レルベア100エリプタ14吸入用
レルベア100エリプタ30吸入用

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

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
2.6.5.　薬物動態試験概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

Jan 27 2016 14:06:35

2.6.4 及び 2.6.5 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
BCRP	ヒト breast cancer resistance protein
COPD	慢性閉塞性肺疾患
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
HEK293 細胞	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
LLC-PK1 細胞	ブタ近位尿細管上皮細胞
OATP	ヒト organic anion transporting polypeptide
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

本承認申請は「レルベア®エリプタ®」の「COPD」の効能・効果及び用法・用量に係わる製造販売承認事項一部変更承認申請である。

FF 及び VI の非臨床薬物動態試験は、「アラミスト®点鼻液」、「レルベアエリプタ」並びに「アノーロ®エリプタ」の承認申請において提出された資料により既に評価されているが、本承認申請までに FF 及び VI について新たなトランスポーターに関する成績が得られたので報告する。

ヒト BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞（LLC-PK1-BCRP）並びにヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞（HEK293-OATP1B1 又は HEK293-OATP1B3）を用いて、[^{14}C]FF（1、3 及び 10 μM）及び[^{14}C]VI（1、10 及び 100 μM）の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送について検討した（2014N214870_02）。なお、媒体群で補正した efflux ratio が 2 以上の場合に BCRP の基質と判断した。

LLC-PK1-BCRP で、FF 及び VI の補正後の efflux ratio はそれぞれ 1.0～1.1 及び 1.1～1.3 であった。また、HEK293-OATP1B1 又は HEK293-OATP1B3 で、FF 及び VI の細胞への取り込みは媒体群と同程度であった。

以上のことから、FF 及び VI はいずれも BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

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

Test Article: FF, VI

Type of Study	Species (Strain)/ Test System	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Distribution										
BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 substrate	LLC-PK1-BCRP cells, HEK293-OATP1B1 cells and HEK293-OATP1B3 cells	NA	In vitro	[^{14}C]	FF: 1, 3 and 10 μM VI: 1, 10 and 100 μM	NA	No	[redacted]	2014N214870_02	m4.2.2.3

2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験

該当なし

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

該当なし

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

該当なし

2.6.5.5. 薬物動態試験：分布

該当なし

2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合

該当なし

2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1. トランスポーターによる輸送

2.6.5.8.1.1. BCRP

Test Article: FF, VI

Report No.: 2014N214870_02
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: Bidirectional [apical-to-basolateral and basolateral-to-apical] transport assays were conducted with [^{14}C]FF (1, 3 and 10 μM) or [^{14}C]VI (1, 10 and 100 μM) across LLC-PK1-BCRP cells.
Analysis: LSC

Substrate	Concentration (μM)	Control cells			BCRP expressing cells			Corrected efflux ratio
		Papp ($\times10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio	Papp ($\times10^{-6}$ cm/sec)		Efflux ratio	
		Apical to Basal	Basal to Apical		Apical to Basal	Basal to Apical		
GW642444	1	8.42 ± 0.33	27.3 ± 2.2	3.2	9.31 ± 0.56	39.3 ± 1.2	4.2	1.3
	10	13.5 ± 0.1	25.0 ± 3.7	1.9	14.5 ± 0.3	33.4 ± 1.5	2.3	1.2
	100	14.5 ± 0.3	18.5 ± 0.8	1.3	18.0 ± 0.4	25.5 ± 1.7	1.4	1.1
GW685698	1	16.4 ± 0.5	17.3 ± 0.6	1.1	17.2 ± 1.6	18.3 ± 1.2	1.1	1.0
	3	17.5 ± 0.2	17.3 ± 0.9	1.0	17.9 ± 0.7	17.7 ± 0.7	1.0	1.0
	10	17.9 ± 1.1	18.0 ± 1.9	1.0	17.8 ± 0.4	19.1 ± 0.6	1.1	1.1

Mean ± SD (n=3)

2.6.5.8.1.2. OATP1B1

Test Article: FF, VI

Report No.: 2014N214870_02
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: Uptake amount of [^{14}C]FF (1, 3 and 10 μM) or [^{14}C]VI (1, 10 and 100 μM) into HEK293-OATP1B1 cells were measured.
Analysis: LSC

Substrate	Concentration (μM)	Incubation time (min)	Cleared volume (μL/mg protein)		S/N ratio
			Control cells	OATP1B1-expressing cells	
GW642444	1	1	94.7 ± 19.1	103 ± 8	1.1
		2	144 ± 20	177 ± 14	1.2
		5	218 ± 16	318 ± 23	1.5
	10	1	65.4 ± 2.4	101 ± 1	1.5
		2	109 ± 3	123 ± 6	1.1
		5	176 ± 19	295 ± 11	1.7
	100	1	87.8 ± 6.6	100 ± 3	1.1
		2	148 ± 2	163 ± 8	1.1
		5	226 ± 12	279 ± 24	1.2
GW685698	1	1	67.3 ± 3.1	74.2 ± 3.4	1.1
		2	93.6 ± 10.5	91.9 ± 5.8	1.0
		5	150 ± 22	147 ± 15	1.0
	3	1	74.0 ± 3.3	74.0 ± 8.6	1.0
		2	88.4 ± 0.2	90.6 ± 3.9	1.0
		5	152 ± 12	153 ± 8	1.0
	10	1	69.0 ± 4.4	64.2 ± 5.5	0.9
		2	94.1 ± 9.3	90.8 ± 2.7	1.0
		5	132 ± 12	137 ± 17	1.0

Mean ± SD (n=3)

2.6.5.8.1.3. OATP1B3

Test Article: FF, VI

Report No.: 2014N214870_02
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: Uptake amount of [^{14}C]FF (1, 3 and 10 μM) or [^{14}C]VI (1, 10 and 100 μM) into HEK293-OATP1B3 cells were measured.
Analysis: LSC

Substrate	Concentration (μM)	Incubation time (min)	Cleared volume (μL/mg protein)		S/N ratio
			Control cells	OATP1B3-expressing cells	
GW642444	1	1	94.7 ± 19.1	82.1 ± 8.4	0.9
		2	144 ± 20	156 ± 30	1.1
		5	218 ± 16	265 ± 40	1.2
	10	1	65.4 ± 2.4	74.5 ± 1.3	1.1
		2	109 ± 3	125 ± 7	1.1
		5	176 ± 19	231 ± 27	1.3
	100	1	87.8 ± 6.6	71.7 ± 1.4	0.8
		2	148 ± 2	148 ± 6	1.0
		5	226 ± 12	223 ± 6	1.0
GW685698	1	1	67.3 ± 3.1	83.6 ± 15.0	1.2
		2	93.6 ± 10.5	100 ± 12	1.1
		5	150 ± 22	177 ± 25	1.2
	3	1	74.0 ± 3.3	83.4 ± 9.5	1.1
		2	88.4 ± 0.2	92.5 ± 2.6	1.0
		5	152 ± 12	183 ± 7	1.2
	10	1	69.0 ± 4.4	77.6 ± 12.0	1.1
		2	94.1 ± 9.3	89.2 ± 6.8	0.9
		5	132 ± 12	163 ± 12	1.2

Mean ± SD (n=3)

2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝

該当なし

2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝

該当なし

2.6.5.11. 推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄

該当なし

2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし

2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16. 薬物動態試験：その他

該当なし