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 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 4
2.6.4.5 代謝 4
2.6.4.6 排泄 4
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 4
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 4
2.6.4.9 考察及び結論 4
2.6.4.10 図表 7
2.6.4.11 参考文献 7

表

表 2.6.4.9-1 各種トランスポーターへの阻害作用による薬物相互作用リスク判定基準 6
表 2.6.4.9-2 薬物相互作用リスク判定に用いた本薬のパラメータ 6
表 2.6.4.9-3 各種トランスポーターへの阻害作用による薬物相互作用リスクの見積もり 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
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
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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 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 [1.13.1-2.6.4 項参照] で充足していると考え，新たな非臨床薬物動態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薬物相互作用の可能性を考察していた [1.13.1-2.6.4 参照] が，本申請では，成人 ADHD 患者での曝露量に基づいて，薬物相互作用の可能性を考察した．

2.6.4.2 分析法

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.4.3 吸収

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.4.4 分布

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.4.5 代謝

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.4.6 排泄

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.4.9 考察及び結論

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．

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) での最高血漿中濃度 (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 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，評価した最高濃度 (4 μmol/L) の 1 ドナーでわずかに酵素活性が上昇 (1.7～1.8 倍) するのみであり，臨床治療域の血漿中濃度の最大値 (0.0569 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いるが [1]，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 に対しても誘導作用を示す可能性は低いと考えられる．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 50%阻害濃度 (IC_{50}) は 0.168 μmol/L であった (表 2.6.4.9-3)．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 (表 2.6.4.9-3)．本邦の薬物相互作用ガイドライン [2] 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．その結果，BCRP，MATE1 及び MATE2-K を除くいずれのトランスポーターにおいても，IC_{50} 値又は評価した最高濃度が薬物相互作用リスク判定基準値より大きかった．したがって，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)] (表 2.6.4.9-1 参照) 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 (表 2.6.4.9-1，表 2.6.4.9-2 及び表 2.6.4.9-3)．

表 2.6.4.9-1　各種トランスポーターへの阻害作用による薬物相互作用リスク判定基準

トランスポーター	薬物相互作用リスク判定基準	
P-gp	$[I]/IC_{50} \geq 10$：	$IC_{50} \leq 0.1 \times$ (投与量/250 mL)
BCRP		
OATP1B1	$1 + (fu \times I_{inlet,\ max})/K_i \geq 1.1$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 10 \times fu \times I_{inlet,\ max}$
OATP1B3		
OAT1	$1 + (\text{Unbound } C_{max}/K_i) \geq 1.1$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 10 \times fu \times C_{max}$
OAT3		
OCT1 [a]	$1 + (fu \times I_{inlet,\ max})/K_i \geq 1.1$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 10 \times fu \times I_{inlet,\ max}$
OCT2	$1 + (\text{Unbound } C_{max}/K_i) \geq 1.1$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 10 \times fu \times C_{max}$
MATE1	$1 + (\text{Unbound } C_{max}/K_i) \geq 1.02$：	$K_i\ (= IC_{50}) \leq 50 \times fu \times C_{max}$
MATE2-K		
BSEP [b]		$K_i\ (= IC_{50}) \leq 50 \times fu \times C_{max}$
MRP2 [b]		

[I]：投与量/250 mL，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，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 (平成 30 年) 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した.

b：本邦の薬物相互作用ガイドライン (平成 30 年) 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薬物相互作用リスク判定基準を基に判断した.

表 2.6.4.9-2　薬物相互作用リスク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	臨床最大投与量
C_{max} (μmol/L)	0.0569	14.0 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)	1.57	$C_{max} + (k_a \times$ 投与量 $\times F_aF_g/Q_h)$より算出
最大消化管内濃度 (μmol/L)	97.5	6 mg/250 mL より算出

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，C_{max} の最大値 [14.0 ng/mL (0.0569 μmol/L)] を用いた.

表 2.6.4.9-3 各種トランスポーターへの阻害作用による薬物相互作用リスクの見積もり

トランスポーター	IC_{50} 値 (μmol/L)	薬物相互作用リスク判定基準値	薬物相互作用リスク
P-gp	> 400	最大消化管内濃度 × 0.1 = 9.75 μmol/L	No
BCRP	> 6.5 [a]	最大消化管内濃度 × 0.1 = 9.75 μmol/L	No [b]
OATP1B1	> 8.0	$10 \times fu \times I_{inlet,\ max}$ = 5.63 μmol/L	No
OATP1B3	> 8.0	$10 \times fu \times I_{inlet,\ max}$ = 5.63 μmol/L	No
OAT1	> 0.82	$10 \times fu \times C_{max}$ = 0.205 μmol/L	No
OAT3	> 0.82	$10 \times fu \times C_{max}$ = 0.205 μmol/L	No
OCT1	> 8.0	$10 \times fu \times I_{inlet,\ max}$ = 5.63 μmol/L	No
OCT2	> 0.82	$10 \times fu \times C_{max}$ = 0.205 μmol/L	No
MATE1	0.168	$50 \times fu \times C_{max}$ = 1.02 μmol/L	Yes
MATE2-K	> 0.82	$50 \times fu \times C_{max}$ = 1.02 μmol/L	No [c]
BSEP	> 8.2	$50 \times fu \times C_{max}$ = 1.02 μmol/L	No
MRP2	> 8.2	$50 \times fu \times C_{max}$ = 1.02 μmol/L	No

本薬の IC_{50} 値が薬物相互作用リスク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.

a：臨床投与量 4 mg/日を基に濃度設定.

b：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，顕著な BCRP 阻害作用は認められなかった．したがって，臨床使用において本剤は 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.

c：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，顕著な MATE2-K 阻害作用は認められなかった．したがって，臨床使用において本剤は 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.

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. 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.
2. 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.

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

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与 3
2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与 3
2.6.5.5 薬物動態試験： 分布 3
2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合 3
2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 3
2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験 3
2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 3
2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 3
2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路 3
2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 3
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄 4
2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 4
2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 4
2.6.5.16 薬物動態試験： その他 4

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

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo*

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro*

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

本申請に際して新たな試験は実施していない.