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

2.6.6 毒性試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 4
2.6.6.8 その他の毒性試験 4
2.6.6.9 考察及び結論 4
2.6.6.10 図表 6
2.6.6.11 参考文献 6

表

表 2.6.6.9-1 マウスがん原性試験の推定曝露マージン 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
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
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 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 [1.13.1-2.6.6 項参照] で充足していると考え，新たな非臨床毒性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 [1.13.1-2.6.6 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を考察した．

2.6.6.2 単回投与毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.6.3 反復投与毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.6.4 遺伝毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.6.5 がん原性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.6.7 局所刺激性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.6.8 その他の毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない．

2.6.6.9 考察及び結論

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本申請に際し，成人 ADHD 患者での曝露量に基づいて安全性を考察した．

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 2.6.6.9-1) 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 2.6.6.9-1　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 患者の最高血漿中濃度 (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．

2.6.6.10 図表

図表は，本文中の適切な場所に記載した．

2.6.6.11 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

2.6.7 毒性試験概要表

塩野義製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 3
2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧 3
2.6.7.4 毒性試験：被験物質 (ロット毎) 一覧 3
2.6.7.5 単回投与毒性試験 3
2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 3
2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 3
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 3
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 3
2.6.7.10 がん原性試験 3
2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 3
2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 3
2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 4
2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 4
2.6.7.15 新生児を用いた試験 4
2.6.7.16 局所刺激性試験 4
2.6.7.17 その他の毒性試験 4

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.4 毒性試験：被験物質 (ロット毎) 一覧

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.10 がん原性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.16 局所刺激性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.

2.6.7.17 その他の毒性試験

本申請に際して新たな試験は実施していない.