



*2020年3月改訂(第2版)
2019年2月作成

日本標準商品分類番号
871179

規制区分:
劇薬
処方箋医薬品
注意 - 医師等の処方箋により
使用すること

注意欠陥/多動性障害治療剤(選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)

アトモキセチン カプセル 5mg「アメル」
アトモキセチン カプセル 10mg「アメル」
アトモキセチン カプセル 25mg「アメル」
アトモキセチン カプセル 40mg「アメル」

ATOMOXETINE

〈アトモキセチン塩酸塩製剤〉

貯 法:

気密容器、室温保存

使用期限:

包装箱に表示。

使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

	承認番号	薬価収載	販売開始
カプセル5mg	23100AMX00267	2019年6月	2019年6月
カプセル10mg	23100AMX00268	2019年6月	2019年6月
カプセル25mg	23100AMX00269	2019年6月	2019年6月
カプセル40mg	23100AMX00270	2019年6月	2019年6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. MAO阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔相互作用〕の項参照)
3. 重篤な心血管障害のある患者〔血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。〔重要な基本的注意〕〔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。〕


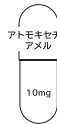


【組成・性状】

1. 組成

販売名	アトモキセチンカプセル 5mg「アメル」	アトモキセチンカプセル 10mg「アメル」
有効成分	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)を含有する。	1カプセル中、アトモキセチン塩酸塩11.43mg(アトモキセチンとして10mg)を含有する。
添加物	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム

販売名	アトモキセチンカプセル 25mg「アメル」	アトモキセチンカプセル 40mg「アメル」
有効成分	1カプセル中、アトモキセチン塩酸塩28.57mg(アトモキセチンとして25mg)を含有する。	1カプセル中、アトモキセチン塩酸塩45.71mg(アトモキセチンとして40mg)を含有する。
添加物	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、青色二号、ラウリル硫酸ナトリウム	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、青色二号、ラウリル硫酸ナトリウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
アトモキセチンカプセル5mg「アメル」	白色の粉末を含むキャップ及びボディがだいたい色の不透明硬カプセル剤	 3号カプセル 長径：約 15.7mm 短径：約 5.9mm 質量：約119.0mg	アトモキセチン アメル 5mg
アトモキセチンカプセル10mg「アメル」	白色の粉末を含むキャップ及びボディが白色の不透明硬カプセル剤	 3号カプセル 長径：約 15.7mm 短径：約 5.9mm 質量：約189.0mg	アトモキセチン アメル 10mg
アトモキセチンカプセル25mg「アメル」	白色の粉末を含むキャップが青色、ボディが白色の不透明硬カプセル剤	 3号カプセル 長径：約 15.7mm 短径：約 5.9mm 質量：約189.0mg	アトモキセチン アメル 25mg
アトモキセチンカプセル40mg「アメル」	白色の粉末を含むキャップ及びボディが青色の不透明硬カプセル剤	 3号カプセル 長径：約 15.7mm 短径：約 5.9mm 質量：約249.0mg	アトモキセチン アメル 40mg

【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。
- (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。
注)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〕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〕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〕の項参照]
 - (2)腎機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。]
 - (3)痙攣発作又はその既往歴のある患者[痙攣をおこすことがある。]
 - (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。]

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。
- (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。

(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) ラサギリンメシル酸塩(アジレクト) * サフィナミドメシル酸塩(エクファイナ)	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。

(2)併用注意(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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〕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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

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

(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。

	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

	頻度不明
その他	体重減少、胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常、結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙縮、散瞳

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。

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、攻撃的行動、敵意の発現率は本剤投与群21/1308(1.6%)、プラセボ投与群9/806(1.1%)であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD患者における9試験)の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率は本剤投与群6/1697(0.35%)、プラセボ投与群4/1560(0.26%)であった。
- (3)国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の5.9~11.6%に血圧上昇(収縮期20mmHg以上、拡張期15mmHg以上)又は心拍数増加(20bpm以上)が認められたとの報告がある。〔禁忌〕「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以上で精巣上部尾部重量の低下及び精巣上部中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度(AUC)を臨床最大用量投与時(1.8mg/kg)のAUCと比較すると1mg/kgでは最大で0.2倍(CYP2D6通常活性、EM)又は0.02倍(CYP2D6活性欠損、PM)、10mg/kgでは最大で1.9倍(EM)又は0.2倍(PM)であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験では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】

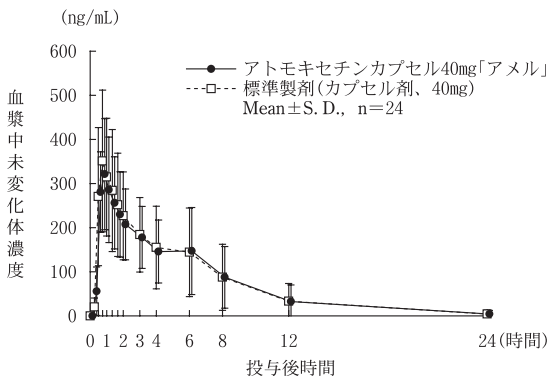
〈生物学的同等性試験〉

アトモキセチンカプセル40mg「アメル」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(アトモキセチンとして40mg)をCYP2D6の遺伝子多型がEMに分類される(なお、EM*にはIM*及びUM*を含む)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾(※EM: Extensive metabolizer, IM: Intermediate metabolizer, UM: Ultrarapid metabolizer)

また、アトモキセチンカプセル5mg「アメル」、アトモキセチンカプセル10mg「アメル」及びアトモキセチンカプセル25mg「アメル」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)」に基づき、アトモキセチンカプセル40mg「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。²⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アトモキセチン カプセル40mg「アメル」	1782.54± 1053.72	345.29± 115.83	1.06± 1.18	2.76± 1.05
標準製剤 (カプセル剤、40mg)	1840.11± 1114.11	387.87± 144.58	1.27± 1.54	2.85± 1.01

(Mean ± S. D., n=24)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

ノルアドレナリントランスポーターの選択的阻害作用により前頭前野のノルアドレナリンとドパミンを増加させるが、側坐核では両者ともに増加しないため依存性はないと考えられている。³⁾

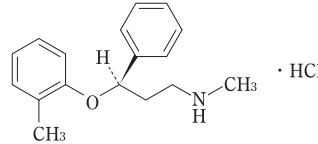
【有効成分に関する理化学的知見】

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

分子式: C₁₇H₂₁NO · HCl

分子量: 291.82

構造式:



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

性状: 白色の固体である。

メタノールに溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、アトモキセチンカプセル5mg「アメル」・カプセル10mg「アメル」・カプセル25mg「アメル」及びカプセル40mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

アトモキセチンカプセル5mg「アメル」:

PTP140カプセル(14カプセル×10)

アトモキセチンカプセル10mg「アメル」:

PTP140カプセル(14カプセル×10)

アトモキセチンカプセル25mg「アメル」:

PTP140カプセル(14カプセル×10)

アトモキセチンカプセル40mg「アメル」:

PTP140カプセル(14カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 3) NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 299(2017)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験

〈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。

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

製造販売元
共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島3-2-4