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 非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 申請した臨床適応，用量及び投与期間 4

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

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を考察した．

2.6.1.1 申請した臨床適応，用量及び投与期間

(1) 効能又は効果

注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)

(2) 用法及び用量 (本申請において用法用量が変更される箇所を下線で示した．)

18 歳未満の患者：

通常，18 歳未満の患者には，体重 50 kg 未満の場合はグアンファシンとして 1 日 1 mg，体重 50 kg 以上の場合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

18 歳以上の患者：

通常，18 歳以上の患者には，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，1日4～6 mg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，1日用量は6 mg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．

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

2.6.2 薬理試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 4
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.6.2.6 考察及び結論 4
2.6.2.7 図表 5
2.6.2.8 参考文献 5

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
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
5-HT	serotonin	セロトニン
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

今回，成人注意欠陥／多動性障害 (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 [1.13.1-2.6.2 項参照] で充足していると考え，新たな非臨床薬理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を考察していた [1.13.1-2.6.2 項参照] が，本申請では，成人 ADHD 患者の曝露に基づいて安全性を考察した．

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.2.3 副次的薬理試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.2.4 安全性薬理試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.2.6 考察及び結論

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，中枢神経系への影響，心血管系に及ぼす影響，呼吸系に及ぼす影響などが既に評価され，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．

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，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．

2.6.2.7 図表

該当なし．

2.6.2.8 参考文献

該当なし．

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

2.6.3 薬理試験概要表

塩野義製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 3
2.6.3.4 安全性薬理試験 3
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 3

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.3.3 副次的薬理試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.3.4 安全性薬理試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.