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)

2.4 非臨床試験の概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 4
2.4.5 総括及び結論 4
2.4.5.1 薬理作用 4
2.4.5.2 薬物動態学的相互作用 5
2.4.5.3 毒性試験 6
2.4.6 参考文献一覧 7

表

表 2.4.5-1 マウスがん原性試験の推定曝露マージン 7

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	
BSEP	bile salt export pump	
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
5-HT	serotonin	セロトニン
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MATE	multidrug and toxin extrusion	
MRP	multidrug resistance-associated protein	
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

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，公表論文では BS 100-141) 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 (ADHD) の 1 日 1 回服用の治療薬として 20[redacted] 年から本邦において開発を進め，2017 年 3 月に製造販売承認を受けている．

これまで，ADHD は児童期の障害とされてきたが，近年，成人期になっても症状が持続することが認められてきており，成人 ADHD 患者 (18 歳以上) への適応拡大を目的とした日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験を実施した．

今回，成人 ADHD 患者への適応拡大を目指した申請に際し，小児期における ADHD を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請 (初回申請) で用いた非臨床試験パッケージ [1.13.1-2.4 項参照] で充足していると考え，新たな非臨床試験は実施していない．また，初回申請時には，小児 ADHD 患者での曝露量に基づいて安全性及び薬物相互作用の可能性を考察していた [1.13.1-2.4 項参照] が，本申請では，成人 ADHD 患者での曝露量に基づいて安全性及び薬物相互作用の可能性について考察した．

2.4.2 薬理試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.4.3 薬物動態試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.4.4 毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理作用

グアンファシン塩酸塩の非臨床薬理については，初回申請時に既に評価され，小児 ADHD 患者での曝露量に基づいて安全性を考察していた [1.13.1-2.6.2.6 項参照]．今回，成人 ADHD 患者への適応拡大を目指した申請に際し，成人 ADHD 患者の曝露量に基づいて安全性を考察した [2.6.2.6 項参照]．

グアンファシンは α_{2A} アドレナリン受容体に選択性を有していることから，薬効用量においては，α_{2A} アドレナリン受容体活性化による鎮静，鎮痛，低血圧又は徐脈の副作用及び/又は有害事象が予見される．また，本剤が過量摂取された場合には，呼吸機能が抑制される可能性がある．グアンファシンは *in vitro* でヒトのセロトニン (5-HT) $_{2B}$ 受容体のアゴニスト作用を有していることが認められている．しかし，ヒト組換え 5-HT_{2B} 受容体への 50%阻害濃度 (IC_{50}) は 0.35 μmol/L であり，標的の α_{2A} アドレナリン受容体 (IC_{50} : < 0.003 μmol/L) に対して結合親和性は 1/100 よりも低いこと，また，5-HT_{2B} 受容体の IC_{50} 値は，国内成人 ADHD 患者 (18 歳以上)

における臨床最大投与量（6 mg/日）での最高血漿中濃度（C_{max}）の最大値である 14.0 ng/mL (0.0569 µmol/L) [2.7.2.2.1.1 項参照] の約 6 倍であることから，臨床用量では 5-HT_{2B} 受容体活性を有しないと考えられる．5-HT_{2B} 受容体へのアゴニスト作用として，ヒト心臓弁膜症への理論上のリスクが挙げられるが，徐放製剤として，2009 年の上市以来海外において臨床使用されており，約 100 万人年の市販後臨床データ解析から，グアンファシン塩酸塩を処方された患者において，心臓弁膜症及び合併線維症の発現や徴候は認められていない．また，補正 QT 間隔（QTc）延長に関しては，ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子チャネルへの IC_{50} 値が，適用したグアンファシン塩酸塩の濃度 1 µg/mL (4.06 µmol/L) を上回っており，これは上述した臨床最大投与用量における C_{max} の最大値と比較して少なくとも 71 倍の濃度差がある．さらに，覚醒下のイヌにおいて，グアンファシン塩酸塩は 1.5 mg/kg 以下の用量では，QT 間隔又は QTc に有意な影響を及ぼさなかった．なお，1.5 mg/kg 投与 2 時間後の平均血清中濃度は 36.1 ng/mL であり，上述した臨床最大投与量における C_{max} の最大値の 2.6 倍の濃度であった．

結論として，グアンファシン塩酸塩は，初回申請時に提出された文献情報を含む非臨床安全性薬理試験の結果により，成人 ADHD 患者への適応についても安全性が十分に評価されているものと考えられる．

2.4.5.2 薬物動態学的相互作用

グアンファシン塩酸塩の非臨床薬物動態については，初回申請時に既に評価され，代謝酵素及びトランスポーターの阻害及び誘導評価結果から，小児 ADHD 患者での曝露量に基づく薬物相互作用の可能性を考察していた [1.13.1-2.6.4.9 項参照]．今回，成人 ADHD 患者への適応拡大を目指した申請に際し，成人 ADHD 患者の曝露量に基づいて薬物相互作用の可能性を考察した [2.6.4.9 項参照]．

In vitro 試験で，グアンファシンは臨床治療域の血漿中濃度 {成人における臨床最大投与量 (6 mg/日) での C_{max} の最大値：14.0 ng/mL (0.0569 µmol/L) [2.7.2.2.1.1 項参照]} より顕著に高い濃度（3.5 又は 10 µmol/L）でも，主要なヒトチトクローム P450 (CYP) 酵素 (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，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対して，臨床治療域の血漿中濃度の最大値 (0.0569 µmol/L) 付近で誘導作用は認められなかった．さらに，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二リン酸グルクロン酸転移酵素に対する阻害作用を示さなかった．したがって，成人の臨床使用において，これらの酵素の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，multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 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 であった．その他の検討したトランスポーター [P-糖タンパク質 (P-gp)，breast cancer resistance protein (BCRP)，有機アニオントランスポーターポリペプチド (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，MATE2-K，bile salt export pump (BSEP) 及び multidrug resistance-associated protein (MRP) 2] 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 [1] を基に，本剤の成人における臨床最

大投与量 6 mg/日及びその時の C_{max} の最大値 14.0 ng/mL (0.0569 µmol/L) から計算した各種トランスポーターに対する薬物相互作用リスク判定基準値と IC_{50} 値 (算出されていない場合，評価した最高濃度) を比較した結果，臨床使用において，本剤は P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，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．また，BCRP に対する阻害評価については，臨床投与量 4 mg/日での 0.1 × [最大消化管内濃度 (投与量/250 mL)] である 6.5 µmol/L を基に実施した．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，C2BBe1 細胞及び BCRP 発現細胞において，それぞれ 0%及び 15.6%であり，BCRP 阻害作用は極めて低かったことから，臨床最大投与量 6 mg/日においても阻害作用は低いと考えられる．MATE2-K に対する阻害評価については，MATE2-K 基質であるメトホルミンに対するグアンファシン (0.82 µmol/L) の阻害率は，MATE2-K 発現細胞において 0%であり，MATE2-K 阻害作用は極めて低かった．したがって，臨床使用において本剤は BCRP 及び MATE2-K 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．一方，MATE1 に対する阻害評価については，IC_{50} 値が薬物相互作用リスク判定基準値を下回ったため，グアンファシンが MATE1 の阻害剤となる可能性が示唆された．以上の結果から，成人の臨床使用において，本剤が MATE1 を除く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．

2.4.5.3 毒性試験

グアンファシン塩酸塩の非臨床安全性については，初回申請時に既に評価され，小児 ADHD 患者での曝露量に基づいて安全性を考察していた [1.13.1-2.6.6.9 項参照]．今回，成人 ADHD 患者への適応拡大を目指した申請に際し，成人 ADHD 患者での曝露量に基づいて安全性を考察した [2.6.6.9 項参照].

長期投与時の安全性を評価するげっ歯類における毒性試験として実施されたラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (投与量：0.1，0.3，1，3 及び 10 mg/kg/日) では，グアンファシンの血漿中曝露評価を行っていない．最高用量である 10 mg/kg を投与した際の雄及び雌の推定の時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24hr}$) (ラットにおけるトキシコキネティクス試験での 5 mg/kg/日投与時の定常状態の $AUC_{0\text{-}24hr}$ を 2 倍した値) は，それぞれ 68 及び 150 ng·hr/mL であり，これらの値は，国内成人 ADHD 患者における臨床最大投与量 6 mg/日での $AUC_{0\text{-}24hr}$ の最大値 265.3 ng·hr/mL [2.7.2.2.1.1 項参照] を下回っていた．しかしながら，10 mg/kg/日投与群で中毒症状，体重増加抑制 (雄 36%，雌 15%)，腎皮質の壊死等の所見が認められており，これら多くの変化は，グアンファシン塩酸塩の交感神経興奮様作用と関連するものであることから，ラットでは成人の臨床最大曝露量を上回る条件下でのさらなる長期反復投与毒性試験の実施は困難と判断した.

一方，マウスを用いた 78 週間投与がん原性試験 (投与量：1，3 及び 10 mg/kg/日) では，小児の場合と同様に，マウスの推定曝露量 (表 2.4.5-1) が成人の臨床最大曝露量をやや上回る 3 mg/kg/日投与群から中毒症状がみられている．また，成人の臨床最大曝露量を下回る 1 mg/kg/日投与群から投与量依存的に体重増加抑制がみられている．したがって，マウスでは，成人の臨

床最大曝露量を上回る試験条件下で長期投与時の安全性が評価されていると考えられる.

表 2.4.5-1　マウスがん原性試験の推定曝露マージン

試験種	投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)		AUC (ng·hr/mL)		成人に 6 mg/日投与した時の推定曝露マージン [a]			
						C_{max}		AUC	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス 78 週 [b]	1	8.28	8.90	147.7	135.1	0.6	0.6	0.6	0.5
	3	17.0	21.8	304.8	435.3	1.2	1.6	1.1	1.6
	10	NC	NC	NC	NC	NA	NA	NA	NA

NC：計算せず.　NA：該当データなし.
a：国内成人 ADHD 患者における臨床最大投与量 6 mg/日での C_{max} の最大値 (14.0 ng/mL) 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の最大値 (265.3 ng·hr/mL) [2.7.2.2.1.1 項参照] を用いて算出した.
b：曝露量はマウストキシコキネティクス試験から推定.

グアンファシン塩酸塩のイヌ 52 週間反復経口投与毒性試験 (投与量 : 0.3, 1 及び 3 mg/kg/日) の心電図検査において，1 mg/kg/日 (イヌのトキシコキネティクス試験における C_{max} は 22.9 ng/mL) 以上の投与群に鋸歯状 T 波及び QT 間隔の延長が認められたが，心血管系に及ぼす影響に関して覚醒イヌを用いて検討した安全性薬理試験では，国内成人 ADHD 患者の C_{max} 値の最大値である 14.0 ng/mL の 2.6 倍を示した投与条件下 (1.5 mg/kg 投与) において QT 間隔の延長は認められていない. したがって, 上記のイヌ反復投与毒性試験の心電図検査でみられた心臓への影響が，成人において発現する可能性は低いと考えられる.

初回申請時にも示した通り，マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児の奇形 (外脳，二分脊椎等) は，ヒトへの外挿性が乏しいと考えられるものの，成人の臨床最大曝露量を下回っていたと考えられる投与量で認められていることを考慮して, グアンファシン塩酸塩は妊婦及び妊娠している可能性のある女性には，投与すべきでないと判断した. また，ラットにおいて，[^{14}C]-グアンファシン塩酸塩由来の放射能は乳汁中に移行すること，並びにマウスにおける出生前及び出生後の発生に関する試験では, 成人の臨床最大曝露量を下回っていたと考えられる低用量で出生児の生存性の低下及び発育抑制が認められていることを考慮し, 授乳中の婦人に対して，本剤の投与期間中は授乳を避けるべきであると判断した.

結論として，グアンファシン塩酸塩は，初回申請時に提出された非臨床毒性試験の結果により，成人 ADHD 患者への適応についても安全性が十分に評価されているものと考えられる.

2.4.6 参考文献一覧

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 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. 平成 30 年 7 月 23 日.