

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

2.6.5 薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5	薬物動態試験概要表	1
2.6.5.1	吸収・分布・代謝及び排泄試験 一覧表	1
2.6.5.2	分析方法及びバリデーション試験	4
2.6.5.2A	分析方法及びバリデーション試験報告書一覧表	4
2.6.5.2B	薬物の血漿中における安定性	6
2.6.5.2C	放射活性物質の定量下限一覧	7
2.6.5.3	吸収：単回投与	8
2.6.5.3A	単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	8
2.6.5.3B	単回静脈内投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	9
2.6.5.3C	単回経口投与後の血漿中薬物動態（放射活性物質）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	10
2.6.5.3D	単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	11
2.6.5.3E	単回経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	12
2.6.5.3F	単回経口投与後の血漿中薬物動態（N-デスマチル体）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	13
2.6.5.3G	幼若ラット及び幼若イヌに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	14
2.6.5.3H	幼若ラット及び幼若イヌに単回経口投与後の血漿中薬物動態（N-デスマチル体）	15
2.6.5.3I	幼若ラット及び幼若イヌに単回経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）	16
2.6.5.3J	幼若イヌに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	17
2.6.5.3K	幼若イヌに単回静脈内投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	18
2.6.5.3L	幼若イヌに単回静脈内投与後の血漿中薬物動態（N-デスマチル体及び4-ヒドロキシ体）	19
2.6.5.3M	絶食又は非絶食ラットに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスマチル体及び4-ヒドロキシ体）	20
2.6.5.3N	非妊娠ウサギに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスマチル体及び4-ヒドロキシ体）	21
2.6.5.3O	ラットに単回経口投与後の脳、脳脊髄液及び血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスマチル体及び4-ヒドロキシ体）	22
2.6.5.3P	ラットに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスマチル体及び4-ヒドロキシ体）	23
2.6.5.4	吸収：反復投与	24
2.6.5.4A	マウスに1ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	24
2.6.5.4B	マウスに1ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）	25
2.6.5.4C	マウスに1ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（N-デスマチル体）	26
2.6.5.4D	マウスに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスマチル体及び4-ヒドロキシ体）	27
2.6.5.4E	ラットに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（飼料中薬物濃度固定）（アトモキセチン）	28
2.6.5.4F	ラットに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（飼料中薬物濃度固定）（4-ヒドロキシ体）	29
2.6.5.4G	ラットに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（飼料中薬物濃度固定）（N-デスマチル体）	30

ストラテラカプセル

2.6.5.4H	ラットに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（固定用量）（アトモキセチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）	31
2.6.5.4I	幼若ラットに22日間反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	32
2.6.5.4J	幼若ラットに22日間反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）	33
2.6.5.4K	幼若ラットに75日間反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	34
2.6.5.4L	幼若ラットに75日間反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）	35
2.6.5.4M	妊娠ラットに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）	36
2.6.5.4N	妊娠ウサギに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	37
2.6.5.4O	妊娠ウサギに反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）	39
2.6.5.4P	妊娠ウサギに反復経口投与後の血漿中薬物動態（N-デスメチル体）	40
2.6.5.4Q	イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	41
2.6.5.4R	イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）	42
2.6.5.4S	イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（N-デスメチル体）	43
2.6.5.4T	幼若イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）	44
2.6.5.4U	幼若イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）	45
2.6.5.4V	幼若イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（N-デスメチル体）	46
2.6.5.5	組織分布	47
2.6.5.6	血漿たん白結合（アトモキセチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）	49
2.6.5.7	胎盤移行	50
2.6.5.8	その他の分布試験（該当試験なし）	51
2.6.5.9	代謝： <i>In vivo</i>	52
2.6.5.9A	14 C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与後の血漿中代謝物〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	52
2.6.5.9A-補遺	14 C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与後の血漿中代謝物比率〔ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	54
2.6.5.9B	14 C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与後の尿中代謝物比率〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕	56
2.6.5.10	代謝： <i>In vitro</i>	58
2.6.5.10A	肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> での代謝（マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト）	58
2.6.5.10B	肝スライスを用いた <i>in vitro</i> での代謝（マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト）	59
2.6.5.11	<i>In vivo</i> でのアトモキセチンの主な推定代謝経路（マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト）	60
2.6.5.12	薬物代謝酵素の誘導/阻害	61
2.6.5.13	排泄	63
2.6.5.13A	排泄：尿及び糞中（マウス、ラット）	63
2.6.5.13B	排泄：尿及び糞中（イヌ、サル）	64
2.6.5.13C	排泄：尿及び糞中（ヒト）	65
2.6.5.14	排泄：胆汁中	66
2.6.5.15	排泄：乳汁中	67
2.6.5.16	薬物相互作用（該当なし）	68
2.6.5.17	その他	69
2.6.5.17A	ラットにN-デスメチル体を単回経口あるいは皮下投与後の血漿中薬物動態（N-デスメチル体）	69

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 吸収・分布・代謝及び排泄試験 一覧表

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
吸収					
単回投与	マウス	強制経口、静脈内	Eli Lilly and Co.	ADME 11	4.2.2.2.1
単回投与	ラット	強制経口、静脈内	Eli Lilly and Co.	ADME 06	4.2.2.2.2
単回投与	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 51	4.2.2.2.3
単回投与	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 10	4.2.2.2.4
単回投与 ^a	ラット	静脈内	██████████	ADME 49	4.2.2.2.5
単回投与	ウサギ	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 17	4.2.2.2.6
単回投与	イヌ (幼若/成熟)	カプセル、静脈内	Eli Lilly and Co.	ADME 32	4.2.2.2.7
単回投与	サル	強制経口、静脈内、 筋肉内	██████████	ADME 66	4.2.2.2.8
単回投与	ラット (幼若/成熟)	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 14	4.2.2.2.9
単回投与	イヌ (幼若)	カプセル、静脈内	██████████	ADME 38	4.2.2.2.10
単回投与 (血漿、脳、CSF)	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	014R03	4.2.2.2.12
反復投与 (トキシコキネティクス、1 カ月)	マウス	混餌	Eli Lilly and Co.	Tox 55	4.2.3.4.1.6
反復投与 (トキシコキネティクス、3 カ月)	マウス	混餌	Eli Lilly and Co.	Tox 34	4.2.3.4.1.5
反復投与 (トキシコキネティクス、3 カ月)	ラット	混餌	Eli Lilly and Co.	Tox 32	4.2.3.2.3
反復投与 (トキシコキネティクス、3 カ月)	ラット	混餌 (固定用量)	Eli Lilly and Co.	Tox 46	4.2.3.2.4
反復投与 (トキシコキネティクス、3 カ月)	イヌ	カプセル	Eli Lilly and Co.	Tox 35	4.2.3.2.8
反復投与 (トキシコキネティクス、22 日)	ラット (幼若)	強制経口	Eli Lilly and Co.	Tox 39	4.2.3.5.4.1
反復投与 (トキシコキネティクス、75 日)	ラット (幼若)	強制経口	Eli Lilly and Co.	Tox 45	4.2.3.5.4.2
反復投与 (トキシコキネティクス、4 週)	イヌ (幼若)	カプセル	██████████	Tox 44	4.2.3.5.4.6
反復投与 (トキシコキネティクス、7 日)	ラット (妊娠)	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 72	4.2.2.2.11
反復投与 (トキシコキネティクス、13 日)	ウサギ (妊娠)	強制経口	██████████	Tox 42	4.2.3.5.2.6

(続く)

2.6.5.1 吸収・分布・代謝及び排泄試験 一覧表 (続き)

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
分布					
血漿たん白結合	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co.	ADME 05	4.2.2.3.1
血漿たん白結合	マウス、ラット、イヌ、ヒト	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co.	ADME 48	4.2.2.3.2
単回投与時の組織分布	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 04	4.2.2.3.3
単回投与時の組織分布 (胎盤移行)	ラット (妊娠)	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 46	4.2.2.3.4
代謝					
肝ミクロソームにおける代謝	マウス、ラット、イヌ、サル、ヒト	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co.	ADME 08	4.2.2.4.1
肝スライスにおける代謝	マウス	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co.	ADME 15	4.2.2.4.2
肝スライスにおける代謝	ラット	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co.	ADME 12	4.2.2.4.3
肝スライスにおける代謝	イヌ	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co.	ADME 29	4.2.2.4.4
肝スライスにおける代謝	サル	<i>In vitro</i>	Eli Lilly and Co.	ADME 13	4.2.2.4.5
血漿及び尿における吸収と代謝	マウス	強制経口、静脈内	Eli Lilly and Co.	ADME 25	4.2.2.4.6
尿及び胆汁への排泄	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 09	4.2.2.4.7
血漿における代謝	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 53	4.2.2.4.8
尿への排泄及び代謝	イヌ	カプセル、静脈内	Eli Lilly and Co.	ADME 26	4.2.2.4.9
血漿における代謝	イヌ	カプセル	Eli Lilly and Co.	ADME 54	4.2.2.4.10
薬物動態試験 ^b	NA	NA	Eli Lilly and Co.	ADME 63	4.2.2.4.11
薬物動態試験 ^b	NA	NA	Eli Lilly and Co.	ADME 64	4.2.2.4.12
尿、糞及び血漿における吸収、排泄及び代謝	サル	強制経口	██████████	ADME 67	4.2.2.4.13
酵素誘導 ^c	マウス	混餌	Eli Lilly and Co.	Tox 34	4.2.3.4.1.5
酵素誘導 ^c	ラット	混餌	Eli Lilly and Co.	Tox 32	4.2.3.2.3
酵素誘導 ^c	ラット (幼若)	強制経口	Eli Lilly and Co.	Tox 45	4.2.3.5.4.2
酵素誘導 ^c	イヌ	カプセル	Eli Lilly and Co.	Tox 35	4.2.3.2.8
酵素誘導 ^c	イヌ (幼若)	カプセル	██████████	ADME 37	4.2.2.4.14

(続く)

2.6.5.1 吸収・分布・代謝及び排泄試験 一覧表 (続き)

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
排泄					
尿及び糞への排泄	マウス	強制経口、静脈内	Eli Lilly and Co.	ADME 23	4.2.2.5.1
尿及び糞への排泄	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 07	4.2.2.5.2
尿及び糞への排泄と代謝	ラット	強制経口、静脈内	Eli Lilly and Co.	ADME 03	4.2.2.5.3
尿及び糞への排泄	イヌ (成熟)	カプセル、静脈内	Eli Lilly and Co.	ADME 31	4.2.2.5.4
尿及び糞への排泄	イヌ (幼若)	カプセル、静脈内	██████████████████	ADME 31	4.2.2.5.4
尿及び糞への排泄	サル	強制経口、静脈内	██████████████████	ADME 65	4.2.2.5.5
尿、胆汁及び糞への排泄	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 28	4.2.2.5.6
乳汁への排泄	ラット	強制経口	Eli Lilly and Co.	ADME 44	4.2.2.5.7
その他					
N-デスメチル体の吸収	ラット	強制経口、皮下	Eli Lilly and Co.	005R06	4.2.2.7.1

略語：CSF＝脳脊髄液、NA＝該当なし、複数の試験を調査。

^a データは「2.6.6 毒性試験の概要文」に示す。

^b 19██年代に検討されたアトモキセチンの薬物動態に関する試験。その後開発されたより高度な分析技術を用いて非臨床におけるアトモキセチンの吸収、分布、代謝及び排泄を再検討した。試験デザインには違いがあるものの、概して新旧試験間で得られたアトモキセチンの生体内動態プロファイルは類似していた。

^c 毒性試験での評価

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2A 分析方法及びバリデーション試験報告書一覧表

添付資料 番号 報告書番 号	定量法	方法番号及び開発日 施設 ^a	特異性（バリデーション済みの標 準曲線範囲、ng/mL）	動物種	試料	試料調製	クロマトグラフ イーの種類
4.2.2.1.1 ADME 55	APCI HPLC/MS/MS	906DM-122-02 [REDACTED] LLC	アトモキセチン（ラット及びイヌ は0.25 - 25、マウスは0.5～ 50）、N-デスメチル体及び4-ヒ ドロキシ体（ラット及びイヌは1 ～100、マウスは2～200）	マウ ス、ラ ット及 びイヌ	血漿	固相抽出	逆相アイソクラ チック法
4.2.2.1.2 ADME 57	APCI HPLC/MS/MS	906DM-035-01 [REDACTED] LLC	アトモキセチン（0.5～50）、N- デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体（2～200）	マウス	血漿	固相抽出	逆相アイソクラ チック法
4.2.2.1.3 ADME 69	APCI HPLC/MS/MS	TM.361.A [REDACTED]	アトモキセチン（1.00～2000）、 N-デスメチル体及び4-ヒドロキ シ体（2.00～4000）	マウス	血漿	固相抽出	逆相グラジエン ト法
4.2.2.1.4 ADME 59	APCI HPLC/MS/MS	TM.129.C [REDACTED]	アトモキセチン（0.250～25.0）、 N-デスメチル体及び4-ヒドロキ シ体（1.0～100）	ラット （低濃 度域）	血漿	固相抽出	逆相アイソクラ チック法
4.2.2.1.5 ADME 62	APCI HPLC/MS/MS	TM.190.A [REDACTED]	アトモキセチン（2.5～2000.0）、 N-デスメチル体及び4-ヒドロキ シ体（1.00～800）	ラット （高濃 度域）	血漿	固相抽出	逆相グラジエン ト法

(続く)

2.6.5.2A 分析方法及びバリデーション試験報告書一覧表（続き）

添付資料 番号 報告書番 号	定量法	方法番号及び開発日	特異性（バリデーション済みの 標準曲線範囲、ng/mL）	動物種	試料液	試料調製	クロマトグラフ イーの種類
4.2.2.1.6 ADME 56	APCI HPLC/MS/MS	906DM-034-01 [REDACTED] LLC	アトモキセチン（0.25～25）、 N-デスメチル体及び4-ヒドロ キシ体（1～100）	ウサギ	血漿	固相抽出	逆相アイソクラ チック法
4.2.2.1.7 ADME 60	APCI HPLC/MS/MS	TM.151.B/176.A [REDACTED]	アトモキセチン（0.250～ 25.0）、N-デスメチル体及び4- ヒドロキシ体（1.0～100）	ウサギ	血漿	固相抽出	逆相グラジエン ト法
4.2.2.1.8 ADME 58	APCI HPLC/MS/MS	TM.128.B [REDACTED]	アトモキセチン（0.25～ 25.0）、N-デスメチル体及び4- ヒドロキシ体（1.0～100）	イヌ（低 濃度域）	血漿	固相抽出	逆相アイソクラ チック法
4.2.2.1.9 ADME 61	APCI HPLC/MS/MS	TM.200.A [REDACTED]	アトモキセチン（2.50～ 2000.0）、N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体（1.00～800）	イヌ（高 濃度域）	血漿	固相抽出	逆相グラジエン ト法
4.2.2.1.10 ADME 70	APCI HPLC/MS/MS	TM.325.A [REDACTED]	アトモキセチン（0.500～ 50.0）、N-デスメチル体及び4- ヒドロキシ体（1.00～100）	サル（低 濃度域）	血漿	固相抽出	逆相グラジエン ト法
4.2.2.1.11 ADME 71	APCI HPLC/MS/MS	TM.326.A [REDACTED]	アトモキセチン（2.50～ 2000）、N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体（1.00～800）	サル（高 濃度域）	血漿	固相抽出	逆相グラジエン ト法

APCI HPLC/MS/MS=大気圧化学イオン化法・液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法、LCC=Lilly Laboratory Corporate

^a 各分析法にいくつかのバージョンが発行されている場合があるが、多くは安定性データの更新、ないしは誤字の訂正によるものであった。本表では、各分析法の最新バージョンのみを要約する。

2.6.5.2B 薬物の血漿中における安定性

定量物質	概略 温度	マトリックス				アカゲ ザル
		ICR マウス	F344 ラット	NZW ウサギ	ビーグル 犬	
アトモキセチン	-20°C	NA	NA	NA	NA	14日間
	-70°C	103日間	157日間	5カ月間	130日間	14日間
4-ヒドロキシ体	-20°C	NA	NA	NA	NA	14日間
	-70°C	103日間	157日間	55日間	130日間	14日間
N-デスメチル体	-20°C	NA	NA	NA	NA	14日間
	-70°C	103日間	157日間	55日間	130日間	14日間
方法 報告書番号		ADME 55	ADME 55	ADME 56 及び 60	ADME 55	ADME 70 及び 71

NZW=ニュージーランドホワイト種、NA=該当なし

2.6.5.2C 放射活性物質の定量下限一覧

試料		定量下限 (ng-eq/g 又は ng-eq/mL)
動物		
	血液	5.2
	血漿	5.0
	尿	3.6
	糞	1.1
	ケージ洗浄液	3.8
	屠体	1.9
ヒト		
	呼気	0.2
	血液	1.2
	血漿	1.0
	尿	0.5
	糞	2.0

2.6.5.3 吸収：単回投与

2.6.5.3A 単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕

添付資料番号：4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、5.3.1.1.1、5.3.1.2.3

試験番号（報告書番号）：006M98（ADME 11）、012R98（ADME 06）、002D98（ADME 32）、6180-443（ADME 66）、LYAM、LYAK

動物種	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト CYP2D6 EM	ヒト CYP2D6 PM
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	4F	3/性別；M/F	20M/F	8M/F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	絶食	絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	強制経口	強制経口	カプセル	強制経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	25	50	2	2	0.54 ^a	0.50 ^a
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS				
PK パラメータ：						
T_{max} (h)	0.167	2.0	1.3±0.3	2.0±0.7	1.0	6.0
C_{max} (ng/mL)	173	165	729±203	399±84	326	564
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	171	906	4,300±1760	1,152±76	1,800	14,470
$T_{1/2}$ (h)	0.62	2.8	3.7±0.5	1.3±0.1	3.7	20
バイオアベイラビリティ (投与量に対する%) ^b	4	4	74±4.2	45±4.5	63	94

注記：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。

略語：EM=CYP2D6 extensive metabolizer の被験者、PM=CYP2D6 poor metabolizer の被験者、M=雄（男性）、F=雌（女性）；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法； $AUC_{0-\infty}$ =血漿中濃度下面積（投与 0 時間から無限大時間）； C_{max} =最高血漿中濃度； T_{max} =最高血漿中濃度到達時間； $T_{1/2}$ =半減期

^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用量 40 mg に基づいている。

^b経口バイオアベイラビリティは、 $AUC_{0-\infty}$ 値から算出。

2.6.5.3B 単回静脈内投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕

添付資料番号：4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、5.3.1.1.1、5.3.1.2.3

試験番号（報告書番号）：006M98（ADME 11）、012R98（ADME 06）、002D98（ADME 32）、6180-443（ADME 66） LYAM、LYAK

動物種					ヒト CYP2D6	ヒト CYP2D6
	マウス	ラット	イヌ	サル	EM	PM
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	4F	3/性別；M/F	20M/F	8M/F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	絶食	絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	5%マンニトール水/溶液	5%マンニトール水/溶液
投与方法	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内点滴注入	静脈内点滴注入
投与量（mg/kg）	5	5	2	2	0.27 ^a	0.25 ^a
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS				
PK パラメータ：静脈内投与後						
C ₀ （ng/mL） ^b	937	2,890	2,176±256	2,337±118	663	555
AUC _{0-∞} （ng•hr/mL）	764	2,291	5,671±2082	2,595±134	1,370	7,570
T _{1/2} （hr）	1.2	1.4	3.4±0.2	2.1±0.4	3.6	21
CL（mL/min/kg）	109	36	7.4±2.1	13.0±0.7	3.7	0.57
Vd（L/kg）	8.9	4.3	1.4±0.2	1.1±0.1	1.1	1.0

注記：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。

略語：EM=CYP2D6 extensive metabolizer の被験者、PM=CYP2D6 poor metabolizer の被験者、M=雄（男性）、F=雌（女性）；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；AUC_{0-∞}=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；Vd=分布容積；C₀=最高血漿中濃度；T_{1/2}=半減期

^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用量 20 mg に基づいている。

^b 静脈内投与後の場合、20 分間点滴静注から求めたヒトデータを除き、報告された C₀ の値は時点 0 に外挿して求めたものである。

2.6.5.3C 単回経口投与後の血漿中薬物動態（放射活性物質）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕

添付資料番号：4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、5.3.3.1.4

試験番号（報告書番号）：006M98（ADME 11）、012R98（ADME 06）、002D98（ADME 32）、6180-443（ADME 66）、HFBH

動物種	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト CYP2D6	ヒト CYP2D6
					EM ^a	PM ^a
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	4F	3M/F	4M	3M
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	絶食	絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	強制経口	強制経口	カプセル	強制経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	25	50	2	2	0.3	0.3
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	TRA	TRA	TRA	TRA	TRA	TRA
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PK パラメータ：						
C_{max} （ng-eq/mL、ng-eq/g ^b ）	16,508	2,059	1,400±100	1,896±235	515	428
T_{max} （hr）	0.25	0.5	1.3±0.3	2.4±0.7	2.0	2.0
AUC_{0-t} （ng-eq•hr/mL、ng-eq•hr/g ^b ）	30,418	44,662	12,900±1100	17,397±1841	4,540	18,400
$T_{1/2}$ （hr）	1.4	NC	8.3±1.2	45.9±2.5	18	62

注記：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。

略語：M=雄（男性）、F=雌（女性）；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法； 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）； C_{max} =最高血漿中濃度； T_{max} =最高血漿中濃度到達時間； $T_{1/2}$ =半減期；NC=算出せず；TRA=総放射活性物質

- a 投与量（mg/kg）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、¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩 19.66 mg を単回投与した（HFBH 試験）。
- b サルについてはこの単位を用いた。

2.6.5.3D 単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕

添付資料番号：4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、5.3.3.1.4

試験番号（報告書番号）：006M98（ADME 11）、012R98（ADME 06）、002D98（ADME 32）、6180-443（ADME 66）、HFBH

動物種					ヒト CYP2D6	ヒト CYP2D6
	マウス	ラット	イヌ	サル	EM ^a	PM ^a
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	4F	3M/F	4M	3M
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	絶食	絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	強制経口	強制経口	カプセル	強制経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	25	50	2	2	0.3	0.3
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS				
PK パラメータ：						
C _{max} （ng/mL）	173	165	729±203	399±84	160	915
T _{max} （hr）	0.167	2.0	1.3±0.3	2.0±0.7	2.0	2.0
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	169	906	4,206±1681	1,152±76	1,080	8,440
T _{1/2} （hr）	0.62	2.8	3.7±0.5	1.3±0.1	5.3	20

注記：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。

略語：M=雄（男性）、F=雌（女性）；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度；T_{max}=最高血漿中濃度到達時間；T_{1/2}=半減期

a 投与量（mg/kg）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、¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩 19.66 mg を単回投与した（HFBH 試験）。

二

2.6.5.3E 単回経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕

添付資料番号：4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、5.3.3.1.4

試験番号（報告書番号）：006M98（ADME 11）、012R98（ADME 06）、002D98（ADME 32）、6180-443（ADME 66）、HFBH

動物種					ヒト CYP2D6	ヒト CYP2D6
	マウス	ラット	イヌ	サル	EM ^a	PM ^a
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	4F	3M/F	4M	3M
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	絶食	絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	強制経口	強制経口	カプセル	強制経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	25	50	2	2	0.3	0.3
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS				
PK パラメータ：						
C _{max} （ng/mL）	NC	5.1	35.2±4.4	3.3±1.6	2.0	NC
T _{max} （hr）	NC	0.5	1.7±0.3	2.5±0.7	2.5	NC
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	NC	114	281±22.2	13.8±6.8	NC	NC
T _{1/2} （hr）	NC	3.1	7.7±0.4	NC	NC	NC

注記：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。

略語：M=雄（男性）、F=雌（女性）；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度；T_{max}=最高血漿中濃度到達時間；T_{1/2}=半減期；NC=算出せず

a 投与量（mg/kg）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、¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩 19.66 mg を単回投与した（HFBH 試験）。

12

2.6.5.3F 単回経口投与後の血漿中薬物動態 (N-デスメチル体) [マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト (CYP2D6 EM 及び PM)]

添付資料番号 : 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、5.3.3.1.4

試験番号 (報告書番号) : 006M98 (ADME 11)、012R98 (ADME 06)、002D98 (ADME 32)、6180-443 (ADME 66)、HFBH

動物種					ヒト CYP2D6	ヒト CYP2D6
	マウス	ラット	イヌ	サル	EM ^a	PM ^a
性別 (雄/雌) /動物数	3M	3M	4F	3M/F	4M	3M
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	絶食	絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	強制経口	強制経口	カプセル	強制経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	25	50	2	2	0.3	0.3
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS				
PK パラメータ :						
C _{max} (ng/mL)	9.6	7.0	243±135	306±49	7.0	259
T _{max} (hr)	0.167	2.0	2.7±0.7	3.0±1.2	3.5	6.0
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	14.0	25.4	3,379±566	2,197±864	61.8	2,820
T _{1/2} (hr)	0.47	1.9	8.7±2.3	3.9±0.2	9.0	33

注記 : 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。

略語 : M=雄 (男性)、F=雌 (女性) ; HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法 ; 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) ; C_{max}=最高血漿中濃度 ; T_{max}=最高血漿中濃度到達時間 ; T_{1/2}=半減期

a 投与量 (mg/kg) 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、¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩 19.66 mg を単回投与した (HFBH 試験)。

2.6.5.3G 幼若ラット及び幼若イヌに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）

添付資料番号：4.2.2.2.9、4.2.2.2.7、4.2.2.2.10

試験番号（報告書番号）：020R98/039R98（ADME 14）、002D98/6180-161（ADME 32）及び6180-186（ADME 38）

	ラットの生後日数			イヌの週齢又は年齢		
	生後 11 日	生後 28 日	生後 69 日	8 週	12 週	2.5～4 年
性別（雄/雌）/動物数	6M*	3M	3M	3F	4M/F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口	強制経口	カプセル	カプセル	カプセル
投与量（mg/kg）	50	50	50	2	2	2
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS					
PK パラメータ：						
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

注記：値は平均値（イヌについては平均値±標準誤差）で示す。

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法； C_{max} =最高血漿中濃度； 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、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）。

2.6.5.3H 幼若ラット及び幼若イヌに単回経口投与後の血漿中薬物動態 (N-デスメチル体)

添付資料番号：4.2.2.2.9、4.2.2.2.7、4.2.2.2.10

試験番号 (報告書番号)：020R98/039R98 (ADME 14)、002D98/6180-161 (ADME 32) 及び 6180-186 (ADME 38)

	ラットの生後日数			イヌの週齢又は年齢		
	生後 11 日	生後 28 日	生後 69 日	8 週	12 週	2.5~4 年
性別 (雄/雌) /動物数	6M*	3M	3M	3F	4M/F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口	強制経口	カプセル	カプセル	カプセル
投与量 (mg/kg)	50	50	50	2	2	2
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体
定量法	HPLC MS/MS					
PK パラメータ：						
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

注記：値は平均値 (イヌについては平均値±標準誤差) で示す。

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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)；t=ラット血漿試料の場合は、定量下限 (BQL) を上回った最終時点、またイヌ血漿試料の場合は、∞ (無限大)

* 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)。

2.6.5.3I 幼若ラット及び幼若イヌに単回経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.2.2.9、4.2.2.2.7、4.2.2.2.10

試験番号（報告書番号）：020R98/039R98（ADME 14）、002D98/6180-161（ADME 32）及び6180-186（ADME 38）

	ラットの生後日数			イヌの週齢又は年齢		
	生後 11 日	生後 28 日	生後 69 日	8 週	12 週	2.5～4 年
性別（雄/雌）/動物数	6M*	3M	3M	3F	4M/F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口	強制経口	カプセル	カプセル	カプセル
投与量（mg/kg）	50	50	50	2	2	2
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS					
PK パラメータ：						
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

注記：値は平均値（イヌについては平均値±標準誤差）で示す。

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；t=ラット血漿試料の場合は、定量下限（BQL）を上回った最終時点、またイヌ血漿試料の場合は、∞（無限大）

* 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）。

2.6.5.3J 幼若イヌに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）

添付資料番号：4.2.2.2.7、4.2.2.2.10

試験番号（報告書番号）：002D98/6180-161（ADME 32）及び6180-186（ADME 38）

イヌの週齢又は年齢

	8 週	12 週	2.5～4 年
性別（雄/雌）/動物数	3F	4M/F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	カプセル	カプセル	カプセル
投与量（mg/kg）	2	2	2
試料	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
C_{max} （ng/mL）	319±42	599±134	729±203
T_{max} （hr）	1.2±0.4	0.8±0.14	1.3±0.3
$AUC_{0-\infty}$ （ng•hr/mL）	988±19	2,001±458	4,300±1760
$T_{1/2}$ （hr）	1.7±0.1	2.9±0.2	3.7±0.5
バイオアベイラビリティ（投与量に対する%）	46±7.6	76±5.4	74±4.2

注記：値は平均値±標準誤差で示す。

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法； C_{max} =最高血漿中濃度； 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）； $T_{1/2}$ =半減期（二相性を示したのものについてはβ相）

2.6.5.3K 幼若イヌに単回静脈内投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）

添付資料番号：4.2.2.2.7、4.2.2.2.10

試験番号（報告書番号）：002D98/6180-161（ADME 32）及び 6180-186（ADME 38）

イヌの週齢又は年齢

	8 週	12 週	2.5～4 年
性別（雄/雌）/動物数	3F	4M/F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	静脈内	静脈内	静脈内
投与量（mg/kg）	2	2	2
試料	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
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（mL/min/kg）	15.3±2.4	15.2±3.8	7.4±2.1
Vd（L/kg）	1.4±0.2	2.3±0.3	1.4±0.2

注記：値は平均値±標準誤差で示す。

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法； C_{max} =最高血漿中濃度（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）； $T_{1/2}$ =半減期（二相性を示したものについては β 相）；CL=全身クリアランス；Vd=分布容積

2.6.5.3L 幼若イヌに単回静脈内投与後の血漿中薬物動態（N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.2.2.7、4.2.2.2.10

試験番号（報告書番号）：002D98/6180-161（ADME 32）及び6180-186（ADME 38）

イヌの週齢又は年齢

	8週	12週	2.5～4年
性別（雄/雌）/動物数	3F	4M/F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	静脈内	静脈内	静脈内
投与量（mg/kg）	2	2	2
試料	血漿	血漿	血漿
定量物質	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
C _{max} （ng/mL）	154±7.7	123±7.6	219±5.7
AUC _{0-∞} （ng•hr/mL）	1125±159	1846±234	4054±981
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
C _{max} （ng/mL）	35±5.9	20±2.9	31±6.9
AUC _{0-∞} （ng•hr/mL）	187±29	172±37	295±53

注記：値は平均値±標準誤差で示す。

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；C_{max}=最高血漿中濃度；AUC_{0-∞}=血漿中濃度下面積（投与0時間から無限大時間）

2.6.5.3M 絶食又は非絶食ラットに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキシチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.2.2.3

試験番号（報告書番号）：016R00（ADME 51）

動物種＝ラット、投与経路＝強制経口、試料＝血漿、媒体/投与形態＝水/溶液、定量法＝HPLC MS/MS

性別（雄/雌）/動物数 給餌	8M* 絶食	8M* 非絶食	8M* 絶食	8M* 非絶食	8M* 絶食	8M* 非絶食
投与量（mg/kg）	25		50		125	
PKパラメータ：						
アトモキシチン						
C _{max} （ng/mL）	250	60.8	580	254	1160	446
T _{max} （hr）	1.00	0.50	1.00	1.00	2.00	2.00
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	547	261	1331	604	4033	2118
T _{1/2} （hr）	2.52	2.59	2.80	1.96	3.10	3.44
N-デスメチル体						
C _{max} （ng/mL）	17.4	1.69	35.8	16.2	65.6	31.5
T _{max} （hr）	0.50	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	27.4	4.04	78.6	31.8	237	121
T _{1/2} （hr）	0.88	NC	0.60	4.14	1.91	3.07
4-ヒドロキシ体						
C _{max} （ng/mL）	21.7	2.48	28.0	12.6	40.5	19.2
T _{max} （hr）	0.50	8.00	0.50	1.00	2.00	1.00
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	33.6	15.2	88.2	72.8	287	273
T _{1/2} （hr）	NC	NC	NC	NC	7.52	9.19

略語：M＝雄；HPLC MS/MS＝液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}＝最高血漿中濃度；T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間；T_{1/2}＝半減期、NC＝算出せず

* 1匹/時点/群、合計8時点

2.6.5.3N 非妊娠ウサギに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキシチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.2.2.6

試験番号（報告書番号）：B00998（ADME 17）

動物種＝ウサギ、給餌＝非絶食、投与経路＝強制経口、試料＝血漿、溶媒/投与形態＝水/溶液、定量法＝HPLC MS/MS

性別（雄/雌）/動物数	3F*	3F*	3F*	3F*
投与量（mg/kg）	5	50	100	150
PKパラメータ：				
アトモキシチン				
C _{max} （ng/mL）	39.8±5.6	381.0±100.5	734.2±28.8	1627.0±377.9
T _{max} （hr）	1.0±0.0	1.2±0.4	2.0±0.0	0.7±0.2
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	118.6±16.1	2226.5±81.0	5596.1±511.9	7694.1±1353.6
T _{1/2} （hr）	1.8±0.2	2.9±0.2	3.8±0.6	3.7±0.6
N-デスメチル体				
C _{max} （ng/mL）	24.3±4.3	402.2±170.5	548.4±127.0	1454.2±519.9
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	113.7±23.8	1815.8±147.3	3586.4±745.9	6534.1±1262.3
4-ヒドロキシ体				
C _{max} （ng/mL）	2.0±0.1	17.8±0.7	22.0±0.2	49.3±16.0
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	5.0±0.5	133.1±17.0	267.1±15.9	380.2±16.4

注記：値は平均値±標準誤差で示す。

略語：F＝雌；HPLC MS/MS＝液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}＝最高血漿中濃度；T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間；T_{1/2}＝半減期

* 3例/測定時点。各動物から複数時点のサンプルを採取しパラメータを算出した。

2.6.5.30 ラットに単回経口投与後の脳、脳脊髄液及び血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）

動物種：ラット	投与方法：強制経口			添付資料番号：4.2.2.2.12		
性別（雄/雌）/動物数 4M				試験番号（報告書番号）：014R03		
溶媒/投与形態：水/溶液	定量法：HPLC/MS/MS					
用量	3mg/kg			10 mg/kg		
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	アトモキセチン	N-デスメチル体	4-ヒドロキシ体
脳						
AUC _{0-t} (ng•hr/g)	295	7.5	11.5	695	26	37
T _{1/2} (hr)	3.34	NC	NC	3.61	1.99	6.28
C _{max} (ng/g)	61.5	1.2	0.9	198.5	6.1	2.4
T _{max} (hr)	6.0	2.0	6.0	1.0	1.0	4.0
脳脊髄液						
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	16	NC	NC	26	NC	NC
T _{1/2} (hr)	NC	NC	NC	2.29	NC	NC
C _{max} (ng/mL)	1.8	ND	ND	7.7	ND	ND
T _{max} (hr)	1.0	ND	ND	1.0	ND	ND
血漿						
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	45.5	NC	5.5	138	0.72	14
T _{1/2} (hr)	NC	NC	NC	1.89	NC	NC
C _{max} (ng/mL)	10.8	ND	0.3	56.9	1.1	3.8
T _{max} (hr)	0.5	ND	6.0	0.25	0.25	0.25

略語：M=雄；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；AUC_{0-t}=試料中濃度下面積（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）；C_{max}=最高試料中濃度；NC=算出せず；T_{1/2}=半減期；T_{max}=C_{max}到達時間；ND=定量できなかった（定量物質の濃度が低いため）

注記：値は平均値として示す（n=4/時点/群）。

2.6.5.3P ラットに単回経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキシチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.2.2.4

試験番号（報告書番号）：035R98（ADME 10）

動物種＝ラット、投与経路＝強制経口、試料＝血漿、媒体/投与形態＝水/溶液、定量法＝HPLC MS/MS

性別（雄/雌）/動物数 給餌	16M* 非絶食	16M* 非絶食	16M* 非絶食	16M* 非絶食
投与量（mg/kg）	3.5	25	50	125
PKパラメータ：				
アトモキシチン				
C _{max} （ng/mL）	10.2	92.7	160.6	688.0
T _{max} （hr）	1.0	0.5	2.0	1.0
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	35.1	452.7	646.6	3065.7
T _{1/2} （hr）	1.8	1.5	3.4	3.7
N-デスメチル体				
C _{max} （ng/mL）	NC	3.8	9.9	39.0
T _{max} （hr）	NC	4.0	0.5	1.0
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	NC	18.7	14.8	182.8
4-ヒドロキシ体				
C _{max} （ng/mL）	NC	5.2	9.0	34.7
T _{max} （hr）	NC	4.0	8.0	12.0
AUC _{0-t} （ng•hr/mL）	NC	35.2	117.7	482.3

略語：M＝雄；HPLC MS/MS＝液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}＝最高血漿中濃度；T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間；T_{1/2}＝半減期、NC＝算出せず

* 2匹/時点/群、合計8時点

2.6.5.4 吸収：反復投与

2.6.5.4A マウスに1ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）

添付資料番号：4.2.3.4.1.6

試験番号（報告書番号）：M00702（Tox 55）

動物種	マウス	マウス	マウス	マウス
性別（雄/雌）/動物数	21M	21M	21F	21F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	餌	餌	餌	餌
投与方法	混餌	混餌	混餌	混餌
投与量（飼料中%）	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	5日目	35日目	5日目	35日目
0.03%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	102	224	179	103
C _{max} (ng/mL)	9.4	42.3	15.4	10.7
0.1%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	444	519	678	390
C _{max} (ng/mL)	33.8	51.3	58.3	58.9
0.3%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	4763	3765	3141	1626
C _{max} (ng/mL)	364	278	272	108
0.4%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	10958	6444	2420	3735
C _{max} (ng/mL)	791	436	240	321

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度

注記：値は平均値として示す（n=3/性別/時点/用量/日）。

2.6.5.4B マウスに1ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.3.4.1.6

試験番号（報告書番号）：M00702（Tox 55）

動物種	マウス	マウス	マウス	マウス
性別（雄/雌）/動物数	21M	21M	21F	21F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	餌	餌	餌	餌
投与方法	混餌	混餌	混餌	混餌
投与量（飼料中%）	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	5日目	35日目	5日目	35日目
0.03%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	BQL	6.0	7.2	3.2
C _{max} (ng/mL)	BQL	0.8	1.1	0.8
0.1%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	114	85.4	56.7	27.0
C _{max} (ng/mL)	17.1	5.3	4.1	3.7
0.3%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	288	302	221	201
C _{max} (ng/mL)	16.3	18.0	14.8	11.6
0.4%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	497	442	204	289
C _{max} (ng/mL)	36.7	31.3	16.2	19.2

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度；BQL=定量限界未満

注記：値は平均値として示す（n=3/性別/時点/用量/日）。

2.6.5.4C マウスに1ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態 (N-デスメチル体)

添付資料番号：4.2.3.4.1.6

試験番号 (報告書番号)：M00702 (Tox 55)

動物種	マウス	マウス	マウス	マウス
性別 (雄/雌) /動物数	21M	21M	21F	21F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	餌	餌	餌	餌
投与方法	混餌	混餌	混餌	混餌
投与量 (飼料中%)	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%	0.03%、0.1%、0.3%、 0.4%
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	5日目	35日目	5日目	35日目
0.03%				
26 AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	BQL	BQL	BQL	BQL
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	BQL	BQL
0.1%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	46.1	41.2	33.9	23.0
C _{max} (ng/mL)	5.2	3.3	4.3	3.1
0.3%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	841	621	584	281
C _{max} (ng/mL)	70.7	51.8	55.2	20.6
0.4%				
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	2074	1186	497	703
C _{max} (ng/mL)	130	83.4	55.2	50.7

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度；BQL=定量限界未満

注記：値は平均値として示す（n=3/性別/時点/用量/日）。

2.6.5.4D マウスに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：:4.2.3.4.1.5

試験番号（報告書番号）：M01098（Tox 34）

動物種=ラット、給餌=非絶食、媒体/投与形態=餌、投与経路=混餌、試料=血漿、定量法=HPLC MS/MS

定量物質 性別（雄/雌）/動物数/時点 PKパラメータ：	アトモキセチン				4-ヒドロキシ体				N-デスメチル体			
	3M 5日目	3M 90日目	3F 5日目	3F 90日目	3M 5日目	3M 90日目	3F 5日目	3F 90日目	3M 5日目	3M 90日目	3F 5日目	3F 90日目
0.025%												
AUC (ng•hr/mL)	69.4	60.4	36.2	43.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	4.6	4.0	2.5	4.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.1%												
AUC (ng•hr/mL)	355	357	268	287	ND	ND	ND	ND	ND	67.2	ND	56.5
C _{max} (ng/mL)	21.7	22.9	33.7	20.9	ND	13.2	ND	6.5	3.7	3.8	4.7	4.0
0.4%												
AUC (ng•hr/mL)	17456	NC	6671	9102	246.6	NC	ND	245.1	3171	NC	1228.3	1659
C _{max} (ng/mL)	1427	NC	510	682	20.1	NC	10.7	15.5	228	NC	89.9	129

略語：M=雄、F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；ND=定量できなかった（定量物質の血漿中濃度が低いため）；NC=算出せず

2.6.5.4E ラットに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（飼料中薬物濃度固定）（アトモキセチン）

添付資料番号：4.2.3.2.3

試験番号（報告書番号）：R03498（Tox 32）

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/動物数/時点	3M	3M	3F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	餌	餌	餌	餌
投与方法	混餌	混餌	混餌	混餌
投与量（飼料中%）	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	5日目	90日目	5日目	90日目
0.01%				
AUC (ng•hr/mL)	103	63.8	89.5	80.2
C _{max} (ng/mL)	6.6	4.1	5.3	5.4
0.03%				
AUC (ng•hr/mL)	299	195	246	236
C _{max} (ng/mL)	17.9	11.5	15.8	15.4
0.1%				
AUC (ng•hr/mL)	1,199	665	913	852
C _{max} (ng/mL)	81.9	43.8	52.4	50.2

略語：M=雄、F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；AUC=血漿中濃度下面積（試料は午後4時～12時に採取）；C_{max}=最高血漿中濃度

注記：値は平均値として示す（n=3/性別/群/時点）。

2.6.5.4F ラットに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（飼料中薬物濃度固定）（4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.3.2.3

試験番号（報告書番号）：R03498（Tox 32）

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	3F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	餌	餌	餌	餌
投与方法	混餌	混餌	混餌	混餌
投与量（飼料中%）	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	5日目	90日目	5日目	90日目
0.01%				
AUC (ng•hr/mL)	ND	ND	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	1.7	ND
0.03%				
AUC (ng•hr/mL)	ND	ND	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	1.5	1.4	ND	2.9
0.1%				
AUC (ng•hr/mL)	219	169	82.1	128
C _{max} (ng/mL)	13.1	11.6	5.6	10.2

略語：M=雄、F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；AUC=血漿中濃度下面積（試料は午後4時～12時に採取）；C_{max}=

最高血漿中濃度、ND=定量できなかった（定量物質の血漿中濃度が低いため）

注記：値は平均値として示す（n=3/性別/群/時点）。

2.6.5.4G ラットに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（飼料中薬物濃度固定）（N-デスメチル体）

添付資料番号：4.2.3.2.3

試験番号（報告書番号）：R03498（Tox 32）

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	3F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	餌	餌	餌	餌
投与方法	混餌	混餌	混餌	混餌
投与量（飼料中%）	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%	0.01%、0.03%、0.1%
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	5日目	90日目	5日目	90日目
0.01%				
AUC (ng•hr/mL)	ND	ND	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	ND	ND
0.03%				
AUC (ng•hr/mL)	ND	ND	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	ND	ND
0.1%				
AUC (ng•hr/mL)	ND	ND	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	1.7	1.4	1.9	2.2

略語：M=雄、F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；AUC=血漿中濃度下面積（試料は午後4時～12時に採取）；C_{max}=

最高血漿中濃度、ND=定量できなかった（定量物質の血漿中濃度が低いため）

注記：値は平均値として示す（n=3/性別/群/時点）。

2.6.5.4H ラットに3ヵ月間混餌投与後の血漿中薬物動態（固定用量）（アトモキセチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.3.2.4

試験番号（報告書番号）：R06499（Tox 46）

動物種＝ラット、給餌＝非絶食、媒体/投与形態＝餌、投与経路＝混餌、試料＝血漿、定量法＝HPLC MS/MS

定量物質 性別（雄/雌）/動物数 PKパラメータ：	アトモキセチン		4-ヒドロキシ体		N-デスメチル体	
	6 (M+F) 5日目	6 (M+F) 90日目	6 (M+F) 5日目	6 (M+F) 90日目	6 (M+F) 5日目	6 (M+F) 90日目
5 mg/kg						
12:00における血漿中濃度 (ng/mL)	4.92±1.53	2.26±0.53	BQL	BQL	BQL	BQL
0:00における血漿中濃度 (ng/mL)	2.79±0.43	3.05±0.23	BQL	BQL	BQL	BQL
40 mg/kg						
12:00における血漿中濃度 (ng/mL)	22.0±12.4	16.0±1.84	BQL	4.47±0.88	BQL	BQL
0:00における血漿中濃度 (ng/mL)	18.6±0.83	32.1±3.44	BQL	3.37±0.27	BQL	BQL
80 mg/kg						
12:00における血漿中濃度 (ng/mL)	32.4±1.90	34.1±3.13	4.62±0.57	11.6±2.36	BQL	1.71±0.11 ^a
0:00における血漿中濃度 (ng/mL)	38.9±2.11	62.1±1.65	5.12±0.72	14.9±3.30	BQL	2.57±0.12
160 mg/kg						
12:00における血漿中濃度 (ng/mL)	52.7±6.12	73.5±3.79	11.8±3.22	49.0±16.6	BQL	3.55±0.34
0:00における血漿中濃度 (ng/mL)	88.2±3.93	171±9.01	25.1±3.96	73.4±24.3	3.45±0.11	8.22±0.90

略語：M＝雄、F＝雌；HPLC MS/MS＝液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；BQL＝定量下限未満

注記：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）。

^a n＝5

2.6.5.4I 幼若ラットに 22 日間反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）

添付資料番号：4.2.3.5.4.1
試験番号（報告書番号）：R10698（Tox 39）

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/動物数	4M	4M	2M	2M	4F	4F	2F	2F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口
投与量（mg/kg）	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	0日目	6日目	12日目	21日目	0日目	6日目	12日目	21日目
5 mg/kg								
AUC _{0.25-6hr} (ng•hr/mL)	85	66	64	23	121	188	42	14
C _{max} (ng/mL)	21	15	20	4	34	55	11	3
25 mg/kg								
AUC _{0.25-6hr} (ng•hr/mL)	773	1,092	134	192	788	1,258	1,178	244
C _{max} (ng/mL)	231	349	27	55	219	393	390	70
75 mg/kg								
AUC _{0.25-6hr} (ng•hr/mL)	3,930	3,671	NC ^a	759	2,387	3,578	1,132	920
C _{max} (ng/mL)	835	966	70 ^a	138	469	747	322	272

略語：M=雄、F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；AUC=血漿中濃度下面積（0～6時間）；C_{max}=最高血漿中濃度、NC=算出せず

^a 動物が死亡したため、0.25時間の分析用血漿試料は得られなかった。

注記：値は平均値として示す（Day 0及びDay 6には、n=2/性別/群/時点の血漿試料を合わせて分析し、Day 12及びDay 21には、n=1/性別/群/時点の試料を用いた）。

2.6.5.4J 幼若ラットに 22 日間反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.3.5.4.1
試験番号（報告書番号）：R10698（Tox 39）

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/動物数	4M	4M	2M	2M	4F	4F	2F	2F	
給餌：	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	
溶媒/投与形態：	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	
投与方法：	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	
投与量（mg/kg）：	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	5、25、75	
試料：	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	
定量物質：	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	
定量法：	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	
PKパラメータ：	0日目	6日目	12日目	21日目	0日目	6日目	12日目	21日目	
5 mg/kg									
AUC _{0.25-6hr} (ng•hr/mL)	13	9	NC	NC	45	20	NC	NC	
C _{max} (ng/mL)	4	3	ND	ND	11	7	ND	ND	
25 mg/kg									
AUC _{0.25-6hr} (ng•hr/mL)	169	92	NC	NC	192	151	NC	7	
C _{max} (ng/mL)	43	18	ND	ND	45	32	ND	3	
75 mg/kg									
AUC _{0.25-6hr} (ng•hr/mL)	626	205	NC ^a	110	558	247	87	10	
C _{max} (ng/mL)	128	46	8 ^a	38	181	67	19	4	

略語：M=雄、F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；AUC=血漿中濃度下面積（0～6時間）；C_{max}=最高血漿中濃度、ND=定量できなかった（定量物質の血漿中濃度が低いため）；NC=算出せず

^a 動物が死亡したため、0.25時間の分析用血漿試料は得られなかった。

注記：値は平均値として示す（Day 0 及び Day 6 には、n=2/性別/群/時点の血漿試料を合わせて分析し、Day 12 及び Day 21 には、n=1/性別/群/時点の試料を用いた）。

2.6.5.4K 幼若ラットに 75 日間反復経口投与後の血漿中薬物動態 (アトモキセチン)

添付資料番号 : 4.2.3.5.4.2

試験番号 (報告書番号) : R01899 (Tox 45)

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット
性別 (雄/雌) /動物数	18M	9M	9M	18F	9F	9F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口
投与量 (mg/kg)	1、10、50	1、10、50	1、10、50	1、10、50	1、10、50	1、10、50
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS					
PK パラメータ :	0 日目	37 日目	74 日目	0 日目	37 日目	74 日目
1 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	32	ND	ND	34	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	4	ND	ND	6	2	ND
10 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	354	45	49	399	71	63
C _{max} (ng/mL)	42	16	4	58	6	10
50 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	2,625	336	436	2,486	1,084	710
C _{max} (ng/mL)	450	25	30	368	293	92

略語 : M=雄、F=雌 ; HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法 ; 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) ; C_{max}=最高血漿中濃度、ND=定量できなかった (定量物質の血漿中濃度が低いため)

注記 : 値は平均値として示す (Day 0 は n=6/性別/群/時点、Day 37 及び 74 は n=3/性別/群/時点)

2.6.5.4L 幼若ラットに 75 日間反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.3.5.4.2

試験番号（報告書番号）：R01899（Tox 45）

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/動物数	18M	9M	9M	18F	9F	9F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口
投与量（mg/kg）	1、10、50	1、10、50	1、10、50	1、10、50	1、10、50	1、10、50
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS					
PK パラメータ：	0 日目	37 日目	74 日目	0 日目	37 日目	74 日目
1 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
10 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	360	ND	ND	163	ND	ND
C _{max} (ng/mL)	28	ND	ND	11	ND	ND
50 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	1,241	116	ND	1,071	36	ND
C _{max} (ng/mL)	96	10	ND	82	12	12

略語：M=雄、F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度、ND=定量できなかった（定量物質の血漿中濃度が低いいため）

注記：値は平均値として示す（Day 0 は n=6/性別/群/時点、Day 37 及び 74 は n=3/性別/群/時点）

2.6.5.4M 妊娠ラットに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン、N-デスメチル体及び 4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.2.2.11

試験番号（報告書番号）：R04803（ADME 72）

動物種＝ラット、給餌＝非絶食、投与経路＝強制経口、試料＝血漿、溶媒/投与形態＝水/溶液、定量法＝HPLC MS/MS

性別（雄/雌）/動物数	12F*		
投与量（mg/kg）	150		
Day	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
PK パラメータ：			
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：F＝雌；HPLC MS/MS＝液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；AUC＝血漿中濃度下面積（0 から 24 時間まで）；C_{max}＝最高血漿中濃度；T_{max}＝最高血漿中濃度到達時間；T_{1/2}＝半減期；NC＝算出せず

* 試料は 1 時点につき 1 匹から採取した。

2.6.5.4N 妊娠ウサギに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）

動物種	ウサギ	ウサギ
性別/動物数	雌 ^a	雌 ^a
給餌	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口
投与量 (mg/kg)	10、30、100、150 ^b	10、30、100、150 ^b
試料	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	0日目	12日目
10 mg/kg	(妊娠7日目)	(妊娠19日目)
AUC (ng•hr/mL)	138	178
C _{max} (ng/mL)	40.7	70.7
T _{max} (hr)	0.5	0.5
T _{1/2} (hr)	1.63	1.61
30 mg/kg		
AUC (ng•hr/mL)	522	630
C _{max} (ng/mL)	170	203
T _{max} (hr)	0.5	0.5
T _{1/2} (hr)	3.09	2.9

(続く)

添付資料番号：4.2.3.5.2.6

試験番号（報告書番号）：WIL-353002（Tox 42）

2.6.5.4N 妊娠ウサギに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）（続き）

動物種	ウサギ	ウサギ
性別/動物数	雌 ^a	雌 ^a
100 mg/kg		
AUC (ng•hr/mL)	2,162	3,228
C _{max} (ng/mL)	430	1,114
T _{max} (hr)	0.5	0.5
T _{1/2} (hr)	3.07	2.86
150 mg/kg^b		
AUC (ng•hr/mL)	NC	NC
C _{max} (ng/mL)	NC	NC

略語：HPLC MS/MS＝液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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

^a 値は平均値として示す（10 mg/kg/日は n=5、30 mg/kg/日は n=4、100 mg/kg/日は n=3）。

^b 150 mg/kg 群は死亡率が高く早期中止となったため、血漿中濃度の結果は報告されていない。

2.6.5.4O 妊娠ウサギに反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.3.5.2.6
試験番号（報告書番号）：WIL-353002（Tox 42）

動物種	ウサギ	ウサギ
性別/動物数	雌 ^a	雌 ^a
給餌	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口
投与量（mg/kg）	10、30、100、150	10、30、100、150
試料	血漿	血漿
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	0日目	12日目
10 mg/kg	(妊娠7日目)	(妊娠19日目)
AUC (ng•hr/mL)	15.3	19.6
C _{max} (ng/mL)	3.5	6.8
30 mg/kg		
AUC (ng•hr/mL)	63.7	83.0
C _{max} (ng/mL)	12.6	24.6
100 mg/kg		
AUC (ng•hr/mL)	232	277
C _{max} (ng/mL)	37.6	55.2
150 mg/kg^b		
AUC (ng•hr/mL)	NC	NC
C _{max} (ng/mL)	NC	NC

略語：HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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

^a 値は平均値として示す（10 mg/kg/日は n=5、30 mg/kg/日は n=4、100 mg/kg/日は n=3）。

^b 150 mg/kg 群は死亡率が高く早期中止となったため、血漿中濃度の結果は報告されていない。

2.6.5.4P 妊娠ウサギに反復経口投与後の血漿中薬物動態 (N-デスメチル体)

添付資料番号 : 4.2.3.5.2.6
 試験番号 (報告書番号) : WIL-353002 (Tox 42)

動物種	ウサギ	ウサギ
性別/動物数	雌 ^a	雌 ^a
給餌	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口
投与量 (mg/kg)	10、30、100、150	10、30、100、150
試料	血漿	血漿
定量物質	N-デスメチル体	N-デスメチル体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PK パラメータ :	0 日目	12 日目
10 mg/kg	(妊娠 7 日目)	(妊娠 19 日目)
AUC (ng•hr/mL)	170	185
C _{max} (ng/mL)	35.4	48.8
30 mg/kg		
AUC (ng•hr/mL)	488	638
C _{max} (ng/mL)	115	182
100 mg/kg		
AUC (ng•hr/mL)	1,933	3,586
C _{max} (ng/mL)	354	876
150 mg/kg^b		
AUC (ng•hr/mL)	NC	NC
C _{max} (ng/mL)	NC	NC

略語 : HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法 ; 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

^a 値は平均値として示す (10 mg/kg/日は n=5、30 mg/kg/日は n=4、100 mg/kg/日は n=3)。

^b 150 mg/kg 群は死亡率が高く早期中止となったため、血漿中濃度の結果は報告されていない。

2.6.5.4Q イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）

添付資料番号：4.2.3.2.8

試験番号（報告書番号）：D01498（Tox 35）

動物種	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	3F	3F	6M+F	6M+F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	4、8、16	4、8、16	4、8、16	4、8、16	4、8、16	4、8、16
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	0日目	89日目	0日目	89日目	0日目	89日目
4 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	5,127 ± 1,084	5,542 ± 1,131	3,985 ± 1,584	4,835 ± 1,184	4556	5189
C _{max} (ng/mL)	1,450 ± 199	1,233 ± 207	1,354 ± 381	976 ± 268	1402	1105
T _{max} (hr)	1.2 ± 0.4	1.7 ± 0.3	1.0 ± 0.0	3.3 ± 0.7	1.1	2.5
T _{1/2} (hr)	3.7 ± 0.4	3.5 ± 0.1	3.0 ± 0.3	2.9 ± 0.1	3.3	3.2
8 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	8,386 ± 1,184	9,081 ± 176	7,384 ± 1,134	7,688 ± 1,029	7885	8384
C _{max} (ng/mL)	2,014 ± 547	1,879 ± 415	2,063 ± 613	1,711 ± 68	2039	1795
T _{max} (hr)	1.3 ± 0.3	3.0 ± 1.0	1.3 ± 0.3	2.3 ± 0.9	1.3	2.7
T _{1/2} (hr)	4.1 ± 0.3	3.5 ± 0.1	3.4 ± 0.3	3.3 ± 0.3	3.7	3.4
16 mg/kg						
AUC (ng•hr/mL)	8,524 ± 4,558	24,005 ± 14,887	18,279 ± 6,149	22,482 ± 5,984	13402	23243
C _{max} (ng/mL)	1,562 ± 1,034	4,527 ± 3,737	4,719 ± 867	3,829 ± 547	3141	4178
T _{max} (hr)	2.0 ± 1.0	6.0 ± 3.1	1.3 ± 0.3	1.7 ± 0.3	1.7	3.8
T _{1/2} (hr)	4.7 ± 1.1	6.3 ± 1.4	4.1 ± 0.5	3.5 ± 1.1	4.4	4.5

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度

注記：値は平均値±標準誤差として表す（n=3/性別）。

2.6.5.4R イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.3.2.8

試験番号（報告書番号）：D01498（Tox 35）

動物種	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ
性別（雄/雌）/動物数	3M	3M	3F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	経口	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	4、8、16	4、8、16	4、8、16	4、8、16
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PK パラメータ：	0日目	89日目	0日目	89日目
4 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	532 ± 24	399 ± 15	445 ± 106	434 ± 48
C _{max} (ng/mL)	71 ± 5	61 ± 2	64 ± 16	53 ± 10
8 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	677 ± 44	576 ± 28	864 ± 16	612 ± 30
C _{max} (ng/mL)	84 ± 8	71 ± 15	84 ± 12	101 ± 16
16 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	351 ± 47	713 ± 250	1,096 ± 183	1,190 ± 110
C _{max} (ng/mL)	37 ± 10	89 ± 53	161 ± 40	191 ± 29

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度

注記：値は平均値±標準誤差として表す（n=3/性別）。

2.6.5.4S イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態 (N-デスメチル体)

添付資料番号 : 4.2.3.2.8

試験番号 (報告書番号) : D01498 (Tox 35)

動物種	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ
性別 (雄/雌) /動物数	3M	3M	3F	3F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	経口	経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	4、8、16	4、8、16	4、8、16	4、8、16
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PK パラメータ :	0 日目	89 日目	0 日目	89 日目
4 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	3,571 ± 411	4,812 ± 689	2,549 ± 1,136	3,112 ± 877
C _{max} (ng/mL)	327 ± 27	387 ± 40	260 ± 44	308 ± 43
8 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	5,385 ± 342	7,751 ± 884	4,994 ± 989	7,713 ± 870
C _{max} (ng/mL)	475 ± 44	658 ± 15	443 ± 78	642 ± 40
16 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	4,030 ± 1,091	14,487 ± 6,233	6,968 ± 1,090	17,978 ± 5,466
C _{max} (ng/mL)	287 ± 60	1,024 ± 423	787 ± 244	1,355 ± 208

略語 : M=雄 ; F=雌 ; HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法 ; 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) ; C_{max}=最高血漿中濃度
 注記 : 値は平均値±標準誤差として示す (n=3/性別)。

4

2.6.5.4T 幼若イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（アトモキセチン）

添付資料番号：4.2.3.5.4.6

試験番号（報告書番号）：6180-168（Tox 44）

動物種	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ
性別（雄/雌）/動物数	4M	4M	4F	4F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	経口	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	4、8、16	4、8、16	4、8、16	4、8、16
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン	アトモキセチン
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PKパラメータ：	1日目	29日目	1日目	29日目
4 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	4,710 ± NC	5,047 ± 938	2,826 ± 645	4,335 ± 715
C _{max} (ng/mL)	925 ± NC	1,469 ± 329	883 ± 119	1,152 ± 185
8 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	5,822 ± 851	7,918 ± 1,737	6,139 ± 1,426	7,367 ± 1,070
C _{max} (ng/mL)	1,962 ± 193	2,042 ± 515	1,739 ± 490	1,925 ± 244
16 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	9,282 ± 2,734	17,618 ± 1,424	7,228 ± 2,027	17,039 ± 3,397
C _{max} (ng/mL)	2,016 ± 805	3,900 ± 110	1,603 ± 657	3,854 ± 947

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度；NC=算出できず

注記：値は平均値±標準誤差として示す（n=4/性別/群。ただし、試験初日における4 mg/kg群の雄イヌでは嘔吐のために2匹を除外したため、標準誤差は算出できなかった）。

2.6.5.4U 幼若イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態（4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.3.5.4.6

試験番号（報告書番号）：6180-168（Tox 44）

動物種	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ
性別（雄/雌）/動物数	4M	4M	4F	4F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	経口	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	4、8、16	4、8、16	4、8、16	4、8、16
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体	4-ヒドロキシ体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PK パラメータ：	1日目	29日目	1日目	29日目
4 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	473 ± NC	452 ± 40	225 ± 33	414 ± 78
C _{max} (ng/mL)	57 ± NC	44 ± 5.6	43 ± 7.7	58 ± 8.9
8 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	490 ± 189	507 ± 61	850 ± 138	528 ± 54
C _{max} (ng/mL)	59 ± 19	54 ± 12	108 ± 28	66 ± 5.4
16 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	753 ± 177	1,079 ± 219	850 ± 142	1,285 ± 63
C _{max} (ng/mL)	71 ± 23	118 ± 14	97 ± 15	163 ± 37

略語：M=雄；F=雌；HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法；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）；C_{max}=最高血漿中濃度；NC=算出できず

注記：値は平均値±標準誤差として示す（n=4/性別/群。ただし、試験初日における4 mg/kg群の雄イヌでは嘔吐のために2匹を除外したため、標準誤差は算出できなかった）。

45

2.6.5.4V 幼若イヌに反復経口投与後の血漿中薬物動態 (N-デスメチル体)

添付資料番号 : 4.2.3.5.4.6

試験番号 (報告書番号) : 6180-168 (Tox 44)

動物種	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ
性別 (雄/雌) /動物数	4M	4M	4F	4F
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル	なし/カプセル
投与方法	経口	経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	4、8、16	4、8、16	4、8、16	4、8、16
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体	N-デスメチル体
定量法	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS	HPLC MS/MS
PK パラメータ :	1 日目	29 日目	1 日目	29 日目
4 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	2363 ± NC	4421 ± 920	2053 ± 376	3672 ± 268
C _{max} (ng/mL)	193 ± NC	296 ± 58	180 ± 25	289 ± 16
8 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	2603 ± 654	4981 ± 634	2668 ± 261	4771 ± 125
C _{max} (ng/mL)	308 ± 70	461 ± 54	283 ± 30	402 ± 48
16 mg/kg				
AUC (ng•hr/mL)	3824 ± 776	11548 ± 1767	3196 ± 485	10894 ± 377
C _{max} (ng/mL)	335 ± 97	945 ± 129	264 ± 63	839 ± 74

略語 : M=雄 ; F=雌 ; HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法 ; 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) ; C_{max}=最高血漿中濃度 ; NC=算出できず

注記 : 値は平均値±標準誤差として示す (n=4/性別/群。ただし、試験初日における 4 mg/kg 群の雄イヌでは嘔吐のために 2 匹を除外したため、標準誤差は算出できなかった)。

2.6.5.5 組織分布

動物種：ラット	投与方法：強制経口	添付資料番号：4.2.2.3.3
性別（雄/雌）/動物数：7M	投与量（mg/kg）：50	試験番号（報告書番号）：051R97（ADME 04）
給餌：絶食	放射性核種： ¹⁴ C]	
溶媒/投与形態：1% カルボキシメチルセルロース/0.25%ポリソルベート/懸濁液	比放射能：339 MBq/g（QWBA）	
計測時間：0.25、1、3、6、8、24及び48時間（QWBA）		

投与後の時間 組織	濃度（μg-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

続く

47

2.6.5.5 組織分布 (続き)

投与後の時間 組織	濃度 (µg-eq/g)						
	0.25 hr	1 hr	3 hr	6 hr	8 hr	24 hr	48 hr
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
膵臓	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

M=雄、^=半減期 (t_{1/2}) の測定に用いた時点

ND=定量できず (定量下限: 平均 1.63±0.64 µg-eq/g、範囲 0.62~2.60 µg-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)

^a 検出下限未満であった個々の組織値を1つ以上除外して算出した平均値

2.6.5.6 血漿たん白結合（アトモセチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシ体）

添付資料番号：4.2.2.3.1、4.2.2.3.2
報告書番号：ADME 05、ADME 48

試験系：*In vitro*

対象物、試験系及び方法：血漿、超遠心分離法

動物種	アトモセチン、結合%	4-ヒドロキシ体、結合%	N-デスメチル体、結合%
B6C3F ₁ マウス	82.0 ± 2.1 ^{d*}	62.6 ± 0.2 ^d	83.6 ± 0.9 ^a
Fischer 344 ラット	87.9 ± 1.8 ^{b*}	55.3 ± 1.0 ^d	89.5 ± 0.7 ^a
Fischer 344 ラット (10 日齢)	76.0 ± 0.9 ^a	47.1 ± 0.6 ^d	NC
Fischer 344 ラット (28 日齢)	82.6 ± 1.0 ^a	47.6 ± 0.8 ^d	86.2 ± 0.2 ^a
New Zealand White ウサギ	96.2 ± 0.3 ^{c*}	NC	NC
ビーグル犬	96.7 ± 1.8 ^{f*}	60.0 ± 3.6 ^d	98.2 ± 0.2 ^a
ビーグル犬 (8 週齢)	96.6 ± 0.4 ^a	58.3 ± 1.4 ^d	97.5 ± 0.2 ^a
ビーグル犬 (12 週齢)	96.0 ± 0.2 ^a	59.2 ± 0.7 ^d	97.5 ± 0.4 ^a
ヒト (成人)	98.7 ± 0.3 ^{a*}	66.6 ± 0.3 ^d	99.1 ± 0.1 ^a
ヒト (小児)	98.5 ± 0.3 ^{a*}	NC	NC

略語：NC＝当該動物種の血漿を評価せず

注記：データは平均値±標準誤差として表す。

a 評価した濃度範囲は 150～3000 ng/mL

b 評価した濃度範囲は 75～1,500 ng/mL

c 評価した濃度範囲は 30～5,000 ng/mL

d 評価した濃度範囲は 15～1,500 ng/mL

e 評価した濃度範囲は 30～5,000 ng/mL

f 評価した濃度範囲は 75～5,000 ng/mL

* ADME05 のデータ

6

2.6.5.7 胎盤移行

動物種：ラット
 妊娠日数/動物数：妊娠 18 日/1 時点につき 1 匹
 溶媒/投与形態：1% カルボキシメチルセルローズ/0.025%ポリソルベート/懸濁液
 投与方法：強制経口

投与量 (mg/kg) : 50
 添付資料番号 : 4.2.2.3.4
 定量物質 : TRA
 試験番号 (報告書番号) : 085R99 (ADME 46)

定量法 : QWBA
 給餌 : 絶食

時間 (hr)	0.5	1	3	6	24
濃度/量 (µg-eq/g)					
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
50 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 = 総放射活性物質、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)

2.6.5.8 その他の分布試験（該当試験なし）

2.6.5.9 代謝：In vivo

2.6.5.9A ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与後の血漿中代謝物〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕

添付資料番号：4.2.2.4.6、4.2.2.4.8、4.2.2.4.10、4.2.2.4.13、5.3.3.1.4

試験番号（報告書番号）：012M98（ADME 25）、006R01（ADME 53）、000D01（ADME 54）、6180-443（ADME 67）、HFBH

試験系：マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿

推定される代謝物	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	0.3a	0.3a
アトモキセチン（未変化体）	+	+	+	+	+	+
4-ヒドロキシ体	+	+	+	+	+	+
4-ヒドロキシアトモキセチン-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-デスメチルアトモキセチン-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キセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	+	ND	ND
2-カルボキシ体	ND	+	+	ND	+	+
ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体 ^b	ND	ND	ND	+	ND	ND
ヒドロキシ-カルボキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	+	+
ヒドロキシ-2-カルボキシアトモキセチン-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キセチン-O-グルクロン酸抱合体 ^b	ND	+ ^c	ND	+	ND	ND

(続く)

2.6.5.9A ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与後の血漿中代謝物〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕（続き）

推定される代謝物	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
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	+	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 (mg/kg) 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、¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩 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-カルボキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体及び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定されたが、分離することはできなかった。

2.6.5.9A-補遺 14 C-アトモセチン塩酸塩を経口投与後の血漿中代謝物比率〔ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕

添付資料番号：4.2.2.4.8、4.2.2.4.10、4.2.2.4.13、5.3.3.1.4

試験番号（報告書番号）：006R01（ADME 53）、000D01（ADME 54）、6180-443（ADME 67）、HFBH

試験系：ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿

推定される代謝物 投与量 (mg/kg) 性 投与後時間 (hr) 化合物	血漿中代謝物比率(%) ^a													
	ラット				イヌ				サル				ヒト PM	ヒト EM
	50				2				2				0.3 ^b	0.3 ^b
	雄				雌				雄		雌		男性	男性
	0.5	2	8	24	0.5	2	8	24	0.5	2	0.5	2	-	-
アトモセチン (未変化体)	29.7	3.4	1.1	ND	52.9	17.7	11.5	6.3	12.4	7.1	15.3	9.5	45.9	23.8
4-ヒドロキシ体	0.5	4.4	3.0	ND	1.6	4.9	8.7	14.5	4.3	1.9	3.4	1.3	NC	NC
4-ヒドロキシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体	59.7	57.6	76.4	67.6	2.1	24.2	11.6	16.2	2.5	7.7	3.1	8.5	5.1	60.4
N-デスメチル体	ND	ND	ND	ND	3.0	4.6	13.0	1.9	9.7	9.3	7.9	7.8	15.3	1.4
4-ヒドロキシ-N-デスメチル体	微量	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	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	0.9	5.8	1.9	3.7	ND	1.9	6.5	10.1	3.3	5.2	2.8	3.9	NC	ND
2-ヒドロキシメチル体	微量	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8.9	4.8	6.3	3.5	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	ND	ND	ND	1.7	2.1	1.4	1.4	ND	ND
2-カルボキシ体	2.5	2.9	1.8	2.5	微量	ND	ND	微量	ND	ND	ND	ND	NC	NC
ヒドロキシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体 ^c	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5 4.3	0.6 2.0	0.4 2.3	0.4 0.0	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	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NC	NC
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 ^c	4.5 ^d	7.2 ^d	5.6 ^d	8.0 ^d	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2,4-ジヒドロキシ体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NC	NC
ジヒドロキシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体 ^c	^d	^d	^d	^d	ND	ND	ND	ND	0.4	0.9	0.3	0.7	NC	NC

(続く)

54

2.6.5.9A-補遺 ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与後の血漿中代謝物比率〔ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕（続き）

推定される代謝物	血漿中代謝物比率 ^a												ヒト PM	ヒト EM
	ラット				イヌ				サル					
投与量 (mg/kg)	50				2				2				0.3 ^b	0.3 ^b
性	雄				雌				雄		雌		男性	男性
投与後時間 (hr)	0.5	2	8	24	0.5	2	8	24	0.5	2	0.5	2	-	-
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	ND	ND	ND	ND	ND	5.9	4.5	7.9	5.8	ND	ND

略語：EM=CYP2D6 extensive metabolizer の被験者；PM=CYP2D6 poor metabolizer の被験者；ND=血漿中に検出せず；NC=血漿中に代謝物を検出したが、AUCの算出はできなかった。

- ^a ヒトについては血漿中放射活性 AUC_{0-τ}に対する血漿中アトモキセチン、N-デスメチル体及び4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体それぞれの AUC_{0-τ}比率を、ラット、イヌ及びサルについては投与後各測定時点の血漿中総放射活性物質濃度に対するこれら未変化体及び代謝物の血漿中濃度比率を示した
- ^b 投与量は、平均体重 72.8 kg 及びアトモキセチンの総用量 19.66 mg に基づき算出した。HFBH 試験では、アトモキセチン 20 mg を 1 日 2 回、5 日間投与後、¹⁴C-アトモキセチンを 19.66 mg 単回投与した。
- ^c 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。
- ^d 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及び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定されたが、分離することはできなかった。

55

2.6.5.9B 14 C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与後の尿中代謝物比率〔〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM及びPM）〕〕

動物種	マウス	ラット	イヌ（成熟）	イヌ（幼若）	サル	ヒト
性別（雄/雌）/動物数：	9M	4M	3F	6F	4M/4F	3M（PM）/4M（EM）
給餌：	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	食後 30 分以上
溶媒/投与形態：	溶液/水	溶液/水	溶液/水	溶液/水	溶液/水	カプセル
投与方法：	強制経口	強制経口	カプセル	カプセル	強制経口	経口
投与量（mg/kg）：	25	50	2	2	2	0.3 ^a
放射性核種：	14C	14C	14C	14C	14C	14C
比放射能：	70.8 MBq/g	35.6 MBq/g	77.2 MBq/g	77.2 MBq/g	285 MBq/g	3.7 MBq

推定される代謝物	ID 番号	相対尿中濃度（排泄量%）						ヒト	
		マウス	ラット	イヌ （成熟）	イヌ （幼若）	サル ^c	ヒト		
							CYP2D6 PM	CYP2D6 EM	
		投与量（mg/kg）	25	50	2	2	2	0.3 ^a	0.3 ^a
5 4-ヒドロキシ-N-デスメチル体	M-1		ND	0.5	ND	ND	ND	3.1	ND
4-ヒドロキシ体	M-2		11.5	10.2	2.6	0.9	ND	6.1	2.5
2-ヒドロキシメチル体	M-3		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
N-デスメチル体	M-4		ND	ND	0.6	0.4	ND	0.6	ND
4-ヒドロキシ-N-デスメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-5		2.0	2.4	9.3	10.2	14.6	2.0	2.8
4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-6		63.4	42.3	22.2	19.1	11.3	31.0	84.0
4-ヒドロキシ-2-カルボキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-7		ND	3.0 ^b	ND	ND	ND	6.5	ND
ジヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-8		ND	3.0 ^b	ND	ND	1.8	2.5	ND
4-ヒドロキシアトモキセチン-O-硫酸抱合体	M-10		ND	ND	7.0	8.5	ND	ND	ND
2-ヒドロキシメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-11		ND	ND	ND	ND	ND	2.3	ND
4-ヒドロキシ-N-アセチル-N-デスメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-13		ND	ND	ND	ND	13.1	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	M-14		0.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND

（続く）

2.6.5.9B ¹⁴C-アトモキセチン塩酸塩を経口投与後の尿中代謝物比率〔〔マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト（CYP2D6 EM 及び PM）〕〕（続き）

推定される代謝物	ID 番号	相対尿中濃度（排泄量%）						
		マウス	ラット	イヌ （成熟）	イヌ （幼若）	サル ^c	ヒト ^a	
							CYP2D6 PM	CYP2D6 EM
	投与量（mg/kg）	25	50	2	2	2	0.3 ^a	0.3 ^a
ジヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ヒドロキシカルボキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-17	ND	ND	ND	ND	0.9	3.7	ND
ヒドロキシ体	M-18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ヒドロキシ体	M-19	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-21	ND	ND	ND	ND	2.4	ND	ND
2-ヒドロキシメチルアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体/ジヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体	M-11/ M-20	ND	ND	ND	ND	1.3	ND	ND
アトモキセチン（未変化体）	P	ND	ND	0.6	1.3	ND	2.5	0.5
	試験番号（報告書番号）：	012M98 (ADME 25)	012R98/ 076R98 (ADME 09)	002D98/ 6180-161 (ADME 26)		6180-443 (ADME 67)	HFBH	HFBH
	添付資料番号：	4.2.2.4.6	4.2.2.4.7	4.2.2.4.9		4.2.2.4.13	5.3.3.1.4	5.3.3.1.4

略語：CYP2D6 EM=CYP2D6 extensive metabolizer の被験者；CYP2D6 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 及びアトモキセチンの総用量 19.66 mg に基づき算出した。HFBH 試験では、アトモキセチン 20 mg を 1 日 2 回、5 日間投与後、¹⁴C-アトモキセチンを 19.66 mg 単回投与した。
- b M-7 と M-8 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。

2.6.5.10 代謝：In vitro

2.6.5.10A 肝ミクロソームを用いた in vitro での代謝（マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト）

報告書番号：ADME08
 添付資料番号：4.2.2.4.1

試験系：マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム

推定される代謝物	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
N-デスメチル-ヒドロキシアトモキセチン（推定）	+	+	+	ND	ND
4-ヒドロキシ体	+a	+a	+a	+a	+a
2-ヒドロキシメチル体	+	+	+	+	+
N-デスメチル体	+	+	+	+	+

略語：+=代謝物を検出、ND=代謝物を検出せず

a=主要代謝物

注記：アトモキセチンは、ラット（95.4%）及びサル（78.3%）の肝ミクロソームによって大幅に代謝されたが、マウス（68.9%）、ヒト（63.6%）及びイヌ（60.3%）のミクロソームによる代謝は中程度に過ぎなかった。

2.6.5.10B 肝スライスを用いた *in vitro* での代謝 (マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝スライス

推定される代謝物	相対濃度 (総放射活性物質に対する%)					
	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	
59 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	
	報告書番号	ADME 15	ADME 12	ADME 29	ADME 13	ADME 22
	添付資料番号	4.2.2.4.2	4.2.2.4.3	4.2.2.4.4	4.2.2.4.5	5.3.2.2.3

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活性物質に占める割合 (%) 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。

2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導/阻害

添付資料番号：4.2.3.4.1.5、4.2.3.2.3

試験番号（報告書番号）：M01098（Tox 34）、R03498（Tox 32）

P450 酵素活性 a

飼料中アトモキセチン濃度 (%)	酵素活性の変化率			
動物種	EROD	BND	END	P450
マウス ^b (n=5/性/群)				
0.025 雄		+31%		+88%
0.1 雄		+69%		+71%
0.025 雌				
0.1 雌		+83%		
0.4 雌	+104%	+290%	+59%	+255%
ラット (成熟) (n=5/性/群)				
0.01 雄	+51%			
0.03 雄	+49%	+23%		
0.10 雄	+60%	+65%		
0.01 雌		+48%		
0.03 雌	+104%	+108%		
0.10 雌	+138%	+165%		+187%

a すべての値は、対照群の値に対して統計学的に有意であった平均変化率を表す。

b 0.4%群の雄では死亡が認められたため、この群における酵素活性の分析は行わなかった。

EROD（7-エトキシレソルフィン O-脱エチル化酵素）：マイクロソーム中における 7-エトキシレソルフィン O-脱エチル化速度を蛍光マイクロタイタープレートアッセイによって測定した。このアッセイから得られた酵素活性を肝臓におけるチトクローム P450 1A 活性の指標として用いた。

BND（ベンズフェタミン N-脱メチル化酵素）：マイクロソーム中におけるベンズフェタミン N-脱メチル化速度をホルムアルデヒド生成速度から測定した。このアッセイにおける酵素活性の上昇をチトクローム P450 2B サブファミリー誘導の指標として用いた。

END（エリスロマイシン N-脱メチル化酵素）：マイクロソーム中におけるエリスロマイシン N-脱メチル化速度をホルムアルデヒド生成速度から測定した。このアッセイから得られた酵素活性を肝臓におけるチトクローム P450 3A 活性の指標として用いた。

チトクローム P450 (P450)：チトクローム P450 は、一酸化炭素存在下及び非存在下におけるマイクロソーム中のチトクローム P450 差スペクトルに基づく方法を改良して定量した。これは、チトクローム P450 含量を測定する直接的な方法である。

2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導/阻害 (続き)

添付資料番号 : 4.2.3.5.4.2、4.2.3.2.8、4.2.2.4.14

試験番号 (報告書番号) : R01899 (Tox 45)、D01498 (Tox 35) 及び 6180-168 (ADME 37)

総 P450 含量^a

ラット (幼若) のパラメータ		P450 含量の変化率					
		投与量 (mg/kg/日)					
		1		10		50	
性別	M	F	M	F	M	F	
試験 37 日目 (n=6/性/群) (n=6/sex/group)		+17%	+13%	-2%	-2%	-10%	+30%
試験 74 日目 (n=6/性/群)		+30%	+18%	+36%	+31%	+136%*	+57%*
イヌ (幼若) のパラメータ		投与量 (mg/kg/日)					
		4		8		16	
		性別	M	F	M	F	M
試験 29 日目 (n=4/性/群)		+13%	+5%	+21%	-8%	+22%	+13%
イヌ (成熟) のパラメータ		投与量 (mg/kg/日)					
		4		8		16	
		性別	M	F	M	F	M
試験 92 日目 (n=3/性/群)		+54%	+27%	+55%	+34%	+86%*	+29%

略語 : M=雄 ; F=雌 ; +=増加 ; -=減少 ; * p<0.05 で有意

a すべての値は、対照群の値に対する平均変化率 (%) である。

2.6.5.13 排泄

2.6.5.13A 排泄：尿及び糞中（マウス、ラット）

	添付資料番号：4.2.2.5.1 試験番号（報告書番号）：012M98（ADME 23）			添付資料番号：4.2.2.5.2、4.2.2.5.3 試験番号（報告書番号）：012R98/006R98（ADME 07 及び 03）								
動物種	マウス			マウス			ラット			ラット		
性別/動物数	9M*			9M*			3M			4M		
給餌	非絶食			非絶食			非絶食			非絶食		
溶媒/投与形態	水/溶液			水/溶液			水/溶液			3% DMSO 食塩水		
投与方法	経口			静脈内			経口			静脈内		
投与量 (mg/kg)	25			5			50			5		
定量物質	TRA			TRA			TRA			TRA		
定量法	LSC			LSC			LSC			LSC		
排泄経路	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0~T hr	80.5±0.7	6.2±1.1	91.2±1.7 ^a	68.8±1.8	12.0±2.7	87.5±2.9 ^a	58.9±3.5	29.3±3.0	97.2±0.9 ^a	66.2±0.4	27.9±0.8	95.2±0.5 ^a

略語：M=雄、TRA=総放射活性物質；回収率、¹⁴C；LSC=液体シンチレーションカウント法

注記：データは平均値±標準誤差として表す。

T=96時間（マウス）、経口投与後 48時間（ラット）及び静脈投与後 72時間（ラット）

^a ラット及びマウスの場合、合計にはケージ洗浄液及びカーカスが含まれる（これらに含まれる放射能は投与量の 7%未満であった）。

* 3匹/時点から得られた試料をプールして分析した。

2.6.5.13B 排泄：尿及び糞中（イヌ、サル）

		添付資料番号：4.2.2.5.4 試験番号（報告書番号）：002D98/6180-161 (ADME 31)			添付資料番号：4.2.2.5.4 試験番号（報告書番号）：002D98/6180-161 (ADME 31)			添付資料番号：4.2.2.5.5 試験番号（報告書番号）：6180-443 (ADME 65)										
動物種	イヌ（成熟）	イヌ（成熟）	イヌ（幼若）	イヌ（幼若）	サル	サル												
性別（雄/雌） /動物数	3F	3F	3F	3F	3M/3F	3M/3F												
給餌	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食	非絶食												
溶媒/投与形態	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液	水/溶液												
投与方法	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内												
投与量 (mg/kg)	2	2	2	2	2	2												
定量物質	TRA	TRA	TRA	TRA	TRA	TRA												
定量法	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC												
♀ 排泄経路	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計			
	0~T hr	47.7 ±1.4	42.4 ±5.5	91.1 ^a ±4.3	49.2 ±0.8	36.3 ±5.0	86.4 ^a ±5.7	50.1 ±5.2	29.7 ±3.3	91.7 ^a ±1.7	44.2 ±5.3	30.7 ±3.2	94.2 ^a ±0.9	67.0 ±7.3	11.9 ±2.5	79.0 ^b ±5.2	66.9 ±6.9	8.2 ±0.9

略語：M=雄、F=雌、TRA=総放射活性物質；回収率、¹⁴C；LSC=液体シンチレーションカウンタ法

注記：データは平均値±標準誤差として表す。

T=イヌの場合は96時間、サルの場合は120時間

a イヌの場合、合計にはケージ洗浄液が含まれる（成犬では投与量の約1%、幼若犬では投与量の20%未満）。

b サルの場合、尿のデータにはケージ洗浄液及び尿拭取り紙を含む（排泄量の4%未満）。同様に糞のデータにはケージ拭取り紙を含む（排泄量の8%未満）。

2.6.5.13C 排泄：尿及び糞中（ヒト）

添付資料番号：5.3.3.1.4
試験番号（報告書番号）：HFBH

動物種	ヒト CYP2D6 EM			ヒト CYP2D6 PM		
性別/人数	男性/4			男性/3		
食事	食後 30 分以上			食後 30 分以上		
溶媒/投与形態	カプセル			カプセル		
投与方法	経口			経口		
投与量 (mg/kg)	0.3 ^a			0.3 ^a		
定量物質	TRA			TRA		
定量法	LSC			LSC		
排泄経路	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～T hr	95.8±2.2	1.7±0.3	97.5±1.9	79.9	16.9	96.9

略語：EM=CYP2D6 extensive metabolizer の被験者；PM=CYP2D6 poor metabolizer の被験者、TRA=総放射活性物質；回収率、¹⁴C；LSC=液体シンチレーションカウンタ法

注記：データは平均値あるいは平均値±標準誤差として表す。

T=ヒト CYP2D6 EM 被験者の場合は経口投与後 168 時間、ヒト CYP2D6 PM 被験者の場合は経口投与後 312 時間まで。

^a mg/kg の用量は、平均体重 72.8 kg 及びアトモセチンの総用量 19.66 mg に基づき算出した。HFBH 試験では、アトモセチン 20 mg を 1 日 2 回（BID）、5 日間投与後、19.66 mg の ¹⁴C-アトモセチンを投与した。

2.6.5.14 排泄：胆汁中

添付資料番号：4.2.2.5.6

試験番号（報告書番号）：076R98（ADME 28）

動物種	ラット				
性別/動物数	雄/4				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	水/溶液				
投与方法	強制経口				
投与量 (mg/kg)	50				
定量物質	TRA				
定量法	LSC				
排泄経路：	胆汁	尿	糞	カーカス	合計
0～48 hr	49.1±16.2	29.5±10.3	2.5±1.1	12.5±3.6	98.9±2.9 ^a

略語：TRA = 総放射活性物質；回収率、¹⁴C；LSC = 液体シンチレーションカウント法

⊗ 注記：データは平均値±標準誤差として表す。

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）。

2.6.5.15 排泄：乳汁中

動物種：ラット	投与方法：強制経口	添付資料番号：4.2.2.5.7
授乳期間/動物数：11～14日/9	投与量 (mg/kg)：50	試験番号 (報告書番号)：084R99 (ADME 44)
給餌：非絶食	定量物質：TRA	
溶媒/投与形態：1% カルボキシメチルセルロース/0.025%ポリソルベート/懸濁液	定量法：液体シンチレーションスペクトロスコピー	

時間 (hr)	1	3	24
濃度	($\mu\text{g-cq/g}$)	($\mu\text{g-cq/g}$)	($\mu\text{g-cq/g}$)
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

略語：TRA = 総放射活性物質；回収率、¹⁴C

注記：データは平均値 ± SD として表す。

2.6.5.16 薬物相互作用（該当なし）

2.6.5.17 その他

2.6.5.17A ラットに N-デスメチル体を単回経口あるいは皮下投与後の血漿中薬物動態 (N-デスメチル体)

添付資料番号 : 4.2.2.7.1

試験番号 (報告書番号) : 005R06

動物種=ラット、投与経路=強制経口、試料=血漿、媒体/投与形態=水/溶液、定量法=HPLC MS/MS

投与経路	経口投与			皮下投与
性別 (雄/雌) /動物数 給餌	9M* 非絶食	9M* 非絶食	9M* 非絶食	9M* 非絶食
投与量 (mg/kg)	10	30	100	30
PK パラメータ** :				
N-デスメチル体				
C _{max} (ng/mL)	26	80	156	1974
T _{max} (hr)	0.25	0.25	2.0	0.083
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	118	403	1450	7860
T _{1/2} (hr)	NC	2.9	2.2	3.1

略語 : M=雄 ; HPLC MS/MS=液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトル法 ; 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) ; C_{max}=最高血漿中濃度 ; T_{max}=最高血漿中濃度到達時間 ; T_{1/2}=半減期、NC=算出せず

* 3 匹/時点/群、1 匹あたり最大 3 時点の採血、合計 9 時点

** 血漿中アトモセチン及び 4-ヒドロキシ体濃度測定も行ったが、検出されなかった