

B4Z-MC-LYAQ 試験

AD/HD と情動障害を併存する患者におけるアトモキセチン又はアトモキセチンとフルオキセチン併用の安全性及び有効性の検討

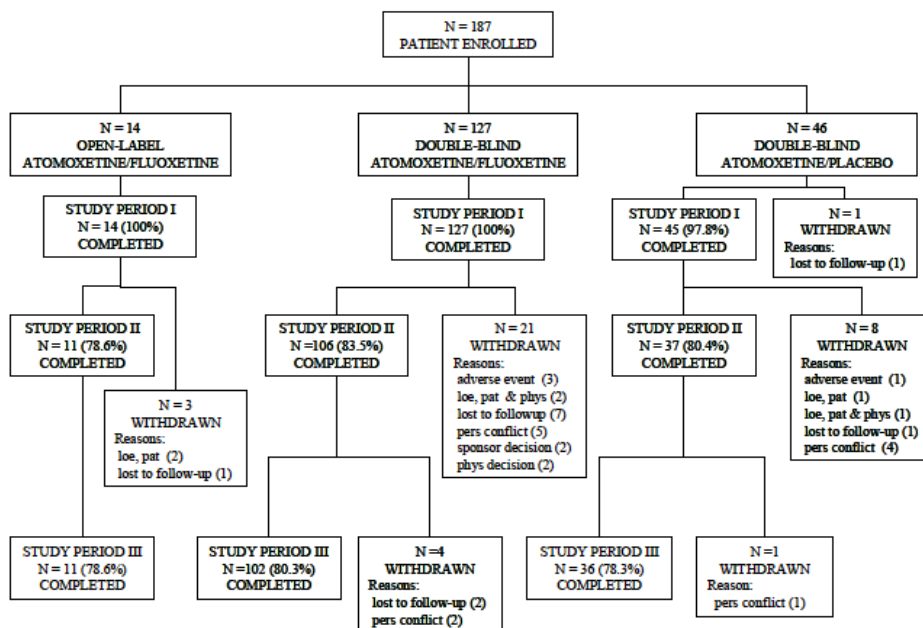
1 治験デザイン及び計画の概要

目的	CYP2D6 表現型が低代謝能 (PM) の患者を対象として、最高 1.8 mg/kg/日までの用量におけるアトモキセチンの忍容性及び安全性を検討する。
試験デザイン	7 歳以上 18 歳未満の小児及び青少年患者を対象とする多施設共同試験
試験方法	<p>治験期間 I : 約 2 週間のスクリーニング期間</p> <p>治験期間 II : 約 6 週間の非盲検及び二重盲検試験期間</p> <ul style="list-style-type: none"> 非盲検試験 : 情動障害又は不安障害に対して既に固定用量のフルオキセチン (1 日 10~40 mg) を服用中の患者には、非盲検でフルオキセチンとアトモキセチンを併用投与する。 二重盲検試験 : 治験開始時にフルオキセチンを服用していない患者は、アトモキセチン・プラセボ投与群又はアトモキセチン・フルオキセチン併用投与群に無作為割付した。 <p>治験期間 III : 約 2 週間の投与中止期間</p>
症例数	<p>アトモキセチン・フルオキセチン併用群 : 141 例 (男性 104 例、女性 37 例)</p> <p>アトモキセチン・プラセボ群 : 46 例 (男性 30 例、女性 16 例)</p>
症例数設定の根拠	アトモキセチン・プラセボ群とアトモキセチン・フルオキセチン群の真の効果の差はゼロ、及び 0.45 より大きい効果量を臨床的に有意と仮定すると、本治験の無作為割付比率に適う 170 例の症例数からアトモキセチン投与群のアトモキセチン+フルオキセチン投与群に対する非劣性を明らかにする少なくとも 80% の検出力が得られる。
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 年齢が 7 歳以上 18 歳未満の患者 DSM-IV の AD/HD の診断基準を満たし、うつ症状又は不安症状が併存する患者。もしくは、DSM-IV の不安障害又はうつ病性障害の診断基準を満たし、AD/HD 症状が併存する患者 血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査などの検査結果に重大な異常が認められない患者 心電図所見を循環器専門医が判読し、治験実施計画書に規定した基準に抵触する異常を認めない患者 知能が正常であると治験医師が判断した患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 体重が 20 kg 未満又は 80 kg 超の患者 双極障害 I 型又は II 型、もしくは精神病の既往のある患者 痙攣性疾患の既往のある患者 治験医師が重大な自殺のリスクがあると判断した患者 複数の薬剤に対する重度のアレルギー歴のある患者
治験薬、用量及び投与方法	<p>アトモキセチン : 2.5、5、10、20、25、40 mg を含有するカプセル、患者の反応性及び忍容性に応じて 1 日用量を 1.2 mg/kg 又は 1.8 mg/kg に調整した。</p> <p>フルオキセチン : 20 mg カプセル、1 日 20 mg 又は 40 mg を投与</p> <p>プラセボ : アトモキセチンと識別不能のカプセル</p>
投与期間	約 6 週間

評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>1. 主要評価項目 概括重症度（CGI-S）のベースラインから最終観察時までの変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CGI-S は重症度を 7 段階で評価し、スコアが高いほど AD/HD、情動及び不安の症状の重症度が高いことを示している。 <p>主要有効性解析は、アトモキセチンとプラセボの併用投与群が概括重症度スコアの変化において、アトモキセチンとフルオキセチン併用投与群に対して非劣性であることを検証することとした。</p> <p>2. 副次的評価項目 以下の評価スケールを用いて、ベースラインから最終観察時までの変化を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ADHD RS = Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale ● CDI = Children's Depression Inventory ● CDRS = Children's Depression Rating Scale ● GSAS = Global Severity Assessment of Affective, Anxiety and Affective Symptoms ● MASC = Multidimensional Anxiety Scale for Children <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図</p>
解析方法	<p>欠測値は LOCF 法を用いて処理した。 非劣性の検定には片側 95% の信頼区間の ANOVA モデルを用いた。 投与群内の変化は Wilxon の符号付き順位検定、カテゴリー変数の投与群間の比較は Fisher の直接確率法を用いた。 心電図の QT 間隔は次の 3 つの方法で補正した：Bazett 補正（QTcB）、Fridericia 補正（QTcF）及び Data 補正（QTcD）。</p>
実施医療機関	米国内の 21 施設（組み入れ実施は 20 施設）
治験実施期間	20 年 月～20 年 月

2 患者の内訳

組み入れ患者の内訳を図 1、中止理由の要約を表 1 に示す。220 例を登録し、187 例を組み入れた。有害事象のために 4 例（2.1%）が中止した。合計 148 例の表現型が同定され、EM 型が 97 例及び PM 型が 51 例であった。これら表現型が明らかな全例が治験期間 II を完了した。



Abbreviations: loe = lack of efficacy, pat = patient decision, pat & phys = patient and physician decision, pers = personal, prot = protocol

図 1 患者の内訳

表 1 中止理由の要約

主な中止理由	DB Atx+Flx (N=127) n (%)	DB Atx+Pla (N=46) n (%)	OL Atx+Flx (N=14) n (%)
有害事象	3 (2.4)	1 (2.2)	0
効果不十分、患者及び医師の判断	2 (1.6)	1 (2.2)	0
効果不十分、患者の判断	0	1 (2.2)	2 (14.3)
個人的コンフリクト又は患者の意思	5 (3.9)	4 (8.7)	0
医師の判断	2 (1.6)	0	0
依頼者の判断	2 (1.6)	0	0
治験期間 II 完了	106 (83.5)	37 (80.4)	11 (78.6)
連絡不能 (経過観察脱落)	7 (5.5)	2 (4.3)	1 (7.1)

略語： DB Atx+Flx = 二重盲検のアトモキセチンとフルオキセチン併用投与群

DB Atx+Pla = 二重盲検のアトモキセチンとプラセボ併用投与群

OL Atx+Flx = 非盲検のアトモキセチンとフルオキセチン併用投与群

[CSR Table LYAQ.4.1]

組入れ症例 187 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 30 例を除いた 157 例とした。安全性解析対象集団はアトモキセチンを服用しなかった 14 例を除いた 173 例とした。

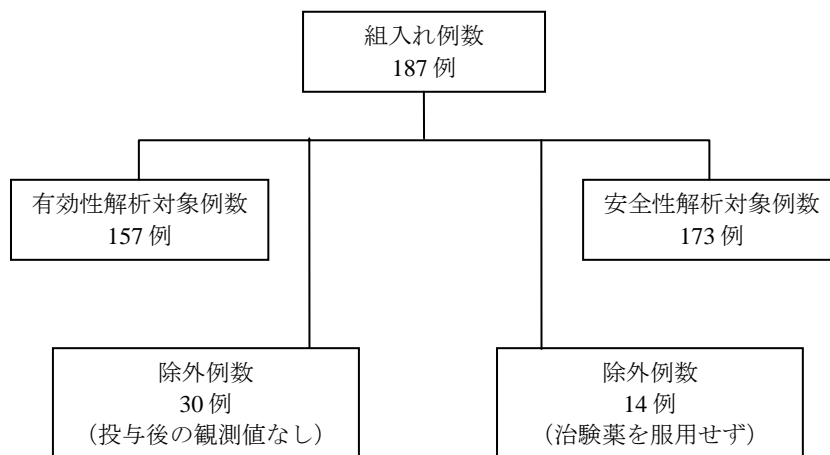


図 2 LYAQ 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

男性は 134 例 (71.7%) 及び白色人種が 157 例 (84.0%) であり、平均年齢 11.37 歳、中央値は 11.02 歳であった。131 例 (70.4%) が中枢刺激薬の治療歴を有し、CYP2D6 の遺伝子型は通常代謝能 (EM) 180 例 (97.3%)、低代謝能 (PM) 5 例 (2.7%) であった。AD/HD の病型別では、不注意優勢型 44 例 (23.7%)、混合型 137 例 (73.7%) であった。183 例 (97.9%) が AD/HD と診断され、うつ及び不安症状が併存した。162 例 (86.6%) は、不安障害及びうつ病性障害と診断され、AD/HD 症状が併存した。

4 有効性

主要評価指標とした概括重症度 (CGI-S) 及び副次的評価指標のベースラインから最終観察時までの変化を表現型別 (EM と PM 別) に要約して表 2 に示す。

アトモキセチン・プラセボ併用投与 (アトモキセチン単独投与) 及びアトモキセチン・フルオキセチン併用投与は、ベースラインから最終観察時までの変化に関するすべての評価項目について有意な改善をもたらし、アトモキセチンの有効性は EM 及び PM 患者において類似していた。アトモキセチン・フルオキセチン併用投与群は、アトモキセチン単独投与群と比較して、検出力が不十分であったために統計学的に有意でなかったが、CGI-S と CDI 総スコアの改善が大きい傾向を示した。すなわち、アトモキセチン単独投与とアトモキセチン・フルオキセチン併用投与の間の非劣性を支持する結果が得られなかった。

表 2 概括重症度及び副次的評価スケールの変化 - EM 患者と PM 患者の比較

評価項目	患者集団*	N	ベースライン		変化量		群内 p 値 ^(a)	群間 p 値 ^(b)
			平均	SD	平均	SD		
概括重症度	PM 患者	48	5.08	0.85	-2.52	1.40	<0.001	0.534
	EM 患者	89	5.13	0.68	-2.34	1.17	<0.001	
ADHD RS 総スコア	PM 患者	48	40.85	8.13	-25.2	11.99	<0.001	0.847
	EM 患者	89	41.18	8.83	-24.4	13.49	<0.001	
ADHD RS T-スコア	PM 患者	48	82.12	11.05	-26.2	12.19	<0.001	0.909
	EM 患者	89	83.49	10.75	-26.0	14.59	<0.001	
ADHD RS 不注意サブスケール	PM 患者	48	22.63	3.58	-13.7	6.74	<0.001	0.750
	EM 患者	89	22.75	4.33	-12.9	7.48	<0.001	
ADHD RS 多動性-衝動性サブスケール	PM 患者	48	18.23	6.31	-11.5	6.11	<0.001	0.975
	EM 患者	89	18.43	6.37	-11.5	7.19	<0.001	
CDI 総スコア	PM 患者	44	15.76	9.28	-10.2	8.79	<0.001	0.490
	EM 患者	53	14.17	9.24	-7.90	8.34	<0.001	
CDRS 総スコア	PM 患者	48	43.19	12.15	-20.7	12.47	<0.001	0.809
	EM 患者	89	44.61	12.25	-20.8	12.88	<0.001	
GSAS 総スコア	PM 患者	47	21.11	4.77	-12.9	7.05	<0.001	0.517
	EM 患者	89	22.71	4.77	-13.4	6.21	<0.001	
MASC 総スコア	PM 患者	47	49.93	17.45	-14.8	15.90	<0.001	0.561
	EM 患者	84	46.53	21.64	-12.0	17.39	<0.001	

略語：EM = extensive metabolizer（通常代謝能例）、PM = poor metabolizer（低代謝能例）

^(a) 投与群内の p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

^(b) PM と EM 患者を比較する群間比較は、投与群と患者集団の項を含む ANOVA を用いてベースラインからの変化を解析した。

*PM と EM の患者集団は二重盲検試験における投与群

[CSR Table LYAQ.4.2]

5 安全性

有害事象による中止例の一覧を表 3、比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）の要約を表 4、すべての有害事象の器官分類別の一覧を表 5、基準値範囲を逸脱した患者の割合を表 6、ベースラインから最終観察時までのバイタルサインの変化を表 7、心電図の変化及び補正 QT の結果を表 8 に示す。

本試験において死亡例及び重篤な有害事象は見られず、アトモキセチン単独投与及びアトモキセチン・フルオキセチン併用投与の忍容性は良好であった。有害事象のために中止した患者はアトモキセチン・フルオキセチン併用投与 3 例及びアトモキセチン単独投与 1 例の計 4 例（2.1%）であった。

PM 患者の有害事象プロファイルは EM 患者と類似していたが、食欲減退（25.5% vs. 11.3%）、傾眠（13.7% vs. 4.1%）及び振戦（5.9% vs. 0.0%）は統計学的に有意に高い発現率を示した。表現型が PM の患者における安全性及び忍容性は過去の試験で観察されたものと一致しており、新規又は予測できないリスクもしくは重篤な安全性上の問題は示唆されなかった。

バイタルサインの変動も過去の試験において認められたものと一致しており、PM 患者においてアトモキセチン投与と関連のある臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。PM 患者における結果は全般的に EM 患者におけるものと類似していた。

アトモキセチンにフルオキセチンを追加投与しても、忍容性が良好であり、有害事象プロファイルの顕著な変化は認められなかった。

表 3 有害事象による中止例の一覧

有害事象名		OL_ATXFL (N=14) n (%)	DB_ATXFL (N=127) n (%)	DB_ATXPL (N=46) n (%)	投与せず ^a (N=33) n (%)	合計 (N=220) n (%)
投与中止例	PATIENTS DISCONTINUED	0	3 (2.4)	1 (2.2)	0	4 (1.8)
激越	AGITATION Patient(s):	0	1 (0.8) B4Z-MC-LYAQ 208-4125	0	0	1 (0.5)
頭痛	HEADACHE Patient(s):	0	1 (0.8) B4Z-MC-LYAQ 89-3765	0	0	1 (0.5)
不眠症	INSOMNIA Patient(s):	0	0 B4Z-MC-LYAQ 44-4163	1 (2.2)	0	1 (0.5)
思考異常	THINKING ABNORMAL Patient(s):	0	1 (0.8) B4Z-MC-LYAQ 83-3610	0	0	1 (0.5)

略語：DB Atx+Flx = 二重盲検のアトモキセチンとフルオキセチン併用投与群

DB Atx+Pla = 二重盲検のアトモキセチンとプラセボ併用投与群

OL Atx+Flx = 非盲検のアトモキセチンとフルオキセチン併用投与群

MedDRA PT Ver.9.0

[CSR Table LYAQ.4.11]

表 4 比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）の CYP2D6 表現型別の一覧

有害事象名		PHENO_PM (N=51) n (%)	PHENO_EM (N=97) n (%)	合計 (N=148) n (%)	p 値*
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	38 (74.5)	63 (64.9)	101 (68.2)	0.269
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	13 (25.5)	34 (35.1)	47 (31.8)	0.269
食欲不振	ANOREXIA	13 (25.5)	11 (11.3)	24 (16.2)	0.035
頭痛	HEADACHE	4 (7.8)	16 (16.5)	20 (13.5)	0.206
無力症	ASTHENIA	7 (13.7)	11 (11.3)	18 (12.2)	0.792
不眠症	INSOMNIA	9 (17.6)	9 (9.3)	18 (12.2)	0.185
腹痛	ABDOMINAL PAIN	6 (11.8)	8 (8.2)	14 (9.5)	0.558
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	5 (9.8)	7 (7.2)	12 (8.1)	0.752
傾眠	SOMNOLENCE	7 (13.7)	4 (4.1)	11 (7.4)	0.048
悪心	NAUSEA	5 (9.8)	5 (5.2)	10 (6.8)	0.314
発疹	RASH	4 (7.8)	5 (5.2)	9 (6.1)	0.496
鼻炎	RHINITIS	3 (5.9)	5 (5.2)	8 (5.4)	1.00
消化不良	DYSPEPSIA	2 (3.9)	5 (5.2)	7 (4.7)	1.00
神経過敏	NERVOUSNESS	2 (3.9)	5 (5.2)	7 (4.7)	1.00
嘔吐	VOMITING	4 (7.8)	3 (3.1)	7 (4.7)	0.234
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	1 (2.0)	5 (5.2)	6 (4.1)	0.665
浮動性めまい	DIZZINESS	1 (2.0)	5 (5.2)	6 (4.1)	0.665
咽頭炎	PHARYNGITIS	3 (5.9)	3 (3.1)	6 (4.1)	0.415
胸痛	CHEST PAIN	3 (5.9)	1 (1.0)	4 (2.7)	0.118
振戦	TREMOR	3 (5.9)	0	3 (2.0)	0.039

患者集団：表現型 EM 及び PM、二重盲検及び非盲検試験患者を併合

* p 値は Fisher の直接確率法による。

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

[CSR Table LYAQ.4.8]

表 5 器官分類別有害事象の CYP2D6 表現型別の一覧

	Event Classification	PHENO_	PHENO_	合計	p 値*
		PM	EM	(N=148)	
		(N=51)	(N=97)	(N=148)	
		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	38 (74.5)	63 (64.9)	101 (68.2)	0.269
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	13 (25.5)	34 (35.1)	47 (31.8)	0.269
一般的全身症状	BODY AS A WHOLE				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	20 (39.2)	40 (41.2)	60 (40.5)	0.861
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	31 (60.8)	57 (58.8)	88 (59.5)	0.861
頭痛	HEADACHE	4 (7.8)	16 (16.5)	20 (13.5)	0.206
無力症	ASTHENIA	7 (13.7)	11 (11.3)	18 (12.2)	0.792
腹痛	ABDOMINAL PAIN	6 (11.8)	8 (8.2)	14 (9.5)	0.558
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	5 (9.8)	7 (7.2)	12 (8.1)	0.752
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	1 (2.0)	5 (5.2)	6 (4.1)	0.665
胸痛	CHEST PAIN	3 (5.9)	1 (1.0)	4 (2.7)	0.118
感染	INFECTION	2 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.0)	0.273
疼痛	PAIN	1 (2.0)	2 (2.1)	3 (2.0)	1.00
悪寒	CHILLS	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	1.00
光線過敏性反応	PHOTOSENSITIVITY REACTION	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	1.00
予想外治療効果*	UNEXPECTED BENEFIT	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	1.00
蜂巣炎	CELLULITIS	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
顔面浮腫*	FACE EDEMA	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
発熱*	FEVER	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	1 (2.0)	0	1 (0.7)	
頸部痛	NECK PAIN	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
心血管系障害	CARDIOVASCULAR SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	7 (13.7)	8 (8.2)	15 (10.1)	0.390
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	44 (86.3)	89 (91.8)	133 (89.9)	0.390
高血圧	HYPERTENSION	1 (2.0)	3 (3.1)	4 (2.7)	1.00
頻脈	TACHYCARDIA	1 (2.0)	2 (2.1)	3 (2.0)	1.00
動悸*	PALPITATION	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	1.00
失神	SYNCOPE	2 (3.9)	0	2 (1.4)	0.117
血管拡張	VASODILATATION	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	1.00
心血管障害	CARDIOVASCULAR DISORDER	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
片頭痛	MIGRAINE	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
体位性低血圧*	POSTURAL HYPOTENSION	1 (2.0)	0	1 (0.7)	
消化器系障害	DIGESTIVE SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	22 (43.1)	27 (27.8)	49 (33.1)	0.068
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	29 (56.9)	70 (72.2)	99 (66.9)	0.068
食欲不振	ANOREXIA	13 (25.5)	11 (11.3)	24 (16.2)	0.035
悪心	NAUSEA	5 (9.8)	5 (5.2)	10 (6.8)	0.314
消化不良	DYSPEPSIA	2 (3.9)	5 (5.2)	7 (4.7)	1.00
嘔吐	VOMITING	4 (7.8)	3 (3.1)	7 (4.7)	0.234
便秘	CONSTIPATION	2 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.0)	0.273
食欲亢進	INCREASED APPETITE	0	2 (2.1)	2 (1.4)	0.545
歯の障害	TOOTH DISORDER	0	2 (2.1)	2 (1.4)	0.545
下痢*	DIARRHEA	1 (2.0)	0	1 (0.7)	
胃腸炎	GASTROENTERITIS	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
歯肉炎	GINGIVITIS	0	1 (1.0)	1 (0.7)	

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の CYP2D6 表現型別の一覧 (続き)

	Event Classification	PHENO_	PHENO_	合計	p 値*
		PM	EM	(N=148)	
		(N=51)	(N=97)	(N=148)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
血液及びリンパ系障害	HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1 (2.0)	3 (3.1)	4 (2.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	50 (98.0)	94 (96.9)	144 (97.3)	1.00
斑状出血	ECCHYMOSIS	1 (2.0)	3 (3.1)	4 (2.7)	1.00
筋骨格系障害	MUSCULOSKELETAL SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	0	2 (2.1)	2 (1.4)	0.545
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	51 (100)	95 (97.9)	146 (98.6)	0.545
関節痛	ARTHRALGIA	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
攣縮*	TWITCHING	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
神経系障害	NERVOUS SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	21 (41.2)	23 (23.7)	44 (29.7)	0.037
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	30 (58.8)	74 (76.3)	104 (70.3)	0.037
不眠症	INSOMNIA	9 (17.6)	9 (9.3)	18 (12.2)	0.185
傾眠	SOMNOLENCE	7 (13.7)	4 (4.1)	11 (7.4)	0.048
神経過敏	NERVOUSNESS	2 (3.9)	5 (5.2)	7 (4.7)	1.00
浮動性めまい	DIZZINESS	1 (2.0)	5 (5.2)	6 (4.1)	0.665
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	1 (2.0)	2 (2.1)	3 (2.0)	1.00
振戦	TREMOR	3 (5.9)	0	3 (2.0)	0.039
うつ病	DEPRESSION	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	1.00
運動過多	HYPERKINESIA	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	1.00
無感情	APATHY	1 (2.0)	0	1 (0.7)	
躁的反応*	MANIC REACTION	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
神経症	NEUROSIS	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
人格障害	PERSONALITY DISORDER	1 (2.0)	0	1 (0.7)	
睡眠障害	SLEEP DISORDER	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
昏迷	STUPOR	1 (2.0)	0	1 (0.7)	
呼吸器系障害	RESPIRATORY SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	8 (15.7)	12 (12.4)	20 (13.5)	0.617
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	43 (84.3)	85 (87.6)	128 (86.5)	0.617
鼻炎	RHINITIS	3 (5.9)	5 (5.2)	8 (5.4)	1.00
咽頭炎	PHARYNGITIS	3 (5.9)	3 (3.1)	6 (4.1)	0.415
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	1 (2.0)	2 (2.1)	3 (2.0)	1.00
呼吸困難*	DYSPNEA	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	1.00
鼻出血	EPISTAXIS	2 (3.9)	0	2 (1.4)	0.117
副鼻腔炎	SINUSITIS	0	2 (2.1)	2 (1.4)	0.545
皮膚及び付属器系障害	SKIN AND APPENDAGES				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	5 (9.8)	8 (8.2)	13 (8.8)	0.766
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	46 (90.2)	89 (91.8)	135 (91.2)	0.766
発疹	RASH	4 (7.8)	5 (5.2)	9 (6.1)	0.496
蕁麻疹	URTICARIA	1 (2.0)	2 (2.1)	3 (2.0)	1.00
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
単純ヘルペス	HERPES SIMPLEX	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
そう痒症	PRURITUS	1 (2.0)	0	1 (0.7)	
皮膚潰瘍	SKIN ULCER	1 (2.0)	0	1 (0.7)	

(続く)

表 5 器官分類別有害事象の CYP2D6 表現型別の一覧 (続き)

	Event Classification	PHENO_ PM (N=51)	PHENO_ EM (N=97)	合計 (N=148)	p 値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
特殊感覚系	SPECIAL SENSES				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	4 (7.8)	6 (6.2)	10 (6.8)	0.737
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	47 (92.2)	91 (93.8)	138 (93.2)	0.737
弱視	AMBLYOPIA	2 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.0)	0.273
散瞳	MYDRIASIS	2 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.0)	0.273
味覚消失*	TASTE LOSS	0	2 (2.1)	2 (1.4)	0.545
眼痛	EYE PAIN	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
味覚倒錯*	TASTE PERVERSION	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
尿生殖器官系障害	UROGENITAL SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	2 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.0)	0.273
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	49 (96.1)	96 (99.0)	145 (98.0)	0.273
月経困難症*	DYSMENORRHEA	1 (2.0)	0	1 (0.7)	
排尿困難	DYSURIA	0	1 (1.0)	1 (0.7)	
尿失禁	URINARY INCONTINENCE	1 (2.0)	0	1 (0.7)	

患者集団: 表現型 EM 及び PM、二重盲検及び非盲検試験患者を併合

* 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 Appendix から作成]

表 6 臨床検査値異常を示した患者の割合

検査項目		PM 患者			EM 患者			p 値
		N	n	(%)	N	n	(%)	
一件以上臨検値異常	異常有	50	27	(54.0)	97	56	(57.7)	0.727
ヘマトクリット	高値*	48	1	(2.1)	91	2	(2.2)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	84	2	(2.4)	0.534
血色素量	高値*	49	1	(2.0)	93	1	(1.1)	1.000
	低値**	49	0	(0.0)	90	1	(1.1)	1.000
赤血球	高値*	49	0	(0.0)	93	0	(0.0)	
	低値**	48	1	(2.1)	90	1	(1.1)	1.000
白血球	高値*	49	0	(0.0)	93	0	(0.0)	
	低値**	46	5	(10.9)	84	3	(3.6)	0.130
桿状核好中球	高値*	49	0	(0.0)	93	0	(0.0)	
	低値**	49	0	(0.0)	93	0	(0.0)	
分葉核好中球	高値*	48	0	(0.0)	92	3	(3.3)	0.551
	低値**	49	1	(2.0)	90	1	(1.1)	1.000
リンパ球	高値*	49	0	(0.0)	93	0	(0.0)	
	低値**	49	0	(0.0)	91	0	(0.0)	
単球	高値*	49	0	(0.0)	93	1	(1.1)	1.000
	低値**	49	1	(2.0)	92	0	(0.0)	0.348
好酸球	高値*	48	1	(2.1)	91	3	(3.3)	1.000
	低値**	49	0	(0.0)	93	0	(0.0)	
好塩基球	高値*	49	0	(0.0)	92	0	(0.0)	
	低値**	49	0	(0.0)	93	0	(0.0)	
平均赤血球容積	高値*	49	0	(0.0)	91	0	(0.0)	
	低値**	45	0	(0.0)	85	3	(3.5)	0.551
血小板	高値*	46	0	(0.0)	82	4	(4.9)	0.296
	低値**	49	0	(0.0)	92	0	(0.0)	
赤血球形態学的検査	異常***	33	0	(0.0)	75	0	(0.0)	
尿比重	高値*	46	5	(10.9)	81	6	(7.4)	0.525
	低値**	45	3	(6.7)	86	2	(2.3)	0.338
糖定性	異常***	49	0	(0.0)	90	0	(0.0)	
尿沈渣	異常***	34	0	(0.0)	64	0	(0.0)	
蛋白定性	異常***	49	5	(10.2)	86	7	(8.1)	0.757
尿中亜硝酸塩	異常***	49	0	(0.0)	90	2	(2.2)	0.540
AST (GOT)	高値*	48	1	(2.1)	95	6	(6.3)	0.424
	低値**	50	0	(0.0)	95	0	(0.0)	
ALT (GPT)	高値*	48	1	(2.1)	93	2	(2.2)	1.000
	低値**	50	0	(0.0)	95	0	(0.0)	
クレアチンキナーゼ	高値*	49	0	(0.0)	94	6	(6.4)	0.094
	低値**	50	0	(0.0)	95	0	(0.0)	
アルカリフォスファターゼ	高値*	44	1	(2.3)	85	3	(3.5)	1.000
	低値**	49	0	(0.0)	97	0	(0.0)	
γ-GTP	高値*	49	0	(0.0)	94	0	(0.0)	
	低値**	50	0	(0.0)	97	0	(0.0)	
尿素窒素	高値*	50	0	(0.0)	97	0	(0.0)	
	低値**	50	0	(0.0)	97	0	(0.0)	
カルシウム	高値*	41	3	(7.3)	90	6	(6.7)	1.000
	低値**	50	0	(0.0)	97	0	(0.0)	
無機リン	高値*	47	0	(0.0)	93	1	(1.1)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	96	0	(0.0)	
ナトリウム	高値*	49	0	(0.0)	94	0	(0.0)	
	低値**	50	0	(0.0)	97	0	(0.0)	
カリウム	高値*	48	0	(0.0)	95	1	(1.1)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	95	0	(0.0)	

(続く)

表 6 臨床検査値異常を示した患者の割合 (続き)

検査項目		PM 患者			EM 患者			p 値
		N	n	(%)	N	n	(%)	
クロール	高値*	50	0	(0.0)	95	0	(0.0)	
	低値**	50	0	(0.0)	97	0	(0.0)	
総蛋白	高値*	50	1	(2.0)	96	3	(3.1)	1.000
	低値**	50	0	(0.0)	97	0	(0.0)	
アルブミン	高値*	41	5	(12.2)	84	4	(4.8)	0.152
	低値**	50	0	(0.0)	95	0	(0.0)	
血糖(随時)	高値*	48	0	(0.0)	94	0	(0.0)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	94	1	(1.1)	
尿酸	高値*	50	0	(0.0)	91	1	(1.1)	1.000
	低値**	50	0	(0.0)	94	3	(3.2)	
総コレステロール	高値*	43	2	(4.7)	90	4	(4.4)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	87	2	(2.3)	
重炭酸塩	高値*	50	0	(0.0)	95	0	(0.0)	1.000
	低値**	50	1	(2.0)	95	1	(1.1)	
クレアチニン	高値*	49	0	(0.0)	95	1	(1.1)	1.000
	低値**	50	0	(0.0)	96	0	(0.0)	
総ビリルビン	高値*	29	0	(0.0)	65	1	(1.5)	1.000
	低値**	30	0	(0.0)	70	0	(0.0)	
潜血反応	異常***	45	1	(2.2)	87	4	(4.6)	0.661

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_LYAQ.tsv]

表 7 バイタルサインの変化 - 表現型 PM と EM の比較

評価項目	患者集団*	N	ベースライン		変化量		群内 p 値 ^(a)	群間 p 値 ^(b)
			平均	SD	平均	SD		
拡張期血圧	PM 患者	51	64.93	7.14	4.97	9.97	<0.001	0.917
	EM 患者	97	67.43	7.70	4.03	9.50	<0.001	
収縮期血圧	PM 患者	51	105.1	7.57	4.65	9.03	<0.001	0.072
	EM 患者	97	108.1	9.25	1.12	8.78	0.179	
脈拍数	PM 患者	51	78.34	11.06	13.19	10.22	<0.001	0.432
	EM 患者	97	80.73	11.71	11.10	13.21	<0.001	
体重 (kg)	PM 患者	51	38.86	12.07	-1.10	1.35	<0.001	0.832
	EM 患者	97	45.36	14.42	-1.03	1.82	<0.001	
身長 (cm)	PM 患者	43	142.4	12.44	0.56	1.41	0.003	0.140
	EM 患者	81	149.5	17.09	1.12	1.75	<0.001	
体温 (°C)	PM 患者	51	36.50	0.49	-0.12	0.62	0.203	0.132
	EM 患者	97	36.52	0.46	-0.02	0.54	0.982	

^(a) 投与群内の p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

^(b) PM と EM 患者を比較する群間比較は、投与群と患者集団の項を含む ANOVA を用いてベースラインからの変化を解析した。

[CSR Table LYAQ.4.15]

表 8 心電図データの変化 - 表現型 PM と EM の比較

評価項目	患者集団*	N	ベースライン		変化量		群内 p 値 ^(a)	群間 p 値 ^(b)
			平均	SD	平均	SD		
PR 間隔	PM 患者	51	132.6	18.35	-4.24	9.24	0.003	0.577
	EM 患者	97	134.1	16.42	-6.10	10.02	<0.001	
QRS 間隔	PM 患者	51	84.63	8.99	1.88	7.35	0.089	0.866
	EM 患者	97	85.77	8.33	1.53	5.70	0.005	
QT 間隔	PM 患者	51	381.7	26.88	-21.0	23.86	<0.001	0.148
	EM 患者	97	376.0	25.63	-13.6	20.93	<0.001	
QTcB	PM 患者	51	419.0	17.13	10.25	17.44	<0.001	0.610
	EM 患者	97	417.1	15.15	7.46	16.66	<0.001	
QTcF	PM 患者	51	406.2	14.04	-1.14	12.64	0.598	0.163
	EM 患者	97	403.0	14.63	-0.21	12.27	0.957	
QTcD	PM 患者	51	410.6	14.06	2.62	13.27	0.168	0.263
	EM 患者	97	407.8	14.09	2.33	12.97	0.060	
心拍数	PM 患者	51	73.69	12.60	13.04	13.68	<0.001	0.361
	EM 患者	97	74.98	10.55	8.78	11.95	<0.001	

^(a) 投与群内の p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

^(b) PM と EM 患者を比較する群間比較は、投与群と患者集団の項を含む ANOVA を用いてベースラインからの変化を解析した。

[CSR Table LYAQ.4.20]

6 まとめ

LYAQ 試験の主要目的は、AD/HD 患者で CYP2D6 の Poor Metabolizer (PM 患者) である患者を対象として、最高 1.8 mg/kg/日までの用量におけるアトモキセチンの忍容性及び安全性を検討することである。

アトモキセチン単剤投与及びアトモキセチン・フルオキセチン併用投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、先行して実施した臨床試験の成績と同様であった。また、PM 患者における安全性は Extensive Metabolizer (EM 患者) と大きな差はなかった。

B4Z-MC-LYAS 試験

チック障害が併存する小児の注意欠陥／多動性障害外来患者を対象とした
アトモキセチン及びプラセボ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

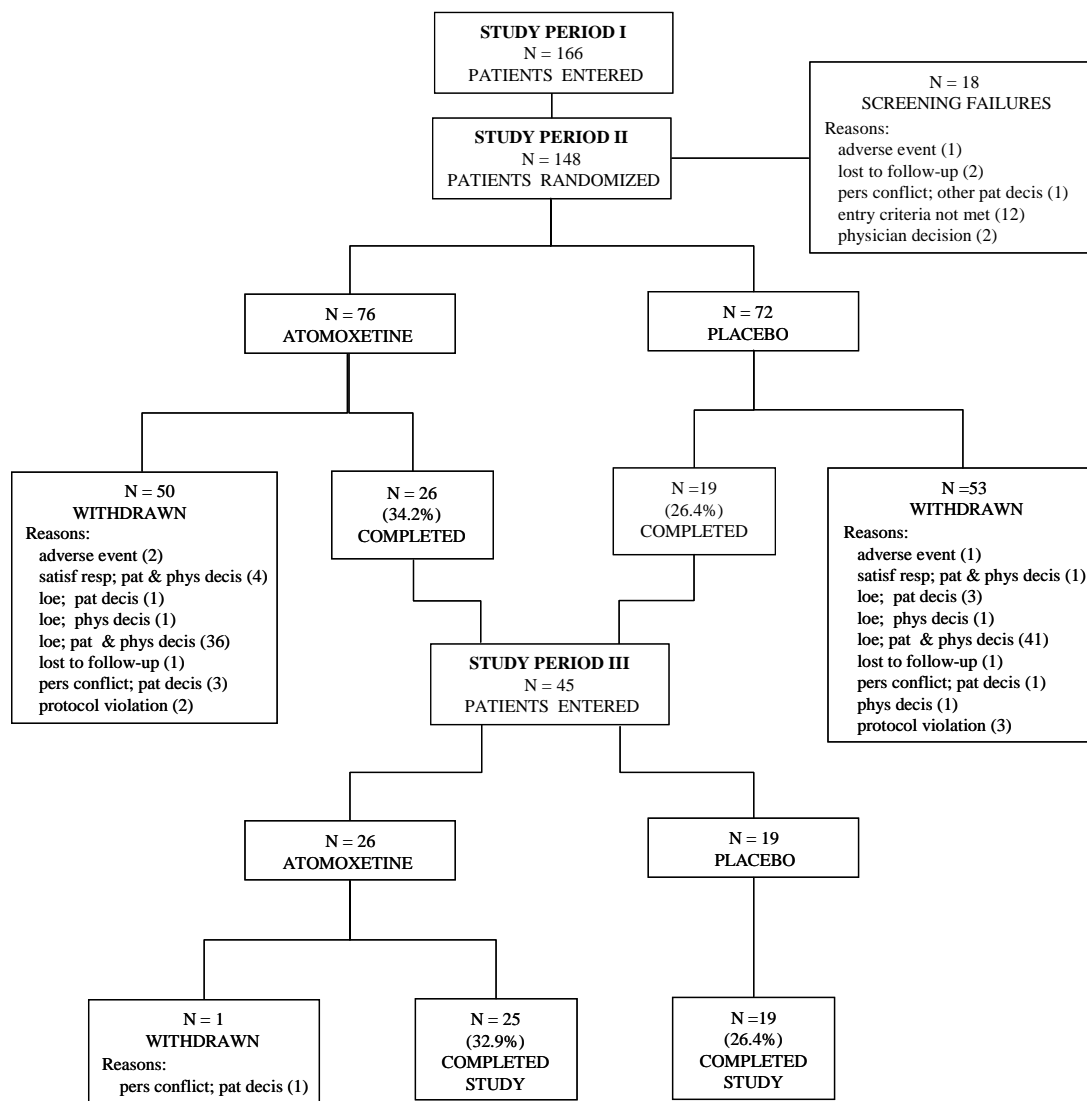
<p>目的</p>	<p>1. 主要目的 アトモキセチンの約 18 週間の短期投与は、トゥレット症候群又は慢性運動性チックが併存する注意欠陥／多動性障害（AD/HD）患者のチックを増悪させないという仮説を検証する。 非劣性の評価は、Yale 概括チック重症度スケール（YGTSS）総スコアのベースラインから最終観察時（LOCF 法）までの平均変化量を用いた。</p> <p>2. 副次的目的</p> <p>(1) 軽度から中等度の重症度のトゥレット症候群又は慢性運動性チックが併存する小児／青少年の注意欠陥／多動性障害（AD/HD）患者におけるアトモキセチンのチックに対する有効性をプラセボと比較する。</p> <p>(2) トウレット症候群又は慢性運動性チックが併存する小児／青少年の注意欠陥／多動性障害（AD/HD）患者におけるアトモキセチンの AD/HD 症状に対する有効性をプラセボと比較する。</p> <p>(3) トウレット症候群又は慢性運動性チックが併存する小児／青少年の注意欠陥／多動性障害（AD/HD）患者によく見られる他の随伴症状に対するアトモキセチンの有効性をプラセボと比較する。</p> <p>(4) トウレット症候群又は慢性運動性チックが併存する小児／青少年の注意欠陥／多動性障害（AD/HD）患者の親におけるアトモキセチンのストレス軽減効果をプラセボと比較する。</p> <p>(5) トウレット症候群又は慢性運動性チックが併存する小児／青少年の注意欠陥／多動性障害（AD/HD）患者におけるアトモキセチンの安全性及び忍容性を有害事象データ並びに臨床データを収集することにより評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>DSM-IV のトゥレット症候群又は慢性運動性チックが併存する AD/HD の診断基準を満たす 7 歳以上 17 歳 6 ヶ月未満の患者を対象とした無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験 チックはアトモキセチンにより悪化しないことを示すために、本治験では非劣性デザインを用いた。</p>
<p>試験方法</p>	<p>本治験は 3 つの治験期間から構成した。 治験期間 I：10～18 日間のスクリーニング、ウォッシュアウト及びベースライン値の評価期間。患者の現在及び過去の AD/HD 及びチック障害の状態と有効性及び安全性の指標のベースライン値を評価し、その後、患者を投与群に無作為に割付けた。 治験期間 II：18 週間の二重盲検下の短期投与期間。患者にはアトモキセチン又はプラセボを投与し、有効性及び安全性指標を評価した。 治験期間 III：10～18 日間の治験薬中止期間。この期間では日常的な検査、有効性及び安全性指標を調査し、治療の中止によりチック症状が元に戻るか否かを評価した。</p>

症例数	<p>症例数設定の根拠：140 例を組入れ、プラセボ群及びアトモキセチン群に 1：1 の比で無作為に割付けた。投与群に各 70 例の症例数は、YGTSS 総スコアの平均変化量の 2 群間の差が-3.7（プラセボ群とアトモキセチン群で約 14%の差）以上である時、95%の片側信頼区間の下限値を 80%の検出力で検出できる。この計算では、真の投与群間差はゼロ（標準偏差は 8.7）と仮定した。</p> <p>無作為化：アトモキセチン 76 例、プラセボ 72 例</p> <p>試験期間 II 完了：アトモキセチン 26 例、プラセボ 19 例</p>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 同意取得時に 7 歳以上 17 歳 6 ヶ月未満の小児／青少年の患者 (2) DSM-IV の AD/HD の診断基準を満たし、試験責任医師の面接及び診察にてトゥレット症候群又は慢性運動性チックが併存すると診断された患者 (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) 投与開始前の Yale チック概括重症度スケール（YGTSS）総スコアが 5 以上の患者 (5) 初回訪問前 28 日又は薬剤の半減期の 5 倍の期間、AD/HD 又はチック障害の治療薬を使用していない患者 (6) 血液生化学、血液学及び尿検査などの臨床検査で問題となる異常が認められない患者 (7) 試験薬の嚥下が可能な患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 体重が 20 kg 未満又は 80 kg 超の患者 (2) 小児のうつ病評価尺度－改訂版（CDRS-R）のスコアが 40 点以上、又は重度のうつ病を有して加療が必要と試験責任医師が考える患者 (3) 小児の Yale-Brown 強迫スケールのスコアが 15 点以上、又は重度の強迫性障害を有して加療が必要と試験責任医師が考える患者 (4) 双極 I 型又は II 型障害の既往歴、あるいは何らかの精神病の既往歴を有する患者 (5) 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 (6) 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 (7) 試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える患者 (8) 重度のアレルギーを有する患者 (9) 試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 (10) アルコール又は薬物乱用歴のある患者
試験薬	アトモキセチン 2.5、5、10、20、25 及び 40 mg カプセル、プラセボカプセル
用量及び投与方法	アトモキセチン及びプラセボ：1 日 2 回経口投与（登校前－午前 8 時頃、及び下校後－午後 4 時～5 時の間）。アトモキセチンは、0.5 mg/kg/日を開始用量とし、患者の反応、安全性、忍容性及び医師の判断に基づいて 0.5～1.5 mg/kg/日の間で用量調節を行う。
評価項目	<p>有効性</p> <p>1. 主要評価項目</p> <p>主要評価項目は YGTSS を用いて評価した。YGTSS はトゥレット症候群及び他のチック障害の研究用にデザインされた評価尺度であり、運動性及び音声チックの症状の数、頻度、重症度、複雑性、並びに相互の干渉性について評価する。</p>

	<p>2. 副次的評価項目 以下の測定スケールを用いて、ベースラインから治験薬投与後（LOCF法）のスコア変化を評価した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) チック症状自己評価票（TSSR） (2) 概括重症度（CGI-Overall-S） (3) 概括 ADHD／精神症状重症度（CGI-ADHD/Psych-S） (4) 概括 Tic／神経症状重症度（CGI-Tic/Neuro-S） (5) ADHD RS-IV-Parent：Inv の総スコア及びサブスケールスコア <p><u>安全性</u></p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 有害事象：治験中に発現した有害事象を治験薬との因果関係に関わらず集積した。有害事象は医師の記載用語及び MedDRA 用語辞書を用いてコーディングして入力した。 (2) 臨床検査値：血液生化学、血液学及び尿検査 (3) バイタルサイン：血圧、心拍数、身長及び体重 (4) 心電図（ECG）
解析方法	<p>主要有効性解析は、YGTSS 総スコアのベースラインから最終観察時（LOCF で処理）までの平均変化量の差（プラセボのスコアからアトモキセチンのスコアを引いた差）の非劣性を比較することであり、少なくとも 1 回の治験薬投与後の測定値を有する無作為割付患者における片側 95% 信頼区間の下限値を用いた。治療及び治験医師の項を含む分散分析（ANOVA）モデルの平均二乗誤差を片側信頼区間の計算における分散推定値として用いた。アトモキセチンとプラセボの間の差の容認可能な臨床的カットオフ値を-3.7 と予め規定し、信頼区間の下限が-3.7 より大きければ、アトモキセチンはプラセボに対して非劣性であるとした。</p> <p>副次的有効性及び安全性評価項目に関して、連続測定値の平均変化量における投与群間の差は ANOVA、カテゴリー変数の投与群間の差は Fisher の直接確率法を用いて解析した。</p>
実施医療機関	本治験は米国の 14 施設において 15 名の治験責任医師により実施した。
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日

2 患者の内訳

患者の内訳を図 1 に示す。トゥレット症候群又は慢性運動性チックが併存する注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の小児患者 166 例が LYAS 試験に参加したが、このうち 18 例は治験期間中に脱落した。脱落理由は、有害事象 1 例、追跡不能 2 例、個人的不都合 1 例、選択基準不適合 12 例及び医師の判断 2 例であった。二重盲検の治験期間 II に 148 例が組入れられ、アトモキセチン群 76 例及びプラセボ群 72 例に無作為割付された。このうち、アトモキセチン群 26 例（34.2%）及びプラセボ群 19 例（26.4%）の計 45 例が治験期間 II を完了した。



Abbreviations: loe = lack of efficacy; pat & phys decis = patient and physician's decision; pat decis = patient's decision; pers = personal; phys decis = physician decision; satisf resp = satisfactory response.

Source Data: RD1A200L; RD1A1003; RD1A1004

図 1 患者の内訳

[CSR 図 LYAS.10.1.]

治験期間 II における治験中止の理由を表 1 に示す。148 例のうち 103 例 (69.6%) が治験を中止した。治験中止の主たる理由は、アトモキセチン群 (38/76、50.0%) 及びプラセボ群 (45/72、62.5%) とともに効果不十分であり、大多数の患者は Visit 9 で中止した。Visit 9 は治験実施計画書で規定したノンレスポonderの判定時期であり、ノンレスポonderと判定された症例は非盲検のアトモキセチン投与延長試験 (LYAI 試験) に組入れることになっていた。そして、アトモキセチン群から 40 例及びプラセボ群から 43 例の計 83 例が本治験を完了せずに非盲検のアトモキセチン投与延長試験 (LYAI 試験) に組入れられた。

表 1 中止理由の内訳

中止理由	アトモキセチン群 (N=76)	プラセボ群 (N=72)	合計 (N=148)	p 値*
	n (%)	n (%)	n (%)	
有害事象	2 (2.6)	1 (1.4)	3 (2.0)	1.00
十分な効果、患者及び医師の判断	4 (5.3)	1 (1.4)	5 (3.4)	0.367
効果不十分、患者の判断	1 (1.3)	3 (4.2)	4 (2.7)	0.357
効果不十分、医師の判断	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
効果不十分、患者及び医師の判断	36 (47.4)	41 (56.9)	77 (52.0)	0.255
患者との連絡不能（経過観察脱落）	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
個人的なコンフリクト又は患者の意思	3 (3.9)	1 (1.4)	4 (2.7)	0.620
医師の判断	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
治験実施計画書違反	2 (2.6)	3 (4.2)	5 (3.4)	0.675
治験期間 II 完了	26 (34.2)	19 (26.4)	45 (30.4)	0.372

* 解析は Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYAS.10.3.]

無作為割付 148 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データが得られなかった 3 例を除いた 145 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 148 例全例とした。

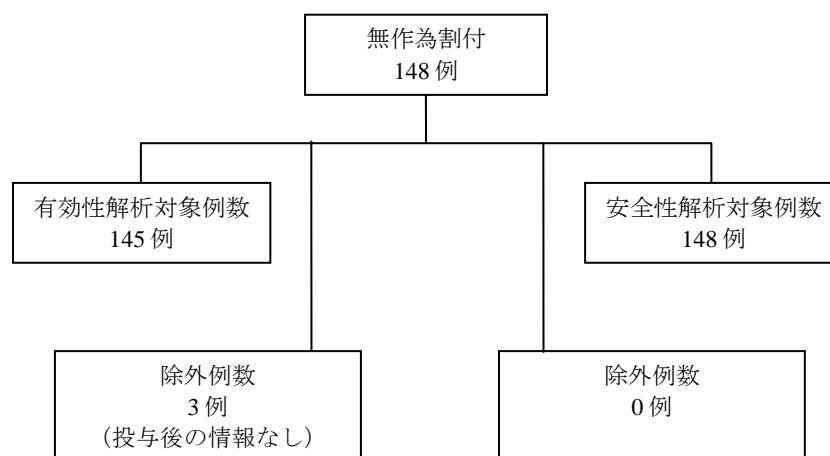


図 2 LYAS 試験の有効性及び安全性解析対象集団

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 に示す。148 例のうち男性が 131 例（88.5%）、人種では白色人種が 130 例（87.8%）を占めた。平均年齢は 11.2 歳（範囲；7.0~17.3）で、101 例（68.2%）が中枢刺激薬の治療歴を有していた。AD/HD サブタイプは、混合型が 60.8%、不注意優勢型が 35.8%、多動性－衝動性優勢型が 3.4%であった。平均体重はアトモキセチン群が 39.9 kg（SD；13.1）、プラセボ群が 44.8 kg（SD；15.3）であり、唯一、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.037$ ）。

表 2 人口統計学的特性

項目		アトモキチン群 (N=76)	プラセボ群 (N=72)	合計 (N=148)	p 値
性別 症例数 (%)	症例数	76	72	148	0.200*
	女性	6 (7.9)	11 (15.3)	17 (11.5)	
	男性	70 (92.1)	61 (84.7)	131 (88.5)	
人種 症例数 (%)	症例数	76	72	148	0.785*
	アフリカ系	5 (6.6)	2 (2.8)	7 (4.7)	
	白色人種	65 (85.5)	65 (90.3)	130 (87.8)	
	東/東南アジア人	1 (1.3)	0	1 (0.7)	
	ヒスパニック系	3 (3.9)	3 (4.2)	6 (4.1)	
	その他	2 (2.6)	2 (2.8)	4 (2.7)	
年齢 (歳)	症例数	76	72	148	0.126**
	平均	10.87	11.49	11.17	
	中央値	10.32	11.38	10.75	
	標準偏差	2.49	2.40	2.45	
	最小値	7.00	7.08	7.00	
	最大値	17.00	17.31	17.31	
CYP2D6 遺伝子型	症例数	76	72	148	0.740*
	通常代謝	71 (94.7)	66 (93.0)	137 (93.8)	
	低代謝	4 (5.3)	5 (7.0)	9 (6.2)	
	不明	1	1	2	
身長 (cm)	症例数	76	72	148	0.110**
	平均	144.13	148.08	146.05	
	中央値	141.00	147.50	144.00	
	標準偏差	15.43	14.38	15.01	
	最小値	119.00	118.00	118.00	
	最大値	181.50	182.00	182.00	
体重 (kg)	症例数	76	72	148	0.037**
	平均	39.86	44.78	42.25	
	中央値	36.00	41.60	39.75	
	標準偏差	13.10	15.33	14.39	
	最小値	20.40	22.00	20.40	
	最大値	77.30	79.00	79.00	
DSM-IV AD/HD サブタイプ	症例数	76	72	148	0.487*
	多動性-衝動性優勢型	2 (2.6)	3 (4.2)	5 (3.4)	
	不注意優勢型	24 (31.6)	29 (40.3)	53 (35.8)	
	混合型	50 (65.8)	40 (55.6)	90 (60.8)	
AD/HD 家族歴 母	症例数	76	72	148	0.921*
	無	56 (73.7)	55 (76.4)	111 (75.0)	
	不明	7 (9.2)	5 (6.9)	12 (8.1)	
AD/HD 家族歴 父	症例数	76	72	148	0.454*
	無	42 (55.3)	47 (65.3)	89 (60.1)	
	不明	14 (18.4)	9 (12.5)	23 (15.5)	
AD/HD 家族歴 祖父母	症例数	76	72	148	0.909*
	無	52 (68.4)	47 (65.3)	99 (66.9)	
	不明	15 (19.7)	15 (20.8)	30 (20.3)	
	有	9 (11.8)	10 (13.9)	19 (12.8)	

(続く)

表 2 人口統計学的特性 (続き)

項目		アトモキシチン群 (N=76)	プラセボ群 (N=72)	合計 (N=148)	p 値
AD/HD 家族歴 兄弟	症例数	76	72	148	0.882*
	無	47 (61.8)	44 (61.1)	91 (61.5)	
	N/A	3 (3.9)	5 (6.9)	8 (5.4)	
	不明	6 (7.9)	6 (8.3)	12 (8.1)	
	有	20 (26.3)	17 (23.6)	37 (25.0)	
中枢刺激薬 治療歴	症例数	76	72	148	0.293*
	無	21 (27.6)	26 (36.1)	47 (31.8)	
	有	55 (72.4)	46 (63.9)	101 (68.2)	
学年	症例数	76	72	148	0.801*
	1	4 (5.3)	1 (1.4)	5 (3.4)	
	2	6 (7.9)	5 (6.9)	11 (7.4)	
	3	15 (19.7)	7 (9.7)	22 (14.9)	
	4	12 (15.8)	11 (15.3)	23 (15.5)	
	5	12 (15.8)	13 (18.1)	25 (16.9)	
	6	8 (10.5)	9 (12.5)	17 (11.5)	
	7	6 (7.9)	10 (13.9)	16 (10.8)	
	8	4 (5.3)	7 (9.7)	11 (7.4)	
	9	3 (3.9)	4 (5.6)	7 (4.7)	
	10	4 (5.3)	3 (4.2)	7 (4.7)	
	11	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.4)	
	12	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.4)	

* Fishers の直接確率法を用いて解析した。

** 分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAS.11.2.]

4 有効性

4.1 主要評価項目 (YGTSS 総スコア)

有効性の主要評価項目を YGTSS を用いた測定値とし、運動性及び音声チック症状の数、頻度、重症度、複雑性、並びに相互の干渉性について評価した。スコアが大きいほど、チックの重症度が高いことを示している。表 3 に、少なくとも 1 回の治験薬投与後の測定値を有する無作為割付患者の治験期間 II における YGTSS 総スコアのベースラインから最終観察時 (LOCF) までの平均変化量を示す。この表は、主要有効性評価とした、プラセボとの非劣性を評価するための YGTSS 総スコアの平均変化量の差に対する片側 95% の信頼区間の下限値の解析結果を示しており、変化量の差は予め設定した -3.7 より大きかった。このことは、トゥレット症候群又は慢性運動性チックが併存する注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) 患者のチックの増悪に関してプラセボと非劣性であることを評価するという本治験の主要目的を達成できたことを意味する。しかしながら、95% の両側信頼区間の幅の中にゼロを含んでおり、この評価法からアトモキシチンのプラセボに対する優越性は言えなかった。なお、アトモキシチンは統計学的に有意に優れる傾向を示している (p=0.063) 。

表 3 YGTSS 総スコアの変化 (治験期間 II)

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
YGTSS 総スコア									
アトモキセチン群	74	21.7	7.8	16.2	9.8	-5.5	6.9	<0.001	0.063
プラセボ群	71	22.2	8.3	19.2	10.0	-3.0	8.7	0.007	----
片側 95%信頼区間の下限値 : 0.27 95%両側信頼区間 : (-0.13, 4.88)									

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

^(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.13.]

4.2 副次的評価項目

4.2.1 トウレット症候群が併存する患者における YGTSS 総スコア

トウレット症候群を有する AD/HD 患者における YGTSS 総スコアの変化を表 4 に示す。アトモキセチン群は、トウレット症候群を有する患者の YGTSS 総スコアをプラセボに比して統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた (p=0.027)。

YGTSS 総スコアの最小二乗平均値の各 Visit ごとの経時的変化を図 3 に示す。アトモキセチン群では、YGTSS 総スコアの安定した経時的改善が認められた。

表 4 トウレット症候群が併存する患者での YGTSS 総スコアの変化

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
YGTSS 総スコア									
アトモキセチン群	60	23.0	7.4	17.8	9.3	-5.1	7.1	<0.001	0.027
プラセボ群	56	23.6	7.9	21.5	8.7	-2.0	8.4	0.088	----
95%両側信頼区間 : (0.38, 6.03)									

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

^(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.14.]

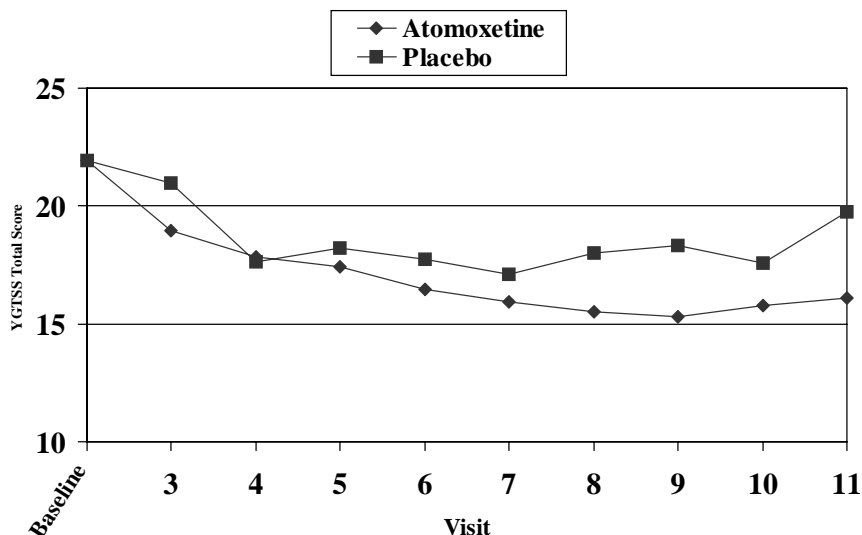


図3 YGTSS 総スコアの経時変化 (治験期間 II)

[CSR 図 LYAS.11.1.]

4.2.2 YGTSS サブスケールスコア

YGTSS スケールを用いて、チック障害を運動性及び音声サブスケール別に解析した結果を表5に示す。YGTSS 総スコアと同様に、アトモキセチン群の運動性及び音声サブスケールのスコアはプラセボ群に比べて数値的に大きい改善を示した。投与群間の差は統計学的に有意でなかった。

表5 YGTSS サブスコアの変化 (治験期間 II)

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
YGTSS 運動性スコア									
アトモキセチン群	74	13.2	3.9	10.1	5.6	-3.1	4.3	<0.001	0.119
プラセボ群	71	12.8	4.1	11.1	5.7	-1.7	5.1	0.003	----
95% 両側信頼区間 : (-0.32, 2.76)									
YGTSS 音声スコア									
アトモキセチン群	74	8.5	5.7	6.0	5.3	-2.4	4.5	<0.001	0.168
プラセボ群	71	9.4	5.1	8.1	6.2	-1.3	5.6	0.106	----
95% 両側信頼区間 : (-0.49, 2.80)									

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

^(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.17.]

トゥレット症候群が併存する AD/HD 患者における YGTSS サブスケールスコアの変化を表 6 に示す。プラセボ群と比較すると、YGTSS 運動性スコアにおいて、アトモキセチン群は統計学的に有意に大きい改善を示した (p=0.039)。YGTSS 音声スコアでは、アトモキセチン群はプラセボ群よりも数値的に大きい改善が認められた。

表 6 トウレット症候群が併存する患者における YGTSS サブスコアの変化

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
YGTSS 運動性スコア									
アトモキセチン群	60	13.6	3.9	10.9	5.3	-2.7	4.2	<0.001	0.039
プラセボ群	56	13.2	4.3	12.3	5.1	-0.9	4.5	0.106	----
95%両側信頼区間：(0.09, 3.39)									
YGTSS 音声スコア									
アトモキセチン群	60	9.4	5.3	6.9	5.1	-2.5	4.5	<0.001	0.126
プラセボ群	56	10.4	4.5	9.2	5.8	-1.2	5.8	0.169	----
95%両側信頼区間：(-0.42, 3.35)									

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

^(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.18.]

4.2.3 チック症状自己評価票 (TSSR)

TSSR は各 Visit 前 1 週間の患者のチック症候の状態を、患者又は親が質問表の項目ごとに 0~3 点の評点をつけて医師に報告するものである。TSSR 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 7 に示す。アトモキセチン群はプラセボ群に比べて、TSSR 総スコアを改善する傾向が認められた (p=0.095)。

表 7 TSSR 総スコアの変化

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
TSSR 総スコア									
アトモキセチン群	61	11.5	9.0	6.8	7.2	-4.7	6.5	<0.001	0.095
プラセボ群	58	11.5	8.6	8.6	9.1	-2.9	5.2	<0.001	----
95%両側信頼区間：(-0.32, 3.94)									

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

^(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.24.]

4.2.4 概括重症度 (CGI-Overall-S)

概括重症度スコアのベースラインから最終観察時 (LOCF) までの平均変化量を表 8 に示す。ベースラインのスコアは明らかに疾患が重度であることを示していた。アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて、統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた (p=0.014)。

表 8 概括重症度スコアの変化

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
CGI-Overall-Severity									
アトモキセチン群	74	4.5	0.7	3.9	1.1	-0.6	1.1	<0.001	0.014
プラセボ群	71	4.3	0.7	4.1	1.1	-0.2	0.9	0.060	----
95%両側信頼区間：(0.09, 0.76)									

(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.26.]

4.2.5 概括 Tic / 神経症状重症度 (CGI-Tic/Neuro-S)

CGI-Tic/Neuro-S 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 9 に示す。アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に重要な CGI-Tic/Neuro-S スコアの改善が認められた (p=0.002)。

表 9 CGI-Tic/Neuro-S スコアの変化

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
CGI-Tic/Neuro-重症度スコア									
アトモキセチン群	74	3.7	0.9	3.0	1.2	-0.7	1.2	<0.001	0.002
プラセボ群	71	3.6	0.8	3.5	1.2	-0.1	1.0	.367	----
95%両側信頼区間：(0.23, 0.98)									

(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.28.]

4.2.6 概括 ADHD / 精神症状重症度 (CGI-ADHD/Psych-S)

CGI-ADHD/Psych-S 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 10 に示す。アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に重要な CGI-ADHD/Psych-S スコアの改善が認められた。

表 10 CGI-ADHD/Psych-S スコアの変化

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
CGI-ADHD/Psych-重症度スコア									
アトモキセチン群	74	4.7	0.8	3.9	1.2	-0.8	1.1	<0.001	0.015
プラセボ群	71	4.5	0.8	4.1	1.2	-0.3	1.0	0.008	----
95%両側信頼区間：(0.09, 0.80)									

(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.30.]

4.2.7 ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコア及びサブタイプスコアの変化

ADHD RS-IV-Parent : Inv 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 11 に示す。アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて、総スコア及びサブタイプスコア共に統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた。

表 11 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及びサブスケールスコアの変化

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
総スコア									
アトモキセチン群	74	38.9	9.1	28.0	12.6	-10.9	10.9	<0.001	0.002
プラセボ群	71	35.0	9.5	30.2	13.5	-4.9	10.3	<0.001	----
95%両側信頼区間：(2.02, 9.00)									
不注意サブタイプスコア									
アトモキセチン群	74	21.6	4.1	15.9	7.1	-5.7	6.7	<0.001	0.019
プラセボ群	71	20.5	5.0	17.7	7.1	-2.7	6.8	0.005	----
95%両側信頼区間：(0.44, 4.73)									
多動性-衝動性サブタイプスコア									
アトモキセチン群	74	17.2	6.8	12.1	7.1	-5.2	5.3	<0.001	0.002
プラセボ群	71	14.6	7.2	12.5	8.3	-2.1	4.8	<0.001	----
95%両側信頼区間：(0.94, 4.28)									

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

^(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.32.]

4.2.8 治験期間 III (治験薬中止期間) における YGTSS 総スコア

治験薬を中止して経過を観察した治験期間 III における YGTSS 総スコアの変化 (治験期間 II の最終観察時のスコアから治験期間 III の最終観察時までの変化) を表 12 に示す。アトモキセチン群はベースライン (治験期間 II の最終観察時) に比べて数値的に大きい YGTSS 総スコアの悪化を示したが、プラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

表 12 治験期間 III における YGTSS 総スコアの変化

投与群	例数	ベースライン		最終観察時		変化量		群内比較 p 値 ^(A)	群間比較 p 値 ^(B)
		平均	SD	平均	SD	平均	SD		
YGTSS 総スコア									
アトモキセチン群	25	10.3	7.9	13.7	8.8	3.4	6.0	0.005	0.273
プラセボ群	19	13.1	10.4	13.3	9.1	0.3	7.4	0.871	----
95%両側信頼区間：(-7.16, 2.09)									

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定

^(B) 群間比較は治験医師と治療の項を含む 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。

[CSR 表 LYAS.11.42.]

4.3 有効性のまとめ

本治験はトゥレット症候群又は慢性運動性チックが併存する AD/HD 患者のチック症候を悪化させないことについて、アトモキセチンのプラセボに対する非劣性を比較することであった。チック症候の評価は YGTSS 総スコアを用いたが、アトモキセチンはチックを悪化させず、むしろチックを統計学的に有意に改善する傾向 (p=0.063) を示した。

トゥレット症候群が併存する集団での解析では、プラセボに比してチックの重症度を統計学的に有意に軽減する ($p=0.027$) ことが認められた。全体の患者集団においては YGTSS の運動性及び音声サブスケールに投与群間の差は見られなかったが、トゥレット症候群が併存する患者集団では運動性スコアがプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した。

TSSR 及び CGI-Tic/Neuro-S スケールを用いた検討では、TSSR スコアに投与群間に差が認められなかったが、CGI-Tic/Neuro-S では、アトモキセチン群はプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善を示した。

概括重症度及び ADHD RS-IV-Parent : Inv スコアでは全体の患者集団並びにトゥレット症候群が併存する患者集団の両方において、アトモキセチン群はプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた。CGI-ADHD/Psych-S スコアでは、全体の患者集団においてアトモキセチン群はプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善を示した。

うつ病、強迫性障害及び不安スケールにおいては投与群間に差が見られなかったことから、チック症候の改善はアトモキセチンによるうつ病、強迫性障害及び不安障害の改善作用に基づくものではないと考えられた。

治験期間 III において、治験薬の投与中止により YGTSS 及び ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコア並びに概括重症度の最終スコアの悪化が認められたが、治験期間 I のベースライン値を超えるものではなかった。

総括すると、アトモキセチンは AD/HD 及びチックが併存する患者においてチック症候を悪化させず、実際には AD/HD 症状の改善とともにトゥレット症候群が併存する患者のチック症候を改善した。

5 安全性

5.1 有害事象

有害事象の要約を表 13 に示す。本治験中の死亡例はなく、重篤な有害事象（上腹部痛及び便秘による入院）がアトモキセチン群の 1 例で発現した。有害事象によりアトモキセチン群 2 例（頭痛及び嘔吐、各 1 例）及びプラセボ群 1 例（上腹部痛）の計 3 例が治験を中止した。

表 13 有害事象の要約

有害事象 ^a	症例数 (%)		
	アトモキセチン群 n=76	プラセボ群 n=72	合計 n=148
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	1 (1.3)	0 (0)	1 (0.67)
有害事象による中止	2 (2.6)	1 (1.4)	3 (2.0)
有害事象 (TEAE)	62 (81.6)	54 (75.0)	116 (78.4)

^a 患者は複数のカテゴリーでカウントされることがある。

[CSR 表 LYAS.12.5.]

5.1.1 比較的良好に見られる有害事象

アトモキセチン群又はプラセボ群のいずれかにおいて 5%以上の発現率を認めた有害事象を表 14 に示す。アトモキセチン群では 81.6% (62/76)、プラセボ群では 75.0% (54/72) の症例が 1 件以上の有害事象を発現した。高い頻度 (10%以上) で報告された有害事象は、アトモキセチン群が頭痛、嘔吐、食欲減退、悪心及び疲労であり、プラセボ群では頭痛、上腹部痛、咳嗽、咽頭炎及び下痢であった。食欲減退と悪心は、アトモキセチン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。

表 14 比較的良好に見られる有害事象 (5%以上の発現率) の要約

基本語		アトモキセチン群 (N=76)	プラセボ群 (N=72)	合計 (N=148)	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	62 (81.6)	54 (75.0)	116 (78.4)	0.425
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	14 (18.4)	18 (25.0)	32 (21.6)	0.425
頭痛	Headache	16 (21.1)	14 (19.4)	30 (20.3)	0.840
嘔吐 NOS	Vomiting NOS	12 (15.8)	6 (8.3)	18 (12.2)	0.211
上腹部痛	Abdominal pain upper	7 (9.2)	9 (12.5)	16 (10.8)	0.601
食欲減退 NOS	Appetite decreased NOS	12 (15.8)	2 (2.8)	14 (9.5)	0.010
咳嗽	Cough	4 (5.3)	9 (12.5)	13 (8.8)	0.151
悪心	Nausea	12 (15.8)	1 (1.4)	13 (8.8)	0.002
疲労	Fatigue	9 (11.8)	3 (4.2)	12 (8.1)	0.131
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6 (7.9)	6 (8.3)	12 (8.1)	1.00
咽頭炎	Pharyngitis	3 (3.9)	9 (12.5)	12 (8.1)	0.073
発熱	Pyrexia	6 (7.9)	6 (8.3)	12 (8.1)	1.00
下痢 NOS	Diarrhoea NOS	3 (3.9)	8 (11.1)	11 (7.4)	0.123
傾眠	Somnolence	5 (6.6)	3 (4.2)	8 (5.4)	0.720
初期不眠症	Initial insomnia	3 (3.9)	4 (5.6)	7 (4.7)	0.714
易刺激性	Irritability	4 (5.3)	2 (2.8)	6 (4.1)	0.682
鼻漏	Rhinorrhoea	2 (2.6)	4 (5.6)	6 (4.1)	0.433
チック	Tic	4 (5.3)	2 (2.8)	6 (4.1)	0.682

* Fisher の直接確率法で解析。

MEDDRA VERSION: 5.1

[CSR 表 LYAS.12.7.]

5.2 臨床検査値の変動

治験期間 II において基準値範囲を逸脱した臨床検査値異常の要約を表 15 に示す。治験薬投与後に臨床検査値の異常変動を示した患者の比率に、アトモキセチン群とプラセボ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。

表 15 臨床検査値異常の要約

測定項目		アトモキセチン群 (症例数計=76)			プラセボ群 (症例数計=72)			p 値*
		N	n	(%)	N	n	(%)	
1件以上の臨床検査値異常	有	63	33	(52.4)	65	39	(60.0)	0.476
ヘマトクリット	Low	56	1	(1.8)	56	3	(5.4)	0.618
	High	61	0		60	0		
血色素量	Low	60	1	(1.7)	58	1	(1.7)	1.00
	High	63	0		60	0		
赤血球数	Low	61	1	(1.6)	59	0		
	High	63	0		60	0		
白血球数	Low	61	1	(1.6)	59	0		0.236
	High	62	0		59	2	(3.4)	
桿状核好中球	Low	63	0		60	0		
	High	63	0		60	1	(1.7)	
分葉核好中球数	Low	63	0		58	0		0.113
	High	62	0		59	3	(5.1)	
リンパ球	Low	62	0		59	0		
	High	63	0		60	0		
単球	Low	63	0		60	0		
	High	61	0		60	0		
好酸球	Low	63	0		60	0		1.00
	High	61	4	(6.6)	58	3	(5.2)	
好塩基球	Low	63	0		60	0		
	High	63	0		59	0		
平均赤血球容積	Low	57	5	(8.8)	56	3	(5.4)	0.716
	High	61	1	(1.6)	59	0		
血小板数	Low	61	0		60	0		0.244
	High	55	3	(5.5)	52	0		
尿比重	Low	59	1	(1.7)	59	0		0.680
	High	58	4	(6.9)	55	2	(3.6)	
AST/SGOT	Low	64	0		58	0		
	High	61	0		58	1	(1.7)	
ALT/SGPT	Low	64	0		59	0		
	High	62	0		59	0		
CPK	Low	64	0		59	0		(1.7)
	High	62	0		59	1		
AL-P	Low	64	0		59	0		0.621
	High	60	3	(5.0)	53	1	(1.9)	
GGT	Low	64	0		59	0		
	High	64	0		59	0		
BUN	Low	64	0		59	0		
	High	63	0		59	1	(1.7)	
カルシウム	Low	64	0		59	0		1.00
	High	56	6	(10.7)	53	5	(9.4)	
無機リン酸	Low	64	0		59	0		0.253
	High	59	2	(3.4)	53	5	(9.4)	
Na	Low	64	0		59	0		
	High	62	0		58	0		
K	Low	64	1	(1.6)	58	0		
	High	64	0		58	0		
Cl	Low	64	0		59	0		
	High	64	0		59	0		
総蛋白	Low	64	1	(1.6)	59	0		
	High	64	0		59	0		
アルブミン	Low	64	0		59	0		0.269
	High	47	2	(4.3)	49	6	(12.2)	
空腹時血糖	Low	64	0		59	0		
	High	64	0		59	0		
尿酸	Low	63	0		59	0		0.101
	High	63	0		56	3	(5.4)	

(続く)

表 15 臨床検査値異常の要約（続き）

測定項目		アトモキセチン群 (症例数計=76)			プラセボ群 (症例数計=72)			p 値*
		N	n	(%)	N	n	(%)	
コレステロール	Low	63	8	(12.7)	56	3	(5.4)	0.214
	High	57	5	(8.8)	51	0		0.059
重炭酸塩	Low	63	0		59	0		
	High	64	0		59	0		
クレアチニン	Low	64	0		59	0		
	High	62	3	(4.8)	57	1	(1.8)	0.620
総ビリルビン	Low	64	0		59	0		
	High	62	0		58	0		

* Fisher の直接確率法を用いた。

N = 投与前後の測定値を有して解析対象とした患者数

n = 測定項目に異常値を示した患者数。

[CSR 表 LYAS.12.13.]

5.3 バイタルサイン

アトモキセチン及びプラセボ投与患者に発現した臨床的に重要な変化の可能性がある、脈拍数、体温及び体重の変化の解析の要約を表 16 に示す。

アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて、統計学的に有意に多数の患者が臨床的に重要な変化の可能性のある脈拍数の増加と体重の減少を報告した。脈拍数の増加はアトモキセチンのノルアドレナリン系の作用機序から予測されたものであり、体重減少も過去の試験で報告されており、予測可能な事象であった。

表 16 バイタルサイン及び心拍数の臨床的に重要な可能性のある変化

評価尺度 ^(a)	プラセボ群 n/N	アトモキセチン群 n/N	p 値 ^(b)
脈拍数-増加	2/ 70	10/ 75	0.032
脈拍数-減少	2/ 70	1/ 75	0.610
体温-上昇	1/ 70	4/ 75	0.368
体温-低下	10/ 70	7/ 75	0.442
体重-減少	9/ 70	40/ 75	<0.001

(a) 脈拍数-増加：25 b/分以上増加して 110 b/分以上になった症例数

脈拍数-減少：20 b/分以上減少して 65 b/分以下になった症例数

体温-上昇：1 度以上上昇して 37.7 度 C 以上になった症例数

体温-低下：1.3 度以上低下して 35.6 度 C 以下になった症例数

体重-減少：3.5%以上の体重減少があった症例数

(b) アトモキセチン群とプラセボ群の p 値は Fisher の直接確率法で解析した。

[CSR 表 LYAS.12.17.]

5.4 心電図 (ECG)

心拍数、ECG 間隔 (RR、PR、QRS、QT、並びに Bazett 式及び Fridericia 式で補正した QT) のベースラインから最終観察時までの変化の要約を表 17 に示す。

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、RR 間隔、PR 間隔、QT 間隔、Fridericia 式で補正した QT 間隔、及び心拍数で認められた。プラセボ群と比較して、アトモキセチン群では RR、PR、QT、及び Fridericia 式を用いた QTc 間隔の短縮と心拍数の平均値の増加を伴っていた。

表 17 心電図間隔及び心拍数の変化の要約

解析項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時の変化量		p 値	
			平均	SD	平均	SD	群内* ¹	対比較* ²
RR 間隔	アトモセチン群	75	814.729	133.580	-88.046	120.047	<0.001	
	プラセボ群	69	789.705	114.733	18.637	111.643		<0.001
PR 間隔	アトモセチン群	75	134.240	16.794	-2.933	10.912	0.002	
	プラセボ群	69	137.130	17.985	1.768	10.984		0.002
QRS 間隔	アトモセチン群	75	83.840	10.814	0.000	5.882	0.169	
	プラセボ群	69	82.841	8.405	0.928	5.001		0.169
QT 間隔	アトモセチン群	75	375.840	29.661	-19.520	24.832	<0.001	
	プラセボ群	69	367.565	25.249	2.812	21.078		<0.001
Bazett 補正 QT 間隔	アトモセチン群	75	417.627	15.495	2.307	14.747	0.237	
	プラセボ群	69	414.565	16.448	-1.232	15.074		0.237
Fridericia 補正 QT 間隔	アトモセチン群	75	403.222	15.521	-5.735	12.446	<0.001	
	プラセボ群	69	398.371	15.115	0.160	12.328		<0.001
心拍数	アトモセチン群	75	75.533	11.967	9.733	13.076	<0.001	
	プラセボ群	69	77.478	10.725	-1.464	10.390		<0.001

n = 投与前後の観測値を有する症例数

*¹ モデルに治療の項を含む分散分析の III 型平方和を用いて解析した。

*² 分散分析の最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYAS.12.25.]

5.5 安全性のまとめ

重篤な有害事象がアトモセチン群の 1 例（便秘）で発現したが、有害事象により中止した症例の割合はアトモセチン群 2 例（2.6%）、プラセボ群 1 例（1.4%）と低かった。臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 測定値の変化は見られなかった。

本試験において観察された安全性プロファイルは、これまでの小児の治療において観察されたものと同様であった。

6 まとめ

LYAS 試験の主要目的は、トゥレット障害又は慢性運動性チックを併存する AD/HD 患者に対して、アトモセチンを約 18 週間投与することにより、チックが悪化しないという仮説を、プラセボに対する非劣性を示すことにより検証することである。

DSM-IV のトゥレット障害又は慢性運動性チックを伴う、7 歳以上 17 歳 6 ヶ月未満の AD/HD 患者を対象に、アトモセチンを 18 週間投与した。その結果、有効性の主要評価項目である Yale Global Tic Severity Scale 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-3.0 であったのに対し、アトモセチン群で-5.5 であった。また、アトモセチン群とプラセボ群の差の片側 95%信頼区間の下限値は 0.27 であり、あらかじめ非劣性を判断するうえでの基準値とした-3.7 よりも大きかったことから、アトモセチン群のプラセボ群に対する非劣性が認められた。

本試験で認められた安全性プロファイルは、先行して実施された臨床試験の成績と同様であった。

以上、AD/HD とチックを併存する患者に対して、アトモセチンはチックを悪化させなかった。また、トゥレット障害を有する患者のチックを改善した。更に、先行して

実施した臨床試験と同様に AD/HD を改善した。安全性プロファイルは他の臨床成績と同様であった。

B4Z-MC-LYAT 試験

小児 AD/HD 患者を対象として 1 日 1 回投与のアトモキセチンの
有効性、忍容性及び安全性を検討するプラセボとの比較試験

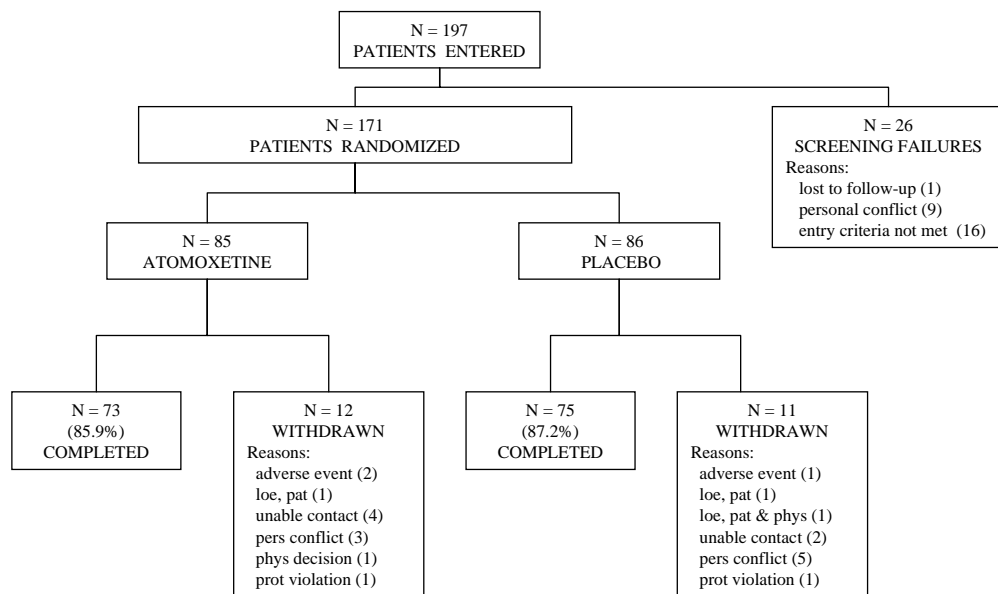
1 治験デザイン及び計画の概要

目的	<p>1. 主要目的 小児 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの 1 日 1 回投与は、プラセボに比べて有効性が優れるという仮説を検証する。</p> <p>2. 副次的目的 (1) アトモキセチン又はプラセボの 1 日 1 回投与によって、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの 25%以上の減少と定義した小児の AD/HD 関連症状の改善を比較する。 (2) アトモキセチン 1 日 1 回投与の安全性と忍容性を評価する。</p>
試験デザイン	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV) の AD/HD の基準を満たした 6~16 歳の小児及び青少年期の患者を対象とするプラセボ対照試験
治験期間	<p>治験期間 I : 3~20 日間の確定診断、ウォッシュアウト期間。終了時に患者をプラセボ群又はアトモキセチン 1 日 1 回投与群のいずれかに無作為割付した。</p> <p>治験期間 II : 約 6 週間の二重盲検短期投与期間。予め定めた反応基準に従って用量を漸増した。</p> <p>治験期間 II の終了時にアトモキセチンの投与を継続することを希望し、選択基準を満たした患者は長期投与試験に参加する資格を得た。</p>
症例数	<p>計画 : アトモキセチン 80 例、プラセボ 80 例 無作為割付 : アトモキセチン 85 例、プラセボ 86 例 治験期間 II 完了 : アトモキセチン 73 例、プラセボ 75 例</p>
症例数設定の根拠	症例の登録は約 160 例 (アトモキセチン 1 日 1 回投与群 80 例、プラセボ群 80 例) を組み入れるまで継続した。この症例数から、投与群間の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの平均変化量の差を 6.0、標準偏差 12.5、両側 0.05 の検定水準、ベースライン値が得られない症例が 5%以下との仮定に基づくと、投与群間の比較に約 82%の検出力が得られる。
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時に 6 歳以上 16 歳未満の小児及び青少年期の患者 (2) K-SADS : PL 構造化面接で DSM-IV 診断・重症度基準を満たした患者 (3) 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 (標準偏差) 以上の患者。</p>
治験薬、用量及び投与方法	アトモキセチンカプセル。アトモキセチンは 1 日 1 回早朝に投与し、体重に基づいて調整した用量を臨床効果に従って漸増した。アトモキセチンの最大用量は 1.5 mg/kg/日とした。
投与期間	6 週間
対照薬、用量及び投与方法	プラセボカプセル。1 日 1 回早朝に投与
評価項目	<p><u>有効性</u> ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコア、ADHD 概括重症度を用いて症状の重症度を評価</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図 (ECG)</p>

解析方法	主要解析項目は、ADHD RS-IV-Parent : Inv の総スコアの最終観察時までの変化量のアトモキシチンとプラセボの比較とした。モデルには、固定 class effect の項として、治療、治験医師、Visit、及び治療と Visit との交互作用の項を含んだ。主要有効性評価項目を用いた副次的解析には、治療及び施設の項を含む分散分析 (ANOVA) モデルを用いたベースラインから最終観察時までの変化量、T-スコア、反応例 (レスポンドー) の割合、及び治験実施施設別のサブグループ解析を実施した。すべての検定は両側有意水準 0.05 で実施した。
実施医療機関	本治験は米国内の 9 施設において 9 名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日

2 患者の内訳

登録例 197 例のうち、選択基準不適合 16 例、個人的コンフリクト 9 例及び追跡不能 1 例の計 26 例を除く 171 例を無作為割付した。プラセボ群に 86 例 (男性 60 例、女性 26 例)、及びアトモキシチン群に 85 例 (男性 60 例、女性 25 例) を割付け、171 例のうち 148 例が治験期間 II を完了した。



Abbreviations: loe = lack of efficacy; pat = patient decision; pat & phys = patient and physician decision; pers = personal; phys = physician; prot = protocol.
Source Data: RMP.B4ZO.LYATCTRM.SUBMISSN(RD2A100E), (PS1M7009)

図 1 患者の内訳

[CSR 図 LYAT.10.1.]

治験期間 II における中止例の内訳及び中止理由の要約を表 1 に示す。アトモキセチン群 12 例、プラセボ群 11 例が中止し、完了例数はアトモキセチン群 73 例 (85.9%)、プラセボ群 75 例 (87.2%) であった。中止理由及び完了例数に両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

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=85) n (%)	プラセボ群 (N=86) n (%)	合計 (N=171) n (%)	p 値*
有害事象	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	0.621
効果不十分、患者の判断	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
効果不十分、患者及び医師の判断	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
患者との連絡不能 (経過観察脱落)	4 (4.7)	2 (2.3)	6 (3.5)	0.443
個人的なコンフリクト又は患者の意思	3 (3.5)	5 (5.8)	8 (4.7)	0.720
医師の判断	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
治験実施計画書違反	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
治験期間 II 完了	73 (85.9)	75 (87.2)	148 (86.5)	0.826

* Fisher の直接確率法を用いて解析した。

[CSR 表 LYAT.10.2.]

無作為割付 171 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 167 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 170 例とした。

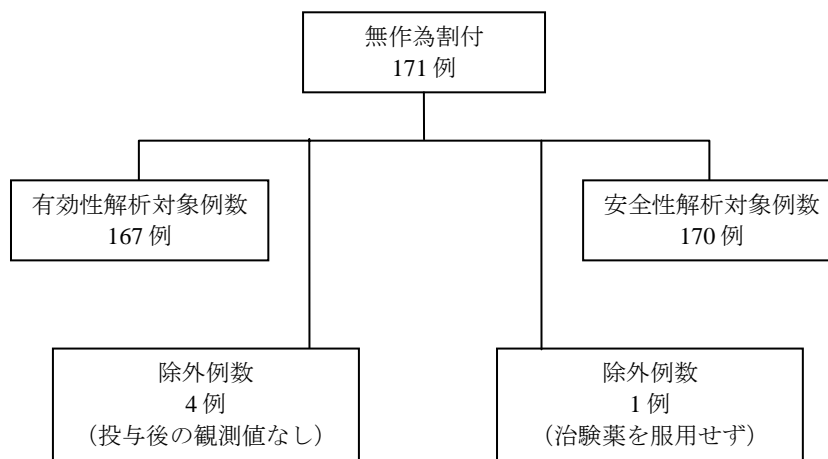


図 2 LYAT 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

治験薬を少なくとも 1 回投与した無作為割付患者 170 例の人口統計学的特性及びその他の患者特性を表 2 に示す。男性が 120 例 (70.6%)、白色人種が 134 例 (78.8%) を占め、76 例 (44.7%) は中枢刺激薬の治療歴がなく、5 例 (2.9%) はチトクローム P450 2D6 (CYP2D6) の低代謝能患者と判定された。平均年齢は 10.28 歳 (範囲 ; 6.1~16.2

歳)であった。AD/HD のサブタイプ別では、混合型に 98 例 (57.6%)、不注意優勢型に 69 例 (40.6%)、及び 3 例 (1.8%) が多動性-衝動性優勢型に分類された。

表 2 人口統計学的特性及びその他の患者特性

項目		アトモキセチン群 (N=85)	プラセボ群 (N=85)	合計 (N=170)	p 値
性別：症例数 (%)	症例数	85	85	170	1.00*
	女性	25 (29.4)	25 (29.4)	50 (29.4)	
	男性	60 (70.6)	60 (70.6)	120 (70.6)	
人種：症例数 (%)	症例数	85	85	170	0.373*
	アフリカ系	8 (9.4)	13 (15.3)	21 (12.4)	
	白色人種	68 (80.0)	66 (77.6)	134 (78.8)	
	東/東南アジア人	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	
	ヒスパニック系	3 (3.5)	4 (4.7)	7 (4.1)	
その他	5 (5.9)	1 (1.2)	6 (3.5)		
年齢 (歳)	症例数	85	85	170	0.205**
	平均値	10.05	10.52	10.28	
	中央値	9.85	9.83	9.84	
	標準偏差	2.28	2.53	2.41	
	最小値	6.06	6.32	6.06	
最大値	15.08	16.19	16.19		
CYP2D6 表現型	症例数	85	85	170	0.368*
	通常代謝能	84 (98.8)	81 (95.3)	165 (97.1)	
	低代謝能	1 (1.2)	4 (4.7)	5 (2.9)	
身長 (cm)	症例数	83	82	165	0.367**
	平均値	140.30	142.39	141.34	
	中央値	138.50	142.00	140.00	
	標準偏差	14.78	14.95	14.86	
	最小値	111.50	115.00	111.50	
	最大値	173.50	179.00	179.00	
不明	2	3	5		
体重 (kg)	症例数	85	85	170	0.450**
	平均値	38.92	40.45	39.68	
	中央値	36.50	38.00	36.95	
	標準偏差	12.76	13.60	13.17	
	最小値	20.00	20.10	20.00	
最大値	67.70	68.80	68.80		
DSM-IV ADHD サブタイプ	症例数	85	85	170	0.273*
	多動性-衝動性優勢型	3 (3.5)	0	3 (1.8)	
	不注意優勢型	35 (41.2)	34 (40.0)	69 (40.6)	
混合型	47 (55.3)	51 (60.0)	98 (57.6)		
中枢刺激薬治療歴	症例数	85	85	170	0.877*
	無	37 (43.5)	39 (45.9)	76 (44.7)	
有	48 (56.5)	46 (54.1)	94 (55.3)		

* Fisher の直接確率法を用いて解析した。

**モデルに治療の項を含む分散分析の III 型平方和を用いて解析した。

[CSR 表 LYAT.11.2.]

4 有効性

有効性の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までの変化を表 3 に示す。アトモキセチン群の平均変化量は -12.786、プラセボ群の平均変化量は -4.952、投与群間の差は統計学的に有意 (p<0.001) であり、アトモ

キセチンの 1 日 1 回投与は、プラセボに比べて統計学的に有意に AD/HD 症状を改善することが確認された。

表 3 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化 (治験期間 II)

解析項目 : ADHD RS-IV Parent : Inv 総スコア

投与群	n	ベースライン			最終観察時			変化量		
		平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD	平均値	中央値	SD
アトモキシセチン群	84	37.571	38.000	9.443	24.786	23.500	13.703	-12.786	-12.000	12.401
プラセボ群	83	36.723	38.000	8.821	31.771	32.000	12.816	-4.952	-3.000	10.427
投与群	n	p 値								
		群内* ¹	交互作用* ²	全体* ²	対比較* ³ vs.Plc					
アトモキシセチン群	84	<0.001	0.375	<0.001	<0.001					
プラセボ群	83	<0.001								

*¹ 投与群内の比較は、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

*² モデルに治験医師及び治療の項を含む分散分析の III 型平方和を用いた。

*³ 分散分析の最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYAT.11.6.]

反応例 (レスポンド) の定義を満たした患者の比率は、アトモキシセチン群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった。

表 4 反応例 (レスポンド) の比率 (治験期間 II)

投与群	反応例 ^(A)			反応例 ^(B)		
	N	n (%)	p 値 ^(C)	N	n (%)	p 値 ^(C)
アトモキシセチン群	84	50 (59.5)	<0.001	84	24 (28.6)	0.003
プラセボ群	83	26 (31.3)	----	83	8 (9.6)	----

^(A) 反応例の定義 : ADHD RS-IV-P : Inv 総スコアがベースラインから 25% 以上減少した症例

^(B) 反応例の定義 : 最終観察時の ADHD 概括重症度が 1 又は 2 になった症例

^(C) 投与群間の p 値は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。

[CSR 表 LYAT.11.8]

治験期間 II における ADHD RS-IV 総スコアの最小二乗平均値の各 Visit ごとの推移を図 3 に示す。

両群ともに各 Visit において総スコアの改善を示したが、アトモキシセチン群のスコアの減少はプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった。

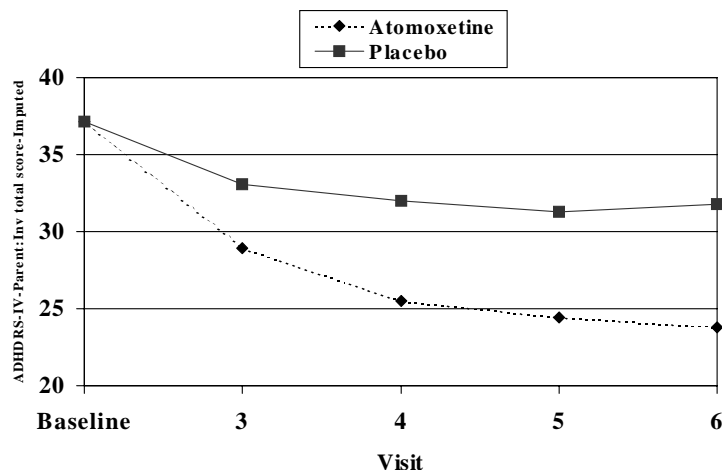


図3 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの最小二乗平均値の推移

[CSR 図 LYAT.11.1.]

概括重症度もアトモキシセチン群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善したことを示していた。

表5 ADHD 概括重症度の変化

解析項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時の変化量		群間 p 値*
			平均値	SD	平均値	SD	
ADHD 概括 重症度	アトモキシセチン	84	4.655	0.591	-1.238	1.267	<0.001
	プラセボ	83	4.578	0.607	-0.542	1.028	

*モデルに治験医師及び治療の項を含む分散分析の III 型平方和を用いた。

[CSR 表 LYAT.11.12.]

5 安全性

5.1 有害事象

治験期間中の死亡例、及びアトモキシセチン投与と関連する重篤な有害事象の報告はなかった。アトモキシセチン群 85 例のうち 2 例 (2.4%) が有害事象 (傾眠及び嘔吐) のため中止し、プラセボ群 86 例のうち 1 例 (1.2%) が有害事象 (情動不安定) のため治験を中止した。

比較的良好に見られる有害事象 (発現率 5%以上) の要約を表 6、すべての有害事象の器官分類別一覧を表 7 に示す。食欲不振、嘔吐、悪心、無力症、及び消化不良の発現頻度は、アトモキシセチン群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。

アトモキシセチン群で高い頻度 (10%以上) で報告された有害事象は、食欲不振、頭痛、腹痛、鼻炎、傾眠、嘔吐、悪心、及び無力症であった。プラセボ群で高い頻度を示した有害事象は、鼻炎、頭痛、咽頭炎、及び咳嗽増加であった。

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

有害事象		アトキセチン (N=85) n (%)	プラセボ (N=85) n (%)	合計 (N=170) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	69 (81.2)	60 (70.6)	129 (75.9)	0.151
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	16 (18.8)	25 (29.4)	41 (24.1)	0.151
頭痛	HEADACHE	17 (20.0)	15 (17.6)	32 (18.8)	0.845
鼻炎	RHINITIS	14 (16.5)	18 (21.2)	32 (18.8)	0.557
食欲不振	ANOREXIA	17 (20.0)	5 (5.9)	22 (12.9)	0.011
腹痛	ABDOMINAL PAIN	14 (16.5)	7 (8.2)	21 (12.4)	0.161
咽頭炎	PHARYNGITIS	6 (7.1)	13 (15.3)	19 (11.2)	0.143
咳嗽増加**	COUGH INCREASED	6 (7.1)	11 (12.9)	17 (10.0)	0.307
傾眠	SOMNOLENCE	9 (10.6)	6 (7.1)	15 (8.8)	0.590
嘔吐	VOMITING	13 (15.3)	1 (1.2)	14 (8.2)	0.001
悪心	NAUSEA	10 (11.8)	2 (2.4)	12 (7.1)	0.032
無力症	ASTHENIA	9 (10.6)	1 (1.2)	10 (5.9)	0.018
情動不安定**	EMOTIONAL LABILITY	6 (7.1)	4 (4.7)	10 (5.9)	0.746
発疹	RASH	6 (7.1)	4 (4.7)	10 (5.9)	0.746
事故による外傷**	ACCIDENTAL INJURY	5 (5.9)	4 (4.7)	9 (5.3)	1.00
発熱**	FEVER	6 (7.1)	3 (3.5)	9 (5.3)	0.496
消化不良	DYSPEPSIA	8 (9.4)	0	8 (4.7)	0.007
浮動性めまい	DIZZINESS	5 (5.9)	0	5 (2.9)	0.059

* Fisher の直接確率法を用いて解析した。

MedDRA PT Ver.9.0 ** : MedDRA LLT Ver.9.1

[CSR 表 LYAT.12.1.]

表 7 器官分類別有害事象の一覧

	Event Classification	アモキシシリン (N=85)	プラセボ (N=85)	合計 (N=170)	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	69 (81.2)	60 (70.6)	129 (75.9)	0.151
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	16 (18.8)	25 (29.4)	41 (24.1)	0.151
一般的全身症状	BODY AS A WHOLE				
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	42 (49.4)	30 (35.3)	72 (42.4)	0.087
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	43 (50.6)	55 (64.7)	98 (57.6)	0.087
頭痛	HEADACHE	17 (20.0)	15 (17.6)	32 (18.8)	0.845
腹痛	ABDOMINAL PAIN	14 (16.5)	7 (8.2)	21 (12.4)	0.161
無力症	ASTHENIA	9 (10.6)	1 (1.2)	10 (5.9)	0.018
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	5 (5.9)	4 (4.7)	9 (5.3)	1.00
発熱*	FEVER	6 (7.1)	3 (3.5)	9 (5.3)	0.496
感染	INFECTION	1 (1.2)	3 (3.5)	4 (2.4)	0.621
疼痛	PAIN	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	1.00
胸痛	CHEST PAIN	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	1.00
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0.497
外科手術手技*	SURGICAL PROCEDURE	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
予想外治療効果*	UNEXPECTED BENEFIT	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0.497
悪寒	CHILLS	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
頸部痛	NECK PAIN	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
光線過敏性反応	PHOTOSENSITIVITY REACTION	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
心血管系障害	CARDIOVASCULAR SYSTEM				
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	5 (5.9)	2 (2.4)	7 (4.1)	0.443
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	80 (94.1)	83 (97.6)	163 (95.9)	0.443
動悸*	PALPITATION	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0.497
頻脈	TACHYCARDIA	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0.497
血管拡張	VASODILATATION	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0.497
出血*	HEMORRHAGE	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
消化器系障害	DIGESTIVE SYSTEM				
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	34 (40.0)	11 (12.9)	45 (26.5)	<.001
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	51 (60.0)	74 (87.1)	125 (73.5)	<.001
食欲不振	ANOREXIA	17 (20.0)	5 (5.9)	22 (12.9)	0.011
嘔吐	VOMITING	13 (15.3)	1 (1.2)	14 (8.2)	0.001
悪心	NAUSEA	10 (11.8)	2 (2.4)	12 (7.1)	0.032
消化不良	DYSPEPSIA	8 (9.4)	0	8 (4.7)	0.007
下痢*	DIARRHEA	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (2.4)	0.621
口内乾燥	DRY MOUTH	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (2.4)	0.621
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDER	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
食欲亢進	INCREASED APPETITE	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
歯の障害	TOOTH DISORDER	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
血液及びリンパ系障害	HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM				
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	83 (97.6)	84 (98.8)	167 (98.2)	1.00
白血球減少症	LEUKOPENIA	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
貧血*	ANEMIA	1 (1.2)	0	1 (0.6)	

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Event Classification	アモキシシリン (N=85)	プラセボ (N=85)	合計 (N=170)	p-値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
先天性代謝および栄養障害	METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	84 (98.8)	84 (98.8)	168 (98.8)	1.00
肥満	OBESITY	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
体重増加*	WEIGHT GAIN	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
筋骨格系障害	MUSCULOSKELETAL SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	84 (98.8)	85 (100)	169 (99.4)	1.00
筋痛	MYALGIA	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
神経系障害	NERVOUS SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	25 (29.4)	16 (18.8)	41 (24.1)	0.151
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	60 (70.6)	69 (81.2)	129 (75.9)	0.151
傾眠	SOMNOLENCE	9 (10.6)	6 (7.1)	15 (8.8)	0.590
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	6 (7.1)	4 (4.7)	10 (5.9)	0.746
神経過敏	NERVOUSNESS	3 (3.5)	4 (4.7)	7 (4.1)	1.00
浮動性めまい	DIZZINESS	5 (5.9)	0	5 (2.9)	.059
不眠症	INSOMNIA	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	1.00
敵意	HOSTILITY	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	1.00
うつ病	DEPRESSION	2 (2.4)	0	2 (1.2)	0.497
人格障害	PERSONALITY DISORDER	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0.497
睡眠障害	SLEEP DISORDER	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0.497
異常な夢	ABNORMAL DREAMS	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
不安	ANXIETY	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
筋緊張亢進	HYPERTONIA	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
眼振	NYSTAGMUS	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
錯感覚*	PARESTHESIA	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
会話障害	SPEECH DISORDER	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
振戦	TREMOR	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
呼吸器系障害	RESPIRATORY SYSTEM				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	20 (23.5)	32 (37.6)	52 (30.6)	0.067
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	65 (76.5)	53 (62.4)	118 (69.4)	0.067
鼻炎	RHINITIS	14 (16.5)	18 (21.2)	32 (18.8)	0.557
咽頭炎	PHARYNGITIS	6 (7.1)	13 (15.3)	19 (11.2)	0.143
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	6 (7.1)	11 (12.9)	17 (10.0)	0.307
副鼻腔炎	SINUSITIS	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	1.00
喘息	ASTHMA	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
鼻出血	EPISTAXIS	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
皮膚及び付属器系障害	SKIN AND APPENDAGES				
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	9 (10.6)	6 (7.1)	15 (8.8)	0.590
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	76 (89.4)	79 (92.9)	155 (91.2)	0.590
発疹	RASH	6 (7.1)	4 (4.7)	10 (5.9)	0.746
そう痒症	PRURITUS	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	1.00
発汗*	SWEATING	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
ざ瘡	ACNE	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
膿疱性皮膚疹*	PUSTULAR RASH	1 (1.2)	0	1 (0.6)	

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Event Classification	アモキシチン (N=85)	プラセボ (N=85)	合計 (N=170)	p-値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
特殊感覚系	SPECIAL SENSES				
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	3 (3.5)	4 (4.7)	7 (4.1)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	82 (96.5)	81 (95.3)	163 (95.9)	1.00
耳痛	EAR PAIN	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0.497
味覚倒錯*	TASTE PERVERSION	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
弱視	AMBLYOPIA	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
散瞳	MYDRIASIS	1 (1.2)	0	1 (0.6)	
中耳炎	OTITIS MEDIA	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
尿生殖器系障害	UROGENITAL SYSTEM				
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	0	3 (3.5)	3 (1.8)	0.246
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	85 (100)	82 (96.5)	167 (98.2)	0.246
月経困難症*	DYSMENORRHEA	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
血尿*	HEMATURIA	0	1 (1.2)	1 (0.6)	
月経障害	MENSTRUAL DISORDER	0	1 (1.2)	1 (0.6)	

* 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 Ver9.0

[CSR Table LYAT.14.10.]

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割合を表 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		プラセボ群			アトモキセチン群			p 値 PvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
1 件以上の臨床検査値異常	有	77	42	(54.5)	79	39	(49.4)	0.527
ヘマトクリット	高値*	73	0	(0.0)	77	0	(0.0)	—
	低値**	64	7	(10.9)	68	0	(0.0)	0.005
血色素量	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	70	5	(7.1)	75	2	(2.7)	0.263
赤血球	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	73	1	(1.4)	76	1	(1.3)	1.000
白血球	高値*	74	0	(0.0)	77	0	(0.0)	—
	低値**	71	2	(2.8)	76	4	(5.3)	0.682
桿状核好中球	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
分葉核好中球	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	73	0	(0.0)	78	1	(1.3)	1.000
リンパ球	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
単球	高値*	74	1	(1.4)	78	1	(1.3)	1.000
	低値**	73	1	(1.4)	78	1	(1.3)	1.000
好酸球	高値*	71	1	(1.4)	75	0	(0.0)	0.486
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
好塩基球	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
平均赤血球容積	高値*	73	0	(0.0)	77	0	(0.0)	—
	低値**	69	1	(1.4)	70	1	(1.4)	1.000
血小板	高値*	66	3	(4.5)	72	2	(2.8)	0.670
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
赤血球形態学的検査	異常***	62	0	(0.0)	58	0	(0.0)	—
尿比重	高値*	73	6	(8.2)	74	4	(5.4)	0.533
	低値**	72	4	(5.6)	71	0	(0.0)	0.120
糖定性	異常***	76	0	(0.0)	76	0	(0.0)	—
尿沈渣	異常***	51	0	(0.0)	59	0	(0.0)	—
蛋白定性	異常***	75	3	(4.0)	76	5	(6.6)	0.719
尿中亜硝酸塩	異常***	77	0	(0.0)	76	0	(0.0)	—
AST (GOT)	高値*	73	3	(4.1)	77	3	(3.9)	1.000
	低値**	75	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
ALT (GPT)	高値*	71	2	(2.8)	77	1	(1.3)	0.608
	低値**	73	0	(0.0)	78	1	(1.3)	1.000
クレアチンキナーゼ	高値*	73	2	(2.7)	77	0	(0.0)	0.235
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
アルカリフォスファターゼ	高値*	62	2	(3.2)	70	2	(2.9)	1.000
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
γ-GTP	高値*	73	0	(0.0)	76	0	(0.0)	—
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
尿素窒素	高値*	75	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	75	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
カルシウム	高値*	66	2	(3.0)	69	11	(15.9)	0.017
	低値**	74	1	(1.4)	78	0	(0.0)	0.487
無機リン	高値*	68	6	(8.8)	76	0	(0.0)	0.010
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
ナトリウム	高値*	72	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—

(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		プラセボ群			アトモキセチン群			p 値 PvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
カリウム	高値*	72	1	(1.4)	77	1	(1.3)	1.000
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
クロール	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
総蛋白	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	75	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
アルブミン	高値*	69	2	(2.9)	72	8	(11.1)	0.098
	低値**	75	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
血糖(随時)	高値*	75	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
尿酸	高値*	74	1	(1.4)	75	1	(1.3)	1.000
	低値**	75	0	(0.0)	78	1	(1.3)	1.000
総コレステロール	高値*	69	2	(2.9)	69	2	(2.9)	1.000
	低値**	70	1	(1.4)	71	0	(0.0)	0.496
重炭酸塩	高値*	75	0	(0.0)	78	0	(0.0)	—
	低値**	75	2	(2.7)	77	0	(0.0)	0.242
クレアチニン	高値*	71	0	(0.0)	74	2	(2.7)	0.497
	低値**	75	1	(1.3)	78	0	(0.0)	0.490
総ビリルビン	高値*	49	0	(0.0)	54	0	(0.0)	—
	低値**	49	0	(0.0)	54	0	(0.0)	—
潜血反応	異常***	71	2	(2.8)	75	2	(2.7)	1.000

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_LYAT.tsv]

5.3 バイタルサイン

バイタルサインのベースラインから最終観察時までの変化を表 9 に示す。収縮期血圧、脈拍数、及び体重に関して、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が認められた。

表 9 バイタルサインの変化の要約

解析項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時までの変化量		群間 p 値*
			平均値	SD	平均値	SD	
拡張期血圧	アトモキセチン	84	64.589	7.381	2.304	8.704	0.632
	プラセボ	83	62.976	8.186	1.699	7.555	
収縮期血圧	アトモキセチン	84	102.417	8.988	2.006	8.681	0.030
	プラセボ	83	103.259	8.237	-0.711	7.339	
脈拍数	アトモキセチン	84	85.232	8.483	6.804	11.962	<0.001
	プラセボ	83	83.753	11.615	-1.223	10.269	
体重	アトモキセチン	84	39.158	12.793	-0.933	0.947	<0.001
	プラセボ	83	40.953	13.691	0.828	1.137	
身長	アトモキセチン	78	140.260	14.962	0.864	1.315	0.646
	プラセボ	74	142.584	15.073	0.776	1.026	
体温	アトモキセチン	84	36.699	0.536	0.020	0.583	0.713
	プラセボ	83	36.630	0.480	0.054	0.629	

* モデルに治験医師及び治療の項を含む分散分析の III 型平方和を用いた。

[CSR 表 LYAT.12.4.]

5.4 心電図 (ECG)

アトモキセチン群は、プラセボ群に比して統計学的に有意に大きい平均 RR 間隔の短縮、PR 間隔の短縮、及び QT 間隔の短縮を示した。また、アトモキセチン群はプラセボ群に比べて、平均心拍数の増加、及び Bazett 補正 QT 間隔の延長が統計学的に有意に大きかった。RR、PR、QT、及び Bazett 補正 QT 間隔における投与群間の差は、アトモキセチン群における心拍数の増加と関連していた。Fridericia 補正 QT 間隔では投与群間の差は統計学的に有意でなかった。

表 10 心電図の変化の要約

解析項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時までの変化量		群間 p 値*
			平均値	SD	平均値	SD	
RR	アトモキセチン	82	772.916	124.977	-71.646	106.926	<0.001
	プラセボ	82	795.666	116.790	12.468	100.796	
PR	アトモキセチン	82	136.439	17.822	-3.659	11.404	0.023
	プラセボ	82	139.024	26.238	-1.317	12.461	
QRS	アトモキセチン	82	82.585	9.498	0.732	4.406	0.167
	プラセボ	82	83.854	9.437	-0.390	5.782	
QT	アトモキセチン	82	364.146	27.922	-11.317	22.353	<0.001
	プラセボ	82	369.951	28.481	2.463	20.904	
QTcB	アトモキセチン	82	415.854	23.740	6.683	26.865	0.001
	プラセボ	82	415.610	17.788	0.085	14.182	
QTcF	アトモキセチン	82	397.884	20.146	0.055	21.334	0.873
	プラセボ	82	399.886	17.874	0.836	12.412	
HR	アトモキセチン	82	79.817	14.044	7.646	11.496	<0.001
	プラセボ	82	77.037	11.524	-0.915	10.387	

* モデルに治験医師及び治療の項を含む分散分析の III 型平方和を用いた。

[CSR 表 LYAT.12.6.]

6 まとめ

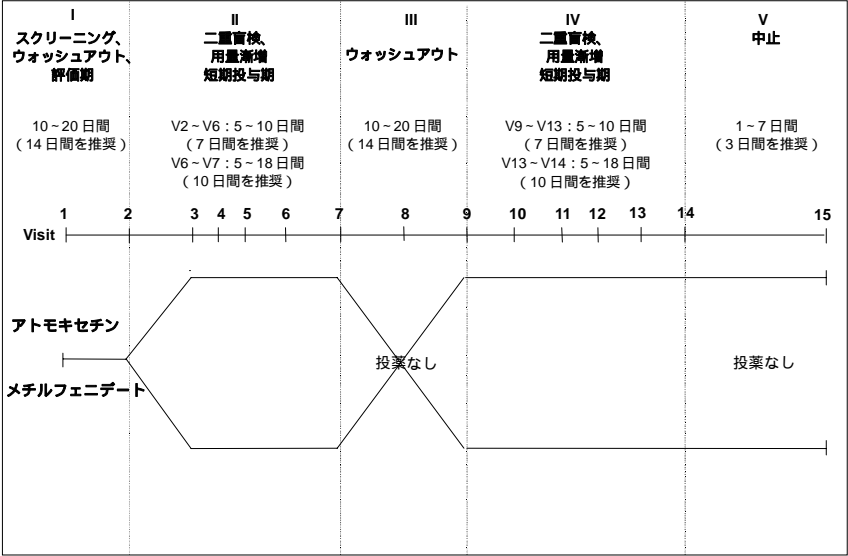
LYAT 試験の主要目的は、小児 AD/HD 患者に対するアトモキセチンの 1 日 1 回投与は、プラセボに比べて有効性が優れるという仮説を検証することである。

アトモキセチンの有効性は明らかにプラセボに比べて優れており、同じ用量を 1 日 2 回に分割して投与したプラセボ対照試験の結果と同様であった。また、アトモキセチンの 1 日 1 回投与に安全性上の特別な懸念は認められなかった。

B4Z-MC-LYAU 試験

アトモキセチン及びメチルフェニデートの AD/HD 患者の神経活動に
及ぼす影響を検討する二重盲検、クロスオーバー試験

1 治験デザイン及び計画の概要

目的	アトモキセチン約 6 週間投与により、小児 AD/HD 患者の前頭前皮質及び皮質下領域の神経活動性は増大しているという仮説を検証する。活性化の程度は、認知機能に関する 3 つの作業（注意、作業記憶、及び抑制コントロールの検査）の実施中に functional MRI-BOLD 検査（機能的核磁気共鳴画像法、fMRI）を行い、ベースラインとアトモキセチン投与後を比較した。
試験デザイン	小児 AD/HD 患者を対象として、アトモキセチンとメチルフェニデートの神経活動に及ぼす影響を比較する約 16 週間の二重盲検クロスオーバー試験
	<p>治験期間 I：スクリーニング、薬物のウォッシュアウト、評価期間 治験期間 II：二重盲検、短期投与期間（6 週間） 治験期間 III：治験薬のウォッシュアウト期間（2 週間） 治験期間 IV：クロスオーバー後の二重盲検、短期投与期間（6 週間） 治験期間 V：治験薬中止期</p>  <p>注：Visit2、7及び14では、fMRIを施行</p>
症例数	アトモキセチン投与→メチルフェニデート投与：8例、完了5例 メチルフェニデート投与→アトモキセチン投与：8例、完了6例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 右利きで、DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす患者 (2) 6 歳以上 13 歳未満で、Tanner ステージ 2 に未達の小児又は青少年 (3) その他の神経疾患、痙攣、又は頭部外傷などの既往歴がなく、医学的に健康な患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 体重が 25 kg 未満又は 60 kg 超の患者 (2) 他の抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、精神安定剤などの向精神薬を服用している患者 (3) 双極障害 I 型又は II 型、又は精神病の既往歴を有する患者 (4) 認知症、又は頭部外傷後遺症などの器質性脳障害を有する患者

治験薬、用量及び投与方法	アトモキシセチン 2.5、5、10、20、25 及び 40 mg カプセル：0.5～1.8 mg/kg/日、1日2回投与 メチルフェニデート 5 mg 及び 10 mg カプセル：0.45～1.8 mg/kg/日、1日3回投与 プラセボカプセル：1日1回投与（正午）
投与期間	12週間（6週間+6週間）
評価項目	機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）、ADHD RS-IV-Parent: Inv スコア、及び ADHD 概括重症度 注）本試験の主要目的とした fMRI による評価は、極めて専門的な分野であり、データの解析は治験実施医療機関において行われ、依頼者では生データの解析及び検討は実施しない。fMRI に関する結果は、治験責任医師が別途論文として発表する予定であり、それ故、治験総括報告書では安全性と有効性の簡単な要約のみとする。
実施医療機関	米国の1施設で3名の治験責任医師が実施した。
治験実施期間	20██年██月██日～20██年██月██日

2 患者の内訳

16名の被験者を無作為割付した。8例を最初アトモキシセチン投与群に無作為割付し、クロスオーバー後にメチルフェニデートを投与した。最初メチルフェニデート投与群に無作為割付した8例はクロスオーバー後にはアトモキシセチンを投与した。

16例を無作為割付したが、治験報告書に有効性に関する記載が無く、有効性解析対象集団は不明であった。安全性解析対象集団は14例であるが、2例の除外理由は報告書に記載が無く不明であった。

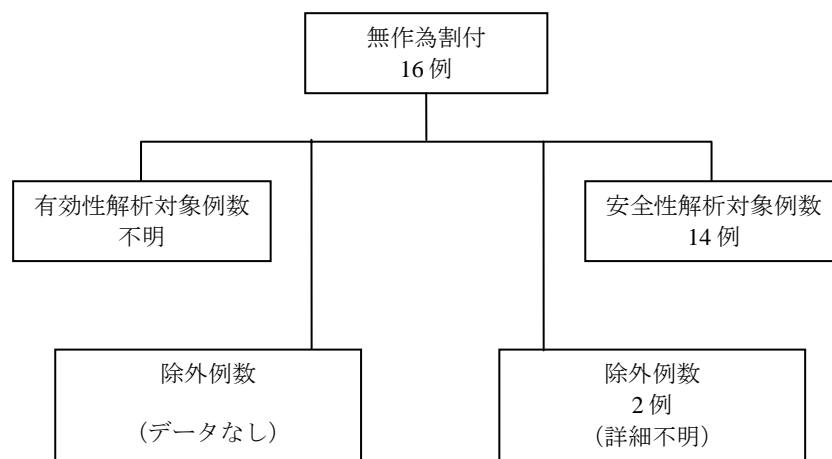


図1 LYAU 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 結果

3.1 有効性

アトモキシセチンとメチルフェニデート投与はいずれも、ベースラインと比較して ADHD RS-IV-Parent: Inv 総スコア及びサブタイプスコア、並びに ADHD 概括重症度スコア

アの著明な改善をもたらした。これらの評価尺度において、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

3.2 安全性

本試験では、死亡例及び重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象のうち、アトモキセチン投与期において 1 件以上発現した有害事象及びメチルフェニデート投与期との間に統計学的な有意差が認められた有害事象を表 1 に示す。

アトモキセチン投与期では 14 例中 12 例 (85.7%)、メチルフェニデート投与期では 14 例中 12 例 (85.7%) に 1 件以上の有害事象が発現した。両期の有害事象の発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

アトモキセチン投与期に高い頻度 (5 例以上) に発現した有害事象は頭痛、食欲減退、易刺激性、初期不眠症であった。5%以上の発現率で認められ、かつメチルフェニデート投与期の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象はなかった。

バイタルサイン及び心電図 (QT 間隔を含む) のいずれにも、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 1 有害事象一覧

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		アトモキセチン (N= 14) n (%)	メチルフェニデート (N= 14) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		12 (85.7)	12 (85.7)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		2 (14.3)	2 (14.3)	1.000
頭痛	Headache	6 (42.9)	4 (28.6)	0.790
食欲減退	Decreased appetite	6 (42.9)	2 (14.3)	0.103
易刺激性	Irritability	6 (42.9)	1 (7.1)	0.231
初期不眠症	Initial insomnia	5 (35.7)	5 (35.7)	1.000
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (14.3)	2 (14.3)	1.000
悪心	Nausea	2 (14.3)	1 (7.1)	1.000
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	2 (14.3)	0 (0.0)	0.473
攻撃性	Aggression	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
疲労	Fatigue	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
気分変動	Mood altered	1 (7.1)	1 (7.1)	-
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
睡眠の質低下	Poor quality sleep	1 (7.1)	1 (7.1)	1.000
背部痛	Back pain	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
咳嗽	Cough	1 (7.1)	0 (0.0)	1.000
排尿困難	Dysuria	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
成長痛	Growing pains	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
散瞳	Mydriasis	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
拒絶症	Negativism	1 (7.1)	0 (0.0)	1.000
そう痒症	Pruritus	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
傾眠	Somnolence	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
嘔吐	Vomiting	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429
あくび	Yawning	1 (7.1)	0 (0.0)	0.429

アトモキセチン投与期において、5%以上の発現率、又はメチルフェニデート投与期との間に有意差が認められた事象

* χ^2 検定を用いた。

[新規の解析]

3.3 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割合を表2に示す。

表2 臨床検査値異常を示した患者の割合

検査項目		アトモセチン群			メチルフェニデート群		
		N	n	(%)	N	n	(%)
1件以上臨検値異常	異常有	9	5	(55.6)	11	5	(45.5)
ヘマトクリット	高値*	7	0	(0.0)	8	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	7	0	(0.0)
血色素量	高値*	7	0	(0.0)	11	1	(9.1)
	低値**	7	0	(0.0)	10	0	(0.0)
赤血球	高値*	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	9	0	(0.0)
白血球	高値*	7	0	(0.0)	10	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	10	1	(10.0)
桿状核好中球	高値*	7	0	(0.0)	10	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
分葉核好中球	高値*	7	0	(0.0)	10	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
リンパ球	高値*	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
単球	高値*	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
好酸球	高値*	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
好塩基球	高値*	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
平均赤血球容積	高値*	7	0	(0.0)	9	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	9	0	(0.0)
血小板	高値*	5	0	(0.0)	11	1	(9.1)
	低値**	6	0	(0.0)	11	0	(0.0)
赤血球形態学的検査	異常***	7	0	(0.0)	10	0	(0.0)
尿比重	高値*	6	1	(16.7)	7	0	(0.0)
	低値**	5	0	(0.0)	8	0	(0.0)
糖定性	異常***	6	0	(0.0)	8	0	(0.0)
尿沈渣	異常***	5	0	(0.0)	5	0	(0.0)
蛋白定性	異常***	6	0	(0.0)	8	1	(12.5)
尿中亜硝酸塩	異常***	6	0	(0.0)	7	0	(0.0)
AST (GOT)	高値*	6	0	(0.0)	10	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
ALT (GPT)	高値*	7	0	(0.0)	10	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
クレアチンキナーゼ	高値*	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
アルカリフォスファターゼ	高値*	8	0	(0.0)	10	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
γ-GTP	高値*	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
尿素窒素	高値*	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
カルシウム	高値*	8	1	(12.5)	10	1	(10.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
無機リン	高値*	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	10	0	(0.0)

(続く)

表 2 臨床検査値異常を示した患者の割合 (続き)

検査項目		アトモキセチン群			メチルフェニデート群		
		N	n	(%)	N	n	(%)
ナトリウム	高値*	8	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
カリウム	高値*	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
クロール	高値*	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
総蛋白	高値*	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
アルブミン	高値*	7	2	(28.6)	8	4	(50.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
血糖(随時)	高値*	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
尿酸	高値*	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
総コレステロール	高値*	9	1	(11.1)	11	1	(9.1)
	低値**	9	0	(0.0)	10	0	(0.0)
重炭酸塩	高値*	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
	低値**	7	0	(0.0)	11	0	(0.0)
クレアチニン	高値*	9	2	(22.2)	11	1	(9.1)
	低値**	9	0	(0.0)	11	0	(0.0)
総ビリルビン	高値*	5	0	(0.0)	9	0	(0.0)
	低値**	5	0	(0.0)	9	0	(0.0)
潜血反応	異常***	6	0	(0.0)	8	0	(0.0)

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
解析には併合データベース(PSDB06)を用いた。

[S38_LAB_LYAU.tsv]

4 まとめ

アトモキセチンとメチルフェニデート投与はいずれも、ベースラインに比べて症状の著明な改善をもたらした。有効性及び安全性の結果は他のアトモキセチン臨床試験と一致していた。安全性に関して重要と考えられる所見は見られなかった。

B4Z-US-LYAV 試験

小児 AD/HD 患者に対するアトモセチン及び中枢刺激薬の
投与前及び投与中における睡眠及び認知 / 神経精神的機能

1 治験デザイン及び計画の概要

目的	アトモセチンの睡眠に及ぼす影響はメチルフェニデートと異なることを、アクチグラフを用いて持続性睡眠開始までの時間を測定することにより検証する。
試験デザイン	小児及び青少年 AD/HD 患者を対象としてアトモセチンとメチルフェニデートを検討する多施設共同、後期第 IIIb 相、二重盲検、投与順の無作為化、クロスオーバー試験
試験方法	<p>治験期間 I：確定診断期間 治験期間 II：約 7 週間の治験薬投与期間（短期投与 I 期）。被験者にアトモセチン又はメチルフェニデートを投与し、Visit 7 から Visit 8 をウォッシュアウト期間とした。 治験期間 III：約 7 週間の治験薬投与期間（短期投与 II 期）。治験期間 II でアトモセチンを投与した被験者にメチルフェニデート、メチルフェニデートを投与した被験者にはアトモセチンを投与した。 治験期間 IV：7 から 10 日間の治験薬投与の中止期間</p>
症例数	<p>短期投与 I 期： アトモセチン投与：44 例 メチルフェニデート投与：41 例 短期投与 II 期： クロスオーバー後、アトモセチン投与：37 例 クロスオーバー後、メチルフェニデート投与：42 例 健康被験者：46 例（対照としてベースラインの測定値を得た）</p>
症例数設定の根拠	約 60 例が治験実施期間を完了すると予想されるまで組入れを継続した。この症例数は持続性睡眠開始までの時間における 14 分のアトモセチンとメチルフェニデートとの差に対して、少なくとも 85% の検出力を有する。算出は、同一症例での標準偏差が 25.5 分及び両側 0.05 の有意水準の仮定に基づく。

<p>主な選択基準</p>	<p><u>AD/HD を有する被験者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Visit 1 において 6 歳以上 15 歳未満 ・ DSM-IV の AD/HD の診断基準を満たし、Visit 1 及び Visit 3 の両 Visit 時に、サブタイプに対応する ADHD RS-IV-Parent : Inv スコアが、年齢／性別基準値の+1.0 SD 以上 ・ 試験の期間中カフェインを含む飲料を摂取しないことに同意 ・ 被験者及びその代諾者が、試験期間中を通じて、一定の「消灯時刻」（習慣的な就寝時刻の前後 30 分以内と定義）を守れること。 ・ 体重は 25 kg 超、60 kg 未満 <p><u>健康被験者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Visit 1 において 6 歳以上 15 歳未満 ・ 精神疾患（ADHD を含む）の現病歴及び既往歴がなく、医学的に健康、かつ ADHD RS-IV-Parent : Inv のスコアが年齢／性別基準値の+1.0 SD 未満 ・ 睡眠障害の既往歴がなく、試験期間中を通じて、一定の「消灯時刻」（習慣的な就寝時刻の前後 30 分以内と定義）を守れること
<p>治験薬、用量及び投与方法</p>	<p>アトモキセチン：0.5～1.8 mg/kg/日、1 日 2 回経口投与 メチルフェニデート：0.45～1.8 mg/kg/日、1 日 3 回経口投与</p>
<p>投与期間</p>	<p>実薬投与期間はそれぞれ約 6 週間</p>
<p>評価項目</p>	<p><u>主要評価項目</u> アクチグラフにより測定した持続性睡眠開始時間のベースラインから最終観察時までの変化量</p> <p><u>副次的評価項目</u> 睡眠に関する副次的評価として、患者集団に対して実験室環境下で睡眠ポリグラフを実施し、睡眠効率、覚醒状態（awakening）の回数、覚醒反応（arousal）の回数、各睡眠ステージの時間、最初の睡眠反応までの時間、合計就寝時間、レム（REM：急速眼球運動）睡眠潜時、レム睡眠反応の合計回数を測定した。 就寝時特有の行動は、Daily Parent Rating of Evening and Morning Behavior（DPREMB）を用いて評価し、電子的データ記録装置を用いた日常の親の評価、並びに親及び患者本人の日記から収集した。 AD/HD 及びうつ症状の重症度を評価する副次的評価として、ADHD RS-IV-Parent : Inv、ADHD 概括重症度、概括改善度、Conner の親の評価スケール改訂版（CPRS-R:S）、小児のうつ評価スケール改訂版（CDRS-R）などを実施した。</p> <p><u>安全性</u> 中止率、有害事象、臨床検査値、心電図（ECG）及びバイタルサイン</p>
<p>解析方法</p>	<p>すべての解析は ITT に基づいて実施した。投与群間のスコアの差を ANOVA を用いて解析し、両側 0.05 の有意水準で治療効果を評価した。</p>
<p>実施医療機関</p>	<p>米国内の 2 施設で 2 名の治験責任医師が参加した。</p>
<p>治験実施期間</p>	<p>20 年 月～20 年 月</p>

2 患者の内訳

無作為割付 85 例のうち、56 例を有効性解析対象集団、79 例を安全性解析対象集団とした。有効性及び安全性解析対象集団からの除外例数と除外理由は治験報告書に記載されていない。

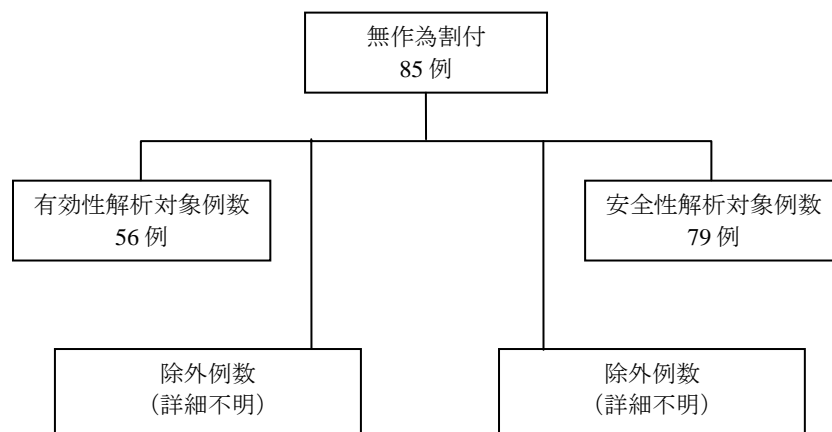


図 1 LYAV 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 成績

3.1 主要評価項目

主要評価項目としたアクチグラフによる持続性睡眠の開始までの時間に関して、アトモキセチンはメチルフェニデートに比して統計学的に有意に優れていた ($p<0.001$)。平均変化量では、アトモキセチンは持続性睡眠開始時間が 12.1 分増加したのに対し、メチルフェニデートでは、39.2 分増加していた。また、その他のアクチグラフによる所見として、推定睡眠時間 (assumed sleep time)、中断された睡眠時間 (interrupted sleep time)、合計睡眠間隔 (total sleep interval) 及び睡眠中断回数に統計学的有意差が認められた。すなわち、アトモキセチンはメチルフェニデートに比べて、推定睡眠時間 (assumed sleep time) 及び合計睡眠間隔 (total sleep interval) の減少が有意に少なく (それぞれ $p<0.01$ 及び $p<0.05$)、中断された睡眠時間 (interrupted sleep time) は大きかった ($p<0.05$)。アトモキセチンでは、メチルフェニデートに比べて睡眠中断回数の減少が有意に少なかったが、アトモキセチンのベースラインからの平均変化量は非常に少なかった (アトモキセチンは中途覚醒回数が約 1.31 回減少したのに対し、メチルフェニデートは 4.36 回減少した)。

3.2 副次的評価項目

実験室環境下で収集した睡眠ポリグラフデータでは、アトモキセチンはメチルフェニデートに比べて、持続性睡眠開始までの時間及び最初の睡眠反応までの時間が有意に短く、Stage 2 (軽睡眠期) の時間が有意に増加した。また、覚醒状態 (awakening) の回数

の減少が有意に少なく、レム睡眠の時間が有意に少なく、レム潜時の増加及び睡眠効率の増加が有意に大きかった。

アトモキセチンはメチルフェニデートに比べて、DPREMBの朝のサブスケールによって評価した「朝の行動」及び親の日記の朝の項目に有意な改善が得られた（いずれも $p<0.001$ ）。また、患者の睡眠日記データは、アトモキセチがメチルフェニデートに比べて、睡眠の質、入眠までの時間、及び朝の起床の容易さを有意に改善したことを示していた。

AD/HD 症状、うつ症状、社会生活技能、及び情動行動に対する治療効果に関する評価では両群間に有意な差は認められなかったが、CDRS-Rによる評価ではアトモキセチンの改善が大きい傾向を示した（ $p=0.08$ ）。

治療の有無とは関係なく、AD/HD 患児と健康な小児との間に睡眠パターンの差があるか否かを確認するためにベースライン値を比較した。健康な小児（AD/HD でなく、かつ睡眠障害がない）と AD/HD 患児の睡眠パラメーターに関するアクチグラフィの比較から、健康な小児の方が AD/HD 患児よりも総睡眠間隔が長い（中央値が 26.27 分大きい、 $p<0.001$ ）が、睡眠中断回数も多い（睡眠中断回数の中央値が 12.99 回多い、 $p<0.001$ ）ことが明らかになった。しかしながら、睡眠中断に費やす時間は、健康な小児の方が AD/HD 患児より少なかった（中央値：40.67 分 vs. 53.0 分、 $p<0.001$ ）。睡眠開始までの時間の中央値は、健康な小児 32.43 分に対して AD/HD 患児 25.10 分であった（ $p<0.001$ ）が、健康な小児の方が AD/HD 患児より、推定睡眠時間（中央値：495.42 分 vs. 457.61 分、 $p<0.001$ ）及び合計就寝時間（中央値：571.75 分 vs. 552.18 分、 $p<0.001$ ）が長かった。親と小児の睡眠日記は、健康な小児と AD/HD 患児との間に睡眠特性の有意な差を示していた。すなわち、AD/HD 患児及びその親は入眠、眠気、睡眠の質、朝の起床、朝の身づくろい、朝及び夜における言い争い、朝及び夜における癩癩、夜における宿題その他の作業の完了、夕食時に静かにしていることができる、夜において静かに遊ぶ、夜における不注意、夜における活動の変遷、及び就寝時の状態の項目に対して有意に悪いスコアを付けていた。

認知機能評価に関するベースラインから最終観察時点までの変化量による予備的な解析は、Stroop Color スコアの増加（改善）、CVLT 忍耐力の増加（悪化）及び正解項目の増加（改善）において、メチルフェニデートがアトモキセチンに比し統計的に有意であることを示していた。

投与薬によるレスポンスが強固なものであること（ADHD RS スコアが 60%以上の低下と定義）を予測できるか否かを明らかにするために聴覚認知誘発電位（P300）を用いて、無作為割付した患者の部分集団（ $n=56$ ）において検討した。アトモキセチンの強固な反応例は、非反応例に比べて、31 の電極を用いて測定した P300 の振幅（AA）が有意に高かった（ $p=0.011$ ）。正常平均値の 6.8 μV をカットオフ値として平均振幅を二分した場合、アトモキセチンの強固な反応例と非反応例とは区別された（ $p=0.004$ ）。メチルフェニデートでは、反応例と非反応例との間に P300 の振幅（AA）に有意な差は見られなかった。

4 安全性

4.1 有害事象

本試験中の死亡例の報告はなかった。全体として中止例は少なく、メチルフェニデートの投与期中に 5 例、アトモキセチンの投与期中に 5 例が中止した。有害事象による中止は、メチルフェニデート投与期中の 1 例であり、この他の中止の理由は、追跡不能（4 例）、治験実施計画書違反（2 例）、患者の申し出（3 例）であった。

アトモキセチン投与期に 5%以上の発現率で認められた有害事象又はメチルフェニデート投与期との間に統計学的な有意差が認められた事象を表 1 に示す。

アトモキセチン投与期では 79 例中 68 例（86.1%）、メチルフェニデート投与期では 79 例中 70 例（88.6%）に 1 件以上の有害事象が発現した。両期間の発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

アトモキセチン投与期に高い頻度（10%以上）で認められた有害事象は、頭痛、咽喉頭疼痛、傾眠、予想外の治療反応、咳嗽、食欲不振、食欲減退、易刺激性、鼻閉、上腹部痛、疲労であった。

5%以上の発現率で認められ、アトモキセチン投与期とメチルフェニデート投与期の発現率との間に統計学的な有意差が認められた事象は、食欲不振（アトモキセチン 11.4%、メチルフェニデート 24.1%、 $p=0.030$ ）及び不眠症（アトモキセチン 5.1%、メチルフェニデート 25.3%、 $p<0.001$ ）であり、いずれもメチルフェニデート投与期に高い頻度に認められた。

表 1 比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 9.0)		アトモセチン (N=79) n (%)	メチルフェニデート (N=79) n (%)	p 値
1件以上の有害事象が認められた症例数		68 (86.1)	70 (88.6)	0.379
有害事象が認められなかった症例数		11 (13.9)	9 (11.4)	0.379
頭痛	Headache	15 (19.0)	12 (15.2)	0.698
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	12 (15.2)	8 (10.1)	0.130
傾眠	Somnolence	12 (15.2)	3 (3.8)	0.057
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	11 (13.9)	9 (11.4)	0.718
咳嗽	Cough	10 (12.7)	7 (8.9)	0.625
食欲不振	Anorexia	9 (11.4)	19 (24.1)	0.030
食欲減退	Decreased appetite	9 (11.4)	12 (15.2)	0.357
易刺激性	Irritability	9 (11.4)	12 (15.2)	0.263
鼻閉	Nasal congestion	9 (11.4)	10 (12.7)	0.912
上腹部痛	Abdominal pain upper	9 (11.4)	4 (5.1)	0.248
疲労	Fatigue	9 (11.4)	3 (3.8)	0.121
悪心	Nausea	7 (8.9)	6 (7.6)	1.000
初期不眠症	Initial insomnia	5 (6.3)	14 (17.7)	0.062
発熱	Pyrexia	5 (6.3)	7 (8.9)	0.637
嘔吐	Vomiting	5 (6.3)	4 (5.1)	1.000
腹部不快感	Abdominal discomfort	5 (6.3)	1 (1.3)	0.314
不眠症	Insomnia	4 (5.1)	20 (25.3)	<0.001
気分動揺	Mood swings	4 (5.1)	5 (6.3)	0.661
鼻漏	Rhinorrhoea	4 (5.1)	1 (1.3)	0.118

アトモセチン投与期において、5%以上の発現率、又はメチルフェニデート投与期との間に有意差が認められた事象

アトモセチン投与期での頻度の高い順に示した

[新規の解析]

5 バイタルサイン

アトモセチン投与期では、メチルフェニデート投与期に比して、有意に高い拡張期血圧の上昇が認められた ($p=0.001$) (短期投与 I 期：アトモセチン= +4.99 mmHg、メチルフェニデート= +3.28 mmHg、短期投与 II 期：アトモセチン= +9.65 mmHg、メチルフェニデート= +2.38 mmHg)。脈拍数については、アトモセチンの方がメチルフェニデートよりも増加が大きい傾向が見られた ($p=0.056$) (短期投与 I 期：アトモセチン= +8.26 bpm、メチルフェニデート= +3.31 bpm、短期投与 II 期：アトモセチン= +1.36 bpm、メチルフェニデート= -0.89 bpm)。他のバイタルサインには有意差は認められなかった。両剤の投与により体重のわずかな減少が認められたが、メチルフェニデートとアトモセチンとの間に有意差は認められなかった。

6 臨床検査値及び心電図

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割合を表 2 に示す。心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2 臨床検査値異常を示した患者の割合

検査項目		アトモキシセチン群			メチルフェニデート群		
		N	n	(%)	N	n	(%)
1件以上の臨床検査値異常	有	77	54	(70.1)	79	52	(65.8)
ヘマトクリット	高値*	77	4	(5.2)	78	1	(1.3)
	低値**	71	2	(2.8)	72	0	(0.0)
血色素量	高値*	77	2	(2.6)	78	0	(0.0)
	低値**	75	1	(1.3)	76	0	(0.0)
赤血球	高値*	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
	低値**	76	0	(0.0)	77	0	(0.0)
白血球	高値*	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
	低値**	72	7	(9.7)	74	7	(9.5)
桿状核好中球	高値*	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
分葉核好中球	高値*	75	0	(0.0)	77	1	(1.3)
	低値**	74	2	(2.7)	73	1	(1.4)
リンパ球	高値*	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
	低値**	77	2	(2.6)	78	0	(0.0)
単球	高値*	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
	低値**	76	1	(1.3)	78	2	(2.6)
好酸球	高値*	75	1	(1.3)	76	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
好塩基球	高値*	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
平均赤血球容積	高値*	77	1	(1.3)	77	0	(0.0)
	低値**	68	1	(1.5)	70	0	(0.0)
血小板	高値*	72	1	(1.4)	68	1	(1.5)
	低値**	77	0	(0.0)	75	0	(0.0)
赤血球形態学的検査	異常***	56	0	(0.0)	60	0	(0.0)
尿比重	高値*	71	3	(4.2)	75	8	(10.7)
	低値**	74	5	(6.8)	78	1	(1.3)
糖定性	異常***	77	0	(0.0)	79	0	(0.0)
尿沈渣	異常***	56	0	(0.0)	58	0	(0.0)
蛋白定性	異常***	74	6	(8.1)	75	4	(5.3)
尿中亜硝酸塩	異常***	77	1	(1.3)	79	0	(0.0)
AST (GOT)	高値*	74	0	(0.0)	72	0	(0.0)
	低値**	74	0	(0.0)	76	0	(0.0)
ALT (GPT)	高値*	75	1	(1.3)	74	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	75	0	(0.0)
クレアチンキナーゼ	高値*	75	3	(4.0)	75	2	(2.7)
	低値**	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
アルカリフォスファターゼ	高値*	67	3	(4.5)	68	6	(8.8)
	低値**	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
γ-GTP	高値*	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
尿素窒素	高値*	77	0	(0.0)	78	1	(1.3)
	低値**	77	0	(0.0)	78	0	(0.0)
カルシウム	高値*	59	21	(35.6)	62	19	(30.6)
	低値**	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
無機リン	高値*	72	0	(0.0)	74	1	(1.4)
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)
ナトリウム	高値*	76	0	(0.0)	77	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)

(続く)

表2 臨床検査値異常を示した患者の割合(続き)

検査項目		アトモキセチン群			メチルフェニデート群		
		N	n	(%)	N	n	(%)
カリウム	高値*	66	6	(9.1)	71	9	(12.7)
	低値**	74	0	(0.0)	76	0	(0.0)
クロール	高値*	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
総蛋白	高値*	75	0	(0.0)	77	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
アルブミン	高値*	72	12	(16.7)	71	12	(16.9)
	低値**	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
血糖(随時)	高値*	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)
	低値**	74	0	(0.0)	78	0	(0.0)
尿酸	高値*	75	0	(0.0)	78	0	(0.0)
	低値**	75	0	(0.0)	75	1	(1.3)
総コレステロール	高値*	70	9	(12.9)	68	6	(8.8)
	低値**	74	0	(0.0)	76	1	(1.3)
重炭酸塩	高値*	77	0	(0.0)	77	0	(0.0)
	低値**	77	0	(0.0)	76	1	(1.3)
クレアチニン	高値*	72	9	(12.5)	72	5	(6.9)
	低値**	76	0	(0.0)	78	0	(0.0)
総ビリルビン	高値*	67	2	(3.0)	68	1	(1.5)
	低値**	67	0	(0.0)	69	0	(0.0)
潜血反応	異常***	75	0	(0.0)	77	0	(0.0)

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
解析には併合データベース(PSDB06)を用いた。

[S38_LAB_LYAV.tsv]

7 まとめ

アトモキセチンは、小児AD/HD患者において睡眠及び睡眠に関連した行動に対してネガティブな作用を及ぼすことが少ないと考えられた。本試験の用量において、アトモキセチン及びメチルフェニデートは安全かつ忍容性が良好であった。

B4Z-MC-LYAW 試験

8～12歳の小児AD/HD患者を対象としたアトモキシチンの学校での
有効性の評価に関する二重盲検、プラセボ対照試験

1 治験デザイン及び計画の概要

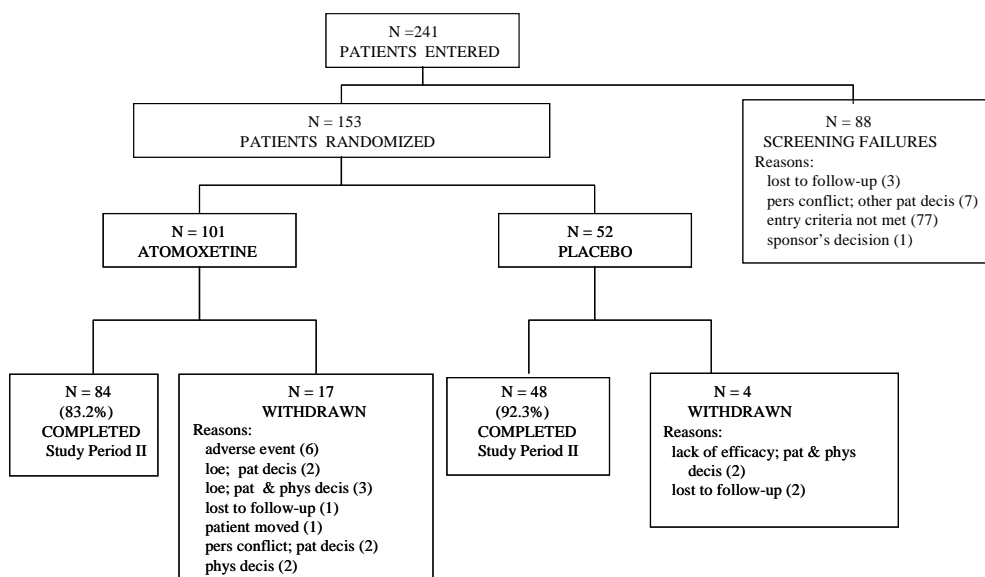
目的	<p>1. 主要目的 精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（DSM-IV）の基準を用いて注意欠陥／多動性障害（AD/HD）と診断された小児患者を対象として、アトモキシチンの約7週間の短期投与がプラセボに比して有効であるという仮説を検証する。 有効性は ADHD RS-IV-Teacher : Inv を用い、投与終了時の投与群間の差を比較することによって評価した。</p> <p>2. 副次的目的</p> <p>(1) Child Health Questionnaire-Parent-Completed Full Length (CHQ-PF50) を用いて評価した、親から報告されたアウトカム（QOL）の変化をアトモキシチンとプラセボの間で比較する。</p> <p>(2) ADHD RS-IV-Teacher : Inv 総スコアの40%以上の減少を反応例（レスポンド）と定義し、小児のAD/HD関連症状の変化をアトモキシチンとプラセボの間で比較する。</p> <p>(3) Academic Performance Rating Scale (APRS)、Social Skills Rating System-Teacher Form (SSRS-T)、Brown Attention-Deficit Disorder Scales : Teacher Form (Brown ADD Scales : Teacher) 及び Conners' Global Index-Teacher の総スコア及びサブスケールスコアによって評価した、学習成績及び学校での社会的機能の変化をアトモキシチンとプラセボの間で比較する。</p> <p>(4) Behavioral Grade Measure によって評価した、学校での行動の変化を、アトモキシチンとプラセボの間で比較する。</p> <p>(5) Conners' Parent Rating Scale-Revised : Short Form (CPRS-R:S) の総スコア及びサブスケールスコアによって評価した、親から報告されたAD/HD症状の変化をアトモキシチンとプラセボの間で比較する。</p>
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
治験期間	<p>治験期間 I : 10～28 日間の診断評価期間。適格性のスクリーニングを行い、終了時に適格患者をアトモキシチン又はプラセボ投与に 2 : 1 の割合で無作為に割付けた。</p> <p>治験期間 II : 35～74 日間（約7週間）の二重盲検短期投与期間</p> <p>治験期間 III : 非盲検継続投与期間（最長2年間）</p>
症例数	<p>計画例数：アトモキシチン 106 例、プラセボ 53 例</p> <p>無作為割付例数：アトモキシチン 101 例、プラセボ 52 例</p> <p>治験期間 II 完了例数：アトモキシチン 84 例、プラセボ 48 例</p>
症例数設定の根拠	この症例数は、0.55 のエフェクトサイズ（投与群間の差を標準偏差で割った数）に対して約 90% の検出力、0.47 のエフェクトサイズに対して約 80% の検出力を有する。
主な選択基準	<p>(1) 8 歳以上 12 歳以下の患者</p> <p>(2) ADHD RS-IV-Teacher : Inv の総スコアが年齢別／性別基準値の+1.0 SD 以上、及び平均 CPRS-R:S ADHD Index スコアが年齢別／性別基準値の+1.5 SD 以上であった患者</p>

治験薬、用量及び投与方法	アトモキシチン 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、及び 40 mg カプセル；1日1回投与。 患者に体重及び用量調整スケジュールに基づいた用量（増量又は減量）を投与した。アトモキシチンの開始用量を 0.8 mg/kg/日、最高1日合計用量は 1.8 mg/kg/日とした。患者の体重にかかわらず 120 mg/日を超えないものとした。用量は反応、安全性、忍容性及び治験担当医師の判断に基づいて調整した。
投与期間	約7週間
対照薬、用量及び投与方法	プラセボ：1日1回投与。アトモキシチンと外観が同一のカプセル
評価項目	<u>有効性</u> ADHD RS-IV-Teacher：Inv、APRS、SSRS-Teacher、Brown ADD Scales：Teacher、Conners' Global Index-Teacher、Behavioral Grade Measure、CPRS-R:S、Clinical Global Impressions-Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Severity（CGI-ADHD-S）及び Clinical Global Impressions-Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Improvement（CGI-ADHD-I）のスコア 有効性の主要評価に用いた ADHD RS-IV-Teacher：Inv は、治験実施医療機関の資格を有する研究者が患者の担任教師にテレフォンインタビューすることにより実施し、点数化した。 <u>安全性</u> 有害事象（TEAE）、バイタルサイン、臨床検査値、及び心電図（ECG）
解析方法	主要有効性解析は、二重盲検投与期間の最終週（Visit 7）における最小二乗平均の投与群間の比較であった。繰り返し測定解析は、非構造化共分散行列を仮定した制限付き最尤法に基づいて実施した。モデルにおける独立効果は、治験医師、治療、visit、チトクローム P450 2D6（CYP2D6）代謝能、ベースラインの ADHD RS-IV-Teacher：Inv の総スコア、ベースラインの ADHD RS-IV-Teacher：Inv の総スコアと visit との交互作用、及び治療と visit との交互作用であった。last-observation-carried-forward（LOCF）法によるベースラインから最終観察時点までの変化量の共分散分析（ANCOVA）を用いて比較した。ANCOVA モデルにおける独立効果は、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能及びベースラインスコアであった。 二重盲検短期投与期間中の有効例（レスポnder）の割合を、Fisher の直接確率法を用いて投与群間で比較した。治験中に新たに発現又は開始時より悪化した有害事象の発現率における投与間の差を、Fisher の直接確率法によって評価した。連続的安全性データにおける投与群間の差を、治験医師及び治療をモデルの独立効果とする ANOVA を用いて評価した。
実施医療機関	本治験は米国、プエルトリコ及びカナダの 11 施設において 11 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 241 例を組入れ、153 例をアトモキシチン群又はプラセボ群に 2:1 の比で無作為割付し、アトモキシチン群に 101 例、プラセボ群に 52 例を割り付けた。無作為割付患者 153 例のうち、アトモキシチン群 84 例（83.2%）、プラセボ群 48 例（92.3%）の計 132 例（86.3%）が治験期間 II を完了した（図 1）。

治験期間 II における中止理由の内訳を表 1 に示す。有害事象による中止例の 6 例はいずれもアトモキシチン群であった。



Abbreviations: pers = personal; pat decis = patient's decision; loe = lack of efficacy; pat & phys decis = patient and physician's decision.
Source Data: RD1A100E; RD2A100I

図 1 患者の内訳

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=101) n (%)	プラセボ群 (N=52) n (%)	合計 (N=153) n (%)	p 値*
有害事象	6 (5.9)	0	6 (3.9)	0.096
効果不十分、患者の判断	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.548
効果不十分、患者及び医師の判断	3 (3.0)	2 (3.8)	5 (3.3)	1.00
患者との連絡不能（経過観察脱落）	1 (1.0)	2 (3.8)	3 (2.0)	0.267
患者の転居	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
患者のコンフリクト又は患者の意思	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.548
医師の判断	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.548
治験期間 II 完了	84 (83.2)	48 (92.3)	132 (86.3)	0.142

* p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出した。

[CSR Table LYAW.10.2]

無作為割付 153 例のうち、有効性解析対象集団は治験薬を服用しなかった 1 例及び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 151 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 152 例とした。

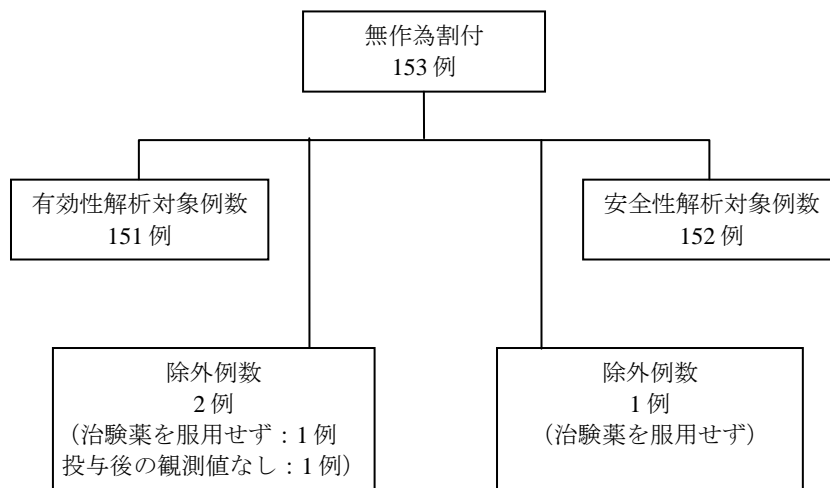


図 2 LYAW 試験の有効性及び安全性解析対象集団

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の要約を表 2 に示す。無作為割付患者 153 例のうち、80.4%が男性、60.1%が白人であり、40.1%は中枢刺激薬の前治療歴がなく、2.6%はチトクローム P450 2D6 (CYP2D6) 低代謝能 (PM) 患者と判定された。平均年齢は 9.94 歳 (範囲 ; 7.38~12.79 歳) であり、69.3%の患者が小学 3~5 年生であった。無作為割付患者のうち、72.5%が K-SADS-PL : Behavioral 基準の混合型 AD/HD に相当し、不注意優勢型 26.8%、及び多動性—衝動性優勢型 0.7%であった。

表 2 人口統計学的特性及びその他の患者特性

項目		アトキセチン群 (N=101)	プラセボ群 (N=52)	合計 (N=153)	p 値
性別 (%)	症例数	101	52	153	0.520*
	女性	18 (17.8)	12 (23.1)	30 (19.6)	
	男性	83 (82.2)	40 (76.9)	123 (80.4)	
人種 (%)	症例数	101	52	153	0.270*
	アフリカ系	10 (9.9)	4 (7.7)	14 (9.2)	
	西アジア人	3 (3.0)	0	3 (2.0)	
	白色人種	61 (60.4)	31 (59.6)	92 (60.1)	
	東/東南アジア人	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
	ヒスパニック系	25 (24.8)	13 (25.0)	38 (24.8)	
	その他	1 (1.0)	4 (7.7)	5 (3.3)	
年齢 (歳)	症例数	101	52	153	0.899**
	平均値	9.94	9.92	9.94	
	中央値	9.80	9.59	9.71	
	標準偏差	1.37	1.26	1.33	
	最小値	7.38	7.96	7.38	
	最大値	12.79	12.47	12.79	
CYP2D6 表現型	症例数	101	52	153	0.116*
	通常代謝能	99 (99.0)	49 (94.2)	148 (97.4)	
	低代謝能	1 (1.0)	3 (5.8)	4 (2.6)	
	不明	1	0	1	
身長 (cm)	症例数	101	52	153	0.948**
	平均値	137.95	137.80	137.90	
	中央値	136.50	135.00	136.00	
	標準偏差	10.20	9.07	9.80	
	最小値	117.00	121.00	117.00	
	最大値	164.00	158.00	164.00	
体重 (kg)	症例数	101	52	153	0.906**
	平均値	35.05	35.16	35.09	
	中央値	33.00	33.05	33.00	
	標準偏差	9.44	9.38	9.39	
	最小値	21.20	22.70	21.20	
	最大値	61.40	61.80	61.80	
DSM-IV ADHD サブタイプ	症例数	101	52	153	0.355*
	多動性-衝動性優勢型	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
	不注意優勢型	26 (25.7)	15 (28.8)	41 (26.8)	
	混合型	75 (74.3)	36 (69.2)	111 (72.5)	
中枢刺激薬治療歴	症例数	101	52	153	0.489*
	無	38 (38.0)	23 (44.2)	61 (40.1)	
	有	62 (62.0)	29 (55.8)	91 (59.9)	
	不明	1	0	1	
学年	症例数	101	52	153	0.907*
	1	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
	2	15 (14.9)	8 (15.4)	23 (15.0)	
	3	29 (28.7)	14 (26.9)	43 (28.1)	
	4	23 (22.8)	12 (23.1)	35 (22.9)	
	5	19 (18.8)	9 (17.3)	28 (18.3)	
	6	11 (10.9)	7 (13.5)	18 (11.8)	
	7	4 (4.0)	1 (1.9)	5 (3.3)	

* Fisher の直接確率法を用いて算出した。

** 平均値の解析は III 型平方和の分散分析を用いた。

4 有効性

治験期間 II における ADHD RS-IV-Teacher : Inv 総スコア及びサブタイプスコアのベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化を表 3 に示す。アトモキセチン群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きい ADHD RS-IV-Teacher : Inv 総スコア、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の減少 (改善) を示した。

表 3 ADHD RS-IV-Teacher : Inv 総スコア及びサブタイプスコアの変化

投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
総スコア									
アトモキセチン群	100	38.9	7.2	24.4	13.4	-14.5	12.3	<0.001	0.001
プラセボ群	51	36.7	8.4	29.5	13.4	-7.2	9.7	<0.001	
不注意サブタイプスコア									
アトモキセチン群	100	21.3	4.6	13.8	7.2	-7.5	7.4	<0.001	0.016
プラセボ群	51	20.7	5.2	16.5	7.2	-4.3	6.2	<0.001	
多動性-衝動性サブタイプスコア									
アトモキセチン群	100	17.5	6.2	10.6	7.9	-7.0	6.3	<0.001	<0.001
プラセボ群	51	16.0	6.6	13.0	8.2	-3.0	5.3	<0.001	

^(A) p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

^(B) 投与群間の p 値は、ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANCOVA 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 (LOCF) までの変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

[CSR Table LYAW.11.9, 11.13 & 11.15]

ADHD RS-IV-Teacher : Inv 総スコアがベースラインより 40%以上減少した患者の比率はアトモキセチン群 48.0% (48/100)、プラセボ群 31.4% (16/51) であった。アトモキセチン群でレスポンドの割合が高かったが、その差は統計学的に有意でなかった (p=0.057)。

表 4 レスポンドの割合

投与群	N	レスポンド ^(A)		
		n	%	p 値 ^(B)
アトモキセチン群	100	48	(48.0)	0.057
プラセボ群	51	16	(31.4)	----

^(A) レスポンドは、ADHD RS-IV-Teacher : Inv 総スコアがベースライン値から 40%以上減少した症例と定義した。

^(B) 投与群間の p 値は、Fisher の直接確率法を用いて算出した。

アトモキセチン群の概括重症度は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きい改善が認められた (p<0.001)。ベースライン時の平均値は 4.9 で、中等度～明らかな病的状態であったが、最終観察時の 3.4 は重症度が軽度～中等度へ改善したことを示している。

表 5 ADHD 概括重症度の変化

Treatment Group	n	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^(a)	p 値 ^(b)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD			
ADHD 概括重症度	アトモキセチン群	99	4.9	0.8	3.4	1.3	-1.5	1.2	<0.001	0.001
	プラセボ群	51	4.9	0.8	4.1	1.1	-0.7	1.0	<0.001	----
95% 信頼区間 : (-1.06, -0.27)										

^(a) p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。

^(b) 投与群間の p 値は、ベースライン、治験医師、治療、CYP2D6 代謝能の項を含む ANCOVA 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 (LOCF) までの変化量をプラセボ群と対比較することにより算出した。

5 安全性

5.1 有害事象

治験期間 II において死亡又は重篤な有害事象 (SAEs) の報告はなかった。有害事象のためにアトモキセチン群の 6 例 (6.0%) が中止し、その内訳は、腹痛 2 例、情動不安定、異常感、易刺激性増大及び嘔吐が各 1 例であった。

表 6 有害事象の要約

有害事象 ^a	症例数 (%)	
	アトモキセチン群 n=100 ^b	プラセボ群 n=52
死亡	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)
有害事象による中止	6 (6.0)	0 (0)
有害事象	89 (89.0)	31 (59.6)

^a 患者は 1 つ以上のカテゴリーでカウントされることがある。

^b 1 例は 1 回も治験薬を服用しなかった。

[CSR 表 LYAW.12.2.]

器官分類別の有害事象の発現例数及び頻度の一覧を表 7、すべての有害事象の一覧を表 8 に示す。1 件以上の有害事象を発現したのはアトモキセチン群 100 例中 89 例 (89.0%)、プラセボ群 52 例中 31 例 (59.6%) であり、その差は統計学的に有意であった。アトモキセチン群が統計学的に有意に高い発現率を示した器官分類は、代謝および栄養障害、神経系障害、精神障害であった。

表 7 器官分類別の有害事象の要約

器官分類		アトキセチン群 (N=100) n (%)	プラセボ群 (N=52) n (%)	合計 (N=152) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	89 (89.0)	31 (59.6)	120 (78.9)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	11 (11.0)	21 (40.4)	32 (21.1)	<0.001
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
心臓障害	Cardiac disorders	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1.00
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
眼障害	Eye disorders	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	43 (43.0)	14 (26.9)	57 (37.5)	0.055
全身障害および投与局所様態	General disorders and administration site conditions	21 (21.0)	8 (15.4)	29 (19.1)	0.515
免疫系障害	Immune system disorders	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1.00
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	20 (20.0)	11 (21.2)	31 (20.4)	1.00
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (7.0)	2 (3.8)	9 (5.9)	0.719
臨床検査	Investigations	3 (3.0)	0	3 (2.0)	0.551
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	28 (28.0)	4 (7.7)	32 (21.1)	0.003
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.0)	3 (5.8)	5 (3.3)	0.339
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 (1.0)	0	1 (0.7)	1.00
神経系障害	Nervous system disorders	37 (37.0)	9 (17.3)	46 (30.3)	0.015
精神障害	Psychiatric disorders	25 (25.0)	5 (9.6)	30 (19.7)	0.031
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (15.0)	8 (15.4)	23 (15.1)	1.00
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (5.0)	3 (5.8)	8 (5.3)	1.00
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1.00
血管障害	Vascular disorders	0	1 (1.9)	1 (0.7)	0.342

* Fisher の直接確率法を用いて算出した。

[CSR 表 LYAW.12.3.]

表 8 器官分類別の有害事象の一覧

	Preferred Term	ATOMOX	PLACEBO	Total	P-Value*
		(N=100) n (%)	(N=52) n (%)	(N=152) 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	89 (89.0)	31 (59.6)	120 (78.9)	<.001
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	11 (11.0)	21 (40.4)	32 (21.1)	<.001
一般的全身症状	BODY AS A WHOLE				
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	98 (98.0)	52 (100)	150 (98.7)	0.547
リンパ節炎NOS	Lymphadenitis NOS	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
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	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	99 (99.0)	52 (100)	151 (99.3)	1.00
動悸	Palpitations	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
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 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	99 (99.0)	51 (98.1)	150 (98.7)	1.00
色素性母斑	Pigmented naevus	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
トゥレット病	Tourette's disorder	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
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	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	99 (99.0)	51 (98.1)	150 (98.7)	1.00
耳痛	Ear pain	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
中耳内分泌液	Fluid in middle ear	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
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	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	99 (99.0)	51 (98.1)	150 (98.7)	1.00
結膜炎NOS	Conjunctivitis NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
霧視	Vision blurred	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
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	43 (43.0)	14 (26.9)	57 (37.5)	0.055
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	57 (57.0)	38 (73.1)	95 (62.5)	0.055
上腹部痛	Abdominal pain upper	15 (15.0)	5 (9.6)	20 (13.2)	0.452
嘔吐NOS	Vomiting NOS	14 (14.0)	2 (3.8)	16 (10.5)	0.057
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	6 (6.0)	4 (7.7)	10 (6.6)	0.736
腹痛NOS	Abdominal pain NOS	8 (8.0)	1 (1.9)	9 (5.9)	0.167
嘔気	Nausea	7 (7.0)	1 (1.9)	8 (5.3)	0.265
消化不良	Dyspepsia	3 (3.0)	0	3 (2.0)	0.551
下痢NOS	Diarrhoea NOS	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
口内乾燥	Dry mouth	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
口唇潰瘍	Lip ulceration	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	0	1 (1.9)	1 (0.7)	

(続く)

表 8 器官分類別の有害事象の一覧（続き）

	Preferred Term	ATOMOX (N=100)	PLACEBO (N=52)	Total (N=152)	P- Value*
		n (%)	n (%)	n (%)	
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	21 (21.0)	8 (15.4)	29 (19.1)	0.515
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	79 (79.0)	44 (84.6)	123 (80.9)	0.515
疲労	Fatigue	9 (9.0)	1 (1.9)	10 (6.6)	0.165
発熱	Pyrexia	6 (6.0)	4 (7.7)	10 (6.6)	0.736
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	3 (3.0)	1 (1.9)	4 (2.6)	1.00
胸痛	Chest pain	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
熱感	Feeling hot	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
嗜眠	Lethargy	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
倦怠感	Malaise	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
異常感	Feeling abnormal	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
外傷性疼痛の増強	Pain trauma activated	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
悪寒	Rigors	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
口渇	Thirst	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
脱力	Weakness	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
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	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	99 (99.0)	52 (100)	151 (99.3)	1.00
過敏症 NOS	Hypersensitivity NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
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	20 (20.0)	11 (21.2)	31 (20.4)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	80 (80.0)	41 (78.8)	121 (79.6)	1.00
上気道感染 NOS	Upper respiratory tract infection NOS	8 (8.0)	2 (3.8)	10 (6.6)	0.495
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6 (6.0)	2 (3.8)	8 (5.3)	0.716
咽頭炎 NOS	Pharyngitis NOS	0	3 (5.8)	3 (2.0)	0.039
インフルエンザ	Influenza	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
足部白癬	Tinea pedis	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
気管支炎 NOS	Bronchitis NOS	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
感染性クループ	Croup infectious	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
耳の感染症 NOS	Ear infection NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
毛包炎	Folliculitis	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
ウイルス性胃腸炎 NOS	Gastroenteritis viral NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
中耳炎 NOS	Otitis media NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
副鼻腔炎 NOS	Sinusitis NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
ウイルス感染 NOS	Viral infection NOS	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
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	7 (7.0)	2 (3.8)	9 (5.9)	0.719
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	93 (93.0)	50 (96.2)	143 (94.1)	0.719
節足動物咬傷	Arthropod bite	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
関節捻挫	Joint sprain	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
背部損傷 NOS	Back injury NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
顔面損傷	Face injury	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
裂傷	Laceration	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
ひっかき傷	Scratch	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
サンバーン	Sunburn	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
上肢の骨折 NOS	Upper limb fracture NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	

(続く)

表 8 器官分類別の有害事象の一覧（続き）

	Preferred Term	ATOMOX	PLACEBO	Total	P-Value*
		(N=100) n (%)	(N=52) n (%)	(N=152) n (%)	
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	3 (3.0)	0	3 (2.0)	0.551
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	97 (97.0)	52 (100)	149 (98.0)	0.551
体重減少	Weight decreased	3 (3.0)	0	3 (2.0)	0.551
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	28 (28.0)	4 (7.7)	32 (21.1)	0.003
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	72 (72.0)	48 (92.3)	120 (78.9)	0.003
食欲減退 NOS	Appetite decreased NOS	24 (24.0)	2 (3.8)	26 (17.1)	0.001
食欲不振	Anorexia	3 (3.0)	0	3 (2.0)	0.551
食欲亢進 NOS	Appetite increased NOS	1 (1.0)	2 (3.8)	3 (2.0)	0.270
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	2 (2.0)	3 (5.8)	5 (3.3)	0.339
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	98 (98.0)	49 (94.2)	147 (96.7)	0.339
関節痛	Arthralgia	0	2 (3.8)	2 (1.3)	0.116
頸部痛	Neck pain	2 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
背部痛	Back pain	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
四肢痛	Pain in limb	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
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	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	99 (99.0)	52 (100)	151 (99.3)	1.00
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	1 (1.0)	0	1 (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	37 (37.0)	9 (17.3)	46 (30.3)	0.015
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	63 (63.0)	43 (82.7)	106 (69.7)	0.015
頭痛 NOS	Headache NOS	18 (18.0)	5 (9.6)	23 (15.1)	0.234
傾眠	Somnolence	17 (17.0)	2 (3.8)	19 (12.5)	0.020
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	Dizziness (excl vertigo)	5 (5.0)	1 (1.9)	6 (3.9)	0.665
鎮静	Sedation	6 (6.0)	0	6 (3.9)	0.095
頻発頭痛	Frequent headaches	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
活動亢進	Increased activity	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
反射異常	Reflexes abnormal	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
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	25 (25.0)	5 (9.6)	30 (19.7)	0.031
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	75 (75.0)	47 (90.4)	122 (80.3)	0.031
易刺激性	Irritability	11 (11.0)	2 (3.8)	13 (8.6)	0.221
攻撃性	Aggression	5 (5.0)	0	5 (3.3)	0.166
情動障害 NOS	Emotional disturbance NOS	5 (5.0)	0	5 (3.3)	0.166
気分動揺	Mood swings	3 (3.0)	0	3 (2.0)	0.551
涙ぐむ	Tearfulness	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
異常行動 NOS	Abnormal behaviour NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
異常な夢	Abnormal dreams	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
怒り	Anger	0	1 (1.9)	1 (0.7)	

(続く)

表 8 器官分類別の有害事象の一覧（続き）

	Preferred Term	ATOMOX	PLACEBO	Total	P-Value*
		(N=100) n (%)	(N=52) n (%)	(N=152) n (%)	
精神障害（続き）	Psychiatric disorders				
不安NEC	Anxiety NEC	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
泣き	Crying	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
活動性低下	Decreased activity	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
早朝覚醒	Early morning awakening	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
遺糞	Encopresis	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
不眠症	Insomnia	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
中期不眠症	Middle insomnia	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
拒絶症	Negativism	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
短期記憶欠損	Short-term memory loss	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
チック	Tic	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
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 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	98 (98.0)	52 (100)	150 (98.7)	0.547
遺尿	Enuresis	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
頻尿	Urinary frequency	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
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 (2.0)	0	2 (1.3)	0.547
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	98 (98.0)	52 (100)	150 (98.7)	0.547
月経困難症	Dysmenorrhoea	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
女性化乳房	Gynaecomastia	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
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	15 (15.0)	8 (15.4)	23 (15.1)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	85 (85.0)	44 (84.6)	129 (84.9)	1.00
咳嗽	Cough	10 (10.0)	5 (9.6)	15 (9.9)	1.00
鼻閉	Nasal congestion	5 (5.0)	2 (3.8)	7 (4.6)	1.00
鼻漏	Rhinorrhoea	2 (2.0)	1 (1.9)	3 (2.0)	1.00
低換気	Hypoventilation	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
鼻甲介肥大	Nasal turbinate hypertrophy	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
鼻炎NOS	Rhinitis NOS	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
扁桃肥大	Tonsillar hypertrophy	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
喘鳴音	Wheezing	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
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	5 (5.0)	3 (5.8)	8 (5.3)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	95 (95.0)	49 (94.2)	144 (94.7)	1.00
挫傷	Contusion	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	1.00
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
紅斑	Erythema	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
顔面浮腫	Face oedema	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	0	1 (1.9)	1 (0.7)	
多汗	Sweating increased	1 (1.0)	0	1 (0.7)	
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	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	99 (99.0)	52 (100)	151 (99.3)	1.00
疣贅切除	Wart excision	1 (1.0)	0	1 (0.7)	

(続く)

表 8 器官分類別の有害事象の一覧（続き）

	Preferred Term	ATOMOX (N=100)	PLACEBO (N=52)	Total (N=152)	P- Value*
		n (%)	n (%)	n (%)	
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	0	1 (1.9)	1 (0.7)	0.342
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	100 (100)	51 (98.1)	151 (99.3)	0.342
潮紅	Flushing	0	1 (1.9)	1 (0.7)	

* p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出した。
MedDRA PT Ver: 4.0 *.:MedDRA LLT Ver4.0

[CSR Table LYAW.12.3.]

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の要約を表 9 に示す。

表 9 臨床検査値異常を示した患者の割合

検査項目		プラセボ群			アトモキセチン群			p 値 PvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
1 件以上臨検値異常	異常有	43	21	(48.8)	83	34	(41.0)	0.451
ヘマトクリット	高値*	42	1	(2.4)	81	2	(2.5)	1.000
	低値**	40	1	(2.5)	79	1	(1.3)	1.000
血色素量	高値*	42	0	(0.0)	83	1	(1.2)	1.000
	低値**	41	1	(2.4)	82	1	(1.2)	1.000
赤血球	高値*	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	41	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
白血球	高値*	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	40	7	(17.5)	79	1	(1.3)	0.002
桿状核好中球	高値*	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
分葉核好中球	高値*	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	41	1	(2.4)	81	0	(0.0)	0.336
リンパ球	高値*	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	42	1	(2.4)	82	0	(0.0)	0.339
単球	高値*	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
好酸球	高値*	42	1	(2.4)	80	0	(0.0)	0.344
	低値**	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
好塩基球	高値*	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
平均赤血球容積	高値*	42	1	(2.4)	82	1	(1.2)	1.000
	低値**	39	0	(0.0)	74	0	(0.0)	—
血小板	高値*	34	0	(0.0)	74	2	(2.7)	1.000
	低値**	41	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
赤血球形態学的検査	異常***	29	0	(0.0)	62	0	(0.0)	—
尿比重	高値*	37	0	(0.0)	78	1	(1.3)	1.000
	低値**	39	1	(2.6)	79	1	(1.3)	1.000
糖定性	異常***	39	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
尿沈渣	異常***	30	0	(0.0)	65	0	(0.0)	—
蛋白定性	異常***	38	0	(0.0)	81	1	(1.2)	1.000
尿中亜硝酸塩	異常***	39	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
AST (GOT)	高値*	41	2	(4.9)	80	1	(1.3)	0.265
	低値**	42	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
ALT (GPT)	高値*	42	1	(2.4)	81	0	(0.0)	0.341
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
クレアチンキナーゼ	高値*	41	0	(0.0)	81	2	(2.5)	0.550
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
アルカリフォスファターゼ	高値*	39	1	(2.6)	77	3	(3.9)	1.000
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
γ-GTP	高値*	43	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
尿素窒素	高値*	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
カルシウム	高値*	35	1	(2.9)	76	5	(6.6)	0.663
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
無機リン	高値*	43	1	(2.3)	83	1	(1.2)	1.000
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
ナトリウム	高値*	42	1	(2.4)	82	0	(0.0)	0.339
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—

(続く)

表 9 臨床検査値異常を示した患者の割合 (続き)

検査項目		プラセボ群			アトモキセチン群			p 値 PvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
カリウム	高値*	43	0	(0.0)	81	0	(0.0)	—
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
クロール	高値*	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
総蛋白	高値*	43	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
アルブミン	高値*	33	4	(12.1)	75	8	(10.7)	1.000
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
血糖(随時)	高値*	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	42	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
尿酸	高値*	40	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
	低値**	42	2	(4.8)	81	1	(1.2)	0.268
総コレステロール	高値*	36	2	(5.6)	73	2	(2.7)	0.598
	低値**	41	5	(12.2)	78	5	(6.4)	0.310
重炭酸塩	高値*	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
	低値**	42	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
クレアチニン	高値*	42	1	(2.4)	79	7	(8.9)	0.260
	低値**	43	0	(0.0)	83	0	(0.0)	—
総ビリルビン	高値*	30	0	(0.0)	58	1	(1.7)	1.000
	低値**	30	0	(0.0)	59	0	(0.0)	—
潜血反応	異常***	38	0	(0.0)	81	0	(0.0)	—

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_LYAW.tsv]

5.3 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平均変化量を表 10 に要約する。体重の変化に関して、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 ($p < 0.001$)。アトモキセチン群では平均体重が減少 (0.7 kg) し、プラセボ群では平均体重が増加 (1.2 kg) した。3.5%以上の体重減少を示したのは、アトモキセチン投与群で 35 例 (35.4%) であったのに対して、プラセボ群は 2 例 (3.9%) であった。血圧において、統計学的に有意な投与群間の差は観察されなかった。

表 10 バイタルサインの変化

解析項目	投与群	n	ベースライン値		最終観察時の変化量		群間 p 値*
			平均値	SD	平均値	SD	
拡張期血圧	アトモセチン群	99	64.010	8.256	2.793	9.533	0.399
	プラセボ群	51	63.422	7.870	1.725	8.030	
収縮期血圧	アトモセチン群	99	103.828	10.741	0.571	9.035	0.858
	プラセボ群	51	102.422	9.593	0.853	8.958	
脈拍数	アトモセチン群	99	83.268	11.569	3.318	11.331	0.067
	プラセボ群	51	83.794	9.645	-0.098	9.820	
体重 (kg)	アトモセチン群	99	35.523	9.578	-0.671	1.212	<0.001
	プラセボ群	51	34.865	8.769	1.206	1.381	

*III 型平方和の分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAW.12.7.]

5.4 心電図

治験期間 II のベースラインから最終観察時までにおける ECG 間隔及び心拍数の平均変化量を表 11 に要約する。心拍数及び RR 間隔に、アトモセチン群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。プラセボ群と比較して、アトモセチンでは RR 間隔の短縮 (p=0.012) 及び心拍数の増加 (p=0.006) が認められた。RR 間隔の短縮は心拍数の増加によるものであり、予測されたものであった。なお、QTc 延長を示すような所見は見られなかった。

表 11 心電図 (ECG) の変化の要約

解析項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時の変化量		群間 p 値*
			平均値	SD	平均値	SD	
RR 間隔	アトモセチン群	90	780.653	103.852	-53.853	98.076	0.012
	プラセボ群	49	780.136	117.451	-11.285	108.789	
PR 間隔	アトモセチン群	90	135.222	16.641	-3.000	13.107	0.079
	プラセボ群	49	133.673	17.163	3.265	16.757	
QRS 間隔	アトモセチン群	90	76.667	8.611	0.444	8.060	0.956
	プラセボ群	49	75.918	8.396	1.020	7.143	
QT 間隔	アトモセチン群	90	353.111	25.068	-3.111	21.181	0.178
	プラセボ群	49	357.551	25.293	1.224	21.855	
QTc Bazett 補正	アトモセチン群	90	401.156	24.323	11.367	25.095	0.188
	プラセボ群	49	406.633	22.508	4.367	25.175	
QTc Fridericia 補正	アトモセチン群	90	384.282	21.356	5.936	20.565	0.842
	プラセボ群	49	389.345	19.466	3.224	20.199	
QTc Data 補正	アトモセチン群	90	389.927	21.948	7.678	21.756	0.465
	プラセボ群	49	395.119	19.988	3.585	21.483	
心拍数	アトモセチン群	90	78.289	11.097	6.267	10.678	0.006
	プラセボ群	49	78.612	11.809	0.878	11.168	

*III 型平方和の分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAW.12.10.]

6 まとめ

LYAW 試験の主要目的は、小児 AD/HD 患者を対象として、アトモセチン又はプラセボを約 7 週間投与した結果、アトモセチンの効果がプラセボよりも優れているとい

う仮説を、ADHD RS-IV-Teacher : Inv（教師による評価）を有効性の評価指標として検証することである。

8 歳以上 12 歳以下の AD/HD 患者に対し、アトモキセチン群では、初回用量を 0.8 mg/kg/日とし、最高用量 1.8 mg/kg/日までを、プラセボ群ではプラセボを、二重盲検下で約 7 週間、1 日 1 回朝に投与した。その結果、有効性の主要評価項目である ADHD RS-IV-Teacher : Inv（教師による評価）の総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量の平均値は、プラセボ群で-7.2、アトモキセチン群で-14.5 であり、両群の差は統計学的に有意であった（ $p=0.001$ ）。

安全性については、本試験において、予期されなかった新しい安全性上の懸念事項は認められなかった。概して、アトモキセチンは安全であり、忍容性は良好であった。

以上、ADHD RS-IV-Teacher : Inv（教師による評価）を有効性の評価指標として、アトモキセチンの AD/HD 患者に対する有効性を確認した。また、アトモキセチン 1 日 1 回投与の有効性及び良好な忍容性を確認した。

B4Z-MC-LYAX 試験

大うつ病性障害を併存する青少年 AD/HD 患者を対象とした
アトモキセチンの無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

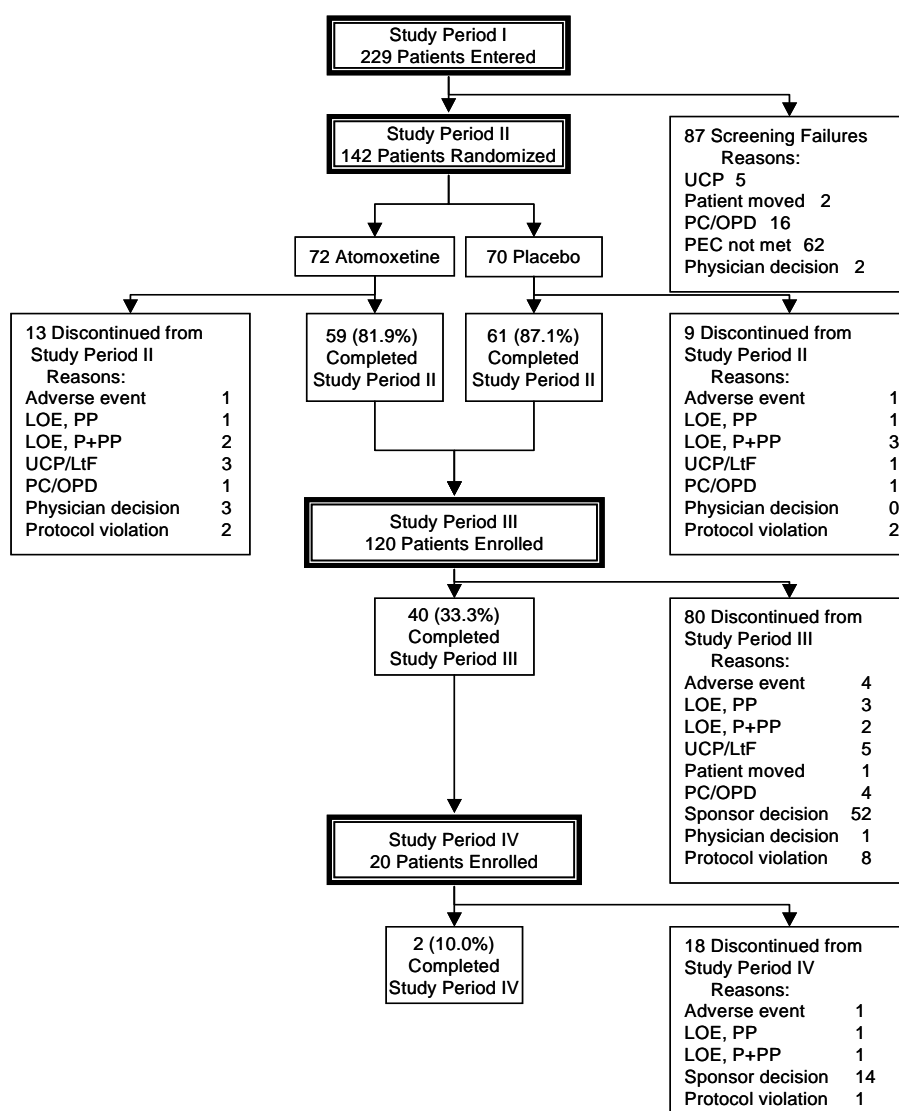
1 治験デザイン及び計画の概要

目的	<p>1. 主要目的 AD/HD と大うつ病性障害を併存する青少年患者を対象として、アトモキセチン（最高 1.8 mg/kg/日を約 9 週間）の経口投与がうつ病の徴候と症状を軽減することを Child Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) 及び ADHD RS-IV-Parent : Inv を指標として、プラセボと比較する。</p> <p>2. 副次的目的 (1) アトモキセチンはプラセボに比して、うつ症状を悪化させないことを CDRS-R を用いて検証する。 (2) アトモキセチンはプラセボに比して、うつ病の症状を軽減することを Montgomery Asberg うつ評価尺度 (MADRS) を用いて検証する。</p>
試験デザイン	AD/HD と大うつ病性障害を併存する青少年の外来患者を対象とする多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
試験方法	<p>治験期間 I：約 2 週間のスクリーニング・評価期間及び 1 週間の単盲検プラセボ導入期間。終了時に患者をアトモキセチン群又はプラセボ群に無作為割付した。</p> <p>治験期間 II：約 9 週間の二重盲検試験期間</p> <p>治験期間 III 及び IV：約 9 ヶ月の非盲検アトモキセチン投与期間</p>
症例数	<p>計画症例数：240 例</p> <p>治験期間 II：アトモキセチン群 72 例、プラセボ群 70 例、計 142 例</p> <p>完了例数：アトモキセチン群 59 例、プラセボ群 61 例、120 例</p> <p>治験期間 III：組入れ例数 120 例、完了例数 40 例</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に 12 歳以上 18 歳未満の小児又は青少年の患者 DSM-IV（米国精神医学会 1994）の AD/HD 及び大うつ病性障害の診断基準を満たした患者
治験薬、用量及び投与方法	<p>アトモキセチン 2.5、5、10、20、25、及び 40 mg カプセル：最高 1.8 mg/kg/日、1 日 1 回投与</p> <p>識別不能のプラセボカプセル：1 日 1 回投与</p>
投与期間	治験期間 II：約 9 週間
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目：CDRS-R 総スコア及び 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 副次的評価項目：MADRS、RADS、CGI-S、CGI-I、YMRS</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、心電図 (ECG)</p>
解析方法	<p>本治験の症例数は、CDRS-R 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における少なくとも 5 ポイントの投与群間の差を 70% の検出力で検出できるものとした。これは、いずれの投与群でも投与後又はベースラインの観測値の欠測が 6% 未満、かつ各群で見られた標準偏差が 15.0 ポイント未満で両側 0.05 の有意水準の 2 標本 t 検定を用いるとの仮定に基づく。また、いずれの投与群でも投与後又はベースライン観測値の欠測が 6% 未満、かつ各群で見られた標準偏差が 15.1 ポイント未満で両側 0.05 の有意水準の 2 標本 t 検定を用いると仮定すると、この症例数から ADHDRS-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での少なくとも 6.5 ポイントの投与群間の差を検出する約 90% の検出力が得られるものとした。</p>

	治験期間 II における副次的評価項目のベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化量の投与群間の比較は、ベースライン値、投与群、実施施設、及び CYP2D6 代謝能の項を含む共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。
実施医療機関	本治験は米国内の 16 施設において 18 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

患者の内訳及び主な中止理由を図 1 に示す。治験期間 I で 229 例を組入れ、そのうちアトモキセチン群 72 例、プラセボ群 70 例の計 142 例を治験期間 II に無作為割付した。治験期間 II の完了例数は、アトモキセチン群 59 例 (81.9%)、プラセボ群 61 例 (87.1%) であった。両群の中止理由に明らかな差は認められなかった。



略語： LOE, P+PP = 効果不十分、患者及び医師の判断； LOE, PP = 効果不十分、患者の判断； LtF = 経過観察脱落；
PC/OPD = 個人的コンフリクト/その他の患者の意思； PEC = 選択基準； UCP = 連絡不能

[CSR 図 LYAX.4.2.]

図 1 患者の内訳及び主な中止理由

無作為割付 142 例のうち、有効性及び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 141 例とした。

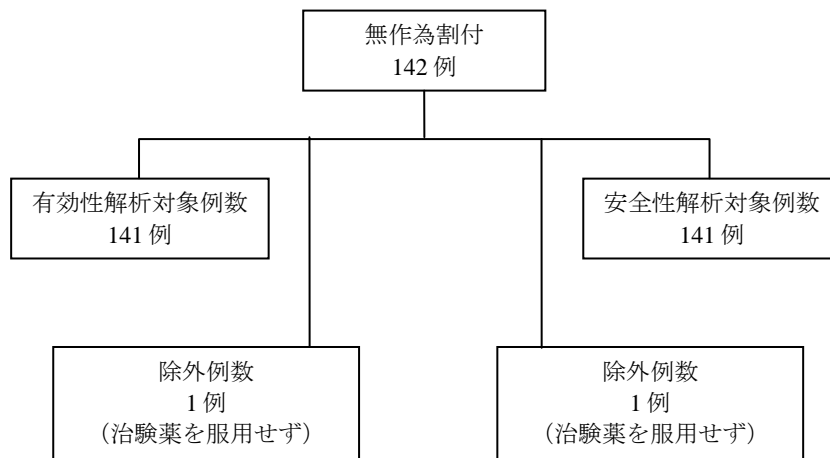


図 2 LYAX 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

組入れ症例は、男性（73.2%）、白色人種（82.4%）、中枢刺激薬治療歴を有する患者（81.0%）が大半を占めた。ほとんどの患者は CYP2D6 遺伝子型が通常代謝能（EM）であり、平均年齢は 14.4 歳（範囲；12.0～17.9 歳）、AD/HD サブタイプでは不注意優勢型 57.0%及び混合型 43.0%であった。

表 1 人口統計学的特性及びその他の患者特性

項目	アトモセチン群 (N=72)	プラセボ群 (N=70)	合計 (N=142)	p 値
性別：症例数 (%)	72	70	142	0.851*
女性	20 (27.8)	18 (25.7)	38 (26.8)	
男性	52 (72.2)	52 (74.3)	104 (73.2)	
人種：症例数 (%)	72	70	142	0.184*
アフリカ系	6 (8.3)	11 (15.7)	17 (12.0)	
白色人種	64 (88.9)	53 (75.7)	117 (82.4)	
東/東南アジア人	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
ヒスパニック系	2 (2.8)	3 (4.3)	5 (3.5)	
その他	0	2 (2.9)	2 (1.4)	
年齢 (歳)	72	70	142	0.183**
平均値	14.59	14.22	14.41	
中央値	14.39	13.95	14.26	
標準偏差	1.76	1.52	1.65	
最小値	12.00	12.00	12.00	
最大値	17.86	17.58	17.86	
CYP2D6 遺伝子型	72	70	142	0.493*
通常代謝能	67 (95.7)	64 (92.8)	131 (94.2)	
低代謝能	3 (4.3)	5 (7.2)	8 (5.8)	
不明	2	1	3	
身長 (cm)	72	69	141	0.990**
平均値	163.74	163.71	163.73	
中央値	163.40	163.00	163.00	
標準偏差	11.90	9.84	10.90	
最小値	142.00	144.00	142.00	
最大値	185.50	185.00	185.50	
不明	0	1	1	
体重 (kg)	72	69	141	0.039**
平均値	63.10	58.35	60.78	
中央値	64.30	56.40	59.50	
標準偏差	14.32	12.66	13.69	
最小値	37.30	36.40	36.40	
最大値	88.60	88.70	88.70	
不明	0	1	1	
DSM-IV ADHD サブタイプ	72	70	142	0.502*
不注意優勢型	39 (54.2)	42 (60.0)	81 (57.0)	
混合型	33 (45.8)	28 (40.0)	61 (43.0)	
中枢刺激薬治療歴	72	70	142	0.670*
無	15 (20.8)	12 (17.1)	27 (19.0)	
有	57 (79.2)	58 (82.9)	115 (81.0)	

* 頻度は Fisher の直接確率法を用いて解析した。

** 平均値の解析は、モデルに治療の項を含む III 型平方和の分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAX.4.1]

4 有効性

4.1 Child Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)

CDRS-R は大うつ病性障害の存在及び重症度を医師が測定する尺度であり、スコアが 20 未満：うつ病なし、20～30：うつ病のボーダーライン、31～40：軽度のうつ病、41～60：中等度のうつ病、60 超：重度のうつ病に分類される。

投与後の CDRS-R 総スコアの各 Visit ごとの推移を表 2 に示す。アトモキセチン群とプラセボ群の群内変化量の最小二乗平均値は臨床的にうつ症状が改善したことを示唆しているが、両群間に有意差は認められなかった。

表 2 CDRS-R 総スコアの推移

投与群	Visit	N	最小二乗平均	SE	対比較 p 値
プラセボ群	5	70	46.54	1.63	0.593
アトモキセチン群		71	45.75	1.67	
プラセボ群	6	66	43.33	1.75	0.854
アトモキセチン群		69	43.65	1.78	
プラセボ群	7	67	42.28	1.76	0.071
アトモキセチン群		66	39.10	1.81	
プラセボ群	8	64	40.25	1.78	0.237
アトモキセチン群		65	38.14	1.82	
プラセボ群	9	61	38.28	1.76	0.224
アトモキセチン群		59	36.15	1.80	

N = 特定の visit の観測値を有する無作為割付患者の数。

* p 値は、ベースライン、併合した治験医師、CYP2D6 遺伝子型及び治療の項を含む共分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAX.4.2]

4.2 ADHDRS-IV-Parent : Inv

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの各 Visit ごとの推移を表 3 に示す。アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて顕著な改善 (p<0.001) が各 Visit で認められた。

表 3 ADHDRS-IV-Parent : Inv 総スコアの推移

投与群	Visit	N	最小二乗平均	SE	対比較 p 値
プラセボ群	5	70	30.94	1.30	<0.001
アトモキセチン群		71	26.61	1.34	
プラセボ群	6	67	30.82	1.35	<0.001
アトモキセチン群		69	25.01	1.38	
プラセボ群	7	67	28.77	1.42	<0.001
アトモキセチン群		66	23.35	1.46	
プラセボ群	8	63	27.55	1.55	<0.001
アトモキセチン群		65	21.55	1.58	
プラセボ群	9	61	28.22	1.54	<0.001
アトモキセチン群		58	19.91	1.58	

N = 特定の visit の観測値を有する無作為割付患者の数。

p 値は、ベースライン、併合した治験医師、CYP2D6 遺伝子型及び治療の項を含む共分散分析を用いた。

[CSR 表 LYAX.4.3]

4.3 その他の有効性評価

ベースラインから最終観察時 (LOCF) までの ADHD 概括重症度の変化量を表 4、概括改善度の変化量を表 5 に示す。概括重症度スコアは、アトモキセチン群、プラセボ群ともに改善を認めたが、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。概括改善度スコアは、アトモキセチン群がプラセボ群に比べて有意な改善を示していた。

表 4 概括重症度の変化

投与群	N	ベースライン		変化量		95%信頼区間***		p 値**
		平均値	SD	平均値	SD	下限	上限	
ADHD 概括重症度								
アトモキシセチン群	71	4.54	0.67	-1.03	1.16	-0.54	0.08	0.144
プラセボ群	70	4.44	0.61	-0.74	0.81			

N = ベースラインと投与後の両方の観測値を有する無作為割付患者数

** p 値は、ベースライン、併合した治験医師、CYP2D6 遺伝子型及び治療の項を用い、ベースラインから最終観察時までの平均変化量の差を t 検定により算出した。

***95%信頼区間：アトモキシセチンとプラセボの間のスコアの差の最小二乗平均の両側信頼限界 [CSR 表 LYAX.4.5]

表 5 概括改善度の変化

投与群	N	ベースライン		変化量		95%信頼区間***		p 値**
		平均値	SD	平均値	SD	下限	上限	
ADHD 概括改善度								
アトモキシセチン群	71	3.90	0.68	-1.07	1.29	-0.85	-0.17	0.003
プラセボ群	69	3.78	0.59	-0.46	0.99			

N = ベースラインと投与後の両方の観測値を有する無作為割付患者数

** p 値は、ベースライン、併合した治験医師、CYP2D6 遺伝子型及び治療の項を用い、ベースラインから最終観察時までの平均変化量の差を t 検定により算出した。

***95%信頼区間：アトモキシセチンとプラセボの間のスコアの差の最小二乗平均の両側信頼限界 [CSR 表 LYAX.4.6]

5 安全性

5.1 有害事象

治験期間 II 中にアトモキシセチン群では死亡及び重篤な有害事象は認められなかったが、プラセボ群の 1 例で重篤な有害事象として大大うつ病性障害及び短期精神病性気分障害の悪化が発現した。プラセボ投与 52 日後にうつ症状が悪化したため、効果不十分による中止とされた。アトモキシセチンは良好な忍容性を示したが、72 例中 1 例 (1.4%) が中等度の悪心を発現し、投与中止に至った重篤でない臨床的に重要な有害事象とされた。

比較的良好に見られる有害事象として、いずれかの投与群で 5%以上の発現率を認めた有害事象を表 6、全有害事象の器官分類別一覧を表 7 に示す。アトモキシセチン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有害事象は、悪心 (22.2%) 及び食欲減退 (12.5%) 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

有害事象用語 (MedDRA)		アトモキセチン群 (N=72) n (%)	プラセボ群 (N=69) n (%)	合計 (N=141) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	51 (70.8)	49 (71.0)	100 (70.9)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	21 (29.2)	20 (29.0)	41 (29.1)	1.00
頭痛	Headache	12 (16.7)	7 (10.1)	19 (13.5)	0.326
悪心	Nausea	16 (22.2)	3 (4.3)	19 (13.5)	0.002
嘔吐	Vomiting	9 (12.5)	6 (8.7)	15 (10.6)	0.588
疲労	Fatigue	9 (12.5)	3 (4.3)	12 (8.5)	0.130
上腹部痛	Abdominal pain upper	6 (8.3)	5 (7.2)	11 (7.8)	1.00
浮動性めまい	Dizziness	9 (12.5)	2 (2.9)	11 (7.8)	0.056
食欲減退	Decreased appetite	9 (12.5)	0	9 (6.4)	0.003
下痢	Diarrhoea	1 (1.4)	6 (8.7)	7 (5.0)	0.059
インフルエンザ	Influenza	3 (4.2)	4 (5.8)	7 (5.0)	0.715
発熱	Pyrexia	2 (2.8)	5 (7.2)	7 (5.0)	0.268
体重減少	Weight decreased	6 (8.3)	1 (1.4)	7 (5.0)	0.116
易刺激性	Irritability	4 (5.6)	1 (1.4)	5 (3.5)	0.367
体重増加	Weight increased	1 (1.4)	4 (5.8)	5 (3.5)	0.202

*頻度は Fisher の直接確率法を用いて解析した。

[CSR 表 LYAX.4.14]

表 7 器官分類別有害事象の一覧

	Preferred Term	アトモキセチン (N=72)	プラセボ (N=69)	合計 (N=141)	P- Value*
		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	51 (70.8)	49 (71.0)	100 (70.9)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	21 (29.2)	20 (29.0)	41 (29.1)	1.00
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	2 (2.8)	0	2 (1.4)	0.497
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	70 (97.2)	69 (100)	139 (98.6)	0.497
洞性頻脈	Sinus tachycardia	2 (2.8)	0	2 (1.4)	0.497
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	1 (1.4)	0	1 (0.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	71 (98.6)	69 (100)	140 (99.3)	1.00
回転性眩暈	Vertigo	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
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	26 (36.1)	16 (23.2)	42 (29.8)	0.101
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	46 (63.9)	53 (76.8)	99 (70.2)	0.101
悪心	Nausea	16 (22.2)	3 (4.3)	19 (13.5)	0.002
嘔吐	Vomiting	9 (12.5)	6 (8.7)	15 (10.6)	0.588
上腹部痛	Abdominal pain upper	6 (8.3)	5 (7.2)	11 (7.8)	1.00

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Preferred Term	アトモセチン (N=72)	プラセボ (N=69)	合計 (N=141)	P- Value*
		n (%)	n (%)	n (%)	
胃腸障害（続き）	Gastrointestinal disorders				
下痢	Diarrhoea	1 (1.4)	6 (8.7)	7 (5.0)	0.059
消化不良	Dyspepsia	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
胃不快感	Stomach discomfort	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
腹痛	Abdominal pain	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
便秘	Constipation	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
口内乾燥	Dry mouth	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
鼓腸	Flatulence	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
口腔内痛	Oral pain	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
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	19 (26.4)	13 (18.8)	32 (22.7)	0.319
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	53 (73.6)	56 (81.2)	109 (77.3)	0.319
疲労	Fatigue	9 (12.5)	3 (4.3)	12 (8.5)	0.130
発熱	Pyrexia	2 (2.8)	5 (7.2)	7 (5.0)	0.268
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	3 (4.2)	2 (2.9)	5 (3.5)	1.00
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	3 (4.2)	0	3 (2.1)	0.245
無力症	Asthenia	2 (2.8)	0	2 (1.4)	0.497
異常感	Feeling abnormal	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
冷感	Feeling cold	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
注射部位浮腫	Injection site oedema	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
疼痛	Pain	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
悪寒	Rigors	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
口渇	Thirst	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
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	0	1 (1.4)	1 (0.7)	0.489
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	72 (100)	68 (98.6)	140 (99.3)	0.489
複合アレルギー	Multiple allergies	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
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	14 (19.4)	20 (29.0)	34 (24.1)	0.238
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	58 (80.6)	49 (71.0)	107 (75.9)	0.238
インフルエンザ	Influenza	3 (4.2)	4 (5.8)	7 (5.0)	0.715
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	3 (4.2)	3 (4.3)	6 (4.3)	1.00
上気道感染	Upper respiratory tract infection	3 (4.2)	3 (4.3)	6 (4.3)	1.00
副鼻腔炎	Sinusitis	0	3 (4.3)	3 (2.1)	0.115
耳感染	Ear infection	0	2 (2.9)	2 (1.4)	0.238
細菌尿	Bacteriuria	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
気管支炎	Bronchitis	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
蜂巣炎	Cellulitis	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
真菌感染	Fungal infection	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
喉頭炎	Laryngitis	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
外耳炎	Otitis externa	0	1 (1.4)	1 (0.7)	

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧 (続き)

	Preferred Term	アトモキサチン (N=72)	プラセボ (N=69)	合計 (N=141)	P- Value*
		n (%)	n (%)	n (%)	
感染症および寄生虫症 (続き)	Infections and infestations				
中耳炎	Otitis media	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
鼻炎	Rhinitis	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
白癬感染	Tinea infection	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
尿路感染	Urinary tract infection	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
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	5 (6.9)	6 (8.7)	11 (7.8)	0.761
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	67 (93.1)	63 (91.3)	130 (92.2)	0.761
節足動物咬傷	Arthropod bite	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
関節損傷	Joint injury	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
皮膚裂傷	Skin laceration	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
動物による引っかき傷	Animal scratch	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
挫傷	Contusion	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
角膜擦過傷	Corneal abrasion	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
関節捻挫	Joint sprain	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
裂傷	Laceration	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
処置後痛	Post procedural pain	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
引っかき傷	Scratch	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
むち打ち損傷	Whiplash injury	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
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	8 (11.1)	8 (11.6)	16 (11.3)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	64 (88.9)	61 (88.4)	125 (88.7)	1.00
体重減少	Weight decreased	6 (8.3)	1 (1.4)	7 (5.0)	0.116
体重増加	Weight increased	1 (1.4)	4 (5.8)	5 (3.5)	0.202
心拍数増加	Heart rate increased	2 (2.8)	0	2 (1.4)	0.497
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
血中尿酸増加	Blood uric acid increased	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
体温上昇	Body temperature increased	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
臨床検査異常	Laboratory test abnormal	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
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	10 (13.9)	3 (4.3)	13 (9.2)	0.078
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	62 (86.1)	66 (95.7)	128 (90.8)	0.078
食欲減退	Decreased appetite	9 (12.5)	0	9 (6.4)	0.003
食欲不振	Anorexia	0	2 (2.9)	2 (1.4)	0.238
食欲亢進	Increased appetite	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Preferred Term	アトキセチン (N=72)	プラセボ (N=69)	合計 (N=141)	P- Value*
		n (%)	n (%)	n (%)	
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	4 (5.6)	6 (8.7)	10 (7.1)	0.527
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	68 (94.4)	63 (91.3)	131 (92.9)	0.527
関節痛	Arthralgia	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
背部痛	Back pain	0	2 (2.9)	2 (1.4)	0.238
筋痛	Myalgia	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
頸部痛	Neck pain	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
四肢痛	Pain in extremity	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
腱炎	Tendonitis	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
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 (1.4)	1 (0.7)	0.489
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	72 (100)	68 (98.6)	140 (99.3)	0.489
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0	1 (1.4)	1 (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	21 (29.2)	15 (21.7)	36 (25.5)	0.340
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	51 (70.8)	54 (78.3)	105 (74.5)	0.340
頭痛	Headache	12 (16.7)	7 (10.1)	19 (13.5)	0.326
浮動性めまい	Dizziness	9 (12.5)	2 (2.9)	11 (7.8)	0.056
傾眠	Somnolence	2 (2.8)	3 (4.3)	5 (3.5)	0.676
注意力障害	Disturbance in attention	0	2 (2.9)	2 (1.4)	0.238
過眠症	Hypersomnia	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
味覚異常	Dysgeusia	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
感覚減退	Hypoaesthesia	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
味覚減退	Hypogeusia	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
嗜眠	Lethargy	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
片頭痛	Migraine	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
鎮静	Sedation	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
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	10 (13.9)	10 (14.5)	20 (14.2)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	62 (86.1)	59 (85.5)	121 (85.8)	1.00
易刺激性	Irritability	4 (5.6)	1 (1.4)	5 (3.5)	0.367
不眠症	Insomnia	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)	0.620
怒り	Anger	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.1)	0.614
異常行動	Abnormal behaviour	0	2 (2.9)	2 (1.4)	0.238
攻撃性	Aggression	0	2 (2.9)	2 (1.4)	0.238

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Preferred Term	アトキセチン (N=72)	プラセボ (N=69)	合計 (N=141)	P- Value*
		n (%)	n (%)	n (%)	
精神障害（続き）	Psychiatric disorders				
うつ病	Depression	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
初期不眠症	Initial insomnia	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
拒絶症	Negativism	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
不安	Anxiety	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
退屈感	Boredom	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
強迫行為	Compulsions	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
演技性人格障害	Histrionic personality disorder	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
中期不眠症	Middle insomnia	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
気分動揺	Mood swings	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
社会逃避行動	Social avoidant behaviour	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
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	1 (1.4)	0	1 (0.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	71 (98.6)	69 (100)	140 (99.3)	1.00
頻尿	Pollakiuria	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
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	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	71 (98.6)	68 (98.6)	139 (98.6)	1.00
月経困難症	Dysmenorrhoea	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
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	7 (9.7)	10 (14.5)	17 (12.1)	0.444
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	65 (90.3)	59 (85.5)	124 (87.9)	0.444
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	2 (2.8)	3 (4.3)	5 (3.5)	0.676
鼻出血	Epistaxis	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (2.8)	1.00
鼻漏	Rhinorrhoea	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (2.8)	1.00
咳嗽	Cough	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)	1.00
鼻閉	Nasal congestion	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1.00
気道うっ血	Respiratory tract congestion	2 (2.8)	0	2 (1.4)	0.497
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
くしゃみ	Sneezing	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
咽喉刺激感	Throat irritation	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
上気道うっ血	Upper respiratory tract congestion	0	1 (1.4)	1 (0.7)	
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	4 (5.6)	1 (1.4)	5 (3.5)	0.367
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	68 (94.4)	68 (98.6)	136 (96.5)	0.367
ざ瘡	Acne	0	1 (1.4)	1 (0.7)	

(続く)

表 7 器官分類別有害事象の一覧（続き）

	Preferred Term	アトキセチン (N=72)	プラセボ (N=69)	合計 (N=141)	P- Value*
		n (%)	n (%)	n (%)	
皮膚および皮下組織障害 (続き)	Skin and subcutaneous tissue disorders				
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
多汗症	Hyperhidrosis	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
嵌入爪	Ingrowing nail	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
発疹	Rash	1 (1.4)	0	1 (0.7)	
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	1 (1.4)	0	1 (0.7)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	71 (98.6)	69 (100)	140 (99.3)	1.00
歯修復	Tooth repair	1 (1.4)	0	1 (0.7)	

* p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出した。
MedDRA PT Ver 7.0 *:MedDRA LLT Ver7.0

[LYAX 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		プラセボ群			アトモキセチン群			p 値 PvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
1 件以上臨検値異常	異常有	61	42	(68.9)	58	34	(58.6)	0.259
ヘマトクリット	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	53	4	(7.5)	51	2	(3.9)	0.678
血色素量	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	53	0	(0.0)	54	1	(1.9)	1.000
赤血球	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	56	1	(1.8)	53	2	(3.8)	0.611
白血球	高値*	57	1	(1.8)	56	0	(0.0)	1.000
	低値**	53	0	(0.0)	52	1	(1.9)	0.495
桿状核好中球	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
分葉核好中球	高値*	57	1	(1.8)	54	0	(0.0)	1.000
	低値**	56	1	(1.8)	55	0	(0.0)	1.000
リンパ球	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
単球	高値*	57	1	(1.8)	54	0	(0.0)	1.000
	低値**	57	0	(0.0)	55	1	(1.8)	0.491
好酸球	高値*	56	4	(7.1)	56	1	(1.8)	0.364
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
好塩基球	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
平均赤血球容積	高値*	56	1	(1.8)	56	0	(0.0)	1.000
	低値**	48	4	(8.3)	56	2	(3.6)	0.411
血小板	高値*	53	2	(3.8)	48	0	(0.0)	0.496
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
赤血球形態学的検査	異常***	43	0	(0.0)	54	0	(0.0)	—
尿比重	高値*	58	3	(5.2)	53	5	(9.4)	0.476
	低値**	58	3	(5.2)	53	2	(3.8)	1.000
糖定性	異常***	60	0	(0.0)	54	0	(0.0)	—
尿沈渣	異常***	45	0	(0.0)	36	0	(0.0)	—
蛋白定性	異常***	55	2	(3.6)	50	1	(2.0)	1.000
尿中亜硝酸塩	異常***	60	0	(0.0)	54	1	(1.9)	0.474
AST (GOT)	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
ALT (GPT)	高値*	57	1	(1.8)	54	0	(0.0)	1.000
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
クレアチンキナーゼ	高値*	56	6	(10.7)	56	3	(5.4)	0.489
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
アルカリフォスファターゼ	高値*	47	7	(14.9)	52	0	(0.0)	0.004
	低値**	57	0	(0.0)	55	0	(0.0)	—
γ-GTP	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
尿素窒素	高値*	57	1	(1.8)	57	0	(0.0)	1.000
	低値**	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
カルシウム	高値*	47	6	(12.8)	45	7	(15.6)	0.771
	低値**	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
無機リン	高値*	53	1	(1.9)	54	2	(3.7)	1.000
	低値**	57	0	(0.0)	56	1	(1.8)	0.496
ナトリウム	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—

(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		プラセボ群			アトモキセチン群			p 値 PvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
カリウム	高値*	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	56	0	(0.0)	—
クロール	高値*	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
総蛋白	高値*	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
	低値**	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
アルブミン	高値*	52	5	(9.6)	47	8	(17.0)	0.374
	低値**	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
血糖(随時)	高値*	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
	低値**	57	1	(1.8)	57	0	(0.0)	1.000
尿酸	高値*	55	7	(12.7)	53	0	(0.0)	0.013
	低値**	56	0	(0.0)	55	0	(0.0)	—
総コレステロール	高値*	53	3	(5.7)	53	0	(0.0)	0.243
	低値**	47	2	(4.3)	52	3	(5.8)	1.000
重炭酸塩	高値*	57	1	(1.8)	57	0	(0.0)	1.000
	低値**	57	0	(0.0)	57	0	(0.0)	—
クレアチニン	高値*	54	2	(3.7)	56	4	(7.1)	0.679
	低値**	57	1	(1.8)	57	0	(0.0)	1.000
総ビリルビン	高値*	48	2	(4.2)	45	2	(4.4)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	46	0	(0.0)	—
潜血反応	異常***	58	0	(0.0)	52	3	(5.8)	0.102

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_LYAX.tsv]

5.3 心電図 (ECG)

治験期間 II における、臨床的に重要な心電図所見と考えられる心拍数及び QTc 間隔の変化の要約を表 9 に示す。両投与群間に有意な差は認められなかった。

表 9 心電図（心拍数及び QTc 間隔）の変化

基準 ^(a)	アトモキセチン群		プラセボ群		合計		p 値*
	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	
ECG 心拍数 - 低値	63	1(1.6%)	59	1(1.7%)	122	2(1.6%)	1.000
ECG 心拍数 - 高値	63	1(1.6%)	59	0(0%)	122	1(0.8%)	1.000
QTcF - 高値	63	1(1.6%)	59	0(0%)	122	1(0.8%)	1.000
QTcB - 高値	63	1(1.6%)	59	0(0%)	122	1(0.8%)	1.000
QTcD - 高値	63	1(1.6%)	59	0(0%)	122	1(0.8%)	1.000

* Fisher の直接確率法を用いた。

略語： QTcB = Bazett 補正 QT 間隔； QTcD = Data 補正 QT 間隔；

QTcF = Fridericia 補正 QT 間隔。

^(a) ECG 心拍数 - 高値： 20 bpm 以上増加し、最終観察時に 100 bpm 以上の症例

ECG 心拍数 - 低値： 15 bpm 以上減少し、最終観察時に 60 bpm 以下の症例

QTcF - 高値： 30 msec 以上増加し、最終観察時に 435 msec 以上の症例

QTcB - 高値： 40 msec 以上増加し、最終観察時に 460 msec 以上の症例

QTcD - 高値： 30 msec 以上増加し、最終観察時に 440 msec 以上の症例

[CSR 表 LYAX.4.24]

6 まとめ

LYAX 試験の主要目的は、大うつ病性障害を併存する青少年の AD/HD 患者を対象として、アトモキセチンの最大 1.8 mg/kg/日までの漸増用量又はプラセボを約 9 週間経口投与し、うつ病の徴候と症状を軽減させる効果について、アトモキセチンとプラセボを比較することである。その結果、有効性の主要評価項目である Child Depression Rating Scale-Revised では、アトモキセチン群及びプラセボ群で、総スコアの低下が認められたが、両群の変化量の差は統計学的に有意ではなかった。もう一方の主要評価項目である ADHD RS-IV-Parent : Inv において、アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて顕著な改善 (p<0.001) が各 Visit で認められた。

安全性については、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日までの忍容性は良好であり、重篤な有害事象の発現及び死亡はなかった。

以上、アトモキセチン群とプラセボ群を比較した結果、AD/HD 症状の改善については両群の差は統計学的に有意であったが、うつ症状の改善については統計学的に有意ではなかった。また、アトモキセチン 1.8 mg/kg/日までの忍容性は良好であった。

B4Z-MC-LYBB 試験

6～18歳の小児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>1. 主要目的 アトモキセチン（1.8 mg/kg/日までの用量）の短期投与（約10週間）における安全性及び忍容性を検証する。</p> <p>2. 副次的目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非盲検試験によりアトモキセチンの有効性を評価する。 ・チトクローム P450 2D6（CYP2D6）遺伝子型の通常代謝能（EM）患者及び低代謝能（PM）患者におけるアトモキセチンの安全性及び有効性を比較する。 ・血漿中アトモキセチン濃度と有効性との関連の評価、及び血漿中アトモキセチン濃度と心電図（ECG）パラメータ（QTc 間隔を含む）との関連を評価する。
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歳未満の外来患者を対象として、アトモキセチン短期投与の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4～14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Ⅱを完了した患者は非盲検アトモキセチン長期投与のLYAI試験への参加を可能とした。</p>
症例数	<p>計画：最大1,000例</p> <p>登録：420例、投与例数419例、治験期間Ⅱ完了例数311例</p>
症例数設定の根拠	本試験では最大1,000例にアトモキセチンが投与されると計画した。症例数はアトモキセチンの有効性を証明する統計学的な検出力に基づいて算出したものではなく、安全性の解析にはより多くの症例の集積が必要と考えたためであった。
主な選択基準	6歳以上18歳未満でDSM-IVのAD/HD診断基準を満たす患者
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、25 mg、40 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10週間
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、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点までの平均変化量、両側95%信頼区間、及びWilcoxonの符号付順位検定が含まれる。欠測データはlast-observation-carried-forward（LOCF）法を用いて処理した。
実施医療機関	本試験は米国内の42施設において42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

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 EM 患者 387 例 (92.1%) 及び PM 患者 33 例 (7.9%)、計 420 例を登録した。治験実施計画書違反が 1 例で判明し、治験期間 II には 419 例を組入れ、アトモキシチンを少なくとも 1 回は投与した。これらうち、311 例 (74.0%) が治験期間 II を完了した。中止理由は、47 例 (11.2%) が効果不十分 (患者及び医師の判断 27 例、患者の判断 20 例) であり、有害事象による中止は、18 例 (4.3%) であった。

表 1 中止理由の内訳

中止理由	EM 患者 N=387 n (%)	PM 患者 N=33 n (%)	アトモキシチン患者計 N=420 n (%)
治験期間 II 組入れ例数	386(99.7)	33(100)	419(99.8)
治験期間 II 完了例数	290(74.9)	21(63.6)	311(74.0)
効果不十分、患者及び医師の判断	25(6.5)	2(6.1)	27(6.4)
効果不十分、患者の判断	18(4.7)	2(6.1)	20(4.8)
有害事象	16(4.1)	2(6.1)	18(4.3)
個人的コンフリクト又は患者の意思	12(3.1)	1(3.0)	13(3.1)
治験実施計画書違反	9(2.3)	3(9.1)	12(2.9)
連絡不能 (経過観察脱落)	9(2.3)	1(3.0)	10(2.4)
医師の判断	4(1.0)	0(0.0)	4(1.0)
満足な反応、患者及び医師の判断	3(0.8)	0(0.0)	3(0.7)
効果不十分、医師の判断	1(0.3)	0(0.0)	1(0.2)
患者の転居	1(0.3)	0(0.0)	1(0.2)
治験依頼者の判断	0(0.0)	1(3.0)	1(0.2)

略語：N = 組入れ患者数、EM = 通常代謝能、PM = 低代謝能

[CSR 表 LYBB.4.1.]

組入れ例数 420 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 7 例を除いた 413 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 419 例とした。

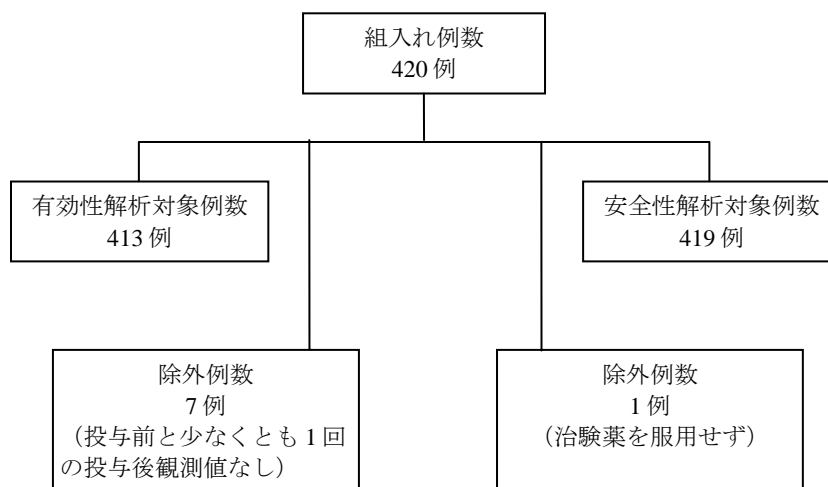


図 1 LYBB 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

すべての登録患者の人口統計学的特性の要約を表 2 に示す。男性 316 例（75.2%）、白色人種 332 例（79.0%）が大多数を占め、中枢刺激薬の投与歴を有したのは 309 例（73.6%）であった。年齢の平均値及び中央値は 11.34 歳及び 11.30 歳、AD/HD のサブタイプ別では、不注意優勢型 32.5%及び混合型 64.4%であった。

表 2 人口統計学的及びその他の患者特性

項目		アトモキセチン (N=420)
性別：症例数(%)	症例数	420
	女性	104 (24.8)
	男性	316 (75.2)
人種：症例数(%)	症例数	420
	アフリカ系	34 (8.1)
	白色人種	332 (79.0)
	東/東南アジア人	2 (0.5)
	ヒスパニック系	41 (9.8)
	その他	11 (2.6)
年齢（歳）	症例数	420
	平均値	11.34
	中央値	11.30
	標準偏差	2.87
	最小値	6.02
	最大値	17.73
身長（cm）	症例数	419
	平均値	146.24
	中央値	146.00
	標準偏差	17.13
	最小値	112.00
	最大値	196.00
体重（kg）	不明	1
	症例数	420
	平均値	43.73
	中央値	39.70
	標準偏差	17.83
	最小値	20.00
	最大値	136.30
中枢刺激薬治療歴	不明	0
	症例数	420
	無	111 (26.4)
	有	309 (73.6)
	不明	0

[Abbreviated Study Report PDF P2309-2312]

4 有効性

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を表 3、EM 患者及び PM 患者別の変化を表 4 に示す。全症例における 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は-19.8 であり、統計学的に有意に減少した ($p < 0.001$)。

表 3 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変化

	n	ベースライン		最終観察時		変化量				p 値 ^a
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	
総スコア	413	38.8	9.9	19.1	12.6	-19.8	13.0	-21.0	-18.5	<0.001
T-スコア	413	80.1	11.4	59.1	13.2	-21.0	14.0	-22.3	-19.6	<0.001
不注意サブタイプスコア	413	22.0	4.5	11.4	7.0	-10.6	7.3	-11.3	-9.8	<0.001
多動性サブタイプスコア	413	16.8	7.3	7.6	6.8	-9.2	7.0	-9.9	-8.5	<0.001

略語：n = 投与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% の信頼区間の下限値、UCI = 95% の信頼区間の上限値

^a Wilcoxon の符号付き順位検定

[CSR 表 LYBB.4.2.]

CYP2D6 遺伝子型別の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの減少は、EM 患者 19.5、PM 患者 23.8 であり、両者の差は統計学的に有意でなかった ($p = 0.075$)。

表 4 CYP2D6 遺伝子型別の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化

CYP2D6 遺伝子型	n	ベースライン		最終観察時		変化量				p 値 ^a
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	LCI	UCI	
EM 患者	382	38.7	9.9	19.3	12.5	-19.5	12.8	-20.7	-18.2	<0.001
PM 患者	31	40.1	9.9	16.3	13.3	-23.8	15.8	-29.3	-18.2	<0.001

群間比較 EM vs PM : p-値^b = 0.075

^a Wilcoxon の符号付き順位検定

^b CYP2D6 の状態の項を含む分散分析を用いた。

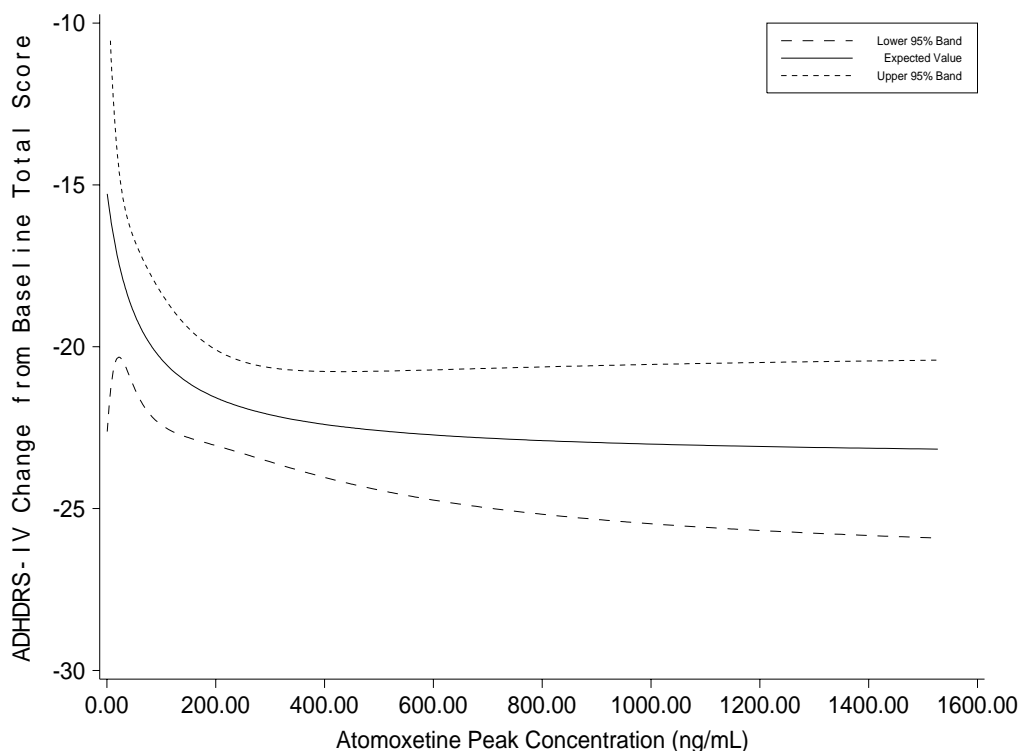
略語：n = 投与前後の両方の測定値を有する症例数

SD = 標準偏差、C.I. = 両側 95% の信頼区間、LCI = 95% の信頼区間の下限値、UCI = 95% の信頼区間の上限値

[CSR 表 LYBB.4.3]

アトモセチンのピーク血中濃度と ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアにおけるベースラインからの変化量との相関に非線形モデリング（阻害型 E_{max} モデル）を適合させた結果を図 2 に示す。

ベースラインからの最大改善の期待値が-23.5 であることが示唆された。また、すべての患者、EM 患者、及び PM 患者における反応とピーク濃度との Pearson の相関係数は各々、-0.179 ($p = 0.001$)、0.012 ($p = 0.839$)、及び-0.178 ($p = 0.394$) であった。これらの低い相関値は、以前に観測された用量群別の有効性の結果と併せて、ピーク濃度と有効性との関連が、用量群と有効性との関連と同様、単純な線形関係では説明できないことを示唆している。



Source Data: eagle:\programs._g\rmplb4zs\lybb\LYBB PK vs efficacy nlin plots.sas

図2 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化とアトモキセチンの
最高血中濃度との相関 (EM 患者)

[CSR 図 LYBB.4.2.]

5 安全性

5.1 有害事象

本治験では、CYP2D6 の PM 患者を意図的に多く組み入れ、アトモキセチンを非盲検下で投与した。治験期間 II において 5%以上の発現率で認められた有害事象及び EM 患者と PM 患者との間で統計学的に有意な差が認められた有害事象の一覧を表 5、すべての有害事象の一覧を器官分類別に表 6 に示す。

アトモキセチンが投与された 419 例中 335 例 (80.0%) に 1 件以上の有害事象が認められた。CYP2D6 の代謝型別では、EM 患者 387 例中 309 例 (79.8%)、PM 患者 32 例中 26 例 (81.3%) に認められ、有害事象の発現率に CYP2D6 の代謝型の違いによる統計学的な有意差は認められなかった (p=1.000)。

高い頻度 (10%以上) で認められた有害事象は、頭痛、嘔吐、悪心、食欲減退、上気道感染、鼻咽頭炎であり、他のプラセボ対照二重盲検比較試験で認められている事象と同様であった。

発現率に EM 患者と PM 患者との間に統計学的な有意差が認められた有害事象は、不眠症 (EM 患者 3.9%、PM 患者 12.5%、p=0.048)、消化不良 (EM 患者 1.6%、PM 患者 9.4%、p=0.025)、激越 (EM 患者 0.8%、PM 患者 6.3%、p=0.049)、四肢損傷 (EM 患者 0.5%、PM 患者 6.3%、p=0.031) であった。

表 5 比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）の一覧

有害事象名 MedDRA PT (Ver9.0)		EM (N=387) n (%)	PM (N=32) n (%)	合計 (N=419) n (%)	p 値*
1件以上の有害事象が認められた症例数		309 (79.8)	26 (81.3)	335 (80.0)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		78 (20.2)	6 (18.8)	84 (20.0)	
頭痛	Headache	107 (27.6)	7 (21.9)	114 (27.2)	0.542
嘔吐	Vomiting	48 (12.4)	4 (12.5)	52 (12.4)	1.000
悪心	Nausea	42 (10.9)	3 (9.4)	45 (10.7)	1.000
食欲減退	Decreased appetite	42 (10.9)	3 (9.4)	45 (10.7)	1.000
上気道感染	Upper respiratory tract infection	42 (10.9)	2 (6.3)	44 (10.5)	0.558
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	42 (10.9)	1 (3.1)	43 (10.3)	0.231
上腹部痛	Abdominal pain upper	36 (9.3)	5 (15.6)	41 (9.8)	0.224
咳嗽	Cough	38 (9.8)	3 (9.4)	41 (9.8)	1.000
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	36 (9.3)	4 (12.5)	40 (9.5)	0.530
疲労	Fatigue	37 (9.6)	2 (6.3)	39 (9.3)	0.755
発熱	Pyrexia	34 (8.8)	3 (9.4)	37 (8.8)	0.754
鼻閉	Nasal congestion	35 (9.0)	1 (3.1)	36 (8.6)	0.505
易刺激性	Irritability	28 (7.2)	2 (6.3)	30 (7.2)	1.000
インフルエンザ	Influenza	26 (6.7)	3 (9.4)	29 (6.9)	0.477
浮動性めまい	Dizziness	24 (6.2)	2 (6.3)	26 (6.2)	1.000
傾眠	Somnolence	21 (5.4)	1 (3.1)	22 (5.3)	1.000
下痢	Diarrhoea	19 (4.9)	2 (6.3)	21 (5.0)	0.669
不眠症	Insomnia	15 (3.9)	4 (12.5)	19 (4.5)	0.048
消化不良	Dyspepsia	6 (1.6)	3 (9.4)	9 (2.1)	0.025
激越	Agitation	3 (0.8)	2 (6.3)	5 (1.2)	0.049
四肢損傷	Limb injury	2 (0.5)	2 (6.3)	4 (1.0)	0.031

治験期間 II 中の合計で 5%以上の発現率、又は EM と PM の間で有意差が認められた事象

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

[新規の解析]

表 6 すべての有害事象の一覧

	Event Classification	アトモキサチン (N=419)
		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	331 (79.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	88 (21.0)
一般的全身症状	BODY AS A WHOLE	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	224 (53.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	195 (46.5)
頭痛	HEADACHE	113 (27.0)
腹痛	ABDOMINAL PAIN	49 (11.7)
無力症	ASTHENIA	45 (10.7)
発熱*	FEVER	41 (9.8)
インフルエンザ症候群*	FLU SYNDROME	37 (8.8)
疼痛	PAIN	32 (7.6)
事故による外傷*	ACCIDENTAL INJURY	23 (5.5)
感染	INFECTION	16 (3.8)
アレルギー反応*	ALLERGIC REACTION	14 (3.3)
胸痛	CHEST PAIN	7 (1.7)
予想外治療効果*	UNEXPECTED BENEFIT	7 (1.7)
背部痛	BACK PAIN	5 (1.2)
倦怠感	MALaise	4 (1.0)
外科手術手技*	SURGICAL PROCEDURE	3 (0.7)

(続く)

表6 すべての有害事象の一覧(続き)

	Event Classification	アトモキチン (N=419)
		n (%)
一般的全身症状(続き)	BODY AS A WHOLE	
悪寒	CHILLS	2 (0.5)
顔面浮腫*	FACE EDEMA	2 (0.5)
故意の損傷*	INTENTIONAL INJURY	1 (0.2)
企図的過量投与	INTENTIONAL OVERDOSE	1 (0.2)
骨盤痛	PELVIC PAIN	1 (0.2)
心血管系障害	CARDIOVASCULAR SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	19 (4.5)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	400 (95.5)
頻脈	TACHYCARDIA	6 (1.4)
出血*	HEMORRHAGE	3 (0.7)
QT間隔延長*	QT INTERVAL PROLONGED	3 (0.7)
動悸*	PALPITATION	2 (0.5)
末梢血管障害	PERIPHERAL VASCULAR DISORDER	2 (0.5)
心房性不整脈*	ATRIAL ARRHYTHMIA	1 (0.2)
高血圧	HYPERTENSION	1 (0.2)
体位性低血圧*	POSTURAL HYPOTENSION	1 (0.2)
失神	SYNCOPE	1 (0.2)
血管拡張	VASODILATATION	1 (0.2)
消化器系障害	DIGESTIVE SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	154 (36.8)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	265 (63.2)
嘔吐	VOMITING	51 (12.2)
食欲不振	ANOREXIA	47 (11.2)
悪心	NAUSEA	45 (10.7)
消化不良	DYSPEPSIA	23 (5.5)
下痢*	DIARRHEA	21 (5.0)
便秘	CONSTIPATION	8 (1.9)
胃腸炎	GASTROENTERITIS	8 (1.9)
口内乾燥	DRY MOUTH	7 (1.7)
食欲亢進	INCREASED APPETITE	3 (0.7)
口渇	THIRST	3 (0.7)
鼓腸	FLATULENCE	2 (0.5)
悪心・嘔吐*	NAUSEA AND VOMITING	2 (0.5)
歯の障害	TOOTH DISORDER	2 (0.5)
おくび	ERUCTATION	1 (0.2)
便失禁*	FECAL INCONTINENCE	1 (0.2)
歯肉炎	GINGIVITIS	1 (0.2)
歯肉出血*	GUM HEMORRHAGE	1 (0.2)
胃酸過多	HYPERCHLORHYDRIA	1 (0.2)
黄疸	JAUNDICE	1 (0.2)
潰瘍性口内炎*	ULCERATIVE STOMATITIS	1 (0.2)
血液及びリンパ系障害	HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	14 (3.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	405 (96.7)
斑状出血	ECCHYMOSIS	7 (1.7)
貧血*	ANEMIA	3 (0.7)
リンパ節症	LYMPHADENOPATHY	2 (0.5)
リンパ球増加症	LYMPHOCYTOSIS	1 (0.2)
脾腫	SPLENOMEGALY	1 (0.2)

(続く)

表 6 すべての有害事象の一覧（続き）

	Event Classification	アトモキチン (N=419)
		n (%)
先天性代謝および栄養障害	METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	13 (3.1)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	406 (96.9)
#N/A	WEIGHT LOSS	8 (1.9)
ビリルビン血症*	BILIRUBINEMIA	1 (0.2)
脱水	DEHYDRATION	1 (0.2)
高カリウム血症*	HYPERKALEMIA	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血*	IRON DEFICIENCY ANEMIA	1 (0.2)
血清G P T 増加*	SGPT INCREASED	1 (0.2)
体重増加*	WEIGHT GAIN	1 (0.2)
筋骨格系障害	MUSCULOSKELETAL SYSTEM	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	15 (3.6)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	404 (96.4)
筋痛	MYALGIA	7 (1.7)
関節痛	ARTHRALGIA	5 (1.2)
攣縮*	TWITCHING	2 (0.5)
関節症*	ARTHROSIS	1 (0.2)
神経系障害	NERVOUS SYSTEM	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	156 (37.2)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	263 (62.8)
傾眠	SOMNOLENCE	44 (10.5)
不眠症	INSOMNIA	28 (6.7)
神経過敏	NERVOUSNESS	27 (6.4)
浮動性めまい	DIZZINESS	26 (6.2)
情動不安定*	EMOTIONAL LABILITY	22 (5.3)
敵意	HOSTILITY	17 (4.1)
激越	AGITATION	9 (2.1)
人格障害	PERSONALITY DISORDER	8 (1.9)
うつ病	DEPRESSION	7 (1.7)
不安	ANXIETY	6 (1.4)
運動過多	HYPERKINESIA	5 (1.2)
錯感覚*	PARESTHESIA	5 (1.2)
思考異常	THINKING ABNORMAL	5 (1.2)
睡眠障害	SLEEP DISORDER	4 (1.0)
無感情	APATHY	3 (0.7)
健忘	AMNESIA	2 (0.5)
頬舌症候群	BUCCOGLOSSAL SYNDROME	2 (0.5)
幻覚*	HALLUCINATIONS	2 (0.5)
神経症	NEUROSIS	2 (0.5)
振戦	TREMOR	2 (0.5)
異常な夢	ABNORMAL DREAMS	1 (0.2)
錯乱*	CONFUSION	1 (0.2)
痙攣	CONVULSION	1 (0.2)
リビドー減退	LIBIDO DECREASED	1 (0.2)
運動障害	MOVEMENT DISORDER	1 (0.2)
斜頸	TORTICOLLIS	1 (0.2)
呼吸器系障害	RESPIRATORY SYSTEM	
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	169 (40.3)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	250 (59.7)
鼻炎	RHINITIS	113 (27.0)
咽頭炎	PHARYNGITIS	50 (11.9)
咳嗽増加*	COUGH INCREASED	42 (10.0)
副鼻腔炎	SINUSITIS	19 (4.5)
鼻出血	EPISTAXIS	9 (2.1)

(続く)

表 6 すべての有害事象の一覧（続き）

	Event Classification	アトモキシチン (N=419)
		n (%)
呼吸器系障害（続き）	RESPIRATORY SYSTEM	
気管支炎	BRONCHITIS	5 (1.2)
喘息	ASTHMA	3 (0.7)
喉頭炎	LARYNGITIS	3 (0.7)
肺炎	PNEUMONIA	3 (0.7)
音声変調*	VOICE ALTERATION	2 (0.5)
肺障害	LUNG DISORDER	1 (0.2)
皮膚及び付属器系障害	SKIN AND APPENDAGES	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	35 (8.4)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	384 (91.6)
発疹	RASH	18 (4.3)
接触性皮膚炎*	CONTACT DERMATITIS	5 (1.2)
そう痒症	PRURITUS	4 (1.0)
ざ瘡	ACNE	3 (0.7)
真菌性皮膚炎*	FUNGAL DERMATITIS	2 (0.5)
発汗*	SWEATING	2 (0.5)
湿疹	ECZEMA	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹*	MACULOPAPULAR RASH	1 (0.2)
爪の障害	NAIL DISORDER	1 (0.2)
皮膚変色*	SKIN DISCOLORATION	1 (0.2)
蕁麻疹	URTICARIA	1 (0.2)
小水疱水疱性皮疹*	VESICULOBULLOUS RASH	1 (0.2)
特殊感覚系	SPECIAL SENSES	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	42 (10.0)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	377 (90.0)
中耳炎	OTITIS MEDIA	17 (4.1)
耳痛	EAR PAIN	10 (2.4)
結膜炎	CONJUNCTIVITIS	6 (1.4)
散瞳	MYDRIASIS	3 (0.7)
ろう	DEAFNESS	2 (0.5)
外耳炎	OTITIS EXTERNA	2 (0.5)
屈折障害	REFRACTION DISORDER	2 (0.5)
視覚異常*	ABNORMAL VISION	1 (0.2)
弱視	AMBLYOPIA	1 (0.2)
耳の障害	EAR DISORDER	1 (0.2)
眼の障害	EYE DISORDER	1 (0.2)
眼痛	EYE PAIN	1 (0.2)
耳鳴	TINNITUS	1 (0.2)
尿生殖器系障害	UROGENITAL SYSTEM	
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	12 (2.9)
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	407 (97.1)
月経困難症*	DYSMENORRHEA	3 (0.7)
頻尿*	URINARY FREQUENCY	3 (0.7)
尿失禁	URINARY INCONTINENCE	2 (0.5)
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	2 (0.5)
膀胱炎	CYSTITIS	1 (0.2)
排尿困難	DYSURIA	1 (0.2)
腎臓痛*	KIDNEY PAIN	1 (0.2)
月経過多	MENORRHAGIA	1 (0.2)
精巣疾患*	TESTIS DISORDER	1 (0.2)

MedDRA PT Ver9.0

*:MedDRA LLT Ver9.0

[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の要約を表7に示す。

表 7 臨床検査値異常を示した患者の割合

検査項目		アトモセチン群		
		N	n	(%)
1 件以上の臨床検査値異常	有	395	320	(81.0)
ヘマトクリット	高値*	388	3	(0.8)
	低値**	332	33	(9.9)
血色素量	高値*	389	3	(0.8)
	低値**	382	19	(5.0)
赤血球	高値*	390	0	(0.0)
	低値**	384	21	(5.5)
白血球	高値*	388	9	(2.3)
	低値**	370	29	(7.8)
桿状核好中球	高値*	390	0	(0.0)
	低値**	390	0	(0.0)
分葉核好中球	高値*	384	13	(3.4)
	低値**	381	9	(2.4)
リンパ球	高値*	390	0	(0.0)
	低値**	387	8	(2.1)
単球	高値*	388	4	(1.0)
	低値**	387	8	(2.1)
好酸球	高値*	376	16	(4.3)
	低値**	390	0	(0.0)
好塩基球	高値*	390	3	(0.8)
	低値**	390	0	(0.0)
平均赤血球容積	高値*	388	2	(0.5)
	低値**	329	18	(5.5)
血小板	高値*	365	45	(12.3)
	低値**	388	2	(0.5)
赤血球形態学的検査	異常***	284	0	(0.0)
尿比重	高値*	340	38	(11.2)
	低値**	357	25	(7.0)
糖定性	異常***	365	1	(0.3)
尿沈渣	異常***	277	0	(0.0)
蛋白定性	異常***	339	45	(13.3)
尿中亜硝酸塩	異常***	366	0	(0.0)
AST (GOT)	高値*	379	17	(4.5)
	低値**	392	1	(0.3)
ALT (GPT)	高値*	381	14	(3.7)
	低値**	391	1	(0.3)
クレアチンキナーゼ	高値*	376	23	(6.1)
	低値**	392	0	(0.0)
アルカリフォスファターゼ	高値*	355	9	(2.5)
	低値**	393	0	(0.0)
γ-GTP	高値*	393	3	(0.8)
	低値**	394	0	(0.0)
尿素窒素	高値*	391	3	(0.8)
	低値**	392	0	(0.0)
カルシウム	高値*	354	81	(22.9)
	低値**	394	1	(0.3)
無機リン	高値*	377	24	(6.4)
	低値**	392	0	(0.0)
ナトリウム	高値*	394	7	(1.8)
	低値**	394	1	(0.3)

(続く)

表 7 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*	387	14	(3.6)
	低値**	389	2	(0.5)
クロール	高値*	394	0	(0.0)
	低値**	394	0	(0.0)
総蛋白	高値*	392	10	(2.6)
	低値**	394	0	(0.0)
アルブミン	高値*	365	67	(18.4)
	低値**	392	0	(0.0)
血糖(随時)	高値*	391	0	(0.0)
	低値**	389	10	(2.6)
尿酸	高値*	380	7	(1.8)
	低値**	389	13	(3.3)
総コレステロール	高値*	363	16	(4.4)
	低値**	365	29	(7.9)
重炭酸塩	高値*	390	0	(0.0)
	低値**	389	1	(0.3)
クレアチニン	高値*	380	27	(7.1)
	低値**	393	2	(0.5)
総ビリルビン	高値*	300	6	(2.0)
	低値**	305	0	(0.0)
潜血反応	異常***	352	12	(3.4)

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_LYBB.tsv]

5.3 バイタルサイン

バイタルサインのベースラインから最終観察時までの変化を表 8 に示す。

他のアトモキセチンの臨床試験で見られた結果と同様に、統計学的に有意な上昇（増加）又は低下（減少）が、拡張期血圧（+1.4 mmHg）、脈拍数（+5.7 bpm）、体重（-0.3 kg）、及び身長（+1.4 cm）で認められた。PM 患者が少ないので比較には限度があるが、PM 患者における変化量は、拡張期血圧（+4.4 mmHg）、収縮期血圧（+1.1 mmHg）、脈拍数（+7.1 bpm）、及び体重（-1.2 kg）であり、全患者集団に比べるとわずかに大きかった。PM 患者での変化は EM 患者よりも幾分大きいと考えられたが、アトモキセチンの忍容性との関連性を示唆するものではなかった。

表 8 バイタルサインの変化

	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	
脈拍数	413	80.6	11.0	86.3	12.2	5.7	11.2	4.6	6.8	<0.001
身長	376	146.5	17.0	147.8	17.0	1.4	3.4	1.0	1.7	<0.001
体重	413	44.3	17.7	43.9	17.4	-0.3	2.0	-0.5	-0.1	0.003
体温	413	36.6	0.5	36.6	0.5	0.0	0.6	-0.0	0.1	0.736
収縮期血圧	413	106.5	11.2	106.5	10.2	-0.0	9.1	-0.9	0.8	0.736
拡張期血圧	413	66.0	7.9	67.4	7.6	1.4	7.8	0.7	2.2	<0.001

n = 投与前後の両方の測定値を有する症例数、SD = 標準偏差、変化量 = 最終観察時-ベースライン値

C.I. = 両側 95% の信頼区間、LCI = 95% の信頼区間の下限値、UCI = 95% の信頼区間の上限値

* Wilcoxon の符号付き順位和検定

[CSR 表 LYBB.4.9.]

5.4 心電図

ECG 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の要約を表 9 に示す。

心拍数の増加に伴って RR 間隔の短縮が見られた。Bazett 法で補正した QTc 間隔の統計学的に有意な延長が認められた。Fridericia 法を用いた補正では、QTc 間隔は統計学的に有意に短縮し、Data Driven 補正では臨床的にも統計学的にも有意でない QTc 間隔の延長が認められた。

表 9 心電図変化の要約

	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	413	77.3	11.8	86.1	13.2	8.8	11.9	7.6	9.9	<0.001
RR 間隔	413	794.5	124.9	713.8	113.0	-80.7	113.7	-91.7	-69.8	<0.001
QRS 間隔	413	84.3	8.5	84.6	10.6	0.4	8.0	-0.4	1.1	0.740
QTcB	413	417.1	18.1	422.1	18.4	5.1	17.8	3.4	6.8	<0.001
QTcD	413	406.6	16.9	406.6	16.4	0.1	15.1	-1.4	1.5	0.895
QTcF	413	401.0	17.4	398.7	16.5	-2.4	14.7	-3.8	-0.9	<0.001

略語：n = 投与前後の両方の測定値を有する症例数

SD = 標準偏差; 変化量 = 最終観察時-ベースライン値

C.I. = 両側 95% の信頼区間、LCI = 95% の信頼区間の下限値、UCI = 95% の信頼区間の上限値

QTcB = QT 間隔 Bazett 補正、QTcD = QT 間隔 Data 補正、QTcF = QT 間隔 Fridericia 補正

* Wilcoxon の符号付き順位和検定

[CSR 表 LYBB.4.11.]

6 まとめ

LYBB 試験の主要目的は、小児 AD/HD 患者を対象として、アトモキシチンの 1.8 mg/kg/日までの用量を短期投与（約 10 週間）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、アトモキシ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、アトモキシチンの投与は、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/日まで漸増して、約 10 週間投与した。その結果、全患者における 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-19.8 であり、統計学的に有意な減少であった ($p<0.001$)。また、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-19.5 及び-23.8 であり、いずれの患者集団において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 ($p=0.075$)。

安全性については、アトモキシチンの短期投与における忍容性は良好であった。有害事象発現による中止の割合は 4.3%にすぎず、重篤な有害事象は認められなかった。また、CYP2D6 の PM 患者における安全性プロファイルは EM 患者と同様であった。

以上、アトモキシチン投与の忍容性は良好であり、EM 患者及び PM 患者のいずれにおいても、AD/HD 症状の改善に有効であった。また、アトモキシチンに対する反応は先行して実施された臨床試験の成績と同程度であった。

B4Z-US-LYBG 試験

6～12歳の小児AD/HD患者を対象として、アトモキセチン1日1回投与の夕方の行動に関する有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

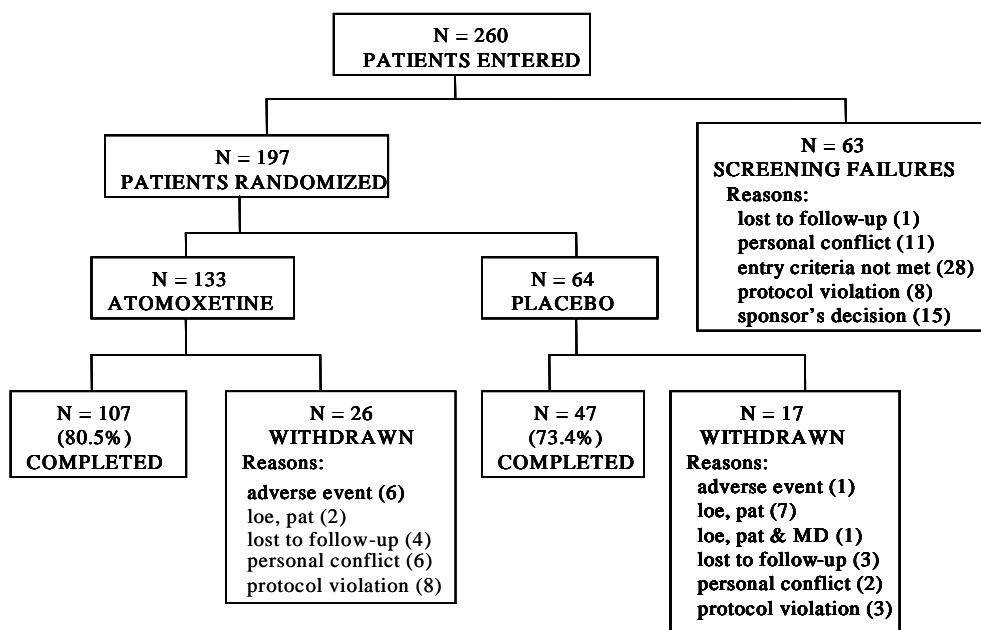
1 試験デザイン及び計画の概要

目的	<p>1. 主要目的 精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（DSM-IV）の注意欠陥／多動性障害（AD/HD）基準を満たす小児患者において、アトモキセチンの約8週間の短期投与（最大投与量1.8 mg/kg/日まで漸増、1日1回朝投与）がプラセボに比して有効であるという仮説を検証する。有効性はADHD RS-IV-Parent：Invスケールを用いて評価した。</p> <p>2. 副次的目的 (1) アトモキセチンがADHD小児の夕方の行動に関してプラセボよりも有効であるということを検証する。有効性はDPREMB-RevisedのEveningサブスコアを用いて評価した。 (2) アトモキセチンがADHD小児の朝の行動に関してプラセボよりも有効であるということを検証する。有効性はDPREMB-RevisedのMorningサブスコアを用いて評価した。</p>
試験デザイン	DSM-IVのAD/HD診断基準を満たす6歳以上12歳以下の小児AD/HD患者を対象とする無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験
試験期間	<p>治験期間Ⅰ：10～18日間の確定診断期間</p> <p>治験期間Ⅱ：8週間の二重盲検、プラセボ対照、短期投与期間。患者にアトモキセチン又はプラセボを投与し、有効性及び安全性を評価した。</p> <p>治験期間Ⅲ：約6ヵ月間の非盲検継続投与期間（オプション）</p>
症例数	<p>計画：合計160例（アトモキセチン群とプラセボ群に2：1の割合で無作為割付）</p> <p>無作為割付：アトモキセチン群133例及びプラセボ群64例、合計197例</p> <p>治験期間Ⅱ完了：アトモキセチン群107例、プラセボ群47例</p> <p>非盲検期間に登録：153例</p>
症例数設定の根拠	<p>計画症例数として160例をアトモキセチン群とプラセボ群に2：1の割合で無作為割付することとした。この症例数は、0.63のエフェクトサイズ（投与群間の差を標準偏差で割った数）に対して約90%の検出力、0.5のエフェクトサイズに対して約80%の検出力を有する。エフェクトサイズの0.63は、先行する3つのプラセボ対照試験におけるADHD RS-IV-Parent：Inv総スコアでみられたエフェクトサイズの約90%である。</p>
主な選択基準	<p>(1) 治験期間Ⅱ開始時に6歳以上12歳以下の患者</p> <p>(2) DSM-IVのAD/HD基準を満たし、K-SADS-PL：行動障害用を用いて確定診断した患者</p> <p>(3) AD/HDのサブタイプのADHD RS-IV-Parent：Invスコアが対応する年齢別／性別の基準値の+1.5 SD以上であった患者</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。1日1回朝に投与。アトモキセチンの投与量は0.8～1.8 mg/kg/日に調整した。
投与期間	二重盲検試験：約8週間
評価項目	<p><u>有効性</u> ADHD RS-IV-Parent：Inv総スコア、DPREMB-Revised総スコア及びサブタイプスコア、及びADHD概括重症度</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	有効性評価項目は、治療、visit、治験医師、CYP2D6 代謝能、治療×visit の交互作用、及びベースライン×visit の交互作用の項を含む MMRM 法を用いて解析した。その他の連続変数は、ベースラインから最終観察時 (LOCF 法) までの平均変化量における投与群間の差について、ベースライン値、治療、及び治験医師の項を含む共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。 安全性評価項目の連続変数は、ベースラインから最終観察時 (LOCF 法) までの平均変化量における投与群間の差を治療及び治験医師の項を含む分散分析 (ANOVA) を用いて解析した。カテゴリーデータは Fisher の直接確率法を用いて頻度を投与群間で比較した。
実施医療機関	本治験は米国内の 12 施設において 12 名の治験責任医師が参加した。
治験実施期間	二重盲検試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日

2 患者の内訳

治験に参加した 260 例の患者のうち 197 例をアトモキセチン群 133 例、プラセボ群 64 例に無作為割付した。治験期間 II を完了したのは、アトモキセチン群 107 例 (80.5%)、プラセボ群 47 例 (73.4%) であった。



Abbreviations: loe = lack of efficacy; pat = patient decision; pat & MD = patient and physician decision
Source Data: RMP.B4ZSLYBG.SASPGM(SDISA01P); RMP.B4ZSLYBG.SASPGM(SDISA02P)

図 1 患者の内訳

[CSR 図 LYBG.10.1.]

治験期間 II における中止理由の内訳を表 1 に示す。効果不十分（患者の判断）のために中止した患者は、アトモキセチン群 2 例、プラセボ群 7 例であり、両者の差は統計学的に有意であった（ $p=0.006$ ）。アトモキセチン群では 6 例（4.5%）が有害事象のために治験を中止した。最も多い中止理由は傾眠で 3 例に発現した。

表 1 中止理由の内訳

中止理由	アトモキセチン群 (N=133) n (%)	プラセボ群 (N=64) n (%)	p 値*
治験期間 II 完了	107 (80.5)	47 (73.4)	0.274
有害事象	6 (4.5)	1 (1.6)	0.431
効果不十分、患者の判断	2 (1.5)	7 (10.9)	0.006
効果不十分、患者及び医師の判断	0	1 (1.6)	0.325
患者との連絡不能（経過観察脱落）	4 (3.0)	3 (4.7)	0.684
個人的なコンフリクト又は患者の意思	6 (4.5)	2 (3.1)	1.00
治験実施計画書違反	8 (6.0)	3 (4.7)	1.00

* Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYBG.10.2.]

無作為割付 197 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 11 例を除く 186 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 194 例とした。

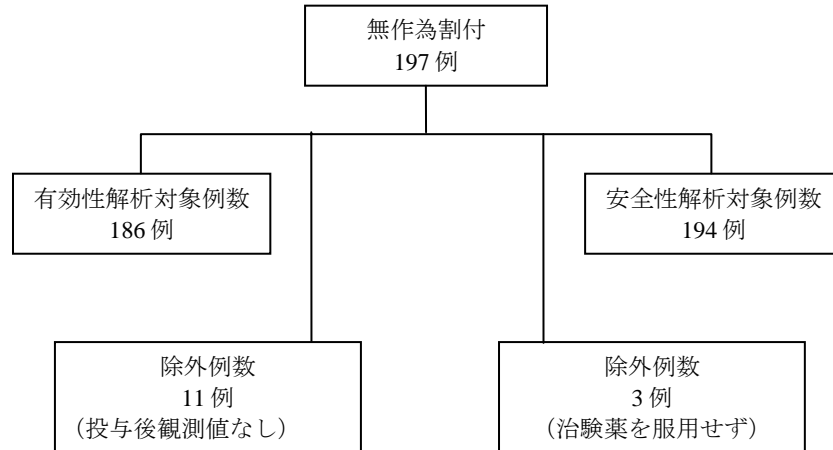


図 2 LYBG 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

無作為割付患者の人口統計学的特性及びその他の患者特性を表 2 に示す。無作為割付患者 197 例のうち、男性 139 例（70.6%）、白色人種 143 例（72.6%）であり、95 例（48.2%）が中枢刺激薬による治療歴がなく、16 例（8.2%）がチトクローム P450 2D6（CYP2D6）低代謝能（PM）患者と判定された。平均年齢は 9.48 歳（範囲；6.07～12.88 歳）であった。両投与群間の患者背景に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2 患者背景

項目		アトモキセチン群 (N=133)	プラセボ群 (N=64)	合計 (N=197)	p 値
性別：症例数 (%)	症例数	133	64	197	1.00*
	女性	39 (29.3)	19 (29.7)	58 (29.4)	
	男性	94 (70.7)	45 (70.3)	139 (70.6)	
人種：症例数 (%)	症例数	133	64	197	0.814*
	アフリカ系	18 (13.5)	7 (10.9)	25 (12.7)	
	白色人種	96 (72.2)	47 (73.4)	143 (72.6)	
	東/東南アジア人	1 (0.8)	0	1 (0.5)	
	ヒスパニック系	14 (10.5)	6 (9.4)	20 (10.2)	
その他	4 (3.0)	4 (6.3)	8 (4.1)		
年齢 (歳)	症例数	133	64	197	0.738**
	平均値	9.51	9.41	9.48	
	中央値	9.49	9.71	9.55	
	標準偏差	1.84	1.78	1.82	
	最小値	6.07	6.22	6.07	
最大値	12.88	12.82	12.88		
身長 (cm)	症例数	132	64	196	0.469**
	平均値	135.34	134.01	134.91	
	中央値	134.50	133.75	134.00	
	標準偏差	12.31	11.53	12.05	
	最小値	110.00	108.00	108.00	
	最大値	168.00	164.00	168.00	
不明	1	0	1		
体重 (kg)	症例数	133	64	197	0.338**
	平均値	35.50	33.89	34.98	
	中央値	32.70	31.95	32.20	
	標準偏差	11.12	10.91	11.05	
	最小値	20.00	20.00	20.00	
最大値	64.70	60.80	64.70		
CYP2D6 遺伝子型	症例数	133	64	197	0.781*
	通常代謝能	123 (92.5)	57 (90.5)	180 (91.8)	
	低代謝能	10 (7.5)	6 (9.5)	16 (8.2)	
不明	0	1	1		
ADHD サブタイプ	症例数	133	64	197	0.915*
	多動性-衝動性優勢型	5 (3.8)	2 (3.1)	7 (3.6)	
	不注意優勢型	35 (26.3)	19 (29.7)	54 (27.4)	
混合型	93 (69.9)	43 (67.2)	136 (69.0)		
中枢刺激薬治療歴	症例数	133	64	197	0.545*
	無	62 (46.6)	33 (51.6)	95 (48.2)	
有	71 (53.4)	31 (48.4)	102 (51.8)		

* Fishers の直接確率法を用いて解析した。

** 治療の項を含む分散分析の III 型平方和を用いて解析した。

[CSR 表 LYBG.11.2.]

4 有効性

4.1 主要評価項目

4.1.1 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア

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 3 に示す。

アトモキセチン群の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの減少は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きく、AD/HD 症状の改善が認められた。

表 3 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 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
アトモキシチン	126	42.08	9.22	25.33	14.25	-16.7	14.51	<0.001	<0.001
プラセボ	60	42.25	7.10	35.22	12.28	-7.03	10.83	<0.001	

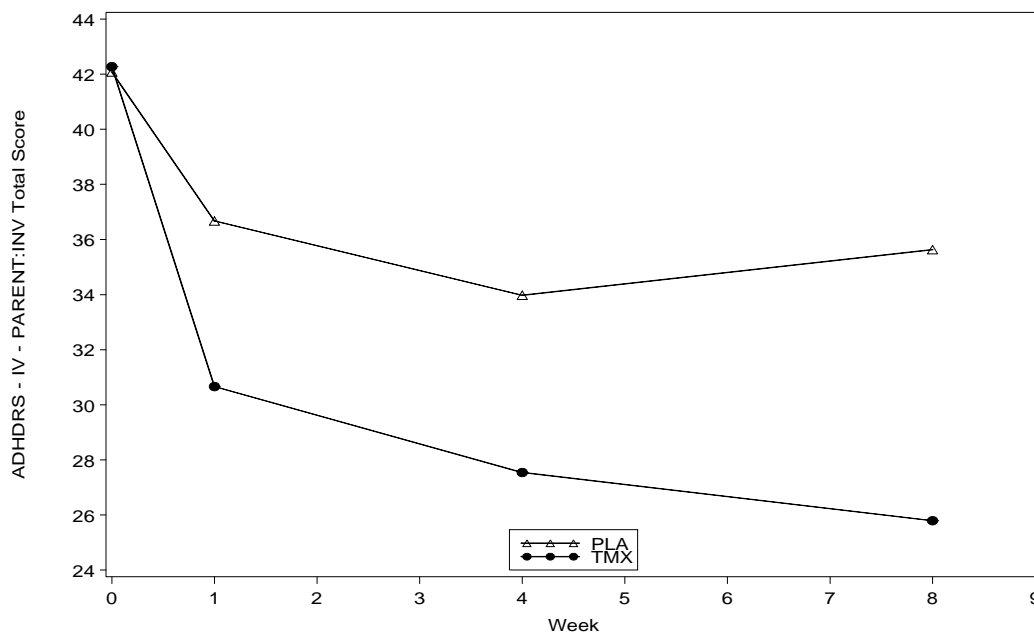
95%信頼区間 : (5.85, 13.76)

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

^(B) 群間比較は、共変量として治験医師、治療及びベースライン値の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBG.11.9]

Visit ごとの経時変化では、アトモキシチン群は投与 1 週後からプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められた (図 3) 。



Program: \\EAGLE\EAGLE.GRP\PROGRAMS_G\RMPIB4ZS\LYBG\FINAL1(GEFMA01P)
Output : \\TIGER\TIGER.GRP\ATOMOX_STAT\LYBG\FINAL1(GEFMA01P)

図 3 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの経時変化 (最小二乗平均値)

[CSR 図 LYBG.10.1.]

4.1.2 DPREMB-Revised スコア

DPREMB-Revised の朝の行動スコア、夕方の行動スコア、及び総スコアのベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化量の要約を表 4 に示す。アトモキシチン群はプラセボ群に比べて、DPREMB-Revised の夕方の行動スコア及び総スコアの減少が統計学的に有意に大きかった (各々、 $p=0.001$ 及び $p=0.002$)。朝の行動のスコアについては、アトモキシチン群でプラセボに比して数値的に大きなスコアの減少が認められたが、この差は統計学的な有意水準には達しなかった ($p=0.066$)。

表 4 夕方及び朝の行動に関する親の評価スケール改訂版 (DPREMB-Revised) の
総スコア及びサブスケールスコアの変化 (治験期間 II)

項目	投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^(A)	p 値 ^(B)
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
朝の行動スコア	アトモキセチン	126	4.00	2.08	2.43	1.97	-1.58	1.67	<0.001	0.066
	プラセボ	59	3.52	1.89	2.57	1.66	-0.95	1.64	<0.001	---
95% 信頼区間: (-0.0, 0.88)										
夕方の行動スコア	アトモキセチン	126	11.68	4.79	6.41	4.43	-5.27	4.03	<0.001	0.001
	プラセボ	59	10.76	4.46	7.69	4.72	-3.07	3.92	<0.001	---
95% 信頼区間: (0.72, 2.89)										
行動総スコア	アトモキセチン	126	16.89	7.25	9.46	6.71	-7.43	5.75	<0.001	0.002
	プラセボ	59	15.38	6.55	11.02	6.64	-4.36	5.60	<0.001	---
95% 信頼区間: (0.90, 4.03)										

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

^(B) 群間比較は、共変量として治験医師、治療及びベースライン値の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBG.11.23]

4.1.3 ADHD 概括重症度

ADHD 概括重症度スケールにおけるベースラインから最終観察時 (LOCF) までの変化量の要約を表 5 に示す。アトモキセチンはプラセボ群に比して ADHD 概括重症度スコアの減少が統計学的に有意に大きかった (p<0.001)。両投与群のベースラインの平均スコア (アトモキセチン群 5.04、プラセボ群 5.03) は、対象患者の AD/HD 症状が「重症」であることを示していた。最終観察時におけるアトモキセチン群の平均スコアが 3.46 であったことは、重症度が、「軽症」～「中等症」にまで低下したことを示しており、一方で、プラセボ投与群の最終観察時における平均スコアが 4.32 であったことは、重症度が「中等症」～「重症」であることを示す。

表 5 ADHD 概括重症度 (CGI-ADHD-S) の変化 (治験期間 II)

項目		N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^(A)	p 値 ^(B)
			平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
ADHD 概括重症度	アトモキセチン	126	5.04	0.81	3.46	1.34	-1.58	1.38	<0.001	<0.001
	プラセボ	60	5.03	0.78	4.32	1.03	-0.72	1.09	<0.001	---
95% 信頼区間: (0.49, 1.23)										

^(A) Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

^(B) 群間比較は、共変量として治験医師、治療及びベースライン値の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBG.11.34]

5 安全性

治験期間 II において、死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。アトモキセチン群の 6 例 (傾眠 3 例、失神、攻撃性及び疲労が各 1 例) が有害事象のために中止した。また、プラセボ群の 1 例が悪心のため中止した。アトモキセチン群 131 例中 92 例 (70.2%)、プラセボ群 63 例中 28 例 (44.4%) が 1 件以上の有害事象を発現した。

表 6 有害事象の要約

有害事象 ^a	症例数 (%)	
	アトモキセチン群 n=133	プラセボ群 n=64
死亡	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)
有害事象による中止	6 (4.5)	1 (1.6)
有害事象 ^b	92 (70.2)	28 (44.4)

^a 患者は1つ以上のカテゴリーでカウントされることがある。

^b 治験薬を少なくとも1回投与した患者を対象とした（アトモキセチン群 131 例、プラセボ群 63 例）。

[CSR 表 LYBG.12.2.]

投与群間で統計学的に有意な差が見られた有害事象は、食欲減退（17.6% vs. 6.3% ; p=0.045）、傾眠（14.5% vs. 1.6% ; p=0.005）、及び疲労（9.9% vs. 1.6% ; p=0.039）であり、アトモキセチン群がプラセボ群に比べて有意に発現率が高かった。

総括すると、今回の治験で報告された所見は他の治験で認められたものであり、アトモキセチンは安全かつ忍容性が高いことを示していた。

6 臨床検査値異常

基準値範囲を逸脱した臨床検査値異常の要約を表 7 に示す。

表 7 臨床検査値異常を示した患者の割合

検査項目		プラセボ群			アトモキセチン群			p 値 PvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
1 件以上の臨床検査値異常	有	52	29	(55.8)	117	66	(56.4)	1.000
ヘマトクリット	高値*	47	2	(4.3)	114	3	(2.6)	0.630
	低値**	47	0	(0.0)	111	0	(0.0)	—
血色素量	高値*	48	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
	低値**	47	0	(0.0)	114	2	(1.8)	1.000
赤血球	高値*	48	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
	低値**	47	0	(0.0)	113	0	(0.0)	—
白血球	高値*	47	0	(0.0)	113	0	(0.0)	—
	低値**	44	4	(9.1)	112	5	(4.5)	0.271
桿状核好中球	高値*	48	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
	低値**	48	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
分葉核好中球	高値*	45	1	(2.2)	112	2	(1.8)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	114	1	(0.9)	1.000
リンパ球	高値*	48	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
	低値**	47	1	(2.1)	115	2	(1.7)	1.000
単球	高値*	48	0	(0.0)	114	1	(0.9)	1.000
	低値**	46	1	(2.2)	113	1	(0.9)	0.496
好酸球	高値*	43	2	(4.7)	106	1	(0.9)	0.200
	低値**	48	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
好塩基球	高値*	47	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
	低値**	48	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
平均赤血球容積	高値*	46	2	(4.3)	115	4	(3.5)	1.000
	低値**	46	0	(0.0)	113	1	(0.9)	1.000
血小板	高値*	43	1	(2.3)	93	2	(2.2)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	113	0	(0.0)	—
赤血球形態学的検査	異常***	42	0	(0.0)	102	0	(0.0)	—
尿比重	高値*	45	0	(0.0)	107	6	(5.6)	0.180
	低値**	48	2	(4.2)	104	3	(2.9)	0.651
糖定性	異常***	48	0	(0.0)	113	1	(0.9)	1.000
尿沈渣	異常***	40	0	(0.0)	82	0	(0.0)	—
蛋白定性	異常***	46	2	(4.3)	111	7	(6.3)	1.000
尿中亜硝酸塩	異常***	49	2	(4.1)	113	0	(0.0)	0.090
AST (GOT)	高値*	45	2	(4.4)	110	3	(2.7)	0.628
	低値**	47	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
ALT (GPT)	高値*	48	1	(2.1)	114	1	(0.9)	0.506
	低値**	48	0	(0.0)	115	2	(1.7)	1.000
クレアチンキナーゼ	高値*	44	4	(9.1)	111	3	(2.7)	0.101
	低値**	48	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
アルカリフォスファターゼ	高値*	45	2	(4.4)	107	0	(0.0)	0.086
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
γ-GTP	高値*	50	0	(0.0)	116	1	(0.9)	1.000
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
尿素窒素	高値*	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
カルシウム	高値*	42	2	(4.8)	101	8	(7.9)	0.724
	低値**	50	0	(0.0)	115	0	(0.0)	—
無機リン	高値*	49	1	(2.0)	109	0	(0.0)	0.310
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
ナトリウム	高値*	49	1	(2.0)	114	0	(0.0)	0.301
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—

(続く)

表 7 臨床検査値異常を示した患者の割合 (続き)

検査項目		プラセボ群			アトモキセチン群			p 値 PvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	
カリウム	高値*	50	0	(0.0)	115	2	(1.7)	1.000
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
クロール	高値*	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
総蛋白	高値*	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
アルブミン	高値*	41	3	(7.3)	109	10	(9.2)	1.000
	低値**	48	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
血糖 (随時)	高値*	48	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
	低値**	48	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
尿酸	高値*	50	2	(4.0)	113	1	(0.9)	0.223
	低値**	50	0	(0.0)	114	0	(0.0)	—
総コレステロール	高値*	50	3	(6.0)	111	9	(8.1)	0.756
	低値**	49	0	(0.0)	107	3	(2.8)	0.552
重炭酸塩	高値*	48	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
	低値**	47	0	(0.0)	114	0	(0.0)	—
クレアチニン	高値*	46	2	(4.3)	109	4	(3.7)	1.000
	低値**	50	0	(0.0)	116	0	(0.0)	—
総ビリルビン	高値*	34	0	(0.0)	75	0	(0.0)	—
	低値**	34	0	(0.0)	76	0	(0.0)	—
潜血反応	異常***	48	1	(2.1)	110	2	(1.8)	1.000

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_LYBG.tsv]

7 まとめ

LYBG 試験の主要目的は、DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす小児患者を対象として、アトモキセチン又はプラセボを約 8 週間投与し、アトモキセチンの 1 日 1 回朝投与の効果がプラセボよりも優れているという仮説を検証することである。

6 歳以上 12 歳以下の AD/HD 患者を対象として、アトモキセチン 0.8~1.8 mg/kg/日又はプラセボを二重盲検下で約 8 週間、1 日 1 回投与した。その結果、アトモキセチン群の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの減少は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きく ($p<0.001$)、AD/HD 症状の改善が認められた。

死亡又は重篤な有害事象は認められず、アトモキセチン投与の忍容性は良好であった。また、本試験で報告された有害事象は他の臨床試験でも認められたものであった。

以上、アトモキセチンの 1 日 1 回朝投与の有効性を確認した。また、本試験で用いられた用量において、アトモキセチンは安全であり、忍容性は良好であった。

B4Z-MC-LYBI 試験

DSM-IV の AD/HD の診断基準を満たす小児外来患者を対象とする
アトモキシチン、徐放性塩酸メチルフェニデート (Concerta®)
及びプラセボの無作為化、二重盲検比較試験

1 治験デザイン及び計画の概要

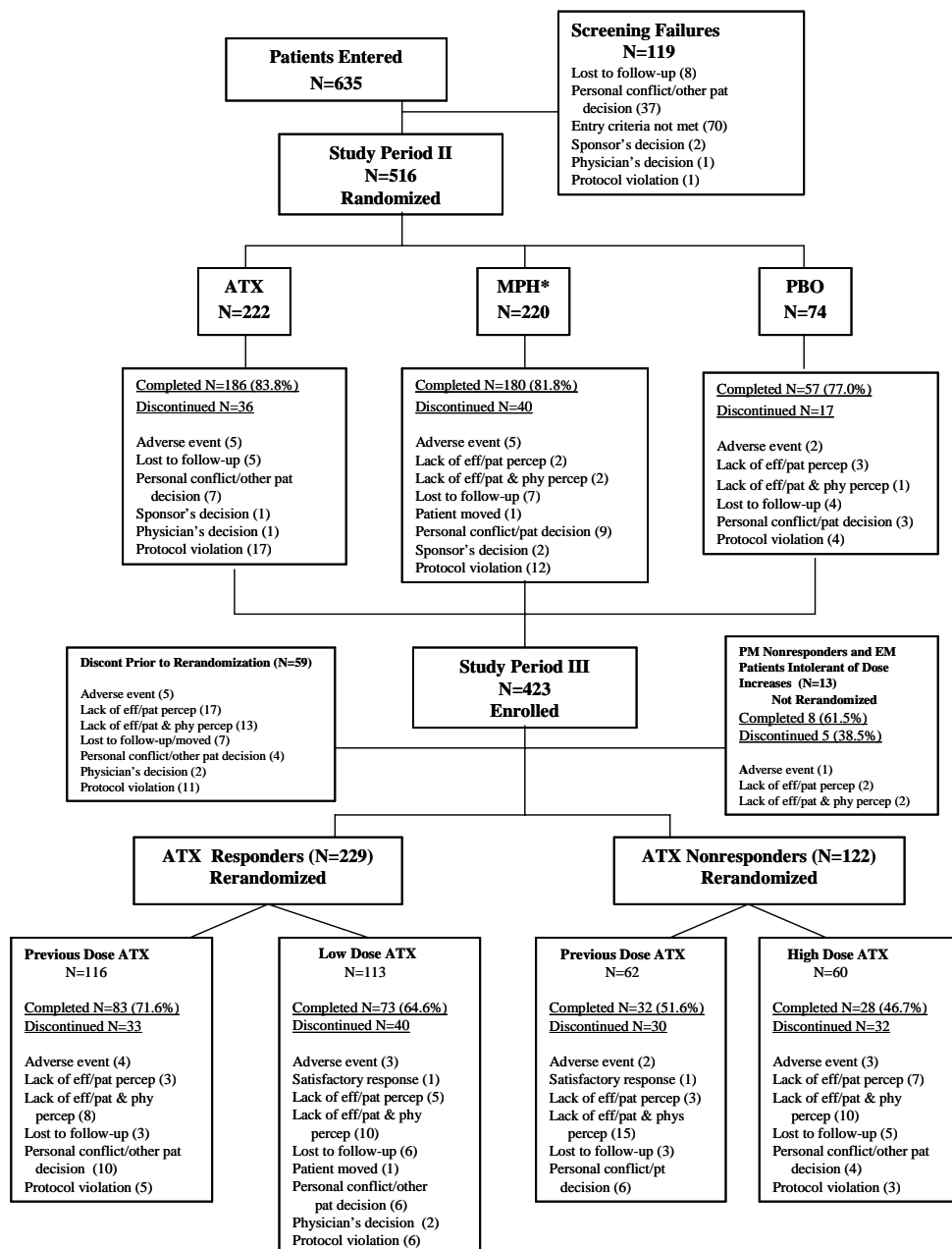
目的	<p>1. 主要目的 約 6 週間の二重盲検試験後の ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアに基づいて算出した反応率の比較により、アトモキシチンの AD/HD 症状改善効果はメチルフェニデート (徐放製剤) に非劣性であるという仮説を検証する。</p> <p>2. 副次的目的 有害事象を評価することによりアトモキシチンとメチルフェニデートの忍容性を比較する。</p>
試験デザイン	6 歳以上 16 歳以下の AD/HD 患者を対象としてアトモキシチン、メチルフェニデート又はプラセボの有効性及び安全性を比較する多施設共同、並行群間、無作為化、二重盲検試験
試験方法	<p>治験期間 I : スクリーニング、ウォッシュアウト期間</p> <p>治験期間 II : 約 6 週間の二重盲検短期投与試験 患者をアトモキシチン群、メチルフェニデート群又はプラセボ群に 3 : 3 : 1 の割合で無作為割付した。</p> <p>治験期間 III : 二重盲検、約 8 ヶ月のアトモキシチンの継続投与期間 患者を治験期間 II での投与群、レスポンス、及び CYP2D6 の遺伝子型に応じて無作為割付した。</p>
症例数	<p>治験期間 II : 合計 516 例 アトモキシチン 222 例、メチルフェニデート 220 例、プラセボ 74 例</p> <p>治験期間 III : 合計 351 例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アトモキシチンのレスポンダー (229 例) ; 治験期間 II と同用量のアトモキシチン 116 例、治験期間 II より低用量のアトモキシチン 113 例 ・アトモキシチンのノンレスポンダー (122 例) ; 治験期間 II と同量のアトモキシチン 62 例、治験期間 II より高用量のアトモキシチン 60 例
症例数設定の根拠	この症例数はアトモキシチンとメチルフェニデートは等しく 62% の反応率を有するとの仮定の下で、アトモキシチンのメチルフェニデートに対する非劣性を約 90% の検出力で明らかにできる。更に、この症例数では、プラセボの反応率を 25% と仮定するとアトモキシチンとプラセボとの反応率の差の検出力が少なくとも 90% になる。
主な選択基準	<p>(1) 6 歳以上、16 歳以下の患者</p> <p>(2) DSM-IV の AD/HD の診断基準を満たす患者</p>
治験薬、用量及び投与方法	<p>アトモキシチン、外観から識別不能なメチルフェニデート及びプラセボカプセル。1 日 2 回投与 (実薬又はプラセボ)</p> <p><u>治験期間 II</u> 患者の治験薬に対する反応及び忍容性に応じて、治験責任医師は、アトモキシチンの投与量を 0.8、1.2、1.8 mg/kg/日、メチルフェニデートの投与量を 18、36、54 mg/日の幅で調整する。 アトモキシチンは朝夕の 2 回に分けて投与、メチルフェニデートは朝に投与、夕方にプラセボを投与する。</p>

	<p><u>治験期間 III</u> 治験期間 II での反応に基づいて、レスポonder群とノンレスポonder群に分け、レスポonder群にはアトモキセチンを同用量又は低用量、ノンレスポonder群には、アトモキセチンの同用量又は最高用量 1.8～3.0 mg/kg/日まで漸増投与する。</p>
投与期間	治験期間 II：約 6 週間、治験期間 III：約 8 ヶ月
評価項目	<p><u>有効性</u> ADHD RS-IV-Parent：Inv 総スコアによる反応率の比較</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図 (ECG)</p>
解析方法	ADHD RS-IV-Parent：Inv 総スコアに基づく反応率を主要評価項目とし、アトモキセチンのメチルフェニデートに対する非劣性の検定には、両側 95%の信頼区間の下限值を用いた。総スコア及びサブスケールスコアは last-observation-carried-forward (LOCF) 法を用いた最終観測値から変化量を算出し、有効変数はモデルに予め設定した独立した項を含む共分散分析を用いて解析した。再燃までの時間は、Kaplan-Meier の予測生存曲線を用いて解析し、比較には log-rank 検定を用いた。患者背景、有害事象、及びその他の安全性データは記述統計で要約し、カテゴリーデータの比較は Fisher の直接確率法を用いた。有意水準は両側 0.05 とした。
実施医療機関	本治験は米国内の 20 施設において 21 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

治験期間 II 及び治験期間 III における投与群と症例の内訳を図 1 に示す。

年齢が 6～16 歳の AD/HD 患者 635 例を登録し、そのうち 516 例をアトモキセチン群 222 例、メチルフェニデート群 220 例、及びプラセボ群 74 例に無作為割付し、二重盲検にて 6 週間の短期投与を行った。アトモキセチン群 222 例中 186 例 (83.8%)、メチルフェニデート群 220 例中 180 例 (81.8%)、及びプラセボ群 74 例中 57 例 (77.0%) の計 423 例が治験期間 II を完了した。治験期間 II でメチルフェニデート群及びプラセボ群であった患者は、アトモキセチンに切り替えて約 8 週間の投与を受けた。治験期間 III では、CYP2D6 の PM 型又は投与量の増量が不可であった EM 型患者 13 例を除外し、合計 351 例の EM 型患者をアトモキセチンの反応例と非反応例に分けて、約 8 ヶ月間のアトモキセチンの二重盲検継続投与試験に無作為に割付けた。



略語：ATX = アトモキセチン、MPH = メチルフェニデート、PBO = プラセボ、Discont = 中止、eff = 効果、EM = 通常代謝能、PM = 低代謝能。

図 1 患者の内訳

[CSR 図 LYBI.6.1.]

無作為割付 516 例のうち、有効性解析対象集団は治験薬投与前後の有効性評価の観測値が揃わなかった 24 例を除く 492 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 514 例とした。

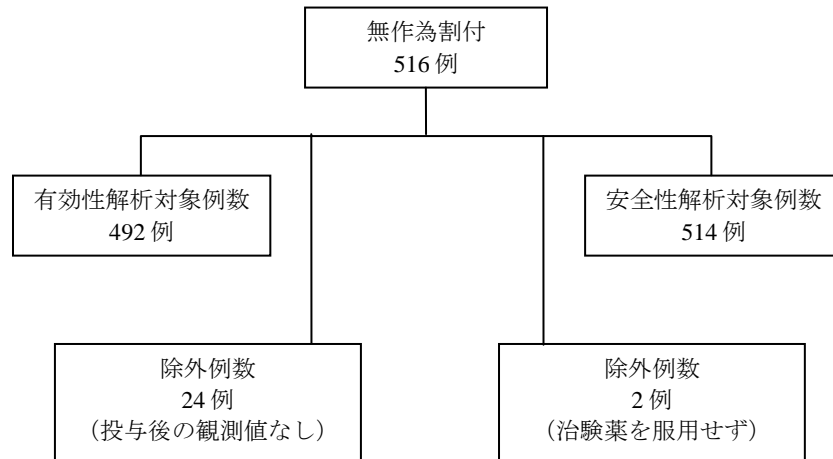


図 2 LYBI 試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 患者背景

人口統計学的特性及びその他の患者特性を表 1 に示す。男性 74.2%及び女性 25.8%、白色人種 61.4%、アフリカ系 16.3%、ヒスパニック系 14.5%であった。AD/HD サブタイプ別では、混合型が 69.6%を占め、不注意優勢型が 28.3%であった。投与群間にベースライン時の患者特性に差は見られなかった。

表 1 患者背景

項目		アトモキセチン群 (N=222)	メチルフェニデート群 (N=220)	プラセボ群 (N=74)	合計 (N=516)	p 値
性別： 症例数. (%)	症例数	222	220	74	516	0.288*
	女性	50 (22.5)	64 (29.1)	19 (25.7)	133 (25.8)	
	男性	172 (77.5)	156 (70.9)	55 (74.3)	383 (74.2)	
人種： 症例数. (%)	症例数	222	220	74	516	0.218*
	アフリカ系 t	34 (15.3)	33 (15.0)	17 (23.0)	84 (16.3)	
	白色人種	132 (59.5)	145 (65.9)	40 (54.1)	317 (61.4)	
	東/東南アジア人	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	
	ヒスパニック系 その他	39 (17.6) 17 (7.7)	28 (12.7) 13 (5.9)	8 (10.8) 9 (12.2)	75 (14.5) 39 (7.6)	
年齢 (歳)	症例数	222	220	74	516	0.896**
	平均値	10.30	10.24	10.13	10.25	
	中央値	10.23	9.93	9.53	10.09	
	標準偏差	2.22	2.48	2.65	2.40	
	最小値	6.05	6.04	6.10	6.04	
	最大値	15.78	16.94	15.88	16.94	
CYP2D6 遺伝子型	症例数	222	220	74	516	0.302*
	通常代謝能	207 (93.2)	211 (96.3)	71 (95.9)	489 (95.0)	
	低代謝能	15 (6.8)	8 (3.7)	3 (4.1)	26 (5.0)	
	不明	0	1	0	1	
身長 (cm)	症例数	222	219	74	515	0.928**
	平均値	139.66	139.63	138.96	139.55	
	中央値	139.00	137.00	137.00	137.50	
	標準偏差	13.72	15.01	14.06	14.30	
	最小値	114.00	108.50	114.00	108.50	
	最大値	175.00	183.00	170.00	183.00	
	不明	0	1	0	1	
体重 (kg)	症例数	221	220	74	515	0.737**
	平均値	37.35	37.32	36.29	37.18	
	中央値	36.00	35.00	34.55	35.40	
	標準偏差	10.72	11.21	10.46	10.88	
	最小値	22.00	21.50	22.00	21.50	
	最大値	60.00	59.90	59.90	60.00	
	不明	1	0	0	1	
DSM-IV ADHD サブタイプ	症例数	222	220	74	516	0.247*
	多動性/衝動性優勢型	7 (3.2)	3 (1.4)	1 (1.4)	11 (2.1)	
	不注意優勢型	53 (23.9)	71 (32.3)	22 (29.7)	146 (28.3)	
	混合型	162 (73.0)	146 (66.4)	51 (68.9)	359 (69.6)	

* χ^2 検定を用いた。

** 平均値はモデルに治験医師及び治療の項を含む分散分析の Type III 平方和を用いて解析した。

[CSR 表 LYBI.6.1.]

4 有効性

4.1 治験期間 II

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアにより算出した投与群別のレスポンド率を表 2、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及びサブタイプスコアの変化を表 3 に示す。

レスポンド率は、アトモキセチン群 213 例中 95 例 (44.6%)、メチルフェニデート群 211 例中 119 例 (56.4%)、及びプラセボ群 68 例中 16 例 (23.5%) であり、アトモキセチン群及びメチルフェニデート群はプラセボ群に比べて統計学的に有意にレスポンド率の比率が高く、AD/HD 症状を有意に改善していることが認められた。主要評価項目としたアトモキセチンとメチルフェニデートとの非劣性については、95%信頼区間の下限値が-21.2 と治験開始前に設定した非劣性の下限値の-15.0 を下回っており、非劣性を示すことが出来なかった。

表 2 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアによるレスポonderの比率 - 治験期間 II

	アトモキセチン群		メチルフェニデート群		プラセボ群		ATX vs MPH	MPH vs PLC	ATX vs PLC
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	p 値	p 値	p 値
全症例	95/213	44.6	119/211	56.4	16/68	23.5	0.016	<0.001	0.003
中枢刺激薬 既治療例	50/134	37.3	65/127	51.2	9/40	22.5	0.026	0.002	0.090
中枢刺激薬 未治療例	45/79	57.0	54/84	64.3	7/28	25.0	0.423	<0.001	0.004

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

*p 値は Fisher の直接確率法を用いた。

レスポonderの定義：ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアが 40%以上減少

[CSR 表 LYBI.7.2.]

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアでは、メチルフェニデート群はアトモキセチン群に比べて統計学的に有意に大きい改善 (p<0.015) を示した。中枢刺激薬未治療例では両群の差は統計学的に有意でなかった (p=0.253) が、両群ともにプラセボ投与群より統計学的に有意に優れていた。

表 3 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア、不注意及び
多動性 - 衝動性サブスコアの変化 (治験期間 II)

	アトモキセチン群			メチルフェニデート群			プラセボ群			ATX vs MPH p 値
	N	変化量	SD	N	変化量	SD	N	変化量	SD	
総スコア										
全症例	213	-14.4	12.7	211	-16.9	13.1	68	-7.3	11.5	0.015
中枢刺激薬既治療例	134	-12.4	12.2	127	-15.1	13.1	40	-6.2	11.5	0.038
中枢刺激薬未治療例	79	-17.9	13.0	84	-19.7	12.6	28	-9.0	11.6	0.253
不注意サブスコア										
全症例	213	-7.3	7.1	211	-9.0	7.7	68	-4.1	6.9	0.006
中枢刺激薬既治療例	134	-5.9	6.8	127	-7.8	7.8	40	-3.3	6.5	0.015
中枢刺激薬未治療例	79	-9.7	7.1	84	-11.0	7.2	28	-5.2	7.4	0.184
多動性-衝動性サブスコア										
全症例	213	-7.1	6.9	211	-7.9	6.8	68	-3.2	5.8	0.085
中枢刺激薬既治療例	134	-6.5	6.6	127	-7.3	6.7	40	-2.8	6.0	0.173
中枢刺激薬未治療例	79	-8.2	7.2	84	-8.7	7.0	28	-3.8	5.5	0.418

略語：ATX = アトモキセチン、MPH = メチルフェニデート、SD = 標準偏差

*注釈：すべての項目で、アトモキセチン群及びメチルフェニデート群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった。

[CSR 表 LYBI.7.3.]

4.2 治験期間 III

治験期間 II でメチルフェニデート投与を受けていた患者を、治験期間 III ではアトモキセチン投与に切り替え、アトモキセチン投与後の反応をメチルフェニデート投与時のレスポonderとノンレスポonderに分けて表 4 に示す。アトモキセチン投与 1 週間には、メチルフェニデートに無効 (ノンレスポonder) であった患者のうち 45% (29/64) で有効性が認められた。また、メチルフェニデート反応例の 76% (76/100) がアトモキセチン投与 1 週後に反応の定義に適合し、レスポonderと判定された。

表 4 メチルフェニデート投与からアトモキセチン切り替え後の反応（治験期間 III）

	アトモキセチンへ切り替え後の反応	
	レスポナー n (%)	ノンレスポナー n (%)
MPH レスポナー		
全症例 (n=108)	79 (73%)	29 (27%)
アトモキセチン 1 週投与後 (n=100)	76 (76%)	24 (24%)
MPH ノンレスポナー		
全症例 (n=70)	30 (43%)	40 (57%)
アトモキセチン 1 週投与後 (n=64)	29 (45%)	35 (55%)

略語：ATX＝アトモキセチン、MPH＝メチルフェニデート

レスポナーの定義：ADHD RS-IV-Parent：Inv 総スコアが 40%以上減少

[CSR 表 LYBI.7.5.]

治験期間 III では、アトモキセチン反応例を治験期間 II と同じアトモキセチン用量を継続投与した群と投与量を減量した低用量群とに分けて長期継続投与した。治験期間 III における再燃の要約を表 5 に示す。両群ともに 3 例で再燃が認められた。

表 5 アトモキセチン反応例の再燃の要約 - 治験期間 III

	ATX 低用量 N/n (%)	ATX 同用量 N/n (%)	Log-rank p 値
再燃例数	3/113 (2.7%)	3/116 (2.6%)	p=0.924

略語：ATX＝アトモキセチン

再燃の定義：ADHD RS-IV-Parent：Inv 総スコアがベースラインの 90%以上の値に戻ることに。

[CSR 表 LYBI.7.7.]

5 安全性

5.1 治験期間 II

5.1.1 有害事象

治験期間 II における死亡例はなく、重篤な有害事象はアトモキセチン群 4 例（胃腸炎・中耳炎・咽頭炎 1 例、胸痛 1 例、ウイルス性胃腸炎 1 例、嗜眠 1 例）及びメチルフェニデート群 1 例（異常行動）で発現した。嗜眠を呈した 1 例は治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師は判断した。治験開始前にウイルス感染症を発現した胃腸炎・中耳炎・咽頭炎の 1 例は入院して治験を中止したが、その他の症例は治験を継続した。有害事象による中止理由の一覧を表 6 に示す。アトモキセチン群、メチルフェニデート群ともに 5 例が中止した。

表 6 有害事象による中止 - 治験期間 II

有害事象		アトモセチン群 (N=221) n (%)	メチルフェニデート群 (N=220) n (%)	プラセボ群 (N=74) n (%)	合計 (N=515) n (%)	p 値*
中止症例計		5 (2.3)	5 (2.3)	2 (2.7)	12 (2.3)	1.00
悪心	Nausea	1 (0.5)	0	1 (1.4)	2 (0.4)	0.267
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)	
食欲不振	Anorexia	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	
歯ぎしり	Bruxism	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	
抑うつ気分	Depressed mood	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	
異常感	Feeling abnormal	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)	
不眠症	Insomnia	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	
易刺激性	Irritability	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)	
そう痒症	Pruritus	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	
そう痒性皮疹	Rash pruritic	0	0	1 (1.4)	1 (0.2)	
抜毛癖	Trichotillomania	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)	

* Fisher の直接確率法を用いた。
MEDDRA VERSION: 5.1

[CSR 表 LYBI.8.3.]

治験期間 II において、いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象を比較的良好に見られる有害事象として表 7 に示す。有害事象の発現率は、アトモセチン群 221 例中 149 例 (67.4%) 及びメチルフェニデート群 219 例中 146 例 (66.7%) であり、両群間に差は認められなかった。アトモセチン及びメチルフェニデート両群で多く報告された有害事象 (10%以上の発現率) は、頭痛、食欲減退 NOS 及び上腹部痛であった。アトモセチン及びメチルフェニデートの忍容性は、全体として同程度であり、差を認めたのは傾眠 (アトモセチン投与群) 及び不眠症 (メチルフェニデート投与群) のみであった。

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 II

有害事象		アトモセチン群 (N=221) n (%)	メチルフェニデート群 (N=219) n (%)	プラセボ群 (N=74) n (%)	合計 (N=514) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	149 (67.4)	146 (66.7)	40 (54.1)	335 (65.2)	0.100
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	72 (32.6)	73 (33.3)	34 (45.9)	179 (34.8)	0.100
頭痛	Headache	39 (17.6)	25 (11.4)	7 (9.5)	71 (13.8)	0.096
食欲減退 NOS	Appetite decreased NOS	31 (14.0)	37 (16.9)	2 (2.7)	70 (13.6)	0.003
上腹部痛	Abdominal pain upper	24 (10.9)	22 (10.0)	4 (5.4)	50 (9.7)	0.423
易刺激性	Irritability	14 (6.3)	13 (5.9)	1 (1.4)	28 (5.4)	0.247
悪心	Nausea	9 (4.1)	13 (5.9)	6 (8.1)	28 (5.4)	0.354
不眠症	Insomnia	9 (4.1)	17 (7.8)	1 (1.4)	27 (5.3)	0.070
嘔吐 NOS	Vomiting NOS	15 (6.8)	8 (3.7)	4 (5.4)	27 (5.3)	0.330
傾眠	Somnolence	14 (6.3)	4 (1.8)	3 (4.1)	21 (4.1)	0.046
咳嗽	Cough	7 (3.2)	8 (3.7)	4 (5.4)	19 (3.7)	0.659
疲労	Fatigue	12 (5.4)	5 (2.3)	1 (1.4)	18 (3.5)	0.137
初期不眠症	Initial insomnia	6 (2.7)	12 (5.5)	0	18 (3.5)	0.062

* Fisher の直接確率法を用いた。
MedDRA VERSION: 5.1

[CSR 表 LYBI.8.4.]

5.1.2 臨床検査値異常

基準値範囲から逸脱した臨床検査値異常の要約を表 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		プラセボ群			アトモキセチン群			メチルフェニデート群			p 値 PvsA	p 値 MvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
1 件以上臨検値異常	異常有	61	34	(55.7)	197	115	(58.4)	189	120	(63.5)	0.767	0.348
ヘマトクリット	高値*	54	2	(3.7)	184	1	(0.5)	175	2	(1.1)	0.130	0.615
	低値**	58	1	(1.7)	183	4	(2.2)	177	6	(3.4)	1.000	0.537
血色素量	高値*	60	1	(1.7)	191	1	(0.5)	185	2	(1.1)	0.422	0.618
	低値**	58	0	(0.0)	188	2	(1.1)	182	5	(2.7)	1.000	0.277
赤血球	高値*	60	0	(0.0)	193	0	(0.0)	185	0	(0.0)	—	—
	低値**	57	0	(0.0)	190	1	(0.5)	182	4	(2.2)	1.000	0.207
白血球	高値*	59	1	(1.7)	193	0	(0.0)	185	2	(1.1)	0.234	0.239
	低値**	57	1	(1.8)	182	5	(2.7)	177	9	(5.1)	1.000	0.286
桿状核好中球	高値*	60	0	(0.0)	193	0	(0.0)	185	0	(0.0)	—	—
	低値**	60	0	(0.0)	193	0	(0.0)	185	0	(0.0)	—	—
分葉核好中球	高値*	59	0	(0.0)	192	2	(1.0)	185	3	(1.6)	1.000	0.680
	低値**	57	1	(1.8)	190	2	(1.1)	178	1	(0.6)	0.547	1.000
リンパ球	高値*	60	0	(0.0)	193	0	(0.0)	185	0	(0.0)	—	—
	低値**	60	0	(0.0)	192	0	(0.0)	184	3	(1.6)	—	0.116
単球	高値*	59	0	(0.0)	193	0	(0.0)	185	0	(0.0)	—	—
	低値**	58	0	(0.0)	192	1	(0.5)	184	2	(1.1)	1.000	0.616
好酸球	高値*	58	3	(5.2)	183	2	(1.1)	172	8	(4.7)	0.092	0.055
	低値**	60	0	(0.0)	193	0	(0.0)	185	0	(0.0)	—	—
好塩基球	高値*	60	0	(0.0)	193	2	(1.0)	184	1	(0.5)	1.000	1.000
	低値**	60	0	(0.0)	193	0	(0.0)	185	0	(0.0)	—	—
平均赤血球容積	高値*	59	0	(0.0)	185	0	(0.0)	176	0	(0.0)	—	—
	低値**	58	1	(1.7)	186	4	(2.2)	181	6	(3.3)	1.000	0.538
血小板	高値*	57	4	(7.0)	183	16	(8.7)	166	7	(4.2)	0.790	0.129
	低値**	58	0	(0.0)	192	0	(0.0)	179	0	(0.0)	—	—
赤血球形態学的検査	異常***	55	0	(0.0)	166	0	(0.0)	166	0	(0.0)	—	—

(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		プラセボ群			アトモキセチン群			メチルフェニデート群			p 値 PvsA	p 値 MvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
尿比重	高値*	57	3	(5.3)	181	17	(9.4)	175	10	(5.7)	0.420	0.231
	低値**	56	2	(3.6)	188	8	(4.3)	181	7	(3.9)	1.000	1.000
糖定性	異常***	61	0	(0.0)	194	0	(0.0)	186	1	(0.5)	—	0.489
尿沈渣	異常***	43	0	(0.0)	153	0	(0.0)	134	0	(0.0)	—	—
蛋白定性	異常***	59	5	(8.5)	192	9	(4.7)	178	8	(4.5)	0.328	1.000
尿中亜硝酸塩	異常***	61	0	(0.0)	193	0	(0.0)	185	0	(0.0)	—	—
AST (GOT)	高値*	58	3	(5.2)	180	2	(1.1)	180	3	(1.7)	0.095	1.000
	低値**	59	0	(0.0)	187	0	(0.0)	182	0	(0.0)	—	—
ALT (GPT)	高値*	59	1	(1.7)	188	3	(1.6)	179	1	(0.6)	1.000	0.623
	低値**	60	0	(0.0)	192	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
クレアチンキナーゼ	高値*	55	2	(3.6)	188	0	(0.0)	174	7	(4.0)	0.051	0.006
	低値**	61	0	(0.0)	192	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
アルカリフォスファターゼ	高値*	48	4	(8.3)	166	3	(1.8)	155	2	(1.3)	0.046	1.000
	低値**	61	0	(0.0)	194	0	(0.0)	183	0	(0.0)	—	—
γ-GTP	高値*	60	0	(0.0)	194	2	(1.0)	182	0	(0.0)	1.000	0.499
	低値**	61	0	(0.0)	194	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
尿素窒素	高値*	61	0	(0.0)	194	1	(0.5)	184	0	(0.0)	1.000	1.000
	低値**	61	0	(0.0)	193	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
カルシウム	高値*	51	7	(13.7)	145	27	(18.6)	152	24	(15.8)	0.522	0.541
	低値**	61	0	(0.0)	194	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
無機リン	高値*	61	0	(0.0)	188	1	(0.5)	183	4	(2.2)	1.000	0.210
	低値**	61	0	(0.0)	194	1	(0.5)	184	1	(0.5)	1.000	1.000
ナトリウム	高値*	61	0	(0.0)	190	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
	低値**	61	0	(0.0)	194	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
カリウム	高値*	59	1	(1.7)	191	1	(0.5)	181	4	(2.2)	0.417	0.204
	低値**	59	0	(0.0)	194	1	(0.5)	183	0	(0.0)	1.000	1.000

(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		プラセボ群			アトモキセチン群			メチルフェニデート群			p 値 PvsA	p 値 MvsA
		N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)		
クロール	高値*	61	0	(0.0)	194	0	(0.0)	184	1	(0.5)	—	0.487
	低値**	61	0	(0.0)	194	1	(0.5)	184	0	(0.0)	1.000	1.000
総蛋白	高値*	61	0	(0.0)	191	5	(2.6)	181	4	(2.2)	0.340	1.000
	低値**	61	0	(0.0)	193	1	(0.5)	184	0	(0.0)	1.000	1.000
アルブミン	高値*	54	6	(11.1)	152	27	(17.8)	152	29	(19.1)	0.288	0.883
	低値**	61	0	(0.0)	192	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
血糖(随時)	高値*	61	0	(0.0)	192	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
	低値**	61	0	(0.0)	191	1	(0.5)	184	0	(0.0)	1.000	1.000
尿酸	高値*	60	0	(0.0)	191	1	(0.5)	182	4	(2.2)	1.000	0.205
	低値**	59	0	(0.0)	194	3	(1.5)	181	2	(1.1)	1.000	1.000
総コレステロール	高値*	59	0	(0.0)	171	9	(5.3)	174	6	(3.4)	0.116	0.441
	低値**	55	6	(10.9)	183	5	(2.7)	169	15	(8.9)	0.021	0.019
重炭酸塩	高値*	61	0	(0.0)	192	0	(0.0)	184	0	(0.0)	—	—
	低値**	59	1	(1.7)	190	1	(0.5)	181	0	(0.0)	0.418	1.000
クレアチニン	高値*	56	1	(1.8)	184	3	(1.6)	174	7	(4.0)	1.000	0.209
	低値**	61	0	(0.0)	194	0	(0.0)	183	0	(0.0)	—	—
総ビリルビン	高値*	49	0	(0.0)	151	2	(1.3)	135	4	(3.0)	1.000	0.426
	低値**	49	0	(0.0)	152	0	(0.0)	135	0	(0.0)	—	—
潜血反応	異常***	61	1	(1.6)	190	2	(1.1)	182	3	(1.6)	0.568	0.679

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_LYBI.tsv]

5.1.3 バイタルサイン

臨床的に重要な変化の可能性のある血圧、脈拍数、体温及び体重の投与群間の比較を表 9 に示す。体重が減少した患者数は、メチルフェニデート群がアトモキセチン群よりも統計学的に有意に多かった。その他の項目には投与群間に有意な差は認められなかった。

表 9 バイタルサインの変化の要約 - 治験期間 II

バイタルサインの異常		アトモキセチン群			メチルフェニデート群			プラセボ群			p 値*	
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	ATX vs MPH	ATX vs PLC
拡張期血圧	上昇	211	6	2.8%	209	8	3.8%	67	1	1.5%	0.600	1.00
脈拍数	増加	213	4	1.9%	211	3	1.4%	68	0	0.0%	1.00	0.575
	減少	213	0	0.0%	211	0	0.0%	68	1	1.5%	n/a	0.242
収縮期血圧	上昇	208	8	3.8%	209	10	4.8%	65	1	1.5%	0.810	0.691
体温 (°C)	上昇	213	0	0.0%	211	1	0.5%	68	0	0.0%	0.498	n/a
	低下	213	2	0.9%	211	3	1.4%	68	0	0.0%	0.685	1.00
体重 (kg)	減少	213	68	31.9%	211	90	42.7%	68	1	1.5%	0.027	<0.001

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

[バイタルサインの異常の定義]

脈拍数： 増加 - 25 以上増加して 110 bpm 以上になった症例、減少 - 20 以上減少して 65 bpm 以下になった症例

体温： 上昇 - 1.0 度以上上昇して 37.8 度以上になった症例、低下 - 1.3 度以上低下して 35.6 度以下になった症例

体重： 減少 - 3.5% 以上減少した症例

血圧： 上昇 - 95% パーセンタイル値を超えて 5 mmHg 以上上昇した症例

* Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYBI.8.7.]

5.1.4 心電図 (ECG)

各投与群における心拍数及び ECG 間隔のベースラインからの変化の要約を表 10 に示す。アトモキセチン群は、心拍数、QT 間隔及び RR 間隔でプラセボ群との間に統計学的に有意な差を認め、心拍数、PR 間隔及び RR 間隔でメチルフェニデート群との間に統計学的に有意な差が見られた。これらの変化は中等度であり、臨床的に問題となる所見と考えられなかった。また、アトモキセチン群及びメチルフェニデート両群の QTc 間隔に臨床的に重要な変化が認められなかった。

表 10 心電図 (ECG) の変化 - 治験期間 II

測定項目	投与群	N	ベースライン		変化量		p 値		
			平均値	SD	平均値	SD	群内*1	vs PLC*2	vs MPH*2
RR 間隔	ATX	199	803.2	121.6	-66.7	123.9	<0.001	0.001	0.003
	MPH	194	791.3	121.4	-32.3	119.3	<0.001	0.145	
	PLC	64	794.3	127.3	-7.9	94.2	0.666		
PR 間隔	ATX	198	137.2	19.2	-2.4	14.1	0.012	0.115	0.013
	MPH	194	136.6	18.1	1.1	16.9	0.519	0.868	
	PLC	64	135.9	16.1	0.8	12.9	0.776		
QRS 間隔	ATX	199	78.5	7.5	-0.3	7.5	0.626	0.818	0.404
	MPH	194	78.6	7.3	0.5	7.5	0.340	0.723	
	PLC	64	79.2	6.7	0.0	8.2	0.992		
QT 間隔	ATX	199	358.7	26.0	-10.4	23.7	<0.001	0.003	0.090
	MPH	194	357.5	25.6	-6.3	25.6	<0.001	0.077	
	PLC	64	358.4	25.9	0.0	21.7	0.929		
QTc B	ATX	199	402.1	21.8	5.7	23.8	<0.001	0.207	0.076
	MPH	194	403.6	20.5	1.7	24.5	0.299	0.987	
	PLC	64	404.3	22.7	1.9	20.1	0.763		
QTc F	ATX	199	386.8	19.1	-0.1	18.6	0.801	0.686	0.539
	MPH	194	387.4	18.0	-1.2	20.7	0.421	0.405	
	PLC	64	388.1	19.3	1.2	17.6	0.774		
QTc D	ATX	199	391.9	19.4	1.8	19.8	0.184	0.826	0.281
	MPH	194	392.8	18.3	-0.3	21.5	0.921	0.592	
	PLC	64	393.5	19.9	1.4	18.1	0.790		
心拍数	ATX	199	76.5	12.1	7.0	13.3	<0.001	<0.001	0.007
	MPH	194	77.6	11.9	3.7	12.3	<0.001	0.100	
	PLC	64	77.4	11.7	0.8	9.8	0.669		

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

QTcB = Bazett 補正 QT 間隔、 QTcD = データ補正 QT 間隔、 QTcF = Fridericia 補正 QT 間隔

*1 投与群内の変化量の解析は Wilcoxon の符号付き順位和検定を用いた。

*2 過誤を平均自乗した分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBI.8.8.]

欧州医薬品委員会 (CPMP) のガイドラインにおける補正 QTc 及び心拍数の変化の規
準に基づいて、各投与群で臨床的に重要な変化が見られた症例数の要約を表 11 に示す。
アトモキシチン群及びメチルフェニデート群の間に統計学的に有意な差が認められな
かった。

表 11 補正 QT 間隔の変化の要約 - 治験期間 II

測定項目	ATX N=199 n (%)	MPH N=194 n (%)	PLC N=64 n (%)	p 値	
				ATX vs MPH	ATX vs PLC
Data 補正 QT					
30 msec 以上の延長	16 (8.0%)	12 (6.2%)	5 (7.8%)	0.558	1.000
60 msec 以上の延長	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----	-----
観測値が 500 msec 以上の症例	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----	-----
Fridericia 補正 QT					
30 msec 以上の延長	12 (6.0%)	11 (5.7%)	3 (4.7%)	1.000	1.000
60 msec 以上の延長	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----	-----
観測値が 500 msec 以上の症例	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----	-----

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

[CSR 表 LYBI.8.9.]

5.2 治験期間 III

5.2.1 有害事象

治験期間 II におけるアトモキセチンのノンレスポonder121 例を同じ用量の継続投与群 62 例と用量の漸増群 59 例に分けて 8 ヶ月間の長期投与期間中に発現した有害事象（いずれかの群で5%以上の発現率）の要約を表 12、すべての有害事象の一覧を表 13 に示す。長期投与期間中に投与群間に有意な差は認められず、有害事象のプロファイルは既知のものと同様であった。また、最高 3.0 mg/kg/日の用量においても、安全性及び忍容性に関する重大な懸念は示唆されなかった。

表 12 有害事象の要約 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモキセチンのノンレスポonder群)

有害事象		NREM_PRV (N=62) n (%)	NREM_HI (N=59) n (%)	合計 (N=121) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	50 (80.6)	48 (81.4)	98 (81.0)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	12 (19.4)	11 (18.6)	23 (19.0)	1.00
食欲減退	Decreased appetite	10 (16.1)	13 (22.0)	23 (19.0)	0.489
頭痛	Headache	12 (19.4)	11 (18.6)	23 (19.0)	1.00
発熱	Pyrexia	11 (17.7)	9 (15.3)	20 (16.5)	0.809
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	9 (14.5)	10 (16.9)	19 (15.7)	0.805
上腹部痛	Abdominal pain upper	8 (12.9)	6 (10.2)	14 (11.6)	0.778
疲労	Fatigue	8 (12.9)	5 (8.5)	13 (10.7)	0.560
咳嗽	Cough	8 (12.9)	4 (6.8)	12 (9.9)	0.364
不眠症	Insomnia	4 (6.5)	4 (6.8)	8 (6.6)	1.00
気分動揺	Mood swings	3 (4.8)	5 (8.5)	8 (6.6)	0.484
嘔吐	Vomiting	2 (3.2)	6 (10.2)	8 (6.6)	0.157
易刺激性	Irritability	3 (4.8)	3 (5.1)	6 (5.0)	1.00
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	5 (8.1)	1 (1.7)	6 (5.0)	0.208
鼻閉	Nasal congestion	5 (8.1)	0	5 (4.1)	0.058
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (1.6)	4 (6.8)	5 (4.1)	0.200

投与群の略語：NREM=ノンレスポonder・通常代謝能例、PRV=アトモキセチンは治験期間 II と同じ投与量、

HI=アトモキセチンを 3.0 mg/kg まで漸増投与

* Fisher の直接確率法を用いた。

MEDDRA VERSION: 6.1

[CSR 表 LYBI.8.15.]

表 13 有害事象の一覧 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモセチンのノンレスポンドー群)

	Preferred Term	NREM_PRV (N=62)	NREM_HI (N=59)	合計 (N=121)	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	50 (80.6)	48 (81.4)	98 (81.0)	1.00
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	12 (19.4)	11 (18.6)	23 (19.0)	1.00
食欲減退	Decreased appetite	10 (16.1)	13 (22.0)	23 (19.0)	0.489
頭痛	Headache	12 (19.4)	11 (18.6)	23 (19.0)	1.00
発熱	Pyrexia	11 (17.7)	9 (15.3)	20 (16.5)	0.809
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	9 (14.5)	10 (16.9)	19 (15.7)	0.805
上腹部痛	Abdominal pain upper	8 (12.9)	6 (10.2)	14 (11.6)	0.778
疲労	Fatigue	8 (12.9)	5 (8.5)	13 (10.7)	0.560
咳嗽	Cough	8 (12.9)	4 (6.8)	12 (9.9)	0.364
不眠症	Insomnia	4 (6.5)	4 (6.8)	8 (6.6)	1.00
気分動揺	Mood swings	3 (4.8)	5 (8.5)	8 (6.6)	0.484
嘔吐	Vomiting	2 (3.2)	6 (10.2)	8 (6.6)	0.157
易刺激性	Irritability	3 (4.8)	3 (5.1)	6 (5.0)	1.00
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	5 (8.1)	1 (1.7)	6 (5.0)	0.208
鼻閉	Nasal congestion	5 (8.1)	0	5 (4.1)	0.058
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	3 (4.8)	2 (3.4)	5 (4.1)	1.00
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	3 (4.8)	2 (3.4)	5 (4.1)	1.00
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (1.6)	4 (6.8)	5 (4.1)	0.200
感情不安定	Affect lability	3 (4.8)	1 (1.7)	4 (3.3)	0.619
攻撃性	Aggression	3 (4.8)	1 (1.7)	4 (3.3)	0.619
怒り	Anger	2 (3.2)	2 (3.4)	4 (3.3)	1.00
便秘	Constipation	2 (3.2)	2 (3.4)	4 (3.3)	1.00
挫傷	Contusion	1 (1.6)	3 (5.1)	4 (3.3)	0.356
浮動性めまい	Dizziness	2 (3.2)	2 (3.4)	4 (3.3)	1.00
消化不良	Dyspepsia	1 (1.6)	3 (5.1)	4 (3.3)	0.356
耳感染	Ear infection	3 (4.8)	1 (1.7)	4 (3.3)	0.619
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	2 (3.2)	2 (3.4)	4 (3.3)	1.00
インフルエンザ	Influenza	3 (4.8)	1 (1.7)	4 (3.3)	0.619
悪夢	Nightmare	2 (3.2)	2 (3.4)	4 (3.3)	1.00
皮膚裂傷	Skin laceration	3 (4.8)	1 (1.7)	4 (3.3)	0.619
傾眠	Somnolence	0	4 (6.8)	4 (3.3)	0.054
泣き	Crying	3 (4.8)	0	3 (2.5)	0.244
情動障害	Emotional disorder	2 (3.2)	1 (1.7)	3 (2.5)	1.00
潮紅	Flushing	1 (1.6)	2 (3.4)	3 (2.5)	0.613
過眠症	Hypersomnia	2 (3.2)	1 (1.7)	3 (2.5)	1.00
食欲亢進	Increased appetite	1 (1.6)	2 (3.4)	3 (2.5)	0.613
複合アレルギー	Multiple allergies	3 (4.8)	0	3 (2.5)	0.244
悪心	Nausea	1 (1.6)	2 (3.4)	3 (2.5)	0.613
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (3.2)	1 (1.7)	3 (2.5)	1.00
ウイルス感染	Viral infection	3 (4.8)	0	3 (2.5)	0.244
体重減少	Weight decreased	2 (3.2)	1 (1.7)	3 (2.5)	1.00
喘息	Asthma	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)	1.00
気管支炎	Bronchitis	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0.496
耳垢栓塞	Cerumen impaction	0	2 (3.4)	2 (1.7)	0.236
多汗症	Hyperhidrosis	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)	1.00
頸部痛	Neck pain	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)	1.00
中耳炎	Otitis media	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)	1.00
発疹	Rash	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0.496
鼻漏	Rhinorrhoea	0	2 (3.4)	2 (1.7)	0.236
季節性アレルギー	Seasonal allergy	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0.496
睡眠障害	Sleep disorder	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)	1.00
涙ぐむ	Tearfulness	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)	1.00

(続く)

表 13 有害事象の一覧 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモキセチンのノンレスポナー群) (続き)

	Preferred Term	NREM_ PRV (N=62)	NREM_ HI (N=59)	合計 (N=121)	p-値*
		n (%)	n (%)	n (%)	
抜歯	Tooth extraction	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0.496
腹痛	Abdominal pain	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
異常行動	Abnormal behaviour	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
ざ瘡	Acne	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
激越	Agitation	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
動物アレルギー	Allergy to animal	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
食欲不振	Anorexia	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
不安	Anxiety	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
眼瞼痙攣	Blepharospasm	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
抑うつ気分	Depressed mood	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
うつ病	Depression	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
下痢	Diarrhoea	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
口内乾燥	Dry mouth	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
咽喉乾燥	Dry throat	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
月経困難症	Dysmenorrhoea	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
嚥下障害	Dysphagia	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
不快気分	Dysphoria	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
教育問題	Educational problem	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
歯内療法	Endodontic procedure	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
擦過傷	Excoriation	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
眼外傷	Eye injury	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
眼球腫脹	Eye swelling	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
びくびく感	Feeling jittery	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
足骨折	Foot fracture	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
成長痛	Growing pains	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
単純ヘルペス	Herpes simplex	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
人による咬傷	Human bite	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
低血糖症	Hypoglycaemia	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
錯覚	Illusion	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
伝染性単核症	Infectious mononucleosis	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
嵌入爪	Ingrowing nail	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
初期不眠症	Initial insomnia	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
関節捻挫	Joint sprain	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
裂傷	Laceration	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
学習障害	Learning disorder	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
嗜眠	Lethargy	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
四肢損傷	Limb injury	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
言葉もれ	Logorrhoea	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
軟便	Loose stools	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
筋痙攣	Muscle cramp	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
神経過敏	Nervousness	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
口腔内痛	Oral pain	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
四肢痛	Pain in extremity	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
蒼白	Pallor	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
動悸	Palpitations	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
パニック発作	Panic attack	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
爪囲炎	Paronychia	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
咽頭炎	Pharyngitis	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
乾癬	Psoriasis	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
気道感染	Respiratory tract infection	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
落ち着きのなさ	Restlessness	1 (1.6)	0	1 (0.8)	

(続く)

表 13 有害事象の一覧 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモキセチンのノンレスポナー群) (続き)

	Preferred Term	NREM_	NREM_	合計	p-値*
		PRV	HI	(N=121)	
		(N=62)	(N=59)	(N=121)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
鎮静	Sedation	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
くしゃみ	Sneezing	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
レンサ球菌感染	Streptococcal infection	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
緊張性頭痛	Tension headache	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
熱傷	Thermal burn	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
チック	Tic	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
白癬感染	Tinea infection	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
歯痛	Toothache	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
振戦	Tremor	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
尿路感染	Urinary tract infection	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
水痘	Varicella	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
創傷感染	Wound infection	0	1 (1.7)	1 (0.8)	
手首関節骨折	Wrist fracture	1 (1.6)	0	1 (0.8)	

投与群の略語：NREM=ノンレスポナー・通常代謝能例、PRV=アトモキセチンは治験期間 II と同じ投与量、

HI=アトモキセチンを 3.0 mg/kg まで漸増投与

* Fisher の直接確率法を用いた。

MedDRA PT Ver 6.1

[CSR Table LYBI.8.15.]

アトモキセチンのレスポナー228 例を同じ用量の継続投与群 116 例と用量の減量群 112 例に分けて 8 ヶ月間の長期投与期間中に発現した有害事象 (いずれかの群で 5%以上の発現率) の要約を表 14、すべての有害事象の一覧を表 15 に示す。有害事象の発現率は、継続投与群 84.5% (98/116)、減量投与群 75.9% (85/112) であり、統計学的に有意ではないが減量群の方が有害事象の発現率がやや低かった。事象別の比較では、感情不安定が低用量群の 5 例で発現し、同用量継続群 0 例との間に有意な差が認められた (p=0.027)。

表 14 有害事象の要約 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモキセチンのレスポナー群)

有害事象		RESP_PRV (N=116) n (%)	RESP_LOW (N=112) n (%)	合計 (N=228) n (%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENTS WITH >= 1 TESS	98 (84.5)	85 (75.9)	183 (80.3)	0.134
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	18 (15.5)	27 (24.1)	45 (19.7)	0.134
頭痛	Headache	24 (20.7)	18 (16.1)	42 (18.4)	0.397
食欲減退	Decreased appetite	17 (14.7)	15 (13.4)	32 (14.0)	0.850
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	16 (13.8)	13 (11.6)	29 (12.7)	0.693
上腹部痛	Abdominal pain upper	14 (12.1)	8 (7.1)	22 (9.6)	0.264
易刺激性	Irritability	12 (10.3)	9 (8.0)	21 (9.2)	0.649
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	12 (10.3)	9 (8.0)	21 (9.2)	0.649
発熱	Pyrexia	12 (10.3)	9 (8.0)	21 (9.2)	0.649
咳嗽	Cough	6 (5.2)	10 (8.9)	16 (7.0)	0.308
傾眠	Somnolence	6 (5.2)	9 (8.0)	15 (6.6)	0.432
上気道感染	Upper respiratory tract infection	9 (7.8)	6 (5.4)	15 (6.6)	0.596
疲労	Fatigue	6 (5.2)	7 (6.3)	13 (5.7)	0.781
インフルエンザ	Influenza	6 (5.2)	7 (6.3)	13 (5.7)	0.781
嘔吐	Vomiting	9 (7.8)	4 (3.6)	13 (5.7)	0.254
気分動揺	Mood swings	9 (7.8)	2 (1.8)	11 (4.8)	0.060
鼻閉	Nasal congestion	7 (6.0)	3 (2.7)	10 (4.4)	0.334
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	6 (5.2)	4 (3.6)	10 (4.4)	0.749
悪心	Nausea	6 (5.2)	3 (2.7)	9 (3.9)	0.500

投与群の略語：RESP=レスポナー、PRV=アトモキセチンは治験期間 II と同じ投与量、LOW=アトモキセチン投与量を 0.5 mg/kg に減量

* Fisher の直接確率法を用いた。

MEDDRA VERSION: 6.1

[CSR 表 LYBI.8.16]

表 15 有害事象の一覧 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモキセチンのレスポナー群)

	Preferred Term	RESP_PRV (N=116)	RESP_LOW (N=112)	合計 (N=228)	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	98 (84.5)	85 (75.9)	183 (80.3)	0.134
有害事象が認められなかった症例数	PATIENTS WITH NO TESS	18 (15.5)	27 (24.1)	45 (19.7)	0.134
頭痛	Headache	24 (20.7)	18 (16.1)	42 (18.4)	0.397
食欲減退	Decreased appetite	17 (14.7)	15 (13.4)	32 (14.0)	0.850
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	16 (13.8)	13 (11.6)	29 (12.7)	0.693
上腹部痛	Abdominal pain upper	14 (12.1)	8 (7.1)	22 (9.6)	0.264
易刺激性	Irritability	12 (10.3)	9 (8.0)	21 (9.2)	0.649
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	12 (10.3)	9 (8.0)	21 (9.2)	0.649
発熱	Pyrexia	12 (10.3)	9 (8.0)	21 (9.2)	0.649
咳嗽	Cough	6 (5.2)	10 (8.9)	16 (7.0)	0.308
傾眠	Somnolence	6 (5.2)	9 (8.0)	15 (6.6)	0.432
上気道感染	Upper respiratory tract infection	9 (7.8)	6 (5.4)	15 (6.6)	0.596
疲労	Fatigue	6 (5.2)	7 (6.3)	13 (5.7)	0.781
インフルエンザ	Influenza	6 (5.2)	7 (6.3)	13 (5.7)	0.781
嘔吐	Vomiting	9 (7.8)	4 (3.6)	13 (5.7)	0.254
気分動揺	Mood swings	9 (7.8)	2 (1.8)	11 (4.8)	0.060
鼻閉	Nasal congestion	7 (6.0)	3 (2.7)	10 (4.4)	0.334
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	6 (5.2)	4 (3.6)	10 (4.4)	0.749

(続く)

表 15 有害事象の一覧 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモキセチンのレスポナー群) (続き)

	Preferred Term	RESP_PRV	RESP_LOW	合計	p-値*
		(N=116)	(N=112)	(N=228)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
悪心	Nausea	6 (5.2)	3 (2.7)	9 (3.9)	0.500
体重減少	Weight decreased	3 (2.6)	4 (3.6)	7 (3.1)	0.718
腹痛	Abdominal pain	4 (3.4)	2 (1.8)	6 (2.6)	0.684
浮動性めまい	Dizziness	4 (3.4)	2 (1.8)	6 (2.6)	0.684
不眠症	Insomnia	2 (1.7)	4 (3.6)	6 (2.6)	0.440
感情不安定	Affect lability	0	5 (4.5)	5 (2.2)	0.027
下痢	Diarrhoea	3 (2.6)	2 (1.8)	5 (2.2)	1.00
耳痛	Ear pain	2 (1.7)	3 (2.7)	5 (2.2)	0.679
副鼻腔炎	Sinusitis	4 (3.4)	1 (0.9)	5 (2.2)	0.370
喘息	Asthma	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.8)	1.00
便秘	Constipation	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.8)	1.00
消化不良	Dyspepsia	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.8)	0.363
鼓腸	Flatulence	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.8)	1.00
中耳炎	Otitis media	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.8)	1.00
鼻漏	Rhinorrhoea	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.8)	1.00
節足動物咬傷	Arthropod bite	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)	1.00
気管支炎	Bronchitis	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)	0.617
胸痛	Chest pain	3 (2.6)	0	3 (1.3)	0.247
皮膚乾燥	Dry skin	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)	0.617
ジスキネジー	Dyskinesia	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)	1.00
耳感染	Ear infection	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)	0.617
遺尿	Enuresis	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)	0.617
鼻出血	Epistaxis	3 (2.6)	0	3 (1.3)	0.247
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)	0.617
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)	1.00
過眠症	Hypersomnia	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)	0.617
関節捻挫	Joint sprain	3 (2.6)	0	3 (1.3)	0.247
歯矯正	Orthodontic procedure	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)	0.617
咽頭炎	Pharyngitis	3 (2.6)	0	3 (1.3)	0.247
季節性アレルギー	Seasonal allergy	0	3 (2.7)	3 (1.3)	0.117
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)	0.617
異常行動	Abnormal behaviour	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
攻撃性	Aggression	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
激越	Agitation	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
足関節部骨折	Ankle fracture	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
食欲不振	Anorexia	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
不安	Anxiety	0	2 (1.8)	2 (0.9)	0.240
運動誘発喘息	Asthma exercise induced	0	2 (1.8)	2 (0.9)	0.240
背部痛	Back pain	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
結膜炎	Conjunctivitis	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
挫傷	Contusion	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
泣き	Crying	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
抑うつ気分	Depressed mood	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
月経困難症	Dysmenorrhoea	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
早朝覚醒	Early morning awakening	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
情動障害	Emotional disorder	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
心拍数増加	Heart rate increased	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
初期不眠症	Initial insomnia	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
嗜眠	Lethargy	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
筋痛	Myalgia	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
悪夢	Nightmare	0	2 (1.8)	2 (0.9)	0.240
口腔内痛	Oral pain	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
外耳炎	Otitis externa	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
四肢痛	Pain in extremity	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
蛋白尿	Proteinuria	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00

(続く)

表 15 有害事象の一覧 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモキセチンのレスポナー群) (続き)

	Preferred Term	RESP_PRV	RESP_LOW	合計	p-値*
		(N=116)	(N=112)	(N=228)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
気道うっ血	Respiratory tract congestion	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
皮膚変色	Skin discolouration	0	2 (1.8)	2 (0.9)	0.240
皮膚裂傷	Skin laceration	0	2 (1.8)	2 (0.9)	0.240
睡眠障害	Sleep disorder	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
レンサ球菌感染	Streptococcal infection	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
チック	Tic	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0.498
蕁麻疹	Urticaria	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
ウイルス感染	Viral infection	0	2 (1.8)	2 (0.9)	0.240
体重増加	Weight increased	0	2 (1.8)	2 (0.9)	0.240
喘鳴音	Wheezing	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1.00
癒着剥離	Adhesiolysis	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
動物咬傷	Animal bite	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
関節痛	Arthralgia	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
無力症	Asthenia	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
良性腫瘍切除	Benign tumour excision	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
ウイルス性気管支炎	Bronchitis viral	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
気管支痙攣	Bronchospasm	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
歯ぎしり	Bruxism	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ギプス包帯使用	Cast application	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
鎖骨骨折	Clavicle fracture	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
感染性結膜炎	Conjunctivitis infective	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
協調運動異常	Coordination abnormal	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
感染性クループ	Croup infectious	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
嚢胞	Cyst	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
ろう	Deafness	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
歯科手術	Dental operation	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
うつ病	Depression	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
転導性	Distractibility	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
注意力障害	Disturbance in attention	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
呼吸困難	Dyspnoea	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
湿疹	Eczema	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
貨幣状湿疹	Eczema nummular	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
高揚状態	Elevated mood	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
多幸気分	Euphoric mood	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
眼の障害	Eye disorder	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
眼感染	Eye infection	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
眼外傷	Eye injury	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
眼の充血	Eye redness	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
顔面骨骨折	Facial bones fracture	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
異物による損傷	Foreign body trauma	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
手骨折	Hand fracture	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
単純ヘルペス	Herpes simplex	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
麦粒腫	Hordeolum	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
敵意	Hostility	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ほてり	Hot flush	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
聴覚過敏	Hyperacusis	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
過敏症	Hypersensitivity	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
低血糖性てんかん発作	Hypoglycaemic seizure	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
食欲亢進	Increased appetite	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
嵌入爪	Ingrowing nail	0	1 (0.9)	1 (0.4)	

(続く)

表 15 有害事象の一覧 - 治験期間 III
(治験期間 II のアトモキセチンのレスポナー群) (続き)

	Preferred Term	RESP_PRV	RESP_LOW	合計	p-値*
		(N=116)	(N=112)	(N=228)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
関節損傷	Joint injury	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
迷路炎	Labyrinthitis	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
限局性感染	Localised infection	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
軟便	Loose stools	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
下肢骨折	Lower limb fracture	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
中期不眠症	Middle insomnia	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
片頭痛	Migraine	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
単核細胞症候群	Mononucleosis syndrome	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
筋痙攣	Muscle cramp	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
筋挫傷	Muscle strain	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
ミオクローヌス	Myoclonus	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
近視	Myopia	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
抜爪	Nail avulsion	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
爪の障害	Nail disorder	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
疼痛	Pain	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
外傷性疼痛の増強	Pain trauma activated	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
動悸	Palpitations	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
副鼻腔分泌過多	Paranasal sinus hypersecretion	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
咽頭紅斑	Pharyngeal erythema	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
発疹	Rash	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
全身性皮疹	Rash generalised	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
丘疹	Rash papular	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
直腸出血	Rectal haemorrhage	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
異物除去	Removal of foreign body	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
低音性連続性ラ音	Rhonchi	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
絶叫	Screaming	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
鎮静	Sedation	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
皮膚色素減少	Skin hypopigmentation	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
皮膚病変	Skin lesion	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
皮膚小結節	Skin nodule	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
くしゃみ	Sneezing	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
言語リハビリテーション	Speech rehabilitation	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
自殺念慮	Suicidal ideation	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
縫合	Suture insertion	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
失神	Syncope	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
脆弱歯	Teeth brittle	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
生歯	Teething	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
癬風	Tinea versicolour	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
咬舌	Tongue biting	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
扁桃摘出	Tonsillectomy	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
扁桃炎	Tonsillitis	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
抜歯	Tooth extraction	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
歯痛	Toothache	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
尿失禁	Urinary incontinence	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
水痘	Varicella	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
視覚障害	Visual disturbance	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
智歯抜歯	Wisdom teeth removal	1 (0.9)	0	1 (0.4)	

投与群の略語：RESP=レスポナー、PRV=アトモキセチンは治験期間 II と同じ投与量、LOW=アトモキセチン投与量を 0.5 mg/kg に減量

* Fisher の直接確率法を用いた。

MedDRA PT Ver 6.1

[CSR Table LYBI.8.16.]

6 まとめ

LYBI 試験の主要目的は、小児 AD/HD 患者に対して、二重盲検下でアトモキシチン又はメチルフェニデート（持続製剤）を 6 週間投与後、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアに基づいて AD/HD 症状の改善を評価し、両群におけるレスポンドアの割合を比較することにより、アトモキシチンのメチルフェニデートに対する非劣性を証明することである。

6 歳以上 16 歳以下の AD/HD 患者を対象として、アトモキシチン群ではアトモキシチンの 1 日用量を 2 回に分割して、0.8 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日又は 1.8 mg/kg/日を投与した。また、メチルフェニデート群ではメチルフェニデートの 18 mg/日、36 mg/日又は 54 mg/日を 1 日 1 回投与した。その結果、レスポンドアの割合は、アトモキシチン群で 44.6%、メチルフェニデート群で 56.4%であり、アトモキシチン群はメチルフェニデート群に対して、非劣性を示さなかった。また、レスポンドアの割合に関して、アトモキシチン群とメチルフェニデート群の差は統計学的に有意であったが ($p=0.016$)、中枢刺激薬の治療歴のない患者群においては、アトモキシチン群 (57.0%) とメチルフェニデート (64.3%) の差は統計学的に有意ではなかった ($p=0.423$)。

安全性については、アトモキシチン及びメチルフェニデートはいずれも安全であり、忍容性は良好であった。発現頻度において差を認めた事象は、アトモキシチン群の傾眠及びメチルフェニデート群の不眠症であった。

以上、レスポンドアの割合において、アトモキシチンのメチルフェニデートに対する非劣性は示されなかった。また、両剤の忍容性はいずれも良好であった。

B4Z-MC-LYBO 試験

薬物乱用者を対象とするアトモキセチンの無作為化、二重盲検、
プラセボ及び実薬対照試験

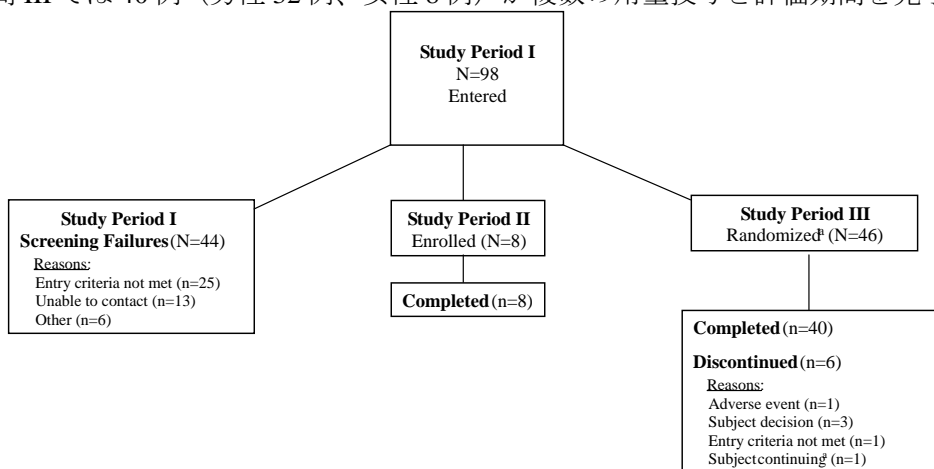
1 試験デザイン及び計画の概要

目的	アトモキセチンの自覚的な多幸感をもたらす効果の有無をプラセボ、メチルフェニデート、フェンテルミン及びデシプラミンと比較することにより、乱用可能性のある薬剤としてのアトモキセチンに対する嗜好性を成人の薬物乱用者において評価する。
試験デザイン	薬物乱用者を対象とするアトモキセチンの無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験
試験方法	<p>治験期間 I：7～91 日間のスクリーニング期間。血液サンプルを採取し、CYP2D6 の PM（低代謝能）例を除外した。</p> <p>治験期間 II：単盲検の用量設定期間。治験期間 III での適切かつ安全な用量を選択するために、中枢興奮薬乱用歴のある被験者 8 例を対象としてアトモキセチン（45、60、100 及び 180 mg）及びデシプラミン（25、50、75、100、150 及び 200 mg）の精神活性を示す用量を決定する。</p> <p>治験期間 III：アトモキセチンをプラセボ、メチルフェニデート、フェンテルミン及びデシプラミンと比較する無作為化、二重盲検、釣り合い型ラテン方格を用いたクロスオーバー試験期間</p>
症例数	<p>治験期間 II：組入れ 8 例、完了 8 例</p> <p>治験期間 III：無作為化 46 例、完了 40 例</p>
症例数設定の根拠	組入れは治験実施計画書に規定された治験期間 III を 40 例が完了するまで継続した。40 例の症例数から、対比較において少なくとも 0.8 の投与群間のエフェクトサイズを検出する 90%超の検出力が得られる。検定水準は両側 0.05 とする。
主な選択基準	<p>(1) 年齢 21～55 歳の男性又は女性</p> <p>(2) CYP2D6 遺伝子型が EM の患者</p> <p>(3) 治験参加前 30 日以内の中枢興奮薬（コカイン、アンフェタミンなど）の乱用歴を有する患者</p>
主な除外基準	<p>(1) 臨床的に重要な不安定な医学的異常、慢性疾患を有する患者</p> <p>(2) 現在、ベンゾジアゼピン、麻薬類又はアルコールに対する身体的依存を有する患者</p>
試験薬、対照薬、用量及び投与方法	<p><u>治験期間 II</u></p> <p>アトモキセチン：45、60、100、及び 180 mg カプセル、漸増投与 メチルフェニデート：45 mg、プラセボ デシプラミン：25、50、75、100、150、及び 200 mg、漸増投与 1 日 1 回朝に投与</p> <p><u>治験期間 III</u></p> <p>アトモキセチン：45、90、及び 180 mg カプセル、メチルフェニデート：90 mg、フェンテルミン：60 mg、デシプラミン：100 及び 200 mg、及びプラセボ 釣り合いラテン方格デザインによる投与順に従い、二重盲検下で投与</p>
投与期間	治験期間 II：12～24 日間、治験期間 III：16～32 日間
評価項目	<p><u>乱用可能性</u></p> <p>主要解析項目を Drug Rating Questionnaire-Subject（DRQ-S）の Liking Score（嗜好性スコア）とし、DRQ-S の「嗜好性」スコア（「あなたは今感じている薬剤の効果が好きですか」）を用い、アトモキセチンの低用量とフェンテルミンとを比較した（治験期間 III）。</p>

	<p>その他の指標として、Addiction Research Center Inventory (ARCI)、DRQ-S のその他の尺度、観察者の評価による DRQ (DRQ-O)、Drug Identification Questionnaire (DIQ)、Specific Drug Effect Questionnaire (SDEQ-S の被験者評価版及び SDEQ-O の観察者評価版)、睡眠チャート、Treatment Enjoyment Assessment Questionnaire (TEAQ) 及び Street Value Assessment Questionnaire (SVAQ) を用いた。</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図</p>
解析方法	<p>治験期間 III の各 Visit にそれぞれの被験者における評価指標の投与 6 時間後までの最大値を記録した。</p> <p>主要解析として、アトモキセチン 45 mg とフェンテルミンの DRQ-S Liking スコアの最大値を ANOVA を用いて比較した。投与群間の対比較は ANOVA モデルの最小二乗平均を用いた。</p> <p>安全性に関しては、投与群ごとに有害事象を要約した。</p>
実施医療機関	米国の 1 施設で 1 名の治験責任医師が実施した。
治験実施期間	20 年 月 ~ 20 年 月

2 被験者の内訳

治験期間 I に 98 例をスクリーニングし、44 例を選択基準不適合などの理由で除外した。54 例のうち 8 例を治験期間 II に組入れ、46 例を治験期間 III に無作為化した。治験期間 III では 40 例（男性 32 例、女性 8 例）が複数の用量投与と評価期間を完了した。



[CSR 図 LYBO.4.1.]

図 1 被験者の内訳

46 例を無作為に割付けたが、クロスオーバー法による比較のため中止例の 6 例を除外した 40 例を有効性解析対象集団とした。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 43 例とした。

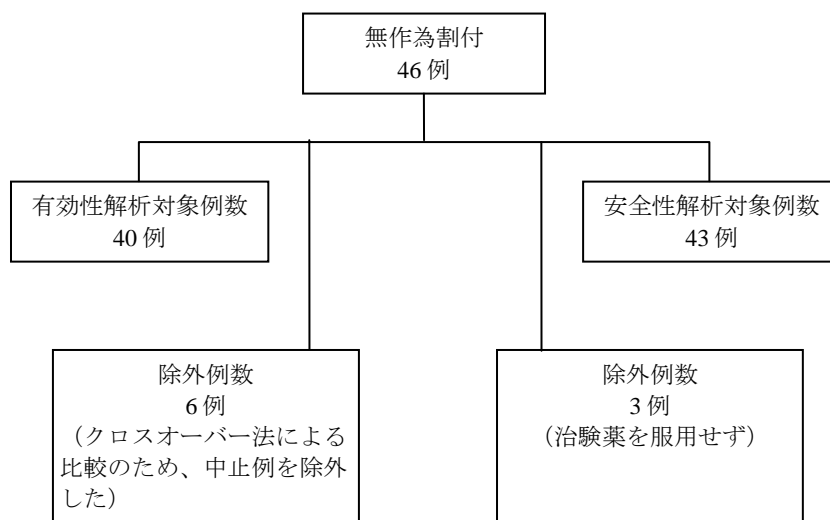


図2 LYBO試験の有効性及び安全性解析対象集団

3 被験者の背景

治験期間 III の無作為化例の人口統計学的特性の要約を表 1 に示す。被験者は主にアフリカ系の男性で、年齢は 32.0 歳から 53.9 歳の範囲であった。

表 1 被験者の人口統計学的特性（治験期間 III）

項目	無作為化例数 (N=46)
性別：例数 (%)	
女性	11 (23.9)
男性	35 (76.2)
人種：例数 (%)	
アフリカ系	44 (95.7)
白色人種	1 (2.2)
東/東南アジア人	1 (2.2)
年齢（歳）	
平均値	41.81
中央値	41.63
標準偏差	4.79
最小値	32.04
最大値	53.87

[CSR表 LYBO.4.1.]

4 乱用可能性の評価

4.1 評価方法

薬物乱用経験のある成人を対象に、アトモキセチン、米国麻薬取締局の規制分類で Schedule II に該当するメチルフェニデート、Schedule IV に該当するフェンテルミン、規制対象外であるデシプラミン及びプラセボをそれぞれ異なる日に投与し、アトモキセチンの乱用物質としての嗜好性を評価した。

乱用可能性を評価する指標として、Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQ-S) visual analog scale を用いた。DRQ-S は 3 つのサブスケール (Liking、Disliking、Feeling) からなる尺度で、1 (not at all) から 29 (an awful lot) までの目盛り上で評価する。このうち、“Do you like the drug effects you are feeling now?” の質問への回答を示す DRQ-S-Liking スコアを主要評価項目とし、DRQ-S-Disliking スコア、DRQ-S-Feeling スコア、及び観察者が評価する DRQ-O を副次的評価項目とした。

その他、ARCI の各サブスケール、Drug Identification Questionnaire (DIQ) 、Specific Drug Effect Questionnaire (SDEQ) の被験者評価版 (SDEQ-S) 及び観察者評価版 (SDEQ-O) 、Treatment Enjoyment Assessment Questionnaire (TEAQ) も副次的評価項目として用いた。評価は、治験薬投与前、治験薬投与後 1、1.5、2、3、4、5、6 時間の時点で行い、投与後のスコア最大値を他剤との比較に用いた。

4.2 主要評価項目

主要評価項目とした DRQ-S-Liking スコアの投与後 6 時間までの最大値と投与群間の解析結果を表 2 に示す。アトモキセチンの全用量はメチルフェニデート及びフェンテルミンより統計学的に有意にスコアが低く、統計学的に有意に嗜好性が少ないことが示された。デシプラミンとの比較では、アトモキセチン 180 mg 投与後のスコアはデシプラミン 100 mg 投与に比し統計学的に有意に低かったが、その他の用量ではデシプラミンと統計学的に有意な差は見られなかった。また、プラセボとの比較では、アトモキセチンとプラセボのスコアに統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2 DRQ-S Liking スコア

投与群	6 時間までの最大値			p 値*						
	N	平均	SD	vs PLC	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLC	40	3.5	5.6	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	6.6	9.0	0.022	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	4.3	6.0	0.562	0.086	-	-	-	-	-
MPH_90	40	10.6	10.2	<0.001	0.003	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	8.6	9.7	<0.001	0.130	0.001	0.130	-	-	-
ATX_45	40	5.2	7.4	0.211	0.295	0.501	<0.001	0.011	-	-
ATX_90	40	4.2	6.7	0.600	0.076	0.955	<0.001	0.001	0.466	-
ATX_180	40	3.7	5.4	0.881	0.032	0.667	<0.001	<0.001	0.270	0.708
Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.821										
Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.296										

PLC : プラセボ、DMI, D : デシプラミン、MPH, M : メチルフェニデート、PHN, PH : フェンテルミン、ATX, A : アトモキセチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

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

[CSR 表 LYBO.4.2.]

4.3 副次的評価項目

観察者が評価する DRQ-O-Liking スコアの結果は DRQ-S-Liking スコアの結果と一致しており、アトモキセチンが乱用の可能性を有さないことを裏付けていた。また、DRQ-S-Disliking 及び DRQ-O-Disliking スコアから、高用量のアトモキセチン投与には嫌悪感が認められ、嗜好性とは異なる効果が示唆された。乱用可能性の評価尺度を用いた比較の結果、総合的にアトモキセチンは乱用の可能性はないと考えられた。

多幸福感の尺度である ARCI-MBG (euphoria) サブスケールの投与後 6 時間までの最大値と投与群間の解析結果を表 3 に示す。メチルフェニデート及びフェンテルミンのスコアは、アトモキセチンの各用量、デシプラミンの各用量及びプラセボより統計学的に有意に高かった。

表 3 ARCI-MBG (euphoria) スコア

投与群	6 時間までの最大値			p 値						
	N	平均	SD	vs PLC	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLC	40	0.9	2.5	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	1.4	3.3	0.395	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	1.2	2.6	0.610	0.734	-	-	-	-	-
MPH_90	40	4.1	4.8	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	4.2	5.2	<0.001	<0.001	<0.001	0.966	-	-	-
ATX_45	40	1.1	3.2	0.734	0.610	0.865	<0.001	<0.001	-	-
ATX_90	40	2.1	4.2	0.057	0.288	0.161	<0.001	<0.001	0.117	-
ATX_180	40	1.5	3.0	0.350	0.932	0.671	<0.001	<0.001	0.552	0.329
Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.266										
Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.760										

PLC : プラセボ、DMI, D : デシプラミン、MPH, M : メチルフェニデート、PHN, PH : フェンテルミン、ATX, A : アトモキセチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

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

[CSR 表 LYBO.4.8.]

中枢興奮作用の尺度である ARCI-Amphetamine 及び ARCI-BG (stimulant) サブスケールの投与 6 時間後までの最大値と解析結果をそれぞれ表 4 及び表 5 に示す。メチルフェニデート、フェンテルミン及びアトモキセチン 90 mg がプラセボより統計学的に有意に高かった。メチルフェニデート及びフェンテルミンのスコアは、アトモキセチンの各用量、デシプラミンの各用量及びプラセボより統計学的に有意に高かった。アトモキセチン 90 mg 投与の両サブスケールは、プラセボとの比較では統計学的に有意に高かったが、メチルフェニデート及びフェンテルミンとの比較では、アトモキセチンによる変化は統計学的に有意に低かった。

表 4 ARCI-Amphetamine スコア

投与群	6 時間までの最大値			p 値						
	N	平均	SD	vs PLA	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLA	40	1.0	2.0	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	1.2	2.0	0.581	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	1.1	2.2	0.730	0.836	-	-	-	-	-
MPH_90	40	2.9	2.7	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	2.9	3.1	<0.001	<0.001	<0.001	1.00	-	-	-
ATX_45	40	1.1	2.1	0.730	0.836	1.00	<0.001	<0.001	-	-
ATX_90	40	1.7	2.6	0.039	0.130	0.086	0.002	0.002	0.086	-
ATX_180	40	1.3	2.0	0.302	0.629	0.491	<0.001	<0.001	0.491	0.302
Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.217										
Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.707										

PLC : プラセボ、DMI, D : デシプラミン、MPH, M : メチルフェニデート、PHN, PH : フェンテルミン、ATX, A : アトモキセチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

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

[CSR 表 LYBO.4.9.]

表 5 ARCI-BG (stimulant) スコア

投与群	6時間までの最大値			p 値						
	N	平均	SD	vs PLA	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLA	40	4.4	0.8	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	4.8	1.7	0.205	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	4.6	1.7	0.446	0.612	-	-	-	-	-
MPH_90	40	6.0	2.4	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	6.1	2.4	<0.001	<0.001	<0.001	0.800	-	-	-
ATX_45	40	4.8	1.6	0.205	1.00	0.612	<0.001	<0.001	-	-
ATX_90	40	5.1	2.0	0.018	0.272	0.109	0.003	0.001	0.272	-
ATX_180	40	4.8	1.7	0.151	0.866	0.498	<0.001	<0.001	0.866	0.352
Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.170										
Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.956										

PLC : プラセボ、DMI, D : デシプラミン、MPH, M : メチルフェニデート、PHN, PH : フェンテルミン、ATX, A : アトモキセチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

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

[CSR 表 LYBO.4.10.]

不快な作用を示す ARCI-LSD (dysphoria) サブスケールの投与 6 時間後までの最大値と解析結果を表 6 に示す。メチルフェニデート、フェンテルミン、及びアトモキセチン 90 mg のスコアは、プラセボに比し統計学的に有意に高かった。最も高いスコアを示したのはメチルフェニデートであり、他のすべての投与群よりも統計学的に有意に高かった。

表 6 ARCI-LSD (dysphoria) スコア

投与群	6時間までの最大値			p 値						
	N	平均	SD	vs PLA	vs D_100	vs D_200	vs M_90	vs PH_60	vs A_45	vs A_90
PLA	40	4.1	0.5	-	-	-	-	-	-	-
DMI_100	40	4.4	0.8	0.311	-	-	-	-	-	-
DMI_200	40	4.3	0.8	0.407	0.854	-	-	-	-	-
MPH_90	40	5.8	2.4	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-
PHN_60	40	5.0	1.6	0.002	0.035	0.022	0.002	-	-	-
ATX_45	40	4.5	1.1	0.141	0.645	0.519	<0.001	0.098	-	-
ATX_90	40	4.8	1.8	0.010	0.118	0.081	<0.001	0.581	0.269	-
ATX_180	40	4.6	1.0	0.081	0.461	0.357	<0.001	0.168	0.782	0.407
Linear Trend ATX (プラセボを含む) p 値**=0.097										
Linear Trend ATX (プラセボを含まず) p 値**=0.952										

PLC : プラセボ、DMI, D : デシプラミン、MPH, M : メチルフェニデート、PHN, PH : フェンテルミン、ATX, A : アトモキセチン

* 投与群間の対比較は ANOVA モデルを用いた。

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

[CSR 表 LYBO.4.11.]

ARCI サブスケールを用いたアトモキセチン投与による反応の検討結果から、アトモキセチンが中枢興奮薬の特性を有することを示唆する所見は得られなかった。

TEAQ を用いて服薬の楽しさ (Treatment Enjoyment) を評価したところ、薬物乱用経験者は再度服薬を楽しみたい薬剤のひとつとしてメチルフェニデートを選択した。SDEQ-S 及び SDEQ-O の評価では、すべての用量に高頻度に認められたアトモキセチンに特有の薬剤効果はゆったり感 (Feeling relaxed) であった。副次的評価として、DRQ-S Liking スコアにおいて持ち越し効果 (Carryover effects) を評価したところ、残留効果は統計学的に有意ではなかった。したがって、持ち越し効果の潜在的な影響は無視できる

程度と考えられた。乱用可能性評価において、アトモキセチンは被験者自身の主観的な評価で中枢興奮性の効果は認められず、フェンテルミン (Schedule IV) 又はメチルフェニデート (Schedule II) に比し、嗜好性が低いことが示された。更に、アトモキセチン投与時の被験者自身の感覚 (Feeling) は、米国で薬物規制法による規制を受けず、重大な乱用の可能性がないことから長く使用されてきている三環系抗うつ薬のデシプラミンと同様であった。

全体として、本試験から FDA が薬物規制法による規制を受けない薬剤としてアトモキセチンを承認したことを裏付ける一貫した結果が得られた。

5 安全性

本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。アトモキセチン 45 mg 投与の 1 例が異常高熱 (実際の用語: 高熱) により本試験を中止した。治験担当医師はこの高熱は治験薬とは因果関係がないと判断した。

治験中に発現した有害事象 (TEAE) の一覧を器官分類別に表 7 に示す。全体として、高い頻度で見られた有害事象 (発現率 10% 以上) は、ゆったり感 (33.4%)、傾眠 (29.0%)、頻脈 NOS (19.9%)、口内乾燥 (13.2%)、起立性低血圧 (17.6%)、血圧上昇 (17.3%)、頭痛 (12.3%)、多幸気分 (12.0%)、悪心 (11.7%)、浮動性めまい (11.4%) 及び錯感覚 (10.0%) であった。有害事象は概して軽度又は中等度であった。

表 7 有害事象の器官分類別発現率の一覧（治験期間 III）

器官別分類 有害事象	System Organ Class Event	PLC N=43 (%)	MPH 90mg N=42 (%)	PHN 60mg N=43 (%)	DMI 100mg N=43 (%)	DMI 200mg N=43 (%)	ATX 45mg N=43 (%)	ATX 90mg N=42 (%)	ATX 180mg N=42 (%)	TOTAL (%)
心臓障害	Cardiac Disorders									
頻脈NOS**	Tachycardia NOS	20.9	23.8	18.6	18.6	20.9	25.6	14.3	16.7	19.9
動悸	Palpitations	0.0	14.3	7.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6
徐脈NOS**	Bradycardia NOS	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
心粗動	Cardiac flutter	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
耳および迷路障害	Ear and Labyrinth Disorders									
聴覚過敏	Hyperacusis	0.0	2.4	4.7	2.3	2.3	0.0	2.4	2.4	2.1
聴覚障害	Hearing impaired	0.0	2.4	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.6
耳垢栓塞	Cerumen impaction	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
耳痛	Ear pain	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
耳閉感**	Sensation of block in ear	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
耳鳴	Tinnitus	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
眼障害	Eye Disorders									
流涙増加	Lacrimation increased	0.0	7.1	2.3	4.7	2.3	0.0	11.9	4.8	4.1
霧視	Vision blurred	2.3	11.9	4.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3
視覚障害NOS**	Visual disturbance NOS	0.0	0.0	0.0	0.0	4.7	0.0	0.0	2.4	0.9
眼精疲労	Asthenopia	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
眼の赤み**	Eye redness	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.3
胃腸障害	Gastrointestinal Disorders									
口内乾燥	Dry mouth	4.7	38.1	16.3	7.0	14.0	7.0	11.9	7.1	13.2
悪心	Nausea	2.3	21.4	11.6	7.0	9.3	11.6	14.3	16.7	11.7
消化不良	Dyspepsia	4.7	16.7	11.6	7.0	7.0	4.7	7.1	9.5	8.5
上腹部痛	Abdominal pain upper	0.0	2.4	2.3	0.0	0.0	0.0	4.8	2.4	1.5
便秘	Constipation	0.0	0.0	2.3	0.0	2.3	0.0	2.4	4.8	1.5
鼓腸	Flatulence	0.0	9.5	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	1.5
嘔吐NOS**	Vomiting NOS	0.0	2.4	0.0	2.3	0.0	0.0	7.1	0.0	1.5
舌障害NOS**	Tongue disorder NOS	0.0	4.8	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9
腹痛NOS**	Abdominal pain NOS	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.6

(続く)

表 7 有害事象の器官分類別発現率の一覧（治験期間 III）（続き）

器官別分類 有害事象	System Organ Class Event	PLC N=43 (%)	MPH 90mg N=42 (%)	PHN 60mg N=43 (%)	DMI 100mg N=43 (%)	DMI 200mg N=43 (%)	ATX 45mg N=43 (%)	ATX 90mg N=42 (%)	ATX 180mg N=42 (%)	TOTAL (%)
胃腸障害（続き）	Gastrointestinal Disorders (Continued)									
おくび	Eructation	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.6
軟便**	Loose stools	0.0	2.4	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
流涎過多	Salivary hypersecretion	0.0	2.4	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.6
下痢NOS**	Diarrhoea NOS	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.3
硬便	Faeces hard	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.3
口の感覚鈍麻	Hypoesthesia oral	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
全身障害および投与局所様態	General Disorders and Administration Site Conditions									
ゆったり感	Feeling of relaxation	25.6	40.5	37.2	32.6	37.2	32.6	26.2	35.7	33.4
不活発	Sluggishness	2.3	7.1	4.7	7.0	16.3	4.7	7.1	11.9	7.6
活力増進	Energy increased	2.3	19.0	9.3	7.0	4.7	0.0	9.5	4.8	7.0
異常感	Feeling abnormal	0.0	7.1	0.0	2.3	9.3	4.7	2.4	7.1	4.1
疲労	Fatigue	2.3	7.1	2.3	2.3	4.7	4.7	4.8	2.4	3.8
悪寒**	Rigors	2.3	0.0	7.0	2.3	2.3	2.3	4.8	9.5	3.8
熱感	Feeling hot	0.0	2.4	4.7	0.0	4.7	2.3	2.4	7.1	2.9
びくびく感	Feeling jittery	2.3	14.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1
予想外の薬剤治療効果**	Unexpected therapeutic drug effect	0.0	2.4	2.3	0.0	7.0	0.0	2.4	2.4	2.1
胸痛	Chest pain	0.0	0.0	2.3	2.3	0.0	0.0	2.4	2.4	1.2
胸部不快感	Chest discomfort	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.6
無力症	Asthenia	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
歩行異常**	Gait abnormal	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
異常高熱	Hyperpyrexia	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.3
嗜眠	Lethargy	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.3
異物感NOS**	Sensation of foreign body NOS	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
感染症および寄生虫症	Infections and Infestations									
せつ	Furuncle	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.3

（続く）

表 7 有害事象の器官分類別発現率の一覧（治験期間 III）（続き）

器官別分類 有害事象	System Organ Class Event	PLC N=43 (%)	MPH 90mg N=42 (%)	PHN 60mg N=43 (%)	DMI 100mg N=43 (%)	DMI 200mg N=43 (%)	ATX 45mg N=43 (%)	ATX 90mg N=42 (%)	ATX 180mg N=42 (%)	TOTAL (%)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, Poisoning and Procedural Complications									
低体温	Hypothermia	2.3	0.0	2.3	2.3	2.3	0.0	0.0	2.4	1.5
臨床検査	Investigations									
血圧上昇	Blood pressure increased	25.6	28.6	9.3	11.6	14.0	23.3	14.3	11.9	17.3
心拍数不整	Heart rate irregular	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.3
尿量増加	Urine output increased	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
代謝および栄養障害	Metabolism and Nutrition Disorders									
食欲減退NOS**	Appetite decreased NOS	0.0	7.1	4.7	4.7	2.3	0.0	2.4	0.0	2.6
空腹	Hunger	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders									
関節痛	Arthralgia	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	2.4	0.6
単径部痛	Groin pain	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.6
筋力低下NOS**	Muscle weakness NOS	0.0	0.0	2.3	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.6
重感	Sensation of heaviness	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.6
背部痛	Back pain	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.3
筋攣縮	Muscle twitching	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.3
神経系障害	Nervous System Disorders									
傾眠	Somnolence	20.9	14.3	18.6	39.5	39.5	27.9	33.3	38.1	29.0
頭痛	Headache	7.0	16.7	9.3	14.0	16.3	4.7	11.9	19.0	12.3
浮動性めまい	Dizziness	9.3	19.0	7.0	9.3	11.6	11.6	9.5	14.3	11.4
錯感覚	Paraesthesia	2.3	14.3	16.3	9.3	7.0	4.7	16.7	9.5	10.0
感覚障害NOS**	Sensory disturbance NOS	2.3	14.3	9.3	2.3	7.0	7.0	9.5	2.4	6.7
味覚異常	Dysgeusia	4.7	11.9	9.3	7.0	4.7	2.3	4.8	2.4	5.9
うなづき**	Nodding of head	2.3	2.4	2.3	4.7	9.3	4.7	2.4	7.1	4.4
振戦	Tremor	2.3	7.1	9.3	0.0	2.3	4.7	4.8	0.0	3.8
構語障害	Dysarthria	0.0	9.5	4.7	2.3	2.3	2.3	0.0	4.8	3.2
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	2.3	4.8	4.7	0.0	2.3	0.0	0.0	2.4	2.1
嗅覚錯誤	Parosmia	4.7	2.4	0.0	0.0	0.0	2.3	2.4	2.4	1.8
鎮静	Sedation	2.3	2.4	0.0	2.3	0.0	2.3	2.4	0.0	1.5

(続く)

表 7 有害事象の器官分類別発現率の一覧（治験期間 III）（続き）

器官別分類 有害事象	System Organ Class Event	PLC N=43 (%)	MPH 90mg N=42 (%)	PHN 60mg N=43 (%)	DMI 100mg N=43 (%)	DMI 200mg N=43 (%)	ATX 45mg N=43 (%)	ATX 90mg N=42 (%)	ATX 180mg N=42 (%)	TOTAL (%)
神経系障害（続き）	Nervous System Disorders (Continued)									
体位性めまい	Dizziness postural	0.0	2.4	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.6
蟻走感	Formication	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.3
記憶障害	Memory impairment	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
麻痺NOS**	Paralysis NOS	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.3
精神障害	Psychiatric Disorders									
多幸気分	Euphoric mood	9.3	31.0	23.3	7.0	4.7	7.0	4.8	9.5	12.0
不眠症	Insomnia	9.3	2.4	20.9	2.3	2.3	4.7	0.0	2.4	5.6
言葉もれ	Logorrhoea	2.3	19.0	2.3	4.7	2.3	2.3	0.0	0.0	4.1
神経過敏	Nervousness	0.0	19.0	4.7	0.0	0.0	4.7	4.8	0.0	4.1
不安	Anxiety	0.0	16.7	7.0	4.7	2.3	0.0	0.0	0.0	3.8
活動性低下	Decreased activity	0.0	14.3	2.3	0.0	2.3	0.0	0.0	4.8	2.9
錯乱状態	Confusional state	0.0	2.4	2.3	0.0	2.3	2.3	0.0	4.8	1.8
抑うつ気分	Depressed mood	0.0	4.8	0.0	0.0	4.7	0.0	2.4	2.4	1.8
幻視	Hallucination, visual	2.3	0.0	2.3	2.3	0.0	2.3	2.4	2.4	1.8
過覚醒	Hypervigilance	2.3	2.4	4.7	2.3	2.3	0.0	0.0	0.0	1.8
易刺激性	Irritability	0.0	2.4	4.7	0.0	2.3	0.0	2.4	2.4	1.8
気分変動NOS**	Mood alteration NOS	0.0	2.4	2.3	2.3	2.3	0.0	2.4	0.0	1.5
不相应な情動	Inappropriate affect	2.3	4.8	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	1.2
落ち着きのなさ	Restlessness	0.0	2.4	4.7	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	1.2
社会逃避行動	Social avoidant behaviour	2.3	2.4	0.0	0.0	4.7	0.0	0.0	0.0	1.2
妄想症	Paranoia	0.0	2.4	2.3	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.9
感情不安定	Affect lability	0.0	2.4	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
異常な夢	Abnormal dreams	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
激越	Agitation	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
怒り	Anger	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
不安障害	Anxiety disorder	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
精神緩慢	Bradyphrenia	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
うつ病	Depression	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
幻覚NOS**	Hallucination NOS	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3

(続く)

表 7 有害事象の器官分類別発現率の一覧（治験期間 III）（続き）

器官別分類 有害事象	System Organ Class Event	PLC N=43 (%)	MPH 90mg N=42 (%)	PHN 60mg N=43 (%)	DMI 100mg N=43 (%)	DMI 200mg N=43 (%)	ATX 45mg N=43 (%)	ATX 90mg N=42 (%)	ATX 180mg N=42 (%)	TOTAL (%)
精神障害（続き）	Psychiatric Disorders (Continued)									
触覚性幻覚	Hallucination, tactile	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.3
気分動揺	Mood swings	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
悪夢	Nightmare	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.3
睡眠障害 NOS**	Sleep disorder NOS	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
腎および尿路障害	Renal and Urinary Disorders									
排尿困難	Dysuria	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	2.3	2.4	9.5	2.1
頻尿	Pollakiuria	2.3	2.4	2.3	2.3	0.0	0.0	2.4	0.0	1.5
排尿躊躇	Urinary hesitation	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.3
生殖系および乳房障害	Reproductive System and Breast Disorders									
月経困難症	Dysmenorrhoea*	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	1.2
膺分泌物	Vaginal discharge*	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	0.0	1.2
膺部臭	Vaginal odour*	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders									
鼻漏	Rhinorrhoea	4.7	7.1	4.7	0.0	2.3	4.7	4.8	0.0	3.5
鼻閉	Nasal congestion	0.0	2.4	0.0	2.3	0.0	2.3	2.4	0.0	1.2
咳嗽	Cough	0.0	2.4	2.3	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9
咽喉乾燥	Dry throat	0.0	2.4	2.3	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.9
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	2.3	2.4	0.0	0.9
呼吸困難	Dyspnoea	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.6
あくび	Yawning	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	2.4	0.6
嗄声**	Hoarseness	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.3
過換気	Hyperventilation	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
鼻道刺激感**	Nasal passage irritation	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
副鼻腔分泌過多	Paranasal sinus hypersecretion	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.3
湿性咳嗽	Productive cough	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.3
副鼻腔痛**	Sinus pain	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
くしゃみ	Sneezing	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.3

（続く）

表 7 有害事象の器官分類別発現率の一覧（治験期間 III）（続き）

器官別分類 有害事象	System Organ Class Event	PLC N=43 (%)	MPH 90mg N=42 (%)	PHN 60mg N=43 (%)	DMI 100mg N=43 (%)	DMI 200mg N=43 (%)	ATX 45mg N=43 (%)	ATX 90mg N=42 (%)	ATX 180mg N=42 (%)	TOTAL (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (続き)	Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders (Continued)									
頻呼吸	Tachypnoea	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
咽喉刺激感	Throat irritation	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
皮膚および皮下組織障害	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders									
多汗**	Sweating increased	2.3	9.5	7.0	2.3	0.0	0.0	0.0	4.8	3.2
そう痒症	Pruritus	0.0	0.0	4.7	7.0	2.3	0.0	2.4	2.4	2.3
立毛	Piloerection	0.0	2.4	0.0	2.3	0.0	0.0	2.4	2.4	1.2
冷汗	Cold sweat	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
瘢痕	Scar	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
外科および内科処置	Surgical and Medical Procedures									
患者隔離	Patient isolation	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.3
血管障害	Vascular Disorders									
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	11.6	16.7	23.3	16.3	20.9	14.0	9.5	28.6	17.6
潮紅	Flushing	0.0	2.4	2.3	2.3	0.0	0.0	2.4	2.4	1.5
高血圧NOS**	Hypertension NOS	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.3
末梢冷感	Peripheral coldness	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3

略語：ATX=アトモキセチン、DMI=デシプラミン、MPH=メチルフェニデート、NOS=特定不能、PLC=プラセボ。

解析対象集団：すべての無作為化症例 各投与群の N は治験薬を投与した例数

Total カラムの症例数(341) は各投与群の症例の合計

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

[CSR Table LYBO.4.21]

6 まとめ

LYBO 試験の主要目的は、アトモキセチンの自覚的な多幸感をもたらす効果の有無をプラセボ、メチルフェニデート、フェンテルミン及びデシプラミンと比較することにより評価することである。

21～55 歳の中枢興奮薬の乱用歴を有する成人被験者を対象として、アトモキセチン、メチルフェニデート、フェンテルミン、デシプラミン又はプラセボを 16～32 日間投与した。その結果、主要評価項目とした Drug Rating Questionnaire-Subject の嗜好性において、アトモキセチンの全用量はメチルフェニデート及びフェンテルミンより統計学的に有意にスコアが低く、統計学的に有意に嗜好性が少ないことが示された。デシプラミンとの比較では、アトモキセチン 180 mg 投与後のスコアはデシプラミン 100 mg 投与に比し統計学的に有意に低かったが、その他の用量ではデシプラミンと統計学的に有意な差は見られなかった。また、プラセボとの比較では、アトモキセチンとプラセボのスコアに統計学的に有意な差は認められなかった。

以上、アトモキセチンには自覚的な多幸感をもたらす効果は認められなかった。また、アトモキセチンの忍容性は良好であった。

B4Z-US-LYBP 試験

不安障害を併存する注意欠陥／多動性障害の小児及び青少年患者を対象とした
アトモキセチンの無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

1 治験デザイン及び計画の概要

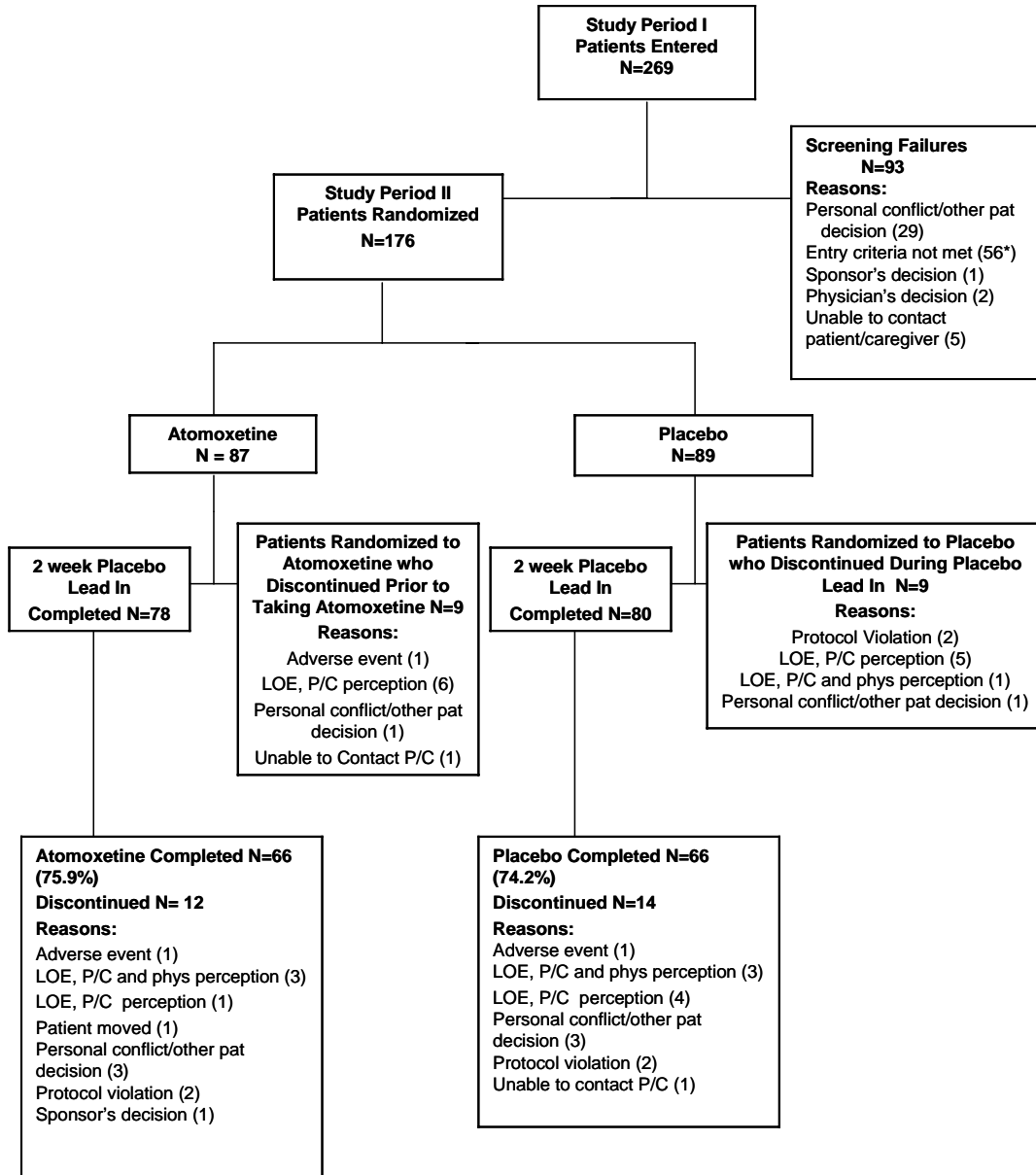
<p>目的</p>	<p>1. 主要目的 約 12 週間の二重盲検試験により、ADHD RS-IV-Parent : Inv 及び Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) を尺度として評価した小児・青少年の注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) 並びに不安障害の徴候及び症状に対するアトモキセチンの軽減効果をプラセボと比較する。</p> <p>2. 副次的目的 治験の副次的目的を以下に示す：</p> <p>(1) Child Health Questionnaire-Parent-Completed Full Length (CHQ-PF50) の変化に関する親の報告と Family Assessment Measure Version III (FAM-III) を用いて評価した AD/HD 及び不安障害を有する小児・青少年の心理社会的機能の改善において、アトモキセチンはプラセボよりも優れるという仮説を検証する。</p> <p>(2) 概括重症度 (CGI-O-S) 及び概括改善度 (CGI-O-I) スケールを用いて評価した患者の AD/HD 及び不安障害の症状をアトモキセチンが改善するという仮説を検証する。</p> <p>(3) Life Participation Scale for ADHD-Revised (LPS-ADHD-R) を用いて評価した社会的、情動的、認知、教育、及び友好関係に関する機能の改善において、アトモキセチンはプラセボよりも優れるという仮説を検証する。</p> <p>(4) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptom Checklist-4-Behavior (ADHD-SC4) を用いて評価した AD/HD、反抗挑戦性障害 (ODD) 及び行為障害 (CD) の行動症状の軽減において、アトモキセチンはプラセボよりも優れるという仮説を検証する。</p> <p>(5) 小児・青少年の不安障害を併存する AD/HD 患者において、General Impressions Scale-Child (GIS-C) 及び General Impressions Scale-Parent (GIS-P) を用いて評価した症状の変化をアトモキセチン投与群とプラセボ投与群の間で比較する。</p> <p>(6) Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC) を用いて評価した不安障害の徴候及び症状の軽減において、アトモキセチンはプラセボよりも優れるという仮説を検証する。</p> <p>(7) 総 1 日投与量が最高 1.8 mg/kg/日までのアトモキセチンの安全性及び忍容性を評価する</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>不安障害を伴う小児・青少年の AD/HD 患者を対象とするアトモキセチンの第 3b 相、多施設共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照臨床試験</p>
<p>試験方法</p>	<p>治験期間 I：スクリーニング期間。約 2 週間のプラセボ lead-in 期間を経て適格とされた患者を治験期間 I の終了時に無作為割付した。 治験期間 II：無作為割付患者を約 12 週間のプラセボ対照二重盲検試験に組み入れ、アトモキセチンカプセル又はプラセボカプセルを投与した。</p>
<p>目標症例数</p>	<p>計画：約 180 例 (アトモキセチン群 90 例；プラセボ群 90 例) 無作為割付：アトモキセチン群 87 例、プラセボ群 89 例 二重盲検試験完了：アトモキセチン群 66 例、プラセボ群 66 例</p>

<p>主な選択基準</p>	<p>(1) 同意取得時に 8 歳以上、18 歳未満の小児又は青少年期の患者 (2) DSM-IV の AD/HD 基準を満たし、少なくとも以下の 1 つの不安障害を有する患者：分離不安障害、全般性不安障害、又は社会恐怖 (3) 以下の基準に適格である患者 ・ 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 ・ 投与開始前の小児不安評価スケール（PARS）総スコアが 15 点以上 (4) 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 (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) 正常知能を有すると治験責任医師が判断した患者、及び IQ テストを実施した場合はスコアが 70 以上の患者</p>
<p>主な除外基準</p>	<p>(1) 外傷後ストレス障害、パニック障害、又は特定の恐怖症と診断された患者 (2) DSM-IV により強迫性障害と診断された、又は小児の Yale-Brown 強迫スケールのスコアが 15 点以上の患者 (3) 治験参加前 30 日以内に未承認薬の投与を受けた患者 (4) 登録時に体重が 20 kg 未満又は 90 kg 以上の患者 (5) 双極 I 型又は II 型障害の病歴、精神病の病歴、もしくは広汎性発達障害の既往歴を有する患者 (6) 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 (7) 痙攣性疾患の病歴を有する、又は抗痙攣剤の投与を受けている患者 (8) 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 (9) 重度のアレルギーを有する患者 (10) 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 (11) アルコール又は薬物乱用歴のある患者 (12) 高血圧症の病歴を有する患者</p>
<p>治験薬、用量及び投与方法</p>	<p>治験薬： アトモキセチン 2.5、5、10、20、25、40 mg カプセル、及び外観が識別不能なプラセボカプセル</p> <p>用量及び投与方法： 治験薬は朝及び午後又は夕方の 2 回に分けて投与した。アトモキセチンは開始用量として最初の 3 日間に 0.8 mg/kg/日を投与した後、目標用量の 1.2 mg/kg/日に増量した。最大投与量を 1.8 mg/kg/日とした。</p>
<p>投与期間</p>	<p>約 12 週間</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性</p> <p>1. 主要評価項目 有効性の主要評価項目は、ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及び PARS 総スコアを用いたベースラインから最終観察時（LOCF 法）までの平均変化量とした。</p> <p>2. 副次的評価項目 CHQ-PF50 Psychosocial Summary 及びコンセプトスコア；概括重症度；概括改善度；ADHD RS-IV-Parent : Inv の不注意サブスケール及び多動性－衝動性サブスケール</p> <p>安全性 治験期間中に新たに発現又は開始時より悪化した有害事象（TEAE）、臨床検査値、バイタルサイン（身長・体重を含む）、心電図</p>

解析方法	<p>主要有効性評価項目を、PARS 総スコア及び ADHD RS-IV-Parent-Inv 総スコアとした。これらの各評価項目に関する主要有効性解析は、治験期間 II におけるベースラインから last-observation-carried forward (LOCF) 法による最終観察時までの、スコアの平均変化量に関する共分散分析 (ANCOVA) を用いた。ANCOVA モデルには、ベースライン値、治療、及び併合した治験実施医療機関に関する項を含んだ。約 2 週間の盲検化プラセボ lead-in 期間中に PARS 総スコアが 25%以上低下しなかった患者を適格患者と分類し、主要解析は適格患者のみを対象とした。本治験の症例数は、PARS のベースラインから最終観察時までの平均変化量における 3 点以上 (SD=6) の投与群間の差を 80%以上の検出力で検出することができるものとした。</p>
実施医療機関	<p>本治験は米国内の 14 施設において 14 名の治験責任医師が参加した。</p>
治験実施期間	<p>20 年 月 日～20 年 月 日</p>

2 症例の内訳

組入れ例数、無作為割付例数、及び治験完了例数の内訳を図 1 に示す。269 例を本治験に組み入れ、アトモキシチン投与群に 87 例、プラセボ群に 89 例の計 176 例が無作為割付した。治験完了例数は 132 例であり、治験中止の例数及び理由は両群で類似していた。最も多い中止理由は効果不十分、患者のコンフリクト、患者又は代諾者の意思であった。



略語： LOE = 効果不十分、Pat = 患者、P/C = 患者/代諾者、phys = 治験担当医師

図 1 症例の内訳

[CSR表 LYBP.10.1.]

治験中止の理由を投与群別に表 1 に示す。治験完了例数は両群共に 66 例であり、中止理由に投与群間の差を認めなかった。

表 1 中止理由の内訳

中止理由	アトモキセチン群 (N=87)	プラセボ群 (N=89)	合計 (N=176)	p 値*
	n (%)	n (%)	n (%)	
有害事象	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (1.7)	0.619
患者の転居	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0.494
患者/代諾者との連絡不能	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	1.000
依頼者の判断	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0.494
医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
個人的コンフリクト又は患者/代諾者の意思	4 (4.6)	4 (4.5)	8 (4.5)	1.000
治験実施計画書違反	2 (2.3)	4 (4.5)	6 (3.4)	0.682
選択基準不適合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
効果不十分、患者/代諾者の判断	7 (8.0)	9 (10.1)	16 (9.1)	0.794
効果不十分、患者/代諾者及び医師の判断	3 (3.4)	4 (4.5)	7 (4.0)	1.000
治験期間 II 完了	66 (75.9)	66 (74.2)	132 (75.0)	0.862

* 解析は Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYBP.10.1.]

無作為割付 176 例のうち、Lead-in 期間にアトモキセチン群 9 例、プラセボ群 9 例の計 18 例が脱落した。有効性解析対象集団は治験薬投与後の有効性評価の観測値が得られなかった 2 例を除く 156 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 157 例とした。

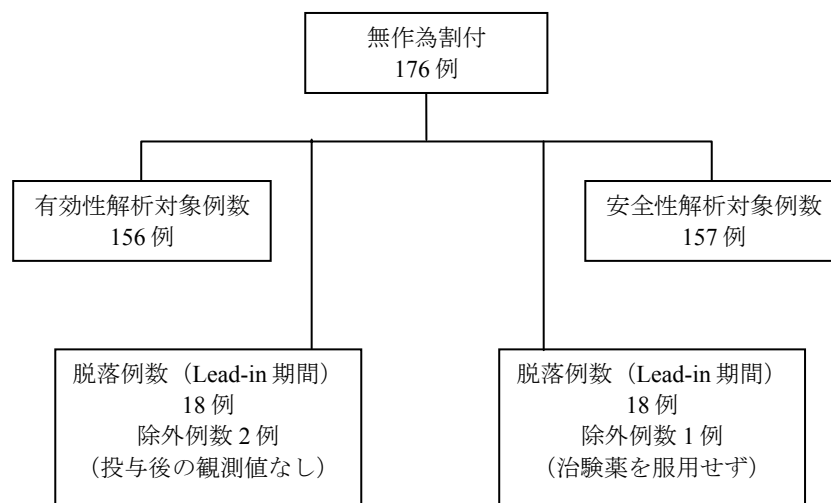


図 2 LYBP 試験の有効性及び安全性解析対象集団

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及びその他の患者特性を表 2 及び表 3 に示す。176 例のうち男性が 114 例 (64.8%)、女性が 62 例 (35.2%) であり、アトモキセチン群及びプラセボ群との間の患者特性に差は認められなかった。

表 2 患者背景

項目		アトモキセチン群		プラセボ群		p 値*
		N	%	N	%	
性別	女性	33	37.93%	29	32.58%	0.529
	男性	54	62.07%	60	67.42%	
CY2D6 遺伝子型	通常代謝	82	95.35%	77	89.53%	0.248
	低代謝	4	4.65%	9	10.47%	
DSM-IV AD/HD サブタイプ	多動性-衝動性優勢型	1	1.15%	1	1.12%	0.930
	不注意優勢型	20	22.99%	22	24.72%	
	混合型	66	75.86%	66	74.16%	
AD/HD 家族歴-父	有	25	28.74%	26	29.21%	0.820
	無	53	60.92%	51	57.30%	
	不明	9	10.34%	12	13.48%	
AD/HD 家族歴-祖父母	有	10	11.49%	8	8.99%	0.677
	無	68	78.16%	68	76.40%	
	不明	9	10.34%	13	14.61%	
AD/HD 家族歴-母	有	22	25.29%	21	23.60%	0.181
	無	63	72.41%	60	67.42%	
	不明	2	2.30%	8	8.99%	
AD/HD 家族歴-兄弟	有	32	36.78%	31	34.83%	0.842
	無	45	51.72%	48	53.93%	
	不明	6	6.90%	4	4.49%	
	N/A	4	4.60%	6	6.74%	
中枢刺激薬治療歴	有	53	60.92%	57	64.04%	0.756
	無	34	39.08%	32	35.96%	

* 解析は Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.1.から抜粋]

表 3 患者背景

項目		N	平均値	中央値	標準偏差	最大値	最小値	p 値*
年齢	アトモキセチン群	87	12.22	11.99	2.81	17.95	8.01	0.283
	プラセボ群	89	11.79	11.54	2.53	17.66	8.03	
体脂肪率 (BMI)	アトモキセチン群	87	20.61	20.16	4.47	36.05	14.66	0.218
	プラセボ群	89	19.82	18.98	3.97	32.09	13.91	
身長	アトモキセチン群	87	150.18	150.00	16.23	180.00	117.00	0.977
	プラセボ群	89	150.12	150.00	14.18	183.00	121.00	
体重	アトモキセチン群	87	47.77	43.00	16.69	90.00	22.30	0.406
	プラセボ群	89	45.77	42.70	15.06	86.30	24.50	

* p 値は、治療の項を含む ANOVA モデルを用いて算出した。

[CSR 表 LYBP.11.1.]

不安障害及び AD/HD は、Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) を用いて確定診断した。ベースラインにおける AD/HD 及び併存障害の要約を表 4 に示す。投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 4 K-SADS 診断によるベースラインの併存障害

		アトモキセチン群		プラセボ群		p 値*
		N	%	N	%	
AFFECTIVE ADJUSTMENT 感情－適応障害	無	86	98.85%	88	98.88%	1.000
	NA	1	1.15%	1	1.12%	
AFFECTIVE DYSTHYMIA 感情－気分変調障害	無	86	98.85%	88	98.88%	1.000
	N/A	1	1.15%	1	1.12%	
AFFECTIVE MAJOR DEPRESSION 感情－大うつ病性障害	無	82	94.25%	86	96.63%	0.494
	有	5	5.75%	3	3.37%	
AFFECTIVE OTHER DISORDER 感情－他の障害	無	84	96.55%	86	96.63%	0.855
	N/A	1	1.15%	2	2.25%	
	有	2	2.30%	1	1.12%	
AFFECTIVE SEASONAL PATTERN 感情－季節性	無	86	98.85%	87	97.75%	1.000
	N/A	1	1.15%	1	1.12%	
	有	0	0.00%	1	1.12%	
ANXIETY AGORAPHOBIA 不安障害－広場恐怖	N	87	100.00%	89	100.00%	
ANXIETY AVOID/SOCIAL PHOBIA 不安障害－回避/社会恐怖	無	66	75.86%	69	77.53%	0.859
	有	21	24.14%	20	22.47%	
ANXIETY GENERAL ANXIETY 不安障害－全般性不安障害	無	27	31.03%	33	37.08%	0.429
	有	60	68.97%	56	62.92%	
ANXIETY OBSESSIVE COMPULSIVE 不安障害－強迫性障害	無	86	98.85%	89	100.00%	0.494
	有	1	1.15%	0	0.00%	
ANXIETY PANIC 不安障害－パニック障害	無	87	100.00%	89	100.00%	
ANXIETY SEPARATION 不安障害－分離不安障害	無	61	70.11%	56	62.92%	0.341
	有	26	29.89%	33	37.08%	
BEHAVIOR AD/HD 行動障害－AD/HD	無	2	2.30%	0	0.00%	0.243
	有	85	97.70%	89	100.00%	
BEHAVIOR CONDUCT DISORDER 行動障害－行為障害	無	83	95.40%	89	100.00%	0.058
	有	4	4.60%	0	0.00%	
BEHAVIOR OPPOSITION DEFIANT 行動障害－反抗挑戦性障害	無	46	52.87%	55	61.80%	0.286
	有	41	47.13%	34	38.20%	
POST TRAUMATIC STRESS LIFE 外傷後ストレス障害	無	87	100.00%	89	100.00%	

* 解析は Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.2.]

ADHD RS-IV-Parent : Inv、Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) 及び Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) で測定した無作為割付患者のベースラインの疾患の重症度を表 5 に示す。ADHD RS-IV-Parent : Inv の総 T-スコアが 80 以上を示しており、患者の重症度は中等度～重度であった。

表 5 ベースラインの疾患の重症度

	投与群	N	平均値	中央値	標準偏差	最小値	最大値	p 値*
ADHD RS-INV 多動性-衝動性 サブタイプスコア	アトモキセチン群	87	15.97	16.00	6.05	1.00	27.00	0.141
	プラセボ群	89	17.29	18.00	6.22	0.00	27.00	
ADHD RS-INV 多動性-衝動性 T-スコア	アトモキセチン群	87	76.81	75.66	14.66	43.69	113.56	0.604
	プラセボ群	89	77.88	79.47	13.62	41.39	112.30	
ADHD RS-INV 不注意 サブタイプスコア	アトモキセチン群	87	21.53	22.00	3.74	12.00	27.00	0.605
	プラセボ群	89	21.80	23.00	3.85	13.00	27.00	
ADHD RS-INV 不注意 T-スコア	アトモキセチン群	87	80.81	81.72	8.65	58.45	100.07	0.763
	プラセボ群	89	80.40	80.68	8.88	61.64	102.36	
ADHD RS-INV 総スコア	アトモキセチン群	87	37.49	37.00	8.12	20.00	53.00	0.184
	プラセボ群	89	39.09	40.00	8.73	19.00	54.00	
ADHD RS-INV 総 T-スコア	アトモキセチン群	87	81.18	78.71	10.57	58.39	104.22	0.873
	プラセボ群	89	81.40	80.48	10.65	56.63	111.84	
CYBOCS TOTAL 強迫	アトモキセチン群	87	0.71	0.00	1.96	0.00	9.00	0.553
	プラセボ群	89	0.54	0.00	1.60	0.00	8.00	
CYBOCS TOTAL 強迫観念	アトモキセチン群	87	0.80	0.00	2.02	0.00	9.00	0.457
	プラセボ群	89	0.58	0.00	1.72	0.00	7.00	
PARS 総スコア	アトモキセチン群	87	18.22	17.00	2.57	14.00	25.00	0.577
	プラセボ群	89	17.94	18.00	2.31	15.00	24.00	

* p 値は、治療及び併合した治験医師の項を含む ANOVA モデルを用いて算出した。

[CSR 表 LYBP.11.3.]

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 総スコア、及び Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) 総スコアであり、ベースラインから最終観察時までの変化をアトモキセチン群とプラセボ群とで比較した。

4.1.1 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化を表 6 に示す。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は、アトモキセチン群が -10.47、プラセボ群が -1.43 であり、アトモキセチン群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きい改善を示した (p<0.001)。

表 6 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

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
アトモキセチン群	55	33.85	8.94	23.38	12.23	-10.47	10.62	<0.001	<0.001
プラセボ群	58	34.24	10.69	32.81	12.36	-1.43	8.26	0.192	----
ベースラインから最終観察時までの変化の 95%信頼区間									
アトモキセチン群			プラセボ群			投与群間の差			
(-14.41, -9.07)			(-5.26, -0.09)			(-12.56, -5.58)			

^(A) 解析は Student の t-検定を用いた。

^(B) 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治験医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.5.]

4.1.2 小児の不安評価尺度 (PARS) 総スコア

PARS 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は、アトモキセチン群が -5.51、プラセボ群が -3.16 であり、両投与群ともに統計学的に有意な改善が認められた (p<0.001)。共分散分析を用いて投与群間で比較すると、アトモキセチン群の改善はプラセボ群よりも有意に大きかった (p=0.011)。

表 7 PARS 総スコアのベースラインから
最終観察時 (LOCF) 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 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
アトモキセチン群	55	17.49	2.97	11.98	5.31	-5.51	4.78	<0.001	0.011
プラセボ群	58	17.03	2.52	13.88	5.43	-3.16	4.95	<0.001	----
ベースラインから最終観察時までの変化の 95% 信頼区間									
アトモキセチン群			プラセボ群			投与群間の差			
(-7.56, -4.89)			(-5.26, -2.66)			(-4.01, -0.52)			

^(A) 解析は Student の t-検定を用いた。

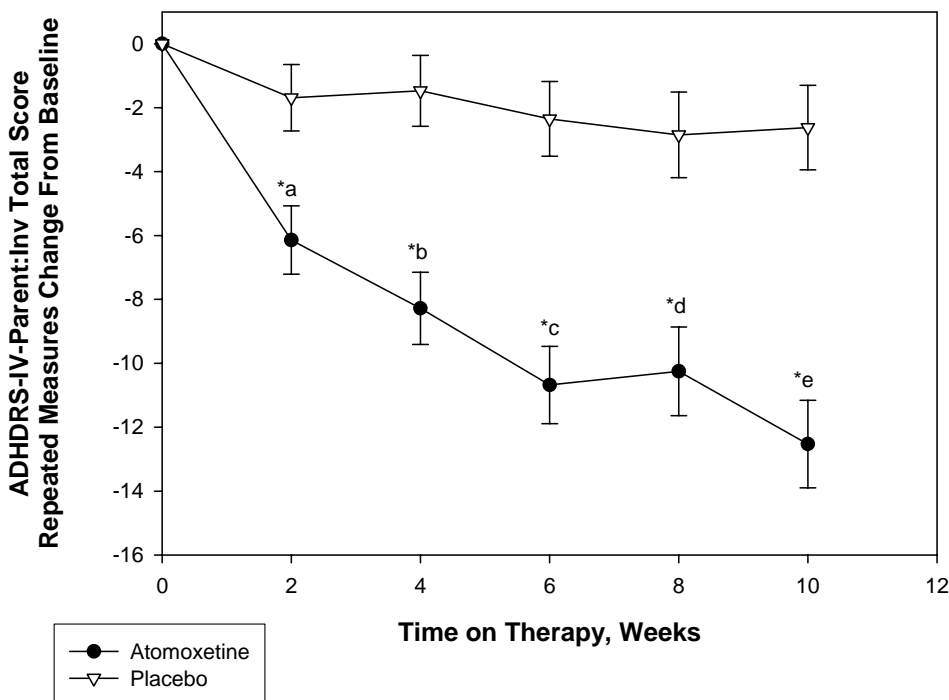
^(B) 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治験医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.6.]

4.2 副次的評価項目

4.2.1 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの経時的変化

ベースラインからの変化の最小二乗平均値をプロットして図 3 に示す。アトモキセチン群はプラセボ群に比べて各 Visit で明らかな統計学的に有意な改善を示した。



ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの Visit ごとの投与群間の p 値 : *a =0.002, *b <0.001, *c <0.001, *d <0.001, *e <0.001.

図 3 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアの変化量の推移 (最小二乗平均値)

[CSR 図 LYBP.11.1.]

4.2.2 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総 T-スコア、ADHD RS-IV-Parent : Inv の不注意サブスコア及び多動性-衝動性サブスコアの変化

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総 T-スコアの変化を表 8、ADHD RS-IV-Parent : Inv の不注意サブスコアの変化を表 9、多動性-衝動性サブスコアの変化を表 10 に示す。

プラセボ群ではいずれの項目においても投与前後の変化は統計学的に有意でなかった。一方、アトモキセチン群はいずれの項目においても投与前後の群内変化及びプラセボ群との比較で統計学的に有意な改善が認められた。

表 8 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総 T-スコアのベースラインから最終観察時 (LOCF) 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 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
アトモキセチン群	55	77.64	11.59	65.83	14.40	-11.81	11.86	<0.001	<0.001
プラセボ群	58	76.48	12.45	75.04	14.60	-1.45	8.99	0.225	----
ベースラインから最終観察時までの変化の 95% 信頼区間									
アトモキセチン群			プラセボ群			投与群間の差			
(-16.13, -10.27)			(-5.77, -0.09)			(-14.09, -6.44)			

^(A) 解析は Student の t-検定を用いた。

^(B) 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治験医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.7.]

表 9 ADHD RS-IV-Parent : Inv 不注意サブスコアの
ベースラインから最終観察時 (LOCF) 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 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
アトモキセチン群	55	19.47	4.56	14.05	6.55	-5.42	5.60	<0.001	<0.001
プラセボ群	58	19.17	5.12	18.81	6.17	-0.36	4.49	0.542	----
ベースラインから最終観察時までの変化の 95% 信頼区間									
アトモキセチン群		プラセボ群		投与群間の差					
(-7.51, -4.69)		(-2.45, 0.29)		(-6.87, -3.17)					

^(A) 解析は Student の t-検定を用いた。

^(B) 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治験医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.8.]

表 10 ADHD RS-IV-Parent : Inv 多動性 - 衝動性サブスコアの
ベースラインから最終観察時 (LOCF) 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 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
アトモキセチン群	55	14.38	5.92	9.33	6.84	-5.05	6.15	<0.001	<0.001
プラセボ群	58	15.07	7.02	14.00	7.35	-1.07	4.69	0.088	----
ベースラインから最終観察時までの変化の 95% 信頼区間									
アトモキセチン群		プラセボ群		投与群間の差					
(-7.24, -4.19)		(-3.06, -0.12)		(-6.11, -2.14)					

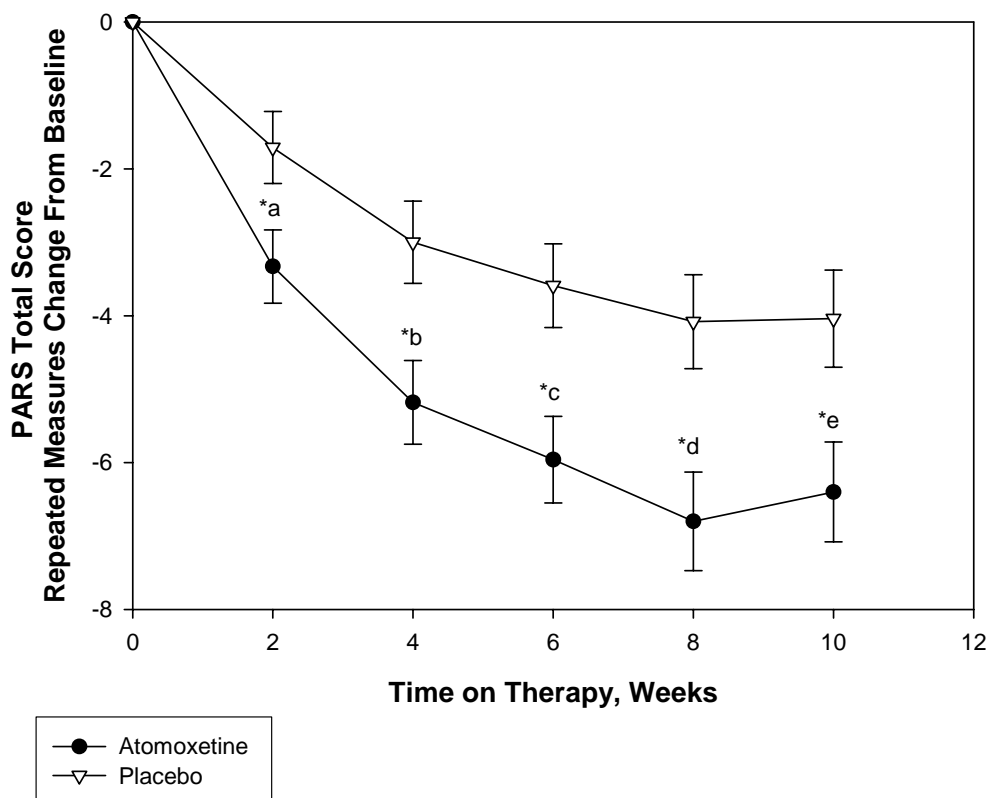
^(A) 解析は Student の t-検定を用いた。

^(B) 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治験医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.9.]

4.2.3 小児の不安評価スケール (PARS)

PARS 総スコアのベースラインからの変化の最小二乗平均値をプロットして図 4 に示す。アトモキセチン群はプラセボ群に比べて治験期間中の各 Visit で統計学的に有意な改善を示していた。



PARS 総スコアの Visit ごとの投与群間の p 値 : *a =0.017, *b =0.006, *c =0.003, *d =0.003, *e =0.012.

図 4 PARS 総スコアの変化量の推移 (最小二乗平均値)

[CSR 図 LYBP.11.2.]

4.2.4 Child Health care Questionnaire - Parent Form (CHQ-PF50)

CHQ-PF50 によるコンセプトスコア及びサマリースコアの解析結果を表 11 に示す。

心理社会的サマリースコアにおいて、アトモキセチン群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きい改善を示した。また、CHQ-PF50 の親が評価したスコアのうち行動及び親のインパクト-情動の 2 項目でアトモキセチン群はプラセボ群に比べて有意に大きい改善を示した。そのほかの項目でもアトモキセチン群はプラセボ群に比べて数値的に大きい改善を示したが、その差は統計学的に有意でなかった。

表 11 CHQ-PF50 コンセプト及びサマリースコアの
ベースラインから最終観察時までの変化

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
CHQ-PF50 心理社会的サマリースコア									
アトモセチン群	75	29.68	9.89	36.53	12.20	6.85	11.95	<0.001	0.019
プラセボ群	77	28.58	10.07	31.86	11.06	3.27	8.31	<0.001	
95% 信頼区間：(0.66, 7.11)									
CHQ-PF50 行動									
アトモセチン群	76	46.99	20.02	58.78	18.55	11.79	17.86	<0.001	0.006
プラセボ群	77	46.31	16.33	51.84	16.79	5.53	13.82	<0.001	
95% 信頼区間：(1.94, 11.20)									
CHQ-PF50 家族活動性									
アトモセチン群	76	49.47	25.57	59.22	25.25	9.75	23.65	<0.001	0.092
プラセボ群	77	48.87	24.95	53.55	26.43	4.68	17.89	0.025	
95% 信頼区間：(-0.89, 11.80)									
CHQ-PF50 精神的健康									
アトモセチン群	76	54.80	13.79	61.38	19.16	6.58	21.29	0.009	0.983
プラセボ群	77	54.68	16.09	60.91	16.44	6.23	12.54	<0.001	
95% 信頼区間：(-5.18, 5.29)									
CHQ-PF50 親のインパクト-情動									
アトモセチン群	76	42.25	18.95	54.50	20.59	12.25	23.81	<0.001	<0.001
プラセボ群	77	41.84	16.10	44.29	19.76	2.44	17.94	0.236	
95% 信頼区間：(4.47, 16.70)									
CHQ-PF50 親のインパクト-時間									
アトモセチン群	75	59.80	23.70	68.39	24.84	8.59	26.82	0.007	0.137
プラセボ群	77	63.55	24.50	64.62	25.36	1.08	23.02	0.682	
95% 信頼区間：(-1.76, 12.71)									
CHQ-PF50 役割-情動/行動									
アトモセチン群	76	62.18	31.19	72.95	31.96	10.76	34.24	0.008	0.086
プラセボ群	77	55.31	31.18	61.35	31.90	6.04	31.99	0.102	
95% 信頼区間：(-1.20, 17.88)									
CHQ-PF50 自尊心									
アトモセチン群	76	53.50	21.08	61.14	23.37	7.64	20.55	0.002	0.089
プラセボ群	77	53.62	16.67	56.04	19.79	2.42	17.06	0.218	
95% 信頼区間：(-0.78, 10.86)									
CHQ-PF50 身体的サマリースコア									
アトモセチン群	75	52.45	9.45	52.87	10.37	0.41	10.67	0.738	0.699
プラセボ群	77	54.64	8.97	54.27	8.89	-0.36	9.06	0.726	
95% 信頼区間：(-3.26, 2.19)									
CHQ-PF50 肉体的疼痛									
アトモセチン群	76	71.84	26.87	79.87	20.88	8.03	26.68	0.011	0.311
プラセボ群	77	74.81	22.51	77.92	20.92	3.12	20.85	0.194	
95% 信頼区間：(-2.85, 8.88)									
CHQ-PF50 全般的健康									
アトモセチン群	76	69.99	15.76	72.08	15.50	2.09	13.63	0.185	0.496
プラセボ群	77	73.70	17.46	73.70	17.63	0.00	11.70	1.000	
95% 信頼区間：(-2.43, 4.98)									
CHQ-PF50 身体的機能									
アトモセチン群	76	94.03	14.02	93.76	17.03	-0.26	17.16	0.894	0.451
プラセボ群	77	95.86	12.07	96.04	11.11	0.18	15.18	0.917	
95% 信頼区間：(-5.97, 2.67)									
CHQ-PF50 役割-身体的									
アトモセチン群	76	91.59	20.57	91.59	22.84	0.00	28.95	1.000	0.513
プラセボ群	77	93.66	19.28	93.43	18.54	-0.23	25.52	0.936	
95% 信頼区間：(-8.87, 4.45)									

^(A) 解析は Student の t-検定を用いた。

^(B) 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治療医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.10.]

4.2.5 概括重症度 (CGI-O-S)

概括重症度を、正常を 1、極めて重症を 7 とする 7 段階で評価した。概括重症度のベースラインから最終観察時までの変化を表 12、概括重症度スコアのベースラインからの変化の最小二乗平均値をプロットして図 5 に示す。

概括重症度スコアは、アトモキセチン群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少しており、症状が改善されたことを示していた。各 Visit ごとのアトモキセチン群とプラセボ群の推移を見ると、アトモキセチン群は治験期間を通して概括重症度を有意に改善していた。

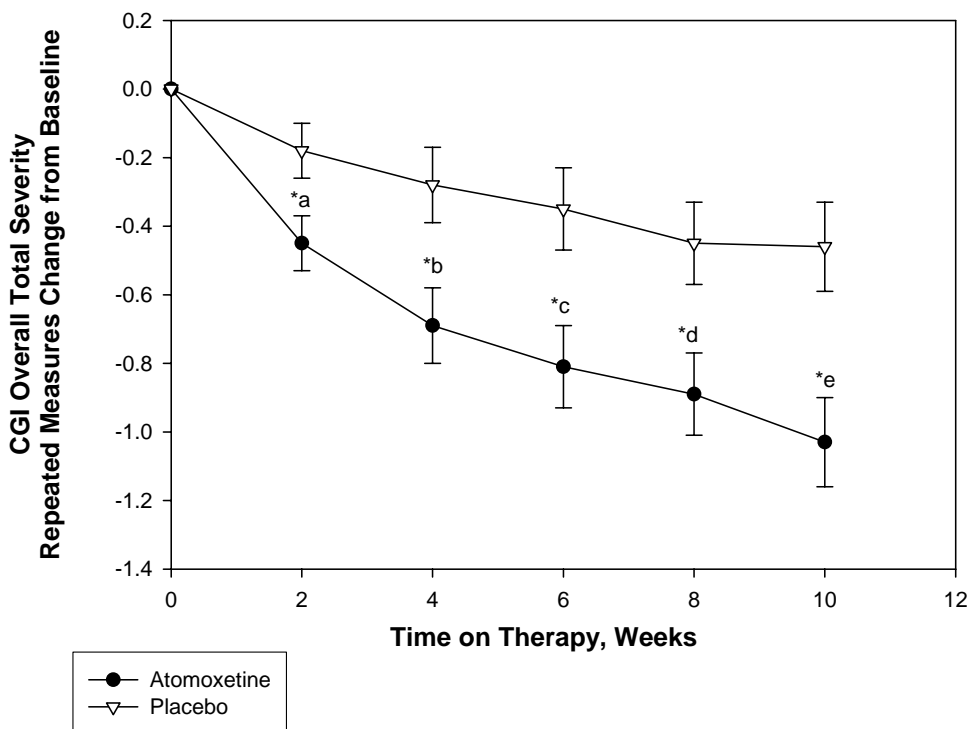
表 12 概括重症度のベースラインから最終観察時までの変化

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^(A)	p 値 ^(B)
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
アトモキセチン群	78	4.28	0.95	3.37	1.25	-0.91	1.21	<0.001	0.002
プラセボ群	78	4.37	0.85	4.00	1.17	-0.37	1.11	0.004	----
ベースラインから最終観察時までの変化の 95% 信頼区間									
		アトモキセチン群		プラセボ群		投与群間の差			
		(-1.27, -0.75)		(-0.72, -0.20)		(-0.90, -0.21)			

^(A) 解析は Student の t-検定を用いた。

^(B) 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治験医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.12.]



重症度スコアの Visit ごとの投与群間の p 値： *a=0.022, *b=0.007, *c=0.008, *d=0.007, *e=0.003.

図 5 概括重症度スコアの変化量の推移 (最小二乗平均値)

[CSR 図 LYBP.11.3.]

4.2.6 レスポンダーの比率

ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア、概括重症度及び概括改善度のスコアに基づいてレスポンダーと判定された症例の比率を表 13 に示す。

アトモキセチン群は ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及び概括改善度スコアにおいて、プラセボ群に比べて有意に高いレスポンダーの比率を示した。

表 13 ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア、概括重症度及び概括改善度のベースラインから最終観察時までの変化に基づくレスポンダーの比率

	レスポンスの有無	アトモキセチン群			プラセボ群			p 値*
		N	n	%	N	n	%	
ADHD RS-IV-総スコア ¹⁾	有	55	34	61.82%	58	7	12.07%	<0.001
	無	55	21	38.18%	58	51	87.93%	
概括改善度 ²⁾	有	55	22	40.00%	58	8	13.79%	0.003
	無	55	33	60.00%	58	50	86.21%	
概括重症度 ³⁾	有	55	12	21.82%	58	5	8.62%	0.066
	無	55	43	78.18%	58	53	91.38%	

レスポンスの基準：

1) ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアが 25% 以上減少

2) 概括改善度スコアが 2 以上改善

3) 概括重症度が 2 以上改善

* 解析は Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYBP.11.14.]

4.3 有効性のまとめ

今回の 12 週間の二重盲検試験は、アトモキセチンが不安障害を併存する小児・青少年の AD/HD 患者の AD/HD 及び不安障害の症状と兆候の軽減に有効であることを示している。

主要評価項目とした ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコア及び Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化に関して、アトモキセチンはプラセボに比べて統計学的に有意な改善を示した。

副次的評価項目とした AD/HD のサブタイプ別の解析では、不注意サブスコア及び多動性-衝動性サブスコアにおいて、アトモキセチン群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きい症状の軽減が認められた。

CHQ-PF50 の心理社会的サマリースコアにおいて、アトモキセチン群が統計学的に有意に優れていた。また、行動、親のインパクト-情動、及び役割-情動/行動のサブスケールスコアにおいても統計学的に有意な改善が認められた。

概括重症度及び概括改善度は、アトモキセチン群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れており、AD/HD 及び不安障害の症状が改善されたことを示していた。

副次的評価項目の解析結果は、主要評価項目で認められたアトモキセチンが不安障害を併存する小児・青少年の AD/HD 患者の AD/HD 及び不安障害の症状と兆候の軽減に有効であることを裏付けるものであった。

5 安全性

本試験には 176 例を無作為割付したが、プラセボ lead-in 期間を経て治験期間 II の適格例となって治験薬の投与を受け、ベースライン値と投与開始後の観察値を有する 157 例を安全性の解析対象とした。

5.1 有害事象

治験中の死亡例はなかった。アトモキセチン群の 1 例で重篤な有害事象（敗血性髄膜炎）が発現したが、治験薬との因果関係はないと判断されて治験を継続した。アトモキセチン群 2 例（便秘 1 例、不眠症 1 例）及びプラセボ群 1 例（うつ症状）が有害事象のために治験を中止した。アトモキセチン群 56 例（72.7%）及びプラセボ群 45 例（56.3%）が少なくとも 1 件の有害事象を報告した。

表 14 有害事象の要約

項目 ^a	症例数 (%)	
	アトモキセチン群 (77 例)	プラセボ群 (80 例)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	1 (1.3%)	0 (0.0%)
有害事象による中止	2 (2.6%)	1 (1.3%)
有害事象	56 (72.7%)	45 (56.3%)

^a 患者は 1 つ以上のカテゴリでカウントされることがある。

[CSR 表 LYBP.12.2.]

5.1.1 比較的良好に見られる有害事象

高い頻度（10%以上）で発現した有害事象は、アトモキセチン群では食欲減退（11 件、14.3%）、頭痛（11 件、14.3%）、上腹部痛（9 件、11.7%）及び嘔吐（8 件、10.4%）であり、プラセボ群では 10%以上の発現率を示した有害事象はなかった。

比較的良好に見られる有害事象（5%以上の発現率）の要約を表 15、すべての有害事象を器官分類別の一覧を表 19 に示す。

表 15 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=77)		プラセボ群 (N=80)		合計 (N=157)		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	56	72.7%	45	56.3%	101	64.3%	0.045
有害事象が認められなかった症例数	Patients with no TESS	21	27.3%	35	43.8%	56	35.7%	
食欲減退	Decreased appetite	11	14.3%	3	3.8%	14	8.9%	0.025
頭痛	Headache	11	14.3%	7	8.8%	18	11.5%	0.323
上腹部痛	Abdominal pain upper	9	11.7%	4	5.0%	13	8.3%	0.155
嘔吐	Vomiting	8	10.4%	4	5.0%	12	7.6%	0.241
易刺激性	Irritability	5	6.5%	3	3.8%	8	5.1%	0.490
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	5	6.5%	5	6.3%	10	6.4%	1.000
悪心	Nausea	5	6.5%	2	2.5%	7	4.5%	0.270
咳嗽	Cough	4	5.2%	5	6.3%	9	5.7%	1.000
インフルエンザ	Influenza	4	5.2%	1	1.3%	5	3.2%	0.204
副鼻腔炎	Sinusitis	4	5.2%	3	3.8%	7	4.5%	0.716
鼻閉	Nasal congestion	3	3.9%	7	8.8%	10	6.4%	0.329
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	3	3.9%	4	5.0%	7	4.5%	1.000

* 解析は Fisher の直接確率法を用いた。

MedDRA PT Ver.9.0

[CSR 表 LYBP.12.3.]

5.2 臨床検査値の変動

ベースラインの臨床検査値が基準範囲内で無作為割付の後に異常値が認められた頻度を検査項目別に表 16 示す。投与群間に統計学的な有意差が認められた項目は見られなかった。

表 16 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*
		N	N	%	N	N	%	
1 件以上の臨床検査値異常	有	74	42	56.8%	75	37	49.3%	0.413
アルブミン	High	63	8	12.7%	66	5	7.6%	0.390
	Low	71	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
AL-P	High	63	5	7.9%	65	4	6.2%	0.742
	Low	72	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
ALT (GPT)	High	68	1	1.5%	70	2	2.9%	1.000
	Low	71	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
AST (GOT)	High	69	1	1.4%	68	2	2.9%	0.619
	Low	71	0	0.0%	69	0	0.0%	N/A
総ビリルビン	High	69	1	1.4%	69	0	0.0%	1.000
	Low	71	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
Ca	High	60	9	15.0%	59	5	8.5%	0.394
	Low	72	0	0.0%	69	0	0.0%	N/A
コレステロール	High	68	3	4.4%	61	1	1.6%	0.621
	Low	66	1	1.5%	64	3	4.7%	0.361
CPK	High	69	2	2.9%	69	4	5.8%	0.681
	Low	71	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
クレアチニン	High	71	1	1.4%	68	1	1.5%	1.000
	Low	72	0	0.0%	69	0	0.0%	N/A
γ-GTP	High	69	1	1.4%	70	0	0.0%	0.496
	Low	72	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
血糖値－非空腹時	High	71	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
	Low	70	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
無機リン酸	High	71	2	2.8%	69	0	0.0%	0.497
	Low	71	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
総蛋白	High	71	3	4.2%	70	1	1.4%	0.620
	Low	72	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
尿素窒素	High	72	1	1.4%	70	0	0.0%	1.000
	Low	72	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
尿酸	High	71	1	1.4%	69	0	0.0%	1.000
	Low	71	0	0.0%	70	1	1.4%	0.496
桿状核好中球	High	71	0	0.0%	72	0	0.0%	N/A
	Low	71	0	0.0%	72	0	0.0%	N/A
好塩基球	High	71	0	0.0%	72	2	2.8%	0.497
	Low	71	0	0.0%	72	0	0.0%	N/A
好酸球	High	69	2	2.9%	66	0	0.0%	0.497
	Low	71	0	0.0%	72	0	0.0%	N/A
赤血球数	High	71	0	0.0%	72	0	0.0%	N/A
	Low	70	0	0.0%	71	2	2.8%	0.496
ヘマトクリット	High	70	1	1.4%	69	1	1.4%	1.000
	Low	70	0	0.0%	65	4	6.2%	0.051
ヘモグロビン	High	71	1	1.4%	72	3	4.2%	0.620
	Low	71	1	1.4%	69	1	1.4%	1.000
白血球数	High	71	1	1.4%	72	0	0.0%	0.497
	Low	66	2	3.0%	71	4	5.6%	0.682
リンパ球	High	70	0	0.0%	72	0	0.0%	N/A
	Low	70	0	0.0%	72	0	0.0%	N/A
平均赤血球容積	High	67	1	1.5%	70	0	0.0%	0.489
	Low	69	1	1.4%	67	2	3.0%	0.617
単核球	High	70	0	0.0%	72	0	0.0%	N/A
	Low	71	0	0.0%	72	1	1.4%	1.000

(続く)

表 16 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*
		N	N	%	N	N	%	
分葉核好中球	High	71	1	1.4%	70	0	0.0%	1.000
	Low	70	0	0.0%	71	1	1.4%	1.000
血小板数	High	62	3	4.8%	62	3	4.8%	1.000
	Low	70	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
重炭酸塩	High	71	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
	Low	70	1	1.4%	69	0	0.0%	1.000
Cl	High	72	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
	Low	72	0	0.0%	69	0	0.0%	N/A
K	High	71	1	1.4%	70	1	1.4%	1.000
	Low	71	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
Na	High	71	0	0.0%	67	0	0.0%	N/A
	Low	72	0	0.0%	70	0	0.0%	N/A
尿比重	High	67	6	9.0%	73	6	8.2%	1.000
	Low	66	3	4.5%	71	3	4.2%	1.000

* 解析は Fisher の直接確率法を用いた。

[CSR 表 LYBP.12.6.]

5.3 バイタルサイン

ベースラインから最終観察時までのバイタルサインの変化を表 17 に示す。アトモキセチン群では軽度ではあるが体重が減少し、プラセボ群との差は統計学的に有意であった。また、プラセボ群と比較して、アトモキセチン群では統計学的に有意な拡張期血圧の上昇及び脈拍数の増加が認められた。

表 17 バイタルサインの変化

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
体重 (kg)								
アトモキセチン群	77	49.58	17.43	49.02	17.02	-0.55	2.25	<0.001
プラセボ群	78	47.03	15.03	48.42	15.44	1.39	1.69	
身長 (cm)								
アトモキセチン群	75	151.11	16.07	152.10	15.52	0.99	2.17	0.862
プラセボ群	78	150.39	14.22	151.40	14.52	1.01	1.60	
収縮期血圧								
アトモキセチン群	77	101.81	9.82	104.47	11.78	2.66	10.53	0.256
プラセボ群	78	100.97	8.99	102.90	11.87	1.92	9.92	
拡張期血圧								
アトモキセチン群	77	62.96	7.71	66.36	6.83	3.40	8.51	0.046
プラセボ群	78	63.69	6.51	64.92	6.33	1.23	7.22	
脈拍数								
アトモキセチン群	77	78.69	10.74	85.53	11.50	6.84	11.75	<0.001
プラセボ群	78	80.65	10.08	78.76	8.78	-1.90	12.96	

* 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治療医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.12.7.]

5.4 心電図

ベースラインから最終観察時までの心電図の変化を表 18 に示す。プラセボ群と比較してアトモキセチン群で統計学的に有意な変化が見られた項目は、RR 間隔、QT 間隔、Fridericia 補正及びデータベース補正後の QT 間隔の短縮、並びに心拍数の増加であった。

統計学的に有意な心電図の変化が認められたが、臨床的に関連した所見の変化は見られず、心電図異常による中止例はなかった。

表 18 心電図所見の変化

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値*
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
心拍数								
アトモセチン群	73	76.04	12.88	81.73	13.32	5.68	11.11	<0.001
プラセボ群	76	77.79	10.59	77.11	9.62	-0.68	9.97	
RR 間隔								
アトモセチン群	73	812.25	145.48	753.76	125.24	-58.49	109.10	<0.001
プラセボ群	76	785.47	106.81	791.15	108.00	5.69	104.04	
PR 間隔								
アトモセチン群	73	139.45	16.66	137.12	16.62	-2.33	17.99	0.370
プラセボ群	76	141.05	18.44	140.53	17.20	-0.53	16.40	
QRS 間隔								
アトモセチン群	73	81.92	7.76	82.47	7.03	0.55	6.21	0.951
プラセボ群	76	80.53	7.46	81.97	8.00	1.45	9.34	
QT 間隔								
アトモセチン群	73	361.78	27.50	350.96	23.93	-10.82	19.49	<0.001
プラセボ群	76	362.24	24.53	365.53	21.99	3.29	20.03	
Fridericia 補正 QTc 間隔								
アトモセチン群	73	389.11	21.08	386.83	17.37	-2.28	18.27	0.002
プラセボ群	76	393.36	19.37	396.02	17.73	2.66	20.29	
データベース修正 QTc 間隔								
アトモセチン群	73	394.08	21.95	393.40	18.27	-0.68	19.74	0.016
プラセボ群	76	398.99	19.74	401.53	18.47	2.54	21.67	

* 投与群間の比較はベースラインから最終観察時までの変化を、共変量としてベースライン値、併合した治験医師、及び治療の項を含む共分散分析モデルの最小二乗平均を用いた。

[CSR 表 LYBP.12.9.]

5.5 安全性のまとめ

本治験中の死亡例はなく、アトモセチン群の 1 例で重篤な有害事象（敗血性髄膜炎）が発現したが、治験薬との因果関係はないと判断されて治験を継続した。有害事象のうち、食欲減退がアトモセチン群でプラセボ群に比べて有意に高い発現率を認めた（ $p=0.025$ ）。また、アトモセチン群で 10%以上の発現率を示した有害事象は、食欲減退、頭痛、上腹部痛及び嘔吐であった。

臨床検査値の変動に、投与群間の統計学的な有意差は認められなかった。

体重はプラセボ群で増加し、減少が見られたアトモセチン群との間に統計学的な有意差が認められた。アトモセチン群では脈拍数の増加が見られたが、本剤のノルアドレナリン系の作用によるものと考えられた。

心電図所見から心拍数の増加と RR 間隔の短縮が見られた。Fridericia 補正及びデータベース補正において QT 間隔の延長は認められず、臨床的にはアトモセチン投与患者では QTc 間隔が短縮していた。

表 19 器官分類別有害事象の一覧

有害事象		アトモキセチン			プラセボ			合計			p-値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	
心臓障害	Cardiac disorders										
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENT >= 1 TESS	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
動悸	Palpitations	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
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	PATIENT >= 1 TESS	77	1	1.30%	80	2	2.50%	157	3	1.91%	1.000
乗物酔い	Motion sickness	77	1	1.30%	80	1	1.25%	157	2	1.27%	1.000
耳痛	Ear pain	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
眼障害	Eye disorders										
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENT >= 1 TESS	77	1	1.30%	80	2	2.50%	157	3	1.91%	1.000
羞明	Photophobia	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
両眼球運動障害	Binocular eye movement disorder	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
近視	Myopia	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
胃腸障害	Gastrointestinal disorders										
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENT >= 1 TESS	77	19	24.7%	80	10	12.5%	157	29	18.5%	0.064
上腹部痛	Abdominal pain upper	77	9	11.7%	80	4	5.00%	157	13	8.28%	0.155
嘔吐	Vomiting	77	8	10.4%	80	4	5.00%	157	12	7.64%	0.241
悪心	Nausea	77	5	6.49%	80	2	2.50%	157	7	4.46%	0.270
下痢	Diarrhoea	77	3	3.90%	80	0	0.00%	157	3	1.91%	0.116
胃不快感	Stomach discomfort	77	2	2.60%	80	1	1.25%	157	3	1.91%	0.615
口内乾燥	Dry mouth	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
胃食道逆流性疾患	Gastroesophageal reflux disease	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT >= 1 TESS	77	5	6.49%	80	5	6.25%	157	10	6.37%	1.000
発熱	Pyrexia	77	3	3.90%	80	1	1.25%	157	4	2.55%	0.361

(続く)

表 19 器官分類別有害事象の一覧（続き）

有害事象		アトモキセチン			プラセボ			合計			p-値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	
全身障害および投与局所様態（続き）	General disorders and administration site conditions										
異常感	Feeling abnormal	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
倦怠感	Malaise	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
疼痛	Pain	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
冷感	Feeling cold	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
予想外の薬剤治療効果*	Unexpected therapeutic drug effect	77	0	0.00%	80	2	2.50%	157	2	1.27%	0.497
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	PATIENT>=1 TESS	77	21	27.3%	80	15	18.8%	157	36	22.9%	0.255
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	77	5	6.49%	80	5	6.25%	157	10	6.37%	1.000
インフルエンザ	Influenza	77	4	5.19%	80	1	1.25%	157	5	3.18%	0.204
副鼻腔炎	Sinusitis	77	4	5.19%	80	3	3.75%	157	7	4.46%	0.716
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	77	3	3.90%	80	0	0.00%	157	3	1.91%	0.116
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	77	3	3.90%	80	1	1.25%	157	4	2.55%	0.361
上気道感染	Upper respiratory tract infection	77	2	2.60%	80	0	0.00%	157	2	1.27%	0.239
気管支炎	Bronchitis	77	1	1.30%	80	1	1.25%	157	2	1.27%	1.000
胃腸炎	Gastroenteritis	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
無菌性髄膜炎	Meningitis aseptic	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
鼻炎	Rhinitis	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
ウイルス感染	Viral infection	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
耳感染	Ear infection	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
単純ヘルペス	Herpes simplex	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
外耳炎	Otitis externa	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
肺炎	Pneumonia	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000

（続く）

表 19 器官分類別有害事象の一覧（続き）

有害事象		アトモキセチン			プラセボ			合計			p-値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	
感染症および寄生虫症（続き）	Infections and infestations										
猩紅熱	Scarlet fever	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
レンサ球菌感染	Streptococcal infection	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	7	9.09%	80	4	5.00%	157	11	7.01%	0.363
挫傷	Contusion	77	2	2.60%	80	0	0.00%	157	2	1.27%	0.239
鎖骨骨折	Clavicle fracture	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
擦過傷	Excoriation	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
関節捻挫	Joint sprain	77	1	1.30%	80	1	1.25%	157	2	1.27%	1.000
筋挫傷	Muscle strain	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
皮膚裂傷	Skin laceration	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
サンバーン	Sunburn	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
脛骨骨折	Tibia fracture	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
動物咬傷	Animal bite	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
関節損傷	Joint injury	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
ストレス骨折	Stress fracture	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
臨床検査	Investigations										
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENT>=1 TESS	77	1	1.30%	80	1	1.25%	157	2	1.27%	1.000
心拍数増加	Heart rate increased	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
体重減少	Weight decreased	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	12	15.6%	80	6	7.50%	157	18	11.5%	0.136
食欲減退	Decreased appetite	77	11	14.3%	80	3	3.75%	157	14	8.92%	0.025
食欲亢進	Increased appetite	77	2	2.60%	80	2	2.50%	157	4	2.55%	1.000

（続く）

表 19 器官分類別有害事象の一覧（続き）

有害事象		アトモキセチン			プラセボ			合計			p-値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders										
脱水	Dehydration	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
食物欲求	Food craving	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	2	2.60%	80	5	6.25%	157	7	4.46%	0.443
背部痛	Back pain	77	2	2.60%	80	1	1.25%	157	3	1.91%	0.615
関節痛	Arthralgia	77	0	0.00%	80	2	2.50%	157	2	1.27%	0.497
頸部痛	Neck pain	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
四肢痛	Pain in extremity	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	20	26.0%	80	8	10.0%	157	28	17.8%	0.012
頭痛	Headache	77	11	14.3%	80	7	8.75%	157	18	11.5%	0.323
注意力障害	Disturbance in attention	77	2	2.60%	80	0	0.00%	157	2	1.27%	0.239
浮動性めまい	Dizziness	77	2	2.60%	80	1	1.25%	157	3	1.91%	0.615
嗜眠	Lethargy	77	2	2.60%	80	0	0.00%	157	2	1.27%	0.239
傾眠	Somnolence	77	2	2.60%	80	0	0.00%	157	2	1.27%	0.239
錯感覚	Paraesthesia	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
鎮静	Sedation	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
ジスキネジー	Dyskinesia	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
ねごと	Sleep talking	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
全体	OVERALL										
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENT>=1 TESS	77	56	72.7%	80	45	56.3%	157	101	64.3%	0.045

(続く)

表 19 器官分類別有害事象の一覧（続き）

有害事象		アトモキセチン			プラセボ			合計			p-値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	
精神障害	Psychiatric disorders										
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENT>=1 TESS	77	11	14.3%	80	9	11.3%	157	20	12.7%	0.636
易刺激性	Irritability	77	5	6.49%	80	3	3.75%	157	8	5.10%	0.490
中期不眠症	Middle insomnia	77	3	3.90%	80	1	1.25%	157	4	2.55%	0.361
攻撃性	Aggression	77	2	2.60%	80	0	0.00%	157	2	1.27%	0.239
不眠症	Insomnia	77	2	2.60%	80	1	1.25%	157	3	1.91%	0.615
早朝覚醒	Early morning awakening	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
初期不眠症	Initial insomnia	77	1	1.30%	80	1	1.25%	157	2	1.27%	1.000
神経過敏	Nervousness	77	1	1.30%	80	1	1.25%	157	2	1.27%	1.000
怒り	Anger	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
抑うつ症状	Depressive symptom	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
遺糞	Encopresis	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
常同症	Stereotypy	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
チック	Tic	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
頻尿	Pollakiuria	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
月経困難症	Dysmenorrhoea	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	11	14.3%	80	11	13.8%	157	22	14.0%	1.000
咳嗽	Cough	77	4	5.19%	80	5	6.25%	157	9	5.73%	1.000
鼻閉	Nasal congestion	77	3	3.90%	80	7	8.75%	157	10	6.37%	0.329
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	77	3	3.90%	80	4	5.00%	157	7	4.46%	1.000

(続く)

表 19 器官分類別有害事象の一覧（続き）

有害事象		アトモキセチン			プラセボ			合計			p-値*
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	
呼吸器、胸部および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders										
喘息	Asthma	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
気道うっ血	Respiratory tract congestion	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
季節性鼻炎	Rhinitis seasonal	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	5	6.49%	80	3	3.75%	157	8	5.10%	0.490
ざ瘡	Acne	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
剥脱性皮膚炎	Dermatitis exfoliative	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
多汗症	Hyperhidrosis	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
発疹	Rash	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
皮膚障害	Skin disorder	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
顔面腫脹	Swelling face	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
湿疹	Eczema	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
嵌入爪	Ingrowing nail	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
皮膚小結節	Skin nodule	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
蕁麻疹	Urticaria	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
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	PATIENT>=1 TESS	77	2	2.60%	80	2	2.50%	157	4	2.55%	1.000
歯矯正	Orthodontic procedure	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
抜歯	Tooth extraction	77	1	1.30%	80	1	1.25%	157	2	1.27%	1.000
扁桃摘出	Tonsillectomy	77	0	0.00%	80	1	1.25%	157	1	0.64%	1.000
血管障害	Vascular disorders										
1件以上の有害事象が認められた症例数	PATIENT>=1 TESS	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490
潮紅	Flushing	77	1	1.30%	80	0	0.00%	157	1	0.64%	0.490

* 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 Ver9.0

[CSR Table LYBP.14.26.]

6 まとめ

LYBP 試験の主要目的は、小児及び青少年における AD/HD 及び不安障害に対するアトモキセチンの効果を ADHD RS-IV-Parent : Inv 及び Pediatric Anxiety Rating Scale (以下、PARS) で測定し、プラセボと比較することである。

不安障害を有する 8 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象として、アトモキセチン又はプラセボを約 12 週間、1 日 2 回投与した。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-1.43 であったのに対し、アトモキセチン群が-10.47 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 ($p<0.001$)。また、PARS 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は、プラセボ群が-3.16 であったのに対し、アトモキセチン群が-5.51 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 ($p=0.011$)。

本治験中の死亡例はなく、アトモキセチン群の 1 例で重篤な有害事象 (敗血性髄膜炎) が発現したが、治験薬との因果関係はないと判断されて治験を継続した。有害事象のうち、食欲減退がアトモキセチン群でプラセボ群に比べて有意に高い発現率を認めた ($p=0.025$)。

以上、アトモキセチンが AD/HD 患者の AD/HD 症状及び不安障害の症状の軽減に有効であり、安全に投与できたことを確認した。