

日本標準商品分類番号
871179

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 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)
劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アトモキシセチン塩酸塩錠

アトモキシセチン錠 5mg「DSEP」
アトモキシセチン錠 10mg「DSEP」
アトモキシセチン錠 25mg「DSEP」
アトモキシセチン錠 40mg「DSEP」
ATOMOXETINE TABLETS「DSEP」

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)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アトモキシセチン錠 5mg「DSEP」：1 錠中 アトモキシセチン塩酸塩 5.71mg (アトモキシセチンとして 5mg) アトモキシセチン錠 10mg「DSEP」：1 錠中 アトモキシセチン塩酸塩 11.43mg (アトモキシセチンとして 10mg) アトモキシセチン錠 25mg「DSEP」：1 錠中 アトモキシセチン塩酸塩 28.57mg (アトモキシセチンとして 25mg) アトモキシセチン錠 40mg「DSEP」：1 錠中 アトモキシセチン塩酸塩 45.71mg (アトモキシセチンとして 40mg)
一般名	和名：アトモキシセチン塩酸塩 (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：2018 年 8 月 15 日 薬価基準収載年月日：2018 年 12 月 14 日 販売開始年月日：2018 年 12 月 14 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2023 年 9 月改訂（第 1 版）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

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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 IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤 形	5
2. 製剤の組成	6
3. 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	14
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14
9. 溶出性	15
10. 容器・包装	22
11. 別途提供される資材類	23
12. その他	23
V. 治療に関する項目	24
1. 効能又は効果	24
2. 効能又は効果に関連する注意	24
3. 用法及び用量	24
4. 用法及び用量に関連する注意	24
5. 臨床成績	25
VI. 薬効薬理に関する項目	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 薬理作用	29
VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 血中濃度の推移	30
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 母集団（ポピュレーション）解析	35
4. 吸 収	35
5. 分 布	35
6. 代 謝	36
7. 排 泄	37

8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	38
11. その他	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 警告内容とその理由	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 重要な基本的注意とその理由	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	41
8. 副作用	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
10. 過量投与	43
11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	43
IX. 非臨床試験に関する項目	45
1. 薬理試験	45
2. 毒性試験	45
X. 管理的事項に関する項目	46
1. 規制区分	46
2. 有効期間	46
3. 包装状態での貯法	46
4. 取扱い上の注意	46
5. 患者向け資材	46
6. 同一成分・同効薬	46
7. 国際誕生年月日	46
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	46
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	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
11. 再審査期間	47
12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47
XI. 文 献	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49
XII. 参考資料	50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
XIII. 備 考	51
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	51
2. その他の関連資料	52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトモキセチン製剤は選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤であり、注意欠陥／多動性障害の治療薬として本邦では 2009 年 6 月に上市されている。

アトモキセチン錠 5mg「DSEP」、アトモキセチン錠 10mg「DSEP」、アトモキセチン錠 25mg「DSEP」、アトモキセチン錠 40mg「DSEP」は、ジェイドルフ製薬株式会社が後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）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、2018 年 8 月に承認を取得、2018 年 12 月に販売を開始した。

その後、2021 年 5 月にジェイドルフ製薬株式会社より第一三共エスファ株式会社が製造販売承認を承継した。なお、本剤は後発医薬品として、ジェイドルフ株式会社、東和薬品株式会社、ニプロ株式会社の 3 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

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。

（「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(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報告されている。

（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1)錠剤の工夫

- ・フィルムコーティング（FC）錠を採用している。（「Ⅳ.1.(1)剤形の区別」の項を参照）
- ・「製品名」「有効成分の含量」「屋号」を両面インクジェット（白色 FC 錠に緑色文字）印刷し、判別しやすくしている。（「Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状、(3)識別コード」の項を参照）

(2)PTP シートの工夫

- ・“手を携えるイメージ（落ち着き、安心感を与える）”をオリジナルシンボルとし、1 錠毎 PTP シート両面に表示することで識別しやすくしている。
- ・薬剤取り違い防止の負担を軽減する目的で、PTP シートの裏面に GS1 データバーを表示している。
- ・ピッチコントロール（定位置印刷）を行うことにより、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別しやすくしている。

(3)個装箱の工夫

- ・切り離し可能な製品情報カード（薬効名、製品名、使用期限、製造番号、GS1 データバー）を薬剤棚等、残シート管理に活用することができる。
- ・錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認できる。

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

アトモキシセチン錠 5mg 「DSEP」

アトモキシセチン錠 10mg 「DSEP」

アトモキシセチン錠 25mg 「DSEP」

アトモキシセチン錠 40mg 「DSEP」

(2)洋 名

ATOMOXETINE TABLETS 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

アトモキシセチン塩酸塩（JAN）

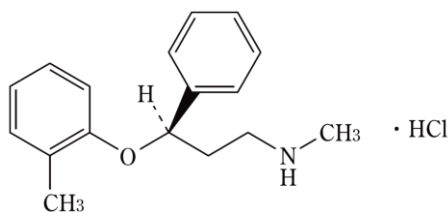
(2)洋 名（命名法）

Atomoxetine Hydrochloride（JAN）、atomoxetine（INN）

(3)ステム

抗うつ薬、フルオロキシセチン誘導体：-oxetine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₁NO・HCl

分子量：291.82

5. 化学名（命名法）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

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)

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	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
アトモキセチン錠 5mg「DSEP」	フィルム コーティング錠	白色			
			5.1	2.8	59
アトモキセチン錠 10mg「DSEP」					
			6.6	3.3	115.5
アトモキセチン錠 25mg「DSEP」					
			7.6	3.1	130
アトモキセチン錠 40mg「DSEP」					
			8.6	3.7	207

(3)識別コード

アトモキセチン錠 5mg「DSEP」 : アトモキセチン 5 DSEP

アトモキセチン錠 10mg「DSEP」 : アトモキセチン 10 DSEP

アトモキセチン錠 25mg「DSEP」 : アトモキセチン 25 DSEP

アトモキセチン錠 40mg「DSEP」 : アトモキセチン 40 DSEP

(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

販売名	有効成分	添加剤
アトモキセチン錠 5mg「DSEP」	1錠中 アトモキセチン塩酸塩 5.71mg (アトモキセチンとして 5mg)	部分アルファ化デンプン、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
アトモキセチン錠 10mg「DSEP」	1錠中 アトモキセチン塩酸塩 11.43mg (アトモキセチンとして 10mg)	
アトモキセチン錠 25mg「DSEP」	1錠中 アトモキセチン塩酸塩 28.57mg (アトモキセチンとして 25mg)	
アトモキセチン錠 40mg「DSEP」	1錠中 アトモキセチン塩酸塩 45.71mg (アトモキセチンとして 40mg)	

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(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. カ 価

該当資料なし

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⁾

<アトモキセチン錠 5mg「DSEP」>

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適			適
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
溶出性〔15分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.5	101.4	101.2	101.2
	Lot2	103.3	102.7	102.4	102.2
	Lot3	103.2	102.0	101.6	102.1

※1：試料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。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適				適		適	
製剤均一性 （含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内				規格内		規格内	
溶出性 〔15分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.5	101.6	101.8	100.6	101.1	101.0	101.3	101.2
	Lot2	103.3	102.9	102.7	101.9	103.0	101.3	103.5	102.1
	Lot3	103.2	102.6	102.7	102.5	102.5	102.3	103.2	102.6

※1：試料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)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 ヶ月）の結果、アトモキセチン錠 5mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、75%RH、PTP/ピロー包装（PTPをアルミピローに入れてヒートシール）

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔15分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.5	101.1	101.3
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	56	67	66

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、シャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔15分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.5	101.3	100.8
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	56	56	53

③光に対する安定性

保存条件：光照射（3000lx、D65ランプ）、25℃、60%RH、シャーレ+ラップ

試験項目〔規格〕	試験開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
溶出性〔15分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.5	101.3	101.6	101.5
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	56	70	66	67

<アトモキセチン錠 10mg「DSEP」>

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適			適
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
溶出性〔15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.7	102.1	101.3	102.0
	Lot2	101.7	101.8	101.3	101.8
	Lot3	101.8	101.7	100.8	101.1

※1：試料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。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適				適		適	
製剤均一性 （含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内				規格内		規格内	
溶出性 〔15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.7	101.9	102.2	102.0	102.6	102.3	101.9	101.3
	Lot2	101.7	101.8	101.9	102.0	102.3	102.1	101.9	101.5
	Lot3	101.8	102.1	101.8	101.7	101.5	102.1	102.5	101.4

※1：試料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)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 ヶ月）の結果、アトモキセチン錠 10mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、75%RH、PTP/ピロー包装（PTP をアルミピローに入れてヒートシール）

試験項目〔規格〕	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.7	101.8	101.7
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	75	97	97

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、シャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.7	102.8	101.9
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	75	79	81

③光に対する安定性

保存条件：光照射（3000lx、D65 ランプ）、25℃、60%RH、シャーレ+ラップ

試験項目〔規格〕	試験開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
溶出性〔15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.7	102.0	102.3	101.9
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	75	99	94	100

<アトモキセチン錠 25mg「DSEP」>

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適			適
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
溶出性〔15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.7	101.5	101.2	101.3
	Lot2	101.2	100.4	100.2	100.7
	Lot3	101.2	100.9	100.2	100.4

※1：試料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。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適				適		適	
製剤均一性 （含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内				規格内		規格内	
溶出性 〔15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.7	101.4	100.8	101.7	101.4	101.6	102.1	101.2
	Lot2	101.2	100.5	100.1	100.9	100.8	101.2	101.3	100.3
	Lot3	101.2	101.0	100.4	101.1	101.2	101.4	101.2	100.8

※1：試料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)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 ヶ月）の結果、アトモキセチン錠 25mg「DSEP」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、75%RH、PTP/ピロー包装（PTP をアルミピローに入れてヒートシール）

試験項目〔規格〕	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔15分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.7	101.4	101.3
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	92	104	103

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、シャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔15分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.7	101.8	101.5
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	92	84	85

③光に対する安定性

保存条件：光照射（3000lx、D65 ランプ）、25℃、60%RH、シャーレ+ラップ

試験項目〔規格〕	試験開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
溶出性〔15分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.7	101.3	101.4	102.0
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	92	102	105	108

<アトモキセチン錠 40mg「DSEP」>

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適			適
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
溶出性〔15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	99.5	99.1	99.2	99.4
	Lot2	100.6	100.7	100.3	100.5
	Lot3	100.8	100.1	100.2	100.5

※1：試料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。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適				適		適	
製剤均一性 （含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内				規格内		規格内	
溶出性 〔15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	99.5	99.0	98.6	99.8	99.7	100.6	99.9	99.3
	Lot2	100.6	100.5	100.0	101.1	100.8	101.3	101.4	100.1
	Lot3	100.8	100.3	99.5	100.8	100.9	100.6	99.6	99.5

※1：試料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) 結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 ヶ月）の結果、アトモキセチン錠 40mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態での安定性試験

① 温度に対する安定性

保存条件：40℃、75%RH、PTP/ピロー包装（PTP をアルミピローに入れてヒートシール）

試験項目〔規格〕	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	99.5	99.4	100.0
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	113	117	122

② 湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、シャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	99.5	99.9	100.0
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	113	94	103

③ 光に対する安定性

保存条件：光照射（3000lx、D65 ランプ）、25℃、60%RH、シャーレ+ラップ

試験項目〔規格〕	試験開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
溶出性〔15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	99.5	98.9	100.1	99.6
硬度（N） （本製剤での規格未設定のため参考値）	113	129	126	131

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）

該当資料なし

9. 溶出性²⁾

(1) 溶出規格

試験方法：

試験条件			溶出規格	
試験液	方法	回転数	規定時間	溶出率
水 (900mL)	パドル法	50rpm	15 分	80%以上

結果：

アトモキセチン錠 5mg「DSEP」、アトモキセチン錠 10mg「DSEP」、アトモキセチン錠 25mg「DSEP」及びアトモキセチン錠 40mg「DSEP」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

(2) 溶出挙動における同等性及び類似性

1) アトモキセチン錠 5mg 「DSEP」

「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）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

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 回 数	12 ベッセル		
検 体	試験製剤（アトモキセチン錠 5mg 「DSEP」） 標準製剤（アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」）		
試 験 液 量	900mL		
試験液の温度	37±0.5℃		
試 験 液	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	
回 転 数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）		
判 定 基 準	「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）の判定基準に従う。		

結果

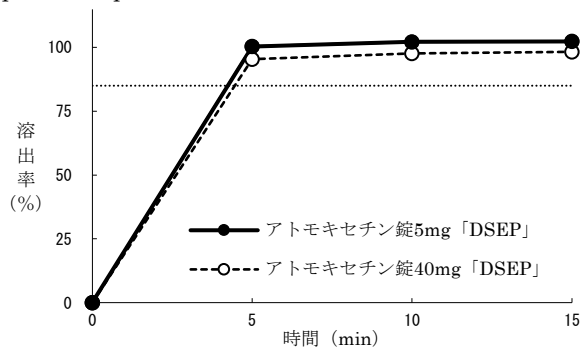
すべての試験条件において、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）の判定基準に適合することが確認され、アトモキセチン錠 5mg 「DSEP」と標準製剤（アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」）は生物学的に同等であるとみなされた。

平均溶出率における判定結果

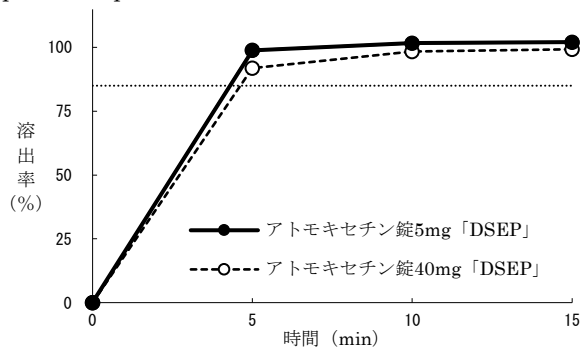
試験条件		採取時間 (分)	平均溶出率 (%)		差 (絶対値)	f2 関数 の値	判定基準※ ¹	判定
			アトモキセチン錠 5mg 「DSEP」	アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」				
50rpm	pH1.2	15	102.4	98.3	4.1		試験製剤の平均溶出率 ≥85%又は 平均溶出率差が±10%	適
	pH3.0	15	102.1	99.3	2.8			適
	pH6.8	15	99.2	98.4	0.8			適
	水	15	95.8	96.1	0.3			適

溶出曲線

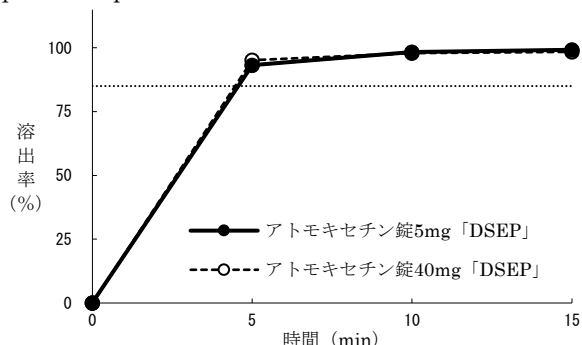
pH1.2/50rpm



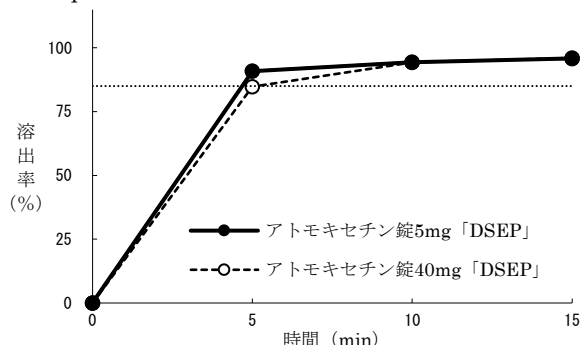
pH3.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



..... : 溶出率 85%ライン

最終比較時点での個々の溶出率における判定結果

試験条件	個々の溶出率												判定※2
pH1.2/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率 : 102.4% 平均溶出率±15% : 87.4~117.4%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	100.8	102.8	102.2	101.2	104.1	101.8	102.4	101.9	101.4	104.5	103.1	102.9
pH3.0/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率 : 102.1% (平均溶出率±15% : 87.1~117.1%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	101.2	102.1	101.3	101.3	101.9	103.1	102.2	100.9	102.0	102.5	100.7	105.5
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率 : 99.2% (平均溶出率±15% : 84.2~114.2%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	97.4	97.8	99.3	99.7	97.2	100.0	99.9	98.5	99.6	102.4	100.9	98.1
水/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率 : 95.8% (平均溶出率±15% : 80.8~110.8%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	95.6	97.6	95.9	96.1	94.0	94.1	97.0	96.9	93.3	98.3	95.7	95.1

IV. 製剤に関する項目

※1 本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：アトモキセチン錠 5mg 「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合	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 $\pm 10\%$ の範囲にある。
	pH3.0		
	pH6.8		
	水		

※2 本試験の個々の溶出率における判定基準（試験製剤：アトモキセチン錠 5mg 「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき	試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
	pH3.0		
	pH6.8		
	水		

2) アトモキセチン錠 10mg 「DSEP」

「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）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

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 回 数	12 ベッセル		
検 体	試験製剤（アトモキセチン錠 10mg 「DSEP」） 標準製剤（アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」）		
試 験 液 量	900mL		
試験液の温度	37±0.5℃		
試 験 液	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	
回 転 数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）		
判 定 基 準	「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）の判定基準に従う。		

結果

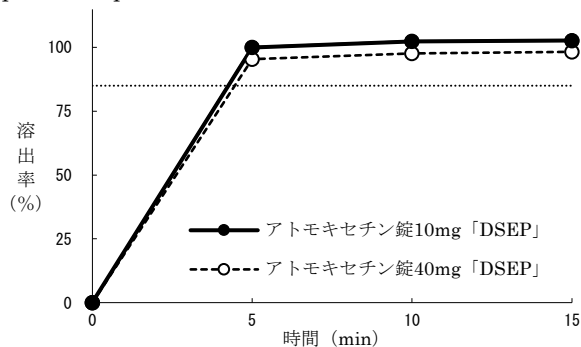
すべての試験条件において、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）の判定基準に適合することが確認され、アトモキセチン錠 10mg 「DSEP」と標準製剤（アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」）は生物学的に同等であるとみなされた。

平均溶出率における判定結果

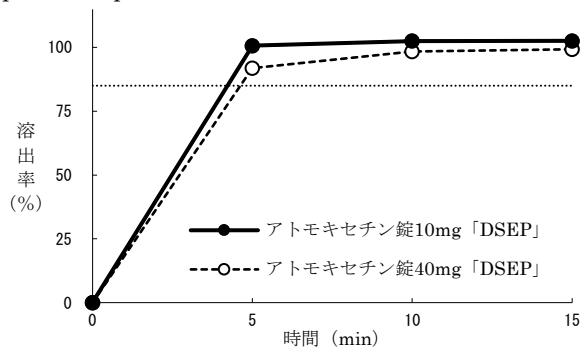
試験条件		採取時間 (分)	平均溶出率 (%)		差 (絶対値)	f2 関数の値	判定基準※1	判定
			アトモキセチン錠 10mg 「DSEP」	アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」				
50rpm	pH1.2	15	102.7	98.3	4.4		試験製剤の平均溶出率 $\geq 85\%$ 又は 平均溶出率差が $\pm 10\%$	適
	pH3.0	15	102.6	99.3	3.3			適
	pH6.8	15	100.2	98.4	1.8			適
	水	15	98.3	96.1	2.2			適

溶出曲線

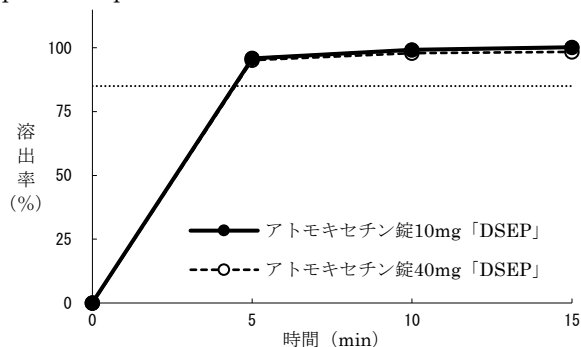
pH1.2/50rpm



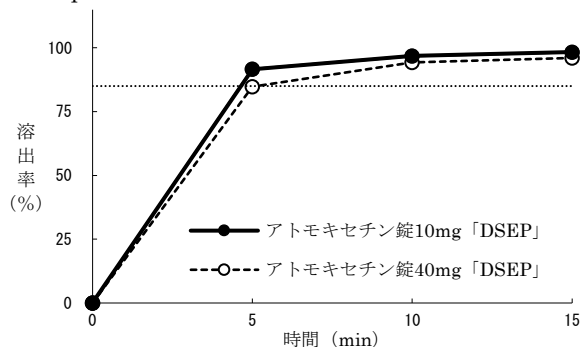
pH3.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



.....: 溶出率 85%ライン

最終比較時点での個々の溶出率における判定結果

試験条件	個々の溶出率												判定※2
pH1.2/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率：102.7% (平均溶出率±15%：87.7～117.7%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	101.7	103.3	102.6	103.8	101.7	101.2	104.1	102.4	103.0	102.1	102.1	104.2
pH3.0/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率：102.6% (平均溶出率±15%：87.6～117.6%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	101.0	102.6	102.4	101.5	102.7	103.3	101.8	103.4	104.2	102.5	102.2	103.6
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率：100.2% (平均溶出率±15%：85.2～115.2%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	99.8	101.2	100.5	101.2	98.8	100.6	100.6	100.2	100.0	98.6	100.4	100.1
水/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率：98.3% (平均溶出率±15%：83.3～113.3%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	101.1	98.9	97.0	99.1	100.1	99.4	98.0	94.7	97.3	97.7	98.5	97.7

IV. 製剤に関する項目

※1 本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：アトモセチン錠 10mg「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合	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。
	pH3.0		
	pH6.8		
	水		

※2 本試験の個々の溶出率における判定基準（試験製剤：アトモセチン錠 10mg「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき	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		

3) アトモセチン錠 25mg「DSEP」

「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）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

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 回 数	12 ベッセル		
検 体	試験製剤（アトモセチン錠 25mg 「DSEP」） 標準製剤（アトモセチン錠 40mg 「DSEP」）		
試 験 液 量	900mL		
試験液の温度	37±0.5℃		
試 験 液	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	
回 転 数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）		
判 定 基 準	「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）の判定基準に従う。		

結果

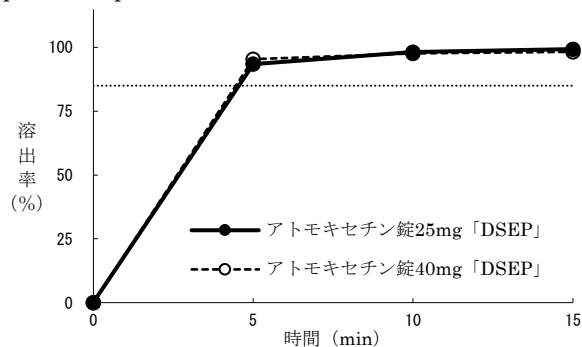
すべての試験条件において、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）の判定基準に適合することが確認され、アトモセチン錠 25mg「DSEP」と標準製剤（アトモセチン錠 40mg「DSEP」）は生物学的に同等であるとみなされた。

平均溶出率における判定結果

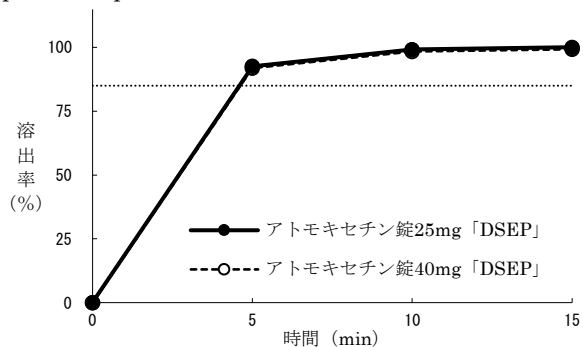
試験条件		採取時間 (分)	平均溶出率 (%)		差 (絶対値)	f2 関数の値	判定基準※1	判定
			アトモセチン錠 25mg「DSEP」	アトモセチン錠 40mg「DSEP」				
50rpm	pH1.2	15	99.3	98.3	1.0		試験製剤の平均溶出率 ≥85% 又は 平均溶出率差が ±10%	適
	pH3.0	15	100.1	99.3	0.8			適
	pH6.8	15	98.4	98.4	0.0			適
	水	15	98.6	96.1	2.5			適

溶出曲線

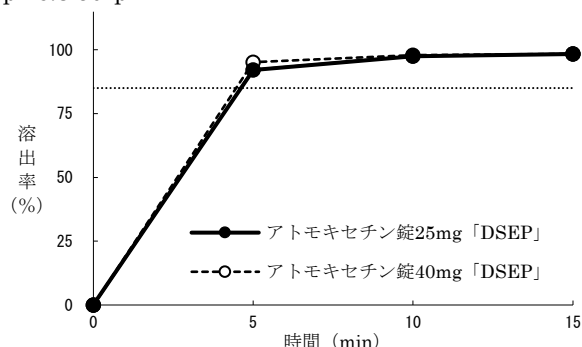
pH1.2/50rpm



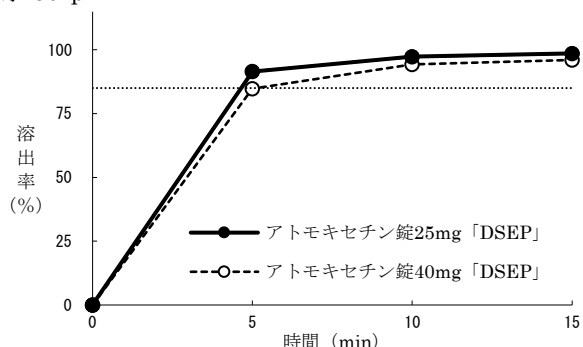
pH3.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



.....: 溶出率 85%ライン

最終比較時点での個々の溶出率における判定結果

試験条件	個々の溶出率												判定※2
pH1.2/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率：99.3% (平均溶出率±15%：84.3～114.3%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	97.5	100.5	102.0	102.4	95.6	100.1	94.8	97.5	102.4	98.8	98.9	101.3
pH3.0/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率：100.1% (平均溶出率±15%：85.1～115.1%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	102.2	102.0	101.1	101.4	99.5	100.1	99.7	98.3	100.3	99.1	98.2	99.6
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率：98.4% (平均溶出率±15%：83.4～113.4%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	97.6	98.4	100.9	100.5	93.8	98.5	100.6	92.4	100.3	98.4	98.9	100.3
水/ 50rpm	最終比較時点 15 分 平均溶出率：98.6% (平均溶出率±15%：83.6～113.6%)												適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	溶出率 (%)	98.6	103.2	98.0	100.9	100.4	95.7	94.8	101.4	98.0	94.9	102.1	95.4

IV. 製剤に関する項目

※1 本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：アトモキセチン錠 25mg 「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合	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。
	pH3.0		
	pH6.8		
	水		

※2 本試験の個々の溶出率における判定基準（試験製剤：アトモキセチン錠 25mg 「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき	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		

4) アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」

「剤形が異なる製剤の追加のため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）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

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 回 数	12 ベッセル		
検 体	試験製剤（アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」） 標準製剤（ストラテラカプセル 40mg）		
試 験 液 量	900mL		
試験液の温度	37±0.5℃		
試 験 液	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	日本薬局方精製水	
回 転 数	50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）		
判 定 基 準	「剤形が異なる製剤の追加のため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）の判定基準に従う。		

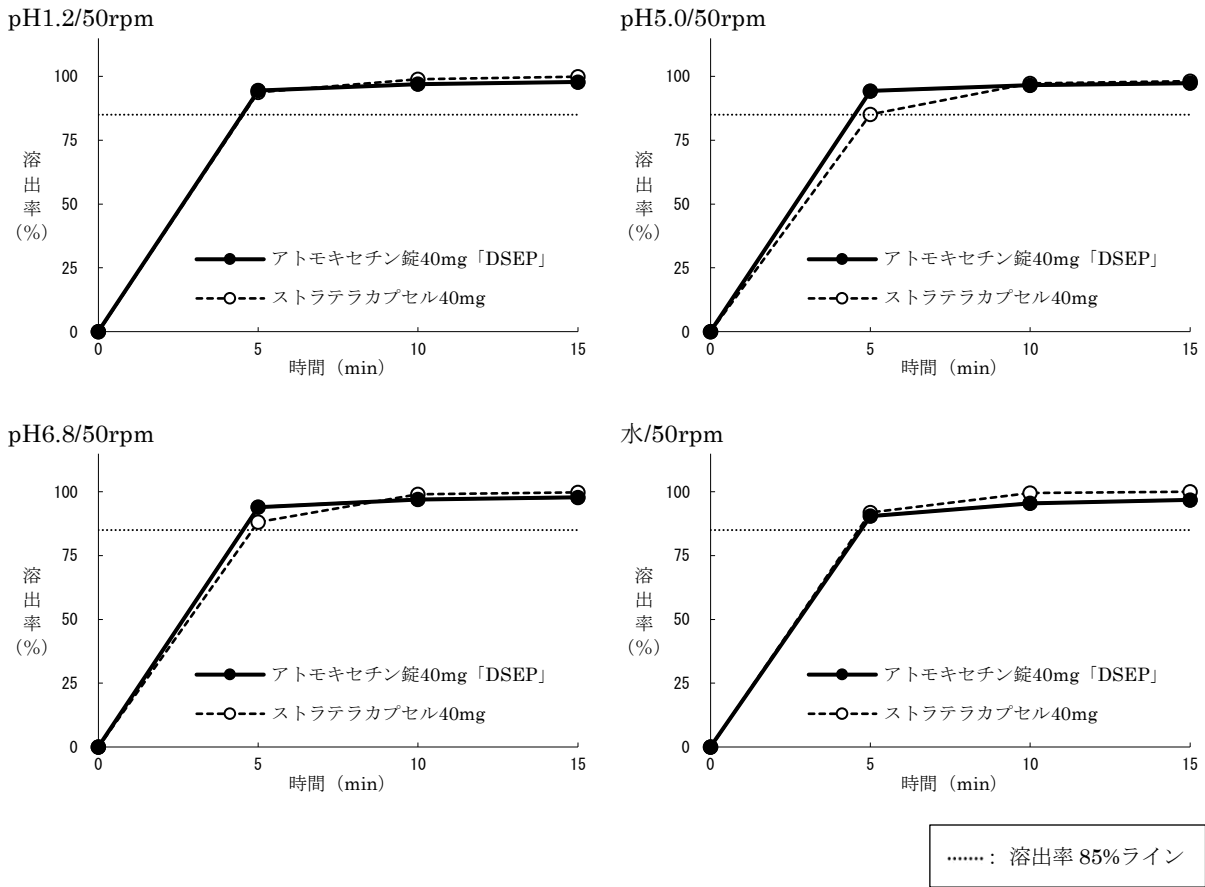
結果

すべての試験条件において、「剤形が異なる製剤の追加のため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）の判定基準に適合することが確認され、アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」と標準製剤（ストラテラカプセル 40mg）の溶出挙動は類似していると判断した。

平均溶出率における判定結果

試験条件		採取時間 (分)	平均溶出率 (%)		差 (絶対値)	f2 関数の値	判定基準※1	判定
			アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」	ストラテラカプセル 40mg				
50rpm	pH1.2	15	97.8	99.9	2.1		試験製剤の平均溶出率 ≥85% 又は 平均溶出率差が ±10%	適
	pH5.0	15	97.4	98.2	0.8			適
	pH6.8	15	97.8	99.8	2.0			適
	水	15	96.8	100.0	3.2			適

溶出曲線



※1 本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：アトモセチン錠 40mg「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合	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。
	pH5.0		
	pH6.8		
	水		

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

〈アトモセチン錠 5mg「DSEP」〉

(PTP) 70 錠 (14 錠×5)

〈アトモセチン錠 10mg「DSEP」〉

(PTP) 70 錠 (14 錠×5) 140 錠 (14 錠×10)

〈アトモセチン錠 25mg「DSEP」〉

(PTP) 70 錠 (14 錠×5) 140 錠 (14 錠×10)

〈アトモセチン錠 40mg「DSEP」〉

(PTP) 70 錠 (14 錠×5) 140 錠 (14 錠×10)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

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

注）Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

1. 18歳未満の患者

通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5mg/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。

2. 18歳以上の患者

通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日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

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小児 AD/HD 患者〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

小児 AD/HD 患者（6 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアは下表のとおりであった³⁾。

表 1) ADHD RS-IV 日本語版（医師用）のベースラインから最終観察時までの変化（LYBC 試験）

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差 ^{注 1)}	95%信頼区間 ^{注 1)}		p 値 ^{注 2)} Williams
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		信頼下限	信頼上限	
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1				
ATX 0.5 ^{注 6)}	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）

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。

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⁴⁾。〔5.1、9.7 参照〕

17.1.3 外国第Ⅲ相試験

外国の小児 AD/HD 患者（8 歳以上 18 歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD RS-IV-Parent : Inv 総スコアは下表のとおりであった⁵⁾、⁶⁾。

表 3) ADHD RS-IV-Parent : Inv のベースラインから最終観察時までの変化 (LYAC 試験)

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p 値 ^{注 3)}
		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 6)}	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
ATX 1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001
ATX 1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	<0.001

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

注 3) p 値は、治験医師、投与群、CYP2D6 代謝能を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルの最小二乗平均を用いてプラセボとの対比較により算出し、Dunnett の方法を用いて多重性を調整した。

アトモキシ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⁷⁾。[5.1、9.7 参照]

〈成人 AD/HD 患者〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

成人 AD/HD 患者 (18 歳以上) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である CAARS-Inv : SV AD/HD 症状総スコアは下表のとおりであった^{8)、9)}。

表 4) 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 4)}	95%信頼区間 ^{注 4)}		p 値 ^{注 4)}
		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 : アトモキシセチン

注 4) 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。

アトモキシ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⁹⁾。

注 6) 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) 安全性試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小児 AD/HD 患者〉

17.1.2 国内第Ⅲ相長期継続投与試験

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

表 2) 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

アトモキシチンを投与された 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¹⁰⁾。[5.1、9.7 参照]

〈成人 AD/HD 患者〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験

成人 AD/HD 患者（18 歳以上）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度である CAARS-inv：SV AD/HD 症状総スコアの推移は下表のとおりであった^{9)、11)、12)}。

表 5) 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

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する作用

CYP2D6 PM 健康成人（131 例）に、アトモセチン 20mg、アトモセチン 60mg、プラセボをそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与^{注 6)}、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^{13)、14)}（外国人データ）。

表 6) 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 5)}	4	4.8 [3.3, 6.4]

QTcM：統計モデルによる補正 QT 間隔

注 5) 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。

注 6) 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

メチルフェニデート塩酸塩（ドパミン及びノルアドレナリンの再取り込み抑制）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

18.1 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¹⁵⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

18.2.1 モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)

アトモキセチンはラット脳シナプトソームへのノルアドレナリン取り込みを強力に阻害した（ 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¹⁶⁾。

18.2.2 モノアミン取り込み阻害作用 (*in vivo*)

アトモキセチンは神経毒によるノルアドレナリン枯渇を阻害したが（ 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¹⁷⁾。

18.2.3 細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響 (*in vivo*)

アトモキセチンは前頭前野におけるノルアドレナリン及びドパミンの細胞外濃度を有意に上昇させた（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¹⁷⁾。

(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) 単回投与

16.1.1 CYP2D6 の遺伝子型の解析

本臨床評価に際し、CYP2D6 活性を遺伝子型により分類し、不活性型アレルをホモで有する場合を不活性 (Poor Metabolizer、PM)、それ以外を通常活性 (Extensive Metabolizer、EM) と定義した。日本人では PM の割合が少ないことから、EM を更に細分化し、CYP2D6 の活性が低下した遺伝子が関連する Intermediate Metabolizer (IM) を定義した^{18)・19)}。

表 1) 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

16.1.2 単回投与

CYP2D6 EM 健康成人にアトモセチン 10、40、90 又は 120mg を単回経口投与^{注 17)}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²⁰⁾。

表 2) 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-∞} (µg・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注 3)}	t _{1/2} (hr) ^{注 4)}	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 3) Tmax：中央値 (範囲)

注 4) t_{1/2}：算術平均値 (範囲)

注 17) 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) 反復投与

16.1.3 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 17)}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 Cmax427.34ng/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 Cmax604.52ng/mL 及び 874.33ng/mL に達した²⁰⁾。

表 3) 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 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注 5)}
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 6)}	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 6)}	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注 5) Tmax : 中央値 (範囲)

注 6) AUC_{0-t}

注 17) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人：1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

16.1.4 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 Cmax (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^{21)、22)} (外国人データ)。

表 4) 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	Cmax ^{注 7)} (ng/mL) / (mg/kg)	Cmax,ss ^{注 7)} (ng/mL) / (mg/kg)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
患児 EM	512	524	3.19	0.435	2.01
成人 EM	569	667	3.56	0.352	1.82

注 7) 体重当たりの投与量で補正した。

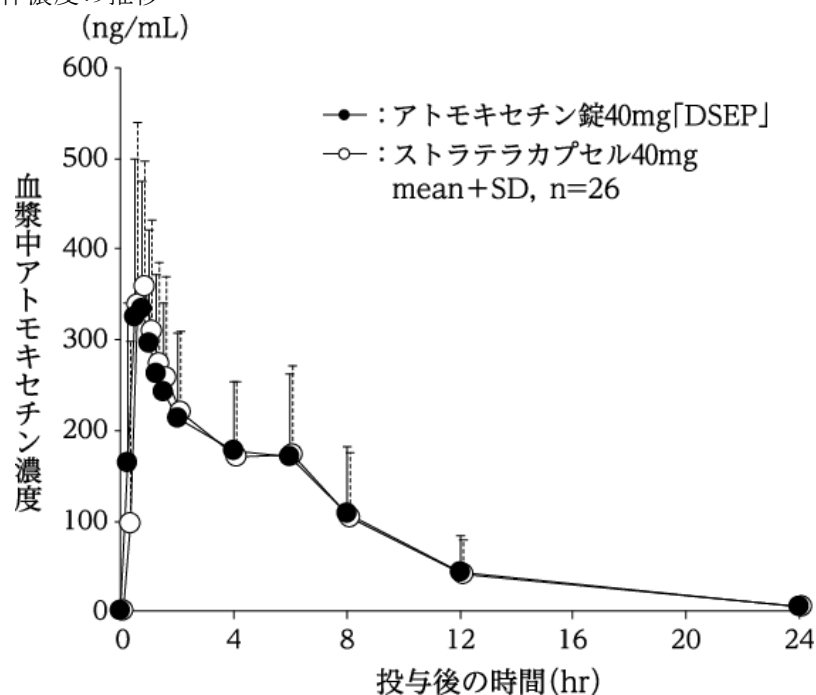
3) 生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) に準じて、ストラテラカプセル 40mg を標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した。

アトモセチン錠 40mg 「DSEP」とストラテラカプセル 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠又は 1 カプセル (アトモセチンとして 40mg) クリアランスの大きな健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中アトモセチン濃度を測定した。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) ~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²³⁾。

薬物動態パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間
AUC _{0-24hr}	log(0.9775)~log(1.0676)
Cmax	log(0.8905)~log(1.1295)

血漿中未変化体濃度の推移



薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アトモキセチン錠 40mg「DSEP」	2,095±978	398.12±126.82	1.29±1.85	3.31±0.67
ストラテラカプセル 40mg	2,076±1081	407.21±180.93	1.28±1.75	3.34±0.76

(mean±SD, n=26)

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

4) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性

16.8 その他

アトモキセチン錠 5mg「DSEP」、アトモキセチン錠 10mg「DSEP」及びアトモキセチン錠 25mg「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、アトモキセチン錠 40mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

(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

16.2.2 食事の影響

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 40mg 又は 60mg を空腹時又は食後に単回経口投与^{注17)}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²⁴⁾ (外国人データ)。

注 17) 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) 併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 蛋白結合率の高い薬剤との併用

アトモキセチンは、治療濃度のアセチルサリチル酸、ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。同様に上記薬剤は、アトモキセチンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった²⁵⁾ (*in vitro*)。

16.7.2 メチルフェニデートとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にメチルフェニデート 60mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、アトモキセチン 60mg を 3、4、5 日目に 1 日 2 回 3 日間経口投与^{注17)}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²⁶⁾ (外国人データ)。

16.7.3 吸入サルブタモールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 80mg を 1 日 1 回経口投与時^{注17)}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²⁷⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 サルブタモール静脈内投与との併用

CYP2D6 EM 健康成人においてアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与^{注17)}し、サルブタモールを 1、3、5 日目に 5µg/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²⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.5 CYP2D6 阻害剤との併用

CYP2D6 EM の健康成人にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回経口投与時の定常状態で、アトモキセチン 20mg を 1 日 2 回反復経口投与^{注17)}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 Cmax 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²⁹⁾ (外国人データ)。

表 11) 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)	Cmax (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 17)} 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³⁰⁾。[7.1、10.2 参照]

16.7.6 胃の pH に影響する薬剤との併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 40mg 単回経口投与^{注 17)}、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³¹⁾（外国人データ）。

16.7.7 ミダゾラムとの併用

CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 12 日間経口投与^{注 17)} し、CYP3A4 の基質であるミダゾラム 5mg を単回経口投与したとき、ミダゾラムの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は約 16% 増加したが被験者内変動に含まれるものであった³²⁾（外国人データ）。

16.7.8 エタノールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人及び CYP2D6 PM 健康成人にアトモキセチン 40mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与^{注 17)} 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³³⁾（外国人データ）。

注 17) 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。

「VIII.7.相互作用」の項を参照

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

健康成人男子単回投与（1錠）²³⁾

	アトモキセチン錠 40mg 「DSEP」
Kel (/hr)	0.2191±0.0503 (n=26)

(mean±SD)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

16.3 分布（抜粋）

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³⁴⁾（外国人データ）。

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

16.2 吸収

16.2.1 絶対的生物学的利用率

CYP2D6 EM 及び PM 健康成人における絶対的生物学的利用率はそれぞれ約 63%及び 94%であった³⁵⁾（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（ラット）＞「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考；動物（ラット）＞「VIII.6.(6)授乳婦」の項を参照

(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

16.3 分布（抜粋）

アトモセチン濃度 150～3000ng/mL の範囲において、*in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は約 98%であり、主にアルブミンに結合する³⁶⁾。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4.1 代謝酵素及び代謝物

アトモキセチンは主に薬物代謝酵素 CYP2D6 によって代謝される。主要酸化代謝物は 4-ヒドロキシ体であり、これはすぐにグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモキセチンとほぼ同等のノルアドレナリン取り込み阻害作用を有するが血漿中濃度は非常に低い。4-ヒドロキシ体は主に CYP2D6 により生成されるが、CYP2D6 活性が欠損していても、他の数種の CYP 酵素から低速ながら生成される（外国人データ）。また、CYP2D6 活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、アトモキセチンと CYP2D6 阻害剤を併用しても 4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験により、アトモキセチンは CYP1A2 又は CYP3A を誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6 又は CYP2C9 を阻害しないことが確認された^{25)・37)}。[7.1、10. 参照]

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

16.4.2 CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

外国の PM 健康成人では、EM 健康成人に比較して定常状態のアトモキセチンの平均血漿中濃度（Cav,ss）が約 10 倍、定常状態の Cmax,ss が約 5 倍高値であった^{38)・39)}。

表 6) 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) ^{注 8)}	Cmax,ss (ng/mL) / (mg/kg) ^{注 8)}	Tmax (hr) ^{注 9)}	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 8) 体重当たりの投与量で補正した。

注 9) 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^{注 10)}）、IM^{注 10)} の AUC の算術平均値は EM^{注 10)} 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⁴⁰⁾。

[7.1、9.1.9 参照]

表 7) 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-∞} (µg・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr) ^{注 11)}
EM ^{注 10)} (n=5)	4.95 (39.4)	861 (23.3)	3.87 (2.85~4.87)
IM ^{注 10)} (n=14)	6.96 (34.4)	1170 (28.9)	4.41 (3.04~6.23)

注 10) 「表 1) 遺伝子に基づいた CYP2D6 分類」中の CYP2D6 表現型の詳細分類に従って分類した。

注 11) t_{1/2}：算術平均値（範囲）

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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

16.5 排泄

健康成人統合解析におけるアトモ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⁴⁰⁾。

健康成人にアトモセチン 1 回 20mg を 1 日 2 回 5 日反復経口投与^{注 17)}した後に、¹⁴C 標識アトモセチン 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-ヒドロキシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体は 84% (EM) 及び 31% (PM) であった⁴¹⁾ (外国人データ)。

表 8) 外国人健康成人男性に ¹⁴C-アトモセチン 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 12)}	95.81±2.16	1.67±0.32	97.48±1.92
IM (n=3) ^{注 13)}	79.92±2.39	16.91±2.50	96.83±1.09

注 12) ¹⁴C-アトモセチン投与後 168 時間まで採取した検体で評価

注 13) ¹⁴C-アトモセチン投与後 264 時間まで採取した検体で評価

注 17) 本剤の承認された用法・用量は、「小児：1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2～1.8mg/kg で維持する。成人：1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80～120mg で維持する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VIII.10.過量投与」の項を参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EM の成人腎不全患者にアトモセチン 20mg を単回経口投与^{注 17)} 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^{42)、43)} (外国人データ)。^{〔9.2 参照〕}

表 9) 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-∞} (μg・hr/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL) / (mg/kg) ^{注 14)}	Cmax (ng/mL)	Cmax (ng/mL) / (mg/kg) ^{注 14)}
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 14) 体重当たりの投与量で補正した。

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EM の成人肝硬変患者にアトモセチン 20mg を単回経口投与^{注 17)} 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⁴²⁾ (外国人データ)。^{〔7.2、9.3 参照〕}

表 10) 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-∞} (μg・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注 15)}	t _{1/2} (hr) ^{注 16)}	CL/F (L/hr/kg)
健康成人 (n=10)	0.706 (67.9)	142 (36.0)	1.02 (0.50~1.55)	4.26 (2.35~8.03)	0.506 (53.5)
中等度肝硬変患者 (n=6)	1.17 (36.7)	116 (55.2)	3.27 (0.50~6.00)	11.0 (7.85~17.9)	0.208 (28.1)
重度肝硬変患者 (n=4)	2.73 (63.0)	126 (44.8)	5.98 (0.50~12.02)	16.0 (7.21~26.3)	0.155 (78.5)

注 15) Tmax : 中央値 (範囲)

注 16) t_{1/2} : 算術平均値 (範囲)

注 17) 本剤の承認された用法・用量は、「小児 : 1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2~1.8mg/kg で維持する。成人 : 1 日 40mg より開始し、その後 1 日 80mg まで増量した後、1 日 80~120mg で維持する。」である。

11. その他

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [10.1 参照]
- 2.3 重篤な心血管障害のある患者 [血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ガングリオーマ若しくはその既往歴のある患者 [急激な血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.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
- 8.2 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。
- 8.3 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察すること。 [15.1.1 参照]
- 8.4 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。 [15.1.2 参照]
- 8.5 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往歴がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。
- 8.6 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.7 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血压及び心拍数（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（精神病的障害、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、筋痙攣	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キシチン投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある（アトモキシチン投与群 5/1357（0.37%）、プラセボ投与群 0/851（0%））。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HD に併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。[8.3 参照]

15.1.2 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD 患者における 11 試験）の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキシチン投与群 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シチン投与群 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、第二性徴に対する影響を調べた臨床試験ではアトモセチン投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。
- 15.2.2 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモセチンを経口投与した 3 試験のうち 1 試験において、最高用量の 100mg/kg で生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときの AUC は臨床最大用量投与時（1.8mg/kg）の AUC と比較すると 2.6 倍（EM）又は 0.3 倍（PM）であった。なお、これらの所見が認められたのは 3 試験のうち 1 試験であり、アトモセチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項を参照

(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.12.(2)非臨床使用に基づく情報 15.2.1」の項を参照

(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.12.(2)非臨床使用に基づく情報 15.2.2」の項を参照

(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： 劇薬、処方箋医薬品 注） 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分： 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「XⅢ.2.その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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、ストラテラ®内用液 0.4%（日本イーライリリー株式会社）

同 効 薬：メチルフェニデート塩酸塩、リスデキサメフェタミンメシル酸塩、グアンファシン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

2002 年 11 月 26 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アトモセチン錠 5mg「DSEP」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00715000	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日
アトモセチン錠 10mg「DSEP」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00716000	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日
アトモセチン錠 25mg「DSEP」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00717000	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日
アトモセチン錠 40mg「DSEP」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00718000	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (13桁) 番号		レセプト電算 処理システム用 コード
アトモキセチン錠 5mg「DSEP」	1179050F1024	1179050F1024	1264968010101	(PTP) 70錠 (14錠×5)	622649601
アトモキセチン錠 10mg「DSEP」	1179050F2020	1179050F2020	1264975010101	(PTP) 70錠 (14錠×5)	622649701
			1264975010102	(PTP) 140錠 (14錠×10)	
アトモキセチン錠 25mg「DSEP」	1179050F3027	1179050F3027	1264982010101	(PTP) 70錠 (14錠×5)	622649801
			1264982010102	(PTP) 140錠 (14錠×10)	
アトモキセチン錠 40mg「DSEP」	1179050F4023	1179050F4023	1264999010101	(PTP) 70錠 (14錠×5)	622649901
			1264999010102	(PTP) 140錠 (14錠×10)	

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
アトモキセチン錠 5mg「DSEP」	(PTP) 70錠	04987081782277	14987081188052	24987081188059
アトモキセチン錠 10mg「DSEP」	(PTP) 70錠	04987081782284	14987081188106	24987081188103
	(PTP) 140錠		14987081188113	24987081188110
アトモキセチン錠 25mg「DSEP」	(PTP) 70錠	04987081782291	14987081188151	24987081188158
	(PTP) 140錠		14987081188168	24987081188165
アトモキセチン錠 40mg「DSEP」	(PTP) 70錠	04987081782307	14987081188205	24987081188202
	(PTP) 140錠		14987081188212	24987081188219

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。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：溶出性に関する資料
- 3) Takahashi M, et al. : J Child Adolesc Psychopharmacol. 2009 ; 19 (4) : 341-350
- 4) B4Z-JE-LYBC 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.3）
- 5) Michelson D, et al. : Pediatrics 2001 ; 108 (5) : e83
- 6) B4Z-MC-LYAC 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.3）
- 7) 用量設定試験：LYAC 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.4.2.1.1.2.4）
- 8) 成人 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験（ストラテラカプセル：2012 年 8 月 24 日承認、CTD2.5.4.2.3）
- 9) B4Z-JE-LYEE 試験（ストラテラカプセル：2012 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.6.3.1）
- 10) アトモキセチンの小児における注意欠陥/多動性障害患者に対する長期継続投与試験：中間報告（第 2 報）（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.3）
- 11) 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、CTD2.5.4.2.4）
- 12) B4Z-JE-LYEK 試験（ストラテラカプセル：2012 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.6.4.1）
- 13) 臨床薬理試験：LYDX 試験（Thorough QT/QTc 試験）（ストラテラカプセル：2012 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.4.4.2.5）
- 14) B4Z-EW-LYDX 試験（ストラテラカプセル：2012 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.6.2.1）
- 15) 緒言（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.1）
- 16) 薬理試験の概要文（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.1、2.6.2.2）
- 17) Bymaster FP, et al. : Neuropsychopharmacology 2002 ; 27 (5) : 699-711
- 18) 緒言（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.1.1）
- 19) 背景及び概観（ストラテラカプセル：2012 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.2.1）
- 20) B4Z-JE-LYAN 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 21) 患児における薬物動態試験及び忍容性試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.3）
- 22) 健康成人と患児の薬物動態の比較（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.3.1.1.3）
- 23) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 24) 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、CTD2.7.1.3.3）
- 25) 臨床薬理の概要（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2）
- 26) B4Z-FW-LYAP 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 27) B4Z-FW-LYDP 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 28) B4Z-FW-HFBO 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 29) B4Z-LC-HFBL 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 30) B4Z-LC-LYAY 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 31) B4Z-LC-LYAM 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 32) B4Z-LC-LYAJ 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 33) B4Z-EW-E002 試験（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 34) 分布（ストラテラカプセル：2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.3.1.2）

- 35) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、CTD2.7.1)
- 36) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 37) 代謝（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、CTD2.7.2.3.1.3)
- 38) 外国人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、CTD2.7.2.3.1.1.1.2)
- 39) 薬物動態（追加の表）（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、CTD2.7.2.5.1.3)
- 40) CYP2D6 分類の変更に伴う LYAN 試験の再解析（ストラテラカプセル：2012年8月24日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 41) 健康成人における薬物動態及び忍容性試験（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2)
- 42) 薬物動態に関する内因性因子の検討（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.4)
- 43) 個々の試験の薬物動態パラメータ（ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、CTD2.7.2.5.1.1)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

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)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験目的

アトモセチン錠 5mg「DSEP」、アトモセチン錠 10mg「DSEP」、アトモセチン錠 25mg「DSEP」及びアトモセチン錠 40mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

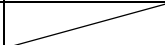
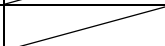
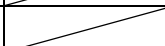
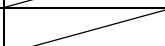
- (1) 崩壊懸濁試験… 注入器（ニプロカテーテルシリンジ）のピストン部を抜き取り、注入器内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。注入器に 55℃の温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じ、注入器を横にした状態で 5 分間放置する。5 分後に注入器を手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分放置後、同様の操作を行う。
- (2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr.（フレンチ）の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名：アトモセチン錠 5mg「DSEP」、10mg「DSEP」、25mg「DSEP」、40mg「DSEP」
使 用 器 具：ニプロカテーテルシリンジ（50mL サイズ）、経管栄養チューブ（8Fr.）
使用した水：水道水

4. 試験結果

アトモキセチン錠 5mg「DSEP」、アトモキセチン錠 10mg「DSEP」、アトモキセチン錠 25mg「DSEP」及びアトモキセチン錠 40mg「DSEP」は、崩壊懸濁試験において、5 分以内に崩壊・懸濁した。また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

	(1) 崩壊懸濁試験		(2) 通過性試験
	水 (約 55℃)		通過サイズ
	5 分	10 分	
アトモキセチン錠 5mg「DSEP」	○		経管栄養チューブ (8Fr.)
アトモキセチン錠 10mg「DSEP」	○		
アトモキセチン錠 25mg「DSEP」	○		
アトモキセチン錠 40mg「DSEP」	○		

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

- ・懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。
- ・本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。
- ・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

- ・アトモキセチン錠「DSEP」を服用される患者さんにご家族の方へ

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601