

貯 法：室温保存
有効期間：3年

	5mg	10mg	25mg	40mg
承認番号	23000AMX00608	23000AMX00609	23000AMX00610	23000AMX00611
販売開始	2018年12月	2018年12月	2018年12月	2018年12月

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

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

アトモキセチン塩酸塩錠

アトモキセチン錠5mg「タカタ」
アトモキセチン錠10mg「タカタ」
アトモキセチン錠25mg「タカタ」
アトモキセチン錠40mg「タカタ」

Atomoxetine Tablets "TAKATA"



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.2 MAO阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者[10.1 参照]
 - 2.3 重篤な心血管障害のある患者[血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。][8.7、8.8、15.1.3 参照]
 - * 2.4 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ若しくはその既往歴のある患者[急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある。]
 - 2.5 閉塞隅角緑内障の患者[散瞳があらわれることがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
アトモキセチン錠 5mg「タカタ」	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5.00mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デンブングリコール酸ナトリウム、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
アトモキセチン錠 10mg「タカタ」	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10.00mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デンブングリコール酸ナトリウム、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ
アトモキセチン錠 25mg「タカタ」	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25.00mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デンブングリコール酸ナトリウム、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、カルナウバロウ
アトモキセチン錠 40mg「タカタ」	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40.00mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デンブングリコール酸ナトリウム、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形		
		表面直径	裏面重さ	側面厚さ
アトモキセチン錠 5mg「タカタ」	淡黄色の円形のフィルムコーティング錠	約5.6mm 	約0.07g 	約3mm
アトモキセチン錠 10mg「タカタ」	白色の円形のフィルムコーティング錠	約7mm 	約0.14g 	約3.6mm
アトモキセチン錠 25mg「タカタ」	ごくうすい赤色の円形のフィルムコーティング錠	約8mm 	約0.18g 	約3.7mm
アトモキセチン錠 40mg「タカタ」	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	長径約12.7mm 短径約6mm 	約0.29g 	約4.5mm

4. 効能又は効果

注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)

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[®])等の標準的に確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合のみ投与すること。

注) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

6. 用法及び用量

(18歳未満の患者)

通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2~1.8mg/kgで維持する。

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

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

(18歳以上の患者)

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

ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。
 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。

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、16.7.3 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]

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、必要に応じて休業期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。
- 8.3 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察すること。[15.1.1 参照]
- 8.4 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。[15.1.2 参照]
- 8.5 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往歴がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。
- 8.6 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.7 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数 (脈拍数) を測定すること。[2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3 参照]
- 8.8 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。[2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3 参照]
- 8.9 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は小児患者の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]

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]

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]

9.5 妊婦

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

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。

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]

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

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]

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(エフビー) 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。

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) [16.7.1、16.7.2 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、16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤(イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

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。

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。

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、尿閉、月経不規則月経	生殖器痛、勃起不全、射精困難症、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。

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。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD患者における11試験及び遺尿症患者における1試験の計12試験)の併合解析において、プラセボ投与群に対してアトモキセチン投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある(アトモキセチン投与群5/1357(0.37%)、プラセボ投与群0/851(0%))。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HDに併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。[8.3 参照]

15.1.2 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD患者における11試験)の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキセチン投与群21/1308(1.6%)、プラセボ投与群9/806(1.1%)であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD患者における9試験)の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキセチン投与群6/1697(0.35%)、プラセボ投与群4/1560(0.26%)であった。[8.4 参照]

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットにアトモキセチン1、10及び50mg/kgを約75日間反復投与したところ、1mg/kg以上で性成熟のわずかな遅延、10mg/kg以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度(AUC)を臨床最大用量投与時(1.8mg/kg)のAUCと比較すると1mg/kgでは最大で0.2倍(CYP2D6通常活性、EM)又は0.02倍(CYP2D6活性欠損、PM)、10mg/kgでは最大で1.9倍(EM)又は0.2倍(PM)であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二性徴に対する影響を調べた臨床試験ではアトモキセチン投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

15.2.2 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモキセチンを経口投与した3試験のうち1試験において、最高用量の100mg/kgで生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときのAUCは臨床最大用量投与時(1.8mg/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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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¹⁾。

表 16-1 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 健康成人にアトモキセチン 10、40、90 又は 120mg を単回経口投与^{注12)}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²⁾。

表 16-2 CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン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%)]

投与量	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 (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) T_{max} :中央値 (範囲)

注 4) $T_{1/2}$:算術平均値 (範囲)

16.1.3 生物学的同等性試験

アトモキセチン錠 40mg「タカタ」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 錠及び 1 カプセル (アトモキセチンとして 40mg)、健康成人男子 *51 名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³⁾。

*CYP2D6 の遺伝子多型によりクリアランスの小さい健康成人男子は除外した。

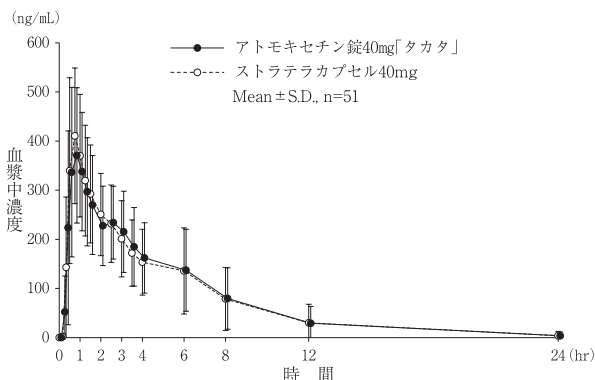


図 16-1 血漿中濃度

表 16-3 薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt ($\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アトモキセチン錠 40mg「タカタ」	1872.39±936.54	432.78±136.09	0.89±0.71	2.92±0.90
ストラテラカプセル 40mg	1872.33±937.34	467.14±130.81	0.94±0.88	2.91±0.96

(Mean ± S. D., n=51)

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。

16.4 代謝

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⁴⁾。[7.1、10、参照]

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 ($C_{av,ss}$) が約 10 倍、定常状態の $C_{max,ss}$ が約 5 倍高値であった⁵⁾。

表 16-4 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5)}	$C_{max,ss}$ (ng/mL)/ (mg/kg) ^{注5)}	T_{max} (hr) ^{注6)}	$T_{1/2}$ (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 5) 体重当たりの投与量で補正した。

注 6) 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7)})、IM^{注7)} の AUC の算術平均値は EM^{注7)} 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⁶⁾。[7.1、9.1.9 参照]

表 16-5 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8)}
EM ^{注7)} (n=5)	4.95(39.4)	861(23.3)	3.87(2.85~4.87)
IM ^{注7)} (n=14)	6.96(34.4)	1170(28.9)	4.41(3.04~6.23)

注 7) 表 16-1 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 8) $T_{1/2}$:算術平均値 (範囲)

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キセチン 20mg を単回経口投与^{注12)}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⁷⁾ (外国人データ)。[9.2 参照]

表 16-6 健康成人と成人腎不全患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ (最小二乗幾何平均値)

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) / (mg/kg) ^{注9)}	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL) / (mg/kg) ^{注9)}
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9) 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キセチン 20mg を単回経口投与^{注12)}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⁸⁾ (外国人データ)。[7.2、9.3 参照]

表 16-7 健康成人と成人肝硬変患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ [算術平均値 (CV%)]

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注10)}	T _{1/2} (hr) ^{注11)}	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10) T_{max}:中央値 (範囲)

注11) T_{1/2}:算術平均値 (範囲)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 吸入サルブタモールとの併用

CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 80mg を 1 日 1 回経口投与時^{注12)}の定常状態で、サルブタモール 200 μg を吸入投与したとき、アトモキセチンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキセチン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールの反復投与した後も心拍数は変化しなかった⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 サルブタモール静脈内投与との併用

CYP2D6 EM 健康成人においてアトモキセチン 60mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与^{注12)}し、サルブタモールの流速で 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¹⁰⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 CYP2D6 阻害剤との併用

CYP2D6 EM の健康成人にアトモキセチン 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12)}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回投与したときの血中濃度と同程度であった¹¹⁾ (外国人データ)。

表 16-8 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 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	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12)}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¹²⁾。[7.1、10.2 参照]

注12) 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。

16.8 その他

16.8.1 アトモキセチン錠 5mg 「タカタ」

アトモキセチン錠 5mg 「タカタ」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 「タカタ」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¹³⁾。

16.8.2 アトモキセチン錠 10mg 「タカタ」

アトモキセチン錠 10mg 「タカタ」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 「タカタ」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¹⁴⁾。

16.8.3 アトモキセチン錠 25mg 「タカタ」

アトモキセチン錠 25mg 「タカタ」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 「タカタ」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¹⁵⁾。

17. 臨床成績

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¹⁶⁾。¹⁷⁾

表 17-1 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4)}	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。

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。[5.1、9.7 参照]

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¹⁸⁾。

表 17-2 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。[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^{19)・21)}。

表17-3 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4)}	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
ATX 1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001
ATX 1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	<0.001

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

注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。[5.1、9.7 参照]

注4) 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。

18. 薬効薬理

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²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アトモキセチン塩酸塩
(Atomoxetine Hydrochloride)

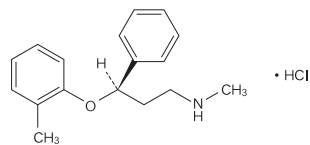
化学名：(3*R*)-*N*-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride

分子式：C₁₇H₂₁NO・HCl

分子量：291.82

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

化学構造式：



22. 包装

〈アトモキセチン錠5mg「タカタ」〉

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈アトモキセチン錠10mg「タカタ」〉

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈アトモキセチン錠25mg「タカタ」〉

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈アトモキセチン錠40mg「タカタ」〉

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) 遺伝子および遺伝子重複に基づいたCYP2D6分類 (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)
- 2) 日本人健康成人を対象としたアトモキセチン単回投与試験 (LYAN 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2.7.2.2)
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験 (アトモキセチン錠40mg「タカタ」)
- 4) 代謝 (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)

- 5) 外国人健康成人における臨床薬理試験の併合解析から得られた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、申請資料概要2.7.2.5)
- 6) 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、申請資料概要2.7.2.2)
- 7) 末期腎不全を有する成人にアトモキセチンを単回投与したときの薬物動態の検討 (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)
- 8) 肝硬変を有する成人におけるアトモキセチン単回投与後の薬物動態についての検討 (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)
- 9) アトモキセチン併用時におけるサルブタモール吸入投与後の血行力学パラメータの変化についての検討 (ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 10) アトモキセチン反復投与時におけるサルブタモール単回静脈内投与後の血行力学パラメータの変化についての検討 (ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 11) 健康成人を対象としたアトモキセチン及びパロキセチン併用時における安全性及び薬物動態学的相互作用の検討 (ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 12) 健康成人を対象としたアトモキセチン及びフルオキセチン併用時における安全性及び薬物動態学的相互作用の検討 (ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 13) 社内資料：生物学的同等性試験及び溶出性試験 (アトモキセチン錠5mg「タカタ」)
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験及び溶出性試験 (アトモキセチン錠10mg「タカタ」)
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験及び溶出性試験 (アトモキセチン錠25mg「タカタ」)
- 16) Takahashi M, et al.: J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2009; 19(4): 341-350
- 17) 小児AD/HD患者に対する国内プラセボ対照二重盲検比較試験 (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)
- 18) 小児AD/HD患者に対する国内長期継続投与試験 中間報告 (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) 外国プラセボ対照二重盲検比較試験 (ストラテラカプセル：2009年4月22日承認、申請資料概要2.7.3.2)
- 21) 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、申請資料概要2.7.4.2)
- 22) 緒言 (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)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口
〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号
電話 0120-989-813
FAX 048-816-4183

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1