

B4Z-MC-HFBK 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 治験デザイン及び計画の概要

目的	<p><b>1. 主要目的</b> 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><b>2. 副次的目的</b></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) 治験期間 II において 3 週間以上治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>治験期間 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>治験期間 II : 約 9 週間の二重盲検短期投与期間 治験期間 III : 約 1 週間の単盲検治験中止期間</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：アトモキセチン群 26 例、メチルフェニデート群 18 例、プラセボ群 26 例 完了症例数：アトモキセチン群 21 例、塩酸メチルフェニデート群 15 例、プラセボ群 20 例</p> <p><u>中枢刺激薬既治療集団</u> 無作為割付症例数：アトモキセチン群 38 例、プラセボ群 36 例 完了症例数：アトモキセチン群 32 例、プラセボ群 25 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 (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 (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 (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 (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 (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（PM）の患者 (2) 体重が 25 kg 未満の患者 (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 (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 (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 (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 (7) 重度のアレルギーを有する患者 (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 (9) アルコール又は薬物乱用歴のある患者 (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	<p>アトモキセチン：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、アトモキセ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</p>
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"> <li>・アトモキセチン：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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p><u>中枢刺激薬既治療集団</u> アトモキセチン又はプラセボ：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>有効性 有効性の主要評価項目は、アトモキセチン群及びプラセボ群において 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-AD/HD-Improvement (CGI-AD/HD-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投与群との差を 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、及び中枢刺激薬治療歴の有無別の集団に関する項を含めた。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投与群間の差を 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 10 施設において 13 名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日

## 2 患者の内訳

患者は中枢刺激薬の治療歴の有無に基づいて、中枢刺激薬既治療集団 (74 例; 男性 64 例、女性 10 例) と中枢刺激薬未治療集団 (70 例; 男性 53 例、女性 17 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。210 例を本試験に組入れたが、このうち 66 例は無作為割付前に脱落した。脱落理由は、追跡不能 (2 例)、個人的不都合 (13 例)、選択基準不適合 (48 例)、治験依頼者の判断 (1 例) 及び医師の判断 (2 例) であった。144 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 64 例をアトモキセチン群、62 例をプラセボ投与群及び 18 例をメチルフェニデート群に無作為に割付けた。144 例の無作為割付患者のうち、113 例 (78.5%) 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、アトモキセチン群の 2 例 (3.1%) のみであった。治験実施計画書違反がアトモキセチン群 2 例 (服薬不遵守 1 例、併用禁止薬服用 1 例)、プラセボ群 3 例 (服薬不遵守 2 例、低代謝能 1 例) 及びメチルフェニデート群 2 例 (服薬不遵守 1 例、治験薬嚥下困難 1 例) の計 7 例であった。治験期間 II を完了した症例数は、アトモキセチン群 53 例 (82.8%)、プラセボ群 45 例

(72.6%) 及びメチルフェニデート群 15 例 (83.3%) であった。中止理由に、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。

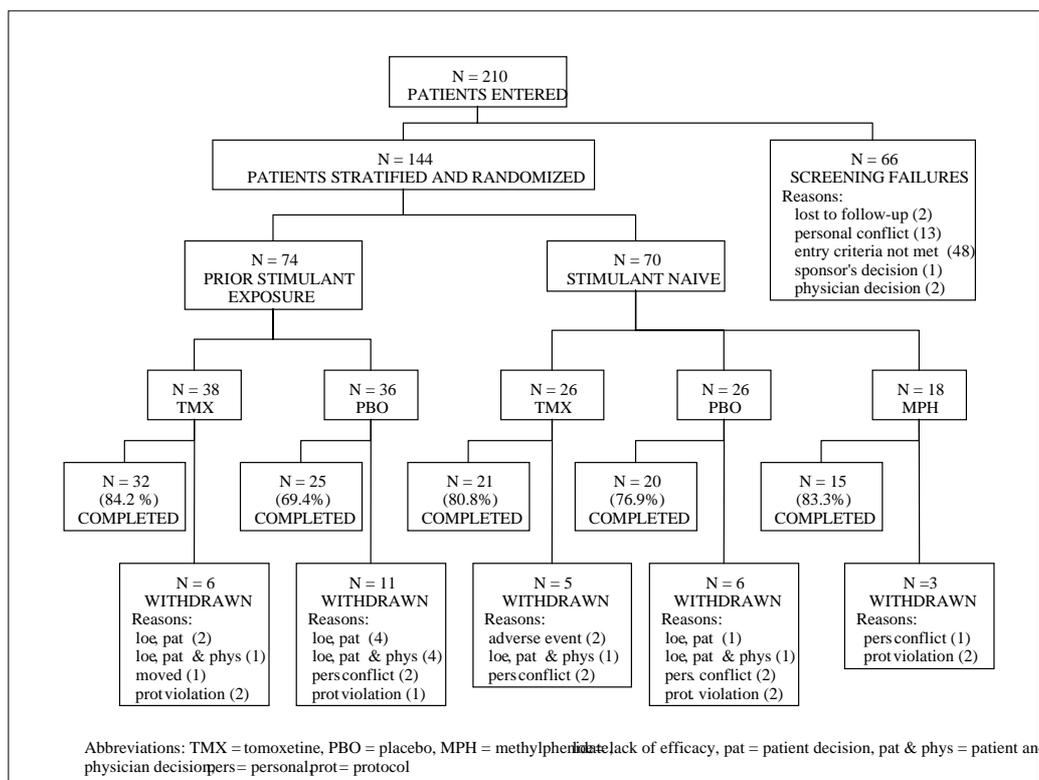


図 1 組入れ症例の内訳

[CSR 図 HFBK.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=64)		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=18)	
	n	%	n	%		n	%
有害事象	2	3	0	0	0.496	0	0
効果不十分、患者の判断	2	3	5	8	0.269	0	0
効果不十分、患者及び医師の判断	2	3	5	8	0.269	0	0
患者の転居	1	2	0	0	----	0	0
患者のコンフリクト又は患者の意思	2	3	4	7	0.436	1	6
治験実施計画書違反	2	3	3	5	0.677	2	11
治験期間 II 完了	53	83	45	73	0.201	15	83

\* 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 HFBK.10.2.]

無作為割付 144 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 140 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 1 例を除いた 143 例とした。

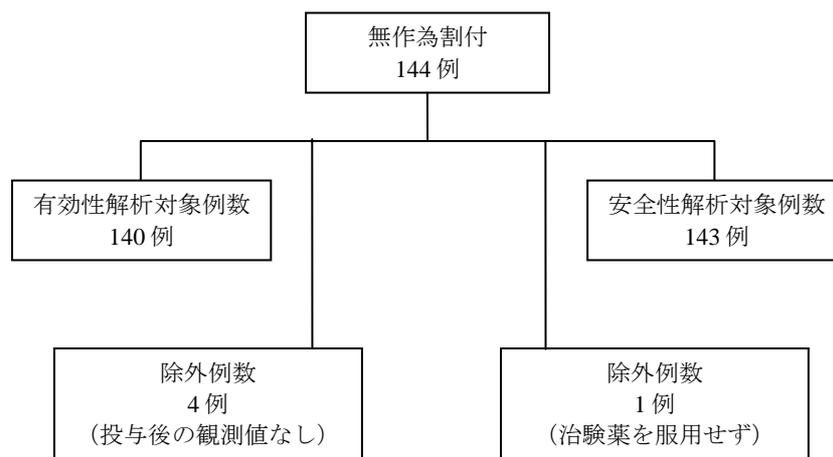


図2 HFBK試験の有効性及び安全性解析対象集団

### 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に示す。144例のうち男性117例（81.3%）及び女性27例（18.8%）、人種は白色人種が116例（80.6%）、次いでアフリカ系が13例（9.0%）であった。48.6%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91.0%を占めた。平均年齢は9.9歳（範囲；7.0～12.8）であり、平均知能指数（IQ）は104.3（範囲；77～155）であった。

KSADS-E：AD/HD用を用いてDSM-IVのAD/HDの基準を満たした患者を対象としたが、これらの患者のAD/HDサブタイプは、混合型77.8%、不注意優勢型20.8%、多動性－衝動性優勢型は1.4%であった。よく見られた合併症は反抗挑戦性障害（36.2%）、排泄障害（11.3%）、恐怖症（11.3%）、気分変調性障害（4.3%）、全般性不安障害（3.5%）、及び大うつ病性障害（2.1%）であった。

併合した集団において、アトモセチン群はプラセボ群に比して、平均Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd Edition-Revised（WISC-III-R）総スコア（アトモセチン101.4、プラセボ107.7、 $p=0.018$ ）、及びWide Range Achievement Test 3（WRAT3）計算能力基準スコア（アトモセチン91.0、プラセボ97.5、 $p=0.007$ ）が統計学的に有意に低かった。その他のベースラインの患者特性に関して、アトモセチン群とプラセボ投与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類似していた。統計学的有意差が認められたのは、DICA-IVによって判定された恐怖症を有した患者の割合のみであった（アトモセチン37.5%、プラセボ28.0%、及びメチルフェニデート66.7%； $p=0.040$ ）が、臨床診断により確定した恐怖症を有する患者の割合は、投与群間で差がなかった。

表 2 人口統計学的特性

項目		アトモキシチン群 (N=64)	メチルフェニデート群 (N=18)	プラセボ群 (N=62)	合計 (N=144)
性別 症例数. (%)	症例数	64	18	62	144
	女性	13 (20.3)	2 (11.1)	12 (19.4)	27 (18.8)
	男性	51 (79.7)	16 (88.9)	50 (80.6)	117 (81.3)
人種 症例数. (%)	症例数	64	18	62	144
	アフリカ系	5 (7.8)	1 (5.6)	7 (11.3)	13 (9.0)
	白色人種	49 (76.6)	13 (72.2)	54 (87.1)	116 (80.6)
	東/東南アジア人	1 (1.6)	0	0	1 (0.7)
	ヒスパニック系 その他	4 (6.3) 5 (7.8)	3 (16.7) 1 (5.6)	0 1 (1.6)	7 (4.9) 7 (4.9)
年齢 (歳)	症例数	64	18	62	144
	平均	9.81	9.73	9.95	9.86
	中央値	9.70	10.05	9.93	9.88
	標準偏差	1.59	1.66	1.49	1.55
	最小値	7.00	7.36	7.36	7.00
	最大値	12.46	12.27	12.79	12.79
身長 (cm)	症例数	63	18	60	141
	平均	137.40	137.75	138.93	138.10
	中央値	136.00	136.50	138.00	137.00
	標準偏差	9.75	9.86	9.68	9.69
	最小値	118.00	124.00	120.00	118.00
	最大値	167.50	158.50	165.00	167.50
	不明	1	0	2	3
体重 (kg)	症例数	63	18	61	142
	平均	35.61	35.53	36.68	36.06
	中央値	31.60	32.40	32.40	32.00
	標準偏差	10.52	8.58	10.89	10.41
	最小値	23.80	23.90	24.80	23.80
	最大値	74.30	49.50	71.40	74.30
	不明	1	0	1	2
学年	症例数	64	18	62	144
	1	3 (4.7)	0	1 (1.6)	4 (2.8)
	2	10 (15.6)	5 (27.8)	11 (17.7)	26 (18.1)
	3	18 (28.1)	2 (11.1)	11 (17.7)	31 (21.5)
	4	7 (10.9)	4 (22.2)	12 (19.4)	23 (16.0)
	5	11 (17.2)	3 (16.7)	12 (19.4)	26 (18.1)
	6	11 (17.2)	3 (16.7)	11 (17.7)	25 (17.4)
	7	4 (6.3)	1 (5.6)	3 (4.8)	8 (5.6)
	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 HFBK.11.1.]

表 3 その他の患者特性

項目		アトキセチン群 (N=64)	メチルフェニデート群 (N=18)	プラセボ <sup>a</sup> (N=62)	合計 (N=144)
AD/HD 家族歴 母	症例数	64	18	62	144
	無	55 (85.9)	15 (83.3)	52 (83.9)	122 (84.7)
	不明	5 (7.8)	2 (11.1)	4 (6.5)	11 (7.6)
	有	4 (6.3)	1 (5.6)	6 (9.7)	11 (7.6)
AD/HD 家族歴 父	症例数	64	18	62	144
	無	42 (65.6)	12 (66.7)	43 (69.4)	97 (67.4)
	不明	10 (15.6)	3 (16.7)	7 (11.3)	20 (13.9)
	有	12 (18.8)	3 (16.7)	12 (19.4)	27 (18.8)
AD/HD 家族歴 祖父母	症例数	64	18	62	144
	無	55 (85.9)	15 (83.3)	52 (83.9)	122 (84.7)
	不明	7 (10.9)	2 (11.1)	7 (11.3)	16 (11.1)
	有	2 (3.1)	1 (5.6)	3 (4.8)	6 (4.2)
AD/HD 家族歴 兄弟	症例数	64	18	62	144
	無	41 (64.1)	14 (77.8)	32 (51.6)	87 (60.4)
	N/A	3 (4.7)	0	1 (1.6)	4 (2.8)
	不明	3 (4.7)	1 (5.6)	5 (8.1)	9 (6.3)
	有	17 (26.6)	3 (16.7)	24 (38.7)	44 (30.6)
中枢刺激薬 治療歴	症例数	64	18	62	144
	無	26 (40.6)	18 (100)	26 (41.9)	70 (48.6)
	有	38 (59.4)	0	36 (58.1)	74 (51.4)
ドパミン D4 受容体 対立遺伝子	症例数	64	18	62	144
	1-4	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)
	2-2	1 (1.6)	1 (5.6)	1 (1.6)	3 (2.1)
	2-4	12 (18.8)	2 (11.1)	7 (11.3)	21 (14.6)
	2-7	4 (6.3)	1 (5.6)	2 (3.2)	7 (4.9)
	3-4	3 (4.7)	0	2 (3.2)	5 (3.5)
	3-7	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (1.4)
	4-4	19 (29.7)	9 (50.0)	20 (32.3)	48 (33.3)
	4-5	1 (1.6)	1 (5.6)	3 (4.8)	5 (3.5)
	4-6	1 (1.6)	0	3 (4.8)	4 (2.8)
	4-7	19 (29.7)	2 (11.1)	18 (29.0)	39 (27.1)
	5-6	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)
	5-7	0	2 (11.1)	0	2 (1.4)
7-7	3 (4.7)	0	3 (4.8)	6 (4.2)	
WISC full scale IQ	症例数	64	17	62	143
	平均	101.39	102.76	107.65	104.27
	中央値	100.00	100.00	105.00	104.00
	標準偏差	13.64	18.97	15.70	15.43
	最小値	81.00	77.00	81.00	77.00
	最大値	139.00	155.00	148.00	155.00
WRAT Reading Raw Score	症例数	63	17	62	142
	平均	31.38	31.24	32.13	31.69
	中央値	32.00	31.00	33.00	32.00
	標準偏差	6.93	6.58	5.95	6.44
	最小値	15.00	21.00	22.00	15.00
	最大値	48.00	42.00	43.00	48.00
	不明	1	0	0	1
WRAT Reading Standard Score	症例数	63	17	62	142
	平均	96.13	97.12	97.13	96.68
	中央値	97.00	96.00	96.50	96.50
	標準偏差	15.96	12.55	13.18	14.33
	最小値	46.00	69.00	62.00	46.00
	最大値	128.00	115.00	139.00	139.00
	不明	1	0	0	1

(続く)

表 3 その他の患者特性 ( 続き )

項目		アモキシシリン群 (N=64)	メチルフェニデート群 (N=18)	プラセボ <sup>*</sup> (N=62)	合計 (N=144)
WRAT Reading Absolute Score	症例数	63	17	62	142
	平均	492.48	492.37	494.41	493.31
	中央値	494.00	493.00	495.00	494.00
	標準偏差	15.76	15.13	13.44	14.64
	最小値	448.00	469.00	470.00	448.00
	最大値	526.00	517.30	518.00	526.00
	不明	1	0	0	1
WRAT Spelling Raw Score	症例数	63	17	62	142
	平均	26.70	27.00	27.23	26.96
	中央値	26.00	26.00	27.00	26.50
	標準偏差	5.90	6.14	5.52	5.73
	最小値	13.00	19.00	18.00	13.00
	最大値	39.00	41.00	42.00	42.00
	不明	1	0	0	1
WRAT Spelling Standard Score	症例数	63	17	62	142
	平均	94.83	97.00	95.45	95.36
	中央値	93.00	93.00	95.00	93.00
	標準偏差	13.87	12.47	13.28	13.38
	最小値	63.00	75.00	69.00	63.00
	最大値	126.00	124.00	130.00	130.00
	不明	1	0	0	1
WRAT Spelling Absolute Score	症例数	63	17	62	142
	平均	490.61	491.29	492.08	491.33
	中央値	491.00	491.00	492.00	491.50
	標準偏差	14.79	15.04	13.07	14.00
	最小値	454.00	470.00	468.00	454.00
	最大値	517.00	520.70	523.00	523.00
	不明	1	0	0	1
WRAT Arithmetic Raw Score	症例数	63	17	62	142
	平均	25.92	26.88	28.16	27.01
	中央値	26.00	25.00	28.00	27.00
	標準偏差	5.45	6.03	5.63	5.66
	最小値	13.00	18.00	18.00	13.00
	最大値	38.00	38.00	39.00	39.00
	不明	1	0	0	1
WRAT Arithmetic Standard Score	症例数	63	17	62	142
	平均	91.02	96.29	97.47	94.46
	中央値	90.00	95.00	98.50	94.50
	標準偏差	14.47	13.31	11.76	13.48
	最小値	48.00	76.00	69.00	48.00
	最大値	116.00	124.00	118.00	124.00
	不明	1	0	0	1
WRAT Arithmetic Absolute Score	症例数	63	17	62	142
	平均	489.86	492.22	494.97	492.37
	中央値	490.00	489.00	496.00	491.00
	標準偏差	13.08	14.04	12.84	13.22
	最小値	457.00	468.00	468.00	457.00
	最大値	516.00	516.00	517.00	517.00
	不明	1	0	0	1

対象集団は治験薬を1回以上投与した患者

[CSR表 HFBK.11.1.]

## 4 有効性

### 4.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアとした。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投与群について、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、アトモキセチン群では ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアがプラセボ投与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-14.4、プラセボ群では-5.9 であった (p=0.0003)。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。

中枢刺激薬治療歴の有無で層別すると、中枢刺激薬未治療集団に比べて中枢刺激薬既治療集団ではスコアの減少が少なかったが、アトモキセチン群とプラセボ群との間には統計学的に有意な差が認められた。

中枢刺激薬治療歴のない集団において、メチルフェニデート群はプラセボ群に比して統計学的に有意な減少 (p=0.0071) を認めた。また、アトモキセチン群と比較すると数値的に大きい減少を示したが、両者の差は統計学的に有意でなかった。

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 <sup>a</sup>
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
両集団を併合								
アトモキセチン	63	37.8	7.9	23.3	14.3	-14.4	13.0	0.0003
プラセボ	60	37.6	8.0	31.7	14.4	-5.9	13.0	---
中枢刺激薬未治療集団								
アトモキセチン	25	36.6	7.4	18.6	14.9	-18.0	13.2	0.0936
プラセボ	24	35.9	7.0	26.8	14.0	-9.1	11.7	---
メチルフェニデート <sup>b</sup>	17	37.9	11.2	14.7	13.7	-23.2	16.4	0.0071
中枢刺激薬既治療集団								
アトモキセチン	38	38.6	8.2	26.5	13.1	-12.1	12.4	0.0059
プラセボ	36	38.7	8.5	35.0	13.9	-3.7	13.5	---

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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 0.2085。

[CSR 表 HFBK.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 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-7.6、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-6.9、プラセボ-2.9；p=0.002）。

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 <sup>a</sup>
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
不注意サブタイプ <sup>1</sup> スコア								
アトモキセチン	63	21.0	4.0	13.4	8.3	-7.6	7.6	0.0006
プラセボ	60	21.1	3.8	18.1	6.9	-3.0	6.8	---
多動性－衝動性サブタイプ <sup>2</sup> スコア								
アトモキセチン	63	16.8	6.5	9.9	7.8	-6.9	6.6	0.0017
プラセボ	60	16.5	6.1	13.6	8.6	-2.9	7.1	---

<sup>a</sup> 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 HFBK.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、中枢刺激薬の治療歴の有無及びこの 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ナーの比率は、併合した集団ではアトモキセチン群（58.7%）がプラセボ群（40.0%）に比して統計学的に有意に高かった（p=0.048）。中枢刺激薬の治療歴がない集団では、メチルフェニデート群のレスポナー比率は、76.5%、プラセボ群 50.0%であり、メチルフェニデート群のレスポナー比率はプラセボ群に比べて数値的には大きいですが、統計学的に有意でなかった。

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 <sup>b</sup>	プラセボ群			メチルフェニデート群			p 値 <sup>b</sup>
	N	n	%		N	n	%	N	n	%	
併合集団のレスポナー <sup>a</sup>	63	37	58.7	0.048	60	24	40.0	---	---	---	---
中枢刺激薬未治療集団	25	18	72.0	0.148	24	12	50.0	17	13	76.5	0.113
中枢刺激薬既治療集団	38	19	50.0	0.165	36	12	33.3	---	---	---	---

<sup>a</sup> レスポナーは ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアが 25%以上改善した症例と定義

<sup>b</sup> 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 HFBK.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解析結果として、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' 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 の 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 ADHD 概括重症度及び ADHD 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 )

評価項目	最終観察時のスコア							最終時 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)	p 値 <sup>a</sup>
	1	2	3	4	5	6	7			
概括重症度										
アトモキシセチン	8	12	8	21	12	2	0	3.4 (1.4)	-1.5 (1.4)	0.0009
プラセボ	1	7	7	14	27	5	0	4.2 (1.2)	-0.7 (1.2)	
概括重症度-イブニング										
アトモキシセチン	7	14	8	21	10	3	0	3.3 (1.4)	-1.4 (1.3)	0.0033
プラセボ	1	8	8	15	23	6	0	4.1 (1.3)	-0.7 (1.3)	

<sup>a</sup> 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 HFBK.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 <sup>a</sup>
	1	2	3	4	5	6	7		
概括改善度									
アトモキシセチン	19	9	15	16	4	0	0	2.6 (1.3)	0.0001
プラセボ	3	12	9	28	7	2	0	3.5 (1.2)	
概括改善度-イブニング									
アトモキシセチン	19	9	14	17	4	0	0	2.7 (1.3)	0.0004
プラセボ	4	13	6	29	7	2	0	3.5 (1.2)	

<sup>a</sup> 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 HFBK.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 <sup>a</sup>
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
AD/HD 指数 サブスケール								
アトモキシセチン	61	26.5	6.6	17.7	10.0	-8.8	9.8	0.0002
プラセボ	60	26.3	5.7	24.2	9.1	-2.1	9.6	
多動性サブスケール								
アトモキシセチン	61	10.1	5.1	6.5	5.7	-3.6	5.0	0.0165
プラセボ	60	10.0	4.9	8.6	5.8	-1.4	4.9	
認知サブスケール								
アトモキシセチン	61	13.2	4.0	9.2	5.8	-4.0	5.7	0.0007
プラセボ	60	13.1	3.5	12.7	4.8	-0.4	5.7	
反抗性サブスケール								
アトモキシセチン	61	9.4	5.2	7.7	5.2	-1.7	4.9	0.7200
プラセボ	60	8.9	4.7	7.4	5.4	-1.5	4.3	

<sup>a</sup> 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 HFBK.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 でアトモキシ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 6.0、プラセボ群では 0.4 であり、アトモキシ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 ( $p<0.001$ )。

中枢刺激薬未治療集団では、アトモキシチン群及びメチルフェニデート群の総スコアは明らかに増加したが、プラセボ群に比して統計学的に有意ではなかった

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 <sup>a</sup>
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
両集団を併合								
アトモキシチン	53	20.9	13.3	26.9	15.2	6.0	8.9	0.0004
プラセボ	45	30.2	14.9	30.6	14.9	0.4	4.6	
中枢刺激薬未治療集団								
アトモキシチン	21	14.9	13.2	19.5	14.1	4.6	7.2	0.1780
プラセボ	20	24.7	14.1	25.5	14.0	0.8	4.7	---
メチルフェニデート <sup>b</sup>	15	13.6	12.7	18.8	16.3	5.2	10.2	0.2564
中枢刺激薬既治療集団								
アトモキシチン	32	24.8	12.0	31.7	14.2	6.9	9.8	0.0035
プラセボ	25	34.6	14.4	34.7	14.6	0.0	4.6	

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 中枢刺激薬未治療集団でのアトモキシチンとメチルフェニデートの間の p 値は 0.8989。

[CSR 表 HFBK.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、アトモキシ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：アトモキシチン-14.4、プラセボ-5.9、 $p<0.001$ ）を示し、アトモキシチンは 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。アトモキシ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：アトモキシチン-7.6、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：アトモキシチン-6.9、プラセボ-2.9； $p=0.002$ ）。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シチン群（58.7%）がプラセボ群（40.0%）に比して統計学的に有意に高かった（ $p<0.05$ ）。

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 143 例（アトモキセチン 64 例、プラセボ 62 例、メチルフェニデート 17 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。

### 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、プラセボ投与群において重篤な有害事象（中毒性脳障害）が 1 例に発現した。アトモキセチン群において、64 例中 2 例（3.1%）が重篤ではない有害事象（行動障害、神経過敏）のために中止した。有害事象の発現率は、アトモキセチン群 82.8%（53/64 例）、プラセボ群 82.5%（51/62 例）及びメチルフェニデート群 88.2%（15/17 例）であり、投与群間に差は認められなかった。

表 11 有害事象の要約

項目 <sup>a</sup>	アトモキセチン群 (N=64)		プラセボ群 (N=62)		メチルフェニデート群 (N=17)	
	n	%	n	%	n	%
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0	1	1.6	0	0.0
有害事象による中止	2	3.1	0	0.0	0	0.0
有害事象	53	82.8	51	82.5	15	88.2

<sup>a</sup> 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投与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。また、すべての有害事象の器官分類別の一覧を表 13 に示す。

アトモキセチン群とプラセボ投与群の全体として高い発現率を示した有害事象は、頭痛、腹痛、鼻炎、食欲不振及び嘔吐であった。食欲不振の発現率は、アトモキセチン群 21.9%（14/64 例）及びプラセボ投与群 8.1%（5/62 例）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（ $p=0.045$ ）。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 29.4% (5/17 例) 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投与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=64)		プラセボ群 (N=62)		p 値+	メチルフェネレート群 (N=17)	
		n	%	n	%		n	%
腹痛	Abdominal Pain	16	25	12	19	0.523	2	12
食欲不振	Anorexia	14	22	5	8	0.045	5	29
頭痛	Headache	13	20	14	23	0.830	6	35
嘔吐	Vomiting	11	17	8	13	0.620	4	24
鼻炎	Rhinitis	9	14	15	24	0.177	1	6
神経過敏	Nervousness	9	14	4	7	0.242	4	24
咽頭炎	Pharyngitis	8	13	5	8	0.560	2	12
傾眠	Somnolence	7	11	6	10	1.000	1	6
悪心	Nausea	7	11	3	5	0.324	1	6
情動不安定*	Emotional Lability	6	9	2	3	0.274	2	12
インフルエンザ症候群*	Flu Syndrome	5	8	1	2	0.208	1	6
咳嗽増加*	Cough Increased	4	6	4	7	1.000	3	18
下痢*	Diarrhea	4	6	4	7	1.000	3	18
発疹	Rash	4	6	7	11	0.360	0	0
人格障害	Personality Disorder	4	6	2	3	0.680	0	0
予想外治療効果*	Unexpected Benefit	4	6	2	3	0.680	0	0
敵意	Hostility	4	6	0	0	0.119	0	0
発熱*	Fever	3	5	5	8	0.488	5	29
不眠症	Insomnia	3	5	6	10	0.320	3	18
事故による外傷*	Accidental Injury	3	5	6	10	0.320	1	6
消化不良	Dyspepsia	3	5	2	3	1.000	2	12
接触性皮膚炎*	Contact Dermatitis	2	3	2	3	1.000	1	6
疼痛	Pain	1	2	4	7	0.204	0	0

+ 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 HFBK.12.1.]

表 13 器官分類別有害事象の一覧

	Event Classification Body System: Overall	アトキセチン (N=64)	プラセボ (N=62)	合計 (N=126)	p 値*
		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	53 (82.8)	51 (82.3)	104 (82.5)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	11 (17.2)	11 (17.7)	22 (17.5)	1.00
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	30 (46.9)	30 (48.4)	60 (47.6)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	34 (53.1)	32 (51.6)	66 (52.4)	1.00
腹痛	ABDOMINAL PAIN	16 (25.0)	12 (19.4)	28 (22.2)	0.523
頭痛	HEADACHE	13 (20.3)	14 (22.6)	27 (21.4)	0.830
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	3 (4.7)	6 (9.7)	9 (7.1)	0.320
発熱*	FEVER	3 (4.7)	5 (8.1)	8 (6.3)	0.488
無力症	ASTHENIA	3 (4.7)	3 (4.8)	6 (4.8)	1.00
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	5 (7.8)	1 (1.6)	6 (4.8)	0.208
予想外治療効果*	UNEXPECTED BENEFIT	4 (6.3)	2 (3.2)	6 (4.8)	0.680
疼痛	PAIN	1 (1.6)	4 (6.5)	5 (4.0)	0.204
光線過敏性反応	PHOTOSENSITIVITY REACTION	2 (3.1)	2 (3.2)	4 (3.2)	1.00
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	0	3 (4.8)	3 (2.4)	0.116
感染	INFECTION	0	3 (4.8)	3 (2.4)	0.116
胸痛	CHEST PAIN	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
臨床検査異常*	LAB TEST ABNORMAL	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
倦怠感	MALAISE	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
外科手術手技*	SURGICAL PROCEDURE	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
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)	2 (3.2)	4 (3.2)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	62 (96.9)	60 (96.8)	122 (96.8)	1.00
血管拡張	VASODILATATION	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.616
出血*	HEMORRHAGE	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	32 (50.0)	19 (30.6)	51 (40.5)	0.031
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	32 (50.0)	43 (69.4)	75 (59.5)	0.031
食欲不振	ANOREXIA	14 (21.9)	5 (8.1)	19 (15.1)	0.045
嘔吐	VOMITING	11 (17.2)	8 (12.9)	19 (15.1)	0.620
悪心	NAUSEA	7 (10.9)	3 (4.8)	10 (7.9)	0.324
下痢*	DIARRHEA	4 (6.3)	4 (6.5)	8 (6.3)	1.00
消化不良	DYSPEPSIA	3 (4.7)	2 (3.2)	5 (4.0)	1.00
食欲亢進	INCREASED APPETITE	3 (4.7)	1 (1.6)	4 (3.2)	0.619
便秘	CONSTIPATION	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
口内乾燥	DRY MOUTH	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDER	0	2 (3.2)	2 (1.6)	0.240
異常便*	ABNORMAL STOOLS	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
鼓腸	FLATULENCE	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
胃腸炎	GASTROENTERITIS	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
メレナ*	MELENA	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
歯の障害	TOOTH DISORDER	0	1 (1.6)	1 (0.8)	

(続く)

表 13 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Event Classification Body System: Overall	アトキセチン (N=64)	プラセボ (N=62)	合計 (N=126)	p 値*
		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	3 (4.7)	5 (8.1)	8 (6.3)	0.488
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	61 (95.3)	57 (91.9)	118 (93.7)	0.488
貧血*	ANEMIA	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
斑状出血	ECCHYMOSIS	0	2 (3.2)	2 (1.6)	0.240
リンパ節症	LYMPHADENOPATHY	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
白血球増加症	LEUKOCYTOSIS	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
白血球減少症	LEUKOPENIA	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	3 (4.7)	1 (1.6)	4 (3.2)	0.619
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	61 (95.3)	61 (98.4)	122 (96.8)	0.619
体重減少*	WEIGHT LOSS	3 (4.7)	0	3 (2.4)	0.244
浮腫*	EDEMA	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
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 (4.0)	0.677
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	62 (96.9)	59 (95.2)	121 (96.0)	0.677
攣縮*	TWITCHING	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (2.4)	1.00
関節痛	ARTHRALGIA	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
筋痛	MYALGIA	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	28 (43.8)	22 (35.5)	50 (39.7)	0.368
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	36 (56.3)	40 (64.5)	76 (60.3)	0.368
神経過敏	NERVOUSNESS	9 (14.1)	4 (6.5)	13 (10.3)	0.242
傾眠	SOMNOLENCE	7 (10.9)	6 (9.7)	13 (10.3)	1.00
不眠症	INSOMNIA	3 (4.7)	6 (9.7)	9 (7.1)	0.320
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	6 (9.4)	2 (3.2)	8 (6.3)	0.274
人格障害	PERSONALITY DISORDER	4 (6.3)	2 (3.2)	6 (4.8)	0.680
異常な夢	ABNORMAL DREAMS	3 (4.7)	2 (3.2)	5 (4.0)	1.00
うつ病	DEPRESSION	3 (4.7)	1 (1.6)	4 (3.2)	0.619
浮動性めまい	DIZZINESS	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (3.2)	0.361
敵意	HOSTILITY	4 (6.3)	0	4 (3.2)	0.119
無感情	APATHY	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
運動過多	HYPERKINESIA	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
睡眠障害	SLEEP DISORDER	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	1.00
不安	ANXIETY	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
髄膜炎	MENINGITIS	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
運動障害	MOVEMENT DISORDER	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
振戦	TREMOR	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	21 (32.8)	24 (38.7)	45 (35.7)	0.578
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	43 (67.2)	38 (61.3)	81 (64.3)	0.578
鼻炎	RHINITIS	9 (14.1)	15 (24.2)	24 (19.0)	0.177
咽頭炎	PHARYNGITIS	8 (12.5)	5 (8.1)	13 (10.3)	0.560

(続く)

表 13 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Event Classification Body System: Overall	アトモキセチン (N=64)	プラセボ (N=62)	合計 (N=126)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	4 (6.3)	4 (6.5)	8 (6.3)	1.00
気管支炎	BRONCHITIS	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (2.4)	1.00
副鼻腔炎	SINUSITIS	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.616
喘息	ASTHMA	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
呼吸困難*	DYSPNEA	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
鼻出血	EPISTAXIS	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH $\geq$ 1 TESS	8 (12.5)	9 (14.5)	17 (13.5)	0.798
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	56 (87.5)	53 (85.5)	109 (86.5)	0.798
発疹	RASH	4 (6.3)	7 (11.3)	11 (8.7)	0.360
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	2 (3.1)	2 (3.2)	4 (3.2)	1.00
真菌性皮膚炎*	FUNGAL DERMATITIS	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
爪の障害	NAIL DISORDER	0	1 (1.6)	1 (0.8)	
膿疱性皮疹*	PUSTULAR RASH	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
皮膚良性新生物*	SKIN BENIGN NEOPLASM	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
発汗*	SWEATING	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH $\geq$ 1 TESS	7 (10.9)	7 (11.3)	14 (11.1)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	57 (89.1)	55 (88.7)	112 (88.9)	1.00
結膜炎	CONJUNCTIVITIS	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.616
耳の障害	EAR DISORDER	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.616
耳痛	EAR PAIN	0	3 (4.8)	3 (2.4)	0.116
中耳炎	OTITIS MEDIA	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)	0.616
外耳炎	OTITIS EXTERNA	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0.496
視覚異常*	ABNORMAL VISION	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
眼の障害	EYE DISORDER	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH $\geq$ 1 TESS	2 (3.1)	3 (4.8)	5 (4.0)	0.677
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	62 (96.9)	59 (95.2)	121 (96.0)	0.677
尿失禁	URINARY INCONTINENCE	2 (3.1)	2 (3.2)	4 (3.2)	1.00
血尿*	HEMATURIA	0	1 (1.6)	1 (0.8)	

\* p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出した。

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

[CSR 表 HFBK 12.2.]

## 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 14 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割合に、アトモキセチン群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差は認められず、基準範囲を超えた患者の割合が 20% 以上であった検査項目は、CPK のみであった。

表 14 臨床検査値異常の要約

検査項目	アモキシチン群			プラセボ群			p 値*	メチルフェニデート群			
	N	n	%	N	n	%		N	n	%	
1 件以上の異常有	60	508	83.3	63	51	81.0	0.816	17	13	76.5	
ヘマトクリット	Low	56	5	9	53	11	21	0.106	15	2	13
	High	61	2	3	60	0	0	0.496	17	0	0
ヘモグロビン	Low	57	2	4	58	3	5	1.00	17	1	6
	High	62	0	0	60	1	2	-----	17	0	0
赤血球数	Low	61	1	2	59	2	3	0.616	17	0	0
	High	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
白血球数	Low	57	8	14	55	9	16	0.796	13	2	15
	High	62	0	0	60	1	2	-----	17	0	0
桿状核好中球	Low	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
分葉核好中球	Low	61	3	5	59	3	5	1.00	14	0	0
	High	61	1	2	60	1	2	1.00	17	1	6
リンパ球	Low	61	4	7	58	1	2	0.365	17	0	0
	High	62	0	0	59	0	0	-----	17	0	0
単核球	Low	61	4	7	59	0	0	0.119	15	0	0
	High	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
好酸球	Low	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	60	6	10	59	5	9	1.00	16	0	0
好塩基球	Low	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
赤血球容積	Low	59	7	12	58	7	12	1.00	16	1	6
	High	61	3	5	60	1	2	0.619	17	0	0
血小板数	Low	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	61	7	12	56	4	7	0.533	15	2	13
尿比重	Low	52	2	4	52	2	4	1.00	13	2	15
	High	47	7	15	48	4	8	0.355	14	0	0
AST/GOT	Low	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	60	4	7	58	6	10	0.525	16	1	6
ALT/GPT	Low	61	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	59	1	2	59	3	5	0.619	17	0	0
CPK	Low	28	14	50	24	13	54	0.788	8	3	38
	High	62	1	2	60	1	2	1.00	17	0	0
AL-P	Low	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	54	2	4	58	2	3	1.00	17	0	0
GGT	Low	62	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	62	0	0	59	0	0	-----	17	0	0
BUN	Low	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	63	0	0	59	0	0	-----	17	0	0
カルシウム	Low	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	62	1	2	59	0	0	-----	17	0	0
無機リン酸	Low	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	63	2	3	59	4	7	0.428	17	0	0
Na	Low	61	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	61	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
K	Low	61	2	3	59	1	2	1.00	17	1	6
	High	61	0	0	58	0	0	-----	17	0	0
Cl	Low	61	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	61	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
総蛋白	Low	63	0	0	60	1	2	-----	17	0	0
	High	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
アルブミン	Low	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	63	3	5	58	3	5	1.00	17	2	12
空腹時血糖	Low	63	1	2	60	1	2	1.00	17	1	6
	High	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
尿酸	Low	55	11	20	54	9	17	0.805	15	2	13
	High	62	1	2	60	1	2	1.00	17	0	0
コレステロール	Low	58	6	10	57	3	5	0.490	15	2	13
	High	55	2	4	57	3	5	1.00	11	2	18

(続く)

表 14 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	61	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	61	1	2	60	0	0	-----	17	0	0
クレアチニン	Low	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	62	6	10	60	5	8	1.00	17	0	0
総ビリルビン	Low	63	0	0	60	0	0	-----	17	0	0
	High	62	1	2	60	0	0	-----	17	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。

[CSR 表 HFBK.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 15 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。

両集団を併合すると、拡張期血圧及び脈拍数はプラセボ群に比してアトモセチン群が有意に大きい上昇 ( 増加 ) を示した。拡張期血圧の平均変化量は、アトモセチン群 +3.0 mmHg、プラセボ群 -0.2 mmHg であり、アトモセチン群で有意な上昇 ( p=0.031 ) が見られた。脈拍数の平均増加量は、アトモセチン群が +7.2 拍/分、プラセボ投与群が +0.6 拍/分であり、アトモセチン群が統計学的に有意な脈拍数の増加を示した ( p=0.003 ) 。体重はアトモセチン群が -0.5 kg と減少、プラセボ投与群が +1.5 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 15 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)	63	63.4 (8.0)	+3.0 (8.2)	0.010	60	63.8 (8.2)	-0.2 (8.0)	0.927	0.031	17	62.4 (7.4)	+1.4 (8.8)	0.540
収縮期血圧平均 (mmHg)	63	104 (9)	+0.7 (9)	0.572	60	103 (9)	+0.7 (9)	0.402	0.973	17	103 (7)	+3.6 (6)	0.038
脈拍数平均 (bpm)	63	85.3 (11.1)	+7.2 (12.7)	<.001	60	87.4 (10.1)	+0.6 (11.9)	0.931	0.003	17	84.8 (8.5)	+3.6 (14.2)	0.554
体重 (kg)	63	35.8 (10.1)	-0.5 (1.4)	<.001	61	36.9 (10.9)	+1.5 (1.5)	<.001	<.001	17	36.2 (8.6)	-0.1 (1.4)	0.734
身長 (cm)	57	137 (8)	+0.9 (1.5)	<.001	56	139 (9)	+0.9 (1.4)	<.001	0.892	15	139 (10)	+2.8 (2)	<.001
体温 (Cent.)	63	36.7 (0.4)	-0.1 (0.5)	0.375	60	36.7 (0.4)	+0.1 (0.4)	0.040	0.094	17	36.8 (0.3)	-0.4 (0.7)	0.015

略語：SD = 標準偏差、解析：群内 p 値は Wilcoxon の符号付き順位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 HFBK.12.7.]

### 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 16 に示す。中枢刺激薬の治療歴の有無別の両集団を併合すると、PR 間隔 (  $p=0.008$  )、QRS 間隔 (  $p=0.025$  )、及び心拍数 (  $p=0.023$  ) の変化においてアトモキセチン群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差が認められた。

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、アトモキセチン群において QTc 間隔の有意な短縮 (  $p=0.002$  ) 及びプラセボ群で短縮傾向 (  $p=0.057$  ) が見られた。このように、アトモキセチンの投与により QTc 間隔の延長を示す所見は得られていない。

表 16 心電図変化の要約

解析項目	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	63	0.748 (0.126)	-0.068 (0.126)	<.001	60	0.800 (0.122)	-0.035 (0.135)	0.041	0.181	17	0.844 (0.104)	-0.109 (0.201)	0.039
PR 間隔	63	0.137 (0.016)	-0.003 (0.011)	0.062	60	0.135 (0.018)	+0.002 (0.014)	0.075	0.008	17	0.135 (0.024)	+0.001 (0.014)	0.470
QRS 間隔	63	0.083 (0.008)	-0.002 (0.008)	0.012	60	0.080 (0.006)	+0.001 (0.007)	0.046	0.025	17	0.081 (0.007)	-0.002 (0.007)	0.188
QT 間隔	63	365.2 (24.2)	-18.4 (28.0)	<.001	60	373.0 (25.9)	-10.5 (21.7)	<.001	0.084	17	378.8 (19.6)	-20.6 (27.5)	0.009
Bazett 補正 QT 間隔	63	425.0 (23.0)	-3.1 (25.9)	0.431	60	418.9 (20.8)	-1.8 (27.1)	0.446	0.956	17	414.8 (25.2)	+7.5 (38.1)	0.231
Fridericia 補正 QT 間隔 1	63	403.8 (17.7)	-8.7 (21.6)	0.002	60	402.8 (17.9)	-5.0 (19.6)	0.057	0.484	17	402.2 (18.8)	-2.9 (25.7)	1.000
ECG 心拍数	63	81.5 (12.6)	8.7 (14.0)	<.001	60	76.0 (10.1)	4.0 (9.6)	0.005	0.023	17	71.7 (8.5)	+12.2 (17.8)	0.014

略語： SD = 標準偏差、解析：群内 p 値は Wilcoxon の符号付き順位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。

[CSR 表 HFBK.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は重篤な有害事象は発現しなかったが、プラセボ投与群において重篤な有害事象 ( 中毒性脳障害 ) が 1 例に発現した。アトモキセチン群において、64 例中 2 例 ( 3.1% ) が重篤ではない有害事象 ( 行動障害、神経過敏 ) のために中止した。有害事象の発現率は、アトモキセチン群 82.8% ( 53/64 例 )、プラセボ群 82.5% ( 51/62 例 ) 及びメチルフェニデート群 88.2% ( 15/17 例 ) であり、投与群間に差は認められなかった。アトモキセチン群とプラセボ投与群の全体として高い発現率を示した有害事象は、頭痛、腹痛、鼻炎、食欲不振及び嘔吐であった。食欲不振の発現率は、アトモキセチン群 21.9% ( 14/64 例 ) 及びプラセボ投与群 8.1% ( 5/62 例 ) 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 (  $p=0.045$  )。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 29.4% ( 5/17 例 ) 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投与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投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

拡張期血圧の平均変化量は、アトモキセチン群+3.0 mmHg、プラセボ群-0.2 mmHg であり、プラセボ群に比べてアトモキセチン群で有意な上昇 ( $p=0.031$ ) が見られた。脈拍数の平均増加量は、アトモキセチン群が+7.2 拍/分、プラセボ投与群が+0.6 拍/分であり、アトモキセチン群が統計学的に有意な脈拍数の増加を示した ( $p=0.003$ )。体重はアトモキセチン群が-0.5 kg と減少、プラセボ投与群が+1.5 kg と増加を示し、両群間の差は統計学的に有意であった ( $p<0.001$ )。なお、これらの体重減少、心拍数及び血圧の変化は、アトモキセチン群とメチルフェニデート群は類似していた。

心電図の解析において、アトモキセチン群では PR 間隔 ( $p=0.008$ ) 及び QRS 間隔 ( $p=0.025$ ) の短縮、並びに心拍数の増加 ( $p=0.023$ ) が認められ、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意であった。

しかし、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おらず、事実、今回の解析では平均 QTc 間隔は短縮が見られた。

本治験では 64 例の小児 (7~13 歳) 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 (2 分服) 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。

## 6 まとめ

HFBK 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、約 9 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-5.9、アトモキセチン群が-14.4 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 ( $p=0.0003$ )。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-LYAB 試験

6～18歳のAD/HD外来患者を対象としてアトモキセチンの  
安全性及び有効性を検討する第III相、非盲検試験

1 治験デザイン及び計画の概要

目的	<p><b>1. 主要目的</b> アトモキセチン（1.8 mg/kg/日まで用量）の短期投与（約10週間）及び長期投与（約2年間）における安全性及び忍容性を検証する。</p> <p><b>2. 副次的目的</b> 小児及び青少年期の注意欠陥／多動性障害（AD/HD）患者におけるアトモキセチンの有効性を、主要有効性評価方法として Attention-Deficit/Hyperactivity Rating Scale-IV-Parent Version : Investigator Administered and Scored（ADHD RS-IV-Parent:Inv）を用いて評価する。</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診断基準を満たした6歳以上18歳未満の外来患者（約1,000例）を対象としてアトモキセチンの長期安全性及び有効性を検討する第3相、多施設共同、非盲検試験
試験方法	<p>治験期間Ⅰ：選択基準を満たした患者に対する5～14日間のウォッシュアウト及びスクリーニングの期間</p> <p>治験期間Ⅱ：約10週間の短期投与期間。アトモキセチンを最大用量の1.8 mg/kg/日まで漸増投与する。</p> <p>治験期間Ⅲ：効果が認められ（レスポnder）かつ治験期間Ⅱを完了した患者を長期投与の治験期間Ⅲ（約2年間）に組入れた。</p>
症例数	<p>治験期間Ⅰ：計画1,000例、登録1,046例</p> <p>治験期間Ⅱ：投与例数914例、完了例数683例</p> <p>治験期間Ⅲ：組入れ例数683例、完了例数301例</p>
症例数設定の根拠	約1,000例に治験薬を投与することにしたが、この症例数はアトモキセチンの有効性を判定するための検出力から算定したものではなくて、多くの症例による安全性解析のためである。
主な選択基準	6歳以上18歳未満でDSM-IVのAD/HDの診断基準を満たした患者
治験薬、用量及び投与方法	アトモキセチン2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mgカプセル。投与量は体重に基づいて、1日用量として0.5 mg/kg/日に近い用量から開始した後、個別に漸増し、最大用量は1.8 mg/kg/日とした。治験薬は、登校前及び下校後の1日2回投与した。
投与期間	約2年間
評価項目	<p><u>有効性</u> ADHD RS-IV-Parent : Invの総スコア及びサブタイプスコア</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（ECG）</p>
解析方法	主要解析には、平均値、標準偏差などの記述要約統計、ベースラインから最終観察時までの平均変化量、両側95%信頼区間、及びWilcoxonの符号付順位和検定が含まれる。欠測データはlast-observation-carried-forward（LOCF）法を用いて処理した。分散分析（ANOVA）モデルを用いてサブグループ間の差を評価し、反復測定モデルを用いて治験期間Ⅱにおける主要評価項目の経時的変化を検証し、Kaplan-Meier積制限推定量に基づく生存期間解析を用いて再燃までの日数を推定した。
実施医療機関	本治験は米国内の58施設において62名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日

## 2 患者の内訳

組入れ患者の治験期間 I から投与量を漸減して中止する治験期間 IV までの内訳を図 1、治験期間 II における中止理由の内訳を表 1 に示す。

本治験に参加した患者は 1,046 例であり、このうち 914 例を治験期間 II (短期投与) に組入れた。合計 683 例の患者が短期投与を完了して治験期間 III (長期投与) に進み、そのうち 301 例が約 2 年間の長期アトモキセチン投与を完了した。また、294 例が漸減期間 (治験期間 IV) を完了した。全治験期間中では 914 例のうち合計 238 例 (26.0%) が効果不十分のために中止、51 例 (5.6%) が有害事象のために中止、また 48 例 (5.3%) が治験実施計画書に規定した症状再燃のために中止した。

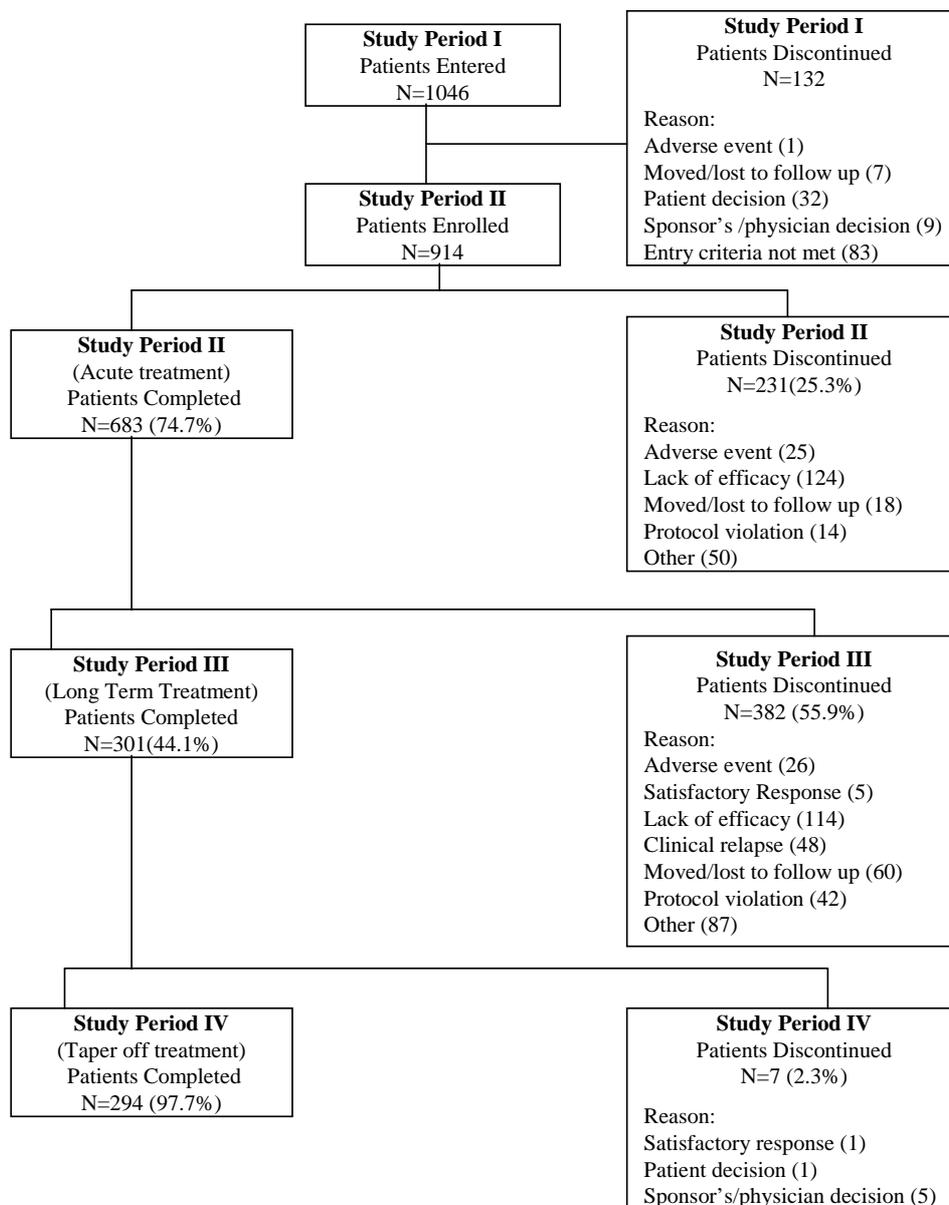


図 1 組入れ患者の内訳

表 1 中止理由の内訳（治験期間 II）

中止理由	アトモキセチン (N=914)	
	n (%)	
有害事象	37	(4.0)
効果不十分、患者の判断	57	(6.2)
効果不十分、医師の判断	3	(0.3)
効果不十分、患者及び医師の判断	96	(10.5)
連絡不能（経過観察脱落）	27	(3.0)
患者の転居	6	(0.7)
個人的コンフリクト又は患者の意思	51	(5.6)
選択基準不適合	1	(0.1)
症状の再燃	20	(2.2)
依頼者の判断	2	(0.2)
医師の判断	11	(1.2)
治験実施計画書違反	22	(2.4)
治験期間 II 完了	683	(74.7)

〔CSR 表 LYAB.4.1.〕

組み入れ症例 914 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 5 例を除いた 909 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 2 例を除いた 912 例とした。

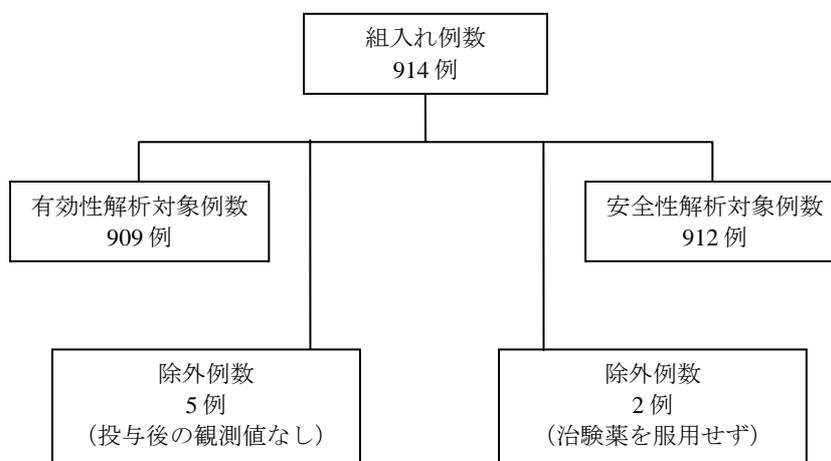


図 2 LYAB 試験の有効性及び安全性解析対象集団

### 3 患者背景

短期投与（治験期間 I）に組み入れられた患者の人口統計学的特性を表 2 に示す。

男性 696 例（76.1%）及び白色人種 758 例（82.9%）が大半を占め、平均年齢は 11.04 歳であった。698 例（76.6%）が中枢刺激薬による治療歴を有していた。AD/HD のサブタイプ別では、混合型が 573 例（62.7%）及び不注意型優勢型が 311 例（34.0%）であった。

表 2 人口統計学的特性の要約

項目		アトモキセチン投与 (N=914)
性別： 症例数: (%)	症例数	914
	女性	218 (23.9)
	男性	696 (76.1)
人種： 症例数: (%)	症例数	914
	アフリカ系	49 (5.4)
	西アジア人	2 (0.2)
	白色人種	758 (82.9)
	東/東南アジア人	8 (0.9)
	ヒスパニック系	67 (7.3)
	その他	30 (3.3)
年齢 (歳)	症例数	914
	平均値	11.04
	中央値	10.85
	標準偏差	2.79
	最小値	6.00
	最大値	17.97
身長 (cm)	症例数	905
	平均値	144.19
	中央値	142.00
	標準偏差	16.76
	最小値	101.50
	最大値	190.50
	不明	9
体重 (kg)	症例数	904
	平均値	41.01
	中央値	36.25
	標準偏差	17.03
	最小値	18.20
	最大値	119.10
	不明	10
AD/HD サブタイプ (DSM-IV)	症例数	914
	多動性-衝動性優勢型	30 (3.3)
	不注意優勢型	311 (34.0)
	混合型	573 (62.7)
中枢刺激薬投与歴	症例数	914
	無	213 (23.4)
	有	698 (76.6)
	不明	3

## 4 有効性

### 4.1 短期投与期間 (治験期間 II)

短期投与期間 (治験期間 II) における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア、T-スコア、並びに不注意及び多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化を表 3 に示す。

治験期間 II の主要有効性評価項目の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアにおけるベースラインからの平均変化量は-20.1 であり、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア、T-スコア、及びサブスケールスコアの平均変化量は、統計学的に有意に減少し (すべて  $p < 0.001$ )、アトモキセチンによる AD/HD 症状の改善が認められた。

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの 25%以上の減少を反応例と定義すると、909 例中 744 例 (81.8%) がレスポonderに該当した。

表 3 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア、T-スコア、サブスケールスコアの変化  
( 治験期間 II )

評価項目	n	ベースライン		最終観察時		変化量				p 値*
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	
総スコア	909	37.9	9.8	17.8	12.3	-20.1	12.8	-21.0	-19.3	<0.001
T-スコア	909	79.0	11.3	57.7	13.2	-21.3	13.9	-22.2	-20.4	<0.001
不注意サブタイプスコア	909	21.6	4.5	10.7	6.8	-10.9	7.3	-11.4	-10.4	<0.001
多動性サブタイプスコア	909	16.3	7.5	7.1	6.7	-9.2	7.0	-9.7	-8.8	<0.001

\* Wilcoxon の符号付き順位検定

n : 投与開始前後の両方の測定値を有する症例数、SD : 標準偏差、C.I. : 両側 95% の信頼区間

LCI : 95% 信頼区間の下限値、UCI : 95% 信頼区間の上限値

#### 4.2 長期投与期間 ( 治験期間 III )

2 年間の長期投与期間 ( 治験期間 III ) の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及びサブタイプスコアの変化を表 4 に示す。

長期投与期間中に、いずれのスコアも軽度ながら増加し、統計学的に有意であった。しかし、短期投与期間中に認められた改善は長期投与期間中も大部分が維持されていた。

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

評価項目	n	ベースライン		最終観察時		変化量				p 値*
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	
ADHD 総スコア	677	13.7	9.0	16.0	11.7	2.3	10.0	1.6	3.1	<0.001
他動性-衝動性サブタイプスコア	677	5.2	5.1	5.9	6.0	0.7	4.9	0.3	1.1	0.004
不注意サブタイプスコア	677	8.5	5.2	10.0	6.9	1.6	6.1	1.1	2.0	<0.001

\* Wilcoxon の符号付き順位検定

n : 投与開始前後の両方の測定値を有する症例数、SD : 標準偏差、C.I. : 両側 95% の信頼区間

LCI : 95% 信頼区間の下限値、UCI : 95% 信頼区間の上限値

#### 4.3 ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアの EM/PM 患者別の変化

CYP2D6 の遺伝子型別の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時 ( 治験期間 III ) までの変化を表 5 に示す。EM 患者及び PM 患者における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化量は、それぞれ-18.25 及び-21.20 であり、いずれも統計学的に有意な減少が認められた。また、両患者集団の差は統計学的に有意ではなかった (p=0.124) 。

表 5 ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアの変化  
( 治験期間 II 及び III )

CYP2D6 遺伝子型	N	ベースライン		最終観察時		変化量				群内比較
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	p 値 <sup>(a)</sup>
EM 患者	850	37.98	9.80	19.73	13.37	-18.25	13.76	-19.18	-17.33	<0.001
PM 患者	55	36.09	10.11	14.89	12.90	-21.20	13.82	-24.85	-17.55	<0.001
不明	4	44.75	9.07	32.75	12.74	-12.00	19.37	-30.99	6.99	0.375
EM 患者と PM 患者の群間比較 <sup>(b)</sup> : p= 0.124										

n : 投与開始前後の両方の測定値を有する症例数、SD=標準偏差、LCI=95% 信頼区間の下限値、UCI=95% 信頼区間の上限値

<sup>(a)</sup> 群内比較は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

<sup>(b)</sup> 群間比較は、モデルに CYP2D6 の状態を含む ANOVA を用いた。

[CSR 表 LYAB.4.4]

## 5 安全性

### 5.1 有害事象

治験期間 II 及び治験期間 III を合計して、5%以上の頻度で発現した有害事象、及び EM 患者と PM 患者との間で発現率に統計学的に有意な差が認められた有害事象を表 6、全試験期間中に発現した有害事象の一覧を表 7 に示す。

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

全試験期間において高い頻度 (10%以上) で認められた有害事象は、頭痛、上腹部痛、鼻咽頭炎、嘔吐、咳嗽、上気道感染、咽喉頭疼痛、悪心、発熱、食欲減退、鼻閉、疲労、インフルエンザであり、他の試験で報告された事象と同様であった。これらの事象の発現率は他の短期投与試験に比較して高かったが、約 2 年の長い治験期間中に集積したため、有害事象の発現率が上昇したと考えられた。

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

表 6 全試験期間（治験期間 II 及び III）で認められた有害事象

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

治験期間 II 及び III において、合計で 5%以上の発現率、又は EM/PM 間で有意差が認められた事象  
合計での頻度の高い順に示した。

\*EM と PM の有害事象の発現率を、Fisher の直接確率法を用いて比較した。

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）

	Preferred Term	アトモキシチン (N=912)
		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	822 (90.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	90 (9.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	32 (3.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	880 (96.5)
リンパ節症	Lymphadenopathy	15 (1.6)
貧血NOS*	Anaemia NOS	8 (0.9)
単核細胞症症候群	Mononucleosis syndrome	7 (0.8)
リンパ節炎NOS*	Lymphadenitis NOS	2 (0.2)
白血球減少症NOS*	Leukopenia NOS	1 (0.1)
リンパ節痛	Lymph node pain	1 (0.1)
心臓障害	Cardiac disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	51 (5.6)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	861 (94.4)
動悸	Palpitations	31 (3.4)
頻脈NOS*	Tachycardia NOS	10 (1.1)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	6 (0.7)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	2 (0.2)
第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	1 (0.1)
右脚ブロック	Bundle branch block right	1 (0.1)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	1 (0.1)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	4 (0.4)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	908 (99.6)
色素性母斑*	Pigmented naevus	3 (0.3)
先天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome congenital	1 (0.1)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	58 (6.4)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	854 (93.6)
耳痛	Ear pain	39 (4.3)
乗物酔い	Motion sickness	8 (0.9)
耳の障害NOS*	Ear disorder NOS	3 (0.3)
耳垢栓塞	Cerumen impaction	2 (0.2)
中耳内分泌液*	Fluid in middle ear	2 (0.2)
聴覚過敏	Hyperacusis	2 (0.2)
鼓膜穿孔	Tympanic membrane perforation	2 (0.2)
外耳道紅斑	Ear canal erythema	1 (0.1)
耳管機能障害	Eustachian tube dysfunction	1 (0.1)
聴力低下	Hypoacusis	1 (0.1)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
耳および迷路障害（続き）	Ear and labyrinth disorders	
迷路炎NOS*	Labyrinthitis NOS	1 (0.1)
耳漏	Otorrhoea	1 (0.1)
耳閉感*	Sensation of block in ear	1 (0.1)
鼓膜障害NOS*	Tympanic membrane disorder NOS	1 (0.1)
鼓膜充血	Tympanic membrane hyperaemia	1 (0.1)
内分泌障害	Endocrine disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1 (0.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	911 (99.9)
後天性甲状腺機能低下症*	Acquired hypothyroidism	1 (0.1)
眼障害	Eye disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	45 (4.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	867 (95.1)
結膜炎	Conjunctivitis	20 (2.2)
眼瞼痙攣	Blepharospasm	3 (0.3)
流涙増加	Lacrimation increased	3 (0.3)
眼刺激	Eye irritation	2 (0.2)
眼の赤み*	Eye redness	2 (0.2)
瞳孔不同	Pupils unequal	2 (0.2)
霧視	Vision blurred	2 (0.2)
霰粒腫	Chalazion	1 (0.1)
眼乾燥NOS*	Dry eye NOS	1 (0.1)
眼運動障害NOS*	Eye movement disorder NOS	1 (0.1)
眼痛	Eye pain	1 (0.1)
眼そう痒症	Eye pruritus	1 (0.1)
注視麻痺	Gaze palsy	1 (0.1)
遠視	Hypermetropia	1 (0.1)
散瞳	Mydriasis	1 (0.1)
羞明	Photophobia	1 (0.1)
光視症	Photopsia	1 (0.1)
強膜炎NOS*	Scleritis NOS	1 (0.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	493 (54.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	419 (45.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	194 (21.3)
嘔吐NOS*	Vomiting NOS	177 (19.4)
悪心	Nausea	148 (16.2)
下痢NOS*	Diarrhoea NOS	80 (8.8)
消化不良	Dyspepsia	64 (7.0)
便秘	Constipation	60 (6.6)
腹痛NOS*	Abdominal pain NOS	48 (5.3)
歯痛	Toothache	37 (4.1)
口内乾燥	Dry mouth	31 (3.4)
胃腸炎NOS*	Gastroenteritis NOS	16 (1.8)
口腔内痛	Oral pain	16 (1.8)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	
軟便*	Loose stools	10 (1.1)
胃食道逆流性疾患	Gastroesophageal reflux disease	8 (0.9)
消化器不調*	Gastrointestinal upset	7 (0.8)
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	6 (0.7)
鼓腸	Flatulence	5 (0.5)
胃炎NOS*	Gastritis NOS	5 (0.5)
口内炎	Stomatitis	5 (0.5)
嚥下障害	Dysphagia	4 (0.4)
腹部不快感	Abdominal discomfort	3 (0.3)
歯肉痛	Gingival pain	3 (0.3)
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	3 (0.3)
虫垂炎	Appendicitis	2 (0.2)
胃不快感	Stomach discomfort	2 (0.2)
下腹部痛	Abdominal pain lower	1 (0.1)
腹部圧痛	Abdominal tenderness	1 (0.1)
痙攣性結腸*	Colon spastic	1 (0.1)
心窩部不快感	Epigastric discomfort	1 (0.1)
便量増加	Faecal volume increased	1 (0.1)
硬便	Faeces hard	1 (0.1)
食中毒NOS*	Food poisoning NOS	1 (0.1)
胃腸障害NOS*	Gastrointestinal disorder NOS	1 (0.1)
消化管運動障害NOS*	Gastrointestinal motility disorder NOS	1 (0.1)
消化器痛NOS*	Gastrointestinal pain NOS	1 (0.1)
歯肉出血	Gingival bleeding	1 (0.1)
口臭*	Halitosis	1 (0.1)
過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	1 (0.1)
後天性巨大結腸*	Megacolon acquired	1 (0.1)
食道障害NOS*	Oesophageal disorder NOS	1 (0.1)
肛門周囲そう痒症	Pruritus ani	1 (0.1)
レッチング	Retching	1 (0.1)
生歯	Teething	1 (0.1)
変色歯	Tooth discolouration	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	General disorders and administration site conditions	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	324 (35.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	588 (64.5)
発熱	Pyrexia	135 (14.8)
疲労	Fatigue	103 (11.3)
予想外の薬剤治療効果*	Unexpected therapeutic drug effect	52 (5.7)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	34 (3.7)
胸痛	Chest pain	27 (3.0)
疼痛NOS*	Pain NOS	26 (2.9)
嗜眠	Lethargy	22 (2.4)
無力症	Asthenia	16 (1.8)
倦怠感	Malaise	9 (1.0)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
全身障害および投与局所様態	General disorders and administration site conditions	
転倒	Fall	6 (0.7)
不活発	Sluggishness	4 (0.4)
口渇	Thirst	4 (0.4)
胸部不快感	Chest discomfort	3 (0.3)
疲労増悪*	Fatigue aggravated	3 (0.3)
びくびく感	Feeling jittery	3 (0.3)
胸部絞扼感*	Chest tightness	2 (0.2)
活力増進	Energy increased	2 (0.2)
注射部位疼痛	Injection site pain	2 (0.2)
悪寒*	Rigors	2 (0.2)
胸部圧迫感*	Chest pressure sensation	1 (0.1)
冷感	Feeling cold	1 (0.1)
注射部位内出血	Injection site bruising	1 (0.1)
間欠熱*	Intermittent pyrexia	1 (0.1)
粘膜乾燥NOS*	Mucosal dryness NOS	1 (0.1)
粘膜障害NOS*	Mucous membrane disorder NOS	1 (0.1)
免疫系障害	Immune system disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	92 (10.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	820 (89.9)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	41 (4.5)
複合アレルギー	Multiple allergies	34 (3.7)
過敏症NOS*	Hypersensitivity NOS	19 (2.1)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	3 (0.3)
動物アレルギー	Allergy to animal	1 (0.1)
節足動物咬傷アレルギー	Allergy to arthropod bite	1 (0.1)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	1 (0.1)
ニッケル過敏症	Nickel sensitivity	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	459 (50.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	453 (49.7)
倦怠感	Upper respiratory tract infection NOS	169 (18.5)
上気道感染NOS*	Influenza	84 (9.2)
インフルエンザ	Sinusitis NOS	80 (8.8)
副鼻腔炎NOS*	Gastroenteritis viral NOS	77 (8.4)
ウイルス性胃腸炎NOS*	Pharyngitis streptococcal	68 (7.5)
レンサ球菌性咽頭炎	Viral infection NOS	50 (5.5)
ウイルス感染NOS*	Otitis media NOS	49 (5.4)
中耳炎NOS*	Ear infection NOS	43 (4.7)
耳の感染症NOS*	Upper respiratory tract infection viral NOS	16 (1.8)
単純ヘルペス	Herpes simplex	15 (1.6)
扁桃炎	Tonsillitis	14 (1.5)
外耳炎NOS*	Otitis externa NOS	12 (1.3)
尿路感染NOS*	Urinary tract infection NOS	12 (1.3)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
感染症および寄生虫症（続き）	Infections and infestations	
肺炎NOS*	Pneumonia NOS	11 (1.2)
限局性感染	Localised infection	9 (1.0)
皮膚糸状菌症NOS*	Dermatophytosis NOS	6 (0.7)
水痘	Varicella	6 (0.7)
蜂巣炎	Cellulitis	5 (0.5)
麦粒腫	Hordeolum	5 (0.5)
膿痂疹NOS*	Impetigo NOS	5 (0.5)
歯膿瘍	Tooth abscess	5 (0.5)
感染性クループ	Croup infectious	4 (0.4)
ウイルス性咽頭炎NOS*	Pharyngitis viral NOS	4 (0.4)
体部白癬	Body tinea	3 (0.3)
伝染性紅斑	Erythema infectiosum	3 (0.3)
眼感染症NOS*	Eye infection NOS	3 (0.3)
真菌感染NOS*	Fungal infection NOS	3 (0.3)
気道感染NOS*	Respiratory tract infection NOS	3 (0.3)
レンサ球菌感染NOS*	Streptococcal infection NOS	3 (0.3)
齲歯NOS*	Tooth caries NOS	3 (0.3)
膀胱感染NOS*	Bladder infection NOS	2 (0.2)
外耳感染NOS*	External ear infection NOS	2 (0.2)
口蹄疫	Foot and mouth disease	2 (0.2)
真菌性皮疹NOS*	Fungal rash NOS	2 (0.2)
手足口病	Hand-foot-and-mouth disease	2 (0.2)
帯状疱疹	Herpes zoster	2 (0.2)
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	2 (0.2)
マイコプラズマ性肺炎	Pneumonia mycoplasmal	2 (0.2)
膿疱性皮疹	Rash pustular	2 (0.2)
ウイルス性気道感染NOS*	Respiratory tract infection viral NOS	2 (0.2)
猩紅熱	Scarlet fever	2 (0.2)
皮膚真菌感染NOS*	Skin fungal infection NOS	2 (0.2)
歯感染	Tooth infection	2 (0.2)
膣真菌症NOS*	Vaginosis fungal NOS	2 (0.2)
創傷感染	Wound infection	2 (0.2)
無症候性細菌尿	Asymptomatic bacteriuria	1 (0.1)
β型溶血レンサ球菌感染	Beta haemolytic streptococcal infection	1 (0.1)
急性気管支炎NOS*	Bronchitis acute NOS	1 (0.1)
気管支肺炎NOS*	Bronchopneumonia NOS	1 (0.1)
ネコ引っかき病	Cat scratch disease	1 (0.1)
耳垂感染NOS*	Ear lobe infection NOS	1 (0.1)
蟯虫症	Enterobiasis	1 (0.1)
胃腸感染NOS*	Gastrointestinal infection NOS	1 (0.1)
歯肉感染	Gingival infection	1 (0.1)
ヘルパンギーナ	Herpangina	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染NOS*	Herpes viral infection NOS	1 (0.1)
感染NOS*	Infection NOS	1 (0.1)
伝染性単核症	Infectious mononucleosis	1 (0.1)
腎感染NOS*	Kidney infection NOS	1 (0.1)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
感染症および寄生虫症（続き）	Infections and infestations	
シラミ寄生	Lice infestation	1 (0.1)
大葉性肺炎NOS*	Lobar pneumonia NOS	1 (0.1)
下気道感染NOS*	Lower respiratory tract infection NOS	1 (0.1)
ライム病	Lyme disease	1 (0.1)
爪感染NOS*	Nail infection NOS	1 (0.1)
急性中耳炎NOS*	Otitis media acute NOS	1 (0.1)
原発性異型肺炎	Pneumonia primary atypical	1 (0.1)
処置後創部感染*	Post procedural site wound infection	1 (0.1)
疥癬寄生*	Scabies infestation	1 (0.1)
皮膚および皮下組織膿瘍NOS*	Skin and subcutaneous tissue abscess NOS	1 (0.1)
頭部白癬	Tinea capitis	1 (0.1)
足部白癬	Tinea pedis	1 (0.1)
癬風	Tinea versicolour	1 (0.1)
尿道炎	Urethritis	1 (0.1)
膣炎*	Vaginitis	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	219 (24.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	693 (76.0)
四肢損傷NOS*	Limb injury NOS	34 (3.7)
擦過傷NOS*	Abrasion NOS	32 (3.5)
皮膚裂傷	Skin laceration	25 (2.7)
節足動物咬傷	Arthropod bite	17 (1.9)
関節捻挫	Joint sprain	16 (1.8)
サンバーン	Sunburn	16 (1.8)
手骨折	Hand fracture	14 (1.5)
処置後痛*	Post procedural pain	13 (1.4)
筋挫傷	Muscle strain	10 (1.1)
熱傷	Thermal burn	10 (1.1)
動物咬傷	Animal bite	9 (1.0)
手首関節骨折	Wrist fracture	9 (1.0)
上肢の骨折NOS*	Upper limb fracture NOS	7 (0.8)
脳振盪	Concussion	6 (0.7)
頭部損傷	Head injury	6 (0.7)
眼外傷NOS*	Eye injury NOS	4 (0.4)
足骨折	Foot fracture	4 (0.4)
外傷性疼痛の増強*	Pain trauma activated	4 (0.4)
眼窩周囲血腫	Periorbital haematoma	4 (0.4)
節足動物刺傷	Arthropod sting	3 (0.3)
背部損傷NOS*	Back injury NOS	3 (0.3)
角膜擦過傷	Corneal abrasion	3 (0.3)
顔面損傷	Face injury	3 (0.3)
口腔内損傷	Mouth injury	3 (0.3)
橈骨骨折	Radius fracture	3 (0.3)
交通事故	Road traffic accident	3 (0.3)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）	Injury, poisoning and procedural complications	
偶発的過量投与	Accidental overdose	2 (0.2)
足関節部骨折	Ankle fracture	2 (0.2)
水疱	Blister	2 (0.2)
鎖骨骨折	Clavicle fracture	2 (0.2)
指の圧挫*	Finger crushing	2 (0.2)
損傷NOS*	Injury NOS	2 (0.2)
関節脱臼	Joint dislocation	2 (0.2)
裂傷	Laceration	2 (0.2)
頸部損傷NOS*	Neck injury NOS	2 (0.2)
引っかき傷	Scratch	2 (0.2)
歯牙損傷	Tooth injury	2 (0.2)
創傷NOS*	Wound NOS	2 (0.2)
事故NOS*	Accident NOS	1 (0.1)
アルコール中毒	Alcohol poisoning	1 (0.1)
閉鎖性頭部損傷	Closed head injury	1 (0.1)
耳部損傷	Ear injury	1 (0.1)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	1 (0.1)
前腕骨折	Forearm fracture	1 (0.1)
耳内異物*	Foreign body retained in ear	1 (0.1)
肝血腫	Hepatic haematoma	1 (0.1)
反張膝*	Hyperextension of knee	1 (0.1)
関節靭帯断裂*	Joint ligament rupture	1 (0.1)
靭帯損傷NOS*	Ligament injury NOS	1 (0.1)
半月板障害	Meniscus lesion	1 (0.1)
筋肉損傷NOS*	Muscle injury NOS	1 (0.1)
非事故性損傷*	Non-accidental injury	1 (0.1)
過量投与NOS*	Overdose NOS	1 (0.1)
肋骨骨折	Rib fracture	1 (0.1)
頭蓋骨骨折NOS*	Skull fracture NOS	1 (0.1)
脾臓損傷	Splenic injury	1 (0.1)
ストレス骨折	Stress fracture	1 (0.1)
眼の擦過傷	Superficial injury of eye	1 (0.1)
脛骨骨折	Tibia fracture	1 (0.1)
尺骨骨折	Ulna fracture	1 (0.1)
臨床検査	Investigations	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	109 (12.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	803 (88.0)
体重減少	Weight decreased	41 (4.5)
心拍数増加	Heart rate increased	22 (2.4)
体重増加	Weight increased	15 (1.6)
体温上昇	Body temperature increased	12 (1.3)
血圧上昇	Blood pressure increased	9 (1.0)
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	3 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3 (0.3)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
臨床検査（続き）	Investigations	
血便*	Blood in stool	3 (0.3)
心雑音NOS*	Cardiac murmur NOS	3 (0.3)
心電図QT延長	Electrocardiogram QT prolonged	2 (0.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2 (0.2)
好中球数増加	Neutrophil count increased	2 (0.2)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	2 (0.2)
白血球数増加	White blood cell count increased	2 (0.2)
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 (0.1)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (0.1)
血中カリウム増加	Blood potassium increased	1 (0.1)
血圧低下	Blood pressure decreased	1 (0.1)
血中ナトリウム増加	Blood sodium increased	1 (0.1)
正常値を下回る身長	Body height below normal	1 (0.1)
心電図異常NOS*	Electrocardiogram abnormal NOS	1 (0.1)
心電図QT補正間隔延長	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	1 (0.1)
肝機能検査NOS異常*	Liver function tests NOS abnormal	1 (0.1)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (0.1)
核磁気共鳴画像	Nuclear magnetic resonance imaging	1 (0.1)
精神医学的評価	Psychiatric evaluation	1 (0.1)
QRS軸異常	QRS axis abnormal	1 (0.1)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (0.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	167 (18.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	745 (81.7)
食欲減退NOS*	Appetite decreased NOS	120 (13.2)
食欲不振	Anorexia	28 (3.1)
食欲亢進NOS*	Appetite increased NOS	26 (2.9)
脱水	Dehydration	5 (0.5)
ラクトース不耐性	Lactose intolerance	2 (0.2)
低血糖症NOS*	Hypoglycaemia NOS	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	145 (15.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	767 (84.1)
関節痛	Arthralgia	43 (4.7)
背部痛	Back pain	23 (2.5)
筋痛	Myalgia	21 (2.3)
四肢痛*	Pain in limb	18 (2.0)
足部痛*	Pain in foot	14 (1.5)
筋痙攣*	Muscle cramp	12 (1.3)
頸部痛	Neck pain	9 (1.0)

（続く）

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）	Musculoskeletal and connective tissue disorders	
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	7 (0.8)
筋痙縮	Muscle spasms	6 (0.7)
胸壁痛*	Chest wall pain	3 (0.3)
関節腫脹	Joint swelling	3 (0.3)
筋攣縮	Muscle twitching	3 (0.3)
顎痛	Pain in jaw	3 (0.3)
肋軟骨炎	Costochondritis	2 (0.2)
側腹部痛	Flank pain	2 (0.2)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	2 (0.2)
骨端症	Osteochondrosis	2 (0.2)
末梢腫脹*	Peripheral swelling	2 (0.2)
腫脹NOS*	Swelling NOS	2 (0.2)
骨痛	Bone pain	1 (0.1)
滑液包炎	Bursitis	1 (0.1)
殿部痛	Buttock pain	1 (0.1)
尾骨痛	Coccydynia	1 (0.1)
外骨腫	Exostosis	1 (0.1)
顔面痛	Facial pain	1 (0.1)
扁平足	Flat feet	1 (0.1)
鼠径部痛	Groin pain	1 (0.1)
局所腫脹	Local swelling	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	1 (0.1)
膝窩滑液包炎*	Popliteal bursitis	1 (0.1)
側弯症	Scoliosis	1 (0.1)
腱炎	Tendonitis	1 (0.1)
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)	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	13 (1.4)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	899 (98.6)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	12 (1.3)
後天性血管腫*	Haemangioma acquired	1 (0.1)
神経系障害	Nervous system disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	472 (51.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	440 (48.2)
頭痛	Headache	358 (39.3)
浮動性めまい	Dizziness	79 (8.7)
傾眠	Somnolence	76 (8.3)
振戦	Tremor	22 (2.4)
鎮静	Sedation	20 (2.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	17 (1.9)
片頭痛NOS*	Migraine NOS	16 (1.8)
注意力障害	Disturbance in attention	9 (1.0)
過眠症	Hypersomnia	8 (0.9)
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	8 (0.9)

（続く）

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
神経系障害（続き）	Nervous system disorders	
失神	Syncope	8 (0.9)
体位性めまい	Dizziness postural	4 (0.4)
記憶障害	Memory impairment	4 (0.4)
味覚異常	Dysgeusia	3 (0.3)
錯感覚	Paraesthesia	3 (0.3)
痙攣NOS*	Convulsions NOS	2 (0.2)
書字障害	Dysgraphia	2 (0.2)
頭痛NOS増悪*	Headache NOS aggravated	2 (0.2)
感覚鈍麻	Hypoesthesia	2 (0.2)
ねごと	Sleep talking	2 (0.2)
血管迷走神経性発作*	Vasovagal attack	2 (0.2)
前兆NOS*	Aura NOS	1 (0.1)
平衡障害NOS*	Balance impaired NOS	1 (0.1)
灼熱感NOS*	Burning sensation NOS	1 (0.1)
協調運動異常NOS*	Coordination abnormal NOS	1 (0.1)
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1 (0.1)
ジスキネジー	Dyskinesia	1 (0.1)
てんかんNOS*	Epilepsy NOS	1 (0.1)
大発作痙攣	Grand mal convulsion	1 (0.1)
しかめ面NOS*	Grimacing NOS	1 (0.1)
知覚過敏	Hyperaesthesia	1 (0.1)
筋緊張亢進	Hypertonia	1 (0.1)
運動低下	Hypokinesia	1 (0.1)
企図振戦	Intention tremor	1 (0.1)
運動障害NOS*	Movement disorder NOS	1 (0.1)
不随意性筋収縮	Muscle contractions involuntary	1 (0.1)
神経痛NOS*	Neuralgia NOS	1 (0.1)
神経疾患NOS*	Neurological disorder NOS	1 (0.1)
神経症候NOS*	Neurological symptoms NOS	1 (0.1)
眼振NOS*	Nystagmus NOS	1 (0.1)
反射異常	Reflexes abnormal	1 (0.1)
睡眠期リズム障害	Sleep phase rhythm disturbance	1 (0.1)
精神障害	Psychiatric disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	317 (34.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	595 (65.2)
不眠症	Insomnia	83 (9.1)
易刺激性	Irritability	79 (8.7)
異常行動NOS*	Abnormal behaviour NOS	28 (3.1)
気分動揺	Mood swings	27 (3.0)
初期不眠症	Initial insomnia	25 (2.7)
悪夢	Nightmare	24 (2.6)
攻撃性	Aggression	23 (2.5)
不安	Anxiety	20 (2.2)
中期不眠症	Middle insomnia	19 (2.1)
泣き	Crying	18 (2.0)
うつ病	Depression	14 (1.5)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
精神障害（続き）	Psychiatric disorders	
怒り	Anger	12 (1.3)
感情不安定	Affect lability	11 (1.2)
神経過敏	Nervousness	11 (1.2)
チック	Tic	10 (1.1)
早朝覚醒	Early morning awakening	9 (1.0)
激越	Agitation	8 (0.9)
情動障害NOS*	Emotional disturbance NOS	8 (0.9)
睡眠障害NOS*	Sleep disorder NOS	8 (0.9)
抑うつ気分	Depressed mood	7 (0.8)
言葉もれ	Logorrhoea	7 (0.8)
衝動行為NOS*	Impulsive behaviour NOS	6 (0.7)
拒絶症	Negativism	6 (0.7)
落ち着きのなさ	Restlessness	6 (0.7)
睡眠時遊行症	Sleep walking	5 (0.5)
ストレス症状*	Stress symptoms	5 (0.5)
涙ぐむ	Tearfulness	5 (0.5)
思考異常	Thinking abnormal	5 (0.5)
不安増悪*	Anxiety aggravated	4 (0.4)
敵意	Hostility	4 (0.4)
反抗挑戦性障害	Oppositional defiant disorder	4 (0.4)
パニック発作	Panic attack	4 (0.4)
異常な夢	Abnormal dreams	3 (0.3)
活動性低下	Decreased activity	3 (0.3)
遺糞	Encopresis	3 (0.3)
多幸気分	Euphoric mood	3 (0.3)
対象への恐怖*	Fear, focus	3 (0.3)
感情の平板化	Flat affect	3 (0.3)
社会逃避行動	Social avoidant behaviour	3 (0.3)
凝視	Staring	3 (0.3)
自殺念慮	Suicidal ideation	3 (0.3)
激越の増悪*	Agitation aggravated	2 (0.2)
無感情	Apathy	2 (0.2)
強迫行為	Compulsions	2 (0.2)
失見当識	Disorientation	2 (0.2)
転導性	Distractibility	2 (0.2)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	2 (0.2)
大うつ病NOS*	Major depressive disorder NOS	2 (0.2)
広汎性発達障害NOS*	Pervasive developmental disorder NOS	2 (0.2)
常同症	Stereotypy	2 (0.2)
攻撃性亢進*	Aggression aggravated	1 (0.1)
反社会的行動	Antisocial behaviour	1 (0.1)
アスペルジャー障害	Asperger's disorder	1 (0.1)
注意欠陥多動性障害	Attention deficit/hyperactivity disorder	1 (0.1)
歯ぎしり	Bruxism	1 (0.1)
錯乱状態	Confusional state	1 (0.1)

（続く）

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
精神障害（続き）	Psychiatric disorders	
白日夢	Daydreaming	1 (0.1)
興味の減少	Decreased interest	1 (0.1)
妄想NOS*	Delusion NOS	1 (0.1)
うつ病の増悪*	Depression aggravated	1 (0.1)
現実感消失	Derealisation	1 (0.1)
不快気分	Dysphoria	1 (0.1)
幻視	Hallucination, visual	1 (0.1)
リビドー亢進	Libido increased	1 (0.1)
精神障害NOS*	Mental disorder NOS	1 (0.1)
精神状態変化	Mental status changes	1 (0.1)
気分変動NOS*	Mood alteration NOS	1 (0.1)
強迫観念	Obsessive thoughts	1 (0.1)
パニック障害NOS*	Panic disorder NOS	1 (0.1)
パニック反応	Panic reaction	1 (0.1)
談話促迫	Pressure of speech	1 (0.1)
精神病増悪*	Psychosis aggravated	1 (0.1)
精神病性障害NOS*	Psychotic disorder NOS	1 (0.1)
自尊心低下	Self esteem decreased	1 (0.1)
睡眠驚愕	Sleep terror	1 (0.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	20 (2.2)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	892 (97.8)
遺尿	Enuresis	8 (0.9)
蛋白尿	Proteinuria	3 (0.3)
頻尿*	Urinary frequency	2 (0.2)
血尿	Haematuria	1 (0.1)
失禁NOS*	Incontinence NOS	1 (0.1)
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.1)
夜間頻尿	Nocturia	1 (0.1)
膿尿	Pyuria	1 (0.1)
尿道痛	Urethral pain	1 (0.1)
尿閉	Urinary retention	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	23 (2.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	889 (97.5)
月経困難症	Dysmenorrhoea	10 (1.1)
女性化乳房	Gynaecomastia	3 (0.3)
月経前症候群	Premenstrual syndrome	3 (0.3)
月経障害NOS*	Menstrual disorder NOS	2 (0.2)
無月経NOS*	Amenorrhoea NOS	1 (0.1)
乳房腫瘍NOS*	Breast mass NOS	1 (0.1)
陰部そう痒症NOS*	Genital pruritus NOS	1 (0.1)
希発月経NOS*	Oligomenorrhoea NOS	1 (0.1)
陰茎痛	Penile pain	1 (0.1)
精巣痛	Testicular pain	1 (0.1)
膣出血	Vaginal haemorrhage	1 (0.1)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	491 (53.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	421 (46.2)
咽頭炎	Pharyngitis	189 (20.7)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	187 (20.5)
咳嗽	Cough	176 (19.3)
鼻閉	Nasal congestion	115 (12.6)
鼻漏	Rhinorrhoea	40 (4.4)
鼻出血	Epistaxis	32 (3.5)
気管支炎NOS*	Bronchitis NOS	28 (3.1)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	28 (3.1)
喘息NOS*	Asthma NOS	25 (2.7)
アレルギー性鼻炎NOS*	Rhinitis allergic NOS	21 (2.3)
鼻炎NOS*	Rhinitis NOS	20 (2.2)
気道うっ血	Respiratory tract congestion	18 (2.0)
喘鳴	Wheezing	12 (1.3)
呼吸困難NOS*	Dyspnoea NOS	10 (1.1)
後鼻漏	Postnasal drip	9 (1.0)
呼吸障害NOS*	Respiratory disorder NOS	7 (0.8)
季節性鼻炎	Rhinitis seasonal	6 (0.7)
くしゃみ	Sneezing	6 (0.7)
咽喉刺激感	Throat irritation	5 (0.5)
咽頭紅斑	Pharyngeal erythema	4 (0.4)
上気道うっ血	Upper respiratory tract congestion	4 (0.4)
気管支痙攣NOS*	Bronchospasm NOS	3 (0.3)
咽喉乾燥	Dry throat	3 (0.3)
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	3 (0.3)
嗄声*	Hoarseness	3 (0.3)
副鼻腔痛*	Sinus pain	3 (0.3)
扁桃肥大	Tonsillar hypertrophy	3 (0.3)
アレルギー性副鼻腔炎	Allergic sinusitis	2 (0.2)
運動誘発喘息	Asthma exercise induced	2 (0.2)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	2 (0.2)
湿性咳嗽	Productive cough	2 (0.2)
いびき	Snoring	2 (0.2)
急性呼吸窮迫症候群	Acute respiratory distress syndrome	1 (0.1)
喘息増悪*	Asthma aggravated	1 (0.1)
しゃっくり	Hiccups	1 (0.1)
過換気	Hyperventilation	1 (0.1)
喉頭炎NOS*	Laryngitis NOS	1 (0.1)
鼻中隔彎曲	Nasal septum deviation	1 (0.1)
副鼻腔分泌過多	Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.1)
咽頭疾患NOS*	Pharyngeal disorder NOS	1 (0.1)
呼吸窮迫	Respiratory distress	1 (0.1)
頻呼吸	Tachypnoea	1 (0.1)
咽頭分泌物増加*	Throat secretion increased	1 (0.1)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	202 (22.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	710 (77.9)
発疹 NOS*	Rash NOS	50 (5.5)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	32 (3.5)
挫傷	Contusion	29 (3.2)
ざ瘡 NOS*	Acne NOS	23 (2.5)
斑状出血	Ecchymosis	12 (1.3)
蕁麻疹 NOS*	Urticaria NOS	12 (1.3)
湿疹	Eczema	9 (1.0)
紅斑	Erythema	8 (0.9)
そう痒症	Pruritus	7 (0.8)
皮膚乾燥	Dry skin	6 (0.7)
多汗*	Sweating increased	6 (0.7)
全身性皮疹	Rash generalised	4 (0.4)
脱毛症	Alopecia	3 (0.3)
冷汗	Cold sweat	3 (0.3)
アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	3 (0.3)
皮膚炎 NOS*	Dermatitis NOS	3 (0.3)
嵌入爪	Ingrowing nail	3 (0.3)
紅斑性皮疹	Rash erythematous	3 (0.3)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	3 (0.3)
紅色汗疹	Heat rash	2 (0.2)
挫傷発生の増加傾向	Increased tendency to bruise	2 (0.2)
嚢胞性ざ瘡	Acne cystic	1 (0.1)
血管神経性浮腫	Angioneurotic oedema	1 (0.1)
面皰	Comedone	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	1 (0.1)
剥脱性皮膚炎 NOS*	Dermatitis exfoliative NOS	1 (0.1)
薬剤性皮膚炎*	Dermatitis medicamentosa	1 (0.1)
毛包炎	Folliculitis	1 (0.1)
毛髪障害 NOS*	Hair disorder NOS	1 (0.1)
内方発育毛	Ingrown hair	1 (0.1)
爪の障害 NOS*	Nail disorder NOS	1 (0.1)
神経皮膚炎	Neurodermatitis	1 (0.1)
寝汗	Night sweats	1 (0.1)
光線過敏性皮疹*	Photosensitive rash	1 (0.1)
光線過敏性反応 NOS*	Photosensitivity reaction NOS	1 (0.1)
白色秕糠疹	Pityriasis alba	1 (0.1)
斑状皮疹	Rash macular	1 (0.1)
丘疹	Rash papular	1 (0.1)
鱗屑性皮疹*	Rash scaly	1 (0.1)
小水疱性皮疹	Rash vesicular	1 (0.1)
頭皮痛*	Scalp pain	1 (0.1)
癍痕	Scar	1 (0.1)
脂漏	Seborrhoea	1 (0.1)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）	Skin and subcutaneous tissue disorders	
皮膚変色	Skin discolouration	1 (0.1)
皮膚色素減少	Skin hypopigmentation	1 (0.1)
皮膚刺激	Skin irritation	1 (0.1)
皮膚病変NOS*	Skin lesion NOS	1 (0.1)
皮膚線条	Skin striae	1 (0.1)
日光角化症*	Solar keratosis	1 (0.1)
顔面腫脹	Swelling face	1 (0.1)
社会環境	Social circumstances	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	9 (1.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	903 (99.0)
教育問題	Educational problem	4 (0.4)
学習障害者	Learning disability	2 (0.2)
伝染病暴露	Exposure to communicable disease	1 (0.1)
初潮	Menarche	1 (0.1)
減量食*	Slimming diet	1 (0.1)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	65 (7.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	847 (92.9)
抜歯NOS*	Tooth extraction NOS	13 (1.4)
縫合	Suture insertion	8 (0.9)
疣贅切除	Wart excision	8 (0.9)
歯矯正	Orthodontic procedure	6 (0.7)
歯修復	Tooth repair	5 (0.5)
副鼻腔ドレナージ*	Nasal sinus drainage	3 (0.3)
歯科手術NOS*	Dental operation NOS	2 (0.2)
鼠径部ヘルニア修復	Inguinal hernia repair	2 (0.2)
扁桃摘出	Tonsillectomy	2 (0.2)
血管拡張術	Vasodilation procedure	2 (0.2)
智歯抜歯	Wisdom teeth removal	2 (0.2)
膿瘍ドレナージ	Abscess drainage	1 (0.1)
アクロコルドン切除	Acrochordon excision	1 (0.1)
ギプス包帯使用	Cast application	1 (0.1)
鼻焼灼術	Cautery to nose	1 (0.1)
嚢胞切除	Cyst removal	1 (0.1)
耳手術NOS*	Ear operation NOS	1 (0.1)
眼レーザー手術	Eye laser surgery	1 (0.1)
インフルエンザ予防*	Flu prophylaxis	1 (0.1)
足部手術NOS*	Foot operation NOS	1 (0.1)
B型肝炎免疫	Hepatitis B immunisation	1 (0.1)
水瘤修復	Hydrocele repair	1 (0.1)
骨折内固定	Internal fixation of fracture	1 (0.1)
膝関節靭帯修復*	Knee ligament repair	1 (0.1)
膝手術	Knee operation	1 (0.1)
四肢手術NOS*	Limb operation NOS	1 (0.1)

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（全試験期間）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=912)
		n (%)
外科および内科処置（続き）	Surgical and medical procedures	
口唇修復	Lip repair	1 (0.1)
色素性母斑切除	Mole excision	1 (0.1)
抜爪NOS*	Nail removal NOS	1 (0.1)
口腔手術NOS*	Oral surgery NOS	1 (0.1)
予防NOS*	Prophylaxis NOS	1 (0.1)
異物除去NOS*	Removal of foreign body NOS	1 (0.1)
内固定除去	Removal of internal fixation	1 (0.1)
鼻形成	Rhinoplasty	1 (0.1)
瘢痕切除	Scar excision	1 (0.1)
腱鞘病変部切除	Tendon sheath lesion excision	1 (0.1)
血管障害	Vascular disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	11 (1.2)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	901 (98.8)
蒼白	Pallor	6 (0.7)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	2 (0.2)
潮紅	Flushing	1 (0.1)
高血圧NOS*	Hypertension NOS	1 (0.1)
末梢循環不良	Poor peripheral circulation	1 (0.1)

MedDRA PT Ver 9.0 \*: MedDRA LLT Ver9.0

[LYAB CSR Appendix より作成]

## 5.2 臨床検査値異常

基準値範囲を逸脱した臨床検査値異常が認められた患者の要約を表 8 に示す。

表 8 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		
		N	n	(%)
1件以上の臨検値異常	有	880	766	(87.0)
ヘマトクリット	高値*	863	46	(5.3)
	低値**	792	124	(15.7)
血色素量	高値*	871	14	(1.6)
	低値**	849	45	(5.3)
赤血球	高値*	874	1	(0.1)
	低値**	855	40	(4.7)
白血球	高値*	872	31	(3.6)
	低値**	824	128	(15.5)
桿状核好中球	高値*	873	2	(0.2)
	低値**	873	0	(0.0)
分葉核好中球	高値*	866	66	(7.6)
	低値**	859	48	(5.6)
リンパ球	高値*	872	2	(0.2)
	低値**	869	23	(2.6)
単球	高値*	869	16	(1.8)
	低値**	866	36	(4.2)
好酸球	高値*	823	69	(8.4)
	低値**	873	0	(0.0)
好塩基球	高値*	872	4	(0.5)
	低値**	873	0	(0.0)
平均赤血球容積	高値*	864	28	(3.2)
	低値**	809	121	(15.0)
血小板	高値*	829	120	(14.5)
	低値**	867	3	(0.3)
赤血球形態学的検査	異常***	739	0	(0.0)
尿比重	高値*	805	123	(15.3)
	低値**	793	70	(8.8)
糖定性	異常***	827	12	(1.5)
尿沈渣	異常***	655	0	(0.0)
蛋白定性	異常***	792	144	(18.2)
尿中亜硝酸塩	異常***	825	6	(0.7)
AST (GOT)	高値*	853	71	(8.3)
	低値**	878	0	(0.0)
ALT (GPT)	高値*	855	57	(6.7)
	低値**	878	1	(0.1)
クレアチンキナーゼ	高値*	852	111	(13.0)
	低値**	849	0	(0.0)
アルカリフォスファターゼ	高値*	791	91	(11.5)
	低値**	875	5	(0.6)
γ-GTP	高値*	875	16	(1.8)
	低値**	878	0	(0.0)
尿素窒素	高値*	876	10	(1.1)
	低値**	878	2	(0.2)
カルシウム	高値*	785	259	(33.0)
	低値**	874	2	(0.2)
無機リン	高値*	846	106	(12.5)
	低値**	872	2	(0.2)
ナトリウム	高値*	870	17	(2.0)
	低値**	875	1	(0.1)

(続く)

表 8 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		
		N	n	(%)
カリウム	高値*	865	45	(5.2)
	低値**	870	9	(1.0)
クロール	高値*	876	5	(0.6)
	低値**	875	1	(0.1)
総蛋白	高値*	867	23	(2.7)
	低値**	877	3	(0.3)
アルブミン	高値*	811	225	(27.7)
	低値**	878	1	(0.1)
血糖(随時)	高値*	874	1	(0.1)
	低値**	874	30	(3.4)
尿酸	高値*	847	82	(9.7)
	低値**	861	30	(3.5)
総コレステロール	高値*	799	101	(12.6)
	低値**	830	141	(17.0)
重炭酸塩	高値*	874	8	(0.9)
	低値**	875	10	(1.1)
クレアチニン	高値*	856	154	(18.0)
	低値**	876	3	(0.3)
総ビリルビン	高値*	663	18	(2.7)
	低値**	673	0	(0.0)
潜血反応	異常***	814	57	(7.0)

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された。

解析には併合データベース(PSDB06)を用いた。

[S38\_LAB\_LYAB.tsv]

### 5.3 バイタルサイン

バイタルサイン測定値について、全投与期間 ( 治験期間 II 及び III ) 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 9 に要約する。

統計学的に有意な平均値の上昇が、拡張期血圧 ( 3.2 mmHg、 $p<0.001$  ) 、収縮期血圧 ( 3.5 mmHg、 $p<0.001$  ) 、及び脈拍数 ( 4.9 拍/分、 $p<0.001$  ) に認められた。短期投与試験では体重減少が報告されているが、今回の長期投与期間では統計学的に有意な体重の増加が認められた ( 4.0 kg、 $p<0.001$  ) 。

表 9 全試験期間におけるバイタルサインの変化（治験期間 II 及び III）

	n	ベースライン		最終観察時		変化量				p 値*
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	
身長	834	144.5	16.7	150.5	17.0	6.0	5.8	5.6	6.4	<0.001
体重	910	41.6	17.3	45.7	18.7	4.0	6.1	3.6	4.4	<0.001
脈拍数	910	81.0	11.2	85.9	12.3	4.9	12.9	4.0	5.7	<0.001
体温	910	36.6	0.5	36.5	0.5	-0.0	0.6	-0.1	0.0	0.016
収縮期血圧	910	103.6	10.5	107.1	10.7	3.5	10.9	2.8	4.2	<0.001
拡張期血圧	910	64.8	8.5	68.1	8.3	3.2	9.4	2.6	3.9	<0.001

\* Wilcoxon の符号付き順位検定

n : 投与開始前後の両方の測定値を有する症例数、SD : 標準偏差、C.I. : 両側 95% の信頼区間

LCI : 95% 信頼区間の下限値、UCI : 95% 信頼区間の上限値

## 5.4 心電図

全投与期間（治験期間 II 及び III）におけるベースラインから最終観察時までの心電図（ECG）の変化を表 10 に要約する。

心拍数の増加（7.0 拍/分）と一致して RR 間隔の短縮が見られた。本治験では他の治験とは異なり、QRS 間隔が統計学的に有意に延長したが、変化量は 1.0 msec と軽微であり、臨床的に意味のある所見とは考えられなかった。患者のベースラインの測定値に基づく補正では、QTc 間隔の有意な変化は認められなかった。

表 10 全試験期間における心電図（ECG）の変化（治験期間 II 及び III）

	n	ベースライン		最終観察時		変化量				p 値*
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	
心拍数	909	77.3	11.9	84.3	13.6	7.0	12.5	6.2	7.8	<0.001
RR 間隔	909	795.2	127.9	731.1	123.9	-64.1	119.9	-71.9	-56.3	<0.001
QRS 間隔	909	84.3	8.8	85.3	9.4	1.0	6.5	0.5	1.4	<0.001
Bazett 補正 QT	909	416.1	16.1	420.1	17.5	4.0	17.2	2.9	5.2	<0.001
Data 補正 QT	909	405.6	13.9	405.7	14.9	0.1	14.3	-0.8	1.0	0.736
Fridericia 補正 QT	909	400.1	14.1	398.2	15.0	-1.8	14.1	-2.8	-0.9	<0.001

\* Wilcoxon の符号付き順位検定

n : 投与開始前後の両方の測定値を有する症例数、SD : 標準偏差、C.I. : 両側 95% の信頼区間

LCI : 95% 信頼区間の下限値、UCI : 95% 信頼区間の上限値

## 6 まとめ

LYAB 試験の主要目的は、小児及び青少年の AD/HD 患者を対象として、アトモキセチンの 1.8 mg/kg/日までの用量を短期投与（約 10 週間）及び長期投与（約 2 年間）したときの安全性及び忍容性が良好であることを示すことである。本試験では、アトモキセチンの有効性に対する CYP2D6 の遺伝子型の影響を検討する目的で、CYP2D6 の PM 患者を意図的に多く組み入れ、EM 患者と PM 患者における有効性及び安全性を比較した。

6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象として、アトモキセチンの投与は、1 日用量を 2 回に分割して、初回用量 0.5 mg/kg/日から開始し、最高用量 1.8 mg/kg/日まで漸増した。短期投与（約 10 週間）によりレスポnderと評価された患者は、引き続いて長期投与（約 2 年間）を受けることとした。

短期投与期間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-20.1であった ( $p<0.001$ )。また、短期投与期間中に認められた改善は、長期投与期間中も維持されていた (ベースラインの平均値 : 13.7、最終観察時の平均値 : 16.0)。

CYP2D6 の EM 患者及び PM 患者における 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、それぞれ-18.25 及び-21.20 であり、いずれも統計学的に有意な減少が認められた ( $p<0.001$ )。また、両患者集団の差は統計学的に有意ではなかった ( $p=0.124$ )。

短期投与において、アトモキセチンは有効かつ安全であり、忍容性は良好であった。また、長期投与においても同様に、有効かつ安全であり、忍容性は良好であった。

全般的に、有効性、安全性及び忍容性は、先行する臨床試験成績と同程度であった。これらの結果は、アトモキセチンを長期投与しても反応が維持されることを支持している。更に重要なことは、CYP2D6 の Extensive Metabolize (EM 患者) と Poor Metabolizer (PM 患者) で、有効性、安全性及び忍容性に大きな差がなかったことである。

B4Z-MC-LYAC 試験

年齢 8～18 歳の小児及び青少年期 AD/HD 外来患者を対象として  
固定用量 (mg/kg/日) のアトモキセチンとプラセボの有効性及び安全性を比較する  
第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

1 試験デザイン及び計画の概要

目的	<p><b>1. 主要目的</b> アトモキセチン 1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日による約 8 週間の短期投与は、注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) 症状の重症度の改善において、プラセボより統計学的に有意に有効であるという仮説を検証する。</p> <p><b>2. 副次的目的</b></p> <p>(1) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV) の AD/HD の基準を満たした小児及び青少年期の患者の集団において、3 種類の固定用量のアトモキセチンの安全性をプラセボと比較する。</p> <p>(2) 初期のアトモキセチン用量によって 8 週間以内に効果が認められなかった患者が、用量調節により利益を得られるかどうかを評価する。</p> <p>(3) DSM-IV の AD/HD の基準を満たした小児及び青少年期の患者集団において、アトモキセチン用量と、有効性及び安全性の評価変数との相関を評価する。</p> <p>(4) 中枢刺激薬未投与の小児及び青少年期の患者において、アトモキセチンの有効性を 3 種類の固定用量間及びプラセボと比較する。</p> <p>(5) アトモキセチンの有効性と全身曝露量との関連を評価する。</p> <p>(6) 3 用量のアトモキセチンのいずれか又はプラセボによる短期投与で効果を示した患者において、長期 (約 1 年間) の臨床経過及び安全性を評価する。</p> <p>(7) アトモキセチンを直ちに中止した患者集団と、アトモキセチンを漸減しながら中止した患者集団における、投与中止による有害事象を比較する。</p>
試験デザイン	DSM-IV の AD/HD の基準を満たした 8 歳～18 歳未満の小児外来患者を対象とする第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
試験方法	<p>試験期間 II に対して、患者を 4 つの投与群のいずれかに 1:2:2:2 の割合で無作為割付した：①低用量アトモキセチン群 (目標用量 0.5 mg/kg/日)；②中用量アトモキセチン群 (目標用量 1.2 mg/kg/日)；③高用量アトモキセチン群 (目標用量 1.8 mg/kg/日)；④プラセボ群。各患者の合計 1 日用量を 1 日 2 回の投与スケジュールで分割投与した。投与群間のバランスを保つため、無作為割付は患者のチトクローム P450 2D6 (CYP2D6) の代謝型及び中枢刺激薬の投与歴の有無によって層別した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験期間 I：選択基準を満たした患者に対する 10～28 日間の最初のウォッシュアウト、スクリーニング及び確認の期間。この期間を完了した患者を無作為割付した。</li> <li>・ 試験期間 II：8 週間の二重盲検試験期間</li> <li>・ 試験期間 III：試験期間 II 終了時に予め設定した反応 (レスポンス) の基準を満たさなかった患者には用量調節 (増量) を行い、4 週間の投与期間 (試験期間 III) に組入れ、終了時に反応の有無を再度評価した。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験期間 IV：治験期間 II 終了時に反応が認められた患者は引き続き、約 56 週間の長期投与延長期間（治験期間 IV）に組入れた。治験期間 II 終了時）で効果が認められなかった患者が Visit 13（治験期間 III 終了時）で効果が認められた場合、それらの患者も引き続き長期投与延長期間（治験期間 IV）に進んだ。Visit 13 でも引き続き無効例であった患者は、治験を中止するため治験期間 V に進んだ。</li> <li>・ 治験期間 V：約 1 週間の治験薬投与中止期間。二重盲検下で患者の投与を直ちに中止する群、又は用量漸減後に中止する群に分けて投与中止による影響を検討した。</li> </ul>
症例数	<p>計画：アトモキセチン群 185 例、プラセボ群 74 例          無作為割付：アトモキセチン群 213 例、プラセボ群 84 例          治験期間 I 及び II を完了：アトモキセチン群 176 例、プラセボ群 72 例          治験期間 III～V を完了：アトモキセチン群 140 例、プラセボ群 4 例</p>
症例数設定の根拠	<p>症例の登録は約 259 例（低用量アトモキセチン群 37 例、中用量アトモキセチン群 74 例、高用量アトモキセチン群 74 例、及びプラセボ群 74 例）を無作為割付するまで継続する。この症例数では、高用量アトモキセチン群とプラセボ群、及び中用量アトモキセチン群とプラセボ群との間の対比較による投与群間差の検出力が約 86% になる。多重性の調整のため、この症例数では複数の主要評価における投与群間の対比較にほぼ 80% の検出力が得られる。</p>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 同意取得時（Visit 1）に 8 歳以上 18 歳未満の患者</li> <li>(2) Visit 1 に KSADS-PL:Behavioral（lifetime）に関する DSM-IV の AD/HD の診断基準を満たし、かつ Visit 2 及び Visit 3 において治験責任医師が DSM-IV の基準を満たすことを確認した患者</li> <li>(3) Visit 2 及び Visit 3 における ADHD RS-IV-Parent：Inv のスコアが病型（不注意優勢型又は多動性－衝動性優勢型）に対応する年齢別／性別基準値の+1.5 SD 以上、又は混合型の場合は総スコアが公表されている ADHD RS-IV-Parent：Inv の年齢/性別の基準値の+1.5 SD 以上の患者</li> <li>(4) Visit 2 及び Visit 3 における CGI-ADHD-S スケールのスコアが 3 以上の患者</li> <li>(5) 血液性化学、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</li> <li>(6) 心電図検査で臨床的に重大な異常が認められない患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 体重が 20 kg 未満又は 75 kg 超の患者</li> <li>(2) 双極性障害 I 型又は II 型の既往歴、あるいは何らかの精神病の既往歴を有する患者</li> <li>(3) Visit 1 の 26 週間以内に何らかの抗精神病薬の投与を受けた患者</li> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(6) 治験責任医師が重大な自殺又は殺人の危険性があると考える患者</li> <li>(7) 重度のアレルギーを有する患者</li> <li>(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</li> <li>(9) アルコール又は薬物乱用歴のある患者</li> <li>(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ンドであった患者</li> </ol>
治験薬	<p>アトモキセチン：2.5 mg、5 mg、10 mg、及び 20 mg を含有するカプセル          プラセボ：アトモキセチンと外観が識別不能のカプセル</p>

<p>用量及び 投与方法</p>	<p>〔治験期間 II〕 アトモキセチン群：0.5 mg/kg 日、1.2 mg/kg/日、又は 1.8 mg/kg/日の固定用量を 1 日 2 回投与 プラセボ群：1 日 2 回投与</p>
<p>投与期間</p>	<p>52 週間（治験期間 I～II が 8 週間、及び治験期間 III～V が 44 週間）</p>
<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u> <b>1. 主要評価項目</b> ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化量</p> <p><b>2. 副次的評価項目</b> 概括 AD/HD 重症度 (CGI-ADHD-S)、概括不安障害重症度 (CGI-A-S)、概括うつ重症度 (CGI-D-S)、小児のうつ評価スケール改訂版 (CDRS-R)、小児の健康状態の評価：CHQ-PF50 を用いて 5 歳以上の小児の身体的及び社会心理的状态を評価</p> <p><u>安全性</u> 治験中に新たに発現又は開始時より悪化した有害事象 (TEAE)、並びに臨床検査値、バイタルサイン (身長・体重を含む) 及び心電図 (ECG) 間隔に関するベースラインから最終観察時点までの変化量。 有害事象の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与した 294 例を対象とした。3 例の患者は無作為割付されたが治験薬を 1 回も投与しなかった。臨床検査、バイタルサイン及び心電図 (ECG) 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測定値の両方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-デスマ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提供した。</p>
<p>解析方法</p>	<p>主要有効性解析は、ベースラインから最終観察時までの ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化量を共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日投与とプラセボ投与との対比較、及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日投与とプラセボ投与との対比較を行った。治験期間 II における変化量は LOCF 法で処理し、モデルにはベースラインの ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア、治療、実施医療機関、及び CYP2D6 の代謝型の項を含めた。2 つの主要な比較を調整するために、全体の第 1 種過誤の割合を 0.05 に保持したダネット検定を用いて調整した有意水準で計算した。</p> <p>副次的有効性及び安全性評価項目の解析は、連続測定のスコアの平均変化量における投与群間の差は分散分析 (ANOVA) を用い、バイナリデータにおける投与群間の差は Fisher の直接確率法を用いた。すべての検定は両側検定とし、有意水準 0.05 で実施した。</p> <p>治験期間 II、III、IV、及び V の各々について、ベースラインから最終観察時までの ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化量を、Wilcoxon の符号付順位検定を用いて各投与群について個別に投与群内で比較した。主要解析において、特定の治験期間のベースライン値はその治験期間内の投与開始前の最終の観測値とした。アトモキセチン投与期間中に収集した安全性に関する観測値を治験期間 II から治験期間 V までの全期間を通して要約し、ベースラインから最終観察時までの変化量を Wilcoxon の符号付順位検定を用いて評価した。</p>

	<p><b>薬物動態</b> アトモセチン濃度のデータを分析し、各患者別のアトモセチンのクリアランス推定値を得るために、Nonlinear Mixed Effect Modeling (NONMEM) コンピュータプログラムを用いたポピュレーションファーマコキネティクス解析を実施した。次に、クリアランス推定値を用いて、各患者の投与間隔（時間 0～時間 tau）における血漿中薬物濃度時間曲線下面積（AUC<sub>0-τ</sub>）を推定した。AUC<sub>0-τ</sub>と主要有効性評価との相関を評価した。</p>
実施医療機関数及び国数	本試験は米国の 13 施設において 13 名の治験責任医師が参加した。
治験期間	20 年 月 日～20 年 月 日

## 2 患者の内訳

本試験に参加した 383 例の内訳を図 1 に示す。383 例のうち追跡不能 6 例、個人的コンフリクト 17 例、選択基準不適合 59 例、治験依頼者の判断 1 例、医師の判断 1 例、及び治験実施計画書違反 2 例の計 86 例は無作為割付されなかった。

297 例が無作為割付され、プラセボ群（PLC と略）に 84 例（男性 60 例、女性 24 例）、アトモセチン 0.5 mg/kg/日群（ATX\_0.5 と略）に 44 例（男性 31 例、女性 13 例）、アトモセチン 1.2 mg/kg/日群（ATX\_1.2 と略）に 84 例（男性 60 例、女性 24 例）、アトモセチン 1.8 mg/kg/日群（ATX\_1.8 と略）に 85 例（男性 61 例、女性 24 例）が割付けられた。297 例の患者のうち 248 例（83.5%）が治験期間 II を完了した。

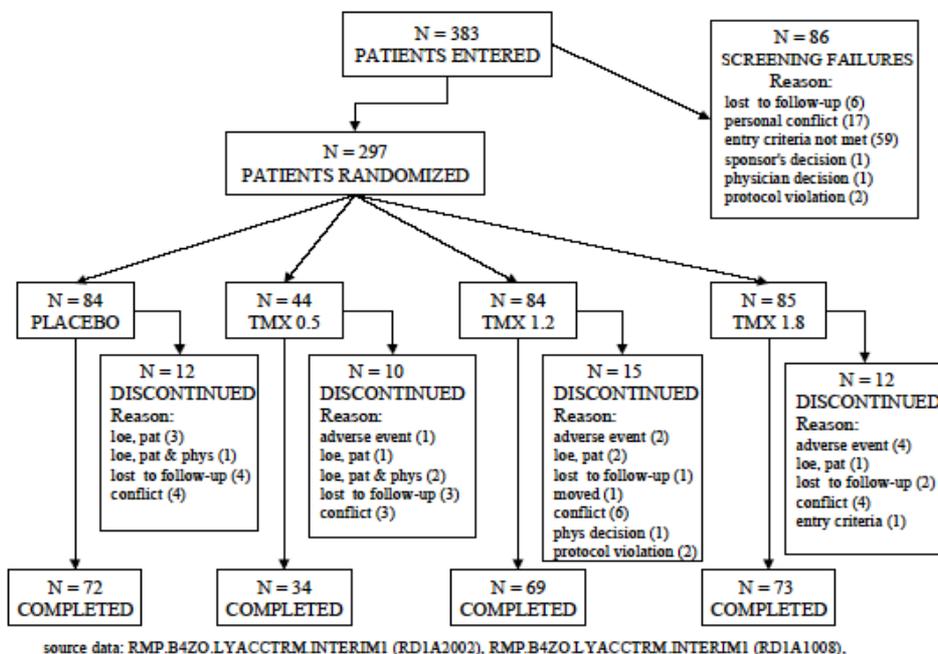


図 1 患者の内訳（治験期間 I 及び II）

[CSR 図 LYAC.10.1.]

表 1 中止理由の内訳

中止理由	プラセボ群 (N=84) n (%)	ATX_0.5 (N=44) n (%)	ATX_1.2 (N=84) n (%)	ATX_1.8 (N=85) n (%)	合計 (N=297) n (%)	p 値*
有害事象	0	1 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.7)	7 (2.4)	0.210
効果不十分、患者の判断	3 (3.6)	1 (2.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	7 (2.4)	0.815
効果不十分、患者及び医師の判断	1 (1.2)	2 (4.5)	0	0	3 (1.0)	0.040
患者との連絡不能（経過観察脱落）	4 (4.8)	3 (6.8)	1 (1.2)	2 (2.4)	10 (3.4)	0.259
患者の転居	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)	
個人的コンフリクト又は患者の意思	4 (4.8)	3 (6.8)	6 (7.1)	4 (4.7)	17 (5.7)	0.857
治験実施計画書の選択基準に不適合	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)	
医師の判断	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)	
治験実施計画書違反	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.7)	0.180
治験期間 II 完了	72 (85.7)	34 (77.3)	69 (82.1)	73 (85.9)	248 (83.5)	0.575

\*p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出した。

[CSR 表 LYAC.10.2.]

本試験に 297 例を組み入れ、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 5 例を除いた 292 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 294 例とした。

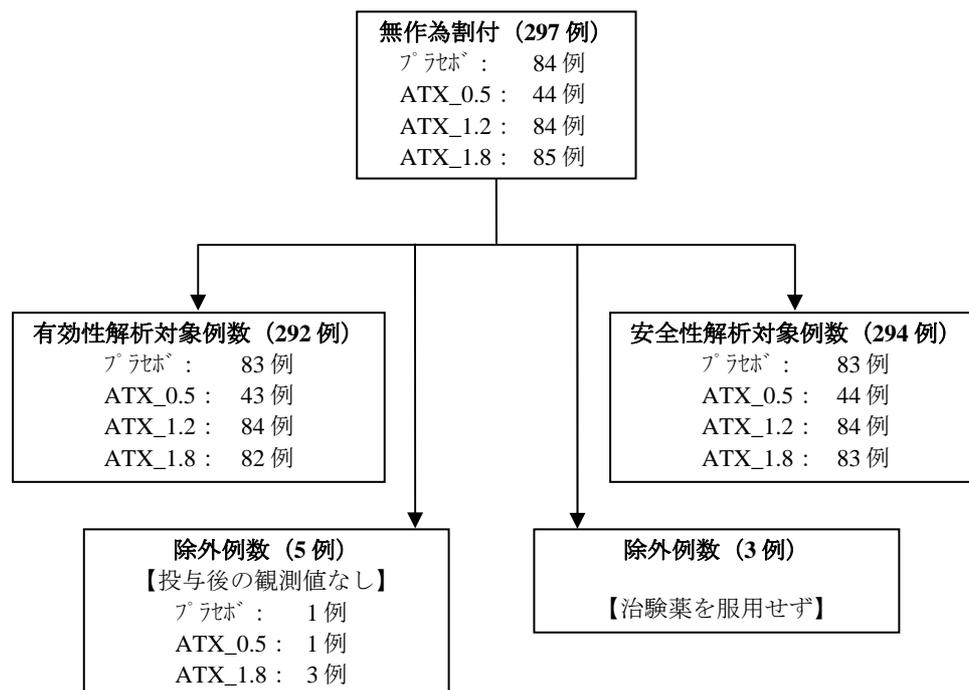


図 2 LYAC 試験の有効性及び安全性解析対象集団

### 3 患者背景

すべての無作為割付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 に示す。297 例のうち男性 212 例 (71.4%)、白色人種 225 例 (75.8%) であり、17 例 (5.7%) がチトクローム P450 2D6 (CYP2D6) 低代謝能 (PM) 患者と判定された。中枢刺激薬に

よる治療歴のない患者は 85 例 (28.6%)、平均年齢は 11.2 歳 (範囲 8.0~17.5 歳) で、平均知能指数 (IQ) は 100.5 (範囲 69~148) であった。

297 例のうち 199 例 (67.2%) が混合型 AD/HD の基準に適合し、92 例 (31.1%) が不注意優勢型、5 例 (1.7%) が多動性-衝動性優勢型に分類された。最も多い併存障害は反抗挑戦性障害 (ODD) であり、113 例 (38.0%) に認められた。

表 2 人口統計学的特性の要約

項目	プラセボ群 (N=84)	ATX_0.5 (N=44)	ATX_1.2 (N=84)	ATX_1.8 (N=85)	合計 (N=297)	p 値	
性別 (%)	症例数	84	44	84	85	0.999*	
	女性	24 (28.6)	13 (29.5)	24 (28.6)	24 (28.2)		85 (28.6)
	男性	60 (71.4)	31 (70.5)	60 (71.4)	61 (71.8)		212 (71.4)
人種 (%)	症例数	84	44	84	85	0.709*	
	アフリカ系	17 (20.2)	7 (15.9)	12 (14.3)	17 (20.0)		53 (17.8)
	白色人種	59 (70.2)	35 (79.5)	66 (78.6)	65 (76.5)		225 (75.8)
	東/東南アジア人	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0		3 (1.0)
	ヒスパニック系	2 (2.4)	0	2 (2.4)	2 (2.4)		6 (2.0)
	その他	5 (6.0)	2 (4.5)	2 (2.4)	1 (1.2)		10 (3.4)
年齢 (歳)	症例数	84	44	84	85	0.428**	
	平均値	10.89	11.25	11.45	11.08		11.16
	中央値	10.71	10.70	11.20	10.80		10.76
	標準偏差	2.12	2.53	2.38	2.13		2.26
	最小値	8.09	8.05	8.12	8.02		8.02
	最大値	17.42	17.41	17.52	17.41		17.52
CYP2D6 表現型	症例数	84	44	84	85	0.869*	
	通常代謝	78 (92.9)	41 (93.2)	80 (95.2)	81 (95.3)		280 (94.3)
	低代謝能	6 (7.1)	3 (6.8)	4 (4.8)	4 (4.7)		17 (5.7)
身長 (cm)	症例数	83	44	82	85	0.400**	
	平均値	142.51	144.60	146.12	144.10		144.29
	中央値	139.50	142.75	142.50	141.50		142.00
	標準偏差	11.96	14.06	14.48	13.91		13.58
	最小値	123.00	114.50	122.00	118.50		114.50
	最大値	178.50	177.50	188.00	184.50		188.00
	不明	1	0	2	0		3
体重 (kg)	症例数	81	44	83	83	0.634**	
	平均値	39.07	40.07	41.71	40.69		40.44
	中央値	36.40	36.05	36.30	37.00		36.40
	標準偏差	11.90	13.99	13.26	13.80		13.14
	最小値	24.40	20.00	23.30	20.00		20.00
	最大値	65.00	74.50	75.00	77.40		77.40
	不明	3	0	1	2		6

\* 頻度は $\chi^2$ 検定を用いた。

\*\* 平均値の解析は Type III 平方和の分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAC.11.2.から抜粋]

表 3 その他の基準値特性の要約

項目		プラセボ群 (N=84)	ATX_0.5 (N=44)	ATX_1.2 (N=84)	ATX_1.8 (N=85)	Total (N=297)	p 値
DSM-IV AD/HD サブタイプ	症例数	84	44	84	85	297	0.947*
	多動-衝動性優勢型	2 (2.4)	1 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (1.7)	
	不注意優勢型	28 (33.7)	13 (29.5)	23 (27.4)	28 (32.9)	92 (31.1)	
	混合型	53 (63.9)	30 (68.2)	60 (71.4)	56 (65.9)	199 (67.2)	
	不明	1	0	0	0	1	
家族歴 AD/HD-母	症例数	84	44	84	85	297	0.859*
	無	60 (71.4)	34 (77.3)	65 (77.4)	65 (76.5)	224 (75.4)	
	不明	14 (16.7)	5 (11.4)	10 (11.9)	8 (9.4)	37 (12.5)	
	有	10 (11.9)	5 (11.4)	9 (10.7)	12 (14.1)	36 (12.1)	
家族歴 AD/HD-父	症例数	84	44	84	85	297	0.489*
	無	40 (47.6)	26 (59.1)	53 (63.1)	51 (60.0)	170 (57.2)	
	不明	22 (26.2)	7 (15.9)	14 (16.7)	15 (17.6)	58 (19.5)	
	有	22 (26.2)	11 (25.0)	17 (20.2)	19 (22.4)	69 (23.2)	
家族歴 AD/HD-祖父母 母	症例数	84	44	84	85	297	0.843*
	無	57 (67.9)	34 (77.3)	62 (73.8)	66 (77.6)	219 (73.7)	
	不明	20 (23.8)	7 (15.9)	15 (17.9)	14 (16.5)	56 (18.9)	
	有	7 (8.3)	3 (6.8)	7 (8.3)	5 (5.9)	22 (7.4)	
家族歴 AD/HD-兄弟	症例数	84	44	84	85	297	0.384*
	無	52 (61.9)	25 (56.8)	50 (59.5)	57 (67.1)	184 (62.0)	
	N/A	6 (7.1)	1 (2.3)	8 (9.5)	1 (1.2)	16 (5.4)	
	不明	8 (9.5)	6 (13.6)	6 (7.1)	6 (7.1)	26 (8.8)	
	有	18 (21.4)	12 (27.3)	20 (23.8)	21 (24.7)	71 (23.9)	
中枢刺激薬治 療歴	症例数	84	44	84	85	297	0.875*
	無	22 (26.2)	12 (27.3)	24 (28.6)	27 (31.8)	85 (28.6)	
	有	62 (73.8)	32 (72.7)	60 (71.4)	58 (68.2)	212 (71.4)	
DRD4 対立遺伝子	症例数	84	44	84	85	297	
	不明	84	44	84	85	297	
学年	症例数	84	44	84	85	297	0.974*
	2	8 (9.5)	3 (6.8)	3 (3.6)	5 (5.9)	19 (6.4)	
	3	12 (14.3)	8 (18.2)	11 (13.1)	13 (15.3)	44 (14.8)	
	4	15 (17.9)	10 (22.7)	17 (20.2)	17 (20.0)	59 (19.9)	
	5	13 (15.5)	4 (9.1)	12 (14.3)	14 (16.5)	43 (14.5)	
	6	16 (19.0)	6 (13.6)	14 (16.7)	12 (14.1)	48 (16.2)	
	7	9 (10.7)	5 (11.4)	9 (10.7)	9 (10.6)	32 (10.8)	
	8	4 (4.8)	3 (6.8)	6 (7.1)	4 (4.7)	17 (5.7)	
	9	3 (3.6)	0	5 (6.0)	7 (8.2)	15 (5.1)	
	10	2 (2.4)	3 (6.8)	3 (3.6)	2 (2.4)	10 (3.4)	
	11	1 (1.2)	1 (2.3)	3 (3.6)	2 (2.4)	7 (2.4)	
	12	1 (1.2)	1 (2.3)	0	0	2 (0.7)	
	13	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)	
	WISC full scale IQ	症例数	83	43	82	84	
平均値		101.27	98.26	100.41	100.98	100.50	
中央値		100.00	98.00	97.00	100.00	98.00	
標準偏差		16.41	12.10	16.31	15.55	15.53	
最小値		69.00	81.00	77.00	70.00	69.00	
最大値		146.00	124.00	148.00	134.00	148.00	

\* 頻度は $\chi^2$ 検定を用いた。

\*\* 平均値の解析は Type III 平方和の分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAC.11.2.から抜粋]

## 4 有効性

### 4.1 主要評価項目

主要評価項目とした ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化を表 4 に示す。アトモキセチン 1.2 mg/kg/日投与群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日投与群のベースラインから最終観察時までの ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化量をプラセボ投与群の変化量と比較した。

4 投与群ともに 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は改善（減少）を示した。4 投与群で観察されたベースラインからの平均減少量は、プラセボ群 -5.8、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群 -9.9、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群 -13.6、及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群 -13.5 であり、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群における改善は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に優れていた（調整  $p < 0.001$ ）。アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群は、改善量としてはプラセボ群より大きかったが統計学的に有意でなかった。

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

投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値* vs プラセボ*	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	調整	無調整
プラセボ*	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9		
ATX_0.5	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6		(0.155)
ATX_1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001	<0.001
ATX_1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	<0.001	<0.001
用量反応性**				投与群間対比較 p 値***（無調整）					
				プラセボ*	ATX_0.5	ATX_1.2	ATX_1.8		
線形 p 値=<0.001				プラセボ*	----	0.155	<0.001	<0.001	
二次 p 値=0.113				ATX_0.5	----	----	0.072	0.107	
				ATX_1.2	----	----	----	0.829	

\* 投与群間の無調整 p 値は、ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。調整 p 値はダネットの方法を用いて算出した。

\*\* 用量反応の p 値は、治験医師、CYP2D6 代謝能、用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗の項を含む ANOVA モデルを用いた。

\*\*\* 投与群間の対比較の p 値は、ANOVA モデルの最小二乗平均から算出した。

[CSR 表 LYAC.11.5.]

最終観察時の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアがベースラインから 25%以上の減少、及び ADHD 概括重症度が最終観察時に 1 又は 2 になった症例を反応例（レスポナー）と定義し、各投与群におけるレスポナーの割合を検討した結果を表 5 に示す。ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアに基づくレスポナーの割合は、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

表 5 レスポナーの割合

投与群	反応率*				反応率**			
	N	n	%	p 値***	N	n	%	p 値***
プラセボ*	83	25	(30.1)		83	10	(12.0)	
ATX_0.5	43	20	(46.5)	0.080	43	7	(16.3)	0.585
ATX_1.2	84	47	(56.0)	<0.001	84	19	(22.6)	0.101
ATX_1.8	82	46	(56.1)	<0.001	82	17	(20.7)	0.146

\* レスポナーの定義：ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアが最終観察時にベースラインから 25%以上減少した症例

\*\*レスポナーの定義：ADHD 概括重症度が最終観察時に 1 又は 2 になった症例

\*\*\* 投与群とプラセボ群の間の p 値は Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR Table LYCA.11.7]

CYP2D6 の通常代謝 (EM) 患者におけるアトモキセチンの AUC と 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との相関を図 3 に示す。全身曝露量と有効性との関係を見ると、明らかに投与量と有効性と類似した相関が認められた。

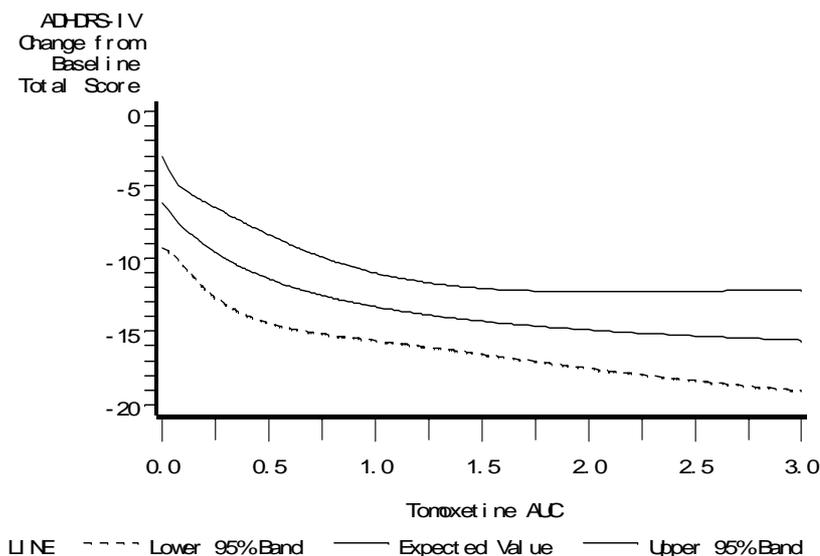


図 3 EM 患者における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアのベースラインから最終観察時までの平均変化量とアトモキセチンの AUC との予測モデル

[CSR 図 LYAC.11.11.]

## 4.2 副次的評価項目

### 4.2.1 併存するうつの評価

すべての無作為割付患者を対象として併存したうつの重症度を小児うつ評価尺度—改訂版 (CDRS-R) を用いて、治験期間 II のベースライン及び最終観察時に評価した。CDRS-R のベースラインから最終観察時までの総スコアの変化量を表 6 に示す。

アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群におけるベースラインから最終観察時までの CDRS-R スコアは統計学的に有意に減少し、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。

表 6 小児うつ評価尺度の総スコアのベースラインから最終観察時までの変化

投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	群内	vs. プラセボ
プラセボ	78	24.8	8.0	25.9	8.1	1.1	6.4	0.092	
ATX_0.5	37	26.3	7.3	26.0	8.0	-0.3	8.8	0.357	0.415
ATX_1.2	73	25.3	7.3	23.8	8.3	-1.5	6.0	0.008	0.018
ATX_1.8	79	27.1	8.0	25.1	8.3	-2.0	7.7	0.014	0.011
用量反応性**				投与群間対比較 p 値* (無調整)					
				プラセボ	ATX_0.5	ATX_1.2	ATX_1.8		
線形 p 値=0.005		プラセボ		----	0.415	0.018	0.011		
二次 p 値=0.452		ATX_0.5		----	----	0.266	0.214		
		ATX_1.2		----	----	----	0.889		

\* 投与群内 p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。投与群間 p 値は、治療、治験医師、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。投与群間の対比較の p 値は、上述の ANOVA モデルの最小二乗平均から算出した。

\*\* 用量反応の p 値は、治験医師、CYP2D6 代謝能、用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗の項を含む ANOVA モデルを用いた。

[CSR 表 LYAC.11.13.]

#### 4.2.2 Child Health Questionnaire ( CHQ )

CHQ は子供たちや家族の日常の生活機能や健康状態を評価するために開発されたものであり、人種、年齢及び疾患の状態に対して横断的に適用可能な QOL 測定法である。CHQ は 12 のサブスケールからなり、これらのサブスケールは心理社会的機能及び身体的機能の要約スコア (summary score) の両方を計算するために組み合わせることができる。CHQ は、患者の精神的健康状態、行動又は患者の家族に対する行動のインパクトを評価するもの、及び患者の一般的な健康及び身体の状態を評価するものの 2 種から成り、本治験では前者に分類される 8 つの尺度を用いた。これらの 8 つの尺度で評価した結果を表 7～表 10 に示す。

いずれのアトモキセチン群もベースラインに比べて平均スコアの改善が認められた。アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群は 8 つのサブスケールのすべてがプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した。アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群は 5 つのサブスケールでプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示したが、役割-情動/行動サブスケール、親のインパクト-情動サブスケール及び親のインパクト-時間サブスケールの 3 つのサブスケールにおける改善は統計学的に有意でなかった。アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群では、プラセボ群に比べて精神的健康 (Mental Health) サブスケール、心理社会的スコア及び行動性サブスケールのみがプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した。

表 7 小児の健康状態質問票 (CHQ) 精神的健康サブスケール  
及び心理社会的サマリースコアのベースラインから最終観察時までの変化

評価項目/ 投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	群内	vs. プラセボ
<b>精神的健康サブスケール</b>									
プラセボ	78	72.5	17.7	70.6	15.6	-1.9	16.0	0.355	
ATX_0.5	39	68.1	17.1	75.8	17.0	7.7	17.7	0.024	0.001
ATX_1.2	75	72.9	13.9	77.4	13.0	4.5	12.5	0.004	0.009
ATX_1.8	80	66.6	16.0	75.5	12.4	8.9	14.1	<0.001	<0.001
<b>投与群間対比較 p 値* (無調整)</b>									
<b>用量反応性**</b>				プラセボ	ATX_0.5	ATX_1.2	ATX_1.8		
線形 p 値=<0.001				----	0.001	0.009	<0.001		
二次 p 値=0.348				ATX_0.5	----	0.296	0.764		
				ATX_1.2	----	----	0.101		
<b>心理社会的スコア</b>									
プラセボ	76	35.2	11.4	34.3	13.3	-0.9	11.8	0.727	
ATX_0.5	38	32.9	9.6	37.3	11.8	4.4	10.3	0.026	0.014
ATX_1.2	74	35.4	10.4	41.3	11.1	6.0	9.0	<0.001	<0.001
ATX_1.8	79	31.3	10.6	40.4	11.1	9.1	11.1	<0.001	<0.001
<b>投与群間対比較 p 値* (無調整)</b>									
<b>用量反応性**:</b>				プラセボ	ATX_0.5	ATX_1.2	ATX_1.8		
線形 p 値=<0.001				----	0.014	<0.001	<0.001		
二次 p 値=0.530				ATX_0.5	----	0.529	0.033		
				ATX_1.2	----	----	0.068		

\* 投与群内 p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。投与群間 p 値は、治療、治験医師、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。投与群間の対比較の p 値は、上述の ANOVA モデルの最小二乗平均から算出した。

\*\* 用量反応の p 値は、治験医師、CYP2D6 代謝能、用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗の項を含む ANOVA モデルを用いた。

[CSR 表 LYAC.11.17.]

表 8 小児の健康状態質問票 (CHQ) 行動性及び家族の活動性サブスケールの  
ベースラインから最終観察時までの変化

評価項目/ 投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	群内	vs. プラセボ
<b>行動性サブスケール</b>									
プラセボ	77	47.2	19.7	46.7	22.6	-0.4	16.6	0.929	
ATX_0.5	39	43.2	17.2	51.4	20.8	8.2	18.1	0.011	0.015
ATX_1.2	75	44.8	19.1	57.8	20.4	13.0	18.8	<0.001	<0.001
ATX_1.8	80	41.0	16.2	57.3	20.9	16.3	19.3	<0.001	<0.001
<b>用量反応性**:</b>									
		投与群間対比較 p 値* (無調整)							
		プラセボ	ATX_0.5	ATX_1.2	ATX_1.8				
線形 p 値=<0.001		プラセボ	----	0.015	<0.001	<0.001			
二次 p 値=0.176		ATX_0.5	----	----	0.166	0.025			
		ATX_1.2	----	----	----	0.308			
<b>家族の活動性サブスケール</b>									
プラセボ	78	58.3	23.9	59.0	26.0	0.7	22.6	0.612	
ATX_0.5	38	44.5	22.1	53.2	26.4	8.7	27.5	0.078	0.066
ATX_1.2	74	52.1	24.9	66.7	25.3	14.6	22.4	<0.001	<0.001
ATX_1.8	80	48.9	26.0	64.1	27.6	15.2	24.6	<0.001	<0.001
<b>用量反応性**</b>									
		投与群間対比較 p 値* (無調整)							
		プラセボ	ATX_0.5	ATX_1.2	ATX_1.8				
線形 p 値=<0.001		プラセボ	----	0.066	<0.001	<0.001			
二次 p 値=0.151		ATX_0.5	----	----	0.271	0.196			
		ATX_1.2	----	----	----	0.829			

\* 投与群内 p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。投与群間 p 値は、治療、治験医師、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。投与群間の対比較の p 値は、上述の ANOVA モデルの最小二乗平均から算出した。

\*\* 用量反応の p 値は、治験医師、CYP2D6 代謝能、用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗の項を含む ANOVA モデルを用いた。

[CSR 表 LYAC.11.18.]

表 9 小児の健康状態質問票 (CHQ) 役割 - 情動 / 行動及び自尊心サブスケールの  
ベースラインから最終観察時までの変化

評価項目/ 投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	群内	vs. プラセボ
<b>役割-情動/行動サブスケール</b>									
プラセボ	78	67.6	33.2	63.2	35.2	-4.4	40.2	0.324	
ATX_0.5	39	60.8	39.6	68.4	33.7	7.6	35.8	0.207	0.126
ATX_1.2	75	67.6	35.3	75.4	30.6	7.9	33.8	0.025	0.059
ATX_1.8	80	61.0	34.2	76.9	32.6	15.9	40.0	<0.001	0.001
<b>投与群間対比較 p 値* (無調整)</b>									
<b>用量反応性**</b>				<b>プラセボ</b>	<b>ATX_0.5</b>	<b>ATX_1.2</b>	<b>ATX_1.8</b>		
線形 p 値=0.002		プラセボ		----	0.126	0.059	0.001		
二次 p 値=0.844		ATX_0.5		----	----	0.971	0.269		
		ATX_1.2		----	----	----	0.195		
<b>自尊心サブスケール</b>									
プラセボ	78	65.4	20.1	64.1	22.0	-1.4	18.7	0.612	
ATX_0.5	39	64.9	16.4	66.3	19.5	1.4	18.6	0.486	0.518
ATX_1.2	75	66.5	18.3	71.9	17.9	5.4	16.8	0.007	0.039
ATX_1.8	80	60.6	21.5	68.9	18.1	8.4	19.5	<0.001	<0.001
<b>投与群間対比較 p 値* (無調整)</b>									
<b>用量反応性**</b>				<b>プラセボ</b>	<b>ATX_0.5</b>	<b>ATX_1.2</b>	<b>ATX_1.8</b>		
線形 p 値=<0.001		プラセボ		----	0.518	0.039	<0.001		
二次 p 値=0.831		ATX_0.5		----	----	0.289	0.033		
		ATX_1.2		----	----	----	0.195		

\* 投与群内 p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。投与群間 p 値は、治療、治験医師、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。投与群間の対比較の p 値は、上述の ANOVA モデルの最小二乗平均から算出した。

\*\* 用量反応の p 値は、治験医師、CYP2D6 代謝能、用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗の項を含む ANOVA モデルを用いた。

[CSR表 LYAC.11.19.]

表 10 小児の健康状態質問票 (CHQ) 親のインパクト - 情動性及び親のインパクト - 時間サブスケールのベースラインから最終観察時までの変化

評価項目/ 投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	群内	vs. プラセボ
<b>親のインパクト-情動性サブスケール</b>									
プラセボ	77	48.1	22.6	51.1	21.8	3.0	22.4	0.186	
ATX_0.5	39	46.5	17.6	52.2	18.8	5.7	21.3	0.082	0.564
ATX_1.2	74	48.4	17.0	58.6	21.9	10.1	19.4	<0.001	0.060
ATX_1.8	80	44.4	19.3	55.3	23.2	11.0	24.3	<0.001	0.022
<b>投与群間対比較 p 値* (無調整)</b>									
<b>用量反応性**</b>				<b>プラセボ</b>	<b>ATX_0.5</b>	<b>ATX_1.2</b>	<b>ATX_1.8</b>		
線形 p 値=0.013		プラセボ		----	0.564	0.060	0.022		
二次 p 値=0.710		T0.5		----	----	0.324	0.191		
		T1.2		----	----	----	0.707		
<b>親のインパクト-時間サブスケール</b>									
プラセボ	78	67.2	23.2	67.3	23.8	0.2	26.1	0.784	
ATX_0.5	38	64.4	23.5	66.2	27.2	1.8	26.0	0.814	0.767
ATX_1.2	74	69.3	22.2	75.6	23.2	6.3	21.8	0.019	0.163
ATX_1.8	79	64.0	23.5	72.8	25.1	8.8	25.2	0.001	0.035
<b>投与群間対比較 p 値* (無調整)</b>									
<b>用量反応性**</b>				<b>プラセボ</b>	<b>ATX_0.5</b>	<b>ATX_1.2</b>	<b>ATX_1.8</b>		
線形 p 値=0.024		プラセボ		----	0.767	0.163	0.035		
二次 p 値=0.933		T0.5		----	----	0.396	0.154		
		T1.2		----	----	----	0.488		

\* 投与群内 p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。投与群間 p 値は、治療、治験医師、CYP2D6 代謝能の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いてベースラインから最終観察時までの平均変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。投与群間の対比較の p 値は、上述の ANOVA モデルの最小二乗平均から算出した。

\*\* 用量反応の p 値は、治験医師、CYP2D6 代謝能、用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗の項を含む ANOVA モデルを用いた。

[CSR 表 LYAC.11.20.]

#### 4.2.3 治験期間 III の結果 - ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化

治験期間 II の終了時、患者を最終の概括重症度 (CGI-ADHD-S) に基づいて、反応例と非反応例 (non-responder) に分けた (スコアが 1 又は 2 以上の患者を反応例、それを超える患者を非反応例とした)。治験期間 III には非反応例のみを組入れ、治験期間 II でプラセボ群及びアトモキセチン 0.5 mg/kg/日 群であった患者は、治験期間 III ではアトモキセチン 1.2 mg/kg/日を投与した。治験期間 II でアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群であった患者は 1.8 mg/kg/日に増量し、治験期間 II で 1.8 mg/kg/日であった患者は 1.2 mg/kg/日に減量した。

表 11 に治験期間 II の投与群別にベースライン (治験期間 II の最終観測値) から治験期間 III の最終観察時までの ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化を示す。

4 群のいずれもが統計学的に有意な平均値の改善を示した。治験期間 II でプラセボ又はアトモキセチン 0.5 mg/kg/日が投与されていた患者は、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日が投与されていた患者よりも数的に大きい改善を示した。1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日が投与されていた患者では同程度の改善を示した。

これらから、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日の 8 週間の投与で反応が見られなかった患者においても、アトモキセチン投与を継続することは患者にとって有益であることが示唆された。

表 11 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの治験期間 III の変化

治験期間 II での 投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
プラセボ	61	34.6	11.0	21.7	13.5	-12.9	12.5	<0.001
ATX_0.5	28	35.0	12.2	23.0	13.8	-12.0	11.6	<0.001
ATX_1.2	49	29.0	11.4	20.8	14.0	-8.2	12.5	<0.001
ATX_1.8	56	31.1	12.5	21.5	12.6	-9.7	11.2	<0.001

\* p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

[CSR 表 LYAC.4.4.]

#### 4.2.4 治験期間 IV の結果 - ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化

治験期間 IV には 2 通りの方法で患者を組入れた。治験期間 II の最終観察時に反応例であった患者は治験期間 III を経ずにそのまま治験期間 IV に組入れた。治験期間 II で非反応例であったが、治験期間 III の最終観察時に反応例となった患者も治験期間 IV に組入れた。表 12 は治験期間 III を経ずに治験期間 II から直接組入れた患者の治験期間 IV における ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの平均変化量、表 13 は治験期間 III を経て組入れた患者の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの平均変化量を示す。

治験期間 II での反応例はいずれも治験期間 IV で ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの平均値は増加（悪化）を示した。しかし、統計学的に有意な増加を示したのはプラセボ群の患者のみであった。治験期間 II でアトモキセチン投与であった 3 群ともに治験期間 IV で AD/HD 症状の増加を示したが、治験の開始時に比べてアトモキセチン 0.5 mg/kg/日群は-30.2、1.2 mg/kg/日群は-29.1、1.8 mg/kg/日群は-29.1 と依然として AD/HD 症状の減少（改善）を示していた。なお、プラセボ群は-14.3 の減少であった。

表 12 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの治験期間 IV における変化  
( 治験期間 III を含まない群 )

投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
プラセボ	10	8.2	4.4	16.0	11.0	7.8	9.2	0.027
ATX_0.5	6	7.3	5.2	11.8	8.4	4.5	6.7	0.063
ATX_1.2	19	8.7	6.1	10.0	5.7	1.3	5.2	0.210
ATX_1.8	15	8.0	4.0	8.7	6.6	0.7	6.3	0.965

\* p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

[CSR 表 LYAC.4.5.]

治験期間 III で反応例となった患者は、両投与群ともに治験期間 IV で統計学的に有意な AD/HD 症状の悪化を示した。治験の開始時に比べると AD/HD 症状の平均減少量は、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群は-23.4、1.8 mg/kg/日群は-28.5 であった。

表 13 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの治験期間 IV における変化  
( 治験期間 III を経過した群 )

投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
ATX_1.2	49	10.0	5.0	16.4	10.9	6.5	9.4	<0.001
ATX_1.8	17	7.3	5.8	12.9	10.5	5.6	9.1	0.022

\* p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

[CSR 表 LYAC.4.6.]

#### 4.2.5 治験期間 V の結果 - ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化

治験期間 IV を完了した患者を治験期間 V に組入れ、アトモセチンの投与量を漸減しながら中止する群と直ちに投与を中止する群の 2 群に無作為割付した。表 14 に ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの平均変化量を示す。

徐々に中止した群及び直ちに中止した群ともに統計学的に有意な AD/HD 症状の悪化を示した。しかし、治験期間 V の最終観察時の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの平均値は依然として治験開始時のベースライン値よりも 56%~61% 低く、いずれの投与中止法でも症状のリバウンドのないことが示唆された。

表 14 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化 - 治験期間 V

投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 <sup>(A)</sup>	p 値 <sup>(B)</sup>
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
ADHD RS - 総スコア									
直ちに中止	28	12.4	10.3	18.3	12.8	5.9	10.2	0.004	0.819
漸減で中止	25	8.8	5.4	14.2	10.9	5.4	7.4	<0.001	----

<sup>(A)</sup> p 値は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

<sup>(B)</sup> 投与群間の p 値は、治療の項を含む 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変化量を対比較した。

[CSR 表 LYAC.4.7.]

#### 4.3 有効性のまとめ

本治験の成績はアトモセチンが小児及び青少年の AD/HD に有効であることを示している。主要評価項目として、ADHD RS-IV 総スコアの平均変化量によって評価したアトモセチン 1.2 mg/kg/日投与群及び 1.8 mg/kg/日投与群における症状軽減効果は、プラセボ群に比べて優れており、また多くの副次的評価項目においても同様の結果が得られている。ADHD RS-IV によって評価した最小用量の 0.5 mg/kg/日投与群の成績はプラセボ群と比較して統計学的に有意でなかったが、0.5 mg/kg/日投与群に無作為割付された患者が少なかったにもかかわらず、アトモセチン 0.5 mg/kg/日投与群は、親による報告（例えば Conners' Parent Rating Scale）などの多くの副次的評価項目においてプラセボよりも優れることが認められた。概して、0.5 mg/kg/日投与群の結果はプラセボ投与群と 1.2 mg/kg/日投与群との中間に位置し、アトモセチンの効果には、ほとんどの評価尺度において統計学的に有意な用量反応性が見られるという所見と一致した。同様に、全身曝露量 (AUC) と有効性との間には相関が認められ、これは用量と有効性との相関と同様であった。総合すると、データは用量反応性を強く示唆し、1.2 mg/kg/日投与で最大の

症状軽減が得られた。なお、より高用量の 1.8 mg/kg/日による付加的な有益性はほとんど認められなかった。

本治験では固定用量デザインに加えて CYP2D6 の PM 患者及び青少年期の患者を対象に含めた。PM 患者については全体の患者数が少なかったため、導くことのできた結論には限界があるが、アトモキセチンの 2 つの高用量投与によって最大効果が得られ、全体の群において認められた用量反応の傾向が PM 患者にも見られることが示唆された。更に、高用量投与時の PM 患者における症状改善の程度は、全体の群における改善の程度より顕著であり、最終観察時における平均スコアは症状の完全寛解の範囲に相当した。

青少年を対象に含めたことに関して、平均年齢よりも上及び下の患者で得られた結果を検討すると、青少年における結果は、主要評価項目の結果に関して小児の結果と類似していた。これらのことは、DSM-IV で定義された AD/HD を有する年長の小児と青少年の患者における有効性を示している。

中枢刺激薬治療歴のある患者と中枢刺激薬未治療患者のアトモキセチン投与に対する反応に関して、刺激薬未治療患者と投与歴のある患者の間に統計学的有意差は認められなかった。

ベースラインの小児うつ病評価尺度－改訂版 (CDRS-R) スコアでは、うつ病、不安障害、又は顕著なうつ症候を有する患者はほとんど見られなかった。しかしながら、CDRS-R 及び Child Health Questionnaire (CHQ) などの多数の評価項目において、アトモキセチンは特異的な情動、自尊心、及び総合機能に関する改善を示唆した。これらの所見は、アトモキセチンが小児の患者に併存した AD/HD 性うつ病又は情動障害に特異的な効果を有することを示唆しており、重要なことであるが、アトモキセチンはこれらの症状を悪化させるリスクを伴わないことが示された。

プラセボ又はアトモキセチン 0.5 mg/kg/日投与により反応を示さなかった患者が、アトモキセチン用量を 1.2 mg/kg/日に増量することにより、AD/HD 症状の有意な改善が認められた。1.2 mg/kg/日で効果が得られず 1.8 mg/kg/日に増量した患者、及び 1.8 mg/kg/日で効果が得られず 1.2 mg/kg/日に減量した患者においては、症状改善の程度が小さかったが、継続投与により AD/HD 症状は有意な改善を示した。これらは、アトモキセチンの 8 週間の投与で反応が見られなかった患者においても、アトモキセチン投与を継続することは患者にとって有益であることを示唆している。

アトモキセチン投与中に有効性を示した患者は、長期投与中も大部分の効果を維持できた。アトモキセチンを漸減後に中止、又は直ちに中止、のいずれにおいても AD/HD 症状は悪化した。しかし、治験開始時のベースラインのレベルを超える症状のリバウンドは認められなかった。

## 5 安全性

有害事象の解析は、治験薬を少なくとも 1 回投与した 294 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測定値の両方を有した患者を対象とした。

## 5.1 有害事象

治験期間 II において発現した有害事象の要約を表 15 に示す。治験中の死亡例はなく、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日投与群及び 1.8 mg/kg/日投与群のそれぞれ 2 例、計 4 例に重篤な有害事象（火傷、過量投与、外科手術、尿路感染症/腎炎、各 1 例）が発現したが、治験薬との因果関係なしと判断された。有害事象による中止は、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日投与群 1 例（人格障害）、1.2 mg/kg/日投与群 2 例（気分不安定、便秘）、及び 1.8 mg/kg/日投与群 4 例（アレルギー反応、うつ、不眠、及び傾眠、各 1 例）であった。

表 15 有害事象の要約

項目 <sup>a</sup>	プラセボ群 (N=83)		ATX_0.5 (N=44)		ATX_1.2 (N=84)		ATX_1.8 (N=83)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
死亡	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	2	2.4	2	2.4
有害事象による中止	0	0.0	1	2.3	2	2.4	4	4.8
有害事象	65	78.3	34	77.3	64	76.2	62	74.7

<sup>a</sup> 発現例数は複数の項目でカウントされることがある。

## 5.2 比較的良好に見られる有害事象

治験期間 II において、アトモキセチン投与各群又はプラセボ投与群のいずれかで 5% 以上の頻度で発現した有害事象の投与群別の要約を表 16、すべての有害事象の一覧を表 21 に示す。

浮動性めまいは、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日投与群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高い発現率を示した（9.1% vs 1.2%、 $p=0.049$ ）。しかし、アトモキセチンの高用量群ではプラセボ群と有意な差は認められなかった。アトモキセチン 1.2 mg/kg/日投与群ではうつの報告がなく、プラセボ群より有意に低かった（0.0% vs 6.0%、 $p=0.028$ ）。アトモキセチンの投与量との相関では、感染（ $p=0.018$ ）とそう痒症（ $p=0.007$ ）が統計学的に有意に用量に比例して発現率が高くなる傾向を示した。

表 16 比較的良好に見られる有害事象（発現率 5%以上）  
- アトモキセチン投与患者全例

有害事象	Event	PLC N=83 n (%)	ATX 0.5 N=44 n (%)	ATX 1.2 N=84 n (%)	ATX 1.8 N=83 n (%)	p-values*			
						PLC vs. ATX 0.5	PLC vs. ATX 1.2	PLC vs. ATX 1.8	CA 傾向検定
頭痛	HEADACHE	19(22.9)	11(25.0)	20(23.8)	20(24.1)	0.828	1.000	1.000	0.894
鼻炎	RHINITIS	18(21.7)	7(15.9)	10(11.9)	12(14.5)	0.490	0.101	0.313	0.151
腹痛	ABDOMINAL PAIN	9(10.8)	5(11.4)	12(14.3)	12(14.5)	1.000	0.642	0.641	0.418
咽頭炎	PHARYNGITIS	12(14.5)	4(9.1)	9(10.7)	9(10.8)	0.575	0.493	0.641	0.525
食欲不振	ANOREXIA	4(4.8)	3(6.8)	10(11.9)	10(12.0)	0.693	0.161	0.161	0.065
咳嗽増加**	COUGH INCREASED	4(4.8)	6(13.6)	6(7.1)	7(8.4)	0.094	0.746	0.535	0.646
嘔吐	VOMITING	5(6.0)	3(6.8)	6(7.1)	9(10.8)	1.000	1.000	0.403	0.271
傾眠	SOMNOLENCE	3(3.6)	2(4.5)	6(7.1)	9(10.8)	1.000	0.496	0.131	0.055
不眠症	INSOMNIA	5(6.0)	4(9.1)	5(6.0)	4(4.8)	0.718	1.000	1.000	0.616
発疹	RASH	3(3.6)	3(6.8)	5(6.0)	7(8.4)	0.417	0.720	0.328	0.240
悪心	NAUSEA	5(6.0)	2(4.5)	6(7.1)	4(4.8)	1.000	1.000	1.000	0.905
神経過敏	NERVOUSNESS	4(4.8)	3(6.8)	5(6.0)	5(6.0)	0.693	1.000	1.000	0.789
発熱**	FEVER	5(6.0)	1(2.3)	7(8.3)	3(3.6)	0.664	0.766	0.720	0.853
疼痛	PAIN	5(6.0)	4(9.1)	2(2.4)	5(6.0)	0.718	0.277	1.000	0.610
事故による外傷**	ACCIDENTAL INJURY	7(8.4)	1(2.3)	3(3.6)	3(3.6)	0.261	0.211	0.328	0.183
無力症	ASTHENIA	4(4.8)	3(6.8)	2(2.4)	4(4.8)	0.693	0.443	1.000	0.709
感染	INFECTION	1(1.2)	0(0.0)	5(6.0)	6(7.2)	1.000	0.210	0.117	0.018
浮動性めまい	DIZZINESS	1(1.2)	4(9.1)	2(2.4)	4(4.8)	0.049	1.000	0.367	0.541
下痢**	DIARRHEA	5(6.0)	0(0.0)	4(4.8)	0(0.0)	0.163	0.746	0.059	0.093
うつ病	DEPRESSION	5(6.0)	1(2.3)	0(0.0)	2(2.4)	0.664	0.028	0.443	0.096
そう痒症	PRURITUS	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	5(6.0)	---	1.000	0.059	0.007

\* 解析は Fisher の直接確率法及び Cochran-Armitage(CA)の傾向検定を用いた。

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

[CSR 表 LYAC.12.1.]

1 件以上の有害事象が発現した症例数は、プラセボ群 83 例中 65 例（78.3%）、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群 44 例中 34 例（77.3%）、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群 84 例中 64 例（76.2%）、及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群 83 例中 62 例（74.7%）であり、投与群間に差は認められなかった。アトモキセチン投与群で 5%以上の頻度で発現した有害事象を新規に解析した重症度別の一覧を表 17 に示す。

高度な重症度を示した有害事象の発現率には投与群間に差が見られなかった。

表 17 比較的良好に見られる有害事象の重症度別一覧

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		投与群	N	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	計 n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		PLC	83	31 (37.3)	31 (37.3)	3 (3.6)	65 (78.3)
		ATX_0.5	44	20 (45.5)	12 (27.3)	2 (4.5)	34 (77.3)
		ATX_1.2	84	30 (35.7)	30 (35.7)	4 (4.8)	64 (76.2)
		ATX_1.8	83	36 (43.4)	22 (26.5)	4 (4.8)	62 (74.7)
		ATX_ALL	211	86 (40.8)	64 (30.3)	10 (4.7)	160 (75.8)
頭痛	Headache	PLC	83	10 (12.0)	9 (10.8)	0 (0.0)	19 (22.9)
		ATX_0.5	44	8 (18.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	11 (25.0)
		ATX_1.2	84	14 (16.7)	6 (7.1)	2 (2.4)	22 (26.2)
		ATX_1.8	83	17 (20.5)	6 (7.2)	0 (0.0)	23 (27.7)
		ATX_ALL	211	39 (18.5)	14 (6.6)	3 (1.4)	56 (26.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	PLC	83	8 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_0.5	44	3 (6.8)	1 (2.3)	0 (0.0)	4 (9.1)
		ATX_1.2	84	11 (13.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	13 (15.5)
		ATX_1.8	83	11 (13.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	13 (15.7)
		ATX_ALL	211	25 (11.8)	5 (2.4)	0 (0.0)	30 (14.2)
咳嗽	Cough	PLC	83	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)
		ATX_0.5	44	5 (11.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	6 (13.6)
		ATX_1.2	84	5 (6.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	6 (7.1)
		ATX_1.8	83	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_ALL	211	17 (8.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	20 (9.5)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	PLC	83	9 (10.8)	3 (3.6)	0 (0.0)	12 (14.5)
		ATX_0.5	44	5 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.4)
		ATX_1.2	84	7 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (8.3)
		ATX_1.8	83	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_ALL	211	19 (9.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	20 (9.5)
嘔吐	Vomiting	PLC	83	6 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.2)
		ATX_0.5	44	2 (4.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	3 (6.8)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	3 (3.6)	1 (1.2)	8 (9.5)
		ATX_1.8	83	6 (7.2)	3 (3.6)	0 (0.0)	9 (10.8)
		ATX_ALL	211	12 (5.7)	7 (3.3)	1 (0.5)	20 (9.5)
食欲減退	Decreased appetite	PLC	83	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.5)
		ATX_1.2	84	7 (8.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	9 (10.7)
		ATX_1.8	83	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_ALL	211	15 (7.1)	4 (1.9)	0 (0.0)	19 (9.0)
浮動性めまい	Dizziness	PLC	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_0.5	44	4 (9.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	5 (11.4)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_1.8	83	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_ALL	211	13 (6.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	15 (7.1)
傾眠	Somnolence	PLC	83	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_1.8	83	6 (7.2)	3 (3.6)	0 (0.0)	9 (10.8)
		ATX_ALL	211	11 (5.2)	3 (1.4)	0 (0.0)	14 (6.6)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	PLC	83	5 (6.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	8 (9.6)
		ATX_0.5	44	1 (2.3)	2 (4.5)	0 (0.0)	3 (6.8)
		ATX_1.2	84	3 (3.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_1.8	83	4 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (6.0)
		ATX_ALL	211	8 (3.8)	4 (1.9)	0 (0.0)	12 (5.7)
悪心	Nausea	PLC	83	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_0.5	44	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (4.5)
		ATX_1.2	84	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (6.0)
		ATX_1.8	83	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_ALL	211	4 (1.9)	6 (2.8)	1 (0.5)	11 (5.2)
発疹	Rash	PLC	83	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
		ATX_0.5	44	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)
		ATX_1.2	84	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
		ATX_1.8	83	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.8)
		ATX_ALL	211	8 (3.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	11 (5.2)

アトモセチン合計において、5%以上の発現率があった事象  
アトモセチン合計での頻度の高い順に示した。

[新規の解析]

5.3 臨床検査値の変動（治験期間 II）

ベースラインの臨床検査値が基準範囲内で無作為割付後のいずれかの時期に基準範囲の上限又は下限を超えた測定値を呈した患者数の要約を表 18 に示す。Overall の p 値と投与群間の対比較で有意差が認められた検査項目を Sig. の欄に表示した。

表 18 臨床検査値異常の要約（治験期間 II）

検査項目		PLC			ATX_0.5			ATX_1.2			ATX_1.8			p 値	
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	Overall*	Sig.**
ヘマトクリット	Low	67	9	13	33	3	9	56	3	5	63	4	6	0.403	
	High	78	0	0	40	1	3	74	0	0	78	0	0		
ヘモグロビン	Low	72	5	7	38	3	8	66	1	2	71	1	1	0.139	g
	High	78	0	0	40	0	0	75	0	0	78	0	0		
赤血球数	Low	73	3	4	40	3	8	69	1	1	71	0	0	0.072	e.g
	High	78	0	0	40	0	0	75	0	0	78	0	0		
白血球数	Low	72	3	4	38	1	3	69	0	0	74	4	5	0.249	
	High	78	0	0	40	1	3	72	1	1	77	1	1		
桿状核好中球	Low	78	0	0	40	0	0	75	0	0	78	0	0		
	High	78	0	0	40	0	0	75	0	0	78	0	0		
分葉核好中球	Low	74	0	0	38	1	3	71	0	0	75	0	0		
	High	75	0	0	40	1	3	72	1	1	76	2	3		
リンパ球	Low	78	0	0	39	0	0	74	0	0	77	1	1	0.834	
	High	78	0	0	40	0	0	75	1	1	78	1	1		
単核球	Low	77	0	0	40	0	0	75	1	1	77	1	1	0.836	
	High	77	0	0	40	0	0	74	1	1	78	0	0		
好球酸	Low	78	0	0	40	0	0	75	0	0	78	0	0	0.698	
	High	74	2	3	38	0	0	70	1	1	73	3	4		
好塩基球	Low	78	0	0	40	0	0	75	0	0	78	0	0		
	High	78	0	0	40	0	0	75	0	0	78	1	1		
赤血球容積	Low	73	6	8	34	3	9	59	5	9	72	7	10	0.988	
	High	77	0	0	40	0	0	74	0	0	78	0	0		
血小板数	Low	77	0	0	39	0	0	75	0	0	78	0	0	0.332	
	High	73	4	6	37	0	0	72	6	8	74	5	7		
尿比重	Low	68	3	4	32	0	0	70	6	9	72	5	7	0.363	
	High	69	8	12	34	2	6	66	3	5	63	8	13		
AST	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0	0.534	
	High	70	2	3	35	1	3	70	0	0	74	2	3		
ALT	Low	79	1	1	40	0	0	76	1	1	78	1	1	1.000	
	High	74	2	3	38	2	5	72	1	1	70	0	0		
CPK	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0	0.239	
	High	78	5	6	35	0	0	64	1	2	73	1	1		
AL-P	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0	0.183	
	High	67	6	9	34	2	6	66	1	2	67	2	3		
GGT	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0		
	High	77	0	0	39	0	0	76	1	1	78	0	0		
BUN	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0	0.834	
	High	79	1	1	40	0	0	76	1	1	78	0	0		
カルシウム	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0	0.009	a, c, g
	High	62	1	2	31	4	13	65	5	8	67	12	18		
無機リン酸	Low	79	0	0	40	1	3	76	0	0	78	1	1	0.428	
	High	69	7	10	38	0	0	70	2	3	72	2	3		
Na	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0		
	High	79	0	0	40	0	0	75	0	0	77	1	1		
K	Low	79	0	0	39	0	0	76	0	0	78	2	3	0.259	
	High	79	0	0	40	0	0	75	0	0	77	1	1		
Cl	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0		
	High	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0		
総蛋白	Low	79	1	1	40	0	0	75	0	0	78	0	0	0.111	
	High	77	1	1	40	0	0	76	0	0	77	4	5		
アルブミン	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0	0.754	
	High	74	5	7	35	3	9	69	7	10	75	9	12		
非空腹時血糖	Low	79	0	0	40	0	0	74	0	0	77	1	1		
	High	79	0	0	40	0	0	75	0	0	78	0	0		
尿酸	Low	79	0	0	40	1	3	76	2	3	75	3	4	0.332	
	High	78	2	3	40	0	0	71	0	0	76	1	1		

(続く)

表 18 臨床検査値異常の要約 ( 続き )

検査項目		PLC			ATX_0.5			ATX_1.2			ATX_1.8			p 値	
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	Overall*	Sig.**
コレステロール	Low	73	3	4	33	1	3	72	0	0	71	1	1	0.275	
	High	72	1	1	36	0	0	68	1	2	71	2	3	0.836	
重炭酸塩	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0		
	High	79	0	0	40	0	0	75	1	1	77	2	3	0.431	
クレアチニン	Low	78	0	0	40	0	0	76	1	1	78	0	0		
	High	76	6	8	40	2	5	73	5	7	77	8	10	0.800	
総ビリルビン	Low	79	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0		
	High	78	0	0	40	0	0	76	0	0	78	0	0		

\* Overall p 値は Fisher の直接確率法を用いた。

\*\* Sig. (p<0.05) は、Fisher の直接確率法を用いた対比較、及び Cochran-Armitage の傾向検定による。

各印の意味は以下のとおり：

- a PLC vs ATX\_0.5
- b PLC vs ATX\_1.2
- c PLC vs ATX\_1.8
- d ATX\_0.5 vs ATX\_1.2
- e ATX\_0.5 vs ATX\_1.8
- f ATX\_1.2 vs ATX\_1.8
- g 用量反応性の傾向

[CSR 表 LYAC.12.6.]

#### 5.4 バイタルサイン

治験期間 II における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 19 に示す。すべてのアトモキセチン投与群で拡張期血圧の軽度の上昇が見られ、高用量の 2 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意であった。また、線形モデルでは統計学的に有意な用量反応性を示した。

すべてのアトモキセチン投与群での脈拍数の増加はプラセボ群に比べて統計学的に有意であり、用量反応性も両方のモデルで明らかに有意であった。

体重については、プラセボ群で増加を認めたのに反して、アトモキセチンの高用量の 2 群は減少が見られ、体重減少は統計学的に有意かつ明らかな用量反応性を示した。

表 19 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 )

Measure/Treatment	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*		
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	群内	vs.PLC	
収縮期血圧	PLC	83	102.7	8.7	104.7	10.5	2.1	9.5	0.083	
	ATX_0.5	43	104.2	9.6	107.5	10.6	3.3	10.4	0.033	0.492
	ATX_1.2	84	103.8	8.4	108.1	9.1	4.3	10.4	<0.001	0.143
	ATX_1.8	81	103.9	8.5	106.3	9.0	2.5	8.8	0.008	0.801
	用量反応性**: Linear p 値=0.634 Quadratic p 値=0.141									
拡張期血圧	PLC	83	64.9	8.1	63.5	7.2	-1.4	9.8	0.275	
	ATX_0.5	43	65.4	7.6	66.9	9.6	1.5	9.5	0.314	0.118
	ATX_1.2	84	64.7	7.4	67.5	8.3	2.8	9.1	0.002	0.006
	ATX_1.8	81	65.7	8.4	67.4	7.8	1.7	10.5	0.165	0.043
	用量反応性**: Linear p 値=0.025 Quadratic p 値=0.072									
脈拍数 (bpm)	PLC	83	81.9	10.7	83.5	10.6	1.6	10.5	0.267	
	ATX_0.5	43	83.5	7.9	89.3	10.6	5.8	9.6	<0.001	0.044
	ATX_1.2	84	80.3	8.7	86.6	12.8	6.3	11.9	<0.001	0.007
	ATX_1.8	81	81.7	11.3	90.0	14.1	8.3	11.6	<0.001	<0.001
	用量反応性**: Linear p 値=<0.001 Quadratic p 値=0.496									
体温	PLC	83	36.7	0.4	36.6	0.5	-0.1	0.6	0.054	
	ATX_0.5	43	36.8	0.5	36.6	0.5	-0.1	0.6	0.149	0.899
	ATX_1.2	84	36.8	0.5	36.7	0.4	-0.1	0.5	0.017	0.819
	ATX_1.8	81	36.6	0.4	36.6	0.5	-0.1	0.5	0.374	0.390
	用量反応性**: Linear p 値=0.373 Quadratic p 値=0.634									
身長	PLC	72	143.4	12.2	144.7	12.5	1.3	1.8	<0.001	
	ATX_0.5	38	144.3	14.0	145.6	14.2	1.3	1.1	<0.001	0.853
	ATX_1.2	70	146.2	14.6	146.8	14.6	0.7	2.0	<0.001	0.028
	ATX_1.8	69	144.0	14.3	145.0	14.5	1.0	1.0	<0.001	0.335
	用量反応性**: Linear p 値=0.111 Quadratic p 値=0.243									
体重	PLC	82	39.6	12.0	41.3	12.6	1.7	1.6	<0.001	
	ATX_0.5	43	40.0	13.9	40.3	13.7	0.3	1.1	0.235	<0.001
	ATX_1.2	84	42.1	13.3	41.7	13.3	-0.4	1.4	0.004	<0.001
	ATX_1.8	80	40.5	13.3	40.0	13.3	-0.5	1.7	0.007	<0.001
	用量反応性**: Linear p 値=<0.001 Quadratic p 値=<0.001									

\* 群内 p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

群間 p 値は治療の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて平均変化量をプラセボと対比較した。

\*\* 用量反応性の p 値は用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗の項を含む ANOVA モデルを用いた。

[CSR 表 LYAC.12.7.]

### 5.5 心電図 ( ECG )

治験期間 II における心電図所見のベースラインから最終観察時までの変化の要約を表 20 に示す。アトモキセチンの心拍数の増加作用から予期されたことであるが、プラセボ群と比較して、すべての用量のアトモキセチン群は PR、RR 及び QT 間隔の短縮が見られた。Bazett 補正後の QT 間隔は、軽度であるが統計学的に有意な QTc 間隔の延長を示唆していた。心拍数の増加を伴う薬剤により適切とされる Fridericia 補正を用いた場合には、アトモキセチン群及びプラセボ群ともに QTc の軽微な短縮が見られたが、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 20 心電図所見の変化 ( 治験期間 II )

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

\* 投与群内 p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。投与群間 p 値は治療の項を含む ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて平均変化量をプラセボと対比較した。

\*\*用量反応性の p 値は用量、用量の 2 乗、用量の 3 乗の項を含む ANOVA モデルを用いた。

[CSR Table LYAC.12.9]

## 5.6 安全性のまとめ

本治験中に死亡例はなく、4例で発現した重篤な有害事象はアトモセチンとの因果関係がないと判断された。投与中止に至った有害事象は7例で発現したが、そのうちアレルギー反応の1例は浮腫（腫脹）、そう痒症、及び発疹を伴い治験責任医師は重度と判断した。浮腫は、アトモセチン投与開始2日後に発現しており、副作用と考えられた。

アトモセチンの最高用量での食欲不振と傾眠の発現率はそれぞれ11.9%及び11.0%であり、用量反応性の傾向検定では統計学的な有意レベルに達しなかったが、用量依存的に増加した。統計学的に有意な用量反応性が認められた事象は、そう痒症、頻脈及び感染症であり、そう痒症と頻脈は明らかにアトモセチン投与と関連した。

患者を性、年齢及びCYP2D6の遺伝子型で分類して、有害事象のプロファイルを検討したが差は認められなかった。

臨床検査値データの解析から、アトモセチン投与に伴う異常を示唆する所見は見られなかった。

すべてのアトモセチン投与群で拡張期血圧の軽度の上昇が見られ、高用量の2群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意であった。また、用量反応性も統計学的に有意であった。

すべてのアトモセチン投与群での脈拍数の増加はプラセボ群に比べて統計学的に有意であり、用量反応性も明らかに有意であった。

体重は、アトモセチンの高用量の2群で減少が見られ、増加を認めたプラセボ群に比べて、体重減少は統計学的に有意かつ明らかな用量反応性を示した。

心電図の解析結果は用量依存的な心拍数の増加を示していた。QTc間隔の測定から心臓の再分極に影響を及ぼすとは考えられなかった。

治験薬との関連が認められて治療を必要としたアレルギー反応の1例を除いて、全体的にアトモセチンは安全かつ忍容性は良好であった。

表 21 有害事象の一覧  
(投与群別の発現頻度の比較)

	Event	プラセボ* N=83 n (%)	ATX 0.5 N=44 n (%)	ATX 1.2 N=84 n (%)	ATX 1.8 N=83 n (%)	合計 N=294 n (%)	全体	p-値*						CA 傾向分 析
								(1)	(1)	(1)	(2)	(2)	(3)	
								vs. (2)	vs. (3)	vs. (4)	vs. (3)	vs. (4)	vs. (4)	
頭痛	HEADACHE	19(22.9)	11(25.0)	20(23.8)	20(24.1)	70(23.8)	0.997	0.828	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.894
鼻炎	RHINITIS	18(21.7)	7(15.9)	10(11.9)	12(14.5)	47(16.0)	0.375	0.490	0.101	0.313	0.587	0.800	0.654	0.151
腹痛	ABDOMINAL PAIN	9(10.8)	5(11.4)	12(14.3)	12(14.5)	38(12.9)	0.882	1.000	0.642	0.641	0.787	0.786	1.000	0.418
咽頭炎	PHARYNGITIS	12(14.5)	4(9.1)	9(10.7)	9(10.8)	34(11.6)	0.831	0.575	0.493	0.641	1.000	1.000	1.000	0.525
食欲不振	ANOREXIA	4(4.8)	3(6.8)	10(11.9)	10(12.0)	27(9.2)	0.280	0.693	0.161	0.161	0.540	0.540	1.000	0.065
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	4(4.8)	6(13.6)	6(7.1)	7(8.4)	23(7.8)	0.374	0.094	0.746	0.535	0.338	0.371	0.781	0.646
嘔吐	VOMITING	5(6.0)	3(6.8)	6(7.1)	9(10.8)	23(7.8)	0.710	1.000	1.000	0.403	1.000	0.541	0.431	0.271
傾眠	SOMNOLENCE	3(3.6)	2(4.5)	6(7.1)	9(10.8)	20(6.8)	0.299	1.000	0.496	0.131	0.714	0.327	0.431	0.055
不眠症	INSOMNIA	5(6.0)	4(9.1)	5(6.0)	4(4.8)	18(6.1)	0.828	0.718	1.000	1.000	0.493	0.447	1.000	0.616
発疹	RASH	3(3.6)	3(6.8)	5(6.0)	7(8.4)	18(6.1)	0.640	0.417	0.720	0.328	1.000	1.000	0.565	0.240
悪心	NAUSEA	5(6.0)	2(4.5)	6(7.1)	4(4.8)	17(5.8)	0.944	1.000	1.000	1.000	0.714	1.000	0.746	0.905
神経過敏	NERVOUSNESS	4(4.8)	3(6.8)	5(6.0)	5(6.0)	17(5.8)	0.985	0.693	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.789
発熱*	FEVER	5(6.0)	1(2.3)	7(8.3)	3(3.6)	16(5.4)	0.510	0.664	0.766	0.720	0.262	1.000	0.329	0.853
疼痛	PAIN	5(6.0)	4(9.1)	2(2.4)	5(6.0)	16(5.4)	0.388	0.718	0.277	1.000	0.180	0.718	0.277	0.610
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	7(8.4)	1(2.3)	3(3.6)	3(3.6)	14(4.8)	0.389	0.261	0.211	0.328	1.000	1.000	1.000	0.183
無力症	ASTHENIA	4(4.8)	3(6.8)	2(2.4)	4(4.8)	13(4.4)	0.645	0.693	0.443	1.000	0.338	0.693	0.443	0.709
感染	INFECTION	1(1.2)	0(0.0)	5(6.0)	6(7.2)	12(4.1)	0.088	1.000	0.210	0.117	0.164	0.092	0.766	0.018
浮動性めまい	DIZZINESS	1(1.2)	4(9.1)	2(2.4)	4(4.8)	11(3.7)	0.142	0.049	1.000	0.367	0.180	0.447	0.443	0.541
下痢*	DIARRHEA	5(6.0)	0(0.0)	4(4.8)	0(0.0)	9(3.1)	0.043	0.163	0.746	0.059	0.298	----	0.121	0.093
便秘	CONSTIPATION	1(1.2)	0(0.0)	4(4.8)	3(3.6)	8(2.7)	0.424	1.000	0.367	0.620	0.298	0.551	1.000	0.159
うつ病	DEPRESSION	5(6.0)	1(2.3)	0(0.0)	2(2.4)	8(2.7)	0.113	0.664	0.028	0.443	0.344	1.000	0.246	0.096
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	3(3.6)	0(0.0)	2(2.4)	2(2.4)	7(2.4)	0.718	0.551	0.682	1.000	0.545	0.544	1.000	0.796
消化不良	DYSPEPSIA	0(0.0)	2(4.5)	3(3.6)	2(2.4)	7(2.4)	0.262	0.118	0.246	0.497	1.000	0.609	1.000	0.355
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	1(1.2)	2(4.5)	2(2.4)	2(2.4)	7(2.4)	0.655	0.275	1.000	1.000	0.607	0.609	1.000	0.780
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	2(2.4)	1(2.3)	2(2.4)	2(2.4)	7(2.4)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.992
人格障害	PERSONALITY DISORDER	1(1.2)	1(2.3)	3(3.6)	2(2.4)	7(2.4)	0.949	1.000	0.620	1.000	1.000	1.000	1.000	0.512

(続く)

表 21 有害事象の一覧  
(投与群別の発現頻度の比較) (続き)

	Event	プラセボ* N=83 n (%)	ATX 0.5 N=44 n (%)	ATX 1.2 N=84 n (%)	ATX 1.8 N=83 n (%)	合計 N=294 n (%)	全体	p-値*						
								(1)	(1)	(1)	(2)	(2)	(3)	CA 傾向分 析
								vs. (2)	vs. (3)	vs. (4)	vs. (3)	vs. (4)	vs. (4)	
背部痛	BACK PAIN	3(3.6)	0(0.0)	2(2.4)	1(1.2)	6(2.0)	0.637	0.551	0.682	0.620	0.545	1.000	1.000	0.432
口内乾燥	DRY MOUTH	1(1.2)	0(0.0)	2(2.4)	3(3.6)	6(2.0)	0.637	1.000	1.000	0.620	0.545	0.551	0.682	0.193
斑状出血	ECCHYMOSIS	2(2.4)	0(0.0)	1(1.2)	3(3.6)	6(2.0)	0.575	0.544	0.620	1.000	1.000	0.551	0.367	0.545
食欲亢進	INCREASED APPETITE	2(2.4)	2(4.5)	2(2.4)	0(0.0)	6(2.0)	0.290	0.609	1.000	0.497	0.607	0.118	0.497	0.212
そう痒症	PRURITUS	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	5(6.0)	6(2.0)	0.033	----	1.000	0.059	1.000	0.163	0.117	0.007
副鼻腔炎	SINUSITIS	2(2.4)	0(0.0)	3(3.6)	1(1.2)	6(2.0)	0.701	0.544	1.000	1.000	0.551	1.000	0.620	0.928
予想外治療効果*	UNEXPECTED BENEFIT	1(1.2)	0(0.0)	3(3.6)	2(2.4)	6(2.0)	0.701	1.000	0.620	1.000	0.551	0.544	1.000	0.340
耳痛	EAR PAIN	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	3(3.6)	5(1.7)	0.275	----	0.497	0.245	0.545	0.551	0.682	0.044
体位性低血圧*	POSTURAL HYPOTENSION	0(0.0)	1(2.3)	3(3.6)	1(1.2)	5(1.7)	0.428	0.346	0.246	1.000	1.000	1.000	0.620	0.421
散瞳	MYDRIASIS	0(0.0)	0(0.0)	3(3.6)	1(1.2)	4(1.4)	0.319	----	0.246	1.000	0.551	1.000	0.620	0.230
睡眠障害	SLEEP DISORDER	1(1.2)	2(4.5)	0(0.0)	1(1.2)	4(1.4)	0.123	0.275	0.497	1.000	0.116	0.275	0.497	0.523
頻脈	TACHYCARDIA	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.8)	4(1.4)	0.023	----	----	0.120	----	0.297	0.059	0.013
アルブミン尿	ALBUMINURIA	0(0.0)	1(2.3)	1(1.2)	1(1.2)	3(1.0)	0.862	0.346	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.556
心電図異常	ELECTROCARDIOGRAM ABNORM	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	1(1.2)	3(1.0)	0.643	----	0.497	1.000	0.545	1.000	1.000	0.246
胃腸炎	GASTROENTERITIS	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	3(1.0)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.856
敵意	HOSTILITY	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	3(1.0)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.856
筋痛	MYALGIA	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	3(1.0)	0.369	1.000	0.497	1.000	----	.544	0.246	0.502
歯の障害	TOOTH DISORDER	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	3(1.0)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.856
体重減少*	WEIGHT LOSS	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	2(2.4)	3(1.0)	0.505	----	1.000	0.497	1.000	0.544	0.620	0.099
異常な夢	ABNORMAL DREAMS	1(1.2)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0.430	1.000	0.497	1.000	0.344	0.346	----	0.178
ざ瘡	ACNE	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	2(0.7)	1.000	----	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.252
貧血*	ANEMIA	0(0.0)	1(2.3)	1(1.2)	0(0.0)	2(0.7)	0.516	0.346	1.000	----	1.000	0.346	1.000	0.880
不安	ANXIETY	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	2(0.7)	0.676	1.000	0.497	1.000	----	1.000	0.497	0.959
心血管障害	CARDIOVASCULAR DISORDER	0(0.0)	1(2.3)	1(1.2)	0(0.0)	2(0.7)	0.516	0.346	1.000	----	1.000	0.346	1.000	0.880
胸痛	CHEST PAIN	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	0(0.0)	2(0.7)	0.261	----	0.497	----	0.545	----	0.497	0.585
結膜炎	CONJUNCTIVITIS	1(1.2)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0.430	1.000	0.497	1.000	0.344	0.346	----	0.178

(続く)

表 21 有害事象の一覧  
(投与群別の発現頻度の比較) (続き)

	Event	プラセボ* N=83 n (%)	ATX 0.5 N=44 n (%)	ATX 1.2 N=84 n (%)	ATX 1.8 N=83 n (%)	合計 N=294 n (%)	全体	p-値*						CA 傾向分 析
								(1)	(1)	(1)	(2)	(3)	(3)	
								vs. (2)	vs. (3)	vs. (4)	vs. (3)	vs. (4)	vs. (4)	
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0.180	0.544	0.246	0.497	----	----	----	0.065
呼吸困難*	DYSPNEA	0(0.0)	1(2.3)	1(1.2)	0(0.0)	2(0.7)	0.516	0.346	1.000	----	1.000	0.346	1.000	0.880
浮腫*	EDEMA	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	2(0.7)	0.180	----	----	0.497	----	0.544	0.246	0.081
胃炎	GASTRITIS	1(1.2)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0.430	1.000	0.497	1.000	0.344	0.346	----	0.178
血尿*	HEMATURIA	1(1.2)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0.430	1.000	0.497	1.000	0.344	0.346	----	0.178
単純ヘルペス	HERPES SIMPLEX	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	2(0.7)	0.180	----	----	0.497	----	0.544	0.246	0.081
高血圧	HYPERTENSION	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	1(1.2)	2(0.7)	0.430	0.346	----	1.000	0.344	1.000	0.497	0.655
錯感覚*	PARESTHESIA	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	2(0.7)	0.676	1.000	0.497	1.000	----	1.000	0.497	0.959
肺炎	PNEUMONIA	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	2(0.7)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	----	1.000	0.516
尿失禁	URINARY INCONTINENCE	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	2(0.7)	0.676	1.000	0.497	1.000	----	1.000	0.497	0.959
音声変調*	VOICE ALTERATION	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	1(1.2)	2(0.7)	0.430	0.346	----	1.000	0.344	1.000	0.497	0.655
異常便*	ABNORMAL STOOLS	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
調節異常*	ABNORMALITY OF ACCOMMODA	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
急性脳症候群*	ACUTE BRAIN SYNDROME	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
弱視	AMBLYOPIA	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
健忘	AMNESIA	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
関節痛	ARTHRALGIA	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
喘息	ASTHMA	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
骨障害	BONE DISORDER	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
骨痛	BONE PAIN	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
気管支炎	BRONCHITIS	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
口唇炎	CHEILITIS	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
悪寒	CHILLS	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
錯乱*	CONFUSION	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
角膜病変	CORNEAL LESION	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
嚢胞	CYST	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
月経困難症*	DYSMENORRHEA	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549

(続く)

表 21 有害事象の一覧  
(投与群別の発現頻度の比較) (続き)

	Event	プラセボ N=83 n (%)	ATX 0.5 N=44 n (%)	ATX 1.2 N=84 n (%)	ATX 1.8 N=83 n (%)	合計 N=294 n (%)	全体	p-値*						
								(1) vs. (2)	(1) vs. (3)	(1) vs. (4)	(2) vs. (3)	(2) vs. (4)	(3) vs. (4)	CA 傾向分 析
嚥下障害	DYSPHAGIA	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
耳の障害	EAR DISORDER	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
鼻出血	EPISTAXIS	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
眼出血*	EYE HEMORRHAGE	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
鼓腸	FLATULENCE	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
真菌性皮膚炎*	FUNGAL DERMATITIS	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDE	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
出血*	HEMORRHAGE	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
帯状疱疹	HERPES ZOSTER	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
しゃっくり*	HICCUP	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
運動過多	HYPERKINESIA	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
筋緊張亢進	HYPERTONIA	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
低血圧	HYPOTENSION	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
関節障害*	JOINT DISORDER	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
臨床検査異常*	LAB TEST ABNORMAL	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
肺障害	LUNG DISORDER	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
片頭痛	MIGRAINE	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
口腔内潰瘍形成	MOUTH ULCERATION	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
爪の障害	NAIL DISORDER	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
腎炎	NEPHRITIS	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
外耳炎	OTITIS EXTERNA	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
中耳炎	OTITIS MEDIA	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
動悸*	PALPITATION	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
光線過敏性反応	PHOTOSENSITIVITY REACTIO	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
多尿	POLYURIA	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
乾癬	PSORIASIS	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	.549
皮膚障害	SKIN DISORDER	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192

(続く)

表 21 有害事象の一覧  
(投与群別の発現頻度の比較) (続き)

	Event	プラセボ N=83 n (%)	ATX 0.5 N=44 n (%)	ATX 1.2 N=84 n (%)	ATX 1.8 N=83 n (%)	合計 N=294 n (%)	全体	p-値*						CA 傾向分 析
								(1)	(1)	(1)	(2)	(3)	(3)	
								vs. (2)	vs. (3)	vs. (4)	vs. (3)	vs. (4)	vs. (4)	
斜視	STRABISMUS	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
外科手術手技*	SURGICAL PROCEDURE	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
思考異常	THINKING ABNORMAL	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
口渇	THIRST	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
潰瘍性口内炎*	ULCERATIVE STOMATITIS	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
頻尿*	URINARY FREQUENCY	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.3)	1.000	----	1.000	----	1.000	----	1.000	0.700
蕁麻疹	URTICARIA	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
血管拡張	VASODILATATION	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549
心室性期外収縮	VENTRICULAR EXTRA SYSTOLE	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.3)	0.714	----	----	1.000	----	1.000	0.497	0.218
WBC異常*	WBC ABNORMAL	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
体重増加*	WEIGHT GAIN	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.714	1.000	0.497	1.000	----	----	----	0.192
離脱症候群*	WITHDRAWAL SYNDROME	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0.150	0.346	----	----	0.344	0.346	----	0.549

(1)=Placebo, (2)=ATX0.5 mg/kg, (3)=ATX1.2 mg/kg, (4)=ATX1.8 mg/kg.

\*p-値は Fisher の直接確率法及び Cochran-Armitage(CA)の傾向検定を用いて算出した。

MedDRA PT Ver 9.0 \*:MedDRA LLT Ver9.0

[CSR Table LYAC.14.13.]

## 6 まとめ

LYAC 試験の主要目的は、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日を約 8 週間投与することにより、AD/HD 症状の重症度が改善することを、プラセボを対照として検証することである。

8 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象として、アトモキシチンの投与は、初回用量を 0.5 mg/kg/日として、1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日まで強制漸増し、1 日用量を 2 回に分割して、約 8 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-5.8 であったのに対し、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群が-13.6、アトモキシチン 1.8 mg/kg/日群が-13.5 であり、アトモキシチン 1.2 mg/kg/日群とプラセボ群との差及びアトモキシチン 1.8 mg/kg/日群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（いずれも  $p < 0.001$ ）。

安全性については、アトモキシチンは安全であり、忍容性は良好であった。有害事象により投与中止に至った頻度は低く、高用量群においても 5%を超えなかった。また、比較的良好に見られる有害事象の発現頻度においても、アトモキシチン群とプラセボ群で統計学的に有意な差が見られた事象はなかった。

以上、アトモキシチンの小児及び青少年の AD/HD 患者に対する有効性及び安全性を確認した。

B4Z-MC-LYAD 試験

Recreational Drug 使用者を対象とする  
アトモキシセチンの無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験

1 治験デザイン及び計画の概要

目的	Recreational Drug 使用経験者を対象として、アトモキシセチンの行動に及ぼす影響をメチルフェニデート及びプラセボと比較する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、6 剤、6 期、釣り合い型ラテン方格法を用いたクロスオーバー試験
試験方法	<p>略語： MPH = メチルフェニデート、P = プラセボ、T = LY139603</p>
症例数	16 例（男性 5 例、女性 11 例）
症例数設定の根拠	組み入れは少なくとも 12 例が治験実施計画書に規定した治験期間を完了（8 visit すべて）するまで継続する。この症例数では Visual Analog Scale（VAS）の最大効果におけるアトモキシセチンとプラセボの間の差を 20.5 単位としたときに約 80% の検出力となる。
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>18 歳から 65 歳までの男女</li> <li>臨床検査値に重大な異常を認めない者</li> <li>ECG 所見に臨床的に重要な異常を認めない者</li> <li>Recreational Drug 使用者で次の基準を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-IV により薬物依存性がないと診断された者（ただし、タバコ又はカフェインの依存は除く）</li> <li>Recreational Drug の使用者であるが、連日使用（常用）ではない者</li> <li>薬物使用により、医学的、社会的又はその他の有害な転帰を招いていない者</li> </ul> </li> <li>治験医師及びそのスタッフとともに訓練期間を完了し、コンピュータを用いた乱用可能性調査に対する応答方法を理解した者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>DSM-IV により物質乱用と診断され治療歴を有する者</li> <li>注意欠陥障害（ADD）又は AD/HD の現病歴、あるいは既往歴を有する者</li> <li>CYP2D6 低代謝能の者</li> </ol>
治験薬、用量及び投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>アトモキシセチン：20 mg/日、45 mg/日及び 90 mg/日、1 日 1 回投与</li> <li>メチルフェニデート：20 mg/日及び 40 mg/日、1 日 1 回投与</li> <li>プラセボ：1 日 1 回投与</li> </ul>
投与及び評価期間	10～50 日

評価項目	<p><b>精神運動機能</b>                  主要評価：Visual Analog Scale (VAS) を用いた。                  VAS は 7 つのサブスケール (stimulated、liking、good、sick、bad、sedated、would you take again) からなる尺度で、被験者が 0 (not at all) から 100 (extremely) までの目盛りのある線上に 1 ヶ所、印をつけて評価する。</p> <p>副次的評価：Addiction Research Center Inventory (ARCI)、Adjective Rating Scale (ARS)、Digit Symbol Substitution Test (DSST) の 3 つの検査法を用いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARCI は 49 項目の質問に「はい、いいえ」で回答する評価尺度で、5 つのサブスケール [ Amphetamine、Benzedrine (BG、stimulant)、Lysergic Acid Diethylamide (LSD、dysphoria)、Morphine-Benzedrine Group (MBG、euphoria)、Pentobarbital-Chlorpromazine-Arcohol Group (PCAG、sedation) ] から成る。</li> <li>• ARS は鎮静効果 16 項目及び中枢興奮効果 16 項目の計 32 項目の質問に対して被験者が反応を 0 (not at all) から 9 (severe) まで記録する。鎮静効果サブスケール (16 項目の合計点) 及び中枢興奮効果サブスケール (16 項目の合計点) の幅はそれぞれ 0~144 点となる。</li> <li>• DSST は WAIS (成人の知能検査) を構成する精神運動機能項目を用いた精神運動検査法で、評価点は 0~100 点である。</li> </ul> <p><b>安全性</b>                  有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図</p>
解析方法	被験者の Visit ごとのベースライン値から投与後最大値までの変化量、及びベースライン値から投与後の観測値の平均値までの変化量を記録し、投与群間の有意性は分散分析 (ANOVA) を用いて解析した。プラセボとの対比較を主要解析とし、それぞれの投与群の ANOVA モデルによる最小二乗平均を用いた。プラセボ群と 5 つの投与群と比較する際には Dunnett 法を用いて調整し、有意水準を 0.05 とした。
実施医療機関	米国の 1 施設で実施した。
治験実施期間	20 年 月 ~ 20 年 月

## 2 被験者の内訳

22 例の被験者を登録したが無作為割付の前に 6 例が脱落し (理由：被験者の意思 1、選択基準不適合 4、治験実施計画書違反 1)、計 16 例を無作為割付した。16 例のうち 14 例 (87.5%) が試験を完了し、2 例 (12.5%) が時間的なコンフリクト又は個人的な理由により中止した (表 1)。

表 1 試験中止の理由

主な中止理由	無作為割付例数 (N=16) n (%)
試験完了	14 (87.5)
個人的なコンフリクト又はその他の被験者の意思	2 (12.5)

[CSR Table LYAD.10.1]

無作為割付 16 例に除外例はなく 16 例全例を有効性及び安全性解析対象集団とした。

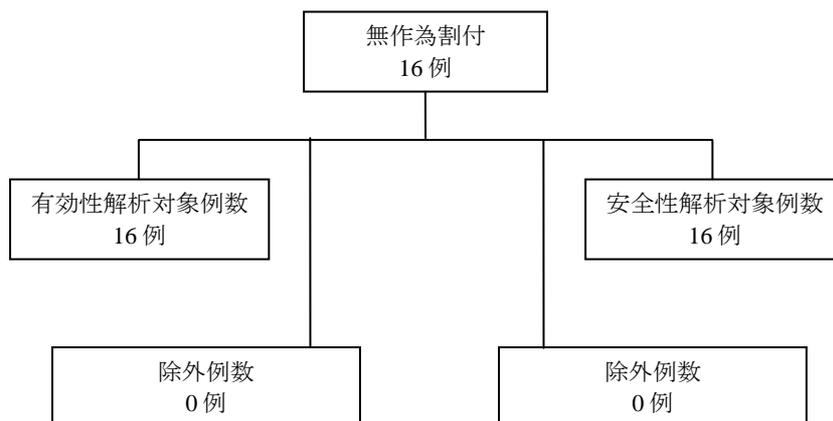


図 1 LYAD 試験の有効性及び安全性解析対象集団

### 3 被験者の背景

被験者の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2 に示す。無作為割付した 16 例のうち女性 11 例 (68.8%)、白色人種 15 例 (93.8%)、平均年齢 22.3 歳 (範囲 18.4~36.2 歳) であった。Recreational Drug の使用歴に関して、全例がマリファナの使用歴を有し、幻覚誘発薬 11 例 (68.8%)、中枢興奮薬 8 例 (50.0%)、麻薬類 3 例 (18.8%)、及び鎮静薬 12.5% であった。

表 2 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性

項目	無作為割付例数 (N=16)
性別：例数 (%)	
女性	11 (68.8)
男性	5 (31.3)
人種：例数 (%)	
白色人種	15 (93.8)
東/東南アジア人	1 (6.3)
年齢 (歳)	
平均値	22.25
中央値	20.16
標準偏差	5.32
最小値	18.41
最大値	36.23
身長 (cm)	
平均値	167.84
中央値	168.50
標準偏差	10.91
最小値	152.00
最大値	186.50

(続く)

表 2 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性 ( 続き )

項目	無作為割付例数 (N=16)
体重 (kg)	
平均値	65.52
中央値	63.35
標準偏差	14.00
最小値	50.40
最大値	95.30
体脂肪率 (BMI)	
平均値	23.13
中央値	22.40
標準偏差	3.61
最小値	18.32
最大値	32.59
RDUH – 鎮静薬	
無	14 (87.5)
有	2 (12.5)
RDUH – 中枢興奮薬	
無	8 (50.0)
有	8 (50.0)
RDUH – 幻覚誘発薬	
無	5 (31.3)
有	11 (68.8)
RDUH – マリファナ	
有	16 (100)
RDUH – 麻薬類	
無	13 (81.3)
有	3 (18.8)

略語：

RDUH – Recreational Drug 使用歴

[CSR Table LYAD.11.1]

## 4 乱用可能性の評価

### 4.1 主要評価

投与群別の VAS-stimulated スコアのベースラインから投与後の最大値までの平均変化量を図 2、ベースラインから投与後の平均値及び最大値までの平均変化量を表 3 に示す。

VAS-stimulated スコアのベースラインから平均値及び最大値までの平均変化量において、メチルフェニデート 40 mg 投与群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が見られ、メチルフェニデートには統計学的に有意な用量反応の直線性が認められた。一方、アトモキセチン投与群とプラセボ群との間に有意差は見られず、中枢刺激薬とは作用プロファイルが異なることが示された。

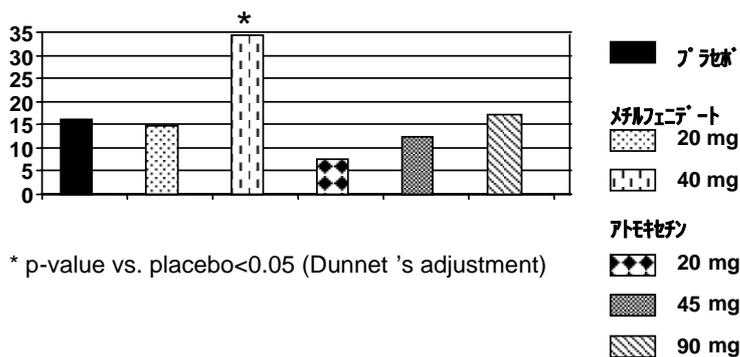


図2 VAS-stimulated スコアの最大値までの平均変化量

表3 VAS-stimulated スコアの変化

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

MPH：メチルフェニデート、ATX：アトモキセチン

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

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

[CSR 表 LYAD.11.2]

アトモキセチン投与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 VAS-sick 及び VAS-bad スコアの変化を表 4 及び表 5 に示す。

アトモキセチン 45 mg 及び 90 mg 群ではプラセボ群に比して統計学的に有意な VAS-sick の増加が見られた。また、アトモキセチン群、メチルフェニデート群ともに統計学的に有意な用量反応性が認められた。

VAS-bad スコアに関して、アトモキセチン 90 mg 群の変化はプラセボ群に比して統計学的に有意であり、有意な用量反応性も認められた。

以上の結果から、アトモキセチンの高用量投与は被験者に不快な気分をもたらすことが示された。

表 4 VAS-sick スコアの変化

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

MPH：メチルフェニデート、ATX：アトモキセチン

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

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

[CSR 表 LYAD.11.9]

表 5 VAS-bad スコアの変化

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

MPH：メチルフェニデート、ATX：アトモキセチン

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

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

[CSR 表 LYAD.11.11]

#### 4.2 精神運動機能検査結果のまとめ

主要評価及び副次的評価指標とした VAS、ARCI、ARS、DSST のベースラインから投与後最大値までの変化において、プラセボとメチルフェニデート 40 mg 投与群又はアトモキセチン 90 mg 投与群との間に統計学的な有意差のあった項目、及びメチルフェニデート群又はアトモキセチン群で用量反応性が認められた項目の要約を表 6 に示す。

アトモキセチンでプラセボとの間に統計学的に有意な差が認められた評価項目は、すべて不快に関するものであり、中枢興奮（刺激）に関する評価項目でプラセボとの間に有意差を認めたメチルフェニデートと明らかに異なっていた。

以上より、アトモキセチンは中枢刺激薬としての薬剤特性がなく、快楽をもたらすことがないという作用プロファイルから薬物乱用を引き起こす可能性のある薬剤でないことが明らかになった。

表 6 精神運動機能検査で統計学的に有意であった項目の要約

評価法-サブスケール	MPH 40 mg	MPH 用量反応性	ATX 90 mg	ATX 用量反応性
VAS-Stimulant	X	X		
ARS-Stimulant	X	X		
ARCI-BG (Stimulant)		X		
ARCI-MBG (Euphoria)	X	X		
ARCI-Amphetamine	X	X		
VAS-Good		X		
VAS-Liking				
VAS-Take Again		X		
ARCI-LSD (Dysphoria)	X	X	X	X
VAS-Bad			X	X
VAS-Sick		X	X	X
VAS-Sedation				X
ARS-Sedation		X	X	X
ARCI-PCAG (Sedation)				X
DSST-Number Attempted				
DSST-Number Correct				

MPH = メチルフェニデート、ATX = アトモキセチン  
X : プラセボ群との間に統計学的に有意な差を認めた項目

[CSR 表 LYAD.11.29]

## 5 安全性

アトモキセチンのいかなる用量においても重篤な有害事象は発現しなかった。16 例中 2 例 (12.5%) が本試験を中止したが、有害事象による中止例ではなかった。アトモキセチン 90 mg 投与中に 4 例、45 mg 投与中に 3 例の悪心が報告されたが、その他にはアトモキセチン投与中に 2 回以上発現した特異的な有害事象は認められなかった。アトモキセチン高用量投与により、心拍数及び収縮期血圧に統計学的に有意な上昇が認められたものの、これらは臨床的には重要な変化ではなかった。心電図データの解析結果では、アトモキセチンの投与による QTc の延長を示す所見は認められなかった。

投与群別の有害事象の一覧を表 7 に示す。

表 7 投与群別の有害事象の一覧

	Event	ATX 20 mg (N=14)	ATX 45 mg (N=15)	ATX 90 mg (N=15)	MPH 20 mg (N=16)	MPH 40 mg (N=14)	プラセボ (N=15)	合計
		n	n	n	n	n	n	n (%)
悪心	Nausea	1	3	4	2	4	0	14 (15.7)
傾眠	Somnolence	0	2	2	3	1	0	8 (9.0)
多幸症*	Euphoria	1	1	0	1	1	0	4 (4.5)
悪寒	Chills	0	0	2	0	1	0	3 (3.4)
浮動性めまい	Dizziness	0	1	2	0	0	0	3 (3.4)
頭痛	Headache	0	0	0	1	1	1	3 (3.4)
神経過敏	Nervousness	0	0	0	0	3	0	3 (3.4)
無力症	Asthenia	1	0	0	1	0	0	2 (2.2)
消化不良	Dyspepsia	0	0	1	0	1	0	2 (2.2)
運動過多	Hyperkinesia	0	0	0	1	1	0	2 (2.2)
動悸*	Palpitation	0	0	1	0	1	0	2 (2.2)
発汗*	Sweating	0	0	2	0	0	0	2 (2.2)
思考異常	Thinking Abnormal	0	0	0	0	2	0	2 (2.2)
振戦	Tremor	0	0	0	2	0	0	2 (2.2)
予想外治療効果*	Unexpected Benefit	1	1	0	0	0	0	2 (2.2)
錯乱*	Confusion	0	0	0	0	1	0	1 (1.1)
散瞳	Mydriasis	0	0	1	0	0	0	1 (1.1)
味覚倒錯*	Taste Perversion	0	0	0	1	0	0	1 (1.1)
嘔吐	Vomiting	0	0	1	0	0	0	1 (1.1)

ATX：アトモキシチン、MPH：メチルフェニデート  
MedDRA PT Ver 9.0 MedDRA LLT Ver 9.0

[CSR Table LYAD.12.1.]

## 6 まとめ

LYAD 試験の主要目的は、Recreational Drug 使用経験者を対象として、アトモキシチンの行動に及ぼす影響をメチルフェニデート及びプラセボと比較することである。

乱用可能性を評価した結果、アトモキシチン投与後の反応はメチルフェニデート投与後の反応とは異なっており、中枢刺激薬とは作用が異なることを確認した。また、アトモキシチンには快楽をもたらす効果は認められず、乱用可能性は低いと考えられた。

安全性については、アトモキシチンは悪心が副作用として高頻度に発現するが、概して忍容性は良好であった。また、臨床的に問題となる安全性上の懸念はなかった。

B4Z-MC-LYAF 試験

小児の注意欠陥 / 多動性障害外来患者を対象とした  
アトモキセチンの 10 週間及び 52 週間投与による再燃防止試験

1 治験デザイン及び計画の概要

目的	<p><b>1. 主要目的</b> アトモキセチンの短期投与（約 10 週間）で良好なレスポンスが得られた小児外来患者において、症状が再燃するまでの日数を指標として、アトモキセチン継続投与のプラセボに対する優越性を検証する。この解析においてアトモキセチンがプラセボに優ることが実証されれば、約 52 週間のアトモキセチン投与によって良好な反応を維持している小児外来患者で、再燃までの日数を指標として、更なるアトモキセチン継続投与のプラセボに対する優越性を検証する。</p> <p><b>2. 副次的目的</b></p> <p>(1) アトモキセチンの長期安全性を評価する。 (2) 長期投与中のアトモキセチンの認知機能及び神経心理学的機能に対する効果を評価する。 (3) 学校における行動障害関連症状に対するアトモキセチンの効果を教師による評価により確認する (4) アトモキセチン長期投与中の健康管理面での結果を評価する。</p>
治験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、再燃防止試験
治験期間	<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：非盲検下での短期投与期間（約 10 週間）。アトモキセチンの用量を効果及び忍容性に基づいて、1.2 mg/kg/日から最大 1.8 mg/kg/日まで調整し、1 日 2 回朝及び夕方に投与した。反応（レスポンス）の基準に適合した患者を治験期間 III に組入れた。 治験期間 III：二重盲検による長期投与期間。患者をアトモキセチン継続投与群又はプラセボ投与群に無作為割付した。 約 1 年後にアトモキセチン投与群の患者を、更にアトモキセチンの継続投与群とプラセボ切替え群に無作為割付した。 治験期間 III の間に再燃の基準に合致した患者は治験を中止した。</p>
症例数	<p>治験期間 I：計画 500 例、スクリーニング 644 例 治験期間 II：組入れ 604 例 治験期間 III：無作為割付 416 例（アトモキセチン群 292 例、プラセボ群 124 例）</p>
症例数設定の根拠	<p>治験期間 III の開始時に少なくとも 250 例を無作為割付（アトモキセチン群 200 例、プラセボ群 50 例）できる症例が治験を継続する症例数として設定した。この症例数では再発までの時間のハザード比がアトモキセチン 0.75、プラセボ 1.5 で指数分布すると仮定すると治験期間 III の開始から再発までの時間の投与群間の差の検出力が約 85% となる。</p>
主な選択基準	<p>(1) 年齢が 6 歳以上 15 歳未満で、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 (ADHD) の診断基準を満たした患者 (2) ADHD RS-IV-Parent : Inv. のスコアが病型に対応する年齢別 / 性別基準値の +1.5 SD 以上の患者 (3) 治験期間 II で反応の基準を満たした患者（レスポnder）を治験期間 III に無作為割付けした（反応の基準：概括 ADHD 重症度が 2 段階以上改善かつ ADHD RS-IV-Parent : Inv. 総スコアがベースラインから 25% 以上減少）。</p>

治験薬、用量及び投与方法	アトモキセチン 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、40 mg カプセル及びプラセボカプセル。アトモキセチン 0.5～1.8 mg/kg/日及びプラセボを1日2回投与
投与期間	治験期間 II：約 10 週間、治験期間 III：約 66 週間
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目を治験期間 III における無作為割付から再燃までの日数とし、再燃例の定義は、概括 ADHD 重症度が 2 段階以上悪化及び 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%又はそれ以上に戻った患者とした。</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 (ECG)。健康面の結果：Child Health Questionnaire (CHQ) を用いて身体的及び心理社会的健康度を評価した。</p>
解析方法	<p><u>有効性</u> 主要有効性評価項目である再燃までの日数は、Kaplan-Meier 法を用い、投与群間の分布の差は Wilcoxon 法を用いて解析した。主要有効性評価項目の副次的解析には Log-rank 検定及び比例ハザード解析を用いた。</p> <p><u>安全性</u> 連続変数であるバイタルサイン、臨床検査値及び ECG パラメータは、投与群別にベースラインから最終観察時までの変化量を計算した。欠測データは last observation carried forward (LOCF) 法を用いて処理した。治療効果に関する連続変数は分散分析 (ANOVA) モデルを用いて評価し、投与群内の変化は Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて解析した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 間隔の異常について、カテゴリー基準を満たす患者の割合を投与群別に計算した。カテゴリー変数に関しては、治療効果を Fisher の直接確率法を用いて評価した。</p>
実施医療機関	本治験は欧州を中心とする 14 カ国の 33 施設において 33 名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日

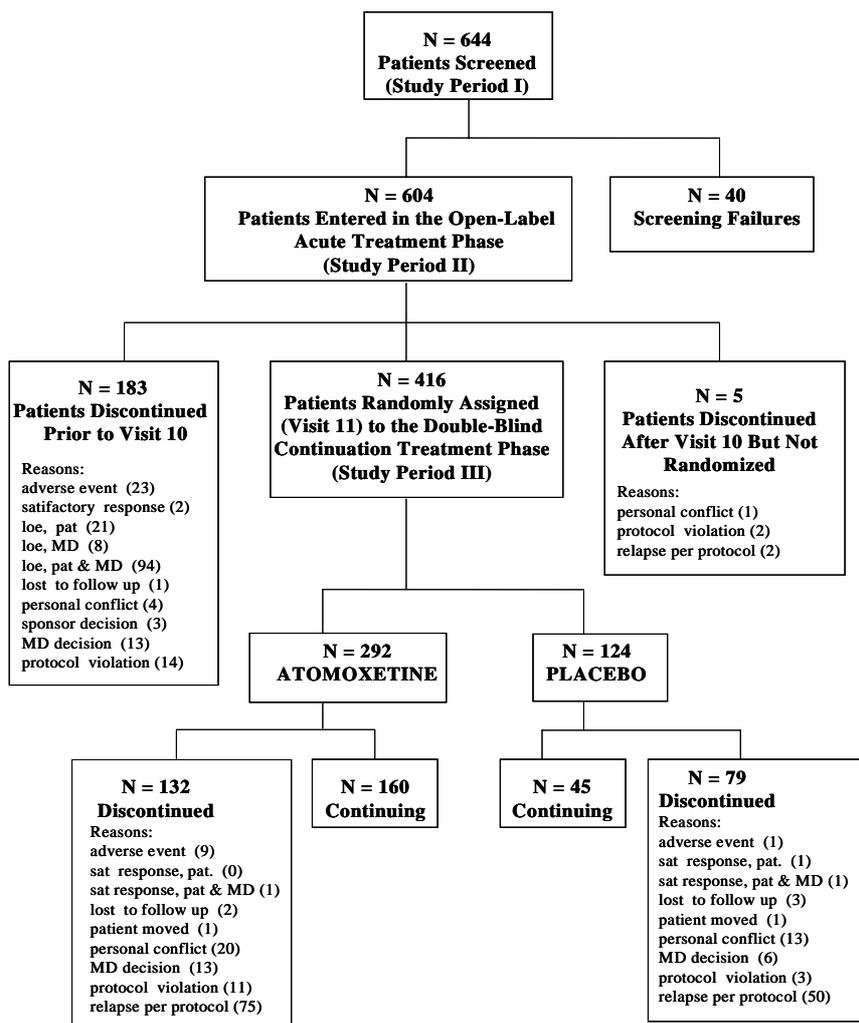
## 2 患者の内訳

本治験に 644 例を組入れ、604 例に非盲検にてアトモキセチンを投与した。このうち 421 例が治験期間 II を完了したが、治験期間 III の無作為割付の前に 5 例が治験を中止し、治験期間 III にはアトモキセチン継続投与群 292 例及びプラセボ投与群 124 例を無作為割付けした。Visit 22 (約 9 ヶ月後) における治験継続例数は、アトモキセチン群 54.8% (160/292) 及びプラセボ群 36.3% (45/124) であった。

治験期間 II の中止理由の内訳を表 1、治験期間 III の中止理由の内訳を表 2 に示す。

604 例中 421 例 (69.7%) が治験期間 II を完了した。最も多い中止理由は、効果不十分 123 例 (20.4%) であり、23 例 (3.8%) が有害事象により中止した。

治験期間 III における頻度の高い中止理由は、治験実施計画書の定義に基づく再燃 (125 例、30.0%)、個人的コンフリクト又は患者の意思 (33 例、7.9%)、医師の判断 (19 例、4.6%) であった。また、10 例 (2.4%) が有害事象により中止した。統計学的に有意な差を認めた中止理由は再燃であり、アトモキセチン群に比べてプラセボ群が有意に多くの患者が再燃により中止した。



Abbreviations: loe=lack of efficacy; MD=physician decision; pat=patient decision; sat=satisfactory.  
Source Data: RMP.B4ZO.LYAFCTRM.INTERIM2(DE12700F); RMP.B4ZO.LYAFCTRM.INTERIM2(RD1A201U);  
RMP.B4ZO.LYAFCTRM.INTERIM2(FQDISS3); RMP.B4ZO.LYAFCTRM.INTERIM2(RD1A1022)

図 1 患者の内訳

[CSR表 LYAF.10.1.]

表 1 中止理由の内訳（治験期間 II）

中止理由	アトモキセチン (N=604)	
	n (%)	
有害事象	23	(3.8)
十分な効果、患者及び医師の判断	2	(0.3)
効果不十分、患者の判断	21	(3.5)
効果不十分、医師の判断	8	(1.3)
効果不十分、患者及び医師の判断	94	(15.6)
患者との連絡不能（経過観察脱落）	1	(0.2)
個人的コンフリクト又は患者の意思	4	(0.7)
依頼者の判断	3	(0.5)
医師の判断	13	(2.2)
治験実施計画書違反	14	(2.3)
治験期間 II 完了	421	(69.7)

[CSR 表 LYAF.10.2.]

表 2 中止理由の内訳（治験期間 III）

中止理由	アトモキセチン群 (N=292)		プラセボ群 (N=124)		合計 (N=416)		p 値*
	n (%)		n (%)		n (%)		
有害事象	9	(3.1)	1	(0.8)	10	(2.4)	0.293
十分な効果、患者の判断	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	
十分な効果、患者及び医師の判断	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.5)	0.508
患者との連絡不能（経過観察脱落）	2	(0.7)	3	(2.4)	5	(1.2)	0.159
患者の転居	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.5)	0.508
個人的コンフリクト又は患者の意思	20	(6.8)	13	(10.5)	33	(7.9)	0.235
医師の判断	13	(4.5)	6	(4.8)	19	(4.6)	0.803
治験実施計画書違反	11	(3.8)	3	(2.4)	14	(3.4)	0.569
再燃、治験実施計画書の定義に基づく	75	(25.7)	50	(40.3)	125	(30.0)	0.003
治験期間 III を継続	160	(54.8)	45	(36.3)	205	(49.3)	0.001

\* 解析は Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYAF.10.3.]

組入れ症例 604 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 1 例を除いた 603 例とした。安全性解析対象集団は治験薬を 1 回以上服用した 604 例全例とした。

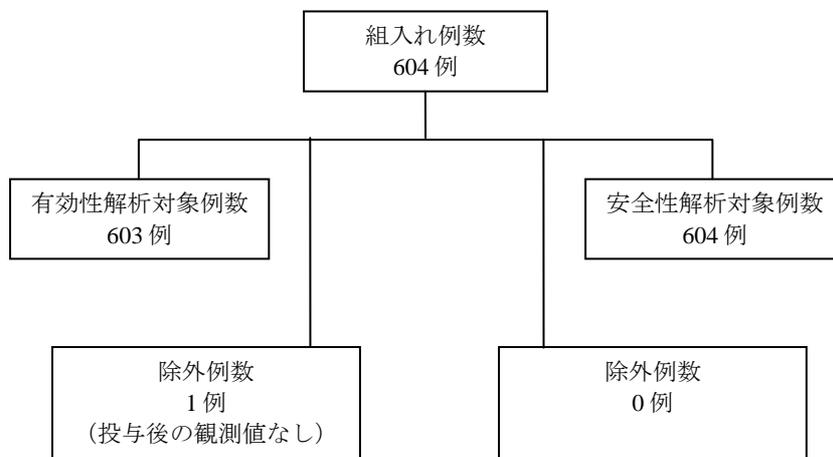


図 2 LYAF 試験の有効性及び安全性解析対象集団

### 3 患者背景

治験期間 II の組入れ症例の人口統計学的及びその他の患者特性を表 3 に示す。604 例のうち、男性 541 例 (89.6%) 及び女性 63 例 (10.4%)、白色人種 584 例 (96.7%)、中枢刺激薬の治療歴のない患者 263 例 (43.5%)、反抗挑戦性障害を併存する患者 275 例 (45.5%)、大うつ病性障害を併存する患者 9 例 (1.5%)、CYP2D6 の低代謝能 (PM) 患者は 39 例 (6.5%) であった。AD/HD の病型別では混合型 450 例 (74.5%)、不注意優勢型 124 例 (20.5%) 及び多動性－衝動性優勢型 30 例 (5.0%) であった。平均年齢は 10.2 歳 (5.9～15.7 歳) であった。

表 3 患者背景

項目	アトモキセチン (N=604)
性別：症例数. (%)	604
女性	63 (10.4)
男性	541 (89.6)
人種：症例数. (%)	604
アフリカ系	4 (0.7)
西アジア人	1 (0.2)
白色人種	584 (96.7)
東/東南アジア人	1 (0.2)
ヒスパニック系	1 (0.2)
その他	13 (2.2)
年齢（歳）	604
平均値	10.24
中央値	10.21
標準偏差	2.25
最小値	5.91
最大値	15.72
身長（cm）	600
平均値	141.71
中央値	141.00
標準偏差	14.44
最小値	110.00
最大値	191.50
不明	4
体重（kg）	604
平均値	37.31
中央値	34.45
標準偏差	12.64
最小値	19.20
最大値	97.00
不明	0
AD/HD サブタイプ	604
多動性-衝動性優勢型	30 (5.0)
不注意優勢型	124 (20.5)
混合型	450 (74.5)
不明	0
中枢刺激薬治療歴	604
無	263 (43.5)
有	341 (56.5)

[CSR表 LYAF.11.1.]

## 4 有効性

### 4.1 主要評価項目

主要有効性評価は、無作為割付 9 ヶ月後の投与群間の再燃率の比較であり、再燃までの日数を Kaplan-Meier 法により解析した。再燃の定義は、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの治験期間 II のベースライン値の 90%以上になった場合、及び概括 ADHD 重症度が治験期間 II の終了時より 2 Visit 以上連続して 2 段階以上の悪化が見られることとした。

治験期間 III におけるアトモキセチン群とプラセボ群の Kaplan-Meier 生存曲線による再燃率の比較を図 3 に示す。アトモキセチン群に比べてプラセボ群は統計学的に有意に

再燃率が高く ( $p=0.013$ 、Wilcoxon 検定)、短期投与で反応が認められた患者にアトモキセチンを継続投与することにより、再燃防止効果が得られることが確認された。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した再燃までの期間の平均値 (日数 ± 標準偏差) は、アトモキセチン群  $227.65 \pm 5.88$  日、プラセボ群  $158.11 \pm 7.92$  日であった。

また、治験期間 III 終了時における推定再燃率は、アトモキセチン群 19.0%、プラセボ群 36.9%であった (Log-Rank  $p$  値= 0.008)。

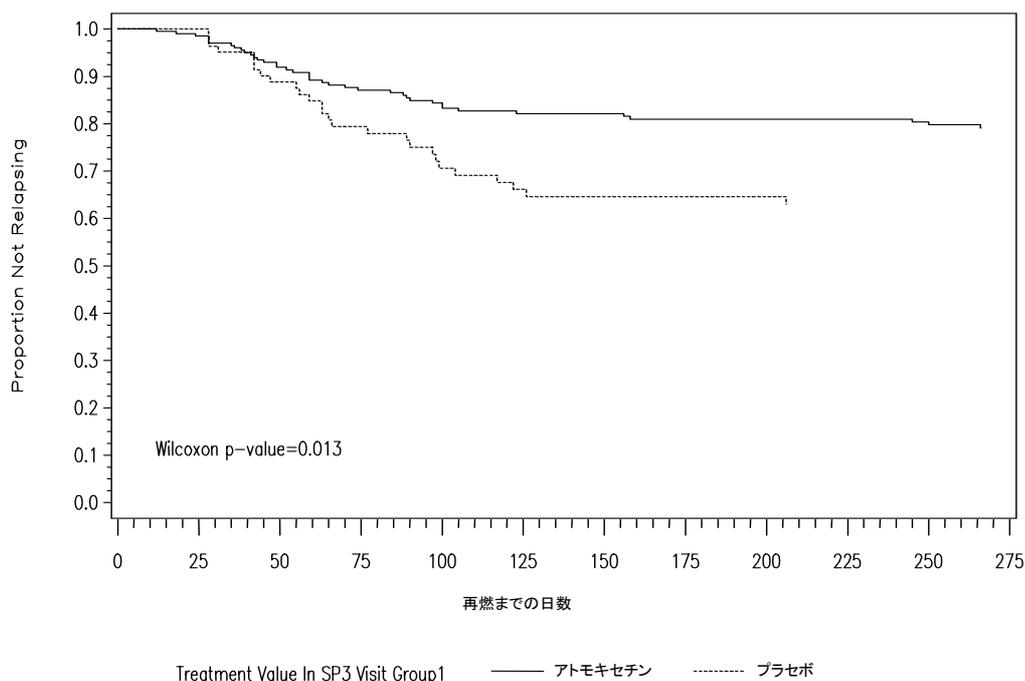


図 3 治験期間 III における再燃率の推移

[CSR 図 LYAF.11.1.]

#### 4.2 副次的評価項目

ADHD RS-IV-Parent : Inv スコア及び ADHD 概括重症度の治験期間 III における変化を表 4 に示す。アトモキセチン群、プラセボ群ともにスコアは長期投与期間中に増加したが、ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコア、多動性-衝動性サブタイプスコア及び不注意サブタイプスコア (それぞれ  $p<0.001$ )、並びに ADHD 概括重症度 ( $p=0.003$ ) のいずれにおいても、アトモキセチン群はプラセボ群に比べて症状の悪化が統計学的に有意に少なかった。

すなわち、効果が得られた患者に対するアトモキセチンの継続投与により、再燃又は一部の症状が再燃する可能性が低いことが明らかになった。

表 4 ADHD RS-IV-Parent : Inv スコア及び ADHD 概括重症度の変化 ( 治験期間 III )

評価項目	投与群	ベースライン値			最終観察時での変化量		投与群間 p 値*
		n	平均値	SD	平均値	SD	
ADHD RS-IV 総スコア	アトモキセチン	290	15.774	9.589	6.799	13.642	<0.001
	プラセボ	123	15.712	9.957	12.270	14.305	
ADHD RS-IV 多動性サブタイプスコア	アトモキセチン	290	7.204	5.519	3.103	7.049	<0.001
	プラセボ	123	7.106	5.453	5.861	7.414	
ADHD RS-IV 不注意サブタイプスコア	アトモキセチン	290	8.570	5.068	3.696	7.389	<0.001
	プラセボ	123	8.607	5.369	6.410	7.714	
概括 ADHD 重症度	アトモキセチン	290	2.266	1.016	0.862	1.594	0.003
	プラセボ	123	2.195	0.929	1.358	1.584	

\* 解析はモデルに治験医師及び治療の項を含む TypeIII 平方和の分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAF.11.12.]

## 5 安全性

### 5.1 有害事象

治験期間 II 及び III における有害事象の要約を表 5 に示す。治験期間中の死亡例はなく、治験中止に至った有害事象は、治験期間 II に 23 例、治験期間 III に 10 例（アトモキセチン群 9 例、プラセボ群 1 例）で発現した。

表 5 有害事象の要約 ( 治験期間 II 及び III )

有害事象 <sup>a</sup>	症例数 (%)		
	治験期間 II	治験期間 III	
	アトモキセチン n=604	アトモキセチン群 n=292	プラセボ群 n=124
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	12 (2.0%)	5 (1.7%)	2 (1.6%)
有害事象による中止	23 (3.8%)	9 (3.1%)	1 (0.8)
有害事象	485 (80.3%) <sup>b</sup>	191 (65.6%)	66 (53.7%)

<sup>a</sup> 患者は複数のカテゴリでカウントされることがある。

<sup>b</sup> データベースの更新により新規の解析では 486 例 (80.5%) となっている。

[CSR 表 LYAF.12.4.]

#### 5.1.1 比較的良好に見られる有害事象

試験期間 II において、アトモキセチンが投与された 604 例中 486 例 (80.5%) に 1 件以上の有害事象が認められた。高い頻度 (10%以上) で認められた有害事象は、頭痛、食欲減退、予想外の治療反応、食欲不振、悪心であり、他の治験で認められた事象と同様であった。

表 6 比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）の要約 - 治験期間 II

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

5%以上の発現率で認められた事象を頻度の高い順に示した。

[新規の解析]

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

アトモキセチン群に高い頻度（10%以上）に認められた有害事象は、頭痛及び鼻咽頭炎であった。アトモキセチン群に 5%以上の発現率で認められ、かつプラセボ群との間に有意差が認められた事象は胃腸炎（アトモキセチン群 7.9%、プラセボ群 2.4%、 $p=0.044$ ）のみであった。

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

表 7 比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）の要約 - 治験期間 III

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

アトモキセチン群において、5%以上の発現率、又はプラセボ群との間に有意差が認められた事象を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]

## 5.2 バイタルサイン

治験期間 III のバイタルサインの平均変化量に関し、拡張期血圧、脈拍数及び体重においてアトモキセチン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 8 バイタルサインの変化の要約 (治験期間 III)

評価項目	投与群	ベースライン値			最終観察時での変化量		投与群間 p 値*
		n	平均値	SD	平均値	SD	
拡張期血圧 (mmHg)	アトモキセチン	290	67.669	8.444	0.893	10.163	0.002
	プラセボ	123	67.528	9.036	-2.508	10.311	
収縮期血圧 (mmHg)	アトモキセチン	290	106.572	11.748	-0.226	11.114	0.268
	プラセボ	123	106.443	11.898	-1.541	10.752	
脈拍数 (bpm)	アトモキセチン	290	87.016	11.250	-1.121	12.808	<0.001
	プラセボ	123	88.732	13.852	-8.402	13.474	
体重 (kg)	アトモキセチン	290	38.339	13.093	1.248	2.383	<0.001
	プラセボ	123	36.518	11.847	3.316	3.587	
身長 (cm)	アトモキセチン	279	144.286	14.350	2.462	2.163	0.088
	プラセボ	112	142.707	14.412	2.896	2.504	
体温 (°C)	アトモキセチン	290	36.479	0.486	-0.022	0.542	0.208
	プラセボ	123	36.477	0.435	-0.094	0.480	

\* 解析はモデルに治験医師及び治療の項を含む TypeIII 平方和の分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAF.12.11.]

## 5.3 有害事象の一覧

治験期間 II において発現したすべての有害事象の器官分類別一覧を表 9、治験期間 III におけるすべての有害事象の一覧を器官分類別投与群別に表 10 に示す。

表 9 器官分類別有害事象の一覧 (治験期間 II)

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		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	485 (80.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	119 (19.7)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	5 (0.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	599 (99.2)
リンパ節炎 NOS*	Lymphadenitis NOS	2 (0.3)
リンパ節症	Lymphadenopathy	2 (0.3)
低色素性貧血	Hypochromic anaemia	1 (0.2)
心臓障害	Cardiac disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	43 (7.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	561 (92.9)
頻脈 NOS*	Tachycardia NOS	17 (2.8)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	13 (2.2)
動悸	Palpitations	8 (1.3)
洞性不整脈	Sinus arrhythmia	3 (0.5)
狭心症	Angina pectoris	1 (0.2)
チアノーゼ NOS*	Cyanosis NOS	1 (0.2)
僧帽弁逸脱	Mitral valve prolapse	1 (0.2)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	1 (0.2)
上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	1 (0.2)

(続く)

表 9 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1 (0.2)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	603 (99.8)
先天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome congenital	1 (0.2)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	14 (2.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	590 (97.7)
耳痛	Ear pain	7 (1.2)
乗物酔い	Motion sickness	6 (1.0)
耳垢栓塞	Cerumen impaction	1 (0.2)
回転性めまい	Vertigo	1 (0.2)
眼障害	Eye disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	14 (2.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	590 (97.7)
眼痛	Eye pain	4 (0.7)
結膜炎	Conjunctivitis	2 (0.3)
調節障害	Accommodation disorder	1 (0.2)
眼瞼炎	Blepharitis	1 (0.2)
結膜刺激	Conjunctival irritation	1 (0.2)
眼の障害NOS*	Eye disorder NOS	1 (0.2)
眼刺激	Eye irritation	1 (0.2)
眼そう痒症	Eye pruritus	1 (0.2)
流涙増加	Lacrimation increased	1 (0.2)
散瞳	Mydriasis	1 (0.2)
視覚障害NOS*	Visual disturbance NOS	1 (0.2)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	188 (31.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	416 (68.9)
悪心	Nausea	63 (10.4)
嘔吐NOS*	Vomiting NOS	46 (7.6)
上腹部痛	Abdominal pain upper	45 (7.5)
腹痛NOS*	Abdominal pain NOS	44 (7.3)
便秘	Constipation	22 (3.6)
下痢NOS*	Diarrhoea NOS	15 (2.5)
胃腸炎NOS*	Gastroenteritis NOS	9 (1.5)
消化不良	Dyspepsia	6 (1.0)
歯痛	Toothache	5 (0.8)
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	4 (0.7)
口内乾燥	Dry mouth	3 (0.5)
虫垂炎	Appendicitis	2 (0.3)
胃食道逆流性疾患	Gastroesophageal reflux disease	2 (0.3)
下腹部痛	Abdominal pain lower	1 (0.2)
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	1 (0.2)
呼気臭	Breath odour	1 (0.2)
鼓腸	Flatulence	1 (0.2)
食中毒NOS*	Food poisoning NOS	1 (0.2)
歯肉炎	Gingivitis	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	Hypoesthesia oral	1 (0.2)
腸閉塞NOS*	Intestinal obstruction NOS	1 (0.2)
軟便*	Loose stools	1 (0.2)

(続く)

表 9 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		n (%)
胃腸障害（続き）	Gastrointestinal disorders	
食道障害NOS*	Oesophageal disorder NOS	1 (0.2)
胃不快感	Stomach discomfort	1 (0.2)
口内炎	Stomatitis	1 (0.2)
歯の障害NOS*	Tooth disorder NOS	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態	General disorders and administration site conditions	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	154 (25.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	450 (74.5)
予想外の薬剤治療効果*	Unexpected therapeutic drug effect	75 (12.4)
疲労	Fatigue	43 (7.1)
発熱	Pyrexia	22 (3.6)
胸痛	Chest pain	10 (1.7)
無力症	Asthenia	8 (1.3)
嗜眠	Lethargy	7 (1.2)
疲労増悪*	Fatigue aggravated	4 (0.7)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	3 (0.5)
口渇	Thirst	3 (0.5)
転倒	Fall	2 (0.3)
冷感	Feeling cold	2 (0.3)
倦怠感	Malaise	2 (0.3)
胸部圧迫感*	Chest pressure sensation	1 (0.2)
歩行困難	Difficulty in walking	1 (0.2)
異常感	Feeling abnormal	1 (0.2)
熱感	Feeling hot	1 (0.2)
歩行異常*	Gait abnormal	1 (0.2)
疼痛NOS*	Pain NOS	1 (0.2)
呼吸性ため息	Respiratory sighs	1 (0.2)
異物感NOS*	Sensation of foreign body NOS	1 (0.2)
免疫系障害	Immune system disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	4 (0.7)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	600 (99.3)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	3 (0.5)
節足動物刺傷アレルギー	Allergy to arthropod sting	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	112 (18.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	492 (81.5)
インフルエンザ	Influenza	26 (4.3)
上気道感染NOS*	Upper respiratory tract infection NOS	18 (3.0)
ウイルス感染NOS*	Viral infection NOS	13 (2.2)
急性扁桃炎NOS*	Tonsillitis acute NOS	7 (1.2)
気道感染NOS*	Respiratory tract infection NOS	6 (1.0)
耳の感染症NOS*	Ear infection NOS	5 (0.8)
副鼻腔炎NOS*	Sinusitis NOS	4 (0.7)
感染NOS*	Infection NOS	3 (0.5)
中耳炎NOS*	Otitis media NOS	3 (0.5)
水痘	Varicella	3 (0.5)
単純ヘルペス	Herpes simplex	2 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	2 (0.3)
皮膚感染	Skin infection	2 (0.3)
扁桃炎	Tonsillitis	2 (0.3)

(続く)

表 9 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		n (%)
感染症および寄生虫症（続き）	Infections and infestations	
膀胱感染NOS*	Bladder infection NOS	1 (0.2)
感染性クroup	Croup infectious	1 (0.2)
感染性皮膚炎	Dermatitis infected	1 (0.2)
皮膚糸状菌症NOS*	Dermatophytosis NOS	1 (0.2)
蟯虫症	Enterobiasis	1 (0.2)
眼感染症NOS*	Eye infection NOS	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎NOS*	Gastroenteritis viral NOS	1 (0.2)
胃腸感染NOS*	Gastrointestinal infection NOS	1 (0.2)
歯肉感染	Gingival infection	1 (0.2)
蠕虫感染NOS*	Helminthic infection NOS	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染NOS*	Herpes viral infection NOS	1 (0.2)
膿痂疹NOS*	Impetigo NOS	1 (0.2)
限局性感染	Localised infection	1 (0.2)
ライム病	Lyme disease	1 (0.2)
ムンプス	Mumps	1 (0.2)
爪床感染NOS*	Nail bed infection NOS	1 (0.2)
外耳炎NOS*	Otitis externa NOS	1 (0.2)
急性中耳炎NOS*	Otitis media acute NOS	1 (0.2)
慢性中耳炎NOS*	Otitis media chronic NOS	1 (0.2)
滲出性中耳炎NOS*	Otitis media serous NOS	1 (0.2)
腸管寄生虫感染	Parasitic infection intestinal	1 (0.2)
咽頭扁桃炎	Pharyngotonsillitis	1 (0.2)
肺炎NOS*	Pneumonia NOS	1 (0.2)
ウイルス性気道感染NOS*	Respiratory tract infection viral NOS	1 (0.2)
敗血症NOS*	Sepsis NOS	1 (0.2)
歯膿瘍	Tooth abscess	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染NOS*	Upper respiratory tract infection viral NOS	1 (0.2)
尿路感染NOS*	Urinary tract infection NOS	1 (0.2)
外陰部炎	Vulvitis	1 (0.2)
外陰部陰炎NOS*	Vulvovaginitis NOS	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	27 (4.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	577 (95.5)
四肢損傷NOS*	Limb injury NOS	5 (0.8)
動物咬傷	Animal bite	2 (0.3)
節足動物咬傷	Arthropod bite	2 (0.3)
頭部損傷	Head injury	2 (0.3)
靭帯損傷NOS*	Ligament injury NOS	2 (0.3)
眼窩周囲血腫	Periorbital haematoma	2 (0.3)
偶発的過量投与	Accidental overdose	1 (0.2)
節足動物刺傷	Arthropod sting	1 (0.2)
脳振盪	Concussion	1 (0.2)
顔面損傷	Face injury	1 (0.2)
前腕骨折	Forearm fracture	1 (0.2)
眼内異物	Foreign body in eye	1 (0.2)
手骨折	Hand fracture	1 (0.2)
低体温	Hypothermia	1 (0.2)
損傷NOS*	Injury NOS	1 (0.2)

(続く)

表 9 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）	Injury, poisoning and procedural complications	
関節捻挫	Joint sprain	1 (0.2)
裂傷	Laceration	1 (0.2)
口腔内損傷	Mouth injury	1 (0.2)
処置後痛*	Post procedural pain	1 (0.2)
交通事故	Road traffic accident	1 (0.2)
皮膚裂傷	Skin laceration	1 (0.2)
軟部組織損傷 NOS*	Soft tissue injury NOS	1 (0.2)
臨床検査	Investigations	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	64 (10.6)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	540 (89.4)
体重減少	Weight decreased	24 (4.0)
心電図変化 NOS*	Electrocardiogram change NOS	20 (3.3)
心電図異常 NOS*	Electrocardiogram abnormal NOS	4 (0.7)
心拍数増加	Heart rate increased	3 (0.5)
血圧低下	Blood pressure decreased	2 (0.3)
肝機能検査 NOS 異常*	Liver function tests NOS abnormal	2 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加*	Blood alkaline phosphatase NOS increased	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1 (0.2)
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	Blood thyroid stimulating hormone decreased	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.2)
体温低下	Body temperature decreased	1 (0.2)
体温上昇	Body temperature increased	1 (0.2)
心電図 QT 延長	Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.2)
心電図異常 T 波	Electrocardiogram T wave abnormal	1 (0.2)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	1 (0.2)
QRS 軸異常	QRS axis abnormal	1 (0.2)
尿浸透圧上昇	Urine osmolarity increased	1 (0.2)
体重増加	Weight increased	1 (0.2)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	184 (30.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	420 (69.5)
食欲減退 NOS*	Appetite decreased NOS	110 (18.2)
食欲不振	Anorexia	64 (10.6)
食欲亢進 NOS*	Appetite increased NOS	10 (1.7)
糖尿病 NOS*	Diabetes mellitus NOS	1 (0.2)
食物欲求	Food craving	1 (0.2)
低血糖症 NOS*	Hypoglycaemia NOS	1 (0.2)
多飲症	Polydipsia	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	19 (3.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	585 (96.9)
筋痙攣*	Muscle cramp	4 (0.7)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	3 (0.5)
筋痛	Myalgia	3 (0.5)

(続く)

表 9 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）	Musculoskeletal and connective tissue disorders	
四肢痛*	Pain in limb	3 (0.5)
関節痛	Arthralgia	2 (0.3)
背部痛	Back pain	2 (0.3)
足部痛*	Pain in foot	2 (0.3)
成長痛	Growing pains	1 (0.2)
局所腫脹	Local swelling	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	4 (0.7)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	600 (99.3)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	4 (0.7)
神経系障害	Nervous system disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	169 (28.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	435 (72.0)
頭痛	Headache	120 (19.9)
傾眠	Somnolence	25 (4.1)
浮動性めまい	Dizziness	20 (3.3)
体位性めまい	Dizziness postural	4 (0.7)
振戦	Tremor	4 (0.7)
過眠症	Hypersomnia	3 (0.5)
錯感覚	Paraesthesia	3 (0.5)
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	3 (0.5)
鎮静	Sedation	3 (0.5)
血管迷走神経性発作*	Vasovagal attack	2 (0.3)
アカシジア	Akathisia	1 (0.2)
注意力障害	Disturbance in attention	1 (0.2)
味覚異常	Dysgeusia	1 (0.2)
蟻走感	Formication	1 (0.2)
肋間神経痛	Intercostal neuralgia	1 (0.2)
片頭痛NOS*	Migraine NOS	1 (0.2)
ねごと	Sleep talking	1 (0.2)
失神	Syncope	1 (0.2)
精神障害	Psychiatric disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	210 (34.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	394 (65.2)
易刺激性	Irritability	52 (8.6)
攻撃性	Aggression	23 (3.8)
不眠症	Insomnia	22 (3.6)
睡眠障害NOS*	Sleep disorder NOS	20 (3.3)
拒絶症	Negativism	19 (3.1)
チック	Tic	14 (2.3)
感情不安定	Affect lability	12 (2.0)
うつ病	Depression	12 (2.0)
初期不眠症	Initial insomnia	12 (2.0)
涙ぐむ	Tearfulness	10 (1.7)
気分動揺	Mood swings	9 (1.5)
抑うつ気分	Depressed mood	8 (1.3)
中期不眠症	Middle insomnia	8 (1.3)
不安	Anxiety	7 (1.2)

(続く)

表 9 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		n (%)
精神障害（続き）	Psychiatric disorders	
早朝覚醒	Early morning awakening	7 (1.2)
反抗挑戦性障害	Oppositional defiant disorder	7 (1.2)
怒り	Anger	6 (1.0)
情動障害NOS*	Emotional disturbance NOS	6 (1.0)
歯ぎしり	Bruxism	4 (0.7)
悪夢	Nightmare	4 (0.7)
攻撃性亢進*	Aggression aggravated	3 (0.5)
激越	Agitation	3 (0.5)
不快気分	Dysphoria	3 (0.5)
緊張	Tension	3 (0.5)
異常行動NOS*	Abnormal behaviour NOS	2 (0.3)
泣き	Crying	2 (0.3)
言葉もれ	Logorrhoea	2 (0.3)
社会逃避行動	Social avoidant behaviour	2 (0.3)
凝視	Staring	2 (0.3)
思考異常	Thinking abnormal	2 (0.3)
アルコール症	Alcoholism	1 (0.2)
無感情	Apathy	1 (0.2)
好戦的態度	Belligerence	1 (0.2)
強迫行為	Compulsions	1 (0.2)
錯乱状態	Confusional state	1 (0.2)
現実感消失	Derealisation	1 (0.2)
解離性障害NOS*	Dissociative disorder NOS	1 (0.2)
易興奮性	Excitability	1 (0.2)
感情の平板化	Flat affect	1 (0.2)
敵意	Hostility	1 (0.2)
軽躁	Hypomania	1 (0.2)
衝動行為NOS*	Impulsive behaviour NOS	1 (0.2)
精神障害NOS*	Mental disorder NOS	1 (0.2)
気分変動NOS*	Mood alteration NOS	1 (0.2)
強迫観念	Obsessive thoughts	1 (0.2)
パニック発作	Panic attack	1 (0.2)
人格変化	Personality change	1 (0.2)
恐怖症	Phobia	1 (0.2)
精神性的障害NOS*	Psychosexual disorder NOS	1 (0.2)
落ち着きのなさ	Restlessness	1 (0.2)
登校拒否	School refusal	1 (0.2)
自尊心肥大	Self esteem inflated	1 (0.2)
常同症	Stereotypy	1 (0.2)
自殺念慮	Suicidal ideation	1 (0.2)
抜毛癖	Trichotillomania	1 (0.2)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	10 (1.7)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	594 (98.3)
遺尿	Enuresis	7 (1.2)
無尿	Anuria	1 (0.2)
蛋白尿	Proteinuria	1 (0.2)
尿失禁	Urinary incontinence	1 (0.2)

（続く）

表 9 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		n (%)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	2 (0.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	602 (99.7)
月経障害 NOS*	Menstrual disorder NOS	1 (0.2)
精巣痛	Testicular pain	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	137 (22.7)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	467 (77.3)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	56 (9.3)
咳嗽	Cough	29 (4.8)
咽頭炎	Pharyngitis	29 (4.8)
気管支炎 NOS*	Bronchitis NOS	11 (1.8)
鼻出血	Epistaxis	11 (1.8)
鼻炎 NOS*	Rhinitis NOS	7 (1.2)
鼻漏	Rhinorrhoea	6 (1.0)
喘息 NOS*	Asthma NOS	5(0.8)
呼吸困難 NOS*	Dyspnoea NOS	3 (0.5)
アレルギー性鼻炎 NOS*	Rhinitis allergic NOS	3 (0.5)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	2 (0.3)
嗄声*	Hoarseness	1 (0.2)
喉頭炎 NOS*	Laryngitis NOS	1 (0.2)
鼻閉	Nasal congestion	1 (0.2)
鼻潰瘍	Nasal ulcer	1 (0.2)
後鼻漏	Postnasal drip	1 (0.2)
湿性咳嗽	Productive cough	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	1 (0.2)
くしゃみ	Sneezing	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	48 (7.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	556 (92.1)
発疹 NOS*	Rash NOS	10 (1.7)
挫傷	Contusion	6 (1.0)
そう痒症	Pruritus	5 (0.8)
多汗*	Sweating increased	5 (0.8)
湿疹	Eczema	4 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	3 (0.5)
皮膚炎 NOS*	Dermatitis NOS	2 (0.3)
紅斑	Erythema	2 (0.3)
ざ瘡 NOS*	Acne NOS	1 (0.2)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	1 (0.2)
皮膚乾燥	Dry skin	1 (0.2)
ヘノッホ・シェンライン紫斑病	Henoch-Schonlein purpura	1 (0.2)
全身性そう痒症	Pruritus generalised	1 (0.2)
紅斑性皮疹	Rash erythematous	1 (0.2)
斑状皮疹	Rash macular	1 (0.2)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (0.2)
皮膚亀裂	Skin fissures	1 (0.2)
皮膚刺激	Skin irritation	1 (0.2)
皮膚反応	Skin reaction	1 (0.2)
蕁麻疹 NOS*	Urticaria NOS	1 (0.2)

(続く)

表 9 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 II）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=604)
		n (%)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	4 (0.7)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	600 (99.3)
歯科手術 NOS*	Dental operation NOS	1 (0.2)
耳チューブ挿入	Ear tube insertion	1 (0.2)
ヘルニア修復 NOS*	Hernia repair NOS	1 (0.2)
精巣固定	Orchidopexy	1 (0.2)
陰茎手術 NOS*	Penile operation NOS	1 (0.2)
血管障害	Vascular disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	20 (3.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	584 (96.7)
高血圧 NOS*	Hypertension NOS	8 (1.3)
潮紅	Flushing	3 (0.5)
蒼白	Pallor	2 (0.3)
末梢冷感	Peripheral coldness	2 (0.3)
ほてり NOS*	Hot flushes NOS	1 (0.2)
低血圧 NOS*	Hypotension NOS	1 (0.2)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	1 (0.2)
末梢循環不全	Peripheral circulatory failure	1 (0.2)
レイノー現象	Raynaud's phenomenon	1 (0.2)

MedDRA PT Ver9.0 MedDRA LLT Ver9.0

[CSR Table LYAF.14.19.]

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=291)	プラセボ (N=123)	合計 (N=414)	p 値*
		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	191 (65.6)	66 (53.7)	257 (62.1)	0.027
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	100 (34.4)	57 (46.3)	157 (37.9)	0.027
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	5 (1.7)	0	5 (1.2)	0.328
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	286 (98.3)	123 (100)	409 (98.8)	0.328
リンパ節症	Lymphadenopathy	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
好中球減少症	Neutropenia	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
好中球増加症	Neutrophilia	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
心臓障害	Cardiac disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	6 (2.1)	3 (2.4)	9 (2.2)	0.729
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	285 (97.9)	120 (97.6)	405 (97.8)	0.729
洞性徐脈	Sinus bradycardia	0	2 (1.6)	2 (0.5)	0.088
洞性頻脈	Sinus tachycardia	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
頻脈 NOS*	Tachycardia NOS	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
動悸	Palpitations	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	290 (99.7)	123 (100)	413 (99.8)	1.00
トゥレット病	Tourette's disorder	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	8 (2.7)	2 (1.6)	10 (2.4)	0.730
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	283 (97.3)	121 (98.4)	404 (97.6)	0.730
耳痛	Ear pain	5 (1.7)	2 (1.6)	7 (1.7)	1.00
乗物酔い	Motion sickness	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
耳鳴	Tinnitus	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
回転性めまい	Vertigo	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
眼障害	Eye disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)	0.674
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	286 (98.3)	122 (99.2)	408 (98.6)	0.674

(続く)

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=291)	プラセボ <sup>*</sup> (N=123)	合計 (N=414)	p 値 <sup>*</sup>
		n (%)	n (%)	n (%)	
眼障害（続き）	Eye disorders				
結膜炎	Conjunctivitis	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)	1.00
乱視	Astigmatism	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
眼痛	Eye pain	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
胃腸障害	Gastrointestinal disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	70 (24.1)	13 (10.6)	83 (20.0)	0.002
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	221 (75.9)	110 (89.4)	331 (80.0)	0.002
胃腸炎 NOS <sup>*</sup>	Gastroenteritis NOS	23 (7.9)	3 (2.4)	26 (6.3)	0.044
嘔吐 NOS <sup>*</sup>	Vomiting NOS	22 (7.6)	4 (3.3)	26 (6.3)	0.122
下痢 NOS <sup>*</sup>	Diarrhoea NOS	11 (3.8)	2 (1.6)	13 (3.1)	0.361
上腹部痛	Abdominal pain upper	12 (4.1)	0	12 (2.9)	0.022
腹痛 NOS <sup>*</sup>	Abdominal pain NOS	11 (3.8)	1 (0.8)	12 (2.9)	0.120
悪心	Nausea	8 (2.7)	2 (1.6)	10 (2.4)	0.730
歯痛	Toothache	4 (1.4)	2 (1.6)	6 (1.4)	1.00
便秘	Constipation	5 (1.7)	0	5 (1.2)	0.328
消化不良	Dyspepsia	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (1.0)	1.00
胃食道逆流性疾患	Gastroesophageal reflux disease	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
小腸炎	Enteritis	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
鼓腸	Flatulence	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
食中毒 NOS <sup>*</sup>	Food poisoning NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
胃炎 NOS <sup>*</sup>	Gastritis NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
鼠径ヘルニア NOS <sup>*</sup>	Inguinal hernia NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
軟便 <sup>*</sup>	Loose stools	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
嚥下痛	Odynophagia	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
胃不快感	Stomach discomfort	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
全身障害および投与局所状態	General disorders and administration site conditions				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	36 (12.4)	7 (5.7)	43 (10.4)	0.051
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	255 (87.6)	116 (94.3)	371 (89.6)	0.051
発熱	Pyrexia	9 (3.1)	5 (4.1)	14 (3.4)	0.568
疲労	Fatigue	8 (2.7)	2 (1.6)	10 (2.4)	0.730
予想外の薬剤治療効果 <sup>*</sup>	Unexpected therapeutic drug effect	5 (1.7)	0	5 (1.2)	0.328
嗜眠	Lethargy	3 (1.0)	0	3 (0.7)	0.558
無力症	Asthenia	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
胸痛	Chest pain	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
転倒	Fall	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
熱感	Feeling hot	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
口渇	Thirst	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
異常感	Feeling abnormal	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
冷感	Feeling cold	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
意味不明な障害 NOS <sup>*</sup>	Ill-defined disorder NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
悪寒 <sup>*</sup>	Rigors	1 (0.3)	0	1 (0.2)	

(続く)

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）（続き）

	Preferred Term	アトモキサチン (N=291)	プラセボ (N=123)	合計 (N=414)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
免疫系障害	Immune system disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	7 (2.4)	1 (0.8)	8 (1.9)	0.445
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	284 (97.6)	122 (99.2)	406 (98.1)	0.445
季節性アレルギー	Seasonal allergy	3 (1.0)	0	3 (0.7)	0.558
過敏症 NOS*	Hypersensitivity NOS	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
複合アレルギー	Multiple allergies	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
アレルギー性浮腫 NOS*	Allergic oedema NOS	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
感染症および寄生虫症	Infections and infestations				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	65 (22.3)	22 (17.9)	87 (21.0)	0.356
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	226 (77.7)	101 (82.1)	327 (79.0)	0.356
インフルエンザ	Influenza	20 (6.9)	8 (6.5)	28 (6.8)	1.00
上気道感染 NOS*	Upper respiratory tract infection NOS	13 (4.5)	2 (1.6)	15 (3.6)	0.249
ウイルス感染 NOS*	Viral infection NOS	6 (2.1)	2 (1.6)	8 (1.9)	1.00
副鼻腔炎 NOS*	Sinusitis NOS	5 (1.7)	2 (1.6)	7 (1.7)	1.00
気道感染 NOS*	Respiratory tract infection NOS	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)	0.674
膿痂疹 NOS*	Impetigo NOS	4 (1.4)	1 (0.8)	5 (1.2)	1.00
中耳炎 NOS*	Otitis media NOS	4 (1.4)	1 (0.8)	5 (1.2)	1.00
扁桃炎	Tonsillitis	2 (0.7)	2 (1.6)	4 (1.0)	0.586
耳の感染症 NOS*	Ear infection NOS	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)	1.00
ウイルス性胃腸炎 NOS*	Gastroenteritis viral NOS	3 (1.0)	0	3 (0.7)	0.558
胃腸感染 NOS*	Gastrointestinal infection NOS	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
限局性感染	Localised infection	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
麻疹	Measles	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
外耳炎 NOS*	Otitis externa NOS	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
ウイルス性気道感染 NOS*	Respiratory tract infection viral NOS	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
水痘	Varicella	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
急性気管支炎 NOS*	Bronchitis acute NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
感染性湿疹	Eczema infected	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
足真菌感染 NOS*	Foot infection fungal NOS	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
せつ	Furuncle	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
ジアルジア症	Giardiasis	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
歯肉膿瘍	Gingival abscess	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
蠕虫感染 NOS*	Helminthic infection NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
単純ヘルペス	Herpes simplex	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
伝染性単核症	Infectious mononucleosis	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
注射部位感染	Injection site infection	1 (0.3)	0	1 (0.2)	

(続く)

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）（続き）

	Preferred Term	アトモキサチン (N=291)	プラセボ (N=123)	合計 (N=414)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
感染症および寄生虫症 (続き)	Infections and infestations				
髄膜炎	Meningitis	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
ムンプス	Mumps	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
歯髄炎	Pulpitis dental	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
尿路感染NOS*	Urinary tract infection NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
創傷感染	Wound infection	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications				
1 件以上の有害事象が 認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	22 (7.6)	10 (8.1)	32 (7.7)	0.842
有害事象が認められな かった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	269 (92.4)	113 (91.9)	382 (92.3)	0.842
四肢損傷NOS*	Limb injury NOS	4 (1.4)	4 (3.3)	8 (1.9)	0.245
頭部損傷	Head injury	1 (0.3)	3 (2.4)	4 (1.0)	0.081
自傷	Self mutilation	3 (1.0)	0	3 (0.7)	0.558
擦過傷NOS*	Abrasion NOS	0	2 (1.6)	2 (0.5)	0.088
節足動物刺傷	Arthropod sting	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
第 2 度熱傷	Burns second degree	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
手骨折	Hand fracture	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
足関節部骨折	Ankle fracture	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
背部損傷NOS*	Back injury NOS	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
眼外傷NOS*	Eye injury NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
顔面損傷	Face injury	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
足骨折	Foot fracture	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
損傷NOS*	Injury NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
関節脱臼	Joint dislocation	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
関節捻挫	Joint sprain	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
頸部損傷NOS*	Neck injury NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
外傷性疼痛の増強*	Pain trauma activated	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
処置後痛*	Post procedural pain	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
引っかき傷	Scratch	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
皮膚裂傷	Skin laceration	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
軟部組織損傷NOS*	Soft tissue injury NOS	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
熱傷	Thermal burn	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
脛骨骨折	Tibia fracture	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
創傷NOS*	Wound NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
臨床検査	Investigations				
1 件以上の有害事象が 認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	24 (8.2)	9 (7.3)	33 (8.0)	0.844
有害事象が認められな かった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	267 (91.8)	114 (92.7)	381 (92.0)	0.844
体重減少	Weight decreased	7 (2.4)	0	7 (1.7)	0.109
心電図変化NOS*	Electrocardiogram change NOS	3 (1.0)	2 (1.6)	5 (1.2)	0.636
体重増加	Weight increased	1 (0.3)	3 (2.4)	4 (1.0)	0.081
体温上昇	Body temperature increased	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)	1.00

(続く)

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=291)	プラセボ <sup>a</sup> (N=123)	合計 (N=414)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
臨床検査（続き）	Investigations				
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
バリウム飲み込み	Barium swallow	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
気管支鏡検査	Bronchoscopy	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
心電図異常 NOS*	Electrocardiogram abnormal NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
心電図 P R 短縮	Electrocardiogram PR shortened	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
心電図 Q R S 群延長	Electrocardiogram QRS complex prolonged	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
心電図 S T - T 部分異常	Electrocardiogram ST-T segment abnormal	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
上部消化管内視鏡検査	Endoscopy upper gastrointestinal tract	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
γ グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
心拍数増加	Heart rate increased	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
肝機能検査 NOS 異常*	Liver function tests NOS abnormal	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
食道内圧測定	Oesophageal manometry	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
血小板数増加	Platelet count increased	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
尿中蛋白陽性	Protein urine present	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
QRS 軸異常	QRS axis abnormal	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	30 (10.3)	10 (8.1)	40 (9.7)	0.587
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	261 (89.7)	113 (91.9)	374 (90.3)	0.587
食欲減退 NOS*	Appetite decreased NOS	12 (4.1)	2 (1.6)	14 (3.4)	0.247
食欲不振	Anorexia	13 (4.5)	0	13 (3.1)	0.013
食欲亢進 NOS*	Appetite increased NOS	4 (1.4)	8 (6.5)	12 (2.9)	0.008
食物不耐性 NOS*	Food intolerance NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	11 (3.8)	6 (4.9)	17 (4.1)	0.595
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	280 (96.2)	117 (95.1)	397 (95.9)	0.595
関節痛	Arthralgia	1 (0.3)	2 (1.6)	3 (0.7)	0.212

（続く）

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）（続き）

	Preferred Term	アトモキサチン (N=291)	プラセボ <sup>a</sup> (N=123)	合計 (N=414)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
筋骨格系および結合組織障害（続き）	Musculoskeletal and connective tissue disorders				
単径部痛	Groin pain	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
筋痛	Myalgia	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
背部痛	Back pain	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
胸壁痛*	Chest wall pain	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
顔面痛	Facial pain	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
関節腫脹	Joint swelling	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
下肢の変形	Lower limb deformity	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
筋痙攣*	Muscle cramp	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
筋力低下NOS*	Muscle weakness NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
頸部痛	Neck pain	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
足部痛*	Pain in foot	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
顎痛	Pain in jaw	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
四肢痛*	Pain in limb	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
腱炎	Tendonitis	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0.297
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	291 (100)	122 (99.2)	413 (99.8)	0.297
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
神経系障害	Nervous system disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	49 (16.8)	13 (10.6)	62 (15.0)	0.131
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	242 (83.2)	110 (89.4)	352 (85.0)	0.131
頭痛	Headache	37 (12.7)	12 (9.8)	49 (11.8)	0.506
片頭痛NOS*	Migraine NOS	5 (1.7)	0	5 (1.2)	0.328
失神	Syncope	3 (1.0)	0	3 (0.7)	0.558
浮動性めまい	Dizziness	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
体位性めまい	Dizziness postural	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
異常感覚	Dysaesthesia	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
過眠症	Hypersomnia	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
錯感覚	Paraesthesia	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
ねごと	Sleep talking	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
傾眠	Somnolence	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
斜頸	Torticollis	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
振戦	Tremor	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
精神障害	Psychiatric disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	62 (21.3)	24 (19.5)	86 (20.8)	0.791
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	229 (78.7)	99 (80.5)	328 (79.2)	0.791
易刺激性	Irritability	17 (5.8)	4 (3.3)	21 (5.1)	0.334

（続く）

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=291)	プラセボ (N=123)	合計 (N=414)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
精神障害（続き）	Psychiatric disorders				
不眠症	Insomnia	6 (2.1)	4 (3.3)	10 (2.4)	0.492
拒絶症	Negativism	6 (2.1)	4 (3.3)	10 (2.4)	0.492
攻撃性	Aggression	6 (2.1)	2 (1.6)	8 (1.9)	1.00
反抗挑戦性障害	Oppositional defiant disorder	6 (2.1)	0	6 (1.4)	0.186
睡眠障害 NOS*	Sleep disorder NOS	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)	0.674
チック	Tic	4 (1.4)	2 (1.6)	6 (1.4)	1.00
初期不眠症	Initial insomnia	4 (1.4)	1 (0.8)	5 (1.2)	1.00
異常行動 NOS*	Abnormal behaviour NOS	1 (0.3)	3 (2.4)	4 (1.0)	0.081
情動障害 NOS*	Emotional disturbance NOS	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (1.0)	1.00
社会的行為障害 NOS*	Disturbance in social behaviour NOS	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)	1.00
アルコール症	Alcoholism	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
不安	Anxiety	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
泣き	Crying	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
抑うつ気分	Depressed mood	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
うつ病	Depression	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
不快気分	Dysphoria	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
大うつ病 NOS*	Major depressive disorder NOS	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
気分動揺	Mood swings	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
悪夢	Nightmare	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
パニック発作	Panic attack	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
睡眠時遊行症	Sleep walking	0	2 (1.6)	2 (0.5)	0.088
感情不安定	Affect lability	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
非社会的行動	Asocial behaviour	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
注意喚起行動	Attention-seeking behaviour	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
好戦的態度	Belligerence	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
気晴らし食い	Binge eating	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
歯ぎしり	Bruxism	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
うつ病の増悪*	Depression aggravated	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
抑うつ症状	Depressive symptom	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
対象への恐怖*	Fear, focus	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
故意の自傷行為	Intentional self-injury	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
リビドー亢進	Libido increased	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
中期不眠症	Middle insomnia	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
気分変動 NOS*	Mood alteration NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
強迫観念	Obsessive thoughts	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
強迫性障害	Obsessive-compulsive disorder	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
人格変化	Personality change	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
精神的障害 NOS*	Psychosexual disorder NOS	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
落ち着きのなさ	Restlessness	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
登校拒否	School refusal	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
自尊心低下	Self esteem decreased	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
睡眠驚愕	Sleep terror	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
ストレス症状*	Stress symptoms	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
涙ぐむ	Tearfulness	0	1 (0.8)	1 (0.2)	

(続く)

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=291)	プラセボ (N=123)	合計 (N=414)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	2 (0.7)	5 (4.1)	7 (1.7)	0.027
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	289 (99.3)	118 (95.9)	407 (98.3)	0.027
遺尿	Enuresis	1 (0.3)	4 (3.3)	5 (1.2)	0.029
蛋白尿	Proteinuria	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
頻尿*	Urinary frequency	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	68 (23.4)	24 (19.5)	92 (22.2)	0.439
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	223 (76.6)	99 (80.5)	322 (77.8)	0.439
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	31 (10.7)	15 (12.2)	46 (11.1)	0.732
咽頭炎	Pharyngitis	18 (6.2)	2 (1.6)	20 (4.8)	0.048
咳嗽	Cough	13 (4.5)	4 (3.3)	17 (4.1)	0.787
気管支炎 NOS*	Bronchitis NOS	6 (2.1)	3 (2.4)	9 (2.2)	0.729
鼻出血	Epistaxis	4 (1.4)	2 (1.6)	6 (1.4)	1.00
喉頭炎 NOS*	Laryngitis NOS	3 (1.0)	2 (1.6)	5 (1.2)	0.636
鼻炎 NOS*	Rhinitis NOS	4 (1.4)	0	4 (1.0)	0.323
鼻閉	Nasal congestion	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
鼻漏	Rhinorrhoea	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
喘息 NOS*	Asthma NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
呼吸困難 NOS*	Dyspnoea NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
閉塞性気道疾患 NOS*	Obstructive airways disorder NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
アレルギー性鼻炎 NOS*	Rhinitis allergic NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
喘鳴	Wheezing	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	23 (7.9)	7 (5.7)	30 (7.2)	0.536
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	268 (92.1)	116 (94.3)	384 (92.8)	0.536
挫傷	Contusion	4 (1.4)	1 (0.8)	5 (1.2)	1.00
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	3 (1.0)	2 (1.6)	5 (1.2)	0.636
湿疹	Eczema	4 (1.4)	1 (0.8)	5 (1.2)	1.00
発疹 NOS*	Rash NOS	4 (1.4)	0	4 (1.0)	0.323
そう痒症	Pruritus	3 (1.0)	0	3 (0.7)	0.558
皮膚乾燥	Dry skin	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
多形紅斑	Erythema multiforme	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
蕁麻疹 NOS*	Urticaria NOS	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
ざ瘡 NOS*	Acne NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
紅斑	Erythema	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
紅色汗疹	Heat rash	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
皮膚病変 NOS*	Skin lesion NOS	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
皮膚線条	Skin striae	0	1 (0.8)	1 (0.2)	
尋常性白斑	Vitiligo	0	1 (0.8)	1 (0.2)	

(続く)

表 10 器官分類別投与群別有害事象の一覧（治験期間 III）（続き）

	Preferred Term	アトモキサチン (N=291)	プラセボ (N=123)	合計 (N=414)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
外科および内科処置	Surgical and medical procedures				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	9 (3.1)	1 (0.8)	10 (2.4)	0.293
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	282 (96.9)	122 (99.2)	404 (97.6)	0.293
抜歯 NOS*	Tooth extraction NOS	3 (1.0)	0	3 (0.7)	0.558
歯矯正	Orthodontic procedure	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
疣贅切除	Wart excision	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)	0.506
歯科治療 NOS*	Dental treatment NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
胃底部造瘻術*	Fundoplication	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
免疫	Immunisation	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
経鼻的上顎洞開放	Intra-nasal antrostomy	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
マラリア予防	Malaria prophylaxis	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
副鼻腔手術 NOS*	Sinus operation NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
縫合	Suture insertion	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
鼻甲介切除	Turbinectomy	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
血管障害	Vascular disorders				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	2 (0.7)	0	2 (0.5)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	289 (99.3)	123 (100)	412 (99.5)	1.00
出血 NOS*	Haemorrhage NOS	1 (0.3)	0	1 (0.2)	
蒼白	Pallor	1 (0.3)	0	1 (0.2)	

\* Fisher の直接確率法を用いて算出した。  
MedDRA PT Ver9.0 MedDRA LLT Ver9.0

[CSR Table LYAF.14.21.]

#### 5.4 臨床検査値異常

基準値範囲を逸脱した臨床検査値の要約を表 11 に示す。

表 11 臨床検査値異常を示した患者の割合

検査項目		PLA			TMX			p 値
		N	n	(%)	N	n	(%)	
1 件以上の臨床検査値異常	有	113	71	(62.8)	275	180	(65.5)	0.641
ヘマトクリット	高値*	108	6	(5.6)	265	2	(0.8)	0.009
	低値**	100	9	(9.0)	236	20	(8.5)	0.835
血色素量	高値*	107	2	(1.9)	265	1	(0.4)	0.200
	低値**	107	7	(6.5)	261	5	(1.9)	0.045
赤血球	高値*	109	2	(1.8)	267	2	(0.7)	0.583
	低値**	109	2	(1.8)	263	4	(1.5)	1.000
白血球	高値*	108	1	(0.9)	267	5	(1.9)	0.678
	低値**	104	6	(5.8)	254	14	(5.5)	1.000
桿状核好中球	高値*	109	0	(0.0)	268	0	(0.0)	
	低値**	109	0	(0.0)	268	0	(0.0)	
分葉核好中球	高値*	109	1	(0.9)	265	4	(1.5)	1.000
	低値**	106	3	(2.8)	265	9	(3.4)	1.000
リンパ球	高値*	109	0	(0.0)	267	0	(0.0)	
	低値**	108	1	(0.9)	266	1	(0.4)	0.495
単球	高値*	109	0	(0.0)	267	3	(1.1)	0.560
	低値**	109	0	(0.0)	268	3	(1.1)	0.560
好酸球	高値*	101	4	(4.0)	250	16	(6.4)	0.454
	低値**	109	0	(0.0)	268	0	(0.0)	
好塩基球	高値*	108	0	(0.0)	268	1	(0.4)	1.000
	低値**	109	0	(0.0)	268	0	(0.0)	
平均赤血球容積	高値*	109	2	(1.8)	267	0	(0.0)	0.083
	低値**	90	7	(7.8)	205	16	(7.8)	1.000
血小板	高値*	98	6	(6.1)	244	28	(11.5)	0.164
	低値**	108	0	(0.0)	267	0	(0.0)	
赤血球形態学的検査	異常***	93	0	(0.0)	203	0	(0.0)	
尿比重	高値*	107	3	(2.8)	258	11	(4.3)	0.765
	低値**	111	5	(4.5)	262	12	(4.6)	1.000
糖定性	異常***	112	0	(0.0)	273	0	(0.0)	
尿沈渣	異常***	75	0	(0.0)	203	0	(0.0)	
蛋白定性	異常***	105	9	(8.6)	246	26	(10.6)	0.698
尿中亜硝酸塩	異常***	113	0	(0.0)	272	1	(0.4)	1.000
AST(GOT)	高値*	109	4	(3.7)	268	4	(1.5)	0.236
	低値**	112	0	(0.0)	273	1	(0.4)	1.000
ALT (GPT)	高値*	108	3	(2.8)	269	3	(1.1)	0.360
	低値**	112	0	(0.0)	273	0	(0.0)	
クレアチンキナーゼ	高値*	111	3	(2.7)	268	5	(1.9)	0.697
	低値**	112	0	(0.0)	274	0	(0.0)	
アルカリフォスファターゼ	高値*	102	3	(2.9)	259	5	(1.9)	0.692
	低値**	112	0	(0.0)	274	2	(0.7)	1.000
γ-GTP	高値*	110	0	(0.0)	273	2	(0.7)	1.000
	低値**	112	0	(0.0)	274	0	(0.0)	
尿素窒素	高値*	112	0	(0.0)	273	0	(0.0)	
	低値**	112	0	(0.0)	273	0	(0.0)	
カルシウム	高値*	99	12	(12.1)	262	19	(7.3)	0.145
	低値**	112	0	(0.0)	274	0	(0.0)	
無機リン	高値*	109	8	(7.3)	268	4	(1.5)	0.007
	低値**	111	0	(0.0)	273	1	(0.4)	1.000
ナトリウム	高値*	110	2	(1.8)	271	2	(0.7)	0.328
	低値**	111	0	(0.0)	274	0	(0.0)	
カリウム	高値*	111	0	(0.0)	274	5	(1.8)	0.327
	低値**	112	0	(0.0)	274	0	(0.0)	
クロール	高値*	111	0	(0.0)	274	1	(0.4)	1.000
	低値**	111	1	(0.9)	274	0	(0.0)	0.288
総蛋白	高値*	110	0	(0.0)	272	2	(0.7)	1.000
	低値**	112	1	(0.9)	274	0	(0.0)	0.290
アルブミン	高値*	101	7	(6.9)	252	23	(9.1)	0.673
	低値**	112	0	(0.0)	274	0	(0.0)	

(続く)

表 11 臨床検査値異常を示した患者の割合（続き）

検査項目		PLA			TMX			p 値
		N	n	(%)	N	n	(%)	
血糖(随時)	高値*	110	0	(0.0)	274	0	(0.0)	0.559
	低値**	111	0	(0.0)	270	3	(1.1)	
尿酸	高値*	111	7	(6.3)	270	5	(1.9)	0.046
	低値**	109	1	(0.9)	270	5	(1.9)	0.678
総コレステロール	高値*	92	3	(3.3)	237	25	(10.5)	0.045
	低値**	103	9	(8.7)	251	9	(3.6)	0.061
重炭酸塩	高値*	112	0	(0.0)	274	0	(0.0)	0.241
	低値**	112	4	(3.6)	269	4	(1.5)	
クレアチニン	高値*	107	8	(7.5)	263	22	(8.4)	1.000
	低値**	112	0	(0.0)	274	0	(0.0)	
総ビリルビン	高値*	102	0	(0.0)	264	5	(1.9)	0.328
	低値**	106	0	(0.0)	266	0	(0.0)	
潜血反応	異常***	112	1	(0.9)	269	2	(0.7)	1.000

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

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上限を下回った症例

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

異常有： 治験薬投与例のうち、少なくとも1つの検査項目で異常高値、異常低値、異常値になった症例

p 値： Fisher 正確検定に基づき算出された。

[S38\_LAB\_LYAF.tsv]

## 6 まとめ

LYAF 試験の主要目的は、アトモксеチンを非盲検下で約 10 週間投与し、レスポндаーとなった患者を対象として、52 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験により、「無作為割付された日から再燃するまでの日数」を指標として、アトモксеチンとプラセボを比較することである。

6 歳以上 15 歳未満の AD/HD 患者を対象として、604 例が非盲検下で約 10 週間アトモксеチンが投与された。そのうち 416 例がアトモксеチン群 (292 例) 又はプラセボ群 (124 例) に無作為割付され、52 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験に移行した。

有効性の主要評価項目である再燃するまでの日数は、アトモксеチン群において 227.65 日 (標準偏差：5.88 日)、プラセボ群において 158.11 日 (標準偏差：7.92 日) であり、両群の差は統計学的に有意であった ( $p=0.013$ )。

安全性については、本試験で認められた安全性及び忍容性のプロファイルは先行して実施された長期投与試験と同様であり、アトモксеチンの長期投与の安全性を支持する結果であった。

以上、アトモксеチンの長期投与の有効性及び安全性を確認した。

### B4Z-MC-LYAI 試験

#### 6歳以上のAD/HD患者を対象としたアトモセチンの長期投与、非盲検、安全性試験

##### 1 治験デザイン及び計画の概要

目的	先行するアトモセチンの治験に参加し完了した患者を対象として継続投与における長期安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	最長 8 年のアトモセチン投与の長期安全性及び忍容性を検討する非盲検、非無作為化試験
治験期間	治験期間 I：先行する治験でアトモセチン以外の治験薬が投与された患者に対する短期（約 1 週間）の投与量調整期間 治験期間 II：投与量固定化期間（約 2 週間）及び反応（レスポンス）の評価期間（約 30 日間） 治験期間 III：反応例に対する長期継続投与期間
症例数	組入れ症例数：1,321 例 治験期間 III の継続症例数：873 例
主な選択基準	(1) 先行するアトモセチン治験に参加し、治験を完了した患者。患者がアトモセチン投与群であったか否かは不問。 (2) 先行するアトモセチン治験の参加時に、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版™ (DSM-IV™) の注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) の診断基準を満たした 6 歳以上 18 歳未満の患者
治験薬、用量及び投与方法	アトモセチン 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg 及び 40 mg カプセル：用量は体重に基づいて漸増し、最大用量を 1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日として、1 日 1 回又は 2 回投与した。カプセルはボトルに入れて交付した。
投与期間	最長 8 年
評価項目	<u>有効性</u> ADHD RS-IV-Parent：Inv の総スコア、T スコア及びサブスケールスコア  <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG
解析方法	平均値、標準偏差などの記述要約統計、ベースラインから最終観察時までの平均変化量に対して両側 95%信頼区間を求め、Wilcoxon の符号付き順位検定を実施した。欠測値は last-observation-carried-forward (LOCF) 法を用いて処理した。
実施医療機関	本治験は北米、欧州を中心とした世界 14 カ国の 114 施設において 114 名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日（カットオフ日）

##### 2 患者の内訳

本治験に 1,321 例を組入れた。中止理由を治験期間 I、II 及び III を集計して表 1 に示す。計 151 例 (11.4%) が効果不十分、43 例 (3.3%) が有害事象のために中止した。カットオフ時点において 873 例 (66.1%) が治験継続中であった。

表 1 中止理由の要約（治験期間 I、II、及び III）

主な中止理由	組入れ症例数 (N=1,321)	
	n	(%)
有害事象	43	(3.3)
効果不十分	151	(11.4)
患者の転居又は経過観察不能	100	(7.6)
治験実施計画書違反	27	(2.0)
十分な効果	2	(0.2)
その他	125	(9.5)
治験継続中	873	(66.1)

[CSR 表 LYAI.4.1.]

組入れ症例 1321 例のうち、有効性解析対象集団は治験薬投与前後の両方の観測値が揃わなかった 657 例を除いた 664 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 14 例を除いた 1307 例とした。

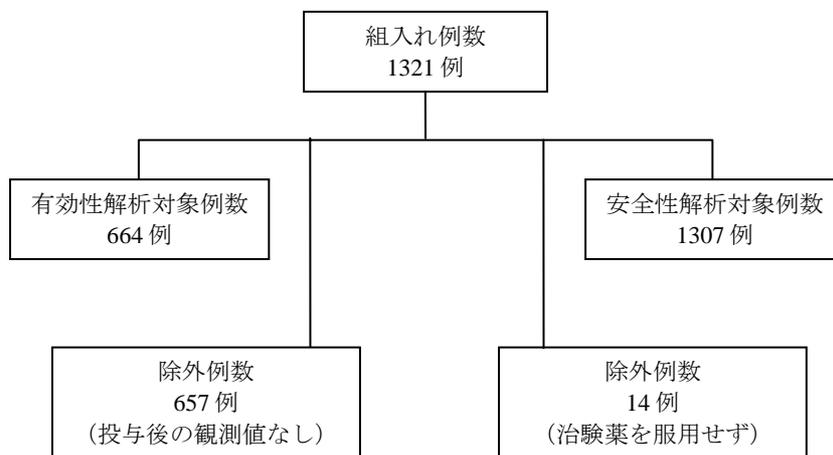


図 1 LYAI 試験の有効性及び安全性解析対象集団

### 3 患者背景

組入れ症例 1,321 例の人口統計学的特性を表 2 に示す。男性が 1,023 例（77.4%）、白色人種が 1,111 例（84.1%）と大半を占めた。AD/HD のサブタイプ別では、混合型 874 例（66.3%）及び不注意優勢型 354 例（26.9%）であった。

表 2 人口統計学的特性の要約

項目	症例数 (N=1,321)
性別：症例数 (%)	1,321
女性	298 (22.6)
男性	1,023 (77.4)
人種：症例数 (%)	1321
アフリカ系	93 (7.0)
白色人種	1,111 (84.1)
東/東南アジア人	8 (0.6)
ヒスパニック系	61 (4.6)
その他	48 (3.6)
年齢 (歳)	1321
平均値	11.51
中央値	11.34
標準偏差	2.60
最小値	6.32
最大値	18.46
AD/HD サブタイプ	1321
多動性/衝動性優勢型	36 (2.7)
不注意優勢型	354 (26.9)
混合型	874 (66.3)
適用不可	54 (4.1)
不明	3

[PDF Interim P5313 & 5315]

#### 4 有効性

有効性の主要評価項目を 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とした。治験期間 III における変化を表 3 に示す。ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアが平均 2.9 増加したが、症状の重症度に臨床的に重要な変化は認められず、最終観察時の T-スコア 53.5 は正常集団の平均 T-スコアの 1 SD (標準偏差) 以内であった。

本試験はプラセボ対照ではなく、有効性に関して最終的な結論は得られていないが、短期投与時に得られた薬剤の反応は、長期投与中も維持することができていた。

表 3 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア、T-スコア及びサブタイプスコアの変化  
(治験期間 III)

項目	n	ベースライン		最終観察時		変化量				p 値*
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	
総スコア	664	10.8	6.7	13.7	9.0	2.9	7.9	2.3	3.4	<0.001
T-スコア	663	50.6	7.5	53.5	9.6	3.0	8.5	2.3	3.6	<0.001
不注意サブスケールスコア	664	6.7	4.3	8.4	5.4	1.7	4.9	1.3	2.1	<0.001
多動性サブスケールスコア	664	4.1	3.8	5.3	4.9	1.2	4.0	0.9	1.5	<0.001

\*p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

略語：SD = 標準偏差；LCI = 95%信頼区間の下限値；UCI = 95%信頼区間の上限値

[CSR 表 LYAI.4.2.]

## 5 安全性

### 5.1 有害事象

最も多く発現した有害事象は頭痛 NOS であり、25.2%の患者が報告した。しかし、頭痛により中止に至ったのは3例のみであった。その他に多く認められた有害事象は消化器系の事象であり、中止例43例のうち16例(37.2%)が消化器系に関連した有害事象のために中止した。

本治験で認められた有害事象のプロファイルは他の治験で観察されたものと同様であった。治験期間 I、II 及び III における比較的良好に見られた有害事象 (5%以上の発現率) を表4、すべての有害事象を器官分類別一覧を表5に示す。

表4 比較的良好に見られる有害事象 (5%以上の発現率) の要約  
(治験期間 I、II、及び III)

基本語		ATOMOX (N=1,307) n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1,038 (79.4)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	269 (20.6)
頭痛NOS	Headache NOS	329 (25.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	171 (13.1)
咽頭炎	Pharyngitis	168 (12.9)
嘔吐NOS	Vomiting NOS	160 (12.2)
咳嗽	Cough	158 (12.1)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	158 (12.1)
発熱	Pyrexia	129 (9.9)
食欲減退NOS	Appetite decreased NOS	115 (8.8)
嘔気	Nausea	111 (8.5)
上気道感染NOS	Upper respiratory tract infection NOS	111 (8.5)
鼻閉	Nasal congestion	91 (7.0)
易刺激性	Irritability	83 (6.4)
疲労	Fatigue	70 (5.4)

MEDDRA VERSION: 5.0

[CSR表 LYAI.4.4.]

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		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	1038 (79.4)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	269 (20.6)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	17 (1.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1290 (98.7)
リンパ節症	Lymphadenopathy	8 (0.6)
貧血 NOS	Anaemia NOS	4 (0.3)
単核細胞症症候群	Mononucleosis syndrome	3 (0.2)
リンパ節炎 NOS	Lymphadenitis NOS	2 (0.2)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (0.1)
心臓障害	Cardiac disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	14 (1.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1293 (98.9)
頻脈 NOS	Tachycardia NOS	6 (0.5)
動悸	Palpitations	4 (0.3)
僧帽弁逸脱	Mitral valve prolapse	1 (0.1)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	1 (0.1)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	1 (0.1)
三尖弁閉鎖不全症	Tricuspid valve incompetence	1 (0.1)
後天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイ ト症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome acquired	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1 (0.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1306 (99.9)
表皮母斑	Epidermal naevus	1 (0.1)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	46 (3.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1261 (96.5)
耳痛	Ear pain	17 (1.3)
乗物酔い	Motion sickness	10 (0.8)
鼓膜穿孔	Tympanic membrane perforation	4 (0.3)
鼓膜障害 NOS	Tympanic membrane disorder NOS	3 (0.2)
耳垢栓塞	Cerumen impaction	2 (0.2)
中耳内分泌液	Fluid in middle ear	2 (0.2)
耳鳴	Tinnitus	2 (0.2)
ろう NOS	Deafness NOS	1 (0.1)
耳管障害 NOS	Eustachian tube disorder NOS	1 (0.1)
耳管機能障害	Eustachian tube dysfunction	1 (0.1)
聴覚障害	Hearing impaired	1 (0.1)
聴覚過敏	Hyperacusis	1 (0.1)
耳漏	Otorrhoea	1 (0.1)
内分泌障害	Endocrine disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1 (0.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1306 (99.9)
自己免疫性甲状腺炎	Autoimmune thyroiditis	1 (0.1)
甲状腺腫	Goitre	1 (0.1)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
眼障害	Eye disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	61 (4.7)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1246 (95.3)
結膜炎	Conjunctivitis	18 (1.4)
眼痛	Eye pain	5 (0.4)
散瞳	Mydriasis	5 (0.4)
霧視	Vision blurred	5 (0.4)
視覚障害 NOS	Visual disturbance NOS	5 (0.4)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	4 (0.3)
眼そう痒症	Eye pruritus	4 (0.3)
眼球腫脹	Eye swelling	3 (0.2)
眼瞼痙攣	Blepharospasm	2 (0.2)
一過性盲	Blindness transient	2 (0.2)
結膜充血	Conjunctival hyperaemia	2 (0.2)
流涙増加	Lacrimation increased	2 (0.2)
近視	Myopia	2 (0.2)
視力低下	Visual acuity reduced	2 (0.2)
眼の異常感	Abnormal sensation in eye	1 (0.1)
弱視	Amblyopia	1 (0.1)
眼瞼炎	Blepharitis	1 (0.1)
霰粒腫	Chalazion	1 (0.1)
複視	Diplopia	1 (0.1)
眼脂	Eye discharge	1 (0.1)
眼刺激	Eye irritation	1 (0.1)
老視	Presbyopia	1 (0.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	469 (35.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	838 (64.1)
上腹部痛	Abdominal pain upper	171 (13.1)
嘔吐 NOS	Vomiting NOS	160 (12.2)
嘔気	Nausea	111 (8.5)
消化不良	Dyspepsia	64 (4.9)
下痢 NOS	Diarrhoea NOS	52 (4.0)
腹痛 NOS	Abdominal pain NOS	40 (3.1)
便秘	Constipation	32 (2.4)
歯痛	Toothache	17 (1.3)
口腔内痛	Oral pain	13 (1.0)
胃食道逆流性疾患	Gastroesophageal reflux disease	7 (0.5)
口内乾燥	Dry mouth	6 (0.5)
消化器不調	Gastrointestinal upset	6 (0.5)
腹部不快感	Abdominal discomfort	5 (0.4)
軟便	Loose stools	5 (0.4)
虫垂炎	Appendicitis	4 (0.3)
口内炎	Stomatitis	4 (0.3)
口唇のひび割れ	Chapped lips	3 (0.2)
鼓腸	Flatulence	3 (0.2)
腹部硬直	Abdominal rigidity	2 (0.2)
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	2 (0.2)
おくび	Eructation	2 (0.2)
宿便	Faecal impaction	2 (0.2)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
胃腸障害（続き）	Gastrointestinal disorders	
胃潰瘍	Gastric ulcer	2 (0.2)
胃腸障害 NOS	Gastrointestinal disorder NOS	2 (0.2)
肛門周囲そう痒症	Pruritus ani	2 (0.2)
直腸出血	Rectal haemorrhage	2 (0.2)
胃不快感	Stomach discomfort	2 (0.2)
歯の障害 NOS	Tooth disorder NOS	2 (0.2)
下腹部痛	Abdominal pain lower	1 (0.1)
腹部圧痛	Abdominal tenderness	1 (0.1)
口唇炎	Cheilitis	1 (0.1)
消化不良の増悪	Dyspepsia aggravated	1 (0.1)
便失禁	Faecal incontinence	1 (0.1)
便量増加	Faecal volume increased	1 (0.1)
固形便	Faeces hard	1 (0.1)
歯肉障害 NOS	Gingival disorder NOS	1 (0.1)
しゃっくり	Hiccups	1 (0.1)
過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	1 (0.1)
口唇乾燥	Lip dry	1 (0.1)
口腔内出血	Mouth haemorrhage	1 (0.1)
食道痛	Oesophageal pain	1 (0.1)
食道痙攣	Oesophageal spasm	1 (0.1)
口腔粘膜水疱形成	Oral mucosal blistering	1 (0.1)
悪心	Retching	1 (0.1)
唾液腺障害 NOS	Salivary gland disorder NOS	1 (0.1)
舌水疱形成	Tongue blistering	1 (0.1)
舌潰瘍	Tongue ulceration	1 (0.1)
埋伏歯	Tooth impacted	1 (0.1)
歯の脱落	Tooth loss	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	General disorders and administration site conditions	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	286 (21.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1021 (78.1)
発熱	Pyrexia	129 (9.9)
疲労	Fatigue	70 (5.4)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	36 (2.8)
胸痛	Chest pain	25 (1.9)
疼痛 NOS	Pain NOS	18 (1.4)
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	14 (1.1)
疲労増悪	Fatigue aggravated	11 (0.8)
倦怠感	Malaise	11 (0.8)
嗜眠	Lethargy	7 (0.5)
冷感	Feeling cold	5 (0.4)
悪寒	Rigors	4 (0.3)
熱感および冷感	Feeling hot and cold	3 (0.2)
転倒	Fall	2 (0.2)
熱感	Feeling hot	2 (0.2)
口渇	Thirst	2 (0.2)
副作用 NOS	Adverse drug reaction NOS	1 (0.1)
胸部不快感	Chest discomfort	1 (0.1)
胸部絞扼感	Chest tightness	1 (0.1)
歩行困難	Difficulty in walking	1 (0.1)

（続く）

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
全身障害および投与局所様態（続き）	General disorders and administration site conditions	
活力増進	Energy increased	1 (0.1)
異常感	Feeling abnormal	1 (0.1)
びくびく感	Feeling jittery	1 (0.1)
成長遅延	Growth retardation	1 (0.1)
治癒不良	Impaired healing	1 (0.1)
局所の炎症	Inflammation localised	1 (0.1)
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (0.1)
間欠熱	Intermittent pyrexia	1 (0.1)
温度変化不耐症	Temperature intolerance	1 (0.1)
潰瘍 NOS	Ulcer NOS	1 (0.1)
脱力	Weakness	1 (0.1)
免疫系障害	Immune system disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	77 (5.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1230 (94.1)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	47 (3.6)
複合アレルギー	Multiple allergies	15 (1.1)
過敏症 NOS	Hypersensitivity NOS	11 (0.8)
食物アレルギー	Food allergy	2 (0.2)
動物アレルギー	Allergy to animal	1 (0.1)
虫刺されアレルギー	Allergy to insect sting	1 (0.1)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	535 (40.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	772 (59.1)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	158 (12.1)
上気道感染 NOS	Upper respiratory tract infection NOS	111 (8.5)
副鼻腔炎 NOS	Sinusitis NOS	55 (4.2)
インフルエンザ	Influenza	54 (4.1)
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	54 (4.1)
ウイルス性胃腸炎 NOS	Gastroenteritis viral NOS	52 (4.0)
耳の感染症 NOS	Ear infection NOS	49 (3.7)
中耳炎 NOS	Otitis media NOS	28 (2.1)
ウイルス感染 NOS	Viral infection NOS	26 (2.0)
気管支炎 NOS	Bronchitis NOS	21 (1.6)
胃腸炎 NOS	Gastroenteritis NOS	18 (1.4)
外耳炎 NOS	Otitis externa NOS	15 (1.1)
ウイルス性上気道感染 NOS	Upper respiratory tract infection viral NOS	12 (0.9)
扁桃炎 NOS	Tonsillitis NOS	11 (0.8)
単純ヘルペス	Herpes simplex	10 (0.8)
肺炎 NOS	Pneumonia NOS	9 (0.7)
尿路感染 NOS	Urinary tract infection NOS	8 (0.6)
限局性感染	Localised infection	7 (0.5)
水痘	Varicella	7 (0.5)
蜂巣炎	Cellulitis	6 (0.5)
感染性クループ	Croup infectious	6 (0.5)
皮膚糸状菌症 NOS	Dermatophytosis NOS	4 (0.3)
带状疱疹	Herpes zoster	4 (0.3)
膿痂疹 NOS	Impetigo NOS	4 (0.3)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
感染症および寄生虫症（続き）	Infections and infestations	
齲歯 NOS	Tooth caries NOS	4 (0.3)
体部白癬	Body tinea	3 (0.2)
蟯虫症	Enterobiasis	3 (0.2)
伝染性紅斑	Erythema infectiosum	3 (0.2)
マイコプラズマ性肺炎	Pneumonia mycoplasmal	3 (0.2)
歯膿瘍	Tooth abscess	3 (0.2)
膀胱感染 NOS	Bladder infection NOS	2 (0.2)
急性気管支炎 NOS	Bronchitis acute NOS	2 (0.2)
胃腸感染 NOS	Gastrointestinal infection NOS	2 (0.2)
麦粒腫	Hordeolum	2 (0.2)
ライム病	Lyme disease	2 (0.2)
ウイルス性咽頭炎 NOS	Pharyngitis viral NOS	2 (0.2)
気道感染 NOS	Respiratory tract infection NOS	2 (0.2)
レンサ球菌感染 NOS	Streptococcal infection NOS	2 (0.2)
膺真菌症 NOS	Vaginosis fungal NOS	2 (0.2)
細菌感染 NOS	Bacterial infection NOS	1 (0.1)
細菌尿	Bacteriuria	1 (0.1)
ウイルス性結膜炎 NOS	Conjunctivitis viral NOS	1 (0.1)
デング熱	Dengue fever	1 (0.1)
外耳蜂巣炎 NOS	External ear cellulitis NOS	1 (0.1)
外耳感染 NOS	External ear infection NOS	1 (0.1)
細菌性眼感染 NOS	Eye infection bacterial NOS	1 (0.1)
細菌性胃腸炎 NOS	Gastroenteritis bacterial NOS	1 (0.1)
ジアルジア症	Giardiasis	1 (0.1)
感染性歯肉炎 NOS	Gingivitis infection NOS	1 (0.1)
ヘリコバクター感染	Helicobacter infection	1 (0.1)
蠕虫感染 NOS	Helminthic infection NOS	1 (0.1)
下気道感染 NOS	Lower respiratory tract infection NOS	1 (0.1)
マラリア NOS	Malaria NOS	1 (0.1)
麻疹	Measles	1 (0.1)
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	1 (0.1)
爪感染 NOS	Nail infection NOS	1 (0.1)
口腔感染	Oral infection	1 (0.1)
肛門周囲膿瘍	Perianal abscess	1 (0.1)
眼窩周囲蜂巣炎	Periorbital cellulitis	1 (0.1)
咽頭扁桃炎	Pharyngotonsillitis	1 (0.1)
腎盂腎炎 NOS	Pyelonephritis NOS	1 (0.1)
ウイルス性気道感染 NOS	Respiratory tract infection viral NOS	1 (0.1)
疥癬寄生	Scabies infestation	1 (0.1)
猩紅熱	Scarlet fever	1 (0.1)
ブドウ球菌感染 NOS	Staphylococcal infection NOS	1 (0.1)
頭部白癬	Tinea capitis	1 (0.1)
足部白癬	Tinea pedis	1 (0.1)
気管炎 NOS	Tracheitis NOS	1 (0.1)
真菌性尿路感染	Urinary tract infection fungal	1 (0.1)
膺炎	Vaginitis	1 (0.1)
ウイルス性発疹 NOS	Viral rash NOS	1 (0.1)
創傷感染	Wound infection	1 (0.1)

（続く）

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	209 (16.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1098 (84.0)
裂傷	Laceration	27 (2.1)
関節捻挫	Joint sprain	26 (2.0)
四肢損傷 NOS	Limb injury NOS	25 (1.9)
剥離 NOS	Abrasion NOS	24 (1.8)
節足動物咬傷	Arthropod bite	19 (1.5)
処置後痛	Post procedural pain	16 (1.2)
頭部損傷	Head injury	12 (0.9)
手首関節骨折	Wrist fracture	12 (0.9)
動物咬傷	Animal bite	9 (0.7)
熱傷	Thermal burn	9 (0.7)
節足動物刺傷	Arthropod sting	7 (0.5)
上肢の骨折 NOS	Upper limb fracture NOS	7 (0.5)
眼外傷 NOS	Eye injury NOS	5 (0.4)
手骨折	Hand fracture	5 (0.4)
脳振盪	Concussion	4 (0.3)
足骨折	Foot fracture	4 (0.3)
筋挫傷	Muscle strain	4 (0.3)
サンバーン	Sunburn	4 (0.3)
足関節部骨折	Ankle fracture	3 (0.2)
顔面損傷	Face injury	3 (0.2)
関節脱臼	Joint dislocation	3 (0.2)
外傷性疼痛の増強	Pain trauma activated	3 (0.2)
偶発的過量投与	Accidental overdose	2 (0.2)
水疱	Blister	2 (0.2)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	2 (0.2)
熱疲労	Heat exhaustion	2 (0.2)
人による咬傷	Human bite	2 (0.2)
上腕骨骨折	Humerus fracture	2 (0.2)
損傷 NOS	Injury NOS	2 (0.2)
靭帯損傷 NOS	Ligament injury NOS	2 (0.2)
筋肉損傷 NOS	Muscle injury NOS	2 (0.2)
過剰投与 NOS	Overdose NOS	2 (0.2)
ひっかき傷	Scratch	2 (0.2)
軟部組織損傷 NOS	Soft tissue injury NOS	2 (0.2)
腹部損傷 NOS	Abdominal injury NOS	1 (0.1)
偶発的暴露	Accidental exposure	1 (0.1)
動物による引っかき傷	Animal scratch	1 (0.1)
背部損傷 NOS	Back injury NOS	1 (0.1)
骨損傷	Bone injury	1 (0.1)
第 1 度熱傷	Burns first degree	1 (0.1)
第 2 度熱傷	Burns second degree	1 (0.1)
鎖骨骨折	Clavicle fracture	1 (0.1)
圧迫骨折	Compression fracture	1 (0.1)
角膜擦過傷	Corneal abrasion	1 (0.1)
腓骨骨折	Fibula fracture	1 (0.1)
骨折 NOS	Fracture NOS	1 (0.1)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）	Injury, poisoning and procedural complications	
関節靭帯断裂	Joint ligament rupture	1 (0.1)
眼窩周囲血腫	Periorbital haematoma	1 (0.1)
橈骨骨折	Radius fracture	1 (0.1)
交通事故	Road traffic accident	1 (0.1)
皮膚損傷NOS	Skin injury NOS	1 (0.1)
頭蓋骨骨折NOS	Skull fracture NOS	1 (0.1)
表在性異物	Splinter	1 (0.1)
ストレス骨折	Stress fracture	1 (0.1)
腱損傷	Tendon injury	1 (0.1)
治療手技合併症	Therapeutic procedural complication	1 (0.1)
歯牙損傷	Tooth injury	1 (0.1)
ワクチン接種合併症	Vaccination complication	1 (0.1)
創傷NOS	Wound NOS	1 (0.1)
臨床検査	Investigations	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	102 (7.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1205 (92.2)
体重減少	Weight decreased	36 (2.8)
心拍数増加	Heart rate increased	14 (1.1)
体重増加	Weight increased	13 (1.0)
血圧上昇	Blood pressure increased	10 (0.8)
体温上昇	Body temperature increased	6 (0.5)
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	3 (0.2)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	2 (0.2)
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	2 (0.2)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	2 (0.2)
最高血圧上昇	Blood pressure systolic increased	2 (0.2)
心雑音NOS	Cardiac murmur NOS	2 (0.2)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	2 (0.2)
白血球数減少	White blood cell count decreased	2 (0.2)
関節鏡検査	Arthroscopy	1 (0.1)
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 (0.1)
骨生検	Biopsy bone	1 (0.1)
血中カルシウム増加	Blood calcium increased	1 (0.1)
血中コレステロール減少	Blood cholesterol decreased	1 (0.1)
血中ブドウ糖異常	Blood glucose abnormal	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	1 (0.1)
血中成长ホルモン減少	Blood growth hormone decreased	1 (0.1)
血便	Blood in stool	1 (0.1)
最低血圧上昇	Blood pressure diastolic increased	1 (0.1)
血液検査異常NOS	Blood test NOS abnormal	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	Blood thyroid stimulating hormone decreased	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	1 (0.1)
尿中血陽性	Blood urine present	1 (0.1)
正常値を下回る身長	Body height below normal	1 (0.1)
薬物スクリーニング陽性	Drug screen positive	1 (0.1)
心電図異常NOS	Electrocardiogram abnormal NOS	1 (0.1)
心電図変化NOS	Electrocardiogram change NOS	1 (0.1)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
臨床検査（続き）	Investigations	
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	1 (0.1)
C型肝炎抗体	Hepatitis C antibody	1 (0.1)
臨床検査干渉 NOS	Laboratory test interference NOS	1 (0.1)
肝機能検査 NOS 異常	Liver function tests NOS abnormal	1 (0.1)
リンパ節触知	Lymph node palpable	1 (0.1)
単核細胞症異染性試験陽性	Mononucleosis heterophile test positive	1 (0.1)
食道胃十二指腸内視鏡検査	Oesophagogastroduodenoscopy	1 (0.1)
血小板数増加	Platelet count increased	1 (0.1)
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	1 (0.1)
尿中赤血球	Red blood cells urine	1 (0.1)
上部消化管 X線造影	X-ray with contrast upper gastrointestinal tract	1 (0.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	160 (12.2)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1147 (87.8)
食欲減退 NOS	Appetite decreased NOS	115 (8.8)
食欲不振	Anorexia	35 (2.7)
食欲障害 NOS	Appetite disorder NOS	3 (0.2)
食欲亢進 NOS	Appetite increased NOS	3 (0.2)
脱水	Dehydration	2 (0.2)
インスリン依存性糖尿病	Diabetes mellitus insulin-dependent	2 (0.2)
肥満	Obesity	2 (0.2)
ケトアシドーシス	Ketoacidosis	1 (0.1)
体重増加不良	Weight gain poor	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	137 (10.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1170 (89.5)
関節痛	Arthralgia	31 (2.4)
背部痛	Back pain	28 (2.1)
筋痛	Myalgia	22 (1.7)
四肢痛	Pain in limb	21 (1.6)
頸部痛	Neck pain	12 (0.9)
筋攣縮	Muscle twitching	7 (0.5)
筋痙攣	Muscle cramps	5 (0.4)
筋痙縮	Muscle spasms	5 (0.4)
頸部硬直	Neck stiffness	4 (0.3)
胸壁痛	Chest wall pain	3 (0.2)
顎痛	Pain in jaw	3 (0.2)
腱炎	Tendonitis	3 (0.2)
肋軟骨炎	Costochondritis	2 (0.2)
顔面痛	Facial pain	2 (0.2)
単径部痛	Groin pain	2 (0.2)
成長痛	Growing pains	2 (0.2)
末梢腫脹	Peripheral swelling	2 (0.2)
側弯症	Scoliosis	2 (0.2)
扁平足	Flat feet	1 (0.1)
手の変形 NOS	Hand deformity NOS	1 (0.1)
椎間板ヘルニア	Intervertebral disc herniation	1 (0.1)
関節硬直	Joint stiffness	1 (0.1)
脊柱前弯症	Lordosis	1 (0.1)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）	Musculoskeletal and connective tissue disorders	
筋硬直	Muscle stiffness	1 (0.1)
筋脱力 NOS	Muscle weakness NOS	1 (0.1)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	1 (0.1)
筋炎	Myositis	1 (0.1)
頸の変形 NOS	Neck deformity NOS	1 (0.1)
頸部腫瘍	Neck mass	1 (0.1)
骨炎 NOS	Osteitis NOS	1 (0.1)
骨端症	Osteochondrosis	1 (0.1)
多発性関節痛	Polyarthralgia	1 (0.1)
重感	Sensation of heaviness	1 (0.1)
顎関節障害 NOS	Temporomandibular joint disorder NOS	1 (0.1)
腱障害 NOS	Tendon disorder NOS	1 (0.1)
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)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	13 (1.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1294 (99.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	11 (0.8)
嚢胞 NOS	Cyst NOS	1 (0.1)
口唇新生物 NOS	Lip neoplasm NOS	1 (0.1)
神経系障害	Nervous system disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	422 (32.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	885 (67.7)
頭痛 NOS	Headache NOS	329 (25.2)
傾眠	Somnolence	49 (3.7)
浮動性めまい	Dizziness	42 (3.2)
鎮静	Sedation	13 (1.0)
振戦	Tremor	9 (0.7)
活動亢進	Increased activity	8 (0.6)
片頭痛 NOS	Migraine NOS	8 (0.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	8 (0.6)
過眠症	Hypersomnia	7 (0.5)
失神	Syncope	7 (0.5)
注意力障害	Disturbance in attention	6 (0.5)
体位性めまい	Dizziness postural	6 (0.5)
ジスキネジー	Dyskinesia	3 (0.2)
頻発頭痛	Frequent headaches	3 (0.2)
味覚異常	Dysgeusia	2 (0.2)
感覚減退	Hypoaesthesia	2 (0.2)
記憶障害	Memory impairment	2 (0.2)
運動障害 NOS	Movement disorder NOS	2 (0.2)
錯感覚	Paraesthesia	2 (0.2)
会話障害	Speech disorder	2 (0.2)
平衡障害 NOS	Balance impaired NOS	1 (0.1)
複雑部分発作	Complex partial seizures	1 (0.1)
痴呆 NOS	Dementia NOS	1 (0.1)
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1 (0.1)
構語障害	Dysarthria	1 (0.1)
錐体外路疾患	Extrapyramidal disorder	1 (0.1)

（続く）

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
神経系障害（続き）	Nervous system disorders	
頭痛 NOS 増悪	Headache NOS aggravated	1 (0.1)
不規則睡眠期	Irregular sleep phase	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	Restless leg syndrome	1 (0.1)
鎮静増悪	Sedation aggravated	1 (0.1)
ねごと	Sleep talking	1 (0.1)
硬膜下血腫	Subdural haematoma	1 (0.1)
斜頸	Torticollis	1 (0.1)
血管迷走神経性発作	Vasovagal attack	1 (0.1)
精神障害	Psychiatric disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	338 (25.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	969 (74.1)
易刺激性	Irritability	83 (6.4)
不眠症	Insomnia	55 (4.2)
気分動揺	Mood swings	33 (2.5)
攻撃性	Aggression	24 (1.8)
不安	Anxiety	21 (1.6)
うつ病	Depression	20 (1.5)
初期不眠症	Initial insomnia	18 (1.4)
抑うつ気分	Depressed mood	17 (1.3)
拒絶症	Negativism	16 (1.2)
チック	Tic	16 (1.2)
怒り	Anger	14 (1.1)
泣き	Crying	13 (1.0)
睡眠障害 NOS	Sleep disorder NOS	13 (1.0)
激越	Agitation	11 (0.8)
中期不眠症	Middle insomnia	10 (0.8)
ストレス症状	Stress symptoms	10 (0.8)
異常行動 NOS	Abnormal behaviour NOS	8 (0.6)
不安増悪	Anxiety aggravated	8 (0.6)
感情不安定	Affect lability	7 (0.5)
情動障害 NOS	Emotional disturbance NOS	6 (0.5)
神経過敏	Nervousness	6 (0.5)
悪夢	Nightmare	6 (0.5)
大うつ病 NOS	Major depressive disorder NOS	5 (0.4)
強迫性障害	Obsessive-compulsive disorder	5 (0.4)
落ち着きのなさ	Restlessness	5 (0.4)
社会逃避行動	Social avoidant behaviour	5 (0.4)
攻撃性亢進	Aggression aggravated	4 (0.3)
気分変調性障害	Dysthymic disorder	4 (0.3)
自殺念慮	Suicidal ideation	4 (0.3)
涙ぐむ	Tearfulness	4 (0.3)
激越の増悪	Agitation aggravated	3 (0.2)
情動鈍麻	Blunted affect	3 (0.2)
錯乱	Confusion	3 (0.2)
うつ病の増悪	Depression aggravated	3 (0.2)
早朝覚醒	Early morning awakening	3 (0.2)
全般性不安障害	Generalised anxiety disorder	3 (0.2)
衝動行為 NOS	Impulsive behaviour NOS	3 (0.2)
思考異常	Thinking abnormal	3 (0.2)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
精神障害（続き）	Psychiatric disorders	
異常な夢	Abnormal dreams	2 (0.2)
無感情	Apathy	2 (0.2)
注意欠陥多動性障害	Attention deficit/hyperactivity disorder	2 (0.2)
強迫行為	Compulsions	2 (0.2)
転導性	Distractibility	2 (0.2)
社会的行為障害 NOS	Disturbance in social behaviour NOS	2 (0.2)
不快気分	Dysphoria	2 (0.2)
遺糞	Encopresis	2 (0.2)
幻聴	Hallucination, auditory	2 (0.2)
故意の自傷行為	Intentional self-injury	2 (0.2)
精神障害 NOS	Mental disorder NOS	2 (0.2)
気分変動 NOS	Mood alteration NOS	2 (0.2)
強迫観念	Obsessive thoughts	2 (0.2)
反抗挑戦性障害	Oppositional defiant disorder	2 (0.2)
パニック発作	Panic attack	2 (0.2)
外傷後ストレス障害	Post-traumatic stress disorder	2 (0.2)
短期記憶欠損	Short-term memory loss	2 (0.2)
アスペルジャー障害	Asperger's disorder	1 (0.1)
好戦的態度	Belligerence	1 (0.1)
双極性障害	Bipolar disorder	1 (0.1)
精神緩慢	Bradyphrenia	1 (0.1)
歯ぎしり	Bruxism	1 (0.1)
白日夢	Daydreaming	1 (0.1)
活動性低下	Decreased activity	1 (0.1)
依存性人格障害	Dependent personality disorder	1 (0.1)
抑うつ症状	Depressive symptom	1 (0.1)
失見当識	Disorientation	1 (0.1)
ディスフェミア	Dysphemia	1 (0.1)
感情的苦悩	Emotional distress	1 (0.1)
対象への恐怖	Fear, focus	1 (0.1)
罪責感	Feeling guilty	1 (0.1)
頭を激しくぶつつける	Head banging	1 (0.1)
敵意	Hostility	1 (0.1)
過覚醒	Hypervigilance	1 (0.1)
言葉もれ	Logorrhoea	1 (0.1)
保続	Perseveration	1 (0.1)
人格変化	Personality change	1 (0.1)
精神病性障害 NOS	Psychotic disorder NOS	1 (0.1)
睡眠驚愕	Sleep terror	1 (0.1)
睡眠時遊行症	Sleep walking	1 (0.1)
身体化障害	Somatisation disorder	1 (0.1)
緊張	Tension	1 (0.1)
抜毛癖	Trichotillomania	1 (0.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	31 (2.4)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1276 (97.6)
遺尿	Enuresis	14 (1.1)
排尿障害	Dysuria	6 (0.5)
血尿	Haematuria	2 (0.2)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
腎および尿路障害（続き）	Renal and urinary disorders	
尿意切迫	Micturition urgency	2 (0.2)
蛋白尿	Proteinuria	2 (0.2)
尿異常 NOS	Urine abnormal NOS	2 (0.2)
膀胱痙攣	Bladder spasm	1 (0.1)
排尿困難	Difficulty in micturition	1 (0.1)
腰腹痛	Loin pain	1 (0.1)
多尿	Polyuria	1 (0.1)
頻尿	Urinary frequency	1 (0.1)
尿失禁	Urinary incontinence	1 (0.1)
尿臭異常	Urine odour abnormal	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH $\geq$ 1 TESS	23 (1.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1284 (98.2)
月経困難症	Dysmenorrhoea	10 (0.8)
精巣上体炎 NOS	Epididymitis NOS	2 (0.2)
精巣痛	Testicular pain	2 (0.2)
無月経 NOS	Amenorrhoea NOS	1 (0.1)
乳房腫瘤 NOS	Breast mass NOS	1 (0.1)
頻発過多月経	Epimenorrhoea	1 (0.1)
女性陰部そう痒症	Genital pruritus female	1 (0.1)
生殖器発疹	Genital rash	1 (0.1)
女性化乳房	Gynaecomastia	1 (0.1)
陰嚢水腫	Hydrocele	1 (0.1)
不規則月経	Menstruation irregular	1 (0.1)
卵巣嚢胞	Ovarian cyst	1 (0.1)
卵巣痛	Ovarian pain	1 (0.1)
陰茎痛	Penile pain	1 (0.1)
陰嚢浮腫	Scrotal oedema	1 (0.1)
膺分泌物	Vaginal discharge	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH $\geq$ 1 TESS	396 (30.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	911 (69.7)
咽頭炎	Pharyngitis	168 (12.9)
咳嗽	Cough	158 (12.1)
鼻閉	Nasal congestion	91 (7.0)
鼻漏	Rhinorrhoea	38 (2.9)
鼻出血	Epistaxis	33 (2.5)
喘息 NOS	Asthma NOS	19 (1.5)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	16 (1.2)
アレルギー性鼻炎 NOS	Rhinitis allergic NOS	9 (0.7)
鼻炎 NOS	Rhinitis NOS	8 (0.6)
喘鳴音	Wheezing	8 (0.6)
呼吸困難 NOS	Dyspnoea NOS	5 (0.4)
呼吸障害 NOS	Respiratory disorder NOS	5 (0.4)
くしゃみ	Sneezing	5 (0.4)
咽頭紅斑	Pharyngeal erythema	4 (0.3)
咽喉刺激感	Throat irritation	4 (0.3)
扁桃肥大	Tonsillar hypertrophy	4 (0.3)
後鼻漏	Postnasal drip	3 (0.2)

（続く）

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
気管支痙攣 NOS	Bronchospasm NOS	2 (0.2)
咽喉乾燥	Dry throat	2 (0.2)
嗄声	Hoarseness	2 (0.2)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	2 (0.2)
副鼻腔痛	Sinus pain	2 (0.2)
上気道うっ血	Upper respiratory tract congestion	2 (0.2)
アレルギー性気管支炎	Allergic bronchitis	1 (0.1)
運動誘発喘息	Asthma exercise induced	1 (0.1)
気管支分泌過多	Excessive bronchial secretion	1 (0.1)
過換気	Hyperventilation	1 (0.1)
喉頭炎 NOS	Laryngitis NOS	1 (0.1)
鼻道刺激感	Nasal passage irritation	1 (0.1)
胸膜痛	Pleuritic pain	1 (0.1)
湿性咳嗽	Productive cough	1 (0.1)
ラ音	Rales	1 (0.1)
呼吸窮迫	Respiratory distress	1 (0.1)
気道うっ血	Respiratory tract congestion	1 (0.1)
低音性連続性ラ音	Rhonchi	1 (0.1)
咽頭分泌物増加	Throat secretion increased	1 (0.1)
声帯肥厚	Vocal cord thickening	1 (0.1)
あくび	Yawning	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	182 (13.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1125 (86.1)
皮疹 NOS	Rash NOS	42 (3.2)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	35 (2.7)
ざ瘡 NOS	Acne NOS	29 (2.2)
挫傷	Contusion	26 (2.0)
そう痒症 NOS	Pruritus NOS	11 (0.8)
紅斑	Erythema	9 (0.7)
皮膚乾燥	Dry skin	7 (0.5)
丘疹	Rash papular	6 (0.5)
蕁麻疹 NOS	Urticaria NOS	6 (0.5)
湿疹	Eczema	5 (0.4)
皮膚炎 NOS	Dermatitis NOS	4 (0.3)
斑状皮疹	Rash macular	3 (0.2)
毛包炎	Folliculitis	2 (0.2)
円形脱毛症	Alopecia areata	1 (0.1)
血管神経性浮腫	Angioneurotic oedema	1 (0.1)
胼胝	Callus	1 (0.1)
冷汗	Cold sweat	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	1 (0.1)
剥脱性皮膚炎 NOS	Dermatitis exfoliative NOS	1 (0.1)
斑状出血	Ecchymosis	1 (0.1)
表皮嚢胞	Epidermal cyst	1 (0.1)
発疹	Exanthem	1 (0.1)
貧毛症	Hypotrichosis	1 (0.1)
嵌爪	Ingrowing nail	1 (0.1)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）	Skin and subcutaneous tissue disorders	
爪囲炎	Paronychia	1 (0.1)
バラ色秕糠疹	Pityriasis rosea	1 (0.1)
多型日光疹	Polymorphic light eruption	1 (0.1)
紫斑 NOS	Purpura NOS	1 (0.1)
全身性皮疹	Rash generalised	1 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	1 (0.1)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (0.1)
鱗屑性皮疹	Rash scaly	1 (0.1)
痂皮	Scab	1 (0.1)
皮膚色素減少	Skin hypopigmentation	1 (0.1)
皮膚病変 NOS	Skin lesion NOS	1 (0.1)
皮膚小結節	Skin nodule	1 (0.1)
多汗	Sweating increased	1 (0.1)
顔面腫脹	Swelling face	1 (0.1)
全身性蕁麻疹	Urticaria generalised	1 (0.1)
社会環境	Social circumstances	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	7 (0.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1300 (99.5)
初潮	Menarche	4 (0.3)
伝染病暴露	Exposure to communicable disease	1 (0.1)
歯矯正装置使用者	Orthodontic appliance user	1 (0.1)
身体的虐待	Physical abuse	1 (0.1)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	54 (4.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1253 (95.9)
抜歯 NOS	Tooth extraction NOS	12 (0.9)
歯修復	Tooth repair	4 (0.3)
智歯抜歯	Wisdom teeth removal	4 (0.3)
歯内療法	Endodontic procedure	3 (0.2)
縫合	Suture insertion	3 (0.2)
疣贅切除	Wart excision	3 (0.2)
嚢胞切除	Cyst removal	2 (0.2)
歯科治療 NOS	Dental treatment NOS	2 (0.2)
骨折観血的整復	Open reduction of fracture	2 (0.2)
睾丸固定	Orchidopexy	2 (0.2)
歯矯正	Orthodontic procedure	2 (0.2)
扁桃摘出	Tonsillectomy	2 (0.2)
ギブス包帯使用	Cast application	1 (0.1)
寒冷療法 NOS	Cryotherapy NOS	1 (0.1)
歯牙手術 NOS	Dental operation NOS	1 (0.1)
眼部手術 NOS	Eye operation NOS	1 (0.1)
歯肉手術	Gingival operation	1 (0.1)
血腫ドレナージ	Haematoma drainage	1 (0.1)
ヘルニア修復 NOS	Hernia repair NOS	1 (0.1)
膝手術	Knee operation	1 (0.1)
鼓膜切開	Myringotomy	1 (0.1)
抜爪 NOS	Nail removal NOS	1 (0.1)
鼻手術 NOS	Nasal operation NOS	1 (0.1)
手術 NOS	Operation NOS	1 (0.1)

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の一覧（治験期間 I、II、及び III）（続き）

	Preferred Term	アトモキセチン (N=1307)
		n (%)
外科および内科処置（続き）	Surgical and medical procedures	
口腔手術 NOS	Oral surgery NOS	1 (0.1)
皮膚・皮下組織不活性物質除去	Removal of inert matter from skin or subcutaneous tissue	1 (0.1)
唾液管手術	Salivary duct operation	1 (0.1)
瘢痕切除	Scar excision	1 (0.1)
植皮 NOS	Skin graft NOS	1 (0.1)
皮膚手術 NOS	Skin operation NOS	1 (0.1)
鼓室形成	Tympanoplasty	1 (0.1)
尿道口切開	Urethral meatotomy	1 (0.1)
手首手術 NOS	Wrist operation NOS	1 (0.1)
血管障害	Vascular disorders	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	18 (1.4)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	1289 (98.6)
血腫 NOS	Haematoma NOS	4 (0.3)
蒼白	Pallor	4 (0.3)
潮紅	Flushing	3 (0.2)
高血圧 NOS	Hypertension NOS	2 (0.2)
末梢冷感	Peripheral coldness	2 (0.2)
出血 NOS	Haemorrhage NOS	1 (0.1)
ほてり NOS	Hot flushes NOS	1 (0.1)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	1 (0.1)

MedDRA PT Ver 5.0 \* : MedDRA LLT Ver 5.0

[LYAI CSR Appendix より作成]

## 5.2 心電図 (ECG)

心拍数の増加と連動して RR 間隔が短縮した。いずれの補正 QTc 間隔においても、統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 6 心電図 (ECG) 変化の要約  
(治験期間 I、II、及び III)

項目	n	ベースライン		最終観察時		変化量				p 値*
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	
心拍数	1198	83.7	13.7	85.3	14.0	1.5	13.5	0.8	2.3	<0.001
RR 間隔	1198	736.2	124.2	723.8	125.9	-12.4	119.3	-19.1	-5.6	<0.001
QRS 間隔	1198	84.5	9.6	85.1	9.1	0.5	7.0	0.1	0.9	<0.001
QT Bazett 補正	1198	418.1	14.6	418.6	14.8	0.5	16.8	-0.5	1.4	0.206
QT Data 補正	1198	404.1	13.0	403.8	13.0	-0.3	14.6	-1.1	0.5	0.663
QT Fridericia 補正	1198	396.9	13.7	396.2	13.8	-0.7	14.8	-1.5	0.2	0.112

\*p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

略語 : : SD = 標準偏差 ; LCI = 95% 信頼区間の下限値 ; UCI = 95% 信頼区間の上限値

[CSR 表 LYAI.4.8.]

## 6 まとめ

全体として、アトモキセチンの有効性とレスポンスは、安全性と忍容性のプロファイルと同様に、これまでの治験成績と一致した。長期継続投与期間中、大部分の患者が満足のいく反応を維持しており、1日用量 1.6 mg/kg/日から 2.0 mg/kg/日未満のアトモキセチン長期使用の有用性を裏づけている。