

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ксеチン塩酸塩錠

アトモксеチン錠5mg「JG」

アトモксеチン錠10mg「JG」

アトモксеチン錠25mg「JG」

アトモксеチン錠40mg「JG」

Atomoxetine Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
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	錠5mg：1錠中アトモксеチン塩酸塩5.71mg（アトモксеチンとして5mg）含有 錠10mg：1錠中アトモксеチン塩酸塩11.43mg（アトモксеチンとして10mg）含有 錠25mg：1錠中アトモксеチン塩酸塩28.57mg（アトモксеチンとして25mg）含有 錠40mg：1錠中アトモксеチン塩酸塩45.71mg（アトモксеチンとして40mg）含有
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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年8月15日 薬価基準収載年月日：2019年12月13日 販売開始年月日：2019年12月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

(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（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品の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、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	13
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	13
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	21
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	21
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	21
(2)流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	21
6. RMPの概要	1	12. その他	21
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	22
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	22
(1)和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	22
(2)洋名	2	3. 用法及び用量	22
(3)名称の由来	2	(1)用法及び用量の解説	22
2. 一般名	2	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	22
(1)和名（命名法）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	22
(2)洋名（命名法）	2	5. 臨床成績	23
(3)ステム（stem）	2	(1)臨床データパッケージ	23
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床薬理試験	23
4. 分子式及び分子量	2	(3)用量反応探索試験	23
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(4)検証的試験	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1)有効性検証試験	23
III. 有効成分に関する項目	4	2)安全性試験	25
1. 物理化学的性質	4	(5)患者・病態別試験	26
(1)外観・性状	4	(6)治療的使用	26
(2)溶解性	4	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	26
(3)吸湿性	4	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	26
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7)その他	27
(5)酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	28
(6)分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
(7)その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1)作用部位・作用機序	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	28
IV. 製剤に関する項目	5	(3)作用発現時間・持続時間	28
1. 剤形	5	VII. 薬物動態に関する項目	29
(1)剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	29
(2)製剤の外観及び性状	5	(1)治療上有効な血中濃度	29
(3)識別コード	5	(2)臨床試験で確認された血中濃度	29
(4)製剤の物性	5	(3)中毒域	32
(5)その他	5	(4)食事・併用薬の影響	32
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	34
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1)解析方法	34
(2)電解質等の濃度	6	(2)吸収速度定数	34
(3)熱量	6	(3)消失速度定数	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	13		

(4)クリアランス	34	(1)臨床使用に基づく情報	44
(5)分布容積	34	(2)非臨床試験に基づく情報	44
(6)その他	34		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	34	IX. 非臨床試験に関する項目	46
(1)解析方法	34	1. 薬理試験	46
(2)パラメータ変動要因	34	(1)薬効薬理試験	46
4. 吸収	34	(2)安全性薬理試験	46
5. 分布	34	(3)その他の薬理試験	46
(1)血液－脳関門通過性	34	2. 毒性試験	46
(2)血液－胎盤関門通過性	34	(1)単回投与毒性試験	46
(3)乳汁への移行性	34	(2)反復投与毒性試験	46
(4)髄液への移行性	35	(3)遺伝毒性試験	46
(5)その他の組織への移行性	35	(4)がん原性試験	46
(6)血漿蛋白結合率	35	(5)生殖発生毒性試験	46
6. 代謝	35	(6)局所刺激性試験	46
(1)代謝部位及び代謝経路	35	(7)その他の特殊毒性	46
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	36	X. 管理的事項に関する項目	47
(3)初回通過効果の有無及びその割合	36	1. 規制区分	47
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	36	2. 有効期間	47
7. 排泄	36	3. 包装状態での貯法	47
8. トランスポーターに関する情報	37	4. 取扱い上の注意	47
9. 透析等による除去率	37	5. 患者向け資材	47
10. 特定の背景を有する患者	37	6. 同一成分・同効薬	47
11. その他	38	7. 国際誕生年月日	47
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39	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	48
1. 警告内容とその理由	39	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	48
2. 禁忌内容とその理由	39	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39	11. 再審査期間	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39	12. 投薬期間制限に関する情報	48
5. 重要な基本的注意とその理由	39	13. 各種コード	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40	14. 保険給付上の注意	48
(1)合併症・既往歴等のある患者	40	X I. 文献	49
(2)腎機能障害患者	40	1. 引用文献	49
(3)肝機能障害患者	40	2. その他の参考文献	50
(4)生殖能を有する者	41	X II. 参考資料	51
(5)妊婦	41	1. 主な外国での発売状況	51
(6)授乳婦	41	2. 海外における臨床支援情報	51
(7)小児等	41	X III. 備考	52
(8)高齢者	41	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	52
7. 相互作用	41	(1)粉碎	52
(1)併用禁忌とその理由	41	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	52
(2)併用注意とその理由	42	2. その他の関連資料	53
8. 副作用	42		
(1)重大な副作用と初期症状	42		
(2)その他の副作用	43		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43		
10. 過量投与	43		
11. 適用上の注意	44		
12. その他の注意	44		

略語表

略語	略語内容
AD/HD	注意欠陥/多動性障害 (Attention deficit/Hyperactivity disorder)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC ₀₋₁₂	投与 12 時間後までの AUC (AUC from zero to 12 hours)
AUC ₀₋₂₄	投与 24 時間後までの AUC (AUC from zero to 24 hours)
AUC _{0-t}	最終測定可能時点までの AUC (AUC from zero to last)
AUC _{0-∞}	無限大時間までの AUC (AUC from zero to infinity)
CL/F	見かけの全身クリアランス (Applied total body clearance)
C _{max}	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
C _{max,ss}	定常状態時の最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration at steady state)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
ED ₅₀	50%有効量 (Effective dose 50%)
EM	Extensive Metabolizer
IM	Intermediate Metabolizer
kel	消失速度定数 (Elimination rate constant)
Ki	阻害定数 (Inhibition constant)
MAO	モノアミンオキシダーゼ (Monoamine oxidase)
PM	Poor Metabolizer
RH	相対湿度 (Relative humidity)
S.D.	標準偏差 (Standard deviation)
T _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-life)
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)
UM	Ultra rapid Metabolizer
V _z /F	見かけの分布容積 (apparent volume of distribution based on the terminal phase)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトモキセチン錠 5mg「JG」、アトモキセチン錠 10mg「JG」、アトモキセチン錠 25mg「JG」及びアトモキセチン錠 40mg「JG」は注意欠陥／多動性障害治療剤（選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）である。

本邦でアトモキセチン製剤は 2009 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック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、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2019 年 8 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

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 - 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

錠剤本体の両面に成分名（アトモキセチン）、含量及び屋号を印字し、識別性を向上させている。（「Ⅳ. 製剤に関する項目 - 1. 剤形（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、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

- ・アトモキシチン錠 5mg 「JG」
- ・アトモキシチン錠 10mg 「JG」
- ・アトモキシチン錠 25mg 「JG」
- ・アトモキシチン錠 40mg 「JG」

(2) 洋名

- ・Atomoxetine Tablets 5mg “JG”
- ・Atomoxetine Tablets 10mg “JG”
- ・Atomoxetine Tablets 25mg “JG”
- ・Atomoxetine Tablets 40mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号) に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アトモキシチン塩酸塩 (JAN)

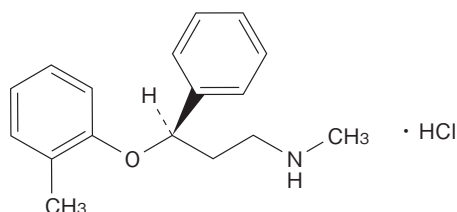
(2) 洋名 (命名法)

Atomoxetine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(2) 液体クロマトグラフィー

(3) 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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	アトモキシセチン錠 5mg 「JG」			アトモキシセチン錠 10mg 「JG」		
色 ・ 剤 形	白色のフィルムコーティング錠					
外 形	表面 	裏面 	側面 	表面 	裏面 	側面
大きさ (mm)	直径：5.1		厚さ：2.8	直径：6.6		厚さ：3.3
重 量 (mg)	59			116		

販 売 名	アトモキシセチン錠 25mg 「JG」			アトモキシセチン錠 40mg 「JG」		
色 ・ 剤 形	白色のフィルムコーティング錠					
外 形	表面 	裏面 	側面 	表面 	裏面 	側面
大きさ (mm)	直径：7.6		厚さ：3.1	直径：8.6		厚さ：3.7
重 量 (mg)	130			207		

(3) 識別コード

- ・アトモキシセチン錠 5mg 「JG」
錠剤本体に記載：アトモ 5 キセチン JG
- ・アトモキシセチン錠 10mg 「JG」
錠剤本体に記載：アトモ 10 キセチン JG
- ・アトモキシセチン錠 25mg 「JG」
錠剤本体に記載：アトモ 25 キセチン JG
- ・アトモキシセチン錠 40mg 「JG」
錠剤本体に記載：アトモ 40 キセチン JG

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

- ・アトモセチン錠 5mg「JG」
1錠中 アトモセチン塩酸塩 5.71mg（アトモセチンとして5mg）含有
- ・アトモセチン錠 10mg「JG」
1錠中 アトモセチン塩酸塩 11.43mg（アトモセチンとして10mg）含有
- ・アトモセチン錠 25mg「JG」
1錠中 アトモセチン塩酸塩 28.57mg（アトモセチンとして25mg）含有
- ・アトモセチン錠 40mg「JG」
1錠中 アトモセチン塩酸塩 45.71mg（アトモセチンとして40mg）含有

添加剤

部分アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、その他2成分

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

アトモセチン錠 5mg「JG」

◎長期保存試験¹⁾

包装形態：PTP包装

保存条件：25±2℃/60±5%RH

保存期間：24ヵ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	102.6
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	102.4
12 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	102.2
24 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	102.6

- (1) 白色のフィルムコーティング錠である。
(2) 試験溶液及び標準溶液のアトモキセチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
(4) 15 分間、80%以上（水 900 mL、パドル法、50rpm）
(5) 表示量の 95.0～105.0%

◎加速試験²⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	102.6
1 ヶ月後	適合	—	—	適合	102.0
3 ヶ月後	適合	—	—	適合	101.7
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	101.8

- (1) 白色のフィルムコーティング錠である。
(2) 試験溶液及び標準溶液のアトモキセチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
(4) 15 分間、80%以上（水 900 mL、パドル法、50rpm）
(5) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、2 年）及び加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験³⁾

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）
②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）
③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr（気密容器）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験	硬度
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	適合	適合
①温度	3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③光	120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

- (1) 白色のフィルムコーティング錠である。
 (2) 15 分間、80%以上 (水 900 mL、パドル法、50rpm)
 (3) 表示量の 95.0~105.0%
 (4) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申) 平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

アトモキセチン錠 10mg 「JG」

◎長期保存試験⁴⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：25±2°C/60±5%RH

保存期間：24 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	101.7
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	102.0
12 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	102.2
24 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	102.1

- (1) 白色のフィルムコーティング錠である。
 (2) 試験溶液及び標準溶液のアトモキセチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
 (3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
 (4) 15 分間、80%以上 (水 900 mL、パドル法、50rpm)
 (5) 表示量の 95.0~105.0%

◎加速試験⁵⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1°C/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	101.7
1 ヶ月後	適合	—	—	適合	101.9
3 ヶ月後	適合	—	—	適合	101.1
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	101.7

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 試験溶液及び標準溶液のアトモキセチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 15 分間、80%以上（水 900 mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、2 年）及び加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験⁶⁾

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr（気密容器）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目	性状	溶出試験	定量試験	硬度
規格	(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時	適合	適合	適合	適合
①温度 3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度 3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③光 120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり*

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 15 分間、80%以上（水 900 mL、パドル法、50rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。なお、上記の表では「変化あり（規格内）」を「変化あり」と記載した。

※錠剤硬度が 30%以上上昇した。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

アトモキセチン錠 25mg 「JG」

◎長期保存試験⁷⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：25±2℃/60±5%RH

保存期間：24 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	100.9
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	100.4
12 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	101.1
24 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	101.5

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 試験溶液及び標準溶液のアトモキセチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 15 分間、80%以上 (水 900 mL、パドル法、50rpm)

(5) 表示量の 95.0~105.0%

◎加速試験⁸⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	101.4
1 ヶ月後	適合	—	—	適合	100.9
3 ヶ月後	適合	—	—	適合	100.5
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	100.8

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 試験溶液及び標準溶液のアトモキセチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 15 分間、80%以上 (水 900 mL、パドル法、50rpm)

(5) 表示量の 95.0~105.0%

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、2 年) 及び加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験⁹⁾

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）
- ②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）
- ③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験	硬度
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	適合	適合
①温度	3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③光	120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

- (1) 白色のフィルムコーティング錠である。
- (2) 15 分間、80%以上（水 900 mL、パドル法、50rpm）
- (3) 表示量の 95.0～105.0%
- (4) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

アトモキセチン錠 40mg 「JG」

◎長期保存試験¹⁰⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：25±2℃/60±5%RH

保存期間：24 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	100.3
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	99.4
12 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	100.5
24 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	100.3

- (1) 白色のフィルムコーティング錠である。
- (2) 試験溶液及び標準溶液のアトモキセチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (4) 15 分間、80%以上（水 900 mL、パドル法、50rpm）
- (5) 表示量の 95.0～105.0%

◎加速試験¹¹⁾

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	100.3
1 ヶ月後	適合	—	—	適合	100.0
3 ヶ月後	適合	—	—	適合	99.9
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	100.1

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 試験溶液及び標準溶液のアトモキセチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 15 分間、80%以上（水 900 mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、2 年）及び加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験¹²⁾

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目	性状	溶出試験	定量試験	硬度
規格	(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時	適合	適合	適合	適合
①温度 3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度 3 ヶ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③光 120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 15 分間、80%以上（水 900 mL、パドル法、50rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

アトモキセチン錠 5mg「JG」¹³⁾

「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 別紙 2 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）」に従う。

- ・ 標準製剤：アトモキセチン錠 40mg「JG」
- ・ 処方変更水準：D 水準

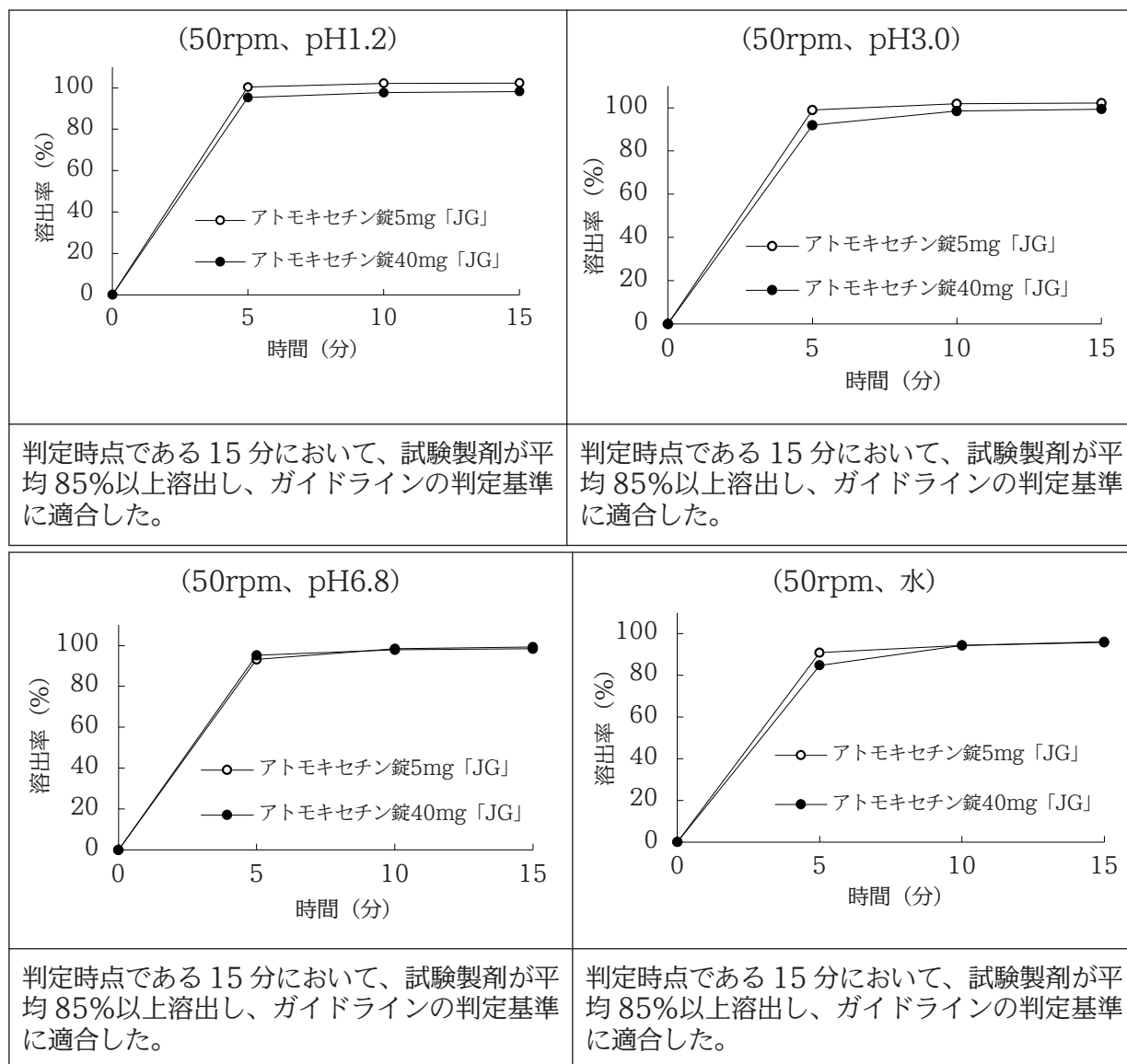
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH3.0	

※ ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果



溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (アトモセチン錠 40mg 「JG」)	試験製剤 (アトモセチン錠 5mg 「JG」)	
50	pH1.2	15	98.3	102.4	適合
	pH3.0	15	99.3	102.1	適合
	pH6.8	15	98.4	99.2	適合
	水	15	96.1	95.8	適合

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	100.8～104.5	0 個	0 個	適合
	pH3.0	15	100.7～105.5	0 個	0 個	適合
	pH6.8	15	97.2～102.4	0 個	0 個	適合
	水	15	93.3～98.3	0 個	0 個	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

アトモセチン錠 10mg 「JG」¹⁴⁾

「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 別紙 2 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）」に従う。

・標準製剤：アトモセチン錠 40mg 「JG」

・処方変更水準：D 水準

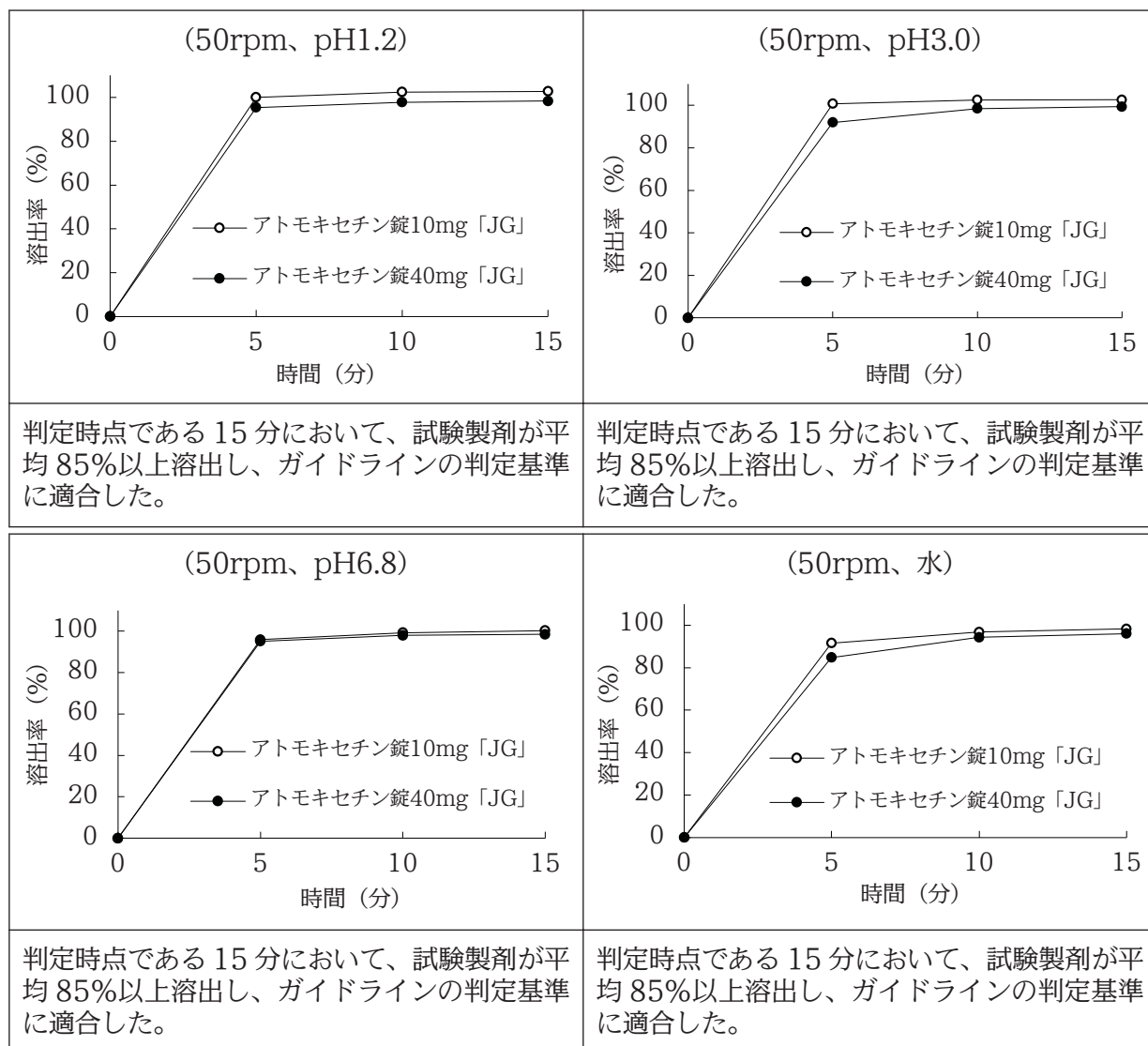
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH3.0	

※ ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果



溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (アトモセチン錠 40mg 「JG」)	試験製剤 (アトモセチン錠 10mg 「JG」)	
50	pH1.2	15	98.3	102.7	適合
	pH3.0	15	99.3	102.6	適合
	pH6.8	15	98.4	100.2	適合
	水	15	96.1	98.3	適合

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	101.2～104.2	0 個	0 個	適合
	pH3.0	15	101.0～104.2	0 個	0 個	適合
	pH6.8	15	98.6～101.2	0 個	0 個	適合
	水	15	94.7～101.1	0 個	0 個	適合

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

アトモセチン錠 25mg 「JG」¹⁵⁾

「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 別紙 2 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）」に従う。

・ 標準製剤：アトモセチン錠 40mg 「JG」

・ 処方変更水準：B 水準

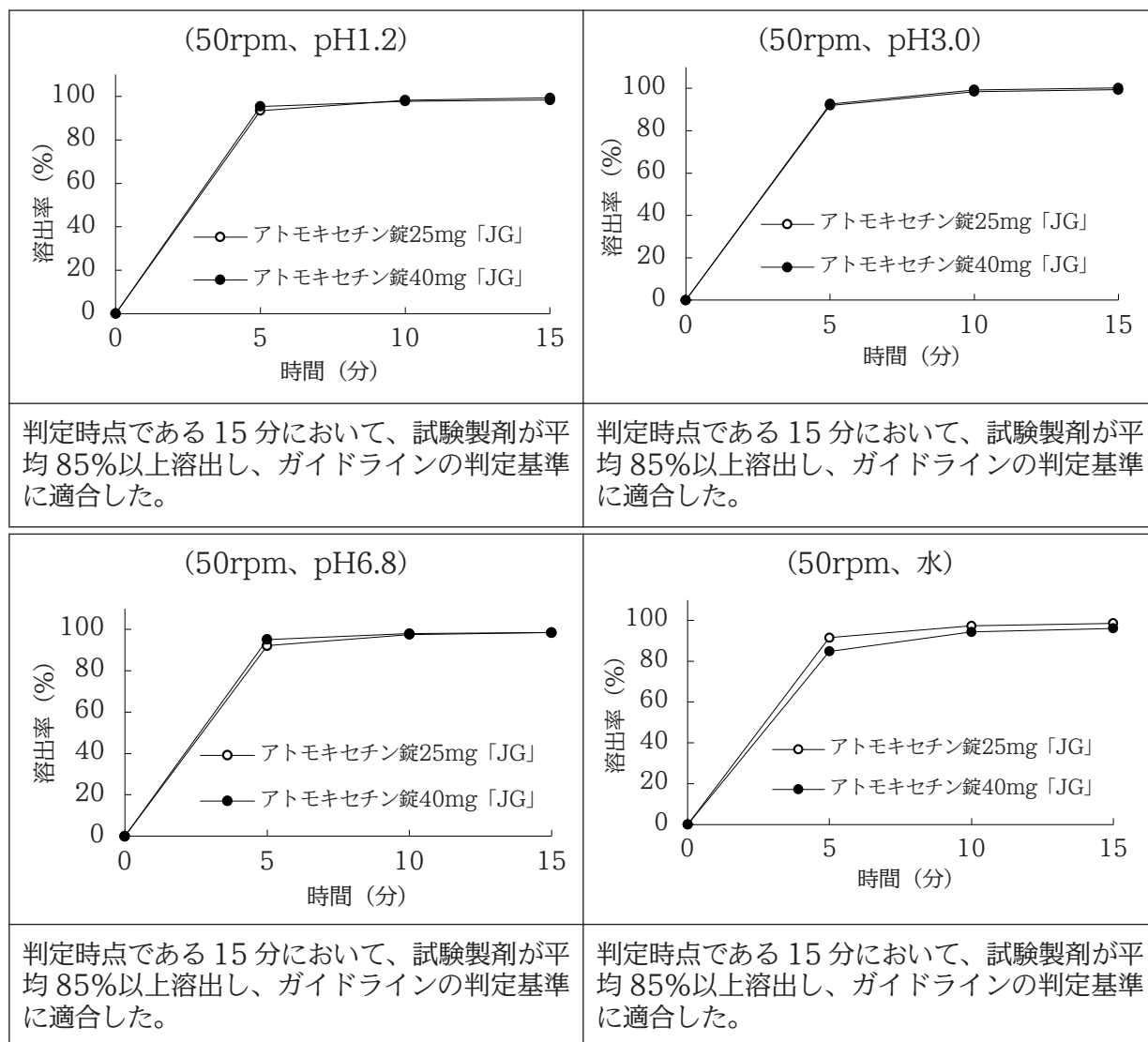
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH3.0	

※ ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果



溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (アトモセチン錠 40mg 「JG」)	試験製剤 (アトモセチン錠 25mg 「JG」)	
50	pH1.2	15	98.3	99.3	適合
	pH3.0	15	99.3	100.1	適合
	pH6.8	15	98.4	98.4	適合
	水	15	96.1	98.6	適合

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	94.8～102.4	0 個	0 個	適合
	pH3.0	15	98.2～102.2	0 個	0 個	適合
	pH6.8	15	92.4～100.9	0 個	0 個	適合
	水	15	94.8～103.2	0 個	0 個	適合

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

アトモセチン錠 40mg 「JG」¹⁶⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験（剤型が異なる追加のための生物学的同等性試験）ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

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	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	超純粋製造装置で製造したもの
	100rpm	pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH5.0	

※ ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果

<p>(50rpm、pH1.2)</p>	<p>(50rpm、pH5.0)</p>
<p>判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>
<p>(50rpm、pH6.8)</p>	<p>(50rpm、水)</p>
<p>判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>

溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (ストラテラカプセル 40mg)	試験製剤 (アトモセチン錠 40mg「JG」)	
50	pH1.2	15	99.9	97.8	適合
	pH5.0	15	98.2	97.4	適合
	pH6.8	15	99.8	97.8	適合
	水	15	100.0	96.8	適合

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

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

- ・アトモキシチン錠 5mg 「JG」
140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]
- ・アトモキシチン錠 10mg 「JG」
140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]
- ・アトモキシチン錠 25mg 「JG」
140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]
- ・アトモキシチン錠 40mg 「JG」
140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリ塩化ビニルフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

[9.7、17.1.1-17.1.3 参照]

5.2 AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM[®]) 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、アトモセチンとして1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8mg/kgで維持する。ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。

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

<18歳以上の患者>

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

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

なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。

(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

該当資料なし

(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^{17,18)}。

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				
ATX0.5 ^{注3)}	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-
ATX1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037
ATX1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010

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

注 1) 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 3) 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。

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。

外国第Ⅲ相試験

外国の小児 AD/HD 患者（8 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアは下表のとおりであった^{19, 20)}。

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 ⁴⁾
		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	
ATX0.5 ^{注3)}	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
ATX1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001
ATX1.8	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 4) 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、Dunnnett 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。

〈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⁾。

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

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

N : 最大の解析対象集団の症例数 ATX : アトモキセチン

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

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

2) 安全性試験

〈小児 AD/HD 患者〉

国内第Ⅲ相長期継続投与試験

小児 AD/HD 患者（6 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの推移は下表のとおりであった²²⁾。

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。

〈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²³⁾。

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

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

N : 最大の解析対象集団の症例数

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

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

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

QT 間隔に対する作用

CYP2D6 PM 健康成人 (131 例) に、アトモセチン 20mg、アトモセチン 60mg、プラセボをそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与^{注1)}、モキシフロキサシン 400mg (陽性対照) 単回経口投与の 4 期クロスオーバーの tQT 試験を行った。血中アトモセチン濃度の上昇に伴いわずかに QTcM 間隔 (時点を一致させたベースラインからの QT 間隔変化量を応答変数、時間を一致させたベースラインからの RR 間隔変化量、時間、治療及び時間×治療を固定効果、被験者、被験者×時間及び被験者×治療を変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²⁴⁾ (外国人データ)。

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

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

QTcM : 統計モデルによる補正 QT 間隔

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メチルフェニデート塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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²⁵⁾。

(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²⁶⁾。

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} : 2.5mg/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²⁷⁾。

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²⁷⁾。

(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

【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²⁸⁾。

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

【単回投与】

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 10、40、90 又は 120mg を単回経口投与^{注3)} 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²⁹⁾。

注 3) 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。

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4)	T _{1/2} (hr) 注5)	CL/F (L/hr)
10mg (n=22)	0.574 (70.2)	110.53 (33.2)	1.25 (0.50~ 2.00)	3.46 (1.85~ 6.61)	22.93 (43.0)
40mg (n=21)	2.51 (68.5)	478.36 (33.5)	1.00 (0.50~ 4.00)	4.12 (2.09~ 7.06)	21.18 (47.0)
90mg (n=20)	5.30 (54.2)	920.03 (33.1)	1.75 (0.50~ 6.00)	4.01 (2.16~ 7.03)	20.50 (39.3)
120mg (n=19)	6.43 (37.5)	1086.23 (30.6)	1.00 (0.50~ 4.00)	4.27 (2.86~ 6.23)	21.43 (38.7)

注4) T_{max} : 中央値 (範囲)

注5) T_{1/2} : 算術平均値 (範囲)

【反復投与】

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^{注3)} 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²⁹⁾。

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6)
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7)	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7)	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注6) T_{max} : 中央値 (範囲)

注7) AUC_{0-t}

【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³⁰⁾（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）

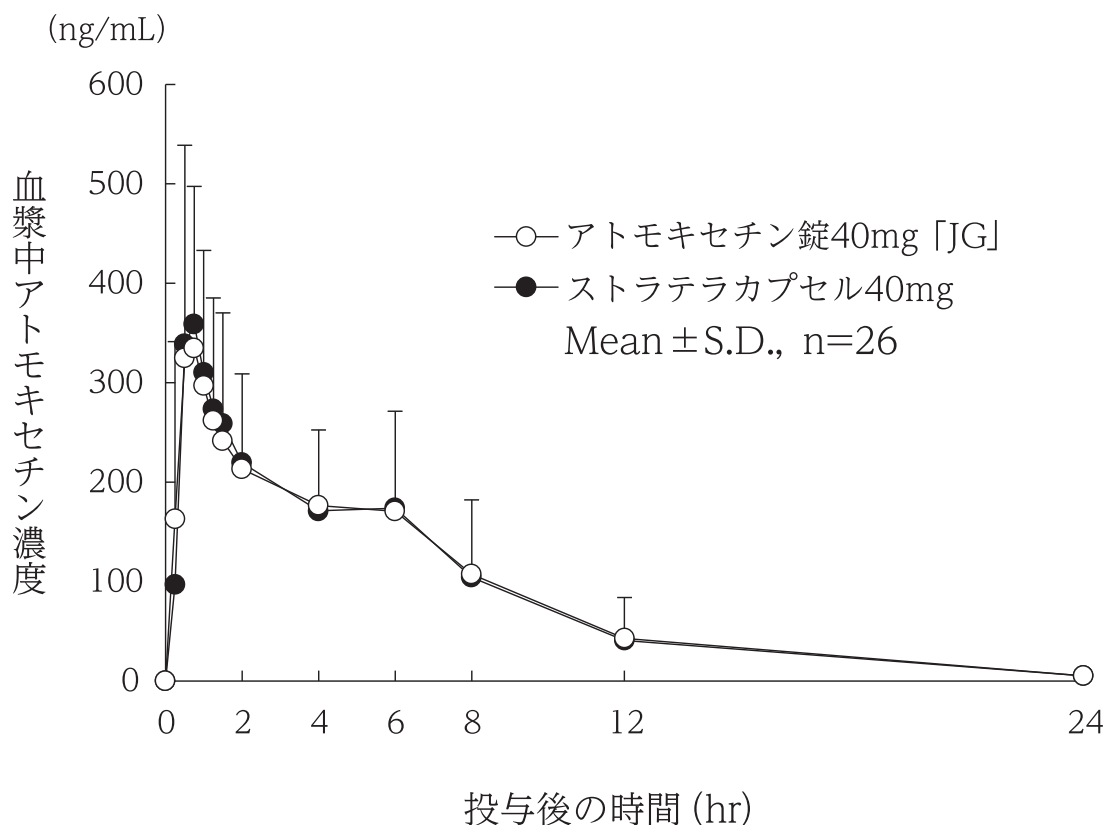
集団	C_{max} 注8) (ng/mL) / (mg/kg)	$C_{max,ss}$ 注8) (ng/mL) / (mg/kg)	$T_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	V_z/F (L/kg)
患児 EM	512	524	3.19	0.435	2.01
成人 EM	569	667	3.56	0.352	1.82

注 8) 体重当たりの投与量で補正した。

【生物学的同等性試験】

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

アトモキセチン錠 40mg「JG」1 錠とストラテラカプセル 40mg 1 カプセル（アトモキセチンとして 40mg）を、クロスオーバー法によりクリアランスの大きな健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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³¹⁾。



<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)
アトモキセチン錠 40mg「JG」	2095±978	398.12±126.82	1.3±1.9	3.3±0.7
ストラテラカプセル 40mg	2076±1081	407.21±180.93	1.3±1.8	3.3±0.8

(Mean±S.D., n=26)

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。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₂₄	C _{max}
2 製剤の平均値の差	log (1.0216)	log (1.0029)
90%信頼区間	log(0.9775)~log(1.0676)	log(0.8905)~log(1.1295)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 40mg 又は 60mg を空腹時又は食後に単回経口投与^{注)}したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比較して C_{max} は 37%減少し、T_{max} は約 2 時間遅延したが、AUC には差は認められなかった。CYP2D6 EM 患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事による C_{max} の減少は 9%であった³²⁾ (外国人データ)。

2) 併用薬の影響

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

薬物相互作用

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³³⁾ (*in vitro*)。

メチルフェニデートとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にメチルフェニデート 60mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、アトモキセチン 60mg を 3、4、5 日目に 1 日 2 回 3 日間経口投与^{注)}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³⁴⁾ (外国人データ)。

吸入サルブタモールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 80mg を 1 日 1 回経口投与時^{注)}の定常状態で、サルブタモール 200μg 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³⁵⁾ (外国人データ)。

サルブタモール静脈内投与との併用

CYP2D6 EM 健康成人においてアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与^{注)} し、サルブタモールを 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³⁶⁾ (外国人データ)。

CYP2D6 阻害剤との併用

CYP2D6 EM の健康成人にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回経口投与時の定常状態で、アトモキセチン 20mg を 1 日 2 回反復経口投与^{注)} 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³⁷⁾ (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^{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³⁸⁾。

胃の pH に影響する薬剤との併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 40mg 単回経口投与^{注)}、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³⁹⁾ (外国人データ)。

ミダゾラムとの併用

CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 12 日間経口投与^{注)} し、CYP3A4 の基質であるミダゾラム 5mg を単回経口投与したとき、ミダゾラムの C_{max} と AUC_{0- ∞} は約 16% 増加したが被験者内変動に含まれるものであった⁴⁰⁾ (外国人データ)。

エタノールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人及び CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 40mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与^{注)} し、エタノール 2.0mL/kg (0.6mg/kg) を単回経口投与したとき、疲労スケール、複合鎮静スコア、継続的注意力で示されるエタノールの中枢作用をアトモキセチンは増強も減弱もしなかった⁴¹⁾ (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。

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

健康成人男性

薬剤名	投与量	投与方法	kel (hr ⁻¹)
アトモキセチン錠 40mg 「JG」	1 錠 (アトモキセチンとして 40mg)	絶食単回経口投与	0.2191±0.0503

(Mean±S.D., n=26)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

アトモキセチン静脈内投与後の分布容積は 0.85L/kg (CYP2D6 EM 健康成人) 及び 0.91L/kg (CYP2D6 PM 健康成人) であり、主に全体液中に広く分布すると考えられた⁴²⁾ (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⁴³⁾ (外国人データ)。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

アトモキセチン濃度 150~3000ng/mL の範囲において、*in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は約 98% であり、主にアルブミンに結合する⁴²⁾。

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⁴⁴⁾。

2) CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

外国の PM 健康成人では、EM 健康成人に比較して定常状態のアトモキセチンの平均血漿中濃度 ($C_{av,ss}$) が約 10 倍、定常状態の $C_{max,ss}$ が約 5 倍高値であった⁴⁵⁾。

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

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

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3)})、IM^{注3)} の AUC の算術平均値は EM^{注3)} 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⁴⁶⁾。

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-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) 注4)
EM 注3) (n=5)	4.95 (39.4)	861 (23.3)	3.87 (2.85~4.87)
IM 注3) (n=14)	6.96 (34.4)	1170 (28.9)	4.41 (3.04~6.23)

注 3) 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
 (「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)。

注 4) T_{1/2}: 算術平均値 (範囲)

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 代謝、(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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1) した後に、¹⁴C 標識アトモキセチン 20mg を単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6 EM では投与後 168 時間以内に投与量の約 96%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 2%が排泄された。CYP2D6 PM では、投与後 264 時間以内に投与した放射能の約 80%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 17%が排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、未変化体は約 1% (EM) 及び約 2% (PM) であり、主代謝物の 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体は 84% (EM) 及び 31% (PM) であった 47) (外国人データ)。

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

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

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

注 2) ¹⁴C-アトモキセチン投与後 168 時間まで採取した検体で評価

注 3) 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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

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セチン 20mg を単回経口投与^{注1)}したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して64%の AUC の増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は24%になった⁴⁸⁾（外国人データ）。

健康成人と成人腎不全患者のアトモ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) ^{注2)}	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL) / (mg/kg) ^{注2)}
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1)本剤の承認された用法・用量は、「小児：1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8mg/kgで維持する。成人：1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80~120mgで維持する。」である。

注2)体重当たりの投与量で補正した。

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セチン 20mg を単回経口投与^{注1)}したとき、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）肝硬変患者において、それぞれ健康成人に比較して AUC が約 2 倍及び約 4 倍に増大した⁴⁹⁾（外国人データ）。

健康成人と成人肝硬変患者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%)]

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注3)}	T _{1/2} (hr) ^{注4)}	CL/F ($\text{L}/\text{hr}/\text{kg}$)
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3) T_{max}：中央値（範囲）

注 4) $T_{1/2}$: 算術平均値 (範囲)

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

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

2.5 閉塞隅角緑内障の患者 [散瞳があらわれることがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

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 - 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

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、定期的には有用性の再評価を実施すること。

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

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

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

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

- 8.7 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。[2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3 参照]
- 8.8 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。[2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3 参照]
- 8.9 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は小児患者の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。

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。
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		そう痒感	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、本剤を分割・粉砕して服用しないよう指導すること。本剤が粉砕・破損し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セチン投与群 6/1697 (0.35%)、プラセボ投与群 4/1560 (0.26%) であった。[8.4 参照]

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

15.2.2 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモ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」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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-15. その他の注意、(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-15. その他の注意、(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	アトモセチン錠 5mg 「JG」 アトモセチン錠 10mg 「JG」 アトモセチン錠 25mg 「JG」 アトモセチン錠 40mg 「JG」	劇薬、処方箋医薬品※
有効成分	アトモセチン塩酸塩	劇薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

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
- ・患者様用指導箋：有り

アトモセチン「JG」服用される患者さまとご家族の方へ

https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/ATMXT00_GUIDE.pdf

6. 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%、アトモセチン内用液 0.4% 「JG」

同効薬：グアンファシン塩酸塩、メチルフェニデート塩酸塩

7. 国際誕生年月日

該当しない

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
アトモセチン錠 5mg「JG」	2019年8月15日	30100AMX00166000	2019年12月13日	2019年12月13日
アトモセチン錠 10mg「JG」	2019年8月15日	30100AMX00167000	2019年12月13日	2019年12月13日
アトモセチン錠 25mg「JG」	2019年8月15日	30100AMX00168000	2019年12月13日	2019年12月13日
アトモセチン錠 40mg「JG」	2019年8月15日	30100AMX00169000	2019年12月13日	2019年12月13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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アトモセチン錠 5mg「JG」	1179050F1067	1179050F1067	126996301	622699601
アトモセチン錠 10mg「JG」	1179050F2063	1179050F2063	126997001	622699701
アトモセチン錠 25mg「JG」	1179050F3060	1179050F3060	126998701	622699801
アトモセチン錠 40mg「JG」	1179050F4066	1179050F4066	126999401	622699901

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：長期保存試験（錠 5mg）
- 2) 社内資料：加速試験（錠 5mg）
- 3) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 5mg）
- 4) 社内資料：長期保存試験（錠 10mg）
- 5) 社内資料：加速試験（錠 10mg）
- 6) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 10mg）
- 7) 社内資料：長期保存試験（錠 25mg）
- 8) 社内資料：加速試験（錠 25mg）
- 9) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 25mg）
- 10) 社内資料：長期保存試験（錠 40mg）
- 11) 社内資料：加速試験（錠 40mg）
- 12) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 40mg）
- 13) 社内資料：溶出試験（錠 5mg）
- 14) 社内資料：溶出試験（錠 10mg）
- 15) 社内資料：溶出試験（錠 25mg）
- 16) 社内資料：溶出試験（錠 40mg）
- 17) Takahashi, M. et al. : J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2009 ; 19 (4) : 341-351
- 18) 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）
- 19) Michelson, D. et al. : Pediatrics. 2001 ; 108 (5) : e83
- 20) 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）
- 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年8月24日承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.7.6.3）
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) Corina, L. et al : Br. J. Clin. Pharmacol. 2013 ; 75 (2) : 538-549
- 25) 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）
- 26) 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）
- 27) Bymaster, F.P. et al. : Neuropsychopharmacology. 2002 ; 27 (5) : 699-711
- 28) 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）
- 29) 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）
- 30) 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）
- 31) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 40mg）

- 32) 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)
- 33) 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 2.7.2.3)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) パロキセチン併用における安全性及び薬物動態学的相互作用 (ストラテラカプセル: 2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 38) フルオキセチン併用における安全性及び薬物動態学的相互作用 (ストラテラカプセル: 2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 39) 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)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 代謝、薬物相互作用 (ストラテラカプセル: 2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 45) 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)
- 46) 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日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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)

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉碎

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-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

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤1個を入れ、約55℃の温湯20mLを吸い取り5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを180度で15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を8Frの経管栄養チューブの注入端より2～3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。

2. 試験結果

アトモセチン錠5mg「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
アトモセチン錠5mg「JG」	5分で崩壊懸濁した

通過性試験結果

品目名	通過性
アトモセチン錠5mg「JG」	8Fr.チューブを通過した水（20mL）で洗浄した時、ディスペンサー内に製剤の残存は認められなかった。

8Fr.：8フレンチ 約2.7mm<外径>

アトモセチン錠10mg「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
アトモセチン錠10mg「JG」	5分で崩壊懸濁した

通過性試験結果

品目名	通過性
アトモセチン錠 10mg 「JG」	8Fr.チューブを通過した水 (20mL) で洗浄した時、ディスペンサー内に製剤の残存は認められなかった。

8Fr. : 8 フレンチ 約 2.7 mm<外径>

アトモセチン錠 25mg 「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
アトモセチン錠 25mg 「JG」	5 分で崩壊懸濁した

通過性試験結果

品目名	通過性
アトモセチン錠 25mg 「JG」	8Fr.チューブを通過した水 (20mL) で洗浄した時、ディスペンサー内に製剤の残存は認められなかった。

8Fr. : 8 フレンチ 約 2.7 mm<外径>

アトモセチン錠 40mg 「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
アトモセチン錠 40mg 「JG」	5 分で崩壊懸濁した

通過性試験結果

品目名	通過性
アトモセチン錠 40mg 「JG」	8Fr.チューブを通過した水 (20mL) で洗浄した時、ディスペンサー内に製剤の残存は認められなかった。

8Fr. : 8 フレンチ 約 2.7 mm<外径>

2. その他の関連資料

該当資料なし

