



# アトモキシセチン錠 40 mg 「トローワ」 および アトモキシセチン内用液 0.4% 「トローワ」 の 日本人健康成人男性における生物学的同等性試験

麦谷 歩<sup>1)</sup> / 大西有紀<sup>2)</sup> / 生駒大輝<sup>2)</sup>

## Bioequivalence study of ATOMOXETINE TABLETS 40 mg “TOWA” and ATOMOXETINE ORAL SOLUTION 0.4% “TOWA” in Healthy Japanese Adult Male Volunteers

Ayumi MUGITANI et al., SUMIDA HOSPITAL

### ● 要旨

東和薬品株式会社において、アトモキシセチン錠 40 mg 「トローワ」 およびアトモキシセチン内用液 0.4% 「トローワ」 をそれぞれストラテラ<sup>®</sup>カプセル 40 mg およびストラテラ<sup>®</sup>内用液 0.4% のジェネリック医薬品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

アトモキシセチン錠 40 mg 「トローワ」 およびアトモキシセチン内用液 0.4% 「トローワ」 を試験製剤、ストラテラ<sup>®</sup>カプセル 40 mg およびストラテラ<sup>®</sup>内用液 0.4% を標準製剤として、日本人の健康成人男性志願者を対象に、休業期間を 6 日間以上とした 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。

それぞれの製剤において、生物学的同等性評価パラメータである AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

したがって、それぞれの試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

**Key words** : アトモキシセチン, 生物学的同等性, 健康成人, ヒト, 血中濃度, バイオアベイラビリティ, ジェネリック医薬品

### 緒 言

注意欠如・多動性障害 (Attention Deficit / Hyperactivity Disorder : ADHD) は、不注意や多動性または衝動性を中核症状とする発達障害の 1 つである。ADHD 患者では、仕事を順序立てて遂行できないなどの実行機能の障害、衝動性の症状によ

る対人関係の障害や反社会的行動など、仕事や家庭などの社会生活における機能障害が大きな問題となり、心身の健康や社会生活に深刻な影響を及ぼす可能性がある<sup>1)</sup>。

ADHD は行動抑制の障害であると考えられ、実行機能の障害と報酬強化の障害がその神経心理学的基盤に存在すると考えられている。前頭前皮質にお

1) 医療法人相生会 墨田病院 (〒130-0004 東京都墨田区本所 1 丁目 29 番 1 号)

2) 東和薬品株式会社 (〒571-8580 大阪府門真市新橋町 2 番 11 号)

表1 治験薬の概略

試験	治験薬	製剤名	製造元または製造販売元	ロット番号	成分・含量
A (錠 40 mg)	試験製剤	アトモキシチン錠 40 mg 「トーワ」	東和薬品株式会社	ATMT-403	1錠または1カプセル中に アトモキシチンを 40 mg 含有
	標準製剤	ストラテラ®カプセル 40 mg	日本イーライリリー株式会社	E4151A	
B (内用液 0.4%)	試験製剤	アトモキシチン内用液 0.4% 「トーワ」	東和薬品株式会社	ATOS-103	1 mL 中に アトモキシチンを 4 mg 含有
	標準製剤	ストラテラ®内用液 0.4%	日本イーライリリー株式会社	AA12AY	

ける実行機能の調整はドパミンとノルアドレナリンで行われている。また、動物実験からは報酬強化とドパミンの強い関連性が示唆されており、ADHDではドパミンとノルアドレナリンが不足しているのではないかと想定されている<sup>2)</sup>。

ADHDの治療薬としては、数十年前からメチルフェニデートやアンフェタミンなどの中枢刺激薬が用いられてきた。しかし、中枢刺激薬に反応しない症例や吐き気や睡眠障害などの副作用、さらに乱用や依存の可能性などが指摘され、中枢刺激薬でないタイプの薬が望まれるようになった<sup>2)</sup>。

アトモキシチンは、非中枢刺激性の選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、前頭前野のドパミン、ノルアドレナリン量を増加させ、実行機能を改善させることにより、不注意や多動性または衝動性といったADHDの症状を改善させると考えられており、小児期、青年期および成人期のADHD治療薬としてわが国において承認されている<sup>1)2)</sup>。

現在、1カプセル中にアトモキシチンを5 mg, 10 mg, 25 mg, および40 mg含有するストラテラ®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およびストラテラ®カプセル40 mg, ならびに1 mL中にアトモキシチンを4 mg含有するストラテラ®内用液0.4%が、日本イーライリリー株式会社から製造販売されている<sup>3)4)</sup>。

今回そのジェネリック医薬品として、東和薬品株式会社においてアトモキシチン錠40 mg「トーワ」およびアトモキシチン内用液0.4%「トーワ」が開発された。なお、錠剤については、ADHDの対象は小児患者が少なくないことから、服用性を考慮し小型化を目指し剤形追加により開発された製剤であ

る。

それぞれの製剤において、ストラテラ®カプセル40 mgあるいはストラテラ®内用液0.4%との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」およびその一部改正<sup>5)</sup>(以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、日本人の健康成人男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。

本治験は博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施に関する基準<sup>6)</sup>(GCP)を遵守して実施した。

## I. 治験薬

### 1. 治験薬の概略

試験製剤には、東和薬品株式会社で治験薬GMPを遵守して製造されたロットを用いた。また、標準製剤には、既承認医薬品の3ロットについて同等性試験ガイドラインに従い適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表1に示す。

## II. 生物学的同等性試験の方法

### 1. 被験者

日本人の健康成人男性志願者に対し、事前に試験の目的、試験方法、危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い、各志願者から文書による同意を得た。第I期治験薬投与前4週以内にスクリーニング検査を実施し、試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。なお、CYP2D6遺伝子型がPM (poor metabolizer)の者は除外することとした。ス

表2 検査項目

医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長 <sup>*</sup> 、体重 <sup>*</sup> 、BMI <sup>*</sup> 、理学的検査〔血圧・脈拍数（臥位、安静時）、体温（腋窩）、眼圧検査 <sup>*</sup> 、心電図（12誘導心電図）〕
臨床検査	血液学検査〔白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球像（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球） <sup>**</sup> 〕、 生化学検査〔総蛋白、アルブミン、AST (GOT) <sup>**</sup> 、ALT (GPT) <sup>**</sup> 、LD (LDH)、総ビリルビン <sup>**</sup> 、直接ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -GTP)、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、クロール、カリウム、総コレステロール、中性脂肪、グルコース〕、 尿検査〔比重、pH、糖定性、蛋白定性、潜血反応、ウロビリノーゲン定性〕、 免疫学検査 <sup>*</sup> 〔梅毒 (RPR法、TP抗体法)、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原・抗体〕 遺伝子検査〔CYP2D6〕 <sup>*</sup>

\*：スクリーニング検査時のみ実施

\*\*：第I期入所時に実施した項目

クリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表2に示す。

## 2. 試験デザイン

試験デザインを表3に示す。

各試験ともに被験者を無作為に2群に割り付け、クロスオーバー法を用いて試験製剤および標準製剤を投与した。第I期の最終採血から第II期の治験薬投与までには、6日間以上の休薬期間をおいた。

## 3. 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より、治験薬投与後24時間の諸検査終了時まで、医療法人相生会 墨田病院において管理された。

第I期、第II期とも入所期間中は表2の検査項目を表4に示すスケジュールで実施した。また、入所期間中の食事は第I期および第II期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール、カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また、休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止した。

## 4. 投与量および投与方法

試験A（錠40mg）において、治験薬投与前10時間以上絶食した被験者に、試験製剤1錠または標準製剤1カプセルを水150mLとともに投与した。試験B（内用液0.4%）において、治験薬投与前10時間以上絶食した被験者に、試験製剤または標準製剤10mLを水150mLとともに投与した。

## 5. 採血方法および血漿の処理

薬物動態用の採血は投与前、投与後0.25、0.5、

表3 試験デザイン

試験	例数	第I期	休薬期間	第II期
A (錠40mg)	14例	標準製剤	6日間	試験製剤
	14例	試験製剤		標準製剤
B (内用液0.4%)	8例	標準製剤	6日間	試験製剤
	8例	試験製剤		標準製剤

0.75、1、1.25、1.5、2、4、6、8、12および24時間の計13回とした。採血後、速やかに4℃、3000rpmで10分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し、濃度測定に用いるまで-20℃以下で凍結遮光保存した。

## 6. 血漿中アトモキセチン濃度の測定

血漿中アトモキセチン濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値は1.000ng/mLであり、定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を0.000ng/mLとして取り扱った。

## 7. 薬物動態解析

試験製剤および標準製剤それぞれについて、最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）および最高血漿中濃度到達時間（t<sub>max</sub>）は各被験者の実測値から算出した。投与前から最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>t</sub>）および平均滞留時間（MRT<sub>t</sub>）は台形法により算出した。消失速度定数（k<sub>el</sub>）および消失半減期（t<sub>1/2</sub>）は消失相から最小二乗法により算出し、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>∞</sub>）は外挿法により算出した。薬物動

表4 試験スケジュール (試験A, 試験Bとも共通)

	前日	1日目												2日目
入所期間	[ ]													
投与後時間 (hr)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24	
薬物動態用採血		↑	↑↑↑↑	↑		↑		↑		↑		↑	↑	
食事	●													
自覚症状, 他覚所見	◆													
薬剤投与			●											
診察, 体温	●	●		●									●	
血圧, 脈拍		●		●									●	
心電図		●		●									●	
臨床検査	●	●											●	

※入所時の臨床検査は第I期のみ

表5 生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ (AUC <sub>t</sub> , C <sub>max</sub> )	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にある場合。
参考パラメータ (AUC <sub>∞</sub> , t <sub>max</sub> , MRT <sub>t</sub> , kel)	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には、治療上問題とならない差であるか考察する。

表6 評価対象例および被験者背景一覧

試験	治験薬投与 被験者数 (例)	中止脱落 被験者数 (例)	評価対象 被験者数 (例)	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
A (錠 40 mg)	28	2	26	20 ~ 34	161.2 ~ 187.3	52.7 ~ 74.1	18.5 ~ 24.1
B (内用液 0.4%)	16	0	16	22 ~ 37	157.3 ~ 181.6	52.3 ~ 80.2	18.5 ~ 24.3

態パラメータの算出および統計解析には、株式会社CACクロアの「BESTS (Version 5.0.0.0-X01)」を用いた。

### 8. 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインの生物学的同等性評価パラメータである AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> について両製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータである AUC<sub>∞</sub>, MRT<sub>t</sub> および kel は対数変換値, t<sub>max</sub> は未変換値を用いて、分散分析により両製剤の平均値の検定 ( $\alpha = 0.05$ ) を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については表5の基準を用いて判定した。なお、参考パラメータは、試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には、治療上問題とならない差であるか考察することとした。

### 9. 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし、有害事象が発現した場合には、その程度を3段階 (1. 軽度, 2. 中等度, 3. 高度), 重篤性を2段階 (1. 重篤, 2. 非重篤) で判定することとした。

また、治験薬との因果関係は4段階 (1. 関連あり, 2. 関連があるかもしれない, 3. おそらく関連なし, 4. 関連なし) で判定し、1~3を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

## III. 試験結果

### 1. 同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与した被験者と同等性評価対象被験者は、表6の通りであった。

試験A (錠 40 mg) では、投与した全被験者のう

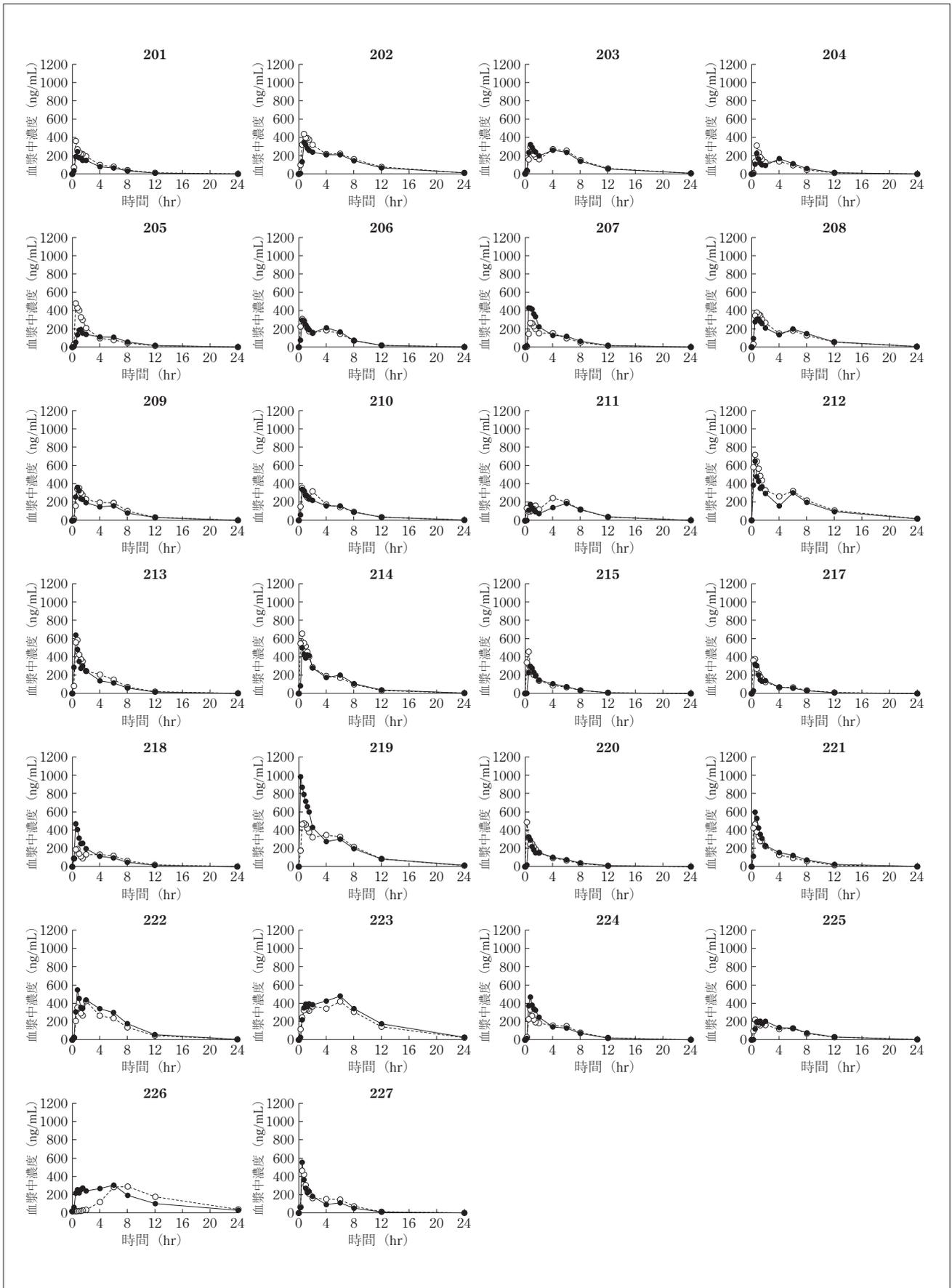


図1 錠40mgの試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アトモキセチン濃度推移  
 (---○---: 試験製剤, —●—: 標準製剤) 各被験者別 (201~215, 217~227) -

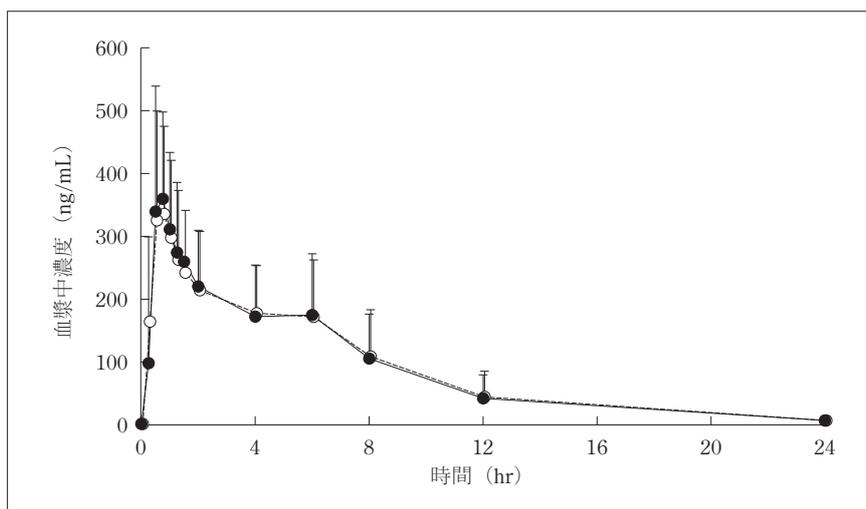


図2 錠40 mgの試験製剤および標準製剤の血漿中アトモキセチン平均濃度推移 (n = 26, 平均値 + 標準偏差, --○-- : 試験製剤, —●— : 標準製剤)

表7 錠40 mgの薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	2095 ± 978	2076 ± 1081
C <sub>max</sub> (ng/mL)	398.1226 ± 126.8160	407.2112 ± 180.9325
t <sub>max</sub> (hr)	1.288 ± 1.852	1.279 ± 1.754
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.305 ± 0.667	3.340 ± 0.759
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	2122 ± 1019	2103 ± 1126
MRT <sub>t</sub> (hr)	5.250 ± 1.346	5.239 ± 1.064
kel (/hr)	0.2191 ± 0.0503	0.2193 ± 0.0561

n = 26, 平均値 ± 標準偏差

ち、2例（被験者番号216, 228）が有害事象により第Ⅱ期投与前に中止となったため、試験を完了した26例を同等性の評価対象とした。安全性の評価対象は投与した全被験者を評価対象とした。

試験B（内用液0.4%）では、投与した全被験者に中止・脱落はなかったため、16例を同等性および安全性の評価対象とした。

## 2. 血漿中アトモキセチン濃度の解析結果

### A. 錠40 mg

被験者26例を解析対象とし、各被験者の血漿中アトモキセチン濃度推移を図1に、その平均濃度推移を図2に示す。また、薬物動態パラメータを表7に示す。

### B. 内用液0.4%

被験者16例を解析対象とし、各被験者の血漿中アトモキセチン濃度推移を図3に、その平均濃度推移を図4に示す。また、薬物動態パラメータを表8に示す。

## 3. 生物学的同等性の評価

各試験の試験製剤と標準製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数変換値について、平均値の差およびその90%信頼区間を表9に示す。また、両製剤のAUC<sub>∞</sub>、MRT<sub>t</sub>およびkelは対数変換値、t<sub>max</sub>は未変換値について、平均値の差および平均値の検定結果を表10に示す。

試験A（錠40 mg）において、生物学的同等性評価パラメータのAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>について、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC<sub>t</sub>がlog(0.9775)～log(1.0676)、C<sub>max</sub>がlog(0.8905)～log(1.1295)であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

なお、参考パラメータであるAUC<sub>∞</sub>、MRT<sub>t</sub>、kelおよびt<sub>max</sub>の検定の結果、両製剤の平均値間に有意差(α = 0.05)を認めなかった。

試験B（内用液0.4%）において、生物学的同等性評価パラメータのAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>について、

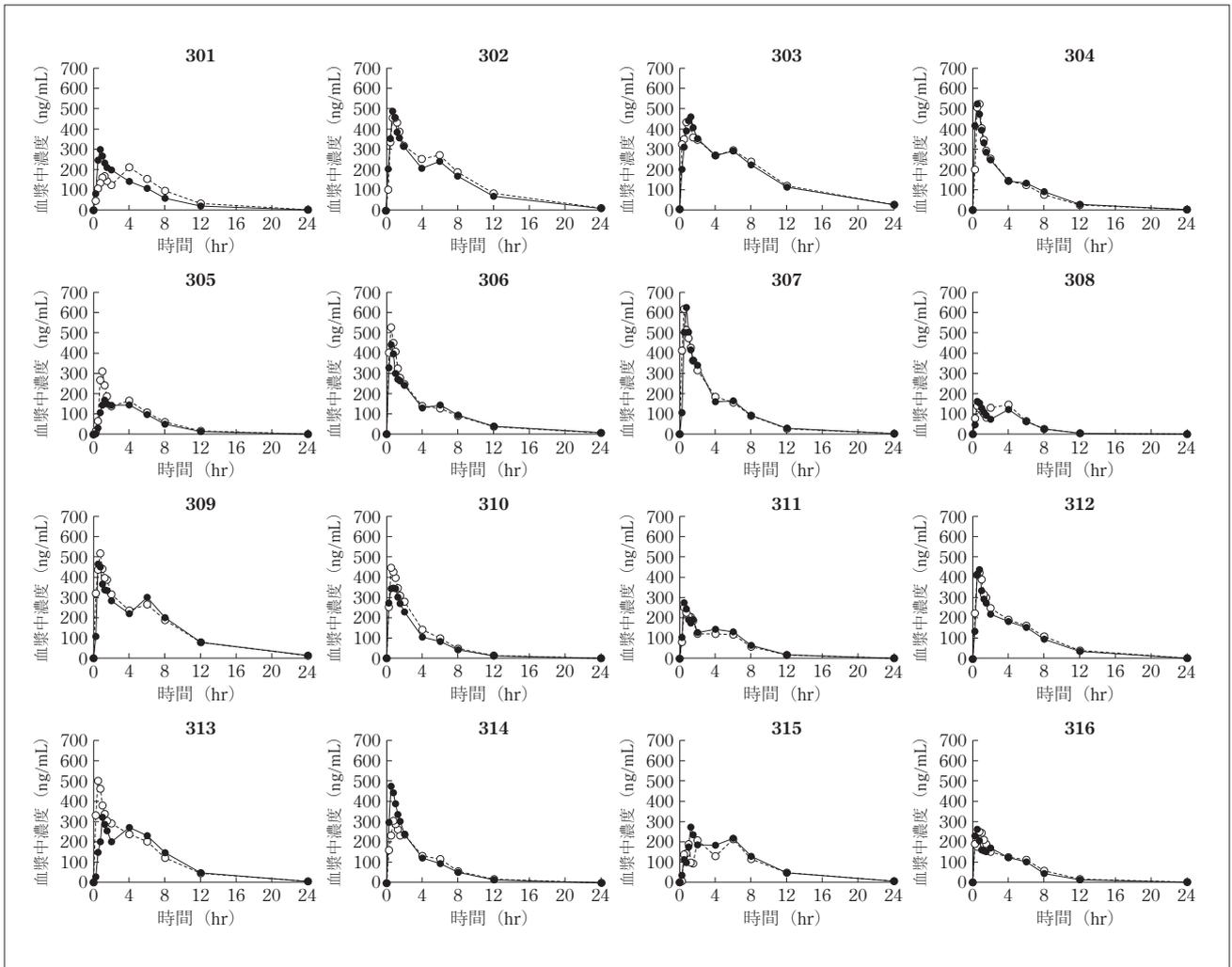


図3 内用液0.4%の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アトモキセチン濃度推移 (---○---: 試験製剤, —●—: 標準製剤) -各被験者別 (301~316) -

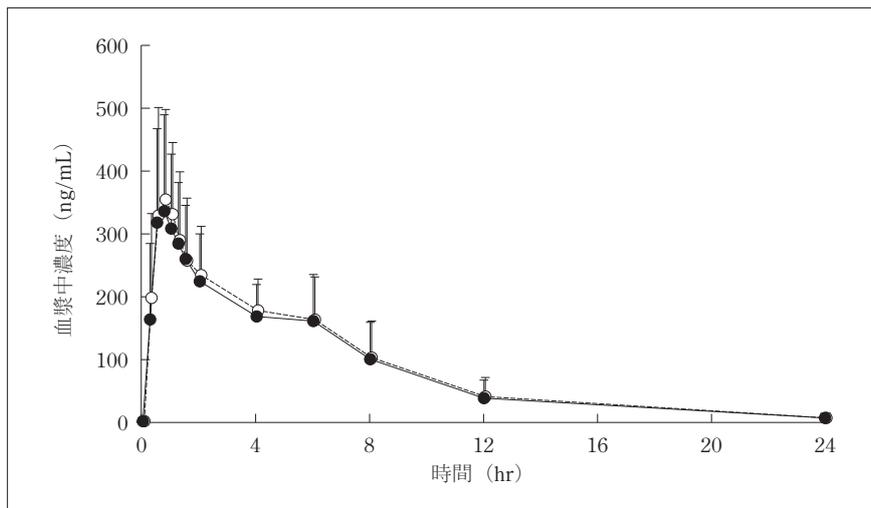


図4 内用液0.4%の試験製剤および標準製剤の血漿中アトモキセチン平均濃度推移 (n = 16, 平均値+標準偏差, ---○---: 試験製剤, —●—: 標準製剤)

表8 内用液 0.4%の薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	2086 ± 859	2000 ± 834
Cmax (ng/mL)	383.2397 ± 141.8050	376.4009 ± 132.1569
tmax (hr)	1.438 ± 1.665	0.750 ± 0.289
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.318 ± 0.798	3.334 ± 0.810
AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	2113 ± 898	2027 ± 873
MRT <sub>t</sub> (hr)	5.168 ± 0.966	5.126 ± 0.971
kel (/hr)	0.2247 ± 0.0757	0.2239 ± 0.0762

n = 16, 平均値 ± 標準偏差

表9 生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその90%信頼区間

試験	パラメータ	AUC <sub>t</sub>	Cmax
A (錠 40 mg)	平均値の差	log(1.0216)	log(1.0029)
	90%信頼区間	log(0.9775)~log(1.0676)	log(0.8905)~log(1.1295)
B (内用液 0.4%)	平均値の差	log(1.0492)	log(1.0089)
	90%信頼区間	log(1.0078)~log(1.0923)	log(0.8929)~log(1.1400)

表10 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果

試験	パラメータ	AUC <sub>∞</sub>	MRT <sub>t</sub>	kel	tmax
A (錠 40 mg)	平均値の差	log(1.0229)	log(0.9973)	log(1.0057)	0.0195
	平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
B (内用液 0.4%)	平均値の差	log(1.0492)	log(1.0089)	log(1.0043)	0.9167
	平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : 有意差なし (α = 0.05)

表11 錠 40 mg の有害事象の一覧

投与薬剤	被験者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
アトモキシセチン錠 40 mg 「トーワ」	214	嘔気	中等度	非重篤	関連あり
	216	感冒	軽度	非重篤	関連なし
	226	頭痛	中等度	非重篤	関連があるかもしれない
	228	嘔吐	軽度	非重篤	関連あり
ストラテラ®カプセル 40 mg	207	嘔気	中等度	非重篤	関連あり
	214	嘔気	中等度	非重篤	関連あり
	219	嘔気	軽度	非重篤	関連あり

対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC<sub>t</sub>がlog(1.0078)~log(1.0923)、Cmaxがlog(0.8929)~log(1.1400)であり、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

なお、参考パラメータであるAUC<sub>∞</sub>、MRT<sub>t</sub>、kelおよびtmaxの検定の結果、両製剤の平均値間に有意差(α = 0.05)を認めなかった。

以上より、いずれの試験も試験製剤と標準製剤は

生物学的に同等と判定された。

#### 4. 安全性の評価

##### A. 錠 40 mg

アトモキシセチン錠 40 mg「トーワ」では28例中4例(4件)に、ストラテラ®カプセル 40 mgでは28例中3例(3件)に有害事象が認められた。これらのうち、アトモキシセチン錠 40 mg「トーワ」投与の嘔気(1件)、嘔吐(1件)、頭痛(1件)およ

表 12 内用液 0.4%の有害事象の一覧

投与薬剤	被験者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
アトモキセチン内用液 0.4% 「トーワ」	306	嘔気	軽度	非重篤	関連あり
	315	血圧低下	中等度	非重篤	関連あり
	316	嘔気	軽度	非重篤	関連あり
ストラテラ <sup>®</sup> 内用液 0.4%	306	嘔気	軽度	非重篤	関連あり
	316	嘔気	軽度	非重篤	関連あり

表 13 服用感アンケートの調査項目

調査項目	VAS (0～100)	選択方式の回答
飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい	
お薬の味	悪い～良い	苦み：感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み：感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる
服用後の後味	悪い～良い	苦み：感じない, わずかに苦い, 苦い, 苦すぎる 甘み：感じない, わずかに甘い, 甘い, 甘すぎる
残存感	残る～残らない	特に残存感はない, 口の中に残った感じ, のどにつまった感じ, 水がほしい, 口やのどに刺激感が残る

びストラテラ<sup>®</sup>カプセル 40 mg 投与の嘔気 (3 件) は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。アトモキセチン錠 40 mg 「トーワ」投与の感冒 (1 件) については治験薬との因果関係が否定された。アトモキセチン錠 40 mg 「トーワ」投与の嘔気 (1 件), 頭痛 (1 件) およびストラテラ<sup>®</sup>カプセル 40 mg 投与の嘔気 (2 件) は臥位等の処置を要したが, その他は処置することなく, いずれも回復しており临床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を表 11 に示す。

#### B. 内用液 0.4%

アトモキセチン内用液 0.4% 「トーワ」では 16 例中 3 例 (3 件) に, ストラテラ<sup>®</sup>内用液 0.4% では 16 例中 2 例 (2 件) に有害事象が認められた。これらは, アトモキセチン内用液 0.4% 「トーワ」投与の嘔気 (2 件), 血圧低下 (1 件) およびストラテラ<sup>®</sup>内用液 0.4% 投与の嘔気 (2 件) で, すべて治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。アトモキセチン内用液 0.4% 「トーワ」投与の血圧低下 (1 件) は処置を要したが, その他は処置することなく, いずれも回復しており临床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を表 12 に示す。

## IV. 服用感アンケート

### 1. 対象および方法

試験 B (内用液 0.4%) において, 治験薬が投与された被験者を対象として, 治験薬の服用感に関するアンケート調査を実施した。アンケートの調査項目については表 13 の 4 項目とし, それぞれについて Visual Analogue Scale (VAS) を用いた方法と選択方式の回答の二通りとした。VAS では長さ 100 mm の直線を用い, 例えば「飲みやすさ」の場合, 線の左端を「飲みにくい (0)」, 右端を「飲みやすい (100)」として, 服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを, 直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離を VAS スコアとして測定し, その平均値および標準偏差を求めた。

### 2. アンケート結果

服用感アンケートの VAS スコアの集計結果を図 5 に, 選択方式の集計結果 (一部重複回答, 未回答あり) を図 6 に示す。VAS による調査では, 服用後の後味を除き, 試験製剤および標準製剤ともにそのスコアの平均値がおおむね 50 以上であった。また, 選択方式による調査では, 甘みについて, お薬の味では「甘い」が多かったが, 服用後の後味は

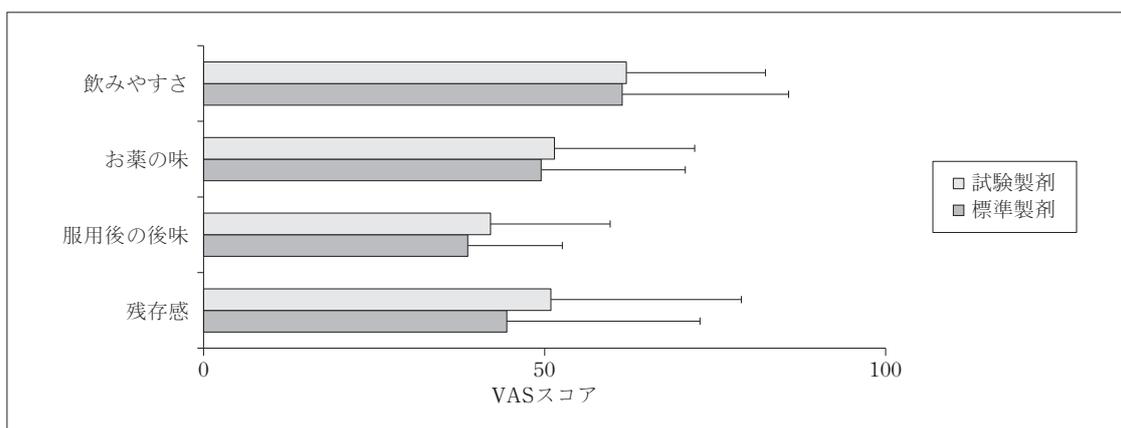


図5 服用感アンケート集計結果 (VAS, n = 16, 平均値+標準偏差)

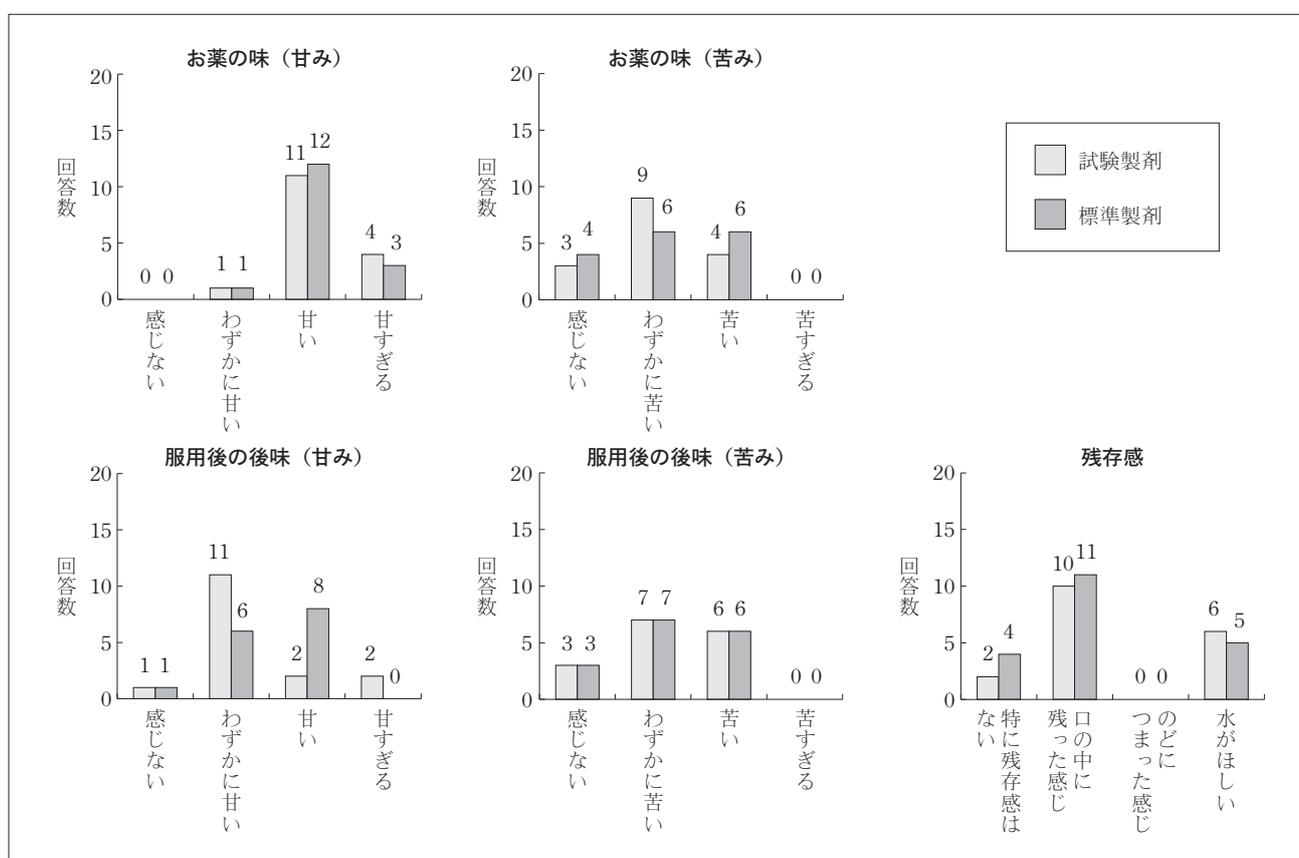


図6 服用感アンケート集計結果 (選択方式)

「わずかに甘い」、「甘い」に分かれた。苦みについては、お薬の味および服用後の後味とも「わずかに苦い」、「苦い」に分かれた。残存感では、試験製剤および標準製剤ともに「口の中に残った感じ」との回答が多かった。

V. 考察および結論

アトモキセチン錠 40 mg 「トーワ」とストラテ

ラ®カプセル 40 mg, アトモキセチン内用液 0.4% 「トーワ」とストラテラ®内用液 0.4%の生物学的同等性を評価するため、同等性試験ガイドラインに従い日本人の健康成人男性に2剤2期のクロスオーバー法で単回経口投与したところ、生物学的同等性評価パラメータは生物学的同等性の判定基準に適合した。安全性においては、錠 40 mg および内用液 0.4%において認められた有害事象はすべて臨床

問題ないと判断された。したがって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

#### 参 考 文 献

- 1) 中村智実, 今川英之, 多喜田保志: 成人期 ADHD 患者におけるアトモセチンの早期反応性とその後の臨床経過に関する研究. *Prog Med* **36**: 261-268, 2016.
  - 2) 太田豊作: アトモセチンの薬理作用. *脳* **21** **16**: 209-214, 2013.
  - 3) 日本イーライリリー株式会社: ストラテラ<sup>®</sup>カプセル 5 mg, 10 mg, 25 mg, 40 mg の医薬品添付文書 [2013年11月改訂 (第9版)].
  - 4) 日本イーライリリー株式会社: ストラテラ<sup>®</sup>内用液 0.4% の医薬品添付文書 [2014年7月改訂 (第3版)].
  - 5) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (平成9年12月22日 医薬審第487号 (平成13年5月31日 医薬審発第786号, 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号, 平成24年2月29日 薬食審査発0229 第10号にて一部改正).
  - 6) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 [平成9年3月27日 厚生省令第28号 (平成15年6月12日 厚生労働省令第106号, 平成16年12月21日 厚生労働省令第172号, 平成18年3月31日 厚生労働省令第72号, 平成20年2月29日 厚生労働省令第24号, 平成24年12月28日 厚生労働省令第161号にて一部改正)].
-