

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
ストラテラカプセル 40 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

該当せず。

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
ストラテラカプセル 40 mg

1.5 起原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 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
----------------------------	---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アトモキシセチン塩酸塩（以下、アトモキシセチン）は小児期注意欠陥/多動性障害（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder、以下、AD/HD）に対する治療薬として 2007 年 6 月に承認申請を行い、2009 年 4 月に承認を取得した。今回、成人期 AD/HD の改善を効能・効果とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。なお、起原又は発見の経緯及び臨床開発の経緯については、第 2.5.1 項に記載のため省略する。表 1.5-1 に開発の経緯図を、また、以下に非臨床試験の概略を記載する。

AD/HD の発症機序は完全には解明されておらず、確立した病態モデルも存在しないため、AD/HD の病態モデルを用いた薬理試験は実施していない。しかしながら、アトモキシセチンの薬理学的プロファイルは小児期 AD/HD に対する効能・効果での申請時に既に評価されている。アトモキシセチンはノルアドレナリントランスポーター（NAT）によるノルアドレナリン（NA）取り込みを強力かつ選択的に阻害する。アトモキシセチンは、ラットの前頭前野における細胞外 NA 及びドパミン（DA）濃度を有意に上昇させるが、側坐核及び線条体の細胞外 DA 濃度には有意な影響を及ぼさない。アトモキシセチンは前頭前野における NAT を介した DA 取り込みを阻害することにより細胞外 DA 濃度を上昇させると推測される。これまでの遺伝学的、神経画像的、薬理学的/生化学的な研究成果から、前頭前野や線条体、小脳などにおけるカテコールアミン神経系の異常が AD/HD の病態に関連していると考えられており、アトモキシセチンが有する前頭前野における細胞外 NA 及び DA 濃度上昇作用が、本薬の AD/HD に対する治療効果に寄与している可能性が推察される（以上、初回医薬品製造販売承認申請時 CTD 第 2.6.2 項）。このような既存の試験成績に基づき、本申請における薬理学的評価は可能であると判断した。

安全性薬理、薬物動態、毒性についても、過去の承認申請時に総括的に評価しており、新たに追加する必要のある試験はないと判断した。なお、成人と小児でアトモキシセチンを投与した際の曝露量に著しい違いはなかった（初回医薬品製造販売承認申請時 CTD 第 2.7.2.3.1.1.3 項）。

なお、イーライリリー・アンド・カンパニーでは Food and Drug Administration（FDA）との postmarketing commitment に対応し、不純物である **類縁物質 A***（）の安全性を更に確認する目的で、許容基準（％）を超える ％の濃度で **類縁物質 A*** を含むロットを用いて毒性試験 3 試験を実施した。このうち、遺伝毒性試験 2 試験（エームス試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いる in vitro 染色体異常試験）は、小児期 AD/HD に対する効能・効果での申請時に既提出である（Tox61 及び Tox60）。今回の申請では、残りの 1 試験〔幼若ラットにおける反復経口投与毒性・発育分化・神経行動に関する試験（R00903）〕を提出する。

* 新薬承認情報提供時に置換え

表 1.5-1 開発の経緯図

試験項目	
毒性試験	
臨床試験	第 1 相試験
	第 2 相試験
	第 3 相試験
	第 4 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
ストラテラカプセル 40 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

アトモキシチンは小児期の注意欠陥/多動性障害（AD/HD）を適応として 2012 年 6 月現在で日本を含む 87 の国又は地域〔欧州連合（European Union、以下 EU）21 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。成人への適応が承認されているのは 30 の国又は地域である。販売名はすべての国又は地域において 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（2012 年 6 月調査）

国名	承認日	小児	成人
Algeria	2008 年 5 月 17 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	○	×
Brazil	2011 年 8 月 30 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	○	×
Iceland	2005 年 12 月 1 日	○	×
Iran	2006 年 1 月 1 日	○	×
Iraq	2008 年 2 月 19 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	○	×

表 1.6-1 外国におけるアトモキシチンの承認状況（2012 年 6 月調査）（続き）

国名	承認日	小児	成人
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	○	×
Lebanon	2005 年 5 月 4 日	○	×
Lithuania	2005 年 12 月 19 日	○	×
Luxembourg	2006 年 4 月 6 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	○	○
Morocco	2007 年 11 月 30 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	○	○
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	○	×
Switzerland	2009 年 4 月 8 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	○	×
Tunisia	2010 年 1 月 26 日	○	×
Turkey	2007 年 12 月 6 日	○	○
Ukraine	2009 年 1 月 29 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、剤形・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、剤形・含量、適応症、用法・用量
(2012 年 6 月調査)

	米国	EU
販売名	STRATTERA®	STRATTERA®
剤形・含量	カプセル 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg	カプセル 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 6 つのプラセボ対照試験、成人を対象にした 2 つのプラセボ対照試験及び 1 つの維持療法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	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。 <u>体重 70 kg を超える小児及び青少年並びに成人の用量</u>－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。 維持/長期投与 一般的に AD/HD の薬物療法は長期間必要になることがある。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ベネフィットは、管理された臨床試験により証明されている。概して、維持療法期間では、非盲検の試験期間で投与され有効性を示した用量が継続されていた。ストラテラを長期間使用する場合は、医師が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。	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。 <u>体重 70 kg 以下の小児/青少年の用量</u> 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。 <u>体重 70 kg を超える小児/青少年の用量</u> 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。

表 1.6-2 米国及び EU における販売名、剤形・含量、適応症、用法・用量
(2012 年 6 月調査) (続き)

	米国	EU
用法・用量	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。 ストラテラは漸減せずに投薬中止できる。 ストラテラカプセルは開封せずに服用すること。 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。 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。 強力な CYP2D6 阻害剤併用時又は CYP2D6 Poor Metabolizer 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。	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ドン スがあればそれに従って使用すること。 治療前のスクリーニング 処方する前に、治療歴の確認を行い、また 血圧と心拍数を含む心血管系の状況のペー スライン評価を行うことが必要である。 継続的評価 少なくとも 6 カ月ごとに血圧及び心拍数の 測定を行い、心血管系の状況を定期的に評 価すべきである。 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。 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。 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。

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

Contraindications:

Severe Cardiovascular Disorders (4.5) 08/2011

Warnings and Precautions:

Effects on Blood Pressure and Heart Rate (5.4) 06/2012

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)

(Acute and Maintenance/Extended Treatment)

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)
- Pheochromocytoma or history of pheochromocytoma. (4.4)
- Severe Cardiovascular Disorders that might deteriorate with clinically important increases in HR and BP. (4.5)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Suicidal Ideation – Monitor for suicidality, clinical worsening, and unusual changes in behavior. (5.1)
- Severe Liver Injury – Should be discontinued and not restarted in patients with jaundice or laboratory evidence of 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 – Increase in blood pressure and heart rate; orthostasis and syncope 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 anaphylactic reactions, 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)
- Antihypertensive Drugs and 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: 06/2012

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
 - 4.4 Pheochromocytoma
 - 4.5 Severe Cardiovascular Disorders
- 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 Antihypertensive Drugs and 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.

4.4 Pheochromocytoma

Serious reactions, including elevated blood pressure and tachyarrhythmia, have been reported in patients with pheochromocytoma or a history of pheochromocytoma who received STRATTERA. Therefore, STRATTERA should not be taken by patients with pheochromocytoma or a history of pheochromocytoma.

4.5 Severe Cardiovascular Disorders

STRATTERA should not be used in patients with severe cardiovascular disorders whose condition would be expected to deteriorate if they experience increases in blood pressure or heart rate that could be clinically important (for example, 15 to 20 mm Hg in blood pressure or 20 beats per minute in heart rate). [See *Warnings and Precautions* (5.4)].

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. 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. Reported cases of liver injury occurred within 120 days of initiation of atomoxetine in the majority of cases and some patients presented with markedly elevated liver enzymes [>20 X upper limit of normal (ULN)], and jaundice with significantly elevated bilirubin levels (>2 X ULN), followed by recovery upon atomoxetine discontinuation. In one patient, liver injury, manifested by elevated hepatic enzymes up to 40 X ULN and jaundice with 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 whose underlying medical conditions could be worsened by increases in blood pressure or heart rate such as certain patients with hypertension, tachycardia, or cardiovascular or cerebrovascular disease. It should not be used in patients with severe cardiovascular disorders whose condition would be expected to deteriorate if they experienced clinically important increases in blood pressure or heart rate [see *Contraindications* (4.5)]. Pulse and blood pressure should be measured at baseline, following STRATTERA dose increases, and periodically while on therapy to detect possible clinically important increases.

The following table provides short-term, placebo-controlled clinical trial data for the proportions of patients having an increase in: diastolic blood pressure ≥ 15 mm Hg; systolic blood pressure ≥ 20 mm Hg; heart rate greater than or equal to 20 bpm, in both the pediatric and adult populations (see Table 1).

Table 1^a

	Pediatric Acute Placebo-Controlled				Adult Acute Placebo-Controlled			
	Maximum ^b		Endpoint		Maximum ^b		Endpoint	
	Atomoxetine	Placebo	Atomoxetine	Placebo	Atomoxetine	Placebo	Atomoxetine	Placebo
	%	%	%	%	%	%	%	%
DBP (≥ 15 mm Hg)	21.5	14.1	9.3	4.8	12.6	8.7	4.8	3.5
SBP (≥ 20 mm Hg)	12.5	8.7	4.9	3.3	12.4	7.8	4.2	3.2
HR (≥ 20 bpm)	23.4	11.5	12.2	3.8	22.4	8.3	10.2	2.0

^a Abbreviations: bpm=beats per minute; DBP=diastolic blood pressure; HR=heart rate; mm Hg=millimeters mercury; SBP=systolic blood pressure.

^b Proportion of patients meeting threshold at any one time during clinical trial.

In placebo-controlled registration studies involving pediatric patients, tachycardia was identified as an adverse event for 0.3% (5/1597) of these STRATTERA patients compared with 0% (0/934) of placebo patients. 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.

In placebo-controlled registration studies involving adult patients, tachycardia was identified as an adverse event for 1.5% (8/540) of STRATTERA patients compared with 0.5% (2/402) of placebo patients.

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

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 anaphylactic reactions, 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).

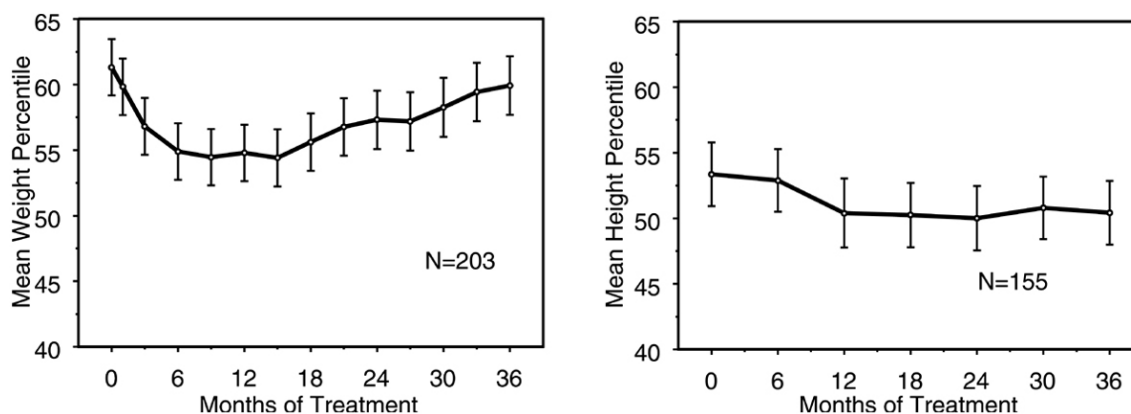


Figure 1: Mean Weight and Height Percentiles Over Time for Patients With Three Years of STRATTERA Treatment

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* (2.4) 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 2. Results were similar in the BID and the QD trial except as shown in Table 3, 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 2 and 3).

Additional data from ADHD clinical trials (controlled and uncontrolled) has shown that approximately 5 to 10% of pediatric patients experienced potentially clinically important changes in heart rate (≥ 20 beats per min) or blood pressure (≥ 15 to 20 mm Hg) [*see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5)*].

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 ^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 3: 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 4. 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 4).

Additional data from ADHD clinical trials (controlled and uncontrolled) has shown that approximately 5 to 10% of adult patients experienced potentially clinically important changes in heart rate (≥ 20 beats per min) or blood pressure (≥ 15 to 20 mm Hg) [see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5)].

Table 4: 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
Paraesthesia	3	1
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 4 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.

Peripheral vascular effects — Raynaud's phenomenon.

General disorders and administration site conditions — Lethargy.

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

Psychiatric disorders — Depression and depressed mood; anxiety.

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.

Skin and subcutaneous tissue disorders — Hyperhidrosis.

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 Antihypertensive Drugs and Pressor Agents

Because of possible effects on blood pressure, STRATTERA should be used cautiously with antihypertensive drugs and pressor agents (e.g., dopamine, dobutamine) or other drugs that increase blood pressure.

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/m² 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/m² 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. There have been postmarketing reports of tics [see *Adverse Reactions (6.2)*].

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. There have been postmarketing reports of anxiety [see *Adverse Reactions* (6.2)].

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

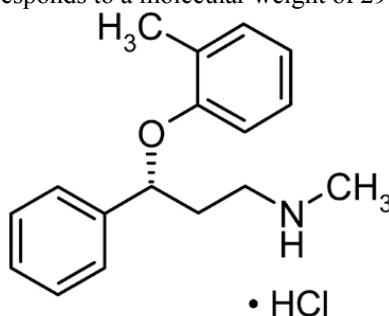
No fatal overdoses occurred in clinical trials. There is limited clinical trial experience with STRATTERA overdose. During postmarketing, there have been fatalities reported involving a mixed ingestion overdose of STRATTERA and at least one other drug. There have been no reports of death involving overdose 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 gastrointestinal symptoms, somnolence, dizziness, tremor, and abnormal behavior. Hyperactivity and agitation have also been reported. Signs and symptoms consistent with mild to moderate sympathetic nervous system activation (e.g., tachycardia, blood pressure increased, mydriasis, dry mouth) have also been observed. Most events were mild to moderate. Less commonly, there have been reports of QT prolongation and mental changes, including disorientation and hallucinations.

10.2 Management of Overdose

Consult with a Certified Poison Control Center for up to date guidance and advice. 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*-tolylxy)-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/m^2 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$, which is approximately 6 times the maximum human dose on a mg/m^2 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ STRATTERA dose did not provide any additional benefit over that observed with the 1.2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ dose. The 0.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$. The mean final dose of STRATTERA was approximately 1.3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$. 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$. The mean final dose of STRATTERA for both studies was approximately 1.6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$. 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 subgroupings.

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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) 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 $\geq 90\%$ 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 ^a	18 mg ^a	25 mg ^a	40 mg ^a	60 mg ^a	80 mg ^a	100 mg ^a
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

^a 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. 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 [see Warnings and Precautions (5.2)].

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 June 14, 2012

Eli Lilly and Company

Indianapolis, IN 46285, USA

www.strattera.com

Copyright © 2002, 2012, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

PV 6268 AMP

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains atomoxetine hydrochloride equivalent to 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 10 mg capsules: hard capsule, opaque white, imprinted with “Lilly 3227” and “10 mg” in black ink.

STRATTERA 18 mg capsules: hard capsule, gold (cap) and opaque white (body), imprinted with “Lilly 3238” and “18 mg” in black ink.

STRATTERA 25 mg capsules: hard capsule, opaque blue (cap) and opaque white (body), imprinted with “Lilly 3228” and “25 mg” in black ink.

STRATTERA 40 mg capsules: hard capsule, opaque blue, imprinted with “Lilly 3229” and “40 mg” in black ink.

STRATTERA 60 mg capsules: hard capsule, opaque blue (cap) and gold (body), imprinted with “Lilly 3239” and “60 mg” in black ink.

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

STRATTERA 100 mg capsules: hard capsule, 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 section 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.

Pre-treatment screening:

Prior to prescribing it is necessary to take an appropriate medical history and conduct a baseline evaluation of a patient's cardiovascular status, including blood pressure and heart rate (see Sections 4.3 and 4.4).

Ongoing monitoring:

Cardiovascular status should be regularly monitored with blood pressure and pulse recorded on a centile chart after each adjustment of dose and then at least every 6 months (see Section 4.4).

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.

Elderly patients: not applicable.

Children under six years of age:

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 (see section 4.4).

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.

Atomoxetine should not be used in patients with severe cardiovascular or cerebrovascular disorders whose condition would be expected to deteriorate if they experienced increases in blood pressure or heart rate that could be clinically important (for example, 15 to 20 mm Hg in blood pressure or 20 beats per minute in heart rate) [See 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use – Cardiovascular Effects]. Severe cardiovascular disorders may include severe hypertension, heart failure, arterial occlusive disease, angina, haemodynamically significant congenital heart disease, cardiomyopathies, myocardial infarction, potentially life-threatening arrhythmias and channelopathies (disorders caused by the dysfunction of ion channels). Severe cerebrovascular disorders may include cerebral aneurysm or stroke.

Atomoxetine should not be used in patients with pheochromocytoma or a history of pheochromocytoma [See 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use – Cardiovascular Effects].

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicide-related behaviour

Suicide related behaviour (suicide attempts and suicidal ideation) has been reported in patients treated with atomoxetine. In double blind clinical trials, suicide related behaviours were uncommon but more frequently observed among children and adolescents treated with atomoxetine compared to those treated with placebo, where there were no events. Patients who are being treated for ADHD should be carefully monitored for the appearance or worsening of suicide related behaviour.

Sudden death and pre-existing structural cardiac abnormalities or other serious heart problems

Sudden death has been reported in children and adolescents with structural cardiac abnormalities who were taking atomoxetine at usual doses. Although some serious structural cardiac abnormalities alone carry an increased risk of sudden death, atomoxetine should only be used with caution in children or adolescents with known serious structural cardiac abnormalities and in consultation with a cardiac specialist.

Cardiovascular effects

Atomoxetine can affect heart rate and blood pressure.

Most patients taking atomoxetine experience a modest increase in heart rate (mean <10 bpm) and/or increase in blood pressure (mean <5 mm Hg) that may not be clinically important (see section 4.8).

However, combined data from controlled and uncontrolled ADHD clinical trials show that some patients (approximately 6-12% of children and adults) experience clinically relevant changes in heart rate (20 beats per minute or greater) and blood pressure (15-20 mmHg or greater). Analysis of these clinical trial data showed that approximately 15-32% of patients experiencing clinically relevant changes in blood pressure and heart rate during atomoxetine treatment had sustained or progressive increases.

As a result of these findings, patients who are being considered for treatment with atomoxetine should have a careful history and physical exam to assess for the presence of cardiac disease, and should receive further specialist cardiac evaluation if initial findings suggest such history or disease.

It is recommended that heart rate and blood pressure be measured and recorded on a centile chart before treatment is started and, during treatment, after each adjustment of dose and then at least every 6 months to detect possible clinically important increases.

Atomoxetine should not be used in patients with severe cardiovascular or cerebrovascular disorders whose condition would be expected to deteriorate if they experienced increases in blood pressure or heart rate that could be clinically important (See section 4.3

Contraindications – Severe Cardiovascular and Cerebrovascular Disorders). Atomoxetine should be used with caution in patients whose underlying medical conditions could be worsened by increases in blood pressure and heart rate, such as patients with hypertension, tachycardia, or cardiovascular or cerebrovascular disease.

Patients who develop symptoms suggestive of cardiac disease during atomoxetine treatment should undergo a prompt specialist cardiac evaluation.

In addition, atomoxetine should be used with caution in patients with congenital or acquired long QT or a family history of QT prolongation (see sections 4.5 Interactions and 4.8 Undesirable Effects).

As orthostatic hypotension has also been reported, atomoxetine 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.

Cerebrovascular effects

Patients with additional risk factors for cerebrovascular conditions (such as a history of cardiovascular disease, concomitant medications that elevate blood pressure) should be assessed at every visit for neurological signs and symptoms after initiating treatment with atomoxetine.

Hepatic effects

Very rarely, spontaneous reports of liver injury, manifested by elevated hepatic enzymes and bilirubin with jaundice, have been reported. Also very rarely, severe liver injury, including acute liver failure, have been reported. Strattera should be discontinued in patients with jaundice or laboratory evidence of liver injury, and should not be restarted.

Psychotic or manic symptoms

Treatment emergent psychotic or manic symptoms, e.g., hallucinations, delusional thinking, mania or agitation 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. The possibility that Strattera will cause the exacerbation of pre-existing psychotic or manic symptoms cannot be excluded.

Aggressive behaviour, hostility or emotional lability

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 should be closely monitored for the appearance or worsening of aggressive behaviour, hostility or emotional lability.

Possible allergic events

Although uncommon, allergic reactions, including anaphylactic reactions, rash, angioneurotic oedema, and urticaria, have been reported in patients taking atomoxetine.

Seizures

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.

Growth and development

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.

New-onset or worsening of Comorbid Depression, Anxiety and Tics

In a controlled study of paediatric patients with ADHD and co morbid chronic motor tics or Tourette's Disorder, atomoxetine-treated patients did not experience worsening of tics

compared to placebo-treated patients. In a controlled study of adolescent patients with ADHD and co morbid Major Depressive Disorder, atomoxetine-treated patients did not experience worsening of depression compared to placebo-treated patients. In two controlled studies (one in paediatric patients and one in adult patients) of patients with ADHD and co-morbid anxiety disorders, atomoxetine-treated patients did not experience worsening of anxiety compared to placebo-treated patients.

There have been rare postmarketing reports of anxiety and depression or depressed mood and very rare reports of tics in patients taking atomoxetine (see section 4.8 Undesirable Effects).

Patients who are being treated for ADHD with atomoxetine should be monitored for the appearance or worsening of anxiety symptoms, depressed mood and depression or tics.

Children under six years of age

Strattera should not be used in patients less than six years of age as efficacy and safety have not been established in this age group.

Other indications

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 section 4.3).

CYP2D6 inhibitors (SSRIs (e.g. fluoxetine, paroxetine), quinidine, terbinafine): In patients receiving these drugs, atomoxetine exposure may be 6-to 8-fold increased and C_{ss} max 3 to 4 times higher, because it is metabolised by the CYP2D6 pathway. Slower titration and final lower dosage of atomoxetine may be necessary in patients who are already 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 (or other beta2 agonists):

Atomoxetine should be administered with caution to patients treated with high dose nebulised or systemically administered salbutamol (or other beta2 agonists) because cardiovascular effects can be potentiated.

Contradictory findings regarding this interaction were found. Systemically administered Salbutamol (600 µg i.v. over 2 hrs) in combination with atomoxetine (60 mg twice daily for 5 days) induced increases in heart rate and blood pressure. This effect was most marked after the initial coadministration of salbutamol and atomoxetine but returned towards baseline at the end of 8 hours. However, in a separate study the effects on blood pressure and heart rate of a standard inhaled dose of salbutamol (200 µg) were not increased by the short term coadministration of atomoxetine (80 mg once daily for 5 days) in a study of healthy Asian adults who were extensive atomoxetine metabolisers. Similarly heart rate after multiple inhalations of salbutamol (800 µg) did not differ in the presence or absence of atomoxetine.

Attention should be paid to monitoring heart rate and blood pressure, and dose adjustments may be justified for either atomoxetine or salbutamol (or other beta2 agonists) in the event of significant increases in heart rate and blood pressure during coadministration of these drugs.

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 tricyclic antidepressants or SSRIs, neuroleptics, phenothiazines or butyrophenone, mefloquine, chloroquine, bupropion or tramadol). (see section 4.4). In addition, caution is advised when stopping concomitant treatment with benzodiazepines due to potential withdrawal seizures.

Anti-hypertensive drugs

Atomoxetine should be used cautiously with antihypertensive drugs. Because of a possible increase in blood pressure, atomoxetine may decrease the effectiveness of antihypertensive drugs / drugs used to treat hypertension. Attention should be paid to monitoring of blood pressure and review of treatment of atomoxetine or antihypertensive drugs may be justified in the case of significant changes of blood pressure.

Pressor agents or drugs that increase blood pressure

Because of possible increase in effects on blood pressure, atomoxetine should be used cautiously with pressor agents or medications that may increase blood pressure (such as salbutamol). Attention should be paid to monitoring of blood pressure, and review of treatment for either atomoxetine or pressor agents may be justified in the case of significant change in blood pressure.

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.

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 section 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:

In paediatric placebo-controlled trials, headache, abdominal pain¹ and decreased appetite are the adverse events most commonly associated with atomoxetine, and are reported by about 19%, 18% and 16% of patients respectively, but seldom lead to drug discontinuation (discontinuation rates are 0.1% for headache, 0.2 % for abdominal pain and 0.0% for decreased appetite). Abdominal pain and decreased appetite 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 section 4.4.).

Nausea, vomiting and somnolence² can occur in about 10% to 11% of patients 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 rates $\leq 0.5\%$).

In both paediatric and adult placebo-controlled trials, patients taking atomoxetine experienced increases in heart rate, systolic and diastolic blood pressure (see section 4.4 – Special Warnings and Precautions).

Because of its effect on noradrenergic tone, orthostatic hypotension (0.2%) and syncope (0.8%) 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 ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), data from spontaneous reports (frequency not known – cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Post marketing experience Spontaneous reports. *
Metabolism and Nutrition Disorders	Appetite decreased.	Anorexia (loss of appetite).		
Psychiatric Disorders		Irritability, mood swings, insomnia ³ .	Suicide-related events, aggression, hostility, emotional lability ** Early morning awakening.	Psychosis (including hallucinations),** Agitation,** depression and depressed mood,** anxiety, tics**
Nervous System Disorders	Headache, somnolence ²	Dizziness.	Syncope, tremor, migraine	Seizure,*** paraesthesia, hypoesthesia**
Eye Disorders			Mydriasis.	
Cardiac Disorders			Palpitations, sinus tachycardia.	QT interval prolongation***
Vascular disorders				Raynaud's phenomenon
Gastrointestinal Disorders	Abdominal pain ¹ , vomiting, nausea.	Constipation, dyspepsia,		
Hepatobiliary disorders				Abnormal/increased liver function tests, jaundice, hepatitis, liver injury, acute hepatic failure, blood bilirubin increased **
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		Dermatitis, Rash	Pruritus, hyperhidrosis, Allergic reactions	
Renal and urinary disorders				Urinary hesitation, urinary retention
Reproductive System and Breast Disorders				Priapism, male genital pain.

General Disorders and Administration Site Conditions		Fatigue, lethargy	Asthenia	
Investigations	Blood pressure increased ⁴ , Heart rate increased ⁴	Weight decreased,		

¹ Also includes abdominal pain upper, stomach discomfort, abdominal discomfort and epigastric discomfort.

² Also includes sedation

³ Also includes initial insomnia and middle insomnia

⁴ Heart rate and blood pressure findings are based on measured vital signs.

* 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 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 combined (including insomnia, middle insomnia and initial insomnia, 14.9% of PMs, 9.7% of EMs); depression combined (including depression, major depression, depressive symptom, depressed mood and dysphoria, 6.5% of PMs and 4.1% of EMs), weight decreased (7.3% of PMs, 4.4% of EMs), constipation 6.8% of PMs, 4.3% of EMs); tremor (4.5% of PMs, 0.9% of EMs); sedation (3.9% of PMs, 2.1% of EMs); excoriation (3.9% of PMs, 1.7% of EMs); enuresis (3.0% of PMs, 1.2% of EMs); conjunctivitis (2.5% of PMs, 1.2% of EMs); syncope (2.5% of PMs, 0.7% of EMs); early morning awakening (2.3% of PMs, 0.8% of EMs); mydriasis (2.0% of PMs, 0.6% of EMs). The following event did not meet above criteria but is noteworthy: generalised anxiety disorder (0.8% of PMs and 0.1% 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 1.1 kg in PM).

Adults:

In adults, the adverse events reported most frequently with atomoxetine treatment were gastrointestinal and insomnia. 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 ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), data from spontaneous reports (frequency not known – cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	<u>Post-marketing experience</u> Spontaneous reports. *
Metabolism and Nutrition Disorders	Appetite decreased.			
Psychiatric Disorders	Insomnia ²	Libido decreased, sleep disorder.	Early morning awakening,	Suicide-related events, aggression, hostility and emotional lability,** psychosis (including hallucinations),** Agitation,**depression and depressed mood,** anxiety, tics**
Nervous System Disorders		Dizziness, sinus headache, paraesthesia, tremor.	Syncope, migraine	Seizure,*** hypoaesthesia**
Cardiac Disorders		Palpitations, tachycardia.		QT interval prolongation, ***
Vascular disorders		Hot flushes.	Peripheral coldness	Raynaud's phenomenon
Gastrointestinal Disorders	Dry mouth, nausea.	Abdominal pain ¹ , constipation, dyspepsia, flatulence		
Hepato-biliary disorders				Abnormal/increased liver function tests, jaundice, hepatitis, liver injury, acute hepatic failure, blood bilirubin increased **
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		Dermatitis,hyperhidrosis, rash.	Allergic reactions	
Renal and urinary disorders		Dysuria, urinary hesitation, urinary retention		
Reproductive System and Breast Disorders		Dysmenorrhoea, ejaculation disorder, erectile dysfunction, menstruation irregular, orgasm abnormal, prostatitis, male genital pain.	Ejaculation failure	Priapism

General Disorders and Administration Site Conditions		Fatigue, lethargy, chills.		
Investigations	Blood pressure increased ³ , Heart rate increased ³	Weight decreased		

¹ Also includes abdominal pain upper, stomach discomfort, abdominal discomfort and epigastric discomfort.

² Also includes initial insomnia and middle insomnia

³ Heart rate and blood pressure findings are based on measured vital signs.

* 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 gastrointestinal symptoms somnolence, dizziness, tremor and abnormal behaviour. Hyperactivity and agitation have also been reported. Signs and symptoms consistent with mild to moderate sympathetic nervous system activation (e.g., tachycardia, blood pressure increased, mydriasis, dry mouth) were also observed and reports of pruritis and rash have been received. Most events were mild to moderate. 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-Desmethyatomoxetine 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 in over 5000 children and adolescents with ADHD. The acute efficacy of Strattera in the treatment of ADHD was initially 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.

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.

Active Comparator Studies

In a randomised, double-blind, parallel group, 6 week paediatric study to test the noninferiority of atomoxetine to a standard extended-release methylphenidate comparator, the comparator was shown to be associated with superior response rates compared to

atomoxetine. The percentage of patients classified as responders was 23.5% (placebo), 44.6% (atomoxetine) and 56.4% (methylphenidate). Both atomoxetine and the comparator were statistically superior to placebo and methylphenidate was statistically superior to atomoxetine ($p=0.016$). However, this study excluded patients who were stimulant nonresponders.

A thorough QT/QTc study, conducted in healthy adult CYP2D6 poor metabolizer (PM) subjects dosed up to 60mg of atomoxetine BID, demonstrated that at maximum expected concentrations the effect of atomoxetine on QTc interval was not significantly different from placebo. There was a slight increase in QTc interval with increased atomoxetine concentration.

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.

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

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

Starch, pregelatinised (Maize)
Dimeticone

Capsule shell:
Sodium laurilsulfate
Gelatin

Capsule Shell Cap colourants:
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:

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

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

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

The 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 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 2009.

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

MM/YYYY

[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
ストラテラカプセル 40 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

1.7 同種同効品一覧表

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メチルフェニデート塩酸塩徐放錠（販売名：コンサータ錠 18 mg、同 27 mg）を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1. 同種同効品一覧

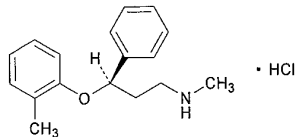
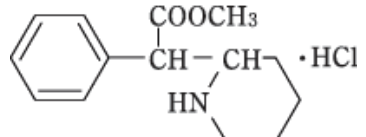
一般的名称	アトモキシセチン塩酸塩	メチルフェニデート塩酸塩
販売名	ストラテラカプセル 5 mg ストラテラカプセル 10 mg ストラテラカプセル 25 mg ストラテラカプセル 40 mg	コンサータ錠 18 mg コンサータ錠 27 mg
会社名	日本イーライリリー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	2009 年 4 月 22 日 （ストラテラカプセル 5 mg、 同 10 mg、同 25 mg） 2011 年 8 月 12 日 （ストラテラカプセル 40 mg）	2007 年 10 月 26 日
再審査年月日 再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬 処方せん医薬品 （注意－医師等の処方せんにより使用する こと）	劇薬 向精神薬 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
化学構造式		
剤形・含量	カプセル 1 カプセル中： アトモキシセチン塩酸塩 5.71 mg（アトモキ セチンとして 5 mg） アトモキシセチン塩酸塩 11.43 mg（アトモキ セチンとして 10 mg） アトモキシセチン塩酸塩 28.57 mg（アトモキ セチンとして 25 mg） アトモキシセチン塩酸塩 45.71 mg（アトモキ セチンとして 40 mg）	錠剤 1 錠中：メチルフェニデート塩酸塩 18 mg 含有 1 錠中：メチルフェニデート塩酸塩 27 mg 含有
効能・効果	注意欠陥／多動性障害（AD/HD）	小児期における注意欠陥／多動性障害 （AD/HD）

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	メチルフェニデート塩酸塩
効能・効果 に関連する 使用上の注 意	1. 6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[「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	1) 6歳未満の幼児、13歳以上の小児及び成人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) 18歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者において、18歳以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。 3) 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	1. 18歳未満の患者 通常、18歳未満の患者には、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。 2. 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキシチンとして1日40 mgより開始し、その後1日80 mgまで増量した後、1日80～120 mgで維持する。 ただし、1日80 mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120 mgを超えないこと。	通常、小児にはメチルフェニデート塩酸塩として18 mgを初回用量、18～45 mgを維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9 mg又は18 mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54 mgを超えないこと。

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	メチルフェニデート塩酸塩
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]	1) 本剤は中枢神経刺激作用を有し、その作用は服用後 12 時間持続するため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。 2) 初回用量 本剤投与前に他のメチルフェニデート塩酸塩製剤を服用している場合には、その用法・用量を考慮し、本剤の初回用量を 18～45 mg の範囲で決定する。ただし、本剤若しくは他のメチルフェニデート塩酸塩製剤の服用を 1 ヶ月以上休薬した後に本剤を服用する場合は、18 mg を初回用量とすること。 3) 本剤は徐放性製剤であるため分割して投与することは適切でなく、本剤は 18 mg 錠と 27 mg 錠の 2 種類のみで 18 mg が最小単位であるため、9 mg 単位の増減量が必要な場合には錠剤の種類を変更して投与すること。
使用上の注意	—	【警告】 本剤の投与は、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。
	【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. 重篤な心血管障害のある患者 [血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」「その他の注意」の項参照] 4. 褐色細胞腫又はその既往歴のある患者 [急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある。] 5. 閉塞隅角緑内障の患者 [散瞳があらわれることがある。]	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 過度の不安、緊張、興奮性のある患者 [中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。] 2) 緑内障のある患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。] 3) 甲状腺機能亢進のある患者 [循環器系に影響を及ぼすことがある。] 4) 不整脈拍、狭心症のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。] 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 6) 運動性チックのある患者、Tourette 症候群又はその既往歴・家族歴のある患者 [症状を悪化又は誘発させることがある。] 7) 重症うつ病の患者 [抑うつ症状が悪化するおそれがある。] 8) 褐色細胞腫のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] 9) モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を投与中又は投与中止後 14 日以内の患者 [「相互作用」の項参照]
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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	メチルフェニデート塩酸塩
使用上の注意	(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) 心疾患（QT 延長を含む）又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (5) 先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長の家族歴のある患者〔QT 延長を起こすおそれがある。〕 (6) 高血圧又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (7) 脳血管障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (8) 起立性低血圧の既往歴のある患者〔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。〕	1) てんかん又はその既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させ、発作を誘発させるおそれがある。〕 2) 高血圧、心不全、心筋梗塞を起こしたことのある患者〔血圧又は心拍数を上昇させるおそれがある。〕 3) 脳血管障害（脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等）のある患者又はその既往歴のある患者〔これらの症状を悪化又は再発させることがある。〕 4) 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。〕 統合失調症、精神病的障害、双極性障害 5) 薬物依存又はアルコール中毒等の既往歴のある患者〔慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じる可能性がある。〕 6) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者〔因果関係は確立していないが、中枢神経刺激作用を有する薬剤の投与による突然死の報告がある。〕 7) 高度な消化管狭窄のある患者〔本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり、本剤の服用により、まれに閉塞症状が報告されている。（「適用上の注意」の項参照）〕
	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（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。 (2) 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。 (3) 臨床試験で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〕 (4) 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。〔「その他の注意」の項参照〕	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、依存性等を含む本剤のリスクについて、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) 小児に中枢神経刺激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。中枢神経刺激剤の小児の成長への影響は確立していないが、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投与を中断すること。〔「小児等への投与」の項参照〕 3) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。また、定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。 4) 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

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	メチルフェニデート塩酸塩																				
使用上の注意	項参照] (5) 通常量の本剤を服用していた精神障害性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。 (6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (7) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。[「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照] (8) 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。[「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照] (9) 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は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]	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。 5) 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。 6) まれに視覚障害の症状（調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼の検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。 7) めまいが発現するおそれがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。 8) 攻撃性は 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の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動の発現又は悪化について観察すること。 9) 通常量の本剤を服用していた精神障害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） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー)</td><td>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</td><td>脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。</td></tr> </tbody> </table>	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	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。	3. 相互作用 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAO 阻害剤 セレギリン (エフビー)</td><td>MAO 阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。</td><td>本剤は交感神経刺激作用を有するため。</td></tr> </tbody> </table> 2) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>昇圧剤</td><td>昇圧作用を増強することがある</td><td>本剤は交感神経刺激作用を有するため。</td></tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン カリウム</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。</td><td>クマリン系抗凝血剤の半減期を延長させる。</td></tr> </tbody> </table>	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 (エフビー)	MAO 阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	昇圧剤	昇圧作用を増強することがある	本剤は交感神経刺激作用を有するため。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン カリウム	クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。
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	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
MAO 阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO 阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
昇圧剤	昇圧作用を増強することがある	本剤は交感神経刺激作用を有するため。																				
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン カリウム	クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。	クマリン系抗凝血剤の半減期を延長させる。																				

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			メチルフェニデート塩酸塩		
使用上の注意		間以上の間隔をあけること。		抗痙攣剤 フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	抗痙攣剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
	(2) 併用注意（併用に注意すること）			三環系抗うつ剤 イミプラミン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン	三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クロニジン	メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある。 [「その他の注意」の項参照]	機序不明
	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]	アルコール	精神神経系の副作用を増強することがある。	アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。
	β-受容体刺激剤（サルブタモール硫酸塩を除く）	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。			
	CYP2D6 阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 [「用法・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 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。			
	4. 副作用 小児を対象とした国内臨床試験における安全性評価対象例 278 例中 209 例（75.2%）に副作用が報告され、主なものは頭痛（22.3%）、食欲減退（18.3%）、傾眠（14.0%）、腹痛（12.2%）、悪心（9.7%）であった。 日本人及びアジア人の成人を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 392 例（日本人患者 278 例を含む）中 315 例（80.4%）に副作用が報告され、主なものは悪心（46.9%）、食欲減退（20.9%）、傾眠（16.6%）、口渇（13.8%）、頭痛（10.5%）であった。 （成人適応追加時）			4. 副作用 AD/HD 患児を対象として国内で実施した第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験の総症例 216 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 174 例（80.6%）470 件に認められた。その主なものは、食欲不振 72 例（33.3%）、初期不眠症 29 例（13.4%）、体重減少 26 例（12.0%）、食欲減退 19 例（8.8%）、頭痛 18 例（8.3%）、不眠症 13 例（6.0%）、腹痛 12 例（5.6%）、悪心 12 例（5.6%）、チック 11 例（5.1%）、発熱 11 例（5.1%）であった。（承認時）		
	(1) 重大な副作用 1) 肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれ			1) 重大な副作用 (1) 剥脱性皮膚炎（頻度不明）：広範囲の皮膚の潮紅、浸潤、強いそう痒等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 狭心症（頻度不明）：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		

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					メチルフェニデート塩酸塩			
使用上の注意	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、必要に応じて、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。					(3) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）：発熱、高度の筋硬直、CK（CPK）上昇等があらわれることがあるので、このような場合には体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。 (4) 脳血管障害（血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中）（頻度不明）：症状があらわ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			
	副作用分類	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明	感染症	5%以上	5%未満	頻度不明
	消化器	悪心、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸			鼻咽頭炎、鼻炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、麦粒腫、中耳炎、咽頭炎	上気道感染、副鼻腔炎
	精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快感、不眠症、	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感	血液障害			白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、血小板減少性紫斑病
	過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹		免疫系障害		季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症反応、耳介腫脹、水疱形成、表皮剥脱
	循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅	代謝障害	食欲不振、食欲減退	体重増加不良、食欲亢進	
	皮膚		多汗症	皮膚炎		精神障害	初期不眠症、不眠症、チック	気分変動、神経過敏、無感情、抑うつ気分、抜毛、早朝覚醒、中期不眠症、睡眠障害	攻撃性、不安、感情不安定、うつ病、気分動揺、怒り、激越、過覚醒、涙ぐむ、錯乱状態、失見当識、幻覚、幻聴、幻視、躁病、落ち着きのなさ、リビドー減退、パニック発作、歯ざしり、緊張
	泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巣痛、オルガスム異常、尿意切迫	神経系障害	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、自律神経失調、ジスキネジー、鎮静、緊張性頭痛	傾眠、精神運動亢進、振戦、痙攣、大発作痙攣、錯覚、嗜眠
	その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	擦過傷、結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙攣	散瞳	眼障害		アレルギー	霧視、複
	国内外における臨床試験の併合解析								

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	メチルフェニデート塩酸塩			
使用上の注意	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			性結膜炎、近視、眼そう痒症、結膜充血	視、散瞳、視覚障害、 <u>ドライアイ</u>
		耳障害		耳痛	<u>回転性めまい</u>
		心臓障害		上室性期外収縮、徐脈	頻脈、動悸、狭心症、期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮
		血管障害		血圧変動	高血圧、 <u>レイノー現象</u> 、ほてり
		呼吸器障害		咳嗽、アレルギー性鼻炎、喘息、上気道の炎症、咽頭紅斑、鼻漏	咽喉頭疼痛、呼吸困難
		胃腸障害	腹痛、悪心	嘔吐、下痢、胃不快感、上腹部痛、異常便、便秘、口内炎、歯肉腫脹	<u>口内乾燥</u> 、 <u>口渇</u> 、 <u>消化不良</u>
		皮膚障害		発疹、蕁麻疹、湿疹、アトピー性皮膚炎、そう痒症、接触性皮膚炎	脱毛症、斑状皮疹、紅斑、多汗症
		筋骨格系障害		関節痛、四肢痛	筋痛、筋攣縮、 <u>筋緊張</u> 、 <u>筋痙攣</u>
		生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着	<u>勃起不全</u>
		全身障害	発熱	易刺激性、倦怠感	疲労、胸痛、胸部不快感、異常高熱、 <u>無力症</u>
		臨床検査	体重減少	血圧上昇、最低血圧上昇、脈拍異常、QT 延長、QTc 延長、異常 Q 波、白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血中アミラーゼ増加、CK（CPK）増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、肝機能異常、トリグリセリド増加、血糖増加、血中尿素増加、	心雑音、ALP 増加、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数異常

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	メチルフェニデート塩酸塩			
使用上の注意				血中尿酸増加、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、尿潜血	
		傷害、中毒		足骨折、手骨折	
	5. 高齢者への投与 <u>高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。</u>	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与する場合には注意すること。 〔高齢者を対象とした試験は実施されていない。〕			
	6. 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. 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投与しないことが望ましい。 〔動物実験（ウサギ）において、最大推奨用量の約 100 倍に相当する 200 mg/kg/日の投与により催奇形性が報告されている。〕 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔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。〕			
	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、6 歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔6 歳未満の小児等を対象とした試験は、実施されていない。〕 (2) 投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	7. 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、並びに国内では 13 歳以上の小児に対する安全性は確立していない。〔6 歳未満の患者及び国内では 13 歳以上の患者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〕			
	8. 過量投与 徴候、症状： 過量投与時には、痙攣、QT 延長、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈、口渴、浮動性めまい、振戦及び血圧上昇等が認められている。また、本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には、死亡例も報告されている。 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. 過量投与 徴候、症状： 主として中枢神経系の過刺激及び過度の交感神経作用に起因する以下の徴候及び症状があらわれることがある。 嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋攣縮、痙攣（昏睡を続発することがある）、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、心悸亢進、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥 処置： 症状に応じた適切な支持療法を行うこと。自傷行為及び過刺激症状を悪化させる外部刺激を排除するように留意すること。必要に応じて胃洗浄によって胃内容物を除去する、又は活性炭や下剤の投与を行うこと。激越や発作がある場合には、胃洗浄の前にコントロールを行い、気道を確保すること。十分な血液循環及び呼吸を維持するために集中治療を行うこと。高熱に対しては物理的な解熱処置をとること。過量投与に対する腹膜透析又は血			

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	メチルフェニデート塩酸塩
使用上の注意		液透析の有効性は確立していない。過量投与患者の治療に際しては、メチルフェニデートが長時間かけて放出されることを考慮すべきである。
	9. 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. 適用上の注意 薬剤交付時 1) PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2) 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。 3) 本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。 薬剤服用時 本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタル X 線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。
	10. 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念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。 (2) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD 患者における 11 試験）の併合解析において、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) 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の 5.9～11.6%に血圧上昇（収縮期 20mmHg 以上、拡張期 15mmHg 以上）又は心拍数増加（20bpm 以上）が認められたとの報告がある¹⁾。〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」	10. その他の注意 1) 因果関係は確立していないが、メチルフェニデート塩酸塩製剤とクロニジンとの併用により、突然死が報告されている。クロニジン等の中樞神経系に作用する α 作動薬と併用した際のメチルフェニデートの安全性については、体系的な評価が行われていない。 2) メチルフェニデート塩酸塩の長期発癌性試験の結果、F344/N ラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F₁ マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、約 60 mg/kg/日投与群の雄で肝芽腫の発現がみられている。 3) メチルフェニデート塩酸塩は、<i>Salmonella typhimurium</i> を用いた Ames 試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている。

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	メチルフェニデート塩酸塩
使用上の注意	の項参照] (4) 幼若ラットにアトモキシチン 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。 (5) <u>妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモキシチンを経口投与した 3 試験のうち 1 試験において、最高用量の 100 mg/kg で生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときの AUC は臨床最大用量投与時（1.8 mg/kg）の AUC と比較すると 2.6 倍（EM）又は 0.3 倍（PM）であった。なお、これらの所見が認められたのは 3 試験のうち 1 試験であり、アトモキシチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。</u>	
改訂年月日	2012 年 3 月改訂	2011 年 8 月改訂（第 3 版）

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
ストラテラカプセル 40 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	8
1.8.2.1 効能・効果（案）	8
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠	8
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	12
1.8.3.1 用法・用量（案）	12
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠	13
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	16

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ストラテラカプセル 5 mg、同 10 mg、同 25 mg、同 40 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

※※20XX年 X月改訂 (第X版)

※2012年3月改訂

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)

日本標準商品分類番号

87 1179

劇薬

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
 ストラテラ® カプセル 40mg ④
 Strattera®
 アトモキセチン塩酸塩カプセル

	①	②	③	④
承認番号	22100AMX00644	22100AMX00645	22100AMX00646	22300AMX01160
薬価収載	2009年6月	2009年6月	2009年6月	2012年5月
販売開始	2009年6月	2009年6月	2009年6月	
国際誕生	2002年11月	2002年11月	2002年11月	2002年11月
効能追加				

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示

【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. 重篤な心血管障害のある患者 [「血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。」「重要な基本的注意」「その他の注意」の項参照]
4. 褐色細胞腫又はその既往歴のある患者 [「急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある。』]
5. 閉塞隅角緑内障の患者 [「散瞳があらわれることがある。』]

【組成・性状】

販売名	ストラテラカプセル 5mg	ストラテラカプセル 10mg	ストラテラカプセル 25mg	ストラテラカプセル 40mg
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)	アトモキセチン 塩酸塩 45.71mg (アトモキセチンとして 40mg)
添加物	内容物：部分アルファ化デンプン、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：部分アルファ化デンプン、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：部分アルファ化デンプン、ジメチルポリシロキサン (内服用) カプセル本体：青色二色、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	内容物：部分アルファ化デンプン、ジメチルポリシロキサン (内服用) カプセル本体：青色二色、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	キャップ部及びボディ部が青色不透明の硬カプセル剤
外形	 5mg 3号	 10mg 3号	 25mg 3号	 40mg 3号
寸法・重量	長径：約 15.8mm 短径：約 5.85mm 重量：約 0.28g	長径：約 15.8mm 短径：約 5.85mm 重量：約 0.28g	長径：約 15.8mm 短径：約 5.85mm 重量：約 0.28g	長径：約 15.8mm 短径：約 5.85mm 重量：約 0.28g
識別コード	3226	3227	3228	3229

【効能・効果】※※

注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)

<効能・効果に関連する使用上の注意>※※

1. 6 歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。 [「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】※※

1. 18 歳未満の患者

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

る。

ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 1.8mg/kg 又は 120mg のいずれか少ない量を超えないこと。

2. 18 歳以上の患者

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

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

なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120mg を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない場合のみ増量するなど、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) 心疾患 (QT 延長を含む) 又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (5) 先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長の家族歴のある患者 [QT 延長を起こすおそれがある。]
- (6) 高血圧又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (7) 脳血管障害又はその既往歴のある患者 [症状を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (8) 起立性低血圧の既往歴のある患者 [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。]

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（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
- (2) 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。
- (3) 臨床試験で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]
- (4) 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。[「その他の注意」の項参照]
- (5) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。
- (6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (7) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。[「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照]
- (8) 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。[「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照]
- (9) 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は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]

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	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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ること。	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 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

4. 副作用

小児を対象とした国内臨床試験における安全性評価対象例 278 例中 209 例（75.2%）に副作用が報告され、主なものは頭痛（22.3%）、食欲減退（18.3%）、傾眠（14.0%）、腹痛（12.2%）、悪心（9.7%）であった。

日本人及びアジア人の成人を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 392 例（日本人患者 278 例を含む）中 315 例（80.4%）に副作用が報告され、主なものは悪心（46.9%）、食欲減退（20.9%）、傾眠（16.6%）、口渇（13.8%）、頭痛（10.5%）であった。（成人適応追加時）

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、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	悪心、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸
精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分、不眠症	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯感覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感
過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹	
循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図 QT 延長、失神	レイノー現象、潮紅
皮膚		多汗症	皮膚炎	
泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巣痛、オルガズム異常、尿意切迫
その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	擦過傷、結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙攣	散瞳

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. 高齢者への投与

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 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。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与時には、痙攣、QT延長、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈、口渴、浮動性めまい、振戦及び血圧上昇等が認められている。また、本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には、死亡例も報告されている。

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。

9. 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。

10. 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念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。
- (2) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD患者における11試験）の併合解析において、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) 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の5.9～11.6%に血圧上昇（収縮期20mmHg以上、拡張期15mmHg以上）又は心拍数増加（20bpm以上）が認められたとの報告がある¹⁾。〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 幼若ラットにアトモキセチン1、10及び50mg/kgを約75日間反復投与したところ、1mg/kg以上で性成熟のわずかな遅延、10mg/kg以上で精巣上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。

- (5) 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモキセチンを経口投与した3試験のうち1試験において、最高用量の100mg/kgで生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときのAUCは臨床最大用量投与時（1.8mg/kg）のAUCと比較すると2.6倍（EM）又は0.3倍（PM）であった。なお、これらの所見が認められたのは3試験のうち1試験であり、アトモキセチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。

【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)}
	EM	通常活性型/通常活性型
	IM	通常活性型/活性低下型 通常活性型/不活性型 活性低下型/活性低下型 活性低下型/不活性型

注1)

通常活性型：*1（野生型）、*2、*35

活性低下型：*9、*10、*17、*29、*41

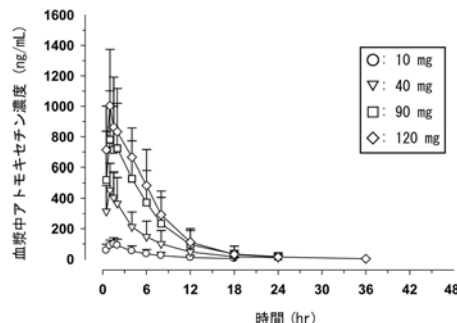
不活性型：*3、*4、*5、*6、*7、*8、*11、*12、*14、*14A、*15、*19、*20、*21、*36、*40

注2) 通常活性型を3以上有する場合

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（C_{max}）及び血漿中濃度曲線下面積（AUC）は、投与量に比例して増加した。



《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)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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) T_{max}：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C_{max} 427.34ng/mL及び615.52ng/mLに達した。反復投与開始から約24時間で定常状態に達すると予測され、反復投与時において最終投与約1時間後にC_{max} 604.52ng/mL及び874.33ng/mLに達した。

《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 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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) T_{max}：中央値（範囲）

注2) AUC_{0-t}

(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 C_{max}（投与量を体重で補正）及び消失半減期は同程度であることが示された。体重補正したクリアランスと分布容積にも両者間で大きな違いは認められなかった。

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

集団	C _{max} ^{注1)} (ng/mL)/(mg/kg)	C _{max,ss} ^{注1)} (ng/mL)/(mg/kg)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
患児 EM	512	524	3.19	0.435	2.01
成人 EM	569	667	3.56	0.352	1.82

注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 活性が欠損していても、他の数種の CYP 酵素から低速ながら生成される（外国人での成績）。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 に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^{注1)}した後、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 C_{max} は 37% 減少し、T_{max} は約 2 時間遅延したが、AUC には差は認められなかった。CYP2D6 EM 患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事による C_{max} の減少は 9% であった。

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-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)/(mg/kg) ^{注1)}	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (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-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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) T_{max}：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（C_{av,ss}）が約 10 倍、定常状態の C_{max,ss} が約 5 倍高値であった。

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

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

注1) 体重当たりの投与量で補正した。

注2) T_{max}：中央値（10パーセント点，90パーセント点）

日本人において、EM を更に 3 つに分類した場合（UM₁、EM 及び IM^{注1)}）、IM^{注1)} の AUC の算術平均値は EM^{注1)} に比べて約 1.4 倍高値であった。なお、日本人には UM は該当がなかった。

《日本人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモキセチン 120mg を単回経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ〔算術平均値（CV%）〕》

遺伝子型	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) ^{注2)}
EM ^{注1)} (n=5)	4.95 (39.4)	861 (23.3)	3.87 (2.85～4.87)
IM ^{注1)} (n=14)	6.96 (34.4)	1170 (28.9)	4.41 (3.04～6.23)

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

注2) 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、ワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。同様に上記薬剤は、アトモキセチンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

(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 200 μg を吸入投与したとき、アトモキセチンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキセチン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールを反復投与した後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、サルブタモールを 1、3、5 日目に 5 $\mu\text{g/min}$ の流速で 2 時間かけて静脈内投与したとき、サルブタモール静脈内投与に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた。

(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^{注1)}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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 3.5 倍及び約 6.5 倍に増加し、そのときの血中濃度は CYP2D6 PM 健康成人に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 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
アトモキセチン単剤 (n=21)	0.77	173	3.92
パロキセチン併用 (n=14)	5.01	612	10.0

CYP2D6 EM 健康成人にフルオキセチン（国内未承認）60mg を 1 日 1 回で 7 日間経口投与、次に 20mg を 1 日 1 回 14 日間投与、最後に 20mg 1 日 1 回とアトモキセチン（10、45、75mg）1 日 2 回を 15 日間投与^{注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 を単回経口投与したとき、ミダゾラムの C_{max} と AUC_{0-∞} は約 16% 増加したが被験者内変動に含まれるものであった。

(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。

11. QT 間隔に対する作用（外国人での成績）
CYP2D6 PM 健康成人（131 例）に、アトモキセチン 20 mg、アトモキセチン 60mg、プラセボをそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与^{注1)}、モキシフロキサシン 400mg（陽性対照）単回経口投与の 4 期クロスオーバーの tQT 試験を行った。血中アトモキセチン濃度の上昇に伴いわずかに QTcM 間隔（時点を一致させたベースラインからの QT 間隔変化量を応答変数、時間を一致させたベースラインからの RR 間隔変化量、時間、治療及び時間×治療を固定効果、被験者、被験者×時間及び被験者×治療を変量効果とする混合効果モデルにより算出した）の延長が認められたが、臨床使用で想定される最高血中濃度においてもアトモキセチンの QTc 間隔に対する影響はプラセボと比較して臨床的に意義のある差ではなかった。
《QTcM の時点を一致させたベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボとの差の最大値》

投与量	投与後時間 (hr)	プラセボとの差[90% 信頼 区間](msec)
アトモキセチン 20 mg BID	2	0.5 [-1.2, 2.2]
アトモキセチン 60 mg BID	2	4.2 [2.5, 6.0]
モキシフロキサシン 400 mg ^{注1)}	4	4.8 [3.3, 6.4]

QTcM：統計モデルによる補正 QT 間隔
注 1) モキシフロキサシンの血漿中濃度は予想よりも低く、そのために QTc 間隔の延長も少なかった。QTcF のモキシフロキサシンとプラセボとの差は、モキシフロキサシンの血漿中濃度と線形性があると報告されており、本試験の回帰直線の傾きは 0.00395 msec/(ng/mL) と、報告値の 0.0039 msec/(ng/mL)と同程度であり、分析感度が保証された。

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】※※

◇**小児 AD/HD 患者を対象とした臨床試験成績**
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^{注)}
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* Williams
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		信頼下限	信頼上限	
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1				
ATX 0.5	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、ベースラインを共変量、投与群を要因とする共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出された。

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

《ADHD RS-IV 日本語版（医師用）総スコアの推移（LYDA 試験）》

期間（月）	N	平均	標準偏差
0	228	22.2	10.4
0.5	221	21.7	10.2
1	204	19.7	9.8
3	206	16.4	9.6
6	169	14.8	9.6
12	146	12.7	8.4
24	104	10.7	7.5
36	62	10.6	8.1
48	11	12.5	6.6

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

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

◇**成人 AD/HD 患者を対象とした臨床試験成績**
1. 二重盲検試験^{注)}
成人 AD/HD 患者（18 歳以上）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度である CAARS-inv:SV AD/HD 症状総スコアは下表のとおりであった。

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

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差*	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	195	33.9	7.5	25.1	11.2	-8.8	9.6				
ATX	191	33.2	7.8	18.9	10.2	-14.3	10.4	-5.78	-7.66	-3.91	<0.001

N：最大の解析対象集団の症例数
ATX：アトモキセチン
*p 値、差及び信頼区間は、投与群、国を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルに基づき算出された。

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

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

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

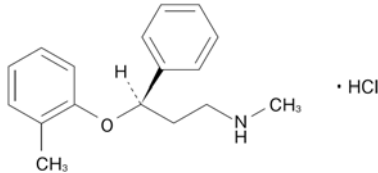
N：最大の解析対象集団の症例数
LYEK 試験の試験開始時点（LYEE 試験での 10 週間時点）を投与 0 ヶ月とした。

【薬効薬理】

- 薬理作用
(1) **モノアミン取り込み阻害作用（*in vitro*）**^{注)}
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*）**^{注)}
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*）**^{注)}
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：(3R)-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）
カプセル剤 40mg：140 カプセル PTP（14 カプセル×10）

【主要文献及び文献請求先】 ※※

- 1) 社内資料：Analysis of the Changes in Hemodynamic Parameters of Blood Pressure and Heart Rate Associated with Atomoxetine Treatment in Pediatric and Adult Patients with ADHD in Clinical Trials and in Healthy Adult Subjects who are CYP-2D6 Poor Metabolizers
- 2) Takahashi, M. et al. : J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 19 (4) : 341-50. (2009)
- 3) 社内資料：小児 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験
- 4) Michelson, D. et al. : Pediatrics. 108 (5) : E83. (2001)
- 5) 社内資料：成人 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験
- 6) 社内資料：成人 AD/HD 患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験
- 7) 社内資料：モノアミン取り込み阻害作用の検討
- 8) 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

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）

注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

(1) 成人期の注意欠陥多動性障害（AD/HD）とその診断基準及び治療

注意欠陥/多動性障害（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder：以下、AD/HD）とは不注意症状、多動性-衝動性症状を特徴とする神経生物学的な障害である。今日 AD/HD と診断される状態はかなり以前から存在していたことが知られており、19 世紀半ばには Hoffman により「そわそわフィリップ（Fidgety Philip）」と呼ばれる今日の ADHD に相当すると考えられる状態像をもつ子どもが記述されている（Thome J 2004）。20 世紀に入ってから「微細脳機能障害」などいくつかの診断名の変遷を経て、1987 年、精神障害の診断と統計の手引き第 3 版改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third and Revised Edition、DSM-III-R）において、AD/HD の診断基準が確立されるに至った。2000 年には第 4 版解説部分の改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision、以下、DSM-IV-TR）が刊行され（APA 2000）、今日では DSM-IV-TR の AD/HD 診断基準が日本を含む世界的な AD/HD の診断基準として普及している。

DSM-IV-TR の AD/HD 診断基準に「いくつかの症状が 7 歳以前に存在し、障害を引き起こしていること」（高橋 2003）とあるように、AD/HD は発達障害であり、小児期早期に発見されることが多い。AD/HD の中核症状、特に多動性-衝動性の症状は年齢とともに軽減することが知られており、従来、AD/HD は小児期に特徴的な障害であり成人するころまでには治癒するものと理解されてきた。

しかし、小児期に AD/HD と診断された患者の長期フォローアップ研究によると、成人期にいたっても約 50%～70%で診断基準を満たし、症状が持続していることが示されている（Barkley 2002）。世界保健機関（World Health Organization、WHO）が行った北米、南米、欧州、中東を含む多国籍疫学調査では、成人期 AD/HD の有病率は、国によって 1.2%～7.3%であり、世界全体では 3.4%と報告されている（Fayyad 2007）。日本では成人期 AD/HD について大規模な疫学調査の報告がなく、定量的な評価は困難であるが、外国と同様に「成人期にも AD/HD は存在する」と考えられている。成人期 AD/HD 患者には、小児期に診断されて成人期に至っても障害が継続している「継続群」、また、小児期に AD/HD を発見されなかったが、成人期に初めて AD/HD と診断される「新規発見群」があると考えられている（斎藤 2008）。いずれの場合においても、成人期 AD/HD は小児期に発症した AD/HD の成人期への持ち越しであるといえる。

成人期の AD/HD 診断基準には、DSM-IV-TR の AD/HD 診断基準や、ユタ基準（Utah Criteria for the Diagnosis of Adult AD/HD）（Ward MF 1993）が知られている。また、国

際疾病分類第 10 版（ICD-10）では成人期の AD/HD についても F90 多動性障害としてコードされている。

このうち DSM-IV-TR の診断基準は、医師の間で既に十分普及、周知されており、また様々な年齢層を通じ、類似した行動上の症状を追跡することができるといったメリットがあり、幅広く受け入れられている。コナーズ成人期注意欠陥／多動性障害診断面接（Conners' Adult AD/HD Diagnostic Interview for DSM-IV、以下、CAADID）（Conners 2001）は、Conners らによって開発された半構造化面接であり、DSM-IV の AD/HD 診断基準に基づいて、小児期（過去）及び成人期（現在）の両方で AD/HD の診断基準を満たしていることを確認することにより、成人期 AD/HD の診断をサポートするツールである。

日本においては、小児期（18 歳未満）の AD/HD の治療薬として、アトモキシチン及びメチルフェニデート徐放製剤の 2 剤が承認・販売されている。また、アトモキシチンについては、2010 年 6 月 14 日に添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意が改訂され、小児期に本剤治療を開始し、成人期（18 歳以上）以降も継続して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないことを条件に、投与が認められた。同じく、メチルフェニデート徐放製剤についても 2011 年 8 月 26 日より継続投与が認められたが、未だ成人期の AD/HD を適応として承認されている薬剤は無く、成人期に初めて薬物治療を開始する患者に対する薬物治療の選択肢は存在しない。

(2) 臨床試験成績（有効性）

成人期の AD/HD 患者を対象として日本及びアジアで実施した 4 試験（LYED、LYEH、LYEE 及び LYEK 試験）及び外国で実施した 2 試験（LYAA 及び LYAO 試験）を有効性の評価資料とした。

LYEE 試験の主要目的は、プラセボ又はアトモキシチン（1 日 1 回、40～120 mg/日）を 10 週間投与した際の最終観察時点（LOCF）におけるベースラインからの CAARSInv:SV の AD/HD 症状総スコアの平均変化量において、プラセボよりもアトモキシチンの方が優れているという仮説を検証することであった。また、Gatekeeping 法に基づく副次的目的として、Adult AD/HD Quality of Life Measure-29（成人期注意欠陥/多動性障害における QOL の評価指標、以下、AAQoL-29）を用いてアトモキシチンとプラセボの QOL に対する効果を比較評価した。

CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの最終観察時点（LOCF）におけるベースラインからの平均変化量±SD は、アトモキシチン群で -14.3 ± 10.4 、プラセボ群で -8.8 ± 9.6 であった。投与群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は -5.78 （ -7.66 、 -3.91 ）であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。

AAQoL-29 の総スコアの最終観察時点（LOCF）におけるベースラインからの平均変化量±SD は、アトモキシチン群で 12.83 ± 15.91 、プラセボ群で 8.20 ± 14.09 であった。投

与群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、4.76（1.97、7.56）であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）。

以上より、アトモキシチンは CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアをプラセボと比べて統計学的に有意に減少させることが示された。また、Gatekeeping 法を用いて AAQoL を評価した結果、プラセボ群に比べアトモキシチン群で統計学的に有意に増加させることが示された。

LYEK 試験の主要目的は、LYEE 試験を完了した日本人の成人期の AD/HD 患者におけるアトモキシチン長期投与時の安全性及び忍容性を、有害事象による試験中止率を用いて評価することであった。副次的目的は、長期投与時の有効性を CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアを用いて評価することであった。

試験継続中のすべての被験者が 6 ヶ月投与を完了した時点（データカットオフ日 20 年 月 日）で、その時点までに中止・完了した被験者の全データ及び継続中の被験者については 6 ヶ月時点までのデータを用いて中間解析を実施した。また、すべての被験者が試験を終了した時点（20 年 月 日）で最終解析を実施した。

有効性の主要評価項目とした CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの平均値±SD（以下同様）は、中間解析時点では、ベースラインで 22.2 ± 10.9 、Visit 6（投与開始 12 週後）で 16.4 ± 9.3 、Visit 9（投与開始 24 週後）で 15.0 ± 9.6 であり、経時的に減少した。最終観察時点（LOCF）におけるベースラインからの平均変化量は -7.1 ± 7.8 であった（ $p<0.001$ ）。最終解析時点では、CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの平均値は Visit 9（投与開始 24 週後）までは中間解析と同様に推移し、Visit 15（投与開始 48 週後）で 13.1 ± 9.5 と、経時的に減少した。最終観察時点（LOCF）におけるベースラインからの平均変化量は -7.3 ± 8.1 であった（ $p<0.001$ ）。

本試験の中間解析の結果、日本人の成人期 AD/HD 患者におけるアトモキシチン 12 ヶ月投与までの安全性及び忍容性が示された。有効性評価では、アトモキシチンによる有効性が長期にわたって維持されることが示唆された。

LYAA 試験の主要目的は、DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす成人外来患者において、アトモキシチン 1 日投与量 60～120 mg の最長 10 週間の投与が、CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの平均値をプラセボと比較して統計学的に有意に低下させることを検証することであった。

投与開始 10 週後における CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの最小二乗平均値±標準誤差（Standard Error、以下、SE）は、アトモキシチン群で 23.88 ± 1.13 、プラセボ群で 27.60 ± 1.15 であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.004$ ）。

以上より、アトモキシチンは 1 日 2 回 60～120 mg/日の 10 週間投与により、CAARSInv:SV の AD/HD 症状総スコアをプラセボと比べて統計学的に有意に減少させることが示された。

LYAO 試験の主要目的は、DSM-IV の AD/HD 診断基準を満たす成人外来患者において、アトモキシチン 1 日投与量 60～120 mg の最長 10 週間の投与が、CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの平均値をプラセボと比較して統計学的に有意に低下させることを検証することであった。

投与開始 10 週後における CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコアの最小二乗平均値±SE は、アトモキセチン群で 22.63 ± 1.37 、プラセボ群で 27.23 ± 1.33 であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

以上より、アトモキセチンは 1 日 2 回 60～120 mg/日の 10 週間投与により、CAARSInv:SV の AD/HD 症状総スコアをプラセボと比べて統計学的に有意に減少させることが示された。

(3) 臨床試験成績 安全性

成人期の AD/HD 患者を対象として日本及びアジアで実施した 4 試験 (LYED、LYEH、LYEE 及び LYEK 試験) 及び外国で実施した 2 試験 (LYAA 及び LYAO 試験) 並びに健康成人を対象として実施した臨床薬理試験 (LYDX 試験) を安全性の評価資料とした。成人期 AD/HD 患者を対象として外国で実施した 8 試験 (LYBM、LYDQ、LYBY、LYDZ、LYAR、LYBV、LYCU 及び LYCW 試験) 及び健康成人を対象として実施した臨床薬理試験 (LYDX 試験) を安全性の参考資料とした。

日本及び外国で実施した臨床試験で報告された有害事象、重篤及び他の臨床上重要な有害事象の成績から、アトモキセチン 120 mg/日 (1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与) までの用量範囲において、アトモキセチンの忍容性及び安全性プロファイルは概して良好であった。主な所見を以下に示す。

- LYEE 試験の結果、日本人集団と全被験者集団の間で、安全性に大きな相違はなく、日本人集団でも全被験者でも、アトモキセチン投与の忍容性が認められた。
- 日本及び外国で実施した臨床試験での重篤な有害事象の発現率は低く、有害事象の初発例は投与初期 (6 ヶ月以内) で多く、アトモキセチンの長期投与により発現率が増加する有害事象の傾向や新たに発現する有害事象は認められなかった。
- 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の有害事象を比較した結果、1 件以上の有害事象の発例の割合は、1 日 2 回投与に比べ 1 日 1 回投与で高く、投与群と投与回数の交互作用が認められた。個々の有害事象では、1 日 1 回投与は 1 日 2 回投与に比べ、悪心、食欲減退、嘔吐、悪寒の発現例の割合が高かったが、重症度が高度と報告された割合は低く、投与回数による差は認められなかった。投与中止に至った悪心、食欲減退、嘔吐、悪寒の発現率も低く、これらの事象が認められた場合でも、本剤の減量などにより、多くの被験者は本剤の継続投与が可能であった。その他の事象については、1 日 1 回投与時と 1 日 2 回投与時の有害事象プロファイルに大きな相違はなかった。
- 小児と比較し成人では、SOC の「腎および尿路障害」(PT では排尿躊躇、排尿困難、尿流量減少) 及び「生殖系および乳房障害」(PT では勃起不全、射精障害) に属する有害事象が多く見られた。排尿困難、尿閉、勃起不全、射精障害については添付文書のその他の副作用に記載予定である。
- 悪心、体重減少、食欲減退は、他の人種と比較しアジア系での発現率が高い傾向があったが、LYEE 試験の結果、日本人のみで発現率の高い有害事象はなかった。

- 成人を対象とした全臨床試験データを併合してバイタルサインを解析した結果、バイタルサインの値には、生理的変動や測定により元々大きなバラツキが見られると考えられたが、プラセボ投与と比較しアトモキセチン投与により収縮期/拡張期血圧及び心拍数が増加する傾向が認められた。これらの血圧上昇及び心拍数増加は重度の心血管障害のある患者にとって潜在的リスクとなる可能性があることから、添付文書に反映し、注意喚起する予定である。
- アトモキセチンにより臨床的に重要と考えられる体重の減少を示した被験者の割合はプラセボ投与に比べて高かったが、変化量の投与群間差は小さく、長期間にわたって経時的に体重が減少する傾向は認められなかったことから、成人期 AD/HD 患者に対してアトモキセチンによる体重減少が臨床的に問題になる可能性は低いと考えられた。
- QTc 間隔延長への影響はアトモキセチンとプラセボの差はなく、アトモキセチンの临床上意味のある QTc 間隔延長効果は認められなかったことから、アトモキセチンが QTc 間隔へ及ぼす影響は小さいと考えられた。
- CYP2D6 遺伝子型が PM の被験者では、心拍数、拡張期血圧及び収縮期血圧が増加する傾向が示された。
- 米国で承認された 2002 年 11 月 26 日から 2010 年 2 月 10 日までに安全性情報データベースに登録された市販後の自発報告を基に、自殺関連有害事象、心突然死及び敵意・攻撃性関連有害事象を抽出し評価した結果、アトモキセチン投与により、これらの事象の発現率が、一般人口での発現率より高くなる傾向は認められなかった。これらの注意喚起は既に添付文書に記載しており、新たに注意喚起をする必要はないと考える。

(4) 結論

以上より、本剤は小児期の AD/HD 患者のみならず、成人期の AD/HD 患者においてもその症状を改善し、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した。よって、本剤の効能・効果を「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）

1. 18 歳未満の患者

通常、18 歳未満の患者には、アトモキセチンとして 1 日 0.5 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。

2. 18 歳以上の患者

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

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

なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 120 mg を超えないこと。

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

以下の根拠に基づき、日本人の成人期 AD/HD 患者に対する用法・用量を設定した。詳細については、第 2.7.3.4 項を参照のこと。

(1) 開始用量

開始用量をアトモセチン 40 mg/日 1 日 1 回投与とした 4 試験（LYED, LYEH, LYEE, LYEK）において、40 mg/日投与期間中に有害事象により投与を中止した被験者はアトモセチンを投与された 493 例中 5 例（1.0%）と少数であり、アトモセチン 40 mg/日を投与された被験者の多くで忍容性が認められたことから、40 mg/日は開始用量として妥当であると考えた。

(2) 維持用量

LYEE 試験は、安全性又は忍容性の問題が無い限り臨床反応に応じて増量する規定となっており、その規定のもと、最終投与量として最高用量 120 mg/日を投与された被験者が 61.1%、105～120 mg/日を投与された被験者が 76.2%と多数を占めていた。LYEE 試験、LYAA 試験、LYAO 試験のいずれの試験においても、最終投与量として最高用量である 120 mg/日を投与された被験者が最も多かった（LYAA 試験 73.0%、LYAO 試験 64.3%）。

CAARS-inv:SV AD/HD 症状総スコアの最終観察時点におけるベースラインからの平均変化量を用いて、最終投与量別にアトモセチンの有効性を評価した。LYEE 試験ではプラセボ群に比べ、最終投与量が 80、105、120 mg/日であった被験者でいずれも CAARS-inv:SV AD/HD 症状総スコアの変化量が大きかった（プラセボ群：-8.8、アトモセチン群：-11.9～-19.8）。また、LYAA 試験、LYAO 試験でも、最終投与量が 60、90、120 mg/日であった被験者のいずれについてもプラセボ群に比べて大きい変化が認められた（LYAA 試験：プラセボ群：-6.0、アトモセチン群：-8.6～-14.3；LYAO 試験：プラセボ群：-6.7、アトモセチン群：-9.6～-13.1）。

LYEE 試験及び LYAA 試験においては、有害事象の発現例の割合が投与量依存的に高くなる傾向は見られなかったが、LYAO 試験では、最終投与量が 60～120 mg/日の被験者での有害事象の発現例の割合が用量依存的に増加した。重篤な有害事象の評価では、LYAA、LYAO 試験で 120 mg/日投与時に各 1 例に重篤な有害事象が報告されたが、治験医師によりいずれもアトモセチンとの因果関係を否定された。また、投与中止に至った有害事象の評価からは、LYEE 試験では 40～80 mg/日、LYAA、LYAO 試験では 60 mg/日での中止が多く、120 mg/日投与時に他の用量に比べて、リスクが増大する傾向は認められなかった。バイタルサイン及び心電図を最終投与量別に評価した結果から、最終投与量が 80 mg/日又は 60 mg/日であった被験者に比べ、120 mg/日であった被験者でリスクが増大する傾向は認められなかった。

以上、80～120 mg/日の用量範囲でのアトモセチンの有効性及び安全性が示唆されたことから、アトモセチン 80～120 mg/日は維持用量として妥当であると考えた。

(3) 投与回数

本剤の1日1回投与又は1日2回投与で実施した国内及び海外臨床試験において、有効性及び安全性を検討した結果、アトモセチンは1日1回投与においても1日2回投与においても有効であった。両投与方法による安全性プロファイルは、1日1回投与は1日2回投与に比べ、1件以上の有害事象の発現例の割合が高く、個々の事象では悪心、食欲減退及び嘔吐の発現例の割合が高かったが、重症度が高度と報告された割合や投与中止に至った割合は低く、投与回数による差は認められなかった。その他の事象については、1日1回投与時と1日2回投与時の有害事象プロファイルに大きな相違はなく、1日1回投与と1日2回投与の安全性に大きな相違はないと考えた。

日本人の成人期 AD/HD 患者を対象に実施した臨床試験（LYED、LYEE、LYEK 試験）はすべて1日1回投与により実施し、いずれも有効性及び安全性が確認された。また、日本人の小児期 AD/HD 患者を対象に実施した長期投与試験である LYDA 試験では、試験期間中に18歳を超えて継続的にアトモセチンを投与された被験者においても、有効性及び安全性が認められた。LYDA 試験は LYBC 試験からの継続投与試験であり忍容性の高い被験者が試験を継続していたと考えられるが、本試験は1日2回投与で実施しており、日本人の成人期 AD/HD 患者における1日2回投与時の有効性及び安全性を示唆する結果であった。

以上より、成人期 AD/HD 患者に対する用法として、「1日1回又は1日2回に分けて経口投与する」とした用法は妥当であると考えた。

(4) 増量方法

投与開始後初期の増量に関して1週間隔増量と2週間隔増量の安全性に大きな違いが認められないこと、及び成人期 AD/HD 患者に対して速やかな薬物治療が必要と考えられる患者も存在することから、患者のリスク及びベネフィットを勘案し、増量間隔を「1日80 mg までの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこと」とすることは妥当であると考えた。

(5) 漸減の必要性

LYAA 及び LYAO 試験の二重盲検漸減比較期間並びに LYED、LYEH 及び LYEK 試験の後観察期間において、アトモセチンの投与終了後に発現又は悪化した有害事象を評価した。

LYAA 及び LYAO 試験は同じデザインで実施し、10週間の試験期間 II（二重盲検短期投与期間）の後に、4週間の試験期間 III（二重盲検漸減比較期間）を設定した。試験期間 III では、アトモセチン断薬群では投与を即時中止し、アトモセチン漸減群では1週ごとに減量し、4週間かけて投与を中止した。

LYAA 試験では、1 件以上の有害事象の発現例の割合は、アトモセチン断薬群で 56.9% (29/51 例)、アトモセチン漸減群で 68.6% (35/51 例) であり、LYAO 試験では、アトモセチン断薬群で 56.4% (22/39 例)、アトモセチン漸減群で 65.1% (28/43 例) であった。いずれの試験でも、有害事象の発現例の割合に投与群間で統計学的に有意な差は認められず (LYAA 試験: $p=0.306$ 、LYAO 試験: $p=0.499$)、また、いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象のうち、発現例の割合に投与群間で統計学的に有意な差が認められた事象もなかった。アトモセチンの漸減による中止と断薬による中止に、安全性の大きな違いは見られなかった。

非盲検で実施した LYED、LYEH、及び LYEK 試験において、アトモセチン投与中止後の安全性を評価した。LYED 及び LYEH 試験は同じデザインで実施し、8 週間の試験期間 II (二重盲検短期投与期間) の後に、2 週間の試験期間 III (投与終了後の後観察期間) を設定した。LYEK 試験では、48 週間の試験期間 I (長期継続投与期間) 後に 2 週間の試験期間 II (投与終了後の後観察期間) を設定した。いずれの試験においても、治験薬は漸減せずに中止した。なお、LYEK 試験は、すべての試験継続中の被験者が 6 ヶ月投与を完了した時点の中間解析の結果及びすべての被験者が試験を終了した時点の最終解析の結果を記載した。

後観察期間における 1 件以上の有害事象の発現例の割合は、LYED 試験で 35.6% (16/45 例)、LYEH 試験で 6.8% (3/44 例)、LYEK 試験の中間解析時点で 8.2% (11/134 例) 及び最終解析時点で 6.9% (14/202 例) であった。中間解析、最終解析ともに、LYEK 試験の 1 例で高度と報告された子宮平滑筋腫及び筋腫核出術を除いて、いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり、離脱症状が疑われる有害事象はなかった。

以上より、アトモセチンの投与中止時に漸減の必要性はないと考えた。

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
【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. 重篤な心血管障害のある患者〔血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」「その他の注意」の項参照〕 4. 褐色細胞腫又はその既往歴のある患者〔急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある。〕 5. 閉塞隅角緑内障の患者〔散瞳があらわれることがある。〕	
【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) 心疾患（QT 延長を含む）又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (5) 先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長の家族歴のある患者〔QT 延長を起こすおそれがある。〕 (6) 高血圧又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (7) 脳血管障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (8) 起立性低血圧の既往歴のある患者〔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。〕	

使用上の注意（案）	設定根拠
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（<u>小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者</u>）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。 (2) 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。 (3) 臨床試験で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〕 (4) 攻撃性、敵意は AD/HD においてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。〔「その他の注意」の項参照〕 (5) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。 (6) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (7) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。〔「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照〕 (8) 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。〔「禁忌」「慎重投与」「その他の注意」の項参照〕 (9) 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は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〕	

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）			
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）			
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 パロキシ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 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。	

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 小児を対象とした国内臨床試験における安全性評価対象例 278 例中 209 例（75.2%）に副作用が報告され、主なものは頭痛（22.3%）、食欲減退（<u>18.3%</u>）、傾眠（14.0%）、腹痛（12.2%）、悪心（9.7%）であった。 日本人及びアジア人の成人を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 392 例（日本人患者 278 例を含む）中 315 例（80.4%）に副作用が報告され、主なものは悪心（46.9%）、食欲減退（20.9%）、傾眠（16.6%）、口渇（13.8%）、頭痛（10.5%）であった。（成人適応追加時） (1) 重大な副作用 1) 肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、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。	日本人及びアジア人の成人期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験（LYED、LYEH、LYEE 及び LYEK 試験）で確認された副作用を、頻度の高い順に記載した。

使用上の注意（案）					設定根拠
(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。					(2) 副作用の事象は、従来の添付文書に記載していた副作用の事象に、CDS に記載されている成人の副作用の事象を追加した。副作用の発現頻度は、日本人の小児期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験（LYBD、LYBC、LYDA 試験）と日本人及びアジア人の成人期 AD/HD 患者を対象とした臨床試験（LYED、LYEH、LYEE 及び LYEK 試験）を合算し、集計した。
副作用分類	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明	
消化器	悪心、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸	
精神神経系	頭痛、傾眠、 <u>浮動性めまい</u>	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分、不眠症	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、 <u>錯感覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ</u>	<u>びくびく感</u>	
過敏症		そう痒症	<u>発疹、蕁麻疹</u>		
循環器	<u>動悸</u>	頻脈、血圧上昇、 <u>心拍数増加</u>	心電図 QT 延長、 <u>失神</u>	レイノー現象、 <u>潮紅</u>	
皮膚		<u>多汗症</u>	皮膚炎		
泌尿・生殖器		<u>排尿困難、勃起不全</u>	<u>生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、不規則月経、前立腺炎、頻尿</u>	<u>持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巣痛、オルガズム異常、尿意切迫</u>	
その他	<u>体重減少</u>	胸痛、 <u>無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常</u>	擦過傷、結膜炎、胸部不快感、 <u>末梢冷感、冷感、筋痙攣</u>	散瞳	
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：早期覚醒、振戦、失神、擦過傷、結膜炎、散瞳					
5. 高齢者への投与 <u>高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。</u>					CDS の記載を参考に設定した。
6. 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。〕					

使用上の注意（案）	設定根拠
7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔6歳未満の小児等を対象とした試験は、実施されていない。〕 (2) 投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	
8. 過量投与 徴候、症状：過量投与時には、痙攣、QT延長、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈、口渇、浮動性めまい、振戦及び血圧上昇等が認められている。また、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。	
9. 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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
10. 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念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。 (2) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD 患者における 11 試験）の併合解析において、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) 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の 5.9～11.6%に血圧上昇（収縮期 20mmHg 以上、拡張期 15mmHg 以上）又は心拍数増加（20bpm 以上）が認められたとの報告がある 1）。 〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照〕 (4) 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。 (5) <u>妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモキセチンを経口投与した 3 試験のうち 1 試験において、最高用量の 100 mg/kg で生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときの AUC は臨床最大用量投与時（1.8 mg/kg）の AUC と比較すると 2.6 倍（EM）又は 0.3 倍（PM）であった。なお、これらの所見が認められたのは 3 試験のうち 1 試験であり、アトモキセチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。</u>	

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
ストラテラカプセル 40 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 一般的名称に係る文書

該当せず。

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
ストラテラカプセル 40 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

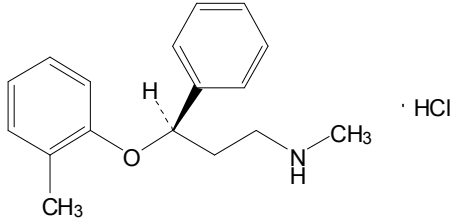
日本イーライリリー株式会社

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

【現行】

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 (別名アトモキセチン)、その塩類及びその製剤																	
構造式																		
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。																	
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬、処方せん医薬品																	
市販名及び有効成分・分量	原体：アトモキセチン塩酸塩 製剤： ストラテラカプセル 5 mg（1カプセル中アトモキセチン 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セチン 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セチン 25 mg 含有） ストラテラカプセル 40 mg（1カプセル中アトモキセチン 40 mg 含有）																	
毒性	<table><tr><td rowspan="2">急性</td><td colspan="2">概略の致死量〔LD₅₀（mg/kg）〕</td></tr><tr><td>経口</td><td>静脈</td></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_{L0}>37.5</td></tr><tr><td>ネコ</td><td colspan="2">♂LD_{L0}=25、♀LD_{L0}>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 _{L0} >37.5		ネコ	♂LD _{L0} =25、♀LD _{L0} >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 _{L0} >37.5																	
ネコ	♂LD _{L0} =25、♀LD _{L0} >25																	

(続く)

毒性	動物種 投与 投与 投与量 無毒性 主な所見						
		期間	経路	(mg/kg/日)	量 (mg/kg/日)		
	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、斜頸、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						

【変更後】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	注意欠陥／多動性障害（AD/HD）
用法・用量	<u>1. 18歳未満の患者</u> 通常、<u>18歳未満の患者</u>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。 <u>2. 18歳以上の患者</u> 通常、<u>18歳以上の患者</u>には、アトモキシチンとして1日40 mgより開始し、その後1日80 mgまで増量した後、1日80～120 mgで維持する。 <u>ただし、1日80 mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。</u> <u>なお、症状により適宜増減するが、1日量は120 mgを超えないこと。</u>
劇薬等の指定	原体： 製剤：
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	<u>小児を対象とした国内臨床試験（長期継続投与試験終了時）</u> 副作用発現率 209／278例＝75.2% 副作用の種類 例数 頭痛 62 食欲減退 51 傾眠 39 腹痛 34 悪心 27 等 <u>日本人及びアジア人の成人（日本人患者278例を含む）を対象とした臨床試験（承認時）</u> 副作用発現率 315／392例＝80.4%（臨床検査異常を含む） 副作用の種類 例数 悪心 184 食欲減退 82 傾眠 65 口渇 54 頭痛 41 等
会社	日本イーライリリー（株） 製剤：輸入

（下線部：追加箇所）

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
ストラテラカプセル 40 mg

1.12 添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第4部(モジュール4) : 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.7 その他の毒性試験

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
4.2.3.7.6.1	R00903 : A 75-Day Repeat-Dose Toxicity Study in Young (Postpartum Days 10 through 84) Fischer 344 Rats Administered Atomoxetine Hydrochloride (LY139603) Orally by Gavage		20 年 月 ～ 20 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 (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
4.3.1	Ocular toxicity caused by paclitaxel in neonatal Sprague-Dawley rats.	M. Kuwata, et al.	—	—	—	In Vivo. 2009;23:55-60.	参考文献
4.3.2	Time-specific action of N-methyl-N-nitrosourea in the occurrence of retinal dysplasia and retinal degeneration in neonatal mice.	H. Nambu, et al.	—	—	—	Pathology International. 1998a;48:199-205.	参考文献
4.3.3	Age-specific and dose-dependent retinal dysplasia and degeneration induced by a single intraperitoneal administration of N-methyl-N-nitrosourea to rats.	H. Nambu, et al.	—	—	—	Journal of Toxicological Pathology. 1998b;11:127-31.	参考文献
4.3.4	Developmental defects in rats treated postnatally with 5-iododeoxyuridine (IUDR).	D.H. Percy, et al.	—	—	—	Teratology. 1974;9:275-86.	参考文献
4.3.5	Spontaneous ocular lesions in aged Crj:CD(SD)IGS rats.	K. Shibuya, et al.	—	—	—	Animal Eye Research. 2001;20:15-9.	参考文献
4.3.6	Structure, pharmacology, and metabolism of 類縁物質 A*		—	—	—	(社内報) 20 年 月	参考文献

ストラテラカプセル 成人期 AD/HD

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

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 (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
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

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	参考資料

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-EW-LYDX 試験： A Placebo- and Positive-Controlled Study of the Electrophysiological Effects of Multiple Dose Regimen of Atomoxetine Hydrochloride on the 12-Lead Electrocardiogram QT Interval in Healthy Male CYP2D6 Poor Metabolizer Adult Subjects		20 年 月 ～ 20 年 月	その他	国外	社内報	評価資料

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

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	治験総括報告書B4Z-JE-LYEE 試験： A Double-Blind Placebo-Controlled Asian Study of Atomoxetine Hydrochloride in the Treatment of Adult Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)		20 年 月 ～ 20 年 月	その他	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.2	治験総括報告書B4Z-MC-LYAA 試験： A Phase III Randomized, Double-Blind Comparison of Placebo and Tomoxetine Hydrochloride in Adult Outpatients with DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ～ 20 年 月	その他	国外	社内報	評価資料
5.3.5.1.3	治験総括報告書B4Z-MC-LYAO 試験： A Phase III Randomized, Double-Blind Comparison of Placebo and Tomoxetine Hydrochloride in Adult Outpatients with DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ～ 20 年 月	その他	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
5.3.5.1.4	簡略化された治験総括報告書B4Z-MC-LYBY: Atomoxetine Treatment of Adults with ADHD and Comorbid Alcohol Abuse: A Randomized, Placebo-Controlled Trial		20 年 月 ~ 20 年 月	その他	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.5	簡略化された治験総括報告書B4Z-MC-LYBV(a) 試験: A Double-Blind Study of Functional Outcomes with Atomoxetine-Hydrochloride and Placebo in Adult Outpatients with DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月	その他	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.6	治験総括報告書B4Z-US- LYCU 試験: Efficacy and Safety of Once- Daily Atomoxetine Hydrochloride in Adults with ADHD Over an Extended Period of Time (6 months): With A Brief Evaluation of Executive Cognition		20 年 月 ~ 20 年 月	その他	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.7	治験総括報告書B4Z-US- LYCW 試験: A Randomized, Double-Blind Comparison of Placebo and Atomoxetine Hydrochloride Given Once a Day in Adults with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder: with a Secondary Examination of Impact of Treatment on Family Functioning		20 年 月 ~ 20 年 月	その他	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.8	治験総括報告書B4Z-US- LYDQ 試験: A Double-Blind Placebo- Controlled Study of Atomoxetine Hydrochloride in the Treatment of Adults with ADHD and Comorbid Social Anxiety Disorder		20 年 月 ~ 20 年 月	その他	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
5.3.5.1.9	簡略化された治験総括報告書B4Z-US-LYDZ 試験： A Double-Blind Study of Atomoxetine Hydrochloride Versus Placebo for the Treatment of ADHD in Young Adults with an Assessment of Associated Functional Outcomes	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■ その他	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.10	治験総括報告書B4Z-MC-LYBM 試験： A Double-Blind Study of Treatment Optimization with Atomoxetine Hydrochloride in Adults with DSM-IV™ Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■ その他	国外	社内報	参考資料

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- LYED 試験： An Open Study of Atomoxetine (LY139603) in Adult Subjects with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder	■■■■■ ■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■その他	国内	社内報	評価資料
5.3.5.2.2	治験総括報告書B4Z-JE- LYEH 試験： An Open Study of Atomoxetine (LY139603) in Adult Subjects with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	■■■■■ ■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■その他	国外	社内報	評価資料
5.3.5.2.3	治験総括報告書（中間報 告）B4Z-JE-LYEK 試験： Long-Term, Open-Label Safety and Efficacy Study of Atomoxetine Hydrochloride in Adult Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)	■■■■■ ■■■	20■■年■■月 ～ データカットオ フ日： 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■その他	国内	社内報	評価資料
5.3.5.2.3.1	治験総括報告書B4Z-JE- LYEK 試験： Long-Term, Open-Label Safety and Efficacy Study of Atomoxetine Hydrochloride in Adult Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)	■■■■■ ■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■その他	国内	社内報	評価資料
5.3.5.2.4	簡略化された治験総括報告 書(中間報告)B4Z-MC- LYAR(b) 試験： Long-Term, Open-Label Safety Study of Atomoxetine Hydrochloride in Adult Outpatients with DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■その他	国外	社内報	参考資料

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	Analysis of the Changes in Hemodynamic Parameters of Blood Pressure and Heart Rate Associated with Atomoxetine Treatment in Pediatric and Adult Patients with ADHD in Clinical Trials and in Healthy Adult Subjects who are CYP-2D6 Poor Metabolizers	Eli Lilly and Company	(20 年 月)	—	国外	社内報	—
5.3.5.3.2	Safety Topic Report Supporting Changes to the Atomoxetine Core Data Sheet Heart Rate and Blood Pressure in Healthy Adult Poor Metabolizers from LYDX compared to Adult Extensive Metabolizers / Poor Metabolizers ADHD Patients from Clinical Trials	Eli Lilly and Company	(20 年 月)	—	国外	社内報	—

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

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	Basis for the Recommendation for Non-scheduling of Strattera (Atomoxetine Hydrochloride) through the Controlled Substances Act (CSA)	Eli Lilly and Company	(20 年 月)	—	国外	社内報	—

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 Cardiovascular Adverse Events in Temporal Association with Atomoxetine [redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—
5.3.6.2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT [redacted] 20[redacted] through [redacted] [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—
5.3.6.3	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT [redacted] 20[redacted] through [redacted] [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—
5.3.6.4	Cumulative Review of Suicidal and Self-Injurious Behaviour in Temporal Association with Atomoxetine Treatment [redacted] 20[redacted] through [redacted] [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—
5.3.6.5	Cumulative Review of Aggression and Hostility in Temporal Association with Atomoxetine Treatment [redacted] 20[redacted] through [redacted] [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—
5.3.6.6	CIOMS- overdose cases	Eli Lilly and Company	(20[redacted]年[redacted]月)	—	国外	社内報	—
5.3.6.7	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT [redacted] 20[redacted] through [redacted] [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—
5.3.6.8	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT [redacted] 20[redacted] through [redacted] [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—
5.3.6.9	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT [redacted] 20[redacted] through [redacted] [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—
5.3.6.10	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT [redacted] 20[redacted] through [redacted] [redacted] 20[redacted]	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	—	国外	社内報	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

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
5.3.7.1.1	症例一覧表 B4Z-JE-LYEE 試験	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.2	症例一覧表 B4Z-JE-LYED 試験	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.3	症例一覧表 B4Z-JE-LYEH 試験	—	—	—	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.4	症例一覧表 B4Z-JE-LYEK 試験	—	—	—	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.4.1	症例一覧表 B4Z-JE-LYEK 試験 (最終報告書)	—	—	—	国内	社内報	評価資料

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

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
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 B4Z-JE-LYEE 試験	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 B4Z-JE-LYED 試験	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 B4Z-JE-LYEH 試験	—	—	—	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 B4Z-JE-LYEK 試験	—	—	—	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.4.1	有害事象発現症例一覧表 B4Z-JE-LYEK 試験 (最終報告書)	—	—	—	国内	社内報	評価資料

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

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
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 B4Z-JE-LYEE 試験	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 B4Z-JE-LYED 試験	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 B4Z-JE-LYEH 試験	—	—	—	国外	社内報	評価資料
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表 B4Z-JE-LYEK 試験	—	—	—	国外	社内報	評価資料
5.3.7.4.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 B4Z-JE-LYEK 試験（最終報告書）	—	—	—	国内	社内報	評価資料

5.3.7.5 臨床検査値変動図

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
5.3.7.5.1	臨床検査値変動図 B4Z-JE- LYEE 試験	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.5.2	臨床検査値変動図 B4Z-JE- LYED 試験	—	—	—	国内	社内報	評価資料
5.3.7.5.3	臨床検査値変動図 B4Z-JE- LYEH 試験	—	—	—	国外	社内報	評価資料
5.3.7.5.4	臨床検査値変動図 B4Z-JE- LYEK 試験	—	—	—	国外	社内報	評価資料
5.3.7.5.4.1	臨床検査値変動図 B4Z-JE- LYEK 試験（最終報告書）	—	—	—	国内	社内報	評価資料

5.4 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
5.4.1	Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.	AACAP	—	—	—	J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2007;46(7):894-921.	参考文献
5.4.2	Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD.	Able SL, Johnston JA, Adler LA, Swindle RW	—	—	—	Psychological Medicine. 2007;37:97-107	参考文献
5.4.3	Quality of Life Assessment in Adult Patients With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Treated With Atomoxetine.	Adler LA, Sutton VK, Moore RJ, Dietrich AP, Reimherr FW, Sangal RB, et al.	—	—	—	Journal of Clinical Psychopharmacology. 2006;26:648-652.	参考文献
5.4.4	Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder.	Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin M, Hollandbeck M, et al.	—	—	—	Depression and Anxiety. 2009;26(3):212-221.	参考文献
5.4.5	Attention-deficit and disruptive behavior disorders. In: American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders.	American Psychiatric Association	—	—	—	Text Revision. 4. 2000. p.85-93.	参考文献
5.4.6	Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance.	Aston-Jones G, Chiang C, Alexinsky T	—	—	—	Prog Brain Res. 1991;88:501-520.	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	評価資料 参考資料
5.4.7	ADHD long term course, adult outcome, and comorbid disorders.	Barkley RA	—	—	—	Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science, Best Practices. 2002. p. 4-1 - 4-12.	参考文献
5.4.8	Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder.	Biederman J, Spencer T	—	—	—	Biol Psychiatry 1999;46:1234-1242.	参考文献
5.4.9	Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.	Biederman J	—	—	—	J Clin Psychiatry. 2004;65(suppl 3):3-7.	参考文献
5.4.10	Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: a controlled study of 1001 adults in the community.	Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M	—	—	—	Journal of Clinical Psychiatry. 2006;67(4):524-540.	参考文献
5.4.11	Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder.	Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al.	—	—	—	Arch Gen Psychiatry 1996;53:607-616.	参考文献
5.4.12	Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder.	Castellanos FX	—	—	—	Clinical Pediatrics 1997;36:381-393.	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	評価資料 参考資料
5.4.13	Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS TM) Technical Manual	Conners CK, Erhardt D, Sparrow EP	—	—	—	Multi-Health Systems Inc. ; 1999.	参考文献
5.4.14	Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV(CAADID) Technical Manual	Conners CK, Epstein J, Johnson DE	—	—	—	Multi-Health Systems Inc.; 2001.	参考文献
5.4.15	Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview.	Epstein JN, Kollins SH	—	—	—	J Atten Disord. 2006 Feb;9(3):504-14.	参考文献
5.4.16	A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population.	Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL	—	—	—	J Med Genet. 1980;17:102-5.	参考文献
5.4.17	Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder.	Fayyad J, Graaf R.DE, Kessler R, Angermeyer AM, Demyttenaere K, Girolamo G. DE et al.	—	—	—	Br J Psychiatry . 2007;190:402-409.	参考文献
5.4.18	Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder.	Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX	—	—	—	Ann N Y Acad Sci 2001;931:33-49.	参考文献
5.4.19	Correlations among the metabolic ratios of three test probes (metoprolol, debrisoquine and sparteine) for genetically determined oxidation polymorphism in a Japanese population.	Horai Y, Taga J, Ishizaki T, Ishikawa K	—	—	—	Br J Clin Pharmacol . 1990;29:111-5.	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	評価資料 参考資料
5.4.20	Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeepigenetic and clinical aspects.	Ingelman - Sundberg M, Sarah C. Sim , Alvin Gomez, Cristina Rodriguez-Antona	—	—	—	Pharmacology & Therapeutics. 2007;116: 496-526.	参考文献
5.4.21	The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm.	Kessler RC, Lane M, Stang PE, Van Brunt DL	—	—	—	Psychological Medicine. 2009;39:1 37-147.	参考文献
5.4.22	European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD.	Kooij SJJ, Bejerot S, Blackwell A, et al.	—	—	—	BMC Psychiatry. 2010;10:6 7.	参考文献
5.4.23	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Atomoxetine and Effect of CYP2D6*10/*10 Genotype in Healthy Japanese Men.	Matsui A, Azuma J, Witcher JW, Long AJ, Sauer JM, Smith BP, et al.	—	—	—	J Clin Pharmacol . (E-published on 2011 May 4.).	参考文献
5.4.24	Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations.	Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 1985;38:4 02-8.	参考文献
5.4.25	Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults.	National Collaborating Centre for Mental Health	—	—	—	British Psychological Society; Royal College of Psychiatrists; 2009.1-662	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	評価資料 参考資料
5.4.26	National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).	National Institutes of Health	—	—	—	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39(2):182-193.	参考文献
5.4.27	Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology.	Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al.	—	—	—	J Psychopharmacol. 2007;21(1):10-41.	参考文献
5.4.28	Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives.	Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW	—	—	—	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:264-272.	参考文献
5.4.29	Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI.	Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SCR, Simmons A, Bullmore ET	—	—	—	Am J Psychiatry 1999;156:891-896.	参考文献
5.4.30	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.	Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS	—	—	—	J Neurophysiol 1994;71:515-528.	参考文献
5.4.31	Possible interethnic differences in quinidine-induced QT prolongation between healthy Caucasian and Korean subjects.	Shin JG, Kang WK, Shon JH, Arefayene M, Yoon YR, Kim KA, et al.	—	—	—	British Journal of Clinical Pharmacology. 2007;63(2):206-215.	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	評価資料 参考資料
5.4.32	Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects.	Steiner E, Bertilsson L, Säwe J, Bertling I, Sjöqvist F	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 1988;44:431-5.	参考文献
5.4.33	An open-label, dose-titration tolerability study of atomoxetine hydrochloride in Japanese adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.	Takahashi M, Takita Y, Goto T, Ichikawa H, Saito K, Matsumoto H, et al.	—	—	—	Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2011;65:55-63.	参考文献
5.4.34	The effects of prefrontal intracortical microinjections of an alpha-2 agonist, alpha-2 antagonist and lidocaine on the delayed alternation performance of aged rats.	Tanila H, Rama P, Carlson S	—	—	—	Brain Res Bull 1996;40:117-119.	参考文献
5.4.35	Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book.	Thome J, Jacobs KA	—	—	—	European Psychiatry. 2004;19:303-306.	参考文献
5.4.36	CYP2D6 metabolizer status and atomoxetine dosing in children and adolescents with ADHD.	Trzepacz PT, Williams DW, Feldman PD, Wrishko RE, Witcher JW, Buitelaar JK	—	—	—	Eur Neuropsychopharmacol. 2008;18(2):79-86.	参考文献
5.4.37	The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder.	Ward MF, Wender PH, Reimherr FW	—	—	—	Am J Psychiatry 1993;150(6):885-90.	参考文献
5.4.38	成人におけるADHDの疫学・予後	岩坂 英巳	—	—	—	精神科治療学. 2004;19(5):563-569.	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	評価資料 参考資料
5.4.39	ADHDを持つ人の就労上の課題と支援	梅永 雄二	—	—	—	精神科治療学. 2010;25(7):961-965.	参考文献
5.4.40	AD/HDとはどんな障害かー正しい理解から始まる支援ー	上林 靖子	—	—	—	少年写真新聞社. 2002;10-6.	参考文献
5.4.41	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、渡部 京太	—	—	—	注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン. 第3版.; 2008. p. 15-16.	参考文献
5.4.42	注意欠陥/多動性障害	高梨 靖子、石川 大道、丹羽 真一	—	—	—	臨床精神医学. 2006;35(増刊):223-231.	参考文献
5.4.43	注意欠如・多動性障害	高橋 三郎、大野 裕、染矢 俊幸	—	—	—	DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引 新訂版.; 2003. p. 59-62.	参考文献
5.4.44	成人期のADHD症状評価尺度CAARS-screening version (CAARS-SV) 日本語版の信頼性および妥当性の検討	高橋 道宏、多喜田 保志、市川 宏伸、榎本 哲郎、岡田 俊、齊藤 万比古、ほか	—	—	—	精神医学. 2011;53(1):23-34.	参考文献
5.4.45	成人におけるADHD -現状と課題-	田中 康雄	—	—	—	精神科治療学. 2004;19(4):415-424.	参考文献
5.4.46	AD/HDの青年期・成人期	中根 晃	—	—	—	精神科治療学. 2002;17(1):51-58.	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	評価資料 参考資料
5.4.47	Attempted suicide in Europe: Rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide.	Schmidtke A, Bille-Brahe U, DeLeo D, Kerkhof A, Bjerke T, Crepet P, et al.	—	—	—	Acta Psychiatrica Scand . 1996;93:327-38.	参考文献
5.4.48	Health, United States 2010: with special feature on death and dying. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2011.	Sebelius K, Freiden TR, Sondik EJ.	—	—	—	Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/health/us/hs10.pdf .	参考文献