

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

注意欠陥／多動性障害治療剤（選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）

アトモキシセチン塩酸塩カプセル

アトモキシセチンカプセル 5mg 「日医工」

アトモキシセチンカプセル 10mg 「日医工」

アトモキシセチンカプセル 25mg 「日医工」

アトモキシセチンカプセル 40mg 「日医工」

Atomoxetine Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1カプセル中アトモキシセチン塩酸塩を以下の量含有する。 5mg：5.71mg（アトモキシセチンとして5mg） 10mg：11.43mg（アトモキシセチンとして10mg） 25mg：28.57mg（アトモキシセチンとして25mg） 40mg：45.71mg（アトモキシセチンとして40mg）
一般名	和名：アトモキシセチン塩酸塩 洋名：Atomoxetine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2018年8月15日 薬価基準収載：2018年12月14日 販売開始：2018年12月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年10月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	23
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	23
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	28
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	29
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	29
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	29
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	29
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	30
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	30
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	30
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	32
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	33
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	33
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	33
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	33
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	35
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	37
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	38
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	39
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	12	10. 過量投与.....	40
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	12	11. 適用上の注意.....	40
9. 溶出性.....	12	12. その他の注意.....	40
10. 容器・包装.....	17	IX. 非臨床試験に関する項目	42
11. 別途提供される資材類.....	17	1. 薬理試験.....	42
12. その他.....	17	2. 毒性試験.....	42
V. 治療に関する項目	18	X. 管理的事項に関する項目	43
1. 効能又は効果.....	18	1. 規制区分.....	43
2. 効能又は効果に関連する注意.....	18	2. 有効期間.....	43
3. 用法及び用量.....	18	3. 包装状態での貯法.....	43
4. 用法及び用量に関連する注意.....	18	4. 取扱い上の注意点.....	43
5. 臨床成績.....	19	5. 患者向け資材.....	43

略語表

6. 同一成分・同効薬.....	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	43
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報.....	44
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	44
X I. 文献.....	45
1. 引用文献	45
2. その他の参考文献.....	46
X II. 参考資料.....	47
1. 主な外国での発売状況.....	47
2. 海外における臨床支援情報	49
X III. 備考.....	50
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たったの参考情報.....	50
2. その他の関連資料.....	54

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Tmax	最高血中濃度到達時間
T _{1/2}	消失半減期
CL/F	見かけの全身クリアランス
V _z /F	終末相に基づく見かけの分布容積
PM	Poor Metabolizer
IM	Intermediate Metabolizer
EM	Extensive Metabolizer
BID	bis in die (1日2回)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、アトモキセチン塩酸塩を有効成分とする注意欠陥／多動性障害治療剤（選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）である。

「アトモキセチンカプセル 5mg「日医工」」、「アトモキセチンカプセル 10mg「日医工」」、「アトモキセチンカプセル 25mg「日医工」」及び「アトモキセチンカプセル 40mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年8月15日に承認を取得し、2018年12月14日に販売を開始した。（薬食発 1121 第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、アトモキセチン塩酸塩を有効成分とする注意欠陥／多動性障害治療剤（選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）である。
- (2) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、肝不全、アナフィラキシーが報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) カプセルに、識別性を高めるため、成分名、含量、社名をインクジェット印字した。
- (2) カプセルサイズは、全規格3号である。
- (3) PTPシートは、高防湿である。
- (4) PTPシートは、ピッチコントロールを行い、1カプセルごとに成分名、含量、社名を表示した。
- (5) PTPシートは、ウィークリーシートで、中央に縦のスリットを入れている。
- (6) 個装箱は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アトモキシチンカプセル 5mg 「日医工」

アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」

アトモキシチンカプセル 25mg 「日医工」

アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」

(2) 洋名

Atomoxetine Capsules

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アトモキシチン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

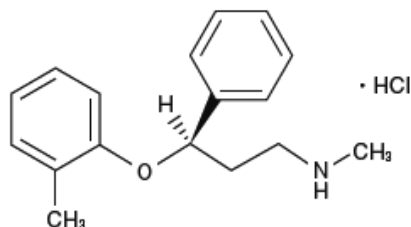
Atomoxetine Hydrochloride (JAN)、atomoxetine (INN)

(3) ステム (stem)

serotonin and/or norepinephrine reuptake inhibitors, fluoxetine derivatives : -oxetine

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₁NO · HCl

分子量：291.82

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名：(3*R*)-*N*-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水にはやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 定性反応

本品の水溶液は、塩化物の定性反応 (2) を呈する。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸、水、水酸化カリウム溶液、1-オクタンスルホン酸ナトリウム、1-プロパノール
混液



IV. 製剤に関する項目


1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」	アトモキセチンカプセル 10mg 「日医工」
剤形	硬カプセル	
色調	キャップ：だいたい色 ボディ：だいたい色	キャップ：白色不透明 ボディ：白色不透明
外形		
大きさ	3号カプセル	3号カプセル
本体表示	アトモキセチン 5mg 日医工	アトモキセチン 10mg 日医工
包装コード	Ⓝ137	Ⓝ138

販売名	アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」	アトモキセチンカプセル 40mg 「日医工」
剤形	硬カプセル	
色調	キャップ：青色不透明 ボディ：白色不透明	キャップ：青色不透明 ボディ：青色不透明
外形		
大きさ	3号カプセル	3号カプセル
本体表示	アトモキセチン 25mg 日医工	アトモキセチン 40mg 日医工
包装コード	Ⓝ139	Ⓝ140

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アトモキセチンカプセル 5mg「日医工」	アトモキセチンカプセル 10mg「日医工」
有効成分	1カプセル中 アトモキセチン塩酸塩 5.71mg (アトモキセチンとして 5mg)	1カプセル中 アトモキセチン塩酸塩 11.43mg (アトモキセチンとして 10mg)
添加剤	部分アルファー化デンプン、ジメチルポリシロキサン（内服用） カプセル本体：黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	部分アルファー化デンプン、ジメチルポリシロキサン（内服用） カプセル本体：酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン

販売名	アトモキセチンカプセル 25mg「日医工」	アトモキセチンカプセル 40mg「日医工」
有効成分	1カプセル中 アトモキセチン塩酸塩 28.57mg (アトモキセチンとして 25mg)	1カプセル中 アトモキセチン塩酸塩 45.71mg (アトモキセチンとして 40mg)
添加剤	部分アルファー化デンプン、ジメチルポリシロキサン（内服用） カプセル本体：青色二号、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

試験実施期間：2016/12/15～2017/7/20

◇アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <キャップ部及びボディ部が だいたい色の硬カプセル剤>	ATO5C1-1				
	ATO5C1-2	適合	適合	適合	適合
	ATO5C1-3				
確認試験 n=3 (赤外吸収スペクトル)	ATO5C1-1				
	ATO5C1-2	適合	適合	適合	適合
	ATO5C1-3				
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	ATO5C1-1	3.1～4.6			3.6～4.9
	ATO5C1-2	4.1～5.2	—	—	3.0～3.6
	ATO5C1-3	4.0～5.0			3.8～5.4
溶出性 (%) n=18 <15 分、85%以上>	ATO5C1-1	94.9～102.4	92.3～101.2	94.3～101.2	95.3～101.6
	ATO5C1-2	94.8～101.5	95.8～101.1	94.3～99.8	96.4～100.7
	ATO5C1-3	97.0～102.3	94.4～100.4	93.6～100.8	94.7～101.5
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	ATO5C1-1	100.85～101.21	101.63～102.33	100.92～101.71	101.12～102.16
	ATO5C1-2	101.16～101.80	101.51～101.91	101.14～101.51	101.13～101.69
	ATO5C1-3	100.48～100.74	102.06～102.39	101.62～101.75	100.72～101.18

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/12/15～2017/7/20

◇アトモキセチンカプセル 10mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <キャップ部及びボディ部が 白色不透明の硬カプセル剤>	ATO10C1-1				
	ATO10C1-2	適合	適合	適合	適合
	ATO10C1-3				
確認試験 n=3 (赤外吸収スペクトル)	ATO10C1-1				
	ATO10C1-2	適合	適合	適合	適合
	ATO10C1-3				
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	ATO10C1-1	3.0～5.0			3.3～4.2
	ATO10C1-2	4.0～5.6	—	—	3.5～4.8
	ATO10C1-3	2.3～4.7			3.5～4.1
溶出性 (%) n=18 <15 分、80%以上>	ATO10C1-1	87.2～100.3	93.2～99.6	93.0～98.2	93.6～98.6
	ATO10C1-2	88.8～97.9	92.4～100.0	94.3～98.9	93.7～99.4
	ATO10C1-3	92.6～100.5	90.9～101.1	93.5～99.1	93.0～99.4
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	ATO10C1-1	100.77～101.57	101.27～101.55	101.31～101.50	101.29～102.50
	ATO10C1-2	101.20～101.53	101.14～102.17	101.00～102.16	101.66～102.32
	ATO10C1-3	100.95～101.70	100.89～101.62	101.20～101.64	101.59～102.14

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/12/15～2017/7/21

◇アトモキシチンカプセル 25mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <キャップ部が青色不透明、 ボディ部が白色不透明の 硬カプセル剤>	ATO25C1-1 ATO25C1-2 ATO25C1-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (赤外吸収スペクトル)	ATO25C1-1 ATO25C1-2 ATO25C1-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	ATO25C1-1 ATO25C1-2 ATO25C1-3	3.8～4.0 3.4～5.5 3.6～4.3	—	—	3.5～5.6 2.6～4.1 2.5～4.8
溶出性 (%) n=18 <15 分、85%以上>	ATO25C1-1 ATO25C1-2 ATO25C1-3	96.0～101.2 94.1～102.7 95.6～103.4	94.9～100.6 94.0～99.5 94.6～102.5	94.8～100.9 93.1～100.3 91.8～101.4	97.7～103.8 98.5～103.2 96.0～100.3
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	ATO25C1-1 ATO25C1-2 ATO25C1-3	101.20～101.73 100.77～101.20 100.09～101.27	101.46～102.17 100.84～101.22 100.54～101.79	101.49～101.85 100.97～101.34 100.89～101.37	102.13～102.42 101.12～101.89 101.16～101.66

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/12/14～2017/7/18

◇アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <キャップ部及びボディ部が 青色不透明の硬カプセル剤>	ATO40C1-1 ATO40C1-2 ATO40C1-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (赤外吸収スペクトル)	ATO40C1-1 ATO40C1-2 ATO40C1-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	ATO40C1-1 ATO40C1-2 ATO40C1-3	4.4～5.7 2.7～4.7 3.1～5.2	—	—	4.6～5.7 3.3～5.2 4.0～5.9
溶出性 (%) n=18 <15 分、85%以上>	ATO40C1-1 ATO40C1-2 ATO40C1-3	96.7～102.7 94.0～101.6 97.3～103.4	97.3～103.3 95.6～103.5 94.8～101.7	92.9～100.8 92.4～99.4 95.1～99.7	95.7～102.1 94.9～102.4 95.7～102.0
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	ATO40C1-1 ATO40C1-2 ATO40C1-3	101.05～101.55 101.44～101.87 101.04～101.97	101.56～101.75 100.94～101.84 101.38～101.81	100.49～101.39 100.94～101.30 101.19～102.19	101.42～101.68 101.07～101.78 101.67～101.95

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2018/7/2～2018/10/16

◇アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜キャップ部及びボディ部が だいたい色の硬カプセル剤＞	DV0300	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、85%以上＞	DV0300	90.0～100.7	93.3～98.0	95.7～103.0	91.7～96.6	99.0～103.7
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.91～101.31	101.41～101.84	101.64～102.03	100.78～101.01	101.53～102.05

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜キャップ部及びボディ部が だいたい色の硬カプセル剤＞	DV0300	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、85%以上＞	DV0300	90.0～100.7	94.2～98.3	94.4～103.0	92.8～98.2	95.7～101.5
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.91～101.31	101.14～101.60	101.16～101.91	100.49～100.87	101.72～101.76

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、シャーレ
をラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜キャップ部及びボディ部が だいたい色の硬カプセル剤＞	DV0300	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル 剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル 剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル 剤	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル 剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、85%以上＞	DV0300	90.0～100.7	94.0～99.3	95.8～99.9	93.3～98.1
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.91～101.31	101.14～101.44	101.79～102.09	101.55～101.95

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2018/7/2～2018/10/12

◇アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜キャップ部及びボディ部が 白色不透明の硬カプセル剤＞	DV0300	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、80%以上＞	DV0300	90.9～94.8	86.5～93.7	87.9～98.7	91.0～96.9	89.8～95.2
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.91～101.37	99.88～101.01	99.14～100.90	100.04～100.60	101.30～101.81

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜キャップ部及びボディ部が 白色不透明の硬カプセル剤＞	DV0300	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、80%以上＞	DV0300	90.9～94.8	87.5～91.2	81.6～98.9	84.9～96.1	94.9～99.5
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.91～101.37	99.94～100.50	100.35～101.09	100.68～101.58	100.72～101.39

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、シャーレ
をラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜キャップ部及びボディ部が 白色不透明の硬カプセル剤＞	DV0300	キャップ部及び ボディ部が白色 不透明の硬カプ セル剤	キャップ部及び ボディ部が白色 不透明の硬カプ セル剤	キャップ部及び ボディ部が白色 不透明の硬カプ セル剤	キャップ部及び ボディ部が白色 不透明の硬カプ セル剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、80%以上＞	DV0300	90.9～94.8	89.5～94.8	87.4～93.8	82.6～93.1
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.91～101.37	100.06～101.23	100.97～101.64	100.47～100.84

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2018/7/2～2018/10/15

◇アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜キャップ部が青色不透明、 ボディ部が白色不透明の硬カ プセル剤＞	DV0300	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、85%以上＞	DV0300	88.7～97.1	88.8～95.8	94.6～99.0	90.9～96.7	96.3～101.5
含量 (%) * n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.09～100.75	100.36～100.60	100.48～101.17	100.10～100.57	100.98～101.37

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜キャップ部が青色不透明、 ボディ部が白色不透明の硬カ プセル剤＞	DV0300	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、85%以上＞	DV0300	88.7～97.1	88.0～96.1	91.7～98.4	86.0～96.7	96.3～101.7
含量 (%) * n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.09～100.75	100.29～100.72	100.02～100.64	100.23～100.85	101.63～102.02

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜キャップ部が青色不透明、 ボディ部が白色不透明の硬カ プセル剤＞	DV0300	キャップ部が青 色不透明、ボディ 部が白色不透明 の硬カプセル剤	キャップ部が青 色不透明、ボディ 部が白色不透明 の硬カプセル剤	キャップ部が青 色不透明、ボディ 部が白色不透明 の硬カプセル剤	キャップ部が青 色不透明、ボディ 部が白色不透明 の硬カプセル剤
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、85%以上＞	DV0300	88.7～97.1	89.5～95.3	91.0～95.5	91.7～93.8
含量 (%) * n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0300	100.09～100.75	99.95～100.93	99.94～101.13	99.50～100.02

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2018/7/2～2018/10/15

◇アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 <キャップ部及びボディ部が 青色不透明の硬カプセル剤>	DV0300	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤
溶出性 (%) n=6 <15 分、85%以上>	DV0300	90.1～99.1	91.1～96.5	95.2～98.9	91.3～95.9	95.7～101.0
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	DV0300	100.14～101.48	98.93～100.46	100.37～100.76	100.34～100.82	101.58～102.19

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 <キャップ部及びボディ部が 青色不透明の硬カプセル剤>	DV0300	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤
溶出性 (%) n=6 <15 分、85%以上>	DV0300	90.1～99.1	90.3～95.8	93.6～100.6	92.4～97.9	92.0～102.2
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	DV0300	100.14～101.48	99.60～100.33	100.25～100.69	100.25～101.27	100.90～102.15

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 <キャップ部及びボディ部が 青色不透明の硬カプセル剤>	DV0300	キャップ部及びボ ディ部が青色不透 明の硬カプセル剤	キャップ部及びボ ディ部が青色不透 明の硬カプセル剤	キャップ部及びボ ディ部が青色不透 明の硬カプセル剤	キャップ部及びボ ディ部が青色不透 明の硬カプセル剤
溶出性 (%) n=6 <15 分、85%以上>	DV0300	90.1～99.1	89.3～99.8	90.2～96.8	90.1～92.9
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	DV0300	100.14～101.48	100.11～101.24	99.50～99.92	99.11～99.59

※：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出試験²⁾

<アトモキセチンカプセル 10mg 「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査 発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

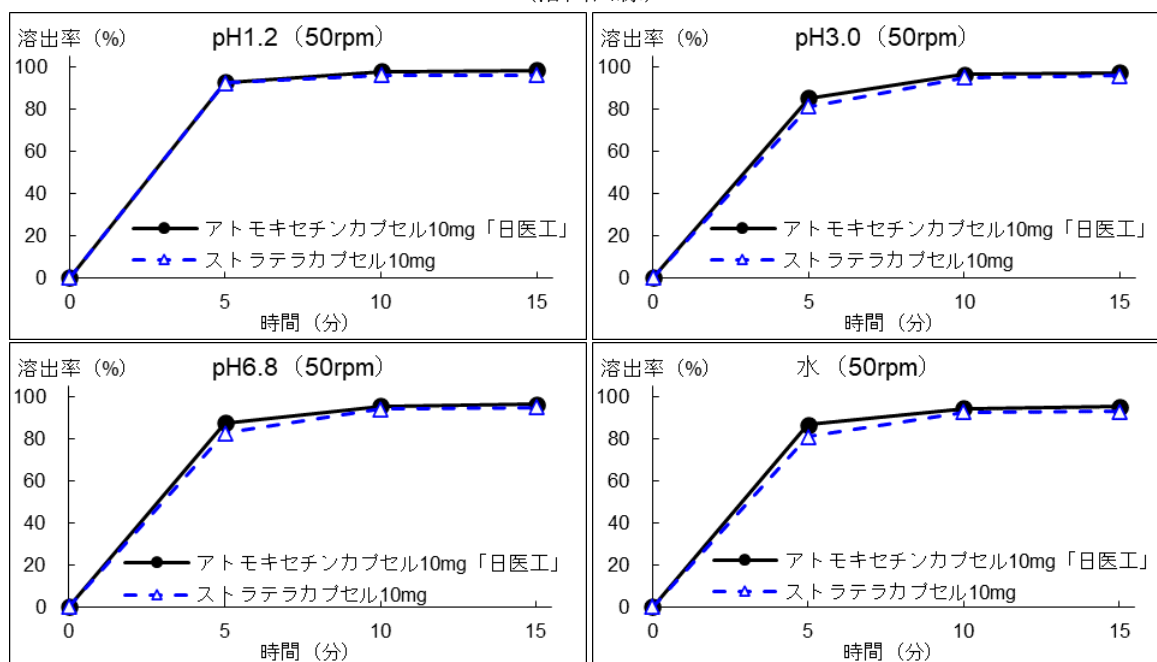
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、15 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ストラテラカプセル 10 mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<アトモセチンカプセル 40mg 「日医工」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査 発 0229 第 10 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

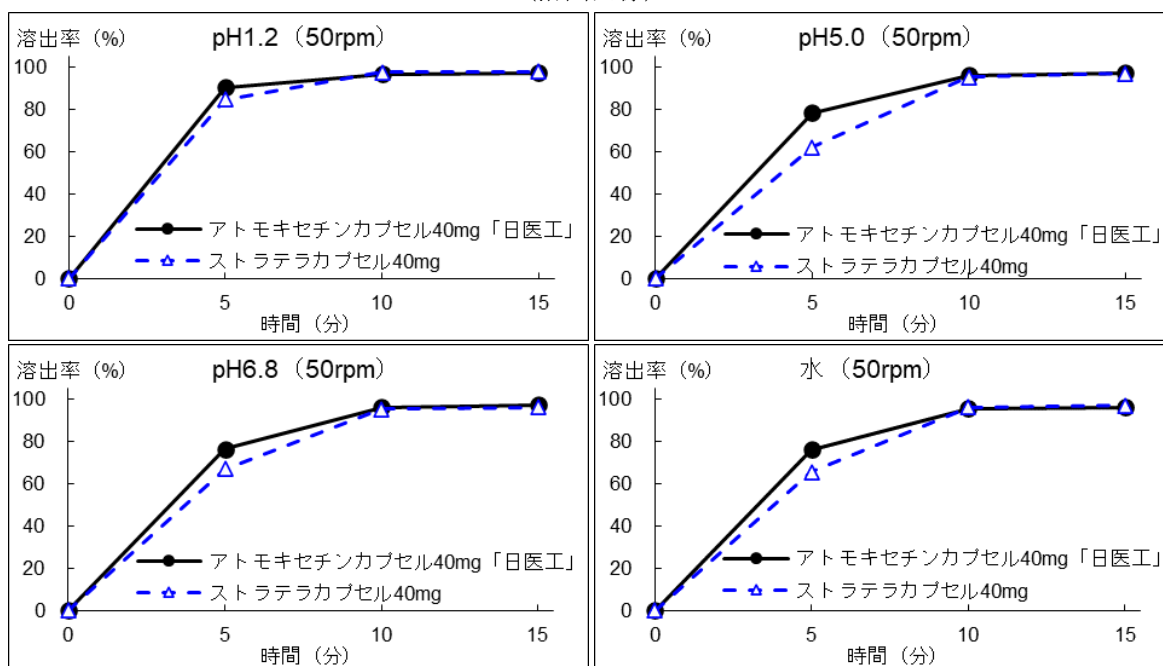
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (100rpm) では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、15 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤 (ストラテラカプセル 40 mg) と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験

<アトモセチンカプセル 5mg 「日医工」 >³⁾

アトモセチンカプセル 5mg 「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、アトモセチンカプセル 10mg 「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

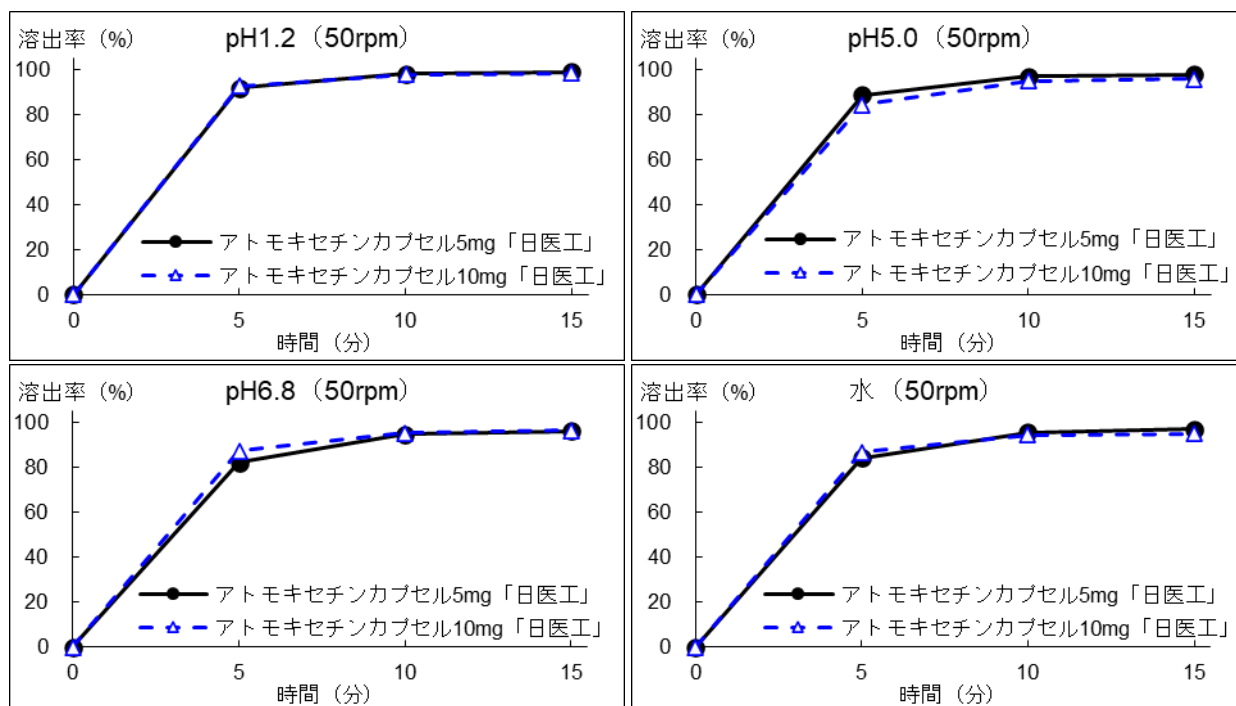
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH5.0（100rpm）では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、15 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（アトモセチンカプセル 10mg 「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

<アトモキシチンカプセル 25mg 「日医工」 >⁴⁾

アトモキシチンカプセル 25mg 「日医工」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH6.8)

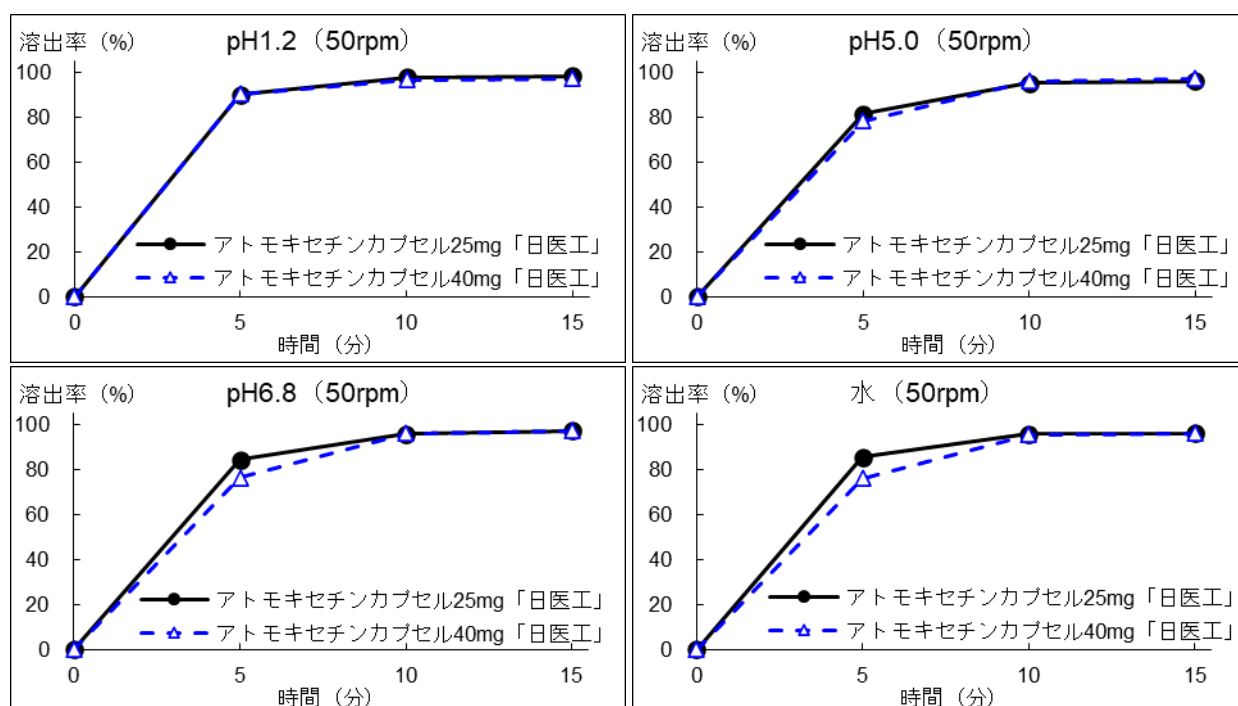
[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

- ・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。また最終比較時点（15分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・pH6.8（100rpm）では、同試験液の50rpmの溶出試験で、15分以内に標準製剤、本品ともに平均85%以上溶出したため、試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（アトモセチンカプセル 40mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」〉

140 カプセル [14 カプセル×10 ; PTP]

〈アトモキセチンカプセル 10mg 「日医工」〉

140 カプセル [14 カプセル×10 ; PTP]

〈アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」〉

140 カプセル [14 カプセル×10 ; PTP]

〈アトモキセチンカプセル 40mg 「日医工」〉

140 カプセル [14 カプセル×10 ; PTP]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレン複合フィルム、アルミニウム箔

ピロー : ポリプロピレンフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1-17.1.3 参照]

5.2 AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM^{注)}）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(解説)

5.2 AD/HD の診断は DSM や ICD*のような標準的で確立した診断基準に基づいて実施すること。
なお、国内外臨床試験において、AD/HD の診断は DSM-IV 診断基準に基づいて実施した。

※International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems :

疾病及び関連健康問題の国際統計分類

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈18歳未満の患者〉

通常、18歳未満の患者には、アトモキシチンとして1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2～1.8mg/kgで維持する。

ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8mg/kg又は120mgのいずれか少ない量を超えないこと。

〈18歳以上の患者〉

通常、18歳以上の患者には、アトモキシチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。

ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。

(解説)

18歳以上の患者において、本剤の投与初期には消化器系有害事象、食欲減退関連の有害事象等が発現しやすいことから、投与開始時及び80mg/日への増量時にはこれらの有害事象の発現に注意し、必要に応じ増量間隔を2週間以上とする等、より時間をかけた漸増も検討すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない場合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[9.1.9、10.2、16.4.1、16.4.2、16.7.5 参照]

7.2 中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の 50%に減量すること。また、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の 25%に減量すること。[9.3、16.6.2 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

17.3.1 QT 間隔に対する作用

CYP2D6 PM 健康成人 (131 例) に、アトモセチン 20mg、アトモセチン 60mg、プラセボをそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与^{注1)}、モキシフロキサシン 400mg (陽性対照) 単回経口投与の 4 期クロスオーバーの tQT 試験を行った。血中アトモセチン濃度の上昇に伴いわずかに QTcM 間隔 (時点を一致させたベースラインからの QT 間隔変化量を応答変数、時間を一致させたベースラインからの RR 間隔変化量、時間、治療及び時間×治療を固定効果、被験者、被験者×時間及び被験者×治療を変数効果とする混合効果モデルにより算出した) の延長が認められたが、臨床使用で想定される最高血中濃度においてもアトモセチンの QTc 間隔に対する影響はプラセボと比較して臨床的に意義のある差ではなかった⁵⁾ (外国人データ)。

QTcM の時点を一致させたベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボとの差の最大値

投与量	投与後時間 (hr)	プラセボとの差 [90%信頼区間] (msec)
アトモセチン 20mgBID	2	0.5 [-1.2, 2.2]
アトモセチン 60mgBID	2	4.2 [2.5, 6.0]
モキシフロキサシン 400mg ^{注2)}	4	4.8 [3.3, 6.4]

QTcM : 統計モデルによる補正 QT 間隔

注 1) 本剤の承認された用法・用量は、「小児 : 1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人 : 1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

注 2) モキシフロキサシンの血漿中濃度は予想よりも低く、そのために QTc 間隔の延長も少なかった。QTcF のモキシフロキサシンとプラセボとの差は、モキシフロキサシンの血漿中濃度と線形性があると報告されており、本試験の回帰直線の傾きは 0.00395msec/ (ng/mL) と、報告値の 0.0039msec/ (ng/mL) と同程度であり、分析感度が保証された。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈小児 AD/HD 患者〉

17.1.1 国内第 II/III 相試験

小児 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアは下表のとおりであった^{6), 7)}。

ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) のベースラインから最終観察時までの変化 (LYBC 試験)

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差 ^{注3)}	95%信頼区間 ^{注3)}		p 値 ^{注4)} Williams
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		信頼下限	信頼上限	
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1				
ATX 0.5 ^{注1)}	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-
ATX 1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037
ATX 1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010

N : 最大の解析対象集団の症例数 ATX : アトモキセチン (数値の単位 : mg/kg/日)

注 1) 本剤の承認された用法・用量は、「小児 : 1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人 : 1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

注 3) 差及び信頼区間は、ベースラインを共変量、投与群を要因とする共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出された。

注 4) p 値 (片側) は Williams 検定に基づき算出された。

アトモキセチンを投与された 183 例中 92 例 (50.3%) に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は頭痛 (11.5%、21/183 例)、食欲減退 (11.5%、21/183 例)、傾眠 (9.3%、17/183 例)、悪心 (7.1%、13/183 例) であった。[5.1、9.7 参照]

〈成人 AD/HD 患者〉

17.1.4 国際共同第 III 相試験

成人 AD/HD 患者 (18 歳以上) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である CAARS-inv : SV AD/HD 症状総スコアは下表のとおりであった⁸⁾。

CAARS-inv : SV AD/HD 症状総スコアのベースラインから最終観察時までの変化 (LYEE 試験)

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差 ^{注5)}	95%信頼区間 ^{注5)}		p 値 ^{注5)}
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		信頼下限	信頼上限	
プラセボ	195	33.9	7.5	25.1	11.2	-8.8	9.6				
ATX	191	33.2	7.8	18.9	10.2	-14.3	10.4	-5.78	-7.66	-3.91	<0.001

N : 最大の解析対象集団の症例数 ATX : アトモキセチン

注 5) p 値、差及び信頼区間は、投与群、国を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルに基づき算出された。

アトモキセチンを投与された 193 例中 142 例 (73.6%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は悪心 (40.4%、78/193 例)、食欲減退 (22.8%、44/193 例)、傾眠 (15.0%、29/193 例)、口内乾燥 (10.4%、20/193 例) であった。

2) 安全性試験

〈小児 AD/HD 患者〉

17.1.2 国内第 III 相長期継続投与試験

小児 AD/HD 患者（6 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの推移は下表のとおりであった⁹⁾。

ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの推移（LYDA 試験）

期間(月)	N	平均	標準偏差
0	228	22.2	10.4
0.5	221	21.7	10.2
1	204	19.7	9.8
3	206	16.4	9.6
6	169	14.8	9.6
12	146	12.7	8.4

N：最大の解析対象集団の症例数

アトモキセチンを投与された 228 例中 155 例（68.0%）に副作用が認められる。主な副作用（10%以上発現）は頭痛（18.9%、43/228 例）、傾眠（13.6%、31/228 例）、食欲減退（11.0%、25/228 例）、腹痛（10.5%、24/228 例）であった。[5.1、9.7 参照]

〈成人 AD/HD 患者〉

17.1.5 国際共同第 III 相長期継続投与試験

成人 AD/HD 患者（18 歳以上）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度である CAARS-inv：SV AD/HD 症状総スコアの推移は下表のとおりであった¹⁰⁾。

CAARS-inv：SV AD/HD 症状総スコアの推移（LYEK 試験）

期間（月）	N	平均	標準偏差
0	211	22.2	10.9
0.5	211	20.9	10.6
1	206	19.3	9.9
1.5	203	17.9	9.8
2	200	16.7	9.5
3	190	16.4	9.3
4	175	15.4	9.3
5	173	14.8	9.1
6	163	15.0	9.6
7	155	14.1	9.0
8	149	13.5	9.4
9	144	14.3	9.5
10	140	13.8	9.4
11	138	13.2	9.3
12	135	13.1	9.5

N：最大の解析対象集団の症例数

LYEK 試験の試験開始時点（LYEE 試験での 10 週間時点）を投与 0 ヶ月とした。

アトモキセチンを投与された 211 例中 139 例（65.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は悪心（42.2%、89/211 例）、口渇（12.8%、27/211 例）であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

〈小児 AD/HD 患者〉

17.1.3 外国第 III 相試験

外国の小児 AD/HD 患者（8 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアは下表のとおりであった¹⁾¹⁾、¹⁾²⁾。

ADHD RS-IV-Parent : Inv のベースラインから最終観察時までの変化（LYAC 試験）

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^{注6)}
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9	
ATX 0.5 ^{注1)}	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
ATX 1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001
ATX 1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	<0.001

N：最大の解析対象集団の症例数 ATX：アトモキシチン（数値の単位：mg/kg/日）

注1) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8mg/kgで維持する。成人：1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80~120mgで維持する。」である。

注6) p値は、治験医師、投与群、CYP2D6代謝能を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルの最小二乗平均を用いてプラセボとの対比較により算出し、Dunnettの方法を用いて多重性を調整した。

アトモキシチンを投与された211例中98例(46.4%)に副作用が認められた。主な副作用(5%以上)は頭痛(14.7%、31/211例)、食欲減退(8.5%、18/211例)、傾眠(6.6%、14/211例)、嘔吐(5.7%、12/211例)であった。[5.1、9.7 参照]

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ドパミン刺激薬、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

18.2.1 モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)

アトモキセチンはラット脳シナプトソームへのノルアドレナリン取り込みを強力に阻害した (Ki : 4.47nM)。アトモキセチンのノルアドレナリン取り込み阻害作用はセロトニン及びドパミン取り込み阻害作用に比較して 30 倍以上選択的であった。なお、アトモキセチンは各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さなかった¹⁴⁾。

18.2.2 モノアミン取り込み阻害作用 (*in vivo*)

アトモキセチンは神経毒によるノルアドレナリン枯渇を阻害したが (ED₅₀ : 2.5mg/kg、p.o.)、セロトニン枯渇に対してはほとんど作用を示さなかった¹⁵⁾。

18.2.3 細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響 (*in vivo*)

アトモキセチンは前頭前野におけるノルアドレナリン及びドパミンの細胞外濃度を有意に上昇させたが (0.3~3mg/kg、i.p.)、線条体や側坐核における細胞外ドパミン濃度には影響を及ぼさなかった¹⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.2 単回投与

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 10、40、90 又は 120mg を単回経口投与^{注1)} したときの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は、投与量に比例して増加した¹⁶⁾。

表 1) CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチンを単回経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ [算術平均値 (CV%)]

投与量	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ^{注2)}	$T_{1/2}$ (hr) ^{注3)}	CL/F (L/hr)
10mg (n=22)	0.574 (70.2)	110.53 (33.2)	1.25 (0.50~2.00)	3.46 (1.85~6.61)	22.93 (43.0)
40mg (n=21)	2.51 (68.5)	478.36 (33.5)	1.00 (0.50~4.00)	4.12 (2.09~7.06)	21.18 (47.0)
90mg (n=20)	5.30 (54.2)	920.03 (33.1)	1.75 (0.50~6.00)	4.01 (2.16~7.03)	20.50 (39.3)
120mg (n=19)	6.43 (37.5)	1086.23 (30.6)	1.00 (0.50~4.00)	4.27 (2.86~6.23)	21.43 (38.7)

注 2) T_{max} : 中央値 (範囲)

注 3) $T_{1/2}$: 算術平均値 (範囲)

16.1.3 反復投与

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 1 回 40mg 又は 60mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与^{注1)} したときの血漿中濃度は、初回投与約 1 時間後にそれぞれ $C_{max}427.34\text{ng/mL}$ 及び 615.52ng/mL に達した。反復投与開始から約 24 時間で定常状態に達すると予測され、反復投与時において最終投与約 1 時間後に $C_{max}604.52\text{ng/mL}$ 及び 874.33ng/mL に達した¹⁶⁾。

表 2) CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチンを反復経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ [算術平均値 (CV%)]

投与量	投与	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ^{注4)}
40mg (n=10)	初回	1.95 (38.3)	427.34 (33.9)	1.25 (0.50~2.00)
40mg (n=10)	反復	2.47 (42.0) ^{注5)}	604.52 (35.3)	1.00 (0.50~1.50)
60mg (n=10)	初回	3.14 (41.6)	615.52 (32.3)	1.00 (1.00~2.00)
60mg (n=9)	反復	3.73 (41.8) ^{注5)}	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注 4) T_{max} : 中央値 (範囲)

注 5) AUC_{0-t}

注 1) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人：1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

16.1.5 生物学的同等性試験

1) アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」

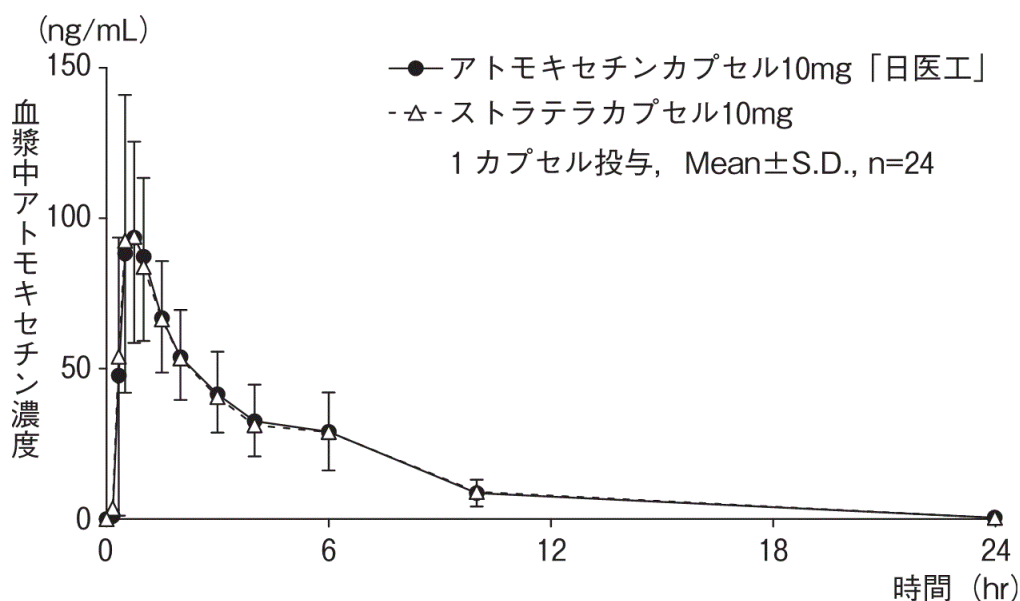
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」 及びストラテラカプセル 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル（アトモキシチンとして 10mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中アトモキシチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁷⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」	415.6±131.1	111.1±34.5	0.80±0.52	2.97±0.59
ストラテラカプセル 10mg	417.0±141.1	110.6±41.9	0.72±0.32	3.07±0.63

(1 カプセル投与、Mean±S.D.、n=24)



血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」

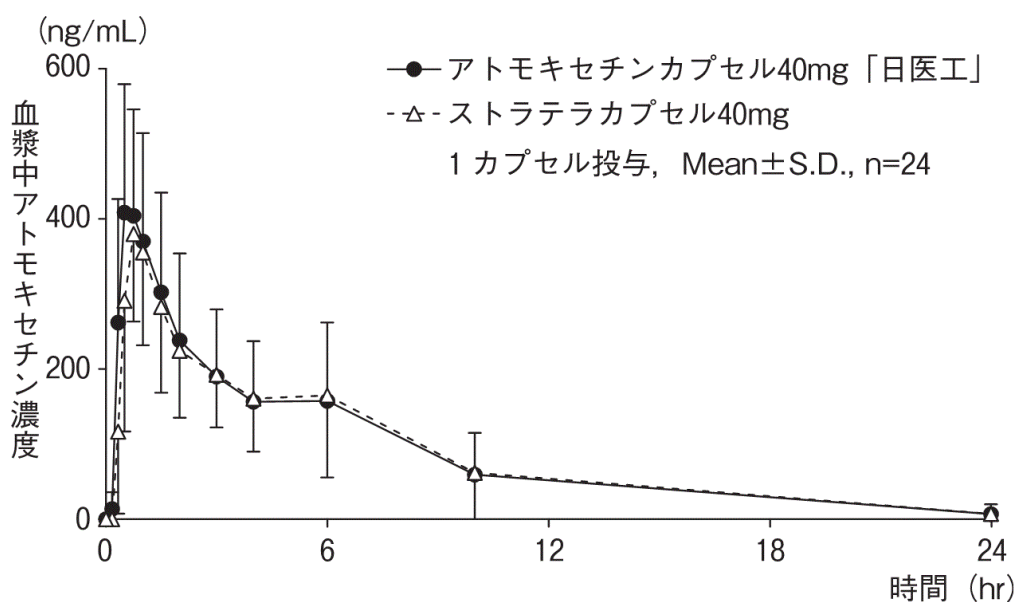
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」及びストラテラカプセル 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル（アトモキシチンとして 40mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中アトモキシチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁷⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」	2187.1±1320.7	450.9±151.9	0.61±0.16	3.42±1.08
ストラテラカプセル 40mg	2161.6±1295.7	419.3±130.5	0.74±0.20	3.40±1.13

(1 カプセル投与、Mean±S.D.、n=24)



血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」は、アトモキセチンカプセル 10mg 「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた³⁾。

4) アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」は、アトモキセチンカプセル 40mg 「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた⁴⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<食事の影響>

16.2.2 食事の影響

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 40mg 又は 60mg を空腹時又は食後に単回経口投与^{注1)}したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比較して C_{max} は 37%減少し、 T_{max} は約 2 時間遅延したが、AUC には差は認められなかった。CYP2D6 EM 患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事による C_{max} の減少は 9%であった¹⁸⁾ (外国人データ)。

<併用薬の影響>

16.7.1 蛋白結合率の高い薬剤との併用

アトモキセチンは、治療濃度のアセチルサリチル酸、ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。同様に上記薬剤は、アトモキセチンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった (*in vitro*)¹⁹⁾。

16.7.2 メチルフェニデートとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にメチルフェニデート 60mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、アトモキセチン 60mg を 3、4、5 日目に 1 日 2 回 3 日間経口投与^{注1)}したとき、アトモキセチンとメチルフェニデートの併用により、メチルフェニデート単剤投与時に認められた心拍数及び収縮期・拡張期血圧への影響は増強しなかった²⁰⁾ (外国人データ)。

16.7.3 吸入サルブタモールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 80mg を 1 日 1 回経口投与時^{注1)}の定常状態で、サルブタモール 200 μ g を吸入投与したとき、アトモキセチンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキセチン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールの反復投与した後も心拍数は変化しなかった²¹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 サルブタモール静脈内投与との併用

CYP2D6 EM 健康成人においてアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与^{注1)}し、サルブタモールの 1、3、5 日目に 5 μ g/min の流速で 2 時間かけて静脈内投与したとき、サルブタモール静脈内投与に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた²²⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

注 1) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人：1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

16.7.5 CYP2D6 阻害剤との併用

CYP2D6 EM の健康成人にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回経口投与時の定常状態で、アトモキセチン 20mg を 1 日 2 回反復経口投与^{注1)}したとき、パロキセチンとの併用により、定常状態におけるアトモキセチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 3.5 倍及び約 6.5 倍に増加し、そのときの血中濃度は CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチンを単剤投与したときの血中濃度と同程度であった^{2,3)} (外国人データ)。

表 3) アトモキセチン単剤又はパロキセチンと併用投与したときのアトモキセチンの薬物動態パラメータ (最小二乗幾何平均値)

	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
アトモキセチン単剤 (n=21)	0.77	173	3.92
パロキセチン併用 (n=14)	5.01	612	10.0

CYP2D6 EM 健康成人にフルオキセチン (国内未承認) 60mg を 1 日 1 回で 7 日間経口投与、次に 20mg を 1 日 1 回 14 日間投与、最後に 20mg 1 日 1 回とアトモキセチン (10、45、75mg) 1 日 2 回を 15 日間投与^{注1)}したとき、EM 被験者では、フルオキセチンを併用することにより PM 被験者に近いアトモキセチンの血漿中濃度が認められた^{2,4)}。[7.1、10.2 参照]

16.7.6 胃の pH に影響する薬剤との併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 40mg 単回経口投与^{注1)}、あるいはオメプラゾール 80mg 又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物 20mL を併用投与したとき、アトモキセチンの生物学的利用率は変化しなかった^{2,5)} (外国人データ)。

16.7.7 ミダゾラムとの併用

CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 12 日間経口投与^{注1)}し、CYP3A4 の基質であるミダゾラム 5mg を単回経口投与したとき、ミダゾラムの C_{max} と AUC_{0-∞} は約 16% 増加したが被験者内変動に含まれるものであった^{2,6)} (外国人データ)。

16.7.8 エタノールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人及び CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 40mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与^{注1)}し、エタノール 2.0mL/kg (0.6mg/kg) を単回経口投与したとき、疲労スケール、複合鎮静スコア、継続的注意力で示されるエタノールの中樞作用をアトモキセチンは増強も減弱もしなかった^{2,7)} (外国人データ)。

注 1) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人：1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

アトモキセチン静脈内投与後の分布容積は0.85L/kg(CYP2D6 EM健康成人)及び0.91L/kg(CYP2D6 PM健康成人)であり、主に全体液中に広く分布すると考えられた²⁸⁾(外国人データ)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2.1 絶対的生物学利用率

CYP2D6 EM及びPM健康成人における絶対的生物学利用率はそれぞれ約63%及び94%であった²⁹⁾(外国人データ)。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

アトモキセチン濃度150~3000ng/mLの範囲において、*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率は約98%であり、主にアルブミンに結合する²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

16.4.1 代謝酵素及び代謝物

アトモキセチンは主に薬物代謝酵素 CYP2D6 によって代謝される。主要酸化代謝物は4-ヒドロキシ体であり、これはすぐにグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモキセチンとほぼ同等のノルアドレナリン取り込み阻害作用を有するが血漿中濃度は非常に低い。4-ヒドロキシ体は主に CYP2D6 により生成されるが、CYP2D6 活性が欠損していても、他の数種の CYP 酵素から低速ながら生成される (外国人データ)。また、CYP2D6 活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、アトモキセチンと CYP2D6 阻害剤を併用しても4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験により、アトモキセチンは CYP1A2 又は CYP3A を誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6 又は CYP2C9 を阻害しないことが確認された³⁰⁾。[7.1、10. 参照]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照)

7. 排泄

健康成人統合解析におけるアトモキセチンの平均消失半減期は、CYP2D6 EM 及び PM でそれぞれ 3.6 時間及び 20.6 時間であった。

健康成人にアトモキセチン 1 回 20mg を 1 日 2 回 5 日反復経口投与^{注1)}した後に、¹⁴C 標識アトモキセチン 20mg を単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6 EM では投与後 168 時間以内に投与量の約 96%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 2%が排泄された。CYP2D6 PM では、投与後 264 時間以内に投与した放射能の約 80%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 17%が排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、未変化体は約 1% (EM) 及び約 2% (PM) であり、主代謝物の 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体は 84% (EM) 及び 31% (PM) であった³¹⁾ (外国人データ)。

表 4) 外国人健康成人男性に ¹⁴C-アトモキセチン 20mg を単回経口投与後の放射能の累積排泄率 (%) [算術平均値±標準誤差]

	尿	糞	尿糞
EM (n=4) ^{注6)}	95.81±2.16	1.67±0.32	97.48±1.92
PM (n=3) ^{注7)}	79.92±2.39	16.91±2.50	96.83±1.09

注 6) ¹⁴C-アトモキセチン投与後 168 時間まで採取した検体で評価

注 7) ¹⁴C-アトモキセチン投与後 264 時間まで採取した検体で評価

注 1) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人：1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

16.1.4 成人と患児の薬物動態比較

CYP2D6 EM 健康成人と患児 (7~14 歳) の薬物動態を比較した結果を示した。患児と成人の C_{max} (投与量を体重で補正) 及び消失半減期は同程度であることが示された。体重補正したクリアランスと分布容積にも両者間で大きな違いは認められなかった^{32)、33)} (外国人データ)。

表 5) CYP2D6 EM AD/HD 患児群と CYP2D6 EM 健康成人群 (臨床薬理試験統合解析) のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータの比較 (最小二乗幾何平均値)

集団	C_{max} ^{注8)} (ng/mL) / (mg/kg)	$C_{max,ss}$ ^{注8)} (ng/mL) / (mg/kg)	$T_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
患児 EM	512	524	3.19	0.435	2.01
成人 EM	569	667	3.56	0.352	1.82

注 8) 体重当たりの投与量で補正した。

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EM の成人腎不全患者にアトモキセチン 20mg を単回経口投与^{注1)}したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して 64%の AUC の増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は 24%になった^{3 4)} (外国人データ)。[9.2 参照]

表 6) 健康成人と成人腎不全患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ (最小二乗幾何平均値)

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) / (mg/kg) ^{注9)}	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL) / (mg/kg) ^{注9)}
健康成人 (n=6)	0.469	2.26	86.0	415
腎不全患者 (n=6)	0.769	2.80	92.2	336

注 9) 体重当たりの投与量で補正した。

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EM の成人肝硬変患者にアトモキセチン 20mg を単回経口投与^{注1)}したとき、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) 肝硬変患者において、それぞれ健康成人に比較して AUC が約 2 倍及び約 4 倍に増大した^{3 5)} (外国人データ)。[7.2、9.3 参照]

表 7) 健康成人と成人肝硬変患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ [算術平均値 (CV%)]

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注10)}	T _{1/2} (hr) ^{注11)}	CL/F (L/hr/kg)
健康成人 (n=10)	0.706 (67.9)	142 (36.0)	1.02 (0.50~1.55)	4.26 (2.35~8.03)	0.506 (53.5)
中等度肝硬変患者 (n=6)	1.17 (36.7)	116 (55.2)	3.27 (0.50~6.00)	11.0 (7.85~17.9)	0.208 (28.1)
重度肝硬変患者 (n=4)	2.73 (63.0)	126 (44.8)	5.98 (0.50~12.02)	16.0 (7.21~26.3)	0.155 (78.5)

注 10) T_{max} : 中央値 (範囲)

注 11) T_{1/2} : 算術平均値 (範囲)

16.4.2 CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

外国の PM 健康成人では、EM 健康成人に比較して定常状態のアトモキセチンの平均血漿中濃度 (C_{av,ss}) が約 10 倍、定常状態の C_{max,ss} が約 5 倍高値であった^{3 6)}。

表 8) 外国人健康成人における臨床薬理試験統合解析から得られたアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ (幾何平均値 (被験者間 CV%))

遺伝子型	C _{av,ss} (ng/mL) / (mg/kg) ^{注12)}	C _{max,ss} (ng/mL) / (mg/kg) ^{注12)}	T _{max} (hr) ^{注13)}	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
EM (n=223)	249 (58.5)	667 (41.3)	1.00 (0.50,2.00)	3.56 (27.5)	0.352 (55.7)
PM (n=28)	2540 (14.0)	3220 (11.3)	2.50 (1.00,6.00)	20.6 (17.3)	0.0337 (18.8)

注 12) 体重当たりの投与量で補正した。

注 13) T_{max} : 中央値 (10 パーセント点、90 パーセント点)

日本人において、EM を更に 3 つに分類した場合 (UM、EM 及び IM^{注14)})、IM^{注14)} の AUC の算術平均値は EM^{注14)} に比較して約 1.4 倍高値であった。なお、日本人には UM は該当がなかった^{3 7)}。[7.1、9.1.9 参照]

表 9) 日本人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモセチン 120mg を単回経口投与したときのアトモセチンの薬物動態学的パラメータ [算術平均値 (CV%)]

遺伝子型	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) 注 15)
EM 注 14) (n=5)	4.95 (39.4)	861 (23.3)	3.87 (2.85~4.87)
IM 注 14) (n=14)	6.96 (34.4)	1170 (28.9)	4.41 (3.04~6.23)

注 14) 表 1 遺伝子に基づいた CYP2D6 分類中の CYP2D6 表現型の詳細分類に従って分類した。

注 15) T_{1/2} : 算術平均値 (範囲)

注 1) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人：1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

11. その他

16.1.1 CYP2D6 の遺伝子型の解析

本臨床評価に際し、CYP2D6 活性を遺伝子型により分類し、不活性型アレルをホモで有する場合を不活性 (Poor Metabolizer, PM)、それ以外を通常活性 (Extensive Metabolizer, EM) と定義した。日本人では PM の割合が少ないことから、EM を更に細分化し、CYP2D6 の活性が低下した遺伝子が関連する Intermediate Metabolizer (IM) を定義した³⁸⁾。

表 10) 遺伝子に基づいた CYP2D6 分類

CYP2D6 表現型	CYP2D6 表現型の詳細分類	CYP2D6 遺伝子型注 16) (アレル/アレル)
PM	PM	不活性型/不活性型
EM	UM(Ultra rapid Metabolizer)	通常活性型/通常活性型注 17)
	EM	通常活性型/通常活性型
	IM	通常活性型/活性低下型 通常活性型/不活性型 活性低下型/活性低下型 活性低下型/不活性型

注 16) 通常活性型 : *1 (野生型) , *2, *35

活性低下型 : *9, *10, *17, *29, *41

不活性型 : *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *14/*14A, *15, *19, *20, *21, *36, *40

注 17) 通常活性型を 3 以上有する場合

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [10.1 参照]

2.3 重篤な心血管障害のある患者 [血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。] [8.7、8.8、15.1.3 参照]

2.4 褐色細胞腫又はパラングリオーマ若しくはその既往歴のある患者 [急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある。]

2.5 閉塞隅角緑内障の患者 [散瞳があらわれることがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。

8.2 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。

8.3 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察すること。 [15.1.1 参照]

8.4 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。 [15.1.2 参照]

8.5 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往歴がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。

8.6 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.7 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。 [2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3 参照]

8.8 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。 [2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3 参照]

8.9 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は小児患者の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。

(解説)

- 8.1 本剤の投与前に、患者や保護者等に本剤に関する十分な情報を提供し、適切な使用法を指導することは、リスク軽減及び適正使用の上で重要であることから記載した。
- 8.2 AD/HD は、患者自身の問題行動への対処方法の取得により薬物治療が不要となる場合や、発達
の程度、加齢、環境の変化などに応じて問題となる症状や様相が変化する。本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして定期的に有用性の再評価を実施すること。なお、本剤の中止による症状のリバウンドや有害事象を示すデータはなく、時間をかけて漸減することも、漸減せずに投与を中止することも可能である。しかし、臨床的には時間をかけて漸減することが望ましいと考えられる。
- 8.3 外国で実施された小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者対象 11 試験及び遺尿症患者対象 1 試験の計 12 試験) を併合解析した結果、自殺念慮の発現率は、本剤投与群 0.37% (5/1357 例)、プラセボ投与群 0% (0/851 例)、プラセボ投与群に対する本剤投与群の自殺念慮のリスク比は 2.92 (95%信頼区間 0.63~13.57) であり、統計学的に有意な差は認められなかったが ($p=0.172$)、自殺念慮の発現率の差*は 0.46% (95%信頼区間 0.09~0.83) であり、統計学的に有意な差が認められたため ($p=0.016$)³⁹⁾ 注意を喚起するために設定した。AD/HD の患者では、うつ病、素行障害を含む自殺のリスクを増大させるような多くの精神系の併存障害をもつ割合が、健常の人と比べて高いことが知られている⁴⁰⁾。本剤と自殺関連事象との関連については明らかではないが、AD/HD そのものが自殺念慮のリスクを増大させる⁴¹⁾ というデータもあるため、本剤投与中の患者では、自殺関連事象の発現について注意深く観察すること。
- *：試験ごとに層別した Mantel-Haenszel の発現率の差
- 8.4 AD/HD 患者では、本剤投与中か否かに関わらず攻撃的行動、敵意が認められることがある⁴²⁾。攻撃的行動、敵意の発現又は悪化の徴候がないか、注意深く観察すること。外国で実施された小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者対象 11 試験) を併合解析した結果、敵意・攻撃性関連事象全体の発現率は、本剤投与群 1.6% (21/1308 例)、プラセボ投与群 1.1% (9/806 例) であった。プラセボ群に対する本剤投与群の敵意・攻撃性関連事象発現のリスク比は 1.33 (95%信頼区間 0.67~2.64) であり、統計学的に有意な差は認められなかった⁴²⁾。
- 8.6 外国で実施された成人期 AD/HD 患者を対象としたプラセボ対照臨床試験 4 試験^{43) - 46)} において、本剤投与による自動車運転に対する影響を検討したところ、本剤投与群においてプラセボ投与群と比較して、自動車運転能力に悪影響は認められなかった。しかし、眠気、めまい等が起る可能性があるため、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.8 小児期及び成人期 AD/HD 患者を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、5.9~11.6% の患者に血圧上昇 (収縮期 20mmHg 以上、拡張期 15mmHg 以上) 又は心拍数増加 (20bpm 以上) が認められた⁴⁷⁾。
- 8.9 本剤投与による成長遅延が投与初期に認められているが、長期投与時には回復する^{48)、49)} という報告がある。日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験では、本剤を 4 年間投与した患者において、投与初期に認められた体重と身長の平均パーセントイル*のベースライン値からの減少はおおよそ 40 ヶ月頃にベースライン値まで回復した⁴⁹⁾。外国人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験では、本剤を 5 年間投与した患者において、本剤投与後 15 ヶ月又は 18 ヶ月時点までは成長の遅延 (体重パーセントイル又は身長パーセントイルの減少) が認められたものの、36 ヶ月及び 24 ヶ月までには体重及び身長推定値 (ベースライン時点のパーセントイル値からの推定値) まで回復した⁴⁸⁾。

*パーセンタイル：順位をパーセント表示に換算したもので、値の低い方から p%以内にその値がある場合、p パーセンタイルとなる。仮に体重 50kg でパーセンタイル値が 60 であった場合、50kg 未満の人が全体の 60%いることを示す。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 痙攣発作又はその既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。

9.1.2 心疾患（QT 延長を含む）又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3 参照]

9.1.3 先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長の家族歴のある患者

QT 延長を起こすおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3 参照]

9.1.4 高血圧又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3 参照]

9.1.5 脳血管障害又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3 参照]

9.1.6 起立性低血圧の既往歴のある患者

本剤の投与による起立性低血圧の報告がある。

9.1.7 精神系疾患（精神病性障害、双極性障害）のある患者

行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。

9.1.8 排尿困難のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.9 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）

[7.1、16.4.2 参照]

(解説)

9.1.1 一般に、痙攣発作の有病率は、成人に比べて小児及び青少年で高く、0.4～0.9%との報告がある^{5 0)}。また、AD/HD を有さない集団に比べて AD/HD を有する小児及び青少年では、痙攣発作の発生頻度が 2.5 倍高いとの報告がある^{5 1)}。外国臨床試験を併合解析した結果、本剤投与患者 13 例に 1 回以上の痙攣発作が認められた（小児における発現率は 0.2%、成人における発現率は 0.1%）。なお、これらの試験では痙攣発作性疾患の既往歴を有する患者は除外した^{5 2)}。以上のように、本剤投与中に痙攣発作が発現する可能性も考えられるため、痙攣発作又はその既往歴のある患者に本剤を投与する際には慎重に投与すること。AD/HD 患者に対する本剤の投与が痙攣発作の発現頻度に影響を与えるという知見は得られておらず^{5 2)}、本剤と痙攣発作との関連は明らかではない。日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験、日本人及びアジア人の成人期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験において、痙攣発作の副作用は報告されてない。

9.1.2、9.1.3 本剤は薬理作用により心拍数を増加させることが知られている。心疾患（QT 延長を含む）又はその既往歴のある患者、先天性（遺伝性）QT 延長症候群の現病歴及び家族歴のある患者に投与する場合には慎重に投与すること。患者の心疾患（QT 延長を含む）に関する既往歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。本剤投与中、労作時胸痛や、失神、心臓病を示唆する他の症状が認められる患者については、直ちに心臓の検査を実施すること。

9.1.4 本剤の主たる薬理学的作用は、中枢神経系でのノルアドレナリン再取り込み阻害作用だが、ノルアドレナリンの血管収縮作用等によって、心血管系に対する二次的な末梢作用（血行力学的作用）が発現する可能性がある。小児期及び成人期 AD/HD 患者を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、5.9～11.6%の患者に血圧上昇（収縮期 20mmHg 以上、拡張期 15mmHg 以上）又は心拍数増加（20bpm 以上）が認められた⁴⁷⁾。特に、高血圧又はその既往歴のある患者に本剤を投与する際は、定期的に血圧や心拍数（脈拍数）を観察する等十分注意すること。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

9.1.7 精神病性障害、双極性障害のある患者において、行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。本剤を開始する前に、家族歴も含めてこれらの精神系疾患のリスクの有無を確認し、慎重に投与すること。また、通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮し、場合によって投与中止等の処置を行うこと。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

（解説）

血圧及び心拍数を上昇させ、高血圧症状を増悪させる可能性があるため、腎機能障害のある AD/HD 患者に対しては臨床反応を確認しながら慎重に投与すること。

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

（4）生殖能を有する者

設定されていない

（5）妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において胎盤通過性が認められている。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。

（解説）

ヒトにおいて、乳児が母乳を介してアトモセチン又はその代謝物に曝露される可能性は否定できないため、授乳中の婦人には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

なお、アトモセチン又はその代謝物のヒト母乳中への移行については不明である。

（7）小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、6 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、17.1.1-17.1.3 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では、腎、肝等の生理機能が低下していることが多く、高い血中濃度が維持するおそれがある。

7. 相互作用

10.相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。[16.4.1 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） [2.2 参照]	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO 阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2 週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後に MAO 阻害剤を投与する場合は、2 週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。

(解説)

モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤は、神経終末におけるモノアミンの分解を抑制する。本剤の主たる薬理学的作用は、中枢神経系でのノルアドレナリン再取り込み阻害作用のため、本剤と MAO 阻害剤を併用した場合、脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルブタモール硫酸塩（静脈内投与等の全身性投与。吸入投与を除く） [16.7.3、16.7.4 参照]	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。
β-受容体刺激剤（サルブタモール硫酸塩を除く）	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。
CYP2D6 阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等 [7.1、16.7.5 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。
ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等） 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

(解説)

<昇圧作用を有する薬剤>

本剤の主たる薬理学的作用は、中枢神経系でのノルアドレナリン再取り込み阻害作用であるが、ノルアドレナリンの心血管系に対する二次的な末梢作用（血行力学的作用）が発現し、血圧が上昇する可能性がある。（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

<ノルアドレナリンに影響する薬剤>

本剤の主たる薬理学的作用は、中枢神経系でのノルアドレナリン再取り込み阻害作用である。そのため、ノルアドレナリンに影響する薬剤を併用した場合、これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性があるため、注意して投与すること。

8. 副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）

肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーがあらわれることがある。

（解説）

11.1.1 本剤を使用する際には観察を十分に行い、肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害の症状（黄疸、嘔気、倦怠感、嘔吐、食欲不振等）が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーが認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心（31.5%）、食欲減退（19.9%）、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸
精神神経系	頭痛（15.4%）、傾眠（15.8%）、浮動性めまい、不眠症	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯感覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感
過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹	
循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅
皮膚		多汗症	皮膚炎	
泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全、不規則月経	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巣痛、オルガズム異常、尿意切迫
その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙縮	散瞳

副作用の発現頻度は小児はLYBD試験、LYBC試験、LYDA試験に基づき、成人はLYED試験、LYEH試験、LYEE試験、LYEK試験に基づき算出した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与時には、痙攣、QT 延長、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈、口渇、浮動性めまい、振戦及び血圧上昇等が認められている。また、本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には、死亡例も報告されている。

13.2 処置

本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

(解説)

13.2 本剤の *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は約 98%であり、蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。過量投与時は、気道を確保し、心機能やバイタルサインのモニターを行いながら適切な対症療法を行うこと。投与直後であれば胃洗浄を行う。また、活性炭投与により本剤の吸収が抑えられる場合がある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 11 試験及び遺尿症患者における 1 試験の計 12 試験) の併合解析において、プラセボ投与群に対してアトモキセチン投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある (アトモキセチン投与群 5/1357 (0.37%)、プラセボ投与群 0/851 (0%))。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HD に併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。[8.3 参照]

15.1.2 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 11 試験) の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキセチン投与群 21/1308 (1.6%)、プラセボ投与群 9/806 (1.1%) であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD 患者における 9 試験) の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキセチン投与群 6/1697 (0.35%)、プラセボ投与群 4/1560 (0.26%) であった。[8.4 参照]

15.1.3 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の 5.9~11.6%に血圧上昇 (収縮期 20mmHg 以上、拡張期 15mmHg 以上) 又は心拍数増加 (20bpm 以上) が認められたとの報告がある。[2.3、8.7、8.8、9.1.2-9.1.5 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットにアトモセチン 1、10 及び 50mg/kg を約 75 日間反復投与したところ、1mg/kg 以上で性成熟のわずかな遅延、10mg/kg 以上で精巣上部尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度 (AUC) を臨床最大用量投与時 (1.8mg/kg) の AUC と比較すると 1mg/kg では最大で 0.2 倍 (CYP2D6 通常活性、EM) 又は 0.02 倍 (CYP2D6 活性欠損、PM)、10mg/kg では最大で 1.9 倍 (EM) 又は 0.2 倍 (PM) であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験ではアトモセチン投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

15.2.2 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモセチンを経口投与した 3 試験のうち 1 試験において、最高用量の 100mg/kg で生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときの AUC は臨床最大用量投与時 (1.8mg/kg) の AUC と比較すると 2.6 倍 (EM) 又は 0.3 倍 (PM) であった。なお、これらの所見が認められたのは 3 試験のうち 1 試験であり、アトモセチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	アトモキシチンカプセル 5mg 「日医工」 アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」 アトモキシチンカプセル 25mg 「日医工」 アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により 使用すること
有効成分	アトモキシチン塩酸塩	劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ストラテラカプセル 5mg、ストラテラカプセル 10mg、ストラテラカプセル 25mg、
ストラテラカプセル 40mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アトモキシチンカプセル 5mg 「日医工」	2018年 8月15日	23000AMX00655000	2018年 12月14日	2018年 12月14日
アトモキシチンカプセル 10mg 「日医工」	2018年 8月15日	23000AMX00656000	2018年 12月14日	2018年 12月14日
アトモキシチンカプセル 25mg 「日医工」	2018年 8月15日	23000AMX00657000	2018年 12月14日	2018年 12月14日
アトモキシチンカプセル 40mg 「日医工」	2018年 8月15日	23000AMX00658000	2018年 12月14日	2018年 12月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アトモキシチンカプセル 5mg「日医工」	1179050M1040	1179050M1040	126516301	622651601
アトモキシチンカプセル 10mg「日医工」	1179050M2046	1179050M2046	126517001	622651701
アトモキシチンカプセル 25mg「日医工」	1179050M3042	1179050M3042	126518701	622651801
アトモキシチンカプセル 40mg「日医工」	1179050M4049	1179050M4049	126519401	622651901

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（5mg）
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験（25mg）
- 5) Loghin C., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2013 ; 75 (2) : 538-549 (PMID:22803597)
- 6) Takahashi M., et al. : J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2009 ; 19 (4) : 341-351 (PMID: 19702486)
- 7) 小児 AD/HD 患者に対する国内第 II/III 相試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
- 8) 成人 AD/HD 患者に対する第 III 相短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験（ストラテラカプセル：2012 年 8 月 24 日承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.7.6.3）
- 9) 小児 AD/HD 患者に対する第 III 相長期継続投与臨床試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
- 10) 成人 AD/HD 患者に対する第 III 相長期継続投与臨床試験（ストラテラカプセル：2012 年 8 月 24 日承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.7.6.4）
- 11) Michelson D., et al. : Pediatrics. 2001 ; 108 (5) : e83 (PMID : 11694667)
- 12) 小児 AD/HD 患者に対する外国第 III 相試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.4.2、2.7.6.3）
- 13) 作用機序（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.6.1）
- 14) モノアミン取り込み阻害作用（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.6.2.2、2.6.2.3）
- 15) Bymaster F. P., et al. : Neuropsychopharmacology. 2002 ; 27 (5) : 699-711 (PMID : 12431845)
- 16) 日本人健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 17) 神谷有久理 他：医学と薬学. 2018 ; 75 (9) : 1061-1070
- 18) バイオアベイラビリティに対する食事の影響（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.1.3）
- 19) 薬物相互作用（*in vitro*）（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 20) 経口メチルフェニデート併用における血行力学パラメータに及ぼす影響（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 21) 吸入サルブタモール併用における血行力学パラメータの変化（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 22) サルブタモール静脈内投与併用における血行力学パラメータの変化（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 23) パロキセチン併用における安全性及び薬物動態学的相互作用（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 24) フルオキセチン併用における安全性及び薬物動態学的相互作用（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 25) オメプラゾール及びマグネシウム/アルミニウム水酸化物併用における相対的バイオアベイラビリティ（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 26) ミダゾラム併用における安全性及び薬物動態学的相互作用（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）

- 27) エタノール併用における精神運動作用（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 28) 分布（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 29) 絶対的バイオアベイラビリティ（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 30) 代謝、薬物相互作用（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 31) 排泄（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3)
- 32) 健康成人と患児の薬物動態比較（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 33) 小児注意欠陥/多動性障害（AD/HD） 患児を対象としたアトモキセチンの安全性及び薬物動態試験（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 34) 末期腎不全患者における薬物動態（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.2)
- 35) 肝硬変患者における薬物動態（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 36) 外国人 PM 健康成人における薬物動態（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2.7.2.5)
- 37) 日本人健康成人における薬物動態（ストラテラカプセル：2012年8月24日、申請資料概要 2.7.2.2)
- 38) CYP2D6 の遺伝子型の解析（ストラテラカプセル：2012年8月24日承認、申請資料概要 2.7.2.1)
- 39) Bangs ME, et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.2008;47 (2) :209-18. (PMID : 18176331)
- 40) Spencer T, et al. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46 (5) :915-27. (PMID : 10570696)
- 41) James A, et al. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110 (6) :408-15. (PMID : 15521824)
- 42) Polzer J, et al. *Biol Psychiatry*. 2007;61 (5) :713-9. (PMID : 16996485)
- 43) Barkley RA, et al. *J Attention Disord*. 2007; 10 (3) :306-316. (PMID : 17242426)
- 44) Kay GG, et al. *J Attention Disord*. 2009; 12 (4) :316-329. (PMID : 18815438)
- 45) Adler LA, et al. *J Attention Disord*. 2008; 11 (6) :720-727. (PMID : 17968028)
- 46) Durell TM, et al. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33 (1) :45-54. (PMID : 23277268)
- 47) Analysis of the Changes in Hemodynamic Parameters of Blood Pressure and Heart Rate Associated with Atomoxetine Treatment in Pediatric and Adult Patients with ADHD in Clinical Trials and in Healthy Adult Subjects who are CYP-2D6 Poor Metabolizers. (2012年8月24日承認、CTD2.7.4.5.1.5)
- 48) Spencer TJ, et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol*.2007;17 (5) :689-99. (PMID : 17979588)
- 49) 後藤太郎, 他. *臨床精神薬理*. 2010; 13 (9) :1759-1770.
- 50) Williams J, et al. *Clin Pediatr*. 1996;35 (5) :243-9. (PMID : 8804542)
- 51) Hesdorffer DC, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61 (7) :731-6. (PMID : 15237085)
- 52) Wernicke JF, et al. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:498-502. (PMID : 17593120)
- 53) Belle DJ, et al. *J Clin Pharmacol*. 2002;42 (11) :1219-27. (PMID : 12412820)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
注意欠陥／多動性障害（AD/HD）	<p>〈18歳未満の患者〉</p> <p>通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2～1.8mg/kgで維持する。ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。</p> <p>なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8mg/kg又は120mgのいずれか少ない量を超えないこと。</p> <p>〈18歳以上の患者〉</p> <p>通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。</p> <p>ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。</p> <p>なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。</p>

<DailyMed (USA)、2023年12月検索>

国名	米国
会社名	Eli Lilly
販売名	Strattera
剤形・規格	10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg
<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)</p> <p>STRATTERA is indicated for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).</p> <p>The efficacy of STRATTERA Capsules was established in seven clinical trials in outpatients with ADHD: four 6 to 9-week trials in pediatric patients (ages 6 to 18), two 10-week trial in adults, and one maintenance trial in pediatrics (ages 6 to 15).</p> <p>1.2 Diagnostic Considerations</p> <p>A diagnosis of ADHD (DSM-IV) implies the presence of hyperactive-impulsive or inattentive symptoms that cause impairment and that were present before age 7 years. The symptoms must be persistent, must be more severe than is typically observed in individuals at a comparable level of development, must cause clinically significant impairment, e.g., in social, academic, or occupational functioning, and must be present in 2 or more settings, e.g., school (or work) and at home. The symptoms must not be better accounted for by another mental disorder.</p> <p>The specific etiology of ADHD is unknown, and there is no single diagnostic test. Adequate diagnosis requires the use not only of medical but also of special psychological, educational, and social resources. Learning may or may not be impaired. The diagnosis must be based upon a complete history and evaluation of the patient and not solely on the presence of the required number of DSM-IV characteristics.</p>	

For the Inattentive Type, at least 6 of the following symptoms must have persisted for at least 6 months: lack of attention to details/careless mistakes, lack of sustained attention, poor listener, failure to follow through on tasks, poor organization, avoids tasks requiring sustained mental effort, loses things, easily distracted, forgetful. For the Hyperactive-Impulsive Type, at least 6 of the following symptoms must have persisted for at least 6 months: fidgeting/squirming, leaving seat, inappropriate running/climbing, difficulty with quiet activities, “on the go,” excessive talking, blurting answers, can't wait turn, intrusive. For a Combined Type diagnosis, both inattentive and hyperactive-impulsive criteria must be met.

1.3 Need for Comprehensive Treatment Program

STRATTERA is indicated as an integral part of a total treatment program for ADHD that may include other measures (psychological, educational, social) for patients with this syndrome. Drug treatment may not be indicated for all patients with this syndrome. Drug treatment is not intended for use in the patient who exhibits symptoms secondary to environmental factors and/or other primary psychiatric disorders, including psychosis. Appropriate educational placement is essential in children and adolescents with this diagnosis and psychosocial intervention is often helpful. When remedial measures alone are insufficient, the decision to prescribe drug treatment medication will depend upon the physician's assessment of the chronicity and severity of the patient's symptoms.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Acute Treatment

Dosing of children and adolescents up to 70 kg body weight — STRATTERA should be initiated at a total daily dose of approximately 0.5 mg/kg and increased after a minimum of 3 days to a target total daily dose of approximately 1.2 mg/kg administered either as a single daily dose in the morning or as evenly divided doses in the morning and late afternoon/early evening. No additional benefit has been demonstrated for doses higher than 1.2 mg/kg/day.

The total daily dose in children and adolescents should not exceed 1.4 mg/kg or 100 mg, whichever is less.

Dosing of children and adolescents over 70 kg body weight and adults — STRATTERA should be initiated at a total daily dose of 40 mg and increased after a minimum of 3 days to a target total daily dose of approximately 80 mg administered either as a single daily dose in the morning or as evenly divided doses in the morning and late afternoon/early evening. After 2 to 4 additional weeks, the dose may be increased to a maximum of 100 mg in patients who have not achieved an optimal response. There are no data that support increased effectiveness at higher doses.

The maximum recommended total daily dose in children and adolescents over 70 kg and adults is 100 mg.

2.2 Maintenance/Extended Treatment

It is generally agreed that pharmacological treatment of ADHD may be needed for extended periods. The benefit of maintaining pediatric patients (ages 6-15 years) with ADHD on STRATTERA after achieving a response in a dose range of 1.2 to 1.8 mg/kg/day was demonstrated in a controlled trial. Patients assigned to STRATTERA in the maintenance phase were generally continued on the same dose used to achieve a response in the open label phase. The physician who elects to use STRATTERA for extended periods should periodically reevaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

2.3 General Dosing Information

STRATTERA may be taken with or without food.

STRATTERA can be discontinued without being tapered.

STRATTERA capsules are not intended to be opened, they should be taken whole.

The safety of single doses over 120 mg and total daily doses above 150 mg have not been systematically evaluated.

2.4 Screen for Bipolar Disorder Prior to Starting STRATTERA

Prior to initiating treatment with STRATTERA, screen patients for a personal or family history of bipolar disorder, mania, or hypomania.

2.5 Dosing in Specific Populations

Dosing adjustment for hepatically impaired patients — For those ADHD patients who have hepatic insufficiency (HI), dosage adjustment is recommended as follows: For patients with moderate HI (Child-Pugh Class B), initial and target doses should be reduced to 50% of the normal dose (for patients without HI). For patients with severe HI (Child-Pugh Class C), initial dose and target doses should be reduced to 25% of normal.

Dosing adjustment for use with a strong CYP2D6 inhibitor or in patients who are known to be CYP2D6 PMs — In children and adolescents up to 70 kg body weight administered strong CYP2D6 inhibitors, e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine, or in patients who are known to be CYP2D6 PMs, STRATTERA should be initiated at 0.5 mg/kg/day and only increased to the usual target dose of 1.2 mg/kg/day if symptoms fail to improve after 4 weeks and the initial dose is well tolerated.

In children and adolescents over 70 kg body weight and adults administered strong CYP2D6 inhibitors, e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine, STRATTERA should be initiated at 40 mg/day and only increased to the usual target dose of 80 mg/day if symptoms fail to improve after 4 weeks and the initial dose is well tolerated.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	atomoxetine	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category B3 :

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

該当資料なし

【注意】

本剤の有効成分は、眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導することが必要な製剤です。
そのため、本剤を脱カプセルした場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。
上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施日：2018/8/22

ロット番号：DV0300

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アトモキセチンカプセル 5mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

【注意】

本剤の有効成分は眼球刺激性があります。カプセル内容物が眼球や手などに付着した可能性のある場合はすぐ水で洗浄してください。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

アトモキセチンカプセル 10mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施日：2018/8/22

ロット番号：DV0300

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アトモキセチンカプセル 10mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

【注意】

本剤の有効成分は眼球刺激性があります。カプセル内容物が眼球や手などに付着した可能性のある場合はすぐ水で洗浄してください。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施日：2018/8/22

ロット番号：DV0300

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アトモキセチンカプセル 25mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

【注意】

本剤の有効成分は眼球刺激性があります。カプセル内容物が眼球や手などに付着した可能性のある場合はすぐ水で洗浄してください。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

アトモキセチンカプセル 40mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施日：2018/8/22

ロット番号：DV0300

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アトモキセチンカプセル 40mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

【注意】

本剤の有効成分は眼球刺激性があります。カプセル内容物が眼球や手などに付着した可能性のある場合はすぐ水で洗浄してください。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け指導せん

アトモキセチンカプセル「日医工」を服用される方とご家族の方へ

アトモキセチンカプセル「日医工」 を服用される方とご家族の方へ

この薬は、脳内の神経伝達物質の働きを調節する作用により、注意欠陥/
多動性障害 (AD/HD) の症状を改善します。



服用する前に

次の方は必ず医師または薬剤師にご相談ください

- 以前にお薬や食べ物でかゆみや発疹などのアレルギー症状が出たことのある方
- モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤を服用している方、服用をやめてから14日以内の方
- 褐色細胞腫の方、または過去に褐色細胞腫であった方
- 閉塞性肺病のある方
- 肝臓や腎臓に障害のある方
- けいれん発作のある方、または過去にけいれん発作をおこしたことがある方
- 心臓に障害のある方、過去に心臓に障害があった方、または血漿にQT延長のある方
- 高血圧の方、または過去に高血圧であった方
- 脳血管障害のある方、または過去に脳血管障害をおこしたことがある方
- 過去に起立性低血圧をおこしたことがある方
- 精神病的障害、双極性障害の精神疾患のある方
- 排尿困難のある方
- 妊婦または妊娠している可能性がある方
- 現在、他のお薬を服用している方