

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ストラテラ(一般名:アトモキシチン塩酸塩)は、イーライリリーアンドカンパニーにて創薬された選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である。1980年代にノルアドレナリン神経系の機能異常が注意欠陥／多動性障害(AD/HD)の原因であるという理論が提唱され、外国でAD/HD治療薬としての臨床試験が開始された。その後、本剤のAD/HDにおける有効性・安全性が確認され、AD/HDの治療薬として一般的に用いられてきた中枢刺激薬とは異なる薬理学的特性を持つ世界で初めての非中枢刺激性^{*}のAD/HD治療薬として2002年に米国にて承認を取得した。

本邦では、第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験が実施され、これらの試験より小児及び青少年におけるAD/HDに対する有効性・安全性が確認されたことから、2009年4月に「小児期における注意欠陥／多動性障害(AD/HD)」の適応が承認された。更に、本邦及びアジアにおいて第Ⅱ相試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験が実施され、これらの試験より成人期におけるAD/HDに対する有効性・安全性が確認されたことから、2012年8月に「注意欠陥／多動性障害(AD/HD)」の適応が承認された。

本邦においては、2009年4月にストラテラカプセル5mg、10mg、25mgが承認され、2011年8月にストラテラカプセル40mgが承認された。さらに、2013年9月に、医療現場から挙がっていた小児期の患者が服薬しやすい剤形開発の要望に対応し、カプセルの嚥下が困難な場合でも服薬できるストラテラ内用液0.4%が承認された。

※:ストラテラは、中枢刺激薬(stimulant)とは薬理作用が異なることから、非中枢刺激薬、非中枢刺激性(non stimulant)として分類されている。本インタビューフォームに記載されている非中枢神経刺激薬、非中枢刺激性という表現は non stimulant を表している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) AD/HD^{*1}治療薬として世界初の非中枢神経刺激薬^{*2}である。(「Ⅰ. 1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) ノルアドレナリンの再取り込みを選択的に阻害する(*in vitro/in vivo* ラット)。(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- (3) AD/HDの中核症状(不注意、多動性・衝動性)を改善する^{*3}。(「Ⅴ. 3. (2) 臨床効果」、「Ⅴ. 3. (5) 2) 比較試験」の項参照)
- (4) 小児期AD/HDに対しては、投与開始2週目から症状改善が認められ、維持量(1.2~1.8 mg/kg/日)に到達後4週間で安定した効果が得られた。(「Ⅴ. 3. (5) 2)比較試験<小児期(18歳未満):二重盲検プラセボ対照比較試験(LYBC試験)>」の項参照)
- (5) 成人期AD/HDに対しては、投与開始2週目から症状改善が認められ、6週目以降では、6割以上の患者において十分な反応^{*4}が認められた。その際の用量は維持量(80~120 mg/日)であった。(「Ⅴ. 3. (5) 2)比較試験<成人期(18歳以上):二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験[日本人及びアジア人(韓国、台湾)、LYEE試験]>」の項参照)
- (6) 長期にわたり継続的にAD/HDの症状を改善する^{*5}。(「Ⅴ. 3. (2) 臨床効果」、「Ⅴ. 3.(5) 3)<小児期(18歳未満):長期投与試験(LYBC/LYDA試験の併合解析)>」、「Ⅴ. 3.(5) 3)<成人期(18歳以上):長期継続投

与試験(日本人、LYEK 試験)」の項参照)

- (7) 小児を対象とした国内臨床試験における安全性評価対象例 278 例中 209 例(75.2%)に副作用が報告され、主なものは頭痛(22.3%)、食欲減退(18.3%)、傾眠(14.0%)、腹痛(12.2%)、悪心(9.7%)であった。(長期継続投与試験終了時) (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

日本人及びアジア人の成人を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 392 例(日本人患者 278 例を含む)中 315 例(80.4%)に副作用が報告され、主なものは悪心(46.9%)、食欲減退(20.9%)、傾眠(16.6%)、口渇(13.8%)、頭痛(10.5%)であった。(成人適応追加時) (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

また、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(いずれも頻度不明)が報告された。

※1:AD/HD:注意欠陥/多動性障害

※2:ストラテラは、中枢刺激薬(stimulant)とは薬理作用が異なることから、非中枢刺激薬、非中枢刺激性(non stimulant)として分類されている。本インタビューフォームに記載されている非中枢神経刺激薬、非中枢刺激性という表現は non stimulant を表している。

※3:本邦で承認された本剤の効能又は効果は「注意欠陥/多動性障害(AD/HD)」であり、「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。」及び「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)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。」が効能又は効果に関連する注意として設定されている。

※4:最終観察時点における CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状の 18 項目総スコアがベースラインから 25%以上の減少を反応と定義した場合。

※5: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すること。

3. 製品の製剤学的特性

カプセルに加え、小児期の患者が服用しやすい内用液を有する。(「II. 1. 販売名」、「IV. 1. 剤形」、「X. 管理的事項に関する項目」の項参照)

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、 適正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

ストラテラ[®]カプセル 5 mg
ストラテラ[®]カプセル 10 mg
ストラテラ[®]カプセル 25 mg
ストラテラ[®]カプセル 40 mg
ストラテラ[®]内用液 0.4%

(2) 洋名

Strattera[®] Capsules
Strattera[®] Oral Solution

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アトモキシセチン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

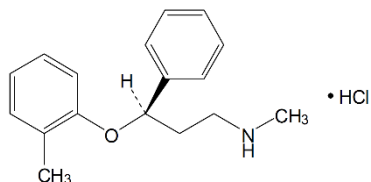
Atomoxetine Hydrochloride(JAN), atomoxetine(INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

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

和名: (3*R*)-*N*-メチル-3-(2-メチルフェノキシ)-3-フェニルプロパン-1-アミン塩酸塩(JAN)

洋名: (3*R*)-*N*-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY139603

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

(室温)

溶媒	本品を1g溶かすのに要する溶媒量(mL)	日局の表示
水	36.0	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	22.1	やや溶けやすい
メタノール	<10	溶けやすい

(3) 吸湿性

相対湿度 95%までの重量増加は 0.1%未満であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 167.8~169.0°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 10.13(水中、電位差滴定法)

(6) 分配係数

3.8(1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_{589}^{20}$: -44.74°、 $[\alpha]_{365}^{20}$: -201.33° (1%メタノール溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	30°C	60% RH	暗所	ポリ袋	48 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C	75% RH	暗所	ポリ袋	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	70°C	—	暗所	ガラス容器(閉栓)	28 日	規格内
	温度及び湿度	70°C	75% RH	暗所	ガラス容器(開栓)	28 日	規格内
	光	室温	—	キセノンランプ	無色透明ガラス容器 (透明なフィルムで覆う)	1.2 × 10 ⁶ lx・時間以上	規格内

測定項目: 性状、純度試験、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

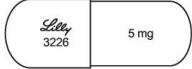

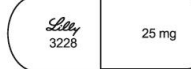
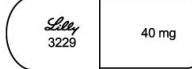
(1) 剤形の区別

カプセル :カプセル剤(硬カプセル剤)

内用液 :経口液剤

(2) 製剤の外観及び性状

カプセル剤

販売名	ストラテラカプセル 5 mg	ストラテラカプセル 10 mg	ストラテラカプセル 25 mg	ストラテラカプセル 40 mg
色調	キャップ部及びボディ部がだいだい色	キャップ部及びボディ部が白色不透明	キャップ部が青色不透明 ボディ部が白色不透明	キャップ部及びボディ部が青色不透明
外形	 3号	 3号	 3号	 3号
大きさ	長径:約 15.8 mm 短径:約 5.85 mm	長径:約 15.8 mm 短径:約 5.85 mm	長径:約 15.8 mm 短径:約 5.85 mm	長径:約 15.8 mm 短径:約 5.85 mm
重量	約 0.28 g	約 0.28 g	約 0.28 g	約 0.28 g

経口液剤

販売名	ストラテラ内用液 0.4%
色調	無色澄明の液

(3) 識別コード

カプセル剤

販売名	ストラテラカプセル 5 mg	ストラテラカプセル 10 mg	ストラテラカプセル 25 mg	ストラテラカプセル 40 mg
識別コード	<i>Lilly</i> 3226	<i>Lilly</i> 3227	<i>Lilly</i> 3228	<i>Lilly</i> 3229
表示部位	カプセル(キャップ部分) PTPシート	カプセル(キャップ部分) PTPシート	カプセル(キャップ部分) PTPシート	カプセル(キャップ部分) PTPシート

経口液剤:該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 9. 溶出性」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

カプセル剤

販売名	ストラテラカプセル 5 mg	ストラテラカプセル 10 mg	ストラテラカプセル 25 mg	ストラテラカプセル 40 mg
有効成分	1カプセル中アトモキセチン塩酸塩を 5.71 mg (アトモキセチンとして 5 mg)	1カプセル中アトモキセチン塩酸塩を 11.43 mg (アトモキセチンとして 10 mg)	1カプセル中アトモキセチン塩酸塩を 28.57 mg (アトモキセチンとして 25 mg)	1カプセル中アトモキセチン塩酸塩を 45.71 mg (アトモキセチンとして 40 mg)
添加剤	(内容物)部分アルファ化デンプン、ジメチルポリシロキサン(内服用) (カプセル本体)黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	(内容物)部分アルファ化デンプン、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	(内容物)部分アルファ化デンプン、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	(内容物)部分アルファ化デンプン、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

経口服液剤

販売名	ストラテラ内用液 0.4%
有効成分	1mL中アトモキセチン塩酸塩を4.6 mg (アトモキセチンとして4 mg)
添加剤	安息香酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸、D-ソルビトール液、キシリトール、香料、エチルバニリン、バニリン、プロピレングリコール、スクラロース、水酸化ナトリウム

- (2) 電解質等の濃度

カプセル剤 : 該当しない

経口服液剤 : 該当しない

- (3) 熱量

該当しない

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

アトモキシセチンの類縁物質が混入する可能性があるが、類縁物質の総量は極めて少なかった(HPLC 法)。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ストラテラカプセル 5 mg、10 mg、25 mg、40 mg

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60% RH	暗所	PTP 包装	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C	75% RH	暗所	PTP 包装	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	50°C	—	シャーレ (開放)	6 ヶ月	規格内
	温度及び湿度	50°C	75% RH	シャーレ (開放)		カプセル殻の退色(10mg、25mg 及び 40 mg カプセル)並びに溶出性の低下を認めた
	光	室温	—	キセノンランプ (透明なフィルムで覆う)	約 3.0×10^6 lx・時間	規格内

測定項目: 性状、純度試験、溶出性、含量等

ストラテラ内用液 0.4%

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60% RH	褐色ガラス瓶	24 ヶ月	規格内
加速試験	40°C、75% RH	褐色ガラス瓶	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度: 120 万 lux・hr 以上 (750 W・hr/m ²) 総近紫外放射エネルギー: 200W・hr/m ² 以上	褐色ガラス瓶	—	規格内
		無色透明ガラスアンプル	—	黄色を帯びた

測定項目: 性状、純度試験、含量等

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)

カプセル剤 : 該当しない

経口液剤 : 該当資料なし

9. 溶出性

カプセル剤

方法 : 日局一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行う。

結果 : 30 分間の溶出率は、85%以上であった。

経口液剤: 該当しない

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

経口液剤

小児の誤飲を防ぐため、容器のふたが、下に押し回す構造(プッシュアンドターン)の、チャイルドレジスタンス容器を採用している。

(2) 包装

カプセル 5 mg : 140 カプセル PTP (14 カプセル×10)

カプセル 10 mg : 140 カプセル PTP (14 カプセル×10)

カプセル 25 mg : 140 カプセル PTP (14 カプセル×10)

カプセル 40 mg : 140 カプセル PTP (14 カプセル×10)

内用液 0.4% : 100mL × 1 瓶

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カプセル

PTP : ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ三フッ化塩化エチレン、アルミニウム

内用液

瓶: ガラス

キャップ : プラスチック

ライナー(キャップ内側) : ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

カプセル剤

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。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。(「VIII. 11. 適用上の注意 カプセル 14.1.2」の項参照)

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)

(解説)

AD/HD 患者が適応となる。

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)

5.1 6 歳未満の AD/HD 患者を対象とした国内及び外国臨床試験は実施していないため、有効性及び安全性は確立していない。

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

カプセル

〈18 歳未満の患者〉

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。

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。

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。

内用液

〈18 歳未満の患者〉

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(0.125mL/kg)より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg(0.2mL/kg)とし、さらに 1 日 1.2mg/kg(0.3mL/kg)まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg(0.3~0.45mL/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(0.45mL/kg)又は 120mg(30mL)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、アトモキセチンとして 1 日 40mg(10mL)より開始し、その後 1 日 80mg(20mL)まで増量した後、1 日 80~120mg(20~30mL)で維持する。

ただし、1 日 80mg(20mL)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(30mL)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 80 mg/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

〈18 歳未満の患者〉

体重換算用量

海外の小児を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析より、アトモキセチンを投与する際には体重で基準化した投与量を投与することが適切と考えられた。日本人小児を対象とした臨床試験でも、投与量は体重換算用量で設定し、実施した。

初期(開始)用量

アトモキセチンは肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。海外ではこの活性が低い PoorMetabolizer (PM) においても安全性を確認しながら漸増投与することができる低用量(0.5~0.8 mg/kg/日)を初期用量として試験を実施した。

日本でも、海外での臨床試験の設定を同様に適用した。日本で実施した全ての試験で 0.5 mg/kg/日を初期用量としたが、患者の安全性に特に問題はなかった。

維持用量及び最大投与量

日本で実施した探索的試験(LYBD 試験)では、0.5 mg/kg/日から投与を開始し、0.8、1.2、1.8 mg/kg/日と 2 週間毎に強制増量したが、各投与量で良好な忍容性が認められた。アジアで実施した試験を含む海外の臨

床試験では 1.2 mg/kg/日付近で有効性が確認されていることから、維持用量は 1.2～1.8 mg/kg/日とした。日本で実施した用量反応試験(LYBC 試験)で 1.8 mg/kg/日投与群でも良好な忍容性が示され、海外で実施された 1.8 mg/kg/日を投与量上限としたその他の試験でも、安全上の問題は認められなかった。また、米国添付文書では 1.4 mg/kg/日あるいは 100 mg/日、欧州の製品特性概要では 1.8 mg/kg/日が体重 70 kg 以下の小児の承認用量の上限となっており、それ以上の用量での安全性は確立していない。また、国内臨床試験の際に用いた投与量の制限値で、国内第 I 相試験で安全性が確認された最高用量である 120 mg を個体あたりの最高用量として設定した。海外の主要な臨床試験でも、120 mg を投与量の制限値として使用している。

漸増方法

多くの国の添付文書では小児を対象として反応を観察しながら各用量を 3 日～10 日継続する方法が推奨されている。

日本で実施した LYBD 試験(増量間隔:2 週間)、LYBC 試験(同 1 週間)において 0.5、0.8、1.2、1.8 mg/kg/日と増量したが、増量に伴うと考えられる特定の有害事象が発現することはなかった。その後、実施した LYDA 試験では、初期用量 0.5 mg/kg/日から開始し、その後 1～3 週間で適宜漸増する方法をとったが、特に問題は見られなかった。

以上のことより、日本人患者における標準的な増量間隔は 1 週間とするのが妥当と考えられた。

投与回数

日本の EM 健康成人男性を対象に実施された LYAN 試験の結果、1 日 2 回投与の妥当性が示された。海外の健康成人と小児 AD/HD 患者で薬物動態パラメータや安全性に類似性が認められていることから日本人においても成人で得られた結果を小児患者に適応できると考え、その後日本で実施した臨床試験は全て 1 日 2 回投与で実施したところ、有効性と安全性が確認された。

〈18 歳以上の患者〉

初期(開始)用量

開始用量をアトモキセチン 40 mg/日 1 日 1 回投与とした 4 試験(LYED, LYEH, LYEE,LYEK)において、有害事象により投与を中止した被験者は 493 例中 5 例(1.0%)と少数であり、被験者の多くで忍容性が認められた。

維持用量及び最大投与量

LYEE 試験、LYAA 試験、LYAO 試験のいずれの試験においても、最終投与量として最高用量である 120 mg/日を投与された被験者が最も多かった。また、LYEE 試験では最終投与量が 80、105、120 mg/日、LYAA 試験、LYAO 試験では 60、90、120 mg/日であった被験者でいずれも CAARS-inv:SV AD/HD 症状総スコアの変化量が大きかった。

LYEE 試験及び LYAA 試験においては、有害事象の発現例の割合が投与量依存的に高くなる傾向は見られなかったが、LYAO 試験では、最終投与量が 60～120 mg/日の被験者での有害事象の発現例の割合が用量依存的に増加した。

また、投与中止に至った有害事象の評価及びバイタルサイン及び心電図を最終投与量別に評価した結果から、投与量が 120 mg/日であった被験者が他の低用量であった被験者に比べ、でリスクが増大する傾向は

認められなかった。

以上、80～120 mg/日の用量範囲でのアトモキセチンの有効性及び安全性が示唆された。

漸増方法

投与開始後初期の増量に関して 1 週間隔増量と 2 週間隔増量の安全性に大きな違いが認められないこと、及び成人期 AD/HD 患者に対して速やかな薬物治療が必要と考えられる患者も存在することから、患者のリスク及びベネフィットを勘案し、増量間隔を「1 日 80 mg 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」とすることは妥当であると考えた。

投与回数

本剤の 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与で実施した国内及び海外臨床試験において、有効性及び安全性を検討した結果、アトモキセチンは 1 日 1 回投与においても 1 日 2 回投与においても有効であった。また、これらの投与の安全性に大きな相違はないと考えた。

日本人の成人期 AD/HD 患者を対象に実施した臨床試験(LYED、LYEE、LYEK 試験)はすべて 1 日 1 回投与により実施し、いずれも有効性及び安全性が確認された。

また、日本人の小児期 AD/HD 患者を対象に実施した長期投与試験である LYDA 試験では、試験期間中に 18 歳を超えて継続的にアトモキセチンを投与された被験者において、1 日 2 回投与時の有効性及び安全性が認められた。

以上より、成人期 AD/HD 患者に対する用法として、「1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて経口投与する」とした用法は妥当であると考えた。

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量の 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量の 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

小児期 AD/HD(18 歳未満)

◎:評価資料 ○:参考資料 -:非検討もしくは評価の対象とせず

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
LYAN	第 I 相	日本人健康成人	-	◎	◎	単回及び反復(1日2回) 日本人における薬物動態及び安全性
LYAM	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	単回 オメプラゾールとの相互作用、制酸剤との相互作用、絶対的バイオアベイラビリティ
HFBG	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	単回 相対的バイオアベイラビリティ
LYAL	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	単回 生物学的同等性及び食事の影響
LYAZ	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	単回 生物学的同等性及び食事の影響
LYAK	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	単回 PM 被験者におけるバイオアベイラビリティの探索
HFBJ	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	単回及び反復(1日2回) 単回及び反復投与後の薬物動態及び安全性
HFBH	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日2回) ¹⁴ C 標識体を用いた代謝試験
LYAE	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日2回) 反復投与後の薬物動態及び安全性
LYCT	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	単回及び反復(1日1回) 中国人における単回及び反復投与後の薬物動態及び安全性
LYBJ	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日1回) CYP2D6 PM 被験者における反復投与後の薬物動態及び安全性
HFBM	第 I 相	外国人健康成人及び末期腎不全を有する患者	-	○	○	単回 薬物動態に及ぼす末期腎不全の影響
HFBN	第 I 相	外国人健康成人及び肝硬変を有する患者	-	○	○	単回 薬物動態に及ぼす肝硬変の影響
HFBP	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日2回) デンプラミンとの相互作用
LYAJ	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日2回) ミダゾラムとの相互作用
HFBL	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日2回) パロキセチンとの相互作用
LYAY	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日2回) フルオキセチン ^{注)} との相互作用
HFB0	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日2回) サルブタモール静脈内投与との相互作用
LYDP	第 I 相	外国人健康成人	-	○	○	反復(1日1回) サルブタモール吸入剤との相互作用

注)本邦未承認

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
LYAP	第Ⅰ相	外国人健康成人	—	○	○	反復(1日2回) メチルフェニデートとの相互作用
E002	第Ⅰ相	外国人健康成人	—	○	○	反復(1日2回) エタノールとの相互作用
LYDH	第Ⅰ相	日本人小児AD/HD患者	—	◎	◎	単回 AD/HD 患児における安全性及び 薬物動態
HFBC	第Ⅰ相	外国人患児	○	○	○	単回及び反復(1日2回) AD/HD 患児における安全性及び 薬物動態 初期の非盲検試験
LYBD	第Ⅱ相	日本人小児AD/HD患者	◎	◎	◎	1日2回 探索的試験
LYBC	第Ⅱ/Ⅲ相	日本人小児AD/HD患者	◎	◎	◎	1日2回 プラセボ対照 二重盲検比較試験
LYDA	第Ⅲ相	日本人小児AD/HD患者	◎	◎	◎	1日2回 長期継続投与試験
S010	第Ⅲ相	外国人小児AD/HD患者	◎	◎	—	アジアで実施した臨床試験 1日1回 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYBR	第Ⅲ相	外国人小児AD/HD患者	◎	◎	—	アジアで実施した臨床試験 1日1回 メチルフェニデート対照二重盲検 比較試験
HFBD	第Ⅱ相	外国人小児AD/HD患者	○	○	○	1日2回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
HFBC	第Ⅱ相	外国人小児AD/HD患者	○	○	○	1日2回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYAC	第Ⅲ相	外国人小児AD/HD患者	○	○	○	1日2回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYAT	第Ⅲ相	外国人小児AD/HD患者	—	○	—	1日1回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYAW	第Ⅲ相	外国人小児AD/HD患者	○	○	—	1日1回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYBG	第Ⅲ相	外国人小児AD/HD患者	○	○	—	1日1回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYCC	第Ⅲ相	外国人小児AD/HD患者	○	○	—	1日1回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYCZ	第Ⅲ相	外国人小児AD/HD患者	—	○	—	1日1回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYBP	第Ⅲ相	不安障害を併存する外国人小児AD/HD患者	○	○	—	1日2回 特別な患者集団を対象とした試験 (不安障害)

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
LYAS	第Ⅲ相	慢性運動性チックを併存する外国人小児 AD/HD 患者	○	○	—	1日2回 特別な患者集団を対象とした試験 (慢性運動性チック)
LYAX	第Ⅲ相	大うつ病性障害を併存する外国人小児 AD/HD 患者	○	○	—	1日1回 特別な患者集団を対象とした試験 (大うつ病性障害)
LYBX	第Ⅲ相	反抗挑戦性障害を併存する外国人小児 AD/HD 患者	○	○	—	1日1回 特別な患者集団を対象とした試験 (反抗挑戦性障害)
LYBI	第Ⅲ相	外国人小児 AD/HD 患者	○	○	—	1日2回 メチルフェニデート徐放錠対照二重盲検比較試験 短期投与試験
LYAU	第Ⅲ相	外国人小児 AD/HD 患者	—	○	—	1日2回 メチルフェニデート対照試験 クロスオーバー 短期投与試験
LYAV	第Ⅳ相	外国人小児 AD/HD 患者	—	○	—	1日2回 メチルフェニデート対照試験 クロスオーバー 短期投与試験
LYAB	第Ⅲ相	外国人小児 AD/HD 患者	○	○	—	1日2回 CYP2D6 の EM 患者と PM 患者を比較した試験 短期投与試験
LYBB	第Ⅲ相	外国人小児 AD/HD 患者	○	○	—	1日2回 CYP2D6 の EM 患者と PM 患者を比較した試験 短期投与試験
LYAF	第Ⅱ / Ⅲ相	外国人小児 AD/HD 患者	○	○	—	1日2回 再燃試験
HFBE	第Ⅱ相	外国人小児 AD/HD 患者	○	○	○	1日2回 再燃試験
HFBF	第Ⅱ相	外国人小児 AD/HD 患者	○	○	○	1日2回 長期継続投与試験
LYAI	第Ⅲ相	外国人小児 AD/HD 患者	○	○	—	1日2回/1日1回 長期継続投与試験
LYAQ	第Ⅲ相	外国人小児 AD/HD 患者	—	○	—	1日2回 併用投与 (フルオキセチン ^注)との併用)
LYCL	第Ⅳ相	外国人小児 AD/HD 患者	—	○	—	1日2回/1日1回 高用量投与の評価
LYBU	第Ⅲ相	外国人小児 AD/HD 患者	—	○	—	1日1回 併用投与 (メチルフェニデートとの併用)
LYCI	第Ⅳ相	外国人小児 AD/HD 患者	—	○	—	1日2回/1日1回 併用投与 中枢刺激薬(メチルフェニデート含む)からの切り替え
LYAD	第Ⅲ相	外国人の recreational drug の使用経験のある成人	—	○	—	単回クロスオーバー 乱用・依存性の評価
LYBO	第Ⅰ / Ⅱ相	外国人の薬物乱用経験のある成人	—	○	—	単回クロスオーバー 乱用・依存性の評価

注) 本邦未承認

成人期 AD/HD(18 歳以上)

◎:評価資料 ○:参考資料 -:非検討もしくは評価の対象とせず

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
LYDX	第 I 相	外国人健康成人	-	◎	◎	1 日 2 回 臨床薬理試験 (Thorough QT/QTc 試験)
LYEO	第 I 相	日本人健康成人	-	◎	◎	単回投与 生物学的同等性試験(内用液)
LYED	第 II 相	日本人成人 AD/HD 患者	◎	◎	◎	1 日 1 回 非盲検用量探索試験
LYEH	第 II 相	アジア人成人 AD/HD 患者	◎	◎	◎	1 日 1 回 非盲検用量探索試験
LYEE	第 III 相	日本人及びアジア人成人 AD/HD 患者	◎	◎	-	1 日 1 回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYEK	第 III 相	日本人成人 AD/HD 患者	◎	◎	-	1 日 1 回 長期継続投与試験
LYAA	第 III 相	外国人成人 AD/HD 患者	◎	◎	-	1 日 2 回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYAO	第 III 相	外国人成人 AD/HD 患者	◎	◎	-	1 日 2 回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYAR	第 III 相	外国人成人 AD/HD 患者	○	○	-	1 日 2 回/1 日 1 回 長期継続投与試験
LYBM	第 IV 相	外国人成人 AD/HD 患者	○	○	-	1 日 2 回/1 日 1 回 二重盲検比較試験
LYDQ	第 IV 相	社会不安障害を併存する外国人成人 AD/HD 患者	○	○	-	1 日 2 回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYBY	第 IV 相	アルコール乱用を併存する外国人成人 AD/HD 患者	○	○	-	1 日 2 回/1 日 1 回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYDZ	第 IV 相	外国人青年 AD/HD 患者	○	○	-	1 日 2 回 短期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYBV	第 IV 相	外国人成人 AD/HD 患者	○	○	-	1 日 2 回/1 日 1 回 長期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYCU	第 IV 相	外国人成人 AD/HD 患者	○	○	-	1 日 1 回 長期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験
LYCW	第 IV 相	外国人成人 AD/HD 患者	○	○	-	1 日 1 回 長期投与 プラセボ対照二重盲検比較試験

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験(LYAN 試験)³⁹⁾

目的:

パート A: 単回経口投与(投与量漸増)

単回経口投与(プラセボ、アトモキセチン 10、40、90、120 mg)時の安全性及び薬物動態の検討

パート B: 反復投与

反復経口投与(プラセボ、アトモキセチン 1 回 40 mg 又は 60 mg を 1 日 2 回投与)時の安全性及び薬物動態の検討

試験デザイン	パート A(単回投与): 単盲検、無作為化、6 期、プラセボ対照投与量漸増試験 パート B(反復投与): 単盲検、無作為化、プラセボ対照試験
対象	パート A(単回投与): 23 例の CYP2D6 EM 健康成人(PM も対象としたが、結果的に組み入れられなかった) パート B(反復投与): 26 例の CYP2D6 EM 健康成人(PM も対象としたが、結果的に組み入れられなかった)
試験方法	パート A(単回投与): 日本人 EM 被験者を対象に、プラセボ対照無作為化単盲検により、単回投与量増量を行った。被験者を無作為に 5 群に割り付け、各群で規定された投薬順序に従い、同一被験者内で低用量から漸増した。各期の間に 4 日間の休薬期間を置いた。 パート B(反復投与): 日本人 EM 被験者を対象に、プラセボ対照無作為化単盲検により、1 日 2 回 7 日間反復投与した[プラセボ群 6 例、アトモキセチン 40 mg(80 mg/日)群 10 例、60 mg(120 mg/日)群 10 例] ^{注)} 。
結果	パート A(単回投与): アトモキセチン 10~120 mg が投与された健康成人 22 例における副作用発現率は 77.3% (17 例)であった。全用量における主な副作用(10%以上)は、悪心(68.2%)、心拍数増加(59.1%)、血圧上昇(50.0%)、浮動性めまい(22.7%)、体位性低血圧(22.7%)、冷感(13.6%)、冷湿(13.6%)であった。異常な臨床検査値変動は認められなかった。副作用により 2 例が試験を中止した。 パート B(反復投与): アトモキセチン 40 又は 60 mg(80 又は 120 mg/日)が投与された健康成人 20 例における副作用発現率は 35.0%(7 例)であった。全用量における主な副作用(10%以上)は悪心(20.0%)、心拍数増加(10.0%)、多汗(10.0%)であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の上昇が 3 例で認められ、医師より臨床検査値異常変動と判定されたが、臨床的に重要とは考えられなかった。副作用により 1 例が試験を中止した。

注)本剤の承認された用法及び用量(18 歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80~120 mg で維持する。ただし、1 日 80 mg 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 120 mg を超えないこと。

(内用液)通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg (10 mL) より開始し、その後 1 日 80 mg (20 mL) まで増量した後、1 日 80~120 mg (20~30 mL) で維持する。ただし、1 日 80 mg (20 mL) 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 120 mg (30 mL) を超えないこと。

2) QT/QTc 評価試験 (海外 Thorough QT/QTc study) (LYDX 試験)⁵⁰⁾

目的: CYP2D6 PM 健康成人におけるアトモキセチン投与による QT/QTc 間隔に対する影響の検討

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験																																																																														
対象	131 例の CYP2D6 PM 外国人健康成人																																																																														
試験方法	アトモキセチン 20 mg、アトモキセチン 60 mg ^{注)} 、プラセボを二重盲検下で 1 日 2 回 (BID) 7 日間反復経口投与、モキシフロキサシン (陽性対照) 400 mg を非盲検下で単回経口投与の 4 期について、クロスオーバー法で投与した。																																																																														
結果	<p>アトモキセチン 60 mg BID 投与時、血中アトモキセチン濃度の上昇に伴いわずかに補正 QT 間隔 (QTcM)^{※1)} の延長が認められた。しかし、アトモキセチン 60 mg BID 投与時、QTcM のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) のプラセボとの差の最大値は投与後 2 時間の 4.2 msec であり、両側 90% 信頼区間 (CI) の上限値 6.0 msec は ICH E14 ガイドライン^{※2)} で定められている基準の 10 msec を超えなかった。</p> <p>アトモキセチン及びプラセボ投与時の補正 QT 間隔 (QTcM) のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (投与 7 日目)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与薬剤</th> <th>投与後時間 (hr)</th> <th>ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) (msec)</th> <th>プラセボとの差 [両側 90% CI] (msec)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">プラセボ (n=126)</td> <td>1</td> <td>-3.2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>-1.9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-0.8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>-1.6</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-4.3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">アトモキセチン 20 mg BID (n=126)</td> <td>1</td> <td>-3.2</td> <td>-0.0 [-1.7, 1.7]</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>-1.4</td> <td>0.5 [-1.2, 2.2]</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-2.2</td> <td>-1.5 [-3.2, 0.2]</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>-3.6</td> <td>-2.0 [-3.7, -0.3]</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-5.4</td> <td>-1.1 [-2.7, 0.6]</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">アトモキセチン 60 mg BID (n=125)</td> <td>1</td> <td>-0.9</td> <td>2.3 [0.6, 4.0]</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2.3</td> <td>4.2 [2.5, 6.0]</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>3.1</td> <td>3.8 [2.1, 5.6]</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>-0.2</td> <td>1.4 [-0.3, 3.1]</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-2.4</td> <td>1.9 [0.2, 3.6]</td> </tr> </tbody> </table> <p>モキシフロキサシン及びプラセボ投与時の補正 QT 間隔 (QTcM) のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (投与 1 日目)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与薬剤</th> <th>投与後時間 (hr)</th> <th>ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) (msec)</th> <th>プラセボとの差 [両側 90% CI] (msec)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">プラセボ (n=126)</td> <td>2</td> <td>-2.3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-1.1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>-1.9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">モキシフロキサシン 400 mg^{注 1)} (n=125)</td> <td>2</td> <td>2.0</td> <td>4.3 [2.8, 5.8]</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>3.8</td> <td>4.8 [3.3, 6.4]</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>2.7</td> <td>4.5 [3.0, 6.1]</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 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 0.00395 msec/(ng/mL) と、報告値の 0.0039 msec/(ng/mL) と同程度であり、分析感度が保証された。</p>			投与薬剤	投与後時間 (hr)	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) (msec)	プラセボとの差 [両側 90% CI] (msec)	プラセボ (n=126)	1	-3.2	-	2	-1.9	-	4	-0.8	-	6	-1.6	-	12	-4.3	-	アトモキセチン 20 mg BID (n=126)	1	-3.2	-0.0 [-1.7, 1.7]	2	-1.4	0.5 [-1.2, 2.2]	4	-2.2	-1.5 [-3.2, 0.2]	6	-3.6	-2.0 [-3.7, -0.3]	12	-5.4	-1.1 [-2.7, 0.6]	アトモキセチン 60 mg BID (n=125)	1	-0.9	2.3 [0.6, 4.0]	2	2.3	4.2 [2.5, 6.0]	4	3.1	3.8 [2.1, 5.6]	6	-0.2	1.4 [-0.3, 3.1]	12	-2.4	1.9 [0.2, 3.6]	投与薬剤	投与後時間 (hr)	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) (msec)	プラセボとの差 [両側 90% CI] (msec)	プラセボ (n=126)	2	-2.3	-	4	-1.1	-	6	-1.9	-	モキシフロキサシン 400 mg ^{注 1)} (n=125)	2	2.0	4.3 [2.8, 5.8]	4	3.8	4.8 [3.3, 6.4]	6	2.7	4.5 [3.0, 6.1]
投与薬剤	投与後時間 (hr)	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) (msec)	プラセボとの差 [両側 90% CI] (msec)																																																																												
プラセボ (n=126)	1	-3.2	-																																																																												
	2	-1.9	-																																																																												
	4	-0.8	-																																																																												
	6	-1.6	-																																																																												
	12	-4.3	-																																																																												
アトモキセチン 20 mg BID (n=126)	1	-3.2	-0.0 [-1.7, 1.7]																																																																												
	2	-1.4	0.5 [-1.2, 2.2]																																																																												
	4	-2.2	-1.5 [-3.2, 0.2]																																																																												
	6	-3.6	-2.0 [-3.7, -0.3]																																																																												
	12	-5.4	-1.1 [-2.7, 0.6]																																																																												
アトモキセチン 60 mg BID (n=125)	1	-0.9	2.3 [0.6, 4.0]																																																																												
	2	2.3	4.2 [2.5, 6.0]																																																																												
	4	3.1	3.8 [2.1, 5.6]																																																																												
	6	-0.2	1.4 [-0.3, 3.1]																																																																												
	12	-2.4	1.9 [0.2, 3.6]																																																																												
投与薬剤	投与後時間 (hr)	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) (msec)	プラセボとの差 [両側 90% CI] (msec)																																																																												
プラセボ (n=126)	2	-2.3	-																																																																												
	4	-1.1	-																																																																												
	6	-1.9	-																																																																												
モキシフロキサシン 400 mg ^{注 1)} (n=125)	2	2.0	4.3 [2.8, 5.8]																																																																												
	4	3.8	4.8 [3.3, 6.4]																																																																												
	6	2.7	4.5 [3.0, 6.1]																																																																												

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>同様に、Friedericia corrected QT (Friedericia 補正 QT 間隔) 及び Individual corrected QT (被験者ごとの補正 QT 間隔)^{※3} についても、アトモキセチンとプラセボの平均変化量の差は概して 5 msec より小さく、また差の両側 90%CI 上限値は 10 msec より低かった。</p> <p>以上の結果より、臨床使用で想定される最高血中濃度においても、アトモキセチンの 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。</p> <p>※1: Model corrected QT、統計モデルによる補正 QT 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 間隔変化量を共変数、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。</p> <p>※2: 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発 1023 第 1 号 (平成 21 年 10 月 23 日付)</p> <p>※3: Individual corrected QT、被験者ごとの補正 QT 間隔。被験者ごとのプラセボ投与時及びベースライン時の QT 間隔と RR 間隔から対数線形モデルによって算出した補正係数を用いて被験者ごとに算出した。</p>
------------------------	--

注) 本剤の承認された用法及び用量 (18 歳以上の患者) は以下の通りである

(カプセル) 通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80~120 mg で維持する。ただし、1 日 80 mg 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 120 mg を超えないこと。

(内用液) 通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg (10 mL) より開始し、その後 1 日 80 mg (20 mL) まで増量した後、1 日 80~120 mg (20~30 mL) で維持する。ただし、1 日 80 mg (20 mL) 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 120 mg (30 mL) を超えないこと。

3) 生物学的同等性試験 (LYEO 試験)

目的: アトモキセチン内用液とアトモキセチンカプセルの生物学的同等性の検討

試験デザイン	非盲検、無作為化、2 剤 2 期クロスオーバー試験
対 象	42 例の CYP2D6 EM 日本人健康成人
試 験 方 法	被験者を 21 例ずつ 2 コホートに割り付け、2 剤 2 期クロスオーバー法により、アトモキセチン 50 mg に相当するアトモキセチン内用液 (12.5 mL; 4 mg/mL) 及びアトモキセチンカプセル (2 x 25 mg) を単回投与 ^{注)} した。 ※内用液とカプセルの投与の間には、少なくとも 5 日間の休薬期間を設けた。
結 果	<ul style="list-style-type: none"> ・内用液とカプセル両製剤の投与を受けた被験者において、両製剤の $AUC_{(0-t_{last})}$、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は生物学的同等性の範囲 (0.8~1.25) に含まれており、アトモキセチン内用液 (12.5 mL; 4 mg/mL) とアトモキセチンカプセル (2 x 25 mg) は生物学的に同等であることが示された。 ・内用液とカプセルでアトモキセチンの T_{max} に差は認められなかった。 ・内用液とカプセルで 4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の血漿中濃度推移は同様であった。 ・アトモキセチンの忍容性は良好であった。有害事象は両製剤で同様であり、すべての有害事象の重症度は軽度であった。最も一般的な有害事象は悪心及び血圧上昇 (アトモキセチンでよく見られる有害事象) であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量 (18 歳以上の患者) は以下の通りである

(カプセル) 通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80~120 mg で維持する。ただし、1 日 80 mg 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げて行うこととし、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 120 mg を超えないこと。

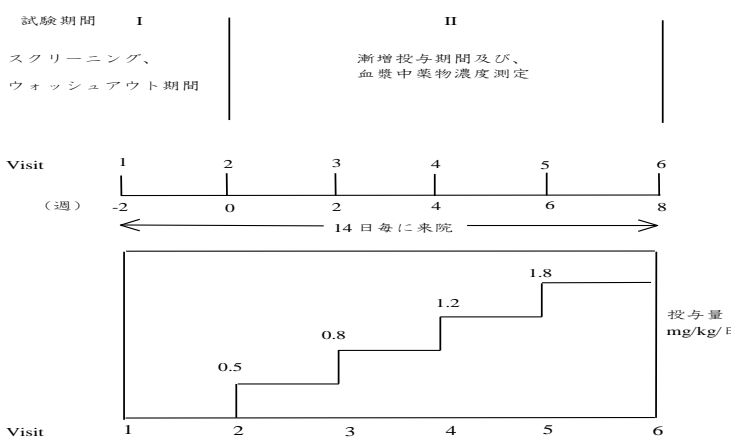
(内用液) 通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg (10 mL) より開始し、その後 1 日 80 mg (20 mL) まで増量した後、1 日 80~120 mg (20~30 mL) で維持する。ただし、1 日 80 mg (20 mL) までの増量は 1 週間以上、その後の増量は 2 週間以上の間隔をあげて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120 mg (30 mL) を超えないこと。

(3) 用量反応探索試験

1) 小児期(18歳未満):用量反応探索試験(LYBD試験)

目的:アトモキセチン 1.8 mg/kg/日投与時の安全性と忍容性、AD/HD 症状(ADHD RS-IV 日本語版(医師用)スコア^{※1}を指標)の変化、アトモキセチン及びその代謝物の血漿中薬物濃度の検討。

※1:DSM-IV の AD/HD 診断基準に含まれる 18 の症状に対応した 18 項目から成る評価尺度。評価は医師が AD/HD 患者の親に面接することにより点数化する

試験デザイン	非盲検、投与量漸増試験
対象	DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす 6 歳以上 18 歳未満の小児期 AD/HD 患者 37 例
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時に 6 歳以上 18 歳未満の患者</p> <p>(2) K-SADS-PL(小児期・青年期の感情障害及び統合失調症に関する半構造化面接—現在及び過去バージョン):行動障害用を用いた診断により、DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす患者</p> <p>(3) ADHD RS-IV 日本語版(医師用)スコアが、日本人小児の一般集団データの 96 パーセンタイル点以上の値である患者</p> <p>(4) AD/HD 概括重症度(CGI-ADHD-S)スコア^{※2}が 3 以上の患者</p> <p>(5) 正常知能を有する患者</p> <p>※2:AD/HD 患者に対する医師の総合的な経験から AD/HD 症状の重症度を医師が評価する臨床的評価。重症度を以下の 7 段階で評価し、スコア 1 及び 2 を正常と定義(1:正常、2:ほとんど異常なし、3:軽度の疾患、4:中等度の疾患、5:顕著な疾患、6:重度の疾患、7:最も重度な疾患)</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) 双極性障害、統合失調症又は他の精神病性障害(DSM-IV で診断)の既往歴を有する患者</p> <p>(2) 治験登録前の 26 週間以内に、抗精神病薬を服用している患者</p> <p>(3) 認知症や頭部外傷後遺症などの器質的脳疾患を有する患者</p> <p>(4) 治験責任医師又は治験分担医師により、自殺の危険性が強いと判断される患者</p> <p>(5) 過去にメチルフェニデートを 1.2 mg/kg/日以上十分な用量で少なくとも 2 週間にわたり使用し、有効性が認められていない患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	 <p>試験期間 I :スクリーニング、ウォッシュアウト期間(12~35 日)</p> <p>試験期間 II :漸増投与期間(約 8 週間)</p> <p>アトモキセチンは、1 日用量を 2 回に分割し、午前(登校前)及び午後(下校後)に経口投与した。薬剤は、非盲検下で初回用量 0.5 mg/kg/日から 2 週間ごとに 0.8、1.2、1.8 mg/kg/日まで、漸増投与した。</p>
主要評価項目	安全性及び忍容性

副 次 的 評 価 項 目	ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアの変化量																																												
結 果	<p>主要評価 副作用 アトモセチンを投与された 37 例における副作用発現率は 73.0%(27 例)であった。主な副作用(10%以上)は食欲減退(18.9%)、体重減少(13.5%)、腹痛(10.8%)、食欲不振(10.8%)、頭痛(10.8%)であった。臨床検査値については、臨床上問題となると判定された異常値は認められなかった。 副作用により 3 例が試験を中止した。試験期間中に重篤な副作用は報告されなかった。</p>																																												
	<p>副次的評価 ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアの変化量 有効性評価対象例 36 例における ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量は-18.6 であり、ベースラインに比べて有意な減少を示した(p<0.001)。</p> <table border="1" data-bbox="416 786 1439 972"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Visit</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">ベースライン</th> <th colspan="2">評価時点</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">p 値*</th> <th rowspan="2">p 値**</th> </tr> <tr> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10">総スコア</td> </tr> <tr> <td>最終観察時点 (LOCF*¹)</td> <td>36</td> <td>35.0</td> <td>9.5</td> <td>16.4</td> <td>12.2</td> <td>-18.6</td> <td>12.3</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table>										Visit	n	ベースライン		評価時点		変化量		p 値*	p 値**	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	総スコア										最終観察時点 (LOCF* ¹)	36	35.0	9.5	16.4	12.2	-18.6	12.3	<0.001
Visit	n	ベースライン		評価時点		変化量		p 値*	p 値**																																				
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD																																						
総スコア																																													
最終観察時点 (LOCF* ¹)	36	35.0	9.5	16.4	12.2	-18.6	12.3	<0.001	<0.001																																				
<p>n: 最大の解析対象集団の症例数 * p 値は Wilcoxon の符号付き順位検定による。 ** p 値は対応のある t 検定による。 *1: last observation carried forward</p>																																													

2) 成人期(18歳以上):用量反応探索試験(日本人、LYED 試験)⁴⁰⁾

目的:アトモキセチン 120 mg/日までの用量範囲における安全性及び忍容性を有害事象による試験中止率により評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、強制増量試験
対 象	DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす 18 歳以上の日本人成人期 AD/HD 患者 45 例
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時に 18 歳以上の患者</p> <p>(2) CAADID^{※1}(コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害診断面接)を用いた診断により、DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす患者</p> <p>(3) Visit1 及び Visit2 時点で、CAARS-Inv:SV^{※2}(コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害評価尺度-医師用:スクリーニングバージョン)日本語版による評価において、不注意サブスケール又は多動性-衝動性症状サブスケールのうち、2 点以上が 6 項目以上であること、かつ 18 項目の AD/HD 症状総スコアが 20 点以上である患者</p> <p>(4) Visit1 及び Visit2 時点で、AD/HD 概括重症度(CGI-ADHD-S)スコア^{※3}が 4 点以上である患者</p> <p>※1:DSM-IV の AD/HD 診断基準に基づき、小児期(過去)及び成人期(現在)の両方で AD/HD の診断基準を満たすことを確認することにより、成人期 AD/HD の診断をサポートするツール。</p> <p>※2:DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を医師が評価する。</p> <p>※3:AD/HD 患者に対する医師の総合的な経験から AD/HD 症状の重症度を医師が評価する臨床的評価。重症度を以下の 7 段階で評価し、スコア 1 及び 2 を正常と定義(1:正常、2:ほとんど異常なし、3:軽度の疾患、4:中等度の疾患、5:顕著な疾患、6:重度の疾患、7:最も重度な疾患)</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) Visit1 から過去 4 週間以内に、抗精神病薬を服用している患者</p> <p>(2) DSM-IV の大うつ病性障害の基準を満たし、かつ Visit1 又は Visit2 の HAM-D17 総スコアが 12 以上である患者。現在又は過去に大うつ病性障害の既往があり、かつ同意取得前から過去 6 ヶ月以内に抗うつ剤による治療を受けたことがある患者</p> <p>(3) DSM-IV の不安障害の診断基準を満たし、かつ抗不安剤による治療を必要とする患者</p> <p>(4) DSM-IV の双極性障害、統合失調症又は他の精神病性障害の既往歴がある患者</p> <p>(5) 過去に DSM-IV の広汎性発達障害と診断されたことがある患者</p> <p>(6) 認知症や頭部外傷後遺症などの器質的脳疾患を有する、もしくは痙攣を抑制する目的で抗痙攣剤を使用している、又は使用したことがある患者</p> <p>(7) Visit1 及び Visit2 時点で、治験責任医師又は治験分担医師により、自殺の危険性が高いと判断される患者又は HAM-D17 の「11.自殺」スコアが 2 以上である患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>試験方法</p>	<div style="text-align: center;"> </div> <p>試験期間 I :スクリーニング、ウォッシュアウト期間(2 週間) 試験期間 II :試験薬投与期間(8 週間) 試験期間 III :試験薬投与終了後観察期間(2 週間) アトモキセチン 40 mg/日、1 日 1 回から投与開始し(Visit2)、投与開始 1 週間後に 80 mg/日、投与開始 2 週間後(Visit3)に 105 mg/日、投与開始 4 週間後(Visit4)に最大用量の 120 mg/日まで増量し、120 mg/日を 4 週間継続した。Visit3 以降は、各 Visit で忍容性に問題が認められない限り増量を行い、忍容性に問題があった場合は、有害事象の程度及び発現期間に応じて用量を調整した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>有害事象による試験中止率</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>有効性評価項目 : CAARS-Inv:SV 日本語版 AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコアの変化量、CAARS-S:SV^{※4}(コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害評価尺度-自己報告書:スクリーニングバージョン)日本語版 AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコアの変化量 ※4: DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を患者が自己評価する。等 安全性評価項目 : 有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、体重</p>

結 果	<p>主要評価</p> <p>有害事象による試験中止率</p> <p>アトモキセチンを投与された 45 例における試験中止率は、6.7%(3/45 例)であった。試験中止に至った有害事象は悪心、倦怠感、食欲不振(それぞれ、2.2%、1/45 例)であり、いずれもアトモキセチンとの因果関係が否定できないと判断された。いずれも投与開始 4 週後 (Visit4)で投与を中止し、中止時点のアトモキセチンの投与量は 80 mg/日又は 105 mg/日であった。120 mg/日の投与中に中止に至った有害事象の発現はみられなかった。</p>																																																																																																																																																																												
	<p>副次評価</p> <p>CAARS-Inv:SV 日本語版及び CAARS-S:SV 日本語版の 18 項目の AD/HD 症状の総スコアの変化量</p> <p>CAARS-Inv:SV 日本語版及び CAARS-S:SV 日本語版の AD/HD 症状総スコアにおけるベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は-15.0 及び-11.9 であり、いずれも統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ、$p < 0.001$)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">項目</th> <th rowspan="3">Visit</th> <th rowspan="3">n</th> <th colspan="5">CAARS-Inv:SV 日本語版</th> <th colspan="5">CAARS-S:SV 日本語版</th> </tr> <tr> <th colspan="2">観察値</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">p 値*</th> <th colspan="2">観察値</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">p 値*</th> </tr> <tr> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">総スコア</td> <td>ベースライン</td> <td>45</td> <td>31.2</td> <td>7.0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>29.1</td> <td>9.7</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>最終観察時</td> <td>45</td> <td>16.3</td> <td>9.7</td> <td>-15.0</td> <td>9.0</td> <td><0.001</td> <td>17.2</td> <td>9.9</td> <td>-11.9</td> <td>10.6</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>n: 試験期間 II における最大の解析集団の症例数 * p 値は対応のある t 検定により算出した。</p> <p>CAARS-Inv:SV 日本語版及び CAARS-S:SV 日本語版のサブスケールスコアの変化量</p> <p>CAARS-Inv:SV 日本語版及び CAARS-S:SV 日本語版の不注意サブスケールスコア、多動性-衝動性サブスケールスコア、AD/HD インデックススコアのベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は-9.9、-5.0、-9.3 及び-7.0、-4.9、-6.4 であり、いずれも統計学的に有意な減少が認められた(すべて、$p < 0.001$)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">項目</th> <th rowspan="3">Visit</th> <th rowspan="3">n</th> <th colspan="5">CAARS-Inv:SV 日本語版</th> <th colspan="5">CAARS-S:SV 日本語版</th> </tr> <tr> <th colspan="2">観察値</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">p 値*</th> <th colspan="2">観察値</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">p 値*</th> </tr> <tr> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">不注意サブスケールスコア</td> <td>ベースライン</td> <td>45</td> <td>21.5</td> <td>3.0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>19.0</td> <td>5.7</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>最終観察時</td> <td>45</td> <td>11.6</td> <td>6.1</td> <td>-9.9</td> <td>6.7</td> <td><0.001</td> <td>12.0</td> <td>6.3</td> <td>-7.0</td> <td>7.0</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">多動性-衝動性サブスケールスコア</td> <td>ベースライン</td> <td>45</td> <td>9.8</td> <td>6.2</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>10.1</td> <td>5.8</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>最終観察時</td> <td>45</td> <td>4.7</td> <td>4.6</td> <td>-5.0</td> <td>4.6</td> <td><0.001</td> <td>5.2</td> <td>5.0</td> <td>-4.9</td> <td>4.8</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AD/HD インデックススコア</td> <td>ベースライン</td> <td>45</td> <td>22.3</td> <td>5.7</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>21.0</td> <td>6.8</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>最終観察時</td> <td>45</td> <td>13.0</td> <td>7.2</td> <td>-9.3</td> <td>6.4</td> <td><0.001</td> <td>14.6</td> <td>7.6</td> <td>-6.4</td> <td>6.8</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>n: 試験期間 II における最大の解析集団の症例数 * p 値は対応のある t 検定により算出した。</p>												項目	Visit	n	CAARS-Inv:SV 日本語版					CAARS-S:SV 日本語版					観察値		変化量		p 値*	観察値		変化量		p 値*	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	総スコア	ベースライン	45	31.2	7.0	-	-	-	29.1	9.7	-	-	-	最終観察時	45	16.3	9.7	-15.0	9.0	<0.001	17.2	9.9	-11.9	10.6	<0.001	項目	Visit	n	CAARS-Inv:SV 日本語版					CAARS-S:SV 日本語版					観察値		変化量		p 値*	観察値		変化量		p 値*	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	不注意サブスケールスコア	ベースライン	45	21.5	3.0	-	-	-	19.0	5.7	-	-	-	最終観察時	45	11.6	6.1	-9.9	6.7	<0.001	12.0	6.3	-7.0	7.0	<0.001	多動性-衝動性サブスケールスコア	ベースライン	45	9.8	6.2	-	-	-	10.1	5.8	-	-	-	最終観察時	45	4.7	4.6	-5.0	4.6	<0.001	5.2	5.0	-4.9	4.8	<0.001	AD/HD インデックススコア	ベースライン	45	22.3	5.7	-	-	-	21.0	6.8	-	-	-	最終観察時	45	13.0	7.2	-9.3	6.4	<0.001	14.6	7.6	-6.4	6.8
項目	Visit	n	CAARS-Inv:SV 日本語版					CAARS-S:SV 日本語版																																																																																																																																																																					
			観察値		変化量		p 値*	観察値		変化量		p 値*																																																																																																																																																																	
			平均	SD	平均	SD		平均	SD	平均	SD																																																																																																																																																																		
総スコア	ベースライン	45	31.2	7.0	-	-	-	29.1	9.7	-	-	-																																																																																																																																																																	
	最終観察時	45	16.3	9.7	-15.0	9.0	<0.001	17.2	9.9	-11.9	10.6	<0.001																																																																																																																																																																	
項目	Visit	n	CAARS-Inv:SV 日本語版					CAARS-S:SV 日本語版																																																																																																																																																																					
			観察値		変化量		p 値*	観察値		変化量		p 値*																																																																																																																																																																	
			平均	SD	平均	SD		平均	SD	平均	SD																																																																																																																																																																		
不注意サブスケールスコア	ベースライン	45	21.5	3.0	-	-	-	19.0	5.7	-	-	-																																																																																																																																																																	
	最終観察時	45	11.6	6.1	-9.9	6.7	<0.001	12.0	6.3	-7.0	7.0	<0.001																																																																																																																																																																	
多動性-衝動性サブスケールスコア	ベースライン	45	9.8	6.2	-	-	-	10.1	5.8	-	-	-																																																																																																																																																																	
	最終観察時	45	4.7	4.6	-5.0	4.6	<0.001	5.2	5.0	-4.9	4.8	<0.001																																																																																																																																																																	
AD/HD インデックススコア	ベースライン	45	22.3	5.7	-	-	-	21.0	6.8	-	-	-																																																																																																																																																																	
	最終観察時	45	13.0	7.2	-9.3	6.4	<0.001	14.6	7.6	-6.4	6.8	<0.001																																																																																																																																																																	

結 果 (続 き)	<p>副作用</p> <p>試験期間Ⅱにおいて、アトモキセチンを投与された45例における副作用発現率は88.9%(40例)であった。主な副作用(10%以上)は悪心(44.4%、20/45例)、傾眠、口渇、食欲不振(それぞれ、20.0%、9/45例)、便秘、頭痛、動悸(それぞれ、15.6%、7/45例)、倦怠感、体重減少、ほてり(それぞれ、13.3%、6/45例)であった。臨床検査値について、臨床的に重要と考えられる異常変動*1でアトモキセチンとの因果関係を否定できないと判断された項目は血中甲状腺刺激ホルモン増加(2.3%、1/44例)及び白血球数減少(7.0%、3/43例)であった。試験期間中に重篤な副作用は報告されなかった。</p> <p>*1: 有害事象として報告された臨床検査値異常と定義した。</p>
----------------	--

3) 成人期(18歳以上):用量反応探索試験[アジア人(中国、韓国、台湾)、LYEH試験]⁵¹⁾

目的:アトモキセチン 120 mg/日までの用量範囲における安全性及び忍容性を有害事象による試験中止率により評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、強制増量試験
対 象	DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす 18 歳以上のアジア人成人期 AD/HD 患者 44 例
主な選択基準	LYED 試験と同じ
主な除外基準	LYED 試験と同じ
試験方法	LYED 試験と同じ
主要評価項目	有害事象による試験中止率
副次評価項目	<p>有効性評価項目: CAARS-Inv:SV^{※1}AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコアの変化量、CAARS-S:SV^{※2}AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコアの変化量</p> <p>※1:DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を医師が評価する。</p> <p>※2:DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を患者が自己評価する。</p> <p>等</p> <p>安全性評価項目:有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、体重</p>
結 果	<p>主要評価</p> <p>有害事象による試験中止率</p> <p>アトモキセチンを投与された 44 例における試験中止率は、2.3%(1/44 例)であった。試験中止に至った有害事象は傾眠であり、アトモキセチンとの因果関係が否定できないと判断された。投与開始 2 週間後(Visit3)で投与を中止し、中止時点のアトモキセチンの投与量は 80 mg/日であった。</p>

結果
(続 き)

副次評価

CAARS-Inv:SV 及び CAARS-S:SVAD/HD 症状総スコアの変化量

CAARS-Inv:SV 及び CAARS-S:SV の AD/HD 症状総スコアにおけるベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は-12.8 及び-12.1 であり、いずれも統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ、 $p < 0.001$)。

項目	Visit	n	CAARS-Inv:SV					CAARS-S:SV				
			観察値		変化量		p 値*	観察値		変化量		p 値*
			平均	SD	平均	SD		平均	SD	平均	SD	
総スコア	ベースライン	43	32	6.3	-	-	-	30.6	9.7	-	-	-
	最終観察時	43	19.2	10.7	-12.8	10.4	<0.001	18.5	11.9	-12.1	10.2	<0.001

n: 試験期間 II における最大の解析集団の症例数

* p 値は対応のある t 検定により算出した。

CAARS-Inv:SV 及び CAARS-S:SV のサブスケールスコアの変化量

CAARS-Inv:SV 及び CAARS-S:SV の不注意サブスケールスコア、多動性-衝動性サブスケールスコア、AD/HD インデックススコアのベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は-8.0、-4.8、-8.7 及び-6.6、-5.6、-7.7 であり、いずれも統計学的に有意な減少が認められた(すべて $p < 0.001$)。

項目	Visit	n	CAARS-Inv:SV					CAARS-S:SV				
			観察値		変化量		p 値*	観察値		変化量		p 値*
			平均	SD	平均	SD		平均	SD	平均	SD	
不注意サブスケールスコア	ベースライン	43	19.6	3.7	-	-	-	17.6	5.0	-	-	-
	最終観察時	43	11.6	5.9	-8.0	6.3	<0.001	11.0	6.5	-6.6	5.7	<0.001
多動性-衝動性サブスケールスコア	ベースライン	43	12.5	5.2	-	-	-	13.0	6.5	-	-	-
	最終観察時	43	7.7	5.9	-4.8	4.7	<0.001	7.5	6.3	-5.6	5.6	<0.001
AD/HD インデックススコア	ベースライン	43	22.2	4.6	-	-	-	21.7	5.9	-	-	-
	最終観察時	43	13.5	6.9	-8.7	7.2	<0.001	14.0	7.8	-7.7	7.2	<0.001

n: 試験期間 II における最大の解析集団の症例数

* p 値は対応のある t 検定により算出した。

副作用

試験期間 II において、アトモキセチンを投与された 44 例における副作用発現率は 81.8% (36 例)であった。主な副作用(10%以上)は浮動性めまい、悪心(それぞれ、31.8%、14/44 例)、傾眠(29.5%、13/44 例)、食欲減退(15.9%、7/44 例)、疲労、不眠症(それぞれ、13.6%、6/44 例)、動悸(11.4%、5/44 例)であった。臨床検査値について、臨床的に重要と考えられる異常変動*1 はみられなかった。試験期間中に重篤な副作用は報告されなかった。

*1: 有害事象として報告された臨床検査値異常と定義した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

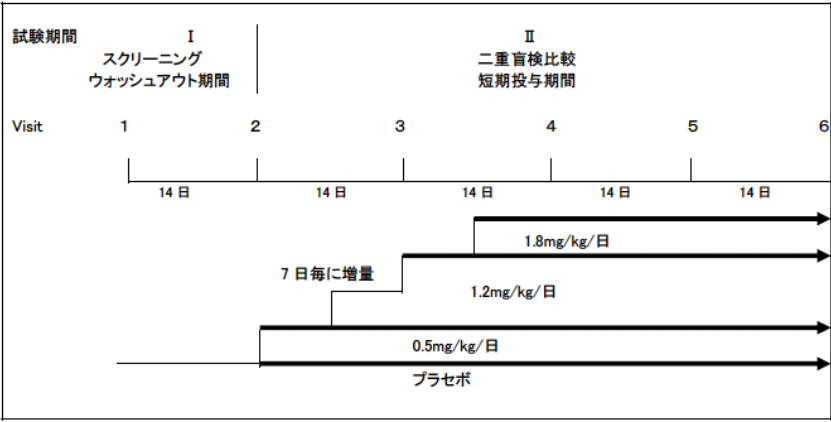
① 小児期(18歳未満): 二重盲検プラセボ対照比較試験(LYBC試験)¹⁾

目的: アトモキセチンの有効性[ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコア^{※1}]の検証、安全性の検討、有効性・安全性における用量-反応関係の評価、教師による有効性[ADHD RS-IV 日本語版(学校版)^{※2}総スコア]評価について検討。

※1: DSM-IV の AD/HD 診断基準に含まれる 18 の症状に対応した 18 項目から成る評価尺度。評価は医師が AD/HD 患者の親に面接することにより点数化する

※2: DSM-IV の AD/HD 診断基準に含まれる 18 症状に対応した 18 項目から成る評価尺度。学校での AD/HD 患者の行動や症状変化を捉えるために、教師が使用する。

試験デザイン	無作為化、多施設共同、プラセボ対照二重盲検比較試験
対象	DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす 6 歳以上 18 歳未満の小児期 AD/HD 患者 245 例
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時に 6 歳以上 18 歳未満である患者</p> <p>(2) DSM-IV の疾患診断基準に基づき AD/HD と診断されている患者</p> <p>(3) ADHD RS-IV 日本語版(医師用)のスコアが、基準値以上の値である患者。なお、診断時の病型が不注意優勢型であった症例は、不注意サブタイプスコアの合計点が、基準値以上の値であること、同様に、多動性-衝動性優勢型では多動性-衝動性サブタイプスコアの合計点、混合型では総スコアの合計点が、基準値以上であることとする。</p> <p>(4) AD/HD 概括重症度(CGI-ADHD-S)スコア^{※3}が 3 以上の患者</p> <p>(5) 心電図の異常所見の基準に該当していない患者</p> <p>(6) 正常知能を有している患者。17 歳以上の被験者に対しては、治験責任医師又は治験分担医師が正常知能を有することを、臨床的判断に基づき確認すること。</p> <p>(7) 本治験に必要とされる評価に関し、教師から協力が得られることが確認されている患者</p> <p>※3: AD/HD 患者に対する医師の総合的な経験から AD/HD 症状の重症度を医師が評価する臨床的評価。重症度を以下の 7 段階で評価し、スコア 1 及び 2 を正常と定義(1: 正常、2: ほとんど異常なし、3: 軽度の疾患、4: 中等度の疾患、5: 顕著な疾患、6: 重度の疾患、7: 最も重度な疾患)</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) 双極性障害又は統合失調症及び他の精神病性障害の診断歴を有する患者</p> <p>(2) 過去 26 週間以内に抗精神病薬を服薬している患者</p> <p>(3) 認知症や頭部外傷後遺症などの器質的な脳疾患を有する患者</p> <p>(4) 治験責任医師又は治験分担医師により、自殺の危険性が高いと判断される患者</p> <p>(5) 交感神経様作用のある疾患を有する、又は交感神経様作用のある薬剤を日常的に服薬している患者</p> <p>(6) 過去 2 週間以内にモノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)を使用している患者</p> <p>(7) 現在又は過去に、臨床的に重大な高血圧を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者</p> <p>(8) 過去にメチルフェニデートの 1.2 mg/kg/日以上の十分な用量で有効性が認められていない患者</p> <p>(9) 痙攣発作を抑制する目的で抗痙攣薬を使用している、又は過去に使用したことがある患者</p> <p>(10) 狭隅角緑内障の既往歴がある又は現在合併している患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>試験方法</p>	 <p>試験期間 I :スクリーニング、ウォッシュアウト期間(約 14 日間) 試験期間 II :二重盲検短期投与期間(約 8 週間) 試験期間 I 終了時に患者をアトモキセチン 0.5 mg/kg/日群(62 例)、1.2 mg/kg/日群(60 例)、1.8 mg/kg/日群(61 例)又はプラセボ群(62 例)のいずれかに無作為割付した。試験薬は 1 日 2 回朝夕に経口投与した。アトモキセチン群は開始用量を 0.5 mg/kg/日とし、1.2 mg/kg 及び 1.8 mg/kg/日群は、7 日間ごとに 0.8、1.2、1.8 mg/kg/日と割り付けられた用量まで、漸増投与した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアの変化量</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>ADHD RS-IV 日本語版(医師用)サブタイプスコアの変化量 ADHD RS-IV 日本語版(学校版)総スコア及びサブタイプスコアの変化量 CGI-ADHD-S の変化量 以下の 2 種類の方法によるレスポンス率 (1)ADHD RS-IV 日本語版(医師用)のベースラインからの変化量が 25%以上減少した患者 (2)CGI-ADHD-S のスコアが終了時点で 1 又は 2 となった患者</p>

結果

主要評価

ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量(平均)はプラセボ群の-8.1 に対し、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群でそれぞれ-10.8、-11.6 であり、1.8 mg/kg/日群ではプラセボ群に比べて有意な改善を示した(p=0.01)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95%信頼区間**		p 値*	p 値**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
総スコア	PLC	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1					
	ATX_0.5	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-	0.280
	ATX_1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037	0.078
	ATX_1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010	0.011
	用量反応***:Linear:p=0.008		Quadratic:p=0.837										

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出した。

** 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した。

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

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

副次評価

ADHD RS-IV 日本語版(医師用)サブタイプスコアの変化量

ADHD RS-IV 日本語版(医師用)の不注意サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量(平均)は、プラセボ群の-4.7 に対し、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群では、それぞれ-6.3 及び-6.8 であった。プラセボ群とアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の差は有意であった(p=0.019)。一方、多動性-衝動性サブタイプスコアのベースラインから最終観察時までの変化量(平均)は、プラセボ群で-3.4 であったのに対し、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群で、それぞれ-4.5 及び-4.8 であった。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95%信頼区間**		p 値*	p 値**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
不注意サブスケール	PLC	61	19.9	3.7	15.2	6.1	-4.7	4.7					
	ATX_0.5	62	19.4	4.1	13.6	6.1	-5.7	5.8	-1.2	-3.0	0.7	-	0.209
	ATX_1.2	58	20.5	4.0	14.1	5.4	-6.3	4.9	-1.4	-3.3	0.4	0.059	0.133
	ATX_1.8	60	20.0	3.8	13.2	5.8	-6.8	5.8	-2.1	3.9	-0.2	0.019	0.030
	用量反応***:Linear:p=0.032		Quadratic:p=0.676										
多動性-衝動性サブスケール	PLC	62	12.3	7.1	8.9	6.7	-3.4	3.3					
	ATX_0.5	62	13.0	6.7	9.1	6.7	-3.9	4.7	-0.4	-1.7	1.0	-	0.599
	ATX_1.2	58	12.9	7.2	8.4	6.3	-4.5	4.0	-1.0	-2.3	0.4	-	0.149
	ATX_1.8	60	11.5	6.0	6.7	4.7	-4.8	4.4	-1.7	-3.0	-0.3	0.033	0.014
	用量反応***:Linear:p=0.009		Quadratic:p=0.731										

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出した。

** 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した。

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

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

結果
(続 き)

ADHD RS-IV 日本語版(学校版)総スコア及びサブタイプスコアの変化量
ADHD RS-IV 日本語版(学校版)総スコアの変化量のプラセボ群との変化量の差は、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群で-1.1、1.2 mg/kg/日群で-2.0、1.8 mg/kg/日群で-2.7 であり、Williams 検定において有意差は認められなかった(p=0.062)。それぞれの用量群で認められた変化量は ADHD RS-IV 日本語版(医師用)に比べて小さかったが、有意な用量反応性を示した(p=0.026)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95%信頼区間**		p 値*	p 値**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
総スコア	PLC	61	20.7	13.7	18.6	13.2	-2.2	6.4					
	ATX_0.5	62	20.3	12.3	17.1	12.	-3.2	7.3	-1.1	-3.5	1.3	-	0.359
	ATX_1.2	58	22.1	14.1	17.7	12.6	-4.4	8.2	-2.0	-4.4	0.5	-	0.119
	ATX_1.8	60	18.4	11.6	14.0	10.8	-4.3	7.5	-2.7	-5.1	-0.2	0.062	0.034
	用量反応***:Linear:p=0.026 Quadratic:p=0.808												
不注意サブスケール	PLC	61	12.2	6.9	11.2	7.1	-1.1	4.0					
	ATX_0.5	62	11.7	6.2	10.1	6.5	-1.6	3.9	-0.6	-2.0	0.8	-	0.396
	ATX_1.2	58	12.4	7.0	10.1	6.6	-2.4	4.6	-1.2	-2.7	0.2	-	0.089
	ATX_1.8	60	11.1	6.7	8.6	6.5	-2.5	4.2	-1.6	-3.0	-0.2	0.042	0.026
	用量反応***:Linear:p=0.017 Quadratic:p=0.816												
多動性-衝動性サブスケール	PLC	62	8.4	7.7	7.3	7.1	-1.1	3.3					
	ATX_0.5	62	8.6	7.2	7.0	6.6	-1.6	4.1	-0.5	-1.8	0.8	-	0.446
	ATX_1.2	58	9.7	8.1	7.6	6.8	-2.1	4.6	-0.7	-2.0	0.6	-	0.322
	ATX_1.8	60	7.3	6.0	5.4	5.5	-1.9	4.1	-1.1	-2.3	0.2	0.145	0.107
	用量反応***:Linear:p=0.108 Quadratic:p=0.922												

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出した。

** 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した。

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

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

結果
(続 き)

ADHD RS-IV 日本語版(医師用)の総スコアの経時推移

アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群では、アトモキセチン投与後 2 週から 8 週のすべての時点で、プラセボ群に比し ADHD RS-IV 日本語版(医師用)の総スコアの統計学的に有意(p<0.05)な低下が認められた。

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

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

* 最小二乗平均及び p 値は、Visit 3 から 6 の ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアに対して、繰り返し測定値に関する混合効果モデルにより算出した。

モデルには、ベースライン、投与群、Visit、Visit と投与群の交互作用を含めた。

CGI-ADHD-S の変化量

CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時までの変化量は、プラセボ群で-0.6 であったのに対し、アトモキセチン 1.2 及び 1.8 mg/kg/日群において、それぞれ-0.6 及び-0.8 であった。プラセボ群とアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群及びプラセボ群とアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群の差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95% 信頼区間**		p 値*	p 値**
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限		
CGI-ADHD-S	PLC	62	4.8	0.9	4.2	1.1	-0.6	0.8					
	ATX_0.5	62	4.6	1.0	4.0	1.1	-0.6	0.8	-0.1	-0.4	0.2	-	0.562
	ATX_1.2	59	4.7	0.9	4.1	1.1	-0.6	0.8	-0.1	-0.4	0.2	-	0.579
	ATX_1.8	60	4.6	0.9	3.8	0.9	-0.8	1.0	-0.3	-0.6	0.0	0.076	0.107

用量反応***: Linear: p=0.060 Quadratic: p=0.543

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出した。

** 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した。

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

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

結果
(続 き)

レスポンドー(反応率)

レスポンドー(反応 1)の割合は、プラセボ群で 55.7%であったのに対し、アトモキセチン 1.2 及び 1.8 mg/kg/日群において、それぞれ 67.2%及び 66.7%であった(統計学的有意差なし)。

レスポンドー(反応 2)の割合は、プラセボ群で 1.6%であったのに対し、アトモキセチン 1.2 及び 1.8 mg/kg/日群では、それぞれ 5.1%及び 3.3%であった(統計学的有意差なし)。

投与群	反応 1 ¹⁾				反応 2 ²⁾			
	N	n (%)	p 値 ³⁾ CA test	p 値 ⁴⁾	N	n (%)	p 値 ³⁾ CA test	p 値 ⁴⁾
PLC	61	34 (55.7)	0.116		62	1 (1.6)	0.518	
ATX_0.5	62	35 (56.5)		1.000	62	2 (3.2)		1.000
ATX_1.2	58	39 (67.2)		0.259	59	3 (5.1)		0.356
ATX_1.8	60	40 (66.7)		0.264	60	2 (3.3)		0.61

N: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

n: 反応の基準を満たした患者数

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

2) 反応 2 の定義: CGI-ADHD-S が最終観察時点で 1 又は 2

3) p 値は Cochran Armitage 傾向検定に基づき算出した

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

副作用

アトモキセチン群において副作用は 183 例中 92 例 (50.3%)で認められた。主な副作用(5%以上)は頭痛(11.5%)、食欲減退(11.5%)、傾眠(9.3%)、悪心(7.1%)であった。なお、プラセボ群では、5%以上の副作用発現は認められなかった。

臨床検査値については、临床上問題となる変動は認められなかった。

重篤な副作用(頭痛及び嘔吐)が 1 例に認められた(1.8 mg/kg/日群)。副作用により 2 例が試験を中止した(1.2 及び 1.8 mg/kg/日群)。

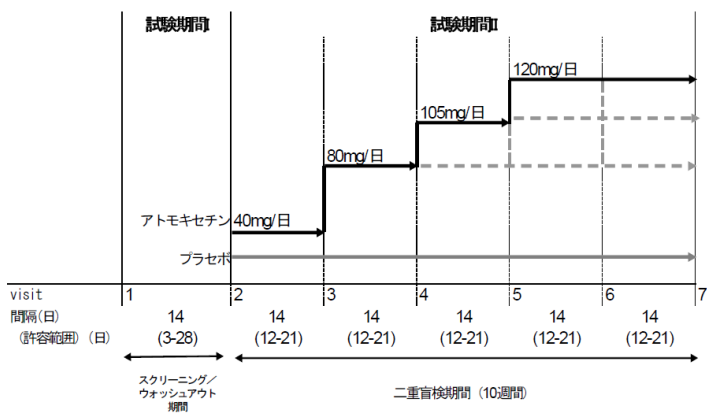
用量別副作用一覧表は、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項参照。

② 成人期(18 歳以上): 二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験[日本人及びアジア人(韓国、台湾)、LYEE 試験]³⁷⁾

目的: アトモキセチン(40~120 mg/日、1 日 1 回)を 10 週間投与時の CAARS-Inv:SV^{※1} の AD/HD 症状総スコアにおけるプラセボに対するアトモキセチンの優越性の検証。

※1: DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を医師が評価。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす 18 歳以上の日本人及びアジア人成人期 AD/HD 患者 391 例
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時に 18 歳以上の患者</p> <p>(2) CAADID^{※2}を用いた診断により、DSM-IV-TR の AD/HD 診断基準を満たす患者</p> <p>(3) Visit 及び Visit2 時点で、CAARS-Inv:SV による評価において、不注意サブスケール又は多動性-衝動性サブスケールのうち、2 点以上が 6 項目以上であること、かつ 18 項目の AD/HD 症状総スコアが 20 点以上である患者</p> <p>(4) Visit1 及び Visit2 時点で、AD/HD 概括重症度(CGI-ADHD-S)スコア^{※3}が 4 点以上である患者</p> <p>※2: DSM-IV の AD/HD 診断基準に基づき、小児期(過去)及び成人期(現在)の両方で AD/HD の診断基準を満たすことを確認することにより、成人期 AD/HD の診断をサポートするツール。</p> <p>※3: AD/HD 患者に対する医師の総合的な経験から AD/HD 症状の重症度を医師が評価する臨床的評価。重症度を以下の 7 段階で評価し、スコア 1 及び 2 を正常と定義(1: 正常、2: ほとんど異常なし、3: 軽度の疾患、4: 中等度の疾患、5: 顕著な疾患、6: 重度の疾患、7: 最も重度な疾患)</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) 双極性障害、統合失調症又は他の精神病性障害(DSM-IV-TR で診断)の既往歴がある、又は過去に持効性抗精神病薬を使用したことがある患者</p> <p>(2) Visit2 時点で HAM-D17 の総スコアが 12 点以上を示す患者、又は以下の基準を共に満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大うつ病性障害の現症又は既往歴がある患者 ・Visit1 から過去 6 ヶ月以内に抗うつ剤による治療を受けたことがある患者 <p>(3) DSM-IV-TR の不安障害の診断基準を満たし、抗不安剤による治療を必要とする患者</p> <p>(4) 過去に DSM-IV-TR の広汎性発達障害と診断されたことがある患者</p> <p>(5) Visit1 及び Visit2 時点で、治験責任医師又は治験分担医師により、自殺の危険性が高いと判断される患者又は HAM-D17 の「11.自殺」スコアが 2 以上である患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>試験方法</p>	 <p>Visit 4以降、CGI-ADHD-Sスコアが3以上であり忍容性に問題がなければ用量を漸増する。</p> <p>試験期間 I :スクリーニング、ウォッシュアウト期間(3~28 日間)</p> <p>試験期間 II :二重盲検投与期間(10 週間)</p> <p>試験期間 I 終了時に患者をアトモキセチン群(195 例)、プラセボ群(196 例)のいずれかに無作為に割り付けた。アトモキセチン群は 40 mg/日、1 日 1 回から投与開始し、投与開始 2 週間後(Visit3)で 80 mg/日に増量した。忍容性に問題があり、80 mg/日以上での投与が継続できない場合は、投与を中止した。投与開始 4 週間後(Visit4)以降の各 Visit で増量を制限する有害事象が認められない場合、薬物反応性に応じて増量を行った。なお、アトモキセチン群は 120 mg/日、1 日 1 回を最高用量として漸増した。増量又は減量は、規定 Visit ごとに 1 段階とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの変化量</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>有効性評価: Gatekeeping 法に基づく AAQoL ^{注)※4}</p> <p>CAARS-Inv:SV のサブスケールスコア、CAARS-S:SV^{※5}、AD/HD 概括重症度(CGI-ADHD-S)スコア、AD/HD 概括改善度(CGI-ADHD-I)^{※6} スコア</p> <p>以下の 3 種類の方法によるレスポンス反応率</p> <p>(1)最終観察時点における CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアがベースラインから 25%以上減少</p> <p>(2)最終観察時点における CAARS-S:SV の AD/HD 症状総スコアがベースラインから 25%以上減少</p> <p>(3)最終観察時点の CGI-ADHD-S スコアが 3 以下</p> <p>Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version (以下、BRIEF-A^{※7}):Self Report、BRIEF-A:Informant スコア、HAMA-14^{※8}、HAM-D17^{※9}</p> <p>注) Gatekeeping 法による副次有効性解析は、ANCOVA を用いた主要有効性解析によってアトモキセチンのプラセボに対する統計学的有効性が検証された場合に行うこととした。</p> <p>※4: 成人期 AD/HD 患者の疾患特有の機能障害を検討する自己評価。29 項目の質問に、1(全くない/一度もない)~5(非常にたくさんある/ほとんどある)の 5 段階で回答し、QOL を評価。</p> <p>※5: DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性・衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を患者が自己評価。</p> <p>※6: AD/HD 患者に対する医師の総合的な経験から AD/HD 症状の改善度を医師が評価する臨床的評価。ベースラインからの改善度を以下の 7 段階で評価。(1:極めて大幅な改善、2:大幅な改善、3:わずかな改善、4:変化なし、5:わずかな悪化、6:大幅な悪化、7:極めて大幅な悪化)</p> <p>※7: 75 項目から構成され、9 つの実行機能(行動抑制、転換、感情コントロール、自己観察、開始、ワーキングメモリ、計画・整理、課題監視、物の整理)を評価する理論的及び経験的に得られた臨床評価尺度。3 段階(N:今まで全く無い、S:時々ある、O:しばしばある)の回答を、1~3 点にスコア化して評価。</p> <p>※8: 治療過程における不安症状の重症度及び改善度(又は変化)を医師が評価する評価尺度。値が高いほど重症度が高い。</p> <p>※9: 治療過程におけるうつ症状の重症度及び改善度(又は変化)を医師が評価する評価尺度。値が高いほど重症度が高い。</p> <p>等</p> <p>安全性評価:有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、体重 等</p>

結

果

①全体集団

主要評価

CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアのベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) はプラセボ群-8.8 に対し、アトモキセチン群-14.3 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差*	95%信頼区間*		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
総スコア	PLC	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

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン

* 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した。

Gatekeeping 法に基づく副次評価

AAQoL-29

AAQoL-29 総スコアのベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、プラセボ群の 8.20 に対し、アトモキセチン群で 12.83 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

AAQoL-29 のサブスケールスコアのベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) の投与群間差の最小二乗平均値は、生活面の見通し 3.35、生活上の生産性 6.04、対人関係 5.21 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた (それぞれ、 $p=0.049$ 、 $p < 0.001$ 、 $p=0.007$)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差*	95%信頼区間*		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
総スコア	PLC	190	45.11	15.78	53.31	17.19	8.20	14.09				
	ATX	178	44.72	15.71	57.56	18.00	12.83	15.91	4.76	1.97	7.56	<0.001
生活面の見通しサブスケールスコア	PLC	190	42.77	17.17	47.35	18.38	4.58	15.53				
	ATX	178	41.54	16.48	49.86	19.99	8.31	19.74	3.35	0.01	6.68	0.049
生活上の生産性サブスケールスコア	PLC	190	44.95	20.26	53.86	21.61	8.91	18.64				
	ATX	179	44.90	19.54	59.46	22.54	14.56	20.08	6.04	2.48	9.60	<0.001
心の健康サブスケールスコア	PLC	190	45.42	22.59	54.95	22.81	9.54	22.21				
	ATX	179	45.32	23.50	58.30	24.03	12.98	23.14	3.67	-0.34	7.69	0.072
対人関係サブスケールスコア	PLC	190	48.21	23.39	58.50	24.04	10.29	19.92				
	ATX	179	47.85	23.58	63.11	24.04	15.26	22.28	5.21	1.40	9.02	0.007

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン

* 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した。

結果
(続き)

①全体集団

副次評価

CAARS-Inv:SV サブスケールスコアの変化量

CAARS-Inv:SV サブスケールスコアのベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は、不注意サブスケールスコアではプラセボ群-5.1 に対し、アトモキセチン群-8.2、多動性-衝動性サブスケールスコアではプラセボ群-3.7 に対し、アトモキセチン群-6.1、AD/HD インデックススコアではプラセボ群-5.5 に対し、アトモキセチン群-9.1 であり、いずれも投与群間に統計学的に有意な差が認められた(それぞれ、 $p < 0.001$)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差*	95%信頼区間*		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
不注意サブスケールスコア	PLC	195	21.1	3.3	16.0	6.3	-5.1	5.6				
	ATX	191	20.7	3.6	12.6	6.2	-8.2	6.0	-3.21	-4.32	-2.10	<0.001
多動性-衝動性サブスケールスコア	PLC	195	12.8	5.7	9.1	6.1	-3.7	4.8				
	ATX	191	12.5	5.9	6.3	5.2	-6.1	5.3	-2.59	-3.47	-1.70	<0.001
AD/HD インデックススコア	PLC	195	23.3	5.2	17.8	7.6	-5.5	7.0				
	ATX	191	23.3	5.4	14.1	7.3	-9.1	7.2	-3.72	-5.02	-2.41	<0.001

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン

* 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した。

CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの経時推移

CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアは、投与開始 2 週から 10 週の以降のすべての時点で、投与群間で統計学的に有意な差が認められた(2 週: $p = 0.029$ 、4 週以降: $p < 0.001$)。

Visit(週)	投与群	n	最小二乗平均	SE	p 値
3(2)	PLC	195	28.83	0.51	
	ATX	190	27.39	0.52	0.029
4(4)	PLC	185	26.82	0.59	
	ATX	185	23.25	0.59	<0.001
5(6)	PLC	181	25.3	0.63	
	ATX	172	20.68	0.64	<0.001
6(8)	PLC	177	24.2	0.68	
	ATX	165	18.53	0.69	<0.001
7(10)	PLC	173	23.42	0.73	
	ATX	157	17.24	0.74	<0.001

n: ベースライン及び投与後観察値を有する症例数

PLC: プラセボ、ATX: アトモキセチン

繰り返し測定値に関する混合効果モデルにより算出。ベースライン値、国、Visit、投与群、投与群と Visit の交互作用を含めた。

CAARS のレスポンドー(反応率)

レスポンドー(反応 1)の割合(LOCF)は、投与開始後 6 週目以降アトモキセチン群で 60% 以上であり、投与後 10 週目ではプラセボ群で 46.2%(90/195 例)であったのに対し、アトモキセチン群で 69.1%(132/191 例)であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた($p < 0.001$)。

反応 1 の定義: 最終観察時点における CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアがベースラインから 25%以上減少

結 果
(続 き)

反応 1 Visit(週)	ATX		PLC		p 値*
	N	n (%)	N	n (%)	
3(2)	191	51(26.7)	195	38(19.5)	0.116
4(4)	191	96(50.3)	195	55(28.2)	<0.001
5(6)	191	116(60.7)	195	72(36.9)	<0.001
6(8)	191	132(69.1)	195	85(43.6)	<0.001
7(10)	191	132(69.1)	195	90(46.2)	<0.001

N: 最大の解析対象集団の症例数
 PLC: プラセボ、ATX: アトモキセチン
 n: 反応の基準を満たした患者数
 * p 値は Fisher の直接確率計算により算出した

レスポonder(反応 2)の割合(LOCF)は、プラセボ群で 45.6%(89/195 例)であったのに対し、アトモキセチン群で 68.6%(131/191 例)であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた(p<0.001)。

反応 2 の定義:最終観察時点における CAARS-S:SV の AD/HD 症状総スコアがベースラインから 25%以上減少

投与群	反応 2		
	N	n (%)	p 値*
PLC	195	89(45.6)	
ATX	191	131(68.6)	<0.001

N: 最大の解析対象集団の症例数
 PLC: プラセボ、ATX: アトモキセチン
 n: 反応の基準を満たした患者数
 * p 値は Fisher の直接確率計算により算出した

CGI-ADHD-S の変化量

CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は、プラセボ群で-0.8 であったのに対し、アトモキセチン群で-1.3 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた(p<0.001)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差*	95%信頼区間*		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
			CGI-ADHD-S	PLC	195	4.9	0.8	4.1		1.2	-0.8	
	ATX	191	4.9	0.8	3.6	1.1	-1.3	1.2	-0.47	-0.67	-0.27	<0.001

n: 最大の解析対象集団の症例数
 PLC: プラセボ
 ATX: アトモキセチン
 * 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した。

CGI-ADHD-I の平均値

CGI-ADHD-I の最終観察時点(LOCF)におけるスコアの平均値は、プラセボ群で 3.28 であったのに対し、アトモキセチン群で 2.84 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた(p<0.001)。

項目	投与群	n	平均値	標準偏差	p 値*
CGI-ADHD-I	PLC	195	3.28	0.98	
	ATX	191	2.84	0.98	<0.001

n: 最大の解析対象集団の症例数
 PLC: プラセボ
 ATX: アトモキセチン
 * p 値は、投与群、国を要因とする共分散分析モデルに基づき算出した。

結 果
(続 き)

CGI-ADHD-S のレスポonder(反応率)

レスポonder(反応 3)の割合は、プラセボ群で 27.7%(54/195 例)であったのに対し、アトモキセチン群で 47.1%(90/191 例)であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた

($p < 0.001$)。最終観察時点 (LOCF) においてアトモキセチン群の 47.1% の患者が「正常」、「ほとんど異常なし」又は「軽度の疾患」と判断された。

投与群	反応 3 ¹⁾		
	N	n (%)	p 値*
PLC	195	54 (27.7)	
ATX	191	90 (47.1)	<0.001

N: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン

n: 反応の基準を満たした患者数

* p 値は Fisher の直接確率計算により算出した

1) 反応 3 の定義: 最終観察時点の CGI-ADHD-S スコアが 3 以下

BRIEF-A

BRIEF-A: Self Report のベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、全てのサブスケールで投与群間に統計学的に有意な差が認められ、ベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの投与群間差の最小二乗平均値は、Behavioral Regulation Index Score-3.59、Metacognition Index Score-6.29、GEC Index Score-9.76 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた (それぞれ、 $p=0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$)。

BRIEF-A: Informant のベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、いずれのサブスケールも投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差*	95% 信頼区間*		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
Behavioral Regulation Index Score	PLC	190	60.4	11.2	54.9	12.8	-5.5	10.3				
	ATX	177	60.7	11.4	51.6	12.3	-9.1	12.4	-3.59	-5.73	-1.45	0.001
Metacognition Index Score	PLC	189	90.4	13.9	83.0	17.5	-7.5	13.0				
	ATX	177	90.6	14.2	77.1	18.7	-13.6	17.3	-6.29	-9.28	-3.31	<0.001
GEC Index Score	PLC	189	150.8	22.5	137.8	28.8	-13.0	22.1				
	ATX	175	151.6	22.6	128.9	28.9	-22.6	28.8	-9.76	-14.75	-4.78	<0.001

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン

* 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した。

HAMA-14、HAM-D17

HAMA-14 総スコアのベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、プラセボ群の -0.7 に対し、アトモキセチン群で -0.6 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められなかった ($p=0.869$)。

HAM-D17 総スコアのベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、プラセボ群の -0.1 に対し、アトモキセチン群で -0.2 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められなかった ($p=0.870$)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差*	95% 信頼区間*		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
HAMA-14	PLC	189	4.3	4.4	3.6	4.0	-0.7	3.6				
	ATX	179	3.9	4.1	3.3	3.9	-0.6	3.8	-0.05	-0.71	0.60	0.869
HAM-D17	PLC	189	2.7	2.7	2.6	3.1	-0.1	2.8				
	ATX	180	2.7	2.8	2.5	3.4	-0.2	2.9	-0.05	-0.59	0.50	0.870

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン

* 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した。

結果
(続き)

②日本人集団
主要評価

CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状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(平均)はプラセボ群-6.8 に対し、アトモキセチン群-12.6 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた(p<0.001)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		差*	95%信頼区間*		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		下限	上限	
総スコア	PLC	124	32.8	7.6	26.0	10.6	-6.8	8.5				
	ATX	123	32.0	7.5	19.5	10.2	-12.6	9.5	-5.98	-8.18	-3.77	<0.001

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン

* 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した。

②日本人集団

副次評価

CAARS-Inv:SV サブスケールスコアの変化量

CAARS-Inv:SV サブスケールスコアのベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量の最小二乗平均値は、不注意サブスケールスコアではプラセボ群-3.83 に対し、アトモキセチン群-7.38、多動性-衝動性サブスケールスコアではプラセボ群-3.26 に対し、アトモキセチン群-5.75、AD/HD インデックススコアではプラセボ群-3.91 に対し、アトモキセチン群-8.06 であり、いずれも投与群間に統計学的に有意な差が認められた(それぞれ、p<0.001)。

項目	投与群	n	最小二乗		差*	95%信頼区間*		p 値*
			平均	SD		下限	上限	
不注意サブスケールスコア	PLC	124	-3.83	0.50				
	ATX	123	-7.38	0.50	-3.55	-4.94	-2.16	<0.001
多動性-衝動性サブスケールスコア	PLC	124	-3.26	0.40				
	ATX	123	-5.75	0.40	-2.49	-3.60	-1.38	<0.001
AD/HD インデックススコア	PLC	124	-3.91	0.59				
	ATX	123	-8.06	0.59	-4.16	-5.79	-2.53	<0.001

n: 最大の解析対象集団の症例数

PLC: プラセボ

ATX: アトモキセチン

* 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した。

結 果 (続 き)	<p>①全体集団 副作用</p> <p>アトモキセチン群において副作用は 193 例中 142 例(73.6%)で認められた。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。なお、プラセボ群において副作用は 195 例中 57 例(29.2%)で認められた。主な副作用(10%以上)は傾眠(10.8%、21/195 例)のみであった。プラセボ群に比べアトモキセチン群で統計学的に有意に高い副作用は、動悸($p=0.035$)、悪心($p<0.001$)、口内乾燥($p=0.002$)、嘔吐、口渇、体重減少、食欲減退(各 $p<0.001$)、浮動性めまい($p=0.031$)、排尿困難($p=0.002$)であった。アトモキセチン群に比べプラセボ群で統計学的に有意に高い副作用はなかった。臨床検査値については臨床的に重要と考えられる異常変動*1 で試験薬との因果関係を否定できないと判断された項目はアトモキセチン群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加(各 1 例)、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例であった。重篤な副作用(憩室炎)が 1 例に認められ、試験を中止した。</p> <p>*1: 有害事象として報告された臨床検査値異常と定義した。</p>
	<p>②日本人集団 副作用</p> <p>LYEE/LYEK 試験の併合解析を参照のこと。</p>

③ 成人期(18歳以上): 二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(外国人、LYAA 試験)⁴¹⁾

目的: プラセボ又はアトモキセチン(60~120 mg/日、1日2回)を10週間投与した際の CAARS-Inv:SV^{※1}のAD/HD症状総スコアの平均変化量におけるプラセボとの比較。

※1: DSM-IVのAD/HD診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HDインデックスの3つのサブスケールに分類される30項目の質問表。各項目を0~3の4段階で重症度を医師が評価。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	DSM-IVのAD/HD診断基準を満たす18歳以上の外国人成人期AD/HD患者280例
主な選択基準	<p>(1) 同意取得時に18歳以上である患者</p> <p>(2) 小児期及び現在においてCAADID^{※2}(コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害診断面接)を用いた診断により、DSM-IV-TRのAD/HD診断基準を満たす患者</p> <p>(3) Visit1時点で、CAARS-Inv:SVによる評価で、不注意サブスケール又は多動性-衝動性サブスケールのうち、2点以上が6項目以上であること、かつ18項目のAD/HD症状総スコアが20点以上である患者</p> <p>(4) 現在、CAARS-O:SV^{※3}(コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害評価尺度-観察者評価)による評価で、不注意サブスケール又は多動性-衝動性サブスケールのうち、2点以上が1項目以上である患者</p> <p>(5) Visit1及びVisit2時点で、AD/HD概括重症度(CGI-AD/HD-S)^{※4}スコアが4点以上の患者</p> <p>※2: DSM-IVのAD/HD診断基準に基づき、小児期(過去)及び成人期(現在)の両方でAD/HDの診断基準を満たすことを確認することにより、成人期AD/HDの診断をサポートするツール。</p> <p>※3: DSM-IVのAD/HD診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HDインデックスの3つのサブスケールに分類される30項目の質問表。各項目を0~3の4段階で重症度を第三者が評価。</p> <p>※4: AD/HD患者に対する医師の総合的な経験からAD/HD症状の重症度を医師が評価する臨床的評価。重症度を以下の7段階で評価し、スコア1及び2を正常と定義(1:正常、2:ほとんど異常なし、3:軽度の疾患、4:中等度の疾患、5:顕著な疾患、6:重度の疾患、7:最も重度な疾患)</p>
主な除外基準	<p>(1) Visit1から過去8週間以内に抗精神病薬を服用している患者</p> <p>(2) DSM-IVの大うつ病性障害又は不安障害の診断基準を満たす患者。</p> <p>(3) 双極性障害、又は他の精神病性障害の既往のある患者</p> <p>(4) 認知症や頭部外傷後遺症などの器質的脳疾患を有する患者</p> <p>(5) 甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症に該当する患者</p> <p>(6) 治験責任医師により、自殺や殺人の危険性が高いと判断される患者</p> <p>(7) 2種類以上の薬剤群に対する重度のアレルギーの既往歴、又は複数の医薬品副作用歴がある患者</p> <p>(8) 交感神経様作用のある合併症がある、又は交感神経様作用のある薬物の連日投与を受けている患者</p> <p>(9) Visit2から過去2週間以内にモノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)を使用している患者</p> <p>(10) 血圧高値(140/90 mmHg以上)又は血圧高値の既往がある患者</p>
試験方法	<p>試験期間Ⅰ:スクリーニング、ウォッシュアウト期間(3~28日間)及びプラセボ投与期間(2週間)</p> <p>試験期間Ⅱ:二重盲検短期投与期間(10週間)</p> <p>試験期間Ⅲ:二重盲検漸減比較期間(4週間)</p> <p>試験期間Ⅱ(Visit3~8)ではCYP2D6遺伝子型により層別割り付けを実施した後、アトモキセチン群(141例)、プラセボ群(139例)に無作為に割り付けした。アトモキセチンを1日2回、60 mg/日から投与開始し、2週間ごとに漸増し、最大120 mg/日まで増量可能とした^{注)}。60 mg/日を忍容できない被験者は、試験を中止した。試験期間Ⅲ(Visit8~12)では患者をアトモキセチン漸減群又はアトモキセチン断薬群に割り付け、漸減群は1週間ごとにアトモキ</p>

等

等

セチンを 120 mg/日、90 mg/日、60 mg/日と 4 週間かけて漸減、中止し、断薬群はアトモキセチンを急に中止した。

主要評価項目	CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア																																																																																																												
副次評価項目	<p>有効性評価項目 : CAARS-Inv:SV のサブスケールスコア 以下の方法によるレスポンス率 ・最終観察時点における CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアがベースラインから 25%以上減少</p> <p>安全性評価項目 : 有害事象、身長及び体重、バイタルサイン、併用薬、心電図、CYP2D6 遺伝子型、臨床検査値</p>																																																																																																												
結果	<p>主要評価 CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの Visit8 (投与後 10 週、MMRM^{*1}) の最小二乗平均値±標準誤差は、アトモキセチン群 23.88±1.13、プラセボ群 27.60±1.15 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた (p=0.004)。Visit5 (投与後 4 週) を除くすべての Visit (4 及び 6~8) で、プラセボ群に比べアトモキセチン群で統計学的に有意な減少がみられた (Visit4;p=0.020、Visit6~8;それぞれ、p=0.004)。 *1: 繰り返し測定値に関する混合効果モデル</p> <p>副次評価 CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコアの変化量 CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコアのベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、AD/HD 症状総スコアではプラセボ群-6.0 に対し、アトモキセチン群-9.5、不注意サブスケールスコアではプラセボ群-3.1 に対し、アトモキセチン群-5.0、多動性-衝動性サブスケールスコアではプラセボ群-2.9 に対し、アトモキセチン群-4.5、AD/HD インデックススコアではプラセボ群-2.4 に対し、アトモキセチン群-4.5 であり、いずれもプラセボ群に比べアトモキセチン群で統計学的に有意な減少が認められた (それぞれ、p=0.006、p=0.010、p=0.017、p=0.010)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">ベースライン</th> <th colspan="2">最終観察時</th> <th colspan="2">変化量</th> <th colspan="2">95% 信頼区間</th> <th rowspan="2">p 値*</th> </tr> <tr> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">総スコア</td> <td>PLC</td> <td>134</td> <td>33.2</td> <td>7.8</td> <td>27.2</td> <td>10.6</td> <td>-6.0</td> <td>9.3</td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">0.006</td> </tr> <tr> <td>ATX</td> <td>133</td> <td>33.6</td> <td>7.2</td> <td>24.1</td> <td>11.2</td> <td>-9.5</td> <td>10.1</td> <td>-5.60</td> <td>-0.97</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">不注意サブスケールスコア</td> <td>PLC</td> <td>134</td> <td>18.6</td> <td>4.4</td> <td>15.6</td> <td>6.1</td> <td>-3.1</td> <td>5.8</td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">0.010</td> </tr> <tr> <td>ATX</td> <td>133</td> <td>18.4</td> <td>4.2</td> <td>13.4</td> <td>6.3</td> <td>-5.0</td> <td>5.7</td> <td>-3.20</td> <td>-0.43</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">多動性-衝動性サブスケールスコア</td> <td>PLC</td> <td>134</td> <td>14.5</td> <td>5.4</td> <td>11.6</td> <td>5.9</td> <td>-2.9</td> <td>4.9</td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">0.017</td> </tr> <tr> <td>ATX</td> <td>133</td> <td>15.2</td> <td>5.0</td> <td>10.7</td> <td>6.0</td> <td>-4.5</td> <td>5.1</td> <td>-2.67</td> <td>-0.27</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AD/HD インデックススコア</td> <td>PLC</td> <td>134</td> <td>18.9</td> <td>5.7</td> <td>16.5</td> <td>6.8</td> <td>-2.4</td> <td>5.6</td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">0.010</td> </tr> <tr> <td>ATX</td> <td>133</td> <td>18.8</td> <td>5.1</td> <td>14.3</td> <td>6.7</td> <td>-4.5</td> <td>6.7</td> <td>-3.39</td> <td>-0.46</td> </tr> </tbody> </table> <p>n: 最大の解析対象集団の症例数 * 投与群間差の p 値は分散分析に基づく最小二乗平均値により算出した。モデルには、治験責任医師、投与群、CYP2D6 遺伝子型を含めた。</p>	項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		95% 信頼区間		p 値*	平均	SD	平均	SD	平均	SD	下限	上限	総スコア	PLC	134	33.2	7.8	27.2	10.6	-6.0	9.3			0.006	ATX	133	33.6	7.2	24.1	11.2	-9.5	10.1	-5.60	-0.97	不注意サブスケールスコア	PLC	134	18.6	4.4	15.6	6.1	-3.1	5.8			0.010	ATX	133	18.4	4.2	13.4	6.3	-5.0	5.7	-3.20	-0.43	多動性-衝動性サブスケールスコア	PLC	134	14.5	5.4	11.6	5.9	-2.9	4.9			0.017	ATX	133	15.2	5.0	10.7	6.0	-4.5	5.1	-2.67	-0.27	AD/HD インデックススコア	PLC	134	18.9	5.7	16.5	6.8	-2.4	5.6			0.010	ATX	133	18.8	5.1	14.3	6.7	-4.5	6.7	-3.39	-0.46
項目	投与群				n	ベースライン		最終観察時		変化量		95% 信頼区間		p 値*																																																																																															
		平均	SD	平均		SD	平均	SD	下限	上限																																																																																																			
総スコア	PLC	134	33.2	7.8	27.2	10.6	-6.0	9.3			0.006																																																																																																		
	ATX	133	33.6	7.2	24.1	11.2	-9.5	10.1	-5.60	-0.97																																																																																																			
不注意サブスケールスコア	PLC	134	18.6	4.4	15.6	6.1	-3.1	5.8			0.010																																																																																																		
	ATX	133	18.4	4.2	13.4	6.3	-5.0	5.7	-3.20	-0.43																																																																																																			
多動性-衝動性サブスケールスコア	PLC	134	14.5	5.4	11.6	5.9	-2.9	4.9			0.017																																																																																																		
	ATX	133	15.2	5.0	10.7	6.0	-4.5	5.1	-2.67	-0.27																																																																																																			
AD/HD インデックススコア	PLC	134	18.9	5.7	16.5	6.8	-2.4	5.6			0.010																																																																																																		
	ATX	133	18.8	5.1	14.3	6.7	-4.5	6.7	-3.39	-0.46																																																																																																			

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>CAARS-Inv:SV のレスポonder(反応率) 最終観察時点におけるレスポonderの割合は、プラセボ群で 38.8%(52/134 例)であったのに対し、アトモキセチン群で 51.9%(69/133 例)であった(p=0.037)。</p> <p>副作用 アトモキセチン群において副作用は 141 例中 93 例(66.0%)で認められ、プラセボ群において副作用は 138 例中 62 例(44.9%)で認められた。副作用発現率に投与群間に統計学的に有意な差が認められた(p<0.001)。アトモキセチン群の主な副作用(10%以上)は口内乾燥(21.3%、30/141 例)、頭痛(11.3%、16/141 例)、悪心(10.6%、15/141 例)であった。プラセボ群で10%以上の発現率を示した副作用はなかった。臨床検査値について、臨床的に重要とみられる異常変動*2で試験薬との因果関係を否定できないと判断された項目はアトモキセチン群で臨床検査異常 1 例、プラセボ群で肝機能検査異常 2 例、クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例であった。試験中の死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。 *2: 有害事象として報告された臨床検査値異常と定義した。</p>
------------------------	--

注) 本剤の承認された用法及び用量(18 歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル) 通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80~120 mg で維持する。ただし、1 日 80 mg 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 120 mg を超えないこと。

(内用液) 通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg (10 mL) より開始し、その後 1 日 80 mg (20 mL) まで増量した後、1 日 80~120 mg (20~30 mL) で維持する。ただし、1 日 80 mg (20 mL) 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 120 mg (30 mL) を超えないこと。

④ 成人期(18 歳以上): 二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(外国人、LYAO 試験)⁴¹⁾

目的: プラセボ又はアトモキセチン(60~120 mg/日、1 日 2 回)を 10 週間投与した際の CAARS-Inv:SV^{※1} の AD/HD 症状総スコアの平均変化量におけるプラセボに対するアトモキセチンの検証。

※1: DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を医師が評価。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす 18 歳以上の外国人成人期 AD/HD 患者 256 例
主な選択基準	LYAA 試験と同じ
主な除外基準	LYAA 試験と同じ
試験方法	LYAA 試験と同じ ^{注)}
主要評価項目	CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア
副次評価項目	有効性評価項目: CAARS-Inv:SV のサブスケールスコア 以下の方法によるレスポンス率 ・最終観察時点における CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアがベースラインから 25%以上減少 安全性評価項目: 有害事象、身長及び体重、バイタルサイン、併用薬、心電図、CYP2D6 遺伝子型、臨床検査値
結果	主要評価 CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの Visit8(投与後 10 週、MMRM ^{*1})の最小二乗平均値±標準誤差は、アトモキセチン群 22.63±1.37、プラセボ群 27.23±1.33 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた(p<0.001)。Visit5(投与後 4 週)を除くすべての Visit(4 及び 6~8)で、プラセボ群に比べアトモキセチン群で統計学的に有意な減少がみられた(Visit4;p=0.006、Visit6;p=0.002、Visit7;p=0.003、Visit8;p<0.001)。 *1: 繰り返し測定値に関する混合効果モデル

結果
(続き)

副次評価

CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコアの変化量

CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコアのベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は、AD/HD 症状総スコアではプラセボ群-6.7 に対し、アトモキセチン群-10.5、不注意サブスケールスコアではプラセボ群-3.5 に対し、アトモキセチン群-5.8、多動性-衝動性サブスケールスコアではプラセボ群-3.2 に対し、アトモキセチン群-4.7、AD/HD インデックススコアではプラセボ群-3.7 に対し、アトモキセチン群-6.0 であり、いずれもプラセボ群に比ベアトモキセチン群で統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ、 $p=0.002$ 、 $p=0.001$ 、 $p=0.012$ 、 $p=0.002$)。

項目	投与群	n	ベースライン		最終観察時		変化量		95%信頼区間		p 値*
			平均	SD	平均	SD	平均	SD	下限	上限	
総スコア	PLC	124	34.2	7.5	27.5	11.4	-6.7	9.3			
	ATX	124	34.9	6.9	24.4	11.1	-10.5	10.9	-6.42	-1.50	0.002
不注意サブスケールスコア	PLC	124	19.3	4.3	15.7	6.5	-3.5	6.5			
	ATX	124	20.0	4.1	14.2	6.6	-5.8	6.5	-3.84	-0.93	0.001
多動性-衝動性サブスケールスコア	PLC	124	14.9	5.2	11.7	6.5	-3.2	4.7			
	ATX	124	14.8	4.8	10.1	5.7	-4.7	5.3	-2.80	-0.35	0.012
AD/HD インデックススコア	PLC	124	20.0	5.6	16.3	7.2	-3.7	6.0			
	ATX	124	21.0	5.2	15.0	7.8	-6.0	7.0	-4.01	-0.88	0.002

n: 最大の解析対象集団の症例数

* 投与群間差の p 値は分散分析に基づく最小二乗平均値により算出した。モデルには、治験責任医師、投与群、CYP2D6 遺伝子型を含めた。

CAARS-Inv:SV のレスポンド率(反応率)

最終評価時点におけるレスポンド率の割合は、プラセボ群で 39.5%(49/124 例)であったのに対し、アトモキセチン群で 50.0%(62/124 例)であった($p=0.125$)。

副作用

アトモキセチン群において副作用は 128 例中 83 例(64.8%)で認められ、プラセボ群において副作用は 125 例中 46 例(36.8%)で認められた。副作用発現率に投与群間に統計学的に有意な差が認められた($p<0.001$)。アトモキセチン群の主な副作用(10%以上)は口内乾燥(17.2%、22/128 例)、頭痛(12.5%、16/128 例)、食欲減退(12.5%、16/128 例)、不眠症(11.7%、15/128 例)であった。プラセボ群で 10%以上の発現率を示した副作用はなかった臨床検査値について、臨床的に重要とみられる異常変動*2で試験薬との因果関係を否定できないと判断された項目はアトモキセチン群でクレアチンホスホキナーゼ増加 1 例、プラセボ群では認められなかった。試験中の死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。

*2: 有害事象として報告された臨床検査値異常と定義した。

注)本剤の承認された用法及び用量(18 歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80~120 mg で維持する。ただし、1 日 80 mg 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 120 mg を超えないこと。

(内用液)通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg (10 mL) より開始し、その後 1 日 80 mg (20 mL) まで増量した後、1 日 80~120 mg (20~30 mL) で維持する。ただし、1 日 80 mg (20 mL) 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 120 mg (30 mL) を超えないこと。

2) 安全性試験

① 小児期(18歳未満): 長期投与試験(LYBC/LYDA 試験の併合解析)³⁶⁾

目的: アトモキセチンの4年間の長期投与の有効性[ADHD RS-IV 日本語版(医師用)のスコア^{※1}]と安全性の検討。

※1: DSM-IV の AD/HD 診断基準に含まれる 18 の症状に対応した 18 項目から成る評価尺度。評価は医師が AD/HD 患者の親に面接することにより点数化する。

試験デザイン	非盲検、無対照、長期継続投与試験
対象	国内プラセボ対照二重盲検比較試験(LYBC 試験:2) 比較試験の項参照)を完了し、本試験への参加を希望した患者 241 例
主な選択基準	(1) LYBC 試験の二次登録時に LYBC 試験に定めるすべての診断及び対象(選択/除外)基準を満たし、LYBC 試験を完了した上で、本試験への参加を希望している患者 (2) 心電図の異常所見の基準に該当していない患者 等
主な除外基準	(1) 双極性障害又は統合失調症及び他の精神病性障害の診断歴を有する患者 (2) LYBC 試験に参加している期間に抗精神病薬を服薬した患者 (3) LYBC 試験に参加している期間にモノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)を使用した患者 等
試験方法	<p>The diagram illustrates the study timeline. The LYBC trial (8 weeks) runs from Visit 1 to Visit 6, with 14-day intervals. The LYDA trial (4 years) runs from Visit 1 to Visit 62, with 28-day intervals. Dosing levels for LYBC are 0.5 mg/kg/day (placebo), 0.5 mg/kg/day, 1.2 mg/kg/day, and 1.8 mg/kg/day. For LYDA, dosing starts at 0.5 mg/kg/day (initial dose x 2) and increases to 1.2 mg/kg/day and 1.8 mg/kg/day. A note specifies: Visit 1: 初期用量0.5mg/kg/日で投与開始、最大1.8mg/kg/日の用量範囲で投与量調節</p> <p>LYBC 試験: プラセボ対照二重盲検比較試験(8 週間) 患者をアトモキセチン 0.5 mg/kg/日群、1.2 mg/kg/日群、1.8 mg/kg/日群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付した。試験薬は 1 日 2 回朝夕に経口投与した。アトモキセチン群は開始用量を 0.5 mg/kg/日とし、1.2 mg/kg 及び 1.8 mg/kg/日群は、7 日間ごとに 0.8、1.2、1.8 mg/kg/日と割り付けられた用量まで、漸増投与した。</p> <p>LYDA 試験: 非盲検長期継続投与試験(4 年間) LYDA 試験の Visit 1 に測定された体重を基に非盲検下で 0.5 mg/kg/日から投与を開始した。Visit 5 までに、医師の判断により 1.2 mg/kg/日まで増量した。また、Visit 5 以降は安全性又は忍容性に問題なければ、ADHD RS-IV 日本語版の標準値の中央値以下に改善しない限りアトモキセチンの投与量を 1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日のいずれか少ない用量まで増量し、ADHDRS-IV 日本語版(医師用)のスコアが日本人小児の正常値(中央値)に減少するまで維持した。アトモキセチンは 1 日用量を 1 日 2 回に分割して投与した。</p> <p>評価方法 本併合解析において、LYBC 試験でアトモキセチン投与の患者は LYBC 試験開始時をベースラインとし、LYBC 試験でプラセボ投与の患者は LYDA 試験開始時をベースラインとした。有効性及び安全性データは、0~6 カ月、6 カ月~1 年、1~2 年、2~3 年、3~4 年超に区切り、それぞれの期間ごとに評価した。</p>

主要評価項目	有効性評価項目: ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコア及びサブタイプスコアの変化量 安全性評価項目: 有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、体重、身長																																																																																											
結 果	<p>有効性</p> <p>ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコア及びサブタイプスコアの変化量 AD/HD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアのベースラインから最終観察時までの評価期間による変化量(平均値)は、6ヵ月～1年が-13.4、6ヵ月～1年が-15.5、1～2年が-17.6、2～3年が-19.7、3～4年超が-19.8であり、いずれも統計学的に有意なスコアの減少を示した(いずれも $p < 0.001$)。また、不注意サブタイプスコア及び多動性-衝動性サブタイプスコアについても、統計学的に有意な減少を示した(いずれも $p < 0.001$)。更に、ADHD RS-IV 日本語版(医師用)総スコアの経時的変化では3ヵ月まで大きく症状改善がみられ、その後緩やかに改善し、24ヵ月以降も症状改善の持続が認められた。</p> <table border="1" data-bbox="448 633 1401 929"> <thead> <tr> <th rowspan="3">評価期間</th> <th rowspan="3">評価例数</th> <th colspan="6">ADHD RS-IV 日本語版(医師用)スコアの変化量</th> </tr> <tr> <th colspan="2">総スコア</th> <th colspan="2">不注意サブスコア</th> <th colspan="2">多動性-衝動性サブスコア</th> </tr> <tr> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0～6ヵ月</td> <td>241</td> <td>-13.4</td> <td>9.7</td> <td>-8.0</td> <td>6.1</td> <td>-5.4</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月～1年</td> <td>191</td> <td>-15.5</td> <td>9.2</td> <td>-9.2</td> <td>6.1</td> <td>-6.2</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td>1年～2年</td> <td>158</td> <td>-17.6</td> <td>9.4</td> <td>-10.2</td> <td>6.1</td> <td>-7.4</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>2年～3年</td> <td>106</td> <td>-19.7</td> <td>9.4</td> <td>-11.2</td> <td>5.9</td> <td>-8.6</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>3年～4年超</td> <td>74</td> <td>-19.8</td> <td>9.8</td> <td>-11.0</td> <td>5.7</td> <td>-8.8</td> <td>6.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>すべての評価項目の全評価期間において $p < 0.001$ (対応のある t 検定、vs. ベースライン)</p>	評価期間	評価例数	ADHD RS-IV 日本語版(医師用)スコアの変化量						総スコア		不注意サブスコア		多動性-衝動性サブスコア		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	0～6ヵ月	241	-13.4	9.7	-8.0	6.1	-5.4	5.2	6ヵ月～1年	191	-15.5	9.2	-9.2	6.1	-6.2	5.0	1年～2年	158	-17.6	9.4	-10.2	6.1	-7.4	5.5	2年～3年	106	-19.7	9.4	-11.2	5.9	-8.6	5.5	3年～4年超	74	-19.8	9.8	-11.0	5.7	-8.8	6.1																															
評価期間	評価例数			ADHD RS-IV 日本語版(医師用)スコアの変化量																																																																																								
				総スコア		不注意サブスコア		多動性-衝動性サブスコア																																																																																				
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD																																																																																					
0～6ヵ月	241	-13.4	9.7	-8.0	6.1	-5.4	5.2																																																																																					
6ヵ月～1年	191	-15.5	9.2	-9.2	6.1	-6.2	5.0																																																																																					
1年～2年	158	-17.6	9.4	-10.2	6.1	-7.4	5.5																																																																																					
2年～3年	106	-19.7	9.4	-11.2	5.9	-8.6	5.5																																																																																					
3年～4年超	74	-19.8	9.8	-11.0	5.7	-8.8	6.1																																																																																					
	<p>副作用</p> <p>アトキセチンを投与された241例における副作用発現率は75.5%(182例)であった。主な副作用(10%以上発現)は頭痛(24.1%)、食欲減退(14.9%)、傾眠(14.9%)、腹痛(12.4%)、悪心(10.4%)であった。</p> <p>臨床検査値については、臨床的に重要な変動は認められなかった。重篤な副作用は241例中4例で認められた(1例:頭痛及び嘔吐、各1例:肝機能異常、統合失調症、甲状腺炎)。</p> <p>241例中18例が有害事象のため試験を中止した。</p> <table border="1" data-bbox="435 1272 1412 1798"> <thead> <tr> <th>事象分類 MedDRA (Version 11.0)</th> <th>全体 (N= 241) n (%)</th> <th>6ヵ月 (N= 241) n (%)</th> <th>6ヵ月～1年 (N= 191) n (%)</th> <th>1～2年 (N= 158) n (%)</th> <th>2～3年 (N= 106) n (%)</th> <th>3～4年超 (N= 74) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1件以上の副作用が認められた症例数</td> <td>182 (75.5)</td> <td>151 (62.7)</td> <td>91 (47.6)</td> <td>83 (52.5)</td> <td>43 (40.6)</td> <td>21 (28.4)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>58 (24.1)</td> <td>38 (15.8)</td> <td>24 (12.6)</td> <td>20 (12.7)</td> <td>13 (12.3)</td> <td>7 (9.5)</td> </tr> <tr> <td>食欲減退</td> <td>36 (14.9)</td> <td>34 (14.1)</td> <td>5 (2.6)</td> <td>5 (3.2)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>1 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>36 (14.9)</td> <td>29 (12.0)</td> <td>11 (5.8)</td> <td>9 (5.7)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>1 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>30 (12.4)</td> <td>18 (7.5)</td> <td>9 (4.7)</td> <td>8 (5.1)</td> <td>6 (5.7)</td> <td>2 (2.7)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>25 (10.4)</td> <td>17 (7.1)</td> <td>7 (3.7)</td> <td>9 (5.7)</td> <td>1 (0.9)</td> <td>1 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>21 (8.7)</td> <td>12 (5.0)</td> <td>5 (2.6)</td> <td>4 (2.5)</td> <td>3 (2.8)</td> <td>1 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>20 (8.3)</td> <td>12 (5.0)</td> <td>3 (1.6)</td> <td>7 (4.4)</td> <td>3 (2.8)</td> <td>2 (2.7)</td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>19 (7.9)</td> <td>15 (6.2)</td> <td>6 (3.1)</td> <td>4 (2.5)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>1 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>15 (6.2)</td> <td>9 (3.7)</td> <td>5 (2.6)</td> <td>6 (3.8)</td> <td>1 (0.9)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>13 (5.4)</td> <td>6 (2.5)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>2 (1.3)</td> <td>4 (3.8)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>12 (5.0)</td> <td>6 (2.5)</td> <td>3 (1.6)</td> <td>5 (3.2)</td> <td>1 (0.9)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>全体で5%以上の患者に認められた副作用 N: 各投与期間で1回以上の投与を受けた患者数 n: 各投与期間の副作用発現例数</p>	事象分類 MedDRA (Version 11.0)	全体 (N= 241) n (%)	6ヵ月 (N= 241) n (%)	6ヵ月～1年 (N= 191) n (%)	1～2年 (N= 158) n (%)	2～3年 (N= 106) n (%)	3～4年超 (N= 74) n (%)	1件以上の副作用が認められた症例数	182 (75.5)	151 (62.7)	91 (47.6)	83 (52.5)	43 (40.6)	21 (28.4)	頭痛	58 (24.1)	38 (15.8)	24 (12.6)	20 (12.7)	13 (12.3)	7 (9.5)	食欲減退	36 (14.9)	34 (14.1)	5 (2.6)	5 (3.2)	2 (1.9)	1 (1.4)	傾眠	36 (14.9)	29 (12.0)	11 (5.8)	9 (5.7)	2 (1.9)	1 (1.4)	腹痛	30 (12.4)	18 (7.5)	9 (4.7)	8 (5.1)	6 (5.7)	2 (2.7)	悪心	25 (10.4)	17 (7.1)	7 (3.7)	9 (5.7)	1 (0.9)	1 (1.4)	嘔吐	21 (8.7)	12 (5.0)	5 (2.6)	4 (2.5)	3 (2.8)	1 (1.4)	下痢	20 (8.3)	12 (5.0)	3 (1.6)	7 (4.4)	3 (2.8)	2 (2.7)	鼻咽頭炎	19 (7.9)	15 (6.2)	6 (3.1)	4 (2.5)	2 (1.9)	1 (1.4)	便秘	15 (6.2)	9 (3.7)	5 (2.6)	6 (3.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	発熱	13 (5.4)	6 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	4 (3.8)	0 (0.0)	倦怠感	12 (5.0)	6 (2.5)	3 (1.6)	5 (3.2)	1 (0.9)	0 (0.0)
事象分類 MedDRA (Version 11.0)	全体 (N= 241) n (%)	6ヵ月 (N= 241) n (%)	6ヵ月～1年 (N= 191) n (%)	1～2年 (N= 158) n (%)	2～3年 (N= 106) n (%)	3～4年超 (N= 74) n (%)																																																																																						
1件以上の副作用が認められた症例数	182 (75.5)	151 (62.7)	91 (47.6)	83 (52.5)	43 (40.6)	21 (28.4)																																																																																						
頭痛	58 (24.1)	38 (15.8)	24 (12.6)	20 (12.7)	13 (12.3)	7 (9.5)																																																																																						
食欲減退	36 (14.9)	34 (14.1)	5 (2.6)	5 (3.2)	2 (1.9)	1 (1.4)																																																																																						
傾眠	36 (14.9)	29 (12.0)	11 (5.8)	9 (5.7)	2 (1.9)	1 (1.4)																																																																																						
腹痛	30 (12.4)	18 (7.5)	9 (4.7)	8 (5.1)	6 (5.7)	2 (2.7)																																																																																						
悪心	25 (10.4)	17 (7.1)	7 (3.7)	9 (5.7)	1 (0.9)	1 (1.4)																																																																																						
嘔吐	21 (8.7)	12 (5.0)	5 (2.6)	4 (2.5)	3 (2.8)	1 (1.4)																																																																																						
下痢	20 (8.3)	12 (5.0)	3 (1.6)	7 (4.4)	3 (2.8)	2 (2.7)																																																																																						
鼻咽頭炎	19 (7.9)	15 (6.2)	6 (3.1)	4 (2.5)	2 (1.9)	1 (1.4)																																																																																						
便秘	15 (6.2)	9 (3.7)	5 (2.6)	6 (3.8)	1 (0.9)	0 (0.0)																																																																																						
発熱	13 (5.4)	6 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	4 (3.8)	0 (0.0)																																																																																						
倦怠感	12 (5.0)	6 (2.5)	3 (1.6)	5 (3.2)	1 (0.9)	0 (0.0)																																																																																						

② 成人期(18歳以上):長期継続投与試験(日本人、LYEK試験)³⁸⁾

目的:LYEE試験を完了した日本人成人期AD/HD患者におけるアトモキセチン(40~120mg/日、1日1回)長期投与時の有効性及び安全性の評価。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	LYEE試験を完了した日本人成人期AD/HD患者211例
主な選択基準	(1) LYEE試験を完了し、本試験の参加同意取得した患者 (2) 心電図の異常所見の基準に該当していない患者 等
主な除外基準	(1) DSM-IV-TRの不安障害の診断基準を満たし、かつ抗不安剤による治療を必要とする患者。又は、LYEE試験の期間中に、不安症状に対するベンゾジアゼピン系薬剤以外の抗不安剤の使用を必要とした患者 (2) 治験責任医師又は治験分担医師により、自殺の危険性が高いと判断される患者 (3) 排尿困難、前立腺肥大、排尿躊躇の所見又は既往歴がある患者 (4) 甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症に該当する患者 (5) 血圧高値(140/90mmHg以上)又は血圧高値の既往がある患者 (6) 狭隅角緑内障の既往歴がある又は現在合併している患者 (7) 認知症や頭部外傷後遺症などの器質的脳疾患を有する患者 等
試験方法	<p>試験期間 I : 非盲検期間(48週間) 試験期間 II : 観察期間(2週間) LYEE試験を完了した全ての患者に対し、Visit1よりアトモキセチンを1日1回、40mg/日から投与開始し、最大120mg/日まで増量した。Visit間隔は、Visit1~5では2週間、Visit5~15では4週間とした。増量又は減量は、Visitごとに1段階とした。</p>
主要評価項目	有害事象による試験中止率

副次評価項目	<p>有効性評価: CAARS-Inv:SV^{※1} の AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコア、CAARS-S:SV^{※2}、AD/HD 概括重症度 (CGI-ADHD-S)^{※3} スコア、Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version (以下、BRIEF-A^{※4}):Self Report、BRIEF-A:Informant スコア、HAMA-14^{※5}、HAM-D17^{※6}、AAQoL^{※7}</p> <p>※1: DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を医師が評価。</p> <p>※2: DSM-IV の AD/HD 診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HD インデックスの 3 つのサブスケールに分類される 30 項目の質問表。各項目を 0~3 の 4 段階で重症度を患者が自己評価。</p> <p>※3: AD/HD 患者に対する医師の総合的な経験から AD/HD 症状の重症度を医師が評価する臨床的評価。重症度を以下の 7 段階で評価し、スコア 1 及び 2 を正常と定義 (1: 正常、2: ほとんど異常なし、3: 軽度の疾患、4: 中等度の疾患、5: 顕著な疾患、6: 重度の疾患、7: 最も重度な疾患)</p> <p>※4: 75 項目から構成され、9 つの実行機能 (行動抑制、転換、感情コントロール、自己観察、開始、ワーキングメモリ、計画・整理、課題監視、物の整理) を評価する理論的及び経験的に得られた臨床評価尺度。3 段階 (N: 今まで全く無い、S: 時々ある、O: しばしばある) の回答を、1~3 点にスコア化して評価。</p> <p>※5: 治療過程における不安症状の重症度及び改善度 (又は変化) を医師が評価する評価尺度。値が高いほど重症度が高い。</p> <p>※6: 治療過程におけるうつ症状の重症度及び改善度 (又は変化) を医師が評価する評価尺度。値が高いほど重症度が高い。</p> <p>※7: 成人期 AD/HD 患者の疾患特有の機能障害を検討する自己評価。29 項目の質問に、1 (全くない/一度もない) ~5 (非常にたくさんある/ほとんどある) の 5 段階で回答し、QOL を評価。</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p>安全性評価項目: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図、C-SSRS による自殺関連観念及び自殺関連行動</p>
--------	---

結 果	<p>主要評価</p> <p>有害事象による試験中止率 有害事象による試験中止率は、13.7%(29/211 例)であった。2 例以上の患者が試験中止に至った有害事象は悪心(4.3%、9/211 例)、便秘、頭痛(それぞれ、0.9%、2/211 例)であった。</p>																																																																																																														
	<p>副次評価</p> <p>CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアは経時的に減少した。ベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は-7.3 であり、ベースラインと比べて統計学的に有意な減少が認められた($p < 0.001$)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">Visit</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">観察値</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">p 値*</th> </tr> <tr> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">総スコア</td> <td>ベースライン</td> <td>211</td> <td>22.2</td> <td>10.9</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>最終観察時点</td> <td>211</td> <td>14.9</td> <td>10.2</td> <td>-7.3</td> <td>8.1</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>n: 最大の解析対象集団の症例数 * p 値は対応のある t 検定により算出した。</p> <p>CAARS-Inv:SV サブスケールスコアの変化量 CAARS-Inv:SV サブスケールスコアのベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量(平均)は、不注意サブスケールスコアでは-4.6、多動性-衝動性サブスケールスコアでは-2.7、AD/HD インデックススコアでは-5.0 であり、いずれもベースラインと比べて統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ、$p < 0.001$)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">Visit</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">観察値</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">p 値*</th> </tr> <tr> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">不注意サブスケールスコア</td> <td>ベースライン</td> <td>211</td> <td>15.2</td> <td>6.1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>最終観察時点</td> <td>211</td> <td>10.6</td> <td>6.1</td> <td>-4.6</td> <td>5.1</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">多動性-衝動性サブスケールスコア</td> <td>ベースライン</td> <td>211</td> <td>7.0</td> <td>5.9</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>最終観察時点</td> <td>211</td> <td>4.3</td> <td>4.9</td> <td>-2.7</td> <td>4.2</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AD/HD インデックススコア</td> <td>ベースライン</td> <td>211</td> <td>16.5</td> <td>7.5</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>最終観察時点</td> <td>211</td> <td>11.6</td> <td>7.4</td> <td>-5.0</td> <td>5.9</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>n: 最大の解析対象集団の症例数 * p 値は対応のある t 検定により算出した。</p> <p>CGI-ADHD-S の変化量 CGI-ADHD-S のベースラインから最終観察時点(LOCF)までの変化量は-0.8 であり、ベースラインと比べて統計学的に有意な減少が認められた($p < 0.001$)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">Visit</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">観察値</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">p 値*</th> </tr> <tr> <th>平均</th> <th>SD</th> <th>平均</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">CGI-ADHD-S</td> <td>ベースライン</td> <td>211</td> <td>4.0</td> <td>1.1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>最終観察時点</td> <td>211</td> <td>3.2</td> <td>1.2</td> <td>-0.8</td> <td>1.0</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>n: 最大の解析対象集団の症例数 * p 値は対応のある t 検定により算出した。</p>	項目	Visit	n	観察値		変化量		p 値*	平均	SD	平均	SD	総スコア	ベースライン	211	22.2	10.9				最終観察時点	211	14.9	10.2	-7.3	8.1	<0.001	項目	Visit	n	観察値		変化量		p 値*	平均	SD	平均	SD	不注意サブスケールスコア	ベースライン	211	15.2	6.1				最終観察時点	211	10.6	6.1	-4.6	5.1	<0.001	多動性-衝動性サブスケールスコア	ベースライン	211	7.0	5.9				最終観察時点	211	4.3	4.9	-2.7	4.2	<0.001	AD/HD インデックススコア	ベースライン	211	16.5	7.5				最終観察時点	211	11.6	7.4	-5.0	5.9	<0.001	項目	Visit	n	観察値		変化量		p 値*	平均	SD	平均	SD	CGI-ADHD-S	ベースライン	211	4.0	1.1				最終観察時点	211	3.2	1.2	-0.8	1.0
項目	Visit				n	観察値		変化量		p 値*																																																																																																					
		平均	SD	平均		SD																																																																																																									
総スコア	ベースライン	211	22.2	10.9																																																																																																											
	最終観察時点	211	14.9	10.2	-7.3	8.1	<0.001																																																																																																								
項目	Visit	n	観察値		変化量		p 値*																																																																																																								
			平均	SD	平均	SD																																																																																																									
不注意サブスケールスコア	ベースライン	211	15.2	6.1																																																																																																											
	最終観察時点	211	10.6	6.1	-4.6	5.1	<0.001																																																																																																								
多動性-衝動性サブスケールスコア	ベースライン	211	7.0	5.9																																																																																																											
	最終観察時点	211	4.3	4.9	-2.7	4.2	<0.001																																																																																																								
AD/HD インデックススコア	ベースライン	211	16.5	7.5																																																																																																											
	最終観察時点	211	11.6	7.4	-5.0	5.9	<0.001																																																																																																								
項目	Visit	n	観察値		変化量		p 値*																																																																																																								
			平均	SD	平均	SD																																																																																																									
CGI-ADHD-S	ベースライン	211	4.0	1.1																																																																																																											
	最終観察時点	211	3.2	1.2	-0.8	1.0	<0.001																																																																																																								

結 果
(続 き)

AAQoL-29

AAQoL-29 総スコアのベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、4.46 であり、ベースラインと比べて統計学的に有意な増加が認められた ($p < 0.001$)。AAQoL-29 のサブスケールスコアのベースラインから最終観察時点 (LOCF) における変化量 (平均) は、生活面の見通し 2.71、生活上の生産性 5.91、心の健康 3.09、対人関係 5.32 であり、ベースラインと比べて統計学的に有意な増加が認められた (それぞれ、 $p = 0.015$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.036$ 、 $p < 0.001$)。

項目	Visit	n	観察値		変化量		p 値*
			平均	SD	平均	SD	
総スコア	ベースライン	206	51.69	16.02			
	最終観察時点	206	56.15	18.13	4.46	13.44	<0.001
生活面の見通しサブスケールスコア	ベースライン	206	47.09	18.57			
	最終観察時点	206	49.80	19.79	2.71	15.92	0.015
生活上の生産性サブスケールスコア	ベースライン	206	51.77	20.57			
	最終観察時点	206	57.68	21.21	5.91	18.51	<0.001
心の健康サブスケールスコア	ベースライン	206	54.05	22.40			
	最終観察時点	206	57.14	24.77	3.09	21.03	0.036
対人関係サブスケールスコア	ベースライン	206	55.22	22.55			
	最終観察時点	206	60.53	23.25	5.32	19.90	<0.001

n: 最大の解析対象集団の症例数

* p 値は対応のある t 検定により算出した。

BRIEF-A

BRIEF-A:Self Report のベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、全てのサブスケールでベースラインと比べて統計学的に有意な減少が認められ、ベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、Behavioral Regulation Index Score-3.6、Metacognition Index Score-6.8、GEC Index Score-10.4 であった (それぞれ、 $p < 0.001$)。

BRIEF-A:Informant のベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、全てのサブスケールでベースラインと比べて統計学的に有意な減少が認められ、ベースラインから最終観察時点 (LOCF) までの変化量 (平均) は、Behavioral Regulation Index Score-2.9、Metacognition Index Score-5.5、GEC Index Score-8.5 であった (それぞれ、 $p < 0.001$)。

項目	Visit	n	観察値		変化量		p 値*
			平均	SD	平均	SD	
BRIEF-A:Self Report							
Behavioral Regulation Index Score	ベースライン	206	52.0	12.1			
	最終観察時点	206	48.4	12.7	-3.6	9.2	<0.001
Metacognition Index Score	ベースライン	206	82.9	17.0			
	最終観察時点	206	76.1	18.3	-6.8	13.6	<0.001
GEC Index Score	ベースライン	206	134.8	27.5			
	最終観察時点	206	124.5	29.6	-10.4	21.3	<0.001
BRIEF-A:Informant							
Behavioral Regulation Index Score	ベースライン	148	46.0	12.1			
	最終観察時点	148	43.1	12.0	-2.9	10.0	<0.001
Metacognition Index Score	ベースライン	147	70.8	17.0			
	最終観察時点	147	65.3	17.3	-5.5	14.0	<0.001
GEC Index Score	ベースライン	146	117.0	27.3			
	最終観察時点	146	108.6	27.7	-8.5	22.5	<0.001

n: 最大の解析対象集団の症例数

* p 値は対応のある t 検定により算出した。

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>副作用</p> <p>副作用は 211 例中 139 例(65.9%)で認められた。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。臨床検査値について、臨床的に重要とみられる異常変動*1でアトモキセチンとの因果関係を否定できないと判断された項目は血中ビリルビン増加、好中球数減少、白血球数減少(各 2 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(1 例)であった。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>LYEE/LYEK 試験の併合解析(日本人集団)*2</p> <p>副作用は 233 例中 186 例(79.8%)で認められた。主な副作用(10%以上)は悪心(55.4%、129/233 例)、口渇(18.5%、43/233 例)、食欲減退(14.6%、34/233 例)、傾眠(12.0%、28/233 例)であった。臨床検査値について、臨床的に重要とみられる異常変動*1でアトモキセチンとの因果関係を否定できないと判断された項目はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、好中球数減少、白血球数減少(各 2 例)、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加(各 1 例)に臨床的に重要とみられる変動が認められた。重篤な副作用(憩室炎)が 1 例であった。</p> <p>*1: 有害事象として報告された臨床検査値異常と定義した。</p> <p>*2: ベースラインは、LYEE 試験においてアトモキセチン群の患者は LYEE 試験のアトモキセチン投与開始前、LYEE 試験においてプラセボ群の患者は LYEK 試験のアトモキセチン投与開始前とした。</p>
------------------------	--

③ 薬物依存性試験(外国人、LYAD 試験、参考)⁴⁾

目的: Recreational Drug 使用経験者を対象として、プラセボと比較しアトモキセチンの行動に及ぼす影響を検討。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、釣り合い型ラテン方格法を用いたクロスオーバー試験
対 象	Recreational Drug の使用経験を有し、物質乱用の診断基準には該当しない成人 16 例
主な選択基準	Recreational Drug 使用者で次の基準を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> ・ DSM-IV により薬物依存性がないと診断された者(ただし、タバコ又はカフェインの依存は除く) ・ Recreational Drug の使用者であるが、連日使用(常用)ではない者 ・ 薬物使用により、医学的、社会的又はその他の有害な転帰を招いていない者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	(1) DSM-IV により物質乱用と診断され治療歴を有する者 (2) 注意欠陥障害(ADD)又はAD/HDの現病歴、あるいは既往歴を有する者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	クロスオーバーデザインにより、無作為にアトモキセチン 20 mg、45 mg、90 mg 又はプラセボを単回経口投与した ^{注)} 。
主要評価項目	Visual Analog Scale (VAS) ^{※1} <small>※1: VASは7つのサブスケール(stimulated、liking、good、sick、bad、sedated、would you take again)からなる尺度で、被験者が0(not at all)から100(extremely)までの目盛りのある線上に1カ所、印をつけて評価する。</small>
副次評価項目	Addiction Research Center Inventory (ARCI) ^{※2} 、Adjective Rating Scale (ARS) ^{※3} 、Digit Symbol Substitution Test (DSST) ^{※4} <small>※2: ARCIは49項目の質問に「はい、いいえ」で回答する評価尺度で、5つのサブスケール[Amphetamine、Benzedrine (BG、stimulant)、Lysergic Acid Diethylamide (LSD、dysphoria)、Morphine-Benzedrine Group (MBG、euphoria)、Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group (PCAG、sedation)]から成る。</small> <small>※3: ARSは鎮静効果16項目及び中枢興奮効果16項目の計32項目の質問に対して被験者が反応を0(not at all)から9(severe)まで記録する。鎮静効果サブスケール(16項目の合計点)及び中枢興奮効果サブスケール(16項目の合計点)の幅はそれぞれ0~144点となる。</small> <small>※4: DSST は WAIS (成人の知能検査)を構成する精神運動機能項目を用いた精神運動検査法で、評価点は0~100点である。</small>
結 果	アトモキセチンでプラセボとの間に統計学的に有意な差が認められた評価項目は、すべて不快に関するものであった。 アトモキセチン 90 mg の LSD サブスケールに対するピーク効果を除いて、アトモキセチンほどの ARCI サブスケールスコアにも有意な影響を与えなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量(18歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして1日40 mgより開始し、その後1日80 mgまで増量した後、1日80~120 mgで維持する。ただし、1日80 mg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120 mgを超えないこと。

(内用液)通常、アトモキセチンとして1日40 mg (10 mL)より開始し、その後1日80 mg (20 mL)まで増量した後、1日80~120 mg (20~30 mL)で維持する。ただし、1日80 mg (20 mL)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120 mg (30 mL)を超えないこと。

(5) 患者・病態別試験

1) 小児期(18歳未満):特別な患者集団を対象とした試験(外国人、LYBP試験、参考)⁵⁾

目的:不安障害を併存する小児期及び青少年期のAD/HD患者を対象とした有効性及び安全性についてのアトモキセチンとプラセボの比較。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照臨床試験
対象	小児期及び青少年期(8歳以上18歳未満)の不安障害を併存するAD/HD患者176例
試験方法	試験期間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試験期間Ⅰの終了時に無作為割付した。 試験期間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1日2回投与した。 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 ^{注)} 。最大投与量を1.8 mg/kg/日とした。
結果	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平均変化量は、アトモキセチン群-10.47、プラセボ群-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)。 小児の不安評価尺度(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-5.51、プラセボ群-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)。 安全性 試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、試験薬との因果関係はないと判断されて試験を継続した。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試験を中止した。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。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。

注)本剤の承認された用法及び用量(18歳未満の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8 mg/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1.8 mg/kg又は120 mgのいずれか少ない量を超えないこと。

(内用液)通常、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kg (0.125 mL/kg)より開始し、その後1日0.8 mg/kg (0.2 mL/kg)とし、さらに1日1.2 mg/kg (0.3 mL/kg)まで増量した後、1日1.2~1.8 mg/kg (0.3~0.45 mL/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1.8 mg/kg (0.45 mL/kg)又は120 mg (30 mL)のいずれか少ない量を超えないこと。

2) 小児期(18歳未満):特別な患者集団を対象とした試験(外国人、LYAS試験、参考)⁶⁾

目的:チック障害を併存する小児期及び青少年期のAD/HD患者を対象とした、チック症候についてのアトモキセチンのプラセボに対する非劣性比較。

試験デザイン	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験
対象	小児期及び青少年期(7歳以上17歳6ヵ月未満)のトゥレット症候群又は慢性運動性チックを併存するAD/HD患者148例
試験方法	試験期間Ⅰ:10~18日間のスクリーニング期間 その後、患者を投与群に無作為に割付けた。 試験期間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1日2回投与し、有効性及び安全性指標を評価した。 試験期間Ⅲ:10~18日間の試験薬中止期間 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。 アトモキセチンは、0.5 mg/kg/日を開始用量とし、0.5~1.5 mg/kg/日の間で用量調節を行った。
結果	有効性 Yale チック概括重症度スケール(YGTSS)総スコアをプラセボと比較した結果、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。 安全性 本試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例が試験を中止した。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。

3) 小児期(18歳未満):特別な患者集団を対象とした試験(外国人、LYAX 試験、参考)⁷⁾

目的:大うつ病性障害を併存する青少年期 AD/HD 患者を対象とした有効性及び安全性についてのアトモキセチンとプラセボの比較。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	青少年期(12歳以上18歳未満)のAD/HDと大うつ病性障害を併存する患者142例
試験方法	試験期間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。 試験期間Ⅱ:約9週間の二重盲検試験期間(アトモキセチン又はプラセボの1日1回投与) <small>注)</small> 試験期間Ⅲ及びⅣ:約9カ月の非盲検アトモキセチン投与期間
結果	有効性(試験期間Ⅱ) Child Depression Rating Scale-Revised(CDRS-R)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。 ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアでは、アトモキセチン群ではプラセボ群に比べて顕著な改善($p<0.001$)が認められた。 安全性(試験期間Ⅱ) アトモキ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、うつ症状が悪化したため、効果不十分による中止となった。アトモキ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。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、悪心、嘔吐、疲労、浮動性めまい、食欲減退であり、プラセボ群では頭痛であった。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有害事象は、悪心(22.2%)及び食欲減退(12.5%)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量(18歳未満の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8 mg/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1.8 mg/kg又は120 mgのいずれか少ない量を超えないこと。

(内用液)通常、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kg (0.125 mL/kg)より開始し、その後1日0.8 mg/kg (0.2mL/kg)とし、さらに1日1.2 mg/kg (0.3mL/kg)まで増量した後、1日1.2~1.8 mg/kg (0.3~0.45 mL/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1.8 mg/kg (0.45 mL/kg)又は120 mg (30mL)のいずれか少ない量を超えないこと。

4) 小児期(18歳未満):特別な患者集団を対象とした試験(外国人、LYBX 試験、参考)⁸⁾

目的:反抗挑戦性障害を併存する小児期 AD/HD 患者を対象としたアトモキセチンの無作為化、プラセボ対照、二重盲検、比較試験。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行群試験
対象	小児期(6歳から12歳)の反抗挑戦性障害を併存するAD/HD患者226例
試験方法	試験期間Ⅰ:スクリーニング、確認、ウォッシュアウト期間 試験期間Ⅱ:無作為化、二重盲検、プラセボ対照、短期投与期間 アトモキセチン群(1.2 mg/kg/日)とプラセボ群に2:1の割合で無作為割付し、1日1回又はオプションとして1日2回、約8週間投与して投与群を比較した。 試験期間Ⅲ:無作為化、二重盲検、短期の用量比較期間 試験期間Ⅱでアトモキセチンを投与し、アトモキセチンの最高血漿中濃度が800 ng/mL未満で十分なODD症状の軽減が見られなかった患者を、高用量の2.4 mg/kg/日又は同量の1.2 mg/kg/日に1:1で無作為割付し、更に約4週間投与を継続する ^{注)} 。その他の試験期間Ⅱを完了した患者は再度無作為割付せずに試験期間Ⅲを継続する。試験期間Ⅱでアトモキセチンにより寛解が得られた患者は1.2 mg/kg/日の用量を継続し、試験期間Ⅱのプラセボ投与群の患者にはアトモキセチン1.2 mg/kg/日を投与する。 試験期間Ⅳ:非盲検の投与延長期間
結果	有効性(試験期間Ⅱ) Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale-Revised(SNAP-IV)の反抗挑戦性障害(ODD)サブスケール8項目の総スコアでは、アトモキセチン群の全体的な治療効果はプラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった($p=0.01$)。 安全性(試験期間Ⅱ) 死亡例はなかった。アトモキセチン群に無作為割付した156例のうち4例(2.6%)で重篤な有害事象が発現した。アトモキセチン群の6例(3.8%)が有害事象(上腹部痛、攻撃性、疲労、頭痛、易刺激性及び悪心、各1例)のために試験を中止した。プラセボ群に有害事象による中止例はなかった。1件以上の有害事象を発現した症例数は、アトモキセチン群156例中126例(80.8%)、プラセボ群70例中43例(61.4%)であり、両群の差は統計学的に有意であった($p=0.003$)。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、食欲減退、悪心、疲労、嘔吐、上腹部痛、鼻咽頭炎、プラセボ群では頭痛であった。アトモキセチン群においてプラセボ群よりも統計学的に有意に多く発現した有害事象は、食欲減退($p<0.001$)、悪心($p=0.033$)及び疲労($p=0.021$)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量(18歳未満の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8 mg/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1.8 mg/kg又は120 mgのいずれか少ない量を超えないこと。

(内用液)通常、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kg (0.125 mL/kg)より開始し、その後1日0.8 mg/kg (0.2 mL/kg)とし、さらに1日1.2 mg/kg (0.3 mL/kg)まで増量した後、1日1.2~1.8 mg/kg (0.3~0.45 mL/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1.8 mg/kg (0.45 mL/kg)又は120 mg (30 mL)のいずれか少ない量を超えないこと。

5) 成人期(18歳以上):特別な患者集団を対象とした試験(外国人、LYDQ 試験、参考)⁴²⁾

目的:社会不安障害を併存する成人期 AD/HD 患者を対象とした有効性及び安全性についてのアトモキセチンとプラセボの比較。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	社会不安障害を併存する成人期 AD/HD 患者 442 例
試 験 方 法	<p>試験期間Ⅰ:スクリーニング及びウォッシュアウト期間</p> <p>試験期間Ⅱ:二重盲検短期投与期間(16週間、2週間のプラセボ投与期間含む)</p> <p>Visit2で患者をアトモキセチン群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。Visit3までの2週間は両群にプラセボを投与し、その後アトモキセチン 40~100 mg/日又はプラセボを1日2回投与した。</p> <p>試験期間Ⅲ:非盲検継続投与期間(8週間)</p> <p>試験期間Ⅱを完了した患者にアトモキセチン 36~100 mg/日を投与した。</p>
結 果	<p>有効性</p> <p>主要評価</p> <p>CAARS-Inv:SV^{*1}のAD/HD症状総スコア</p> <p>CAARS-Inv:SVのAD/HD症状総スコアのベースラインから最終観察時点(LOCF)までの平均変化量±標準偏差は、アトモキセチン群 -8.73 ± 10.02、プラセボ群 -5.60 ± 10.15 であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた($p < 0.001$)。</p> <p>^{*1}:DSM-IVのAD/HD診断基準に関連する不注意、多動性-衝動性、AD/HDインデックスの3つのサブスケールに分類される30項目の質問表。各項目を0~3の4段階で重症度を医師が評価。</p> <p>Gatekeeping法に基づく副次評価^{注)}</p> <p>LSAS総スコア^{*2}</p> <p>LSAS総スコアの実験観察時点(LOCF)におけるベースラインからの平均変化量の投与群間差の上限は、-3.87であり、事前に設定した非劣性マージン($\Delta 0=3.0$)より小さいことから、AD/HDに併存する社会不安障害の症状の治療におけるアトモキセチン群のプラセボ群に対する非劣性が示された。また、社会不安評価尺度(LSAS)総スコアのベースラインから最終観察時点までの平均変化量±標準偏差は、アトモキセチン群 -22.93 ± 25.27、プラセボ群 -14.39 ± 20.33 であり、プラセボ群に比べアトモキセチン群で統計学的に有意に大きく、アトモキセチン群のプラセボ群に対する優越性が示された($p < 0.001$)。</p> <p>注)CAARS-Inv:SVのAD/HD症状総スコアによる主要評価においてアトモキセチンがプラセボより有意に優れていると評価された場合、アトモキセチンのプラセボに対する非劣性の評価、続いてアトモキセチンのプラセボに対する優越性の評価の順序で段階的に比較した。</p> <p>^{*2}:行為不安(performance anxiety)に関する質問13項目と、社会的状況(social situations)に関する質問11項目から成る社会不安障害に関する24項目の質問票。恐怖(不安)の強さ(0~3=なし、軽度、中等度、重度)と回避行動の頻度(0~3=一度もなし、時折、しばしば、日常的)を別々に評価。スコアが高いほど社会不安症状の重症度が高い。LSAS総スコアが50を上回る場合、特に60を上回る場合は、社会不安障害が示唆される。</p> <p>安全性</p> <p>試験中の死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。アトモキセチン群 86.3%(183/212例)及びプラセボ群 79.1%(167/211例)が少なくとも1件以上の有害事象を報告した。高い頻度(10%以上)の発現率を示した有害事象は、アトモキセチン群で頭痛(20.3%、43/212例)、不眠症(17.0%、36/212例)、悪心(16.0%、34/212例)、口内乾燥(15.6%、33/212例)、鼻咽頭炎(10.8%、23/212例)、食欲減退(10.4%、22/212例)であり、プラセボ群では頭痛(14.2%、30/211例)のみであった。プラセボ群に対し、アトモキセチン群で統計学的に有意に高い発現率を示した有害事象は、不眠症($p=0.020$)、悪心($p=0.010$)、口内乾燥($p < 0.001$)、浮動性めまい($p=0.023$)であった。アトモキセチン群に対しプラセボ群で統計学的に有意に高い発現率を示した有害事象はなかった。臨床検査値については臨床的に重要とみられる変動は認められなかった。</p>

6) 成人期(18歳以上):特別な患者集団を対象とした試験(外国人、LYBY試験、参考)⁴³⁾

目的:アルコール乱用を併存する成人期 AD/HD 患者を対象とした有効性及び安全性についてのアトモキセチンとプラセボの比較。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	アルコール乱用を併存する成人期 AD/HD 患者 147 例
試験方法	<p>試験期間Ⅰ:スクリーニング及びウォッシュアウト期間(4~28日間) 試験期間Ⅱ:二重盲検短期投与期間(12週間) 患者をアトモキセチン群(72例)又はプラセボ群(75例)に無作為に割り付けた。アトモキセチンは25mg/日、1日1回で投与開始した^{注)}。1週間後(Visit3)に40mg/日、更に1週間後(Visit4)に80mg/日に増量し、投与開始4週間後(Visit6)以降は100mg/日に増量可能とした。80mg/日及び100mg/日の用量は、1日1回又は1日2回の投与を可能とした。</p> <p>試験期間Ⅲ:非盲検継続投与期間(12週間) 全ての患者にアトモキセチンを25mg~100mg/日、1日1回又は1日2回投与した^{注)}。</p>
結果	<p>有効性 AISRS 総スコア^{※1} のベースラインから最終観察時点(LOCF)までの平均変化量±標準偏差は、アトモキセチン群 -13.63 ± 11.35、プラセボ群 -8.31 ± 11.44 であり、投与群間差の最小二乗平均値に統計学的に有意な差が認められた($p=0.007$)。 また、アルコール乱用を再発した患者の割合^{※2} は、アトモキセチン群 94.1%(64/72例)、プラセボ群 95.8%(69/75例)であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった($p=0.934$)。</p> <p>※1:DSM-IVのAD/HD診断基準に基づき、半構造化面接を用いた評価尺度。小児でAD/HDの症状を評価する際に使用するAD/HD Rating Scaleと同様に、不注意、多動性-衝動性のそれぞれ9項目が交互に並び、項目の内容が成人の行動に合わせて修正され、以下の4段階のスコアで評価する。(0:なし、1:軽度、2:中等度、3:高度) ※2:24時間以内に、4標準量以上(女性)又は5標準量以上(男性)の摂取、又は1日3標準量以上の摂取が1週間以上続く場合と定義した。</p> <p>安全性 試験中の死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。アトモキセチン群7例及びプラセボ群2例が有害事象のため試験を中止した。アトモキセチン群では92.5%(62/67例)、プラセボ群では79.5%(58/73例)が少なくとも1件以上の有害事象を報告した。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悪心(43.3%、29/67例)、口内乾燥(26.9%、18/67例)、頭痛(22.4%、15/67例)、食欲減退(17.9%、12/67例)、不眠症16.4%(11/67例)、浮動性めまい(14.9%、10/67例)、鼻咽頭炎、疲労(それぞれ、13.4%、9/67例)、便秘、上気道感染(それぞれ、11.9%、8/67例)であり、プラセボ群では頭痛(21.9%、16/73例)、上気道感染(15.1%、11/73例)、不眠症(13.7%、10/73例)、口内乾燥(11.0%、8/73例)であった。プラセボ群に対しアトモキセチン群で統計学的に有意に高い発現率を示した有害事象は悪心($p<0.001$)、口内乾燥($p=0.018$)、食欲減退($p=0.004$)、浮動性めまい($p=0.014$)、疲労($p=0.026$)、便秘($p=0.014$)、排尿躊躇($p=0.023$)、錯覚($p=0.050$)、ほてり($p=0.050$)であり、アトモキセチン群に対し、プラセボ群で統計学的に有意に発現率の高い事象はなかった。臨床検査値については臨床的に重要とみられる変動は認められなかった。</p>

注)本剤の承認された用法及び用量(18歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、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。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。

(内用液)通常、アトモキセチンとして1日40mg(10mL)より開始し、その後1日80mg(20mL)まで増量した後、1日80~120mg(20~30mL)で維持する。ただし、1日80mg(20mL)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120 mg (30 mL) を超えないこと。

(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

① 小児期(18歳未満): 特定使用成績調査(B4Z-JE-ST01)^{52)a)}

目的: 日常診療下において、小児期のAD/HD患者に対する本剤の安全性及び有効性を確認する。

特に、本剤の心血管系事象と痙攣の発現状況、並びに成長への影響を重点的に確認する。

重点調査項目	心血管系事象、痙攣に関する事象、成長への影響																										
対象	小児期及び18歳未満で本剤により薬物治療を開始したAD/HD患者で、18歳以降も継続して本剤を投与する患者 安全性評価対象症例数: 1732例、有効性評価対象症例数: 1732例																										
実施期間	2009年10月～2014年10月																										
主な結果	<p>安全性</p> <p><副作用発現状況> 副作用発現率は21.6%(374/1732例)であり、承認時までの臨床試験の71.9%(200/278例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用(1%以上)は、食欲減退6.6%(114件)、傾眠4.0%(69件)、頭痛2.9%(51件)、易刺激性1.4%(25件)、体重減少1.4%(25件)、悪心1.3%(23件)であり、承認時までの臨床試験において認められていたものと同様であった。</p> <p><重点調査項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・心血管系事象: 心血管系の副作用として、頻脈0.46%(8例)、動悸及び高血圧各0.12%(各2例)、洞性頻脈及び心拍数増加各0.06%(各1例)が認められた。 ・痙攣に関する事象: 痙攣に関する副作用として、てんかん0.12%(2例)が認められた。 ・成長への影響: 身長及び体重のZスコア[=(測定値-標準値)/標準偏差]の投与開始前からの変化量(平均値)の推移を下表に示す。成長への影響については、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項に記載し注意喚起しており、新たな知見は得られなかった。 <p style="text-align: center;">身長及び体重のZスコアの変化量(平均値)の推移</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1ヵ月後</th> <th>3ヵ月後</th> <th>6ヵ月後</th> <th>12ヵ月後</th> <th>24ヵ月後</th> <th>36ヵ月後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>身長</td> <td>0.00</td> <td>-0.04</td> <td>-0.06</td> <td>-0.13</td> <td>-0.13</td> <td>-0.10</td> </tr> <tr> <td>体重</td> <td>-0.03</td> <td>-0.07</td> <td>-0.07</td> <td>-0.11</td> <td>-0.07</td> <td>0.07</td> </tr> </tbody> </table>							1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後	身長	0.00	-0.04	-0.06	-0.13	-0.13	-0.10	体重	-0.03	-0.07	-0.07	-0.11	-0.07	0.07
	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後																					
身長	0.00	-0.04	-0.06	-0.13	-0.13	-0.10																					
体重	-0.03	-0.07	-0.07	-0.11	-0.07	0.07																					

主 な 結 果 (続 き)	有効性	<p>投与開始 3、6、12、24 及び 36 ヶ月後並びに最終観察時の ADHD Rating Scale-IV 日本語版(ADHD RS-IV J)を用いて検討した。医師評価による、トータルスコアの ADHD RS-IV J スコア及び投与開始前からの変化量の推移を下表に示す。投与開始前からの変化量の平均値は、いずれの時点でも統計学的に有意に低下した。</p>								
	ADHD RS-IV J スコア* 及び変化量の推移(医師の評価)									
	項目	観察時期	スコア			投与開始前からの変化量				
			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	平均の 95% 信頼区間	t 検定 (p 値)
	トータルスコア	投与開始時	688	30.1	10.0	—	—	—	—	—
		3 ヶ月後	484	19.8	9.3	401	-9.6	9.7	-10.5~-8.6	<0.001
		6 ヶ月後	370	18.2	9.3	306	-10.9	10.5	-12.0~-9.7	<0.001
		12 ヶ月後	227	18.3	9.8	187	-12.0	10.7	-13.5~-10.5	<0.001
		24 ヶ月後	129	17.2	9.3	106	-14.7	10.9	-16.8~-12.6	<0.001
		36 ヶ月後	80	16.3	9.8	70	-16.9	11.1	-19.6~-14.3	<0.001
		最終観察時	555	18.0	9.5	439	-11.4	11.4	-12.4~-10.3	<0.001
	* 不注意及び多動性/衝動性の各サブスケールについてそれぞれ 9 項目、合計 18 項目で構成された AD/HD 評価スケールで、各項目に対して 0 点(ない、もしくはほとんどない)から 3 点(非常にしばしばある)までの 4 段階で評価									

② 小児期(6~18 歳未満): 特定使用成績調査(B4Z-JE-B017)^{a)}

目的: 日常診療下において 12 週間にわたり本剤投与、非薬物療法、若しくはその併用療法で治療される小児及び青少年 AD/HD 患者を対象として、子供の日常生活チェックリスト(Questionnaire for Children with Difficulties: QCD)の結果の群内変化を検討することにより、1 日を通した日常生活上の困難を評価するための QCD の内的反応性を検討する。

対 象	小児/青少年(6~17 歳)の AD/HD 患者 安全性評価対象症例数: 88 例(非薬物療法で治療した 16 例を除外) 有効性評価対象症例数: 103 例
実 施 期 間	2011 年 10 月~2012 年 12 月
主 な 結 果	<p>安全性</p> <p><副作用発現状況> 副作用発現率は 10.2%(9/88 例)であった。主な副作用(3 例以上)は、食欲減退 3.4%(3 例)であった。</p> <p>有効性</p> <p>本剤の有効性を探索的に評価するため、QCD を用いて、1 日を通した日常生活の困難の度合いを評価した。QCD トータルスコアの投与開始前から最終観察時点までの変化量(平均値±標準偏差)は、医師及び保護者の評価で、それぞれ 5.1±8.8 及び 5.1±8.6 であり、統計学的に有意に増加した。</p>

③ 成人期(18歳以上):特定使用成績調査(B4Z-JE-ST02)^{53)a)}

目的:成人期(18歳以上)のAD/HD患者を対象として、日常診療下における本剤治療による安全性及び有効性に関する情報を収集する。

対 象	AD/HDと診断された成人期の患者、かつ本剤の服用経験のない患者 安全性評価対象症例数:607例、有効性評価対象症例数:607例
実 施 期 間	2012年10月～2015年11月
主 な 結 果	<p>安全性</p> <p><副作用発現状況></p> <p>副作用発現率は17.0%(103/607例)であった。主な副作用(1%以上)は、悪心4.6%(28件)、傾眠1.8%(11件)、頭痛1.5%(9件)、浮動性めまい1.3%(8件)、不眠症1.2%(7件)であり、承認時までの臨床試験において認められていたものと同様であった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性の指標とした、AD/HD症状の重症度を評価するための尺度であるCGI-AD/HD-Sについて、いずれの観察時点でも投与開始時から統計学的に有意に減少した。また、AD/HD症状の改善度を評価するための尺度であるCGI-AD/HD-Iについて、いずれの観察時点においても7割以上の患者で改善が認められた。さらに、成人期のAD/HD症状を評価するための尺度であるCAARSInv:SV-Jは、いずれの観察時点でも投与開始時から統計学的に有意に減少した。成人期のAD/HD患者のQOLの指標としたAAQoLでは、いずれの観察時点でも投与開始時から統計学的に有意に増加した。</p>

④ 製造販売後臨床試験^{a)}

本剤の製造販売承認日以降、2009年8月までの期間、LYDA試験は製造販売後臨床試験として実施された。LYDA試験の結果については、「V. 5. (4) 2) ①小児期(18歳未満):長期投与試験(LYBC/LYDA試験の併合解析)」の項参照。

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

1) 小児 AD/HD 患者を対象とした臨床試験成績

① 外国人における二重盲検試験(LYAC 試験)(参考)³⁾

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 総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量(平均)はプラセボ群の-5.8 に対し、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群でそれぞれ-13.6 及び-13.5 であり、いずれもプラセボ群に比べて有意な改善を示した(p<0.001)。

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	
プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9	
ATX_0.5	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
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: アトモキセチン(数値の単位: mg/kg/日)

* 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メチルフェニデート塩酸塩

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

アトモキセチン塩酸塩は、選択的にノルアドレナリントランスポーター(NAT)に結合し、ノルアドレナリン(NA)再取り込みを抑制することにより、シナプス間隙中の NA を増加させ、神経系の機能を亢進するものと考えられているが、明確な機序は不明である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) モノアミントランスポーターへの親和性 (*in vitro*)⁴⁹⁾

アトモキセチン塩酸塩のモノアミントランスポーターに対する親和性を、ヒト NAT、セロトニントランスポーター(SERT)、ドパミントランスポーター(DAT)をそれぞれ発現させた膜標品並びにラット脳由来の膜標品を用いて評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩はラット及びヒトの NAT に高い親和性(Ki 値)と選択性を示した。

・ヒト⁹⁾

化合物	Ki値 (nM)		
	NAT	SERT	DAT
アトモキセチン塩酸塩	5.36 ± 0.22	87.0 ± 9.0	1451 ± 30.1

略語： NAT = ノルアドレナリントランスポーター、SERT = セロトニントランスポーター、DAT = ドパミントランスポーター
平均値 ± 標準誤差
独立した3回以上の試験からKi値を算出した。

・ラット

化合物	Ki値 (nM)		
	NAT (前頭葉)	SERT (前頭葉)	DAT (線条体)
アトモキセチン塩酸塩	6.66 ± 0.46	133 ± 23.0	2358

略語： NAT = ノルアドレナリントランスポーター、SERT = セロトニントランスポーター、DAT = ドパミントランスポーター
平均値 ± 標準誤差
独立した3回以上の試験からKi 値を算出した(DATのみn=2)。

2) モノアミン取り込み阻害作用

・*in vitro*¹⁰⁾

ラット脳シナプトソームを用いて、NA、セロトニン(5-HT)、ドパミン(DA)取り込みに対するアトモキセチン塩酸塩の阻害作用を評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩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べそれぞれ約 30 倍及び 145 倍選択的であった。

化合物	Ki 値 (nM)		
	[³ H]-NA	[³ H]-5-HT	[³ H]-DA
アトモキセチン塩酸塩	4.47 ± 0.77 (n=4)	152.23 ± 18.65 (n=3)	657.60 ± 22.30 (n=4)

略語: NA = ノルアドレナリン、5-HT = セロトニン、DA = ドパミン
 平均値 ± 標準誤差

• *in vivo*

6-hydroxydopamine (6-OHDA) 誘発ノルアドレナリン (NA) 枯渇に対する拮抗作用 (心臓)

6-OHDA によるマウス心臓中の NA 枯渇に対するアトモキセチン塩酸塩 (0.3~30 mg/kg) の拮抗作用を経口投与により評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩は、マウス心臓中の 6-OHDA 誘発 NA 枯渇作用を用量依存的に阻害した。ED₅₀ 値は 7.7 (95%信頼区間: 5.93~9.94) mg/kg であった。アトモキセチン塩酸塩を単独で投与しても、マウス心臓中の NA 濃度に影響は認められなかった。

処置	ノルアドレナリン濃度 (nmol/g)	6-OHDA 誘発枯渇に対する拮抗作用
溶媒	3.64 ± 0.26	-
6-OHDA 単独	0.57 ± 0.03*	-
0.3 mg/kg アトモキセチン塩酸塩 + 6-OHDA	0.61 ± 0.09*	1%
1.0 mg/kg アトモキセチン塩酸塩 + 6-OHDA	0.75 ± 0.07*	6%
3.0 mg/kg アトモキセチン塩酸塩 + 6-OHDA	1.05 ± 0.26*	16%
10 mg/kg アトモキセチン塩酸塩 + 6-OHDA	2.32 ± 0.08**	57%
30 mg/kg アトモキセチン塩酸塩 + 6-OHDA	3.27 ± 0.22#	88%
30 mg/kg アトモキセチン塩酸塩単独	3.90 ± 0.23	-

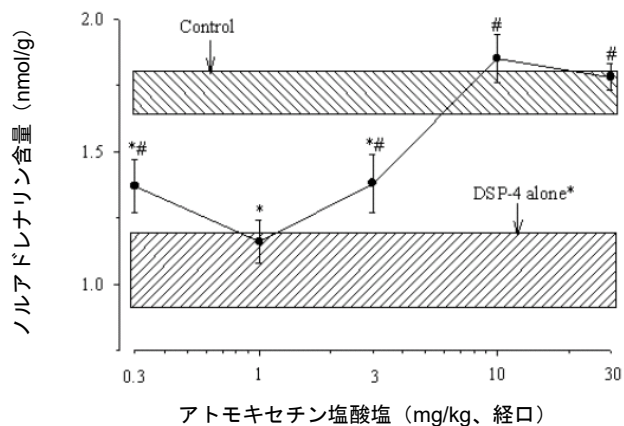
平均値 ± 標準誤差 (n = 5/群)

* p ≤ 0.05 (溶媒投与群に対する Tukey の検定)

p ≤ 0.05 (6-OHDA 単独投与群に対する Tukey の検定)

N-[2-chloroethyl]-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP4) 誘発ノルアドレナリン (NA) 枯渇に対する拮抗作用 (大脳皮質)⁹⁾

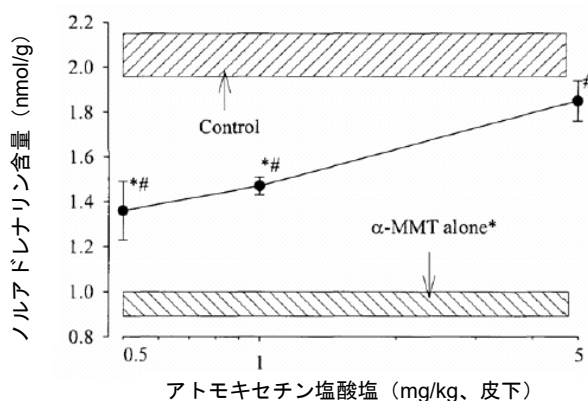
DSP4 によるラット大脳皮質中の NA 枯渇に対するアトモキセチン塩酸塩 (0.3~30 mg/kg) の拮抗作用を経口投与により評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩は、1~10 mg/kg の範囲において、DSP4 の NA 枯渇作用を用量依存的に阻害し、ED₅₀ 値は 2.5 (95%信頼区間: 1.63~3.53) mg/kg であった。



平均値 ± 標準誤差 (n = 5/群)
 * p ≤ 0.05 (溶媒投与群に対する Tukey の検定)
 # p ≤ 0.05 (DSP4 単独投与群に対する Tukey の検定)
 Control の網掛け: 溶媒投与群におけるノルアドレナリン含量の範囲 (平均値 ± 標準誤差)
 DSP4 alone の網掛け: DSP4 単独投与群におけるノルアドレナリン含量の範囲 (平均値 ± 標準誤差)

α-methyl-m-tyrosine (α-MMT) 誘発ノルアドレナリン (NA) 枯渇及び p-chloroamphetamine (PCA) 誘発セロトニン (5-HT) 枯渇⁹⁾ に対する拮抗作用 (大脳皮質及び全脳)

α-MMT によるラット大脳皮質中の NA 枯渇及び PCA によるラット全脳中の 5-HT 枯渇に対するアトモキセチン塩酸塩の拮抗作用を比較した。それぞれアトモキセチン塩酸塩を皮下投与 (0.5~5 mg/kg) 及び腹腔内投与 (30 mg/kg) した。その結果、α-MMT の NA 枯渇作用は用量依存的に阻害され、その ED₅₀ 値は 1.08 (95%信頼区間: 0.62~1.77) mg/kg であった。PCA の 5-HT 枯渇作用は 26%しか阻害されなかった。



α-MMT によるラット大脳皮質中のノルアドレナリン枯渇に対するアトモキセチン塩酸塩の拮抗作用

平均値 ± 標準誤差 (n = 5/群)
 * p ≤ 0.05 (溶媒投与群に対する Tukey の検定)
 # p ≤ 0.05 (α-MMT 単独投与群に対する Tukey の検定)
 Control の網掛け: 溶媒投与群におけるノルアドレナリン含量の範囲 (平均値 ± 標準誤差)

(-MMT alone の網掛け: (-MMT 単独投与群におけるノルアドレナリン含量の範囲
(平均値 ± 標準誤差)

PCA によるラット全脳中のセロトニン枯渇に対するアトモキセチン塩酸塩の拮抗作用⁹⁾

処置	セロトニン濃度 (nmol/g)	PCA 誘発枯渇に対する 拮抗作用(%)
溶媒	2.43 ± 0.12	-
PCA 単独	1.25 ± 0.05*	-
アトモキセチン塩酸塩 + PCA	1.56 ± 0.08*	26 ± 7 [#]

平均値 ± 標準誤差 (n = 5/群)

* p ≤ 0.05 (溶媒投与群に対する Tukey の検定)

p ≤ 0.05 (PCA 単独投与群に対する Tukey の検定)

3) 前頭前野シナプトソームへのドパミン(DA)取り込みに対する阻害作用 (*in vitro*)

ラットの前頭前野又は線条体から調製したシナプトソームを用いて、³H]-DA 取り込みに対するアトモキセチン塩酸塩の阻害作用を評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩は前頭前野から調製したシナプトソームへの³H]-DA の取り込みを強力に阻害したが、線条体由来シナプトソームへの DA 取り込みに対しては弱い作用しか示さなかった。

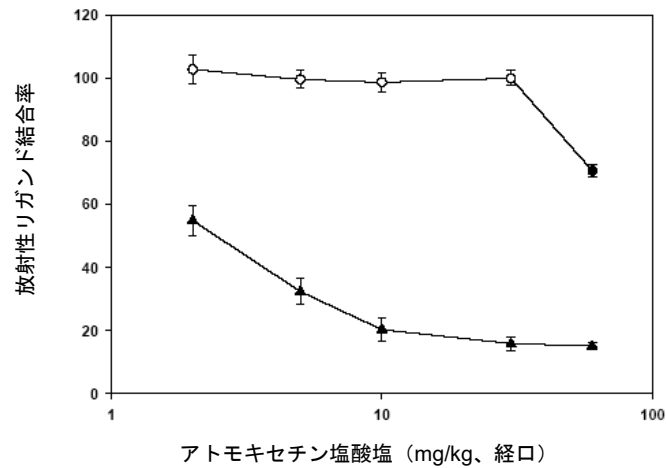
化合物	EC ₅₀ 値 (nM)	
	前頭前野	線条体
アトモキセチン塩酸塩	5.9 ± 1.9 (N = 3)	1492 ± 204 (N = 3)

平均値 ± 標準誤差

<参考> 黒質から線条体や側坐核を含む大脳基底核に投射するドパミン神経にはドパミントランスポーターが豊富に分布しているため、線条体や側坐核では主としてドパミントランスポーターによりドパミンの取り込みが行われているが、前頭前野ではドパミン神経終末上のドパミントランスポーターが少ない¹¹⁾ことが報告されており、ドパミンとノルアドレナリンのノルアドレナリントランスポーターに対する親和性はほぼ同等であることから¹²⁾、NAT が DA の取り込みを担っていると考えられている^{13),14)}。

4) モノアミントランスポーター結合 (*ex vivo*)

ラットにアトモキセチン塩酸塩 (2~60 mg/kg) を経口投与し、ノルアドレナリントランスポーター (NAT) 及びセロトニントランスポーター (SERT) への結合能を *ex vivo* で評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩はラット前頭葉での³H]-nisoxetine (ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) の NAT への結合を用量依存的に阻害し、その ED₅₀ 値は 2.4 (95%信頼区間: 1.67~3.45) mg/kg であった。一方、最大用量 (60 mg/kg) でも、³H]-paroxetine (セロトニン再取り込み阻害薬) の SERT への結合を約 30%しか阻害しなかった (ED₅₀ 値 ≥ 60 mg/kg)。



平均値 ± 標準誤差

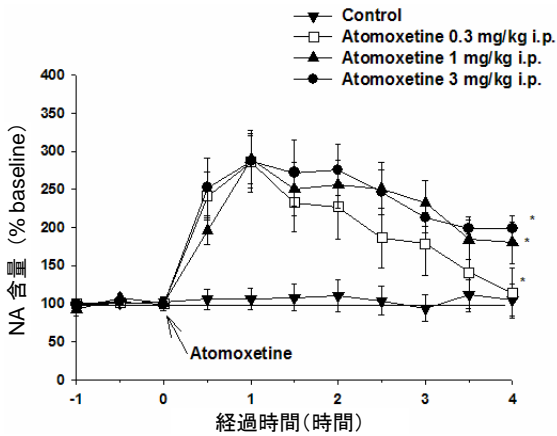
▲と●はコントロールとの有意な差を示す ($p < 0.05$, ANOVA/Dunnett's)

5) 細胞外モノアミン濃度に対する作用 (*in vivo*)⁹⁾

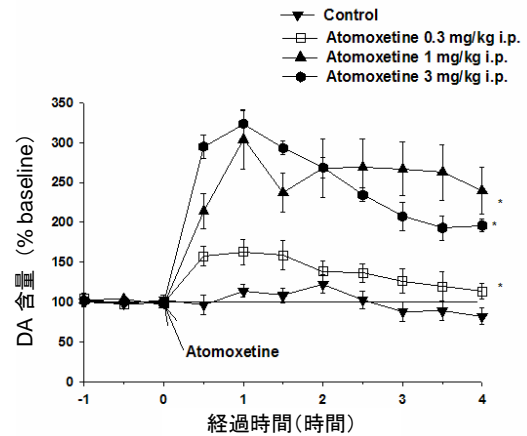
・前頭前野のモノアミン濃度に対する作用

アトモキセチン塩酸塩 (0.3~3 mg/kg) を無麻酔無拘束ラットに腹腔内投与した際の前頭前野における細胞外ノルアドレナリン(A)、ドパミン(B)及びセロトニン(C)濃度に及ぼす影響についてマイクロダイアリシス法を用いて評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩は、前頭前野の細胞外ノルアドレナリン及びドパミン濃度を投与後 4 時間にわたり統計学的に有意に上昇させた。一方、細胞外セロトニン濃度においては、アトモキセチン塩酸塩を最大 3 mg/kg 腹腔内投与で処置しても有意な影響は認められなかった。

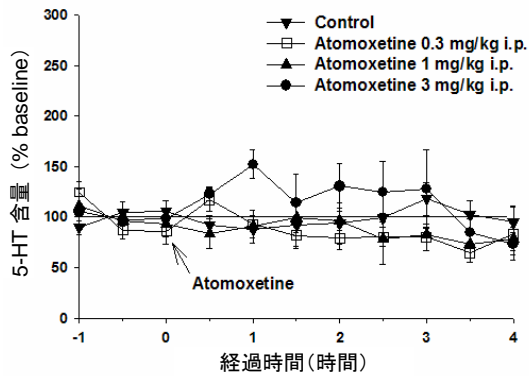
(A)



(B)



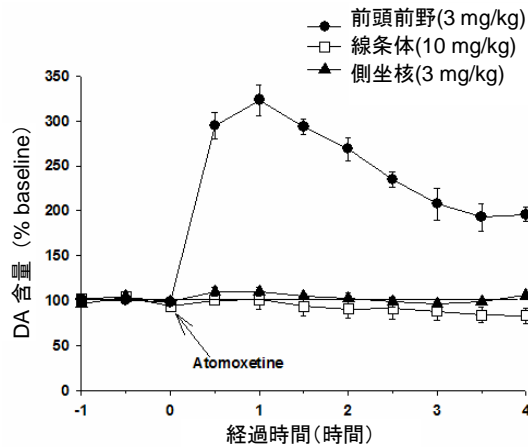
(C)



略語: NA = ノルアドレナリン, DA = ドパミン, 5-HT = セロトニン
 各測定時間の値は3つのベースライン値(-1, -0.5 及び0 時間)の平均値に対する変化率を示す。
 平均値 ± 標準誤差 (N = 4-6)
 矢印は溶媒又はアトモキセチン塩酸塩をラットに投与した時点(0 時間)を示す。
 * p < 0.025, Duncan's post-hoc 検定、溶媒対照群との比較

・側坐核及び線条体のモノアミン濃度に対する作用

アトモキセチン塩酸塩(3 又は 10 mg/kg)を無麻酔無拘束ラットに腹腔内投与した際の前頭前野、線条体及び側坐核における細胞外ノルアドレナリン、ドパミン濃度に及ぼす影響をマイクロダイアリス法を用いて評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩は側坐核(3 mg/kg, i.p.)及び線条体(10 mg/kg, i.p.)における細胞外ドパミン濃度に有意な影響を及ぼさず、前頭前野でのみ細胞外ドパミン濃度を投与後 4 時間にわたり有意に上昇させた。なお、用いた試験条件では、ノルアドレナリンのピーク強度が小さく妨害ピークの影響を受けたため、細胞外ノルアドレナリン濃度は評価できなかった。



略語: DA = ドパミン

各測定時間の値は3つのベースライン値(-1、-0.5及び0時間)の平均値に対する変化率を示す。

平均値 ± 標準誤差 (N = 4-6)

矢印はアトモキセチン塩酸塩をラットに投与した時点(0時間)を示す。

* p < 0.05, Duncan's post-hoc 検定、投与前値との比較

6) ラット前頭前野における Fos 発現に対する作用⁹⁾

アトモキセチン塩酸塩 (3 mg/kg) をラットに腹腔内投与し、前頭前野、線条体及び側坐核において神経活動の指標とされる Fos の発現レベルを免疫組織化学的に評価した。その結果、アトモキセチン塩酸塩は、前頭前野における Fos 様免疫反応陽性の神経細胞数を対照群 (溶媒) の約 3.7 倍に上昇させたが、線条体及び側坐核においては Fos 様免疫反応陽性の神経細胞数を有意には増加させなかった。

化合物	Fos様免疫反応陽性神経細胞数(個/mm ²)		
	前頭前野	線条体	側坐核
溶媒	80 ± 28	129 ± 33	118 ± 26
アトモキセチン塩酸塩	296 ± 26*	152 ± 44	102 ± 35

平均値 ± 標準誤差

* p < 0.0001 (溶媒投与群に対するt検定、n = 5)

<参考> 主要な神経伝達物質受容体への親和性

アトモキセチン塩酸塩及びその第 I 相反応主要代謝物(4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体)の主要な神経伝達物質受容体への結合能を、ラット脳組織を用いた放射性リガンド結合試験により評価した。小脳を除く全脳を用いてアドレナリン(α_1 、 α_2 及び β)受容体、ヒスタミン(H_1)受容体及びベンゾジアゼピン受容体を、大脳皮質を用いて GABA_A受容体、ムスカリン受容体及びセロトニン(5-HT₂)受容体を、線条体を用いてドパミン(D₁及びD₂)受容体をそれぞれ評価した。その結果、ムスカリン及びベンゾジアゼピン受容体に対して、アトモキセチン塩酸塩及びその主要代謝物は 100 μ M の濃度まで放射性リガンドと競合しなかった。ヒスタミン H₁、ドパミン D₁、D₂受容体、 α_1 -、 α_2 -及び β -アドレナリン受容体に対する親和定数(K_i値)はいずれも 10 μ M 以上であった。アトモキセチン塩酸塩の GABA_A受容体に対する K_i値は 200 nM で、2つの主要代謝物の K_i値はいずれも 10 μ M 以上であった。アトモキセチン塩酸塩及び主要代謝物の 5-HT₂受容体に対する親和性も低かった(1~2 μ M)。

- (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

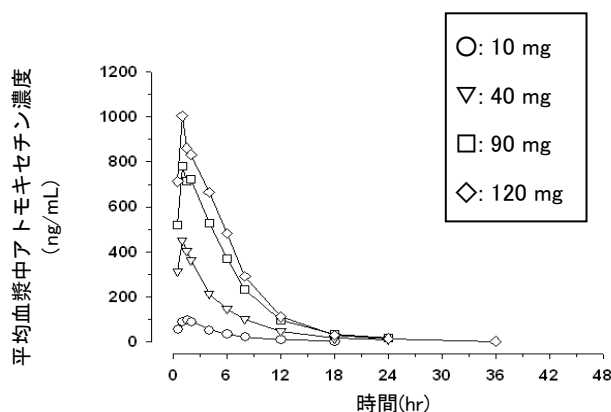
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

アトモキセチン及び代謝物の血漿中濃度は、LC/MS/MS 法により測定した。

1) 単回投与時の薬物動態(カプセル)(日本人)³⁹⁾

CYP2D6 EM 健康成人に、アトモキセチン 10~120 mg を空腹時に単回経口投与^{注)}したときアトモキセチンは速やかに吸収され、投与後 1~2 時間で最高血漿中濃度(C_{max})に達し、 C_{max} 及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)は、体重当たりの投与量に比例して増加した。血漿中アトモキセチン濃度推移(平均値)及び薬物動態パラメータを以下に示す。

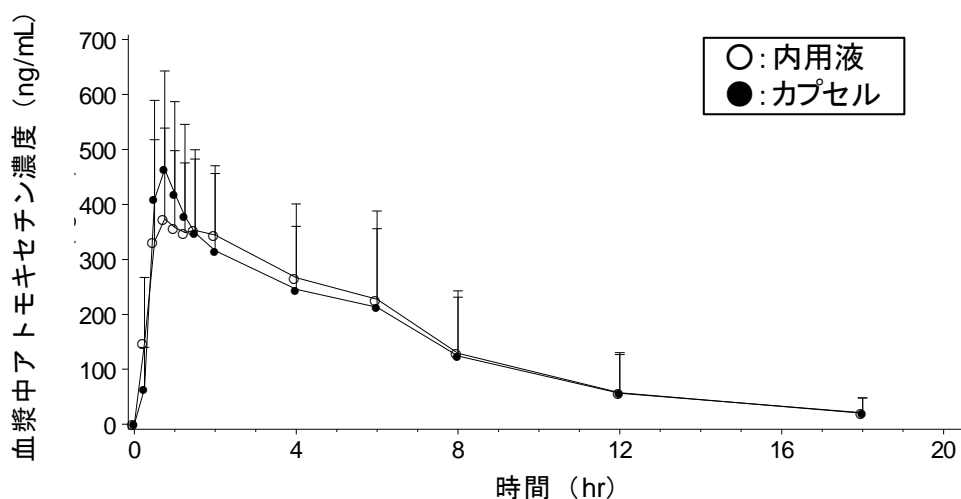


投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注1)}	T _{1/2} (hr) ^{注2)}	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)
10 (n=22)	0.574 (70.2)	110.53 (33.2)	1.25 (0.50~2.00)	3.46 (1.85~6.61)	22.93 (43.0)	0.377 (43.4)
40 (n=21)	2.51 (68.5)	478.36 (33.5)	1.00 (0.50~4.00)	4.12 (2.09~7.06)	21.18 (47.0)	0.347 (47.4)
90 (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)	0.337 (40.1)
120 (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)	0.348 (38.5)

算術平均値(CV%) 注1) T_{max}: 中央値(範囲) 注2) T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

2) 単回投与、生物学的同等性試験(カプセル、内用液)(日本人)

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 50 mg に相当する内用液又はカプセルを空腹時単回経口投与^{注)}したときのアトモキセチンの吸収は速やかであり、血漿中アトモキセチン濃度は投与約 0.75 時間後にピークに達した。また、内用液はカプセルと生物学的に同等であることが確認された。血漿中アトモキセチン濃度推移(平均値)及び薬物動態パラメータを以下に示す。



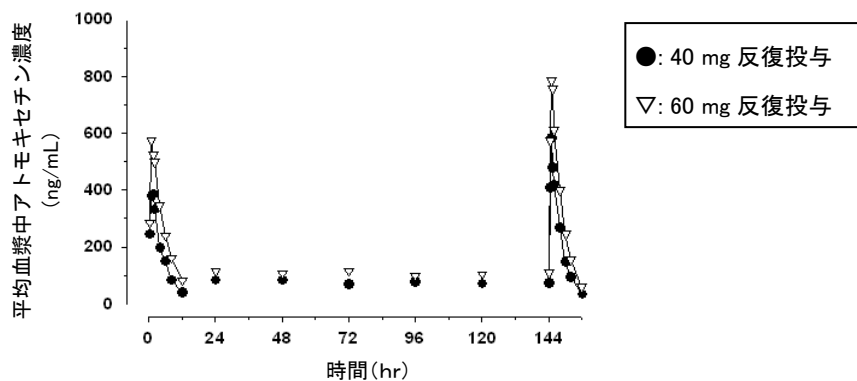
製剤	投与量	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注1)}	T _{1/2} (hr) ^{注1)}
内用液 (n=40)	12.5 mL	2650 (61)	477 (26)	0.75 (0.50~6.00)	2.48 (1.85~7.12)
カプセル (n=40)	25mg カプセル × 2	2570 (62)	515 (33)	0.75 (0.50~6.00)	2.37 (1.90~5.33)

算術平均値(CV%) 注1)T_{max}及びT_{1/2}: 中央値(範囲)

3) 反復投与時の薬物動態(カプセル)

① 1日2回投与(日本人)³⁹⁾

CYP2D6 EM 健康成人に空腹時にアトモキセチン 1回 40 又は 60 mg を 1日 2回(80 又は 120 mg/日)、7日間反復経口投与^{注)}したときの平均血漿中アトモキセチン濃度推移(平均値)、及び初回投与时及び定常状態の薬物動態パラメータを以下に示す。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、以後、トラフ濃度はほぼ一定であった。アトモキセチン 1回 40 又は 60 mg 反復投与时の CL/F はそれぞれ 0.32 及び 0.29 L/hr/kg であり、単回投与时の CL/F(0.34~0.38 L/hr/kg)と同様の値を示し、見かけのクリアランスは単回投与时と反復投与时で大きな差は認められなかった。



1回投与量	測定時期	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注1)}	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)	蓄積率 ^{注2)}
40 mg	初回(n=10)	1.95 (38.3)	427.34 (33.9)	1.25 (0.50~2.00)	—	—	—
	反復投与 1日2回(n=10)	2.47 (42.0) ^{注3)}	604.52 (35.3)	1.00 (0.50~1.50)	19.3 (45.5)	0.321 (49.6)	1.26 (9.0)
60 mg	初回(n=10)	3.14 (41.6)	615.52 (32.3)	1.00 (1.00~2.00)	—	—	—
	反復投与 1日2回(n=9)	3.73 (41.8) ^{注3)}	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)	18.4 (34.3)	0.292 (40.8)	1.28 (8.3)

算術平均値(CV%) 注1) T_{max}: 中央値(範囲) 注2) 蓄積率=AUC_{0- τ} /AUC₀₋₁₂ 注3) AUC_{0- τ}

② 1日1回投与[外国人(中国人)]⁴⁴⁾

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 1日1回 40 mg を3日間、その後、1日1回 80 mg を7日間反復経口投与^{注1)}したときの初回投与時及び反復投与時の薬物動態パラメータを以下に示す。反復投与時での CL/F 及び消失半減期は初回投与時の値と同程度であった。

測定時期	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注1)}	T _{1/2} (hr) ^{注2)}	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)	蓄積率 ^{注3)}
40 mg 初回 (n=16)	3.48 (45.9)	449 (32.1)	1.25 (0.50~4.00)	4.34 (2.44~5.94)	14.9 (64.0)	0.241 (62.8)	—
80 mg 反復投与 1日1回(n=16)	7.12 (48.2) ^{注4)}	1020 (32.7)	1.50 (0.50~4.00)	4.50 (2.22~6.39)	14.9 (59.2)	0.242 (58.7)	1.02 (15.6)

算術平均値(CV%) 注1) T_{max}: 中央値(範囲) 注2) T_{1/2}: 算術平均値(範囲) 注3) 蓄積率=投与量で調整した AUC_{0- τ} /AUC_{0-t} 注4) AUC_{0- τ}

③ 1日1回投与と1日2回投与の比較(外国人)

CYP2D6 PM 健康成人を対象として、アトモキセチンを1日1回反復経口投与した試験と、投与量を分割して1日2回反復経口投与した^{注2)}試験を比較した結果を示した。1日2回分割投与時と比べて、1日1回投与時の方がアトモキセチンの C_{max,ss} は高かったが、AUC はほぼ同程度であった。

投与群	AUC _{0-τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注1)}	T _{1/2} (hr) ^{注2)}	CL _{ss} /F (L/hr/kg)
1日1回 120 mg(n=8)	50.6 (38.7)	3912.73 (29.2)	937.60 (51.6)	4.00 (1.50~6.00)	23.3 (15.3~41.4)	0.0370 (25.3)
1回 60 mg を1日2回 (1日 120 mg)(n=6)	53.4 (23.5) ^{注3)}	2918.79 (20.7)	1075.92 (53.3)	3.00 (1.00~4.00)	—	0.0331 (24.7)
1回 60 mg を1日2回 (1日 120 mg)(n=6) ^{注4)}	55.8 (21.4) ^{注4)}	2923.18 (19.8) ^{注4)}	1674.89 (21.5) ^{注4)}	1.50 (1.00~4.00)	24.4 (19.4~31.1)	0.0324 (13.5)

算術平均値(CV%) 注1) T_{max}: 中央値(範囲) 注2) T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

注3) 比較のために、60 mg 投与後の AUC_{0- τ} の平均値を2倍した値を示した。

注4) 比較のために、40 mg、1日2回投与時のパラメータの平均値を1.5倍し、投与量 60 mg、1日2回(1日 120 mg)に調整した値を示した。また、AUC_{0- τ} を2倍にすることで、投与後 24 時間までの AUC を算出した。

注) 本剤の承認された用法及び用量(18歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして1日 40 mg より開始し、その後1日 80 mg まで増量した後、1日 80~120 mg で維持する。ただし、1日 80 mg 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120 mg を超えないこと。

(内服液)通常、アトモキセチンとして1日 40 mg (10 mL)より開始し、その後1日 80 mg (20 mL) まで増量した後、1

日 80～120 mg (20～30 mL) で維持する。ただし、1 日 80 mg (20 mL) 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 120 mg (30 mL) を超えないこと。

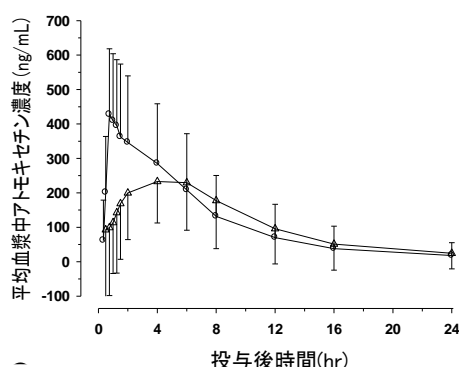
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(カプセル)(外国人)

CYP2D6 EM 健康成人を対象に、クロスオーバーデザインにより、空腹時及び食後(高脂肪食)にアトモキセチン 40 mg 又は 60 mg を単回経口投与^{注)}した。いずれの投与量においても、アトモキセチンの吸収速度に対する食事の影響が有意に認められ、高脂肪食の摂取によって C_{max} は 37%低下し、 T_{max} は 2 時間遅延した。一方、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも同等性基準(0.8～1.25)内であり、AUC に対しては食事の影響は認められなかった。アトモキセチン 60 mg 投与時の平均血漿中アトモキセチン濃度推移、及びアトモキセチン 40 mg 又は 60 mg 投与時の薬物動態パラメータを示す。



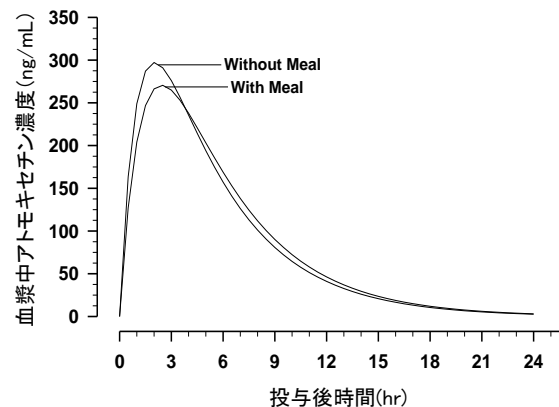
○: カプセル剤(空腹時)+ 標準偏差

△: カプセル剤(食後)- 標準偏差

薬物動態パラメータ	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
40 mg (空腹時) (n=24)	313.42	1.6693	1.7321
40 mg (食後) (n=24)	198.71	1.6209	1.7026
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 食後/空腹時	0.634 (0.563, 0.714)	0.971 (0.926, 1.018)	0.983 (0.937, 1.031)
60 mg (空腹時) (n=58)	500.25	2.38	2.44
60 mg (食後) (n=58)	310.52	2.24	2.35
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 食後/空腹時	0.62 (0.57, 0.68)	0.94 (0.90, 0.99)	0.96 (0.92, 1.01)

CYP2D6 EM 患児を対象とした 5 件の臨床試験(アトモキセチン服用に際して食事をコントロールしてお

らず、患児は種類及び量ともに多様な食事を摂取していると考えられる)を併合した母集団薬物動態解析の結果では、吸収速度定数(K_a)に対して食事は統計学的に有意な共変量であることが示されたが、予測された食事による C_{max} の低下は 9%であった。患児の母集団薬物動態解析における最終モデルより、アトモセチンを空腹時又は食後に 1 mg/kg 投与したときの血漿中アトモセチン濃度推移のシミュレーションを示す。



外国人 CYP2D6 EM 患児にアトモセチンを空腹時又は食後に投与したときの血漿中アトモセチン濃度推移の比較
(患児の母集団薬物動態解析における最終モデルによる 1 mg/kg 投与時のシミュレーション)

健康成人を対象とした臨床試験で高脂肪食の摂取によりアトモセチンの血漿中薬物濃度に影響が認められているが、患児を対象とした臨床試験を基にした母集団薬物動態解析結果では、食事の影響は大きくないと考えられること、国内外の主要な臨床試験では、食事に関する規定は特に設定されずに実施され、アトモセチンの有効性及び安全性が認められていること等を踏まえると、アトモセチンの投与に際して食事のタイミングを規定する必要はないと考えられた。

2) 併用薬の影響(カプセル)

① 血漿蛋白結合率の高い薬物との併用 (*in vitro* 試験)

超遠心分離法による *in vitro* 薬物置換試験により血漿蛋白結合の相互作用を検討した結果を示した。アトモセチンは治療濃度のアセチルサリチル酸、デシプラミン、ジアゼパム、パロキセチン、フェントイン及びワルファリンのヒト血漿蛋白への結合に影響を及ぼさないことが示された。また、上述の化合物とミダゾラムは、アトモセチンのヒト血漿蛋白に対する結合率に影響を及ぼさないことが示された。

添加濃度	各薬剤の血漿蛋白結合率		¹⁴ C-アトモキセチン ^a (3000~3500 ng/mL) の 血漿蛋白結合率
	アトモキセチン 非存在下	アトモキセチン (3000~3500 ng/mL) 存在下	
コントロール	ND	ND	97.7 ± 0.14%
¹⁴ C-アセチルサリチル酸 (20 µg/mL)	89.6 ± 0.17%	89.4 ± 0.15%	98.0 ± 0.01%
³ H-デシプラミン (100 ng/mL)	67.9 ± 6.70%	68.8 ± 6.46%	97.7 ± 0.26%
¹⁴ C-ジアゼパム (384 ng/mL)	97.5 ± 0.46%	96.0 ± 0.10%	97.6 ± 0.39%
ミダゾラム (50 ng/mL)	ND	ND	98.2 ± 0.08%
³ H-パロキセチン (75 ng/mL)	89.3 ± 0.97%	87.3 ± 0.66%	97.2 ± 0.28%
¹⁴ C-フェニトイン (12 µg/mL)	83.8 ± 0.47%	82.0 ± 0.63%	98.0 ± 0.12%
¹⁴ C-ワルファリン (2.2 µg/mL)	97.8 ± 0.49%	98.4 ± 0.10%	97.9 ± 0.49%

値はn= 3の平均値±標準誤差で示す

ND: No data

a 相互作用を検討した相手薬物は放射性同位元素で標識されていないものを使用した。

② メチルフェニデートとの併用(外国人)¹⁸⁾

CYP2D6 EM 健康成人にメチルフェニデート 60 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、アトモキセチン 60 mg を 3、4、5 日目に 1 日 2 回 3 日間経口投与^{注)}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。

③ 吸入サルブタモールとの併用(外国人)

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 80 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与時^{注)}の定常状態で、サルブタモール 200 µg 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を反復投与した後も心拍数は変化しなかった。

④ サルブタモール静脈内投与との併用(外国人)

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照。

⑤ CYP2D6 阻害剤との併用(外国人)

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照。

a) パロキセチン¹⁹⁾

CYP2D6 EM 健康成人を対象に、アトモキセチンの薬物動態に及ぼすパロキセチン併用の影響を検討した。第 1 期では空腹時にアトモキセチン 1 回 20 mg を 1 日 2 回(40 mg/日)5 日間経口投

与し、休薬の後、第2期では空腹時パロキセチン 20 mg を1日1回11日間経口投与し、12~17日目にまでパロキセチン 20 mg を1日1回及びアトモキセチン 20 mg を1日2回(40 mg/日)併用投与した^{注)}。

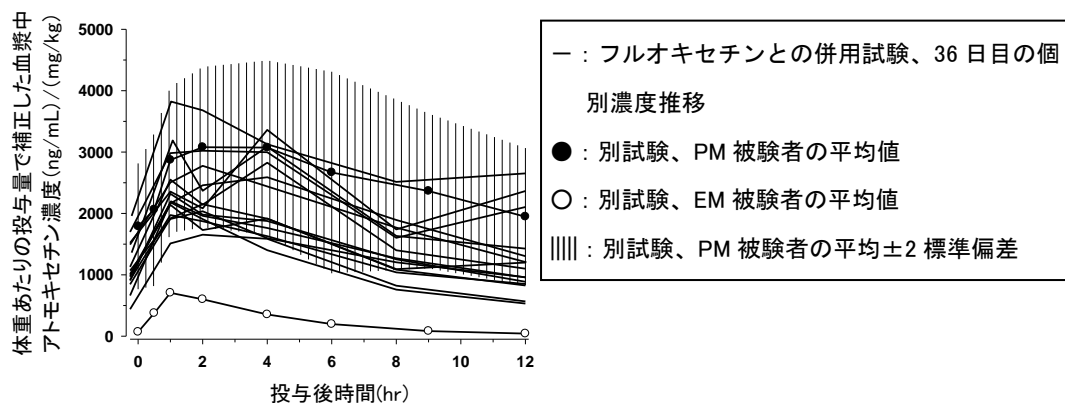
パロキセチンとの併用により、定常状態におけるアトモキセチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 3.5 倍及び約 6.5 倍に増加し、そのときの血中濃度は CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチンを単剤投与したときの血中濃度と同程度であった。アトモキセチンの薬物動態パラメータを以下に示した。一方、パロキセチンの薬物動態はアトモキセチンの併用によって影響を受けなかった。

薬物動態パラメータ	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
パロキセチン併用 (n=14)	5.01	611.6	10.02
アトモキセチン単剤 (n=21)	0.77	172.7	3.92
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) パロキセチン併用/ アトモキセチン単剤	6.50 (5.57, 7.58)	3.52 (3.15, 3.93)	2.55 (2.16, 3.01)

最小二乗幾何平均値

b) フルオキセチン(本邦未承認)

CYP2D6 EM 健康成人を対象に、アトモキセチンの薬物動態に及ぼすフルオキセチン併用の影響を検討した。フルオキセチン 60 mg を1日1回で7日間経口投与、次に 20 mg を1日1回14日間投与、最後に 20 mg 1日1回とアトモキセチン 1回 10、45、及び 75 mg を1日2回15日間投与^{注)}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。以下に、本試験、及び CYP2D6 EM 及び PM 健康成人を対象とした別試験における平均血漿中アトモキセチン濃度推移(投与量 mg/kg で補正)を示す。



⑥ 胃内の pH に影響する薬剤との併用(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)(外国人)

CYP2D6 EM 健康成人 20 例を対象に、クロスオーバーデザインにより、空腹時にアトモキセチン 40 mg 単独、オメプラゾール(80 mg をアトモキセチン投与の 24 時間及び 2 時間前に投与)又は制酸剤[マグネシウム/アルミニウム水酸化物(マーロックス[®]懸濁液)20 mL をアトモキセチン投与の 10 分前に投

与]を併用したときのアトモキセチンの相対的バイオアベイラビリティに対する胃内 pH 上昇の影響を検討した。オメプラゾール又は制酸剤併用時のアトモキセチンの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも同等性基準 (0.8~1.25) の範囲内であり、相対的バイオアベイラビリティは変化せず、いずれもほぼ 100%であった。アトモキセチンの薬物動態パラメータを以下に示す。

薬物動態パラメータ	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
単剤(n=20)	311.58	1.60	1.63
オメプラゾール併用(n=20)	346.43	1.75	1.79
マーロックス®併用(n=20)	293.68	1.62	1.64
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) オメプラゾール併用/単剤	1.11 (0.99, 1.25)	1.09 (1.03, 1.16)	1.10 (1.03, 1.17)
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) マーロックス®併用/単剤	0.94 (0.84, 1.06)	1.01 (0.95, 1.07)	1.01 (0.94, 1.07)

最小二乗幾何平均値

⑦ CYP2D6 基質(デシプラミン)との併用(外国人)²⁰⁾

CYP2D6 EM 健康成人 22 例を対象に、CYP2D6 基質のデシプラミンを用いて、アトモキセチンの CYP2D6 の代謝経路阻害作用を検討した。第 1 期の空腹時にデシプラミン 50 mg を単回経口投与し、休薬の後、第 2 期アトモキセチンを空腹時に 1 日 2 回 40 又は 60 mg (80 又は 120 mg/日) を 13 日間反復経口投与した^{注)}。第 2 期の 4 日目、朝空腹時にデシプラミン 50 mg を単回経口投与した。

単剤及びアトモキセチンの併用時のデシプラミンの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、同等性基準 (0.8~1.25) 内であり、アトモキセチンは EM 被験者において、デシプラミンの薬物動態に影響を与えなかった。アトモキセチンの薬物動態パラメータを以下に示す。

薬物動態パラメータ	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
デシプラミン単剤	17.6	525	569
デシプラミン+ アトモキセチン併用	18.1	553	591
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) デシプラミン単剤/ アトモキセチン併用	0.970 (0.868, 1.084)	0.950 (0.870, 1.037)	0.963 (0.893, 1.039)

最小二乗幾何平均値

⑧ CYP3A 基質(ミダゾラム)との併用(外国人)²⁰⁾

CYP2D6 PM 健康成人 8 例を対象に、CYP3A 基質のミダゾラムを用いて、アトモキセチンの CYP3A 代謝経路阻害作用を検討した。第 1 期初日及び 2 日目の空腹時にミダゾラム 5 mg を 1 日 1 回、経口投与した。休薬の後、第 2 期初日から空腹時にアトモキセチンを 1 日 2 回 60 mg (120 mg/日) 12 日間反復経口投与し、6 及び 12 日目の空腹時にアトモキセチン投与 30 分後にミダゾラム 5 mg を 1 日 1 回、経口投与した^{注)}。

アトモキセチンを併用することによりミダゾラムの C_{max} 及び AUC が約 16%上昇した。しかしながら、比

の90%信頼区間は1を含んでいたこと、薬物相互作用を示す可能性が最も高いPM被験者において、アトモキセチン併用によるミダゾラムの C_{max} 及びAUCが約16%増加したが被験者内変動に含まれるものであったことから、アトモキセチンがCYP3A代謝経路を阻害する可能性は低いと考えられた。また、ミダゾラム併用によりアトモキセチンの血漿中濃度は影響を受けなかった。

薬物動態 パラメータ	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
アトモキセチン (60 mg 1日2回) + ミダゾラム (5 mg) 併用	16.45	36.018	38.597
ミダゾラム (5 mg) 単剤	14.24	31.120	33.676
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) アトモキセチン併用 /ミダゾラム単剤	1.16 (0.92, 1.46)	1.16 (0.91, 1.46)	1.15 (0.90, 1.47)

最小二乗幾何平均値

⑨ エタノールとの併用(外国人)

CYP2D6 EM 健康成人及びCYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 40 mg を1日2回5日間経口投与し、エタノール 2.0 mL/kg(0.6 mg/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にアトモキセチンの影響は認められなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量(18歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして1日40 mgより開始し、その後1日80 mgまで増量した後、1日80~120 mgで維持する。ただし、1日80 mg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120 mgを超えないこと。

(内用液)通常、アトモキセチンとして1日40 mg (10 mL)より開始し、その後1日80 mg (20 mL)まで増量した後、1日80~120 mg (20~30 mL)で維持する。ただし、1日80 mg (20 mL)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120 mg (30 mL)を超えないこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人及び外国人のAD/HD患児を対象とした臨床試験では、アトモキセチン経口投与後の血漿中アトモキセチン濃度測定データを収集し、1-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEMプログラムにより母集団薬物動態解析を実施した。

(2) 吸収速度定数(外国人)

(食後)母集団パラメータ推定値 0.679 hr⁻¹

(空腹時)母集団パラメータ推定値 0.926 hr⁻¹

AD/HD患児から得られた血漿中アトモキセチン濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定した。

(3) 消失速度定数(日本人)

CYP2D6 EM 健康成人単回投与

投与量	10 mg (n=22)	40 mg (n=21)	90 mg (n=20)	120 mg (n=19)
Ke (hr ⁻¹)	0.223 (31.8)	0.187 (34.8)	0.188 (29.9)	0.168 (19.1)

算術平均値 (CV%)

(4) クリアランス

CYP2D6 EM 健康成人単回投与

投与量	10 mg (n=22)	40 mg (n=21)	90 mg (n=20)	120 mg (n=19)
CL/F (L/hr)	22.93 (43.0)	21.18 (47.0)	20.50 (39.3)	21.43 (38.7)

算術平均値 (CV%)

(5) 分布容積

CYP2D6 EM 健康成人単回投与

投与量	10 mg (n=22)	40 mg (n=21)	90 mg (n=20)	120 mg (n=19)
V _z /F (L)	99.67 (25.7)	111.80 (34.3)	108.70 (30.7)	126.53 (31.7)
V _z /F (L/kg)	1.64 (25.5)	1.83 (33.5)	1.79 (31.2)	2.06 (32.1)

算術平均値 (CV%)

アトモキセチン静脈内投与後の分布容積は 0.85 L/kg (CYP2D6 EM 健康成人) 及び 0.91 L/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 (外国人)。

(6) その他

1) 活性化代謝物の速度論的パラメータ (外国人)²¹⁾

CYP2D6 EM 及び PM 健康成人にアトモキセチン 1 回 20 mg (40 mg/日) を 5 日間反復経口投与したときの未変化体、第 1 相主要代謝物 (4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体) の薬物動態パラメータを以下に示す。

	測定物	AUC _{0-τ} (µg·hr/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)	C _{avg,ss} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注 1)}	T _{1/2} (hr) ^{注 2)}
CYP2D6 EM	アトモキセチン (n=4)	1.08 (64.3)	159.70 (51.9)	36.05 (115.8)	89.64 (64.3)	2.00 (1.00–3.00)	5.34 (3.67–9.09)
	4-ヒドロキシ体 (n=4)	—	2.03 (17.5)	0.52 (115.6)	—	2.50 (2.00–4.00)	—
	N-デスメチル体 (n=4)	0.0618 (86.4)	7.02 (71.5)	3.12 (113.6)	5.15 (86.4)	3.50 (2.00–6.00)	8.97 (2.11–21.9)
CYP2D6 PM	アトモキセチン (n=3)	8.44 (26.9)	914.72 (30.5)	502.84 (29.2)	703.63 (26.9)	2.00 (2.00–3.00)	20.0 (16.8–25.2)
	4-ヒドロキシ体 (n=3)	—	—	—	—	—	—
	N-デスメチル体 (n=3)	2.82 (41.2)	259.22 (39.6)	193.09 (40.6)	234.89 (41.2)	6.00 (3.00–6.00)	33.3 (27.7–42.7)

算術平均値 (CV%) 注 1) T_{max}: 中央値 (範囲) 注 2) T_{1/2}: 算術平均値 (範囲)

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「VII. 2. (1) 解析方法」の項参照。

(2) パラメータ変動要因

1) 日本人

プラセボ対照二重盲検試験及び長期継続投与試験に参加した AD/HD 患児から得られた血漿中アトモキセチン濃度データ(合計 189 例、総測定時点数 386 点)を用い、母集団薬物動態解析によりアトモキセチンの薬物動態パラメータの推定を行った。

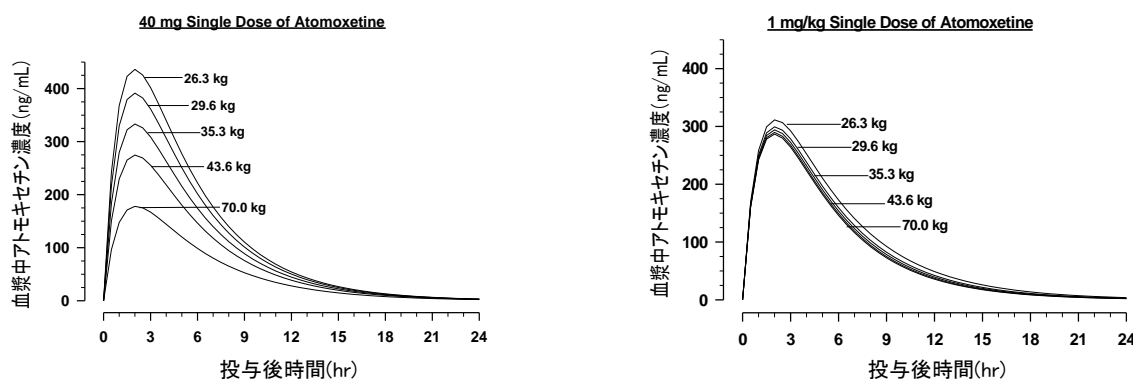
最終モデルには、CYP2D6 遺伝子型(ホモ接合型 EM、ヘテロ接合型 EM、IM)^{注)}及び体重が CL/F に対する有意な共変量として組み込まれ、これらの因子がアトモキセチンの薬物動態に有意な影響を及ぼすことが示された。

注)ホモ接合型 EM:通常活性型/通常活性型及び活性低下型/通常活性型、
ヘテロ接合型 EM:不活性型/通常活性型、
IM:活性低下型/不活性型、活性低下型/活性低下型

2) 外国人

AD/HD 患児を対象とした第 I b 相の 1 臨床試験及び第 II 相の 4 臨床試験に参加した AD/HD 患児から得られた血漿中アトモキセチン濃度データ(合計 420 例、総測定時点数 2354 点)を用い、母集団薬物動態解析によりアトモキセチンの薬物動態パラメータの推定を行った。最終モデルには、CL/F に対して遺伝子型(EM、PM 及び UM)、体重及び血漿アルブミンの影響、分布容積に対して体重の影響、吸収速度定数(Ka)に対して食事の影響が有意な共変量として組み込まれた。しかしながら、CL/F に対する血漿アルブミン、Ka に対する食事の影響は軽度で臨床的に重要ではないと考えられた。

母集団薬物動態解析の結果、体重はアトモキセチンの薬物動態に大きな影響を及ぼす変動要因であると予測され、CL/F と分布容積は体重にほぼ比例して増加した。以下に、固定投与量(40 mg)及び体重あたりの投与量(1 mg/kg)を単回投与した場合のアトモキセチン血漿中濃度に対する体重の影響の予測を示した。固定投与量を用いた場合、体重の異なる患児間では血漿中濃度推移は大きく異なっていた。体重あたりの投与量を用いた場合には、体重の影響はほとんど認められなくなった。したがって、患児にアトモキセチンを投与する際には体重で基準化した投与量を投与することが推奨された。



アルブミン 43 g/L の EM 患児にアトモキセチンを空腹時投与したときの平均血漿中アトモキセチン濃度を予測した。なお、検討した体重は、母集団薬物動態解析における患児集団での体重の 5、25 パーセント点、中央値及び 75、95 パーセント点に相当する。

(左図)アトモキセチン固定投与量 40 mg を単回投与したときの平均血漿中アトモキセチン濃度に対する体重の影響に関する予測

(右図)体重で基準化したアトモキセチン投与量 1 mg/kg を単回投与したときの平均血漿中アトモキセチン濃度に対する体重の影響に関する予測

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ(外国人)

CYP2D6 EM 健康成人 20 例又は PM 健康成人 8 例にアトモキセチン 40 mg 単回経口投与又は 20 mg 単回静脈内投与したときのアトモキセチンの絶対的バイオアベイラビリティは、EM 及び PM においてそれぞれ 63% 及び 94%であった。

(2) 吸収部位

消化管

(3) 吸収率

アトモキセチンの絶対的バイオアベイラビリティは、CYP2D6 EM 及び PM においてそれぞれ 63%及び 94%であった。(「VII. 2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照) EM 及び PM のいずれにおいてもアトモキセチンはほぼ完全に吸収されるが、EM 群においては初回通過効果を受けることが示された。

(4) 腸肝循環

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットにアトモキセチン塩酸塩を 3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与時の血漿、脳及び脳脊髄液中のアトモキセチン、N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体の薬物動態を評価した。最も高い曝露量(AUC 及び C_{max})を示したのはアトモキセチン及び代謝物ともに脳であり、次いで血漿中、脳脊髄液中の順で高く、アトモキセチンの曝露量(AUC)で比較すると脳は血漿中の約 5 倍、血漿中は脳脊髄液の約 5 倍であった。アトモキセチンの消失半減期は脳内、血漿中及び脳脊髄液中共に同様の値であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、アトモキセチンあるいはその代謝物が胎盤を通過し胎児にも分布することが示唆されたが、胎児組織の曝露量は母動物の組織と比較し少なかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中のラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、投与した放射性物質の総量に対する乳汁中の放射性物質量は、投与 1 及び 3 時間後ではいずれも約 0.026%、24 時間後では 0.004%とわけてわづかであった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

「VII. 5. (1) 血液-脳関門通過性」の項参照。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに 50 mg/kg の ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩を単回経口投与し、投与 0.25、1、3、6、8、24 及び 48 時間後の放射性の組織分布を定量的全身オートラジオグラフ法により測定した。肝臓、前立腺及び胃壁がそれぞれ 0.25、3 及び 0.25 時間後に最高値を示したのを除き、放射性が定量可能なすべての組織中で放射性の最高値は投与 1 時間後に得られ、投与 8 時間後にはほとんどの組織の放射性は低値又はバックグラウンド値まで減少した。胃内容物では放射性が投与 0.25 時間後に高濃度で検出された後減少し、投与 24 時間後には検出されなかった。腸内容物では試験期間(投与 48 時間後まで)を通じて放射性が検出された。投与 1 及び 8 時間後に膀胱内の尿中にも高レベルの放射性が認められた。

(6) 血漿蛋白結合率(外国人)

約 98%

	結合率(%)(平均値±標準誤差) ^a		
	アトモキセチン	N-デスメチル体	4-ヒドロキシ体
試験濃度範囲	150~3000 ng/mL	150~3000 ng/mL	15~1500 ng/mL
ヒト血漿	98.4 ± 0.3	99.1 ± 0.1	66.6 ± 0.3

^a 結合率(%)は次の式を用いて算出した。(1 - 上清中の放射性/血漿中の放射性) × 100

成人及び小児において、150~3000 ng/mL の範囲でのアトモキセチンの血漿蛋白結合率は約 98~99%であった。

精製したヒトアルブミン、 α 1 酸性糖蛋白及び免疫グロブリン G に対するアトモキセチン(150~3000 ng/mL)の超遠心分離法による血漿蛋白結合率は、それぞれ 97.3~97.8%、64.9~83.2%及び 13.2~16.3%であり、アトモキセチンは主にアルブミンに結合することが示された。

6. 代謝

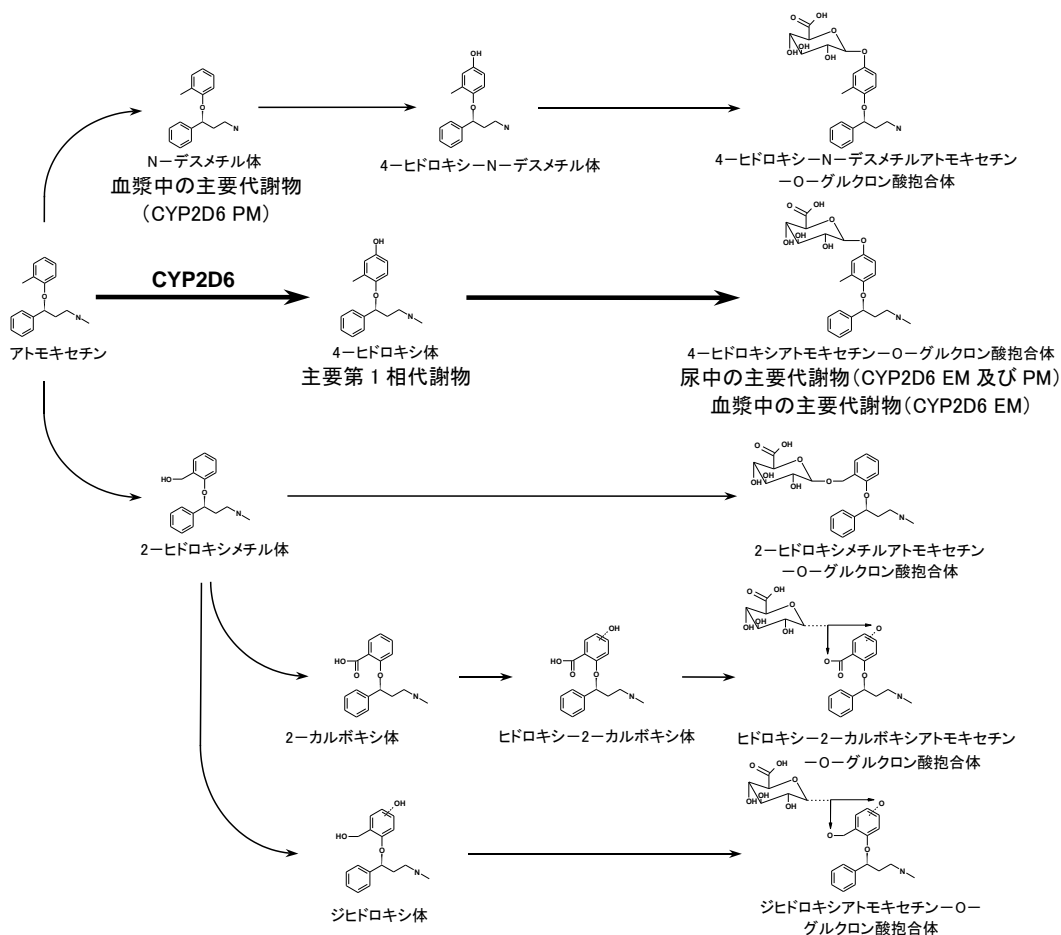
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓で代謝される。

代謝経路(外国人)²¹⁾：

アトモキセチンの主要酸化代謝物は 4-ヒドロキシアトモキセチン(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)。CYP2D6 PM 群ではアトモキセチンの生体内からの消失速度は遅いが、産生された主代謝物は EM 群と同じく4-ヒドロキシ体及び N-デスメチルアトモキセチン(N-デスメチル体)であった。アトモキセチンのヒトにおける推定代謝経路を以下に示す。



YP2D6 PM から得たヒト肝マイ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ことから、CYP2D6 PM において、アトモキセチンと CYP2D6 阻害剤を併用してもアトモキセチンの血漿中濃度は上昇しないと考えられる²²⁾。

ヒト肝マイ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。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率²²⁾

アトモキセチンは主に薬物代謝酵素 CYP2D6 によって 4-ヒドロキシ体に代謝される。副次的代謝物である N-デスマチル体は主に CYP2C19 により生成される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. (3) 吸収率」の項参照。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

モノアミン取り込み阻害活性 (<i>In vitro</i> 、ラット脳)	Ki 値 (nM)		
	ノルアドレナリン	セロトニン	ドパミン
未変化体	4.47 ± 0.77 (n = 4)	152.23 ± 18.65 (n = 3)	657.60 ± 22.30 (n = 4)
4-ヒドロキシ体	3.00 ± 0.25 (n = 5)	42.65 ± 2.93 (n = 3)	575.95 ± 63.34 (n = 3)
N-デスマチル体	92.12 ± 10.29 (n = 4)	649.14 ± 88.73 (n = 3)	1430.68 ± 242.83 (n = 4)

平均値±標準誤差

7. 排泄²¹⁾

(1) 排泄部位及び経路(外国人)

尿及び糞

(2) 排泄率(外国人)

CYP2D6 EM 健康成人 4 例及び CYP2D6 PM 健康成人 3 例を対象として、アトモキセチン 20 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与し、6 日目の朝に標準食を摂食後、¹⁴C で標識したアトモキセチン 20 mg を単回経口投与したとき、¹⁴C 標識アトモキセチン 20 mg を単回経口投与した^{注)}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。以下に、健康成人に ¹⁴C-アトモキセチン 20 mg を単回経口投与後の放射能の累積排泄率(%)及びアトモキセチン及び各代謝物の尿中排泄率を示す。

	尿	糞	尿糞
EM (n=4) ^{注1)}	95.81 ± 2.16	1.67 ± 0.32	97.48 ± 1.92
PM (n=3) ^{注2)}	79.92 ± 2.39	16.91 ± 2.50	96.83 ± 1.09

算術平均値±標準誤差

注 1)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 2)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

アトモキセチンもしくは代謝物名	投与量に対する割合 (%)	
	PM	EM
4-ヒドロキシ体	6%	3%
4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	31%	84%
N-デスメチル体	1%	ND
4-ヒドロキシ-N-デスメチル体	3%	ND
4-ヒドロキシ-N-デスメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	2%	3%
2-ヒドロキシメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	2%	ND
4-ヒドロキシ-2-カルボキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	7%	ND
ジヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	3%	ND
ヒドロキシカルボキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	4%	ND
アトモキセチン	2%	1%
同定済み分の合計	60% ^a	90%
未同定分	16%	6%
尿中回収率 ^b	76%	96%

ND: No data

a CYP2D6 PM 群においては、尿中(120~264 時間)及び糞中(0~264 時間)に回収された主代謝物は 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体であった。

b PM 群においては投与後 0~120 時間に尿中に投与量の約 76%が回収された。EM 群においては投与後 0~168 時間に投与量の約 96%が回収された。

注)本剤の承認された用法及び用量(18 歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg より開始し、その後 1 日 80 mg まで増量した後、1 日 80~120 mg で維持する。ただし、1 日 80 mg 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 120 mg を超えないこと。

(内用液)通常、アトモキセチンとして 1 日 40 mg (10mL) より開始し、その後 1 日 80 mg (20 mL) まで増量した後、1 日 80~120 mg (20~30 mL) で維持する。ただし、1 日 80 mg (20 mL) 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 120 mg (30 mL) を超えないこと。

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

「VII. 7. (2) 排泄率」の項参照。

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

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 小児における薬物動態(カプセル)(外国人)¹⁶⁾

CYP2D6 EM の AD/HD 患児(7~14 歳)を対象として、アトモキセチン 10 mg 単回経口投与、及びアトモキセ

チン 1 回 20~45 mg を 1 日 2 回最大 100 日間反復経口投与^{注1)}したとき、アトモキセチンは速やかに吸収され、投与 1~2 時間後には最高血漿中濃度に到達した。単回投与及び定常状態での消失半減期、見かけのクリアランスはほぼ同じ値であった。

	投与量 (mg)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)/ (mg/kg)	T _{max} (hr) ^{注1)}	T _{1/2} (hr) ^{注2)}	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)
単回投与	10 (n=7)	0.272 (0.164~0.350)	533 (32.4)	2.00 (1.00~4.08)	3.12 (2.31~3.84)	17.3 (35.7)	0.455 (35.0)
定常状態	1 回 20~45、 1 日 2 回 (n=16)	0.951 (0.489~1.625)	584 (46.0)	1.73 (0.98~2.08)	3.28 (2.67~4.10)	20.3 (39.3)	0.477 (40.8)

算術平均値(CV%) 注1) T_{max}: 中央値(範囲) 注2) T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

(2) 成人と患児の薬物動態比較(カプセル)(外国人)¹⁶⁾

アトモキセチンを単回及び反復経口投与したときの CYP2D6 EM 健康成人(臨床薬理試験併合解析)と患児(7~14 歳)の薬物動態を比較した結果、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。なお、6 歳以下の患児において、薬物動態は検討していない。

集団	C _{max} ^{注1)} (ng/mL)/(mg/kg)	C _{max,ss} ^{注1)} (ng/mL)/(mg/kg)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	V _z /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
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) EM 患児 / EM 健康成人	0.90 (0.69, 1.17)	0.79 (0.59, 1.04)	0.90 (0.64, 1.25)	1.24 (0.96, 1.59)	1.11 (0.80, 1.54)

最小二乗幾何平均値 注1) 体重当たりの投与量で補正。

(3) 腎機能障害患者における薬物動態(カプセル)(外国人)

最低 3 ヶ月間血液透析を受けている CYP2D6 EM の成人末期腎不全患者にアトモキセチン 20 mg を空腹時に単回経口投与^{注1)}したとき、末期腎不全患者において、健康成人(クレアチンクリアランスが 90 mL/min 以上)に比較してアトモキセチンの AUC が 64%増大したが、体重で補正した投与量に換算した時、その差は 24%であった。アトモキセチンの薬物動態パラメータを以下に示す。

	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)/(mg/kg) ^{注1)}	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)/(mg/kg) ^{注1)}
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
最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) (腎不全患者/健)成人)	1.64 (0.86, 3.13)	1.24 (0.76, 2.02)	1.07 (0.68, 1.68)	0.81 (0.57, 1.15)

最小二乗幾何平均値 注1) 体重当たりの投与量で補正した。

(4) 肝機能障害時における薬物動態(カプセル)(外国人)¹⁷⁾

CYP2D6 EM の中等度の成人肝硬変患者(Child-Pugh Class B)及び重度の成人肝硬変患者(Child-Pugh Class C)、及び対照として年齢と性別を合わせた健康成人に、空腹時にアトモキセチン 20 mg を単回投与^{注1)}

した。健康成人と比較して、肝硬変患者では、アトモキセチンの AUC の増加及び消失半減期の延長が認められた。中等度及び重度肝硬変患者において、それぞれ健康成人と比較して AUC が約 2 倍及び約 4 倍に増大した。アトモキセチンの薬物動態パラメータを以下に示す。

投与量	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) 注1)	T _{1/2} (hr) 注2)	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) (Child-Pugh Class B)	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) (Child-Pugh Class C)	2.73 (63.0)	126 (44.8)	5.98 (0.50~12.02)	16.0 (7.21~26.3)	0.155 (78.5)

算術平均値(CV%) 注1)T_{max}: 中央値(範囲) 注2)T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

(5) CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響(カプセル)

① CYP2D6 EM 及び PM における薬物動態(外国人)

健康成人を対象とした臨床薬理試験併合解析において、CYP2D6 PM では、EM に比較して、アトモキセチンの定常状態の平均血漿中濃度(C_{av,ss})が約 10 倍、定常状態の C_{max,ss} が約 5 倍高値であり、消失半減期が長かった。

遺伝子型	C _{av,ss} (ng/mL)/(mg/kg) 注1)	C _{max,ss} (ng/mL)/(mg/kg) 注1)	T _{max} (hr) 注2)	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)

幾何平均値(被験者間 CV%)

注1)体重当たりの投与量で補正した。

注2)T_{max}: 中央値(10パーセント点, 90パーセント点)

② CYP2D6 EM のサブカテゴリー集団における薬物動態(日本人)

EM を更に 3 つに分類した場合(UM、EM 及び IM 注1)、IM 注1)の AUC の算術平均値は EM 注1)に比べて約 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。

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

注1)表《遺伝子型に基づいた CYP2D6 表現型分類》CYP2D6 表現型の詳細分類に従って分類した。(「VII. 11. (1) チトクローム P450 2D6(CYP2D6) 遺伝子型の解析」の項参照)

注2)T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

注)本剤の承認された用法及び用量(18歳以上の患者)は以下の通りである

(カプセル)通常、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。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。

(内用液)通常、アトモキセチンとして1日40mg(10mL)より開始し、その後1日80mg(20mL)まで増量した後、1日80~120mg(20~30mL)で維持する。ただし、1日80mg(20mL)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(30mL)を超えないこと。

11. その他

(1) チトクローム P450 2D6 (CYP2D6) 遺伝子型の解析

アトモセチンの薬物動態が CYP2D6 遺伝子多型の影響を受けることから、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 1%未満と少ない¹⁵⁾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。

《遺伝子型に基づいた CYP2D6 表現型分類》

CYP2D6 表現型	CYP2D6 表現型の詳細分類	CYP2D6 遺伝子型 ^{注1)} (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2)}
	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 1) 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 2) 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

該当しない

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ガ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。]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性が十分考えられるので、このような患者には本剤の投与を避けること。なお、「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項では、過敏症としてそう痒症、発疹及び蕁麻疹が挙げられている。日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験において、そう痒症 2.9%(8/278 例)、発疹 2.2%(6/278 例)、蕁麻疹 1.4%(4/278 例)が報告されている。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、そう痒症及び蕁麻疹がそれぞれ 0.3%(1/392 例)[日本人患者ではそれぞれ 0.4%(1/278 例)]報告されている。
- 2.2 両薬剤の作用が増強されることがある。モノアミンオキシダーゼ(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)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。(「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照)
- 2.3 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 20 mmHg 以上、拡張期 15 mmHg 以上)又は心拍数増加(20 bpm 以上)が認められた²⁶⁾。このような血圧又は心拍数の上昇は、重篤な心血管障害のある患者に対するリスクとなる可能性があることから、禁忌に設定した。(「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 2.4 褐色細胞腫又はパラガングリオーマとは副腎に発生し、カテコールアミン(ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン)を過剰に産生、分泌する腫瘍である。臨床症状は非常に多彩であり、主要症状は、過剰にカテコールアミンが分泌されることにより、急激な血圧上昇等の心血管系症状が出現する。一方、本剤の薬理作用はノルアドレナリントランスポーターを選択的に阻害することによりノルアドレナリンの再取り込みを阻害すると考えられている。よって、理論的には褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者に本剤を投与すると急激な心血管系症状のリスクが上昇すると考えられることから、禁忌に設定した。
- 2.5 外国の臨床試験において、本剤による散瞳の発現率の増加が認められている。散瞳の発現頻度は、本剤を

代謝する肝薬物代謝酵素 CYP2D6 の通常活性(EM: Extensive Metabolizer)を有する患者において 0.6%、CYP2D6 活性欠損(PM: Poor Metabolizer)の患者において 2.0%であった。緑内障は、房水排出部である隅角の解剖学的所見により、「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」に大別される。本剤の毒性試験において認められた、本剤の交感神経亢進作用によると考えられる散瞳により、「閉塞隅角緑内障の患者」において、緑内障発作を惹起する可能性が考えられることから、禁忌に設定した。しかし、本剤の薬理作用が「開放隅角緑内障」の症状を悪化させる可能性については、生理学的妥当性が明らかではないことから、緑内障全体ではなく「閉塞隅角緑内障の患者」に限定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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。本剤投与前に患者(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「ストラテラ適正使用ガイド」の内容の説明をすること。

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($p=0.016$)²⁷⁾、注意を喚起するために設定した。一方、外国で実施された成人期 AD/HD 患者を対象とした臨床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 0.2%(2/1307 例)、プラセボ投与群 0.1%(1/1174 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 1.38(95%信頼区間 0.27~6.98)であり、統計学的に有意な差は認められなかった($p=0.695$)。また本剤投与群とプラセボ群の自殺念慮の発現率の差*は 0.08(95%信頼区間-0.20~0.36)であり、統計学的に有意な差は認められなかった($p=0.568$)。なお、これらの試験において自殺による死亡例の報告はなかった。

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²⁸⁾。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²⁹⁾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³¹⁾。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³¹⁾。日本及び外国で実施された成人を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD 患者対象 9 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 0.35%(6/1697 例)、プラセボ投与群 0.26%(4/1560 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 1.38(95%信頼区間 0.39~4.88)であり、統計

学的に有意な差は認められなかったが、注意を喚起するために設定した。

8.5 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照。

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⁴⁵⁾⁻⁴⁸⁾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、めまい等が起こ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。

8.7 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 12. (1). 臨床使用に基づく情報」の項参照。

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 20 mmHg 以上、拡張期 15 mmHg 以上)又は心拍数増加(20 bpm 以上)が認められた²⁶⁾。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。心血管系障害については、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 12. (1). 臨床使用に基づく情報」の項参照。

外国自発報告において突然死が小児及び成人で報告されているが、突然死の症例の多くには、何らかの交絡因子が認められ、本剤との因果関係は明らかではない。しかし、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、も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。

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^{30, 36)}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パークンタイル*のベースライン値からの減少はおよそ 40 カ月頃にベースライン値まで回復した³⁶⁾。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 カ月又は 18 カ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 カ月及び 24 カ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³⁰⁾。

外国の臨床試験のデータベース(2009 年 12 月 31 日カットオフ)を用いた解析では、本剤を最大 7 年服用した小児期 AD/HD 患者について調査を行った。本剤を最低 5 年以上投与した症例(255 例)の平均体重パーセントイル(平均体重±標準偏差)は、ベースラインで 58.8±30.1 であり、投与開始から 12 カ月時点まで平均体重パーセントイルの減少が認められたが、投与 45 カ月時点で 58.9±30.0(平均値±標準偏差)とベースライン値まで回復した。また、本剤を最低 5 年服用した患者(245 例)における平均身長パーセントイル(平均値±標準偏差)は、投与開始から 21 カ月時点で最大の減少を示したが(45.7±30.7)、投与初期に認められたパーセントイルの減少は 0.5 程度と小さいものであった(ベースラインの平均身長パーセントイル 50.5±29.8)。

また、日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験において、体重及び身長パーセントイルの変化について、身長及び体重の減少に關与する可能性が考えられる有害事象である食欲減退關連(食欲減退及び食欲不振)有害事象の有無、消化器系(悪心、嘔吐、腹痛及び下痢)有害事象の有無により、部分集團解析を行った結果、消化器系有害事象、主に食欲減退關連有害事象の有無は、ある程度体重パーセントイル

及び身長パーセンタイルの減少に寄与する可能性があるものの、その影響はわずかであり、消化器系及び食欲減退関連の有害事象がない症例においても体重及び身長パーセンタイル値の減少が認められていることから、他の要因も影響していると考えられた。しかしながら、本剤の投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は減量又は投与の中断等を考慮すること。

* 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 50 kg でパーセンタイル値が 60 であった場合、50 kg 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²³⁾。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²⁴⁾。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²⁵⁾。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²⁵⁾、

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いない。

- 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 本剤の主たる薬理的な作用は、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 20 mmHg 以上、拡張期 15 mmHg 以上）又は心拍数増加（20 bpm 以上）が認められた²⁶⁾。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）

- 9.1.5 外国自発報告において脳血管発作が報告されているが、脳血管発作と本剤との間に直接的な因果関係は見出せなかった。しかし、症状を悪化又は再発させるおそれがあるため、脳血管障害又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。

- 9.1.6 国内及び外国臨床試験の結果から、本剤投与中、特に投与初期の段階で、少数の患者においてめまい又は起立性低血圧が発現する可能性があることが示されている。日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験において、浮動性めまい 2.5%（7/278 例）、体位性めまい 2.2%（6/278 例）が認められたが、起立性低血圧は認められなかった。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、浮動性めまい 9.7%（38/392 例）[日本人患者では 5.0%（14/278 例）]、体位性めまい 0.5%（2/392 例）[日本人患者では 0.7%（2/278 例）]、起立性低血圧 0.5%（2/392 例）[日本人患者では 0.4%（1/278 例）]が認められた。起立性低血圧の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

- 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。

- 9.1.8 日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験において、排尿困難 0.4%（1/278 例）、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、排尿困難 5.4%（21/392 例）[日本人患者では 6.5%（18/278 例）]、尿閉 0.8%（3/392 例）[日本人患者では 0.7%（2/278 例）]、排尿回数減少、尿路障害がそれぞれ 0.3%（1/392 例）[日本人患者ではそれぞれ 0.4%（1/278 例）]が報告されている。また、外国で実施

された成人期 AD/HD 患者を対象とした試験において、尿閉の発現率は本剤投与群 1.7%(9/540 例)、プラセボ群 0%(0/402 例)及び排尿躊躇の発現率が本剤投与群 5.6%(30/540 例)、プラセボ群 0.5%(2/402 例)であった。本剤投与群において、2 例の被験者が尿閉のため試験を中止した。プラセボ群ではこのような中止例はなかった。排尿困難のある患者に本剤を投与する際は、排尿困難の症状を悪化させる恐れがあるので、慎重に投与すること。

9.1.9 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

(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)

血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能障害のある患者には慎重に投与すること。(「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)

末期腎不全の患者における本剤単回投与時の忍容性は良好であったが、末期腎不全の患者における長期連続投与時の十分な安全性データは得られておらず、また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]

(解説)

血中濃度が上昇するおそれがあるので、肝機能障害のある患者には慎重に投与すること。(「V. 3. 用法及び用量」及び「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)

(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。

(解説)

妊娠ラットに 50 mg/kg の ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与した結果、アトモキセチン又はその代謝物が胎盤を通過し、胎児曝露をもたらすことが示されている。

動物(ラット、ウサギ)を対象とした毒性試験の結果、アトモキセチンの胎児に対する直接的な有害作用は認められていないが、ヒトにおいて妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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。

(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)

授乳中ラットに 50 mg/kg の ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩を単回経口投与した結果、アトモキセチン又はその代謝物の乳汁中への移行が認められている。

ヒトにおいて、乳児が母乳を介してアトモキ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、アトモキ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]

(解説)

6 歳未満の AD/HD 患者を対象とした国内及び外国臨床試験は実施していないため、有効性及び安全性が確立していないことから設定した。

(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)

高齢者を対象とした国内臨床試験は実施されていないことから、高齢者での有効性、安全性は確立されていない。なお、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]

(解説)

「VII. 10. (5) CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響(カプセル)」の項参照

(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。

脳内モノアミン濃度に影響を及ぼす他の薬剤と MAO 阻害剤を併用した場合、重篤で時には致死的な反応(高熱、硬直、ミオクローヌス、バイタルサインの急激な変動を伴う自律神経不安定、譫妄や昏睡に至る極度の興奮など精神状態の変化)が報告されている。

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。

(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)

- (1) 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)、β-受容体刺激剤(サルブタモール硫酸塩を除く)

薬物相互作用試験において、 β -受容体刺激剤であるサルブタモールの血行力学的作用に対する本剤の増強効果を検討した。その結果、本剤とサルブタモールの静脈内投与を併用した場合、薬理作用から予想されたように心拍数及び収縮期血圧の上昇が認められた。一方、本剤と吸入サルブタモールを併用した場合、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。したがって、サルブタモール硫酸塩（静脈内投与等の全身投与。吸入投与を除く）もしくは他の β -受容体刺激剤を併用する場合は、注意して投与すること。

(2) CYP2D6 阻害剤（パロキセチン塩酸塩水和物等）

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照。

本剤は、主に薬物代謝酵素である CYP2D6 によって代謝される。

CYP2D6 EM の外国人健康成人において、本剤と CYP2D6 阻害剤であるパロキセチンを併用投与した結果、定常状態におけるアトモキセチンの C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均値は、本剤の単剤投与時と比較してそれぞれ 3.5 倍及び 6.5 倍上昇し、 $T_{1/2}$ は 2.6 倍延長した。また、パロキセチンとの併用投与によって、起立時の心拍数変化量の増加が認められた（起立時の心拍数変化量：パロキセチンとの併用投与 32.3 bpm、本剤の単剤投与 19.3 bpm）¹⁹⁾。

なお、パロキセチン併用投与時に得られた血中濃度は、CYP2D6 PM の外国人健康成人に本剤を単剤投与した時の血中濃度と同程度に上昇していた。

また、CYP2D6 EM 外国人健康成人において、本剤と CYP2D6 阻害剤であるフルオキセチン（国内未承認）を併用時、血漿中アトモキセチン濃度が上昇した。アトモキセチンに関連した有害事象発生頻度は投与を続けると減少する傾向が認められた。

本剤と CYP2D6 阻害剤を併用投与した場合、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。強力な CYP2D6 阻害剤（パロキセチン、キニジン等）を併用する場合、目安として以下のように投与量を調整することを推奨する。

本剤を 0.5 mg/kg/日から開始し、4 週間後に症状が改善されず初回用量に忍容性がみられた場合のみ、通常維持用量の 1.2 mg/kg/日まで増量する。

(3) 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）

そのため、昇圧作用を有する薬剤を併用した場合、これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。

(4) 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

副作用分類	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。

(解説)

国内外における小児及び青少年を対象とした臨床試験の併合解析より、CYP2D6 活性欠損 (PM: Poor Metabolizer) 患者において、2%以上かつ CYP2D6 通常活性 (EM: Extensive Metabolizer) 患者に比べ統計学的有意差を持って多く認められた事象は、体重減少、便秘、不眠症、うつ病、振戦、中期不眠症、失神、結膜炎、早朝覚醒、散瞳、鎮静であった。国内外における成人を対象とした臨床試験の併合解析より、CYP2D6 PM 患者において、2%以上かつ CYP2D6 EM 患者に比べ統計学的有意差を持って多く認められた事象は、霧視、口内乾燥、便秘、びくびく感、食欲減退、振戦、不眠症、睡眠障害、中期不眠症、早朝覚醒型不眠症、尿閉、勃起不全、射精障害、多汗症、末梢冷感であった。

◆副作用頻度一覧表等

(1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表日本人及びアジア人の AD/HD 患者を対象とした臨床試験で認められたすべての副作用
(MedDRA Version 14.1)

副作用の種類	小児期 AD/HD	成人期 AD/HD		合計 (670 例)
	日本人 (278 例)	日本人全体 (278 例)	アジア人全体 (392 例)	
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
1 件以上の副作用が認められた症例数	209(75.2)	226(81.3)	315(80.4)	524(78.2)
胃腸障害	91(32.7)	183(65.8)	237(60.5)	328(49.0)
悪心	27(9.7)	149(53.6)	184(46.9)	211(31.5)
嘔吐	23(8.3)	20(7.2)	29(7.4)	52(7.8)
便秘	18(6.5)	28(10.1)	34(8.7)	52(7.8)
腹痛	34(12.2)	1(0.4)	1(0.3)	35(5.2)
口内乾燥	0(0.0)	11(4.0)	30(7.7)	30(4.5)
下痢	21(7.6)	4(1.4)	5(1.3)	26(3.9)
腹部不快感	7(2.5)	14(5.0)	16(4.1)	23(3.4)
消化不良	1(0.4)	8(2.9)	16(4.1)	17(2.5)
上腹部痛	5(1.8)	6(2.2)	7(1.8)	12(1.8)
口内炎	7(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	7(1.0)
口唇炎	2(0.7)	1(0.4)	1(0.3)	3(0.4)
歯痛	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
胃炎	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
痔核	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
腹部膨満	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	2(0.3)
口唇腫脹	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
齲歯	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
肛門出血	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
呼気臭	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
歯肉出血	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
食道不快感	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
食道炎	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
神経系障害	100(36.0)	86(30.9)	143(36.5)	243(36.3)
傾眠	39(14.0)	37(13.3)	65(16.6)	104(15.5)
頭痛	62(22.3)	30(10.8)	41(10.5)	103(15.4)
浮動性めまい	7(2.5)	14(5.0)	38(9.7)	45(6.7)
体位性めまい	6(2.2)	2(0.7)	2(0.5)	8(1.2)
味覚異常	0(0.0)	5(1.8)	7(1.8)	7(1.0)
感覚鈍麻	0(0.0)	5(1.8)	6(1.5)	6(0.9)
振戦	1(0.4)	3(1.1)	4(1.0)	5(0.7)
睡眠の質低下	3(1.1)	0(0.0)	2(0.5)	5(0.7)
錯感覚	0(0.0)	0(0.0)	3(0.8)	3(0.4)
鎮静	0(0.0)	1(0.4)	3(0.8)	3(0.4)
頭部不快感	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
精神的機能障害	0(0.0)	1(0.4)	2(0.5)	2(0.3)
感覚障害	1(0.4)	0(0.0)	1(0.3)	2(0.3)

表 日本人及びアジア人の AD/HD 患者を対象とした臨床試験で認められたすべての副作用(続き)

副作用の種類	小児期 AD/HD	成人期 AD/HD		合計 (670 例) 発現例数 (%)
	日本人 (278 例)	日本人全体 (278 例)	アジア人全体 (392 例)	
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	
アカシジア	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
灼熱感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
注意力障害	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
知覚過敏	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
片頭痛	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
嗅覚錯誤	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
刺激反応遅滞	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
失神	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	48(17.3)	85(30.6)	114(29.1)	162(24.2)
口渇	3(1.1)	52(18.7)	54(13.8)	57(8.5)
倦怠感	15(5.4)	15(5.4)	15(3.8)	30(4.5)
疲労	0(0.0)	10(3.6)	23(5.9)	23(3.4)
易刺激性	9(3.2)	5(1.8)	11(2.8)	20(3.0)
発熱	14(5.0)	2(0.7)	2(0.5)	16(2.4)
悪寒	1(0.4)	9(3.2)	10(2.6)	11(1.6)
無力症	0(0.0)	1(0.4)	10(2.6)	10(1.5)
胸痛	7(2.5)	1(0.4)	1(0.3)	8(1.2)
胸部不快感	3(1.1)	1(0.4)	3(0.8)	6(0.9)
異常感	1(0.4)	3(1.1)	3(0.8)	4(0.6)
熱感	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	2(0.3)
冷感	0(0.0)	1(0.4)	2(0.5)	2(0.3)
インフルエンザ様疾患	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
疼痛	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
空腹	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
異物感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
予想外の治療反応	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
代謝および栄養障害	52(18.7)	47(16.9)	83(21.2)	135(20.1)
食欲減退	51(18.3)	47(16.9)	82(20.9)	133(19.9)
低血糖症	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
食欲亢進	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
精神障害	60(21.6)	28(10.1)	50(12.8)	110(16.4)
不眠症	11(4.0)	4(1.4)	12(3.1)	23(3.4)
睡眠障害	6(2.2)	4(1.4)	9(2.3)	15(2.2)
初期不眠症	8(2.9)	1(0.4)	3(0.8)	11(1.6)
不快気分	8(2.9)	1(0.4)	2(0.5)	10(1.5)
中期不眠症	3(1.1)	5(1.8)	6(1.5)	9(1.3)
攻撃性	5(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	5(0.7)
悪夢	2(0.7)	3(1.1)	3(0.8)	5(0.7)
リビドー減退	0(0.0)	4(1.4)	5(1.3)	5(0.7)
抑うつ症状	0(0.0)	4(1.4)	4(1.0)	4(0.6)
自殺念慮	2(0.7)	2(0.7)	2(0.5)	4(0.6)
早朝覚醒型不眠症	2(0.7)	1(0.4)	2(0.5)	4(0.6)

表 日本人及びアジア人の AD/HD 患者を対象とした臨床試験で認められたすべての副作用(続き)

副作用の種類	小児期 AD/HD	成人期 AD/HD		合計 (670 例) 発現例数(%)
	日本人 (278 例)	日本人全体 (278 例)	アジア人全体 (392 例)	
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	
チック	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
異常な夢	0(0.0)	1(0.4)	3(0.8)	3(0.4)
怒り	2(0.7)	1(0.4)	1(0.3)	3(0.4)
神経過敏	0(0.0)	2(0.7)	3(0.8)	3(0.4)
抜毛癖	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
激越	0(0.0)	0(0.0)	2(0.5)	2(0.3)
不安	0(0.0)	0(0.0)	2(0.5)	2(0.3)
感情不安定	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
陰気	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
強迫性障害	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
抑うつ気分	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
うつ病	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
故意の自傷行為	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
睡眠時驚愕	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
無為	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
感情障害	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
活動性低下	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
譫妄	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
解離性障害	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
ディスフェミア	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
情動障害	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
多幸気分	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
触覚性幻覚	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
敵意	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
衝動行為	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
気分変化	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
睡眠時随伴症	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
落ち着きのなさ	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
統合失調症	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
自尊心低下	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
身体表現性心血管系障害	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
自殺企図	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
臨床検査	34(12.2)	45(16.2)	50(12.8)	84(12.5)
体重減少	13(4.7)	20(7.2)	25(6.4)	38(5.7)
血圧上昇	4(1.4)	6(2.2)	6(1.5)	10(1.5)
心拍数増加	0(0.0)	8(2.9)	8(2.0)	8(1.2)
心電図QT延長	2(0.7)	3(1.1)	3(0.8)	5(0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	2(0.7)	2(0.5)	4(0.6)
尿中蛋白陽性	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
白血球数減少	0(0.0)	3(1.1)	3(0.8)	3(0.4)
体重増加	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	2(0.3)

表 日本人及びアジア人の AD/HD 患者を対象とした臨床試験で認められたすべての副作用(続き)

副作用の種類	小児期 AD/HD	成人期 AD/HD		合計 (670 例) 発現例数 (%)
	日本人 (278 例)	日本人全体 (278 例)	アジア人全体 (392 例)	
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	
血中尿酸増加	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	2(0.3)
血中ビリルビン増加	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
好中球数減少	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
肝機能検査異常	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
血中コレステロール増加	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
血中ブドウ糖減少	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
血中リン増加	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
収縮期血圧上昇	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
尿中血陽性	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
心電図T波逆転	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
心電図異常	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
尿検査異常	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
心臓障害	17(6.1)	32(11.5)	44(11.2)	61(9.1)
動悸	6(2.2)	21(7.6)	32(8.2)	38(5.7)
頻脈	5(1.8)	12(4.3)	13(3.3)	18(2.7)
心室性期外収縮	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
洞性頻脈	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
不整脈	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
上室性不整脈	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
洞性不整脈	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
洞性徐脈	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	27(9.7)	19(6.8)	25(6.4)	52(7.8)
多汗症	1(0.4)	12(4.3)	16(4.1)	17(2.5)
そう痒症	8(2.9)	1(0.4)	1(0.3)	9(1.3)
湿疹	7(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	7(1.0)
発疹	6(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	6(0.9)
蕁麻疹	4(1.4)	1(0.4)	1(0.3)	5(0.7)
紅色汗疹	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
冷汗	0(0.0)	1(0.4)	3(0.8)	3(0.4)
接触性皮膚炎	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
皮膚炎	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
脱毛症	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
寝汗	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
脂漏性皮膚炎	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
乾癬様皮膚炎	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
薬疹	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
紅斑	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
爪の障害	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
皮膚変色	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)

表 日本人及びアジア人の AD/HD 患者を対象とした臨床試験で認められたすべての副作用(続き)

副作用の種類	小児期 AD/HD	成人期 AD/HD		合計 (670 例) 発現例数 (%)
	日本人 (278 例)	日本人全体 (278 例)	アジア人全体 (392 例)	
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	
皮膚不快感	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
皮膚亀裂	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
慢性蕁麻疹	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26(9.4)	9(3.2)	9(2.3)	35(5.2)
鼻出血	10(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	10(1.5)
咳嗽	7(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	7(1.0)
口腔咽頭不快感	0(0.0)	6(2.2)	6(1.5)	6(0.9)
鼻漏	5(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	5(0.7)
アレルギー性鼻炎	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
口腔咽頭痛	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
鼻閉	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
呼吸困難	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
過換気	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
上気道の炎症	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
息詰まり感	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
しゃっくり	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
鼻部不快感	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
くしゃみ	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
咽喉乾燥	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
湿性咳嗽	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
咽喉刺激感	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
感染症および寄生虫症	30(10.8)	3(1.1)	3(0.8)	33(4.9)
鼻咽頭炎	19(6.8)	0(0.0)	0(0.0)	19(2.8)
咽頭炎	4(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.6)
インフルエンザ	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
胃腸炎	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
ウイルス性胃腸炎	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
中耳炎	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	2(0.3)
外耳炎	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
鼻炎	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
膿痂疹	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
口腔ヘルペス	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
麦粒腫	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
β 溶血性レンサ球菌感染	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
手足口病	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
膀胱炎	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
急性中耳炎	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
感染性腸炎	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
ヘルパンギーナ	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
急性扁桃炎	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
カンピロバクター腸感染	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
憩室炎	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)

表 日本人及びアジア人の AD/HD 患者を対象とした臨床試験で認められたすべての副作用(続き)

副作用の種類	小児期 AD/HD	成人期 AD/HD		合計 (670 例) 発現例数 (%)
	日本人 (278 例)	日本人全体 (278 例)	アジア人全体 (392 例)	
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	
帯状疱疹	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
腎および尿路障害	6(2.2)	22(7.9)	26(6.6)	32(4.8)
排尿困難	1(0.4)	18(6.5)	21(5.4)	22(3.3)
尿閉	0(0.0)	2(0.7)	3(0.8)	3(0.4)
蛋白尿	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
頻尿	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
遺尿	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
血尿	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
排尿回数減少	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
尿路障害	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
生殖系および乳房障害	6(2.2)	17(6.1)	19(4.8)	25(3.7)
勃起不全*	0(0.0)	10(7.4)	11(5.7)	11(2.6)
不規則月経**	1(2.4)	1(0.7)	1(0.5)	2(0.8)
射精障害*	0(0.0)	2(1.5)	2(1.0)	2(0.5)
自発陰茎勃起*	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.5)
月経困難症**	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
月経遅延**	0(0.0)	1(0.7)	1(0.5)	1(0.4)
陰部そう痒症	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
性機能不全	0(0.0)	2(0.7)	2(0.5)	2(0.3)
良性前立腺肥大症*	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.2)
前立腺炎*	0(0.0)	1(0.7)	1(0.5)	1(0.2)
精液漏*	0(0.0)	1(0.7)	1(0.5)	1(0.2)
生殖器痛	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
血管障害	4(1.4)	15(5.4)	17(4.3)	21(3.1)
ほてり	2(0.7)	11(4.0)	11(2.8)	13(1.9)
高血圧	1(0.4)	1(0.4)	2(0.5)	3(0.4)
末梢冷感	0(0.0)	3(1.1)	3(0.8)	3(0.4)
起立性低血圧	0(0.0)	1(0.4)	2(0.5)	2(0.3)
充血	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	10(3.6)	3(1.1)	6(1.5)	16(2.4)
背部痛	2(0.7)	1(0.4)	1(0.3)	3(0.4)
関節痛	2(0.7)	1(0.4)	1(0.3)	3(0.4)
四肢痛	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
筋肉痛	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
四肢不快感	0(0.0)	1(0.4)	2(0.5)	2(0.3)
筋骨格痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
側腹部痛	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
成長遅延	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
筋痙縮	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
筋力低下	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
耳および迷路障害	3(1.1)	12(4.3)	12(3.1)	15(2.2)
回転性めまい	1(0.4)	6(2.2)	6(1.5)	7(1.0)

表 日本人及びアジア人の AD/HD 患者を対象とした臨床試験で認められたすべての副作用(続き)

副作用の種類	小児期 AD/HD	成人期 AD/HD		合計 (670 例) 発現例数(%)
	日本人 (278 例)	日本人全体 (278 例)	アジア人全体 (392 例)	
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	
耳鳴	1(0.4)	5(1.8)	5(1.3)	6(0.9)
乗物酔い	2(0.7)	1(0.4)	1(0.3)	3(0.4)
眼障害	14(5.0)	1(0.4)	1(0.3)	15(2.2)
眼そう痒症	6(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	6(0.9)
アレルギー性結膜炎	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.4)
結膜炎	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
複視	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
眼瞼痙攣	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
瞬目過多	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
眼瞼浮腫	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
羞明	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
霧視	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	4(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.6)
挫傷	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
擦過傷	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
節足動物刺傷	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
創傷	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
裂傷	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
熱傷	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
熱中症	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
肝胆道系障害	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
肝機能異常	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
血液およびリンパ系障害	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
リンパ節症	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
内分泌障害	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
甲状腺炎	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
甲状腺腺腫	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
社会環境	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)
汚染	0(0.0)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.1)

小児期 AD/HD の臨床試験は 1 日 2 回、成人期 AD/HD の臨床試験は 1 日 1 回で投与を行った

*は男性特有の事象のため男性の例数を分母とした

(n=237: 小児期 AD/HD, n=135: 成人期 AD/HD 日本人, n=194: 成人期 AD/HD アジア人全体, n=431: 合計)

**は女性特有の事象のため女性の例数を分母とした

(n=41: 小児期 AD/HD, n=143: 成人期 AD/HD 日本人, n=198: 成人期 AD/HD アジア人全体, N=239: 合計)

表 小児期 AD/HD 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用・感染症⁵²⁾ (MedDRA Version 18.0)

項目	特定使用成績調査(例数)
① 調査症例数	1,732
② 副作用等の発現症例数	374
③ 副作用等の発現件数	535
④ 副作用等の発現症例率(②/①×100)	21.59%
副作用等の種類	発現症例数(%)
感染症および寄生虫症	3(0.17)
胃腸炎	1(0.06)
感染	1(0.06)
インフルエンザ	1(0.06)
鼻咽頭炎	1(0.06)
代謝および栄養障害	121(6.99)
過食	1(0.06)
食欲亢進	3(0.17)
体重増加不良	5(0.29)
食欲障害	1(0.06)
食欲減退	114(6.58)
精神障害	101(5.83)
攻撃性	16(0.92)
激越	13(0.75)
怒り	1(0.06)
不安	3(0.17)
注意欠陥多動性障害	3(0.17)
うつ病	2(0.12)
摂食障害	1(0.06)
幻聴	1(0.06)
衝動行為	2(0.12)
初期不眠症	1(0.06)
不眠症	12(0.69)
故意の自傷行為	2(0.12)
易刺激性	25(1.44)
気力低下	1(0.06)
言葉もれ	1(0.06)
気分変化	3(0.17)
パニック発作	1(0.06)
パニック反応	2(0.12)
落ち着きのなさ	1(0.06)
登校拒否	1(0.06)
睡眠障害	4(0.23)
チック	10(0.58)
無為	1(0.06)
抑うつ症状	2(0.12)
感情不安定	6(0.35)
退行行動	1(0.06)
反抗挑戦性障害	1(0.06)
爪咬癖	1(0.06)
社会的行為障害	2(0.12)

表 小児期 AD/HD 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用・感染症(続き)

副作用等の種類	発現症例数(%)
異常行動	4(0.23)
精神症状	1(0.06)
適応障害	1(0.06)
自閉症スペクトラム障害	1(0.06)
早朝覚醒型不眠症	1(0.06)
自己恐怖症	1(0.06)
神経系障害	129(7.45)
注意力障害	1(0.06)
浮動性めまい	4(0.23)
味覚異常	1(0.06)
てんかん	2(0.12)
頭痛	51(2.94)
運動過多	2(0.12)
感覚鈍麻	2(0.12)
意識消失	1(0.06)
片頭痛	1(0.06)
運動障害	1(0.06)
鎮静	1(0.06)
傾眠	69(3.98)
振戦	1(0.06)
血管性頭痛	1(0.06)
睡眠の質低下	1(0.06)
起立不耐性	1(0.06)
耳および迷路障害	4(0.23)
聴覚過敏	1(0.06)
乗物酔い	2(0.12)
聴力低下	1(0.06)
心臓障害	11(0.64)
動悸	2(0.12)
洞性頻脈	1(0.06)
頻脈	8(0.46)
血管障害	2(0.12)
高血圧	2(0.12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.12)
睡眠時無呼吸症候群	1(0.06)
上気道の炎症	1(0.06)
胃腸障害	54(3.12)
腹部不快感	4(0.23)
腹痛	15(0.87)
便秘	5(0.29)
下痢	6(0.35)
崮径ヘルニア	1(0.06)
悪心	23(1.33)
嘔吐	5(0.29)
アセトン血性嘔吐症	2(0.12)

表 小児期 AD/HD 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用・感染症(続き)

副作用等の種類	発現症例数(%)
肝胆道系障害	2(0.12)
肝機能異常	2(0.12)
脂肪肝	1(0.06)
皮膚および皮下組織障害	11(0.64)
脱毛症	1(0.06)
湿疹	1(0.06)
そう痒症	2(0.12)
発疹	1(0.06)
蕁麻疹	6(0.35)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.06)
成長遅延	1(0.06)
腎および尿路障害	1(0.06)
頻尿	1(0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(0.40)
胸部不快感	1(0.06)
胸痛	1(0.06)
活動性低下	1(0.06)
異常感	2(0.12)
倦怠感	1(0.06)
口渇	1(0.06)
臨床検査	31(1.79)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.06)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.06)
血中抗利尿ホルモン増加	1(0.06)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.06)
心拍数増加	1(0.06)
体重減少	25(1.44)
体重増加	3(0.17)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.06)
骨折	1(0.06)
社会環境	1(0.06)
万引き	1(0.06)

表 成人期 AD/HD 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用・感染症⁵³⁾ (MedDRA Version 19.0)

項目	特定使用成績調査の累計(例数)
① 調査症例数	607
② 副作用等の発現症例数	103
③ 副作用等の発現件数	149
④ 副作用等の発現症例率(②/①×100)	16.97
副作用等の種類	発現症例数(%)
感染症および寄生虫症	1(0.16)
鼻咽頭炎	1(0.16)
代謝および栄養障害	5(0.82)
高ナトリウム血症	1(0.16)
食欲減退	4(0.66)
精神障害	23(3.79)
激越	1(0.16)
怒り	1(0.16)
不安	2(0.33)
うつ病	1(0.16)
幻覚	1(0.16)
初期不眠症	2(0.33)
不眠症	7(1.15)
易刺激性	3(0.49)
中期不眠症	2(0.33)
気分変化	1(0.16)
落ち着きのなさ	1(0.16)
睡眠障害	1(0.16)
チック	1(0.16)
無為	1(0.16)
神経系障害	25(4.12)
浮動性めまい	8(1.32)
頭痛	9(1.48)
感覚鈍麻	1(0.16)
精神運動亢進	1(0.16)
睡眠期リズム障害	1(0.16)
傾眠	11(1.81)
心臓障害	12(1.98)
動悸	3(0.49)
洞性不整脈	3(0.49)
上室性期外収縮	1(0.16)
頻脈	5(0.82)
血管障害	5(0.82)
高血圧	3(0.49)
低血圧	1(0.16)
収縮期高血圧	1(0.16)

表 成人期 AD/HD 患者を対象とした特定使用成績調査における副作用・感染症(続き)

副作用等の種類	発現症例数(%)
胃腸障害	36(5.93)
腹部不快感	2(0.33)
腹痛	1(0.16)
上腹部痛	3(0.49)
便秘	4(0.66)
胃食道逆流性疾患	1(0.16)
悪心	28(4.61)
嘔吐	1(0.16)
肝胆道系障害	2(0.33)
肝機能異常	2(0.33)
皮膚および皮下組織障害	1(0.16)
蕁麻疹	1(0.16)
筋骨格系および結合組織障害	2(0.33)
筋固縮	1(0.16)
筋攣縮	1(0.16)
腎および尿路障害	2(0.33)
尿閉	2(0.33)
生殖系および乳房障害	1(0.16)
射精不能	1(0.16)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(0.99)
口渇	6(0.99)
臨床検査	13(2.14)
血圧低下	1(0.16)
拡張期血圧低下	3(0.49)
拡張期血圧上昇	1(0.16)
血圧上昇	4(0.66)
心拍数増加	4(0.66)
体重減少	2(0.33)
白血球数増加	1(0.16)

(2) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表 小児期 AD/HD 患者及び成人期 AD/HD 患者において
発現状況に差異が認められた副作用(MedDRA Version 14.0)

副作用の種類	小児期 AD/HD		成人期 AD/HD	
	アトモキセチン 群 (183 例)	プラセボ群 (62 例)	アトモキセチン 群 (193 例)	プラセボ群 (195 例)
1 件以上の副作用が認められた症例数	93 (50.8)	19 (30.6)	142 (73.6)	57 (29.2)
悪心*	13 (7.1)	3 (4.8)	78 (40.4)	7 (3.6)
食欲減退*	27 (14.8)	2 (3.2)	44 (22.8)	2 (1.0)
口内乾燥**	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (10.4)	5 (2.6)

小児期 AD/HD の臨床試験は 1 日 2 回、成人期 AD/HD の臨床試験は 1 日 1 回で投与を行った

*Breslow-Day 検定により小児・成人期間で統計学的に有意であり、かつ小児期又は成人期における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に発現が高かった事象

**Breslow-Day 検定結果が算出されず、小児期又は成人期のアトモキセチン群で発現率が 10%以上で、かつ小児期又は成人期における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に発現が高かった事象

表 日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験における用量別の副作用(MedDRA/J Version 9.1)

副作用の種類	プラセボ群 (62 例)	アトモキセチン群			
		0.5 mg/kg/日 (62 例)	1.2 mg/kg/日 (60 例)	1.8 mg/kg/日 (61 例)	全体 (183 例)
1 件以上の副作用が認められた症例数	19(30.6)	25(40.3)	35(58.3)	32(52.5)	92(50.3)
神経系障害	5(8.1)	9(14.5)	15(25.0)	15(24.6)	39(21.3)
頭痛	3(4.8)	5(8.1)	8(13.3)	8(13.1)	21(11.5)
傾眠	3(4.8)	3(4.8)	6(10.0)	8(13.1)	17(9.3)
浮動性めまい	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
体位性めまい	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
錯感覚	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	7(11.3)	13(21.0)	14(23.3)	10(16.4)	37(20.2)
悪心	3(4.8)	4(6.5)	5(8.3)	4(6.6)	13(7.1)
腹痛	2(3.2)	4(6.5)	3(5.0)	1(1.6)	8(4.4)
嘔吐	0(0.0)	1(1.6)	4(6.7)	3(4.9)	8(4.4)
便秘	0(0.0)	4(6.5)	0(0.0)	1(1.6)	5(2.7)
下痢	1(1.6)	1(1.6)	2(3.3)	2(3.3)	5(2.7)
上腹部痛	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	1(1.6)	3(1.6)
腹部不快感	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口唇炎	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
消化不良	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
口内炎	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
歯痛	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
流涎過多	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝及び栄養障害	2(3.2)	5(8.1)	8(13.3)	12(19.7)	25(13.7)
食欲減退	2(3.2)	3(4.8)	6(10.0)	12(19.7)	21(11.5)
食欲不振	0(0.0)	2(3.2)	2(3.3)	0(0.0)	4(2.2)
精神障害	2(3.2)	8(12.9)	4(6.7)	9(14.8)	21(11.5)
不眠症	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.9)	4(2.2)
攻撃性	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
怒り	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
不快気分	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	2(1.1)
早朝覚醒	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(1.1)
初期不眠症	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)
チック	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(1.1)

表 日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験における用量別の副作用(続き)

副作用の種類	プラセボ群 (62例)	アトモセチン群			
		0.5 mg/kg/日 (62例)	1.2 mg/kg/日 (60例)	1.8 mg/kg/日 (61例)	全体 (183例)
		発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
感情不安定	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
譫妄	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
多幸気分	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
敵意	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
故意の自傷行為	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
中期不眠症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
不機嫌	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
悪夢	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
睡眠障害	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
自殺念慮	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
気分変動	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身障害及び投与局所様態	3(4.8)	4(6.5)	4(6.7)	5(8.2)	13(7.1)
発熱	1(1.6)	2(3.2)	2(3.3)	1(1.6)	5(2.7)
易刺激性	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	3(4.9)	4(2.2)
倦怠感	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	0(0.0)	3(1.6)
胸部不快感	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
悪寒	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
熱感	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
口渇	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
疲労	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚及び皮下組織障害	4(6.5)	4(6.5)	4(6.7)	3(4.9)	11(6.0)
そう痒症	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	2(3.3)	5(2.7)
湿疹	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
発疹	1(1.6)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	2(1.1)
蕁麻疹	1(1.6)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.1)
皮膚炎	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
紅斑	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
紅色汗疹	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性蕁麻疹	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症及び寄生虫症	3(4.8)	4(6.5)	3(5.0)	2(3.3)	9(4.9)
鼻咽頭炎	1(1.6)	2(3.2)	1(1.7)	2(3.3)	5(2.7)
カンピロバクター腸感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
感染性腸炎	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルパンギーナ	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
ヘルペス性歯肉口内炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
インフルエンザ	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
鼻炎	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
麦粒腫	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	1(1.6)	2(3.2)	4(6.7)	3(4.9)	9(4.9)
体重減少	0(0.0)	1(1.6)	2(3.3)	3(4.9)	6(3.3)
血中リン増加	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
心電図QT補正間隔延長	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
尿検査異常	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
尿中赤血球陽性	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0(0.0)	3(4.8)	1(1.7)	4(6.6)	8(4.4)
鼻漏	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	1(1.6)	3(1.6)
鼻出血	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	2(1.1)
咳嗽	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
過換気	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
アレルギー性鼻炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)

表 日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験における用量別の副作用(続き)

副作用の種類	プラセボ群 (62例)	アトモキセチン群			
		0.5 mg/kg/日 (62例)	1.2 mg/kg/日 (60例)	1.8 mg/kg/日 (61例)	全体 (183例)
		発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
くしゃみ	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
心臓障害	0(0.0)	3(4.8)	1(1.7)	0(0.0)	4(2.2)
動悸	0(0.0)	2(3.2)	1(1.7)	0(0.0)	3(1.6)
頻脈	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
眼障害	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	2(3.3)	4(2.2)
アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
複視	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
眼瞼浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
羞明	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
傷害、中毒及び処置合併症	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	1(1.6)	3(1.6)
挫傷	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
擦過傷	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
裂傷	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
熱傷	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
創傷	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
耳及び迷路障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
乗物酔い	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(0.5)
血管障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
ほてり	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.6)	2(1.1)
腎及び尿路障害	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
遺尿	1(1.6)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
生殖系及び乳房障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)
自発陰茎勃起	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	1(0.5)

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)

13.1 外国自発報告の内容から、本剤の急性又は長期的な過量投与に伴う最も一般的な症状は、軽度から中等度の傾眠、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の交感神経興奮に付随する症状であった。なお、本剤の過量投与によって痙攣発作、QT 延長を発現した症例も報告されている。また、本剤及び他剤を同時に急性過量投与した場合には、死亡例も報告され

ている。

- 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

カプセル

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。

(解説)

14.1.1 平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号、平成 8 年 4 月 18 日付 日薬連発第 304 号による業界申し合わせの統一文面より記載した。

14.1.2 「Ⅸ. 2. 毒性試験」の項参照。ウサギを用いた眼刺激性試験において、アトモキセチン塩酸塩 50 mg を片眼に単回点眼した結果、重度で非可逆性の眼障害(角膜混濁、高度虹彩炎、結膜炎)が点眼 1 時間以内に発現している。

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。

内用液

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

内服用にのみ使用させること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 本剤を希釈しないこと。本剤は瓶包装品のまま交付すること。やむを得ず本剤を小分けする場合は、本剤の専用容器を使用すること。また、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、本剤に添付されている使用説明書を渡し、服用方法を指導すること。

14.2.2 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

14.2.3 眼球刺激性があるため、内用液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。

(解説)

- 14.2.1 本剤は小児の誤飲を防ぐため、キャップを下に押し回して開けるチャイルドレジスタンス構造、かつ製品の安定性保持のため、褐色ガラス瓶製の容器を採用している。また、服用量を正確に計量するため、専用の投与補助具が同梱されている。そのため、原則として瓶包装品のまま交付すること。本剤を患者(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)に交付する際、使用説明書をよく読み、同梱されている投与補助具等を使用して薬液を正確に量り服用するよう指導すること。やむを得ず本剤を小分けして交付する場合は、本剤の専用容器のみを小分け用容器として使用し、添付の投与補助具を使用して計量するよう指導すること。なお、本剤は希釈時の安定性を確認しておらず、希釈せず原液のまま交付すること。
- 14.2.2 平成 25 年 1 月 4 日付 薬食総発 0104 第 4 号、薬食安発 0104 第 3 号「医薬品等の誤飲防止対策の徹底について」により「事業者等は小児のいたずらや誤使用により事故が生じないような対策を施した製品開発に努めること」が求められている。本剤は「小児が飲みやすいように味付けしてある」薬剤であることから、記載した。
- 14.2.3 「Ⅷ. 11. 適用上の注意」カプセルの 14.1.2 の項参照。

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]

(解説)

- 15.1.1 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。
- 15.1.2 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

(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キセチン 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 以上で精巣上体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、第二性徴に対する影響を調べた臨床試験ではアトモキ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キ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(1.8 mg/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、アトモキ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。

(解説)

15.2.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

15.2.1 10 日齢の幼若ラットにアトモキセチン塩酸塩(1、10 及び 50 mg/kg/日)を反復投与した結果、1 mg/kg 以上で性成熟(膣開口及び包皮分離の発現日)のわずかな遅延(1.3~2.6 日)が認められた。しかし、最終的にすべてのラットが性成熟に達し、膣及び包皮/陰茎亀頭の形成異常は認められず、性周期や生殖器官に対する形態学的異常も観察されなかった。また、精巣上体尾部の重量は 10 及び 50 mg/kg 群でそれぞれ 14%及び 25%低下し、精巣上体尾部の総精子数は 10 及び 50 mg/kg 群でそれぞれ 13%及び 24%減少した。しかし、性的発育期及び交配期間を通してアトモキセチン塩酸塩を投与した結果、生殖能、受胎能ともに変化は認められなかった³²⁾。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(1.8 mg/kg)の AUC と比較すると 1 mg/kg では最大で 0.2 倍(EM)又は 0.02 倍(PM)、10 mg/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。

アトモキセチン塩酸塩の作用部位であるノルアドレナリン作動性神経は、ラットにおいて精子輸送過程及び春機発動に関与するとされている³³⁾。そのため、精巣上体への影響は、精子の成熟過程への影響ではなく、精巣上体での精子輸送を薬理的に促進した可能性が考えられるが、ヒトにおいて同様の作用が発現するかは不明である。

なお、外国の小児及び青少年患者を対象とした臨床試験において、第二性徴に対する影響を評価した結果、本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されていない。

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

自律神経系、心血管系、中枢神経系、呼吸器系、腎・泌尿器系、胃腸管系及び免疫機能に対する作用を検討し、下表の結果が得られた。

	動物種/系統	投与方法	投与量 ^a 又は濃度	性別及び動物数/群	特記すべき所見
自律神経系	回腸及び心房 (モルモット)	<i>in vitro</i>	アゴニスト作用: $10^{-9} \sim 10^{-6}$ M、 拮抗作用: 10^{-6} M	回腸:雄2 例、 心房:雄 16 例	アゴニスト作用も拮抗作用(回腸:アセチルコリン収縮、心房:イソプレテレンール収縮)も示さず。
	気管 (モルモット)	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 10^{-4}$ M	雄 13 例	アトモキセチン塩酸塩の抗コリン作用はデシプラミンの作用より 16 倍弱かった
	回腸/気管/ 心房 (モルモット) 大動脈/子宮/ 輸精管(ラット) 空腸(ウサギ)	<i>in vitro</i>	アゴニスト作用: $10^{-8} \sim 10^{-5}$ M 拮抗作用: 10^{-5} M	モルモット: 雄 17 例 ラット:雄 10 例 雌 8 例 ウサギ:雄 3 例	・有意なアゴニスト作用なし(ただし、輸精管での NA 収縮を増強)。 ・拮抗作用:空腸の自律性収縮を抑制し、回腸でのカルバミルコリン及び KCl 収縮、大動脈での NA 及び KCl 収縮並びに子宮でのオキシトシン収縮を抑制した。
心血管系	プルキンエ線維 (イヌ)	<i>in vitro</i>	10^{-5} M	7 例	・活動電位の最大立ち上がり速度: 54% ↓ ・活動電位の振幅:12% ↓ ・95%再分極時の活動電位持続時間 幅:21% ↓
	クローン化ヒト Ikr チャネル (hERG)発現細胞	<i>in vitro</i>	アトモキセチン塩酸塩: $10^{-8} \sim 10^{-5}$ M N-デスメチル体: $8.8 \times 10^{-8} \sim 8.8 \times 10^{-5}$ M 4-ヒドロキシ体: $8.8 \times 10^{-8} \sim 2.64 \times 10^{-4}$ M	4 例	・アトモキセチン塩酸塩:IC ₅₀ 値 = 0.869µM ・N-デスメチル体:IC ₅₀ 値 = 5.71µM ・4-ヒドロキシ体:IC ₅₀ 値 = 20.0µM
	心筋細胞 (ヒト)	<i>in vitro</i>	Ca チャネル: $10^{-8} \sim 3 \times 10^{-5}$ M Na チャネル: $10^{-7} \sim 10^{-4}$ M	Ca:5 例 Na:6 例	・Ca チャネル:IC ₅₀ 値 = 1.93µM ・Na チャネル:IC ₅₀ 値 = 36.1µM
	イヌ	経口	0, 4, 8, 16 mg/kg	雄 4 例 雌 4 例	血圧、心拍数、心電図、一般症状、 体重、摂餌量に影響なし。
	幼若イヌ	経口	0, 4, 8, 16 mg/kg (1 カ月間反復投与)	雄 4 例 雌 4 例	・心拍数、心電図に影響なし。

	動物種/系統	投与方法	投与量 ^a 又は濃度	性別及び動物数/群	特記すべき所見
心血管系	麻酔イヌ	静脈内投与	アトモキセチン塩酸塩: 2, 4, 6, 8, 10 mg/kg アミトリプチリン: 2, 4, 6, 8, 10 mg/kg	雄2 例 雌2 例	・アトモキセチン塩酸塩: - 2~10 mg/kg: 心拍数軽度↑ - 6~10 mg/kg: QTc 間隔↑ (Bazett式) - 8~10 mg/kg: PR 間隔軽度↑ - 血圧、末梢血管抵抗、心拍出量、1 回拍出仕事係数、肺動脈圧、肺毛細管楔入圧及び肺血管抵抗に影響なし。 ・アミトリプチリン: 血圧↓、心拍数↑、PR 間隔↑、QRS 間隔↑、1 回拍出仕事係数↓ ・アトモキセチン塩酸塩及びアミトリプチリンの心拍数増加作用は、アトロピン及びプロプラノロールの前処理により消失した。 ・アミトリプチリンのPR 及びQRS 間隔延長作用は、アトロピン及びプロプラノロールの前処理により増強された。
中枢神経系	マウス	経口	<u>一般症状</u> 25, 50, 100, 200, 400 mg/kg <u>体重増加(17 時間の絶食後に給餌した際の体重増加)</u> 0, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg <u>アポモルフィン誘発体温低下</u> 0, 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg <u>痙攣閾値(PTZ及び電撃)</u> 0, 6.25, 18, 50 mg/kg <u>酢酸ライジング</u> 0, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg <u>ヘキソバルビタール睡眠時間</u> 0, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg	<u>一般症状</u> 雄3 例 <u>体重増加</u> 雄10 例 <u>体温低下</u> 雄10 例 <u>痙攣閾値</u> 雄15 例 <u>酢酸ライジング</u> 雄6 例 <u>睡眠時間</u> 雄10 例	<u>一般症状</u> ・≥50 mg/kg: 活動性↓、易刺激性↑、軽度四肢脱力、異常歩行、立毛、眼球突出 ・≥100 mg/kg: 散瞳、振戦(歩行中) ・400 mg/kg: 間代性痙攣、死亡 ・200 mg/kg 以下の投与時に観察された所見は投与2 日後にはすべて回復した。 <u>体重増加</u> ・≥6.25 mg/kg: 体重増加↓ アポモルフィン誘発体温低下 ・≥3.125 mg/kg: アポモルフィン誘発体温低下に拮抗 ・≥6.25 mg/kg: アトモキセチン塩酸塩単独投与で軽度体温↓ <u>痙攣閾値</u> ・50 mg/kg: 電撃痙攣閾値↑ ・PTZ 誘発痙攣に対する影響なし。 <u>酢酸ライジング</u> ・影響なし。 <u>ヘキソバルビタール睡眠時間</u> ・≥6.25 mg/kg: 用量依存的に睡眠時間を延長
	マウス	経口	0, 3, 10, 30mg/kg	雄 10 例	・自発運動量に影響せず。
	マウス	腹腔内	0, 5, 10, 25, 50, 100 mg/kg	雄 8 例	・≥10 mg/kg: 自発運動量↓ ・自発運動量を50%抑制する用量(ID ₅₀ 値)は28.6~34.8 mg/kgであった。 ・コカイン(20 mg/kg, i.p.) 誘発の自発運動量亢進を50%抑制する用量(AD ₅₀ 値)は39.1 mg/kg であった。 ・100 mg/kg: 死亡(1 匹)、横転、転倒、前進運動

	動物種/系統	投与方法	投与量 ^a 又は濃度	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系	ラット	経口	0, 1 ¹⁾ , 10, 50, 100 mg/kg 1) 受動回避試験のみ	雄 8 例 雌 8 例	・自発運動量、聴覚性驚愕反応、受動回避に及ぼす影響なし。 ・≥50 mg/kg: 活動性↓(雄)、体温↓(雌)
	ラット	経口	0, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 mg/kg	雄10~20 例 雌10~20 例	・≥175 mg/kg: 体温↓(雌) ・≥225 mg/kg: 活動性↓(雄)、弧発性のミオクロニー性攣縮 ・≥250 mg/kg: 活動性↓(雌) ・300 mg/kg: 死亡(雌 1 例)、一過性の体温↓(雄)
	扁桃核キンドリングラット	経口: アトモキセチン塩酸塩 皮下: N-デスメチル体	アトモキセチン塩酸塩: 0, 85 mg/kg N-デスメチル体: 0, 30 mg/kg	雄 8 例	・アトモキセチン塩酸塩及び N-デスメチル体はいずれも後発射誘発閾値、後発射持続時間又は発作スコアに有意な影響を及ぼさなかった。
呼吸器系	ラット	経口	0, 10, 50, 100 mg/kg	雄 10 例	呼吸数及び呼吸深度に影響なし。
	麻酔雑種イヌ	静脈内投与	2, 4, 6, 8, 10 mg/kg	雄 2 例 雌 2 例	・4~10 mg/kg: 軽度呼吸数↑ ・分時換気量、血液pH、血液ガスに影響なし。
腎・泌尿器系	ラット	経口	0, 2, 10, 50 mg/kg	雌 8 例で 3 試験	・≥10 mg/kg: 軽度な尿量及び電解質排泄↑ ・50 mg/kg: 軽度クレアチニン排泄↑
胃腸管系	マウス	経口	0, 10, 30, 100 mg/kg	雄 10 例	・10 mg/kg で炭末輸送率が低下したが、30 及び100 mg/kg では影響は認められなかった。
免疫機能	マウス	経口	0, 1.6, 3.1, 6.2, 12.5, 25 mg/kg (10日間反復投与) ヒツジ赤血球抗原を投与開始4日目に処置	雄 10 例	・抗ヘマグルチニン抗体量を指標とした評価において免疫抑制作用を示さず。

略語: ↑ = 増加、↓ = 減少、i.p. = 腹腔内投与、NA = ノルアドレナリン、PTZ = ペンチレンテトラゾール

^a 特にことわりがない限りアトモキセチン塩酸塩の単回投与

(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

経口投与時の半致死量(LD₅₀)は、ラットでは 190~203mg/kg、マウスでは 274~330 mg/kg あった。イヌでは、37.5 mg/kg の用量まで死亡は認められなかった。毒性学的所見としては、散瞳、瞳孔反射低下、流涎、嘔吐、嗜眠、下肢脱力、振戦、ミオクロニー性攣縮及び痙攣が観察されたが、生存例は 24~96 時間までに正常となった。

(2) 反復投与毒性試験

アトモキセチン塩酸塩を混餌投与又は強制経口投与した成熟げっ歯類における主要な毒性学的所見は、体重増加量減少及び軽度の肝毒性であった。

アトモキセチン塩酸塩を3ヵ月及び12ヵ月間、飼料中濃度0.03%(約14 mg/kg/日に相当)以上で混餌投与した雄ラットでは肝毒性が観察され、肝臓の斑紋形成及び褪色、相対肝重量の増加、肝細胞の空胞化及び血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の上昇(18~46%)が認められた。同様の所見が、アトモキセチン塩酸塩0.4%(約600 mg/kg/日)を3ヵ月間混餌投与した雌雄マウスにおいても観察されたが、0.1%(約150 mg/kg/日)投与群では認められなかった。

イヌでは、3ヵ月及び12ヵ月間、16 mg/kg/日までの用量を投与しても肝毒性は認められず、散瞳、瞳孔反射低下、嘔吐及び振戦といった一般症状が認められた。有害と考えられた作用は薬理作用に関連すると考えられる一般症状のみであり、最長12ヵ月までイヌに投与しても8 mg/kg/日以下の用量では軽微であった。

(3) 遺伝毒性試験

In vitro 及び *in vivo* における一連の遺伝毒性試験において遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

ラット又はマウスにおいて、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 一世代受胎能及び出生前/出生後試験

ラットを用いた試験において、予備試験結果(飼料中濃度0.04%以上の混餌投与により出生児の生存率低下及び0.08%で出生児の体重低下)と異なり、本試験では最高用量の0.06%まで出生児に対する影響は観察されなかった。同試験における胎児検査で雌の胎児体重のわずかな減少が、親動物に影響を生じる用量よりも高い用量で認められた。これに伴い、明らかな用量依存性及び統計学的有意差はないものの、胎児骨格において発育遅延を示唆する所見が高用量群で対照群よりもわずかに高い頻度で発現した。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、アトモキセチン塩酸塩による胚胎児に対する影響はないことが示唆された。なお、ウサギの胚・胎児発生に関する試験を3試験実施し、そのうち1試験で胎児生存率及び雌胎児体重の軽度な低下及び心臓及び大血管における異常の発現率のわずかな増加が認められたが、その変化の程度は軽度かつ概して背景データの範囲内であったこと、更に再現性が得られなかったことから、アトモキセチン塩酸塩の投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。

(6) 局所刺激性試験

1) 眼刺激性試験

アトモキセチン塩酸塩 50 mg (0.1 mL 相当量) をウサギ (3 匹/性) の片眼に単回点眼した結果、重度で非可逆性の眼障害 (完全な角膜混濁、高度虹彩炎、重度の結膜炎) が点眼 1 時間以内に生じた。2 週間の観察期間終了時にも刺激性は持続しており、角膜血管新生が顕著であった。追加試験としてウサギ (3 匹/性) にアトモキセチン塩酸塩点眼後直ちに眼を生理食塩液で洗浄した結果、中等度から重度の眼刺激性が生じたが、2 週間以内に消失した。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

依存性傾向や乱用性を示唆する結果は示されなかった。

① 弁別刺激作用に関する試験

ラット及びアカゲザルを用いて実施した弁別刺激作用に関する試験において、乱用薬物であるコカインの自覚効果あるいは弁別刺激効果に対し、アトモキセチン塩酸塩は、一定の条件下で例外的に般化作用を示したが、それ以外に般化作用は認められなかった。

② 自己投与試験

自己給餌又はコカインの静脈内投与自己投与訓練したアカゲザル (雌 4 例) を用いて、自己投与薬物をアトモキセチン塩酸塩に置き換えた時の自己投与行動 (1 回の注入量 0.01 ~ 0.32 mg/kg) の継続の有無を検討することによって、乱用性又は依存性を評価した。いずれのサルにおいても自己投与行動の維持は認められなかった³⁴⁾。また、コカインの静脈内投与自己投与訓練したアカゲザル (雄 5 例) を用いて、アトモキセチン塩酸塩 (1 回の注入量: 0.03 ~ 3.0 mg/kg) とコカインとの交差依存性を調べた試験においても、自己投与行動の維持は認められなかった³⁵⁾。

2) 吸入毒性試験

ラット (10 匹/性/群) に、アトモキセチン塩酸塩 (固形粒子エアロゾル) を時間加重平均濃度 0.12、0.23、0.53 及び 1.41 mg/L の用量で 1 時間、経鼻的に吸入曝露した後、2 週間にわたり観察を行った。半数致死濃度 (LC₅₀) は雄ラットで 0.28 mg/L、雌ラットで 1.06 mg/L であった。0.23 mg/L 以上の濃度で、毒性症状として着色鼻漏、紅涙、ラッセル音、呼吸困難、自発運動低下、運動失調、円背位、身づくろいの減少、角膜混濁、体重減少が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ストラテラカプセル 5 mg、ストラテラカプセル 10 mg、ストラテラカプセル 25 mg、ストラテラカプセル 40 mg

ストラテラ内用液 0.4%

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アトモキセチン塩酸塩、劇薬

2. 有効期間

カプセル：有効期間：36 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

内用液：有効期間：24 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

カプセル：室温保存

内用液：室温保存

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

内用液

本剤を患者（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）に交付する際、使用説明書をよく読み、同梱されている投与補助具を使用して薬液を量り服用するよう指導すること。

瓶包装品のまま交付する場合は、開封後 45 日を過ぎた製品を患者が服用することのないよう指導すること。

直射日光を避け、室温（1～30℃）で、容器を立てて保管するよう指導すること。

小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: 有り

くすりのしおり: 有り

(日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: medical.lilly.com/jp へ掲載)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2002 年 11 月 26 日 (米国)

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
ストラテラカプセル 5 mg	2009 年 4 月 22 日	22100AMX00644	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
ストラテラカプセル 10 mg		22100AMX00645		
ストラテラカプセル 25 mg		22100AMX00646		
ストラテラカプセル 40 mg	2011 年 8 月 12 日	22300AMX01160	2012 年 5 月 31 日	2012 年 8 月 24 日
ストラテラ内用液 0.4%	2013 年 9 月 2 日	22500AMX01785	2013 年 11 月 29 日	2013 年 11 月 29 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

新効能・効果: 成人期の注意欠陥/多動性障害(AD/HD)、2012 年 8 月 24 日

上記の効能及び効果の追加に伴う新用法・用量: 18 歳以上の患者、2012 年 8 月 24 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査を行った結果、2018 年 9 月 5 日に医薬品医療機器等法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD): 2009 年 4 月 22 日から 2017 年 4 月 21 日

成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD): 2012 年 8 月 24 日から 2017 年 4 月 21 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)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(13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ストラテラカプセル 5 mg	1179050M1023	1179050M1023	1192612010101	621926101
ストラテラカプセル 10 mg	1179050M2020	1179050M2020	1192629010101	621926201
ストラテラカプセル 25 mg	1179050M3026	1179050M3026	1192636010101	621926301
ストラテラカプセル 40 mg	1179050M4022	1179050M4022	1217452010101	622174501
ストラテラ内用液 0.4%	1179050S1022	1179050S1022	1229301010101	622293001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Takahashi, M. et al. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2009;19(4):341-50.	(19702486)	(CNS12878)
2) 社内資料:小児 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験 (2012年8月24日承認、CTD2.5.4.2.5)	-	-
3) Michelson D, et al. Pediatrics. 2001;108(5):E83.	(11694667)	(CNS06430)
4) Heil SH, et al. Drug Alcohol Depend. 2002;67(2):149-56.	(12095664)	(CNS11970)
5) Geller D, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(9):1119-27.	(17712235)	(CNS12591)
6) Allen AJ, et al. Neurology. 2005;65:1941-9.	(16380617)	(CNS12594)
7) Bangs ME, et al. J Child Adolesc Psychopharmacology. 2007;17(4):407-19.	(17822337)	(CNS12592)
8) Bangs ME, et al. Pediatrics. 2008;121(2):e314-20.	(18245404)	(CNS12231)
9) Bymaster FP et al, Neuropsychopharmacol. 2002;27:699-711.	(12431845)	(CNS07535)
10) 社内資料:モノアミン取り込み阻害作用の検討 (2009年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1.2)	-	-
11) Sesack SR et al, Adv Pharmacol. 1998;42: 171-4.	(9327871)	(CNS12712)
12) Burnette WB et al, Anal Chem. 1996;68:2932-8.	(8794928)	(CNS12713)
13) Carboni E et al, J Neurochem. 1990;55:1067-70.	(2117046)	(CNS12714)
14) Morón JA et al, J Neurosci. 2002;22:389-95.	(11784783)	(CNS12715)
15) Shimizu T, et al. Drug Metab Pharmacokinet. 2003;18(1):48-70.	(15618719)	(CNS12671)
16) Witcher JW, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003;13(1):53-63.	(12804126)	(CNS12236)
17) Chalon SA, et al. Clin Pharmacol Ther. 2003;73(3):178-91.	(12621383)	(CNS12235)
18) Kelly RP, et al. J Clin Pharmacol. 2005;45(7):851-5.	(15951476)	(CNS12242)
19) Belle DJ, et al. J Clin Pharmacol. 2002;42(11):1219-27.	(12412820)	(CNS12233)
20) Sauer JM, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2004;308(2):410-8.	(14610241)	(CNS12706)
21) Sauer JM, et al. Drug Metab Dispos. 2003;31(1):98-107.	(12485958)	(CNS12707)
22) Ring BJ, et al. Drug Metab Dispos. 2002;30(3):319-23.	(11854152)	(CNS06431)
23) Williams J, et al. Clin Pediatr. 1996;35(5):243-9.	(8804542)	(CNS12708)
24) Hesdorffer DC, et al. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(7):731-6.	(15237085)	(CNS12566)
25) Wernicke JF, et al. Dev Med Child Neurol. 2007;49:498-502.	(17593120)	(CNS12567)
26) 社内資料: 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)	-	-
27) Bangs ME, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008;47(2):209-18.	(18176331)	(CNS12166)
28) Spencer T, et al. Pediatr Clin North Am. 1999;46(5):915-27.	(10570696)	(CNS12561)
29) James A, et al. Acta Psychiatr Scand. 2004;110(6):408-15.	(15521824)	(CNS12560)

30)	Spencer TJ, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007;17(5):689-99.	(17979588)	(CNS12558)
31)	Polzer J, et al. Biol Psychiatry. 2007;61(5):713-9.	(16996485)	(CNS12644)
32)	Tizzano JP, et al. Neurotoxicol Teratol. 2001;23(3):295.	-	(CNS12675)
33)	Ojeda SR, et al. The Physiology of Reproduction. Second Edition. P 363-408.	-	(CNS12709)
34)	Gasior M, et al. Neuropsychopharmacology. 2005;30(4):758-64.	(15526000)	(CNS12569)
35)	Sunmee W, et al. Drug and Alcohol Dependence. 2004;75:271-6.	(15283948)	(CNS11969)
36)	後藤太郎, 他. 臨床精神薬理. 2010; 13(9):1759-1770.	-	(CNS13666)
37)	社内資料: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 (2012年8月24日承認、CTD2.5.4.2.3)	-	-
38)	社内資料:成人 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験(2012年8月24日承認、CTD2.5.4.2.4)	-	-
39)	Matsui A, et al. J Clin Pharmacol. 2012; 52(3):388-403.	(21543662)	(CNS30348)
40)	Takahashi M, et al. Psychiatry and Clinical Neurosciences.2011; 65(1):55-63.	(21265936)	(CNS14005)
41)	Michelson D, et al. Biological Psychiatry. 2003; 53:112-120.	(12547466)	(CNS07534)
42)	Adler LA, et al. Depression and Anxiety. 2009; 26(3):212-221.	(19194995)	(CNS14158)
43)	Wilens TE, et al. Drug Alcohol Depend. 2008; 96:145-154.	(18403134)	(CNS12621)
44)	Cui YM, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64(4):445-449.	(17610534)	(CNS30497)
45)	Barkley RA, et al. J Attention Disord. 2007; 10(3):306-316.	(17242426)	(CNS12614)
46)	Kay GG, et al. J Attention Disord. 2009; 12(4):316-329.	(18815438)	(CNS12704)
47)	Adler LA, et al. J Attention Disord. 2008; 11(6):720-727.	(17968028)	(CNS30252)
48)	Durell TM, et al. J Clin Psychopharmacol. 2013; 33(1):45-54.	(23277268)	(CNS30564)
49)	社内資料:アトモキセチン塩酸塩のモノアミントランスポーター結合(2009年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1.1)	-	-
50)	Loghin C et al. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013; 75(2):538-549.	(22803597)	(CNS30880)
51)	Takahashi M et al. Asia-Pacific Psychiatry. 2014; 6(1):62-70.	(23857916)	(CNS30895)
52)	日常診療下における小児期の注意欠如/多動性障害(AD/HD)に対するアトモキセチンの安全性および有効性評価—特定使用成績調査の最終解析結果— 山崎裕義, 他. 小児科臨床. 2017; 70(1):79-91.	-	(CNS31462)
53)	日常診療下における成人期の注意欠如/多動性障害に対するアトモキセチンの安全性および有効性の評価—特定使用成績調査の最終解析結果— 山崎裕義, 他. 新薬と臨床. 2018; 67(2):110-124.	-	(CNS31522)

2. その他の参考文献

「V. 5. (6) 治療的使用」の項の参考資料

a) 再審査報告書(平成30年7月2日)

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180820003/530471000_22100AMX00644_A100_1.pdf

(2024年3月6日アクセス)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦での効能又は効果、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・効果】 注意欠陥／多動性障害(AD/HD)

【用法・用量】

カプセル

1. 18歳未満の患者

通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8 mg/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1.8 mg/kg又は120 mgのいずれか少ない量を超えないこと。

2. 18歳以上の患者

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

ただし、1日80 mg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120 mgを超えないこと。

内用液

1. 18歳未満の患者

通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5 mg/kg (0.125 mL/kg)より開始し、その後1日0.8 mg/kg (0.2 mL/kg)とし、さらに1日1.2 mg/kg (0.3 mL/kg)まで増量した後、1日1.2~1.8 mg/kg (0.3~0.45 mL/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1.8 mg/kg (0.45 mL/kg)又は120 mg (30 mL)のいずれか少ない量を超えないこと。

2. 18歳以上の患者

通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40 mg (10 mL)より開始し、その後1日80 mg (20 mL)まで増量した後、1日80~120 mg (20~30 mL)で維持する。

ただし、1日80 mg (20 mL)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120 mg (30 mL)を超えないこと。

主な外国での承認・発売状況(2024年3月現在)は以下のとおりである。

国名	米国
販売名	Strattera
発売会社	Eli Lilly
販売開始年	2003年
剤形	カプセル剤
含量(規格)	10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg
効能・効果	注意欠陥／多動性障害
用法・用量	<p>食事の有無に関わらず投与可能。 1回 120 mg、1日用量 150 mg を超える用量での安全性は確立されていない。</p> <p><u>体重 70 kg 以下の小児及び青少年：</u> 1日用量として約 0.5 mg/kg から開始する。初期用量を最低 3 日間継続後、1日用量約 1.2 mg/kg を目標に増量する。朝 1 回もしくは朝と午後遅く/夕方早くに均等に分け投与する。1日用量 1.2 mg/kg(体重)を超える用量での有用性は示されていない。1日用量 1.4 mg/kg 又は 100 mg のいずれか少ない量を超えて投与してはならない。</p> <p><u>体重 70 kg を超える小児及び青少年、成人：</u> 1日用量として 40 mg から開始する。初期用量を最低 3 日間継続後、1日用量約 80 mg を目標に増量する。朝 1 回もしくは朝と午後遅く/夕方早くに均等に分け投与する。2~4 週間後、効果不十分な場合は 1日用量 100 mg まで増量可能である。高用量での有用性の増加は示されていない。体重 70 kg を超える小児及び青少年、成人の最大推奨 1日用量は 100 mg である。</p> <p><u><維持療法></u> 小児 AD/HD(6-15 歳)において、本剤 1日 1.2~1.8 mg/kg 投与で臨床効果が得られた後の維持効果が非盲検試験にて示されている。維持期においても、臨床効果が得られた同用量が継続投与されていた。本剤を長期に投与する場合は、定期的に長期的有用性を再評価する必要がある。</p>

_____ : 本邦未承認

出典 : DailyMed、<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=309de576-c318-404a-bc15-660c2b1876fb> (2024年3月6日アクセス)

国名	欧州																																													
剤形・販売名	経口液剤：STRATTERA oral solution																																													
発売会社	Eli Lilly																																													
販売開始年	2014年																																													
剤形	経口液剤																																													
含量（規格）	4 mg/mL																																													
効能・効果	注意欠陥／多動性障害（6歳以上の小児、青少年、及び成人）																																													
用法・用量	<p>朝1回投与、食事の有無に関わらず投与可能。1日1回投与で十分な臨床効果（忍容性又は有効性の点において）が得られない場合、1日2回均等に分けて、朝と午後遅く又は夕方早くに投与することで効果が得られることがある。</p> <p>体重 70 kg 以下の小児及び青少年： 1日用量として約 0.5 mg/kg から開始する。初期用量を最低 7 日間継続後、臨床効果、忍容性に基づいて漸増する。推奨維持用量は 1 日用量 1.2 mg/kg である。1 日用量 1.2 mg/kg を超える用量での有用性は示されていない。1.8 mg/kg を超える 1 回用量及び 1.8 mg/kg を超える 1 日用量での安全性は確立されていない。成人期においても投与を継続することが適切な場合がある。</p> <p>体重 70 kg を超える小児及び青少年： 1 日用量として 40 mg から開始する。初期用量を最低 7 日間服用後、臨床効果、忍容性に基づいて漸増する。推奨維持用量は 1 日用量 80 mg である。1 日用量 80 mg を超える用量での有用性は示されていない。最大推奨 1 日用量は 100 mg である。1 回 120 mg、1 日用量 150 mg を超える用量での安全性は確立されていない。</p> <p>成人： 1 日用量として 40 mg から開始する。初期用量を最低 7 日間服用後、臨床効果、忍容性に基づいて漸増する。推奨維持用量は 1 日用量 80-100 mg である。最大推奨 1 日用量は 100 mg である。1 回 120 mg、1 日用量 150 mg を超える用量での安全性は確立されていない。</p> <p>ストラテラ内用液は以下の表に従って投与量を設定する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>開始用量 (mL/day)</th> <th>維持用量 (mL/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>16 to 18</td><td>2</td><td>5</td></tr> <tr><td>19</td><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>20 to 21</td><td>3</td><td>6</td></tr> <tr><td>22 to 24</td><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>25 to 28</td><td>3</td><td>8</td></tr> <tr><td>29 to 31</td><td>4</td><td>9</td></tr> <tr><td>32 to 34</td><td>4</td><td>10</td></tr> <tr><td>35</td><td>4</td><td>11</td></tr> <tr><td>36 to 38</td><td>5</td><td>11</td></tr> <tr><td>39 to 41</td><td>5</td><td>12</td></tr> <tr><td>42 to 44</td><td>5</td><td>13</td></tr> <tr><td>45 to 48</td><td>6</td><td>14</td></tr> <tr><td>49 to 51</td><td>6</td><td>15</td></tr> <tr><td>52-54</td><td>7</td><td>16</td></tr> </tbody> </table>	体重 (kg)	開始用量 (mL/day)	維持用量 (mL/day)	16 to 18	2	5	19	2	6	20 to 21	3	6	22 to 24	3	7	25 to 28	3	8	29 to 31	4	9	32 to 34	4	10	35	4	11	36 to 38	5	11	39 to 41	5	12	42 to 44	5	13	45 to 48	6	14	49 to 51	6	15	52-54	7	16
体重 (kg)	開始用量 (mL/day)	維持用量 (mL/day)																																												
16 to 18	2	5																																												
19	2	6																																												
20 to 21	3	6																																												
22 to 24	3	7																																												
25 to 28	3	8																																												
29 to 31	4	9																																												
32 to 34	4	10																																												
35	4	11																																												
36 to 38	5	11																																												
39 to 41	5	12																																												
42 to 44	5	13																																												
45 to 48	6	14																																												
49 to 51	6	15																																												
52-54	7	16																																												

	55-58	7	17
	59	7	18
	60-61	8	18
	62-64	8	19
	65-67	8	20
	68-69	9	20
	≥70	10	20

.....: 本邦未承認

出典 : eMC 、<https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=STRATTERA> (2024年3月6日アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSPC及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

海外情報

米国の添付文書 (2022年1月)* ¹	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ADHD medications, including STRATTERA, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for ADHD Medications at 1-866-961-2388 or visiting https://womensmentalhealth.org/adhd-medications/.</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available published studies with atomoxetine use in pregnant women are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>Some animal reproduction studies of atomoxetine had adverse developmental outcomes. One of 3 studies in pregnant rabbits dosed during organogenesis resulted in decreased live fetuses and an increase in early resorptions, as well as slight increases in the incidences of atypical origin of carotid artery and absent subclavian artery. These effects were observed at plasma levels (AUC) 3 times and 0.4 times the human plasma levels in extensive and poor metabolizers receiving the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. In rats dosed prior to mating and during organogenesis a decrease in fetal weight (female only) and an increase in the incidence of incomplete ossification of the vertebral arch in fetuses were observed at a dose</p>
------------------------------------	---

approximately 5 times the MRHD on a mg/m² basis. In one of 2 studies in which rats were dosed prior to mating through the periods of organogenesis and lactation, decreased pup weight and decreased pup survival were observed at doses corresponding to 5–6 times the MRHD on a mg/m² basis. No adverse fetal effects were seen in pregnant rats dosed during the organogenesis period (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Data

Animal Data

Pregnant rabbits were treated with up to 100 mg/kg/day of atomoxetine by gavage throughout the period of organogenesis. At this dose, in 1 of 3 studies, a decrease in live fetuses and an increase in early resorptions was observed. Slight increases in the incidences of atypical origin of carotid artery and absent subclavian artery were observed. These findings were observed at doses that caused slight maternal toxicity. The no-effect dose for these findings was 30 mg/kg/day. The 100 mg/kg dose is approximately 23 times the MRHD on a mg/m² basis; plasma levels (AUC) of atomoxetine at this dose in rabbits are estimated to be 3.3 times (extensive metabolizers) or 0.4 times (poor metabolizers) those in humans receiving the MRHD.

Rats were treated with up to approximately 50 mg/kg/day of atomoxetine (approximately 6 times the MRHD on a mg/m² basis) in the diet from 2 weeks (females) or 10 weeks (males) prior to mating through the periods of organogenesis and lactation. In 1 of 2 studies, decreases in pup weight and pup survival were observed. The decreased pup survival was also seen at 25 mg/kg (but not at 13 mg/kg). In a study in which rats were treated with atomoxetine in the diet from 2 weeks (females) or 10 weeks (males) prior to mating throughout the period of organogenesis, a decrease in fetal weight (female only) and an increase in the incidence of incomplete ossification of the vertebral arch in fetuses were observed at 40 mg/kg/day (approximately 5 times the MRHD on a mg/m² basis) but not at 20 mg/kg/day.

No adverse fetal effects were seen when pregnant rats were treated with up to 150 mg/kg/day (approximately 17 times the MRHD on a mg/m² basis) by gavage throughout the period of organogenesis.

8.2 Lactation

Risk Summary

	<p>There are no data on the presence of atomoxetine or its metabolite in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Atomoxetine is present in animal milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for STRATTERA and any potential adverse effects on the breastfed child from STRATTERA or from the underlying maternal condition.</p>
<p>欧州の SPC (2021 年 1 月)*²</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Animal studies in general do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). For atomoxetine clinical data on exposed pregnancies are limited. Such data are insufficient to indicate either an association or a lack of association between atomoxetine and adverse pregnancy and/or lactation outcomes. Atomoxetine should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.</p> <p>Breast-feeding</p> <p>Atomoxetine and/or its metabolites were excreted in the milk of rats. It is not known if atomoxetine is excreted in human milk. Because of the lack of data, atomoxetine should be avoided during breast-feeding.</p>

*1: DailyMed、<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=309de576-c318-404a-bc15-660c2b1876fb> (2024 年 3 月 6 日アクセス)

*2: eMC、<https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=STRATTERA> (2024 年 3 月 6 日アクセス)

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA(米国添付文書)では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

	分類
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	B3(2024年1月)

出典: Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)

<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm> (2024 年 3 月 6 日アクセス)

参考:分類の概要

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

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.

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

海外情報

<p>米国の添付文書 (2022 年 1 月)*¹</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Anyone considering the use of STRATTERA in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)].</p> <p>The pharmacokinetics of atomoxetine in children and adolescents are similar to those in adults. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of STRATTERA in pediatric patients less than 6 years of age have not been evaluated.</p> <p>A study was conducted in young rats to evaluate the effects of atomoxetine on growth and neurobehavioral and sexual development. Rats were treated with 1, 10, or 50 mg/kg/day (approximately 0.2, 2, and 8 times, respectively, the maximum human dose on a mg/m² basis) of atomoxetine given by gavage from the early postnatal period (Day 10 of age) through adulthood. Slight delays in onset of vaginal patency (all doses) and preputial separation (10 and 50 mg/kg), slight decreases in epididymal weight and sperm number (10 and 50 mg/kg), and a slight decrease in corpora lutea (50 mg/kg) were seen, but there were no effects on fertility or reproductive performance. A slight delay in onset of incisor eruption was seen at 50 mg/kg. A slight increase in motor activity was seen on Day 15 (males at 10 and 50 mg/kg and females at 50 mg/kg) and on Day 30 (females at 50 mg/kg) but not on Day 60 of age.</p> <p>There were no effects on learning and memory tests. The significance of these findings to humans is unknown.</p>
<p>欧州の SPC (2021 年 1 月)*²</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Strattera can be administered as a single daily dose in the morning. Patients who do</p>

not achieve a satisfactory clinical response (tolerability [e.g. nausea or somnolence] or efficacy) when taking Strattera as a single daily dose might benefit from taking it as twice daily evenly divided doses in the morning and late afternoon or early evening.

Paediatric population:

Dosing of paediatric population up to 70 kg Body Weight:

Strattera should be initiated at a total daily dose of approximately 0.5mg/kg. The initial dose should be maintained for a minimum of 7 days prior to upward dose titration according to clinical response and tolerability. The recommended maintenance dose is approximately 1.2mg/kg/day (depending on the patient's weight and available dosage strengths of atomoxetine). No additional benefit has been demonstrated for doses higher than 1.2mg/kg/day. The safety of single doses over 1.8mg/kg/day and total daily doses above 1.8 mg/kg have not been systematically evaluated. In some cases it might be appropriate to continue treatment into adulthood.

Dosing of paediatric population over 70 kg Body Weight:

Strattera should be initiated at a total daily dose of 40 mg. The initial dose should be maintained for a minimum of 7 days prior to upward dose titration according to clinical response and tolerability. The recommended maintenance dose is 80mg. No additional benefit has been demonstrated for doses higher than 80 mg. The maximum recommended total daily dose is 100 mg. The safety of single doses over 120mg and total daily doses above 150mg have not been systematically evaluated.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Clinical efficacy and safety

Paediatric population

Strattera has been studied in trials in over 5000 children and adolescents with ADHD. The acute efficacy of Strattera in the treatment of ADHD was initially established in six randomised, double-blind, placebo-controlled trials of six to nine weeks duration. Signs and symptoms of ADHD were evaluated by a comparison of mean change from baseline to endpoint for Strattera treated and placebo treated patients. In each of the six trials, atomoxetine was statistically significantly superior to placebo in reducing ADHD signs and symptoms.

Additionally, the efficacy of atomoxetine in maintaining symptom response was demonstrated in a 1 year, placebo-controlled trial with over 400 children and adolescents, primarily conducted in Europe (approximately 3 months of openlabel acute treatment followed by 9 months of double-blind, placebo-controlled maintenance treatment). The proportion of patients relapsing after 1 year was 18.7% and 31.4%

	<p>(atomoxetine and placebo, respectively). After 1 year of atomoxetine treatment, patients who continued atomoxetine for 6 additional months were less likely to relapse or to experience partial symptom return compared with patients who discontinued active treatment and switched to placebo (2% vs. 12% respectively). For children and adolescents periodic assessment of the value of ongoing treatment during long-term treatment should be performed.</p> <p>Strattera was effective as a single daily dose and as a divided dose administered in the morning, and late afternoon/early evening. Strattera administered once daily demonstrated statistically significantly greater reduction in severity of ADHD symptoms compared with placebo as judged by teachers and parents.</p> <p>Active Comparator Studies</p> <p>In a randomised, double-blind, parallel group, 6 week paediatric study to test the non-inferiority of atomoxetine to a standard extended-release methylphenidate comparator, the comparator was shown to be associated with superior response rates compared to atomoxetine. The percentage of patients classified as responders was 23.5% (placebo), 44.6% (atomoxetine) and 56.4% (methylphenidate). Both atomoxetine and the comparator were statistically superior to placebo and methylphenidate was statistically superior to atomoxetine (p=0.016). However, this study excluded patients who were stimulant nonresponders.</p>
--	---

*1: DailyMed 、<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=309de576-c318-404a-bc15-660c2b1876fb> (2024年3月6日アクセス)

*2: eMC 、<https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=STRATTERA> (2024年3月6日アクセス)

XIII. 備考

その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイト参照

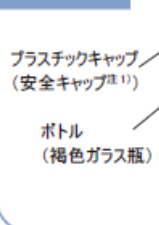
日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: medical.lilly.com/jp

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品Q&Aなどを掲載

ストラテラ[®]内用液0.4% 使用方法

ご使用の際はこの使用説明書に従って服用してください。


製品内容




プラスチックキャップ
(安全キャップ^{注1)})

ボトル
(褐色ガラス瓶)


本剤^{注2)}




アダプター



ピペット(5mL)



ピストン



カップ

注1) お子様の誤飲を防ぐため、お子様には開けにくい安全キャップを採用しています。

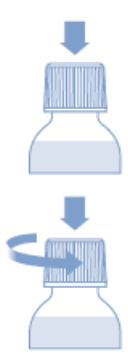
注2) 本剤は無色透明な液体です(1mL中アトモキセチン(有効成分)4mgを含有)。ここではわかりやすいように青色で示しています。

注意事項

- お子様が発用する場合は必ず保護者が服用させてください。
- お子様の手の届かないところに保管してください。
- お子様が悪ってアダプターを飲み込まないように注意してください。
- 手などについたらすぐに水で洗ってください。
- 目に入った場合はすぐに水で洗い流し、主治医に相談してください。
- 直射日光を避け、室温で、ボトルをたてて保管してください。
- 使用中、薬液に異常が見られた場合は、服用を中止し、主治医又は薬剤師に相談してください。
- 開封後45日を経過した製品は服用しないでください。
- 薬剤師等の医療関係者から使用期限について指示があった場合は、その指示を守ってください。


使用方法

1 安全キャップを採用しています。




テーブル等の平らな所にボトルをおき、プラスチックキャップ(以下、キャップ)を強く押しながら、キャップを矢印の方向(反時計回り)に回して開けます。

2 アダプターの取付けは開封時のみ



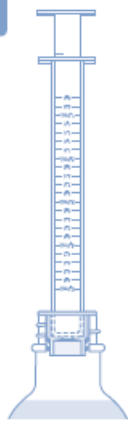
アダプターをボトルのくちに**しっかりと**押し込んでください。ボトルを揺って倒さないように注意してください。一度付けたアダプターは取り外しません。

3



ピストンが止まるまで押し下げて、中の空気を出してください。

4

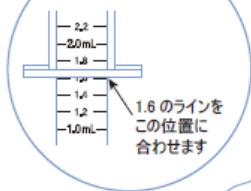


ピペットをアダプターの奥まで差し込んでください。

146

5

1.6mL 計量の場合

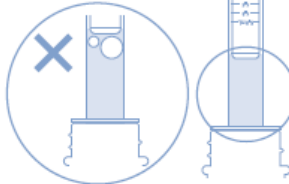


ポイント
しっかり握る



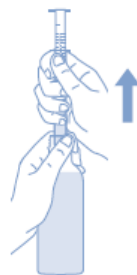
ピペットが抜けないようにボトルとピペットを片方の手のひらで包み込むように握ってください。取りたい用量までピストンを引いてください。

6



ボトルを正位置に戻します。大きな気泡が入っていた場合は、ゆっくりとピストンを押し薬液を全て戻し、手順5からやり直してください。

7



片手でボトルを押さえ、もう一方の手でピペットを握って取り外してください。

8



お子様にピペットをくわえさせ、飲み込みやすいようにゆっくりとピストンを押ししてください。

ピペットから直接飲むことが難しい場合は、カップに移し替えてそのまま飲ませてください。

カップ移し替え時の留意点

・液はぬれないようにピペットはカップの側面に付けて、**ゆっくり**とピストンを押ししてください。

服用時の留意点

- ・のどの奥までピペットを入れないように注意してください。
- ・苦味がでるので、口に入れたらすぐに飲み込ませてください。



9



使用后、アダプターを付けたままキャップを閉めて保管してください。

10

使用後はピペットを水洗いの上、自然乾燥させてください(洗剤では洗わないでください)。

ストラテラ®内用液0.4%のご使用に際して、ご質問やご不明な点がある場合は、主治医にご相談いただくか、弊社までお問合せください。

