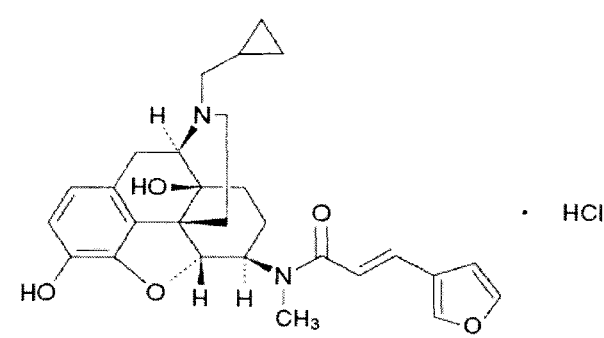


平成22年3月19日  
医薬食品局安全対策課

## 市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	レミッチカプセル 2.5 $\mu$ g	構造式 
	一般名	ナルフラフィン塩酸塩	
製造販売業者名 （販売業者）	東レ株式会社 （鳥居薬品株式会社）		
承認年月日 （販売開始年月日）	平成21年1月21日 （平成21年3月24日）		
効能又は効果	血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）		
用法及び用量	通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 $\mu$ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 $\mu$ gを限度とする。		

調査実施機関名	社団医療法人全国社会保険協会連合会仙台社会保険病院
	NTT 東日本関東病院
	医療法人社団三宝会志都呂クリニック
	社会医療法人生長会府中病院
調査実施期間	平成21年3月24日～平成21年9月23日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、58名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 その他の副作用として動悸（既知）が1例報告された。 なお、当該薬は選択的なオピオイド $\kappa$ 受容体作動薬であることから、調査に当たり、服薬中止時の症状等について着目していただいたが、特に報告はなかった。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問により、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知する等、適切に活動した旨の報告があった。



\* \* 2010年2月改訂 (第4版)

\* 2009年11月改訂

貯 法：気密容器、遮光、室温保存  
使用期限：外箱に表示  
注 意：「適用上の注意」(2)の項参照

\* 劇薬  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

経口そう痒症改善剤

レミッチ<sup>®</sup>カプセル2.5 $\mu$ g

REMITCH<sup>®</sup> CAPSULES 2.5 $\mu$ g

ナルフラフィン塩酸塩 (Nalfurafine Hydrochloride) 製剤

日本標準商品分類番号

87119


承認番号	22100AMX00392000
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年3月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

### 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

有効成分・含量 (1カプセル中)	ナルフラフィン塩酸塩2.5 $\mu$ g
添 加 物	内 容 物：マクロゴール400、チオ硫酸 ナトリウム水和物 カプセル本体：コハク化ゼラチン、ゼラチン、 濃グリセリン、酸化チタン
性 状 ・ 剤 形	ごくうすい黄色～うすい黄色のだ円球形の 軟カプセル剤
外 形	
サ イ ズ	長径約9.7mm、短径約6.6mm、 重量約277mg
識 別 コ ー ド	TR11 (PTPシートに表示)

### 【効能又は効果】

血液透析患者におけるそう痒症の改善 (既存治療で効果  
不十分な場合に限る)

### 【用法及び用量】

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回  
2.5 $\mu$ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症  
状に応じて増量することができるが、1日1回5 $\mu$ gを  
限度とする。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあ  
けること。[本剤は血液透析により除去されることから、  
本剤服用から血液透析までの時間が短い場合、本剤の  
血中濃度が低下する可能性がある。] (「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)

高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本  
剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機  
械の操作には従事させないように注意すること。
- (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、  
漫然と長期にわたり投与しないように注意するこ  
と。
- (3) 本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分  
泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検  
査を実施することが望ましい。

### 3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝  
される。 (「薬物動態」の項参照)

#### 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
CYP3A4阻害作用のある 薬剤等 アゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール* 等)、ミデカマイシ ン、リトナビル、シ クロスロリン、ニフ エジピン、シメチジ ン、グレープフル ージュース等	本剤の血漿中濃度が 上昇する可能性がある ため、併用の開始、 用量の変更並びに中 止時には、患者の状 態を十分に観察する など注意すること。	本剤は、主として CYP3A4により代謝 されるため、CYP3A4 阻害作用のある薬剤 等との併用により本 剤の代謝が阻害さ れ、血漿中濃度が上 昇する可能性がある。 (「薬物動態」の項 参照)
睡眠薬、抗不安薬、抗 うつ薬、抗精神病薬、 抗てんかん薬	本剤との併用によ り、不眠、幻覚、眠 気、浮動性めまいが 認められる可能性が あるので、併用の開 始、用量の変更並び に中止時には、副作 用の発現に注意する こと。	本剤による中枢性の 副作用が増強される 可能性がある。
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あ るいは減弱されるお それがある。	両剤の薬理的な相 互作用 (増強又は拮 抗) が考えられる。

\*国内では外用剤のみ発売

### 4. 副作用

国内臨床試験における安全性解析対象609例中242  
例 (39.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が  
認められた。その主なものは、不眠96例 (15.8%)、  
便秘29例 (4.8%)、眠気19例 (3.1%)、プロラク  
チン上昇19例 (3.1%) 等であった。(承認時)

#### \*\* (1) 重大な副作用

肝機能障害 (頻度不明<sup>※)</sup>)、黄疸 (頻度不明<sup>※)</sup>) :  
AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTPの著し  
い上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれること  
があるので、観察を十分に行い、異常が認められた  
場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### \*\* (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を  
十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置  
を行うこと。特に、不眠、便秘、眠気は、投与開始  
後2週間以内にあらわれることが多いので、観察を  
十分に行い、異常が認められた場合には減量するな  
ど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>※)</sup>
精神・神経系	不眠	眠気、浮動性め まい	いらいら感、頭痛、 幻覚	
* 消化器系		便秘、嘔吐	悪心、下痢、食欲 不振、腹部不快 感、口渇	
** 皮膚		そう痒の悪化	発疹、湿疹	蕁麻疹、紅 斑、色素沈 着
* 肝臓			AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 Al-P上昇、 $\gamma$ - GTP上昇	ビリルビン 上昇、LDH 上昇

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>*)</sup>
*** 循環器系			動悸、ほてり	
*** 臨床検査		プロラクチン上昇、テストステロン低下、甲状腺刺激ホルモン低下、甲状腺刺激ホルモン上昇	好酸球増多	
その他		倦怠感	胸部不快感	

注) 自発報告によるものについては頻度不明。

## 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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 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(ラット)において、胎盤通過、生存胎児数の減少、出産率の低下及び出生児体重の減少が報告されている。]

(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、乳汁中へ移行することが報告されている。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への投与に関する安全性は確立されていない。(使用経験がない)

## 8. 過量投与

徴候、症状：過量投与により、幻覚、不安、重度の眠気、不眠等があらわれるおそれがある。

処置：投与を中止し、必要に応じ適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は透析により除去されることが示されている。〔「薬物動態」の項参照〕

## 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、さら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) 保存時：未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は遮光保存すること。また、服用時にPTPシートから取り出すこと。

## 10. その他の注意

(1) 動物実験(イヌ静脈内投与、0.1 μg/kg以上)において全身麻酔下での血圧低下が報告されている。

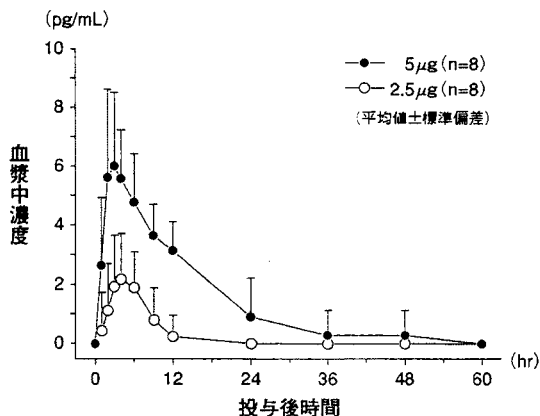
(2) 動物実験(ラット筋肉内投与、40 μg/kg/day以上)において受胎率の低下が報告されている。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

(単回投与)

血液透析患者(16例)に本剤2.5又は5 μgを経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった<sup>1)</sup>。



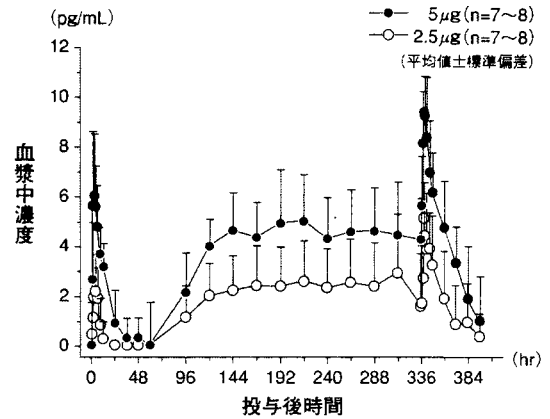
## 薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
2.5	3.15 ±0.82	4.25 ±1.58	66.26 ±15.54	14.21 ±4.93
5	6.51 ±2.76	3.00 ±0.93	120.59 ±71.90	14.03 ±7.44

(平均値±標準偏差)

### (反復投与)

血液透析患者(14~16例)に本剤2.5又は5 μgを経口反復投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった<sup>1)</sup>。



## 薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
2.5	5.70 ±3.85	4.14 ±1.35	210.25 ±144.28	25.33 ±10.52
5	10.25 ±1.74	3.86 ±1.21	358.86 ±179.24	28.34 ±8.55

(平均値±標準偏差)

また、透析時では非透析時と比較しt<sub>1/2</sub>が短縮しており、透析時及び非透析時のt<sub>1/2</sub>はそれぞれ、7.60 ± 2.02 (hr)、32.06 ± 15.50 (hr)であった。

## 2. 食事の影響

健康成人男子(12例)を対象に、本剤10 μgを食後に経口単回投与した時のAUC<sub>0-48hr</sub>及びC<sub>max</sub>は空腹時投与の場合とはほぼ同等であり、食事の影響は認められなかった<sup>2)</sup>。

(注1) 通常、本剤の1回投与量は2.5 μgである。

(注2) 開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はレミッチカプセルと溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

## 薬物動態パラメータに対する食事の影響

投与方法	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-48hr</sub> (pg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
空腹時投与	12.67 ±3.95	3.08 ±1.08	114.46 ±34.26	5.99 ±1.35
食後投与	13.68 ±3.65	3.17 ±1.34	126.03 ±38.10	5.90 ±1.10

(平均値±標準偏差)

### 3. 分布

(*in vitro*タンパク結合率)

ヒト血漿タンパク結合率は、73.3~76.3%であり、性差は認められなかった<sup>9)</sup>。

(動物試験)

ラットに経口単回投与した後の全身オートラジオグラム及び組織中放射能濃度測定結果から、投与後15分に食道、肝臓、消化管及びその内容物に高い放射能の分布が認められた。また、投与後168時間では肝臓、腎臓、甲状腺及び腸内容物に放射能が認められた<sup>9)</sup>。

### 4. 代謝及び排泄

(外国人のデータ)

健康成人男子(6例)を対象に、トリチウムで標識した本剤を静脈内単回投与した時の薬物動態を検討したところ、投与後14日間での糞中排泄率は56.0%、尿中の排泄率は36.2%で、累積排泄率は92.2%となった。尿中では主に未変化体として、糞中では主に脱シクロプロピルメチル体として排泄された<sup>9)</sup>。主代謝物は脱シクロプロピルメチル体であり、その他にグルクロン酸抱合体が認められた。

(*in vitro*試験、代謝)

*in vitro*代謝評価系による検討から、主代謝酵素はCYP3A4であった<sup>9)</sup>。

(透析膜による除去)

4種の透析膜を用いて透析による除去について検討したところ、未変化体の透析膜面積1.5m<sup>2</sup>換算クリアランスは44.6~61.8mL/minと算出され、健康成人男子における未変化体の腎クリアランス170~210mL/minと比較すると小さいものの、未変化体は膜種に関係なく透析により除去されるものと考えられた。また、代謝物(脱シクロプロピルメチル体及びグルクロン酸抱合体)についても膜種に関係なく除去されるものと考えられた<sup>9)</sup>。

### 5. 肝機能障害患者における体内動態

代償性肝硬変患者を対象に、本剤2.5又は5 $\mu$ gを空腹時に経口単回投与した。その結果、健康成人男子と比較し、C<sub>max</sub>やAUCが上昇する傾向は認められなかった<sup>8)</sup>。

健康成人男子と代償性肝硬変患者の薬物動態パラメータ

	投与群 ( $\mu$ g)	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> (pg $\cdot$ hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
健康成人男子	10	5	9.52 $\pm$ 1.79	4.20 $\pm$ 1.48	105 $\pm$ 10	5.78 $\pm$ 0.97
代償性肝硬変患者	2.5	6	3.63 $\pm$ 1.26	2.33 $\pm$ 1.03	34.58 $\pm$ 13.55	5.37 $\pm$ 2.11
	5	6	6.76 $\pm$ 2.03	1.50 $\pm$ 0.55	58.06 $\pm$ 26.28	6.61 $\pm$ 2.46

(平均値 $\pm$ 標準偏差)

### 6. 薬物相互作用

(外国人のデータ)

ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用

健康成人男子(22例)を対象に、本剤10 $\mu$ gを単独で経口単回投与した時とケトコナゾールを反復投与で併用した時、本剤のAUC<sub>0- $\infty$</sub> はケトコナゾールを併用することにより160.5%となり、ケトコナゾールは本剤の薬物動態に影響した<sup>9)</sup>。

(注) 通常、本剤の1回投与量は2.5 $\mu$ gである。

(*in vitro*試験、代謝)

本剤のAUCにおよぼす影響について*in vitro*代謝評価系を用いて検討したところ、そのAUCはケトコナゾール併用時に最大5.5倍、ミデカマイシン酢酸塩併用時に最大2.5倍、シクロスポリン併用時に最大2.3倍となる可能性が示された<sup>10)</sup>。

(*in vitro*試験、P糖タンパク)

ヒトP糖タンパク(MDR1)発現LLC-PK1細胞を用いた*in vitro*試験で、ナルフラフィン塩酸塩はP糖タンパクの基質であるが、P糖タンパクを介したジゴキシンの輸送に影響を及ぼさないことが示された<sup>11)</sup>。

### 7. 血液透析の影響

本剤投与時の血漿中濃度に対する透析回数(週1、2、3回)、透析時間(2、4、6時間)、透析の実施時期(午前、午後、夜間)、投与から透析までの間隔(4、8、12時間)の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた<sup>12)</sup>。

### 【臨床成績】

(検証的試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者337例を対象に、1日1回、14日間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVAS(Visual Analogue Scale)を用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、2.5 $\mu$ g及び5 $\mu$ g投与群で本剤の有効性が確認された<sup>13)</sup>。

2.5 $\mu$ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 $\pm$ 標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 $\pm$ 11.47	58.55 $\pm$ 22.06	9.13 [3.78, 14.49]	p=0.0005
2.5 $\mu$ g 投与群	112	76.71 $\pm$ 11.79	52.19 $\pm$ 23.71		

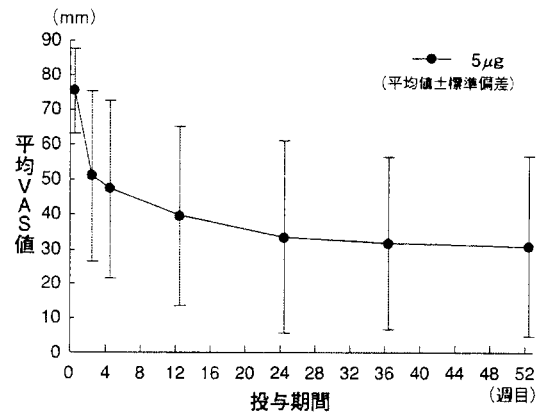
5 $\mu$ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 $\pm$ 標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 $\pm$ 11.47	58.55 $\pm$ 22.06	8.26 [3.05, 13.47]	p=0.0010
5 $\mu$ g 投与群	114	73.03 $\pm$ 11.54	49.63 $\pm$ 22.30		

\*投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

(長期投与試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者211例を対象に、1日1回、本剤5 $\mu$ gを52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、本剤の有効性が確認された<sup>14)</sup>。



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	211	208	198	184	163	155	145
平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	75.22 ±12.41	50.95 ±24.38	47.17 ±25.32	39.39 ±25.83	33.60 ±27.73	31.85 ±24.91	30.87 ±25.92

(平均値±標準偏差)

本剤の依存性について、精神依存及び身体依存を示す症例は認められなかった。また耐性が211例中5例に認められている<sup>14)</sup>。

【薬効薬理】

1. そう痒に対する作用

既存の止痒薬である抗ヒスタミン薬が有効なヒスタミン皮内投与誘発マウス引っ掻き行動及び抗ヒスタミン薬が効き難いサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動を抑制した<sup>15)</sup>。また、抗ヒスタミン薬が無効な中枢性のかゆみモデルであるモルヒネ大槽内投与誘発マウス引っ掻き行動も抑制した<sup>16)</sup>。

2. 作用機序

ヒトオピオイド受容体発現細胞を用いた*in vitro*の受容体結合試験及び受容体作動性試験の結果から、選択的なオピオイドκ受容体作動薬であることが示されている<sup>17)</sup>。

ヒトオピオイド受容体結合試験及び作動性試験成績

試験項目	κ	μ	δ	κ:μ:δ比
結合試験 Ki値 (nmol/L)	0.244 ±0.0256	2.21 ±0.214	484 ±59.6	1:9:1980
作動性試験 EC <sub>50</sub> (nmol/L)	0.00816 ±0.00138	1.66 ±0.09	21.3 ±1.0	1:203:2610

(平均値±標準偏差)

また、*in vitro*試験において、ヒスタミン受容体を含むオピオイド受容体以外の種々の受容体及びイオンチャンネルに結合せず、肥満細胞からの脱顆粒反応に対しても抑制作用を示さなかった<sup>17)</sup>。さらにサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動抑制作用は、オピオイドκ受容体拮抗薬であるノルビナルトルフィン (nor-BNI) の脳室内投与により完全に拮抗された<sup>16)</sup>。

3. 依存性

ラット退薬症候観察<sup>18,19)</sup>においてモルヒネで認められた退薬症候をほとんど示さなかったことから、本薬の身体依存性は弱く、サル自己投与試験<sup>20)</sup>において強化効果が認められなかったことから、精神依存性はないと考えられている。

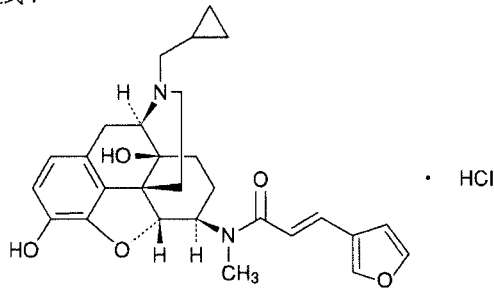
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ナルフラフィン塩酸塩 Nalfurafine Hydrochloride  
 化学名：(2*E*)-*N*-[(5*R*,6*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-*N*-methylprop-2-enamide monohydrochloride

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · HCl

分子量：513.03

構造式：



性状：白色～ごくうすい黄色の粉末である。吸湿性が高く、光にやや不安定である。溶解性は、水、メタノールに対して溶けやすく、エタノール（95）に対しては溶けにくく、酢酸エチルとジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

分配係数：0.95 [1-オクタノール/pH 6.8の緩衝液での分配係数 (LogD)]

\*【包装】

レミッチカプセル 2.5μg：PTP 14カプセル(14カプセル×1)、PTP 140カプセル(14カプセル×10)

【主要文献】

- 1) 森竹貞宜 他(東レ株式会社)：血液透析患者における薬物動態の検討
- 2) 森竹貞宜 他(東レ株式会社)：健康成人における食事の影響の検討
- 3) 安藤晃裕(東レ株式会社)：タンパク結合率の検討
- 4) 安藤晃裕(東レ株式会社)：分布、代謝、排泄の検討
- 5) 上野裕司 他(東レ株式会社)：健康成人における吸収、代謝、排泄の検討
- 6) 安藤晃裕(東レ株式会社)：代謝酵素の検討
- 7) 安藤晃裕(東レ株式会社)：透析膜による除去の検討
- 8) 森竹貞宜 他(東レ株式会社)：代償性肝硬変患者における薬物動態の検討
- 9) 上野裕司 他(東レ株式会社)：健康成人における薬物相互作用の検討
- 10) 安藤晃裕(東レ株式会社)：薬物相互作用の検討
- 11) 安藤晃裕(東レ株式会社)：MDR1の関与の検討
- 12) 夏目和人(東レ株式会社)：血液透析の影響
- 13) 安藤直生 他(東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討(検証的試験)
- 14) 小名慎二 他(東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討(長期投与試験)
- 15) Togashi, Y. et al.: Eur. J. Pharmacol., **435** (2-3), 259 (2002)
- 16) Umeuchi, H. et al.: Eur. J. Pharmacol., **477** (1), 29 (2003)
- 17) 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌, **28** (2), 75 (2008)
- 18) 平形美樹人(東レ株式会社)：身体依存性の検討(1)
- 19) 平形美樹人(東レ株式会社)：身体依存性の検討(2)
- 20) 平形美樹人(東レ株式会社)：精神依存性の検討

【文献請求先】

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。  
 鳥居薬品株式会社 お客様相談室  
 〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1  
 TEL：0120-316-834  
 FAX：03-5203-7335

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日)に基づき、平成22年3月末までは、投与は1回14日分を限度とされています。

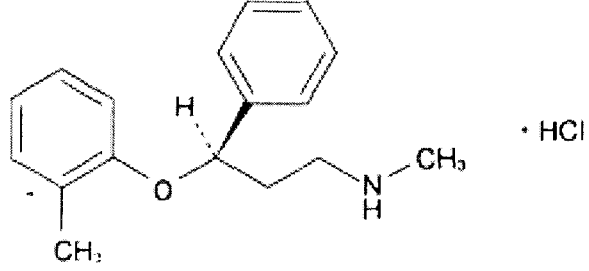
製造販売元  
**‘TORAY’** 東レ株式会社  
 東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

販売元  
 鳥居薬品株式会社  
 東京都中央区日本橋本町3-4-1

提携  
 日本たばこ産業株式会社  
 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

平成22年3月19日  
医薬食品局安全対策課

## 市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	ストラテラカプセル 5mg、 同 10mg、同 25mg	構造式 
	一般名	アトモキセチン塩酸塩	
製造販売業者名	日本イーライリリー株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成21年4月22日 (平成21年6月19日)		
効能又は効果	小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)		
用法及び用量	通常、小児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。		

調査実施機関名	旭川医科大学病院
	東京都立梅ヶ丘病院
	静岡県立こども病院
	安原こどもクリニック
	熊本大学医学部附属病院
調査実施期間	平成21年6月19日～平成21年12月18日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、のべ190名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 その他の副作用として5件（食欲低下3件、不安感の増加1件、腹痛1件）報告されたが、いずれも既知非重篤と判断されている。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問により、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知する等、適切に活動した旨の報告があった。

注意欠陥/多動性障害治療剤(選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)

劇薬  
処方せん医薬品  
(注意-医師等の処方せん  
により使用すること)

ストラテラ<sup>®</sup> カプセル 5mg<sup>①</sup>  
ストラテラ<sup>®</sup> カプセル 10mg<sup>②</sup>  
ストラテラ<sup>®</sup> カプセル 25mg<sup>③</sup>

Strattera<sup>®</sup>

アトモキセチン塩酸塩カプセル

貯法: 室温保存  
使用期限: 外箱等に表示(3年)

	①	②	③
承認番号	22100AMX00644	22100AMX00645	22100AMX00646
薬価収載	2009年6月	2009年6月	2009年6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



0131

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者  
[[相互作用]の項参照]
3. 閉塞隅角緑内障の患者[散瞳があらわれることがある。]

【組成・性状】

販売名	ストラテラカプセル 5mg	ストラテラカプセル 10mg	ストラテラカプセル 25mg
成分・含量 (1カプセル中)	アトモキセチン塩酸塩 5.71mg(アトモキセチン として5mg)	アトモキセチン塩酸塩 11.43mg(アトモキセチン として10mg)	アトモキセチン塩酸塩 28.57mg(アトモキセチン として25mg)
添加物	内容物: 部分アルファー化デン ブ、ジメチルポリシロ キサン(内服用)  カプセル本体: 黄色三二酸化鉄、ラウ リル硫酸ナトリウム、ゼ ラチン	内容物: 部分アルファー化デン ブ、ジメチルポリシロ キサン(内服用)  カプセル本体: 酸化チタン、ラウリル硫 酸ナトリウム、ゼラチン	内容物: 部分アルファー化デン ブ、ジメチルポリシロ キサン(内服用)  カプセル本体: 青色二色、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 部がだいたい色の硬カ プセル剤	キャップ部及びボディ 部が白色不透明の硬カ プセル剤	キャップ部が青色不透 明、ボディ部が白色不透 明の硬カプセル剤
外形	5mg 3号	10mg 3号	25mg 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
識別コード	Lilly 3226	Lilly 3227	Lilly 3228

【効能・効果】

小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は  
確立していない。[[臨床成績]の項参照]
2. AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マ  
ニュアル(DSM\*)等の標準的で確立した診断基準に基づき  
慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。  
\*Diagnostic and Statistical Manual of Mental  
Disorders

【用法・用量】

通常、小児にはアトモキセチンとして1日0.5mg/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. CYP2D6阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に  
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor  
Metabolizer)では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現し  
やすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない  
場合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重  
に投与すること。[[相互作用]及び[薬物動態]の項参照]
2. 中等度(Child-Pugh Class B)の肝機能障害を有する患者に  
おいては、開始用量及び維持用量を通常の50%に減量する  
こと。また、重度(Child-Pugh Class C)の肝機能障害を有す  
る患者においては、開始用量及び維持用量を通常の25%に  
減量すること。[[慎重投与]及び[薬物動態]の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。([用  
法・用量に関連する使用上の注意]及び[薬物動態]の項参照)]
- (2) 腎機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。  
([薬物動態]の項参照)]
- (3) 痙攣発作又はその既往歴のある患者[痙攣をおこすことがある。]
- (4) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者[本剤の投与  
による突然死の報告がある。]
- (5) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状を悪化又は再発させ  
るおそれがある。]
- (6) 高血圧又はその既往歴のある患者[症状を悪化又は再発させ  
るおそれがある。]
- (7) 脳血管障害又はその既往歴のある患者[症状を悪化又は再発さ  
せるおそれがある。]
- (8) 起立性低血圧の既往歴のある患者[本剤の投与による起立性低  
血圧の報告がある。]
- (9) 下記の精神系疾患のある患者[行動障害、思考障害又は躁病エ  
ピソードの症状が悪化するおそれがある。  
精神病性障害、双極性障害]
- (10) 排尿困難のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護  
者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づ  
け及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な  
情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
- (2) 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動  
が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発

現について注意深く観察すること。[「その他の注意」の項参照]

- (3) 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休業期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。
- (4) 小児に本剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されていることから、本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。[「小児等への投与」の項参照]
- (5) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。
- (6) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数(脈拍数)及び血圧を測定すること。
- (7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (8) 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現又は悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。[「その他の注意」の項参照]
- (9) 通常量の本剤を服用していた精神病的障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病的又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。

3. 相互作用

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

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩(エプビー)	両薬剤の作用が増強されること。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルブタモール硫酸塩(静脈内投与等の全身性投与、吸入投与を除く)	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]
β-受容体刺激剤(サルブタモール硫酸塩を除く)	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。
CYP2D6阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[「用法・用量」に関連する使用上の注意]及び「薬物動態」の項参照]
昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。
ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤(イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害剤 塩酸メチルフェニデート等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害、黄疸(頻度不明):肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) アナフィラキシー様症状(頻度不明):血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

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

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)において胎盤通過性が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。]

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

徴候、症状:過量投与時には、痙攣、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈及び口渇等が認められている。また、本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には、死亡例も報告されている。

処置:気道を確保し、心機能やバイタルサインのモニターを行い、適切な対症療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄又は活性炭の投与を行うこと。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

8. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。



9. その他の注意

- (1) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験 (AD/HD患者における11試験及び遺尿症患者における1試験の計12試験)の併合解析において、プラセボ投与群に対して本剤投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある (本剤投与群5/1357 (0.37%)、プラセボ投与群0/851 (0%))。なお、これらの試験において既述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) 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以上で精巢上体尾部重量の低下及び精巢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、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験では本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

【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は不活性 (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>

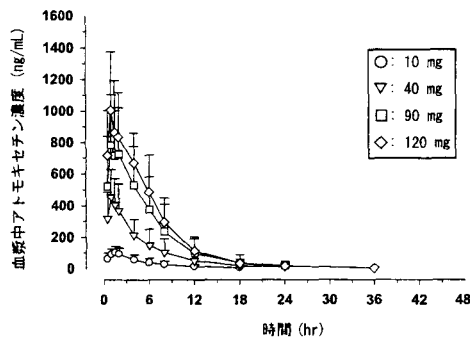
CYP2D6 表現型	CYP2D6 表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型 <sup>注1)</sup> (アレル/アレル)
PM	PM	不活性型 / 不活性型
EM	UM (Ultra Rapid Metabolizer)	通常活性型 / 通常活性型 <sup>注2)</sup>
	ホモ複合型EM	通常活性型 / 通常活性型 活性低下型 / 通常活性型
	ヘテロ複合型EM	不活性型 / 通常活性型
	IM	活性低下型 / 不活性型 活性低下型 / 活性低下型

注1) 通常活性型: 野生型、\*2  
 活性低下型: \*10  
 不活性型: \*3、\*4、\*5、\*6、\*7、\*8、\*21  
 注2) 通常活性型を3以上有する場合

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与<sup>注1)</sup>したときの最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 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 <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr) <sup>注1)</sup>	T <sub>1/2</sub> (hr) <sup>注2)</sup>	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<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)  
 注2) T<sub>1/2</sub>: 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<sup>注1)</sup>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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 <sub>0-12</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr) <sup>注1)</sup>
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) <sup>注2)</sup>	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) <sup>注2)</sup>	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注1) T<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)  
 注2) AUC<sub>0-12</sub>

(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<sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (ng/mL)/(mg/kg)	C <sub>max,ss</sub> <sup>注1)</sup> (ng/mL)/(mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (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活性が欠損している他、他の数種のCYP酵素から低速ながら生成される (外国人での成績)。また、CYP2D6活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、アトモキセチンとCYP2D6阻害剤を併用しても4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験により、アトモキセチンはCYP1A2又はCYP3Aを誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6又はCYP2C9を阻害しないことが確認された。

5. 排泄 (外国人での成績)

健康成人統合解析におけるアトモキセチンの平均消失半減期は、CYP2D6 EM及びPMでそれぞれ3.6時間及び20.6時間であった。健康成人にアトモキセチン1回20mgを1日2回5日反復経口投与した後に、<sup>14</sup>C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

ストラテラカプセル (4)

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<sup>14</sup>C-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) <sup>注1)</sup>	95.81±2.16	1.67±0.32	97.48±1.92
PM (n=3) <sup>注2)</sup>	79.92±2.39	16.91±2.50	96.83±1.09

注1)<sup>14</sup>C-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)<sup>14</sup>C-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<sup>注1)</sup>したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比べC<sub>max</sub>は37%減少し、T<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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<sup>注1)</sup>したとき、末期腎不全患者において、健康成人と比較して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 <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)/(mg/kg) <sup>注1)</sup>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)/(mg/kg) <sup>注1)</sup>
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<sup>注1)</sup>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 <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr) <sup>注1)</sup>	T <sub>1/2</sub> (hr) <sup>注2)</sup>	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<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)

注2) T<sub>1/2</sub>: 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健康成人と比較して、定常状態の本剤の平均血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) が約10倍、定常状態のC<sub>max</sub>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 <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)/(mg/kg) <sup>注1)</sup>	T <sub>max</sub> (hr) <sup>注1)</sup>	T <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub>: 中央値 (10パーセント点, 90パーセント点)

日本人において、EMを更に3つに分類した場合 (ホモ接合型EM、ヘテロ接合型EM及びIM)、IMのAUCの幾何平均値はホモ接合型EM又はヘテロ接合型EMに比べてそれぞれ約2倍又は約1.7倍高値であった。なお、日本人ではPMは1%未満と報告されている。

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

遺伝子型	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr) <sup>注1)</sup>
ホモ接合型EM (n=9)	5.33 (35.9)	963 (32.0)	4.04 (2.85-4.87)
ヘテロ接合型EM (n=6)	5.76 (22.5)	1140 (36.2)	4.13 (3.04-5.05)
IM (n=4)	9.90 (13.2)	1280 (11.3)	4.98 (4.27-6.23)

注1) T<sub>1/2</sub>: 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<sup>注1)</sup>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<sup>注1)</sup>時の定常状態で、サルブタモール200μgを吸入投与したとき、アトモキセチンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキセチン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールの反復投与した後も心拍数は変化しなかった。

(4) サルブタモール静脈内投与との併用 (外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人においてアトモキセチン60mgを1日2回5日間経口投与<sup>注1)</sup>し、サルブタモールの流速で2時間かけて静脈内投与したとき、サルブタモール静脈内投与に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた。

(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<sup>注1)</sup>時の定常状態で、アトモキセチン20mgを1日2回反復経口投与したとき、パロキセチンとの併用により、定常状態における本剤のC<sub>max</sub>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 <sub>0-12</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アトモキセチン単剤 (n=21)	0.77	173	3.92
パロキセチン併用 (n=14)	5.01	612	10.0

CYP2D6 EM健康成人にフルオキセチン (本邦未承認) 60mgを1日1回で7日間経口投与、次に20mgを1日1回14日間投与、最後に20mg1日1回とアトモキセチン (10、45、75mg) 1日2回を15日間投与<sup>注1)</sup>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<sup>注1)</sup>、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<sup>注1)</sup>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<sup>注1)</sup>し、CYP3A4の基質であるミダゾラム5mgを単回経口投与後したとき、ミダゾラムのC<sub>max</sub>とAUC<sub>0-∞</sub>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<sup>注1)</sup>し、エタノール2.0mL/kg (0.6mg/kg) を単回経口投与したとき、疲労スケール、複合鎮静スコア、継続的注意力で示されるエタノールの中枢作用をアトモキセチンは増強も減弱もしなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は【用法・用量】の項参照。

【臨床成績】

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

1. 二重盲検試験<sup>1)</sup>

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 <sup>**</sup>	95%信頼区間 <sup>**</sup>		p値 <sup>*</sup>
		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)

<sup>\*</sup>p値 (片側) はWilliams検定に基づき算出された。

<sup>\*\*</sup>差及び信頼区間は、共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出された。

2. 長期継続投与試験<sup>2)</sup>

小児AD/HD患者(6歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期継続投与試験(2008年6月30日カットオフ)において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版(医師用)総スコアの推移は下表のとおりであった。

《ADHD RS-IV日本語版(医師用)総スコアの推移(LYDA試験)》

期間(月)	N	平均	標準偏差
0	228	22.2	10.4
0.5	221	21.7	10.2
1	204	19.7	9.8
1.5	198	18.5	10.3
2	212	17.2	10.2
3	206	16.4	9.6
4	190	16	10.2
5	178	15.4	9.3
6	169	14.8	9.6
7	176	14.6	9.5
8	152	15.2	9.4
9	157	14.2	9.4
10	150	14.1	9.7
11	153	13.4	8.9
12	146	12.7	8.4
15	122	12.4	8.6
18	119	12.3	9.1
21	79	11.5	8.3
24	59	10.1	7.3
27	29	10.1	5.3
30	25	9.8	5.2
33	5	10	7.3

N:最大の解析対象集団の症例数

3. 外国人における二重盲検試験(参考)<sup>3)</sup>

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

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

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p値*
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9	
ATX 0.5	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
ATX 1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001
ATX 1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	<0.001

N:最大の解析対象集団の症例数。ATX:アトモキセチン(数値の単位:mg/kg/日)  
\*p値はベースライン、治験医師、治療、CYP2D6代謝能の重を含むANCOVAモデルの最小二乗平均を用いてプラセボとの対比較により算出し、Dunnnettの方法を用いて多重性を調整した。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) モノアミン取り込み阻害作用(*in vitro*)<sup>4)</sup>

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*)<sup>5)</sup>

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(ED<sub>50</sub>: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*)<sup>5)</sup>

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<sup>6)</sup>(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

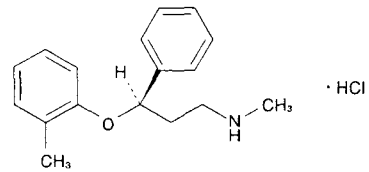
臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である。

【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: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO·HCl

分子量: 291.82

性状: 白色の粉末又は塊で、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

分配係数: 3.8(1-オクタノール-水系)

【包装】

カプセル剤 5mg :140 カプセルPTP(14カプセル×10)

カプセル剤 10mg:140 カプセルPTP(14カプセル×10)

カプセル剤 25mg:140 カプセルPTP(14カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

- 社内資料:小児AD/HD患者に対するプラセボを対照とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験
- 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
- 社内資料:外国の小児AD/HD患者に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験
- 社内資料:モノアミン取り込み阻害作用の検討
- Bymaster, F. P. et al.: Neuropsychopharmacology, 27, 699 (2002)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間:月~金 8:45~17:30

® 登録商標

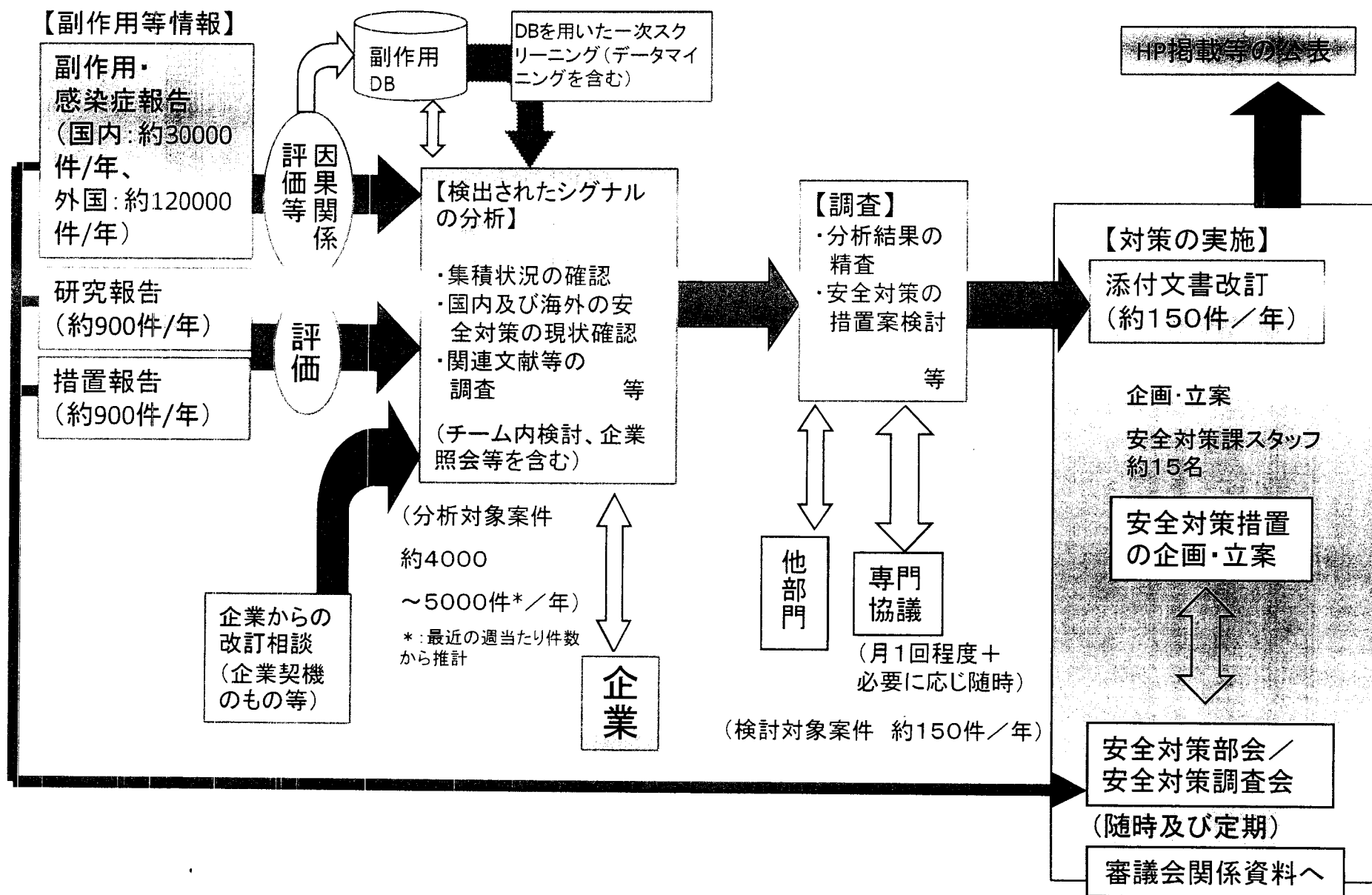
製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PB0131JJAP

# 医薬品安全対策業務の流れ



医薬品医療機器総合機構

厚生労働省