

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

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1	生物薬剤学及び関連する分析法の概要	1
2.7.1.1	背景及び概観	1
2.7.1.1.1	製剤開発過程概観	1
2.7.1.1.1.1	概要	1
2.7.1.1.1.2	臨床試験に使用した製剤	4
2.7.1.1.1.2.1	開発初期製剤	4
2.7.1.1.1.2.2	最終処方製剤（試験処方カプセル剤及び市販処方カプセル剤）	4
2.7.1.1.1.2.3	その他の製剤	5
2.7.1.1.1.2.3.1	錠剤	5
2.7.1.1.1.2.3.2	原薬粉末製剤	5
2.7.1.1.1.2.3.3	放射性標識体含有カプセル剤	5
2.7.1.1.1.2.3.4	静脈内注射剤	5
2.7.1.1.2	分析法の概観	5
2.7.1.1.3	<i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> での製剤特性の概観	6
2.7.1.1.3.1	<i>In vitro</i> での製剤特性	6
2.7.1.1.3.2	<i>In vivo</i> での製剤特性	7
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	7
2.7.1.2.1	バイオアベイラビリティに関する試験	8
2.7.1.2.2	生物学的同等性及び食事の影響に関する試験	11
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	14
2.7.1.3.1	相対的及び絶対的バイオアベイラビリティ	14
2.7.1.3.2	生物学的同等性	18
2.7.1.3.3	バイオアベイラビリティに対する食事の影響	22
2.7.1.3.4	バイオアベイラビリティに対する胃内 pH の影響	25
2.7.1.4	付録	26
2.7.1.4.1	分析方法の要約	26
2.7.1.4.2	試験ごとの薬物動態パラメータの要約	36

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験において、アトモキセチン塩酸塩（アトモキセチン）の生物学的同等性、バイオアベイラビリティ、及びバイオアベイラビリティに影響を及ぼす因子を検討した。以下に得られた重要な成績を示す。

- アトモキセチンの液剤とカプセル剤を経口投与した後の血漿中薬物濃度曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）はほぼ同じであり、液剤同様カプセル剤も速やかに、かつ液剤に比べてほぼ 100%吸収されることが考えられた。
- 市販処方カプセル剤とそれ以前の試験で用いられた初期処方及び試験処方カプセル剤との間で生物学的同等性が検証された。
- アトモキセチンの絶対的バイオアベイラビリティはチトクローム P450 2D6（CYP2D6）の Poor Metabolizer（PM）において 94%、及び Extensive Metabolizer（EM）において 63%であった。EM 及び PM のいずれにおいてもアトモキセチンはほぼ完全に吸収されるが、EM 群においては初回通過効果を受けることが示された。
- 高脂肪食摂取後にアトモキセチンを投与すると、最高血漿中薬物濃度（ C_{max} ）は約 37%減少、及び T_{max} は約 2 時間遅延し、吸収速度に対して影響が認められたが、吸収量への影響は認められなかった。外国人小児及び青少年 AD/HD 患者（患児）を対象とした 5 件の臨床試験を併合した母集団薬物動態解析において、食事により C_{max} が 9%低下すると推定された。以上の結果、外国人健康成人を対象にした臨床薬理試験において食事により吸収量（AUC）が変化しなかったこと、及び外国人患児における母集団薬物動態解析において C_{max} の低下はわずかであったことから、アトモキセチンの薬物動態に対する食事の影響は臨床的に問題となる可能性は低く、アトモキセチンの服用に際して食事の影響を考慮する必要はないと考えられた。
- オメプラゾールもしくはマーロックス®投与により胃内 pH を変化させた条件下で、アトモキセチンのバイオアベイラビリティに影響は認められなかった。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程概観

2.7.1.1.1.1 概要

アトモキセチン塩酸塩の水への溶解度及び腸管吸収における粘膜透過度は高く、米国 FDA のガイダンス（Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutical Classification System）に記載されている Biopharmaceutical Classification System（以下、BCS）ではクラス 1 に属する化合物である。そのようなクラス 1 の化合物では、速やかな崩壊溶出が期待できるカプセル剤及び錠剤が通常選択される。

表 2.7.1-1 に示したような 3 種類の硬カプセル剤処方系がある。それらを以下、初期処方カプセル剤、試験処方カプセル剤及び市販処方カプセル剤と呼ぶ。開発初期の臨床試験用に 5 mg から 40 mg の 4 用量のカプセル剤を開発した。その後、錠剤の開発も行われ、HFBG 試験に使われた。また、並行してアトモキシチンの生物薬剤学的特性を評価する目的で原薬粉末製剤（溶かして液剤にする）、放射性標識体含有カプセル剤及び静脈内注射剤を開発した。それらの臨床試験の結果から、最終的には初期処方カプセル剤を若干変更したカプセル剤を開発し、さらに用量をいくつか追加した。これら放射性標識体含有カプセル剤以外の臨床試験に用いたカプセル剤及び錠剤の評価は溶出試験で行ったが、いずれも出荷時の規格を満たすものであった。試験処方カプセル剤と市販処方カプセル剤の唯一の違いはカプセルの色であり、これらは臨床試験における盲検性を確保するために用いられた。それらのカプセル内容物の処方は同じである。なお、日本においては市販処方カプセル剤のうち、5、10 及び 25 mg カプセル剤を市販する予定である。

表 2.7.1-1. アトモキセチンの臨床試験で使⽤したカプセル剤一覧

製剤	処方及び製剤名	カプセル⽤量 (mg)	製造場所	カプセルの色	使⽤原薬	原薬合成法
初期カプセル剤	初期処方カプセル剤	5、10、20、40 ^a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
最終カプセル剤	試験処方カプセル剤	2.5、5、10、20、25、40	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
最終カプセル剤	市販処方カプセル剤	2.5 ^b 、5、10、18、25、40、60	[REDACTED]	数種類 (市販製剤)	[REDACTED]	[REDACTED]

^a 40 mg 初期処方カプセル剤は B4Z-EW-E002 試験及び医師主導治験（Spencer 1998）の 2 試験でのみ使⽤された。AD/HD を対象とする現在の治験段階では⼊手不可能であったため、現在の臨床試験では⽤いられていない。

^b 2.5 mg 市販処方カプセル剤は市販する予定はなかったが、いくつかのオープンラベル試験ではこの市販処方カプセル剤と同じ色のカプセルが⽤いられた。

2.7.1.1.1.2 臨床試験に使用した製剤

評価資料に使用した臨床試験等には、主としてカプセル剤が用いられたが、カプセル剤に加えて、錠剤の開発も行った。HFBG 試験において、40 mg 錠はカプセル剤（20 mg × 2）及び液剤（40 mg）と比較して同様なバイオアベイラビリティ（平均 AUC）を示したが、吸収速度が遅かった（平均 C_{max} が低い）。また、カプセル剤の液剤に対する相対的バイオアベイラビリティは約 100% [AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ とも幾何平均値の比（90%信頼区間）は、1.01（0.93、1.08）] であった。以上のことから、カプセル剤を最終的に市販製剤として選択した。

60 mg は [] カプセルを使用しているが、その他のすべての製剤は 3 号カプセルを使用している。臨床試験に用いられたその他の製剤としては、錠剤、静脈内注射剤、原薬粉末製剤及び放射性標識体含有カプセル剤がある。表 2.7.1-2 に臨床試験に用いた製剤をまとめた。

表 2.7.1-2. 臨床試験に使用した製剤

製剤	臨床試験	製造履歴
初期処方カプセル剤： 5 mg、10 mg、20 mg、40 mg	第 1 相及び第 2 相	19[] 年 [] 月～19[] 年 [] 月
錠剤：2.5 mg、40 mg	第 1 相 (HFBG)	19[] 年 [] 月～[] 月
40 mg 相当のボトル入り原薬粉末製剤	第 1 相 (HFBG)	19[] 年 [] 月
放射性標識体含有カプセル剤：20 mg	第 1 相 (HFBH)	19[] 年 [] 月
静脈内注射剤 10 mg/mL	第 1 相 (LYAK, LYAM)	20[] 年 [] 月
最終処方カプセル剤（試験処方カプセル剤及び市販処方カプセル剤）： 5 mg、10 mg、25 mg（市販予定製剤）及び 2.5 mg、18 mg、20 mg、40 mg、60 mg（その他の製剤）	第 1 相、第 2 相及び第 3 相	19[] 年 [] 月～20[] 年 [] 月

2.7.1.1.1.2.1 開発初期製剤

[] で処方化したカプセル剤を開発初期の臨床試験製剤として選択した。用量は 5、10、20 及び 40 mg である。この製剤には [] 使用し、盲検下で行われる臨床試験において外見から製剤の違いを識別できない色のカプセルを使用した。その初期カプセル剤の処方を表 2.3.P.2-3 に示しており、市販処方カプセル剤（最終処方カプセル剤）の処方とほぼ同じである。なお、開発初期の臨床試験で、[] がわずかに異なっていた。

2.7.1.1.1.2.2 最終処方製剤（試験処方カプセル剤及び市販処方カプセル剤）

初期処方カプセル剤の処方をわずかに変更したものを最終処方カプセル剤として選択した。その最終処方カプセル剤には 2 種類、すなわち試験処方カプセル剤及び市販処方カプセル剤がある。初期処方カプセル剤と同様に、盲検用のカプセルがほとんどの臨床

試験に使用された（試験処方カプセル剤）。試験処方カプセル剤は市販処方カプセル剤と同じ用量において、充てん量及びカプセル内容物は同じである。更に、LYAL、LYAZ 及び LYAK 試験で、初期処方カプセル剤、試験処方カプセル剤と市販処方カプセル剤の生物学的同等性を検討した。表 2.7.1-3 に日本で市販予定の 5、10 及び 25 mg の市販処方カプセル剤の処方、表 2.3.P.2-9 及び表 2.3.P.2-10 に臨床試験で用いられたか、もしくは欧米で市販されている他の用量の処方を示した。

表 2.7.1-3. 市販処方カプセル剤の処方：市販用量

成分名	5 mg カプセル		10 mg カプセル		25 mg カプセル	
	mg/cap	%	mg/cap	%	mg/cap	%
アトモキセチン塩酸塩	5.71	■	11.43	■	28.57	■
ジメチルポリシロキサン	■	■	■	■	■	■
部分アルファー化デンプン	■	■	■	■	■	■
目標充てん量	■	■	■	■	■	■
ゼラチンカプセル	3 号、だいたい色のキャップ及びボディ		3 号、白色不透明のキャップ及びボディ		3 号、青色不透明のキャップ及び白色不透明ボディ	

2.7.1.1.1.2.3 その他の製剤

2.7.1.1.1.2.3.1 錠剤

HFBG 試験に使用した錠剤は 2.5 及び 40 mg の 2 用量で、処方を表 2.3.P.2-4 に示した。

2.7.1.1.1.2.3.2 原薬粉末製剤

原薬粉末製剤は、HFBG 試験で 40 mg 液剤及びカプセル剤（20 mg × 2）の相対的バイオアベイラビリティを評価するために開発した。表 2.3.P.2-5 に処方を示した。

2.7.1.1.1.2.3.3 放射性標識体含有カプセル剤

放射性標識体含有カプセル剤は CYP2D6 EM 及び PM 健康成人を対象とし、アトモキセチンの代謝及び排泄を評価する HFBH 試験に使用した。20 mg 放射性標識体含有カプセル剤の処方を表 2.3.P.2-6 に示した。

2.7.1.1.1.2.3.4 静脈内注射剤

静脈内注射剤はアトモキセチンの絶対的バイオアベイラビリティを調べるために LYAM 及び LYAK 試験に使用した。これらの試験では CYP2D6 EM 及び PM 健康成人における 40 mg カプセル剤に対する絶対的バイオアベイラビリティを検討した。処方は表 2.3.P.2-7 に示した。

2.7.1.1.2 分析法の概観

アトモキセチン（LY404363）、4-ヒドロキシ体（LY424478）及び N-デスメチル体（LY137877）の血漿中及び尿中濃度を測定するために、主に逆相液体クロマトグラフ・

タンデムマススペクトル法（LC/MS/MS）を使用した。また、いくつかの試験では 4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体濃度を β グルクロニダーゼにより脱抱合し、LC/MS/MS により測定した。

E002 試験においては、アトモキセチン及び N-デスメチル体濃度は電子捕獲型検出を用いた高速ガスクロマトグラフィーにより測定した。表 2.7.1.4-1 において、アトモキセチン、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体の濃度測定法、バリデートされた定量範囲、精度及び真度の日内/日差再現性に関する詳細な要約を記載した。

2.7.1.1.3 In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

2.7.1.1.3.1 In vitro での製剤特性

臨床試験に用いたカプセル剤及び錠剤は、治験薬として管理した。BCS によると、アトモキセチン塩酸塩は水への溶解度及び腸管吸収における粘膜透過度が高い化合物である。このような化合物では、バイオアベイラビリティは溶出の影響を受けないと考えられる。したがって、表 2.7.1-4 に示した溶出試験の規格を満たすものであれば、バイオアベイラビリティに大きく影響を及ぼさないと考えた。臨床に供されたカプセル剤の評価は、以下の溶出試験に基づいて行われた。

溶出試験及びその判定基準

臨床薬理試験に使用された放射性標識体含有製剤を除くカプセル剤及び錠剤につき、溶出試験を行った。試験液として [REDACTED] を用い、[REDACTED] を使用して、パドル法により毎分 [REDACTED] 回転で試験を行った。試験液の温度は 37°C で、[REDACTED] 分の時点におけるアトモキセチンの溶出率を液体クロマトグラフィーで分析し、その値が判定基準を満たすかどうかで評価した。なお、本試験の多段階評価は第 15 改正日本薬局方に従っており、[REDACTED] % の判定基準は FDA のガイダンス(Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997) に基づいている。[REDACTED] 分の測定時点は、開発段階に得られた実測値に基づき、製剤の溶出を判定するのに適した時点として選択した。19[REDACTED] 年 10 月以前に製造されたカプセル剤は [REDACTED] を溶出液として、[REDACTED] 分で [REDACTED] % の判定基準で評価された。

表 2.7.1-4. 溶出試験の判定基準

水準	試験回数	判定基準
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

19[REDACTED] 年 10 月以降に製造されたカプセル剤並びに錠剤で臨床試験に使われたすべての製剤は表 2.7.1-4 の判定基準を満たすものであり、両製剤間に溶出率の違いは認められなかった。したがって、本邦で市販予定の 5、10 及び 25 mg のカプセル剤を含む、臨床に

使用した製剤の *in vitro* の製剤特性はすべて同等であり、溶出性の点で製剤間に違いは見出されなかった。

2.7.1.1.3.2 *In vivo* での製剤特性

初期処方カプセル剤と液剤との間の相対的バイオアベイラビリティは約 100% [AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞}とも幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、1.01 (0.93、1.08)] であったことから (HFBG 試験)、この試験で用いられたカプセル剤のバイオアベイラビリティは良好であると考えられる。更に、初期処方カプセル剤と液剤との間の生物学的同等性も確認された。カプセル剤投与後の T_{max} は約 1~2 時間であり、C_{max} に達するまでの時間が短かったことから、本製剤の体内での溶解は迅速であると考えられる。また、本剤の溶解性 (第 2.3.P.2 項、製剤開発の経緯を参照) 及び膜透過性は良好であるので、薬物の吸収速度が溶解速度の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

アトモキセチンの生物学的同等性、バイオアベイラビリティ、及びバイオアベイラビリティに影響を与える因子を評価するために、5 件の臨床薬理試験を実施した。表 2.7.1-5 にこれらの試験デザイン、表 2.7.1.4-2 及び表 2.7.1.4-3 に得られた薬物動態の成績を要約して示した。

アトモキセチンの薬物動態は、遺伝子多型が存在する CYP2D6 活性の影響を受ける (第 2.7.2.3.1.3 項、代謝を参照)。CYP2D6 活性と薬物動態、安全性及び有効性との関連性を検討するために、臨床薬理試験及び臨床試験において、CYP2D6 遺伝子型を測定した。CYP2D6 活性を遺伝子型から EM と PM の 2 つに分類する場合、不活性型アレル (PM 原因遺伝子) を 2 つ対で有する場合を PM、それ以外を EM と定義した。特に他で定義しない限り、すべての臨床薬理試験及び臨床試験でこの分類法を使用した。

表 2.7.1-5. 生物薬剤学臨床薬理試験一覧

試験名	使用製剤	投与期間	対象
バイオアベイラビリティ			
LYAM (5.3.1.1.1 項) : オメプラゾールとの相互作用、 制酸剤との相互作用、 絶対的バイオアベイラビリティ	5 mg 静脈内注射製剤 40 mg 市販処方カプセル剤	単回	外国人健康成人 CYP2D6 EM
HFBG (5.3.1.1.2 項) : 相対的バイオアベイラビリティ	40 mg 錠剤処方製剤 20 mg 初期処方カプセル剤 5 mg 初期処方カプセル剤 40 mg 液剤 2.5 mg 錠剤処方製剤	単回	外国人健康成人 CYP2D6 EM
生物学的同等性及び食事の影響			
LYAL (5.3.1.2.1 項) : 生物学的同等性及び食事の影響	40 mg 市販処方カプセル剤 20 mg 初期処方カプセル剤	単回	外国人健康成人 CYP2D6 EM
LYAZ (5.3.1.2.2 項) : 生物学的同等性及び食事の影響	60 mg 市販処方カプセル剤 20 mg 及び 40 mg 試験処方カプセル剤	単回	外国人健康成人 CYP2D6 EM
LYAK (5.3.1.2.3 項) : PM 被験者におけるバイオアベイラビリティの探索	静脈内注射製剤 (1~40 mg) 40 mg 市販処方カプセル剤 20 mg 初期処方カプセル剤	単回	外国人健康成人 CYP2D6 PM

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティに関する試験

LYAM 試験： 絶対的バイオアベイラビリティ並びにマーロックス[®]及びオメプラゾール投与時の相対的バイオアベイラビリティについての検討 (5.3.1.1.1 項)

単施設で、2 つのパート (A 及び B) に分けて実施した。パート A は 2 例の外国人 CYP2D6 EM 健康成人 (男女各 1 例、48 及び 49 歳)、及びパート B は 20 例の外国人 CYP2D6 EM 健康成人 (男性 9 例、女性 11 例、19~54 歳) を対象とした。パート A では安全かつ十分な血漿中薬物濃度が得られるアトモセチンの静脈内投与量の確認、パート B では、非盲検、4 期、無作為化ラテン方格デザインで、マーロックス[®]もしくはオメプラゾール投与がアトモセチン 40 mg 市販処方カプセル剤のバイオアベイラビリティに及ぼす影響、及び 40 mg 市販処方カプセル剤の絶対的バイオアベイラビリティを検討した。

パート A ではアトモセチン 5 mg 静脈内単回投与後、最低 4 日間の休薬期間を置いた後、アトモセチン 40 mg を単回経口投与し、絶対的バイオアベイラビリティを算出した。パート B では 4 期のうち 3 期において、空腹時にアトモセチン 40 mg 単回経口投与、オメプラゾール投与後アトモセチン 40 mg 単回経口投与、マーロックス[®]投与後アトモセチン 40 mg 単回経口投与を行い、残り 1 期はアトモセチン 20 mg を単回静脈内投与した。各投与期の間には最低 4 日間の休薬期間を設けた。

結果及び結論：

アトモセチン市販処方カプセル剤の絶対的バイオアベイラビリティは 63% [幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、0.63 (0.59, 0.67)] であった (表 2.7.1-6)。アトモセ

チンのバイオアベイラビリティはマーロックス®又はオメプラゾールとの併用によって影響を受けなかった（表 2.7.1-7）。経口及び静脈内投与後のアトモセチン代謝物の血漿中濃度は、アトモセチンの血漿中濃度の 5%未満と低い値であった。

表 2.7.1-6. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人におけるカプセル剤
及び静脈内注射製剤投与後のアトモセチンの絶対的
バイオアベイラビリティに関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	剤形	N	最小二乗 幾何平均	比	最小二乗 幾何平均 の比	90% 信頼区間
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	40 mg カプセル	20	1.63	40 mg カプセル / 2 × (20 mg 静脈 内注射製剤) ^a	0.63	(0.59, 0.67)
	20 mg 静脈 内注射製剤	20	1.29			

^a この比は絶対的バイオアベイラビリティをあらわす(投与量静脈内×AUC 経口)/(投与量経口×AUC 静脈内)

表 2.7.1-7. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモセチン 40 mg カプセル剤を単剤、
もしくはオメプラゾール 80 mg 又はマーロックス®20 mL と併用単回投与した時の
アトモセチンの薬物動態パラメータに関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	処方(N=20)	最小二乗 幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
			オメプラゾール併用 /単剤	マーロックス®併用 /単剤
C _{max} (ng/mL)	単剤	311.58	1.11 (0.99, 1.25)	0.94 (0.84, 1.06)
	オメプラゾール併用	346.43		
	マーロックス®併用	293.68		
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	単剤	1.60	1.09 (1.03, 1.16)	1.01 (0.95, 1.07)
	オメプラゾール併用	1.75		
	マーロックス®併用	1.62		
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	単剤	1.63	1.10 (1.03, 1.17)	1.01 (0.94, 1.07)
	オメプラゾール併用	1.79		
	マーロックス®併用	1.64		

HFBG 試験： アトモセチンの相対的バイオアベイラビリティについての検討
(5.3.1.1.2 項)

25 例の外国人 CYP2D6 EM 健康成人（男性 14 例、女性 11 例、18～55 歳）を対象とし、単施設、非盲検、5 期、無作為化ラテン方格デザインで、アトモセチン 40 mg 錠剤処方製剤、20 mg 初期処方カプセル剤×2 及び 40 mg 液剤の相対的バイオアベイラビリティ、並びに 2.5 mg 錠剤処方製剤×2 及び 5 mg 初期処方カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを検討した。なお、アトモセチンの投与はすべて空腹時に行い、各投与期の間には最低 4 日間の休薬期間を設けた。

結果及び結論：

アトモキセチン 20 mg 初期処方カプセル剤×2 の 40 mg 液剤に対する相対的バイオアベイラビリティは約 100% [AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞}とも幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、1.01 (0.93, 1.08)] であった (表 2.7.1-8)。カプセル剤及び液剤と比べて、アトモキセチン 40 mg 錠剤は吸収速度が遅いものの、吸収量は同等であった (表 2.7.1-8)。アトモキセチン 2.5 mg 錠×2 と 5 mg 初期処方カプセル剤は同等の相対的バイオアベイラビリティを示した (表 2.7.1-9)。経口投与後のアトモキセチン代謝物の血漿中濃度は、アトモキセチンの血漿中濃度の 5%未満と低い値であった。

表 2.7.1-8. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に異なる剤形 (40 mg 液剤、20 mg カプセル剤×2 及び 40 mg 錠剤) のアトモキセチンを単回投与したときの
アトモキセチンの薬物動態パラメータに関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	投与量 (mg)	剤形 (N = 20)	最小二乗 幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間)		
				カプセル剤/ 液剤	錠剤/液剤	錠剤/ カプセル剤
C _{max} (ng/mL)	40	液剤	308.1	1.00 (0.90, 1.12)	0.84 (0.75, 0.94)	0.84 (0.75, 0.94)
		カプセル剤	308.3			
		錠剤	258.7			
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	40	液剤	1.37	1.01 (0.93, 1.08)	0.94 (0.87, 1.01)	0.93 (0.87, 1.01)
		カプセル剤	1.38			
		錠剤	1.29			
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	40	液剤	1.40	1.01 (0.93, 1.08)	0.94 (0.87, 1.01)	0.93 (0.87, 1.00)
		カプセル剤	1.40			
		錠剤	1.31			

表 2.7.1-9. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に異なる剤形 (5 mg カプセル剤及び 2.5 mg 錠剤×2) のアトモキセチンを単回投与したときの
アトモキセチンの薬物動態パラメータに関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	投与量 (mg)	剤形 (N = 20)	最小二乗 幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				錠剤/カプセル剤
C _{max} (ng/mL)	5	錠剤	35.6	0.90 (0.82, 0.98)
		カプセル剤	39.6	
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	5	錠剤	0.15	0.94 (0.90, 0.98)
		カプセル剤	0.16	
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	5	錠剤	0.16	0.93 (0.90, 0.97)
		カプセル剤	0.17	

2.7.1.2.2 生物学的同等性及び食事の影響に関する試験

LYAL 試験： アトモキシチンの生物学的同等性及び食事の影響についての検討
(5.3.1.2.1 項)

25 例の外国人 CYP2D6 EM 健康成人（男性 17 例、女性 8 例、19～54 歳）を対象とし、アトモキシチン 40 mg 市販処方カプセル剤と第 2 相試験で用いた 20 mg 初期処方カプセル剤との生物学的同等性、及び 40 mg 市販処方カプセル剤のバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪食の影響を検討した。本試験は単施設、非盲検、3 期、無作為化ラテン方格デザインで実施した。空腹時にアトモキシチン 40 mg 市販処方カプセル剤もしくは 20 mg 初期処方カプセル剤×2、あるいは、高脂肪食摂取後に 40 mg 市販処方カプセル剤を単回経口投与した。なお、各投与期の間には最低 4 日間の休薬期間を設けた。

結果及び結論：

第 2 相試験で用いたアトモキシチン 20 mg 初期処方カプセル剤及び 40 mg 市販処方カプセル剤は、同量を投与した場合生物学的に同等であった（表 2.7.1-10）。高脂肪食摂取後アトモキシチンを投与すると C_{max} は低下したが AUC は変わらなかった（表 2.7.1-11）。

表 2.7.1-10. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人におけるアトモキシチン初期処方カプセル剤（20 mg × 2）と市販処方カプセル剤（40 mg）との間の生物学的同等性に関する統計学的評価

薬物動態パラメータ	剤形（カプセル剤） (N = 24)	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間)
			40 mg/20 mg × 2
C_{max} (ng/mL)	40 mg	313.42	0.906 (0.803, 1.023)
	20 mg × 2	345.94	
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	40 mg	1.6693	0.950 (0.912, 0.990)
	20 mg × 2	1.7567	
$AUC_{0-\infty,obs}$ (μg·hr/mL)	40 mg	1.7321	0.955 (0.917, 0.994)
	20 mg × 2	1.8144	

$AUC_{0-\infty,obs}$: 最終測定点の実測値を用いて無限大時間まで外挿した AUC

表 2.7.1-11. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモセチン 40 mg カプセル剤を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回投与したときの
アトモセチンの薬物動態パラメータに関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	例数	剤形（カプセル剤）	最小二乗 幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				食後/空腹時
$C_{\max}$ (ng/mL)	24	40 mg (空腹時)	<u>313.42</u>	<u>0.634</u> (0.563, 0.714)
	24	40 mg (食後)	<u>198.71</u>	
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	24	40 mg (空腹時)	<u>1.6693</u>	<u>0.971</u> (0.926, 1.018)
	24	40 mg (食後)	<u>1.6209</u>	
$AUC_{0-\infty, \text{obs}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	24	40 mg (空腹時)	<u>1.7321</u>	<u>0.983</u> (0.937, 1.031)
	24	40 mg (食後)	<u>1.7026</u>	

LYAZ 試験： アトモセチンの生物学的同等性及び食事の影響についての検討
(5.3.1.2.2 項)

58 例の外国人 CYP2D6 EM 健康成人（男性 26 例、女性 32 例、18～55 歳）を対象とし、アトモセチン 60 mg 市販処方カプセル剤と第 3 相試験で用いた 40 mg 及び 20 mg 試験処方カプセル剤との生物学的同等性、及び 60 mg 市販処方カプセル剤のバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪食の影響を検討した。本試験は、単施設、非盲検、3 期、無作為化ラテン方格デザインで実施した。空腹時にアトモセチン 60 mg 市販処方カプセル剤、もしくはアトモセチン 40 mg 及び 20 mg 試験処方カプセル剤、あるいは、高脂肪食摂取後にアトモセチン 60 mg 市販処方カプセル剤を単回経口投与した。なお、各投与期の間には最低 4 日間の休薬期間を設けた。

結果及び結論：

第 3 相試験で用いたアトモセチン試験処方カプセル剤及び 60 mg 市販処方カプセル剤は、同量を投与した場合生物学的に同等であった（表 2.7.1-12）。高脂肪食摂取後アトモセチンを投与すると $C_{\max}$ は約 38%低下〔幾何平均値の比（90%信頼区間）は、0.62（0.57、0.68）〕したが AUC は変わらなかった（表 2.7.1-13）。

表 2.7.1-12. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に試験処方カプセル剤 (20 mg + 40 mg) と市販処方カプセル剤 (60 mg) のアトモセチンを単回投与したときの
アトモセチンの薬物動態パラメータに関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	例数	剤形 (カプセル剤)	最小二乗 幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				60 mg/ (40 mg + 20 mg)
$C_{\max}$ (ng/mL)	58	60 mg	500.25	1.02 (0.93, 1.13)
	57	40 mg + 20 mg	488.12	
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	58	60 mg	2.38	1.12 (1.03, 1.22)
	57	40 mg + 20 mg	2.13	
$AUC_{0-\infty, \text{obs}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	58	60 mg	2.44	1.12 (1.03, 1.21)
	57	40 mg + 20 mg	2.18	

表 2.7.1-13. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモセチン
60 mg カプセル剤を空腹時又は食後 (高脂肪食) に単回投与したときの
アトモセチンの薬物動態パラメータに関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	例数	剤形 (カプセル剤)	最小二乗 幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				食後/空腹時
$C_{\max}$ (ng/mL)	58	60 mg (空腹時)	500.25	0.62 (0.57, 0.68)
	58	60 mg (食後)	310.52	
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	58	60 mg (空腹時)	2.38	0.94 (0.90, 0.99)
	58	60 mg (食後)	2.24	
$AUC_{0-\infty, \text{obs}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	58	60 mg (空腹時)	2.44	0.96 (0.92, 1.01)
	57	60 mg (食後)	2.35	

LYAK 試験: CYP2D6 PM 健康成人におけるアトモセチンのバイオアベイラビリティ
についてのパイロット試験 (5.3.1.2.3 項)

単施設で、2 つのパート (A 及び B) に分けて実施した。パート A では、2 例の外国人 CYP2D6 PM 健康成人 (男女各 1 例、20、52 歳) を対象とし、アトモセチン静脈内投与時の忍容量の確認を行った。パート B では、8 例の外国人 CYP2D6 PM 健康成人 (男性 5 例、女性 3 例、20~52 歳) を対象とし、40 mg 市販処方カプセル剤の絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを検討した。

パート A ではアトモセチン 20 mg 静脈内投与時の忍容性を検討した。一方、パート B では非盲検、3 期、無作為化ラテン方格デザインで、空腹時にアトモセチン 40 mg 市販処方カプセル剤、20 mg $\times$ 2 初期処方カプセル剤を単回経口投与、もしくは 20 mg 注射製剤を静脈内に単回投与した。なお、パート A とパート B の間には 13 日間、パート B の各投与期の間には最低 13 日間の休薬期間を設けた。

結果及び結論：

アトモキシチン市販処方カプセル剤の絶対的バイオアベイラビリティは静脈内投与の94% [幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、0.94 (0.88、0.99)] であった (表 2.7.1-14)。PM 健康成人において、アトモキシチン 20 mg 初期処方カプセル剤×2 と 40 mg 市販処方カプセル剤は生物学的に同等であった (表 2.7.1-15)。アトモキシチンを経口及び静脈内投与した後のアトモキシチンの代謝物の血漿中濃度は低かった。

表 2.7.1-14. 外国人 CYP2D6 PM 健康成人におけるカプセル剤及び静脈内注射製剤投与後のアトモキシチンの絶対的バイオアベイラビリティに関する統計学的評価

薬物動態パラメータ	剤形	N	最小二乗幾何平均	比	最小二乗幾何平均の比	90% 信頼区間
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	40 mg カプセル	7	13.79	40 mg カプセル / 2 × (20 mg 静脈内注射製剤) ^a	0.94	(0.88, 0.99)
	20 mg 静脈内注射製剤	8	7.36			

^a この比は絶対的バイオアベイラビリティをあらわす(投与量静脈内×AUC 経口)/(投与量経口×AUC 静脈内)

表 2.7.1-15. 外国人 CYP2D6 PM 健康成人に初期処方カプセル剤 (20 mg × 2) と市販処方カプセル剤 (40 mg) のアトモキシチンを単回投与したときのアトモキシチンの薬物動態パラメータに関する統計学的評価

薬物動態パラメータ	例数	剤形 (カプセル剤)	最小二乗 幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				20 mg × 2/40 mg
C _{max} (ng/mL)	7	40 mg	547.94	0.98 (0.84, 1.13)
	8	20 mg × 2	535.40	
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	7	40 mg	13.32	1.04 (0.99, 1.10)
	8	20 mg × 2	13.91	
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	7	40 mg	13.79	1.05 (0.99, 1.11)
	8	20 mg × 2	14.51	

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 相対的及び絶対的バイオアベイラビリティ

HFBG 試験 (5.3.1.1.2 項) において、外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象として初期処方カプセル剤、錠剤及び液剤間の相対的バイオアベイラビリティを検討した。図 2.7.1-1 及び表 2.7.1-16 にアトモキシチン各 40 mg 製剤を投与した後のアトモキシチンの薬物動態パラメータと平均血漿中濃度推移を示した。初期処方カプセル剤、錠剤及び液剤いずれもアトモキシチン投与後の吸収は速く、類似した血漿中濃度推移を示した。

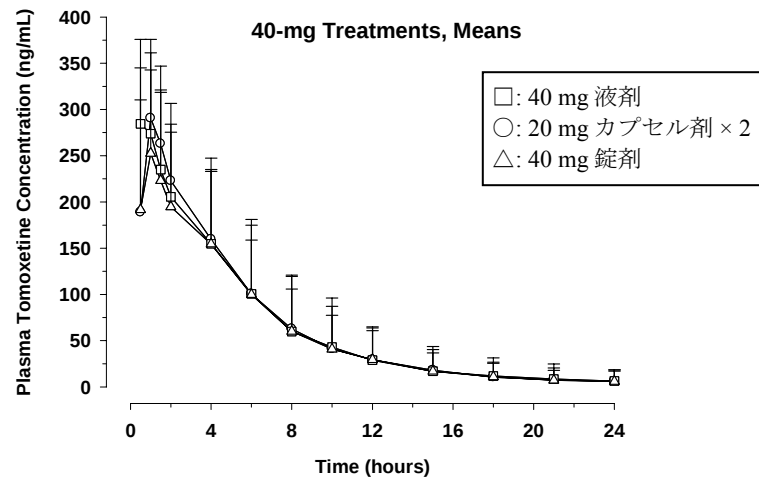


図 2.7.1-1. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に異なる剤形（40 mg 液剤、20 mg カプセル剤 × 2 及び 40 mg 錠剤）のアトモセチンを単回投与したときの平均血漿中アトモセチン濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.1-16. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に異なる剤形（40 mg 液剤、20 mg カプセル剤 × 2 及び 40 mg 錠剤）のアトモセチンを単回投与したときのアトモセチンの薬物動態パラメータの算術平均値（CV%）

薬物動態パラメータ	算術平均値 (CV%)		
	40 mg 液剤 (N = 20)	20 mg カプセル剤 × 2 (N = 20)	40 mg 錠剤 (N = 20)
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	1.61 (63.6)	1.62 (62.8)	1.52 (59.9)
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	1.56 (59.1)	1.57 (58.5)	1.48 (56.1)
C _{max} (ng/mL)	324.78 (30.0)	322.58 (25.3)	286.20 (44.7)
T _{max} (hr) ^a	0.50 (0.50~6.00)	1.00 (0.50~4.00)	1.00 (0.50~4.00)
T _{1/2} (hr) ^b	3.99 (2.61~9.10)	4.01 (2.69~8.97)	3.98 (2.16~8.03)
CL/F (L/hr)	31.5 (41.0)	31.3 (43.3)	33.5 (42.7)
CL/F (L/hr/kg)	0.460 (42.2)	0.457 (42.4)	0.490 (44.8)
V _z /F (L/kg)	2.44 (39.8)	2.44 (35.7)	2.59 (37.4)

^a 中央値（範囲）

^b 算術平均値（範囲）

表 2.7.1-8 及び表 2.7.1-17 に、アトモセチンの薬物動態パラメータに対する統計学的評価の結果を示した。表 2.7.1-8 より、初期処方カプセル剤及び液剤を投与後の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は同等性基準（0.8~1.25）内であった。したがって、初期処方カプセル剤は、液剤と生物学的に同等であり、また液剤と比較したときの相対的バイオアベイラビリティは約 100% [AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞}とも幾何平均値の比（90%信頼区間）は、1.01（0.93、1.08）] であった。さらに、初期処方カプセル剤及び液剤はいずれも投与後速やかに吸収され、T_{max} は類似した値を示した（表 2.7.1-17）。一方、錠剤及び液剤の AUC は類似した値を示したが、錠剤投与後の C_{max} は液剤投与後と比較して 16%低かった [幾何平均値の比（90%信頼区間）は、0.84（0.75、

0.94)] (表 2.7.1-8)。以上の結果より、以後の臨床試験においては、カプセル剤を用いることとした。

表 2.7.1-17. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に異なる剤形 (40 mg 液剤、20 mg カプセル剤 × 2 及び 40 mg 錠剤) のアトモキセチンを単回投与したときの
アトモキセチンの $T_{\max}$ に関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	投与量 (mg)	剤形	中央値 (範囲)	剤形間の差の中央値 (p 値 ^a)		
				カプセル剤 ー液剤	錠剤ー液剤	錠剤ー カプセル剤
$T_{\max}$ (hr)	40	液剤	0.5 (0.5~6.0)	0.25 (0.14)	0.255 (0.051)	0 (0.30)
		カプセル剤	1 (0.5~4.0)			
		錠剤	1 (0.5~4.0)			

^a Wilcoxon の符号付き順位検定

外国人 CYP2D6 EM 健康成人 (LYAM 試験、5.3.1.1.1 項) 及び外国人 CYP2D6 PM 健康成人 (LYAK 試験、5.3.1.2.3 項) における市販処方カプセル剤の絶対的バイオアベイラビリティを評価した。図 2.7.1-2 及び図 2.7.1-3 に、それぞれ CYP2D6 EM 及び PM 健康成人にアトモキセチン 20 mg を静脈内投与、及び市販処方カプセル剤 40 mg を経口投与した後の平均血漿中濃度推移を示した。また、そのときの薬物動態パラメータの算術平均値を表 2.7.1-18 に示した。さらに $AUC_{0-\infty}$ について統計学的評価を行った結果を表 2.7.1-6 及び表 2.7.1-14 に示した。静脈内投与及び経口投与後の結果を比較することにより算出した絶対的バイオアベイラビリティは、PM 健康成人において 94% [幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、0.94 (0.88, 0.99)]、EM 健康成人において 63% [幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、0.63 (0.59, 0.67)] であったことから、EM 及び PM のいずれにおいてもアトモキセチンはほぼ完全に吸収されと考えられた。また、アトモキセチンの膜透過性は高いことも推察される。したがって、EM と PM 健康成人とで絶対的バイオアベイラビリティが異なった原因として、EM 健康成人では薬物が吸収された後、全身循環に移行するまでに肝臓における初回通過効果が加わったことによるものと考えられる。

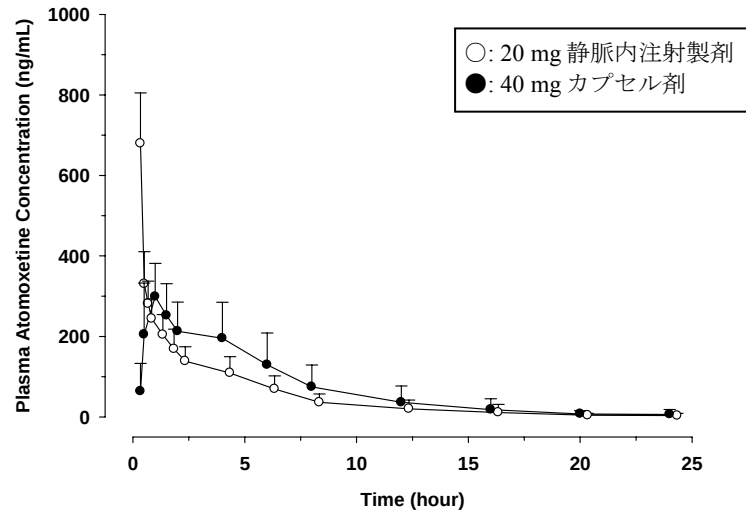


図 2.7.1-2. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に 20 mg 静脈内注射製剤及び 40 mg カプセル剤のアトモセチンを単回投与したときの平均血漿中アトモセチン濃度推移（平均値+標準偏差）

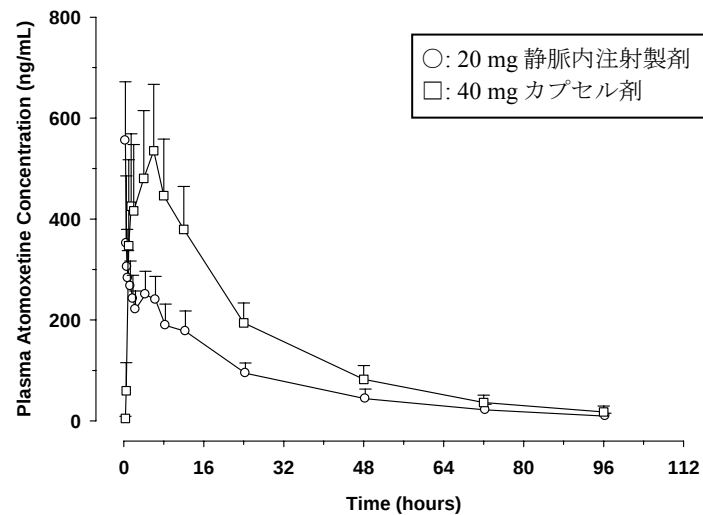


図 2.7.1-3. 外国人 CYP2D6 PM 健康成人に 20 mg 静脈内注射製剤及び 40 mg カプセル剤のアトモセチンを単回投与したときの平均血漿中アトモセチン濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.1-18. 外国人 CYP2D6 EM 及び PM 健康成人に 20 mg 静脈内注射製剤及び 40 mg カプセル剤のアトモセチンを単回投与したときのアトモセチンの薬物動態パラメータの算術平均値 (CV%)

薬物動態 パラメータ	算術平均値 (CV%)			
	CYP2D6 EM		CYP2D6 PM	
	40 mg カプセル剤 (N = 20)	20 mg 静脈内 注射製剤 (N = 20)	40 mg カプセル剤 (N = 7)	20 mg 静脈内 注射製剤 (N = 8)
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	1.80 (53.67)	1.37 (41.80)	14.47 (19.44)	7.57 (21.48)
AUC ₀₋₄ (µg·hr/mL)	1.76 (49.73)	1.35 (39.11)	13.89 (18.74)	7.25 (20.75)
C _{max} (ng/mL)	325.61 (29.98)	662.60 (21.65)	564.35 (23.16)	555.32 (20.97)
T _{max} (hr) ^a	1.00 (0.50~4.00)	0.34 (0.34~0.36)	6.00 (1.50~6.00)	0.33 (0.33~0.40)
T _{1/2} (hr) ^b	3.66 (2.69~6.23)	3.60 (2.84~6.08)	20.25 (13.91~27.14)	21.24 (14.82~30.57)
CL/F (L/hr) ^c	26.6 (38.4)	16.2 (26.4)	2.9 (19.1)	2.7 (20.0)
CL/F (L/hr/kg) ^c	0.36 (39.19)	0.22 (23.53)	0.035 (17.05)	0.034 (18.73)
V _z /F (L/kg) ^c	1.82 (36.52)	1.09 (19.67)	1.02 (32.61)	1.02 (27.58)
V _{ss} /F (L/kg) ^c	1.81 (29.50)	0.85 (16.25)	0.94 (29.87)	0.91 (28.47)

^a 中央値 (範囲)

^b 算術平均値 (範囲)

^c 静脈内投与後においては F = 1 なので、絶対クリアランス (CL) 及び分布容積 (V_z) の値を示した。

2.7.1.3.2 生物学的同等性

LYAL 試験 (5.3.1.2.1 項) において、外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象として、無作為化 3 期クロスオーバーデザインにより、市販処方カプセル剤 (40 mg) 及び初期処方カプセル剤 (20 mg × 2) の生物学的同等性、並びにアトモセチンのバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪食の影響を検討した。海外の主要な有効性を評価した試験 (HFBD 及び HFBK 試験) は初期処方カプセル剤を用いて開始し、その後、試験処方カプセル剤に変更したため、LYAL 試験の標準製剤として初期処方カプセル剤を選択した。市販処方及び初期処方カプセル剤投与後のアトモセチンの血漿中濃度推移 (図 2.7.1-4) 及び薬物動態パラメータ (表 2.7.1-19) はよく類似しており、また統計学的評価 (表 2.7.1-10) の結果、両製剤は生物学的に同等であった。

40 mg カプセル剤は投与量比例性を検討した市販処方カプセル剤の中でもっとも高用量の製剤で、各製剤における投与量比例性、アトモセチンの高い水への溶解度と高い粘膜透過度、及び *in vitro* 溶出特性の同等性から、より低用量の製剤のヒトでの生物学的同等性の評価は不要であると判断し、実施しなかった。

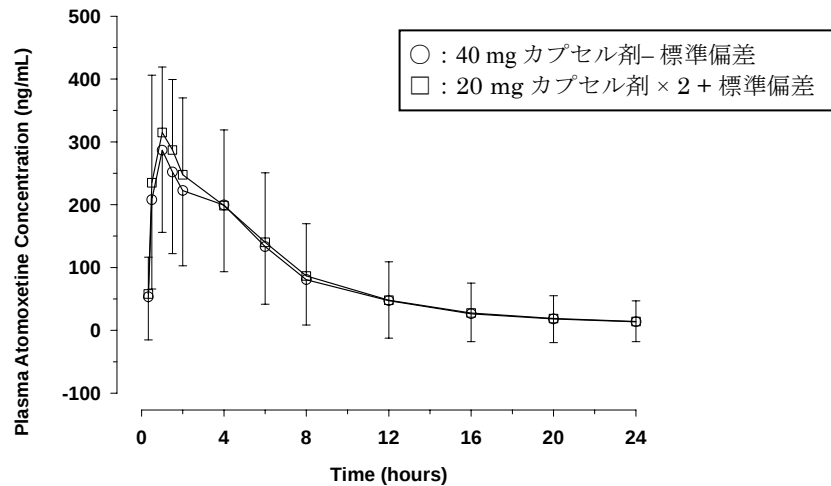


図 2.7.1-4. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に初期処方カプセル剤（20 mg × 2）と市販処方カプセル剤（40 mg）のアトモキセチンを単回投与したときの平均血漿中アトモキセチン濃度推移

表 2.7.1-19. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に初期処方カプセル剤（20 mg × 2）と市販処方カプセル剤（40 mg）のアトモキセチンを単回投与したときのアトモキセチンの薬物動態パラメータの算術平均値（CV%）

薬物動態パラメータ	算術平均値 (CV%)	
	40 mg カプセル剤 (N = 24)	20 mg カプセル剤 × 2 (N = 24)
AUC _{0-∞,obs} (μg・hr/mL)	2.11 (90.1)	2.20 (88.8)
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	1.93 (73.0)	2.04 (74.6)
C _{max} (ng/mL)	332.84 (39.3)	367.45 (37.4)
T _{max} (hr) ^a	1.00 (0.50~4.00)	1.00 (0.50~4.00)
T _{1/2} (hr) ^b	4.19 (2.32~13.2)	4.07 (2.43~10.8)
CL/F (L/hr)	27.8 (45.4)	26.5(45.2)
CL/F (L/hr/kg)	0.347 (42.0)	0.333 (43.7)
V _z /F (L/kg)	1.77 (26.7)	1.70 (30.9)

AUC_{0-∞,obs}: 最終測定点の実測値を用いて無限大時間まで外挿した AUC

^a 中央値（範囲）

^b 算術平均値（範囲）

LYAZ 試験（5.3.1.2.2 項）において、外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象として、無作為化 3 期クロスオーバーデザインにより、市販処方カプセル剤（60 mg）及び試験処方カプセル剤（40 mg × 1 及び 20 mg × 1）の生物学的同等性、並びにアトモキセチンのバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪食の影響を検討した。アトモキセチン 60 mg を投与した主要な有効性を評価した試験（外国人成人患者を対象とする LYAA 及び LYAO 試験、及び外国人患児を対象とする LYAC 及び LYAT 試験）においては、試験処方カプセル剤（通常は 40 及び 20 mg カプセル剤の併用）を用いたため、LYAZ 試験の標準製剤としては試験処方カプセル剤を選択した。

市販処方及び試験処方カプセル剤投与後のアトモキシチンの血漿中濃度推移（図 2.7.1-5）、及び薬物動態パラメータ（表 2.7.1-20）は両製剤においてよく類似していた。また統計学的評価（表 2.7.1-12）を行った結果、両製剤は生物学的に同等であることが示された。

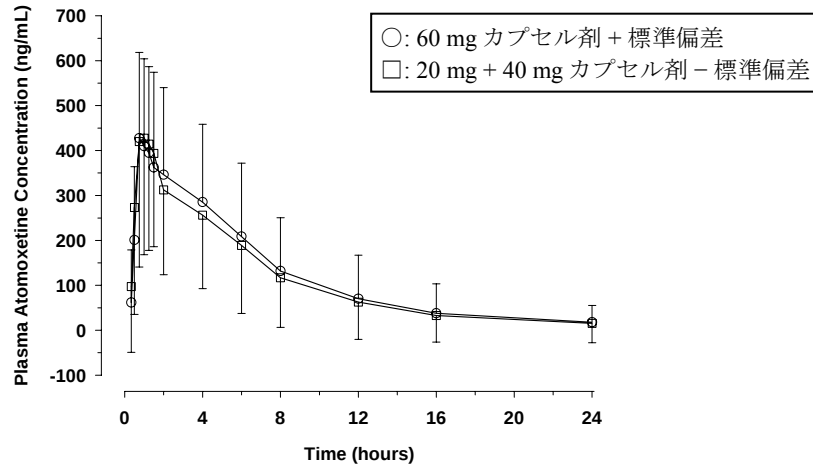


図 2.7.1-5. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に試験処方カプセル剤（20 mg + 40 mg）と市販処方カプセル剤（60 mg）のアトモキシチンを単回投与したときの平均血漿中アトモキシチン濃度推移

表 2.7.1-20. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人に試験処方カプセル剤（20 mg + 40 mg）と市販処方カプセル剤（60 mg）のアトモキシチンを単回投与したときのアトモキシチンの薬物動態パラメータの算術平均値（CV%）

薬物動態パラメータ	算術平均値 (CV%)	
	60 mg カプセル剤 (N = 58)	20 mg + 40 mg カプセル剤 (N = 57)
AUC _{0-∞,obs} (μg・hr/mL)	3.02 (81.46)	2.84 (93.19)
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	2.87 (72.96)	2.66 (74.77)
C _{max} (ng/mL)	529.22 (34.07)	549.57 (43.51)
T _{max} (hr) ^a	0.89 (0.50~6.00)	1.00 (0.50~6.00)
T _{1/2} (hr) ^b	3.79 (1.69~9.63)	3.98 (2.11~16.12)
CL/F (L/hr)	28.6 (50.7)	33.8 (81.4)
CL/F (L/hr/kg)	0.39 (49.23)	0.46 (79.38)
V _z /F (L/kg)	1.87 (36.63)	2.42 (88.27)

AUC_{0-∞,obs}: 最終測定点の実測値を用いて無限大時間まで外挿した AUC

^a 中央値 (範囲)

^b 算術平均値 (範囲)

LYAK 試験（5.3.1.2.3 項）において、外国人 CYP2D6 PM 成人を対象として、無作為化 3 期クロスオーバーデザインにより、40 mg 市販処方カプセル剤及び 20 mg 初期処方カプセル剤（2 カプセル）の生物学的同等性、及び 20 mg 静脈内注射製剤（点滴時間 20 分間）による絶対的バイオアベイラビリティを検討した。市販処方及び初期処方カプセ

ル剤投与後のアトモセチンの血漿中濃度推移（図 2.7.1-6）及び薬物動態パラメータ（表 2.7.1-21）は両製剤でよく類似していた。統計学的評価を行った結果（表 2.7.1-15）、PM 健康成人において初期処方製剤及び市販処方製剤は生物学的に同等であることが確認された。

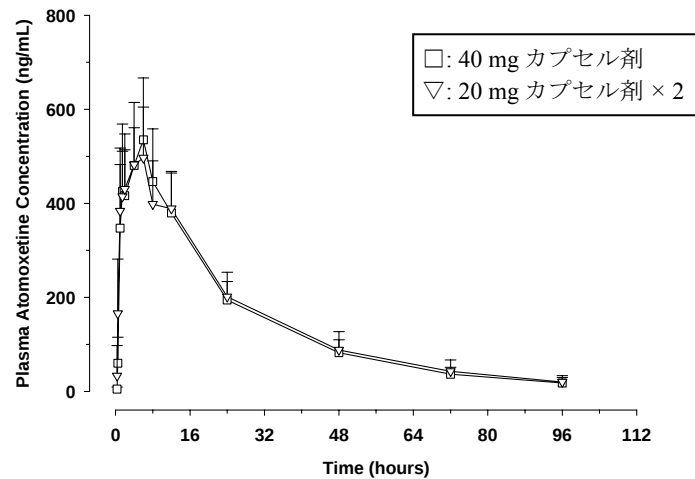


図 2.7.1-6. 外国人 CYP2D6 PM 健康成人に初期処方カプセル剤（20 mg × 2）と市販処方カプセル剤（40 mg）のアトモセチンを単回投与したときの平均血漿中アトモセチン濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.1-21. 外国人 CYP2D6 PM 健康成人に初期処方カプセル剤（20 mg × 2）と市販処方カプセル剤（40 mg）のアトモセチンを単回投与したときのアトモセチンの薬物動態パラメータの算術平均値（CV%）

薬物動態パラメータ	算術平均値 (CV%)	
	40 mg カプセル剤	20 mg カプセル剤 × 2
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	14.47 (19.44)	14.97 (23.46)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	13.89 (18.74)	14.28 (22.00)
$C_{\max}$ (ng/mL)	564.35 (23.16)	533.17 (12.36)
$T_{\max}$ (hr) ^a	6.00 (1.50~6.00)	4.00 (1.00~6.00)
$T_{1/2}$ (hr) ^b	20.25 (13.91~27.14)	21.20 (14.48~28.94)
CL/F (L/hr)	2.9 (19.1)	2.8 (20.9)
CL/F (L/hr/kg)	0.035 (17.05)	0.035 (21.95)
V_z/F (L/kg)	1.02 (32.61)	1.04 (28.96)

^a 中央値 (範囲)

^b 算術平均値 (範囲)

以上、LYAL、LYAZ 及び LYAK 試験の結果により、CYP2D6 EM 及び PM 健康成人において初期処方、試験処方及び市販処方カプセル剤は生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.3.3 バイオアベイラビリティに対する食事の影響

LYAL (5.3.1.2.1 項) 及び LYAZ 試験 (5.3.1.2.2 項) において、外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象に、無作為化クロスオーバーデザインにより、アトモキシチン市販処方カプセル剤 40 mg 及び 60 mg に対する高脂肪食の影響を検討した。両試験において用いた高脂肪食はそれぞれ合計 980 kcal (総脂肪量 63.3 g、総カロリーに対する脂肪エネルギー率 58.1%) 及び 642 kcal (総脂肪量 41.3 g、総カロリーに対する脂肪エネルギー率 57.8%) であった。食事摂取の有無におけるアトモキシチンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-7 に、薬物動態パラメータの算術平均値を表 2.7.1-22 に示した。表 2.7.1-11、表 2.7.1-13 及び表 2.7.1-23 に薬物動態パラメータの統計学的評価の結果を示した。いずれの試験においてもアトモキシチンの吸収速度に対する食事の影響が有意に認められ、食後投与により C_{max} は約 37%低下し [幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、40 mg 投与時 0.63 (0.56, 0.71)、60 mg 投与時 0.62 (0.57, 0.68)]、 T_{max} は約 2 時間延長した。一方、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも同等性基準 (0.8～1.25) 内であり、吸収量に対しては食事の影響は認められなかった。

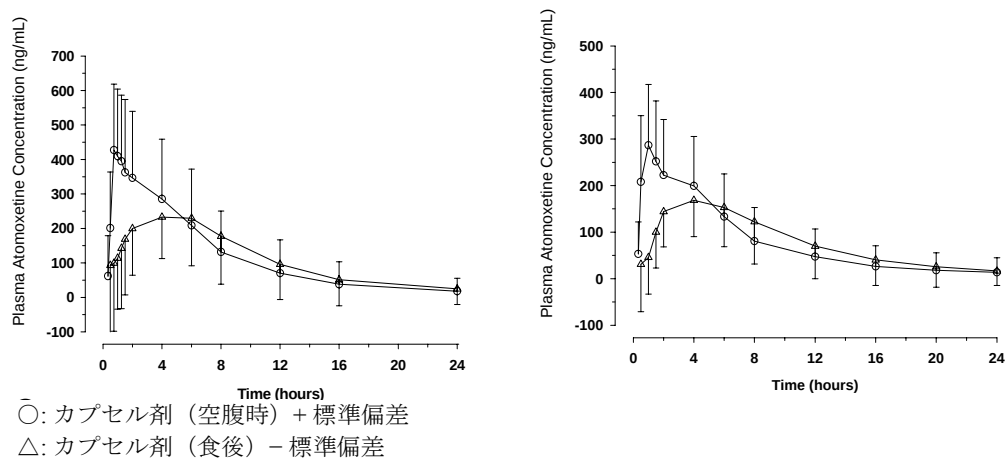


図 2.7.1-7. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモキシチン 60 mg カプセル剤 (左) 及び 40 mg カプセル剤 (右) を空腹時又は食後 (高脂肪食) に単回投与したときの平均血漿中アトモキシチン濃度推移

表 2.7.1-22. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモセチン 40 mg カプセル剤及び 60 mg カプセル剤を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回投与したときの アトモセチンの薬物動態パラメータの算術平均値（CV%）

薬物動態 パラメータ	算術平均値 (CV%)			
	40 mg カプセル剤 (空腹時) (N = 24)	40 mg カプセル剤 (食後) (N = 24)	60 mg カプセル剤 (空腹時) (N = 58)	60 mg カプセル剤 (食後) (N = 58)
AUC _{0-∞,obs} (μg・hr/mL)	2.11 (90.1)	2.05 (85.1)	3.02 (81.46)	2.79 (74.85)
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	1.93 (73.0)	1.85 (69.7)	2.87 (72.96)	2.62 (64.43)
C _{max} (ng/mL)	332.84 (39.3)	209.55 (40.3)	529.22 (34.07)	346.83 (54.45)
T _{max} (hr) ^a	1.00 (0.50～4.00)	4.00 (0.50～12.00)	0.89 (0.50～6.00)	4.00 (0.50～16.00)
T _{1/2} (hr) ^b	4.19 (2.32～13.2)	4.42 (2.55～12.5)	3.79 (1.69～9.63)	4.06 (2.00～16.62)
CL/F (L/hr)	27.8 (45.4)	28.0 (41.9)	28.6 (50.7)	29.6 (47.1)
CL/F (L/hr/kg)	0.347 (42.0)	0.352 (41.9)	0.39 (49.23)	0.41 (46.95)
V _z /F (L/kg)	1.77 (26.7)	1.95 (32.6)	1.87 (36.63)	2.12 (52.26)

^a 中央値 (範囲)

^b 算術平均値 (範囲)

表 2.7.1-23. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモセチン 40 mg カプセル剤 及び 60 mg カプセル剤を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回投与したときの T_{max} に関する統計学的評価

薬物動態 パラメータ	例数	剤形（カプセル剤）	中央値	剤形間の差の中央値 (p 値 ^a)
				空腹時-食後
T _{max} (hr)	24	40 mg (空腹時)	1.0 (0.5～4.0)	-2.0 (< 0.0001)
	24	40 mg (食後)	4.0 (0.5～12.0)	
	58	60 mg (空腹時)	0.9 (0.5～6.0)	-2.0 (< 0.001)
	58	60 mg (食後)	4.0 (0.5～16.0)	

^a Wilcoxon の符号付き順位検定

外国人 AD/HD 患児を対象とする 5 試験（HFBC、HFBD、HFBE、HFBF 及び HFBK 試験）の結果を用いて母集団薬物動態解析を行い（第 2.7.2.3.1.1.2.2.2 項）、食事の影響を吸収速度定数（K_a）に対する共変量のひとつとして評価したところ、統計学的に有意な共変量であることが示された。図 2.7.1-8 に患児において空腹時及び食後のアトモセチンの血漿中濃度予測推移を示した。アトモセチンを食事とともに投与すると吸収速度が低下することが示されたが（図 2.7.1-8）、C_{max} の低下は 9%で、これは健康成人の臨床薬理試験で認められた食事の影響（C_{max} は約 37%低下 [幾何平均値の比（90%信頼区間）は、40 mg 投与時 0.63（0.56、0.71）、60 mg 投与時 0.62（0.57、0.68）]）よりも軽度の低下であった。この解析の対象となった 5 試験においては、アトモセチン服用に際して食事をコントロールしておらず、患児は種類及び量ともに多様な食事を摂取し

ていると考えられ、その結果、患児集団で予測される空腹時及び食後の $C_{\max}$ の差が比較的小さくなったと推察される。

母集団薬物動態解析において観察されたように、患児での $C_{\max}$ 低下はわずかであり、アトモキシチンの薬物動態に対する食事の影響は臨床的に有意なものとは考えにくい。 $C_{\max}$ に対する食事の影響は小さく、臨床的に意味のある低下ではないと推察された。また、高脂肪食を用いた試験は食事の影響を可能な限り大きくするよう計画されており、実際の臨床における食事の影響を過大評価している可能性がある。

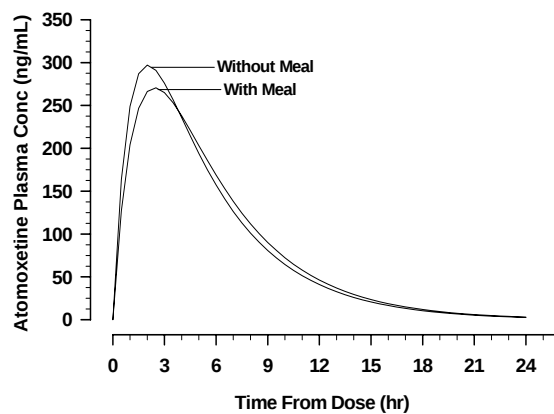


図 2.7.1-8. 外国人 CYP2D6 EM 患児にアトモキシチンを空腹時又は食後に投与したときの血漿中アトモキシチン濃度推移の比較
(患児の母集団薬物動態解析における最終モデルによる
1 mg/kg 投与時のシミュレーション)

以上、健康成人を対象とした臨床薬理試験において、高脂肪食を摂取した後に本剤を経口投与した場合には吸収に遅延が認められ、 C_{max} が低下したが、吸収量 (AUC) は変化しなかった。外国人患児を対象とした様々な食事の条件下における母集団薬物動態解析の結果では C_{max} の低下は 9% と少なかった。

外国人健康成人を対象にした臨床薬理試験において食事により AUC が変化しなかったこと、及び外国人患児における母集団薬物動態解析において C_{max} の低下はわずかであったことから、食事がアトモキセチンの薬物動態に及ぼす影響は臨床的には重要なものではなく、アトモキセチンの服用に際して食事の影響を考慮する必要はないと考えられた。

2.7.1.3.4 バイオアベイラビリティに対する胃内 pH の影響

LYAM 試験 (5.3.1.1.1 項) において、外国人 CYP2D6 EM 健康成人を対象に、オメプラゾール及びマーロックス[®]を用いて、無作為化クロスオーバーデザインによりアトモキセチンのバイオアベイラビリティに対する胃内 pH 上昇の影響を検討した。比較は、空腹下で次の 3 条件 (アトモキセチン 40 mg 市販処方カプセル単剤投与、オメプラゾール 80 mg を約 24 及び 2 時間前に併用、及びマーロックス[®]制酸剤懸濁液 20 mL を約 10 分前に併用) で行った。前述の各条件下でのアトモキセチンの平均血漿中濃度推移 (図 2.7.1-9) 及び薬物動態パラメータの算術平均値 (表 2.7.1-24) はよく類似していた。統計学的評価 (表 2.7.1-7) の結果、40 mg カプセル単剤投与時に対するマーロックス[®]もしくはオメプラゾール併用時の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90% 信頼区間はいずれも同等性基準 (0.8~1.25) の範囲内であり、相対的バイオアベイラビリティはいずれもほぼ 100% [幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は、マーロックス[®]で AUC_{0-t} 1.01 (0.95、1.07)、 $AUC_{0-\infty}$ 1.01 (0.94、1.07)、オメプラゾールで AUC_{0-t} 1.09 (1.03、1.16)、 $AUC_{0-\infty}$ 1.10 (1.03、1.17)] であった。したがって、アトモキセチンのバイオアベイラビリティは胃内 pH 上昇の影響を受けないと考えられた。

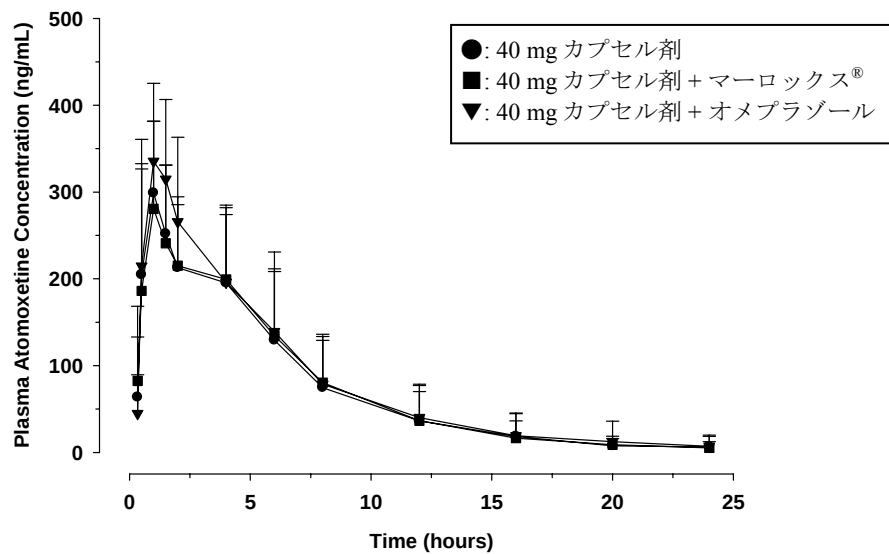


図 2.7.1-9. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモキシセチン 40 mg カプセル剤を単剤、もしくはオメプラゾール 80 mg 又はマーロックス®20 mL と併用単回投与した時の平均血漿中アトモキシセチン濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.1-24. 外国人 CYP2D6 EM 健康成人にアトモキシセチン 40 mg カプセル剤を単剤、もしくはオメプラゾール 80 mg 又はマーロックス®20 mL と併用単回投与した時のアトモキシセチンの薬物動態パラメータの算術平均値（CV%）

薬物動態パラメータ	算術平均値 (CV%)		
	40 mg アトモキシセチン カプセル剤 (N = 20)	40 mg アトモキシセチン + オメプラゾール (N = 20)	40 mg アトモキシセチン + マーロックス® (N = 20)
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	1.80 (53.67)	2.00 (59.29)	1.80 (49.50)
AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	1.76 (49.73)	1.94 (54.42)	1.77 (47.96)
C _{max} (ng/mL)	325.61 (29.98)	363.78 (28.98)	306.27 (30.93)
T _{max} (hr) ^a	1.00 (0.50～4.00)	1.00 (0.50～4.00)	1.00 (0.50～4.00)
T _{1/2} (hr) ^b	3.66 (2.69～6.23)	3.91 (2.96～7.86)	3.63 (2.66～5.43)
CL/F (L/hr)	26.6 (38.4)	24.5 (41.0)	26.5 (40.0)
CL/F (L/hr/kg)	0.36 (39.19)	0.33 (38.18)	0.36 (39.92)
V _z /F (L/kg)	1.82 (36.52)	1.73 (32.13)	1.78 (33.1)

^a 中央値 (範囲)

^b 算術平均値 (範囲)

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 分析方法の要約

以下に、ヒト血漿及び尿中のアトモキシセチン、4-ヒドロキシ体及び N-デスメチル体濃度測定法の詳細を示した（表 2.7.1.4-1）。

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-JE-LYAN	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	尿	TM.165.C LC/MS/MS	1～200 ng/mL 10～2000 ng/mL 1～200 ng/mL	1.32～11.11% 1.25～4.66% 3.16～10.68%	-4.01～10.00% -3.50～6.87% -7.07～12.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	尿	TM.192.B LC/MS/MS	10～3000 ng/mL 250～75000 ng/mL 1～300 ng/mL	1.10～13.81% 0.55～7.61% 2.10～14.15%	-18.60～9.70% -0.15～16.68% -2.55～13.25%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-JE-LYBD	血漿	TM.178.E LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.D LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-JE-LYBC B4Z-JE-LYDA	血漿	TM.629.A LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	1.28～8.05% 1.68～7.84% 0.82～15.18%	-3.92～6.00% -3.36～8.00% -7.00～20.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ（続き）

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-JE-LYDH	血漿	TM.178.F LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	尿	TM.165.D LC/MS/MS	1～200 ng/mL 10～2000 ng/mL 1～200 ng/mL	1.32～11.11% 1.25～4.66% 3.16～10.68%	-4.01～10.00% -3.50～6.87% -7.07～12.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	尿	TM.192.C LC/MS/MS	10～3000 ng/mL 250～75000 ng/mL 1～300 ng/mL	1.10～13.81% 0.55～7.61% 2.10～14.15%	-18.60～9.70% -0.15～16.68% -2.55～13.25%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-LYBJ	血漿	TM.207.B LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL	0.99～19.51%	-0.51～14.80%	アトモキセチン
	血漿	TM.220.B LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL	0.00～12.50%	-14.70～9.30%	アトモキセチン
B4Z-FW-LYDP	血漿	TM.207.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL	0.99～19.51%	-0.51～14.80%	アトモキセチン
B4Z-FW-LYCT	血清	TM.404.A LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL	1.72～4.65%	-5.20～7.48%	アトモキセチン
B4Z-MC-HFBC	血漿	906DM-067-03 LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	2.08～12.59% 1.29～11.94% 2.31～18.72%	-4.14～14.42% -9.34～14.39% -11.22～8.36%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ（続き）

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-MC-HFBD	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-MC-HFBE	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-MC-HFBF	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-HFBG	血漿	TM.178.A LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.B LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ（続き）

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-LC-HFBH	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.191.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL	1.45～6.97% 0.88～6.87% 2.26～11.58%	-6.40～-0.24% -4.80～4.80% -10.50～9.08%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿、尿、糞	LC/MS/MS (放射化学的検出)	該当せず	該当せず	該当せず	放射能及び代謝物のプロ ファイル
	尿	LC/NMR	該当せず	該当せず	該当せず	代謝物プロファイル
	血液、血漿、 尿、糞、呼気	液体シンチレーショ ンカウンター	該当せず	該当せず	該当せず	放射能
B4Z-LC-HFBJ	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	尿	TM.165.C LC/MS/MS	1～200 ng/mL 10～2000 ng/mL 1～200 ng/mL	1.32～11.11% 1.25～4.66% 3.16～10.68%	-4.01～10.00% -3.50～6.87% -7.07～12.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	尿	TM.192.B LC/MS/MS	10～3000 ng/mL 250～75000 ng/mL 1～300 ng/mL	1.10～13.81% 0.55～7.61% 2.10～14.15%	-18.60～9.70% -0.15～16.68% -2.55～13.25%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ（続き）

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-MC-HFBK	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-HFBL	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-HFBM	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.191.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL	1.45～6.97% 0.88～6.87% 2.26～11.58%	-6.40～-0.24% -4.80～4.80% -10.50～9.08%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ（続き）

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-BD-HFBN	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.191.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL	1.45～6.97% 0.88～6.87% 2.26～11.58%	-6.40～-0.24% -4.80～4.80% -10.50～9.08%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	尿	TM.192.B LC/MS/MS	10～3000 ng/mL 250～75000 ng/mL 1～300 ng/mL	1.10～13.81% 0.55～7.61% 2.10～14.15%	-18.60～9.70% -0.15～16.68% -2.55～13.25%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-FW-HFBO	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-HFBP	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-MC-LYAA	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ（続き）

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-LC-LYAE	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモксеチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-MC-LYAB	血漿	TM.178.D LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモксеチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモксеチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-MC-LYAC	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモксеチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモксеチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-LYAJ	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモксеチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-LYAK	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモксеチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモксеチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ（続き）

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-LC-LYAL	血漿	TM.207.A LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL	0.99～19.51%	-0.51～14.80%	アトモキセチン
	血漿	TM.220.A LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL	0.00～12.50%	-14.70～9.30%	アトモキセチン
B4Z-LC-LYAM	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-MC-LYAO	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-LYAY	血漿	TM.178.C LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-LC-LYAZ	血漿	TM.207.B LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL	0.99～19.51%	-0.51～14.80%	アトモキセチン
	血漿	TM.220.B LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL	0.00～12.50%	-14.70～9.30%	アトモキセチン

表 2.7.1.4-1. 生体試料分析法のまとめ（続き）

試験名	生体試料	分析法	定量範囲	精度 日内/日差再現性	真度 日内/日差再現性	特異性
B4Z-MC-LYBB	血漿	TM.178.D LC/MS/MS	2.5～2000 ng/mL 1～800 ng/mL 1～800 ng/mL	0.42～6.20% 0.60～9.28% 1.13～9.38%	-7.60～2.40% -5.05～0.00% -11.00～3.43%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
	血漿	TM.095.C LC/MS/MS	0.25～25 ng/mL 1～100 ng/mL 1～100 ng/mL	1.77～14.81% 0.95～9.60% 1.04～9.47%	-12.90～8.00% -11.50～-1.69% -7.64～6.00%	アトモキセチン 4-ヒドロキシ体 N-デスメチル体
B4Z-EW-E002	血漿	WARS-P083.02 GC	5～700 ng/mL 5～700 ng/mL	1.2～2.4% 1.8～2.9%	≦8.0% ≦12.0%	アトモキセチン N-デスメチル体

略語：GC＝ガスクロマトグラフィー、NMR＝核磁気共鳴スペクトロメトル法

2.7.1.4.2 試験ごとの薬物動態パラメータの要約

表 2.7.1.4-2 及び表 2.7.1.4-3 に、バイオアベイラビリティ、相対的バイオアベイラビリティに関するそれぞれの薬物動態パラメータの算術平均値と変動係数（CV%）及び生物学的同等性の結果を記載した。

表 2.7.1.4-2. バイオアベイラビリティ試験における薬物動態パラメーター一覧

試験名	CYP2D6 遺伝子型	投与方法	N	投与量 (mg)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)	V _z /F (L/kg)
					算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	中央値 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)
B4Z-LC- LYAM	EM	液剤 静脈内投与	20	20	0.273 (0.223～0.333)	662.60 (21.7)	0.34 (0.34～0.36)	1.37 (41.8)	3.60 (2.84～6.08)	16.2 (26.4)	0.216 (23.5)	1.09 (19.7)
		市販カプセル 経口投与	20	40	0.546 (0.446～0.667)	325.61 (30.0)	1.00 (0.50～4.00)	1.80 (53.7)	3.66 (2.69～6.23)	26.6 (38.4)	0.359 (39.2)	1.82 (36.5)
		市販カプセル 経口投与 オメプラゾール併用	20	40	0.546 (0.446～0.667)	363.78 (29.0)	1.00 (0.50～4.00)	2.00 (59.3)	3.91 (2.96～7.89)	24.5 (41.0)	0.327 (38.2)	1.73 (32.1)
		市販カプセル 経口投与 マーロックス®併用	20	40	0.546 (0.446～0.667)	306.27 (30.9)	1.00 (0.50～4.00)	1.80 (49.5)	3.63 (2.66～5.43)	26.5 (40.0)	0.357 (39.9)	1.78 (33.5)

表 2.7.1.4-2. バイオアベイラビリティ試験における薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験名	CYP2D6 遺伝子型	投与方法	N	投与量 (mg)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)	V _z /F (L/kg)
					算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	中央値 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)
B4Z-LC- HFBG	EM	液剤 経口投与	20	40	0.589 (0.414～0.780)	324.78 (30.0)	0.50 (0.50～6.00)	1.61 (63.6)	3.99 (2.61～9.10)	31.5 (41.0)	0.460 (42.2)	2.44 (39.8)
		初期カプセル 経口投与	20	5	0.0723 (0.0510～ 0.0938)	42.05 (41.2)	1.00 (0.50～2.03)	0.185 (65.8)	4.02 (1.54～12.4)	34.0 (37.9)	0.488 (39.0)	2.50 (37.6)
		初期カプセル 経口投与	20	40 (20×2)	0.591 (0.412～0.758)	322.58 (25.3)	1.00 (0.50～4.00)	1.62 (62.8)	4.01 (2.69～8.97)	31.3 (43.3)	0.457 (42.4)	2.44 (35.7)
		経口投与	20	5 (2.5×2)	0.0723 (0.0524～ 0.0942)	36.27 (29.5)	1.00 (0.50～1.50)	0.173 (66.9)	3.87 (1.73～7.23)	36.9 (41.6)	0.529 (41.4)	2.72 (43.8)
		経口投与	20	40	0.589 (0.409～0.780)	286.20 (44.7)	1.00 (0.50～4.00)	1.52 (59.9)	3.98 (2.16～8.03)	33.5 (42.7)	0.490 (44.8)	2.59 (37.4)

表 2.7.1.4-3. バイオアベイラビリティ比較試験及び生物学的同等性試験における薬物動態パラメーター一覧

試験名	CYP2D6 遺伝子型	投与方法	N	投与量 (mg)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞,obs} (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)	V _z /F (L/kg)	最小二乗 幾何平均値の比 (90%信頼区間) 40 mg/(20 mg × 2)	
					算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	中央値 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)	C _{max}	AUC _{0-∞,obs}
B4Z-LC- LYAL	EM	カプセル 経口投与 市販処方製剤 空腹時投与	24	40	0.523 (0.360～ 0.684)	332.84 (39.3)	1.00 (0.50～ 4.00)	2.11 (90.1)	4.19 (2.32～ 13.2)	27.8 (45.4)	0.347 (42.0)	1.77 (26.7)	0.906 (0.803～ 1.023)	0.955 (0.917～ 0.994)
		カプセル 経口投与 初期処方製剤 空腹時投与	24	40 (20 × 2)	0.522 (0.367～ 0.678)	367.45 (37.4)	1.00 (0.50～ 4.00)	2.20 (88.8)	4.07 (2.43～ 10.8)	26.5 (45.2)	0.333 (43.7)	1.70 (30.9)		
		カプセル 経口投与 市販処方製剤 食後投与	23	40	0.522 (0.367～ 0.688)	209.55 (40.3)	4.00 (0.50～ 12.00)	2.05 (85.1)	4.42 (2.55～ 12.5)	28.0 (41.9)	0.352 (41.9)	1.95 (32.6)	-	-

表 2.7.1.4-3. バイオアベイラビリティ比較試験及び生物学的同等性試験における薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験名	CYP2D6 遺伝子型	投与方法	N	投与量 (mg)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞,obs} (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)	V _z /F (L/kg)	最小二乗 幾何平均値の比 (90%信頼区間) 60 mg/(40 mg + 20 mg)	
					算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	中央値 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)	C _{max}	AUC _{0-∞,obs}
B4Z-LC- LYAZ	EM	カプセル 経口投与 市販処方製剤 空腹時投与	58	60	0.848 (0.604～ 1.160)	529.22 (34.1)	0.89 (0.50～ 6.00)	3.02 (81.5)	3.79 (1.69～ 9.63)	28.6 (50.7)	0.395 (49.2)	1.87 (36.6)	1.02 (0.93～ 1.13)	1.12 (1.03～ 1.21)
		カプセル 経口投与 試験処方製剤 空腹時投与	57	60 (20 + 40)	0.844 (0.604～ 1.160)	549.57 (43.5)	1.00 (0.50～ 6.00)	2.84 (93.2)	3.98 (2.11～ 16.12)	33.8 (81.4)	0.465 (79.4)	2.42 (88.3)		
		カプセル 経口投与 市販処方製剤 食後投与	58	60	0.848 (0.604～ 1.160)	346.83 (54.5)	4.00 (0.50～ 16.00)	2.79 (74.9)	4.06 (2.00～ 16.62)	29.6 (47.1)	0.411 (46.9)	2.12 (52.3)	-	-

表 2.7.1.4-3. バイオアベイラビリティ比較試験及び生物学的同等性試験における薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験名	CYP2D6 遺伝子型	投与方法	N	投与量 (mg)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	CL/F (L/hr/kg)	V _z /F (L/kg)	最小二乗 幾何平均値の比 (90%信頼区間) (20 mg × 2)/40 mg	
					算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	中央値 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (範囲)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)	算術平均 (CV%)	C _{max}	AUC _{0-∞}
B4Z-LC- LYAK	PM	液剤 静脈内投与	8	20	0.249 (0.214～ 0.284)	555.32 (21.0)	0.33 (0.33～ 0.40)	7.57 (21.5)	21.24 (14.82～ 30.57)	2.7 (20.0)	0.034 (18.7)	1.02 (27.6)	-	-
		カプセル 経口投与 市販製剤	7	40	0.493 (0.429～ 0.567)	564.35 (23.2)	6.00 (1.50～ 6.00)	14.47 (19.4)	20.25 (13.91～ 27.14)	2.9 (19.1)	0.035 (17.0)	1.02 (32.6)	0.98 (0.84～ 1.13)	1.05 (0.99～ 1.11)
		カプセル 経口投与 初期処方	8	40 (20 × 2)	0.499 (0.429～ 0.567)	533.17 (12.4)	4.00 (1.00～ 6.00)	14.97 (23.5)	21.20 (14.48～ 28.94)	2.8 (20.9)	0.035 (22.0)	1.04 (29.0)		

LY139603
ストラテラカプセル

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要