

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

第2部 (モジュール2): CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表.....	3
2.6.1 緒言.....	4

2.6.1 略号及び用語定義一覧表

略号	略号内容
ADHD	注意欠陥／多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder)

2.6.1 緒言

塩野義製薬は、Shire AG (以下、「Shire 社」とする) からグアンファシン塩酸塩 (Shire 社の開発コード：SPD503) の徐放性錠 (以下、「本剤」とする) を導入し、小児 (6～17 歳) の注意欠陥／多動性障害 (ADHD) の 1 日 1 回服用の治療薬として 20 年から本邦において開発を進めている。本剤は、有効成分としてグアンファシン塩酸塩を含んでおり、市販製剤として 1 mg 及び 3 mg 錠 [それぞれ 1 及び 3 mg のグアンファシン (グアンファシン塩酸塩としては、それぞれ 1.14 及び 3.42 mg)] を申請する。グアンファシン塩酸塩の用法用量は、以下の通りである。

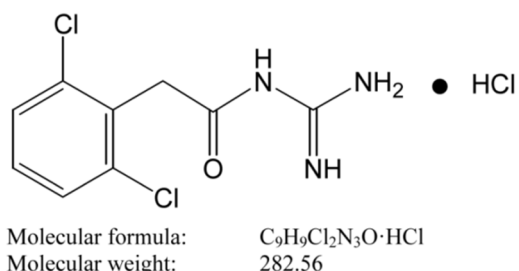
通常、体重 50 kg 未満の小児ではグアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の小児ではグアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。

なお、症状により適宜増減するが、下表の最高用量を超えないこととし、いずれも 1 日 1 回経口投与すること。

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17 kg 以上 25 kg 未満	1 mg	1 mg	2 mg
25 kg 以上 34 kg 未満	1 mg	2 mg	3 mg
34 kg 以上 38 kg 未満	1 mg	2 mg	4 mg
38 kg 以上 42 kg 未満	1 mg	3 mg	4 mg
42 kg 以上 50 kg 未満	1 mg	3 mg	5 mg
50 kg 以上 63 kg 未満	2 mg	4 mg	6 mg
63 kg 以上 75 kg 未満	2 mg	5 mg	6 mg
75 kg 以上	2 mg	6 mg	6 mg

グアンファシン塩酸塩の構造式を図 2.6.1-1 に示す。

図 2.6.1-1 グアンファシン塩酸塩の構造式



選択的 α₂ アドレナリン受容体作動薬であるグアンファシン塩酸塩は、その即放性製剤が青少年及び成人における高血圧治療薬として欧米及び本邦で承認された際に、包括的な非臨床試験成績が評価されており、安全性プロファイルが確立した既知の有効成分である。また、グアンファシンの非臨床プロファイルを特徴づける多くの文献が容易に入手できる。

グアンファシン塩酸塩の非臨床開発計画立案には、既知のグアンファシンの薬理、薬物動態

及び毒性情報を考慮するとともに、小児の ADHD 患者に投与するために評価することに焦点が当てられている。そのため、以下の目的で非臨床試験が追加実施された。

- ADHD 患者にグアンファシン塩酸塩を投与するために効力を裏付ける薬効薬理試験を実施する。
- グアンファシンのセロトニン2B受容体アゴニスト活性に基づく心臓弁膜症誘発のリスクに関する副次的薬理評価を実施する。
- グアンファシンの既知の心血管系に対する薬理的性質を考慮するとともに、GLP 適合の心血管系安全性薬理試験を実施する。
- 薬物相互作用のリスク評価に関する薬物動態試験（薬物代謝酵素の誘導及び阻害，トランスポーターの阻害など）を実施する。
- 重要な毒性試験で使用された用量での血漿中グアンファシン曝露データを得る。
- 小児患者集団への使用に際してのリスク評価として、幼若ラットを用いたグアンファシン塩酸塩の毒性試験を実施する。
- 不純物の安全性を評価する。

本製造販売承認申請で提出する非臨床試験成績は、公表文献で報告された試験並びに Shire 社が実施した薬効薬理，安全性薬理，薬物動態及び毒性試験で構成されており，グアンファシン塩酸塩の小児（1～17 歳）の ADHD 患者への処方の際のベネフィット・リスク評価に関する情報を提供する。