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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.6.4 薬物動態の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 化合物 7
2.6.4.2.1.1 非標識化合物 7
2.6.4.2.1.2 標識化合物 7
2.6.4.2.2 定量法 7
2.6.4.2.2.1 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法によるマウス，ラット及びイヌ血漿，イヌ血清中グアンファシン濃度測定法 7
2.6.4.2.2.2 放射能の測定法 8
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.3.1 ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度 9
2.6.4.3.2 ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩反復経口投与後の血中放射能濃度 9
2.6.4.3.3 イヌにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回経口投与後の血中放射能濃度 9
2.6.4.3.4 サルにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回経口投与後の血中放射能濃度 10
2.6.4.4 分布 11
2.6.4.4.1 ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回及び反復経口投与後の組織中放射能濃度 11
2.6.4.4.2 妊娠ラットにおける組織移行性及び胎盤通過性 11
2.6.4.4.3 授乳ラットにおける乳汁移行性 11
2.6.4.4.4 *In vitro* たん白結合率 12
2.6.4.4.5 *In vivo* たん白結合率 12
2.6.4.5 代謝 13
2.6.4.5.1 ラット *in vivo* 代謝 13
2.6.4.5.2 妊娠ラット *in vivo* 代謝 13
2.6.4.5.3 イヌ *in vivo* 代謝 13
2.6.4.5.4 サル *in vivo* 代謝 14
2.6.4.5.5 推定代謝経路 15
2.6.4.5.6 責任代謝酵素 15
2.6.4.5.7 *N*-水酸化 16
2.6.4.6 排泄 17
2.6.4.6.1 ラットにおける単回経口投与後の尿糞中排泄 17
2.6.4.6.2 ラットにおける単回経口投与後の尿糞胆汁中排泄 17
2.6.4.6.3 イヌにおける単回経口投与後の尿糞中排泄 17
2.6.4.6.4 サルにおける単回経口投与後の尿糞中排泄 17

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 19
2.6.4.7.1 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用 19
2.6.4.7.2 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する誘導作用 20
2.6.4.7.3 ヒトトランスポーターに対する基質評価 20
2.6.4.7.4 ヒトトランスポーターに対する阻害評価 21
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 23
2.6.4.8.1 マウスにおける TK 評価 23
2.6.4.8.2 ラットにおける TK 評価 23
2.6.4.8.3 イヌにおける TK 評価 24
2.6.4.9 考察及び結論 26
2.6.4.10 図表 32
2.6.4.11 参考文献 33

2.6.4 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)
AUC	濃度−時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve)
$AUC_{0\text{-}72\ (24,\ 48)\ hr}$	時間 0 から投与後 72 (24, 48) 時間までの濃度−時間曲線下面積 [area under the concentration-time curve between 0 and 72 (24, 48) hours]
$AUC_{0\text{-}inf}$	時間 0 から無限大までの濃度−時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve between 0 and infinity)
BCRP	breast cancer resistance protein
BSEP	bile salt export pump
C_{max}	最高濃度 (maximum concentration)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
fu	血漿中非結合率 (unbound fraction in plasma)
IC_{50}	50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration)
Ki	阻害定数 (inhibition constant)
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (liquid chromatography/tandem mass spectrometry)
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MRP	multidrug resistance-associated protein
NADPH	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)
OAT	有機アニオントランスポーター (organic anion transporter)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
P_{app}	みかけの膜透過係数 (apparent permeability)
P-gp	P 糖たん白質 (permeability-glycoprotein)
Radio-HPLC	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography coupled with radioactivity detector)
TK	トキシコキネティクス (toxicokinetics)
T_{max}	最高濃度到達時間 (time to maximum concentration)
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期 (terminal elimination half-life)
UGT	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase)

2.6.4 薬物動態の概要文

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／多動性障害症 (ADHD) の 1 日 1 回服用の治療薬として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，1 mg 錠及び 3 mg 錠には，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) が含まれている．なお，特に示さない限り 2.6.4 項では，グアンファシン塩酸塩の投与量は，グアンファシン換算で表記した.

グアンファシン塩酸塩は，即放性製剤として 1970 年代後半に開発され，歴史的には欧州共同体で高血圧治療薬として登録された既知の有効成分である．本邦においても，グアンファシン塩酸塩速放性製剤 (エスタリック®) が，1984 年に本態性高血圧を適応として承認され [エスタリック®0.5mg[redacted]][1] 販売されていたが, 2005 年 5 月に製造販売が中止されている. さらに，グアンファシンの非臨床薬物動態プロファイルについて記載された多くの文献が入手可能である. Shire 社は, これらの情報を基に, 毒性評価に用いられた動物種における全身曝露及び ADHD 患者集団における薬物相互作用の可能性を評価するために，薬物動態に関する追加試験を実施した．これらの試験を概要表 [2.6.5.1 項参照] に示す.

2.6.4.1 まとめ

ラット，イヌ及びサルにおいて，[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で経口投与後 0.5～2 時間で，血液及び血漿中放射能は最高濃度 (C_{max}) に達し，比較的速やかに吸収された．[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩の経口吸収率は，ラットにおいて約 86% [投与後 72 時間までの尿 (20%) 及び胆汁 (66%) の放射能排泄率の和] であり，イヌ及びサルでは，投与後 72 時間までの尿中放射能排泄率から，少なくともそれぞれ 77%以上及び 61%以上と推定され，いずれの動物種でも経口吸収性は良好であると考えられる．[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を経口投与した際，血液中放射能濃度は，血漿中放射能濃度とおおむね平行に推移し，投与後 24 時間における血液及び血漿中放射能濃度は，C_{max} の 2%～7%にまで低下した．また，ラットにおいて，反復投与による血漿中濃度の上昇が認められたが，顕著な変化ではなかった.

ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩の組織移行性を検討した結果，放射能はさまざまな組織に広く分布し，投与後 2 時間で腎臓及び肝臓において最も高い放射能濃度を示した．また，反復投与による放射能濃度の上昇が認められたが，放射能の長期的な残留はなく，組織特異的な蓄積も認められなかった．妊娠ラットにおいて，放射能は投与後速やかに胎盤を通過し，胎児への移行が認められたものの，胎児中放射能濃度比は，母動物の血液中放射能濃度に対して 0.09～0.18 と低く，組織中放射能の消失は，母動物の血液中放射能の消失と同様であった．授乳ラットにおいて，放射能は投与後速やかに乳汁へ移行するものの，乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 75%であり，投与後 8 時間では C_{max} の 1/3 にまで低下した．ラット，イヌ及びヒトでの *in vitro* 血漿たん白結合率は，それぞれ 71%，77%及び 64%であった.

ラット，イヌ及びサルで代謝物検索を実施した結果，血漿中放射能に対する未変化体の割合は投与後初期においても 10%程度と低かった．血漿中主代謝物として，ヒドロキシグアンファ

シンの硫酸抱合体が検出され，イヌでは，グアンファシンのジヒドロジオールも検出された．尿中に排泄された未変化体の割合は，イヌ (投与量の 32%) に比べて，ラット (投与量の 2%) 及びサル (投与量の 3%) では低かった．尿中主代謝物として，ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体，グアンファシンのジヒドロジオール又はヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が検出された．糞中における未変化体の割合は，いずれの動物種でも低かった (投与量の 6%以下)．ラット糞中主代謝物として，グアンファシンのジヒドロジオール及び 3-ヒドロキシグアンファシンが検出された．各種動物において，グアンファシンは吸収された後，主に芳香環が水酸化されることにより代謝され，その後，硫酸抱合又はグルクロン酸抱合を受けることが明らかとなった．また，ヒドロキシグアンファシン生成に関与するヒトにおける責任代謝酵素はチトクローム P450 (CYP) 3A4/5 であると同定された．

[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を経口投与した際，ラットでは尿及び糞中排泄の両方が主排泄経路 (それぞれ投与量の 37%及び 56%) であったが，イヌ及びサルでは尿中排泄が主排泄経路であった (それぞれ投与量の 77%及び 61%). また，ラットでは胆汁中に投与量の 66%が排泄され，腸肝循環も認められた (腸肝循環率：投与量の 25%～30%).

In vitro 試験において，グアンファシンは，主要なヒト CYP 酵素に対する阻害作用及び誘導作用を示さなかった．グアンファシン及びその代謝物である 3-ヒドロキシグアンファシンは，*in vitro* 試験で主要なウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) に対する阻害作用を示さなかった．したがって，グアンファシンがこれらの代謝酵素の基質となる併用薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．また，グアンファシンは，P-糖たん白質 (P-gp)，breast cancer resistance protein (BCRP)，有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター (OAT) 1，OAT3，multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1 及び MATE2-K の基質ではなく，臨床使用においてこれらのトランスポーターの阻害薬を併用しても，グアンファシンの体内動態に影響しないと考えられる．一方，グアンファシンは，有機カチオントランスポーター (OCT) 1 及び OCT2 の基質となることが示された．OCT1 及び OCT2 に関しては現時点で臨床使用において特異的な阻害薬として知られるものはなく，臨床においてグアンファシンの体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．さらに，グアンファシンは，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K，bile salt export pump (BSEP) 及び multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 の阻害剤とはならず，臨床使用において各トランスポーターの基質となる併用薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 化合物

2.6.4.2.1.1 非標識化合物

グアンファシン塩酸塩及び代謝物の検討に用いた標品の名称及び供給源を表 2.6.4.2-1 に示す.

表 2.6.4.2-1　非標識化合物の名称及び供給源

名称	供給源
グアンファシン塩酸塩	[redacted] 又は [redacted]
3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩	Shire 社又は [redacted]

2.6.4.2.1.2 標識化合物

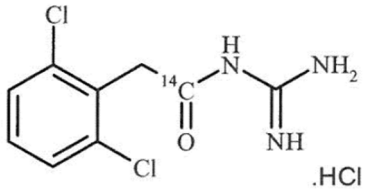
概要表 2.6.5.2.1

[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩は [redacted] において合成された. [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩のロット番号，比放射能，放射化学的純度及び供給源を表 2.6.4.2-2 に，標識位置を図 2.6.4.2-1 に示す.

表 2.6.4.2-2　[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩のロット番号，比放射能，放射化学的純度及び供給源

ロット番号	比放射能	放射化学的純度	供給源
CFQ40765	58 mCi/mmol (2.15 GBq/mmol)	99.4% (HPLC)	[redacted]

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩の標識位置



2.6.4.2.2 定量法

2.6.4.2.2.1 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法によるマウス，ラット及びイヌ血漿，イヌ血清中グアンファシン濃度測定法

評価資料：4.2.2.1-01，4.2.2.1-02，4.2.2.1-03，4.2.2.1-04
概要表：2.6.5.2.2

マウス，ラット及びイヌ血漿試料並びにイヌ血清試料を液-液抽出による前処理法により抽出し，液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) でグアンファシンを定量した. 血漿もしくは血清に内標準物質としてグアナベンズ酢酸塩を添加した後，水酸化アンモニウムを添加したメチル *tert*-ブチルエーテルを用いて液-液抽出した. 遠心分離により水層/有機層を分離し，有機層を採取して窒素気流下にて蒸発，乾燥させた．残渣を液体クロマトグラフィーの

移動相に溶解し，分析用カラム (ACE C18 5 μm, 150 mm × 2.1 mm id，約 50°C) に注入して分析した．グアンファシン及びグアナベンズは，アイソクラティッククロマトグラフィーにより分離され，大気圧化学イオン化法質量分析計の多重反応モニタリング，陽イオンモードで検出された．グアンファシン及びグアナベンズのモニタリングイオンの m/z は，それぞれ 246→60 及び 231→172 であった．

ラット血漿中グアンファシン濃度測定法はフルバリデーションによりバリデートされ，マウス血漿，イヌ血漿及びイヌ血清中のグアンファシン濃度測定法はパーシャルバリデーションによりバリデートされた．

なお，各種血漿もしくは血清における定量下限は，いずれも 0.5 ng/mL であった．

2.6.4.2.2.2 放射能の測定法

生体試料中の放射能は，液体シンチレーションカウンターを用いて測定し，放射能濃度はグアンファシンに換算して表示した．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度

評価資料 4.2.2.2-01
概要表 2.6.5.3.1

投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食条件下の雄性 Sprague Dawley ラット (n=13) に [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した. 血液を投与後 72 時間まで経時的に採取し，血液及び血漿中放射能濃度を測定した (各時点 n=1).

[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩の吸収は速やかで, 血液及び血漿中放射能は, 投与後 0.5 時間 [最高濃度到達時間 (T_{max})] で C_{max} [それぞれ 187 及び 331 ng eq. of guanfacine/g (以下,「ng eq./g」とする)] に達し，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は，それぞれ 25.1 及び 19.0 時間であった．また，血液及び血漿中の時間 0 から投与後 72 時間までの濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}72hr}$) は, それぞれ 1310 及び 2120 ng eq.·hr/g であり, 時間 0 から無限大までの濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) は，それぞれ 1480 及び 2230 ng eq.·hr/g であった. 血液/血漿濃度比は投与後 12 時間まで 0.511～0.619 でほぼ一定であり，血液中放射能濃度は，血漿中放射能濃度とおおむね平行に推移した．投与後 24 時間における血液及び血漿中放射能濃度は, それぞれ 13.2 及び 19.2 ng eq./g (それぞれ C_{max} の 7%及び 6%) まで低下した.

以上の結果から，血液及び血漿中放射能濃度の消失に差は認められず，放射能の残留性も低いことが示された.

2.6.4.3.2 ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩反復経口投与後の血中放射能濃度

雄性 Wistar ラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 2 mg/kg/日の用量で単回及び反復 (1 及び 2 週間) 経口投与した．血液を最終投与後 48 時間まで経時的に採取し，血漿中放射能濃度を測定した [2].

血漿中放射能濃度は，単回投与に比べ反復投与で最大で 2 倍程度高かったが，顕著な差ではなかった.

以上の結果から，ラットでは [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩の反復経口投与による血漿中放射能濃度への影響は小さいことが示された.

2.6.4.3.3 イヌにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回経口投与後の血中放射能濃度

評価資料 4.2.2.2-02
概要表 2.6.5.3.1

投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食条件下の雄性ビーグルイヌ (n=2) に [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した．血液を投与後 72 時間まで経時的に頸静脈より採取し，血液及び血漿中放射能濃度を測定した.

[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩の吸収は比較的速やかで，血液及び血漿中放射能は，それぞれ投与後 2 及び 1 時間 (T_{max}) で C_{max} (それぞれ 389 及び 704 ng eq./g) に達し, $t_{1/2,z}$ は, それぞれ 35.9 及び 39.7 時間であった．また，血液及び血漿中 $AUC_{0\text{-}72hr}$ は，それぞれ 2650 及び 3530 ng eq.·hr/g

であり，$AUC_{0\text{-}inf}$は，それぞれ 3090 及び 4080 ng eq.·hr/g であった．血液/血漿濃度比は投与後 4 時間まで 0.518～0.785 の範囲にあり，血液中放射能濃度は，血漿中放射能濃度とおおむね平行に推移した．投与後 24 時間における血液及び血漿中放射能濃度は，それぞれ 13.7 及び 16.0 ng eq./g (それぞれ C_{max} の 4%及び 2%) まで低下した．

以上の結果から，ラットと同様にイヌにおいても，血液及び血漿中放射能濃度の消失に差は認められず，放射能の残留性も低いことが示された．

2.6.4.3.4 サルにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回経口投与後の血中放射能濃度

評価資料 4.2.2.2-03
概要表 2.6.5.3.1

非絶食下の雄性カニクイザル (n=2) に [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した．血液を投与後 72 時間まで経時的に採取し，血液及び血漿中放射能濃度を測定した．

[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩の吸収は比較的速やかで，血液及び血漿中放射能濃度は，投与後 2 時間 (T_{max}) で C_{max} (それぞれ 807 及び 1400 ng eq./g) に達し，$t_{1/2,z}$は，それぞれ 24.9 及び 24.4 時間であった．また，血液及び血漿中 $AUC_{0\text{-}72hr}$は，それぞれ 7160 及び 11300 ng eq.·hr/g であり，$AUC_{0\text{-}inf}$は，それぞれ 7430 及び 11600 ng eq.·hr/g であった．血液/血漿濃度比は 0.54～0.75 の範囲にあり，血液中放射能濃度は，血漿中放射能濃度とおおむね平行に推移した．投与後 24 時間における血液及び血漿中放射能濃度は，それぞれ 43.9 及び 62.8 ng eq./g (それぞれ C_{max} の 5%及び 4%) まで低下した．

以上の結果から，ラット及びイヌと同様にサルにおいても，血液及び血漿中放射能濃度の消失に差は認められず，放射能の残留性も低いことが示された．

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回及び反復経口投与後の組織中放射能濃度

概要表 2.6.5.5.1

雄性 Wistar ラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 2 mg/kg/日の用量で単回及び反復 (1 及び 2 週間) 経口投与し，単回投与後及び反復投与の最終回投与後 2，8，24 及び 48 時間の時点で，組織中放射能濃度を測定した [2].

放射能はさまざまな組織に広く分布し，ほとんどの組織中放射能は，投与後 2 時間 (T_{max}) で C_{max} に達した．単回投与後 2 時間で，高い放射能濃度を示したのは，腎臓 (2.165 µg eq./g) 及び肝臓 (2.048 µg eq./g) であった．その他の組織濃度は 0.035 µg eq./g (脳) から 0.307 µg eq./g (肺) の間であったが，脳 (0.035 µg eq./g)，白色脂肪 (0.063 µg eq./g)，睾丸 (0.065 µg eq./g) 及び筋肉 (0.084 µg eq./g) は特に低濃度であった. 単回投与後 48 時間では, すべての組織中放射能濃度は, 0.001～0.064 µg eq./g まで低下していた．反復投与による放射能濃度の上昇が認められたが，多くの組織において 1 週間投与と 2 週間投与の間に顕著な差は認められなかった．また，2 週間反復投与後 48 時間では, 腎臓及び肝臓中放射能濃度は, それぞれ 0.180 及び 0.165 µg eq./g まで, その他の組織中放射能濃度は，0.002～0.069 µg eq./g まで低下していた.

以上の結果から，いずれの組織においても放射能の長期的な残留はなく，組織特異的な蓄積も認められないことが示された.

2.6.4.4.2 妊娠ラットにおける組織移行性及び胎盤通過性

妊娠 Wistar ラット (妊娠 17 日) に絶食下で [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 2 mg/kg の用量で単回経口投与後 0.5，1，2，8，24 及び 48 時間の測定時点で，放射能の組織移行性及び胎盤通過性を検討した [3].

胎盤，胎児を含むほとんどの組織中放射能は，投与後 0.5～1 時間 (T_{max}) で C_{max} に達したことから，放射能は速やかに胎盤を通過することが示された．胎児中の放射能濃度比は，母動物の血液中放射能濃度に対していずれの測定時点でも 0.09～0.18 の範囲であった. 母動物の肝臓, 脳及び血液，胎児の肝臓及び脳，胎児全体，胎盤及び羊水の中で，最も高い放射能濃度を示したのは母動物の肝臓であり，最も低い放射能分布を示したのは羊水であった．採取したすべての組織中放射能の消失は，母動物の血液中放射能の消失と同様であった.

以上の結果から, 放射能は投与後速やかに胎盤を通過し, 胎児への移行が認められるものの, 胎児組織中放射能濃度は低く，蓄積性も認められないことが示された.

2.6.4.4.3 授乳ラットにおける乳汁移行性

分娩後の授乳ラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 5 mg/kg の用量で単回経口投与し, 放射能の乳汁への移行性について検討した [エスタリック®[redacted]][1].

投与後すぐに乳汁と血漿中に放射能が認められ, 投与後 1 時間 (T_{max}) で C_{max} に達し，投与後 8 時間では C_{max} の 1/3 にまで低下した．乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 75%であり，肝臓や腎臓などの排泄器官と比べると非常に低い値であった.

以上の結果から，放射能は投与後速やかに乳汁へ移行するものの，放射能濃度としては血漿よりも低く，蓄積性も認められないことが示された.

2.6.4.4.4 *In vitro* たん白結合率

グアンファシンの 4～8 ng/mL の濃度におけるラット，イヌ及びヒトの *in vitro* 血漿たん白結合率を 37℃，pH 7.4 の条件下で平衡透析法により検討した [エスタリック®0.5mg [redacted]][1].

その結果，ラット，イヌ及びヒトでの血漿たん白結合率は，それぞれ 71%，77%及び 64%であった.

また，ヒトアルブミンにおいて同様に検討した結果，たん白結合率は 60%であり，ヒト血漿とほぼ同程度であることから，アルブミンが主要な結合たん白であると考えられる.

2.6.4.4.5 *In vivo* たん白結合率

健康成人にグアンファシンを 3 mg の用量で経口投与及び静脈内投与した際の血漿試料 (投与後 1 及び 4 時間) を用いて，血漿たん白結合率を平衡透析法により検討した [4].

その結果，ヒト血漿試料 (1.8～18.0 ng/mL) でのたん白結合率は 71.6 ± 5.2%であり，濃度依存性や投与経路による差は認められなかった.

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 ラット *in vivo* 代謝

評価資料 4.2.2.2-01
概要表 2.6.5.9.1，2.6.5.9.2 及び 2.6.5.9.3

投与前日の夜から投与後約4時間まで絶食条件下の雄性SDラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を1 mg/kgの用量で単回経口投与し, 放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC) 及びLC/MS/MSにより，血漿，尿及び糞中代謝物を検索した.

その結果，投与後0.5及び4時間における血漿中放射能の4%～12%が未変化体であり，代謝物としてヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びジヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体が検出され, これらの代謝物は投与後0.5時間において血漿中放射能のそれぞれ34%及び13%であった．その他の代謝物は，すべて血漿中放射能の8%未満であった.

投与後24時間までに尿中に排泄された未変化体は，投与量の2%であった．主な代謝物として，ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体 (投与量の5%) が検出され，加えて，ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体，グアンファシンの *N*-アセチルシステイン，3-ヒドロキシグアンファシン及びUnknown代謝物 (M42) が検出されたが，投与量の2%～4%であった．その他の代謝物は，すべて投与量の2%未満であった.

投与後48時間までに糞中に排泄された未変化体は，投与量の6%であった．主な代謝物として，グアンファシンのジヒドロジオール及び3-ヒドロキシグアンファシンが検出され，それぞれ投与量の3%及び2%であった．Unknown代謝物として，M60，M52，M59及びM56 (それぞれ投与量の3%，1%，1%及び1%) が検出された．その他の代謝物は，すべて投与量の0.8%未満であった.

2.6.4.5.2 妊娠ラット *in vivo* 代謝

妊娠ラット (妊娠17日目) に [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を2 mg/kgの用量で単回経口投与し，胎児中の代謝物を検索した [3].

その結果，投与後1時間における胎児中放射能の約64%が未変化体であり，代謝物として，3-ヒドロキシグアンファシン，4-ヒドロキシグアンファシン，4-ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が検出された (それぞれ胎児中放射能の5%～6%).

2.6.4.5.3 イヌ *in vivo* 代謝

評価資料 4.2.2.2-02
概要表 2.6.5.9.1，2.6.5.9.2 及び 2.6.5.9.3

投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食条件下の雄性ビーグルイヌに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を1 mg/kgの用量で単回経口投与し，Radio-HPLC及びLC/MS/MSにより，血漿，尿及び糞中代謝物を検索した.

その結果，投与後1及び4時間における血漿中放射能の7%～8%が未変化体であり，主な代謝物として，グアンファシンのジヒドロジオール及びヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体

が検出され，これらの代謝物は血漿中放射能のそれぞれ 22%～36%及び 24%～33%であった．その他の代謝物は，すべて血漿中放射能の 8%未満であった．

投与後 24 時間までに尿中に排泄された未変化体は，投与量の 32%であった．主な代謝物として，グアンファシンのジヒドロジオール (投与量の 17%) が検出された．その他の代謝物は，すべて投与量の 3%未満であった．

投与後 24 時間までに糞中に排泄された未変化体は，投与量の 0.1%であった．代謝物として，ジヒドロキシグアンファシン及びグアンファシンのジヒドロジオールが検出されたが，いずれも投与量の 0.5%未満であった．

2.6.4.5.4 サル *in vivo* 代謝

評価資料 4.2.2.2-03
概要表 2.6.5.9.1，2.6.5.9.2 及び 2.6.5.9.3

非絶食下の雄性カニクイザルに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与し，Radio-HPLC 及び LC/MS/MS により，血漿，尿及び糞中代謝物を検索した．

その結果，血漿中には 18 種の放射性成分が検出され，未変化体は，投与後 0.5～8 時間における血漿中放射能の 4%～10%であった．主な代謝物として，ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体が検出され，血漿中放射能の 64%～70%であった．加えて，グアンファシン-2H 体及びヒドロキシグアンファシンはそれぞれ血漿中放射能の 4%～9%及び 4%～7%であり，その他の代謝物は，すべて 7%未満であった．

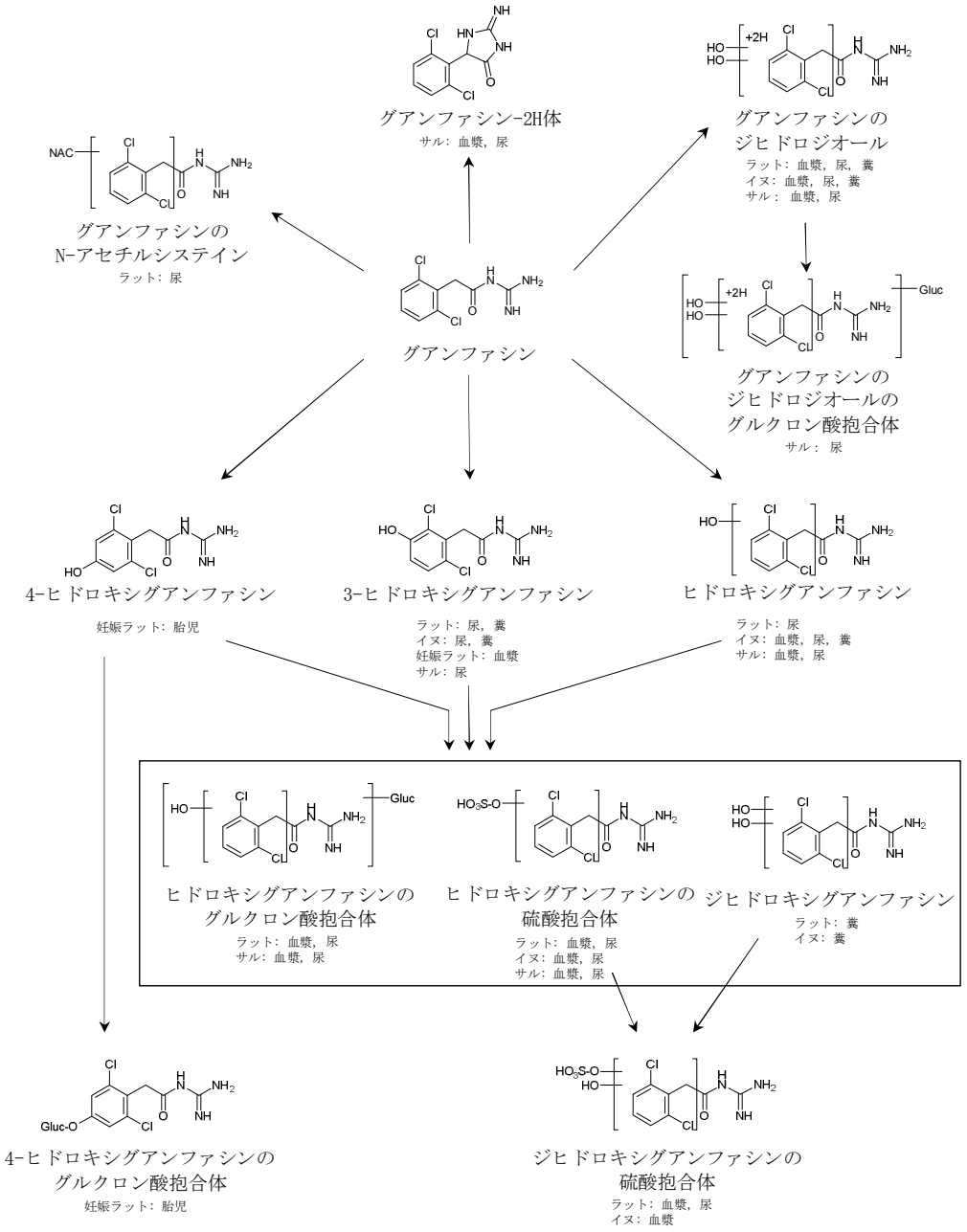
尿中には 37 種の放射性成分が検出され，投与後 48 時間までに尿中に排泄された未変化体は，投与量の 3%であった．主な代謝物として，ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体 (投与量の 13%)，3-ヒドロキシグアンファシン (投与量の 9%)，ヒドロキシグアンファシン (投与量の 8%) 及びグアンファシンのジヒドロジオール (投与量の 7%) が検出された．その他の代謝物は，すべて投与量の 5%未満であった．

糞中には 26 種の放射性成分が検出されたが，糞中排泄はマイナーな消失経路 (投与後 72 時間までで投与量の約 8%) であったことから，これらの構造情報は LC/MS/MS によって分析されなかった．4 種の代謝物が糞中放射能の 10%以上であり，3 種の代謝物が 5%～10%であった．

2.6.4.5.5 推定代謝経路

上述した結果に基づき推定したグアンファシンの代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す.

図 2.6.4.5-1　グアンファシンの推定代謝経路



NAC: N-acetylcystein
Gluc: glucuronic acid

2.6.4.5.6 責任代謝酵素

評価資料 4.2.2.4-01
概要表 2.6.5.10.1

発現ヒト肝 CYP 酵素 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4) を用いた評価及びヒト肝ミクロソームを用いた典型的な CYP (CYP1A2,

CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5) 阻害剤による阻害評価から，グアンファシン (10 μmol/L) の酸化的代謝に関する責任代謝酵素を検討した．LC/MS/MS を用いて，グアンファシンの変化率を算出することにより評価した．

発現 CYP 酵素を用いた結果，CYP3A4 発現酵素のみでグアンファシンが代謝された．また，ヒト肝ミクロソームを用いた典型的な CYP 阻害剤による阻害評価の結果, diethyldithiocarbamate (CYP2E1 阻害剤，100 μmol/L) 及びケトコナゾール (CYP3A4/5 阻害剤，1 μmol/L) で阻害 (阻害率：それぞれ 125%及び 88.9%) が認められた．

以上の結果及び高濃度の diethyldithiocarbamate は CYP3A4 も阻害することが知られている [5] ことから，グアンファシンは主に CYP3A4/5 によって代謝されると考えられる．

2.6.4.5.7 *N*-水酸化

グアンファシンはグアニジン骨格を有することから，*N*-水酸化が起こる可能性がある．そこで，ウサギ，ブタ及びヒト肝ミクロソームを用いて，グアンファシン (0.5 mmol/L) の *N*-水酸化について検討した [6].

その結果，還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 存在下において，ウサギでのみ *N*-水酸化グアンファシンが生成され，ブタ及びヒト肝ミクロソームでは認められなかった．NADPH 非存在下では，ウサギにおいても *N*-水酸化体は認められなかった．この反応には NADPH が必要であり，代謝酵素による酸化反応であると考えられる．

以上の結果から，ヒトにおいてグアンファシンの *N*-水酸化が起こる可能性は低いと考えられる．

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットにおける単回経口投与後の尿糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-01
概要表 2.6.5.13.1

投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食条件下の雄性 SD ラット (n = 2) に [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与し,尿及び糞中放射能排泄について検討した.

投与後 24 時間までの尿及び糞中に，それぞれ投与放射能の 35.5%及び 53.1%が排泄された.投与後 72 時間までの尿及び糞中に，それぞれ投与放射能の 36.6%及び 56.1%が排泄され，合計(ケージ洗浄等含む) は 95.5%であった.

したがって，ラットではグアンファシンの排泄は速やかであり，主排泄経路は尿及び糞の両方であることが明らかとなった.

2.6.4.6.2 ラットにおける単回経口投与後の尿糞胆汁中排泄

胆管カニュレーションを施したラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1.5 mg/kg の用量で単回経口投与し，尿，糞及び胆汁中放射能排泄について検討した．また，胆管カニュレーションを施したラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を経口投与し，放射能の腸肝循環についても検討した [エスタリック®[redacted]][1].

投与後 72 時間までの尿及び胆汁中に,それぞれ投与放射能の 20.3%及び 65.5%が排泄された.また,尿及び胆汁中放射能排泄率の和から求めたグアンファシンの経口吸収率は 86%であった.これらの結果から，ラットでは吸収されたグアンファシンの主排泄経路は尿及び，胆汁を介した糞であることが明らかとなった．さらに，腸肝循環率は投与量の 25%～30%と算出された.

2.6.4.6.3 イヌにおける単回経口投与後の尿糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-02
概要表 2.6.5.13.1

投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食条件下の雄性ビーグルイヌ (n = 2) に [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与し，尿及び糞中放射能排泄について検討した.

投与後 24 時間までの尿及び糞中に，それぞれ投与放射能の 75.9%及び 2.37%が排泄された.投与後 72 時間までの尿及び糞中に，それぞれ投与放射能の 77.1%及び 3.30%が排泄され，合計(ケージ洗浄等含む) は 93.3%であった.

したがって，イヌにおけるグアンファシンの主排泄経路は尿であることが明らかとなった.

2.6.4.6.4 サルにおける単回経口投与後の尿糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-03
概要表 2.6.5.13.1

非絶食下の雄性カニクイザル (n = 2) に [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与し，尿及び糞中放射能排泄について検討した.

投与後 24 時間までの尿及び糞中に，それぞれ投与放射能の 55.2%及び 1.1%が排泄された．投与後 72 時間までの尿及び糞中に，それぞれ投与放射能の 61.1%及び 6.4%が排泄され，合計 (ケージ洗浄等含む) は 80.3%であった．

したがって，イヌと同様に，サルにおけるグアンファシンの主排泄経路は尿であることが明らかとなった．

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用

評価資料 5.3.2.2-02，5.3.2.2-03 及び 5.3.2.2-04
概要表 2.6.5.12.1 及び 2.6.5.12.2

グアンファシンの CYP 阻害作用について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した [特異的酵素 (CYP 分子種) : phenacetin *O*-deethylase (CYP1A2)，diclofenac 4'-hydroxylase (CYP2C9)，*S*-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19)，bufuralol 1'-hydroxylase (CYP2D6)，testosterone 6β-hydroxylase (CYP3A4/5) 及び midazolam 1'-hydroxylase (CYP3A4/5)]．それぞれのミカエリス定数付近の基質濃度を用いて，グアンファシン塩酸塩 (濃度 : 0.035～3.5 μmol/L) の存在下及び非存在下における酵素活性を比較することで，可逆的阻害の程度を評価した．

その結果，いずれの分子種の特異的酵素活性も，最大濃度 (3.5 μmol/L) で 94%以上残存しており，可逆的阻害作用は認められなかった．

また，ヒト肝ミクロソームにおける上記酵素活性に対して，グアンファシン塩酸塩 (濃度 : 3.5 μmol/L) のプレインキュベーション (15 分) の有無による影響 (時間依存的阻害) を評価した．

その結果，いずれの分子種の特異的酵素活性も，プレインキュベーション後に 84%以上残存しており，時間依存的阻害作用は認められなかった．

さらに，ヒト肝ミクロソームにおけるグアンファシンの CYP2C8 阻害作用について，特異的基質であるパクリタキセル (濃度 : 10 μmol/L) を用いて，可逆的阻害 (濃度 : 0.04～10 μmol/L) 及び時間依存的阻害 (濃度 : 10 μmol/L，プレインキュベーション : 15 及び 30 分) の影響を評価した．

その結果，CYP2C8 の特異的酵素活性は，最大濃度 (10 μmol/L) でも，プレインキュベーション後にも 69%以上残存しており，可逆的阻害及び時間依存的阻害作用は認められなかった．

したがって，グアンファシンは検討したすべての分子種 (CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対して，可逆的及び不可逆的な阻害作用を示さないと考えられる．

一方，グアンファシン及び 3-ヒドロキシグアンファシンの UGT 阻害作用について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した [代表的酵素反応 (UGT 分子種) : estradiol glucuronidation (UGT1A1), trifluoperazine glucuronidation (UGT1A4), 1-naphthol glucuronidation (UGT1A6), propofol glucuronidation (UGT1A9)，3-azidothymidine glucuronidation (UGT2B7) 及び valproic acid glucuronidation (UGT 1A6/1A9/2B7)]．グアンファシン塩酸塩及び 3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩 (濃度 : 0.04～10 μmol/L) の存在下及び非存在下における酵素活性を比較することで，可逆的阻害の程度を評価した．

その結果，両化合物ともにいずれの分子種の代表的酵素反応も，最大濃度 (10 μmol/L) でも活性が 87%以上残存しており，可逆的阻害作用は認められなかった．

以上の結果から，臨床においてグアンファシンがこれらの CYP 及び UGT 酵素の阻害剤となる可能性は低いと考えられる．

2.6.4.7.2 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する誘導作用

評価資料 5.3.2.2-05
概要表 2.6.5.12.3

ヒト肝細胞を用いて, グアンファシンの CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対する誘導作用を検討した．グアンファシン塩酸塩 (濃度：0.04，0.4 及び 4 μmol/L) をヒト肝細胞 (3 ドナー) で 48 時間曝露させた後，7-ethoxyresorufin *O*-deethylase (CYP1A2)，bupropion hydroxylase (CYP2B6)，diclofenac 4'-hydroxylase (CYP2C9)，*S*-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) 及び testosterone 6β-hydroxylase (CYP3A4/5) の活性変動について評価した．

その結果，ヒト肝細胞において，グアンファシンは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対して誘導作用を示さず，CYP2C9 及び CYP2C19 に対しては，最大濃度 (4 μmol/L) の 1 ドナーでわずかに活性が上昇 (1.8 及び 1.7 倍) するのみであった．

なお，国内小児 ADHD 患者 (6～17 歳) における最大投与量 (0.12 mg/kg/日) での推定血漿中 C_{max} 値である 12.9 ng/mL (0.05 μmol/L) [2.7.2.3.3.1 項参照] は，誘導作用がみられた 4 μmol/L とは約 80 倍の乖離があり，推定血漿中 C_{max} 付近ではいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった．したがって，臨床においてグアンファシンがこれらの CYP 酵素の誘導剤となる可能性は低いと考えられる．

2.6.4.7.3 ヒトトランスポーターに対する基質評価

評価資料 5.3.2.2-06
参考資料 4.2.2.6-01
概要表 2.6.5.15.1～2.6.5.15.7

排出トランスポーター (P-gp 及び BCRP) については, P-gp 及び BCRP を発現している Caco-2 細胞並びにその株化細胞である C2BBe1 細胞，BCRP 発現 MDCK 細胞及び親細胞を用いた経細胞輸送実験により, グアンファシンの基質評価を検討した．また, 肝取り込みトランスポーター (OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1)，腎取り込みトランスポーター (OAT1，OAT3 及び OCT2) 又は腎排出トランスポーター (MATE1 及び MATE2-K) については，ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞及び親細胞を用いた細胞内取り込み実験により，グアンファシンの基質評価を検討した．なお，親細胞を陰性対照とした．

グアンファシン塩酸塩 (濃度：4，40 及び 400 μmol/L) を 37°C で所定時間インキュベートした結果，Caco-2 細胞の基底側から表層側へのグアンファシンのみかけの膜透過係数 (P_{app}) は，表層側から基底側への P_{app} と同程度 (P_{app} 比：0.92～1.5) であったため，グアンファシンは P-gp の基質ではないことが示された．また，グアンファシン塩酸塩 (濃度：0.65，6.5 及び 65 μmol/L) を 37°C で所定時間インキュベートした結果，C2BBe1 細胞，BCRP 発現細胞及び親細胞の基底側から表層側へのグアンファシンの P_{app} は，表層側から基底側への P_{app} と同程度 (efflux ratio：0.859～1.50) であったため，グアンファシンは BCRP の基質ではないことが示された．

グアンファシン塩酸塩 (濃度：0.2，2 及び 20 μmol/L) を 37°C で所定時間インキュベートした結果，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 及び MATE2-K 発現細胞でのグアンファシンの細胞内取り込み量は親細胞とほぼ同程度であったことから，グアンファシンは OATP1B1，

OATP1B3，OAT1，OAT3 及び MATE2-K の基質ではないことが示された．また，MATE1 発現細胞でのグアンファシンの細胞内取り込み量は親細胞に比べて高い傾向が認められたものの，シメチジン (MATE1 阻害剤) による細胞内取り込み量の阻害は認められなかったため，グアンファシンは MATE1 の基質ではないことが示された．一方，OCT1 及び OCT2 発現細胞でのグアンファシン塩酸塩 (濃度：0.2，2 及び 20 µmol/L) の細胞内取り込み量は親細胞に比べて高かった．また，レパグリニド (OCT1 阻害剤) 及びイミプラミン (OCT2 阻害剤) によるグアンファシンの細胞内取り込み量の阻害が認められた．さらに，OCT1 及び OCT2 に対するグアンファシンのミカエリス定数を算出した結果，それぞれ 11.2 及び 4.47 µmol/L であった．したがって，グアンファシンは OCT1 及び OCT2 の基質であることが示された．

以上の結果から，グアンファシンは，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K の基質ではなく，臨床使用においてこれらのトランスポーターの阻害薬を併用しても，グアンファシンの体内動態に影響しないと考えられる．一方，グアンファシンは OCT1 及び OCT2 の基質となることが示された．しかしながら，OCT1 及び OCT2 に関しては，現時点で臨床使用において特異的な阻害薬として知られるものはなく，グアンファシンの体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．

2.6.4.7.4 ヒトトランスポーターに対する阻害評価

評価資料 5.3.2.2-06
参考資料 4.2.2.6-01
概要表 2.6.5.15.1，2.6.5.15.8～2.6.5.15.14

P-gp 及び BCRP については，Caco-2 細胞，C2BBe1 細胞及び BCRP 発現 MDCK 細胞で，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K については，ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞で，BSEP 及び MRP2 については，BSEP 及び MPR2 発現細胞膜ベシクルを用いて，グアンファシンの阻害作用を検討した．

グアンファシン塩酸塩の存在下において，各種トランスポーター (P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K，BSEP 及び MRP2) の典型的基質と 37°C で所定時間インキュベートした結果，MATE1 に対しては，濃度依存的な阻害作用を示し，その IC_{50} 値は 0.168 µmol/L (41.3 ng/mL) であった．検討したその他のトランスポーターに対しては，評価した最高濃度において 50%以上の阻害は認められなかった．

本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) [7] を基に，本薬の臨床投与量 6 mg (0.12 mg/kg/日で体重 50 kg 以上の小児における最大投与量) 及び推定血漿中 C_{max} 12.9 ng/mL (0.0524 µmol/L) から計算した各種トランスポーターに対する阻害剤判断基準値と IC_{50} 値を比較し，BCRP を除くいずれのトランスポーターにおいても IC_{50} 値が阻害剤判断基準値より大きいことから，グアンファシンの臨床使用において，P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K，BSEP 及び MRP2 の阻害剤とはならず，各トランスポーターに対する基質薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる [2.6.4.9 項参照].

BCRP に対する阻害評価については，臨床投与量 4 mg での 0.1 × [最大消化管内濃度] である 6.5 µmol/L で実施し，C2BBe1 細胞及び BCRP 発現細胞において，クラドリビン (BCRP 基質) に

対するグアンファシン (6.5 μmol/L) の阻害率は，それぞれ 0%及び 15.6%であり，顕著な BCRP 阻害作用は認められていないため，グアンファシンの臨床使用において BCRP の阻害剤とはならず，基質薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

エスタリックの開発当時，グアンファシンのトキシコキネティクス (TK) 評価は実施されなかった．したがって，がん原性試験やイヌ 52 週毒性試験と同様の投与経路及び投与量で，マウス，ラット及びイヌに 14 日間反復投与した場合の初回投与後 (Day 1) 及び最終回投与後 (Day 14) の TK 評価を実施した. なお, 2.6.4.8 項では, グアンファシン塩酸塩の投与量は, グアンファシン塩酸塩として表記した.

2.6.4.8.1 マウスにおける TK 評価

評価資料 4.2.2.7-01
概要表 2.6.5.16.1

雌雄 OF-1 マウスにグアンファシン塩酸塩を 1 及び 3 mg/kg/日の用量で 14 日間混餌投与した場合の Day 1 と Day 14 (3 mg/kg/日の雄のみ Day 10) の TK 評価を実施した．また，雌雄 OF-1 マウスにグアンファシン塩酸塩を 10 mg/kg の用量で 24 時間混餌投与後 (Day 1) の TK 評価も実施した.

雄の Day 1 の 1 及び 3 mg/kg/日において，血漿中 C_{max} はそれぞれ 4.68 及び 11.9 ng/mL，血漿中 $AUC_{0\text{-}24hr}$ はそれぞれ 73.5 及び 183 ng·hr/mL であり，血漿中曝露は用量に依存して増加した．一方，10 mg/kg においては，血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ はそれぞれ 11.5 ng/mL 及び 182 ng·hr/mL であり，3 mg/kg/日の値とほぼ同様であった．Day 10/14 における血漿中曝露は，Day 1 に比べて 2 倍程度増加した．また，血漿中曝露に顕著な性差は認められなかった (表 2.6.4.8-1).

表 2.6.4.8-1　マウスにおけるグアンファシン塩酸塩単回 (24 時間) 及び反復混餌投与後のグアンファシンの TK パラメータ

TK パラメータ	1 mg/kg/日				3 mg/kg/日				10 mg/kg/日	
	Day 1		Day 14		Day 1		Day 10	Day 14	Day 1	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	4.68	4.76	8.28	8.90	11.9	8.82	17.0	21.8	11.5	15.9
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	73.5	72.7	148	135	183	137	305	435	182	216

平均値又は平均値を用いて算出 (各時点 n = 3)

2.6.4.8.2 ラットにおける TK 評価

評価資料 4.2.2.7-02
概要表 2.6.5.16.2

雌雄 OFA ラットにグアンファシン塩酸塩を 0.5，1.5 及び 5 mg/kg/日の用量で 14 日間混餌投与した場合の Day 1 と Day 14 の TK 評価を実施した.

雌雄 OFA ラットの 0.5 及び 1.5 mg/kg/日における血漿中グアンファシン濃度は，ほとんどすべての測定時点で定量下限未満であり，用量相関性を考察できなかった．一方，5 mg/kg/日においては定量可能であり，雄及び雌の Day 1 の血漿中 C_{max} はそれぞれ 1.52 及び 2.09 ng/mL，血漿中 $AUC_{0\text{-}24hr}$ はそれぞれ 15.2 及び 23.0 ng·hr/mL であった．また，Day 14 の血漿中 C_{max} はそれぞれ 1.99 及び 5.47 ng/mL，血漿中 $AUC_{0\text{-}24hr}$ はそれぞれ 33.9 及び 75.2 ng·hr/mL であり，血漿中曝

露は Day 1 に比べ Day 14 で約 2～3 倍高く，雌においてより顕著 (約 3 倍) であった (表 2.6.4.8-2).

表 2.6.4.8-2　ラットにおけるグアンファシン塩酸塩単回 (24 時間) 及び反復混餌投与後のグアンファシンの TK パラメータ

TK パラメータ	0.5 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC
TK パラメータ	1.5 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	NC	1.38 [a]	NC	2.36 ± 2.49
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC	16.0 [a]	NC	23.6 [b] (15.5, 31.7)
TK パラメータ	5 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	1.52 ± 0.35	2.09 ± 0.43	1.99 ± 0.30	5.47 ± 0.84
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	15.2 ± 4.06	23.0 ± 7.52	33.9 [a]	75.2 ± 26.8

算術平均値 術平標準偏差 (n = 3)
NC：算出できず．a：n = 1 (個別値)．b：n = 2 [算術平均値 (個別値)].

2.6.4.8.3 イヌにおける TK 評価

評価資料 4.2.2.7-03
概要表 2.6.5.16.3

雌雄ビーグルイヌにグアンファシン塩酸塩を 0.3, 1 及び 3 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与した場合の Day 1 と Day 14 の TK 評価を実施した.

グアンファシンの血漿中 T_{max} は, 0.3 及び 1 mg/kg/日において 1～2 時間と早かったが, 3 mg/kg/日では雄で 1～6 時間，雌で 2～12 時間と雌雄において差が認められた．また，グアンファシンは吸収された後，速やかに消失した (消失半減期 : 1～4 時間). 雄の Day 1 の 0.3, 1 及び 3 mg/kg/日における血漿中 C_{max} はそれぞれ 7.26, 16.9 及び 28.5 ng/mL, 血漿中 $AUC_{0\text{-}48hr}$ はそれぞれ 22.6, 63.3 及び 298 ng·hr/mL であり，C_{max} では 3 mg/kg/日で頭打ち傾向であるのに対し，$AUC_{0\text{-}48hr}$ は 3 mg/kg/日で用量比以上の増加傾向が認められた．また，雄の 3 mg/kg/日において Day 1 に比べ Day 14 で C_{max} 及び AUC が投与量比を上回って顕著に増加した (表 2.6.4.8-3).

表 2.6.4.8-3　イヌにおけるグアンファシン塩酸塩単回及び反復経口投与後のグアンファシンの TK パラメータ

TK パラメータ	0.3 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) [a]	2 (1.67 ± 0.58)	1 (1.00 ± 0.00)	2 (1.67 ± 0.58)	2 (2.00 ± 0.00)
C_{max} (ng/mL) [c]	7.26 (7.74 ± 3.34)	8.65 (9.58 ± 5.52)	5.56 (6.01 ± 2.78)	9.69 (11.0 ± 5.93)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ [c] (ng·hr/mL)	22.6 (26.8 ± 18.4)	21.1 (22.4 ± 9.51)	18.6 (20.9 ± 12.1)	38.2 (45.8 ± 28.4)
$t_{1/2,z}$ (hr) [d]	1.20 ± 0.07	0.88 ± 0.10	0.99 [b,e] (0.88, 1.10)	1.25 ± 0.48
TK パラメータ	1 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) [a]	1 (1.00 ± 0.00)	1 (1.00 ± 0.00)	1 (1.33 ± 0.58)	2 (2.00 ± 0.00)
C_{max} (ng/mL) [c]	16.9 (17.5 ± 5.98)	17.5 (19.9 ± 12.4)	22.9 (25.8 ± 13.5)	23.3 (25.3 ± 12.5)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ [c] (ng·hr/mL)	63.3 (63.4 ± 4.84)	82.2 (85.3 ± 26.4)	107 (113 ± 45.1)	108 (117 ± 51.6)
$t_{1/2,z}$ (hr) [d]	2.54 ± 1.08	3.54 ± 2.16	1.75 ± 0.44	2.52 ± 1.60
TK パラメータ	3 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) [a]	2 (2.67 ± 1.15)	10 (8.00 ± 5.29)	2 (3.00 ± 2.65)	5 [b,e] (2.00, 8.00)
C_{max} (ng/mL) [c]	28.5 (29.7 ± 10.4)	31.4 (31.7 ± 6.04)	256 (368 ± 359)	46.4 [b,f] (39.3, 54.7)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ [c] (ng·hr/mL)	298 (314 ± 128)	344 (360 ± 129)	1245 (1411 ± 911)	378 [b,f] (290, 493)
$t_{1/2,z}$ (hr) [d]	2.90±0.44	2.58 [b,e] (2.27, 2.88)	2.23 ± 0.12	3.17 [b,e] (2.89, 3.44)

n = 3

a：中央値 (算術平均値 ± 標準偏差).

b：n = 2．0.3 mg/kg/日 (雄，Day 14) 及び 3 mg/kg/日 (雌，Day 1) の各 1 例で，測定可能最終時点の濃度が前時点の濃度に比べて上昇しており，正確な $t_{1/2,z}$ を算出できなかったため，該当する各群の $t_{1/2,z}$ は n = 2 の平均値で表示．3 mg/kg/日 (雌，Day 14) の 1 例で，一般状態の異常により Day 5 で試験から除外されていることから，該当する群の各パラメータは n = 2 の平均値で表示.

c：幾何平均値 (算術平均値 ± 標準偏差)．d：算術平均値 ± 標準偏差.

e：算術平均値 (個別値)．f：幾何平均値 (個別値).

2.6.4.9 考察及び結論

ラット，イヌ及びサルにおいて，[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で経口投与後 0.5～2 時間で血液及び血漿中放射能は C_{max} に達し，速やかに吸収された．[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を用いた排泄試験の結果から，グアンファシンの経口吸収率 [投与後 72 時間までの尿 (20%) 及び胆汁 (66%) における放射能の排泄率の和] は，ラットにおいて約 86%であり，イヌ及びサルでは, 投与後 72 時間までの尿中放射能排泄率から少なくとも 77%以上及び 61%以上と推定される．一方，ヒトでは，[^{14}C]-グアンファシンを用いたマスバランス試験において，尿に 80%程度排泄され [8]，グアンファシンの経口及び静脈内投与の評価からバイオアベイラビリティは約 80%と算出されている [4]．したがって，各種動物及びヒトにおけるグアンファシンの経口吸収性は良好であると考えられる．

血漿中グアンファシン濃度推移に対する食餌の影響について，非臨床では評価していない．一方，健康成人を対象に本剤 (4 mg 錠を 1 錠) の食事の影響を検討した結果，朝食 (高脂肪食) 摂取後に投与した時の血漿中 C_{max} 及び濃度–時間曲線下面積 (AUC) は，空腹時投与に比べ，それぞれ約 1.7 倍及び約 1.4 倍に増大し，ヒトで食事の影響が認められた [2.7.1.2.2 項参照].

TK 評価において，血漿中グアンファシンの用量相関性について検討されており，マウス (混餌投与) では，3 mg/kg/日まで，血漿中曝露 (C_{max} 及び AUC) は用量に依存して増加した．ラット (混餌投与) では，0.5 及び 1.5 mg/kg/日の血漿中濃度がほとんどすべての測定時点で定量下限未満であり，用量相関性を考察できなかった．また，5 mg/kg/日では，Day 14 の血漿中曝露は雄に比べ雌の方が 2～3 倍高かった．この血漿中曝露の性差の要因として，いくつかの CYP 酵素の発現量が，雄ラットよりも雌ラットで低いことが知られている [9] ことから，ラットにおける代謝酵素の発現量の差によると考えられる．イヌでは，雄の 3 mg/kg/日において Day 1 に比べ Day 14 で C_{max} 及び AUC が投与量比を上回って顕著に増加しており，雌の 3 mg/kg/日においても雄に比べて程度は低いものの同様の傾向が認められた．その要因のひとつとして，高用量群においては，消化管及び/又は肝臓が高濃度の薬物に長期間曝露され続けることによって代謝の飽和が起こったためと考えられる．また，臨床においては，日本人健康成人の反復投与試験 (A3111) で，4 mg までの用量で線形性が確認されている [2.7.2.2.2.1 項参照].

雄性ラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を 2 mg/kg/日の用量で単回及び反復経口投与し, 放射能の組織移行性を検討した結果，ほとんどの組織は投与後 2 時間で C_{max} に達し，最も高い放射能濃度を示したのは腎臓及び肝臓であった．単回投与後 48 時間では，すべての組織中放射能濃度が 0.001～0.064 µg eq./g まで低下した．反復投与による放射能濃度の上昇が認められたが，多くの組織において 1 週間投与と 2 週間投与の間に顕著な差は認められず，2 週間反復投与後 48 時間ですべての組織中放射能濃度は 0.002～0.180 µg eq./g まで低下していたことから，組織における放射能の長期的な残留はなく，組織特異的な蓄積もないと考えられる．

妊娠ラットにおいて，母動物及び胎児への放射能の組織移行性を検討した結果，胎盤・胎児移行性が認められるものの，胎児中の放射能濃度比は母動物の血液中放射能濃度に対して 0.09～0.18 と低く，組織における放射能の消失は，母動物の血液の消失と同様であった．また，授乳ラットにおいて，放射能は投与後速やかに乳汁へ移行するものの，乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 75%であり，投与後 8 時間では C_{max} の 1/3 にまで低下した．

In vivo の血球移行性として，ラット，イヌ及びサルに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を単回経口投与したときの放射能の血液/血漿濃度比は，早い採血時点において概ね 0.5～0.8 であったことから，ヘマトクリット値が 40%程度と想定した場合，グアンファシン及びその代謝物の血球移行性は低いと考えられる．

ラット，イヌ，サル及びヒトにおける代謝物検索の結果を表 2.6.4.9-1 に示す．

表 2.6.4.9-1　各種動物及びヒトにおける代謝物検索結果

代謝物	ラット[a]	イヌ[a]	サル	ヒト[c]
グアンファシンのジヒドロジオール	血漿，尿，糞	血漿，尿，糞	血漿，尿	血漿，尿
ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体	血漿，尿	尿[b]	血漿，尿	血漿，尿
ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体	血漿，尿	血漿，尿	血漿，尿	血漿，尿
3-ヒドロキシグアンファシン	尿，糞	尿，糞	尿	血漿，尿
ヒドロキシグアンファシン	尿	血漿，尿，糞	血漿，尿	尿
ジヒドロキシグアンファシン	糞	糞	—	—
ジヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体	血漿，尿	血漿	—	—

a：毒性評価動物．
b：LC/MS/MS でのみ検出．
c：日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) の代謝物検索
−：検出されず

各種動物に [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を単回経口投与したとき，血漿中放射能に対する未変化体の割合は低く，投与後初期において 10%程度であった．血漿中の主な代謝物として，ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体 (ラット：34%，イヌ：24%～33%，サル：64%～70%) が検出され，イヌでは，グアンファシンのジヒドロジオール (22%～36%) も検出された．

尿中における未変化体の割合は，ラット及びサルでは投与量の 3%以下と低かったが，イヌでは投与量の 32%であった．尿中の主な代謝物として，ラットでは，ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体 (投与量の 5%), イヌでは, グアンファシンのジヒドロジオール (投与量の 17%), サルでは，ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体 (投与量の 13%) が検出された．検出された代謝物の割合に差はあるものの，その種類に大きな種差は認められなかった．

糞中における未変化体の割合はいずれの動物種でも低かった (投与量の 6%以下)．糞中の主な代謝物として, ラットでは, グアンファシンのジヒドロジオール及び 3-ヒドロキシグアンファシンが検出され (それぞれ投与量の 3%及び 2%), イヌでは，ジヒドロキシグアンファシン及びグアンファシンのジヒドロジオールが検出された (いずれも投与量の 0.5%未満)．

これらの結果から，グアンファシンは主に芳香族部分で代謝され，グアニジン側鎖では代謝されにくいと考えられる．各種動物におけるグアンファシンの主要な代謝経路は，芳香環における水酸化，それに続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であることが明らかとなった．

日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) の代謝物検索の結果 [2.7.2.2.1.5.1 項参照],

血漿中の約 94% [質量分析における未変化体及び検出された代謝物のピーク面積の総和 (総ピーク面積) に対する比率] が未変化体として検出され，主な代謝物として，ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が検出された (いずれも 5%以下)．また，尿中の 91%が未変化体として検出され，主な代謝物として，ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体及び 3-ヒドロキシグアンファシンが検出された (総ピーク面積の 0.42%～5.23%)．また，グアンファシンの放射能標識体を用いた薬物動態試験における代謝物検索の結果 [8]，投与後 48 時間までの尿中に未変化体 (投与量の 19%)，3-ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体 (26%)，3-アセチルシステイン抱合体 (8%)，3-ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体 (5%)，その他の代謝物 (各 5%未満) が検出された．

グアンファシンのプロドラッグのヒトマスバランス試験の代謝物検索の結果 (EMA の Assessment Report p.27)，3-ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体が血漿中の総曝露の 61%存在することが報告されており，日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) の結果とかい離が認められた．測定法の相違 (質量分析計と放射能測定器) が存在割合に与えた影響について，グアンファシンのプロドラッグのヒトマスバランス試験の代謝物検索で得られた質量分析クロマトグラム及びラジオクロマトグラムを比較することで検証した結果，質量分析計において，代謝物の測定効率 (イオン化効率) が本薬に比べて 1/50~1/40 倍であると考えられた．測定効率を考慮すると，日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) において，ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体は総曝露の 10%を超える可能性があるが，本薬の最高投与量が 6 mg と「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」[10] 及び「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 [12] で示されている 1 日の投与量が 10 mg 未満の薬物であり，また，一般的に抱合体は毒性学的懸念が低いと考えられることから代謝物に関する安全性の懸念は低いものと判断し，非臨床において代謝物の安全性試験は実施していない．ヒトにおける本剤の主要な代謝経路は，国内反復投与試験の代謝物検索の結果及び責任代謝酵素の検討結果から，各種動物と同様に，芳香環における水酸化，それに続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であることが明らかとなった．なお，ヒドロキシグアンファシン生成等の酸化的代謝に関する責任代謝酵素は CYP3A4/5 であると同定された．

ラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を単回経口投与したときの投与後 72 時間までの放射能の尿中排泄率は 37%，糞中排泄率は 56%であり，尿と糞でほぼ同程度であった．胆管カニュレーションを施したラットに [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩を単回経口投与したときの胆汁中排泄率は 66%であることから，ラットにおける主排泄経路は尿及び，胆汁を介した糞であると考えられる．また，ラット胆汁中の代謝物検索を実施していないことからグルクロン酸抱合体の寄与は不明であるが，ラットの腸肝循環率は投与量の 25%～30%であった．イヌ及びサルにおいては，尿中に主に排泄され (イヌ : 77%，サル : 61%)，糞中への排泄は 6%以下とわずかであった．ヒトにおいては，ヒトマスバランス試験で [^{14}C]-グアンファシンを 3 mg で経口投与した際，尿に約 80%排泄された [8]．

In vitro 試験で，グアンファシンは臨床治療域の血漿中濃度 [国内小児 ADHD 患者 (6～17 歳)

における最大投与量 (0.12 mg/kg/日) での推定血漿中 C_{max}：12.9 ng/mL (0.05 μmol/L) [2.7.2.3.3.1 項参照]] より顕著に高い濃度 (3.5 又は 10 μmol/L) でも，主要なヒト CYP (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5) 活性をいずれも阻害しなかった．また，CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対して誘導作用を示さず，CYP2C9 及び CYP2C19 に対しては，最大濃度 (4 μmol/L) の 1 ドナーでわずかに活性が上昇 (1.7～1.8 倍) するのみであり，臨床治療域の血漿中濃度 (0.05 μmol/L) 付近で誘導作用は認められなかった．また，核内受容体である pregnane X receptor の活性化により，CYP3A 及び CYP2C が共誘導されることが知られており [11]，グアンファシンは CYP3A に対して誘導作用を示さなかったことから，CYP2C に対して誘導作用を示す可能性も低いと考えられる．したがって，臨床において，これらの酵素により代謝される基質薬剤との相互作用が起こる可能性は低いと考えられる．

グアンファシンは主として CYP3A4/5 により代謝されるため，CYP3A4/5 の阻害薬及び誘導薬の併用はグアンファシンの薬物動態に影響を与える可能性がある．実際，健康成人を対象に，CYP3A4/5 阻害薬であるケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 2 日間投与後に，グアンファシン 4 mg を併用投与した結果，グアンファシン単独投与時に比べケトコナゾール併用投与時の，血漿中グアンファシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2 倍及び約 3 倍に上昇した [2.7.2.2.5.1 項参照]. また，健康成人を対象に，CYP3A4/5 誘導薬であるリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間投与後に，グアンファシン 4 mg を併用投与した結果，グアンファシン単独投与時に比べリファンピシン併用投与時における血漿中グアンファシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 54%及び 63%～69%減少した [2.7.2.2.5.2 項参照]．したがって，グアンファシンを CYP3A4/5 の阻害薬及び誘導薬と併用する場合は注意が必要である [2.5.3.3.2 項参照].

グアンファシンは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K の基質ではなく，臨床使用においてこれらのトランスポーターの阻害薬を併用しても，グアンファシンの体内動態に影響しないと考えられる．一方，グアンファシンは OCT1 及び OCT2 の基質となることが示された．しかしながら，OCT1 及び OCT2 に関しては現時点で臨床使用において特異的な阻害薬として知られるものはなく，グアンファシンの体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．

グアンファシン塩酸塩は，MATE1 に対して濃度依存的な阻害作用を示し，その IC_{50} 値は 0.168 μmol/L (41.3 ng/mL) であった．その他の検討したトランスポーター (P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE2-K，BSEP 及び MRP2) に対しては，評価した最高濃度において 50%以上の阻害は認められなかった．本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) [7] を基に，本薬の臨床投与量 6 mg (0.12 mg/kg/日で体重 50 kg 以上の小児における最大投与量) 及び推定血漿中 C_{max} 12.9 ng/mL (0.0524 μmol/L) から計算した各種トランスポーターに対する阻害剤判断基準値と IC_{50} 値を比較した．その結果，BCRP を除くいずれのトランスポーターにおいても IC_{50} 値が阻害剤判断基準値より大きいことから，グアンファシンの臨床使用において，P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, BSEP 及び MRP2 の阻害剤とはならず，各種トランスポーターに対する基質薬剤の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．BCRP に対する阻害評価については，臨床投与量 4 mg での 0.1 × [最大消化管内濃度] である 6.5 μmol/L を基に実施し，C2BBe1 細胞及び BCRP 発現細胞

において，BCRP 基質であるクラドリビンに対するグアンファシン (6.5 μmol/L) の阻害率は，それぞれ 0%及び 15.6%であり，顕著な BCRP 阻害作用は認められなかった．したがって，グアンファシンの臨床使用において BCRP の阻害剤とはならず，基質薬剤の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．

以上の結果から，臨床使用においてグアンファシンが各種トランスポーターの阻害剤として薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる (表 2.6.4.9-2，表 2.6.4.9-3 及び表 2.6.4.9-4).

表 2.6.4.9-2　各種トランスポーターの阻害剤判定基準

トランスポーター	阻害剤判定基準値	
P-gp	$[I_1]/IC_{50} \geq 0.1$：	$IC_{50} \leq 10 \times C_{max}$
BCRP	$[I_2]/IC_{50} \geq 10$：	$IC_{50} \leq 0.1 \times$ (投与量/250 mL)
OATP1B1	$R\text{-value} = 1 + (fu \times I_{inlet,\,max})/K_i \geq 1.25$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 4 \times fu \times I_{inlet,\,max}$
OATP1B3		
OAT1	$1 + (\text{Unbound } C_{max}/K_i) \geq 1.25$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 4 \times fu \times C_{max}$
OAT3		
OCT1 [a]	$R\text{-value} = 1 + (fu \times I_{inlet,\,max})/K_i \geq 1.25$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 4 \times fu \times I_{inlet,\,max}$
OCT2	$1 + (\text{Unbound } C_{max}/K_i) \geq 1.25$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 4 \times fu \times C_{max}$
MATE1		
MATE2-K		
BSEP [b]		$K_i\ (= IC_{50}) \leq 50 \times fu \times C_{max}$
MRP2 [b]		

$[I_1]$：C_{max}，$[I_2]$：投与量/250 mL，C_{max}：定常状態における最高血漿中濃度 (非結合型＋結合型)，F_a：消化管吸収率，
fu：血漿中非結合率，F_g：消化管壁細胞に吸収後，門脈血に到達する薬物の割合，IC_{50}：50%阻害濃度，
k_a：吸収速度定数，K_i：阻害定数，Q_h：総肝血流量，$I_{inlet,\,max} = C_{max} + (k_a \times$ 投与量 $\times F_aF_g/Q_h)$
a：本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) では定義されていないものの，肝取り込みトランスポーターであるため，他の肝取り込みトランスポーターに準じて判断を行った．
b：本邦の薬物相互作用ガイドライン (最終案) では定義されていないため，EMA による Guideline on the Investigation of Drug Interactions (2013) の肝排泄トランスポーターに対する阻害剤判定基準を基に判断を行った．

表 2.6.4.9-3　阻害剤判定に用いた本薬のパラメータ

パラメータ	値	備考
分子量	246.09	
投与量 (mg/man)	6	臨床推定最大用量
C_{max} (μmol/L)	0.0524	12.9 ng/mL より算出
f_u	0.36	
k_a (min^{-1})	0.1	
$F_a \cdot F_g$	1	
Q_h (mL/min)	1617	97 L/hr
$I_{inlet, max}$ (μmol/L)	1.56	C_{max} + (k_a × 投与量 × F_aF_g/Q_h)より算出
最大消化管内濃度 (μmol/L)	97.5	6 mg/250mL より算出

C_{max}：定常状態における最大血漿中濃度 (非結合型＋結合型)，fu：血漿中非結合率，Fa：消化管吸収率，F_g：消化管壁細胞に吸収後，門脈血に到達する薬物の割合，k_a：吸収速度定数，Q_h：総肝血流量
ヒト *in vitro* 血球移行率は不明であるが，ラット，イヌ及びサルの *in vivo* 血球移行性は低いと考えられ，ヒトにおいても血中濃度＜血漿中濃度と想定されるため，最大リスク見積もりの観点から，最大血漿中濃度の値 [12.4 ng/mL (0.0524 μmol/L)] を用いた.

表 2.6.4.9-4　各種トランスポーターの阻害リスクの見積もり

トランスポーター	IC_{50} 値 (μmol/L)	阻害剤判定基準値	阻害剤判定
P-gp	> 400	C_{max} × 10 = 0.524 μmol/L	非阻害剤
		最大消化管内濃度 × 0.1 = 9.75 μmol/L	非阻害剤
BCRP	> 6.5	C_{max} × 10 = 0.524 μmol/L	非阻害剤
		最大消化管内濃度 × 0.1 = 9.75 μmol/L	非阻害剤
OATP1B1	> 8.0	4 × fu × $I_{inlet, max}$ = 2.25 μmol/L	非阻害剤
OATP1B3	> 8.0	4 × fu × $I_{inlet, max}$ = 2.25 μmol/L	非阻害剤
OAT1	> 0.82	4 × fu × C_{max} = 0.0755 μmol/L	非阻害剤
OAT3	> 0.82	4 × fu × C_{max} = 0.0755 μmol/L	非阻害剤
OCT1	> 8.0	4 × fu × $I_{inlet, max}$ = 2.25 μmol/L	非阻害剤
OCT2	> 0.82	4 × fu × C_{max} = 0.0755 μmol/L	非阻害剤
MATE1	0.168	4 × fu × C_{max} = 0.0755 μmol/L	非阻害剤
MATE2-K	> 0.82	4 × fu × C_{max} = 0.0755 μmol/L	非阻害剤
BSEP	> 8.2	50 × fu × C_{max} = 0.944 μmol/L	非阻害剤
MRP2	> 8.2	50 × fu × C_{max} = 0.944 μmol/L	非阻害剤

本薬の IC_{50} 値が阻害剤判定基準値以下の場合に阻害剤とみなし，各トランスポーターに対する阻害作用による薬物相互作用の可能性ありと判断した.

2.6.4.10 図表

図表は，本文中の適切な場所に記載した.

2.6.4.11 参考文献

1. エスタリック®0.5mg[redacted], [redacted], [redacted], 1984.
2. Kamimura S, Okuda M, Kitahara N, et al. Metabolic studies on *N*-amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)-acetamide hydrochloride (guanfacine), a new antihypertensive agent (1) absorption, distribution and excretion in rats after single and repeated oral administration. Ôyô Yakuri 1980; 20 (5): 741-4.
3. Kamimura S, Okuda M, Totori T, et al. Metabolic studies on *N*-amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)-acetamide hydrochloride (guanfacine), a new antihypertensive agent (3) placental transfer and metabolites in fetus of rats. Ôyô Yakuri 1980; 20 (5): 753-5.
4. Carchman SH, Crowe JT, Wright GJ. The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1987; 27: 762-7.
5. Eagling VA, Tjia JF, Back DJ. Differential selectivity of cytochrome P450 inhibitors against probe substrates in human and rat liver microsomes. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 107-14.
6. Clement B, Demesmaeker M. Microsomal catalysed *N*-hydroxylation of guanfacine and reduction of *N*-hydroxyguanfacine. Arch Pharm Pharm Med Chem 1997; 330: 303-6.
7. 厚生労働省医薬食品局審査管理課．医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)．平成 26 年 7 月 8 日．
8. Kiechel JR. Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man: a review. Br J Clin Pharmac 1980; 10: 25S-32S.
9. Imaoka S, Yamada T, Hiroi T et al. Multiple forms of human P450 expressed in *Saccharomyces cerevisiae*: Systematic characterization and comparison with those of the rat. Biochem Pharmacol 1996; 51: 1041-50.
10. 厚生労働省医薬食品局審査管理課．医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス．平成 22 年 2 月 19 日．
11. Hewitt NJ, Lecluyse EL, Ferguson SS. Induction of hepatic cytochrome P450 enzymes: methods, mechanisms, recommendations, and *in vitro-in vivo* correlations. Xenobiotica 2007; 37 (10-11): 1196-224.
12. 厚生労働省医薬食品局審査管理課.「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 (Q&A). 平成 24 年 8 月 16 日．

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

2.6.5 薬物動態試験概要表

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.6.5　薬物動態試験概要表 5
2.6.5.1　薬物動態試験：　一覧表 5
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.2.1　[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩のロット番号，比放射能及び放射化学的純度 7
2.6.5.2.2　LC/MS/MS における分析能一覧 7
2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収：単回投与 8
2.6.5.3.1　ラット，イヌ及びサルにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回投与後の血液及び血漿中放射能濃度 8
2.6.5.4　薬物動態試験：　吸収：反復投与 8
2.6.5.5　薬物動態試験：　分布 9
2.6.5.5.1　ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回及び反復投与後の組織中放射能濃度 9
2.6.5.6　薬物動態試験：　たん白結合 10
2.6.5.7　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験 10
2.6.5.8　薬物動態試験：　その他の分布試験 10
2.6.5.9　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo* 11
2.6.5.9.1　ラット，イヌ及びサルにおける血漿中代謝物 11
2.6.5.9.2　ラット，イヌ及びサルにおける尿中代謝物 13
2.6.5.9.3　ラット，イヌ及びサルにおける糞中代謝物 15
2.6.5.10　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro* 17
2.6.5.10.1　責任代謝酵素 17
2.6.5.11　薬物動態試験：　推定代謝経路 18
2.6.5.12　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害 19
2.6.5.12.1　グアンファシン塩酸塩の CYP 阻害作用 19
2.6.5.12.2　グアンファシン塩酸塩及び 3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩の UGT 阻害作用 20
2.6.5.12.3　グアンファシン塩酸塩の CYP 誘導作用 21
2.6.5.13　薬物動態試験：　排泄 22
2.6.5.13.1　ラット，イヌ及びサルにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回投与後の放射能の尿・糞中排泄 22
2.6.5.14　薬物動態試験：　排泄：胆汁中 23
2.6.5.15　薬物動態試験：　薬物相互作用 24
2.6.5.15.1　P-gp による薬物輸送に関する試験 24
2.6.5.15.2　BCRP 基質評価 25
2.6.5.15.3　OATP1B1 及び OATP1B3 基質評価 26
2.6.5.15.4　OAT1 基質評価 27

2.6.5.15.5 OAT3 基質評価 28
2.6.5.15.6 OCT1 及び OCT2 基質評価 29
2.6.5.15.7 MATE1 及び MATE2-K 基質評価 32
2.6.5.15.8 BCRP 阻害評価 34
2.6.5.15.9 OATP1B1 及び OATP1B3 阻害評価 35
2.6.5.15.10 OAT1 及び OAT3 阻害評価 36
2.6.5.15.11 OCT1 及び OCT2 阻害評価 37
2.6.5.15.12 MATE1 及び MATE2-K 阻害評価 38
2.6.5.15.13 BSEP 阻害評価 39
2.6.5.15.14 MRP2 阻害評価 40
2.6.5.16 薬物動態試験： その他 41
2.6.5.16.1 マウスにおける TK 評価 41
2.6.5.16.2 ラットにおける TK 評価 42
2.6.5.16.3 イヌにおける TK 評価 43

2.6.5 略号及び用語定義一覧表

略号	略号内容
$AUC_{0\text{-}72\ (24,\ 48)\ hr}$	時間 0 から投与後 72 (24, 48) 時間までの濃度−時間曲線下面積 [area under the concentration-time curve between 0 and 72 (24, 48) hours]
$AUC_{0\text{-}inf}$	時間 0 から無限大までの濃度−時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve between 0 and infinity)
BCRP	breast cancer resistance protein
BSEP	bile salt export pump
C_{max}	最高濃度 (maximum concentration)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography)
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (liquid chromatography/tandem mass spectrometry)
LSC	液体シンチレーションカウンタ (liquid scintillation counter)
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MRP	multidrug resistance-associated protein
OAT	有機アニオントランスポーター (organic anion transporter)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
P-gp	P 糖たん白質 (permeability-glycoprotein)
Radio-HPLC	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography coupled with radioactivity detector)
TK	トキシコキネティクス (toxicokinetics)
T_{max}	最高濃度到達時間 (time to maximum concentration)
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期 (terminal elimination half-life)
UGT	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase)

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：　一覧表

被験物質：グアンファシン塩酸塩
[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩
3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩

試験の種類	試験系	投与方法[a]	実施施設	試験番号	試験報告書添付場所
分析方法及びバリデーション					
定量法	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS)	−	[redacted] UK	A00276-SPD503-IIIG	4.2.2.1-01
				A00829-SPD503	4.2.2.1-02
				A00275-SPD503-IIIG	4.2.2.1-03
				A00830-SPD503	4.2.2.1-04
吸収：単回投与					
血液及び血漿中放射能濃度，血漿，尿及び糞中代謝物並びに尿糞中放射能排泄	ラット (Sprague-Dawley)	経口，単回，1 mg/kg	[redacted] USA	R3323M-SPD547	4.2.2.2-01
	イヌ (ビーグル)	経口，単回，1 mg/kg	[redacted] USA	D3324M-SPD547	4.2.2.2-02
	サル (カニクイ)	経口，単回，1 mg/kg	[redacted] UK	P3414M-SPD554	4.2.2.2-03
代謝：*In Vitro*					
責任代謝酵素	発現チトクロームP450 (CYP) 酵素，ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*，10 µmol/L	[redacted] USA	V00652-SPD503-IIIG	4.2.2.4-01
代謝：薬物代謝酵素の誘導／阻害					
グアンファシン塩酸塩の CYP 阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*，0.035～3.5 µmol/L	[redacted] USA	V00651-SPD503-IIIG	5.3.2.2-02
		In vitro，0.04～10 µmol/L	[redacted] UK	V00976-SPD503	5.3.2.2-03
グアンファシン塩酸塩及び 3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩のウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*，0.04～10 µmol/L	[redacted] UK	V01017-SPD503	5.3.2.2-04
グアンファシン塩酸塩の CYP 誘導作用	ヒト肝細胞	*In vitro*，0.04～4 µmol/L	[redacted] UK	V00975-SPD503	5.3.2.2-05
薬物相互作用					
P-糖たん白質 (P-gp) による薬物輸送に関する試験	Caco-2 細胞	*In vitro*，4～400 µmol/L	[redacted] Canada	V00977-SPD503	5.3.2.2-06

a：投与量は，グアンファシン換算.

(続く)

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表 (続き)

被験物質：グアンファシン塩酸塩

試験の種類	試験系	投与方法[a]	実施施設	試験番号	試験報告書添付場所
薬物相互作用					
Breast cancer resistance protein (BCRP) 基質及び阻害評価	C2BBe1 細胞, BCRP 発現 MDCK 細胞	*In vitro*, 0.65～65 µmol/L (基質評価), 6.5 µmol/L (阻害評価)	[redacted] USA	V7089M-SPD503	4.2.2.6-01
有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3，有機カチオントランスポーター (OCT) 1, OCT2, Multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1 及び MATE2-K 基質及び阻害評価	OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K 発現 HEK293 細胞	*In vitro*, 0.2～20 µmol/L (基質評価)，8 µmol/L (OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 阻害評価), 0.82 µmol/L (OAT1，OAT3，OCT2 及び MATE2-K 阻害評価), 0.0337～8.2 µmol/L (MATE1 阻害評価)	[redacted] USA	V7089M-SPD503	4.2.2.6-01
Bile salt export pump (BSEP) 及び Multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 阻害評価	BSEP 及び MRP2 発現ベシクル	*In vitro*, 0.0337～8.2 µmol/L	[redacted] USA	V7089M-SPD503	4.2.2.6-01
その他					
トキシコキネティクス (TK) 評価	マウス (OF-1)	混餌，単回及び 14 日間反復，1～10 mg/kg/日	[redacted] UK	M00832-SPD503	4.2.2.7-01
	ラット (OFA)	混餌，単回及び 14 日間反復，0.5～5 mg/kg/日	[redacted] UK	R00831-SPD503	4.2.2.7-02
	イヌ (ビーグル)	経口，単回及び 14 日間反復，0.3～3 mg/kg/日	[redacted] UK	D00833-SPD503	4.2.2.7-03

a：投与量は，グアンファシン塩酸塩として.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩のロット番号，比放射能及び放射化学的純度

被験物質：[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
CFQ40765	58 mCi/mmol (2.15 GBq/mmol)	99.4% [高速液体クロマトグラフィー (HPLC)]

2.6.5.2.2 LC/MS/MS における分析能一覧

被験物質：グアンファシン塩酸塩

動物種	ラット	マウス	イヌ	イヌ
マトリックス	血漿	血漿	血清	血漿
試験番号	A00276-SPD503-IIIG	A00829-SPD503	A00275-SPD503-IIIG	A00830-SPD503
試験報告書添付場所	4.2.2.1-01	4.2.2.1-02	4.2.2.1-03	4.2.2.1-04
バリデーションのタイプ	フル	パーシャル	パーシャル	パーシャル
定量下限 (ng/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5
検量線範囲 (ng/mL)	0.5～100	0.5～100	0.5～100	0.5～100
実験内精度	1.8～11.1%	5.5～8.0%	2.1～6.2%	3.4～9.6%
実験内真度	−4.8～8.0%	−7.1～3.6%	−7.3～−2.1%	−5.9～9.8%
希釈	10-fold	10-fold	20-fold	−
定量上限 (ng/mL)	1000	1000	2000	100

実験内精度 (%) = 測定値の標準偏差/測定平均値 × 100 (濃度：0.5，1.5，7.5 及び 75 ng/mL).
実験内真度 (%) = (測定平均値/添加濃度−1) × 100 (濃度：0.5，1.5，7.5 及び 75 ng/mL).
−：実施せず.

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラット，イヌ及びサルにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回投与後の血液及び血漿中放射能濃度

被験物質：[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩

動物種 (系統)	ラット (Sprague-Dawley)		イヌ (ビーグル)		サル (カニクイ)	
性別 (雄/雌)/動物数	雄/13 (各時点 n=1)		雄/2			
給餌	投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食				非絶食	
溶媒/投与形態	逆浸透膜水/溶液				蒸留水 (HPLC grade)/溶液	
投与方法	単回経口					
投与量 (mg/kg, グアンファシン換算)	1					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	58 mCi/mmol (2.15 GBq/mmol)					
測定試料	血液，血漿					
定量物質	放射能					
定量法	液体シンチレーションカウンタ (LSC)					
薬物動態パラメータ [a]：	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
最高濃度到達時間 (T_{max}, hr)	0.5	0.5	2.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 1.0)	2.0 (2.0, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)
最高濃度 (C_{max}, ng eq./g) [b]	187	331	389 (487, 290)	704 (946, 461)	807 (830, 784)	1400 (1410, 1390)
時間 0 から投与後 72 時間までの濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}72hr}$, ng eq.·hr/g) [b]	1310	2120	2650 (2970, 2320)	3530 (4030, 3030)	7160 (5090, 9230)	11300 (8010, 14600)
時間 0 から無限大までの濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$, ng eq.·hr/g) [b]	1480	2230	3090 (3500, 2670)	4080 (4740, 3420)	7430 (5430, 9430)	11600 (8460, 14800)
終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$, hr)	25.1	19.0	35.9 (39.1, 32.7)	39.7 (45.9, 33.5)	24.9 (34.0, 15.8)	24.4 (33.6, 15.1)
試験番号	R3323M-SPD547		D3324M-SPD547		P3414M-SPD554	
試験報告書添付場所	4.2.2.2-01		4.2.2.2-02		4.2.2.2-03	

a：ラットは個別値 (n=1)，イヌ及びサルは算術平均値 (n=2) で括弧内は個別値.
b：グアンファシン当量.

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与

該当する試験なし.

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布

2.6.5.5.1　ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回及び反復投与後の組織中放射能濃度

被験物質：[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩
文献添付場所：4.3-088

動物種 (系統)	ラット (Wistar Imamichi)											
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4/時点											
給餌	非絶食 (最終回投与前のみ絶食)											
溶媒/投与形態	0.9%塩化ナトリウム水溶液/溶液											
投与方法	単回，1 週間反復，2 週間反復経口											
投与量 (mg/kg/日，グアンファシン換算)	2											
放射性核種	^{14}C											
比放射能	40.0 μCi/mg (単回)，21.64 μCi/mg (反復)											
定量物質	放射能											
定量法	LSC											
組織中放射能濃度[a]：	濃度 (μg eq./mL or μg eq./g)											
投与	単回				1 週間反復				2 週間反復			
試料採取時間	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液	0.170	0.126	0.019	0.012	0.273	0.168	0.073	0.044	0.308	0.207	0.097	0.069
血漿	0.246	0.180	0.020	0.008	0.352	0.196	0.037	0.016	0.373	0.222	0.047	0.019
腎臓	2.165	1.462	0.097	0.052	3.263	1.532	0.288	0.166	3.726	1.573	0.312	0.180
肝臓	2.048	1.005	0.096	0.064	2.501	1.112	0.223	0.149	2.615	1.121	0.252	0.165
肺	0.307	0.157	0.014	0.007	0.592	0.206	0.040	0.021	0.800	0.220	0.050	0.026
副腎	0.194	0.116	0.019	0.011	0.326	0.119	0.035	0.023	0.366	0.130	0.046	0.030
膵臓	0.215	0.121	0.007	0.003	0.296	0.124	0.017	0.009	0.443	0.129	0.020	0.011
唾液腺	0.162	0.094	0.010	0.005	0.245	0.097	0.021	0.012	0.338	0.107	0.025	0.014
脾臓	0.120	0.067	0.007	0.004	0.201	0.099	0.024	0.014	0.276	0.117	0.028	0.016
褐色脂肪	0.118	0.075	0.009	0.004	0.193	0.082	0.017	0.007	0.212	0.086	0.020	0.010
心臓	0.113	0.062	0.006	0.003	0.174	0.074	0.014	0.007	0.207	0.079	0.018	0.009
筋肉	0.084	0.038	0.002	0.001	0.140	0.043	0.008	0.005	0.162	0.044	0.008	0.005
リンパ節	0.114	0.066	0.011	0.005	0.202	0.086	0.022	0.009	0.258	0.090	0.023	0.012

a：平均値 (n = 4)，グアンファシン当量.

(続く)

2.6.5.5.1 ラットにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回及び反復投与後の組織中放射能濃度 (続き)

組織中放射能濃度[a](続き) :	濃度 (μg eq./mL or μg eq./g)											
投与	単回				1 週間反復				2 週間反復			
試料採取時間	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間
皮膚	0.136	0.083	0.023	0.015	0.239	0.120	0.052	0.034	0.303	0.150	0.068	0.044
白色脂肪	0.063	0.045	0.008	0.005	0.099	0.056	0.014	0.009	0.125	0.085	0.025	0.018
胸腺	0.102	0.044	0.004	0.002	0.175	0.055	0.008	0.004	0.218	0.060	0.012	0.005
睾丸	0.065	0.053	0.007	0.002	0.112	0.061	0.014	0.004	0.128	0.069	0.016	0.005
脳	0.035	0.017	0.002	0.001	0.077	0.022	0.003	0.001	0.089	0.027	0.004	0.002

a：平均値 (n = 4), グアンファシン当量.

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合

該当する試験なし.

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験なし.

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

該当する試験なし.

2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo*

2.6.5.9.1 ラット，イヌ及びサルにおける血漿中代謝物

被験物質：[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.2-01 (ラット)，4.2.2.2-02 (イヌ)，4.2.2.2-03 (サル)
試験番号：R3323M-SPD547 (ラット)，D3324M-SPD547 (イヌ)，P3414M-SPD554 (サル)

動物種 (系統)	ラット (Sprague-Dawley)，イヌ (ビーグル)，サル (カニクイ)
性別 (雄/雌)/動物数	ラット：雄/1 (各時点)，イヌ：雄/2 (2 個体分をプールして使用)，サル：雄/2 (2 個体分をプールして使用)
給餌	ラット，イヌ：投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食，サル：非絶食
溶媒/投与形態	ラット，イヌ：逆浸透膜水/溶液，サル：蒸留水 (HPLC grade)/溶液
投与方法	単回経口
投与量 (mg/kg, グアンファシン換算)	1
放射性核種	^{14}C
比放射能	58 mCi/mmol (2.15 GBq/mmol)
測定試料	血漿
定量物質	グアンファシン，その代謝物
定量法	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC)，LC/MS/MS

(続く)

2.6.5.9.1 ラット，イヌ及びサルにおける血漿中代謝物 (続き)

ラット	試料中存在割合 (%) [濃度 (ng eq./g)[a]]															
試料	M6	M7	M10	M13	M16	M19	M21	M22	M23	G	M28	M31	M36	M45	M51	M60
0.5 時間血漿	5.14 [10.4]	ND	6.03 [12.2]	33.7 [68.1]	13.0 [26.2]	6.00 [12.1]	ND	ND	ND	4.43 [8.94]	ND	7.20 [14.5]	5.38 [10.9]	6.92 [14.0]	ND	2.46 [4.97]
4 時間血漿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	11.8 [5.60]	ND	21.1 [10.1]	ND	ND	11.8 [5.64]	10.5 [5.02]
8 時間血漿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	33.5 [16.6]	ND	ND	ND	ND	ND	23.7 [11.8]
イヌ	試料中存在割合 (%) [濃度 (ng eq./g)[a]]															
試料	M6	M7	M10	M13	M16	M19	M21	M22	M23	G	M28	M31	M36	M45	M51	M60
1 時間血漿	36.2 [174]	ND	3.12 [15.0]	24.2 [116]	7.19 [34.6]	5.09 [24.5]	ND	ND	ND	7.73 [37.2]	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4 時間血漿	22.3 [42.2]	1.49 [2.82]	1.61 [3.04]	32.6 [61.6]	7.16 [13.5]	6.30 [11.9]	ND	1.43 [2.70]	ND	6.91 [13.1]	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8 時間血漿	ND	27.1 [9.08]	ND	ND	ND	2.61 [0.87]	2.00 [0.67]	42.5 [14.2]	7.92 [2.65]	ND	6.74 [2.26]	ND	ND	ND	ND	ND

a：グアンファシン当量.
G：グアンファシン，M6：グアンファシンのジヒドロジオール，M13：ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体，M16：ジヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体，
M21：ヒドロキシグアンファシン，M31：ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体，ND：検出されず．表に表示されていないその他の代謝物の試料中存在割合は，
5%未満であった.

サル	試料中存在割合 (%) [濃度 (ng eq./g)[a]]					
試料	MP3 (M2)	MP5 (M3)	MP7 (M4)	MP8 (M5)	MP11 (M6)	G
0.5 時間血漿	6.45 [11.7]	1.35 [2.45]	67.2 [122]	4.39 [7.96]	4.97 [9.01]	10.4 [18.9]
2 時間血漿	4.85 [68.0]	1.81 [25.4]	64.2 [899]	8.75 [123]	7.22 [101]	4.24 [59.4]
8 時間血漿	3.55 [19.9]	2.57 [14.4]	69.1 [386]	8.19 [45.8]	3.94 [22.0]	7.69 [43.0]
24 時間血漿	3.91 [2.45]	3.08 [1.93]	45.8 [28.8]	17.9 [11.2]	2.51 [1.58]	15.8 [9.94]

a：グアンファシン当量.
G：グアンファシン，M2：グアンファシンのジヒドロジオール，M3：ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体，M4：ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体，
M5：グアンファシン-2H 体，M6：ヒドロキシグアンファシン．表に表示されていないその他の代謝物の試料中存在割合は 4%未満であった.

2.6.5.9.2　ラット，イヌ及びサルにおける尿中代謝物

被験物質：[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.2-01 (ラット)，4.2.2.2-02 (イヌ)，4.2.2.2-03 (サル)
試験番号：R3323M-SPD547 (ラット)，D3324M-SPD547 (イヌ)，P3414M-SPD554 (サル)

動物種 (系統)		ラット (Sprague-Dawley)，イヌ (ビーグル)，サル (カニクイ)																			
性別 (雄/雌)/動物数		雄/2 (2 個体分をプールして使用)																			
給餌		ラット，イヌ：投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食，サル：非絶食																			
溶媒/投与形態		ラット，イヌ：逆浸透膜水/溶液，サル：蒸留水 (HPLC grade)/溶液																			
投与方法		単回経口																			
投与量 (mg/kg, グアンファシン換算)		1																			
放射性核種		^{14}C																			
比放射能		58 mCi/mmol (2.15 GBq/mmol)																			
測定試料		尿																			
定量物質		グアンファシン，その代謝物																			
定量法		Radio-HPLC，LC/MS/MS																			
ラット		試料中存在割合 (%) [投与量に対する%]																			
試料	排泄率 (%)	M3	M4	M5	M6	M8	M11	M13	M16	M18	M20	M21	M22	M23	M24	G	M31	M34	M36	M41	M42
0～8 時間尿	25.1	ND	ND	ND	2.03	ND	ND	19.1	5.32	8.47	ND	6.01	ND	ND	2.30	5.06	9.87	6.52	6.97	1.44	10.9
8～24 時間尿	10.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.08	2.10	3.46	ND	1.24	ND	ND	2.12	4.82	11.7	18.2	1.81	2.51	1.07
0～24 時間尿 (合計)	35.6	[ND]	[ND]	[ND]	[0.50]	[ND]	[ND]	[5.26]	[1.54]	[2.46]	[ND]	[1.62]	[ND]	[ND]	[0.79]	[1.76]	[3.67]	[3.53]	[1.92]	[0.62]	[2.82]
イヌ		試料中存在割合 (%) [投与量に対する%]																			
試料	排泄率 (%)	M3	M4	M5	M6	M8	M11	M13	M16	M18	M20	M21	M22	M23	M24	G	M31	M34	M36	M41	M42
0～8 時間尿	43.2	ND	ND	ND	8.68	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.45	ND	82.2	ND	ND	ND	ND	ND
8～24 時間尿	32.7	1.81	2.55	4.29	42.8	2.69	1.79	1.86	ND	8.43	2.56	4.31	2.35	3.74	2.33	3.29	ND[a]	ND[a]	ND	ND	ND
0～24 時間尿 (合計)	75.9	[0.58]	[0.82]	[1.38]	[17.0]	[0.87]	[0.58]	[0.60]	[ND]	[2.71]	[0.82]	[1.39]	[0.76]	[1.75]	[0.75]	[31.9]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]

a：LC/MS/MS のみで検出.
G：グアンファシン，M6：グアンファシンのジヒドロジオール，M13：ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体，M16：ジヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体，
M18：3-ヒドロキシグアンファシン，M21：ヒドロキシグアンファシン，M31：ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体，
M34：グアンファシンの N-アセチルシステイン，ND：検出されず．表に表示されていないその他の代謝物の投与量に対する%は，0.5%未満であった.

(続く)

2.6.5.9.2 ラット，イヌ及びサルにおける尿中代謝物 (続き)

サル		試料中存在割合 (%) [投与量に対する%]													
試料	排泄率 (%)	MU4	MU5 (M1)	MU6 (M2)	MU10	MU12 (M3)	MU13	MU16 (M4)	MU17 (M5)	SSP-1261	MU21 (M6)	MU22	G	MU32	MU37
0～12 時間尿	35.5	1.24	7.60	13.3	0.98	22.1	1.04	3.60	5.51	15.0	12.6	0.67	4.63	2.61	1.47
12～24 時間尿	19.7	1.54	5.89	10.5	0.87	24.2	1.01	5.23	7.11	13.4	12.9	1.08	5.04	2.61	1.58
24～48 時間尿	4.68	1.51	3.65	10.0	1.03	11.6	ND	4.29	5.69	24.7	12.5	1.48	6.32	0.68	3.87
0～48 時間尿 (合計)	59.9	[0.81]	[4.03]	[7.25]	[0.57]	[13.2]	[0.57]	[2.51]	[3.63]	[9.11]	[7.59]	[0.52]	[2.93]	[1.47]	[1.01]

G：グアンファシン，M1：グアンファシンのジヒドロジオールのグルクロン酸抱合体，M2：グアンファシンのジヒドロジオール，
M3：ヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体，M4：ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体，M5：グアンファシン-2H 体，
M6：ヒドロキシグアンファシン，SSP-1261：3-ヒドロキシグアンファシン，ND：検出されず．表に表示されていないその他の代謝物の投与量に対する%は，0.5%未満であった．

2.6.5.9.3　ラット，イヌ及びサルにおける糞中代謝物

被験物質：[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.2-01 (ラット)，4.2.2.2-02 (イヌ)，4.2.2.2-03 (サル)
試験番号：R3323M-SPD547 (ラット)，D3324M-SPD547 (イヌ)，P3414M-SPD554 (サル)

動物種 (系統)		ラット (Sprague-Dawley)，イヌ (ビーグル)，サル (カニクイ)															
性別 (雄/雌)/動物数		ラット，サル：雄/2 (2 個体分をプールして使用)．イヌ：雄/1															
給餌		ラット，イヌ：投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食，サル：非絶食															
溶媒/投与形態		ラット，イヌ：逆浸透膜水/溶液，サル：蒸留水 (HPLC grade)/溶液															
投与方法		単回経口															
投与量 (mg/kg, グアンファシン換算)		1															
放射性核種		^{14}C															
比放射能		58 mCi/mmol (2.15 GBq/mmol)															
測定試料		糞															
定量物質		グアンファシン，その代謝物															
定量法		Radio-HPLC，LC/MS/MS															
ラット		試料中存在割合 (%) [投与量に対する%]															
試料	排泄率 (%)	M6	M12	M18	M21	G	M38	M46	M50	M52	M54	M55	M56	M57	M58	M59	M60
0～24 時間糞	53.1	13.5	1.78	7.35	ND	27.8	1.09	1.55	ND	6.45	1.86	3.13	5.02	1.21	2.48	6.11	9.98
24～48 時間糞	2.88	ND	ND	8.53	ND	ND	ND	ND	20.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	40.8
0～48 時間糞 (合計)	56.0	[3.12]	[0.41]	[1.80]	[ND]	[6.42]	[0.25]	[0.36]	[0.25]	[1.49]	[0.43]	[0.72]	[1.16]	[0.28]	[0.57]	[1.41]	[2.80]
イヌ		試料中存在割合 (%) [投与量に対する%]															
試料	排泄率 (%)	M6	M12	M18	M21	G	M38	M46	M50	M52	M54	M55	M56	M57	M58	M59	M60
0～24 時間糞	4.11	23.0	24.6	7.48	2.21	5.55	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0～24 時間糞 (合計)	4.11	[0.41]	[0.44]	[0.13]	[0.04]	[0.10]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]	[ND]

G：グアンファシン，M6：グアンファシンのジヒドロジオール，M12：ジヒドロキシグアンファシン，M18：3-ヒドロキシグアンファシン，
M21：ヒドロキシグアンファシン，ND：検出されず．表に表示されていないその他の代謝物の投与量に対する%は，0.1%未満であった．

(続く)

2.6.5.9.3 ラット，イヌ及びサルにおける糞中代謝物（続き）

サル		試料中存在割合 (%) [投与量に対する%]											
試料	排泄率 (%)	MF1	MF2	MF3	MF5	MF6	MF9	MF12	MF13	MF16	MF17	MF23	MF25
0～24 時間糞	2.10	1.52	5.81	2.93	3.06	19.1	1.86	5.51	1.18	30.9	8.83	6.35	1.44
24～48 時間糞	4.56	20.0	ND	0.91	1.60	3.66	2.88	4.23	1.58	42.9	10.3	5.28	2.08
48～72 時間糞	1.12	1.07	4.40	0.85	1.83	9.05	2.99	6.51	1.35	50.2	8.20	6.88	2.15
0～72 時間糞 (合計)	7.78	[0.96]	[0.17]	[0.11]	[0.16]	[0.67]	[0.20]	[0.38]	[0.11]	[3.17]	[0.75]	[0.45]	[0.15]

ND：検出されず．サルにおける糞中排泄はマイナーな消失経路であったことから，サル糞中代謝物の構造情報は LC/MS/MS によって分析されなかった (構造未推定).
表に表示されていないその他の代謝物の投与量に対する%は，0.1%未満であった.

2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro*

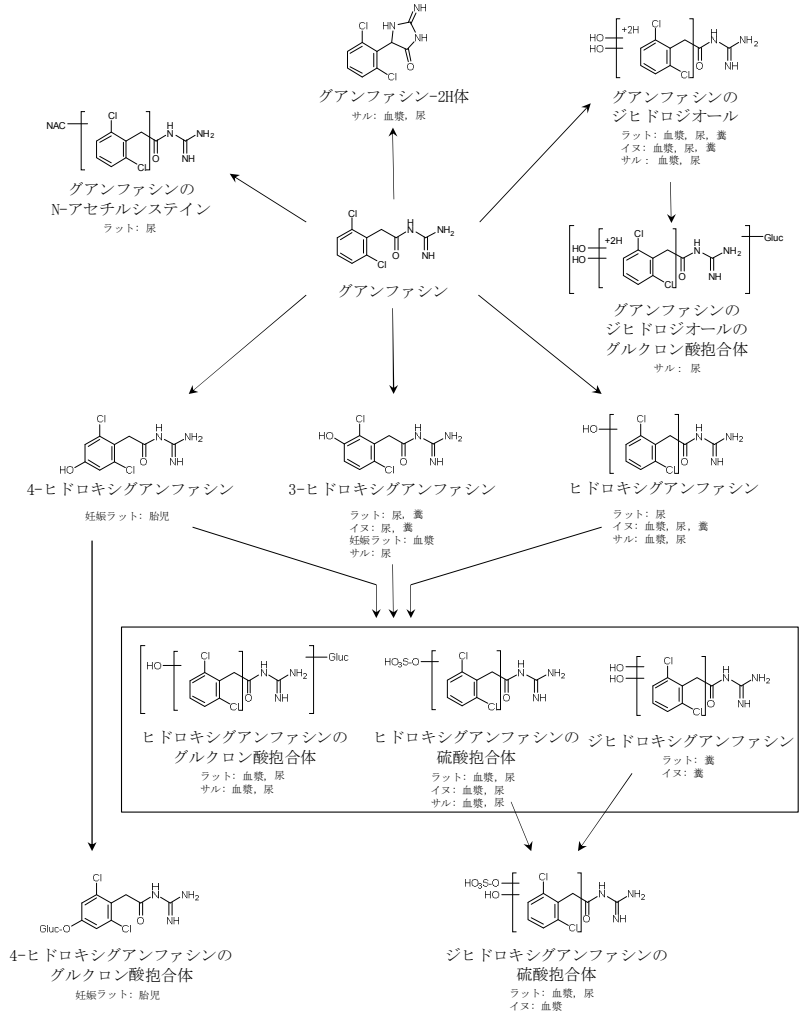
2.6.5.10.1 責任代謝酵素

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.4-01
試験番号：V00652-SPD503-IIIG

試験系	発現 CYP 酵素 (CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4)，ヒト肝ミクロソーム										
インキュベーション	37°C，60 分										
濃度	10 µmol/L										
測定試料	発現 CYP 酵素反応液，ヒト肝ミクロソーム反応液										
定量物質	グアンファシン										
定量法	LC/MS/MS										
発現 CYP 酵素における代謝	代謝速度 (pmol/min/mg protein)										
	VC	VCB	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
	0.31 ± 0.09	0.16 ± 0.04	0.13 ± 0.20	0.13 ± 0.04	0.09 ± 0.13	0.21 ± 0.08	0.03 ± 0.18	0.48 ± 0.06	0.56 ± 0.06	0.34 ± 0.11	1.93 ± 0.06
ヒト肝ミクロソームにおける代謝に対する典型的な CYP 阻害剤による阻害	阻害剤 (濃度：CYP 分子種)				代謝速度 (pmol/min/mg protein) [阻害率 (%)]						
	Control with Dimethyl sulfoxide				6.40 ± 1.16 [NA]						
	α-Naphthoflavone (10 µmol/L：CYP1A2)				5.87 ± 3.84 [8.3]						
	Control with 1% Acetonitrile				25.1 ± 3.1 [NA]						
	Sulfaphenazole (5 µmol/L：CYP2C9)				26.0 ± 2.6 [−3.5]						
	Vehicle control (methanol)				14.6 ± 5.3 [NA]						
	Omeprazole (25 µmol/L：CYP2C19)				34.7 ± 4.3 [−137]						
	Quinidine (10 µmol/L：CYP2D6)				13.5 ± 5.4 [7.6]						
	Diethyldithiocarbamate (100 µmol/L：CYP2E1)				−3.62 ± 12.90 [125]						
	Ketoconazole (1 µmol/L：CYP3A4/5)				1.62 ± 6.29 [88.9]						

平均値 ± 標準偏差 [n = 3 (発現 CYP 酵素)，n = 6 (ヒト肝ミクロソーム)].
VC：Vector Control，VCB：Vector Control with Cytochrome b_5，NA：適用せず.

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路



NAC: N-acetylcystein
Gluc: glucuronic acid

2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 グアンファシン塩酸塩の CYP 阻害作用

被験物質：グアンファシン塩酸塩

試験系	ヒト肝ミクロソーム [14 人の肝ミクロソームのプール (CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5) 又は 6 人の肝ミクロソームのプール (CYP2C8)]						
特異的酵素反応 (CYP 分子種)	Phenacetin *O*-deethylase (CYP1A2)，Diclofenac 4'-hydroxylase (CYP2C9)，*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19)，Bufuralol 1'-hydroxylase (CYP2D6)，Testosterone 6β-hydroxylase (CYP3A4/5)，Midazolam 1'-hydroxylase (CYP3A4/5)，Paclitaxel 6α-hydroxylase (CYP2C8)						
濃度	0.035，0.1，0.35，1 及び 3.5 μmol/L (CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5)，0.04，0.1，0.4，1，4 及び 10 μmol/L (CYP2C8)						
インキュベーション	37°C，1 分 (Midazolam 5 μmol/L)，3 分 (Testosterone 50 μmol/L)，10 分 (Diclofenac 10 μmol/L)，15 分 (Phenacetin 100 μmol/L)，30 分 (Bufuralol 10 μmol/L 及び Paclitaxel 10 μmol/L) 又は 60 分 (*S*-Mephenytoin 50 μmol/L)						
測定試料	ヒト肝ミクロソーム反応液						
定量物質 (定量法)	Acetaminophen，4′-Hydroxydiclofenac，4′-Hydroxymephenytoin，1′-Hydroxybufuralol 及び 1′-Hydroxymidazolam (LC/MS/MS)，6β-Hydroxytestosterone 及び 6α-Hydroxypaclitaxel (HPLC)						
濃度 (μmol/L)	インキュベーション後の残存酵素活性 (%)						
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5		CYP2C8
					Testosterone 6β-hydroxylase	Midazolam 1'-hydroxylase	
0.035	105	106	104	100	101	101	
0.04							112
0.1	105	108	105	103	102	99.7	86.5
0.35	104	109	101	100	101	101	
0.4							78.2
1	110	104	102	101	98.6	99.6	80.6
3.5	104	110	95.3	103	94.0	93.9	
3.5 *	84.5	108	97.4	99.3	84.2	83.8	
4							68.8
10							73.5
10 *							112
10 **							113
試験番号	V00651-SPD503-IIIG						V00976-SPD503
試験報告書添付場所	5.3.2.2-02						5.3.2.2-03

平均値 [n = 5 (CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5)，n = 3 (CYP2C8)].
*：プレインキュベーション 15 分実施 (時間依存的阻害の検討).
**：プレインキュベーション 30 分実施 (時間依存的阻害の検討).

2.6.5.12.2 グアンファシン塩酸塩及び 3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩の UGT 阻害作用

被験物質：グアンファシン塩酸塩
3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：5.3.2.2-04
試験番号：V01017-SPD503

試験系	ヒト肝ミクロソーム (6 人の肝ミクロソームのプール)											
代表的酵素反応 (UGT 分子種)	Estradiol glucuronidation (UGT1A1), Trifluoperazine glucuronidation (UGT1A4), 1-Naphthol glucuronidation (UGT1A6), Propofol glucuronidation (UGT1A9), 3-Azidothymidine glucuronidation (UGT2B7), Valproic acid glucuronidation (UGT1A6/1A9/2B7)											
濃度	グアンファシン塩酸塩：0.04，0.1，0.4，1，4 及び 10 µmol/L 3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩：0.04，0.1，0.4，1，4 及び 10 µmol/L											
インキュベーション	37°C，30 分 (1-Naphthol 1000 µmol/L)，60 分 (Propofol 100 µmol/L)，120 分 (3-Azidothymidine 500 µmol/L) 又は 180 分 (Estradiol 100 µmol/L, Trifluoperazine 200 µmol/L 及び Valproic acid 2000 µmol/L)											
測定試料	ヒト肝ミクロソーム反応液											
定量物質	[^{14}C]-Glucuronidated estradiol，[^{14}C]-Glucuronidated trifluoperazine，[^{14}C]-Glucuronidated 1-napthol，[^{14}C]-Glucuronidated propofol, [^{14}C]-Glucuronidated 3-azidothymidine 及び [^{14}C]-Glucuronidated valproic acid											
定量法	Radio-HPLC											
濃度 (µmol/L)	インキュベーション後の残存酵素活性 (%)											
	UGT1A1		UGT1A4		UGT1A6		UGT1A9		UGT2B7		UGT1A6/1A9/2B7	
	G	G-OH	G	G-OH	G	G-OH	G	G-OH	G	G-OH	G	G-OH
0.04	126	130	106	96.1	101	94.0	98.1	101	87.1	88.5	101	96.7
0.1	144	121	94.4	88.3	103	97.8	99.3	97.2	100	96.9	96.3	104
0.4	125	120	90.7	96.2	95.0	103	101	100	106	99.0	98.8	105
1	116	119	103	87.4	96.4	100	100	103	98.1	118	102	99.5
4	127	143	93.3	91.8	99.3	99.2	98.1	95.9	121	114	94.3	97.6
10	114	121	109	105	98.0	102	102	99.3	99.0	110	103	92.8

平均値 (n = 3).
G：グアンファシン塩酸塩，G-OH：3-ヒドロキシグアンファシン塩酸塩.

2.6.5.12.3 グアンファシン塩酸塩の CYP 誘導作用

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：5.3.2.2-05
試験番号：V00975-SPD503

試験系	ヒト肝細胞 (新鮮)														
提供者	3 名 (男性 2 名及び女性 1 名)														
曝露時間	37°C，48 時間														
濃度	0.04，0.4 及び 4 µmol/L														
典型的誘導剤 (濃度：CYP 分子種)	Omeprazole (30 µmol/L：CYP1A2)，Phenobarbital (1 mmol/L：CYP2B6)，Rifampicin (50 µmol/L：CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4/5)														
特異的酵素反応 (CYP 分子種)	7-Ethoxyresorufin *O*-deethylase (CYP1A2)，Bupropion hydroxylase (CYP2B6)，Diclofenac 4'-hydroxylase (CYP2C9), *S*-Mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19)，Testosterone 6β-hydroxylase (CYP3A4/5)														
インキュベーション	37°C，1 時間 (7-Ethoxyresorufin 5 µmol/L，Bupropion 500 µmol/L，Diclofenac 100 µmol/L，*S*-Mephenytoin 150 µmol/L 及び [^{14}C]-Testosterone 250 µmol/L)														
測定試料	ヒト肝細胞反応液														
定量物質 (定量法)	7-Hydroxyresorufin (蛍光法：λ_{ex} 530/535 nm 及び λ_{em} 585 nm)，Hydroxybupropion，4′-Hydroxydiclofenac 及び 4′-Hydroxymephenytoin (LC/MS/MS), [^{14}C]-6β-Hydroxytestosterone (Radio-HPLC)														
濃度 (µmol/L)	曝露後の酵素活性変動 (コントロールに対する活性比)														
	CYP1A2			CYP2B6			CYP2C9			CYP2C19			CYP3A4/5		
	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3
0.04	1.0	0.9	0.8	1.2	1.0	0.9	1.0	1.0	1.2	1.1	1.1	0.9	0.8	1.2	1.0
0.4	1.1	1.0	0.9	1.2	0.9	0.8	1.1	1.0	1.3	0.9	1.1	1.2	0.8	1.0	0.9
4	1.1	0.8	1.1	1.4	1.0	1.1	1.1	1.0	1.8	0.9	1.0	1.7	0.8	1.0	1.1
典型的誘導剤	12.0	16.2	16.4	4.7	4.1	4.4	1.7	2.1	1.4	2.3	1.5	2.4	2.9	2.9	3.8

2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄

2.6.5.13.1 ラット，イヌ及びサルにおける [^{14}C]-グアンファシン塩酸塩単回投与後の放射能の尿・糞中排泄

被験物質：[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩

動物種 (系統)	ラット (Sprague-Dawley)			イヌ (ビーグル)			サル (カニクイ)		
性別 (雄/雌)/動物数	雄/2								
給餌	投与前日の夜から投与後約 4 時間まで絶食						非絶食		
溶媒/投与形態	逆浸透膜水/溶液						蒸留水 (HPLC grade) /溶液		
投与方法	単回経口								
投与量 (mg/kg, グアンファシン換算)	1								
放射性核種	^{14}C								
比放射能	58 mCi/mmol (2.15 GBq/mmol)								
測定試料	尿，糞，ケージリンス，ケージ洗浄液，ケージワイプ，ケージ堆積物 (イヌ及びサル) 及び嘔吐物 (イヌ)								
定量物質	放射能								
定量法	LSC								
	累積排泄率 (投与量に対する%)								
試料採取時間	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～8 時間	25.1	−	25.1	43.2	−	43.2	−	−	−
0～12 時間	−	−	−	−	−	−	35.6	−	35.6
0～24 時間	35.5	53.1	88.6	75.9	2.37	78.3	55.2	1.1	56.3
0～48 時間	36.3	55.9	92.2	76.8	3.17	80.0	59.9	5.7	65.6
0～72 時間	36.6	56.1	92.7	77.1	3.30	80.4	61.1	6.4	67.5
ケージリンス [a]	2.43			5.57			9.9		
ケージ洗浄 [b]	0.308			0.381			1.1		
ケージワイプ [b]	0.131			1.66			0.5		
ケージ堆積物 [c]	−			0.0257			1.4		
嘔吐物 [d]	−			5.21			−		
総回収率	95.5			93.3			80.3		
試験番号	R3323M-SPD547			D3324M-SPD547			P3414M-SPD554		
試験報告書添付場所	4.2.2.2-01			4.2.2.2-02			4.2.2.2-03		

平均値.
a：ラット及びイヌは 0～48 時間，サルは Pre-dose～72 時間．b：ラット及びイヌは 72 時間，サルは 168 時間．c：イヌは 72 時間，サルは 168 時間.
d：投与後 15 分までにイヌ 2 例とも嘔吐 (投与量の 4.89%及び 5.53%).
−：試料なし又は算出せず.

2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中

該当する試験なし.

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用

2.6.5.15.1 P-gp による薬物輸送に関する試験

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：5.3.2.2-06
試験番号：V00977-SPD503

試験系	Caco-2 細胞					
インキュベーション	37°C，1 及び 2 時間					
濃度	4，40 及び 400 µmol/L					
典型的基質 (濃度)	[^{14}C]-パクリタキセル [4 µmol/L (0.2 µCi/mL)]					
典型的阻害剤 (濃度)	ベラパミル (100 µmol/L)					
測定試料	表層側液，基底側液					
定量物質 (定量法)	グアンファシン (LC/MS/MS)，[^{14}C]-パクリタキセル (LSC)					
基質評価 (グアンファシンの輸送)						
濃度 (µmol/L)	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)				P_{app} 比 [a]	
	1 時間		2 時間		1 時間	2 時間
	A-to-B	B-to-A	A-to-B	B-to-A		
4	28	32	22	28	1.1	1.2
40	19	29	24	25	1.5	1.0
400	27	26	26	24	1.0	0.92
阻害評価 ([^{14}C]-パクリタキセルの輸送に対するグアンファシン塩酸塩の阻害)						
濃度 (µmol/L)	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)				P_{app} 比 [a]	
	1 時間		2 時間		1 時間	2 時間
	A-to-B	B-to-A	A-to-B	B-to-A		
0 (コントロール)	1.4	20	1.6	21	13.9	12.9
4	1.4	23	1.6	23	16.8	14.1
40	1.3	24	1.6	25	18.7	15.7
400	2.9	21	3.5	23	7.4	6.5
ベラパミル (100 µmol/L)	4.7	7.7	5.9	10	1.6	1.8

平均値 (n = 2).
a：B-to-A/A-to-B.
P_{app}：みかけの膜透過係数，A-to-B：表層側から基底側への輸送，B-to-A：基底側から表層側への輸送.

2.6.5.15.2 BCRP 基質評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	C2BBe1 細胞, BCRP 発現 MDCK 細胞及び親細胞 (MDCK 細胞)				
インキュベーション	37°C, 2 時間				
濃度	0.65, 6.5 及び 65 µmol/L				
典型的基質 (濃度)	エストロン 3-硫酸 (C2BBe1 細胞), クラドリビン (BCRP 発現 MDCK 細胞)				
典型的阻害剤 (濃度)	Ko143 (0.5 µmol/L)				
測定試料	表層側液，基底側液				
定量物質 (定量法)	グアンファシン (LC/MS/MS)				
BCRP 基質評価 (C2BBe1 細胞)					
化合物	濃度 (µmol/L)	阻害剤	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio [a]
			A-to-B	B-to-A	
グアンファシン	0.65	-	27.5 ± 3.1	25.6 ± 0.2	0.930
	6.5	-	23.6 ± 3.2	28.2 ± 2.8	1.19
		Ko143	15.1 ± 2.7	23.0 ± 1.0	1.52
	65	-	17.8 ± 2.4	15.3 ± 1.3	0.859
BCRP 基質評価 (BCRP 発現 MDCK 細胞)					
グアンファシン	0.65	-	1.29 ± 0.30	1.87 ± 0.28	1.45
	6.5	-	1.53 ± 0.17	2.26 ± 0.53	1.48
		Ko143	1.47 ± 0.25	2.72 ± 0.09	1.85
	65	-	1.19 ± 0.17	1.79 ± 0.20	1.50
BCRP 基質評価 (MDCK 細胞)					
グアンファシン	0.65	-	1.24 ± 0.03	1.22 ± 0.28	0.986
	6.5	-	1.29 ± 0.03	1.79 ± 0.07	1.38
	65	-	0.498 ± 0.068	0.434 ± 0.054	0.872

平均値 ± 標準偏差 (n=3)，P_{app}：みかけの膜透過係数，A-to-B：表層側から基底側への輸送，B-to-A：基底側から表層側への輸送.
a：B-to-A/A-to-B.
C2BBe1 細胞はエストロン 3-硫酸の efflux ratio が 25 よりも高いことを確認し，BCRP 基質評価を正しく行えるものと判断した.
BCRP 発現 MDCK 細胞はクラドリビンの efflux ratio が 50 よりも高いことを確認し，BCRP 基質評価を正しく行えるものと判断した.

2.6.5.15.3 OATP1B1 及び OATP1B3 基質評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	OATP1B1 発現 HEK293 細胞，OATP1B3 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)
インキュベーション	37°C，2, 5 及び 10 分
濃度	0.2, 2 及び 20 µmol/L
典型的基質 (濃度)	アトルバスタチン (0.15 µmol/L)
典型的阻害剤 (濃度)	なし
測定試料	細胞溶解液
定量物質 (定量法)	グアンファシン ，アトルバスタチン (LC/MS/MS)

OATP1B1 及び OATP1B3 基質評価

化合物又は典型的基質	濃度 (µmol/L)	インキュベーション時間 (分)	Influx rate (pmol/min/mg protein)			Influx rate ratio [a]	
			親細胞	OATP1B1 発現細胞	OATP1B3 発現細胞	OATP1B1	OATP1B3
グアンファシン	0.2	2	8.96 ± 1.36	8.03 ± 0.52	9.03 ± 0.50	0.896	1.01
		5	5.72 ± 0.51	5.27 ± 0.09	6.97 ± 0.15	0.922	1.22
		10	4.63 ± 0.18	4.46 ± 0.28	5.26 ± 0.38	0.963	1.14
	2	2	69.3 ± 3.6	69.2 ± 1.2	80.7 ± 0.8	0.999	1.17
		5	46.8 ± 2.9	44.1 ± 0.6	54.7 ± 5.3	0.941	1.17
		10	38.5 ± 3.0	37.6 ± 2.8	42.8 ± 1.2	0.978	1.11
	20	2	559 ± 13	564 ± 5	578 ± 66	1.01	1.03
		5	406 ± 19	405 ± 29	494 ± 28	0.996	1.22
		10	409 ± 50	345 ± 20	399 ± 22	0.843	0.974
アトルバスタチン	0.15	5	0.402 ± 0.020	6.25 ± 0.04	3.97 ± 0.10	15.5	9.87

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：親細胞での Influx rate に対する各トランスポーター発現細胞での Influx rate 比.

2.6.5.15.4 OAT1 基質評価

被験物質 : グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	OAT1 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)				
インキュベーション	37°C, 2, 5 及び 10 分				
濃度	0.2, 2 及び 20 µmol/L				
典型的基質 (濃度)	パラアミノ馬尿酸 (PAH, 10 µmol/L)				
典型的阻害剤 (濃度)	なし				
測定試料	細胞溶解液				
定量物質 (定量法)	グアンファシン , PAH (LC/MS/MS)				
OAT1 基質評価					
化合物又は典型的基質	濃度 (µmol/L)	インキュベーション時間 (分)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Influx rate ratio [a]
			親細胞	OAT1 発現細胞	
グアンファシン	0.2	2	16.1 ± 1.1	17.6 ± 1.7	1.09
		5	12.6 ± 0.5	13.3 ± 0.3	1.05
		10	8.92 ± 0.25	9.61 ± 0.35	1.08
	2	2	139 ± 7	160 ± 12	1.16
		5	112 ± 4	132 ± 9	1.17
		10	79.8 ± 1.9	90.4 ± 2.1	1.13
	20	2	1309 ± 101	1626 ± 123	1.24
		5	936 ± 75	1074 ± 32	1.15
		10	739 ± 43	810 ± 51	1.10
PAH	10	5	1.78 ± 0.39	233 ± 2	131

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：親細胞での Influx rate に対する OAT1 発現細胞での Influx rate 比.

2.6.5.15.5 OAT3 基質評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	OAT3 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)				
インキュベーション	37°C, 2, 5 及び 10 分				
濃度	0.2, 2 及び 20 µmol/L				
典型的基質 (濃度)	フロセミド (5 µmol/L),				
典型的阻害剤 (濃度)	なし				
測定試料	細胞溶解液				
定量物質 (定量法)	グアンファシン , フロセミド (LC/MS/MS)				
OAT3 基質評価					
化合物又は典型的基質	濃度 (µmol/L)	インキュベーション時間 (分)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Influx rate ratio [a]
			親細胞	OAT3 発現細胞	
グアンファシン	0.2	2	13.1 ± 0.3	12.7 ± 0.5	0.963
		5	10.7 ± 0.4	9.80 ± 0.72	0.916
		10	7.34 ± 0.67	6.29 ± 0.30	0.857
	2	2	141 ± 7	117 ± 13	0.829
		5	101 ± 2	95.5 ± 5.0	0.943
		10	77.6 ± 6.4	63.6 ± 4.5	0.820
	20	2	1305 ± 165	1231 ± 72	0.943
		5	995 ± 30	776 ± 7	0.780
		10	634 ± 50	582 ± 38	0.918
フロセミド	5	5	2.88 ± 0.82	219 ± 10	76.0

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：親細胞での Influx rate に対する OAT3 発現細胞での Influx rate 比.

2.6.5.15.6 OCT1 及び OCT2 基質評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	OCT1 発現 HEK293 細胞，OCT2 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)
インキュベーション	37°C，2, 5 及び 10 分
濃度	0.2, 2 及び 20 µmol/L, 2µmol/L (阻害剤併用), 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 及び 80 µmol/L (Km 値算出)
典型的基質 (濃度)	1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (MPP^+, 5 µmol/L)
典型的阻害剤 (濃度)	レパグリニド (600 µmol/L, OCT1 阻害剤), イミプラミン (300 µmol/L, OCT2 阻害剤)
測定試料	細胞溶解液
定量物質 (定量法)	グアンファシン , MPP^+ (LC/MS/MS)

OCT1 及び OCT2 基質評価

化合物又は典型的基質	濃度 (µmol/L)	インキュベーション時間 (分)	Influx rate (pmol/min/mg protein)			Influx rate ratio [a]	
			親細胞	OCT1 発現細胞	OCT2 発現細胞	OCT1	OCT2
グアンファシン	0.2	2	7.90 ± 0.39	32.4 ± 1.8	28.5 ± 0.9	4.11	3.60
		5	5.27 ± 0.16	18.2 ± 0.6	17.0 ± 1.2	3.44	3.23
		10	3.38 ± 0.36	11.5 ± 0.3	11.0 ± 0.3	3.42	3.27
	2	2	63.4 ± 5.1	248 ± 9	220 ± 12	3.92	3.48
		5	47.1 ± 3.6	152 ± 7	140 ± 9	3.23	2.96
		10	30.1 ± 2.3	105 ± 1	94.3 ± 5.9	3.48	3.14
	20	2	945 ± 79	2211 ± 105	1577 ± 119	2.34	1.67
		5	420 ± 33	1013 ± 78	817 ± 38	2.41	1.95
		10	285 ± 19	663 ± 12	546 ± 53	2.32	1.91
MPP^+	5	2	12.4 ± 2.4	251 ± 12		20.3	
			10.4 ± 2.2		316 ± 5		30.4

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：親細胞での Influx rate に対する各トランスポーター発現細胞での Influx rate 比.

(続く)

2.6.5.15.6 OCT1 及び OCT2 基質評価 (続き)

被験物質 : グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所 : 4.2.2.6-01
試験番号 : V7089M-SPD503

OCT1 基質評価 (阻害剤併用)								
化合物又は典型的基質	濃度 (μmol/L)	インキュベーション時間 (分)	阻害剤	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Influx rate ratio [a]	Net influx rate [b]	阻害率 (%)
				親細胞	OCT1 発現細胞			
グアンファシン	2	2	-	101 ± 9	392 ± 6	3.89	292	
			レパグリニド	155 ± 1	180 ± 5		24.3	91.7
MPP^+	5	2	-	32.7 ± 1.5	332 ± 43	10.2	299	
			レパグリニド	18.1 ± 0.8	65.7 ± 3.4		47.6	84.1
OCT2 基質評価 (阻害剤併用)								
化合物又は典型的基質	濃度 (μmol/L)	インキュベーション時間 (分)	阻害剤	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Influx rate ratio [a]	Net influx rate [b]	阻害率 (%)
				親細胞	OCT2 発現細胞			
グアンファシン	2	2	-	86.6 ± 7.9	347 ± 6	4.00	260	
			イミプラミン	71.7 ± 7.1	67.4 ± 8.0		−4.36	100 [c]
MPP^+	5	2	-	25.9 ± 5.6	333 ± 12	12.9	307	
			イミプラミン	20.4 ± 3.2	39.2 ± 3.1		18.8	93.9

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a : 親細胞での Influx rate に対する各トランスポーター発現細胞での Influx rate 比.
b : 各トランスポーター発現細胞に対する親細胞との Influx rate の差.
c : 100%以上の阻害率を示したため阻害率は 100%とした.

(続く)

2.6.5.15.6 OCT1 及び OCT2 基質評価 (続き)

被験物質 : グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

OCT1 及び OCT2 基質評価 (Km 値算出) [Km: 11.2 µmol/L (OCT1), 4.47 µmol/L (OCT2)]							
化合物又は典型的基質	インキュベーション時間 (分)	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)			Net influx rate [a] (pmol/min/mg protein)	
			親細胞	OCT1 発現細胞	OCT2 発現細胞	OCT1	OCT2
グアンファシン	2	0.625	43.6	210	200	167	156
		1.25	84.3	379	349	295	265
		2.50	163	678	637	515	474
		5	327	1170	1024	842	697
		10	578	1634	1349	1057	772
		20	1046	2428	2124	1382	1078
		40	2023	3668	3342	1645	1319
		80	4170	6411	5236	2241	1065
MPP^+	2	5	27.4 ± 4.5	563 ± 17	804 ± 20		

グアンファシン：平均値 (n=2).
MPP^+：平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：各トランスポーター発現細胞に対する親細胞との Influx rate の差.

2.6.5.15.7 MATE1 及び MATE2-K 基質評価

被験物質 : グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	MATE1 発現 HEK293 細胞，MATE2-K 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)						
インキュベーション	37°C，2, 5 及び 10 分						
濃度	0.2, 2 及び 20 µmol/L						
典型的基質 (濃度)	メトホルミン (50 µmol/L, MATE1 及び MATE2-K 基質)						
典型的阻害剤 (濃度)	シメチジン (100 µmol/L, MATE1 阻害剤)						
測定試料	細胞溶解液						
定量物質 (定量法)	グアンファシン , メトホルミン (LC/MS/MS)						
MATE1 及び MATE2-K 基質評価							
化合物又は典型的基質	濃度 (µmol/L)	インキュベーション時間 (分)	Influx rate (pmol/min/mg protein)			Influx rate ratio [a]	
			親細胞	MATE1 発現細胞	MATE2-K 発現細胞	MATE1	MATE2-K
グアンファシン	0.2	2	14.4 ± 0.2	29.9 ± 0.4	14.9 ± 0.1	2.09	1.04
		5	9.09 ± 0.27	19.4 ± 1.4	8.85 ± 0.14	2.14	0.974
		10	7.21 ± 0.10	12.7 ± 0.2	5.92 ± 0.07	1.76	0.821
	2	2	144 ± 4	240 ± 10	148 ± 12	1.67	1.03
		5	92.4 ± 1.6	149 ± 3	90.8 ± 1.6	1.61	0.983
		10	67.7 ± 3.0	96.3 ± 3.2	65.0 ± 4.4	1.42	0.959
	20	2	1275 ± 28	1678 ± 94	1406 ± 30	1.32	1.10
		5	863 ± 30	1068 ± 92	920 ± 7	1.24	1.07
		10	654 ± 21	820 ± 22	601 ± 45	1.25	0.918
メトホルミン	50	10	6.66 ± 0.49	979 ± 72		147	
		2	24.4 ± 12.5		144 ± 6		5.90

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：親細胞での Influx rate に対する各トランスポーター発現細胞での Influx rate 比.

(続く)

2.6.5.15.7 MATE1 及び MATE2-K 基質評価 (続き)

被験物質 : グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

MATE1 基質評価 (阻害剤併用)

化合物又は典型的基質	濃度 (μmol/L)	インキュベーション時間 (分)	阻害剤	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Influx rate ratio [a]	Net influx rate [b]	阻害率 (%)
				親細胞	MATE1 発現細胞			
グアンファシン (Run 1)	0.2	2	-	14.8 ± 1.4	22.8 ± 1.1	1.54	8.02	
			シメチジン	15.6 ± 0.6	21.4 ± 0.4		5.74	N.D.
メトホルミン (Run 1)	50	10	-	16.5 ± 2.1	904 ± 78	54.8	887	
			シメチジン	15.3 ± 4.6	30.1 ± 1.4		14.8	98.3
グアンファシン (Run 2)	0.1	2	-	8.46 ± 1.64	15.0 ± 0.9	1.78	6.57	
			シメチジン	7.51 ± 0.79	12.3 ± 1.7		4.77	N.D.
メトホルミン (Run 2)	50	10	-	34.3 ± 3.8	1172 ± 59	34.1	1137	
			シメチジン	35.6 ± 3.5	50.1 ± 4.6		14.5	98.7

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
N.D. : Not determined.
a : 親細胞での Influx rate に対する MATE1 発現細胞での Influx rate 比.
b : MATE1 発現細胞に対する親細胞との Influx rate の差.

2.6.5.15.8 BCRP 阻害評価

被験物質 : グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	C2BBe1 細胞及び BCRP 発現 MDCK 細胞
インキュベーション	37°C, 2 時間
濃度	6.5 µmol/L
典型的基質 (濃度)	クラドリビン (10 µmol/L),
典型的阻害剤 (濃度)	Ko143 (0.5 µmol/L)
測定試料	表層側液，基底側液
定量物質 (定量法)	クラドリビン (LC/MS/MS)

BCRP 阻害評価 (C2BBe1 細胞)

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio [a]	Corrected efflux ratio	阻害率 (%)
			A-to-B	B-to-A			
クラドリビン	グアンファシン	0	1.46 ± 0.07	51.1 ± 7.0	35.1	34.1	0
		6.5	0.996 ± 0.136	44.3 ± 3.8	44.5	43.5	−27.5 (0) [c]
	Ko143	0.5	1.62 ± 0.11	9.16 ± 0.66	5.66	4.66	86.3

BCRP 阻害評価 (BCRP 発現 MDCK 細胞)

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio [a]	Corrected efflux ratio	阻害率 (%)
			A-to-B	B-to-A			
クラドリビン	グアンファシン	0	0.0819 [b]	45.7 ± 3.8	558	557	0
		6.5	0.108 ± 0.021	51.1 ± 0.8	471	470	15.6
	Ko143	0.5	0.171 ± 0.029	0.800 ± 0.143	4.68	3.68	99.3

平均値 ± 標準偏差 (n=3)，P_{app}：みかけの膜透過係数，A-to-B：表層側から基底側への輸送，B-to-A：基底側から表層側への輸送.
a：B-to-A/A-to-B.
b：平均値 (n=2).
c：阻害率が負の値を示したため，阻害なしと判断した.

2.6.5.15.9 OATP1B1 及び OATP1B3 阻害評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	OATP1B1 発現 HEK293 細胞，OATP1B3 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)
インキュベーション	37°C，5 分
濃度	8 µmol/L
典型的基質 (濃度)	アトルバスタチン (0.15 µmol/L)
典型的阻害剤 (濃度)	Rifamycin SV (10 µmol/L)
測定試料	細胞溶解液
定量物質 (定量法)	アトルバスタチン (LC/MS/MS)

OATP1B1 阻害評価

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	阻害率 (%)
			親細胞	OATP1B1 発現細胞		
アトルバスタチン	グアンファシン	0	0.402 ± 0.020	6.25 ± 0.04	5.85	
		8	0.416 ± 0.026	6.63 ± 0.26	6.21	−6.19 (0) [b]
	Rifamycin SV	10	0.408 ± 0.007	0.690 ± 0.023	0.282	95.2

OATP1B3 阻害評価

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	阻害率 (%)
			親細胞	OATP1B3 発現細胞		
アトルバスタチン	グアンファシン	0	0.402 ± 0.020	3.97 ± 0.10	3.57	
		8	0.416 ± 0.026	4.01 ± 0.12	3.60	−0.891 (0) [b]
	Rifamycin SV	10	0.408 ± 0.007	0.493 ± 0.021	0.0849	97.6

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：各トランスポーター発現細胞に対する親細胞との Influx rate の差.
b：阻害率が負の値を示したため，阻害なしと判断した.

2.6.5.15.10 OAT1 及び OAT3 阻害評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	OAT1 発現 HEK293 細胞，OAT3 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)
インキュベーション	37°C，5 分
濃度	0.82 µmol/L
典型的基質 (濃度)	パラアミノ馬尿酸 (PAH, 10 µmol/L, OAT1 基質)，フロセミド (5 µmol/L, OAT3 基質),
典型的阻害剤 (濃度)	プロベネシド (100 µmol/L)
測定試料	細胞溶解液
定量物質 (定量法)	PAH，フロセミド (LC/MS/MS)

OAT1 阻害評価

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	阻害率 (%)
			親細胞	OAT1 発現細胞		
PAH	グアンファシン	0	1.78 ± 0.39	233 ± 2	231	
		0.82	2.70 ± 0.44	235 ± 4	232	−0.445 (0) [b]
	プロベネシド	100	3.33 ± 0.78	10.3 ± 0.6	6.92	97.0

OAT3 阻害評価

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	阻害率 (%)
			親細胞	OAT3 発現細胞		
フロセミド	グアンファシン	0	2.88 ± 0.82	219 ± 10	216	
		0.82	2.12 ± 0.46	218 ± 18	216	0.220
	プロベネシド	100	2.96 ± 0.15	5.62 ± 0.36	2.66	98.8

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：各トランスポーター発現細胞に対する親細胞との Influx rate の差.
b：阻害率が負の値を示したため，阻害なしと判断した.

2.6.5.15.11 OCT1 及び OCT2 阻害評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	OCT1 発現 HEK293 細胞，OCT2 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)
インキュベーション	37°C，2 分
濃度	8 µmol/L (OCT1), 0.82 µmol/L (OCT2)
典型的基質 (濃度)	1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (MPP^+, 5 µmol/L),
典型的阻害剤 (濃度)	レパグリニド (600 µmol/L, OCT1 阻害剤), イミプラミン (300 µmol/L, OCT2 阻害剤)
測定試料	細胞溶解液
定量物質 (定量法)	MPP^+ (LC/MS/MS)

OCT1 阻害評価

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	阻害率 (%)
			親細胞	OCT1 発現細胞		
MPP^+	グアンファシン	0	12.4 ± 2.4	251 ± 12	239	
		8	6.55 ± 1.09	134 ± 11	127	46.7
	レパグリニド	600	8.13 ± 0.86	48.0 ± 3.3	39.9	83.3

OCT2 阻害評価

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	阻害率 (%)
			親細胞	OCT2 発現細胞		
MPP^+	グアンファシン	0	10.4 ± 2.2	316 ± 5	306	
		0.82	11.8 ± 1.4	355 ± 12	344	−12.3 (0) [b]
	イミプラミン	300	5.09 ± 0.52	29.1 ± 1.9	24.0	92.1

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
a：各トランスポーター発現細胞に対する親細胞との Influx rate の差.
b：阻害率が負の値を示したため，阻害なしと判断した.

2.6.5.15.12 MATE1 及び MATE2-K 阻害評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	MATE1 発現 HEK293 細胞，MATE2-K 発現 HEK293 細胞及び親細胞 (HEK293 細胞)
インキュベーション	37°C，10 分 (MATE1), 2 分 (MATE2-K)
濃度	0.82 µmol/L (MATE1 及び MATE2-K), 0.0337, 0.101, 0.304, 0.911, 2.73 及び 8.20 µmol/L (MATE1 IC_{50} 評価)
典型的基質 (濃度)	メトホルミン (50 µmol/L),
典型的阻害剤 (濃度)	シメチジン (100 µmol/L, MATE1 阻害剤), ピリメタミン (1 µmol/L, MATE2-K 阻害剤)
測定試料	細胞溶解液
定量物質 (定量法)	メトホルミン (LC/MS/MS)

MATE1 阻害評価

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	阻害率 (%)
			親細胞	MATE1 発現細胞		
メトホルミン	グアンファシン	0	6.66 ± 0.49	979 ± 72	973	0
		0.82	5.41 ± 1.09	475 ± 24	469	51.8
	シメチジン	100	6.13 ± 1.42	21.8 ± 0.53	15.6	98.4
MATE1 IC_{50} 評価: IC_{50} = 0.168 µmol/L						
メトホルミン	グアンファシン	0	14.1	920	906	0
		0.0337	8.04	587	579	36.0
		0.101	7.29	544	537	40.8
		0.304	6.33	490	484	46.6
		0.911	6.01	391	385	57.5
		2.73	6.11	230	224	75.3
		8.20	4.61	149	144	84.1
	シメチジン	100	12.4	21.4	8.96	99.0

MATE2-K 阻害評価

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	阻害率 (%)
			親細胞	MATE2-K 発現細胞		
メトホルミン	グアンファシン	0	24.4 ± 12.5	144 ± 6	119	0
		0.82	34.5 ± 8.1	156 ± 7	122	−1.91 (0) [b]
	ピリメタミン	1	28.0 ± 9.1	29.1 ± 7.1	1.14	99.0

平均値 ± 標準偏差 (n=3)，IC_{50} 評価 平均値 (n=2).
a：各トランスポーター発現細胞に対する親細胞との Influx rate の差，b：阻害率が負の値を示したため，阻害なしと判断した.

2.6.5.15.13 BSEP 阻害評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	BSEP 発現ベシクル
インキュベーション	37°C，30 分
濃度	0.0337, 0.101, 0.304, 0.911, 2.73 及び 8.20 µmol/L
典型的基質 (濃度)	^{3}H-taurocholic acid (TCA, 1 µmol/L),
典型的阻害剤 (濃度)	シクロスポリン (10 µmol/L)
測定試料	ベシクル
定量物質 (定量法)	^{3}H-TCA (LSC)

BSEP IC_{50} 評価: IC_{50} > 8.2 µmol/L

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	コントロールに対する%
			AMP 存在下	ATP 存在下		
^{3}H-TCA	グアンファシン	0	1.34	18.7	17.4	100
		0.0337	1.19	23.6	22.4	129
		0.101	1.00	22.2	21.2	122
		0.304	1.01	21.2	20.1	116
		0.911	0.891	21.5	20.6	119
		2.73	0.889	21.1	20.2	116
		8.20	1.00	23.2	22.2	128
	シクロスポリン	10	1.01	1.52	0.510	2.94

平均値 (n=2).
a：ATP 存在下に対する AMP 存在下での Influx rate との差.

2.6.5.15.14 MRP2 阻害評価

被験物質 : グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：V7089M-SPD503

試験系	MRP2 発現ベシクル
インキュベーション	37°C, 30 分
濃度	0.0337, 0.101, 0.304, 0.911, 2.73 及び 8.20 µmol/L
典型的基質 (濃度)	5(6)-carboxy-2',7'- dichlorofluorescein (CDCF, 5 µmol/L),
典型的阻害剤 (濃度)	MK-571 (50 µmol/L)
測定試料	ベシクル
定量物質 (定量法)	CDCF (LC/MS/MS)

MRP2 IC_{50} 評価: IC_{50} > 8.2 µmol/L

典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (µmol/L)	Influx rate (pmol/min/mg protein)		Net influx rate [a]	コントロールに対する%
			AMP 存在下	ATP 存在下		
CDCF	グアンファシン	0	5.37	90.1	84.8	100
		0.0337	3.72	89.7	86.0	101
		0.101	3.91	88.1	84.2	99.4
		0.304	3.59	76.3	72.7	85.7
		0.911	4.87	115	110	130
		2.73	3.81	110	106	125
		8.20	4.08	111	107	126
	MK-571	50	3.28	4.75	1.47	1.73

平均値 (n=2).
a : ATP 存在下に対する AMP 存在下での Influx rate との差.

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

2.6.5.16.1 マウスにおける TK 評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.7-01
試験番号：M00832-SPD503

動物種 (系統)	マウス (OF-1)									
性別 (雄/雌)/動物数	雌雄/各 21 (各 3/時点)									
給餌	非絶食									
投与形態	混餌									
投与方法	24 時間又は 14 日間反復混餌									
投与量 (mg/kg/日, グアンファシン塩酸塩として)	1，3，10									
測定試料	血漿									
定量物質	グアンファシン									
定量法	LC/MS/MS									
TK パラメータ (平均値又は平均値を用いて算出)：	1 mg/kg/日				3 mg/kg/日				10 mg/kg/日	
	Day 1		Day 14		Day 1		Day 10	Day 14	Day 1	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	4.68	4.76	8.28	8.90	11.9	8.82	17.0	21.8	11.5	15.9
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	73.5	72.7	148	135	183	137	305	435	182	216

2.6.5.16.2 ラットにおける TK 評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.7-02
試験番号：R00831-SPD503

動物種 (系統)	ラット (OFA)			
性別 (雄/雌)/動物数	雌雄/各 3			
給餌	非絶食			
投与形態	混餌			
投与方法	24 時間又は 14 日間反復混餌			
投与量 (mg/kg/日, グアンファシン塩酸塩として)	0.5，1.5，5			
測定試料	血漿			
定量物質	グアンファシン			
定量法	LC/MS/MS			
TK パラメータ：	0.5 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC
	1.5 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	NC	1.38 [a]	NC	2.36 ± 2.49
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC	16.0 [a]	NC	23.6 [b] (15.5, 31.7)
	5 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	1.52 ± 0.35	2.09 ± 0.43	1.99 ± 0.30	5.47 ± 0.84
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	15.2 ± 4.06	23.0 ± 7.52	33.9 [a]	75.2 ± 26.8

算術平均値 ± 標準偏差 (n = 3).

NC：算出できず. a：n = 1 (個別値). b：n = 2 [算術平均値 (個別値)].

2.6.5.16.3 イヌにおける TK 評価

被験物質：グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.7-03
試験番号：D00833-SPD503

動物種 (系統)	イヌ (ビーグル)			
性別 (雄/雌)/動物数	雌雄/各 3			
給餌	非絶食			
投与形態	カプセル			
投与方法	単回又は 14 日間反復経口			
投与量 (mg/kg/日，グアンファシン塩酸塩として)	0.3，1，3			
測定試料	血漿			
定量物質	グアンファシン			
定量法	LC/MS/MS			
TK パラメータ：	0.3 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) [a]	2 (1.67 ± 0.58)	1 (1.00 ± 0.00)	2 (1.67 ± 0.58)	2 (2.00 ± 0.00)
C_{max} (ng/mL) [c]	7.26 (7.74 ± 3.34)	8.65 (9.58 ± 5.52)	5.56 (6.01 ± 2.78)	9.69 (11.0 ± 5.93)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL) [c]	22.6 (26.8 ± 18.4)	21.1 (22.4 ± 9.51)	18.6 (20.9 ± 12.1)	38.2 (45.8 ± 28.4)
$t_{1/2,z}$ (hr) [d]	1.20 ± 0.07	0.88 ± 0.10	0.99 [b,e] (0.88, 1.10)	1.25 ± 0.48

a：中央値 (算術平均値 ± 標準偏差).
b：n = 2．0.3 mg/kg/日 (雄，Day 14) の 1 例で，測定可能最終時点の濃度が前時点の濃度に比べて上昇しており，正確な $t_{1/2,z}$ を算出できなかったため，該当する群の $t_{1/2,z}$ は n = 2 の平均値で表示.
c：幾何平均値 (算術平均値 ± 標準偏差)．d：算術平均値 ± 標準偏差.
e：算術平均値 (個別値).

(続く)

2.6.5.16.3 イヌにおける TK 評価 (続き)

被験物質 : グアンファシン塩酸塩
試験報告書添付場所：4.2.2.7-03
試験番号：D00833-SPD503

TK パラメータ：	1 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) [a]	1 (1.00 ± 0.00)	1 (1.00 ± 0.00)	1 (1.33 ± 0.58)	2 (2.00 ± 0.00)
C_{max} (ng/mL) [c]	16.9 (17.5 ± 5.98)	17.5 (19.9 ± 12.4)	22.9 (25.8 ± 13.5)	23.3 (25.3 ± 12.5)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL) [c]	63.3 (63.4 ± 4.84)	82.2 (85.3 ± 26.4)	107 (113 ± 45.1)	108 (117 ± 51.6)
$t_{1/2,z}$ (hr) [d]	2.54 ± 1.08	3.54 ± 2.16	1.75 ± 0.44	2.52 ± 1.60
TK パラメータ：	3 mg/kg/日			
	Day 1		Day 14	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) [a]	2 (2.67 ± 1.15)	10 (8.00 ± 5.29)	2 (3.00 ± 2.65)	5 [b,e] (2.00, 8.00)
C_{max} (ng/mL) [c]	28.5 (29.7 ± 10.4)	31.4 (31.7 ± 6.04)	256 (368 ± 359)	46.4 [b,f] (39.3, 54.7)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL) [c]	298 (314 ± 128)	344 (360 ± 129)	1245 (1411 ± 911)	378 [b,f] (290, 493)
$t_{1/2,z}$ (hr) [d]	2.90 ± 0.44	2.58 [b,e] (2.27, 2.88)	2.23 ± 0.12	3.17 [b,e] (2.89, 3.44)

a : 中央値 (算術平均値 ± 標準偏差).
b : n = 2. 3 mg/kg/日 (雌, Day 1) の 1 例で，測定可能最終時点の濃度が前時点の濃度に比べて上昇しており，正確な $t_{1/2,z}$ を算出できなかったため，該当する群の $t_{1/2,z}$ は n = 2 の平均値で表示. 3 mg/kg/日 (雌, Day 14) の 1 例で，一般状態の異常により Day 5 で試験から除外されていることから，該当する群の各パラメータは n = 2 の平均値で表示.
c : 幾何平均値 (算術平均値 ± 標準偏差). d : 算術平均値 ± 標準偏差.
e : 算術平均値 (個別値). f : 幾何平均値 (個別値).