

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

注意欠陥／多動性障害治療剤(選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)

アトモキセチン塩酸塩製剤

アトモキセチン カプセル **5** mg「**アメル**」
アトモキセチン カプセル **10** mg「**アメル**」
アトモキセチン カプセル **25** mg「**アメル**」
アトモキセチン カプセル **40** mg「**アメル**」

Atomoxetine Capsules 「AMEL」

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	カプセル 5mg：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）を含有する。 カプセル 10mg：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）を含有する。 カプセル 25mg：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）を含有する。 カプセル 40mg：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）を含有する。
一般名	和名：アトモキセチン塩酸塩（JAN） 洋名：Atomoxetine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日 薬価基準収載年月日：2019 年 6 月 14 日 販売開始年月日：2019 年 6 月 14 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2023 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	18
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	19
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	19
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	24
6. RMPの概要	1	2. 薬理作用	24
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移	25
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 構造式又は示性式	2	3. 母集団(ポピュレーション)解析	31
4. 分子式及び分子量	2	4. 吸収	31
5. 化学名(命名法)又は本質	3	5. 分布	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 代謝	32
III. 有効成分に関する項目	4	7. 排泄	33
1. 物理化学的性質	4	8. トランスポーターに関する情報	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	9. 透析等による除去率	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	10. 特定の背景を有する患者	34
IV. 製剤に関する項目	5	11. その他	34
1. 剤形	5	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	35
2. 製剤の組成	6	1. 警告内容とその理由	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 禁忌内容とその理由	35
4. 力価	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	35
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	5. 重要な基本的注意とその理由	35
9. 溶出性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
10. 容器・包装	16	7. 相互作用	37
11. 別途提供される資材類	16	8. 副作用	39
12. その他	17	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
V. 治療に関する項目	18	10. 過量投与	40
1. 効能又は効果	18	11. 適用上の注意	40
2. 効能又は効果に関連する注意	18	12. その他の注意	40

IX. 非臨床試験に関する項目	42
1. 薬理試験.....	42
2. 毒性試験.....	42
X. 管理的事項に関する項目	43
1. 規制区分.....	43
2. 有効期間.....	43
3. 包装状態での貯法.....	43
4. 取扱い上の注意.....	43
5. 患者向け資材.....	43
6. 同一成分・同効薬.....	43
7. 国際誕生年月日.....	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	44
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.....	44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	44
11. 再審査期間.....	44
12. 投薬期間制限に関する情報.....	44
13. 各種コード.....	44
14. 保険給付上の注意.....	44
X I. 文献	45
1. 引用文献.....	45
2. その他の参考文献.....	46
X II. 参考資料	47
1. 主な外国での発売状況.....	47
2. 海外における臨床支援情報.....	47
X III. 備考	48
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	48
2. その他の関連資料.....	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトモキセチンカプセル 5mg 「アメル」、カプセル 10mg 「アメル」、カプセル 25mg 「アメル」、カプセル 40mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 31 年 2 月に承認を取得して、同年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 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¹⁾。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- 2) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、肝不全、アナフィラキシーが現れることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) カプセル剤の識別性に配慮し、「アトモキセチン」、「アメル」、含量を表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アトモキセチンカプセル 5mg 「アメル」
アトモキセチンカプセル 10mg 「アメル」
アトモキセチンカプセル 25mg 「アメル」
アトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」

(2) 洋名

Atomoxetine Capsules 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「アトモキセチン塩酸塩」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アトモキセチン塩酸塩(JAN)

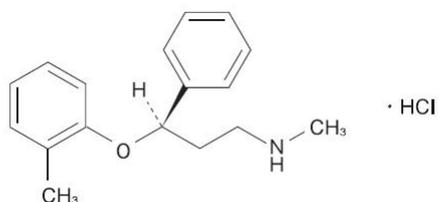
(2) 洋名(命名法)

Atomoxetine Hydrochloride (JAN), atomoxetine (INN)

(3) ステム(s t e m)

不明

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)又は本質

(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

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の固体である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
メタノール	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	やや溶けやすい
水 エタノール(99.5)	やや溶けにくい
ヘキサン	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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：(1) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
(2) 塩化物の定性反応(2)

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

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
アトモキセチン カプセル 5mg 「アメル」	白色の粉末を 含むキャップ 及びボディが だいたい色の 不透明硬カプ セル剤	 3号カプセル 長径：約 15.7mm 短径：約 5.9mm 質量：約 119.0mg	アトモキセチン アメル 5mg
アトモキセチン カプセル 10mg 「アメル」	白色の粉末を 含むキャップ 及びボディが 白色の不透明 硬カプセル剤	 3号カプセル 長径：約 15.7mm 短径：約 5.9mm 質量：約 189.0mg	アトモキセチン アメル 10mg
アトモキセチン カプセル 25mg 「アメル」	白色の粉末を 含むキャップ が青色、ボ ディが白色の 不透明硬カプ セル剤	 3号カプセル 長径：約 15.7mm 短径：約 5.9mm 質量：約 189.0mg	アトモキセチン アメル 25mg
アトモキセチン カプセル 40mg 「アメル」	白色の粉末を 含むキャップ 及びボディが 青色の不透明 硬カプセル剤	 3号カプセル 長径：約 15.7mm 短径：約 5.9mm 質量：約 249.0mg	アトモキセチン アメル 40mg

(3) 識別コード

IV. 1.(2) の項参照

カプセル剤本体に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	アトモキセチンカプセル 5mg 「アメル」	アトモキセチンカプセル 10mg 「アメル」
有効成分	1 カプセル中、アトモキセチン塩酸塩 5.71mg (アトモキセチンとして 5mg) を含有する。	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) を含有する。
添加剤	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム

販売名	アトモキセチンカプセル 25mg 「アメル」	アトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」
有効成分	1 カプセル中、アトモキセチン塩酸塩 28.57mg (アトモキセチンとして 25mg) を含有する。	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) を含有する。
添加剤	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、青色二号、ラウリル硫酸ナトリウム	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、青色二号、ラウリル硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性²⁾

アトモセチンカプセル「アメル」(5mg、10mg、25mg、40mg)

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃、 75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※ PTP 包装

- ・カプセル 5mg、10mg：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔
- ・カプセル 25mg、40mg：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

(2) 無包装下の安定性³⁾

アトモセチンカプセル「アメル」(5mg、10mg、25mg、40mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25±2℃、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
	開放		性状、溶出性、定量法	規格内

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(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性⁴⁾

(1) 溶出挙動における類似性

アトモセチンカプセル 5mg 「アメル」

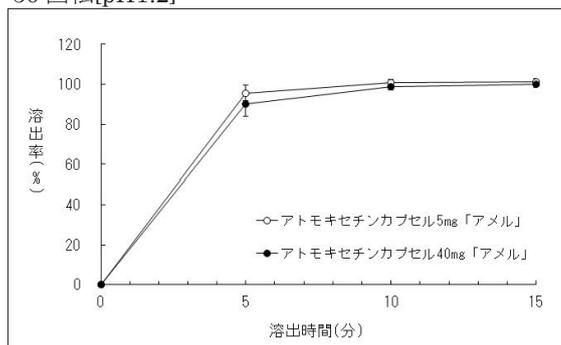
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、アトモセチンカプセル 5mg 「アメル」(試験製剤)及びアトモセチンカプセル 40mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃		
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	

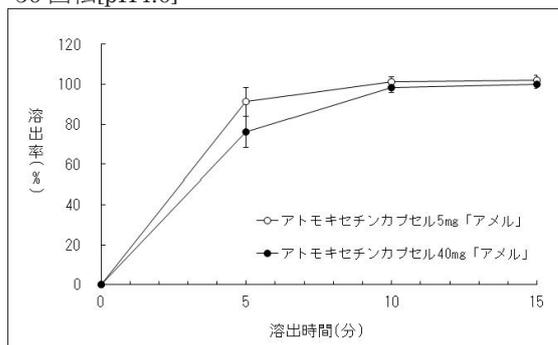
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

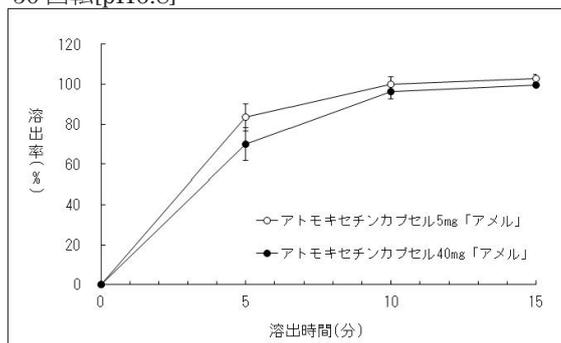
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

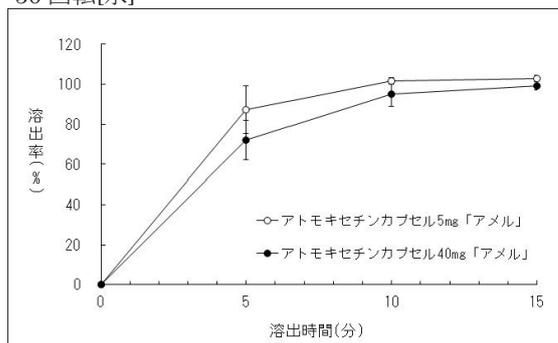


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	99.9	101.3	適合
		pH4.0	85%以上	15分	100.1	102.2	適合
		pH6.8	85%以上	15分	99.8	102.8	適合
		水	85%以上	15分	99.3	103.1	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
50	pH1.2	15分	101.3	101.7 102.0 101.2 101.9 102.5 103.2 98.6 102.3 97.8 101.2 101.5 101.8	0.4 0.7 -0.1 0.6 1.2 1.9 -2.7 1.0 -3.5 -0.1 0.2 0.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	pH4.0	15分	102.2	103.5 106.0 103.1 101.7 103.7 101.7 96.3 103.5 101.4 100.7 102.4 102.6	1.3 3.8 0.9 -0.5 1.5 -0.5 -5.9 1.3 -0.8 -1.5 0.2 0.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	pH6.8	15分	102.8	101.8 106.6 104.4 104.5 104.2 100.8 104.9 102.5 99.6 101.2 101.2 101.6	-1.0 3.8 1.6 1.7 1.4 -2.0 2.1 -0.3 -3.2 -1.6 -1.6 -1.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

50	水	15分	103.1	102.9	-0.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				102.5	-0.6		
				103.7	0.6		
				101.9	-1.2		
				104.5	1.4		
				101.9	-1.2		
				102.8	-0.3		
				105.6	2.5		
				102.8	-0.3		
				104.4	1.3		
				103.6	0.5		
				100.1	-3.0		

アトモセチンカプセル 10mg 「アメル」

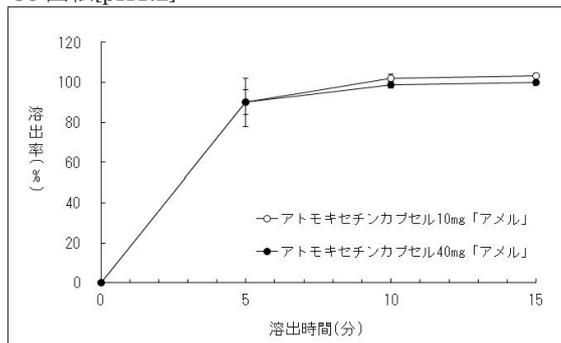
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、アトモセチンカプセル 10mg 「アメル」(試験製剤)及びアトモセチンカプセル 40mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃		
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

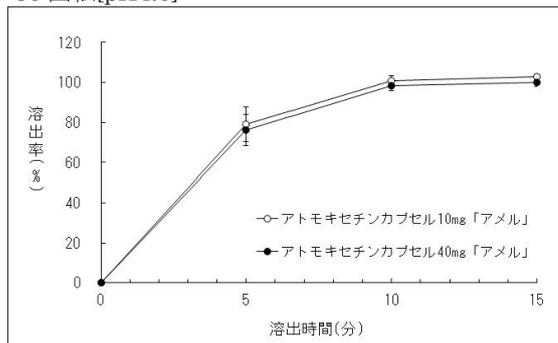
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

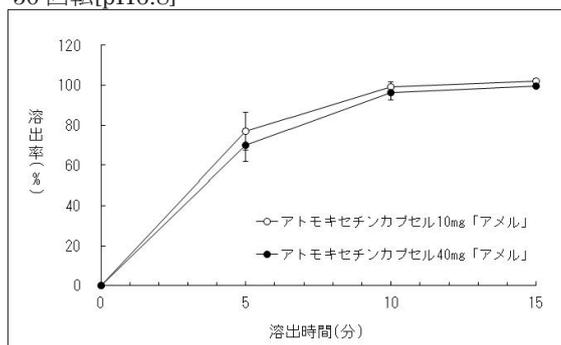
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

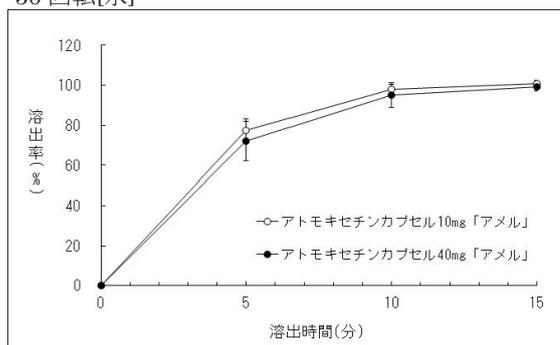


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	99.9	103.3	適合
		pH4.0	85%以上	15分	100.1	102.8	適合
		pH6.8	85%以上	15分	99.8	102.0	適合
		水	85%以上	15分	99.3	101.1	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定 (個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
50	pH1.2	15分	103.3	103.4 102.4 103.8 105.8 101.3 101.2 103.2 104.4 103.7 103.1 103.3 104.2	0.1 -0.9 0.5 2.5 -2.0 -2.1 -0.1 1.1 0.4 -0.2 0.0 0.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	pH4.0	15分	102.8	103.9 104.3 102.8 100.7 101.8 100.8 102.5 104.3 104.7 102.0 103.9 101.8	1.1 1.5 0.0 -2.1 -1.0 -2.0 -0.3 1.5 1.9 -0.8 1.1 -1.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

50	pH6.8	15分	102.0	103.5 101.5 100.0 101.8 101.9 101.6 101.4 102.1 101.2 100.9 104.1 103.5	1.5 -0.5 -2.0 -0.2 -0.1 -0.4 -0.6 0.1 -0.8 -1.1 2.1 1.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	水	15分	101.1	103.0 101.4 102.3 99.7 99.4 100.5 102.8 101.0 99.9 100.6 100.0 102.2	1.9 0.3 1.2 -1.4 -1.7 -0.6 1.7 -0.1 -1.2 -0.5 -1.1 1.1	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

アトモセチンカプセル 25mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、アトモセチンカプセル 25mg 「アメル」(試験製剤)及びアトモセチンカプセル 40mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃		
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

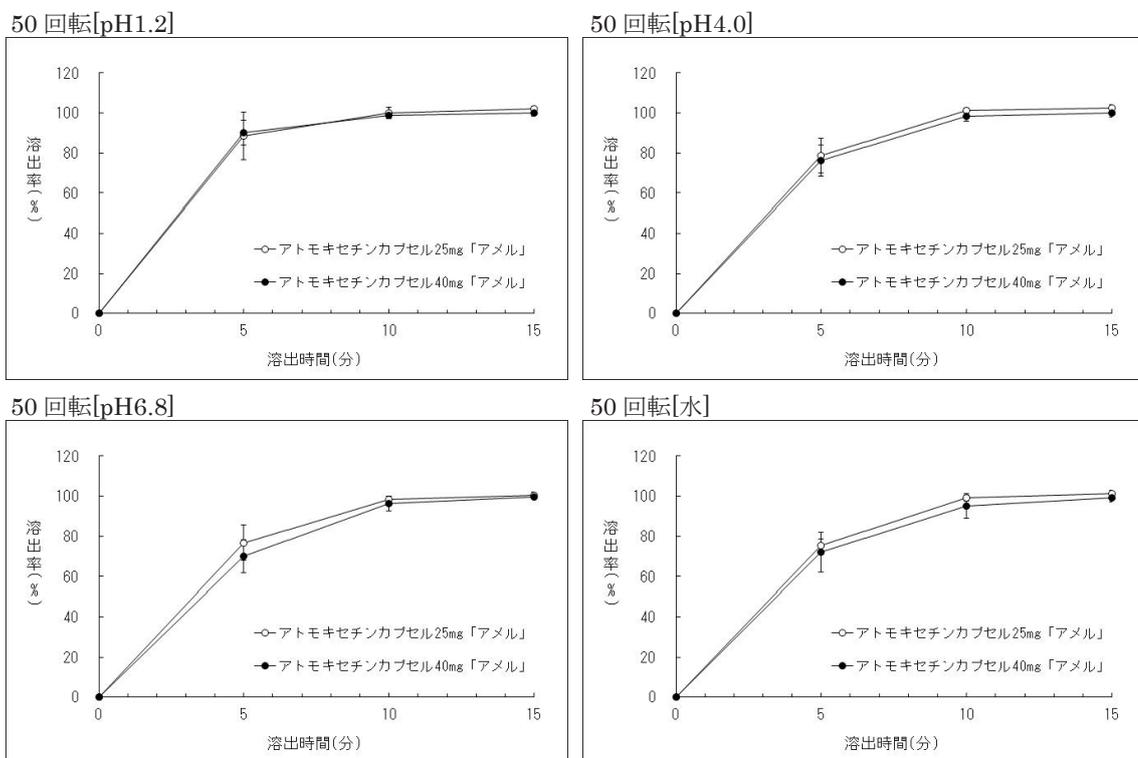


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	99.9	102.2	適合
		pH4.0	85%以上	15分	100.1	102.6	適合
		pH6.8	85%以上	15分	99.8	100.5	適合
		水	85%以上	15分	99.3	101.5	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均 溶出率(%)	個々の 溶出率(%)			
50	pH1.2	15分	102.2	100.4	-1.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				102.6	0.4		
				103.3	1.1		
				103.2	1.0		
				100.2	-2.0		
				102.1	-0.1		
				101.7	-0.5		
				103.2	1.0		
				103.6	1.4		
				102.1	-0.1		
				102.3	0.1		
				102.1	-0.1		
50	pH4.0	15分	102.6	106.0	3.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				102.3	-0.3		
				103.8	1.2		
				101.6	-1.0		
				102.4	-0.2		
				103.8	1.2		
				102.0	-0.6		
				103.3	0.7		
				99.8	-2.8		
				102.1	-0.5		
				102.5	-0.1		
				101.3	-1.3		
50	pH6.8	15分	100.5	103.4	2.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				102.9	2.4		
				100.1	-0.4		
				99.6	-0.9		
				101.5	1.0		
				98.7	-1.8		
				100.0	-0.5		
				98.2	-2.3		
				100.5	0.0		
				100.8	0.3		
				99.9	-0.6		
				100.0	-0.5		
50	水	15分	101.5	101.2	-0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				100.5	-1.0		
				99.7	-1.8		
				101.8	0.3		
				103.8	2.3		
				103.2	1.7		
				101.8	0.3		
				101.2	-0.3		
				98.9	-2.6		
				102.6	1.1		
				101.9	0.4		
				101.2	-0.3		

アトモセチンカプセル 40mg 「アメル」

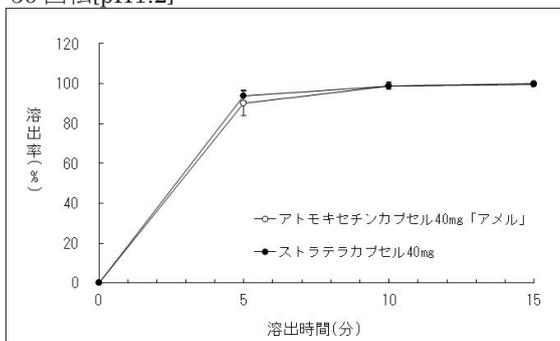
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、アトモセチンカプセル 40mg 「アメル」及びストラテラカプセル 40mg の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃		
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

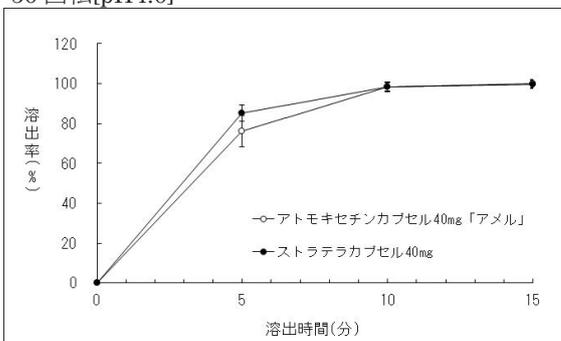
下記の通り、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

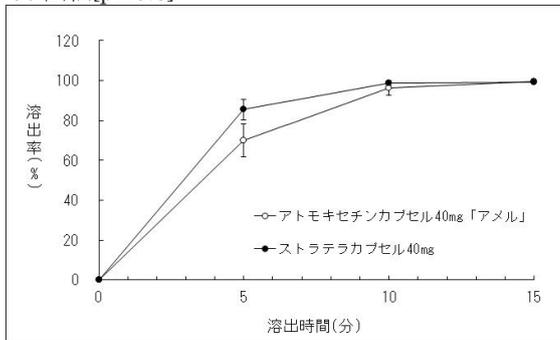
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

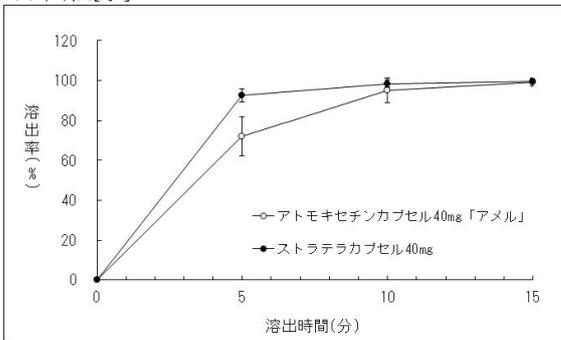


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	99.7	99.9	適合
		pH4.0	85%以上	15 分	99.7	100.1	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	99.3	99.8	適合
		水	85%以上	15 分	99.6	99.3	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行うとき以下の規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
アトモキセチンカプセル 5mg 「アメル」	5 mg	50 rpm	日本薬局方溶出試験第2液	15分	85%以上
アトモキセチンカプセル 10mg 「アメル」	10 mg	50 rpm	日本薬局方溶出試験第2液	15分	85%以上
アトモキセチンカプセル 25mg 「アメル」	25 mg	50 rpm	日本薬局方溶出試験第2液	15分	85%以上
アトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」	40 mg	50 rpm	日本薬局方溶出試験第2液	15分	85%以上

シンカーを使用する

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アトモキセチンカプセル 5mg 「アメル」〉

140 カプセル[14 カプセル(PTP)×10]

〈アトモキセチンカプセル 10mg 「アメル」〉

140 カプセル[14 カプセル(PTP)×10]

〈アトモキセチンカプセル 25mg 「アメル」〉

140 カプセル[14 カプセル(PTP)×10]

〈アトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」〉

140 カプセル[14 カプセル(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装 : ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ : 51×111.4 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

注意欠陥／多動性障害(AD/HD)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 5.16 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[®])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

〈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

該当しない

(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、アトモセチン 20 mg、アトモセチン 60 mg、プラセボをそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与^{註)}、モキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) 単回経口投与の 4 期クロスオーバーの tQT 試験を行った。血中アトモセチン濃度の上昇に伴いわずかに QTcM 間隔 (時点を一致させたベースラインからの QT 間隔変化量を応答変数、時間を一致させたベースラインからの RR 間隔変化量、時間、治療及び時間×治療を固定効果、被験者、被験者×時間及び被験者×治療を変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)。

表 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 ^{a)}	4	4.8 [3.3, 6.4]

QTcM : 統計モデルによる補正 QT 間隔

a) 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⁵⁾。

註) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：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。成人：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。」である。

(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

① 国内第 II/III 相試験〈小児 AD/HD 患者〉

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。

表 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 ^{a)}	95%信頼区間 ^{a)}		p 値 ^{b)} Williams
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		信頼下限	信頼上限	
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1				
ATX 0.5 ^{注)}	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-
ATX 1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037
ATX 1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010

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

a) 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。

b) p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出された。

アトモキシチンを投与された 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^{6,7)}。

注)本剤の承認された用法・用量は、「小児：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。成人：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。」である。

② 外国第 III 相試験〈小児 AD/HD 患者〉

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

表 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 ^{c)}
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9	
ATX 0.5 ^{注)}	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)

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

アトモキセチンを投与された 211 例中 98 例(46.4%)に副作用が認められた。主な副作用(5%以上)は頭痛(14.7%、31/211 例)、食欲減退(8.5%、18/211 例)、傾眠(6.6%、14/211 例)、嘔吐(5.7%、12/211 例)であった^{8,9)}。

③ 国際共同第 III 相試験<成人 AD/HD 患者>

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。

表 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 ^{d)}	95%信頼区間 ^{d)}		p 値 ^{d)} 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	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

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

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

注)本剤の承認された用法・用量は、「小児 : 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。成人 : 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。」である。

2) 安全性試験

① 国内第 III 相長期継続投与試験〈小児 AD/HD 患者〉

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

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

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

N : 最大の解析対象集団の症例数

アトモキセチンを投与された 228 例中 155 例(68.0%)に副作用が認められる。主な副作用(10%以上発現)は頭痛(18.9%、43/228 例)、傾眠(13.6%、31/228 例)、食欲減退(11.0%、25/228 例)、腹痛(10.5%、24/228 例)であった¹¹⁾。

② 国際共同第 III 相長期継続投与試験〈成人 AD/HD 患者〉

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。

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

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

N : 最大の解析対象集団の症例数

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

アトモキシチンを投与された 211 例中 139 例(65.9%)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は悪心(42.2%、89/211 例)、口渇(12.8%、27/211 例)であった¹²⁾。

(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

該当しない

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

該当資料なし

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、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である¹⁾。

(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 : 4.47 nM)。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¹³⁾。

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 (ED_{50} : 2.5 mg/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¹⁴⁾。

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 (0.3~3 mg/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¹⁴⁾。

(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

1) CYP2D6 の遺伝子型の解析

本臨床評価に際し、CYP2D6 活性を遺伝子型により分類し、不活性型アレルをホモで有する場合を不活性 (Poor Metabolizer、PM)、それ以外を通常活性 (Extensive Metabolizer、EM) と定義した。日本人では PM の割合が少ないことから、EM を更に細分化し、CYP2D6 の活性が低下した遺伝子が関連する Intermediate Metabolizer (IM) を定義した¹⁵⁾。

表 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 ^{a)} (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 ^{b)}
	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

a) 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

b) 通常活性型を 3 以上有する場合

2) 単回投与

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

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

a) Tmax : 中央値(範囲)

b) T_{1/2} : 算術平均値(範囲)

3) 反復投与

CYP2D6 EM 健康成人にアトモセチン 1 回 40 mg 又は 60 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与^{注)}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 Cmax427.34 ng/mL 及び 615.52 ng/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 Cmax604.52 ng/mL 及び 874.33 ng/mL に達した¹⁶⁾。

表 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 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{a)}
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) ^{b)}	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) ^{b)}	874.33(26.2)	1.00(0.50~2.00)

a) Tmax : 中央値(範囲)

b) AUC_{0-t}

注) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：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。成人：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。」である。

4) 成人と患児の薬物動態比較

CYP2D6 EM 健康成人と患児(7~14歳)の薬物動態を比較した結果を示した。患児と成人の C_{max} (投与量を体重で補正)及び消失半減期は同程度であることが示された。体重補正したクリアランスと分布容積にも両者間で大きな違いは認められなかった¹⁷⁾(外国人データ)。

表 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} ^{a)} (ng/mL)/(mg/kg)	C _{max,ss} ^{a)} (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

a) 体重当たりの投与量で補正した。

5) 生物学的同等性試験

アトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、アトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」又はストラテラカプセル 40mg を CYP2D6 の遺伝子多型が EM に分類される(なお、EM*には IM*及び UM*を含む)健康成人男子 24 例(1 群 12 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両剤の生物学的同等性を検証した¹⁸⁾。

※EM : Extensive metabolizer、IM : Intermediate metabolizer、UM : Ultrarapid metabolizer

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 5 日間以上とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 カプセル中にアトモキセチンとして 40 mg 含有するアトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」1 カプセル又はストラテラカプセル 40mg 1 カプセルを、150 mL の水とともに単回経口投与した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.333、1.667、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後の 14 時点とした。
分析法	LC/MS/MS 法

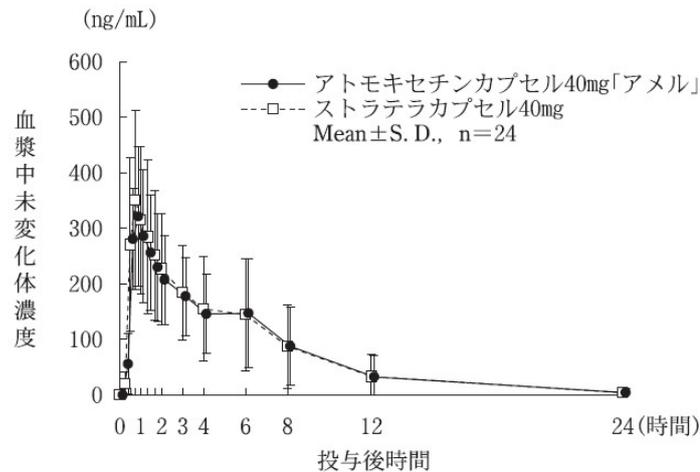
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→24) (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」	1782.54±1053.72	345.29±115.83	1.06±1.18	2.76±1.05
ストラテラカプセル 40mg	1840.11±1114.11	387.87±144.58	1.27±1.54	2.85±1.01

(Mean±S.D.,n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→24)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.97)$	$\log(0.90)$
90%信頼区間	$\log(0.94) \sim \log(1.01)$	$\log(0.81) \sim \log(1.00)$



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

CYP2D6 EM健康成人にアトモキシチン40mg又は60mgを空腹時又は食後に単回経口投与^{注)}したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比較してCmaxは37%減少し、Tmaxは約2時間遅延したが、AUCには差は認められなかった。CYP2D6 EM患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事によるCmaxの減少は9%であった¹⁹⁾(外国人データ)。

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

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。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²⁰⁾ (*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 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²¹⁾ (外国人データ)

3) 吸入サルブタモールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 80 mg を 1 日 1 回経口投与時^{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²²⁾ (外国人データ)。

4) サルブタモール静脈内投与との併用

CYP2D6 EM 健康成人においてアトモキセチン 60 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与^{注)}し、サルブタモールを 1、3、5 日目に 5 µg/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²³⁾ (外国人データ)。

5) CYP2D6 阻害剤との併用

CYP2D6 EM の健康成人にパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回経口投与時の定常状態で、アトモキセチン 20 mg を 1 日 2 回反復経口投与^{注)}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²⁴⁾ (外国人データ)。

表 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 (µg・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) 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(10、45、75 mg) 1 日 2 回を 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²⁵⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、「小児：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。成人：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。」である。

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 40 mg 単回経口投与²⁵⁾、あるいはオメプラゾール 80 mg 又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物 20 mL 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²⁶⁾ (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 60 mg を 1 日 2 回 12 日間経口投与²⁵⁾し、CYP3A4 の基質であるミダゾラム 5 mg を単回経口投与したとき、ミダゾラムの C_{max} と AUC_{0-∞} は約 16% 増加したが被験者内変動に含まれるものであった²⁷⁾ (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 40 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与²⁵⁾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枢作用をアトモキセチンは増強も減弱もしなかった²⁸⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：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。成人：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。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹⁸⁾

アトモキセチンカプセル 40mg 「アメル」：0.2797±0.0823 (hr⁻¹)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

アトモキセチン静脈内投与後の分布容積は 0.85 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 (外国人データ)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

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

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

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

(6) 血漿蛋白結合率

アトモキセチン濃度 150～3000 ng/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³⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝酵素及び代謝物

アトモキセチンは主に薬物代謝酵素 CYP2D6 によって代謝される。主要酸化代謝物は 4-ヒドロキシ体であり、これはすぐにグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモキセチンとほぼ同等のノルアドレナリン取り込み阻害作用を有するが血漿中濃度は非常に低い。4-ヒドロキシ体は主に CYP2D6 により生成されるが、CYP2D6 活性が欠損していても、他の数種の CYP 酵素から低速ながら生成される(外国人データ)。また、CYP2D6 活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、アトモキセチンと CYP2D6 阻害剤を併用しても 4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験により、アトモキセチンは CYP1A2 又は CYP3A を誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6 又は CYP2C9 を阻害しないことが確認された³¹⁾。

2) CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

外国の PM 健康成人では、EM 健康成人に比較して定常状態のアトモキセチンの平均血漿中濃度(Cav,ss)が約 10 倍、定常状態の Cmax,ss が約 5 倍高値であった³²⁾。

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

遺伝子型	Cav,ss (ng/mL)/(mg/kg) ^{a)}	Cmax,ss (ng/mL)/(mg/kg) ^{a)}	Tmax (hr) ^{b)}	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)

a) 体重当たりの投与量で補正した。

b) Tmax: 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^{c)})、IM^{c)} の AUC の算術平均値は EM^{c)} に比較して約 1.4 倍高値であった。なお、日本人には UM は該当がなかった³³⁾。

表 日本人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 120 mg 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-∞} (μg・hr/mL)	Cmax(ng/mL)	T _{1/2} (hr) ^{d)}
EM ^{c)} (n=5)	4.95(39.4)	861(23.3)	3.87(2.85~4.87)
IM ^{c)} (n=14)	6.96(34.4)	1170(28.9)	4.41(3.04~6.23)

c) VII.1.(2).1)項の表 遺伝子に基づいた CYP2D6 分類中の CYP2D6 表現型の詳細分類に従って分類した。

d) T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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

健康成人にアトモキセチン 1 回 20mg を 1 日 2 回 5 日反復経口投与^{注)}した後に、¹⁴C 標識アトモキセチン 20mg を単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6 EM では投与後 168 時間以内に投与量の約 96%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 2%が排泄された。CYP2D6 PM では、投与後 264 時間以内に投与した放射能の約 80%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 17%が排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、未変化体は約 1% (EM)及び約 2% (PM)であり、主代謝物の 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体は 84% (EM)及び 31% (PM)であった³⁴⁾(外国人データ)。

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

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

a) 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

b) ¹⁴C-アトモキセチン投与後 264 時間まで採取した検体で評価

注)本剤の承認された用法・用量は、「小児：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。成人：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。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EM の成人腎不全患者にアトモキセチン 20mg を単回経口投与^{注)}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³⁵⁾ (外国人データ)。

表 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-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)/(mg/kg) ^{a)}	Cmax (ng/mL)	Cmax (ng/mL)/(mg/kg) ^{a)}
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

a) 体重当たりの投与量で補正した。

(2) 肝機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EM の成人肝硬変患者にアトモキセチン 20 mg を単回経口投与^{注)}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³⁶⁾ (外国人データ)。

表 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-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{a)}	T _{1/2} (hr) ^{b)}	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)

a) Tmax : 中央値 (範囲)

b) T_{1/2} : 算術平均値 (範囲)

注) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：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。成人：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。」である。

11. その他

該当資料なし

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[血压又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。][8.7、8.8、15.1.3 参照]

2.4 褐色細胞腫又はパラングリオーマ若しくはその既往歴のある患者[急激な血压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」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。
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。

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	
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 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 50 mg/kg を約 75 日間反復投与したところ、1 mg/kg 以上で性成熟のわずかな遅延、10 mg/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(1.8 mg/kg)の AUC と比較すると 1 mg/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)、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。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 100 mg/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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 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)

有効成分 : アトモセチン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名 : ストラテラカプセル 5mg、カプセル 10mg、カプセル 25mg、カプセル 40mg、
内用液 0.4%

同効薬 : メチルフェニデート塩酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アトモキシチンカプセル 5mg 「アメル」	2019年2月15日	23100AMX00267	2019年6月14日	2019年6月14日
アトモキシチンカプセル 10mg 「アメル」	2019年2月15日	23100AMX00268	2019年6月14日	2019年6月14日
アトモキシチンカプセル 25mg 「アメル」	2019年2月15日	23100AMX00269	2019年6月14日	2019年6月14日
アトモキシチンカプセル 40mg 「アメル」	2019年2月15日	23100AMX00270	2019年6月14日	2019年6月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
アトモキシチンカプセル 5mg 「アメル」	1179050M1066	1179050M1066	126810201	622681001
アトモキシチンカプセル 10mg 「アメル」	1179050M2062	1179050M2062	126811901	622681101
アトモキシチンカプセル 25mg 「アメル」	1179050M3069	1179050M3069	126812601	622681201
アトモキシチンカプセル 40mg 「アメル」	1179050M4065	1179050M4065	126813301	622681301

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 作用機序(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.6.1) (D-002608)
- 2) 社内資料：安定性試験
- 3) 社内資料：安定性試験(無包装)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 5) Corina Loghin, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 75 (2) : 538-49 (PMID : 22803597) (D-002607)
- 6) Takahashi M, et al. : J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2009 ; 19 (4) : 341-51 (PMID : 19702486) (D-002600)
- 7) 小児 AD/HD 患者に対する国内第 II/III 相試験(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.3) (D-002601)
- 8) Michelson D, et al. : Pediatrics. 2001 ; 108 (5) : e83 (PMID : 11694667) (D-002603)
- 9) 小児 AD/HD 患者に対する外国第 III 相試験(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.4.2、2.7.6.3) (D-002604)
- 10) 成人 AD/HD 患者に対する第 III 相短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験(ストラテラカプセル：2012年8月24日承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.7.6.3) (D-002605)
- 11) 小児 AD/HD 患者に対する第 III 相長期継続投与臨床試験(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.3) (D-002602)
- 12) 成人 AD/HD 患者に対する第 III 相長期継続投与臨床試験(ストラテラカプセル：2012年8月24日承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.7.6.4) (D-002606)
- 13) モノアミン取り込み阻害作用(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2、2.6.2.3) (D-002609)
- 14) Bymaster FP, et al. : Neuropsychopharmacology. 2002 ; 27 (5) : 699-711 (PMID : 12431845) (D-002610)
- 15) CYP2D6 の遺伝子型の解析(ストラテラカプセル：2012年8月24日承認、申請資料概要 2.7.2.1) (D-002579)
- 16) 日本人健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002580)
- 17) 成人と患児の薬物動態比較(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3) (D-002581)
- 18) 社内資料：生物学的同等性試験[カプセル 40mg]
- 19) バイオアベイラビリティに対する食事の影響(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.1.3) (D-002583)
- 20) 薬物相互作用(in vitro) (ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2) (D-002591)
- 21) 経口メチルフェニデート併用における血行力学パラメータに及ぼす影響(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002592)

- 22) 吸入サルブタモール併用における血行力学パラメータの変化(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002593)
- 23) サルブタモール静脈内投与併用における血行力学パラメータの変化(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002594)
- 24) パロキシチン併用における安全性及び薬物動態学的相互作用(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002595)
- 25) フルオキシチン併用における安全性及び薬物動態学的相互作用(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002596)
- 26) オメプラゾール及びマグネシウム/アルミニウム水酸化物併用における相対的バイオアベイラビリティ(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002597)
- 27) ミダゾラム併用における安全性及び薬物動態学的相互作用(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002598)
- 28) エタノール併用における精神運動作用(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002599)
- 29) 絶対的バイオアベイラビリティ(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002582)
- 30) 分布(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3) (D-002584)
- 31) 代謝、薬物相互作用(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2、2.7.2.3) (D-002585)
- 32) 外国人PM健康成人における薬物動態(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2.7.2.5) (D-002586)
- 33) 日本人健康成人における薬物動態(ストラテラカプセル：2012年8月24日、申請資料概要 2.7.2.2) (D-002587)
- 34) 排泄(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3) (D-002588)
- 35) 末期腎不全患者における薬物動態(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.5) (D-002589)
- 36) 肝硬変患者における薬物動態(ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2) (D-002590)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 脱カプセル

該当資料なし

「VIII.11.適用上の注意」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、(株)じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

テルモシリンジラテックスフリー(20 mL)(テルモ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内にカプセル剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

試験製剤：

アトモセチンカプセル 5mg 「アメル」

アトモセチンカプセル 10mg 「アメル」

アトモセチンカプセル 25mg 「アメル」

アトモセチンカプセル 40mg 「アメル」

試験結果：

水(約55℃)、5分、シリンジ内にカプセル剤皮の残存が見られたが、注入後に約20 mLの水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内及びシリンジ内に残存物は認められなかった。

2. その他の関連資料

該当資料なし