

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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4	薬物動態試験の概要文	1
2.6.4.1	まとめ	1
2.6.4.1.1	薬物動態試験の概略	1
2.6.4.1.2	吸収	1
2.6.4.1.3	分布	2
2.6.4.1.4	代謝	2
2.6.4.1.5	排泄	2
2.6.4.2	分析法	3
2.6.4.2.1	¹⁴ C 標識化合物 (ADME 02 : 4.2.2.1.12)	3
2.6.4.2.2	分析法 (ADME 55 : 4.2.2.1.1、ADME 56 : 4.2.2.1.6、ADME 57 : 4.2.2.1.2、ADME 58 : 4.2.2.1.8、ADME 59 : 4.2.2.1.4、ADME 60 : 4.2.2.1.7、ADME 61 : 4.2.2.1.9、ADME 62 : 4.2.2.1.5、ADME 69 : 4.2.2.1.3、ADME 70 : 4.2.2.1.10 及び ADME 71 : 4.2.2.1.11)	3
2.6.4.3	吸収	4
2.6.4.3.1	単回投与	4
2.6.4.3.1.1	成熟動物	4
2.6.4.3.1.1.1	成熟マウス (ADME 11 : 4.2.2.2.1)	4
2.6.4.3.1.1.2	成熟ラット (ADME 06 : 4.2.2.2.2、ADME 10 : 4.2.2.2.4 及び ADME 51 : 4.2.2.2.3、014R03 : 4.2.2.2.12)	4
2.6.4.3.1.1.3	成熟ウサギ (ADME 17 : 4.2.2.2.6)	5
2.6.4.3.1.1.4	成熟イヌ (ADME 32 : 4.2.2.2.7)	5
2.6.4.3.1.1.5	サル (ADME 66 : 4.2.2.2.8)	5
2.6.4.3.1.2	幼若動物	8
2.6.4.3.1.2.1	幼若ラット (ADME 14 : 4.2.2.2.9)	8
2.6.4.3.1.2.2	幼若イヌ (ADME 32 : 4.2.2.2.7 及び ADME 38 : 4.2.2.2.10)	9
2.6.4.3.2	反復投与	11
2.6.4.3.2.1	成熟動物	12
2.6.4.3.2.1.1	成熟マウス (Tox 34 : 4.2.3.4.1.5 及び Tox 55 : 4.2.3.4.1.6)	12
2.6.4.3.2.1.2	成熟ラット (Tox 32 : 4.2.3.2.3 及び Tox 46 : 4.2.3.2.4)	14
2.6.4.3.2.1.3	成熟イヌ (Tox 35 : 4.2.3.2.8)	17
2.6.4.3.2.2	幼若動物	19
2.6.4.3.2.2.1	幼若ラット (Tox 39 : 4.2.3.5.4.1 及び Tox 45 : 4.2.3.5.4.2)	19
2.6.4.3.2.2.2	幼若イヌ (Tox 44 : 4.2.3.5.4.6)	22
2.6.4.3.2.3	妊娠動物	24
2.6.4.3.2.3.1	妊娠ラット (ADME 72 : 4.2.2.2.11)	24
2.6.4.3.2.3.2	妊娠ウサギ (Tox 42 : 4.2.3.5.2.6)	25
2.6.4.4	分布	27
2.6.4.4.1	組織分布 (ADME 04 : 4.2.2.3.3)	27
2.6.4.4.2	血漿たん白結合 (ADME 05 : 4.2.2.3.1 及び ADME 48 : 4.2.2.3.2)	31
2.6.4.4.3	胎児・胎盤への移行 (ADME 46 : 4.2.2.3.4)	32
2.6.4.5	代謝	32
2.6.4.5.1	<i>In vitro</i> 代謝 (ADME 08 : 4.2.2.4.1、ADME 12 : 4.2.2.4.3、ADME 13 : 4.2.2.4.5、ADME 15 : 4.2.2.4.2 及び ADME 29 : 4.2.2.4.4)	33

ストラテラカプセル

2.6.4.5.2	<i>In vivo</i> 代謝 (ADME 09 : 4.2.2.4.7、ADME 25 : 4.2.2.4.6、ADME 26 : 4.2.2.4.9、ADME 53 : 4.2.2.4.8、ADME 54 : 4.2.2.4.10 及び ADME 67 : 4.2.2.4.13)	34
2.6.4.5.3	肝薬物代謝酵素に及ぼす影響 (Tox 32 : 4.2.3.2.3、Tox 34 : 4.2.3.4.1.5、Tox 35 : 4.2.3.2.8、Tox 45 : 4.2.3.5.4.2 及び ADME 37 : 4.2.2.4.14)	38
2.6.4.5.3.1	マウス (Tox 34 : 4.2.3.4.1.5)	38
2.6.4.5.3.2	ラット (Tox 32 : 4.2.3.2.3 及び Tox 45 : 4.2.3.5.4.2)	38
2.6.4.5.3.3	イヌ (Tox 35 : 4.2.3.2.8 及び ADME 37 : 4.2.2.4.14)	39
2.6.4.6	排泄	40
2.6.4.6.1	尿及び糞中排泄 (ADME 03 : 4.2.2.5.3、ADME 07 : 4.2.2.5.2、ADME 23 : 4.2.2.5.1、ADME 31 : 4.2.2.5.4 及び ADME 65 : 4.2.2.5.5)	40
2.6.4.6.2	胆汁排泄 (ADME 28 : 4.2.2.5.6)	41
2.6.4.6.3	乳汁排泄 (ADME 44 : 4.2.2.5.7)	41
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	42
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	42
2.6.4.9	考察及び結論	42

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略

アトモキセチン塩酸塩の体内動態は、1990年代初頭から中期にかけて評価されたが、その後より高感度な分析法が開発されたため再評価を実施した。本概要では、再評価で得られた成績のみを記載した。

非臨床試験に用いた動物種であるマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにアトモキセチン塩酸塩（¹⁴C 標識体あるいは非標識体）を投与した際の体内薬物動態を検討した。投与経路は、予定臨床投与経路である経口投与を主に用いた。血漿中アトモキセチン濃度に加え第 I 相反応主要代謝物である 4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の濃度を、液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法（LC/MS/MS）により同時に測定した。なお、4-ヒドロキシ体はアトモキセチンと同等の活性を持つが血漿中濃度はアトモキセチンと比較しはるかに低く、また N-デスメチル体の血漿中濃度はチトクローム P450 2D6（CYP2D6）Poor Metabolizer（以下 PM）での定常状態においてアトモキセチン濃度の約 54%に達するが、その活性はアトモキセチン塩酸塩の 20 分の 1 である。

2.6.4.1.2 吸収

アトモキセチン塩酸塩を動物に投与後のアトモキセチン及びその第 I 相反応主要代謝物（N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体）の血漿中濃度を測定した。マウス、ラット、イヌ及びサルにアトモキセチン塩酸塩を経口投与した際の吸収は良好であった。最も大きな種差がみられたのは絶対的バイオアベイラビリティで、イヌ（約 74%）及びサル（約 45%）では比較的高かったのに対し、げっ歯類では低かった（約 4%）。この種差は、げっ歯類ではアトモキセチンの肝臓での初回通過効果が高いためと考えられ、その結果、アトモキセチンの全身曝露量は低く代謝物の曝露量が高くなると推察される。イヌ及びサルでは、アトモキセチンは初回通過効果による代謝はそれ程受けないと考えられた。

反復投与毒性試験（ラット 3 ヶ月間混餌投与試験、マウスを用いた 1 ヶ月間及び 3 ヶ月間混餌投与試験及びイヌ 3 ヶ月間反復経口投与試験）を実施し、アトモキセチン及びその第 I 相反応主要代謝物の血漿中動態を評価した。評価した動物種のいずれにおいても、反復投与時のアトモキセチンの血漿中濃度は比較的速やかに定常状態に達したと推察され、反復投与による蓄積はほとんど見られなかった。蓄積がほとんど認められなかったのは、評価した動物種のいずれにおいてもアトモキセチンのクリアランスが速やかであったためと考えられる。マウス、ラット及びイヌのいずれにおいても、アトモキセチンに比べ、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の血漿中濃度は低かった。非臨床試験に用いたいずれの動物種においても、血漿中薬物濃度は最長で投与開始 3 ヶ月後までしか測定しなかったが、さらに長期投与した場合でも血漿中濃度はほぼ同じであると推察される。

幼若ラット及び幼若イヌを用いて、単回及び反復投与による薬物動態の検討を行った。幼若ラットにアトモキセチン塩酸塩を経口投与したときの血漿中濃度は成熟ラットに比

べてはるかに高値であったが、成熟するに従い成熟ラットに近い値となった。幼若イヌでは、アトモキセチン塩酸塩を経口投与したときの血漿中濃度は成熟イヌに比べてわずかに低かったが、ラットの場合と同様、成熟するに従い成熟イヌに近い値となった。

2.6.4.1.3 分布

ラットでは、アトモキセチンあるいはその代謝物は主要組織の多くに速やかに分布し、組織内濃度が高かったのは消化管内容物及び肝臓であった。ラットを用いた胎盤移行に関する検討では、アトモキセチンあるいはその代謝物が胎盤を通過し胎児にも分布することが示唆されたが、胎児組織の曝露量は母動物の組織と比較し少なかった。ヒト、イヌ、ウサギ、ラット及びマウスの血漿におけるアトモキセチンの *in vitro* 血漿たん白結合率は、それぞれ 99、97、96、88 及び 82%であった。N-デスメチル体の血漿たん白結合率はアトモキセチンとほぼ同等であったが、4-ヒドロキシ体の血漿たん白結合率はアトモキセチンに比して低かった。

2.6.4.1.4 代謝

In vitro 及び *in vivo* での代謝試験により、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトのいずれについても生体内変化の経路は類似していることが確認された。また、評価したほぼすべての動物種において、アトモキセチンの第 I 相反応主要代謝物は 4-ヒドロキシ体であり、主要最終代謝物は 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体であった。また、N-デスメチル体も血漿中に見られた第 I 相反応主要代謝物であった。主な第 I 相代謝経路は、芳香環の水酸化、ベンジル部位のアルキル基の水酸化及び N-デスメチル化であった。これらに続く水酸化代謝物の O-グルクロン酸抱合反応又は O-硫酸抱合反応が、アトモキセチンの酸化代謝物の抱合体形成における主要第 II 相代謝経路であった。マウス、ラット及びイヌにおいて、アトモキセチン塩酸塩の経口投与により肝チトクローム P450 が誘導されたが、この作用は概して試験した高用量で認められた。更に、この誘導に関連した反復投与時のアトモキセチンの血漿中薬物動態への影響はないと考えられた。

2.6.4.1.5 排泄

マウス、ラット、イヌ及びサルのいずれにおいても、¹⁴C-アトモキセチンに由来する放射性物質の主要排泄経路は尿中排泄であり、ヒトでも同様であった。胆管カニューレを挿入したラットでは糞中排泄が少なかったことから、胆管カニューレを挿入しない場合に見られる糞中排泄は胆汁排泄によるものと考えられた。未変化体のまま直接腎又は胆汁中に排泄されるアトモキセチンは極微量であり、全身クリアランスにおける主要経路ではないことが示唆された。ラットの乳汁排泄に関する検討から、乳児は母乳を介してアトモキセチンあるいはその代謝物に曝露される可能性があるが、母乳への排泄量は総投与量と比較すると極わずかであると考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ^{14}C 標識化合物 (ADME 02 : 4.2.2.1.12)

^{14}C -アトモキシセチン塩酸塩の標識位置を図 2.6.4-1 に示す。 ^{14}C -アトモキシセチン塩酸塩の代表的なロット (CF0-PRJ-110B) の比放射活性は 826.6 MBq/g、放射化学的純度は 99%であった。

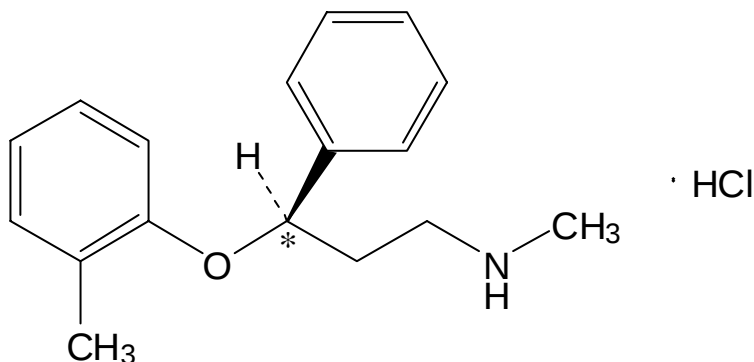


図 2.6.4-1. ^{14}C -アトモキシセチン塩酸塩の放射標識位置 (*)

2.6.4.2.2 分析法 (ADME 55 : 4.2.2.1.1、ADME 56 : 4.2.2.1.6、ADME 57 : 4.2.2.1.2、ADME 58 : 4.2.2.1.8、ADME 59 : 4.2.2.1.4、ADME 60 : 4.2.2.1.7、ADME 61 : 4.2.2.1.9、ADME 62 : 4.2.2.1.5、ADME 69 : 4.2.2.1.3、ADME 70 : 4.2.2.1.10 及び ADME 71 : 4.2.2.1.11)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血浆等の試料中のアトモキシセチン、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の濃度測定に用いた各生体試料分析法について要約する。

各動物種における血浆中アトモキシセチン及びその主要な第一相反応酸化代謝物である 4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の濃度の測定は、LC/MS/MS により実施した。初期の薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験では、イーライリリー・アンド・カンパニー (米国インディアナ州インディアナポリス) が確立及びバリデーションを実施した LC/MS/MS を用いて測定した。その後 [REDACTED] が確立及びバリデーションを実施した分析法を用いた。両社によって開発された分析法はほぼ同一の手法である。血浆中薬物の測定法及び試料中の安定性について表 2.6.5.2A 及び 2.6.5.2B に示す。

その他、総放射活性物質については液体シンチレーションカウント法を、試料中代謝物の同定は液体クロマトグラフ・マススペクトロメトリ法 (LC/MS)、高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) あるいは LC/MS/MS を、組織分布試験における組織中の放射能測定には全身オートラジオグラフ法を用いた。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び幼若動物（ラット、イヌ）にアトモキセチン塩酸塩を単回投与した際の血漿中薬物動態を調べた。

2.6.4.3.1.1 成熟動物

2.6.4.3.1.1.1 成熟マウス（ADME 11：4.2.2.2.1）

B6C3F₁ 系マウスに ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を用量 25 mg/kg で単回経口投与した結果、速やかかつ良好に吸収され、血漿中アトモキセチンは投与後 10 分で最高血漿中濃度（C_{max}）173 ng/mL に到達し、AUC_{0-∞}は 171 ng·hr/mL であった（図 2.6.4-2、表 2.6.4-1、表 2.6.5.3A）。アトモキセチン塩酸塩を経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 4%であり、血漿中消失半減期（t_{1/2}）は 37 分であった。アトモキセチン及び第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の AUC の合計は、全放射活性物質の AUC の 1%未満であった（表 2.6.4-2、表 2.6.5.3C～2.6.5.3F）。以上のデータから、アトモキセチンはマウスにおいて速やかかつ著しい初回通過効果を受け大部分が代謝されると考えられ、結果として経口バイオアベイラビリティが低くなり、また血漿中には 4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体以外の代謝物が多く存在することが示唆された。

2.6.4.3.1.1.2 成熟ラット（ADME 06：4.2.2.2.2、ADME 10：4.2.2.2.4 及び ADME 51：4.2.2.2.3、014R03：4.2.2.2.12）

Fischer 344 系ラットに ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を用量 50 mg/kg で単回経口投与した結果、速やかかつ良好に吸収され、血漿中アトモキセチンの C_{max} は投与後 2 時間で 165 ng/mL に到達し、AUC_{0-∞}は 906 ng·hr/mL であった（図 2.6.4-2、表 2.6.4-1、表 2.6.5.3A、ADME 06）。アトモキセチン塩酸塩を経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 4%で、t_{1/2} は 2.8 時間であった。血漿中アトモキセチン及び第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の AUC の合計は、全放射活性物質の AUC の約 2%であった（表 2.6.4-2、表 2.6.5.3C～2.6.5.3F）。以上のデータから、アトモキセチンはラットにおいても速やかかつ著しい初回通過効果を受け大部分が代謝されることが示唆され、結果として、マウスと同様に経口バイオアベイラビリティが低くなったと考えられた。なお、Fischer 344 系ラットにアトモキセチン塩酸塩を 3.5、25、50 及び 125 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中アトモキセチン及び第 I 相反応主要代謝物濃度も確認されている（ADME 10、表 2.6.5.3P）。

Fischer 344 系ラットに絶食又は非絶食下でアトモキセチン塩酸塩を 25、50 及び 125 mg/kg の用量で単回経口投与し、摂餌による血漿中薬物濃度への影響を調べた。絶食時におけるアトモキセチンの血漿中濃度は、非絶食時に比べ C_{max} で約 2～4 倍、AUC で約 2 倍であり、ラットでは摂餌により血漿中濃度が大幅に低下することが示された（ADME 51、表 2.6.5.3M）。

Sprague Dawley 系ラットにアトモキセチン塩酸塩を 3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与時の血漿、脳及び脳脊髄液中のアトモキセチン、N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ

体の薬物動態を評価した (014R03、表 2.6.5.3O)。最も高い曝露量 (AUC 及び $C_{\max}$) を示したのはアトモセチン及び代謝物ともに脳であり、次いで血漿中、脳脊髄液中の順で高く、アトモセチンの曝露量 (AUC) で比較すると脳は血漿中の約 5 倍、血漿中は脳脊髄液の約 5 倍であった。アトモセチンの消失半減期は脳内、血漿中及び脳脊髄液中共に同様の値であった。

2.6.4.3.1.1.3 成熟ウサギ (ADME 17 : 4.2.2.2.6)

非妊娠ニュージーランドホワイト雌ウサギにアトモセチン塩酸塩を用量 5、50、100 及び 150 mg/kg で単回経口投与した結果、 $C_{\max}$ 及び AUC はいずれも用量増加に伴い増大した。血漿中アトモセチンは平均 0.7~2 時間の間に $C_{\max}$ に達し、平均 $t_{1/2}$ は 1.8~3.8 時間であった。4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の濃度も、用量増加に伴い増大した (図 2.6.4-2、表 2.6.5.3N、ADME 17)。

2.6.4.3.1.1.4 成熟イヌ (ADME 32 : 4.2.2.2.7)

ビーグル犬に ^{14}C -アトモセチン塩酸塩を用量 2 mg/kg で単回経口投与した結果、速やかにかつ良好に吸収され、血漿中アトモセチンの $C_{\max}$ は投与後 2 時間以内に 729 ng/mL に達し、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 4300 ng·hr/mL であった (図 2.6.4-2、表 2.6.4-1、表 2.6.5.3A)。アトモセチン塩酸塩を経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 74%であり、 $t_{1/2}$ は 3.7 時間であった。血漿中アトモセチン及び第 I 相反応主要代謝物 (4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体) の AUC の合計は、全放射活性物質の AUC の 61%であった (表 2.6.4-2、表 2.6.5.3C~2.6.5.3F)。以上のデータから、ラット及びマウスに比べ、イヌではアトモセチンは著しい初回通過効果による代謝を受けず、循環血中の代謝物比率が低いことが示唆される。

2.6.4.3.1.1.5 サル (ADME 66 : 4.2.2.2.8)

アカゲザルに ^{14}C -アトモセチン塩酸塩を用量 2 mg/kg で単回経口投与した結果、速やかにかつ良好に吸収され、 $C_{\max}$ は 2 時間以内に 399 ng/mL に達し、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 1152 ng·hr/mL であった。 (図 2.6.4-2、表 2.6.4-1、表 2.6.5.3A、ADME 66)。アトモセチン塩酸塩を経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは約 45%で、 $t_{1/2}$ は 1.3 時間であった。アトモセチン及び第 I 相反応主要代謝物 (4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体) の血漿中 AUC は全放射活性物質の AUC の 19%であった (表 2.6.4-2、表 2.6.5.3C~2.6.5.3F)。以上のデータから、ラット及びマウスに比べ、サルではアトモセチンは著しい初回通過効果による代謝を受けないが、それでも循環血中の代謝物比率は高いことが示唆される。

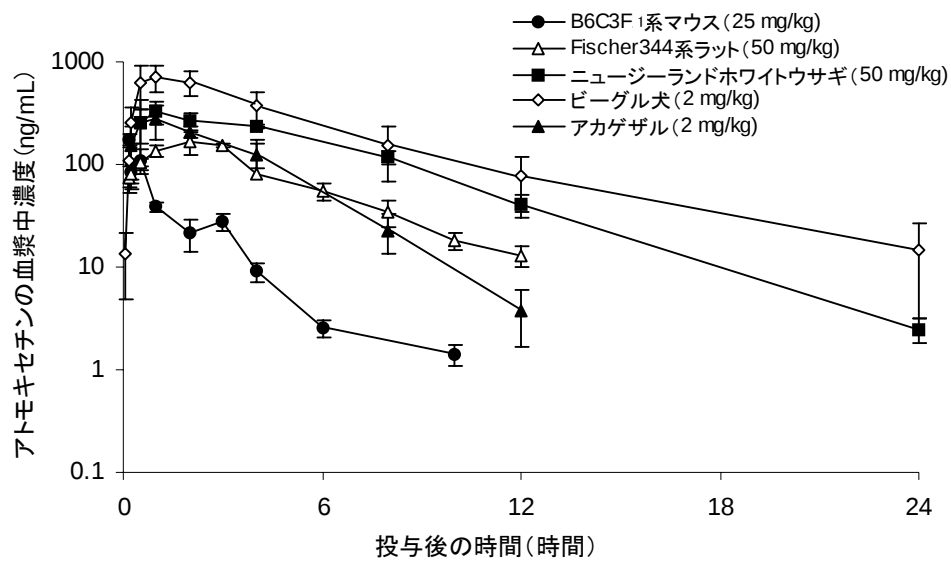


図 2.6.4-2. マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにアトモキセチン塩酸塩を単回経口投与時の血漿中濃度推移

表 2.6.4-1. ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩（動物）あるいはアトモキセチン塩酸塩（ヒト）
を経口及び静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	マウス	ラット	ウサギ ^d	イヌ	サル	ヒト CYP2D6 EM	ヒト CYP2D6 PM
N	3	3	3	4	6	20	7~8
性別	雄	雄	雌	雌	雌雄	男女	男女
経口投与							
用量 (mg/kg) ^a	25	50	50	2	2	0.54	0.50
アトモキセチン							
$C_{\max}$ (ng/mL)	173	165	381±101	729±203	399±84	326	564
$T_{\max}$ (hr)	0.167	2.0	1.2±0.4	1.3±0.3	2.0±0.7	1.0	6.0
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	171	906	2237±78	4,300±1760	1,152±76	1,800	14,470
$t_{1/2}$ (hr)	0.62	2.8	2.9±0.2	3.7±0.5	1.3±0.1	3.7	20
バイオアベイラビリティ (%)	4	4	NA	74±4.2	45±4.5	63	94
放射活性物質							
AUC_{0-t} (ng·eq·hr/mL)	30418	44662	NA	12900±1100	17397±1841	NA	NA
バイオアベイラビリティ (%)	78	59	NA	89	78	NA	NA
静脈内投与							
用量 (mg/kg) ^a	5	5	NA	2	2	0.27	0.25
アトモキセチン							
C_0 (ng/mL) ^b	937	2,890	NA	2,176±256	2,337±118	663	555
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	764	2,291	NA	5,671±2082	2,595±134	1,370	7,570
$t_{1/2}$ (hr)	1.2	1.4	NA	3.4±0.2	2.1±0.4	3.6	21
CL (mL/min/kg)	109	36	NA	7.4±2.1	13±0.7	3.7	0.57
Vd (L/kg)	8.9	4.3	NA	1.4±0.2	1.1±0.1	1.1	1.0
放射活性物質							
AUC_{0-t} (ng·eq·hr/mL)	7783	7599	NA	14500±1600	22317±2517	NA	NA
報告書番号	ADME 11	ADME 06	ADME 17	ADME 32	ADME 66	LYAM	LYAK

値は平均値（ウサギ、イヌ及びサルについては平均値±標準誤差）で示す

略号：CYP2D6 EM = CYP2D6 extensive metabolizer；CYP2D6 PM = CYP2D6 poor metabolizer；N = 各測定時点の動物数（ラット及びマウス）、総動物数（ウサギ、イヌ及びサル）あるいは総被験者数（ヒト）； $C_{\max}$ 及び C_0 = 最高血漿中濃度； $T_{\max}$ = 最高血漿中濃度到達時間； $\text{AUC}_{0-\infty}$ = 血漿中濃度下面積（投与 0 から無限大時間）； $t_{1/2}$ = 見かけの消失半減期（二相性を示したのものについては β 相）；CL = 全身クリアランス；Vd = 分布容積；NA = 該当データなし

a 臨床薬理試験における用量 (mg/kg) は、平均体重 81.3 kg (LYAK 試験) 及び 74.6 kg (LYAM 試験) とアトモキセチン塩酸塩の投与量 20 mg（静脈内投与）及び 40 mg（経口投与）に基づいている。

b 静脈内投与後の場合、20 分点滴静注から求めたヒトデータを除き、報告された C_0 の値は時点 0 に外挿して求めたものである。

c サルでは ng·eq·hr/g (AUC)

d ウサギの試験は 5、50、100、150 mg/kg の投与量を用いて実施した。そのうちの 50 mg/kg のデータを示す。

表 2.6.4-2. ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩を単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ
(放射活性物質、アトモキセチン、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体)

薬物動態パラメータ	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト CYP2D6 EM	ヒト CYP2D6PM
用量 (mg/kg)	25	50	2	2	0.3 ^a	0.3 ^a
N	3	3	4	6	4	3
性別	雄	雄	雌	雌雄	男性	男性
$C_{\max}$ (ng-eq/mL ^b 又は ng/mL)						
放射活性物質	16,508	2,059	1,400±100	1,896±235	515	428
アトモキセチン	173	165	729±203	399±84	160	915
4-ヒドロキシ体	NC	5.1	35.2±4.4	3.3±1.6	2.0	NC
N-デスメチル体	9.6	7.0	243±135	306±49	7.0	259
$T_{\max}$ (hr)						
放射活性物質	0.25	0.5	1.3±0.3	2.4±0.7	2.0	2.0
アトモキセチン	0.167	2.0	1.3±0.3	2.0±0.7	2.0	2.0
4-ヒドロキシ体	NC	0.5	1.7±0.3	2.5±0.7	2.5	NC
N-デスメチル体	0.167	2.0	2.7±0.7	3.0±1.2	3.5	6.0
AUC_{0-t} (ng-eq·hr/mL ^b 又は ng·hr/mL)						
放射活性物質	30,418	44,662	12,900±1100	17,397±1841	4,540	18,400
アトモキセチン	169	906	4,206±1681	1,152±76	1,080	8,440
4-ヒドロキシ体	NC	114	281±22.2	13.8±6.8	NC	NC
N-デスメチル体	14.0	25.4	3,379±566	2,197±864	61.8	2,820
$t_{1/2}$ (hr)						
放射活性物質	1.4	NC	8.3±1.2	45.9±2.5	18	62
アトモキセチン	0.62	2.8	3.7±0.5	1.3±0.1	5.3	20
4-ヒドロキシ体	NC	3.1	7.7±0.4	NC	NC	NC
N-デスメチル体	0.47	1.9	8.7±2.3	3.9±0.2	9.0	33

値は平均値 (イヌ及びサルについては平均値±標準誤差) で示す

略号: CYP2D6 EM = CYP2D6 extensive metabolizer; CYP2D6 PM = CYP2D6 poor metabolizer; N = 各測定時点の動物数 (ラット及びマウス)、総動物数 (イヌ及びサル) あるいは総被験者数 (ヒト); $C_{\max}$ = 最高血漿中濃度; $T_{\max}$ = $C_{\max}$ 到達時間; AUC_{0-t} = 血漿中濃度下面積 (投与 0 時間から定量限界以上の値を示した最後の測定時点までの間で算出); $t_{1/2}$ = 見かけの血漿中消失半減期 (二相性を示したのものについては β 相);

NC = 算出せず

a 投与量は平均体重 (72.8 kg) 及び投与量 (19.66 mg) から算出。アトモキセチン塩酸塩 20 mg 1 日 2 回を 5 日間投与した後、 ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 19.66 mg を単回投与した (HFBH 試験)。

b サルでは ng-eq/g ($C_{\max}$) 又は ng-eq·hr/g (AUC)

2.6.4.3.1.2 幼若動物

生後 11、28 及び 69 日のラットにおける単回経口投与時、並びに幼若及び成熟イヌにおける単回静脈内及び経口投与時の薬物動態パラメータを調べた (表 2.6.5.3G～2.6.5.3L)。

2.6.4.3.1.2.1 幼若ラット (ADME 14 : 4.2.2.2.9)

アトモキセチン塩酸塩 50 mg/kg を 11、28 及び 69 日齢の Fischer 344 系ラットに単回投与後の血漿中薬物動態を調べた。幼若ラット (11 日齢) の血漿中薬物濃度は成熟ラットよりもかなり高く、69 日齢ラットに比してアトモキセチンの $AUC_{0-\infty}$ はほぼ 6 倍、 $C_{\max}$ は 11 倍であった (図 2.6.4-3、ADME 14、表 2.6.4-3、表 2.6.5.3.G～2.6.5.3.I)。11 日齢ラットにおけるアトモキセチンのクリアランス (Cl/F) は 69 日齢ラットよりもはるかに低かったが、アトモキセチンの $t_{1/2}$ は日齢にかかわらずほぼ同等であった。28 日齢ラット

では、薬物動態パラメータの値は 69 日齢ラットとほとんど差がなかった。いずれの日齢群についても、第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）のアトモキセチンに対する血漿中濃度比率は同等であった。以上、アトモキセチン及びその第 I 相反応主要代謝物の体内動態は幼若ラット（11 日齢）と成熟ラット（69 日齢）で異なっていた。この相違には、幼若ラットではアトモキセチンの肝臓あるいは小腸における初回通過効果が小さいこと、吸収率が高いこと、あるいは全身循環系に薬剤が入った後の代謝が低いこと等の様々な要因が関与している可能性が考えられるが、主たる要因は初回通過効果の低下である可能性を推察している。この差を生じさせる要因は 28 日齢までには消失すると考えられた。

2.6.4.3.1.2.2 幼若イヌ（ADME 32：4.2.2.2.7 及び ADME 38：4.2.2.2.10）

幼若ビーグル犬（8 週齢及び 12 週齢）及び成熟ビーグル犬（2.5～4 歳）に 2 mg/kg の ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩又はアトモキセチン塩酸塩を単回経口投与した（図 2.6.4-3、表 2.6.4-3、表 2.6.5.3.G～2.6.5.3.J、ADME 32 及び 38）。幼若イヌにおけるアトモキセチン及びその第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の AUC 及び C_{max} は、成熟イヌに比べて低く、8 週齢、12 週齢及び成熟イヌにおけるアトモキセチンの AUC はそれぞれ 988、2001 及び 4300 ng·hr/mL、C_{max} はそれぞれ 319、599 及び 729 ng/mL であった。アトモキセチンの C_{max} 到達時間は平均 0.8～1.3 時間であり、年齢による差は見られなかった。アトモキセチンの t_{1/2} は平均 1.7～3.7 時間であった。経口バイオアベイラビリティには年齢による差があり、8 週齢、12 週齢及び成熟イヌでそれぞれ 46、76 及び 74% であった。このような幼若イヌと成熟イヌとの薬物動態の差は、幼若イヌではアトモキセチンの初回通過効果あるいは全身クリアランスが成熟イヌに比して速やかであるためと考えられる。

幼若ビーグル犬（8 週齢及び 12 週齢）及び成熟ビーグル犬に 2 mg/kg の ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩又はアトモキセチン塩酸塩を静脈内ボラス投与した（表 2.6.4-3、表 2.6.5.3.K～2.6.5.3.L、ADME 32 及び 38）。分布容積には年齢による差はなくほぼ同等であった。しかしながら、幼若イヌではアトモキセチンの全身循環からのクリアランスが成熟イヌに比べてほぼ 2 倍早かった。幼若イヌではアトモキセチンの t_{1/2} も短く、クリアランスが速いことを反映していた。4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の薬物動態諸パラメータも、アトモキセチンと同様に年齢により異なったプロファイルを示した。

以上、イヌでも年齢による差がみられた。すなわち幼若イヌでは、成熟イヌに比べて半減期が短くクリアランスが速かったが、これは幼若イヌにおけるアトモキセチンの生体内変換が早いためと考えられる。なお、幼若イヌでみられたアトモキセチンの代謝プロファイル及び排泄は全般的に成熟イヌとほぼ同等であった（表 2.6.4-25、2.6.5.9B、2.6.5.13B、ADME 26 及び 31）。また、幼若イヌを 8 週齢と 12 週齢で比較した場合、静脈内投与時のアトモキセチンの血漿中薬物動態パラメータは両週齢間でほぼ同等であったが、経口投与時にはアトモキセチンの絶対的バイオアベイラビリティが両週齢の間で明らかに異なっており、8 及び 12 週齢でそれぞれ 46 及び 76% であった。

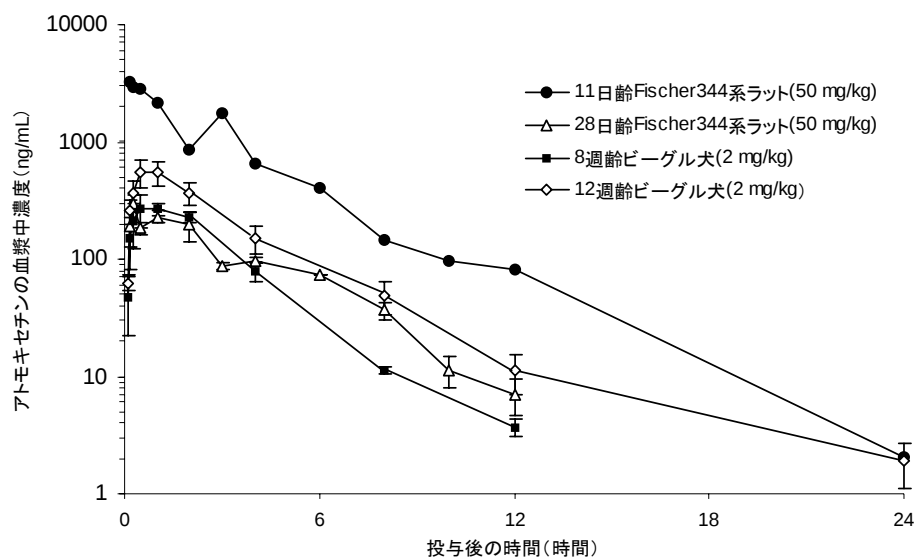


図 2.6.4-3. 幼若ラット及びイヌにアトモキセチンを単回経口投与時の血漿中濃度推移

表 2.6.4-3. 幼若ラット及び幼若イヌにアトモキセチンを単回静脈内及び経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ (ADME14、ADME38)

動物種	ラット			イヌ		
	ラットの生後日数			イヌの週齢又は年齢		
	11 日 齢	28 日 齢	69 日 齢	8 週 齢	12 週 齢	2.5~4 年
経口投与						
性別 (雄/雌) /動物数	雄 : 6*	雄 : 3	雄 : 3	雌 : 3	雌雄 : 4	雌 : 3
用量 (mg/kg)	50	50	50	2	2	2
アトモキセチン						
C_{max} (ng/mL)	3,239	301	286	319±42	599±134	729±203
T_{max} (hr)	0.2	0.3	0.5	1.2±0.4	0.8±0.14	1.3±0.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	8,765	1,020	1,513	988±19	2,001±458	4,300±1760
$T_{1/2}$ (hr)	2.4	1.9	2.7	1.7±0.1	2.9±0.2	3.7±0.5
CL/F (mL/min/kg)	95	817	551	33.8±0.7	15.2±3.3	10.4±3.3
Vd/F (L/kg)	19	180	226	5.0±0.4	2.7±0.4	2.9±0.7
4-ヒドロキシ体						
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	1,618	87	173	174±5.3	198±74	315±19.5
C_{max} (ng/mL)	334	14	19	23±5.6	18±3.1	35±4.4
N-デスメチル体						
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	166	29	37	1,034±33	1,588±187	4,682±1535
C_{max} (ng/mL)	37	11	13	120±12	130±12	243±14
静脈内投与						
性別 (雄/雌) /動物数				雌 : 3	雌雄 : 4	雌 : 3
用量 (mg/kg)				2	2	2
アトモキセチン						
C_{max} (ng/mL)				2,411±538	1,813±325	2,176±256
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)				2,294±359	2,531±453	5,671±2082
$T_{1/2}$ (hr)				2.1±0.4	2.7±0.2	3.4±0.2
CL/F (mL/min/kg)				15.3±2.4	15.2±3.8	7.4±2.1
Vd/F (L/kg)				1.4±0.2	2.3±0.3	1.4±0.2
4-ヒドロキシ体						
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)				187±29	172±37	295±53
C_{max} (ng/mL)				35±5.9	20±2.9	31±6.9
N-デスメチル体						
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)				1125±159	1846±234	4054±981
C_{max} (ng/mL)				154±7.7	123±7.6	219±5.7

値は平均値 (イヌについては平均値±標準誤差) で示す

略語 : C_{max} = 最高血漿中濃度 (静脈内投与の場合は時点 0 に外挿して求めた) ; T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間 ; $AUC_{0-\infty}$ = 血漿中濃度下面積 (投与 0 時間から無限大時間) ; CL = 全身クリアランス ; F = バイオアベイラビリティ ; Vd = 分布容積 ; $T_{1/2}$ = 半減期 (二相性を示したのものについては β 相) 、NC = 算出せず

* 3 匹/群/時点から得られた血漿をプールして分析した (n=2/時点)。

2.6.4.3.2 反復投与

開発初期の反復投与毒性試験では、トキシコキネティクス試験を未実施、あるいは実施したが有意義なデータが得られなかったか、血中の主要非抱合型代謝物測定を行っていなかったため、新たに実施した反復投与試験 (雌雄の Fischer 344 系ラット及び B6C3F₁ 系マウスを用いた混餌投与試験、及び雌雄ビーグル犬を用いたカプセル剤の反復経口投与試験) において、高感度の分析法を用いて血漿中のアトモキセチン及び第 I 相反応主要代謝物 (4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体) を測定した (Tox 32、34、35、46 及び 55)。また、Fischer 344 系幼若ラット及び幼若ビーグル犬を用いた反復投与毒性試験においても同様のトキシコキネティクス評価を行った (Tox 39、44 及び 45)。さら

にウサギ胚・胎児発生毒性試験におけるトキシコキネティクス (Tox 42) 及び妊娠ラットにおけるトキシコキネティクス (ADME 72) の評価を行った。

2.6.4.3.2.1 成熟動物

2.6.4.3.2.1.1 成熟マウス (Tox 34 : 4.2.3.4.1.5 及び Tox 55 : 4.2.3.4.1.6)

B6C3F₁系雌雄マウスに1ヵ月又は3ヵ月間アトモセチン塩酸塩を混餌投与し、アトモセチン及びその第I相反応主要代謝物(4-ヒドロキシ体及びN-デスメチル体)の血漿中濃度を測定した。

1ヵ月間トキシコキネティクス試験(Tox 55)では0.03、0.1、0.3及び0.4%(時間加重平均用量: 34、120~124、436~479及び600 mg/kg/日)のアトモセチン塩酸塩を含む飼料をマウスに自由摂取させ、Day 5及びDay 35に、24時間にわたり4時間ごとに採血を行い、血漿中濃度を測定した。アトモセチンの血漿中濃度にはわずかな日内変動が認められたものの、曝露量はほぼ一定していた。しかし、アトモセチンの曝露量については用量に対する線形性が認められず、0.3及び0.4%投与群の曝露量は予測値よりも高かった(図2.6.4-4、表2.6.4-4、表2.6.5.4A~2.6.5.4C)。また、雄におけるアトモセチンの血漿中濃度は雌よりも高く、その性差は0.4%投与群で最も顕著であった。4-ヒドロキシ体及びN-デスメチル体の血漿中濃度は、0.03及び0.1%投与群では定量限界未満もしくは低値であり、また0.3及び0.4%投与群ではほとんどの測定時点で測定可能であったもののアトモセチンと比較すると著しく低かった。アトモセチン及びその第I相反応主要代謝物の血漿中濃度に、反復投与による顕著な変化はなかった。この所見から、アトモセチンの蓄積性はごくわずかしかなことが示唆される。

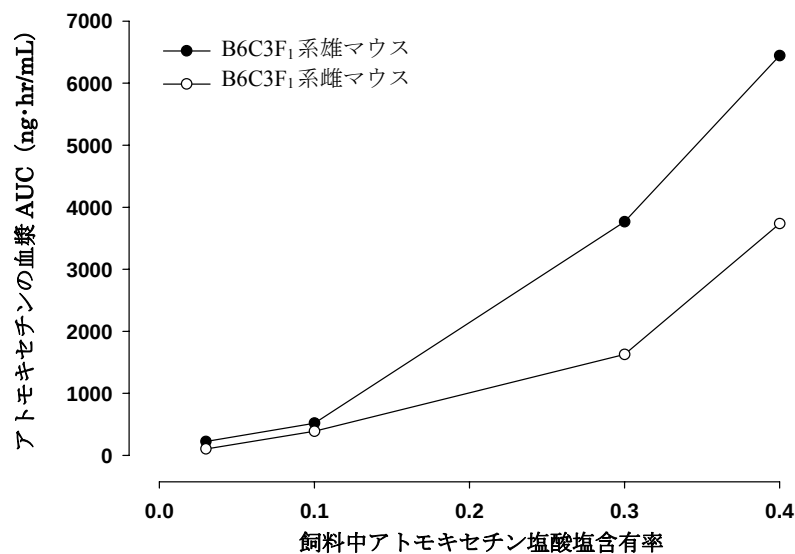


図 2.6.4-4. B6C3F₁系マウスにアトモセチン塩酸塩 (0.03、0.1、0.3 及び 0.4%) を35日間混餌投与したときの血漿中AUCと飼料中アトモセチン含有率との相関性 (Tox 55)

表 2.6.4-4. B6C3F₁ 系マウスにアトモキシチン塩酸塩 (0.03、0.1、0.3 及び 0.4%) を
35 日間混餌投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (Tox55)

投与量 (飼料中%)	0.03		0.1		0.3		0.4	
性別：動物数/性/時点	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
Day 5								
アトモキシチン								
C _{max} (ng/mL)	9.4	15.4	33.8	58.3	364.1	271.6	791.0	239.6
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	101.5	178.6	444.0	677.7	4763	3141	10958	2420
4-ヒドロキシ体								
C _{max} (ng/mL)	BQL	1.1	17.1	4.1	16.3	14.8	36.7	16.2
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	BQL	7.2	114.3	56.7	288.1	221.0	497.1	203.8
N-デスメチル体								
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	5.2	4.3	70.7	55.2	130.4	55.2
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	BQL	BQL	46.1	33.9	840.6	583.5	2074	496.5
Day 35								
アトモキシチン								
C _{max} (ng/mL)	42.3	10.7	51.3	58.9	277.5	108.3	436.4	320.5
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	223.5	103.1	518.9	389.5	3765	1626	6444	3735
4-ヒドロキシ体								
C _{max} (ng/mL)	0.8	0.8	5.3	3.7	18.0	11.6	31.3	19.2
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	6.0	3.2	85.4	27.0	302.4	200.9	441.6	289.4
N-デスメチル体								
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	3.3	3.1	51.8	20.6	83.4	50.7
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	BQL	BQL	41.2	23.0	621.2	280.8	1186	703.1

略語：BQL=定量下限未満；C_{max}=最高血漿中濃度；AUC_{0-t}=血漿中濃度下面積（投与 0 時間から定量限界以上の値を示した最後の測定時点までの間で算出）

3 カ月間トキシコキネティクス試験 (Tox 34) を飼料中濃度 0.025、0.1 及び 0.4% (時間加重平均用量：37.5、150 及び 600 mg/kg/日、同用量で実施した別試験 (Tox 16) のデータ) で実施した。0.4%群の雄では 44 匹中 17 匹が死亡し、Day19 及び 20 に試験を終了したため、Day90 のトキシコキネティクス関連データは得られなかった。0.4%群の雄を除くその他のすべての投与群でアトモキシチンの血漿中濃度は測定可能で、90 日間の試験期間中ほぼ一定しており、高用量群の Day5 では雄は雌と比べて 2~3 倍高値であった (表 2.6.4-5、表 2.6.5.4.D)。代謝物の血漿中濃度は 0.025 及び 0.1%投与群では低値又は定量限界以下であったが、0.4%投与群ではほとんどの測定時点で測定可能であり、0.4%投与群の N-デスメチル体の濃度は 4-ヒドロキシ体の濃度よりかなり高値であった。軽度~高度の肝チトクローム P450 酵素の誘導が認められたものの、試験期間中を通じて血漿中薬物濃度がほぼ一定していたことから、アトモキシチンはマウスにおいて自己のクリアランスを促進しないことが示唆された。本試験において、アトモキシチンの曝露量に用量に対する線形性は認められなかった。

表 2.6.4-5. B6C3F₁系マウスにアトモセチン塩酸塩（0.025、0.1 及び 0.4%）を 90 日間混餌投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（Tox34）

投与量（飼料中%）	0.025		0.1		0.4	
性別：動物数/性/時点	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
Day 5						
アトモセチン						
C _{max} (ng/mL)	4.6	2.5	21.7	33.7	1427	510
AUC (ng·hr/mL)	69.4	36.2	355	268	17456	6671
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	BQL	BQL	20.1	10.7
AUC (ng·hr/mL)	BQL	BQL	BQL	BQL	246.6	BQL
N-デスメチル体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	3.7	4.7	228	89.9
AUC (ng·hr/mL)	BQL	BQL	BQL	BQL	3171	1228.3
Day 90						
アトモセチン						
C _{max} (ng/mL)	4.0	4.2	22.9	20.9	NA	682
AUC (ng·hr/mL)	60.4	43.3	357	287	NA	9102
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	13.2	6.5	NA	15.5
AUC (ng·hr/mL)	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	245.1
N-デスメチル体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	3.8	4.0	NA	129
AUC (ng·hr/mL)	BQL	BQL	67.2	56.5	NA	1659

略語：BQL=定量下限未満；C_{max}=最高血漿中濃度；AUC=血漿中濃度下面積（試料は午後4時~12時に採取）；NA=0.4%群の雄では死亡が高頻度（44匹中17匹）で生じ Day19 及び 20 に試験を終了したため該当データなし

2.6.4.3.2.1.2 成熟ラット（Tox 32：4.2.3.2.3 及び Tox 46：4.2.3.2.4）

Fischer 344 系雌雄ラットにアトモセチン塩酸塩を 0.01、0.03 及び 0.1%（時間加重平均用量：7~8、21~24 及び 69~75 mg/kg/日）の用量で 3 ヶ月間混餌投与（自由摂取）し、アトモセチン及び第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の血漿中濃度を測定した（Tox 32）。Day 5 及び Day 90 にほぼ一日にわたり 4 時間ごとに採血を行った。

アトモセチンの曝露量は用量にほぼ比例して増加した（図 2.6.4-5、表 2.6.4-6、表 2.6.5.4E~2.6.5.4G）。アトモセチンの血漿中濃度にはわずかな日内変動が認められたものの、曝露量はほぼ一定していた。曝露量に明らかな性差は認められなかった。4-ヒドロキシ体の血漿中濃度は 0.1%投与群に限りほとんどの測定時点で測定可能であったが、N-デスメチル体の曝露量は試験期間全体を通してきわめて低かった。Day 90 の雄のアトモセチンの血漿中濃度が投与初期に比べ低く、その程度は AUC で 35~45%の低下であった。本試験は飼料中アトモセチン塩酸塩濃度を固定して実施したことから、本試験において雄ラットが摂取したアトモセチン塩酸塩量を体重あたりの用量に換算し、この用量あたりの AUC を算出した結果、3 ヶ月間の投与期間中の低下は認められなかつ

た。よって、この低下は試験期間中に特に雄の体重が顕著に増加したことが原因と考えられた。

Fischer 344 系雌雄ラットにアトモセチン塩酸塩を 5、40、80 及び 160 mg/kg/日の固定用量になるよう体重で用量を調整し 3 ヶ月間混餌投与した (Tox 46)。雌雄いずれのラットにおいても、上述の 3 ヶ月間混餌投与試験 (Tox 32) でみられたようなアトモセチンの血漿中濃度の経時的な低下はなく、試験期間全体を通して相対的に一定であったか又はわずかに増加した (表 2.6.4-7、表 2.6.5.4H)。このことから、3 ヶ月間混餌投与試験で反復投与後にみられた血漿中濃度の減少は体重増加が原因であるとの推察が裏付けられた。

以上、これらのラット反復投与試験において、アトモセチン及び第 I 相反応主要代謝物 (4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体) の血漿中濃度に投与期間の延長に伴う大幅な増加はなく、アトモセチンの血漿中への蓄積性は低いことが示唆された。

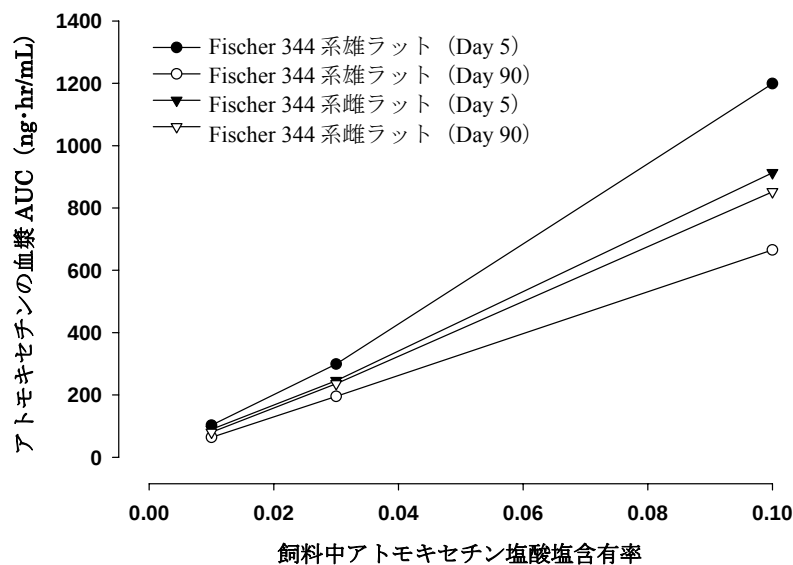


図 2.6.4-5. Fischer 344 系ラットにアトモセチン塩酸塩 (0.01、0.03 及び 0.1%) を連日混餌投与したときの投与 5 及び 90 日の血漿中 AUC と飼料中アトモセチン塩酸塩含有率との相関性 (Tox 32)

表 2.6.4-6. Fischer 344 系ラットにアトモキセチン塩酸塩 (0.01、0.03 及び 0.1%) を 3
ヵ月間連日混餌投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (Tox32)

投与量 (飼料中%)	0.01		0.03		0.1	
性別：動物数/性/時点	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
Day 5						
アトモキセチン						
C _{max} (ng/mL)	6.6	5.3	17.9	15.8	81.9	52.4
AUC (ng·hr/mL)	102.7	89.5	299	246	1199	913
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	1.7	1.5	BQL	13.1	5.6
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	218.9	82.1
N-デスメチル体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	BQL	BQL	1.7	1.9
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Day 90						
アトモキセチン						
C _{max} (ng/mL)	4.1	5.4	11.5	15.4	43.8	50.2
AUC (ng·hr/mL)	63.8	80.2	195	236	665	852
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	1.4	2.9	11.6	10.2
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	168.5	127.5
N-デスメチル体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	BQL	BQL	1.4	2.2
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC

略語：BQL=定量下限未満；C_{max}=最高血漿中濃度；AUC=血漿中濃度下面積（試料は午後4時~12時に採取）；
NC=算出せず

表 2.6.4-7. Fischer 344 系ラットにアトモキセチン塩酸塩（5、40、80 及び 160 mg/kg の固定用量）を 3 ヶ月間連日混餌投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（Tox46）

1 日投与量 (mg/kg)	5		40		80		160	
性別：動物数/性/時点	雌雄：6	雌雄：6	雌雄：6	雌雄：6	雌雄：6	雌雄：6	雌雄：6	雌雄：6
試料採取時点	12:00 (昼)	0:00 (夜)	12:00 (昼)	0:00 (夜)	12:00 (昼)	0:00 (夜)	12:00 (昼)	0:00 (夜)
雌雄一括、試料採取時点 の血漿中濃度								
Day 5 (ng/mL)								
アトモキセチン	4.92 ±1.53	2.79 ±0.43	22.0 ±12.4	18.6 ±0.83	32.4 ±1.90	38.9 ±2.11	52.7 ±6.12	88.2 ±3.93
4-ヒドロキシ体	BQL	BQL	BQL	BQL	4.62 ±0.57	5.12 ±0.72	11.8 ±3.22	25.1 ±3.96
N-デスメチル体	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	3.45 ±0.11
Day 35 (ng/mL)								
アトモキセチン	1.20 ±0.10	2.76 ±0.23	9.27 ±0.87	25.2 ±1.49	30.6 ±2.13	53.8 ±3.78	66.1 ±5.02	112 ±12.9
4-ヒドロキシ体	BQL	BQL	2.59 ±0.33	BQL	9.23 ±0.34	9.66 ±2.04	49.3 ±18.0	36.6 ±11.5
N-デスメチル体	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	2.16 ±0.03	BQL	4.80 ±0.66
Day 90 (ng/mL)								
アトモキセチン	2.26 ±0.53	3.05 ±0.23	16.0 ±1.84	32.1 ±3.44	34.1 ±3.13	62.1 ±1.65	73.5 ±3.79	171 ±9.01
4-ヒドロキシ体	BQL	BQL	4.47 ±0.88	3.37 ±0.27	11.6 ±2.36	14.9 ±3.30	49.0 ±16.6	73.4 ±24.3
N-デスメチル体	BQL	BQL	BQL	BQL	1.71 ±0.11	2.57 ±0.12	3.55 ±0.34	8.22 ±0.90

略語：BQL=定量下限未満

値は、雌雄の血漿中濃度を合わせた平均値±標準誤差として示す（n=6）。

2.6.4.3.2.1.3 成熟イヌ（Tox 35：4.2.3.2.8）

雌雄ビーグル犬にアトモキセチン塩酸塩 4、8 及び 16 mg/kg をカプセル剤として 1 日 1 回 3 ヶ月間経口投与し、Day 0（投与初日）、Day 29 及び Day 89 に血漿中アトモキセチン及び第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）濃度を測定した（Tox 35）。

アトモキセチン及び代謝物の血漿中濃度は、用量増加に伴って増加した（図 2.6.4-6、表 2.6.4-8、表 2.6.5.4Q～2.6.5.4S）。アトモキセチンの血漿中濃度は経口投与後約 2 時間で最高値に達し、見かけの消失半減期は平均して 3.2～4.5 時間であった。雄雌いずれにおいても個体間にわずかな血漿中濃度のばらつきが認められたものの、アトモキセチン又は測定した代謝物の血漿中濃度に明確な性差は認められなかった。アトモキセチンの血漿中への蓄積はほとんど認められず、これは半減期が短いためと推察された。概して代謝物の血漿中濃度も投与期間の延長に伴って大幅に増加することはない、アトモキセチン塩酸塩を投与後の蓄積はごくわずかしかなことが示唆された。N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体の血漿中濃度は、ほぼすべての測定時点で検出可能なレベルであった。

代謝物の血漿中濃度をアトモセチンと比較すると、N-デスメチル体は平均してアトモセチンの 51～95%であったが、4-ヒドロキシ体ははるかに低く、アトモセチンの 5～12%であった。

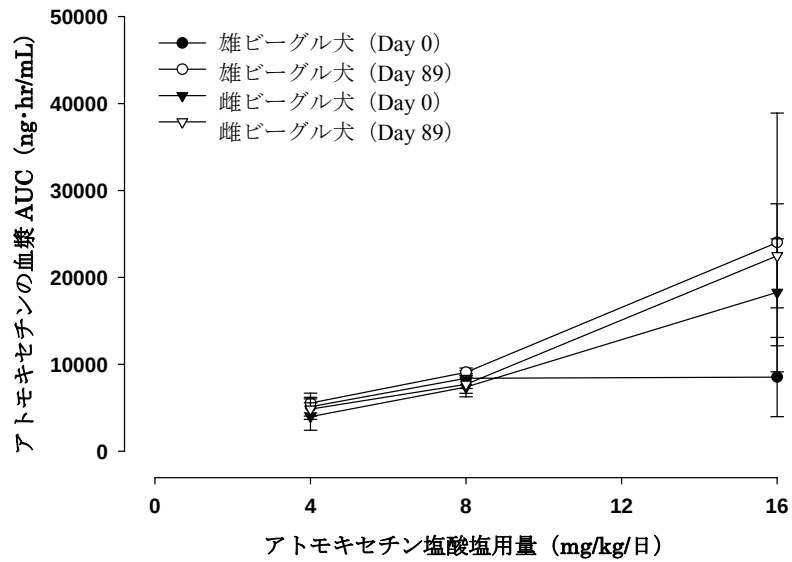


図 2.6.4-6. ビーグル犬にアトモセチン塩酸塩を連日経口投与したときの投与 0 (投与初日) 及び 89 日の血漿中 AUC とアトモセチン塩酸塩用量との相関性 (Tox 35)

表 2.6.4-8. ビーグル犬にアトモキセチン塩酸塩を 3 ヶ月間連日経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (Tox35)

1 日投与量 (mg/kg)	4		8		16	
性別：動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
Day 0						
アトモキセチン						
AUC (ng-hr/mL)	5,127 ± 1,084	3,985 ± 1,584	8,386 ± 1,184	7,384 ± 1,134	8,524 ± 4,558	18,279 ± 6,149
C _{max} (ng/mL)	1,450 ± 199	1,354 ± 381	2,014 ± 547	2,063 ± 613	1,562 ± 1,034	4,719 ± 867
4-ヒドロキシ体						
AUC (ng-hr/mL)	532 ± 24	445 ± 106	677 ± 44	864 ± 16	351 ± 47	1,096 ± 183
C _{max} (ng/mL)	71 ± 5	64 ± 16	84 ± 8	84 ± 12	37 ± 10	161 ± 40
N-デスメチル体						
AUC (ng-hr/mL)	3,571 ± 411	2,549 ± 1,136	5,385 ± 342	4,994 ± 989	4,030 ± 1,091	6,968 ± 1,090
C _{max} (ng/mL)	327 ± 27	260 ± 44	475 ± 44	443 ± 78	287 ± 60	787 ± 244
Day 89						
アトモキセチン						
AUC (ng-hr/mL)	5,542 ± 1,131	4,835 ± 1,184	9,081 ± 176	7,688 ± 1,029	24,005 ± 14,887	22,482 ± 5,984
C _{max} (ng/mL)	1,233 ± 207	976 ± 268	1,879 ± 415	1,711 ± 68	4,527 ± 3,737	3,829 ± 547
4-ヒドロキシ体						
AUC (ng-hr/mL)	399 ± 15	434 ± 48	576 ± 28	612 ± 30	713 ± 250	1,190 ± 110
C _{max} (ng/mL)	61 ± 2	53 ± 10	71 ± 15	101 ± 16	89 ± 53	191 ± 29
N-デスメチル体						
AUC (ng-hr/mL)	4,812 ± 689	3,112 ± 877	7,751 ± 884	7,713 ± 870	14,487 ± 6,233	17,978 ± 5,466
C _{max} (ng/mL)	387 ± 40	308 ± 43	658 ± 15	642 ± 40	1,024 ± 423	1,355 ± 208

値は平均値±標準誤差として示す (n=3/性別)。

略語：C_{max}＝最高血漿中濃度；AUC＝血漿中濃度下面積（投与 0 時間から定量限界以上の値を示した最後の測定時点までの間で算出）

2.6.4.3.2.2 幼若動物

幼若ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験において血漿中のアトモキセチン、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体濃度を測定した。

2.6.4.3.2.2.1 幼若ラット (Tox 39 : 4.2.3.5.4.1 及び Tox 45 : 4.2.3.5.4.2)

幼若 Fischer 344 系雌雄ラットを用いて、アトモキセチン塩酸塩経口投与による 22 日間毒性試験及び 75 日間毒性試験を実施し、アトモキセチン及び第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の血漿中濃度を測定した。

22 日間反復経口投与毒性試験 (Tox 39) では、幼若ラット（投与開始時、10 日齢）にアトモキセチン塩酸塩 5、25 又は 75 mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 0（投与初日、10 日齢）、Day 6（16 日齢）、Day 12（22 日齢）及び Day 21（31 日齢）に血漿中薬物濃度を測定した（図 2.6.4-7、表 2.6.4-9、表 2.6.5.4I 及び 2.6.5.4J）。いずれの日齢に

においても血漿中アトモセチン濃度は用量の増加に伴い増加した。前述の単回試験結果と同様、曝露量は日齢に依存して変化し、やや日齢の高いラット（31 日齢）と比較して日齢の低いラット（10、16 及び 22 日齢）の方が概して曝露量が高かった。概して曝露量に性差は認められなかった。4-ヒドロキシ体の血漿中濃度は、Day 6（16 日齢）までは全投与群において測定可能であったが、それ以降もほとんどの測定時点で測定できたのは高用量群のみであった。N-デスメチル体の血漿中濃度はいずれの日齢においても低値であったため、血漿中薬物濃度パラメータは算出できなかった。

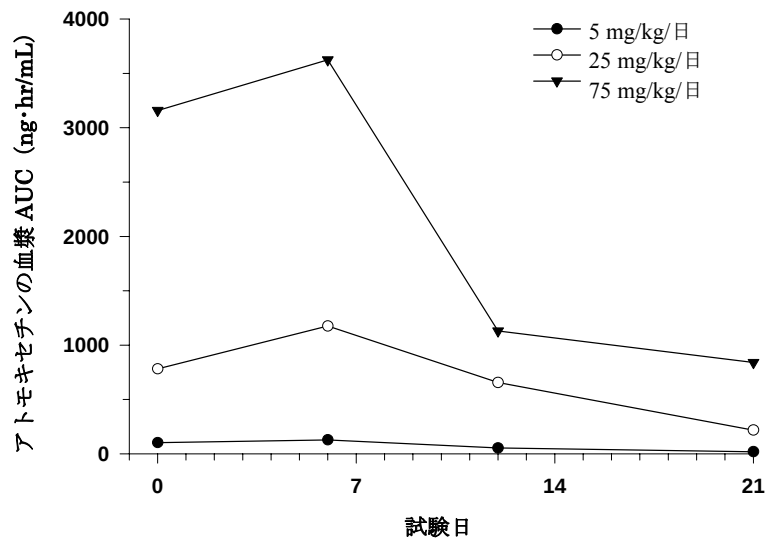


図 2.6.4-7. Fischer 344 系幼若ラットにアトモセチン塩酸塩を連日経口投与したときの投与 0（投与初日）、6、12 及び 21 日の血漿中 AUC（雌雄合算）（Tox 39）

表 2.6.4-9. Fischer 344 系幼若ラットにアトモキシチン塩酸塩を 22 日間連日経口投与したとき血漿中薬物動態パラメータ (Tox39)

1 日投与量 (mg/kg)	5		25		75	
性別 :	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 0 (平均値)						
アトモキシチン						
C _{max} (ng/mL)	21	34	231	219	835	469
AUC (ng·hr/mL)	85	121	773	788	3930	2387
4 - ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	4	11	43	45	128	181
AUC (ng·hr/mL)	13	45	169	192	626	558
Day 21 (平均値)						
アトモキシチン						
C _{max} (ng/mL)	4	3	55	70	138	272
AUC (ng·hr/mL)	23	14	192	244	759	920
4 - ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	BQL	3	38	4
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	7	110	10

略語 : BQL=定量下限未満 ; C_{max}=最高血漿中濃度 ; AUC=血漿中濃度下面積 (0~6 時間) ; NC=算出せず
Day 0 には、n=2/性別/群/時点の血漿試料を合わせて分析し、Day 21 には、n=1/性別/群/時点の試料を用いた

75 日間反復経口投与毒性試験 (Tox 45) では、幼若ラット (投与開始時、10 日齢) にアトモキシチン塩酸塩 1、10 及び 50 mg/kg/日を 1 日 1 回 75 日間経口投与し、Day 0 (投与初日、10 日齢)、Day 37 (47 日齢) 及び Day 74 (84 日齢) にアトモキシチン及び第 I 相反応主要代謝物 (4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体) の血漿中薬物濃度を測定した (表 2.6.4-10、表 2.6.5.4K~2.6.5.4L)。血漿中アトモキシチン濃度は用量増加に伴って増加したが、ラットの成熟に伴い減少した。概して血漿中薬物濃度に性差は認められなかった。4-ヒドロキシ体については得られたデータが限られているものの、アトモキシチンと同様に成熟に伴い血漿中濃度が低下した。N-デスメチル体の血漿中濃度はいずれの日齢においても低値であったため、薬物動態パラメータは算出できなかった。

表 2.6.4-10. Fischer 344 系幼若ラットにアトモキセチン塩酸塩を 75 日間連日経口投与したとき血漿中薬物動態パラメータ (Tox45)

1 日投与量 (mg/kg)	1		10		50	
性別 :	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 0 (平均値)						
アトモキセチン						
C _{max} (ng/mL)	4	6	42	58	450	368
AUC (ng·hr/mL)	32	34	354	399	2625	2486
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	NC	NC	28	11	96	82
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	360	163	1241	1071
Day 37 (平均値)						
アトモキセチン						
C _{max} (ng/mL)	NC	2	16	6	25	293
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	45	71	336	1084
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	NC	NC	NC	NC	10	12
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	116	36
Day 74 (平均値)						
アトモキセチン						
C _{max} (ng/mL)	NC	NC	4	10	30	92
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	49	63	436	710
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	12
AUC (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC

略語：C_{max}＝最高血漿中濃度；AUC＝血漿中濃度下面積（0.25～24 時間又は定量限界以上の値を示した最後の測定時点までの間で算出）；NC＝算出せず

Day 0 は n=6/性/群/時点、Day 37 及び 74 は n=3/性/群/時点

2.6.4.3.2.2.2 幼若イヌ (Tox 44 : 4.2.3.5.4.6)

雌雄の幼若ビーグル犬（8 週齢）にアトモキセチン塩酸塩 0、4、8 又は 16 mg/kg を含有するカプセル剤を 1 日 1 回 29 日間経口投与し、投与初日（Day 1）及び最終投与日（Day 29）にアトモキセチン及び第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の血漿中濃度測定を行った（Tox 44）。

アトモキセチンの血漿中濃度は用量増加に伴って増加した。雄雌いずれにおいても個体間にわずかな血漿中濃度のばらつきが認められたものの、アトモキセチン又は測定した代謝物の血漿中濃度に明確な性差は認められなかった（図 2.6.4-8、表 2.6.4-11、表 2.6.5.4T～2.6.5.4V）。アトモキセチンの t_{1/2}は短いことから、アトモキセチン塩酸塩を連日反復投与しても著明な血漿中蓄積は起きないと考えられたが、反復投与では投与初日と比較して、アトモキセチン及びその代謝物の血漿中濃度がすべての投与群で高かった。この傾向は特に 16 mg/kg 群で顕著であり、反復投与時の N-デスメチル体の血漿中濃度は、投与初日の約 3 倍高かった。イヌでは 8 週齢から 12 週齢までの間に経口絶対的バイオアベイラビリティが約 2 倍に増加し、血漿中濃度が成熟イヌとほぼ同等になることか

ら（ADME 32 及び 38）、本試験で見られた反復投与時の血漿中濃度増加は、蓄積というよりは成長に伴う変化と推察される。なお、成熟イヌを用いた反復投与試験では、アトモセチン及びその第 I 相反応主要代謝物の血漿中濃度は、投与期間の延長に伴って大幅に増加することはなく、アトモセチンの蓄積性はごくわずかであることが示唆されている。

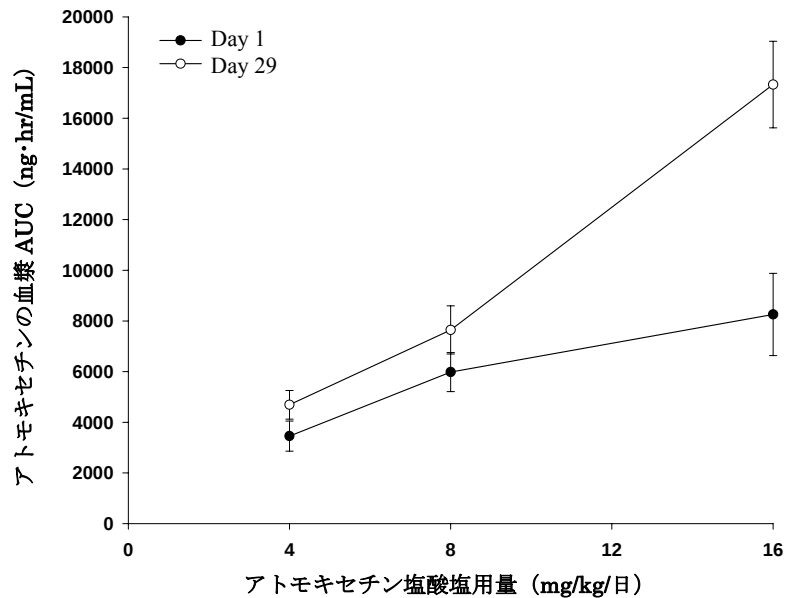


図 2.6.4-8. 幼若ビーグル犬にアトモセチン塩酸塩を連日経口投与したときの投与 1（投与初日）及び 29 日の AUC とアトモセチン用量との相関性（Tox 44）

表 2.6.4-11. 幼若ビーグル犬にアトモキセチン塩酸塩を 1 ヶ月間連日経口投与したとき
の血漿中薬物動態パラメータ (Tox44)

1 日投与量 (mg/kg)	4		8		16	
性別：動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
Day 1						
アトモキセチン						
C _{max} (ng/mL)	925±NC	883±119	1962±193	1739±490	2016±805	1603±657
AUC (ng·hr/mL)	4710±NC	2826±645	5822±851	6139 ±1426	9282 ±2734	7228 ±2027
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	57±NC	43±7.7	59±19	108±28	71±23	97±15
AUC (ng·hr/mL)	473±NC	225±33	490±189	850±138	753±177	850±142
N-デスメチル体						
C _{max} (ng/mL)	193±NC	180±25	308±70	283±30	335±97	264±63
AUC (ng·hr/mL)	2363±NC	2053±376	2603±654	2668±261	3824±776	3196±485
Day 29						
アトモキセチン						
C _{max} (ng/mL)	1469±329	1152±185	2042±515	1925±244	3900±110	3854±947
AUC (ng·hr/mL)	5047±938	4335±715	7918 ±1737	7367 ±1070	17618 ±1424	17039 ±3397
4-ヒドロキシ体						
C _{max} (ng/mL)	44±5.6	58±8.9	54±12	66±5.4	118±14	163±37
AUC (ng·hr/mL)	452±40	414±78	507±61	528±54	1079±219	1285±63
N-デスメチル体						
C _{max} (ng/mL)	296±58	289±16	461±54	402±48	945±129	839±74
AUC (ng·hr/mL)	4421±920	3672±268	4981±634	4771±125	11548 ±1767	10894 ±377

略語：C_{max}=最高血漿中濃度；AUC=血漿中濃度下面積（投与 0 時間から定量限界以上の値を示した最後の測定時点までの間で算出）；NC=算出せず
値は平均値±標準誤差を示す。

2.6.4.3.2.3 妊娠動物

2.6.4.3.2.3.1 妊娠ラット (ADME 72：4.2.2.2.11)

妊娠 Wistar 系ラットにアトモキセチン塩酸塩 150 mg/kg を妊娠 6 から 12 日まで反復経口投与し、妊娠 12 日にアトモキセチン及び第 I 相反応主要代謝物（N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体）の血漿中濃度を測定した（表 2.6.4-12、表 2.6.5.4M、ADME 72）。血漿中アトモキセチンは約 1 時間で C_{max} に達し、t_{1/2} は約 6.8 時間であった。

表 2.6.4-12. 妊娠 Wistar 系ラットにアトモキセチン塩酸塩を妊娠 6 から 12 日まで連日経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (ADME72)

投与量 (mg/kg)	150		
性別：動物数/性/時点	雌：1		
	Day 7 (妊娠 12 日)		
定量物質	アトモキセチン	N-デスメチル体	4-ヒドロキシ体
C _{max} (ng/mL)	977	59	55
T _{max} (hr)	1.0	1.0	2.0
AUC (ng•hr/mL)	2918	230	689
T _{1/2} (hr)	6.8	6.6	NC

略語：C_{max} = 最高血漿中濃度；T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；AUC=血漿中濃度下面積（0 から 24 時間まで）；T_{1/2}=半減期；NC=算出せず

2.6.4.3.2.3.2 妊娠ウサギ (Tox 42 : 4.2.3.5.2.6)

妊娠ニュージールランドホワイトウサギにアトモキセチン塩酸塩 10、30、100 及び 150 mg/kg を妊娠 7 から 19 日まで 1 日 1 回 13 日間経口投与し、初回投与及び最終投与後のアトモキセチン及びその第 I 相反応主要代謝物 (N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体) の血漿中濃度を測定した。

アトモキセチン、N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体の血漿中曝露量は、用量増加に伴い増加した (図 2.6.4-9、表 2.6.4-13、表 2.6.5.4N~2.6.5.4P)。血漿中アトモキセチンは投与後約 0.5 時間で C_{max} に達し、t_{1/2} は平均して 1.6~3.1 時間であった。妊娠ウサギにおいて投与 13 日目のアトモキセチン及び代謝物の血漿中濃度は初回投与時に比べ高かった。N-デスメチル体の相対的全身曝露量はアトモキセチンの 89~123%であった。一方、4-ヒドロキシ体の相対的全身曝露量はアトモキセチンの約 9~13%であった。

なお、本試験の血漿中薬物濃度分析では、すべてのサンプルについて顕著な測定間変動が認められた。このような現象は、これまでにアトモキセチン塩酸塩を投与した他の動物種及び非妊娠ウサギのいずれにおいても観察されていない。

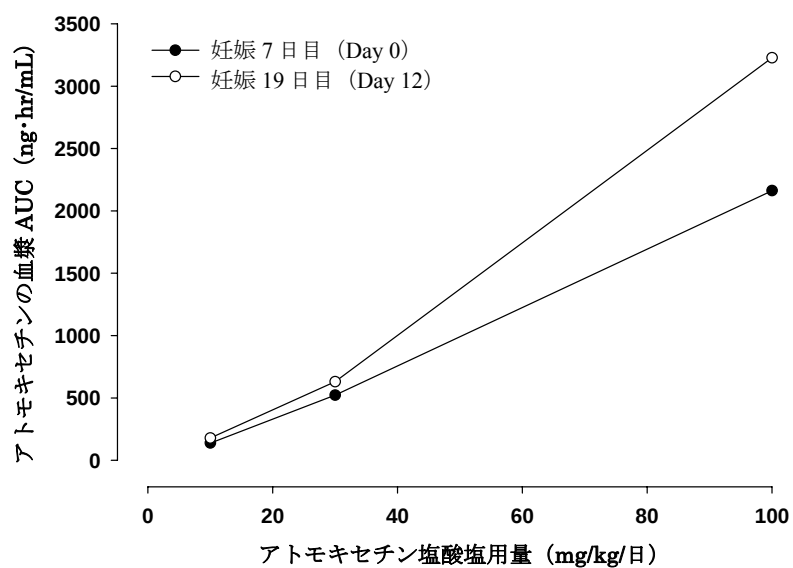


図 2.6.4-9. 妊娠ニュージールランドホワイトウサギにアトモセチン塩酸塩を反復経口投与したときの投与 0 (投与初日) 及び 12 日の血漿中 AUC とアトモセチン用量との相関性 (Tox 42)

表 2.6.4-13. 妊娠ニュージーランドホワイトウサギにアトモキセチン塩酸塩を妊娠 7 から 19 日まで反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (Tox42)

1 日投与量 (mg/kg)	10	30	100	150
Day 0 (妊娠 7 日)				
アトモキセチン				
C _{max} (ng/mL)	40.7	170	430	NC
AUC (ng·hr/mL)	138	522	2162	NC
4-ヒドロキシ体				
C _{max} (ng/mL)	3.5	12.6	37.6	NC
AUC (ng·hr/mL)	15.3	63.7	232	NC
N-デスメチル体				
C _{max} (ng/mL)	35.4	115	354	NC
AUC (ng·hr/mL)	170	488	1933	NC
Day 12 (妊娠 19 日)				
アトモキセチン				
C _{max} (ng/mL)	70.7	203	1114	NC
AUC (ng·hr/mL)	178	630	3228	NC
4-ヒドロキシ体				
C _{max} (ng/mL)	6.81	24.6	55.2	NC
AUC (ng·hr/mL)	19.6	83.0	277	NC
N-デスメチル体				
C _{max} (ng/mL)	48.8	182	876	NC
AUC (ng·hr/mL)	185	638	3586	NC

略語：AUC＝血漿中濃度下面積（Day 0＝0 時間から∞まで、Day 12＝0 から定量限界以上の値を示した最後の測定時点までの間で算出）；C_{max}＝最高血漿中濃度；NC＝死亡又は投与の早期中止により算出せず
10 mg/kg 群は n＝5、30 mg/kg 群は n＝4、100 mg/kg 群は n＝3。

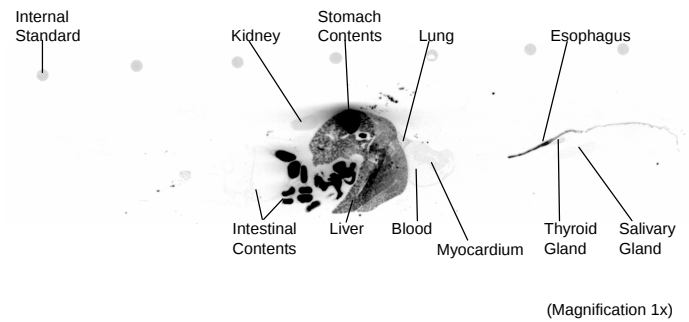
2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布 (ADME 04 : 4.2.2.3.3)

Fischer 344 系雄ラットに 50 mg/kg の ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を単回経口投与し、投与 0.25、1、3、6、8、24 及び 48 時間後の放射活性の組織分布を定量的全身オートラジオグラフ法により測定した（図 2.6.4-10、図 2.6.4-11、図 2.6.4-12、図 2.6.4-13、図 2.6.4-14、図 2.6.4-15、図 2.6.4-16、表 2.6.4-14、表 2.6.5.5、ADME 04）。

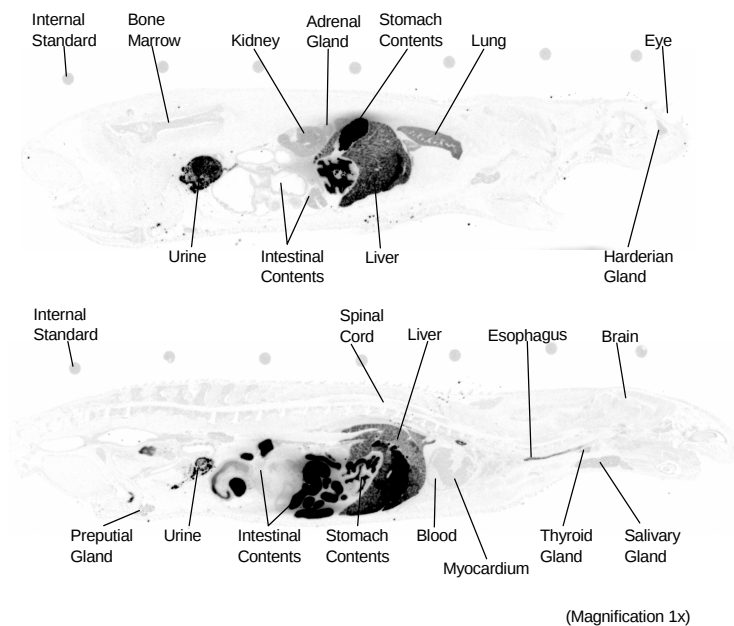
投与 0.25 時間後の時点では、広範な分布ではなかったが主要組織の多くで放射活性が検出された。肝臓、前立腺及び胃壁がそれぞれ 0.25、3 及び 0.25 時間後に最高値を示したのを除き、放射活性が定量可能なすべての組織中で放射活性の最高値は投与 1 時間後に得られ、投与 8 時間後にはほとんどの組織の放射活性は低値又はバックグラウンド値まで減少した。胃内容物では放射活性が投与 0.25 時間後に高濃度で検出された後減少し、投与 24 時間後には検出されなかった。腸内容物では試験期間（投与 48 時間後まで）を通じて放射活性が検出された。投与 1 及び 8 時間後に膀胱内の尿中にも高レベルの放射活性が認められたが、それ以外の測定時点では膀胱内に尿は認められず測定できなかった。

以上、ラットでは、アトモキセチン及びその代謝物は多くの組織に速やかに分布し、組織内濃度が高かった臓器は消化管内容物及び肝臓であった。



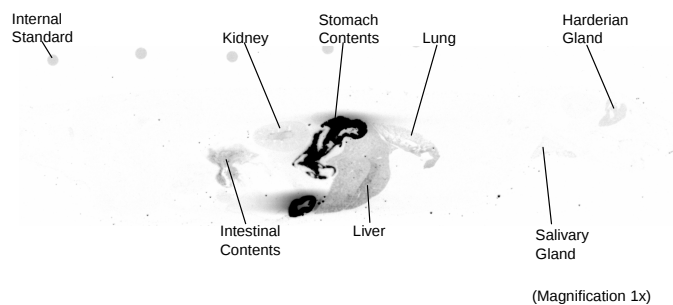
投与後 15 分

図 2.6.4-10. Fischer344 系雄ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 (50 mg/kg) を単回経口投与後 15 分の全身オートラジオグラム (ADME04)



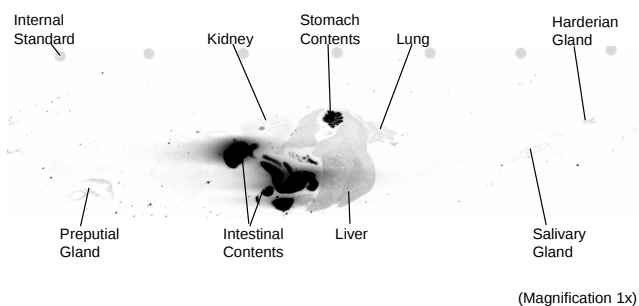
投与後 1 時間

図 2.6.4-11. Fischer344 系雄ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 (50 mg/kg) を単回経口投与後 1 時間の全身オートラジオグラム (ADME04)



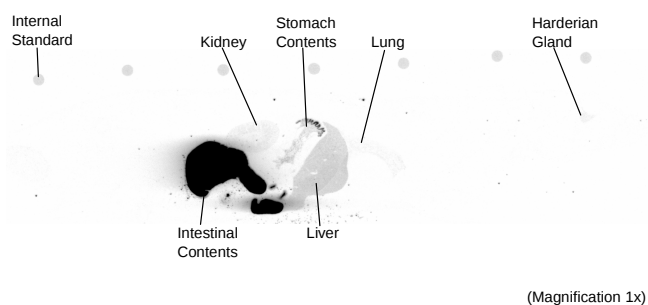
投与後 3 時間

図 2.6.4-12. Fischer344 系雄ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 (50 mg/kg) を単回経口投与後 3 時間の全身オートラジオグラム (ADME04)



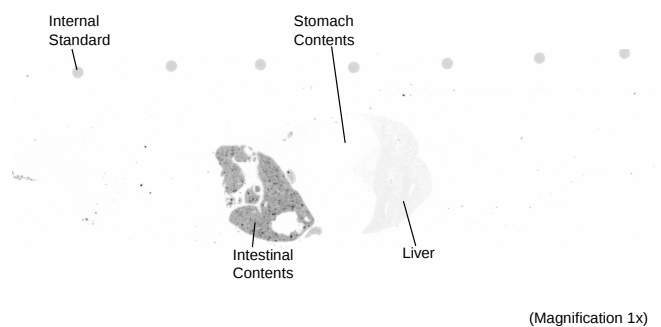
投与後 6 時間

図 2.6.4-13. Fischer344 系雄ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 (50 mg/kg) を単回経口投与後 6 時間の全身オートラジオグラム (ADME04)



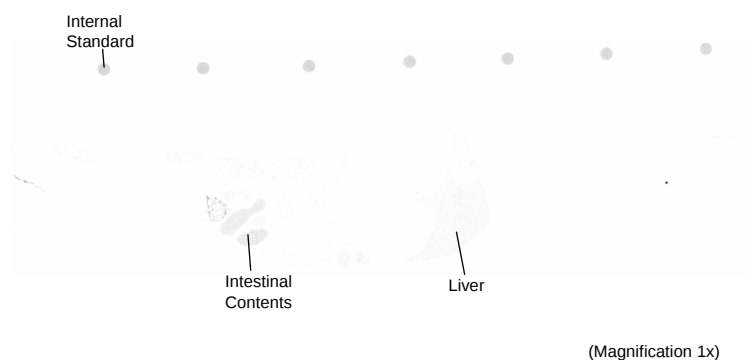
投与後 8 時間

図 2.6.4-14. Fischer344 系雄ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 (50 mg/kg) を単回経口投与後 8 時間の全身オートラジオグラム (ADME04)



投与後 24 時間

図 2.6.4-15. Fischer344 系雄ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 (50 mg/kg) を単回経口投与後 24 時間の全身オートラジオグラム (ADME04)



投与後 48 時間

図 2.6.4-16. Fischer344 系雄ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 (50 mg/kg) を単回経口投与後 48 時間の全身オートラジオグラム (ADME04)

表 2.6.4-14. Fischer 344 系雄ラットに 50 mg/kg の ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩を単回経口投与後の組織分布 (ADME04)

投与後の時間 組織	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)						
	0.25 hr	1 hr	3 hr	6 hr	8 hr	24 hr	48 hr
副腎	4.39	17.41	3.11	ND	ND	ND	ND
血液	ND	2.52	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	ND	5.02	ND	ND	ND	ND	ND
脳 (大脳)	ND	3.18	ND	ND	ND	ND	ND
脳 (小脳)	ND	2.81	ND	ND	ND	ND	ND
脳 (延髄)	ND	3.10	ND	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	ND	3.56 ^a	ND	ND	ND	ND	ND
盲腸壁	ND	5.11	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	ND	[^] 5.85	[^] 4.37	[^] 4.65	[^] 2.51	ND	ND
腸内容物	1160.37	1206.67	3424.43	3004.2	1519.84	26.46	3.67
腸壁	ND	3.82	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	4.97	[^] 21.41	[^] 4.41	[^] 2.73	[^] 3.25	ND	ND
肝臓 (高濃度部位)	182.02	150.11	[^] 30.57	[^] 20.63	[^] 11.00	[^] 2.35	ND
肝臓 (低濃度部位)	54.45	37.76	7.78	5.08	ND	ND	ND
肺	11.68	[^] 44.00	[^] 12.73	[^] 5.55	[^] 1.73	ND	ND
リンパ節	ND	5.89	ND	NS	NS	NS	NS
筋肉	ND	1.59	ND	ND	ND	ND	ND
心筋	3.03	5.61	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	ND	9.51	2.86 ^a	TNS	ND	ND	ND
下垂体	ND	6.58	ND	ND	ND	ND	ND
包皮腺	ND	8.06	6.67	7.33	TNS	ND	ND
前立腺	ND	3.47	13.18	4.58	ND	ND	ND
唾液腺	ND	4.32	2.13	ND	ND	ND	ND
精囊	ND	6.46	5.67	ND	ND	ND	ND
皮膚	ND	2.96	ND	ND	ND	ND	ND
脊髄	ND	2.98	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	4.74	15.80	2.30	2.46	ND	ND	ND
胃内容物	4832.63	2855.45	971.28	173.32	9.18	ND	ND
胃壁	31.90	[^] 11.26	[^] 4.44	[^] 2.18	ND	ND	ND
精巣	ND	1.15	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	ND	3.87	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺	4.80	10.02	ND	ND	ND	ND	ND

^a=半減期 ($t_{1/2}$) の測定に用いた時点

略語: ND=検出せず (定量下限: 平均 $1.63 \pm 0.64 \mu\text{g-eq/g}$ 、範囲 $0.62 \sim 2.60 \mu\text{g-eq/g}$) ; NS=試料なし ; TNS=組織採取せず (品質又はサイズの問題による)

2.6.4.4.2 血漿たん白結合 (ADME 05 : 4.2.2.3.1 及び ADME 48 : 4.2.2.3.2)

広範な濃度の ^{14}C -アトモキセチン、 ^{14}C -4-ヒドロキシ体及び ^{14}C -N-デスメチル体を用いて、B6C3F₁系マウス、Fischer 344 系ラット、ニュージーランドホワイトウサギ及びビーグル犬の血漿たん白結合率を *in vitro* で評価し、ヒト (成人被験者及び小児被験者) と比較した (ADME 05 及び 48)。概して、各分析対象化合物の血漿たん白結合率はヒト、イヌ、ウサギ、ラット、マウスの順で高かった (表 2.6.4-15 及び 2.6.5.6)。

表 2.6.4-15. ヒト、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス血漿におけるアトモキセチン、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の血漿たん白結合率 (ADME 05 及び 48)

動物種	結合率 (%)		
	アトモキセチン a, b	4-ヒドロキシ体 b	N-デスメチル体 b
B6C3F ₁ 系マウス	82.0 ± 2.1 ^c	62.6 ± 0.2 ^c	83.6 ± 0.9 ^g
Fischer 344 系ラット	87.9 ± 1.8 ^d	55.3 ± 1.0 ^c	89.5 ± 0.7 ^g
ニュージールランドホワイトウサギ	96.2 ± 0.3 ^e	NC	NC
ビーグル犬	96.7 ± 1.8 ^f	60.0 ± 3.6 ^c	98.2 ± 0.2 ^g
ヒト成人	98.7 ± 0.3 ^g	66.6 ± 0.3 ^c	99.1 ± 0.1 ^g
ヒト小児	98.5 ± 0.3 ^g	NC	NC

略号：NC＝当該動物種の血漿を評価せず。

注：各値は平均値 ± 標準誤差を示す。

a ADME 05、b ADME 48

^c 試験濃度範囲：15～1500 ng/mL、^d 試験濃度範囲：75～1500 ng/mL、^e 試験濃度範囲：30～5000 ng/mL、

^f 試験濃度範囲：75～5000 ng/mL、^g 試験濃度範囲：150～3000 ng/mL

2.6.4.4.3 胎児・胎盤への移行 (ADME 46：4.2.2.3.4)

妊娠 Fischer 344 系ラットに 50 mg/kg の ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与し胎盤移行性の検討を行った (表 2.6.4-16、表 2.6.5.7、ADME 46)。アトモキセチンあるいはその代謝物が胎盤を通過し胎児にも分布することが示唆されたが、胎児組織の曝露量は母動物の組織と比較し少なかった。

表 2.6.4-16. 妊娠 Fischer 344 系ラットに 50 mg/kg の ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与したときの胎盤移行性 (ADME46)

時間 (hr)	濃度 (μg-eq/g)				
	0.5	1	3	6	24
母体大脳 (高濃度部位) :	5.19	BQL	9.71	3.36	BQL
母体大脳 (低濃度部位) :	BQL	BQL	4.59	BQL	BQL
母体小脳 (高濃度部位) :	BQL	4.46	15.56	3.57	BQL
母体小脳 (低濃度部位) :	BQL	BQL	6.27	BQL	BQL
母体脳延髄 :	BQL	4.31	10.55	BQL	BQL
母体肝臓 (高濃度部位) :	260.06	344.20	197.39	18.06	6.56
母体肝臓 (低濃度部位) :	40.16	57.53	31.04	2.99	BQL
母体心筋 :	13.37	17.43	9.27	BQL	BQL
胎盤 :	BQL	8.87	10.65	BQL	BQL
胎児脳 :	BQL	2.04	4.56	BQL	BQL
胎児肝臓	BQL	2.56	3.41	BQL	BQL
胎児心筋 :	BQL	BQL	4.10	BQL	BQL

略語：TRA＝総放射能、¹⁴C；BQL＝定量下限未満 (定量下限：平均 3.02 ± 1.40 μg・eq/g、範囲 0.57～5.61 μg・eq/g)

2.6.4.5 代謝

アトモキセチンの *in vitro* での代謝をラット、マウス、イヌ及びサル肝ミクロソーム及び肝スライスを用いて、また、*in vivo* での代謝をマウス、ラット、イヌ及びサルを用いて検討した。なお、ヒト組織 (肝ミクロソーム及び肝スライス) を用いた *in vitro* 試験及びヒトでの代謝を検討した臨床薬理試験 (HFBH 試験) の成績を引用し、動物の結果と比較検討した。

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 (ADME 08 : 4.2.2.4.1、ADME 12 : 4.2.2.4.3、ADME 13 :
4.2.2.4.5、ADME 15 : 4.2.2.4.2 及び ADME 29 : 4.2.2.4.4)

肝ミクロソームを用いて *in vitro* でのアトモキセチンの代謝について検討した。アトモキセチンは、Fischer 344 系ラット及びカニクイザルの肝ミクロソームでは著しい代謝を受けたが、CD-1 系マウス、ビーグル犬及びヒトの肝ミクロソームでは中程度の代謝を受けた (表 2.6.5.10A、ADME 08)。評価したすべての動物種における主要代謝物として 4-ヒドロキシ体が同定された。また、N-デスメチル体及び 2-ヒドロキシメチル体も評価したすべての動物種において検出された。

肝スライスを用いた試験では、ICR 系マウス (ADME 15)、Fischer 344 系ラット (ADME 12)、ビーグル犬 (ADME 29)、カニクイザル (ADME 13) 及びヒト (ADME 22) のいずれの種においても、アトモキセチンは主に芳香環の水酸化反応により代謝され、続いて主として O-グルクロン酸抱合反応又は O-硫酸抱合反応を受けることが示唆された (表 2.6.4-17、表 2.6.5.10B)。評価した動物種のうち、ビーグル犬を除くすべての種における主要な代謝物は、4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体であり、ヒトも同様であった。一方、ビーグル犬では、主要最終代謝物として 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-硫酸抱合体が生成された。微量な代謝物として、4-ヒドロキシ体、2-ヒドロキシメチル体、N-デスメチル体、4-ヒドロキシ-N-デスメチル体、4-ヒドロキシ-N-デスメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体などが検出された。ヒト肝スライスにおいては 6 種のアトモキセチンの代謝物が同定され、その化学構造から、アトモキセチンの代謝経路として 3 通りの第 I 相代謝経路 (芳香環の水酸化、ベンジル部位のアルキル基の水酸化及び N-デスメチル化) が推定された。ヒト肝スライスにおけるアトモキセチン代謝物の抱合反応に関与する第 II 相代謝経路は、水酸化代謝物の O-グルクロン酸抱合反応のみであった。

表 2.6.4-17. 肝スライスを用いた *in vitro* での代謝 (ADME12、13、15、22、29)

推定される代謝物	相対濃度 (総放射能に対する%)				
	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
アトモキセチン未変化体	2.4	0.9	6.2	0.9	23.4
4-ヒドロキシ体	Trace	0.9	1.9	3.1	13.2
4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	85.9	73.7	14.1	34.1	55.5
4-ヒドロキシアトモキセチン-O-硫酸抱合体	ND	ND	37.0	4.2	ND
N-デスメチル体	Trace	Trace	9.9	0.4	1.3
4-ヒドロキシ-N-デスメチル体	Trace	Trace	ND	Trace	Trace
4-ヒドロキシ-N-デスメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	5.2	6.9	3.7	22.0	1.7
2-ヒドロキシメチル体	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace
2-カルボキシ体	ND	Trace	ND	Trace	ND
ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	2.9	ND
ヒドロキシ-2-カルボキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	10.1 ^a	ND	ND	ND
ジヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	Trace ^a	ND	5.5	ND
4-ヒドロキシ-N-アセチル-N-デスメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	14.2	ND
N-ヒドロキシアトモキセチン-N-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	Trace	ND	ND

略語: Trace=LC/MS でのみ代謝物を検出; ND=代謝物を検出せず

^a=ラット肝スライスでは、ヒドロキシ-2-カルボキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体とジヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体が同時に溶出したため、個々の定量物質が総放射能に占める割合 (%) は測定できなかった。注記: 結果は、50 μM の ¹⁴C-アトモキセチンと 24 時間インキュベートした肝スライスに基づくものである。

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 (ADME 09 : 4.2.2.4.7、ADME 25 : 4.2.2.4.6、ADME 26 : 4.2.2.4.9、ADME 53 : 4.2.2.4.8、ADME 54 : 4.2.2.4.10 及び ADME 67 : 4.2.2.4.13)

B6C3F₁ 系マウス (ADME 25)、Fischer 344 系ラット (ADME 09 及び 53)、ビーグル犬 (ADME 26 及び 54)、アカゲザル (ADME 67) 並びにチトクローム P450 2D6 (CYP2D6) の extensive metabolizer (EM) 及び poor metabolizer (PM) における経口投与後のアトモキセチンの代謝を比較検討した (HFBH 試験報告書)。血漿中及び尿中に同定された代謝物をそれぞれ表 2.6.4-18、表 2.6.5.9A、表 2.6.5.9A 補遺及び 2.6.5.9B に要約する。

検討したすべての動物種においてアトモキセチンはほとんどが代謝により全身循環から消失し、代謝物の大部分は尿中に排泄された。サルを除くすべての動物種及びヒトでは、アトモキセチンの第 I 相反応主要代謝物は 4-ヒドロキシ体と同定され、その主要最終代謝物は 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体であった。循環血漿中の主要代謝物も同様に、サルを除くすべての動物種において 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体と同定された。また、N-デスメチル体も血漿中に見られた第 I 相反応主要代謝物であった。同定された代謝物に基づき推察された *in vivo* でのアトモキセチンの主代謝経路は、*in vitro* と同様、3 通りの酸化的代謝経路 (芳香環の水酸化、ベンジル部位のアルキル基の水酸化及び N-デスメチル化) であった。これらの代謝経路は各々別個の経路であったが、いずれの経路においても芳香環の水酸化を受けた後、さらに代謝されて最終代謝物になると思われた。マウス、ラット及びヒトにおいては、水

酸化に続いて生じる O-グルクロン酸抱合反応が生じ、これがアトモксеチン酸化代謝物の抱合反応に関与する唯一の第二相代謝経路であったが、イヌにおいては、O-硫酸化反応も認められた。サルにおいては、水酸化部位のグルクロン酸抱合と N-デスメチル化部位のアセチル抱合を共に受けた代謝物がみられ、これはサルのみにもみられた抱合体形成経路であった。反応性の高い中間体や求電子種の生成を示すような代謝物は検出されなかった。ヒトにおいて同定された N-デスメチル化と 4-ヒドロキシ化を経てグルクロン酸抱合体を形成する代謝経路は、アトモксеチン塩酸塩の非臨床安全性評価に使用されたいずれの動物種においても認められた。

表 2.6.4-18. ¹⁴C-アトモксеチン塩酸塩を経口投与後の血漿中代謝物 (ADME25、53、54、67、HFBH)

推定代謝物	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト PM	ヒト EM
投与量 (mg/kg)	25	50	2	2	0.3 ^a	0.3 ^a
アトモксеチン (未変化体)	+	+	+	+	+	+
4-ヒドロキシ体	+	+	+	+	+	+
4-ヒドロキシアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体	+	+	+	+	+	+
N-デスメチル体	+	ND	+	+	+	+
4-ヒドロキシ-N-デスメチル体	ND	+	ND	ND	ND	ND
4-ヒドロキシ-N-デスメチルアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	+	+	+	+	ND
2-ヒドロキシメチル体	+	+	ND	+	ND	ND
2-ヒドロキシメチルアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	+	ND	ND
2-カルボキシ体	ND	+	+	ND	+	+
ヒドロキシアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体 ^b	ND	ND	ND	+	ND	ND
ヒドロキシ-カルボキシアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	+	+
ヒドロキシ-2-カルボキシアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体 ^b	ND	+ ^c	ND	ND	ND	ND
2,4-ジヒドロキシ体	ND	ND	ND	ND	+	+
ジヒドロキシアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体 ^b	ND	+ ^c	ND	+	ND	ND
4-ヒドロキシ-N-アセチル-N-デスメチルアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	+	ND	ND
未知代謝物	ND	ND	+	+	ND	ND

略語：EM=CYP2D6 extensive metabolizer の被験者；PM=CYP2D6 poor metabolizer の被験者；ND=血漿中に代謝物を検出せず；+=血漿中に代謝物を検出

^a 投与量は平均体重 (72.8 kg) 及び投与量 (19.66 mg) から算出。アトモксеチン塩酸塩 20 mg 1 日 2 回を 5 日間投与した後、¹⁴C-アトモксеチン塩酸塩 19.66 mg を単回投与した (HFBH 試験)。

^b 複数の構造異性体が認められたが、一部では水酸化部位が決定されなかった。

^c ヒドロキシ-2-カルボキシアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体及びジヒドロキシアトモксеチン-O-グルクロン酸抱合体が同定されたが、分離することはできなかった。

表 2.6.4-19. ¹⁴C-アトモセチン塩酸塩を経口投与後の尿中代謝物 (ADME09、25、26、67、HFBH)

推定される代謝物	マウス	ラット	イヌ (成熟)	イヌ (幼若)	サル ^c	ヒト PM	ヒト EM
投与量 (mg/kg)	25	50	2	2	2	0.3a	0.3a
4-ヒドロキシ-N-デスメチル体	ND	0.5	ND	ND	ND	3.1	ND
4-ヒドロキシ体	11.5	10.2	2.6	0.9	ND	6.1	2.5
2-ヒドロキシメチル体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
N-デスメチル体	ND	ND	0.6	0.4	ND	0.6	ND
4-ヒドロキシ-N-デスメチルアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	2.0	2.4	9.3	10.2	14.6	2.0	2.8
4-ヒドロシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	63.4	42.3	22.2	19.1	11.3	31.0	84.0
4-ヒドロキシ-2-カルボキシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	3.0b	ND	ND	ND	6.5	ND
ジヒドロシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	3.0b	ND	ND	1.8	2.5	ND
4-ヒドロシアトモセチン-O-硫酸抱合体	ND	ND	7.0	8.5	ND	ND	ND
2-ヒドロキシメチルアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	ND	2.3	ND
4-ヒドロキシ-N-アセチル-N-デスメチルアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	13.1	ND	ND
ジヒドロシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	0.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ジヒドロシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ヒドロキシカルボキシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	0.9	3.7	ND
ヒドロキシ体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ヒドロキシ体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ヒドロシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	2.4	ND	ND
2-ヒドロキシメチルアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体/ ジヒドロシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	1.3	ND	ND
アトモセチン (未変化体)	ND	ND	0.6	1.3	ND	2.5	0.5

EM=CYP2D6 extensive metabolizer の被験者；PM=CYP2D6 poor metabolizer の被験者；ND=放射能検出器で検出されなかった代謝物

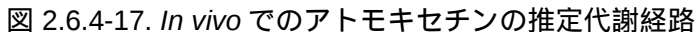
a 投与量は平均体重 (72.8 kg) 及び投与量 (19.66 mg) から算出。アトモセチン塩酸塩 20 mg 1 日 2 回を 5 日間投与した後、¹⁴C-アトモセチン塩酸塩 19.66 mg を単回投与した (HFBH 試験)。

b 両代謝物は同時に溶出されたため、投与量に対するこれらのピークの割合を測定することはできなかった (これらを合わせたピークは、用量の 3.0%に相当)。

c 値は、雌雄の個々の結果の平均値として示す。

注記：各試験報告書中の値は、「尿中における総 [¹⁴C] に対する割合 (%)」として表している。ヒトのデータと比較する場合、当初の値にマウス 0.805、ラット 0.585、成犬 0.4772、幼若犬 0.501 を乗じることによって、本表で示す値 (排泄量に対する割合 (%)) に変換した。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるアトモセチンの主な *in vivo* 推定代謝経路を図 2.6.4-17 に示す。動物種それぞれの主要代謝物も示す。



なお、第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の薬理作用を評価した試験から、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トランスポーターに対する阻害作用を示すが、N-デスメチル体の阻害作用はアトモキセチンの 20 分の 1 であることが示されている。アトモキセチンと同様、両代謝物ともその他のモノアミントランスポーターに対する阻害作用は弱く、また主要な神経伝達物質受容体に対する親和性も低かった（第 2.6.2 項参照、Nonclipharm 10 及び Genpharm 1）。

2.6.4.5.3 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響 (Tox 32 : 4.2.3.2.3、Tox 34 : 4.2.3.4.1.5、Tox 35 : 4.2.3.2.8、Tox 45 : 4.2.3.5.4.2 及び ADME 37 : 4.2.2.4.14)

マウス、ラット及びイヌ 3 ヶ月間投与試験及び幼若動物を用いた反復投与試験において、アトモキセチン塩酸塩が肝チトクローム P450 の含有量もしくはアイソザイム (CYP1A、CYP2B 及び CYP3A) の活性に及ぼす影響を検討した (表 2.6.5.12)。

2.6.4.5.3.1 マウス (Tox 34 : 4.2.3.4.1.5)

B6C3F₁ 系マウスにアトモキセチン塩酸塩を飼料中濃度 0.025、0.1 及び 0.4% (時間加重平均用量は、それぞれ約 37.5、150 及び 600 mg/kg/日) で 3 ヶ月間混餌投与した試験において、アトモキセチンは CYP2B に対する強力な誘導作用を示し、CYP1A 及び CYP3A に対しても弱い誘導作用を示した (表 2.6.4-20、表 2.6.5.12)。

表 2.6.4-20. マウスに 3 ヶ月間反復投与時の肝酵素誘導 (Tox34)

投与量 (飼料中%)	0.025		0.1		0.4	
性別 (n=5/性/群)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
EROD (CYP1A) (nmol/hr/mg) ^a	—	—	—	—	NE	↑104*
BND (CYP2B) (nmol/hr/mg) ^a	↑31*	—	↑69*	↑83*	NE	↑290*
END (CYP3A) (nmol/hr/mg) ^a	—	—	—	—	NE	↑59*
P450 量 (nmol/mg) ^a	↑88*	—	↑71*	—	NE	↑255*

EROD=7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ、BND=ベンズフェタミン N-デメチラーゼ、END=エリスロマイシン N-デエチラーゼ、— = 重要所見なし、NE = 評価せず

^a 対照群との差を%で示す。統計学的有意差は%差ではなく実測値に基づく。

* p≤0.05

2.6.4.5.3.2 ラット (Tox 32 : 4.2.3.2.3 及び Tox 45 : 4.2.3.5.4.2)

成熟 Fischer 344 系ラットにアトモキセチン塩酸塩を飼料中濃度 0.01、0.03 及び 0.1% (時間加重平均用量は、それぞれ約 7~8、21~24 及び 69~75 mg/kg/日) で 3 ヶ月間混餌投与した試験において、アトモキセチンは CYP1A 及び CYP2B に対する誘導作用を示すことが明らかになったが、CYP3A に対する誘導作用は認められなかった (表 2.6.4-21、表 2.6.5.12、Tox 32)。

表 2.6.4-21. 成熟ラットに 3 ヶ月間反復投与時の肝酵素誘導 (Tox32)

投与量 (飼料中%)	0.01		0.03		0.1	
性別 (n=5/性/群)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
EROD (CYP1A) (nmol/hr/mg) ^a	↑51*	—	↑49*	↑104*	↑60*	↑138*
BND (CYP2B) (nmol/hr/mg) ^a	—	↑48*	↑23*	↑108*	↑65*	↑165*
END (CYP3A) (nmol/hr/mg) ^a	—	—	—	—	—	—
P450 量 (nmol/mg) ^a	—	—	—	—	—	↑187*

EROD=7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ、BND=ベンズフェタミン N-デメチラーゼ、END=エリスロマイシン N-デエチラーゼ、— = 重要所見なし

^a 対照群との差を%で示す。統計学的有意差は%差ではなく実測値に基づく。

* p≤0.05

幼若 Fischer 344 系ラットにアトモセチン塩酸塩を 1、10 及び 50 mg/kg の用量で 75 日間強制経口投与した試験では、反復投与により肝チトクローム P450 誘導作用が認められ、肝チトクローム P450 含有量は用量依存的に増加し 50 mg/kg 群の雌雄で有意であった（表 2.6.4-22、表 2.6.5.12、Tox 45）。

表 2.6.4-22. 幼若ラットに 75 日間反復経口投与時の肝酵素誘導（Tox45）

1 日投与量 (mg/kg)	1		10		50	
性別 (n=6/性/群)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 37 日の P450 量 (nmol/mg) ^a	↑ 17	↑ 13	↓ 2	↓ 2	↓ 10	↑ 30
試験 74 日の P450 量 (nmol/mg) ^a	↑ 30	↑ 18	↑ 36	↑ 31	↑ 136*	↑ 57*

^a 対照群との差を%で示す。統計学的有意差は%差ではなく実測値に基づく。

* p≤0.05

2.6.4.5.3.3 イヌ（Tox 35：4.2.3.2.8 及び ADME 37：4.2.2.4.14）

成熟ビーグル犬にアトモセチン塩酸塩を 4、8 及び 16 mg/kg の用量で 3 ヶ月間経口投与したトキシコキネティクス試験では、雄で肝チトクローム P450 アイソザイムが誘導された。しかし、雌では有意な酵素誘導は観察されなかった（表 2.6.4-23、表 2.6.5.12、Tox 35）。

表 2.6.4-23. 成熟ビーグル犬に 3 ヶ月間反復経口投与時の肝酵素誘導（Tox35）

1 日投与量 (mg/kg)	4		8		16	
性別 (n=3/性/群)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
P450 量 (nmol/mg) ^a	↑ 54	—	↑ 55	—	↑ 86*	—

— = 重要所見なし

^a 対照群との差を%で示す。統計学的有意差は%差ではなく実測値に基づく。

* p≤0.05

幼若ビーグル犬にアトモセチン塩酸塩を 4、8 及び 16 mg/kg の用量で 1 ヶ月間反復経口投与した試験では、チトクローム P450 含有量の有意な増加は認められなかった（表 2.6.4-24、表 2.6.5.12、ADME 37）。

表 2.6.4-24. 幼若イヌに 1 ヶ月間反復経口投与時の肝酵素誘導（ADME37）

1 日投与量 (mg/kg)	4		8		16	
性別 (n=4/性/群)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 29 日の P450 量 ^a	↑13	↑5	↑21	↓8	↑22	↑13

^a 対照群との差を%で示す。

以上、マウス、ラット及びイヌにおいて、アトモセチン塩酸塩の反復経口投与により、肝チトクローム P450 に変化が主に高用量群で認められた。なお、評価したいずれの動物種においても、反復投与時のアトモセチンの血漿中薬物動態には酵素誘導に関連するような影響は認められていない。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄 (ADME 03 : 4.2.2.5.3、ADME 07 : 4.2.2.5.2、ADME 23 : 4.2.2.5.1、ADME 31 : 4.2.2.5.4 及び ADME 65 : 4.2.2.5.5)

^{14}C -アトモキセチン塩酸塩を経口投与及び静脈内投与したときの放射活性物質の排泄量を B6C3F₁ 系雄マウス (ADME 23)、Fischer 344 系雄ラット (ADME 03 及び 07)、雌ビーグル犬 (ADME 31)、雌雄アカゲザル (ADME 65) を用いて測定した。また、CYP2D6 EM 及び PM ヒト被験者から得られた臨床薬理試験成績 (HFBH 試験報告書) を引用し、動物の結果と比較した (表 2.6.4-25、図 2.6.4-18、表 2.6.5.13A~2.6.5.13C)。

経口及び静脈内投与のいずれにおいても、投与量の大半は投与後 24 時間以内に速やかに排泄された。アトモキセチン由来の放射活性の主要排泄経路は、いずれの動物種においても尿であった。

表 2.6.4-25. ^{14}C -アトモキセチンの静脈内及び経口投与後の放射活性物質の排泄

動物種(性)	投与経路	N	用量 (mg/kg)	回収時間 (hr)	投与量に対する比率 (%)			報告書番号
					尿中	糞中	合計	
マウス (雄)	経口	9*	25	96	80.5±0.7	6.2±1.1	91.2±1.7 ^a	ADME 23
マウス (雄)	静脈内	9*	5	96	68.8±1.8	12.0±2.7	87.5±2.9 ^a	ADME 23
ラット (雄)	経口	3	50	48	58.9±3.5	29.3±3.0	97.2±0.9 ^a	ADME 07
ラット (雄)	静脈内	4	5	72	66.2±0.4	27.9±0.8	95.2±0.5 ^a	ADME 03
イヌ (雌)	経口	3	2	96	47.7±1.4	42.4±5.5	91.1±4.3 ^b	ADME 31
イヌ (雌)	静脈内	3	2	96	49.2±0.8	36.3±5.0	86.4±5.7 ^b	ADME 31
イヌ (幼若、雌)	経口	3	2	96	50.1±5.2	29.7±3.3	91.7±1.7 ^b	ADME 31
イヌ (幼若、雌)	静脈内	3	2	96	44.2±5.3	30.7±3.2	94.2±0.9 ^b	ADME 31
サル (雄雌)	経口	6	2	120	67.0±7.3	11.9±2.5	79.0±5.2 ^c	ADME 65
サル (雄雌)	静脈内	6	2	120	66.9±6.9	8.2±0.9	75.2±6.3 ^c	ADME 65
ヒト CYP2D6 EM (男)	経口	4	0.3 ^d	168	95.8±2.2	1.7±0.3	97.5±1.9	HFBH
ヒト CYP2D6 PM (男)	経口	3	0.3 ^d	312	79.9	16.9	96.9	HFBH

N = 評価した動物又は被験者の総数

値は平均値あるいは平均値±標準誤差で示す

* 3 匹ずつでプールした試料を測定に用いた。

a ラット及びマウスの場合、合計にはケージ洗浄液及び死体からの回収量を含む (これらに含まれるのは全投与量の 7%未満であった)。

b イヌの場合、合計にはケージ洗浄液からの回収量を含む (成熟動物では全投与量の約 1%が、幼若動物では全投与量の 20 %未満がこの部分に含まれていた)。

c サルの場合、尿中のデータにはケージ洗浄液及び尿清拭/拭取り紙 (全投与量の 4%未満) を、糞中のデータにはケージ清拭/拭取り紙からの検出量 (全投与量の 8%未満) を含む。

d 臨床薬理試験における用量 (mg/kg) は、平均体重 (72.8 kg) 及びアトモキセチン塩酸塩の投与量 (19.66 mg) に基づいている。アトモキセチン塩酸塩 20 mg 1 日 2 回 5 日間投与した後、 ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 19.66 mg を投与した (HFBH 試験)。

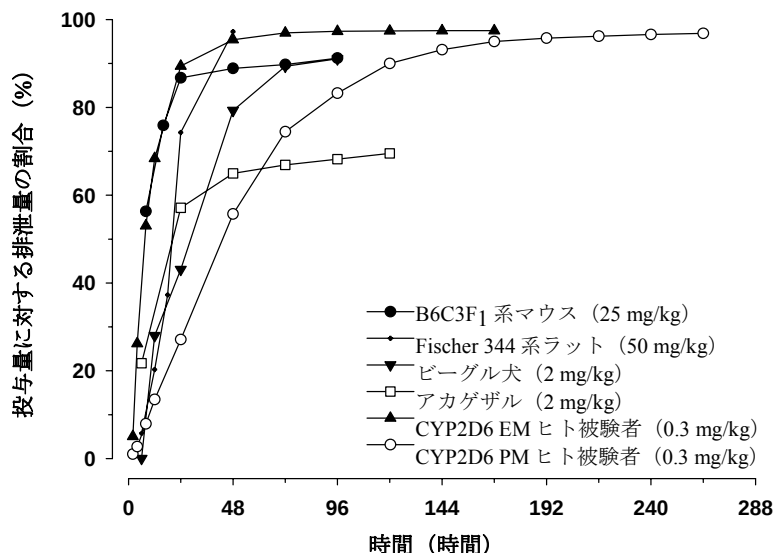


図 2.6.4-18. ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩の経口投与後に尿中及び糞中で回収された放射活性物質の累積排泄量

2.6.4.6.2 胆汁排泄 (ADME 28 : 4.2.2.5.6)

胆管にカニューレを挿入した Fischer 344 系ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩 50 mg/kg を経口投与後の放射活性物質の排泄を調べた結果、胆汁が主要な排泄経路であることが明らかとなった。このことから、カニューレを挿入しない場合に糞中に検出された放射活性は代謝物が胆汁中に排泄されたものであり、非吸収化合物によるものではないと考えられた。(表 2.6.4-26、表 2.6.5.14、ADME 28)。

表 2.6.4-26. 胆管にカニューレを挿入したラットに ^{14}C -アトモキセチンを経口投与後の放射活性物質の排泄 (ADME28)

回収時間	投与量に対する比率 (%)				
	胆汁中	尿中	糞中	屍体	合計
0~48 hr	49.1±16.2	29.5±10.3	2.5±1.1	12.5±3.6	98.9±2.9a

値は平均値±標準誤差を示す

a 合計にはケージ洗浄液も含まれる (洗浄液中の放射能は、投与量の 6%未満であった)。

2.6.4.6.3 乳汁排泄 (ADME 44 : 4.2.2.5.7)

授乳中の Fischer 344 系ラットに ^{14}C -アトモキセチン塩酸塩を 50 mg/kg の用量で単回経口投与し、アトモキセチン及びその代謝物の乳汁移行性を検討した (表 2.6.4-27、表 2.6.5.15、ADME 44)。投与した放射活性物質の総量に対する乳汁中の放射活性物質量は、投与 1 及び 3 時間後ではいずれも約 0.026%、24 時間後では 0.004%であった。よっ

て、乳児は母乳を介してアトモキセチンあるいはその代謝物に曝露される可能性があるが、母乳を介した乳児への曝露量は総投与量と比較すると極わずかであると考えられた。また、乳汁排泄はアトモキセチンあるいはその代謝物の主要排泄経路ではないことが示された。

表 2.6.4-27. ラットに ^{14}C -アトモキセチンを経口投与後の放射活性物質の乳汁中排泄 (ADME44)

時間 (hr)	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)		
	1	3	24
血漿 :	3.95 ± 0.69	3.33 ± 0.56	1.05 ± 0.90
乳汁 :	0.97 ± 0.11	0.86 ± 0.19	0.28 ± 0.35
乳汁/血漿 :	0.25 ± 0.02	0.26 ± 0.06	0.29 ± 0.17

注 : データは平均値 $\pm$ SD として表す。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用を評価する目的で、特別な非臨床試験は実施しなかった。薬物動態学的薬物相互作用は、臨床薬理試験の一環として評価されており、得られた情報は第 2.7.2 項及び添付文書 (案) に記載されている。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

安全性薬理試験 (PsD29、第 2.6.2.4.6 項) を補佐する目的で、ラットに N-デスメチル体を単回経口 (10、30 及び 100 mg/kg) あるいは皮下 (30 mg/kg) 投与後の血漿中 N-デスメチル体、アトモキセチン及び 4-ヒドロキシ体濃度を測定した (表 2.6.5.17A、005R06 : 4.2.2.7.1)。N-デスメチル体を皮下投与した後の血漿中 N-デスメチル体の $C_{\max}$ 及び AUC は、同じ用量を経口投与した場合のそれぞれ約 25 倍及び 20 倍高かった。血漿中にアトモキセチンあるいは 4-ヒドロキシ体は検出されなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いてアトモキセチンの体内動態を検討した。

アトモキセチン塩酸塩を動物に投与後の血漿中アトモキセチン及びその第 I 相反応主要代謝物 (N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体) の血漿中濃度を測定した。マウス、ラット、イヌ及びサルにアトモキセチン塩酸塩を経口投与した際の吸収は良好であった。バイオアベイラビリティには種差が認められ、イヌ (約 74%) 及びサル (約 45%) の経口バイオアベイラビリティは比較的高かったのに対し、げっ歯類におけるアトモキセチンの経口バイオアベイラビリティは低かった (約 4%)。この相違は、アトモキセチンの肝初回通過効果の種差に起因する可能性が高いと考えられる。単回静脈内投与後のアトモキセチンの半減期は、マウス、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ 1.2、1.4、3.4 及び 2.1 時間であった。

ヒトでは、アトモキセチンは主として CYP2D6 によって代謝される。CYP2D6 の遺伝的多型により単回及び反復投与のいずれの場合もアトモキセチンの薬物動態は影響を受

ける（白人の約 7%、アジア人の 1%未満が PM である）。PM ではアトモキシチンの経口バイオアベイラビリティは約 94%であり、半減期は 20 時間であった。一方、大多数の人は EM であり、アトモキシチンの経口バイオアベイラビリティは約 63%、半減期は 3.7 時間であった。ヒトでは、EM、PM のいずれにおいてもアトモキシチンの初回通過効果による肝クリアランスはげっ歯類と比較すると小さいと考えられ、その薬物動態プロファイルはイヌに類似していると考えられる。

アトモキシチン塩酸塩を反復投与時のアトモキシチン及び第 I 相反応主要代謝物（N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体）の薬物動態を、Fischer 344 系ラット（3 ヶ月間混餌投与）、B6C3F₁ 系マウス（1 ヶ月間及び 3 ヶ月間混餌投与）及びビーグル犬（3 ヶ月間経口投与、カプセル剤）を用いた試験を含む一連の試験で調べた。評価した動物種のいずれにおいても、反復投与時のアトモキシチンの血漿中濃度は比較的速やかに定常状態に達したと推察された。アトモキシチン及び第 I 相反応主要代謝物（4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体）の血漿中濃度は、反復投与に伴って大幅に増加することはなく、アトモキシチンの蓄積性は低いことが示唆された。これは、評価した動物種のいずれにおいてもアトモキシチンのクリアランスが速やかであったためと考えられる。マウス、ラット及びイヌのいずれの動物種においても、アトモキシチンに比べ 4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の血漿中濃度は低かった。非臨床試験で用いたいずれの動物種においても、血漿中薬物濃度は最長で投与開始 3 ヶ月後までしか測定しなかったが、さらに長期投与した場合でも血漿中濃度はほぼ同じであると推察される。

マウス、ラット及びイヌで、アトモキシチン塩酸塩の反復経口投与により肝チトクローム P450 に変化がみられたものの、概して試験した高用量で見られた変化であり、またいずれの動物種においてもアトモキシチンの血漿中薬物濃度への影響はないと考えられた。マウス及びイヌでは、3 ヶ月間の投与期間中、アトモキシチン及び第 I 相反応主要代謝物の血漿中濃度はほぼ一定していた。ラットでは、3 ヶ月間の混餌投与試験期間中にアトモキシチン及びその第 I 相反応主要代謝物の血漿中濃度が低下し、特に、雄ラットでは AUC が 35～45%低下した。同試験は飼料中アトモキシチン塩酸塩濃度を固定して実施したことから、同試験において雄ラットが摂取したアトモキシチン塩酸塩量を体重あたりの用量に換算し、この用量あたりの AUC を算出した結果、3 ヶ月間の投与期間中の低下は認められなかった。よって、雄ラットにおける試験中の血漿中濃度の低下は、体重の増加が原因であり、酵素誘導による代謝の変化に起因するものではないと考えられた。

幼若動物（Fischer 344 系ラット及びビーグル犬）にアトモキシチン塩酸塩を単回投与及び反復投与時の薬物動態を検討した。幼若ラットでは、アトモキシチン塩酸塩を経口投与したときの曝露量が成熟ラットに比べて高値であったが、成熟するに従い成熟ラットに近い値となった。幼若イヌでは、アトモキシチン塩酸塩を経口投与したときの曝露量は成熟イヌに比べてわずかに低かったが、ラットと同様、成熟するに従い成熟イヌに近い値となった。幼若動物と成熟動物の間にみられるこのような相違は、成熟途上においてアトモキシチンの吸収や代謝（初回通過効果及び全身循環に薬剤が入った後のクリアランス）が変化するなど、いくつかの要因によって引き起こされると考えられる。な

お、動物ではこのように差が認められたが、臨床試験では、アトモキシチンの血漿中薬物動態は成人と小児で類似していることが示されている（第 2.7.2 項参照）。

ラットでは、アトモキシチン及びその代謝物は主要組織の多くに速やかに分布し、組織内濃度が高かったのは消化管内容物及び肝臓であった。ラットを用いた胎盤移行に関する試験では、アトモキシチン及びその代謝物が胎盤を通過し胎児にも分布することが示唆されたが、胎児組織の曝露量は母動物の組織と比較し少なかった。ヒト、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス血漿におけるアトモキシチンの *in vitro* 血漿たん白結合率は、それぞれ 99、97、96、88 及び 82%であった。N-デスメチル体の血漿たん白結合率はアトモキシチンとほぼ同等であったが、4-ヒドロキシ体の血漿たん白結合率はアトモキシチンに比して低かった。

マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒトの肝ミクロソーム及び肝スライスを用いた *in vitro* 代謝試験により、いずれの種についても代謝経路はほぼ同一であることが確認され、放射標識体を用いた *in vivo* 試験の結果もこれを裏付けるものであった。評価したほぼすべての動物種において、アトモキシチンの第 I 相反応主要代謝物は 4-ヒドロキシ体であり、主要最終代謝物は 4-ヒドロキシアトモキシチン-O-グルクロン酸抱合体であった。主要な第 I 相代謝経路は、芳香環の水酸化、ベンジル部位のアルキル基の水酸化及び N-デスメチル化であった。これらに続く水酸化代謝物の O-グルクロン酸抱合反応及び O-硫酸抱合反応が、アトモキシチンの酸化代謝物の抱合反応に関わる主要な第 II 相代謝経路であった。

評価した動物種のいずれにおいても、¹⁴C-アトモキシチンに由来する放射活性物質の主要排泄経路は尿中排泄であり、ヒトでも同様であった。ラットで見られた糞中排泄は胆汁排泄によるものと思われた。未変化体のまま直接腎又は胆汁中に排泄されるアトモキシチンは微量であり、全身クリアランスにおける主要経路ではないことが示唆された。また、乳汁排泄に関する検討から、乳児は母乳を介してアトモキシチンあるいはその代謝物に曝露される可能性があるが、母乳への排泄量は総投与量と比較すると極わずかであると考えられた。