標準スコアである。

Integrated Summary of Growth Information Table 6.7

(注1)：表 2.7.4-3 参照

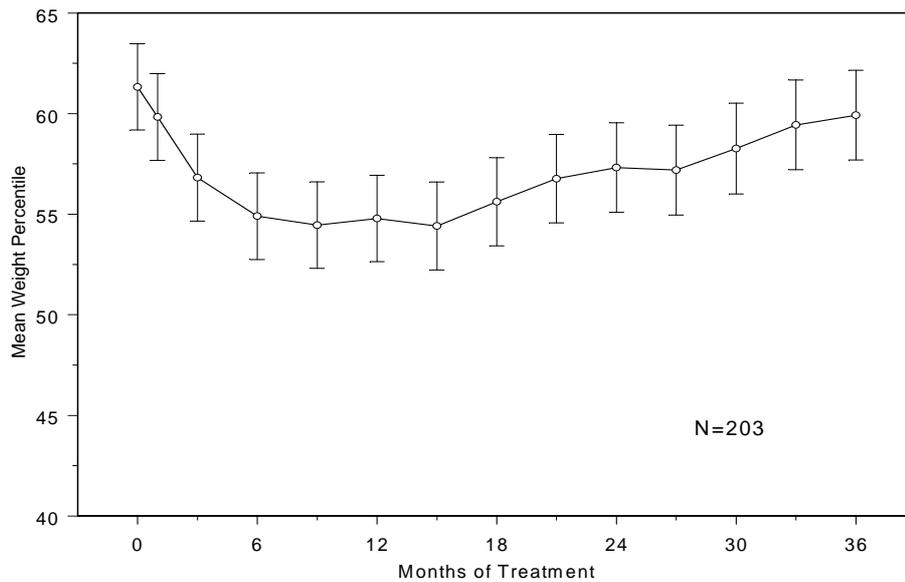
アトモキセチンを3年以上投与された症例及び1回以上投与された全症例における体重パーセンタイルの経時的変化を表 2.7.4-336、図 2.7.4-169、表 2.7.4-337 及び図 2.7.4-170 に示した。グラフの傾きがない場合は、標準化した体重及び成長速度に変化がなく、標準集団と比べて患者の体格が一定に維持していることを意味する。

図 2.7.4-169 に示すように、アトモキセチンを3年以上（36 ヶ月）投与された症例では、比較的投与初期に減少が認められ、投与後3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月までの期間で平均パーセンタイル値の減少はそれぞれ-4.51 パーセンタイル、-6.42 パーセンタイル、-6.54 パーセンタイルであったが、15 ヶ月の-6.91 パーセンタイルをピークに、その後3年までの期間でベースラインでのパーセンタイル値までの回復が認められた。同様の傾向は、アトモキセチンを1回以上投与された全症例においても認められた（図 2.7.4-170）。体重パーセンタイルは投与開始後約9～12 ヶ月まで減少し、15 ヶ月以上の投与期間では、体重パーセンタイルの変化の傾きがプラスに転じ、成長速度が回復したことが示唆された。

表 2.7.4-336. 3年以上アトモキセチンを投与した患者における平均体重パーセンタイルの経時的推移（長期投与併合解析^(注1)）

投与期間（月）	N	観察値		ベースラインからの変化			
		平均	SD	平均	SD	95% CI	p 値
ベースライン(0)	203	61.32	30.53	0.00	0.00	-	-
1	203	59.83	30.69	-1.50	3.80	(-2.02, -0.97)	<0.001
3	203	56.81	30.78	-4.51	6.93	(-5.47, -3.55)	<0.001
6	203	54.90	30.63	-6.42	10.21	(-7.84, -5.01)	<0.001
9	203	54.46	30.61	-6.86	11.52	(-8.46, -5.27)	<0.001
12	203	54.79	30.62	-6.54	13.26	(-8.37, -4.70)	<0.001
15	203	54.41	31.12	-6.91	14.88	(-8.97, -4.85)	<0.001
18	201	55.62	31.08	-5.55	15.90	(-7.76, -3.34)	<0.001
21	202	56.77	31.24	-4.40	16.70	(-6.72, -2.09)	<0.001
24	197	57.32	31.25	-3.79	17.37	(-6.23, -1.35)	<0.001
27	199	57.19	31.53	-3.95	17.29	(-6.37, -1.54)	<0.001
30	194	58.26	31.44	-2.73	18.46	(-5.35, -0.12)	0.012
33	197	59.44	31.29	-1.83	19.53	(-4.57, 0.92)	0.078
36	195	59.92	31.20	-1.22	20.15	(-4.06, 1.63)	0.202
36+	148	64.73	29.81	-0.02	19.45	(-3.18, 3.14)	0.570

p 値：Wilcoxon の符号付き順位検定
Integrated Summary of Growth Information Table 6.3
(注1)：表 2.7.4-3 参照



Source:SPREE:Strattera/ADHD/USPI Update/Growth Update/Programs/Analysis/SU_Ht and Wt_DR_18(OC wt).sas

(注1) : 表 2.7.4-3 参照

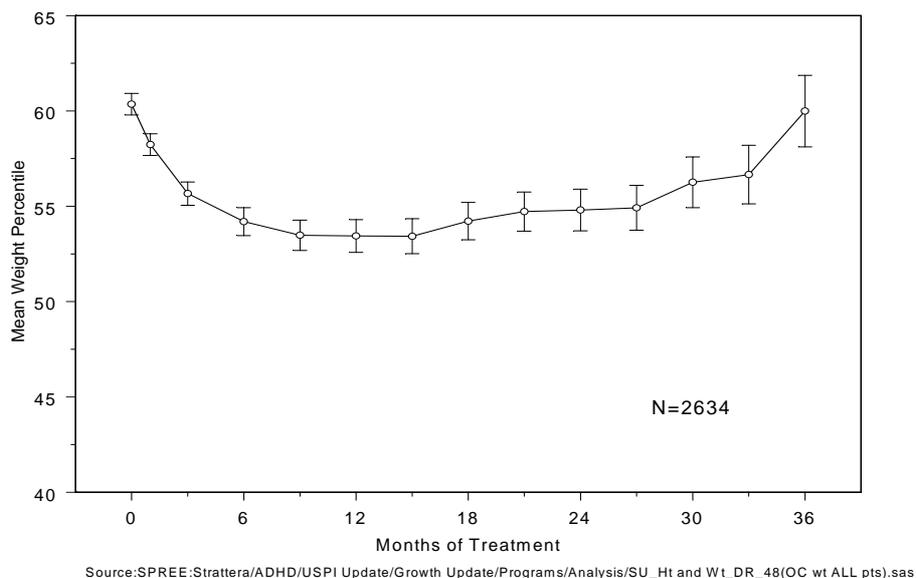
図 2.7.4-169. 3年以上アトモセチンを投与した患者における
平均体重パーセンタイルの経時的推移 (3年間)
(長期投与併合解析^(注1))

表 2.7.4-337. 少なくとも1回アトモセチンを投与したすべての患者の
平均体重パーセンタイルの経時的推移 (長期投与併合解析^(注1))

投与期間 (月)	N	観察値		ベースラインからの変化			
		平均	SD	平均	SD	95%信頼区間	p 値
ベースライン(0)	2634	60.36	28.98	0.00	0.00	-	-
1	2634	58.23	29.24	-2.12	4.15	(-2.28, -1.97)	<0.001
3	2304	55.67	29.49	-4.66	6.76	(-4.93, -4.38)	<0.001
6	1595	54.20	29.19	-6.46	9.76	(-6.94, -5.98)	<0.001
9	1356	53.48	29.38	-7.14	11.42	(-7.75, -6.53)	<0.001
12	1159	53.45	29.34	-7.06	12.71	(-7.79, -6.33)	<0.001
15	1029	53.43	29.39	-6.55	13.65	(-7.39, -5.72)	<0.001
18	923	54.23	29.66	-5.56	14.89	(-6.53, -4.60)	<0.001
21	835	54.72	29.82	-4.83	15.72	(-5.90, -3.76)	<0.001
24	755	54.80	30.07	-4.36	16.62	(-5.54, -3.17)	<0.001
27	660	54.92	30.14	-3.78	16.94	(-5.07, -2.48)	<0.001
30	525	56.26	30.46	-3.14	17.11	(-4.61, -1.67)	<0.001
33	399	56.67	30.72	-2.28	18.18	(-4.07, -0.49)	0.003
36	265	60.00	30.47	-1.23	19.11	(-3.55, 1.08)	0.201
36+	148	64.73	29.81	-0.02	19.45	(-3.18, 3.14)	0.570

p 値 : Wilcoxon の符号付き順位検定
Intgrated Summary of Growth Information Table 6.6

(注1) : 表 2.7.4-3 参照



(注1) : 表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-170. 少なくとも 1 回アトモキシチンを投与したすべての患者の平均体重パーセンタイルの経時的推移 (3 年間)
(長期投与併合解析^(注1))

最新の治験データベースを用いて、5 年間のアトモキシチン投与における体重への影響について評価した。アトモキシチンを 3 年以上投与された症例における体重パーセンタイルの 5 年間の経時的変化を表 2.7.4-338 及び図 2.7.4-171 に示した。

アトモキシチンの投与開始後約 9~12 ヶ月まで体重パーセンタイルの減少が認められ、投与が継続すると回復傾向を示した。これはアトモキシチン投与の 3 年間における体重パーセンタイルの推移と同様の傾向であった (図 2.7.4-169)。その後、約 4 年時点で体重パーセンタイルの変化はプラスとなり、体重への影響がほぼ消失したと考えられた。

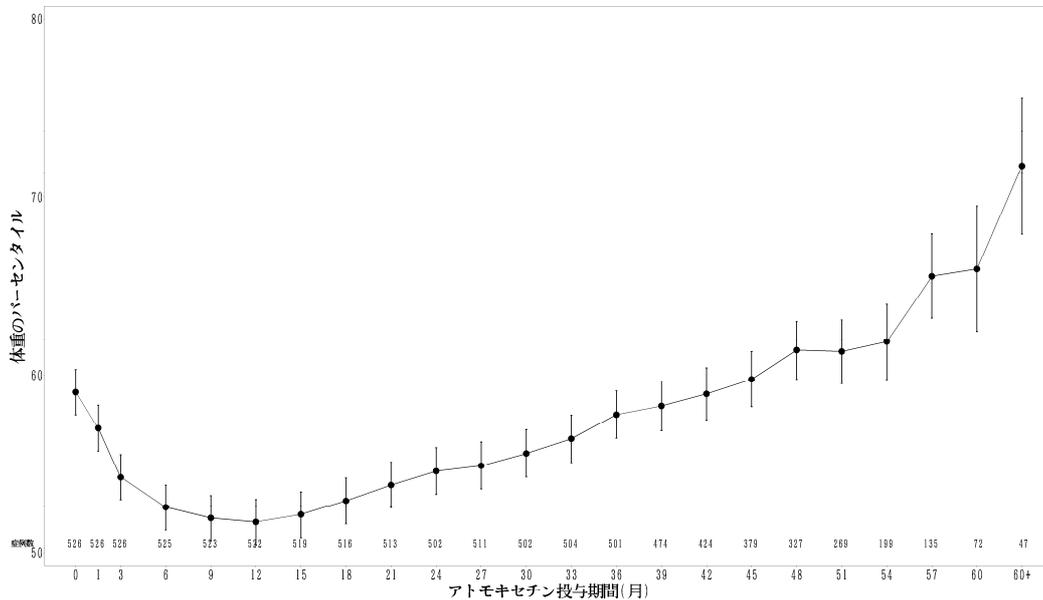
表 2.7.4-338. 3年以上アトモセチンを投与した患者における
平均体重パーセンタイルの経時的推移（5年間）
（長期投与併合解析^(注1)）

投与期間 (月)	N	実測値		ベースラインからの変化			
		平均	SD	平均	SD	95%信頼区間	p 値
0	526	59.05	29.02	0.00	0.00		
1	526	57.04	29.37	-2.01	3.74	(-2.33, -1.69)	<0.001
3	526	54.28	29.37	-4.77	6.78	(-5.35, -4.19)	<0.001
6	525	52.57	28.93	-6.59	9.88	(-7.44, -5.74)	<0.001
9	523	51.97	29.07	-7.07	11.53	(-8.06, -6.08)	<0.001
12	522	51.75	28.99	-7.27	12.81	(-8.38, -6.17)	<0.001
15	519	52.16	29.31	-7.06	14.35	(-8.30, -5.83)	<0.001
18	516	52.94	29.49	-6.05	15.41	(-7.38, -4.71)	<0.001
21	513	53.84	29.59	-5.48	16.42	(-6.90, -4.05)	<0.001
24	502	54.63	29.62	-4.46	16.92	(-5.94, -2.97)	<0.001
27	511	54.94	29.85	-4.13	17.55	(-5.66, -2.61)	<0.001
30	502	55.63	29.72	-3.04	17.84	(-4.61, -1.48)	<0.001
33	504	56.45	29.76	-2.61	18.11	(-4.19, -1.02)	<0.001
36	501	57.80	29.70	-1.41	18.74	(-3.05, 0.24)	0.018
39	474	58.29	30.15	-0.92	19.04	(-2.64, 0.80)	0.123
42	424	58.96	29.94	-0.17	19.81	(-2.06, 1.72)	0.273
45	379	59.77	29.87	0.21	20.12	(-1.82, 2.24)	0.562
48	327	61.40	29.58	0.80	20.71	(-1.45, 3.06)	0.902
51	269	61.32	29.35	1.02	20.82	(-1.48, 3.52)	0.678
54	199	61.88	29.94	3.94	21.41	(0.95, 6.93)	0.020
57	135	65.58	27.55	3.57	20.97	(0.00, 7.14)	0.069
60	72	65.98	29.91	2.12	21.12	(-2.84, 7.09)	0.768
60+	47	71.75	26.17	-1.54	16.19	(-6.29, 3.21)	0.677

p 値：Wilcoxon の符号付き順位検定

OC_WT_PERCENTILE_3YR.pdf

(注1)：表 2.7.4-3 参照



対象：アトモセチン3年投与例

表示：Mean±SD

(注1)：表 2.7.4-3 参照

図 2.7.4-171. 3年以上アトモセチンを投与した患者における
平均体重パーセンタイルの経時的推移（5年間）
（長期投与併合解析^(注1)）

以上、アトモキセチンの投与開始後約 9～12 ヶ月まで体重が減少したが、その後回復を示したことより、体重に対するアトモキセチンの長期投与による影響はわずかで一時的であると考えられた。

2.7.4.4.2.3.2 身長への影響

アトモキセチンの 1 年、2 年及び 3 年以上投与例におけるベースライン及び最終観察時点での身長の変化、身長の z スコア（相対的な身長の推移を測る指標）、身長パーセンタイル並びに各観察時点でのベースラインから予測された身長との差を表 2.7.4-339 に示す。1 年、2 年及び 3 年以上投与例の各観察時点において、それぞれ 11.92 cm、14.51 cm 及び 19.38 cm の平均身長が増加が認められた。身長パーセンタイルのベースラインからの平均変化量は、1 年以上投与例で-2.86 パーセンタイル、2 年以上投与例で-1.97 パーセンタイル、3 年以上投与例で-1.44 パーセンタイルとわずかであった。ベースラインのパーセンタイルから推定される最終観察時点での推定身長との差は、1 年以上投与例で-0.66 cm、2 年以上投与例で-0.47 cm 及び 3 年以上で-0.40 cm とわずかであった。

表 2.7.4-339. 身長のベースラインから最終観察時点までの投与期間別変化量

投与期間	項目	ベースライン		最終観察時		変化量	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
1 年以上投与例 (N=1061)	実測身長 (cm)	144.16	15.51	156.08	15.43	11.92	7.20
	推定身長 (cm)	-	-	156.72	14.80	-0.66	4.60
	身長 Z-スコア*	0.07	1.05	-0.03	1.03	-0.10	0.64
	身長パーセンタイル (%)	51.68	29.20	48.82	29.09	-2.86	17.39
2 年以上投与例 (N=680)	実測身長 (cm)	143.44	15.37	157.95	15.05	14.51	7.13
	推定身長 (cm)	-	-	158.42	14.51	-0.47	5.13
	身長 Z-スコア*	0.04	1.09	-0.02	1.04	-0.07	0.71
	身長パーセンタイル (%)	51.07	29.91	49.10	29.52	-1.97	18.86
3 年以上投与例 (N=155)	実測身長 (cm)	142.34	13.56	161.72	13.38	19.38	7.08
	推定身長 (cm)	-	-	162.12	12.68	-0.40	5.55
	身長 Z-スコア*	0.13	1.09	0.07	1.10	-0.06	0.76
	身長パーセンタイル (%)	53.36	30.22	51.92	30.36	-1.44	21.85

略語：SD=standard deviation.

* Z-スコアは分布平均からの程度を示した標準スコアである。

Intgrated Summary of Growth Information Table 7.7

アトモキセチンを 3 年以上投与された症例及び 1 回以上投与された全症例における身長パーセンタイルの経時的変化を表 2.7.4-340、図 2.7.4-172、表 2.7.4-341 及び図 2.7.4-173 に示した。グラフの傾きがない場合は、標準化した身長及び成長速度に変化がなく、標準集団と比べて患者の体格が一定に維持していることを意味する。

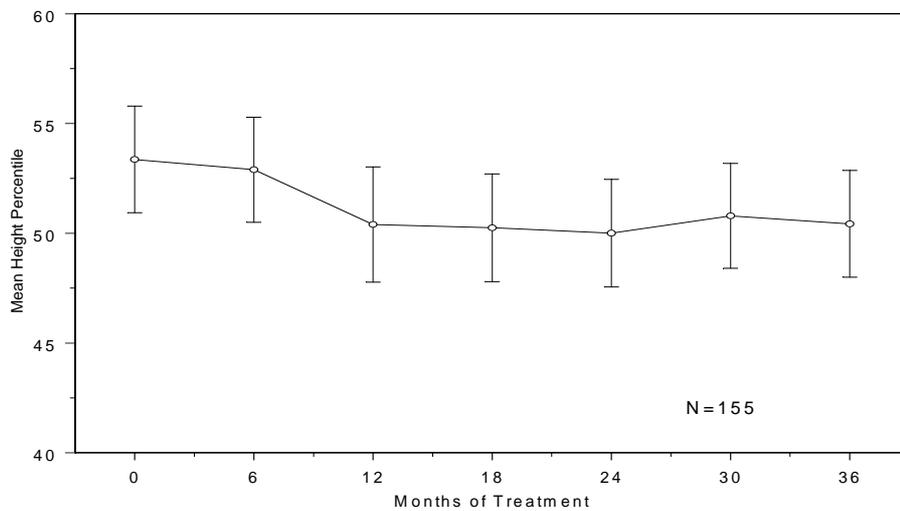
図 2.7.4-172 に示すように、アトモキセチンを 3 年（36 ヶ月）以上投与された症例では、比較的投与初期に減少が認められ、その程度は 6 ヶ月時点で-0.47 パーセンタイルであり、1 年時点で-2.35 パーセンタイルであった。18 ヶ月時点でその減少（-3.72 パーセンタイル）はピークであり、その後 3 年までの期間でその傾きは一定になっていた。

アトモキセチンを 1 回以上投与された全症例においても、投与開始後約 18 ヶ月まで身長パーセンタイルの減少が認められた。その後 3 年までの期間でパーセンタイル値の変化はマイナスのままであった（図 2.7.4-173）。

表 2.7.4-340. 3年以上アトモセチンを投与したすべての患者における
身長パーセンタイルの経時的推移

投与期間 (月)	N	観察値		ベースラインからの変化			
		平均	SD	平均	SD	95%信頼区間	p 値
ベースライン(0)	155	53.36	30.22	0.00	0.00	-	-
6	155	52.89	29.80	-0.47	8.90	(-1.88, 0.95)	0.097
12	138	50.40	30.85	-2.35	13.51	(-4.62, -0.07)	0.024
18	147	50.25	29.75	-3.72	16.46	(-6.40, -1.04)	0.002
24	146	50.01	29.65	-3.25	18.19	(-6.23, -0.27)	0.020
30	154	50.79	29.63	-2.50	18.18	(-5.39, 0.39)	0.071
36	149	50.43	29.66	-3.62	21.43	(-7.09, -0.15)	0.050
36+	86	54.04	30.26	-3.43	21.93	(-8.13, 1.27)	0.211

p 値 : Wilcoxon の符号付き順位検定
Integrated Summary of Growth Information Table 7.3



Source:SPREE:Strattera/ADHD/USPI Update/Growth Update/Programs/Analysis/SU_Ht and Wt_DR_19(OC ht).sas

図 2.7.4-172. 3年以上アトモセチンを投与したすべての患者における
身長パーセンタイルの経時的推移 (3年間)

表 2.7.4-341. 少なくとも1回アトモセチンを投与したすべての患者の
平均身長パーセンタイルの経時的推移

投与期間 (月)	N	観察値		ベースラインからの変化			
		平均	SD	平均	SD	95%信頼区間	p 値
ベースライン(0)	2423	51.32	29.28	0.00	0.00	-	-
6	2419	50.12	28.99	-1.18	7.77	(-1.49, -0.87)	<0.001
12	1164	47.75	29.09	-3.23	12.13	(-3.93, -2.54)	<0.001
18	921	47.77	29.33	-3.59	14.10	(-4.50, -2.68)	<0.001
24	764	49.08	29.22	-2.81	16.84	(-4.00, -1.61)	<0.001
30	542	47.80	29.31	-1.88	17.45	(-3.36, -0.41)	<0.001
36	288	49.40	29.62	-2.85	20.87	(-5.27, -0.43)	0.008
36+	86	54.04	30.26	-3.43	21.93	(-8.13, 1.27)	0.211

p 値 : Wilcoxon の符号付き順位検定
Integrated Summary of Growth Information Table 7.6

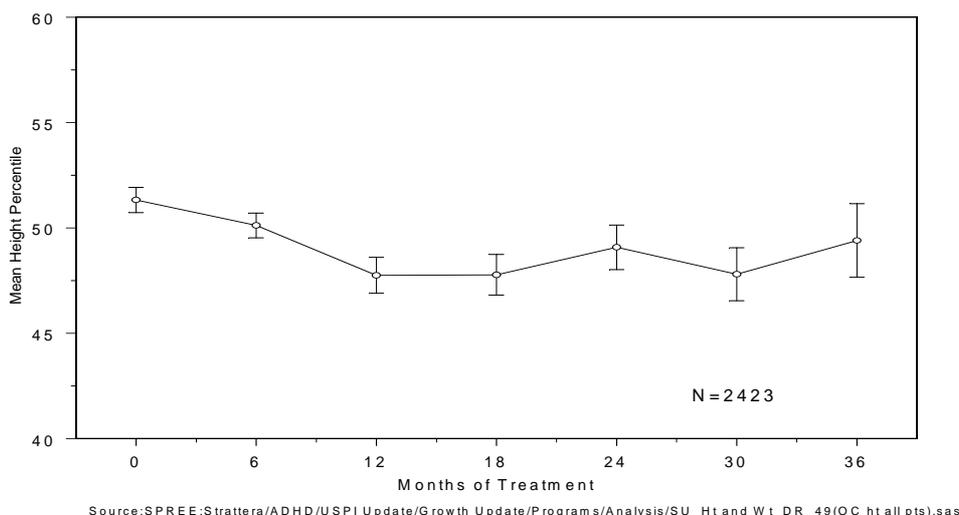


図 2.7.4-173. 少なくとも 1 回アトモキセチンを投与したすべての患者の平均身長パーセンタイルの経時的推移 (3 年間)

最新の治験データベースを用いて、5 年間のアトモキセチン投与における身長への影響について評価した。アトモキセチンを 3 年以上投与された症例における身長パーセンタイルの 5 年間の経時的変化を表 2.7.4-342 及び図 2.7.4-174 に示した。

アトモキセチンの投与開始後身長パーセンタイルの減少が認められた。身長パーセンタイルの減少は投与開始後 18 ヶ月時点 (-3.25 パーセンタイル) をピークに、その後回復傾向を示した (図 2.7.4-172)。

表 2.7.4-342. 3 年以上アトモキセチンを投与した患者における平均身長パーセンタイルの経時的推移

投与期間 (月)	N	観察値		ベースラインからの変化			
		平均	SD	平均	SD	95%信頼区間	p 値
ベースライン(0)	513	50.69	29.68	0.00	0.00		
6	513	49.54	29.43	-1.15	7.52	(-1.80, -0.50)	<0.001
12	490	47.97	29.81	-2.58	12.12	(-3.66, -1.50)	<0.001
18	492	47.74	29.52	-3.25	14.15	(-4.50, -2.00)	<0.001
24	492	47.85	29.43	-2.90	16.29	(-4.34, -1.46)	<0.001
30	501	48.10	29.42	-2.40	17.50	(-3.93, -0.86)	<0.001
36	496	47.91	29.33	-2.45	19.35	(-4.16, -0.74)	0.002
42	430	49.41	29.17	-1.91	19.87	(-3.80, -0.03)	0.038
48	339	49.13	28.67	-2.05	21.50	(-4.35, 0.25)	0.127
54	211	50.93	28.87	-0.05	21.66	(-2.99, 2.89)	0.824
60	87	54.72	30.39	2.14	22.48	(-2.65, 6.94)	0.357
60+	40	56.29	30.40	-3.38	22.39	(-10.5, 3.78)	0.288

p 値: Wilcoxon の符号付き順位検定
OC_HT_PERCENTILE_3YR.pdf

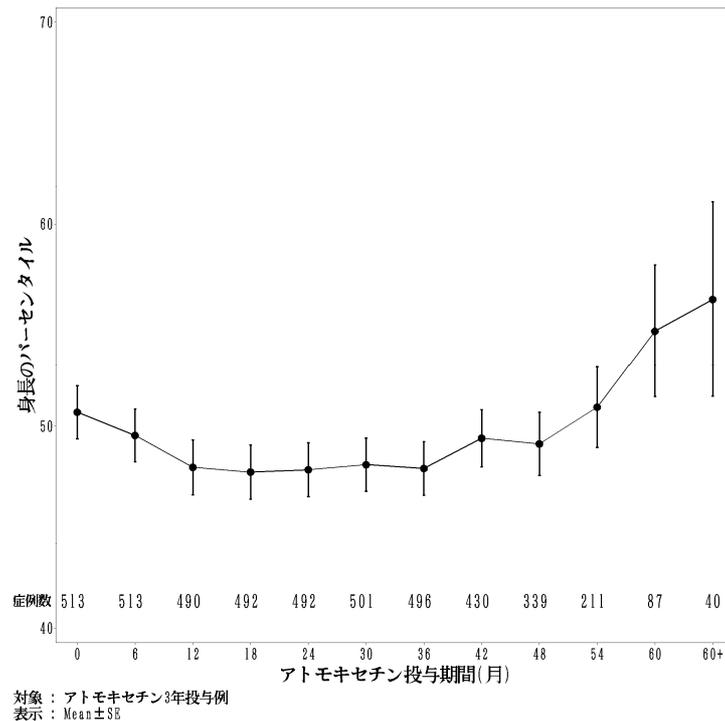


図 2.7.4-174. 3年以上アトモキセチンを投与した患者における
平均身長パーセンタイルの経時的推移（5年間）

以上、アトモキセチン投与開始後 18 ヶ月時点まで身長が穏やかに減少したが、その後回復を示したことから、身長に対するアトモキセチンの長期投与による影響はわずかで一時的であると考えられた。

2.7.4.4.2.3 成長への影響：要約

日本及び海外の短期投与試験の結果から、体重の実測値はアトモキセチンの短期投与によりわずかに減少することが示された。体重変化量については、共分散分析により統計学的に有意な用量反応性の減少が認められた（LYBC 試験：Linear $p \leq 0.001$ 、Quadratic $p = 0.026$ ）。日本で実施した LYBC 試験及び LYDA 試験の併合解析から、投与開始後約 12 ヶ月まで体重パーセンタイルの減少が見られた。これは海外の長期継続投与試験で得られた所見と同様であった。

海外で実施した長期継続投与試験では、アトモキセチンの投与開始後約 12 ヶ月まで体重パーセンタイルは減少するものの、その後、回復傾向を示した。アトモキセチンの長期投与により体重パーセンタイルの回復が見られたこと、及び 1 年以上投与例における最終観察時点での推定体重との差が小さかったことから、アトモキセチン長期投与による体重への影響は大きいものではないと考えられた。また、3 年以上投与例の最終観察時点における実測体重と推定体重（ベースラインでのパーセンタイルに相当する値）の差は +0.5 kg であり、ベースラインから予測される標準値前後にまで回復したと考えられた。

アトモセチンの短期投与時の身長の変化量の平均変化量について、日本で実施した LYBC 試験では共分散分析により統計学的に有意な用量反応性が認められた (Linear $p=0.092$ 、Quadratic $p=0.036$)。海外の短期投与試験の結果からは、プラセボ群との比較で統計学的に有意な差は認められなかった。また、日本で実施した LYBC 試験及び LYDA 試験の併合解析から、投与開始後 1 年まで身長パーセンタイルの減少が認められた。これは海外の長期継続投与試験で得られた所見と同様であった。

海外で実施した長期継続投与試験では、アトモセチン長期投与により、投与開始後 18 ヶ月時点まで身長パーセンタイルは減少するものの、投与が長期に及ぶと次第に増加し、回復傾向を示した。アトモセチンの長期投与で身長パーセンタイルの回復が見られたこと、及び 1 年以上投与例における最終観察時点での推定身長との差が小さかったことから、アトモセチン長期投与による身長への影響は大きいものではないと考えられた。また、3 年以上投与例の最終観察時点における実測身長と推定身長 (ベースラインでのパーセンタイルに相当する値) の差は -0.4 cm であり、ベースラインから予測される標準値前後にまで回復したと考えられた。

また、20██年██月██日をデータカットオフ日とした LYDA 試験のデータを用いて評価した長期継続投与試験 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析) の結果より、投与開始後体重パーセンタイルの減少が認められたが、長期投与により、6 ヶ月以降では変化が認められなかった。また、1 年以上投与例における最終観察時点での推定体重との差は -1.35 kg であった。

身長パーセンタイルの減少は投与開始後 18 ヶ月で最大となり、その後減少は認められなかった。また、1 年以上投与例における最終観察時点での推定身長との差は -0.66 cm であった。

2.7.4.4.3 心電図

日本で実施した短期投与試験及び長期投与試験並びに海外で実施した短期投与試験及び長期投与試験における心電図について評価した。

ベースラインから最終観察時点までの心電図の評価項目（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔）の平均変化量、異常所見の割合及びカテゴリー解析によって評価した。更に、アトモキセチンの投与量及び血漿中濃度と QT 間隔の関係についても評価した。

QT 間隔の補正には Bazett 法（以下、QTcB）、Fridericia 法（以下、QTcF）及び Data driven 法（以下、QTcD）を用いた。QT 間隔は心拍数により影響を受けるため、QT 間隔の補正には心拍数の影響を除いた方法が好ましい。一般的によく用いられる Bazett 法では心拍数増加に際して過大な補正となるため、アトモキセチンのような心拍数を増加させる薬剤では QT 間隔の延長を正しく評価できない可能性が考えられる。一方、Fridericia 法は心拍数を増加させるような薬剤により適しているが、過小評価の可能性が考えられる。Data driven 法は対象患者のベースライン値を用いて補正 QT 間隔と RR 間隔の関係がゼロになるように補正式を算出した補正法で、QT 間隔延長を評価する指標の一つとして用いた。Data driven 法の補正式は海外で実施した臨床試験 5 試験（HFBC 試験、HFBD 試験、HFBK 試験、HFBE 試験及び LYAC 試験の短期投与期間）から得られたベースライン値を用いて算出した。その補正值は 0.39 であり、Bazett 法（0.5）と Fridericia 法（0.33）の間であった。

カテゴリー解析では、ICH ガイドライン E14 で示されている以下の基準（QTc 間隔延長及び QTc 間隔のベースラインからの増加）を用いた。

- ・ 補正 QT 間隔が 450 msec より大きい
- ・ 補正 QT 間隔が 480 msec より大きい
- ・ 補正 QT 間隔が 500 msec より大きい
- ・ 補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加
- ・ 補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

2.7.4.4.3.1 日本で実施した短期投与試験

2.7.4.4.3.1.1 プラセボ対照二重盲検比較試験：LYBC 試験

LYBC 試験において、ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔の平均変化量を表 2.7.4-343 に示した。QT 間隔の補正には、Bazett 法、Fridericia 法及び Data driven 法を用いた。

心拍数、RR 間隔及び QT 間隔について、アトモキセチン群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.001$ ）。心拍数の増加はアトモキセチンの薬理作用による所見と考えられた。また、最終観察時点における平均心拍数が最も高い ATX_1.2 群において、心拍数は 87.02 bpm であり、変化の程度は臨床的に問題ないと考えられた。

補正 QT 間隔について、QTcB のベースラインからの平均変化量はアトモキセチン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められ（ $p = 0.010$ ）、用量反応関係が有意であった（Liner $p = 0.002$ ）。QTcD 及び QTcF のベースラインからの平均変化量については、

アトモキセチン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められず、用量反応関係も統計学的に有意ではなかった (QTcD : Linear p=0.482、QTcF : Linear p=0.401)。

表 2.7.4-343. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(LYBC 試験)

項目 (単位)	投与群	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値 群内*	p 値 群間**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		
心拍数 (bpm)	PLC	62	73.60	11.16	72.56	10.34	-1.03	10.65	0.448	<0.001
	ATX_0.5	62	77.82	13.53	81.47	13.16	3.65	11.97	0.020	
	ATX_1.2	60	75.08	11.10	87.02	13.14	11.93	13.13	<0.001	
	ATX_1.8	61	74.95	11.58	86.25	14.61	11.30	11.79	<0.001	
	用量反応:*** Linear:p<0.001 Quadratic:p=0.011									
RR 間隔 (msec)	PLC	62	833.26	123.47	841.78	108.29	8.52	112.20	0.552	<0.001
	ATX_0.5	62	793.00	132.62	754.66	116.34	-38.35	110.93	0.008	
	ATX_1.2	60	816.97	125.11	705.97	112.63	-111.00	129.66	<0.001	
	ATX_1.8	61	819.98	131.04	715.46	122.09	-104.52	118.99	<0.001	
	用量反応:*** Linear:p<0.001 Quadratic:p=0.003									
PR 間隔 (msec)	PLC	62	144.98	26.28	146.82	22.13	1.84	19.29	0.456	0.822
	ATX_0.5	62	146.95	17.86	146.85	20.46	-0.10	14.98	0.960	
	ATX_1.2	60	147.30	19.96	146.23	19.64	-1.07	15.28	0.591	
	ATX_1.8	61	141.10	15.23	142.16	14.34	1.07	12.74	0.516	
	用量反応:*** Linear:p=0.375 Quadratic:p=0.732									
QRS 間隔 (msec)	PLC	62	87.37	8.91	87.05	8.64	-0.32	4.53	0.577	0.472
	ATX_0.5	62	86.47	7.43	87.00	8.01	0.53	4.79	0.385	
	ATX_1.2	60	86.02	6.85	87.22	6.22	1.20	4.98	0.067	
	ATX_1.8	61	86.84	9.02	87.79	7.82	0.95	6.07	0.226	
	用量反応:*** Linear:p=0.142 Quadratic:p=0.574									
QT 間隔 (msec)	PLC	62	370.39	25.22	371.53	24.60	1.15	20.63	0.664	<0.001
	ATX_0.5	62	359.05	26.46	355.10	23.23	-3.95	19.65	0.118	
	ATX_1.2	60	365.28	26.85	346.75	23.10	-18.53	23.74	<0.001	
	ATX_1.8	61	365.02	23.52	348.54	25.66	-16.48	23.51	<0.001	
	用量反応:*** Linear:p<0.001 Quadratic:p=0.017									
QTcB (msec)	PLC	62	407.47	18.68	406.29	16.97	-1.18	18.93	0.626	0.010
	ATX_0.5	62	405.29	21.71	410.94	21.96	5.65	20.00	0.030	
	ATX_1.2	60	406.07	20.56	415.02	21.15	8.95	22.47	0.003	
	ATX_1.8	61	405.44	21.07	414.33	18.90	8.89	20.32	0.001	
	用量反応:*** Linear:p=0.002 Quadratic:p=0.173									
QTcF (msec)	PLC	62	394.46	16.38	394.08	15.88	-0.38	14.83	0.841	0.786
	ATX_0.5	62	389.07	18.00	391.14	17.35	2.07	14.78	0.275	
	ATX_1.2	60	391.63	18.48	390.50	16.83	-1.13	17.16	0.613	
	ATX_1.8	61	391.13	16.66	390.80	15.58	-0.33	16.79	0.878	
	用量反応:*** Linear:p=0.401 Quadratic:p=0.851									
QTcD (msec)	PLC	62	398.80	16.53	398.13	15.71	-0.67	15.75	0.737	0.868
	ATX_0.5	62	394.54	18.52	397.73	18.27	3.19	15.99	0.122	
	ATX_1.2	60	396.39	18.62	398.58	17.70	2.19	18.31	0.359	
	ATX_1.8	61	395.86	17.54	398.60	15.81	2.74	17.34	0.221	
	用量反応:*** Linear:p=0.482 Quadratic:p=0.693									

N: 治験薬を少なくとも1度投与した症例数

* 群内比較の p 値は、対応のある t 検定に基づき算出された。

** 群間比較の p 値は、共分散分析に基づき算出された。

Model: 変化量=ベースライン+投与群

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

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

略語

QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcD : Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF : Fridericia 法による補正 QT 間隔

LYBC table12.12

QTcF 及び QTcD において、QT 間隔に関する 5 つのカテゴリの基準に該当する患者の割合を表 2.7.4-344 に示した。

QT 間隔の基準 A、B 及び C の結果、QTcF 及び QTcD のいずれについてもアトモキセチン投与により補正 QT 間隔が 450 msec を超える患者は見られなかった。

QT 間隔の変化量の基準 D (補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加) において、いずれの補正值についても投与量の増加に伴い基準に該当する患者の割合が統計学的に有意に増加する傾向が認められた (QTcF : $p=0.015$ 、QTcD : $p=0.034$)。基準 E (補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加) に該当する患者は見られなかった。基準 D に該当する患者において、QTcF 及び QTcD のいずれの補正 QT 間隔についても 450 msec を超える患者は見られなかったことより、臨床的に重大な問題とは考えられなかった。

基準 D に該当する患者のうち、1 例 (患者番号 37-3701、0.5 mg/kg/日群) に有害事象として心電図 QT 補正間隔延長 (QTcB の延長) 及び頻脈が認められた。これらの事象は Visit 4 時点で発現し、重症度はともに軽度であった。Visit 4 における集中測定での心電図所見では QTcB として 451 msec と報告されたが、心拍数が 110 bpm であったことより、心拍数の影響により補正值が高くなったことが考えられた。Visit 4 における QTcF 及び QTcD は、それぞれ 407.6 msec 及び 421.8 msec であり、450 msec を超えなかった。また、ベースラインからの変化量についても Visit 4 において 30 msec 以上の増加は認められなかった (QTcF の変化量 19.4 msec、QTcD の変化量 29.0 msec)。当該被験者でベースラインより 30 msec 以上の増加が認められたのは、Visit 6 における QTcD であり、その値は 30.7 msec であった。この時の QTcD は 423.5 msec であり、450 msec を超えるものではなかった。

なお、本症例は LYBC 試験を完了したが、その後、継続投与試験である LYDA 試験において、心電図 QT 補正間隔延長 (QTcB の延長)、頻脈及び胸痛が発現し、その原因が不明であったことから、LYDA 試験の Visit 9 にて治験を中止した。

表 2.7.4-344. QT 延長を示した患者の割合 (LYBC 試験)

項目	基準	プラセボ			アトモキセチン 0.5 mg/kg/日			アトモキセチン 1.2 mg/kg/日			アトモキセチン 1.8 mg/kg/日			アトモキセチン合計			p 値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
QTcF	A	62	0	0.0	62	0	0.0	59	0	0.0	61	0	0.0	182	0	0.0	
	B	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	
	C	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	
	D	62	2	3.2	62	2	3.2	60	5	8.3	61	8	13.1	183	15	8.2	0.015
	E	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	
QTcD	A	62	0	0.0	62	0	0.0	59	0	0.0	61	0	0.0	182	0	0.0	
	B	62	0	0.0	62	0	0.0	59	0	0.0	61	0	0.0	182	0	0.0	
	C	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	
	D	62	3	4.8	62	2	3.2	60	6	10.0	61	8	13.1	183	16	8.7	0.034
	E	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	

基準

- A : 補正 QT 間隔が 450 msec より大きい
 - B : 補正 QT 間隔が 480 msec より大きい
 - C : 補正 QT 間隔が 500 msec より大きい
 - D : 補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加
 - E : 補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加
- *p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出された。
略語

QTcD : Data driven 法による補正 QT 間隔、
QTcF : Fridericia 法による補正 QT 間隔

LYBC_Table 12.14

心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔）の平均変化量及び QT 延長を示した患者の割合について、最終投与量を 5 つの用量区分に分けた解析結果を第 2.7.4.7.3.3.1 項に示した。5 つの用量区分は、 $ATX < 1.2$ 、 $ATX_{1.2}$ 、 $1.2 < ATX < 1.8$ 、 $ATX_{1.8}$ 、 $ATX > 1.8$ とした。

いずれの心電図の項目についても、アトモキセチンの用量区分の違いによる平均変化量に一定の傾向は見られなかった。また、QT 延長を示した患者の割合について、QTcF 及び QTcD のいずれにおいても、基準 D（補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上の増加）に該当する患者の割合は $ATX_{1.2}$ の患者集団に比べ $ATX_{1.8}$ の患者集団で高かった。しかし、 $1.2 < ATX < 1.8$ の患者集団の割合は 0% であり、また、 $ATX_{1.8}$ と $ATX > 1.8$ の患者集団では基準に該当する割合が同じであった。

以上、最終投与量として 5 つの用量区分を用いた場合、ベースラインからの平均変化量に一定の傾向は認められなかった。患者集団により症例数が少ないことによる可能性も考えられるが、QTcD がベースラインから 30 msec 以上増加した患者の割合に用量による一定の傾向は認められなかった。

LYBC 試験において、Visit 1 又は Visit 2（ベースライン）、Visit 4、Visit 6 に心電図を測定し、7 つのカテゴリーに分けた心電図所見について、各 Visit で正常又は異常を示した患者数を用量群別に評価し、表 2.7.4-345 に示した。

7 つのカテゴリーに分けた心電図所見で異常所見が見られた患者の割合は、いずれの項目についてもプラセボ群とアトモキセチン群の間で同程度であり、ベースラインと Visit 4、Visit 6 の割合に大きな違いは見られなかった。また、アトモキセチンの用量群においても異常所見の割合は同程度であった。

表 2.7.4-345. 心電図所見の解析 (LYBC 試験)

項目	来院	心電図所見										
		PLC		ATX_05		ATX_12		ATX_18		ATX_all		
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
軸異常	BL	LEFT AXIS DEVIATION	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	1 (1.7)	61	0 (0.0)	183	1 (0.5)
		NORMAL	62	61(98.4)	62	61(98.4)	60	54(90.0)	61	58(95.1)	183	173(94.5)
		RIGHT AXIS DEVIATION	62	1 (1.6)	62	1 (1.6)	60	4 (6.7)	61	3 (4.9)	183	8 (4.4)
		UNABLE TO EVALUATE	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	1 (1.7)	61	0 (0.0)	183	1 (0.5)
		LEFT AXIS DEVIATION	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	59	2 (3.4)	60	0 (0.0)	181	2 (1.1)
		NORMAL	62	59(95.2)	62	59(95.2)	59	55(93.2)	60	56(93.3)	181	170(93.9)
	4	RIGHT AXIS DEVIATION	62	3 (4.8)	62	3 (4.8)	59	2 (3.4)	60	4 (6.7)	181	9 (5.0)
		INDETERMINATE AXIS	61	0 (0.0)	61	0 (0.0)	57	1 (1.8)	58	0 (0.0)	176	1 (0.6)
		LEFT AXIS DEVIATION	61	0 (0.0)	61	0 (0.0)	57	1 (1.8)	58	0 (0.0)	176	1 (0.6)
		NORMAL	61	58(95.1)	61	59(96.7)	57	52(91.2)	58	53(91.4)	176	164(93.2)
		RIGHT AXIS DEVIATION	61	3 (4.9)	61	2 (3.3)	57	3 (5.3)	58	5 (8.6)	176	10 (5.7)
		1 度房室ブロック	62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)
伝導異常	BL	INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	62	1 (1.6)	62	1 (1.6)	60	1 (1.7)	61	0 (0.0)	183	2 (1.1)
		LEFT POSTERIOR FASCICULAR BLOCK	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	1 (1.7)	61	2 (3.3)	183	3 (1.6)
		NORMAL	62	52(83.9)	62	55(88.7)	60	56(93.3)	61	56(91.8)	183	167(91.3)
		OTHER CONDUCTION ABNORMALITY - SEE COMMENTS	62	8 (12.9)	62	6 (9.7)	60	2 (3.3)	61	3 (4.9)	183	11 (6.0)
		1 度房室ブロック	62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	59	0 (0.0)	60	0 (0.0)	181	0 (0.0)
		INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	59	1 (1.7)	60	0 (0.0)	181	1 (0.6)
	4	LEFT POSTERIOR FASCICULAR BLOCK	62	0 (0.0)	62	1 (1.6)	59	0 (0.0)	60	2 (3.3)	181	3 (1.7)
		NORMAL	62	50(80.6)	62	54(87.1)	59	52(88.1)	60	55(91.7)	181	161(89.0)
		OTHER CONDUCTION ABNORMALITY - SEE COMMENTS	62	10(16.1)	62	7(11.3)	59	6(10.2)	60	3(5.0)	181	16(8.8)
		1 度房室ブロック	62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	59	0 (0.0)	60	0 (0.0)	181	0 (0.0)
		INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	59	1 (1.7)	60	0 (0.0)	181	1 (0.6)
		LEFT POSTERIOR FASCICULAR BLOCK	62	0 (0.0)	62	1 (1.6)	59	0 (0.0)	60	2 (3.3)	181	3 (1.7)

(続く)

表 2.7.4-345. 心電図所見の解析 (LYBC 試験) (続き)

項目	来院	心電図所見										
		PLC	ATX 0.5		ATX 1.2		ATX 1.8		ATX all			
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
伝導異常	6	INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	61	2(3.3)	61	1(1.6)	57	1(1.8)	58	0(0.0)	176	2(1.1)
		LEFT POSTERIOR FASCICULAR BLOCK	61	0(0.0)	61	1(1.6)	57	0(0.0)	58	3(5.2)	176	4(2.3)
		NORMAL	61	55(90.2)	61	54(88.5)	57	49(86.0)	58	50(86.2)	176	153(86.9)
		OTHER CONDUCTION ABNORMALITY - SEE COMMENTS	61	4(6.6)	61	5(8.2)	57	7(12.3)	58	5(8.6)	176	17(9.7)
		EARLY R WAVE PROGRESSION	62	11(17.7)	62	5(8.1)	60	4(6.7)	61	9(14.8)	183	18(9.8)
		NORMAL	62	36(58.1)	62	36(58.1)	60	44(73.3)	61	38(62.3)	183	118(64.5)
		OTHER MORPHOLOGY ABNORMALITY - SEE COMMENTS	62	14(22.6)	62	19(30.6)	60	11(18.3)	61	12(19.7)	183	42(23.0)
		POOR PRECORDIAL R WAVE PROGRESSION	62	1(1.6)	62	2(3.2)	60	1(1.7)	61	1(1.6)	183	4(2.2)
		RIGHT ATRIAL ENLARGEMENT	62	0(0.0)	62	0(0.0)	60	0(0.0)	61	1(1.6)	183	1(0.5)
		EARLY R WAVE PROGRESSION	62	11(17.7)	62	3(4.8)	59	4(6.8)	60	8(13.3)	181	15(8.3)
形態異常	4	LEFT ATRIAL ENLARGEMENT	62	1(1.6)	62	0(0.0)	59	0(0.0)	60	0(0.0)	181	0(0.0)
		NORMAL	62	33(53.2)	62	35(56.5)	59	43(72.9)	60	39(65.0)	181	117(64.6)
		OTHER MORPHOLOGY ABNORMALITY - SEE COMMENTS	62	16(25.8)	62	22(35.5)	59	11(18.6)	60	13(21.7)	181	46(25.4)
		POOR PRECORDIAL R WAVE PROGRESSION	62	1(1.6)	62	2(3.2)	59	1(1.7)	60	0(0.0)	181	3(1.7)
		EARLY R WAVE PROGRESSION	61	6(9.8)	61	5(8.2)	57	4(7.0)	58	3(5.2)	176	12(6.8)
		LEFT ATRIAL ENLARGEMENT	61	0(0.0)	61	0(0.0)	57	0(0.0)	58	1(1.7)	176	1(0.6)
		LVBV VOLTAGE CRITERIA ONLY	61	0(0.0)	61	1(1.6)	57	1(1.8)	58	0(0.0)	176	2(1.1)
		NORMAL	61	38(62.3)	61	34(55.7)	57	37(64.9)	58	34(58.6)	176	105(59.7)
		OTHER MORPHOLOGY ABNORMALITY - SEE COMMENTS	61	14(23.0)	61	18(29.5)	57	13(22.8)	58	19(32.8)	176	50(28.4)
		POOR PRECORDIAL R WAVE PROGRESSION	61	3(4.9)	61	3(4.9)	57	2(3.5)	58	0(0.0)	176	5(2.8)
RIGHT ATRIAL ENLARGEMENT	61	0(0.0)	61	0(0.0)	57	0(0.0)	58	1(1.7)	176	1(0.6)		

(続く)

表 2.7.4-345. 心電図所見の解析 (LYBC 試験) (続き)

項目	来院	心電図所見		PLC		ATX_0.5		ATX_1.2		ATX_1.8		ATX_all	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
調律異常	BL	NORMAL SINUS RHYTHM	正常洞調律	62	61(98.4)	62	60(96.8)	60	57(95.0)	61	60(98.4)	183	177(96.7)
		SINUS ARRHYTHMIA	洞性不整脈	62	0(0.0)	62	1(1.6)	60	1(1.7)	61	0(0.0)	183	2(1.1)
		SINUS BRADYCARDIA	洞性徐脈	62	0(0.0)	62	0(0.0)	60	2(3.3)	61	1(1.6)	183	3(1.6)
	4	UNUSUAL P AXIS, POSSIBLE ECTOPIC ATRIAL RHYTHM	P 軸異常、異所性心房調律疑い	62	1(1.6)	62	1(1.6)	60	0(0.0)	61	0(0.0)	183	1(0.5)
		NORMAL SINUS RHYTHM	正常洞調律	62	60(96.8)	62	62(100.0)	59	59(100.0)	60	60(100.0)	181	181(100.0)
		SINUS ARRHYTHMIA	洞性不整脈	62	1(1.6)	62	0(0.0)	59	0(0.0)	60	0(0.0)	181	0(0.0)
ST 部分の異常	6	UNUSUAL P AXIS, POSSIBLE ECTOPIC ATRIAL RHYTHM	P 軸異常、異所性心房調律疑い	62	1(1.6)	62	0(0.0)	59	0(0.0)	60	0(0.0)	181	0(0.0)
		NORMAL SINUS RHYTHM	正常洞調律	61	59(96.7)	61	58(95.1)	57	56(98.2)	58	55(94.8)	176	169(96.0)
		SINUS ARRHYTHMIA	洞性不整脈	61	0(0.0)	61	1(1.6)	57	0(0.0)	58	0(0.0)	176	1(0.6)
	BL	SINUS BRADYCARDIA	洞性徐脈	61	1(1.6)	61	0(0.0)	57	0(0.0)	58	0(0.0)	176	0(0.0)
		SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	61	1(1.6)	61	0(0.0)	57	1(1.8)	58	1(1.7)	176	2(1.1)
		EARLY REPOLARIZATION	早期再分極	62	5(8.1)	62	7(11.3)	60	8(13.3)	61	7(11.5)	183	22(12.0)
T 波の異常	4	NONSPECIFIC ST ABNORMALITY	非特異的な ST 異常	62	1(1.6)	62	0(0.0)	60	0(0.0)	61	0(0.0)	183	0(0.0)
		NORMAL	正常	62	56(90.3)	62	55(88.7)	60	52(86.7)	61	54(88.5)	183	161(88.0)
		EARLY REPOLARIZATION	早期再分極	62	4(6.5)	62	6(9.7)	59	3(5.1)	60	7(11.7)	181	16(8.8)
	6	NONSPECIFIC ST ABNORMALITY	非特異的な ST 異常	62	1(1.6)	62	1(1.6)	59	0(0.0)	60	0(0.0)	181	1(0.6)
		NORMAL	正常	62	57(91.9)	62	55(88.7)	59	56(94.9)	60	53(88.3)	181	164(90.6)
		EARLY REPOLARIZATION	早期再分極	61	5(8.2)	61	5(8.2)	57	3(5.3)	58	5(8.6)	176	13(7.4)
T 波の異常	BL	NONSPECIFIC ST ABNORMALITY	非特異的な ST 異常	61	1(1.6)	61	0(0.0)	57	0(0.0)	58	0(0.0)	176	0(0.0)
		NORMAL	正常	61	55(90.2)	61	56(91.8)	57	54(94.7)	58	53(91.4)	176	163(92.6)
		NONSPECIFIC T WAVE ABNORMALITY	非特異的な T 波異常	62	15(24.2)	62	20(32.3)	59	11(18.6)	61	15(24.6)	182	46(25.3)
	4	NORMAL	正常	62	47(75.8)	62	42(67.7)	59	48(81.4)	61	46(75.4)	182	136(74.7)
		NONSPECIFIC T WAVE ABNORMALITY	非特異的な T 波異常	62	17(27.4)	62	23(37.1)	59	12(20.3)	60	14(23.3)	181	49(27.1)
		NORMAL	正常	62	45(72.6)	62	39(62.9)	59	47(79.7)	60	46(76.7)	181	132(72.9)
6	NONSPECIFIC T WAVE ABNORMALITY	非特異的な T 波異常	61	12(19.7)	61	18(29.5)	57	13(22.8)	58	20(34.5)	176	51(29.0)	
	NORMAL	正常	61	49(80.3)	61	43(70.5)	57	44(77.2)	58	38(65.5)	176	125(71.0)	

(続く)

表 2.7.4-345. 心電図所見の解析 (LYBC 試験) (続き)

項目	来院	心電図所見											
		PLC		ATX 0.5		ATX 1.2		ATX 1.8		ATX all			
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
U 波の異常		62	0 (0.0)	62	1 (1.6)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	1 (0.5)		
		62	61 (98.4)	62	61 (98.4)	60	60 (100.0)	61	61 (100.0)	183	182 (99.5)		
		62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)		
		62	61 (98.4)	62	62 (100.0)	59	59 (100.0)	60	60 (100.0)	181	181 (100.0)		
		62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	59	0 (0.0)	60	0 (0.0)	181	0 (0.0)		
		61	61 (100.0)	61	61 (100.0)	57	57 (100.0)	58	58 (100.0)	176	176 (100.0)		

BL: ベースライン、PLC: プラセボ、ATX_0.5: アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群、ATX_1.2: アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群、ATX_1.8: アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群、ATX_All: アトモキセチン合計
 N: 治験薬投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 n: 当該所見が認められた症例
 Table_LYBC.12.36

補正 QT 間隔について、ばらつきを併記した推移図を示し、追加考察した結果を以下に示した。

QTcF 及び QTcD の経時推移を投与群ごとに図 2.7.4-175 及び図 2.7.4-176 に示した。Visit 2 はアトモキセチン投与前の補正 QT 間隔、Visit 4 及び Visit 5 はアトモキセチン投与後の補正 QT 間隔を表す。

QTcF 及び QTcD について、アトモキセチン群及びプラセボ群のいずれにおいても、Visit 2 と Visit 4 及び Visit 6 で大きな変化は認められなかった。

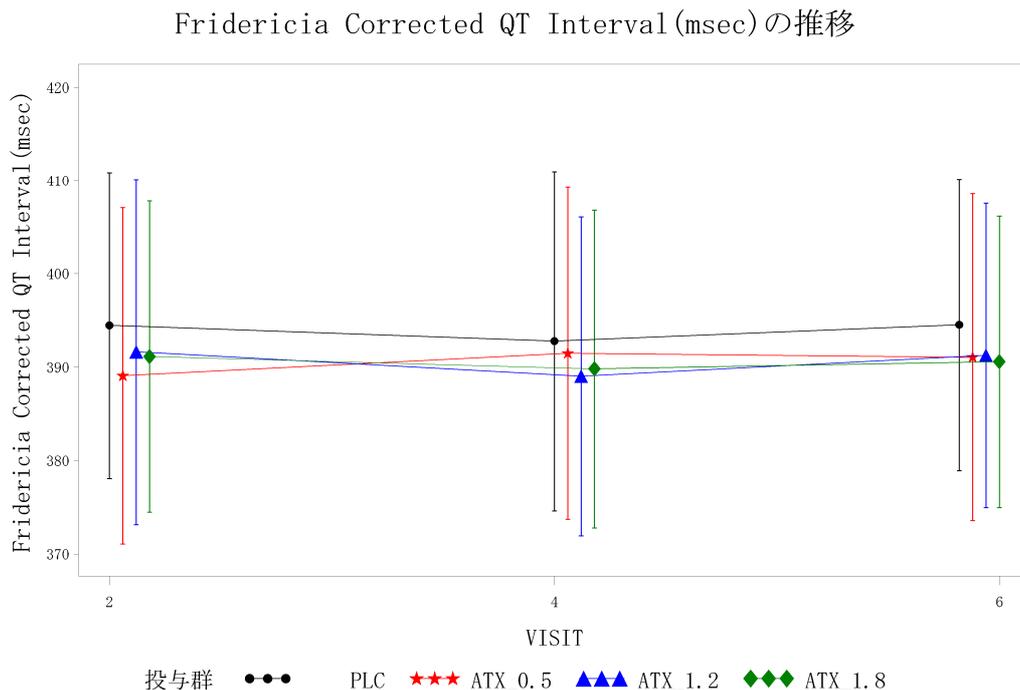
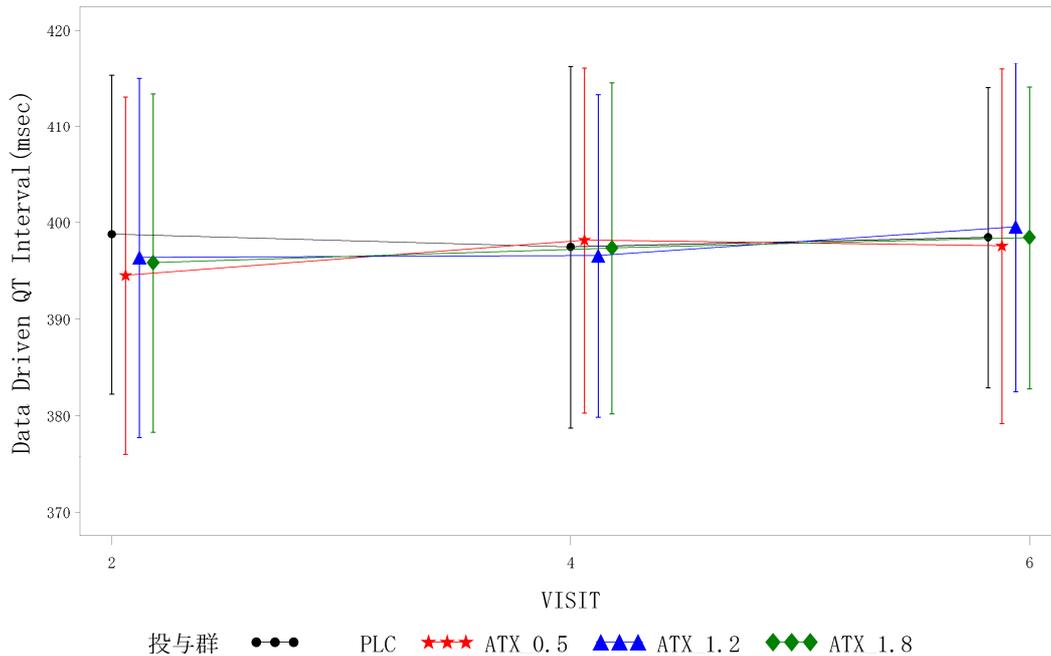


図 2.7.4-175. Fridericia 補正 QT 間隔の経時的推移 (LYBC 試験)

Data Driven QT Interval(msec)の推移



表示 : Mean±SD

図 2.7.4-176. Data Driven 補正 QT 間隔の経時的推移 (LYBC 試験)

2.7.4.4.3.1.2 探索的試験 : LYBD 試験

LYBD 試験において、ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、QRS 間隔、補正 QT 間隔の平均変化量を表 2.7.4-346 に示した。QT 間隔の補正には Bazett 法、Data Driven 法及び Fridericia 法を用いた。

補正 QT 間隔についてベースラインから最終観察時点までの平均変化量は、QTcB で 14.3 msec、QTcD で 6.6 msec、QTcF で 2.7 msec であり、QTcB 及び QTcD ではアトモキセチンの投与前後で統計学的な有意差が認められた (それぞれ、 $p<0.001$ 及び $p=0.026$)。QTcD 及び QTcF で見られた平均変化量は、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

心拍数、RR 間隔、QRS 間隔についてベースラインから最終観察時点までの平均変化量で統計学的な有意差が見られた (いずれも $p<0.001$)。心拍数の増加はアトモキセチンの薬理作用によると考えられ、最終観察時点での心拍数が 88.1 bpm であることより、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4-346. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(LYBD 試験)

項目	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
心拍数(bpm)	37	74.0	10.4	88.1	14.1	14.1	13.5	<0.001
RR 間隔 (msec)	37	827.1	123.5	696.7	104.2	-130	130.1	<0.001
QRS 間隔 (msec)	37	80.4	7.5	82.9	7.5	2.5	4.4	<0.001
QTcB (msec)	37	395.3	17.1	409.6	18.7	14.3	20.6	<0.001
QTcD (msec)	37	386.1	15.9	392.6	16.8	6.6	17.5	0.026
QTcF (msec)	37	381.7	16.0	384.5	17.0	2.7	17.0	0.294

略語

QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcD : Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF : Fridericia 法による補正 QT 間隔
Table LYBD.12.12.

QTcF 及び QTcD において、QT 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を表 2.7.4-347 に示した。QTcF 及び QTcD のいずれの補正值においても、QT 間隔の基準 A、B 及び C よりアトモキセチン投与により補正 QT 間隔が 450 msec を超える患者は見られなかった。補正 QT 間隔がベースラインより 30 msec 以上増加した患者の割合 (基準 D) は QTcF 及び QTcD でそれぞれ 2.7% 及び 10.8% であった。補正 QT 間隔がベースラインより 60 msec 以上増加した患者 (基準 E) は認められなかった。

表 2.7.4-347. QT 延長を示した患者の割合 (LYBD 試験)

項目	基準	アトモキセチン		
		N	n	(%)
QTcF	A	37	0	(0.0)
	B	37	0	(0.0)
	C	37	0	(0.0)
	D	37	1	(2.7)
	E	37	0	(0.0)
QTcD	A	37	0	(0.0)
	B	37	0	(0.0)
	C	37	0	(0.0)
	D	37	4	(10.8)
	E	37	0	(0.0)

N : ベースライン値が基準を満たしていない症例

n : 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例

基準

A : 補正 QT 間隔が 450 msec より大きい

B : 補正 QT 間隔が 480 msec より大きい

C : 補正 QT 間隔が 500 msec より大きい

D : 補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加

E : 補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

略語

QTcD : Data driven 法による補正 QT 間隔、

QTcF : Fridericia 法による補正 QT 間隔

QT 延長.xls Table2.7.4.164

LYBD 試験における心電図の所見を 7 つのカテゴリーに分け、各カテゴリーにおいてベースライン及び最終観察時点ごとに正常又は異常所見を示した患者数を表 2.7.4-348 に示した。

各カテゴリーにおいて、ベースラインと最終観察時点で異常所見が見られた患者数は同程度であった。

表 2.7.4-348. 心電図所見の解析 (LYBD 試験)

項目	心電図所見	ベースライン (N=37) n (%)	最終観察時点 (N=37) n (%)
軸異常	正常	37 (100.0)	37 (100.0)
伝導障害	正常	37 (100.0)	36 (97.3)
	不完全右脚ブロック	0 (0.0)	1 (2.7)
形態異常	正常	37 (100.0)	37 (100.0)
調律異常	正常洞調律	34 (91.9)	35 (94.6)
	洞性不整脈	6 (16.2)	3 (8.1)
	P 軸異常、異所性心房律動の疑い	3 (8.1)	2 (5.4)
ST 部分の異常	正常	37 (100.0)	37 (100.0)
T 波の異常	正常	36 (97.3)	37 (100.0)
	非特異な T 波異常	1 (2.7)	0 (0.0)
U 波の異常	正常	35 (94.6)	37 (100.0)
	U 波なし	2 (5.4)	0 (0.0)

N : アトモキシセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

n : 当該所見が認められた症例

T2_7_4_162.xls

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

LYBC 試験及び LYDA 試験の結果を併合し、アトモキシセチンを 1 回以上投与した患者を対象として、心電図の各評価項目のベースラインから最終観察時点までの変化を評価した。

ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、及び補正 QT 間隔の平均変化量を評価期間別に表 2.7.4-349 に示した。

心拍数について、アトモキシセチン投与後、どの評価期間においてもベースラインに比べ心拍数の増加が見られた。平均変化量は評価期間が 1~2 年の平均変化量が 11.16 bpm と最も大きかった。しかし、同期間での最終観察時点の平均値が 87.42 bpm であることより、臨床的に問題ないと考えられた。

QTcB については、ベースラインに比べすべての評価期間で統計学的に有意な差が見られた。これは、心拍数の増加による影響と考えられた。QTcF 及び QTcD については、ベースラインに比べすべての評価期間で統計学的に有意な差は見られず、QTc 間隔の延長は認められなかった。これは海外の長期投与併合解析における結果と同様であった。

表 2.7.4-349. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(LYBC・LYDA 試験併合解析^(注1))

項目(単位)	評価期間	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
心拍数 (bpm)	0~6 ヶ月	208	75.75	11.82	84.72	13.72	8.97	13.89	<0.001
	6 ヶ月~1 年	79	77.11	11.68	83.75	12.73	6.63	13.75	<0.001
	1 年~2 年	19	76.26	12.09	87.42	9.80	11.16	13.23	0.001
RR 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	208	811.26	126.66	726.92	119.04	-84.34	130.53	<0.001
	6 ヶ月~1 年	79	794.68	113.49	733.28	114.34	-61.40	122.54	<0.001
	1 年~2 年	19	802.32	107.07	694.79	79.92	-107.53	104.74	<0.001
PR 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	208	146.11	18.87	145.98	19.34	-0.13	15.72	0.974
	6 ヶ月~1 年	79	141.82	18.38	145.13	18.40	3.30	13.27	0.033
	1 年~2 年	19	139.26	16.59	148.79	15.56	9.53	16.29	0.026
QRS 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	208	86.44	7.87	87.45	7.89	1.00	5.19	0.012
	6 ヶ月~1 年	79	85.54	7.90	88.13	8.99	2.58	6.35	<0.001
	1 年~2 年	19	85.21	9.32	88.84	9.81	3.63	6.08	0.021
QT 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	208	363.78	25.66	349.01	25.44	-14.77	24.94	<0.001
	6 ヶ月~1 年	79	358.38	24.11	349.70	25.74	-8.68	21.99	<0.001
	1 年~2 年	19	359.63	21.31	346.89	19.37	-12.74	26.61	0.020
QTcB (msec)	0~6 ヶ月	208	405.86	20.47	411.56	21.01	5.71	21.98	<0.001
	6 ヶ月~1 年	79	403.65	19.38	410.09	19.70	6.44	21.13	0.003
	1 年~2 年	19	403.00	16.21	417.32	22.17	14.32	24.14	0.024
QTcF (msec)	0~6 ヶ月	208	391.04	17.53	389.22	17.58	-1.82	17.34	0.258
	6 ヶ月~1 年	79	387.74	16.78	388.67	17.53	0.93	15.64	0.628
	1 年~2 年	19	387.77	13.51	392.29	18.54	4.53	21.43	0.418
QTcD (msec)	0~6 ヶ月	208	395.98	17.90	396.62	18.03	0.64	18.21	0.435
	6 ヶ月~1 年	79	393.06	17.09	395.82	17.65	2.76	16.85	0.103
	1 年~2 年	19	392.85	13.78	400.64	19.46	7.79	21.73	0.123

対象

0~6 ヶ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

*p 値は Wilcoxon 符号付き順位検定に基づき算出された。

略語

QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcD : Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF : Fridericia 法による補正 QT 間隔

Table LYBC_LYDA.12.13_REV.

(注 1) : 表 2.7.4-3 参照

QTcF 及び QTcD において、QTc 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を評価期間別に表 2.7.4-350 に示した。

全評価期間 (0~3 年) において、QT 間隔の基準 A、B 及び C の結果、QTcF 及び QTcD のいずれも、アトモキセチン投与により補正 QT 間隔が 450 msec を超える患者は見られなかった。また、QT 間隔の変化量の基準 D (補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加) に該当した患者の割合は、QTcF 及び QTcD でそれぞれ 9.1%及び 12.0%であった。QTcF 及び QTcD いずれも、基準 D に該当する患者の割合は、0~6 ヶ月の評価期間より、6 ヶ月~1 年の評価期間の方が低かった。1~2 年の評価期間で基準 D に該当する患者の割合は、QTcF 及び QTcD いずれも、10.5%で、1 年までの期間で該当した患者の割合よりも高かった。これは 1~2 年の期間に該当する患者が全体で 19 例と少なかったためと考えられた。

以上、QTcF 及び QTcD において、QT 間隔の変化量の基準 D に該当する患者の割合が、全評価期間でそれぞれ 9.1%及び 12.0%であった。しかし、補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加、又は補正 QT 間隔が 450 msec より大きくなった患者が認められ

なかったことから、これらの変化は臨床的に問題となる所見ではないと考えられた。また、1～2年の評価期間に該当する患者数が少ないため、投与期間による評価には限りがあるが、1年までの評価期間では投与期間の延長により基準 D に該当する患者の割合が減少する傾向が示唆された。これは、海外長期併合データベースを用いてアトモキセチン4年投与例において基準に該当する患者の割合が減少する傾向と同様であった。

表 2.7.4-350. QT 延長を示した患者の割合 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1))

項目	基準	評価期間									
		0～3年		0～6ヵ月		6ヵ月～1年		1年～2年		2年～3年	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
QTcF	A	207	0 (0.0)	207	0 (0.0)	79	0 (0.0)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	B	208	0 (0.0)	208	0 (0.0)	79	0 (0.0)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	C	208	0 (0.0)	208	0 (0.0)	79	0 (0.0)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	D	208	19 (9.1)	208	16 (7.7)	79	3 (3.8)	19	2 (10.5)	0	0 (0.0)
	E	208	0 (0.0)	208	0 (0.0)	79	0 (0.0)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)
QTcD	A	207	0 (0.0)	207	0 (0.0)	79	0 (0.0)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	B	207	0 (0.0)	207	0 (0.0)	79	0 (0.0)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	C	208	0 (0.0)	208	0 (0.0)	79	0 (0.0)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	D	208	25 (12.0)	208	20 (9.6)	79	7 (8.9)	19	2 (10.5)	0	0 (0.0)
	E	208	0 (0.0)	208	0 (0.0)	79	0 (0.0)	19	0 (0.0)	0	0 (0.0)

対象

0～6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
6ヵ月～1年：アトモキセチン6ヵ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
1年～2年：アトモキセチン1年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
2年～3年：アトモキセチン2年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

N：ベースライン値が基準を満たしていない症例数

n：投与後、少なくとも1度基準を満たした症例数

基準

A：補正 QT 間隔が 450 msec より大きい

B：補正 QT 間隔が 480 msec より大きい

C：補正 QT 間隔が 500 msec より大きい

D：補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加

E：補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

A_T12_15.tsv Table LYBC_LYDA.12.15

(注1)：表 2.7.4-3 参照

心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔）の平均変化量及び QT 延長を示した患者の割合について、最終投与量を 5 つの用量区分に分けた解析結果を第 2.7.4.7.3.3.2 項に示した。5 つの用量区分は、ATX<1.2、ATX_1.2、1.2<ATX<1.8、ATX_1.8、ATX>1.8 とした。

心電図について、平均変化量及び QT 延長を示した患者の割合は、用量区分により明確な違いが見られなかった。

LYBC 試験及び LYDA 試験の結果を併合し、アトモキセチンを 1 回以上投与した症例において、各評価期間に測定した心電図所見を 7 つのカテゴリーに分け、正常又は異常を示した患者数を評価期間別に評価し、表 2.7.4-351 に示した。

7 つのカテゴリーに分けた心電図所見で異常所見が見られた患者の割合は、いずれの項目についても評価期間による違いは見られなかった。

表 2.7.4-351. 心電図所見の解析 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注¹))

項目	心電図所見	評価期間											
		0~3年		0~6ヵ月		6ヵ月~1年		1年~2年		2年~3年			
		N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)		
軸異常	INDETERMINATE AXIS	208	1(0.5)	208	1(0.5)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	LEFT AXIS DEVIATION	208	2(1.0)	208	2(1.0)	79	1(1.3)	19	1(5.3)	0	0(0.0)		
	NORMAL	208	197(94.7)	208	197(94.7)	79	75(94.9)	19	17(89.5)	0	0(0.0)		
	RIGHT AXIS DEVIATION	208	17(8.2)	208	16(7.7)	79	4(5.1)	19	1(5.3)	0	0(0.0)		
	1ST DEGREE AV BLOCK	208	1(0.5)	208	1(0.5)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	INCOMPLETE LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK	208	1(0.5)	208	1(0.5)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	208	3(1.4)	208	3(1.4)	79	1(1.3)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	LEFT POSTERIOR FASCICULAR BLOCK	208	5(2.4)	208	5(2.4)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	NORMAL	208	197(94.7)	208	197(94.7)	79	74(93.7)	19	19(100.0)	0	0(0.0)		
	OTHER CONDUCTION ABNORMALITY - SEE COMMENTS	208	29(13.9)	208	27(13.0)	79	5(6.3)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
形態異常	EARLY R WAVE PROGRESSION	208	27(13.0)	208	23(11.1)	79	7(8.9)	19	1(5.3)	0	0(0.0)		
	LEFT ATRIAL ENLARGEMENT	208	1(0.5)	208	1(0.5)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	LVH BY VOLTAGE CRITERIA ONLY	208	2(1.0)	208	2(1.0)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	NORMAL	208	157(75.5)	208	155(74.5)	79	51(64.6)	19	13(68.4)	0	0(0.0)		
	OTHER MORPHOLOGY ABNORMALITY - SEE COMMENTS	208	77(37.0)	208	75(36.1)	79	21(26.6)	19	3(15.8)	0	0(0.0)		
	POOR PRECORDIAL R WAVE PROGRESSION	208	16(7.7)	208	12(5.8)	79	3(3.8)	19	2(10.5)	0	0(0.0)		
	RIGHT ATRIAL ENLARGEMENT	208	1(0.5)	208	1(0.5)	79	1(1.3)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	早期 R 波増高	208	27(13.0)	208	23(11.1)	79	7(8.9)	19	1(5.3)	0	0(0.0)		
	左房拡大	208	1(0.5)	208	1(0.5)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	電位基準 (voltage criteria) のみに基づく左室肥大	208	2(1.0)	208	2(1.0)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
前胸部における誘導 R 波増高不良	208	16(7.7)	208	12(5.8)	79	3(3.8)	19	2(10.5)	0	0(0.0)			
右房拡大	208	1(0.5)	208	1(0.5)	79	1(1.3)	19	0(0.0)	0	0(0.0)			

(続く)

表 2.7.4-351. 心電図所見の解析 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注¹)) (続き)

項目	心電図所見	評価期間											
		0-3年		6ヵ月		6ヵ月～1年		1年～2年		2年～3年			
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
調律異常	ATRIAL PREMATURE DEPOLARIZATION	208	1(0.5)	208	0(0.0)	79	1(1.3)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	NORMAL SINUS RHYTHM	208	207(99.5)	208	207(99.5)	79	79(100.0)	19	19(100.0)	0	0(0.0)		
	OCCASIONAL VENTRICULAR PREMATURE DEPOLARIZATION	208	2(1.0)	208	1(0.5)	79	1(1.3)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	SINUS ARRHYTHMIA	208	59(28.4)	208	56(26.9)	79	24(30.4)	19	5(26.3)	0	0(0.0)		
	SINUS TACHYCARDIA	208	5(2.4)	208	4(1.9)	79	1(1.3)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	UNUSUAL P AXIS, POSSIBLE ECTOPIC ATRIAL RHYTHM	208	4(1.9)	208	4(1.9)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	EARLY REPOLARIZATION	208	28(13.5)	208	24(11.5)	79	8(10.1)	19	2(10.5)	0	0(0.0)		
	NONSPECIFIC ST ABNORMALITY	208	4(1.9)	208	4(1.9)	79	0(0.0)	19	0(0.0)	0	0(0.0)		
	NORMAL	208	197(94.7)	208	194(93.3)	79	71(89.9)	19	17(89.5)	0	0(0.0)		
	NONSPECIFIC T WAVE ABNORMALITY	208	80(38.5)	208	79(38.0)	79	23(29.1)	19	3(15.8)	0	0(0.0)		
U波の異常	NORMAL	208	173(83.2)	208	171(82.2)	79	59(74.7)	19	16(84.2)	0	0(0.0)		
	NORMAL U WAVES PRESENT	208	208(100.0)	208	208(100.0)	79	79(100.0)	19	19(100.0)	0	0(0.0)		

対象

0～6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 6ヵ月～1年：アトモキセチン6ヵ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 1年～2年：アトモキセチン1年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 2年～3年：アトモキセチン2年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

N：評価期間のアトモキセチン投与例かつベースラインと評価期間に投与後観察値を有する症例

n：評価期間に当該所見が認められた症例

AL14_29_tsv

(注1)：表 2.7.4-3 参照

20■■年■■月■■日をデータカットオフ日とした LYDA 試験のデータを用いて、LYBC 試験及び LYDA 試験の結果を併合して評価を行った。

ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、及び補正 QT 間隔の平均変化量を評価期間別に表 2.7.4-352 に示した。

心拍数について、アトモキセチン投与後、どの評価期間においてもベースラインに比べ心拍数の増加が見られた。しかし、いずれの評価期間においても平均変化量が約 10 bpm と同様の値であった。また、最も大きかった最終観察時点の平均値は、評価期間 6 ヶ月までで 85.34 bpm であることより、臨床的に問題となる程度の変化とは考えなかった。

QTcB については、ベースラインに比べすべての評価期間で統計学的に有意な差が見られた。これは、心拍数の増加による影響と考えられた。QTcF について統計学的に有意な QTc 間隔の延長が認められたのは、評価期間 1~2 年 ($p<0.001$) で、平均変化量は 5.80 msec であった。QTcD について統計学的に有意な QTc 間隔の延長が認められたのは、評価期間 6 ヶ月~1 年 ($p=0.003$) 及び 1~2 年 ($p<0.001$) で、平均変化量はそれぞれ 3.64 msec 及び 8.74 msec であった。しかし、該当する評価期間における最終観察時点の平均値が QTcF では 396.77 msec、QTcD では評価期間 6 ヶ月~1 年及び 1~2 年がそれぞれ 400.38 msec 及び 404.30 msec であることより、臨床的に問題となる程度の変化とは考えなかった。

表 2.7.4-352. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(LYBC・LYDA 試験併合解析^(注1))

項目(単位)	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	群内*
心拍数 (bpm)	6 ヶ月	241	74.99	11.49	85.34	13.10	10.35	13.89	<0.001
	6 ヶ月～1 年	190	74.70	11.81	84.82	12.46	10.12	13.45	<0.001
	1 年～2 年	143	74.64	12.29	84.65	13.43	10.01	13.42	<0.001
	2 年～3 年	30	74.27	9.72	83.93	15.17	9.67	12.86	<0.001
RR 間隔 (msec)	6 ヶ月	241	818.51	123.25	719.82	111.88	-98.68	129.64	<0.001
	6 ヶ月～1 年	190	822.73	127.13	723.08	109.32	-99.65	128.13	<0.001
	1 年～2 年	143	824.67	130.83	727.16	119.07	-97.51	124.80	<0.001
	2 年～3 年	30	819.81	96.21	736.50	126.53	-83.31	109.11	<0.001
PR 間隔 (msec)	6 ヶ月	241	145.27	18.83	145.26	19.10	-0.01	14.80	0.993
	6 ヶ月～1 年	190	145.14	18.90	148.19	18.88	3.05	15.28	0.001
	1 年～2 年	143	145.03	19.46	147.64	19.83	2.62	15.09	0.019
	2 年～3 年	30	142.80	18.28	151.53	17.10	8.73	14.26	0.002
QRS 間隔 (msec)	6 ヶ月	241	86.65	8.03	87.49	8.35	0.84	5.37	0.021
	6 ヶ月～1 年	190	86.72	7.94	88.11	8.12	1.38	5.30	<0.001
	1 年～2 年	143	86.92	7.84	89.69	8.24	2.78	5.69	<0.001
	2 年～3 年	30	85.47	8.23	92.50	9.99	7.03	7.74	<0.001
QT 間隔 (msec)	6 ヶ月	241	365.27	25.41	348.78	24.43	-16.49	23.80	<0.001
	6 ヶ月～1 年	190	366.52	25.99	351.81	24.56	-14.71	23.22	<0.001
	1 年～2 年	143	365.64	25.21	355.82	25.41	-9.83	25.89	<0.001
	2 年～3 年	30	364.60	20.25	356.57	24.91	-8.03	22.83	0.090
QTcB (msec)	6 ヶ月	241	405.61	19.82	413.05	20.24	7.45	23.08	<0.001
	6 ヶ月～1 年	190	406.05	19.85	415.52	19.87	9.47	22.07	<0.001
	1 年～2 年	143	404.73	19.67	419.43	20.91	14.71	20.89	<0.001
	2 年～3 年	30	404.03	18.22	418.33	25.76	14.30	26.12	0.015
QTcF (msec)	6 ヶ月	241	391.40	17.23	390.13	17.14	-1.27	17.70	0.452
	6 ヶ月～1 年	190	392.11	17.31	392.85	17.16	0.73	16.83	0.429
	1 年～2 年	143	390.97	16.36	396.77	17.43	5.80	17.66	<0.001
	2 年～3 年	30	390.19	15.49	396.32	20.07	6.12	21.03	0.219
QTcD (msec)	6 ヶ月	241	396.12	17.49	397.74	17.53	1.61	18.90	0.109
	6 ヶ月～1 年	190	396.74	17.53	400.38	17.44	3.64	17.99	0.003
	1 年～2 年	143	395.56	16.80	404.30	17.91	8.74	18.08	<0.001
	2 年～3 年	30	394.78	16.01	403.63	21.41	8.85	22.37	0.094

対象

6 ヶ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

*p 値は Wilcoxon 符号付順位検定に基づき算出された。

略語

QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcD: Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF: Fridericia 法による補正 QT 間隔

[A_T12_13_REV.tsv]

(注 1) : 表 2.7.4-3 参照

QTcF 及び QTcD において、QTc 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を評価期間別に表 2.7.4-353 に示した。

全評価期間 (0～3 年) において、QT 間隔の基準 A、B 及び C の結果、QTcD で、アトモキセチン投与により補正 QT 間隔が 450 msec を超える患者が 1 例認められた。QTcF では補正 QT 間隔が 450 msec を超える患者は認められなかった。また、全評価期間において QT 間隔の変化量の基準 D (補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加) に該当した患者の割合は、QTcF 及び QTcD でそれぞれ 15.4% 及び 20.3% であった。基準 E (補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加) に該当する患者が 1 例認められた。基準 E に該当した患者 (患者番号 3002) が認められたのは評価期間 1～2 年で、ベ

ースラインからの平均変化量は、QTcFで60.4287 msec、QTcDで61.2115 msecであった。しかし、いずれの補正QT間隔も450 msecを超えていなかった（QTcF：418.874 msec、QTcD：426.059 msec）。また、当該患者にQT間隔延長に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-353. QT 延長を示した患者の割合（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析^(注1)）

項目	基準	評価期間									
		0-3年		6ヵ月		6ヵ月～1年		1年～2年		2年～3年	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
QTcF	A	240	0 (0.0)	240	0 (0.0)	189	0 (0.0)	143	0 (0.0)	30	0 (0.0)
	B	241	0 (0.0)	241	0 (0.0)	190	0 (0.0)	143	0 (0.0)	30	0 (0.0)
	C	241	0 (0.0)	241	0 (0.0)	190	0 (0.0)	143	0 (0.0)	30	0 (0.0)
	D	241	37 (15.4)	241	18 (7.5)	190	13 (6.8)	143	14 (9.8)	30	5 (16.7)
	E	241	1 (0.4)	241	0 (0.0)	190	0 (0.0)	143	1 (0.7)	30	0 (0.0)
QTcD	A	240	1 (0.4)	240	0 (0.0)	189	0 (0.0)	143	0 (0.0)	30	1 (3.3)
	B	240	0 (0.0)	240	0 (0.0)	189	0 (0.0)	143	0 (0.0)	30	0 (0.0)
	C	241	0 (0.0)	241	0 (0.0)	190	0 (0.0)	143	0 (0.0)	30	0 (0.0)
	D	241	49 (20.3)	241	26 (10.8)	190	20 (10.5)	143	22 (15.4)	30	7 (23.3)
	E	241	1 (0.4)	241	0 (0.0)	190	0 (0.0)	143	1 (0.7)	30	0 (0.0)

対象

6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

略語

N：ベースライン値が基準を満たしていない症例数、n：投与後、少なくとも1度基準を満たした症例数

QTcB：Bazett法による補正QT間隔、QTcD：Data driven法による補正QT間隔、QTcF：Fridericia法による補正

QT間隔

基準

A：補正QT間隔が450 msecより大きい

B：補正QT間隔が480 msecより大きい

C：補正QT間隔が500 msecより大きい

D：補正QT間隔がベースラインから30 msec以上増加

E：補正QT間隔がベースラインから60 msec以上増加

[A_T12_15.tsv]

(注1)：表 2.7.4-3 参照

長期継続投与試験（LYBC 試験・LYDA 試験併合解析）の結果より、アトモキセチンを1回以上投与した患者において、各評価期間に測定した心電図所見を7つのカテゴリーに分け、正常又は異常を示した患者数を評価期間別に評価し、表 2.7.4-354 に示した。

7つのカテゴリーに分けた心電図所見で異常所見が見られた患者の割合は、いずれの項目についても評価期間による違いは認められなかった。

表 2.7.4-354. 心電図所見の解析 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注1))

項目	心電図所見														
	0-3年			6ヵ月			6ヵ月~1年			1年~2年			2年~3年		
	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	
軸異常	INDETERMINATE AXIS	241	1(0.4)	241	1(0.4)	190	1(0.5)	142	1(0.7)	142	1(0.7)	30	0(0.0)		
	LEFT AXIS DEVIATION	241	2(0.8)	241	2(0.8)	190	1(0.5)	142	1(0.7)	142	1(0.7)	30	1(3.3)		
	NORMAL	241	229(95.0)	241	229(95.0)	190	179(94.2)	142	137(96.5)	142	137(96.5)	30	28(93.3)		
	RIGHT AXIS DEVIATION	241	24(10.0)	241	19(7.9)	190	13(6.8)	142	7(4.9)	142	7(4.9)	30	1(3.3)		
	UNABLE TO EVALUATE	241	1(0.4)	241	1(0.4)	190	0(0.0)	142	0(0.0)	142	0(0.0)	30	0(0.0)		
	1ST DEGREE AV BLOCK	241	2(0.8)	241	1(0.4)	190	1(0.5)	142	1(0.7)	142	1(0.7)	30	0(0.0)		
	INCOMPLETE LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK	241	1(0.4)	241	1(0.4)	190	0(0.0)	142	0(0.0)	142	0(0.0)	30	0(0.0)		
	INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	241	5(2.1)	241	5(2.1)	190	2(1.1)	142	1(0.7)	142	1(0.7)	30	0(0.0)		
	LEFT POSTERIOR FASCICULAR BLOCK	241	8(3.3)	241	5(2.1)	190	2(1.1)	142	2(1.4)	142	2(1.4)	30	1(3.3)		
	NORMAL	241	232(96.3)	241	226(93.8)	190	179(94.2)	142	135(95.1)	142	135(95.1)	30	28(93.3)		
伝導異常	OTHER CONDUCTION ABNORMALITY - SEE COMMENTS	241	46(19.1)	241	35(14.5)	190	19(10.0)	142	13(9.2)	142	13(9.2)	30	1(3.3)		
	EARLY R WAVE PROGRESSION	241	41(17.0)	241	29(12.0)	190	26(13.7)	142	15(10.6)	142	15(10.6)	30	1(3.3)		
	LEFT ATRIAL ENLARGEMENT	241	2(0.8)	241	1(0.4)	190	1(0.5)	142	1(0.7)	142	1(0.7)	30	0(0.0)		
	LVH BY VOLTAGE CRITERIA ONLY	241	2(0.8)	241	2(0.8)	190	0(0.0)	142	0(0.0)	142	0(0.0)	30	0(0.0)		
	NORMAL	241	186(77.2)	241	178(73.9)	190	133(70.0)	142	97(68.3)	142	97(68.3)	30	21(70.0)		
	OTHER MORPHOLOGY ABNORMALITY - SEE COMMENTS	241	96(39.8)	241	88(36.5)	190	51(26.8)	142	35(24.6)	142	35(24.6)	30	4(13.3)		
	POOR PRECORDIAL R WAVE PROGRESSION	241	30(12.4)	241	21(8.7)	190	14(7.4)	142	13(9.2)	142	13(9.2)	30	3(10.0)		
	RIGHT ATRIAL ENLARGEMENT	241	3(1.2)	241	1(0.4)	190	2(1.1)	142	2(1.4)	142	2(1.4)	30	1(3.3)		
	形態異常	その他の波形異常 (コメント参照)	241	96(39.8)	241	88(36.5)	190	51(26.8)	142	35(24.6)	142	35(24.6)	30	4(13.3)	
		前胸部における誘導 R 波増高不良	241	30(12.4)	241	21(8.7)	190	14(7.4)	142	13(9.2)	142	13(9.2)	30	3(10.0)	
	右房拡大	241	3(1.2)	241	1(0.4)	190	2(1.1)	142	2(1.4)	142	2(1.4)	30	1(3.3)		

(続く)

表 2.7.4-354. 心電図所見の解析 (LYBC 試験・LYDA 試験併合解析 (注1)) (続き)

項目	心電図所見	評価期間											
		0-3年		6ヵ月		6ヵ月~1年		1年~2年		2年~3年			
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
調律異常	ATRIAL PREMATURE DEPOLARIZATION	241	5(2.1)	241	3(1.2)	190	2(1.1)	142	0(0.0)	30	0(0.0)		
	FREQUENT VPD	241	1(0.4)	241	0(0.0)	190	1(0.5)	142	0(0.0)	30	0(0.0)		
	JUNCTIONAL PREMATURE DEPOLARIZATION	241	1(0.4)	241	1(0.4)	190	1(0.5)	142	0(0.0)	30	0(0.0)		
	NORMAL SINUS RHYTHM	241	240(99.6)	241	240(99.6)	190	189(99.5)	142	140(98.6)	30	29(96.7)		
	OCCASIONAL VENTRICULAR PREMATURE DEPOLARIZATION	241	4(1.7)	241	1(0.4)	190	3(1.6)	142	2(1.4)	30	0(0.0)		
	SINUS ARRHYTHMIA	241	137(56.8)	241	107(44.4)	190	76(40.0)	142	48(33.8)	30	8(26.7)		
	SINUS TACHYCARDIA	241	14(5.8)	241	4(1.7)	190	4(2.1)	142	5(3.5)	30	2(6.7)		
	UNUSUAL PAXIS POSSIBLE	241	6(2.5)	241	5(2.1)	190	1(0.5)	142	0(0.0)	30	0(0.0)		
	ECTOPIC ATRIAL RHYTHM	241	33(13.7)	241	27(11.2)	190	18(9.5)	142	14(9.9)	30	3(10.0)		
	EARLY REPOLARIZATION	241	8(3.3)	241	7(2.9)	190	1(0.5)	142	2(1.4)	30	0(0.0)		
ST 部分の異常	NONSPECIFIC ST ABNORMALITY	241	231(95.9)	241	227(94.2)	190	174(91.6)	142	129(90.8)	30	27(90.0)		
	NORMAL	241	94(39.0)	241	89(36.9)	190	52(27.4)	142	38(26.8)	30	3(10.0)		
T 波の異常	NONSPECIFIC T WAVE ABNORMALITY	241	209(86.7)	241	201(83.4)	190	151(79.5)	142	112(78.9)	30	27(90.0)		
	NORMAL	241	241(100.0)	241	241(100.0)	190	190(100.0)	142	142(100.0)	30	30(100.0)		
U 波の異常	NORMAL U WAVES PRESENT	241	1(0.4)	241	0(0.0)	190	0(0.0)	142	1(0.7)	30	0(0.0)		
	UNABLE TO EVALUATE	241	0(0.0)	241	0(0.0)	190	0(0.0)	142	0(0.0)	30	0(0.0)		

N : 治験薬投与例かつ期間中に観察値を有する症例、n : 当該所見が認められた症例

[A_T14_29.tsv]

(注1) : 表 2.7.4-3 参照

2.7.4.4.3.3 海外短期投与、プラセボ対照二重盲検比較試験

2.7.4.4.3.3.1 アジアで実施した臨床試験

2.7.4.4.3.3.1.1 1日1回投与で実施した実薬対象試験：LYBR 試験

LYBR 試験において、ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔の平均変化量を表 2.7.4-355 に示した。

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔についていずれも、アトモキセチン群とメチルフェニデート群の差は統計学的に有意であった。心拍数の増加はアトモキセチンの薬理作用のためと考えられた。また、最終観察時点における平均値が最も高いアトモキセチン群において、心拍数は 86.76 bpm であり、臨床的に問題ないと考えられた。

補正 QT 間隔については、QTcB、QTcF 及び QTcD いずれにおいても、アトモキセチン群とメチルフェニデート群の間で平均変化量に統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4-355. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(LYBR 試験)

項目(単位)	投与群	例数	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値
			平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
心拍数 (bpm)	ATX	152	78.24	10.32	86.76	12.57	8.51	11.54	0.005
	MPH	157	79.00	12.09	83.76	13.17	4.76	11.79	
RR 間隔 (msec)	ATX	152	780.25	104.45	707.15	109.90	-73.10	106.06	0.017
	MPH	157	778.02	124.27	734.40	118.22	-43.62	111.58	
PR 間隔 (msec)	ATX	152	139.81	18.45	133.92	16.43	-5.89	14.01	<0.001
	MPH	157	136.43	19.39	135.19	19.04	-1.24	10.22	
QRS 間隔 (msec)	ATX	152	81.97	9.43	83.66	9.80	1.68	8.06	0.009
	MPH	157	82.78	10.41	82.26	10.41	-0.52	6.14	
QT 間隔 (msec)	ATX	152	366.20	24.86	352.47	24.00	-13.72	21.51	0.029
	MPH	157	365.73	28.05	357.45	25.35	-8.28	22.77	
QTcB (msec)	ATX	152	414.93	14.52	420.02	14.97	5.09	15.52	0.191
	MPH	157	415.45	15.34	418.17	16.33	2.73	16.28	
QTcF (msec)	ATX	152	398.30	14.62	396.46	13.10	-1.85	12.59	0.710
	MPH	157	398.42	15.27	397.12	14.28	-1.31	13.57	
QTcD (msec)	ATX	152	404.11	13.96	404.56	12.85	0.45	12.86	0.780
	MPH	157	404.37	14.46	404.39	14.10	0.02	13.75	

*p 値は、分散分析に基づき算出された。

略語：

ATX：アトモキセチン、MPH：メチルフェニデート

QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcD: Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF: Fridericia 法による補正 QT 間隔

モデル: 変化量=国 + 施設 + 投与群

A_LYBR_ECG_CHANGE_投与群

QTcF 及び QTcD において、それぞれ QT 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を表 2.7.4-356 に示した。

QTcF 及び QTcD の基準 A (補正 QT 間隔が 450 msec より大きい) 及び基準 D (補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加) について、アトモキセチン群で基準に該当する患者の割合が、QTcF 及び QTcD いずれも基準 A で 0.7%、基準 D で 0.7%であった。しかし、その割合は、メチルフェニデート群との間に統計学的に有意な差は見られなかった。また、QTcF 及び QTcD における QT 間隔の基準 B、C 及び E の結果より、アトモキセチン投与により補正 QT 間隔が 480 msec を超える患者及び補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加した患者は認められなかった。

表 2.7.4-356. QT 延長を示した患者の割合 (LYBR 試験)

項目	基準	投与群						p 値* (%)
		アトモキシセチン			メチルフェニデート			
		N	n	(%)	N	n	(%)	
QTcF	A	151	1	(0.7)	156	0	(0.0)	0.492
	B	152	0	(0.0)	157	0	(0.0)	
	C	152	0	(0.0)	157	0	(0.0)	
	D	152	1	(0.7)	157	1	(0.6)	
	E	152	0	(0.0)	157	0	(0.0)	
QTcD	A	151	1	(0.7)	156	0	(0.0)	0.492
	B	152	0	(0.0)	157	0	(0.0)	
	C	152	0	(0.0)	157	0	(0.0)	
	D	152	1	(0.7)	157	3	(1.9)	
	E	152	0	(0.0)	157	0	(0.0)	

*p 値は Fisher の直接確率計算法に基づき算出された。

N: ベースライン値が基準を満たしていない症例

n: 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例

基準

A: 補正 QT 間隔が 450 msec より大きい

B: 補正 QT 間隔が 480 msec より大きい

C: 補正 QT 間隔が 500 msec より大きい

D: 補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加

E: 補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

A_LYBR_ECG_Criteria_投与群

補正 QT 間隔 (QTcF 及び QTcD) の平均変化量及び QT 延長を示した患者の割合について、最終投与量を 5 つの用量区分に分けた解析結果を第 2.7.4.7.3.3.3 項に示した。5 つの用量区分は、ATX<1.2、ATX_1.2、1.2<ATX<1.8、ATX_1.8、ATX>1.8 とした。

QTcF 及び QTcD いずれにおいても、アトモキシセチンの用量区分の違いによって、平均変化量に一定の傾向は見られなかった。また、QT 延長を示した患者の割合について、いずれの基準においても用量区分の違いによって、一定の傾向は見られなかった。

以上、最終投与量として 5 つの用量区分を用いた場合、QTcD 及び QTcF の変化に層別による一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.4.3.2 用量設定試験：LYAC 試験

LYAC 試験において、ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、QRS 間隔、補正 QT 間隔の平均変化量を表 2.7.4-357 に示した。

心拍数及び RR 間隔について、アトモキシセチンのすべての群とプラセボ群の差はいずれも統計学的に有意であった ($p<0.001$)。心拍数は用量とともに増大したが、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群で平均変化量は 9.4 bpm と同じであった。

QTcB について、プラセボ群に比べアトモキシセチン群で統計学的に有意な変化が見られたが (ATX_1.2 群 $p=0.002$ 、ATX_1.8 群 $p=0.009$)、その平均変化量は ATX_1.2 群で 4.3 msec、ATX_1.8 群で 2.2 msec とわずかであった。QTcF ではプラセボ群、アトモキシセチン群ともベースラインからの平均変化量に減少が見られたが (プラセボ群-3.3 msec、ATX_0.5 群-4.1 msec、ATX_1.2 群-3.8 msec、ATX_1.8 群-5.5 msec)、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差ではなかった (ATX_0.5 群 $p=0.729$ 、ATX_1.2 群 $p=0.631$ 、ATX_1.8 群 $p=0.211$)。

表 2.7.4-357. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(LYAC 試験)

項目(単位)	投与群	n	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値*	
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	群内	群間
心拍数 (bpm)	PLC	82	77.8	12.3	76.8	10.5	-1.0	9.9	0.186	
	ATX_0.5	41	78.3	13.5	85.4	14.3	7.1	11.7	<0.001	<0.001
	ATX_1.2	80	73.9	11.1	83.2	12.8	9.4	10.6	<0.001	<0.001
	ATX_1.8	79	76.2	11.5	85.6	13.1	9.4	13.7	<0.001	<0.001
	Dose Response**:			Linear p 値=<0.001				Quadratic p 値= 0.003		
PR 間隔 (msec)	PLC	82	136.0	17.5	137.0	18.2	1.0	9.4	0.459	
	ATX_0.5	41	131.8	13.4	131.0	13.0	-0.8	8.3	0.649	0.548
	ATX_1.2	80	134.3	17.9	131.6	16.2	-2.8	10.2	0.018	0.020
	ATX_1.8	79	135.7	20.0	133.2	15.9	-2.5	12.3	0.015	0.030
	Dose Response**:			Linear p 値= 0.012				Quadratic p 値= 0.405		
RR 間隔 (msec)	PLC	82	790.8	129.0	797.0	116.1	6.2	105.3	0.243	
	ATX_0.5	41	788.4	134.4	722.6	126.8	-65.8	101.8	<0.001	<0.001
	ATX_1.2	80	830.4	125.1	738.1	116.2	-92.3	111.0	<0.001	<0.001
	ATX_1.8	79	805.1	120.0	717.6	114.3	-87.5	123.5	<0.001	<0.001
	Dose Response**:			Linear p 値=<0.001				Quadratic p 値= 0.004		
QRS 間隔 (msec)	PLC	82	81.1	7.9	81.9	7.6	0.7	5.1	0.216	
	ATX_0.5	41	84.8	10.2	85.1	9.5	0.3	4.8	0.517	0.952
	ATX_1.2	80	85.7	10.9	86.1	11.5	0.4	5.6	0.628	0.797
	ATX_1.8	79	83.0	9.1	84.0	8.9	1.0	5.2	0.122	0.596
	Dose Response**:			Linear p 値= 0.695				Quadratic p 値= 0.564		
QT 間隔 (msec)	PLC	82	367.2	26.1	365.3	22.4	-2.0	21.8	0.724	
	ATX_0.5	41	367.2	31.0	353.1	30.6	-14.1	20.7	<0.001	0.005
	ATX_1.2	80	378.2	28.1	360.1	26.8	-18.1	24.6	<0.001	<0.001
	ATX_1.8	79	368.9	24.3	350.1	25.5	-18.8	25.8	<0.001	<0.001
	Dose Response**:			Linear p 値=<0.001				Quadratic p 値= 0.060		
QTcB (msec)	PLC	82	414.3	12.9	410.2	14.6	-4.0	15.0	0.020	
	ATX_0.5	41	415.0	14.9	416.6	13.7	1.6	15.2	0.628	0.086
	ATX_1.2	80	416.0	14.8	420.3	15.2	4.3	16.0	0.035	0.002
	ATX_1.8	79	412.2	15.3	414.4	11.7	2.2	15.3	0.160	0.009
	Dose Response**:			Linear p 値= 0.004				Quadratic p 値= 0.066		
QTcF (msec)	PLC	82	398.0	11.9	394.7	12.2	-3.3	13.2	0.042	
	ATX_0.5	41	398.3	15.8	394.2	15.6	-4.1	12.5	0.064	0.729
	ATX_1.2	80	403.1	15.3	399.2	14.7	-3.8	15.1	0.020	0.631
	ATX_1.8	79	397.3	13.5	391.8	11.8	-5.5	13.6	<0.001	0.211
	Dose Response**:			Linear p 値= 0.232				Quadratic p 値= 0.772		

* 群内 p 値は Wilcoxon の符合付き順位検定から算出した。
群間 p 値は、ベースラインから最終観察時点までの変化量の平均順位を、投与群を含めた分散分析から最小 2 乗平均を用いて、プラセボ群との対比較に基づき算出された。
**Dose response の p 値は、用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗を含めた分散分析から算出された。
ベースライン及びベースライン後少なくとも 1 回測定値のある患者で 1 回以上治験薬の投与を行ったすべての患者を含む。
略語
QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcF: Fridericia 法による補正 QT 間隔
Table LYAC.12.9 modified

QTcF 及び QTcD において、QT 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を表 2.7.4-358 に示した。

両補正法ともすべての投与群で基準 B (補正 QT 間隔が 480 msec より大きい)、基準 C (補正 QT 間隔が 500 msec より大きい) 及び基準 E (補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加) に該当する患者は認められなかった。また、QTcF 及び QTcD において、基準 A (補正 QT 間隔が 450 msec より大きい) 及び基準 D (補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加) に該当する患者が認められたが、その割合はプラセボ群及びアトモキセチン群で同程度であり統計学的にも有意な用量反応性は見られなかった (QTcF: 基準 A p=0.529、基準 D p=0.451、QTcD: 基準 A p=0.840、基準 D p=0.584)。また、すべての基準で、基準に該当する患者の割合はいずれの補正法を用いた場合も、統計学的に有意な用量依存的な増加を示さなかった。

ストラテラカプセル

補正 QT 間隔 (QTcF 及び QTcD) の平均変化量及び QT 延長を示した患者の割合について、最終投与量を 5 つの用量区分に分けた解析結果を第 2.7.4.7.3.3.4 項に示した。5 つの用量区分は、ATX<1.2、ATX_1.2、1.2<ATX<1.8、ATX_1.8、ATX>1.8 とした。

QTcD 及び QTcF について、QTcD の ATX<1.2 の患者集団以外の全ての患者集団で、ベースラインから減少が見られた。QTcF 及び QTcD いずれにおいても、アトモキセチンの用量区分の違いによる、平均変化量に一定の傾向は見られなかった。また、QT 延長を示した患者の割合について、いずれの基準においても用量区分により一定の傾向は見られなかった。

以上、最終投与量として 5 つの用量区分を用いた場合、QTcF 及び QTcD の変化に、患者集団別による一定の傾向は認められなかった

表 2.7.4-358. QT 延長を示した患者の割合 (LYAC 試験)

項目	基準	プラセボ			アトモセチン 0.5 mg/kg/日			アトモセチン 1.2 mg/kg/日			アトモセチン 1.8 mg/kg/日			アトモセチン 合計			p 値*
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	
QTcF	A	82	1	(1.2)	41	0	(0.0)	80	1	(1.3)	79	0	(0.0)	200	1	(0.5)	0.529
	B	82	0	(0.0)	41	0	(0.0)	80	0	(0.0)	79	0	(0.0)	200	0	(0.0)	
	C	82	0	(0.0)	41	0	(0.0)	80	0	(0.0)	79	0	(0.0)	200	0	(0.0)	
	D	82	3	(3.7)	41	0	(0.0)	80	2	(2.5)	79	1	(1.3)	200	3	(1.5)	
	E	82	0	(0.0)	41	0	(0.0)	80	0	(0.0)	79	0	(0.0)	200	0	(0.0)	
QTcD	A	82	1	(1.2)	41	0	(0.0)	80	1	(1.3)	79	1	(1.3)	200	2	(1.0)	0.840
	B	82	0	(0.0)	41	0	(0.0)	80	0	(0.0)	79	0	(0.0)	200	0	(0.0)	
	C	82	0	(0.0)	41	0	(0.0)	80	0	(0.0)	79	0	(0.0)	200	0	(0.0)	
	D	82	3	(3.7)	41	0	(0.0)	80	3	(3.8)	79	1	(1.3)	200	4	(2.0)	
	E	82	0	(0.0)	41	0	(0.0)	80	0	(0.0)	79	0	(0.0)	200	0	(0.0)	

p 値 : Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出された。

N : ベースライン値が基準を満たしていない症例

n : 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例

基準

A : 補正 QT 間隔が 450 msec より大きい

B : 補正 QT 間隔が 480 msec より大きい

C : 補正 QT 間隔が 500 msec より大きい

D : 補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加

E : 補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

略語

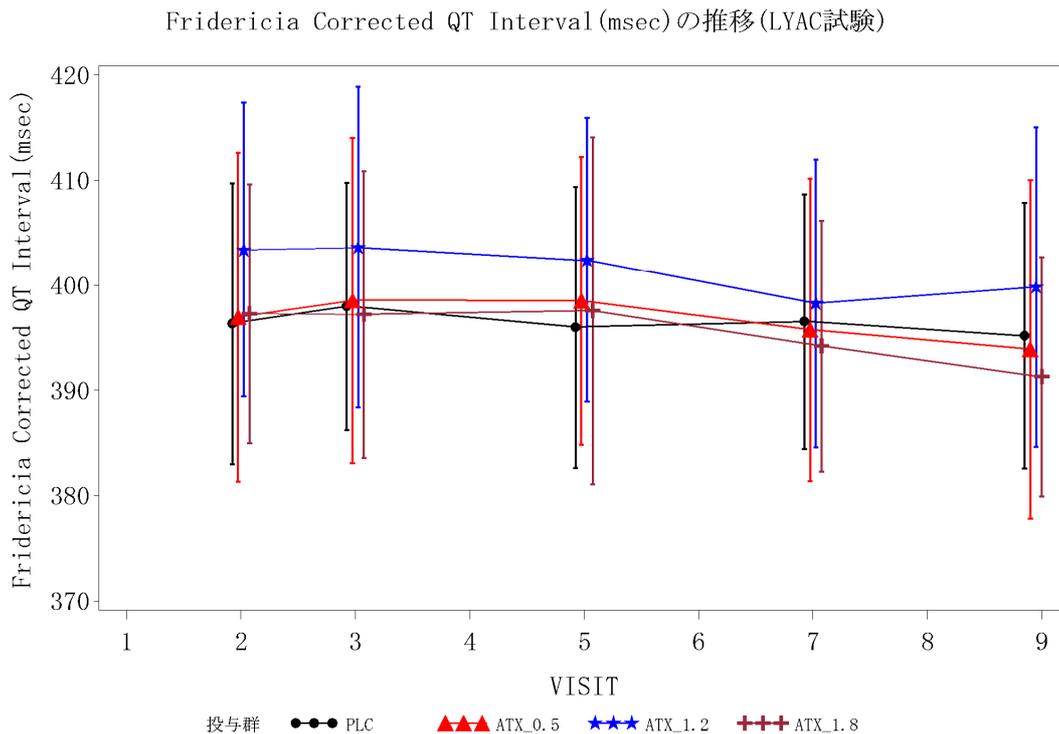
QTcD : Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF : Fridericia 法による補正 QT 間隔

QT 延長.xls Table 2.7.4.161

補正 QT 間隔について、ばらつきを併記した推移図を示し、追加考察した結果を以下に示した。

QTcF 及び QTcD の経時推移を投与群ごとに図 2.7.4-177 及び図 2.7.4-178 に示した。Visit 2 及び Visit 3 はアトモセチン投与前の補正 QT 間隔、Visit 5、Visit 7 及び Visit 9 はアトモセチン投与後の補正 QT 間隔を表す。

QTcF 及び QTcD について、アトモセチン群のいずれの群においても Visit 5 以降に減少が見られ、補正 QT 間隔が延長する傾向は認められなかった。



表示 : Mean ± SD

図 2.7.4-177. Fridericia 補正 QT 間隔の経時的推移 (LYAC 試験)

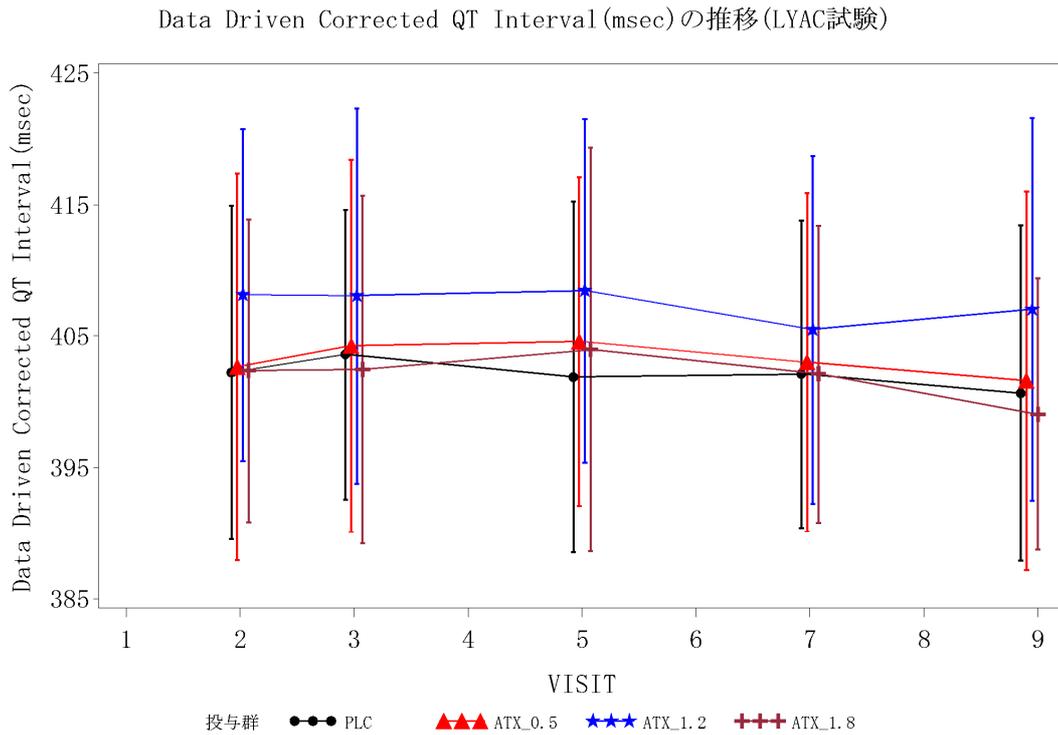


図 2.7.4-178. Data Driven 補正 QT 間隔の経時的推移 (LYAC 試験)

2.7.4.4.3.3.3 短期投与試験の併合解析 (BID/QD)

短期投与試験の併合解析 (BID/QD) において、ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔の平均変化量を表 2.7.4-359 に示した。

補正 QT 間隔について、ベースラインから最終観察時点までの平均変化量は、プラセボ群に比べて QTcB では統計学的に有意な増加、QTcF では統計学的に有意な減少が認められた (QTcB : $p < 0.001$ 、QTcF : $p = 0.005$)。QTcD における平均変化量はプラセボ群と比べて統計学的な有意差は見られなかった ($p = 0.943$)。

心拍数、RR 間隔、PR 間隔及び QT 間隔についてベースラインから最終観察時点までの平均変化量で統計学的な有意な差が見られた ($p < 0.001$)。心拍数の増加はアトモキセチンの薬理作用によると考えられ、最終観察時点での心拍数の平均値は 85.15 bpm であり、その変化は臨床的に問題とはならないと考えられた。

表 2.7.4-359. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(短期投与併合解析^(注1): BID/QD)

項目 (単位)	投与群	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
心拍数(bpm)	プラセボ	809	77.72	11.83	77.40	11.34	-0.33	10.68	<0.001
	アトモキセチン	1354	77.62	12.17	85.15	13.21	7.53	12.59	
RR 間隔(msec)	プラセボ	809	789.82	124.00	792.80	121.21	2.98	113.75	<0.001
	アトモキセチン	1354	791.22	123.92	722.19	114.40	-69.03	116.29	
PR 間隔(msec)	プラセボ	809	136.76	18.61	137.98	18.45	1.22	13.25	<0.001
	アトモキセチン	1353	135.61	17.90	133.05	16.65	-2.56	12.71	
QRS 間隔(msec)	プラセボ	809	81.24	8.41	81.49	8.40	0.24	6.96	0.517
	アトモキセチン	1354	81.52	8.94	81.61	8.99	0.09	6.81	
QT 間隔(msec)	プラセボ	809	364.75	26.77	365.21	25.38	0.46	22.64	<0.001
	アトモキセチン	1354	363.54	26.96	351.08	25.65	-12.46	23.96	
QTcB (msec)	プラセボ	809	412.02	20.35	411.75	20.27	-0.27	20.80	<0.001
	アトモキセチン	1354	410.31	20.90	414.77	19.96	4.46	21.56	
QTcF (msec)	プラセボ	809	395.53	18.11	395.53	17.58	0.00	17.10	0.005
	アトモキセチン	1354	394.01	18.49	392.25	17.41	-1.75	17.62	
QTcD (msec)	プラセボ	809	401.12	18.24	401.03	17.89	-0.09	17.83	0.943
	アトモキセチン	1354	399.54	18.68	399.82	17.60	0.28	18.34	

p 値: ベースラインから最終評価時点までの変化量について、分散分析に基づき算出された。

略語

QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcD: Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF: Fridericia 法による補正

QT 間隔

T2_7_4_168_ .xls Table2.7.4.168_2

(注 1) : 表 2.7.4-3 参照

QTcF 及び QTcD において、それぞれ QT 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を表 2.7.4-360 に示した。QTcF 及び QTcD とも QT 間隔の基準 B 及び C より、アトモキセチン投与により補正 QT 間隔が 480 msec を超える患者は見られなかった。すべての基準においてアトモキセチン群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が見られず、アトモキセチン群において基準に該当する患者の割合は、プラセボ群と比べて同じ、もしくは低かった。

表 2.7.4-360. QT 延長を示した患者の割合（短期投与併合解析^(注1)：BID/QD）

項目	基準	プラセボ			アトモキセチン			p 値*
		N	n	(%)	N	n	(%)	
QTcF	A	807	5	(0.6)	1349	3	(0.2)	0.159
	B	809	0	(0.0)	1353	0	(0.0)	
	C	809	0	(0.0)	1353	0	(0.0)	
	D	809	42	(5.2)	1354	70	(5.2)	1.000
	E	809	4	(0.5)	1354	3	(0.2)	0.436
QTcD	A	803	9	(1.1)	1349	10	(0.7)	0.354
	B	809	2	(0.2)	1353	0	(0.0)	0.140
	C	809	0	(0.0)	1353	0	(0.0)	
	D	809	56	(6.9)	1354	86	(6.4)	0.654
	E	809	4	(0.5)	1354	4	(0.3)	0.482

*p 値：Fisher の直接確率計算法に基づき算出された。

N：ベースライン値が基準を満たしていない症例

n：投与後、少なくとも1度基準を満たした症例
基準

A：補正 QT 間隔が 450 msec より大きい

B：補正 QT 間隔が 480 msec より大きい

C：補正 QT 間隔が 500 msec より大きい

D：補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加

E：補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

略語

QTcD：Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF：Fridericia 法による補正 QT 間隔

T2_7_4_169_ .xls Table2.7.4.169_2

(注1)：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.4.3.3.4 短期投与試験の併合解析（BID）

短期投与試験の併合解析（BID）において、ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔の平均変化量を表 2.7.4-361 に示した。

補正 QT 間隔について、ベースラインから最終観察時点までの平均変化量は、プラセボ群と比べて QTcB では統計学的に有意な増加、QTcF では統計学的に有意な減少が認められた（QTcB：p=0.004、QTcF：p=0.013）。QTcD における平均変化量はプラセボ群と比べて統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.637）。

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔についてベースラインから最終観察時点までの平均変化量で統計学的な有意差が見られた（QRS 間隔 p=0.039、QRS 間隔以外 p<0.001）。最終観察時点での心拍数の平均値は 84.94 bpm であり、その変化は臨床的に問題とはならないと考えられた。

表 2.7.4-361. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(短期投与併合解析^(注1): BID)

項目 (単位)	投与群	N	ベースライン		最終観察時点		変化量		p 値
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
心拍数(bpm)	プラセボ	411	77.71	11.05	77.51	10.84	-0.20	10.31	<0.001
	アトモキセチン	672	76.93	12.13	84.94	13.43	8.01	12.78	
RR 間隔(msec)	プラセボ	411	787.40	118.08	791.10	120.87	3.70	115.01	<0.001
	アトモキセチン	672	798.28	128.21	725.13	118.55	-73.15	119.74	
PR 間隔(msec)	プラセボ	411	137.32	17.65	137.98	17.60	0.66	13.20	<0.001
	アトモキセチン	671	136.00	17.67	133.75	16.34	-2.24	12.91	
QRS 間隔(msec)	プラセボ	411	81.02	7.66	81.46	8.02	0.45	7.23	0.039
	アトモキセチン	672	81.88	9.11	81.57	9.22	-0.31	6.77	
QT 間隔(msec)	プラセボ	411	366.10	25.30	365.25	23.89	-0.85	22.00	<0.001
	アトモキセチン	672	365.79	27.51	351.05	26.49	-14.74	24.23	
QTcB (msec)	プラセボ	411	414.13	20.05	412.39	20.71	-1.74	21.91	0.004
	アトモキセチン	672	411.20	21.15	414.03	19.89	2.83	21.01	
QTcF (msec)	プラセボ	411	397.34	17.54	395.92	17.12	-1.42	17.51	0.013
	アトモキセチン	672	395.32	18.65	391.72	17.53	-3.61	17.07	
QTcD (msec)	プラセボ	411	403.01	17.80	401.48	17.75	-1.53	18.50	0.637
	アトモキセチン	672	400.69	18.84	399.20	17.62	-1.49	17.74	

p 値: ベースラインから最終観察時点までの変化量について、分散分析に基づき算出された。

略語

QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcD: Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF: Fridericia 法による補正 QT 間隔

T2_7_4_168_ .xls Table2.7.4.168_1

(注 1): 表 2.7.4-3 参照

QTcF 及び QTcD において、それぞれ QT 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を表 2.7.4-362 に示した。QTcF 及び QTcD のすべての基準において、基準に該当する患者の割合は、プラセボ群に比べアトモキセチン群で低かった。

表 2.7.4-362. QT 延長を示した患者の割合 (短期投与併合解析^(注1): BID)

項目	基準	プラセボ			アトモキセチン			p 値*
		N	n	(%)	N	n	(%)	
QTcF	A	410	5	(1.2)	669	1	(0.1)	0.032
	B	411	0	(0.0)	672	0	(0.0)	
	C	411	0	(0.0)	672	0	(0.0)	
	D	411	24	(5.8)	672	26	(3.9)	
	E	411	1	(0.2)	672	0	(0.0)	
QTcD	A	407	7	(1.7)	669	4	(0.6)	0.115
	B	411	2	(0.5)	672	0	(0.0)	
	C	411	0	(0.0)	672	0	(0.0)	
	D	411	32	(7.8)	672	35	(5.2)	
	E	411	1	(0.2)	672	0	(0.0)	

p 値: Fisher の直接確率計算法に基づき算出された。

N: ベースライン値が基準を満たしていない症例

n: 投与後、少なくとも 1 度基準を満たした症例

基準

A: 補正 QT 間隔が 450 msec より大きい

B: 補正 QT 間隔が 480 msec より大きい

C: 補正 QT 間隔が 500 msec より大きい

D: 補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加

E: 補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

略語

QTcD: Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF: Fridericia 法による補正 QT 間隔

T2_7_4_169_ .xls Table2.7.4.169_1

(注 1): 表 2.7.4-3 参照

以上、短期投与試験の併合解析 (BID/QD) と短期投与試験試験の併合解析 (BID) の結果より、アトモキシチン群はプラセボ群に比べ、心拍数の平均変化量に統計学的に有意な増加が見られた。しかし、心拍数の増加はアトモキシチンの薬理作用によるものと考えられ、その平均変化量は約 7~8 bpm であり、最終観察時点での平均値は約 85 bpm であることより臨床的に問題ないと考えられた。QTcF 及び QTcD の平均変化量は、アトモキシチン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な増加は認められず、カテゴリー解析の結果より、アトモキシチン群で基準に該当する患者の割合はプラセボ群に比べて低かった。これより、アトモキシチン投与による QTc 間隔の延長への影響はないものと考えられた。

2.7.4.4.3.4 海外長期投与試験 (長期投与併合解析)

長期併合データベースを用いて、アトモキシチン投与後のベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔の平均変化量を評価期間別に表 2.7.4-363 に示した。

心拍数においてベースラインから増加が見られているが、平均変化量は 1 年観察時の 9.22 bpm で最も大きく、アトモキシチン投与が長期になるにつれて平均変化量の増加の割合が小さくなる傾向が見られた (6 ヶ月 8.52 bpm、1 年 9.29 bpm、2 年 7.89 bpm、3 年 6.49 bpm、4 年 4.10 bpm、4 年超 1.94 bpm)。

QTcD について、6 ヶ月-0.28 msec、1 年-1.48 msec、2 年-2.00 msec、3 年-3.30 msec、4 年-2.12 msec、4 年超-3.15 msec と評価期間によって大きな差は見られず、QT 延長は認められなかった。また、QTcB 及び QTcF についても同様に観察期間によって大きな差は見られなかった。

QTcF 及び QTcD において、それぞれ QT 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を評価期間別に表 2.7.4-364 に示した。観察期間が 4 年を超える場合には、QTcF 又は QTcD において基準 D (補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加) 以外の基準を超える患者は認められなかった (基準 D : QTcF 2.9%、QTcD 3.4%)。QTcF 及び QTcD において、基準に該当する患者の割合はアトモキシチンの投与が長くなるにつれ減少する傾向が見られた。

表 2.7.4-363. 心電図のベースラインから最終観察時点までの平均変化量
(長期投与併合解析^(注1))

項目 (単位)	評価期間	N	ベースライン		最終観察時点		変化量	
			平均	SD	平均	SD	平均	SD
心拍数(bpm)	6ヵ月	5053	77.38	12.01	85.90	13.45	8.52	12.51
	1年	2102	77.35	11.94	86.64	13.77	9.29	13.14
	2年	1402	77.49	11.95	85.38	13.78	7.89	13.44
	3年	852	78.04	11.89	84.53	14.19	6.49	14.30
	4年	515	78.81	12.22	82.91	15.14	4.10	14.93
	4年超	206	79.20	12.10	81.14	14.26	1.94	14.92
RR 間隔(msec)	6ヵ月	5053	793.98	124.95	716.31	117.10	-77.67	117.78
	1年	2102	793.98	125.79	711.30	120.00	-82.68	122.09
	2年	1402	792.62	125.93	722.18	124.10	-70.44	127.69
	3年	852	786.11	122.50	730.84	129.45	-55.28	136.05
	4年	515	779.02	124.80	748.05	137.25	-30.98	139.06
	4年超	206	771.92	127.00	762.92	137.73	-9.00	153.92
PR 間隔(msec)	6ヵ月	5046	136.43	18.24	133.10	17.00	-3.33	12.61
	1年	2095	135.76	17.55	132.70	16.74	-3.06	12.25
	2年	1399	135.50	17.91	134.15	17.09	-1.35	12.30
	3年	850	135.30	17.53	135.05	16.79	-0.25	13.03
	4年	515	135.09	17.85	137.51	16.85	2.42	13.81
	4年超	206	136.26	18.32	139.96	16.96	3.70	13.62
QRS 間隔(msec)	6ヵ月	5053	83.07	9.49	83.56	9.43	0.49	7.72
	1年	2102	83.29	9.98	83.73	9.34	0.44	8.48
	2年	1402	83.88	9.86	85.06	9.25	1.18	8.25
	3年	852	83.75	9.78	86.46	9.32	2.71	7.84
	4年	515	83.57	8.51	87.31	9.53	3.74	7.07
	4年超	206	83.12	8.44	87.50	8.85	4.39	7.21
QT 間隔(msec)	6ヵ月	5051	366.93	26.90	352.17	25.72	-14.75	24.01
	1年	2100	368.25	26.78	351.44	26.20	-16.81	25.33
	2年	1400	369.23	26.50	354.26	26.93	-14.97	25.84
	3年	851	368.38	26.23	354.99	27.78	-13.39	27.90
	4年	515	367.29	26.74	359.37	28.88	-7.91	27.25
	4年超	206	366.26	26.42	361.57	28.02	-4.69	29.66
QTcB (msec)	6ヵ月	5051	413.24	19.28	417.70	18.83	4.46	20.09
	1年	2100	414.79	19.51	418.35	18.27	3.56	21.11
	2年	1400	416.16	18.34	418.42	16.61	2.27	20.14
	3年	851	416.85	18.65	416.84	16.02	0.00	20.29
	4年	515	417.62	18.81	417.42	15.45	-0.21	19.90
	4年超	206	418.60	19.87	415.87	17.47	-2.73	22.43
QTcF (msec)	6ヵ月	5051	397.17	17.24	394.57	16.34	-2.60	16.45
	1年	2100	398.63	17.22	394.69	15.99	-3.94	17.46
	2年	1400	399.90	16.13	395.82	14.94	-4.08	16.42
	3年	851	400.04	16.41	395.11	14.53	-4.93	16.90
	4年	515	400.11	16.60	397.04	13.90	-3.07	15.75
	4年超	206	400.31	16.98	396.89	14.70	-3.42	17.77
QTcD (msec)	6ヵ月	5051	402.67	17.24	402.39	16.43	-0.28	17.01
	1年	2100	404.15	17.29	402.67	15.96	-1.48	18.00
	2年	1400	405.47	16.11	403.47	14.58	-2.00	16.88
	3年	851	405.79	16.43	402.50	14.01	-3.30	17.15
	4年	515	406.09	16.58	403.98	13.21	-2.12	16.18
	4年超	206	406.52	17.21	403.37	14.56	-3.15	18.35

対象

- 6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 1年：アトモキセチン6ヵ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 2年：アトモキセチン1年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 3年：アトモキセチン2年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 4年：アトモキセチン3年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
- 4年超：アトモキセチン4年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

略語

QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔、QTcD: Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF: Fridericia 法による補正 QT 間隔

T2_7_4_172_

(注1) : 表 2.7.4-3 参照

表 2.7.4-364. QT 延長を示した患者の割合（長期投与併合解析（注1））

項目	基準	評価期間											
		6ヵ月		6ヵ月～1年		1年～2年		2年～3年		3年～4年		4年～	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
QTcF	A	5036	43 (0.9)	2094	10 (0.5)	1396	6 (0.4)	849	0 (0.0)	514	1 (0.2)	206	0 (0.0)
	B	5047	5 (0.1)	2097	1 (0.0)	1398	0 (0.0)	849	0 (0.0)	514	0 (0.0)	206	0 (0.0)
	C	5047	4 (0.1)	2097	0 (0.0)	1398	0 (0.0)	849	0 (0.0)	514	0 (0.0)	206	0 (0.0)
	D	5051	316 (6.3)	2100	67 (3.2)	1400	46 (3.3)	851	18 (2.1)	515	12 (2.3)	206	6 (2.9)
	E	5051	19 (0.4)	2100	4 (0.2)	1400	3 (0.2)	851	0 (0.0)	515	0 (0.0)	206	0 (0.0)
QTcD	A	5022	81 (1.6)	2086	17 (0.8)	1391	11 (0.8)	847	1 (0.1)	512	1 (0.2)	205	0 (0.0)
	B	5047	10 (0.2)	2097	3 (0.1)	1398	0 (0.0)	849	0 (0.0)	514	0 (0.0)	206	0 (0.0)
	C	5047	4 (0.1)	2097	0 (0.0)	1398	0 (0.0)	849	0 (0.0)	514	0 (0.0)	206	0 (0.0)
	D	5051	429 (8.5)	2100	97 (4.6)	1400	66 (4.7)	851	23 (2.7)	515	12 (2.3)	206	7 (3.4)
	E	5051	27 (0.5)	2100	10 (0.5)	1400	4 (0.3)	851	1 (0.1)	515	0 (0.0)	206	0 (0.0)

対象

6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 6ヵ月～1年：アトモキセチン6ヵ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 1年～2年：アトモキセチン1年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 2年～3年：アトモキセチン2年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 3年～4年：アトモキセチン3年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例
 4年～：アトモキセチン4年投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

N：ベースライン値が基準を満たしていない症例

n：評価期間中に少なくとも1度基準を満たした症例

基準

A：補正 QT 間隔が 450 msec より大きい

B：補正 QT 間隔が 480 msec より大きい

C：補正 QT 間隔が 500 msec より大きい

D：補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加

E：補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

略語

QTcD：Data driven 法による補正 QT 間隔、QTcF：Fridericia 法による補正 QT 間隔

T2_7_4_173

(注1)：表 2.7.4-3 参照

心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔）の平均変化量及び QT 延長を示した患者の割合について、最終投与量を 5 つの用量区分に分けた解析結果を第 2.7.4.7.3.3.5 項に示した。

心電図について、平均変化量及び QT 延長を示した患者の割合は、用量区分による明確な違いは認められなかった。

2.7.4.4.3.5 用量との関連

日本及び海外で実施した試験において、1 回以上アトモセチンを投与した患者の補正 QT 間隔の平均変化量とアトモセチン投与量の関係性を評価した。

日本で実施した試験については、Data Driven 法に用いる補正係数を算出するのに十分な日本人の患者数が得られないため、QTcF を用い、海外で実施した試験では外国人 AD/HD 患者のベースライン値より算出した QTcD を用いて評価した。更に、日本人で実施した試験については、海外試験より求めた Data Driven 法の補正係数を用いて投与量との関係性を評価した。

日本で実施した試験について、LYBC 試験及び LYDA 試験の結果を併合したデータを用い、QTcF の平均変化量とアトモセチンの投与量の関係を図 2.7.4-179 に示した。アトモセチンの投与量により QTcF の平均変化量が増加する傾向は認められず、むしろ投与量増加に伴い減少が見られ、統計学的にも有意な負の相関関係が見られた ($p=0.007$)。

QTcD の平均変化量とアトモセチンの投与量の関係性を評価した結果（図 2.7.4-7-81）、QTcD の平均変化量についても同様に投与量増加に伴い減少が見られ、統計学的にも有意な相関関係が見られた ($p=0.028$)。

一方、海外で実施した試験について、QTcD の平均変化量とアトモセチンの投与量の関係を図 2.7.4-180 に示した。アトモセチンの投与量と QTcD の平均変化量の間、統計学的に有意な相関関係は見られなかった ($p=0.252$)。

20■■年■■月■■日をデータカットオフ日とした LYDA 試験のデータを用いて、LYBC 試験及び LYDA 試験の結果を併合した結果より、QTcF の平均変化量とアトモセチンの投与量の関係を図 2.7.4-181 に示した。アトモセチンの投与量と QTcF の平均変化量の間統計学的に有意な正の相関関係は認められなかった ($p=0.129$)。

QTcD の平均変化量とアトモセチンの投与量の関係性を評価した結果（図 2.7.4-7-82）、QTcD の平均変化量についても同様に統計学的に有意な正の相関関係は認められなかった ($p=0.091$)。

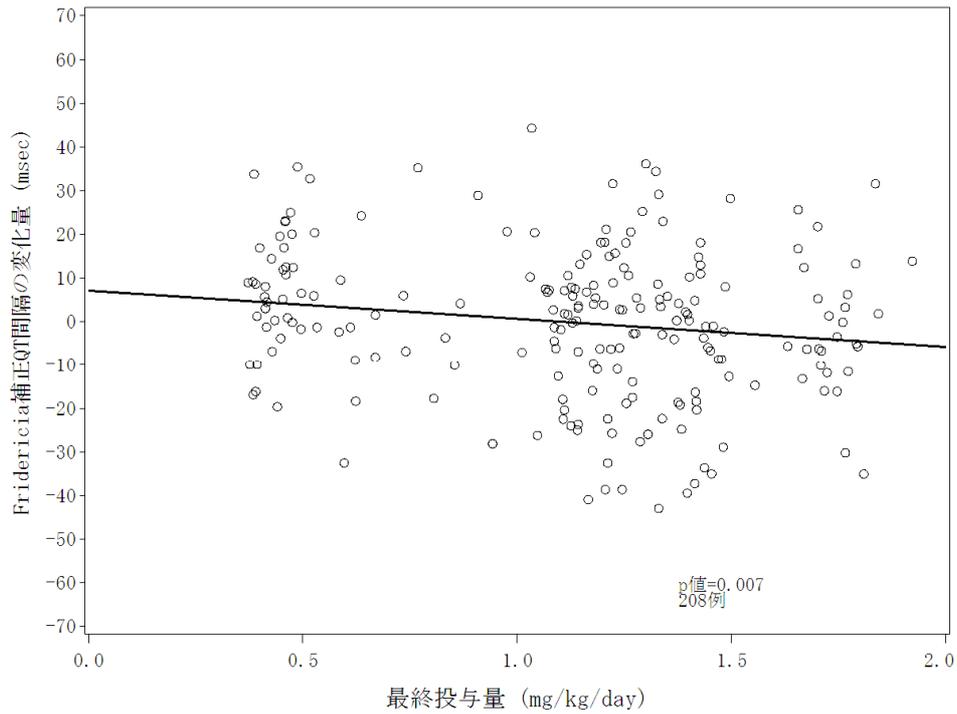
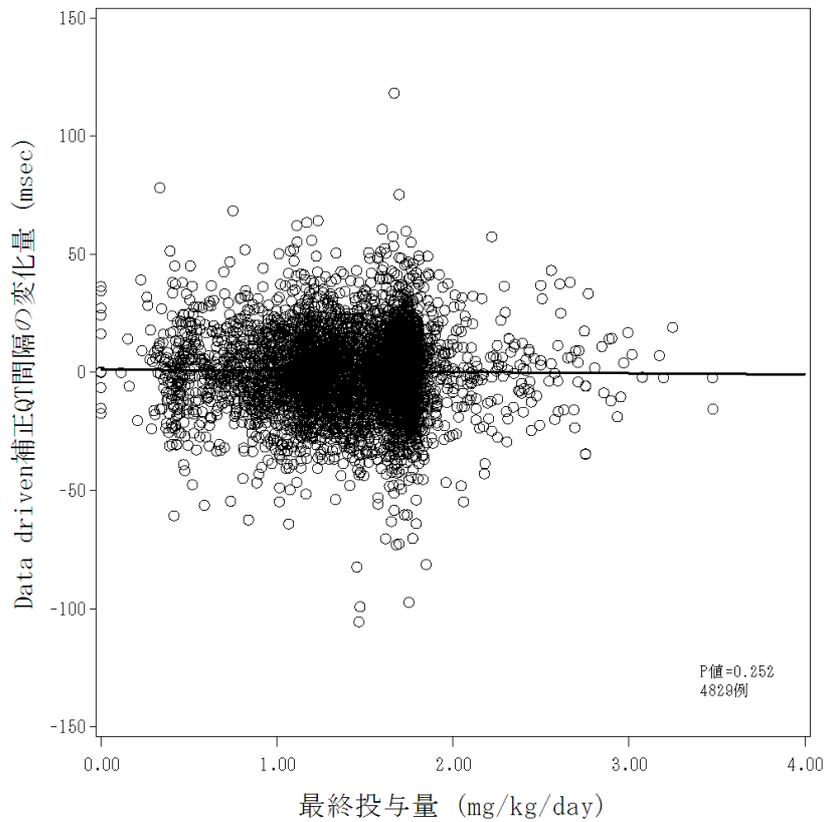
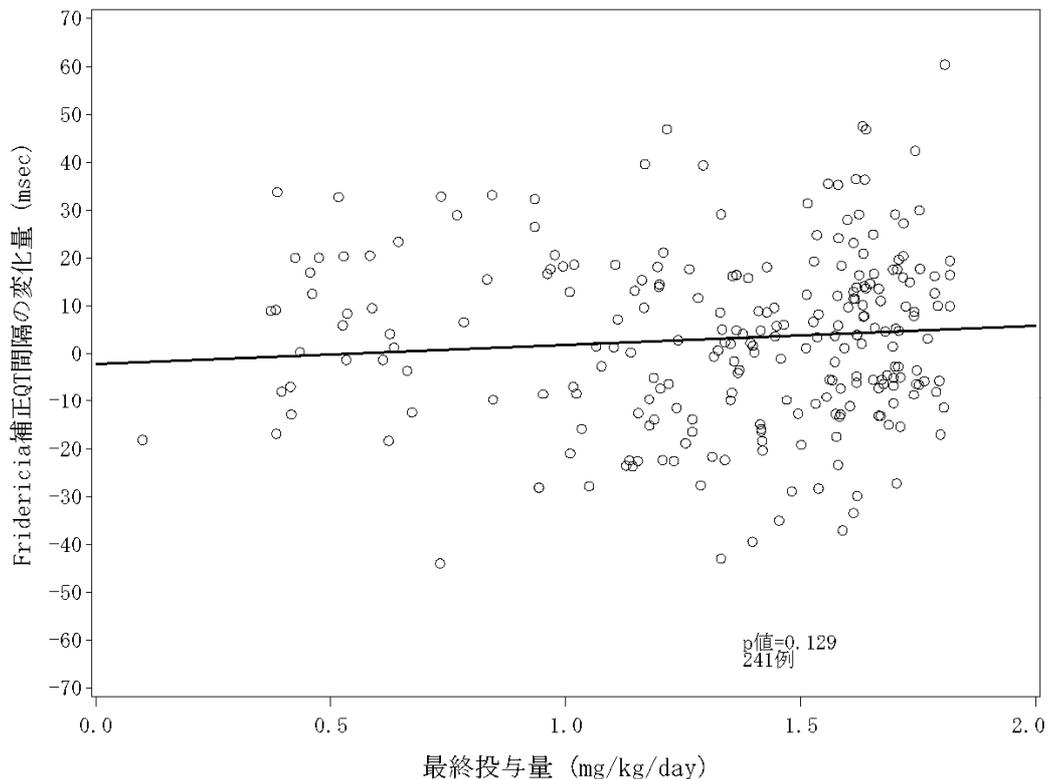


図 2.7.4-179. 1回以上アトモセチンを投与された患者における Fridericia 補正 QT 間隔の平均変化量と最終投与量（日本人患者）



QTCD_

図 2.7.4-180. 1回以上アトモセチンを投与された患者における Data driven 補正 QT 間隔の平均変化量と最終投与量（外国人患者）



TK_QT_Dose_QTCF.gif

図 2.7.4-181. 1 回以上アトモキセチンを投与された患者における Fridericia 補正 QT 間隔の平均変化量と最終投与量 (日本人患者) *

* LYBC 試験及び LYDA 試験 (データカットオフ日: 20██年██月██日) の併合解析結果

2.7.4.4.3.6 血中濃度との関連

日本及び海外で実施した試験において、1 回以上アトモキセチンを投与した患者の補正 QT 間隔の平均変化量とアトモキセチン血漿中濃度の関係性を評価した。

日本で実施した試験については、Data Driven 法に用いる補正係数を算出するのに十分な日本人の患者数が得られないため、QTcF を用い、海外で実施した試験では外国人 AD/HD 患者のベースライン値より算出した QTcD を用いて評価した。更に、日本人で実施した試験については、海外試験より求めた Data Driven 法の補正係数を用いて投与量との関係性を評価した。

日本で実施した試験について、LYBC 試験及び LYDA 試験の結果を併合したデータを用い、QTcF の平均変化量とアトモキセチンの血中濃度の関係を図 2.7.4-182 に示した。アトモキセチンの血中濃度と QTcF の平均変化量の間、統計学的にも有意な相関関係は見られなかった ($p=0.911$)。また、QTcD の平均変化量とアトモキセチンの血中濃度の関係性を評価した結果 (図 2.7.4.7-83) も、同様であった ($p=0.517$)。

一方、海外で実施した試験について、QTcD の平均変化量とアトモキセチンの血漿中濃度の関係を図 2.7.4-183 に示した。アトモキセチンの血漿中濃度と QTcD の平均変化量との間に、統計学的にも有意な相関関係は見られなかった ($p=0.144$)。

20■■年■■月■■日をデータカットオフ日とした LYDA 試験のデータを用いて、LYBC 試験及び LYDA 試験の結果を併合した結果より、QTcF の平均変化量とアトモセチンの血中濃度の関係を図 2.7.4-184 に示した。アトモセチンの血中濃度と QTcF の平均変化量の間、統計学的に有意な正の相関関係は認められなかった ($p=0.994$)。また、QTcD の平均変化量とアトモセチンの血中濃度の関係を評価した結果 (図 2.7.4-7-84) も、同様であった ($p=0.455$)。

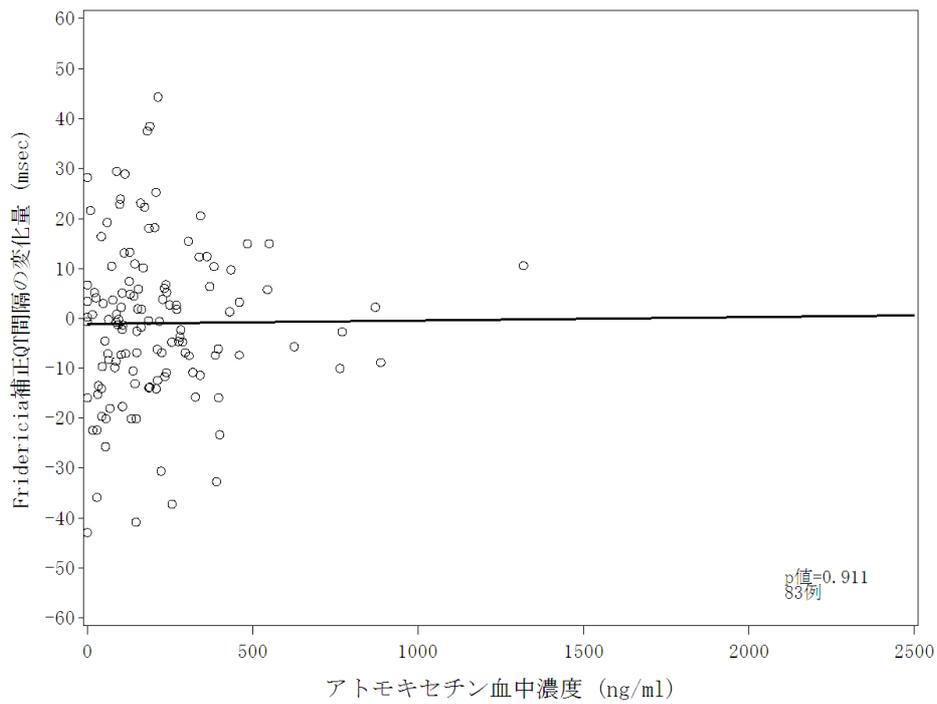
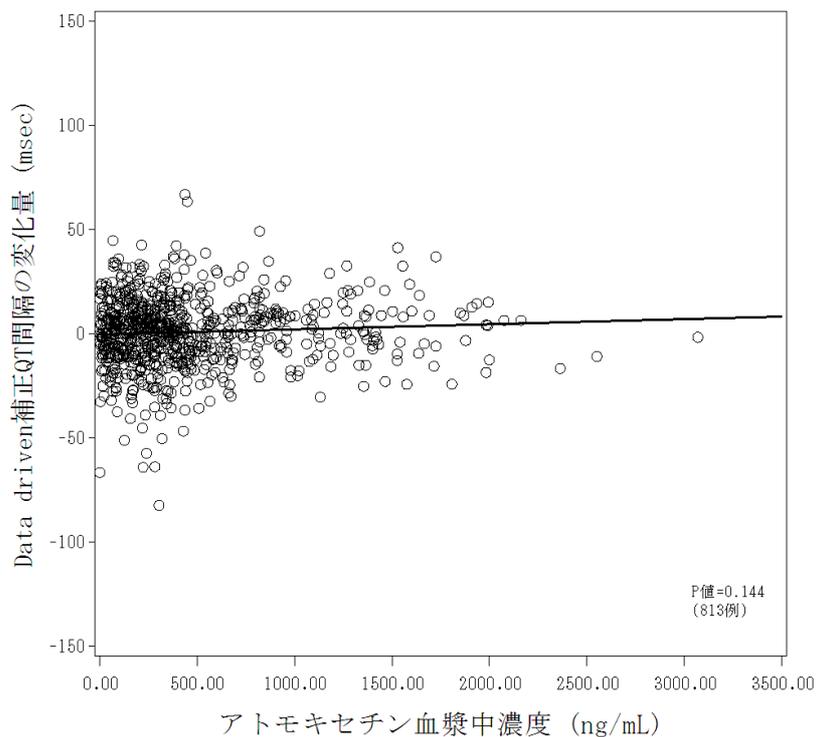
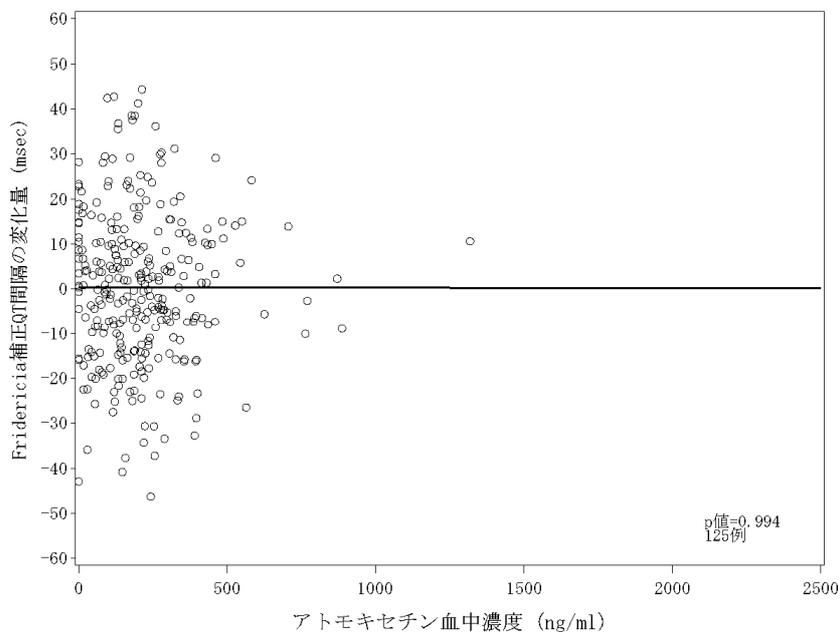


図 2.7.4-182. 1 回以上アトモセチンを与された患者における Fridericia 補正 QT 間隔の平均変化量と血中濃度 (ピーク時) (日本人患者)



PL_QTCD [REDACTED]

図 2.7.4-183. 1 回以上アトモセチンを与えられた患者における Data driven 補正 QT 間隔の平均変化量と血中濃度（ピーク時）（外国人患者）



TK_Plasma_QTCF_Peak 時（投与後 1～5h）.gif

図 2.7.4-184. 1 回以上アトモセチンを与えられた患者における Fridericia 補正 QT 間隔の変化量と血中濃度（ピーク時）（日本人患者）*

* LYBC 試験及び LYDA 試験（データカットオフ日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）の併合解析結果

2.7.4.4.3.7 補正 QT 間隔のベースラインと変化量の関係

補正 QT 間隔が 30 msec 以上増加した患者の割合で認められた LYBC 試験及び LYAC 試験の違いについて、LYBC 試験及び LYAC 試験における補正 QT 間隔の変化量とベースラインとの関係性を評価し、ベースラインの影響について検討した。

LYBC 試験及び LYAC 試験における QTcF ベースラインと QTcF 変化量（投与後の全測定値を使用）との散布図を図 2.7.4-185 に、QTcD ベースラインと QTcD 変化量（投与後の全測定値を使用）との散布図を図 2.7.4-186 に示した。

QTcF について、LYBC 試験及び LYAC 試験のいずれにおいても、ベースラインが低い患者では変化量が大きくなり、ベースラインが高い患者では変化量が小さくなる平均への回帰の傾向が見られた。また、LYAC 試験では、ベースラインが低い患者、特に、370 msec 未満の患者が組み入れられていないのに対し、LYBC 試験では 370 msec 未満の患者が多く組み入れられていた。LYBC 試験で QTcF が 30 msec 以上増加した患者は、いずれもベースラインが 400 msec 以下であり、ベースラインが低い患者層で QTcF の増加が認められた。

QTcD についても、QTcF と同様な結果が認められた。

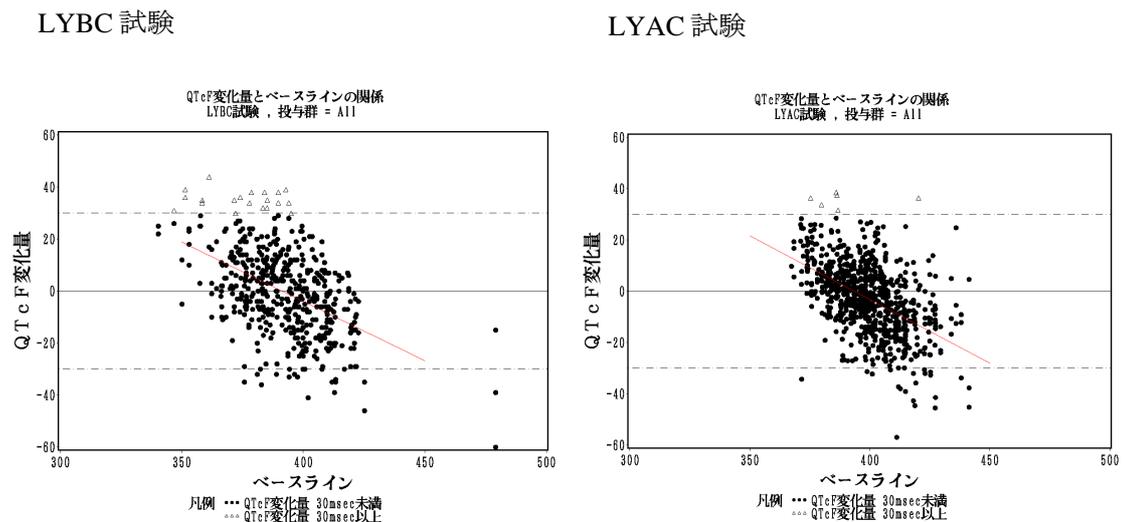


図 2.7.4-185. Fridericia 補正 QT 間隔のベースラインと平均変化量
(左 : LYBC 試験、右 : LYAC 試験)

LYBC 試験

LYAC 試験

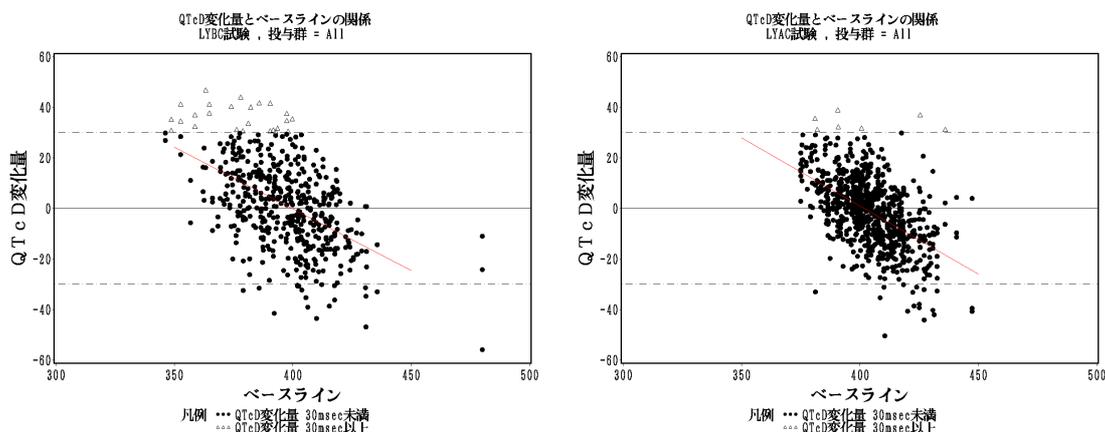


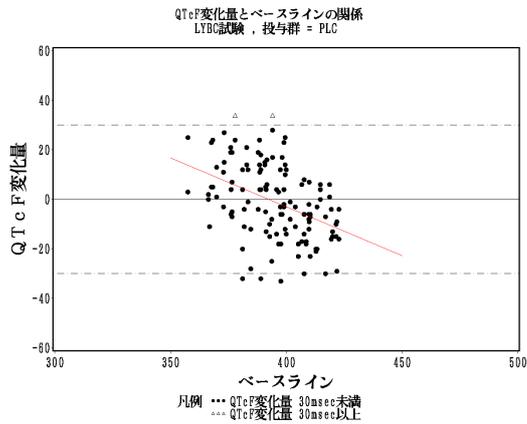
図 2.7.4-186. Data driven 補正 QT 間隔のベースラインと平均変化量
(左 : LYBC 試験、右 : LYAC 試験)

次に、投与量群別に補正 QT 間隔とベースラインとの関係性を評価した。

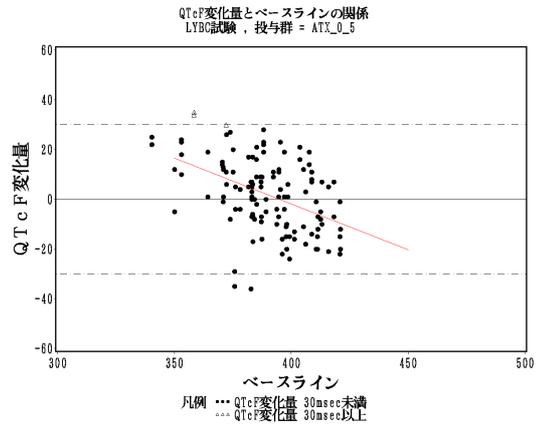
LYBC 試験及び LYAC 試験において、QTcF のベースラインとベースラインからの変化量の散布図を投与量群別に、それぞれ図 2.7.4-187 及び図 2.7.4-188 に示し、QTcD のベースラインとベースラインからの変化量を投与量群別に、それぞれ図 2.7.4-189 及び図 2.7.4-190 に示した。

LYBC 試験において、ATX_1.8 群で補正 QT 間隔に 30 msec 以上の増加が認められた 9 例のうち、3 例はベースラインが 370 msec 未満であった。また、LYBC 試験では、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群では変化量のばらつきが大きく、30 msec 以上の増加だけでなく、30 msec 以上の減少も多く認められた。

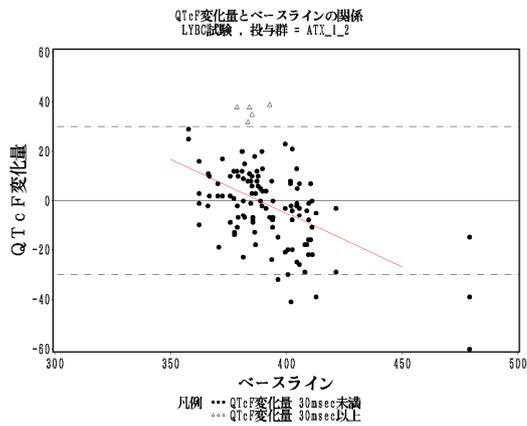
プラセボ群



アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群



アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群



アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群

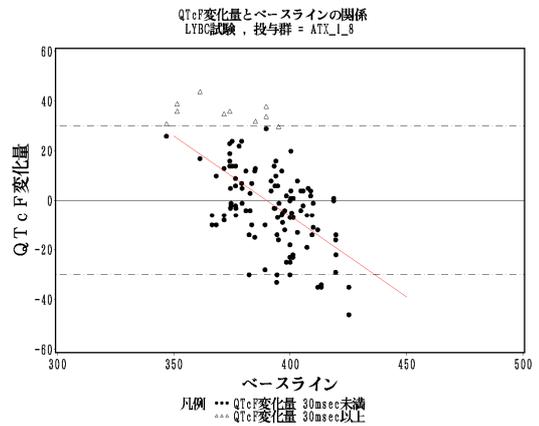
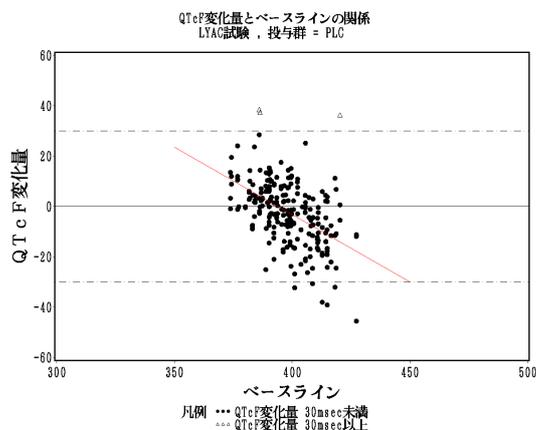
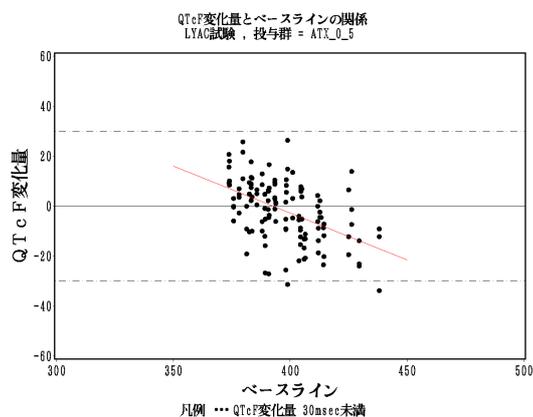


図 2.7.4-187. 投与量別 Fridericia 補正 QT 間隔のベースラインと平均変化量
(LYBC 試験・プラセボ群：左上、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群：右上、
アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群：左下、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群：右下)

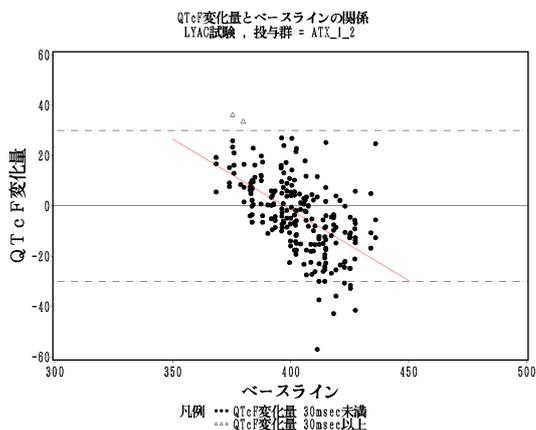
プラセボ群



アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群



アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群



アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群

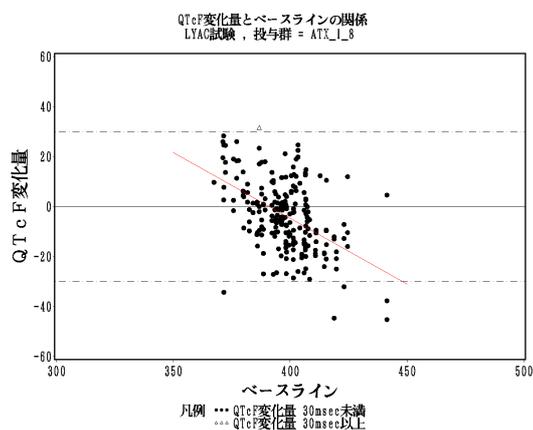
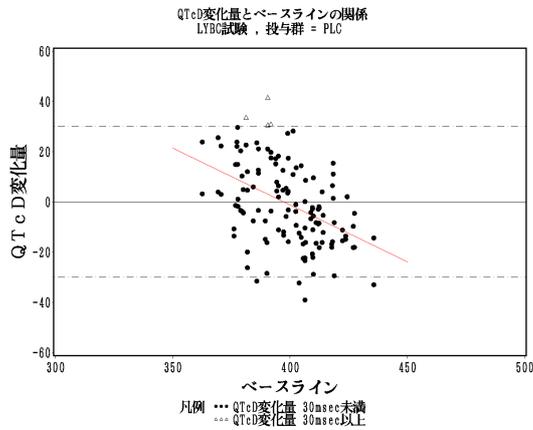
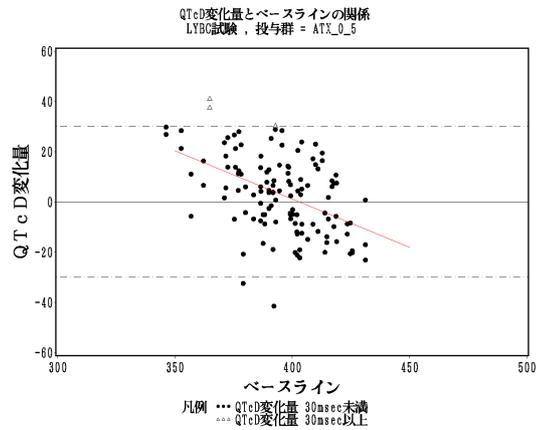


図 2.7.4-188. 投与量別 Fridericia 補正 QT 間隔のベースラインと平均変化量
(LYAC 試験・プラセボ群：左上、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群：右上、
アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群：左下、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群：右下)

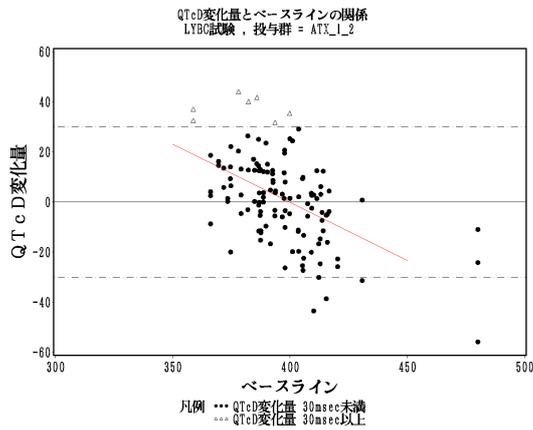
プラセボ群



アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群



アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群



アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群

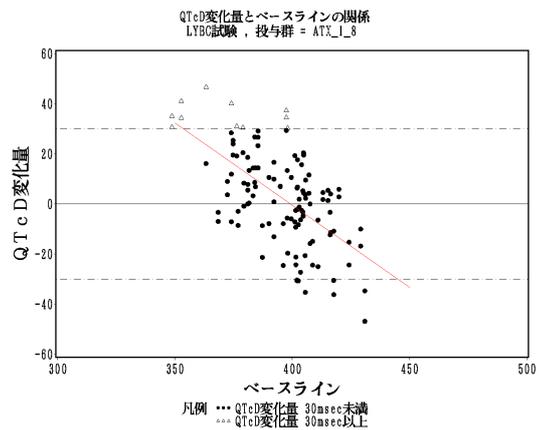
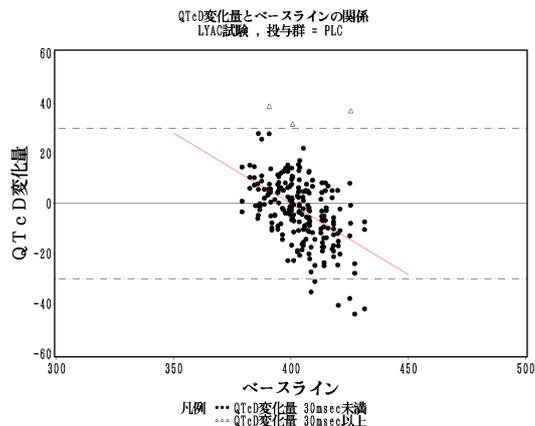
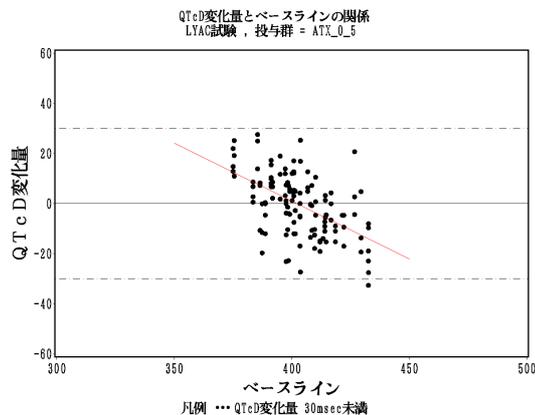


図 2.7.4-189. 投与量別 Data driven 補正 QT 間隔のベースラインと平均変化量
(LYBC 試験・プラセボ群：左上、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群：右上、
アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群：左下、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群：右下)

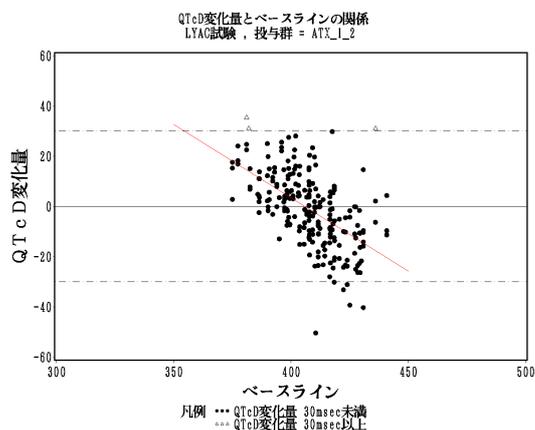
プラセボ群



アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群



アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群



アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群

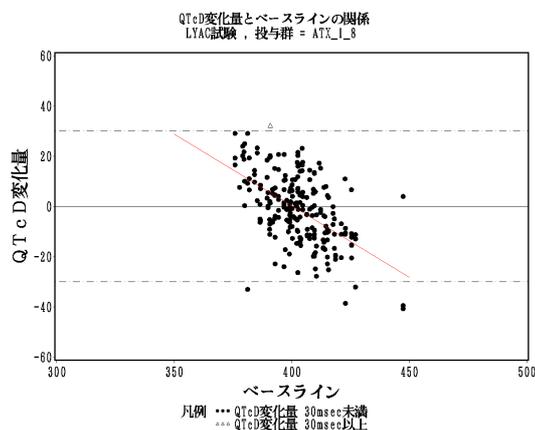


図 2.7.4-190. 投与量別 Data driven 補正 QT 間隔のベースラインと平均変化量
(LYAC 試験・プラセボ群：左上、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群：右上、
アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群：左下、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群：右下)

2.7.4.4.4 第二性徴への影響

アトモキセチン投与の第二性徴に対する影響を LYAF 試験において評価した。

LYAF 試験は継続投与時の有効性を評価するために実施され、参加した小児及び青少年患者は約 12 週間のアトモキセチン投与を受けた後、9 ヶ月のアトモキセチン又はプラセボの継続投与に割り付けられた。本試験ではベースライン、6 ヶ月後及び 1 年後の時点において、思春期前から成人に至るまでの性成熟度を 5 段階（第 I 期～第 V 期）に分類した Tanner の表現方法（Tanner 1962、岡田 1992）を用いて第二性徴を評価し、アトモキセチン継続投与群とプラセボ群の間で Tanner による分類の変化で定義される性成熟の進度を比較した。

プラセボ群 2 例、アトモキセチン群 3 例の合計 5 例の患者において、ベースラインで Tanner による分類が最も性成熟が進んだ第 V 期であった。また、プラセボ群 2 例、アトモキセチン群 5 例の合計 7 例の患者において治験薬投与期間中の Tanner による分類で評価された性成熟度の段階が低下するという変化が見られた。アトモキセチン継続投与群とプラセボ群における性成熟の進度を評価するため、既に成熟度が最大の第 V 期の患者 5 例と投与期間中段階が下がった患者 7 例の合計 12 例の患者は除外して解析を実施した。

ベースラインにおける年齢と Tanner による分類の要約を表 2.7.4-365 に示した。プラセボ群及びアトモキセチン群の患者の平均年齢はそれぞれ 10.0 歳及び 10.5 歳であり、両群とも Tanner による分類の第 I 期の割合が最も大きかった（プラセボ群 71.8%、アトモキセチン群 68.3%）。

表 2.7.4-365. ベースラインにおける年齢及び Tanner による分類 (LYAF 試験)

投与群	N	年齢 (歳)	Tanner 分類 第 I 期		Tanner 分類 第 II 期		Tanner 分類 第 III 期		Tanner 分類 第 IV 期	
		平均 (SD)	N	%	N	%	N	%	N	%
プラセボ群	110	10.0 (2.2)	79	71.8	20	18.2	4	3.6	7	6.4
アトモキセチン群	271	10.5 (2.2)	185	68.3	42	15.5	14	5.2	30	11.1

RMP.B4ZSLYAF.SASPGM (FQTANS1) (EU CTD Table 2.7.4.37)

ベースラインから最終観察時点までの Tanner による分類の変化を表 2.7.4-366 に示した。プラセボ群 110 例中 31 例 (28.2%)、アトモキセチン群 271 例中 70 例 (25.8%) が、最終観察時点において Tanner による分類で 1 段階以上の変化を示した (p=0.70、Fisher の直接確率計算法)。また、次の段階に移行するまでの平均日数は、アトモキセチン群で 382.9±5.8 日、プラセボ群で 375.4±10.3 日で、アトモキセチン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.12、治験薬とベースラインの年齢による PH モデルを用いた比例ハザード解析)。

表 2.7.4-366. 投与群別ベースラインから最終観察時点の Tanner による分類 (LYAF 試験)

ベースライン Tanner 分類	最終観察時点 Tanner 分類									
	第 I 期		第 II 期		第 III 期		第 IV 期		第 V 期	
	PLC	ATX	PLC	ATX	PLC	ATX	PLC	ATX	PLC	ATX
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
第 I 期	62 (78.5)	142 (76.8)	13 (16.5)	34 (18.4)	4 (5.1)	8 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)
第 II 期	0	0	10 (50.0)	29 (69.1)	8 (40.0)	12 (28.6)	2 (10.0)	1 (2.4)	0	0
第 III 期	0	0	0	0	3 (75.0)	9 (64.3)	1 (25.0)	4 (28.6)	0	1 (7.1)
第 IV 期	0	0	0	0	0	0	4 (57.1)	21 (70.0)	3 (42.9)	9 (30.0)

RMP.B4ZSLYAF.SASPGM (FQTANS1) (EU CTD Table 2.7.4.38)

本試験で評価した例数ではアトモキセチンのわずかな影響を検出できないという可能性はあるが、性成熟に関する主な懸念は、思春期の到来の顕著な遅れ、あるいは性的に

完全に成熟できないことである。本試験の結果は、非臨床試験の結果と一致して、アトモキセチンがこれらのいずれの懸念とも関連しないことを示唆した。

以上の結果より、アトモキセチン投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

2.7.4.4.5 睡眠への影響

LYAV 試験の結果より、アトモキセチンの睡眠に及ぼす影響を評価した。更に、実薬対照試験である LYAV 試験、LYBI 試験、LYAU 試験及び LYBR 試験において見られた睡眠関連の有害事象よりアトモキセチンとメチルフェニデートの睡眠への影響について示した。

2.7.4.4.5.1 LYAV 試験

LYAV 試験では、6 歳以上 15 歳未満の小児 AD/HD 患者を対象にアトモキセチン及びメチルフェニデートを二重盲検下でクロスオーバーデザインにより投与し、各治験薬の睡眠及び認知機能に及ぼす影響を検討した (Sangal 2006)。

アトモキセチンは 0.5~1.8 mg/kg/日を 1 日 2 回投与、メチルフェニデートは 0.45~1.8 mg/kg/日を 1 日 3 回投与とし、アトモキセチン投与時には正午にプラセボを投与した。各治験薬の投与期間は約 6 週間で、治験薬投与期に約 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

活動量測定 (アクチグラフィ) の結果、睡眠開始までの時間について、ベースラインから最終観察時点までの平均変化量に、アトモキセチンで 12.1 分、メチルフェニデートで 39.2 分の増加が見られ、両投与期に統計学的に有意な差が見られた ($p<0.001$)。合計睡眠間隔 (total sleep interval) については、ベースラインからの減少がアトモキセチンでは 15.0 分、メチルフェニデートでは 35.89 分であり、両投与期に統計学的に有意な差が見られた ($p=0.004$)。睡眠中断回数 (number of sleep interruption) については、アトモキセチンは 1.31 回、メチルフェニデートは 4.36 回ベースラインから減少し、両投与期に統計学的に有意な差が見られた ($p=0.0011$)。想定睡眠時間 (assumed sleep time) については、ベースラインからアトモキセチンで 15.26 分、メチルフェニデートで 29.61 分の減少が見られ、両投与期に統計学的に有意な差が見られた ($p=0.016$)。

ポリソムノグラフィーの結果より、アトモキセチンはメチルフェニデートよりも持続性睡眠開始までの時間及び最初の睡眠単位までの時間が有意に短く、軽睡眠期 (Stage 2) の時間が増加した。また、アトモキセチンはメチルフェニデートより覚醒回数の減少及びレム睡眠の時間が少なく、レム睡眠潜時の増加及び睡眠効率の増加が大きかった。

同試験では、治療の有無に関わらず、AD/HD 患者と健康な小児で睡眠パターンに差があるかを評価するために、両者をベースラインで比較した。健康な小児被験者は、AD/HD かつ睡眠障害を有しない小児を選択した。睡眠パラメータに関するアクチグラフィの比較から、健康な小児の方が AD/HD 患者より合計睡眠間隔 (total sleep interval) が長く、睡眠中断回数 (number of sleep interruption) も多かった。しかし、推定睡眠時

間 (assumed sleep time) も健康な小児の方が長かった (AD/HD 患者 457.61 分、健康な小児 495.42 分。)

以上、アクチグラフィ及びポリソムノグラフィの結果より、アトモキセチンはメチルフェニデートに比べ、睡眠開始までの時間 (Sleep-onset latency) について統計学的に有意に短かった。中途覚醒回数については、アトモキセチン及びメチルフェニデートで減少したが、メチルフェニデートがより大きな減少を示した。

2.7.4.4.5.2 実薬対照試験からの睡眠関連の有害事象

LYAV 試験においてアトモキセチン投与で見られた有害事象の重症度は、重度が 1 例 (チック) 見られた以外は軽度又は中等度であった。有害事象による中止は、メチルフェニデート投与期間中の 1 例 (激越) のみであった。アトモキセチン投与よりも有意に高い頻度で報告されたメチルフェニデート投与による睡眠関連の有害事象は、不眠症 ($p<0.001$)、及び初期不眠症 ($p=0.062$) であった。一方、アトモキセチン投与でメチルフェニデート投与よりも高い頻度で報告された睡眠関連の有害事象は、傾眠 ($p=0.057$) であった。詳細は第 2.7.4.2.1.1.2.8.2 項に示す。

LYBI 試験は、AD/HD 患者を対象としてアトモキセチン、メチルフェニデート及びプラセボを比較した無作為化二重盲験比較試験であった。アトモキセチン群で 5% 以上認められた事象又は 3 群のうちいずれか 2 群で統計学的に有意差が認められた事象のうち睡眠関連の有害事象は、傾眠 (アトモキセチン群 6.8%、メチルフェニデート群 1.8%、 $p=0.017$)、初期不眠症 (アトモキセチン群 3.2%、メチルフェニデート群 5.5%、 $p=0.251$)、不眠症 (アトモキセチン群 2.7%、メチルフェニデート群 7.8%、 $p=0.019$)、睡眠障害 (アトモキセチン群 0%、メチルフェニデート群 2.3%、 $p=0.030$) であった。傾眠についてはアトモキセチン群で有意に多く、不眠症及び睡眠障害についてはメチルフェニデートで有意に多く認められた。詳細は第 2.7.4.2.1.1.2.8.1 項に示す。

LYAU 試験は、AD/HD 患者を対象として局所神経機能に及ぼすアトモキセチン投与の影響をメチルフェニデートと比較した、二重盲験クロスオーバー試験であった。

アトモキセチン投与期において 5% 以上の発現率で認められ、かつメチルフェニデート投与期との間に統計学的に有意な差が認められた事象はなかった。なお、アトモキセチン投与期に 5% 以上の発現率が認められた睡眠関連の有害事象は、初期不眠症 (アトモキセチン投与期 35.7%、メチルフェニデート投与期 35.7%、 $p=1.000$)、睡眠の質低下 (アトモキセチン投与期 7.1%、メチルフェニデート投与期 7.1%、 $p=1.000$)、傾眠 (アトモキセチン投与期 7.1%、メチルフェニデート投与期 0%、 $p=0.429$) 及びあくび (アトモキセチン投与期 7.1%、メチルフェニデート投与期 0%、 $p=0.429$) であった。詳細は第 2.7.4.2.1.1.2.8.3 項に示す。

LYBR 試験は、AD/HD 患者を対象としてアトモキセチンとメチルフェニデートを比較した無作為化二重盲験比較試験であった。

アトモキセチン群において 5% 以上の発現率で認められた事象又はメチルフェニデート群の間で統計学的に有意差が認められた事象のうち睡眠関連の有害事象は、傾眠 (ア

トモキセチン群 26.2%、メチルフェニデート群 3.6%、 $p < 0.001$) であった。詳細は第 2.7.4.2.1.1.2.1.2 項に示す。

以上、実薬対照試験で見られた有害事象より、アトモキセチン投与はメチルフェニデート投与より傾眠の頻度がより高く、一方、メチルフェニデート投与はアトモキセチン投与より不眠の頻度がより高い傾向を示した。これより、メチルフェニデートとアトモキセチンは睡眠に関して異なる作用を有する可能性が示唆された。

2.7.4.4.6 投与量と安全性リスクの検討（バイタルサイン等）

1.8 mg/kg/日投与時の安全性について、表 2.7.4-367 に示したとおり、LYBC 試験及び LYAC 試験において有害事象以外にバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、体重、身長及び心電図の検討を行った。さらに、短期投与についてはアジアで実施した S010 試験及び LYBR 試験、長期投与については国内で実施した LYBC 試験及び LYDA 試験併合解析並びに海外長期投与併合解析においても検討を実施した。これらについては、5 つの用量区分を用いた最終投与量別にて解析を行い、有害事象、バイタルサイン、身長、体重及び心電図を検討した。

表 2.7.4-367. 1.8 mg/kg/日投与時の安全性の検討

	LYBC 試験	LYAC 試験	S010 試験	LYBR 試験	海外短期 併合解析	LYBC/LYDA 併合解析	海外長期 併合解析
固定用量による解析	○	○	-	-	-	-	-
有害事象	○	○	-	-	-	-	-
バイタルサイン	○	○	-	-	-	-	-
体重・身長	○	○	-	-	-	-	-
心電図	○	○	-	-	-	-	-
最終投与量別による解析	○	○	○	○	×	○	○
有害事象	○	○	○	○	-	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	-	○	○
体重・身長	○	○	○	○	-	×	×
心電図	○	○	-	○	-	○	○

○：実施、×：未実施、-：該当せず

2.7.4.4.6.1 短期投与試験

2.7.4.4.6.1.1 国内で実施した試験：LYBC 試験

LYBC 試験において、プラセボ、0.5、1.2 及び 1.8 mg/kg/日でのバイタルサイン、体重、身長及び心電図について検討した。バイタルサイン、体重及び身長については、ベースラインからの平均変化量に有意な用量反応関係が見られた（第 2.7.4.4.1.1.1 項及び第 2.7.4.4.2.1.1.1 項参照）。また、カテゴリー解析の結果、脈拍数及び体重については有意な用量反応関係が見られた。しかし、変化の程度及び関連する有害事象よりバイタルサイン及び体重の変化は臨床的に重大な問題となるものとは考えられなかった。心電図については、QTcD 及び QTcF のいずれにおいてもベースラインからの平均変化量に有意な用量反応関係は認められなかった（第 2.7.4.4.3.1.1 項参照）。カテゴリー解析の結果、QTcD 及び QTcF におけるベースラインからの変化量が 30 msec 以上増加した患者の割合

は用量の増加に伴い増加する傾向が見られた。しかし、変化量が 60 msec 以上増加した患者及び補正 QT 間隔が 450 msec より大きくなった患者は認められなかったことから、臨床的に重大な問題になるとは考えられなかった。

2.7.4.4.6.1.2 海外で実施した試験

2.7.4.4.6.1.2.1 LYAC 試験

LYAC 試験において、プラセボ、0.5、1.2 及び 1.8 mg/kg/日でのバイタルサイン、体重、身長及び心電図について検討した。拡張期血圧、脈拍数及び体重については、ベースラインからの平均変化量に有意な用量反応関係が見られた（第 2.7.4.4.1.2.2 項及び第 2.7.4.4.2.1.2.2 項参照）。しかし、変化の程度より臨床的に重大な問題となるものではないと考えられた。心電図については、QTcF のベースラインからの変化量に有意な用量反応関係は見られなかった（第 2.7.4.4.3.3.2 項参照）。

2.7.4.4.6.1.2.2 S010 試験

S010 試験において、5 つの用量区分を用いた最終投与量別にて解析した結果、1 件以上の有害事象が認められたのは、プラセボ群で 47.1% (16/34)、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日未満（以下、ATX<1.2）の患者集団で 77.4% (24/31)、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日（以下、ATX_1.2）の患者集団で 90.0% (9/10)、アトモキセチン 1.2～1.8 mg/kg/日（以下、1.2<ATX<1.8）の患者集団で 75.0% (12/16)、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日（ATX_1.8）の患者集団で 61.5% (8/13)、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日超（以下、ATX>1.8）の患者集団で 100% (1/1) であった。1 件以上の有害事象の発現率と用量との間に一定の傾向は認められなかった〔第 2.7.4.2.1.1.2.1.1 (3) 項参照〕。比較的良好に見られた有害事象を個別に評価した場合でも、用量の高い集団において、有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。また、バイタルサイン、身長及び体重における平均変化量並びにバイタルサイン及び体重におけるカテゴリ解析を最終投与量別にて解析した結果、用量との明確な関連は認められなかった（第 2.7.4.4.1.2.1.1 項及び第 2.7.4.4.2.1.2.1.1 項参照）。なお、S010 試験では心電図の評価を実施しなかった。

2.7.4.4.6.1.2.3 LYBR 試験

LYBR 試験において、5 つの用量区分を用いた最終投与量別にて解析した結果、1 件以上の有害事象が認められたのは、メチルフェニデート群で 67.5% (112/166)、ATX<1.2 の患者集団で 95.2% (20/21)、ATX_1.2 の患者集団で 87.2% (34/39)、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 87.5% (49/56)、ATX_1.8 の患者集団で 78.8% (26/33)、ATX>1.8 の患者集団で 86.7% (13/15) であった〔第 2.7.4.2.1.1.2.1.2 (3) 項参照〕。1 件以上の有害事象の発現率と用量との間に一定の傾向は認められなかった。比較的良好に見られた有害事象を個別に評価した場合でも、用量の低い集団に比べ、用量の高い集団において有害事象の発現が増加する傾向は見られなかった。また、バイタルサイン、身長及び心電図における平均変化量並びにバイタルサイン及び心電図におけるカテゴリ解析を最終投与量別にて解析した結果、用量との明確な関連は認められなかった（第 2.7.4.4.1.2.1.2 項、第

2.7.4.4.2.1.2.1.2 項及び第 2.7.4.4.3.3.1.1 項参照)。体重の平均変化量及びカテゴリー解析については、用量の高い集団で平均変化量の減少量が大きく、カテゴリー解析において基準に該当する患者の割合が高かった(第 2.7.4.4.2.1.2.1.2 項参照)。

2.7.4.4.6.2 長期投与併合解析

2.7.4.4.6.2.1 LYBC 試験及び LYDA 試験併合解析

LYDA 試験の 20 月 月 日までの中間データを用いた LYBC 試験及び LYDA 試験併合解析において、5 つの用量区分を用いた最終投与量別にて解析した結果、1 件以上の有害事象が認められたのは、アトモキシチン投与期間が 0~6 ヶ月では、ATX<1.2 の患者集団で 81.5% (53/65)、ATX_1.2 の患者集団で 87.7% (50/57)、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 91.9% (57/62)、ATX_1.8 の患者集団で 84.0% (21/25)、ATX>1.8 の患者集団で 100% (2/2) であった。6 ヶ月~1 年では、ATX<1.2 の患者集団で 75.0% (15/20)、ATX_1.2 の患者集団で 77.8% (21/27)、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 71.1% (27/38) であった(第 2.7.4.2.1.1.1.2.4 項参照)。アトモキシチン投与期間が 6 ヶ月を超える症例で、最終投与量が ATX_1.8、ATX>1.8 に分類される患者はなかった。1 件以上の有害事象有症率に用量との明確な関連は認められなかった。また、バイタルサイン及び心電図における変化量及びカテゴリー解析を最終投与量別に解析した結果、用量区分により明確な差は認められなかった(第 2.7.4.4.1.1.3 項及び第 2.7.4.4.3.2 項参照)。

2.7.4.4.6.2.2 海外長期併合解析

海外長期併合解析において、5 つの用量区分を用いて最終投与量別にて解析した結果、1 件以上の有害事象が認められたのは、アトモキシチン投与期間が 0~6 ヶ月の症例では、ATX<1.2 の患者集団で 78.3% (853/1090)、ATX_1.2 の患者集団で 81.6% (724/887)、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 84.6% (1161/1372)、ATX_1.8 の患者集団で 85.2% (1467/1721)、ATX>1.8 の患者集団で 85.3% (290/340) であった[第 2.7.4.2.1.1.2.10.3 (2) 項参照]。6 ヶ月~1 年の症例では、ATX<1.2 の患者集団で 71.5% (266/372)、ATX_1.2 の患者集団で 75.8% (229/302)、1.2<ATX<1.8 の患者集団で 76.6% (594/775)、ATX_1.8 の患者集団で 77.3% (751/972)、ATX>1.8 の患者集団で 74.8% (80/107) であった。各評価期間における 1 件以上の有害事象の有症率を評価した場合、アトモキシチンの各用量区分間に大きな差は見られず、用量集団間で同程度であった。また、いずれの用量区分においても、投与期間の増加に伴って、有症率が増加する傾向は認められなかった。また、バイタルサイン及び心電図における変化量及びカテゴリー解析について最終投与量別にて解析した結果、用量区分により明確な差は認められなかった(第 2.7.4.4.1.2.4 項及び第 2.7.4.4.3.4 項参照)。

以上より、短期投与及び長期投与のいずれにおいても、1.8 mg/kg/日投与により、安全性に重大な問題となるような結果は認められなかった。