

1.8 添付文書(案)

1.8.1 「マヴィレット配合錠」添付文書(案)

抗ウイルス化学療法剤

処方箋医薬品^{注)}マヴィレット[®]配合錠

<グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

MAVIRET[®]

■警告

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害のある患者
3. アタザナビル硫酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

■組成・性状

販売名	マヴィレット配合錠			
成分・含量	1錠中 グレカプレビル水和物 100mg (無水物として)、ピブレンタスビル 40mg			
添加物	コポリリドン、コハク酸 α -トコフェロールポリエチレングリコール、軽質無水ケイ酸、プロピレングリコール脂肪酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース2910、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール4000、三酸化鉄			
色・剤形	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠			
外形	上面	下面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	18.8	10.0	6.8	0.96
識別コード	NXT			

■効能・効果

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。

■用法・用量

・セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎の場合

通常、成人には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg) を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。

・セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型代償性肝硬変の場合

・セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合

通常、成人には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg) を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎患者に対しては、前治療の有無により投与期間を考慮すること。国内臨床試験において、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤又はNS5Bポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は12週間であった。（「臨床成績」の項参照）

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者 [再活性化するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

3. 相互作用

グレカプレビルはP糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3の基質であり、阻害剤である。ピブレンタスビルはP-gpの基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1の阻害剤である。（「薬物動態」の項参照）

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等 (一般名 [代表的販売名])	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 [レイアタツ]	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） ALT (GPT) 上昇のリスクが増加するおそれがある。	アタザナビルのOATP1B阻害作用によるものと考えられる。 ALT (GPT) 上昇の機序は不明。
アトルバスタチンカルシウム水和物 [リビートル等]	アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） アトルバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピブレンタスビルのOATP1B及びBCRP阻害作用による。
リファンピシン [リファジン等]	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	リファンピシンのP-gp誘導作用による。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン ダビガトランエテキシ ラートメタンスルホン 酸塩	これら薬剤の血中濃度が 上昇するおそれがある。 〔「薬物動態」の項参照〕	グレカブレビル及びビ ブレンタスビルのP-gp 阻害作用による。
カルバマゼピン エファレンツ フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セ ント・ジョーンズ・ワ ート)含有食品	グレカブレビル及びビブ レンタスビルの血中濃度 が低下し、効果が減弱す るおそれがある。〔「薬物 動態」の項参照〕	これら薬剤のP-gp誘導 作用による。
エチニルエストラジ オール含有製剤	ALT (GPT) 上昇のリスク が増加するおそれがある。	機序不明
ロスバスタチンカル シウム	ロスバスタチンの血中濃 度が上昇するおそれがある。 〔「薬物動態」の項参 照〕 ロスバスタチンによる副 作用の発現リスクが高く なるおそれがある。	グレカブレビル及びビ ブレンタスビルの OATP1B及びBCRP阻 害作用による。
シンバスタチン	シンバスタチンの血中濃 度が上昇するおそれがある。 〔「薬物動態」の項参 照〕 シンバスタチンによる副 作用の発現リスクが高く なるおそれがある。	
プラバスタチンナトリ ウム	プラバスタチンの血中濃 度が上昇するおそれがある。 〔「薬物動態」の項参 照〕 プラバスタチンによる副 作用の発現リスクが高く なるおそれがある。	グレカブレビル及びビ ブレンタスビルの OATP1B阻害作用による。
フルバスタチンナトリ ウム ビタバスタチンカル シウム水和物	これら薬剤の血中濃度が 上昇するおそれがある。 これらスタチンによる副 作用の発現リスクが高くなる おそれがある。	
シクロスポリン	グレカブレビル及びビブ レンタスビルの血中濃度 が上昇するおそれがある。 〔「薬物動態」の項参 照〕	シクロスポリンの OATP1B、P-gp及び BCRP阻害作用による ものと考えられる。
ロピナビル・リトナ ビル	グレカブレビル及びビブ レンタスビルの血中濃度 が上昇するおそれがある。 〔「薬物動態」の項参 照〕	これら薬剤の OATP1B、P-gp又は BCRP阻害作用による ものと考えられる。
ダルナビルエタノ ール付加物/リトナ ビル ダルナビルエタノ ール付加物・コビス タット	グレカブレビルの血中濃 度が上昇するおそれがある。 〔「薬物動態」の項参 照〕	

4. 副作用

国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は332例中80例（24.1%）に認められた。主な副作用としてそう痒16例（4.8%）、頭痛14例（4.2%）、倦怠感10例（3.0%）、血中ビリルビン増加8例（2.4%）が認められた。（承認時）

本剤の副作用を下表に示す。このような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%未満	頻度不明 [※]
消化器	悪心	
精神神経	頭痛	
皮膚	そう痒、発疹、薬疹	
全身症状	倦怠感、疲労	無力症
臨床検査	血中ビリルビン増加、ALT (GPT) 増加	

※ 海外臨床試験で認められている副作用

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で本剤成分が乳汁中へ移行することが確認されている。〕^{1),2),3),4)}

6. 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

本剤に特定の解毒薬はない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、適切な対症療法を行うこと。グレカブレビル及びビブレンタスビルは血液透析ではほとんど除去されない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与（外国人データ）⁵⁾

健康成人に本剤（300mg/120mg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人における単回投与時のグレカブレビル及びビブレンタスビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカブレビル	ビブレンタスビル
C _{max} (ng/mL)	294 (78)	116 (60)
t _{max} (h)	3.0 (1.5 - 5.0)	4.0 (2.0 - 5.0)
t _{1/2} (h)	6.0 (24)	13.3 (9)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	1150 (69)	960 (64)

C_{max}, C₂₄ 及び AUC_{0-∞}: 幾何平均(CV%), t_{max}: 中央値 (範囲), t_{1/2}: 調和平均(疑似CV%)

(2) 反復投与（日本人データ）⁶⁾

健康成人に食後にグレカブレビル300mg又はビブレンタスビル120mgを1日1回、7日間反復経口投与し、引き続きグレカブレビル300mg及びビブレンタスビル120mgを1日1回、7日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人における反復経口投与14日目のグレカブレビル及びビブレンタスビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカブレビル	ビブレンタスビル
C _{max} (ng/mL)	1390 (81)	281 (30)
t _{max} (h)	4.0 (2.0 - 5.0)	5.0 (3.0 - 6.0)
t _{1/2} (h)	6.53 (18)	24.6 (22)
C ₂₄ (ng/mL)	4.86 (75)	25.4 (49)
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	3930 (63)	1870 (37)

C_{max}, C₂₄ 及び AUC₀₋₂₄: 幾何平均(CV%), t_{max}: 中央値 (範囲), t_{1/2}: 調和平均(疑似CV%)

(3) 食事の影響（外国人データ）⁵⁾

健康成人に本剤（300mg/120mg）を単回経口投与し、グレカブレビル及びビブレンタスビルの吸収に及ぼす食事の影響を検討した。食事摂取によりグレカブレビル及びビブレンタスビルの曝露量は増加した。

健康成人における空腹時投与に対する中脂肪及び高脂肪食後の薬物動態パラメータ

	C _{max}	AUC _{0-∞}
グレカブレビル		
中脂肪食	3.16 (2.58, 3.87)	2.63 (2.18, 3.17)
高脂肪食	2.14 (1.75, 2.62)	1.83 (1.52, 2.21)
ビブレンタスビル		
中脂肪食	1.90 (1.49, 2.41)	1.40 (1.11, 1.78)
高脂肪食	2.05 (1.60, 2.62)	1.53 (1.20, 1.95)

幾何平均比 (90%信頼区間)

2. 分布（外国人データ）^{7),8),9)}

ヒト血漿蛋白結合率はグレカブレビルで97.5%、ビブレンタスビルで99.9%を上回った。ヒト血液/血漿中濃度比はグレカブレビルで0.57、ビブレンタスビルで0.62であった。

3. 代謝 (外国人データ)^{7),8),9)}

血漿中には未変化のグレカプレビル及びビブレンタスビルのみが検出された。糞中にはグレカプレビルの代謝物が数種類同定された。グレカプレビルはCYP3Aで副次的に代謝される。ビブレンタスビルは代謝されなかった。

4. 排泄 (外国人データ)^{7),8),9)}

グレカプレビル及びビブレンタスビルの主たる排泄経路はいずれも胆汁・糞であった。健康成人に¹⁴C-グレカプレビルを単回経口投与後、糞中及び尿中にそれぞれ投与量の92.1%及び0.7%の放射能が排泄された。健康成人に¹⁴C-ビブレンタスビルを単回経口投与後、糞中に投与量の96.6%の放射能が排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 肝機能障害患者 (外国人データ)¹⁰⁾

HCV非感染の肝機能正常被験者と比較し、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A)においてグレカプレビル及びビブレンタスビル単回経口投与後のグレカプレビルのAUCは1.33倍になり、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B)で2倍になり、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C)では11倍となった。軽度肝機能障害患者においてビブレンタスビルのAUCの増加は0.80倍未満であり、中等度肝機能障害患者で1.26倍であり、重度肝機能障害患者では2.14倍であった。

肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の薬物動態パラメータ比

肝機能障害の程度	パラメータ	グレカプレビル	ビブレンタスビル
軽度 (Child-Pugh分類A)	C _{max}	1.01 (0.38, 2.70)	0.84 (0.58, 1.21)
	AUC _{0-∞}	1.33 (0.49, 3.58)	0.80 (0.48, 1.36)
中等度 (Child-Pugh分類B)	C _{max}	1.38 (0.53, 3.59)	1.26 (0.85, 1.86)
	AUC _{0-∞}	2.00 (0.76, 5.25)	1.26 (0.73, 2.16)
重度 (Child-Pugh分類C)	C _{max}	4.78 (1.75, 13.0)	0.59 (0.41, 0.85)
	AUC _{0-∞}	11.1 (4.03, 30.8)	2.14 (1.28, 3.58)

幾何平均比 (90%信頼区間)

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)¹¹⁾

HCV非感染の腎機能正常被験者と比較し、軽度 (eGFR: 60 ~ 89 mL/min/1.73 m²)、中等度 (eGFR: 30 ~ 59 mL/min/1.73 m²)、重度 (eGFR: 15 ~ 29 mL/min/1.73 m²)又は透析を要する末期腎不全 (eGFR: < 15 mL/min/1.73 m²)患者において、グレカプレビル及びビブレンタスビル単回経口投与後のグレカプレビル及びビブレンタスビルの曝露量は56%以下の増加率を示した。末期腎不全におけるグレカプレビル及びビブレンタスビルの曝露量に及ぼす透析の影響は18%以下の差であった。

腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の薬物動態パラメータ比

腎機能障害の程度	パラメータ	グレカプレビル	ビブレンタスビル
軽度 (eGFR: 60 ~ 89)	C _{max}	1.02 (0.89, 1.17)	1.06 (0.98, 1.15)
	AUC _{0-∞}	1.13 (1.01, 1.26)	1.11 (1.02, 1.20)
中等度 (eGFR: 30 ~ 59)	C _{max}	1.05 (0.77, 1.42)	1.14 (0.95, 1.37)
	AUC _{0-∞}	1.30 (1.02, 1.66)	1.25 (1.05, 1.50)
重度 (eGFR: 15 ~ 29)	C _{max}	1.07 (0.70, 1.64)	1.20 (0.93, 1.55)
	AUC _{0-∞}	1.45 (1.03, 2.04)	1.37 (1.07, 1.77)
末期 (非透析時) (eGFR: < 15)	C _{max}	1.08 (0.65, 1.80)	1.25 (0.92, 1.69)
	AUC _{0-∞}	1.56 (1.03, 2.35)	1.46 (1.08, 1.97)

幾何平均比 (90%信頼区間), eGFR (mL/min/1.73 m²)

7. C型慢性肝炎患者 (日本人データ)¹²⁾

本剤 (300mg/120mg)を1日1回、C型慢性肝炎患者に8週間又はC型代償性肝硬変患者に12週間投与した。

C型慢性肝炎患者332例を対象とした母集団薬物動態解析により推定したところ非代償性肝硬変患者におけるグレカプレビルの定常状態曝露量C_{max,ss}及びAUC_{24,ss}はそれぞれ1170ng/mL及び11600ng・h/mLであり、ビブレンタスビルではそれぞれ165ng/mL及び2560ng・h/mLであった。非肝硬変患者と比較し、代償性肝硬変患者におけるグレカプレビルのAUC_{24,ss}は160%高かったが、ビブレンタスビルのAUC_{24,ss}は21%以下の差であった。

8. 薬物相互作用

(1) In vitroデータ

グレカプレビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1/1B3の阻害剤である。ビブレンタスビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1の阻害剤である。

グレカプレビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1/1B3の基質である。ビブレンタスビルはP-gpの基質である。

(2) 臨床試験 (外国人データ)

併用薬がグレカプレビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
シクロスポリン 100 単回 ¹³⁾	300/120 QD	12	1.37 (1.13, 1.66)	1.30 (0.95, 1.78)
シクロスポリン 400 単回 ¹⁴⁾	300/120 単回	11	5.08 (4.11, 6.29)	4.51 (3.63, 6.05)
リファンピシ 600 (初回投与) ¹⁵⁾	300/120 単回	12	8.55 (7.01, 10.44)	6.52 (5.06, 8.41)
リファンピシ 600 QD ¹⁵⁾	300/120 単回	12	1.05 (0.75, 1.46)	1.40 (0.95, 2.06)

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
リファンピシ 600 QD (最終投与から 24 時間後) ¹⁵⁾	300/120 単回	12	0.12 (0.09, 0.15)	0.14 (0.11, 0.19)
カルバマゼピン 200 BID ¹⁶⁾	300/120 単回	10	0.34 (0.28, 0.40)	0.33 (0.27, 0.41)
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹⁷⁾	300/120 QD	12	6.53 (5.24, 8.14)	4.06 (3.15, 5.23)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹⁸⁾	300/120 QD	8	4.97 (3.62, 6.84)	3.09 (2.26, 4.20)
ロビナビル/リトナビル 400・100 BID ¹⁹⁾	300/120 QD	9	4.38 (3.02, 6.36)	2.55 (1.84, 3.52)
ジゴキシン 0.5 単回 ²⁰⁾	400/120 QD	12	1.05 (0.83, 1.31)	1.10 (0.80, 1.50)
ダビガトラン 150 単回 ²¹⁾	300/120 QD	11	0.80 (0.69, 0.93)	0.82 (0.69, 0.97)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.80 (0.69, 0.92)	0.75 (0.61, 0.94)
フェゾジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	0.90 (0.81, 1.01)	0.86 (0.72, 1.03)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	0.82 (0.75, 0.89)	0.75 (0.65, 0.87)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.00 (0.90, 1.11)	0.93 (0.78, 1.11)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	0.86 (0.79, 0.93)	0.85 (0.78, 0.94)
エチニルエストラジオール・ noregestimate 35 µg・250 µg QD ²⁴⁾	300/120 QD	9	0.95 (0.78, 1.15)	1.00 (0.85, 1.19)
ノルエチステロン 0.35 QD	300/120 QD	12	1.20 (1.06, 1.35)	1.31 (1.09, 1.57)
エチニルエストラジオール・ レボノルゲステル 20 µg・100 µg QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	0.84 (0.77, 0.92)	0.87 (0.77, 0.98)
ブラバスタチン 10 QD ²⁶⁾	400/120 QD	12	1.44 (1.25, 1.67)	1.59 (1.25, 2.03)
ロスバスタチン 5 QD ²⁶⁾	400/120 QD	11	1.21 (0.98, 1.49)	1.25 (0.93, 1.67)
アトルバスタチン 10 QD ²⁶⁾	400/120 QD	11	0.97 (0.83, 1.14)	0.90 (0.70, 1.15)
シンバスタチン 5 QD ²⁷⁾	300/120 QD	12	0.91 (0.78, 1.06)	0.80 (0.65, 0.99)
Lovastatin 10 QD ²⁸⁾	300/120 QD	12	1.09 (0.91, 1.31)	1.34 (0.97, 1.85)
オメプラゾール 20 QD	300/120 単回	12	0.71 (0.58, 0.86)	0.78 (0.60, 1.00)
オメプラゾール 40 QD	300/120 単回	12	0.49 (0.35, 0.68)	0.36 (0.21, 0.59)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.01 (0.94, 1.08)	1.07 (0.94, 1.21)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	0.93 (0.84, 1.03)	0.94 (0.78, 1.12)
リルビリン 25 QD	300/120 QD	11	0.90 (0.79, 1.02)	0.87 (0.74, 1.03)
エルビテグラビル・コビスタット・ エムトリンタピン・テノホビル アラフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	11	3.05 (2.55, 3.64)	2.50 (2.08, 3.00)
デバカビル・ドルテグラビル・ラミ ブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	0.75 (0.69, 0.83)	0.74 (0.64, 0.86)
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	0.99 (0.80, 1.24)	0.98 (0.75, 1.29)

併用薬がビブレンタスビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	ビブレンタスビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
シクロスポリン 100 単回 ¹³⁾	300/120 QD	12	1.22 (1.10, 1.36)	1.11 (0.92, 1.33)
シクロスポリン 400 単回 ¹⁴⁾	300/120 単回	11	1.93 (1.78, 2.09)	1.22 (1.08, 1.38)
リファンピシ 600 (初回投与) ¹⁵⁾	300/120 単回	12	1.04 (0.89, 1.22)	0.91 (0.76, 1.10)
リファンピシ 600 QD ¹⁵⁾	300/120 単回	12	0.17 (0.14, 0.21)	0.21 (0.16, 0.27)
リファンピシ 600 QD (最終投与から 24 時間後) ¹⁵⁾	300/120 単回	12	0.13 (0.11, 0.15)	0.17 (0.14, 0.20)
カルバマゼピン 200 BID ¹⁶⁾	300/120 単回	10	0.49 (0.43, 0.55)	0.50 (0.42, 0.59)
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹⁷⁾	300/120 QD	12	1.64 (1.48, 1.82)	1.29 (1.15, 1.45)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹⁸⁾	300/120 QD	8	1.16 (0.98, 1.36)	0.85 (0.75, 0.96)
ロビナビル/リトナビル 400・100 BID ¹⁹⁾	300/120 QD	9	2.46 (2.07, 2.92)	1.40 (1.17, 1.67)
ジゴキシン 0.5 単回 ²⁰⁾	400/120 QD	12	1.08 (1.02, 1.14)	1.16 (1.07, 1.27)
ダビガトラン 150 単回 ²¹⁾	300/120 QD	11	0.91 (0.83, 0.99)	0.86 (0.78, 0.96)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.98 (0.92, 1.03)	0.91 (0.83, 0.99)
フェゾジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	1.02 (0.94, 1.11)	0.97 (0.86, 1.10)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.97, 1.08)	0.99 (0.93, 1.05)

併用薬 用量(mg)	本剤(グレカブレビル/ビブレンタスピル)用量(mg)	例数	ビブレンタスピルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.95, 1.10)	1.15 (1.03, 1.29)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	0.92 (0.85, 1.00)	0.97 (0.87, 1.08)
エチニルエストラジオール・ norgestimate 35 µg・250 µg QD ²⁴⁾	300/120 QD	9	0.92 (0.82, 1.02)	1.00 (0.92, 1.10)
ノルエチステロン 0.35 QD	300/120 QD	12	0.95 (0.88, 1.02)	1.00 (0.92, 1.09)
エチニルエストラジオール・ レボノルゲステル 20 µg・100 µg QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	0.83 (0.77, 0.90)	0.85 (0.78, 0.93)
ブラバスタチン 10 QD ²⁵⁾	400/120 QD	12	1.23 (1.13, 1.35)	1.24 (1.13, 1.37)
ロスバスタチン 5 QD ²⁵⁾	400/120 QD	11	1.20 (1.12, 1.29)	1.23 (1.11, 1.37)
アトルバスタチン 10 QD ²⁵⁾	400/120 QD	11	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.91, 1.21)
シンバスタチン 5 QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	1.10 (0.93, 1.30)	0.96 (0.79, 1.17)
Lovastatin 10 QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.87, 1.13)
オメプラゾール 20 QD	300/120 単回	12	0.97 (0.80, 1.18)	1.00 (0.83, 1.22)
オメプラゾール 40 QD	300/120 単回	12	1.15 (0.94, 1.40)	0.85 (0.70, 1.03)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.01 (0.93, 1.10)	0.98 (0.87, 1.11)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	0.99 (0.92, 1.07)	1.01 (0.94, 1.07)
リルビリン 25 QD	300/120 QD	11	0.96 (0.89, 1.05)	0.97 (0.89, 1.05)
エルビテグラビル・コピシス タット・エムトリシタピン・ テノホビル アラフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	11	1.57 (1.39, 1.76)	1.24 (1.11, 1.39)
アバカビル・ドルテグラビル・ ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	0.72 (0.65, 0.79)	0.74 (0.66, 0.83)
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	1.04 (0.89, 1.22)	0.99 (0.82, 1.20)

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量(mg)	本剤(グレカブレビル/ビブレンタスピル)用量(mg)	例数	併用薬の薬物動態 パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アトルバスタチン 10 QD ²⁵⁾	400/120 QD	11	8.28 (6.06, 11.3)	22.0 (16.4, 29.5)
ダビガトラン 150 単回 ²⁴⁾	300/120 QD	11	2.38 (2.11, 2.70)	2.05 (1.72, 2.44)
ジゴキシン 0.5 単回 ²⁵⁾	400/120 QD	12	1.48 (1.40, 1.57)	1.72 (1.45, 2.04)
ブラバスタチン 10 QD ²⁵⁾	400/120 QD	12	2.30 (1.91, 2.76)	2.23 (1.87, 2.65)
ロスバスタチン 5 QD ²⁵⁾	400/120 QD	11	2.15 (1.88, 2.46)	5.62 (4.80, 6.59)
シンバスタチン 5 QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	2.32 (1.93, 2.79) ^a 4.48 (3.11, 6.46) ^b	1.99 (1.60, 2.48) ^a 10.7 (7.88, 14.6) ^b
Lovastatin 10 QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	1.70 (1.40, 2.06) ^c 4.10 (3.45, 4.87) ^d	1.17 (0.97, 1.42) ^c 5.73 (4.65, 7.07) ^d
エチニルエストラジオール・ norgestimate 0.035・0.25 QD ²⁴⁾	300/120 QD	11	1.28 (1.23, 1.32) ^e 1.63 (1.50, 1.76) ^f 1.44 (1.34, 1.54) ^g	1.31 (1.24, 1.38) ^e 1.54 (1.34, 1.76) ^f 1.24 (1.08, 1.41) ^g
ノルエチステロン 0.35 単回	300/120 QD	12	0.94 (0.84, 1.04)	0.83 (0.74, 0.95)
エチニルエストラジオール・ レボノルゲステル 20 µg・100 µg QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	1.40 (1.33, 1.48) ^h 1.68 (1.57, 1.80) ⁱ	1.30 (1.18, 1.44) ^h 1.37 (1.23, 1.52) ⁱ
カフェイン/tolbutamide/オメ プラゾール/ミダゾラム/デキ ストロメトラン臭化水素酸塩 100/500/20/1/30 単回	300/120 単回	12	1.35 (1.23, 1.48) ^j 1.10 (1.03, 1.18) ^k 1.03 (0.99, 1.07) ^l 0.79 (0.70, 0.90) ^m	1.02 (0.97, 1.70) ^j 0.93 (0.88, 0.98) ^k 0.92 (0.87, 0.97) ^l 0.57 (0.43, 0.75) ^m
			0.84 (0.75, 0.94) ⁿ	0.61 (0.46, 0.81) ⁿ
		9	1.27 (1.11, 1.45) ^o 1.34 (1.21, 1.46) ^p 0.75 (0.66, 0.85) ^q 1.32 (1.21, 1.4) ^r	1.03 (0.91, 1.17) ^o 1.11 (0.92, 1.32) ^p 0.70 (0.61, 0.81) ^q 1.10 (0.96, 1.25) ^r
		12		

併用薬 用量(mg)	本剤(グレカブレビル/ビブレンタスピル)用量(mg)	例数	併用薬の薬物動態 パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.96 (0.88, 1.04)	0.98 (0.94, 1.02)
カルバマゼピン 200 BID ¹⁶⁾	300/120 単回	10	1.02 (0.99, 1.05) ^a 1.05 (1.03, 1.07) ^b	0.98 (0.95, 1.02) ^a 1.04 (0.98, 1.10) ^b
リファンピシン 600 QD ¹⁵⁾	300/120 単回	12	1.13 (1.05, 1.21)	1.18 (1.05, 1.32)
フェゾジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	1.31 (1.08, 1.58)	1.31 (1.05, 1.62)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	1.21 (1.09, 1.34)	1.22 (1.07, 1.39)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.56 (1.28, 1.89) ^c 1.14 (1.04, 1.25) ^d	2.51 (2.00, 3.15) ^c 2.18 (1.88, 2.53) ^d
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	1.31 (1.16, 1.49)	1.36 (1.17, 1.58)
メサドン 20-120 QD	300/120 QD	11	1.02 (0.98, 1.06) ^e 1.05 (1.01, 1.09) ^f	0.96 (0.91, 1.02) ^e 0.98 (0.93, 1.03) ^f
ブプレノルフィン/ナロキソン 6/24 QD	300/120 QD	12	1.17 (1.08, 1.27) ^g 1.07 (0.90, 1.28) ^h 1.30 (1.19, 1.42) ⁱ	1.08 (0.97, 1.19) ^g 0.88 (0.74, 1.06) ^h 1.25 (1.17, 1.34) ⁱ
シクロスポリン 400 単回 ¹⁴⁾	300/120 単回	11	1.01 (0.95, 1.09)	0.94 (0.82, 1.08)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.45 (1.24, 1.70)	1.50 (1.25, 1.82)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	1.47 (1.15, 1.87)	1.34 (0.89, 1.98)
リルビリン 25 QD	300/120 QD	12	1.84 (1.72, 1.98)	2.05 (1.73, 2.43)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹⁸⁾	300/120 QD	12	1.29 (1.18, 1.42) ^j 1.87 (1.74, 2.02) ^k	1.30 (1.21, 1.40) ^j 2.03 (1.78, 2.32) ^k
ロビナビル・リトナビル 400・100 BID ¹⁹⁾	300/120 QD	9	1.24 (1.14, 1.34) ^l 1.23 (1.10, 1.38) ^m	1.11 (1.01, 1.23) ^l 1.17 (0.95, 1.45) ^m
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹⁷⁾	300/120 QD	11	1.11 (1.03, 1.19) ⁿ 1.30 (1.21, 1.40) ^o	1.00 (0.90, 1.10) ⁿ 1.21 (1.05, 1.38) ^o
エファビレンツ・エムトリシタ ピン・テノホビルジソプロキシル マル酸 600・200・300 QD	300/120 QD	12	1.03 (0.99, 1.06) ^p 1.07 (1.02, 1.12) ^q 1.29 (1.23, 1.35) ^r	1.06 (0.97, 1.14) ^p 1.02 (0.95, 1.14) ^q 1.22 (1.08, 1.37) ^r
エルビテグラビル・コピシス タット・エムトリシタピン・ テノホビル アラフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	12	1.47 (1.37, 1.57) ^s 1.42 (1.32, 1.52) ^t 1.12 (1.09, 1.16) ^u 1.06 (0.99, 1.13) ^v	1.36 (1.24, 1.49) ^s 1.29 (1.22, 1.38) ^t 1.07 (1.00, 1.14) ^u 1.04 (0.99, 1.09) ^v
アバカビル・ドルテグラビル・ ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	1.05 (0.99, 1.10) ^w 1.10 (1.05, 1.21) ^x 1.03 (0.97, 1.09) ^y	0.96 (0.89, 1.05) ^w 1.10 (1.01, 1.19) ^x 0.99 (0.90, 1.10) ^y
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	2.25 (1.86, 2.72) ^z 1.21 (1.13, 1.29) ^{aa}	1.66 (1.23, 2.22) ^z 0.85 (0.76, 0.96) ^{aa}

Lovastatin, norgestimate, tolbutamide: 国内未発売

a: シンバスタチン, b: シンバスタチンヒドロキシ酸, c: lovastatin, d: lovastatin acid, e: エチニルエ
ストラジオール, f: ノルゲステル, g: norelgestromin, h: カフェイン, i: バルブレンタスピル, j: tolbutamide,
k: オメプラゾール, l: 5-ヒドロキシ-オメプラゾール, m: ミダゾラム, n: 1-ヒドロキシミダゾラム, o: デキ
ストロメトラン, p: デキストロメトラン, q: カルバマゼピン, r: カルバマゼピン-10,11-エポキシド,
s: ロサルタン, t: ロサルタンカルボキシ酸, u: R-メサドン, v: S-メサドン, w: ブプレノルフィン, x:
ナロキソン, y: ノルブプレノルフィン, z: ダルナビル, aa: リトナビル, bb: ロビナビル, cc: アタ
ザナビル, dd: エファビレンツ, ee: エムトリシタピン, ff: テノホビル, gg: エルビテグラビル,
hh: コピシス, ii: エムトリシタピン, jj: アバカビル, kk: ドルテグラビル, ll: ラミブジン, mm:
ソホスブビル, nn: GS-331007
QD: 1 日 1 回投与, BID: 1 日 2 回投与

9. 心電図に対する影響(外国人データ)²⁵⁾

健康成人(48例)を対象に、グレカブレビル(600mgまで)及びビブレンタスピル
(240mgまで)のQTc間隔に及ぼす影響をモキシフロキサシン(400mg)陽性対照
のTQT試験で検討した。グレカブレビル及びビブレンタスピルはQTc間隔を延長
しなかった。

■ 臨床成績^{(26),(27)}

国内第Ⅲ相試験

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(ジェノタイプ1, 2, 3, 4, 5又は6)における本剤の有効性及び安全性を検討するために、2つの無作為化盲検併行群間比較試験(M15-594試験及びM15-828試験)を実施した。

M15-594試験において、DAA未治療のC型慢性肝炎患者(ジェノタイプ1, eGFR 30mL/min/1.73m²以上かつY93H変異なし)における投与終了12週後にHCV RNA量が定量限界未満であった患者の割合(SVR12率)は、本剤8週投与で99.1%(105/106例)及び対照薬(オムビタスビル水和物/ソラプラベビル水和物/リトナビル配合剤)12週投与で100%(52/52例)であり、群間差[95%信頼区間]は-0.9[-2.8, 0.9]%であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン(-10%)を上回ったことから、対照薬に対する本剤の非劣性が示された。

M15-828試験において、DAA未治療のC型慢性肝炎患者(ジェノタイプ2, eGFR 30mL/min/1.73m²以上)におけるSVR12率は、本剤8週投与で97.8%(88/90例)、対照薬(ソホスビル/リバビリン併用)12週投与で93.5%(43/46例)であり、群間差[95%信頼区間]は4.3[-3.5, 12.1]%であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン(-10%)を上回ったことから、対照薬に対する本剤の非劣性が示された。

部分集団におけるSVR12率は下表のとおりであった。なお、国内第Ⅲ相試験においてジェノタイプ4, 5又は6の患者は組み入れられなかった。

部分集団における SVR12 率 (M15-594 試験, M15-828 試験)

背景因子				SVR12 率
ジェノ タイプ1	DAA未治療 ^{a)}	慢性肝炎	eGFR 30以上	99.1 (105/106)
			Y93H変異なし	100 (23/23)
		eGFR 30未満	100 (3/3)	
	DAA既治療 ^{a)}	慢性肝炎	代償性肝硬変 ^{b)}	100 (38/38)
			代償性肝硬変 ^{b)}	96.4 (27/28)
		前治療薬	NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	75.0 (3/4)
ジェノ タイプ2	DAA未治療 ^{a)}	慢性肝炎	NS5A阻害剤	93.8 (30/32)
			eGFR 30以上	93.3 (28/30)
		eGFR 30未満	97.8 (88/90)	
	DAA既治療 ^{a)}	慢性肝炎	代償性肝硬変 ^{b)}	100 (7/7)
			代償性肝硬変 ^{b)}	100 (20/20)
		前治療薬	慢性肝炎	100 (1/1)
ジェノ タイプ3	DAA未治療 ^{a)}	慢性肝炎	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	100 (1/1)
			慢性肝炎	80.0 (8/10)
		代償性肝硬変 ^{b)}	100 (2/2)	

% (例数), eGFR (mL/min/1.73m²)

DAA: NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤, NS5A阻害剤又はNS5Bポリメラーゼ阻害剤, a)慢性肝炎患者には本剤8週投与, 代償性肝硬変患者には本剤12週投与, b)本剤12週投与, c)肝硬変は、肝生検による診断, 若しくはフィブロテスト/APRI, フィブロスキャン又はγグロブリン値, ヒアルロン酸値及び血小板数をを用いた判別式により判定

海外臨床試験

DAA既治療のジェノタイプ1又は2のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験における本剤12週間投与時のSVR12率は下表のとおりであった。

	前治療薬	試験名	SVR12 率	
			慢性肝炎	代償性肝硬変
ジェノタイプ1	NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤及びNS5A阻害剤	M15-410	75.0 (9/12)	100 (1/1)
			85.7 (6/7) [†]	—
			100 (7/7)	100 (7/7)
			81.8 (9/11) [†]	—
	NS5A阻害剤(NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤投与歴なし)	M13-590	88.9 (8/9)	85.7 (6/7)
			100 (4/4) [†]	—
			100 (2/2)	—
			—	100 (4/4)
ジェノタイプ2	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	M14-172	—	100 (4/4)
		M15-462	100 (1/1)	100 (1/1)
		M15-464	100 (1/1)	—
		M14-172	—	100 (6/6)
ジェノタイプ3	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	M15-464	100 (5/5)	—
		M15-464	100 (5/5)	—

% (例数), —:該当被験者なし

†: 本剤のグレカプレビル及びビブレンタスビルをそれぞれ300mg及び120mg投与した患者

DAA未治療又は既治療のジェノタイプ3, 4, 5又は6のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験において、本剤12週間投与時のSVR12率は、ジェノタイプ3で85.7~100%、ジェノタイプ4で98.7~100%、ジェノタイプ5で100%、ジェノタイプ6で100%であった。

■ 薬効薬理

1. 作用機序^{(28),(29)}

グレカプレビルは、HCV遺伝子にコードされる複合タンパク質のプロセッシング及びウイルス複製に必須なHCV NS3/4Aプロテアーゼを阻害する。ビブレンタスビルは、ウイルス複製に必須なHCV NS5Aを阻害する。

2. 抗ウイルス活性^{(28),(29),(30),(31)}

グレカプレビルは、遺伝子組換えHCVジェノタイプ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a及び6aのNS3/4Aプロテアーゼを阻害した(IC₅₀値は3.5~11.3nmol/L)。グレカプレビルは、HCVジェノタイプ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a及び6aのHCVレプリコン細胞においてRNA複製を阻害した(EC₅₀値は0.85~4.6nmol/L)。グレカプレビルは臨床分離株由来のHCVジェノタイプ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d及び5aのHCV NS3領域含有HCVレプリコン細胞において、RNA複製を阻害した(EC₅₀値は0.05~3.8nmol/L)。

ビブレンタスビルは、HCVジェノタイプ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a及び6aのHCVレプリコン細胞においてRNA複製を阻害した(EC₅₀値は1.4~4.3pmol/L)。ビブレンタスビルは、臨床分離株由来のHCVジェノタイプ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 4d, 5a, 6a, 6e及び6pのHCV NS5A領域含有HCVレプリコン細胞においてRNA複製を阻害した(EC₅₀値は0.27~3.5pmol/L)。

グレカプレビル及びビブレンタスビルは、HCVジェノタイプ1a又は1bレプリコン細胞に対して、相加又は相乗的な抗ウイルス活性を示した。

3. 薬剤耐性^{(29),(27),(32)}

NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性に影響するアミノ酸変異を組み込んだHCVレプリコン細胞を用いた検討において、グレカプレビルの抗ウイルス活性が1/5以下となったアミノ酸変異は、HCVジェノタイプ1a, 1b, 2a, 2b, 3a及び4aにおける156位の変異, HCVジェノタイプ3aにおける80位の変異, 並びにHCVジェノタイプ1a, 1b, 3a, 4a及び6aにおける168位の変異であった。HCVジェノタイプ5におけるグレカプレビルに対する耐性変異については、未検討である。

NS5A阻害剤の抗ウイルス活性に影響するアミノ酸変異を組み込んだHCVレプリコン細胞を用いた検討において、ビブレンタスビルの抗ウイルス活性が1/5以下となったアミノ酸変異は、HCVジェノタイプ1aにおける28位, 30位, 62位及び93位の変異, 及びHCVジェノタイプ1bにおける32位の欠損であった。

国内第Ⅲ相試験で本剤を投与されたDAA未治療のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者(HCVジェノタイプ1又は2)において、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった。DAA未治療のHCVジェノタイプ3のC型慢性肝炎患者において、ウイルス学的治療不成功例が2例認められ、NS3領域の解析はできなかったが、NS5A領域の解析で、1例は、投与前後にG92E, 投与後にL28F及びY93Hが認められ、もう1例は、投与前後にV31M, 投与後にY93Hが認められた。DAA既治療のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(HCVジェノタイプ1b)において、ウイルス学的治療不成功例2例のうち1例は、投与前にNS3領域のY56F及びS122G, 投与前後にNS3領域のD168V及びNS5A領域のP32L及びP32欠損, 投与後にNS3領域のA156D/A156Vが認められ、もう1例は、投与前後にNS3領域のY56F, Q80L及びV170I並びにNS5A領域のL31F及びP32欠損が認められた。

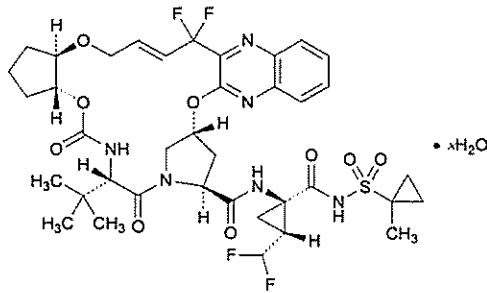
海外試験の併合解析の結果、HCVジェノタイプ3の患者においてNS5A領域のA30Kに関連するSVR12率の低下が認められ、HCVジェノタイプ4, 5又は6の患者においては、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった。

4. 交差耐性⁽³³⁾

*In vitro*において、他のNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤と同様にNS3/4領域の80, 156又は168位のアミノ酸変異に対して、グレカプレビルの抗ウイルス活性の低下が認められた。他のNS5A阻害剤に耐性を示すNS5A領域の24, 28, 30, 31又は58位のアミノ酸変異に対して、ビブレンタスビルの抗ウイルス活性を保持していた。グレカプレビルは、NS5A阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異及びNS5Bポリメラーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異に対して、抗ウイルス活性を保持していた。ビブレンタスビルは、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異及びNS5Bポリメラーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異に対して、抗ウイルス活性を保持していた。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: グレカブレビル水和物 [JAN]

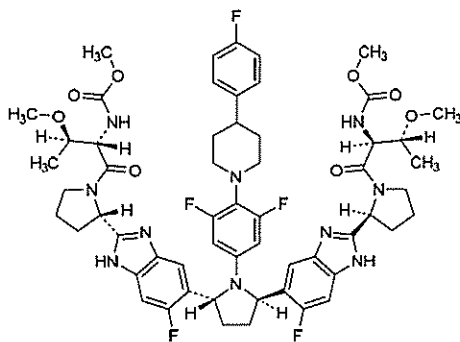
化学名: (3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24*a*)-7-((1,1-ジメチルエチル)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(1-メチルシクロプロピル)-1-スルホニル]カルバモイル)シクロプロピル)-20,20-ジフルオロ-5,8-ジオキソ-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-ドデカヒドロ-1*H*,10*H*-9,12-メタノシクロペンタ[18,19][1,10,17,3,6]トリオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-*b*]キノキサリン-10-カルボキサミド 水和物

分子式: $C_{38}H_{46}F_8N_6O_6S \cdot xH_2O$

分子量: 838.87 (無水物として)

性状: 白色の粉末又は塊。エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式:



一般名: ビプレントスピル [JAN]

化学名: *N,N'*-((2*R*,5*R*)-1-[[3,5-ジフルオロ-4-[[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル]ビス[(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5,2-ジイル)](2*S*-ピロリジン-2,1-ジイル)](2*S*,3*R*)-3-メトキシ-1-オキソブタン-1,2-ジイル]]ジカルバミン酸ジメチル

分子式: $C_{57}H_{63}F_9N_9O_8$

分子量: 1,113.18

性状: 白色から淡黄色の粉末又は塊。エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装

マブイレット配合錠: 42錠 [3錠 (PTP) × 14]

■主要文献

- 社内資料: ラット乳汁分泌及び授乳中、妊娠ラット組織分布試験
- 社内資料: ラット乳汁代謝物プロファイル
- 社内資料: ラット出生前・出生後発達試験
- 社内資料: マウス出生前・出生後発達試験
- 社内資料: 第 I 相試験 (外国人)
- 社内資料: 第 I 相試験
- 社内資料: グレカブレビル吸収・分布・代謝・排泄試験
- 社内資料: ビプレントスピル吸収・分布・代謝・排泄試験
- 社内資料: 薬物動態概要
- 社内資料: 肝機能障害患者における試験
- 社内資料: 腎機能障害患者における試験
- 社内資料: 日本人被験者 (第 III 相試験) の母集団薬物動態解析
- 社内資料: シクロスポリン (100mg 単回投与) との薬物相互作用試験
- 社内資料: シクロスポリン (400mg 単回投与) との薬物相互作用試験
- 社内資料: リファンピシンとの薬物相互作用試験
- 社内資料: カルバマゼピンとの薬物相互作用試験
- 社内資料: アタザナビル (リトナビル併用) との薬物相互作用試験
- 社内資料: ダルナビル (リトナビル併用) との薬物相互作用試験
- 社内資料: ロビナビル・リトナビルとの薬物相互作用試験

- 社内資料: アトルバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンとの薬物相互作用試験
- 社内資料: ダビガトランとの薬物相互作用試験
- 社内資料: ジゴキシンとの薬物相互作用試験
- 社内資料: シンバスタチン及び lovastatin との薬物相互作用試験
- 社内資料: エチニルエストラジオール・norgestimate 及びエチニルエストラジオール・レボノルゲステルとの薬物相互作用試験
- 社内資料: Thorough QT 試験
- 社内資料: 日本人被験者での有効性・安全性試験 (第 III 相試験)
- 社内資料: ジェノタイプ 1~6 感染被験者での海外有効性・安全性試験 (第 II 相試験及び第 III 相試験)
- 社内資料: グレカブレビル作用機序
- 社内資料: ビプレントスピル作用機序
- 社内資料: グレカブレビル及びビプレントスピル *in vitro* 有効性試験
- 社内資料: グレカブレビル・ビプレントスピル *in vitro* 有効性試験
- 社内資料: *in vitro* 薬剤耐性試験
- 社内資料: *in vitro* 交差耐性試験

■文献請求先

アッヴィ合同会社 くすり相談室

〒108-6302 東京都港区三田3-5-27

フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie

製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

1.8.2.2 設定の根拠

本剤の効能・効果は、以下に示すセログループ 1 及び 2 を含むジェノタイプ（以下「GT」）1-6 の C 型慢性肝炎患者を対象（C 型代償性肝硬変患者を含む）とした 2 つの国内第 III 相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）に加え、GT4-GT6 の C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 III 相試験（M13-583 試験）で得られた本剤の有効性及び安全性の検討結果から設定した。

いずれの試験においても本剤の用法・用量は 1 回 3 錠、食後 1 日 1 回投与（グレカプレビル [以下「GLE」] として 300 mg、ピブレンタスビル [以下「PIB」] として 120 mg）であり、主要評価項目は投与終了 12 週後の持続性ウイルス学的著効（SVR12）率であった。以下に、各試験の概要を示し、設定根拠について説明する。

国内第 III 相試験（M15-594 試験）

M15-594 試験は、以下の 2 つのサブスタディから構成される多施設共同試験である。

- サブスタディ 1 は、C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）GT1 に感染した C 型慢性肝炎患者のうち直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）未治療例を対象に、GLE/PIB を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を、現在承認されている治療レジメンであるオムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）の 12 週間投与と比較検討した無作為化、非盲検、実薬対照試験である。
- サブスタディ 2 は、非無作為化、非盲検下で患者背景により異なる投与期間で有効性及び安全性を評価した。HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者、HCV GT3-GT6 に感染した被験者、及び DAA の前治療が不成功であった HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者を対象として GLE/PIB を 12 週間投与した。また、重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者に GLE/PIB を 8 週間（非肝硬変例）又は 12 週間（代償性肝硬変例）投与した。

国内第 III 相試験（M15-828 試験）

M15-828 試験は、HCV GT2 に感染した C 型慢性肝炎患者のうち DAA 未治療例を対象に、GLE/PIB を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を、現在承認されている治療レジメンであるソホスブビル及びリバビリン（以下「SOF+RBV」）の 12 週間投与と比較検討した無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験である。

海外第 III 相試験（M13-583 試験）

M13-583 試験は、未治療又は既治療（インターフェロン若しくはペグインターフェロン（以下「pegIFN」）±RBV 又は SOF+RBV±pegIFN による前治療不成功）の HCV GT4、GT5 又は

GT6 に感染した C 型慢性肝炎患者を対象に、GLE/PIB を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した単一群、非盲検、多施設共同試験である。

以下に、上記 3 試験から得られた有効性及び安全性の概要について記す。

1.8.2.2.1 有効性

国内 M15-594 及び M15-828 試験において、DAA 前治療不成功例、及び代償性肝硬変例、重度の腎機能障害例を含むすべてのジェノタイプの HCV に感染した患者に対する GLE/PIB 投与時の全体の SVR12 率は 97.9% (325/332 例) であった。うち、DAA 未治療例において SVR12 率は 98.3% (294/299 例)、DAA 既治療例において 93.9% (31/33 例) であった。

1.8.2.2.1.1 DAA 未治療のセログループ 1 (GT1) の C 型慢性肝炎患者

M15-594 試験のサブスタディ 1 において、HCV GT1 に感染した NS5A 領域に Y93H 変異のない被験者の SVR12 率は GLE/PIB 投与群で 99.1% (105/106 例)、対照群 OBV/PTV/r で 100% (52/52 例) であった。8 週間投与の GLE/PIB 投与群は 12 週間投与の OBV/PTV/r 投与群と比較し、非劣性を示した (GLE/PIB 投与群及び OBV/PTV/r 投与群の群間差の 95%信頼区間の下限値は -2.8%であり、事前に設定した -10%の非劣性マージンを上回った)。なお、GLE/PIB 投与群でウイルス学的治療不成功例は認められなかった。また、NS5A 領域に Y93H 変異を有する被験者における SVR12 率は 8 週間投与の GLE/PIB 投与群で 100% (23/23 例) であった。

1.8.2.2.1.2 DAA 未治療のセログループ 2 (GT2) の C 型慢性肝炎患者

M15-828 試験において、HCV GT2 に感染した被験者の SVR12 率は GLE/PIB 投与群で 97.8% (88/90 例)、対照群 SOF + RBV 投与群で 93.5% (43/46 例) であった。8 週間投与の GLE/PIB 投与群は 12 週間投与の SOF + RBV 投与群と比較し、非劣性を示した (GLE/PIB 投与群及び OBV/PTV/r 投与群の群間差の 95%信頼区間の下限値は -3.5%であり、事前に設定した -10%の非劣性マージンを上回った)。なお、GLE/PIB 投与群でウイルス学的治療不成功例は認められなかった。

1.8.2.2.1.3 HCV セログループ 1 又は 2 (GT1 又は GT2) に感染した代償性肝硬変患者

M15-594 試験のサブスタディ 2 において、重度の腎機能障害を有しない代償性肝硬変例における SVR12 率はそれぞれ DAA 未治療の HCV GT1 に感染した被験者で 100% (38/38 例)、DAA 未治療の HCV GT2 に感染した被験者で 100% (18/18 例) 及び DAA 既治療の HCV GT1 に感染した被験者で 75% (3/4 例) であった。

1.8.2.2.1.4 DAA 未治療の重度の腎機能障害を有するセログループ 1 又は 2（GT1 又は GT2）に感染した C 型慢性肝炎患者又は代償性肝硬変患者

M15-594 試験サブスタディ 2 において、重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した 12 例の被験者における SVR12 率は、100%（12/12 例）であった。うち、非肝硬変例は 10 例、及び代償性肝硬変例は 2 例であった。なお、推算糸球体濾過量（以下「eGFR」）（mL/min/1.73 m²）が 15 以上 30 未満の被験者は 8 例、15 未満の被験者（血液透析患者）は 4 例であった。

1.8.2.2.1.5 DAA 未治療のセログループ 1 及び 2 以外（GT3-GT6）の C 型慢性肝炎患者又は代償性肝硬変患者

国内 M15-594 試験サブスタディ 2 において、HCV GT3 に感染した被験者における SVR12 率は、83.3%（10/12 例）であった。うち、非肝硬変例で 80%（8/10 例）、代償性肝硬変例で 100%（2/2 例）であった。

海外 M13-583 試験において、HCV GT4-GT6 に感染した非肝硬変例の SVR12 率は 99.2%（120/121 例）であった。ジェノタイプ別の SVR12 率の内訳は HCV GT4 に感染した被験者で 98.7%（75/76 例）、HCV GT5 に感染した被験者で 100%（26/26 例）及び HCV GT6 に感染した被験者で 100%（19/19 例）であった。

1.8.2.2.1.6 DAA 既治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した C 型慢性肝炎患者又は代償性肝硬変患者

M15-594 試験サブスタディ 2 において、DAA 既治療例における SVR12 率は 93.9%（31/33 例）であった。うち、HCV GT1 に感染した被験者で 93.8%（30/32 例）、GT2 で 100%（1/1 例）であった。なお、肝硬変の有無で評価した場合、非肝硬変例で 96.6%（28/29 例）、代償性肝硬変例で 75.0%（3/4 例）であった。

以上のように、HCV GT1-GT6 の C 型慢性肝炎患者集団、代償性肝硬変例、DAA 既治療例及び重度の腎機能障害例に対し、本剤の有効性が確認された。

1.8.2.2.2 安全性

M15-594 試験及び M15-828 試験において、GLE/PIB を投与した全被験者の 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現し、治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象のプロファイルについて、被験者集団間で臨床的に重要な差は認められなかった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が認められた被験者の割合は、代償性肝硬変の被験者及び非肝硬変の被験者で同程度であった。重度の腎機能障害を有する被験者では、2 例以上に発現した有害事象はなかった。GLE/PIB を投与した全被験者において、被験者の 5%以上に認められた治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象はなかった。

国内で実施された 2 つの第 III 相試験における有害事象の概要を表 1.8.2-1 に記す。

表 1.8.2-1. 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M15-594 試験及び M15-828 試験）

System Organ Class Preferred Term, n (%) ^a	Without Severe Renal Impairment ^b			With Severe Renal Impairment ^b	Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12 ^c	
Any TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug ^d	60 (23.3)	15 (24.2)	75 (23.4)	5 (41.7)	80 (24.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	0	2 (3.2)	2 (0.6)	1 (8.3)	3 (0.9)
倦怠感	8 (3.1)	2 (3.2)	10 (3.1)	0	10 (3.0)
臨床検査					
血中ビリルビン増加	5 (1.9)	3 (4.8)	8 (2.5)	0	8 (2.4)
神経系障害					
頭痛	13 (5.0)	0	13 (4.1)	1 (8.3)	14 (4.2)
皮膚および皮下組織障害					
薬疹	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
そう痒症	12 (4.7)	4 (6.5)	16 (5.0)	0	16 (4.8)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. MedDRA version 19.0.

b. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² at the Screening visit.

c. Includes 2 subjects with cirrhosis.

d. As assessed by investigator.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.2_1, Table 2.2_3.2

1.8.2.2.3 まとめ

以上のとおり、本剤は DAA 既治療又は重度の腎機能障害並びに透析治療を要する末期腎不全を有する被験者を含む HCV GT1-GT6 の C 型慢性肝炎被験者又は代償性肝硬変被験者に対し、高い有効性及び良好な安全性プロファイルを示した。また、本剤は NS5A 領域に Y93H 変異を有する被験者に対しても高い有効性を示した。HCV に感染した成人患者に対する本剤の全般的なベネフィットーリスクプロファイルは良好であった。

これらの知見に基づき、効能・効果（案）を「C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎の場合
通常、成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 8 週間とする。なお、C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる。
- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型代償性肝硬変の場合
- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合
通常、成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。

1.8.3.2 用量・投与期間の設定の根拠

至適レジメンの選択を裏付けるため *in vitro* レプリコンのデータを用いた。非臨床データを 2.6.2.2 項に要約する。

日本人被験者に対する GLE 及び PIB の用法・用量は、米国で実施した日本人健康成人を対象とした第 I 相試験、C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）に感染した外国人被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験、並びに国内の HCV 感染被験者を対象とした第 III 相試験に基づいて設定した。

1.8.3.2.1 国内第 III 相試験のための用法・投与期間の設定根拠

国内第 III 相試験に関する GLE 及び PIB の用量選択は HCV に感染した外国人被験者における第 II 相用量設定単剤投与試験（M13-595 試験）又は併用投与試験（M14-867 試験パート 1 及び 2、M14-868 試験パート 1 及び 2 並びに M15-410 試験パート 1）の有効性及び安全性データに加え、健康な日本人及び白人被験者（M-432 及び M-066）並びに腎及び肝機能障害被験者（M13-600 及び M13-604 試験）における GLE 700 mg までの 1 日 1 回投与を評価した第 I 相試験の薬物動態及び安全性データに基づいて行った。

各ジェノタイプに対する *in vitro* 抗ウイルス活性（2.6.2.2 項）：

- GLE 及び PIB は HCV の生活環における 2 つの異なる段階を標的としており、*in vitro* で相加的又は相乗的な抗ウイルス活性を示すことから、HCV 感染の治療に併用投与することを支持する。
- GLE 及び PIB は HCV GT1-GT6 に対して同程度に強力な *in vitro* 活性を示し、レプリコンクリアランス試験において薬剤耐性を獲得しにくいことが示された。この結果は、DAA 未治療及び DAA 既治療の HCV 感染患者において、汎遺伝子型の併用投与療法として GLE/PIB の臨床効果を検討することを支持する。

1.8.3.2.1.1 健康な日本人及び白人被験者並びに腎又は肝機能障害被験者を対象とした第Ⅰ相試験

- 米国で実施した2つの第Ⅰ相試験（M13-066試験及びM13-432試験）において、日本人、白人及び中国人（漢民族）の健康成人に様々な用量のGLE及びPIB（第Ⅲ相試験の予定用量及び市販予定用量含む）を併用投与し、その薬物動態を民族間で評価した。この2試験では、GLE又はPIBを7日間単剤投与した後、引き続きGLE及びPIBを7日間併用投与（GLE+PIB：100 mg+120 mg, 200 mg+120 mg, 300 mg+120 mg, 200 mg+80 mg 及び 700 mg+160 mg）した。その結果、臨床的に重要な用量（GLE 300 mg/PIB 120 mg）を含め、検討したGLE及びPIBの用量では薬物動態学的に民族差は認められなかった。これらのデータから、日本人被験者に対する第Ⅲ相試験の用量設定の根拠として、外国人集団を対象とした第Ⅱ相試験のデータを利用することは可能であると判断した。
- 第Ⅰ相試験（M13-600）でGLE及びPIBの腎排泄はごくわずかであることが示された。腎機能障害（軽度、中等度、重度及び透析中でない又は透析中の末期腎疾患）によって、GLE/PIBの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼすことはなかった。重度の腎機能障害又は末期腎疾患の患者においてはGLE及びPIBの用量調節を必要とせず、腎機能障害を有する患者にも同じ用法・用量を使用することができる。また、肝機能障害を有する患者については、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における第Ⅰ相試験（M13-604）の結果より、GLEの曝露量は軽度の肝機能障害でわずかに増加したが、PIBの曝露量は変化しなかった。したがって、軽度の肝機能障害患者に関してGLE及びPIBの用量調節は必要とされない。

1.8.3.2.1.2 外国人被験者を対象とした第Ⅱ相試験

- 第Ⅱ相試験のM13-595試験（サブスタディ1及び2）において、代償性肝硬変の有無を問わず未治療のHCV GT1に感染した被験者を対象として、単剤療法として3日間投与したGLE及びPIBの複数用量レベルの抗ウイルス活性を評価した。その結果、1日1回100 mg以上のGLE、または40 mg以上のPIBを3日間単剤投与することにより、約4log10 IU/mLのウイルス量の低下を認めた。
- 未治療及び（ペグインターフェロン［以下「PegIFN」］又はインターフェロン＋リバビリン［以下「RBV」］）既治療のHCV GT1, GT2, GT4-GT6に感染した非肝硬変の被験者に対するGLE/PIBの8週間投与（HCV GT1又はGT2）又は12週間投与（HCV GT4, GT5又はGT6）、及び肝硬変の被験者（HCV GT1のみ）に対する12週間投与により、高いSVR12率が達成された（非肝硬変の被験者では97%–100%、HCV GT1に感染した代償性肝硬変の被験者では98%）。
- 第Ⅱ相用量探索試験で、GLE 300 mg+PIB 120 mgを投与したHCV GT3に感染した被験者のウイルス学的治療不成功率は、GLE及び / 又はPIBの低用量（200 mg+120 mg 又は 200 mg+40 mg）を投与した被験者と比較して低かった（M14-868試験）。未治療のHCV GT3に感染した被験者に12週間投与したところ、高いSVR12率を達成した（100%）。

- GLE + PIB は非肝硬変及び代償性肝硬変の被験者において良好な安全性プロファイルを示した。
- 海外 M14-868 試験及び M15-410 試験の結果から、GLE/PIB を RBV と併用した際の SVR12 率は GLE/PIB 単独と比較して改善されないことが示された。

このように、強力な *in vitro* 活性を示したこと、健康な日本人及び白人被験者では、GLE 及び PIB の併用投与による曝露量が同程度であったこと並びに外国人患者を対象とした第 II 相試験の結果に基づき、国内第 III 相試験における経口投与での汎遺伝子型（HCV GT1-GT6）に対する GLE 及び PIB の用法・用量を設定した。

1.8.3.2.2 第 III 相試験における投与期間の設定根拠

国内第 III 相試験での投与期間は、海外第 II 相試験（M14-867 試験及び M14-868 試験のパート 1 及び 2 並びに M15-410 試験のパート 1）における SVR12 のデータに基づいて設定した。

第 III 相試験での投与期間の設定は、第 II 相試験における以下の結論に基づいて行った。

- 未治療及び PegIFN + RBV（以下「PR」）既治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者に対する 8 週間投与において、高い SVR12 率を達成し、ウイルス学的治療不成功が認められなかった。
- 未治療及び PR 既治療の HCV GT3, GT4, GT5 及び GT6 に感染した非肝硬変の被験者に対する 12 週間の併用投与において、高い SVR12 率を達成し、ウイルス学的治療不成功率が低かった。
- 未治療及び PR 既治療の HCV GT1 に感染した代償性肝硬変の被験者に対する 12 週間投与において、高い SVR12 率を達成した。
- プロテアーゼ阻害剤及び / 又は非構造たん白質 5A 阻害剤既治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者に対する 12 週間投与において、高い SVR12 率を達成した。

以上に示した海外第 II 相試験の結果より、DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の患者（重度の腎機能障害の有無を問わず）では 8 週間とし、HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の患者（重度の腎機能障害の有無を問わず）、DAA 既治療の患者及び HCV GT3-GT6 に感染した患者では 12 週間とすることが本邦で最適な治療反応を達成するための投与期間であることが示唆された。

1.8.3.2.3 HCV 感染患者での申請用法・用量（案）

1.8.3.2.3.1 国内第 III 相試験

国内の日本人被験者を対象として、市販予定製剤である GLE/PIB を固定用量で配合した二層フィルムコーティング錠（100 mg/40 mg 錠）を用い、2 つの第 III 相試験を実施した。投与期間は 8 週間又は 12 週間とし、1 日 1 回 3 錠（GLE として 300 mg, PIB として 120 mg）を食後に経口投与した。

M15-594 試験は、HCV に感染した DAA 未治療又は既治療の患者（肝硬変の有無を問わない）を対象として、GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回、8 週間又は 12 週間投与したときの安全性及

び有効性を評価する第 III 相試験である。本試験では、透析中又は透析中でない重度の腎機能障害を有する患者を含む DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の患者に対して、GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回、8 週間投与、また透析中又は透析中でない重度の腎機能障害を有する患者を含む DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の患者、HCV GT3, GT4, GT5 又は GT6 に感染した患者（肝硬変の有無を問わない）及び DAA 既治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した患者（肝硬変の有無を問わない）に対して GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回、12 週間投与したときの安全性及び有効性を評価した。

M15-828 試験は、DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回、8 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する第 III 相試験である。

重度の腎機能障害被験者を含む DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変被験者において、高い SVR12 率（GT1：99.2% [131/132 例]，GT2：97.9% [95/97 例]）が示されたことから、投与期間を 8 週間に設定した。また、DAA 未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変被験者で SVR12 率が 83.3%（10/12 例）、重度の腎機能障害被験者を含む DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変被験者で SVR12 率が 100%（58/58 例）、又は DAA 既治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した被験者で SVR12 率が 93.9%（31/33 例）であり、どの被験者集団においても高い SVR12 率を示したことから、投与期間を 12 週間に設定した。

また、8 週間又は 12 週間の GLE/PIB 300 mg/120 mg 投与は C 型慢性肝炎の被験者、代償性肝硬変の被験者並びに透析治療を要する末期腎不全を含む重度腎機能障害を有する C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変の被験者において高い有効性を示し、おおむね安全で忍容性も良好であった。

1.8.3.2.3.2 海外第 III 相試験

M13-583 試験は、HCV GT4-GT6 に感染した非肝硬変患者を対象として、GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回、12 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する第 III 相試験である。HCV GT4-GT6 に感染した非肝硬変例において、高い SVR12 率（99.2% [120/121 例]）が示され、良好な安全性が確認されたことから、投与期間を 12 週間に設定した。

1.8.3.3 用法の設定根拠

GLE/PIB は、1 日 1 回、食後に経口投与することが推奨される。国内の第 III 相試験製剤及び市販予定製剤は、GLE/PIB を固定用量で配合したフィルムコーティング二層錠（100 mg/40 mg 錠）であり、1 日 1 回 3 錠（300 mg/120 mg）を投与する。第 I 相バイオアベイラビリティ試験（M-714 試験）において、欧米人健康成人を対象として、GLE/PIB の第 III 相試験配合剤及び第 IIb 相試験錠剤をそれぞれ 300 mg/120 mg の用量で投与したときの食事の影響を比較した。本試験の結果、第 III 相試験配合剤を絶食下で投与したときの GLE 及び PIB の曝露量は第 IIb 相試

験錠剤を投与したときよりも 35%–56%低かったのに対し，非絶食下で投与したときの GLE 及び PIB の曝露量はともに第 IIb 相試験錠剤と同程度であった。これらの結果に基づき，日本人及び外国人被験者を対象とした承認申請を目的とした試験では，第 III 相試験配合剤である GLE/PIB のフィルムコーティング二層錠を食後に投与することにより，用法の妥当性を評価した。

以上を総合的に判断した結果，GLE/PIB 配合錠の用法・用量を以下のとおり設定した。

- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎の場合
通常，成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回，食後に経口投与する。投与期間は 8 週間とする。なお，C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる。
- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型代償性肝硬変の場合
- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合
通常，成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回，食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
警告 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。	本剤はウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切に診断された患者に対して使用する必要があるために設定した。
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者 3. アタザナビル硫酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者ではアレルギー反応をおこすおそれがあることから設定した。 2. 本剤のクリアランスが大幅に低下することにより、重篤な副作用が発現しやすくなるおそれがあることから設定した。 3. これら薬剤との併用により、本剤又は併用薬の血中濃度上昇に伴う副作用の可能性、ないしは本剤の血中濃度が低下することにより、本剤の治療効果が十分に得られない可能性があることから設定した。
効能・効果に関連する使用上の注意 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。	本剤を使用する前に、適応となる患者を適切に診断する必要があるため設定した。
用法・用量に関連する使用上の注意 セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎患者に対しては、前治療の有無により投与期間を考慮すること。国内臨床試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は 12 週間であった。（「臨床成績」の項参照）	セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎患者に対しては前治療歴に応じて投与期間を考慮する必要があることから設定した。
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）	HBV 感染患者又は既往感染者において HCV 直接作用型抗ウイルス薬投与後に B 型肝炎の再燃が

			報告されていることから類薬を参考に設定した。
2.重要な基本的注意 B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、C 型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C 型肝炎ウイルス量が低下する一方 B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA 量等の B 型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。			慎重投与と同じ
3.相互作用 グレカプレビルは P 糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1/1B3 の基質であり、阻害剤である。ピブレンタスビルは P-gp の基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1 の阻害剤である。（「薬物動態」の項参照）			In vitro 代謝/トランスポーター試験、薬物相互作用臨床試験に基づき設定した。
(1)併用禁忌（併用しないこと）			同上
薬剤名等 （一般名〔代表的販売名〕）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
アタザナビル硫酸塩 [レイアタツ]	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） ALT(GPT)上昇のリスクが増加するおそれがある。	アタザナビルの OATP1B 阻害作用によるものと考えられる。 ALT(GPT)上昇の機序は不明。	
アトルバスタチンカルシウム水和物 [リピトール等]	アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） アトルバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用による。	
リファンピシン [リファジン等]	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	リファンピシンの P-gp 誘導作用による。	

abbvie グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル
1.8 添付文書（案）

(2)併用注意（併用に注意すること）			同上
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
ジゴキシシン ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	グレカプレビル及びピブレンタスビルの P-gp 阻害作用による。	
カルバマゼピン エファビレンツ フェニトイン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これら薬剤の P-gp 誘導作用による。	
エチニルエストラジオール含有製剤	ALT(GPT)上昇のリスクが増加するおそれがある。	機序不明	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） ロスバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用による。	
シンバスタチン	シンバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） シンバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。		
プラバスタチンナトリウム	プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） プラバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 阻害作用による。	
フルバスタチンナトリウム ピタバスタチンカルシウム水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。		
シクロスポリン	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇する	シクロスポリンの OATP1B, P-gp 及び BCRP 阻	

	おそれがある． （「薬物動態」の項参照）	害作用によるものと考えられる．	
ロピナビル・リトナビル	グレカプレビル及び ビブレンタスビルの 血中濃度が上昇する おそれがある． （「薬物動態」の項 参照）	これら薬剤の OATP1B， P-gp 又は BCRP 阻害 作用によるもの と考えられる．	
ダルナビルエタノール付加物/ リトナビル ダルナビルエタノール付加 物・コビシタット	グレカプレビルの血 中濃度が上昇するお それがある．（「薬 物動態」の項参照）		

4.副作用																			
国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は 332 例中 80 例（24.1％）に認められた．主な副作用としてそう痒 16 例（4.8％），頭痛 14 例（4.2％），倦怠感 10 例（3.0％），血中ビリルビン増加 8 例（2.4％）が認められた．（承認時）	国内第Ⅲ相試験の副作用発現状況を記載した。																		
本剤の副作用を下表に示す．このような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．	表は本剤の CCDS に記載されている副作用と国内第Ⅲ相試験の副作用で認められた事象を中心に記載した．発現頻度は国内第Ⅲ相試験の副作用発現頻度とし，頻度不明は海外臨床試験のみで認められている副作用を記載した。																		
<table><tr><td></td><td>5%未満</td><td>頻度不明[※]</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td></td></tr><tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒，発疹，薬疹</td><td></td></tr><tr><td>全身症状</td><td>倦怠感，疲労</td><td>無力症</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>血中ビリルビン増加，ALT （GPT）増加</td><td></td></tr></table>		5%未満	頻度不明 [※]	消化器	悪心		精神神経	頭痛		皮膚	そう痒，発疹，薬疹		全身症状	倦怠感，疲労	無力症	臨床検査	血中ビリルビン増加，ALT （GPT）増加		
	5%未満	頻度不明 [※]																	
消化器	悪心																		
精神神経	頭痛																		
皮膚	そう痒，発疹，薬疹																		
全身症状	倦怠感，疲労	無力症																	
臨床検査	血中ビリルビン増加，ALT （GPT）増加																		
※ 海外臨床試験で認められている副作用																			

5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与	動物実験結果に基づき設定した。
(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．〕	
(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）で本剤成分が乳汁中へ移行することが確認されている．〕	

6.小児等への投与	国内外において小児等への使用経験がないため設定した。
小児等における安全性及び有効性は確立していない．〔使用経験がない．〕	

7.過量投与	過量投与時の対処を設定した。
--------	----------------

本剤に特定の解毒薬はない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、適切な対症療法を行うこと。グレカプレビル及びピブレンタスビルは血液透析ではほとんど除去されない。	
8.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	本剤は PTP 包装であるため一般的な注意喚起を設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

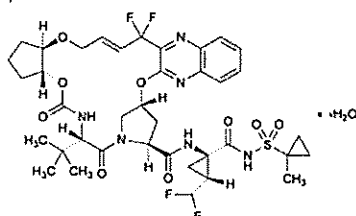
1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

平成 28 年 10 月 17 日付，薬生薬審発 1017 第 1 号により通知された。

一般的名称（JAN）

日本名：グレカプレビル水和物

英名：Glecaprevir Hydrate



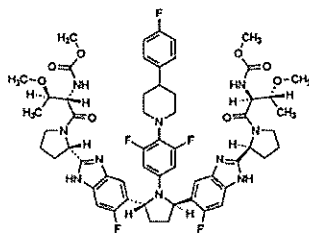
(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(1-メチルシクロプロパン-1-スルホニル)カルバモイル]シクロプロピル}-20,20-ジフルオロ-5,8-ジオキソ-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-ドデカヒドロ-1*H*,10*H*-9,12-メタノシクロペンタ[18,19][1,10,17,3,6]トリオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-*b*]キノキサリン-10-カルボキサミド水和物

(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate

一般的名称（JAN）

日本名：ピブレンタスビル

英名：Pibrentasvir



N,N-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5,2-ジイル)[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*,3*R*)-3-メトキシ-1-オキソブタン-1,2-ジイル}])ジカルバミン酸ジメチル

Dimethyl *N,N*-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}pyrrolidine-2,5-diyl]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-diyl)[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-oxobutane-1,2-diyl}])dicarbamate

1.9.2 国際一般的名称 (INN : International Nonproprietary Names)

INN 収載名称 : g lecaprevir (r-INN List 76, WHO Drug Information Vol.30, No.3, 2016)

INN 収載名称 : pibrentasvir (r-INN List 76, WHO Drug Information Vol.30, No.3, 2016)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	グレカプレビル水和物	ピブレンタスビル																																			
構造式	図 1.10-1 のとおり	図 1.10-2 のとおり																																			
効能・効果	C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善																																				
用法・用量	- セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎の場合 通常、成人には 1 回 3 錠 (グレカプレビルとして 300mg 及びピブレンタスビルとして 120mg) を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 8 週間とする。なお、C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる。 - セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型代償性肝硬変の場合 - セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 又はセログループ 2 (ジェノタイプ 2) のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合 通常、成人には 1 回 3 錠 (グレカプレビルとして 300mg 及びピブレンタスビルとして 120mg) を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。																																				
劇薬等の指定	-																																				
市販名及び有効成分・分量	市販名：マヴィレット配合錠 有効成分・含量：1 錠中 グレカプレビル水和物 100mg (無水物として)、ピブレンタスビル 40mg																																				
毒性	グレカプレビル水和物 (投与量の単位は mg/kg) 急性 <table><tr><td>概略の致死量 (mg/kg)</td><td>経口</td></tr><tr><td>ラット♂</td><td>2000*を超える量 (ラット小核試験の結果)</td></tr><tr><td>イヌ♂</td><td>200*を超える量 (イヌ 9 ヶ月試験の結果)</td></tr><tr><td>♀</td><td>200*を超える量 (イヌ 9 ヶ月試験の結果)</td></tr></table> *:いずれの投与量も投与可能な最大曝露量が得られる投与量であり、これらの投与量における死亡例なし 慢性 <table><tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (下線：無毒性量)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>ラット</td><td>3 ヶ月</td><td>経口</td><td>0, 10, 40, <u>120</u></td><td>NA</td></tr><tr><td>ラット</td><td>6 ヶ月</td><td>経口</td><td>0, 10, 40, <u>120</u></td><td>NA</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>3 ヶ月</td><td>経口</td><td>0, 20, 60, <u>200</u></td><td>NA</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>9 ヶ月</td><td>経口</td><td>0, 20, 50, <u>200</u></td><td>NA</td></tr></table> NA：グレカプレビル水和物に起因した毒性変化なし ピブレンタスビル (投与量の単位は mg/kg) 急性 <table><tr><td>概略の致死量 (mg/kg)</td><td>経口</td></tr></table>		概略の致死量 (mg/kg)	経口	ラット♂	2000*を超える量 (ラット小核試験の結果)	イヌ♂	200*を超える量 (イヌ 9 ヶ月試験の結果)	♀	200*を超える量 (イヌ 9 ヶ月試験の結果)	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (下線：無毒性量)	主な所見	ラット	3 ヶ月	経口	0, 10, 40, <u>120</u>	NA	ラット	6 ヶ月	経口	0, 10, 40, <u>120</u>	NA	イヌ	3 ヶ月	経口	0, 20, 60, <u>200</u>	NA	イヌ	9 ヶ月	経口	0, 20, 50, <u>200</u>	NA	概略の致死量 (mg/kg)	経口
概略の致死量 (mg/kg)	経口																																				
ラット♂	2000*を超える量 (ラット小核試験の結果)																																				
イヌ♂	200*を超える量 (イヌ 9 ヶ月試験の結果)																																				
♀	200*を超える量 (イヌ 9 ヶ月試験の結果)																																				
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (下線：無毒性量)	主な所見																																	
ラット	3 ヶ月	経口	0, 10, 40, <u>120</u>	NA																																	
ラット	6 ヶ月	経口	0, 10, 40, <u>120</u>	NA																																	
イヌ	3 ヶ月	経口	0, 20, 60, <u>200</u>	NA																																	
イヌ	9 ヶ月	経口	0, 20, 50, <u>200</u>	NA																																	
概略の致死量 (mg/kg)	経口																																				

abbvie グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	マウス♂2000*を超える量（マウス小核試験の結果） ラット♂30*を超える量（ラット3ヵ月試験の結果） ♀30*を超える量（ラット3ヵ月試験の結果） イヌ♂100*を超える量（イヌ9ヵ月試験の結果） ♀100*を超える量（イヌ9ヵ月試験の結果） *: いずれの投与量も投与可能な最大曝露量が得られる投与量であり、これらの投与量における死亡例なし 概略の致死量（mg/kg） 静脈内投与 ウサギ♀50** ** : 50 mg/kg の静脈内投与における曝露量が、溶解限度値の 40 μg/mL を上回った結果、動物が死亡したと考えられる 慢性 <table><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（下線：無毒性量）</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>マウス</td><td>3ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 3, 10, <u>100</u></td><td>NA</td></tr><tr><td>マウス</td><td>6ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 3, 10, <u>100</u></td><td>NA</td></tr><tr><td>ラット</td><td>3ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 3, 10, <u>30</u></td><td>NA</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>3ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 3, 10, <u>100</u></td><td>NA</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>9ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 3, 10, <u>100</u></td><td>NA</td></tr></tbody></table> NA：ピブレンタスビルに起因した毒性変化なし	動物種	投与期間	投与経路	投与量（下線：無毒性量）	主な所見	マウス	3ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>100</u>	NA	マウス	6ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>100</u>	NA	ラット	3ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>30</u>	NA	イヌ	3ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>100</u>	NA	イヌ	9ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>100</u>	NA
動物種	投与期間	投与経路	投与量（下線：無毒性量）	主な所見																											
マウス	3ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>100</u>	NA																											
マウス	6ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>100</u>	NA																											
ラット	3ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>30</u>	NA																											
イヌ	3ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>100</u>	NA																											
イヌ	9ヵ月	経口	0, 3, 10, <u>100</u>	NA																											
副作用	国内第Ⅲ相試験（M15-594試験及びM15-828試験） 副作用発現率 80/332＝24.1% 副作用の種類																														

図 1.10-1. グレカプレビル水和物の構造式

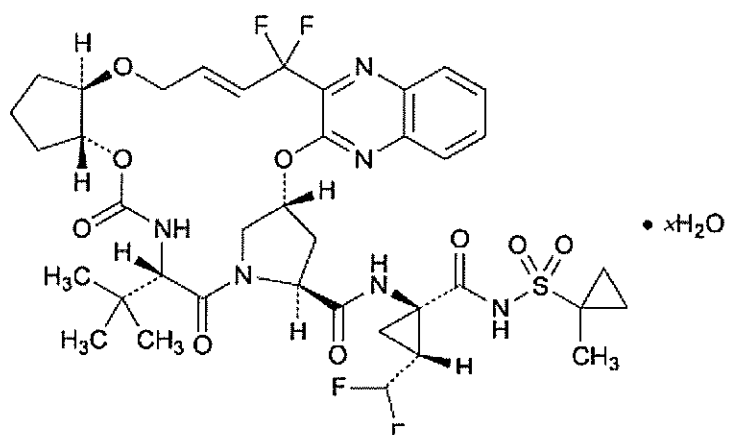
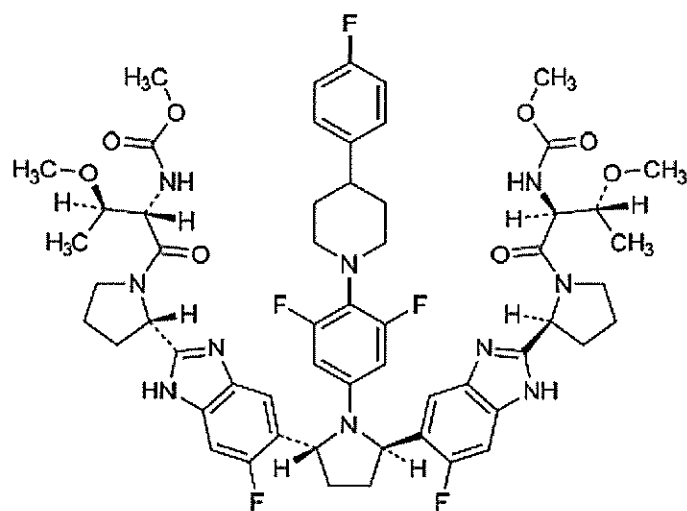


図 1.10-2. ピブレンタスビルの構造式



1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Glecaprevir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature for Glecaprevir	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure of Glecaprevir	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s) of Glecaprevir	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.2-1	3.2.S.2.2 Control Strategy Summary	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.2-2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Glecaprevir	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Glecaprevir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.2.4-1	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-2	3.2.S.2.4 Control of BK* (Stage L Intermediate, A-1112737.0)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-3	3.2.S.2.4 Control of BL* (Stage 1 Intermediate, A 1319849.0)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-4	3.2.S.2.4 Control of X*	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-5	3.2.S.2.4 Control of Stage 3 Intermediate (A 1282576.0)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.6-1	S.2.6 Manufacturing Process Development – Evolution of the Process	—	—	—	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Glecaprevir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.S.2.6-2	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	20■年～	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities in Glecaprevir	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2 Identification of ABT-493 (A-1282576.0) Form I by X-Ray Powder Diffraction (STM.I1722)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Determination of the Particle Size Distribution of A-1282576.0 (ABT-493), Process IIC Drug Substance (Milled) by Laser Diffraction (STM.P1300)	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬 (Glecaprevir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.4.2-3	3.2.S.4.2 Determination of Impurities in ABT-493 by HPLC (STM.C5776)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-4	3.2.S.4.2 Determination of Residual Solvents in ABT-493 by HS-GC (STM.C5777)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-5	3.2.S.4.2 Assay and Identification of A-1282576.0 (ABT-493) Drug Substance by HPLC (STM.C5722)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3 Validation of X-Ray Powder Diffraction	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3 Verification of Identification by Infrared Spectroscopy	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3 Validation of Particle Size Distribution by Laser Diffraction	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-4	3.2.S.4.3 Validation of Impurities by HPLC	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Glecaprevir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.4.3-5	3.2.S.4.3 Validation of Residual Solvents by Headspace GC	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-6	3.2.S.4.3 Verification of Water Content	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-7	3.2.S.4.3 Verification of Microbiological Quality Testing Procedures	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-8	3.2.S.4.3 Validation of Assay and Identification by HPLC	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses	—	20■年■月～20■年■月	AbbVie Inc. (Lake County, USA), AbbVie Ireland NL B.V. (Ireland)	海外	—	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬 (Glecaprevir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol And Commitment	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3-2	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00063376) 30°C/75%RH	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬 (Glecaprevir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.7.3-3	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00074192) 30°C/75%RH	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-4	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00090788) 30°C/75%RH	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-5	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00063376) 40°C/75%RH	—	20■年■月～20 ■年■月	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-6	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00074192) 40°C/75%RH	—	20■年■月～20 ■年■月	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-7	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00090788) 40°C/75%RH	—	20■年■月～20 ■年■月	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Glecaprevir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.7.3-8	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00074192) 50°C/75%RH	—	20██年██月～20██ ██年██月	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-9	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00063376) Photo stability, Petri Dish	—	██/██/20██	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3- 10	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00063376) Photo stability, Antistatic plastic bag in a polyethylene liner with twist ties	—	██/██/20██	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3- 11	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00074192) Photo stability, Petri Dish	—	██/██/20██	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3- 12	Stability Data Report A-1282576.0 Drug Substance (FT00074192) Photo stability, Antistatic plastic bag in a polyethylene liner with twist ties	—	██/██/20██	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature for Pibrentasvir	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure of Pibrentasvir	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s) of Pibrentasvir	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.2-1	3.2.S.2.2 Control Strategy Summary	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.S.2.2-2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-1	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-2	3.2.S.2.4 Control of H*	—	—	—	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.2.4-3	3.2.S.2.4 Control of BP*	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-4	3.2.S.2.4 Control of BM* (Stage 3 Intermediate, A-1342846.0)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-5	3.2.S.2.4 Control of BN* (Stage 4 Intermediate, A-1342853.0)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4-6	3.2.S.2.4 Control of BO* (Stage 5 Intermediate, A-1342854.0)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.S.2.6-1	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Evolution of the Process	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.6-2	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities in Pibrentasvir	—	20■年～	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2 Identification of ABT-530 (A-1325912.0) Form III by X-Ray Powder Diffraction (STM.I1716)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2 Determination of the Particle Size Distribution of A-1325912.0 (ABT-530), Process 1B Drug Substance Milled, by Laser Diffraction (STM.P1304)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-3	3.2.S.4.2 Determination of Impurities of A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance by HPLC (STM.C5738)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-4	3.2.S.4.2 Determination of Vanadium, Palladium and Platinum in A-1325912.0 (ABT-530) by Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES) (STM.C5739)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-5	3.2.S.4.2 Determination of Residual Solvents in A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance by Headspace GC (STM.C5737)	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.4.2-6	3.2.S.4.2 Determination of Assay and Identification of A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance by HPLC (STM.C5730)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3 Validation of X-Ray Powder Diffraction	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3 Verification of Identification by Infrared Spectroscopy	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3 Validation of Particle Size Distribution by Laser Diffraction	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-4	3.2.S.4.3 Validation of Impurities by HPLC	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.4.3-5	3.2.S.4.3 Validation of Elemental Impurities Procedure	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-6	3.2.S.4.3 Validation of Residual Solvents by Headspace GC	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-7	3.2.S.4.3 Verification of Water Content	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-8	3.2.S.4.3 Verification of Microbiological Quality Testing Procedures	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.3-9	3.2.S.4.3 Validation of Assay and Identification by HPLC	—	20■年～20■年	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses	—	20██年██月～20██年██月	AbbVie Inc. (Lake County, USA), AbbVie Ireland NL B.V. (Ireland)	海外	—	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol And Commitment	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3-2	Stability Data Report A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance (1000068891)	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Data Report A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance (FT00065045)	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-4	Stability Data Report A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance (FT00065105)	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-5	Stability Data Report A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance (FT00065045) Photostability, Antistatic plastic bag in a polyethylene liner with twist ties	—	■/■/20■	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(Pibrentasvir)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.S.7.3-6	Stability Data Report A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance (FT00065045) Photostability, Petri Dish	—	■/20■	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-7	Stability Data Report A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance (1000068891) 18 months	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-8	Stability Data Report A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance (FT00065045) 18 months	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-9	Stability Data Report A-1325912.0 (ABT-530) Drug Substance (FT00065105) 18 months	—	20■年■月～ 実施中	AbbVie Inc. (Lake County, USA)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2	3.2.P.2 Overview of Pharmaceutical Development for Glecaprevir/Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.3-1	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development of Glecaprevir Extrudate Intermediate	—	2017年～2018年	AbbVie Inc. (Lake County, USA) AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.2.3-2	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development of Pibrentasvir Extrudate Intermediate	—	20■年～20■ 年	AbbVie Inc. (Lake County, USA) , AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.2.3-3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development of Glecaprevir/Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	20■年～20■ 年	AbbVie Inc. (Lake County, USA) , AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany), Fournier Laboratories Ireland	海外	—	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes of Glecaprevir/ Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3-1	3.2.P.3.3 Drug Product Control Strategy Summary	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3-2	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Glecaprevir Extrudate Intermediate	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3-3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Pibrentasvir Extrudate Intermediate	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.3.3-4	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Glecaprevir/Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates: Overview	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-2	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates: Glecaprevir Extrudate Intermediate	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-3	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates: Pibrentasvir Extrudate Intermediate	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.3.4-4	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates: Glecaprevir/ Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-5	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates: Analytical Controls	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-6	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates: Extrudate Intermediates Container Closure	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-7	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates: Stability of Glecaprevir Extrudate Intermediate	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.3.4-8	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates: Stability of Pibrentasvir Extrudate Intermediate	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-9	3.2.P.3.4 Stability Data Report NCE_ST_Glecaprevir Extrudate Intermediate Lot No. [REDACTED] and Lot No. [REDACTED] Primary packaging: Laminated bags (Cleanflex) Study ID: HW845_HW846 - Stability Data Report / Temperature Excursion	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-10	3.2.P.3.4 Stability Data Report NCE_ST_Glecaprevir Extrudate Intermediate, Lot No. [REDACTED] Primary packaging: Laminated bags (Cleanflex) Study ID: HW847 - Stability Data Report /Cycling stability study	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-11	3.2.P.3.4 Stability Data Report NCE_ST_Glecaprevir Extrudate Intermediate Lot No. [REDACTED] and Lot No. [REDACTED] Primary packaging: Laminated bags (Cleanflex) Study ID: HW845_HW846 - Stability Data Report / ICH Study	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.3.4- 12	3.2.P.3.4 Stability Data Report NCE_ST_Pibrentasvir Extrudate Intermediate, Lot No. [REDACTED] and Lot No. [REDACTED], Primary packaging: Laminated bags (Cleanflex), Study ID: HW848_HW849 - Stability Data Report / ICH Study	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4- 13	3.2.P.3.4 Stability Data Report NCE_ST_Pibrentasvir Extrudate Intermediate, Lot No. [REDACTED] and Lot No. [REDACTED], Primary packaging: Laminated bags (Cleanflex), Study ID: HW848_HW849 - Stability Data Report / Temperature Excursion	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4- 14	3.2.P.3.4 Stability Data Report NCE_ST_Pibrentasvir Extrudate Intermediate, Lot No. [REDACTED], Primary packaging: Laminated bags (Cleanflex), Study ID: HW850 - Stability Data Report / Cycling Stability	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation for Glecaprevir/Pibrentasvir Film- Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.4.1-1	3.2.P.4 Control of Excipients	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.1-2	3.2.P.4.1 Specifications for [REDACTED]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.2-1	3.2.P.4.2 Analytical Procedure for the Identification of Titanium Dioxide	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.2-2	3.2.P.4.2 Analytical Procedure for the Identification of Iron Oxide	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedure Overview	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 Justification of Specification	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specification	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Determination of Related Substances and Degradation Products in ABT-493/ABT-530 [REDACTED] Tablets, ABT-493 and ABT-530 Extrudate Intermediate by HPLC (STM.C5718)	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Dissolution of ABT-493/ABT-530 [REDACTED] Tablets by HPLC (STM.C5719)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2 Determination of Water Content in ABT-493/ABT-530 [REDACTED] Tablets, ABT-493 and ABT-530 Extrudate Intermediate by Karl Fisher Titration (STM.C5716)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-4	3.2.P.5.2 Determination of Assay, Identification and Content Uniformity in ABT-493/ABT-530 [REDACTED] Tablets, ABT-493 and ABT-530 Extrudate Intermediate by HPLC (STM.C5717)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures for Glecaprevir/Pibrentasvir Film-Coated Tablets and Glecaprevir and Pibrentasvir Extrudate Intermediates	—	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3 Validation of Degradation Products	—	20■年～20■年	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3 Verification of Water Content	—	20■年～20■年	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3 Validation of Dissolution Procedure	—	20■年～20■年	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.5.3-5	3.2.P.5.3 Verification of Microbiological Quality Testing Procedures	—	20■年～20■年	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.5.3-6	3.2.P.5.3 Validation of Glecaprevir and Pibrentasvir Assay, Identification and Uniformity of Dosage Units	—	20■年～20■年	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	—	20■年■月～20■年■月	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities in Glecaprevir/ Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 Justification of Specification for Glecaprevir/Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials for Glecaprevir/Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System for Glecaprevir/ Pibrentasvir Film-Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions for Glecaprevir/Pibrentasvir Film-Coated Tablets, 100 mg/40 mg	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment for Glecaprevir/Pibrentasvir Film Coated Tablets	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data	—	—	—	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3 Stability Data Report NCE_ST_Glecaprevir/Pibrentasvir Film- Coated Tablets, 100 mg/40 mg, Lot. No. ■■■■■ ■■■■■; ■■■■■; ■■■■■, Study ID: HW852_HW854_HW856 - Stability Data Report / ICH Study	—	20■■年■■月～ 実施中	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3 Stability Data Report NCE_ST_Glecaprevir/Pibrentasvir Film- Coated Tablets, 100 mg/40 mg, Lot. No. ■■■■■ ■■■■■, ■■■■■, ■■■■■ Study ID: HW852_854_856 - Stability Data Report / Photo Stability Study	—	20■■年■■月	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3 Stability Data Report NCE_ST_Glecaprevir/Pibrentasvir Film- Coated Tablets, 100 mg/40 mg, Lot. No. ■■■■■ ■■■■■, ■■■■■ and ■■■■■ Study ID: HW852_HW854_HW856 -Stability Data Report / Temperature Excursion	—	20■■年■■月	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3 Stability Data Report NCE_ST_Glecaprevir/Pibrentasvir Film- Coated Tablets, 100 mg/40 mg Lot. No. ■■■■■ ■■■■■ Study ID: ABT-493_ABT-530_012 - Stability Data Report / Open Dish	—	20■■年■■月	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Germany)	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.1.1-1	In vitro activity of ABT-493 and ABT-530 against HCV genotype 1-6 clinical isolates in transient assays, and the activity of ABT-493 against HCV genotype 1-6 NS3/4A proteases in biochemical assays. 2011.	—	2011年1月 ～ 2011年1月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.1.1-2	A-1282576.0: In Vitro Anti-HCV Activity. 2011.	—	2011年1月 ～ 2011年1月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.1.1-3	In Vitro Resistance Selection with ABT-493 in HCV Genotype 2a and 2b Replicons. 2011.	—	2011年1月 ～ 2011年1月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.1.1-4	In vitro activity of ABT-530 and ABT-493 against amino acid substitutions in NS3/4A and NS5A in GT1-6 replicons. 2011.	—	2011年1月 ～ 2011年1月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.1.1-5	Combination of ABT-530 and ABT-493 in HCV Replicon Cells. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.1.1-6	A-1325912.0: In vitro anti-HCV activity. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.1.1-7	In Vitro Resistance Selection with ABT-530 in HCV non-GT1 HCV Replicons. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.1.2-1	In vitro pharmacology study of A-1282576. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	██████, France	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.1.2-2	In vitro pharmacology study of A-1282576. 20■.	—	20■年■月	■, France	海外	—	評価
4.2.1.2-3	In vitro pharmacology: Abbott high-throughput profile study of A-1325912.0. 20■.	—	20■年■月 ~ 20■年■月	■, France	海外	—	評価
4.2.1.3-1	A-1282576.0 CNS/neurobehavioral safety pharmacology profile in the rat (p.o. administration). 20■.	—	20■年■月 ~ 20■年■月	■, France	海外	—	参考
4.2.1.3-2	A neurobehavioral safety evaluation of orally administered A-1282576 (ABT-493) in rats. 20■.	—	20■年■月 ~ 20■年■月	■, USA	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.1.3-3	A-1282576: In Vitro Effects on hERG Current. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.1.3-4	Evaluation of the Effects of A-1282576 (ABT-493) on Cloned hERG Channels Expressed in Human Embryonic Kidney (HEK293) Cells. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	██████████, USA	海外	—	評価
4.2.1.3-5	Effects of A-1282576.0 on Cardiovascular and Hemodynamic Function in the Anesthetized Dog. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.1.3-6	A Cardiovascular Safety Evaluation of Orally Administered A-1282576 (ABT-493) in Beagle Dogs. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	██████████, USA	海外	—	評価
4.2.1.3-7	A Respiratory Safety Evaluation of Orally Administered A-1282576 (ABT-493) in Rats. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	██████████, USA	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考の別
4.2.1.3-8	A-1325912.0: Effects on Spontaneous Locomotor Activity in the Mouse (P.O. Administration). 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	██████, France	海外	—	参考
4.2.1.3-9	A Neurobehavioral Safety Evaluation of Orally Administered A-1325912 (ABT-530) in Mice. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	██████████, USA	海外	—	評価
4.2.1.3-10	A-1325912: In Vitro Effects on hERG Current. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.1.3-11	Evaluation of the Effects of A-1325912 (ABT-530) on Cloned hERG Channels Expressed in Human Embryonic Kidney (HEK293) Cells. 20██.	—	20██年██月 ~ 20██年██月	██████████, USA	海外	—	評価
4.2.1.3-12	Effects of A-1325912.0 on Cardiovascular and Hemodynamic Function in the Anesthetized Dog. 20██.	—	20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.1.3-13	A Cardiovascular Safety Evaluation of Orally Administered A-1325912 (ABT-530) in Beagle Dogs. 20██.	—	20██年██月～ 20██年██月	██████, USA	海外	—	評価
4.2.1.3-14	A Respiratory Safety Evaluation of Orally Administered A-1325912 (ABT-530) in Mice. 20██.	—	20██年██月～ 20██年██月	██████, USA	海外	—	評価
4.2.1.4-1	Anti-HCV Activity of ABT-493 in the Presence of Lopinavir or Darunavir and Anti-HIV-1 Activity of Lopinavir or Darunavir in the Presence of ABT-493. 20██.	—	20██年██月～ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.2.1-1	Study RD11664 Title = Radiochemical Synthesis of [^{14}C]A-1282576	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-2	Study RD140168 Title = Radiochemical Synthesis of [^{14}C]A-1282576	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-3	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 01 Title = HPLC-MS/MS Method for the Quantitation of A-1282576 in Plasma and Liver Homogenate	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-4	Study RD140994 Title = Validation Report for a 96-Well Salt Assisted Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1282576 in Mouse Plasma with Potassium EDTA	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-5	Study RD12459 Title = Validation Report for a 96-Well Salt-Assisted Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1282576 in Rat Plasma with Potassium EDTA	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.1-6	Study RD140812 Title = Validation Report for a 96-Well Salt-Assisted Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1282576 in Rabbit Plasma with Potassium EDTA	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-7	Study RD12311 Title = Validation Report for a 96-Well Salt-Assisted Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1282576 in Dog Plasma with Potassium EDTA	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-8	Study RD12625 Title = The Radiochemical Synthesis of [³ H]A-1325912	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-9	Study RD140146 Title = Radiochemical Synthesis of [¹⁴ C]A-1325912	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-10	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 01 Title = HPLC-MS/MS Method for the Quantitation of A-1325912 in Plasma and Liver Homogenate Samples	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.1-11	Study RD12713 Title = Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1325912 in Mouse Plasma	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-12	Study RD140819 Title = Validation Report for a 96-Well Salt Assisted Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1325912 in Rat Plasma with K ₂ EDTA	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-13	Study RD140827 Title = Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1325912 in Rabbit Plasma (K ₂ EDTA)	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.1-14	Study RD12174 Title = Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1325912 in Dog Plasma	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.2-1	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 07 Title = Determination of the Permeability and Transport of A-1282576 using the MDCK-MDR1 Model	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-2	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 02 Title = A-1282576 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Mouse	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-3	Study RD12621 Title = Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [¹⁴ C]A-1282576 in Male Sprague Dawley Rats	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-4	Study RD12622 Title = Preclinical Pharmacokinetic Summary of A-1282576 Single Dose Studies in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Monkey	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-5	Study PTR-14-0003 (A-1282576.0 (ABT-493) Preformulation Report) Title = Physicochemical Properties of A-1282576.0.	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.2-6	Study RD131122 Title = Integration of Pharmaceuticals, Formulations and Pharmacokinetics for the Definition of Maximum Feasible Exposures in Preclinical Studies with A-1282576	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-7	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 07 Title = Determination of the Permeability of A-1325912 using the MDCK-MDR1 Model	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-8	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 21 Title = A-1325912 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Transporter Knockout Mouse	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-9	Study RD12634 Title = Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [³ H]A-1325912 (ABT-530) in Male Sprague-Dawley Rats	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-10	Study RD12631 Title =Preclinical Pharmacokinetic Summary of A-1325912 Single Dose Studies in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Monkey	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.2-11	Study RD131113 Title = Integration of Pharmaceuticals, Formulations and Pharmacokinetics for the Definition of Maximum Feasible Exposures in Preclinical Studies with A-1325912		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-12	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 03 Title = A-1282576 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Rat		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-13	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 15 Title = A-1282576 Pharmacokinetics following Single Oral Dosing in Rabbit		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-14	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 05 Title = A-1282576 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Dog		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-15	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 04 Title = A-1282576 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Monkey		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.2-16	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 02 Title = A-1325912 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Mouse	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-17	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 03 Title = A-1325912 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Rat	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-18	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 12 Title = A-1325912 Pharmacokinetics following Intravenous, Subcutaneous or Oral Doses in Rabbit	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-19	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 05 Title = A-1325912 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Dog	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.2-20	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 04 Title = A-1325912 Pharmacokinetics following Intravenous or Oral Dosing in Monkey	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.3-1	Study RD160374 Title = Determination of the Unbound Fraction of A-1282576 in Plasma and Microsomal Protein and Blood-to-Plasma Concentration Ratios	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.3-2	Study RD160369 Title = Determination of the Unbound Fraction of A-1282576 and A-1325912 to Human Plasma Proteins from Subjects in Study M13-600	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.3-3	Study RD160392 Title = Determination of the Unbound Fraction of A-1282576 and A-1325912 to Human Plasma Proteins from Subjects in Study M13-604	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.3-4	Study RD140755 Title = Quantitative Whole Body Autoradiography of Pigmented Rats Following Oral Administration of ¹⁴ C-ABT-493 (Covance 8290837)	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価
4.2.2.3-5	Study RD160244 Title = Lacteal Excretion, Placental Transfer, and Tissue Distribution of Radioactivity in Pregnant Female Sprague Dawley Rats After Oral Administration of ¹⁴ C-ABT-530 and ¹⁴ C-ABT-493 (Covance 8335708)	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.2.3-6	Study RD160679 Title = In Vitro Determination of Unbound Fraction by Flux Dialysis Method	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.3-7	Study RD160372 Title = Determination of the Unbound Fraction of A-1325912 in Plasma and Microsomal Protein and Blood-to-Plasma Concentration Ratios	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.3-8	Study RD140262 Title = Quantitative Whole Body Autoradiography of Pigmented Rats Following Oral Administration of ¹⁴ C-ABT-530 (Study 8290838)	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価
4.2.2.4-1	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 10 Title = Assessment of the Enzymes Involved in the Metabolism of [¹⁴ C]A-1282576 Using Recombinant Enzymes	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-2	Study RD12620 Title = In Vitro Biotransformation of A-1282576	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.2.4-3	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 18 Title = Preliminary Metabolite Identification of A-1282576 (ABT-493) in Plasma After Multiple Oral Dosing of A-1282576 in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type (non-transgenic littermates) Mice	■	20■年■月 ～ 20■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-4	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 20 Title = Metabolism and Disposition of [¹⁴ C]A-1282576 (ABT 493) after Single 60 mg/kg Oral Dose in Rat	■	20■年■月 ～ 20■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-5	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 24 Title = Metabolism and Disposition of [¹⁴ C]A-1282576 (ABT-493) after Single 30 mg/kg Oral Dose in Dog	■	20■年■月 ～ 20■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-6	Study RD150355 Title = Metabolism and Disposition of [[¹⁴ C]ABT-493 (A-1282576) in Healthy Male Volunteers after a Single 400 mg Oral Dose. Study M■-890	■	20■年■月 ～ 20■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.4-7	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 17 Title = Preliminary Metabolite Identification of A-1282576 (ABT-493) in Plasma after Multiple Oral Dosing of A-1282576 in Sprague-Dawley Rats	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-8	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 22 Title = Preliminary A-1282576 (ABT-493) Metabolite Identification in Plasma after Multiple Oral Dosing in Dog	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-9	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 16 Title = Preliminary Metabolite Identification of A-1282576 (ABT-493) in Human Plasma Samples	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-10	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 10 Title = Assessment of the Enzymes Involved in the Metabolism of [³ H]A-1325912 Using Recombinant Enzymes	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.4-11	Study RD12629 Title = In Vitro Biotransformation of A-1325912	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-12	Study RD160370 Title = Metabolism and Disposition of [¹⁴ C]A-1325912 (ABT-530) after Single 50 mg/kg Oral Dose in Male CD-1 Mice	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-13	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 15 Title = Preliminary Metabolite Identification of A-1325912 in Tg(Hras) Mouse Plasma	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-14	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 16 Title = Metabolism and Disposition of [¹⁴ C]A-1325912 (ABT-530) after Single 5 mg/kg Oral Dose in Rat	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-15	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 17 Title = Preliminary Metabolite Identification of A-1325912 (ABT-530) in Plasma after Multiple Oral Dosing in Sprague-Dawley Rats	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.4-16	Study RD160368 Title = Metabolite Profiles of [¹⁴ C]A-1282576 (ABT-493) & [¹⁴ C]A-1325912 (ABT-530) in Milk and Plasma after a 5 mg/kg Oral Dose in Female Sprague-Dawley Rats	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-17	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 18 Title = Metabolism and Disposition of [¹⁴ C]A-1325912 (ABT-530) after Single 10 mg/kg Oral Dose in Beagle Dogs	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-18	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 20 Title = Preliminary Metabolite Identification of A-1325912 in Dog Plasma	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-19	Study RD150353 Title = Metabolism and Disposition of [¹⁴ C]ABT-530 (A-1325912) in Healthy Male Volunteers after a Single 120 mg Oral Dose	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.4-20	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 19 Title = Preliminary Metabolite Identification of A-1325912 (ABT-530) in Human Plasma Samples (Study M-355)		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-21	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 06 Title = Determination of the Metabolic Stability of A-1282576 in Liver Microsomes and Hepatocytes Across Species		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.4-22	Study A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 06 Title = Determination of the Metabolic Stability of A-1325912 in Liver Microsomes and Hepatocytes Across Species		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.5-1	Study RD150354 Title = A Single-Dose Bioavailability Study of ABT-493 and ABT-530 and Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study of [¹⁴ C] ABT-493 and [¹⁴ C] ABT-530 in Healthy Male Subjects Following a Single Oral Dose Administration	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価
4.2.2.6-1	Study RD160373 Title = Assessment of Inhibitory Effects on Drug Metabolizing Enzyme Activity by A-1282576	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.6-2	Study RD161472 Title = Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters (Japanese Populations)	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.6-3	Study RD160433 Title = Assessment of Cytochrome P450 mRNA Induction by A-1282576 in Cultured Human Hepatocytes	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.6-4	Study RD13482 Title = Assessment of the Effect of A-1282576 on the Activity of UDP-Glucuronosyltransferases (UGT) Isoforms in Human Liver Microsomes	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.6-5	Study RD151003 Title = A-1282576: In Vitro Drug Transporter Assessment	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.6-6	Study RD160371 Title = Assessment of Inhibitory Effects on Drug Metabolizing Enzyme Activity by A-1325912	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.6-7	Study RD160434 Title = Assessment of Cytochrome P450 mRNA Induction by A 1325912 in Cultured Human Hepatocytes	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.6-8	Study RD140243 Title = Assessment of the Effect of A-1325912 on the Activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) Isoforms in Human Liver Microsomes	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.2.6-9	Study RD151005 Title = A-1325912: In Vitro Drug Transporter Assessment	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.2.7-1	Study A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 25 Title = Plasma Concentrations of A-1282576 and A-1325912 after Oral Co-Dosing in Sprague-Dawley Rats		20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.2-GLE-1	Amended Seven Day Oral Dose Tolerability and Toxicokinetic Study of A-1282576 Free Form in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type (non-Transgenic Littermates) Mice/ TD13-224 R&D/13/602	—	20██年██月～ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.2-GLE-2	Amended One-Week Oral Dose Range-Finding Toxicity Study of A-1282576 Amorphous Solid Dispersion in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type (Non-Transgenic Littermates) Mice/ TD13-087 R&D/13/348	—	20██年██月～ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.2-GLE-3	Amended Four-Week Oral Toxicity Study of A-1282576 Free Form in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type (non-Transgenic Littermates) Mice/ TD13-088 R&D/13/682	—	20██年██月～ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.2-GLE-4	Two-Week Oral Dose Range-Finding Toxicity Study of A-1282576 Free Acid in Sprague-Dawley Rats/ TA11-095 R&D/11/575	—	20██年██月～ 20██年██月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.2-GLE-5	Thirteen-Week Oral Toxicity Study of A-1282576 Free Acid in Sprague-Dawley Rats with a Four-Week Recovery Period RD11930	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.2-GLE-6	A-1282576 Free Form: A 26-Week BID Oral Dose Toxicity Study in Sprague Dawley Rats (CRL:SD) with a 4-Week Recovery RD140001	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価
4.2.3.2-GLE-7	Two-Week Oral (Capsule) Dose Range-Finding Toxicity Study of A-1282576 in Beagle Dogs RD11535	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.2-GLE-8	Thirteen-Week Oral (Capsule) Toxicity Study of A-1282576 in Beagle Dogs (With a Four-Week Recovery Period) RD11925	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.2-GLE-9	A 39-Week BID Oral Dose Toxicity Study in Beagle Dogs with a 4 Week Recovery Period RD140002	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.3.1-GLE-1	Bacterial Reverse Mutation Assay with A-1282576 Free Form/ TX11-283 R&D/12/270	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.3.1-GLE-2	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test with A-1282576 Free Form/ TX11-284 R&D/12/271	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.3.2-GLE-1	In Vivo Micronucleus Assay in Rats with A-1282576 Free Form/ TA12-188 R&D/13/002	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.5.1-GLE-1	An Oral Fertility Study with A-1282576 in Rats/ TA14-066 R&D/14/0683	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価
4.2.3.5.2-GLE-1	Amended An Oral Range-Finding Developmental Toxicity Study with A-1282576 in Rats with a Toxicokinetic Evaluation/ TA12-144 R&D/12/943	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価
4.2.3.5.2-GLE-2	A-1282576: An Oral Developmental Toxicity Study in Rats, Including a Toxicokinetic Evaluation/ TA13-168 R&D/13/913	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価
4.2.3.5.2-GLE-3	An Oral Range-Finding Developmental Toxicity Study with A-1282576 in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation/ TE12-178 R&D/12/988	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.5.2-GLE-4	An Oral Range-Finding Developmental Toxicity Study with A-1282576 in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation/ TE13-121 R&D/13/840	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.5.2-GLE-5	A-1282576: An Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits, Including a Toxicokinetic Evaluation/ TE13-250 R&D/13/679	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.5.3-GLE-1	A Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of A-1282576 by Oral (Gavage) in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation/ TA15-093 R&D/16/0239	—	20 年 月 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-1	5-Strain MiniAmes Test with D* , AQ* and B* , Components of the Synthetic Route of ABT-493/ TX14-141 R&D/14/0416	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-GLE-2	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with Z* ; Component of the Synthetic Route of ABT-493/ TX15-054 R&D/15/0158	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-3	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with X* ; Component of the Synthetic Route of ABT-493/ TX15-228 R&D/15/0776	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-4	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AA* ; Component of the Synthetic Route of ABT-493/ TX15-246 R&D/15/0881	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-5	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with A-1655934.0 and AB* ; Components of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-072 R&D/16/0245	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-GLE-6	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AC* and AE* ; Components of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-117 R&D/16/0477	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-7	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AF* ; Component of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-120 R&D/16/0552	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-8	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with A-1674236.0, AG* , AH* and A* ; Components of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-130 R&D/16/0561	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-9	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AI* , AJ* , AK* and AL* ; Components of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16 140 R&D/16/0634	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

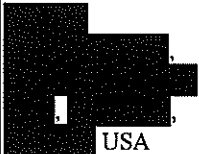
添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-GLE-10	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AM* , and AN* ; Components of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-142 R&D/16/0682	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-11	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AO* ; Component of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-165 R&D/16/0721	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-12	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AP* ; Component of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-177 R&D/16/0822	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-13	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AQ* and AR* ; Components of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-194 R&D/16/0872	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-GLE-14	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AS* ; Component of the Synthetic Route of ABT-493/ TX16-206 R&D/16/1006	—	20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-GLE-15	Miniscreen Ames Test with C* Base, Impurity of A-1282576/ TX11 192 R&D/11/748	—	20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.7.6-GLE-16	Amended MiniAmes Test with 1-ethyl-3-(3-dimethylaminoethyl) carbodiimide (EDAC) Starting Material of ABT-620 (Elagolix)/ TX12-138 R&D/12/942	—	20 年 月 ～ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.7.6-GLE-17	Salmonella-Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with 2-Hydroxypyridine-N-Oxide, N,N,N',N'-Tetramethyl-O-(7 -azabenzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate, and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole/ TX14-074 R&D/14/0675	—	20 年 月 ～ 20 年 月	 USA	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7-GLE-1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of A-1282576 Free Form in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts Study RD13488	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.7.7-GLE-2	A Repeat Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral (Gavage) Administration of A-1282576 Free Form on Eyes and Skin in Pigmented Rats RD13803	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.7.7-GLE-3	Amended Four Day Vehicle Tolerability Study of PEG-400:Teen20:Poloxamer 124 (70:20:10, w/w) and a One Day Exposure (5 th Day) with A-1282576 in the Same Vehicle for Toxicokinetics Evaluation in Rabbits/ TE12-059 R&D/12/557	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.7.7-GLE-4	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of A-1282576 and A-1325912 (Free Form) in Sprague-Dawley Rats/ TA16-040 R&D/16/0097	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.1-PIB-1	Single Dose Intravenous Infusion Pharmacokinetic Study of A-1325912 in Rabbits TE13-020 R&D/13/029	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.2-PIB-1	Amended Report for One-Week Oral Dose Range-Finding Toxicity Study of A-1325912 in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type (non-Transgenic Littermates) Mice TD13-125 R&D/13/432	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.2-PIB-2	Two-Week Oral Dose Range-Finding Toxicity Study of A-1325912 Free Base in Mice TD11-119 R&D/11/840	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.2-PIB-3	Amended Four-Week Oral Toxicity Study of A-1325912 in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type (non-Transgenic Littermates) Mice/ TD13-126 R&D/13/666	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.2-PIB-4	Thirteen-Week Oral Toxicity Study of A-1325912 in CD-1 Mice with a Four-Week Recovery Period/ TD12-007 R&D/12/138	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.2-PIB-5	Third Amended Final Report A-1325912 Free Form: A 26-Week Oral Toxicity Study with an 8-Week Recovery Period in Mice/ TD13-007 R&D/13/434	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価
4.2.3.2-PIB-6	Three-Week Dietary Toxicity Study of A-1325912 Free Form in Sprague-Dawley Rats TA13-124 R&D/13/340	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.2-PIB-7	Amended Thirteen-Week Oral Dose Toxicity Study of A-1325912 Free Form in Sprague-Dawley Rats/ TA13-194 R&D/13/600	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.2-PIB-8	Two-Week Oral (Capsule) Dose Range-Finding Toxicity Study of A-1325912 Free Form in Beagle Dogs TB11-123 R&D/11/928	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.2-PIB-9	Amended Report for Thirteen-Week Oral (Capsule) Toxicity Study of A-1325912 in Beagle Dogs with a Four-Week Recovery Period/ TB12-008 R&D/12/345	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.2-PIB-10	Amended Thirty-Nine Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1325912 Free Form in Beagle Dogs with an Eight-Week Recovery Period/ TB13-008 R&D/13/172	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.3.1-PIB-1	Amended Report Salmonella-E. Coli/Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay/ TX12-012 R&D/12/269	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.3.1-PIB-2	Amended In Vitro Chromosome Aberration Test in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes/ TX12-013 R&D/12/265	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.3.2-PIB-1	In Vivo Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay with A-1325912 Free Form/ TD12-189 R&D/13/014	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.5.1-PIB-1	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of A-1325912 Free Form Administered by Oral Gavage in Mice/ TD14-107 R&D/14/0682	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.5.2-PIB-1	Amended A Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study of A-1325912 Free Form by Oral Gavage in Mice/ TD12-185 R&D/13/253	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.5.2-PIB-2	An Embryo-Fetal Development Study of A-1325912 Free Form by Oral Gavage in Mice/ TD13-162 R&D/13/950	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.5.2-PIB-3	A Maternal Tolerability Study with A-1325912 Free Form by Oral Gavage in Rabbits TE13-167; R&D/13/958	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	参考
4.2.3.5.2-PIB-4	An Embryo-Fetal Development Study of A-1325912 Free Form by Oral Gavage in Rabbits/ TE13-163 R&D/13/638	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	評価
4.2.3.5.2-PIB-5	A Dose Range-Finding Intravenous Infusion Study with A-1325912 in Non-Pregnant Rabbits TE12-186 R&D/13/248	—	20 年 月 ~ 20 年 月	USA	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.5.2-PIB-6	Amended Report for A Dose Range-Finding Intravenous Infusion Embryo-fetal Development Study with A-1325912 Free Form in Rabbits TE12-187 R&D/13/321	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	参考
4.2.3.5.3-PIB-1	A Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of A-1325912 Free Form by Oral (Gavage) in Mice, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation/ TD15-099 R&D/15/0822	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-1	Four-Week Oral Dose Toxicity Study of A-1325912 Free Form (with Impurity) in CD-1 Mice/ TD16-109 R&D/16/0640	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-2	Bacterial Reverse Mutation Assay with Free Form/ TX13-331 R&D/14/0229 U*	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-PIB-3	MicroAmes Test with H* and G* Intermediates of A-1325912 TX11-117 R&D/11/492	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.7.6-PIB-4	5-Strain MiniAmes Test with Components of the Synthetic Route of ABT-530 TX13-332 R&D/14/0045	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考
4.2.3.7.6-PIB-5	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AU* , J* and AV* ; Components of the Synthetic Route of ABT-530/ TX14-284 R&D/14/1294	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-6	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AW* ; Component of the Synthetic Route of ABT-530/ TX15-025 R&D/15/0081	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-PIB-7	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AX* ; Component of the Synthetic Route of ABT-530/ TX15-137 R&D/15/0423	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-8	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with AY* , and AZ* ; Components of the Synthetic Route of ABT-530/ TX15-168 R&D/15/0497	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-9	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with BA* ; Component of the Synthetic Route of ABT-530/ TX15-195 R&D/15/0602	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-10	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with BP* ; Component of the Synthetic Route of ABT-530/ TX15-247 R&D/15/0879	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-PIB-11	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with BB* ; Component of the Synthetic Route of ABT-530/ TX15-273 R&D/15/1234	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-12	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with BD* ; Component of the Synthetic Route of ABT-888/ TX16-078 R&D/16/0344	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-13	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with CAS 121-43-7; Component of the Synthetic Route of ABBV-2222/ TX16-097 R&D/16/0366	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-PIB-15	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with BH* and BG* ; Components of the Synthetic Route of ABT-530/ TX16-162 R&D/16/0736	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-16	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with BI* and BJ* ; Components of the Synthetic Route of ABT-530/ TX16-234 R&D/16/1095	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.6-PIB-17	6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with BC* ; Component of the Synthetic Route of ABT-530/ TX16-056 R&D/16/0165	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	評価
4.2.3.7.7-PIB-I	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of A-1325912 Free Form in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts/ TX13-166 R&D/13/656	—	20 年 月 ~ 20 年 月	 USA	海外	—	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7-PIB-2	Amended Report for 10 Day Vehicle Tolerability Study of PEG-300:D5W:Tween80 (89.5:10:0.5, v/v/v) in Rabbits TE13-075 R&D/13/309	—	20 年 月 ~ 20 年 月	AbbVie Inc., IL	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-1	Draft Guidance for Industry: Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2013.	FDA	海外	Draft Guidance for Industry: 2013
4.3.1-2	FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.	FDA	海外	Guidance for Industry: 2001
4.3.1-3	Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays.	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al.	海外	Pharm Res. 2007;24:1962-73.
4.3.1-4	A different Approach to Validating Screening Assays for Developmental Toxicity	Daston GP, Chapin RE, Scialli AR, et al.	海外	Birth Defects Research (Part B). 2010;89:526-530.
4.3.1-5	A retrospective analysis of developmental toxicity studies in rat and rabbit: What is the added value of the rabbit as an additional test species?	Janer G, Slob W, Hakkert BC, et al.	海外	Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2008;50:206-217.

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-6	Species sensitivities and prediction of teratogenic potential.	Schardein JL, Schwetz BA, Kenel MF.	海外	Environmental Health Perspectives. 1985;61:55-67.
4.3.1-7	Testing strategies for embryo-fetal toxicity of human pharmaceuticals. Animal models vs. in vitro approaches A workshop report. Regulatory	Van der Laan JW, Chapin RE, Haenen B, et al.	海外	Toxicology and Pharmacology. 2012;63:115-123.
4.3.2-1	Natural prevalence of NS5A polymorphisms in subjects infected with hepatitis C virus genotype 3 and their effects on the antiviral activity of NS5A inhibitors.	Hernandez D, Zhou N, Ueland J, et al.	海外	J Clin Virol. 2013;57:13-18.
4.3.2-2	Susceptibilities of genotype 1a, 1b, and 3 Hepatitis C virus variants to the NS5A inhibitor elbasvir.	Liu R, Curry S, McMonagle P, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:6922-6929.
4.3.2-3	Characterization of hepatitis C virus resistance from a multiple-dose clinical trial of the novel NS5A inhibitor GS-5885.	Wong KA, Worth A, Martin R, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:6333-6340.

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.2-4	In vitro antiviral activity and resistance profile characterization of the hepatitis C virus NS5A inhibitor ledipasvir. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:1847-1853.	Cheng G, Tian Y, Doehle B, et al.	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:1847-1853.
4.3.2-5	GS-5816, a second-generation HCV NS5A inhibitor with potent antiviral activity, broad genotype coverage, and a high resistance barrier. EASL 48th annual meeting, April 24-28, The Netherlands, Amsterdam. 2013.	Cheng G, Tian Y, Yu M, et al.	海外	EASL 48th annual meeting, April 24-28, The Netherlands, Amsterdam. 2013.
4.3.2-6	Deep sequencing of HCV NS5A from a 3-day study of GS-5816 monotherapy confirms the potency of GS-5816 against pre-existing genotype 1-3 NS5A resistance-associated variants.	Doehle B, Dvory-Sobol H, Hebner C, et al.	海外	Hepatology. 2013;58 (Suppl S1):208A-1309A.
4.3.2-7	Epclusa (sofosbuvir and velpatasvir). US package insert. Approval: 2016.	—	海外	US package insert. Approval: 2016.
4.3.3-1	Bioanalytical Method Validation.	FDA	海外	Guidance for Industry: 2001

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-2	Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays.	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al.	海外	Pharm Res. 2007;24:1962-73.
4.3.3-3	Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations.	FDA	海外	Guidance for Industry: 2012
4.3.4-1	Salmonella mutagenicity tests: II Results from the testing of 270 chemicals.	Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E.	海外	Environ Mutagen. 8 (Suppl. 7):1-199, 1986.
4.3.4-2	A different Approach to Validating Screening Assays for Developmental Toxicity.	Daston GP, Chapin RE, Scialli AR, et al.	海外	Birth Defects Research (Part B). 2010;89:526-530.
4.3.4-3	A retrospective analysis of developmental toxicity studies in rat and rabbit: What is the added value of the rabbit as an additional test species?	Janer G, Slob W, Hakkert BC, et al.	海外	Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2008;50:206-217.

1.12 添付資料一覧

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.4-4	Species sensitivities and prediction of teratogenic potential.	Schardein JL, Schwetz BA, Kenel MF.	海外	Environmental Health Perspectives. 1985;61:55-67.
4.3.4-5	Testing strategies for embryo-fetal toxicity of human pharmaceuticals. Animal models vs. in vitro approaches A workshop report.	van der Laan JW, Chapin RE, Haenen B, et al.	海外	Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2012;63:115-123.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.1-1/ref	Study M711 - A Comparison of the Bioavailability of Experimental ABT-493/ABT-530 Formulations with ABT-493 and ABT-530 Phase 2b (Reference) Formulations in Healthy Adult Subjects (RD150389)	—	2011年11月～2012年11月	米国	海外	—	参考
5.3.1.1-2/ref	Study M725 - A Comparison of the Bioavailability and Effect of Food on Experimental ABT-493/ABT-530 Formulations in Healthy Adult Subjects (RD151049)	—	2012年11月～2013年11月	米国	海外	—	参考
5.3.1.1-3/ref	Study M719 - A Single Dose Bioavailability Study of Experimental Co-Formulated ABT-493/ABT-530 Formulations (RD150073)	—	2012年11月～2013年11月	米国	海外	—	参考
5.3.1.1-4/ref	Study M717 - A Comparison of the Bioavailability and Effect of Food on Experimental ABT-493/ABT-530 Formulations in Healthy Adult Subjects (RD150728)	—	2012年11月～2013年11月	米国	海外	—	参考
5.3.1.1-5/ref	Study M714 - A Determination of the Bioavailability and Effect of Food on ABT-493/ABT-530 Film-Tablets in Healthy Adult Subjects (RD151295)	—	2012年11月～2013年11月	米国	海外	—	参考
5.3.1.2-1/ref	Study M601 - A Comparison of the Bioavailability of Experimental ABT-530 and ABT-493 Tablet Formulations with that of Reference Formulations (RD13984)	—	2012年11月～2013年11月	米国	海外	—	参考
5.3.1.2-2/ref	Study M214 - A Single Dose Bioavailability Study of Experimental ABT-493 Tablet Formulation in Healthy Subjects (RD140163)	—	2012年11月～2013年11月	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.2-3/ref	Study M581 - A Single Dose Bioavailability Study of an Experimental ABT-530 Tablet Formulation in Healthy Subjects (RD140347)	—	20 年 月 ～ 20 年 月	米国	海外	—	参考
5.3.1.2-4/ref	Study M580 - A Single Dose Bioavailability Study of Experimental Co-formulated ABT-493/ABT-530 Liquid Filled Capsule (RD140863)	—	20 年 月 ～ 20 年 月	米国	海外	—	参考
5.3.1.2-5/ref	Study M611 - A Single Dose Bioavailability Study of Experimental Co-Formulated ABT-493/ABT-530 Formulations and a Formulation (RD141057)	—	20 年 月 ～ 20 年 月	米国	海外	—	参考
5.3.1.3-1	RD160233 - Development of Level A In Vitro/In Vivo Correlations for Co-Formulated ABT-493/ABT-530 Tablets	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-1	Validation Report for a 96-Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1282576 in Human Plasma with Potassium EDTA	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-2	Validation Report for a 96-Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1325912 in Human Plasma with K2EDTA as Anticoagulant	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-3	Validation Report for a 96-Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of ABT493 and ABT530 in Human Plasma with K2EDTA as Anticoagulant	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.4-4	Stability and Method Update Report for a 96-Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of ABT493 and ABT530 in Human Plasma with K2EDTA as Anticoagulant RD160743	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-5	Validation Report for a 96-Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of ABT530 and ABT493 in Human Plasma K2 EDTA	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-6	Validation Report for a 96-Well On-Line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of ABT530 or ABT493 in Human Urine (Treated with Sodium Dodecylbenzenesulfonate (SDBS))	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-7	Stability and Method Update Report for a 96-Well On-Line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of ABT493 and ABT530 in Human Urine (Treated with SDBS)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-8	Validation Report for a 96-Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of Dextromethorphan and Dextrophan in Human Plasma	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-9	Stability and Method Update Report for a 96-Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of Dextromethorphan and Dextrophan in Human Plasma	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-10	Quantitation of Emtricitabine and Tenofovir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.4-11	Quantitation of Atorvastatin, Ortho-Hydroxyatorvastatin, and Para-Hydroxyatorvastatin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-12	Determination of Tolbutamide, Carboxytolbutamide, and Hydroxytolbutamide in Human Plasma by LC/MS/MS	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-13	Determination of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma by LC/MS/MS	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-14	Determination of Dextromethorphan, Dextrorphan, 3-Methoxymorphinan, and 3-Hydroxymorphinan in Human Plasma by LC/MS/MS	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-15	Determination of Dextromethorphan, Dextrorphan, 3-Methoxymorphinan, and 3-Hydroxymorphinan in Human Urine by LC/MS/MS	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-16	Quantitation of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-Epoxyde in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-17	Quantitation of Rilpivirine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-18	Quantitation of Raltegravir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-19	Quantitation of Lovastatin and Lovastatin Acid in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-20	Quantitation of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20 年 月 日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.4-21	Quantitation of Atazanavir and Ritonavir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-22	Quantitation of Atazanavir and Ritonavir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-23	Quantitation of Omeprazole, Omeprazole Sulfone, and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-24	Quantitation of Raltegravir, Darunavir, Ritonavir, and Lopinavir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-25	Quantitation of Norelgestromin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-26	Quantitation of 17 α -Ethinyl Estradiol and Norgestrel in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-27	Quantitation of Norethindrone and Ethinyl Estradiol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-28	Quantitation of Efavirenz in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-29	Quantitation of Efavirenz in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外		
5.3.1.4-30	Quantitation of Pravastatin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.4-31	Quantitation of Pravastatin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-32	Quantitation of Rosuvastatin and N-Desmethylosuvastatin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-33	Quantitation of Rosuvastatin and N-Desmethylosuvastatin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外		
5.3.1.4-34	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of Simvastatin and Simvastatin Hydroxy Acid in K2EDTA Human Plasma	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-35	Validation of a Method for the Determination of Rifampin in human plasma by HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-36	Validation of a Method for the Determination of Sofosbuvir and GS-331007 in Human Plasma by LC-MS/MS	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-37	Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-38	Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-39	Determination of Cyclosporin A in K2-EDTA Human Whole Blood by LC-MS-MS Validation of Analytical Method	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.4-40	Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation and On-line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A84538, A998821, A1043422, A1041392, A1233617 in Human Plasma (Potassium-EDTA, untreated)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-41	Stability and Method Update Report for a 96-Well Protein Precipitation and On-line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A84538, A998821, A1043422, A1041392, A1233617 in Human Plasma (Potassium-EDTA, untreated)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-42	Stability and Method Update Report 2 for a 96-Well Protein Precipitation and On-line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A84538, A998821, A1043422, A1041392, A1233617 in Human Plasma (Potassium-EDTA, untreated)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-43	Stability and Method Update Report 3 for a 96-Well Protein Precipitation and On-line Solid Phase Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A84538, A998821, A1043422, A1041392, A1233617 in Human Plasma (Potassium-EDTA, untreated)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-44	Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of ribavirin in Human Plasma K2 EDTA	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-45	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Tacrolimus in Human EDTA K3 K3 Whole Blood	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.4-46	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Losartan (1 to 2000 ng/mL) and Losartan Carboxy Acid (1 to 2000 ng/mL) in Human EDTA K2 Plasma AND Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Valsartan in Human EDTA Plasma	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-47	Validation of a Method for the Determination of Buprenorphine, Norbuprenorphine, and Naloxone in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-48	Validation of a Method for the Determination of Buprenorphine, Norbuprenorphine, and Naloxone in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection - Addendum 1	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-49	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of (R)-Methadone and (S)-Methadone in K2EDTA Human Plasma Validation Report	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-50	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of (R)-Methadone and (S)-Methadone in K2EDTA Human Plasma Validation Report Amendment	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.4-51	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of (R)-Methadone and (S)-Methadone in K2EDTA Human Plasma Validation Report Amendment	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-52	Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-53	Validation Report for Determination of Omeprazole and 5-Hydroxy Omeprazole in Human Plasma using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-54	Stability and Method Update Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of Omeprazole and 5-Hydroxy Omeprazole in Human Plasma	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-55	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Total Dabigatran (1 to 800 ng/mL) in Human EDTA K2 Plasma AND Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Total Dabigatran (10 to 5000 ng/mL) in Human Urine AND Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Lamotrigine (10 to 10000 ng/mL) in Human EDTA K2 Plasma	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.1.4-56	Quantitation of Elvitegravir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-57	Quantitation of Cobicistat in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-58	Quantitation of Abacavir and Lamivudine in Human Plasma via UHPLC with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-59	Quantitation of Dolutegravir in Human Plasma via UPLC® with MS/MS Detection	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-60	Validation Report for a 96-Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of Daclatasvir in Human Plasma (K2EDTA)	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-61	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Felodipine (20 to 10000 pg/mL) in Human EDTA Plasma AND Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Amlodipine (50 to 10000 pg/mL) in Human EDTA K2 Plasma	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-62	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Digoxin (2 to 200 ng/mL) in Human Urine	—	20■■年■■月■■日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.3.1-1/ref	Study M890 - A Single-Dose Bioavailability Study of ABT-493 and ABT-530 and Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study of [¹⁴ C] ABT-493 and [¹⁴ C] ABT-430 in Healthy Male Subjects Following a Single Oral Dose Administration (RD150390)	—	2011年11月～2012年11月	米国	海外	—	参考
5.3.3.1-2/ref	Study M356 - A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (Including the Effect of Food) of Single and Multiple Doses of ABT-493 (RD13399)	—	2011年11月～2012年11月	米国	海外	—	参考
5.3.3.1-3/ref	Study M355 - A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (Including the Effect of Food) of Single and Multiple Doses of ABT-530 (RD13542)	—	2011年11月～2012年11月	米国	海外	—	参考
5.3.3.1-4/ref	Study M716 - Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Dose ABT-493 and ABT-530 Combinations in Healthy Adult Subjects (RD160223)	—	2011年11月～2012年11月	米国	海外	—	参考
5.3.3.2-1/ref	Study M13595 - A Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adult Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (RD150676)	—	2013年11月～2015年7月	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.3.3-1	Study M1432 - Assessment of Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Han Chinese, Japanese, and Caucasian Adult Subjects RD150859	—	2014年11月～2015年11月	米国	海外	—	評価
5.3.3.3-2	Study M1066 - Assessment of Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Coadministration of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Han Chinese, Japanese, and Caucasian Adult Subjects RD140568	—	2014年11月～2015年11月	米国	海外	—	評価
5.3.3.3-3/ref	Study M13604 - Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function RD151288	—	2014年10月～2015年9月	米国	海外	—	参考
5.3.3.3-4/ref	Study M13600 - Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and ABT-530 in Subjects with Normal and Impaired Renal Function (RD160139)	—	2015年3月～2015年10月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-1/ref	Study M1586 - Assessment of Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Coadministration of ABT-493 and ABT-530, and Coadministration of ABT-530 and ABT-450 with Ritonavir in Healthy Adult Subjects (RD140512)	—	2014年11月～2015年11月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-2/ref	Study M1605 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of CYP Substrates: Caffeine, Midazolam, Tolbutamide, Omeprazole and Dextromethorphan or the Co-Administration of Cyclosporine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects RD160089	—	2014年11月～2015年11月	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.3.4-3/ref	Study M■■380 - An Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple-Doses of ABT-493 and ABT-530 on the Pharmacokinetics and Safety of CYP Substrates: Caffeine, Tolbutamide, Omeprazole, Midazolam and Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects	—	20■■年■■月～20■■年■■月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-4/ref	Study M■■582 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess Potential Pharmacokinetic Interaction between ABT-493 and ABT-530 Combination and Digoxin in Healthy Adult Subjects RD140666	—	20■■年■■月～20■■年■■月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-5/ref	Study M■■585 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Dabigatran or Lamotrigine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects RD160078	—	20■■年■■月～20■■年■■月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-6/ref	Study M■■724 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Carbamazepine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects RD150652	—	20■■年■■月～20■■年■■月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-7/ref	Study M■■723 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Rifampin with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Subjects RD150591	—	20■■年■■月～20■■年■■月	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.3.4-8/ref	Study M578 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Felodipine or Amlodipine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects (RD151226)	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-9/ref	Study M599 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Losartan or Valsartan with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects RD151208	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-10/ref	Study M598 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of an Oral Contraceptive with Combination Therapy of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Premenopausal Female Subjects	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-11/ref	Study M579 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Pravastatin, Rosuvastatin, and Atorvastatin in Combination with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects (RD141127)	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-12/ref	Study M721 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Simvastatin or Lovastatin with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects (RD151100)	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.3.4-13/ref	Study M715 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Effect of Acid Reducing Agent on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-493/ABT-530 in Healthy Adult Subjects	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-14/ref	Study M602 - An Open-Label Phase I Study to Assess Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Co-administration of Methadone or Buprenorphine/Naloxone in Combination with ABT-493 and ABT-530 in Subjects on Stable Maintenance Therapy (RD150078)	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-15/ref	Study M584 - Report - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Cyclosporine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects (RD141126)	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-16/ref	Study M592 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Tacrolimus with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-17/ref	Study M593 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Raltegravir with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects (RD141190)	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.3.4-18/ref	Study M577 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Darunavir and Ritonavir with the Combination of ABT-493 and ABT-530 or the Co-Administration of Rilpivirine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects RD150161	—	2018年11月～2019年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-19/ref	Study M587 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Lopinavir/ritonavir (LPV/r) with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects RD150394	—	2018年11月～2019年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-20/ref	Study M5603 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Atazanavir and Ritonavir with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects (RD150160)	—	2018年11月～2019年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-21/ref	Study M597 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Atripla (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate) Tablets with ABT-493 and ABT-530 in HIV-Mono-Infected Adult Subjects (RD150788)	—	2018年11月～2019年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.4-22/ref	Study M584 - A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Genvoya (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide) or Triumeq (Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine) Tablets with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects (RD160258)	—	2018年11月～2019年1月	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.3.4-23/ref	Study M532 - A Phase I, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Sofosbuvir in Combination with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects (RD140924)	—	2011年1月～2011年1月	米国	海外	—	参考
5.3.3.5-1	RD160712 - Pharmacogenetic Analysis of Genes Encoding Drug Metabolizing Enzymes and Transporter	—	2011年1月1日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.3.5-2	R&D/16/0234 Pop PK Report Population Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT 530 in Hepatitis C Virus-Infected Subjects	—	2011年1月1日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.3.5-3	R&D/16/0235 Exposure Safety Report Exposure-Safety Response Relationship for ABT-493 and ABT 530 in Hepatitis C Virus-Infected Subjects	—	2011年1月1日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.3.5-4	R&D/16/0236 Exposure-Efficacy Report Exposure-Efficacy Relationship for ABT-493 and ABT 530 in Hepatitis C Virus-Infected Subjects	—	2011年1月1日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.3.5-5	RD160237 - Summary and Cross-Study Comparison of Glecaprevir and Pibrentasvir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects When Administered in Combination	—	2011年1月1日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.3.5-6	Population PK report (for both M15-594 and M15-828 combined) for Japan	—	2011年1月1日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.3.5-7	Exposure Safety Report Japan	—	2017年1月6日 (報告書署名日)	米国	海外	—	参考
5.3.4.1-1	Study M15-543 - Placebo- and Active-Controlled Crossover Study of the Potential for Cardiac Repolarization Effects Following Single-Dose Combination Administration of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Volunteers (RD160563)	—	2016年11月～2017年1月	米国	海外	—	評価
5.3.5.1-1	Study M15-594 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-1)	—	2016年2月～ 2016年11月 (主な解析実施時 点)	日本	国内	—	評価
5.3.5.1-1-2	Study M15-594 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-1)– Final R&D/17/0120	—	2016年2月～ 2017年2月	日本	国内	—	評価
5.3.5.1-2	Study M15-828 - A Randomized, Open-Label, Active Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-2)	—	2016年4月～ 2016年11月 (主な解析実施時 点)	日本	国内	—	評価
5.3.5.1-2-2	Study M15-828 - A Randomized, Open-Label, Active Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-2) - Post-Treatment Week 12 Primary Data R&D/16/1258	—	2016年4月～ 2016年12月 (主な解析実施時 点)	日本	国内	—	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.5.1-2-3	Study M15-828 - A Randomized, Open-Label, Active Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-2) — Final R&D/17/0202	—	2016年4月～ 2017年3月	日本	国内	—	評価
5.3.5.1-3	Study M15-464 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection (ENDURANCE-2)	—	2015年11月～ 2016年9月 (主な解析実施時 点)	ベルギー, フ ランス, イタリ ア, 韓国, リト アニア, ポルト ガル, 台湾及 び米国	海外	—	参考
5.3.5.1-4	Study M13-594 - A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection (ENDURANCE-3)	—	2015年12月～ 2016年10月 (主な解析実施時 点)	オーストラリア , カナダ, フラ ンス, ドイツ, ニュージーラ ンド, スウェー デン, スイス, 英国及び米国	海外	—	参考
5.3.5.2-1	Study M14-868 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5, or 6 Infection (SURVEYOR-II)	—	2014年9月～ 2016年10月 (主な解析実施時 点)	オーストラリア , カナダ, フラ ンス, 韓国, ニ ュージーランド , 台湾, 英国 及び米国	海外	Edward G, Fred P, Stanley W., et al, Gastroenterolo gy 2016;151:651 -659	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.5.2-2	Study M13-583 - A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4)	—	2015年11月～ 2016年9月 (主な解析実施時 点)	ベルギー, カナダ, フラン ス, イタリア, ポ ルトガル, スペイン, 英国 及び南アフリ カ	海外	—	評価
5.3.5.2-3	Study M13-590 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1)	—	2015年10月～ 2016年9月 (主な解析実施時 点)	オーストラリア , オーストリア , ベルギー, カ ナダ, チリ, フ ランス, ドイツ, ハンガリー, イ スラエル, イタ リア, 韓国, リ アニア, メキシ コ, ニュージー ランド, ポーラ ンド, ポルトガ ル, ルーマニ ア, スペイン, スウェーデン, スイス, 台湾, 英国, プエル トリコ及び米国	海外	—	参考

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.5.2-4	Study M14-172 - A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1)	—	2015年12月～ 2016年10月 (主な解析実施時 点)	ベルギー, カ ナダ, ドイツ, 南アフリカ, ス ペイン及び米 国	海外	—	参考
5.3.5.2-5	Study M15-462 - A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection (EXPEDITION-4)	—	2015年12月～ 2016年9月 (主な解析実施時 点)	オーストラリア , ベルギー, カ ナダ, フランス , ギリシャ, イタ リア, ニュージ ーランド, 英国 及び米国	海外	—	参考
5.3.5.2-6	Study M15-410 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 (or ABT-493/ABT-530) With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection who Failed a Prior Direct-Acting Antiviral Agent (DAA)-Containing Therapy	—	2015年4月～ 2016年10月 (主な解析実施時 点)	オーストラリア , フランス, ス ペイン, 英国 及びプエルトリ コ, 米国	海外	—	参考
5.3.5.2-7	Study M14-867 - An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection (SURVEYOR-1)	—	2014年8月～ 2016年2月	米国, プエルト リコ, ニュージ ーランド, カナ ダ及びオース トラリア	海外	Edward G, Fred P, Stanley W., et al, Gastroenterolo gy 2016;151:651 –659.	参考
5.3.5.3-1	Integrated Efficacy Analysis of Study M15-594 and M15-828 (R&D/16/0783)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	—	国内		評価

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／ 参考の別
5.3.5.3-2	Integrated Safety Analysis of Study M15-594 and M15-828 (R&D/16/0782)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	—	国内		評価
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety ABT-493 and ABT-530 for the Treatment of Chronic HCV Genotypes 1 – 6 Infection (R&D/16/155)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	—	海外		参考
5.3.5.3-4	Integrated Efficacy Analysis of Study M15-594 and M15-828 (R&D/17/0027)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	—	海外		参考
5.3.5.3-5	Integrated Safety Analysis of Study M15-594 and M15-828 (R&D/17/0028)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	—	海外		参考
5.3.5.4-1	HCV NS3/4A and NS5A: Next Generation Sequencing Methods (R&D/16/1026)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	—	海外		参考
5.3.5.4-2	Integrated Resistance Analysis - Glecaprevir and Pibrentasvir for the Treatment of Chronic HCV Genotype 1 – 6 Infection (R&D/16/0492)	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	—	海外		参考
5.3.5.4-3	Study M13-576 -A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Interim Summary	—	20■年■月■日 (報告書署名日)	—	海外	—	参考
5.3.6	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6.	Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M.	海外	Can J Gastroenterol. 2013;27(1):e8-e12.
—	Interaction of HIV protease inhibitors with OATP1B1, 1B3, and 2B1	Annaert P, Ye ZW, Stieger B, et al.	海外	Xenobiotica. 2010;40(3):163-76.
—	Crestor® (rosuvastatin calcium) [package insert]. Wilmington, DE, AstraZeneca Pharmaceuticals, Inc., 2016.	—	海外	—
—	A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C.	Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6):509-16.
—	Pravachol® (pravastatin sodium) [package insert]. Princeton, NJ, Bristol-Myers Squibb Company, 2016.	—	海外	—

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	The effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on UDP-Glucuronosyltransferase using lamotrigine as a phenotypic probe.	Burger DM, Huisman A, Van Ewijk N, et al.	海外	Clin Pharm & Ther. 2008;84(6):698-703.
—	Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis.	Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al.	海外	J Hepatol. 2010;52(5):652-7.
—	ペガシス® 皮下注(ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)注, 添付文書2015年3月改訂(第18版), 中外製薬株式会社	—	国内	—
—	Pharmacokinetics of cobicistat boosted-elvitegravir administered in combination with rosuvastatin.	Custodio JM, Wang H, Hao J, et al.	海外	Journal Clin Pharm. 2014;54(6):649-656.
—	Hepatitis C genotype 4 response rate to pegylated interferon and ribavirin treatment in Belgium is similar to genotype 1.	de Galocsy C, Kaufman L, Tomasovic S, et al.	海外	Acta Gastroenterol Belg 2010;73(2):229-34.

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future.	Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, et al.	海外	Hepatology 2011,54(3):789-800.
—	Fexofenadine and organic anion transporting polypeptides (OATPs): transport and drug-drug interactions [Dissertation].	Flynn CA.	海外	University of Kansas. 2011. Available upon request.
—	Sovaldi® (sofosbuvir) [package insert]. Foster City, CA, Gilead Sciences, Inc., 2015.	—	海外	—
—	Genvoya® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) [package insert]. Foster City, CA, Gilead Sciences, 2016.	—	海外	—
—	Clinical pharmacology memo: additional analysis conducted after submission of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide clinical pharmacology review.	Sampson M, Younis I.	海外	NDA 207561. Gilead. 2014. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207561Orig1s000ClinPharmR.pdf .

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	ラミクタール®錠(ラモトリギン錠), 添付文書2015年9月改訂(第10版), グラクソ・スミスクライン株式会社	—	国内	—
—	Prevalence and characterization of hepatitis C virus genotype 4 in Japanese hepatitis C carriers.	Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, et al.	海外	Hepatol Res. 2003;25(4):409-14.
—	Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study.	Ikeda K, Chayama K, Saitoh S, et al.	海外	J Gastroenterol. 1996;31(6):801-5.
—	エジュラント®錠(リルピピリン塩酸塩錠), 添付文書2016年8月改訂(第5版), ヤンセンファーマ株式会社	—	国内	—
—	日本肝臓学会 2016年 C型肝炎治療ガイドライン(第5.2版)	—	国内	—
—	Impact of OATP transporters on pharmacokinetics.	Kalliokoski A, Niemi M.	海外	Br J Pharmacol. 2009;158(3):693-705

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Comparison of cutaneous manifestations in chronic kidney disease with or without dialysis.	Khanna D, Singal A, Kalra OP.	海外	Postgrad Med J. 2010;86(1021):641-7.
—	Prevalence of HCV genotype among patients with chronic liver diseases in the Tokyo metropolitan area.	Kobayashi M, Kumada H, Chayama K, et al.	海外	J Gastroenterol. 1994;29(5):583-7.
—	Enzyme-linked immunosorbent assay to detect hepatitis C virus serological groups 1 to 6.	Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, et al.	海外	J Gastroenterol. 1999;34(4):505-9.
—	Prediction of organic anion-transporting polypeptide 1B1- and 1B3-mediated hepatic uptake of statins based on transporter protein expression and activity data.	Kunze A, Huwyler J, Camenisch G, et al.	海外	Drug Metab Dispos. 2014;42(9):1514-21.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Analysis of HCV resistance variants in phase 3 trial of daclatasvir combined with asunaprevir for Japanese patients with genotype 1b infection.	McPhee F, Toyota J, Chayama K, et al.	海外	Hepatology. 2013;58(4):749A.
—	Cozaar [®] (losartan potassium) [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc., 2015.	—	海外	—
—	Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis.	Min JW, Kim SH, Kim YO, et al.	海外	Kidney Res Clin Pract. 2016;35(2):107-13.
—	アイセントレス [®] 錠400mg(ラルテグラビルカリウム錠), 添付文書2015年7月改訂(第11版), MSD株式会社	—	国内	—
—	ペグイントロン [®] 皮下注用(注射用ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え), 添付文書2016年1月改訂(第14版), MSD株式会社	—	国内	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Racial differences in the cholesterol-lowering effect of statin.	Naito R, Miyauchi K, Daida H.	国内	J Atheroscler Thromb. 2016;23:1-7
—	National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. NIH. 2009.	—	海外	—
—	Ethnic variability in the plasma exposures of OATP1B1 substrates such as HMG-CoA reductase inhibitors: A kinetic consideration of its mechanism.	Tomita Y, Maeda K, Sugiyama Y.	国内	Clin Pharm Ther. 2013;94(1): 37-51
—	Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan.	Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, et al.	国内	Epidemiol Infect. 2014;142(12):2624-8.
—	Evaluation of drug induced serious hepatotoxicity (eDISH): Application of this data organization approach to phase III trials of Rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery.	Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al.	海外	Durg Saf. 2011;34(3)243-52

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance.	Zhou S.	海外	Clin Pharmacokinet. 2009;48(11):689-723.