

ストラテラカプセル 5mg,10mg,25mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

ストラテラカプセル 5 mg
ストラテラカプセル 10 mg
ストラテラカプセル 25 mg

1.4 特許状況

日本イーライリリー株式会社

目次

1.4 特許状況1

1.4 特許状況

██████████

114

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

114

114

© 2006 The Authors

ストラテラカプセル 5 mg

ストラテラカプセル 10 mg

ストラテラカプセル 25 mg

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5	起源又は発見の経緯及び開発の経緯	1
1.5.1	はじめに	1
1.5.2	起源又は発見の経緯	3
1.5.2.1	外国における開発の経緯	3
1.5.2.1.1	非臨床試験	3
1.5.2.1.2	臨床試験	3
1.5.2.2	日本における開発の経緯	4
1.5.2.2.1	第1相単回投与及び反復投与試験（LYAN試験）	4
1.5.2.2.2	第2相 非盲検探索的試験（LYBD試験）	4
1.5.2.2.3	第2/3相 プラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC試験）	5
1.5.2.2.4	第3相 長期継続投与試験（LYDA試験）	6
1.5.2.2.5	申請前相談	6
1.5.2.2.6	承認申請に用いた臨床試験データパッケージ	8
1.5.2.2.6.1	有効性評価	8
1.5.2.2.6.2	安全性評価	8
1.5.3	特長及び有用性	8
1.5.3.1	非臨床試験成績	8
1.5.3.2	臨床試験から見た特長及び有用性	9
1.5.3.2.1	国内及びアジアの臨床試験成績	9
1.5.3.2.2	外国臨床試験成績（参考資料）	10
1.5.4	他に日本で開発中の効能又は効果	12
1.5.5	参考文献	12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

注意欠陥/多動性障害（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder、以下、AD/HD）は、小児期に発症し、注意を持続させることの困難、過剰な運動、衝動を抑制する能力の欠如を呈する精神疾患である。AD/HD の診断基準は、米国精神医学会（American Psychiatric Association、以下 APA）が作成した精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders-Fourth Edition、以下 DSM-IV）では、極めて厳格な臨床的及び体験的な検討を経て確立されたものとなっている。また、DSM-IV では、不注意、多動性、衝動性の 3 主症状に加えて、これら 3 症状の組み合わせの違いによるサブタイプとして、「不注意」が際立っているものを「不注意優勢型」、「多動性－衝動性」が際立っているものを「多動性－衝動性優勢型」、両方の症状を有するものを「混合型」に分類している（APA 1994）。

日本では、児童精神科医や小児神経科医を中心とする専門家によって DSM-IV に基づいて診断がなされている。また、2003 年には初版、2006 年には改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドラインが、更に 2008 年には第 3 版 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドラインが刊行されている（上林 2003、齊藤 2006、齊藤 2008）。

AD/HD 患者にとって、人の話を聞く、着席している、与えられた課題をやり終える、仲間と協力するといった、特に学童期において当然必要とされることが苦手であることより、その症状は認知、学業、社会性、情緒、行動といった広範囲の活動に大きな影響を与える。その結果、患者は自信を失い、仲間から孤立し、また周囲の大人と対立するという問題が発生する。これらの問題は親子関係にも影響し、親へのストレス、自責、家庭崩壊へと発展するケースもある（上林 2006）。AD/HD の予後としては、時間経過とともに症状が軽快し社会性が改善する場合が多いが、一部では反抗挑戦性障害など反社会性が進行する場合や、不安やうつといった二次障害が進行する場合もある。また、成人になっても症状を持ち続け、日常生活に支障を有する例もある（上林 2006）。したがって、AD/HD 患者に十分な治療が行われない場合、患者本人だけではなく、患者に関係する周りの人々にも重い負担をもたらすことになるため、早期の医療介入が重要である。

近年国内では、教育面での取り組みとして、2005 年には AD/HD を発達障害の一つとして支援すべき障害とした発達障害者支援法が施行され、2007 年度より発達障害を有する児童に対する特別支援教育が本格的に実施されている。このように AD/HD は社会的にも認知されるようになってきており、AD/HD を含む発達障害に対しては家庭、学校、医療チームの連携が重要であるとされている。しかし、欧米と比べて国内では、AD/HD を診ることのできる専門の医療機関や医師の数が不足しているうえ（厚生労働省 2007）、AD/HD 治療薬として承認された薬剤もないことから、治療環境及び治療方法の早期の整備・確立が求められている。

AD/HD の治療は患者本人、家族、学校などへのアドバイスとともに薬物療法が重要な位置を占めている（山田 2006）。外国では AD/HD に対し中枢刺激薬¹が長年にわたり使用されており、最も一般的に用いられているのはメチルフェニデート（リタリン[®]）である。また、非中枢刺激性の薬剤に分類されるアトモセチン塩酸塩（以下、本剤）²も治療薬の 1 つとして加わっている。

国内では塩酸メチルフェニデート製剤は「ナルコレプシー、難治性うつ病及び遅延性うつ病」を効能・効果として承認/販売され、患者及びその家族への十分な説明と同意のもと医師の責任下において AD/HD に対し最も一般的に使用されてきた（渡部 2006a）。2007 年 10 月 26 日に塩酸メチルフェニデート製剤として販売されていたリタリン[®]の効能・効果が「ナルコレプシー」のみになるとともに、同日付で日本初となる「小児期における AD/HD」への適応を有する薬剤として塩酸メチルフェニデート徐放錠（コンサータ[®]）が承認された（第 1.7 項参照）。しかしながら、リタリン[®]及びコンサータ[®]については、その適正使用の観点から投薬する医師、医療機関、薬局を限定するとともに、薬局における調剤の際には、その確認の上で調剤がなされるよう、リタリン[®]の承認事項一部変更承認並びにコンサータ[®]の承認にあたり、薬事法第 79 条に基づく承認条件が付され、適正な流通管理の実施が義務付けられている。

メチルフェニデートは、米国において Controlled Substances Act に基づく controlled substance として schedule II に指定され、日本においては中枢神経興奮剤として第 1 種向精神薬に指定されており、その薬理学的特性から薬物乱用や薬物依存の可能性が指摘されている。AD/HD 患者の中には少ないながらも乱用や依存の問題を生じる症例が存在することから、乱用や依存の可能性を評価し慎重に使用する必要がある（渡部 2006b）。また、メチルフェニデートは過度の不安のある患者、運動性チック及びトゥレット症候群の患者は禁忌となっており（第 1.7 項参照）、このような併存障害を有する AD/HD 患者には用いることが出来ない。また、効果の持続時間が短く、夜間や翌朝に AD/HD 症状の再発現を来す場合がある。さらに、離脱症状や反跳現象が認められることがあるため、中枢刺激薬による治療において望ましいとされる長期休暇中の休薬、治療薬又は治療方法変更の際には、投与量を漸減するなどの投与方法の調整が必要となる場合がある（小枝 2006、朝倉 2006）。

これらのことから、AD/HD の効能・効果を有する新規治療薬の開発が強く望まれ、特に非中枢刺激性の AD/HD 治療薬の登場が期待されている。本剤は、2002 年 11 月に米国において承認を取得した世界で初めての非中枢刺激性の AD/HD 治療薬である。

¹ 大脳皮質を刺激して覚醒水準を高め、精神機能や活動性を亢進させる薬物で、精神刺激薬（psychostimulant）とも称される。覚醒アミン（メチルフェニデート、アンフェタミン）やコカインが含まれる（上島 2005）。

² 本剤は中枢刺激薬とは異なる薬理学的特性を有し、薬物乱用や薬物依存を起こす可能性が極めて低いと考えられる薬剤であることから、非中枢刺激性の AD/HD 治療薬に分類される（European child & adolescent psychiatry 2006）。

1.5.2 起原又は発見の経緯

開発の経緯を図 1.5-1 に示し、以下にその経緯について記載する。

1.5.2.1 外国における開発の経緯

本剤は、イーライリリー・アンド・カンパニーで合成された選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である。本剤の明確な機序は不明であるが、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であると考えられている。

1.5.2.1.1 非臨床試験

19[]年初頭に最初の非臨床試験を実施した。本剤の開発は長期にわたったため、開発の進展に伴い、いくつかの試験（効力を裏付ける試験、安全性薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験の一部）は新しい手法や基準を採用して再評価を行った。

1.5.2.1.2 臨床試験

外国では 19[]年代後半から 19[]年代前半まで大うつ病性障害及び尿失禁の治療薬として臨床開発が行われた。いくつかの臨床試験を経て安全性と忍容性には問題がなかったものの、有効性が認められなかったためこれらの適応症での開発は中止された。

1980 年代にノルアドレナリン神経系の機能異常が注意欠陥障害〔DSM-III における Attention Deficit Disorder (ADD)、DSM-IV における AD/HD〕の原因であるとする理論モデルが提唱され、これを裏付ける知見としてノルアドレナリン再取り込み抑制作用を有する三環系抗うつ剤 (desipramine) が小児の AD/HD に有効であることが報告された (Biederman 1989)。しかし、desipramine は三環系抗うつ剤特有のキニジン様の心伝導系へのリスクの増加が認められること、及び他の神経伝達物質受容体への親和性による副作用が認められることなどから、広く使用されるには至らなかった。

一方、本剤は desipramine と同様のノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するものの、他の神経伝達物質受容体への親和性は低いことから、これに基づく副作用は弱いものと推察された。また、大うつ病性障害の臨床試験において、心伝導系へのリスクの増加が見られず、かつ重大な安全性の問題も認められなかった。

本剤は desipramine に比して副作用が少ない AD/HD の治療薬として効果が期待されたことから、外国における小児の AD/HD を対象とした最初の臨床試験が 19[]年 []月より開始された。

プラセボ対照の 6 試験（小児を対象とした 2 試験、小児及び青少年を対象とした 2 試験、成人を対象とした 2 試験）において本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2001 年 10 月に小児及び青少年並びに成人の AD/HD を適応症として FDA に対し承認申請が行われ、2002 年 11 月に承認を取得、翌 2003 年 1 月より販売が開始された。2008 年 9 月現在、米国をはじめ 78 の国又は地域（欧州連合を含む）で小児期（青少年期含む）の AD/HD を適応として承認されている。そのうち、米国、カナダ、オーストラリア、台湾等 25 カ国では成人期 AD/HD の適応についても承認されている。

1.5.2.2 日本における開発の経緯

申請者の日本イーライリリー株式会社と

について、
について、
について、
について、
について、

1.5.2.2.1 第1相単回投与及び反復投与試験（LYAN 試験）

国内における第1相臨床試験を開始するにあたり、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談〔初回治験相談（19年 月 日）及び個別相談（20年 月 日）〕を行い、
について助言を得た。
議事録 議事録参照）

これらの助言を踏まえ、20年 月より日本人健康成人男性を対象とした第1相臨床試験（LYAN 試験）を開始した。LYAN 試験では、アトモセチン 10、40、90 及び 120 mg 単回投与及び1日2回40又は60 mg（80又は120 mg/日）7日間反復投与後の薬物動態を検討した。経口投与後、アトモセチンは速やかに吸収され、投与後1～2時間で C_{max} に達した。また、定常状態での蓄積は非常に小さく、反復投与時の薬物動態は、初回投与データから予測可能であった。投与量 10～120 mg の範囲において C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。また、単回投与時（最大 120 mg）、及び反復投与時（1日2回、120 mg/日、7日間連続投与）の安全性及び忍容性を確認した。

さらに LYAN 試験と同様の試験デザインで外国健康成人を対象として実施した臨床薬理試験（HFBJ 試験）の結果と比較したところ、本剤の薬物動態及び安全性について、日本人と外国人との間で大きな差は認められなかった。

1.5.2.2.2 第2相 非盲検探索的試験（LYBD 試験）

LYAN 試験の結果をもとに、
について20年 月 日に第2相試験終了後相談を行った。その結果
との助言を得た
議事録参照）。

この助言に基づき、20年 月より、6歳以上18歳未満の日本人 AD/HD 患者を対象とした非盲検探索的試験（LYBD 試験）を実施した。アトモセチンの投与は、1日用量を1日2回に分割し、非盲検下で、初期用量 0.5 mg/kg/日から最高用量 1.8 mg/kg/日まで強制的に漸増し、8週間投与した。投与開始例は37例であった。試験は20年 月に終了し、治験中止例は5例、完了例は32例であった。

1.5.2.2.3 第 2/3 相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (LYBC 試験)

その結果、臨床データパッケージの内容として「[REDACTED]」と
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
の助言を得た。更に「[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]。」との助言を得た（[REDACTED]
[REDACTED]議事録参照）。

LYBC 試験では、6 歳以上 18 歳未満の日本人 AD/HD 患者を対象として、本剤を 8 週間投与したときの有効性及び用量反応性を、多施設共同、プラセボ対照二重盲検比較試験により検討した。投与群として、プラセボ群、アトモキセチン 0.5 mg/kg/日群、アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群、計 4 群を設定した。治験薬の投与は、1 日用量を 2 回に分割し、朝及び夕に投与した。アトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群に割り付けられた患者に対しては、0.5 mg/kg/日から投与を開始し、0.8 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日、1.8 mg/kg/日と段階的に増量した。主要な有効性評価項目は、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量とした。安全性の評価は有害事象、臨床検査、バイタルサインの観察などによって行った。投与開始例は 245 例であった。試験は 2017 年 12 月に終了し、治験中止例は 11 例、完了例は 234 例であった。

5

1.5.2.2.4 第3相 長期継続投与試験（LYDA 試験）

本剤の長期投与時の安全性と忍容性の検討を目的として、LYBC 試験を完了した後に継続して参加を希望する被験者を対象とした長期継続投与試験（LYDA 試験）を 20 年 月より実施した。

アトモキセチンの投与は、患者が LYBC 試験で割り付けられていた用量群にかかわらず、1 日用量を 2 回に分割して、0.5 mg/kg/日から投与を開始し、安全性と有効性に基づく治験担当医師の判断により、1.2 mg/kg/日の用量範囲（最高 1.5 mg/kg/日又は 100 mg/日のうちいずれか少ない方）まで増量できることとした。最高用量（1.2 mg/kg/日の用量範囲）に関しては、の助言を考慮し、これまでに得られている国内外の臨床試験データより、外国で実施された用量反応試験（LYAC 試験）と同様に、LYBC 試験においても有効性の主要評価項目についてアトモキセチン 1.2 mg/kg/日群及びアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群でプラセボ群に対して有意差が確認できるものと推定し、すなわち LYAC 試験で得られた最小有効用量の 1.2 mg/kg/日が LYBC 試験成績を以って推定される至適用量と一致するものとして設定した。また、投与期間は 6 ヶ月から 3 年までとした。安全性の評価は有害事象、臨床検査、バイタルサインの観察などによって行った。有効性の評価は ADHD RS-IV 日本語版（医師用）を用いた。投与開始例は 228 例であった。承認申請時におけるデータカットオフ（20 年 月 日）時点での LYDA 試験継続例は 187 例、治験中止例は 41 例であり、中間解析の対象（LYBC・LYDA 試験併合）となった症例数は全体で 211 例、6 ヶ月間投与 85 例、1 年間投与 21 例であった。LYDA 試験の 6 ヶ月間投与の中間解析（20 年 月 日データカットオフ）の結果、本試験の最高用量である 1.2 mg/kg/日の用量範囲までの長期投与時の安全性及び忍容性に懸念を与える情報は得られなかった。また、有効性は長期に持続することが示唆された。

なお、LYBC 試験で有効性の主要評価項目についてアトモキセチン 1.8 mg/kg/日群でのみプラセボ群と比較して統計学的に有意であったこと及び PMDA の助言から、LYDA 試験の治験実施計画書を改訂した（第 1.5.2.2.5 項参照）。

本試験は承認申請後も継続中である。20 年 月 日時点で第 2 回目のデータカットオフを行い、中間解析結果を中間報告第 2 報として 20 年 月 日に厚生労働省に提出した。中間報告第 2 報におけるデータカットオフ時点での LYDA 試験継続例は 117 例、治験中止例は 111 例であった。また、LYBC・LYDA 試験併合解析対象となった症例数は全体で 241 例であり、このうち 117 例は 1 年以上投与例、33 例は 2 年以上投与継続例であった。更に最高用量を 1.8 mg/kg/日に変更した治験実施計画書によって、116 例が 1.8 mg/kg/日の投与を受けていた。本試験の中間報告第 2 報の結果、1.8 mg/kg/日の用量範囲までの長期継続投与においても安全性及び忍容性は良好であった。また、有効性が持続していることも確認された。

1.5.2.2.5 申請前相談

LYBC 試験の解析結果及び LYDA 試験の中間解析の結果をもとに、20 年 月 日に申請前相談を実施した。

以下の助言を得た（議事録参照）。

1.
 - (i)
 - (ii)
 - (iii)
- 2.

LYDA 試験の治験実施計画変更に関する助言については、対面助言後に「個々の被験者において安全性と忍容性に問題がない場合は、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）のスコアが、正常な小児における ADHD RS-IV 日本語版の標準値（保護者による評価）の中央値以下に改善しない限り 1.8 mg/kg/日の用量範囲まで増量し、できる限りその用量を維持する」という規定を設定することを提案し、PMDA から了承された。これを受けて 200 年 月 日付けで治験実施計画書を改訂し「安全性と忍容性に問題がない場合には 1.8 mg/kg/日の用量範囲（最高 1.8 mg/kg/日又は 120 mg/日のいずれか少ない方）まで増量すること」とした。

これらの助言に基づき承認申請資料を作成し、表 1.5-1 に示す効能・効果（案）及び用法・用量（案）で製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1. 申請内容

効能・効果（案）	小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）
用法・用量（案）	通常、小児にはアトモセチンとして 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8 mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg ま で増量した後、1 日 1.2～1.8 mg/kg で維持する。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 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。

1.5.2.2.6 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

1.5.2.2.6.1 有効性評価

AD/HD 症状に対する有効性は、国内で実施した 3 試験（LYBD 試験、LYBC 試験、LYDA 試験）の成績に基づき評価した。また、アジアで実施した 2 試験〔LYBR 試験（6 歳以上 16 歳以下の AD/HD 患者を対象として中国、韓国及びメキシコで実施した 1 日 1 回投与の実薬対照二重盲検比較試験）、S010 試験（6 歳以上 16 歳以下の AD/HD 患者を対象として台湾で実施した 1 日 1 回投与のプラセボ対照二重盲検比較試験）〕も有効性データを補強する目的で評価資料とした。なお、外国で実施した臨床試験 17 試験については有効性評価の参考とした。

1.5.2.2.6.2 安全性評価

臨床薬理試験の安全性評価は、21 試験を用いて実施した。日本人健康成人男性を対象に実施した 1 試験（LYAN 試験）を評価資料として、海外で実施した 20 試験は参考資料として用いた。

臨床試験の安全性評価は、国内で実施した 4 試験〔LYBD 試験、LYBC 試験、LYDA 試験、LYDH 試験（LYBD 試験に参加しアトモセチン血中濃度測定で高値を示した患者 1 例を対象に実施した試験）〕及びアジアで実施した 2 試験（LYBR 試験、S010 試験）の成績に基づいて行った。

外国で主に 6 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象に実施した臨床試験 25 試験及び薬物乱用歴のある成人を対象に実施した臨床試験 2 試験の成績は安全性評価の参考資料として用いた。

1.5.3 特長及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験成績

(1) 強力かつ選択的にノルアドレナリン取り込みを阻害する。

本剤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、その作用はセロトニン及びドパミン取り込み阻害作用と比べてそれぞれ 30 倍及び 100 倍以上強かった。また、本剤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。

(2) 中枢刺激薬と異なる薬理学的特性（非中枢刺激性）を有する。

本剤はサル自己投与試験において自己投与の増強を示さず、マウス及びラットの自発運動に一貫した影響を示さなかった。さらに、ラットの線条体や側坐核における細胞外ドパミン濃度を上昇させなかった。

1.5.3.2 臨床試験から見た特長及び有用性

1.5.3.2.1 国内及びアジアの臨床試験成績

(1) AD/HD 症状に対して有効な薬剤である。

LYBC 試験の結果、8 週間の投与において、プラセボ投与群とアトモキシセチン 1.8 mg/kg/日群の ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの変化量の差は統計学的に有意であった。また、用量反応関係は有意であった。さらに、国内長期投与データ（LYBC・LYDA 試験併合；最長 1 年まで）から、ADHD RS-IV 日本語版（医師用）の変化量を指標とした有効性は長期に持続することが示唆された。

アジアで実施した 2 試験の結果、S010 試験では 6 週間の投与において、ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアの変化量についてアトモキシセチン群とプラセボ群との差は統計学的に有意であり、LYBR 試験では 8 週間の投与において、ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアの変化量についてアトモキシセチン群と実薬対照であるメチルフェニデート群との間に統計学的な非劣性が認められた。各試験の本剤の最終投与量の平均値は 1.19 mg/kg/日及び 1.37 mg/kg/日であった。

これらの結果から、本剤は AD/HD 症状の改善に有効な薬剤であることが確認された。

(2) AD/HD 患者に対する良好な安全性が示されている。

LYBD 試験においてアトモキシセチン投与群で 10%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛及び食欲減退 21.6%、腹痛 18.9%、食欲不振 16.2%、便秘、鼻咽頭炎、傾眠、及び体重減少各 13.5%、下痢 10.8%であった。また、LYBC 試験においてアトモキシセチン投与群で 5%以上の発現率で認められた有害事象は、鼻咽頭炎 15.8%、頭痛 14.2%、食欲減退 12.0%、傾眠 9.8%、悪心 8.7%、嘔吐 8.2%、腹痛及び下痢各 6.0%であった。重篤な有害事象としては LYBC 試験において、アトモキシセチン 1.8 mg/kg/日群の患者 1 例に 2 件（頭痛、嘔吐）が認められた。LYBD 試験及び LYBC 試験において特有の有害事象又は外国臨床試験と比較して両試験でのみ高頻度に認められた事象はなく、短期投与（8 週間）における最高用量 1.8 mg/kg/日までの安全性及び忍容性は良好であった。

LYDA 試験の中間解析（20 年 月 日データカットオフ）時点の長期投与データから、0～6 ヶ月又は 6～12 ヶ月のいずれかの評価期間に 10%以上の患者に認められた事象は、鼻咽頭炎（27.0%、11.8%：有症率は 0～6 ヶ月、6～12 ヶ月の順に記載；以下同）、頭痛（19.9%、12.9%）、食欲減退（14.2%、7.1%）、傾眠（12.8%、5.9%）、腹痛（10.4%、7.1%）、悪心（10.4%、3.5%）であった。これらの事象は LYBC 試験で比較的良好に見られた事象と同様であり、投与期間の延長に伴い、有害事象の有症率が増大する傾向は見られなかった。また、投与期間別の解析の結果から、長期投与に伴って新たに発現する有害事象は認められなかった。中間解析時点のデータから、LYDA 試験の最

高用量である 1.2 mg/kg/日までの長期投与時の安全性及び忍容性に懸念を与える情報は得られなかった。更に、LYDA 試験の最高用量を 1.8 mg/kg/日まで増量した際の中間解析第 2 報（20 年 月 日データカットオフ）のデータから長期投与時の安全性及び忍容性に懸念を与える情報は得られていない。

また、アジアで実施した S010 試験及び LYBR 試験に特有の事象又は両試験でのみ高頻度に認められた事象はなかった。

以上、国内及びアジアの臨床試験から、AD/HD 患者に対する本剤の良好な忍容性及び安全性プロファイルが示されている。

1.5.3.2.2 外国臨床試験成績（参考資料）

(1) AD/HD 症状に対して有効な薬剤である。

LYAC 試験（8 歳以上 18 歳未満の AD/HD 患者を対象とした 1 日 2 回投与のプラセボ対照二重盲検比較試験）の結果、ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアの変化量についてアトモキシチン 1.2 mg/kg/日投与群と 1.8 mg/kg/日投与群で、プラセボ群に比して統計学的に有意な差が認められた。また、長期投与試験併合データ（最長 3 年まで）から、ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアの変化量を指標とした有効性は長期に持続することを確認した。

(2) AD/HD 患者に対する良好な安全性が示されている。

臨床試験で報告された有害事象、重篤及び他の臨床で重要な有害事象の成績から、1.8 mg/kg/日までの用量範囲において、アトモキシチンの忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。

(3) AD/HD 患者において QOL の向上が認められる。

LYAC 試験及び LYBP 試験（不安障害を併存する AD/HD 患者を対象とした試験）において、QOL の評価指標として用いた CHQ PF-50 の Behavior Subscale と Psychosocial Summary Score で本剤の有効性が認められ、AD/HD 症状と患者の well being（幸福又は健康であること）や family functioning（家庭内でのコミュニケーション）に関する QOL の向上が示された。

(4) 中枢刺激薬による治療に問題を有する AD/HD 患者に対して有用である。

外国臨床試験において、メチルフェニデートを代表とする中枢刺激薬の問題点及び中枢刺激薬による治療に問題を有する AD/HD 患者（第 1.5.1 項参照）に対する本剤の有効性が認められている。

1) メチルフェニデートと同程度に有効である。

メチルフェニデートを対照とした実薬対照試験（LYBI 試験）及びプラセボ対照試験において実薬（メチルフェニデート）対照群を設けた 2 試験（HFBD 試験、HFBK 試験）のいずれにおいても、本剤はメチルフェニデートと同じく AD/HD 症状に有効

であった。また、中枢刺激薬の治療歴のない AD/HD 患者に対象としたとき、本剤とメチルフェニデートの有効性は同程度であった。

2) 薬剤乱用や薬物依存の可能性が低い。

成人を対象に実施した 2 試験 (LYAD、LYBO 試験) の結果から、本剤には薬物乱用や薬物依存の可能性がほとんどないことが示された。また、その他の臨床試験や市販後の使用経験からも薬物乱用や薬物依存の危険性は示唆されていない。

したがって、本剤は薬物乱用や薬物依存の可能性を懸念することなく使用することが可能であり、特に薬物乱用や薬物依存の問題を有する患者や、小児に比し乱用や耐性形成の可能性が高いとされる思春期以降の青少年にも用いることができる。

3) 併存障害を有する AD/HD 患者に対して使用できる。

併存障害を有する AD/HD 患者 (反抗挑戦性障害 : LYBX 試験、不安障害 : LYBP 試験、トゥレット障害又は慢性運動性チック : LYAS 試験、大うつ病性障害 : LYAX 試験) を対象とした臨床試験において、AD/HD 症状に対し有効性を示すと同時にそれぞれの併存障害の症状を悪化させないことが確認された。また、いずれの試験においても高い安全性と忍容性が示された。

したがって、本剤は AD/HD に併存する可能性が比較的高いこれらの併存障害を有する患者にも使用できる薬剤であり、メチルフェニデートで禁忌である過度の不安のある患者、運動性チック及びトゥレット症候群の患者に対しても使用することが可能である。

4) 翌朝までの症状コントロールが可能である。

1 日 1 回投与で実施した 2 試験 (LYBG、LYCC 試験) において、副次的評価項目の Daily Parent Ratings of Evening and Morning Behavior-Revised (DPREMB-R) で、本剤の朝又は夕 1 日 1 回投与によって、朝方及び夕方の双方の行動において有効性が示された。本剤は薬効の持続時間が長いため、1 日 2 回投与の場合も AD/HD 症状の夜間や翌朝における再発現をコントロールすることが可能である。

5) 休薬や治療変更を速やかに適用できる。

臨床試験 (HFBD、HFBK、LYAC、LYAF 試験) 及び市販後の自発報告などから本剤は離脱症状や反跳現象が認められないことが示されている。本剤は治療上何らかの理由による投与量の調整、投与中止又は中断する場合でも、中枢刺激薬と異なり、投与量を漸減するなどの投与方法の調整を行うことなく休薬や治療変更を適用することができる。

1.5.4 他に日本で開発中の効能又は効果

本剤は諸外国で成人期の AD/HD に対する適応が承認されている。日本においても AD/HD 患者が成長後も引き続き本剤の使用が可能となるように、18 歳以上の AD/HD 患者を対象に開発中である。

1.5.5 参考文献

American Psychiatric Association. Attention-deficit disruptive behavior disorders. In: : American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders.4. 1994. p.78-85.

Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Hartz J. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry. 1989;28(5):777-84.

European child & adolescent psychiatry, editor. Long - acting medications for the hyperkinetic disorders, a systematic review and European treatment guideline. 2006.

朝倉新, 松本英夫. 第 3 章 1-3 メチルフェニデート: 成人での処方について. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006. p.132-7.

上島国利. 第 5 章 2-1 薬物療法. In: 小此木啓吾, 深津千賀子, 大野裕, editors. 改訂 心の臨床家のための精神医学ハンドブック. 2005. p.459-69.

上林靖子, 齊藤万比古, 北道子, editors. 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2003.

上林靖子. 第 1 章 2 子どもの発達と AD/HD. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006. p.19-21.

厚生労働省[homepage on the Internet]. 「子どもの心の診療医」の養成に関する検討会; [update 2007 年 3 月]. 「子どもの心の診療医」の養成に関する検討会 報告書. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/03/h0330-13.html>.

小枝達也. 第 3 章 1-2 メチルフェニデート. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006. p.129-32.

齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006.

山田佐登留. 第 3 章 1-1 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の薬物療法 In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006. p.127-9.

渡部京太, 齊藤万比古. 第 5 章 1 AD/HD の診断・治療およびメチルフェニデート使用についてのアンケート結果. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006a. p.207-15.

渡部京太, 齊藤万比古. 第 4 章 2 メチルフェニデートの依存と乱用. In: 齊藤万比古, 渡部京太, editors. 改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006b. p.201-6.

渡部京太, 齊藤万比古. 子どもの注意欠如・多動性障害 (ADHD) の診断・治療ガイドライン. 第 3 版 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン 2008. p.1-27.

試験項目																																
	その他の 毒性試験	依存性 試験																														
		代謝物 ・ 不純物																														
臨床 試験	第 1 相試験																															
	第 2 相試験																															
	第 2/3 相試験																															
	第 3 相試験																															

ストラテラカプセル 5 mg
ストラテラカプセル 10 mg
ストラテラカプセル 25 mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料1

1.6.1 外国における承認状況1

1.6.2 米国及び EU の添付文書3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

アトモキシチンは注意欠陥/多動性障害（AD/HD）を適応として 2008 年 9 月現在で 78 の国又は地域〔欧州連合（European Union、以下 EU）23 カ国を含む〕で承認されている。EU での承認は相互認証方式による。販売名はすべての国において **Strattera®** である。外国におけるアトモキシチンの承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 外国におけるアトモキシチンの承認状況（2008 年 9 月調査）

国名	承認日	小児・ 青少年	成人
Albania	2005 年 12 月 15 日	○	×
Argentina	2003 年 7 月 1 日	○	○
Aruba	2005 年 2 月 22 日	○	×
Australia	2004 年 1 月 16 日	○	○
Austria	2006 年 4 月 20 日	○	×
Bahrain	2005 年 4 月 27 日	○	×
Belgium	2006 年 3 月 20 日	○	×
Botswana	2007 年 7 月 31 日	○	×
Canada	2004 年 12 月 24 日	○	○
Chile	2004 年 6 月 24 日	○	○
China	2006 年 5 月 30 日	○	×
Colombia	2004 年 4 月 23 日	○	○
Costa Rica	2004 年 10 月 12 日	○	○
Croatia	2007 年 5 月 2 日	○	×
Curacao	2004 年 11 月 16 日	○	×
Cyprus	2005 年 9 月 26 日	○	×
Czech Republic	2005 年 12 月 14 日	○	×
Denmark	2006 年 5 月 10 日	○	×
Dominican Republic	2003 年 11 月 25 日	○	○
Ecuador	2005 年 2 月 16 日	○	○
Egypt	2007 年 3 月 1 日	○	×
El Salvador	2004 年 8 月 20 日	○	○
Estonia	2005 年 11 月 11 日	○	×
Finland	2006 年 5 月 23 日	○	×
Germany	2004 年 12 月 2 日	○	×
Greece	2006 年 3 月 23 日	○	×
Guatemala	2004 年 7 月 24 日	○	○
Honduras	2004 年 12 月 7 日	○	×
Hong Kong	2005 年 7 月 1 日	○	×
Hungary	2006 年 1 月 16 日	○	×
Iran	2006 年 1 月 1 日	○	×
Ireland	2006 年 2 月 10 日	○	×
Italy	2007 年 4 月 24 日	○	×
Jamaica	2005 年 2 月 17 日	○	×
Jordan	2005 年 8 月 4 日	○	×
Kazakhstan	2006 年 12 月 25 日	○	×
Kenya	2005 年 3 月 17 日	○	×
Korea, South	2006 年 9 月 29 日	○	×
Kuwait	2004 年 9 月 13 日	○	×
Latvia	2005 年 12 月 19 日	○	×

表 1.6-1 外国におけるアトモキシチンの承認状況（2008 年 9 月調査）（続き）

国名	承認日	小児・ 青少年	成人
Lebanon	2005 年 5 月 4 日	○	×
Lithuania	2005 年 12 月 19 日	○	×
Macau	2004 年 10 月 12 日	○	×
Malaysia	2005 年 7 月 28 日	○	○
Malta	2005 年 9 月 26 日	○	×
Mexico	2003 年 5 月 29 日	○	○
Namibia	2006 年 2 月 8 日	○	○
Netherlands	2004 年 12 月 15 日	○	×
New Zealand	2005 年 1 月 15 日	○	×
Nicaragua	2005 年 1 月 10 日	○	○
Nigeria	2006 年 5 月 28 日	○	×
Norway	2004 年 11 月 25 日	○	×
Oman	2005 年 5 月 30 日	○	×
Pakistan	2006 年 9 月 12 日	○	○
Panama	2005 年 2 月 22 日	○	○
Paraguay	2005 年 3 月 10 日	○	○
Peru	2004 年 2 月 23 日	○	○
Philippines	2004 年 10 月 14 日	○	×
Poland	2006 年 1 月 19 日	○	×
Portugal	2005 年 10 月 25 日	○	×
Qatar	2006 年 1 月 23 日	○	×
Romania	2004 年 12 月 20 日	○	×
Russia	2005 年 12 月 9 日	○	○
Saudi Arabia	2006 年 1 月 17 日	○	×
Singapore	2005 年 4 月 4 日	○	○
Slovakia	2005 年 12 月 1 日	○	×
Slovenia	2005 年 9 月 26 日	○	×
South Africa	2005 年 6 月 3 日	○	○
Spain	2006 年 4 月 18 日	○	×
Sweden	2006 年 4 月 21 日	○	×
Syria	2006 年 10 月 2 日	○	×
Taiwan	2006 年 9 月 26 日	○	○
Thailand	2005 年 8 月 3 日	○	○
Trinidad and Tobago	2005 年 7 月 5 日	○	×
United Arab Emirates	2005 年 2 月 12 日	○	×
United Kingdom	2004 年 5 月 27 日	○	×
United States	2002 年 11 月 26 日	○	○
Venezuela	2005 年 8 月 18 日	○	○

○：適応あり。×：適応なし。

1.6.2 米国及び EU の添付文書

米国及び EU における添付文書の概略（販売名、剤型・含量、適応症、用法・用量）を表 1.6-2 に示し、米国の添付文書、EU の製品特性概要（Summary of Product Characteristics）並びに企業中核データシート〔Core Data Sheet（CDS）〕を添付する。

表 1.6-2 米国及び EU における販売名、剤型・含量、適応症、用法・用量
(2008 年 9 月調査)

	米国	EU
販売名	STRATTERA®	STRATTERA®
剤型・含量	カプセル 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg	カプセル 5, 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg
適応症	ストラテラは注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の治療を適応症とする。 AD/HD 治療におけるストラテラの有効性は、AD/HD の DSM-IV 分類に合致した小児を対象にした 2 つのプラセボ対照試験、小児と青少年を対象にした 2 つのプラセボ対照試験、1 つの維持療法試験及び成人を対象にした 2 つのプラセボ対照試験で確立されている。	ストラテラは包括的治療プログラムの一部として 6 歳以上の小児および青少年の注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の治療を適応症とする。治療は AD/HD の専門家が開始しなければならない。診断は DSM-IV の基準または ICD-10 ガイドラインに従って行われなければならない。
用法・用量	<p>初期投与 体重 70 kg 以下の小児と青少年の用量－ストラテラは 1 日用量として約 0.5 mg/kg から開始し、最低 3 日間継続したあと 1 日用量約 1.2 mg/kg を目標に増量する。朝 1 回投与か朝と午後遅く/夕方早く均等に分けて投与する。1.2 mg/kg/日を超える用量においてさらなるベネフィットは認められなかった。 小児、青少年の 1 日用量は 1.4 mg/kg または 100 mg のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>体重 70 kg を超える小児及び青少年並びに成人の用量－ストラテラは 1 日用量 40 mg から投与開始し、最低 3 日間継続したあと 1 日用量約 80 mg を目標に増量する。朝 1 回投与か朝と午後遅く/夕方早く均等に分けて投与する。さらに 2~4 週間後、十分な効果のなかった患者には最高 100 mg まで増量できる。用量を高くすれば効果が増大することを支持するデータはない。 体重 70 kg 以上の小児及び青少年並びに成人の最大推奨 1 日用量は 100 mg である。</p> <p>維持/長期投与 一般的に AD/HD の薬理学的治療は長期間必要になるかもしれない。本剤を 1.2~1.8 mg/kg の 1 日用量にて効果を示した小児期の AD/HD 患者に対する維持療法の利益は管理された臨床試験により証明された。また、その用量は非盲検の試験期間で有効性を示した用量が継続されて投与された。しかし AD/HD の薬物治療が長期にわたって必要とされることは一般的に合意されている。ストラテラを長期間使用する医師は、個々の患者について薬剤の長期的な有用性を定期的に再評価すること。</p>	<p>経口投与。ストラテラは朝 1 回、食事の有無にかかわらず投与できる。1 日 1 回投与で十分な臨床効果 (忍容性または有効性) の得られない患者は、1 日 2 回均等に分けて朝と午後遅く又は夕方早く投与してベネフィットが得られることがある。</p> <p>体重 70 kg 以下の小児/青少年の用量 ストラテラは 1 日用量として約 0.5 mg/kg から開始すること。初期用量を最低 7 日間継続したあと、臨床効果と忍容性に基づいて漸増する。推奨維持用量は約 1.2 mg/kg/日である (患者の体重および市販のアトモキセチン製剤の含量により異なる)。1.2 mg/kg/日を超える用量においてさらなるベネフィットは認められなかった。1.8 mg/kg/日を超える用量の 1 回投与及び 1.8 mg/kg を超える 1 日用量の安全性は確立されていない。成人期においても治療を継続することが適切な場合がある。</p> <p>体重 70 kg を超える小児/青少年の用量 ストラテラは 1 日用量として 40 mg から開始すること。初期用量を最低 7 日間継続したあと、臨床効果と忍容性に基づいて漸増する。推奨維持用量は 80 mg である。80 mg を超える用量においてさらなるベネフィットは認められなかった。最大推奨 1 日用量は 100 mg である。120 mg を超える用量の 1 回投与及び 150 mg を超える 1 日用量の安全性は確立されていない。成人期においても治療を継続することが適切な場合がある。</p>

表 1.6-2 米国及び EU における販売名、剤型・含量、適応症、用法・用量
(2008 年 9 月調査) (続き)

	米国	EU
用法・ 用量	<p>投薬に関する一般情報 ストラテラは食事の有無にかかわらず服用できる。 120 mg を超える 1 回用量と 150 mg を超える 1 日用量の安全性は確立されていない。</p> <p>肝障害患者の用量調整 - 肝不全 (HI) を合併する AD/HD 患者は次のように用量調整するよう推奨される。中等度の肝不全 (Child-Pugh Class B) 患者の初回用量および目標用量は通常用量 (肝不全障害のない患者の用量) の 50 % まで減少すること。重度肝不全患者 (Child-Pugh Class C) では、初回用量および目標用量は通常用量の 25% まで減少すること。</p> <p>強力な CYP2D6 阻害剤併用時の用量調整 - パロキセチン、フルオキセチン、キニジンのように強力な CYP2D6 阻害剤を投与中の体重 70 kg 以下の小児、青少年はストラテラを 0.5 mg/kg/日から開始し、4 週間後に症状が改善されず初回用量に忍容性がみられた場合のみ、通常目標用量の 1.2 mg/kg/日まで増量すること。 パロキセチン、フルオキセチン、キニジンのように強力な CYP2D6 阻害剤を投与中の体重 70 kg を超える小児及び青少年並びに成人はストラテラ 40 mg/日から開始し、4 週間後に症状が改善されず初回用量に忍容性がみられた場合のみ、通常目標用量の 80 mg/日まで増量すること。 アトモキセチンは漸減せずに投薬中止できる。</p>	<p>本剤の安全使用のための追加情報 AD/HD 治療に関する各国の臨床ガイダンスがあればそれに従って使用すること。</p> <p>臨床試験では顕著な離脱症状は報告されていない。アトモキセチンは重篤な有害事象が発現した場合、即座に投薬中止することができる。また、適切な時間をかけて漸減してもよい。</p> <p>1 年を超えてアトモキセチンの治療を継続する場合は、AD/HD 治療の専門家による治療の必要性を再評価することが推奨される。</p> <p>治療によって明らかなベネフィットが認められた青少年では、症状が成人期においても継続しているならば、成人期においても治療を継続することが適切な場合がある。しかし、成人になってからストラテラを服用開始することは適切でない。</p>

米国添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use STRATTERA safely and effectively. See full prescribing information for STRATTERA.

STRATTERA® (atomoxetine hydrochloride) CAPSULES for Oral Use

Initial U.S. Approval: 2002

WARNING: SUICIDAL IDEATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Increased risk of suicidal ideation in children or adolescents (5.1)
- No suicides occurred in clinical trials (5.1)
- Patients started on therapy should be monitored closely (5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Effects on Blood Pressure and Heart Rate (5.4)	09/2008
Boxed Warning	07/2008
Warnings and Precautions, Suicidal Ideation (5.1), Effects on Blood Pressure and Heart Rate (5.4), Effects on Urine Outflow from the Bladder (5.9)	07/2008
Indications and Usage, Maintenance (1.1)	05/2008
Dosage and Administration, Maintenance (2.2)	05/2008

INDICATIONS AND USAGE

STRATTERA® is a selective norepinephrine reuptake inhibitor indicated for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). (1.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Initial, Target and Maximum Daily Dose (2.1)

Body Weight	Initial Daily Dose	Target Total Daily Dose	Maximum Total Daily Dose
Children and adolescents up to 70 kg	0.5 mg/kg	1.2 mg/kg	1.4 mg/kg
Children and adolescents over 70 kg and adults	40 mg	80 mg	100 mg

Dosing adjustment — Hepatic Impairment, Strong CYP2D6 Inhibitor, and in patients known to be CYP2D6 poor metabolizers (PMs). (2.4, 12.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each capsule contains atomoxetine HCl equivalent to 10, 18, 25, 40, 60, 80, or 100 mg of atomoxetine. (3, 11, 16)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to atomoxetine or other constituents of product. (4.1)
- STRATTERA use within 2 weeks after discontinuing MAOI or other drugs that affect brain monoamine concentrations. (4.2, 7.1)
- Narrow Angle Glaucoma. (4.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Suicidal Ideation - Monitor for suicidality, clinical worsening, and unusual changes in behavior. (5.1)
- Severe Liver Injury. (5.2)
- Serious Cardiovascular Events - Sudden death, stroke and myocardial infarction have been reported in association with atomoxetine treatment. Patients should have a careful history and physical exam to assess for presence of cardiovascular disease. STRATTERA generally should not be used in children or adolescents with known serious structural cardiac abnormalities, cardiomyopathy, serious heart rhythm abnormalities, or

other serious cardiac problems that may place them at increased vulnerability to its noradrenergic effects. Consideration should be given to not using STRATTERA in adults with clinically significant cardiac abnormalities. (5.3)

- Emergent Cardiovascular Symptoms - Patients should undergo prompt cardiac evaluation. (5.3)
- Effects on Blood Pressure and Heart Rate - Can increase blood pressure and heart rate; orthostasis, syncope and Raynaud's phenomenon may occur. Use with caution in patients with hypertension, tachycardia, or cardiovascular or cerebrovascular disease. (5.4)
- Emergent Psychotic or Manic Symptoms - Consider discontinuing treatment if such new symptoms occur. (5.5)
- Bipolar Disorder - Screen patients to avoid possible induction of a mixed/manic episode. (5.6)
- Aggressive behavior or hostility should be monitored. (5.7)
- Possible allergic reactions, including angioneurotic edema, urticaria, and rash. (5.8)
- Effects on Urine Outflow - Urinary hesitancy and retention may occur. (5.9)
- Priapism - Prompt medical attention is required in the event of suspected priapism. (5.10, 17.5)
- Growth - Height and weight should be monitored in pediatric patients. (5.11)
- Concomitant Use of Potent CYP2D6 Inhibitors or Use in patients known to be CYP2D6 PMs- Dose adjustment of STRATTERA may be necessary. (5.13)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥5% and at least twice the incidence of placebo patients)

- Child and Adolescent Clinical Trials - Nausea, vomiting, fatigue, decreased appetite, abdominal pain, and somnolence. (6.1)
- Adult Clinical Trials - Constipation, dry mouth, nausea, fatigue, decreased appetite, insomnia, erectile dysfunction, urinary hesitation and/or urinary retention and/or dysuria, dysmenorrhea, and hot flush. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Monoamine Oxidase Inhibitors. (4.2, 7.1)
- CYP2D6 Inhibitors - Concomitant use may increase atomoxetine steady-state plasma concentrations in EMs. (7.2)
- Pressor Agents - Possible effects on blood pressure. (7.3)
- Albuterol (or other beta₂ agonists) - Action of albuterol on cardiovascular system can be potentiated. (7.4)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy/Lactation - Pregnant or nursing women should not use unless potential benefit justifies potential risk to fetus or infant. (8.1, 8.3)
- Hepatic Insufficiency - Increased exposure (AUC) to atomoxetine than with normal subjects in EM subjects with moderate (Child-Pugh Class B) (2-fold increase) and severe (Child-Pugh Class C) (4-fold increase). (8.6)
- Renal Insufficiency - Higher systemic exposure to atomoxetine than healthy subjects for EM subjects with end stage renal disease - no difference when exposure corrected for mg/kg dose. (8.7)
- Patients with Concomitant Illness - Does not worsen tics in patients with ADHD and comorbid Tourette's Disorder. (8.10)
- Patients with Concomitant Illness - Does not worsen anxiety in patients with ADHD and comorbid Anxiety Disorders. (8.10)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and the FDA-approved Medication Guide

Revised: 09/2008

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SUICIDAL IDEATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)
- 1.2 Diagnostic Considerations
- 1.3 Need for Comprehensive Treatment Program

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Acute Treatment
- 2.2 Maintenance/Extended Treatment
- 2.3 General Dosing Information
- 2.4 Dosing in Specific Populations
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
 - 4.1 Hypersensitivity
 - 4.2 Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI)
 - 4.3 Narrow Angle Glaucoma
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Suicidal Ideation
 - 5.2 Severe Liver Injury
 - 5.3 Serious Cardiovascular Events
 - 5.4 Effects on Blood Pressure and Heart Rate
 - 5.5 Emergence of New Psychotic or Manic Symptoms
 - 5.6 Screening Patients for Bipolar Disorder
 - 5.7 Aggressive Behavior or Hostility
 - 5.8 Allergic Events
 - 5.9 Effects on Urine Outflow from the Bladder
 - 5.10 Priapism
 - 5.11 Effects on Growth
 - 5.12 Laboratory Tests
 - 5.13 Concomitant Use of Potent CYP2D6 Inhibitors or Use in patients who are known to be CYP2D6 PMs
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trials Experience
 - 6.2 Postmarketing Spontaneous Reports
- 7 DRUG INTERACTIONS**
 - 7.1 Monoamine Oxidase Inhibitors
 - 7.2 Effect of CYP2D6 Inhibitors on Atomoxetine
 - 7.3 Pressor Agents
 - 7.4 Albuterol
 - 7.5 Effect of Atomoxetine on P450 Enzymes
 - 7.6 Alcohol
 - 7.7 Methylphenidate
 - 7.8 Drugs Highly Bound to Plasma Protein
 - 7.9 Drugs that Affect Gastric pH
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Labor and Delivery
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Hepatic Insufficiency
 - 8.7 Renal Insufficiency
 - 8.8 Gender
 - 8.9 Ethnic Origin
 - 8.10 Patients with Concomitant Illness
- 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**
 - 9.1 Controlled Substance
 - 9.2 Abuse
 - 9.3 Dependence
- 10 OVERDOSAGE**
 - 10.1 Human Experience
 - 10.2 Management of Overdose
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
 - 14.1 ADHD studies in Children and Adolescents
 - 14.2 ADHD studies in Adults
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
 - 16.1 How Supplied
 - 16.2 Storage and Handling
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**
 - 17.1 General Information
 - 17.2 Suicide Risk
 - 17.3 Severe Liver Injury
 - 17.4 Aggression or Hostility
 - 17.5 Priapism
 - 17.6 Ocular Irritant
 - 17.7 Drug-Drug Interaction
 - 17.8 Pregnancy
 - 17.9 Food
 - 17.10 Missed Dose
 - 17.11 Interference with Psychomotor Performance

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SUICIDAL IDEATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

STRATTERA (atomoxetine) increased the risk of suicidal ideation in short-term studies in children or adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Anyone considering the use of STRATTERA in a child or adolescent must balance this risk with the clinical need. Co-morbidities occurring with ADHD may be associated with an increase in the risk of suicidal ideation and/or behavior. Patients who are started on therapy should be monitored closely for suicidality (suicidal thinking and behavior), clinical worsening, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. STRATTERA is approved for ADHD in pediatric and adult patients. STRATTERA is not approved for major depressive disorder.

Pooled analyses of short-term (6 to 18 weeks) placebo-controlled trials of STRATTERA in children and adolescents (a total of 12 trials involving over 2200 patients, including 11 trials in ADHD and 1 trial in enuresis) have revealed a greater risk of suicidal ideation early during treatment in those receiving STRATTERA compared to placebo. The average risk of suicidal ideation in patients receiving STRATTERA was 0.4% (5/1357 patients), compared to none in placebo-treated patients (851 patients). No suicides occurred in these trials [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

STRATTERA is indicated for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).

The efficacy of STRATTERA Capsules was established in seven clinical trials in outpatients with ADHD: four 6 to 9-week trials in pediatric patients (ages 6 to 18), two 10-week trial in adults, and one maintenance trial in pediatrics (ages 6 to 15) [see *Clinical Studies (14)*].

1.2 Diagnostic Considerations

A diagnosis of ADHD (DSM-IV) implies the presence of hyperactive-impulsive or inattentive symptoms that cause impairment and that were present before age 7 years. The symptoms must be persistent, must be more severe than is typically observed in individuals at a comparable level of development, must cause clinically significant impairment, e.g., in social, academic, or occupational functioning, and must be present in 2 or more settings, e.g., school (or work) and at home. The symptoms must not be better accounted for by another mental disorder.

The specific etiology of ADHD is unknown, and there is no single diagnostic test. Adequate diagnosis requires the use not only of medical but also of special psychological, educational, and social resources. Learning may or may not be impaired. The diagnosis must be based upon a complete history and evaluation of the patient and not solely on the presence of the required number of DSM-IV characteristics.

For the Inattentive Type, at least 6 of the following symptoms must have persisted for at least 6 months: lack of attention to details/careless mistakes, lack of sustained attention, poor listener, failure to follow through on tasks, poor organization, avoids tasks requiring sustained mental effort, loses things, easily distracted, forgetful. For the Hyperactive-Impulsive Type, at least 6 of the following symptoms must have persisted for at least 6 months: fidgeting/squirming, leaving seat, inappropriate running/climbing, difficulty with quiet activities, “on the go,” excessive talking, blurting answers, can’t wait turn, intrusive. For a Combined Type diagnosis, both inattentive and hyperactive-impulsive criteria must be met.

1.3 Need for Comprehensive Treatment Program

STRATTERA is indicated as an integral part of a total treatment program for ADHD that may include other measures (psychological, educational, social) for patients with this syndrome. Drug treatment may not be indicated for all patients with this syndrome. Drug treatment is not intended for use in the patient who exhibits symptoms secondary to environmental factors and/or other primary psychiatric disorders, including psychosis. Appropriate educational placement is essential in children and adolescents with this diagnosis and psychosocial intervention is often helpful. When remedial measures alone are insufficient, the decision to prescribe drug treatment medication will depend upon the physician’s assessment of the chronicity and severity of the patient’s symptoms.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Acute Treatment

Dosing of children and adolescents up to 70 kg body weight — STRATTERA should be initiated at a total daily dose of approximately 0.5 mg/kg and increased after a minimum of 3 days to a target total daily dose of approximately 1.2 mg/kg administered either as a single daily dose in the morning or as evenly divided doses in the morning and late afternoon/early evening. No additional benefit has been demonstrated for doses higher than 1.2 mg/kg/day [see *Clinical Studies (14)*].

The total daily dose in children and adolescents should not exceed 1.4 mg/kg or 100 mg, whichever is less.

Dosing of children and adolescents over 70 kg body weight and adults — STRATTERA should be initiated at a total daily dose of 40 mg and increased after a minimum of 3 days to a target total daily dose of approximately 80 mg administered either as a single daily dose in the morning or as evenly divided doses in the morning and late afternoon/early evening. After 2 to 4 additional weeks, the dose may be increased to a maximum of 100 mg in patients who have not achieved an optimal response. There are no data that support increased effectiveness at higher doses [see *Clinical Studies (14)*].

The maximum recommended total daily dose in children and adolescents over 70 kg and adults is 100 mg.

2.2 Maintenance/Extended Treatment

It is generally agreed that pharmacological treatment of ADHD may be needed for extended periods. The benefit of maintaining pediatric patients (ages 6-15 years) with ADHD on STRATTERA after achieving a response in a dose range of 1.2 to 1.8 mg/kg/day was demonstrated in a controlled trial. Patients assigned to STRATTERA in the maintenance phase were generally continued on the same dose used to achieve a response in the open label phase. The physician who elects to use STRATTERA for extended periods should periodically reevaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient [see *Clinical Studies (14.1)*].

2.3 General Dosing Information

STRATTERA may be taken with or without food.

STRATTERA can be discontinued without being tapered.

STRATTERA capsules are not intended to be opened, they should be taken whole [see *Patient Counseling Information (17.6)*].

The safety of single doses over 120 mg and total daily doses above 150 mg have not been systematically evaluated.

2.4 Dosing in Specific Populations

Dosing adjustment for hepatically impaired patients — For those ADHD patients who have hepatic insufficiency (HI), dosage adjustment is recommended as follows: For patients with moderate HI (Child-Pugh Class B), initial and target doses should be reduced to 50% of the normal dose (for patients without HI). For patients with severe HI (Child-Pugh Class C), initial dose and target doses should be reduced to 25% of normal [see *Use In Specific Populations (8.6)*].

Dosing adjustment for use with a strong CYP2D6 inhibitor or in patients who are known to be CYP2D6 PMs — In children and adolescents up to 70 kg body weight administered strong CYP2D6 inhibitors, e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine, or in patients who are known to be CYP2D6 PMs, STRATTERA should be initiated at 0.5 mg/kg/day and only increased to the usual target dose of 1.2 mg/kg/day if symptoms fail to improve after 4 weeks and the initial dose is well tolerated.

In children and adolescents over 70 kg body weight and adults administered strong CYP2D6 inhibitors, e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine, STRATTERA should be initiated at 40 mg/day and only increased to the usual target dose of 80 mg/day if symptoms fail to improve after 4 weeks and the initial dose is well tolerated.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each capsule contains atomoxetine HCl equivalent to 10 mg (Opaque White, Opaque White), 18 mg (Gold, Opaque White), 25 mg (Opaque Blue, Opaque White), 40 mg (Opaque Blue, Opaque Blue), 60 mg (Opaque Blue, Gold), 80 mg (Opaque Brown, Opaque White), or 100 mg (Opaque Brown, Opaque Brown) of atomoxetine.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity

STRATTERA is contraindicated in patients known to be hypersensitive to atomoxetine or other constituents of the product [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

4.2 Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI)

STRATTERA should not be taken with an MAOI, or within 2 weeks after discontinuing an MAOI. Treatment with an MAOI should not be initiated within 2 weeks after discontinuing STRATTERA. With other drugs that affect brain monoamine concentrations, there have been reports of serious, sometimes fatal reactions (including hyperthermia, rigidity, myoclonus, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, and mental status changes that include extreme agitation progressing to delirium and coma) when taken in combination with an MAOI. Some cases presented with features resembling neuroleptic malignant syndrome. Such reactions may occur when these drugs are given concurrently or in close proximity [see *Drug Interactions* (7.1)].

4.3 Narrow Angle Glaucoma

In clinical trials, STRATTERA use was associated with an increased risk of mydriasis and therefore its use is not recommended in patients with narrow angle glaucoma.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Suicidal Ideation

STRATTERA increased the risk of suicidal ideation in short-term studies in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Pooled analyses of short-term (6 to 18 weeks) placebo-controlled trials of STRATTERA in children and adolescents have revealed a greater risk of suicidal ideation early during treatment in those receiving STRATTERA. There were a total of 12 trials (11 in ADHD and 1 in enuresis) involving over 2200 patients (including 1357 patients receiving STRATTERA and 851 receiving placebo). The average risk of suicidal ideation in patients receiving STRATTERA was 0.4% (5/1357 patients), compared to none in placebo-treated patients. There was 1 suicide attempt among these approximately 2200 patients, occurring in a patient treated with STRATTERA. **No suicides occurred in these trials.** All reactions occurred in children 12 years of age or younger. All reactions occurred during the first month of treatment. It is unknown whether the risk of suicidal ideation in pediatric patients extends to longer-term use. A similar analysis in adult patients treated with STRATTERA for either ADHD or major depressive disorder (MDD) did not reveal an increased risk of suicidal ideation or behavior in association with the use of STRATTERA.

All pediatric patients being treated with STRATTERA should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases.

The following symptoms have been reported with STRATTERA: anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania and mania. Although a causal link between the emergence of such symptoms and the emergence of suicidal impulses has not been established, there is a concern that such symptoms may represent precursors to emerging suicidality. Thus, patients being treated with STRATTERA should be observed for the emergence of such symptoms.

Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients who are experiencing emergent suicidality or symptoms that might be precursors to emerging suicidality, especially if these symptoms are severe or abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

Families and caregivers of pediatric patients being treated with STRATTERA should be alerted about the need to monitor patients for the emergence of agitation, irritability, unusual changes in behavior, and the other symptoms described above, as well as the emergence of suicidality, and to report such symptoms immediately to healthcare providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers.

5.2 Severe Liver Injury

Postmarketing reports indicate that STRATTERA can cause severe liver injury in rare cases. Although no evidence of liver injury was detected in clinical trials of about 6000 patients, there have been rare cases of clinically significant liver injury that were considered probably or possibly related to STRATTERA use in postmarketing experience. Because of probable underreporting, it is

impossible to provide an accurate estimate of the true incidence of these reactions. In one patient, liver injury, manifested by elevated hepatic enzymes [up to 40 X upper limit of normal (ULN)] and jaundice (bilirubin up to 12 X ULN), recurred upon rechallenge, and was followed by recovery upon drug discontinuation, providing evidence that STRATTERA likely caused the liver injury. Such reactions may occur several months after therapy is started, but laboratory abnormalities may continue to worsen for several weeks after drug is stopped. The patient described above recovered from his liver injury, and did not require a liver transplant. However, severe liver injury due to any drug may potentially progress to acute liver failure resulting in death or the need for a liver transplant.

STRATTERA should be discontinued in patients with jaundice or laboratory evidence of liver injury, and should not be restarted. Laboratory testing to determine liver enzyme levels should be done upon the first symptom or sign of liver dysfunction (e.g., pruritus, dark urine, jaundice, right upper quadrant tenderness, or unexplained “flu like” symptoms) [see *Warnings and Precautions* (5.12); *Patient Counseling Information* (17.3)].

5.3 Serious Cardiovascular Events

Sudden Death and Pre-existing Structural Cardiac Abnormalities or Other Serious Heart Problems

Children and Adolescents — Sudden death has been reported in association with atomoxetine treatment at usual doses in children and adolescents with structural cardiac abnormalities or other serious heart problems. Although some serious heart problems alone carry an increased risk of sudden death, atomoxetine generally should not be used in children or adolescents with known serious structural cardiac abnormalities, cardiomyopathy, serious heart rhythm abnormalities, or other serious cardiac problems that may place them at increased vulnerability to the noradrenergic effects of atomoxetine.

Adults — Sudden deaths, stroke, and myocardial infarction have been reported in adults taking atomoxetine at usual doses for ADHD. Although the role of atomoxetine in these adult cases is also unknown, adults have a greater likelihood than children of having serious structural cardiac abnormalities, cardiomyopathy, serious heart rhythm abnormalities, coronary artery disease, or other serious cardiac problems. Consideration should be given to not treating adults with clinically significant cardiac abnormalities.

Assessing Cardiovascular Status in Patients being Treated with Atomoxetine

Children, adolescents, or adults who are being considered for treatment with atomoxetine should have a careful history (including assessment for a family history of sudden death or ventricular arrhythmia) and physical exam to assess for the presence of cardiac disease, and should receive further cardiac evaluation if findings suggest such disease (e.g., electrocardiogram and echocardiogram). Patients who develop symptoms such as exertional chest pain, unexplained syncope, or other symptoms suggestive of cardiac disease during atomoxetine treatment should undergo a prompt cardiac evaluation.

5.4 Effects on Blood Pressure and Heart Rate

STRATTERA should be used with caution in patients with hypertension, tachycardia, or cardiovascular or cerebrovascular disease because it can increase blood pressure and heart rate. Pulse and blood pressure should be measured at baseline, following STRATTERA dose increases, and periodically while on therapy.

In pediatric placebo-controlled trials, STRATTERA-treated subjects experienced a mean increase in heart rate of about 6 beats/minute compared with placebo subjects. At the final study visit before drug discontinuation, 2.5% (36/1434) of STRATTERA-treated subjects had heart rate increases of at least 25 beats/minute and a heart rate of at least 110 beats/minute, compared with 0.2% (2/850) of placebo subjects. There were 1.1% (15/1417) pediatric STRATTERA-treated subjects with a heart rate increase of at least 25 beats/minute and a heart rate of at least 110 beats/minute on more than one occasion. Tachycardia was identified as an adverse event for 0.3% (5/1597) of these pediatric subjects compared with 0% (0/934) of placebo subjects. The mean heart rate increase in extensive metabolizer (EM) patients was 5.0 beats/minute, and in poor metabolizer (PM) patients 9.4 beats/minute.

STRATTERA-treated pediatric subjects experienced mean increases of about 1.6 and 2.4 mm Hg in systolic and diastolic blood pressures, respectively compared with placebo. At the final study visit before drug discontinuation, 4.8% (59/1226) of STRATTERA-treated pediatric subjects had high systolic blood pressure measurements compared with 3.5% (26/748) of placebo subjects. High systolic blood pressures were measured on 2 or more occasions in 4.4% (54/1226) of STRATTERA-treated subjects and 1.9% (14/748) of placebo subjects. At the final study visit before drug discontinuation, 4.0% (50/1262) of STRATTERA-treated pediatric subjects had high diastolic blood pressure measurements compared with 1.1% (8/759) of placebo subjects. High diastolic blood pressures were measured on 2 or more occasions in 3.5% (44/1262) of STRATTERA-treated subjects and 0.5% (4/759) of placebo subjects. (High systolic and diastolic blood pressure measurements were defined as those exceeding the 95th percentile, stratified by age, gender, and height percentile - National High Blood Pressure Education Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents.)

In adult placebo-controlled trials, STRATTERA-treated subjects experienced a mean increase in heart rate of 5 beats/minute compared with placebo subjects. Tachycardia was identified as an adverse event for 1.5% (8/540) of these adult atomoxetine subjects compared with 0.5% (2/402) of placebo subjects.

STRATTERA-treated adult subjects experienced mean increases in systolic (about 2.0 mm Hg) and diastolic (about 1.0 mm Hg) blood pressures compared with placebo. At the final study visit before drug discontinuation, 2.2% (11/510) of STRATTERA-treated adult subjects had systolic blood pressure measurements \geq 150 mm Hg compared with 1.0% (4/393) of placebo subjects. At the final study visit before drug discontinuation, 0.4% (2/510) of STRATTERA-treated adult subjects had diastolic blood pressure measurements \geq 100 mm Hg compared with 0.5% (2/393) of placebo subjects. No adult subject had a high systolic or diastolic blood pressure detected on more than one occasion.

Orthostatic hypotension and syncope have been reported in patients taking STRATTERA. In child and adolescent trials, 0.2% (12/5596) of STRATTERA-treated patients experienced orthostatic hypotension and 0.8% (46/5596) experienced syncope. In short-

term child and adolescent controlled trials, 1.8% (6/340) of STRATTERA-treated patients experienced orthostatic hypotension compared with 0.5% (1/207) of placebo-treated patients. Syncope was not reported during short-term child and adolescent placebo-controlled ADHD trials. STRATTERA should be used with caution in any condition that may predispose patients to hypotension, or conditions associated with abrupt heart rate or blood pressure changes.

Peripheral vascular effects — There have been spontaneous postmarketing reports of Raynaud's phenomenon (new onset and exacerbation of preexisting condition).

5.5 Emergence of New Psychotic or Manic Symptoms

Treatment emergent psychotic or manic symptoms, e.g., hallucinations, delusional thinking, or mania in children and adolescents without a prior history of psychotic illness or mania can be caused by atomoxetine at usual doses. If such symptoms occur, consideration should be given to a possible causal role of atomoxetine, and discontinuation of treatment should be considered. In a pooled analysis of multiple short-term, placebo-controlled studies, such symptoms occurred in about 0.2% (4 patients with reactions out of 1939 exposed to atomoxetine for several weeks at usual doses) of atomoxetine-treated patients compared to 0 out of 1056 placebo-treated patients.

5.6 Screening Patients for Bipolar Disorder

In general, particular care should be taken in treating ADHD in patients with comorbid bipolar disorder because of concern for possible induction of a mixed/manic episode in patients at risk for bipolar disorder. Whether any of the symptoms described above represent such a conversion is unknown. However, prior to initiating treatment with STRATTERA, patients with comorbid depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression.

5.7 Aggressive Behavior or Hostility

Patients beginning treatment for ADHD should be monitored for the appearance or worsening of aggressive behavior or hostility. Aggressive behavior or hostility is often observed in children and adolescents with ADHD. In short-term controlled clinical trials, 21/1308 (1.6%) of atomoxetine patients versus 9/806 (1.1%) of placebo-treated patients spontaneously reported treatment emergent hostility-related adverse events. Although this is not conclusive evidence that STRATTERA causes aggressive behavior or hostility, these behaviors were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with STRATTERA compared to placebo (overall risk ratio of 1.33 [95% C.I. 0.67-2.64 - not statistically significant]).

5.8 Allergic Events

Although uncommon, allergic reactions, including angioneurotic edema, urticaria, and rash, have been reported in patients taking STRATTERA.

5.9 Effects on Urine Outflow from the Bladder

In adult ADHD controlled trials, the rates of urinary retention (1.7%, 9/540) and urinary hesitation (5.6%, 30/540) were increased among atomoxetine subjects compared with placebo subjects (0%, 0/402 ; 0.5%, 2/402, respectively). Two adult atomoxetine subjects and no placebo subjects discontinued from controlled clinical trials because of urinary retention. A complaint of urinary retention or urinary hesitancy should be considered potentially related to atomoxetine.

5.10 Priapism

Rare postmarketing cases of priapism, defined as painful and nonpainful penile erection lasting more than 4 hours, have been reported for pediatric and adult patients treated with STRATTERA. The erections resolved in cases in which follow-up information was available, some following discontinuation of STRATTERA. Prompt medical attention is required in the event of suspected priapism.

5.11 Effects on Growth

Data on the long-term effects of STRATTERA on growth come from open-label studies, and weight and height changes are compared to normative population data. In general, the weight and height gain of pediatric patients treated with STRATTERA lags behind that predicted by normative population data for about the first 9-12 months of treatment. Subsequently, weight gain rebounds and at about 3 years of treatment, patients treated with STRATTERA have gained 17.9 kg on average, 0.5 kg more than predicted by their baseline data. After about 12 months, gain in height stabilizes, and at 3 years, patients treated with STRATTERA have gained 19.4 cm on average, 0.4 cm less than predicted by their baseline data (*see* Figure 1 below).

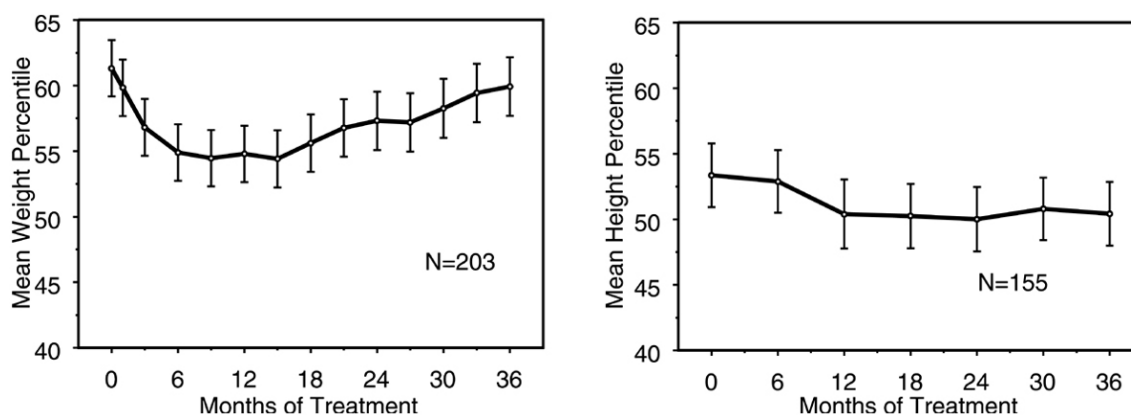


Figure 1: Mean Weight and Height Percentiles Over Time for Patients With Three Years of STRATTERA Treatment

This growth pattern was generally similar regardless of pubertal status at the time of treatment initiation. Patients who were pre-pubertal at the start of treatment (girls ≤ 8 years old, boys ≤ 9 years old) gained an average of 2.1 kg and 1.2 cm less than predicted after three years. Patients who were pubertal (girls > 8 to ≤ 13 years old, boys > 9 to ≤ 14 years old) or late pubertal (girls > 13 years old, boys > 14 years old) had average weight and height gains that were close to or exceeded those predicted after three years of treatment.

Growth followed a similar pattern in both extensive and poor metabolizers (EMs, PMs). PMs treated for at least two years gained an average of 2.4 kg and 1.1 cm less than predicted, while EMs gained an average of 0.2 kg and 0.4 cm less than predicted.

In short-term controlled studies (up to 9 weeks), STRATTERA-treated patients lost an average of 0.4 kg and gained an average of 0.9 cm, compared to a gain of 1.5 kg and 1.1 cm in the placebo-treated patients. In a fixed-dose controlled trial, 1.3%, 7.1%, 19.3%, and 29.1% of patients lost at least 3.5% of their body weight in the placebo, 0.5, 1.2, and 1.8 mg/kg/day dose groups.

Growth should be monitored during treatment with STRATTERA.

5.12 Laboratory Tests

Routine laboratory tests are not required.

CYP2D6 metabolism — Poor metabolizers (PMs) of CYP2D6 have a 10-fold higher AUC and a 5-fold higher peak concentration to a given dose of STRATTERA compared with extensive metabolizers (EMs). Approximately 7% of a Caucasian population are PMs. Laboratory tests are available to identify CYP2D6 PMs. The blood levels in PMs are similar to those attained by taking strong inhibitors of CYP2D6. The higher blood levels in PMs lead to a higher rate of some adverse effects of STRATTERA [see *Adverse Reactions* (6.1)].

5.13 Concomitant Use of Potent CYP2D6 Inhibitors or Use in patients who are known to be CYP2D6 PMs

Atomoxetine is primarily metabolized by the CYP2D6 pathway to 4-hydroxyatomoxetine. Dosage adjustment of STRATTERA may be necessary when coadministered with potent CYP2D6 inhibitors (e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine) or when administered to CYP2D6 PMs. [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Drug Interactions* (7.2)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

STRATTERA was administered to 5382 children or adolescent patients with ADHD and 1007 adults with ADHD in clinical studies. During the ADHD clinical trials, 1625 children and adolescent patients were treated for longer than 1 year and 2529 children and adolescent patients were treated for over 6 months.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Child and Adolescent Clinical Trials

Reasons for discontinuation of treatment due to adverse reactions in child and adolescent clinical trials — In acute child and adolescent placebo-controlled trials, 3.0% (48/1613) of atomoxetine subjects and 1.4% (13/945) placebo subjects discontinued for adverse reactions. For all studies, (including open-label and long-term studies), 6.3% of extensive metabolizer (EM) patients and 11.2% of poor metabolizer (PM) patients discontinued because of an adverse reaction. Among STRATTERA-treated patients, irritability (0.3%, N=5); somnolence (0.3%, N=5); aggression (0.2%, N=4); nausea (0.2%, N=4); vomiting (0.2%, N=4); abdominal pain (0.2%, N=4); constipation (0.1%, N=2); fatigue (0.1%, N=2); feeling abnormal (0.1%, N=2); and headache (0.1%, N=2) were the reasons for discontinuation reported by more than 1 patient.

Seizures — STRATTERA has not been systematically evaluated in pediatric patients with seizure disorder as these patients were excluded from clinical studies during the product's premarket testing. In the clinical development program, seizures were reported in 0.2% (12/5073) of children whose average age was 10 years (range 6 to 16 years). In these clinical trials, the seizure risk among poor metabolizers was 0.3% (1/293) compared to 0.2% (11/4741) for extensive metabolizers.

Commonly observed adverse reactions in acute child and adolescent, placebo-controlled trials — Commonly observed adverse reactions associated with the use of STRATTERA (incidence of 2% or greater) and not observed at an equivalent incidence among

placebo-treated patients (STRATTERA incidence greater than placebo) are listed in Table 1. Results were similar in the BID and the QD trial except as shown in Table 2, which shows both BID and QD results for selected adverse reactions based on statistically significant Breslow-Day tests. The most commonly observed adverse reactions in patients treated with STRATTERA (incidence of 5% or greater and at least twice the incidence in placebo patients, for either BID or QD dosing) were: nausea, vomiting, fatigue, decreased appetite, abdominal pain, and somnolence (*see* Tables 1 and 2).

Table 1: Common Treatment-Emergent Adverse Reactions Associated with the Use of STRATTERA in Acute (up to 18 weeks) Child and Adolescent Trials

Adverse Reaction ^a	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	STRATTERA (N=1597)	Placebo (N=934)
Gastrointestinal Disorders		
Abdominal pain ^b	18	10
Vomiting	11	6
Nausea	10	5
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	8	3
Irritability	6	3
Therapeutic response unexpected	2	1
Investigations		
Weight decreased	3	0
Metabolism and Nutritional Disorders		
Decreased appetite	16	4
Anorexia	3	1
Nervous System Disorders		
Headache	19	15
Somnolence ^c	11	4
Dizziness	5	2
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash	2	1

^a Reactions reported by at least 2% of patients treated with atomoxetine, and greater than placebo. The following reactions did not meet this criterion but were reported by more atomoxetine-treated patients than placebo-treated patients and are possibly related to atomoxetine treatment: blood pressure increased, early morning awakening, flushing, mydriasis, sinus tachycardia, asthenia, palpitations, mood swings, constipation. The following reactions were reported by at least 2% of patients treated with atomoxetine, and equal to or less than placebo: pharyngolaryngeal pain, insomnia (insomnia includes the terms, insomnia, initial insomnia, middle insomnia). The following reaction did not meet this criterion but shows a statistically significant dose relationship: pruritus.

^b Abdominal pain includes the terms: abdominal pain upper, abdominal pain, stomach discomfort, abdominal discomfort, epigastric discomfort.

^c Somnolence includes the terms: sedation, somnolence.

Table 2: Common Treatment-Emergent Adverse Reactions Associated with the Use of STRATTERA in Acute (up to 18 weeks) Child and Adolescent Trials

Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Reaction from BID Trials		Percentage of Patients Reporting Reaction from QD Trials	
	STRATTERA (N=715)	Placebo (N=434)	STRATTERA (N=882)	Placebo (N=500)
Gastrointestinal Disorders				
Abdominal pain ^a	17	13	18	7
Vomiting	11	8	11	4
Nausea	7	6	13	4
Constipation ^b	2	1	1	0
General Disorders				
Fatigue	6	4	9	2
Psychiatric Disorders				
Mood swings ^c	2	0	1	1

^a Abdominal pain includes the terms: abdominal pain upper, abdominal pain, stomach discomfort, abdominal discomfort, epigastric discomfort.

^b Constipation didn't meet the statistical significance on Breslow-Day test but is included in the table because of pharmacologic plausibility.

^c Mood swings didn't meet the statistical significance on Breslow-Day test at 0.05 level but p-value was <0.1 (trend).

The following adverse reactions occurred in at least 2% of PM patients and were either twice as frequent or statistically significantly more frequent in PM patients compared with EM patients: insomnia (15% of PMs, 10% of EMs); weight decreased (7% of PMs, 4% of EMs); constipation (7% of PMs, 4% of EMs); depression¹ (7% of PMs, 4% of EMs); tremor (5% of PMs, 1% of EMs); excoriation (4% of PMs, 2% of EMs); conjunctivitis 3% of PMs, 1% of EMs); syncope (3% of PMs, 1% of EMs); early morning awakening (2% of PMs, 1% of EMs); mydriasis (2% of PMs, 1% of EMs).

¹Depression includes the following terms: depression, major depression, depressive symptoms, depressed mood, dysphoria.

Adult Clinical Trials

Reasons for discontinuation of treatment due to adverse reactions in acute adult placebo-controlled trials — In the acute adult placebo-controlled trials, 11.3% (61/541) atomoxetine subjects and 3.0% (12/405) placebo subjects discontinued for adverse reactions. Among STRATTERA-treated patients, insomnia (0.9%, N=5); nausea (0.9%, N=5); chest pain (0.6%, N=3); fatigue (0.6%, N=3); anxiety (0.4%, N=2); erectile dysfunction (0.4%, N=2); mood swings (0.4%, N=2); nervousness (0.4%, N=2); palpitations (0.4%, N=2); and urinary retention (0.4%, N=2) were the reasons for discontinuation reported by more than 1 patient.

Seizures — STRATTERA has not been systematically evaluated in adult patients with a seizure disorder as these patients were excluded from clinical studies during the product's premarket testing. In the clinical development program, seizures were reported on 0.1% (1/748) of adult patients. In these clinical trials, no poor metabolizers (0/43) reported seizures compared to 0.1% (1/705) for extensive metabolizers.

Commonly observed adverse reactions in acute adult placebo-controlled trials — Commonly observed adverse reactions associated with the use of STRATTERA (incidence of 2% or greater) and not observed at an equivalent incidence among placebo-treated patients (STRATTERA incidence greater than placebo) are listed in Table 3. The most commonly observed adverse reactions in patients treated with STRATTERA (incidence of 5% or greater and at least twice the incidence in placebo patients) were: constipation, dry mouth, nausea, fatigue, decreased appetite, insomnia, erectile dysfunction, urinary hesitation and/or urinary retention and/or dysuria, dysmenorrhea, and hot flush (*see* Table 3).

Table 3: Common Treatment-Emergent Adverse Reactions Associated with the Use of STRATTERA in Acute (up to 25 weeks) Adult Trials

Adverse Reaction ^a	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	STRATTERA (N=540)	Placebo (N=402)
System Organ Class/Adverse Reaction		
Cardiac Disorders		
Palpitations	3	1
Gastrointestinal Disorders		
Dry mouth	21	7
Nausea	21	5
Constipation	9	3
Abdominal pain ^b	7	5
Dyspepsia	4	2
Vomiting	3	2
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	9	4
Chills	3	1
Therapeutic response unexpected	3	1
Feeling jittery	2	0
Investigations		
Weight decreased	2	1
Metabolism and Nutritional Disorders		
Decreased appetite	11	2
Nervous System Disorders		
Dizziness	6	4
Somnolence ^c	4	3
Sinus headache	3	1
Tremor	2	0
Psychiatric Disorders		
Insomnia ^d	15	7

Libido decreased	4	2
Sleep disorder	3	1
Renal and Urinary Disorders		
Urinary hesitation and/or urinary retention	7	1
Dysuria	3	0
Reproductive System and Breast Disorders		
Erectile dysfunction ^e	9	1
Dysmenorrhea ^f	6	2
Ejaculation delayed ^e and/or ejaculation disorder ^e	3	1
Menstruation irregular ^f	2	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Hyperhidrosis	4	1
Rash	2	1
Vascular Disorders		
Hot flush	8	1

^a Reactions reported by at least 2% of patients treated with atomoxetine, and greater than placebo. The following reactions did not meet this criterion but were reported by more atomoxetine-treated patients than placebo-treated patients and are possibly related to atomoxetine treatment: early morning awakening, peripheral coldness, tachycardia, prostatitis, testicular pain, and orgasm abnormal. The following reactions were reported by at least 2% of patients treated with atomoxetine, and equal to or less than placebo: headache, pharyngolaryngeal pain, irritability.

^b Abdominal pain includes the terms: abdominal pain upper, abdominal pain, stomach discomfort, abdominal discomfort, epigastric discomfort.

^c Somnolence includes the terms: sedation, somnolence.

^d Insomnia includes the terms: insomnia, initial insomnia, middle insomnia.

^e Based on total number of males (STRATTERA, N=326; placebo, N=260).

^f Based on total number of females (STRATTERA, N=214; placebo, N=142).

Male and female sexual dysfunction — Atomoxetine appears to impair sexual function in some patients. Changes in sexual desire, sexual performance, and sexual satisfaction are not well assessed in most clinical trials because they need special attention and because patients and physicians may be reluctant to discuss them. Accordingly, estimates of the incidence of untoward sexual experience and performance cited in product labeling are likely to underestimate the actual incidence. Table 3 above displays the incidence of sexual side effects reported by at least 2% of adult patients taking STRATTERA in placebo-controlled trials.

There are no adequate and well-controlled studies examining sexual dysfunction with STRATTERA treatment. While it is difficult to know the precise risk of sexual dysfunction associated with the use of STRATTERA, physicians should routinely inquire about such possible side effects.

6.2 Postmarketing Spontaneous Reports

The following adverse reactions have been identified during post approval use of STRATTERA. Unless otherwise specified, these adverse reactions have occurred in adults and children and adolescents. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiovascular system — QT prolongation, syncope.

General disorders and administration site conditions — Lethargy.

Nervous system disorders — Hypoaesthesia; paraesthesia in children and adolescents.

Psychiatric disorders — Sensory disturbances including hallucinations.

Seizures — Seizures have been reported in the postmarketing period. The postmarketing seizure cases include patients with pre-existing seizure disorders and those with identified risk factors for seizures, as well as patients with neither a history of nor identified risk factors for seizures. The exact relationship between STRATTERA and seizures is difficult to evaluate due to uncertainty about the background risk of seizures in ADHD patients.

Urogenital system — Male pelvic pain; urinary hesitation in children and adolescents; urinary retention in children and adolescents.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Monoamine Oxidase Inhibitors

With other drugs that affect brain monoamine concentrations, there have been reports of serious, sometimes fatal reactions (including hyperthermia, rigidity, myoclonus, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, and mental status changes that include extreme agitation progressing to delirium and coma) when taken in combination with an MAOI. Some cases presented with features resembling neuroleptic malignant syndrome. Such reactions may occur when these drugs are given concurrently or in close proximity [see *Contraindications* (4.2)].

7.2 Effect of CYP2D6 Inhibitors on Atomoxetine

In extensive metabolizers (EMs), inhibitors of CYP2D6 (e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine) increase atomoxetine steady-state plasma concentrations to exposures similar to those observed in poor metabolizers (PMs). In EM individuals treated with paroxetine or fluoxetine, the AUC of atomoxetine is approximately 6- to 8-fold and $C_{ss,max}$ is about 3- to 4-fold greater than atomoxetine alone.

In vitro studies suggest that coadministration of cytochrome P450 inhibitors to PMs will not increase the plasma concentrations of atomoxetine.

7.3 Pressor Agents

Because of possible effects on blood pressure, STRATTERA should be used cautiously with pressor agents (e.g., dopamine, dobutamine).

7.4 Albuterol

STRATTERA should be administered with caution to patients being treated with systemically-administered (oral or intravenous) albuterol (or other β_2 agonists) because the action of albuterol on the cardiovascular system can be potentiated resulting in increases in heart rate and blood pressure. Albuterol (600 mcg iv over 2 hours) induced increases in heart rate and blood pressure. These effects were potentiated by atomoxetine (60 mg BID for 5 days) and were most marked after the initial coadministration of albuterol and atomoxetine. However, these effects on heart rate and blood pressure were not seen in another study after the coadministration with inhaled dose of albuterol (200-800 mcg) and atomoxetine (80 mg QD for 5 days) in 21 healthy Asian subjects who were excluded for poor metabolizer status.

7.5 Effect of Atomoxetine on P450 Enzymes

Atomoxetine did not cause clinically important inhibition or induction of cytochrome P450 enzymes, including CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, and CYP2C9.

CYP3A Substrate (e.g., Midazolam) — Coadministration of STRATTERA (60 mg BID for 12 days) with midazolam, a model compound for CYP3A4 metabolized drugs (single dose of 5 mg), resulted in 15% increase in AUC of midazolam. No dose adjustment is recommended for drugs metabolized by CYP3A.

CYP2D6 Substrate (e.g., Desipramine) — Coadministration of STRATTERA (40 or 60 mg BID for 13 days) with desipramine, a model compound for CYP2D6 metabolized drugs (single dose of 50 mg), did not alter the pharmacokinetics of desipramine. No dose adjustment is recommended for drugs metabolized by CYP2D6.

7.6 Alcohol

Consumption of ethanol with STRATTERA did not change the intoxicating effects of ethanol.

7.7 Methylphenidate

Coadministration of methylphenidate with STRATTERA did not increase cardiovascular effects beyond those seen with methylphenidate alone.

7.8 Drugs Highly Bound to Plasma Protein

In vitro drug-displacement studies were conducted with atomoxetine and other highly-bound drugs at therapeutic concentrations. Atomoxetine did not affect the binding of warfarin, acetylsalicylic acid, phenytoin, or diazepam to human albumin. Similarly, these compounds did not affect the binding of atomoxetine to human albumin.

7.9 Drugs that Affect Gastric pH

Drugs that elevate gastric pH (magnesium hydroxide/aluminum hydroxide, omeprazole) had no effect on STRATTERA bioavailability.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C — Pregnant rabbits were treated with up to 100 mg/kg/day of atomoxetine by gavage throughout the period of organogenesis. At this dose, in 1 of 3 studies, a decrease in live fetuses and an increase in early resorptions was observed. Slight increases in the incidences of atypical origin of carotid artery and absent subclavian artery were observed. These findings were observed at doses that caused slight maternal toxicity. The no-effect dose for these findings was 30 mg/kg/day. The 100 mg/kg dose is approximately 23 times the maximum human dose on a mg/m^2 basis; plasma levels (AUC) of atomoxetine at this dose in rabbits are estimated to be 3.3 times (extensive metabolizers) or 0.4 times (poor metabolizers) those in humans receiving the maximum human dose.

Rats were treated with up to approximately 50 mg/kg/day of atomoxetine (approximately 6 times the maximum human dose on a mg/m^2 basis) in the diet from 2 weeks (females) or 10 weeks (males) prior to mating through the periods of organogenesis and lactation. In 1 of 2 studies, decreases in pup weight and pup survival were observed. The decreased pup survival was also seen at 25 mg/kg (but not at 13 mg/kg). In a study in which rats were treated with atomoxetine in the diet from 2 weeks (females) or 10 weeks (males) prior to mating throughout the period of organogenesis, a decrease in fetal weight (female only) and an increase in the incidence of incomplete ossification of the vertebral arch in fetuses were observed at 40 mg/kg/day (approximately 5 times the maximum human dose on a mg/m^2 basis) but not at 20 mg/kg/day.

No adverse fetal effects were seen when pregnant rats were treated with up to 150 mg/kg/day (approximately 17 times the maximum human dose on a mg/m^2 basis) by gavage throughout the period of organogenesis.

No adequate and well-controlled studies have been conducted in pregnant women. STRATTERA should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.2 Labor and Delivery

Parturition in rats was not affected by atomoxetine. The effect of STRATTERA on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

Atomoxetine and/or its metabolites were excreted in the milk of rats. It is not known if atomoxetine is excreted in human milk. Caution should be exercised if STRATTERA is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Anyone considering the use of STRATTERA in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*].

The pharmacokinetics of atomoxetine in children and adolescents are similar to those in adults. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of STRATTERA in pediatric patients less than 6 years of age have not been evaluated.

A study was conducted in young rats to evaluate the effects of atomoxetine on growth and neurobehavioral and sexual development. Rats were treated with 1, 10, or 50 mg/kg/day (approximately 0.2, 2, and 8 times, respectively, the maximum human dose on a mg/m² basis) of atomoxetine given by gavage from the early postnatal period (Day 10 of age) through adulthood. Slight delays in onset of vaginal patency (all doses) and preputial separation (10 and 50 mg/kg), slight decreases in epididymal weight and sperm number (10 and 50 mg/kg), and a slight decrease in corpora lutea (50 mg/kg) were seen, but there were no effects on fertility or reproductive performance. A slight delay in onset of incisor eruption was seen at 50 mg/kg. A slight increase in motor activity was seen on Day 15 (males at 10 and 50 mg/kg and females at 50 mg/kg) and on Day 30 (females at 50 mg/kg) but not on Day 60 of age. There were no effects on learning and memory tests. The significance of these findings to humans is unknown.

8.5 Geriatric Use

The safety, efficacy and pharmacokinetics of STRATTERA in geriatric patients have not been evaluated.

8.6 Hepatic Insufficiency

Atomoxetine exposure (AUC) is increased, compared with normal subjects, in EM subjects with moderate (Child-Pugh Class B) (2-fold increase) and severe (Child-Pugh Class C) (4-fold increase) hepatic insufficiency. Dosage adjustment is recommended for patients with moderate or severe hepatic insufficiency [see *Dosage and Administration (2.3)*].

8.7 Renal Insufficiency

EM subjects with end stage renal disease had higher systemic exposure to atomoxetine than healthy subjects (about a 65% increase), but there was no difference when exposure was corrected for mg/kg dose. STRATTERA can therefore be administered to ADHD patients with end stage renal disease or lesser degrees of renal insufficiency using the normal dosing regimen.

8.8 Gender

Gender did not influence atomoxetine disposition.

8.9 Ethnic Origin

Ethnic origin did not influence atomoxetine disposition (except that PMs are more common in Caucasians).

8.10 Patients with Concomitant Illness

Tics in patients with ADHD and comorbid Tourette's Disorder — Atomoxetine administered in a flexible dose range of 0.5 to 1.5 mg/kg/day (mean dose of 1.3 mg/kg/day) and placebo were compared in 148 randomized pediatric (age 7-17 years) subjects with a DSM-IV diagnosis of ADHD and comorbid tic disorder in an 18 week, double-blind, placebo-controlled study in which the majority (80%) enrolled in this trial with Tourette's Disorder (Tourette's Disorder: 116 subjects; chronic motor tic disorder: 29 subjects). A non-inferiority analysis revealed that STRATTERA did not worsen tics in these patients as determined by the Yale Global Tic Severity Scale Total Score (YGTSS). Out of 148 patients who entered the acute treatment phase, 103 (69.6%) patients discontinued the study. The primary reason for discontinuation in both the atomoxetine (38 of 76 patients, 50.0%) and placebo (45 of 72 patients, 62.5%) treatment groups was identified as lack of efficacy with most of the patients discontinuing at Week 12. This was the first visit where patients with a CGI-S \geq 4 could also meet the criteria for "clinical non-responder" (CGI-S remained the same or increased from study baseline) and be eligible to enter an open-label extension study with atomoxetine.

Anxiety in patients with ADHD and comorbid Anxiety Disorders – In two post-marketing, double-blind, placebo-controlled trials, it has been demonstrated that treating patients with ADHD and comorbid anxiety disorders with STRATTERA does not worsen their anxiety.

In a 12-week double-blind, placebo-controlled trial, 176 patients, aged 8-17, who met DSM-IV criteria for ADHD and at least one of the anxiety disorders of separation anxiety disorder, generalized anxiety disorder or social phobia were randomized. Following a 2-week double-blind placebo lead-in, STRATTERA was initiated at 0.8 mg/kg/day with increase to a target dose of 1.2 mg/kg/day (median dose 1.30 mg/kg/day +/- 0.29 mg/kg/day). STRATTERA did not worsen anxiety in these patients as determined by the Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS). Of the 158 patients who completed the double-blind placebo lead-in, 26 (16%) patients discontinued the study.

In a separate 16-week, double-blind, placebo-controlled trial, 442 patients aged 18-65, who met DSM-IV criteria for adult ADHD and social anxiety disorder (23% of whom also had Generalized Anxiety Disorder) were randomized. Following a 2-week double-blind placebo lead-in, STRATTERA was initiated at 40 mg/day to a maximum dose of 100 mg/day (mean daily dose 83

mg/day +/- 19.5 mg/day). STRATTERA did not worsen anxiety in these patients as determined by the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS). Of the 436 patients who completed the double-blind placebo lead-in, 172 (39.4%) patients discontinued the study.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

STRATTERA is not a controlled substance.

9.2 Abuse

In a randomized, double-blind, placebo-controlled, abuse-potential study in adults comparing effects of STRATTERA and placebo, STRATTERA was not associated with a pattern of response that suggested stimulant or euphoriant properties.

9.3 Dependence

Clinical study data in over 2000 children, adolescents, and adults with ADHD and over 1200 adults with depression showed only isolated incidents of drug diversion or inappropriate self-administration associated with STRATTERA. There was no evidence of symptom rebound or adverse reactions suggesting a drug-discontinuation or withdrawal syndrome.

Animal Experience — Drug discrimination studies in rats and monkeys showed inconsistent stimulus generalization between atomoxetine and cocaine.

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

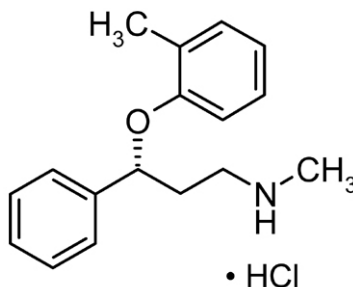
No fatal overdoses occurred in clinical trials. There is limited clinical trial experience with STRATTERA overdose. During postmarketing, there have been fatalities reported involving a mixed ingestion overdose of STRATTERA and at least one other drug. There have been no reports of death involving overdose of STRATTERA alone, including intentional overdoses at amounts up to 1400 mg. In some cases of overdose involving STRATTERA, seizures have been reported. The most commonly reported symptoms accompanying acute and chronic overdoses of STRATTERA were somnolence, agitation, hyperactivity, abnormal behavior, and gastrointestinal symptoms. Signs and symptoms consistent with mild to moderate sympathetic nervous system activation (e.g., mydriasis, tachycardia, dry mouth) have also been observed. Less commonly, there have been reports of QT prolongation and mental changes, including disorientation and hallucinations.

10.2 Management of Overdose

An airway should be established. Monitoring of cardiac and vital signs is recommended, along with appropriate symptomatic and supportive measures. Gastric lavage may be indicated if performed soon after ingestion. Activated charcoal may be useful in limiting absorption. Because atomoxetine is highly protein-bound, dialysis is not likely to be useful in the treatment of overdose.

11 DESCRIPTION

STRATTERA[®] (atomoxetine HCl) is a selective norepinephrine reuptake inhibitor. Atomoxetine HCl is the *R*(-) isomer as determined by x-ray diffraction. The chemical designation is (-)-*N*-Methyl-3-phenyl-3-(*o*-tolylloxy)-propylamine hydrochloride. The molecular formula is C₁₇H₂₁NO•HCl, which corresponds to a molecular weight of 291.82. The chemical structure is:



Atomoxetine HCl is a white to practically white solid, which has a solubility of 27.8 mg/mL in water.

STRATTERA capsules are intended for oral administration only.

Each capsule contains atomoxetine HCl equivalent to 10, 18, 25, 40, 60, 80, or 100 mg of atomoxetine. The capsules also contain pregelatinized starch and dimethicone. The capsule shells contain gelatin, sodium lauryl sulfate, and other inactive ingredients. The capsule shells also contain one or more of the following:

FD&C Blue No. 2, synthetic yellow iron oxide, titanium dioxide, red iron oxide. The capsules are imprinted with edible black ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which atomoxetine produces its therapeutic effects in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is unknown, but is thought to be related to selective inhibition of the pre-synaptic norepinephrine transporter, as determined in ex vivo uptake and neurotransmitter depletion studies.

12.2 Pharmacodynamics

An exposure-response analysis encompassing doses of atomoxetine (0.5, 1.2 or 1.8 mg/kg/day) or placebo demonstrated atomoxetine exposure correlates with efficacy as measured by the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version: Investigator administered and scored. The exposure-efficacy relationship was similar to that observed between dose and efficacy with median exposures at the two highest doses resulting in near maximal changes from baseline [see *Clinical Studies (14.2)*].

12.3 Pharmacokinetics

Atomoxetine is well-absorbed after oral administration and is minimally affected by food. It is eliminated primarily by oxidative metabolism through the cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzymatic pathway and subsequent glucuronidation. Atomoxetine has a half-life of about 5 hours. A fraction of the population (about 7% of Caucasians and 2% of African Americans) are poor metabolizers (PMs) of CYP2D6 metabolized drugs. These individuals have reduced activity in this pathway resulting in 10-fold higher AUCs, 5-fold higher peak plasma concentrations, and slower elimination (plasma half-life of about 24 hours) of atomoxetine compared with people with normal activity [extensive metabolizers (EMs)]. Drugs that inhibit CYP2D6, such as fluoxetine, paroxetine, and quinidine, cause similar increases in exposure.

The pharmacokinetics of atomoxetine have been evaluated in more than 400 children and adolescents in selected clinical trials, primarily using population pharmacokinetic studies. Single-dose and steady-state individual pharmacokinetic data were also obtained in children, adolescents, and adults. When doses were normalized to a mg/kg basis, similar half-life, C_{max} , and AUC values were observed in children, adolescents, and adults. Clearance and volume of distribution after adjustment for body weight were also similar.

Absorption and distribution — Atomoxetine is rapidly absorbed after oral administration, with absolute bioavailability of about 63% in EMs and 94% in PMs. Maximal plasma concentrations (C_{max}) are reached approximately 1 to 2 hours after dosing.

STRATTERA can be administered with or without food. Administration of STRATTERA with a standard high-fat meal in adults did not affect the extent of oral absorption of atomoxetine (AUC), but did decrease the rate of absorption, resulting in a 37% lower C_{max} , and delayed T_{max} by 3 hours. In clinical trials with children and adolescents, administration of STRATTERA with food resulted in a 9% lower C_{max} .

The steady-state volume of distribution after intravenous administration is 0.85 L/kg indicating that atomoxetine distributes primarily into total body water. Volume of distribution is similar across the patient weight range after normalizing for body weight.

At therapeutic concentrations, 98% of atomoxetine in plasma is bound to protein, primarily albumin.

Metabolism and elimination — Atomoxetine is metabolized primarily through the CYP2D6 enzymatic pathway. People with reduced activity in this pathway (PMs) have higher plasma concentrations of atomoxetine compared with people with normal activity (EMs). For PMs, AUC of atomoxetine is approximately 10-fold and $C_{ss,max}$ is about 5-fold greater than EMs. Laboratory tests are available to identify CYP2D6 PMs. Coadministration of STRATTERA with potent inhibitors of CYP2D6, such as fluoxetine, paroxetine, or quinidine, results in a substantial increase in atomoxetine plasma exposure, and dosing adjustment may be necessary [see *Warnings and Precautions (5.13)*]. Atomoxetine did not inhibit or induce the CYP2D6 pathway.

The major oxidative metabolite formed, regardless of CYP2D6 status, is 4-hydroxyatomoxetine, which is glucuronidated. 4-Hydroxyatomoxetine is equipotent to atomoxetine as an inhibitor of the norepinephrine transporter but circulates in plasma at much lower concentrations (1% of atomoxetine concentration in EMs and 0.1% of atomoxetine concentration in PMs). 4-Hydroxyatomoxetine is primarily formed by CYP2D6, but in PMs, 4-hydroxyatomoxetine is formed at a slower rate by several other cytochrome P450 enzymes. N-Desmethyatomoxetine is formed by CYP2C19 and other cytochrome P450 enzymes, but has substantially less pharmacological activity compared with atomoxetine and circulates in plasma at lower concentrations (5% of atomoxetine concentration in EMs and 45% of atomoxetine concentration in PMs).

Mean apparent plasma clearance of atomoxetine after oral administration in adult EMs is 0.35 L/hr/kg and the mean half-life is 5.2 hours. Following oral administration of atomoxetine to PMs, mean apparent plasma clearance is 0.03 L/hr/kg and mean half-life is 21.6 hours. For PMs, AUC of atomoxetine is approximately 10-fold and $C_{ss,max}$ is about 5-fold greater than EMs. The elimination half-life of 4-hydroxyatomoxetine is similar to that of N-desmethyatomoxetine (6 to 8 hours) in EM subjects, while the half-life of N-desmethyatomoxetine is much longer in PM subjects (34 to 40 hours).

Atomoxetine is excreted primarily as 4-hydroxyatomoxetine-*O*-glucuronide, mainly in the urine (greater than 80% of the dose) and to a lesser extent in the feces (less than 17% of the dose). Only a small fraction of the STRATTERA dose is excreted as unchanged atomoxetine (less than 3% of the dose), indicating extensive biotransformation.

[See *Use In Specific Populations (8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9)*].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis — Atomoxetine HCl was not carcinogenic in rats and mice when given in the diet for 2 years at time-weighted average doses up to 47 and 458 mg/kg/day, respectively. The highest dose used in rats is approximately 8 and 5 times the maximum human dose in children and adults, respectively, on a mg/m² basis. Plasma levels (AUC) of atomoxetine at this dose in rats are estimated to be 1.8 times (extensive metabolizers) or 0.2 times (poor metabolizers) those in humans receiving the maximum human dose. The highest dose used in mice is approximately 39 and 26 times the maximum human dose in children and adults, respectively, on a mg/m² basis.

Mutagenesis — Atomoxetine HCl was negative in a battery of genotoxicity studies that included a reverse point mutation assay (Ames Test), an in vitro mouse lymphoma assay, a chromosomal aberration test in Chinese hamster ovary cells, an unscheduled DNA synthesis test in rat hepatocytes, and an in vivo micronucleus test in mice. However, there was a slight increase in the percentage of Chinese hamster ovary cells with diplochromosomes, suggesting endoreduplication (numerical aberration).

The metabolite N-desmethylatomoxetine HCl was negative in the Ames Test, mouse lymphoma assay, and unscheduled DNA synthesis test.

Impairment of fertility — Atomoxetine HCl did not impair fertility in rats when given in the diet at doses of up to 57 mg/kg/day, which is approximately 6 times the maximum human dose on a mg/m² basis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 ADHD studies in Children and Adolescents

Acute Studies — The effectiveness of STRATTERA in the treatment of ADHD was established in 4 randomized, double-blind, placebo-controlled studies of pediatric patients (ages 6 to 18). Approximately one-third of the patients met DSM-IV criteria for inattentive subtype and two-thirds met criteria for both inattentive and hyperactive/impulsive subtypes.

Signs and symptoms of ADHD were evaluated by a comparison of mean change from baseline to endpoint for STRATTERA- and placebo-treated patients using an intent-to-treat analysis of the primary outcome measure, the investigator administered and scored ADHD Rating Scale-IV-Parent Version (ADHDRS) total score including hyperactive/impulsive and inattentive subscales. Each item on the ADHDRS maps directly to one symptom criterion for ADHD in the DSM-IV.

In Study 1, an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response, acute treatment study of children and adolescents aged 8 to 18 (N=297), patients received either a fixed dose of STRATTERA (0.5, 1.2, or 1.8 mg/kg/day) or placebo. STRATTERA was administered as a divided dose in the early morning and late afternoon/early evening. At the 2 higher doses, improvements in ADHD symptoms were statistically significantly superior in STRATTERA-treated patients compared with placebo-treated patients as measured on the ADHDRS scale. The 1.8 mg/kg/day STRATTERA dose did not provide any additional benefit over that observed with the 1.2 mg/kg/day dose. The 0.5 mg/kg/day STRATTERA dose was not superior to placebo.

In Study 2, a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, acute treatment study of children and adolescents aged 6 to 16 (N=171), patients received either STRATTERA or placebo. STRATTERA was administered as a single dose in the early morning and titrated on a weight-adjusted basis according to clinical response, up to a maximum dose of 1.5 mg/kg/day. The mean final dose of STRATTERA was approximately 1.3 mg/kg/day. ADHD symptoms were statistically significantly improved on STRATTERA compared with placebo, as measured on the ADHDRS scale. This study shows that STRATTERA is effective when administered once daily in the morning.

In 2 identical, 9-week, acute, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of children aged 7 to 13 (Study 3, N=147; Study 4, N=144), STRATTERA and methylphenidate were compared with placebo. STRATTERA was administered as a divided dose in the early morning and late afternoon (after school) and titrated on a weight-adjusted basis according to clinical response. The maximum recommended STRATTERA dose was 2.0 mg/kg/day. The mean final dose of STRATTERA for both studies was approximately 1.6 mg/kg/day. In both studies, ADHD symptoms statistically significantly improved more on STRATTERA than on placebo, as measured on the ADHDRS scale.

Examination of population subsets based on gender and age (<12 and 12 to 17) did not reveal any differential responsiveness on the basis of these subgroupings. There was not sufficient exposure of ethnic groups other than Caucasian to allow exploration of differences in these subgroups.

Maintenance Study — The effectiveness of STRATTERA in the maintenance treatment of ADHD was established in an outpatient study of children and adolescents (ages 6-15 years). Patients meeting DSM-IV criteria for ADHD who showed continuous response for about 4 weeks during an initial 10 week open-label treatment phase with STRATTERA (1.2 to 1.8 mg/kg/day) were randomized to continuation of their current dose of STRATTERA (N=292) or to placebo (N=124) under double-blind treatment for observation of relapse. Response during the open-label phase was defined as CGI-ADHD-S score ≤2 and a reduction of at least 25% from baseline in ADHDRS-IV-Parent:Inv total score. Patients who were assigned to STRATTERA and showed continuous response for approximately 8 months during the first double-blind treatment phase were again randomized to continuation of their current dose of STRATTERA (N=81) or to placebo (N=82) under double-blind treatment for observation of relapse. Relapse during the double-blind phase was defined as CGI-ADHD-S score increases of at least 2 from the end of open-label phase and ADHDRS-IV-Parent:Inv total score returns to ≥90% of study entry score for 2 consecutive visits. In both double-blind phases, patients receiving continued STRATTERA treatment experienced significantly longer times to relapse than those receiving placebo.

14.2 ADHD studies in Adults

The effectiveness of STRATTERA in the treatment of ADHD was established in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies of adult patients, age 18 and older, who met DSM-IV criteria for ADHD.

Signs and symptoms of ADHD were evaluated using the investigator-administered Conners Adult ADHD Rating Scale Screening Version (CAARS), a 30-item scale. The primary effectiveness measure was the 18-item Total ADHD Symptom score (the sum of the inattentive and hyperactivity/impulsivity subscales from the CAARS) evaluated by a comparison of mean change from baseline to endpoint using an intent-to-treat analysis.

In 2 identical, 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled acute treatment studies (Study 5, N=280; Study 6, N=256), patients received either STRATTERA or placebo. STRATTERA was administered as a divided dose in the early morning and late afternoon/early evening and titrated according to clinical response in a range of 60 to 120 mg/day. The mean final dose of

STRATTERA for both studies was approximately 95 mg/day. In both studies, ADHD symptoms were statistically significantly improved on STRATTERA, as measured on the ADHD Symptom score from the CAARS scale.

Examination of population subsets based on gender and age (<42 and ≥42) did not reveal any differential responsiveness on the basis of these subgroupings. There was not sufficient exposure of ethnic groups other than Caucasian to allow exploration of differences in these subgroups.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

STRATTERA [®] Capsules	10 mg*	18 mg*	25 mg*	40 mg*	60 mg*	80 mg*	100 mg*
Color	Opaque White, Opaque White	Gold, Opaque White	Opaque Blue, Opaque White	Opaque Blue, Opaque Blue	Opaque Blue, Gold	Opaque Brown, Opaque White	Opaque Brown, Opaque Brown
Identification	LILLY 3227	LILLY 3238	LILLY 3228	LILLY 3229	LILLY 3239	LILLY 3250	LILLY 3251
	10 mg	18 mg	25 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
NDC Codes:							
Bottles of 30	0002-3227-30	0002-3238-30	0002-3228-30	0002-3229-30	0002-3239-30	0002-3250-30	0002-3251-30

* Atomoxetine base equivalent.

16.2 Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Medication Guide.

17.1 General Information

Physicians should instruct their patients to read the Medication Guide before starting therapy with STRATTERA and to reread it each time the prescription is renewed.

Prescribers or other health professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with STRATTERA and should counsel them in its appropriate use. The prescriber or health professional should instruct patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and should assist them in understanding its contents. Patients should be given the opportunity to discuss the contents of the Medication Guide and to obtain answers to any questions they may have.

Patients should be advised of the following issues and asked to alert their prescriber if these occur while taking STRATTERA.

17.2 Suicide Risk

Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, mania, other unusual changes in behavior, depression, and suicidal ideation, especially early during STRATTERA treatment and when the dose is adjusted. Families and caregivers of patients should be advised to observe for the emergence of such symptoms on a day-to-day basis, since changes may be abrupt. Such symptoms should be reported to the patient's prescriber or health professional, especially if they are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Symptoms such as these may be associated with an increased risk for suicidal thinking and behavior and indicate a need for very close monitoring and possibly changes in the medication.

17.3 Severe Liver Injury

Patients initiating STRATTERA should be cautioned that severe liver injury may develop rarely. Patients should be instructed to contact their physician immediately should they develop pruritus, dark urine, jaundice, right upper quadrant tenderness, or unexplained "flu-like" symptoms.

17.4 Aggression or Hostility

Patients should be instructed to call their doctor as soon as possible should they notice an increase in aggression or hostility.

17.5 Priapism

Rare postmarketing cases of priapism, defined as painful and nonpainful penile erection lasting more than 4 hours, have been reported for pediatric and adult patients treated with STRATTERA. The parents or guardians of pediatric patients taking STRATTERA and adult patients taking STRATTERA should be instructed that priapism requires prompt medical attention.

17.6 Ocular Irritant

STRATTERA is an ocular irritant. STRATTERA capsules are not intended to be opened. In the event of capsule content coming in contact with the eye, the affected eye should be flushed immediately with water, and medical advice obtained. Hands and any potentially contaminated surfaces should be washed as soon as possible.

17.7 Drug-Drug Interaction

Patients should be instructed to consult a physician if they are taking or plan to take any prescription or over-the-counter medicines, dietary supplements, or herbal remedies.

17.8 Pregnancy

Patients should be instructed to consult a physician if they are nursing, pregnant, or thinking of becoming pregnant while taking STRATTERA.

17.9 Food

Patients may take STRATTERA with or without food.

17.10 Missed Dose

If patients miss a dose, they should be instructed to take it as soon as possible, but should not take more than the prescribed total daily amount of STRATTERA in any 24-hour period.

17.11 Interference with Psychomotor Performance

Patients should be instructed to use caution when driving a car or operating hazardous machinery until they are reasonably certain that their performance is not affected by atomoxetine.

Literature revised September 24, 2008

Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285, USA

www.strattera.com

Copyright © 2002, 2008, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

PV 6263 AMP

PRINTED IN USA

EU 製品特性概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

STRATTERA 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg or 100 mg hard capsules.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

The active substance is atomoxetine hydrochloride. Each STRATTERA 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 or 100 mg capsule contains atomoxetine hydrochloride equivalent to 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg or 100 mg of atomoxetine. For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, hard

STRATTERA 5 mg capsules are gold, imprinted with “Lilly 3226” on the cap and “5 mg” on the body in black ink.

STRATTERA 10 mg capsules are opaque white, imprinted with “Lilly 3227” on the cap and “10 mg” on the body in black ink.

STRATTERA 18 mg capsules are gold (cap) and opaque white (body), imprinted with “Lilly 3238” on the cap and “18 mg” on the body in black ink.

STRATTERA 25 mg capsules are opaque blue (cap) and opaque white (body), imprinted with “Lilly 3228” on the cap and “25 mg” on the body in black ink.

STRATTERA 40 mg capsules are opaque blue, imprinted with “Lilly 3229” on the cap and “40 mg” on the body in black ink.

STRATTERA 60 mg capsules are opaque blue (cap) and gold (body), imprinted with “Lilly 3239” on the cap and “60 mg” on the body in black ink.

STRATTERA 80 mg capsules are opaque brown (cap) and opaque white (body), imprinted with “Lilly 3250” and “80 mg” in black ink.

STRATTERA 100 mg capsules are opaque brown, imprinted with “Lilly 3251” and “100 mg” in black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Strattera is indicated for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children of 6 years and older and in adolescents as part of a comprehensive treatment programme. Treatment must be initiated by a specialist in the treatment of ADHD. Diagnosis should be made according to DSM-IV criteria or the guidelines in ICD-10.

Additional information for the safe use of this product:

A comprehensive treatment programme typically includes psychological, educational and social measures and is aimed at stabilising children with a behavioural syndrome characterised by symptoms which may include chronic history of short attention span, distractibility, emotional lability, impulsivity, moderate to severe hyperactivity, minor neurological signs and abnormal EEG. Learning may or may not be impaired.

Pharmacological treatment is not indicated in all children with this syndrome and the decision to use the drug must be based on a very thorough assessment of the severity of the child's symptoms in relation to the child's age and the persistence of symptoms.

4.2 Posology and method of administration

For oral use. Strattera can be administered as a single daily dose in the morning, with or without food. Patients who do not achieve a satisfactory clinical response (tolerability or efficacy) when taking Strattera as a single daily dose might benefit from taking it as twice daily evenly divided doses in the morning and late afternoon or early evening.

Dosing of children/adolescents up to 70 kg Body Weight:

Strattera should be initiated at a total daily dose of approximately 0.5mg/kg. The initial dose should be maintained for a minimum of 7 days prior to upward dose titration according to clinical response and tolerability. The recommended maintenance dose is approximately 1.2mg/kg/day (depending on the patient's weight and available dosage strengths of atomoxetine). No additional benefit has been demonstrated for doses higher than 1.2mg/kg/day. The safety of single doses over 1.8mg/kg/day and total daily doses above 1.8 mg/kg have not been systematically evaluated. In some cases it might be appropriate to continue treatment into adulthood.

Dosing of children/adolescents over 70 kg Body Weight:

Strattera should be initiated at a total daily dose of 40 mg. The initial dose should be maintained for a minimum of 7 days prior to upward dose titration according to clinical response and tolerability. The recommended maintenance dose is 80mg. No additional benefit has been demonstrated for doses higher than 80 mg (see 5.1). The maximum recommended total daily dose is 100 mg. The safety of single doses over 120mg and total daily doses above 150mg have not been systematically evaluated. In some cases it might be appropriate to continue treatment into adulthood

Additional information for the safe use of this product:

Atomoxetine should be used in accordance with national clinical guidance on treatment of ADHD where available

In the study program no distinct withdrawal symptoms have been described. In cases of significant adverse effects, atomoxetine may be stopped abruptly; otherwise the drug may be tapered off over a suitable time period.

Where patients are continuing treatment with atomoxetine beyond 1 year, re-evaluation of the need for therapy by a specialist in the treatment of ADHD is recommended.

In adolescents whose symptoms persist into adulthood and who have shown clear benefit from treatment, it may be appropriate to continue treatment into adulthood. However, start of treatment with Strattera in adults is not appropriate.

Special Populations

Hepatic Insufficiency: For patients with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh Class B), initial and target doses should be reduced to 50% of the usual dose. For patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh Class C), initial dose and target doses should be reduced to 25% of usual dose. (see section 5.2)

Renal Insufficiency: subjects with end stage renal disease had higher systemic exposure to atomoxetine than healthy subjects (about a 65% increase), but there was no difference when

exposure was corrected for mg/kg dose. Strattera can therefore be administered to ADHD patients with end stage renal disease or lesser degrees of renal insufficiency using the usual dosing regimen. Atomoxetine may exacerbate hypertension in patients with end stage renal disease. (see section 5.2)

Approximately 7% of Caucasians have a genotype corresponding to a non-functional CYP2D6 enzyme (called CYP2D6 poor metabolisers). Patients with this genotype have a several fold higher exposure to atomoxetine when compared to patients with a functional enzyme. Poor metabolisers are therefore at higher risk of adverse events (see sections 4.8 and 5.2). For patients with a known poor metaboliser genotype, a lower starting dose and slower up titration of the dose may be considered.

The safety and efficacy of Strattera in children under 6 years of age have not been established. Therefore Strattera should not be used in children under 6 years of age.

Elderly patients: not applicable.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to atomoxetine or to any of the excipients.

Atomoxetine should not be used in combination with monoamine oxidase inhibitors (MAOI). Atomoxetine should not be used within a minimum of 2 weeks after discontinuing therapy with MAOI. Treatment with MAOI should not be initiated within 2 weeks after discontinuing atomoxetine.

Atomoxetine should not be used in patients with narrow angle glaucoma, as in clinical trials the use of atomoxetine was associated with an increased incidence of mydriasis.

4.4 Special warnings and precautions for use

Possible Allergic Events: Although uncommon, allergic reactions, including rash, angioneurotic oedema, and urticaria, have been reported in patients taking atomoxetine.

Many patients taking atomoxetine experience a modest increase in pulse (mean <10 bpm) and/or increase in blood pressure (mean <5 mm Hg) (see 4.8). For most patients, these changes are not clinically important. Atomoxetine should be used with caution in patients with hypertension, tachycardia, or cardiovascular or cerebrovascular disease. Pulse and blood pressure should be measured periodically while on therapy. Orthostatic hypotension has also been reported. Use with caution in any condition that may predispose patients to hypotension.

Atomoxetine should be used with caution in patients with congenital or acquired long QT or a family history of QT prolongation (see section 4.5 Interactions and 4.8 Undesirable Effects).

Strattera should be discontinued in patients with jaundice or laboratory evidence of liver injury, and should not be restarted. Very rarely, liver toxicity, manifested by elevated hepatic enzymes and bilirubin with jaundice, has been reported.

Growth and development should be monitored during treatment with atomoxetine. Patients requiring long-term therapy should be monitored and consideration should be given to dose reduction or interrupting therapy in patients who are not growing or gaining weight satisfactorily.

Clinical data do not suggest a deleterious effect of atomoxetine on cognition or sexual maturation, however the amount of available long-term data is limited. Therefore, patients requiring long-term therapy should be carefully monitored.

Suicide related behaviour (suicide attempts and suicidal ideation) has been reported in patients treated with atomoxetine. In double blind clinical trials, suicide related behaviours occurred at a frequency of 0.44% in atomoxetine treated patients (6 out of 1357 patients treated, one case of suicide attempt and five of suicidal ideation). There were no events in the placebo group (n=851). The age range of children experiencing these events was 7 to 12 years. It should be noted that the number of adolescent patients included in the clinical trials was low.

Hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) and emotional lability were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with Strattera compared to those treated with placebo.

Patients who are being treated for ADHD should be carefully monitored for the appearance or worsening of suicide related behaviour, hostility and emotional lability. As with other psychotropic medication, the possibility of rare, serious psychiatric adverse effects cannot be excluded.

Seizures are a potential risk with atomoxetine. Atomoxetine should be introduced with caution in patients with a history of seizure. Discontinuation of atomoxetine should be considered in any patient developing a seizure or if there is an increase in seizure frequency where no other cause is identified.

Strattera is not indicated for the treatment of major depressive episodes and/or anxiety as the results of clinical trials that were conducted in adults did not show any effect compared to placebo, and therefore were negative.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other drugs on atomoxetine:

MAOIs: Atomoxetine should not be used with MAOIs (see 4.3).

CYP2D6 inhibitors (SSRIs (e.g. fluoxetine, paroxetine, quinidine, terbinafine): Atomoxetine is primarily metabolised by the CYP2D6 pathway to 4-hydroxyatomoxetine. In CYP2D6 extensive metaboliser patients, potent inhibitors of CYP2D6 increase atomoxetine steady-state plasma concentrations to exposures similar to those observed in CYP2D6 poor metaboliser patients. In extensive metaboliser individuals treated with paroxetine or fluoxetine, the AUC of atomoxetine is approximately 6- to 8-fold and C_{ss}, max is about 3- to 4- fold greater than atomoxetine alone. Dose adjustment and slower titration of atomoxetine may be necessary in those patients who are also taking CYP2D6 inhibitor drugs. If a CYP2D6 inhibitor is prescribed or discontinued after titration to the appropriate atomoxetine dose has occurred, the clinical response and tolerability should be re-evaluated for that patient to determine if dose adjustment is needed.

Caution is advised when combining atomoxetine with potent inhibitors of cytochrome P450 enzymes other than CYP2D6 in patients who are poor CYP2D6 metabolisers as the risk of clinically relevant increases in atomoxetine exposure in vivo is unknown.

Salbutamol: Atomoxetine should be administered with caution to patients being treated with high dose nebulised or systemically administered (oral or intravenous) salbutamol (or other beta₂ agonists) because the action of salbutamol on the cardiovascular system can be potentiated.

There is the potential for an increased risk of QT interval prolongation when atomoxetine is administered with other QT prolonging drugs, (such as neuroleptics, class IA and III anti arrhythmics, moxifloxacin, erythromycin, methadone mefloquine, tricyclic antidepressants, lithium or cisapride) drugs that cause electrolyte imbalance (such as thiazide diuretics) and drugs that inhibit CYP2D6.

Seizures are a potential risk with atomoxetine. Caution is advised with concomitant use of medicinal drugs which are known to lower the seizure threshold (such as antidepressants, neuroleptics, mefloquine, bupropion or tramadol). (see section 4.4)

Pressor Agents: Because of possible effects on blood pressure, atomoxetine should be used cautiously with pressor agents.

Drugs that Affect Noradrenaline: Drugs that affect noradrenaline should be used cautiously when co-administered with atomoxetine because of the potential for additive or synergistic pharmacological effects. Examples include antidepressants such as imipramine, venlafaxine and mirtazapine, or the decongestants pseudoephedrine or phenylephrine.

Drugs that Affect Gastric pH: Drugs that elevate gastric pH (magnesium hydroxide/aluminum hydroxide, omeprazole) had no effect on atomoxetine bioavailability.

Drugs Highly Bound to Plasma Protein: In vitro drug-displacement studies were conducted with atomoxetine and other highly bound drugs at therapeutic concentrations. Warfarin, acetylsalicylic acid, phenytoin, or diazepam did not affect the binding of atomoxetine to human albumin. Similarly, atomoxetine did not affect the binding of these compounds to human albumin.

Effects of atomoxetine on other drugs:

Cytochrome P450 Enzymes: Atomoxetine did not cause clinically significant inhibition or induction of cytochrome P450 enzymes, including CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, and CYP2C9. In vitro studies indicate that atomoxetine does not cause clinically significant induction of CYP1A2 and CYP3A.

4.6 Pregnancy and lactation

For atomoxetine no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies in general do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see 5.3). Atomoxetine should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Atomoxetine and/or its metabolites were excreted in the milk of rats. It is not known if atomoxetine is excreted in human milk. Because of the lack of data, atomoxetine should be avoided during breastfeeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Atomoxetine was associated with increased rates of fatigue relative to placebo. In paediatric patients only, atomoxetine was associated with increased rates of somnolence relative to placebo. Patients should be advised to use caution when driving a car or operating hazardous

machinery until they are reasonably certain that their performance is not affected by atomoxetine.

4.8 Undesirable effects

Children and adolescents:

Abdominal pain and decreased appetite are the adverse events most commonly associated with atomoxetine, and are reported by about 18% and 16% of patients respectively, but seldom lead to drug discontinuation (discontinuation rates are 0.3 % for abdominal pain and 0.0% for decreased appetite). These effects are usually transient.

Associated with decreased appetite, some patients lost weight early in therapy (average about 0.5 kg), and effects were greatest at the highest doses. After an initial decrease in weight, patients treated with atomoxetine showed a mean increase in weight during long-term treatment. Growth rates (weight and height) after 2 years of treatment are near normal (See 4.4.).

Nausea or vomiting can occur in about 9% and 11% of patients respectively, particularly during the first month of therapy. However, these episodes were usually mild to moderate in severity and transient, and did not result in a significant number of discontinuation from therapy (discontinuation rate 0.5%).

In paediatric placebo-controlled trials, patients taking atomoxetine experienced a mean increase in heart rate of about 6 beats/minute and mean increases in systolic and diastolic blood pressure of about 2 mm Hg compared with placebo. In adult placebo-controlled trials, patients taking atomoxetine experienced a mean increase in heart rate of 6 beats/minute and mean increases in systolic (about 3 mm Hg) and diastolic (about 1 mm Hg) blood pressures compared with placebo.

Because of its effect on noradrenergic tone, orthostatic hypotension (0.2%, N=7) and syncope (0.8%, N=26) have been reported in patients taking atomoxetine. Atomoxetine should be used with caution in any condition that may predispose patients to hypotension.

The following table of undesirable effects is based on adverse event reporting and laboratory investigations from clinical trials in child and adolescent patients and spontaneous reporting from children/adolescents and adults post marketing:

Table: Adverse reactions

Frequency estimate: Very common ($\geq 10\%$), common ($\geq 1\%$ and $< 10\%$), uncommon ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$), rare ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$), very rare ($< 0.01\%$), data from spontaneous reports (frequency not known)

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Post marketing experience Spontaneous reports. *
Infections and infestations		Influenza (ie, cold/flu symptoms).		
Metabolism and Nutrition Disorders	Appetite decreased.	Anorexia (loss of appetite).		
Psychiatric Disorders		Early morning awakening, irritability, mood swings.	Suicide-related events, aggression, hostility, emotional lability **	
Nervous System Disorders		Dizziness, somnolence.		Seizure***
Eye Disorders		Mydriasis.		
Cardiac Disorders			Palpitations, sinus tachycardia.	QT interval prolongation***
Vascular disorders				Raynaud's phenomenon
Gastrointestinal Disorders	Abdominal pain, vomiting.	Constipation, dyspepsia, nausea.		
Hepatobiliary disorders				Abnormal liver function tests, jaundice, hepatitis. **
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		Dermatitis, pruritus, rash.		
Reproductive System and Breast Disorders				Priapism
General Disorders and Administration Site Conditions		Fatigue.		
Investigations		Weight decreased		

* These reports are derived from spontaneous event reporting and it is not possible to determine frequency accurately.

** See section 4.4

*** See section 4.4 and section 4.5

CYP2D6 poor metabolisers (PM)

The following adverse events occurred in at least 2% of CYP2D6 poor metaboliser (PM) patients and were either twice as frequent or statistically significantly more frequent in PM patients compared with CYP2D6 extensive metaboliser (EM) patients: appetite decreased (24.1% of PMs, 17.0% of EMs); insomnia (10.5% of PMs, 6.8% of EMs); middle insomnia (3.8% of PMs, 1.5% of EMs); enuresis (3.0% of PMs, 1.2% of EMs); depressed mood (3.0% of PMs, 1.0% of EMs); tremor (5.1% of PMs, 1.1% of EMs); early morning awakening (3.0% of PMs, 1.1% of EMs); conjunctivitis (3.0% of PMs, 1.5% of EMs); syncope (2.1% of PMs, 0.7% of EMs); mydriasis (2.5% of PMs, 0.7% of EMs). The following events did not meet above criteria but were reported by more PM patients than EM patients: anxiety (2.5% of PMs, 2.2% of EMs); depression (2.5% of PMs, 1.9% of EMs). In addition, in trials lasting up to 10 weeks, weight loss was more pronounced in PM patients (mean of 0.6 kg in EM and 1.1kg in PM).

Adults:

In adults, the adverse events reported most frequently with atomoxetine treatment were gastrointestinal or genitourinary. A complaint of urinary retention or urinary hesitancy in adults should be considered potentially related to atomoxetine. No serious safety concerns were observed during acute or long term treatment. The following table of undesirable effects is based on adverse event reporting and laboratory investigations from clinical trials in adults and spontaneous reporting from children/adolescents and adults post marketing.

Table: Adverse reactions

Frequency estimate: Very common ($\geq 10\%$), common ($\geq 1\%$ and $< 10\%$), uncommon ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$), rare ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$), very rare ($< 0.01\%$), data from spontaneous reports (frequency not known)

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	<u>Post-marketing experience</u> Spontaneous reports. *
Metabolism and Nutrition Disorders	Appetite decreased.			
Psychiatric Disorders		Early morning awakening, libido decreased, sleep disorder.		Suicide-related events, aggression, hostility and emotional lability**
Nervous System Disorders	Insomnia.	Dizziness, middle insomnia, sinus headache.		Seizure***
Cardiac Disorders		Palpitations, tachycardia.		QT interval prolongation**, ***
Vascular disorders		Hot flushes.	Peripheral coldness	Raynaud's phenomenon
Gastrointestinal Disorders	Dry mouth, nausea.	Abdominal pain, constipation, dyspepsia, flatulence		
Hepato-biliary disorders				Abnormal liver function tests, jaundice, hepatitis. **
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		Dermatitis, sweating increased.		
Renal and urinary disorders		Difficulty in micturition, urinary hesitation, urinary retention		
Reproductive System and Breast Disorders		Dysmenorrhoea, ejaculation disorder, ejaculation failure, erectile disturbance, impotence, menstruation irregular, orgasm abnormal, prostatitis,		Priapism

General Disorders and Administration Site Conditions		Fatigue, lethargy, rigors.		
Investigations		Weight decreased		

* These reports are derived from spontaneous event reporting and it is not possible to determine frequency accurately

** See section 4.4

*** See section 4.4 and section 4.5

4.9 Overdose

Signs and symptoms:

During postmarketing, there have been reports of non-fatal acute and chronic overdoses of atomoxetine alone. The most commonly reported symptoms accompanying acute and chronic overdoses were somnolence, agitation, hyperactivity, abnormal behaviour, and gastrointestinal symptoms. Most events were mild to moderate. Signs and symptoms consistent with mild to moderate sympathetic nervous system activation (e.g., mydriasis, tachycardia, dry mouth) were also observed and reports of pruritis and rash have been received. All patients recovered from these events. In some cases of overdose involving atomoxetine, seizures have been reported and very rarely QT prolongation. There have also been reports of fatal, acute overdoses involving a mixed ingestion of atomoxetine and at least one other drug.

There is limited clinical trial experience with atomoxetine overdose. No fatal overdoses occurred in clinical trials.

Management of Overdose:

An airway should be established. Activated charcoal may be useful in limiting absorption if the patient presents within 1 hour of ingestion. Monitoring of cardiac and vital signs is recommended, along with appropriate symptomatic and supportive measures. The patient should be observed for a minimum of 6 hours. Because atomoxetine is highly protein-bound, dialysis is not likely to be useful in the treatment of overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Centrally acting sympathomimetics
ATC code: N06BA09

Atomoxetine is a highly selective and potent inhibitor of the pre-synaptic noradrenaline transporter, its presumed mechanism of action, without directly affecting the serotonin or dopamine transporters. Atomoxetine has minimal affinity for other noradrenergic receptors or for other neurotransmitter transporters or receptors. Atomoxetine has two major oxidative metabolites: 4-hydroxyatomoxetine and N-desmethyatomoxetine. 4-Hydroxyatomoxetine is equipotent to atomoxetine as an inhibitor of the noradrenaline transporter but unlike atomoxetine, this metabolite also exerts some inhibitory activity at the serotonin transporter. However, any effect on this transporter is likely to be minimal as the majority of 4-

hydroxyatomoxetine is further metabolised such that it circulates in plasma at much lower concentrations (1% of atomoxetine concentration in extensive metabolisers and 0.1% of atomoxetine concentration in poor metabolisers). N-Desmethylatomoxetine has substantially less pharmacological activity compared with atomoxetine. It circulates in plasma at lower concentrations in extensive metabolisers and at comparable concentrations to the parent drug in poor metabolisers at steady state.

Atomoxetine is not a psychostimulant and is not an amphetamine derivative. In a randomised, double-blind, placebo-controlled, abuse-potential study in adults comparing effects of atomoxetine and placebo, atomoxetine was not associated with a pattern of response that suggested stimulant or euphoriant properties.

Strattera has been studied in trials involving over 4000 children and adolescents with ADHD. The acute efficacy of Strattera in the treatment of ADHD was established in six randomised, double-blind, placebo-controlled trials of six to nine weeks duration. Signs and symptoms of ADHD were evaluated by a comparison of mean change from baseline to endpoint for Strattera treated and placebo treated patients. In each of the six trials, atomoxetine was statistically significantly superior to placebo in reducing ADHD signs and symptoms.

Additionally, the efficacy of atomoxetine in maintaining symptom response was demonstrated in a 1 year, placebo-controlled trial with over 400 patients, primarily conducted in Europe (approximately 3 months of open label acute treatment followed by 9 months of double-blind, placebo-controlled maintenance treatment). The proportion of patients relapsing after 1 year was 18.7% and 31.4% (atomoxetine and placebo, respectively). After 1 year of atomoxetine treatment, patients who continued atomoxetine for 6 additional months were less likely to relapse or to experience partial symptom return compared with patients who discontinued active treatment and switched to placebo (2% vs. 12% respectively). For children and adolescents periodic assessment of the value of ongoing treatment during long-term treatment should be performed.

Strattera was effective as a single daily dose and as a divided dose administered in the morning, and late afternoon/early evening. Strattera administered once daily demonstrated statistically significantly greater reduction in severity of ADHD symptoms compared with placebo as judged by teachers and parents.

Atomoxetine does not worsen tics in patients with ADHD and comorbid chronic motor tics or Tourette's Disorder.

536 adult patients with ADHD were enrolled in 2 randomised, double-blind, placebo-controlled clinical studies of 10 weeks duration.

Patients received STRATTERA twice daily titrated according to clinical response in a range of 60 to 120 mg/day. The mean final dose of STRATTERA for both studies was approximately 95 mg/day. In both studies, ADHD symptoms were statistically significantly improved on STRATTERA, as measured on the ADHD Symptom score from the CAARS scale. Magnitude of symptom improvement in adults was less than that observed in children. Long-term maintenance of effect in adults has not been shown.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of atomoxetine in children and adolescents are similar to those in adults. The pharmacokinetics of atomoxetine have not been evaluated in children under 6 years of age.

Absorption: Atomoxetine is rapidly and almost completely absorbed after oral administration, reaching mean maximal observed plasma concentration (C_{max}) approximately 1 to 2 hours after dosing. The absolute bioavailability of atomoxetine following oral administration ranged from 63% to 94% depending upon inter-individual differences in the modest first pass metabolism. Atomoxetine can be administered with or without food.

Distribution: Atomoxetine is widely distributed and is extensively (98%) bound to plasma proteins, primarily albumin.

Biotransformation: Atomoxetine undergoes biotransformation primarily through the cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzymatic pathway. Individuals with reduced activity of this pathway (poor metabolisers) represent about 7% of the Caucasian population and, have higher plasma concentrations of atomoxetine compared with people with normal activity (extensive metabolisers). For poor metabolisers, AUC of atomoxetine is approximately 10-fold greater and $C_{ss, max}$ is about 5-fold greater than extensive metabolisers. The major oxidative metabolite formed is 4-hydroxyatomoxetine that is rapidly glucuronidated. 4-Hydroxyatomoxetine is equipotent to atomoxetine but circulates in plasma at much lower concentrations. Although 4-hydroxyatomoxetine is primarily formed by CYP2D6, in individuals that lack CYP2D6 activity, 4-hydroxyatomoxetine can be formed by several other cytochrome P450 enzymes, but at a slower rate. Atomoxetine does not inhibit or induce CYP2D6 at therapeutic doses.

Elimination: The mean elimination half-life of atomoxetine after oral administration is 3.6 hours in extensive metabolisers and 21 hours in poor metabolisers. Atomoxetine is excreted primarily as 4-hydroxyatomoxetine-*O*-glucuronide, mainly in the urine.

Linearity/non-linearity: pharmacokinetics of atomoxetine are linear over the range of doses studied in both extensive and poor metabolisers.

Special populations.

Hepatic impairment results in a reduced atomoxetine clearance, increased atomoxetine exposure (AUC increased 2-fold in moderate impairment and 4-fold in severe impairment), and a prolonged half-life of parent drug compared to healthy controls with the same CYP2D6 extensive metaboliser genotype. In patients with moderate to severe hepatic impairment (Child Pugh Class B and C) initial and target doses should be adjusted (see section 4.2).

Atomoxetine mean plasma concentrations for end stage renal disease (ESRD) subjects were generally higher than the mean for healthy control subjects shown by C_{max} (7% difference) and $AUC_{0-\infty}$ (about 65% difference) increases. After adjustment for body weight, the differences between the two groups are minimized. Pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites in individuals with ESRD suggest that no dose adjustment would be necessary (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, or reproduction and development. Due to the dose limitation imposed by the clinical (or exaggerated pharmacological) response of the animals to the drug combined with metabolic differences among species, maximum tolerated doses in animals used in nonclinical studies produced

atomoxetine exposures similar to or slightly above those that are achieved in CYP2D6 poor metabolizing patients at the maximum recommended daily dose.

A study was conducted in young rats to evaluate the effects of atomoxetine on growth and neurobehavioral and sexual development. Slight delays in onset of vaginal patency (all doses) and preputial separation ($\geq 10\text{mg/kg/day}$) and slight decreases in epididymal weight and sperm number ($\geq 10\text{mg/kg/day}$) were seen; however, there were no effects on fertility or reproductive performance. The significance of these findings to humans is unknown.

Pregnant rabbits were treated with up to 100 mg/kg/day of atomoxetine by gavage throughout the period of organogenesis. At this dose, in 1 of 3 studies, decrease in live fetuses, increase in early resorption, slight increases in the incidences of atypical origin of carotid artery and absent subclavian artery were observed. These findings were observed at doses that caused slight maternal toxicity. The incidence of these findings is within historical control values. The no-effect dose for these findings was 30 mg/kg/day. Exposure (AUC) to unbound atomoxetine in rabbits, at 100mg/kg/day was approximately 3.3 times (CYP2D6 extensive metabolisers) and 0.4 times (CYP2D6 poor metabolisers) those in humans at the maximum daily dose of 1.4mg/kg/day. The findings in one of three rabbit studies were equivocal and the relevance to man is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

The capsules contain:

Starch, pregelatinised (Maize)
Dimeticone

Capsule shell:

Sodium laurilsulfate
Gelatin
Edible Black Ink SW-9008 or Edible Black Ink SW-9010
(containing Shellac and
Black Iron Oxide E172)

Capsule Shell Cap colourants:

5 mg: Yellow iron oxide E172
10 mg: Titanium dioxide E 171
18 mg: Yellow iron oxide E172
25 mg, 40 mg, and 60 mg: FD&C Blue 2 (Indigo Carmine) E132 and Titanium dioxide E 171
80 mg and 100 mg: Yellow iron oxide E172, Red iron oxide E172, Titanium dioxide E171

Capsule Shell Body colourants:

5 mg and 60 mg: Yellow iron oxide E172
10 mg, 18 mg, 25 mg and 80 mg: Titanium dioxide E 171
40 mg: FD&C Blue 2 (Indigo Carmine) E132 and Titanium dioxide E 171
100 mg: Yellow iron oxide E172, Red iron oxide E172, Titanium dioxide E171

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/ Polychlorotrifluoroethylene, PCTFE blister sealed with aluminium foil lid.

Available in pack sizes of 7, 14, 28 and 56 capsules. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal of used medicinal product or waste material derived from such medicinal product and other handling of the product

Atomoxetine capsules are not intended to be opened. Atomoxetine is an ocular irritant. In the event of capsules content coming in contact with the eye, the affected eye should be flushed immediately with water, and medical advice obtained. Hands and any potentially contaminated surfaces should be washed as soon as possible.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly and Company Limited
Lilly House, Priestley Road,
Basingstoke, Hampshire,
RG24 9NL,
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

STRATTERA 5 mg hard capsules:	PL 00006/0374
STRATTERA 10 mg hard capsules:	PL 00006/0375
STRATTERA 18 mg hard capsules:	PL 00006/0376
STRATTERA 25 mg hard capsules:	PL 00006/0377
STRATTERA 40 mg hard capsules:	PL 00006/0378
STRATTERA 60 mg hard capsules:	PL 00006/0379
STRATTERA 80 mg hard capsules:	PL 00006/0615
STRATTERA 100 mg hard capsules:	PL 00006/0616

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

27 May 2004

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

企業中核データシート

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ストラテラカプセル 5 mg
ストラテラカプセル 10 mg
ストラテラカプセル 25 mg

1.7 同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表1

国内で「小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）」を効能・効果として承認されている塩酸メチルフェニデート徐放錠 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1. 同種同効品一覽

一般的名称	アトモキセチン塩酸塩	塩酸メチルフェニデート徐放錠
販売名	ストラテラカプセル 5 mg ストラテラカプセル 10 mg ストラテラカプセル 25 mg	[REDACTED]
会社名	日本イーライリリー株式会社	[REDACTED]
承認年月日	—	[REDACTED]
再評価 年月日	—	—
規制区分	指定医薬品 処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること	[REDACTED]
化学構造式		
剤形・含量	カプセル 1 カプセル中： アトモキセチン塩酸塩 5.71 mg（アトモキセチンとして 5 mg） アトモキセチン塩酸塩 11.43 mg（アトモキセチンとして 10 mg） アトモキセチン塩酸塩 28.57 mg（アトモキセチンとして 25 mg）	[REDACTED]
効能・効果	小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）	[REDACTED]
効能・効果に関連する使用上の注意	1) 6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。 〔「臨床成績」の項参照〕 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	[REDACTED]

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	アトモキシセチン塩酸塩	塩酸メチルフェニデート
用法・用量	通常、小児にはアトモキシセチンとして1日0.5 mg/kgより開始し、その後1日0.8 mg/kgとし、さらに1日1.2 mg/kgまで増量した後、1日1.2～1.8 mg/kgで維持する。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1.8 mg/kg又は120 mgのいずれか少ない量を超えないこと。	
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>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。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>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の25%に減量すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	
使用上の注意	-	

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	アトモキシチン塩酸塩	塩酸メチルフェニデート
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 閉塞隅角緑内障の患者〔散瞳があらわれることがある。〕 	<p>[Redacted]</p>
	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (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・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」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。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 痙攣発作又はその既往歴のある患者〔痙攣をおこすことがある。〕 (4) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者〔本剤の投与による突然死の報告がある。〕 (5) 心疾患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。〕 (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〔本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。〕 精神病的障害、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。〕 	<p>[Redacted]</p>

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	アトモキシチン塩酸塩	塩酸メチルフェニデート
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に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。</p> <p>(2) 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。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 小児に本剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されていることから、本剤の投与が長期にわたる場合に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時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〕</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(9) 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。</p>	<p>[Redacted content]</p>

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	アトモキシセチン塩酸塩		塩酸メチルフェニデート
使用上の注意	3. 相互作用 本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 (1) 併用禁忌（併用しないこと）		<div>XX</div>

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	アトモキシチン塩酸塩				塩酸メチルフェニデート				
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験における安全性評価対象例 278 例中 200 例（71.9%）に副作用が報告され、主なものは頭痛（21.6%）、食欲減退（15.5%）、傾眠（14.0%）、腹痛（11.2%）、悪心（9.7%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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。</p> <p>2) アナフィラキシー様症状（頻度不明）：血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p>								
	副作用分類	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明				
	消化器	食欲減退、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	消化不良					
	精神神経系	頭痛、傾眠	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、攻撃性、不快気分、不眠症、浮動性めまい	早朝覚醒、気分変化、振戦	幻覚を含む感覚障害				
	過敏症		そう痒症、発疹						
	循環器		動悸、頻脈	心電図QT延長	失神、レイノー現象				
	皮膚			皮膚炎					
	その他		体重減少、胸痛、胸部不快感	生殖器痛、擦過傷、結膜炎、排尿困難	無力症、持続勃起、勃起時疼痛、散瞳、疲労、尿閉				
	<p>国内外における臨床試験の併合解析より、以下のような結果が得られた。</p> <p>CYP2D6 活性欠損（PM）患者において、2%以上かつ CYP2D6 通常活性（EM）患者に比べ2 倍以上の発現率が認められ、かつ統計学的有意差をも</p>								

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	アトモキシチン塩酸塩	塩酸メチルフェニデート			
使用上の注意	って多く認められた事象：早朝覚醒、振戦、失神、擦過傷、結膜炎、散瞳				

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

[illegible]

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	アトモキシチン塩酸塩	塩酸メチルフェニデート
	<p>7. 過量投与 徴候、症状：過量投与時には、痙攣、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈及び口渇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。 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。</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>8. 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、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。</p>	<p>[Redacted]</p>

表 1.7-1. 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	アトモキセチン塩酸塩	塩酸メチルフェニデート
	<p>9. その他の注意</p> <p>(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本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（本剤投与群 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。</p> <p>(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、プラセボ投与群に対して本剤投与群では攻撃的行動、敵意のリスクが大きかったとの報告がある（本剤投与群 21/1,308（1.6%）、プラセボ投与群 9/806（1.1%））。</p> <p>(3) 幼若ラットにアトモキセチン 1、10 及び 50 mg/kg を約 75 日間反復投与したところ、1 mg/kg 以上で性成熟のわずかな遅延、10 mg/kg 以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度（AUC）を臨床最大用量投与時（1.8 mg/kg）の AUC と比較すると 1 mg/kg では最大で 0.2 倍（EM）又は 0.02 倍（PM）、10 mg/kg では最大で 1.9 倍（EM）又は 0.2 倍（PM）であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験では本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。</p>	<p>[REDACTED]</p>
改訂年月日	—	[REDACTED]

ストラテラカプセル 5 mg
ストラテラカプセル 10 mg
ストラテラカプセル 25 mg

1.8 添付文書案

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8 添付文書案1

1.8.1 添付文書案1

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠7

1.8.2.1 効能・効果（案）7

1.8.2.2 設定根拠7

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠11

1.8.3.1 用法・用量（案）11

1.8.3.2 設定根拠11

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠15

1.8.5 参考文献21

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)

指定医薬品
処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

ストラテラ[®] カプセル 5mg ①
ストラテラ[®] カプセル 10mg ②
ストラテラ[®] カプセル 25mg ③

Strattera[®]

貯 法:室温保存

使用期限:外箱等に表示(3年)




アトモキセチン塩酸塩カプセル

	①	②	③
承認番号	未定	未定	未定
薬価収載	未定	未定	未定
販売開始	未定	未定	未定
国際誕生	2002年11月	2002年11月	2002年11月

【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. 閉塞隅角緑内障の患者[散瞳があらわれることがある。]

【組成・性状】

販売名	ストラテラカプセル 5 mg	ストラテラカプセル 10 mg	ストラテラカプセル 25 mg
成分・含量 (1カプセル中)	アトモキセチン塩酸塩 5.71mg (アトモキセチンとして5mg)	アトモキセチン塩酸塩 11.43mg (アトモキセチンとして10mg)	アトモキセチン塩酸塩 28.57mg (アトモキセチンとして25mg)
添加物	内容物: 部分アルファー化デンブ、ジメチルポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	内容物: 部分アルファー化デンブ、ジメチルポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	内容物: 部分アルファー化デンブ、ジメチルポリシロキサン (内服用) カプセル本体: 青色二号、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン
性状・剤形	キャップ部及びボディ部がだいだい色の硬カプセル剤	キャップ部及びボディ部が白色不透明の硬カプセル剤	キャップ部が青色不透明、ボディ部が白色不透明の硬カプセル剤
外形	 5 mg 3号	 10 mg 3号	 25 mg 3号
寸法・重量	長径: 約15.8 mm 短径: 約5.85 mm 重量: 約0.28 g	長径: 約15.8 mm 短径: 約5.85 mm 重量: 約0.28 g	長径: 約15.8 mm 短径: 約5.85 mm 重量: 約0.28 g
識別コード	Lilly 3226	Lilly 3227	Lilly 3228

【効能・効果】

小児期における注意欠陥／多動性障害(AD/HD)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]
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

【用法・用量】

通常、小児にはアトモキセチンとして1日0.5 mg/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。

<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。[「相互作用」及び「薬物動態」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の25%に減量すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】

1. 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・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」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。] (「薬物動態」の項参照)
- (3) 痙攣発作又はその既往歴のある患者[痙攣をおこすことがある。]
- (4) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者[本剤の投与による突然死の報告がある。]
- (5) 心疾患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。]
- (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[本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。]

2. 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) 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。[「その他の注意」の項参照]

- (3) 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。
- (4) 小児に本剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されていることから、本剤の投与が長期にわたる場合に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]
- (5) 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。
- (6) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。
- (7) 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) 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。[「その他の注意」の項参照]
- (9) 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。

3. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される。[「薬物動態」の項参照]

(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）	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（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。[「薬物動態」の項参照]
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・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」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。
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 塩酸メチルフェニデート等	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。

4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象例278例中200例（71.9%）に副作用が報告され、主なものは頭痛（21.6%）、食欲減退（15.5%）、傾眠（14.0%）、腹痛（11.2%）、悪心（9.7%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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) アナフィラキシー様症状（頻度不明）：血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状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。

(2) 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。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	食欲減退、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	消化不良	
精神神経系	頭痛、傾眠	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、攻撃性、不快気分、不眠症、浮動性めまい	早朝覚醒、気分変化、振戦	幻覚を含む感覚障害
過敏症		そう痒症、発疹		
循環器		動悸、頻脈	心電図QT延長	失神、レイノー現象
皮膚			皮膚炎	
その他		体重減少、胸痛、胸部不快感	生殖器痛、擦過傷、結膜炎、排尿困難	無力症、持続勃起、勃起時疼痛、散瞳、疲労、尿閉

国内外における臨床試験の併合解析より、以下のような結果が得られた。
CYP2D6活性欠損（PM）患者において、2%以上かつCYP2D6通常活性（EM）患者に比べ2倍以上の発現率が認められ、かつ統計学的有意差をもって多く認められた事象：早朝覚醒、振戦、失神、擦過傷、結膜炎、散瞳

5. 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、動物実験（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。[動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。]

6. 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) 長期投与時に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]

7. 過量投与

徴候、症状：過量投与時には、痙攣、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈及び口渴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。
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。

8. 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、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。

9. 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本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 (本剤投与群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年慮、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、プラセボ投与群に対して本剤投与群では攻撃的行動、敵意のリスクが大きかったとの報告がある (本剤投与群21/1308 (1.6%)、プラセボ投与群9/806 (1.1%))。
- (3) 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、10 mg/kg以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度 (AUC) を臨床最大用量投与時 (1.8mg/kg) のAUCと比較すると1mg/kgでは最大で0.2倍 (EM) 又は0.02倍 (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本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

【薬物動態】

＜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。

《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)}
	ホモ接合型EM	通常活性型 / 通常活性型 活性低下型 / 通常活性型
	ヘテロ接合型EM	不活性型 / 通常活性型 活性低下型 / 不活性型
	IM	活性低下型 / 活性低下型

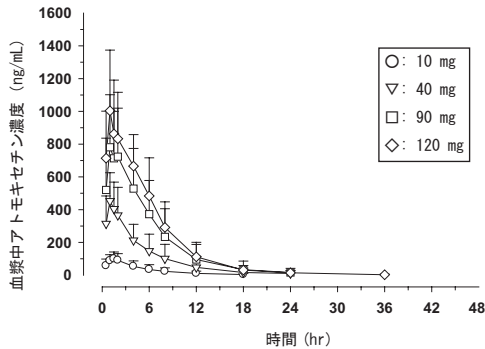
注1) 通常活性型: 野生型, *2
活性低下型: *10
不活性型 : *3, *4, *5, *6, *7, *8, *21

注2) 通常活性型を3以上有する場合

1. 血漿中濃度

(1) 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1)}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。



《CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与したときの血漿中アトモキセチン濃度 (標準偏差)》

《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-∞} (μg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注1)}	T _{1/2} (hr) ^{注2)}	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1) Tmax : 中央値 (範囲)

注2) T_{1/2} : 算術平均値 (範囲)

(2) 反復投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン1回40mg又は60mgを1日2回7日間反復経口投与^{注1)}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Cmax 427.34ng/mL及び615.52ng/mLに達した。反復投与開始から約24時間で定常状態に達すると予測され、反復投与時において最終投与約1時間後にCmax 604.52ng/mL及び874.33ng/mLに達した。

《CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチンを反復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	投与	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注1)}
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2)}	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2)}	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注1) Tmax : 中央値 (範囲)

注2) AUC₀₋₁₂

(3) 成人と患児の薬物動態比較 (外国人での成績)

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。

《CYP2D6 EM AD/HD患児群とCYP2D6 EM健康成人群 (臨床薬理試験統合解析) のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータの比較 (最小二乗幾何平均値)》

集団	Cmax ^{注1)} (ng/mL)/(mg/kg)	Cmax _{ss} ^{注1)} (ng/mL)/(mg/kg)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	V/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1) 体重当たりの投与量で補正した。

2. 吸収 (外国人での成績)

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。

3. 分布

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

4. 代謝

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活性が欠損している、他の数種のCYP酵素から低速ながら生成される (外国人での成績)。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。

5. 排泄 (外国人での成績)

健康成人統合解析におけるアトモキセチンの平均消失半減期は、CYP2D6 EM及びPMでそれぞれ3.6時間及び20.6時間であった。
健康成人にアトモキセチン1回20mgを1日2回5日反復経口投与した後に、¹⁴C標識アトモキセチン20mgを単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6 EMでは投与後168時間以内に投与量の約96%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約2%が排泄された。CYP2D6 PMでは、投与後264時間以内に投与した放射能の約80%が尿中にほとんど代謝物と

して排泄され、糞中には約17%が排泄された。また尿中から回収された放射能のうち、未変化体は約1% (EM) 及び約2% (PM) であり、主代謝物の4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体は84% (EM) 及び31% (PM) であった。

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

	尿	糞	尿糞
EM (n=4) ^{注1)}	95.81 ± 2.16	1.67 ± 0.32	97.48 ± 1.92
PM (n=3) ^{注2)}	79.92 ± 2.39	16.91 ± 2.50	96.83 ± 1.09

注1) ¹⁴C-アトモキセチン投与後168時間まで採取した検体で評価

注2) ¹⁴C-アトモキセチン投与後264時間まで採取した検体で評価

6. 食事の影響 (外国人での成績)

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1)}したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比べ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。

7. 腎機能障害時の血漿中濃度 (外国人での成績)

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1)}したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して64%のAUCの増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は24%になった。

《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-∞} (μg・hr/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)/(mg/kg) ^{注1)}	Cmax (ng/mL)	Cmax (ng/mL) / (mg/kg) ^{注1)}
健康成人 (n=6)	0.469	2.26	86.0	415
腎不全患者 (n=6)	0.769	2.80	92.2	336

注1) 体重当たりの投与量で補正した。

8. 肝機能障害時の血漿中濃度 (外国人での成績)

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1)}したとき、中等度 (Child-Pugh Class B) 及び重度 (Child-Pugh Class C) 肝硬変患者において、それぞれ健康成人と比較してAUCが約2倍及び約4倍に増大した。

《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-∞} (μg・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注1)}	T _{1/2} (hr) ^{注2)}	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1) Tmax：中央値 (範囲)

注2) T_{1/2}：算術平均値 (範囲)

9. 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、定常状態の本剤の平均血漿中濃度 (Cav,ss) が約10倍、定常状態のCmax,ssが約5倍高値であった。

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

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

注1) 体重当たりの投与量で補正した。

注2) 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 (ホモ接合型EM、ヘテロ接合型EM及びIM)、IMのAUCの幾何平均値はホモ接合型EM又はヘテロ接合型EMに比べてそれぞれ約2倍又は約1.7倍高値であった。なお、日本人ではPMは1%未満と報告されている。

《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1)}
ホモ接合型EM (n=9)	5.33 (35.9)	963 (32.0)	4.04 (2.85-4.87)
ヘテロ接合型EM (n=6)	5.76 (22.5)	1140 (36.2)	4.13 (3.04-5.05)
IM (n=4)	9.90 (13.2)	1280 (11.3)	4.98 (4.27-6.23)

注1) T_{1/2}：算術平均値 (範囲)

10. 薬物相互作用

(1) 蛋白結合率の高い薬剤との併用 (*in vitro*試験)

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、ワー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。

(2) メチルフェニデートとの併用 (外国人での成績)

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1)}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。

(3) 吸入サルブタモールとの併用 (外国人での成績)

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1)}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の反復投与した後も心拍数は変化しなかった。

(4) サルブタモール静脈内投与との併用 (外国人での成績)

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1)}し、サルブタモールの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。

(5) CYP2D6阻害剤との併用 (外国人での成績)

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、定常状態における本剤の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健康成人に本剤を単剤投与したときの血中濃度と同程度であった。

《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(本邦未承認)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20mg1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1)}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。

(6) 胃のpHに影響する薬剤との併用 (外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg単回経口投与^{注1)}、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。

(7) デシプラミンとの併用 (外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg又は60mgを1日2回13日間経口投与^{注1)}し、CYP2D6の基質であるデシプラミン50mgを単回経口投与したとき、アトモキセチンはデシプラミンの薬物動態に影響を与えなかった。

(8) ミダゾラムとの併用 (外国人での成績)

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1)}し、CYP3A4の基質であるミダゾラム5mgを単回経口投与後したとき、ミダゾラムのCmaxとAUC_{0-∞}は約16%増加したが被験者内変動に含まれるものであった。

(9) エタノールとの併用 (外国人での成績)

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1)}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。

注) 本剤の承認された用法・用量は【用法・用量】の項参照。

【臨床成績】

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、主要な有効性の解析対象となった被験者における成績は以下のとおりである。

1. 二重盲検試験¹⁾

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。

《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**	95%信頼区間**		p値*
		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	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)

* p値(片側)はWilliams検定に基づき算出された。

** 差及び信頼区間は、共分散分析モデル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。

2. 長期継続投与試験²⁾

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(2008年6月30日カットオフ)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。

《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
1.5	198	18.5	10.3
2	212	17.2	10.2
3	206	16.4	9.6
4	190	16	10.2
5	178	15.4	9.3
6	169	14.8	9.6
7	176	14.6	9.5
8	152	15.2	9.4
9	157	14.2	9.4
10	150	14.1	9.7
11	153	13.4	8.9
12	146	12.7	8.4
15	122	12.4	8.6
18	119	12.3	9.1
21	79	11.5	8.3
24	59	10.1	7.3
27	29	10.1	5.3
30	25	9.8	5.2
33	5	10	7.3

N: 最大の解析対象集団の症例数

3. 外国人における二重盲検試験(参考)³⁾

海外の小児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。

《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*
		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	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)
* p値はベースライン、治療、CYP2D6代謝能の項を含むANCOVA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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) モノアミン取り込み阻害作用(*in vitro*)⁴⁾

本剤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(Ki:4.47nM)。本剤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べ30倍以上選択的であった。なお、本剤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。

(2) モノアミン取り込み阻害作用(*in vivo*)⁵⁾

本剤は神経毒によるノルアドレナリン枯渇を阻害したが(ED₅₀: 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。

(3) 細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響(*in vivo*)⁵⁾

本剤は前頭前野におけるノルアドレナリン及びドパミンの細胞外濃度を有意に上昇させたが(0.3~3mg/kg, i.p.)、線条体や側坐核における細胞外ドパミン濃度には影響を及ぼさなかった。

2. 作用機序

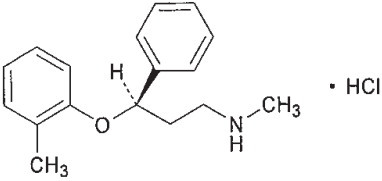
臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アトモキセチン塩酸塩(JAN)
Atomoxetine Hydrochloride

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

構造式:



分子式: C₁₇H₂₁NO・HCl
分子量: 291.82
性 状: 白色の粉末又は塊で、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。
分配係数: 3.8(1-オクタノール-水系)

【包装】

カプセル剤 5mg :140 カプセルPTP(14 カプセル×10)
カプセル剤 10mg:140 カプセルPTP(14 カプセル×10)
カプセル剤 25mg:140 カプセルPTP(14 カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

- 1) 日本イーライリリー株式会社 社内資料
- 2) 日本イーライリリー株式会社 社内資料
- 3) 日本イーライリリー株式会社 社内資料
- 4) 日本イーライリリー株式会社 社内資料
- 5) Bymaster,F.P. et al. : Neuropsychopharmacology, 27, 699 (2002)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)
受付時間:月~金 8:45~17:30

®:登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PBXXXXJJAP

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

1.8.2.2 設定根拠

(1) 注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療

注意欠陥/多動性障害（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder、以下、AD/HD）は、小児期に発症し、注意を持続させることの困難、過剰な運動、衝動を抑制する能力の欠如の3つを主症状とする精神疾患である。米国精神医学会（American Psychiatric Association、APA）が作成する精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual for Mental disorders、以下 DSM）では1987年の改訂第3版（DSM-III-R）よりAD/HDの診断名が取り上げられ、第4版（DSM-IV）では、その診断基準は臨床的、体験的な検討を経て、更に確立されたものとなっている。

日本でも近年AD/HDは疾患概念として認知されており、日本におけるAD/HDの診断・治療ガイドラインは2003年に発表され、臨床現場におけるAD/HDの診断は海外と同様にDSM-IVに基づいて行われている。

AD/HDの治療は、保護者へのガイダンス、学校との連携、患者本人との面接、及び薬物療法を組み合わせで行うのが基本である。海外ではAD/HDの中核症状に対し薬物療法の有用性が示され、薬物療法と行動療法等の組み合わせにより、随伴症状やソーシャルスキルの改善も認められている（The MTA Cooperative Group 1999）。

日本において小児期におけるAD/HDの適応を有する薬剤として2007年10月に塩酸メチルフェニデート徐放錠（コンサータ®）が承認された。しかしこの薬剤は中枢刺激作用を有し薬物依存や乱用の可能性が指摘され適正な流通管理の実施が義務付けられており、また運動性チックやトゥレット症候群を合併する患者には禁忌である。このような背景から日本においてAD/HDへの有効性、安全性が確認された非中枢刺激性のAD/HD治療薬の登場が待望されている。

(2) 臨床試験成績（有効性）

日本で実施した探索的試験（LYBD試験）、プラセボ対照二重盲検比較試験（LYBC試験）、長期継続投与試験（LYDA）及びアジア諸国で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（S010試験）と実薬対照二重盲検比較試験（LYBR試験）によりアトモキシチンの有効性を評価した。他の海外試験成績は参考資料とした。

探索的試験であるLYBD試験で1.8 mg/kg/日投与時の忍容性を確認した後実施したLYBC試験では、6歳以上18歳未満の日本人小児AD/HD患者245例を対象としてアトモキシチンを8週間投与したときの有効性及び用量反応性を、多施設共同二重盲検比較試験により検討した。投与群はプラセボ群、アトモキシチン0.5 mg/kg/日群、1.2 mg/kg/日群、1.8 mg/kg/日群の4群を設定した。アトモキシチン投与群はいずれも0.5 mg/kg/日

より投与を開始し、1.2 mg/kg/日群及び 1.8 mg/kg/日群ではその後 0.8 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日、1.8 mg/kg/日の最大 4 段階で 1 週間ごとに漸増して投与した。

LYBC 試験の結果、有効性の主要評価項目である ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化量において、1.8 mg/kg/日群ではプラセボ群と比較して変化量は統計的に有意に大きく〔それぞれ-11.6、-8.1、Williams 検定（片側） $p=0.010$ 〕、1.8 mg/kg/日の有効性が確認された。また用量反応関係は有意であった（ $p=0.008$ ）（表 1.8.2-1）。

表 1.8.2-1. ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアのベースラインから最終観察時までの変化（LYBC 試験）

		N	ベースライン		最終観察時		変化量		差**	95%信頼区間**		p 値* Williams	p 値** ANCOVA
			平均	SD	平均	SD	平均	SD		信頼 下限	信頼 上限		
総スコア	プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1					
	ATX_0.5	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-	0.280
	ATX_1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037	0.078
	ATX_1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010	0.011
用量反応***:			Linear: $p=0.008$			Quadratic: $p=0.837$							

N: 最大の解析対象集団の症例数

* p 値(片側)は Williams 検定に基づき算出された。

** p 値、差及び信頼区間は、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(多重性の調整無し)。

*** 用量反応の p 値は、共分散分析モデルの最小二乗平均の対比に基づき算出された。

モデル: 変化量 = ベースライン + 投与群

対比: Linear -3 -1 1 3

対比: Quadratic 1 -1 -1 1

LYDA 試験では、LYBC 試験の完了例を対象として、アトモキシセチンを継続投与し長期投与時の有効性を LYBC 試験と同じ ADHD RS-IV 日本語版（医師用）を評価指標として検討した。LYDA 試験は 20 年 月 日付で治験実施計画書における最高用量を 1.8 mg/kg/日に改訂した。本試験は現在も継続中であるが、中間報告第 2 報（20 年 月 日データカットオフ）において、長期継続投与による効果は持続しており、効果の減弱は認められなかった（図 1.8.2-1）。

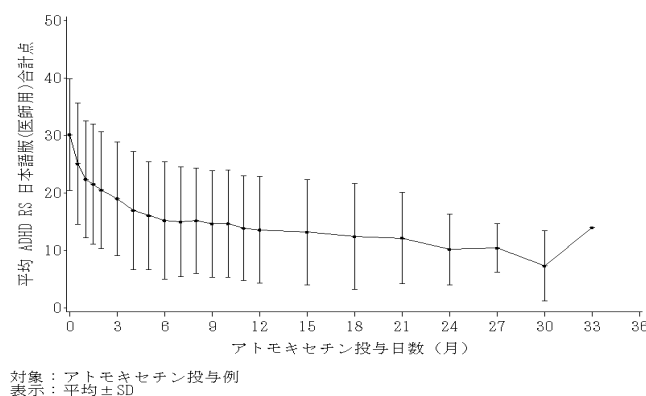


図 1.8.2-1. ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの推移（LYBC 試験及び LYDA 試験の併合解析）

台湾で実施した S010 試験では 6 歳以上 16 歳以下の小児 AD/HD 患者 106 例を対象としてアトモキセチンを 6 週間投与したときの有効性をプラセボと比較検討した。アトモキセチンの投与量は、初回用量を 0.8 mg/kg/日として、患者の忍容性に基づいて 0.8～1.8 mg/kg/日までの間で調整した。最終投与量の平均値は 1.19 mg/kg/日であった。

主要評価項目である ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアの最終観察時点でのベースラインからの変化量は、プラセボ群で-7.5 であったのに対し、アトモキセチン群で-16.9 であり、アトモキセチン群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった ($p<0.001$)。

中国、韓国及びメキシコで実施した LYBR 試験では 6 歳以上 16 歳以下の小児 AD/HD 患者 330 例を対象としてアトモキセチンを 8 週間投与したときの有効性をメチルフェニデートと比較検討した。アトモキセチンの投与量は、初回用量を 0.8 mg/kg/日、最高用量を 1.8 mg/kg/日までとして調整した。最終投与量の平均値は 1.37 mg/kg/日であった。

本試験では ADHD RS-IV-Parent:Inv 総スコアが最終観察時点でベースラインから 40% 以上低下した例をレスポnderと定義し、レスポnderの割合を主要評価項目として、メチルフェニデートとの非劣性を検証した。その結果、レスポnderの割合は、アトモキセチン群で 77.4%、メチルフェニデート群で 81.5%であり、両群の差の片側 95%信頼区間の下限は-11.7%で、予め定義した非劣性の基準（両群の差の片側 95%信頼区間の下限が-18%より大きいこと）に合致し、アトモキセチン群のメチルフェニデート群に対する非劣性が検証された。

(3) 臨床試験成績 安全性

有効性と同様に、日本及びアジアで実施した臨床試験によりアトモキセチンの安全性を評価した。また海外試験における安全性データも参考にした。

重篤な有害事象は日本で実施した LYBC 試験で 1.8 mg/kg/日投与群の 1 例に認められた（頭痛、嘔吐により経過観察及び検査のため入院。投与は継続）。日本で実施した臨床試験中、LYDA 試験のデータカットオフ時点（20 年 月 日）までに重篤な有害事象が 3 例に発現した。内訳は、喘息、肝機能異常、及びマイコプラズマ性肺炎がそれぞれ 1 例ずつであり、肝機能異常についてはアトモキセチンとの因果関係は否定できないとされたが、その他は因果関係はないと判断された。20 年 月 日のデータカットオフ日以降、重篤な有害事象収集のカットオフ日とした 20 年 月 日までに上述の 3 例の他に 2 例の重篤な有害事象（甲状腺腺腫、幻覚及び妄想）が報告された。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。また LYBD 試験で 1.8 mg/kg/日投与時に 3 例（頭痛 2 例、嘔吐 1 例）が有害事象により投与中止したが、中止後症状は消失した。LYBC 試験では 1.2 mg 及び 1.8 mg/kg/日群の各 1 例が有害事象により投与中止した（それぞれ頭痛、感情不安定）が、いずれも初期用量である 0.5 mg/kg/日を投与中に発現した事象で、中止後症状は消失した。また LYDA 試験では有害事象による中止は 13 例に認められたが、いずれも軽度～中等度の事象（肝機能異常、胸痛、湿疹、心電図 Q T 補正間隔延長、成長遅延、衝動行為、易刺激性、不規則月経、強迫性障害、傾眠、自殺企図、慢性蕁麻疹）であった。なお、肝機能異常が中止理由となった患者は 2 例であった。

LYBC 試験中、アトモキセチン投与群で認められた発現率 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、食欲減退で、食欲減退及び嘔吐には有意な用量反応関係が認められた。バイタルサインの変化量では収縮期血圧、拡張期血圧の上昇及び脈拍数の増加に、有意な用量反応関係が認められた（アトモキセチン 1.8 mg/kg/日群の最終観察時点の平均値は、順に 105.84 mmHg、63.20 mmHg、92.07 bpm）。また脈拍数が 110 bpm 以上で、ベースラインからの変化が 25 bpm 以上であった患者の割合についても用量反応関係が認められたが、これはアトモキセチンの薬理作用のためと考えられ、変化の程度や発現した脈拍数増加に関連した有害事象より臨床的に問題になるものとは考えられなかった。LYBC 試験と LYDA 試験の併合解析の結果からは、血圧、脈拍とも投与初期 1～2 ヶ月で増加が見られ、その後増加は緩やかになる傾向が認められた（12 ヶ月時点の平均値；収縮期血圧 105.54 mmHg、拡張期血圧 62.93 mmHg、脈拍数 91.74 bpm、及び 24 ヶ月時点の平均値；収縮期血圧 107.91 mmHg、拡張期血圧 64.35 mmHg、脈拍数 90.77 bpm）。

LYDA 試験に移行後の長期投与時に、長期投与に伴って新たに発現する有害事象は認められなかった。体重に関しては、投与開始後パーセンタイル値の減少が認められたが（ベースライン：45.78±25.88、6 ヶ月時点：40.93±25.14 パーセンタイル）、投与開始後 6 ヶ月以降では変化が認められなかった（24 ヶ月時点：40.83±26.15）。一方、身長に関しては、投与開始後 18 ヶ月でパーセンタイル値の減少は最大となり（ベースライン 46.65±26.95、18 ヶ月時点 40.83±25.90）、その後減少は認められなかった（24 ヶ月時点 42.52±28.35）。このような所見は海外でも認められているが、海外では 3 年以上投与例の最終観察時点における身長、体重はベースラインから予測される標準値前後にまで回復したと考えられた。

台湾で実施した S010 試験では、アトモキセチン群で 10%以上に認められた事象は食欲減退、傾眠、悪心、咳嗽であった。また中国、韓国及びメキシコで実施した LYBR 試験では、アトモキセチン群で 10%以上に認められた有害事象は食欲不振、食欲減退、傾眠、悪心、浮動性めまい、頭痛、嘔吐であり、アジアで実施した両試験で認められた事象はいずれも日本で実施した臨床試験において認められていた。

海外の試験では、5462 例中 1 例で死亡が認められたが、自宅火災による死亡でアトモキセチンとの因果関係はなしと判断された。また 142 例（2.6%）に重篤な有害事象が発現し、3 例以上の患者に認められた事象は虫垂炎 15 例、自殺念慮 13 例、攻撃性及びうつ病各 6 例、喘息及び脳震盪各 4 例、腹痛、第 2 度熱傷、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、大うつ病、過量投与及び肺炎各 3 例であった。自殺念慮 13 例のうち、12 例は薬剤との因果関係が否定されている。また 0.2%以上の患者で中止理由となった有害事象は、易刺激性、悪心、上腹部痛、傾眠、頭痛、嘔吐、攻撃性、うつ病、チックであった。その他の有害事象の発現に関して、種類や頻度に日本と特に大きく異なる傾向は認められなかった。日本と同様、投与期間の延長に伴い、有害事象の有症率が上昇する傾向は見られず、長期投与に伴って新たに発現する有害事象も認められなかった。中枢刺激薬に見られる薬物乱用の可能性を示すデータも得られていない。

(4) 結論

以上より、本剤は 6 歳以上 18 歳未満の日本人小児 AD/HD 患者においてその症状を改善し、安全性においても特に問題となる点は認められず、臨床上有用な薬剤であると判断された。諸外国で本剤は既に注意欠陥／多動性障害を適応疾患として承認されているが、アジアで実施した試験を含めて海外の臨床試験で得られた成績と、日本で実施した臨床試験成績は投与期間や例数に違いがあるものの、有効性、安全性の両面から同様の結果であると考えられた。以上をふまえ本剤の効能・効果を「小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、小児にはアトモキセチンとして 1 日 0.5 mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、さらに 1 日 1.2 mg/kg まで増量した後、1 日 1.2～1.8 mg/kg で維持する。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 1.8 mg/kg 又は 120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。

1.8.3.2 設定根拠

詳細については、第 2.7.3.4 項を参照のこと。

(1) 体重換算用量

海外の小児を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析より、固定投与量を用いた場合、体重の異なる患児間では血漿中濃度推移は大きく異なっていた。体重あたりの投与量を用いた場合には、体重の影響はほとんど認められなくなった。したがって、小児は同じ年齢であっても個々の体重には大きなばらつきがあることから、アトモキセチンを投与する際には体重で基準化した投与量を投与することが適切と考えられる。

日本人小児を対象とした臨床試験でも、それまでに実施された海外の臨床試験にならない投与量は体重換算用量で設定し、実施した。市販後においても個々の患者の体格の多様性を考慮し、体重換算用量での投与量設定が適切と考えられた。

(2) 初期用量

アトモキセチンは肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝されるため、この活性が低い Poor Metabolizer (PM) では、血中濃度が高くなる可能性がある。そのため海外では当初 PM を臨床試験の参加者から除外し、通常の代謝活性を有する Extensive Metabolizer (EM) のみを対象として実施していたが、後に PM においても安全性を確認しながら漸増投与することができる低用量 (0.5～0.8 mg/kg/日) を初期用量として試験を実施した。

日本で臨床試験を計画するにあたり、薬物動態の類似性から、海外での臨床試験の設定を同様に適用した。日本で実施した全ての試験で 0.5 mg/kg/日を初期用量としたが、患者の安全性に特に問題はなかったため、市販後も 0.5 mg/kg/日を初期用量とすることが適切と考えられる。

(3) 維持用量及び最高用量

日本で実施した探索的試験（LYBD 試験）では、0.5 mg/kg/日から投与を開始し、0.8、1.2、1.8 mg/kg/日と 2 週間毎に強制増量したが、各投与量で良好な忍容性が認められた。ついで用量反応試験（LYBC 試験）において、主要評価項目である 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量を比較した結果、1.8 mg/kg/日投与群でプラセボ群と比べ統計学的に有意な減少が認められ（それぞれ-11.6、-8.1、片側 $p=0.010$ ）、用量反応関係は有意であった（ $p=0.008$ ）。また LYBC 試験の各投与群で、用量依存的な有害事象の増加は認められず、臨床検査値やバイタルサイン、心電図の変化も臨床的に問題になるものではなかった。

台湾で実施した S010 試験では、アトモキシチンの最終投与量の平均値は 1.19 mg/kg で ADHD RS-IV を指標とした有効性にプラセボ群と有意な差が認められ、韓国、中国等で実施した LYBR 試験ではアトモキシチンの最終投与量の平均値が 1.37 mg/kg/日で有効性に関してメチルフェニデートに対する非劣性が示された。また LYBC 試験と同じデザインを用いて米国で実施した LYAC 試験では 1.2 mg/kg/日群と 1.8 mg/kg/日群がプラセボ群に比較して有効性を示したが、1.2 mg/kg/日群と 1.8 mg/kg/日群との間に有意な差は認められなかった。いずれの試験でも問題となるような安全性の所見は得られていない。

LYBC 試験とアジアで実施した試験を含む海外の試験には、ベースラインの ADHD RS-IV 総スコアやプラセボ群の反応率に差が見られ、これが結果に影響した可能性がある。LYBC 試験でベースラインの ADHD RS-IV 総スコアが低かった理由については、参加者のサブタイプが総スコアの低い不注意優勢型が多く、スコアが高くなる混合型の患者が少なかったことが考えられる。LYBC 試験でプラセボ群の反応率が高かった理由については、併存障害として反抗挑戦性障害を有する患者が少なかったことが可能性の一つとして考えられるほか、患者の治験参加により家族、医療スタッフ、教師との関わりがより密接になったことによる心理的な効果等が考えられるが、原因は明らかではない。しかしアジアで実施した試験を含む海外の臨床試験では 1.2 mg/kg/日付近で有効性が確認されている。日本においても市販後の一般診療では臨床試験より広範な背景を有する患者に投与され、低用量から開始し臨床反応を見ながら徐々に用量を上げていく投与方法を考えると、日本人の患者においても海外同様 1.2 mg/kg/日で有効性を示す例はありと考えられたので、維持用量は 1.2 mg～1.8 mg/kg/日とした。

前述のように LYBC 試験で 1.8 mg/kg/日投与群でも良好な忍容性が示され、海外で実施された 1.8 mg/kg/日を投与量上限としたその他の試験でも、安全上の問題は認められなかった。米国添付文書では 1.4 mg/kg/日あるいは 100 mg/日、欧州の製品特性概要では 1.8 mg/kg/日が体重 70 kg 以下の小児の承認用量の上限となっており（第 1.6 項参照）、それ以上の用量での安全性は確立していないことから、企業中核データシートの記載を参考に（第 1.6 項参照）、日本においても体重換算用量として 1.8 mg/kg/日、又は 120 mg/日のいずれか少ない方を 1 日最大用量と設定した。

(4) 増量方法

本剤は小児を対象とする薬剤なので、海外でも当初は慎重な（維持用量に到達するまで 2 週間程度）増量が行われたが、その後漸増期間を短縮した臨床試験が実施され、現在多くの国の添付文書では反応を観察しながら各用量を 3 日～10 日継続する方法が推奨されている。

日本で実施した LYBD 試験では増量間隔を 2 週間とし、0.5、0.8、1.2、1.8 mg/kg/日と増量した。次の LYBC 試験では増量間隔を 1 週間として同じ用量ステップで増量したが、いずれの試験においても増量に伴うと考えられる特定の有害事象が発現することはなかった。その後、実施した LYDA 試験では、初期用量 0.5 mg/kg/日から開始し、その後 1～3 週間で適宜漸増する方法をとったが、特に問題は見られなかった。

以上のことより、日本人患者における標準的な増量間隔は 1 週間とするのが妥当と考えられた。

(5) 投与回数

日本の EM 健康成人男性を対象に実施された LYAN 試験の結果、アトモセチン 10 mg～120 mg を単回投与したときの $T_{1/2}$ は約 4 時間で、40 mg 及び 60 mg を 1 日 2 回、7 日間連続投与した時の平均血漿中濃度は、アトモセチン初回投与 24 時間後に定常状態に到達し、以後、トラフ濃度がほぼ一定であったことより、1 日 2 回投与の妥当性が示された。海外の健康成人と小児 AD/HD 患者で薬物動態パラメータや安全性に類似性が認められていることから日本人においても成人で得られた結果を小児患者に適応できると考え、その後日本で実施した臨床試験は全て 1 日 2 回投与で実施した。その結果、有効性と安全性が確認されたため、申請用法における投与回数は 1 日 2 回とした。なお、海外では 1 日 1 回投与の試験が実施され、この用法も承認を得ているが、日本人患者において 1 日 1 回投与による有効性、安全性は確認されていないため、申請用法には加えなかった。

(6) その他（CYP2D6 遺伝子型による用量調整の必要性に関して）

海外で実施された臨床薬理試験（主に HFBJ 及び LYAE 試験）の結果から、健康成人の EM 及び PM の安全性については、PM で EM より有害事象の発現率や試験中止は高かったが、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。心血管系に対する影響も PM でより多く見られたが、反復投与により心血管系に対する影響は一定以上には強くないことが示唆された。

また海外の長期併合データによる解析では、EM と PM の最終投与量の平均値はそれぞれ 1.40 mg/kg/日と 1.20 mg/kg/日で EM の方が若干高かったが、ともに 1.2～1.8 mg/kg/日の用量範囲内で、有効性、安全性のプロファイルに臨床的に問題となるような差は認められなかった。

日本及びアジアの治験に参加した患者の遺伝子型情報より IM を特定し、IM と EM との有効性、安全性プロファイルを比較したが、臨床的に問題となるような差は認められなかった。

以上より、臨床試験データでは PM 患者に対する特別な用量設定並びに事前の CYP2D6 遺伝子検査の必要性はないものと考えられたが、PM 患者では一部の有害事象の発現頻度が高かったことなどから、本剤の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、慎重に投与する必要があるものと考えられた。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 閉塞隅角緑内障の患者〔散瞳があらわれることがある。〕 	<p>本剤の Core data sheet（以下 CDS）に基づきこの項目を設定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤投与により、ごくまれに過敏症が報告されているため設定した。 2. 本剤の作用機序から、相互の薬理作用を増強する可能性があるため設定した。 3. 海外で本剤投与により、散瞳の発現リスクが増加したため設定した。
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (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・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」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。（「薬物動態」の項参照） (3) 痙攣発作又はその既往歴のある患者〔痙攣をおこすことがある。〕 (4) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者〔本剤の投与による突然死の報告がある。〕 (5) 心疾患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。〕 (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〔本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。〕 	<p>本剤の CDS に基づいて、この項目を設定した。</p> <p>(1) 海外で中等度～重度の成人肝硬変患者に本剤を投与した際、AUC の上昇が見られ、小児においても肝機能がかなり低下している患者ではクリアランス低下の可能性が考えられたため、米国添付文書（以下 USPI）の記載を参考に慎重投与とした。</p> <p>(2) 海外の臨床薬理試験の結果から成人腎不全患者において本剤を投与した際、血中濃度の上昇が見られたため、小児においても慎重投与とした。</p> <p>(3) AD/HD 患者に対する本剤の投与が痙攣発作の発現頻度に影響を与えるという知見は、前臨床試験データ、臨床試験データ及び市販後観察研究からは得られていないものの、当該患者では一般人口と比較して痙攣発作の頻度が高いことが知られていることから注意喚起が必要と考えられたため、慎重投与とした。</p> <p>(4)～(8) 本剤の薬理作用から血圧及び心拍数への影響が考えられる。日本の臨床試験においても、血圧や脈拍数への影響が認められており、注意喚起のため設定した。また、血圧上昇に対し、さらに注意が必要な疾患を CDS の記載を参考に設定した。</p> <p>(9) USPI の記載を参考に設定した。</p> <p>(10) 国内臨床試験及び海外において排尿困難及び尿閉が報告されたため。また、CDS 並びに USPI にて注意喚起されていることから慎重投与とした。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に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。</p> <p>(2) 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。〔（「その他の注意」の項参照）〕</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 小児に本剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されていることから、本剤の投与が長期にわたる場合に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〕</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(9) 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。</p>	<p>本剤のCDS及び臨床試験成績に基づいて、この項目を設定した。</p> <p>(1) 同種同効薬の記載に準じて設定した。</p> <p>(2) 海外の臨床試験データで自殺念慮はプラセボと比較しより高頻度に認められており、また、日本の臨床試験でも同様の症状が発現しているため、注意喚起が必要と考えられた。</p> <p>(3) 長期継続投与時の有用性を再評価することを注意喚起するために、欧州の製品特性概要（以下SPC）の記載を参考に設定した。</p> <p>(4) 国内の臨床試験で、結果を確認した期間中には、体重及び身長に関して成長抑制の傾向が認められているため、注意喚起のため設定した。</p> <p>(5) 慎重投与(4)及び同(5)に対応するため、USPIの記載を参考に設定した。</p> <p>(6) 慎重投与(4, 5, 6, 7)の項他に対応するため、USPIの記載を参考に注意喚起が必要と考えられたため設定した。</p> <p>(7) CDSの記載を参考に設定した。</p> <p>(8) 海外の臨床試験データでプラセボと比較し、攻撃行動はより高頻度に認められており、また国内の臨床試験でも同様の症状が発現しているため、注意喚起が必要と考えられたため設定した。</p> <p>(9) USPIの記載を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。 〔「薬物動態」の項参照〕 (1) 併用禁忌（併用しないこと）			(1) 禁忌と同じ
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）	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。	

使用上の注意（案）			設定根拠
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意
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。 [「薬物動態」の項参照]	<p>β-受容体刺激剤 海外臨床薬理試験成績から、本剤の心血管系への作用が増強される可能性が示されたため設定した。</p> <p>CYP2D6 阻害剤 本剤は主に CYP2D6 で代謝され、海外臨床薬理試験成績から、CYP2D6 阻害剤との併用により血中濃度が上昇することが示されたため設定した。</p> <p>昇圧作用を有する薬剤 本剤の薬理作用から血圧が上昇する可能性があるため、昇圧作用のある薬剤と併用する場合には注意が必要と考えられたため設定した。</p> <p>ノルアドレナリンに影響する薬剤 本剤の薬理作用から、これらの薬剤と相加、相乗的効果を有する可能性が考えられるため設定した。</p>
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・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」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。	
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 塩酸メチルフェニデート等	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。	

使用上の注意（案）					設定根拠																																		
<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験における安全性評価対象例 278 例中 200 例（71.9%）に副作用が報告され、主なものは頭痛（21.6%）、食欲減退（15.5%）、傾眠（14.0%）、腹痛（11.2%）、悪心（9.7%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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。</p> <p>2) アナフィラキシー様症状（頻度不明）：血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状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。</p>					<p>国内の臨床試験で確認された副作用（因果関係を否定できない有害事象）を、頻度の高い順に記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 海外の市販後自発報告で、本剤と関連すると考えられる重度の薬剤性肝障害が報告されているので、CDS 及び USPI の記載を参考に、この項目を設定した。</p> <p>2) 海外の市販後自発報告で、本剤と関連すると考えられる重度の血管神経性浮腫や蕁麻疹といった即時アレルギーが報告されているので、CDS の記載を参考に、この項目を設定した。</p>																																		
<p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> <table><tr><td>副作用分類</td><td>5%以上</td><td>1%～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲減退、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、便秘</td><td>食欲不振</td><td>消化不良</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、傾眠</td><td>体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、攻撃性、不快気分、不眠症、浮動性めまい</td><td>早朝覚醒、気分変化、振戦</td><td>幻覚を含む感覚障害</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>そう痒症、発疹</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、頻脈</td><td>心電図 QT 延長</td><td>失神、レイノー現象</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>皮膚炎</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少、胸痛、胸部不快感</td><td>生殖器痛、擦過傷、結膜炎、排尿困難</td><td>無力症、持続勃起、勃起時疼痛、散瞳、疲労、尿閉</td></tr></table> <p>国内外における臨床試験の併合解析より、以下のような結果が得られた。</p> <p>CYP2D6 活性欠損（PM）患者において、2%以上かつ CYP2D6 通常活性（EM）患者に比べ 2 倍以上の発現率が認められ、かつ統計学的有意差をもって多く認められた事象：早期覚醒、振戦、失神、擦過傷、結膜炎、散瞳</p>						副作用分類	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明	消化器	食欲減退、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	消化不良		精神神経系	頭痛、傾眠	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、攻撃性、不快気分、不眠症、浮動性めまい	早朝覚醒、気分変化、振戦	幻覚を含む感覚障害	過敏症		そう痒症、発疹			循環器		動悸、頻脈	心電図 QT 延長	失神、レイノー現象	皮膚			皮膚炎		その他		体重減少、胸痛、胸部不快感	生殖器痛、擦過傷、結膜炎、排尿困難
副作用分類	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明																																			
消化器	食欲減退、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	消化不良																																				
精神神経系	頭痛、傾眠	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、攻撃性、不快気分、不眠症、浮動性めまい	早朝覚醒、気分変化、振戦	幻覚を含む感覚障害																																			
過敏症		そう痒症、発疹																																					
循環器		動悸、頻脈	心電図 QT 延長	失神、レイノー現象																																			
皮膚			皮膚炎																																				
その他		体重減少、胸痛、胸部不快感	生殖器痛、擦過傷、結膜炎、排尿困難	無力症、持続勃起、勃起時疼痛、散瞳、疲労、尿閉																																			

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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、動物実験（ラット）において胎盤通過性が認められている。〕</p> <p>(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。〔動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。〕</p>	<p>本剤の前臨床試験の成績をふまえて CDS の記載を参考に設定した。</p>
<p>6. 小児等への投与</p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 長期投与時に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p>	<p>本剤の CDS の記載を参考に設定した。日本では、6歳未満を対象にした臨床試験を実施していないので、6歳未満の患者に対し本剤の有効性及び安全性が確立していない旨、付記した。また、長期投与時における小児患者の成長遅延が報告されていることから設定した。</p>
<p>7. 過量投与</p> <p>徴候、症状：過量投与時には、痙攣、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈及び口渇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。</p> <p>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。</p>	<p>本剤の CDS の記載に基づき設定した。</p>
<p>8. 適用上の注意</p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。</p>	<p>(1) 「PTP の誤飲対策について」（日薬連発第 240 号 1996 年 3 月 27 日、304 号 1996 年 4 月 18 日）に基づき設定した。</p> <p>(2) 本剤の CDS の記載に基づき設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9. その他の注意</p> <p>(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本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（本剤投与群 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。</p> <p>(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、プラセボ投与群に対して本剤投与群では攻撃的行動、敵意のリスクが大きかったとの報告がある（本剤投与群 21/1,308（1.6%）、プラセボ投与群 9/806（1.1%））。</p> <p>(3) 幼若ラットにアトモキセチン 1、10 及び 50 mg/kg を約 75 日間反復投与したところ、1 mg/kg 以上で性成熟のわずかな遅延、10 mg/kg 以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度（AUC）を臨床最大用量投与時（1.8 mg/kg）の AUC と比較すると 1 mg/kg では最大で 0.2 倍（EM）又は 0.02 倍（PM）、10 mg/kg では最大で 1.9 倍（EM）又は 0.2 倍（PM）であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二性徴に対する影響を調べた臨床試験では本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。</p>	<p>(1) 重要な基本的注意に自殺念慮への注意喚起を記載したが、これに関して海外の臨床試験で得られているプラセボとの比較データを参考のために記載した。また、USPI の記載内容を参考に AD/HD に併存する精神疾患による自殺念慮及び関連行動のリスクの増加についても注意喚起が必要と考え記載した。</p> <p>(2) 重要な基本的注意に攻撃的行動や敵意への注意喚起を記載したが、これに関して海外の臨床試験で得られているプラセボとの比較データを参考のために記載した。</p> <p>(3) ヒトにおいても同様の作用が発現する可能性は完全には否定できないことから、幼若ラットで見られた性成熟の遅延等の試験成績を示し注意喚起が必要と考え記載した。</p>

1.8.5 参考文献

The MTA Cooperative Group. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:1075-86.

ストラテラカプセル 5 mg
ストラテラカプセル 10 mg
ストラテラカプセル 25 mg

1.9 一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書1

1.9.1 JAN.....1

1.9.2 INN.....1

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 18 年 4 月 5 日付薬食審査発第
[REDACTED] 号により通知された。

JAN : (日本名) アトモキシチン塩酸塩

(英名) Atomoxetine Hydrochloride

化学名 : (日本名) (3*R*)-*N*-メチル-3-(2-メチルフェノキシ)-3-フェニルプロパン
-1-アミン 一塩酸塩

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

1.9.2 INN

INN : atomoxetine

(r-INN List 48 , WHO Drug Information Vol. 16 , No. 3 (2002))

ストラテラカプセル 5 mg

ストラテラカプセル 10 mg

ストラテラカプセル 25 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

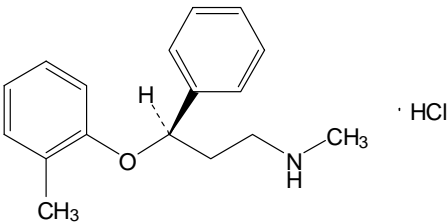
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	1
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(3 <i>R</i>)- <i>N</i> -メチル-3-(2-メチルフェノキシ)-3-フェニルプロパン-1-アミン (別名アトモキシチン)、その塩類及びその製剤																	
構造式	<div></div>																	
効能・効果	小児期における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）																	
用法・用量	通常、小児にはアトモキシチンとして1日 0.5 mg/kg より開始し、その後1日 0.8 mg/kg とし、さらに1日 1.2 mg/kg まで増量した後、1日 1.2～1.8 mg/kg で維持する。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1.8 mg/kg 又は120 mg のいずれか少ない量を超えないこと。																	
劇薬等の指定																		
市販名及び有効成分・分量	原体：アトモキシチン塩酸塩 製剤： ストラテラカプセル 5 mg（1カプセル中アトモキシチン 5 mg 含有） ストラテラカプセル 10 mg（1カプセル中アトモキシチン 10 mg 含有） ストラテラカプセル 25 mg（1カプセル中アトモキシチン 25 mg 含有）																	
毒性	<table><tr><th rowspan="2">急性</th><th colspan="2">概略の致死量〔LD₅₀（mg/kg）〕</th></tr><tr><th>経口</th><th>静脈</th></tr><tr><td>マウス</td><td>♂LD₅₀=330、♀LD₅₀=274</td><td>♀LD₅₀=34</td></tr><tr><td>ラット</td><td>♂LD₅₀=203、♀LD₅₀=190</td><td>♀LD₅₀=25</td></tr><tr><td>イヌ♂♀</td><td colspan="2">LD_{Lo}>37.5</td></tr><tr><td>ネコ</td><td colspan="2">♂LD_{Lo}=25、♀LD_{Lo}>25</td></tr></table>	急性	概略の致死量〔LD ₅₀ （mg/kg）〕		経口	静脈	マウス	♂LD ₅₀ =330、♀LD ₅₀ =274	♀LD ₅₀ =34	ラット	♂LD ₅₀ =203、♀LD ₅₀ =190	♀LD ₅₀ =25	イヌ♂♀	LD _{Lo} >37.5		ネコ	♂LD _{Lo} =25、♀LD _{Lo} >25	
急性	概略の致死量〔LD ₅₀ （mg/kg）〕																	
	経口	静脈																
マウス	♂LD ₅₀ =330、♀LD ₅₀ =274	♀LD ₅₀ =34																
ラット	♂LD ₅₀ =203、♀LD ₅₀ =190	♀LD ₅₀ =25																
イヌ♂♀	LD _{Lo} >37.5																	
ネコ	♂LD _{Lo} =25、♀LD _{Lo} >25																	

(続く)

表 1.10-1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

毒性			動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性 量 (mg/kg/ 日)	主な所見
	亜急性	マウス	3 ヶ月	経口	0、37.5、 150、 600	♂150 ♀150	体重低下、肝重量増加、肝酵素誘導、肝細胞空胞化、血清アラニンアミトランスフェラーゼ増加	
		ラット	3 ヶ月	経口	0、 17-18、 33-37、 65-71	♂ 17 未満 ♀ 18 未満	体重低下、摂餌量低下、肝重量増加、肝酵素誘導、肝細胞空胞化、血清アラニンアミトランスフェラーゼ増加	
		ラット	3 ヶ月	経口	0、5、 40、80、 160	♂5 ♀5	消瘦、体重低下、摂餌量低下、肝重量増加、肝細胞空胞化	
		ラット	2 週間	静脈内	0、5、 15、20	♂5 未満 ♀5 未満	円背位、斜頭、痙攣、体重増加量低下、摂餌量低下、精囊上皮萎縮、前立腺重量低下	
		イヌ	3 ヶ月	経口	0、4、8、 16	♂8 ♀4 未満	食欲不振、嘔吐、瞳孔反射低下、散瞳、振戦、肝酵素誘導	
		イヌ	2 週間	静脈内	0、3、6、 12(10 に減量)	♂6 ♀3	間代性痙攣、側臥位、頭部痙攣、前肢パドリング、振戦、刺激に対する反応性亢進、自発運動亢進、常同行動、散瞳、瞳孔反射低下・消失、流涎、摂餌量低下	
	慢性	ラット	1 年	経口	0、5-6、 14-17、 46-56	♂5 ♀6 未満	体重低下、摂餌量低下、肝重量増加、肝酵素誘導、肝細胞空胞化、血清アラニンアミトランスフェラーゼ増加、肝肉芽腫増加	
		イヌ	1 年	経口	0、4、8、 16	♂8 ♀8	散瞳、振戦、肝酵素誘導	
	副作用	国内臨床試験（承認時）						
副作用発現率		200／278 例＝71.9%						
副作用の種類		例数		臨床検査異常の種類		例数		
頭痛		60		好中球高値		122		
食欲減退		43		単球低値		118		
傾眠		39		リンパ球低値		117		
腹痛		31		尿比重高値		102		
悪心		27 等		好中球低値		85 等		
会社	日本イーライリリー（株）							製剤：輸入

ストラテラカプセル 5 mg
ストラテラカプセル 10 mg
ストラテラカプセル 25 mg

1.12 添付資料一覧表

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
3.1	第3部（モジュール3）目次	—	—	—	—	—	—

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S.1	General Information	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.7	Drug Substance Stability	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of Drug Product	■	—	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	■	—	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.5	Control of Drug Product	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	■	19■■年■月 ～ 20■■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.7	Container Closure System		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.8	Stability		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.A その他

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.A	Appendices		—	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.1	第4部（モジュール4）目次	—	—	—	—	—	—

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.1	Nonclipharm 6: The Effect of Atomoxetine Hydrochloride and Its Putative Metabolites on Binding to Serotonin, Norepinephrine, and Dopamine Rat and Human Transporters.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.2	Nonclipharm 10 : The Effect of 139603, 137877, and 424478 on Uptake of Serotonin, Norepinephrine, and Dopamine in Synaptosomes of Cerebral Cortex, Hypothalamus, and Striatum, Respectively.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.3	Nonclipharm 26 : Atomoxetine Inhibits [³ H]- Dopamine Uptake into Rat Prefrontal Cortex Synaptosomes.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.4	Nonclipharm 1 : Inhibition of Ex Vivo Binding of [³ H]-Paroxetine and [³ H]- Nisoxetine by Atomoxetine in Rat Cortical Homogenates: Dose Response and Duration Studies.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.5	Nonclipharm 2 : Antagonism of the 6- Hydroxydopamine-Induced Depletion of Mouse Heart Norepinephrine Concentrations by Atomoxetine.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.6	Nonclipharm 3 : Antagonism of the DSP4- Induced Depletion of Rat Cortical Norepinephrine Concentrations by Atomoxetine.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.7	Nonclipharm 29 : Blockade of the α -Methyl-m- Tyrosine-Induced Depletion of Rat Cortical Norepinephrine Concentrations by LY139603.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.8	PsD43 : In Vivo Microdialysis Studies in Rat Brain Areas: Comparison of Effects of Atomoxetine with Methylphenidate		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.9	Nonclipharm 27 : Atomoxetine Selectively Induces Fos Expression in the Rat Prefrontal Cortex.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.10	Nonclipharm 9 : Affinities of Tomoxetine, Fluoxetine and Other Uptake Inhibitors for Norepinephrine Uptake Sites Labeled by [³ H]- Tomoxetine.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.1.1.11	Nonclipharm 7 : (-)-N-Methyl- γ -(2- methylphenoxy) phenylpropylamine Hydrochloride (LY139603), A Selective Inhibitor of Norepinephrine Uptake.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.1.1.12	Nonclipharm 8 : Acute Effects of LY139603 on the Central Uptake of Norepinephrine.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.1.1.13	Nonclipharm 12 : Antagonism by LY139603 of the 6-Hydroxydopamine- Induced Depletion of Norepinephrine in Mouse Heart.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.14	Nonclipharm 13 : Antagonism by LY135252 of the α -Methyl-m-Tyrosine- Induced Depletion of Brain and Heart Norepinephrine in Rats, Mice and Guinea Pigs.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.1.1.15	Nonclipharm 11 : Inability of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) to Antagonize the p- Chloroamphetamine-Induced Depletion of Brain Serotonin in Mice.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.2.1	Genpharm 1 : Receptor Pharmacology Studies of 424478, 137887, and 404363 (LY139603 Hydrochloride) Using Rat Brain Tissues.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3.1	Genpharm 7 : Receptor Pharmacology Studies of Atomoxetine Hydrochloride (LY139603) Using Isolated Tissue Bath Preparations.		20 年 月 ～ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.2	Genpharm 19 : Anticholinergic Activity of LY139603 in Isolated Guinea Pig Trachea.		—	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.3	Genpharm 13 : Pharmacological Evaluation of LY139603 in Isolated Smooth and Cardiac Muscle Preparations.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.4	Genpharm 14 : Electrophysiological Effects of LY139603 on Canine Cardiac Purkinje Fibers.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.5	Genpharm 5 : Human Cardiac I_{Kr} (HERG) Blocking Profile of LY139603, Compound 137876, and Compound 424478.		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3.6	Genpharm 23 : Human Cardiac I _{Na} (Sodium) and I _{Ca} (Calcium) Blocking Profile of Atomoxetine (LY139603).		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.7	Tox 20 : The Effects of Tomoxetine (LY139603) on Heart Rate and Blood Pressure in the Conscious Mongrel Dog.		19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.8	Tox 44 : A 4-Week Oral Capsule Toxicity and Toxicokinetic Study With LY139603 in Young Beagle Dogs.		19 年 月 ～ 19 年 月		国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.9	Genpharm 16 : Cardiovascular and Respiratory Effects of Intravenous Administration of LY139603 in Anesthetized Dogs.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.10	Genpharm 15 : Effects of LY139603 in Mice.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.11	Genpharm 20 : Effects of LY139603 HCl, Methylphenidate HCl, and d- Amphetamine Sulfate on Locomotor Activity in Mice.		19 年 月 19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.12	Genpharm 12 : Assessment of Potential Cocaine Treatment Medications in Rodents (Compound 30,761).		19 年 月		国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.13	Genpharm 2 : The Acute Behavioral Effects of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Following Oral Administration in Male and Female Fischer 344 Rats.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.14	Genpharm 4 : Investigation of the Acute CNS Premonitory Signs Following Oral Administration of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) in Male and Female Fischer 344 Rats.		19 年 月 ～ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3.15	PsD29 : Evaluation of Effects of Single, Acute Doses of Atomoxetine HCl (LY139603) and its N- desmethyl Metabolite 137877 in Comparison with Methylphenidate, d- Amphetamine, Caffeine and Valproate on Seizure Parameters In Vivo in Amygdala-kindled Sprague- Dawley Rats		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.16	Genpharm 6 : Effect of Acute Oral Administration of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) on Breathing Frequency and Depth in Fischer 344 Rats.		20 年 月 ～ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.17	Genpharm 17 : Effects of LY139603 on Rat Urine and Electrolyte Excretions.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.18	Genpharm 3 : The Acute Effects of Orally Administered Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) on Gastrointestinal Motility in Male CD-1 Mice.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.19	Genpharm 18 : Tests of Compound LY139603 for Effects on the Immune Response of Mice.		19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.1.1	ADME 55 : Determination of LY404363 (Tomoxetine), 137877, and 424478 in in Rat, Dog, and Mouse Plasma by APCI LC/MS/MS		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.2	ADME 57 : Determination of LY404363 (Tomoxetine), 137877 and 424478 in B6C3F ₁ Mouse Plasma by APCI LC/MS/MS		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.1.3	ADME 69: Quantitation of LY424478 and LY137877 Between 2.00 and 4000.00 ng/mL, and LY404363 Between 1.00 and 2000.00 ng/mL in Heparinized Mouse Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.4	ADME 59: Quantitation of LY404363 (Tomoxetine), LY424478 and LY137877 in Heparinized Rat Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.5	ADME 62: Quantitation of LY404363 (Tomoxetine), LY424478 and LY137877 in Heparinized Rat Plasma (High Range)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.6	ADME 56: Determination of LY404363 (Tomoxetine), 137877 and 424478 in Rabbit Plasma by APCI LC/MS/MS		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.7	ADME 60: Quantitation of LY404363 (Tomoxetine), LY424478 and LY137877 in Heparinized Rabbit Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.8	ADME 58: Quantitation of LY404363 (Tomoxetine), LY424478 and LY137877 in Heparinized Dog Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.9	ADME 61: Quantitation of LY404363 (Tomoxetine), LY424478 and LY137877 in Heparinized Beagle Plasma (High Range)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.10	ADME 70: Quantitation of LY424478 and LY137877 Between 1.00 and 100.00 ng/mL, and LY404363 Between 0.50 and 50.00 ng/mL in Heparinized Rhesus Monkey Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.11	ADME 71: Quantitation of LY424478 and LY137877 Between 1.00 and 800.00 ng/mL, and LY404363 Between 2.50 and 2000.00 ng/mL in Heparinized Rhesus Monkey Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.1.12	ADME 02 : Synthesis of (R)-N-Methyl-3- [2-methylphenoxy]- benzenepropanamine-[3- ¹⁴ C] Hydrochloride, LY139603- [¹⁴ C]		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2.2 吸収

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.1	ADME 11 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine and its Metabolites in Male B6C3F ₁ Mice Following a Single Oral (25 mg/kg) or Intravenous (5 mg/kg) Dose of [¹⁴ C]Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.2	ADME 06 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine and its Metabolites in Male F344 Rats Following a Single Oral (50 mg/kg) or Intravenous (5 mg/kg) Dose [¹⁴ C]Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.3	ADME 51 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine and its Metabolites in Fasted and Fed Male Fischer 344 Rats Following Oral Administration of 25, 50, or 125 mg/kg Tomoxetine as the HCl Salt.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.4	ADME 10 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine in the Male F344 Rat Following a Single Oral Dose of 3.5, 25, 50, or 125 mg/kg as the Hydrochloride Salt.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.5	ADME 49 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine in Fischer 344 Rats Following a Single Intravenous Infusion of 5.0, 15.0, or 20.0 mg/kg Tomoxetine Hydrochloride		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.6	ADME 17 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine in the Female New Zealand White Rabbit Following a Single Oral Dose of the Hydrochloride Salt.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.7	ADME 32 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine in Adult and Juvenile Female Beagle Dogs Following Oral or Intravenous Administration of [¹⁴ C]Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.8	ADME 66 : Plasma Pharmacokinetics of Atomoxetine and Its Metabolites in Rhesus Monkeys Following a Single 2 mg/kg Oral, Intravenous, or Intramuscular Dose of [¹⁴ C]Atomoxetine as the Hydrochloride Salt.		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.9	ADME 14 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine in Neonatal, Juvenile, and Adult Male F344 Rats Following a Single 50 mg/kg Oral Dose of Tomoxetine.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.10	ADME 38 : Plasma Pharmacokinetics of Tomoxetine, 137877, and 424478 in Young Beagle Dogs Following a Single Oral or Intravenous Dose of Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.11	ADME 72 : Plasma Pharmacokinetics of Atomoxetine in Pregnant Wistar Rats Following Daily Oral Administrations of 150 mg/kg LY139603 From Gestation Days 6 to 12		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.12	014R03 : Brain, CSF, and Plasma Pharmacokinetics of Atomoxetine, N- Desmethyatomoxetine, and 4- Hydroxyatomoxetine in Male SD Rats Following a Single Oral Administration of 3 or 10 mg/kg of Atomoxetine HCl		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2.3 分布

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.3.1	ADME 05 : In Vitro Plasma Protein Binding of Tomoxetine in the Mouse, Rat, Rabbit, Dog, and Human		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.3.2	ADME 48 : In Vitro Plasma Protein Binding of Tomoxetine, N- Desmethyldomoxetine, and 4- Hydroxytomoxetine in Mouse, Rat, Dog, and Human		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.3.3	ADME 04 : Quantitative Whole Body Autoradiographic Disposition of [¹⁴ C]Tomoxetine in Male Fischer 344 Rats After a Single Oral 50 mg/kg Dose as the Hydrochloride Salt.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.3.4	ADME 46 : Whole-body Autoradiographic Tissue Disposition and Placental Transfer of [¹⁴ C]Tomoxetine (LY139603) in Pregnant Fischer 344 Rats on Gestation Day 18 After a Single Oral 50-mg/kg Dose as the Hydrochloride Salt.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2.4 代謝

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.1	ADME 08 : In Vitro Metabolism of Tomoxetine by Rat, Mouse, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.2	ADME 15 : In Vitro Metabolism of Tomoxetine by Cultured Precision-Cut Liver Slices from Mice.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.3	ADME 12 : In Vitro Metabolism of Tomoxetine by Cultured Precision-Cut Liver Slices from Fischer 344 Rats.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.4	ADME 29 : In Vitro Metabolism of Tomoxetine by Cultured Precision-Cut Liver Slices from Beagle Dogs.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.5	ADME 13: In Vitro Metabolism of Tomoxetine by Cultured Precision-Cut Liver Slices from Cynomolgus Monkey.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.6	ADME 25: Identification of Urinary and Plasma Metabolites in Male B6C3F ₁ Mice Following a Single Oral (25 mg/kg) or Intravenous (5 mg/kg) Dose of [¹⁴ C]Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.7	ADME 09: Identification of Urinary and Bile Associated Metabolites in Male Fischer 344 Rat Following a Single Oral (50 mg/kg) Dose of [¹⁴ C]Tomoxetine as the Hydrochloride Salt.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.8	ADME 53: Identification of Plasma Metabolites in the Adult Fischer 344 Rat Following a Single Oral (50 mg/kg) Dose of [¹⁴ C]Atomoxetine as the Hydrochloride Salt.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.9	ADME 26: Identification of Urinary Metabolites in Juvenile and Adult Female Beagle Dogs Following Oral or Intravenous Administration of [¹⁴ C]Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.10	ADME 54: Identification of Plasma Metabolites in the Adult Beagle Dog Following Single Oral (2 mg/kg) Dose of [¹⁴ C] atomoxetine as the Hydrochloride Salt.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.11	ADME 63: Metabolism and Distribution of Lilly Compound LY139603 in Dogs and Rats.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.2.4.12	ADME 64: Further Studies on the Metabolism of Tomoxetine in Mammals.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.13	ADME 67: Identification of Urinary, Fecal and Plasma Metabolites in Rhesus Monkeys Following a Single Dose of [¹⁴ C]Atomoxetine as the Hydrochloride Salt.		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.2.4.14	ADME 37: Drug Effects on Hepatic Microsomal Drug Metabolizing Enzymes in Young Beagle Dogs Given LY139603 Daily by Oral Capsule for 4 Weeks.		(19 年 月)		国外	社内報	評価資料

4.2.2.5 排泄

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.5.1	ADME 23: Excretion of Radioactivity from Male B6C3F ₁ Mice Following a Single Oral Gavage (25 mg/kg) or Intravenous Bolus (5 mg/kg) of [¹⁴ C]Tomoxetine as the HCl Salt.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.5.2	ADME 07: Excretion of Radioactivity from F344 Rats Following a Single 50 mg/kg Oral Dose of [¹⁴ C]Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.5.3	ADME 03: Excretion of Radioactivity and Urinary Metabolite Profile from F344 Rats Following a Single Intravenous (5 mg/kg) or Oral (50 mg/kg) Dose of [¹⁴ C]Tomoxetine for 72 Hours.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.5.4	ADME 31: Excretion of Radioactivity From Adult and Juvenile Female Beagle Dogs Following Oral or Intravenous Administration of [¹⁴ C]Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company/ 	国外	社内報	評価資料
4.2.2.5.5	ADME 65: Excretion of Radioactivity from Rhesus Monkeys Following a Single 2 mg/kg Oral or Intravenous Dose of [¹⁴ C]Atomoxetine as the Hydrochloride Salt.		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.5.6	ADME 28: Biliary Elimination of Radioactivity from Fischer 344 Rats Following a Single Oral Dose of 50 mg/kg [¹⁴ C]Tomoxetine Hydrochloride.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.5.7	ADME 44: Milk Excretion of [¹⁴ C]Tomoxetine in Female Fischer 344 Rats Following Administration of a Single Oral 50-mg/kg Dose as the Hydrochloride Salt.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.7.1	005R06: Pharmacokinetics of N- Desmethylatomoxetine in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose of 10, 30, or 100 mg/kg or Subcutaneous Dose of 30 mg/kg N- Desmethylatomoxetine Hydrochloride		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3 毒性

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.1.1	Tox 02: The Acute Oral Toxicity of Compound LY139603 in Mice.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.1.2	Tox 01: The Acute Intravenous Toxicity of Compound LY139603 in Female Mice.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.1.3	Tox 04: The Acute Oral Toxicity of Compound LY139603 in Rats.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.1.4	Tox 03: The Acute Intravenous Toxicity of Compound LY139603 in Female Rats.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.1.5	Tox 05: The Acute Oral Toxicity of Compound LY139603 in Dogs.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.1.6	Tox 06: The Acute Oral Toxicity of Compound LY139603 in Cats.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2.1	Tox 16: The Toxicological Evaluation of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Fed to B6C3F ₁ Mice for Three Months.		1991年1月 ～ 1991年1月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.2	Tox 08: The Toxicological Evaluation of Compound LY139603 Fed to Fischer 344 Rats for Three Months.		1991年1月 ～ 1991年1月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.3	Tox 32: A Blood Level Study in Fischer 344 Rats Given Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) in the Diet for 3 Months.		1991年1月 ～ 1991年1月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.4	Tox 46: A Subchronic Study in Fischer 344 Rats Given Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) in the Diet Daily For Three Months.		1991年1月 ～ 1991年1月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.5	Tox 18: A Chronic Toxicity Study in Fischer 344 Rats Maintained on Diets Containing Tomoxetine (LY139603) for One Year.		1991年1月 ～ 1991年1月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.6	Tox 51: 14 Day Intravenous Infusion Toxicity Study with LY139603 in Fischer 344 Rats.		2001年1月 ～ 2001年1月		国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.7	Tox 07: The Toxicologic Evaluation of Compound LY139603 Given Orally to Beagle Dogs for Three Months.		1991年1月 ～ 1991年1月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.8	Tox 35: A Blood Level and Enzyme Induction Study in Beagle Dogs Administered Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) by Oral Capsule Daily For 3 Months.		1991年1月 ～ 1991年1月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.9	Tox 17: A One-Year Chronic Toxicity Study of Tomoxetine (LY139603) Administered Orally to Beagle Dogs.		1991年1月 ～ 1991年1月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2.10	Tox 50: A Subchronic Toxicity Study in Beagle Dogs Given Daily Intravenous Doses of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) for 2 Weeks.		19 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.3.1.1	Tox 12: The Effect of LY139603 on the Induction of Bacterial Mutation Using a Modification of the Ames Test.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.3.1.2	Tox 28: The Effect of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) on the Induction of Reverse Mutations in Salmonella typhimurium and Escherichia coli Using the Ames Test.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.3.1.3	Tox 30: The Effect of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) on the In Vitro Induction of Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary Cells.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.3.1.4	Tox 14: The Effect of LY139603 on the Induction of Forward Mutation at the Thymidine Kinase Locus of L5178Y Mouse Lymphoma Cells.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.3.1.5	Tox 13: The Effect of Compound LY139603 on the Induction of DNA Repair Synthesis in Primary Cultures of Adult Rat Hepatocytes.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.3.2.1	Tox 29: The Effect of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Given Orally by Gavage for 2 Consecutive Days on the Induction of Micronuclei in Bone Marrow by ICR Mice.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.3.2.2	Tox 15: The Effect of Compound LY139603 on the In Vivo Induction of Sister Chromatid Exchange in Bone Marrow of Chinese Hamsters.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.4.1.1	Tox 21: A Chronic Toxicology/Oncogenicity Evaluation in B6C3F ₁ Mice Maintained for 2 Years on Diets Containing Tomoxetine (LY139603).		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.2	Tox 19: A Chronic Toxicology/Oncogenicity Evaluation in Fischer 344 Rats Maintained for 2 Years on Diets Containing Tomoxetine (LY139603).		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.3	Tox 26: A Special Study to Evaluate the Effects of Tomoxetine on Food Consumption of B6C3F ₁ Mice.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.4	Tox 36: A Toxicity and Blood Level Study in Male B6C3F ₁ Mice Given Two Lots of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Daily in the Diet For up to 10 Days.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.5	Tox 34: A Blood Level Study in B6C3F ₁ Mice Administered Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) in the Diet For 3 Months.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.6	Tox 55: A Blood-Level Study in B6C3F ₁ Mice Given Atomoxetine Hydrochloride (LY139603) in the Diet for 1 Month.		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.4.1.7	Tox 33: A Toxicity and Blood Level Study in Male B6C3F ₁ Mice Given 2 Lots of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Daily by Oral Gavage for up to 2 Weeks.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.8	Tox 54: A Repeat-Dose Toxicity Study in B6C3F ₁ Mice Given Atomoxetine Hydrochloride (LY139603) Daily by Gavage for 1 Month.		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.9	Tox 53: A Repeat-Dose Toxicity Study in Fischer 344 Rats Given Atomoxetine Hydrochloride (LY139603) Daily by Gavage for 1 Month.		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.1.1	Tox 09: An Eighteen Week Basic Fertility Study in Wistar Rats Given Compound LY139603 in the Diet.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.1.2	Tox 27: An Eight-Month Fertility, Perinatal, and Postnatal Study, Including Behavioral and Reproductive Assessment of the F ₁ Generation, in CD Rats Given Diets Containing Tomoxetine (LY139603).		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.2.1	Tox 57: A pilot teratology study of compound LY139603 administered orally to Wistar rats.		(20 年 月 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.2	Tox 11: A Teratology Study of Compound LY139603 Administered Orally to Wistar Rats.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.2.3	Tox 56: A Pilot Teratology Study of Compound LY139603 Administered orally to Dutch Belted Rabbits.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.4	Tox 10: A Teratology Study of Compound LY139603 Administered Orally to Dutch Belted Rabbits.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.2.5	Tox 37: A Segment II Study of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Administered Orally to Pregnant New Zealand White Rabbits.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.2.6	Tox 42: A Study of the Effects of LY139603 on Embryo/Fetal Development in Rabbits.		19 年 月 ～ 19 年 月		国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.4.1	Tox 39: A 22-Day Repeated Dose Toxicity Study in Young Fischer 344 Rats Administered Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Orally by Gavage and Companion Blood Level Study.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.4.2	Tox 45 : A 75-Day Repeated Dose Toxicity Study in Young Fischer 344 Rats Administered Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Orally by Gavage and Companion Blood Level Study.		19 年 月 ～ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.4.3	Tox 49 : A Reproduction and Fertility Assessment Study in Fischer 344 Rats Administered Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Orally by Gavage From Postnatal Day 10 Through Mating and Implantation.		19 年 月 ～ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.5.4.4	Tox 48: A 75-Day Repeated Dose Neurobehavioral Study in Young Fischer 344 Rats Administered Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) Orally by Gavage.		19 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.4.5	Tox 62: A Repeat Dose Neurobehavioral Study to Evaluate Spontaneous Motor Activity in Young (Postpartum Days 10 Through 60) Fischer 344 Rats Administered Atomoxetine Hydrochloride (LY139603) by Oral Gavage.		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.4.6	Tox 44: A 4-Week Oral Capsule Toxicity and Toxicokinetic Study With LY139603 in Young Beagle Dogs.		19 年 月 ~ 19 年 月		国外	社内報	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.4.1	Genpharm 09: Assessment of Potential Cocaine Treatment Medications in Rodents.		(19 年 月)		国外	社内報	参考資料
4.2.3.7.4.2	Genpharm 10: Assessment of Potential Cocaine Treatment Medications in Rodents.		(19 年 月)		国外	社内報	参考資料
4.2.3.7.4.3	Genpharm 08: Assessment of Potential Cocaine Treatment Medications in Monkeys.		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
4.2.3.7.4.4	Genpharm 21: Effects of Atomoxetine Hydrochloride (LY139603) in Cocaine-Trained Rhesus Monkeys Under Concurrent Schedules of Intravenous Drug Self-Administration and Food Presentation.		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.4.5	Genpharm 22: Effects of Atomoxetine Hydrochloride (LY139603) in Rhesus Monkeys Trained to Self-Administer Cocaine.		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.5.1	Tox 24: The Effect of Nortomoxetine Hydrochloride (Lilly Compound 137877) on the Induction of Reverse Mutations in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Using the Ames Test.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.5.2	Tox 23: The Effect of Nortomoxetine Hydrochloride (Lilly Compound 137877) on the Induction of Forward Mutation at the Thymidine Kinase Locus of L5178Y Mouse Lymphoma Cells.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.5.3	Tox 22: The Effect of Compound 137877 (Nortomoxetine Hydrochloride) on the Induction of DNA Repair Synthesis in Primary Cultures of Adult Rat Hepatocytes.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.5.4	Tox 25: The Effect of Nortomoxetine Hydrochloride (Lilly Compound 137877) on the In Vivo Induction of Sister Chromatid Exchange in Bone Marrow of Chinese Hamsters.		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.6.1	Tox 61: The Effect of LY139603 (Containing 0.86% of A) on the Induction of Reverse Mutations in Salmonella typhimurium and Escherichia coli Using the Ames Test.		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.6.2	Tox 60: The Effect of LY139603 (Containing 0.86% of A) on the In Vitro Induction of Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary Cells.		20 年 月 ～ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.7.1	Tox 52: Acute Dermal, Ocular, and Inhalation Studies of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603) to Support Safe Handling Procedures in the Industrial Environment.		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
4.3.1	Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoal reserves of the human male.	R. P. Amann et al.	—	—	国外	The Journal of Urology. 1980;211-5.	参考文献
4.3.2	Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance.	G. Aston- Jones et al.	—	—	国外	Prog Brain Res. 1991; 88:501-20.	参考文献
4.3.3	Attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder.	J. Biederm an et al.	—	—	国外	Biol Psychiatry. 1999;46:123 4-42.	参考文献
4.3.4	Human norepinephrine transporter kinetics using rotating disk electrode voltammetry.	W. B. Burnette et al.	—	—	国外	Anal Chem. 1996;68:293 2-8.	参考文献
4.3.5	Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder.	F. X. Castellan os	—	—	国外	Clinical Pediatrics. 1997;36:381 -93.	参考文献
4.3.6	Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention- deficit hyperactivity disorder.	F. X. Castellan os et al.	—	—	国外	Arch Gen Psychiatry. 1996;53:607 -16.	参考文献
4.3.7	Drugs that prolong QT interval as an unwanted effect: assessing their likelihood of inducing hazardous cardiac dysrhythmias.	I. Cavero et al.	—	—	国外	Exp Opin Pharmacoth er. 2000;1: 947-73.	参考文献

新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
4.3.8	External genitalia abnormalities in male rats exposed in utero to finasteride, an α -reductase inhibitor.	R. L. Clark et al.	—	—	国外	Teratology. 1999;42(1): 91-100.	参考文献
4.3.9	Binding of antidepressants to human brain receptors: Focus on newer generation compounds.	B. Cusack et al.	—	—	国外	Psychopharmacology. 1994;114:559-65.	参考文献
4.3.10	Effects of norepinephrine and serotonin transporter inhibitors on hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning in rats.	E. Davids et al.	—	—	国外	J Pharmacol Exp Ther. 2002;301:1097-102.	参考文献
4.3.11	Effects of CNS stimulants on the in vivo release of the colocalized transmitters, dopamine and neurotensin, from rat prefrontal cortex.	M. J. Dusing et al.	—	—	国外	Neurosci Lett. 1992;140:129-33.	参考文献
4.3.12	Interrelationships among the characteristics of human semen and factors affecting semen-specimen quality.	M. Freund	—	—	国外	J Reprod Fertil. 1962;4:143-59.	参考文献
4.3.13	Effects of frequency of emission on semen output and an estimate of daily sperm production in man.	M. Freund	—	—	国外	J Reprod Fertil. 1963;6:269-86.	参考文献
4.3.14	Comparison between intraperitoneal and oral methylphenidate administration: A microdialysis and locomotor activity study.	M. R. Gerasimov et al.	—	—	国外	J Pharmacol Exp Ther. 2000;295:51-7.	参考文献
4.3.15	Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder.	J. N. Giedd et al.	—	—	国外	Ann N Y Acad Sci. 2001;931:33-49.	参考文献
4.3.16	Aphidicolin-induced endoreduplication in Chinese hamster cells.	Y. Huang et al.	—	—	国外	Cancer Res 1983;43:1361-4.	参考文献
4.3.17	Rat epididymal sperm quantity, quality, and transit time after guanethidine-induced sympathectomy.	W. D. G. Kempinas et al.	—	—	国外	Biology of Reproduction. 1998;59:890-6.	参考文献
4.3.18	Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin and norepinephrine: Comparison with amphetamine.	R. Kuczenski et al.	—	—	国外	J Neurochem. 1997;68:2032-7.	参考文献
4.3.19	Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential.	C. Nelson et al.	—	—	国外	Fertility and Sterility. 1974;25(6): 503-7.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
4.3.20	Puberty in the rat. IN: The Physiology of Reproduction. Knobil E, Neil JD, editors.	S. T. Ojeda et al.	—	—	国外	Raven Press: New York, 1994. p.363-409.	参考文献
4.3.21	Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives.	S. R. Pliszka et al.	—	—	国外	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35:264-72.	参考文献
4.3.22	Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI.	K. Rubia et al.	—	—	国外	Am J Psychiatry. 1999;156:891-6.	参考文献
4.3.23	The role of D1-dopamine receptor in working memory: Local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task.	T. Sawaguchi et al.	—	—	国外	J Neurophysiol. 1994;71:515-28.	参考文献
4.3.24	Multipolar spindles after endoreduplication.	W. Schmid	—	—	国外	Exp Cell Res. 1966;42:201-4.	参考文献
4.3.25	Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration.	M. V. Solanto	—	—	国外	Behavioural Brain Research. 1998;94:127-52.	参考文献
4.3.26	Possible mechanisms of endoreduplication induction.	S. Sutou et al.	—	—	国外	Exp Cell Res. 1975;92:15-22.	参考文献
4.3.27	Induction of endoreduplication in cultured mammalian cells by some chemical mutagens.	S. Sutou et al.	—	—	国外	Cancer Res. 1974;34:2615-23.	参考文献
4.3.28	The mechanisms of endoreduplication.	S. Sutou	—	—	国外	Cancer Genet Cytogenet. 1981;3:317-25.	参考文献
4.3.29	The effects of prefrontal intracortical microinjections of an alpha-2 agonist, alpha-2 antagonist and lidocaine on the delayed alternation performance of aged rats.	H. Tanila et al.	—	—	国外	Brain Res Bull. 1996;40:117-9.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
4.3.30	Behavioral Effects of Prenatal Methylmercury in Rats: A Parallel Trial to the Collaborative Behavioral Teratology Study.	C. V. Vorhees	—	—	国外	Neurobehavioral Toxicology and Teratology. 1985;7:717-25.	参考文献
4.3.31	A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain.	D. T. Wong et al.	—	—	国外	J Pharmacol Exper Ther. 1982;222:61-5.	参考文献
4.3.32	Mechanism of block and identification of the verapamil binding domain to HERG potassium channels.	S. Zhang et al.	—	—	国外	Circ Res. 1999;84:989-98.	参考文献
4.3.33	Frequency distribution of sperm counts in fertile and infertile males.	Z. Zukerman et al.	—	—	国外	Fertility and Sterility. 1977;28(12):1310-3.	参考文献

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.1	第5部（モジュール5）目次	—	—	—	—	—	—

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.1.1.1	治験総括報告書 B4Z-LC-LYAM試験： Tomoxetine Hydrochloride: Absolute Bioavailability and the Effect of Maalox® and Omeprazole Treatments on Relative Bioavailability	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	国外	社内報	参考資料
5.3.1.1.2	治験総括報告書 B4Z-LC-HFBG試験： Tomoxetine Hydrochloride Relative Bioavailability Study	■	19■年■月 ～ 19■年■月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.1.2.1	治験総括報告書 B4Z-LC- LYAL試験: Tomoxetine Hydrochloride: Pivotal Bioequivalence and Food Effects Study		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.1.2.2	治験総括報告書 B4Z-LC- LYAZ試験: Tomoxetine Hydrochloride: 60- mg Bioequivalence and Food Effects Study		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.1.2.3	治験総括報告書 B4Z-LC- LYAK試験: Tomoxetine Hydrochloride: Pilot Bioavailability Study in Poor Metabolizer Subjects		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.1.4.1	バリデーション報告書 TM.178.C: Quantitation of LY404363, LY424478 and LY137877 in Human Plasma (High Range)		(19 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.2	バリデーション報告書 TM.095.C: Quantitation of LY424478, LY137877 and LY404363 (Tomoxetine), in Heparinized Human Plasma		(19 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.3	バリデーション報告書 TM.165.C: Quantitation of LY424478, LY137877 and LY404363 (Tomoxetine), in Human Urine		(19 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.4	バリデーション報告書 TM.192.B: Quantitation of LY424478, LY137877 and LY404363 Tomoxetine (Conjugated and Unconjugated) in Human Urine		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.5	バリデーション報告書 TM.178.F: Quantitation of LY404363, LY424478 and LY137877 in Heparinized Human Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.6	バリデーション報告書 TM.165.D: Quantitation of LY404363, LY137877 and LY424478 in Human Urine		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.1.4.7	バリデーション報告書 TM.192.C: Quantitation of LY404363, LY424478, and LY137877 In Human Urine (Conjugated and Unconjugated)		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.8	バリデーション報告書 TM.432.A: Quantitation of Dextromethorphan and Dextrorphan in Human Urine from 50 ng/mL to 7500 ng/mL		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.9	バリデーション報告書 TM.629.A: Quantitation of LY404363, LY424478, and LY137877 in Heparinized Human Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.10	バリデーション報告書 TM.178.E: Quantitation of LY404363, LY424478, and LY137877 in Heparinized Human Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.11	バリデーション報告書 TM.095.D: Quantitation of LY404363, LY424478, and LY137877 in Heparinized Human Plasma		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.2.1.1	薬物動態試験報告書 ADME 報告書5: In Vitro Plasma Protein Binding of Tomoxetine in the Mouse, Rat, Rabbit, Dog, and Human		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.2.1.2	薬物動態試験報告書 ADME 報告書48: In Vitro Plasma Protein Binding of Tomoxetine, N- Desmethyldomoxetine, and 4- Hydroxytomoxetine in Mouse, Rat, Dog, and Human		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.2.1.3	薬物動態試験報告書 ADME 報告書50: In Vitro Protein Binding of ¹⁴ C-Tomoxetine to Purified Human Plasma Proteins and Interaction Studies with ¹⁴ C- Warfarin, ¹⁴ C-Acetylsalicylic Acid, ¹⁴ C-Phenytoin, ³ H- Desipramine, ¹⁴ C-Diazepam, ³ H-Paroxetine, and Midazolam in Human Plasma		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.2.2.1	薬物動態試験報告書 ADME 報告書8: In Vitro Metabolism of Tomoxetine by Rat, Mouse, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.2.2.2	薬物動態試験報告書 ADME 報告書22: In Vitro Metabolism of Tomoxetine by Cultured Human Precision-Cut Liver Slices		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.2.2.3	薬物動態試験報告書 ADME 報告書1: In Vitro Interaction of Tomoxetine (LY139603) with Human Cytochromes P450 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, and CYP1A2		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.2.2.4	薬物動態試験報告書 ADME 報告書36: In Vitro Interaction of N- Desmethyldomoxetine (137877) and 4-Hydroxytomoxetine (424478) with Human Cytochromes P450 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, and CYP1A2		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.2.2.5	薬物動態試験報告書 ADME 報告書34: Identification of the Human Cytochromes P450 Responsible for the Formation of 424478, the 4-Hydroxy Metabolite of LY139603 (Tomoxetine HCl)		(19 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.2.2.6	薬物動態試験報告書 ADME 報告書42: Identification of the Human Enzyme(s) Responsible for the Formation of 137877, the N- Desmethyl Metabolite of Tomoxetine Hydrochloride (LY139603)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.2.2.7	薬物動態試験報告書 ADME 報告書52: Examination of CYP1A2 and CYP3A Induction by LY139603 in Primary Cultures of Human Hepatocytes		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.1.1	治験総括報告書 B4Z-JE- LYAN試験: Phase 1 Study of LY139603 in Healthy Adult Male Subjects – Single Oral Administration Study (Dose Escalation), Multiple Oral Administration Study		20 年 月 ～ 20 年 月		国内	社内報	評価資料
5.3.3.1.2	人種間比較報告書 B4Z-JE- LYAN, B4Z-LC-HFBJ: Ethnic Comparison Report: CYP2D6 Classification Update		(20 年 月)		国内/ 国外	社内報	参考資料
5.3.3.1.3	治験総括報告書 B4Z-FW- LYCT試験: A Study to Evaluate Single Dose and Multiple Dose Pharmacokinetics of Atomoxetine Hydrochloride in Chinese Healthy Subjects		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.3.1.4	治験総括報告書 B4Z-LC- HFBH試験: Metabolism and Disposition of ¹⁴ C-LY139603 in Healthy CYP2D6 EM and PM Men and Women		19 年 月 ～ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.3.1.5	治験総括報告書 B4Z-LC- HFBJ試験: Single and Multiple Dose Studies in Adults of Known CYP2D6 Status		19 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.1.6	治験総括報告書 B4Z-LC- LYAE試験： Tolerance and Safety of Multiple Dose Regimens of Tomoxetine Hydrochloride in Healthy Adults		19 年 月 ～ 19 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.3.1.7	治験総括報告書 B4Z-LC- LYBJ試験： Once Daily Atomoxetine Pharmacokinetics in Healthy CYP2D6 Poor Metabolizer Subjects		20 年 月 ～ 20 年 月	Eli Lilly and Company その他	国外	社内報	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.2.1	治験総括報告書 B4Z-JE- LYDH試験： Pharmacokinetics of Atomoxetine, CYP2D6 Phenotype and Genotype in a AD/HD Pediatric Patient with Past Exposure to Atomoxetine		20 年 月		国内	社内報	評価資料
5.3.3.2.2	治験総括報告書 B4Z-MC- HFBC試験： Safety and Pharmacokinetic Study of Tomoxetine Hydrochloride in Pediatric Patients with ADHD		19 年 月 ～ 19 年 月		国外	社内報	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.3.1	治験総括報告書 B4Z-LC- HFBM試験： Single Dose Pharmacokinetics of Tomoxetine Hydrochloride in Subjects with End Stage Renal Disease		19 年 月 ～ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.3.3.2	治験総括報告書 B4Z-BD- HFBN試験： Single Dose Pharmacokinetics of Atomoxetine Hydrochloride in Patients with Liver Disease		19 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.4.1	治験総括報告書 B4Z-LC- HFBP試験: Safety and Pharmacokinetic Interaction of Coadministered Tomoxetine and Desipramine in Healthy Subjects		19 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.2	治験総括報告書 B4Z-LC- LYAJ試験: Safety and Pharmacokinetic Interaction of TOMOXETINE and MIDAZOLAM in CYP2D6 PM Healthy Adults		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.3	治験総括報告書 B4Z-LC- HFBL試験: Evaluation of Tomoxetine- Paroxetine HCl Safety and Pharmacokinetic Interaction in Healthy Subjects		19 年 月 ~ 19 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.4	治験総括報告書 B4Z-LC- LYAY試験: Evaluation of Tomoxetine- Fluoxetine Safety and Pharmacokinetic Interaction in Healthy Adult Subjects		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.5.1	PK報告書 B4Z-MC-HFBC, B4Z-MC-HFBD, B4Z-MC- HFBE, B4Z-MC-HFBF, B4Z- MC-HFBK試験: Population Pharmacokinetic Analysis of Atomoxetine in Pediatric Patients		19 年 月 ~ 19 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.3.5.2	PK報告書 B4Z-JE-LYBC, B4Z-JE-LYDA試験: Population Pharmacokinetic Analysis for Studies B4Z-JE- LYBC and B4Z-JE-LYDA		(20 年 月)		国内	社内報	参考資料
5.3.3.5.3	PK報告書改訂版 B4Z-JE- LYBC, B4Z-JE-LYDA試験: Population Pharmacokinetic Analysis for Studies B4Z-JE- LYBC and B4Z-JE-LYDA		(20 年 月)		国内	社内報	評価資料

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.4.1.1	治験総括報告書 B4Z-FW-HFBO試験: Evaluation of the Effect of Oral Chronic Atomoxetine Dosing on Haemodynamic Parameters After a Single Intravenous Dose of Salbutamol		20 年 月 ～ 20 年 月	Lilly-NUS Centre for Clinical Pharmacolo gy	国外	社内報	参考資料
5.3.4.1.2	治験総括報告書 B4Z-FW-LYDP試験: The Haemodynamic Effects of Inhaled Salbutamol in the Absence and Presence of Atomoxetine		20 年 月 ～ 20 年 月	Lilly-NUS Centre for Clinical Pharmacolo gy	国外	社内報	参考資料
5.3.4.1.3	治験総括報告書 B4Z-FW-LYAP試験: Evaluation of the Effect of Oral Chronic Atomoxetine Dosing on Haemodynamic Parameters in the Presence of Oral Methylphenidate		20 年 月 ～ 20 年 月	Lilly-NUS Centre for Clinical Pharmacolo gy	国外	社内報	参考資料
5.3.4.1.4	治験総括報告書 B4Z-EW-E002試験: A Study to Determine the Psychomotor Effects of Ethanol in Combination with Tomoxetine in Subjects Classified as 'Extensive' or 'Poor' Metabolisers of Tomoxetine		19 年 月 ～ 19 年 月		国外	社内報	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.1.1 プラセボ対照

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1.1.1	治験総括報告書 B4Z-JE-LYBC試験: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Comparison of Fixed-Dose Ranges of Atomoxetine Hydrochloride in Child Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ～ 20 年 月		国内	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1.1.2	治験総括報告書 B4Z-MC- HFBD試験: A Randomized, Double-Blind Study of Tomoxetine Hydrochloride, Methylphenidate Hydrochloride, and Placebo in Pediatric Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		19 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.3	治験総括報告書 B4Z-MC- HFBE試験: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Variable Discontinuation Study of Tomoxetine Hydrochloride in Children with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder		19 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.4	治験総括報告書 B4Z-MC- HFBK試験: A Randomized, Double-Blind Study of Tomoxetine Hydrochloride, Methylphenidate Hydrochloride, and Placebo in Pediatric Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		19 年 月 ~ 19 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.5	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAC試験(短期試験期間): A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Efficacy and Safety Comparison of Fixed-Dose Ranges (mg/kg/day) of Tomoxetine with Placebo in Child and Adolescent Outpatients with ADHD, Aged 8 to 18 Years Acute Treatment Period (Visit 1 through Visit 9)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.6	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAC試験(長期試験期間): A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Efficacy and Safety Comparison of Fixed-Dose Ranges (mg/kg/day) of Atomoxetine with Placebo in Child and Adolescent Outpatients with ADHD, Aged 8 to 18 Years Long-Term Safety Assessment of Responders (Study Period III through Study Period V)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1.1.7	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAF試験(1): Relapse Prevention after 10- Week and 52-Week Treatment with Tomoxetine Hydrochloride in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.8	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAF試験(2): Relapse Prevention after 10- Week and 52-Week Treatment with Tomoxetine Hydrochloride in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.9	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAS試験: A Randomized, Double-Blind Study of Tomoxetine Hydrochloride and Placebo in Pediatric Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Tic Disorders		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.10	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAT試験: Efficacy, Tolerability, and Safety of Once-Daily Atomoxetine Hydrochloride versus Placebo in Children with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.11	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAW試験: A Double-Blind, Placebo- Controlled Trial of Atomoxetine Hydrochloride to Evaluate Efficacy in the School Setting in Children Ages 8 to 12 Years with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder Acute Treatment Period (Visit 1 through Visit 7)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1.1.12	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAX試験: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atomoxetine Hydrochloride in Adolescents with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Depressive Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.13	治験総括報告書 B4Z-US- LYBG試験: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Once Daily Atomoxetine Hydrochloride to Evaluate Efficacy in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children Ages 6-12 with an Assessment of Evening Behavior		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.14	簡略化された治験総括報告書 B4Z-MC-LYBI試験: A Randomized, Double-Blind Comparison of Atomoxetine Hydrochloride, Extended- Release Methylphenidate Hydrochloride (), and Placebo in Pediatric Outpatients with DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.15	治験総括報告書 B4Z-US- LYBP試験: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Anxiety		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.16	治験総括報告書 B4Z-MC- LYBX試験: A Randomized, Double-Blind Comparison of Atomoxetine Hydrochloride and Placebo in Child and Adolescent Outpatients with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1.1.17	治験総括報告書 B4Z-US- LYCC試験: Evaluation of Continuous Symptom Treatment of ADHD: A Placebo-Controlled Double- Blind Assessment of Morning- Dosed or Evening-Dosed Strattera		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.18	治験総括報告書 B4Z-MW- LYCZ試験: Efficacy, Tolerability, and Safety of Once-Daily Atomoxetine Hydrochloride versus Placebo in Russian Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.1.19	治験総括報告書 B4Z-TW- S010試験: Efficacy, Tolerability, and Safety of Once-Daily Atomoxetine Hydrochloride versus Placebo in Taiwanese Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料

5.3.5.1.4 実薬対照（プラセボなし）

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1.4.1	簡略化された治験総括報告書 B4Z-MC-LYAU試験: A Double-Blind Crossover Study of Atomoxetine Hydrochloride and Methylphenidate Effects on Neural Activity in Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.4.2	簡略化された治験総括報告書 B4Z-US-LYAV試験: Sleep and Cognitive/Neuropsychological Function in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Before and During Treatment with Tomoxetine Hydrochloride and Stimulants		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1.4.3	治験総括報告書 B4Z-MC- LYBR試験: A Randomized, Double-Blind Comparison, Safety and Efficacy Trial of Atomoxetine Hydrochloride and Methylphenidate Hydrochloride in Pediatric Outpatients with DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価資料
5.3.5.1.4.4	治験総括報告書 B4Z-MC- LYBR試験(中国): A Randomized, Double-Blind Comparison, Safety and Efficacy Trial of Atomoxetine Hydrochloride and Methylphenidate Hydrochloride in Pediatric Outpatients with DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.2.1	治験総括報告書 B4Z-JE- LYBD試験: An Open-Label, Dose-Titration Safety Study of Atomoxetine Hydrochloride in Outpatient Japanese Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ～ 20 年 月		国内	社内報	評価資料
5.3.5.2.2	治験総括報告書(中間報告) B4Z-JE-LYDA試験: アトモキセチン(LY139603)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		20 年 月 ～ 20 年 月(予 定) データカットオフ 日:20 年 月		国内	社内報	評価資料
5.3.5.2.3	治験総括報告書 B4Z-MC- HFBF試験: Long-Term, Open-Label, Safety Study of Tomoxetine Hydrochloride in Patients, 6 Years and Older		19 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.2.4	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAB試験: A Phase III Open-Label Safety and Efficacy Study of Tomoxetine Hydrochloride in Outpatients with ADHD, Ages 6 to 18 Years		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.2.5	治験総括報告書 (中間解析 報告書) B4Z-MC-LYAI試験: Long-Term, Open-Label, Safety Study of Atomoxetine Hydrochloride in Patients, 6 Years and Older with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ (継続中)		国外	社内報	参考資料
5.3.5.2.6	治験総括報告書 B4Z-MC- LYBB試験: A Phase 3 Open-Label Safety and Efficacy Study of Tomoxetine Hydrochloride in Pediatric Outpatients (6 to 18 Years) with ADHD		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.2.7	治験総括報告書(中間報告) B4Z-JE-LYDA試験: LYDA Clinical Study Interim Report: Long-Term Extension, Open-Lable Study of Atomoxetine Hydrochloride in Child Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月(予 定) データカットオフ 日: 20 年 月		国内	社内報 (中間報告 第2報)	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.3.1	Analyses of Aggression/hostility events in the child adolescent clinical trial database		(20 年 月)	—	国外	社内報	—
5.3.5.3.2	Analyses of Suicide-Related Events in the Pediatric and Adult Population Treated with Atomoxetine		(20 年 月)	—	国外	社内報	—
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Growth Information		(20 年 月)	—	国外	社内報	—

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.4.1	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAD試験: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Comparator- Controlled Study of Tomoxetine Hydrochloride in Recreational Drug Users		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.4.2	治験総括報告書 B4Z-MC- LYAQ試験: Safety and Efficacy of Atomoxetine or Atomoxetine Plus Fluoxetine in the Treatment of Mixed Attentional and Affective Disorders		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.4.3	治験総括報告書 B4Z-MC- LYBO試験: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Comparator- Controlled Study of Atomoxetine Hydrochloride in a Drug-Abusing Population		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.4.4	簡略化された治験総括報告書 B4Z-MC-LYBU試験: A Randomized, Double-Blind Comparison of Atomoxetine Hydrochloride Augmented with Either Extended-Release Methylphenidate Hydrochloride () or Placebo in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Not Responded to Stimulant Mono Therapy		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.4.5	簡略化された治験総括報告書 B4Z-MC-LYCI試験: An Open-Label, Multicenter, Pilot Study of the Safety and Efficacy of Transitioning from a Stimulant Medication to Atomoxetine in Pediatric and Adolescent Outpatients with DSM-IV Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料
5.3.5.4.6	簡略化された治験総括報告書 B4Z-MC-LYCL試験: Guiding Dose Increases in Patients Incompletely Responsive to Usual Doses of Atomoxetine by Determining Plasma Atomoxetine Concentrations: A Randomized, Double-Blind Study		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.6.1	Cumulative Review of Spontaneous Adverse Event Reports of Drug Withdrawal Syndrome		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.2	Atomoxetine Hydrochloride Periodic Safety Update Report		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.3	Atomoxetine Periodic Safety Update Report		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.4	Atomoxetine Periodic Safety Update Report		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.5	Cumulative Review of Atomoxetine Exposure during Pregnancy and/or Lactation in Lilly Safety Database		19 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.6	Cumulative Review of Adverse Event Reports of Overdose		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.7	Atomoxetine Periodic Safety Update Report		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.8	Atomoxetine Periodic Safety Update Report		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.9	Atomoxetine Periodic Safety Update Report 09		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—
5.3.6.10	Atomoxetine Periodic Safety Update Report		20 年 月 ～ 20 年 月	—	国外	社内報	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.1	症例一覧表	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	—	—	—	国内	社内報	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.5	臨床検査値変動図	—	—	—	国内	社内報	評価資料

5.4 参考文献

5.4.1 治験相談議事録

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
5.4.1.1	初回治験相談 議事録 受付日・番号：平成●●年●月 ●日・●●●●	医薬品 副作用 被害救 済・研 究振興 調査機 構	—	—	国内	医機治発第 ●●号、平 成●●年●月 ●日	参考文献
5.4.1.2	個別相談 議事録 受付日・番号：平成●●年●月 ●日・●●●●	医薬品 副作用 被害救 済・研 究振興 調査機 構	—	—	国内	医機治発第 ●●号、平 成●●年●月 ●日	参考文献
5.4.1.3	第Ⅱ相試験終了後相談 議 事録 受付日・番号：平成●●年●月 ●日・●●●●	医薬品 副作用 被害救 済・研 究振興 調査機 構	—	—	国内	医機治発第 ●●号、平 成●●年●月 ●日	参考文献
5.4.1.4	医薬品後期第Ⅱ相試験開始 前相談 議事録 受付日・番号：平成●●年●月 ●日・●●●●	独立行 政法人 医薬品 医療機 器総合 機構	—	—	国内	薬機審長発 第●●号、平 成●●年●月 ●日	参考文献
5.4.1.5	医薬品申請前相談 議事録 受付日・番号：平成●●年● 月●日・●●●●	独立行 政法人 医薬品 医療機 器総合 機構	—	—	国内	薬機審長発 第●●号、平 成●●年●月 ●日	参考文献

5.4.2 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年 月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
5.4.2.1	Guidelines, managing attention deficit/hyperactivity disorder ver.2	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry	—	—	—	同左. 2004.	参考文献
5.4.2.2	Attention-Deficit Distruptive Behavior disorders	American Psychiatric Association	—	—	—	Diagnostic and statistical manual of mental disorders- fourth edition.1994 ;78-85.	参考文献
5.4.2.3	Attention-Deficit Distruptive Behavior disorders	American Psychiatric Association	—	—	—	Diagnostic and statistical manual of mental disorders- fourth edition. Text revision. 2000;85-93.	参考文献
5.4.2.4	Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European population	F. Broly et al.	—	—	—	DNA Cell Biol. 1991;10:545-58.	参考文献
5.4.2.5	Medications for ADHD	Cap-Guidelines Committee	—	—	—	Canadian ADHD practice Guidelines.2006;105-18.	参考文献
5.4.2.6	ADHD and epilepsy in childhood	D. W. Dunn et al.	—	—	—	Dev Med Child Neurol. 2003;45(1): 50-4.	参考文献
5.4.2.7	ADHD rating scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation	G.J.DuPaul et al.	—	—	—	同左. 1998.	参考文献
5.4.2.8	Long-acting medications for the hyperkinetic disorders, a systematic review and European treatment guideline	European child & adolescent psychiatry	—	—	—	European child & adolescent psychiatry. 2006;15(8): 476-95.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
5.4.2.9	A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population	D. A. P. Evans et al.				J Med Genet. 1980;17:102-5.	参考文献
5.4.2.10	Validation of the ADHD rating scale as a clinician administered and scored instrument	D. E. Faries et al.	—	—	—	Journal of attention disorders. 2001;5:107-15.	参考文献
5.4.2.11	A3-year panel study of mental disorders among adolescents in Taiwan	S. S. F. Gau et al.	—	—	—	Am J Psychiatry. 2005;162:1344-50.	参考文献
5.4.2.12	Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents.	L. S. Goldman et al.	—	—	—	JAMA. 1998;279:1100-7.	参考文献
5.4.2.13	ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children	D. C. Hesdorffer et al.	—	—	—	Arch Gen Psychiatry. 2004;61(7):731-6.	参考文献
5.4.2.14	Correlations among the metabolic ratios of three test probes (metoprolol, debrisoquine and sparteine) for genetically determined oxidation polymorphism in a Japanese population	Y. Horai et al.	—	—	—	Br J Clin Pharmacol. 1990;29:111-5.	参考文献
5.4.2.15	Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations	K. Nakamura et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 1985;38:402-8.	参考文献
5.4.2.16	Quick reference guide-Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents	National Institute for Health and Clinical Excellence	—	—	—	同左. 2006.	参考文献
5.4.2.17	Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives.	S. R. Pliszka et al.	—	—	—	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35:264-72.	参考文献
5.4.2.18	Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder	L. P. Richer et al.	—	—	—	Pediatr Neurol. 2002;26(2):125-9.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
5.4.2.19	Effects of Atomoxetine and Methylphenidate on Sleep in Children With ADHD	R. B. Sangal et al.	—	—	—	SLEEP.2006;29(12):1573-85.	参考文献
5.4.2.20	Atomoxetine hydrochloride: clinical drug-drug interaction prediction and outcome	J. M. Sauer et al.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2004;308:410-8.	参考文献
5.4.2.21	Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects	E. Steiner et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 1988;44:431-5.	参考文献
5.4.2.22	Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy	M. Tan et al.	—	—	—	Arch Dis Child 2005;90:57-9.	参考文献
5.4.2.23	Behavioral descriptors that differentiate between seizure and nonseizure events in a pediatric population	J. Williams et al.	—	—	—	Clin Pediatr. 1996;35(5):243-9	参考文献
5.4.2.24	薬物療法 3. メチルフェニデート:成人での処方について	朝倉新他	—	—	—	改訂版 注意欠陥/多動性障害-AD/HD-の診断・治療ガイドライン. 2006;132-7.	参考文献
5.4.2.25	ADHD RS-IVJ (家庭版と学校版) の臨床的活用に関する検討ークリニックにおける経験からー	伊藤香苗 他	—	—	—	小児の精神と神経. 2007;47(2):89-99.	参考文献
5.4.2.26	Methylphenidateの薬理、乱用と依存	尾崎茂	—	—	—	臨床精神薬理. 2005;8:891-8.	参考文献
5.4.2.27	AD/HD:その歴史的展望	上林靖子	—	—	—	精神科治療学. 2002;17:5-13.	参考文献
5.4.2.28	AD/HDとはどんな障害か	上林靖子	—	—	—	AD/HDとはどんな障害かー正しい理解から始まる支援ー.2002;10-6.	参考文献
5.4.2.29	わが国におけるAD/HD臨床の現在	上林靖子	—	—	—	小児の精神と神経. 2003;43:5-14.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
5.4.2.30	子どもの発達とAD/HD	上林靖 子	—	—	—	改訂版 注 意欠陥/多 動性障害- AD/HD-の 診断・治療 ガイドライ ン.2006;19- 21.	参考文献
5.4.2.31	薬物療法 2. メチルフェニデー ト	小枝達 也	—	—	—	改訂版 注 意欠陥/多 動性障害- AD/HD-の 診断・治療 ガイドライ ン.2006;129- 32.	参考文献
5.4.2.32	診断・評価ガイドライン 子どもの注意欠陥/多動性障 害(AD/HD)の診断・治療ガイ ドライン	齊藤万 比古 他	—	—	—	改訂版 注 意欠陥/多 動性障害- AD/HD-の 診断・治療 ガイドライ ン.2006;2- 11.	参考文献
5.4.2.33	治療ガイドライン 子どもの注意欠陥/多動性障 害(AD/HD)の診断・治療ガイ ドライン	齊藤万 比古 他	—	—	—	改訂版 注 意欠陥/多 動性障害- AD/HD-の 診断・治療 ガイドライ ン.2006;12- 5.	参考文献
5.4.2.34	注意欠陥および破壊的行動 障害	高橋三 郎 他 訳(米 国精神 医学 会)	—	—	—	DSM-IV-TR 精神疾患の 診断・統計 マニユア ル.2002;96- 104.	参考文献
5.4.2.35	注意欠陥/多動性障害の評価 尺度の作成と判別能力に関 する研究 - ADHD Rating Scale-IV日本語版の標準値 -	山崎晃 資 他	—	—	—	厚生労働省 「精神・神経 疾患研究委 託費」分担 研究報告. 2002;23-35.	参考文献
5.4.2.36	注意欠陥/多動性障害への使 用	山崎晃 資 他	—	—	—	精神医学. 2005;47:601 -4.	参考文献
5.4.2.37	ADHDの有病率	山下裕 史朗	—	—	—	臨床精神薬 理. 2005;8:871- 4.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認 日)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
5.4.2.38	発達障害の薬物療法の有効性と限界	山田佐 登留	—	—	—	臨床精神薬 理. 2004;7:1287 -93.	参考文献
5.4.2.39	薬物療法 1. 注意欠陥/多動性 障害 (AD/HD) の薬物療法	山田佐 登留	—	—	—	改訂版 注 意欠陥/多 動性障害- AD/HD-の 診断・治療 ガイドライ ン.2006;127 -9.	参考文献
5.4.2.40	AD/HDの診断・治療および メチルフェニデート使用に ついてのアンケート結果	渡部京 太 他	—	—	—	改訂版 注 意欠陥/多 動性障害- AD/HD-の 診断・治療 ガイドライ ン.2006;207 -15.	参考文献
5.4.2.41	メチルフェニデートの依存 と乱用	渡部京 太 他	—	—	—	改訂版 注 意欠陥/多 動性障害- AD/HD-の 診断・治療 ガイドライ ン.2006;201 -6.	参考文献
5.4.2.42	子どもの注意欠如・多動性 障害 (ADHD) の診断・治療 ガイドライン	齊藤万 比古 他	—	—	—	第3版 注 意欠如・多 動性障害- ADHD-の診 断・治療ガイ ドライ ン.2008;1- 27.	参考文献