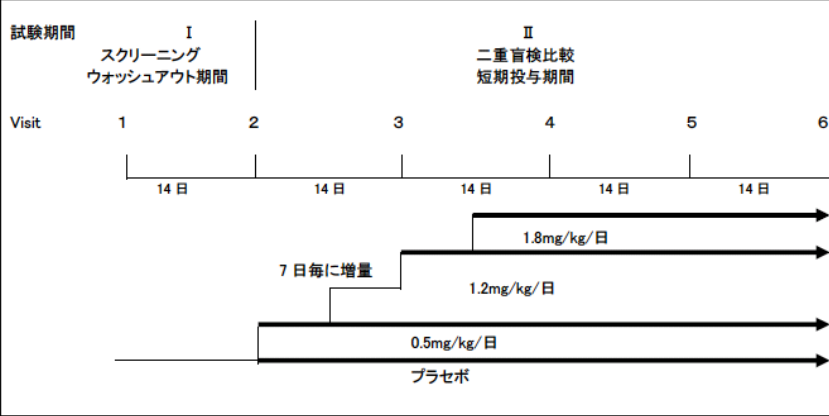


B4Z-JE-LYBC 試験

アトモキセチン (LY139603) の小児における注意欠陥 / 多動性障害患者
に対するプラセボ対照二重盲検比較試験

1 治験デザイン及び計画の概要

目的	<p>1. 主要目的 6 歳以上 18 歳未満の DSM-IV による AD/HD 診断基準を満たす日本人小児 AD/HD 患者において、注意欠陥 / 多動性障害評価尺度日本語版 (医師による評価) [以下、ADHD RS-IV 日本語版 (医師用)] 総スコアにより、プラセボ群とアトモキセチン 0.5、1.2、1.8 mg/kg/日群とを逐次的に検定することによって、アトモキセチンの有効性を検証することである。</p> <p>2. 副次的目的 (1) プラセボを対照としてアトモキセチン 3 固定用量群の安全性を検討する。 (2) アトモキセチンの有効性・安全性における用量-反応関係进行评估する。 (3) ADHD RS-IV 日本語版 (学校版) を用いた教師による評価について検討する。</p>
試験デザイン	<p>6 歳以上 18 歳未満の日本人 AD/HD 患者を対象として、固定用量のアトモキセチンとプラセボの有効性及び安全性を検討する多施設共同、並行群間、無作為化、二重盲検試験</p>
試験方法	 <p>治験期間 I : 約 14 日間のスクリーニング、ウォッシュアウト期間。 終了時に患者をアトモキセチン低用量群 (0.5 mg/kg/日)、中用量群 (1.2 mg/kg/日)、高用量群 (1.8 mg/kg/日) 又はプラセボ群のいずれかに無作為化した。 治験期間 II : 約 8 週間の二重盲検短期投与期間</p>
症例数	<p>計画例数 : 各群 60 例、計 240 例 無作為化例数 : アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群 62 例、1.2 mg/kg/日群 60 例、1.8 mg/kg/日群 61 例、プラセボ群 62 例、計 245 例 完了例数 : アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群 60 例、1.2 mg/kg/日群 57 例、1.8 mg/kg/日群 56 例、プラセボ群 61 例、計 234 例</p>
症例数設定の根拠	<p>本試験への被験者の登録は、240 例 [60 例 (プラセボ群)、60 例 (低用量群)、60 例 (中間用量群)、60 例 (高用量群)] が本試験に組み入れられるまで続けられるものとした。</p>

	<p>症例数は、海外で実施された LYAC 試験の結果をもとに設計した。LYAC 試験の各用量群の ADHD RS (医師用) 変化量の平均値は 5.76 (プラセボ群)、9.93 (低用量群)、13.65 (中間用量群)、13.51 (高用量群) で、標準偏差は 13.41 であった。このデータに基づき、ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアにおける高用量群と中間用量群の平均値が等しいと仮定し、中間用量群・高用量群とプラセボ群との差を、その信頼係数 60% の上側信頼区間の下限値に基づき 7.38 とした。また、全体の標準偏差を、LYAC 試験の標準偏差の信頼係数 60% の上側信頼区間の上限値に基づき 13.37 とした。</p> <p>本試験における ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの開始時からの変化量におけるプラセボ群の平均を LYAC 試験と同じ 5.76 と仮定し、中間用量群と高用量群の平均を、プラセボ群の平均 5.76 に中間用量群・高用量群とプラセボ群との差を加えた 13.14 と仮定した。また、低用量群の平均を、中間用量群とプラセボ群の平均の間として 9.45 と仮定した。</p> <p>上述の仮定のもとでは、本症例数では Williams 検定を用いて片側 2.5% の有意水準で高用量群とプラセボ群を比較したときの検出力が 90%、中間用量群とプラセボ群を検定したときの検出力が 81% となる (100,000 回のシミュレーションの結果から)。以上により、本治験の必要症例数を 1 群 60 例、合計 240 例とした。</p>
<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> (1) 同意取得時に、6 歳以上 18 歳未満である患者 (2) DSM-IV の疾患診断基準に基づき AD/HD と診断されている患者 (3) ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) のスコアが、基準値以上の値である患者。なお、診断時の病型が不注意優勢型であった症例は、不注意サブタイプスコアの合計点が、基準値以上の値であること、同様に、多動性-衝動性優勢型では多動性-衝動性サブタイプスコアの合計点、混合型では総スコアの合計点が、基準値以上であることとする。 (4) CGI-AD/HD-S スコアが 3 以上の患者 (5) 血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を含む臨床検査の結果に重大な異常が認められない患者。また、治験には登録できないと医師が判断するような臨床的な所見が認められない患者 (6) 心電図の異常所見の基準に該当していない患者 (7) カプセル剤を飲み込むことができる患者 (8) 正常知能を有している患者。17 歳以上の被験者に対しては、治験責任医師又は治験分担医師が正常知能を有することを、臨床的判断に基づき確認すること。 (9) 治験薬を服薬させ被験者に付き添い通院する責務を負う代諾者及び被験者が予定どおり来院できること、各 Visit 間の評価及び治験実施計画書に定められているすべての観察並びに検査が被験者に対して実施できることを治験責任医師又は治験分担医師により確認されている患者 (10) 被験者及び代諾者が、治験責任医師又は治験分担医師及び治験協力者と適切なコミュニケーションがとれる程度の教育レベルと理解力を有している患者 (11) 本治験に必要とされる評価に関し、教師から協力が得られることが確認されている患者

除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 体重が 15 kg 未満、又は 75 kg を超える患者 (2) 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験依頼者の社員、あるいは、これら治験関係者の家族 (3) 双極性障害又は統合失調症及び他の精神病性障害の診断歴を有する患者 (4) 過去 26 週間以内に抗精神病薬を服薬している患者 (5) 妊娠中又は授乳中、臨床的に高い信頼性が認められる避妊法を用いていない初潮後の女性、又は避妊法の不遵守経験を有する性的に活発な女性 (6) 痴呆症や頭部外傷後遺症などの器質的な脳疾患を有する患者 (7) 治験責任医師又は治験分担医師により、自殺の危険性が高いと判断される患者 (8) 重大なアレルギーを有する患者 (9) 静脈からの採血が困難である患者 (10) 本治験実施計画書で併用を禁止している薬剤、例えばメチルフェニデートを含む向精神薬や、中枢神経作用を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断したサプリメントなどを治験実施期間中に継続して服薬する予定がある患者 (11) 同意取得前の 30 日以内に何らの適応についても認可されていない未承認薬の投与を受けたことがある患者 (12) 過去 3 ヶ月以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴を有する、あるいは現在アルコール又は薬物を乱用していることが乱用薬物スクリーニング検査により確認されている患者 (13) 重大な疾患を有している、又はそれらの既往を有する患者 (14) 交感神経様作用のある疾患を有する、又は交感神経様作用のある薬剤を日常的に服薬している患者 (15) 過去 2 週間以内にモノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) を使用している患者 (16) 現在又は過去に、臨床的に重大な高血圧を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 (17) 過去にメチルフェニデートの 1.2 mg/kg/日 以上の十分な用量で有効性が認められていない患者 (18) 以前にアトモキセチンの臨床試験に参加した経験がある患者 (19) 痙れん発作を抑制する目的で抗痙れん薬を使用している、又は過去に使用したことがある患者 (20) 狭隅角緑内障の既往歴がある又は現在合併している患者 (21) 現在継続した不登校が認められる患者 (22) 治験責任医師又は治験分担医師により本治験参加にふさわしくないと判断した患者
治験薬、用量及び投与方法	<p>アトモキセチン 2.5、5、10 及び 20 mg を含有するカプセル、及び外観が識別不能なプラセボカプセル。アトモキセチンカプセル又はプラセボカプセルを 1 日 2 回朝夕に投与する。</p> <p>アトモキセチン投与群は開始用量を 0.5 mg/kg/日とし、1.2 mg/kg 及び 1.8 mg/kg/日投与群は、0.8、1.2、1.8 mg/kg/日のステップで原則として 7 日ごとに割り付けられた用量まで漸増する。</p>
投与期間	約 8 週間
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要有効性評価項目を ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) の総スコアとした。解析にはベースライン及び少なくとも 1 回の治験薬投与後の ADHDRS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアを有した無作為割付された全ての患者を対象とした。</p>

	<p>副次的評価項目を ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) のサブスケールスコア、ADHD RS-IV 日本語版 (学校版) 及び CGI-AD/HD-S のベースラインから最終観察時までの変化とした。反応例 (レスポnder) 1 を ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアがベースラインから 25% 以上減少した患者と定義し、反応例 2 をエンドポイントにおける CGI-AD/HD-S スコアが 1 又は 2 であった患者と定義し、各投与群におけるレスポnderの比率を検討した。</p> <p>安全性 有害事象の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与した 245 例を対象とした。臨床検査、バイタルサイン及び心電図 (ECG) データの解析には、少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、ベースライン及び治験薬投与後の両方の観測値を有する患者を対象とした。</p>
解析方法	<p>主要有効性解析として、Williams 検定を行い、逐次的に 1.8, 1.2, 0.5 mg/kg/日のアトモキセチン各治療群とプラセボ群とを比較し、最小有効用量を評価した。有意水準を片側 2.5% とした。</p> <p>副次的評価項目とした ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコア及びサブタイプスコア、CGI-AD/HD-S スコアなど、連続変数の変化量について、治療群間の差を共分散分析 (ANCOVA) を用いて評価した。ANCOVA モデルには、ベースラインスコア、治療群を含めた。ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアから得られた主要有効性解析結果と同様の結果が得られていることを評価するため、医師が評価した ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコア、ADHD RS-IV 日本語版 (学校版) 総スコア、CGI-AD/HD-S スコアの変化量について Williams 検定を実施した。</p> <p>反応例を以下の 2 つの方法を用いて定義した：(1) ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアがベースラインから 25% 以上減少していること、(2) エンドポイントにおける CGI-AD/HD-S スコアが 1 又は 2 であること。反応例の割合の投与群間の差を、Fisher の検定を用いて評価した。</p> <p>投与量と有効性との間の関係性を評価するために、ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコア、ADHD RS-IV 日本語版 (学校版) 総スコア、医師が評価した全ての ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコア、CGI-AD/HD-S スコアなどの連続変数について、最小二乗平均の治療群間の一次及び二次対比を、用量、用量の 2 乗を含めた ANOVA モデルから算出した。</p> <p>有害事象の投与群間差は Fisher の直接確率計算法、有害事象と用量との関係は Cochran-Armitage 検定を用いて評価した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図間隔については、投与群内の変化量を Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて、治療群間の差を順位データに基づく分散分析を用いて評価した。基準値外の臨床検査値の治療群間の差は、Fisher の直接確率計算法を用いて評価し、心電図間隔及びバイタルサインのカテゴリカル解析についても、Fisher の直接確率計算法を用いて解析した。さらに、心電図及びバイタルサインに対して ANOVA モデルを用い、用量間の最小二乗平均の線形及び 2 次対比を算出した。</p>
実施医療機関	日本国内の 41 施設。
治験実施期間	20 年 月 ~ 20 年 月

2 患者の内訳

本試験において、プラセボ群、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群（以下、ATX_0.5 群）、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群（以下、ATX_1.2 群）又はアトモキセチン 1.8 mg/kg/日（以下、ATX_1.8 群）に無作為に割り付けられた 245 例の内訳を図 1 及び表 1 に示した。なお、アトモキセチンを投与された全患者を ATX_ALL 群と示した。

プラセボ群の 62 例中 61 例（98.4%）、ATX_0.5 群の 62 例中 60 例（96.8%）、ATX_1.2 群の 60 例中 57 例（95.0%）及び ATX_1.8 群の 61 例中 56 例（91.8%）が試験を完了した。中止理由として最も多かったのは「治験実施計画書からの逸脱」（4 例）であり、内訳は併用禁止薬の逸脱による中止が 3 例、服薬不遵守による中止が 1 例であった。

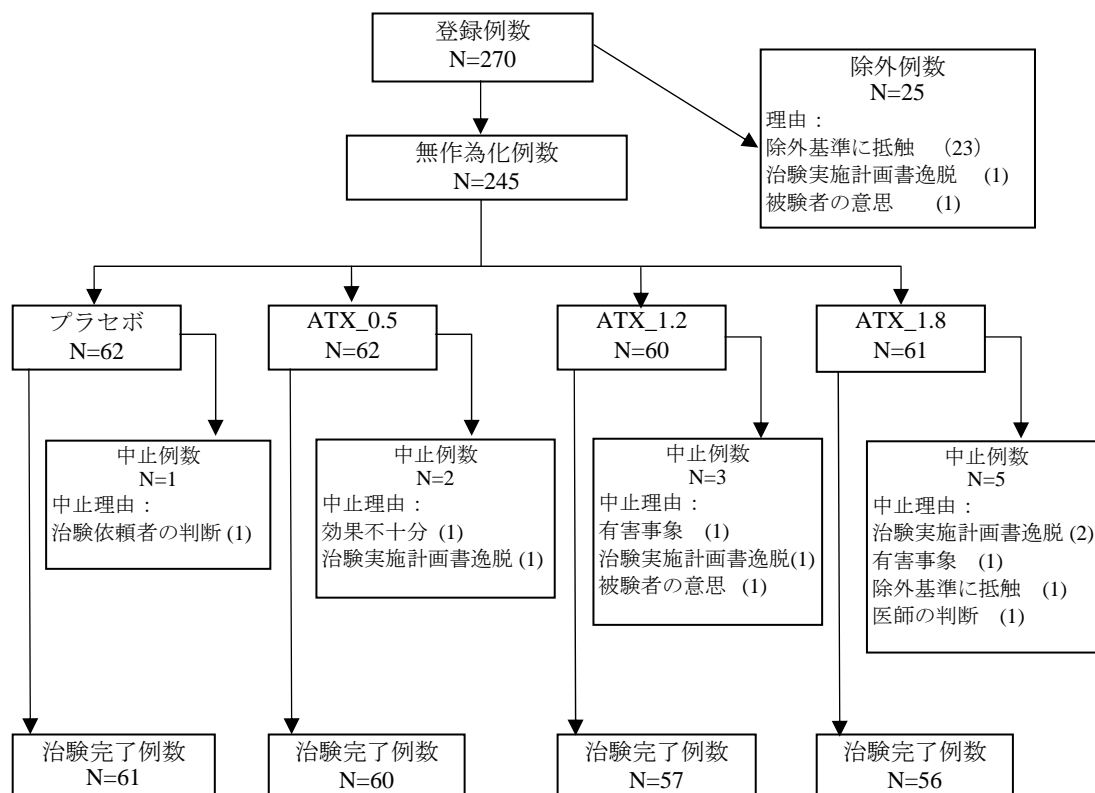


図 1 患者の内訳

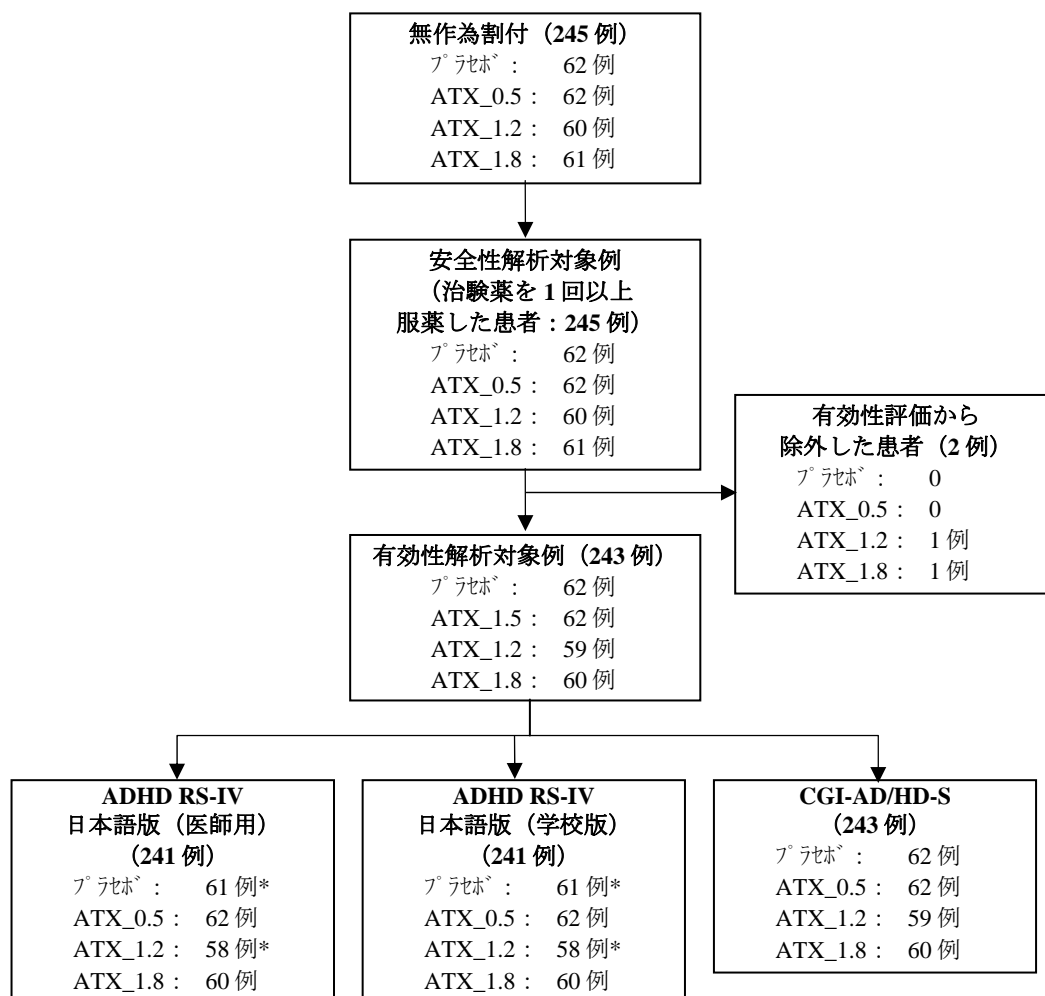
表 1 中止理由の要約

主な中止理由	PLC (N=62) n (%)	ATX_0.5 (N=62) n (%)	ATX_1.2 (N=60) n (%)	ATX_1.8 (N=61) n (%)	ATX_ALL (N=183) n (%)	p 値*
治験の完了	61(98.4)	60(96.8)	57(95.0)	56(91.8)	173(94.5)	0.314
有害事象	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)	0.369
選択/除外基準違反	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)	0.494
治験実施計画書からの逸脱	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	2(3.3)	4(2.2)	0.568
被験者又は代諾者の意思	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)	0.245
治験責任医師又は治験分担 医師の判断	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)	0.494
治験依頼者の判断	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1.000
効果不十分	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1.000

*Fisher の直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。

[CSR 表 LYBC.10.3.]

本試験に 245 例を組み入れ、有効性解析対象集団は無作為割付け後に併用禁止薬を服用していたことが判明した 2 例を除く 243 例（FAS）とした。安全性は治験薬を 1 回以上服用した 245 例全例を解析対象集団とした。



* プラセボ群の 1 例及び ATX_1.2 群の 1 例は投与前後のスコアが揃っていなかったため評価できなかった。

図 2 LYBC 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

患者背景及び疾患特性を表 2 に示した。男女別の内訳は、男性 209 例（85.3%）及び女性 36 例（14.7%）であった。また、年齢の中央値は 10.18 歳（範囲：6.11～17.62 歳）であり、CYP2D6 代謝型の PM 患者が ATX_0.5 群及び ATX_1.2 群にそれぞれ 1 例、計 2 例含まれていた。各投与群の背景因子及び疾患特性に大きな不均衡はなく、バランスよく割り付けられていた。

表 2 人口統計学的特性

項目	PLC (N= 62)	ATX_0.5 (N= 62)	ATX_1.2 (N= 60)	ATX_1.8 (N= 61)	ATX_ALL (N= 183)	ALL (N= 245)	p 値	
性別	男性	52(83.9)	52(83.9)	52(86.7)	53(86.9)	157(85.8)	0.933 *	
	女性	10(16.1)	10(16.1)	8(13.3)	8(13.1)	26(14.2)		
人種	東アジア人	62(100.0)	62(100.0)	60(100.0)	61(100.0)	183(100.0)	245(100.0)	-
年齢	症例数	62	62	60	61	183	245	0.723 **
	平均	10.76	10.25	10.60	10.51	10.45	10.53	
	標準偏差	2.03	2.57	2.74	2.73	2.67	2.52	
	最小値	7.20	6.63	6.50	6.11	6.11	6.11	
	中央値	10.59	9.34	10.01	10.78	9.89	10.18	
	最大値	15.77	16.21	17.60	17.62	17.62	17.62	
年齢 (歳)	6	0(0.0)	3(4.8)	2(3.3)	4(6.6)	9(4.9)	9(3.7)	-
	7	5(8.1)	9(14.5)	9(15.0)	10(16.4)	28(15.3)	33(13.5)	
	8	10(16.1)	11(17.7)	8(13.3)	6(9.8)	25(13.7)	35(14.3)	
	9	8(12.9)	14(22.6)	11(18.3)	5(8.2)	30(16.4)	38(15.5)	
	10	13(21.0)	3(4.8)	9(15.0)	7(11.5)	19(10.4)	32(13.1)	
	11	8(12.9)	8(12.9)	3(5.0)	13(21.3)	24(13.1)	32(13.1)	
	12	8(12.9)	4(6.5)	7(11.7)	6(9.8)	17(9.3)	25(10.2)	
	13	7(11.3)	2(3.2)	3(5.0)	4(6.6)	9(4.9)	16(6.5)	
	14	2(3.2)	3(4.8)	4(6.7)	2(3.3)	9(4.9)	11(4.5)	
	15	1(1.6)	3(4.8)	0(0.0)	1(1.6)	4(2.2)	5(2.0)	
	16	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	2(3.3)	5(2.7)	5(2.0)	
17	0(0.0)	0(0.0)	3(5.0)	1(1.6)	4(2.2)	4(1.6)		
CYP2D6 代謝型	EM	62(100.0)	61(98.4)	59(98.3)	61(100.0)	181(98.9)	243(99.2)	0.618 **
	PM	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)	2(0.8)	
AD/HD 病型	不注意優勢型	37(59.7)	38(61.3)	36(60.0)	39(63.9)	113(61.7)	150(61.2)	0.873 *
	多動性-衝動性優勢型	1(1.6)	3(4.8)	4(6.7)	3(4.9)	10(5.5)	11(4.5)	
	混合型	24(38.7)	21(33.9)	20(33.3)	19(31.1)	60(32.8)	84(34.3)	
中枢刺激薬の使用経験の有無	有	32(51.6)	34(54.8)	33(55.0)	33(54.1)	100(54.6)	132(53.9)	0.984 *
	無	30(48.4)	28(45.2)	27(45.0)	28(45.9)	83(45.4)	113(46.1)	
身長	症例数	62	62	60	61	183	245	0.866 **
	平均	139.45	138.00	139.39	140.13	139.16	139.24	
	標準偏差	11.88	14.63	14.83	15.53	14.94	14.21	
	最小値	121.40	115.80	114.40	112.70	112.70	112.70	
	中央値	137.20	133.35	136.25	138.90	136.50	136.80	
	最大値	171.70	169.10	169.40	173.00	173.00	173.00	
体重	症例数	62	62	60	61	183	245	0.702 **
	平均	35.48	34.22	35.73	36.65	35.52	35.51	
	標準偏差	9.73	11.50	11.91	12.42	11.93	11.39	
	最小値	22.90	19.80	20.30	18.20	18.20	18.20	
	中央値	33.15	29.85	33.15	33.40	32.70	32.70	
	最大値	62.00	69.00	68.50	68.30	69.00	69.00	
知能検査 (WISC-III)	症例数	62	61	57	59	177	239	0.892 **
	平均	100.21	99.34	99.35	101.15	99.95	100.02	
	標準偏差	16.00	12.84	14.96	14.32	13.99	14.50	
	最小値	67.00	71.00	67.00	63.00	63.00	63.00	
	中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	
	最大値	138.00	122.00	133.00	137.00	137.00	138.00	

* Fisherの直接確率計算法を用いて、投与群間の比較を行った。

** 分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

[CSR表 LYBC.14.2.]

4 有効性

4.1 主要評価項目

ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量を投与群ごとに集計し、表 3 に示した。

ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) の総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-8.1 であったのに対し、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群において、それぞれ-10.8 及び-11.6 であった。プラセボ群と ATX_1.8 群の差は統計学的に有

意であったが〔Williams 検定（片側） $p=0.010$ 〕、プラセボ群と ATX_1.2 群の差は統計学的に有意ではなかった。また、一次の用量反応が統計学的に有意であった（ $p=0.008$ ）。

表 3 ADHDRS-IV 日本語版（医師用）総スコア及びサブタイプスコアの変化

項目	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95%信頼区間**		p 値*	p 値**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
総スコア	PLC	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1					
	ATX_0.5	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-	0.280
	ATX_1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037	0.078
	ATX_1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010	0.011
	用量反応***:			Linear: $p=0.008$		Quadratic: $p=0.837$							
不注意サブスケール	PLC	61	19.9	3.7	15.2	6.1	-4.7	4.7					
	ATX_0.5	62	19.4	4.1	13.6	6.1	-5.7	5.8	-1.2	-3.0	0.7	-	0.209
	ATX_1.2	58	20.5	4.0	14.1	5.4	-6.3	4.9	-1.4	-3.3	0.4	0.059	0.133
	ATX_1.8	60	20.0	3.8	13.2	5.8	-6.8	5.8	-2.1	-3.9	-0.2	0.019	0.030
	用量反応***:			Linear: $p=0.032$		Quadratic: $p=0.676$							
多動性-衝動性サブスケール	PLC	62	12.3	7.1	8.9	6.7	-3.4	3.3					
	ATX_0.5	62	13.0	6.7	9.1	6.7	-3.9	4.7	-0.4	-1.7	1.0	-	0.599
	ATX_1.2	58	12.9	7.2	8.4	6.3	-4.5	4.0	-1.0	-2.3	0.4	-	0.149
	ATX_1.8	60	11.5	6.0	6.7	4.7	-4.8	4.4	-1.7	-3.0	-0.3	0.033	0.014
	用量反応***:			Linear: $p=0.009$		Quadratic: $p=0.731$							

N：最大の解析対象集団

* p 値（片側）は Williams 検定に基づき算出した。

** p 値、差及び信頼区間は、共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出した（多重性の調整なし）。

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

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

[CSR 表 LYBC.11.7.]

4.2 副次的評価項目

4.2.1 ADHD RS-IV 日本語版（医師用）

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の総スコアの経時推移を表 4 に示した。

ATX_1.8 群では、アトモセチン投与後 2 週から 8 週のすべての時点で、プラセボ群に比し ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の総スコアの統計学的に有意（ $p<0.05$ ）な低下が認められた。

表 4 ADHDRS-IV 日本語版（医師用）総スコアの Visit ごとの推移

投与群	来院 (週)	n	最小二乗 平均	最小二乗 平均変化量	p 値：対比較		
					vs PLC	vs ATX_0.5	vs ATX_1.2
PLC	3 (2)	45	28.92	-3.54			
ATX_0.5		44	27.08	-5.38	0.169		
ATX_1.2		46	28.09	-4.36	0.540	0.449	
ATX_1.8		47	25.10	-7.35	0.004	0.140	0.027
PLC	4 (4)	44	25.87	-6.59			
ATX_0.5		44	24.15	-8.31	0.247		
ATX_1.2		42	23.86	-8.60	0.185	0.847	
ATX_1.8		43	22.76	-9.69	0.039	0.354	0.473
PLC	5 (6)	47	24.63	-7.82			
ATX_0.5		50	23.69	-8.76	0.492		
ATX_1.2		47	21.54	-10.92	0.027	0.120	
ATX_1.8		43	21.86	-10.59	0.047	0.186	0.818
PLC	6 (8)	60	24.24	-8.22			
ATX_0.5		59	22.59	-9.87	0.243		
ATX_1.2		57	21.74	-10.72	0.082	0.554	
ATX_1.8		58	20.65	-11.81	0.012	0.174	0.452

* 最小二乗平均および p 値は、Visit 3 から 6 の ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアに対して、繰り返し測定値に関する混合効果モデルにより算出した。
モデルには、ベースライン、投与群、Visit、Visit と投与群の交互作用を含めた。

[CSR 表 LYBC.11.9.]

4.2.2 ADHDRS-IV 日本語版（学校版）

ADHDRS-IV 日本語版（学校版）総スコア及びサブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化を表 5 に示す。

ADHDRS-IV 日本語版（学校版）総スコアのプラセボ群との変化量の差は、ATX_0.5 群で-1.1、ATX_1.2 群で-2.0、ATX_1.8 群で-2.7 であり、Williams 検定において有意差は認められなかった (p=0.062)。それぞれの用量群で認められた変化量は ADHD RS-IV 日本語版（医師用）に比べて小さかったが、一次の用量反応性は統計学的に有意 (p=0.026) であったことから、教師評価においてもアトモキセチンによる用量反応関係が示唆された。医師評価と同様に用量反応関係が認められたことから、教師評価により薬物治療時の AD/HD 症状の変化が捉えられていたものと考えられた。

表 5 ADHDRS-IV 日本語版 (学校版) 総スコア及びサブタイプスコアの変化

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

N: 最大の解析対象集団

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出した。

** p 値、差及び信頼区間は、共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出した(多重性の調整無し)。

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

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

[CSR 表 LYBC.11.11.]

4.2.3 CGI-ADHD-S

CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時までの変化量を投与群ごとに表 6 に示した。

CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時までの変化量は、プラセボ群で-0.6 であったのに対し、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群において、それぞれ-0.6 及び-0.8 であった。また、プラセボ群と ATX_1.8 群及びプラセボ群と ATX_1.2 群の差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

表 6 CGI-AD/HD-S の変化

項目	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95%信頼区間**		p 値*	p 値**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
CGI-AD/HD-S	PLC	62	4.8	0.9	4.2	1.1	-0.6	0.8					
	ATX_0.5	62	4.6	1.0	4.0	1.1	-0.6	0.8	-0.1	-0.4	0.2	-	0.562
	ATX_1.2	59	4.7	0.9	4.1	1.1	-0.6	0.8	-0.1	-0.4	0.2	-	0.579
	ATX_1.8	60	4.6	0.9	3.8	0.9	-0.8	1.0	-0.3	-0.6	0.0	0.076	0.047
用量反応***:			Linear:p=0.060				Quadratic:p=0.543						

N: 最大の解析対象集団

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出した。

** p 値、差及び信頼区間は、共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出した(多重性の調整無し)。

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

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

[CSR 表 LYBC.11.12.]

4.2.4 レスポンダーの割合

レスポンダーを ADHD-RS-IV 日本語版（医師用）総スコア又は CGI-AD/HD-S スコアにより定義し、その割合を投与群ごとに表 7 に示した。

レスポンダー（反応 1）の割合は、プラセボ群で 55.7%であったのに対し、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群において、それぞれ 67.2%及び 66.7%であった。レスポンダーの割合は、プラセボ群と比較して、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群の方が高かったが、プラセボ群との差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

レスポンダー（反応 2）の割合は、プラセボ群で 1.6%であったのに対し、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群では、それぞれ 5.1%及び 3.3%であった。レスポンダーの割合は、プラセボ群と比較して、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群の方が高かったが、プラセボ群との差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

表 7 レスポンダーの割合

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

N：最大の解析対象集団

n：反応の基準を満たした患者数

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

*³⁾ 反応 2 の定義： AD/HD 概括重症度が最終観察時点で 1 または 2

*⁴⁾ p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出した

*⁵⁾ プラセボとの比較の p 値は Fisher の直接確率計算法に基づき算出した

[CSR 表 LYBC.11.8.]

5 安全性

5.1 曝露量

投与群として、プラセボ群、ATX_0.5 群、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群、計 4 群を設定した。ATX_1.2 群又は ATX_1.8 群に割り付けられた被験者は、0.5 mg/kg/日より投与を開始し、原則的に 1 段階を 7 日間として、0.8 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日、1.8 mg/kg/日の順に増量した。治験薬は 1 日用量を 1 日 2 回に分割して投与した。

LYBC 試験における治験薬の曝露状況を表 8 に示す。

各群における治験薬の投与期間は平均値 57.10~58.50 日、中央値 56~57 日であり、各群で類似していた。

表 8 アトモセチンの曝露状況 (LYBC 試験)

項目		PLC (N=62)	ATX_0.5 (N=62)	ATX_1.2 (N=60)	ATX_1.8 (N=61)	ATX_ALL (N=183)
投与日数(日)	平均値	58.40	58.50	57.10	57.62	57.75
	標準偏差	5.62	5.43	8.74	9.48	8.04
	最小値	30.00	30.00	10.00	7.00	7.00
	中央値	56.50	57.00	56.00	56.00	56.00
	最大値	70.00	69.00	73.00	73.00	73.00
最終投与量 (mg/kg/日)	平均値	0.00	0.42	1.16	1.70	-
	標準偏差	0.00	0.05	0.11	0.16	-
	最小値	0.00	0.32	0.48	0.61	-
	中央値	0.00	0.42	1.18	1.71	-
	最大値	0.00	0.50	1.27	1.92	-

対象：治験薬を1回以上投与された患者

[CSR表 LYBC.12.1、CSR表 LYBC.12.2.]

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象の要約

本試験において死亡例は認められなかった。ATX_1.8 群の 1 例で重篤な有害事象（頭痛及び嘔吐）が発現した。本症例は試験期間を完了した。また、ATX_1.2 群 1 例が頭痛、ATX_1.8 群 1 例が感情不安定のために中止した。有害事象の発現率に投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 9 有害事象の要約

項目	PLC (N= 62) n (%)	ATX_0.5 (N= 62) n (%)	ATX_1.2 (N= 60) n (%)	ATX_1.8 (N= 61) n (%)	ATX_ALL (N= 183) n (%)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
投与中止に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
有害事象 (TEAE)	43(69.4)	49(79.0)	47(78.3)	48(78.7)	144(78.7)

[CSR表 LYBC.12.6.及び 12.7.より作成]

5.2.2 比較的良好に見られた有害事象

LYBC 試験で認められた有害事象のうち、アトモセチン群での発現率が 5%以上であった事象又は Cochran Armitage 傾向検定で有意差が認められた事象を表 10 に示す。

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

ATX_ALL 群で 5%以上の発現率で認められた有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、食欲減退、傾眠、悪心、嘔吐、腹痛、下痢であった。食欲減退及び嘔吐については、Cochran Armitage 傾向検定により、統計学的に有意な用量反応性が認められた (それぞれ、p<0.001、p=0.022)。これらの事象はほとんどが軽度の事象であり、中等度の事象として報告されたのは食欲減退では ATX_1.2 群で 2 例 (3.3%)、ATX_1.8 群で 1 例 (1.6%)

であり、嘔吐では ATX_1.2 群で 1 例 (1.7%)、ATX_1.8 群で 2 例 (3.3%) であった (表 14 参照)。

鼻咽頭炎、頭痛、食欲減退、傾眠、悪心、嘔吐は、外国短期投与試験 (BID/QD) の併合解析においても、5%以上の発現率で認められていた。また、腹痛、下痢もそれぞれ 2.4%、2.5%の発現率で認められており、LYBC 試験で比較的良好に見られた有害事象は海外短期投与試験において報告されている予測可能な事象であった。

表 10 比較的良好に見られる有害事象 (5%以上の発現率**) の一覧

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)	PLC (N= 62) n (%)	ATX_0.5 (N= 62) n (%)	ATX_1.2 (N= 60) n (%)	ATX_1.8 (N= 61) n (%)	ATX_ALL (N= 183) n (%)	p 値 CA Test
1 件以上の有害事象が認められた症例数	43(69.4)	49(79.0)	47(78.3)	48(78.7)	144(78.7)	0.284
有害事象が認められなかった症例数	19(30.6)	13(21.0)	13(21.7)	13(21.3)	39(21.3)	0.284
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	10(16.1)	11(17.7)	7(11.7)	29(15.8)	0.965
頭痛	Headache	4(6.5)	7(11.3)	10(16.7)	26(14.2)	0.108
食欲減退	Decreased appetite	2(3.2)	3(4.8)	6(10.0)	22(12.0)	<0.001
傾眠	Somnolence	4(6.5)	4(6.5)	6(10.0)	18(9.8)	0.142
悪心	Nausea	3(4.8)	4(6.5)	6(10.0)	16(8.7)	0.222
嘔吐	Vomiting	0(0.0)	3(4.8)	7(11.7)	5(2.8)	0.022
腹痛	Abdominal pain	5(8.1)	5(8.1)	4(6.7)	11(6.0)	0.257
下痢	Diarrhoea	2(3.2)	1(1.6)	6(10.0)	4(2.2)	0.133

* p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出した。

** ATX_ALL 群で 5%以上の発現率を示した有害事象

[CSR 表 LYBC.12.4.]

5.2.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象を発生した 1 例の詳細を表 11 に示す。

表 11 重篤な有害事象の発現例

割り付け 投与群	被験者 番号	性別 年齢 ADHD サブタイプ CYP2D6	有害事象基本語 (医師報告用語) 発現日 消失日	発現期間 (日) 投与量 (mg/kg)	最大重症度* 重篤度**	因果 関係	処置*** 転帰
ATOMOX 1.8	3108	男性	頭痛 (頭痛)	35	2	有	2
			2020-08-26 2020-09-22	1.72	4		
		不注意優勢型	嘔吐 (嘔吐)	35	2	有	2
			2020-08-26 2020-09-02	1.72	4		

MedDRA Ver.9.1

* 重症度の定義： 1: 軽度、2: 中等度、3: 高度

** 重篤な有害事象の定義： 1: 死に至るもの、2: 生命を脅かすもの、3: 永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥るもの、4: 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの、5: 先天異常を来たすもの、8: その他の医学的に重要な状態

*** 処置： 1: 投与量の変更、2: 併用薬の投与、3: 試験の中止

[t14_25.lst]

5.2.4 その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象の発現例 2 例の詳細を表 12 に示す。

表 12 有害事象による中止例

割り付け 投与群	被験者 番号	性別 年齢 ADHD サブタイプ CYP2D6	有害事象基本語 (医師報告用語) 発現日 消失日	発現期間(日) 投与量 (mg/kg)	最大重症度* 重篤度**	因果 関係	処置*** 転帰
ATOMOX 1.2	3208	女性 14.9	頭痛 (頭痛)	1	2	有	3
		不注意優勢型 EM	20[]-03-14 20[]-03-20	0.48	—		回復
ATOMOX 1.8	2903	男性 10.8	感情不安定 (感情不安定)	5	2	有	3
		多動性-衝動性 優勢型 EM	20[]-09-27 -----	0.61	—		未回復

MedDRA Ver.9.1

* 重症度の定義： 1: 軽度、 2: 中等度、 3: 高度

** 重篤な有害事象の定義： 1:死に至るもの、 2:生命を脅かすもの、 3:永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥るもの、 4:治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの、 5:先天異常を来たすもの、 8:その他の医学的に重要な状態

*** 処置： 1:投与量の変更、 2:併用薬の投与、 3:試験の中止

[t14_26.lst]

5.2.5 器官分類別の有害事象

LYBC 試験で認められたすべての有害事象を MedDRA 器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）別に表 13 に示し、器官分類別の因果関係を否定できない有害事象の一覧を表 15 に示した。

表 13 器官分類別有害事象の一覧

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		PLC (N= 62) n (%)	ATX 0.5 (N= 62) n (%)	ATX 1.2 (N= 60) n (%)	ATX 1.8 (N= 61) n (%)	ATX ALL (N= 183) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		43(69.4)	49(79.0)	47(78.3)	48(78.7)	144(78.7)
有害事象が認められなかった症例数		19(30.6)	13(21.0)	13(21.7)	13(21.3)	39(21.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	14(22.6)	17(27.4)	21(35.0)	16(26.2)	54(29.5)
悪心	Nausea	3(4.8)	4(6.5)	6(10.0)	6(9.8)	16(8.7)
嘔吐	Vomiting	0(0.0)	3(4.8)	7(11.7)	5(8.2)	15(8.2)
腹痛	Abdominal pain	5(8.1)	5(8.1)	4(6.7)	2(3.3)	11(6.0)
下痢	Diarrhoea	2(3.2)	1(1.6)	6(10.0)	4(6.6)	11(6.0)
便秘	Constipation	0(0.0)	4(6.5)	0(0.0)	2(3.3)	6(3.3)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0(0.0)	1(1.6)	2(3.3)	1(1.6)	4(2.2)
齲歯	Dental caries	0(0.0)	1(1.6)	2(3.3)	1(1.6)	4(2.2)
口内炎	Stomatitis	3(4.8)	2(3.2)	1(1.7)	0(0.0)	3(1.6)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口唇炎	Cheilitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
消化不良	Dyspepsia	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
歯肉出血	Gingival bleeding	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
痔核	Haemorrhoids	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
歯痛	Toothache	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
流涎過多	Salivary hypersecretion	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	15(24.2)	23(37.1)	13(21.7)	16(26.2)	52(28.4)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	10(16.1)	11(17.7)	7(11.7)	11(18.0)	29(15.8)
胃腸炎	Gastroenteritis	0(0.0)	3(4.8)	1(1.7)	0(0.0)	4(2.2)
インフルエンザ	Influenza	1(1.6)	2(3.2)	1(1.7)	1(1.6)	4(2.2)
膿痂疹	Impetigo	1(1.6)	1(1.6)	1(1.7)	1(1.6)	3(1.6)
気管支炎	Bronchitis	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(1.1)
外耳炎	Otitis externa	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.1)
鼻炎	Rhinitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	2(1.1)
急性扁桃炎	Acute tonsillitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
アデノウイルス結膜炎	Adenoviral conjunctivitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
カンピロバクター腸感染	Campylobacter intestinal infection	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
感染性腸炎	Enteritis infectious	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ウイルス性腸炎	Enterocolitis viral	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルパンギーナ	Herpangina	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルペス性歯肉口内炎	Herpetic gingivostomatitis	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
麦粒腫	Hordeolum	2(3.2)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ムンプス	Mumps	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
マイコプラズマ感染	Mycoplasma infection	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
咽頭炎	Pharyngitis	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
扁桃炎	Tonsillitis	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
β型溶血レンサ球菌感染	Beta haemolytic streptococcal infection	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中耳炎	Otitis media	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	8(12.9)	11(17.7)	17(28.3)	15(24.6)	43(23.5)
頭痛	Headache	4(6.5)	7(11.3)	10(16.7)	9(14.8)	26(14.2)
傾眠	Somnolence	4(6.5)	4(6.5)	6(10.0)	8(13.1)	18(9.8)
浮動性めまい	Dizziness	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
体位性めまい	Dizziness postural	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
振戦	Tremor	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
頸腕症候群	Cervicobrachial syndrome	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
錯感覚	Paraesthesia	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

(続く)

表 13 器官分類別有害事象の一覧 (続き)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)	PLC (N= 62) n (%)	ATX 0.5 (N= 62) n (%)	ATX 1.2 (N= 60) n (%)	ATX 1.8 (N= 61) n (%)	ATX ALL (N= 183) n (%)	
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2(3.2)	6(9.7)	8(13.3)	13(21.3)	27(14.8)
食欲減退	Decreased appetite	2(3.2)	3(4.8)	6(10.0)	13(21.3)	22(12.0)
食欲不振	Anorexia	0(0.0)	3(4.8)	2(3.3)	0(0.0)	5(2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7(11.3)	14(22.6)	4(6.7)	8(13.1)	26(14.2)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	3(4.8)	4(6.5)	0(0.0)	3(4.9)	7(3.8)
鼻漏	Rhinorrhoea	2(3.2)	2(3.2)	1(1.7)	2(3.3)	5(2.7)
喘息	Asthma	0(0.0)	3(4.8)	1(1.7)	0(0.0)	4(2.2)
咳嗽	Cough	2(3.2)	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
鼻出血	Epistaxis	1(1.6)	2(3.2)	0(0.0)	1(1.6)	3(1.6)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	1(1.6)	3(1.6)
過換気	Hyperventilation	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
鼻閉	Nasal congestion	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	3(4.8)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
くしゃみ	Sneezing	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
いびき	Snoring	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	2(3.2)	8(12.9)	5(8.3)	10(16.4)	23(12.6)
不眠症	Insomnia	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	4(6.6)	5(2.7)
早朝覚醒	Early morning awakening	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	2(3.3)	3(1.6)
攻撃性	Aggression	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
怒り	Anger	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
不快気分	Dysphoria	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	2(1.1)
初期不眠症	Initial insomnia	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)
チック	Tic	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(1.1)
感情不安定	Affect lability	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
譫妄	Delirium	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
多幸気分	Euphoric mood	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
敵意	Hostility	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
中期不眠症	Middle insomnia	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
不機嫌	Morose	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
悪夢	Nightmare	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
睡眠障害	Sleep disorder	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
自殺念慮	Suicidal ideation	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
気分変動	Mood altered	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身障害および投与/局所 状態	General disorders and administration site conditions	9(14.5)	8(12.9)	7(11.7)	7(11.5)	22(12.0)
発熱	Pyrexia	6(9.7)	4(6.5)	3(5.0)	1(1.6)	8(4.4)
倦怠感	Malaise	2(3.2)	2(3.2)	2(3.3)	1(1.6)	5(2.7)
易刺激性	Irritability	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	3(4.9)	4(2.2)
異常感	Feeling abnormal	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)
胸部不快感	Chest discomfort	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
胸痛	Chest pain	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
悪寒	Chills	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
熱感	Feeling hot	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
疼痛	Pain	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口渇	Thirst	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
疲労	Fatigue	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	8(12.9)	7(11.3)	6(10.0)	9(14.8)	22(12.0)
挫傷	Contusion	2(3.2)	1(1.6)	0(0.0)	4(6.6)	5(2.7)
関節捻挫	Joint sprain	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	2(3.3)	4(2.2)
擦過傷	Excoriation	2(3.2)	0(0.0)	1(1.7)	2(3.3)	3(1.6)
裂傷	Laceration	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
熱傷	Thermal burn	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)
偶発的過量投与	Accidental overdose	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 13 器官分類別有害事象の一覧 (続き)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)	PLC (N= 62) n (%)	ATX_0.5 (N= 62) n (%)	ATX_1.2 (N= 60) n (%)	ATX_1.8 (N= 61) n (%)	ATX_ALL (N= 183) n (%)	
傷害、中毒および処置合併症 (続き)	Injury, poisoning and procedural complications (Continued)	8(12.9)	7(11.3)	6(10.0)	9(14.8)	22(12.0)
耳擦過傷	Ear abrasion	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
眼外傷	Eye injury	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
足骨折	Foot fracture	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
熱射病	Heat stroke	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
損傷	Injury	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
靭帯損傷	Ligament injury	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
交通事故	Road traffic accident	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
皮膚裂傷	Skin laceration	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
創傷	Wound	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
節足動物刺傷	Arthropod sting	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転倒	Fall	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5(8.1)	5(8.1)	7(11.7)	3(4.9)	15(8.2)
そう痒症	Pruritus	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	2(3.3)	5(2.7)
湿疹	Eczema	1(1.6)	0(0.0)	2(3.3)	1(1.6)	3(1.6)
紅色汗疹	Heat rash	1(1.6)	2(3.2)	1(1.7)	0(0.0)	3(1.6)
蕁麻疹	Urticaria	1(1.6)	0(0.0)	3(5.0)	0(0.0)	3(1.6)
発疹	Rash	1(1.6)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)
皮膚炎	Dermatitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
紅斑	Erythema	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
慢性蕁麻疹	Urticaria chronic	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	Investigations	1(1.6)	2(3.2)	4(6.7)	3(4.9)	9(4.9)
体重減少	Weight decreased	0(0.0)	1(1.6)	2(3.3)	3(4.9)	6(3.3)
血中リン増加	Blood phosphorus increased	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
心電図QT補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
尿検査異常	Urine analysis abnormal	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
尿中赤血球陽性	Red blood cells urine positive	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	Eye disorders	3(4.8)	0(0.0)	3(5.0)	4(6.6)	7(3.8)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	2(3.3)	3(1.6)
近視	Myopia	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
複視	Diplopia	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
羞明	Photophobia	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
結膜炎	Conjunctivitis	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼そう痒症	Eye pruritus	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	0(0.0)	3(4.8)	1(1.7)	0(0.0)	4(2.2)
動悸	Palpitations	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	0(0.0)	3(1.6)
頻脈	Tachycardia	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	1(1.6)	3(1.6)
乗物酔い	Motion sickness	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.1)
回転性めまい	Vertigo	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(1.6)	1(1.6)	1(1.7)	1(1.6)	3(1.6)
関節痛	Arthralgia	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
背部痛	Back pain	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
成長痛	Growing pains	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
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)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2(3.2)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.1)
遺尿	Enuresis	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
起立性蛋白尿症	Orthostatic proteinuria	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
失禁	Incontinence	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

(続く)

表 13 器官分類別有害事象の一覧 (続き)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)	PLC (N= 62) n (%)	ATX_0.5 (N= 62) n (%)	ATX_1.2 (N= 60) n (%)	ATX_1.8 (N= 61) n (%)	ATX_ALL (N= 183) n (%)	
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
抜歯	Tooth extraction	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
血管障害	Vascular disorders	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
ほてり	Hot flush	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
歯牙発育不全	Tooth hypoplasia	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
免疫系障害	Immune system disorders	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
アトピー	Atopy	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

[CSR 表 LYBC.14.17.]

5.2.6 有害事象の重症度別の表示

LYBC 試験で認められたすべての有害事象を報告された最大重症度別に表 14 に示し、因果関係を否定できない有害事象の重症度別一覧を表 16 に示した。

ATX_ALL 群で有害事象を報告した 144 例中、その有害事象の最大重症度が軽度であった症例は 122 例 (84.7%) であり、報告された有害事象の多くは軽度であった。中等度の有害事象は、プラセボ群 3.2% (2/62)、ATX_0.5 群 16.1% (10/62)、ATX_1.2 群 11.7% (7/60)、ATX_1.8 群 8.2% (5/61) で報告され、アトモキセチン高用量群で増加する傾向は見られなかった。

プラセボ群、アトモキセチン群ともに高度の有害事象は認められなかった。

表 14 重症度別有害事象の一覧

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)	投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PLC	62	41(66.1)	2(3.2)	0(0.0)	43(69.4)	
	ATX_0.5	62	39(62.9)	10(16.1)	0(0.0)	49(79.0)	
	ATX_1.2	60	40(66.7)	7(11.7)	0(0.0)	47(78.3)	
	ATX_1.8	61	43(70.5)	5(8.2)	0(0.0)	48(78.7)	
	ATX_ALL	183	122(66.7)	22(12.0)	0(0.0)	144(78.7)	
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	PLC	62	10(16.1)	0(0.0)	0(0.0)	10(16.1)
	ATX_0.5	62	11(17.7)	0(0.0)	0(0.0)	11(17.7)	
	ATX_1.2	60	5(8.3)	2(3.3)	0(0.0)	7(11.7)	
	ATX_1.8	61	11(18.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(18.0)	
	ATX_ALL	183	27(14.8)	2(1.1)	0(0.0)	29(15.8)	
頭痛	Headache	PLC	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
	ATX_0.5	62	7(11.3)	0(0.0)	0(0.0)	7(11.3)	
	ATX_1.2	60	8(13.3)	2(3.3)	0(0.0)	10(16.7)	
	ATX_1.8	61	7(11.5)	2(3.3)	0(0.0)	9(14.8)	
	ATX_ALL	183	22(12.0)	4(2.2)	0(0.0)	26(14.2)	
食欲減退	Decreased appetite	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
	ATX_0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)	
	ATX_1.2	60	4(6.7)	2(3.3)	0(0.0)	6(10.0)	
	ATX_1.8	61	12(19.7)	1(1.6)	0(0.0)	13(21.3)	
	ATX_ALL	183	19(10.4)	3(1.6)	0(0.0)	22(12.0)	
傾眠	Somnolence	PLC	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
	ATX_0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)	
	ATX_1.2	60	5(8.3)	1(1.7)	0(0.0)	6(10.0)	
	ATX_1.8	61	7(11.5)	1(1.6)	0(0.0)	8(13.1)	
	ATX_ALL	183	16(8.7)	2(1.1)	0(0.0)	18(9.8)	

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
悪心	Nausea	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX_1.2	60	6(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX_1.8	61	6(9.8)	0(0.0)	0(0.0)	6(9.8)
		ATX_ALL	183	16(8.7)	0(0.0)	0(0.0)	16(8.7)
嘔吐	Vomiting	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_1.2	60	6(10.0)	1(1.7)	0(0.0)	7(11.7)
		ATX_1.8	61	3(4.9)	2(3.3)	0(0.0)	5(8.2)
		ATX_ALL	183	12(6.6)	3(1.6)	0(0.0)	15(8.2)
腹痛	Abdominal pain	PLC	62	5(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.1)
		ATX_0.5	62	5(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.1)
		ATX_1.2	60	4(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	11(6.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(6.0)
下痢	Diarrhoea	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	5(8.3)	1(1.7)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX_1.8	61	3(4.9)	1(1.6)	0(0.0)	4(6.6)
		ATX_ALL	183	9(4.9)	2(1.1)	0(0.0)	11(6.0)
発熱	Pyrexia	PLC	62	6(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	6(9.7)
		ATX_0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX_1.2	60	3(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	8(4.4)	0(0.0)	0(0.0)	8(4.4)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	3(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	7(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	7(3.8)
便秘	Constipation	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	1(1.6)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	5(2.7)	1(0.5)	0(0.0)	6(3.3)
体重減少	Weight decreased	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	3(1.6)	0(0.0)	6(3.3)
食欲不振	Anorexia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	1(0.5)	0(0.0)	5(2.7)
挫傷	Contusion	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	4(6.6)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.6)
		ATX_ALL	183	5(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
不眠症	Insomnia	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	4(6.6)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.6)
		ATX_ALL	183	5(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
倦怠感	Malaise	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	5(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
そう痒症	Pruritus	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	5(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
鼻漏	Rhinorrhoea	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	5(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
上腹部痛	Abdominal pain upper	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧 (続き)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
喘息	Asthma	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	3(4.8)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	4(2.2)	0(0.0)	4(2.2)
齲歯	Dental caries	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)
インフルエンザ	Influenza	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	3(1.6)	0(0.0)	4(2.2)
易刺激性	Irritability	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	1(0.5)	0(0.0)	4(2.2)
関節捻挫	Joint sprain	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
咳嗽	Cough	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
早朝覚醒	Early morning awakening	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
湿疹	Eczema	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
鼻出血	Epistaxis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
擦過傷	Excoriation	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
紅色汗疹	Heat rash	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
膿痂疹	Impetigo	PLC	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
動悸	Palpitations	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧 (続き)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	1(0.5)	0(0.0)	3(1.6)
口内炎	Stomatitis	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
蕁麻疹	Urticaria	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	3(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
攻撃性	Aggression	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
怒り	Anger	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
気管支炎	Bronchitis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
浮動性めまい	Dizziness	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
体位性めまい	Dizziness postural	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
不快気分	Dysphoria	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
異常感	Feeling abnormal	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
ほてり	Hot flush	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
初期不眠症	Initial insomnia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
裂傷	Laceration	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
乗物酔い	Motion sickness	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
近視	Myopia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧 (続き)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
外耳炎	Otitis externa	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
発疹	Rash	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
鼻炎	Rhinitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
熱傷	Thermal burn	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
チック	Tic	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
抜歯	Tooth extraction	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
偶発的過量投与	Accidental overdose	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
急性扁桃炎	Acute tonsillitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
アデノウイルス結膜炎	Adenoviral conjunctivitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
感情不安定	Affect lability	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
関節痛	Arthralgia	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
アトピー	Atopy	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
背部痛	Back pain	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧 (続き)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
血中リン増加	Blood phosphorus increased	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
カンピロバクター腸感染	Campylobacter intestinal infection	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口唇炎	Cheilitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
胸部不快感	Chest discomfort	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
胸痛	Chest pain	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
悪寒	Chills	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
譫妄	Delirium	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
皮膚炎	Dermatitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
複視	Diplopia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
消化不良	Dyspepsia	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
耳擦過傷	Ear abrasion	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
心電図QT補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
感染性腸炎	Enteritis infectious	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ウイルス性腸炎	Enterocolitis viral	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
遺尿	Enuresis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
紅斑	Erythema	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
多幸気分	Euphoric mood	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
眼外傷	Eye injury	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
熱感	Feeling hot	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
足骨折	Foot fracture	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
歯肉出血	Gingival bleeding	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
成長痛	Growing pains	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
痔核	Haemorrhoids	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
熱射病	Heat stroke	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルパンギーナ	Herpangina	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
単純ヘルペス	Herpes simplex	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルペス性歯肉口内炎	Herpetic gingivostomatitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
麦粒腫	Hordeolum	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
敵意	Hostility	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
過換気	Hyperventilation	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
損傷	Injury	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
靭帯損傷	Ligament injury	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
中期不眠症	Middle insomnia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
不機嫌	Morose	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ムンプス	Mumps	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
マイコプラズマ感染	Mycoplasma infection	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
鼻閉	Nasal congestion	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
悪夢	Nightmare	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
起立性蛋白尿症	Orthostatic proteinuria	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
疼痛	Pain	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
咽頭炎	Pharyngitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧 (続き)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
羞明	Photophobia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
交通事故	Road traffic accident	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	PLC	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
皮膚裂傷	Skin laceration	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
睡眠障害	Sleep disorder	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
くしゃみ	Sneezing	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
自殺念慮	Suicidal ideation	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
頻脈	Tachycardia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口渇	Thirst	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
扁桃炎	Tonsillitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
歯牙発育不全	Tooth hypoplasia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
歯痛	Toothache	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
振戦	Tremor	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
尿検査異常	Urine analysis abnormal	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
回転性めまい	Vertigo	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
創傷	Wound	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
節足動物刺傷	Arthropod sting	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
β型溶血レンサ球菌感染	Beta haemolytic streptococcal infection	PLC	62	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頸腕症候群	Cervicobrachial syndrome	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	Conjunctivitis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼そう痒症	Eye pruritus	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転倒	Fall	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疲労	Fatigue	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
失禁	Incontinence	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気分変動	Mood altered	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中耳炎	Otitis media	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
錯感覚	Paraesthesia	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

(続く)

表 14 重症度別有害事象の一覧（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
尿中赤血球陽性	Red blood cells urine positive	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
流涎過多	Salivary hypersecretion	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
いびき	Snoring	PLC	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性蕁麻疹	Urticaria chronic	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

[CSR 表 LYBC.14.19.]

表 15 因果関係を否定できない有害事象の一覧

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		PLC N=62 n (%)	ATX_0.5 N=62 n (%)	ATX_1.2 N=60 n (%)	ATX_1.8 N=61 n (%)	ATX_ALL N=183 n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		19(30.6)	25(40.3)	35(58.3)	32(52.5)	92(50.3)
有害事象が認められなかった症例数		43(69.4)	37(59.7)	25(41.7)	29(47.5)	91(49.7)
神経系障害	Nervous system disorders	5(8.1)	9(14.5)	15(25.0)	15(24.6)	39(21.3)
頭痛	Headache	3(4.8)	5(8.1)	8(13.3)	8(13.1)	21(11.5)
傾眠	Somnolence	3(4.8)	3(4.8)	6(10.0)	8(13.1)	17(9.3)
浮動性めまい	Dizziness	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
体位性めまい	Dizziness postural	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
錯感覚	Paraesthesia	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	7(11.3)	13(21.0)	14(23.3)	10(16.4)	37(20.2)
悪心	Nausea	3(4.8)	4(6.5)	5(8.3)	4(6.6)	13(7.1)
腹痛	Abdominal pain	2(3.2)	4(6.5)	3(5.0)	1(1.6)	8(4.4)
嘔吐	Vomiting	0(0.0)	1(1.6)	4(6.7)	3(4.9)	8(4.4)
便秘	Constipation	0(0.0)	4(6.5)	0(0.0)	1(1.6)	5(2.7)
下痢	Diarrhoea	1(1.6)	1(1.6)	2(3.3)	2(3.3)	5(2.7)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	1(1.6)	3(1.6)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口唇炎	Cheilitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
消化不良	Dyspepsia	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
口内炎	Stomatitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
歯痛	Toothache	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
流涎過多	Salivary hypersecretion	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2(3.2)	5(8.1)	8(13.3)	12(19.7)	25(13.7)
食欲減退	Decreased appetite	2(3.2)	3(4.8)	6(10.0)	12(19.7)	21(11.5)
食欲不振	Anorexia	0(0.0)	2(3.2)	2(3.3)	0(0.0)	4(2.2)
精神障害	Psychiatric disorders	2(3.2)	8(12.9)	4(6.7)	9(14.8)	21(11.5)
不眠症	Insomnia	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)	4(2.2)
攻撃性	Aggression	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
怒り	Anger	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
不快気分	Dysphoria	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	2(1.1)
早朝覚醒	Early morning awakening	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(1.1)
初期不眠症	Initial insomnia	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)
チック	Tic	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(1.1)
感情不安定	Affect lability	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
譫妄	Delirium	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
多幸気分	Euphoric mood	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
敵意	Hostility	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
中期不眠症	Middle insomnia	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
不機嫌	Morose	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
悪夢	Nightmare	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
睡眠障害	Sleep disorder	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
自殺念慮	Suicidal ideation	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
気分変動	Mood altered	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身障害および投与局所 様態	General disorders and administration site conditions	3(4.8)	4(6.5)	4(6.7)	5(8.2)	13(7.1)
発熱	Pyrexia	1(1.6)	2(3.2)	2(3.3)	1(1.6)	5(2.7)
易刺激性	Irritability	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	3(4.9)	4(2.2)
倦怠感	Malaise	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	0(0.0)	3(1.6)
胸部不快感	Chest discomfort	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
悪寒	Chills	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
熱感	Feeling hot	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口渇	Thirst	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
疲労	Fatigue	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

(続く)

表 15 因果関係を否定できない有害事象の一覧（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		PLC N=62 n (%)	ATX_0.5 N=62 n (%)	ATX_1.2 N=60 n (%)	ATX_1.8 N=61 n (%)	ATX_ALL N=183 n (%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	4(6.5)	4(6.5)	4(6.7)	3(4.9)	11(6.0)
そう痒症	Pruritus	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	2(3.3)	5(2.7)
湿疹	Eczema	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
発疹	Rash	1(1.6)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)
蕁麻疹	Urticaria	1(1.6)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.1)
皮膚炎	Dermatitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
紅斑	Erythema	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
紅色汗疹	Heat rash	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性蕁麻疹	Urticaria chronic	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	3(4.8)	4(6.5)	3(5.0)	2(3.3)	9(4.9)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1(1.6)	2(3.2)	1(1.7)	2(3.3)	5(2.7)
カンピロバクター腸感染	Campylobacter intestinal infection	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
感染性腸炎	Enteritis infectious	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルパンギーナ	Herpangina	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルペス性歯肉口内炎	Herpetic gingivostomatitis	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
インフルエンザ	Influenza	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
鼻炎	Rhinitis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
麦粒腫	Hordeolum	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	Investigations	1(1.6)	2(3.2)	4(6.7)	3(4.9)	9(4.9)
体重減少	Weight decreased	0(0.0)	1(1.6)	2(3.3)	3(4.9)	6(3.3)
血中リン増加	Blood phosphorus increased	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
心電図 Q T 補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
尿検査異常	Urine analysis abnormal	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
尿中赤血球陽性	Red blood cells urine positive	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0(0.0)	3(4.8)	1(1.7)	4(6.6)	8(4.4)
鼻漏	Rhinorrhoea	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	1(1.6)	3(1.6)
鼻出血	Epistaxis	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	2(1.1)
咳嗽	Cough	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
過換気	Hyperventilation	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
くしゃみ	Sneezing	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
心臓障害	Cardiac disorders	0(0.0)	3(4.8)	1(1.7)	0(0.0)	4(2.2)
動悸	Palpitations	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	0(0.0)	3(1.6)
頻脈	Tachycardia	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
眼障害	Eye disorders	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(3.3)	4(2.2)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
複視	Diplopia	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
羞明	Photophobia	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	1(1.6)	3(1.6)
挫傷	Contusion	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
擦過傷	Excoriation	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
裂傷	Laceration	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
熱傷	Thermal burn	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
創傷	Wound	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
乗物酔い	Motion sickness	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
回転性めまい	Vertigo	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
血管障害	Vascular disorders	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
ほてり	Hot flush	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)

(続く)

表 15 因果関係を否定できない有害事象の一覧（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.1)		PLC N=62 n (%)	ATX_0.5 N=62 n (%)	ATX_1.2 N=60 n (%)	ATX_1.8 N=61 n (%)	ATX_ALL N=183 n (%)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
遺尿	Enuresis	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)

[T14_18.tsv]

表 16 因果関係を否定できない有害事象の一覧：重症度別

事象分類	MedDRA Version 9.1	投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		PLC	62	19(30.6)	0(0.0)	0(0.0)	19(30.6)
		ATX_0.5	62	22(35.5)	3(4.8)	0(0.0)	25(40.3)
		ATX_1.2	60	29(48.3)	6(10.0)	0(0.0)	35(58.3)
		ATX_1.8	61	28(45.9)	4(6.6)	0(0.0)	32(52.5)
		ATX_ALL	183	79(43.2)	13(7.1)	0(0.0)	92(50.3)
食欲減退	Decreased appetite	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_1.2	60	4(6.7)	2(3.3)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX_1.8	61	11(18.0)	1(1.6)	0(0.0)	12(19.7)
		ATX_ALL	183	18(9.8)	3(1.6)	0(0.0)	21(11.5)
頭痛	Headache	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_0.5	62	5(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.1)
		ATX_1.2	60	6(10.0)	2(3.3)	0(0.0)	8(13.3)
		ATX_1.8	61	6(9.8)	2(3.3)	0(0.0)	8(13.1)
		ATX_ALL	183	17(9.3)	4(2.2)	0(0.0)	21(11.5)
傾眠	Somnolence	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_1.2	60	5(8.3)	1(1.7)	0(0.0)	6(10.0)
		ATX_1.8	61	7(11.5)	1(1.6)	0(0.0)	8(13.1)
		ATX_ALL	183	15(8.2)	2(1.1)	0(0.0)	17(9.3)
悪心	Nausea	PLC	62	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)
		ATX_0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX_1.2	60	5(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.3)
		ATX_1.8	61	4(6.6)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.6)
		ATX_ALL	183	13(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	13(7.1)
腹痛	Abdominal pain	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	4(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX_1.2	60	3(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	8(4.4)	0(0.0)	0(0.0)	8(4.4)
嘔吐	Vomiting	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	3(5.0)	1(1.7)	0(0.0)	4(6.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	6(3.3)	2(1.1)	0(0.0)	8(4.4)
体重減少	Weight decreased	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	3(1.6)	0(0.0)	6(3.3)
便秘	Constipation	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	3(4.8)	1(1.6)	0(0.0)	4(6.5)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	1(0.5)	0(0.0)	5(2.7)
下痢	Diarrhoea	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	1(0.5)	0(0.0)	5(2.7)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	1(0.5)	0(0.0)	5(2.7)

(続く)

表 16 因果関係を否定できない有害事象の一覧：重症度別（続き）

事象分類	MedDRA Version 9.1	投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
そう痒症	Pruritus	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	5(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
発熱	Pyrexia	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	5(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
食欲不振	Anorexia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	1(0.5)	0(0.0)	4(2.2)
不眠症	Insomnia	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	3(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	4(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)
易刺激性	Irritability	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	1(0.5)	0(0.0)	4(2.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
倦怠感	Malaise	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
動悸	Palpitations	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
鼻漏	Rhinorrhoea	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	3(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.6)
攻撃性	Aggression	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
怒り	Anger	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
浮動性めまい	Dizziness	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
体位性めまい	Dizziness postural	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
不快気分	Dysphoria	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
早朝覚醒	Early morning awakening	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)

(続く)

表 16 因果関係を否定できない有害事象の一覧：重症度別（続き）

事象分類	MedDRA Version 9.1	投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
湿疹	Eczema	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
鼻出血	Epistaxis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
ほてり	Hot flush	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
初期不眠症	Initial insomnia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)
発疹	Rash	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
チック	Tic	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
蕁麻疹	Urticaria	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
感情不安定	Affect lability	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
血中リン増加	Blood phosphorus increased	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
カンピロバクター腸感染	Campylobacter intestinal infection	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口唇炎	Cheilitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
胸部不快感	Chest discomfort	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
悪寒	Chills	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 16 因果関係を否定できない有害事象の一覧：重症度別（続き）

事象分類	MedDRA Version 9.1	投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
挫傷	Contusion	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
咳嗽	Cough	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
譫妄	Delirium	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
皮膚炎	Dermatitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
複視	Diplopia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
消化不良	Dyspepsia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
心電図Q T 補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
感染性腸炎	Enteritis infectious	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
遺尿	Enuresis	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
紅斑	Erythema	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
多幸気分	Euphoric mood	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
擦過傷	Excoriation	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
熱感	Feeling hot	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルパンギーナ	Herpangina	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 16 因果関係を否定できない有害事象の一覧：重症度別（続き）

事象分類	MedDRA Version 9.1	投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
ヘルペス性歯肉口内炎	Herpetic gingivostomatitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
敵意	Hostility	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
過換気	Hyperventilation	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
インフルエンザ	Influenza	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
裂傷	Laceration	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
中期不眠症	Middle insomnia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
不機嫌	Morose	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
乗物酔い	Motion sickness	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
悪夢	Nightmare	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
羞明	Photophobia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
鼻炎	Rhinitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
睡眠障害	Sleep disorder	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
くしゃみ	Sneezing	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

(続く)

表 16 因果関係を否定できない有害事象の一覧：重症度別（続き）

事象分類	MedDRA Version 9.1	投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口内炎	Stomatitis	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
自殺念慮	Suicidal ideation	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
頻脈	Tachycardia	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
熱傷	Thermal burn	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口渇	Thirst	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
歯痛	Toothache	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
尿検査異常	Urine analysis abnormal	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
回転性めまい	Vertigo	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_ALL	183	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
創傷	Wound	PLC	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(1.7)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
疲労	Fatigue	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅色汗疹	Heat rash	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
麦粒腫	Hordeolum	PLC	62	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気分変動	Mood altered	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
錯感覚	Paraesthesia	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

(続く)

表 16 因果関係を否定できない有害事象の一覧：重症度別（続き）

事象分類	MedDRA Version 9.1	投与群	例数	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
尿中赤血球陽性	Red blood cells urine positive	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
流涎過多	Salivary hypersecretion	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性蕁麻疹	Urticaria chronic	PLC	62	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
		ATX_0.5	62	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.2	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_1.8	61	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		ATX_ALL	183	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

[A_T14_20.tsv]

5.3 臨床検査値

試験期間中に臨床検査値異常を示した患者について、試験期間中に新たに基準値上限を上回った症例、試験期間中に新たに基準値下限を下回った症例、及び試験期間中に新たに尿検査異常を示した症例の割合を表 17 に示す。

臨床検査値異常を示した患者の割合に、順位データに基づく分散分析により用量群間で統計学的に有意な差を認めた項目はなかった。

アトモキセチンのいずれかの用量群で 10%を超える患者で異常値が認められた項目は、好中球低値及び高値、リンパ球低値及び高値、単球低値、尿比重高値、血糖（随時）高値、クレアチニン低値であった。尿比重高値が認められた患者の割合は、プラセボ群 7.3%、ATX_0.5 群 5.3%、ATX_1.2 群 16.4%、ATX_1.8 群 19.6%であった（順位データに基づく分散分析 $p=0.052$ ）。各投与群の尿比重のベースラインから最終観察時点までの平均変化量（標準偏差）は、プラセボ群 -0.001 (0.010)、ATX_0.5 群 0.000 (0.008)、ATX_1.2 群 0.002 (0.009)、ATX_1.8 群 0.002 (0.009) であり、投与群間に大きな違いは認められず、臨床的に問題とはならないと考えられた。アルカリフォスファターゼ高値はプラセボ群の 10%を超える患者で異常が認められた。なお、臨床検査値異常のうち有害事象として報告されたものは、ATX_1.2 群の各 1 例で認められた血中リン増加及び尿検査異常、並びにプラセボ群の 1 例で認められた尿中赤血球陽性であった。いずれの事象も軽度と報告された。

代謝の亢進の有無を評価するために、甲状腺刺激ホルモン、サイロキシン、遊離サイロキシンについて調べた。サイロキシン及び遊離サイロキシンの異常高値、又は甲状腺刺激ホルモンの異常低値が認められた患者はなく、アトモキセチンによる代謝の亢進は示唆されなかった。

臨床検査値の変化量の解析結果もあわせて考えると、全体として臨床的に問題となる臨床検査値の変動は見られなかったと考えられた。

表 17 臨床検査値異常を示した患者の割合

評価項目	PLC		ATX 0.5		ATX 1.2		ATX 1.8		ATX ALL		p 値 ^{*1}	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
1件以上異常有の症例	62	53 (85.5)	62	54 (87.1)	60	52 (86.7)	61	55 (90.2)	183	161 (88.0)	0.890	
ヘマトクリット	低値 ^{*2}	61	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	0.464
	高値 ^{*3}	59	1 (1.7)	59	4 (6.8)	57	1 (1.8)	59	3 (5.1)	175	8 (4.6)	
血色素量	低値 ^{*2}	61	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	0.178
	高値 ^{*3}	60	2 (3.3)	59	4 (6.8)	57	0 (0.0)	58	4 (6.9)	174	8 (4.6)	
赤血球	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	0.855
	高値 ^{*3}	61	0 (0.0)	62	2 (3.2)	60	1 (1.7)	61	1 (1.6)	183	4 (2.2)	
白血球	低値 ^{*2}	60	4 (6.7)	61	1 (1.6)	56	2 (3.6)	61	1 (1.6)	178	4 (2.2)	0.429
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	
好中球	低値 ^{*2}	36	10 (27.8)	39	10 (25.6)	37	9 (24.3)	32	12 (37.5)	108	31 (28.7)	0.642
	高値 ^{*3}	49	6 (12.2)	47	10 (21.3)	47	9 (19.1)	50	6 (12.0)	144	25 (17.4)	
リンパ球	低値 ^{*2}	52	7 (13.5)	46	11 (23.9)	47	5 (10.6)	53	11 (20.8)	146	27 (18.5)	0.278
	高値 ^{*3}	39	12 (30.8)	41	11 (26.8)	34	7 (20.6)	38	9 (23.7)	113	27 (23.9)	
単球	低値 ^{*2}	49	6 (12.2)	47	10 (21.3)	48	7 (14.6)	50	10 (20.0)	145	27 (18.6)	0.598
	高値 ^{*3}	60	4 (6.7)	59	3 (5.1)	56	5 (8.9)	58	5 (8.6)	173	13 (7.5)	
好酸球	低値 ^{*2}	48	7 (14.6)	50	10 (20.0)	44	5 (11.4)	44	9 (20.5)	138	24 (17.4)	0.602
	高値 ^{*3}	49	9 (18.4)	39	4 (10.3)	49	9 (18.4)	41	5 (12.2)	129	18 (14.0)	
好塩基球	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	0.625
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	
平均赤血球容積	低値 ^{*2}	60	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	1 (1.7)	60	2 (3.3)	182	3 (1.6)	0.333
	高値 ^{*3}	60	1 (1.7)	61	0 (0.0)	57	0 (0.0)	61	0 (0.0)	179	0 (0.0)	
血小板	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	61	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	182	0 (0.0)	0.490
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	61	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	182	0 (0.0)	
尿比重	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	0.052
	高値 ^{*3}	55	4 (7.3)	57	3 (5.3)	55	9 (16.4)	56	11 (19.6)	168	23 (13.7)	
糖定性	異常 ^{*4}	62	0 (0.0)	62	1 (1.6)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	1 (0.5)	1.000
尿沈渣 赤血球	異常 ^{*4}	61	2 (3.3)	61	1 (1.6)	58	1 (1.7)	60	1 (1.7)	179	3 (1.7)	1.000
尿沈渣 白血球	異常 ^{*4}	60	1 (1.7)	59	4 (6.8)	59	2 (3.4)	58	5 (8.6)	176	11 (6.3)	0.261
蛋白定性	異常 ^{*4}	60	0 (0.0)	61	2 (3.3)	58	2 (3.4)	60	5 (8.3)	179	9 (5.0)	0.129
AST(GOT)	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	61	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	182	0 (0.0)	1.000
	高値 ^{*3}	58	1 (1.7)	60	2 (3.3)	59	2 (3.4)	59	2 (3.4)	178	6 (3.4)	
ALT (GPT)	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	0.486
	高値 ^{*3}	50	2 (4.0)	54	0 (0.0)	51	1 (2.0)	53	2 (3.8)	158	3 (1.9)	
クレアチンキナーゼ	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	0.586
	高値 ^{*3}	60	2 (3.3)	61	2 (3.3)	60	0 (0.0)	58	2 (3.4)	179	4 (2.2)	
アルカリフォスファターゼ	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	60	0 (0.0)	182	0 (0.0)	0.351
	高値 ^{*3}	52	8 (15.4)	51	4 (7.8)	52	3 (5.8)	46	3 (6.5)	149	10 (6.7)	
γ-GTP	低値 ^{*2}	62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	60	0 (0.0)	182	0 (0.0)	1.000
	高値 ^{*3}	58	1 (1.7)	59	0 (0.0)	55	1 (1.8)	58	1 (1.7)	172	2 (1.2)	
サイロキシン	低値 ^{*2}	61	4 (6.6)	60	0 (0.0)	57	1 (1.8)	61	1 (1.6)	178	2 (1.1)	0.156
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	59	0 (0.0)	61	0 (0.0)	182	0 (0.0)	
甲状腺刺激ホルモン	低値 ^{*2}	61	2 (3.3)	62	0 (0.0)	59	0 (0.0)	60	0 (0.0)	181	0 (0.0)	0.182
	高値 ^{*3}	61	0 (0.0)	61	2 (3.3)	55	1 (1.8)	61	1 (1.6)	177	4 (2.3)	
遊離サイロキシン	低値 ^{*2}	57	3 (5.3)	55	5 (9.1)	56	1 (1.8)	57	3 (5.3)	168	9 (5.4)	0.403
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	59	0 (0.0)	61	0 (0.0)	182	0 (0.0)	
尿素窒素	低値 ^{*2}	62	2 (3.2)	61	1 (1.6)	58	0 (0.0)	61	1 (1.6)	180	2 (1.1)	0.904
	高値 ^{*3}	59	0 (0.0)	60	3 (5.0)	59	0 (0.0)	56	3 (5.4)	175	6 (3.4)	
カルシウム	低値 ^{*2}	61	2 (3.3)	62	2 (3.2)	60	0 (0.0)	59	0 (0.0)	181	2 (1.1)	0.337
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	
無機リン	低値 ^{*2}	61	0 (0.0)	62	1 (1.6)	59	0 (0.0)	61	0 (0.0)	182	1 (0.5)	1.000
	高値 ^{*3}	55	3 (5.5)	57	5 (8.8)	57	5 (8.8)	51	2 (3.9)	165	12 (7.3)	
ナトリウム	低値 ^{*2}	62	1 (1.6)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	1.000
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	
カリウム	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	59	0 (0.0)	61	0 (0.0)	182	0 (0.0)	1.000
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	1 (1.6)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	1 (0.5)	
クロール	低値 ^{*2}	60	2 (3.3)	61	2 (3.3)	58	1 (1.7)	61	4 (6.6)	180	7 (3.9)	0.641
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	
総蛋白	低値 ^{*2}	58	2 (3.4)	62	1 (1.6)	58	0 (0.0)	56	0 (0.0)	176	1 (0.6)	0.466
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	1 (1.6)	60	0 (0.0)	61	1 (1.6)	183	2 (1.1)	

(続く)

表 17 臨床検査値異常を示した患者の割合（続き）

評価項目		PLC		ATX_0.5		ATX_1.2		ATX_1.8		ATX_ALL		p 値 ^{*1}
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
アルブミン	低値 ^{*2}	61	2 (3.3)	61	0 (0.0)	59	1 (1.7)	57	0 (0.0)	177	1 (0.6)	0.520
	高値 ^{*3}	61	1 (1.6)	60	1 (1.7)	57	1 (1.8)	60	1 (1.7)	177	3 (1.7)	1.000
血糖(随時) ^{*2}	低値 ^{*2}	60	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	1 (1.7)	60	1 (1.7)	182	2 (1.1)	0.617
	高値 ^{*3}	55	2 (3.6)	55	6 (10.9)	52	4 (7.7)	56	6 (10.7)	163	16 (9.8)	0.442
尿酸	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	1 (1.6)	60	0 (0.0)	58	2 (3.4)	180	3 (1.7)	0.191
	高値 ^{*3}	57	0 (0.0)	59	0 (0.0)	58	2 (3.4)	57	0 (0.0)	174	2 (1.1)	0.182
総コレステロール	低値 ^{*2}	61	2 (3.3)	61	1 (1.6)	59	0 (0.0)	61	1 (1.6)	181	2 (1.1)	0.904
	高値 ^{*3}	61	0 (0.0)	59	1 (1.7)	59	3 (5.1)	61	1 (1.6)	179	5 (2.8)	0.247
クレアチニン	低値 ^{*2}	49	4 (8.2)	46	6 (13.0)	46	4 (8.7)	41	4 (9.8)	133	14 (10.5)	0.880
	高値 ^{*3}	62	0 (0.0)	62	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	0 (0.0)	
総ビリルビン	低値 ^{*2}	62	0 (0.0)	62	1 (1.6)	60	0 (0.0)	61	0 (0.0)	183	1 (0.5)	1.000
	高値 ^{*3}	59	3 (5.1)	60	1 (1.7)	56	1 (1.8)	58	3 (5.2)	174	5 (2.9)	0.604
潜血反応	異常 ^{*4}	61	3 (4.9)	60	1 (1.7)	58	3 (5.2)	60	2 (3.3)	178	6 (3.4)	0.756

*1 Fisher の直接確率計算法に基づき算出された。

*2 異常値は空腹時血糖値の小児基準値を用いて判断した。

低値^{*2}：ベースラインで基準値内又は高値であり、試験期間中に基準値上限を下回った症例

高値^{*3}：ベースラインで基準値内又は低値であり、試験期間中に基準値上限を上回った症例

異常^{*4}：ベースラインで正常であり、試験期間中に異常となった症例

[CSR 表 LYBC.12.9.]

5.4 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）のベースラインから最終観察時点までの変化量を表 18 に、バイタルサイン異常を示した患者の割合を表 19 に示した。

収縮期血圧については、ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群におけるベースラインから最終観察時点までの変化は統計学的に有意であり（ATX_1.2 群：p=0.009、ATX_1.8 群：p=0.025）、統計学的に有意に直線的な用量反応性が認められた（Linear p=0.029）。また、アトモキセチンが投与された患者の中で、収縮期血圧が小児・青少年期の高血圧判断基準以上であった患者の割合は 0.5%（1/183）であり、統計学的に有意な傾向は認められなかった（p=0.755）。

拡張期血圧については、アトモキセチンが投与された 3 用量群におけるベースラインから最終観察時点までの変化は統計学的に有意であり（ATX_0.5 群：p=0.028、ATX_1.2 群：p<0.001、ATX_1.8 群：p<0.001）、統計学的に有意に直線的な用量反応性が認められた（Linear p≤0.001）。また、アトモキセチンが投与された患者の中で、拡張期血圧が小児・青少年期の高血圧判断基準以上であった患者の割合は 8.8%（16/181）であり、投与群により統計学的に有意な用量反応性は認められなかった（p=0.493）。

脈拍数については、アトモキセチンが投与された 3 用量群におけるベースラインから最終観察時点までの変化は、統計学的に有意であり（ATX_0.5 群：p=0.001、ATX_1.2 群：p<0.001、ATX_1.8 群：p<0.001）、直線的な用量反応性が認められた（Linear p≤0.001）。また、アトモキセチンが投与された患者の中で、脈拍数が 110 bpm 以上かつベースラインからの脈拍数変化量が 25 bpm 以上であった患者の割合は 7.8%（14/179）であり、投与群により統計学的に有意な傾向が認められた（p=0.030）。

脈拍数の基準 A～C（A：110 bpm 以上、B：変化量が 25 bpm 以上、C：110 bpm 以上及び変化量が 25 bpm 以上）に該当する患者のうち、有害事象として頻脈又は動悸が認

められたのは2例であり、ATX_0.5群1例に頻脈が、ATX_1.2群で1例に動悸が認められた。重症度はともに軽度であった。

アトモキセチンが投与された患者において、バイタルサインの統計学的に有意な変化が認められたが、最も高い測定値を示したATX_1.8群における最終観察時点での平均値は、収縮期血圧105.84 mmHg、拡張期血圧63.20 mmHg、脈拍数92.07 bpmであったことから、増加の程度は臨床的に問題ないと考えられた。

表 18 バイタルサインの変化

項目	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*	p 値 群間**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		
収縮期血圧 (mmHg)	PLC	62	101.63	12.44	102.34	10.94	0.71	13.02	0.669	0.148
	ATX_0.5	62	103.06	10.27	103.60	11.34	0.53	11.98	0.728	
	ATX_1.2	60	102.13	10.15	105.70	9.92	3.57	10.16	0.009	
	ATX_1.8	61	102.20	10.27	105.84	10.02	3.64	12.35	0.025	
	用量反応:***	Linear:p=0.029		Quadratic:p=0.807						
拡張期血圧 (mmHg)	PLC	62	57.23	10.22	57.92	8.80	0.69	9.81	0.580	0.003
	ATX_0.5	62	58.40	9.83	61.21	8.84	2.81	9.81	0.028	
	ATX_1.2	60	57.73	8.72	61.98	7.52	4.25	9.17	<0.001	
	ATX_1.8	61	57.93	9.35	63.20	8.79	5.26	10.76	<0.001	
	用量反応:***	Linear:p<0.001		Quadratic:p=0.388						
脈拍 (bpm)	PLC	62	80.60	11.91	80.97	10.27	0.37	12.10	0.810	<0.001
	ATX_0.5	62	81.08	12.34	86.10	10.75	5.02	11.55	0.001	
	ATX_1.2	60	81.43	12.34	89.97	13.98	8.53	16.59	<0.001	
	ATX_1.8	61	84.00	13.18	92.07	14.60	8.07	13.09	<0.001	
	用量反応:***	Linear:p<0.001		Quadratic:p=0.181						

N : 治験薬を少なくとも1度投与した症例数

* 群内比較の p 値は、対応のある t 検定に基づき算出した。

** 群間比較の p 値は、共分散分析に基づき算出した。

Model: 変化量 = ベースライン + 投与群

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

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

[CSR 表 LYBC.12.10.]

表 19 バイタルサイン異常を示した患者の割合

項目	基準	PLC			ATX_0.5			ATX_1.2			ATX_1.8			ATX_ALL			p 値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
脈拍数	A	61	3	4.9	60	6	10.0	60	10	16.7	59	11	18.6	179	27	15.1	0.012
	B	62	6	9.7	62	10	16.1	60	21	35.0	61	13	21.3	183	44	24.0	0.019
	C	61	2	3.3	60	2	3.3	60	5	8.3	59	7	11.9	179	14	7.8	0.030
収縮期血圧	D	62	0	0.0	62	1	1.6	60	0	0.0	61	0	0.0	183	1	0.5	0.755
拡張期血圧	E	62	4	6.5	62	5	8.1	60	5	8.3	59	6	10.2	181	16	8.8	0.493

基準

A : 脈拍数が 110 bpm 以上

B : ベースラインからの脈拍数変化量が 25 bpm 以上

C : A かつ B

D : 収縮期血圧が小児・青少年期の高血圧判断基準以上

E : 拡張期血圧が小児・青少年期の高血圧判断基準以上

*p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出された。

[CSR 表 LYBC.12.11.]

5.5 身長及び体重

身長及び体重のベースラインから最終観察時点の変化量を投与群別に表 20 に、ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上であった患者の割合を投与群別に表 21 に示した。

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

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

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

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

表 20 身長及び体重のベースラインから最終観察時点までの変化量

評価項目	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*	p 値 群間**	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD			
身長 (cm)	PLC	61	139.65	11.87	140.84	11.92	1.19	0.69	<0.001	0.062
	ATX_0.5	62	138.00	14.63	138.88	14.47	0.89	0.72	<0.001	
	ATX_1.2	60	139.39	14.83	140.11	14.92	0.72	1.32	<0.001	
	ATX_1.8	61	140.13	15.53	141.07	15.66	0.93	0.98	<0.001	
	用量反応:***	Linear:p=0.092		Quadratic:p=0.036						
体重 (kg)	PLC	62	35.68	9.69	36.59	9.83	0.91	0.97	<0.001	<0.001
	ATX_0.5	62	34.62	11.56	34.66	11.66	0.05	0.94	0.705	
	ATX_1.2	60	36.16	12.00	35.62	11.85	-0.53	1.26	0.002	
	ATX_1.8	61	36.77	12.35	35.99	11.80	-0.78	1.32	<0.001	
	用量反応:***	Linear:p<0.001		Quadratic:p=0.026						

N: 治験薬を少なくとも 1 度投与した症例数

* 群内比較の p 値は、対応のある t 検定に基づき算出された。

** 群間比較の p 値は、共分散分析に基づき算出された。

Model: 変化量 = ベースライン + 投与群

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

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

[CSR 表 LYBC.12.10.]

表 21 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合

項目	PLC			ATX_0.5			ATX_1.2			ATX_1.8			ATX_ALL			p 値*
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
体重 (kg)	62	0	0.0	62	4	6.5	60	16	26.7	61	20	32.8	183	40	21.9	<0.001

基準：ベースラインから最終観察時点までの体重減少が 3.5%以上

*p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出された。

[CSR 表 LYBC.12.11.]

5.6 心電図

ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔の変化量を表 22 に示した。QT 間隔の補正には、Bazett 法、Fridericia 法及び Data driven 法を用いた。

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

補正 QT 間隔について、QTcB のベースラインからの平均変化量はアトモセチン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められ ($p = 0.010$)、直線的な用量反応関係が認められた (Linear $p = 0.002$)。QTcD 及び QTcF のベースラインからの平均変化量については、アトモセチン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められず、用量反応性も統計学的に有意ではなかった (QTcD Linear $p = 0.482$ 、QTcF Linear $p = 0.401$)。

表 22 心電図所見の変化

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

N : 治験薬を少なくとも1度投与した症例数

* 群内比較の p 値は、対応のある t 検定に基づき算出した。

** 群間比較の p 値は、共分散分析に基づき算出した。

Model: 変化量 = ベースライン + 投与群

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

対比: Linear -3 -1 1 3 対比: Quadratic 1 -1 -1 1

[CSR 表 LYBC.12.12.]

QTcF 及び QTcD において、QT 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を表 23 に示した。

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

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

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

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

表 23 QT 延長を示した患者の割合

項目	基準	PLC			ATX 0.5			ATX 1.2			ATX 1.8			ATX ALL			p 値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
QTcF	A	62	0	0.0	62	0	0.0	59	0	0.0	61	0	0.0	182	0	0.0	0.015
	B	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	
	C	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	
	D	62	2	3.2	62	2	3.2	60	5	8.3	61	8	13.1	183	15	8.2	
	E	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	
QTcD	A	62	0	0.0	62	0	0.0	59	0	0.0	61	0	0.0	182	0	0.0	0.034
	B	62	0	0.0	62	0	0.0	59	0	0.0	61	0	0.0	182	0	0.0	
	C	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	
	D	62	3	4.8	62	2	3.2	60	6	10.0	61	8	13.1	183	16	8.7	
	E	62	0	0.0	62	0	0.0	60	0	0.0	61	0	0.0	183	0	0.0	

基準

- A：補正 QT 間隔が 450 msec より大きい
- B：補正 QT 間隔が 480 msec より大きい
- C：補正 QT 間隔が 500 msec より大きい
- D：補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加
- E：補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

*p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出された。

略語

QTcD：Data driven 法による補正 QT 間隔、

QTcF：Fridericia 法による補正 QT 間隔

[CSR 表 LYBC.12.14.]

6 まとめ

本試験は、6 歳以上 18 歳未満の日本人 ADHD 患者を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験である。主要目的は、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアにより、プラセボ群とアトモキセチン 0.5、1.2、1.8 mg/kg/日群とを逐次的に検定することによって、アトモキセチンの有効性を検証することであった。

本試験には、270 例の患者が登録され、245 例が無作為に割り付けられた。245 例中、プラセボ群に割り付けられた 98.4%（61/62）、ATX_0.5 群の 96.8%（60/62）、ATX_1.2 群の 95.0%（57/60）及び ATX_1.8 群の 91.8%（56/61）が試験を完了した。

有効性の主要評価項目である ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で -8.1 であったのに対し、

ATX_1.2 群及び ATX_1.8 群において、それぞれ-10.8 及び-11.6 であった。プラセボ群と ATX_1.8 群の差は統計学的に有意であったが〔Williams 検定（片側） $p=0.010$ 〕、プラセボ群と ATX_1.2 群の差は統計学的に有意ではなかった。また、プラセボ群及びアトモキセチンの各用量群において統計学的に有意な用量反応関係が認められた ($p=0.008$)。

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において、日本人小児 AD/HD 患者に対する安全性を評価した

本試験において死亡例は認められなかった。ATX_1.8 群の 1 例で重篤な有害事象（頭痛及び嘔吐）が発現した。また、ATX_1.2 群 1 例が頭痛、ATX_1.8 群 1 例が感情不安定のために中止した。有害事象の発現率に投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

プラセボ群の 69.4% (43/62)、ATX_0.5 群の 79.0% (49/62)、ATX_1.2 群の 78.3% (47/60)、ATX_1.8 群の 78.7% (48/61) に 1 件以上の有害事象が認められた。アトモキセチンの各用量群での 1 件以上の有害事象発現率は同程度であり、プラセボを含む Cochran Armitage 傾向検定による用量反応性は認められなかった ($p=0.284$)。ATX_ALL 群で 5%以上の発現率で認められた有害事象のうち、食欲減退及び嘔吐については、統計学的に有意な用量反応性が認められた（それぞれ、 $p<0.001$ 、 $p=0.022$ ）。

臨床検査値の解析からは、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

バイタルサインの解析から、拡張期血圧及び脈拍において、アトモキセチンの各用量群でプラセボ群に比し統計学的に有意な増加が認められた。また、拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍の変化量に統計学的に有意な用量反応性が認められた。しかし、最も高い測定値を示した ATX_1.8 群における最終観察時点での平均値が収縮期血圧 105.84 mmHg、拡張期血圧 63.20 mmHg、脈拍数 92.07 bpm であったことから、増加の程度は臨床的に問題ないと考えられた。

身長及び体重の解析から、身長及び体重の平均変化量とアトモキセチン用量には、共分散分析により統計学的に有意な用量反応性が認められた（身長：Linear $p=0.092$ 、Quadratic $p=0.036$ 、体重：Linear $p<0.001$ 、Quadratic $p=0.026$ ）。

心電図の解析から、補正 QT 間隔 (QTcD 及び QTcF) のベースラインからの平均変化量についてはアトモキセチン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められず、統計学的に有意な用量反応性も認められなかった (QTcD Linear $p=0.482$ 、QTcF Linear $p=0.401$)。また、補正 QT 間隔 (QTcD 及び QTcF) のカテゴリー解析から、基準 D (補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加) に該当する患者の割合が、投与量の増加に伴い統計学的に有意に増加する傾向が認められた (QTcF： $p=0.015$ 、QTcD： $p=0.034$)。基準 E (補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加) に該当する患者、及び 450 msec を超える患者は見られなかった。

以上、有効性の主要解析である ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量において、プラセボ群に比し ATX_1.8 群で統計学的に有意な減少が認められた〔Williams 検定（片側） $p=0.010$ 〕。また、その変化量にはプラセボ群及びアトモキセチンの各用量群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認め

ストラテラカプセル

られた ($p=0.008$)。安全性の解析から、日本人小児 AD/HD 患者における 1.8 mg/kg/日までのアトモキセチン短期投与時の安全性及び忍容性が確認された。

B4Z-JE-LYBD 試験

小児注意欠陥 / 多動性障害患者に対するアトモキセチン (LY139603) オープン試験

1 試験デザイン及び計画の概要

目的	<p>1. 主要目的 6 歳以上 18 歳未満の日本人小児 AD/HD 患者におけるアトモキセチンの 1.8 mg/kg/日 投与時の安全性と忍容性を評価する。</p> <p>2. 副次的目的 (1) 試験開始前及びアトモキセチン投与後における ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) による AD/HD 症状のスコアを検討する。 (2) アトモキセチン及びその代謝物の血漿中薬物濃度を測定する。</p>
試験デザイン	DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす 6 歳以上 18 歳未満の日本人小児 AD/HD 患者を対象とする非盲検、投与量漸増試験
試験方法	 <p>試験期間 I: スクリーニング、ウォッシュアウト期間 (12~35 日) 試験期間 II: 約 8 週間の試験薬投与期間。最小投与量を 0.5 mg/kg/日とし、2 週間ごとに 0.8、1.2、1.8 mg/kg/日まで、強制的に漸増する。</p>
症例数	目標例数: 30 例、同意取得例数: 38 例、投与例数: 37 例、完了例数: 32 例
症例数設定の根拠	この症例数では、日本人小児 AD/HD 患者における発現率 5% の主要な有害事象を 78% 以上の確率で検出することが可能である。
対象患者	6 歳以上 18 歳未満の日本人小児 AD/HD 患者
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時に 6 歳以上 18 歳未満の患者</p> <p>(2) K-SADS-PL: 行動障害用を用いた診断により、DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす患者</p> <p>(3) ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) スコアが、日本人小児の一般集団データの 96 パーセンタイル点以上の値である患者</p> <p>(4) CGI-ADHD-S スコアが 3 以上の患者</p> <p>(5) 正常知能を有する患者</p> <p>(6) 血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を含む臨床検査の結果に重大な異常が認められない患者</p>

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 双極性障害、統合失調症又は他の精神病性障害（DSM-IV で診断）の既往歴を有する患者 (2) 治験登録前の 26 週間以内に、抗精神病薬を服用している患者 (3) 痴呆症や頭部外傷後遺症などの器質的脳疾患を有する患者 (4) 治験責任医師又は治験分担医師により、自殺の危険性が強いと判断される患者 (5) 妊娠中、又は授乳中の女性。臨床的に高い信頼性が認められる避妊法（例えばコンドーム、経口避妊薬の使用、禁欲）を用いていない初潮後の女性、又は避妊法の不遵守経験を有する性的に活発な女性 (6) 治験登録時の体重が 15 kg 未満、又は 75 kg を超える患者 (7) 重大なアレルギーを有する患者 (8) 本治験実施計画書で併用を禁止している薬剤、例えば向精神薬や、中枢神経作用を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した健康補助食品などを治験実施期間中に継続して服薬する予定がある患者 (9) 同意取得時から過去 3 ヶ月以内に、AD/HD 症状に対する新たな心理学的療法を開始した、あるいは治験実施期間中に開始する可能性がある患者 (10) 過去にメチルフェニデートを 1.2 mg/kg/日以上十分な用量で少なくとも 2 週間にわたり使用し、有効性が認められていない患者
治験薬	アトモキセチン 2.5 mg、5 mg、10 mg 及び 20 mg 含有のカプセル剤
用法用量	<p>投与量： 0.5 mg/kg/日より投与を開始し、0.8、1.2、1.8 mg/kg/日の順に 2 週間ごとに強制的に増量する。</p> <p>投与方法： 午前（登校前）及び午後（下校後）の 1 日 2 回経口投与</p>
投与期間	8 週間
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ol style="list-style-type: none"> (1) ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の総スコア及びサブタイプスコア：ADHD RS-IV 日本語版は、DSM-IV の AD/HD 診断基準に含まれる 18 の症状に対応する 18 項目から成る評価尺度である。18 項目のスコアの合計として算出した総スコアに加え、不注意及び多動性－衝動性のサブタイプスコアを算出する。評価は治験責任医師又は治験分担医師が被験者の代諾者へインタビューすることにより点数化する。 (2) CGI-ADHD-S：CGI-ADHD-S は AD/HD 患者に関する医師の総合的な経験から AD/HD 症状の重症度を医師が 7 段階で評価する。 <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の評価項目を有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサインとする。治験期間における安全性を確認するため、治験責任医師又は治験分担医師は、各来院時に被験者及び代諾者から得られた被験者の安全性データを評価する。有害事象は症例報告書に記録する。また、心電図検査は治験スケジュールに基づき実施する。</p> <p><u>血漿中薬物濃度</u></p> <p>各被験者の最終観察時にアトモキセチン及びその代謝物の血漿中濃度を確認するための血液検体を採取する。また、治験薬投与開始後の来院時に新たに発生した神経徴候もしくは症状が観察された場合には必ず血漿中薬物濃度測定のための血液検体を採取する。</p>

解析方法	<p>有効性 ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコア及び CGI-ADHD-S において、ベースラインから最終観察時までの変化量を算出し、欠測値は LOCF（Last-Observation-Carried-Forward）法を用いて処理する。有効性評価項目において Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて、この変化量が 0 と有意に異なるか否かを評価する。また、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコア、及び CGI-ADHD-S のベースラインからの変化量を治験薬投与開始後の各来院時に観測されたデータを用いて経時的に評価する。上記解析に加えて、レスポnderを以下の 2 種類の方法を用いて定義し、それぞれの反応率を算出する。</p> <p>(1) ADHD RS-IV 日本語版（医師用）のベースラインからの変化量が 25%以上減少した患者</p> <p>(2) CGI-ADHD-S のスコアが終了時点で 1 又は 2 となった患者</p> <p>有害事象 有害事象の解析は、治験薬の投与開始から観察期間終了までに発現した事象を対象とする。治験薬投与後に発現した正常域外の臨床検査値は、治験薬投与後に起こる有害事象と同様に評価する。心電図における各波形間隔及びバイタルサインのカテゴリー解析も実施する。</p>
実施医療機関	日本国内の 19 施設
治験実施期間	20 年 月～20 年 月

2 患者の内訳

患者の内訳を図 1 に示す。38 例の患者が、本治験への参加に同意したが、投与開始前に 1 例が選択基準に不適合であることが判明し、また脳波異常も認められたため除外した。37 例に投与を開始し、治験を完了した例数は 32 例、中止例が 5 例であり、その内訳は有害事象による中止が 3 例、治験実施計画書違反（服薬不遵守）及び医師の判断が各 1 例であった。

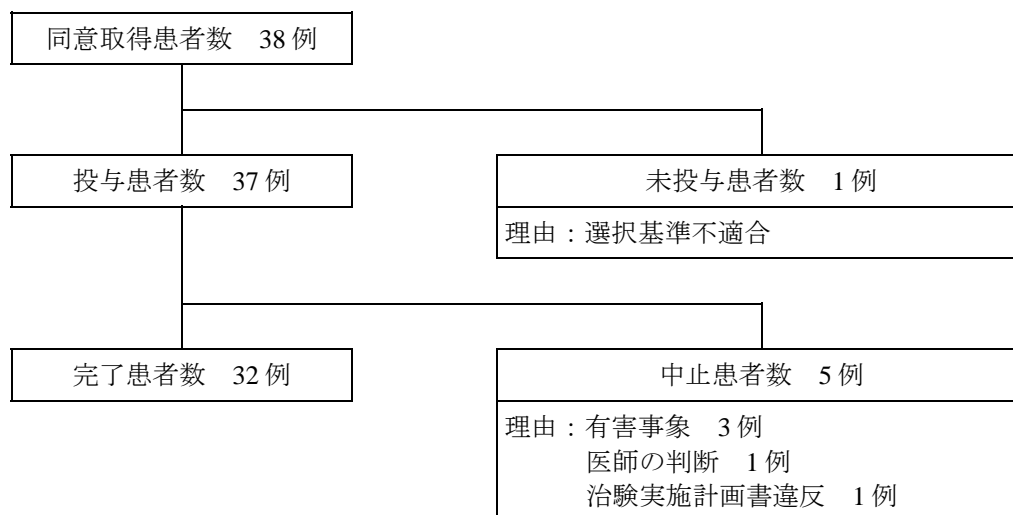


図 1 患者の内訳

[CSR 図 LYBD.10.1.]

組入れ症例 37 例のうち、FAS は治験薬を 1 回以上服用した 37 例全例とした。有効性解析集団は組み入れ後に併用薬を服用した 1 例を除いた 36 例とし、安全性解析対象集団は 37 例全例とした。

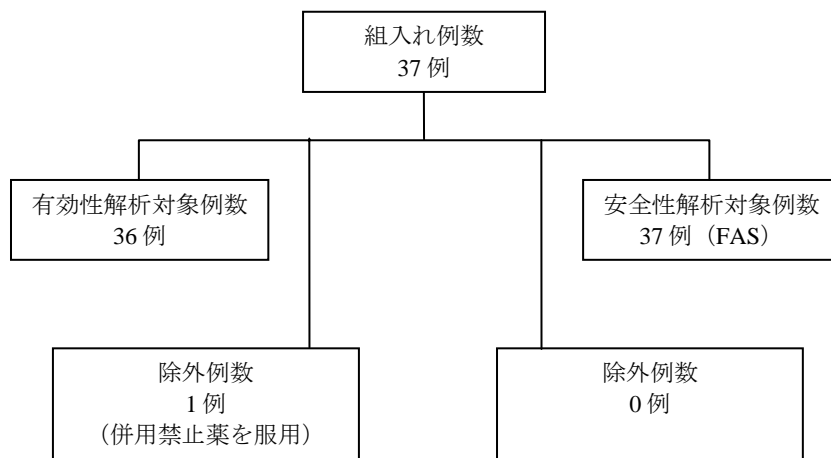


図 2 LYBD 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

人口統計学的特性及びその他の患者特性を表 1 に示す。アトモキシチン投与 37 例のうち、男性が 32 例 (86.5%) であり、年齢の平均値は 10.19 歳 (範囲 : 6.2~16.8 歳) であった。AD/HD の病型による分類では、不注意優勢型が 23 例、混合型が 13 例、多動性-衝動性優勢型が 1 例であった。併存障害として、反抗挑戦性障害を有する患者が 10 例 (27.0%)、行為障害が 2 例 (5.4%)、分離不安障害が 1 例 (2.7%) に認められた。CYP2D6 の遺伝子型は、全例が通常代謝能 (EM) と分類された。

表 1 人口統計学的特性及びその他の患者特性

評価項目	例数(%)	評価項目	例数(%)
性別	N=37	CYP2D6 遺伝子型	N=37
女性	5 (13.5)	EM	37 (100)
男性	32 (86.5)	PM	0 (0)
年齢：歳	N=37	DSM-IV AD/HD 病型	N=37
平均値	10.19	多動性-衝動性優勢型	1 (2.7)
中央値	10.21	不注意優勢型	23 (62.2)
標準偏差	2.78	混合型	13 (35.1)
最小値	6.21	K-SADS-PL による診断*	N=37
最大値	16.82	行動障害-行為障害	
年齢分布：歳	N=37	無	35 (94.6)
6 - <7	4 (10.8)	有	2 (5.4)
7 - <8	6 (16.2)	行動障害-反抗挑戦性障害	
8 - <9	6 (16.2)	無	27 (73.0)
9 - <10	1 (2.7)	有	10 (27.0)
10 - <11	7 (18.9)	不安障害-分離不安障害	
11 - <12	3 (8.1)	無	36 (97.3)
12 - <13	4 (10.8)	有	1 (2.7)
13 - <14	2 (5.4)	WISC-III フルスケール IQ	N=35
14 - <15	1 (2.7)	平均値	98.00
15 - <16	2 (5.4)	中央値	96.00
16 - <17	1 (2.7)	標準偏差	15.29
身長：cm	N=37	最小値	72.00
平均値	138.64	最大値	137.00
中央値	135.50	中枢刺激剤の投薬歴	N=37
標準偏差	16.18	無	18 (48.6)
最小値	112.00	有	19 (51.4)
最大値	167.80		
体重：kg	N=37		
平均値	36.21		
中央値	31.50		
標準偏差	14.10		
最小値	18.40		
最大値	74.60		

*: 「有」の患者が認められた項目のみ

[CSR 表 LYBD.11.3.]

4 有効性

4.1 有効性評価項目の変化量

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコア及びサブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量を表 2 に示す。

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの最終観察時の平均値は 16.4 であり、ベースライン値から 18.6 の減少を示した ($p < 0.001$)。また、不注意症状のサブタイプスコアは 20.8 から 10.3 に、多動性-衝動性症状のサブタイプスコアは 14.2 から 6.1 に減少し、いずれも統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。

表 2 ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 変化量 (各 Visit 及び LOCF*¹)

Visit	N	ベースライン		評価時点		変化量		p 値*	p 値**
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
総スコア									
Visit 3 (2週)	36	35.0	9.5	28.0	9.6	-7.0	6.7	<0.001	<0.001
Visit 4 (4週)	35	34.6	9.3	22.5	10.6	-12.1	10.0	<0.001	<0.001
Visit 5 (6週)	35	34.6	9.3	18.0	11.3	-16.6	11.8	<0.001	<0.001
Visit 6 (8週)	33	34.4	9.1	14.5	9.4	-19.8	11.9	<0.001	<0.001
最終観察時点 (LOCF)	36	35.0	9.5	16.4	12.2	-18.6	12.3	<0.001	<0.001
サブタイプスコア									
不注意症状									
最終観察時点 (LOCF)	36	20.8	3.8	10.3	6.7	-10.5	6.6	<0.001	
多動性-衝動性症状									
最終観察時点 (LOCF)	36	14.2	7.0	6.1	6.4	-8.1	6.6	<0.001	

*: p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

** : p 値は対応のある t 検定による。

*¹: last observation carried forward

[CSR 表 LYBD.11.6.]

図 3 に ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアのベースラインから各 Visit における変化を示す。

ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアは Visit ごとに一貫して経時的な改善 (減少) が認められた。

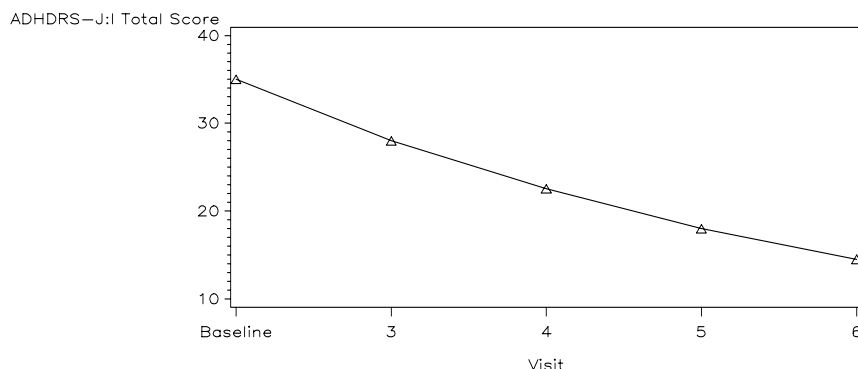


図 3 ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの経時的变化

[CSR 図 LYBD.11.1.]

CGI-ADHD-S スコアのベースラインから最終観察時までの変化量を表 3 に示す。CGI-ADHD-S スコアの平均値は、ベースラインの 5.1 から、最終観察時 (LOCF) には 3.2 まで減少し、統計学的に有意な減少を認めた ($p < 0.001$)。

表 3 CGI-ADHD-S の変化量 (各 Visit 及び LOCF^{*1})

Visit	N	ベースライン		評価時点		変化量		p 値*	p 値**
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
Visit 3 (2 週)	36	5.1	0.8	4.6	0.8	-0.5	0.7	<0.001	<0.001
Visit 4 (4 週)	35	5.0	0.8	4.0	1.0	-1.0	1.2	<0.001	<0.001
Visit 5 (6 週)	35	5.0	0.8	3.5	1.1	-1.5	1.3	<0.001	<0.001
Visit 6 (8 週)	34	5.0	0.8	3.1	1.1	-1.9	1.3	<0.001	<0.001
最終観察時 (LOCF)	36	5.1	0.8	3.2	1.1	-1.9	1.3	<0.001	<0.001

*: p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

** : p 値は対応のある t 検定による。

*¹: last observation carried forward

[CSR 表 LYBD.11.7.]

4.2 反応率

ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコア及び CGI-ADHD-S のスコアを用いて、以下のように反応の基準 (レスポンド) を定義した。

- ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアがベースラインから 25%以上減少した患者
- CGI-ADHD-S のスコアが終了時点で 1 又は 2 になった患者

各 Visit 及び最終観察時 (LOCF) において反応の基準に該当した患者の割合 (反応率) を表 4 に示す。最終観察時において、36 例中 30 例 (83.3%) が ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) のレスポンドに該当し、CGI-ADHD-S では 9 例 (25.0%) がレスポンドに該当した。

表 4 反応率

Visit	ADHD RS-IV 日本語版 (医師用)			CGI-ADHD-S		
	N	n	%	N	n	%
Visit 3 (2 週)	36	14	38.9%	36	0	0.00%
Visit 4 (4 週)	35	20	57.1%	35	2	5.71%
Visit 5 (6 週)	35	26	74.3%	35	4	11.4%
Visit 6 (8 週)	33	29	87.9%	34	9	26.5%
最終観察時点 (LOCF)	36	30	83.3%	36	9	25.0%

N=評価症例数、n=反応の基準を満たした症例数

[CSR 表 LYBD.11.8.]

4.3 AD/HD 病型別の解析

AD/HD の病型別による ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) のベースラインから最終観察時までの変化量を表 5 に示す。

不注意優勢型及び混合型の患者においても総スコアの有意な減少を認め、最終観察時までの変化量の平均値はそれぞれ-18.0、及び-19.2であった。

表 5 ADHD RS-IV 日本語版（医師用）変化量の AD/HD 病型別による解析（LOCF）

AD/HD 病型	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*	p 値**
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
多動性－衝動性優勢型	1	26.0	-	1.0	-	-25.0	-	-	-
不注意優勢型	22	30.8	7.4	12.7	8.2	-18.0	11.1	<0.001	<0.001
混合型	13	42.9	7.6	23.7	14.6	-19.2	14.9	<0.001	<0.001

*: p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

**： p 値は対応のある t 検定による。

[CSR 表 LYBD.11.9.]

4.4 有効性のまとめ

本治験の成績は、アトモキセチンが日本人の小児の AD/HD 患者に有効であることを示している。ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコア及び CGI-ADHD-S スコアは統計学的に有意な減少（改善）が認められた。反応率では、36 例中 30 例（83.3%）が ADHD RS-IV 日本語版（医師用）のレスポonderに該当し、CGI-ADHD-S では 9 例（25.0%）がレスポonderに該当した。AD/HD の病型別では、不注意優勢型及び混合型の患者においても総スコアの統計学的に有意な減少が認められ、日本人小児 AD/HD 患者において不注意症状と多動性－衝動性症状のいずれにも有効であることが示唆された。

5 安全性

5.1 曝露量

アトモキセチンは開始用量を 0.5 mg/kg/日として、最大投与量 1.8 mg/kg/日まで強制的に漸増するものとした。全症例における治験期間の最終日における投与量及び最大投与量のまとめを表 6 に示す。平均最終投与量及び最大投与量はいずれも 1.7 mg/kg/日（標準偏差：0.2 mg/kg/日）であった。

全症例におけるアトモキセチンの投与期間を表 7 に示す。計画投与期間は 56 日であったが、来院間隔に許容範囲を認めたために、曝露日数は 72 日に及んだ。平均投与日数は 55 日、投与期間の中央値は 56 日（範囲：14 日～61 日）であった。

表 6 最終及び最大投与量の要約

項目	アトモキセチン (N=37)
最終投与量 (mg/kg)	
患者数	37
平均値	1.70
中央値	1.72
標準偏差	0.22
最小値	0.56
最大値	1.92
最大投与量 (mg/kg)	
患者数	37
平均値	1.70
中央値	1.72
標準偏差	0.22
最小値	0.56
最大値	1.92

[CSR 表 LYBD.12.1.]

表 7 投与日数の要約

項目	アトモキセチン (N=37)
投与日数計	
患者数	37
平均値	54.92
中央値	56.00
標準偏差	7.57
最小値	14.00
最大値	61.00

[CSR表 LYBD.12.2.]

5.2 有害事象

有害事象の要約を表 8 に示す。治験期間中に死亡及び重篤な有害事象の発現は見られず、37 例中 3 例が有害事象（頭痛 2 例、嘔吐 1 例）により中止し、33 例（89.2%）に 1 件以上の有害事象の発現が認められた。

表 8 有害事象の要約

項目 ^a	N=37 発現例数 (%)
死亡	0 (0%)
重篤な有害事象	0 (0%)
臨床的に重要な有害事象（有害事象による中止）	3 (8.1%)
有害事象	33 (89.2%)

^a 発現例数は複数の項目でカウントされることがある。

[CSR表 LYBD.12.3.]

5.2.1 比較的良好に見られる有害事象

アトモキセチン投与後に認められた有害事象の器官分類別一覧を表 9、重症度別の一覧を表 10 に示す。比較的良好に見られる有害事象（10%以上の発現率）は、食欲減退（8 件、21.6%）、頭痛（8 件、21.6%）、腹痛（7 件、18.9%）、食欲不振（6 件、16.2%）、便秘、鼻咽頭炎、体重減少、及び傾眠（各 5 件、13.5%）並びに下痢（4 件、10.8%）であった。これらの有害事象は、いずれも海外の治験で既に報告済みのものであった。重症度別では、高度の有害事象の発現は認められなかった。

表9 有害事象一覧（器官分類別；MedDRA PT）

発現有害事象	発現例数 (%) N=37	発現有害事象	発現例数 (%) N=37
心臓障害		代謝及び栄養障害	
頻脈	2 (5.4)	食欲減退	8 (21.6)
不整脈	1 (2.7)	食欲不振	6 (16.2)
眼障害		筋骨格系及び結合組織障害	
アレルギー性結膜炎	1 (2.7)	関節痛	2 (5.4)
胃腸障害		神経系障害	
腹痛	7 (18.9)	頭痛	8 (21.6)
便秘	5 (13.5)	傾眠	5 (13.5)
下痢	4 (10.8)	アカシジア	1 (2.7)
口内炎	3 (8.1)	体位性めまい	1 (2.7)
悪心	2 (5.4)	精神障害	
嘔吐	2 (5.4)	不眠症	2 (5.4)
全身障害及び投与局所様態		易興奮性	1 (2.7)
倦怠感	3 (8.1)	初期不眠症	1 (2.7)
発熱	2 (5.4)	易刺激性	1 (2.7)
胸痛	1 (2.7)	不機嫌	1 (2.7)
感染症及び寄生虫症		睡眠驚愕	1 (2.7)
鼻咽頭炎	5 (13.5)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咽頭炎	3 (8.1)	上気道の炎症	3 (8.1)
β型溶血レンサ球菌感染	1 (2.7)	咳嗽	2 (5.4)
伝染性紅斑	1 (2.7)	喘息	1 (2.7)
ウイルス性胃炎	1 (2.7)	息詰まり感	1 (2.7)
胃腸炎	1 (2.7)	咽喉頭疼痛	1 (2.7)
単純ヘルペス	1 (2.7)	鼻漏	1 (2.7)
外耳炎	1 (2.7)	くしゃみ	1 (2.7)
臨床検査		皮膚及び皮下組織障害	
体重減少	5 (13.5)	発疹	2 (5.4)
		接触性皮膚炎	1 (2.7)
		多汗症	1 (2.7)

[CSR表 LYBD.12.4.]

表 10 有害事象の重症度別一覧

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		N	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	計 n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		37	27 (73.0)	6 (16.2)	0 (0.0)	33 (89.2)
頭痛	Headache	37	7 (18.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	8 (21.6)
食欲減退	Decreased appetite	37	8 (21.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.6)
腹痛	Abdominal pain	37	7 (18.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (18.9)
食欲不振	Anorexia	37	5 (13.5)	1 (2.7)	0 (0.0)	6 (16.2)
便秘	Constipation	37	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.5)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	37	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.5)
傾眠	Somnolence	37	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.5)
体重減少	Weight decreased	37	3 (8.1)	2 (5.4)	0 (0.0)	5 (13.5)
下痢	Diarrhoea	37	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)
倦怠感	Malaise	37	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
咽頭炎	Pharyngitis	37	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
口内炎	Stomatitis	37	2 (5.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (8.1)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	37	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
関節痛	Arthralgia	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
咳嗽	Cough	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
不眠症	Insomnia	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
悪心	Nausea	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
発熱	Pyrexia	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
発疹	Rash	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
頻脈	Tachycardia	37	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (5.4)
嘔吐	Vomiting	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
アカシジア	Akathisia	37	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
不整脈	Arrhythmia	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
喘息	Asthma	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胸痛	Chest pain	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
息詰まり感	Choking sensation	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
体位性めまい	Dizziness postural	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
伝染性紅斑	Erythema infectiosum	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
易興奮性	Excitability	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃腸炎	Gastroenteritis	37	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
単純ヘルペス	Herpes simplex	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
多汗症	Hyperhidrosis	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
初期不眠症	Initial insomnia	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
気分変動	Mood altered	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
不機嫌	Morose	37	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
外耳炎	Otitis externa	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
鼻漏	Rhinorrhoea	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
睡眠驚愕	Sleep terror	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
くしゃみ	Sneezing	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
ウイルス性胃炎	Gastritis viral	37	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
β型溶血レンサ球菌感染	Beta haemolytic streptococcal infection	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。

[新規の解析]

表 11 すべての因果関係を否定できない有害事象：重症度別表示

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)	N	軽度	中等度	高度	計	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
1件以上の有害事象が認められた症例数	37	22 (59.5)	5 (13.5)	0 (0.0)	27 (73.0)	
食欲減退	Decreased appetite	37	7 (18.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (18.9)
体重減少	Weight decreased	37	3 (8.1)	2 (5.4)	0 (0.0)	5 (13.5)
腹痛	Abdominal pain	37	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)
食欲不振	Anorexia	37	3 (8.1)	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (10.8)
頭痛	Headache	37	3 (8.1)	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (10.8)
便秘	Constipation	37	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
倦怠感	Malaise	37	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
傾眠	Somnolence	37	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
悪心	Nausea	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
頻脈	Tachycardia	37	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (5.4)
嘔吐	Vomiting	37	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
アカシジア	Akathisia	37	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
不整脈	Arrhythmia	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
関節痛	Arthralgia	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
息詰まり感	Choking sensation	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
下痢	Diarrhoea	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
体位性めまい	Dizziness postural	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
多汗症	Hyperhidrosis	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
不眠症	Insomnia	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
気分変動	Mood altered	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
不機嫌	Morose	37	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
発熱	Pyrexia	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
口内炎	Stomatitis	37	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。

[T12ADVE_ALL.XLS, Table2.7.4.50.2]

5.2.2 臨床的に重要な有害事象

有害事象により 3 例が治験を中止した。治験中止の原因となった有害事象は、頭痛 2 例及び嘔吐 1 例であった。中止例 3 例の有害事象の詳細を表 12 に示す。

表 12 有害事象による中止例の詳細一覧

患者番号 0303	0.5 mg/kg/日投与開始から 4 日後に頭痛が発現し、1.8 mg/kg/日投与開始後にこの症状が増悪した。症状の増悪により治験薬の服薬が中止され、中止の翌日に症状は消失した。
患者番号 0601	1.8 mg/kg/日投与開始の翌日に軽度の頭痛が発現し、被験者は緊急来院した。この事象の発現及び効果が不十分であったことから治験が中止された。発現日の 3 日後に症状は消失した。
患者番号 1202	1.8 mg/kg/日の投与開始より 5 日後と 9 日後に 2 回の嘔吐を認めた。2 回目の嘔吐発現の際に、食欲減退、倦怠感の症状があったことから、中止を決定した。中止翌日に症状は消失した。

5.3 臨床検査値

臨床検査値のベースラインから最終観察時までの変化を表 13 に示す。

統計学的に有意な変動を認めた検査項目は、ヘモグロビン、赤血球数、尿比重、AST (GOT)、ALT (GPT)、CPK、ALP、チロキシン (T4)、尿素窒素、塩素、及び総蛋白であった。しかし、いずれの変化量も小さく、また小児の基準値を超えるものがなかったことから、臨床上問題となるものでないと考えられた。

治験期間中に臨床検査値異常を示した患者について、治験期間中に新たに基準値上限を上回った症例、治験期間中に新たに基準値下限を下回った症例、及び治験期間中に新たに尿検査異常を示した症例の割合を表 14 に示す。臨床検査値異常が複数の患者で報告された項目も認められたが、個々の値について臨床上問題となると判定された異常値は認められなかった。

表 13 臨床検査値の各項目ごとの変化量

臨床検査項目	単位	N	ベースライン		変化量		p 値	
			平均値	SD	平均値	SD	増加	減少
ヘマトクリット	%	36	40.578	2.625	0.578	2.234	0.138	----
ヘモグロビン	g/dL	36	13.519	0.910	0.289	0.660	0.011	----
赤血球数	×10 ⁴ /μL	36	474.389	30.586	10.333	24.333	0.022	----
白血球数	/μL	36	6881.11	2302.40	-477.50	1834.53	----	0.254
好中球	%	36	45.611	8.865	0.028	11.572	0.835	----
リンパ球	%	36	43.167	8.178	0.472	10.405	0.748	----
単球	%	36	6.222	1.869	-0.500	2.535	----	0.267
好酸球	%	36	4.306	3.846	-0.056	2.888	----	0.813
好塩基球	%	36	0.694	0.786	0.028	1.108	0.890	----
平均赤血球容積	fL	36	85.667	3.726	-0.583	1.918	----	0.072
血小板数	×10 ⁴ /μL	36	29.008	5.586	0.792	4.783	0.482	----
尿比重	-	36	1.024	0.008	0.003	0.008	0.038	----
AST (GOT)	U/L	36	27.500	7.640	-2.444	4.669	----	<0.001
ALT (GPT)	U/L	36	20.778	17.833	-3.889	10.482	----	0.009
CPK	U/L	36	175.250	92.878	-32.333	60.631	----	<0.001
ALP	U/L	36	837.556	273.598	-55.972	132.162	----	0.003
γ-GTP (GGPT/SGGT/YGGT)	U/L	36	17.000	10.094	-0.972	4.306	----	0.294
チロキシシン (T4)	μg/dL	36	7.933	1.587	0.611	1.091	0.002	----
甲状腺刺激ホルモン	μU/mL	36	1.792	0.880	-0.164	0.595	----	0.127
尿素窒素	mg/dL	36	14.900	3.950	-1.311	3.558	----	0.015
クレアチニン	mg/dL	36	0.642	0.118	0.000	0.086	----	----
カルシウム	mg/dL	36	9.603	0.392	0.108	0.442	0.189	----
無機リン	mg/dL	36	4.850	0.584	0.008	0.541	0.916	----
ナトリウム	mEq/L	36	140.111	1.410	-0.028	1.812	----	0.890
カリウム	mEq/L	36	4.186	0.297	-0.056	0.397	----	0.426
塩素	mEq/L	36	102.694	1.546	-0.694	2.136	----	0.042
総蛋白	g/dL	36	7.081	0.304	0.183	0.389	0.009	----
アルブミン	g/dL	36	4.414	0.295	0.047	0.226	0.239	----
空腹時血糖	mg/dL	36	84.944	12.574	-1.750	17.087	----	0.465
尿酸	mg/dL	36	4.536	1.333	-0.106	0.684	----	0.132
コレステロール	mg/dL	36	169.444	32.575	-1.361	17.383	----	0.636
総ビリルビン	mg/dL	36	0.506	0.370	0.014	0.188	0.432	----

N = ベースライン及び投与開始後の測定値を1つ以上有する患者数

SD = 標準偏差 ; p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

変化量 = 最終観察時の測定値 - ベースラインの測定値

ベースライン : 投与開始前の最終観測データ

最終観察時 : 投与後の最終観測データ (LOCF)

[CSR 表 LYBD.12.6.]

表 14 臨床検査値異常を示した患者の割合

臨床検査項目	低値*		高値**		異常	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n
1 件以上の臨床検査値異常ありの症例						
ヘマトクリット	36	0	36	5 (13.9)	-	-
ヘモグロビン	36	0	36	5 (13.9)	-	-
赤血球数	36	0	36	1 (2.8)	-	-
白血球数	34	1 (2.9)	35	0	-	-
好中球	19	7 (36.8)	29	3 (10.3)	-	-
リンパ球	33	4 (12.1)	22	7 (31.8)	-	-
単球	34	4 (11.8)	31	1 (3.2)	-	-
好酸球	26	3 (11.5)	24	2 (8.3)	-	-
好塩基球	36	0	36	0	-	-
平均赤血球容積	36	2 (5.6)	34	0	-	-
血小板数	35	0	36	0	-	-
AST (GOT)	36	0	32	1 (3.1)	-	-
ALT (GPT)	36	0	31	4 (12.9)	-	-
CPK	36	0	33	0	-	-
ALP	36	0	28	0	-	-
γ-GTP (GGPT/SGGT/YGGT)	36	0	31	0	-	-
チロキシン (T4)	31	0	36	0	-	-
甲状腺刺激ホルモン	36	0	34	0	-	-
尿素窒素	36	0	32	1 (3.1)	-	-
クレアチニン	36	0	36	1 (2.8)	-	-
カルシウム	35	0	36	0	-	-
無機リン	35	0	33	1 (3.0)	-	-
ナトリウム	36	0	36	0	-	-
カリウム	36	0	36	0	-	-
塩素	36	3 (8.3)	36	0	-	-
総蛋白	35	0	36	2 (5.6)	-	-
アルブミン	34	0	35	0	-	-
空腹時血糖	34	1 (2.9)	32	4 (12.5)	-	-
尿酸	34	1 (2.9)	34	0	-	-
コレステロール	36	0	32	0	-	-
総ビリルビン	36	0	34	1 (2.9)	-	-
尿比重	36	0	26	7 (26.9)	-	-
尿糖	-	-	-	-	36	0
尿沈査－赤血球	-	-	-	-	35	0
尿沈査－白血球	-	-	-	-	34	3 (8.8)
尿沈査－上皮細胞	-	-	-	-	33	0
尿蛋白	-	-	-	-	36	1 (2.8)
尿潜血	-	-	-	-	35	0

異常有: ベースラインの測定値を有する症例のうち、試験期間中に 1 件以上異常高値、異常低値、又は異常値の基準を満たした症例

低値*: ベースラインで基準値内又は高値であり、治験期間中に基準値下限を下回った症例

高値**: ベースラインで基準値内又は低値であり、治験期間中に基準値上限を上回った症例

[CSR 表 LYBD.12.7.]

5.4 バイタルサイン

バイタルサインのベースラインから最終観察時までの変化を表 15 に示す。脈拍数、身長及び体重において、統計学的に有意な変化が認められた ($p < 0.01$)。脈拍数の増加は、本剤のノルアドレナリンに対する作用から予測されたものであり、臨床上問題となる程度の増加ではないと考えられた。体重減少については、過去の臨床試験においても

本剤の短期間の投与により減少することが認められている。身長増加は正常な成長過程のものであると考えられた。

5.5 心電図

心電図及び心拍数のベースラインからの変化を表 16 に示す。心拍数及び QRS 間隔で認められた変化については、正常範囲内の変動と考えられた。

QT 間隔の補正に関しては、Bazett 法、Fridericia 法、Data driven 法など複数の補正方法を用いた。Bazett 法による補正式は一般によく用いられるが、本剤使用時に見られるように心拍数が増加する場合にはその影響を過剰に補正してしまうため、Fridericia 法又は、Data driven 法による補正式がより適切であると考えられる。QTc 間隔の変化において Bazett 法、Data driven 法による補正值ではベースラインに比べ最終観察時の観測値に統計学的な有意差が認められたが、Fridericia 法による補正值には有意差は認められなかった。これらの変化は、一般的に QTc 間隔において認められるとされる生理的な変動の範囲内 (Migaux ML et al. 1996) であったことから、臨床的に問題があるとは考えられなかった。

5.6 安全性のまとめ

治験期間中に死亡及び重篤な有害事象の発現は見られず、37 例中 3 例が有害事象により中止し、33 例 (89.2%) に 1 件以上の有害事象の発現が認められた。

比較的良好に見られる有害事象 (10%以上の発現率) は、食欲減退 (8 件、21.6%)、頭痛 (8 件、21.6%)、腹痛 (7 件、18.9%)、食欲不振 (6 件、16.2%)、便秘、鼻咽頭炎、体重減少、及び傾眠 (各 5 件、13.5%) 並びに下痢 (4 件、10.8%) であった。高度の有害事象の発現はなく、これらの有害事象は、いずれも海外の治験で既に報告済みのものであった。

脈拍数及び体重において、統計学的に有意な変化が認められた。脈拍数の増加は、本剤のノルアドレナリンに対する作用から予測されたものであり、体重減少は、過去の臨床試験においても本剤の短期間の投与により減少することが報告されている。

心電図で認められた心拍数及び QRS 間隔の変化は、正常範囲内の変動と考えられた。

以上、本治験において、日本人小児 AD/HD 患者におけるアトモキセチン 1.8 mg/kg/日までの安全性と忍容性が確認された。

表 15 バイタルサイン・身長・体重の変化

	N	ベースライン			最終観察時点			変化量					p 値*
		平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	LCI	UCI	
脈拍数(bpm)	37	81.9	80.0	12.2	92.3	90.0	14.5	10.4	12.0	14.1	5.8	14.9	<0.001
身長 (cm)	37	138.6	135.5	16.2	139.8	136.7	16.2	1.2	1.0	0.8	0.9	1.5	<0.001
体重 (kg)	37	36.6	33.5	14.3	35.5	30.3	14.1	-1.1	-1.0	1.1	-1.5	-0.8	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	37	103.7	104.0	12.9	102.3	103.0	9.4	-1.4	-1.0	14.5	-6.0	3.3	0.790
拡張期血圧(mmHg)	37	57.9	58.0	8.9	59.7	60.0	8.6	1.8	2.0	11.8	-2.0	5.6	0.354

変化量 = 最終観察時の観測値 - ベースラインの観測値 ; LCI = 95%信頼区間の下限値、UCI = 95%信頼区間の上限値

ベースライン : 投与開始前の最終観測値、最終観察時点 : 投与後の最終観測データ (LOCF)

* p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

[CSR 表 LYBD.12.8.]

表 16 心電図及び心拍数の変化

	N	ベースライン			最終観察時			変化量					p 値*
		平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	LCI	UCI	
心拍数 (bpm)	37	74.0	75.0	10.4	88.1	86.0	14.1	14.1	13.0	13.5	9.8	18.4	<0.001
RR 間隔 (msec)	37	827.1	800.0	123.5	696.7	697.7	104.2	-130	-124	130.1	-172	-88.5	<0.001
QRS 間隔 (msec)	37	80.4	80.0	7.5	82.9	84.0	7.5	2.5	3.0	4.4	1.1	3.9	<0.001
補正 QT 間隔 (msec; Bazett 法)	37	395.3	395.0	17.1	409.6	411.0	18.7	14.3	16.0	20.6	7.7	21.0	<0.001
補正 QT 間隔 (msec; Data driven 法)	37	386.1	383.7	15.9	392.6	391.9	16.8	6.6	8.2	17.5	0.9	12.2	0.026
補正 QT 間隔 (msec; Fridericia 法)	37	381.7	380.3	16.0	384.5	382.6	17.0	2.7	4.5	17.0	-2.7	8.2	0.294

N = ベースライン及び投与後の測定値の両方を有する患者数 ; SD = 標準偏差、変化量 = 最終観察時の観測値 - ベースラインの観測値

LCI = 95%信頼区間の下限値、UCI = 95%信頼区間の上限値

* p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

Bazett 法 : $QTc = (QT/RR)^{1/2}$

Data driven 法 : $QTc = (QT/RR)^{0.39}$ [LY139603 の小児を対象とした試験 (HFBC、HFBD、HFBK、HFBE、LYAC 試験) におけるベースラインデータを用いて、RR 間隔と補正 QT 間隔との相関が 0 となるように補正値を算出した]

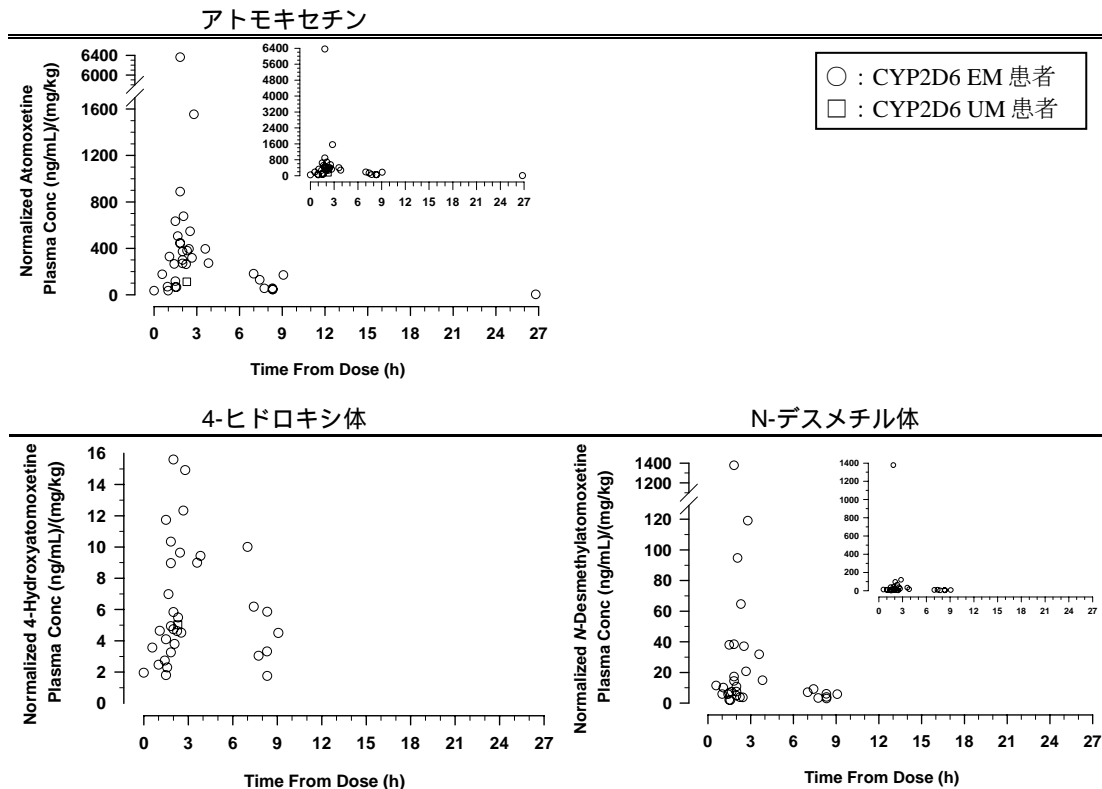
Fridericia 法 : $QTcF = (QT/RR)^{1/3}$

[CSR 表 LYBD.12.12.]

6 薬物動態

6.1 血漿中薬物濃度

アトモキシチンを 8 週間投与後の最終来院時又は中止時に採血を行い、定常状態でのアトモキシチン及びその代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の血漿中濃度を検討した（服薬後の採血時刻定めず）。患者は全員 CYP2D6 EM（2 例の UM 含む）に分類され、PM は存在しなかった。図 4 に投与量/体重で基準化したアトモキシチン、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の血漿中濃度を、図 5 に投与量/体重で基準化しないアトモキシチン、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の血漿中濃度を示した。1 例の患者において、EM 遺伝子型（CYP2D6*2/*5）とは一致しない高いアトモキシチン及び N-デスメチル体の血漿中濃度が認められた。この患者の血漿中薬物濃度は、外国人患者の EM より PM に類似していた。この遺伝子型と表現型の不一致の原因として、過量投与、併用薬の影響あるいは肝機能障害など推測できる要因について調査したが、いずれについても問題は認められず原因を特定することはできなかった。



体重あたりの投与量（mg/kg）で基準化した値を示す。

図 4 日本人小児患者にアトモキシチンを投与したときの投与量及び体重で基準化したアトモキシチン（上）、4-ヒドロキシ体（左下）及び N-デスメチル体（右下）の血漿中濃度推移

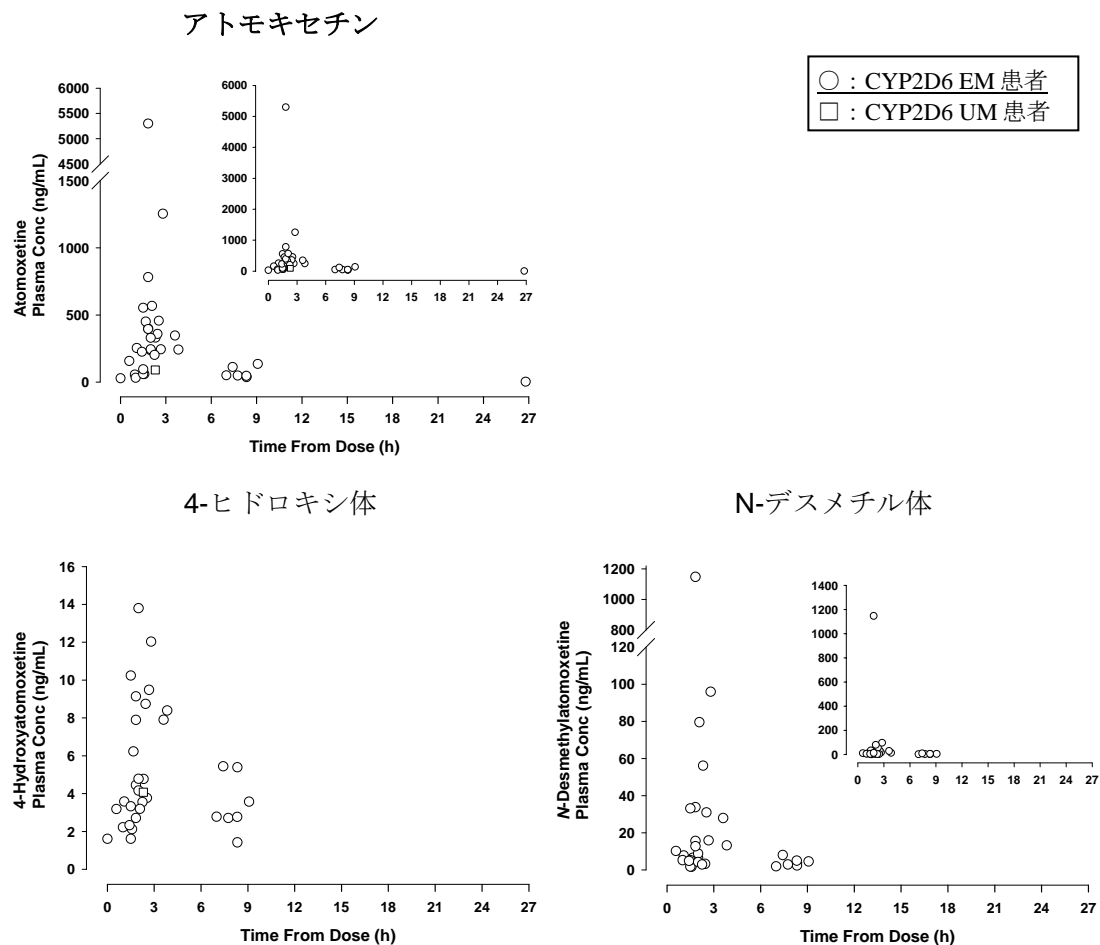


図5 日本人小児患者にアトモキセチンを投与したときのアトモキセチン（上）、4-ヒドロキシ体（左下）及びN-デスメチル体（右下）の血漿中濃度推移

6.2 薬物動態のまとめ

1例の日本人EM患者においてCYP2D6からは予測できない高い血中濃度を示したが、重篤な有害事象は認められず試験も完了したことから、アトモキセチン投与時の忍容性は確認されたものと考えられた。

B4Z-JE-LYDA 試験

アトモキセチン (LY139603) の小児における
注意欠陥 / 多動性障害患者に対する長期継続投与試験

1 治験デザイン及び計画の概要

<p>目的</p>	<p>1. 主要目的 本治験に先立って実施される小児におけるプラセボ対照二重盲検比較試験 (LYBC 試験) の完了症例を対象として、アトモキセチンの長期投与時の安全性と忍容性を検討する。</p> <p>2. 副次的目的</p> <p>(1) アトモキセチンの長期投与時における有効性を ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) のスコアにより検討する。</p> <p>(2) アトモキセチンの長期投与時における有効性を、AD/HD 概括重症度により検討する。</p> <p>(3) アトモキセチン及びその代謝物の血漿中薬物濃度を測定し、用量及び CYP2D6 代謝能との関連を評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>非盲検、無対照、長期継続投与試験</p>
<p>試験方法</p>	<p>治験期間 I：適格性評価及び用量調整期間。アトモキセチン 0.5 mg/kg/日から投与を開始し、治験医師の判断により 1.2 mg/kg/日まで増量する。</p> <p>治験期間 II：長期継続投与期間。治験薬の投与を少なくとも 6 カ月間 (26 週、182 日) 継続し、最長 3 年間投与できる。</p>
<p>症例数</p>	<p>データカットオフ日：20██年██月██日 アトモキセチン投与例数：228 例 投与継続例数：187 例 中間解析対象例 (症例報告書回収例)：121 例</p>
<p>主な選択基準</p>	<p>(1) LYBC 試験の二次登録時に LYBC 試験に定める全ての診断及び対象 (選択 / 除外) 基準を満たし、LYBC 試験を完了した上で、本治験への参加を希望している患者</p> <p>(2) 心電図の異常所見の基準に該当していない患者</p> <p>(3) 治験薬を服薬させ被験者に付き添い通院する責務を負う代諾者及び被験者が予定どおり来院できること、及び治験実施計画書に定められているすべての観察並びに検査を被験者に対し実施できることが治験責任医師又は治験分担医師により確認されている患者</p> <p>(4) 被験者及び代諾者が、治験責任医師又は治験分担医師及び治験協力者と適切なコミュニケーションがとれる程度の教育レベルと理解力を有している患者</p>

主な除外基準	<p>(1) 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験依頼者の社員、あるいは、これら治験関係者の家族</p> <p>(2) 双極性障害又は統合失調症及び他の精神病性障害の診断歴を有する患者</p> <p>(3) LYBC 試験に参加している期間に抗精神病薬を服薬した患者</p> <p>(4) LYBC 試験に参加している期間に本治験薬以外の承認されていない未承認薬剤の投与を受けた患者</p> <p>(5) LYBC 試験に参加している期間にアルコール又は薬物を乱用、もしくは治験医師が乱用とみなす方法で薬物を使用した患者</p> <p>(6) LYBC 試験に参加している期間にモノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) を使用した患者</p>
治験薬、用量及び投与方法	<p>アトモキセチン 5 mg、10 mg、25 mg カプセル。1日2回朝夕投与。開始用量を 0.5 mg/kg/日とし、用量の調整は治験責任医師または分担医師の判断により 1.2 mg/kg/日の用量範囲（最大 1.5 mg/kg/日）又は 100 mg/日のうちいずれか少ない方まで増量することができるものとする。</p>
投与期間	<p>6ヵ月間以上（最長3年）</p>
評価項目	<p><u>主要目的</u> 長期投与時における安全性及び忍容性の検討とする。 安全性評価項目：有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、体重、身長</p> <p><u>副次的目的</u> 有効性：ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の総スコア及びサブタイプスコア、AD/HD 概括重症度</p>
解析方法	<p>治験薬服薬開始後に新たに発現、又はベースライン以後に悪化した有害事象（TEAE）を有害事象の集計に用いた。</p> <p>臨床検査値、バイタルサイン及び心電図間隔については、ベースラインからエンドポイントまでの変化量を算出し、Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて評価した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図間隔のカテゴリカル解析も実施した。</p> <p>有効性評価項目においては、1標本の t 検定（又は Wilcoxon 符号付き順位検定）を用いて、この変化量が 0 と有意に異なるか否かを評価した。</p> <p>安全性及び有効性の解析において、ベースラインをアトモキセチン投与前の最終観察時点とした。すなわち、LYBC 試験においてアトモキセチンが投与された患者の場合は LYBC 試験のベースライン値を、また LYBC 試験でプラセボを投与された患者の場合は LYDA 試験のベースライン値を用いた。最終観察時点には各投与期間における最終測定値を用いた。</p>
実施医療機関	<p>LYBC 試験に参加した日本国内の 41 施設。</p>
治験実施期間	<p>20■■年■■月～20■■年■■月（予定）</p>
治験実施計画書の変更	<p>LYDA 試験では当初、アトモキセチンの最高投与量を 1.2 mg/kg/日（又は 100 mg/日のいずれか少ない用量）としており、本項に含めた解析のデータカットオフ日である 20■■年■■月■■日時点では、長期継続投与試験での最高投与量は 1.2 mg/kg/日の用量範囲の最大値である 1.5 mg/kg/日であった。</p> <p>LYBC 試験の結果を受け、20■■年■■月■■日付けで治験実施計画書を改訂し、安全性と忍容性に問題が無い場合には 1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日のいずれか少ない用量まで増量することと変更している。</p>

2 患者の内訳

データカットオフ日（20██年██月██日）時点での患者の内訳を図1及び表1に示した。LYBC試験を完了してLYDA試験に参加し、アトモキセチンを投与された症例が228例、このうち、症例報告書が回収され中間解析の対象となったのが121例であった。

121例中、6カ月の投与期間を終了した患者が80例（66.1%）、6カ月の投与期間に満たず投与継続中であった患者が8例（6.6%）、6カ月の投与期間に満たずに中止した患者が33例（27.3%）であった。0～6カ月の評価期間内で中止理由として最も多かったのは「被験者又は代諾者の意思」11例（9.1%）、次いで「効果不十分」8例（6.6%）であった。有害事象による中止は5例（4.1%）に認められた。

6カ月以上投与例80例中、1年の投与期間を終了した患者が14例（17.5%）、1年の投与期間に満たず投与継続中であった患者が59例（73.8%）、1年の投与期間に満たずに中止した患者が7例（8.8%）であった。6カ月～1年の評価期間内で中止理由として最も多かったのは「被験者又は代諾者の意思」4例（5.0%）であった。有害事象による中止と効果不十分による中止は各1例（1.3%）に認められた。

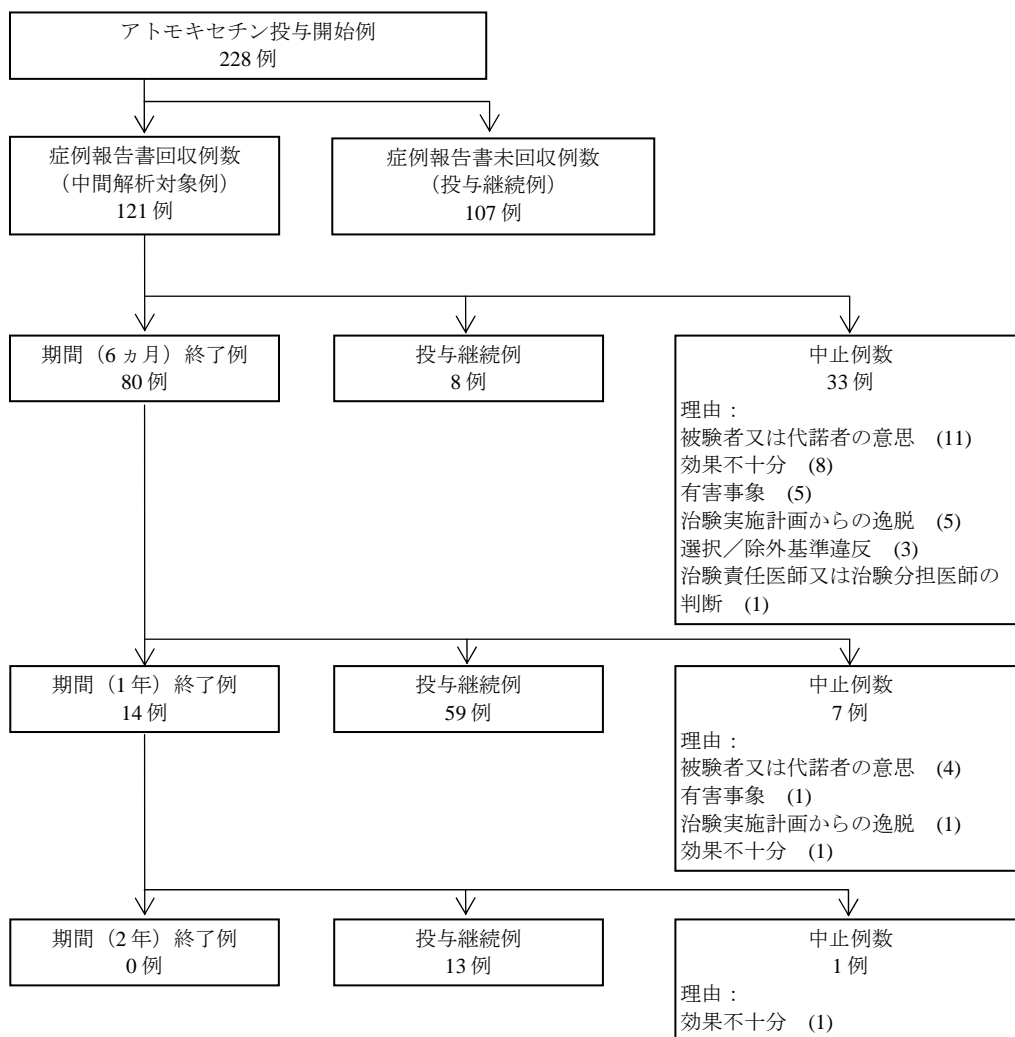


図1 患者の内訳

表 1 中止理由の要約

内訳と中止理由	0～6ヵ月 (N=121)		6ヵ月～1年 (N=80)		1年～2年 (N=14)		2年～3年 (N=0)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
期間終了例	80	(66.1)	14	(17.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
継続例	8	(6.6)	59	(73.8)	13	(92.9)	0	(0.0)
中止例	33	(27.3)	7	(8.8)	1	(7.1)	0	(0.0)
有害事象	5	(4.1)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
選択/除外基準違反	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験実施計画からの逸脱	5	(4.1)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
被験者又は代諾者の意思	11	(9.1)	4	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験責任医師又は治験分担 医師の判断	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
効果不十分	8	(6.6)	1	(1.3)	1	(7.1)	0	(0.0)

期間：

6ヵ月：1日以上182日以下

6ヵ月～1年：183日以上365日以下

1年～2年：366日以上730日以下

2年～3年：731日以上1095日以下

n：上記期間中に中止した又は継続中の症例数

[A_T10_01.tsv]

組入れ症例 228 例に解析除外例はなく 228 例全例を有効性及び安全性解析対象集団 (FAS) とした。

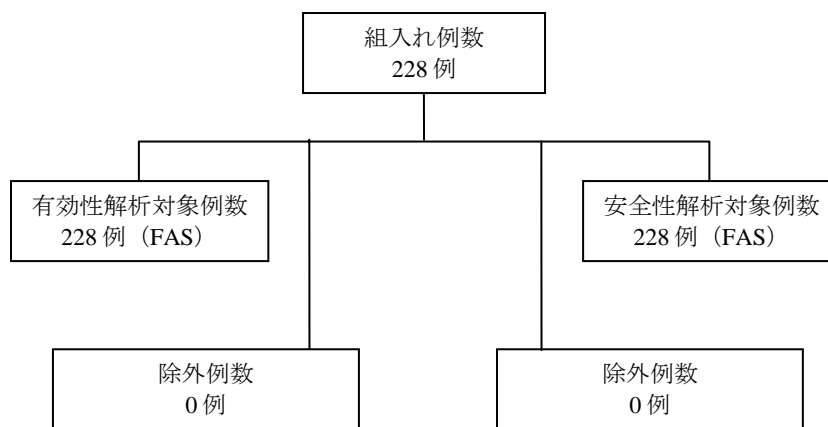


図 2 LYDA 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

患者の人口統計学的特性及びその他の患者特性を表 2 及び表 3 に示した。

LYBC 試験の投与群別では、プラセボ群から 28 例、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群 (以下、ATX_0.5 群) から 31 例、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群 (以下、ATX_1.2 群) から 30 例、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群 (以下、ATX_1.8 群) から 32 例が登録された。男女別の内訳は、男性 109 例 (90.1%) 及び女性 12 例 (9.9%) であった。年齢の中央値は 10.03 歳 (範囲：6.35～17.83 歳) であり、CYP2D6 遺伝子型は全例 EM 型であった。

また、LYDA 試験の参加時点での ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアは、先行した LYBC 試験の最終 Visit での値を示すため、LYBC 試験で ATX_1.8 群であった患者の平均値は低かった。

表 2 人口統計学的特性

項目		合計 (N=121)	LYBC 試験での投与群			
			プラセボ (N=28)	ATX_0.5 (N=31)	ATX_1.2 (N=30)	ATX_1.8 (N=32)
性別	男	109(90.1)	23(82.1)	29(93.5)	30(100.0)	27(84.4)
	女	12(9.9)	5(17.9)	2(6.5)	0(0.0)	5(15.6)
人種	東アジア	121(100.0)	28(100.0)	31(100.0)	30(100.0)	32(100.0)
年齢	症例数	121	28	31	30	32
	平均	10.44	11.02	10.10	10.32	10.37
	標準偏差	2.41	2.00	2.37	2.51	2.70
	最小値	6.35	7.78	6.82	6.69	6.35
	中央値	10.03	10.83	9.53	9.69	10.20
	最大値	17.83	15.02	16.25	17.68	17.83
年齢（歳）	6	4(3.3)	0(0.0)	1(3.2)	2(6.7)	1(3.1)
	7	15(12.4)	1(3.6)	4(12.9)	3(10.0)	7(21.9)
	8	21(17.4)	5(17.9)	6(19.4)	5(16.7)	5(15.6)
	9	19(15.7)	3(10.7)	8(25.8)	6(20.0)	2(6.3)
	10	15(12.4)	5(17.9)	3(9.7)	4(13.3)	3(9.4)
	11	15(12.4)	4(14.3)	3(9.7)	2(6.7)	6(18.8)
	12	17(14.0)	6(21.4)	3(9.7)	4(13.3)	4(12.5)
	13	5(4.1)	2(7.1)	0(0.0)	2(6.7)	1(3.1)
	14	5(4.1)	1(3.6)	1(3.2)	1(3.3)	2(6.3)
	15	2(1.7)	1(3.6)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
	16	1(0.8)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
17	2(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(3.1)	
CYP2D6 遺伝子型	EM	121(100.0)	28(100.0)	31(100.0)	30(100.0)	32(100.0)
AD/HD 病型	不注意優勢型	67(55.4)	18(64.3)	16(51.6)	16(53.3)	17(53.1)
	多動性 - 衝動性優勢型	7(5.8)	1(3.6)	2(6.5)	2(6.7)	2(6.3)
	混合型	47(38.8)	9(32.1)	13(41.9)	12(40.0)	13(40.6)
中枢刺激薬の使用経験の有無	有	77(63.6)	18(64.3)	20(64.5)	18(60.0)	21(65.6)
	無	44(36.4)	10(35.7)	11(35.5)	12(40.0)	11(34.4)
身長	症例数	121	28	31	30	32
	平均	138.09	140.05	136.76	137.69	138.03
	標準偏差	13.55	11.94	13.35	13.79	15.18
	最小値	116.50	122.60	116.50	119.80	116.50
	中央値	136.00	139.40	133.50	133.35	139.05
	最大値	168.00	165.80	168.00	165.50	166.60
体重	症例数	121	28	31	30	32
	平均	34.68	36.96	33.63	34.80	33.58
	標準偏差	10.80	10.60	10.73	11.32	10.72
	最小値	20.00	24.20	20.00	20.40	20.70
	中央値	31.00	34.90	30.20	30.60	30.00
	最大値	68.20	63.60	68.20	64.60	63.00
WISC-III	症例数	118	28	30	29	31
	平均	98.27	95.11	96.80	99.28	101.61
	標準偏差	15.38	16.96	13.61	14.90	15.94
	最小値	63.00	67.00	71.00	67.00	63.00
	中央値	98.00	93.00	94.00	100.00	101.00
	最大値	137.00	127.00	120.00	126.00	137.00

[Table LYDA.11.2.tsv]

表 3 その他の患者特性

項目		合計 (N=121)	LYBC 試験での投与群			
			プラセボ (N=28)	ATX_0.5 (N=31)	ATX_1.2 (N=30)	ATX_1.8 (N=32)
VI ADHD RS-IV(日本語版：医師用) 総スコア ^{*1}	症例数	121	28	31	30	32
	平均	22.07	23.50	22.65	23.77	18.69
	標準偏差	10.82	11.48	11.78	10.11	9.57
	最小値	0.00	3.00	6.00	2.00	0.00
	中央値	21.00	20.00	21.00	21.50	18.00
	最大値	52.00	52.00	46.00	49.00	37.00
VI ADHD RS-IV(日本語版：医師用) 不注意サブタイプスコア ^{*1}	症例数	121	28	31	30	32
	平均	13.52	15.50	12.61	14.33	11.91
	標準偏差	6.05	6.24	5.99	5.63	5.96
	最小値	0.00	2.00	3.00	2.00	0.00
	中央値	13.00	15.50	11.00	14.00	12.00
	最大値	26.00	26.00	26.00	26.00	24.00
VI ADHD RS-IV(日本語版：医師用) 多動性・衝動性サブタイプスコア ^{*1}	症例数	121	28	31	30	32
	平均	8.55	8.00	10.03	9.43	6.78
	標準偏差	6.13	6.84	6.56	5.72	5.11
	最小値	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00
	中央値	9.00	6.50	9.00	10.00	5.50
	最大値	27.00	27.00	22.00	24.00	18.00
VI ADHD 概括重症度 ^{*1}	症例数	121	28	31	30	32
	平均	3.93	4.21	3.94	3.90	3.72
	標準偏差	1.06	1.17	1.06	1.06	0.96
	最小値	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	中央値	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
	最大値	7.00	6.00	7.00	6.00	6.00
AD/HD 発症年齢	症例数	121	28	31	30	32
	平均	3.87	3.64	3.97	3.83	4.00
	標準偏差	1.60	1.54	1.91	1.42	1.52
	最小値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	中央値	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
	最大値	7.00	6.00	7.00	6.00	6.00
AD/HD 発症年齢 (歳)	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	1	11(9.1)	3(10.7)	5(16.1)	1(3.3)	2(6.3)
	2	15(12.4)	4(14.3)	3(9.7)	4(13.3)	4(12.5)
	3	25(20.7)	6(21.4)	5(16.1)	9(30.0)	5(15.6)
	4	23(19.0)	5(17.9)	3(9.7)	6(20.0)	9(28.1)
	5	23(19.0)	7(25.0)	6(19.4)	5(16.7)	5(15.6)
	6	23(19.0)	3(10.7)	8(25.8)	5(16.7)	7(21.9)
	7	1(0.8)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
AD/HD 罹病期間	症例数	121	28	31	30	32
	平均	6.07	6.89	5.65	5.97	5.84
	標準偏差	2.69	2.15	3.26	2.17	2.90
	最小値	1.00	3.00	1.00	3.00	1.00
	中央値	6.00	7.00	5.00	5.00	6.00
	最大値	13.00	13.00	13.00	11.00	13.00
AD/HD 罹病期間 (年)	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	1	3(2.5)	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	1(3.1)
	2	4(3.3)	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	2(6.3)
	3	17(14.0)	2(7.1)	6(19.4)	3(10.0)	6(18.8)
	4	13(10.7)	2(7.1)	5(16.1)	4(13.3)	2(6.3)
	5	19(15.7)	2(7.1)	4(12.9)	9(30.0)	4(12.5)
	6	13(10.7)	5(17.9)	0(0.0)	4(13.3)	4(12.5)
	7	20(16.5)	7(25.0)	3(9.7)	4(13.3)	6(18.8)
	8	8(6.6)	5(17.9)	1(3.2)	1(3.3)	1(3.1)
	9	11(9.1)	3(10.7)	2(6.5)	3(10.0)	3(9.4)
	10	6(5.0)	1(3.6)	4(12.9)	0(0.0)	1(3.1)
	11	3(2.5)	0(0.0)	1(3.2)	2(6.7)	0(0.0)
	12	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
	13	3(2.5)	1(3.6)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.1)
反抗挑戦性障害	有	22(18.2)	5(17.9)	3(9.7)	6(20.0)	8(25.0)
	無	99(81.8)	23(82.1)	28(90.3)	24(80.0)	24(75.0)
行為障害	有	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
	無	120(99.2)	28(100.0)	31(100.0)	30(100.0)	31(96.9)

(続く)

表 3 その他の患者特性（続き）

項目		合計 (N=121)	LYBC 試験での投与群			
			プラセボ (N=28)	ATX 0.5 (N=31)	ATX 1.2 (N=30)	ATX 1.8 (N=32)
広場恐怖を伴わないパニック障害	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	121(100.0)	28(100.0)	31(100.0)	30(100.0)	32(100.0)
分離不安障害	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	121(100.0)	28(100.0)	31(100.0)	30(100.0)	32(100.0)
社会恐怖	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	121(100.0)	28(100.0)	31(100.0)	30(100.0)	32(100.0)
特定の恐怖症	有	3(2.5)	1(3.6)	0(0.0)	1(3.3)	1(3.1)
	無	118(97.5)	27(96.4)	31(100.0)	29(96.7)	31(96.9)
広場恐怖	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	121(100.0)	28(100.0)	31(100.0)	30(100.0)	32(100.0)
広場恐怖を伴うパニック障害	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	121(100.0)	28(100.0)	31(100.0)	30(100.0)	32(100.0)
全般性不安障害	有	1(0.8)	1(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	27(96.4)	31(100.0)	30(100.0)	32(100.0)
強迫性障害	有	1(0.8)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	28(100.0)	30(96.8)	30(100.0)	32(100.0)
大うつ病性障害	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	28(100.0)	30(96.8)	30(100.0)	32(100.0)
大うつ病性障害 - メランコリー型 うつ病	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	28(100.0)	30(96.8)	30(100.0)	32(100.0)
大うつ病性障害 - 季節型	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	28(100.0)	30(96.8)	30(100.0)	32(100.0)
大うつ病性障害 - 非定型うつ病	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	28(100.0)	30(96.8)	30(100.0)	32(100.0)
気分変調性障害	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	28(100.0)	30(96.8)	30(100.0)	32(100.0)
特定不能のうつ病性障害	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	28(100.0)	30(96.8)	30(100.0)	32(100.0)
適応障害-抑うつ気分を伴うもの	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	無	120(99.2)	28(100.0)	30(96.8)	30(100.0)	32(100.0)

*1: 先行する LYBC 試験の Visit 6 を示す。

[Table LYDA.11.3.tsv、Table LYDA.11.4.tsv]

4 有効性

有効性の解析において、ベースラインをアトモキセチン投与前の最終観察時点とした。すなわち、LYBC 試験においてアトモキセチンが投与された患者の場合は LYBC 試験のベースライン値（LYBC 試験での Visit 2 の値に相当）を、また LYBC 試験でプラセボを投与された患者の場合は LYDA 試験のベースライン値（LYBC 試験での最終 Visit の値に相当）を用いた。最終観察時点には各投与期間における最終測定値を用いた。

4.1 ADHD RS-IV 日本語版（医師用）

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコア及びサブタイプスコアの変化を表 4 に示す。

評価期間 0~6 ヶ月の患者（121 例）の内訳は期間終了例 80 例、継続例 8 例及び中止例 33 例であり、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は-14.2 であった。

評価期間 6 ヶ月~1 年の患者（80 例）の内訳は期間終了例 14 例、継続例 59 例及び中止例 7 例であり、アトモキセチン 6 ヶ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する患者 41 例を対象とした ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は-16.0 であった。

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアでは各評価期間の最終観察時点においてベースラインに比し統計学的に有意な減少が認められた。

サブタイプ別スコアでは、不注意サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、評価期間 0～6 ヶ月で-8.4、評価期間 6 ヶ月～1 年で-9.4 であった。多動性-衝動性サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、評価期間 0～6 ヶ月で-5.8、評価期間 6 ヶ月～1 年で-6.6 であった。いずれのサブタイプスコアにおいても、各評価期間の最終観察時点においてベースラインに比し統計学的に有意な減少が認められた。

表 4 ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコア及びサブタイプスコアの変化

項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
ADHD RS-IV 日本語版医師用合計点	0～6 ヶ月	121	31.4	9.6	17.2	10.8	-14.2	10.1	<0.001
	6 ヶ月～1 年	41	31.5	9.1	15.5	8.8	-16.0	8.8	<0.001
	1 年～2 年	6	27.3	7.1	16.8	4.9	-10.5	8.0	0.024
ADHD RS-IV 日本語版医師用不注意サブタイプスコア	0～6 ヶ月	121	19.0	4.9	10.6	6.0	-8.4	6.4	<0.001
	6 ヶ月～1 年	41	19.2	4.7	9.9	5.1	-9.4	6.0	<0.001
	1 年～2 年	6	17.5	5.6	11.3	3.8	-6.2	6.2	0.058
ADHD RS-IV 日本語版医師用多動性-衝動性サブタイプスコア	0～6 ヶ月	121	12.5	6.7	6.6	5.8	-5.8	5.1	<0.001
	6 ヶ月～1 年	41	12.2	7.2	5.6	4.9	-6.6	5.0	<0.001
	1 年～2 年	6	9.8	7.0	5.5	3.8	-4.3	4.8	0.078

対象

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

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

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

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

*p 値は対応のある t 検定に基づき算出された。

[A_LYDA_T11_06.tsv]

LYBC 試験での投与群別の ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの変化を表 5 に示した。

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、LYBC 試験の投与群がプラセボ群であった患者では-6.7、ATX_0.5 群であった患者では-17.1、ATX_1.2 群であった患者では-14.0、ATX_1.8 群であった患者では-18.3 であった。

本試験における有効性の解析では、ベースラインをアトモキシチン投与前の最終観察時点としており、LYBC 試験でプラセボ群であった患者では、LYDA 試験の Visit 1（LYBC 試験の最終 Visit の値）とし、LYBC 試験でアトモキシチン群であった患者では、LYBC 試験のベースラインとした。また、LYBC 試験でアトモキシチン群であった患者の場合、LYDA 試験参加時点（LYBC 試験の最終観察時点）までに ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの減少が認められていたことから、LYBC 試験でプラセボ群であった患者と比べ、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの変化量が大きく認められたと考えられた。

表5 ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの変化：
LYBC 試験の投与群による部分集団解析

LYBC 試験の投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
プラセボ	28	23.5	11.5	16.8	11.1	-6.7	6.8	<0.001
ATC_0.5	31	33.7	7.4	16.6	10.6	-17.1	10.0	<0.001
ATC_1.2	30	35.2	8.2	21.2	11.3	-14.0	9.1	<0.001
ATC_1.8	32	32.7	6.9	14.4	9.8	-18.3	10.3	<0.001

*p 値は、対応のある t 検定に基づき算出された。

[A_LYDA_T11_11a.tsv]

4.2 CGI-AD/HD-S

CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時までの変化量を表 6 に示した。

CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時までの変化量は、評価期間 0~6 ヶ月では-1.1、評価期間 6 ヶ月~1 年では-1.5 であった。

表 6 CGI-AD/HD-S の変化

項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
CGI-AD/HD-S	0~6 ヶ月	121	4.6	1.0	3.5	1.0	-1.1	1.1	<0.001
	6 ヶ月~1 年	41	4.8	0.9	3.3	0.9	-1.5	1.2	<0.001
	1 年~2 年	6	4.5	0.8	3.3	0.5	-1.2	1.0	0.034

対象

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

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

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

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

*p 値は対応のある t 検定に基づき算出された。

[A_LYDA_T11_08.tsv]

4.3 レスポンダーの割合

レスポンドーを ADHD-RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコア又は CGI-AD/HD-S スコアにより定義し、その割合を表 7 に示した。

レスポンドー (反応 1) の割合は、評価期間 0~6 ヶ月では 71.9% (87/121)、評価期間 6 ヶ月~1 年では 82.9% (34/41) であった。

レスポンドー (反応 2) の割合は、評価期間 0~6 ヶ月では 13.2% (16/121)、評価期間 6 ヶ月~1 年では 19.5% (8/41) であった。

表 7 レスポンダーの割合

評価期間	反応 1*			反応 2**		
	N	n	(%)	N	n	(%)
0～6 ヶ月	121	87	(71.9)	121	16	(13.2)
6 ヶ月～1 年	41	34	(82.9)	41	8	(19.5)
1 年～2 年	6	4	(66.7)	6	0	(0.0)
2 年～3 年	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

* 反応 1： 評価期間内の最終観察時点においてベースラインから ADHD RS-IV 日本語版 医師用総スコアが 25%以上減少

** 反応 2： 評価期間内の最終観察時点において CGI-AD/HD-S が 1 または 2
[A_LYDA_T11_10.tsv]

5 安全性

5.1 曝露状況

アトモキセチンは、1 日用量を 1 日 2 回に分割して投与し、非盲検下で 0.5 mg/kg/日から投与を開始し、最高投与量 1.2 mg/kg/日又は 100 mg/日のいずれか少ない用量まで増量を可能とした。増量は治験医師の判断により行い、前用量は少なくとも 7 日間維持することとした。

LYDA 試験における治験薬の曝露状況を表 8 に、最頻用量の要約を表 9 に示す。

用量維持期間における最終投与量の平均値（1.17 mg/kg/日、1.15 mg/kg/日、1.16 mg/kg/日）及び最終投与量の中央値（1.24 mg/kg/日、1.20 mg/kg/日、1.29 mg/kg/日）は、それぞれ各評価期間を通して同程度であった（括弧内はそれぞれ、評価期間 2～6 ヶ月、6 ヶ月～1 年、1～2 年の順に記載）。また、用量維持期間における平均投与量の平均値（1.16 mg/kg/日、1.15 mg/kg/日、1.14 mg/kg/日）及び平均投与量の中央値（1.25 mg/kg/日、1.22 mg/kg/日、1.29 mg/kg/日）は、それぞれ各評価期間を通して同程度であった。平均値及び中央値のそれぞれで、最終投与量は平均投与量と類似していた。

最頻用量では、いずれの評価期間においても 1.2～1.6 mg/kg/日の用量範囲が最も多く、評価期間 0～6 ヶ月では 64 例（52.9%）、6 ヶ月～1 年では 44 例（55.0%）、1～2 年では 9 例（64.3%）であった。

表 8 アトモセチンの曝露状況 (LYDA 試験)

項目		漸増期間				用量維持期間		
		Visit 2 (~0.5 ヶ月)	Visit 3 (~1 ヶ月)	Visit 4 (~1.5 ヶ月)	来院 5 (~2 ヶ月)	2~6 ヶ月	6 ヶ月~1年	1年~2年
最終投与量 (mg/kg/日)	症例数	121	116	115	110	99	80	14
	平均値	0.51	0.79	1.02	1.14	1.17	1.15	1.16
	標準偏差	0.08	0.15	0.26	0.26	0.26	0.27	0.30
	最小値	0.38	0.38	0.42	0.41	0.43	0.43	0.60
	中央値	0.51	0.81	1.04	1.20	1.24	1.20	1.29
	最大値	0.88	1.11	1.47	1.50	1.50	1.49	1.49
平均投与量 (mg/kg/日)	症例数	121	116	115	110	99	80	14
	平均値	0.51	0.79	1.03	1.14	1.16	1.15	1.14
	標準偏差	0.07	0.15	0.25	0.26	0.26	0.26	0.31
	最小値	0.38	0.38	0.42	0.41	0.42	0.43	0.60
	中央値	0.51	0.81	1.04	1.20	1.25	1.22	1.29
	最大値	0.66	1.11	1.47	1.50	1.45	1.48	1.49

期間:

2~6 ヶ月: Visit 5 以降 182 日以下

6 ヶ月~1年: 183 日以上 365 日以下

1年~2年: 366 日以上 730 日以下

[A_T11_13.tsv]

表 9 最頻用量の要約

用量範囲 (mg/kg/日)	0~6 ヶ月 (N=121)		6 ヶ月~1年 (N=80)		1年~2年 (N=14)		2年~3年 (N=0)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0 - 0.4	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
0.4 - 0.8	23	(19.0)	11	(13.8)	2	(14.3)	0	(0.0)
0.8 - 1.2	33	(27.3)	25	(31.3)	3	(21.4)	0	(0.0)
1.2 - 1.6	64	(52.9)	44	(55.0)	9	(64.3)	0	(0.0)
>=1.6	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[A_LYDA_T11_12.tsv]

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象の要約

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。評価期間 0~6 ヶ月に 5 例が、評価期間 6 ヶ月~1年に 1 例が有害事象により中止した。1 件以上の有害事象は、評価期間 0~6 ヶ月で 88.4% (107/121)、評価期間 6 ヶ月~1年で 68.8% (55/80) に認められた。

1 年間の評価期間に発現した有害事象の一覧を 6 ヶ月以内及び 12 ヶ月以内別に表 24 に示す。

表 10 有害事象の要約

項目	0~3年 (N=121) n (%)	0~6 ヶ月 (N=121) n (%)	6 ヶ月~1年 (N=80) n (%)	1年~2年 (N=14) n (%)	2年~3年 (N=0) n (%)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与中止に至った有害事象	6(5.0)	5(4.1)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象 (TEAE)	109(90.1)	107(88.4)	55(68.8)	8(57.1)	0(0.0)

[Table LYDA.12.3.tsv、Table LYDA.12.6.tsv]

5.2.2 比較的良好に見られた有害事象

LYDA 試験において認められた有害事象のうち、全試験期間での発現率が 5%以上であった事象の期間別有病率を表 11 に示す。

1 件以上の有害事象は、121 例中 109 例 (90.1%) に認められ、評価期間 0~6 ヶ月では 88.4% (107/121)、6 ヶ月~1 年では 68.8% (55/80)、1~2 年では 57.1% (8/14) であり、投与期間の延長に伴って、1 件以上有害事象の発現が増加する傾向は見られなかった。

LYDA 試験で比較的良好に見られた有害事象のうち、全評価期間 (0~3 年) において 10%以上の発現頻度で認められた有害事象は、インフルエンザを除いて、日本で実施した短期投与試験 (LYBC 試験) でも 5%以上の発現頻度で認められた事象であった。

表 11 比較的良好に見られた有害事象の一覧

有害事象 MedDRA PT (Version 9.1)		評価期間				
		0~3 年 (N=121) n (%)	0~6 ヶ月 (N=121) n (%)	6 ヶ月~1 年 (N=80) n (%)	1 年~2 年 (N=14) n (%)	2 年~3 年 (N=0) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		109 (90.1)	107 (88.4)	55 (68.8)	8 (57.1)	0 (0.0)
有害事象が認められなかった症例数		12 (9.9)	14 (11.6)	25 (31.3)	6 (42.9)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	40 (33.1)	36 (29.8)	10 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	24 (19.8)	21 (17.4)	11 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	Abdominal pain	17 (14.0)	15 (12.4)	5 (6.3)	1 (7.1)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	17 (14.0)	13 (10.7)	6 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	Somnolence	17 (14.0)	15 (12.4)	5 (6.3)	1 (7.1)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	16 (13.2)	15 (12.4)	5 (6.3)	1 (7.1)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	16 (13.2)	12 (9.9)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	12 (9.9)	9 (7.4)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	9 (7.4)	8 (6.6)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	9 (7.4)	7 (5.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	9 (7.4)	7 (5.8)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	Constipation	8 (6.6)	6 (5.0)	3 (3.8)	2 (14.3)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	8 (6.6)	7 (5.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	8 (6.6)	8 (6.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	Eczema	7 (5.8)	7 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	Epistaxis	6 (5.0)	5 (4.1)	4 (5.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
紅色汗疹	Heat rash	6 (5.0)	4 (3.3)	3 (3.8)	1 (7.1)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	6 (5.0)	6 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	6 (5.0)	5 (4.1)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

全体(0~3年)で5%以上の事象

[Table LYDA.12.3.tsv]

表 12 比較的良好に見られた因果関係を否定できない有害事象の一覧

有害事象 MedDRA PT (Version 9.1)		評価期間				
		0~3年 (N=121) n (%)	0~6ヵ月 (N=121) n (%)	6ヵ月~1年 (N=80) n (%)	1年~2年 (N=14) n (%)	2年~3年 (N=0) n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		77(63.6)	74(61.2)	35(43.8)	7(50.0)	0(0.0)
有害事象が認められなかった症例数		44(36.4)	47(38.8)	45(56.3)	7(50.0)	0(0.0)
頭痛	Headache	19(15.7)	17(14.0)	9(11.3)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	Somnolence	17(14.0)	15(12.4)	5(6.3)	1(7.1)	0(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	13(10.7)	12(9.9)	5(6.3)	1(7.1)	0(0.0)
腹痛	Abdominal pain	12(9.9)	10(8.3)	4(5.0)	1(7.1)	0(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	11(9.1)	9(7.4)	4(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	Diarrhoea	10(8.3)	9(7.4)	3(3.8)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	Constipation	6(5.0)	4(3.3)	2(2.5)	2(14.3)	0(0.0)
悪心	Nausea	6(5.0)	5(4.1)	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)

全体(0~3年)で5%以上の事象

[Table LYDA.12.4.tsv]

5.2.3 有害事象の重症度別の表示

LYDA 試験において、アトモキセチン群での発現率が 5%以上であった有害事象を報告された最大重症度別に表 13 に示した。

表 13 比較的良好に見られた有害事象の重症度別表示

有害事象 MedDRA PT (Version 9.1)		評価期間	症例数	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		0~3 年	121	78(64.5)	31(25.6)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	78(64.5)	29(24.0)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	46(57.5)	9(11.3)	0(0.0)
		1~2 年	14	6(42.9)	2(14.3)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0~3 年	121	36(29.8)	4(3.3)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	32(26.4)	4(3.3)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	10(12.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2 年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	Headache	0~3 年	121	22(18.2)	2(1.7)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	19(15.7)	2(1.7)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	10(12.5)	1(1.3)	0(0.0)
		1~2 年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹痛	Abdominal pain	0~3 年	121	16(13.2)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	15(12.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	4(5.0)	1(1.3)	0(0.0)
		1~2 年	14	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	Diarrhoea	0~3 年	121	16(13.2)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	12(9.9)	1(0.8)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	6(7.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2 年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	Somnolence	0~3 年	121	16(13.2)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	15(12.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	5(6.3)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2 年	14	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	0~3 年	121	13(10.7)	3(2.5)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	12(9.9)	3(2.5)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	5(6.3)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2 年	14	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
インフルエンザ	Influenza	0~3 年	121	10(8.3)	6(5.0)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	8(6.6)	4(3.3)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	2(2.5)	2(2.5)	0(0.0)
		1~2 年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	Pyrexia	0~3 年	121	12(9.9)	0(0.0)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	9(7.4)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	3(3.8)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2 年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
齲歯	Dental caries	0~3 年	121	7(5.8)	2(1.7)	0(0.0)
		0~6 ヶ月	121	6(5.0)	2(1.7)	0(0.0)
		6~12 ヶ月	80	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2 年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3 年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

(続く)

表 13 比較的良好に見られた有害事象の重症度別表示 (続き)

有害事象 MedDRA PT (Version 9.1)		評価期間	症例数	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
悪心	Nausea	0~3年	121	8(6.6)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	6(5.0)	1(0.8)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	3(3.8)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0~3年	121	8(6.6)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	7(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	3(3.8)	1(1.3)	0(0.0)
		1~2年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	Constipation	0~3年	121	7(5.8)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	6(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	2(2.5)	1(1.3)	0(0.0)
		1~2年	14	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咳嗽	Cough	0~3年	121	8(6.6)	0(0.0)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	7(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	Vomiting	0~3年	121	8(6.6)	0(0.0)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	8(6.6)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	Eczema	0~3年	121	6(5.0)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	6(5.0)	1(0.8)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻出血	Epistaxis	0~3年	121	5(4.1)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	4(3.3)	1(0.8)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	4(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2年	14	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅色汗疹	Heat rash	0~3年	121	6(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	4(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	3(3.8)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2年	14	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	0~3年	121	6(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	6(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0~3年	121	5(4.1)	1(0.8)	0(0.0)
		0~6ヵ月	121	4(3.3)	1(0.8)	0(0.0)
		6~12ヵ月	80	4(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
		1~2年	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2~3年	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

0-3年:1-1095日、0-6ヵ月:1-182日、6-12ヵ月:183-365日、1-2年:366-730日、2-3年:731-1095日
MedDRA PT Ver.9.1

[A_LYDA_T14_09.tsv Rhinitis allergic まで]

5.2.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

重要な有害事象を中止理由となった有害事象又は用量の変更を必要とした有害事象と定義し、それぞれ表 14 又は表 15 に示した。6 例が有害事象により中止し、内訳は評価

ストラテラカプセル

期間 0～6 ヶ月の中止が 5 例、評価期間 6 ヶ月～1 年の中止が 1 例であった。複数の患者で中止理由となった有害事象はなかった。複数の患者で用量の変更が必要となった有害事象は、傾眠 5 例、頭痛 4 例、倦怠感、悪心、動悸及び睡眠障害、各 2 例であった。

表 14 中止に至った有害事象の一覧

事象分類 MedDRA Version 9.1		評価期間				
		0～3 年 (N=121) n (%)	0～6 ヶ月 (N=121) n (%)	6 ヶ月～1 年 (N=80) n (%)	1 年～2 年 (N=14) n (%)	2 年～3 年 (N=0) n (%)
1 件以上の中止に至った有害事象が認められた症例数		6(5.0)	5(4.1)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
中止に至った有害事象が認められなかった症例数		115(95.0)	116(95.9)	79(98.8)	14(100.0)	0(0.0)
胸痛	Chest pain	1(0.8)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	Eczema	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
易刺激性	Irritability	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
強迫性障害	Obsessive-compulsive disorder	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	Somnolence	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性蕁麻疹	Urticaria chronic	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

[Table LYDA.12.6.tsv]

表 15 用量の変更を必要とした有害事象の一覧

事象分類 MedDRA Version 9.1		評価期間				
		0～3 年 (N=121) n (%)	0～6 ヶ月 (N=121) n (%)	6 ヶ月～1 年 (N=80) n (%)	1 年～2 年 (N=14) n (%)	2 年～3 年 (N=0) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		17(14.0)	17(14.0)	7(8.8)	2(14.3)	0(0.0)
有害事象が認められなかった症例数		104(86.0)	104(86.0)	73(91.3)	12(85.7)	0(0.0)
傾眠	Somnolence	5(4.1)	3(2.5)	3(3.8)	1(7.1)	0(0.0)
頭痛	Headache	4(3.3)	4(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
倦怠感	Malaise	2(1.7)	1(0.8)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	Nausea	2(1.7)	2(1.7)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	Palpitations	2(1.7)	2(1.7)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
睡眠障害	Sleep disorder	2(1.7)	2(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹痛	Abdominal pain	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
攻撃性	Aggression	1(0.8)	1(0.8)	1(1.3)	1(7.1)	0(0.0)
胸痛	Chest pain	1(0.8)	1(0.8)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	Constipation	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図 Q T 補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	1(0.8)	1(0.8)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
初期不眠症	Initial insomnia	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
易刺激性	Irritability	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻脈	Tachycardia	1(0.8)	1(0.8)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	Vomiting	1(0.8)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)

[A_LYDA_T12_03_用量変更を必要とした AE.tsv]

5.3 臨床検査値

臨床検査値のベースラインから最終観察時点までの平均変化量を表 16 に示した。

評価期間 0～6 ヶ月、6 ヶ月～1 年、1～2 年のいずれかにおいて統計学的に有意な変化を認めた項目は、ヘマトクリット、赤血球、好中球、分葉核好中球、リンパ球、単球、平均赤血球容積、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチンキナーゼ、 γ -GTP、サイロキシン、カルシウム、クロール、総蛋白、アルブミン、尿酸、総コレステロール、クレ

アチニン、総ビリルビンであった。いずれの項目においても平均変化量は小さく、臨床問題となるものでないと考えられた。

アトモキセチンの短期投与により体重減少が見られたことから、代謝の亢進の有無を評価するために、甲状腺刺激ホルモン、サイロキシン、遊離サイロキシンについて調べた。評価期間 6 ヶ月～1 年でのサイロキシンの変化量において、統計学的に有意な減少（最終観察時点での変化量：-0.600 ug/dL、 $p=0.006$ ）認めた。しかし、代謝の亢進を示唆するサイロキシン又は遊離サイロキシンの増加、あるいは甲状腺刺激ホルモンの減少は認められなかった。

試験期間中に臨床検査値異常を示した患者について、試験期間中に新たに基準値上限を上回った症例、試験期間中に新たに基準値下限を下回った症例、及び試験期間中に新たに尿検査異常を示した症例の割合を表 17 に示した。

全評価期間（0～3 年）を通して、20%以上の患者で異常値が認められた項目は、好中球低値及び高値、リンパ球低値及び高値、単球低値、好酸球低値及び高値であった。いずれの項目も、LYBC 試験においても 10%を超える患者で異常値が認められた項目であった。

評価期間 0～6 ヶ月と評価期間 6 ヶ月～1 年を比較し、異常値を示した患者が 5%以上増加した項目は、好酸球高値（21.0%、30.0%）、尿比重高値（10.6%、17.6%）、遊離サイロキシン低値（9.3%、18.4%）、カルシウム低値（4.4%、9.8%）であった（順に、評価期間 0～6 ヶ月、6 ヶ月～1 年に異常値を示した患者の割合を記載）。いずれの項目についても、各評価期間の最終観察時点の値及び平均変化量からは臨床的に問題とならないと考えられた。

代謝の亢進の有無を評価するために、甲状腺刺激ホルモン、サイロキシン、遊離サイロキシンについて調べた。サイロキシン及び遊離サイロキシンの異常高値、又は甲状腺刺激ホルモンの異常低値が認められた患者はなく、アトモキセチンによる代謝の亢進は示唆されなかった。

表 16 臨床検査値の変化量

臨床検査 (日本語)	臨床検査 (英語)	単位	評価期間	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
					平均	SD	平均	SD	平均	SD	
ヘマトクリット	HEMATOCRIT	%	0~6 ヶ月	115	39.731	2.516	39.817	2.650	0.085	1.860	0.977
			6 ヶ月~1 年	41	39.859	2.953	39.288	2.656	-0.571	2.242	0.037
			1 年~2 年	6	39.767	2.947	40.150	4.411	0.383	2.619	0.844
血色素量	HEMOGLOBIN	g/dL	0~6 ヶ月	115	13.373	0.894	13.436	0.968	0.063	0.620	0.364
			6 ヶ月~1 年	41	13.371	1.015	13.154	1.020	-0.217	0.787	0.056
			1 年~2 年	6	13.600	1.126	13.583	1.573	-0.017	0.783	0.875
赤血球	ERYTHROCYTE COUNT	×10 ⁴ /uL	0~6 ヶ月	115	468.078	29.406	474.696	33.868	6.617	21.058	0.004
			6 ヶ月~1 年	41	471.927	33.371	473.634	33.095	1.707	24.493	0.837
			1 年~2 年	6	477.667	38.459	484.333	56.049	6.667	32.414	1.000
白血球	LEUKOCYTE COUNT	/uL	0~6 ヶ月	115	6776.696	1904.720	6871.826	2229.315	95.130	1852.606	0.845
			6 ヶ月~1 年	41	6774.878	2082.957	6641.463	2054.880	-133.415	1509.350	0.524
			1 年~2 年	6	6701.667	2005.487	6423.333	1599.871	-278.333	1196.452	0.844
好中球	NEUTROPHILS	%	0~6 ヶ月	115	46.617	9.526	49.417	10.365	2.800	12.951	0.019
			6 ヶ月~1 年	41	46.439	9.298	51.134	10.993	4.695	10.806	0.004
			1 年~2 年	6	44.167	8.565	48.333	7.789	4.167	5.307	0.156
桿状核好中球	BANDS	%	0~6 ヶ月	115	3.487	1.784	3.226	1.463	-0.261	2.013	0.352
			6 ヶ月~1 年	41	3.439	1.761	3.280	1.492	-0.159	2.357	0.727
			1 年~2 年	6	2.667	0.516	3.667	1.366	1.000	1.265	0.250
分葉核好中球	NEUTROPHILS, SEGMENTED	%	0~6 ヶ月	115	43.130	9.244	46.191	10.210	3.061	12.789	0.008
			6 ヶ月~1 年	41	43.000	8.919	47.854	10.718	4.854	10.641	0.003
			1 年~2 年	6	41.500	8.385	44.667	7.866	3.167	5.382	0.313
リンパ球	LYMPHOCYTES	%	0~6 ヶ月	115	42.626	8.869	40.757	9.475	-1.870	11.062	0.069
			6 ヶ月~1 年	41	42.805	8.586	39.695	10.179	-3.110	10.203	0.018
			1 年~2 年	6	44.500	8.361	41.167	9.368	-3.333	4.320	0.063

(続く)

表 16 臨床検査値の変化量 (続き)

臨床検査 (日本語)	臨床検査 (英語)	単位	評価期間	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
					平均	SD	平均	SD	平均	SD	
単球	MONOCYTES	%	0~6 ヶ月	115	5.730	2.157	5.261	2.013	-0.470	2.966	0.075
			6 ヶ月~1 年	41	6.024	2.307	4.707	1.764	-1.317	3.037	0.008
			1 年~2 年	6	7.000	2.098	5.500	2.074	-1.500	3.082	0.344
好酸球	EOSINOPHILS	%	0~6 ヶ月	115	4.391	3.850	3.983	3.581	-0.409	3.827	0.373
			6 ヶ月~1 年	41	4.195	4.507	4.012	2.830	-0.183	3.889	0.608
			1 年~2 年	6	3.833	3.601	4.667	3.141	0.833	3.125	0.563
好塩基球	BASOPHILS	%	0~6 ヶ月	115	0.617	0.683	0.557	0.703	-0.061	0.939	0.441
			6 ヶ月~1 年	41	0.537	0.636	0.451	0.590	-0.085	0.865	0.492
			1 年~2 年	6	0.500	0.548	0.333	0.516	-0.167	0.753	1.000
平均赤血球容積	MEAN CELL VOLUME (MCV)	fL	0~6 ヶ月	115	84.957	3.310	83.948	3.241	-1.009	2.138	<0.001
			6 ヶ月~1 年	41	84.488	3.295	83.049	2.889	-1.439	2.191	<0.001
			1 年~2 年	6	83.333	3.327	83.000	4.472	-0.333	2.422	0.875
血小板	PLATELET COUNT	×10 ⁴ /uL	0~6 ヶ月	115	29.784	7.100	29.124	6.104	-0.660	5.115	0.416
			6 ヶ月~1 年	41	29.393	7.276	27.727	5.851	-1.666	4.729	0.062
			1 年~2 年	6	32.183	10.025	31.783	8.019	-0.400	2.697	0.844
尿比重	UA-SPECIFIC GRAVITY	-	0~6 ヶ月	115	1.023	0.007	1.023	0.006	0.001	0.008	0.636
			6 ヶ月~1 年	41	1.024	0.008	1.023	0.008	0.000	0.008	0.488
			1 年~2 年	6	1.027	0.007	1.028	0.005	0.001	0.007	1.000
AST(GOT)	AST/SGOT	U/L	0~6 ヶ月	115	25.930	4.978	25.087	5.146	-0.843	3.966	0.014
			6 ヶ月~1 年	41	25.951	4.663	24.610	5.262	-1.341	3.291	0.017
			1 年~2 年	6	25.333	4.885	24.333	7.581	-1.000	9.338	0.563
ALT (GPT)	ALT/SGPT	U/L	0~6 ヶ月	115	17.983	9.467	16.443	7.845	-1.539	6.771	0.045
			6 ヶ月~1 年	41	17.439	7.570	16.341	7.045	-1.098	7.483	0.369
			1 年~2 年	6	17.833	9.453	20.667	18.854	2.833	21.757	0.750
クレアチンキナーゼ	CREATINE PHOSPHOKINASE	U/L	0~6 ヶ月	115	144.304	84.072	137.313	71.288	-6.991	62.767	0.011
			6 ヶ月~1 年	41	144.854	74.607	149.024	87.786	4.171	73.846	0.479
			1 年~2 年	6	126.667	50.950	124.833	39.408	-1.833	28.618	0.906

(続く)

表 16 臨床検査値の変化量（続き）

臨床検査 (日本語)	臨床検査 (英語)	単位	評価期間	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
					平均	SD	平均	SD	平均	SD	
アルカリフォスファターゼ	ALKALINE PHOSPHATASE	U/L	0～6 ヶ月	115	848.435	262.205	823.757	250.869	-24.678	140.930	0.151
			6 ヶ月～1 年	41	855.000	216.158	839.195	274.527	-15.805	185.564	0.889
			1 年～2 年	6	832.500	197.744	820.333	303.474	-12.167	256.789	0.844
γ-GTP	GGT (GGPT/SGGT/YGGT)	U/L	0～6 ヶ月	115	16.200	7.926	15.513	7.736	-0.687	2.745	0.005
			6 ヶ月～1 年	41	14.854	3.934	13.585	3.066	-1.268	3.339	0.013
			1 年～2 年	6	13.333	2.160	14.333	3.882	1.000	3.578	0.625
サイロキシン	THYROXINE, TOTAL-T4	ug/dL	0～6 ヶ月	115	8.611	1.440	8.544	1.468	-0.067	1.276	0.571
			6 ヶ月～1 年	41	8.761	1.541	8.161	1.299	-0.600	1.225	0.006
			1 年～2 年	6	9.017	2.025	8.633	1.717	-0.383	0.637	0.250
甲状腺刺激ホルモン	THYROID STIM. HORMONE	uU/mL	0～6 ヶ月	115	1.767	0.826	1.752	0.867	-0.015	0.808	0.372
			6 ヶ月～1 年	41	1.827	0.873	1.676	0.916	-0.151	0.641	0.149
			1 年～2 年	6	1.483	0.655	1.467	0.644	-0.017	0.788	0.688
遊離サイロキシン	THYROXINE, FREE-T4	ng/dL	0～6 ヶ月	115	1.283	0.175	1.277	0.167	-0.006	0.201	0.764
			6 ヶ月～1 年	41	1.293	0.195	1.259	0.177	-0.034	0.180	0.128
			1 年～2 年	6	1.250	0.235	1.217	0.147	-0.033	0.197	0.875
尿素窒素	UREA NITROGEN	mg/dL	0～6 ヶ月	115	14.323	3.325	14.347	3.110	0.023	3.437	0.861
			6 ヶ月～1 年	41	14.412	2.898	13.741	3.142	-0.671	2.919	0.056
			1 年～2 年	6	15.233	1.325	14.417	2.179	-0.817	2.957	0.688
カルシウム	CALCIUM	mg/dL	0～6 ヶ月	115	9.625	0.336	9.522	0.347	-0.103	0.382	0.008
			6 ヶ月～1 年	41	9.632	0.342	9.383	0.371	-0.249	0.333	<0.001
			1 年～2 年	6	9.783	0.366	9.467	0.333	-0.317	0.534	0.250
無機リン	INORGANIC PHOSPHORUS	mg/dL	0～6 ヶ月	115	5.014	0.498	5.105	0.496	0.091	0.539	0.067
			6 ヶ月～1 年	41	5.027	0.494	4.976	0.452	-0.051	0.433	0.352
			1 年～2 年	6	4.900	0.562	4.983	0.703	0.083	0.232	0.375
ナトリウム	SODIUM	mEq/L	0～6 ヶ月	115	140.017	1.578	139.783	1.491	-0.235	1.889	0.237
			6 ヶ月～1 年	41	139.537	1.227	139.634	1.513	0.098	1.446	0.697
			1 年～2 年	6	138.667	1.506	140.167	1.835	1.500	1.643	0.125

(続く)

表 16 臨床検査値の変化量（続き）

臨床検査 (日本語)	臨床検査 (英語)	単位	評価期間	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
					平均	SD	平均	SD	平均	SD	
カリウム	POTASSIUM	mEq/L	0～6 ヶ月	115	4.136	0.288	4.205	0.330	0.070	0.343	0.057
			6 ヶ月～1 年	41	4.161	0.268	4.163	0.276	0.002	0.269	0.872
			1 年～2 年	6	4.033	0.197	4.167	0.121	0.133	0.197	0.250
クロール	CHLORIDE	mEq/L	0～6 ヶ月	115	102.965	1.910	102.617	1.927	-0.348	2.005	0.041
			6 ヶ月～1 年	41	102.512	2.123	102.537	2.303	0.024	2.174	0.932
			1 年～2 年	6	101.500	2.074	103.167	2.229	1.667	3.011	0.313
総蛋白	TOTAL PROTEIN	g/dL	0～6 ヶ月	115	7.096	0.364	7.181	0.343	0.085	0.304	0.004
			6 ヶ月～1 年	41	7.083	0.415	7.127	0.409	0.044	0.345	0.439
			1 年～2 年	6	7.317	0.366	7.350	0.362	0.033	0.497	0.875
アルブミン	ALBUMIN	g/dL	0～6 ヶ月	115	4.427	0.252	4.497	0.234	0.070	0.252	0.001
			6 ヶ月～1 年	41	4.437	0.284	4.507	0.273	0.071	0.282	0.083
			1 年～2 年	6	4.600	0.363	4.633	0.234	0.033	0.314	0.844
血糖(随時)	GLUCOSE, NON-FASTING OR RANDOM	mg/dL	0～6 ヶ月	115	86.122	12.531	86.548	13.233	0.426	18.232	0.981
			6 ヶ月～1 年	41	84.951	10.533	87.683	12.701	2.732	15.344	0.342
			1 年～2 年	6	88.333	18.801	86.333	6.772	-2.000	19.016	0.844
尿酸	URIC ACID	mg/dL	0～6 ヶ月	115	4.357	1.160	4.324	1.157	-0.032	0.623	0.539
			6 ヶ月～1 年	41	4.539	1.271	4.771	1.300	0.232	0.676	0.021
			1 年～2 年	6	4.617	1.476	4.733	1.218	0.117	0.492	0.813
総コレステロール	CHOLESTEROL	mg/dL	6 ヶ月	115	164.330	25.902	168.913	28.349	4.583	16.235	0.001
			6 ヶ月～1 年	41	166.756	29.722	167.024	26.808	0.268	17.882	0.673
			1 年～2 年	6	165.667	37.761	168.333	24.180	2.667	24.345	1.000
クレアチニン	CREATININE	mg/dL	0～6 ヶ月	115	0.472	0.092	0.481	0.093	0.010	0.066	0.046
			6 ヶ月～1 年	41	0.466	0.074	0.491	0.090	0.025	0.072	0.012
			1 年～2 年	6	0.452	0.076	0.478	0.114	0.027	0.056	0.281
総ビリルビン	BILIRUBIN, TOTAL	mg/dL	0～6 ヶ月	115	0.415	0.176	0.433	0.168	0.018	0.160	0.129
			6 ヶ月～1 年	41	0.429	0.155	0.490	0.197	0.061	0.193	0.014
			1 年～2 年	6	0.433	0.137	0.450	0.138	0.017	0.172	0.875

* 群内の p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定により算出された。

[Table LYDA.12.7.tsv]

表 17 臨床検査値の変動

臨床検査 (日本語)	臨床検査 (英語)	評価項目	評価期間							
			0~3年		0~6ヵ月		6ヵ月~1年		1年~2年	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
ヘマトクリット	HEMATOCRIT	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	113	6 (5.3)	113	4 (3.5)	40	2 (5.0)	6	1 (16.7)
血色素量	HEMOGLOBIN	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	112	7 (6.3)	112	5 (4.5)	40	2 (5.0)	5	0 (0.0)
赤血球	ERYTHROCYTE COUNT	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	115	5 (4.3)	115	4 (3.5)	41	1 (2.4)	6	0 (0.0)
白血球	LEUKOCYTE COUNT	低値	111	6 (5.4)	111	4 (3.6)	40	3 (7.5)	6	0 (0.0)
		高値	115	1 (0.9)	115	1 (0.9)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
好中球	NEUTROPHILS	低値	68	28 (41.2)	68	28 (41.2)	25	3 (12.0)	3	0 (0.0)
		高値	94	40 (42.6)	94	33 (35.1)	34	11 (32.4)	6	0 (0.0)
リンパ球	LYMPHOCYTES	低値	94	35 (37.2)	94	27 (28.7)	33	11 (33.3)	5	1 (20.0)
		高値	71	32 (45.1)	71	31 (43.7)	26	5 (19.2)	3	0 (0.0)
単球	MONOCYTES	低値	95	43 (45.3)	95	36 (37.9)	36	10 (27.8)	6	1 (16.7)
		高値	104	11 (10.6)	104	9 (8.7)	34	3 (8.8)	4	0 (0.0)
好酸球	EOSINOPHILS	低値	86	30 (34.9)	86	28 (32.6)	26	5 (19.2)	4	0 (0.0)
		高値	81	22 (27.2)	81	17 (21.0)	30	9 (30.0)	3	0 (0.0)
好塩基球	BASOPHILS	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
平均赤血球容積	MEAN CELL VOLUME (MCV)	低値	114	4 (3.5)	114	3 (2.6)	41	1 (2.4)	6	1 (16.7)
		高値	112	0 (0.0)	112	0 (0.0)	39	0 (0.0)	6	0 (0.0)
血小板	PLATELET COUNT	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
尿比重	UA-SPECIFIC GRAVITY	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	104	17 (16.3)	104	11 (10.6)	34	6 (17.6)	4	1 (25.0)
糖定性	UA-GLUCOSE	異常値	115	1 (0.9)	115	0 (0.0)	41	1 (2.4)	6	0 (0.0)
尿沈渣 赤血球	UA-RBC	異常値	113	4 (3.5)	113	4 (3.5)	40	0 (0.0)	6	0 (0.0)
尿沈渣 白血球	UA-WBC	異常値	113	11 (9.7)	113	9 (8.0)	41	3 (7.3)	6	0 (0.0)

(続く)

表 17 臨床検査値の変動（続き）

臨床検査 (日本語)	臨床検査 (英語)	評価項目	評価期間							
			0~3年		0~6ヵ月		6ヵ月~1年		1年~2年	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
蛋白定性	UA-PROTEIN	異常値	112	11 (9.8)	112	10 (8.9)	40	1 (2.5)	6	1 (16.7)
AST(GOT)	AST/SGOT	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	113	6 (5.3)	113	5 (4.4)	41	0 (0.0)	6	1 (16.7)
ALT (GPT)	ALT/SGPT	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	94	10 (10.6)	94	9 (9.6)	33	1 (3.0)	5	1 (20.0)
クレアチンキナーゼ	CREATINE PHOSPHOKINASE	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	112	4 (3.6)	112	2 (1.8)	40	2 (5.0)	6	0 (0.0)
アルカリフォスファターゼ	ALKALINE PHOSPHATASE	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	90	8 (8.9)	90	6 (6.7)	32	3 (9.4)	5	1 (20.0)
γ-GTP	GGT (GGPT/SGGT/YGGT)	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	106	2 (1.9)	106	2 (1.9)	40	0 (0.0)	6	0 (0.0)
サイロキシン	THYROXINE, TOTAL-T4	低値	114	5 (4.4)	114	3 (2.6)	41	3 (7.3)	6	0 (0.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
甲状腺刺激ホルモン	THYROID STIM. HORMONE	低値	114	0 (0.0)	114	0 (0.0)	40	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	114	3 (2.6)	114	3 (2.6)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
遊離サイロキシン	THYROXINE, FREE-T4	低値	107	17 (15.9)	107	10 (9.3)	38	7 (18.4)	6	0 (0.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
尿素窒素	UREA NITROGEN	低値	114	5 (4.4)	114	4 (3.5)	41	1 (2.4)	6	0 (0.0)
		高値	111	8 (7.2)	111	6 (5.4)	41	2 (4.9)	6	0 (0.0)
カルシウム	CALCIUM	低値	114	9 (7.9)	114	5 (4.4)	41	4 (9.8)	6	0 (0.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
無機リン	INORGANIC PHOSPHORUS	低値	114	0 (0.0)	114	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	102	18 (17.6)	102	17 (16.7)	37	1 (2.7)	6	0 (0.0)
ナトリウム	SODIUM	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)

(続く)

表 17 臨床検査値の変動（続き）

臨床検査 (日本語)	臨床検査 (英語)	評価項目	評価期間							
			0~3年		0~6ヵ月		6ヵ月~1年		1年~2年	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
カリウム	POTASSIUM	低値	114	0 (0.0)	114	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	115	1 (0.9)	115	1 (0.9)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
クロール	CHLORIDE	低値	113	8 (7.1)	113	8 (7.1)	40	2 (5.0)	5	0 (0.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
総蛋白	TOTAL PROTEIN	低値	110	1 (0.9)	110	1 (0.9)	38	1 (2.6)	6	0 (0.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
アルブミン	ALBUMIN	低値	111	1 (0.9)	111	1 (0.9)	39	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	113	7 (6.2)	113	4 (3.5)	39	3 (7.7)	5	0 (0.0)
血糖(随時) *1	GLUCOSE, NON-FASTING OR RANDOM	低値	114	2 (1.8)	114	1 (0.9)	41	1 (2.4)	6	0 (0.0)
		高値	102	17 (16.7)	102	12 (11.8)	39	5 (12.8)	5	0 (0.0)
尿酸	URIC ACID	低値	113	2 (1.8)	113	2 (1.8)	40	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	108	3 (2.8)	108	2 (1.9)	36	1 (2.8)	5	0 (0.0)
総コレステロール	CHOLESTEROL	低値	114	0 (0.0)	114	0 (0.0)	40	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	112	4 (3.6)	112	4 (3.6)	39	1 (2.6)	5	0 (0.0)
クレアチニン	CREATININE	低値	86	14 (16.3)	86	12 (14.0)	33	4 (12.1)	5	1 (20.0)
		高値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
総ビリルビン	BILIRUBIN, TOTAL	低値	115	0 (0.0)	115	0 (0.0)	41	0 (0.0)	6	0 (0.0)
		高値	112	2 (1.8)	112	1 (0.9)	39	1 (2.6)	6	0 (0.0)
潜血反応	UA-OCCULT BLOOD	異常値	110	7 (6.4)	110	6 (5.5)	40	1 (2.5)	6	0 (0.0)

*1：異常値の判定には空腹時血糖値の小児用基準値を用いた。

低値：ベースラインで基準値内又は高値であり、試験期間中に基準値下限を下回った症例

高値：ベースラインで基準値内又は低値であり、試験期間中に基準値上限を上回った症例

異常：ベースラインで正常であり、試験期間中に異常となった症例

[Table LYDA.12.9.tsv]

5.4 バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）のベースラインから最終観察時点までの平均変化量の推移を表 18 に示した。

脈拍数については、ベースラインからの平均変化量は評価期間 0～6 ヶ月において 6.44 bpm、評価期間 6 ヶ月～1 年で 8.17 bpm、評価期間 1～2 年で 13.83 bpm であった。脈拍の平均変化量は投与期間の延長に伴って増加した。

収縮期血圧及び拡張期血圧については、ベースラインからの平均変化量はいずれの評価期間においても増加した。最も平均変化量が大きくなったのは、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに評価期間 1～2 年で、それぞれ 6.33 mmHg 及び 7.83 mmHg であった。評価期間 1～2 年の最終観察時点における収縮期血圧及び拡張期血圧は、それぞれ 112.50 mmHg 及び 65.67 mmHg であった。平均変化量の増加の程度及び最終観察時点の平均値より、臨床的に問題はないと考えられた。

表 18 バイタルサインの変化

評価項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
脈拍 (bpm)	0～6 ヶ月	121	83.23	11.89	89.67	14.12	6.44	16.20	<0.001
	6 ヶ月～1 年	41	81.83	11.95	90.00	14.00	8.17	16.74	0.001
	1 年～2 年	6	83.67	16.55	97.50	19.41	13.83	23.44	0.313
収縮期血圧 (mmHg)	0～6 ヶ月	121	101.65	9.56	106.82	10.58	5.17	12.55	<0.001
	6 ヶ月～1 年	41	101.46	9.21	106.24	9.84	4.78	11.26	0.014
	1 年～2 年	6	106.17	4.62	112.50	7.29	6.33	9.09	0.313
拡張期血圧 (mmHg)	0～6 ヶ月	121	57.14	8.81	62.16	9.87	5.02	11.08	<0.001
	6 ヶ月～1 年	41	55.85	9.71	59.34	8.13	3.49	9.23	0.010
	1 年～2 年	6	57.83	9.09	65.67	9.58	7.83	12.32	0.438

対象

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

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

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

*p 値は Wilcoxon 符号付順位検定に基づき算出された。

[Table LYDA.12.10.tsv]

バイタルサインに関する 5 つの基準を設定し、バイタルサイン異常を示した患者の割合を評価期間別に表 19 に示した。

評価期間 1～2 年で評価した症例数は、評価項目により 5～6 例と少ないため結論を示すには限界があるが、投与期間の延長に伴い、基準に該当する患者の割合が増加する傾向は認められなかった。

表 19 バイタルサイン異常を示した患者の割合

評価項目	基準	評価期間									
		0～3年		0～6ヵ月		6ヵ月～1年		1年～2年		2年～3年	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
脈拍	A	118	39 (33.1)	118	34 (28.8)	40	12 (30.0)	5	2 (40.0)	0	0 (0.0)
	B	121	49 (40.5)	121	45 (37.2)	41	15 (36.6)	6	2 (33.3)	0	0 (0.0)
	C	118	27 (22.9)	118	23 (19.5)	40	9 (22.5)	5	2 (40.0)	0	0 (0.0)
収縮期血圧	D	121	4 (3.3)	121	3 (2.5)	41	1 (2.4)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)
拡張期血圧	E	121	26 (21.5)	121	23 (19.0)	41	4 (9.8)	6	1 (16.7)	0	0 (0.0)

対象

0～6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

N：ベースラインで基準を満たさなかった症例数

n：投与後基準を満たした症例数

基準

A：脈拍が110 bpm以上

B：ベースラインからの脈拍変化量が25 bpm以上

C：AかつB

D：収縮期血圧が小児・青少年期の高血圧判断基準以上

E：拡張期血圧が小児・青少年期の高血圧判断基準以上

[Table LYDA.12.12.tsv]

5.5 身長及び体重

ベースラインから最終観察時点までの身長及び体重の平均変化量を表 20 に、ベースラインから3.5%以上の体重減少を示した患者の割合を表 21 に示した。

身長の変化量では、評価期間0～6ヵ月に3.01 cm、評価期間6ヵ月～1年で4.71 cm、評価期間1～2年で6.43 cmの平均身長の増加が認められた。体重の変化量においても、評価期間0～6ヵ月に0.54 kg、評価期間6ヵ月～1年で1.92 kg、評価期間1～2年で2.95 kgの平均体重の増加が認められた。実測値の増加は小児の発育に伴うものであると考えられた。

ベースラインから最終観察時点までの体重が3.5%以上減少した患者は、全評価期間で121例中37例(30.6%)であった。また、同基準に該当する患者が評価期間0～6ヵ月では121例中35例(28.9%)、評価期間6ヵ月～1年では41例中5例(12.2%)に認められたが、1年以上投与例には認められなかった。

表 20 身長及び体重の変化

評価項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
身長 (cm)	0～6ヵ月	97	137.19	12.99	140.20	13.13	3.01	1.71	<0.001
	6ヵ月～1年	40	136.15	14.05	140.86	14.01	4.71	1.80	<0.001
	1年～2年	6	138.43	16.25	144.87	14.88	6.43	3.50	0.031
体重 (kg)	0～6ヵ月	121	34.83	11.03	35.38	10.72	0.54	1.90	0.002
	6ヵ月～1年	41	33.54	10.19	35.47	10.76	1.92	2.14	<0.001
	1年～2年	6	33.87	9.06	36.82	8.74	2.95	1.65	0.031

対象

0～6ヵ月：アトモキセチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

*p 値は Wilcoxon 符号付順位検定に基づき算出された。

[Table LYDA.12.10.tsv]

表 21 3.5%以上の体重減少を示した患者の割合

評価項目	評価期間									
	0～3年		0～6ヵ月		6ヵ月～1年		1年～2年		2年～3年	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
体重	121	37 (30.6)	121	35 (28.9)	41	5 (12.2)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)

対象

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

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

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

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

N：治験薬を少なくとも1度投与した症例数

n：投与後基準を満たした症例数

基準：ベースラインから最終観察時点までの体重変化率が3.5%以上減少

[Table LYDA.12.12.tsv]

5.6 心電図

ベースラインから最終観察時点までの心拍数、RR 間隔、QRS 間隔、補正 QT 間隔の平均変化量を評価期間別に表 22 に示した。

心拍数について、アトモキシセチン投与後、どの評価期間においてもベースラインに比べ心拍数の増加が見られた。平均変化量は評価期間が6ヵ月～1年の平均変化量が8.74 bpm と最も大きかった。しかし、同期間での最終観察時点の平均値が84.60 bpm であったことより、臨床的に問題ないと考えられた。

QTcB については、評価期間0～6ヵ月及び6ヵ月～1年においてベースラインに比べ統計学的に有意な差が見られた。これらの評価期間では心拍数についても統計学的に有意な増加が認められており、心拍数の増加による影響と考えられた。一方、QTcF 及びQTcD については、ベースラインに比べすべての評価期間で統計学的に有意な差は見られず、QTc 間隔の延長は認められなかった。

表 22 心電図所見の変化

評価項目	評価期間	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 群内*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	
心拍数 (bpm)	0~6 ヶ月	116	76.84	10.95	85.00	13.47	8.16	14.20	<0.001
	6 ヶ月~1 年	42	75.86	10.92	84.60	12.51	8.74	12.75	<0.001
	1 年~2 年	6	78.50	20.09	83.00	9.49	4.50	20.89	0.438
RR 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	116	795.69	107.38	723.53	114.84	-72.16	122.14	<0.001
	6 ヶ月~1 年	42	805.84	108.60	725.06	111.11	-80.78	107.28	<0.001
	1 年~2 年	6	798.34	162.15	730.37	78.93	-67.97	169.86	0.438
PR 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	116	144.31	19.23	145.02	17.92	0.71	15.52	0.316
	6 ヶ月~1 年	42	141.83	20.14	145.95	17.64	4.12	13.39	0.070
	1 年~2 年	6	148.83	13.73	152.50	25.40	3.67	21.22	1.000
QRS 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	116	86.45	7.75	88.34	8.03	1.90	5.56	<0.001
	6 ヶ月~1 年	42	84.10	7.82	87.43	9.30	3.33	6.26	0.002
	1 年~2 年	6	87.17	10.25	90.50	9.83	3.33	4.08	0.156
QT 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	116	360.49	23.10	347.60	25.71	-12.89	25.20	<0.001
	6 ヶ月~1 年	42	360.05	26.36	347.81	25.26	-12.24	21.32	<0.001
	1 年~2 年	6	363.83	35.84	357.83	11.60	-6.00	39.19	0.844
Bazett 補正 QT 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	116	405.59	19.24	410.53	21.35	4.94	23.52	0.022
	6 ヶ月~1 年	42	402.29	16.34	410.24	19.80	7.95	19.65	0.011
	1 年~2 年	6	409.50	15.58	419.83	22.18	10.33	31.30	0.563
Fridericia 補正 QT 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	116	389.79	16.62	388.18	18.39	-1.61	19.01	0.523
	6 ヶ月~1 年	42	387.41	16.61	387.99	17.46	0.59	15.43	0.868
	1 年~2 年	6	393.40	16.43	398.10	15.66	4.70	27.56	0.844
Data 補正 QT 間隔 (msec)	0~6 ヶ月	116	395.08	16.99	395.64	18.76	0.56	19.91	0.626
	6 ヶ月~1 年	42	392.34	15.92	395.37	17.64	3.03	16.20	0.178
	1 年~2 年	6	398.84	14.65	405.43	17.67	6.59	27.77	0.563

対象

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

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

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

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

*p 値は Wilcoxon 符号付順位検定に基づき算出された。

[Table LYDA.12.13.tsv]

QTcF 及び QTcD において、補正 QT 間隔に関する 5 つのカテゴリーの基準に該当する患者の割合を評価期間別に表 23 に示した。

補正 QT 間隔の基準 A、B 及び C の結果から、全評価期間（0~3 年）において、QTcF 及び QTcD のいずれでも、アトモキセチン投与により補正 QT 間隔が 450 msec を超える患者は見られなかった。

全評価期間（0~3 年）において、補正 QT 間隔の変化量の基準 D（補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加）に該当する患者の割合は、QTcF 及び QTcD でそれぞれ 6.9%（8/116）及び 12.1%（14/116）であった。基準 D に該当する患者の割合は、QTcF 及び QTcD のそれぞれについて、評価期間 0~6 ヶ月及び 6 ヶ月~1 年において同程度であった。1~2 年の評価期間で基準 D に該当する患者の割合は、QTcF 及び QTcD いずれも 16.7%（1/6）で、1 年までの期間で該当した患者の割合よりも高かった。

以上、QTcF 及び QTcD において、補正 QT 間隔の変化量の基準 D に該当する患者の割合が、全評価期間でそれぞれ 6.9%及び 12.1%であった。しかし、補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加（基準 E に該当）、又は補正 QT 間隔が 450 msec より大きくなった患者が認められなかったことから、これらの変化は臨床的に問題となる所見ではないと考えられた。また、1~2 年の評価期間に該当する患者数が少ないため、投与

期間による評価には限りがあるが、1年までの評価期間では投与期間の延長により基準Dに該当する患者の割合が増加する傾向は見られなかった。

表 23 QT 延長を示した患者の割合

評価項目	基準	評価期間									
		0-3年		0~6ヵ月		6ヵ月~1年		1年~2年		2年~3年	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Fridericia 補正 QT 間隔	A	116	0 (0.0)	116	0 (0.0)	42	0 (0.0)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	B	116	0 (0.0)	116	0 (0.0)	42	0 (0.0)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	C	116	0 (0.0)	116	0 (0.0)	42	0 (0.0)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	D	116	8 (6.9)	116	6 (5.2)	42	2 (4.8)	6	1 (16.7)	0	0 (0.0)
	E	116	0 (0.0)	116	0 (0.0)	42	0 (0.0)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Data 補正 QT 間隔	A	116	0 (0.0)	116	0 (0.0)	42	0 (0.0)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	B	116	0 (0.0)	116	0 (0.0)	42	0 (0.0)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	C	116	0 (0.0)	116	0 (0.0)	42	0 (0.0)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	D	116	14 (12.1)	116	12 (10.3)	42	4 (9.5)	6	1 (16.7)	0	0 (0.0)
	E	116	0 (0.0)	116	0 (0.0)	42	0 (0.0)	6	0 (0.0)	0	0 (0.0)

対象

0~6ヵ月：アトモキシチン投与例かつベースラインと投与後観察値を有する症例

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

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

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

N：ベースライン値が基準を満たしていない症例数

n：投与後、少なくとも1度基準を満たした症例数

基準

A：補正 QT 間隔が 450 msec より大きい

B：補正 QT 間隔が 480 msec より大きい

C：補正 QT 間隔が 500 msec より大きい

D：補正 QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上増加

E：補正 QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加

[Table LYDA.12.15.tsv]

6 まとめ

本試験は、日本人小児 AD/HD 患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC 試験）の完了症例を対象に長期継続投与試験として実施した。主要目的は、日本人小児 AD/HD 患者でのアトモキシチンの長期投与時における安全性と忍容性を評価することであった。

データカットオフ日（20██年██月██日）時点における、LYDA 試験の中間解析を実施した。中間解析の評価対象例は 121 例であり、このうち 6ヶ月以上投与例は 80 例、1年以上投与例は 14 例であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。評価期間 0~6ヵ月に 5 例が、評価期間 6ヵ月~1年に 1 例が有害事象により中止した。1 件以上の有害事象は、121 例中 109 例（90.1%）に認められ、評価期間 0~6ヵ月では 88.4%（107/121）、6ヵ月~1年では 68.8%（55/80）、1~2年では 57.1%（8/14）であり、投与期間の延長に伴って、1 件以上の有害事象の発現が増加する傾向は見られなかった。

臨床検査値の評価からは、長期投与に伴う臨床的に重要な変動は認められなかった。

バイタルサインでは、評価期間 0~6ヵ月及び 6ヵ月~1年において、脈拍及び血圧の平均変化量の上昇が認められた。これらは本剤の薬理作用及びこれまでに実施した臨床試験からも予測された変動であった。

身長、体重に関しては、評価期間 0~6ヵ月及び 6ヵ月~1年において実測値（平均値）の増加が認められた。一方、ベースラインから最終観察時点までの体重が 3.5%以上

減少した患者が全評価期間で 30.6% (37/121) に認められた。評価期間別の内訳は、0～6 ヶ月で 28.9% (35/121) 、6 ヶ月～1 年では 12.2% (5/41) であった。

心電図の平均変化量による評価から、投与 1 年までの投与期間中に心拍数の上昇と RR 間隔の短縮が認められた。また、QTcB については、評価期間 0～6 ヶ月及び 6 ヶ月～1 年においてベースラインに比べ統計学的に有意な差が見られた。これらの評価期間では心拍数についても統計学的に有意な増加が認められており、心拍数の増加による影響と考えられた。一方、QTcF 及び QTcD については、評価期間 0～6 ヶ月及び 6 ヶ月～1 年においてベースラインに比べ統計学的に有意な差は見られず、QTc 間隔の延長は認められなかった。

本試験の副次的目的として、アトモキセチンの長期投与時における有効性を ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) を用いて評価した。

評価期間 0～6 ヶ月の患者 (121 例) の内訳は期間終了例 80 例、継続例 8 例及び中止例 33 例であり、ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は-14.2 であった。評価期間 6 ヶ月～1 年の患者 (80 例) の内訳は期間終了例 14 例、継続例 59 例及び中止例 7 例であり、アトモキセチン 6 ヶ月投与例かつベースラインと投与後観察値を有する患者 41 例を対象とした ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は-16.0 であった。ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアでは各評価期間の最終観察時点においてベースラインに比し統計学的に有意な減少が認められた。

また、サブタイプ別スコアでは、不注意サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、評価期間 0～6 ヶ月で-8.4、評価期間 6 ヶ月～1 年で-9.4 であった。多動性－衝動性サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量は、評価期間 0～6 ヶ月で-5.8、評価期間 6 ヶ月～1 年で-6.6 であった。いずれのサブタイプスコアにおいても、各評価期間の最終観察時点においてベースラインに比し統計学的に有意な減少が認められた。

LYDA 試験において、データカットオフ日 (20 年 月 日) 時点での中間解析を実施した。本中間解析の結果からは、アトモキセチンの長期投与に伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

なお、本試験は 20 年 月 日付けで治験実施計画書を改訂し、アトモキセチンの投与について、忍容性に問題が無い場合には 1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日のいずれか少ない用量まで増量することと変更した。

表 24 投与期間別有害事象の一覧
(6 ヶ月以内及び 12 ヶ月まで)

	Event Classification	** 6 ヶ月 (N=121)	12 ヶ月 (N=121)
		n(%)	n(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数	Patients with >= 1 TEAE	107(88.4)	109(90.1)
有害事象が認められなかった症例数	Patients without TEAE	14(11.6)	12(9.9)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	36(29.8)	40(33.1)
頭痛	Headache	21(17.4)	24(19.8)
腹痛	Abdominal pain	15(12.4)	17(14.0)
下痢	Diarrhoea	13(10.7)	17(14.0)
食欲減退	Decreased appetite	15(12.4)	16(13.2)
傾眠	Somnolence	15(12.4)	16(13.2)
インフルエンザ	Influenza	12(9.9)	16(13.2)
発熱	Pyrexia	9(7.4)	12(9.9)
齲歯	Dental caries	8(6.6)	9(7.4)
悪心	Nausea	7(5.8)	9(7.4)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	7(5.8)	9(7.4)
嘔吐	Vomiting	8(6.6)	8(6.6)
咳嗽	Cough	7(5.8)	8(6.6)
湿疹	Eczema	7(5.8)	7(5.8)
便秘	Constipation	6(5.0)	7(5.8)
咽頭炎	Pharyngitis	6(5.0)	6(5.0)
鼻出血	Epistaxis	5(4.1)	6(5.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	5(4.1)	6(5.0)
紅色汗疹	Heat rash	4(3.3)	6(5.0)
易刺激性	Irritability	5(4.1)	5(4.1)
関節捻挫	Joint sprain	5(4.1)	5(4.1)
鼻炎	Rhinitis	4(3.3)	5(4.1)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	4(3.3)	5(4.1)
倦怠感	Malaise	3(2.5)	5(4.1)
攻撃性	Aggression	4(3.3)	4(3.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	4(3.3)	4(3.3)
初期不眠症	Initial insomnia	4(3.3)	4(3.3)
中耳炎	Otitis media	4(3.3)	4(3.3)
動悸	Palpitations	4(3.3)	4(3.3)
睡眠障害	Sleep disorder	4(3.3)	4(3.3)
食欲不振	Anorexia	3(2.5)	4(3.3)
節足動物刺傷	Arthropod sting	3(2.5)	4(3.3)
胸痛	Chest pain	3(2.5)	4(3.3)
挫傷	Contusion	3(2.5)	4(3.3)
擦過傷	Excoriation	3(2.5)	4(3.3)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	3(2.5)	4(3.3)
そう痒症	Pruritus	3(2.5)	4(3.3)
口内炎	Stomatitis	2(1.7)	4(3.3)
結膜炎	Conjunctivitis	3(2.5)	3(2.5)
四肢痛	Pain in extremity	3(2.5)	3(2.5)
睡眠の質低下	Poor quality sleep	3(2.5)	3(2.5)
発疹	Rash	3(2.5)	3(2.5)
体重減少	Weight decreased	3(2.5)	3(2.5)
背部痛	Back pain	2(1.7)	3(2.5)
気管支炎	Bronchitis	2(1.7)	3(2.5)
鼻漏	Rhinorrhoea	2(1.7)	3(2.5)

(続く)

表 24 投与期間別有害事象の一覧
(6 ヶ月以内及び 12 ヶ月まで) (続き)

	Event Classification	** 6 ヶ月 (N=121)	12 ヶ月 (N=121)
		n(%)	n(%)
抜歯	Tooth extraction	2(1.7)	3(2.5)
歯痛	Toothache	2(1.7)	3(2.5)
眼そう痒症	Eye pruritus	1(0.8)	3(2.5)
偶発的過量投与	Accidental overdose	2(1.7)	2(1.7)
関節痛	Arthralgia	2(1.7)	2(1.7)
血圧上昇	Blood pressure increased	2(1.7)	2(1.7)
急性気管支炎	Bronchitis acute	2(1.7)	2(1.7)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	2(1.7)	2(1.7)
アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	2(1.7)	2(1.7)
早朝覚醒	Early morning awakening	2(1.7)	2(1.7)
足骨折	Foot fracture	2(1.7)	2(1.7)
手足口病	Hand-foot-and-mouth disease	2(1.7)	2(1.7)
ほてり	Hot flush	2(1.7)	2(1.7)
膿痂疹	Impetigo	2(1.7)	2(1.7)
裂傷	Laceration	2(1.7)	2(1.7)
中期不眠症	Middle insomnia	2(1.7)	2(1.7)
頻尿	Pollakiuria	2(1.7)	2(1.7)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	2(1.7)	2(1.7)
皮膚裂傷	Skin laceration	2(1.7)	2(1.7)
熱傷	Thermal burn	2(1.7)	2(1.7)
創傷	Wound	2(1.7)	2(1.7)
β型溶血レンサ球菌感染	Beta haemolytic streptococcal infection	1(0.8)	2(1.7)
胸部不快感	Chest discomfort	1(0.8)	2(1.7)
外性器痛	Genitalia external painful	1(0.8)	2(1.7)
乗物酔い	Motion sickness	1(0.8)	2(1.7)
頸部損傷	Neck injury	1(0.8)	2(1.7)
鼻閉	Nasal congestion	0(0.0)	2(1.7)
陰部そう痒症	Pruritus genital	0(0.0)	2(1.7)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1(0.8)	1(0.8)
腹部膨満	Abdominal distension	1(0.8)	1(0.8)
眼の異常感	Abnormal sensation in eye	1(0.8)	1(0.8)
激越	Agitation	1(0.8)	1(0.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1(0.8)	1(0.8)
怒り	Anger	1(0.8)	1(0.8)
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	1(0.8)	1(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1(0.8)	1(0.8)
血性水疱	Blood blister	1(0.8)	1(0.8)
血中リン増加	Blood phosphorus increased	1(0.8)	1(0.8)
頸腕症候群	Cervicobrachial syndrome	1(0.8)	1(0.8)
凍瘡	Chillblains	1(0.8)	1(0.8)
悪寒	Chills	1(0.8)	1(0.8)
皮膚炎	Dermatitis	1(0.8)	1(0.8)
浮動性めまい	Dizziness	1(0.8)	1(0.8)
皮膚乾燥	Dry skin	1(0.8)	1(0.8)
月経困難症	Dysmenorrhoea	1(0.8)	1(0.8)
発声障害	Dysphonia	1(0.8)	1(0.8)
耳痛	Ear pain	1(0.8)	1(0.8)

(続く)

表 24 投与期間別有害事象の一覧
(6 ヶ月以内及び 12 ヶ月まで) (続き)

	Event Classification	** 6 ヶ月 (N=121)	12 ヶ月 (N=121)
		n(%)	n(%)
心電図 Q T 補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	1(0.8)	1(0.8)
紅斑	Erythema	1(0.8)	1(0.8)
眼の熱傷	Eye burns	1(0.8)	1(0.8)
眼脂	Eye discharge	1(0.8)	1(0.8)
転倒	Fall	1(0.8)	1(0.8)
疲労	Fatigue	1(0.8)	1(0.8)
異常感	Feeling abnormal	1(0.8)	1(0.8)
側腹部痛	Flank pain	1(0.8)	1(0.8)
骨折	Fracture	1(0.8)	1(0.8)
歯肉出血	Gingival bleeding	1(0.8)	1(0.8)
歯肉損傷	Gingival injury	1(0.8)	1(0.8)
触覚性幻覚	Hallucination, tactile	1(0.8)	1(0.8)
手骨折	Hand fracture	1(0.8)	1(0.8)
熱射病	Heat stroke	1(0.8)	1(0.8)
麦粒腫	Hordeolum	1(0.8)	1(0.8)
充血	Hyperaemia	1(0.8)	1(0.8)
損傷	Injury	1(0.8)	1(0.8)
不眠症	Insomnia	1(0.8)	1(0.8)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	1(0.8)	1(0.8)
リンパ節症	Lymphadenopathy	1(0.8)	1(0.8)
片頭痛	Migraine	1(0.8)	1(0.8)
筋痛	Myalgia	1(0.8)	1(0.8)
爪裂離	Nail avulsion	1(0.8)	1(0.8)
強迫性障害	Obsessive-compulsive disorder	1(0.8)	1(0.8)
眼充血	Ocular hyperaemia	1(0.8)	1(0.8)
外耳炎	Otitis externa	1(0.8)	1(0.8)
蒼白	Pallor	1(0.8)	1(0.8)
口の錯感覚	Paraesthesia oral	1(0.8)	1(0.8)
睡眠時随伴症	Parasomnia	1(0.8)	1(0.8)
耳下腺炎	Parotitis	1(0.8)	1(0.8)
羞明	Photophobia	1(0.8)	1(0.8)
痒疹	Prurigo	1(0.8)	1(0.8)
自尊心低下	Self esteem decreased	1(0.8)	1(0.8)
感覚障害	Sensory disturbance	1(0.8)	1(0.8)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	1(0.8)	1(0.8)
胃不快感	Stomach discomfort	1(0.8)	1(0.8)
自殺念慮	Suicidal ideation	1(0.8)	1(0.8)
縫合	Suture insertion	1(0.8)	1(0.8)
頻脈	Tachycardia	1(0.8)	1(0.8)
チック	Tic	1(0.8)	1(0.8)
耳鳴	Tinnitus	1(0.8)	1(0.8)
扁桃炎	Tonsillitis	1(0.8)	1(0.8)
歯牙損傷	Tooth injury	1(0.8)	1(0.8)
尿検査異常	Urine analysis abnormal	1(0.8)	1(0.8)
慢性蕁麻疹	Urticaria chronic	1(0.8)	1(0.8)
水痘	Varicella	1(0.8)	1(0.8)
ウイルス感染	Viral infection	1(0.8)	1(0.8)
霧視	Vision blurred	1(0.8)	1(0.8)
乾癬様皮膚炎	Dermatitis psoriasiform	0(0.0)	1(0.8)
不快気分	Dysphoria	0(0.0)	1(0.8)

(続く)

表 24 投与期間別有害事象の一覧
 (6 ヶ月以内及び 12 ヶ月まで) (続き)

	Event Classification	** 6 ヶ月 (N=121)	12 ヶ月 (N=121)
		n(%)	n(%)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0(0.0)	1(0.8)
しゃっくり	Hiccups	0(0.0)	1(0.8)
低血糖症	Hypoglycaemia	0(0.0)	1(0.8)
衝動行為	Impulsive behaviour	0(0.0)	1(0.8)
リンパ節炎	Lymphadenitis	0(0.0)	1(0.8)
副鼻腔炎	Sinusitis	0(0.0)	1(0.8)
振戦	Tremor	0(0.0)	1(0.8)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	0(0.0)	1(0.8)

** : 6 ヶ月 : 1-182days、12 ヶ月 : 1-365days
 MedDRA PT Ver 9.0

[CSR.Table LYDA.14.5.]

B4Z-MC-HFBD 試験

小児の注意欠陥 / 多動性障害外来患者を対象とするアトモキセチンと
メチルフェニデート及びプラセボとの無作為化二重盲検試験

1 試験デザイン及び計画の概要

目的	<p>1. 主要目的 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV) の注意欠陥 / 多動性障害 (AD/HD) の基準を満たした小児患者におけるアトモキセチンの有効性をプラセボと比較する。</p> <p>2. 副次的目的</p> <p>(1) DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たした小児患者集団におけるアトモキセチンの安全性をプラセボと比較する。</p> <p>(2) ADHD RS-IV-Parent : Inv のスコアを intent-to-treat で解析し、中枢刺激薬による治療歴のない小児 (中枢刺激薬未治療患者集団) におけるアトモキセチンの有効性をプラセボと比較する。</p> <p>(3) 試験期間 II において 3 週間以上試験薬が投与されたアトモキセチン投与患者及びプラセボ投与患者の間のレスポンスの割合を比較する。</p> <p>(4) アトモキセチンとプラセボとの差が認められなかった場合には、ADHD RS-IV-Parent : Inv のスコアを intent-to-treat で解析し、中枢刺激薬未治療の患者集団においてプラセボと塩酸メチルフェニデートの有効性とを比較する解析から、試験デザインの妥当性を検証する。この解析は、AD/HD 治療薬としてのアトモキセチンの今後の開発に関して、情報に基づく社内決定を可能にするために選択した。</p>
試験デザイン	DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たした 7~12 歳の小児外来患者を対象とする第 2 相、層別化、無作為化二重盲検群間並行試験
試験方法	<p>試験期間 I : 約 2 週間のスクリーニング・ウォッシュアウト期間。 無作為割付の前に、中枢刺激薬の治療歴に基づいて患者を 2 つの集団に層別した。第 1 集団は、以前に中枢刺激薬による治療を受けたことのない患者とした (中枢刺激薬未治療集団)。中枢刺激薬未治療集団の患者をアトモキセチン、プラセボ及び塩酸メチルフェニデート (以下、メチルフェニデート) の 3 つの二重盲検治療群に 3 : 3 : 2 の比で無作為割付した。第 2 集団は、いずれかの時点で中枢刺激薬による治療歴のある小児とした (中枢刺激薬既治療集団)。第 2 集団の小児は、アトモキセチン及びプラセボによる二重盲検治療群に無作為割付した (1 : 1 の比で無作為割付)。中枢刺激薬既治療集団にはメチルフェニデート群は設けなかった。</p> <p>試験期間 II : 約 9 週間の二重盲検短期投与期間 試験期間 III : 約 1 週間の単盲検試験中止期間</p>
症例数	<p>中枢刺激薬未治療集団に少なくとも 64 例を組入れ、中枢刺激薬既治療集団と併せて 128 例以上になるまで、患者の組入れを継続した。</p> <p>根拠 : 両方の集団のデータを用いると、この症例数では主要評価項目であるアトモキセチンとプラセボの ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアの平均値の差 (8.0 ポイント) を約 80% の検出力で検出できる (標準偏差は 14.0 と仮定、有意水準 5% の両側検定)。更に、組入れ患者の約 5% での投与開始後の観測値が得られないと仮定した。中枢刺激薬未治療集団における症例数では、メチルフェニデートとプラセボの間の 12.0 ポイントの差を約 70% の検出力で検出できる。</p>

	<p><u>中枢刺激薬未治療集団</u> 無作為割付症例数：アトモキシチン群 30 例、塩酸メチルフェニデート群 20 例、プラセボ群 27 例 完了症例数：アトモキシチン群 22 例、塩酸メチルフェニデート群 11 例、プラセボ群 24 例</p> <p><u>中枢刺激薬既治療集団</u> 無作為割付症例数：アトモキシチン群 35 例、プラセボ群 35 例 完了症例数：アトモキシチン群 27 例、プラセボ群 23 例</p>
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時に 7 歳以上 13 歳未満の患者</p> <p>(2) K-SADS-E : AD/HD 用を用いた DSM-IV の AD/HD の診断基準を満たした患者</p> <p>(3) ADHD RS-IV-Parent : Inv のスコアについて、サブタイプ（不注意優勢型又は多動性-衝動性優勢型）又は総スコアが対応する年齢／性別の基準値の+1.5 SD（標準偏差）以上の患者</p> <p>(4) 血液生化学、血液学的検査及び尿検査を含む臨床検査の値に重大な異常が認められない患者</p> <p>(5) 心電図検査で臨床的に重大な異常が認められない患者</p> <p>(6) 正常知能（IQ 80 以上）の患者</p>
主な除外基準	<p>(1) CPY2D6 低代謝能の患者</p> <p>(2) 体重が 25 kg 未満の患者</p> <p>(3) 双極 I 型及び II 型障害あるいは何らかの精神病歴を有する患者</p> <p>(4) 妊娠中又は授乳中の女性。臨床的に容認された避妊法を用いていない性的に活発な女性</p> <p>(5) 器質性脳障害を有する、又は痙攣性疾患の既往のある患者</p> <p>(6) 治験責任医師が重大な自殺の危険性があると考える患者</p> <p>(7) 重度のアレルギーを有する患者</p> <p>(8) 治験責任医師が中枢神経系に影響を及ぼすと判断したサプリメント等の健康食品を含む向精神性の薬物療法を受けている患者</p> <p>(9) アルコール又は薬物乱用歴のある患者</p> <p>(10) 過去に十分量（1.2 mg/kg/日を 2 週間以上）のメチルフェニデートに対してノンレスポonderであった患者</p>
治験薬	アトモキシチン：5 mg、10 mg 及び 20 mg カプセル、塩酸メチルフェニデート：5 mg 及び 10 mg カプセル、アトモキシチン及びメチルフェニデートカプセルと外観が識別不能のプラセボカプセル
用量及び投与方法	<p><u>中枢刺激薬未治療集団</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・アトモキシチン：5～90 mg/日を登校前及び下校後の 1 日 2 回投与（例外として 5 mg カプセルは単回投与が可能）；昼にプラセボを投与。投与量は患者の忍容性に基づいて調整した。 ・塩酸メチルフェニデート：5～60 mg/日を登校前及び昼の 1 日 2 回投与（例外として 5 mg カプセルは単回投与が可能）；下校後にプラセボを投与。投与量は患者の忍容性に基づいて調整した。 <p><u>中枢刺激薬既治療集団</u> アトモキシチン又はプラセボ：登校前及び下校後の 1 日 2 回投与</p>
投与期間	9 週間
評価項目	<p><u>有効性</u> 有効性の主要評価項目は、アトモキシチン群及びプラセボ群の Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version（以下、ADHD RS-IV-Parent : Inv）の総スコアを intent-to-treat で解析し、ベースラインから最終観察時までの平均変化量を比較することにより評価した。</p>

	<p>ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアに関する有効性解析には、ベースライン及び少なくとも 1 回の治験薬投与後における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアを有したすべての無作為割付患者を対象とした。臨床的レスポンスは、ADHD RS-IV-Parent : Inv 及び Clinical Global Impressions-ADHD-Improvement (CGI-ADHD-I) のスコアに基づいて判定した。</p> <p><u>安全性</u> 有害事象の解析には、治験薬を少なくとも 1 回は投与した 147 例の無作為割付患者を対象とした。臨床検査、バイタルサイン及び心電図 (ECG) データの解析には、少なくとも 1 回は治験薬の投与を受け、ベースライン及び治験薬投与後の両方の観測値を有した患者を対象とした。</p> <p><u>薬物動態</u> すべての患者が、アトモキセチン、4-ヒドロキシアトモキセチン及び N-デスメチルアトモキセチンの血漿中濃度及び薬物動態を評価するための血液検体を供した。</p>
解析方法	<p>主要有効性解析は、治験期間 II の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量に関する分散分析 (ANOVA) モデルを用い、アトモキセチン群とプラセボ群との差を F 検定で求めた。スコアの変化量は、ベースラインの測定値と last-observation-carried-forward (LOCF) 法を用いた治験薬投与後の最終測定値から算出した。ANOVA モデルには、治療、治験実施医療機関、及び中枢刺激薬投与歴の有無別の集団に関する項が含まれた。副次的有効性及び安全性評価項目については、連続評価項目のスコアの平均変化量における治療間の差を ANOVA を用いて評価し、バイナリデータにおける投与群間の差を Fisher の直接確率法を用いて評価した。</p>
実施医療機関	本治験は米国内の 7 施設において 9 名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日

2 患者の内訳

患者は中枢刺激薬の投与歴の有無に基づいて、中枢刺激薬既治療集団 (70 例; 男性 57 例、女性 13 例) と中枢刺激薬未治療集団 (77 例; 男性 62 例、女性 15 例) の 2 集団に層別し、無作為割付した。組入れ例数、無作為割付例数、治験完了例数及び完了率の内訳を図 1 に示す。199 例を本試験に組入れたが、このうち 52 例は無作為割付前に脱落した。脱落理由は、追跡不能 (5 例)、個人的不都合 (15 例)、選択基準不適合 (28 例) 及び医師の判断 (4 例) であった。147 例を治験期間 I において、前治療薬のウォッシュアウト、スクリーニングを行った後、治験期間 II (層別化、無作為割付、二重盲検、短期投与期間) に対して 65 例をアトモキセチン群、62 例をプラセボ群及び 20 例をメチルフェニデート群に無作為に割付けた。147 例の無作為割付患者のうち、107 例 (72.8%) が治験期間 II を完了し、治験期間 III (単盲検下で治験薬を中止する期間) に進んだ。

治験中止の理由を表 1 に示す。有害事象による中止は、アトモキセチン群 4 例 (6.2%)、プラセボ群 3 例 (4.8%)、メチルフェニデート群 2 例 (10.0%) であった。治験実施計画書違反がアトモキセチン群の 1 例 (服薬不遵守) に見られた。効果不十分

による中止率は低く（アトモキセチン 9.2%、プラセボ 11.3%）、アトモキセチン群とプラセボ群の中止理由に有意な差は認められなかった。

治験期間 II を完了した症例数は、アトモキセチン群 49 例（75.4%）、プラセボ群 47 例（75.8%）及びメチルフェニデート群 11 例（55.0%）であった。

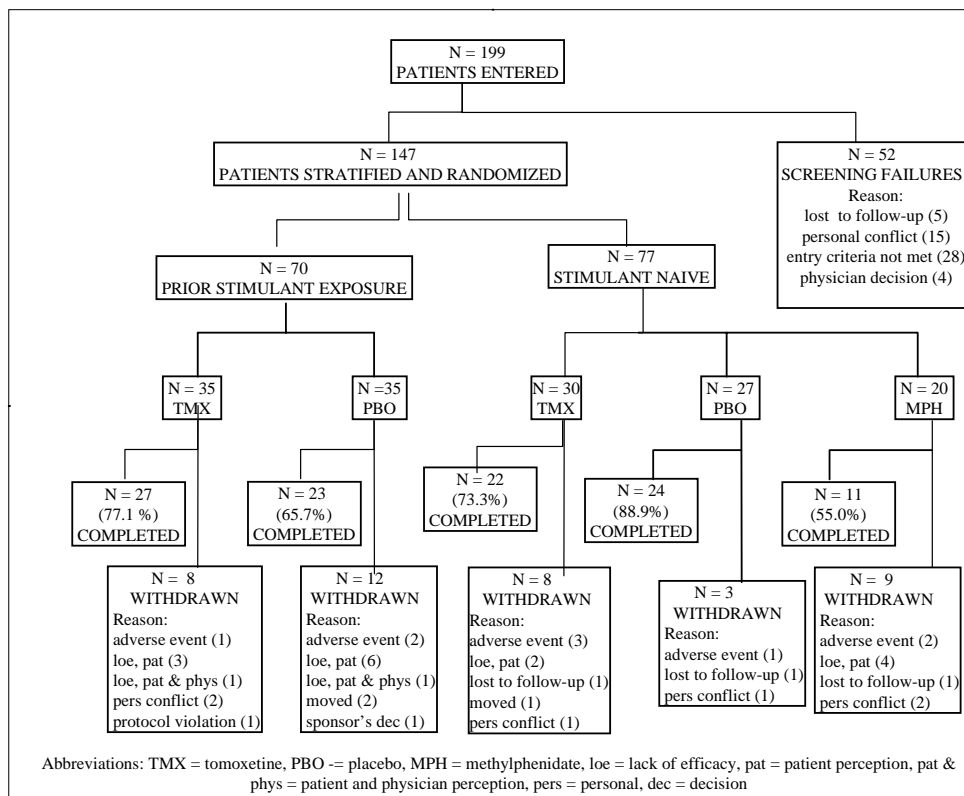


図 1 組入れ症例の内訳

[CSR 図 HFBD.10.1.]

表 1 中止理由の要約（治験期間 II）

主な中止理由	アトモキセチン群 (N=65)		プラセボ群 (N=62)		p 値* アトモキセチン vs プラセボ	メチルフェニデート群 (N=20)	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)
有害事象	4	(6)	3	(5)	1.000	2	(10)
効果不十分、患者の判断	5	(8)	6	(10)	0.760	4	(20)
効果不十分、患者及び医師の判断	1	(2)	1	(2)	1.000	0	(0)
患者との連絡不能（経過観察脱落）	1	(2)	1	(2)	1.000	1	(5)
患者の転居	1	(2)	2	(3)	0.613	0	(0)
患者のコンフリクト又は患者の意思	3	(5)	1	(2)	0.619	2	(10)
治験依頼者の判断	0	(0)	1	(2)	----	0	(0)
治験実施計画書違反	1	(2)	0	(0)	----	0	(0)
治験期間 II 完了	49	(75)	47	(76)	1.000	11	(55)

* アトモキセチン群とプラセボ群の間の p 値は Fisher の直接確率法による。

[CSR 表 HFBD.10.2.]

無作為割付 147 例のうち、有効性解析対象集団は治験薬投与後の有効性評価の観測値が得られなかった 2 例を除く 145 例とした。治験薬を 1 回以上服用した 147 例全例が安全性解析対象集団となった。

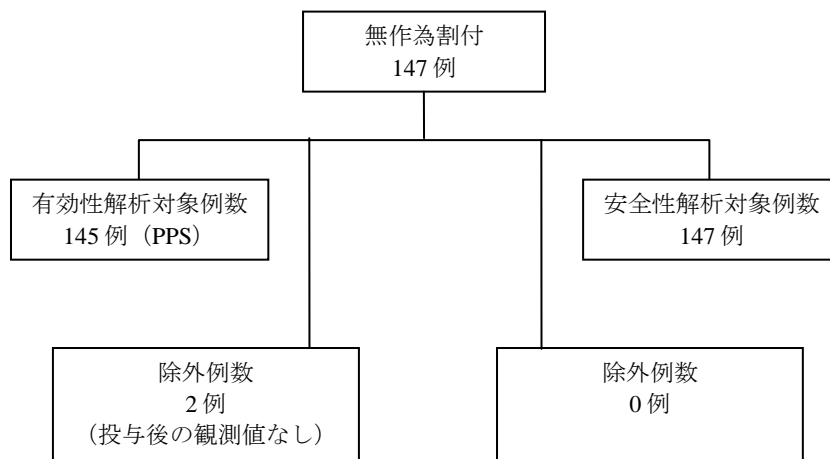


図 2 HFBD 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

すべての無作為患者の人口統計学的特性を表 2、その他の患者特性を表 3 示す。147 例のうち男性は 119 例 (81.0%) 及び女性は 28 例 (19.0%)、人種は白色人種が 122 例 (83.0%)、次いでアフリカ系が 12 例 (8.2%) であった。52.4% の患者には中枢刺激薬の治療歴がなく、学年は小学校 (米国) 2~6 年生が 91.8% を占めた。平均年齢は 9.7 歳 (範囲 ; 7.0~12.9) であり、平均知能指数 (IQ) は 106.0 (範囲 ; 71~144) であった。

ベースラインの患者特性に関して、中枢刺激薬治療歴の有無による 2 集団を併合したアトモセチン群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった。

中枢刺激薬未治療集団における塩酸メチルフェニデート (以下、メチルフェニデート) 投与群のベースラインの患者特性は、アトモセチン群及びプラセボ群と同様であった。男性患者の割合においてのみ統計学的有意差が認められた (アトモセチン 66.7%、プラセボ 85.2% 及びメチルフェニデート 95.0% ; $p=0.035$)。

表 2 人口統計学的特性

項目		アトモキシチン群 (N=65)	メチルフェニデート群 (N=20)	プラセボ群 (N=62)	合計 (N=147)
性別 症例数 (%)	症例数	65	20	62	147
	女性	18 (27.7)	1 (5.0)	9 (14.5)	28 (19.0)
	男性	47 (72.3)	19 (95.0)	53 (85.5)	119 (81.0)
人種 症例数 (%)	症例数	65	20	62	147
	アフリカ系	7 (10.8)	1 (5.0)	4 (6.5)	12 (8.2)
	西アジア人	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)
	白色人種	54 (83.1)	18 (90.0)	50 (80.6)	122 (83.0)
	ヒスパニック系	2 (3.1)	1 (5.0)	4 (6.5)	7 (4.8)
その他	2 (3.1)	0	3 (4.8)	5 (3.4)	
年齢 (歳)	症例数	65	20	62	147
	平均	9.58	9.13	10.03	9.71
	中央値	9.32	8.61	10.27	9.82
	標準偏差	1.60	1.58	1.55	1.60
	最小値	7.06	7.03	7.18	7.03
	最大値	12.92	12.45	12.81	12.92
身長 (cm)	症例数	63	20	61	144
	平均	138.93	137.15	139.52	138.93
	中央値	137.50	137.00	138.50	138.00
	標準偏差	10.27	9.86	9.57	9.89
	最小値	122.50	122.50	124.50	122.50
	最大値	167.00	163.00	161.00	167.00
	不明	2	0	1	3
体重 (kg)	症例数	63	20	61	144
	平均	38.21	35.61	38.14	37.82
	中央値	34.10	32.40	35.90	35.00
	標準偏差	13.58	11.10	10.48	11.97
	最小値	25.00	25.00	24.40	24.40
	最大値	98.60	68.50	75.70	98.60
	不明	2	0	1	3
学年	症例数	65	20	62	147
	1	3 (4.6)	0	2 (3.2)	5 (3.4)
	2	14 (21.5)	7 (35.0)	9 (14.5)	30 (20.4)
	3	14 (21.5)	5 (25.0)	11 (17.7)	30 (20.4)
	4	10 (15.4)	4 (20.0)	11 (17.7)	25 (17.0)
	5	12 (18.5)	3 (15.0)	16 (25.8)	31 (21.1)
	6	8 (12.3)	1 (5.0)	10 (16.1)	19 (12.9)
	7	4 (6.2)	0	2 (3.2)	6 (4.1)
	8	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)

対象集団は治験薬を1回以上投与された患者とした。

[CSR表 HFBD.11.1]

表 3 その他の患者特性

項目		アトキセチン群 (N=65)	メチルフェニデート群 (N=20)	プラセボ (N=62)	合計 (N=147)
AD/HD 家族歴 母	症例数	65	20	62	147
	無	44 (67.7)	16 (80.0)	47 (75.8)	107 (72.8)
	不明	9 (13.8)	2 (10.0)	11 (17.7)	22 (15.0)
	有	12 (18.5)	2 (10.0)	4 (6.5)	18 (12.2)
AD/HD 家族歴 父	症例数	65	20	62	147
	無	37 (56.9)	14 (70.0)	31 (50.0)	82 (55.8)
	不明	15 (23.1)	2 (10.0)	14 (22.6)	31 (21.1)
	有	13 (20.0)	4 (20.0)	17 (27.4)	34 (23.1)
AD/HD 家族歴 祖父母	症例数	65	20	62	147
	無	43 (66.2)	17 (85.0)	44 (71.0)	104 (70.7)
	不明	13 (20.0)	2 (10.0)	11 (17.7)	26 (17.7)
	有	9 (13.8)	1 (5.0)	7 (11.3)	17 (11.6)
AD/HD 家族歴 兄弟	症例数	65	20	62	147
	無	35 (53.8)	12 (60.0)	41 (66.1)	88 (59.9)
	N/A	7 (10.8)	1 (5.0)	4 (6.5)	12 (8.2)
	不明	9 (13.8)	2 (10.0)	6 (9.7)	17 (11.6)
	有	14 (21.5)	5 (25.0)	11 (17.7)	30 (20.4)
中枢刺激薬 治療歴	症例数	65	20	62	147
	無	30 (46.2)	20 (100)	27 (43.5)	77 (52.4)
	有	35 (53.8)	0	35 (56.5)	70 (47.6)
ドパミン D4 受容体 対立遺伝子	症例数	65	20	62	147
	2-2	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)
	2-4	9 (14.1)	4 (20.0)	4 (6.6)	17 (11.7)
	2-7	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (1.4)
	3-3	1 (1.6)	0	0	1 (0.7)
	3-4	5 (7.8)	1 (5.0)	3 (4.9)	9 (6.2)
	3-7	1 (1.6)	0	0	1 (0.7)
	4-4	28 (43.8)	8 (40.0)	25 (41.0)	61 (42.1)
	4-6	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)
	4-7	16 (25.0)	7 (35.0)	20 (32.8)	43 (29.7)
	4-8	1 (1.6)	0	0	1 (0.7)
	5-7	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)
	7-7	2 (3.1)	0	5 (8.2)	7 (4.8)
	不明	1	0	1	2
WISC full scale IQ	症例数	64	20	62	146
	平均	104.55	109.65	106.24	105.97
	中央値	105.00	111.00	105.00	105.00
	標準偏差	13.63	14.75	15.12	14.43
	最小値	76.00	85.00	71.00	71.00
	最大値	142.00	144.00	134.00	144.00
	不明	1	0	0	1
WRAT Reading Raw Score	症例数	65	20	62	147
	平均	31.86	31.55	32.37	32.03
	中央値	32.00	30.00	33.00	32.00
	標準偏差	7.23	4.94	5.92	6.39
	最小値	16.00	25.00	21.00	16.00
	最大値	48.00	40.00	45.00	48.00
WRAT Reading Standard Score	症例数	65	20	62	147
	平均	99.26	102.00	97.81	99.02
	中央値	102.00	101.00	99.00	100.00
	標準偏差	14.79	11.21	13.37	13.74
	最小値	63.00	82.00	71.00	63.00
	最大値	125.00	120.00	126.00	126.00

(続)

表 3 その他の患者特性 (続き)

項目		アモキシシリン群 (N=65)	メチルフェニデート群 (N=20)	プラセボ (N=62)	合計 (N=147)
WRAT Reading Absolute Score	症例数	65	20	62	147
	平均	493.64	493.85	494.67	494.10
	中央値	494.00	492.00	495.00	494.00
	標準偏差	16.77	10.81	13.39	14.62
	最小値	452.00	479.00	469.00	452.00
	最大値	526.00	513.00	521.00	526.00
WRAT Spelling Raw Score	症例数	65	20	62	147
	平均	27.28	26.00	27.05	27.01
	中央値	27.00	24.50	26.50	26.00
	標準偏差	5.77	5.50	5.16	5.46
	最小値	17.00	20.00	17.00	17.00
	最大値	42.00	41.00	40.00	42.00
WRAT Spelling Standard Score	症例数	65	20	62	147
	平均	98.49	97.65	95.03	96.92
	中央値	98.00	97.00	93.00	96.00
	標準偏差	14.60	12.80	14.12	14.17
	最小値	69.00	77.00	69.00	69.00
	最大値	134.00	127.00	136.00	136.00
WRAT Spelling Absolute Score	症例数	65	20	62	147
	平均	492.26	488.98	491.88	491.65
	中央値	492.00	486.50	491.50	491.00
	標準偏差	13.95	13.24	12.57	13.24
	最小値	462.00	473.00	462.00	462.00
	最大値	523.00	520.70	519.00	523.00
WRAT Arithmetic Raw Score	症例数	65	20	62	147
	平均	26.63	25.55	26.97	26.63
	中央値	27.00	25.00	28.00	27.00
	標準偏差	5.37	6.45	5.87	5.71
	最小値	17.00	12.00	15.00	12.00
	最大値	40.00	39.00	38.00	40.00
WRAT Arithmetic Standard Score	症例数	65	20	62	147
	平均	96.37	97.15	93.31	95.18
	中央値	95.00	97.50	94.50	95.00
	標準偏差	12.59	18.02	15.42	14.62
	最小値	67.00	50.00	46.00	46.00
	最大値	119.00	140.00	124.00	140.00
WRAT Arithmetic Absolute Score	症例数	65	20	62	147
	平均	491.50	488.45	492.01	491.30
	中央値	491.00	489.00	496.00	491.00
	標準偏差	12.69	15.98	14.33	13.82
	最小値	465.00	453.00	461.00	453.00
	最大値	519.00	517.00	516.00	519.00

対象集団は治験薬を1回以上投与された患者とした。

[CSR表 HFBD.11.1 及び 11.2.]

4 有効性

4.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目を ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアとした。主要解析は、中枢刺激薬治療歴の有無による 2 集団を併合したアトモキセチン群とプラセボ群について、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの平均変化量を ANOVA モデルを用いて実施した。

主要解析結果を表 4 に示す。併合した集団における主要解析結果において、アトモキセチン群は ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアがプラセボ群に比して統計学的に有意に大きい減少を示した。平均変化量は、アトモキセチン群が-15.6、プラセボ群では-5.5 であった ($p<0.0001$)。このアトモキセチン群の平均スコアは、ベースラインから 38%の減少を示した。

アトモキセチン群とプラセボ群との統計学的に有意な差は、中枢刺激薬治療歴の有無で層別したそれぞれの集団でも認められた。

中枢刺激薬治療歴のない集団において、アトモキセチン群の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアはプラセボ群に比して統計学的に有意に大きい減少 ($p=0.0015$) を示し、メチルフェニデート群もプラセボ群に比して統計学的に有意な減少 ($p=0.0003$) を示した。

表 4 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化 (治験期間 II)

	症例数	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^a
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
両集団を併合								
アトモキセチン	64	41.2	8.9	25.6	14.6	-15.6	13.7	0.0001
プラセボ	61	41.4	7.9	35.9	13.3	-5.5	11.6	---
中枢刺激薬未治療集団								
アトモキセチン	30	39.4	9.0	24.3	13.9	-15.1	11.8	0.0015
プラセボ	27	39.6	8.3	35.4	12.6	-4.2	10.8	---
メチルフェニデート ^b	20	38.6	6.5	21.3	13.5	-17.3	14.2	0.0003
中枢刺激薬既治療集団								
アトモキセチン	34	42.8	8.7	26.9	15.3	-16.0	15.3	0.0091
プラセボ	34	42.9	7.4	36.3	14.1	-6.6	12.3	---

^a 投与群間の p 値は、治験医師及び治療、又は治験医師、治療及び集団の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

^b 中枢刺激薬未治療集団でのアトモキセチンとメチルフェニデートの間の p 値は 0.4219。

[CSR 表 HFBD.11.4]

4.2 副次的評価項目

4.2.1 ADHD RS-IV-Parent : Inv のサブタイプスコアの変化

ADHD RS-IV-Parent : Inv のサブスケールを用いた副次的解析でも、主要有効性解析の結論が裏付けられた。ADHD RS-IV-Parent : Inv スケールを不注意サブタイプスコア及び多動性－衝動性サブタイプスコアに分け、併合した集団におけるベースラインから最終観察時までの平均変化量を表 5 に示す。

アトモキセチン群の不注意サブタイプスコアの平均減少量は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった (平均変化量: アトモキセチン-7.5、プラセボ-3.0 ; $p<0.001$)。アトモキセチン群の多動性－衝動性サブタイプスコアも同様にプラセボ群に

比べて統計学的に有意に大きい減少を示した（平均変化量：アトモキセチン-8.0、プラセボ-2.5； $p<0.001$ ）。

表 5 ADHD RS-IV-Parent : Inv サブタイプスコアの変化（治験期間 II）

	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^a
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
不注意 ⁺ タイプ ⁺ スコア								
アトモキセチン	64	22.0	3.9	14.4	7.2	-7.5	7.2	0.0004
プラセボ	61	22.2	4.0	19.2	6.6	-3.0	6.6	---
多動性-衝動性 ⁺ タイプ ⁺ スコア								
アトモキセチン	64	19.3	6.1	11.2	8.4	-8.0	7.4	0.0001
プラセボ	61	19.2	5.5	16.7	7.8	-2.5	5.9	---

^a 投与群間の p 値は、治験医師、治療及び集団の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

[CSR 表 HFBD.11.12.]

4.2.2 レスポンダーの比率

反応の基準を ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアにおける 25%以上の改善と定義し、中枢刺激薬の投与歴の有無及びこの2つを併合した集団に分けて表 6 に示す。

反応の基準を満たしたレスポンダーの比率は、併合した集団ではアトモキセチン群（64.1%）がプラセボ群（24.6%）に比して統計学的に有意に高かった（ $p<0.001$ ）。中枢刺激薬治療歴がない集団におけるレスポンダー比率は、アトモキセチン群 66.7%、メチルフェニデート群 70.0%、プラセボ群 14.8%であり、アトモキセチン群とメチルフェニデート群におけるレスポンダーの比率は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（それぞれ $p<0.001$ ）。なお、アトモキセチン群とメチルフェニデート群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 6 レスポンダーの比率（ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアから算定）

	アトモキセチン群			p 値 ^b	プラセボ群			メチルフェニデート群			p 値 ^b
	N	n	%		N	n	%	N	n	%	
併合集団のレスポンダー ^a	64	41	64.1	<0.001	61	15	24.6	---			---
中枢刺激薬未治療集団	30	20	66.7	<0.001	27	4	14.8	20	14	70.0	<0.001
中枢刺激薬既治療集団	34	21	61.8	0.028	34	11	32.4	---			

^a レスポンダーは ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアが 25%以上改善した症例と定義。

^b 治療群とプラセボ群との間の p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出した。

[CSR 表 HFBD.11.6.]

4.2.3 その他の副次的評価項目の成績

その他の副次的評価項目の結果として、AD/HD 概括重症度-イブニングスコアを表 7、AD/HD 概括改善度及び概括改善度-イブニングスコアを表 8、Conners の Parent Rating Scale-簡略版-AD/HD 指数、多動性、認知及び反抗性サブスケールを表 9 に示す。

いずれも、小児の AD/HD 患者の治療におけるアトモキセチンの有効性を裏付けていた。アトモキセチンは、概括重症度及び概括改善度、並びに Conners' Parent Rating Scale-簡略版の多動性サブスケールにおいて、プラセボと比較して統計学的に有意に優れることが認められた。

表7 AD/HD 概括重症度及び AD/HD 概括重症度 - イブニングスコアの
ベースラインからの変化の要約 (治験期間 II)

Measure	最終観察時のスコア							最終時平均 (SD)	変化量平均 (SD)	p-Value ^a
	1	2	3	4	5	6	7			
概括重症度										
アトモキセチン	4	8	19	12	16	2	3	3.7 (1.5)	-1.2 (1.4)	0.0032
プラセボ	0	5	7	19	23	5	2	4.4 (1.2)	-0.5 (1.0)	
概括重症度-イブニング										
アトモキセチン	3	9	17	15	14	3	3	3.8 (1.4)	-1.2 (1.4)	0.0028
プラセボ	0	5	7	20	20	7	2	4.4 (1.2)	-0.5 (1.1)	

^a p 値は、治療、併合した治験医師及集団の項を含む ANOVA モデルを用いて、最小二乗平均の比較により算出した。

概括重症度の定義：1=正常、2=ほとんど異常なし、3=軽度の疾患、4=中等度の疾患、5=顕著な疾患、6=重度の疾患、7=最も重度な疾患

[CSR 表 HFBD.11.13.]

表8 AD/HD 概括改善度及び AD/HD 概括改善度 - イブニングスコアの
最終観察時のスコアの要約 (治験期間 II)

評価項目	最終観察時のスコア							平均 (SD)	p 値 ^a
	1	2	3	4	5	6	7		
概括改善度									
アトモキセチン	7	23	11	19	3	1	0	2.9 (1.2)	0.0005
プラセボ	2	7	12	34	6	0	0	3.6 (0.9)	
概括改善度-イブニング									
アトモキセチン	6	22	13	18	2	2	1	3.0 (1.3)	0.0027
プラセボ	2	7	11	33	8	0	0	3.6 (1.0)	

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

概括改善度の定義：1=非常に改善、2=明らかに改善、3=軽度に改善、4=不変、5=軽度に悪化、6=明らかに悪化、7=非常に悪化

[CSR 表 HFBD.11.14.]

表9 Conners' Parent Rating Scale - 簡略版 - AD/HD 指数、
多動性、認知及び反抗性サブスケールの変化 (治験期間 II)

測定項目	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^a
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
AD/HD 指数 サブスケール								
アトモキセチン	59	27.4	6.2	21.8	9.8	-5.7	10.4	0.1094
プラセボ	54	28.7	5.8	26.1	8.0	-2.6	8.4	
多動性サブスケール								
アトモキセチン	59	11.2	4.9	7.2	5.9	-4.0	5.2	0.0089
プラセボ	54	11.8	4.5	10.3	5.2	-1.5	4.1	
認知サブスケール								
アトモキセチン	58	13.9	3.8	11.0	5.5	-2.9	5.6	0.1512
プラセボ	54	14.8	3.3	13.5	4.4	-1.3	5.1	
反抗性サブスケール								
アトモキセチン	59	8.9	5.0	8.4	5.5	-0.5	4.3	0.3746
プラセボ	54	9.0	5.1	7.9	4.9	-1.2	4.4	

^a 投与群間の p 値は、併合した治験医師、治療及び併合した集団の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの最終観察時までの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

[CSR 表 HFBD.11.15.]

4.2.4 治験期間 III (中止相) の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化

治験期間 II を完了した患者を単盲検下で治験薬を中止する約 1 週間の治験期間 III に組入れ、すべての投与群の患者にプラセボを投与した。治験期間 III における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化を表 10 に示す。

治験期間 II でアトモキセチンを投与していた患者の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの平均増加量は 6.9、プラセボ群では 0.5 であり、アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な増加が認められた ($p < 0.001$)。

中枢刺激薬未治療例を対象とした集団においても、アトモキセチン群の総スコアの増加はプラセボ群と比較して統計学的に有意 ($p = 0.022$) であり、同様にメチルフェニデート群の総スコアもプラセボ群に比して統計学的に有意な増加 ($p = 0.031$) を示した。

表 10 治験期間 III における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化
- 治験期間 II の最終観察時から治験期間 III 終了時までの変化

	症例数	治験期間 II 最終観察時		治験期間 III 終了時		変化量		p 値 ^a
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
両集団を併合								
アトモキセチン	49	22.2	12.9	29.1	13.1	6.9	10.7	0.0009
プラセボ	47	35.4	14.2	35.9	14.2	0.5	5.3	
中枢刺激薬未治療集団								
アトモキセチン	22	22.4	13.3	27.9	11.7	5.5	8.7	0.0219
プラセボ	24	35.4	13.4	36.0	14.1	0.6	3.0	---
メチルフェニデート ^b	11	16.3	14.9	22.5	16.8	6.2	10.3	0.0308
中枢刺激薬既治療集団								
アトモキセチン	27	22.1	12.9	30.1	14.3	8.0	12.0	0.0155
プラセボ	23	35.4	15.3	35.9	14.6	0.4	6.9	

^a 投与群間の p 値は、治験医師及び治療（それぞれの集団）、又は治験医師、治療及び併合した集団の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、ベースラインからの平均変化量をプラセボと対比較することにより算出した。

^b 中枢刺激薬未治療集団でのアトモキセチンとメチルフェニデートの間の p 値は 0.7630。
[CSR 表 HFBD.11.11.]

4.3 有効性のまとめ

有効性の主要評価項目とした ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアにおいて、アトモキセチン群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少（平均変化量：アトモキセチン-15.6、プラセボ-5.5、 $p < 0.0001$ ）を示し、アトモキセチンは AD/HD 症状を有意に改善することが認められた。

ADHD RS-IV-Parent : Inv のサブスケールを用いた副次的解析でも、主要有効性解析の結論が裏付けられた。アトモキセチン群の不注意サブタイプスコアの平均減少量は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きく（平均変化量：アトモキセチン-7.5、プラセボ-3.0； $p < 0.001$ ）、多動性-衝動性サブタイプスコアも同様にプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きい減少を示した（平均変化量：アトモキセチン-8.0、プラセボ-2.5； $p < 0.001$ ）。また、反応の基準を満たしたレスポンドアの比率はアトモキセチン群（64.1%）がプラセボ群（24.6%）に比して統計学的に有意に高かった ($p < 0.001$)。

副次的評価項目の解析結果も小児の AD/HD 患者の治療におけるアトモキセチンの有効性を裏付けており、概括重症度及び概括改善度、並びに Conners の Parent Rating Scale の多動性サブスケールにおいても、プラセボと比較して統計学的に有意に優れていた。

中枢刺激薬未治療集団において、メチルフェニデートは、多くの評価項目において、プラセボよりも統計学的に優れた有効性を示した。なお、メチルフェニデートはいくつかの有効性評価項目でアトモキセチンより数値的には優れていたが、その差は統計学的に有意ではなかった。

5 安全性

有害事象の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与した 147 例（アトモキセチン 65 例、プラセボ 62 例、メチルフェニデート 20 例）を対象とした。臨床検査、バイタルサイン、及び心電図（ECG）データの解析には、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、ベースライン及び治験薬投与後の観測値の両方を有した患者を対象とした。

5.1 有害事象

有害事象の要約を表 11 に示す。本治験中の死亡例はなく、アトモキセチン群には重篤な有害事象は発現しなかったが、プラセボ群において重篤な有害事象が 2 例に発現した（胃腸炎による入院 1 例、うつ病及び自殺念慮による入院 1 例）。アトモキセチン群において、65 例中 4 例（6.2%）が重篤ではない有害事象のために中止した（神経過敏、嘔吐、敵意 hostility、胸痛）。プラセボ群の 62 例中 3 例（4.8%）が、重篤ではない有害事象（2 例、傾眠及び多動）及び重篤な有害事象（1 例、うつ病）のために中止した。メチルフェニデート群では 20 例中 2 例（10%）が重篤ではない有害事象（頭痛及び傾眠）のために中止した。

アトモキセチン群及びプラセボ群で発現した全有害事象の器官分類別一覧を表 16 に示す。

表 11 有害事象の要約

項目 ^a	アトモキセチン群 (N=65)		プラセボ群 (N=62)		メチルフェニデート群 (N=20)	
	n	%	n	%	n	%
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0	2	3.2	0	0.0
有害事象による中止	4	6.2	3	4.8	2	10.0
有害事象	62	95.4	53	85.5	20	100.0

^a 発現例数は複数の項目でカウントされることがある。

5.1.1 比較的良好に見られる有害事象

アトモキセチン群又はプラセボ群のいずれかにおいて 5%以上の頻度で発現した事象、及び参考として中枢刺激薬未治療集団におけるメチルフェニデート群の発現率を表 12 に要約した。アトモキセチン群とプラセボ群の全体として高い発現率を示した有害事象は、鼻炎、頭痛、腹痛、咽頭炎及び咳嗽増加であった。食欲不振の発現率は、アトモキ

セチン群（14 例、21.5%）及びプラセボ群（4 例、6.5%）であり、アトモキセチン群の発現率は統計学的に有意に高かった（ $p=0.021$ ）。なお、メチルフェニデート群における食欲不振の発現率は 7 例（35%）であった。その他の有害事象には、アトモキセチン群及びプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 12 比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）の要約

有害事象		アトモキセチン群 (N=65)		プラセボ群 (N=62)		p 値+	メチルフェニデート群 (N=20)	
		n	%	n	%		n	%
頭痛	Headache	26	40	21	34	0.582	11	55
鼻炎	Rhinitis	24	37	25	40	0.719	4	20
腹痛	Abdominal Pain	24	37	15	24	0.129	9	45
食欲不振	Anorexia	14	22	4	6	0.021	7	35
咽頭炎	Pharyngitis	13	20	14	23	0.829	2	10
咳嗽増加*	Cough Increased	13	20	10	16	0.648	3	15
嘔吐	Vomiting	8	12	7	11	1.000	1	5
神経過敏	Nervousness	8	12	4	7	0.365	2	10
悪心	Nausea	6	9	10	16	0.291	5	25
不眠症	Insomnia	6	9	5	8	1.000	7	35
情動不安定*	Emotional Lability	6	9	2	3	0.274	1	5
発熱*	Fever	5	8	7	11	0.554	2	10
無力症	Asthenia	5	8	4	7	1.000	0	0
傾眠	Somnolence	5	8	4	7	1.000	3	15
下痢*	Diarrhea	4	6	4	7	1.000	3	15
浮動性めまい	Dizziness	4	6	2	3	0.680	4	20
胃腸障害	Gastrointestinal Disorder	4	6	2	3	0.680	0	0
事故による外傷*	Accidental Injury	3	5	4	7	0.713	1	5
アレルギー反応*	Allergic Reaction	2	3	5	8	0.266	0	0
インフルエンザ症候群*	Flu Syndrome	2	3	4	7	0.433	2	10
接触性皮膚炎*	Contact Dermatitis	0	0	4	7	0.054	1	5

+ アトモキセチン群とプラセボ群との間の p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出した。

MedDRA PT Ver.9.0 * : MedDRA LLT Ver.9.0

[CSR 表 HFBD.12.1.]

5.2 臨床検査値の変動

治験期間 II において基準範囲を逸脱した臨床検査値異常の要約を表 13 に示し、参考として中枢刺激薬未治療集団におけるメチルフェニデート群のデータも記載した。

治験薬投与後に臨床検査値の異常変動を示した患者の比率に、アトモキセチン群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 13 臨床検査値異常の要約

検査項目		アモキシシリン群			プラセボ群			p 値*	メチルフェニデート群		
		N	n	%	N	n	%		N	n	%
1 件以上の異常	有	63	45	71.4	60	45	75.0	0.688	20	16	80.0
ヘマトクリット	Low	61	6	10	56	4	7	0.745	19	2	11
	High	63	0	0	59	1	2	-----	19	1	5
ヘモグロビン	Low	62	4	7	59	2	3	0.680	19	1	5
	High	62	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
赤血球数	Low	62	0	0	59	0	0	-----	19	0	0
	High	63	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
白血球数	Low	58	4	7	56	4	7	1.00	18	0	0
	High	61	2	3	60	3	5	0.680	19	0	0
桿状核好中球	Low	63	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
	High	63	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
分葉核好中球	Low	62	1	2	59	1	2	1.00	19	0	0
	High	61	3	5	60	6	10	0.323	19	3	16
リンパ球	Low	63	3	5	60	0	0	0.244	19	1	5
	High	62	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
単核球	Low	62	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
	High	63	1	2	60	2	3	0.613	19	0	0
好酸球	Low	63	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
	High	57	5	9	57	4	7	1.00	18	2	11
好塩基球	Low	63	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
	High	63	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
赤血球容積	Low	60	3	5	59	7	12	0.204	18	0	0
	High	63	2	3	60	1	2	1.00	19	1	5
血小板数	Low	63	0	0	60	0	0	-----	19	0	0
	High	59	6	10	58	2	3	0.272	17	1	6
尿比重	Low	52	0	0	43	2	5	0.202	14	0	0
	High	47	1	2	45	3	7	0.356	13	4	31
AST/GOT	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	57	5	9	57	2	4	0.438	19	2	11
ALT/GPT	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	59	1	2	58	2	3	0.619	20	0	0
CPK	Low	30	12	40	30	15	50	0.604	9	3	33
	High	62	0	0	60	0	0	-----	20	1	5
AL-P	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	57	3	5	52	2	4	1.00	18	0	0
GGT	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	63	0	0	59	0	0	-----	20	0	0
BUN	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
カルシウム	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	63	3	5	60	3	5	1.00	20	1	5
無機リン酸	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	62	1	2	58	0	0	-----	20	1	5
Na	Low	63	0	0	58	0	0	-----	20	0	0
	High	63	1	2	58	0	0	-----	20	0	0
K	Low	62	1	2	58	0	0	-----	20	0	0
	High	63	0	0	58	0	0	-----	19	0	0
Cl	Low	63	0	0	58	0	0	-----	20	0	0
	High	63	0	0	58	0	0	-----	20	0	0
総蛋白	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	63	1	2	60	0	0	-----	20	0	0
アルブミン	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	63	3	5	59	1	2	0.620	20	1	5
空腹時血糖	Low	61	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
尿酸	Low	60	7	12	50	6	12	1.00	19	1	5
	High	62	1	2	60	1	2	1.00	20	1	5
コレステロール	Low	60	3	5	59	6	10	0.322	16	0	0
	High	53	7	13	50	3	6	0.321	17	1	6

(続く)

表 13 臨床検査値異常の要約 (続き)

検査項目		アトモセチン群			プラセボ群			p 値*	メチルフェニデート群		
		N	n	%	N	n	%		N	n	%
重炭酸塩	Low	63	0	0	58	0	0	-----	20	0	0
	High	62	0	0	58	0	0	-----	20	0	0
クレアチニン	Low	63	0	0	60	1	2	-----	20	0	0
	High	63	1	2	59	3	5	0.353	19	1	5
総ビリルビン	Low	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0
	High	63	0	0	60	0	0	-----	20	0	0

* アトモセチン群とプラセボ群との間の p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出した。

[表 HFBD.12.6.]

5.3 バイタルサイン

治験期間 II における、アトモセチン群及びプラセボ群のバイタルサイン測定項目 (拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数、体重、身長及び体温) のベースラインから最終観察時までの平均変化量の要約を表 14 に示す。参考として、中枢刺激薬未治療患者におけるメチルフェニデート群の平均変化量も記載した。

脈拍数の平均増加量は、集団を併合したアトモセチン群が 11.2 拍/分、プラセボ群が 2.3 拍/分であり、プラセボ群に比べてアトモセチン群が統計学的に有意に大きい脈拍数の増加を示した (p<0.001) 。体重はアトモセチン群が -0.5 kg と減少、プラセボ群が +1.4 kg と増加を示し、両群間の差は統計学的に有意であった (p<0.001) 。その他のバイタルサイン項目に両群間に差は認められず、臨床的に重要な変化も見られなかった。

表 14 バイタルサインのベースラインから最終観察時までの変化 (治験期間 II)

項目	アトモセチン群				プラセボ群				群間 p 値	メチルフェニデート群			
	N	ベースライン平均 (SD)	平均変化 (SD)	群内 p 値	N	ベースライン平均 (SD)	平均変化 (SD)	群内 p 値		N	ベースライン平均 (SD)	平均変化 (SD)	群内 p 値
拡張期血圧平均 (mmHg)	64	63.2 (10.0)	+1.1 (10.7)	0.335	61	60.7 (7.8)	+0.6 (8.7)	0.654	0.787	20	63.2 (7.0)	+0.4 (6.7)	0.840
収縮期血圧平均 (mmHg)	64	104 (14)	+2.9 (12.1)	0.068	61	103 (11)	+0.5 (8.6)	0.536	0.198	20	103 (11)	+2.5 (8.9)	0.216
脈拍数平均 (bpm)	64	84.1 (11.3)	+11.2 (13.1)	<0.001	61	83.0 (9.6)	+2.3 (12.6)	0.122	<0.001	20	82.2 (8.8)	+8.2 (10.5)	0.003
体重 (kg)	64	38.1 (13.7)	-0.5 (1.5)	0.005	61	38.6 (10.6)	+1.4 (1.3)	<0.001	<0.001	20	35.9 (11.5)	-0.4 (1.5)	0.214
身長 (cm)	56	138 (10)	+0.7 (1.9)	0.003	54	140 (10)	+1.2 (1.7)	<0.001	0.125	18	138 (9)	+1.3 (2.3)	0.009
体温 (Cent.)	64	36.8 (0.4)	+0.1 (0.5)	0.085	61	36.8 (0.4)	-0.0 (0.5)	0.910	0.241	20	37.0 (0.5)	-0.0 (0.7)	0.694

略語： SD = 標準偏差、解析：群内 p 値は Wilcoxon の符号付き順位和検定を用いて比較した。群間 p 値は治療の項を含む ANOVA モデルを用いてアトモセチンとプラセボの治療効果を比較した。

[CSR 表 HFBD12.7.]

5.4 心電図 (ECG)

治験期間 II における心電図 (間隔) 及び心拍数のベースラインから最終観察時までの変化を表 15 に示す。中枢刺激薬の投与歴の有無別の集団を併合すると、RR 間隔、QT 間隔、及び心拍数の変化においてアトモセチン群とプラセボ群との間に統計学的に有

意な差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。投与前後の測定値解析においても、アトモキセチン群の PR 間隔と QT 間隔は統計学的に有意に短縮し、心拍数は有意に増加した。

一方、アトモキセチンの投与により心拍数が増加することは既知で予測されたことであることから、QTc 間隔の計測には Bazett と Fridericia との 2 つの方法を用いて補正した。心拍数を増加させる薬剤に適用することが妥当と考えられる Fridericia 法では、すべての群において QTc 間隔の短縮が見られるものの、投与群間に有意差は認められなかった。このように、アトモキセチンの投与により補正 QT 間隔の延長を示す所見は得られていない。

表 15 心電図変化の要約

Variable	アトモキセチン群				プラセボ群				群間 p 値	メチルフェニデート群			
	N	ベースライン平均 (SD)	平均変化 (SD)	群内 p 値	N	ベースライン平均 (SD)	平均変化 (SD)	群内 p 値		N	ベースライン平均 (SD)	平均変化 (SD)	群内 p 値
RR 間隔	62	0.759 (0.112)	-0.066 (0.133)	<0.001	60	0.765 (0.104)	+0.031 (0.134)	0.173	<0.001	20	0.734 (0.098)	+0.016 (0.118)	0.590
PR 間隔	62	0.135 (0.015)	-0.001 (0.013)	0.420	60	0.138 (0.017)	-0.002 (0.015)	0.530	0.903	20	0.138 (0.014)	-0.002 (0.013)	0.539
QRS 間隔	62	0.081 (0.007)	-0.003 (0.008)	0.012	60	0.082 (0.008)	-0.002 (0.007)	0.096	0.569	20	0.084 (0.011)	-0.003 (0.007)	0.156
QT 間隔	62	361.5 (24.4)	-14.8 (24.1)	<0.001	60	368.8 (22.3)	-0.3 (23.9)	0.973	<0.001	20	362.0 (23.8)	-2.5 (23.1)	0.788
Bazett 補正 QT 間隔	62	416.7 (19.7)	+1.8 (24.3)	0.364	60	423.3 (20.4)	-7.9 (26.5)	0.018	0.022	20	423.7 (18.5)	-6.7 (22.0)	0.241
Fridericia 補正 QT 間隔	62	397.2 (17.1)	-4.4 (17.9)	0.164	60	404.1 (17.1)	-5.2 (20.2)	0.062	0.603	20	401.9 (16.9)	-5.2 (17.5)	0.258
ECG 心拍数	62	80.0 (10.2)	9.0 (14.0)	<0.001	60	79.6 (10.1)	-2.1 (11.5)	0.242	<0.001	20	81.9 (9.6)	-1.4 (10.7)	0.641

略語：SD = 標準偏差、解析：群内 p 値は Wilcoxon の符号付き順位和検定を用いて比較した。群間 p 値は治療の項を含む ANOVA モデルを用いてアトモキセチンとプラセボの治療効果を比較した。

[表 HFBD.12.10.]

5.5 安全性のまとめ

本治験中の死亡例はなく、アトモキセチン群に重篤な有害事象は発現しなかったが、プラセボ群において重篤な有害事象が 2 例に発現した。重篤でない有害事象による中止は、アトモキセチン群 65 例中 4 例 (6.2%)、プラセボ群 62 例中 3 例 (4.8%)、メチルフェニデート群では 20 例中 2 例 (10%) であった。投与群間で発現率に有意差が認められた有害事象は食欲不振であり、アトモキセチン群 (14 例、21.5%) の発現率はプラセボ群 (4 例、6.5%) に比べて統計学的に有意に高かった ($p=0.021$)。なお、メチルフェニデート群における食欲不振の発現率は 7 例 (35%) であった。その他の有害事象には、アトモキセチン群及びプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

臨床検査値において、投与前後の異常変動を示した患者の比率に、アトモキセチン群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

アトモキセチン群では統計学的に有意な体重減少が見られた (-0.5 kg) が、治験終了後 1 週間で体重は回復した。アトモキセチン群では、恐らく臨床的には重要ではないが、統計学的に有意な心拍数の増加と拡張期血圧の上昇が見られた。なお、体重減少と心拍数の増加は、成人のうつ病患者を対象とした過去の試験でも認められていた。

本治験では 61 例の小児の患者に短期間（9 週間）アトモキセチンを投与した。用量は 2 mg/kg/日まで増量したが、概して、この用量は臨床的に重要な有効性を発揮し、安全かつ良好な忍容性を示した。

表 16 有害事象の器官分類別一覧

	Event Classification	アトモキセチン	プラセボ*	計	p 値*
		(N=65)	(N=62)	(N=127)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
全体	Overall				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	62 (95.4)	53 (85.5)	115 (90.6)	0.072
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	3 (4.6)	9 (14.5)	12 (9.4)	0.072
一般的全身症状	BODY AS A WHOLE				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	43 (66.2)	38 (61.3)	81 (63.8)	0.585
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	22 (33.8)	24 (38.7)	46 (36.2)	0.585
頭痛	HEADACHE	26 (40.0)	21 (33.9)	47 (37.0)	0.582
腹痛	ABDOMINAL PAIN	24 (36.9)	15 (24.2)	39 (30.7)	0.129
発熱*	FEVER	5 (7.7)	7 (11.3)	12 (9.4)	0.554
無力症	ASTHENIA	5 (7.7)	4 (6.5)	9 (7.1)	1.00
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	3 (4.6)	4 (6.5)	7 (5.5)	0.713
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	2 (3.1)	5 (8.1)	7 (5.5)	0.266
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	2 (3.1)	4 (6.5)	6 (4.7)	0.433
疼痛	PAIN	3 (4.6)	2 (3.2)	5 (3.9)	1.00
感染	INFECTION	1 (1.5)	3 (4.8)	4 (3.1)	0.357
頸部痛	NECK PAIN	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (2.4)	1.00
背部痛	BACK PAIN	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
胸痛	CHEST PAIN	1 (1.5)	0	1 (0.8)	
悪寒	CHILLS	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
光線過敏性反応	PHOTOSENSITIVITY REACTION	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
心血管系障害	CARDIOVASCULAR SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	6 (9.2)	5 (8.1)	11 (8.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	59 (90.8)	57 (91.9)	116 (91.3)	1.00
片頭痛	MIGRAINE	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
動悸*	PALPITATION	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
体位性低血圧*	POSTURAL HYPOTENSION	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
頻脈	TACHYCARDIA	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
血管拡張	VASODILATATION	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
徐脈	BRADYCARDIA	0	1 (1.6)	1 (0.8)	

(続く)

表 16 有害事象の器官分類別一覧 (続き)

	Event Classification	アトキセチン (N=65)	プラセボ (N=62)	計 (N=127)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
消化器系障害	DIGESTIVE SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	31 (47.7)	25 (40.3)	56 (44.1)	0.475
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	34 (52.3)	37 (59.7)	71 (55.9)	0.475
食欲不振	ANOREXIA	14 (21.5)	4 (6.5)	18 (14.2)	0.021
悪心	NAUSEA	6 (9.2)	10 (16.1)	16 (12.6)	0.291
嘔吐	VOMITING	8 (12.3)	7 (11.3)	15 (11.8)	1.00
下痢*	DIARRHEA	4 (6.2)	4 (6.5)	8 (6.3)	1.00
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDER	4 (6.2)	2 (3.2)	6 (4.7)	0.680
口内乾燥	DRY MOUTH	1 (1.5)	3 (4.8)	4 (3.1)	0.357
便秘	CONSTIPATION	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.613
消化不良	DYSPEPSIA	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (2.4)	1.00
胃腸炎	GASTROENTERITIS	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
悪心および嘔吐*	NAUSEA AND VOMITING	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
食欲亢進	INCREASED APPETITE	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
歯の障害	TOOTH DISORDER	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
潰瘍性口内炎*	ULCERATIVE STOMATITIS	1 (1.5)	0	1 (0.8)	
血液及びリンパ系障害	HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	3 (4.6)	2 (3.2)	5 (3.9)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	62 (95.4)	60 (96.8)	122 (96.1)	1.00
斑状出血	ECCHYMOSIS	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (2.4)	1.00
リンパ節症	LYMPHADENOPATHY	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
先天性代謝および栄養障害	METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (2.4)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	63 (96.9)	61 (98.4)	124 (97.6)	1.00
体重減少*	WEIGHT LOSS	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
体重増加*	WEIGHT GAIN	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
筋骨格系障害	MUSCULOSKELETAL SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	2 (3.1)	3 (4.8)	5 (3.9)	0.675
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	63 (96.9)	59 (95.2)	122 (96.1)	0.675
筋痛	MYALGIA	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.613
関節痛	ARTHRALGIA	1 (1.5)	0	1 (0.8)	
骨痛	BONE PAIN	0	1 (1.6)	1 (0.8)	

(続く)

表 16 有害事象の器官分類別一覧 (続き)

	Event Classification	アトモキセチン (N=65)	プラセボ* (N=62)	計 (N=127)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
神経系障害	NERVOUS SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	29 (44.6)	15 (24.2)	44 (34.6)	0.025
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	36 (55.4)	47 (75.8)	83 (65.4)	0.025
神経過敏	NERVOUSNESS	8 (12.3)	4 (6.5)	12 (9.4)	0.365
不眠症	INSOMNIA	6 (9.2)	5 (8.1)	11 (8.7)	1.00
傾眠	SOMNOLENCE	5 (7.7)	4 (6.5)	9 (7.1)	1.00
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	6 (9.2)	2 (3.2)	8 (6.3)	0.274
浮動性めまい	DIZZINESS	4 (6.2)	2 (3.2)	6 (4.7)	0.680
うつ病	DEPRESSION	3 (4.6)	2 (3.2)	5 (3.9)	1.00
異常な夢	ABNORMAL DREAMS	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.613
不安	ANXIETY	0	2 (3.2)	2 (1.6)	0.236
運動過多	HYPERKINESIA	0	2 (3.2)	2 (1.6)	0.236
人格障害	PERSONALITY DISORDER	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
睡眠障害	SLEEP DISORDER	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
激越	AGITATION	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
敵意	HOSTILITY	1 (1.5)	0	1 (0.8)	
筋緊張亢進	HYPERTONIA	1 (1.5)	0	1 (0.8)	
呼吸器系障害	RESPIRATORY SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	32 (49.2)	36 (58.1)	68 (53.5)	0.375
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	33 (50.8)	26 (41.9)	59 (46.5)	0.375
鼻炎	RHINITIS	24 (36.9)	25 (40.3)	49 (38.6)	0.719
咽頭炎	PHARYNGITIS	13 (20.0)	14 (22.6)	27 (21.3)	0.829
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	13 (20.0)	10 (16.1)	23 (18.1)	0.648
副鼻腔炎	SINUSITIS	3 (4.6)	0	3 (2.4)	0.244
気管支炎	BRONCHITIS	0	2 (3.2)	2 (1.6)	0.236
呼吸困難*	DYSPNEA	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
肺障害	LUNG DISORDER	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
皮膚及び付属器系障害	SKIN AND APPENDAGES				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	5 (7.7)	9 (14.5)	14 (11.0)	0.265
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	60 (92.3)	53 (85.5)	113 (89.0)	0.265
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	0	4 (6.5)	4 (3.1)	0.054
発疹	RASH	2 (3.1)	2 (3.2)	4 (3.1)	1.00
皮膚小結節	SKIN NODULE	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
蕁麻疹	URTICARIA	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
真菌性皮膚炎*	FUNGAL DERMATITIS	1 (1.5)	0	1 (0.8)	
単純ヘルペス	HERPES SIMPLEX	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
点状出血性皮疹*	PETECHIAL RASH	0	1 (1.6)	1 (0.8)	

(続く)

表 16 有害事象の器官分類別一覧 (続き)

	Event Classification	アトモキセチン (N=65)	プラセボ [*] (N=62)	計 (N=127)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
特殊感覚系	SPECIAL SENSES				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	6 (9.2)	4 (6.5)	10 (7.9)	0.744
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	59 (90.8)	58 (93.5)	117 (92.1)	0.744
耳の障害	EAR DISORDER	2 (3.1)	2 (3.2)	4 (3.1)	1.00
結膜炎	CONJUNCTIVITIS	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.613
耳痛	EAR PAIN	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
中耳炎	OTITIS MEDIA	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
眼の障害	EYE DISORDER	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
尿生殖器系障害	UROGENITAL SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	0	2 (3.2)	2 (1.6)	0.236
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	65 (100)	60 (96.8)	125 (98.4)	0.236
頻尿*	URINARY FREQUENCY	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
尿失禁	URINARY INCONTINENCE	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
排尿障害*	URINATION IMPAIRED	0	1 (1.6)	1 (0.8)	

* p 値は Fisher の直接確率法により算出した。
MedDRA PT Ver9.0 * : MedDRA LLT Ver9.0

[CSR Table 12.2]

6 まとめ

HFBD 試験の主要目的は、小児 AD/HD 患者を対象として、アトモキセチンの有効性をプラセボと比較することである。

7 歳以上 13 歳未満の AD/HD 患者を対象として、アトモキセチンの 5~90 mg/日、メチルフェニデートの 5~60 mg/日又はプラセボを、1 日 2 回に分割して投与した。その結果、有効性の主要評価項目である ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群が-5.5、アトモキセチン群が-15.6 であり、アトモキセチン群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった (p<0.0001) ことから、アトモキセチンの AD/HD 患者に対する有効性を確認した。また、有効性が確認された用量を 9 週間まで投与しても、アトモキセチンは安全であり、忍容性は良好であった。

これらのことから、小児 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの投与は有効であり、安全であることを確認した。

B4Z-MC-HFBE 試験

小児の注意欠陥 / 多動性障害患者を対象としたアトモキセチンの
無作為化、二重盲検、プラセボ対照、再燃及び投与中止試験

1 試験デザイン及び計画の概要

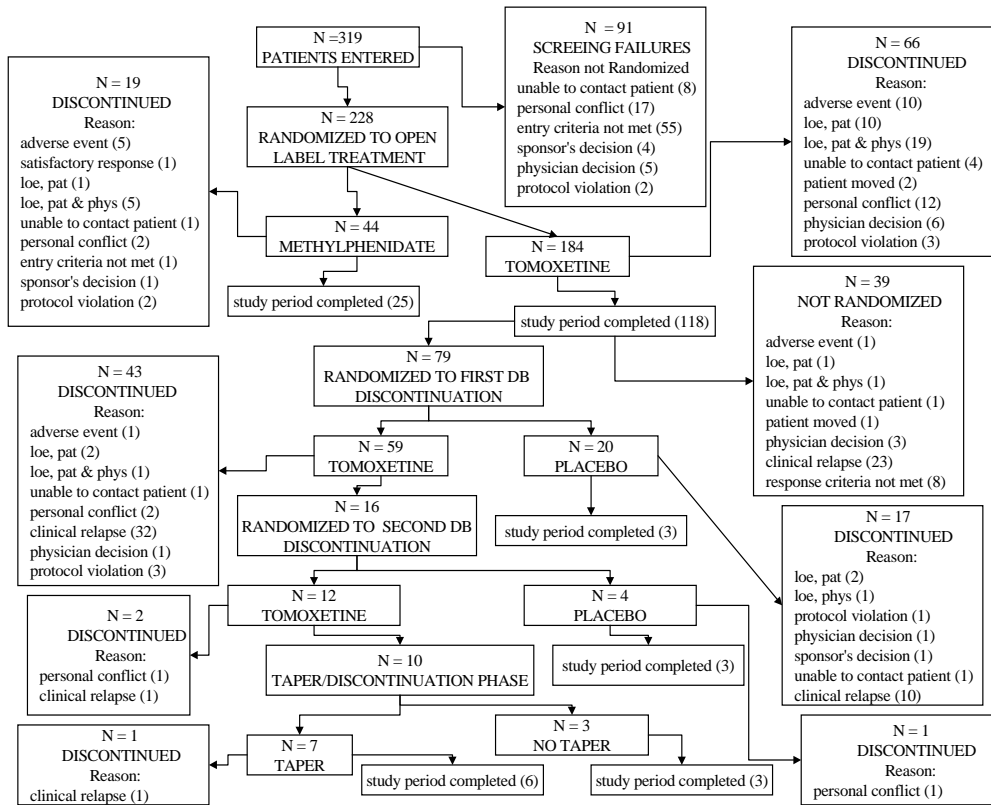
目的	<p>1. 主要目的 アトモキセチンの短期投与により反応が得られた AD/HD 患者（レスポナー）に対するアトモキセチンの継続投与は、プラセボ投与患者に比べて再燃までの時間が統計学的に有意に長いという仮説を検証する。</p> <p>2. 副次的目的 (1) アトモキセチンの長期安全性及び忍容性を評価する。 (2) AD/HD 治療において有効であることが証明されている薬剤（塩酸メチルフェニデート）を用いて、有効性指標の信頼性、反応性及び相関性を評価する。 (3) AD/HD 治療の新規化合物（アトモキセチン）に対する有効性指標の信頼性、反応性及び相関性を評価する。</p>
試験デザイン	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）の AD/HD の基準を満たした 7 歳以上 16 歳未満の男児、及び 7 歳以上 9 歳未満の女児の外來患者を対象とする第 2 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験
試験方法	<p>治験期間 I：スクリーニング及びウォッシュアウト期間 治験期間 II：適格患者をアトモキセチン投与群又はメチルフェニデート投与群に無作為割付し、非盲検下で最長 10 週間投与した。予め規定した反応の基準を満たしたアトモキセチン投与群の患者（レスポナー）を治験期間 III に組入れた。 治験期間 III：最長 48 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照の再燃試験期間。アトモキセチン反応例に治験期間 II の用量を約 2 週間投与した後、Visit 14/15 において、アトモキセチン群又はプラセボ群に無作為割付した（第 1 期）。更に約 14 週間後の Visit 21/22 に、患者をアトモキセチン継続投与群とプラセボ群に無作為割付した（第 2 期）。 治験期間 IV：治験薬投与中止期間。治験期間 III の完了患者を二重盲検プラセボ対照の治験期間 IV に組入れ、治験薬を漸減し中止した。</p>
症例数	<p>治験期間 II：アトモキセチン群 184 例、メチルフェニデート群 44 例 治験期間 II 完了例数：アトモキセチン群 118 例、メチルフェニデート群 25 例 治験期間 III：アトモキセチン群 59 例、プラセボ群 20 例</p>
症例数設定の根拠	症例の登録はおよそ 198 例（アトモキセチン 160 例、メチルフェニデート 38 例）を組み入れるまで継続する。この症例数からアトモキセチン群の少なくとも半数の 80 例が治験期間 III の組み入れ基準に適合し、アトモキセチン継続群に 60 例及びプラセボ群に 20 例が無作為に割付できるものとする。80 例の症例数は、再発までの時間がハザード比 1.0 及び 2.8（Lachin and Foulkes 1986）の指数分布と仮定すると投与群間の再発までの時間の差の検出力が約 80%となる。
主な選択基準	<p>(1) Visit 1 の時点で 7 歳以上 16 歳未満の男児、及び 7 歳以上 9 歳未満の女児の患者 (2) DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たし患者</p>
治験薬、用量及び投与方法	アトモキセチン：5 mg、10 mg 及び 20 mg カプセル；5～90 mg/日を 1 日 2 回投与

投与期間	治験期間 II：非盲検下で最長で約 10 週間 治験期間 III：レスポナーに対してプラセボ又はアトモキセチン投与継続：最長で約 48 週間
対照薬、用量及び投与方法	メチルフェニデート：5 mg、10 mg 及び 20 mg 錠；5～60 mg/日を 1 日 1～3 回投与。外観がアトモキセチンと識別不能なプラセボカプセル
評価項目	<u>有効性</u> 主要有効性評価項目：ADHD 概括改善度及び ADHD RS-IV-Parent：Inv スコア 反応（レスポンス）の定義：ADHD 概括改善度スコアが 1 又は 2（非常に改善、又はかなり改善）、及び ADHD RS-IV-Parent：Inv 総スコアが 25%以上減少 再燃の定義（治験期間 III）：ADHD 概括改善度スコアが 2 ポイント以上悪化、及び ADHD RS-IV-Parent：Inv 総スコアが治験期間 II のベースライン値の 90%以上まで増加 <u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、及び心電図（ECG）
解析方法	再燃までの日数の分布を、各投与群ごとに Kaplan-Meier の積極限推定量を用いて推定した。分布における投与群間の差は Log-rank 検定を用いて評価した。その他の解析方法として、バイナリデータは Fisher の直接確率法、カテゴリーデータは χ^2 検定、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値の変化は Wilcoxon 符号付き順位検定、及び投与群間の変化量の差は分散分析（ANOVA）モデルを用いた。欠測値は last-observation-carried-forward（LOCF）法を用いて処理した。
実施医療機関	本治験は米国内の 23 施設において 32 名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	19 年 月 日～20 年 月 日

2 患者の内訳

患者の各治験期間における内訳を図 1 に示す。治験期間 I に 319 例を登録し、スクリーニングの後、治験期間 II にアトモキセチン群 184 例、メチルフェニデート群 44 例、計 228 例を無作為割付した。メチルフェニデート群 44 例中 25 例（56.8%）、アトモキセチン群 184 例中 118 例（64.1%）が治験期間 II を完了した。

治験期間 II を完了したアトモキセチン群 118 例のうち 79 例は、予め規定した反応の基準を満たしており、治験期間 III に組入れて、アトモキセチン継続投与群 59 例、プラセボ投与群 20 例に無作為割付した。プラセボ群に無作為割付された 20 例のうち 3 例（15.0%）が治験期間 III の第 1 期を完了し 17 例（85.0%）が中止した。一方、アトモキセチン継続投与群 59 例のうち 16 例（27.1%）が治験期間 III の第 1 期を完了し 43 例（72.9%）が中止した。治験期間 III の第 1 期を完了したアトモキセチン投与患者 16 例全例を治験期間 III の第 2 期に組入れ、4 例をプラセボ群、12 例をアトモキセチン継続投与群に無作為割付した。プラセボ群 4 例の患者のうち 3 例が治験期間 III を完了し、アトモキセチン群 12 例のうち 10 例が治験期間 III を完了し引き続き治験期間 IV に進んだ。



Source Data: RMP.B4ZO.HFBECTR (RD1A200P), RMP.B4ZO.HFBECTR (RD1A1042), RMP.B4ZSHFBE.SASPGM (DSPDBE01)

図 1 患者の内訳

[CSR 図 HFBE.10.1.]

無作為割付 228 例のうち、有効性解析対象集団は治験薬投与後の有効性評価の観測値が得られなかった 10 例を除いた 218 例とした。安全性解析対象集団は治験薬を服用しなかった 4 例を除いた 224 例とした。

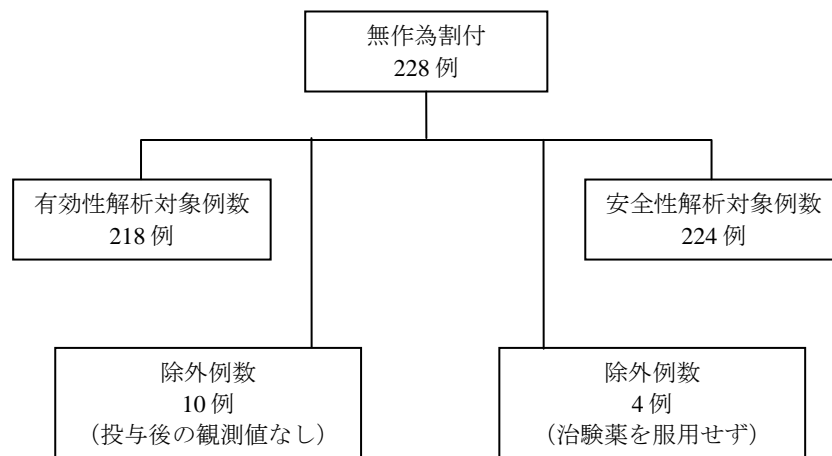


図 2 HFBE 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

患者の人口統計学的特性及びその他の特性を表 1 に示す。228 例のうち 211 例 (92.5%) が男性であり、白色人種が 175 例 (76.8%) を占めた。平均年齢は 10.4 歳 (範囲 ; 7.0~15.8) であった。患者のベースラインにおける重症度は中等度であり、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの中央値は 39.0 (範囲 ; 9.0~54.0) 、ADHD 概括重症度スコアは 4.8 (範囲 ; 2.0~7.0) であった。メチルフェニデート群 44 例全例が男性であり、投与群間の差は有意であった (p=0.036) 。その他の人口統計学的特性及びベースライン特性には投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

AD/HD の病型別では、混合型 75.9%、不注意優勢型 22.8%、及び多動性-衝動性優勢型 1.3%であった。

表 1 患者背景

項目		アトモキセチン (N=184)	メチルフェニデート (N=44)	合計 (N=228)	p 値
性別 : 症例数 (%)	女性	17 (9.2)	0	17 (7.5)	0.036 ^a
	男性	167 (90.8)	44 (100)	211 (92.5)	
人種 : 症例数 (%)	アフリカ系	20 (10.9)	6 (13.6)	26 (11.4)	0.274 ^a
	西アジア人	2 (1.1)	0	2 (0.9)	
	白色人種	139 (75.5)	36 (81.8)	175 (76.8)	
	ヒスパニック系	17 (9.2)	0	17 (7.5)	
年齢 (歳)	その他	6 (3.3)	2 (4.5)	8 (3.5)	0.904 ^b
	平均値	10.45	10.41	10.44	
	中央値	10.16	10.17	10.16	
	標準偏差	2.15	2.12	2.14	
	最小値	7.01	7.01	7.01	
ベースラインの ADHD RS-IV- Parent : Inv 総スコア	最大値	15.82	14.77	15.82	0.320 ^b
	平均値	39.24	37.77	38.95	
	中央値	39.50	37.00	39.00	
	標準偏差	8.60	9.42	8.76	
	最小値	18.00	9.00	9.00	
ベースラインの ADHD 概括重症度	最大値	54.00	53.00	54.00	0.411 ^b
	平均値	4.82	4.70	4.79	
	中央値	5.00	5.00	5.00	
	標準偏差	0.79	0.85	0.80	
	最小値	3.00	2.00	2.00	
	最大値	7.00	6.00	7.00	

^a χ^2 検定を用いた。

^b 分散分析の III 型平方和を用いた。

[CSR 表 HFBE.11.1]

4 有効性

4.1 治験期間 II (非盲検の短期投与期間)

治験期間 II では、患者をアトモキセチン群又はメチルフェニデート群のいずれかに無作為割付し、非盲検下で治験薬を最長 10 週間投与した。アトモキセチン群及びメチルフェニデート群における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及びサブスケールスコア並びに概括重症度のベースラインから最終観察時までの変化を表 2、最終観察時の ADHD 概括改善度スコアを表 3、Conners' Parent Rating Scale のベースラインから最終観察時までの変化を表 4、投与群間の概括改善度及び概括重症度スコアの比較を表 5 に示す。

アトモキセチン群とメチルフェニデート群ともに、すべての有効性評価指数において統計学的に有意な改善が認められた。アトモキセチン群とメチルフェニデート群との差は、統計学的に有意でなかった。

表 2 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及びサブスケールスコア、並びに ADHD 概括重症度の変化（治験期間 II）

項目	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^a	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
ADHD 総スコア	アトモキセチン	178	39.43	8.51	19.99	13.86	-19.44	13.31	<0.001
	メチルフェニデート	40	37.60	9.67	19.83	16.65	-17.78	14.69	<0.001
p 値 ^b = 0.484									
ADHD 多動性-衝動性サブタイプスコア	アトモキセチン	178	17.77	6.31	8.26	7.44	-9.50	6.99	<0.001
	メチルフェニデート	40	16.95	7.07	8.48	8.24	-8.48	7.08	<0.001
p 値 ^b = 0.403									
ADHD 不注意サブタイプスコア	アトモキセチン	178	21.66	4.23	11.72	7.65	-9.94	7.73	<0.001
	メチルフェニデート	40	20.65	4.77	11.35	9.18	-9.30	8.89	<0.001
p 値 ^b = 0.647									
ADHD 概括重症度	アトモキセチン	178	4.83	0.79	3.16	1.26	-1.67	1.30	<0.001
	メチルフェニデート	40	4.70	0.88	3.00	1.55	-1.70	1.51	<0.001
p 値 ^b = 0.912									

^a 投与群内 p 値は、ベースラインから最終観察時までの変化量を Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。

^b 投与群間の比較は、ベースラインから最終観察時（LOCF）までの変化量を治療効果の項を含む分散分析モデルを用いて解析した。

[CSR 表 HFBE.11.5]

表 3 最終観察時の ADHD 概括改善度スコア（治験期間 II）

項目	N	最終観察時		p 値*	
		平均値	SD		
ADHD 概括改善度	アトモキセチン	178	2.40	1.23	0.193
	メチルフェニデート	40	2.13	1.20	

* 投与群間 p 値は、最終観察時のスコア（LOCF）の分散分析を用いた。

[CSR 表 HFBE.11.6.]

表 4 Conners' Parent Rating Scale の変化 (治験期間 II)

項目	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^a	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
ADHD 指数 サブスケール	アトモキセチン	178	27.37	6.30	16.01	9.93	-11.36	10.23	<0.001
	メチルフェニデート	40	25.92	6.94	13.95	10.83	-11.97	10.64	<0.001
p 値 ^b =0.737									
認知 サブスケール	アトモキセチン	149	13.94	3.73	7.77	5.21	-6.17	5.33	<0.001
	メチルフェニデート	39	13.44	4.06	7.74	6.17	-5.69	6.03	<0.001
p 値 ^b =0.629									
多動性 サブスケール	アトモキセチン	149	10.25	4.39	4.69	4.55	-5.56	4.74	<0.001
	メチルフェニデート	39	10.05	5.35	5.18	5.33	-4.78	4.49	<0.001
p 値 ^b =0.417									

^a 投与群内 p 値は、ベースラインから最終観察時までの変化量を Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。

^b 投与群間の比較は、ベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化量を治療効果の項を含む分散分析モデルを用いて解析した。

[CSR 表 HFBE.11.7.]

表 5 投与群別の ADHD 概括重症度及び ADHD 概括改善度 (治験期間 II)

項目	投与群	N	n	割合(%) ^a	p 値 ^b
ADHD 概括重症度	アトモキセチン	178	64	36.0	0.286
	メチルフェニデート	40	18	45.0	
ADHD 概括改善度	アトモキセチン	178	115	64.6	0.962
	メチルフェニデート	40	26	65.0	

^a 概括 ADHD スコアが最終観察時 (LOCF) に 1 又は 2 になった患者の割合

^b χ^2 検定を用いた。

[CSR 表 HFBE.11.8.]

4.2 治験期間 III

本治験の主要評価は、アトモキセチンの短期投与により反応が得られた AD/HD 患者 (レスポンドー) に対するアトモキセチンの継続投与は、プラセボ投与患者に比べて再燃までの時間が統計学的に有意に長いという仮説を検証することであった。アトモキセチン群とプラセボ群の再燃率に関する Kaplan-Meier 曲線を図 3、治験期間 III における ADHD RS-IV-Parent スコア及び ADHD 概括重症度の変化を表 6 に示す。

アトモキセチン短期投与後に症状が軽減した AD/HD 小児における再燃予防に関して、アトモキセチンとプラセボとの間に統計学的に有意な差が認められなかった。また、最終観察時の ADHD RS-IV-Parent スコア及び ADHD 概括重症度についても、アトモキセチンとプラセボの間に統計学的有意差は認められなかった。

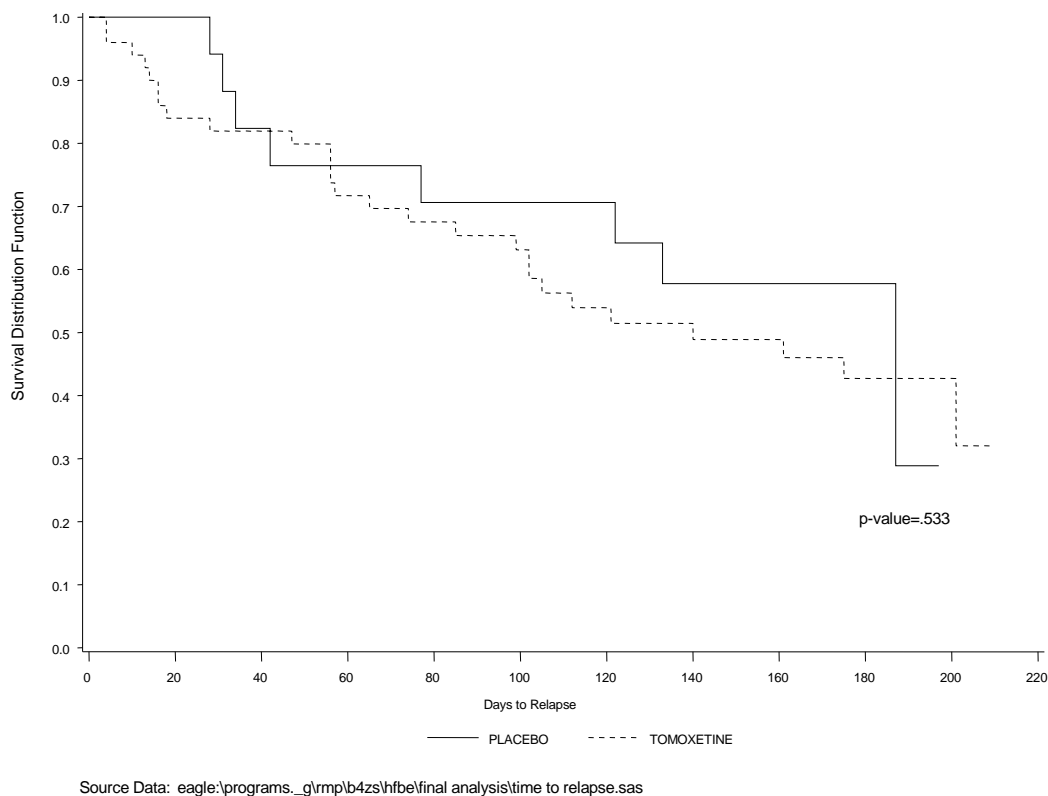


図3 投与群別の再燃までの日数 (Kaplan-Meier 曲線)

[CSR 図 HFBE.11.1]

表6 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及び ADHD 概括重症度の変化
(治験期間 III)

項目	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^a	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
ADHD 総スコア	アトモキセチン	51	16.73	9.11	28.02	15.68	11.29	14.63	<0.001
	プラセボ	19	11.84	8.16	26.32	15.23	14.47	15.51	0.001
p 値 ^b =0.428									
ADHD 概括重症度	アトモキセチン	51	2.92	0.98	3.90	1.63	0.98	1.39	<0.001
	プラセボ	19	2.21	1.03	3.68	1.29	1.47	1.61	0.001
p 値 ^b =0.211									

^a 投与群内 p 値は、ベースラインから最終観察時までの変化量を Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。

^b 投与群間の比較は、ベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化量を治療効果の項を含む分散分析モデルを用いて解析した。

[CSR 表 HFBE.11.9.]

5 安全性

5.1 有害事象

5.1.1 治験期間 II (短期投与期間)

治験期間 II において比較的良好に見られた有害事象 (5%以上の発現率) を表 7、全有害事象の一覧を表 8 に示す。

アトモキセチンを投与した 184 例中 153 例 (83.2%) に 1 件以上の有害事象が認められた。高い頻度 (10%以上) で認められた有害事象は、頭痛、上腹部痛、食欲減退、嘔吐、易刺激性、悪心、発熱、鼻咽頭炎であり、概ね、他の治験と同様の事象が認められた。

表 7 比較的良好に見られた (5%以上の発現率) 有害事象 (治験期間 II)

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

頻度の高い順に示した。

[新規の解析]

表 8 有害事象の一覧（治験期間 II）

	Event Classification	アトモキセチン	メチルフェニデート	合計	p-値*
		(N=184)	(N=40)	(N=224)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	150 (81.5)	31 (77.5)	181 (80.8)	0.658
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	34 (18.5)	9 (22.5)	43 (19.2)	0.658
頭痛	HEADACHE	57 (31.0)	13 (32.5)	70 (31.3)	0.852
腹痛	ABDOMINAL PAIN	43 (23.4)	7 (17.5)	50 (22.3)	0.531
食欲不振	ANOREXIA	35 (19.0)	6 (15.0)	41 (18.3)	0.656
鼻炎	RHINITIS	33 (17.9)	8 (20.0)	41 (18.3)	0.822
神経過敏	NERVOUSNESS	29 (15.8)	4 (10.0)	33 (14.7)	0.464
嘔吐	VOMITING	22 (12.0)	0	22 (9.8)	0.017
発熱*	FEVER	20 (10.9)	4 (10.0)	24 (10.7)	1.00
傾眠	SOMNOLENCE	20 (10.9)	0	20 (8.9)	0.029
悪心	NAUSEA	19 (10.3)	2 (5.0)	21 (9.4)	0.383
不眠症	INSOMNIA	17 (9.2)	7 (17.5)	24 (10.7)	0.155
無力症	ASTHENIA	14 (7.6)	1 (2.5)	15 (6.7)	0.482
下痢*	DIARRHEA	13 (7.1)	1 (2.5)	14 (6.3)	0.474
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	11 (6.0)	2 (5.0)	13 (5.8)	1.00
咽頭炎	PHARYNGITIS	11 (6.0)	3 (7.5)	14 (6.3)	0.720
頻脈	TACHYCARDIA	11 (6.0)	2 (5.0)	13 (5.8)	1.00
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	10 (5.4)	5 (12.5)	15 (6.7)	0.153
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	10 (5.4)	2 (5.0)	12 (5.4)	1.00
消化不良	DYSPEPSIA	10 (5.4)	2 (5.0)	12 (5.4)	1.00
疼痛	PAIN	10 (5.4)	1 (2.5)	11 (4.9)	0.694
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	9 (4.9)	0	9 (4.0)	0.368
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	9 (4.9)	4 (10.0)	13 (5.8)	0.256
感染	INFECTION	8 (4.3)	3 (7.5)	11 (4.9)	0.419
便秘	CONSTIPATION	7 (3.8)	0	7 (3.1)	0.357
口内乾燥	DRY MOUTH	7 (3.8)	1 (2.5)	8 (3.6)	1.00
発疹	RASH	7 (3.8)	3 (7.5)	10 (4.5)	0.390
副鼻腔炎	SINUSITIS	7 (3.8)	1 (2.5)	8 (3.6)	1.00
胸痛	CHEST PAIN	6 (3.3)	1 (2.5)	7 (3.1)	1.00
浮動性めまい	DIZZINESS	6 (3.3)	0	6 (2.7)	0.594
喘息	ASTHMA	5 (2.7)	1 (2.5)	6 (2.7)	1.00
うつ病	DEPRESSION	5 (2.7)	2 (5.0)	7 (3.1)	0.611
敵意	HOSTILITY	5 (2.7)	1 (2.5)	6 (2.7)	1.00
攣縮*	TWITCHING	5 (2.7)	0	5 (2.2)	0.589
予想外治療効果*	UNEXPECTED BENEFIT	5 (2.7)	0	5 (2.2)	0.589
体重減少*	WEIGHT LOSS	5 (2.7)	2 (5.0)	7 (3.1)	0.611
異常な夢	ABNORMAL DREAMS	4 (2.2)	0	4 (1.8)	1.00
気管支炎	BRONCHITIS	4 (2.2)	1 (2.5)	5 (2.2)	1.00
歯の障害	TOOTH DISORDER	4 (2.2)	0	4 (1.8)	1.00
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	3 (1.6)	0	3 (1.3)	1.00
斑状出血	ECCHYMOSIS	3 (1.6)	1 (2.5)	4 (1.8)	0.547
運動過多	HYPERKINESIA	3 (1.6)	2 (5.0)	5 (2.2)	0.218
筋痛	MYALGIA	3 (1.6)	0	3 (1.3)	1.00
散瞳	MYDRIASIS	3 (1.6)	0	3 (1.3)	1.00
悪心・嘔吐*	NAUSEA AND VOMITING	3 (1.6)	0	3 (1.3)	1.00
動悸*	PALPITATION	3 (1.6)	2 (5.0)	5 (2.2)	0.218
人格障害	PERSONALITY DISORDER	3 (1.6)	1 (2.5)	4 (1.8)	0.547

(続く)

表 8 有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Event Classification	アトモキセチン	メチルフェネデート	合計	p-値*
		(N=184)	(N=40)	(N=224)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
体位性低血圧*	POSTURAL HYPOTENSION	3 (1.6)	0	3 (1.3)	1.00
睡眠障害	SLEEP DISORDER	3 (1.6)	0	3 (1.3)	1.00
外科手術手技*	SURGICAL PROCEDURE	3 (1.6)	0	3 (1.3)	1.00
急性脳症候群*	ACUTE BRAIN SYNDROME	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
不安	ANXIETY	2 (1.1)	1 (2.5)	3 (1.3)	0.447
無感情	APATHY	2 (1.1)	1 (2.5)	3 (1.3)	0.447
心電図異常	ELECTROCARDIOGRAM ABNORMAL	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
鼻出血	EPISTAXIS	2 (1.1)	1 (2.5)	3 (1.3)	0.447
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDER	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
白血球減少症	LEUKOPENIA	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
中耳炎	OTITIS MEDIA	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
そう痒症	PRURITUS	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
口内炎	STOMATITIS	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
失神	SYNCOPE	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
口渇	THIRST	2 (1.1)	0	2 (0.9)	1.00
偶発的過量投与	ACCIDENTAL OVERDOSE	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
ざ瘡	ACNE	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
激越	AGITATION	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
背部痛	BACK PAIN	1 (0.5)	1 (2.5)	2 (0.9)	0.326
心血管障害	CARDIOVASCULAR DISORDER	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
結膜炎	CONJUNCTIVITIS	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
皮膚乾燥	DRY SKIN	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
排尿困難	DYSURIA	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
耳痛	EAR PAIN	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
湿疹	ECZEMA	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
眼の障害	EYE DISORDER	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
眼出血*	EYE HEMORRHAGE	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
鼓腸	FLATULENCE	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
胃腸炎	GASTROENTERITIS	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
幻覚*	HALLUCINATIONS	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
高血圧	HYPERTENSION	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
喉頭炎	LARYNGITIS	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
肺障害	LUNG DISORDER	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
リンパ球増加症	LYMPHOCYTOSIS	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
斑状丘疹状皮疹*	MACULOPAPULAR RASH	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
爪の障害	NAIL DISORDER	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
頸部強剛*	NECK RIGIDITY	1 (0.5)	1 (2.5)	2 (0.9)	0.326
外耳炎	OTITIS EXTERNA	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
錯感覚*	PARESTHESIA	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
歯周膿瘍*	PERIODONTAL ABSCESS	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
肺炎	PNEUMONIA	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
発汗*	SWEATING	1 (0.5)	1 (2.5)	2 (0.9)	0.326
振戦	TREMOR	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
頻尿*	URINARY FREQUENCY	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
尿路障害	URINARY TRACT DISORDER	1 (0.5)	0	1 (0.4)	

(続く)

表 8 有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Event Classification	アトモセチン (N=184)	メチルフェネデート (N=40)	合計 (N=224)	p-値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
蕁麻疹	URTICARIA	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
血管拡張	VASODILATATION	1 (0.5)	1 (2.5)	2 (0.9)	0.326
体重増加*	WEIGHT GAIN	1 (0.5)	0	1 (0.4)	
ろう	DEAFNESS	0	1 (2.5)	1 (0.4)	
臨床検査異常*	LAB TEST ABNORMAL	0	1 (2.5)	1 (0.4)	
片頭痛	MIGRAINE	0	1 (2.5)	1 (0.4)	
光線過敏性反応	PHOTOSENSITIVITY REACTION	0	1 (2.5)	1 (0.4)	
絶叫症候群*	SCREAMING SYNDROME	0	1 (2.5)	1 (0.4)	
思考異常	THINKING ABNORMAL	0	2 (5.0)	2 (0.9)	0.031
耳鳴	TINNITUS	0	1 (2.5)	1 (0.4)	

総括報告書からの抜粋した表であり、新規の解析データと症例数が異なることがある。

* p 値は Fisher の直接確率法により算出した。

MedDRA PT Ver9.0 * : MedDRA LLT Ver9.0

[Table HFBE.14.13.]

5.1.1.1 臨床検査値異常

臨床検査値異常が認められた患者の割合を表 9 に示す。

表 9 臨床検査値異常を示した患者の割合

検査項目		アトモキセチン群			メチルフェニデート群			p 値 MvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
1 件以上臨検値異常	異常有	177	149	(84.2)	39	33	(84.6)	1.000
ヘマトクリット	高値*	175	5	(2.9)	39	1	(2.6)	1.000
	低値**	154	24	(15.6)	35	7	(20.0)	0.613
血色素量	高値*	177	1	(0.6)	39	1	(2.6)	0.329
	低値**	170	14	(8.2)	38	4	(10.5)	0.749
赤血球	高値*	177	1	(0.6)	39	0	(0.0)	1.000
	低値**	170	10	(5.9)	38	0	(0.0)	0.214
白血球	高値*	174	1	(0.6)	39	0	(0.0)	1.000
	低値**	173	26	(15.0)	37	4	(10.8)	0.613
桿状核好中球	高値*	177	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
	低値**	177	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
分葉核好中球	高値*	175	4	(2.3)	39	0	(0.0)	1.000
	低値**	175	5	(2.9)	39	1	(2.6)	1.000
リンパ球	高値*	176	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
	低値**	177	4	(2.3)	39	1	(2.6)	1.000
単球	高値*	176	1	(0.6)	39	1	(2.6)	0.331
	低値**	177	7	(4.0)	39	0	(0.0)	0.356
好酸球	高値*	163	16	(9.8)	38	3	(7.9)	1.000
	低値**	177	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
好塩基球	高値*	177	1	(0.6)	39	0	(0.0)	1.000
	低値**	177	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
平均赤血球容積	高値*	175	2	(1.1)	39	1	(2.6)	0.455
	低値**	155	16	(10.3)	33	3	(9.1)	1.000
血小板	高値*	165	14	(8.5)	38	1	(2.6)	0.313
	低値**	175	2	(1.1)	39	0	(0.0)	1.000
赤血球形態学的検査	異常***	141	0	(0.0)	30	0	(0.0)	—
尿比重	高値*	27	2	(7.4)	14	0	(0.0)	0.539
	低値**	27	0	(0.0)	14	1	(7.1)	0.341
尿沈渣	異常***	20	0	(0.0)	13	0	(0.0)	—
蛋白定性	異常***	27	4	(14.8)	15	1	(6.7)	0.639
尿中亜硝酸塩	異常***	27	1	(3.7)	15	1	(6.7)	1.000
AST (GOT)	高値*	168	9	(5.4)	39	5	(12.8)	0.147
	低値**	175	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
ALT (GPT)	高値*	173	6	(3.5)	39	2	(5.1)	0.642
	低値**	175	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
クレアチンキナーゼ	高値*	174	2	(1.1)	39	2	(5.1)	0.154
	低値**	81	39	(48.1)	18	3	(16.7)	0.018
アルカリフォスファターゼ	高値*	164	5	(3.0)	36	1	(2.8)	1.000
	低値**	174	1	(0.6)	38	0	(0.0)	1.000
γ-GTP	高値*	175	2	(1.1)	39	0	(0.0)	1.000
	低値**	175	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
尿素窒素	高値*	175	2	(1.1)	39	0	(0.0)	1.000
	低値**	175	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
カルシウム	高値*	173	9	(5.2)	38	1	(2.6)	0.694
	低値**	175	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
無機リン	高値*	173	5	(2.9)	37	1	(2.7)	1.000
	低値**	174	0	(0.0)	38	0	(0.0)	—
ナトリウム	高値*	174	2	(1.1)	38	0	(0.0)	1.000
	低値**	174	0	(0.0)	38	0	(0.0)	—
カリウム	高値*	174	1	(0.6)	38	0	(0.0)	1.000
	低値**	174	0	(0.0)	38	0	(0.0)	—

(続)

表 9 臨床検査値異常を示した患者の割合 (続き)

検査項目		アトモキセチン群			メチルフェニデート群			p 値 MvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
クロール	高値*	175	0	(0.0)	38	0	(0.0)	—
	低値**	175	0	(0.0)	38	0	(0.0)	—
総蛋白	高値*	173	3	(1.7)	39	0	(0.0)	1.000
	低値**	175	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
アルブミン	高値*	170	23	(13.5)	39	6	(15.4)	0.798
	低値**	175	0	(0.0)	39	0	(0.0)	—
血糖(随時)	高値*	174	1	(0.6)	39	0	(0.0)	1.000
	低値**	174	4	(2.3)	39	1	(2.6)	1.000
尿酸	高値*	173	1	(0.6)	39	1	(2.6)	0.335
	低値**	154	21	(13.6)	32	5	(15.6)	0.781
総コレステロール	高値*	156	17	(10.9)	35	3	(8.6)	1.000
	低値**	159	25	(15.7)	34	3	(8.8)	0.423
重炭酸塩	高値*	175	5	(2.9)	39	0	(0.0)	0.587
	低値**	175	0	(0.0)	38	0	(0.0)	—
クレアチニン	高値*	173	15	(8.7)	39	2	(5.1)	0.744
	低値**	174	3	(1.7)	39	0	(0.0)	1.000
総ビリルビン	高値*	166	3	(1.8)	38	0	(0.0)	1.000
	低値**	170	0	(0.0)	38	0	(0.0)	—
潜血反応	異常***	25	2	(8.0)	15	0	(0.0)	0.519

異常有：ベースラインで測定値を有する症例のうち、試験期間中に1件以上異常高値、異常低値、または、異常値の基準を満たした症例

高値*：ベースラインで基準値内又は低値であった症例のうち、試験期間中に基準値上限を上回った症例

低値**：ベースラインで基準値内又は高値であった症例のうち、試験期間中に基準値下限を下回った症例

異常***：ベースラインで正常であった症例のうち、試験期間中に異常となった症例

p 値：Fisherの直接確率法に基づき算出した。

解析には併合データベース (PSDB06) を用いた。

[S38_LAB_HFBE.tsv]

5.1.2 治験期間 III (長期継続投与期間)

5.1.2.1 第1期

治験期間 III の第1期で比較的良好に見られた有害事象 (5%以上の発現率) を表 10 に示す。アトモキセチン群 54 例中 32 例 (59.3%)、プラセボ群 19 例中 7 例 (36.8%) に1件以上の有害事象が認められた。1件以上の有害事象の発現率に、両群間で統計学的な有意差は認められなかった (p=0.113)。アトモキセチン群で高い頻度 (10%以上) に認められた有害事象は鼻咽頭炎のみであった (p=0.329)。アトモキセチン群に 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群との間に有意差が認められた事象はなかった。

長期継続投与期間に比較的良好に見られた有害事象は、アトモキセチンの短期投与期間に比較的良好に見られた有害事象とほぼ同様であった。

表 10 比較的良好に見られた有害事象（治験期間 III の第 1 期）

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

アトモキセチン群で 5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。

*p 値：Fisher の直接確率法を用いた。

[新規の解析]

5.1.2.2 第 2 期

治験期間 III の第 2 期で比較的良好に見られた有害事象（5%以上の発現率）を表 11 に示す。アトモキセチン群 12 例中 11 例（91.7%）、プラセボ群 4 例中 3 例（75.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。両群間の 1 件以上の有害事象発現率に、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.450）。

表 11 比較的良好に見られた有害事象（治験期間 III の第 2 期）

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

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象
アトモキセチン群での頻度の高い順に示した。

対象とした試験：HFBE 試験

*p 値：Fisher の直接確率計算法を用いて比較した。

[新規の解析]

6 まとめ

メチルフェニデート群の患者数が限られ、盲検試験でないので厳密な比較はできないが、治験期間 II においてアトモキセチンとメチルフェニデートは同等の有効性を示した。治験期間 III で、アトモキセチンの反応例を対象として、アトモキセチンの再燃予防効果をプラセボと比較したが、ADHD RS-IV-Inv スコア及び ADHD 概括改善度を指標とした再燃率において両群に差が認められなかった。

治験期間中に死亡例及びアトモキセチンに起因すると考えられる重篤な有害事象の発現はなかった。アトモキセチンの投与で軽度の拡張期血圧の上昇と心拍数の増加が見られたが、投与中止により消失した。アトモキセチン投与に伴う臨床的に重要な QT 延長は認められなかった。

B4Z-MC-HFBF 試験

6 歳以上の患者を対象としたアトモセチンの非盲検、長期投与、安全性試験

1 治験デザイン及び計画の概要

目的	<p>1. 主要目的 6 歳以上の患者（ただし、先行試験への参加時に 18 歳未満）を対象として、アトモセチン長期継続投与（6 ヶ月以上）の安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>2. 副次的目的 アトモセチン投与患者における長期有効性を評価する。</p>
治験デザイン	最長 96 週間のアトモセチン継続投与における長期安全性及び忍容性を検討する非盲検試験
治験期間	<p>治験期間 I：評価及びウォッシュアウト期間</p> <p>治験期間 II：短期投与期間（約 1 週間）。患者のアトモセチン用量を調整した。</p> <p>治験期間 III：アトモセチンの長期継続投与期間</p>
症例数	組入れ症例数：325 例
主な選択基準	本治験の参加時又は先行治験への参加時に、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）の AD/HD の基準を満たした患者
治験薬、用量及び投与方法	アトモセチン 5 mg、10 mg、20 mg カプセル；5～90 mg/日を通常 1 日 2 回に分けて経口投与
投与期間	最長 96 週間
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要有効性評価項目を ADHD RS-IV-Parent：Inv スコア、及び ADHD 概括重症度とした。</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図</p>
解析方法	記述統計量には、標本サイズ；ベースライン、最終観察時点、及び変化量のスコアの平均値；ベースライン、最終観察時点、及び変化量のスコアの標準偏差が含まれた。主要有効性評価項目のベースラインから最終観察時までの変化量の解析は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。
実施医療機関	本治験は米国内の 24 施設において 36 名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	19 年 月 日～20 年 月 日

2 患者の内訳

本治験に組入れた 325 例のうち、11 例 (3.4%) が有害事象、43 例 (13.2%) が効果不十分、43 例 (13.2%) が再燃のために中止し、治験期間を完了したのは 66 例 (20.3%) であった。

表 1 中止理由の要約

主な中止理由	(N=325) n (%)
有害事象	11 (3.4)
満足な反応、患者の判断	1 (0.3)
不十分な効果、患者の判断	17 (5.2)
効果不十分、医師の判断	2 (0.6)
効果不十分、患者及び医師の判断	41 (12.6)
患者との連絡不能 (経過観察脱落)	20 (6.2)
患者の転居	7 (2.2)
個人的なコンフリクト又は患者の意思	29 (8.9)
臨床的再燃	43 (13.2)
治験依頼者の判断	71 (21.8)
医師の判断	6 (1.8)
治験期間完了	66 (20.3)
治験実施計画書違反	11 (3.4)

[CSR 表 HFBF.4.2.]

組入れ症例 325 例のうち、有効性解析対象集団は治験薬投与後の有効性評価の観測値が得られなかった 4 例を除いた 321 例とした。安全性解析対象集団は治験薬を服用しなかった 3 例を除いた 322 例とした。

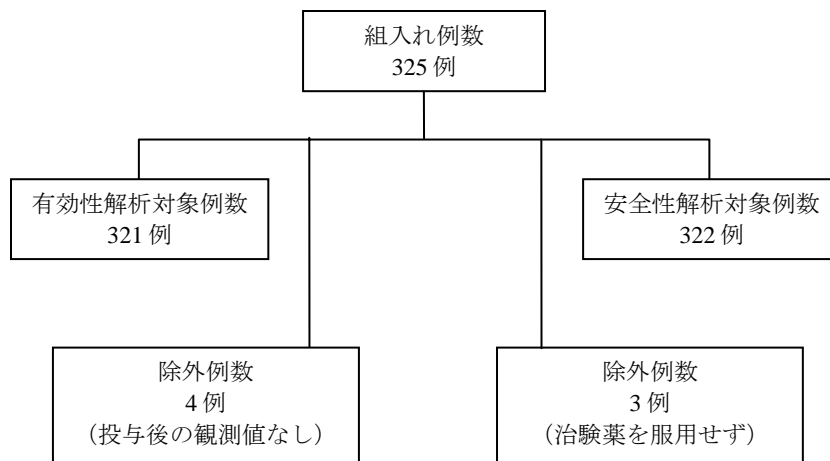


図 1 HFBF 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

組入れ症例 325 例の人口統計学的特性を表 2 に示す。本治験の患者集団は、その他の治験と同様であり、大部分が男性 266 例 (81.8%) 及び白色人種 278 例 (85.5%) で、平

均年齢は 10.4 歳であった。AD/HD のサブタイプ別では、混合型 259 例（79.7%）及び不注意優勢型 62 例（19.1%）であった。

表 2 患者背景

項目		症例数 (N=325)
性別	症例数 (%)	325
	女性	59 (18.2)
	男性	266 (81.8)
人種：症例数 (%)	症例数 (%)	325
	アフリカ系	19 (5.8)
	西アジア人	1 (0.3)
	白色人種	278 (85.5)
	東/東南アジア人	1 (0.3)
	ヒスパニック系	16 (4.9)
	その他	10 (3.1)
年齢 (歳)	症例数	325
	平均値	10.42
	中央値	10.32
	標準偏差	1.80
	最小値	7.19
	最大値	17.10
身長 (cm)	症例数	218
	平均値	142.14
	中央値	141.00
	標準偏差	12.02
	最小値	122.00
	最大値	194.50
	不明	107
体重 (kg)	症例数	323
	平均値	39.35
	中央値	36.00
	標準偏差	13.34
	最小値	23.70
	最大値	131.00
	不明	2
DSM-IV AD/HD サブタイプ	症例数 (%)	325
	多動性-衝動性優勢型	4 (1.2)
	不注意優勢型	62 (19.1)
	混合型	259 (79.7)
中枢刺激薬治療歴	症例数 (%)	325
	無	303 (93.2)
	有	22 (6.8)

[CSR 表 HFBF.4.1.]

4 有効性

本治験における ADHD RS-IV-Parent : Inv スコアのベースラインから最終観察時までの変化を表 3、重症度を 7 点スケール (1=正常~7=最も重度の患者) で評価した ADHD 概括重症度スコアの変化を表 4 に示す。

ADHD RS-IV-Parent : Inv スコアは、総スコア (-13.8) だけでなく、多動性-衝動性サブスケールスコア (-7.3) 及び不注意サブスケールスコア (-6.5) の両スコアも統計学的に有意に減少した (p<0.001)。ADHD RS-IV-Parent : Inv と一致して、ADHD 概括重症

度スコアは統計学的に有意な低下を示し (-1.2 ; p<0.001) 、ベースラインの平均スコア 4.3 から、最終観察時には平均スコア 3.0 まで低下した。

表 3 ADHD RS-IV-Parent : Inv スコアの変化

項目	n	ベースライン			最終観察時			変化量			群内 p 値
		平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	
総スコア	321	32.55	34.00	13.98	18.73	18.00	11.33	-13.82	-13.00	14.23	<0.001
多動性-衝動性サブスケール	321	14.36	15.00	7.98	7.03	6.00	5.92	-7.34	-6.00	7.38	<0.001
不注意サブスケール	321	18.19	19.00	7.23	11.70	11.00	6.63	-6.49	-6.00	8.040	<0.001

* 群内 p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

[CSR 表 HFBF.4.3.]

表 4 ADHD 概括重症度スコアの変化

Variable	n	ベースライン			最終観察時			変化量			群内 p 値
		平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	
ADHD 概括重症度	321	4.26	4.00	1.30	3.02	3.00	1.24	-1.23	-1.00	1.49	<0.001

* 群内 p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

[CSR 表 HFBF.4.4.]

5 安全性

5.1 有害事象

1 年を超える長期投与試験においてアトモキセチンの忍容性は良好であった。有害事象のために中止したのは 11 例 (3.4%) のみであった。有害事象は、治験期間の早期に発現し、その後の期間中を通して発現率が低下していた。治験期間中に発現率の上昇を示す事象はなかった。長期投与期間中に比較的好く見られた有害事象 (5% 以上の発現率) を表 5、すべての有害事象を器官分類別に表 6 に示す。

表 5 比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）の要約

有害事象		(N=322) n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	303 (94.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	19 (5.9)
頭痛	HEADACHE	171 (53.1)
鼻炎	RHINITIS	142 (44.1)
腹痛	ABDOMINAL PAIN	115 (35.7)
咽頭炎	PHARYNGITIS	100 (31.1)
嘔吐	VOMITING	87 (27.0)
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	75 (23.3)
発熱*	FEVER	72 (22.4)
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	65 (20.2)
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	58 (18.0)
食欲不振	ANOREXIA	53 (16.5)
悪心	NAUSEA	50 (15.5)
神経過敏	NERVOUSNESS	45 (14.0)
不眠症	INSOMNIA	42 (13.0)
疼痛	PAIN	42 (13.0)
感染	INFECTION	40 (12.4)
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	39 (12.1)
発疹	RASH	35 (10.9)
下痢*	DIARRHEA	34 (10.6)
無力症	ASTHENIA	30 (9.3)
便秘	CONSTIPATION	30 (9.3)
傾眠	SOMNOLENCE	29 (9.0)
浮動性めまい	DIZZINESS	28 (8.7)
副鼻腔炎	SINUSITIS	27 (8.4)
消化不良	DYSPEPSIA	25 (7.8)
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	23 (7.1)
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	21 (6.5)
口内乾燥	DRY MOUTH	20 (6.2)
斑状出血	ECCHYMOSIS	20 (6.2)
筋痛	MYALGIA	20 (6.2)
胃腸炎	GASTROENTERITIS	19 (5.9)
予想外治療効果*	UNEXPECTED BENEFIT	18 (5.6)
体重減少*	WEIGHT LOSS	18 (5.6)
胸痛	CHEST PAIN	16 (5.0)

MedDRA PT Ver.9.0 * : MedDRA LLT Ver.9.0

[CSR表 HFBF.4.6.]

表 6 器官分類別有害事象の一覧

	Event Classification	アトモキセチン (N=322)
		n (%)
全体	Overall	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	303 (94.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	19 (5.9)
一般的全身症状	BODY AS A WHOLE	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	267 (82.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	55 (17.1)
頭痛	HEADACHE	171 (53.1)
腹痛	ABDOMINAL PAIN	115 (35.7)
発熱*	FEVER	72 (22.4)
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	65 (20.2)
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	58 (18.0)
疼痛	PAIN	42 (13.0)
感染	INFECTION	40 (12.4)
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	39 (12.1)
無力症	ASTHENIA	30 (9.3)
予想外治療効果*	UNEXPECTED BENEFIT	18 (5.6)
胸痛	CHEST PAIN	16 (5.0)
背部痛	BACK PAIN	8 (2.5)
外科手術手技*	SURGICAL PROCEDURE	8 (2.5)
頸部痛	NECK PAIN	5 (1.6)
光線過敏性反応	PHOTOSENSITIVITY REACTION	5 (1.6)
倦怠感	MALaise	4 (1.2)
骨盤痛	PELVIC PAIN	3 (0.9)
急性腹部症候群*	ABDOMINAL SYNDROME ACUTE	2 (0.6)
偶発的過量投与	ACCIDENTAL OVERDOSE	2 (0.6)
故意の損傷*	INTENTIONAL INJURY	2 (0.6)
体臭*	BODY ODOR	1 (0.3)
悪寒	CHILLS	1 (0.3)
注射部位疼痛	INJECTION SITE PAIN	1 (0.3)
臨床検査異常*	LAB TEST ABNORMAL	1 (0.3)
頸部強剛*	NECK RIGIDITY	1 (0.3)
新生物	NEOPLASM	1 (0.3)
過量投与	OVERDOSE	1 (0.3)
自殺企図	SUICIDE ATTEMPT	1 (0.3)
心血管系障害	CARDIOVASCULAR SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	38 (11.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	284 (88.2)
頻脈	TACHYCARDIA	13 (4.0)
動悸*	PALPITATION	7 (2.2)
心電図異常	ELECTROCARDIOGRAM ABNORMAL	3 (0.9)
蒼白	PALLOR	3 (0.9)
失神	SYNCOPE	3 (0.9)
血管拡張	VASODILATATION	3 (0.9)
片頭痛	MIGRAINE	2 (0.6)
出血*	HEMORRHAGE	1 (0.3)
高血圧	HYPERTENSION	1 (0.3)
低血圧	HYPOTENSION	1 (0.3)
体位性低血圧*	POSTURAL HYPOTENSION	1 (0.3)
心室性不整脈	VENTRICULAR ARRHYTHMIA	1 (0.3)

(続く)

表 6 器官分類別有害事象の一覧 (続き)

	Event Classification	アトモキセチン (N=322)
		n (%)
消化器系障害	DIGESTIVE SYSTEM	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH \geq 1 TESS	203 (63.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	119 (37.0)
嘔吐	VOMITING	87 (27.0)
食欲不振	ANOREXIA	53 (16.5)
悪心	NAUSEA	50 (15.5)
下痢*	DIARRHEA	34 (10.6)
便秘	CONSTIPATION	30 (9.3)
消化不良	DYSPEPSIA	25 (7.8)
口内乾燥	DRY MOUTH	20 (6.2)
胃腸炎	GASTROENTERITIS	19 (5.9)
歯の障害	TOOTH DISORDER	15 (4.7)
胃炎	GASTRITIS	4 (1.2)
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDER	4 (1.2)
口内炎	STOMATITIS	4 (1.2)
口腔内潰瘍形成	MOUTH ULCERATION	3 (0.9)
悪心・嘔吐*	NAUSEA AND VOMITING	3 (0.9)
歯周膿瘍*	PERIODONTAL ABSCESS	3 (0.9)
鼓腸	FLATULENCE	2 (0.6)
食欲亢進	INCREASED APPETITE	2 (0.6)
肝機能検査値異常*	LIVER FUNCTION TESTS ABNORMAL	2 (0.6)
齲歯*	TOOTH CARIES	2 (0.6)
異常便*	ABNORMAL STOOLS	1 (0.3)
おくび	ERUCTATION	1 (0.3)
便失禁*	FECAL INCONTINENCE	1 (0.3)
歯肉炎	GINGIVITIS	1 (0.3)
歯肉増生*	GUM HYPERPLASIA	1 (0.3)
肝腫大	HEPATOMEGALY	1 (0.3)
イレウス	ILEUS	1 (0.3)
メレナ*	MELENA	1 (0.3)
直腸障害*	RECTAL DISORDER	1 (0.3)
直腸出血*	RECTAL HEMORRHAGE	1 (0.3)
口渇	THIRST	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害	HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH \geq 1 TESS	32 (9.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	290 (90.1)
斑状出血	ECCHYMOSIS	20 (6.2)
貧血*	ANEMIA	6 (1.9)
白血球減少症	LEUKOPENIA	4 (1.2)
低色素性貧血*	HYPOCHROMIC ANEMIA	1 (0.3)
リンパ節症	LYMPHADENOPATHY	1 (0.3)
小球性貧血*	MICROCYTIC ANEMIA	1 (0.3)
点状出血*	PETECHIA	1 (0.3)
WBC 異常*	WBC ABNORMAL	1 (0.3)

(続く)

表 6 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Event Classification	アトモキセチン (N=322)
		n (%)
先天性代謝および栄養障害	METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	33 (10.2)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	289 (89.8)
体重減少*	WEIGHT LOSS	18 (5.6)
体重増加*	WEIGHT GAIN	5 (1.6)
浮腫*	EDEMA	4 (1.2)
脱水	DEHYDRATION	1 (0.3)
高コレステロール血症*	HYPERCHOLESTEREMIA	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血*	IRON DEFICIENCY ANEMIA	1 (0.3)
肥満	OBESITY	1 (0.3)
末梢性浮腫*	PERIPHERAL EDEMA	1 (0.3)
血清GOT増加*	SGOT INCREASED	1 (0.3)
血清GPT増加*	SGPT INCREASED	1 (0.3)
筋骨格系障害	MUSCULOSKELETAL SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	32 (9.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	290 (90.1)
筋痛	MYALGIA	20 (6.2)
攣縮*	TWITCHING	7 (2.2)
関節障害*	JOINT DISORDER	2 (0.6)
関節痛	ARTHRALGIA	1 (0.3)
骨障害	BONE DISORDER	1 (0.3)
下肢痙攣*	LEG CRAMPS	1 (0.3)
神経系障害	NERVOUS SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	149 (46.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	173 (53.7)
神経過敏	NERVOUSNESS	45 (14.0)
不眠症	INSOMNIA	42 (13.0)
傾眠	SOMNOLENCE	29 (9.0)
浮動性めまい	DIZZINESS	28 (8.7)
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	23 (7.1)
うつ病	DEPRESSION	14 (4.3)
敵意	HOSTILITY	14 (4.3)
人格障害	PERSONALITY DISORDER	12 (3.7)
異常な夢	ABNORMAL DREAMS	9 (2.8)
睡眠障害	SLEEP DISORDER	9 (2.8)
不安	ANXIETY	8 (2.5)
思考異常	THINKING ABNORMAL	5 (1.6)
激越	AGITATION	4 (1.2)
急性脳症候群*	ACUTE BRAIN SYNDROME	3 (0.9)
健忘	AMNESIA	2 (0.6)
錯乱*	CONFUSION	2 (0.6)
錯感覚*	PARESTHESIA	2 (0.6)
無感情	APATHY	1 (0.3)
痙攣	CONVULSION	1 (0.3)
薬物依存	DRUG DEPENDENCE	1 (0.3)
多幸症*	EUPHORIA	1 (0.3)
運動過多	HYPERKINESIA	1 (0.3)

(続く)

表 6 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Event Classification	アトモキセチン (N=322)
		n (%)
神経系障害（続き）	NERVOUS SYSTEM	
運動低下	HYPOKINESIA	1 (0.3)
躁的反応*	MANIC REACTION	1 (0.3)
神経症	NEUROSIS	1 (0.3)
絶叫症候群*	SCREAMING SYNDROME	1 (0.3)
会話障害	SPEECH DISORDER	1 (0.3)
呼吸器系障害	RESPIRATORY SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	221 (68.6)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	101 (31.4)
鼻炎	RHINITIS	142 (44.1)
咽頭炎	PHARYNGITIS	100 (31.1)
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	75 (23.3)
副鼻腔炎	SINUSITIS	27 (8.4)
喘息	ASTHMA	11 (3.4)
鼻出血	EPISTAXIS	11 (3.4)
呼吸困難*	DYSPNEA	7 (2.2)
気管支炎	BRONCHITIS	6 (1.9)
肺障害	LUNG DISORDER	6 (1.9)
喉頭炎	LARYNGITIS	3 (0.9)
肺炎	PNEUMONIA	3 (0.9)
無呼吸*	APNEA	1 (0.3)
胸膜障害	PLEURAL DISORDER	1 (0.3)
音声変調*	VOICE ALTERATION	1 (0.3)
皮膚及び付属器系障害	SKIN AND APPENDAGES	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	67 (20.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	255 (79.2)
発疹	RASH	35 (10.9)
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	21 (6.5)
ざ瘡	ACNE	7 (2.2)
爪の障害	NAIL DISORDER	5 (1.6)
発汗*	SWEATING	4 (1.2)
皮膚乾燥	DRY SKIN	3 (0.9)
真菌性皮膚炎*	FUNGAL DERMATITIS	3 (0.9)
そう痒症	PRURITUS	3 (0.9)
膿疱性皮疹*	PUSTULAR RASH	3 (0.9)
蕁麻疹	URTICARIA	3 (0.9)
単純ヘルペス	HERPES SIMPLEX	2 (0.6)
皮膚良性新生物*	SKIN BENIGN NEOPLASM	2 (0.6)
脱毛症	ALOPECIA	1 (0.3)
帯状疱疹	HERPES ZOSTER	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹*	MACULOPAPULAR RASH	1 (0.3)
点状出血性皮疹*	PETECHIAL RASH	1 (0.3)
特殊感覚系	SPECIAL SENSES	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	36 (11.2)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	286 (88.8)
耳痛	EAR PAIN	12 (3.7)
結膜炎	CONJUNCTIVITIS	8 (2.5)
耳の障害	EAR DISORDER	5 (1.6)

（続く）

表 6 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Event Classification	アトモキシチン (N=322)
		n (%)
特殊感覚系（続き）	SPECIAL SENSES	
中耳炎	OTITIS MEDIA	5 (1.6)
眼の障害	EYE DISORDER	3 (0.9)
散瞳	MYDRIASIS	3 (0.9)
視覚異常*	ABNORMAL VISION	1 (0.3)
弱視	AMBLYOPIA	1 (0.3)
角膜病変	CORNEAL LESION	1 (0.3)
外耳炎	OTITIS EXTERNA	1 (0.3)
耳鳴	TINNITUS	1 (0.3)
尿生殖器系障害	UROGENITAL SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	21 (6.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	301 (93.5)
尿失禁	URINARY INCONTINENCE	10 (3.1)
頻尿*	URINARY FREQUENCY	3 (0.9)
膀胱炎	CYSTITIS	2 (0.6)
月経困難症*	DYSMENORRHEA	2 (0.6)
排尿困難	DYSURIA	2 (0.6)
精巣上体炎	EPIDIDYMITIS	1 (0.3)
月経障害	MENSTRUAL DISORDER	1 (0.3)
尿路障害	URINARY TRACT DISORDER	1 (0.3)
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	1 (0.3)

MedDRA PT Ver 9.0 *MedDRA LLT Ver 9.0

[HFBF CSR Appendix より作成]

5.2 バイタルサイン

ベースラインから最終観察時までの変化に関して、軽度の拡張期血圧の上昇（3.6 mmHg）、収縮期血圧の上昇（3.5 mmHg）、及び脈拍数の増加（3.9 bpm）が認められた。

ECG パラメータは心拍数の増加と連動した変化を示したが、薬剤の投与に関連したQTc延長は認められなかった。

6 まとめ

HFBF 試験の主要目的は、6歳以上のAD/HD患者（ただし、先行試験の参加時に18歳未満であること）を対象として、アトモキシチンの長期投与（6ヵ月以上）の安全性及び忍容性を評価することである。また、副次的目的は、アトモキシチンの長期投与の有効性を評価することである。

先行するアトモキシチンの臨床試験開始時にDSM-IVのAD/HD診断基準に該当する6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象に、アトモキシチンの5~90 mg/日を通常1日2回に分けて、最長96週間投与した。その結果、有効性の主要評価項目であるADHD RS-IV-Parent : Inv総スコアの平均値はベースラインから13.8点低下しており、長期投与期間中も有効性が維持されていることを確認した。また、96週間までの長期投与試験において、アトモキシチンの忍容性は良好であり、発現率が上昇した有害事象はなかった。

これらのことから、小児 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの長期投与は有効であり、安全であることを確認した。