

2.7.4.5.1.5.6.6 短期投与試験 (BID/QD) の併合解析

短期投与試験 (BID/QD) の併合解析より、アトモセチン群で 5%以上見られた有害事象について ODD 併存の有無別のプラセボ群に対するアトモセチン群のオッズ比を表 2.7.4-427 に示した。

アトモセチン群で 1 件以上有害事象が認められた症例は、ODD を併存しない患者及び ODD を併存する患者でそれぞれ 73.7% (702/952) 及び 73% (468/641) であり、プラセボ群に対するアトモセチン群のオッズ比は、それぞれ 1.58 及び 1.67 であった。ODD 併存の有無別のオッズ比の間に統計学的に有意な差は見られなかった ($p=0.755$)。

5%以上の発現率が認められ、かつプラセボ群に対するアトモセチン群のオッズ比に ODD 併存有無の間で統計学的に有意な差が見られた事象はなかった。5%未満の発現率の有害事象のうち消化不良について、プラセボ群に対するアトモセチン群のオッズ比に ODD 併存有無の間で統計学的に有意な差が見られた ($p=0.035$)。しかし、アトモセチン群での発現率が低く (ODD 併存なし 1.4%、ODD 併存あり 0.8%)、プラセボ群で見られた発現率を考慮すると、臨床的に意義のある差はないと考えられた。

以上の結果より、有害事象の発現率に ODD 併存の有無による影響はないと考えられた。

表 2.7.4-427. 反抗挑戦性障害併存の有無別の有害事象（短期投与併合解析（注¹）：BID/QD）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		反抗挑戦性障害 の有無	プラセボ		アトモキセチン		推定値	オッズ比		p 値*
			N	n (%)	N	n (%)		信頼下限	信頼上限	
1件以上の有害事象が認められた症例数		無	578	370 64	952	702 73.7	1.58	1.26	1.97	0.755
		有	351	217 61.8	641	468 73	1.67	1.27	2.2	-
頭痛	Headache	無	578	83 14.4	952	157 16.5	1.18	0.88	1.57	0.511
		有	351	61 17.4	641	143 22.3	1.37	0.98	1.9	-
食欲減退	Decreased appetite	無	578	23 4	952	144 15.1	4.3	2.73	6.77	0.835
		有	351	15 4.3	641	110 17.2	4.64	2.66	8.1	-
上腹部痛	Abdominal pain upper	無	578	51 8.8	952	120 12.6	1.49	1.06	2.11	0.492
		有	351	29 8.3	641	90 14	1.81	1.17	2.82	-
嘔吐	Vomiting	無	578	29 5	952	99 10.4	2.2	1.43	3.37	0.432
		有	351	23 6.6	641	68 10.6	1.69	1.03	2.77	-
悪心	Nausea	無	578	25 4.3	952	95 10	2.45	1.56	3.86	0.620
		有	351	18 5.1	641	64 10	2.05	1.2	3.52	-
傾眠	Somnolence	無	578	24 4.2	952	91 9.6	2.44	1.54	3.87	0.813
		有	351	10 2.8	641	47 7.3	2.7	1.35	5.41	-
疲労	Fatigue	無	578	20 3.5	952	66 6.9	2.08	1.25	3.47	0.179
		有	351	8 2.3	641	53 8.3	3.86	1.82	8.22	-
咳嗽	Cough	無	578	47 8.1	952	55 5.8	0.69	0.46	1.04	0.304
		有	351	21 6	641	38 5.9	0.99	0.57	1.72	-
易刺激性	Irritability	無	578	17 2.9	952	57 6	2.1	1.21	3.65	0.859
		有	351	9 2.6	641	31 4.8	1.93	0.91	4.1	-
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	無	578	46 8	952	53 5.6	0.68	0.45	1.03	0.062
		有	351	14 4	641	35 5.5	1.39	0.74	2.62	-
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	無	578	42 7.3	952	46 4.8	0.65	0.42	1	0.815
		有	351	25 7.1	641	28 4.4	0.6	0.34	1.04	-
浮動性めまい	Dizziness	無	578	11 1.9	952	41 4.3	2.32	1.18	4.55	0.308
		有	351	4 1.1	641	31 4.8	4.41	1.54	12.59	-
食欲不振	Anorexia	無	578	8 1.4	952	25 2.6	1.92	0.86	4.29	0.297
		有	351	3 0.9	641	22 3.4	4.12	1.23	13.87	-

(続く)

表 2.7.4-427. 反抗挑戦性障害併存の有無別の有害事象（短期投与併合解析（注1）：BID/QD）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)	反抗挑戦性障害 の有無	ブラセボ		アトモキセチン		推定値	オッズ比		p 値*
		N	n (%)	N	n (%)		信頼下限	信頼上限	
体重減少	無	578	2 0.3	952	28 2.9	8.73	2.07	36.77	0.944
	有	351	1 0.3	641	17 2.7	9.54	1.26	71.95	-
下痢	無	578	25 4.3	952	19 2	0.45	0.25	0.83	0.155
	有	351	13 3.7	641	21 3.3	0.88	0.44	1.78	-
腹痛	無	578	4 0.7	952	20 2.1	3.08	1.05	9.05	0.866
	有	351	3 0.9	641	19 3	3.54	1.04	12.06	-
発疹	無	578	5 0.9	952	19 2	2.33	0.87	6.28	0.949
	有	351	5 1.4	641	20 3.1	2.23	0.83	5.99	-
胃不快感	無	578	7 1.2	952	25 2.6	2.2	0.95	5.12	0.916
	有	351	3 0.9	641	11 1.7	2.03	0.56	7.31	-
鼻閉	無	578	20 3.5	952	24 2.5	0.72	0.39	1.32	0.095
	有	351	17 4.8	641	10 1.6	0.31	0.14	0.69	-
鎮静	無	578	4 0.7	952	22 2.3	3.39	1.16	9.9	0.260
	有	351	0 0	641	8 1.2	-	-	-	-
気分動揺	無	578	5 0.9	952	14 1.5	1.71	0.61	4.77	0.053
	有	351	0 0	641	13 2	-	-	-	-
便秘	無	578	4 0.7	952	18 1.9	2.77	0.93	8.21	0.781
	有	351	1 0.3	641	7 1.1	3.86	0.47	31.54	-
消化不良	無	578	0 0	952	13 1.4	-	-	-	0.035
	有	351	2 0.6	641	5 0.8	1.37	0.26	7.11	-
食欲亢進	無	578	10 1.7	952	3 0.3	0.18	0.05	0.66	0.126
	有	351	9 2.6	641	10 1.6	0.6	0.24	1.5	-
早期覚醒	無	578	0 0	952	7 0.7	-	-	-	-
	有	351	0 0	641	5 0.8	-	-	-	-
散瞳	無	578	0 0	952	7 0.7	-	-	-	-
	有	351	0 0	641	5 0.8	-	-	-	-

(続く)

表 2.7.4-427. 反抗挑戦性障害併存の有無別の有害事象（短期投与併合解析（注¹）：BID/QD）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		反抗挑戦性障害 の有無	プラセボ			アトモキセチン			オッズ比		p 値*
			N	n	(%)	N	n	(%)	推定値	信頼下限 信頼上限	
無力症	Asthenia	無	578	0	0	952	9	0.9	-	-	-
		有	351	0	0	641	2	0.3	-	-	-
関節痛	Arthralgia	無	578	7	1.2	952	6	0.6	0.52	0.17	1.55
		有	351	6	1.7	641	3	0.5	0.27	0.07	1.09
遺尿	Enuresis	無	578	5	0.9	952	4	0.4	0.48	0.13	1.81
		有	351	5	1.4	641	1	0.2	0.11	0.01	0.93
季節性アレルギー	Seasonal allergy	無	578	5	0.9	952	2	0.2	0.24	0.05	1.25
		有	351	2	0.6	641	1	0.2	0.27	0.02	3.02
体重増加	Weight increased	無	578	8	1.4	952	2	0.2	0.15	0.03	0.71
		有	351	1	0.3	641	0	0	-	-	-

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。

アトモキセチン群において 5%以上の発現率が認められた事象

対象とした試験：（BID 試験）HFBG 試験、LYAC 試験、LYAS 試験、LYBI 試験、LYBP 試験

（QD 試験）LYAT 試験、LYAW 試験、LYAX 試験、LYBG 試験、LYCC 試験、LYBX 試験、LYCZ 試験、S010 試験

*部分集団間のおッズ比を、Breslow-Day 検定を用いて比較した。

T2.7.4.199.xls Table2.7.4.199_1

（注 1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.5.1.5.6.7 バイタルサイン、身長、体重及び心電図

LYBC 試験及び LYAC 試験において、以下の各解析の ODD 併存の有無別による部分集団解析を実施した。結果は第 2.7.4.7.4.6 項に示した。

LYBC 試験の身長の変化量で、部分集団と投与群との交互作用に統計学的に有意な差が認められた ($p=0.009$)。身長の平均変化量のプラセボ群との差が、ODD 併存無しの集団では ATX のいずれの用量群でもマイナスだったのに対し、ODD 併存ありの集団については ATX_1.2 群ではマイナス、ATX_0.5 群及び ATX_1.8 群ではプラスであったことが影響したと考えられ、臨床的に意義のある差とは考えられなかった。

全体として、バイタルサイン、身長及び体重の変化量、バイタルサイン及び体重のカテゴリー解析、心電図の変化量及びカテゴリー解析の結果からは、ODD 併存の有無による臨床的に重要と考えられる差は認められなかった。

- バイタルサイン、身長及び体重のベースラインからの変化量：表 2.7.4.7-151
- バイタルサイン異常：表 2.7.4.7-152
- 心電図のベースラインからの変化量：表 2.7.4.7-153
- 心電図異常：表 2.7.4.7-154

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 中枢刺激薬の使用経験の有無別

AD/HD の薬物治療に中枢刺激薬が用いられるため、中枢刺激薬の使用経験の有無により、部分集団解析を実施した。

2.7.4.5.2.1.1 LYBC 試験

LYBC 試験で、アトモキシチン群で 5%以上見られた有害事象を中枢刺激薬の使用経験の有無別に表 2.7.4-428 に示した。

1 件以上有害事象が認められた症例は、使用経験の無い集団で ATX_ALL 群 79.5% (66/83)、プラセボ群 63.3% (19/30)、発現率の差 16.2%、使用経験のある集団で ATX_ALL 群 78.0% (78/100)、プラセボ群 75.0% (24/32)、発現率の差 3.0%であった。

比較的良好に見られた個別の事象ごとに、使用経験の有無による ATX_ALL 群とプラセボ群との有害事象発現率の差を評価した場合、いずれの部分集団でも ATX_ALL 群での発現率が 5%以上高かった事象は嘔吐のみであった。嘔吐の ATX_ALL 群とプラセボ群との発現率の差は、使用経験の無い集団で 7.2%、使用経験のある集団で 9.0%であった。

ATX_ALL 群とプラセボ群との 1 件以上の有害事象発現率の差及び個々の事象の評価から、有害事象の発現率に中枢刺激薬の使用経験の有無による影響はないと考えられた。

表 2.7.4-428. 中枢刺激薬の使用経験の有無別の有害事象（LYBC 試験）

有害事象名 MedDRA (Version 9.1)		中枢刺激薬の 使用経験の有無		PLC		ATX_0.5		ATX_1.2		ATX_1.8		ATX_ALL	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		30	19(63.3)	28	23(82.1)	27	21(77.8)	28	22(78.6)	83	66(79.5)	83	66(79.5)
		32	24(75.0)	34	26(76.5)	33	26(78.8)	33	26(78.8)	100	78(78.0)	100	78(78.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	30	4(13.3)	28	6(21.4)	27	5(18.5)	28	4(14.3)	83	15(18.1)	83	15(18.1)
		32	6(18.8)	34	5(14.7)	33	2(6.1)	33	7(21.2)	100	14(14.0)	100	14(14.0)
頭痛	Headache	30	1(3.3)	28	3(10.7)	27	5(18.5)	28	7(25.0)	83	15(18.1)	83	15(18.1)
		32	3(9.4)	34	4(11.8)	33	5(15.2)	33	2(6.1)	100	11(11.0)	100	11(11.0)
食欲減退	Decreased appetite	30	1(3.3)	28	2(7.1)	27	5(18.5)	28	8(28.6)	83	15(18.1)	83	15(18.1)
		32	1(3.1)	34	1(2.9)	33	1(3.0)	33	5(15.2)	100	7(7.0)	100	7(7.0)
傾眠	Somnolence	30	1(3.3)	28	1(3.6)	27	3(11.1)	28	3(10.7)	83	7(8.4)	83	7(8.4)
		32	3(9.4)	34	3(8.8)	33	3(9.1)	33	5(15.2)	100	11(11.0)	100	11(11.0)
悪心	Nausea	30	1(3.3)	28	4(14.3)	27	3(11.1)	28	2(7.1)	83	9(10.8)	83	9(10.8)
		32	2(6.3)	34	0(0.0)	33	3(9.1)	33	4(12.1)	100	7(7.0)	100	7(7.0)
嘔吐	Vomiting	30	0(0.0)	28	1(3.6)	27	3(11.1)	28	2(7.1)	83	6(7.2)	83	6(7.2)
		32	0(0.0)	34	2(5.9)	33	4(12.1)	33	3(9.1)	100	9(9.0)	100	9(9.0)
腹痛	Abdominal pain	30	2(6.7)	28	4(14.3)	27	2(7.4)	28	1(3.6)	83	7(8.4)	83	7(8.4)
		32	3(9.4)	34	1(2.9)	33	2(6.1)	33	1(3.0)	100	4(4.0)	100	4(4.0)
下痢	Diarrhoea	30	1(3.3)	28	0(0.0)	27	3(11.1)	28	1(3.6)	83	4(4.8)	83	4(4.8)
		32	1(3.1)	34	1(2.9)	33	3(9.1)	33	3(9.1)	100	7(7.0)	100	7(7.0)

ATX_ALL 群での発現率が 5%以上で認められた有害事象
A_T14_23c.tsv

2.7.4.5.2.1.2 S010 試験

S010 試験で、アトモキセチン群で 5%以上見られた有害事象を中枢刺激薬の使用経験の有無別に表 2.7.4-429 に示した。

1 件以上有害事象が認められた症例は、使用経験のある集団で ATX 群 75.6% (31/41)、プラセボ群 40.0% (8/20)、発現率の差 35.6%、使用経験の無い集団で ATX 群 76.7% (23/30)、プラセボ群 57.1% (8/14)、発現率の差 19.6%であった。

また、比較的良好に見られた個別の事象ごとに、使用経験の有無により ATX 群とプラセボ群との有害事象発現率の差を評価したが、いずれの部分集団でも ATX 群での発現率が 10%以上高かった事象は傾眠であった。ATX 群とプラセボ群との発現率の差は、使用経験あり、使用経験無しの順にそれぞれ、傾眠では 17.0%、12.4%であった。また、ATX 群での発現率がいずれの部分集団でも 5%以上高かった食欲減退、悪心、疲労の ATX 群とプラセボ群との発現率の差は、使用経験あり、使用経験無しの順に、食欲減退では 31.6%、8.1%、悪心では 9.8%、26.7%、疲労では 9.8%、6.7%であった。

ATX 群とプラセボ群との 1 件以上の有害事象発現率の差及び個々の事象の評価から、中枢刺激薬の使用経験の有無による有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。有害事象の発現率に中枢刺激薬の使用経験の有無による影響はないと考えられた。

表 2.7.4-429. 中枢刺激薬の使用経験の有無別の有害事象 (S010 試験)

有害事象名 MedDRA PT (Version9.0)		中枢刺激薬の使用 経験の有無	PLC		ATX	
			N	n (%)	N	n (%)
1 件以上有害事象が認められた症例数		有	20	8(40.0)	41	31(75.6)
		無	14	8(57.1)	30	23(76.7)
食欲減退	Decreased appetite	有	20	1(5.0)	41	15(36.6)
		無	14	4(28.6)	30	11(36.7)
傾眠	Somnolence	有	20	1(5.0)	41	9(22.0)
		無	14	2(14.3)	30	8(26.7)
悪心	Nausea	有	20	0(0.0)	41	4(9.8)
		無	14	0(0.0)	30	8(26.7)
咳嗽	Cough	有	20	4(20.0)	41	4(9.8)
		無	14	3(21.4)	30	5(16.7)
浮動性めまい	Dizziness	有	20	1(5.0)	41	4(9.8)
		無	14	0(0.0)	30	3(10.0)
頭痛	Headache	有	20	2(10.0)	41	3(7.3)
		無	14	0(0.0)	30	4(13.3)
疲労	Fatigue	有	20	0(0.0)	41	4(9.8)
		無	14	0(0.0)	30	2(6.7)
嘔吐	Vomiting	有	20	1(5.0)	41	1(2.4)
		無	14	1(7.1)	30	4(13.3)
下痢	Diarrhoea	有	20	0(0.0)	41	1(2.4)
		無	14	0(0.0)	30	3(10.0)
鼻閉	Nasal congestion	有	20	0(0.0)	41	2(4.9)
		無	14	0(0.0)	30	2(6.7)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	有	20	2(10.0)	41	0(0.0)
		無	14	0(0.0)	30	4(13.3)
鼻漏	Rhinorrhoea	有	20	3(15.0)	41	2(4.9)
		無	14	1(7.1)	30	2(6.7)
体重減少	Weight decreased	有	20	0(0.0)	41	3(7.3)
		無	14	0(0.0)	30	1(3.3)

ATX 群において 5%以上の発現率で認められた事象
A_S010_TEAESUB_TAE_S_PSTI.tsv

2.7.4.5.2.1.3 LYBR 試験

LYBR 試験で、アトモキセチン群で 5%以上見られた有害事象を中枢刺激薬の使用経験の有無別に表 2.7.4-430 に示した。

アトモキセチン群で 1 件以上有害事象が認められた症例は、使用経験のある集団で 89.5% (34/38)、使用経験の無い集団で 85.7% (108/126) であった。また、比較的よく見られた有害事象のうち、アトモキセチン群において中枢刺激薬の使用経験の有無による集団間の発現率の差が 10%以上であった事象は認められなかった。

プラセボ対照試験ではないため評価は難しいが、有害事象の発現率に中枢刺激薬の使用経験の有無による影響はないと考えられた。

表 2.7.4-430. 中枢刺激薬の使用経験の有無別の有害事象 (LYBR 試験)

有害事象名 MedDRA PT (Version9.0)		中枢刺激薬の 使用経験の有無	アトモキセチン		メチルフェニデート	
			N	n (%)	N	n (%)
1 件以上有害事象が認められた症例数		有	38	34(89.5)	42	26(61.9)
		無	126	108(85.7)	124	86(69.4)
食欲不振	Anorexia	有	38	14(36.8)	42	10(23.8)
		無	126	47(37.3)	124	32(25.8)
食欲減退	Decreased appetite	有	38	11(28.9)	42	8(19.0)
		無	126	35(27.8)	124	24(19.4)
傾眠	Somnolence	有	38	12(31.6)	42	2(4.8)
		無	126	31(24.6)	124	4(3.2)
悪心	Nausea	有	38	5(13.2)	42	3(7.1)
		無	126	28(22.2)	124	14(11.3)
浮動性めまい	Dizziness	有	38	7(18.4)	42	3(7.1)
		無	126	18(14.3)	124	9(7.3)
頭痛	Headache	有	38	5(13.2)	42	4(9.5)
		無	126	20(15.9)	124	12(9.7)
嘔吐	Vomiting	有	38	6(15.8)	42	0(0.0)
		無	126	13(10.3)	124	6(4.8)
腹痛	Abdominal pain	有	38	3(7.9)	42	4(9.5)
		無	126	12(9.5)	124	11(8.9)
疲労	Fatigue	有	38	4(10.5)	42	2(4.8)
		無	126	9(7.1)	124	3(2.4)
咳嗽	Cough	有	38	1(2.6)	42	2(4.8)
		無	126	10(7.9)	124	8(6.5)
発熱	Pyrexia	有	38	1(2.6)	42	8(19.0)
		無	126	10(7.9)	124	9(7.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	有	38	1(2.6)	42	4(9.5)
		無	126	8(6.3)	124	7(5.6)

ATX 群において 5%以上の発現率で認められた事象
A_LYBR_TEAESUB_TAE_S_PSTI.tsv

2.7.4.5.2.1.4 LYAC 試験

LYAC 試験で、アトモキセチン群で 5%以上見られた有害事象を中枢刺激薬の使用経験の有無別に表 2.7.4-431 に示した。

1 件以上有害事象が認められた症例は、使用経験のある集団で ATX_ALL 群 74.5% (111/149)、プラセボ群 78.7% (48/61)、発現率の差 4.2%、使用経験の無い集団で ATX_ALL 群 79.0% (49/62)、プラセボ群 77.3% (17/22)、発現率の差 1.7%であった。

比較的によく見られた個別の事象ごとに、使用経験の有無により ATX_ALL 群とプラセボ群との有害事象発現率の差を評価した場合、いずれの部分集団でも ATX_ALL 群での発現率が 5%以上高かった事象は咳嗽（使用経験あり 5.4%、使用経験無し 6.8%、発現率の差 1.4%）であった。

ATX_ALL 群とプラセボ群との 1 件以上の有害事象発現率の差及び個々の事象の評価から、有害事象の発現率に中枢刺激薬の使用経験の有無による影響はないと考えられた。

表 2.7.4-431. 中枢刺激薬の使用経験の有無別の有害事象（LYAC 試験）

有害事象名 MedDRA PT (Version9.0)		中枢刺激薬の 使用経験の有無		PLC		ATX_0.5		ATX_1.2		ATX_1.8		ATX_ALL	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		61	48(78.7)	32	23(71.9)	60	47(78.3)	57	41(71.9)	149	111(74.5)		
		22	17(77.3)	12	11(91.7)	24	17(70.8)	26	21(80.8)	62	49(79.0)		
頭痛	Headache	61	14(23.0)	32	8(25.0)	60	14(23.3)	57	10(17.5)	149	32(21.5)		
		22	5(22.7)	12	3(25.0)	24	8(33.3)	26	13(50.0)	62	24(38.7)		
上腹部痛	Abdominal pain upper	61	4(6.6)	32	1(3.1)	60	10(16.7)	57	8(14.0)	149	19(12.8)		
		22	4(18.2)	12	3(25.0)	24	3(12.5)	26	5(19.2)	62	11(17.7)		
咳嗽	Cough	61	2(3.3)	32	3(9.4)	60	4(6.7)	57	6(10.5)	149	13(8.7)		
		22	1(4.5)	12	3(25.0)	24	2(8.3)	26	2(7.7)	62	7(11.3)		
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	61	8(13.1)	32	1(3.1)	60	6(10.0)	57	4(7.0)	149	11(7.4)		
		22	4(18.2)	12	4(33.3)	24	1(4.2)	26	4(15.4)	62	9(14.5)		
嘔吐	Vomiting	61	4(6.6)	32	3(9.4)	60	6(10.0)	57	7(12.3)	149	16(10.7)		
		22	2(9.1)	12	0(0.0)	24	2(8.3)	26	2(7.7)	62	4(6.5)		
食欲減退	Decreased appetite	61	2(3.3)	32	1(3.1)	60	5(8.3)	57	5(8.8)	149	11(7.4)		
		22	2(9.1)	12	1(8.3)	24	4(16.7)	26	3(11.5)	62	8(12.9)		
浮動性めまい	Dizziness	61	0(0.0)	32	3(9.4)	60	2(3.3)	57	2(3.5)	149	7(4.7)		
		22	1(4.5)	12	2(16.7)	24	3(12.5)	26	3(11.5)	62	8(12.9)		
傾眠	Somnolence	61	1(1.6)	32	0(0.0)	60	2(3.3)	57	7(12.3)	149	9(6.0)		
		22	2(9.1)	12	1(8.3)	24	2(8.3)	26	2(7.7)	62	5(8.1)		
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	61	6(9.8)	32	0(0.0)	60	3(5.0)	57	4(7.0)	149	7(4.7)		
		22	2(9.1)	12	3(25.0)	24	1(4.2)	26	1(3.8)	62	5(8.1)		
悪心	Nausea	61	4(6.6)	32	1(3.1)	60	4(6.7)	57	1(1.8)	149	6(4.0)		
		22	0(0.0)	12	1(8.3)	24	1(4.2)	26	3(11.5)	62	5(8.1)		
発疹	Rash	61	1(1.6)	32	2(6.3)	60	4(6.7)	57	3(5.3)	149	9(6.0)		
		22	0(0.0)	12	1(8.3)	24	0(0.0)	26	1(3.8)	62	2(3.2)		
耳感染	Ear infection	61	0(0.0)	32	0(0.0)	60	1(1.7)	57	3(5.3)	149	4(2.7)		
		22	0(0.0)	12	0(0.0)	24	1(4.2)	26	1(3.8)	62	2(3.2)		

(続く)

表 2.7.4-431. 中枢刺激薬の使用経験の有無別の有害事象（LYAC 試験）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Version9.0)		中枢刺激薬の 使用経験の有無		PLC		ATX_0.5		ATX_1.2		ATX_1.8		ATX_ALL	
				N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
耳痛	Ear pain	有		61	0 (0.0)	32	0 (0.0)	60	0 (0.0)	57	4 (7.0)	149	4 (2.7)
		無		22	0 (0.0)	12	0 (0.0)	24	2 (8.3)	26	0 (0.0)	62	2 (3.2)
そう痒症	Pruritus	有		61	0 (0.0)	32	0 (0.0)	60	1 (1.7)	57	3 (5.3)	149	4 (2.7)
		無		22	0 (0.0)	12	0 (0.0)	24	0 (0.0)	26	1 (3.8)	62	1 (1.6)
節足動物咬傷	Arthropod bite	有		61	0 (0.0)	32	0 (0.0)	60	0 (0.0)	57	2 (3.5)	149	2 (1.3)
		無		22	0 (0.0)	12	0 (0.0)	24	0 (0.0)	26	1 (3.8)	62	1 (1.6)

アトモセチン群において、5%以上の発現率又は、Cochran Armitage 傾向検定で有意だった事象
A_T14_23_BSTM.doc

2.7.4.5.2.1.5 短期投与試験 (BID/QD) の併合解析

短期投与試験 (BID/QD) の併合解析より、アトモセチン群で 5%以上見られた有害事象について中枢刺激薬の使用経験の有無別にプラセボ群に対するアトモセチン群のオッズ比を表 2.7.4-432 に示した。

アトモセチン群で 1 件以上有害事象が認められた症例は、中枢刺激薬使用経験がない患者及びある患者でそれぞれ 74.6% (467/626) 及び 74.9% (672/897) であり、プラセボ群に対するアトモセチン群のオッズ比は、それぞれ 1.63 及び 1.65 であった。中枢刺激薬使用経験の有無別のオッズ比の間に統計学的に有意な差は見られなかった ($p=0.949$)。

5%以上の発現率が認められ、かつプラセボ群に対するアトモセチン群のオッズ比に中枢刺激薬の使用経験有無の間で統計学的に有意な差が見られた事象はなかった。

以上の結果より、有害事象の発現率に中枢刺激薬の使用経験の有無による影響はないと考えられた。

表 2.7.4-432. 中枢刺激薬使用経験の有無別の有害事象（短期投与併合解析（注¹）：BID/QD）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)	中枢刺激薬の 使用経験の有無	プラセボ		アトモキセチン		推定値	オッズ比		p 値*
		N	n (%)	N	n (%)		信頼下限	信頼上限	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		361	232 64.3	626	467 74.6	1.63	1.23	2.16	0.949
	無	539	347 64.4	897	672 74.9	1.65	1.31	2.08	-
頭痛	無	361	53 14.7	626	126 20.1	1.46	1.03	2.08	0.335
	有	539	89 16.5	897	169 18.8	1.17	0.89	1.56	-
食欲減退	無	361	24 6.6	626	119 19	3.3	2.08	5.22	0.072
	有	539	15 2.8	897	137 15.3	6.3	3.65	10.86	-
上腹部痛	無	361	41 11.4	626	87 13.9	1.26	0.85	1.87	0.118
	有	539	40 7.4	897	121 13.5	1.95	1.34	2.83	-
嘔吐	無	361	18 5	626	75 12	2.59	1.52	4.41	0.189
	有	539	34 6.3	897	90 10	1.66	1.1	2.5	-
悪心	無	361	15 4.2	626	63 10.1	2.58	1.45	4.6	0.592
	有	539	27 5	897	90 10	2.11	1.36	3.3	-
傾眠	無	361	13 3.6	626	62 9.9	2.94	1.59	5.43	0.577
	有	539	18 3.3	897	67 7.5	2.34	1.37	3.98	-
疲労	無	361	13 3.6	626	47 7.5	2.17	1.16	4.07	0.432
	有	539	15 2.8	897	72 8	3.05	1.73	5.37	-
咳嗽	無	361	31 8.6	626	37 5.9	0.67	0.41	1.1	0.368
	有	539	37 6.9	897	56 6.2	0.9	0.59	1.39	-
鼻咽頭炎	無	361	23 6.4	626	32 5.1	0.79	0.46	1.38	0.632
	有	539	35 6.5	897	55 6.1	0.94	0.61	1.46	-
易刺激性	無	361	11 3	626	38 6.1	2.06	1.04	4.08	0.892
	有	539	15 2.8	897	47 5.2	1.93	1.07	3.49	-
咽喉頭疼痛	無	361	23 6.4	626	36 5.8	0.9	0.52	1.54	0.073
	有	539	46 8.5	897	38 4.2	0.47	0.3	0.74	-
浮動性めまい	無	361	6 1.7	626	34 5.4	3.4	1.41	8.17	0.986
	有	539	7 1.3	897	38 4.2	3.36	1.49	7.58	-
体重減少	無	361	1 0.3	626	16 2.6	9.44	1.25	71.5	0.897
	有	539	2 0.4	897	26 2.9	8.01	1.89	33.9	-

(続く)

表 2.7.4-432. 中枢刺激薬使用経験の有無別の有害事象（短期投与併合解析^(注1)：BID/QD）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		中枢刺激薬の 使用経験の有無		プラセボ			アトモキセチン			オッズ比			p 値*
				N	n	(%)	N	n	(%)	推定値	信頼下限	信頼上限	
下痢	Diarrhoea	無		361	16	4.4	626	18	2.9	0.64	0.32	1.27	0.646
		有		539	25	4.6	897	22	2.5	0.52	0.29	0.93	-
発疹	Rash	無		361	2	0.6	626	12	1.9	3.51	0.78	15.76	0.447
		有		539	8	1.5	897	24	2.7	1.82	0.81	4.09	-
胃不快感	Stomach discomfort	無		361	5	1.4	626	23	3.7	2.72	1.02	7.21	0.448
		有		539	5	0.9	897	13	1.4	1.57	0.56	4.43	-
食欲不振	Anorexia	無		361	5	1.4	626	21	3.4	2.47	0.92	6.61	0.764
		有		539	4	0.7	897	13	1.4	1.97	0.64	6.06	-
鼻閉	Nasal congestion	無		361	15	4.2	626	13	2.1	0.49	0.23	1.04	0.775
		有		539	22	4.1	897	21	2.3	0.56	0.31	1.03	-
腹痛	Abdominal pain	無		361	0	0	626	13	2.1	-	-	-	0.064
		有		539	6	1.1	897	20	2.2	2.03	0.81	5.08	-
鎮静	Sedation	無		361	1	0.3	626	10	1.6	5.84	0.75	45.84	0.767
		有		539	3	0.6	897	20	2.2	4.07	1.21	13.78	-
気分動揺	Mood swings	無		361	3	0.8	626	11	1.8	2.13	0.59	7.7	0.400
		有		539	2	0.4	897	16	1.8	4.88	1.12	21.29	-
便秘	Constipation	無		361	3	0.8	626	13	2.1	2.53	0.72	8.94	0.859
		有		539	2	0.4	897	10	1.1	3.03	0.66	13.87	-
消化不良	Dyspepsia	無		361	0	0	626	4	0.6	-	-	-	0.466
		有		539	2	0.4	897	14	1.6	4.26	0.96	18.8	-
食欲亢進	Increased appetite	無		361	4	1.1	626	5	0.8	0.72	0.19	2.69	0.300
		有		539	15	2.8	897	8	0.9	0.31	0.13	0.75	-
早朝覚醒	Early morning awakening	無		361	0	0	626	3	0.5	-	-	-	-
		有		539	0	0	897	9	1	-	-	-	-
散瞳	Mydriasis	無		361	0	0	626	3	0.5	-	-	-	-
		有		539	0	0	897	8	0.9	-	-	-	-

(続く)

表 2.7.4-432. 中枢刺激薬使用経験の有無別の有害事象（短期投与併合解析（注1）：BID/QD）（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		中枢刺激薬の 使用経験の有無	プラセボ		アトモキセチン		オッズ比 信頼下限 信頼上限		p 値*
			N	n (%)	N	n (%)			
関節痛	Arthralgia	無	361	9 2.5	626	5 0.8	0.1	0.95	0.633
		有	539	5 0.9	897	4 0.4	0.13	1.79	-
無力症	Asthenia	無	361	0 0	626	4 0.6	-	-	-
		有	539	0 0	897	4 0.4	-	-	-
遺尿	Enuresis	無	361	6 1.7	626	1 0.2	0.01	0.79	0.132
		有	539	4 0.7	897	4 0.4	0.15	2.41	-
季節性アレルギー	Seasonal allergy	無	361	2 0.6	626	2 0.3	0.08	4.1	0.272
		有	539	5 0.9	897	1 0.1	0.01	1.02	-
体重増加	Weight increased	無	361	2 0.6	626	0 0	-	-	0.636
		有	539	9 1.7	897	1 0.1	0.01	0.52	-

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。
アトモキセチン群において5%以上の発現率が認められた事象
対象とした試験：（BID試験）HFBG試験、HFBK試験、LYAC試験、LYAS試験、LYBI試験、LYBP試験
（QD試験）LYAT試験、LYAW試験、LYAX試験、LYBG試験、LYCC試験、LYBX試験、LYCZ試験、S010試験
*部分集団間のオッズ比を、Breslow-Day検定を用いて比較した。
T2.7.4.203.xls Table2.7.4.203_1
（注1）：表 2.7.4-3 参照

2.7.4.5.2.1.6 バイタルサイン、身長、体重及び心電図

LYBC 試験及び LYAC 試験において、以下の各解析の中枢刺激薬の使用経験の有無別による部分集団解析を実施した。結果は第 2.7.4.7.4.7 項に示した。

バイタルサイン、身長及び体重の変化量、バイタルサイン及び体重のカテゴリ解析、心電図の変化量及びカテゴリ解析の結果からは、中枢刺激薬の使用経験の有無による臨床的に重要と考えられる差は認められなかった。

- バイタルサイン、身長及び体重のベースラインからの変化量：表 2.7.4.7-155
- バイタルサイン異常：表 2.7.4.7-156
- 心電図のベースラインからの変化量：表 2.7.4.7-157
- 心電図異常：表 2.7.4.7-158

2.7.4.5.3 薬物相互作用

アトモキシセチンと他の薬物との相互作用を検討するために、臨床薬理試験を実施した。以下に各臨床薬理試験の安全性の結果の要約を示した。また、AD/HD 患者を対象に他剤とアトモキシセチンを併用した臨床試験の安全性の結果を記載した。個々の臨床薬理試験の結果を第 2.7.2 項に示した。

2.7.4.5.3.1 メチルフェニデート

アトモキシセチンとメチルフェニデートとの薬物相互作用を検討するため、健康成人を対象に LYAP 試験を実施した。更に、AD/HD 患者を対象にアトモキシセチンとメチルフェニデートの併用投与の安全性を評価した LYBU 試験の結果、及びメチルフェニデートからアトモキシセチンへの切り替えの過程で両剤を併用した LYCI 試験における併用期間中の安全性を記載する。

2.7.4.5.3.1.1 臨床薬理試験 (LYAP 試験)

LYAP 試験は、健康成人 (CYP2D6 EM) 12 例を対象とした二重盲検、無作為化、3 期プラセボ対照試験であり、アトモキシセチンとメチルフェニデートの単回投与もしくは反復投与で単剤投与及び併用投与したときの心拍数に対する影響を評価することを主目的として実施した。また、アトモキシセチン 60 mg (1 日 2 回、120 mg/日) とメチルフェニデート 60 mg (1 日 1 回) 併用時の安全性も評価した。試験デザインの詳細は第 2.7.2.2.6 項に示す。

アトモキシセチン及びメチルフェニデートの単回投与における心拍数への影響を図 2.7.4.5.3-1 及び表 2.7.4.5.3-1 に示す。メチルフェニデートによる心拍数への影響は、投与後 1 時間から 2.5 時間まではアトモキシセチンによる影響と同様であったが、投与後 3 時間から 8 時間ではアトモキシセチンによる心拍数への影響より大きかった。また、その影響はアトモキシセチンに比べ長時間認められた。アトモキシセチンの単回投与による心拍数増加の影響は、投与後 1 時間から 5 時間まで認められ、平均値はおよそ 10 bpm であった。

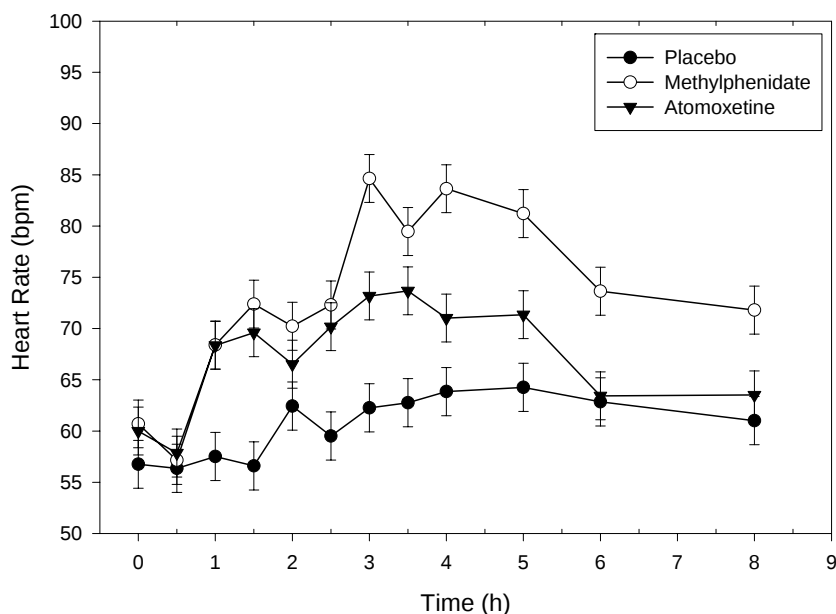


図 2.7.4.5.3-1. アトモキセチン 60 mg (1 日 2 回) 及びメチルフェニデート 60 mg (1 日 1 回) を単回投与したときの平均心拍数 (±標準誤差) の経時的推移 (LYAP 試験)

(LYAP CSR Figure LYAP11.2)

表 2.7.4.5.3-1. アトモキセチン 60 mg (1 日 2 回) 及びメチルフェニデート 60 mg (1 日 1 回) を単回投与したときの平均心拍数の比較 (LYAP 試験)

時間 (hr)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	6.0	8.0
MPH vs. PLC			**	**	*	**	**	**	**	**	**	**
ATX vs. PLC			**	**		**	**	**	*	*		
ATX vs. MPH							**		**	**	**	**

* : <0.05, ** : p<0.01

略語 : MPH=メチルフェニデート、ATX=アトモキセチン、PLC=プラセボ

p 値 : ベースライン値を共変量とした混合効果経時測定データの共分散分析モデル

Source Data: Data on file at Lilly Clinic

US ISS 5.4.39

アトモキセチン及びメチルフェニデートの反復投与 (3~5 日間) における心拍数への影響を図 2.7.4.5.3-2 及び表 2.7.4.5.3-2 に示す。アトモキセチン単剤の反復投与ではプラセボ投与に比べて投与後 2.5 時間の時点で統計学的に有意に心拍数を増加させた。一方、メチルフェニデート単剤の反復投与はプラセボ投与に比べて投与後 1.5 時間から 6 時間にかけて統計学的に有意に心拍数を増加させた。アトモキセチンとメチルフェニデートを併用投与 (いずれも反復投与) したとき、プラセボ投与に比べて心拍数の増加が見られた。メチルフェニデート単剤の反復投与と両剤の併用反復投与時を比べると、心拍数の増加は同程度であり (図 2.7.4.5.3-2)、統計学的にも有意でなかった (表 2.7.4.5.3-2)。

日内最大変化量について、両薬剤の併用反復投与は、プラセボ投与に比べて心拍数の増加が 16 bpm であり、これはアトモキシセチン単剤と比べて大きかった（+9 bpm、 $p=0.066$ ）が、メチルフェニデート単剤とは同程度であった（-4 bpm、 $p=0.387$ ）（表 2.7.4.7.4.8-1）。

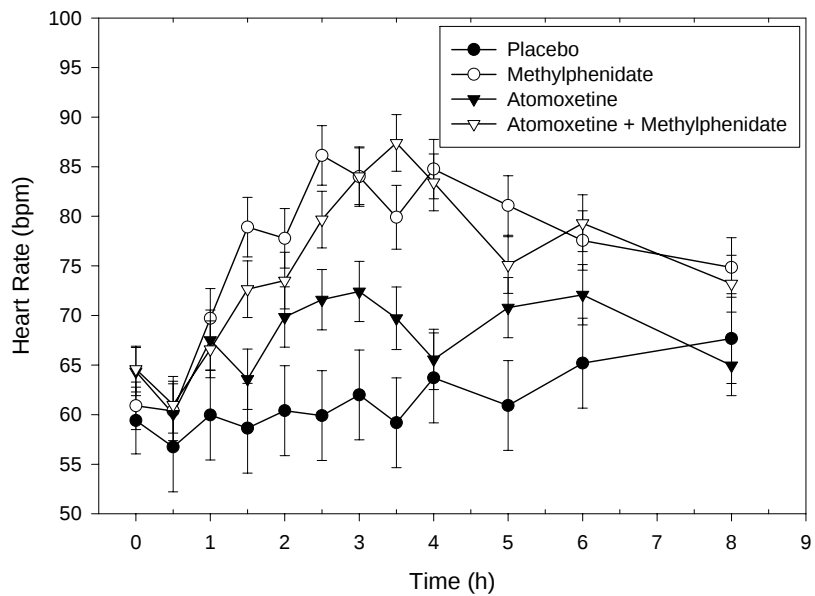


図 2.7.4.5.3-2. アトモキシセチン 60 mg（1 日 2 回）及びメチルフェニデート 60 mg（1 日 1 回）を反復投与したときの平均心拍数（±標準誤差）の経時的推移（LYAP 試験）

（LYAP CSR Figure LYAP 11.1）

表 2.7.4.5.3-2. アトモキシセチン 60 mg（1 日 2 回）及びメチルフェニデート 60 mg（1 日 1 回）を反復投与したときの平均心拍数の比較（LYAP 試験）

時間 (hr)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0	6.0	8.0
MPH vs. PLC				**	**	**	**	**	**	**	*	
ATX vs. PLC						*						
ATX + MPH vs. PLC				**	*	**	**	**	**	**	**	
ATX + MPH vs. MPH												

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$,
略語：MPH=メチルフェニデート、ATX=アトモキシセチン、PLC=プラセボ
p 値：ベースライン値を共変量とした混合効果経時測定データの共分散分析モデル
Source Data: Data on file at Lilly Clinic
US ISS 5.4.38

以上、アトモキシセチン単剤及びメチルフェニデート単剤の単回及び反復投与により心拍数は増加したが、両剤の併用反復投与による心拍数の更なる増加は認められなかった。アトモキシセチン単回投与、反復投与、及びメチルフェニデートとの併用において、心拍数に臨床的に問題となる増加は認められなかった。更に、アトモキシセチンとメチルフェ

ストラテラカプセル

ニデートの併用投与は、アトモキセチンの全身血管抵抗や血圧の変化（収縮期、拡張期）といった血行力学的作用に対する影響は示さなかった。

本治験で見られた有害事象のうち、頻度が高かった有害事象は、頻脈（13 件、6 例）、口内乾燥（10 件、5 例）、斑状出血（10 件、7 例）及び口渇（8 件、6 例）であった（表 2.7.4.7.4.8-2 及び表 2.7.4.7.4.8-3）。併用投与では総じて有害事象の件数が大きくなると考えられるが、浮動性めまいの発現についてはアトモキセチン単剤とアトモキセチン及びメチルフェニデートの併用投与との間に差は認められなかった（表 2.7.4.7.4.8-4）。アトモキセチン単剤投与では臨床的に問題となる事象は認められず、またアトモキセチンとメチルフェニデートの併用投与による有害事象の発現率やその重症度に相加的もしくは相乗的な影響は見られず、忍容性は良好であった。

2.7.4.5.3.1.2 臨床試験（LYBU 試験、LYCI 試験）

LYBU 試験は、中枢刺激薬無効例と判断され、かつアトモキセチン短期投与経験がある 6 歳以上 12 歳以下の小児 AD/HD 患者 24 例を対象として、アトモキセチン（最高用量 1.4 mg/kg/日）とプラセボ又はメチルフェニデート徐放製剤（最高用量 1.1 mg/kg/日）の 1 日 1 回併用投与時の安全性を比較する無作為化二重盲検比較試験であった。本試験の試験期間 IIa では、アトモキセチン（1.4 mg/kg/日まで漸増）＋プラセボの併用投与を約 4 週間行った。その後、症状の改善を評価し、寛解例（CGI-ADHD－重症度スコアが 1 又は 2 であれば「寛解」と定義した）には、アトモキセチン＋プラセボ併用投与を更に 6 週間継続した（試験期間 IIb）。試験期間 IIa（約 4 週間後）において顕著な効果が認められなかった患者（非寛解例）には、試験期間 IIb において、アトモキセチン（最高 1.4 mg/kg/日）とプラセボとの併用（アトモキセチン＋プラセボ併用群）又はメチルフェニデート徐放製剤（最高 1.1 mg/kg/日）との併用（アトモキセチン＋メチルフェニデート徐放製剤併用群）に無作為に割り付けた。

治療期間 IIb において、バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数）のカテゴリー解析より、メチルフェニデート徐放製剤併用群とプラセボ併用投与群の間に問題となるような差は見られなかった。寛解例（アトモキセチンとプラセボ併用群）4 例中 2 例（50%）、アトモキセチンとメチルフェニデート徐放製剤併用群 9 例中 5 例（55.6%）に、アトモキセチンとプラセボ併用群 8 例中 6 例（75%）に有害事象が見られ、その発現率に問題となるような差は見られなかった。また、死亡又はその他の重篤な有害事象は見られなかった。プラセボ併用群で 1 件重度の有害事象（易刺激性）が報告された。心電図や臨床検査値に臨床的に問題となる変化は見られなかった。アトモキセチンとメチルフェニデート徐放製剤との併用投与は安全で、忍容性が良好であった。

LYCI 試験は、中枢刺激薬に忍容性がないか又は中枢刺激薬が奏効せず、薬剤の切り替えを必要とする 6 歳以上 18 歳未満の小児 AD/HD 患者 62 例を対象として、中枢刺激薬からアトモキセチンに切り替えた際の AD/HD 症状の変化を評価した非盲検試験であった。

前治療中枢刺激薬（メチルフェニデート又はアンフェタミン）からアトモキシチンへの切り替えの過程で、アトモキシチンと中枢刺激薬を併用投与した（試験期間 II）。試験期間 II は、約 2 週間の試験期間のうち、最初の 1 週間は、中枢刺激薬の用量は減らさずにアトモキシチン 0.5 mg/kg/日を追加し、2 週間目には中枢刺激薬の用量を前用量の半分に減量し、アトモキシチンを 1.2 mg/kg/日に増量した。続く試験期間 III（5 週間）では、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日を単独投与することとした。

中枢刺激薬からアトモキシチンへの切り替えの際のアトモキシチン及び中枢刺激薬との併用投与により問題となるような安全性の所見は認められなかった。

以上、アトモキシチンとメチルフェニデートとの併用投与で、臨床的に問題となるような相互作用は認められなかった。

2.7.4.5.3.2 βアドレナリン作動性受容体アゴニスト

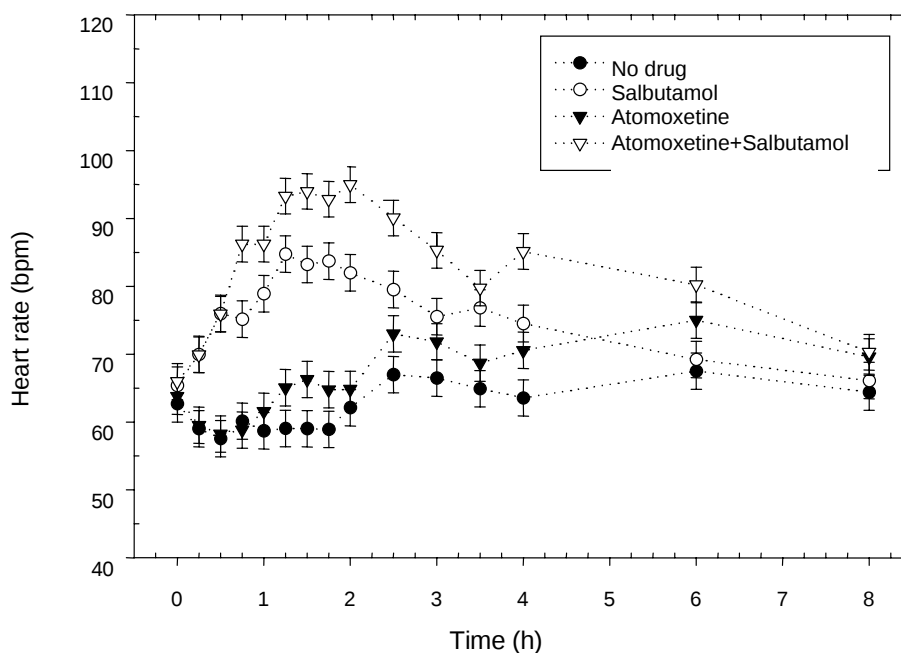
アトモキシチンとβアドレナリン作動性受容体アゴニストとの薬物相互作用を検討するため、健康成人を対象に HFBO 試験及び LYDP 試験の 2 試験を実施した。各試験の安全性の結果を以下に示した。

2.7.4.5.3.2.1 サルブタモール（HFBO 試験）

HFBO 試験は、健康成人（CYP2D6 EM）13 例を対象とした二重盲検、無作為化、2 期ラテン方格クロスオーバー試験であり、サルブタモール静脈内単回投与後の心拍数変化に対するアトモキシチン反復投与の影響を評価することを主目的として実施した。アトモキシチンを 60 mg（1 日 2 回、120 mg/日）投与し、サルブタモールを 5 µg/分の速度で 2 時間かけて投与（600 µg）したときの安全性を評価した。試験デザインの詳細は第 2.7.2.2.6 項に示す。

サルブタモール単剤投与及びサルブタモールとアトモキシチンの併用投与のいずれも、投与後 15 分から 4 時間後において、プラセボ投与に比べ心拍数の増加が見られた（図 2.7.4.5.3-3 及び表 2.7.4.5.3-3）。サルブタモールとアトモキシチンの併用投与では、サルブタモール単剤に比べ、投与後 45 分から 6 時間までは統計学的に有意な心拍数の増加が認められた（表 2.7.4.5.3-3）。この期間の平均心拍数増加は 7 bpm から 13 bpm であった（表 2.7.4.7.4.8-5）。

各個人におけるベースラインからの日内最大変化量の平均値について、両剤の併用反復投与は、サルブタモール単剤に比べて 10 bpm 高かった（表 2.7.4.7.4.8-6）。一方、サルブタモールとアトモキシチン単回併用投与については、ベースラインからの日内最大変化量の平均値は、サルブタモール単剤に比べて 22 bpm 高かった（表 2.7.4.7.4.8-7）。



(HFBO CSR Figure HFBO 11.2)

図 2.7.4.5.3-3. アトモキセチン 60 mg（1日2回）及びサルブタモール（静脈内投与）600 µg を反復投与したときの平均心拍数（±標準誤差）の経時的推移（HFBO 試験）

表 2.7.4.5.3-3. アトモキセチン 60 mg、1日2回及びサルブタモール（静脈内投与）（600 µg）を反復投与したときの平均心拍数の比較（HFBO 試験）

時間(hr)	0	0.25	0.5	0.75	1.0	1.25	1.5	1.75	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	6.0	8.0
S vs. PLC		**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**		
ATX vs. PLC						*	*	*		*			*	*	
ATX + S vs. PLC		**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	*
ATX + S vs. S				**	*	**	**	**	**	**	**		**	**	

* : p<0.05, ** : p<0.01

略語：S=サルブタモール、ATX=アトモキセチン、PLC=プラセボ

p 値：ベースライン値を共変量とした混合効果経時測定データの共分散分析モデル

HFBO CSR Table HFBO 11.8

本治験で見られた有害事象（55 件）のうち頻度が高かった有害事象は、血管拡張（12 件、5 例）であり、また全有害事象のうち 32 件はアトモキセチン又はサルブタモールとの因果関係を否定できないと考えられた。投与 1 日目及び 5 日目には、アトモキセチンとサルブタモールの併用投与で報告された有害事象数（表 2.7.4.7.4.8-8）は、サルブタモールとプラセボ併用投与での有害事象数を超えなかった。投与 3 日目にはアトモキセチンとサルブタモール併用投与で 14 件の有害事象が発現し、サルブタモールとプラセボ併用投与で発現した有害事象より多かった。投与 3 日目で発現した 14 件のうち、9 件

(血管拡張 2 件、浮動性めまい 2 件、呼吸困難、鼓腸、筋痛、味覚倒錯及び末梢血管障害) は、試験を中止した 1 例 (被験者番号 0002) に見られたものであった。これらの有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。

アトモキシチンとサルブタモールの併用投与で QTc 延長や臨床的に問題となるような心電図の変化は認められなかった。

以上、サルブタモール静脈内投与による心血管系変化に対するアトモキシチン (60 mg、1 日 2 回) 投与による増強作用に関して、最も顕著であったのは心拍数増加であった。しかし、その増強作用は限られていた。また、アトモキシチンとサルブタモールの併用投与は、全身血管抵抗、収縮期血圧、拡張期血圧といった血行力学的作用について単剤投与に比べ問題となるような影響を示さなかった。更に、本治験中併用時の 3 日目に発現した有害事象の約半数が 1 例 (被験者番号 0002) に認められたものであり、アトモキシチンとサルブタモールの併用投与は有害事象に対する影響はわずかで、忍容性が認められた。

2.7.4.5.3.2.2 吸入サルブタモール (LYDP 試験)

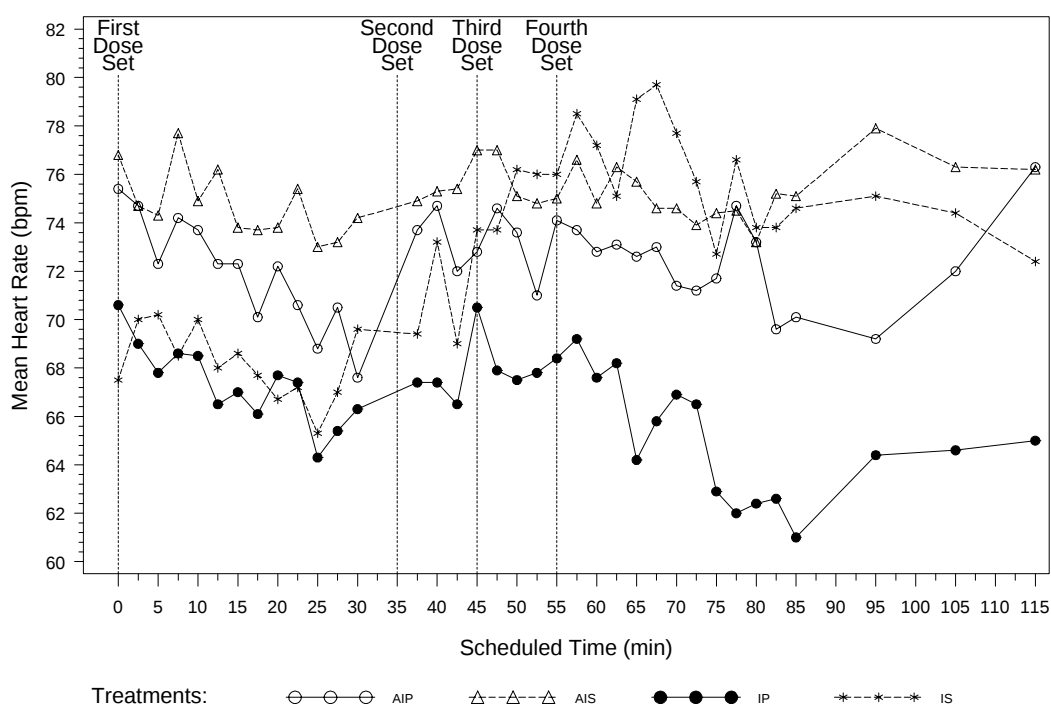
LYDP 試験は、健康成人 (CYP2D6 EM) 21 例を対象とした非盲検、無作為化、クロスオーバー試験であり、サルブタモール吸入投与後の心拍数変化に対するアトモキシチン反復投与の影響を評価することを主目的として実施した。アトモキシチンを 80 mg (1 日 1 回、80 mg/日) 投与し、吸入サルブタモール 1 回 200 µg (2 吸入) を 4 回投与 (800 µg) したときの安全性を評価した。試験デザインの詳細は第 2.7.2.2.6 項に示す。

各投与時における平均心拍数の経時的推移 (図 2.7.4.5.3-4) より、初回投与直後のアトモキシチン及び吸入サルブタモールの併用投与における心拍数の増加は、吸入サルブタモール単剤投与時に比べ大きかった。

アトモキシチンと吸入サルブタモール投与における心拍数を評価した (表 2.7.4.7.4.8-9)。吸入サルブタモール単剤投与後 (200 µg) の心拍数に対する影響 (IS-IP¹) は、投与後 30 分までの各測定時点において、最大 3.3 bpm の増加であり、95%信頼区間の上限は 7.9 bpm であった。またアトモキシチン存在下における吸入サルブタモールの心拍数増加に対する影響 (AIS-AIP¹) は、投与後 30 分までの各測定時点において、最大 6.6 bpm の増加であり、95%信頼区間の上限は 11.2 bpm であった。また、投与後 30 分までに見られた吸入サルブタモール投与の心拍数増加に対するアトモキシチンの影響 [(AIS-AIP) - (IS-IP)¹] は、統計学的に有意ではなかった。吸入サルブタモール投与の心拍数増加に対するアトモキシチンの影響で、最も大きな差が見られたのは投与後 22.5 分時点で平均値が 5.0 bpm [95%信頼区間 (-1.5、11.5)、p=0.135] であった (表 2.7.4.7.4.8-9)。

吸入サルブタモールの反復投与後 (初回投与後 30 分以降) において、吸入サルブタモール投与の心拍数増加に対するアトモキシチンの影響で最も大きな差が見られたのは投与後 45 分時点で、平均値が 1 bpm [95%信頼区間 (-7.0、9.1)] であり、アトモキシチンは吸入サルブタモールの心拍数に対する反応に影響を及ぼさなかった。

¹ AIS : アトモキシチンと吸入サルブタモールの併用投与、AIP : アトモキシチンと吸入プラセボの併用投与、IS : サルブタモール、IP : 吸入プラセボ、



AIP : アトモキシセチンと吸入プラセボの併用投与、AIS : アトモキシセチンと吸入サルブタモールの併用投与、IP : 吸入プラセボ、IS : サルブタモール
(LYDP CSR Figure LYDP 7.1)

図 2.7.4.5.3-4. アトモキシセチン 80 mg (1 日 1 回) 及び吸入サルブタモールを併用投与したときの平均心拍数の経時的推移 (LYDP 試験)

本治験で見られた有害事象のうち頻度が高かった有害事象は、傾眠 (18 件、8 例)、悪心 (12 件、8 例)、浮動性めまい (11 件、9 例)、及び咽喉乾燥 (6 件、5 例) であったが (表 2.7.4.7.5.4-9)、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。因果関係を否定できない有害事象で高度の有害事象が 1 件 (睡眠障害、被験者番号 123) 見られたが、およそ 2 週間後に回復し、試験を完了した。治験中、アトモキシセチンとサルブタモールの併用投与で臨床的に問題となるような臨床検査値や心電図の変化は見られなかった。

吸入サルブタモール単回投与 (200 μ g) による心拍数、血圧への作用は、アトモキシセチンとの併用投与により臨床問題となるような影響を受けないことが示された。更に、アトモキシセチン存在下又は非存在下における吸入サルブタモールの反復投与においても、心拍数の変化は見られなかった。また、吸入サルブタモールとアトモキシセチンの併用投与は概して良好な忍容性を示した。

以上、臨床薬理試験 HFBO 試験の結果から、アトモキシセチンとサルブタモールの静脈内投与で血行力学的作用に影響を与える可能性が考えられるため、全身投与された β アドレナリン作動性受容体アゴニストとの併用には注意が必要である。一方、臨床薬理試験 LYDP 試験の結果から、局所投与 (吸入など) された β アドレナリン作動性受容体アゴニストについては相互作用を示さないと考えられた。

2.7.4.5.3.3 CYP2D6 阻害剤

アトモキセチンと CYP2D6 阻害剤との薬物相互作用を検討するため、健康成人を対象に CYP2D6 阻害剤として塩酸パロキセチン及びフルオキセチンを用いた 2 試験を実施した。更に、AD/HD 患者におけるアトモキセチンとフルオキセチン併用投与の安全性を LYAQ 試験にて評価した。各試験の安全性に関する結果を以下に示した。

2.7.4.5.3.3.1 臨床薬理試験（HFBL 試験、LYAY 試験）

2.7.4.5.3.3.1.1 パロキセチン（HFBL 試験）

HFBL 試験は、単盲検、2 期の試験で、試験期間は 4 週から 8 週で、22 例の健康成人（CYP2D6 EM）を対象としてアトモキセチンの定常状態におけるパロキセチン投与の影響を評価することを主目的として実施した。アトモキセチン 40 mg（1 日 2 回、20 mg/回）及びパロキセチン 20 mg（1 日 1 回）を反復投与したときの併用時の安全性について評価した。試験デザインの詳細は第 2.7.2.2.5 項に示す。

パロキセチンとの併用投与では、アトモキセチン単剤投与より大きい起立時の心拍数変化量の増加が認められた（起立時の心拍数変化量：パロキセチンとの併用 32.3 bpm、アトモキセチン単剤 19.3 bpm、 $p=0.0001$ ：投与状況、投与日、測定時間、全ての交互作用および投与前値を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果共分散分析モデル）。

CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン単剤を反復投与したときの結果（LYAE 試験）と比較すると（表 2.7.4.5.3-4）、LYAE 試験で得られた PM 被験者の血漿中アトモキセチン濃度が、EM 被験者にアトモキセチンとパロキセチンを併用投与したときよりもわずかに高かった（第 2.7.2.3.1.6.2 項）。しかし、起立時の心拍数変化量はアトモキセチンとパロキセチンを併用投与した EM 被験者のほうがより大きかった。

パロキセチンは CYP2D6 の強力な阻害剤であることが知られており、パロキセチン併用下で認められたアトモキセチンの薬物動態パラメータの変化は、アトモキセチンの代謝に関与している CYP2D6 の阻害に起因すると考えられる。しかし、パロキセチンの CYP2D6 阻害作用とは関係なく、アトモキセチンとパロキセチンの併用投与で、アトモキセチンの単剤投与より大きな起立性の心拍数変化が見られた。

このようにアトモキセチンとパロキセチンの併用投与により、血漿中アトモキセチン濃度から予測される立位心拍数及び起立時の心拍数変化量がより大きくなったことから、パロキセチンとアトモキセチンの併用投与による薬力学的相互作用の可能性が示唆された。

表 2.7.4.5.3-4. アトモキセチン 20 mg、1 日 2 回とパロキセチン 20 mg、1 日 1 回併用投与したときの CYP2D6 EM 被験者（HFBL 試験）とアトモキセチン投与時の CYP2D6 PM 被験者（LYAE 試験）におけるバイタルサインの比較

項目	最小二乗平均		p 値 ^b (ベータライン)	最小二乗平均		p 値 ^b (アトモキセチン)
	パロキセチン HFBL 試験 EM 被験者 ^a	プラセボ LYAE 試験 PM 被験者		パロキセチン+アトモキセチン (20 mg BID) HFBL 試験 EM 被験者	アトモキセチン (30 mg BID) LYAE 試験 PM 被験者	
SHR (bpm)	79.5	71.5	0.072	105.6	83.6	0.0001
OHR (bpm)	15.5	8.3	0.089	33.9	18.6	0.0006
OSBP (mmHg)	-8.5	-1.0	0.068	-16.4	-15.5	0.82

略語：SHR= Standing Heart Rate; 立位心拍数、OHR=Orthostatic Heart Rate; 起立時の心拍数変化量、BP(OSBP)=Orthostatic Systolic BP; 起立時の収縮期血圧変化量、BP=blood pressure; 血圧、bpm=拍/分、起立時の変化量は立位時と臥位の測定値の差により算出した。

^a 第 2 期でのアトモキセチン投与前

^b p 値は差を示す

P 値：投与状況、投与日、測定時間、全ての交互作用を固定効果、被験者、被験者×投与状況、被験者×投与日、被験者×測定時間、被験者×投与状況×測定時間および被験者×投与日×測定時間を変量効果とする混合効果分散分析モデル

Source Data: Data on file at Lilly Clinic

US ISS 5.4.41

本治験で見られた有害事象のうち、頻度が高かった有害事象は、傾眠（27 件、10 例）、頭痛（22 件、11 例）及び錯感覚（19 件、5 例）であった（表 2.7.4.7.4.8-10）。アトモキセチンとパロキセチンの併用投与で多く見られたアトモキセチンとの因果関係を否定できない有害事象は、悪心、浮動性めまい及び口内乾燥であった（表 2.7.4.7.4.8-10）。アトモキセチンとパロキセチンの併用投与時に見られた有害事象は、アトモキセチン単剤投与で見られた有害事象より多く、パロキセチン単剤投与で見られた有害事象と同程度であると考えられた。アトモキセチン投与後 12～96 時間に発現した浮動性めまいの発現頻度に対するパロキセチンの影響を評価した結果（表 2.7.4.7.4.8-11）、プラセボ又はアトモキセチンの単剤投与に比べ、併用投与時の方が浮動性めまいの発現が多かった。

以上、アトモキセチン及びパロキセチンの併用投与によって、血行力学的作用に影響が認められた。アトモキセチン 40 mg（20 mg/回、1 日 2 回）とパロキセチンの併用投与は概して良好な安全性を示した。

2.7.4.5.3.3.1.2 フルオキセチン（LYAY 試験）

LYAY 試験は単盲検、4 期の試験で、20 例の健康成人（CYP2D6 EM 19 例、PM 1 例）を対象として、アトモキセチンとフルオキセチンの反復投与による併用投与時の安全性及び忍容性を評価することを主目的として実施した。アトモキセチンは 10 mg（1 日 2 回、20 mg/日）を 5 日間、45 mg（1 日 2 回、90 mg/日）を 5 日間、75 mg（1 日 2 回、150 mg/日）を 9 回²、続けて投与した。試験デザインの詳細は第 2.7.2.2.5 項に示す。

² アトモキセチン 75 mg とフルオキセチンの併用投与では 5 日目 2 回目の投与がプラセボのみの投与であったため、アトモキセチン投与回数としては 9 回であった。

フルオキセチンを投与した EM 被験者で立位心拍数及び起立時の心拍数変化量に軽度の増加が認められ、起立時の収縮期血圧変化量に軽度の低下が認められた（表 2.7.4.7.4.8-12～14）。アトモキセチンとフルオキセチンを併用投与したときのバイタルサインの変化は、アトモキセチンを EM 被験者に反復投与した LYAE 試験で得られた結果と同程度であった（表 2.7.4.7.4.8-15）。

本治験で見られた有害事象のうち、頻度が高かった有害事象は、腹痛（14 件、10 例）及び血管拡張（12 件、9 例）であった。死亡、重篤な有害事象は認められなかったが、臨床的に重要な有害事象が 2 件（中等度の失神）、2 例（被験者番号 1009 及び 1020）に認められ、試験を中止した。詳細は第 2.7.4.5.9.3.1.4 項に示す。

以上、フルオキセチンを投与されている EM 被験者において、アトモキセチンの投与量の増加に伴い心血管系作用に対する影響は増大しなかった。これは LYAE 試験において遺伝子型 PM 及び遺伝子型 EM で見られた変化と同様であった。また、アトモキセチンを 10 mg、45 mg、75 mg の順でそれぞれ 5 日間投与した結果、フルオキセチンを併用投与した EM 被験者の安全性は良好であった。

CYP2D6 阻害剤を併用することにより、EM 被験者における定常状態での血漿中アトモキセチン濃度は PM 被験者に匹敵する程度になることが示された（第 2.7.2.3.1.6.2 項）。アトモキセチンとフルオキセチンを併用投与したとき、血行力学的作用における薬力学的相互作用は認められなかったが、アトモキセチンとパロキセチンを併用投与したときの両薬剤の血行力学的作用への影響は、遺伝子型 PM 被験者で示されたより（LYAE 試験）大きかった。これはアトモキセチンとパロキセチン共に心血管系に作用することが原因である可能性が考えられた。

2.7.4.5.3.3.2 臨床試験（LYAQ 試験）

LYAQ 試験は不安障害又はうつ病性障害を併存する 7 歳以上 18 歳未満の小児 AD/HD 患者 187 例を対象に実施した。CYP2D6 阻害剤であるフルオキセチンとアトモキセチンとの併用により、CYP2D6 の活性が PM 患者と同等にまで低下した患者（以下、CYP2D6 表現型 PM）を対象に、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日までの安全性と忍容性を評価することを主要目的とした臨床試験である（試験デザインの詳細は第 2.7.4.1.2.2.7.1 項参照）。フルオキセチン 10～40 mg/日での治療の有無に基づき、「有」の被験者 14 例にはアトモキセチンとフルオキセチンを非盲検下で併用投与した。「無」の被験者は、アトモキセチンとフルオキセチンの併用投与（127 例）、又はアトモキセチンとプラセボの併用投与（46 例）に無作為に割り付けた。アトモキセチンとの併用前にフルオキセチン又はプラセボによる Lead-in 期間を設けた。その後、アトモキセチンは 0.5 mg/kg/日から 1 週間ごとに 0.8 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日と漸増し、CGI-AD/HD 重症度が 3 以上かつアトモキセチンに対して忍容性が認められていた場合には 1.8 mg/kg/日まで増量可能とした。なお、CYP2D6 表現型 PM は、被験者のアトモキセチン最高血漿中濃度が、PM 患者に予測される平均血漿中アトモキセチン濃度の-2SD を超えた場合と定義した。PM 患者に予測される平均血漿中アトモキセチン濃度は、先に実施した試験での PM 患者の

薬物動態データを用いて算出した。また、CYP2D6 遺伝子型が PM であった患者も CYP2D6 表現型 PM に含めた。

アトモセチンとフルオキセチンの併用投与はアトモセチンとプラセボ併用投与に比べ、わずかではあったがアルカリフォスファターゼの低下が見られ、統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。また、アトモセチンとフルオキセチンの併用投与において QTcD にわずかな影響 (< 5 msec) が見られた。有害事象の顕著な変化や有害事象による中止率の増加は認められず、良好な忍容性を示した。

以上、LYAY 試験及び LYAQ 試験よりフルオキセチンとの併用投与で忍容性は認められたものの、HFBL 試験においてパロキセチンとの併用投与で血行力学的作用に影響を示したことから、アトモセチンと CYP2D6 阻害剤の併用投与は注意して行う必要がある。

2.7.4.5.3.4 CYP 基質

アトモセチンと CYP3A 基質及びアトモセチンと CYP2D6 基質との薬物相互作用を検討するため、健康成人を対象に LYAJ 試験及び HFBP 試験を実施した。各試験の安全性の結果を以下に示した。

2.7.4.5.3.4.1 ミダゾラム (LYAJ 試験)

LYAJ 試験は非盲検、2 期の相互作用試験で、8 例の健康成人 (CYP2D6 PM) を対象として、CYP3A の基質であるミダゾラムの薬物動態に対するアトモセチンの影響より、アトモセチンの CYP3A 代謝経路に対する阻害作用を評価することを主目的として実施した。また、アトモセチン 60 mg (1 日 2 回、120 mg/日) とミダゾラム 5 mg を併用投与したときの安全性について評価した。試験デザインの詳細は第 2.7.2.2.5 項に示す。

本治験でミダゾラム単剤投与時には、浮動性めまい、体位性低血圧、傾眠、頻脈が見られ、アトモセチン単剤投与時には、浮動性めまい、悪心が多く見られた (表 2.7.4.7.4.8-16 及び表 2.7.4.7.4.8-17)。本治験でアトモセチン及びミダゾラムを併用投与したときに見られた有害事象のうち、頻度が高かった有害事象は、頭痛 (3 件、2 例)、悪心 (2 件、2 例)、情緒不安定 (2 件、2 例) 及び頻脈 (2 件、2 例) であった (表 2.7.4.7.4.8-18)。ほとんどの有害事象の重症度は、軽度もしくは中等度であった。本治験において、4 例にアトモセチンとの因果関係を否定できない高度の有害事象が 6 件 (うつ病 2 件、呼吸困難 1 件、不眠症 1 件、無力症 1 件、インポテンス 1 件) 認められた。また、1 例 (被験者番号 2007) が中等度の体位性低血圧及び軽度の頻脈によって本治験を中止した。詳細については第 2.7.4.5.9.3.1.4 項に示す。なお、本治験中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験中、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図に臨床的に問題となるような所見は見られなかった。

以上、アトモキシセチン単剤投与において中止する被験者が認められたが、アトモキシセチンとミダゾラムの併用投与で見られた有害事象は、アトモキシセチン単剤投与で見られた有害事象と同様のものが認められた。

更に、薬物動態への影響は第 2.7.2.3.1.6.2 項に示しているように、相互作用を示す可能性が高い PM 被験者においても、ミダゾラムの薬物動態変化が大きくなかったことより、アトモキシセチンが CYP3A 代謝阻害剤である可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.3.4.2 デシプラミン（HFBP 試験）

HFBP 試験は非盲検、2 期の相互作用試験で、22 例の健康成人（CYP2D6 EM）を対象として、CYP2D6 の基質であるデシプラミンの薬物動態に対するアトモキシセチンの影響よりアトモキシセチンの CYP2D6 代謝経路に対する阻害作用を評価することを主目的として実施した。アトモキシセチン 40 mg（初回投与のみ 30 mg）又は 60 mg（初回投与のみ 40 mg）（1 日 2 回、80 mg/日又は 120 mg/日）を 13 日間投与し、デシプラミン 50 mg を 4 日目に単回投与して、併用時の安全性についても評価した。試験デザインの詳細は第 2.7.2.2.5 項に示す。

アトモキシセチンとデシプラミンを併用投与したときの 1 時間後及び 24 時間後の立位心拍数、起立時の心拍数変化量、起立時の収縮期血圧変化量を評価した結果、1 時間後ではアトモキシセチン単剤投与と比較して統計学的な有意差は見られなかった（それぞれ $p=0.083$ 、 0.28 、 0.58 ：処理およびベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果共分散分析モデル（以下 同様））。一方、併用投与後 24 時間の立位心拍数はアトモキシセチンの単剤投与に比べて統計学的に有意な増加を示した（アトモキシセチン単剤：93.0 bpm、アトモキシセチンとデシプラミンの併用投与 102.1 bpm、 $p=0.0015$ ）。しかし、併用投与後 24 時間後の起立時の心拍数変化量及び起立時の収縮期血圧変化量はアトモキシセチンの単剤投与に比べて統計学的に有意ではなく（それぞれ $p=0.072$ 、 $p=0.25$ ）、併用による影響はほとんど見られなかった。

本治験で見られた有害事象のうち、頻度が高かったアトモキシセチンとの因果関係が否定できない有害事象は、不眠症（17 件）、無力症（14 件）、頭痛（11 件）、錯感覚（8 件）、傾眠（6 件）、神経過敏（6 件）、悪心（6 件）及び口内乾燥（6 件）であった（表 2.7.4.7.4.8-19）。本治験中、死亡例又は重篤な有害事象は見られなかったが、1 例が異常な夢及び神経過敏により治験を中止した。詳細については第 2.7.4.5.9.3.1.4 項に示す。

治験中、臨床検査値及び心電図に臨床的に問題となるような所見は見られなかった。

以上、アトモキシセチンとデシプラミンの併用投与による血行力学的作用について、臨床的に問題となるような起立時の心拍数変化量及び起立時の収縮期血圧変化量は認められなかった。また、アトモキシセチンとデシプラミンの併用投与は、良好な忍容性が見られた。

更に、薬物動態への影響は第 2.7.2.3.1.6.2 項に示しているように、アトモキシセチンの反復投与により CYP2D6 の基質であるデシプラミンの薬物動態に変化は認められなかった。

以上、CYP3A 基質であるミダゾラムとの併用投与又は CYP2D6 基質のデシプラミンとの併用投与により薬理的相互作用は認められなかった。

2.7.4.5.3.5 胃内 pH に影響する薬剤

LYAM 試験は、健康成人（CYP2D6 EM）22 例（パート A：2 例、パート B：20 例）を対象に、アトモセチン静脈内投与の安全な耐用量を確定するパート A と、胃内 pH に影響する薬剤（マーロックス[®]及びオメプラゾール）を用いてアトモセチンのバイオアベイラビリティに対する影響を評価するパート B からなる。パート B は非盲検、無作為化、4 期ラテン方格デザイン試験であった。本項には胃内 pH に影響する薬剤の影響を評価したパート B の結果を記載する。試験デザインの詳細は第 2.7.1.2.1 項に示す。

パート B において見られたアトモセチンとの因果関係が否定できない有害事象のうち、頻度が高かった有害事象は、悪心（31 件、13 例）、傾眠（21 件、11 例）及び浮動性めまい（6 件、5 例）であった。アトモセチンとオメプラゾールの併用投与時及びアトモセチンとマーロックス[®]の併用投与時には、悪心、傾眠が多く見られた（表 2.7.4.7.4.8-20 及び表 2.7.4.7.4.8-21）。マーロックス[®]又はオメプラゾールとアトモセチンの併用投与により、重篤な有害事象及び臨床的に重要となる有害事象はなく、全てのアトモセチン投与で良好な忍容性が見られた。

以上、アトモセチンの投与は胃内 pH に影響する薬剤の影響を受けないと考えられた。また、薬物動態を検討した結果、アトモセチンのバイオアベイラビリティは胃内 pH 上昇の影響を受けないと考えられた（第 2.7.1.3.4 項）。

2.7.4.5.3.6 エタノール

E002 試験は、健康成人 12 例（CYP2D6 EM6 例、PM6 例）を対象とした二重盲検、2 期クロスオーバー試験であった。アトモセチン 40 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与で 5 日間投与後、アルコール（エタノール）2.0 mL/kg を経口投与し、アルコール（エタノール）の精神運動に対する影響を評価した。試験デザインの詳細は第 2.7.2.2.6 項に示す。

精神運動及び認知テストの結果、アルコール（エタノール）濃度が最大となるアルコール（エタノール）投与後約 1 時間前後で大きな変化が見られたが、アトモセチンによりアルコール投与後の変化に対して臨床的に問題となるような影響は見られなかった。

アトモセチンとアルコール（エタノール）を投与した 12 例のうち、11 例で 48 件の有害事象が発現した。本治験で見られた有害事象のうち、頻度が高かった有害事象は、口内乾燥、不眠症、悪心及び発汗であった。PM 被験者で EM 被験者より多く有害事象が見られたが、EM 被験者、PM 被験者ともに良好な忍容性が認められた。アルコール（エタノール）と併用投与することにより、忍容性に影響は見られなかった。

2.7.4.5.3.7 食事の影響

アトモセチンに対する食事の影響を検討するため、LYAL 試験及び LYAZ 試験の 2 試験を実施した（各試験デザインの詳細は第 2.7.1.2.2 項参照）。以下に安全性を示す。

LYAL 試験は、健康成人（CYP2D6 EM）25 例を対象とした非盲検、無作為化、3 期ラテン方格デザイン試験であり、アトモセチン 40 mg を空腹時投与又は高脂肪食の食後に投与した。アトモセチン 40 mg の空腹時投与では、アトモセチン 20 mg 初期処方カプセル剤を 2 個またはアトモセチン 40 mg 市販処方カプセル剤を投与し生物学的同等性を評価した。

最も頻度が高かった有害事象は悪心であり、その発現頻度は空腹時投与した 24 例中 7 例（11 件）、食後投与した 25 例中 1 例（1 件）であった（表 2.7.4.7.4.8-22）。食後投与で浮動性めまい以外の有害事象の発現頻度は低下した（浮動性めまい：空腹時投与 5 例、6 件、食後投与 4 例、5 件）。空腹時投与及び食後投与のいずれにおいても有害事象のほとんどが軽度であり、試験期間中に回復した。また、重篤な有害事象は見られなかった。アトモセチンの 40 mg 単回投与は安全で、良好な忍容性が認められた。

LYAZ 試験は、健康成人（CYP2D6 EM）58 例を対象とした非盲検、無作為化、3 期ラテン方格デザイン試験であり、アトモセチン 60 mg を空腹時又は高脂肪食の食後に投与した。

最も頻度が高かった有害事象は、悪心であり、空腹時投与した 115 例中 28 例（28 件）、食後投与した 58 例中 6 例（6 件）であった（表 2.7.4.7.4.8-23）。食後投与で有害事象の発現頻度は低下した。中止例が 1 例（失神）、アトモセチン 60 mg 空腹時投与にて見られた。しかし、重篤な有害事象は見られなかった。空腹時又は食後におけるアトモセチンの 60 mg 単回投与は安全で、忍容性は良好であった。

以上、アトモセチン 40 mg 及び 60 mg の単回投与は安全で、忍容性を示した。高脂肪食の食後投与における有害事象の発現頻度の低下は、高脂肪食摂取によるアトモセチンの最高血漿中濃度の減少のためと考えられた。また、高脂肪食を用いた試験は食事の影響を可能な限り大きくするよう計画されており、実際の臨床における食事の影響を過大評価している可能性が考えられる。

薬物動態について（第 2.7.1.3.3 項）、いずれの試験においても、アトモセチンは食後投与により C_{max} が約 37%低下し、 T_{max} が約 2 時間延長した。しかし、海外で実施した AD/HD 患者を対象とした臨床試験 5 試験の母集団薬物動態解析の結果より、食事の条件が様々である臨床試験では、健康成人を対象とした高脂肪食摂取の臨床薬理試験の結果よりも吸収速度の低下は小さかった。

これより、アトモセチンの薬物動態に対する食事の影響は、臨床的に問題となる可能性は低く、アトモセチンの服用に際して食事の影響を考慮する必要はないと考えられた（第 2.7.1.3.3 項）。

2.7.4.5.3.8 まとめ

アトモセチン投与による主な薬力学的作用は、心血管系に対する作用（血行力学的作用）に関連している。アトモセチンとサルブタモール静脈内投与との併用により、心拍数が増加し、収縮期血圧が上昇した。しかし、サルブタモールの吸入投与及びメチルフェニデートの投与による心血管系の作用に対して影響を与えなかった。更に、アルコール（エタノール）、デシプラミン、フルオキセチン及びミダゾラムと併用しても、

ストラテラカプセル

薬理的相互作用は認められなかった。一方、アトモキシチンとパロキシチンの併用投与により両剤の心血管系作用が増強された。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

アトモキシチンの妊娠中及び授乳時の使用については情報が限られている。本項では、非臨床試験で認められた知見、並びに臨床試験及び市販後自発報告で認められた症例レビューの結果を記載した。

2.7.4.5.4.1 非臨床試験

非臨床試験の段階において、妊娠中のアトモキシチン曝露による胎児発育及び出産に対する影響を評価するための毒性試験が実施されている。胎盤通過性の評価から、アトモキシチン又はその代謝物が胎盤を通過し、胎児曝露をもたらすことが示された（第 2.6.4.4 項）。動物を対象とした毒性試験の結果、アトモキシチンに催奇形性は認められず、胎児の生存率及び体重に有害な影響をおよぼさないことが示された。また動物の生殖・繁殖能力にも影響は見られなかった（第 2.6.6.6 項）。

動物実験では、アトモキシチン又はその代謝物が母乳から排出されることも確認された（第 2.6.4.6 項）。乳児が母乳を介してアトモキシチン又はその代謝物に曝露される可能性を否定できないものの、母乳を介した乳児への曝露は総投与量と比較するとごくわずかであることが示唆される。幼若イヌを用いた毒性試験の結果、アトモキシチンに起因する重大な標的臓器毒性、体重増加への影響、神経学的検査での所見並びに眼科学的所見は見られず、心電図の異常も見られないことが示された。アトモキシチン投与中、幼若ラットでは、身体発育及び神経行動に関する指標は正常に成熟し、骨成長は正常で、重大な臓器毒性は見られず、交尾能、受胎能も正常であった（第 2.6.6.1 項）。

2.7.4.5.4.2 臨床試験及び市販後自発報告の症例レビュー

米国本社の安全性情報データベースには、有害事象の報告の有無とは無関係に、妊娠前、妊娠中及び授乳中の自社製品への曝露例、妊娠中又は授乳中に自社製品に曝露した母親あるいは妊娠前 3 ヶ月以内に自社製品に曝露した父親を有する胎児及び小児の有害事象症例を含め、妊娠及び授乳に関する症例報告が登録されている。1983 年 1 月 1 日～2006 年 5 月 26 日の期間に本データベースに登録された妊娠又は授乳の症例報告のレビューを実施した。症例集積レビューは、第 5.3.6.5 項に添付する。

本症例集積レビューでは、データベース中の「妊娠」又は「授乳」例を調べた。また、表 2.7.4-433 の MedDRA 用語を用いたデータベース検索も実施した。

表 2.7.4-433. 妊娠・授乳の症例抽出に用いた MedDRA 用語

階層	MedDRA (Version 9.0)	MedDRA-J
SOC	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態
HLT	Induced abortion complications	人工流産合併症
HLT	Induced abortions	人工流産
HLT	Pregnancy related circumstances	妊娠に関する問題
PT	Abortion infected	感染性流産
PT	Acute fatty liver of pregnancy	妊娠時の急性脂肪肝
PT	Bacteriuria in pregnancy	妊娠中細菌尿
PT	Cholestasis of pregnancy	妊娠時胆汁うっ滞
PT	Drug exposure before pregnancy	妊娠前の薬物暴露
PT	Drug exposure during pregnancy	妊娠時の薬物暴露
PT	Ectopic pregnancy termination	子宮外妊娠中絶
PT	False negative pregnancy test	妊娠反応偽陰性
PT	Glucose tolerance impaired in pregnancy	妊娠時の耐糖能障害
PT	Glycosuria during pregnancy	妊娠糖尿
PT	Induced abortion infection	人工流産による感染
PT	Mycoplasmal postabortal fever	マイコプラズマ性流産後熱
PT	Post abortion infection	流産後感染
PT	Pregnancy test positive	妊娠反応陽性
PT	Pregnancy test urine positive	尿妊娠反応陽性
PT	Prophylaxis of abortion	流産予防
PT	Radiation exposure during pregnancy	妊娠時の放射線被曝
PT	Renal disorder in pregnancy	妊娠時腎障害
PT	Rubella in pregnancy	妊娠中の風疹
PT	Somatoform disorder pregnancy	身体表現性妊娠
PT	Thyroid dysfunction in pregnancy	妊娠時甲状腺障害
PT	Unspecified agent exposure during pregnancy	暴露因子不明の妊娠時暴露

SOC：器官別大分類、HLT：高位語、PT：基本語
Cumulative Review Pregnancy.pdf

2006 年 5 月 26 日現在、アトモキセチンを投与された患者の総数は世界中で 422 万 8000 人と推定される。それらの患者の内、約 45%が小児、28.8%が青少年、26%が成人、0.2%が高齢者であった。出産可能年齢の女性患者はアトモキセチン曝露患者全体の 15%（約 634000 人）で、そのうち 13～17 歳の女子が約 285000 人（45%）、18～45 歳の成人女性が約 349000 人（55%）と推定された。

妊娠前又は妊娠中にアトモキセチンを投与された症例は合計 100 例確認され、このうち 15 例は臨床試験、85 例は自発報告症例であった。アトモキセチン投与と時間的関連のある妊娠の推定報告割合は出産可能年齢の女性において 0.016%であった。なお、予定される臨床試験期間中に妊娠又は授乳中であった女性患者と、医学的に受け入れられている避妊手段を講じない妊娠の可能性のある女性患者は、すべての AD/HD の臨床試験から除外された。患者が臨床試験に組み入れられてから意図せずに妊娠した例がわずかに認められたが、妊娠の確認後、治験薬の投与は直ちに中止された。

確認された妊娠症例 100 例中 94 例は前向きに、6 例は後向きに特定された。これら妊娠症例の転帰を表 2.7.4-434 に示す。なお、前向きとは、新生児が出生する前に報告され、かつ妊娠中に胎児の異常を示す根拠がない時点で得られた情報を、後向きとは新生児が出生した後の情報又は妊娠中に胎児の異常があった場合に得られた情報を示す。

表 2.7.4-434. 妊娠及び胎児の転帰の要約

妊娠及び胎児転帰		前向き		後向き
		例数	割合 (%)	例数
満期産	生児出産	22	23.4%	2
	先天的異常	0		0
	周産期及び周産期後合併症	1	1.1%	1
早産	生児出産	0		0
	先天的異常	0		0
	周産期及び周産期後合併症	2	2.1%	0
死産／子宮内死亡	胎児異常なし	0		1
	胎児異常	0		0
選択的中絶	胎児異常なし又は不明	4	4.3%	0
	胎児異常	0		0
自然流産		3	3.2%	1
子宮外妊娠		0		1
子宮内（出産待ち）		10	10.6%	0
転帰未定（フォローアップ待ち）		10	10.6%	0
追跡不能		42	44.7%	0
合計		94	100%	6

前向き：新生児が出生する前に報告され、かつ妊娠中に胎児の異常を示す根拠がない時点で得られた情報

後向き：新生児が出生した後の情報又は妊娠中に胎児の異常があった場合に得られた情報
Cumulative Review Pregnancy.pdf Table 6

胎児及び妊娠転帰は前向きに特定された妊娠症例 94 例中 32 例で報告された。32 例中 25 例（78.1%）は先天的異常が見られない乳児の生児出産をもたらし、4 例（12.5%）は胎児異常を伴わない選択的中絶、3 例（9.4%）は自然流産となった。生児出産の乳児 25 例中 2 例は未熟低体重で、うち 1 例は出生後に敗血症で死亡した。米国の統計資料（Ventura 2000）に基づけば一般集団において、臨床的に確認された妊娠のうち約 62%が生児出産、22%が選択的中絶、16%が胎児流産（自然流産及び胎児死亡又は死産）となる。従って一般集団における妊娠転帰と比較して、前向きに特定された妊娠症例における胎児及び妊娠転帰に明らかな違いは見られなかった。

また、期間中に後向きに特定された妊娠症例が 6 例あり、うち 3 例は先天的異常を伴わない満期生児出産であり、3 例は胎児死亡（分娩中の死産、子宮外妊娠、及び自然流産）であった。症例数が 6 例と少なかったため、これらの症例からアトモセチン投与と胎児の転帰との関係について結論づけることはできなかった。

期間中に授乳を通じたアトモセチンへの曝露例が合計 15 例認められた。授乳中の母親と乳児のいずれにも重篤な有害事象は認められず、母親 4 例及び乳児 2 例から重篤でない有害事象が報告された。乳児ではいずれもアトモセチン服用中の母親からの授乳後に通常よりも長い睡眠が認められたと報告された。1 例では母乳を通じた曝露 2 日目、乳児は通常よりよく眠ったと報告され、もう 1 例では、母親のアトモセチン服用 2 日目に、早朝の授乳後に通常より 1 時間長く眠ったと報告された。

要約すると、現時点で利用可能なデータは限られており、妊娠又は胎児・乳児転帰に対するアトモセチンの影響を結論づけるには限界があるが、2006 年 5 月 26 日までに得られた妊娠又は授乳の症例をレビューした結果、先天的異常又はその他出産児におけ

る異常のリスク増大は認められず、妊娠又は授乳中のアトモキセチン曝露を経験した母体及び乳児のリスク増大も見られなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

企業中核データシート（以下、CCDS）では、最大 1 日用量は 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない方（体重 70 kg 以下の小児及び青少年）、又は最大 1 日用量 120 mg（体重 70 kg 超の小児及び青少年、成人）としている。なお、国や地域により添付文書に記載される承認用量が異なる（第 1.6 項参照）。海外市販後自発報告の症例の大半は米国からのものであるが、米国添付文書では、アトモキセチンの過量投与は、1.4 mg/kg（体重 70 kg 以下の小児又は青少年）又は 100 mg（体重 70 kg 超の小児又は青少年、成人）を上回る用量とされている。

本項では、推奨用量を超えた高用量群を設定して評価を行った海外臨床試験 3 試験の結果と、海外市販後における過量投与の自発報告症例をレビューした。

2.7.4.5.5.1 臨床試験からの情報

小児 AD/HD 患者を対象に実施した LYBI 試験、LYBX 試験、LYCL 試験の 3 試験では、推奨用量を超えて 3.0 mg/kg/day（LYBI 試験）又は 2.40 mg/kg/day（LYBX 試験及び LYCL 試験）を投与する高用量群を設定した。以下に結果を示す。

2.7.4.5.5.1.1 LYBI 試験

試験期間 II においてアトモキセチン群に割り付けられ、十分な症状の改善が認められず、かつ、CYP2D6 EM で忍容性に問題のなかった症例を、試験期間 III において、高用量群（3.0 mg/kg/day）又は試験期間 II の用量を継続する群に無作為に割り付けた。CYP2D6 EM で忍容性に問題のあった症例及び CYP2D6 PM であった症例は、無作為化せずに試験期間 II の用量を継続投与した。

試験期間 II において十分な症状の改善が認められず、試験期間 III で再度無作為割付された症例は 122 例であった。試験期間 III の高用量群（60 例）の最終投与量は平均 2.49 mg/kg/日（範囲：1.53～3.25 mg/kg/日）、最大投与量は平均 2.74 mg/kg/日（範囲：1.67～3.25 mg/kg/日）、投与期間は平均 229.8 日（範囲：50～343 日）であった。一方、用量継続群（62 例）の最終投与量は平均 1.58 mg/kg/日（範囲：0.82～1.91 mg/kg/日）、最大投与量は平均 1.73 mg/kg/日（範囲：1.15～2.38 mg/kg/日）、投与期間は平均 225.59 日（範囲：60～315 日）であった。

症例 122 例のうち、3 例に重篤な有害事象が認められた。試験期間 II にメチルフェニデートを投与され、試験期間 III でアトモキセチンを投与された 2 例、及び試験期間 II にプラセボを投与され、試験期間 III でアトモキセチンを投与された 1 例であった。いずれの事象もアトモキセチンとの関連はないと判断された。また、有害事象による中止は高用量群と用量継続群に 2 例ずつ計 4 例で認められた。高用量群で認められた有害事象は用量継続群と同様であり、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に高用量群と用量継続群との間で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

2.7.4.5.5.1.2 LYBX 試験

試験期間 II においてアトモセチン群に割り付けられ、SNAP-IV による十分な ODD 症状の改善が認められず、かつ、血漿中アトモセチン濃度が 800 ng/mL 未満であった症例を、試験期間 III において、高用量群 (2.4 mg/kg/day) 又は試験期間 II の用量を継続する群 (1.2 mg/kg/day) に無作為に割り付けた。試験期間 II のアトモセチン群で有効性が認められた症例及びプラセボ群であった症例は、アトモセチン 1.2 mg/kg/day を投与された。

試験期間 III の高用量群 (46 例) の最終投与量は平均 41.79 mg/日 (範囲: 25.00~120.00 mg/日)、最大投与量は平均 71.52 mg/日 (範囲: 50.00~120.00 mg/日)、投与期間は平均 87.30 日 (範囲: 57~102 日) であった。一方、用量継続群 (151 例) の最終投与量は平均 42.24 mg/日 (範囲: 25.00~80.00 mg/日)、最大投与量は平均 43.91 mg/日 (範囲: 25.00~80.00 mg/日)、投与期間は平均 87.35 日 (範囲: 56~102 日) であった。

試験期間 III において、高用量群に重篤な有害事象は認められず、2 例 (4.3%) が有害事象により中止した。用量継続群では 3 例 (2.0%) に重篤な有害事象が認められ、1 例 (0.7%) が有害事象により中止した。1 件以上の有害事象を発現した症例は、高用量群で 27 例 (58.7%)、用量継続群で 83 例 (55.0%) であった。有害事象の発現率に高用量群と用量継続群の間で、統計学的に有意な差が認められたものはなかった。試験期間 III において、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に高用量群と用量継続群との間で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

2.7.4.5.5.1.3 LYCL 試験

試験期間 II において、非盲検下でアトモセチン 1.2 mg/kg/日投与を受けた後、十分な症状の改善が認められず、かつ、血漿中アトモセチン濃度が 800 ng/mL 未満であった症例を、試験期間 III において、高用量群 (1.8~2.4 mg/kg/day) 又は試験期間 II の用量を継続する群 (1.2 mg/kg/day) に無作為に割り付けた。試験期間 II において、有効性が認められた症例はアトモセチン 1.2 mg/kg/day を継続投与され、有効性が認められず、かつ、血漿中アトモセチン濃度が 800 ng/mL 以上であった症例は中止した。

試験期間 III に組み入れられた患者 292 例のうち、AD/HD 症状の改善が不十分であり、かつ血漿中濃度 800 ng/mL 未満であった 125 例が、アトモセチン高用量群 (63 例) 又はアトモセチン用量継続群 (62 例) のいずれかに無作為化された。試験期間 III における最終投与量の平均値は、用量継続群では 1.13 mg/kg/日、高用量群では 2.10 mg/kg/日であった。

試験期間 III の高用量群及び用量継続群の症例に、重篤な有害事象は認められなかった。試験期間 III において、高用量群の 1 例 (180-1815) が有害事象“偶発的過量投与 (unintentional overdose)” のため中止した。高用量群と用量継続群との間で、試験期間 III の有害事象発現率には統計学的に有意な差は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に高用量群と用量継続群との間で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

2.7.4.5.5.2 市販後使用経験

米国本社 of 安全性情報データベースを用いて、2002 年 11 月 26 日～2006 年 5 月 26 日の 42 ヶ月間における過量投与（処方薬過量投与：過量に処方された場合を除く）の自発報告症例のレビューを実施した。症例集積レビューは、第 5.3.6.6 項に添付する。

2002 年 11 月 26 日～2006 年 5 月 26 日に安全性情報データベースに登録されたアトモキセチンの過量投与（処方薬過量投与を除く）に関するすべての報告の検索を行った。検索は表 2.7.4-435 に示す MedDRA 基本語（21 語）により実施した。

データベース検索から特定された各報告に対し、過量投与の原因を調査した。患者が偶発的に過量投与された（例えば、薬剤師、親、又は患者の過誤などによる。以下、偶発的過量投与）のか、あるいは意図的に過量服用した（例えば、自殺企図又は自己治療などのため。以下、企図的過量投与）と報告されているか調査した。

更に各症例に関し、過量投与と関連して報告された有害事象と実施された対処法を調べた。過量投与と関連していないと判断された有害事象は除外した。企図的過量投与では、アトモキセチン単独の過量投与か、他の薬物を併用した過量投与かに再分類した。

表 2.7.4-435. 過量投与の症例抽出に用いた MedDRA 用語

MedDRA PT (Version 9.0)	MedDRA-J 基本語
accidental drug intake by child	子供の偶発的薬剤摂取
accidental exposure	偶発的暴露
accidental overdose	偶発的過量投与
accidental poisoning	偶発的中毒
chemical abuser	化学物質乱用者
drug abuser	薬物乱用者
drug effect increased	薬効増加
drug level above therapeutic	薬物濃度治療量以上
drug level increased	薬物濃度増加
drug toxicity	薬物毒性
exposure to toxic agent	毒物暴露
intentional drug misuse	企図的薬剤誤用
intentional overdose	企図的過量投与
multiple drug overdose	多剤過量投与
multiple drug overdose accidental	偶発的多剤過量投与
multiple drug overdose intentional	企図的多剤過量投与
oral toxicity	経口毒性
overdose	過量投与
poisoning	中毒
poisoning deliberate	故意の中毒
polysubstance abuse	多剤乱用

Cumulative Review Overdose.pdf 本文 3.

2006 年 5 月 26 日現在で、データベース検索の結果、過量投与（処方薬過量投与を除く）の症例報告は合計 286 例に認められた。2006 年 5 月 26 日現在、約 422 万 8000 人の患者にアトモキセチンが投与されたと推定された。この推定値に基づけば、安全性情報データベースにおけるアトモキセチン過量投与の報告割合は 0.007%であった。

抽出された症例報告 286 例中 16 例は、過量投与ではないか、アトモキセチンと無関係であるか、処方薬過量投与であったため症例集積レビューから除外された。

残りの 270 例中 226 例はアトモセチン単独の過量投与であった。226 例中、112 例は偶発的過量投与、57 例は企図的過量投与、57 例は原因不明と分類された。ただし、企図的過量投与に分類された 57 例中 9 例、及び原因不明とされた 57 例中 5 例については、アトモセチン単独投与であったか他の薬剤を併用されていたか不明であったが、評価に含めた。

アトモセチン単独の過量投与症例において、過量投与の原因別に、有害事象の有無及び転帰不明の例数を表 2.7.4-436 に示した。

表 2.7.4-436. アトモセチン単独の過量投与症例

過量投与の 原因	過量投与に関連した 事象を伴わない症例数	過量投与に関連した 事象を伴う症例数	患者転帰不明の 症例数	合計
偶発的	55	43	14	112
企図的	14	35	8	57* ¹
不明	6	12	39	57* ²
合計	75	90	61	226
割合 (%)	33.2	39.8	27.0	100

*¹: 9 例はアトモセチン単独投与であったか、他の薬剤を併用されていたか不明であった。

*²: 5 例はアトモセチン単独投与であったか、他の薬剤を併用されていたか不明であった。

Cumulative Review Overdose.pdf Table 9

表 2.7.4-436 に示すように、アトモセチンの過量投与に関連した有害事象を経験した患者（39.8%）は、過量投与に関連した有害事象を経験しなかった患者（33.2%）及び転帰不明の患者（27.0%）と比較して、わずかに多かった。

アトモセチン単独の過量投与に関連した有害事象を経験した患者において最も多く報告された有害事象は、心拍数増加（heart rate increased）、疲労（fatigue）、悪心（nausea）、傾眠（somnolence）、頭痛（headache）、浮動性めまい（dizziness）、頻脈（tachycardia）、及び高血圧（hypertension）であった。

偶発的過量投与及び企図的過量投与の症例のうち、過量投与に対する対処法の報告があったのは 143 例であった。143 例中 91 例（63.6%）では、患者に対して治療がされており、主な対処法は活性炭投与と胃洗浄であった。

以下に、偶発的過量投与及び企図的過量投与例の症例レビューの要約を記載する。

2.7.4.5.5.2.1 偶発的過量投与の要約

偶発的過量投与に関する症例報告 114 例（2 例では患者がアトモセチンの処方を受けたか否か不明であった）における患者の平均年齢は 12.9 歳でその範囲は 8 週～66 歳であった。114 例中 20 例では年齢の情報が提供されていなかった。年齢別の内訳は、12 歳以下が 63 例、13～17 歳が 19 例、18 歳以上が 12 例であった。男性患者は 78 例（68.4%）、女性患者が 32 例（28.1%）、性別不明 4 例（3.5%）であった。

アトモセチンの平均用量は 111.6 mg/日で範囲は 15～900 mg/日であった。114 例中 74 例では体重換算用量（mg/kg/日）も入手可能であった。これらの症例における平均アトモセチン用量は 2.7 mg/kg/日でその範囲は 0.6～7.1 mg/kg/日であった。なお、17 症例では、用量の範囲が 0.6～1.8 mg/kg/日であった。これらの患者は処方された用量を上

回る用量を偶発的に服用したが、偶発的に服用した用量は CCDS の用量を超える過量投与ではなかった。しかし、これらの症例では、偶発的に服用した用量に起因する有害事象の報告があったため、偶発的過量投与の症例評価に含めた。

アトモセチン単独の偶発的過量投与例 112 例のうち、過量投与に関連した有害事象が 43 例に 123 件、報告された。2 件以上報告された事象を表 2.7.4-437 に示す。

表 2.7.4-437. アトモセチン単独の偶発的過量投与に関連して報告された有害事象*

有害事象 (MedDRA Ver. 9.0)		発生件数
MedDRA-J 基本語	MedDRA PT	
心拍数増加	Heart rate increased	8
疲労	Fatigue	7
悪心	Nausea	7
傾眠	Somnolence	7
頭痛	Headache	6
浮動性めまい	Dizziness	5
上腹部痛	Abdominal pain upper	3
激越	Agitation	3
散瞳	Mydriasis	3
異常行動	Abnormal behaviour	2
血圧上昇	Blood pressure increased	2
痙攣	Convulsion	2
食欲減退	Decreased appetite	2
過眠症	Hypersomnia	2
損傷	Injury	2
不眠症	Insomnia	2
嗜眠	Lethargy	2
気分動揺	Mood swings	2
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	2
頻脈	Tachycardia	2

* : 2 件以上報告された事象
Cumulative Review Overdose.pdf Table 4

偶発的過量投与に対する対処法は 114 例中 75 例で報告されており、39 例では不明であった。75 例中 66 例 (88%) では患者に対し治療がされていなかった。患者 5 例に活性炭が投与され、内 1 例は胃洗浄も受けた。残りの症例では症状に対する以下の対応がされていた：ジフェンヒドラミン (2 例)、セチリジン (1 例)、静脈内輸液 (1 例)、生命維持 (1 例)、ロラゼパム (1 例)、プレドニソン (1 例)、バルプロ酸 (1 例)、バンコマイシン (1 例)。5 歳の男性患者 (USA0508106691) はアトモセチン単独の偶発的過量投与後に生命維持装置とバンコマイシン (ブドウ球菌感染のため) が処置された。同患者が服用したカプセル数は不明であった。アトモセチンの処方患者の母親向けであった。報告の時点で患者は未回復であった。

2.7.4.5.5.2.2 企図的過量投与の要約

企図的過量投与は 99 例に認められた。そのうち、アトモセチン単独の企図的過量投与は 48 例、アトモセチン単独の企図的薬剤誤用が 8 例に認められた。34 例は他剤とともに過量服用し、9 例は他剤を併用していたか不明であった。(表 2.7.4-438 参照)

アトモキセチン単独での企図的薬剤誤用が認められた 8 例の要約と、アトモキセチンと他剤をあわせて企図的に誤用し致死的な転帰に至った 8 例の要約を第 2.7.4.7.5.1 項に記載した。

表 2.7.4-438. 企図的過量投与の報告の内訳

企図的過量投与の種類	症例数
アトモキセチン単独	48
アトモキセチンと他剤との併用	34
アトモキセチンの企図的薬剤誤用	8
アトモキセチン単独か他剤と併用したか不明	9
合計	99

Cumulative Review Overdose.pdf Table 5

企図的過量投与の報告 99 例における患者の平均年齢は 20.2 歳でその範囲は 3～55 歳であった。99 例中 12 例では年齢の情報が提供されていなかった。年齢別の内訳では、12 歳以下が 13 例、13～17 歳が 38 例、18 歳以上が 36 例であった。男性が 60 例（60.6%）、女性が 35 例（35.4%）で、4 例（4.0%）は性別が不明であった。

アトモキセチン用量（過量）の平均は 516.4 mg で、範囲は 36～3280 mg、中央値は 300 mg であった。アトモキセチン 3280 mg を服用した患者では他剤もあわせて過量服用されていた。

99 例中 28 例で体重換算用量（mg/kg）の情報が入手可能であった。それら症例のアトモキセチン用量の平均は 7.3 mg/kg で、範囲は 1.2～32.3 mg/kg、中央値は 3.6 mg/kg であった。32.3 mg/kg を服用した患者は、自殺目的でアトモキセチン 1680 mg を服用した。

企図的薬剤誤用の 8 例を除いた 91 例中、25 例で企図的過量投与の理由が得られなかった。残りの 66 例中、企図的過量投与の理由で最も多かったのは自殺未遂と自殺既遂（30 例）及び自己治療（22 例）であった。

企図的過量投与の症例 99 例中、68 例では企図的過量投与に対する対処法の報告があり、31 例では不明であった。68 例中、25 例（36.8%）では患者に対し治療は施されなかった。最も多く報告された治療は活性炭投与（19 例）、胃洗浄（8 例）、及び静脈内輸液 4 例）であった。患者 2 例は人工呼吸器の装着を必要とした。両患者ともアトモキセチンを他の薬剤とともに過量服用していた。

2.7.4.5.5.2.2.1 アトモキセチン単独の企図的過量投与

企図的過量投与の報告 99 例中、48 例で患者はアトモキセチンを単独で過量服用していた。用量範囲は 36～1800 mg であった。そのうち 28 例（58.3%）では体重換算用量（mg/kg）の情報が得られなかった。

アトモキセチン 1000 mg を超える企図的過量投与が 5 例に見られ、心電図補正 QT 間隔延長が 2 例、痙攣が 1 例に報告されている。15 歳の男性患者（US_0404102075）では、アトモキセチン 1200 mg（22.2 mg/kg）を単独で過量服用し、静脈内輸液と活性炭による治療を受けた。服用から 3 時間後に患者は痙攣（報告によれば自然に解消）を発現し、QTc 間隔は 607 msec に延長した。服用から 6 時間後、QTc 間隔は正常範囲内の 435 msec

となった。15歳の女性患者（USA0509108929）では、アトモキシチン（1800 mg）を単独で過量服用し、QTc 間隔延長と頻脈を発現したと報告された。しかし、実測値は得られず、その他の情報も得られなかった。

アトモキシチン単独の企図的過量投与 48 例中 14 例（29.2%）で、過量服用に起因する有害事象は発現せず、6 例では患者転帰が得られず有害事象を経験したか否かは不明であった。過量投与に関連した有害事象が報告された残りの 28 例（58.3%）には、合計 78 件の有害事象が報告された。2 件以上報告された有害事象を表 2.7.4-439 に示す。

表 2.7.4-439. アトモキシチン単独の企図的過量投与に関連して報告された有害事象*

有害事象 (MedDRA Ver.9.0)		発生件数
MedDRA-J 基本語	MedDRA PT	
傾眠	Somnolence	8
頭痛	Headache	5
浮動性めまい	Dizziness	3
悪心	Nausea	3
頻脈	Tachycardia	3
食欲不振	Anorexia	2
薬効欠如	Drug ineffective	2
口内乾燥	Dry mouth	2
心電図 Q T 補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	2
疲労	Fatigue	2
心拍数増加	Heart rate increased	2
散瞳	Mydriasis	2
胃不快感	Stomach discomfort	2
嘔吐	Vomiting	2

*：2 件以上報告された事象
Cumulative Review Overdose.pdf Table 8

2.7.4.5.5.3 要 約

臨床試験において大量の過量投与の報告例はない。日本で実施した臨床試験では企図的又は大量の過量投与の報告はなく、外国で実施した短期投与試験（BID/QD）の併合解析では、アトモキシチン群に高度の偶発的過量投与 1 例、軽度の過量投与 2 例が報告されたのみであった。

外国で小児 AD/HD 患者を対象に実施した LYBI 試験、LYBX 試験、LYCL 試験の 3 試験では、推奨用量を超えて 3.0 mg/kg/day（LYBI 試験）又は 2.4 mg/kg/day（LYBX 試験及び LYCL 試験）を投与する高用量群を設定し、安全性及び忍容性を検討した。この 3 試験の結果からは、安全性及び忍容性に関して、高用量群と通常用量群の間に臨床的に問題となるような差は認められなかった。

市販後自発報告された過量投与の症例集積レビューの結果、アトモキシチン用量 15～900 mg/日の偶発的過量投与、及びアトモキシチン用量 36～3280 mg の企図的過量投与（アトモキシチン単独の企図的過量投与例では 36～1800 mg）が認められた。過量投与時に報告された有害事象は、心拍数増加、疲労、悪心、傾眠、頭痛、浮動性めまい、頻脈、血圧上昇などであり、臨床試験で見られた有害事象と同様であった。アトモキシチン単独での致死的な過量投与は報告されなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本項では、成人被験者を対象に実施した臨床試験 2 試験の結果及び市販後の使用経験からアトモキシチンによる薬物乱用の可能性を評価した。

2.7.4.5.6.1 LYAD 試験

LYAD 試験は、Recreational Drug の使用経験を有し、物質乱用の診断基準には該当しない成人を対象に実施した。被験者にはアトモキシチン 20 mg、45 mg、90 mg、メチルフェニデート 20 mg、40 mg 及びプラセボをそれぞれ別の日に投与した。

乱用可能性を評価する指標として、Visual Analog Scale (VAS) 及び Addiction Research Center Inventory (ARCI) を用いた。VAS は 7 つのサブスケール (stimulated、like、good、sick、bad、sedated、would you take again) からなる尺度で、0 (not at all) から 100 (extremely) までの目盛りのある線上に 1 ヶ所、印をつけて評価する。ARCI は 49 項目の質問に「はい、いいえ」で回答する評価尺度で、5 つのサブスケール [Amphetamine、Benzedrine (BG、stimulant)、Lysergic Acid Diethylamide (LSD、dysphoria)、Morphine-Benzedrine Group (MBG、euphoria)、Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group (PCAG、sedation)] から成る。評価は、治験薬投与前、治験薬投与後 30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、180 分、240 分の時点で行った。ベースラインから投与後観察値の平均値までの変化量、及びベースラインから投与後最大値までの変化量を評価した。

アトモキシチン投与後の VAS-stimulated 及び ARCI-BG (stimulant) サブスケールのスコア変化にはプラセボとの間に統計学的な有意差は認められず、アトモキシチンのプロファイルは中枢刺激薬とは異なることが示された (表 2.7.4-440 及び表 2.7.4-441)。アトモキシチン 90 mg 投与後の VAS-sick 及び VAS-bad サブスケール、ARCI-LSD (dysphoria) サブスケールのスコア変化は、プラセボに比し有意に高く、高用量のアトモキシチン投与により不快な気分をもたらされることが示唆された (表 2.7.4-442、表 2.7.4-443、及び表 2.7.4-444)。これらの結果から、アトモキシチンの作用は快楽をもたらすものではないことが示唆された。

表 2.7.4-440. VAS-stimulated サブスケールの変化量

投与群	N	ベースライン		投与後平均値までの変化量			投与後最大値までの変化量		
		平均値	SD	平均値	SD	p 値 ^a	平均値	SD	p 値 ^a
プラセボ	15	12.3	19.0	3.7	15.4	-	16.1	23.9	-
MPH_20	16	16.5	20.3	2.4	17.0	0.988	14.9	24.2	1.000
MPH_40	14	17.4	26.6	12.9	16.9	0.001	34.4	27.9	0.003
Linear Trend p 値 ^b				<0.001			<0.001		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b				<0.001			<0.001		
ATX_20	14	12.5	19.9	2.5	17.8	1.000	7.5	19.3	0.502
ATX_45	14	12.1	19.8	0.2	12.8	0.850	12.2	16.6	0.923
ATX_90	15	14.6	29.3	4.3	18.7	0.940	17.3	23.3	0.983
Linear Trend p 値 ^b				0.366			0.060		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b				0.534			0.329		

MPH：メチルフェニデート、ATX：アトモキシチン

^a：プラセボと投与群との間の対比較は Dunnett 法により調整した。平均変化量の解析は分散分析を用いた。

^b：用量反応の線形性 p 値は、共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づいて算出した。

Table LYAD.11.2 from LYAD CSR

表 2.7.4-441. ARCI-BG (stimulant) サブスケールの変化量

投与群	N	ベースライン		投与後平均値までの変化量			投与後最大値までの変化量		
		平均値	SD	平均値	SD	p 値 ^a	平均値	SD	p 値 ^a
プラセボ	15	5.9	1.5	-0.2	0.5	-	0.6	0.8	-
MPH_20	16	5.9	1.9	-0.1	0.9	0.546	0.9	1.1	0.693
MPH_40	14	6.1	2.2	0.2	0.9	0.173	1.4	1.5	0.056
Linear Trend p 値 ^b				0.455			0.146		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b				0.047			0.014		
ATX_20	14	5.9	1.6	-0.2	0.9	1.000	0.5	1.1	0.993
ATX_45	14	6.1	1.9	-0.3	0.4	0.999	0.4	0.6	0.989
ATX_90	15	5.8	1.4	-0.4	1.2	0.842	0.5	1.3	0.967
Linear Trend p 値 ^b				0.271			0.870		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b				0.336			0.598		

MPH：メチルフェニデート、ATX：アトモキシチン

^a：プラセボと投与群との間の対比較は Dunnett 法により調整した。平均変化量の解析は分散分析を用いた。

^b：用量反応の線形性 p 値は、共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づいて算出した。
Table LYAD.11.19. from LYAD CSR

表 2.7.4-442. VAS-sick サブスケールの変化量

投与群	N	ベースライン		投与後平均値までの変化量			投与後最大値までの変化量		
		平均値	SD	平均値	SD	p 値 ^a	平均値	SD	p 値 ^a
プラセボ	15	9.0	14.3	-5.5	14.7	-	1.0	19.5	-
MPH_20	16	7.8	13.6	-1.2	15.5	0.740	10.1	25.8	0.721
MPH_40	14	3.9	5.9	6.0	13.7	0.082	22.5	29.2	0.137
Linear Trend p 値 ^b				<0.163			<0.257		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b				<0.021			<0.037		
ATX_20	14	3.0	3.7	1.7	5.7	0.778	8.1	11.5	0.997
ATX_45	14	7.9	14.6	2.8	9.6	0.048	17.9	23.5	0.115
ATX_90	15	3.2	4.9	11.4	15.0	0.005	30.3	29.5	0.025
Linear Trend p 値 ^b				0.027			0.023		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b				<0.001			0.002		

MPH：メチルフェニデート、ATX：アトモキシチン

^a：プラセボと投与群との間の対比較は Dunnett 法により調整した。平均変化量の解析は分散分析を用いた。

^b：用量反応の線形性 p 値は、共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づいて算出した。
Table LYAD.11.9. from LYAD CSR

表 2.7.4-443. VAS-bad サブスケールの変化量

投与群	N	ベースライン		投与後平均値までの変化量			投与後最大値までの変化量		
		平均値	SD	平均値	SD	p 値 ^a	平均値	SD	p 値 ^a
プラセボ	15	3.9	5.8	3.6	8.7	-	13.1	16.7	-
MPH_20	16	4.8	6.8	2.7	7.7	1.000	15.4	18.2	0.938
MPH_40	14	2.4	5.5	4.4	4.8	1.000	15.9	14.1	1.000
Linear Trend p 値 ^b				0.891			0.626		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b				0.973			0.850		
ATX_20	14	5.4	8.7	0.5	7.7	0.997	5.5	11.1	0.928
ATX_45	14	5.1	6.6	4.9	7.3	0.527	27.9	24.3	0.052
ATX_90	15	4.1	8.0	11.7	19.2	0.014	33.9	31.3	0.017
Linear Trend p 値 ^b				0.002			0.002		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b				<0.001			<0.001		

MPH：メチルフェニデート、ATX：アトモキシチン

^a：プラセボと投与群との間の対比較は Dunnett 法により調整した。平均変化量の解析は分散分析を用いた。

^b：用量反応の線形性 p 値は、共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づいて算出した。
Table LYAD.11.11. from LYAD CSR

表 2.7.4-444. ARCI-LSD (dysphoria) サブスケールの変化量

投与群	N	ベースライン		投与後平均値までの変化量			投与後最大値までの変化量		
		平均値	SD	平均値	SD	p 値 ^a	平均値	SD	p 値 ^a
プラセボ	15	2.8	1.1	0.2	0.8	-	0.8	1.1	-
MPH_20	16	2.8	1.5	0.5	1.3	0.603	1.4	1.9	0.663
MPH_40	14	2.6	1.3	1.2	1.3	0.015	2.5	1.9	0.006
Linear Trend p 値 ^b					0.069		0.029		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b					0.004		0.002		
ATX_20	14	2.9	1.1	-0.1	0.5	1.000	0.4	0.8	1.000
ATX_45	14	3.1	1.0	0.4	0.8	0.323	1.1	0.9	0.590
ATX_90	15	3.0	0.8	0.7	1.0	0.081	2.5	2.1	0.001
Linear Trend p 値 ^b					0.035		<0.001		
Linear Trend (プラセボ含む) p 値 ^b					0.008		<0.001		

MPH：メチルフェニデート、ATX：アトモキシチン

^a：プラセボと投与群との間の対比較は Dunnett 法により調整した。平均変化量の解析は分散分析を用いた。

^b：用量反応の線形性 p 値は、共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づいて算出した。

Table LYAD.11.20. from LYAD CSR

一方、メチルフェニデートの投与では、メチルフェニデート 40 mg 投与後の VAS-stimulated サブスケール、並びに ARCI-amphetamine、ARCI-MBG (euphoria)、及び ARCI-LSD (dysphoria) サブスケールの各変化量が、プラセボ投与後の変化量より有意に高かった (第 5.3.5.4.1 項参照)。中枢興奮作用の尺度である ARCI-BG (stimulant) サブスケールでは、用量反応 (プラセボを含む) を検討したところ、有意な傾向が認められた (表 2.7.4-441)。メチルフェニデートのスコア特性は過去の論文及び中枢刺激薬の他の試験で観察された作用と一致した。

本試験の結果、アトモキシチンは明確な薬物乱用の可能性を有さないことが示された。

2.7.4.5.6.2 LYBO 試験

LYBO 試験は、治験参加前 30 日以内に中枢刺激薬 (コカイン、アンフェタミンなど) の乱用歴を有する成人を対象に、アトモキシチンの乱用物質としての嗜好性を評価する目的で実施した。被験者にはアトモキシチン 45 mg、90 mg、180 mg、米国麻薬取締局の規制分類である Schedule II に該当するメチルフェニデート 90 mg、Schedule IV に該当するフェンテルミン 60 mg、規制対象外であるデシプラミン 100 mg、200 mg 及びプラセボをそれぞれ別の日に投与した。

乱用可能性を評価する指標として、Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQ-S) visual analog scale を用いた。DRQ-S は 3 つのサブスケール (Liking、Disliking、Feeling) からなる尺度で、1 (not at all) から 29 (an awful lot) までの目盛り上で評価する。DRQ-S-Liking スコアを本試験の主要評価項目とした。DRQ-S-Liking スコアは “Do you like the drug effects you are feeling now?” の質問への回答を示す。DRQ-S-Disliking スコア、DRQ-S-Feeling スコア、観察者が評価する DRQ-O の 3 つのスケールを副次的評価項目とした。その他、LYAD 試験でも用いた ARCI の各サブスケール、Drug Identification Questionnaire (DIQ)、Specific Drug Effect Questionnaire (SDEQ) の被験者評価版 (SDEQ-S) 及び観察者評価版 (SDEQ-O)、Treatment Enjoyment Assessment Questionnaire (TEAQ) を副次的評価項目として用いた。評価は、治験薬投与前、治験薬

投与後 1、1.5、2、3、4、5、6 時間の時点で行い、投与後の最大値を他剤との比較に用いた。

主要評価項目である DRQ-S-Liking スコアの評価では、アトモキセチンの全用量において投与後 6 時間までの最大値はメチルフェニデート及びフェンテルミンより統計学的に有意に低く、統計的に有意に嗜好性が低いことが示された。デシプラミンとの比較では、アトモキセチン 180 mg 投与時にデシプラミン 100 mg 投与時に比し統計学的に有意に低かったが、その他の用量ではデシプラミンのスコアと統計学的に有意な差は認められなかった。また、プラセボとの比較では、アトモキセチンとプラセボのスコアに統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.4-445. DRQ-S Liking スコア

投与群	6 時間の最大値			p 値*						
	N	平均	SD	vs PLA	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLA	40	3.5	5.6	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	6.6	9.0	0.022	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	4.3	6.0	0.562	0.086	-	-	-	-	-
MPH_90	40	10.6	10.2	<0.001	0.003	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	8.6	9.7	<0.001	0.130	0.001	0.130	-	-	-
ATX_45	40	5.2	7.4	0.211	0.295	0.501	<0.001	0.011	-	-
ATX_90	40	4.2	6.7	0.600	0.076	0.955	<0.001	0.001	0.466	-
ATX_180	40	3.7	5.4	0.881	0.032	0.667	<0.001	<0.001	0.270	0.708

Linear Trend ATX (プラセボ含む) p-value**=0.821

Linear Trend ATX (プラセボ含まず) p-value**=0.296

PLA：プラセボ、DMI, D：デシプラミン（規制対象外）、MPH, M：メチルフェニデート（Schedule II）、PHN, PH：フェンテルミン（Schedule IV）、ATX, A：アトモキセチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

** 用量反応の線形性 p 値は、ANOVA モデルの最小二乗平均の対比に基づいた。

LYBO CSR: Table LYBO.4.2.

観察者が評価する DRQ-O-Liking スコアの結果は DRQ-S-Liking スコアの結果と一致しており、アトモキセチンが乱用可能性を有さないことが裏付けられた。DRQ-S-Feeling スコア及び DRQ-O-Feeling スコアの結果から、高用量のアトモキセチン群でプラセボに比し統計学的に有意に高い変化を示し、より高用量のアトモキセチンにより何らかの効果を感じることを示された [DRQ-S-Feeling スコア：ATX_90 (p=0.003)、ATX_180 (p=0.011)、DRQ-O-Feeling スコア：ATX_180 (p=0.003)]。一方、DRQ-S-Disliking 及び DRQ-O-Disliking スコアの結果から、高用量のアトモキセチン投与により嫌悪感が認められることが示され [DRQ-S-Disliking スコア：ATX_90 (p=0.046)、DRQ-O-Diliking スコア：ATX_90 (p=0.055)]、この感覚は嗜好性とは異なることが示唆された。

乱用可能性の主要尺度を用いた比較の結果、総合的に見てアトモキセチンには乱用可能性を有さないと考えられた。

多幸福感の尺度である ARCI-MBG (euphoria) サブスケールにおける投与後 6 時間までの最大値では、メチルフェニデート及びフェンテルミンがアトモキセチンの各用量、デシプラミンの各用量及びプラセボより統計学的に有意に高かった。アトモキセチン 90 mg 投与時のスコアは、プラセボとの比較では統計学的に有意に高かったが、メチルフェニデート及びフェンテルミンとの比較では、統計学的に有意に低かった。

表 2.7.4-446. ARCI-MBG (euphoria) サブスケール

投与群	6 時間の最大値			p 値*						
	N	平均	SD	vs PLA	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLA	40	0.9	2.5	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	1.4	3.3	0.395	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	1.2	2.6	0.610	0.734	-	-	-	-	-
MPH_90	40	4.1	4.8	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	4.2	5.2	<0.001	<0.001	<0.001	0.966	-	-	-
ATX_45	40	1.1	3.2	0.734	0.610	0.865	<0.001	<0.001	-	-
ATX_90	40	2.1	4.2	0.057	0.288	0.161	<0.001	<0.001	0.117	-
ATX_180	40	1.5	3.0	0.350	0.932	0.671	<0.001	<0.001	0.552	0.329

Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.266

Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.760

PLA : プラセボ、DMI, D : デシプラミン (規制対象外)、MPH, M : メチルフェニデート (Schedule II)、PHN, PH : フェンテルミン (Schedule IV)、ATX, A : アトモキシチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

** 用量反応の線形性 p 値は、ANOVA モデルの最小二乗平均の対比に基づいた。

LYBO CSR: Table LYBO.4.8.

中枢興奮作用の尺度である ARCI-Amphetamine 及び ARCI-BG (stimulant) サブスケールの投与後 6 時間までの最大値では、メチルフェニデート、フェンテルミン及びアトモキシチン 90 mg がプラセボより統計学的に有意に高かった。メチルフェニデート及びフェンテルミンの両スコアは、アトモキシチンの各用量、デシプラミンの各用量及びプラセボより統計的に有意に高かった。アトモキシチン 90 mg 投与時の両サブスケールは、プラセボとの比較では統計学的に有意に高かったが、メチルフェニデート及びフェンテルミンとの比較では、アトモキシチンによる変化は統計学的に有意に低いことが示された。

表 2.7.4-447. ARCI-Amphetamine サブスケール

投与群	6 時間の最大値			p 値*						
	N	平均	SD	vs PLA	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLA	40	1.0	2.0	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	1.2	2.0	0.581	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	1.1	2.2	0.730	0.836	-	-	-	-	-
MPH_90	40	2.9	2.7	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	2.9	3.1	<0.001	<0.001	<0.001	1.00	-	-	-
ATX_45	40	1.1	2.1	0.730	0.836	1.00	<0.001	<0.001	-	-
ATX_90	40	1.7	2.6	0.039	0.130	0.086	0.002	0.002	0.086	-
ATX_180	40	1.3	2.0	0.302	0.629	0.491	<0.001	<0.001	0.491	0.302

Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.217

Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.707

PLA : プラセボ、DMI, D : デシプラミン (規制対象外)、MPH, M : メチルフェニデート (Schedule II)、PHN, PH : フェンテルミン (Schedule IV)、ATX, A : アトモキシチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

** 用量反応の線形性 p 値は、ANOVA モデルの最小二乗平均の対比に基づいた。

LYBO CSR: Table LYBO.4.9.

表 2.7.4-448. ARCI-BG (stimulant) サブスケール

投与群	6 時間の最大値			p 値*						
	N	平均	SD	vs PLA	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLA	40	4.4	0.8	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	4.8	1.7	0.205	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	4.6	1.7	0.446	0.612	-	-	-	-	-
MPH_90	40	6.0	2.4	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	6.1	2.4	<0.001	<0.001	<0.001	0.800	-	-	-
ATX_45	40	4.8	1.6	0.205	1.00	0.612	<0.001	<0.001	-	-
ATX_90	40	5.1	2.0	0.018	0.272	0.109	0.003	0.001	0.272	-
ATX_180	40	4.8	1.7	0.151	0.866	0.498	<0.001	<0.001	0.866	0.352

Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.170

Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.956

PLA : プラセボ、DMI, D : デシプラミン (規制対象外)、MPH, M : メチルフェニデート (Schedule II)、PHN, PH : フェンテルミン (Schedule IV)、ATX, A : アトモксеチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

** 用量反応の線形性 p 値は、ANOVA モデルの最小二乗平均の対比に基づいた。

LYBO CSR: Table LYBO.4.10.

不快な作用を示す ARCI-LSD (dysphoria) サブスケールの投与後 6 時間までの最大値では、メチルフェニデート、フェンテルミン、及びアトモксеチン 90 mg が、プラセボに比し統計学的に有意に高かった。アトモксеチン 90 mg はメチルフェニデートとの比較では統計学的に有意に低かった。メチルフェニデート及びフェンテルミンの反応のプロファイルは過去の乱用可能性試験と一致した (メチルフェニデート : Martin 1971、Jasinski 2000、Rush 2001、Kollins 2001、フェンテルミン : Jasinski 1989)。

表 2.7.4-449. ARCI-LSD (dysphoria) サブスケール

投与群	6 時間の最大値			p 値*						
	N	平均	SD	vs PLA	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLA	40	4.1	0.5	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	4.4	0.8	0.311	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	4.3	0.8	0.407	0.854	-	-	-	-	-
MPH_90	40	5.8	2.4	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	5.0	1.6	0.002	0.035	0.022	0.002	-	-	-
ATX_45	40	4.5	1.1	0.141	0.645	0.519	<0.001	0.098	-	-
ATX_90	40	4.8	1.8	0.010	0.118	0.081	<0.001	0.581	0.269	-
ATX_180	40	4.6	1.0	0.081	0.461	0.357	<0.001	0.168	0.782	0.407

Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.097

Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.952

PLA : プラセボ、DMI, D : デシプラミン (規制対象外)、MPH, M : メチルフェニデート (Schedule II)、PHN, PH : フェンテルミン (Schedule IV)、ATX, A : アトモксеチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

** 用量反応の線形性 p 値は、ANOVA モデルの最小二乗平均の対比に基づいた。

LYBO CSR: Table LYBO.4.11.

上述した ARCI サブスケールを用いたアトモксеチン投与に対する反応の傾向から、アトモксеチンが中枢刺激薬の特性を有することを示唆するものはなかった。

TEAQ を用いて服薬の楽しさを評価したところ、薬物使用経験者は再度服薬を楽しみたい薬剤の一つとしてメチルフェニデートを選択した。SDEQ-S 及び SDEQ-O で評価したところ、すべての用量に高頻度に認められたアトモксеチンに特有の薬剤作用はゆったり感であった。副次的評価として、DRQ-S Liking スコアにおいて持ち越し効果を評価

したところ、持ち越し効果は統計学的に有意ではなかった。したがって、持ち越し効果の潜在的影響は無視できる程度と考えられた。

乱用可能性評価により、アトモキセチンは、被験者自身の主観的な評価により中枢刺激性の効果は認められず、フェンテルミン（Schedule IV）又はメチルフェニデート（Schedule II）に比し、嗜好性が低いことが示された。また、アトモキセチン投与時の主観的な中枢刺激効果は三環系抗うつ薬のデシプラミンと同様であった。デシプラミンは、米国での承認時に麻薬取締局による規制を受けず、また重大な乱用可能性なしに長く使用されている。

総合的にみると、本試験により、アトモキセチンの乱用可能性が低いことを示す一貫した結果が得られた。

2.7.4.5.6.3 市販後使用経験

米国本社の市販後の安全性情報部門では、持続的又は散発的にかかわらず、添付文書により推奨される用法・用量や医療慣習から逸脱した、アトモキセチンの企図的な過度の使用が認められた場合、薬物乱用として収集している。定期的安全性最新報告（以下、PSUR）において、海外でのアトモキセチンの市販後に薬物乱用が疑われた有害事象を評価している。

表 2.7.4-450 に報告数の概要を示す。症例の概要については第 2.7.4.7.5.2 項、表 2.7.4.7-162 に記載した。

薬物乱用の可能性のある有害事象が報告された症例を検討したが、これらの症例にアトモキセチンによる薬物乱用の可能性は認められなかった。

表 2.7.4-450. PSUR での報告数

PSUR	観察期間	報告数	推定投与例	報告用語（MedDRA Term）
1 版	2003/5/27-2003/11/26	2 例	967000	いずれも Intentional misuse / 企図的誤用
2 版	2003/11/27-2004/5/26	1 例	1188000	Drug screen positive / 薬物スクリーニング ⁺ 陽性
3 版	2004/5/27-2004/11/26	なし	1272000	—
4 版	2004/11/27-2005/5/26	なし ^{*1}	1272000	—
5 版	2005/5/27-2005/11/26	3 例 ^{*2}	1302000	いずれも Drug screen positive / 薬物スクリーニング ⁺ 陽性
6 版	2005/11/27-2006/5/26	7 例 ^{*3}	1216000	1 例が Intentional drug misuse / 企図的薬剤誤用 2 例が Accidental exposure / 偶発的曝露 3 例が Drug screen positive ^{*3} / 薬物スクリーニング ⁺ 陽性 1 例が Drug abuser ^{*3} / 薬物乱用者
合計	2003/5/27-2006/5/26	13 例	4228000 ^{*4}	—

^{*1}：他に、アンフェタミンに対する Drug screen positive（薬物スクリーニング陽性）が 2 例認められた。

^{*2}：1 例がアトモキセチンとアリピプラゾール併用時に陽性反応、1 例がアトモキセチンとセルトラリン併用時にベンゾジアゼピンに対する陽性反応を示した。1 例はアトモキセチン投与時にアンフェタミンに対する陽性反応を示した。

^{*3}：7 例中 4 例はアトモキセチン投与時にオピオイド又はメタンフェタミンに対する陽性反応又は中枢刺激薬の乱用が報告された。このうち 3 名は薬物乱用歴が報告されており、1 名については不明であった。

^{*4}：2002/11/26 からの累計
各 PSUR より作成

2.7.4.5.6.4 要 約

LYAD 試験から、アトモキセチンは明確な乱用可能性を有さないことが示され、LYBO 試験の結果からも、アトモキセチンの乱用可能性が低いことを示す結果が得られた。米国本社では、PSUR において市販後自発報告中の依存や嗜癖が疑われる有害事象を評価しているが、これまでに、市販後自発報告例からアトモキセチンによる薬物乱用の可能性は認められなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

薬物離脱症候群は、長期間大量に使用されていた物質の中止あるいは急な減量による物質特異的な影響と定義される。物質特異的な症候群は、臨床的に重要と考えられる身体的あるいは精神的苦痛、又は社会的、職業上、あるいは他の重要な機能面の障害をもたらす症候群である。本項では、臨床試験及び市販後の使用経験からアトモキセチンによる離脱症状及び反跳現象を評価した。

2.7.4.5.7.1 臨床試験からの情報

1 日 2 回投与で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験のうち、治験薬の中止期間を設けた 3 試験（HFBD 試験、HFBK 試験、LYAC 試験）、アトモキセチン短期投与を終了した患者を対象にアトモキセチン継続投与とプラセボ投与に割り付けた LYAF 試験、及び日本で実施した非盲検パイロット試験（LYBD 試験）の結果を以下に記した。

2.7.4.5.7.1.1 HFBD 試験及び HFBK 試験

HFBD 試験及び HFBK 試験では、小児及び青少年患者 194 例を対象にアトモキセチンの急な中止の影響をプラセボ群のプラセボ継続投与と比較した。

HFBD 試験及び HFBK 試験では、9 週間の短期投与二重盲検比較期間後に、1 週間の中止期間を設けた。二重盲検期間にアトモキセチン群に割り付けられた患者は、プラセボを投与され、漸減せずにアトモキセチンを中止した（アトモキセチン中止群）。二重盲検期間にプラセボ群に割り付けられた患者は、継続してプラセボ投与を受けた（プラセボ継続群）。ベースラインとして、短期投与期間の最終 Visit の観察値を用い、中止期間における両群の安全性を比較した。

中止期間に組み入れられた 194 例全例が、本試験期間を完了した。

HFBD 試験及び HFBK 試験の中止期間において認められた有害事象を表 2.7.4-451 に示す。

中止期間において認められた有害事象の発現率は、プラセボ継続群及びアトモキセチン中止群のいずれにおいても低く、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。中止期間においてプラセボ継続群の 1 例に重篤な有害事象が認められた。本症例（HFBK012-3442）は中止期間において、メチルフェニデートを服薬し、入院となった。

表 2.7.4-451. 中止期間において認められた有害事象
(HFBK 試験と HFBK 試験の統合解析)

有害事象		ATX (N=102) n (%)	PLC (N=92) n (%)	合計 (N=194) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		19 (18.6)	21 (22.8)	40 (20.6)	0.483
有害事象が認められなかった症例数		83 (81.4)	71 (77.2)	154 (79.4)	0.483
頭痛	HEADACHE	4 (3.9)	2 (2.2)	6 (3.1)	0.685
咽頭炎	PHARYNGITIS	4 (3.9)	2 (2.2)	6 (3.1)	0.685
発熱	FEVER	3 (2.9)	1 (1.1)	4 (2.1)	0.623
腹痛	ABDOMINAL PAIN	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (1.5)	0.604
咳嗽増加	COUGH INCREASED	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (1.5)	1.00
嘔気	NAUSEA	0	3 (3.3)	3 (1.5)	0.105
鼻炎	RHINITIS	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (1.5)	0.604
事故による外傷	ACCIDENTAL INJURY	0	2 (2.2)	2 (1.0)	0.224
耳痛	EAR PAIN	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.0)	1.00
インフルエンザ症候群	FLU SYNDROME	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0.499
食欲亢進	INCREASED APPETITE	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.0)	1.00
不眠症	INSOMNIA	0	2 (2.2)	2 (1.0)	0.224
アレルギー反応	ALLERGIC REACTION	1 (1.0)	0	1 (0.5)	-
情緒不安定	EMOTIONAL LABILITY	1 (1.0)	0	1 (0.5)	-
脳症	ENCEPHALOPATHY	0	1 (1.1)	1 (0.5)	-
鼻出血	EPISTAXIS	0	1 (1.1)	1 (0.5)	-
感染	INFECTION	1 (1.0)	0	1 (0.5)	-
人格障害	PERSONALITY DISORDER	0	1 (1.1)	1 (0.5)	-
副鼻腔炎	SINUSITIS	1 (1.0)	0	1 (0.5)	-
尿失禁	URINARY INCONTINENCE	1 (1.0)	0	1 (0.5)	-
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	0	1 (1.1)	1 (0.5)	-
蕁麻疹	URTICARIA	0	1 (1.1)	1 (0.5)	-
嘔吐	VOMITING	0	1 (1.1)	1 (0.5)	-

対象：中止期間内の観察値を有する患者

ATX：二重盲検期間にアトモセチン投与に割り付けられ、中止期間にプラセボを投与された患者
(漸減せずにアトモセチンを中止)

PLC：二重盲検期間にプラセボ投与に割り付けられ、中止期間にプラセボを継続投与された患者

* 有害事象の発現率を、Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。

Source data RMP.B4ZO.ISS1CTRM.SUBMISSN(AE2D3021) (EU CTD: Table 2.7.4.40) MedDRA ver3.3

HFBK 試験及び HFBK 試験の中止期間におけるバイタルサインの変化量を表 2.7.4-452 に示す。

アトモセチン中止群では、プラセボ継続群に比較して、統計学的に有意に大きい拡張期血圧及び脈拍数の減少並びに体重の増加が認められた。試験の短期投与期間において、アトモセチン群では、プラセボ群に比較して、統計学的に有意に大きい拡張期血圧の増加及び体重の減少が認められていた（第 2.7.6 項参照）。アトモセチンの中止に伴って観察された拡張期血圧の減少量は、短期投与期間に認められた増加量の 2 分の 1 であった。体重については、アトモセチン短期投与期間には平均 0.38 kg の減少が認められたが、中止期間では平均 0.57 kg の増加が認められた。

表 2.7.4-452. 中止期間におけるバイタルサインの変化量
(HFBD 試験と HFBK 試験の統合解析)

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時点までの 変化量		p 値
			平均	SD	平均	SD	
拡張期血圧 (mmHg)	ATX	102	65.446	8.062	-0.980	8.247	0.050
	PLC	92	62.549	8.008	1.261	7.606	
収縮期血圧 (mmHg)	ATX	102	105.314	10.275	-0.431	8.571	0.142
	PLC	92	103.489	9.452	1.321	8.198	
脈拍数 (mbp)	ATX	102	93.534	11.997	-3.848	11.938	0.031
	PLC	92	86.315	10.245	0.245	14.047	
体重 (kg)	ATX	101	35.910	11.421	0.574	0.875	<0.001
	PLC	92	40.142	11.688	0.037	0.689	
身長 (cm)	ATX	12	141.833	8.700	0.417	1.084	0.656
	PLC	7	145.286	10.641	0.214	1.075	
体温 (°C)	ATX	102	36.730	0.483	0.084	0.476	0.150
	PLC	91	36.809	0.447	-0.018	0.496	

対象：中止期間内の観察値を有する患者

ATX：二重盲検期間にアトモセチン投与に割り付けられ、中止期間にプラセボを投与された患者（漸減せずにアトモセチンを中止）

PLC：二重盲検期間にプラセボ投与に割り付けられ、中止期間にプラセボを継続投与された患者

p 値は試験と治療を要因とした分散分析の Type III の平方和に基づき算出した。

Source data: RMP.B4ZO.ISS1CTRM.SUBMISSN(VI6L4021) (EU CTD: Table 2.7.4.41)

HFBD 試験及び HFBK 試験の中止期間における心電図の変化量を表 2.7.4-453 に示す。

アトモセチン中止群では、プラセボ継続群に比較して、統計学的に有意に大きい RR 間隔の増加、QTcB 間隔の減少、心拍数の減少が認められた。各試験の短期投与期間において、アトモセチン群では、プラセボ群に比較して、統計学的に有意に大きい RR 間隔の減少及び心拍数の増加が認められていた（第 2.7.6.項参照）。また、アトモセチン群では QTcB 間隔の増加が認められていたが、アトモセチンのような心拍数を増加させる薬剤にはより適切な評価が可能と考えられる QTcD 間隔では、プラセボ群に比較して増加は認められなかった。1 週間の中止期間にアトモセチンの中止に伴って認められた心拍数の減少は、アトモセチン短期投与期間に認められた平均増加量の 2 分の 1 であった。

表 2.7.4-453. 中止期間における心電図の変化量
(HFBD 試験と HFBK 試験の統合解析)

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時点までの変化量		p 値
			平均	SD	平均	SD	
RR 間隔 (msec)	ATX	90	667.444	94.388	43.111	104.351	<0.001
	PLC	78	795.128	140.220	-20.385	113.291	
PR 間隔 (msec)	ATX	90	133.667	16.857	-0.333	13.857	0.640
	PLC	78	136.026	16.541	0.641	11.880	
QRS 間隔 (msec)	ATX	90	78.667	8.894	0.778	8.242	0.288
	PLC	78	80.385	9.037	-0.385	5.909	
QT 間隔 (msec)	ATX	90	343.000	24.239	6.778	23.647	0.081
	PLC	78	365.769	24.416	0.641	20.910	
QTcB 間隔 (msec)	ATX	90	421.293	21.369	-4.278	23.537	0.007
	PLC	78	412.987	23.733	5.603	23.713	
QTcF 間隔 (msec)	ATX	90	393.193	19.143	-0.157	19.705	0.168
	PLC	78	396.290	17.981	3.859	18.467	
QTcD 間隔 (msec)	ATX	90	402.508	19.428	-1.505	20.510	0.055
	PLC	78	401.854	19.284	4.442	19.806	
心拍数 (mbp)	ATX	90	91.822	12.227	-4.933	12.019	<0.001
	PLC	78	77.987	11.613	0.949	9.151	

対象：中止期間内の観察値を有する症例

ATX：二重盲検期間にアトモセチン投与に割り付けられ、中止期間にプラセボを投与された患者（漸減せずにアトモセチンを中止）

PLC：二重盲検期間にプラセボ投与に割り付けられ、中止期間にプラセボを継続投与された患者

p 値は試験と治療を要因とした分散分析の TypeIII の平方和に基づき算出した。

Source data: RMP.B4ZO.ISS1CTRM.SUBMISSN(EC6L6021) (EU CTD: Table 2.7.4.42)

HFBD 試験及び HFBK 試験の中止期間の結果を以下に要約する。

- ・すべての患者が中止期間を完了した。
- ・中止期間に認められた有害事象は、プラセボを継続投与された群と同程度の発現率であった。血圧、心拍数及び体重など、アトモセチン短期投与による影響が認められたバイタルサイン及び心電図は、投与前のレベルに復した。
- ・小児及び青少年患者において、アトモセチン短期投与後に漸減せずに中止しても忍容性は良好であった。

以上より、漸減せずにアトモセチンを中止したことによる、臨床的に重要と考えられる有害な離脱症状は認められなかった。

2.7.4.5.7.1.2 LYAC 試験

LYAC 試験では 8 週間の短期投与期（試験期間 II）に引き続き、約 1 年間の長期投与期（試験期間 IV）を設定し、その後 28 日間中止期間（試験期間 V）を設けた。なお、試験期間 II の最終 Visit で、AD/HD 概括重症度が 3 以上の集団は未反応例とし、投与量調整期（試験期間 III：約 4 週）において投与量調整後、再度反応を評価した。試験期間 III の反応例は試験期間 IV において調整後の投与量群に割り付けられ、未反応例は試験期間 IV の投与を行わずに中止期（試験期間 V）の評価を実施した。

試験期間 V において、患者は無作為にアトモセチンを急に中止する群（80 例）と漸減中止する群（74 例）に割り付けられた。

試験期間 Vにおいて、重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。体重の増加量はアトモセチンを急に中止した群（0.959 kg）では漸減中止した群（0.540 kg）に比べ大きかったが、臨床検査値、バイタルサイン、心電図測定値では両群間に臨床的に重要と考えられる差は認められなかった。（第 5.3.5.1.1.6 項参照）

2.7.4.5.7.1.3 LYAF 試験

LYAF 試験では、10 週間のアトモセチン短期投与期間（試験期間 II）後、約 1 年の長期投与期間（試験期間 III）においてレスポnder 416 例をアトモセチン継続群（292 例）とプラセボ群（124 例）に無作為に割り付けた。

プラセボ群の 1 例がプラセボに割り付けられた 2 週間後に、有害事象（頻脈）により中止した。試験期間 III において、他のプラセボ群患者の有害事象による中止は認められなかった。概して、10 週間のアトモセチン投与の中止は有害な作用やリスクとは関係していなかった。プラセボ群において、アトモセチンの急な中止により、中止や離脱症状に関連すると考えられる所見は得られなかった。（第 5.3.5.1.1.8 項参照）

2.7.4.5.7.1.4 LYBD 試験

日本で実施した LYBD 試験では、参加した患者は約 6 週間かけてアトモセチンを 0.5 mg/kg/日から 1.8 mg/kg/日まで段階的に増量し、約 8 週間の投与を終えた後は漸減せずに中止した。アトモセチンの急な中止に伴う重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.7.2 市販後使用経験

2.7.4.5.7.2.1 PSUR での報告数

米国本社の市販後の安全性情報部門では PSUR において、海外でのアトモセチンの市販後に有害な薬物離脱反応と考えられる場合、あるいは指定した MedDRA 基本語に該当する場合に症例の薬物有害反応を評価している。

報告数の概要を表 2.7.4-454 に示す。症例の概要については第 2.7.4.7.5.3 項、表 2.7.4.7-163 に記載した。

報告例はいずれも市販後自発報告症例で情報が限られており、また報告例数が少ないことから、得られた情報からはアトモセチンの離脱症状として報告された有害事象に明確な傾向は認められなかった。また、長期間継続する障害を報告した例もなかった。

表 2.7.4-454. PSUR での報告数

PSUR	観察期間	報告数	推定投与例数	報告用語 (MedDRA Term)
3 版	2002/11/26- 2004/11/26	27 例	2233000	第 2.7.4.5.7.2.2 項参照
	2004/5/27- 2004/11/26	4 例	1272000	3 例 : Drug withdrawal syndrome、 1 例 : Drug withdrawal headache
4 版	2004/11/27- 2005/5/26	4 例	1272000	いずれも Drug withdrawal syndrome
5 版	2005/5/27- 2005/11/26	4 例	1302000	いずれも Drug withdrawal syndrome
6 版	2005/11/27- 2006/5/26	3 例	1216000	いずれも Drug withdrawal syndrome
合計	2003/5/27- 2006/5/26	38 例	4228000*	—

* : 2002/11/26 からの累計

Drug withdrawal syndrome : 薬物離脱症候群、Drug withdrawal headache : 薬物離脱性頭痛
各 PSUR より作成

2.7.4.5.7.2.2 症例集積レビュー

アトモキシチンの投与中止に伴う離脱症状が疑われる有害事象を評価するために、重篤及び非重篤な有害事象の自発報告をレビューした。症例集積レビューは、第 5.3.6.1 項に添付する。

評価には米国での市販後 2 年間（2002 年 11 月 26 日～2004 年 11 月 26 日）に、安全性情報データベースに登録された自発報告を用いた。表 2.7.4-455 に示す MedDRA 用語及び症例記述欄からは“withdrawal”を含む用語により、事象の抽出を行った。

表 2.7.4-455. 離脱症状のレビューに用いた MedDRA 用語

MedDRA PT (version 7.0)	MedDRA-J 基本語 (version 7.0)
drug dependence	薬物依存
drug withdrawal convulsions	薬物離脱性痙攣
drug withdrawal headache	薬物離脱性頭痛
drug withdrawal maintenance therapy	薬物離脱維持療法
drug withdrawal syndrome	薬物離脱症候群
drug withdrawal syndrome neonatal	新生児薬物離脱症候群
withdrawal arrhythmia	離脱性不整脈

上記の他に、症例記述欄などの“withdrawal”でのテキスト検索を行った。

PSUR03_Appendix 14.4_本文 3 より作成

その後、1.アトモキシチン中止後 1 週間以内に発現していること、2.アトモキシチン投与中あるいは投与以前には見られなかったこと、3.他の原因がないこと、にあてはまる事象を抽出した。その結果選択された 27 例について離脱症状のレビューを実施した。

事象名では、薬物離脱症候群 (drug withdrawal syndrome) に 17 例、薬物離脱性頭痛 (drug withdrawal headach) に 4 例が該当し、症例記述欄等の“withdraw”による検索により 6 例が該当した。

27 例の内訳は、男性 16 例、女性 9 例、不明 2 例であり、4～12 歳が 12 例、13～17 歳が 6 例、18 歳以上が 7 例、不明 2 例であった。

27 例のうち、担当医師によるアトモキシチンとの因果関係の判定は、恐らく関連なし（他に明らかな原因が考えられ、アトモキシチンとの因果関係を除外できる）3 例、関

連あるかもしれない（他に原因が考えられるが、アトモキシチンとの因果関係を完全には除外できない）9例、多分関連あり（他の原因が考えられない）6例、未評価9例であった。また、27例のうち、3例が重篤、24例が重篤ではないと分類された。

27例のうち、25例の叙述には患者が経験した離脱症状に関係すると考えられる事象が記載されていた。残る2例では、患者が離脱症状を経験したとの叙述のみであり、詳細は特定できなかった。25例の叙述から、60件の離脱反応が疑われる事象が同定された。小児及び青少年群で38件、成人群で19件の事象が認められ、年齢不明の患者から3件の報告があった。60件の事象のうち、重篤とされたのは2件であった。離脱反応として同定された事象を年齢群ごとに表2.7.4-456に示した。小児及び青少年では、易刺激性4件（10.5%）が最も多く報告され、ついで、攻撃性、激越、気分動揺、離脱性頭痛が3件（7.9%）ずつ認められた。

表 2.7.4-456. 離脱反応が疑われた事象

年齢	離脱反応 (MedDRA PT ver.7.0)		件数	割合 (%)
小児及び青少年 4～17 歳 (18 例)	Irritability	易刺激性	4	10.5
	Aggression	攻撃性	3	7.9
	Agitation	激越	3	7.9
	Mood swings	気分動揺	3	7.9
	Withdrawal headache*	離脱性頭痛	3	7.9
	Abnormal behaviour*	異常行動	2	5.3
	Dyskinesia	ジスキネジー	2	5.3
	Total Reactions	合計	38	100
成人 18-59 歳 (7 例)	Feeling abnormal	異常感	3	15.8
	Paraesthesia	錯感覚	2	10.5
	Headache (withdrawal)	(離脱性) 頭痛	2	10.5
	Agitation	激越	1	5.3
	Anger	怒り	1	5.3
	Irritability	易刺激性	1	5.3
	Total Reactions	合計	19	100

* : LLT
PSUR03_Appendix 14.4_Table.4

2002年11月26日から2004年11月26日までの期間には、約223万3000名の患者がアトモキシチンを使用したと推定された。離脱症候群の可能性のある事象を報告した患者は27例、報告割合は0.01%未満であり、極めてまれであった。

他の要因が認められず、アトモキシチンの中止との関連が疑われた9例では、特定の症状や傾向は見られなかった。自発報告症例から認められた症状の多くは精神症状であり、身体症状はほとんど認められなかった。アトモキシチン投与中止に対し様々に反応する可能性はあるが、易刺激性、攻撃性、激越はいずれもAD/HDの基本症状でもある。これらの患者から長期間の障害は報告されなかった。

自発報告症例のレビューの結果、アトモキシチン投与中止に関連する特定の傾向は認められず、臨床試験から得られた結果と一致すると考えられた。アトモキシチン投与中止と離脱症候群との間に因果関係は認められないと考えられた。

2.7.4.5.7.3 要 約

臨床試験において離脱症状及び反跳現象を評価した。

- ・ 臨床試験の結果から、漸減せずにアトモキシチンを中止したことによる、臨床的に重要と考えられる有害な離脱症状又はリスクの所見は得られなかった。
- ・ アトモキシチンの中止による心拍数及び血圧への影響は、反跳現象ではなく、ベースラインに復すると考えられた。
- ・ アトモキシチンの投与中止時に、漸減の必要はないと考えられた。
- ・ 臨床試験の結果から、アトモキシチンの急な中止あるいは漸減中止による、臨床的に重要と考えられる有害な離脱症状は認められなかった。

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

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

アトモキシチンの自動車運転及び機械操作に対する影響については、体系的な調査は実施されていない。しかし、小児において、アトモキシチンは傾眠や疲労の発現率の増加に関連することから、患者のアトモキシチンに対する反応の様子が把握されるまでは、機械操作時等において注意が必要である。

2.7.4.5.9 健康成人における安全性

2.7.4.5.9.1 臨床薬理試験の概要

本項では、日本及び海外で実施した臨床薬理試験から得られたアトモキシチンの安全性情報の概要を示した。

臨床薬理試験の安全性評価は、21 試験を用いて実施した。日本人健康成人男性を対象に実施した 1 試験（LYAN 試験）を評価資料として、海外で実施した 20 試験は参考資料として用いた（表 2.7.4.5.9-1）。

表 2.7.4.5.9-1. 安全性評価に用いた臨床薬理試験一覧

試験番号	試験名
日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験	
単回投与／反復投与試験	
B4Z-JE-LYAN	LY139603 の健康成人男子における第 I 相臨床試験 (①単回経口投与試験（段階的漸増）、②反復経口投与試験)
外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験	
代謝試験	
B4Z-LC-HFBH	CYP2D6 EM 及び PM 健康成人男女における ¹⁴ C 標識アトモキシチンの代謝及び薬物動態の検討
単回投与／反復投与試験	
B4Z-LC-HFBJ	CYP2D6 遺伝子型が既知の成人におけるアトモキシチン単回及び反復投与試験
B4Z-LC-LYAE	健康成人におけるアトモキシチン反復投与時の忍容性及び安全性の検討
内因性要因を検討した薬物動態試験	
B4Z-LC-HFBM	末期腎不全を有する成人におけるアトモキシチン単回投与時の薬物動態の検討
B4Z-BD-HFBN	肝硬変を有する成人におけるアトモキシチン単回投与時の薬物動態の検討
外因性要因を検討した薬物動態試験	
B4Z-LC-HFBL	健康成人におけるアトモキシチン及びパロキシチン併用時の安全性及び薬物動態学的相互作用の検討
B4Z-FW-HFBO	アトモキシチン反復併用時のサルブタモール単回静脈内投与後の血行力学パラメータに及ぼす影響の検討
B4Z-LC-HFBP	健康成人におけるアトモキシチン及びデシプラミン併用時の安全性及び薬物動態学的相互作用の検討
B4Z-LC-LYAJ	CYP2D6 PM 健康成人におけるアトモキシチン及びミダゾラム併用時の安全性及び薬物動態学的相互作用の検討
B4Z-FW-LYAP	経口メチルフェニデート存在下のアトモキシチン反復投与時の血行力学パラメータに及ぼす影響の検討
B4Z-LC-LYAY	健康成人におけるアトモキシチン及びフルオキシチン併用時の安全性及び薬物動態学的相互作用の検討

(続く)

表 2.7.4.5.9-1. 安全性評価に用いた臨床薬理試験一覧（続き）

試験番号	試験名
バイオアベイラビリティ／生物学的同等性	
バイオアベイラビリティ試験	
B4Z-LC-HFBG	アトモセチンの相対的バイオアベイラビリティの検討
B4Z-LC-LYAK	CYP2D6 PM 被験者におけるアトモセチンのバイオアベイラビリティのパイロット試験
B4Z-LC-LYAM	絶対的バイオアベイラビリティ並びにマーロックス [®] 及びオメプラゾール投与時のアトモセチンの相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響の検討
生物学的同等性試験	
B4Z-LC-LYAL	アトモセチンの生物学的同等性及び食事の影響の検討
B4Z-LC-LYAZ	アトモセチン 60 mg 投与の生物学的同等性及び食事の影響の検討
併合解析に含まれていない臨床薬理試験	
B4Z-EW-E002	CYP2D6 EM 及び PM 被験者におけるアトモセチン及びエタノール併用時の精神運動作用の検討
B4Z-LC-LYBJ	CYP2D6 PM 被験者におけるアトモセチン 1 日 1 回投与時の薬物動態の検討
B4Z-FW-LYCT	中国人健康成人におけるアトモセチン単回及び反復投与時の薬物動態の検討
B4Z-FW-LYDP	アトモセチン併用時のサルブタモール吸入投与後の血行力学パラメータの検討

Source: EU-CTD 2.7.4, Table 2.7.4.43 Modified

海外で実施した臨床薬理試験 16 試験（20 年 月時点で完了している）を併合解析し、外国人における安全性を評価した。併合解析に含めなかった E002 試験（エタノールとの相互作用試験）は第 2.7.2.2.6 項及び第 2.7.4.5.3.6 項に、LYDP 試験（吸入サルブタモールとの相互作用試験）は第 2.7.2.2.6 項及び第 2.7.4.5.3.2.2 項に記載し、LYBJ 試験（CYP2D6 PM 被験者に対する薬物動態試験）及び LYCT 試験（中国人に対する薬物動態試験）については第 2.7.2.2.2 項に結果の要約を示す。

これらすべての試験については試験一覧として第 5 部に示し、個々の試験結果については第 2.7.1.2 項又は第 2.7.2.2 項及び第 2.7.6 項に記載する。

なお、外国人を対象とした 5 試験（LTBD 試験、LTBC 試験：CNS バイオマーカーに関する探索的試験、LYDI 試験：アトモセチン経口液剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験、LYCM 試験：高用量アトモセチン 80 mg 及び 100 mg の生物学的同等性試験、LYBZ 試験：ノルアドレナリントランスポーター占有率）については、本申請における用法用量、製剤以外の申請に関して海外で行われた試験やバイオマーカーに関する探索的な検討試験であるため、今回の承認申請資料に含めていない。なお、これらの試験では安全性上の問題は認められなかった。

臨床薬理試験の多くは、被験者への投与を実施医療機関での入院下で実施しているため、血漿中薬物濃度、脈拍数、血圧又は有害事象などに対するアトモセチンの影響を詳細に評価することが可能である。そこで、臨床薬理試験においては有害事象、重篤及

びその他の重要な有害事象のほか、臨床検査値、バイタルサイン、心電図測定値から安全性を評価した。また、特別な患者集団における安全性も評価した。

臨床薬理試験の有害事象の評価は、治験の総括報告書で使用されている辞書を使用しているため、ICH 国際医薬用語集（MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities）の導入以降の試験に関しては MedDRA を用い、それ以前に実施されている試験及び併合解析においては COSTART（The Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms）を用いた。ただし、日本語用語への翻訳の際に、MedDRAJ バージョン 9.0 を用いた。また、MedDRA を用いている試験についても、MedDRA バージョン 9.0 に統一した再集計は実施しなかった。

本申請において提出した国内及び海外で実施された全 23 の臨床薬理試験（評価資料及び参考資料を含む）では、治験責任医師の判断に基づき「臨床検査値異常変動」の判定がされた。ただし、B4Z-BD-HFBN 試験で見られた臨床検査値変動の一部については、治験責任医師による明確な判断がされていないものがある。

特別な患者集団については、チトクローム P450 2D6（以下、CYP2D6）別（第 2.7.4.5.9.5 項）、腎障害の有無及び肝障害の有無（第 2.7.4.5.1.5 項）について評価した。

アトモキシチンの代謝に関係している CYP2D6 は遺伝子多型を有しており、対立遺伝子の変異の有無により大きく Extensive Metabolizer（以下、EM）と Poor Metabolizer（以下、PM）に分けられる。臨床薬理試験では CYP2D6 の遺伝子型又は表現型を特定し、CYP2D6 の遺伝子多型がアトモキシチンの薬物動態、薬力学、安全性にどのような影響を及ぼすかを評価した。

2.7.4.5.9.1.1 全般的な曝露状況

日本で実施した LYAN 試験は、日本人健康成人におけるアトモキシチンの単回投与時及び反復投与時の安全性及び薬物動態を評価する試験であった。

本試験は単回投与期と反復投与期の 2 つの投与期からなり、単回投与期では、プラセボ及びアトモキシチン 10、40、90 及び 120 mg を単回経口投与し、また、反復投与期では、プラセボもしくはアトモキシチン 1 回 40 又は 60 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した。本治験では 20～31 歳の日本人健康成人 49 例が組み入れられ、単回投与期では 23 例中 19 例が、反復投与期では 26 例中 25 例が試験を完了した。

海外で実施した臨床薬理試験では、18～63 歳の成人男性及び女性に少なくとも 1 回経口又は静脈内投与した。これらの臨床薬理試験は単回投与又は 1 日 2 回の反復投与であり、食事の影響を評価した 2 試験（LYAZ 試験及び LYAL 試験）を含む。

ほとんどの単回投与試験において、アトモキシチン 5～120 mg の用量範囲で 1～5 用量の単回投与を実施した。ほとんどの反復投与試験において、アトモキシチン 1 回用量 20～70 mg を 5 日～7 日間、1 日 2 回の反復投与を実施した。成人において、1 日 2 回投与での最高投与量は、2.8 mg/kg/日であった。臨床薬理試験の単回投与又は 1 日 2 回の反復投与のほとんどでアトモキシチン 40 又は 60 mg を投与した。

CYP2D6 EM 及び PM におけるカプセル剤、錠剤、液剤及び静脈内注射製剤のアトモキシチンの投与量を表 2.7.4.5.9-2 に示した。

表 2.7.4.5.9-2. カプセル剤、錠剤、液剤及び静脈内注射製剤の CYP2D6 EM 及び PM におけるアトモセチン投与量の分布（海外試験の併合解析）

投与剤形	投与量 (mg)	EM (例数)	投与回数	PM (例数)	投与回数
カプセル剤 ^a	5～30	127	755	21	119
	40～60	215	1643	33	373
	75～120	40	265	17	80
錠剤	5	20	20	0	0
	40	20	20	0	0
液剤	40	21	21	0	0
静脈内注射製剤	5	2	2	0	0
	20	20	20	10	10

^a カプセル剤はいくつかの投与量を範囲でまとめた。

Source: EU-CTD 2.7.4 Table 2.7.4.44

2.7.4.5.9.1.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

日本人で実施した臨床薬理試験（LYAN 試験）では、CYP2D6 遺伝子型が EM の健康成人男性が 49 例組み入れられ、単回投与期では 19 例が、反復投与期では 25 例が試験を完了した。単回投与期における被験者の平均年齢は 23.7 歳（20～31 歳）、反復投与期における被験者の平均年齢は 22 歳（20～26 歳）であった。

海外で実施した臨床薬理試験 16 試験の併合解析の被験者 322 例の性別と CYP2D6 遺伝子型及び人種の概要を表 2.7.4.5.9-3 及び表 2.7.4.5.9-4 に示した。被験者の平均年齢は 36 歳（18～63 歳）で、試験に参加した被験者は男性が約 61%、女性が約 39%であった。EM 被験者のうち 12 例が 2 つ以上の臨床薬理試験に参加した。PM 被験者で 2 つ以上の臨床薬理試験に参加した被験者はいなかった。なお、臨床薬理試験に参加した PM 被験者の割合（約 12%）が、白人の一般集団で報告されている割合の 5～10%（Evans 1980）より高かった理由は、PM 被験者を対象とした試験が含まれていたからと考えられる。いずれの試験においても人種を選択基準としなかったが、被験者の 78%が白人であった。試験に参加した被験者のその他の人種は、アジア人が 28 例、アフリカ系アメリカ人が 30 例、ヒスパニックが 9 例、アメリカンインディアンが 2 例であった。

なお、併合解析に含めなかった 4 試験では以下のとおりだった。E002 試験には 12 例（男性 6 例、女性 6 例）が参加し、すべて白人であり、その半数は CYP2D6 PM（表現型）であった。LYBJ 試験には 10 例（男性 5 例、女性 5 例）が参加し、すべて白人であり、1 例（遺伝子診断結果報告ミス）を除き CYP2D6 PM であった。LYCT 試験には 24 例（男性 16 例、女性 8 例）が参加し、すべて CYP2D6 EM の中国人であった。LYDP 試験には 23 例（男性 18 例、女性 5 例）が参加し、すべて CYP2D6 EM のアジア人であった。

表 2.7.4.5.9-3. 健康成人の性別及び CYP2D6 による人口統計指標

		被験者数 ^a	合計	割合 (%)
性別	女性	127	322	39.44
	男性	195		60.56
CYP2D6	EM	283	322	87.89
	PM	39		12.11

^a 投与に関係なく 1 つ以上の試験に組み入れられた被験者は 1 例として数えた
Source: EU-CTD 2.7.4 Table 2.7.4.45

表 2.7.4.5.9-4. 健康成人の性別、人種及び CYP2D6 による人口統計指標

性別	人種群	EM		PM	
		被験者数 ^a	割合 (%)	被験者数	割合 (%)
女性	アジア人	3	0.93	0	0
	アフリカ系アメリカン	7	2.17	0	0
	白色人種	100	31.06	12	3.73
	ヒスパニック	1	0.31	3	0.93
	アメリカンインディアン	1	0.31	0	0
男性	アジア人	25	7.76	0	0
	アフリカ系アメリカン	23	7.14	0	0
	白色人種	117	36.34	23	7.14
	ヒスパニック	4	1.24	1	0.31
	アメリカンインディアン	1	0.31	0	0
	その他	1	0.31	0	0

^a 投与に関係なく 1 つ以上の試験に組み入れられた被験者は 1 名として数えた
Source: EU-CTD 2.7.4 Table 2.7.4.46

2.7.4.5.9.2 日本人健康成人における安全性

LYAN 試験では CYP2D6 遺伝子型が EM の健康成人における単回投与期（パート A）及び反復投与期（パート B）の安全性について評価した。パート A は単盲検、無作為化プラセボ対照漸増単回投与にて、パート B は単盲験、無作為化プラセボ対照反復投与にて実施した。

2.7.4.5.9.2.1 有害事象

2.7.4.5.9.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

パート A では 23 例中 17 例の EM 健康成人において初回投与以降に因果関係を否定できない有害事象が全体で 98 件認められ、すべて軽度であった。

パート A において因果関係を否定できない有害事象で発現が多く見られた事象は、嘔気（15 例、65.2%）、心拍数増加（13 例、56.5%）、血圧上昇（11 例、47.8%）、浮動性めまい及び体位性低血圧（それぞれ 5 例、21.7%）であった（表 2.7.4.5.9-5）。

パート B では 26 例中 7 例の EM 健康成人において初回投与以降に因果関係を否定できない有害事象が 15 件認められたが、すべて軽度であった。60 mg アトモセチン投与を受けた 10 例のうち 6 例（60%）において計 12 件の有害事象が認められ、40 mg 投与を受けた 10 例のうち 1 例（10%）で 3 件の有害事象が認められた。

パート B において因果関係を否定できない有害事象のうち、発現が多く見られた事象は、嘔気（4 例、15.4%）であり、パート A と同じ事象であった（表 2.7.4.5.9-6）。

本治験で認められた因果関係を否定できない有害事象でよく見られた事象は、海外で実施された試験で認められたものとほぼ同様であった（第 2.7.4.5.9.3.1 項）。

表 2.7.4.5.9-5. アトモキセチン及びプラセボ投与時に見られた有害事象
(LYAN 試験 パート A：単回投与期)

有害事象 MedDRA (Ver.3.2)		例数	因果 関係 なし	因果関係を否定できない				
				PLC (n=44)	ATX_10 (n=22)	ATX_40 (n=21)	ATX_90 (n=20)	ATX_120 (n=19)
心臓障害	CARDIAC DISORDERS							
動悸	Palpitations	2	0	0		1	1	1
耳および迷路障害	EAR AND LABYRINTH DISORDERS							
耳鳴	Tinnitus	1	0	0	0	0	0	1
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDER							
上腹部痛	Abdominal Pain upper	1	0	0	0	0	0	1
口内乾燥	Dry mouth	1	0	0	0	0	0	1
嘔気	Nausea	15	0	0	1	7	11	10
嘔吐 NOS	Vomiting NOS	1	0	0	0	0	1	0
全身障害および投与局所様態	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS							
冷感	Feeling cold	3	0	0	1	0	0	2
熱感	Feeling hot	2	1	0	0	0	0	1
血流感覚	Sensation of blood flow	1	0	0	0	1	0	0
脱力	Weakness	1	0	0	0	0	1	1
臨床検査	INVESTIGATIONS							
血圧上昇	Blood pressure increased	11	0	0	0	4	4	8
心拍数増加 ^a	Heart rate increased	13	0	0	0	3	9	9 ^b
神経系障害	NERVOUS SYSTEM DISORDERS							
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	Dizziness (exc vertigo)	5	1	0	1	1	3	0
頭痛 NOS	Headache NOS	3	4	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDER							
咳嗽	Cough	2	2	0	0	0	0	0
ラ音	Rales	1	1	0	0	0	0	0
喀痰増加	Sputum increased	1	1	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS							
冷湿	Clamminess	3	0	0	0	1	3	2
多汗	Sweating increased	1	0	0	0	0	1	0
血管障害	VASCULAR DISORDERS							
体位性低血圧	Postural hypotension	5	0	0	1	1	2	1

^a 脈拍数増加は、心拍数増加に分類した。

^b 被験者 0012 は、嘔気を発現している間の異なる時刻に臥位及び立位の脈拍数上昇が発現した。これらの 2 回の有害事象は、嘔気の発現に関連する有害事象として 1 回として計算されている。

ATX_10：アトモキセチン 10 mg、ATX_40：アトモキセチン 40 mg、ATX_90：アトモキセチン 90 mg、ATX_120：アトモキセチン 120 mg

MedDRA の英語用語及び日本語用語は MedDRA Ver.3.2 を用いた。

Source: LYAN CSR Table LYAN 12.1

表 2.7.4.5.9-6. アトモキシセチン及びプラセボ投与時に見られた有害事象
(LYAN 試験 パート B：反復投与期)

有害事象 MedDRA 用語		例数	因果関係 なし	因果関係を否定できない		
				PLC (n=6)	ATX_40 mg (n=10)	ATX_60 mg (n=10)
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDER					
嘔気	Nausea	4	0	0	1	3
全身障害および投与局所 様態	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS					
冷感	Feeling cold	1	0	0	1	0
熱感	Feeling hot	1	0	0	0	1
脱力	Weakness	1	0	0	0	1
臨床検査	INVESTIGATIONS					
体温上昇	Body temperature increased	1	0	0	0	1
心拍数増加 ^a	Heart rate increased	2	0	0	0	2
神経系障害	NERVOUS SYSTEM DISORDERS					
浮動性めまい（回転性 眩暈を除く）	Dizziness (exc vertigo)	1	0	0	0	1
頭痛 NOS	Headach NOS	1	3	0	0	0
感覚減退	Hypoaesthesia	1	0	0	0	1
腎および尿路障害	RENAL AND URINARY DISORDERS					
尿失禁	Urinary incontinence	1	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS					
多汗	Sweating increased	2	0	0	1	1

^a 脈拍数増加は、心拍数増加に分類した。

PLC：プラセボ、ATX：アトモキシセチン

MedDRA の英語用語及び日本語用語は MedDRA Ver.3.2 を用いた。

Source: LYAN CSR Table LYAN 12.2

CYP2D6 の遺伝子の中で CYP2D6*10 は、通常活性型よりも薬物代謝活性が低く、アジア人集団に頻度が高いことが報告されている（Nishida 2000）。これより、一対の CYP2D6*10 を有する健康成人（*10/*10）における有害事象の発現について検討した。本試験で CYP2D6*10/*10 の健康成人は、パート A で 4 例、パート B で 5 例であった。

パート A では、CYP2D6*10/*10 の健康成人 4 例において、嘔気（3 例）、冷湿（2 例）及び口内乾燥（1 例）の発現が認められたが、動悸、浮動性めまい、失神及び失神寸前の状態は認められなかった。

CYP2D6*10/*10 以外の 18 例では、浮動性めまい（5 例）、体位性低血圧（5 例）、血流感覚（1 例）、動悸（2 例）及び嘔吐（1 例）など様々な有害事象が発現した。これら両集団で見られた有害事象の重症度はすべて軽度であった。

パート B で CYP2D6*10/*10 の 5 例のうち 3 例は有害事象が全く認められなかった。残りの 2 例（*10/*10）において熱感と体温上昇及び心拍数増加を伴った浮動性めまい（動悸を伴わない）が認められた。CYP2D6*10/*10 以外の 21 例のうち、6 例（約 1/3）で単回投与期や他のアトモキシセチンの試験で認められた有害事象と同様の事象が認められ、重症度も同様にすべて軽度であった。残りの 15 例の被験者では有害事象は認められなかった。

以上、CYP2D6*10/*10 を有する被験者とそれ以外の被験者の間に臨床的に問題となるような有害事象の差は見られなかった。

LYAN 試験において、通常活性型よりも代謝活性が低下したアレルを 1 対有する (CYP2D6*10/*10) 場合に加えて、活性低下型アレルと不活性型アレルをヘテロの組み合わせで有する場合も IM と定義し、EM をさらに 4 つに分類 (UM、ホモ接合型 EM、ヘテロ接合型 EM、IM) し比較した結果、CYP2D6 IM ではヘテロ接合型 EM やホモ接合型 EM に比べ血漿中アトモキセチン濃度が若干高値であることが示唆された (第 2.7.2.3.1.1.1.3 項)。

IM における安全性について検討するため、活性低下型アレルに着目し CYP2D6 を分類し、IM 及びその他の EM (ヘテロ接合型 EM、ホモ接合型 EM 及び UM) (以下、EM) における有害事象を比較した (分類方法 1) (表 2.7.4-368)。

分類方法 1 による CYP2D6 の分類について、パート A では 23 例中 5 例が IM、18 例が EM であった。パート B では、20 例中 4 例が IM、16 例が EM であった。

パート A (表 2.7.4.5.9-7) について、1 件以上の有害事象が認められた被験者は、EM で 12 例/18 例 (66.7%)、IM で 5 例/5 例 (100.0%) であった。血圧上昇については、EM で 7 例 (38.9%)、IM で 4 例 (80.0%) であった。また心拍数増加は、EM で 8 例 (44.4%)、IM で 5 例 (100.0%) であった。

パート B (表 2.7.4.5.9-8) について、1 件以上の有害事象が認められた被験者は、EM で 5 例/16 例 (31.3%)、IM で 2 例/4 例 (50.0%) であった。心拍数増加については、EM で 1 例/16 例 (6.3%)、IM で 1 例/4 例 (25.0%) であった。

以上、EM 被験者において IM 被験者に比べアトモキセチンとの因果関係を否定できない有害事象の発現率が低かったが、投与量による一定の傾向は認められなかった。また、両集団のいずれにおいても認められた有害事象の重症度は、全て軽度であったことより、IM 被験者及び EM 被験者において臨床的に問題となる違いは認められなかった。

不活性型 (PM 原因遺伝子) アレル数に基づいた分類 (分類方法 2) (表 2.7.4-369) で検討した結果についても同様であった (表 2.7.4.7.5.4-1 及び表 2.7.4.7.5.4-2)。

表 2.7.4.5.9-7. CYP2D6 遺伝子型別 (EM/IM: 分類方法 1) によるアトモセチンとの因果関係を否定できない有害事象
(LYAN 試験 パート A: 単回投与期)

有害事象	CYP2D6 IM/EM	アトモセチン 10 mg		アトモセチン 40 mg		アトモセチン 90 mg		アトモセチン 120 mg		アトモセチン 合計	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
1 件以上の有害事象が認められた被験者数	EM	17	2 (11.8)	16	5 (31.3)	16	9 (56.3)	15	8 (53.3)	17	12 (70.6)
	IM	5		5	3 (60.0)	4	4 (100.0)	4	4 (100.0)	5	5 (100.0)
上腹部痛	EM	17		16		16		15	1 (6.7)	17	1 (5.9)
	IM	5		5		4		4		5	
血圧上昇	EM	17		16	2 (12.5)	16	3 (18.8)	15	5 (33.3)	17	7 (41.2)
	IM	5		5	2 (40.0)	4	1 (25.0)	4	3 (75.0)	5	4 (80.0)
冷湿	EM	17		16		16	1 (6.3)	15	1 (6.7)	17	1 (5.9)
	IM	5		5	1 (20.0)	4	2 (50.0)	4	1 (25.0)	5	2 (40.0)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	EM	17	1 (5.9)	16	1 (6.3)	16	3 (18.8)	15		17	5 (29.4)
	IM	5		5		4		4		5	
口内乾燥	EM	17		16		16		15		17	
	IM	5		5		4		4	1 (25.0)	5	1 (20.0)
冷感	EM	17	1 (5.9)	16		16		15	2 (13.3)	17	3 (17.6)
	IM	5		5		4		4		5	
熱感	EM	17		16		16		15	1 (6.7)	17	1 (5.9)
	IM	5		5		4		4		5	
心拍数増加 ^a	EM	17		16	1 (6.3)	16	6 (37.5)	15	6 (40.0)	17	8 (47.1)
	IM	5		5	2 (40.0)	4	3 (75.0)	4	3 (75.0)	5	5 (100.0)
嘔気	EM	17	1 (5.9)	16	4 (25.0)	16	8 (50.0)	15	7 (46.7)	17	11 (64.7)
	IM	5		5	3 (60.0)	4	3 (75.0)	4	3 (75.0)	5	4 (80.0)
動悸	EM	17		16	1 (6.3)	16	1 (6.3)	15	1 (6.7)	17	2 (11.8)
	IM	5		5		4		4		5	
体位性低血圧	EM	17	1 (5.9)	16		16	2 (12.5)	15	1 (6.7)	17	4 (23.5)
	IM	5		5	1 (20.0)	4		4		5	1 (20.0)
血流感覚	EM	17		16		16		15		17	
	IM	5		5	1 (20.0)	4		4		5	1 (20.0)

(続く)

表 2.7.4.5.9-7. CYP2D6 遺伝子型別 (EM/IM : 分類方法 1) によるアトモセチンとの因果関係を否定できない有害事象
(LYAN 試験 パート A : 単回投与期) (続き)

有害事象	CYP2D6 IM/EM	アトモセチン 10 mg		アトモセチン 40 mg		アトモセチン 90 mg		アトモセチン 120 mg		アトモセチン 合計	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
多汗	EM	17		16		16		15		17	
	IM	5		5		4	1 (25.0)	4		5	1 (20.0)
耳鳴	EM	17		16		16		15	1 (6.7)	17	1 (5.9)
	IM	5		5		4		4		5	
嘔吐NOS	EM	17		16		16	1 (6.3)	15		17	1 (5.9)
	IM	5		5		4		4		5	
脱力	EM	17		16		16		15		17	
	IM	5		5		4	1 (25.0)	4	1 (25.0)	5	1 (20.0)

^a 脈拍数増加は、心拍数増加に分類した。
MedDRA の英語及び日本語用語は MedDRA Ver.3.2 を用いた。
分類方法 1 : PM、IM、EM (ヘテロ接合 EM、ホモ接合型 EM、UM)
*PM の被験者は組み入れられなかった
空欄は有害事象が認められない場合を表す。
B4Z-JE-LYAN/B4Z-LC-HFBJ Population Pharmacokinetics Report appendix1 Table2

表 2.7.4.5.9-8. CYP2D6 代謝型別 (EM/IM : 分類方法 1) アトモセチンとの因果関係を否定できない有害事象 (LYAN 試験 パート B : 反復投与期)

有害事象		CYP2D6 IM/EM	アトモセチン 40mg		アトモセチン 60mg		アトモセチン 合計	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
1 件以上の有害事象が認められた被験者数		EM	8	1 (12.5)	8	4 (50.0)	16	5 (31.3)
		IM	2		2	2 (100.0)	4	2 (50.0)
体温上昇	Body temperature increased	EM	8		8		16	
		IM	2		2	1 (50.0)	4	1 (25.0)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	Dizziness (exc vertigo)	EM	8		8		16	
		IM	2		2	1 (50.0)	4	1 (25.0)
冷感	Feeling cold	EM	8	1 (12.5)	8		16	1 (6.3)
		IM	2		2		4	
熱感	Feeling hot	EM	8		8		16	
		IM	2		2	1 (50.0)	4	1 (25.0)
心拍数増加 ^a	Heart rate increased	EM	8		8	1 (12.5)	16	1 (6.3)
		IM	2		2	1 (50.0)	4	1 (25.0)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	EM	8		8	1 (12.5)	16	1 (6.3)
		IM	2		2		4	
嘔気	Nausea	EM	8	1 (12.5)	8	3 (37.5)	16	4 (25.0)
		IM	2		2		4	
多汗	Sweating increased	EM	8	1 (12.5)	8	1 (12.5)	16	2 (12.5)
		IM	2		2		4	
尿失禁	Urinary incontinence	EM	8		8	1 (12.5)	16	1 (6.3)
		IM	2		2		4	
脱力	Weakness	EM	8		8	1 (12.5)	16	1 (6.3)
		IM	2		2		4	

^a 脈拍数増加は、心拍数増加に分類した。

MedDRA の英語及び日本語用語は MedDRA Ver.3.2 を用いた。

空欄は有害事象が認められていない場合を表す。

分類方法 1 : PM、IM、EM (ヘテロ接合 EM、ホモ接合型 EM、UM)

*PM の被験者は組み入れられなかった

B4Z-JE-LYAN/B4Z-LC-HFBJ Population Pharmacokinetics Report appendix1 Table3

2.7.4.5.9.2.1.2 死亡、重篤な有害事象、中止理由として報告された有害事象及び臨床的に重要な有害事象

パート A、パート B とも死亡、重篤な有害事象及び臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

有害事象による中止例が 3 例見られ、パート A では 2 例、パート B では 1 例であった。重症度はいずれも軽度であった。要約を表 2.7.4.5.9-9 に示した。

表 2.7.4.5.9-9. 有害事象による中止例（LYAN 試験）

投与期	被験者番号	要 約
パート A	0005	26 歳 EM 男性。アトモセチン 10、40 mg の単回投与を実施した後、90 mg を投与後、軽度の嘔気（nausea）と軽度の浮動性めまい（dizziness）を発現し、これらの有害事象により試験を中止した。これらの症状は発現日に消失し、治験薬との因果関係が否定できないと考えられた。
	0006	22 歳 EM 男性。アトモセチン 10 mg の単回投与を実施した後、40 mg を投与後、軽度の血流感覚（sensation of blood flow）を発現し、この有害事象により試験を中止した。この症状は発現日に消失し、治験薬との因果関係が否定できないと考えられた。
パート B	0121	23 歳 EM 男性。1 回 60 mg を 1 日 2 回 4 日間投与した。投与 3 日目に軽度の尿失禁（urinary incontinence）が発現し、4 日目の朝、60 mg を投与後、この有害事象のため試験を中止した。症状は、5 日目に治療なしで消失した。治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.4.5.9.2.2 臨床検査値の評価

パート A では、ベースラインから投与後 72 時間の生化学検査、血液学検査及び尿検査による検査値の変化を評価した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）〔以下、ALT（GPT）〕上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ〔以下、AST（GOT）〕上昇及びビリルビン上昇は認められず、臨床的に問題となるような臨床検査の変化は認められなかった。

パート B では、ベースラインから投与後 72 時間後、156 時間後及び最終観察日の生化学検査、血液学検査及び尿検査の変化を評価した。ALT（GPT）の異常変動が 3 例に見られたが、臨床的に問題ないと考えられた。以下に、3 例の詳細を示す。

被験者 0104 において、スクリーニング時の ALT（GPT）は 33 IU、投与前（¹20 年 12 月 8 日）の ALT（GPT）は 39 IU で、基準範囲内（基準値 5～45 IU）であった。¹20 年 12 月 9 日にアトモセチン 40 mg の 1 日 2 回投与が開始され、¹20 年 12 月 12 日に ALT（GPT）は 57 IU（上限値の 1.3 倍）、次の日には 63 IU（上限値の 1.4 倍）に上昇した。ALT（GPT）は最終観察日に 47 IU となり、¹20 年 12 月 28 日には 30 IU となり基準範囲内に回復した。

被験者 0109 において、スクリーニング時の ALT（GPT）は 18 IU、投与前（¹20 年 12 月 8 日）の ALT（GPT）は 24 IU で基準範囲内（基準値 5～45 IU）であった。¹20 年 12 月 9 日にアトモセチン 40 mg の 1 日 2 回投与が開始され、¹20 年 12 月 15 日には ALT（GPT）が 61 IU（上限値の 1.4 倍）となった。ALT（GPT）は、最終投与後 3 日後、49 IU（上限値の 1.1 倍）となり、²20 年 1 月 13 日には 27 IU となり基準範囲内に回復した。

被験者 0123 において、スクリーニング時 ALT（GPT）が 41 IU、投与前（¹20 年 3 月 1 日）の ALT（GPT）が 25 IU で基準範囲内（基準値 5～45 IU）であった。¹20 年 3 月

2 日にアトモキシチン 40 mg の 1 日 2 回投与が開始され、¹20 年 3 月 5 日 (Day 4) に ALT (GPT) は 62 IU (上限値の 1.4 倍) になり、さらに次の日 (Day 5) 66 IU (上限値の 1.5 倍) に上昇した。ALT (GPT) は Day 7 に 52 IU (上限値の 1.2 倍) となり、事後検査の¹20 年 3 月 12 日には 33 IU となり基準範囲内に回復した。

2.7.4.5.9.2.3 脈拍数、収縮期血圧、及び QTc 間隔への影響

2.7.4.5.9.2.3.1 脈拍数及び血圧

パート A では、アトモキシチン 10、40、90 及び 120 mg を投与したときの脈拍数への影響を検討するために投与後 0.5、1、1.5、2、2.5 及び 3 時間に立位脈拍数を評価した。アトモキシチン 10~120 mg 単回投与後の立位脈拍数は、3 時間まで増加傾向が認められた。脈拍数が最も増加したのは、90 mg 投与 3 時間後の約 115 bpm であった。これはプラセボ投与 3 時間後の脈拍数より約 23 bpm 高かった。

立位脈拍数の増加に関して、アトモキシチンの用量反応関係は直線的な増加を示さず、アトモキシチンの投与による脈拍数の増加は 90 mg 投与でプラトーになり始めた (10 mg 91.43 bpm、40 mg 100.11 bpm、90 mg 104.60 bpm、120 mg 104.93 bpm ; 90 mg と 120 mg の間の p 値 : p=0.778) (表 2.7.4.7.5.4-3)。起立時の脈拍数変化量は、アトモキシチン 10~120 mg において平均約 30~37 bpm の増加であった (表 2.7.4.7.5.4-3)。起立時の脈拍数の変化量は、立位脈拍数と同様に、直線的な増加傾向を示す用量反応関係は認められないと考えられた。高用量で大きな変化量が見られたのは、アトモキシチンの薬理作用であるノルアドレナリン再取り込み阻害によるものと考えられた。

アトモキシチン 10~120 mg 単回投与後の起立時の収縮期血圧変化量については、有意な用量反応関係を示したが、90 mg と 120 mg の変化量の差はわずかであり、臨床的に問題になる変化ではないと考えられた (10 mg -3.69 mmHg、40 mg -6.74 mmHg、90 mg -11.90 mmHg、120 mg -13.28 mmHg) (表 2.7.4.7.5.4-3)。

パート B では、アトモキシチン 1 回 40 又は 60 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの脈拍数への影響を検討するために、投与後 143.5 時間までの立位脈拍数を評価した。アトモキシチン 40 mg 群では、脈拍数は投与後約 48 時間でプラトーに達し (約 90 bpm)、アトモキシチン 60 mg 群では、脈拍数は投与後約 24 時間でプラトーに達したと考えられた (約 81 bpm) (表 2.7.4.7.5.4-4)。

起立時の脈拍数変化量を、投与後 3 時間まで評価した。パート B におけるアトモキシチン 40 及び 60 mg の初回投与後 1 時間の変化量は、プラセボ群で 18.5 bpm、40 mg 群で 28.1 bpm、60 mg 群で 30.1 bpm となり、有意な変化が認められたが (40 mg 群 p=0.018、60 mg 群 p=0.005)、初回投与後 2 時間及び 3 時間においては有意な変化は認められなかった (2 時間後 : 40 mg 群 p=0.052、60 mg 群 p=0.458、3 時間後 : 40 mg 群 p=0.196、60 mg 群 p=0.389)。

アトモキシチンの 40 及び 60 mg 群における立位収縮期血圧について、統計学的に有意な差が見られたのは、60 mg 群の投与後 1 時間のみであった (p=0.018)。投与後 3 時間について、プラセボ、40 mg 群及び 60 mg 群では、それぞれ 107.0 mmHg、

新薬承認情報提供時に置き換え

1. 投与開始年

108.1 mmHg、及び 107.0 mmHg であった（表 2.7.4.7.5.4-5）。プラセボ群と比べ 40 及び 60 mg 群とも統計学的に有意な差はなかった（40 mg 群： $p=0.843$ 、60 mg 群 $p=1.000$ ）。

起立時の収縮期血圧変化量は、アトモセチンの 40 及び 60 mg 群のいずれについても、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

2.7.4.5.9.2.3.2 心電図

パート A ではアトモセチン 10、40、90 及び 120 mg 単回投与後 2、24 及び 72 時間における Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）を評価した。一方、パート B ではアトモセチン 40 及び 60 mg の反復投与後の QTcF を評価した。

パート A において、単回投与後 2 時間では、アトモセチン 10 mg 投与以外でプラセボ投与と比べて統計学的に有意な減少が見られたが、最も大きい差は、90 mg 投与後における 14.6 msec の減少であった（ $p<0.001$ ）。アトモセチンとプラセボ投与の間で QTcF の増加が最も大きかったのは、アトモセチン 90 mg 単回投与時の 24 時間時点であり、約 6 msec であった（表 2.7.4.7.5.4-6）。

以上、QTcF は投与後 2 及び 72 時間で減少が見られたが、QTcF の大きな増加はなかった。アトモセチン 10～120 mg までの単回投与において QTcF に変化は見られたが、成人男性の QTc 延長の基準である 450 msec を超えた被験者は認められなかった。また、アトモセチン 120 mg 投与及びプラセボ投与において変化量の増加が 30 msec より大きかったのは 2 例であり（120 mg 投与 36.1 msec、プラセボ投与 33.2 msec）、変化量の増加が 60 msec より大きい被験者は認められなかった。

パート B において、QTcF に問題となる増加はなく（表 2.7.4.7.5.4-7）、成人男性の基準である 450 msec を超えた被験者は認められなかった。アトモセチン 40 mg 群及びプラセボ群において、変化量の増加が 30 msec より大きかった被験者は 2 例、3 件で認められたが（40 mg 群 30.3 msec、プラセボ群 47.8 msec、31.9 msec）、変化量の増加が 60 msec より大きい被験者は認められなかった。

以上、アトモセチン 10～120 mg の単回投与並びに 40 及び 60 mg の反復投与において、アトモセチンの投与量と QTc 間隔の間には明らかな関係は認められず、投与中の QTc 間隔に男性の基準値（450 msec）を超えるものはなかった。

2.7.4.5.9.2.4 日本人健康成人における安全性のまとめ

アトモセチンの単回投与期及び反復投与期において、アトモセチンの投与による重篤な有害事象及び他の臨床的に重大な問題となるような有害事象はなく、良好な忍容性が認められた。単回投与期において 2 例、反復投与期において 1 例が、有害事象により試験を中止したが、症状はいずれも軽度であった。また、体重、生理学的検査、臨床検査において、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。さらに、CYP2D6*10/*10 の健康成人ではそれ以外の健康成人と比べて曝露量が高かったが、有害事象の頻度、重症度の傾向は同様であると考えられた。IM 被験者及び EM 被験者の間においても臨床的に問題となるような有害事象発現の違いは認められなかった。

アトモキシチン 10～120 mg の単回投与により立位脈拍数が増加したが、高用量でプラトーに達すると考えられた。また、アトモキシチン 40 mg の 1 日 2 回 7 日間の反復投与によって立位脈拍数が増加したが、7 日間投与の間に立位脈拍数の増加はプラトーに達すると考えられた。単回投与期及び反復投与期で認められた起立時の脈拍数の増加及び起立時の収縮期血圧変化量の低下は、臨床的に問題になるとは考えられなかった。

QTc 間隔とアトモキシチンの投与量の間に関連性は見られなかった。アトモキシチン投与により QTc 間隔に変化は見られたが、健康男性の基準 (450 msec) を超えるものはなかった。

日本人健康成人男性を対象とした臨床試験において、単回投与では 120 mg まで、1 日 2 回反復投与では 1 回 60 mg までの範囲で、良好な忍容性が認められた。

2.7.4.5.9.3 外国人健康成人における安全性

2.7.4.5.9.3.1 有害事象

2.7.4.5.9.3.1.1 比較的良く見られる有害事象

臨床薬理試験 16 試験を用いて実施した併合解析の結果、健康成人において、投与後 12 時間以内に発現したアトモキシチンに関連する有害事象のうち、最も頻度の高い 4 つの有害事象は、悪心、浮動性めまい、傾眠及び頭痛であった (表 2.7.4.5.9-10)。これらの有害事象の発現件数が、アトモキシチン投与後 12 時間以内に発現した全有害事象の 36% を占めた。更に、悪心は有害事象全体の 15% (165 件/1129 件) を占め、被験者の 31% (98 例/316 例) に認められた。2 番目によく見られた有害事象である浮動性めまいは、被験者の 24% (77 例/316 例) に認められた。12 番目までの有害事象の発現件数について、それぞれの事象の全有害事象 (計 1129 件) に占める割合が、2% を超えていた (5 番目以降：悪寒、口内乾燥、無力症、錯感覚、血管拡張、不眠症、神経過敏及び排尿障害)。

併合解析に含めなかった 4 試験 (LYBJ 試験、LYDP 試験、LYCT 試験及び E002 試験) で見られた有害事象についても併合解析で見られた有害事象と同様で、比較的よく見られた有害事象には、併合解析で見られた 12 番目までの有害事象が認められた (表 2.7.4.7.5.4-8～11)。

表 2.7.4.5.9-10. 海外で実施した臨床薬理試験 16 試験において投与後 12 時間以内に認められた因果関係を否定できない有害事象（発現頻度順）

No.	有害事象名		被験者数 (N=316)	発現件数
1	悪心	NAUSEA	98	165
2	浮動性めまい	DIZZINESS	77	108
3	傾眠	SOMNOLENCE	55	77
4	頭痛	HEADACHE	44	62
5	悪寒	CHILLS	34	51
6	口内乾燥	DRY MOUTH	34	51
7	無力症	ASTHENIA	36	48
8	錯感覚	PARESTHESIA	27	46
9	血管拡張	VASODILATATION	32	44
10	不眠症	INSOMNIA	25	39
11	神経過敏	NERVOUSNESS	26	34
12	排尿障害	URINATION IMPAIRED	10	28
13	動悸	PALPITATION	19	22
14	食欲不振	ANOREXIA	16	21
15	発汗	SWEATING	18	21
16	嘔吐	VOMITING	13	19
17	消化不良	DYSPEPSIA	14	17
18	腹痛	ABDOMINAL PAIN	11	16
19	便秘	CONSTIPATION	10	14
20	運動過多	HYPERKINESIA	7	14
21	体位性低血圧	POSTURAL HYPOTENSION	10	13
22	味覚倒錯	TASTE PERVERSION	12	13
23	疼痛	PAIN	7	12
24	頻脈	TACHYCARDIA	9	11
25	胸痛	CHEST PAIN	7	10
26	呼吸困難	DYSPNEA	6	10
27	蒼白	PALLOR	8	9
28	排尿困難	DYSURIA	7	8
29	多幸症	EUPHORIA	7	8
30	不安	ANXIETY	5	6
31	鼻炎	RHINITIS	3	6
32	振戦	TREMOR	6	6
33	インポテンス	IMPOTENCE	5	5
34	そう痒症	PRURITUS	4	5
35	失神	SYNCOPE	5	5
36	尿異常	URINE ABNORMALITY	4	5
37	弱視	AMBLYOPIA	4	4
38	下痢	DIARRHEA	4	4
39	感覚鈍麻	HYPESTHESIA	4	4
40	筋痛	MYALGIA	3	4
41	尿閉	URINARY RETENTION	4	4
42	異常な夢	ABNORMAL DREAMS	3	3
43	散瞳	MYDRIASIS	3	3
44	嘔吐*	NAUSEA AND VOMITING	2	3
45	頸部痛	NECK PAIN	2	3
46	乏尿	OLIGURIA	3	3
47	咽頭炎	PHARYNGITIS	3	3
48	しぶり	TENESMUS	1	3
49	思考異常	THINKING ABNORMAL	3	3
50	口渇	THIRST	2	3
51	尿意切迫	URINARY URGENCY	1	3
52	視覚異常	ABNORMAL VISION	1	2
53	離人症	DEPERSONALIZATION	2	2
54	情動不安定	EMOTIONAL LABILITY	2	2
55	鼓腸	FLATULENCE	2	2
56	リビドー減退	LIBIDO DECREASED	2	2

(続く)

表 2.7.4.5.9-10. 海外で実施した臨床薬理試験 16 試験において投与後 12 時間以内に認められた因果関係を否定できない有害事象（発現頻度順）（続き）

No.	有害事象名		被験者数 (N=316)	発現件数
57	倦怠感	MALAISE	2	2
58	ミオクローヌス	MYOCLONUS	1	2
59	頸部強剛	NECK RIGIDITY	1	2
60	末梢血管障害	PERIPHERAL VASCULAR DISORDER	2	2
61	攣縮	TWITCHING	1	2
62	予想外治療効果	UNEXPECTED BENEFIT	2	2
63	頻尿	URINARY FREQUENCY	2	2
64	尿路障害	URINARY TRACT DISORDER	2	2
65	異常歩行	ABNORMAL GAIT	1	1
66	事故による外傷	ACCIDENTAL INJURY	1	1
67	不整脈	ARRHYTHMIA	1	1
68	背部痛	BACK PAIN	1	1
69	錯乱	CONFUSION	1	1
70	脱水	DEHYDRATION	1	1
71	嚥下障害	DYSPHAGIA	1	1
72	耳の障害	EAR DISORDER	1	1
73	耳痛	EAR PAIN	1	1
74	心電図異常	ELECTROCARDIOGRAM ABNORMAL	1	1
75	おくび	ERUCTION	1	1
76	眼痛	EYE PAIN	1	1
77	毛髪障害	HAIR DISORDER	1	1
78	幻覚	HALLUCINATIONS	1	1
79	知覚過敏	HYPERESTHESIA	1	1
80	高血圧	HYPERTENSION	1	1
81	協調運動障害	INCOORDINATION	1	1
82	肝圧痛	LIVER TENDERNESS	1	1
83	眼振	NYSTAGMUS	1	1
84	会話障害	SPEECH DISORDER	1	1
85	耳鳴	TINNITUS	1	1
86	舌障害	TONGUE DISORDER	1	1
87	血管性頭痛	VASCULAR HEADACHE	1	1
88	あくび	YAWN	1	1
			799	1,129

- (1) アトモキセチン投与後 12 時間以内に発現した有害事象の数
- (2) 有害事象は総有害事象数の多いものから順に記載した。
- (3) 総被験者数（799 例）には、12 時間中に 2 種類以上の有害事象を発現して、2 回以上数えられた被験者を含む。投与を受けた総被験者数は 316 例であった。
- (4) 有害事象（COSTART）の日本語用語には MedDRA Ver.9.0 を用いた。なお、日本語用語は MedDRA PT を基本とし、該当しない場合は LLT を用いた。

*NAUSEA AND VOMITING については LLT 表記がなかったため、上位の PT の日本語訳を用いた。

Source: EU-CTD Table APP.2.7.4.120

2.7.4.5.9.3.1.2 死 亡

海外で実施したすべての臨床薬理試験においてアトモキセチン投与後の死亡は認められなかった。HFBN 試験において、重度（Child-Pugh C）の肝硬変を有する成人 1 例が急性細菌性腹膜炎により死亡した。基礎疾患の肝硬変（Child-Pugh C）と胃潰瘍によるものと考えられた。本被験者はソルビトール及びデブリスロキン投与は実施していたが、アトモキセチンの投与は行っていなかったため、死亡とアトモキセチン投与との関連はなかった。

2.7.4.5.9.3.1.3 その他の重篤な有害事象

アトモキセチンに関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.9.3.1.4 中止例及びその他の重要な有害事象

16 試験の臨床薬理試験の併合解析において、健康成人 10 例（10 例/322 例、3.1%、女性 3 例、男性 7 例）が、アトモキセチン投与と因果関係を否定できない有害事象のため、試験を中止した（表 2.7.4.5.9-11）。PM 被験者が 3 例、EM 被験者が 7 例であったが、EM 被験者 7 例のうち 3 例は LYAY 試験で CYP2D6 阻害作用を有するフルオキセチンとアトモキセチンを併用投与されていたため、CYP2D6 酵素活性が低下していたと考えられる。併合解析に含めていない 4 試験のうち LYBJ 試験において、PM 被験者（女性）1 例がアトモキセチン 120 mg 初回投与後、軽度の高血圧のため試験を中止した。この事象はアトモキセチンとの関連があると考えられたが、翌日には回復した。

中止例で認められた有害事象のうち、LYAY 試験の被験者番号 1015 に認められた骨格筋系の胸痛及び HFBO 試験の被験者番号 0002 で認められた呼吸困難以外の有害事象は、アトモキセチンの薬理作用により予測できるものであった。

表 2.7.4.5.9-11. 海外で実施した臨床薬理試験において認められたアトモキセチンと因果関係を否定できない有害事象による中止例（16 試験の併合解析）

試験	CYP2D6 遺伝子型	被験者 番号	性 別	年 齢	アトモキセチン 投与量 (mg) ^a	有害事象 ^b		アトモキセチンとの 因果関係
HFBG	EM	2476	女	40	40	失神	SYNCOPE	関連あり
HFBJ	PM	0111	男	22	40	動悸	PALPITATION	関連あり
HFBO	EM	0002	男	24	60	呼吸困難	DYSPNEA	関連あり
HFBP	EM	1930	男	37	40	異常な夢及び 神経過敏	ABNORMAL DREAMS AND NERVOUSNESS	関連あり
LYAJ	PM	2007	女	20	60	頻脈	TACHYCARDIA	関連あり
LYAY	EM	1009	男	43	45 ^a	失神	SYNCOPE	関連あり
LYAY	EM	1013	男	28	45 ^a	悪心	NAUSEA	関連あり
LYAY	PM	1015	男	28	10 ^a	胸痛	CHEST PAIN	関連あり
LYAY	EM	1020	男	26	10 ^a	失神	SYNCOPE	関連あり
LYAZ	EM	1037	女	20	60	失神	SYNCOPE	関連あり

^a LYAY 試験ではフルオキセチン及びアトモキセチンを併用投与した

^b 有害事象（COSTART）の日本語用語には MedDRA ver.9.0 を用いた。なお、日本語用語は MedDRA

PT を基本とし、該当しない場合は LLT を用いた。

Source: EU-CTD Table 2.7.4.47

2.7.4.5.9.3.1.5 臨床的に重要な非重篤有害事象

LYAE 試験の CYP2D6 PM 健康成人 1 例（被験者番号 1009、男性、28 歳）において、運動失調、夜間の脚のミオクローヌス反射、及び浮動性めまいが発現し、神経学的検査により深部腱反射の亢進が認められた。このため、5 日目の最終投与についてはアトモキセチン 75 mg（1 日 2 回投与、150 mg/日；2.44 mg/kg/日）からプラセボに変更して投与を行った。本被験者のアトモキセチンの血漿中濃度は 5596 ng/mL であり、当該試験の PM 6 例の平均最高血漿中濃度が 3999 ng/mL であることを考慮すると、見られた症状は血漿中濃度に関連している可能性が考えられた。なお、本被験者で見られたアトモキセチン血漿中濃度は海外で実施された臨床薬理試験において測定されたうち、最も高かった。その他の臨床的に関連する生化学的又は身体的な変化は認められなかった。発現した症状はその後、48 時間後に自然に回復した。

2.7.4.5.9.3.1.5.1 心血管系有害事象及びバイタルサイン

アトモキセチンの心拍数及び血圧に対する個人の影響は、小さいと考えられるが、起立性低血圧及び失神に至るような血行力学的反応の増強が認められる場合もある（第 2.7.4.5.9.3.3 項）。また、失神は、重要な有害事象の一つであり、アトモキセチン投与に関連する血行力学作用の影響によるものとも考えられる。これより、アトモキセチン反復投与後の血圧及び心拍数の変化と投与量や投与期間による有害事象の頻度の関連を評価した。さらに、アトモキセチン投与で見られた低血圧及び浮動性めまいもまたアトモキセチンの心血管系への影響によると考えられるため、失神及び起立性低血圧に加えて解析を行った。

これら 4 つの有害事象で血圧及び脈拍数の起立性変化などの臨床的な症状を伴った有害事象を明らかにするため、臨床薬理試験で得られたバイタルサインのデータを用いて、レトロスペクティブ解析を 2 つ実施した。これらの解析において、症候性起立性低血圧（Symptomatic orthostatic hypotension、以下、SOH）は、「収縮期血圧 25 mmHg 以上の低下」、又は「立位拡張期血圧 70 mmHg 未満で 10 mmHg 以上の低下」、及び「立位心拍数 100 bpm 以上」を示すことと定義した。さらに、上記の 4 つの有害事象（起立性低血圧、失神、低血圧及び浮動性めまい）のいずれかの発現から 24 時間以内に上で定義した基準を満たした場合、SOH とした。16 試験の併合データを用いて、アトモキセチンの投与量による SOH の発現頻度の違いを検討した。以下に第一の解析の結果を示す。また、もう一方は、第 2.7.4.5.9.5.2 項に記載する。

第一の解析は、投与量を連続変数として、SOH の発生頻度を投与量と関連付けるロジスティック回帰分析である。単回投与試験におけるアトモキセチン初回投与後 0～12 時間、アトモキセチン単回投与後 12～48 時間、及び反復投与試験におけるアトモキセチン初回投与後 12～96 時間の 3 つの条件の下で、各事象の解析を実施した。これらのすべての解析に、プラセボ（アトモキセチン 0 mg と定義）又は薬物相互作用試験の結果も含めた。

統計学的な評価をするに十分な数の有害事象が必要であるため、少なくとも 1%以上の発現率が見られた有害事象について解析を行った。4 つの有害事象のうち浮動性めまいがこの基準を満たした。

アトモセチン初回投与後 12 時間以内に発現した浮動性めまいについてロジスティック回帰分析を実施した結果、浮動性めまいの発現パーセントに明らかな用量反応関係が認められた（表 2.7.4.7.5.4-12）。単回投与試験においてアトモセチン投与後 12 時間から 48 時間に発現した浮動性めまいに用量反応関係は認められなかった（表 2.7.4.7.5.4-13）。この期間における浮動性めまいの発現パーセントは投与後 0 時間から 12 時間に比べて低かった。また、アトモセチンの反復投与後 12 時間から 96 時間に発現した浮動性めまいは、投与後 0 時間から 12 時間に比べて低いことが示唆された（表 2.7.4.7.5.4-14）。

2.7.4.5.9.3.2 臨床検査値の評価

臨床薬理試験で測定された臨床検査値を用いて、アトモセチンの臨床検査値に対する影響を評価した。実施時期及び頻度は、試験の目的及び過去の試験の結果に基づき設定された。

血液学的検査について、健康成人では、アトモセチン投与後臨床的に問題となるような白血球数の減少又は増加はなく、血小板、好酸球及び他のマーカーに関しても同様に、アトモセチン投与後臨床的に問題となるような変化は認められなかった。また、血液学的検査所見の異常値が散見されたものの、臨床的に重要と考えられるものはなかった。

生化学検査について、アトモセチンによる急性の影響はほとんど認められなかった。臨床化学検査結果及び電解質検査結果を更に詳しく調べたが、臨床的に問題となる異常は認められなかった。次に述べるように、腎機能検査及び肝機能検査について安全性を検討した結果、認められた異常はすべて軽度であり散発的であった。実施したその他の検査においても、アトモセチンに起因する有害事象を示すような投与量に関連した変動は、認められなかった。

腎機能に関連した臨床検査値である血中尿素窒素（以下、BUN）及び血清クレアチニンについて、アトモセチン投与後に異常又は投与前からの悪化が見られた被験者（末期腎不全を有した被験者を除く）は、それぞれ 2 例及び 4 例であった。血清クレアチニン値に異常が見られた 4 例のうち 1 例で最も高い値 1.6 mg/dL（基準値上限=1.2 mg/dL）を示したが、臨床的に問題ではないと考えられた。BUN について、異常が見られた 2 例は、25 mg/dL（基準値上限=24 mg/dL）であった。

肝機能に関連した臨床検査値である ALT（GPT）、AST（GOT）、アルカリフォスファターゼ（以下、ALP）及び総ビリルビンについて、アトモセチン投与後に異常または投与前からの悪化が見られた被験者（HFBN 試験の肝硬変を有する被験者を除く）のうち、ALT（GPT）基準値上限（43 IU）の 2 倍を超える値を示した被験者が 2 例（男性、HFBG 試験、LYAM 試験）、AST（GOT）基準値上限（36 IU）の 2 倍を超える値を示した被験者が 1 例（男性、HFBJ 試験）に認められた（表 2.7.4.7.5.4-15）。これら被験者の

ストラテラカプセル

症状は無症候性であり、ALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇は追跡観察期間中に消失した。健康成人の ALT (GPT) [及び AST (GOT)] の上昇が基準値上限の 3 倍未満で、ビリルビン値の上昇又は臨床症状を伴わない場合には、この変化は臨床的に軽度であると考えられる (Zimmerman 1999)。

ALP 及び総ビリルビンについては基準値上限の 2 倍を超える値を示した被験者はいなかった。

総ビリルビンの基準値上限 (1.2 mg/dL) の 1.5 倍を超える値を示した被験者が 1 例 LYAY 試験で認められた。しかし、その症状は無症候性であり、アトモキセチンを投与する前のフルオキセチン投与中に 0.7~1.2 mg/dL に上昇していた。当該被験者の総ビリルビン値の最悪値は 1.9 mg/dL で、その後最終観察時には 1.3 mg/dL に低下した。試験の全期間中、本被験者の ALT (GPT)、AST (GOT) 及び ALP に異常はなかった。総ビリルビンの軽度上昇 (基準値上限の 2.5 倍以下)、かつ AST (GOT) 及び ALT (GPT) が正常であることより肝損傷がないと判断された場合には、高ビリルビン血症 (Gilbert 症候群) の診断が考えられる。

HFBN 試験で肝硬変を有する成人を対象として、アトモキセチン 20 mg の単回投与を行ったが、肝機能に関連した臨床検査値の悪化は認められなかった。

以上、海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、血液学的検査又は生化学検査で臨床的に問題となるような変化は認められなかった。また、投与後の血液学的検査において一定の傾向は認められず、生化学検査においても用量に関連した変動は認められなかった。これより、健康成人においてアトモキセチン投与により腎機能、肝機能、又は血液学的検査に問題となるような所見は認められなかった。

2.7.4.5.9.3.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.5.9.3.3.1 バイタルサイン

2.7.4.5.9.3.3.1.1 単回投与時の血行力学

併合解析データを用い、EM 及び PM 被験者におけるアトモキセチン 5~120 mg の単回投与後のバイタルサインの結果より、アトモキセチンの急性期におけるバイタルサインへの影響を評価した。

アトモキセチン 0~120 mg の単回投与における立位心拍数を 3 時間まで評価した結果、EM 及び PM 被験者とも少なくとも 3 時間までは投与量に依存して心拍数が増加したが、高用量では増加がプラトーになり始めていると考えられた (図 2.7.4.7.5.4-1~4)。心拍数のプラセボにおける変動を考慮すると、最高投与量における心拍数はプラセボと比べて約 15 bpm 高かった。また、EM と PM 被験者間で立位心拍数にほとんど差は認められなかった (表 2.7.4.7.5.4-16)。

アトモキセチン 0~120 mg の単回投与における起立時の心拍数の変化量についても、立位心拍数と同様に投与量に依存して増加した (表 2.7.4.7.5.4-17)。プラセボにおける変動を考慮すると、最高投与量における起立時の心拍数の変化量はプラセボと比べて約 10 bpm 高かった。

アトモキシセチン 0～120 mg の単回投与における起立時の収縮期血圧の変化量は、少なくとも 3 時間まで投与量に依存して低下し、高用量では低下がプラトーになり始めていると考えられた（表 2.7.4.7.5.4-18）。プラセボにおける変動を考慮すると、最高投与量における起立時の収縮期血圧の変化量はプラセボと比べて約 5 mmHg であった。

また、EM 被験者と PM 被験者の間でアトモキシセチン投与に対する立位心拍数に統計学的に有意な差が見られたのは、アトモキシセチン 60 mg 投与 4 時間後及びアトモキシセチン 120 mg 投与 0.5 時間後の 2 点であった。また、起立時の心拍数の変化において、PM 被験者と EM 被験者の間で統計学的に有意な差が見られたのは、アトモキシセチン 60 mg 投与 4 時間後の 1 点のみであった。起立時の収縮期血圧の変化量において、PM 被験者と EM 被験者の間で統計学的に有意な差がみられた測定時点はなかった。

2.7.4.5.9.3.3.1.2 反復投与時の血行力学

併合解析データを用いて、アトモキシセチン反復投与における立位心拍数を評価した結果（表 2.7.4.7.5.4-19）、アトモキシセチン投与後の立位心拍数はプラセボに比べて最大 36.1 bpm 増加した（アトモキシセチン 20 mg、2～5 日投与の 0 時間後；アトモキシセチン 109.1 bpm、プラセボ 73.0 bpm、 $p<0.0001$ ）。アトモキシセチン反復投与期間 2～5 日と 6～7 日における立位心拍数を比較した結果、アトモキシセチンの反復投与により、立位心拍数の増加は、プラトーに達したと考えられた（表 2.7.4.7.5.4-20）。これより、アトモキシセチンの心拍数への作用に対する耐性が示唆された。アトモキシセチン反復投与時の心拍数への影響に関する EM 被験者及び PM 被験者の比較については、第 2.7.4.5.9.5.3 項に記載する。

併合解析より、アトモキシセチン反復投与における起立時の収縮期血圧の変化量を評価した結果（表 2.7.4.7.5.4-21）、プラセボに比べて最大 29.4 mmHg 低かった（アトモキシセチン 75 mg 投与 0 時間後；アトモキシセチン群 -28.1 mmHg、プラセボ群 1.3 mmHg、 $p<0.0001$ ）。アトモキシセチン 20～75 mg の反復投与において、被験者の収縮期血圧の変動は大きくなかったが、EM 被験者に比べ PM 被験者で起立時の収縮期血圧の低下が見られた。

アトモキシセチンの反復投与における起立時の拡張期血圧の変化量は、起立時の収縮期血圧の変化量と同様プラセボと比べて低かった（表 2.7.4.7.5.4-22）。

以上より、アトモキシセチン初回単回投与時に立位心拍数の増加及び起立時の血圧の低下が投与量にかかわらず認められた。しかし、反復投与により投与を続けること（投与漸増を伴った場合も含め）により、アトモキシセチンの心血管系作用はプラトーに達することが示唆された。

2.7.4.5.9.3.3.2 体重

アトモキシセチン投与による体重への影響を評価した。反復投与試験において、初回投与直前の体重と最終投与の最も近い時点で得られた体重との差より変化量を算出した結

果（表 2.7.4.7.5.4-23）、いずれの試験においても明らかな体重変化の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.9.3.3.3 心電図

単回投与及び反復投与を実施した臨床薬理試験における心電図測定値（QTc 間隔、QRS 間隔、PR 間隔、RR 間隔）を併合し、アトモセチンの投与量と投与後の心電図に対する影響を評価した。併合解析より、アトモセチン単剤投与時及びプラセボ投与時のデータを使用し、アトモセチンと他の薬剤との併用中に実施した心電図は除外した。心電図は血漿中薬物濃度が最大となる時の測定値を得るため、アトモセチン投与後数回測定している。ただし、1 日 2 回投与の場合、午後の投与後の心電図は評価に用いなかった。

QT 間隔は心拍数による影響を受けるため、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。Bazett 法では心拍数増加に際して過大な補正となるため、アトモセチンのような心拍数を増加させるような薬剤では QT 間隔を正しく評価できない可能性が考えられる。単回投与試験で得られたデータより算出した補正值は 0.325 [95%信頼区間 (0.311、0.340)]、反復投与試験から得られたデータより算出した補正值は 0.320 [95%信頼区間 (0.302、0.338)] であり、両補正值は Fridericia 法による補正值である 1/3 に類似しており、その信頼区間はいずれも 1/3 を含んでいた。これより、臨床薬理試験における QT 間隔の評価は Fridericia 法による補正 QT 間隔（以下、QTcF）で行った。

非抗不整脈薬で問題となるのは、心臓再分極を遅延させる可能性であり、心電図における QT 間隔の延長に反映される。なお、ICH ガイドライン E14 では、薬剤の QT/QTc 間隔の延長に及ぼす影響を評価するために以下のような基準が示されている。

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

2.7.4.5.9.3.3.3.1 アトモセチン投与時の QT 間隔の変化

CYP2D6 EM 被験者及び CYP2D6 PM 被験者におけるアトモセチン高用量（60～120 mg）単回投与後の QTcF の経時的推移を評価した（図 2.7.4.7.5.4-5 及び図 2.7.4.7.5.4-6）。EM 被験者と PM 被験者におけるアトモセチン 120 mg 単回投与後の QTcF とプラセボを比較した結果（表 2.7.4.7.5.4-24）、PM 被験者におけるアトモセチン 120 mg 投与 2 時間後に QTcF が統計学的に有意に増加した（7.2 msec、 $p=0.0243$ ）。しかし、EM 被験者及び PM 被験者のいずれにおいても、その他の測定時点でプラセボと比べ QTcF 延長の所見は認められなかった。

EM 被験者及び PM 被験者におけるアトモセチン反復投与後の QTcF の結果（表 2.7.4.7.5.4-25）より、プラセボに比べて統計学的に有意に QTcF の増加が見られた測定時

点は 3 回であった。アトモセチン投与は総じてプラセボ投与に比べ問題となるような QTcF の延長を示さなかった。詳細は第 2.7.4.5.9.5.4 項に示す。

単回投与及び反復投与試験において、QTcF がベースラインから 30 msec より増加した被験者の割合を評価した結果（表 2.7.4.7.5.4-26 及び表 2.7.4.7.5.4-27）、PM 被験者の反復投与試験を除いてアトモセチンの投与量と基準に該当する被験者の割合に関連は見られなかった。詳細については第 2.7.4.5.9.5.4 項に示す。

EM 被験者及び PM 被験者におけるアトモセチン単剤投与後の QTcF がベースラインから 60 msec より増加した被験者は、海外で実施した臨床薬理試験のうち LYAK 試験で見られた PM 被験者 1 例（女性）のみであった。当該被験者ではベースラインから 60 msec より大きな QTcF の増加が、試験期間中にアトモセチン 40 mg 投与 1 時間後及び 4 時間後の 2 回（それぞれ 83.1 msec 及び 86.5 msec）認められた。本被験者のベースラインでの QTcF は 316.9 msec であったが、同被験者で別の日のほぼ同時刻に測定したベースライン値は、413.2 msec、398.4 msec、410.6 msec、398.4 msec、及び 400.9 msec であり、60 msec より大きな QTcF の増加が見られたのは、ベースライン（316.9 msec）の値が低かったためと考えられた。

併用薬剤の QTc 間隔に及ぼす影響を評価するため、以下の併用試験 6 試験で得られた ECG データを用いて評価した。HFBL 試験（デシプラミン併用）、LYAJ 試験（ミダゾラム併用）、HFBL 試験（パロキセチン併用）、LYAP 試験（メチルフェニデート併用）、LYAY 試験（フルオキセチン併用）及び HFBO 試験（静注サルブタモール併用）において、QTc 間隔がベースラインから 60 msec より大きな増加を示した被験者はなく、QTcF が基準値上限（男性：430 msec、女性：450 msec）を上回った被験者は 1 例だけであった。当該被験者は LYAP 試験に参加した女性被験者（被験者番号 0008）で、治験薬投与開始前に QTc 間隔が 456 msec であった。しかし、残りの試験期間中及び試験終了後には、QTc 間隔は 450 msec を下回っていた。

2.7.4.5.9.3.3.3.2 その他の心電図評価項目

アトモセチンによる律動障害は認められなかった。単回投与及び反復投与試験における PR、QRS、RR 間隔より、アトモセチンは RR 間隔を短縮するが、これはアトモセチン投与に関連した心拍数増加に伴うものと考えられた。

以上、海外で実施した臨床薬理試験から得られたすべての QTc 間隔の結果から、臨床的に重要な投与量に依存した変化は認められなかった。アトモセチン投与は RR 間隔を短縮させたが、これはアトモセチンに関連した心拍数の増加によるものと考えられた。アトモセチン投与により律動障害は見られなかった。

2.7.4.5.9.3.4 外国人健康成人の安全性の要約

海外で実施した臨床薬理試験 16 試験の併合解析より、参加した健康成人被験者 322 例におけるアトモセチンの安全性を評価した結果、アトモセチン投与に伴う最も頻

度の高い有害事象は、悪心、浮動性めまい、傾眠、頭痛、悪寒、口内乾燥、無力症及び錯感覚であった。

アトモセチン投与に関連した死亡又は生命を脅かすような事象の発現はなかった。

立位心拍数の増加及び起立時血圧の軽度低下は、投与量にかかわらず、アトモセチンを単回投与した時に認められた。反復投与時（投与量漸増の場合も含め）では、アトモセチンの心血管作用はプラトーに達すると考えられた。

臨床薬理試験から得られたすべての QTc 間隔（平均 QTc 変化および延長>30 msec の数を含む）に、臨床的に重要な投与量依存性の変化は認められなかった。

臨床薬理試験に参加した被験者において体重変化は認められなかった。

2.7.4.5.9.4 日本人及び外国人健康成人における安全性の比較

日本人健康成人を対象に実施した LYAN 試験との比較に用いた HFBJ 試験は外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験で、海外で実施した試験の中では LYAN 試験と試験デザインが類似している。被験者背景の比較は第 2.7.2.3.1.1.3 項に示す。

HFBJ 試験では CYP2D6 EM 及び PM 健康成人が試験に参加したが、LYAN 試験では EM 健康成人のみ試験に参加した。HFBJ 試験については、LYAN 試験との比較のために、EM 被験者のみ示した。日本人の EM 健康成人（LYAN 試験）及び外国人の EM 健康成人（HFBJ 試験）におけるアトモセチンの安全性について、有害事象及び心血管系に対する影響を中心に比べた。

2.7.4.5.9.4.1 有害事象の種類、頻度及び重症度

有害事象の種類、頻度及び重症度について、LYAN 試験及び HFBJ 試験におけるアトモセチンとの因果関係が否定できない有害事象を比較した。

LYAN 試験及び HFBJ 試験において、アトモセチン単回投与時及び反復投与時に見られたアトモセチンとの因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4.5.9-12 に示した。LYAN 試験及び HFBJ 試験の用量群における有害事象は、それぞれ表 2.7.4.5.9-5、表 2.7.4.5.9-6 及び表 2.7.4.7.5.4-28 に示した。

アトモセチンとの因果関係を否定できない有害事象のうち、単回投与期に最も多く認められた有害事象は、嘔気（悪心）であった（LYAN 試験：15 例/23 例、65%、HFBJ 試験：14 例/16 例、88%）。反復投与期では単回投与期よりも有害事象の発現が少なかったが、最も多く見られた有害事象は LYAN 試験では嘔気（悪心）（4 例/20 例、20%）、HFBJ 試験では頭痛（3 例/8 例、38%）であった。単回投与及び反復投与とも、外国人と日本人で発現頻度に違いはあるものの、ほとんどの有害事象は両試験で発現が認められ、そのほとんどが軽度であった。高度の有害事象は HFBJ 試験においてアトモセチンと関連のない腹痛で見られた 1 例のみであった。心拍数増加及び血圧上昇の有害事象は LYAN 試験でのみ認められたが、これは、HFBJ 試験において自覚症状を伴わないバイタルサインの変化は有害事象としなかったためである。LYAN 試験のアトモセチン 40 mg 投与群で見られた有害事象「血流感覚」は、体位性低血圧又はふらつきのためと考えられ、アトモセチンの薬理作用によるものと考えられた。

LYAN 試験及び HFBJ 試験（EM 被験者）のいずれにおいても、重篤な有害事象は認められなかった。

以上、いずれの試験でも EM 被験者において認められた有害事象には、臨床的に問題となるものはなかった。

表 2.7.4.5.9-12. LYAN 試験と HFBJ 試験の CYP2D6 EM 被験者で認められたアトモキセチンとの因果関係を否定できない有害事象（頻度順）

	LYAN 試験 (N=23)			HFBJ 試験 (N=16)		
	有害事象	例数	(%)	有害事象	例数	(%)
単 回 投 与	嘔気	15	(65%)	悪心	14	(88%)
	心拍数増加	13	(57%) ^a	浮動性めまい	11	(69%)
	血圧上昇	11	(48%) ^a	悪寒	7	(44%)
	体位性低血圧	5	(22%)	発汗	6	(38%)
	浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	5	(22%)	頭痛	5	(31%)
	冷湿	3	(13%)	蒼白	5	(31%)
	冷感	3	(13%)	嘔吐	3	(19%)
	熱感	2	(9%)	食欲不振	3	(19%)
	動悸	2	(9%)	感覚鈍磨	3	(19%)
	耳鳴	1	(4%)	錯感覚	2	(13%)
	上腹部痛	1	(4%)	無力症	2	(13%)
	口内乾燥	1	(4%)	不安	1	(6%)
	嘔吐	1	(4%)	胸痛	1	(6%)
	血流感覚	1	(4%)	排尿困難	1	(6%)
	脱力	1	(4%)	多幸症	1	(6%)
	多汗	1	(4%)	神経過敏	1	(6%)
				動悸	1	(6%)
				傾眠	1	(6%)
				血管拡張	1	(6%)
LYAN 試験 (N=20)				HFBJ 試験 (N=8)		
反 復 投 与	嘔気	4	(20%)	頭痛	3	(38%)
	心拍数増加	2	(10%) ^a	食欲不振	2	(25%)
	多汗	2	(10%)	錯感覚	1	(13%)
	熱感	1	(5%)	便秘	1	(13%)
	冷感	1	(5%)	嘔気	1	(13%)
	脱力	1	(5%)	尿流量減少	1	(13%)
	体温上昇	1	(5%)	浮動性めまい	1	(13%)
	浮動性めまい	1	(5%)	動悸	1	(13%)
	感覚減退	1	(5%)	冷感	1	(13%)
	尿失禁	1	(5%)	血管拡張	1	(13%)

^a HFBJ 試験では、心拍数増加及び血圧上昇を有害事象としなかった。

LYAN 試験は MedDRA ver.3.2 を用いた。HFBJ 試験は COSTART を用い、日本語用語には MedDRA ver.9.0 を用いた。

2.7.4.5.9.4.2 試験中止例

LYAN 試験では単回投与期及び反復投与期において被験者 5 例が試験を中止した。そのうち 2 例は、自己都合によるものであり、3 例はアトモキセチンとの因果関係を否定できない有害事象のためであった（表 2.7.4.5.9-13）。一方、HFBJ 試験では CYP2D6 EM 被験者 2 例、CYP2D6 PM 被験者 2 例が試験を中止した。EM 被験者 2 例のうち 1 例は自己都合によるもの、1 例はアトモキセチンと関連のない有害事象（インフルエンザ様症候）のためであった。PM 被験者 2 例のうち 1 例は自己都合によるものであり、1 例はアトモキセチンとの関連がない有害事象（胸痛及び動悸）のためであった。この 1 例につ

いては、アトモセチンを中止した後にも胸痛や筋痛が見られ、これらは筋骨格疼痛によるものと考えられた。他の PM 被験者で胸痛が認められた例はなかった。LYAN 試験及び HFBJ 試験の試験期間中に、当該被験者以外に胸痛は認められなかった。

表 2.7.4.5.9-13. LYAN 試験の CYP2D6 EM 被験者におけるアトモセチンとの因果関係を否定できない有害事象による中止例

投与期	中止理由	アトモセチン 投与量	被験者番号 /性別
単回投与期	浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	90 mg 単回投与	0005/ 男
単回投与期	血流感覚	40 mg 単回投与	0006/ 男
反復投与期	尿失禁	3 days 60 mg BID	0121/ 男

BID: 1 日 2 回

Source: Ethnic comparison report/LYAN and HFBJ Table 9.7 (modified)

2.7.4.5.9.4.3 臨床検査

LYAN 試験及び HFBJ 試験において、アトモセチン投与後の臨床検査値で問題となるような変化は認められなかった。

2.7.4.5.9.4.4 バイタルサイン（脈拍数、血圧）の変化

LYAN 試験及び HFBJ 試験の CYP2D6 EM 被験者におけるアトモセチン単回投与時の立位脈拍数は、両試験とも 120 mg までほぼ同様に用量依存的に増加した。

LYAN 試験で最も大きな脈拍数を示したのは、アトモセチン 90 mg 単回投与 3 時間後であり、LYAN 試験及び HFBJ 試験のいずれもアトモセチン 90 mg 単回投与 3 時間後には約 115 bpm まで上昇した（LYAN 試験：114.7 bpm、HFBJ 試験：111.4 bpm）。また、同じ時刻におけるプラセボ投与に対して約 20 bpm 上回った[LYAN 試験：22.6 bpm、 $p < 0.001$ 、HFBJ 試験：18.1 bpm、 $p = 0.0001$ 、P 値：用量、時間、用量×時間の交互作用およびベースライン値を固定効果、被験者および被験者×時間（HFBJ は被験者×用量も追加）を変量効果とする混合効果共分散分析モデル]。

アトモセチン 10～120 mg 単回投与時における起立時の脈拍数の変化量は、LYAN 試験では約 30～37 bpm であり、HFBJ 試験では約 19～30 bpm であった。

起立時の収縮期血圧変化量は、LYAN 試験では全用量範囲を通じて減少傾向を示し、HFBJ 試験ではわずかに増加傾向を示した。日本人被験者に発現した低血圧に関連する有害事象の発現頻度は外国人被験者における類似事象の発現頻度を上回らなかった。これより、日本人及び外国人においてアトモセチンの心血管系作用に対する影響についてわずかに違いが見られたが、臨床的に問題となるような差ではないと考えられた。

LYAN 試験及び HFBJ 試験において、各投与群における立位脈拍数、起立時の脈拍数変化量及び起立時の収縮期血圧変化量をそれぞれ評価した結果（表 2.7.4.5.9-14）、アトモセチン 120 mg 投与とアトモセチン 90 mg 投与の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.5.9-14. LYAN 試験（日本人）と HFBJ 試験（外国人）の CYP2D6 EM
被験者におけるアトモセチン単回投与時の立位脈拍数、
起立時の脈拍数変化量、起立時の収縮期血圧変化量

項目	LYAN 試験					HFBJ 試験 (EM)					
	投与量 (mg)	最小 二乗 平均	10 mg に 対する p 値	40 mg に 対する p 値	90 mg に 対する p 値	投与量 (mg)	最小 二乗 平均	10 mg に 対する p 値	30 mg に 対する p 値	60 mg に 対する p 値	90 mg に 対する p 値
立位脈拍数* (bpm)	10	91.43				10	87.8				
	40	100.11	<0.001			30	91.4	0.142			
	90	104.60	<0.001	<0.001		60	94.4	0.008	0.022		
	120	104.93	<0.001	<0.001	0.778	90	100.3	<0.001	<0.001	0.020	
						120	101.7	<0.001	<0.001	0.006	0.586
起立時の 脈拍数変化量* (bpm)	10	29.88				10	19.0				
	40	35.39	<0.001			30	23.1	0.091			
	90	36.64	<0.001	0.286		60	25.4	0.010	0.337		
	120	34.60	<0.001	0.501	0.083	90	28.6	<0.001	0.026	0.202	
						120	29.7	<0.001	0.009	0.092	0.649
起立時の収縮 期血圧変化量 (mm Hg)	10	-3.69				10	5.8				
	40	-6.74	0.005			30	5.8	0.994			
	90	-11.90	<0.001	<0.001		60	-0.7	<0.001	<0.001		
	120	-13.28	<0.001	<0.001	0.213	90	2.1	0.035	0.036	0.119	
						120	2.3	0.050	0.052	0.096	0.895

*HFBJ 試験では心拍数を表す。

p 値：用量、時間、用量×時間の交互作用およびベースライン値を固定効果、被験者および被験者×時間（HFBJ は被験者×用量も追加）を変量効果とする混合効果共分散分析モデル

Source: LYAN CSR Table 11.13/HFBJ CSR Table 11.14(EM part)

LYAN 試験及び HFBJ 試験の EM 被験者におけるアトモセチン 40 mg、1 日 2 回の反復投与後の立位脈拍数を比べると、LYAN 試験では初回投与後約 48 時間以降で約 90 bpm、HFBJ 試験では初回投与後 4 日目（96 時間）以降で約 100 bpm となった。いずれの試験の被験者も、同様に 7 日間の反復投与でプラトーに達すると考えられた。

アトモセチン 40 mg、1 日 2 回の反復投与後、起立時の脈拍数変化量の増加が最初にプラセボと比べて統計学的に有意に増加したのは、いずれの試験においても投与 1 時間後であった。また、いずれの試験においても起立時の脈拍数変化量は、投与 2～3 時間後でプラトーに達すると考えられた。試験期間中の起立時の収縮期血圧の変化は、両試験で差は認められなかった。

2.7.4.5.9.4.5 心電図

LYAN 試験及び HFBJ 試験において、アトモセチン及びプラセボを投与した時の QTc 間隔の比較を表 2.7.4.5.9-15 に示した。両試験とも Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）で評価した。

LYAN 試験では、アトモセチン 10～120 mg の単回投与及び 60 mg 反復投与においてプラセボと比べて統計学的に有意な差が散見されたものの、投与に関連した変化はないと考えられた（第 2.7.4.5.9.2.3.2 項）。HFBJ 試験の EM 被験者では、アトモセチン 10～120 mg の単回投与及び 40 mg の反復投与において、プラセボと比べて QTcF に統計学的に有意な差は認められず、投与に関連した変化はなかった。以上、LYAN 試験及び HFBJ 試験とも EM 被験者に対するアトモセチン 10～120 mg の単回投与及び 7 日間の反復投与においてアトモセチン投与に関連した QTcF の変化はないと考えられた。

また、30 msec より大きな QTcF が見られた被験者は、LYAN 試験で 4 例（5 件）、HFBJ 試験で 5 例（7 件）であった。しかし、60 msec より大きな QTcF が見られた被験者は、両試験とも認められなかった。

以上、LYAN 試験及び HFBJ 試験のいずれにおいても、心電図について臨床的に問題となるような変化は見られなかった。

表 2.7.4.5.9-15. LYAN 試験（日本人）及び HFBJ 試験（外国人）の
CYP2D6 EM 被験者における QTc 間隔に関する比較

項目		LYAN 試験	HFBJ 試験
投与による QTc 間隔の平均変化量		QTcF 間隔とアトモキセチンの投与に明らかな関連なし	QTcF 間隔とアトモキセチンの投与に明らかな関連なし
60 msec より大きな QTc 間隔を示した被験者数		0	0
30 msec より大きな QTc 間隔	被験者数	4	5
	件数	総数：5 件 プラセボ：3 件 アトモキセチン：2 件（40 mg 反復投与、120 mg 単回投与 各 1 件）	総数：7 件 プラセボ：4 件 アトモキセチン：3 件（10, 30, 120 mg 単回投与 各 1 件）
450 msec 以上の男性被験者		0	0
470 msec 以上の女性被験者		NA	0

QTcF:Fridericia 法による補正 QT 間隔

Source: B4Z-JE-LYAN/B4Z-LC-HFBJ Population Pharmacokinetics Report appendix1 Table7.6

2.7.4.5.9.5 健康成人における CYP2D6 代謝型別の安全性

海外で実施した臨床薬理試験を用いて、CYP2D6 EM 及び PM 被験者におけるアトモキセチンの安全性を評価した。EM 被験者及び PM 被験者におけるアトモキセチンの投与量別の有害事象頻度、バイタルサイン及び心電図を比較した。併合解析に含まれる臨床薬理試験で EM 被験者数と PM 試験者数に違いがあるため（EM 被験者：277 例、PM 被験者：39 例）、EM 被験者と PM 被験者の被験者数がほぼ同程度で、投与量の幅の広い HFBJ 試験（EM 被験者：16 例、PM 被験者：11 例）及び LYAE 試験（EM 被験者：10 例、PM 被験者：6 例）の 2 試験を用いて評価した。

有害事象は、臨床で 1 回用量として考えられるアトモキセチン 40 mg 及び 60 mg を検討するため、アトモキセチンの投与量によって低用量群（<20 mg）、中用量群（>20～49 mg）及び高用量群（60～120 mg）に分類した。

2.7.4.5.9.5.1 有害事象

HFBJ 試験及び LYAE 試験の CYP2D6 EM 被験者及び PM 被験者においてアトモキセチン投与後 12 時間以内に発現したアトモキセチンと因果関係を否定できない有害事象を、それぞれ表 2.7.4.5.9-16 及び表 2.7.4.5.9-17 に示した。HFBJ 試験及び LYAE 試験において、試験期間に少なくとも 1 回以上有害事象が発現した被験者は、EM 被験者で 54%（14 例/26 例）、PM 被験者で 71%（12 例/17 例）であった。投与群別に投与後 12 時間以内に発現した有害事象のうち、多くは 20～49 mg の投与後に発現した（EM 被験者における事象の 58%、PM 被験者における事象の 72%）。投与後 12 時間以内に悪心を報告

した EM 及び PM 被験者の割合（HFBJ 試験及び LYAE 試験）は、EM 被験者 6 例（HFBJ 試験及び LYAE 試験の EM 被験者の 23%）および PM 被験者 4 例（HFBJ 試験及び LYAE 試験の PM 被験者の 24%）であった（表 2.7.4.7.5.4-29 及び表 2.7.4.7.5.4-30）。海外で実施した臨床薬理 16 試験の併合解析において認められた最も頻度が高い有害事象も、悪心であった。

表 2.7.4.5.9-16. 外国人 CYP2D6 EM 被験者においてアトモセチン反復投与後
12 時間以内に認められた有害事象：HFBJ 試験及び LYAE 試験

アトモセチン投与		< 20 mg		>20～49 mg		60～120 mg	
有害事象		被験者数	投与回数	被験者数	投与回数	被験者数	投与回数
一般的全身障害	BODY						
無力症	ASTHENIA	0	0	1	1	0	0
悪寒	CHILLS	0	0	1	1	0	0
頭痛	HEADACHE	0	0	4	5	3	4
疼痛	PAIN	0	0	1	1	0	0
心・血管系障害（一般）	CV						
動悸	PALPITATION	0	0	1	1	0	0
体位性低血圧	POSTURAL HYPOTENSION	0	0	0	0	1	1
血管拡張	VASODILATATION	0	0	2	2	0	0
消化管系障害	DIG						
食欲不振	ANOREXIA	0	0	2	2	1	1
便秘	CONSTIPATION	0	0	1	1	0	0
口内乾燥	DRY MOUTH	0	0	1	2	3	4
悪心	NAUSEA	0	0	3	4	5	5
精神系障害	NER						
浮動性めまい	DIZZINESS	0	0	3	4	3	3
不眠症	INSOMNIA	0	0	1	2	1	2
錯感覚	PARESTHESIA	0	0	1	1	1	1
傾眠	SOMNOLENCE	0	0	1	1	1	1
皮膚・皮膚付属器官系障害	SKIN						
発汗	SWEATING	0	0	1	2	0	0
特殊感覚系障害	SS						
弱視	AMBLYOPIA	0	0	1	1	0	0
耳の障害	EAR DISORDER	0	0	1	1	0	0
泌尿生殖器系障害	UG						
インポテンス	IMPOTENCE	0	0	0	0	1	1
排尿障害	URINATION IMPAIRED	0	0	2	2	1	1

- (1) アトモセチン投与 12 時間以内に生じた有害事象件数の要約
- (2) CYP2D6 遺伝子型 EM 被験者のみ含める。
- (3) LYAE 及び HFBJ（反復投与部分）試験を用いた。
- (4) 異なる投与群で同一事象が出た場合、重複集計した。
- (5) 有害事象（COSTART）の日本語用語には MedDRA Ver.9.0 を用いた。なお、日本語用語は MedDRA PT を基本とし、該当しない場合は LLT を用いた。

Source data: Data on file at Lilly Clinic
Source: EU-CTD Table APP 2.7.4.137

表 2.7.4.5.9-17. 外国人 CYP2D6 PM 被験者においてアトモセチン反復投与後
12 時間以内に認められた有害事象：HFBJ 試験及び LYAE 試験

アトモセチン投与		<20 mg		>20～49 mg		60～120 mg	
有害事象		被験者数	投与回数	被験者数	投与回数	被験者数	投与回数
一般的全身障害	BODY						
無力症	ASTHENIA	0	0	4	4	1	1
胸痛	CHEST PAIN	0	0	1	2	0	0
頭痛	HEADACHE	0	0	1	1	1	2
疼痛	PAIN	0	0	1	1	1	2
心・血管系障害（一般）	CV						
動悸	PALPITATION	0	0	2	2	0	0
体位性低血圧	POSTURAL HYPOTENSION	0	0	3	6	1	1
血管拡張	VASODILATATION	0	0	1	1	0	0
消化管系障害	DIG						
食欲不振	ANOREXIA	0	0	1	1	0	0
口内乾燥	DRY MOUTH	0	0	3	4	2	4
消化不良	DYSPEPSIA	0	0	0	0	1	2
悪心	NAUSEA	0	0	4	6	1	1
精神系障害	NER						
異常歩行	ABNORMAL GAIT	0	0	0	0	1	1
浮動性めまい	DIZZINESS	0	0	6	10	1	3
運動過多	HYPERKINESIA	0	0	1	1	1	1
不眠症	INSOMNIA	0	0	2	2	2	3
神経過敏	NERVOUSNESS	0	0	2	2	0	0
錯感覚	PARESTHESIA	0	0	2	2	0	0
皮膚・皮膚付属器官系障害	SKIN						
発汗	SWEATING	0	0	0	0	1	2
特殊感覚系障害	SS						
散瞳	MYDRIASIS	0	0	1	1	0	0
味覚倒錯	TASTE PERVERSION	0	0	3	4	0	0
泌尿生殖器系障害	UG						
インポテンス	IMPOTENCE	0	0	0	0	1	1

- (1) アトモセチン投与 12 時間以内に生じた有害事象件数の要約
(2) CYP2D6 遺伝子型 PM 被験者のみを含む。
(3) LYAE 及び HFBJ（反復投与部分）試験を用いた。
(4) 異なる投与群で同一事象が出た場合、重複集計した。
(5) 有害事象（COSTART）の日本語用語には MedDRA Ver.9.0 を用いた。なお、日本語用語は MedDRA PT を基本とし、該当しない場合は LLT を用いた。
B4Z-LC-LYAE 試験において、静脈切開部位の“血液凝固関連有害事象”が報告されたが、観察には血液凝固試験は含まれていない。
Source data: Data on file at Lilly Clinic
Source: EU-CTD Table APP 2.7.4.138

EM 被験者及び PM 被験者におけるアトモセチン単回投与後 24 時間以内に発現した有害事象を評価するため、HFBJ 試験（EM 被験者 16 例、PM 被験者 11 例）及び LYAE 試験（EM 被験者 10 例、PM 被験者 6 例）に加え、LYAK 試験（PM 被験者 8 例）、HFBH 試験（PM 被験者 3 例、EM 被験者 4 例）、LYAM 試験（EM 被験者 22 例）、LYAL 試験（EM 被験者 25 例）、HFBG 試験（EM 被験者 23 例）、LYAZ 試験（EM 被験者 58 例）も追加して解析を実施した。試験期間中に併用薬投与を含むものはなかった。

EM 被験者及び PM 被験者において、アトモセチン単回投与後 24 時間以内に発現した有害事象を、それぞれ表 2.7.4.5.9-18 及び表 2.7.4.5.9-19 に示した。

アトモセチン単回投与後 24 時間以内に有害事象を発現したのは EM 被験者で 65% (103 例/158 例)、PM 被験者で 96% (27 例/28 例) であり、EM 被験者よりも PM 被験者で有害事象の発現が高かった。

表 2.7.4.5.9-18. 外国人 CYP2D6 EM 被験者においてアトモセチン単回投与後 24 時間以内に認められた有害事象：HFBG 試験、HFBH 試験、HFBJ 試験、LYAK 試験、LYAL 試験、LYAM 試験及び LYAZ 試験

アトモセチン投与		≤20 mg		>20~49 mg		60~120 mg	
有害事象		被験者数	投与回数	被験者数	投与回数	被験者数	投与回数
一般的全身障害	BODY						
腹痛	ABDOMINAL PAIN	0	0	1	1	1	1
無力症	ASTHENIA	1	1	7	9	7	9
胸痛	CHEST PAIN	0	0	0	0	1	1
悪寒	CHILLS	0	0	7	8	10	10
頭痛	HEADACHE	6	7	11	13	6	8
倦怠感	MALAISE	0	0	1	1	0	0
疼痛	PAIN	0	0	1	1	0	0
心・血管系障害 (一般)	CV						
蒼白	PALLOR	0	0	0	0	6	7
動悸	PALPITATION	0	0	1	1	3	4
失神	SYNCOPE	1	1	1	1	2	2
血管拡張	VASODILATATION	1	1	6	10	5	5
消化管系障害	DIG						
食欲不振	ANOREXIA	0	0	0	0	3	4
下痢	DIARRHEA	0	0	0	0	1	1
口内乾燥	DRY MOUTH	0	0	3	3	2	3
消化不良	DYSPEPSIA	0	0	3	3	2	2
おくび	ERUCTATION	0	0	0	0	1	1
悪心	NAUSEA	1	1	27	45	38	53
嘔吐*	NAUSEA AND VOMITING	0	0	2	3	0	0
嘔吐	VOMITING	0	0	1	1	9	13
精神系障害	NER						
不安	ANXIETY	0	0	2	2	1	2
離人症	DEPERSONALIZATION	0	0	0	0	1	1
浮動性めまい	DIZZINESS	0	0	17	21	22	30
多幸症	EUPHORIA	0	0	3	4	2	2
幻覚	HALLUCINATIONS	0	0	0	0	1	1
感覚鈍麻	HYPESTHESIA	0	0	0	0	4	4
不眠症	INSOMNIA	0	0	1	1	0	0
神経過敏	NERVOUSNESS	0	0	4	4	3	3
錯感覚	PARESTHESIA	1	1	4	5	5	8
傾眠	SOMNOLENCE	1	1	19	27	4	4
会話障害	SPEECH DISORDER	0	0	1	1	0	0
呼吸器系障害	RES						
呼吸困難	DYSPNEA	0	0	0	0	1	2
咽頭炎	PHARYNGITIS	0	0	0	0	1	1
鼻炎	RHINITIS	0	0	2	4	1	1

(続く)

表 2.7.4.5.9-18. 外国人 CYP2D6 EM 被験者においてアトモキセチン単回投与後
24 時間以内に認められた有害事象：HFBG 試験、HFBH 試験、HFBJ 試験、
LYAK 試験、LYAL 試験、LYAM 試験及び LYAZ 試験（続き）

アトモキセチン投与		≤20 mg		>20～49 mg		60～120 mg	
有害事象		被験者数	投与回数	被験者数	投与回数	被験者数	投与回数
皮膚・皮膚付属器官系障害	SKIN						
毛髪障害	HAIR DISORDER	0	0	0	0	1	1
そう痒症	PRURITUS	0	0	2	2	0	0
発汗	SWEATING	0	0	1	1	9	9
特殊器官系障害	SS						
弱視	AMBLYOPIA	1	1	0	0	0	0
味覚倒錯	TASTE PERVERSION	0	0	0	0	1	1
泌尿生殖器系障害	UG						
排尿困難	DYSURIA	0	0	2	3	1	1
尿意切迫	URINARY URGENCY	0	0	1	3	0	0
排尿障害	URINATION IMPAIRED	1	11	5	12	0	0
尿異常	URINE ABNORMALITY	0	0	1	1	0	0

- (1) アトモキセチン投与 24 時間以内に発症した有害事象件数の要約
- (2) CYP2D6 遺伝型 EM 被験者のみを含む。
- (3) LYAK 試験、LYAZ 試験、HFBG 試験、LYAL 試験、HFBH 試験、LYAM 試験及び HFBJ 試験（単回投与部分）を用いた。
- (4) 異なる投与群で同一事象が出た場合、重複集計した。
- (5) 有害事象（COSTART）の日本語用語には MedDRA Ver.9.0 を用いた。なお、日本語用語は MedDRA PT を基本とし、該当しない場合は LLT を用いた。

*NAUSEA AND VOMITING については LLT 表記がなかったため、上位の PT の日本語訳を用いた

Source data: Data on file at Lilly Clinic

Source: EU-CTD Table APP 2.7.4.139

表 2.7.4.5.9-19. 外国人 CYP2D6 PM 被験者においてアトモキセチン単回投与後
24 時間以内に認められた有害事象：HFBG 試験、HFBH 試験、HFBJ 試験、
LYAK 試験、LYAL 試験、LYAM 試験及び LYAZ 試験

アトモキセチン投与		≤20 mg		>20～49 mg		60～120 mg	
有害事象		被験者数	投与回数	被験者数	投与回数	被験者数	投与回数
一般的全身障害	BODY						
腹痛	ABDOMINAL PAIN	0	0	0	0	1	1
無力症	ASTHENIA	2	2	0	0	2	2
悪寒	CHILLS	1	1	3	5	1	1
頭痛	HEADACHE	0	0	1	1	0	0
心・血管系障害（一般）	CV						
蒼白	PALLOR	0	0	0	0	2	2
動悸	PALPITATION	0	0	1	1	0	0
起立性低血圧	POSTURAL HYPOTENSION	1	1	0	0	1	1
頻脈	TACHYCARDIA	1	1	0	0	0	0
血管拡張	VASODILATATION	1	1	0	0	0	0
消化管系障害	DIG						
食欲不振	ANOREXIA	0	0	1	1	1	3
消化不良	DYSPEPSIA	0	0	1	1	1	1
悪心	NAUSEA	0	0	3	4	5	10
精神系障害	NER						
不安	ANXIETY	0	0	0	0	1	1
浮動性めまい	DIZZINESS	0	0	2	2	4	6
不眠症	INSOMNIA	1	1	1	1	0	0
神経過敏	NERVOUSNESS	0	0	3	4	2	2
錯感覚	PARESTHESIA	1	2	0	0	2	2
傾眠	SOMNOLENCE	2	2	6	9	1	2
振戦	TREMOR	0	0	1	1	0	0
呼吸器系障害	RES						
あくび	YAWN	1	1	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器官系障害	SKIN						
発汗	SWEATI	0	0	1	1	1	2

- (1) アトモキセチン投与 24 時間以内に発症した有害事象件数の要約
- (2) CYP2D6 遺伝子型 PM 被験者のみを含む。
- (3) LYAK 試験、LYAZ 試験、HFBG 試験、LYAL 試験、HFBH 試験、LYAM 試験及び HFBJ 試験（単回投与部分）を用いた。
- (4) 異なる投与群で同一事象が出た場合、重複集計した。
- (5) PM 被験者において特殊感覚器系及び泌尿生殖器系障害の有害事象は発現しなかった。
- (6) 有害事象（COSTART）の日本語用語には MedDRA Ver.9.0 を用いた。なお、日本語用語は MedDRA PT を基本とし、該当しない場合は LLT を用いた。

Source data: Data on file at Lilly Clinic
Source: EU-CTD Table APP 2.7.4.140

2.7.4.5.9.5.2 心血管系有害事象とバイタルサイン

アトモキセチン単回投与後の症候性起立性低血圧（SOH）関連の有害事象の発現頻度について、CYP2D6 EM 被験者及び PM 被験者を比較した結果（表 2.7.4.7.5.4-12）、EM 被験者及び PM 被験者ともに投与後 12 時間以内に発現する浮動性めまいに関して投与量との関連があることが示された。単回投与試験では、浮動性めまいの発現頻度は、EM 被験者で約 90 mg、PM 被験者で約 60 mg でプラトーに達すると考えられ、EM 被験者で PM 被験者に比べ高用量であった。EM 被験者と PM 被験者の間で、各用量における浮動

性めまいのモデル予測値の発現パーセントにほとんど差は見られなかったが、アトモキセチン 60 mg でのみ、EM 被験者と PM 被験者の間の浮動性めまいの発現パーセントに有意な差が見られた。

アトモキセチン単回投与後 12～48 時間の浮動性めまいの発現頻度（表 2.7.4.7.5.4-13）は、投与後 12 時間以内に発現した浮動性めまいよりも少なかった。

EM 被験者と PM 被験者において、アトモキセチン反復投与後 12～96 時間の浮動性めまいの発現頻度における用量反応関係を評価した（表 2.7.4.7.5.4-14）。EM 被験者において、アトモキセチン投与量と浮動性めまいの発現パーセントに関連性が認められた。一方、PM 被験者では関連性は見られなかった。しかし、評価期間における PM 被験者で見られた浮動性めまいの発現頻度は、EM 被験者よりも多かった。また、全体として浮動性めまいの発現件数が少なく評価が難しいことから、明確な結論に至るには限りがあると考えられた。

EM 被験者及び PM 被験者における、アトモキセチン投与により発現した SOH 関連の有害事象の件数及び例数を投与量別に評価した（表 2.7.4.7.5.4-31 及び表 2.7.4.7.5.4-32）。PM 被験者で EM 被験者より高い割合で SOH の発現が見られた（EM 被験者：4 例/158 例、PM 被験者：4 例/30 例）。HFBJ 試験に参加した被験者番号 0109（PM 被験者）は各用量期でそれぞれ 1 回、計 3 回の SOH を発現した（表 2.7.4.7.5.4-33）。また HFBJ 試験に参加した被験者番号 0104 は同じ用量期に 2 度 SOH を発現した。

2.7.4.5.9.5.3 バイタルサイン

2.7.4.5.9.5.3.1 単回投与時の血行力学

アトモキセチン 5～120 mg までの単回投与後 3 時間までの立位心拍数、起立時の心拍数変化量及び収縮期血圧変化量を 30 分おきに評価した（図 2.7.4.7.5.4-1～4、表 2.7.4.7.5.4-16～18）。立位心拍数について、CYP2D6 EM 被験者と PM 被験者の間で統計学的に有意な差が見られたのは、アトモキセチン 60 mg 投与後 4 時間（EM 被験者 93.2 bpm、PM 被験者 116.1 bpm、 $p=0.0021$ ）と 120 mg 投与後 0.5 時間（EM 被験者 78.1 bpm、PM 被験者 90.0 bpm、 $p=0.0152$ ）であった。起立時の心拍数変化量では、アトモキセチン 60 mg 投与後 4 時間（EM 被験者 22.6 bpm、PM 被験者 54.9 bpm、 $p=0.0002$ ）のみであった。起立時の収縮期血圧の変化量について、EM 被験者と PM 被験者の間で大きな差はなく、いずれの測定時点においても統計学的に有意な差は見られなかった。以上、これらのバイタルサインに及ぼす影響における EM 被験者と PM 被験者の違いは、わずかであると考えられた。

2.7.4.5.9.5.3.2 反復投与時の血行力学

アトモキセチンの反復投与における立位心拍数について、CYP2D6 EM 被験者と PM 被験者で比較した（表 2.7.4.7.5.4-34）。EM 被験者と PM 被験者で最も立位心拍数に差が見られたのは、アトモキセチン 20 mg 投与時であった（24.2 bpm）。高用量（1 回 60 mg、75 mg）投与時において、アトモキセチン投与後の心拍数の増加は見られず、EM 被験者と PM 被験者の間の差はほとんどなく、統計学的にも有意ではなかった。高

用量（1回 60 mg、75 mg）のアトモキシチンの反復投与により投与を続けると、EM 被験者及び PM 被験者ともに心拍数に対する影響がプラトーに達していると示唆された（表 2.7.4.7.5.4-35）。以上、アトモキシチンの投与を続けることで、心拍数がプラトーに達したこと、また、アトモキシチンの用量が増加しても心拍数が増えなかったことから、アトモキシチンの心血管系に対する作用は、投与量や血漿中アトモキシチン濃度よりもアトモキシチンの初回投与であることに関連することが考えられた。

アトモキシチンの反復投与における臥位心拍数について、EM 被験者と PM 被験者で比較した（表 2.7.4.7.5.4-36）。統計学的に有意な差が見られたのは、アトモキシチン 20 mg 投与後 0 時間（2～3 日間投与）と 1 時間（2～3 日間投与）及び 40 mg 投与後 0 時間（4～5 日間投与）であった。最も差が大きかったのは、20 mg 投与後 1 時間であり、PM 被験者の方が 12.9 bpm 高かった（EM 被験者 66.4 bpm、PM 被験者 79.3 bpm、 $p=0.0035$ ）。アトモキシチン 20 mg 以上の投与量では、EM 被験者と PM 被験者の臥位心拍数の差はわずかであり、最も高い値で 79.3 bpm（PM 被験者、アトモキシチン 20 mg、2～3 日間投与、1 時間）で、頻脈を示すものはなかった。

アトモキシチンの反復投与における起立時の収縮期血圧変化量では、PM 被験者の変化の方が EM 被験者に比べ大きかった（第 2.7.4.5.9.3.3.1.2 項）

アトモキシチンの反復投与における臥位収縮期血圧について（表 2.7.4.7.5.4-37）、PM 被験者のプラセボ投与後 1 時間の臥位収縮期血圧は、EM 被験者に比べて高く、PM 被験者と EM 被験者の臥位収縮期血圧期の差は、投与前（0 時間）よりも大きかった。一方、アトモキシチン 20 mg～75 mg について、EM 被験者と PM 被験者の臥位収縮期血圧の差は、各投与後 1 時間より投与前（0 時間）で大きかった。EM 被験者では、どの投与量においても投与前後で臥位収縮期血圧に大きな変化は見られなかった。一方、PM 被験者では投与後 1 時間の臥位収縮期血圧が投与前（0 時間）よりも小さかった。これは、PM 被験者ではクリアランスが低下することから（第 2.7.2.3.1.1.1.2.2 項）、アトモキシチンの臥位収縮期血圧に対する薬力学的な作用を持ち越している可能性が示唆された。

アトモキシチンの反復投与における起立時の拡張期血圧変化量（表 2.7.4.7.5.4-22）は、起立時の収縮期血圧変化量に対する作用と同様に、PM 被験者で低下したが、EM 被験者ではわずかな低下であった。

アトモキシチンの反復投与における臥位拡張期血圧について（表 2.7.4.7.5.4-38）、アトモキシチンの反復投与後の臥位収縮期血圧とは異なり、EM 被験者と PM 被験者のプラセボ投与後の変化は同程度であった。反復投与時における PM 被験者の臥位拡張期血圧は投与後 1 時間に低下し、EM 被験者においては投与 1 時間後に上昇した。

以上、アトモキシチン投与後の心拍数及び血圧について、PM 被験者では EM 被験者に比べ大きな変化が認められた。しかし、EM 被験者及び PM 被験者のいずれにおいても投与量を徐々に増量する場合も含め投与を継続することにより心血管系に対する影響はプラトーに到達すると考えられた。

2.7.4.5.9.5.4 心電図

アトモセチンの高用量による単回投与後では、Fridericia 法による補正 QTc 間隔 (QTcF) の経時的変化について、EM 被験者及び PM 被験者ともに臨床的に問題となる QTcF 延長の所見は見られなかった (第 2.7.4.5.9.3.3.3 項)。

アトモセチンの反復投与試験の QTcF について、プラセボ群と比べて統計学的に有意に増加が見られたのは、EM 被験者への 30 mg 投与後 2 時間、PM 被験者への 60 mg 及び 75 mg 投与前 (0 時間) の計 3 回であった (表 2.7.4.7.5.4-25)。PM 被験者に対して 60 mg 又は 75 mg の反復投与を行ったのは、薬物相互作用試験以外では LYAE 試験 (PM 被験者 6 例) のみであったため、この PM 被験者の結果はこの試験からの結果である。LYAE 試験で見られた 2 件の所見は投与後 1 時間ではなく投与前に見られたことより、アトモセチンに起因するかどうかを更に検討するために、LYAE 試験より検出力を高くした LYAY 試験を実施し、比較的高濃度のアトモセチンを投与した時の QTcF の延長の可能性を検討した。

LYAY 試験では、EM 被験者 20 例にアトモセチンと CYP2D6 阻害剤のフルオキセチンを投与し、アトモセチン濃度が PM 被験者と匹敵する濃度とした。被験者にはフルオキセチンを投与する第 1 期にアトモセチンのプラセボを同時に投与し、その後、アトモセチン 1 回 10 mg、45 mg、及び 75 mg を 1 日 2 回投与した。アトモセチン投与による QTcF の延長を示す所見は見られなかった (表 2.7.4.7.5.4-39)。なお、LYAY 試験では、フルオキセチンを併用しているため、併合解析には含めていない。

アトモセチンの単回投与及び反復投与において、ベースラインに比べ 30 msec より大きい QTcF 変化の発現割合に関する用量反応関係を EM 被験者及び PM 被験者について評価した (表 2.7.4.7.5.4-26 及び表 2.7.4.7.5.4-27)。単回投与及び反復投与の EM 被験者では用量反応関係は見られなかった。PM 被験者では、反復投与でのアトモセチン 60 mg 及び 75 mg 投与における QTcF 延長の発現頻度が高く、統計学的に有意な用量反応関係が見られた (表 2.7.4.7.5.4-27)。本解析での高用量におけるデータが LYAE 試験の結果のみであるため、LYAE 試験の結果を反映したと考えられる。アトモセチン 60 mg 及び 75 mg (1 日 2 回) 投与時に、PM 被験者においてプラセボと比べて 30 msec より大きな変化が見られたのは、心電図測定時のアトモセチンのトラフ濃度が関連していると考えられるが、LYAY 試験において、同程度のアトモセチン濃度を示した被験者では、同じような QTc 間隔は認められなかった。

併合解析の結果より、QTcF の平均値に臨床的に問題となるような投与量依存性の変化は認められなかった。また、LYAE 試験で PM 被験者に認められた投与前の QTcF 延長は、同程度の血漿中アトモセチン濃度が認められた LYAY 試験では再現されなかった。

以上、EM 及び PM の健康成人における安全性について、PM 健康成人のほうが EM 健康成人より有害事象の発現率及び試験中止がわずかに高く、心拍数及び血圧の変化がより明らかであった。しかし、有害事象の頻度及び心血管系に対する影響は、反復投与し

ても一定以上には強くならないと考えられ、EM 及び PM のいずれの健康成人においても十分な安全性が示された。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 アトモキセチンの承認状況

アトモキセチンは、米国において 2002 年 11 月 26 日に 6 歳以上の小児、青少年及び成人の AD/HD 治療薬として承認され、2003 年 1 月 10 日に上市された。

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

最新の世界での承認状況及び上市状況については、第 1.6 項に示した。

2.7.4.6.2 アトモキセチンの曝露状況

2002 年 11 月の米国における承認以降、2006 年 5 月 26 日までに、市販後に約 422 万 8000 人の患者がアトモキセチンを投与されたと推定される。

投与患者数の見積もりは、IMS の処方統計データ、IMS の National Disease and Therapeutic Index、及び原薬の出荷データなどに基づき推計した。

2.7.4.6.3 死 亡

2002 年 11 月の米国における承認以降 2006 年 5 月 26 日までに、52 例の死亡例の自発報告があった〔推定投与患者数約 422 万 8000 人（AD/HD 以外の患者も含む）〕。死因として報告された事象を器官分類別及び年齢別に表 2.7.4-457～表 2.7.4-459 に示す。また、死亡例の症例一覧を第 2.7.4.7.6.1 項、表 2.7.4.7-165 に示した。

52 例の年齢別の内訳は、18 歳未満が 22 例、18 歳以上が 25 例、不明 5 例（うち、死産 1 例）であった。

詳細が不明なものも含め、自殺既遂（completed suicide）が 21 例報告された。自殺既遂 21 例の年齢別内訳は、18 歳未満が 10 例、18 歳以上が 9 例（企図的な過量投与の 2 例を含む）、不明 2 例であった。死亡例の報告に占める自殺既遂の報告割合が大きかったのは、抗うつ薬に関連した自殺関連事象の増加の懸念に関する米国食品医薬品局（以下、FDA）及び英国医薬品医療製品規制庁（以下、MHRA）の照会に対し、プラセボ対照試験の統合解析の結果に基づき、アトモキセチンの CCDS 及び添付文書を改訂して自殺念慮に関する注意喚起を行ったため、広く情報が入手されたことも一因と考えられる。

心臓関連事象による死亡及び突然死については、2006 年 3 月 31 日時点までの自発報告例を他の心臓関連有害事象の自発報告とともにレビューした（第 2.7.4.6.6.1 項参照）。資料は第 5.3.6.4 項（PSUR06 appendix 16）に添付した。また、小児及び青少年の報告 6 症例及び成人の報告 7 症例の詳細を第 2.7.4.7.6.3 項、表 2.7.4.7-167 及び表 2.7.4.7-168 に示した。

表 2.7.4-457. 市販後自発報告：死亡例の一覧（18 歳未満）

症例番号	死因			年齢	性別	因果関係
	器官分類	基本語 (MedDRA PT Ver.9.0)				
USA0508106383	心臓障害	心停止	Cardiac arrest	6	男性	あり
USA050290204		心肺停止	Cardio-respiratory arrest	11	男性	あり
USA031151775		心筋炎	Myocarditis	12	男性	あり
US_030695521		うっ血性心筋症	Congestive cardiomyopathy	16	男性	無し
US200602004084	先天性、家族性および遺伝性障害	不整脈原性右室異形成症	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia	11	女性	あり
USA040360456	全身障害および投与局所様態	溺死	Drowning	5	男性	無し
USA040874829		突然死	Sudden death	8	男性	無し
US_0501110652		自殺既遂	Completed suicide	17	男性	あり
USA0509107902	傷害、中毒および処置合併症	脳ヘルニア	Brain herniation	7	男性	無し
US200604001420		脳挫傷*	Brain Contusion	12	不明	あり
US_0510123188		薬物毒性**	Drug toxicity	14	不明	あり
US200603000783	神経系障害	脳血管発作* 脳スキャン異常*	Cerebrovascular Accident Brain Scan Abnormal	12	男性	あり
US200601001017	精神障害	自殺既遂	Completed suicide	10	男性	あり
USA0510109860		自殺既遂	Completed suicide	12	男性	あり
USA031048697		自殺既遂	Completed suicide	13	男性	あり
USA0509109644		自殺既遂	Completed suicide	14	男性	あり
USA041081706		自殺既遂	Completed suicide	15	男性	無し
US200512000750		自殺既遂* 薬物乱用者*	Completed suicide Drug abuser (marijuana)	16	男性	あり
DE200512001263		自殺既遂*	Completed suicide	16	男性	無し
USA040566848		自殺既遂	Completed suicide	17	男性	あり
US_0510123276		自殺既遂	Completed suicide	17	男性	無し
USA030537782		外科及び内科処置	死亡	Death	2	女性

因果関係は「無し」と判断された場合以外、「あり」と記載（不明、未評価も含む）。

*：死因が記載されていないため、報告された有害事象を記載した。

**：amphetamine/dextroamphetamine、sertraline を併用

Spontaneous fatal cases N=53 .pdf より作成

表 2.7.4-458. 市販後自発報告：死亡例の一覧（18 歳以上）

症例番号	死因			年齢	性別	因果関係
	器官分類	基本語（MedDRA PT Ver.9.0）				
US200602004238	心臓障害	肥大型心筋症	Hypertrophic cardiomyopathy	24	男性	あり
US_0405103283		心筋梗塞	Myocardial infarction	41	男性	あり
CA200603001551		心筋梗塞	Myocardial infarction	49	男性	無し
USA050392551		心筋梗塞	Myocardial infarction	71	男性	あり
US200601005317	全身障害および投与局所様態	不明	did not reveal the cause of death	27	女性	あり
USA040979428		過量投与	Overdose	32	女性	あり
USA031049104		死亡*	Death	35	女性	あり
US200604002248		死亡*	Death	46	男性	あり
USA050188318	肝胆道系障害	肝不全	Hepatic failure	26	男性	あり
US_0510123174	傷害、中毒および処置合併症	企図的多剤過量投与	Multiple drug overdose intentional	19	女性	あり
USA030948358		企図的過量投与	Intentional overdose	25	男性	無し
USA040258779		薬物毒性	Drug toxicity	35	女性	無し
USA040465436		自殺既遂	Completed suicide	35	男性	あり
USA030842997		自殺既遂	Completed suicide	42	男性	あり
USA041079929		薬物毒性	Drug toxicity	47	女性	あり
USA040566479	神経系障害	心停止	Cardiac arrest	45	女性	無し
USA040670318	精神障害	自殺既遂	Completed suicide	18	男性	あり
US200603005052		自殺既遂**	Completed suicide	18	男性	無し
US200605000419		自殺既遂***	Completed suicide	21	男性	あり
USA0509108258		自殺既遂*	Completed suicide	27	男性	あり
EW050142389		自殺既遂	Completed suicide	39	男性	あり
USA050188413	外科および内科処置	死亡	Death	41	女性	あり
USA040363010		アルコール症	Alcoholism	45	男性	無し
USA0507103707		突然死* 処方薬過量投与*	Sudden death Prescribed overdose	67	女性	あり
USA041080421	血管障害	動脈硬化症	Arteriosclerosis	42	男性	あり

*：死因が記載されていなかったため、報告された有害事象を記載した。

**：首つり（Hanged self）と報告された。

***：銃創（Gun shot wound）と報告された。

因果関係は「無し」と判断された場合以外、「あり」と記載（不明、未評価も含む）。

Spontaneous fatal cases N=53 .pdf より作成

表 2.7.4-459. 市販後自発報告：死亡例の一覧（年齢不明）

症例番号	死因			年齢	性別	因果関係
	器官分類	基本語（MedDRA PT Ver.9.0）				
USA050291655	全身障害および投与局所様態	死亡*	Death	不明	女性	あり
USA0510110524		自殺既遂	Completed suicide	不明	男性	無し
US200602005410		死亡*	Death	不明	男性	あり
		昏睡* 予想外の治療反応*	Coma Therapeutic response, unexpected			
GB200603006756	妊娠、産褥および周産期の状態	無酸素症	Anoxia	不明	不明	あり
USA0510110566	精神障害	自殺既遂	Completed suicide	不明	男性	無し

*：死因が記載されていなかったため、報告された有害事象を記載した。

因果関係は「無し」と判断された場合以外、「あり」と記載（不明、未評価も含む）。

Spontaneous fatal cases N=53 .pdf より作成

2.7.4.6.4 重篤な有害事象

2002 年 11 月の米国における承認以降 2006 年 5 月 26 日までに、1585 例 2483 件の重篤な有害事象の自発報告があった〔推定投与患者数約 422 万 8000 人（AD/HD 以外の患者も含む）〕。自発報告された重篤な有害事象を器官別に表 2.7.4-460 に、MedDRA SOC 及び PT 別に第 2.7.4.7.6.2 項、表 2.7.4.7-166 に示す。

重篤な有害事象として最も報告が多かったのは、精神障害 453 例 657 件、次いで神経系障害 517 例 641 件であった。また、臨床検査 182 例 217 件、心臓障害 153 例 191 件、胃腸障害 92 例 123 件などが全報告件数のうち、約 5%以上を占めた。

精神障害では、自殺念慮 134 件（130 例）、自殺企図 78 件（75 例）、自殺既遂 21 件、攻撃性 76 件（71 例）、異常行動 24 件（23 例）、うつ病 22 件、抑うつ気分 13 件（12 例）などが報告され、自殺関連事象及び攻撃性、うつ症状などが多く認められた。神経系障害では、痙攣 184 件（178 例）、大発作痙攣 58 件、意識消失 107 件（105 例）、失神 60 件（55 例）、浮動性めまい 26 件（24 例）などが報告され、痙攣、失神が多く認められた。

臨床検査では、心拍数増加 22 件（21 例）、血圧上昇 19 件、心電図 QT 延長 19 件、体重減少 19 件、心電図 QT 補正間隔延長 17 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 19 件など、心臓障害では、頻脈 48 件、心房細動 12 件など、胃腸障害では、嘔吐 36 件、悪心 22 件、腹痛 18 件など、が多く報告されていた。

皮膚及び皮下組織障害で、スティーブンス・ジョンソン症候群の報告が 3 件認められた。これらの症例については、第 2.7.4.7.6.6 項、表 2.7.4.7-173 に症例の概要を記載した。

表 2.7.4-460. 市販後に報告された器官別の重篤な有害事象（自発報告）

有害事象 (MedDRA Ver 9.0)		有害事象 件数 (例数)				因果関係を否定できない有害事象 件数 (例数)			
器官別大分類	System Organ Class	合計	18歳未満	18歳以上	不明	合計	18歳未満	18歳以上	不明
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	22 (19)	20 (17)	2		20 (17)	18 (15)	2	
心臓障害	Cardiac disorders	191 (153)	115 (97)	63 (46)	13 (10)	172 (140)	103 (90)	58 (41)	11 (9)
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	15 (14)	12 (11)	1	2	10 (9)	8 (7)	1	1
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	2	1	1		2	1	1	
内分泌障害	Endocrine disorders	3	2	1		2	1	1	
眼障害	Eye disorders	33	21	9	3	31	19	9	3
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	123 (92)	83 (61)	28 (24)	12 (7)	114 (83)	78 (56)	24 (20)	12 (7)
全身障害および投与局所様態	General disorders and administration site conditions	105 (89)	64 (53)	36 (31)	5	91 (75)	56 (45)	30 (25)	5
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	59 (52)	44 (39)	15 (13)		49 (42)	38 (33)	11 (9)	
免疫系障害	Immune system disorders	23 (21)	13	6	4 (2)	21 (19)	13	4	4 (2)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	38	20	16	2	25	12	11	2
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	75 (69)	37 (35)	31 (28)	7 (6)	61 (55)	29 (27)	25 (22)	7 (6)
臨床検査	Investigations	217 (182)	148 (126)	59 (47)	10 (9)	196 (163)	136 (115)	51 (40)	9 (8)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	30 (29)	25 (24)	5		25	21	4	
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (16)	14 (12)	2	2	14 (12)	12 (10)		2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	13 (11)	4	7 (5)	2	7	2	3	2
神経系障害	Nervous system disorders	641 (517)	464 (373)	136 (104)	41 (40)	547 (439)	391 (313)	118 (89)	38 (37)
妊娠、産褥および周産期の状態	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	4	1	1	2	3	1	1	1
精神障害	Psychiatric disorders	657 (453)	525 (356)	100 (72)	32 (25)	607 (416)	484 (326)	92 (66)	31 (24)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	31 (27)	20 (17)	9 (8)	2	24 (22)	13 (12)	9 (8)	2

(続く)

表 2.7.4-460. 市販後に報告された器官別の重篤な有害事象（自発報告）（続き）

有害事象 (MedDRA Ver 9.0)		有害事象 件数 (例数)				因果関係を否定できない有害事象 件数 (例数)			
器官別大分類	System Organ Class	合計	18 歳未満	18 歳以上	不明	合計	18 歳未満	18 歳以上	不明
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	8 (7)		8 (7)		8 (7)		8 (7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	45 (37)	30 (24)	13 (11)	2	43 (35)	29 (23)	12 (10)	2
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	46 (43)	37 (35)	5 (4)	4	42 (39)	33 (31)	5 (4)	4
社会環境	Social circumstances	12	11	1		12	11	1	
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	22 (21)	7	12 (11)	3	16	6	7	3
血管障害	Vascular disorders	50 (48)	29 (27)	17	4	47 (45)	29 (27)	14	4
報告件数合計 (例数合計)		2483 (1585)	1747 (1125)	584 (341)	152 (119)	2189 (1393)	1544 (989)	502 (293)	143 (111)

Spontaneous Serious SOC.rtf

2.7.4.6.5 比較的によく見られる重篤でない有害事象

2002 年 11 月の米国における承認以降、2006 年 5 月 26 日までに、23077 例 57502 件の重篤でない有害事象の自発報告がなされた〔推定投与患者数約 422 万 8000 人（AD/HD 以外の患者も含む）〕。報告割合が 1%以上であった、重篤でない有害事象を表 2.7.4-461 に示す。

全身障害及び投与局所様態に分類される薬効欠如及び薬効低下がそれぞれ 5.4%、1.0%報告された。器官別分類では、精神障害に分類される事象（傾眠、疲労、不眠症、異常行動、異常感、攻撃性、注意力障害、気分動揺、精神運動亢進、易刺激性）、胃腸障害に分類される事象（悪心、嘔吐、上腹部痛、胃不快感）が多く報告された。その他、神経系障害に分類される頭痛、浮動性めまい、代謝及び栄養障害に分類される食欲減退、臨床検査に分類される体重減少が認められた。

なお、処方薬過量投与は、医師の判断により推奨用量以上の用量で投与されたものを示している。米国本社 of 安全性情報データベースでは、過量投与による症例を通常用量による症例と区別するために、別途入力されている。

市販後自発報告された重篤でない有害事象のプロファイルは、全体として、臨床試験において認められた有害事象のプロファイルと同様と考えられた。

表 2.7.4-461. 報告割合が 1%以上であった重篤でない有害事象（自発報告）

有害事象 (MedDRA Ver 9.0)		有害事象 報告件数 (例数)			因果関係を否定できない有害事象 報告件数 (例数)			報告割合* (%)
基本語	Preferred Term	合計	18 歳未満	18 歳以上	合計	18 歳未満	18 歳以上	
薬効欠如	Drug ineffective	3121 (3105)	2168 (2161)	588 (580)	3060 (3053)	2150 (2145)	551 (549)	5.4
傾眠	Somnolence	2809 (2749)	2073 (2023)	470 (462)	2767 (2710)	2055 (2005)	455 (449)	4.9
疲労	Fatigue	2628 (2598)	1796 (1783)	574 (560)	2603 (2576)	1782 (1769)	564 (553)	4.6
悪心	Nausea	2253 (2237)	1322 (1314)	654 (646)	2235 (2220)	1315 (1307)	647 (640)	3.9
嘔吐	Vomiting	1577 (1567)	1268 (1259)	179 (178)	1559 (1549)	1256 (1247)	174 (173)	2.7
頭痛	Headache	1398 (1384)	892 (884)	335 (329)	1363 (1351)	872 (866)	322 (316)	2.4
不眠症	Insomnia	1238 (1229)	560 (556)	497 (492)	1209 (1202)	546 (543)	485 (481)	2.2
食欲減退	Decreased appetite	1199 (1195)	891 (888)	230 (229)	1192 (1188)	885 (882)	229 (228)	2.1
処方薬過量投与	Prescribed overdose	1194 (1191)	900 (899)	184 (182)	1158 (1156)	886 (885)	167 (166)	2.1
浮動性めまい	Dizziness	1173 (1153)	548 (541)	477 (466)	1149 (1130)	537 (530)	467 (457)	2.0
異常行動	Abnormal behaviour	1114 (1067)	964 (921)	56 (55)	1098 (1052)	954 (912)	52 (51)	1.9
上腹部痛	Abdominal pain upper	1104 (1094)	939 (929)	79	1092 (1082)	932 (922)	75	1.9
異常感	Feeling abnormal	1037 (991)	425 (415)	449 (427)	1020 (975)	421 (411)	441 (420)	1.8
攻撃性	Aggression	970 (939)	794 (766)	71 (69)	941 (912)	772 (745)	65 (64)	1.7
注意力障害	Disturbance in attention	872 (848)	649 (630)	148 (146)	867 (844)	647 (629)	145 (143)	1.5
気分動揺	Mood swings	855 (853)	692 (690)	107	842 (840)	684 (682)	102	1.5
体重減少	Weight decreased	833 (831)	616 (614)	154	810 (808)	603 (601)	147	1.4
胃不快感	Stomach discomfort	819 (818)	608 (607)	134	812 (811)	605 (604)	132	1.4
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	776 (769)	612 (607)	91 (89)	763 (757)	604 (599)	86 (85)	1.3
易刺激性	Irritability	675 (671)	451 (449)	144 (143)	660 (656)	442 (440)	141 (140)	1.2
薬効低下	Drug effect decreased	589	437	91	583	435	88	1.0
報告件数合計 (例数合計)		57502 (23077)	35559 (14196)	15163 (5299)	55870 (22563)	34694 (13896)	6589 (3491)	100.0
Report Event Totals (Case Totals)								

*報告割合は、報告件数合計に対する各有害事象の報告件数（年齢による区分の合計）の割合を示す。
Spontaneous Non-Serious PT in sorted order.rtf

2.7.4.6.6 市販後に認められた安全性に関する考慮事項

米国本社 of 安全性情報データベースには市販後の使用経験から自発的に報告された重篤及び非重篤な有害事象、並びに臨床試験からの重篤な有害事象が登録されている。

以下の項では、外国での市販後に注意を要する事項として認められ添付文書が改訂された事象、市販後に継続的に観察を進めている事象について、本データベースを用いて実施した事象ごとの自発報告症例レビューの結果を要約する。

2.7.4.6.6.1 心血管系有害事象

アトモキシチン投与と時間的に関連した心臓障害関連の有害事象を評価するため重篤及び非重篤な有害事象の自発報告をレビューした。症例集積レビューは、第 5.3.6.4 項 (PSUR06) に添付する。

2002 年 11 月 26 日から 2006 年 3 月 31 日までに安全性情報データベースに登録されたアトモキシチン自発報告から、表 2.7.4-462 に示した MedDRA 用語に該当する心臓障害関連の有害事象を抽出した。

表 2.7.4-462. 心臓障害の評価に用いた MedDRA 用語 (version 9.0)

レベル	MedDRA 用語	MedDRA-J 用語
器官別大分類 (SOC)	Cardiac disorders	心臓障害
高位グループ用語 (HLGT)	Cardiac and vascular investigations	心血管系検査
高位グループ用語 (HLGT)	Cardiac and vascular disorders congenital	先天性心血管系障害

PSUR06_Appendix16_本文 3 より作成

2002 年 11 月 26 日から 2006 年 3 月 31 日までに、推定 404 万 6000 名の患者がアトモキシチンの投与を受けた。約 73.8%の患者は小児及び若年成人であり、約 26.2%は成人であった。

期間中に自発報告として、合計 23132 例、58048 件の有害事象を収集した。SOC 心臓障害に該当する事象は 581 例 656 件報告され、SOC 臨床検査の HLGT 心血管系検査に該当する事象は 847 例 966 件報告された。

すべてのアトモキシチン自発報告症例中、789 例 (3.4%) に頻脈又は心拍数増加の有害事象が認められた。アトモキシチンの薬理学的特性から予測されたように、頻脈は自発報告された心臓障害に関係する有害事象のうち、最も頻度の高い有害事象であった。期間中にアトモキシチンを服用した患者数を考慮すると、頻脈の報告割合は 0.1%未満であり、「まれに報告された」と考えられた。

上室性不整脈、心室性不整脈、徐脈、心伝導障害、心電図 QT 延長、心筋梗塞・心筋虚血、心筋障害及び心弁膜障害に該当する有害事象を報告した患者数及び報告割合を表 2.7.4-463 に示す。アトモキシチンを服用した患者数に基づくと、報告割合はいずれも 0.01%未満であり、いずれの事象の報告も「極めてまれ」であったと考えられた。

表 2.7.4-463. 心臓障害に該当する有害事象（自発報告例）の内訳

分類	症例合計	報告割合	年齢別内訳*		比率
			18歳未満	18歳以上	18歳未満： 18歳以上
アトモキシセチン推定投与患者数	4046000	-	73.8%	26.2%	7:3
アトモキシセチンの自発症例合計	23132	0.57%	14382	8748	3:2
頻脈	789	0.020%	455	239	2:1
上室性不整脈	30	<0.001%	9	17	1:2
心室性不整脈	27	<0.001%	16	11	3:2
徐脈	13	<0.001%	6	7	1:1
分類不能型不整脈	67	0.002%	28	32	1:1
心伝導障害	19	<0.001%	13	6	2:1
心電図 QT 延長	35	<0.001%	29	6	5:1
心筋梗塞、心筋虚血	17	<0.001%	4	12	1:3
心筋障害	19	<0.001%	11	8	3:2
心弁膜障害	14	<0.001%	7	7	1:1
その他の心臓障害	26	<0.001%	18	8	2:1
突然死	13	<0.001%	6	7	1:1
頻脈を除く症例小計 （重複は含まない）	235	0.006%	124	100	5:4

*：自発報告であり年齢不明の報告を含むため、症例合計と一致しないことがある。

PSUR06_Appendix16_Table 9.1

アトモキシセチンはその薬理作用により心拍数を増加させることが知られており、頻脈又は心拍数増加が臨床試験及び市販後に報告されている。上室性不整脈及び心室性不整脈を含む不整脈は、アトモキシセチンの海外での上市後、注意深く観察されてきた。自発報告された不整脈は極めてまれであることが示された。また、これらの多くの症例では、明確な又は可能性のある交絡因子が存在しており、アトモキシセチンがこれらの不整脈症例の唯一の寄与因子であるとは考えられなかった。

アトモキシセチンを服用した患者の年齢分布を考慮すると、心臓障害に該当する有害事象の小児及び青少年患者での報告割合は、成人及び高齢の患者と同等かそれより低く、「極めてまれに報告された」と考えられた。これらの症例の多くは、心血管障害の合併、先天性要因又は複数の併用薬などの交絡因子を有していた。事象のほとんどは患者がアトモキシセチン服用を中止した後に回復したか、アトモキシセチン服用を続けていた場合でも回復した例が示された。心臓障害によると考えられる死亡はほとんど報告されていない。追跡調査によりアトモキシセチンがこれらの死亡の寄与因子ではないと考えられた。

心臓障害に該当する事象の病因分析から、推奨用量でのアトモキシセチン使用は臨床的に問題となる不整脈、伝導障害又は QT 延長と関連しないと考えられた。また、アトモキシセチン使用は心筋障害及び心弁膜障害など、器質的心臓障害との関連は示されなかった。

2006 年 3 月 22 日の FDA 小児諮問委員会において、FDA は AD/HD 治療に用いられる薬剤による突然死の安全性分析結果を示した。突然死の背景割合は文献により異なっていたため、FDA は分析に当たり表 2.7.4-464 に示した推定背景割合を適用し、AD/HD 治療に用いられた薬剤の突然死の報告割合を比較した（FDA 2006）。表 2.7.4-464 は、2006 年 3 月 31 日時点のアトモキシセチン推定投与患者数に基づく、突然死自発報告症例

の報告割合を示す。突然死の推定報告割合は文献で報告された成人及び小児における突然死の背景割合より低かったことが示された。

自発報告された致死症例を評価した結果、突然死の報告割合は極めてまれであった。また、突然死症例の多くに何らかの交絡因子が認められた。小児及び青少年の報告 6 症例及び成人の報告 7 症例の詳細を第 2.7.4.7.6.3 項、表 2.7.4.7-167 及び表 2.7.4.7-168 に示した。

表 2.7.4-464. 突然死（自発報告例）の推定報告割合

患者グループ	小児/ 若年成人	成人	全患者
アトモキシセチン自発データベースにおける突然死症例数	6	7	13
アトモキシセチン推定投与患者数	2986000	1060000	4046000
アトモキシセチン投与患者 100000 名当りの突然死報告割合	0.20	0.66	0.32
アトモキシセチン推定曝露量（患者・年）	1024000	363000	1387000
アトモキシセチン曝露量 100000 患者・年当りの突然死報告割合	0.59	1.93	0.94
薬物治療中の AD/HD 患者における 100000 患者・年当りの突然死の推定背景割合（FDA2006）	1.3 ～ 8.5	100	37

PSUR06_Appendix16_Table 8.3

2.7.4.6.1.1 QT 間隔延長

アトモキシセチン投与と時間的に関連した心臓障害関連の有害事象を評価するため重篤及び非重篤な有害事象の自発報告をレビューし、症例集積レビューを第 5.3.6.4 項（PSUR06）に添付した。

この症例集積レビューから QT 間隔延長に関するレビューの要約を以下に記載する。

2002 年 11 月 26 日から 2006 年 3 月 31 日までに安全性情報データベースに登録されたアトモキシセチン自発報告から、表 2.7.4-465 に示した MedDRA 用語に該当する QT 間隔延長関連の有害事象を抽出した。

表 2.7.4-465. QTc 間隔延長の評価に用いた MedDRA 用語（Version 9.0）

MedDRA PT	MedDRA J 用語
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長
Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	心電図 QT 補正間隔延長
Electrocardiogram QT interval abnormal	心電図 QT 間隔異常
Electrocardiogram repolarisation abnormal	心電図再分極異常
Long QT syndrome	QT 延長症候群
Long QT syndrome congenital	先天性 QT 延長症候群
Torsade de pointes	トルサード ド ポアン

PSUR06_Appendix16_本文 5.2.1 より作成

安全性情報データベースの自発報告症例を検索した結果、35 例の自発報告が抽出された。報告例を年齢別に表 2.7.4-466 に示す。35 例中 5 例は、アトモキシセチン投与中止から 2 週間以上経過後に発現した（2 例）、企図的過量投与であった（2 例）、他の 2 種の

薬剤とともにアトモセチンを過量投与した（1 例）ことが認められたため、以下の評価から除外した。

表 2.7.4-466. QT 間隔延長を報告した症例の年齢別内訳

有害事象		年齢						合計
MedDRA PT	MedDRA J 用語	0-5	6-12	13-17	18-65	≥65	不明	
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	12	2	4	0	0	18
Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	心電図 QT 補正間隔延長	1	8	6	2	0	0	17
事象合計（件）		1	20	8	6	0	0	35
報告合計（重複除く）（例）		1	20	8	6	0	0	35
報告割合		0.0010%			0.0006%		-	0.0009%
推定投与患者数		2986000			1060000		-	4046000

PSUR06_Appendix16_Table 5.6

上記期間において、アトモセチン投与と時間的関連のある心電図 QT 間隔延長を報告した症例が合計 30 例認められた。2002 年 11 月の米国における承認以降 2006 年 3 月 31 日までに、404 万 6000 名の患者がアトモセチンの投与を受けたと推定された。安全性情報データベースの心電図 QT 間隔延長の自発報告の報告割合は 0.0007%であり、CIOMS 基準に基づいて判断した報告頻度は極めてまれであったと考えられる。

30 例の QTc 間隔延長の程度と病因分類を表 2.7.4-467 に示す。

30 例中 2 例では、QTc 間隔延長が臨床的に重要と考えられる 500 msec を超えたと報告されたが、いずれの患者にも QTc 間隔延長をきたす危険因子が存在した。11 例では QTc 間隔が正常上限の 450 msec を上回った。しかし、多くの症例では QTc 間隔延長事象の交絡因子を有する可能性があるか、心拍数増加のため過大補正された可能性があった。11 例中小児患者の 1 例では、得られた情報が限られていたことから、明らかな交絡因子は認められなかった。QTc 間隔が正常上限より短い症例報告も 8 例あったが、小児集団では特に臨床的に重要とは考えられなかった。また、QTc 間隔値が不明の別の 9 例は、すべて小児患者であり、QT 間隔延長に対して何らかの交絡因子があった症例、又は心拍数が高いために過大補正された可能性の高い症例であった。

表 2.7.4-467. QTc 間隔延長（自発報告例）の内訳

	クラス A	クラス B	クラス C	クラス D	合計	合計
QTc>500 msec	小児 1 成人 1	-	-	-	小児 1 成人 1	2
450<QTc<500	-	小児 3* 成人 2	小児 4* 成人 1	小児 1	小児 8 成人 3	11
QTc<450	成人 1	小児 6	-	小児 1	小児 7 成人 1	8
QTc 不明	小児 2	小児 1	小児 6*	-	小児 9	9
合計	小児 3 成人 2	小児 10 成人 2	小児 10 成人 1	小児 2	小児 25 成人 5	30

クラス A：明らかな危険因子又は交絡因子

クラス B：潜在的な寄与因子又は交絡因子

クラス C：利用可能な情報の不足により因果関係は未定

クラス D：利用可能な情報に基づき明確な交絡因子又は寄与因子なし

年齢区分：18 歳未満を小児、18 歳以上を成人と示した。

*450<QTc<500 に該当したクラス B の小児 1 例及び成人 1 例並びにクラス C の小児 4 例、また QTc 不明に該当したクラス C 小児 3 例については、心拍数増加による QTc 間隔の過大評価の可能性が考えられた。

PSUR06_Appendix16_Table 5.12 より作成

アトモセチン投与の中止・継続の別及び有害事象の転帰を表 2.7.4-468 に示す。

QTc 間隔延長を報告した 30 例に、致死の転帰又は重篤な不整脈は報告されなかった。検討した症例中、非持続性心室頻脈（転帰として失神）又は持続性心室頻脈（転帰としてトルサード・ド・ポアン）につながる QT 間隔延長は認められなかった。

報告された事象は 18 例で回復し、そのうち 15 例はアトモセチンの服用中止後に回復した。別の 5 例では QTc 間隔延長は報告時点で継続しており、残る 7 例では事象の転帰は入手されなかった。アトモセチンの再投与により再発しなかった症例が 1 例、アトモセチンの中止により症状が回復した症例が 15 例であった。これらの症例の多くでは QTc 間隔の正常化が心拍数の正常化と相関していた。

表 2.7.4-468. 心電図 QTc 延長の報告症例におけるアトモセチン及び有害事象の転帰

アトモセチン投与		事象の転帰			
投与	症例数	致死	軽快	継続	不明
中止	19		15	0	4
継続	8		2	5	1
再投与	1		1	0	0
不明	2		0	0	2
症例合計	30	0	18	5	7

PSUR06_Appendix16_Table 5.13

評価された 30 例とは別に、アトモセチンを意図的に過量服用した後に QTc 間隔延長が認められた症例が 3 例あった。このうち 1 例では他の薬剤と併せて過量投与されたこと、別の 1 例では右室肥大の可能性及び併用薬が報告されており、交絡の可能性が考えられた。残りの 1 例では患者の病歴及び併用薬の情報は得られなかった。したがって、アトモセチン過量投与と QTc 延長との明確な因果関係は示されなかった。

自発報告からは、心電図 QT 延長は小児及び青少年患者により多く認められた。小児患者では速い心拍数のため、Bazett 補正式による補正 QT 間隔が過大補正された可能性がある。境界域の QT 延長症例の多くは、心拍数増加の影響を減らすために他の補正方法を用いた場合、補正 QT 間隔は正常範囲内となる可能性がある。いくつかの症例では、補正式にかかわらず臨床的に重要な QTc 延長を報告した。しかし、これら臨床的に重要な QTc 延長では、QT 延長の既往歴又は併存する電解質不均衡など、明確な危険因子が認められた。致死の転帰又はトルサード・ド・ポアンは報告されなかった。

以上、安全性情報データベースを検索した結果、心電図 QT 延長又は心筋再分極遅延の有害事象は極めてまれにしか報告されなかった。アトモキセチンは用量範囲で投与された場合、臨床的に重要と考えられる QTc 延長に関連するとは考えられなかった。この所見は臨床試験及び前臨床試験の結果と一致していた。

2.7.4.6.6.2 肝障害

2004 年 10 月に、その時点で報告されていた肝障害の再投与再発例をきっかけに、FDA よりそれまでに市販後に報告された 36 例の肝障害関連有害事象の報告例の詳細情報の提供並びに前臨床及び臨床のデータレビューを要求された。その結果、アトモキセチンの使用に伴い、体質特異性と考えられる薬剤性肝障害がごくまれに認められたことから、2004 年 12 月に米国添付文書を改訂した。

その後、アトモキセチン市販後における、アトモキセチン投与と時間的に関連する肝障害関連の有害事象を評価するために、重篤及び非重篤な有害事象の自発報告をレビューした。症例集積レビューは、第 5.3.6.3 項 (PSUR05) に添付する。

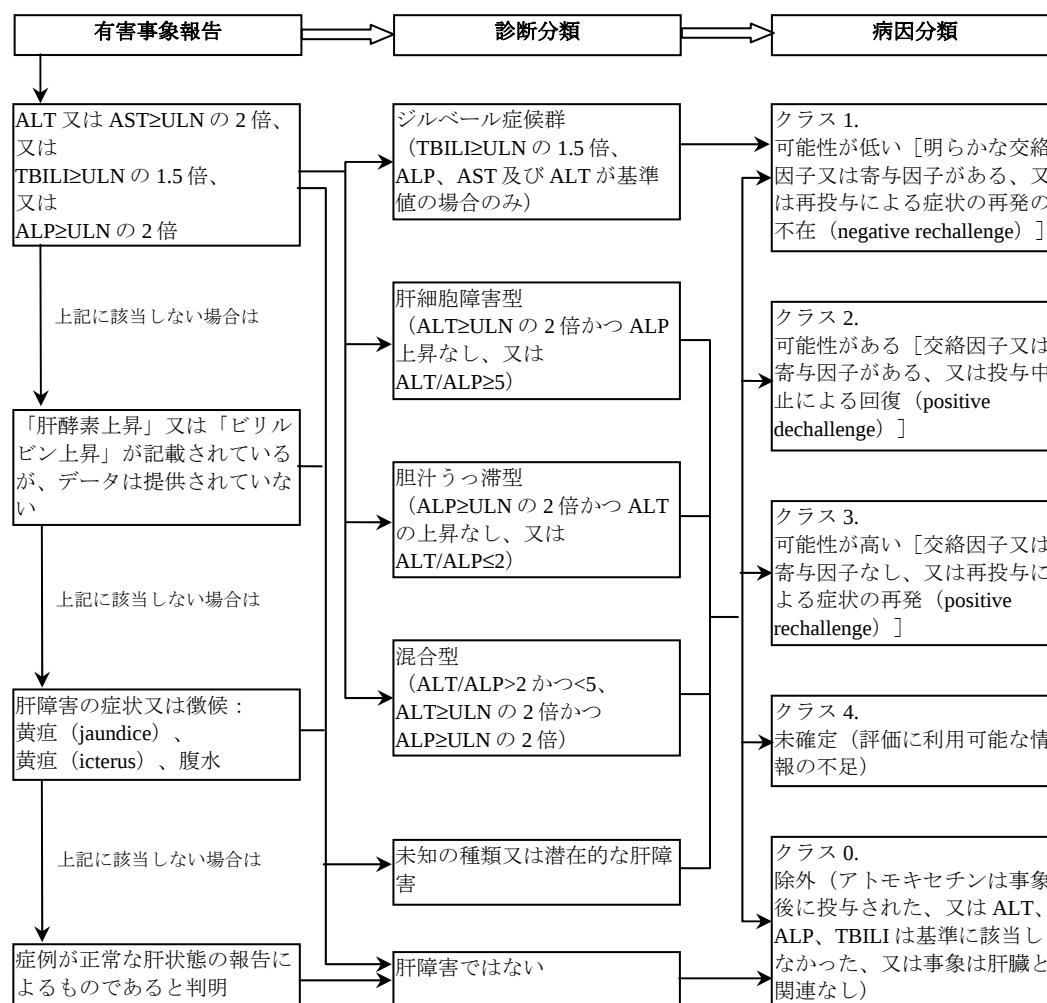
2002 年 11 月 26 日から 2005 年 11 月 26 日までに、安全性情報データベースに登録されたアトモキセチン自発報告から、表 2.7.4-469 に示した MedDRA 用語に該当する肝障害関連有害事象を抽出した。なお、2002 年 11 月の米国における承認以降 2005 年 11 月 26 日までのアトモキセチンの使用患者数は約 371 万人と推定され、その内訳は、小児 43.9%、青少年 22.2%、成人 33.3%、高齢者 0.6%と推定された。

表 2.7.4-469. 肝障害関連有害事象の評価に用いた MedDRA 用語

レベル	MedDRA 用語 (ver 8.0)	MedDRA/J 用語
高位グループ用語 (HLGT)	Hepatic and hepatobiliary disorders	肝および肝胆道系障害
	Hepatobiliary investigations	肝胆道系検査
	Bile duct disorders	胆管系障害
	Gallbladder disorders	胆嚢障害
基本語 (PT)	Alagille syndrome	アラジール症候群
	Bilirubinuria	ビリルビン尿
	Blood alkaline phosphatase	血中アルカリホスファターゼ
	Blood alkaline phosphatase abnormal	血中アルカリホスファターゼ異常
	Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加
	Cholangitis suppurative	化膿性胆管炎
	Chromaturia	着色尿
	Coma hepatic	肝性昏睡
	Gilbert's syndrome	ジルベール症候群
	Hepatic cyst	肝嚢胞
	Hepatic cyst ruptured	肝嚢胞破裂
	Hepatic encephalopathy	肝性脳症
	Hepatic trauma	肝外傷
	Hyperammonaemia	高アンモニア血症
	Jaundice acholuric	無胆汁色素尿性黄疸
	Jaundice neonatal	新生児黄疸
	Liver operation	肝臓手術
	Liver transplant	肝移植
	Ocular icterus	黄疸眼
	Polycystic liver disease	多嚢胞肝

PSUR05 Appendix 15 本文 2.1 より作成

抽出された自発報告は、薬剤性肝障害の可能性を含めて評価するために、肝障害の種類（診断分類）及び病因分類を決定するためにレビューを行った。診断分類及び病因分類に用いたアルゴリズムを図 2.7.4-196 に示す。なお、診断及び病因を分類した方法の詳細は第 2.7.4.7.6.4 項に示した。



略語：ALT=アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
ALP=アルカリフォスファターゼ、TBILI=総ビリルビン、ULN=基準値上限
PSUR05 Appendix 15 Figure 1

図 2.7.4-196. 肝障害の分類アルゴリズム

安全性情報データベースの自発報告症例を検索した結果、計 373 例の自発報告が抽出された。120 例はクラス 0 (除外) に分類され、そのうち 2 例は肝障害 (未知の種類) ではあったがアトモセチン投与後の事象ではないと確認され、118 症例は肝障害ではないと確認された。253 例がアトモセチンと時間的に関連した肝障害として確認され、4 つの病因クラスに分類された。これらの報告の診断分類及び病因分類を表 2.7.4-470 に示す。

表 2.7.4-470. 肝障害（自発報告例）の診断分類及び病因分類

肝障害の診断分類	病因分類					合計
	クラス 1	クラス 2	クラス 3	クラス 4	クラス 0	
ジルベール症候群	13	N/A	N/A	N/A	N/A	13
肝細胞障害型	18	46	0	9	0	73
胆汁うっ滞型	0	5	0	3	0	8
混合型	2	2	1	0	0	5
未知の種類	18	34	0	102	2	156
肝障害ではない	N/A	N/A	N/A	N/A	118	118
合計	51	87	1	114	120	データベースから 取得した症例合 計：N=373

クラス 1： 可能性が低い（明らかな交絡因子又は寄与因子が存在する、又は再投与により症状が再発しない）
 クラス 2： 可能性がある（交絡因子又は寄与因子が存在する、又は投与中止による改善）
 クラス 3： 可能性が高い（他の交絡因子又は寄与因子が存在しない、又は再投与により症状が再発）
 クラス 4： 未確定（評価に必要な情報が不足）
 クラス 0： 除外（肝臓関連ではなかった、肝機能値が診断基準に合致しなかった、又はアトモキセチン投与後の事象ではなかった）

PSUR05 Appendix 15 Table 3

253 例のうち 51 例は、ジルベール症候群、単核細胞症又は C 型肝炎感染の存在など、肝障害に対する明らかな交絡因子又は寄与因子が認められた症例あるいはアトモキセチンの再投与により再発しなかった症例であり（クラス 1）、アトモキセチン投与が肝事象の原因となった可能性は低いことが示唆された。

253 例のうち 87 例は、併用薬の使用など、潜在的な交絡因子又は寄与因子が認められた（クラス 2）が、アトモキセチン投与による影響を完全に否定することはできなかった。87 例の症例報告をレビューした時点で、46 例（53%）は肝細胞障害型と確認され、胆汁うっ滞型が 5 例（5.7%）、混合型が 2 例（2.3%）に確認された。肝障害とアトモキセチンの投与量又は投与期間との明らかな相関関係は示されなかった。14 例では基準値上限の 10 倍を超える肝酵素上昇が見られ、そのうち 6 例は総ビリルビン（基準値上限の 1.5 倍）とトランスアミナーゼ（基準値上限の 3 倍）の上昇がともに認められる「Hy の法則（FDA 2000）」にも合致した。一方、87 例の約 3 分の 1 は、他の何らかの症状又は徴候はなく、肝バイオマーカーの軽度の一過性の上昇のみを示した。肝障害が検出された際、大多数の症例において、医師は添付文書に記載されているとおり、直ちにアトモキセチンの投与を中止した。

253 例のうち 1 例は、アトモキセチンが重度の肝障害に対しある程度関与していた可能性が高く、クラス 3 に分類された。この症例では他の明らかな寄与因子が認められず、アトモキセチンの再投与による症状の再発が認められた。本症例はアトモキセチンの市販後 2 年目に報告され、米国規制当局に報告済みの事象である。重度の肝障害に対してアトモキセチンが一定の関与をした可能性が高い、新規の症例報告は確認されなかった。

253 例のうち 114 例は、病因を確定するための情報が不足していた（クラス 4）。

症例の概要は第 5.3.6.3 項（PSUR05 Appendix 15）に示した。

253 例の患者の年齢分布を病因分類別に表 2.7.4-471 に示す。患者の年齢分布は 2～72 歳の範囲であった。アトモキシセチン自発報告症例の全体的な年齢分布と比較して、青少年患者における肝障害症例の割合が高く、小児患者の割合が低かった。また、患者の性別は男性 174 例（68.8%）、女性 71 例（28.1%）、性別不明 8 例（3.1%）であった。

表 2.7.4-471. 肝障害（自発報告例）の年齢別内訳

年齢	病因分類				合計 (%)	自発報告症例 全体の内訳	使用患者の 内訳
	クラス 1	クラス 2	クラス 3	クラス 4			
0～12 歳	12	29	0	31	72 (28.5%)	46.7%	43.9%
13～17 歳	22	31	1	34	88 (34.8%)	15.4%	22.2%
18～64 歳	15	25	0	29	69 (27.3%)	22.1%	33.3%
65 歳以上	0	0	0	1	1 (0.4%)	0.7%	0.6%
不明	2	2	0	19	23 (9.1%)	15.1%	-
合計	51	87	1	114	253 (100%)	100%	100%

クラス 1：可能性が低い（明らかな交絡因子又は寄与因子が存在する、又は再投与により症状が再発しない）

クラス 2：可能性がある（交絡因子又は寄与因子が存在する、又は投与中止による改善）

クラス 3：可能性が高い（他の交絡因子又は寄与因子が存在しない、又は再投与により症状が再発）

クラス 4：未確定（評価に必要な情報が不足）

PSUR05 Appendix 15 Table 4

合計 253 件の報告が、アトモキシセチンと時間的に関連した潜在的な肝障害と確認された。2005 年 11 月 26 日までの、アトモキシセチンの使用患者数は約 371 万人と推定された。アトモキシセチン自発有害事象データベース内の肝障害事象の報告割合は、0.01%未満であった。

推定使用患者 371 万人として判断した場合、アトモキシセチン投与が関与した可能性が高い重度の薬剤性肝障害の 1 例を含め、症例報告数の傾向から重度の薬剤性肝障害が体質特異性のものであることが示唆された（Larrey D 2002、Lee WM 2003）。潜在的な交絡因子を伴う症例を症例報告数に含めた場合でも、同様の結論が得られると考えられた。

なお、添付文書改定の根拠となった PSUR03 でのレビューでは、クラス 3 に分類された症例が 2 例（USA040260101：14 歳男性、US_0412108820：30 歳女性）認められていた。30 歳女性の症例（US_0412108820）はアトモキシセチン中止により症状が回復した（Positive dechallenge）ということでクラス 3 に分類されていたが、その後の追加情報でアトモキシセチン中止により症状が回復しなかった（Negative dechallenge）ことが判明し、クラス 2 に変更になった（第 5.3.6.2 項、PSUR04 Appendix 13.）。

2.7.4.6.6.3 自殺念慮・自殺企図

アトモキシセチン投与と時間的に関連する自殺関連の有害事象を評価するために、重篤及び非重篤な有害事象の自発報告をレビューした。症例集積レビューは、第 5.3.6.3 項（PSUR05）に添付する。

2002 年 11 月 26 日から 2005 年 11 月 26 日までに安全性情報データベースに登録されたアトモキシセチン自発報告から、表 2.7.4-472 に示した MedDRA PT に該当する自殺関連

有害事象を抽出した。なお、2002 年 11 月の米国における承認以降 2005 年 11 月 26 日までのアトモキセチン投与患者数は約 371 万人と推定され、その内訳は、小児約 43.9%、青少年 22.2%、成人 33.3%、高齢者 0.6%と推定された。

表 2.7.4-472. 自殺関連有害事象の評価に用いた MedDRA 用語（基本語）

MedDRA PT (ver 8.0)	MedDRA/J 基本語
Accident	事故
Accidental death	偶発的死亡
Accidental exposure	偶発的曝露
Accidental overdose	偶発的過量投与
Accidental poisoning	偶発的中毒
Alcohol poisoning	アルコール中毒
Completed suicide	自殺既遂
Death	死亡
Depression suicidal	希死念慮を有するうつ病
Drug level above therapeutic	薬物濃度治療量以上
Drug level increased	薬物濃度増加
Drug toxicity	薬物毒性
Excoriation	擦過傷
Gas poisoning	ガス中毒
Gun shot wound	銃創
Head banging	頭を激しくぶつつける
Injury	損傷
Injury asphyxiation	外傷性仮死
Intentional misuse	企図的誤用
Intentional self-injury	故意の自傷行為
Laceration	裂傷
Morbid thoughts	病的思考
Multiple drug overdose	多剤過量投与
Multiple drug overdose accidental	偶発的多剤過量投与
Overdose	過量投与
Poisoning	中毒
Poisoning deliberate	故意の中毒
Self injurious behaviour	自傷行動
Self mutilation	自傷
Self-injurious ideation	自傷念慮
Sudden death	突然死
Suicidal ideation	自殺念慮
Suicide attempt	自殺企図
Therapeutic agent toxicity	治療薬毒性

PSUR05_Appendix14_Table 1

安全性情報データベースの自発報告症例を検索した結果、計 669 例の自発報告が抽出された。事象ごとの報告例数を表 2.7.4-473 に示す。これらのうち 465 例の報告は、医療従事者、文献報告、規制当局による報告、又はそれらの追跡調査の情報を含み、204 例の報告は、消費者、他の製薬業者、医薬情報担当者、法律家、又は法執行機関など、医療従事者以外からの情報のみであった。

表 2.7.4-473. 事象ごとの自発報告例数

MedDRA PT (ver 8.0)	MedDRA/J 基本語	報告合計	医療従事者からの報告	医療従事者以外からの報告
Accident	事故	3	0	3
Accidental exposure	偶発的曝露	7	4	3
Accidental overdose	偶発的過量投与	95	45	50
Alcohol poisoning	アルコール中毒	2	0	2
Completed suicide	自殺既遂	16	14	2
Death	死亡	6	6	0
Depression suicidal	希死念慮を有するうつ病	7	3	4
Drug level above therapeutic	薬物濃度治療量以上	1	1	0
Drug level increased	薬物濃度増加	2	2	0
Drug toxicity	薬物毒性	5	5	0
Excoriation	擦過傷	3	2	1
Head banging	頭を激しくぶつつける	4	0	4
Injury	損傷	10	5	5
Intentional misuse	企図的誤用	63	46	17
Intentional self-injury	故意の自傷行為	28	15	13
Laceration	裂傷	1	1	0
Morbid thoughts	病的思考	15	9	6
Multiple drug overdose	多剤過量投与	1	1	0
Overdose	過量投与	85	66	19
Self injurious behaviour	自傷行動	12	8	4
Self-injurious ideation	自傷念慮	22	14	8
Self mutilation	自傷	7	7	7
Sudden death	突然死	2	2	0
Suicidal ideation	自殺念慮	286	219	67
Suicide attempt	自殺企図	58	46	12
合計		669	465	204

PSUR05_Appendix14_Table 2

これら 669 例の報告を評価し、179 例が除外された。除外された症例の多くは、介護者又は薬局の過誤により患者が処方用量より過量を服薬した「偶発的過量投与（Accidental overdose）」の報告症例であった。一部は、望ましい薬剤効果を得るために、介護者又は患者が処方用量を自己調整した「過量投与（overdose）」の症例であった。ただし、意図的な過量投与又は意図が特定されない過量投与の症例は除外せず、提供されたその他の情報に基づいて、後述する診断分類 8 又は 9 に分類した。一部の症例では、事象の発現前に、アトモセチンが処方されなかったか、又はアトモセチンを日常的に服用しておらず、アトモセチン投与下での事象とみなされなかったため、除外した。

残りの 490 例は、症例の詳細な評価により 10 の診断分類のうちの 1 つに分類した。自殺関連事象の症例報告の診断分類及び重篤度を表 2.7.4-474 に示す。これらの報告のうち、死亡例は 24 例であった。490 例の症例一覧は第 5.3.6.3 項（PSUR05 Appendix 14）に示した。

表 2.7.4-474. 自殺又は自傷の可能性のある事象（自発報告例）の診断分類及び重篤度

診断分類	死亡	重篤	非重篤	合計
1. 自殺既遂	20	0	0	20
2. 自殺企図	0	61	8	69
3. 切迫した自殺行動に対する準備行為	0	9	2	11
4. 自殺念慮	0	75	205	208
5. 自傷行動（意図不明）	0	16	21	37
6. 情報不十分（致死）	4	0	0	4
7. 自傷行動（非自殺意図）	0	5	8	13
8. その他：偶発的、精神医学的、医学的症例	0	1	6	7
9. 情報不十分（非致死）	0	0	39	39
10. 自傷念慮	0	1	9	10
症例報告の合計	24	168	298	490

PSUR05_Appendix14_Table 3

診断分類ごとの患者の年齢分布を表 2.7.4-475 に示す。患者の年齢が得られた 421 例では、平均年齢は 16.2 歳、中央値は 13 歳、範囲は 5～69 歳であった。

小児患者が報告例の大多数を占めていたが、これは他の有害事象自発報告の年齢分布においても認められている。アトモキセチンの推定曝露患者の年齢分布を考慮した場合、自殺行動又は自傷行動の報告割合は、青少年において比較的高く、成人でより低かった。これは、精神障害を有するか否かにかかわらず、青少年の暴力的行動、自殺関連行動が珍しくないという観察結果を反映していると思われる。

表 2.7.4-475. 自殺又は自傷の可能性のある事象（自発報告例）の年齢別内訳

診断分類	年齢					合計
	12 歳以下	13～17 歳	18～64 歳	65 歳以上	不明	
1. 自殺既遂	1	7	11	0	1	20
2. 自殺企図	13	35	21	0	0	69
3. 切迫した自殺行動に対する準備行為	3	4	4	0	0	11
4. 自殺念慮	140	77	45	2	16	280
5. 自傷行動（意図不明）	15	14	4	0	4	37
6. 情報不十分（致死）	0	0	3	0	1	4
7. 自傷行動（非自殺意図）	5	6	2	0	0	13
8. その他：偶発的、精神医学的、医学的症例	3	2	2	0	0	7
9. 情報不十分（非致死）	1	1	1	0	36	39
10. 自傷念慮	8	1	0	0	1	10
症例報告の合計	189	147	93	2	59	490
自殺行動又は自傷行動報告の割合	43.9%	34.1%	21.6%	0.4%	-	(431 を 100% とする)
アトモキセチン推定使用患者（累計）	43.9%	22.2%	33.3%	0.6%	-	100%

PSUR05_Appendix14_Table 4

自殺関連事象又は自傷関連事象（診断分類 1-4、又は診断分類 5、7、10 に該当する事象）を報告した 440 例のアトモキセチンの用量範囲は 10～120 mg/日であった。1 日用量が得られた 322 例の用量の平均値は 47.6 mg/日、中央値は 40 mg/日であった。1 日用量が体重換算用量で得られた別の 4 例では、用量の範囲は 1.4～2.0 mg/kg/日であった。

440 例のアトモキセチン投与開始から事象発現までの期間を診断分類ごとに表 2.7.4-476 に示す。295 例から、事象発現までの期間の情報が得られ、期間は 1 日～2 年を超える範囲であった。事象発現までの期間は、アトモキセチンの投与開始後 2 週間以内と報告したのが 76 例（17%）、2 週間～2 ヶ月が 99 例（23%）、2 ヶ月～2 年が 120 例（27%）であった。情報が得られた症例においては、発現までの期間が 2 ヶ月を超える症例の報告割合がわずかに高かった。

アトモキセチンの用量又はアトモキセチン治療の開始から発現までの時間に関して、特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-476. 自殺関連事象又は自傷関連事象（自発報告例）の発現までの期間

診断分類	発現までの期間				合計
	2 週間以内	2 週間～2 ヶ月	2 ヶ月超	不明	
1-3：自殺行動	18	21	26	35	100
	18%	21%	26%	35%	100%
4：自殺念慮	42	66	85	87	280
	15%	24%	30%	31%	100%
5, 7, 10：自傷行動	16	12	9	23	60
	27%	20%	15%	38%	100%
1-4, 又は 5, 7, 10：自殺関連事象及び自傷関連事象	76	99	120	145	440
	17%	23%	27%	33%	100%

PSUR05_Appendix14_Table 5

2002 年 11 月の米国での市販後 2005 年 11 月 26 日までに、安全性情報データベースから自殺又は自傷の可能性のある事象（診断分類 1-10 に該当する事象）の報告症例が 490 例確認された。490 例のうち 440 例は、自殺関連事象又は自傷関連事象（診断分類 1-4 又は 5、7、10 に該当する事象）と確認された。2005 年 11 月 26 日までの、アトモキセチンの投与患者数は約 371 万人と推定された。アトモキセチン自発有害事象データベースの自殺又は自傷の可能性のある事象の報告割合は 0.013%であり、「まれに報告された」と考えられた。

2002 年 11 月の米国での発売以降 6 ヶ月ごとの、自殺行動又は自傷行動の自発症例の数、及び報告期間の報告割合を表 2.7.4-477 に記載する。第 1 回 6 ヶ月報告から第 5 回 6 ヶ月報告までの自殺行動又は自傷行動の報告割合は顕著な変動はなく、報告頻度は 0.01%未満で極めてまれとみなされた。第 5 回 6 ヶ月期間でのわずかな増加は、過量投与に関する公表文献（Spiller 2005）に由来する 37 例によるものと考えられた。この 37 例を除くと、第 5 回 6 ヶ月期間の報告割合は先行する期間と同程度であった（曝露患者数 100 万人あたり 43.2 例）。第 6 回 6 ヶ月期間では、アトモキセチンの投与に関連した自殺念慮に関する「Dear Doctor Letter（2005 年 9 月）」及びプレスリリースや公的勧告を通じた処方者への通達の後、報告の増加が観察された。

表 2.7.4-477. 自殺行動及び自傷行動に関連した有害事象の報告割合

PSUR	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	36 ヶ月 合計
報告期間	2002/11/26- 2003/5/26	2003/5/27- 2003/11/26	2003/11/27- 2004/5/26	2004/5/27- 2004/11/26	2004/11/27- 2005/5/26	2005/5/27- 2005/11/26	2002/11/26- 2005/11/26
自発症例	31	52	57	49	92	209	490
曝露患者数 100 万 人あたりの症例数	70.8	53.8	48.0	38.5	72.3	160.5	132.1
推定曝露患者数*	438000	967000	1188000	1272000	1272000	1302000	3710000

注：各期間の曝露患者数の推定値は、新規及び継続中の使用者を含め、当該報告期間の時点でアトモセチンを使用している患者の総数を表している。したがって、各報告期間の曝露患者数の推定値は、現行の報告と前回の報告とにおける曝露患者数の推定値の合計における差ではない。

PSUR05_Appendix14_Table 14

安全性情報データベースで確認された自殺関連行動の症例と臨床診療において見られる自殺関連行動の症例との間には、類似性があるように思われる。方法論的な問題、偏見、過小報告などにより、小児における自殺念慮の実際の背景発症率を推定することは困難であるが、自殺未遂及び自殺既遂のいずれと比較しても、自殺念慮はより頻度が高い（Kessler 1999）とされている。青少年集団（特に中高生）を対象としたレビューでは、自殺念慮は青少年の 3.5～52.1%に認められると報告されていることが示された（Diekstra 1995）。また、自殺意図のない自傷行動は一般成人集団における発生率が 4%に認められたとの報告（Briere 1998、Klonsky 2003）、より若い世代である大学生の 14～35%に自傷行動の経験があるとの報告（Favazza 1989、Gratz 2001）もある。若者の自殺念慮については、一般に多くの小児が死について思考し、しかし圧倒的多数では、自殺念慮に自殺行動は伴わないように思われる。アトモセチン投与例による自殺関連行動又は自傷行動の自発報告においても、一般集団と同様、自殺念慮（57%、280/490 例）は自殺企図よりもはるかに頻度が高く、また、自殺企図は自殺既遂よりも頻度が高かった。

自殺又は自傷の可能性のある事象の自発報告例のうち、43.9%が小児患者に関する報告で、これはアトモセチン曝露患者の人口統計と一致していた。しかし、男児患者の比率がわずかに高かった。また、アトモセチン曝露患者の年齢分布と比較して、青少年患者における自殺行動又は自傷行動を含む自発報告の割合が比較的高いことも認められた。自殺既遂が発生した 20 例のうち、1 例は 12 歳の小児患者で、7 例は青少年患者であった。

これらの自発報告をレビューした結果、アトモセチンの用量又は治療開始から事象発現までの期間に特定の傾向は認められなかった。症例報告の約 3 分の 1 ではアトモセチンの投与中止による回復が報告されたが、患者が事象発現後に受けた精神療法及び家族のケア・支援が患者の回復を促進した可能性もある。4 例ではアトモセチンの再投与による自殺念慮又は自傷行動の再発が報告された。

因果関係を判断するための背景情報が得られた症例からは、自発報告された症例の約 40%では、自殺のリスクを高める可能性がある、精神疾患の合併、併用薬の使用や併存する心理社会的問題が交絡していたことが認められた。