

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

注意欠陥／多動性障害治療剤（選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）

アトモキシセチン錠 5mg 「ニプロ」

アトモキシセチン錠 10mg 「ニプロ」

アトモキシセチン錠 25mg 「ニプロ」

アトモキシセチン錠 40mg 「ニプロ」

ATOMOXETINE TABLETS

剤 形	錠剤（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	アトモキシセチン錠 5mg 「ニプロ」、同錠 10mg 「ニプロ」、同錠 25mg 「ニプロ」、同錠 40mg 「ニプロ」 1 錠中アトモキシセチン塩酸塩 5.71mg、11.43mg、28.57mg、45.71mg （アトモキシセチンとして）5mg、10mg、25mg、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 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2018年 8月 15日 薬価基準収載年月日：2018年 12月 14日 発売年月日：2018年 12月 14日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ニプロ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2020 年 2 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

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

[I Fの発行]

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

3. I Fの利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，I Fの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
7. 溶出性 8
8. 生物学的試験法 14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 14
10. 製剤中の有効成分の定量法 14
11. 力価 14
12. 混入する可能性のある夾雑物 14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 14
14. その他 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 15
2. 用法及び用量 15
3. 臨床成績 16

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 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 18
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 吸収 20
4. 分布 20
5. 代謝 21
6. 排泄 21
7. トランスポーターに関する情報 21
8. 透析等による除去率 21

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 22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 22
5. 慎重投与内容とその理由 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 23
7. 相互作用 24
8. 副作用 25
9. 高齢者への投与 26
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 26
11. 小児等への投与 26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 26
13. 過量投与 27
14. 適用上の注意 27
15. その他の注意 27
16. その他 28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 29
2. 毒性試験 29

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	30	14. 再審査期間	31
2. 有効期間又は使用期限	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
3. 貯法・保存条件	30	16. 各種コード	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	30	17. 保険給付上の注意	32
5. 承認条件等	30	XI. 文献	
6. 包装	30	1. 引用文献	33
7. 容器の材質	31	2. その他の参考文献	33
8. 同一成分・同効薬	31	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	31	1. 主な外国での発売状況	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31	2. 海外における臨床支援情報	34
11. 薬価基準収載年月日	31	XIII. 備考	
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	31	その他の関連資料	35
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	31		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトモキセチン塩酸塩は選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤であり、本邦では 2009 年に上市されている。

アトモキセチンをそれぞれ 5mg、10mg、25mg、40mg 含有するアトモキセチン錠 5mg 「ニプロ」、同錠 10mg 「ニプロ」、同錠 25mg 「ニプロ」、同錠 40mg 「ニプロ」は、ニプロ(株)が初の後発医薬品として開発を企画し、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、加速及び長期保存試験、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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- アトモキセチンは、ノルアドレナリントランスポーターの選択的阻害作用により前頭前野のノルアドレナリンとドパミンを増加させると考えられている。¹⁾
- 本剤は、服用性を考慮しフィルムコーティング錠として開発した。
- 錠剤の両面に一般名、含量、屋号の緑色インクジェット印字を施した。
- PTP シート裏面には販売名を 1 錠ごとに表示し、含量カラーを両面に多用して識別性を確保、含量を 1 錠ごとに強調表示した。
- 臨床的には、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）に有用性が認められている。
- 重大な副作用としては、肝機能障害、黄疸、肝不全、アナフィラキシーがあらわれることがある（頻度不明）。

Ⅱ. 名称に関する項目

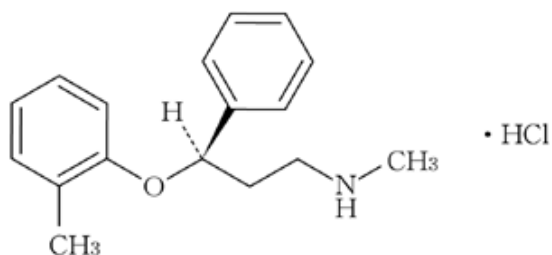
1. 販売名

- (1) 和名 : アトモキセチン錠 5mg 「ニプロ」
アトモキセチン錠 10mg 「ニプロ」
アトモキセチン錠 25mg 「ニプロ」
アトモキセチン錠 40mg 「ニプロ」
- (2) 洋名 : ATOMOXETINE TABLETS
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるアトモキセチンに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : アトモキセチン塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) : Atomoxetine Hydrochloride (JAN)
- (3) ステム : ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 : -oxetine

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)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : アトモキセチン

7. CAS 登録番号

82248-59-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(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

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法の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

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー













IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：フィルムコーティング錠

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名	アトモキセチン錠 5mg 「ニプロ」	アトモキセチン錠 10mg 「ニプロ」	アトモキセチン錠 25mg 「ニプロ」	アトモキセチン錠 40mg 「ニプロ」	
外形	  	  	  	  	
形状	白色のフィルムコーティング錠				
大きさ	直径 (mm)	5.1	6.6	7.6	8.6
	厚さ (mm)	2.8	3.3	3.1	3.7
	重量 (mg)	59	115.5	130	207
本体表示	アトモ 5 キセチン ニプロ	アトモ 10 キセチン ニプロ	アトモ 25 キセチン ニプロ	アトモ 40 キセチン ニプロ	

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：該当しない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中	アトモキセチン錠 5mg 「ニプロ」	アトモキセチン塩酸塩 5.71mg (アトモキセチンとして 5mg)
	アトモキセチン錠 10mg 「ニプロ」	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 「ニプロ」	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 「ニプロ」	アトモキセチン塩酸塩 45.71mg (アトモキセチンとして 40mg)

(2) 添加物

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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①アトモキセチン錠 5mg 「ニプロ」²⁾

PTP 包装（ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色のフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験（15.0%以下）	適 合	—	—	適 合
溶出試験（15 分間の溶出率：80%以上）	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	101.5～ 103.3	101.4～ 102.7	101.2～ 102.4	101.2～ 102.2

(n=3)

②アトモキセチン錠 10mg 「ニプロ」³⁾

PTP 包装（ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色のフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験（15.0%以下）	適 合	—	—	適 合
溶出試験（15 分間の溶出率：80%以上）	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	101.7～ 101.8	101.7～ 102.1	100.8～ 101.3	101.1～ 102.0

(n=3)

③アトモセチン錠 25mg 「ニプロ」⁴⁾

PTP 包装 (ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔)

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状 (白色のフィルムコーティング錠)	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験 (15.0%以下)	適合	—	—	適合
溶出試験 (15 分間の溶出率 : 80%以上)	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	101.2~ 101.7	100.4~ 101.5	100.2~ 101.2	100.4~ 101.3

(n=3)

④アトモセチン錠 40mg 「ニプロ」⁵⁾

PTP 包装 (ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔)

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状 (白色のフィルムコーティング錠)	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験 (15.0%以下)	適合	—	—	適合
溶出試験 (15 分間の溶出率 : 80%以上)	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	99.5~ 100.8	99.1~ 100.7	99.2~ 100.3	99.4~ 100.5

(n=3)

長期保存試験

試験条件 : 25±2℃、60±5%RH

⑤アトモセチン錠 5mg 「ニプロ」²⁾

PTP 包装 (ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔)

項目及び規格	試験開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後
性状 (白色のフィルムコーティング錠)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
製剤均一性試験 (15.0%以下)	適合	—	—	—	適合	—	適合
溶出試験 (15 分間の溶出率 : 80%以上)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	101.5 ~ 103.3	101.6 ~ 102.9	101.8 ~ 102.7	100.6 ~ 102.5	101.1 ~ 103.0	101.0 ~ 102.3	101.3 ~ 103.5

(n=3)

⑥アトモセチン錠 10mg 「ニプロ」³⁾

PTP 包装 (ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔)

項目及び規格	試験 開始時	3カ 月後	6カ 月後	9カ 月後	12カ 月後	18カ 月後	24カ 月後
性状 (白色のフィルム コーティング錠)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
製剤均一性試験 (15.0%以下)	適合	—	—	—	適合	—	適合
溶出試験 (15 分間の 溶出率: 80%以上)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	101.7 ~	101.8 ~	101.8 ~	101.7 ~	101.5 ~	102.1 ~	101.9 ~
	101.8	102.1	102.2	102.0	102.6	102.3	102.5

(n=3)

⑦アトモセチン錠 25mg 「ニプロ」⁴⁾

PTP 包装 (ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔)

項目及び規格	試験 開始時	3カ 月後	6カ 月後	9カ 月後	12カ 月後	18カ 月後	24カ 月後
性状 (白色のフィルム コーティング錠)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
製剤均一性試験 (15.0%以下)	適合	—	—	—	適合	—	適合
溶出試験 (15 分間の 溶出率: 80%以上)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	101.2 ~	100.5 ~	100.1 ~	100.9 ~	100.8 ~	101.2 ~	101.2 ~
	101.7	101.4	100.8	101.7	101.4	101.6	102.1

(n=3)

⑤アトモセチン錠 40mg 「ニプロ」⁵⁾

PTP 包装 (ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔)

項目及び規格	試験 開始時	3カ 月後	6カ 月後	9カ 月後	12カ 月後	18カ 月後	24カ 月後
性状 (白色のフィルム コーティング錠)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
製剤均一性試験 (15.0%以下)	適合	—	—	—	適合	—	適合
溶出試験 (15 分間の 溶出率: 80%以上)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合

含量 (95.0~105.0%)	99.5 ~ 100.8	99.0 ~ 100.5	98.6 ~ 100.0	99.8 ~ 101.1	99.7 ~ 100.9	100.6 ~ 101.3	99.6 ~ 101.4
------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------------	--------------------

(n=3)

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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

溶出挙動における同等性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5℃

試験液の量 : 900mL

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

回転数 : 50rpm

判定基準 : 溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1)平均溶出率

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。

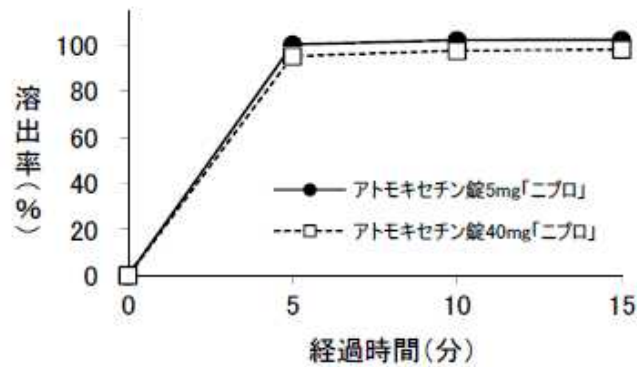
(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

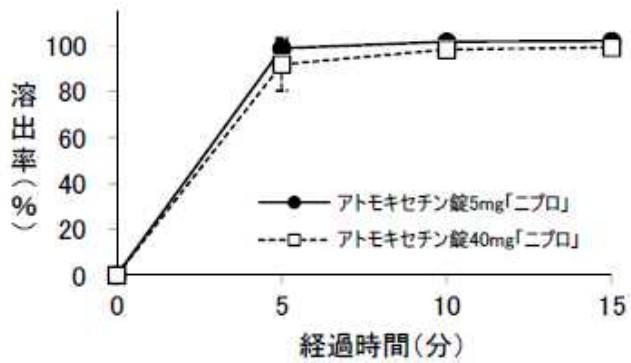
標準剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

①アトモセチン錠 5mg 「ニプロ」⁶⁾

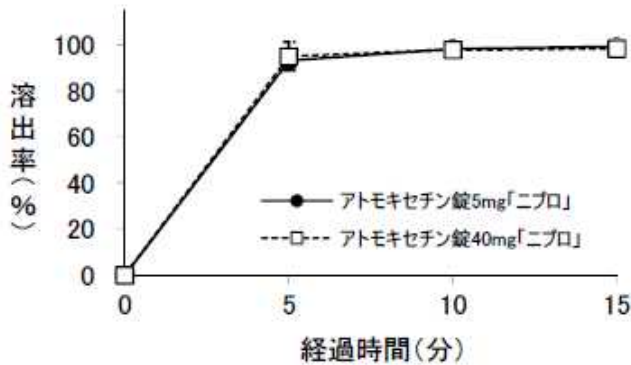
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



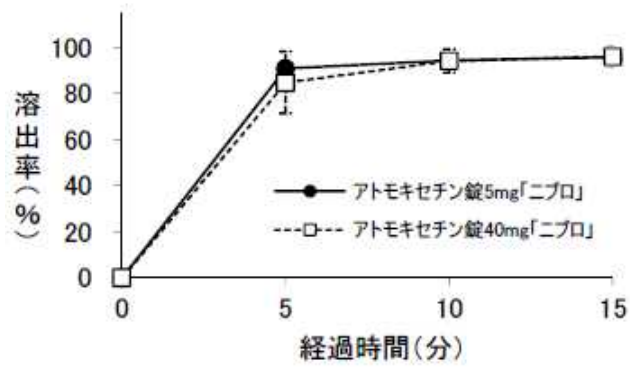
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)

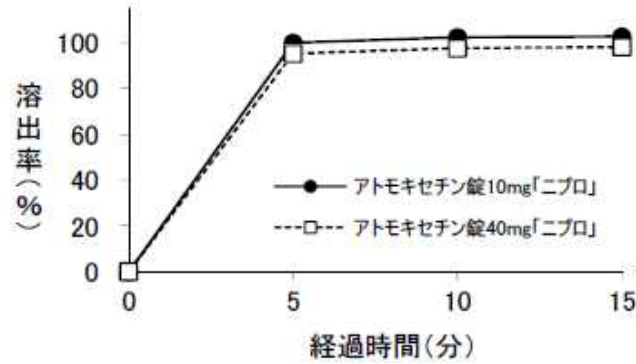


試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

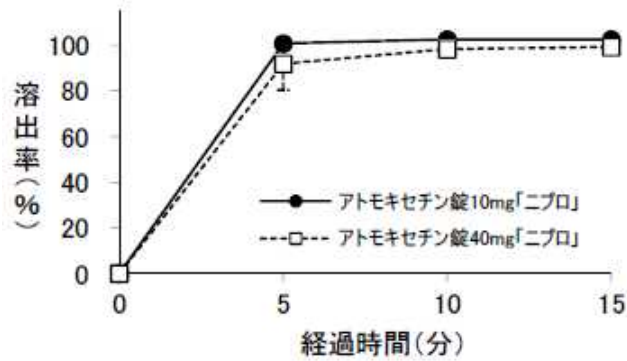


②アトロピン錠 10mg 「ニプロ」⁷⁾

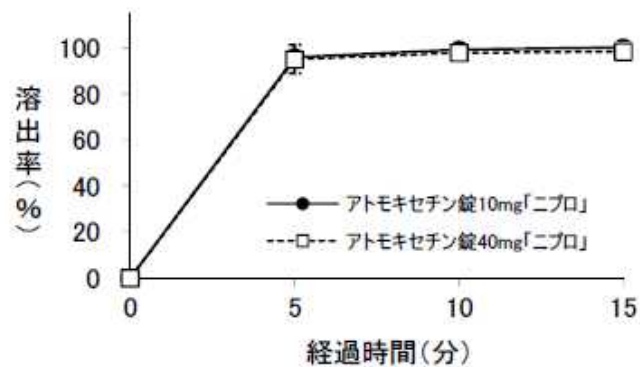
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



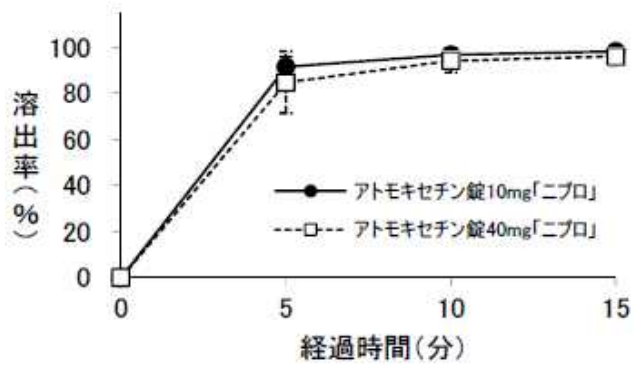
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

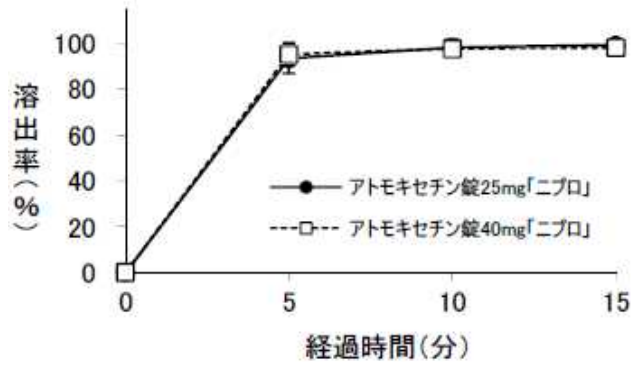


試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

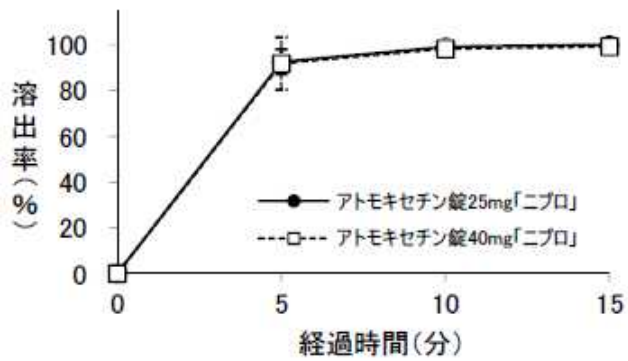


③アトモセチン錠 25mg 「ニプロ」⁸⁾

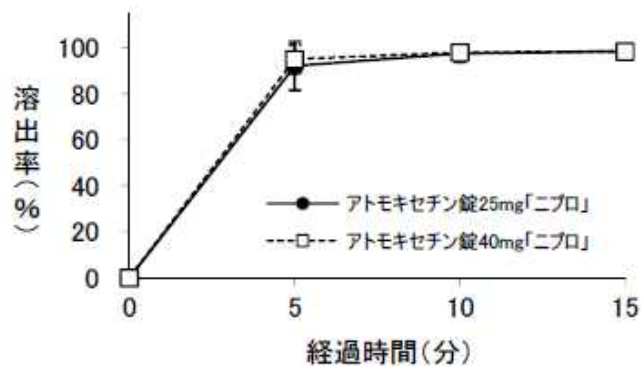
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



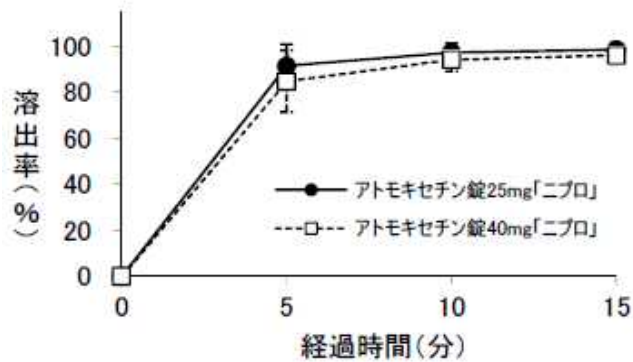
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってアトモセチン錠 5mg「ニプロ」、アトモセチン錠 10mg「ニプロ」及びアトモセチン錠 25mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液の量 : 900mL

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

回転数 : 50rpm

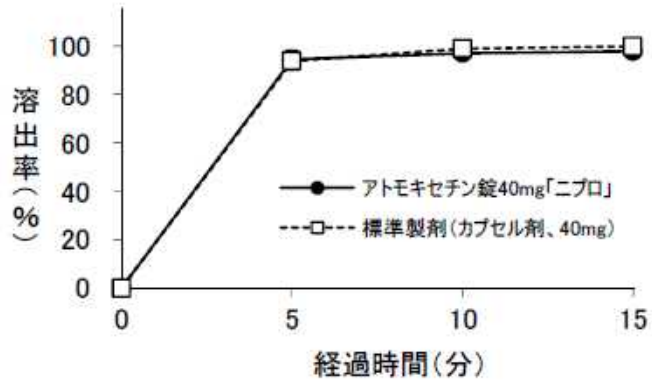
判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 :

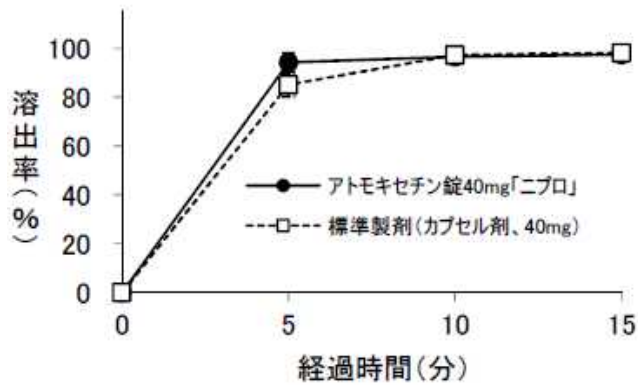
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

④アトモセチン錠 40mg 「ニプロ」⁹⁾

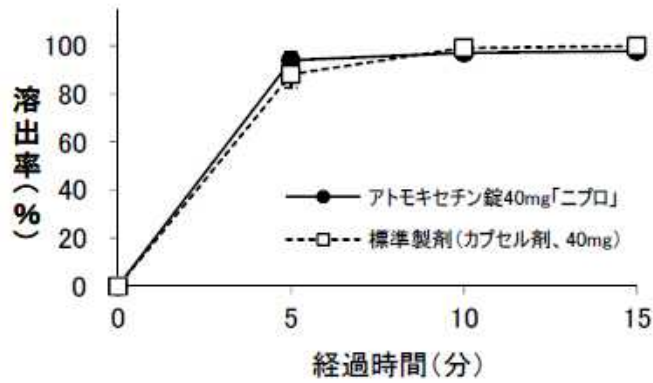
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



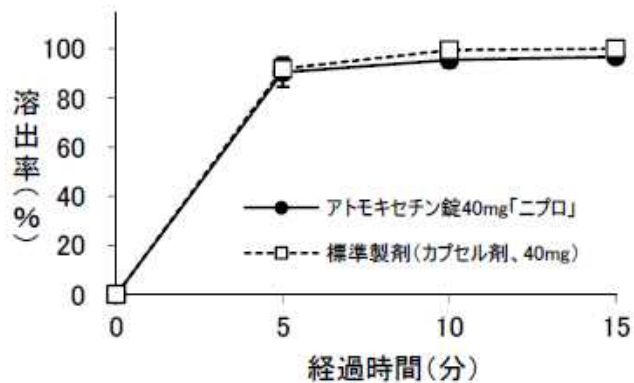
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってアトモキセチン錠 40mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

以上の結果より、試験製剤は、標準製剤の平均溶出率と比較するとき、全ての試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。
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。

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

2. 用法及び用量

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「相互作用」の項参照）
2. 中等度（Child - Pugh Class 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量の50%に減量すること。また、重度（Child - Pugh Class 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量の25%に減量すること。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「慎重投与内容とその理由」の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メチルフェニデート塩酸塩、guanfacin塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

ノルアドレナリントランスポーターの選択的阻害作用により前頭前野のノルアドレナリンとドパミンを増加させると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁹⁾

健康成人男子*に、アトモセチン錠40mg「ニプロ」を1錠（アトモセチンとして40mg、n=26）絶食時経口投与した時のTmaxは約1.288時間であった。

*CYP2D6遺伝子型がPM（Poor Metabolizer）の者を除く

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

①アトモセチン錠 5mg「ニプロ」⁶⁾

（「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）」）

アトモセチン錠 5mg「ニプロ」はアトモセチン錠 40mg「ニプロ」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。

「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

②アトモセチン錠 10mg「ニプロ」⁷⁾

（「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）」）

アトモセチン錠 10mg「ニプロ」はアトモセチン錠 40mg「ニプロ」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。

「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

③アトモセチン錠 25mg「ニプロ」⁸⁾

（「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）」）

アトモセチン錠 25mg「ニプロ」はアトモセチン錠 40mg「ニプロ」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。

「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

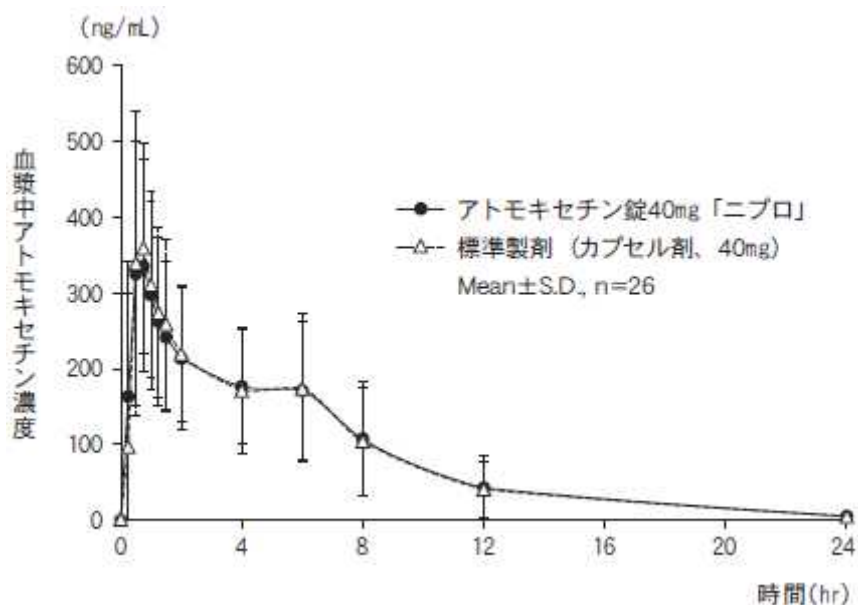
④アトモセチン錠 40mg「ニプロ」⁹⁾

生物学的同等性試験ガイドライン

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発 0229 第10号」）

アトモキシセチン錠 40mg「ニプロ」と標準製剤（カプセル剤）のそれぞれ1錠又は1カプセル（アトモキシセチンとして40mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子*に絶食単回経口投与してLC/MS/MS法により血漿中アトモキシセチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0\rightarrow 24hr}$ 、 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。

*CYP2D6 遺伝子型がPM (Poor Metabolizer) の者を除く



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow 24hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アトモキシセチン錠 40mg「ニプロ」	2,095 ± 978	398.1226 ± 126.8160	1.288 ± 1.852	3.305 ± 0.667
標準製剤 (カプセル剤、40mg)	2,076 ± 1,081	407.2112 ± 180.9325	1.279 ± 1.754	3.340 ± 0.759

(Mean ± S. D. , n=26)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	40mg (n=26)
kel (/hr)	0.2191 ± 0.0503

(Mean ± S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁰⁾

98.7 ± 0.3%

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

動物試験（ラット）において胎盤通過性が認められている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率¹⁰⁾

尿中排泄：1～2%

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

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（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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（「相互作用」の項参照）
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。]（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「その他の注意」の項参照）
4. 褐色細胞腫又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。]
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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]（「用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照）
- 2) 腎機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]
- 3) 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。]
- 4) 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。]
- 5) 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。]
- 6) 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。]
- 7) 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) 起立性低血圧の既往歴のある患者 [アトモキセチン製剤の投与による起立性低血圧の報告がある。]
- 9) 下記の精神系疾患のある患者 [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。]
精神病性障害、双極性障害
- 10) 排尿困難のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 3) 臨床試験でアトモキセチン製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。（「その他の注意」の項参照）
- 4) 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、アトモキセチン製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。（「その他の注意」の項参照）
- 5) 通常量のアトモキセチン製剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往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。
- 6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 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。（「禁忌内容とその理由」、「慎重投与内容とその理由」、「その他の注意」の項参照）
- 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。（「禁忌内容とその理由」、「慎重投与内容とその理由」、「その他の注意」の項参照）
- 9) 小児においてアトモキセチン製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。本剤の投与中は患児の成長に注意し、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。（「小児等への投与」の項参照）

7. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

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）	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

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）	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	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。（「用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照）
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。

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
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

(1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

(1) 肝機能障害、黄疸、肝不全

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。

(2) アナフィラキシー

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し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
消 化 器	悪心、食欲減退、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、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分、不眠症、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

種類\頻度	頻度不明
皮 膚	多汗症、皮膚炎
泌尿・生殖器	排尿困難、勃起不全、生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット）において胎盤通過性が認められている。]
- 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。]

11. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない（6歳未満の小児等を対象とした試験は、実施されていない）。
- 2) 投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

1) 徴候、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、アトモキセチン製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。

2) 処置

気道を確保し、心機能やバイタルサインのモニターを行い、適切な対症療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄又は活性炭の投与を行うこと。なお、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

1) 薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

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

- 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製剤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（アトモキセチン製剤投与群 5/1,357 (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。
- 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製剤投与群 21/1,308 (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製剤投与群 6/1,697 (0.35%)、プラセボ投与群 4/1,560 (0.26%) であった。
- 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。（「禁忌内容とその理由」、「慎重投与内容とその理由」、「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
〈参考〉
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「15. その他の注意 4）」の項を参照。
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
〈参考〉
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「15. その他の注意 5）」の項を参照。
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アトモキセチン錠 5mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
アトモキセチン錠 10mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
アトモキセチン錠 25mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
アトモキセチン錠 40mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分：アトモキセチン塩酸塩	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）

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

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「14. 適用上の注意」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アトモキセチン錠 5mg 「ニプロ」	： 70 錠（PTP）
アトモキセチン錠 10mg 「ニプロ」	： 70 錠（PTP）
アトモキセチン錠 25mg 「ニプロ」	： 70 錠（PTP）
アトモキセチン錠 40mg 「ニプロ」	： 70 錠（PTP）

7. 容器の材質

ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ストラテラカプセル 5mg、同 10mg、同 25mg、同 40mg（日本イーライリリー） 他

同 効 薬：メチルフェニデート塩酸塩、グアンファシン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2018年8月15日

承認番号	：アトモキセチン錠5mg「ニプロ」	：23000AMX00711000
	アトモキセチン錠10mg「ニプロ」	：23000AMX00712000
	アトモキセチン錠25mg「ニプロ」	：23000AMX00713000
	アトモキセチン錠40mg「ニプロ」	：23000AMX00714000

11. 薬価基準収載年月日

2018年12月14日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アトモキセチン錠 5mg 「ニプロ」	126662701	1179050F1059	622666201
アトモキセチン錠 10mg 「ニプロ」	126663401	1179050F2055	622666301
アトモキセチン錠 25mg 「ニプロ」	126670201	1179050F3051	622667001
アトモキセチン錠 40mg 「ニプロ」	126671901	1179050F4058	622667101

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 田中千賀子 他編集：NEW 薬理学、改訂第7版：p. 299、南江堂
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速及び長期保存）試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速及び長期保存）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速及び長期保存）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速及び長期保存）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験
- 9) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 10) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（下）、第12版：p. 2466（2013）、
廣川書店

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット）において胎盤通過性が認められている。]
- 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。]

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2019年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

ニフ。ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号