

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

注意欠陥／多動性障害治療剤
(選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)
アトモксеチン塩酸塩カプセル

アトモксеチンカプセル5mg「VTRS」
アトモксеチンカプセル10mg「VTRS」
アトモксеチンカプセル25mg「VTRS」
アトモксеチンカプセル40mg「VTRS」

ATOMOXETINE Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	アトモксеチンカプセル 5mg「VTRS」： 1カプセル中 アトモксеチン塩酸塩 5.71mg（アトモксеチンとして5mg） アトモксеチンカプセル10mg「VTRS」： 1カプセル中 アトモксеチン塩酸塩 11.43mg（アトモксеチンとして10mg） アトモксеチンカプセル25mg「VTRS」： 1カプセル中 アトモксеチン塩酸塩 28.57mg（アトモксеチンとして25mg） アトモксеチンカプセル40mg「VTRS」： 1カプセル中 アトモксеチン塩酸塩 45.71mg（アトモксеチンとして40mg）
一般名	和名：アトモксеチン塩酸塩（JAN） 洋名：Atomoxetine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年8月15日 薬価基準収載年月日：2022年4月20日 発売年月日：2018年12月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販売元：ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel/

本IFは2023年11月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の利用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	22
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	22
7. 溶出性	23
8. 生物学的試験法	27
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	27
10. 製剤中の有効成分の定量法	27
11. 力価	27
12. 混入する可能性のある夾雑物	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	27
14. その他	27
V. 治療に関する項目	28
1. 効能又は効果	28
2. 効能又は効果に関連する注意	28
3. 用法及び用量	28
4. 用法及び用量に関連する注意	29
5. 臨床成績	29
VI. 薬効薬理に関する項目	34
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 薬理作用	34
VII. 薬物動態に関する項目	35
1. 血中濃度の推移・測定法	35
2. 薬物速度論的パラメータ	41
3. 吸収	42
4. 分布	42
5. 代謝	43
6. 排泄	43
7. トランスポーターに関する情報	44
8. 透析等による除去率	44

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	45
1. 警告内容とその理由	45
2. 禁忌内容とその理由	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45
5. 重要な基本的注意とその理由	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
7. 相互作用	48
8. 副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
10. 過量投与	51
11. 適用上の注意	51
12. その他の注意	52
IX. 非臨床試験に関する項目	53
1. 薬理試験	53
2. 毒性試験	53
X. 管理的事項に関する項目	54
1. 規制区分	54
2. 有効期間又は使用期限	54
3. 貯法・保存条件	54
4. 薬剤取扱い上の注意点	54
5. 承認条件等	54
6. 包装	55
7. 容器の材質	55
8. 同一成分・同効薬	55
9. 国際誕生年月日	55
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
11. 薬価基準収載年月日	55
12. 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	55
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
14. 再審査期間	56
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	56
16. 各種コード	56
17. 保険給付上の注意	56
XI. 文献	57
1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	58
XII. 参考資料	59
1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	59
XIII. 備考	60
その他の関連資料	60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトモキセチン塩酸塩は、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である。

アトモキセチンカプセル 5mg・10mg・25mg・40mg「ファイザー」は、後発医薬品として開発が企画され、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 8 月に承認を得た製剤である。

2022 年 4 月、ファイザー株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をアトモキセチンカプセル 5mg・10mg・25mg・40mg「V T R S」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 注意欠陥・多動性障害（AD/HD）治療剤

アトモキセチン塩酸塩は、非中枢刺激性の AD/HD 治療剤である。

（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」の項を参照）

2. 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

1) 包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{1)~3)}。

2) PTP 包装の小函に製品情報カードの機能を持たせ、変動情報を組み込んだ GS-1 コードを付加している。

3) PTP 包装の小函の開封口に、「開封済」表示を採用している。

4) 規格取り違えを防ぐ試みとして、複数規格の製剤は、上の規格（高用量）がある場合、記載含量の上に▲を配置し、下の規格（低用量）がある場合、記載含量の下に▼を配置している。

5) PTP シートのデザインを工夫することで識別性を高めている。

6) カプセル剤に、「成分名（カタカナ）」や「会社名」などを印字することにより識別性を高めている。

3. 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、アトモキセチン塩酸塩カプセルの重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、肝不全、アナフィラキシーが報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」の項を参照）

* 「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」
アトモキセチンカプセル 10mg 「V T R S」
アトモキセチンカプセル 25mg 「V T R S」
アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」

(2) 洋名

ATOMOXETINE Capsules

(3) 名称の由来

有効成分であるアトモキセチンに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アトモキセチン塩酸塩（JAN）

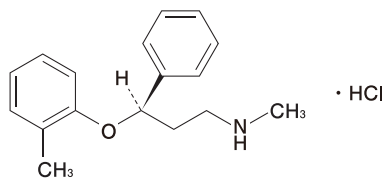
(2) 洋名（命名法）

Atomoxetine Hydrochloride (JAN)
atomoxetine (INN)

(3) ステム

セロトニン及び/又はノルアドレナリン再取り込み阻害薬、フルオキセチン誘導体：-oxetine

3. 構造式又は示性式



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)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

82248-59-7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の固体である。

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：167～170℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 塩化物の定性反応 (2)





4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	外形	色調等
アトモキセチン カプセル 5mg 「V T R S」	 5号硬カプセル	頭部：橙色 胴部：橙色
アトモキセチン カプセル 10mg 「V T R S」	 3号硬カプセル	頭部：白色 胴部：白色
アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	 3号硬カプセル	頭部：青色 胴部：白色
アトモキセチン カプセル 40mg 「V T R S」	 3号硬カプセル	頭部：青色 胴部：青色

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」：

1カプセル中 アトモキセチン塩酸塩 5.71mg（アトモキセチンとして5mg）含有

アトモキセチンカプセル 10mg 「V T R S」：

1カプセル中 アトモキセチン塩酸塩 11.43mg（アトモキセチンとして10mg）含有

アトモキセチンカプセル 25mg 「V T R S」：

1カプセル中 アトモキセチン塩酸塩 28.57mg（アトモキセチンとして25mg）含有

アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」：

1カプセル中 アトモキセチン塩酸塩 45.71mg（アトモキセチンとして40mg）含有

(2) 添加物

アトモキセチンカプセル 5mg・10mg・25mg・40mg 「V T R S」

添加物	配合目的
結晶セルロース	賦形剤
部分アルファー化デンプン	賦形剤
軽質無水ケイ酸	流動化剤
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤

(カプセル本体)

アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」：

ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄

アトモキセチンカプセル 10mg 「V T R S」：

ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

アトモキセチンカプセル 25mg・40mg 「V T R S」：

ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、青色2号

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験^{4)~7)}

試験条件：40±2℃、75±5%RH

①アトモキセチンカプセル 5mg「V T R S」

包装形態：PTP 包装

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	
性状（キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末）		適合	適合	適合	適合	
確認試験		適合	適合*	適合*	適合	
純度試験（%）	1	o-クレゾール	ND	ND	ND	BLOQ
		その他の個々の類縁物質	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	2	アミノアルコール	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	ND	BLOQ	ND~BLOQ	0.02
3	類縁物質の合計	a	a	a	0.02	
水分（%）		4.50~ 5.12	4.71~ 5.69	5.83~ 6.20	6.92~ 7.21	
製剤均一性試験**		適合	—	—	適合	
溶出試験***（%）（15 分間の溶出率が 80%以上）		83.5~ 100.9	87.7~ 103.0	84.0~ 101.6	85.1~ 100.4	
定量試験（%）（95.0~105.0%）		98.03~ 100.26	96.88~ 100.35	96.90~ 99.82	96.52~ 99.17	

a：いずれの類縁物質も定量限界未満

各ロット n=3

—：測定せず

*：各ロット n=1

ND：検出せず（検出限界：いずれも 0.01%）

**：各ロット n=10×3

BLOQ：定量限界（0.02%）未満

***：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、アトモキセチンカプセル 5mg「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

②アトモキシチンカプセル 10mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	
性状（キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末）		適合	適合	適合	適合	
確認試験		適合	適合*	適合*	適合	
純度試験（%）	1	o-クレゾール	ND	ND	ND	BLOQ
		その他の個々の類縁物質	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	2	アミノアルコール	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	ND	BLOQ	BLOQ	BLOQ
3	類縁物質の合計	a	a	a	a	
水分（%）		4.80～ 5.06	5.17～ 5.75	6.27～ 6.48	6.81～ 7.16	
製剤均一性試験**		適合	—	—	適合	
溶出試験***（%）（15 分間の溶出率が 80%以上）		89.7～ 104.5	88.4～ 102.6	90.1～ 103.0	90.5～ 101.5	
定量試験（%）（95.0～105.0%）		98.42～ 100.98	97.63～ 99.64	97.76～ 100.23	97.59～ 99.41	

a：いずれの類縁物質も定量限界未満

各ロット n=3

—：測定せず

*：各ロット n=1

ND：検出せず（検出限界：いずれも 0.01%）

**：各ロット n=10×3

BLOQ：定量限界（0.02%）未満

***：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、アトモキシチンカプセル 10mg 「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

③アトモキシチンカプセル 25mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	
性状（キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末）		適合	適合	適合	適合	
確認試験		適合	適合*	適合*	適合	
純度試験（%）	1	o-クレゾール	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	2	アミノアルコール	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	ND	ND～BLOQ	ND～BLOQ	ND～0.02
3	類縁物質の合計	a	a	a	a～0.02	
水分（%）		3.72～ 4.33	4.88～ 5.18	5.33～ 5.55	6.17～ 6.40	
製剤均一性試験**		適合	—	—	適合	
溶出試験***（%）（15 分間の溶出率が 80%以上）		90.8～ 101.6	92.4～ 101.9	92.0～ 101.5	89.0～ 101.3	
定量試験（%）（95.0～105.0%）		99.66～ 101.78	98.28～ 100.23	99.57～ 100.94	99.06～ 100.80	

a：いずれの類縁物質も定量限界未満

各ロット n=3

—：測定せず

*：各ロット n=1

ND：検出せず（検出限界：いずれも 0.01%）

**：各ロット n=10×3

BLOQ：定量限界（0.02%）未満

***：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、アトモキシチンカプセル 25mg 「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

④アトモキシチンカプセル 40mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	
性状（キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末）		適合	適合	適合	適合	
確認試験		適合	適合*	適合*	適合	
純度試験（%）	1	o-クレゾール	ND	ND	ND	
		その他の個々の類縁物質	BLOQ	ND~BLOQ	BLOQ	BLOQ
	2	アミノアルコール	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	ND~BLOQ	ND	BLOQ	ND~BLOQ
3	類縁物質の合計	a	a	a	a	
水分（%）		3.62~ 4.17	4.04~ 5.10	4.84~ 5.38	5.84~ 6.41	
製剤均一性試験**		適合	—	—	適合	
溶出試験***（%）（15 分間の溶出率が 80%以上）		90.2~ 101.0	89.2~ 101.8	92.2~ 101.2	89.5~ 101.0	
定量試験（%）（95.0~105.0%）		98.85~ 100.83	98.47~ 100.38	98.54~ 100.89	98.85~ 100.38	

a：いずれの類縁物質も定量限界未満

各ロット n=3

—：測定せず

*：各ロット n=1

ND：検出せず（検出限界：いずれも 0.01%）

**：各ロット n=10×3

BLOQ：定量限界（0.02%）未満

***：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、アトモキシチンカプセル 40mg 「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 長期試験^{8)~11)}

試験条件：25±2℃、60±5%RH

①アトモキセチンカプセル 5mg「V T R S」

包装形態：PTP包装／紙箱

項目及び規格		開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後
性状（キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末）		適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*
純度試験 (%)	1	o-クレゾール	ND	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	BLOQ	BLOQ	BLOQ~0.02	BLOQ	BLOQ
	2	アミノアルコール	ND	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	ND	ND~BLOQ	ND~0.02	BLOQ	BLOQ
	3	類縁物質の合計	a	a	a~0.04	a	a
水分 (%)		4.50~5.12	5.15~5.47	5.66~5.97	5.40~5.59	4.87~5.11	5.73~6.27
製剤均一性試験***		適合	—	—	—	—	—
溶出試験** (%) (15分間の溶出率が80%以上)		83.5~100.9	87.4~104.4	81.9~101.8	85.5~105.0	87.0~100.0	86.4~103.0
定量試験 (%) (95.0~105.0%)		98.03~100.26	97.06~99.92	96.74~99.43	96.05~99.59	99.13~102.70	96.68~100.25

a：いずれの類縁物質も定量限界未満

各ロット n=3

—：測定せず

*：各ロット n=1

ND：検出せず

**：各ロット n=6×3

BLOQ：定量限界（0.02%）未満

***：各ロット n=10×3

長期試験（25℃、相対湿度60%、18ヵ月）の結果、アトモキセチンカプセル5mg「V T R S」は18ヵ月時点において各試験項目で規格に適合しており、安定であることが確認されている。

②アトモキセチンカプセル 10mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装／紙箱

項目及び規格		開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後
性状 (キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*
純度試験 (%)	1						
		o-クレゾール	ND	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	2						
		アミノアルコール	ND	ND	ND	ND	ND
	その他の個々の類縁物質	ND	ND	ND	BLOQ	BLOQ	BLOQ
3	類縁物質の合計	a	a	a	a	a	a
水分 (%)		4.80～ 5.06	5.13～ 5.38	5.45～ 6.06	5.24～ 5.90	4.71～ 5.00	5.90～ 6.26
製剤均一性試験***		適合	—	—	—	—	—
溶出試験** (%) (15 分間の溶出率が 80%以上)		89.7～ 104.5	89.2～ 102.1	91.2～ 101.9	90.6～ 101.9	83.6～ 101.3	90.2～ 101.5
定量試験 (%) (95.0～105.0%)		98.42～ 100.98	99.17～ 101.43	98.26～ 100.74	98.30～ 99.73	99.32～ 101.73	98.54～ 102.50

a：いずれの類縁物質も定量限界未満

各ロット n=3

—：測定せず

*：各ロット n=1

ND：検出せず

**：各ロット n=6×3

BLOQ：定量限界 (0.02%) 未満

***：各ロット n=10×3

長期試験 (25℃、相対湿度 60%、18 ヶ月) の結果、アトモキセチンカプセル 10mg 「V T R S」は 18 ヶ月時点において各試験項目で規格に適合しており、安定であることが確認されている。

③アトモキセチンカプセル 25mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装／紙箱

項目及び規格		開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後
性状 (キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*
純度試験 (%)	1						
		o-クレゾール	ND	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	2						
		アミノアルコール	ND	ND	ND	ND	ND
	その他の個々の類縁物質	ND	ND	ND	ND	ND	
3	類縁物質の合計	a	a	a	a	a	
水分 (%)		3.72～ 4.33	4.60～ 5.08	5.27～ 5.43	4.81～ 5.24	4.78～ 4.92	5.54～ 5.82
製剤均一性試験***		適合	—	—	—	—	—
溶出試験** (%) (15 分間の溶出率が 80%以上)		90.8～ 101.6	91.8～ 102.1	87.7～ 101.3	91.7～ 102.1	92.5～ 102.2	88.3～ 102.1
定量試験 (%) (95.0～105.0%)		99.66～ 101.78	99.71～ 100.50	98.34～ 99.82	99.83～ 100.68	99.97～ 102.76	99.42～ 101.87

a：いずれの類縁物質も定量限界未満

各ロット n=3

—：測定せず

*：各ロット n=1

ND：検出せず

**：各ロット n=6×3

BLOQ：定量限界 (0.02%) 未満

***：各ロット n=10×3

長期試験 (25℃、相対湿度 60%、18 ヶ月) の結果、アトモキセチンカプセル 25mg 「V T R S」は 18 ヶ月時点において各試験項目で規格に適合しており、安定であることが確認されている。

④アトモキシセチンカプセル 40mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装／紙箱

項目及び規格		開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後
性状 (キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*
純度試験 (%)	1						
		o-クレゾール	ND	ND	ND	ND	ND
		その他の個々の類縁物質	BLOQ	BLOQ	BLOQ~0.03	BLOQ	BLOQ
	2						
		アミノアルコール	ND	ND	ND	ND	ND
	その他の個々の類縁物質	ND~BLOQ	ND	ND	ND~BLOQ	ND	ND
3	類縁物質の合計	a	a	a~0.03	a	a	a
水分 (%)		3.62~4.17	4.63~4.95	4.80~5.28	4.50~4.79	4.32~4.67	4.93~5.34
製剤均一性試験***		適合	—	—	—	—	—
溶出試験** (%) (15 分間の溶出率が 80%以上)		90.2~101.0	92.6~100.3	89.5~100.6	89.7~100.6	89.3~100.3	89.7~100.4
定量試験 (%) (95.0~105.0%)		98.85~100.83	99.60~101.71	98.09~99.04	98.76~100.14	99.54~102.05	99.16~101.52

a：いずれの類縁物質も定量限界未満

各ロット n=3

—：測定せず

*：各ロット n=1

ND：検出せず

**：各ロット n=6×3

BLOQ：定量限界 (0.02%) 未満

***：各ロット n=10×3

長期試験 (25℃、相対湿度 60%、18 ヶ月) の結果、アトモキシセチンカプセル 40mg 「V T R S」は 18 ヶ月時点において各試験項目で規格に適合しており、安定であることが確認されている。

(3) 無包装状態の安定性¹²⁾

保存条件：①温度：50℃±2℃（瓶・密閉・遮光）

②温度：40℃±2℃（瓶・密閉・遮光）

③湿度：40℃±2℃／75%RH±5%RH（シャーレ・開放・遮光）

④湿度：30℃±2℃／75%RH±5%RH（シャーレ・開放・遮光）

⑤光：2000lx（総照射量 134 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上、シャーレ、口に防湿フィルム）

測定時期：①、⑤ 開始時、2 週間後、4 週間後

②、③、④ 開始時、2 週間後、4 週間後、8 週間後、12 週間後

試験項目：性状、含量、溶出性、崩壊性

試験回数：性状 3 回、含量 3 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）、崩壊性 1 回（6 ベッセル）

アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [50℃]

試験項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	キャップ及びボディが 橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが 橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが 橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.2 [100.0]	99.4 [99.2]	99.7 [99.5]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.3 [91.2-97.9]		95.8 [92.5-99.5]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	1.49 [1.26-2.00]	1.53 [1.30-2.26]	1.50 [1.40-2.05]

②温度に対する安定性試験 [40℃]

試験項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	キャップ及びボディが 橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが 橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが 橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが 橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが 橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.2 [100.0]	101.3 [101.1]	99.6 [99.4]	100.1 [99.9]	100.8 [100.6]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.3 [91.2-97.9]		93.0 [90.3-95.0]	93.2 [84.5-98.9]	92.2 [90.2-96.2]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	1.49 [1.26-2.00]	1.41 [1.25-1.57]	1.55 [1.38-2.01]	1.48 [1.37-2.03]	1.59 [1.47-2.07]

③湿度に対する安定性試験 [40℃/75%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.2 [100.0]	99.5 [99.3]	100.0 [99.8]	99.4 [99.2]	100.0 [99.8]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.3 [91.2-97.9]	/	85.4 注1) [62.9 注1)-97.0 注1)]	66.8 注2) [39.0 注2)-90.6 注2)]	49.9 注2) [31.8 注2)-89.2 注2)]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	1.49 [1.26-2.00]	1.46 [1.40-1.50]	1.40 [1.26-1.55]	2.00 [1.55-2.04]	2.05 [1.46-2.18]

注1) 適合 (12個中10個以上の試料の個々の溶出率が規定する値を超えた。)

注2) 不適合

④湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.2 [100.0]	98.0 [97.8]	100.7 [100.5]	99.1 [98.9]	98.4 [98.2]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.3 [91.2-97.9]	/	92.1 [86.7-96.3]	94.0 [91.2-96.3]	91.8 注1) [75.5 注1)-96.5 注1)]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	1.49 [1.26-2.00]	1.47 [1.38-1.53]	1.38 [1.28-1.45]	1.42 [1.32-1.52]	1.45 [1.33-1.56]

注1) 適合 (12個中10個以上の試料の個々の溶出率が規定する値を超えた。)

⑤光に対する安定性試験 [2000lx]

試験項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが橙色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.2 [100.0]	99.7 [99.5]	99.3 [99.1]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.3 [91.2-97.9]	/	93.0 [89.5-96.1]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	1.49 [1.26-2.00]	1.43 [1.26-1.53]	1.42 [1.33-1.51]

アトモキシチンカプセル 10mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [50℃]

試験項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	キャップ及びボディが 白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが 白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが 白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.1 [100.0]	100.3 [100.2]	100.4 [100.3]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	92.2 [88.2-96.1]	/	94.9 [87.4-97.2]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.05 [1.58-2.13]	2.11 [1.47-2.25]	2.06 [1.47-2.19]

②温度に対する安定性試験 [40℃]

試験項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	キャップ及びボ ディが白色の硬 カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボ ディが白色の硬 カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボ ディが白色の硬 カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボ ディが白色の硬 カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボ ディが白色の硬 カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.1 [100.0]	100.1 [100.0]	100.3 [100.2]	100.8 [100.7]	99.8 [99.7]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	92.2 [88.2-96.1]	/	92.0 [86.1-95.4]	95.4 [90.6-100.1]	95.5 [93.0-99.0]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.05 [1.58-2.13]	2.13 [2.08-2.20]	1.50 [1.33-2.15]	1.55 [1.48-2.04]	1.57 [1.39-2.07]

③湿度に対する安定性試験 [40℃/75%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.1 [100.0]	99.5 [99.4]	99.6 [99.5]	101.2 [101.1]	99.7 [99.6]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	92.2 [88.2-96.1]		91.5 [87.4-97.8]	87.2 ^{注1)} [78.8 ^{注1)} -95.8 ^{注1)}	66.3 ^{注2)} [41.2 ^{注2)} -90.3 ^{注2)}
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.05 [1.58-2.13]	1.39 [1.30-1.46]	1.39 [1.24-2.01]	1.43 [1.37-1.51]	2.07 [2.01-2.13]

注1) 適合 (12個中10個以上の試料の個々の溶出率が規定する値を超えた。)

注2) 不適合

④湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.1 [100.0]	100.4 [100.3]	99.9 [99.8]	99.7 [99.6]	100.8 [100.7]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	92.2 [88.2-96.1]		97.8 [94.3-101.0]	91.8 [88.4-96.4]	94.9 [91.0-97.6]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.05 [1.58-2.13]	1.47 [1.39-1.54]	1.49 [1.28-2.00]	1.48 [1.24-2.07]	1.53 [1.46-1.59]

⑤光に対する安定性試験 [2000lx]

試験項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.1 [100.0]	99.7 [99.6]	100.3 [100.2]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	92.2 [88.2-96.1]		96.8 [91.5-100.1]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.05 [1.58-2.13]	2.18 [2.05-2.28]	2.02 [1.44-2.19]

アトモキシチンカプセル 25mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [50℃]

試験項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.4 [100.0]	100.1 [99.7]	99.6 [99.2]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	96.7 [89.0-100.0]		93.7 [90.0-99.0]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.16 [2.14-2.20]	2.28 [2.10-2.40]	2.09 [1.59-2.19]

②温度に対する安定性試験 [40℃]

試験項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.4 [100.0]	100.4 [100.0]	101.9 [101.5]	101.6 [101.2]	101.0 [100.6]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	96.7 [89.0-100.0]		94.7 [90.3-97.4]	94.8 [89.1-97.6]	94.6 [92.2-98.9]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.16 [2.14-2.20]	2.14 [2.06-2.28]	1.53 [1.38-2.04]	2.08 [1.58-2.26]	2.05 [1.52-2.15]

③湿度に対する安定性試験 [40℃/75%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップがわずかに退色した青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが退色したうすい青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが退色したうすい青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.4 [100.0]	100.5 [100.1]	101.4 [101.0]	102.5 [102.1]	99.4 [99.0]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	96.7 [89.0-100.0]		94.9 [89.9-98.4]	86.9 ^{注1)} [54.3 ^{注1)} -97.2 ^{注1)}	49.7 ^{注2)} [29.6 ^{注2)} -68.3 ^{注2)}
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.16 [2.14-2.20]	2.05 [2.01-2.10]	2.06 [1.52-2.30]	3.04 [3.00-3.08]	3.01 [2.48-3.17]

注 1) 適合 (12 個中 10 個以上の試料の個々の溶出率が規定する値を超えた。)

注 2) 不適合

④湿度に対する安定性試験 [30°C/75%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.4 [100.0]	100.3 [99.9]	101.0 [100.6]	102.4 [102.0]	101.7 [101.3]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	96.7 [89.0-100.0]		95.1 [91.5-99.7]	94.7 [92.3-96.2]	94.8 [91.2-97.2]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.16 [2.14-2.20]	2.12 [2.01-2.19]	1.59 [1.46-2.19]	2.06 [2.01-2.10]	2.02 [1.46-2.15]

⑤光に対する安定性試験 [2000lx]

試験項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップが青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップの曝光部分がわずかに退色した青色及びボディが白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.4 [100.0]	100.8 [100.4]	100.3 [99.9]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	96.7 [89.0-100.0]		95.3 [93.0-97.4]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.16 [2.14-2.20]	2.16 [1.57-2.27]	2.11 [2.02-2.17]

アトモキシチンカプセル 40mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [50℃]

試験項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.6 [100.0]	99.7 [99.1]	99.8 [99.2]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.8 [91.1-98.3]		96.4 [94.4-97.5]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.38 [2.13-2.46]	2.36 [2.22-2.51]	2.15 [2.00-2.31]

②温度に対する安定性試験 [40℃]

試験項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.6 [100.0]	100.0 [99.4]	100.4 [99.8]	101.4 [100.8]	100.8 [100.2]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.8 [91.1-98.3]		95.0 [90.7-97.1]	95.0 [92.6-97.3]	94.6 [93.1-96.8]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.38 [2.13-2.46]	1.59 [1.53-2.05]	2.03 [1.55-2.11]	2.17 [1.55-2.32]	2.21 [2.08-2.27]

③湿度に対する安定性試験 [40℃/75%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディがわずかに退色した青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが退色したうすい青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが退色したうすい青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.6 [100.0]	100.5 [99.9]	100.8 [100.2]	101.7 [101.1]	99.9 [99.3]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.8 [91.1-98.3]		92.0 [88.6-94.7]	13.7 ^{注1)} [9.0 ^{注1)} -17.4 ^{注1)}	1.1 ^{注1)} [0.9 ^{注1)} -1.2 ^{注1)}
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.38 [2.13-2.46]	2.29 [1.52-2.45]	2.42 [2.08-3.03]	5.01 [3.40-5.59]	15.21 [9.41-23.40]

注1) 不適合

④湿度に対する安定性試験 [30°C/75%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.6 [100.0]	100.2 [99.6]	100.4 [99.8]	100.7 [100.1]	100.5 [99.9]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.8 [91.1-98.3]	/	96.7 [95.1-98.0]	94.5 [90.9-97.5]	95.5 [92.0-99.1]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.38 [2.13-2.46]	2.16 [1.35-2.36]	2.02 [1.38-2.17]	2.10 [1.33-2.38]	2.21 [2.17-2.25]

⑤光に対する安定性試験 [2000lx]

試験項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディが青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	キャップ及びボディの曝光部がわずかに退色した青色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	100.6 [100.0]	99.5 [98.9]	100.3 [99.7]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	95.8 [91.1-98.3]	/	95.2 [91.4-95.2]
崩壊 (○分○秒) 最小-最大	2.38 [2.13-2.46]	2.15 [2.11-2.19]	2.24 [2.12-2.35]

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

溶出挙動¹³⁾ ~17)

①アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」

アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」を標準品としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

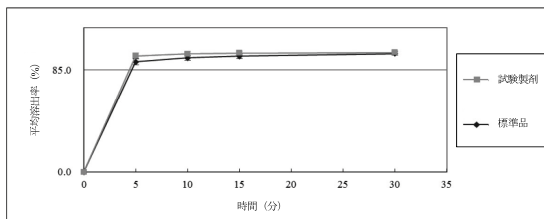
試験条件

試験法	試験液	回転数	試験液量	試験液の温度
パドル法	溶出試験第 1 液 pH5.0 溶出試験第 2 液 水	50rpm	900mL	37±0.5℃

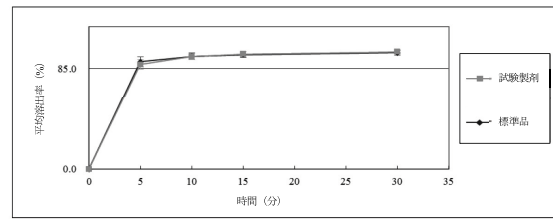
n=12

※パドル法 50 回転で試験を実施した結果、標準品、試験製剤ともに 30 分以内に平均 85%以上溶出したため、パドル法 100 回転の溶出試験は省略した。

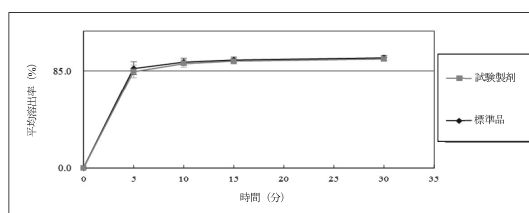
溶出試験第 1 液 (50rpm)



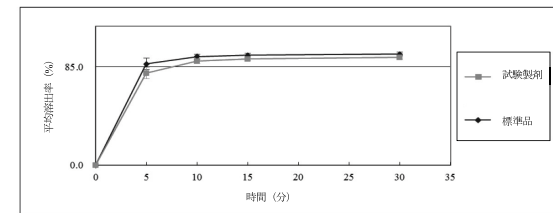
pH5.0 (50rpm)



溶出試験第 2 液 (50rpm)



水 (50rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)			
		5分	10分	15分	30分
溶出試験 第 1 液 50rpm	アトモキセチン カプセル 5mg 「V T R S」	96.7±3.4	98.5±3.5	99.0±3.5	99.6±3.5
	標準品	91.9±2.5	95.0±1.9	96.4±1.7	98.6±1.5
pH5.0 50rpm	アトモキセチン カプセル 5mg 「V T R S」	88.6±5.1	95.2±3.2	97.1±2.8	99.1±2.5
	標準品	90.8±4.2	95.4±2.8	96.8±2.3	98.3±2.0
溶出試験 第 2 液 50rpm	アトモキセチン カプセル 5mg 「V T R S」	84.6±4.9	91.5±4.8	93.6±4.7	95.5±4.5
	標準品	87.3±5.6	93.0±3.3	94.8±2.6	96.7±2.0
水 50rpm	アトモキセチン カプセル 5mg 「V T R S」	79.6±8.5	90.0±3.8	91.8±3.3	93.3±3.3
	標準品	87.5±5.0	94.0±2.1	95.1±1.7	96.1±1.8

平均値±標準偏差 n=12

②アトモキセチンカプセル 10mg 「V T R S」

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

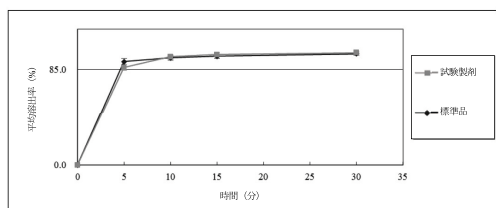
試験条件

試験法	試験液	回転数	試験液量	試験液の温度
パドル法	溶出試験第 1 液 pH5.0 溶出試験第 2 液 水	50rpm	900mL	37±0.5℃

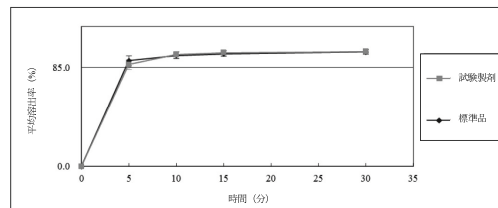
n=12

※パドル法 50 回転で試験を実施した結果、標準品、試験製剤ともに 30 分以内に平均 85%以上溶出したため、パドル法 100 回転の溶出試験は省略した。

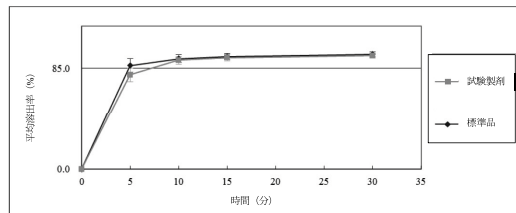
溶出試験第 1 液 (50rpm)



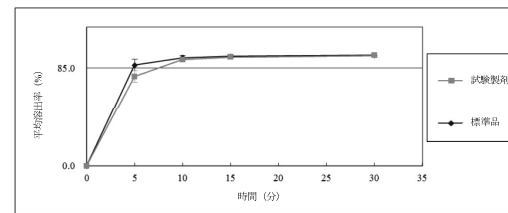
pH5.0 (50rpm)



溶出試験第 2 液 (50rpm)



水 (50rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)			
		5分	10分	15分	30分
溶出試験 第 1 液 50rpm	アトモキセチン カプセル10mg「V T R S」	86.7 ± 8.2	96.0 ± 2.7	97.9 ± 2.4	99.6 ± 2.0
	標準品	91.9 ± 2.5	95.0 ± 1.9	96.4 ± 1.7	98.6 ± 1.5
pH5.0 50rpm	アトモキセチン カプセル10mg「V T R S」	87.6 ± 5.7	96.0 ± 2.9	97.6 ± 2.4	98.7 ± 1.8
	標準品	90.8 ± 4.2	95.4 ± 2.8	96.8 ± 2.3	98.3 ± 2.0
溶出試験 第 2 液 50rpm	アトモキセチン カプセル10mg「V T R S」	79.6 ± 8.4	91.8 ± 3.6	93.8 ± 3.2	95.6 ± 2.3
	標準品	87.3 ± 5.6	93.0 ± 3.3	94.8 ± 2.6	96.7 ± 2.0
水 50rpm	アトモキセチン カプセル10mg「V T R S」	77.6 ± 10.2	92.3 ± 3.4	94.4 ± 2.7	95.9 ± 2.1
	標準品	87.5 ± 5.0	94.0 ± 2.1	95.1 ± 1.7	96.1 ± 1.8

平均値 ± 標準偏差 n=12

③アトモキセチンカプセル 25mg 「V T R S」

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

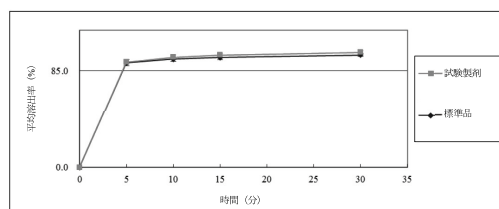
試験条件

試験法	試験液	回転数	試験液量	試験液の温度
パドル法	溶出試験第 1 液 pH5.0 溶出試験第 2 液 水	50rpm	900mL	37±0.5℃

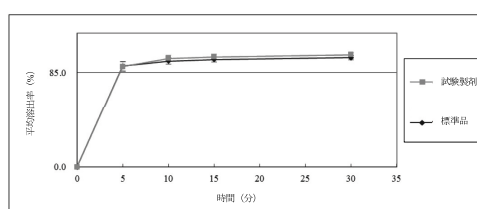
n=12

※パドル法 50 回転で試験を実施した結果、標準品、試験製剤ともに 30 分以内に平均 85%以上溶出したため、パドル法 100 回転の溶出試験は省略した。

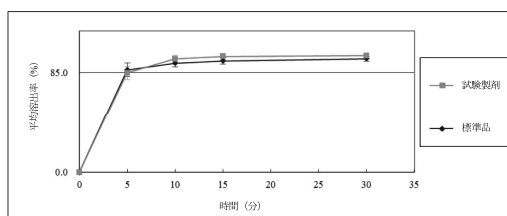
溶出試験第 1 液 (50rpm)



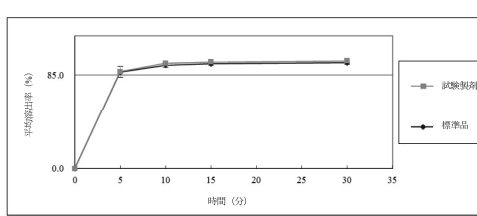
pH5.0 (50rpm)



溶出試験第 2 液 (50rpm)



水 (50rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)			
		5 分	10 分	15 分	30 分
溶出試験第 1 液 50rpm	アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	92.6±2.6	96.8±2.2	98.6±1.9	101.0±1.7
	標準品	91.9±2.5	95.0±1.9	96.4±1.7	98.6±1.5
pH5.0 50rpm	アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	90.4±6.3	97.6±2.3	99.2±1.5	100.9±1.0
	標準品	90.8±4.2	95.4±2.8	96.8±2.3	98.3±2.0
溶出試験第 2 液 50rpm	アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	84.7±7.5	96.4±2.3	98.7±1.7	99.4±1.8
	標準品	87.3±5.6	93.0±3.3	94.8±2.6	96.7±2.0
水 50rpm	アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	88.0±5.6	95.6±1.7	96.8±1.1	97.6±1.1
	標準品	87.5±5.0	94.0±2.1	95.1±1.7	96.1±1.8

平均値±標準偏差 n=12

④アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」

アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」と標準品を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（アトモキセチンとして 40mg）健康成人男性（肝代謝酵素である CYP2D6 の遺伝子型詳細分類が EM (Extensive Metabolizer) 及び IM (Intermediate Metabolizer) である被験者）に絶食時単回経口投与して血漿中アトモキセチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

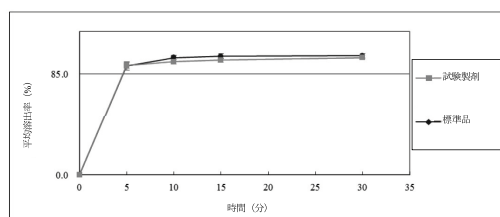
試験条件

試験法	試験液	回転数	試験液量	試験液の温度
パドル法	溶出試験第 1 液 pH5.0 溶出試験第 2 液 水	50rpm	900mL	37±0.5℃

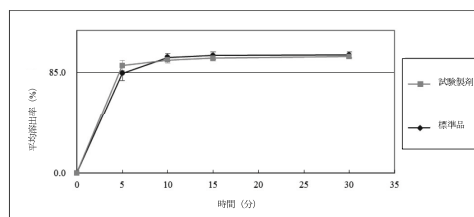
n=12

※パドル法 50 回転で試験を実施した結果、標準品、試験製剤ともに 30 分以内に平均 85%以上溶出したため、パドル法 100 回転の溶出試験は省略した。

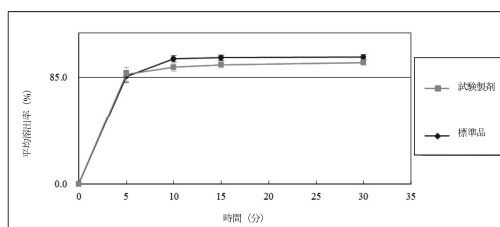
溶出試験第 1 液 (50rpm)



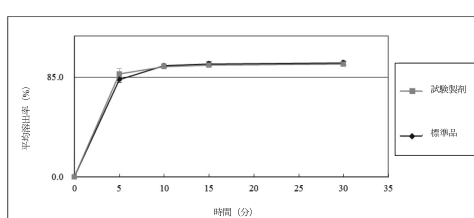
pH5.0 (50rpm)



溶出試験第 2 液 (50rpm)



水 (50rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)			
		5分	10分	15分	30分
溶出試験 第 1 液 50rpm	アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	91.9±2.5	95.0±1.9	96.4±1.7	98.6±1.5
	標準品	91.6±3.5	98.6±1.9	99.7±1.9	100.1±1.9
pH5.0 50rpm	アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	90.8±4.2	95.4±2.8	96.8±2.3	98.3±2.0
	標準品	84.2±6.2	97.5±3.1	99.0±2.9	99.6±2.6
溶出試験 第 2 液 50rpm	アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	87.3±5.6	93.0±3.3	94.8±2.6	96.7±2.0
	標準品	85.5±4.7	99.5±2.4	100.5±2.2	100.9±2.0
水 50rpm	アトモキセチン カプセル 25mg 「V T R S」	87.5±5.0	94.0±2.1	95.1±1.7	96.1±1.8
	標準品	83.0±2.8	94.7±1.3	96.3±1.6	97.0±1.4

平均値±標準偏差 n=12

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1-17.1.3参照]
5.2 AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM^{注1}）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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない場合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[9. 1. 9、10. 2、16. 4. 1、16. 4. 2、16. 7. 5 参照]

7.2 中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の 50% に減量すること。また、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の 25% に減量すること。[9. 3、16. 6. 2 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

QT 間隔に対する作用

CYP2D6 PM 健康成人 (131 例) に、アトモキセチン 20mg、アトモキセチン 60mg、プラセボをそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与、モキシフロキサシン 400mg (陽性対照) 単回経口投与の 4 期クロスオーバーの tQT 試験を行った¹⁸⁾。血中アトモキセチン濃度の上昇に伴いわずかに QTcM 間隔 (時点を一致させたベースラインからの QT 間隔変化量を応答変数、時間を一致させたベースラインからの RR 間隔変化量、時間、治療及び時間×治療を固定効果、被験者、被験者×時間及び被験者×治療を変量効果とする混合効果モデルにより算出した) の延長が認められたが、臨床使用で想定される最高血中濃度においてもアトモキセチンの 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 (外国人データ)。

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

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

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

QTcM：統計モデルによる補正 QT 間隔

注) 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報告値と同程度であり、分析感度が保証された。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈小児 AD/HD 患者〉

国内第 II / III 相試験

小児 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアは下表のとおりであった^{19)、20)}。

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

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差 ^{注1)}	95%信頼区間 ^{注1)}		p値 ^{注2)} Williams
		平均	標準 偏差	平均	標準 偏差	平均	標準 偏差		信頼 下限	信頼 上限	
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1				
ATX 0.5	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-
ATX 1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037
ATX 1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010

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

注1) 差及び信頼区間は、ベースラインを共変量、投与群を要因とする共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出された。

注2) p 値 (片側) は Williams 検定に基づき算出された。

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

アトモキセチンを投与された 183 例中 92 例 (50.3%) に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は頭痛 (11.5%、21/183 例)、食欲減退 (11.5%、21/183 例)、傾眠 (9.3%、17/183 例)、悪心 (7.1%、13/183 例) であった。[「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」及び「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「6. (7) 小児等」の項を参照]

〈成人 AD/HD 患者〉

国際共同第Ⅲ相試験

成人 AD/HD 患者 (18 歳以上) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である CAARS-inv : SV AD/HD 症状総スコアは下表のとおりであった^{21) ~23)}。

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

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

N : 最大の解析対象集団の症例数 ATX : アトモキセチン

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

2) 安全性試験

〈小児 AD/HD 患者〉

国内第Ⅲ相長期継続投与試験

小児 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験¹⁹⁾ を完了した小児患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの推移は下表のとおりであった²⁴⁾。

ADHD RS-IV 日本語版 (医師用) 総スコアの推移 (LYDA 試験)

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

N : 最大の解析対象集団の症例数

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

アトモキセチンを投与された 228 例中 155 例 (68.0%) に副作用が認められる。主な副作用 (10%以上発現) は頭痛 (18.9%、43/228 例)、傾眠 (13.6%、31/228 例)、食欲減退 (11.0%、25/228 例)、腹痛 (10.5%、24/228 例) であった。「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」及び「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「6. (7) 小児等」の項を参照]

〈成人 AD/HD 患者〉

国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験

成人 AD/HD 患者 (18 歳以上) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度である CAARS-inv : SV AD/HD 症状総スコアの推移は下表のとおりであった^{22)、25)、26)}。

CAARS-inv : SV AD/HD 症状総スコアの推移 (LYEK 試験)

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

N : 最大の解析対象集団の症例数

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

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

〈小児 AD/HD 患者〉

外国第Ⅲ相試験

外国の小児 AD/HD 患者（8 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IVParent : Inv 総スコアは下表のとおりであった²⁰⁾、²⁷⁾。

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

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p値 ^{注)}
		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)

注) 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 ANOVA 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。

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

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、リスデキサメフェタミンメシル酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である²⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)

アトモキセチンはラット脳シナプトソームへのノルアドレナリン取り込みを強力に阻害した (K_i : 4.47nM)。アトモキセチンのノルアドレナリン取り込み阻害作用はセロトニン及びドパミン取り込み阻害作用に比較して30倍以上選択的であった。なお、アトモキセチンは各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さなかった²⁹⁾、³⁰⁾。

2) モノアミン取り込み阻害作用 (*in vivo*)

アトモキセチンは神経毒によるノルアドレナリン枯渇を阻害したが (ED₅₀: 2.5mg/kg, p. o.)、セロトニン枯渇に対してはほとんど作用を示さなかった³¹⁾。

3) 細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響 (*in vivo*)

アトモキセチンは前頭前野におけるノルアドレナリン及びドパミンの細胞外濃度を有意に上昇させたが (0.3~3mg/kg, i. p.)、線条体や側坐核における細胞外ドパミン濃度には影響を及ぼさなかった³¹⁾。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」 : 1.00±1.17 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) CYP2D6 の遺伝子型の解析³²⁾

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

遺伝子に基づいた CYP2D6 分類

CYP2D6 表現型	CYP2D6 表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型 ^{注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

2) 単回投与³³⁾

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

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

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

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

注 1) T_{max} : 中央値 (範囲)

注 2) T_{1/2} : 算術平均値 (範囲)

3) 反復投与³³⁾

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

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

投与量	投与	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) 注1)
40mg (n=10)	初回	1.95 (38.3)	427.34 (33.9)	1.25 (0.50~2.00)
40mg (n=10)	反復	2.47 (42.0) 注2)	604.52 (35.3)	1.00 (0.50~1.50)
60mg (n=10)	初回	3.14 (41.6)	615.52 (32.3)	1.00 (1.00~2.00)
60mg (n=9)	反復	3.73 (41.8) 注2)	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注 1) T_{max} : 中央値 (範囲)

注 2) AUC_{0-t}

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

4) 成人と患児の薬物動態比較^{34)、35)}

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

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

集団	C_{max} ^{注)} (ng/mL) / (mg/kg)	$C_{max,ss}$ ^{注)} (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

注) 体重当たりの投与量で補正した。

5) 生物学的同等性試験^{13) ~16)}

①アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」

アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

②アトモキセチンカプセル 10mg 「V T R S」

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

③アトモキセチンカプセル 25mg 「V T R S」

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

④アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」

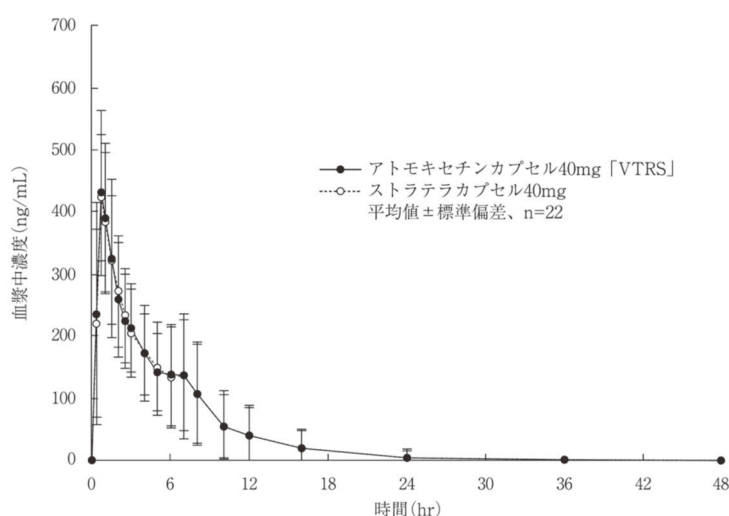
アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」とストラテラカプセル 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル（アトモキセチンとして 40mg）健康成人男性（肝代謝酵素である CYP2D6 の遺伝子型詳細分類が EM（Extensive Metabolizer）及び IM（Intermediate Metabolizer）である被験者）に絶食時単回経口投与して血漿中アトモキセチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

血漿中アトモキシチンの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ				
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT _t (hr)	kel (/hr)
アトモキシチン カプセル 40mg 「VTRS」	1 カプセル (40mg)	2114.0± 1113.7	461.9± 113.9	2116.3± 1121.6	1.00± 1.17	3.37± 1.09	4.54± 1.70	0.2192± 0.0479
ストラテラ カプセル 40mg	1 カプセル (40mg)	2116.5± 1197.4	441.7± 100.3	2119.8± 1209.1	0.83± 0.49	3.40± 1.26	4.50± 1.58	0.2209± 0.0539

平均値±標準偏差 n=24** **:中止・逸脱2例

血漿中アトモキシチンの濃度推移



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

6) CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

外国の PM 健康成人では、EM 健康成人に比較して定常状態のアトモキシチンの平均血漿中濃度 (C_{av,ss}) が約 10 倍、定常状態の C_{max,ss} が約 5 倍高値であった³⁶⁾。

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

遺伝子型	C _{av,ss} (ng/mL) / (mg/kg) 注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	249 (58.5)	667 (41.3)	1.00 (0.50, 2.00)	3.56 (27.5)	0.352 (55.7)
PM	2540 (14.0)	3220 (11.3)	2.50 (1.00, 6.00)	20.6 (17.3)	0.0337 (18.8)

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)

日本人において、EM を更に 3 つに分類した場合 (UM、EM 及び IM^{注1)})、IM^{注1)} の AUC の算術平均値は EM^{注1)} に比較して約 1.4 倍高値であった³⁷⁾。なお、日本人には UM は該当がなかった。[「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項を参照]

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

遺伝子型	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	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) 「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 1) CYP2D6 の遺伝子型の解析」の表中の CYP2D6 表現型の詳細分類に従って分類した。

注 2) T_{1/2}: 算術平均値 (範囲)

7) 腎機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EM の成人腎不全患者にアトモキセチン 20mg を単回経口投与したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して 64% の AUC の増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は 24% になった^{38)、39)} (外国人データ)。[「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「6. (2) 腎機能障害患者」の項を参照]

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

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

注) 体重当たりの投与量で補正した。

8) 肝機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EM の成人肝硬変患者にアトモキセチン 20mg を単回経口投与したとき、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) 肝硬変患者において、それぞれ健康成人に比較して AUC が約 2 倍及び約 4 倍に増大した³⁸⁾ (外国人データ)。[「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「6. (3) 肝機能障害患者」の項を参照]

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

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

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	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)	1.17 (36.7)	116 (55.2)	3.27 (0.50~6.00)	11.0 (7.85~17.9)	0.208 (28.1)
重度肝硬変患者 (n=4)	2.73 (63.0)	126 (44.8)	5.98 (0.50~12.02)	16.0 (7.21~26.3)	0.155 (78.5)

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 40mg 又は 60mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比較して C_{max} は 37%減少し、T_{max} は約 2 時間遅延したが、AUC には差は認められなかった⁴⁰⁾。

CYP2D6 EM 患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事による C_{max} の減少は 9%であった (外国人データ)。

2) 併用薬の影響

①蛋白結合率の高い薬剤との併用

アトモキセチンは、治療濃度のアセチルサリチル酸、ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった^{41)、42)}。同様に上記薬剤は、アトモキセチンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。

②メチルフェニデートとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にメチルフェニデート 60mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、アトモキセチン 60mg を 3、4、5 日目に 1 日 2 回 3 日間経口投与したとき、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⁴³⁾ (外国人データ)。

③吸入サルブタモールとの併用

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照

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

④サルブタモール静脈内投与との併用

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照

⑤CYP2D6 阻害剤との併用

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照

⑥胃の pH に影響する薬剤との併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 40mg 単回経口投与、あるいはオメプラゾール 80mg 又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物 20mL を併用投与したとき、アトモキセチンの生物学的利用率は変化しなかった⁴⁴⁾（外国人データ）。

⑦ミダゾラムとの併用

CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 12 日間経口投与し、CYP3A4 の基質であるミダゾラム 5mg を単回経口投与したとき、ミダゾラムの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は約 16% 増加したが被験者内変動に含まれるものであった⁴⁵⁾（外国人データ）。

⑧エタノールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人及び CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 40mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与し、エタノール 2.0mL/kg (0.6mg/kg) を単回経口投与したとき、疲労スケール、複合鎮静スコアで示されるエタノールの中枢作用をアトモキセチンは増強も減弱もしなかった⁴⁶⁾（外国人データ）。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ⁴⁷⁾

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

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

(4) 消失速度定数¹⁶⁾

アトモセチンカプセル 40mg 「V T R S」 : 0.2192±0.0479 (/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積⁴¹⁾

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

(7) 血漿蛋白結合率

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

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

動物実験 (ラット) において胎盤通過性が認められている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主要酸化代謝物は 4-ヒドロキシ体であり、これはすぐにグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモキセチンとほぼ同等のノルアドレナリン再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⁴⁸⁾ (外国人データ)。また、CYP2D6 活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、アトモキセチンと CYP2D6 阻害剤を併用しても 4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった⁴²⁾。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験により、アトモキセチンは CYP1A2 又は CYP3A を誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6 又は CYP2C9 を阻害しないことが確認された。[「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

健康成人統合解析におけるアトモキシチンの平均消失半減期は、CYP2D6EM 及び PM でそれぞれ 3.6 時間及び 20.6 時間であった⁴⁹⁾。

健康成人にアトモキシチン 1 回 20mg を 1 日 2 回 5 日反復経口投与した後に、¹⁴C 標識アトモキシチン 20mg を単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6EM 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⁵⁰⁾。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シチン-0-グルクロン酸抱合体は 84% (EM) 及び 31% (PM) であった (外国人データ)。

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

	尿	糞	尿糞
EM (n=4) 注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

注 1) ¹⁴C-アトモキシチン投与後 168 時間まで採取した検体で評価

注 2) ¹⁴C-アトモキシチン投与後 264 時間まで採取した検体で評価

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [10.1 参照]
- 2.3 重篤な心血管障害のある患者 [血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。] [8.7、8.8、15.1.3 参照]
- 2.4 褐色細胞腫又はパラ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。]

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」の「2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

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」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

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に注意すること。
- 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。

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]

(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]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(7) 小児等

9.7 小児等

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。[16. 4. 1 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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) 吸入サルブタモールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 80mg を 1 日 1 回経口投与時の定常状態で、サルブタモール 200 μ g を吸入投与したとき、アトモキセチンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキセチン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールの反復投与した後も心拍数は変化しなかった⁵¹⁾ (外国人データ)。

2) サルブタモール静脈内投与との併用

CYP2D6 EM 健康成人においてアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与し、サルブタモールの 1、3、5 日目に 5 μ g/min の流速で 2 時間かけて静脈内投与したとき、サルブタモール静脈内投与に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた⁵²⁾ (外国人データ)。

3) CYP2D6 阻害剤との併用

CYP2D6 EM の健康成人にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回経口投与時の定常状態で、アトモキセチン 20mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、パロキセチンとの併用により、定常状態におけるアトモキセチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 3.5 倍及び約 6.5 倍に増加し、そのときの血中濃度は CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチンを単剤投与したときの血中濃度と同程度であった⁵³⁾ (外国人データ)。

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

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

CYP2D6 EM 健康成人にフルオキセチン (国内未承認) 60mg を 1 日 1 回で 7 日間経口投与、次に 20mg を 1 日 1 回 14 日間投与、最後に 20mg 1 日 1 回とアトモキセチン (10、45、75mg) 1 日 2 回を 15 日間投与したとき、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⁵⁴⁾。 [「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照]

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

8. 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心（31.5%）、食欲減退（19.9%）、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸
精神神経系	頭痛（15.4%）、傾眠（15.8%）、浮動性めまい、不眠症	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯感覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感
過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹	
循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅
皮膚		多汗症	皮膚炎	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全、不規則月経	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巣痛、オルガズム異常、尿意切迫
その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙縮	散瞳

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD 患者における 11 試験及び遺尿症患者における 1 試験の計 12 試験）の併合解析において、プラセボ投与群に対してアトモキセチン投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある（アトモキセチン投与群 5/1357 (0.37%)、プラセボ投与群 0/851 (0%)）。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HD に併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。[8.3 参照]
- 15.1.2 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD 患者における 11 試験）の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキセチン投与群 21/1308 (1.6%)、プラセボ投与群 9/806 (1.1%) であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD 患者における 9 試験）の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキセチン投与群 6/1697 (0.35%)、プラセボ投与群 4/1560 (0.26%) であった。[8.4 参照]
- 15.1.3 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の 5.9～11.6% に血圧上昇（収縮期 20mmHg 以上、拡張期 15mmHg 以上）又は心拍数増加（20bpm 以上）が認められたとの報告がある。[2.3、8.7、8.8、9.1.2-9.1.5 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 幼若ラットにアトモキセチン 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 以上で精巣上部尾部重量の低下及び精巣上部中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度（AUC）を臨床最大用量投与時（1.8mg/kg）の AUC と比較すると 1mg/kg では最大で 0.2 倍（CYP2D6 通常活性、EM）又は 0.02 倍（CYP2D6 活性欠損、PM）、10mg/kg では最大で 1.9 倍（EM）又は 0.2 倍（PM）であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験ではアトモ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（1.8mg/kg）の AUC と比較すると 2.6 倍（EM）又は 0.3 倍（PM）であった。なお、これらの所見が認められたのは 3 試験のうち 1 試験であり、アトモ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。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験
該当資料なし

(4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験
「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「12. その他の注意」の項を参照

(4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アトモキセチンカプセル 5mg 「V T R S」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アトモキセチンカプセル 10mg 「V T R S」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アトモキセチンカプセル 25mg 「V T R S」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アトモキセチンカプセル 40mg 「V T R S」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: アトモキセチン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

(「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(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. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「11. 適用上の注意」の項を参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- 〈アトモксеチンカプセル 5mg 「V T R S」〉
140 カプセル [14 カプセル (PTP) ×10]
- 〈アトモксеチンカプセル 10mg 「V T R S」〉
140 カプセル [14 カプセル (PTP) ×10]
- 〈アトモксеチンカプセル 25mg 「V T R S」〉
140 カプセル [14 カプセル (PTP) ×10]
- 〈アトモксеチンカプセル 40mg 「V T R S」〉
140 カプセル [14 カプセル (PTP) ×10]

7. 容器の材質

ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

- 同一成分：ストラテラカプセル 5mg・10mg・25mg・40mg、ストラテラ内用液 0.4%（日本イーライリリー株式会社）
- 同効薬：メチルフェニデート塩酸塩、グアンファシン塩酸塩、リスデキサンプエタミンメシル酸塩

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アトモксеチンカプセル 5mg 「V T R S」	2018年8月15日	23000AMX00602
アトモксеチンカプセル 10mg 「V T R S」	2018年8月15日	23000AMX00603
アトモксеチンカプセル 25mg 「V T R S」	2018年8月15日	23000AMX00604
アトモксеチンカプセル 40mg 「V T R S」	2018年8月15日	23000AMX00605

11. 薬価基準収載年月日

- アトモксеチンカプセル 5mg・10mg・25mg・40mg 「V T R S」：2022年4月20日
(旧販売名)
- アトモксеチンカプセル 5mg・10mg・25mg・40mg 「ファイザー」：2018年12月14日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アトモキシチンカプセル 5mg「VTR S」	126483803	1179050M1074	622648303
アトモキシチンカプセル 10mg「VTR S」	126484503	1179050M2070	622648403
アトモキシチンカプセル 25mg「VTR S」	126485202	1179050M3077	622648502
アトモキシチンカプセル 40mg「VTR S」	126486903	1179050M4073	622648603

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（1）
—明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：25, 2009
- 2) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（2）
—低視力状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：29, 2009
- 3) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（3）
—低コントラスト状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：33, 2009
- 4) 社内資料：安定性試験（加速試験）（アトモキセチンカプセル5mg「VTR S」）
- 5) 社内資料：安定性試験（加速試験）（アトモキセチンカプセル10mg「VTR S」）
- 6) 社内資料：安定性試験（加速試験）（アトモキセチンカプセル25mg「VTR S」）
- 7) 社内資料：安定性試験（加速試験）（アトモキセチンカプセル40mg「VTR S」）
- 8) 社内資料：安定性試験（長期試験）（アトモキセチンカプセル5mg「VTR S」）
- 9) 社内資料：安定性試験（長期試験）（アトモキセチンカプセル10mg「VTR S」）
- 10) 社内資料：安定性試験（長期試験）（アトモキセチンカプセル25mg「VTR S」）
- 11) 社内資料：安定性試験（長期試験）（アトモキセチンカプセル40mg「VTR S」）
- 12) 社内資料：無包装状態の安定性（アトモキセチンカプセル5mg・10mg・25mg・40mg「VTR S」）
- 13) 社内資料：溶出試験（アトモキセチンカプセル5mg「VTR S」）
- 14) 社内資料：溶出試験（アトモキセチンカプセル10mg「VTR S」）
- 15) 社内資料：溶出試験（アトモキセチンカプセル25mg「VTR S」）
- 16) 社内資料：生物学的同等性試験（アトモキセチンカプセル40mg「VTR S」）
- 17) 社内資料：溶出試験（アトモキセチンカプセル40mg「VTR S」）
- 18) B4Z-EW-LYDX 試験（ストラテラカプセル：2012.8.24承認、CTD2.7.6.2.1）
- 19) Takahashi M, et al. : J Child Adolesc Psychopharmacol. : 19 (4) : 341-51, 2009
- 20) LYBC 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）（ストラテラカプセル：2009.4.22承認、CTD2.7.3.1）
- 21) 成人 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験（ストラテラカプセル：2012.8.24承認、CTD2.5.4.2.3）
- 22) LYEE 試験：プラセボ対照二重盲検比較試験（ストラテラカプセル：2009.4.22承認、CTD2.7.4.1）
- 23) B4Z-JE-LYEE 試験（ストラテラカプセル：2012.8.24承認、CTD2.7.6.3）
- 24) 小児 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験（ストラテラカプセル：2009.4.22承認、CTD2.7.6.2）
- 25) 成人 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験（ストラテラカプセル：2012.8.24承認、CTD2.5.4.2.4）
- 26) B4Z-JE-LYEK 試験（ストラテラカプセル：2012.8.24承認、CTD2.7.6.4）
- 27) Michelson D, et al. : Pediatrics. : 108 (5) : e83, 2001
- 28) 緒言（ストラテラカプセル：2009.4.22承認、CTD2.2）
- 29) モノアミン取り込み阻害作用の検討（ストラテラカプセル：2009.4.22承認、CTD2.6.2.2.1.2）
- 30) 受容体結合（ストラテラカプセル：2009.4.22承認、CTD2.6.2.3.1）
- 31) Bymaster FP, et al. : Neuropsychopharmacology. : 27 (5) : 699-711, 2002
- 32) 背景及び概観（ストラテラカプセル：2012.8.24承認、CTD2.7.2.1）
- 33) 日本人健康成人を対象としたアトモキセチン単回投与及び反復投与試験（ストラテラカプセル：2009.4.22承認、CTD2.7.6.2）
- 34) 健康成人と患児の薬物動態の比較（ストラテラカプセル：2009.4.22承認、CTD2.7.2.3.1.1.3）

- 35) 小児注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) 患児を対象とした安全性及び薬物動態試験 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 36) 外国人健康成人を対象とした併合解析の方法 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 2. 5. 1. 2)
- 37) CYP2D6 分類の変更に伴う LYAN 試験の再解析 (ストラテラカプセル：2012. 8. 24 承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1)
- 38) 薬物動態に関する内因性因子の検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 2. 2. 4)
- 39) 個々の試験の薬物動態パラメータ (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 2. 5. 1. 1)
- 40) バイオアベイラビリティに対する食事の影響 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 1. 3. 3)
- 41) 分布 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 2. 3. 1. 2)
- 42) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 2. 2. 1)
- 43) 経口メチルフェニデート存在下においてアトモキシチンを反復投与したときの血行力学パラメータに及ぼす影響の検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 44) 絶対的バイオアベイラビリティ並びにマーロックス及びオメプラゾール投与時の相対的バイオアベイラビリティについての検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 45) CYP2D6PM 健康成人を対象としたアトモキシチン及びミダゾラム併用時における安全性及び薬物動態学的相互作用の検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 46) CYP2D6EM 及び PM 健康成人を対象としたアトモキシチン及びエタノール併用時における精神運動作用についての検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 47) 相対的及び絶対的バイオアベイラビリティ (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 1. 3. 1)
- 48) Sauer JM, et al. : Drug Metab Dispos. : 31 (1) : 98-107, 2003
- 49) 外国人 PM 健康成人における薬物動態 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 2. 3. 1. 1. 2. 2)
- 50) 健康成人における薬物動態及び忍容性試験 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 2. 2. 2)
- 51) アトモキシチン併用時におけるサルブタモール吸入投与後の血行力学パラメータの変化についての検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 52) アトモキシチン反復投与時におけるサルブタモール単回静脈内投与後の血行力学パラメータの変化についての検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 53) 健康成人を対象としたアトモキシチン及びパロキシチン併用時における安全性及び薬物動態学的相互作用の検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 54) 健康成人を対象としたアトモキシチン及びフルオキシチン併用時における安全性及び薬物動態学的相互作用の検討 (ストラテラカプセル：2009. 4. 22 承認、CTD2. 7. 6. 2)

2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版：41-50、東京、じほう、2015
 参考文献 2) 倉田 なおみ 石田 志朗 編著：簡易懸濁法マニュアル：じほう、2017

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦 9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

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。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2020年5月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation system for prescribing medicines 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.

XIII. 備考

その他の関連資料

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

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤の簡易懸濁法での投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

参考として本剤の簡易懸濁法試験（崩壊懸濁試験及び通過性試験）の報告を以下に示す。

なお、本剤を簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

【試験方法】「内服薬経管投与ハンドブック第3版」^{参考文献1)}、「簡易懸濁法マニュアル」^{参考文献2)}に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

1錠又は1カプセルをカテーテル用ディスペンサーに入れ、これに55°Cの温湯20mLを吸い取り、ディスペンサーの先端に蓋をし、横向きに5分間放置する。5分後、ディスペンサーを手で90度の角度で15回往復横転し、「崩壊・懸濁」を観察する。

5分後に崩壊・懸濁しないものは更に5分間放置し、同様の操作を行う。それでも「崩壊・懸濁」しないものは、この方法による試料調製を中止する。

中止した薬剤は、粉碎可能な錠剤は、シート（PTP、SP）の上から乳棒で数回叩いてコーティング破壊をするか、開封可能なカプセル剤は開封してカテーテル用ディスペンサーに入れ、以下、上記と同様に操作を行う。

②通過性試験

ディスペンサー内で、崩壊懸濁試験で得られた試料溶液を経管栄養カテーテルの注入先端より約2~3mL/秒の速度で注入する。カテーテルはベッド上の患者を想定して、体内挿入端から2/3を水平にする。他端（ディスペンサー注入先）は30cmの高さにセットする。経管栄養カテーテルのサイズは「5Fr, 8Fr」を用いる。

薬剤注入後、適量の水（約10mL）で洗浄するとき、薬剤の残存を確認する。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水 (約 55℃)		破壊→水		通過サイズ
	5分	10分	5分	10分	
アトモксеチンカプセル 5mg 「VTRS」	○				5, 8Fr.
アトモксеチンカプセル 10mg 「VTRS」	○				5, 8Fr.
アトモксеチンカプセル 25mg 「VTRS」	○				5, 8Fr.
アトモксеチンカプセル 40mg 「VTRS」	○				5, 8Fr. *

5Fr はゆっくり注入

*カプセル剤皮残留あり

○：崩壊又は懸濁した

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

