2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発及び性能 6
2.7.1.1.1.1 GLE の製剤開発 7
2.7.1.1.1.2 PIB の製剤開発 10
2.7.1.1.1.3 国内第 III 相製剤の開発 12
2.7.1.1.1.4 欧米人被験者で評価され更に開発されなかったその他の GLE/PIB 配合剤 15
2.7.1.1.1.5 溶出試験方法の概括 15
2.7.1.1.1.6 溶出方法の臨床との関連性及び規格 16
2.7.1.1.2 生体試料中分析方法 17
2.7.1.2 欧米人被験者における個々のバイオアベイラビリティ試験結果の要約 18
2.7.1.2.1 M[redacted]-601 試験 19
2.7.1.2.2 M[redacted]-214 試験 19
2.7.1.2.3 M[redacted]-581 試験 20
2.7.1.2.4 M[redacted]-580 試験 20
2.7.1.2.5 M[redacted]-711 試験 21
2.7.1.2.6 M[redacted]-725 試験 22
2.7.1.2.7 M[redacted]-611 試験 22
2.7.1.2.8 M[redacted]-719 試験 23
2.7.1.2.9 M[redacted]-717 試験 24
2.7.1.2.10 欧米人被験者で GLE/PIB の第 III 相製剤を評価した試験 24
2.7.1.3 *In Vitro* 及び *In Vivo* 相関（IVIVC） 28
2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.1.4.1 GLE 及び PIB の製剤を通してのバイオアベイラビリティの比較 30
2.7.1.4.2 欧米人被験者でのバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験における試験間及び試験内変動 31
2.7.1.4.3 GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす食事の影響の評価 32
2.7.1.5 付録 34

表一覧

表 2.7.1-1. 日本人及び欧米人被験者における第 I 相及び第 II 相試験で評価した GLE 製剤 9

表 2.7.1-2. 欧米人被験者で評価したが更に開発しなかった GLE 単独製剤 10
表 2.7.1-3. 日本人及び欧米人被験者における第 I 相及び第 II 相試験で評価した PIB 製剤 11
表 2.7.1-4. 欧米人で評価したが更に開発しなかった PIB 単独製剤 12
表 2.7.1-5. 欧米人被験者で GLE/PIB [redacted]錠を評価した第 I 相試験 12
表 2.7.1-6. 欧米人被験者において GLE/PIB の[redacted]錠を評価したバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験 13
表 2.7.1-7. M[redacted]-714 試験で評価された GLE/PIB（300 mg/120 mg）の[redacted]錠のロット番号及びバッチの規模 13
表 2.7.1-8. 日本人及び欧米人を対象とした GLE/PIB 錠（100 mg/40 mg）の第 III 相及び市販予定製剤の定量的な組成 14
表 2.7.1-9. [redacted]の組成 14
表 2.7.1-10. 欧米人被験者で評価されたものの更に開発されなかったその他の GLE/PIB 配合剤 15
表 2.7.1-11. 国内における GLE/PIB の第 III 相製剤及び市販予定製剤の *in vitro* 薬物放出方法 15
表 2.7.1-12. 国内の GLE/PIB 市販予定製剤に対して提案された溶出許容基準 16
表 2.7.1-13. バリデーションを実施した GLE 及び PIB の分析法報告書のまとめ 18
表 2.7.1-14. M[redacted]-714 試験のシークエンス群 25
表 2.7.1-15. M[redacted]-714 試験における GLE 及び PIB の薬物動態パラメータ（幾何平均値［平均値，CV%］） 27
表 2.7.1-16. M[redacted]-714 試験における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間 28
表 2.7.1-17. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験における GLE 300 mg 投与時の変動（PIB 120 mg 併用時） 31
表 2.7.1-18. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験における PIB 120 mg 投与時の変動（GLE 300 mg 併用時） 32
表 2.7.1-19. 欧米人被験者に非絶食及び絶食条件下で投与された GLE/PIB [redacted]錠の相対的バイオアベイラビリティ（90% CI） 33
表 2.7.1-20. 剤形の命名 34
表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV）） 36
表 2.7.1-22. 欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬に関するバリデーションを実施した分析法報告書のまとめ 43

表 2.7.1-23. LC-MS/MS を使用した GLE，PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ 47

図一覧

図 2.7.1-1. 日本人及び欧米人被験者における GLE，PIB 及び GLE/PIB の製剤開発 7
図 2.7.1-2. M[redacted]-714 試験で使用された GLE/PIB の第 III 相試験及び市販予定製剤の平均溶出プロファイル（平均値 ± 標準偏差） 16
図 2.7.1-3. GLE 及び PIB の平均血漿中濃度ー時間推移（線形スケール，M[redacted]-714 試験） 26
図 2.7.1-4. GLE の *In Vitro* 平均放出プロファイル及び平均血漿中濃度 - 時間推移 29
図 2.7.1-5. PIB の *In Vitro* 平均放出プロファイル及び平均血漿中濃度 - 時間推移 29

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
AUC	area under the curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CV	coefficient of variation	変動係数
DAA	direct-acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
FIH	first in human	ヒト初回投与
GLE (ABT-493)	glecaprevir hydrate	グレカプレビル水和物
GT	Genotype	ジェノタイプ
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ISR	incurred samples reanalysis	-
IVIVC	*in vitro in vivo* correlation	*in vitro in vivo* 相関
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
Ph. Eur	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PIB (ABT-530)	pibrentasvir	ピブレンタスビル
PK	pharmacokinetics	薬物動態
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
QD	once a day (Latin, quarter in die)	1 日 1 回
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SLIS	stable label internal standards	安定同位体標識内標準物質
SVR	sustained virologic response	持続性ウイルス学的著効
$t_{1/2}$	half-life	半減期
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
USP	U.S. Pharmacopeia	米国薬局方

2.7.1.1 背景及び概観

非構造蛋白質（以下「NS」）3/4A プロテアーゼ阻害剤（PI）であるグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及び NS5A 阻害剤であるピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）は，直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）であり，C 型慢性肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染治療のため，インターフェロン及びリバビリンを使用しない汎遺伝子型（ジェノタイプ［以下「GT」］1–6）併用療法として AbbVie Inc.により開発された。

日本人及び欧米人健康被験者に GLE 及び PIB を種々の用量で単独及び併用投与したときの両者の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。GLE 300 mg と PIB 120 mg との併用は，第 I 相のバイオアベイラビリティ，薬物間相互作用（以下「DDI」），アジア人の薬物動態（日本人，白人及び中国人［漢民族］被験者）及び特別な患者集団（腎機能障害及び肝機能障害）試験において広範に評価された。GLE の薬物動態は，健康日本人被験者（100 mg から 700 mg 1 日 1 回［以下「QD」］，［M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験］）及び健康欧米人被験者（25 mg から 1200 mg QD［M[redacted]-356 及び M[redacted]-586 試験］）において評価された用量範囲で，用量比例関係を上回る曝露量の増加を示した。健康日本人被験者において PIB の薬物動態は，用量 80 mg から 120 mg で用量比例関係を上回る曝露量の増加を示し，120 mg から 160 mg では用量比例関係を下回って増加した（M[redacted]-432 及び M[redacted]-066 試験）。健康欧米人被験者において 1.5 mg から 120 mg にわたり用量比例関係わずかに下回る増加を示し，120 mg から 600 mg でほぼ用量に比例して増加した（M[redacted]-356 及び M[redacted]-586 試験）。日本人及び欧米人被験者における GLE 及び PIB の実測最高濃度到達時間（以下「T_{max}」）は，各々3–4 時間及び 3–5 時間であった（M[redacted]-432 試験）。日本人及び欧米人被験者に GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD を反復併用投与後の GLE 及び PIB の終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）の調和平均値は，各々7–9 時間及び 19–29 時間であった（M[redacted]-432 試験）。GLE 及び PIB を単独投与した試験（GLE 及び PIB を QD 投与）の薬物動態プロファイル及び抗 HCV ウイルス負荷活性に基づけば，GLE 及び PIB は 1 日 1 回投与に適している。GLE 及び PIB とも体循環に測定可能な代謝物は存在しなかった（2.7.2.3.1 項）。

2 剤の DAA である GLE と PIB との間の相互作用は，第 I 相 M[redacted]-586，M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験で健康日本人及び欧米人被験者において評価され，2.7.2.3.2 項に記載した。PIB を併用投与しても，GLE の曝露量に顕著な影響を及ぼさなかった。一方，GLE はおそらく腸の P 糖蛋白質を阻害することにより，用量依存的に PIB の曝露量を増加させた（2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.6 項）。日本人及び欧米人被験者において，GLE 300 mg 併用で PIB 120 mg 投与時の曝露量は PIB 単独投与に比べて増加し，約 2 から 3 倍になった。

国内及び諸外国の両方に対して，GLE/PIB（300/120 mg）併用は市販で提案される 1 日 1 回のレジメンであり，HCV GT1–GT6 感染日本人又は外国人被験者における検証試験で高い持続性ウイルス学的著効（SVR）率を示した。検証試験は肝硬変又は非肝硬変の未治療又は既治療（DAA 治療経験を含む）の代償性肝疾患を有する HCV GT1–GT6 感染被験者で実施された（2.7.2.3.10 項）。

GLE 及び PIB の製剤開発は健康欧米人被験者における第 I 相バイオアベイラビリティ試験に基づいている。臨床開発中に GLE 及び PIB の個々の製剤が評価された。それらは初期の臨床開発に使われたヒト初回投与（以下「FIH」）錠並びに第 I 相及び第 II 相（第 IIa 相及び第 IIb 相）試験で使われた第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠であった。錠剤数を減らすため，GLE/PIB の様々な配合剤も開発され，バイオアベイラビリティに関する第 I 相試験で評価された。

日本人及び外国人被験者を対象とした第 III 相試験製剤及び市販予定製剤は，GLE/PIB 300/120 mg QD（3 × 100/40 mg 錠）として投与される固定用量の GLE/PIB 配合フィルムコーティング二層錠（100/40 mg 錠）であった。この製剤は，健康欧米人被験者における選ばれた第 I 相試験である M[redacted]-714 及び M[redacted]-715 試験，並びに HCV 感染日本人及び外国人被験者における検証試験で評価された。バイオアベイラビリティ試験において，非絶食条件下での GLE 及び PIB の曝露量は第 IIb 相錠と同程度であった（2.7.1.2.10 項）。したがって，検証試験において第 III 相製剤を脂肪又はカロリー含量に関わりなく食後投与した。

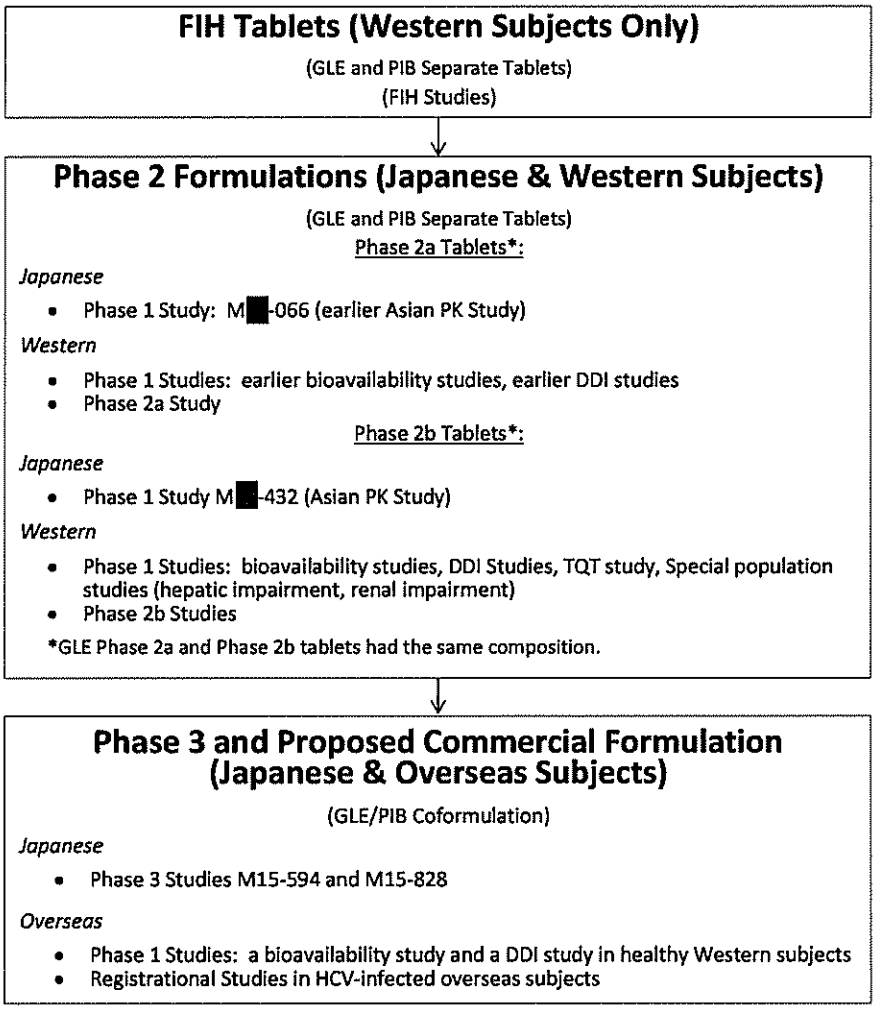
GLE 及び PIB の個別製剤及び配合剤の要旨をこの文書に示す。

2.7.1.1.1 製剤開発及び性能

臨床開発中にいくつかの GLE 及び PIB の個別製剤及び配合剤が開発され，欧米人で評価された。本概要を通して記載したように，臨床開発中に評価された GLE 又は PIB の製剤の命名法及び対応する用語は表 2.7.1-20 に示す。

欧米人被験者における GLE，PIB 及び GLE/PIB の開発プロセス並びに日本人被験者で使用した製剤を，各々図 2.7.1-1 に示す。

図 2.7.1-1. 日本人及び欧米人被験者における GLE，PIB 及び GLE/PIB の製剤開発



2.7.1.1.1.1 GLE の製剤開発

In Vitro 溶解性及び透過性

in vitro 溶解性試験を，米国薬局方（以下「USP」）協会の基準により 25°C 及び記載された条件で実施した。GLE は pH 6.6 で水系媒体に対する溶解度は低いが，エタノールにはわずかに溶解する。GLE の *in vitro* 溶解性に関する更に詳細な情報は 3.2.S.1.3 項及びモジュール 3 の P2.2 項を参照されたい。

イヌ腎株化細胞 MDCK-MDR1 を使用し，GLE の受動的細胞膜透過性を汎トランスポーター阻害剤であるシクロスポリン A 存在下で評価した。GLE は低 / 中等度の受動的透過性を示し，見かけの透過係数（以下「P_{app}」）は 1.4×10^{-6} cm/s であった。Biopharmaceutics Classification

System によれば GLE はクラス 4 に分類される。*in vitro* 透過性に関する追加情報は 2.6.4.3.1 項を参照されたい。

欧米人被験者における製剤開発

第 I 相試験（バイオアベイラビリティ，吸収，分布，代謝及び排泄［以下「ADME」］並びに DDI）及び第 II 相試験において，GLE 製剤は錠剤，ミニ錠及び液体充填カプセルとして評価された。

各製剤を通して GLE 錠剤は表 2.7.1-1 及び表 2.7.1-2 に示すように 2.5 mg，25 mg，50 mg，100 mg 及び 200 mg の 5 種類の含量が作製された。GLE の含量 50 mg 原型第 IIb 相錠 B 及び 200 mg 原型第 IIb 相錠 A は製剤開発のためのバイオアベイラビリティを検討した M[redacted]-601 及び M[redacted]-214 試験にのみ使用されたが，バイオアベイラビリティが低かったため更に開発されなかった。第 I 相及び第 II 相試験で評価した GLE の製剤を表 2.7.1-1 に示す。

ヒト初回投与錠：FIH 用 2.5 mg 及び 25 mg 錠は欧米人を対象として FIH である M[redacted]-356 試験で最初に評価された。FIH 錠では[redacted]（以下「[redacted]」）を利用して，[redacted]（[redacted]）を形成する。その[redacted]は賦形剤（微結晶性セルロース）と混合及び圧縮され，選択された含量の錠剤にされた。GLE FIH 製剤の更に詳細な情報はモジュール 3 の P.2.2 項を参照されたい。

第 IIa 相及び第 IIb 相錠：GLE の第 IIa 相錠は，含量 100 mg の FIH [redacted]を基に，より高用量の錠剤の負荷を減らすために錠剤中の[redacted]の充填を増やし，微結晶性セルロースを除去して作製した。GLE の第 IIb 相錠は第 IIa 相錠と同じ組成であった。製剤の臨床開発段階を特定する主目的のため異なる名称を用いた。

GLE の第 IIa 相及び第 IIb 相錠は各々日本人被験者を対象とした第 I 相の M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験で使用された。

表 2.7.1-1. 日本人及び欧米人被験者における第 I 相及び第 II 相試験で評価した GLE 製剤

GLE Formulation	Strength	Phase 1 Bioavailability Studies in Western Subjects	Additional Phase 1 and Phase 2 Studies
FIH Tablets	2.5 mg, 25 mg	M[redacted]-601 M[redacted]-214	Western subjects: M[redacted]-356 (FIH)
Phase 2a Tablets[a]	100 mg	M[redacted]-580 M[redacted]-601 M[redacted]-214 M[redacted]-611	Western subjects: • Phase 1 Studies: M[redacted]-579, M[redacted]-582, M[redacted]-602, M[redacted]-532 (DDI Studies), M[redacted]-380 (CYP cocktail study), M[redacted]-586 (DAA- interaction study), • Phase 2a Study: M13-595 Japanese subjects: • Phase 1 Study: M[redacted]-066 (Asian PK study)
Phase 2b Tablets[a]	100 mg	M[redacted]-711 M[redacted]-714 M[redacted]-717 M[redacted]-719	Western subjects: • Phase 1 Studies: M[redacted]-577, M[redacted]-578, M[redacted]-584, M[redacted]-585, M[redacted]-587, M[redacted]-592, M[redacted]-593, M[redacted]-597, M[redacted]-598, M[redacted]-599, M[redacted]-603, M[redacted]-605, M[redacted]-721, M[redacted]-723, M[redacted]-724, M[redacted]-584, (DDI studies), M[redacted]-543 (TQT/QTc study), M13-600 (renal impairment study), M13-604 (hepatic impairment study), M[redacted]-716 (PK, Safety and Tolerability study) • Phase 2b Studies: M14-867, M14-868 (Parts 1 and 2), M15-410 (Part 1) Japanese subjects: • Phase 1 Study: M[redacted]-432 (Asian PK study)

a. GLE Phase 2a and Phase 2b tablets had the same composition.

第 I 相試験で GLE のその他の剤形（原型第 IIb 相錠 A，原型第 IIb 相錠 B 及びミニ錠）が評価されたが，FIH 錠，第 IIa 相錠又は第 IIb 相錠と比べて低いバイオアベイラビリティであったため，更に開発されなかった。臨床開発段階に応じて FIH 錠，第 IIa 相錠又は第 IIb 相錠を，評価された追加製剤の参照として使用した。更に，液体充填カプセル剤を第 I 相 ADME 試験においてのみ評価した。これらの製剤を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2. 欧米人被験者で評価したが更に開発しなかった GLE 単独製剤

GLE Formulation	Strength	Phase 1 Studies
Prototype Phase 2b Tablet A	200 mg	M[redacted]-601 (Bioavailability Study)
Prototype Phase 2b Tablet B	50 mg	M[redacted]-214 (Bioavailability Study)
Mini-tablets (200 mg, 220 mg, 300 mg)	18.8%	M[redacted]-711 (Bioavailability Study)
Liquid-filled Capsules (125 μCi [^{14}C]GLE or GLE)	33.3 mg or 33.3 mg + 10.4 μCi	M[redacted]-890 (ADME study)

2.7.1.1.1.2 PIB の製剤開発

In Vitro 溶解性及び透過性

in vitro 溶解性試験を，USP 協会の基準により 25°C 及び記載された条件で実施した。PIB は pH 7.0 で水系媒体に溶解しないが，エタノールには自由に溶解する。PIB の *in vitro* 溶解性に関する更に詳細な情報は 3.2.S.1.3 項及びモジュール 3 の P2.2 項を参照されたい。

イヌ腎株化細胞 MDCK-MDR1 を使用し，PIB の受動的細胞膜透過性を汎トランスポーター阻害剤であるシクロスポリン A 存在下で評価した。PIB は低い受動的透過性を示し，$P_{app} < 1 \times 10^{-6}$cm/s であった。Biopharmaceutics Classification System によれば PIB はクラス 4 に分類される。*in vitro* 透過性に関する追加情報は 2.6.4.3.2 項を参照されたい。

製剤開発

第 I 相試験（バイオアベイラビリティ，ADME 及び DDI）並びに第 II 相試験において，PIB 製剤は錠剤，ミニ錠及び液体充填カプセルとして評価された。

各製剤を通して PIB 錠剤は表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4 に示すように 1.5 mg，15 mg，25 mg，40 mg 及び 100 mg の 5 種類の含量が作製された。PIB の含量 25 mg 試験用錠剤及び 100 mg [redacted]（以下「[redacted]」）錠は製剤開発のためのバイオアベイラビリティ試験である M[redacted]-581 試験にのみ使用されたが，バイオアベイラビリティが低かったため更に開発されなかった。第 I 相及び第 II 相試験で評価した PIB の製剤を表 2.7.1-3 に示す。

ヒト初回投与錠：PIB FIH 用 1.5 mg 及び 15 mg 錠剤は欧米人を対象として FIH である M[redacted]-355 試験で最初に評価された。FIH 錠では [redacted] を利用して，[redacted] を形成する。その[redacted]は賦形剤（微結晶性セルロース）と混合及び圧縮され，選択された含量の錠剤にされた。PIB FIH 製剤の更に詳細な情報はモジュール 3 の P.2.2 項を参照されたい。

第 IIa 相錠：PIB の第 IIa 相錠は，[redacted]の 40 mg 錠として作製し，より高用量の錠剤の負荷を減らすために顆粒外層微結晶性セルロースを含まないものとした。PIB の第 IIa 相錠は日本人被験者を対象とした M[redacted]-066 試験で使用された。

第 IIb 相錠：PIB の第 IIb 相錠も，40 mg の含量のものを作製し，PIB 第 IIa 相錠とわずかに組成が異なった。PIB の第 IIa 相錠は溶媒蒸発法を用いて製造された。一方，PIB の第 IIb 相錠は [redacted] 技術を用いて製造された。製造過程が異なるため，2 製剤間で添加物がわずかに異なった（酸化ケイ素の 1%の増加及びコポビドンの 1%の減少）。PIB の第 IIb 相錠は日本人被験者を対象とした M[redacted]-432 試験で使用された。

表 2.7.1-3. 日本人及び欧米人被験者における第 I 相及び第 II 相試験で評価した PIB 製剤

PIB Formulation	Strength	Phase 1 Bioavailability Studies in Western Subjects	Additional Phase 1 and Phase 2 Studies
FIH Tablets	1.5 mg, 15 mg	M[redacted]-581, M[redacted]-601	Western subjects: M[redacted]-355 (FIH)
Phase 2a Tablets	40 mg	M[redacted]-580, M[redacted]-611	Western subjects: • Phase 1 Studies: M[redacted]-579, M[redacted]-582, M[redacted]-602, M[redacted]-532 (DDI Studies), M[redacted]-380 (CYP cocktail study), M[redacted]-586 (DAA interaction study) • Phase 2a Study: M13-595 Japanese subjects: • Phase 1 Study: M[redacted]-066 (Asian PK study)
Phase 2b Tablets	40 mg	M[redacted]-711, M[redacted]-714, M[redacted]-717, M[redacted]-719	Western subjects: • Phase 1 Studies: M[redacted]-577, M[redacted]-578, M[redacted]-584, M[redacted]-585, M[redacted]-587, M[redacted]-592, M[redacted]-593, M[redacted]-597, M[redacted]-598, M[redacted]-599, M[redacted]-603, M[redacted]-605, M[redacted]-721, M[redacted]-723, M[redacted]-724, M[redacted]-584 (DDI studies), M[redacted]-543 (TQT study), M13-600 (renal impairment study), M13-604 (hepatic impairment study), M[redacted]-716 (PK, Safety and Tolerability study) • Phase 2b Studies: M14-867, M14-868 (Parts 1 and 2), M15-410 (Part 1) Japanese subjects: • Phase 1 Study: M[redacted]-432 (Asian PK study)

第 I 相試験で PIB のその他の剤形（原型第 IIb 相錠 A，[redacted]錠及びミニ錠）が FIH 錠，第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠と並行して評価されたが，FIH 錠，第 IIa 相錠又は第 IIb 相錠と比べて低いバイオアベイラビリティであったため，更に開発されなかった。臨床開発段階に応じて FIH 錠，第 IIa 相錠又は第 IIb 相錠を，評価された追加製剤の参照として使用した。更に，液体充填カプセル剤を第 I 相 ADME 試験においてのみ評価した。これらの製剤を表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-4. 欧米人で評価したが更に開発しなかった PIB 単独製剤

PIB Formulation	Strength	Phase 1 Studies
Prototype Phase 2b Tablet, Formulation A	100 mg	M[redacted]-601 (Bioavailability Study)
[redacted] Tablet	25 mg, 100 mg	M[redacted]-581 (Bioavailability Study)
Mini-tablets (120 mg, 150 mg)	9.9%	M[redacted]-711 (Bioavailability Study)
Lipid-filled Capsules (125 μCi[^{14}C]PIB or PIB)	40 mg or 40 mg + 41.7 μCi	M[redacted]-890 (ADME study)

2.7.1.1.1.3 国内第 III 相製剤の開発

欧米人における臨床開発中，第 I 相及び第 II 相試験では GLE 及び PIB の個別錠剤を使用した。錠剤の負荷を減らすために異なる組成及び有効成分含量を有する複数の試験的 GLE/PIB 配合剤を開発し，バイオアベイラビリティに関する第 I 相試験で検討した。これらの配合剤のほとんどのものは，対照となる第 IIa 相錠又は第 IIb 相錠に比べてバイオアベイラビリティが低く，更に開発されなかった（2.7.1.1.1.4 項）。国内第 III 相製剤は外国の被験者における検証試験に使用される第 III 相製剤と同じであり，固定用量の GLE/PIB 配合[redacted]錠（100 mg/40 mg 錠）である。カロリー含量に関わりなく 1 回あたり 3 錠（300 mg/120 mg）を食後に投与する予定である。

配合[redacted]錠の開発

GLE/PIB 配合剤の開発は，GLE 及び PIB 各々の[redacted]中間体の製造からなる[redacted]技術のプラットフォームを用いて行われた。[redacted]プロセスによりポリマー / 界面活性剤マトリックス中で均一な非晶質固体分散体が形成される。[redacted]錠は各々の[redacted]中間体を粉砕し，添加物と混ぜ合わせることにより，2 種類の薬物 / 添加物混合物が形成される。

早期の[redacted]錠は最初に GLE/PIB [redacted]錠として製造され，表 2.7.1-5 に示すように第 I 相試験で評価された。

表 2.7.1-5. 欧米人被験者で GLE/PIB 非コーティング HME 二層錠を評価した第 I 相試験

GLE/PIB Coformulation	Phase 1 Studies (Food Conditions)	Dose GLE/PIB (mg)
[redacted]	M[redacted]-611 (Fasting)	300/120
	M[redacted]-719 (Non-fasting)	300/120
	M[redacted]-717 (Fasting), (Moderate-fat), (High-fat)	Cohort 1: 200/80 Cohort 2: 300/120

日本人被験者を対象とした第 III 相製剤

第 III 相製剤の錠剤の中心の組成は [redacted] 錠と同じであり，機能を持たない [redacted] を付加した。[redacted] 錠は製造され，HCV 感染日本人及び外国人被験者を対象とした検証試験に使用された。[redacted] 錠は 1 錠に GLE 100 mg 及び PIB 40 mg が含まれ，目標とする用量である GLE/PIB 300 mg/120 mg となるよう 3 錠を 1 日 1 回投与される。M[redacted]-714 試験において第 III 相製剤を第 IIb 相錠と比較した（表 2.7.1-6）。比較した結果の詳細を 2.7.1.2.10 項に記載する。

表 2.7.1-6. 欧米人被験者において GLE/PIB の[redacted]錠を評価したバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験

GLE/PIB Coformulation	Phase 1 Studies (Food Conditions)	Dose GLE/PIB
[redacted]	M[redacted]-714 (Fasting, Moderate-fat, High-fat)	300 mg/120 mg

第 III 相試験で[redacted]錠は食後投与された。食事の影響に関する詳細を 2.7.1.4.3 項に示す。

第 I 相試験としてバイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した M[redacted]-714 試験で使用された第 III 相試験用[redacted]錠のバルクのロット番号及びバッチの規模を表 2.7.1-7 にまとめた。

表 2.7.1-7. M[redacted]-714 試験で評価された GLE/PIB（300 mg/120 mg）の[redacted]錠のロット番号及びバッチの規模

Bulk Lot Number	Manufacturing Site	Theoretical Batch Size	Studies
[redacted]	[redacted]	110,000 tablets	M[redacted]-714

日本人及び欧米人における市販予定製剤

日本人及び欧米人を対象とした市販予定製剤は，国内及び外国の検証試験で評価された第 III 相製剤であった。市販予定製剤のすべてのバッチは，同一の装置，同一の製造プロセス及び製造場所で製造され，第 III 相製剤と全く同一の組成であった。

GLE/PIB の市販予定製剤及び錠剤[redacted]の定量的な組成を各々表 2.7.1-8 及び表 2.7.1-9 に示す。

表 2.7.1-8. 日本人及び欧米人を対象とした GLE/PIB 錠（100 mg/40 mg）の第 III 相及び市販予定製剤の定量的な組成

Component	Quality Standard	Function	Amount (mg)/Tablet
GLE [redacted]			
A-1282576.0 Copovidone, Type K 28 Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (Vitamin E TPGS) Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous	In-house standard	Active	100.0
PIB [redacted]			
A-1325912.0 Copovidone, Type K 28 Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (Vitamin E TPGS) Propylene Glycol Monocaprylate, Type II Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous	In -house standard	Active	40.0
Post [redacted]			
Croscarmellose Sodium Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous Sodium Stearyl Fumarate			
[redacted][a]			
[redacted][b] Purified Water[c]			

NF = National Formulary; Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; USP = United States Pharmacopeia

a. [redacted] weight is approximate

b. Refer to Table 2.7.1-9 for the composition of [redacted].

c. Removed during processing

表 2.7.1-9. [redacted]である[redacted]の組成

Component	Quality Standard	Concentration (% w/w)
[redacted]	[redacted]	

NF = National Formulary; Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; USP = United States Pharmacopeia

2.7.1.1.1.4 欧米人被験者で評価され更に開発されなかったその他の GLE/PIB 配合剤

その他の GLE/PIB 配合剤をバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験で評価した（表 2.7.1-10）。しかしながら，これらの製剤のほとんどが，参照となる第 IIa 相錠又は第 IIb 相錠に比べて低いバイオアベイラビリティを示し，更に開発されなかった。

表 2.7.1-10. 欧米人被験者で評価されたものの更に開発されなかったその他の GLE/PIB 配合剤

GLE/PIB Coformulation	Strength (GLE/PIB)	Phase 1 Studies
Liquid Filled Capsule	200/120 mg (1.0/0.6 g/bottle) and 300/120 mg (1.5/0.6 g/bottle)	M[redacted]-580
Liquid Filled Capsule Formulation 1	60/24 mg	M[redacted]-711
Liquid Filled Capsule Formulation 2	60/24 mg	M[redacted]-711
[redacted] Tablet	100/40 mg	M[redacted]-611
[redacted] Tablet	150/60 mg	M[redacted]-611
[redacted] Tablet (3 Tablet Formulation)	100/40 mg	M[redacted]-711
[redacted] Tablet (2 Tablet Formulation)	150/60 mg	M[redacted]-719
Co-blended, [redacted] Mini-tablets	9.42%/4.04%	M[redacted]-725
[redacted] Tablet Form B	150/60 mg	M[redacted]-719

2.7.1.1.1.5 溶出試験方法の概括

第 III 相又は市販予定製剤は，即放性となるように製剤化された。溶出に対する曝露量の比較を行い，*in vitro-in vivo* 相関（以下「IVIVC」）が確立されるか否かを検討し，臨床と関連する溶出規格を設定した（3.2.P.2.2，3.2.P.5.1 及び 3.2.P.5.6 項）。

[redacted]錠の薬物放出を試験するためシングルステージ法が使用された。GLE/PIB 第 III 相試験及び市販予定製剤（[redacted]錠）の溶出方法には，USP / 欧州薬局方（以下「Ph. Eur」）の装置 2 を用いて，0.1 mol/L 酢酸緩衝液（pH 4.0）1000 mL + 1%ポリソルベート 80 中 37°C，75 回転/分（以下「rpm」）で回転させた。方法の詳細を表 2.7.1-11 に示し，市販予定製剤に対する許容基準を表 2.7.1-12 にまとめる。

表 2.7.1-11. 国内における GLE/PIB の第 III 相製剤及び市販予定製剤の *in vitro* 薬物放出方法

Parameter	Condition
Apparatus	USP/Ph. Eur. Dissolution Apparatus 2 (Paddle)
Agitation	75 rpm ± 4%
Medium	1000 mL 0.1 mol/L Acetate buffer, pH 4.0 + 1 % Polysorbate 80
Filter	Cannula Filters, Polyethylene, 20 µm
Analytical Finish	High Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet Detection (HPLC-UV)

表 2.7.1-12. 国内の GLE/PIB 市販予定製剤に対して提案された溶出許容基準

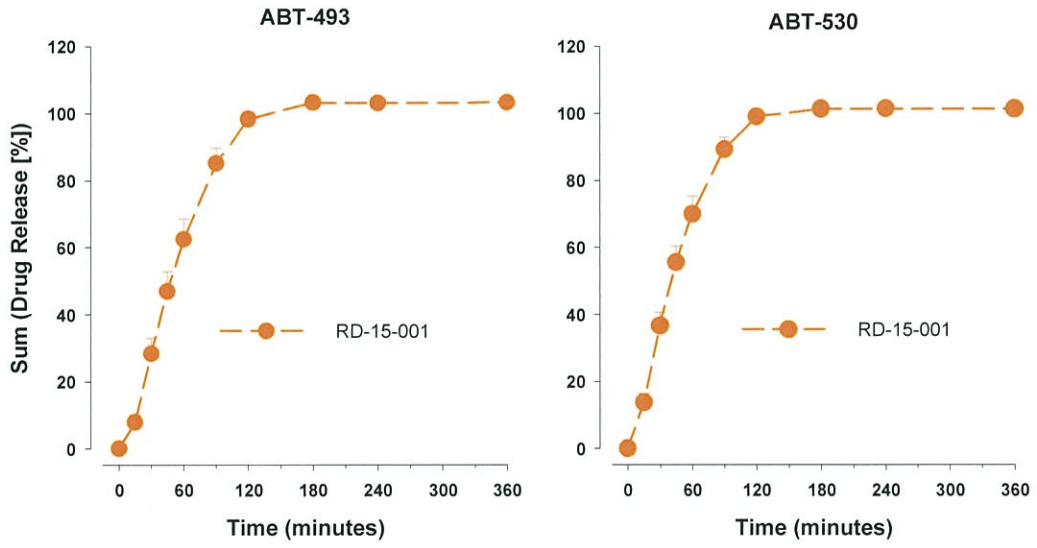
Dosage Strength	Time Point	Acceptance Criteria
	GLE	
100 mg	45 min	35% (NLT)
	120 min	80% (NLT)
	PIB	
40 mg	45 min	45% (NLT)
	120 min	80% (NLT)

NLT= Not Less Than

In Vitro 溶出結果

健康欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティに関する M[redacted]-714 試験で評価された GLE/PIB（300 mg/120 mg）の[redacted]錠の *in vitro* 溶出プロファイルを図 2.7.1-2 に示す。

図 2.7.1-2. M[redacted]-714 試験で使用された GLE/PIB の第 III 相試験及び市販予定製剤の平均溶出プロファイル（平均値 ± 標準偏差）



ABT-493: GLE, ABT-530: PIB

2.7.1.1.1.6 溶出方法の臨床との関連性及び規格

GLE 及び PIB の規格はいずれも GLE 及び PIB の溶出プロファイルに基づいている（図 2.7.1-2）。更に IVIVC は GLE 及び PIB のいかなる製剤に対しても確立されなかった（2.7.1.3 項）。

したがって，溶出許容基準は，国内第 III 相試験及び外国の検証試験に用いられた錠剤バッチの溶出挙動（*in vitro*）に関する考察に基づいて設定した。溶出プロファイルをより良く制御して，生物学的に同等にならない血漿曝露量をもたらすロットを導入する確率を最小化するため，2 点の許容基準を GLE 及び PIB の両方に対して提案した（表 2.7.1-12）。提案した溶出方法を用いた即放層の *in vitro* 溶出プロファイルにより，GLE 又は PIB の 80%放出は 2 時間以内に得られることが示される。溶出方法及び規格の根拠の詳細を 3.2.P.5.1，3.2.P.5.6 項及び P.2.2.3 項に示す。

2.7.1.1.2 生体試料中分析方法

ヒト血漿及び尿中の GLE 及び PIB の定量分析のため高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）を用いた特異的で高感度の生体試料中薬物濃度測定法が開発され，バリデーションが実施された（表 2.7.1-13）。この方法では GLE 及び PIB の安定同位体標識内標準物質（以下「SLIS」）として A1282576-d4 及び A1325912-d6 が使用された。

第 III 相試験のため，血漿中 GLE 及び PIB の両方に対して液液抽出法が用いられた。分離は Waters xBridge C18 2.1 x 50 mm 3.5 μ カラムで実施された。移動相は 5 mmol/L ギ酸アンモニウム含有アセトニトリル：メタノール：水：88%ギ酸（50：25：25：0.1，容積比）から成り，定組成の流速 0.4 mL/min で 2.2 分間分析した。血漿中 GLE の検量線は 1.00 から 5000 ng/mL の範囲で線形であり，PIB では 1.00 から 751 ng/mL の範囲で線形性が認められ，定量下限（以下「LLOQ」）は GLE 及び PIB ともに 1.00 ng/mL であった。

GLE 及び PIB との併用又は単独で欧米人被験者に投与される他の薬物のヒト血漿，血液及び尿中の定量分析のため LC-MS/MS を用いた特異的で高感度の生体試料中薬物濃度測定法が開発され，バリデーションが実施された（表 2.7.1-22）。すべてのバリデーションは，方法のバリデーションを実施する各試験施設内の標準操作手順書に従って実施された。濃度測定の再現性は，試料測定の間に incurred samples reanalysis（以下「ISR」）を用いて測定法あたり少なくとも 1 回提示した。LLOQ，線形性範囲，測定間真度の偏り，測定間精度及び安定性を,表 2.7.1-23 に示す。

表 2.7.1-13. バリデーションを実施した GLE 及び PIB の分析法報告書のまとめ

Validation Report	Report Site	Studies	Compounds	Matrix
c-da-rd141129-val-lcms-plasma	AbbVie	M[redacted]-356	GLE	Plasma
c-da-rd141249-val-lcms-plasma	AbbVie	M[redacted]-355	PIB	Plasma
c-da-rd140811-val-lcms-urine c-da-rd160742-val-lcms-human-urine	AbbVie	M[redacted]-355, M[redacted]-356	GLE, PIB	Urine
c-da-rd140729-val-lcms-plasma	AbbVie	Western Subjects: Phase 1 studies – M[redacted]-581, M[redacted]-582, M[redacted]-586, M[redacted]-601, M[redacted]-066, M[redacted]-214, M[redacted]-380; Phase 2a study – M13-595 Japanese Subjects: Phase 1 study – M[redacted]-066	GLE, PIB	Plasma
c-da-rd14810-val-lcms-plasma c-da-rd160743-update-lcms-human-plasma	AbbVie	Western Subjects: Phase 1 studies – M[redacted]-577, M[redacted]-578, M[redacted]-579, M[redacted]-580, M[redacted]-584, M[redacted]-585, M[redacted]-587, M[redacted]-890, M[redacted]-592, M[redacted]-593, M[redacted]-597, M[redacted]-598, M[redacted]-599, M13-600, M[redacted]-602, M[redacted]-603, M13-604, M[redacted]-605, M[redacted]-532, M[redacted]-611, M[redacted]-711, M[redacted]-714, M[redacted]-715, M[redacted]-716, M[redacted]-717, M[redacted]-719, M[redacted]-721, M[redacted]-723, M[redacted]-724, M[redacted]-725, M[redacted]-432, M[redacted]-543, M[redacted]-584 Phase 2b studies – M14-867, M14-868, M15-410 Phase 3 studies – M13-583, M13-590, M13- 594, M14-172, M15-462, M15-464 Japanese Subjects: Phase 1 studies – M[redacted]-432 Phase 3 studies – M15-594, M15-828	GLE, PIB	Plasma

2.7.1.2 欧米人被験者における個々のバイオアベイラビリティ試験結果の要約

GLE, PIB 及び GLE/PIB の試験的製剤を評価するため，欧米人健康成人被験者を対象として 10 種類のバイオアベイラビリティ比較に関する第 I 相試験（M[redacted]-580, M[redacted]-581, M[redacted]-601, M[redacted]-214, M[redacted]-611, M[redacted]-711, M[redacted]-714, M[redacted]-717, M[redacted]-719 及び M[redacted]-725）が実施された。個々の試験に関する記述を表にまとめて本概要書の以下の項に示す。個々の試験の追加の情報は表 2.7.1-21 を参照されたい。

2.7.1.2.1 M[redacted]-601 試験

プロトコール:	M[redacted]-601　被験者数（組入れ / 計画）: 27/27　場所: 米国
主要目的:	GLE 及び PIB ヒト初回投与（以下「FIH」）錠と比較したときの GLE 第 IIa 相及び試験的第 IIb 相製剤 A 及び PIB 試験的第 IIb 相製剤 A のバイオアベイラビリティを測定する。
試験デザイン:	コホート 1：無作為化，非盲検，単回投与，非絶食，3 期クロスオーバー試験 レジメン A：GLE 試験的第 IIb 相製剤 A（400 mg，2 × 200 mg 錠）（試験） レジメン B：GLE 第 IIa 相製剤（400 mg，4 × 100 mg 錠）（試験） レジメン C：GLE FIH 製剤（400 mg，16 × 25 mg 錠）（対照） コホート 2：無作為化，非盲検，単回投与，非絶食，2 期クロスオーバー試験 レジメン D：PIB 試験的第 IIb 相製剤 A（100 mg，1 × 100 mg 錠）（試験） レジメン E：PIB FIH 製剤（105 mg，7 × 15 mg 錠）（対照）
結果及び結論:	• 対照の GLE FIH 錠に比べて，試験的第 IIb 相製剤の GLE の曝露量は顕著に低かった（最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］は 65%低く，血漿中濃度-時間曲線下面積［以下「AUC」］は 54%低かった）。 • GLE FIH 錠に比べて，GLE 第 IIa 相錠の曝露量は高かった（C_{max} は 83%高く，AUC は 76%高かった）。 • PIB FIH 錠に比べて，PIB 試験的第 IIb 相製剤 A の用量で正規化した曝露量は低かった（C_{max} は 52%低く，AUC は 55%低かった）。 • 本試験結果に基づき，GLE 試験的第 IIb 相製剤 A 及び PIB 試験的製剤 A は臨床試験における更なる開発に用いられなかった。

2.7.1.2.2 M[redacted]-214 試験

プロトコール:	M[redacted]-214　被験者数（組入れ / 計画）: 28/28　場所: 米国
主要目的:	GLE 第 IIa 相錠及び FIH 錠と比較したときの GLE 試験的第 IIb 相製剤のバイオアベイラビリティを測定する。
試験デザイン:	コホート 1：無作為化，非盲検，単回投与，絶食，2 期クロスオーバー試験 レジメン A：GLE 試験的第 IIb 相製剤 B（400 mg，2 × 200 mg 錠）（試験） レジメン B：GLE 第 IIa 相錠（400 mg，4 × 100 mg 錠）（対照） コホート 2：無作為化，非盲検，単回投与，絶食，2 期クロスオーバー試験 レジメン C：GLE 試験的第 IIb 相製剤 B（50 mg，1 × 50 mg 錠）（試験） レジメン D：GLE FIH 錠（50 mg，2 × 25 mg 錠）（対照）
結果及び結論:	• 400 mg において GLE 第 IIa 相錠と比較して，GLE 試験的製剤 B の曝露量は C_{max} で 82%低く，AUC で 77%低かった。 • GLE FIH 錠と比較して，GLE 試験的第 IIb 相製剤 B の曝露量は C_{max} で 152%高く，AUC で 44%高かった。 • 本試験結果に基づき，GLE 試験的第 IIb 相製剤 B は臨床試験における更なる開発に用いられなかった。

2.7.1.2.3 M[redacted]-581 試験

プロトコール:	M[redacted]-581　被験者数（組入れ / 計画）: 24/24　場所: 米国
主要目的:	PIB FIH 錠と比較したときの PIB [redacted]（以下「[redacted]」）錠のバイオアベイラビリティを測定する。
試験デザイン:	コホート 1：無作為化，非盲検，単回投与，絶食，2 期クロスオーバー試験 レジメン A：PIB [redacted] 錠（100 mg，1 × 100 mg 錠）（試験） レジメン B：PIB FIH 錠（105 mg，7 × 15 mg 錠）（対照） コホート 2：無作為化，非盲検，単回投与，絶食，2 期クロスオーバー試験 レジメン C：PIB [redacted] 錠（25 mg，1 × 25 mg 錠）（試験） レジメン D：PIB FIH 錠（30 mg，2 × 15 mg 錠）（対照）
結果及び結論:	• 対照である FIH 錠と比較して，PIB の用量で正規化した 100 mg [redacted] 錠投与時の相対的曝露量（C_{max} 及び AUC）は顕著に低かった（用量で正規化した C_{max} 及び AUC は 75%低かった）。 • 対照である FIH 錠と比較して，PIB の用量で正規化した 25 mg [redacted] 錠投与時の相対的曝露量（C_{max} 及び AUC）は顕著に低かった（用量で正規化した C_{max} 及び AUC は各々73%及び 65%–70%低かった）。 • 本試験結果に基づき，PIB [redacted] 錠は臨床試験における更なる開発に用いられなかった。

2.7.1.2.4 M[redacted]-580 試験

プロトコール:	M[redacted]-580　被験者数（組入れ / 計画）: 18/18　場所: 米国
主要目的:	GLE 及び PIB の第 IIa 相製剤を対照として比較したときの GLE/PIB 配合液体充填カプセルのバイオアベイラビリティを評価する。
試験デザイン:	無作為化，非盲検，単回投与，絶食，3 期クロスオーバー試験 レジメン A：GLE/PIB（300/120 mg）液体充填カプセル（試験） レジメン B：GLE/PIB（200/120 mg）液体充填カプセル（試験） レジメン C：GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相製剤（対照）
結果及び結論:	• GLE 及び PIB の第 IIa 相錠と比較して，配合液体充填カプセル（300/120 mg）投与時の GLE 及び PIB の曝露量である C_{max} 及び AUC_{∞} は顕著に低かった（GLE の C_{max} 及び AUC_{∞} は各々91%及び 89%低く，PIB の C_{max} 及び AUC_{∞} は 74%低かった）。 • 本試験結果に基づき，GLE/PIB 配合液体充填カプセルは臨床試験における更なる開発に用いられなかった。

2.7.1.2.5 M[redacted]-711 試験

プロトコール:	M[redacted]-711　被験者数（組入れ / 計画）: 52/60　場所: 米国
主要目的:	GLE 及び PIB の第 IIb 相製剤を対照として比較した時の 4 種類の試験的 GLE/PIB 製剤のバイオアベイラビリティを測定する。更に GLE 及び PIB の試験的ミニ錠に及ぼす食事の影響を評価する。
試験デザイン:	コホート 1 及び 2：無作為化，非盲検，単回投与，絶食，3 期クロスオーバー試験 レジメン A：GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（試験） レジメン B：GLE/PIB 錠 - [redacted]（300/120 mg，3 × 100/40 mg 錠）（試験） レジメン C：GLE/PIB 液体充填カプセル（300/120mg，5 × 60/24 mg カプセル）(製剤 1)（試験） レジメン D：GLE /PIB 液体充填カプセル（300/120 mg，5 × 60/24 mg カプセル）(製剤 2) (試験) レジメン E：GLE 第 IIb 相錠（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB 第 IIb 相錠（120 mg，3 x 40 mg 錠）（対照） コホート 3 及び 4：無作為化，非盲検，単回投与，絶食及び非絶食，3 期クロスオーバー試験 レジメン F：GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（絶食）（試験） レジメン G：GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食）（試験） レジメン H：GLE（220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠（絶食）（試験） レジメン I：GLE（220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠（非絶食）（試験） レジメン J：GLE 第 IIb 相錠（200 mg，2 × 100 mg 錠）及び PIB 第 IIb 相錠（120 mg，3 × 40 mg 錠）（絶食）（対照） コホート 5：非盲検，単回投与，非絶食試験 レジメン K：GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（試験）
結果及び結論:	第 IIb 相錠（絶食条件下）と比べて： • HME 共押出成形錠：GLE の C_{max} 及び AUC は各々57%及び 51%低く，PIB の C_{max} 及び AUC は各々29%及び 32%低かった。 • ミニ錠：GLE 300 mg + PIB 120 mg o 絶食条件下，GLE の曝露量である C_{max} 及び AUC は各々45%及び 33%低く，PIB では各々31%及び 33%低かった。 o 非絶食条件下，GLE 及び PIB の曝露量である C_{max} 及び AUC は同程度であった（GLE の C_{max} は 8%高く，AUC は 14%高く，PIB の C_{max} は 35%高く，AUC は 3%高かった）。 • ミニ錠：GLE 200 mg + PIB 120 mg o 絶食条件下，GLE の曝露量である C_{max} 及び AUC は 41%低く，PIB では各々31%及び 28%低かった。 o 非絶食条件下，GLE の曝露量はわずかに低く（C_{max} は 21%低く，AUC は 5%低かった），PIB では同程度であった（C_{max} は 28%高く，AUC は 6%高かった）。 • ミニ錠：GLE 220 mg + PIB 150 mg o 絶食及び非絶食条件下，第 IIb 相錠による GLE 200 mg + PIB 120 mg 投与と比較して，GLE の曝露量は同程度であった（絶食下：C_{max} は 5%低く，AUC は 7%低かった，非絶食下：C_{max} は 9%高く，AUC は 29%高かった）。 o 第 IIb 相錠による GLE 200 mg + PIB 120 mg 投与と比較して，PIB の曝露量は絶食条件下で同程度（8%以内の差）であり，非絶食条件下で高かった（C_{max} は 71%高く，AUC は 32%高かった）。 • 液体充填カプセル製剤 1：GLE の C_{max} 及び AUC は各々41%及び 36%低く，PIB の C_{max} 及び AUC は各々17%及び 22%低かった。 • 液体充填カプセル製剤 2：GLE 及び PIB の曝露量である C_{max} 及び AUC は同程度であった（GLE は 25%以下の増加であり，PIB は 21%以下の減少であった）。 • 本試験結果に基づき，GLE 及び PIB ミニ錠，GLE/PIB 配合 [redacted]錠，液体充填カプセル製剤 1 及び製剤 2 は臨床試験における更なる開発に用いられなかった。

2.7.1.2.6 M[redacted]-725 試験

プロトコール:	M[redacted]-725　被験者数（組入れ / 計画）: 15/15　場所: 米国
主要目的:	GLE/PIB 配合[redacted]錠製剤を対照として比較した時の試験的共混合 GLE/PIB [redacted]ミニ錠のバイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する。
試験デザイン:	無作為化，非盲検，単回投与，絶食及び非絶食，3 期クロスオーバー試験 レジメン A：9.42%/4.04%共混合 GLE/PIB [redacted]ミニ錠を用いた GLE/PIB 300 mg/129 mg（絶食）（レジメン C に対する試験群及びレジメン B に対する対照群） レジメン B：9.42%/4.04%共混合 GLE/PIB [redacted]ミニ錠を用いた GLE/PIB 300 mg/129 mg（非絶食）（試験） レジメン C：GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，3 x 100 mg/40 mg 錠）（絶食）（対照）
結果及び結論:	• 絶食下で，対照の GLE/PIB [redacted]錠に対して，GLE/PIB [redacted]ミニ錠は，より低い GLE の C_{max} 及び AUC を示した（各々46%及び 43%）が，PIB の C_{max} 及び AUC は同程度であった（2%未満の増加）。 • 食事により GLE/PIB [redacted]ミニ錠のバイオアベイラビリティは顕著に増加した。絶食条件下に比べて非絶食条件下の曝露量はより高く，GLE で約 3 倍であり，PIB で約 2.5 倍であった。 • 本試験結果に基づき，GLE/PIB 配合[redacted]ミニ錠は臨床試験における更なる開発には用いられなかった。

2.7.1.2.7 M[redacted]-611 試験

プロトコール:	M[redacted]-611　被験者数（組入れ / 計画）: 20/20　場所: 米国
主要目的:	GLE 及び PIB の第 IIa 相錠を対照として比較した時の GLE/PIB 配合[redacted]錠及び[redacted]錠のバイオアベイラビリティを測定する。
試験デザイン:	無作為化，非盲検，単回投与，絶食下，4 期クロスオーバー試験 レジメン A：GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（試験） レジメン B：GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（試験） レジメン C：GLE/PIB [redacted]錠（混合）（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）（試験） レジメン D：GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相錠（参照）
結果及び結論:	• 絶食条件下，対照である第 IIa 相錠と比べて[redacted]錠投与後，GLE に関して C_{max} は 42%低く，AUC は 47%低かったが，PIB に関して C_{max} は 48%低く，AUC は 51%低かった。 • 対照である第 IIa 相錠と比べて[redacted]錠投与後の GLE 及び PIB の曝露量は顕著に低かった（GLE の C_{max} 及び AUC は各々61%及び 59%低く，PIB の C_{max} 及び AUC は各々47%及び 51%低かった）。 • [redacted]錠投与後の GLE 及び PIB の曝露量は，対照である第 IIa 相錠と比較して顕著に低かった（GLE の C_{max} 及び AUC は各々71%及び 72%低く，PIB の C_{max} 及び AUC は各々57%及び 62%–63%低かった）。 • 本試験結果に基づき，GLE/PIB 配合[redacted]錠及び[redacted]錠は臨床試験における更なる開発には用いられなかった。配合[redacted]錠は M[redacted]-719 試験（第 2 群）において非絶食条件下で更に評価された。

2.7.1.2.8 M[redacted]-719 試験

プロトコール:	M[redacted]-719　被験者数（組入れ / 計画）: 32/32　場所: 米国
主要目的:	GLE 及び PIB の第 IIb 相製剤を対照として，3 種類の異なる GLE/PIB 配合[redacted]製剤（2 種類の[redacted]製剤及び 1 種類の[redacted]製剤）と比較した時のバイオアベイラビリティを評価する。更に，絶食条件下の第 IIb 相製剤を対照として比較したときの，非絶食条件下の GLE/PIB 配合[redacted]錠（含量 100 mg/40 mg）のバイオアベイラビリティを評価する。
試験デザイン:	第 1 群：無作為化，非盲検，単回投与，絶食，4 期クロスオーバー試験 レジメン A：GLE/PIB[redacted]錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）（試験） レジメン B：GLE/PIB[redacted]錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）（試験） レジメン C：GLE/PIB[redacted]錠（200 mg/120 mg，2 × 100 mg/60 mg 錠）（試験） レジメン D：GLE 第 IIb 相錠（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB 第 IIb 相錠（120 mg，3 × 40 mg 錠）（対照） 第 2 群：無作為化，非盲検，単回投与，絶食及び非絶食，2 期クロスオーバー試験 レジメン D：GLE 第 IIb 相錠（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB 第 IIb 相錠（120 mg，3 × 40 mg 錠）（対照） レジメン E：GLE/PIB[redacted]錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（非絶食）（試験）
結果及び結論:	• 絶食条件下，GLE/PIB 配合[redacted]錠（300/120 mg）の GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティは，対照とした第 IIb 相錠と比較して有意に低かった（GLE の C_{max} 及び AUC は各々57%及び 47%低く，PIB の C_{max} 及び AUC は各々61%及び 63%低かった）。 • 絶食条件下，[redacted]錠の GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティは，対照とした第 IIb 相錠と比較して有意に低かった（GLE の C_{max} 及び AUC は各々79%及び 76%低く，PIB の C_{max} 及び AUC は各々54%及び 57%低かった）。 • 対照とした第 IIb 相錠絶食条件下投与時と比較して，GLE/PIB[redacted]錠（300 mg/120 mg）非絶食条件下投与時の GLE の曝露量は同程度であり（12%未満の差），PIB の曝露量はわずかに（約 16%–28%）低かった。 • 本試験結果に基づき，GLE/PIB 配合[redacted]錠及び[redacted]錠は臨床試験における更なる開発には用いられなかった。配合[redacted]錠はバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験において非絶食条件下で更に評価された。

2.7.1.2.9 M[redacted]-717 試験

プロトコール:	M[redacted]-717　被験者数（組入れ / 計画）: 39/40　場所: 米国
主要目的:	GLE 及び PIB の第 IIb 相製剤を対照として比較したときの試験的 GLE/PIB HME [redacted]錠のバイオアベイラビリティ及び食事の影響を確認する。
試験デザイン:	コホート 1：無作為化，非盲検，単回投与，絶食及び非絶食，4 期クロスオーバー試験 レジメン A：GLE/PIB [redacted]錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/40 mg 錠）（絶食）（試験） レジメン B：GLE/PIB [redacted]錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/40 mg 錠）（中等度脂肪食）（試験） レジメン C：GLE/PIB [redacted]錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/40 mg 錠）（高脂肪食）（試験） レジメン D：GLE 第 IIb 相錠（200 mg，2 × 100 mg 錠）及び PIB 第 IIb 相錠（80 mg，2 × 40 mg 錠）（絶食）（対照） コホート 2：単回投与，非盲検，絶食及び非絶食，無作為化，4 期クロスオーバー試験 レジメン E：GLE / PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（絶食）（試験） レジメン F：GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（中等度脂肪食）（試験） レジメン G：GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（高脂肪食）（試験） レジメン H：GLE 第 IIb 相錠（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB 第 IIb 相錠（120 mg，3 × 40 mg 錠）（絶食）（対照）
結果及び結論:	• GLE/PIB [redacted]錠を，絶食条件下 200/80 mg 及び 300/120 mg 単回投与した後の GLE 及び PIB の曝露量は，対照である GLE 及び PIB の第 IIb 相錠に比べて約 50%低かった。 • 非絶食条件（中等度又は高脂肪朝食）下で，GLE/PIB [redacted]錠を投与したところ，対照である第 IIb 相錠を絶食条件下で投与したときと同程度の GLE 及び PIB の曝露量が得られた。例外的に GLE 及び PIB 200/80 mg を高脂肪朝食後投与において，対照である第 IIb 相錠を絶食条件下投与に比べて最大 50%まで低いバイオアベイラビリティが得られた。 • 本試験結果に基づき，GLE/PIB 配合 [redacted]錠は，第 III 相製剤の開発に使用され，バイオアベイラビリティに関する第 I 相試験で評価されたが，第 II 相及び第 III 相試験には用いられなかった。

2.7.1.2.10 欧米人被験者で GLE/PIB の第 III 相製剤を評価した試験

M[redacted]-714 試験

M[redacted]-714 試験は無作為化非盲検，絶食下及び非絶食下単回投与試験であり，23 名の欧米人健康成人被験者を対象として 4 期クロスオーバーデザインにより実施された（計画では 24 名の被験者）。対照である GLE 及び PIB 第 IIb 相錠（各々300 mg，3 × 100 mg 及び 120 mg，3 × 40 mg）に対する GLE/PIB の第 III 相製剤（[redacted]錠）のバイオアベイラビリティを評価した。登録された被験者は，表 2.7.1-14 に示すように，ほぼ同数ずつ 4 列の中の 1 列に無作為に割り付けられた。

表 2.7.1-14. M[redacted]-714 試験のシークエンス群

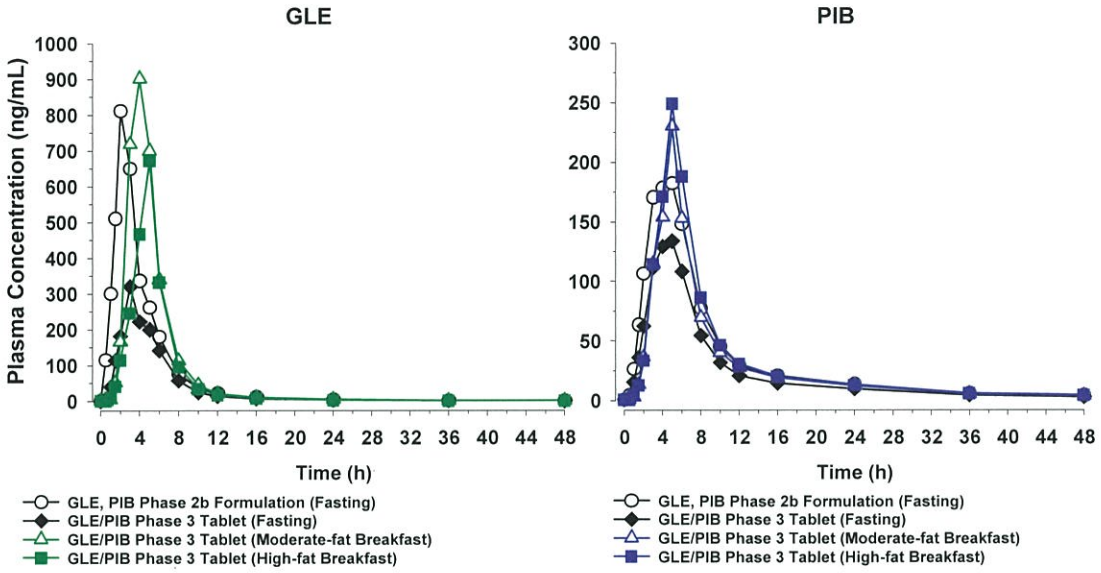
Sequence Number	Number of Subjects	Regimens			
		Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
I	5	A	B	C	D
II	6	B	D	A	C
III	6	C	A	D	B
IV	6	D	C	B	A

Regimen A = Single dose of GLE/PIB Phase 3 Tablets 300 mg/120 mg, (3 × 100 mg/40 mg tablets) (fasting) (test)
Regimen B = Single dose of GLE/PIB Phase 3 Tablets 300 mg/120 mg, (3 × 100 mg/40 mg tablets) (moderate-fat breakfast) (test)
Regimen C = Single dose of GLE/PIB Phase 3 Tablets 300 mg/120 mg, (3 × 100 mg/40 mg tablets) (high-fat breakfast) (test)
Regimen D = Single dose of GLE Tablets (300 mg, 3 × 100 mg tablets) and PIB Tablets (120 mg, 3 × 40 mg tablets) (fasting), Phase 2b formulation (reference)

絶食条件下（バイオアベイラビリティに関する第 I 相試験）及び非絶食条件下（DDI に関する第 I 相試験）で投与した GLE 及び PIB の第 IIb 相錠の試験間比較に基づけば，GLE 及び PIB の曝露量である C_{max} 及び AUC は，食事の存在でわずかに高くなった（非絶食条件下で GLE の C_{max} 及び AUC は各々31%及び 36%高く，PIB の C_{max} 及び AUC は各々54%及び 24%高かった）。したがって，第 IIb 相錠は第 II 相試験の間食事に関わりなく投与され，M[redacted]-714 試験では対照製剤として絶食条件下で投与された。絶食及び非絶食条件下での第 IIb 相錠の比較に関する詳細な解析は，試験間薬物動態比較報告書（R&D/16/0237），付録 3.1.1.2，付録 3.1.2，付録 3.2.1.2 及び付録 3.2.2 を参照されたい。

M[redacted]-714 試験から得られた GLE 及び PIB の平均血漿中濃度－時間推移を線形スケールで図 2.7.1-3 に示す。

図 2.7.1-3. GLE 及び PIB の平均血漿中濃度－時間推移（線形スケール，M[redacted]-714 試験）



M[redacted]-714 試験で評価された対照レジメン（絶食条件下の第 IIb 相錠）に対する試験投与レジメンの GLE 及び PIB の薬物動態パラメータ並びにバイオアベイラビリティ及びその 90%信頼区間を各々，表 2.7.1-15 及び表 2.7.1-16 に示す。

表 2.7.1-15. M[redacted]-714 試験における GLE 及び PIB の薬物動態パラメータ（幾何平均値［平均値，CV%］）

Pharmacokinetic Parameters	Regimen A (N=23)	Regimen B (N=23)	Regimen C (N=23)	Regimen D (N=23)
		GLE		
C_{max}	294 (384, 78)	937 (1193, 84)	633 (723, 54)	803 (973, 72)
T_{max}[a]	3.0 (1.5 to 5.0)	4.0 (3.0 to 5.0)	5.0 (4.0 to 6.0)	2.0 (1.0 to 3.0)
$t_{1/2}$[b]	6.0 (24)	6.0 (16)	6.3 (18)	5.7 (16)
AUC_t	1150 (1430, 70)	3040 (3460, 60)	2110 (2390, 54)	2620 (2970, 53)
AUC_{inf}	1150 (1440, 69)	3040 (3470, 60)	2120 (2390, 54)	2620 (2980, 53)
		PIB		
C_{max}	116 (140, 60)	221 (239, 44)	237 (262, 45)	175 (192, 38)
T_{max}[a]	4.0 (2.0 to 5.0)	5.0 (3.0 to 5.0)	5.0 (4.0 to 6.0)	4.0 (2.0 to 5.0)
$t_{1/2}$[b]	13.3 (9)	13.0 (10)	13.5 (9)	12.5 (8)
AUC_t	910 (1100, 64)	1280 (1400, 49)	1390 (1560, 49)	1420 (1570, 40)
AUC_{inf}	960 (1160, 64)	1350 (1480, 49)	1460 (1650, 50)	1490 (1650, 40)

C_{max} = ng/mL; T_{max} = h; $t_{1/2}$ = h; AUC = ng•h/ mL

Regimen A = Single dose of GLE/PIB Phase 3 Tablets 300 mg/120 mg, (3 × 100 mg/40 mg tablets) (fasting) (test)

Regimen B = Single dose of GLE/PIB Phase 3 Tablets 300 mg/120 mg, (3 × 100 mg/40 mg tablets) (moderate-fat breakfast) (test)

Regimen C = Single dose of GLE/PIB Phase 3 Tablets 300 mg/120 mg, (3 × 100 mg/40 mg tablets) (high fat breakfast) (test)

Regimen D = Single dose of GLE Tablets (300 mg, 3 × 100 mg tablets) and PIB Tablets (120 mg, 3 × 40 mg tablets) (fasting), Phase 2b formulation (reference)

a. Median (Minimum to Maximum)

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

表 2.7.1-16. M[redacted]-714 試験における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter (units)	Central Value		Relative Bioavailability	
				Point Estimate	90% Confidence Interval
				GLE	
Phase 3 tablets (fasting)	C_{max}	298	804	0.370	0.302 – 0.453
vs.	AUC_t	1156	2616	0.442	0.366 – 0.533
Phase 2b Tablets (fasting)	AUC_{inf}	1160	2620	0.443	0.367 – 0.534
Phase 3 tablets (moderate-fat)	C_{max}	941	804	1.170	0.956 – 1.432
vs.	AUC_t	3038	2616	1.161	1.002 – 1.345
Phase 2b Tablets (fasting)	AUC_{inf}	3044	2620	1.162	1.003 – 1.346
Phase 3 tablets (high-fat)	C_{max}	638	804	0.793	0.648 – 0.971
vs.	AUC_t	2118	2616	0.809	0.699 – 0.937
Phase 2b Tablets (fasting)	AUC_{inf}	2121	2620	0.810	0.700 – 0.937
				PIB	
Phase 3 tablets (fasting)	C_{max}	115	174	0.664	0.513 – 0.858
vs.	AUC_t	903	1416	0.638	0.496 – 0.820
Phase 2b Tablets (fasting)	AUC_{inf}	952	1483	0.642	0.501 – 0.823
Phase 3 tablets (moderate-fat)	C_{max}	218	174	1.257	1.041 – 1.518
vs.	AUC_t	1268	1416	0.895	0.742 – 1.080
Phase 2b Tablets (fasting)	AUC_{inf}	1334	1483	0.900	0.747 – 1.084
Phase 3 tablets (high-fat)	C_{max}	236	174	1.360	1.115 – 1.659
vs.	AUC_t	1386	1416	0.979	0.803 – 1.193
Phase 2b Tablets (fasting)	AUC_{inf}	1459	1483	0.984	0.808 – 1.198

C_{max} = ng/mL; AUC = ng•h/mL

絶食条件下において，対照である第 IIb 相錠に比べて GLE 及び PIB 第 III 相製剤単回経口投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は GLE で 63%–56%，PIB で約 35%低かった。非絶食（中等度脂肪食又は高脂肪食）条件下，第 III 相製剤単回経口投与後の GLE 及び PIB の曝露量は，いずれも絶食条件下第 IIb 相錠投与後と同程度であった（GLE の C_{max} は 21%未満の差であり，AUC は 19%未満の差であり，PIB の C_{max} は 36%高く，AUC は 10%未満低かった）。絶食条件下の曝露量と比べて，摂食により GLE 及び PIB の曝露量は増加して各々1.8–3.2 倍及び 1.4–2.1 倍になった（2.7.1.4.3 項）。

2.7.1.3 *In Vitro* 及び *In Vivo* 相関（IVIVC）

欧米人被験者を対象とした 3 試験で評価した 3 種類の別々の GLE/PIB 配合剤（[redacted]錠［M[redacted]-611 試験］，[redacted]錠［M[redacted]-711 試験］及び[redacted]錠

［M[redacted]-714 試験］）から得られた *in vitro* 溶出プロファイルを用いて，GLE 及び PIB の両方について別々にレベル A の IVIVC 解析を実施した。GLE 及び PIB に関する *in vitro* の溶出プロファイル及び *in vivo* の血漿中濃度時間プロファイルを，各々図 2.7.1-4 及び図 2.7.1-5 に示す。

図 2.7.1-4. GLE の *In Vitro* 平均放出プロファイル及び平均血漿中濃度 - 時間推移

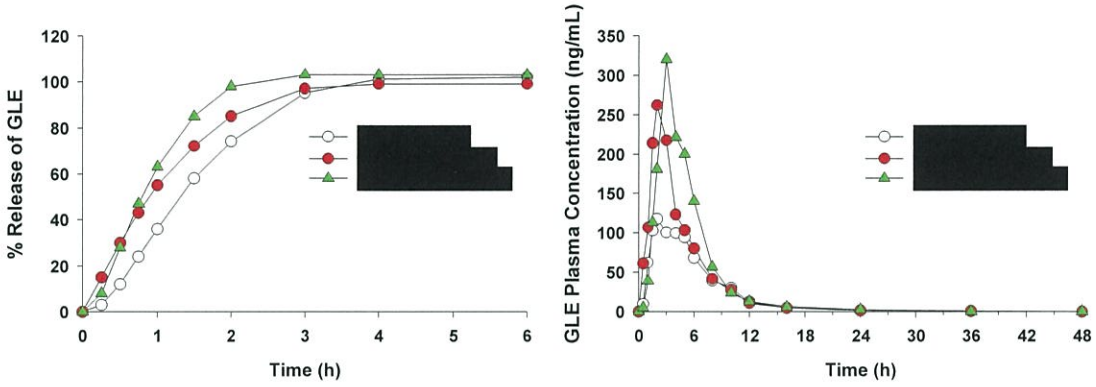
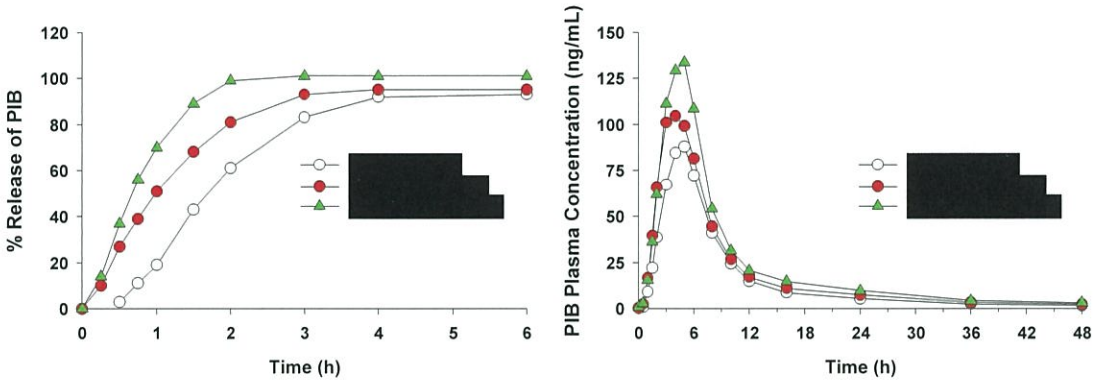


図 2.7.1-5. PIB の *In Vitro* 平均放出プロファイル及び平均血漿中濃度 - 時間推移



in vivo での吸収率と *in vitro* で溶解した割合との間に非線形の関係が認められた。更に，IVIVC 解析では GLE 及び PIB の両方で各製剤に対して異なる time scaling factor 及び製剤間で線形回帰の異なる傾きが示された。GLE に関する C_{max} 及び AUC の平均予測誤差（%）は各々19%及び 6.5%であり，PIB では各々39%及び 18%であり，これらは IVIVC バリデーション許容基準を満たさなかった。これらの理由により，予測レベル A の相関は確立できなかった。IVIVC の詳細を R&D/16/0233 に記述する。

2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.4.1 GLE 及び PIB の製剤を通してのバイオアベイラビリティの比較

欧米人被験者における FIH 錠，第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠の比較

GLE 及び PIB の FIH 錠及び第 IIa 相錠は，各々400 mg 及び 120 mg の用量で絶食及び非絶食条件下第 I 相試験において比較された。まとめると，FIH 錠に関して摂食は GLE 及び PIB の曝露量にわずかな影響を及ぼした（GLE は 32%以下の増加，PIB は 14%以下の増加，M[redacted]-355 及び M[redacted]-356 試験）。非絶食条件下における GLE の FIH 錠及び第 IIa 相錠の試験内比較（M[redacted]-601 試験）並びに絶食及び非絶食条件下における GLE 及び PIB の FIH 錠及び第 IIa 相錠の試験間比較により，FIH 錠と第 IIa 相錠の曝露量は同程度であることが示された。

GLE の第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠は同一組成であるが，PIB の第 IIa 相錠と第 IIb 相錠は，PIB 第 IIb 相錠にコポビドン 10 mg 及びコロイド状二酸化ケイ素を加えた点のみが異なる。第 I 相試験において GLE 300 mg + PIB 120 mg 併用を第 IIa 相錠又は第 IIb 相錠として，絶食条件下（バイオアベイラビリティに関する第 I 相試験）及び非絶食条件下（DDI に関する第 I 相試験）で評価した。試験間比較に基づけば，第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠に関して GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 投与後の曝露量は同程度であった。

試験間のバイオアベイラビリティの比較の詳細を，試験間薬物動態比較報告書（R&D/16/0237）に記載する。

日本人被験者における FIH 錠，第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠の相対的バイオアベイラビリティ

GLE 及び PIB の FIH 錠は日本人被験者に使用されていない。M[redacted]-066 試験では日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者を対象に，GLE 700 mg（7 × 100 mg 錠）及び PIB 160 mg（4 × 40 mg 錠）の第 IIa 相錠の単独及び併用投与時の曝露量を評価した。M[redacted]-432 試験では日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者を対象に，GLE（100 mg 錠，200 mg［2 × 100 mg 錠］及び 300 mg［3 × 100 mg 錠］）並びに PIB（80 mg［2 × 40 mg 錠］及び 120 mg［3 × 40 mg 錠］）の第 IIb 相錠の単独及び併用投与時の曝露量を評価した。アジア人薬物動態 2 試験において第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠の異なる用量の組合せが用いられたため，日本人被験者を対象として GLE 及び PIB の第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠を直接比較しなかった。両方の第 I 相試験で健康日本人被験者は健康欧米人被験者と同程度の曝露量を示したので，欧米人被験者に基づく第 IIa 相錠と第 IIb 相錠との比較は日本人被験者にも適応できる。これらアジア人薬物動態 2 試験から得られた GLE 及び PIB の曝露量の詳細は，2.7.2.2.1 項を参照されたい。

欧米人被験者における第 IIb 相製剤に対する第 III 相製剤の相対的バイオアベイラビリティ

M[redacted]-714 試験では，欧米人被験者を対象として GLE 及び PIB の第 III 相錠の絶食及び非絶食条件下でのバイオアベイラビリティを第 IIb 相錠と比較した。絶食条件下で，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティは第 IIb 相錠に比べて低かった（GLE では 63%から 56%低く，PIB では約 35%低かった）。非絶食条件下の GLE 及び PIB の曝露量はいずれも，対照である絶食条件

下の第 IIb 相錠と同程度（AUC で 19%以下の差）であった。したがって，日本人及び外国人被験者を対象とした検証試験に対して，第 III 相製剤は脂肪又はカロリー含量に関わりなく食後に投与された（2.7.1.2.10 項）。

日本人及び欧米人被験者における第 III 相製剤に対する市販予定製剤の相対的バイオアベイラビリティ

日本人及び外国人患者に対する市販予定製剤は第 III 相製剤である。したがって，市販予定製剤を第 III 相製剤と比較するためのバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性試験は必要ではなかった。

2.7.1.4.2 欧米人被験者でのバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験における試験間及び試験内変動

第 II 相及び第 III 相錠の種々の試験を通した GLE 及び PIB の曝露量（C_{max} 及び AUC）の総変動の比較を，各々表 2.7.1-17 及び表 2.7.1-18 に示す。

表 2.7.1-17. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験における GLE 300 mg 投与時の変動（PIB 120 mg 併用時）

Formulation	Studies	Food Conditions	CV%	
			C_{max}	AUC_{inf}
		GLE		
Phase 2a	M[redacted]-580	Fasting	77	49
	M[redacted]-611	Fasting	86	51
Phase 2b	M[redacted]-711 Cohort 1	Fasting	74	61
	M[redacted]-711 Cohort 2	Fasting	75	56
	M[redacted]-717	Fasting	92	77
	M[redacted]-719	Fasting	98	67
	M[redacted]-714	Fasting	72	53
Phase 3	M[redacted]-714	Fasting	78	69
		Moderate-fat	84	60
		High-fat	54	54

CV = Coefficient of variation

欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験を通して，GLE の曝露量は変動が大きかった。C_{max} 及び AUC_{inf} の変動は，各々54%–98%及び 49%–77%の範囲であった。日本人被験者においてバイオアベイラビリティ試験は実施されていないが，アジア人の薬物動態試験における試験間比較に基づき，日本人被験者における GLE の変動は欧米人被験者で観測されたものと同程度であった（2.7.2.2.1 項）。食事は GLE の曝露量の変動にごくわずかな影響しか及ぼさなかった。

表 2.7.1-18. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験における PIB 120 mg 投与時の変動（GLE 300 mg 併用時）

Formulation	Studies	Food Conditions	CV%	
			C_{max}	AUC_{inf}
		PIB		
Phase 2a	M[redacted]-580	Fasting	42	47
	M[redacted]-611	Fasting	52	57
Phase 2b	M[redacted]-711 Cohort 1	Fasting	25	26
	M[redacted]-711 Cohort 2	Fasting	50	51
	M[redacted]-717	Fasting	56	48
	M[redacted]-719	Fasting	40	38
	M[redacted]-714	Fasting	38	40
Phase 3	M[redacted]-714	Fasting	60	64
		Moderate-fat	44	49
		High-fat	45	50

CV = Coefficient of variation

欧米人を対象としたバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験を通して，PIB の曝露量は中等度から高度の変動を示した。C_{max} 及び AUC_{inf} の変動は，各々25%–60%及び 26%–64%の範囲であった。日本人被験者においてバイオアベイラビリティ試験は実施されていないが，アジア人の薬物動態試験における試験間比較に基づき，日本人被験者における PIB の変動は欧米人被験者で観測されたものと同程度であった（2.7.2.2.1 項）。食事は PIB の曝露量の変動にごくわずかな影響しか及ぼさなかった。

2.7.1.4.3 GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす食事の影響の評価

まとめると，食事は FIH 錠，第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠投与時の GLE 及び PIB の曝露量にわずかな影響しか及ぼさなかったが，第 III 相製剤に対しては曝露量を顕著に増加させた。第 II 相試験は食事に関わりなく実施したが，検証試験に関しては，第 III 相製剤を脂肪及びカロリー含量に関わりなく食後投与した。

日本人及び欧米人被験者における第 III 相及び市販予定製剤での GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす食事の影響

日本人被験者に対する第 III 相及び市販予定製剤は，外国人被験者に対するものと同じである。GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす食事の影響を評価することを目的とした試験は，欧米人被験者においてのみ実施された。

M[redacted]-714 試験では，欧米人被験者に[redacted]錠（第 III 相及び市販予定製剤）として投与した GLE/PIB 300 mg/120 mg の曝露量に及ぼす中等度脂肪食及び高脂肪食の影響を評価した。M[redacted]-714 試験結果の詳細は 2.7.1.2.10 項に示す。絶食条件下投与時と比べたときの中等

度脂肪朝食及び高脂肪朝食後投与時の GLE 及び PIB のバイオアベイラビリティ（90%信頼区間）を表 2.7.1-19 に示す。

表 2.7.1-19. 欧米人被験者に非絶食及び絶食条件下で投与された GLE/PIB [redacted] [redacted] [redacted]錠の相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）

	C_{max}	AUC_{inf}
	GLE	
Moderate-fat[a] vs. Fasting	3.16 (2.58 – 3.87)	2.63 (2.18 – 3.17)
High-fat[b] vs. Fasting	2.14 (1.75 – 2.62)	1.83 (1.52 – 2.21)
	PIB	
Moderate-fat[a] vs. Fasting	1.90 (1.49 – 2.41)	1.40 (1.11 – 1.78)
High-fat[b] vs. Fasting	2.05 (1.60 – 2.62)	1.53 (1.20 – 1.95)

C_{max} = ng/mL; AUC_{inf} = ng•h/mL

a. Moderate-fat breakfast: 673 Kcal, 29% calories from fat

b. High-fat breakfast: 849 Kcal, 51% calories from fat

食事は GLE 及び PIB の曝露量を全体的に増加させた。絶食条件下投与に比べて中等度及び高脂肪朝食後投与では，GLE の曝露量は 1.8–3.2 倍に増加し，PIB の曝露量は 1.4–2.1 倍に増加した。脂肪又はカロリー含量は GLE 及び PIB の曝露量にわずかな影響を及ぼした。したがって，第 III 相製剤である GLE/PIB（300 mg/120 mg）[redacted]錠は日本人及び外国人被験者に脂肪又はカロリー含量に関わりなく食後投与された。

2.7.1.5 付録

表 2.7.1-20. 剤形の命名

Formulation Name used in Clinical Studies	MMID	Formulation description from IND
GLE		
FIH Tablets	G1200142	A-1282576.0 Tablets, 25 mg
	G1200143	A-1282576.0 Tablets, 2.5 mg
Phase 2a Tablets	G1300193	A-1282576.0 Tablets, 100 mg
	G1300251	"A-1282576.0 Tablets, 100 mg (same composition as G1300193 but slightly different manufacturing process)"
Phase 2b Tablets	G1400010	A-1282576.0 Tablets, 100 mg, equivalent composition to G1400013
	G1400013	IND only made reference to G1400013 as a footnote to the P.1 table for G1400010, Seq 0046)
Phase 2b Test Formulation A	G1300186	A-1282576.0 Tablets, 200 mg
Phase 2b Test Formulation B	G1300241	A-1282576.0 Tablets, 50 mg
	G1300242	A-1282576.0 Tablets, 200 mg
Mini-tablets	G1400074	A-1282576.0 Mini-Tablets, 18.8%, administered as 200, 220 and 300 mg/dose
Liquid-filled Capsules	A1400287	A-1282576.0 Powder for Oral Solution, 2.0 g/bottle used to generate Liquid-Filled Capsules, 33.3 mg
^{14}C Liquid-filled Capsules	G1400040	^{14}C A-1282576.0 Powder for Oral Solution, 7.0 g/bottle used to generate Liquid-Filled Capsule, 100 mg
PIB		
FIH Tablets	G1200134	A-1325912.0 Tablets, 1.5 mg
	G1200144	A-1325912.0 Tablets, 15 mg
Phase 2a Tablets	G1300204	A-1325912.0 Tablets, 40 mg
	G1300236	A-1325912.0 Tablets, 100 mg
Phase 2b Tablets	G1400017	A-1325912.0 Tablets, 40 mg
Phase 2b Test Formulation A	G1300191	A-1325912.0 Tablets, 100 mg
Phase 2b Test Formulation ([redacted])	G1300258	A-1325912.0 Tablets -SD, 25 mg
	G1300259	A-1325912.0 Tablets -SD, 100 mg
Mini-tablets	G1400075	A-1325912.0 Mini-Tablets, 9.9%, administered as 120 and 150 mg/dose

表 2.7.1-20. 剤形の命名（続き）

Formulation Name used in Clinical Studies	MMID	Formulation description from IND
Liquid-filled Capsules	A1400287	A-1325912.0 Powder for Oral Solution, 2.0 g/bottle used to generate Liquid-Filled Capsules, 40 mg
^{14}C Liquid-filled Capsules	G1400073	^{14}C A-1325912.0 Powder for Oral Solution, 2.3 g/bottle used to generate Liquid-Filled Capsule, 40 mg
GLE/PIB		
[redacted] Tablets	20003641	GLE/PIB [redacted] Tablets, 100 mg/40 mg
GLE/PIB Liquid-filled Capsules Formulation 1, GLE/PIB Liquid-filled Capsules Formulation 2	G1400080	GLE/PIB Powder for Oral Solution 1.2 g/0.48 g/bottle
GLE/PIB Liquid-filled Capsules (200/120 mg)	G1400033	GLE/PIB Powder for Oral Solution 1.0 g/0.6 g/bottle used to generate Liquid-Filled Capsules, 66.7 mg/40 mg
GLE/PIB Liquid-filled Capsules (300/120 mg)	G1400032	GLE/PIB Powder for Oral Solution 1.5 g/0.6 g/bottle used to generate Liquid-Filled Capsules, 100 mg/40 mg
[redacted] Tablets	G1400031	GLE/PIB Tablets - HME, 100 mg/40 mg (co-blended tablet)
[redacted] Tablets	G1400034	GLE/PIB Tablets - SDD, 150 mg/60 mg
[redacted] Tablets (2 Tablets)	G1400042	GLE/PIB Tablets - HME, 150 mg/60 mg (co-extruded tablet)
[redacted] Tablets (3 tablets)	G1400068	GLE/PIB Tablets - HME, 100 mg/40 mg (co-extruded tablet)
[redacted] Mini-tablets	G1500094	GLE/PIB [redacted] Mini-Tablets, 9.42%/4.04% (co-blended) administered as 300 mg/128.6 mg/dose
[redacted] Tablets	G1400030	GLE/PIB Tablets - HME, 100 mg/40 mg (bilayer tablet)
[redacted] Tablets	G1400067	GLE/PIB Tablets - HME, 150 mg/60 mg (bilayer tablet)
[redacted] Mini-tablets	G1400070	GLE/PIB Tablets - HME, 100 mg/60 mg (bilayer tablet)

FIH = First in Human, [redacted] = [redacted]

表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV））

Protocol: M[redacted]-601			Location: R&D/13/984		
Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
Regimen A	GLE	15	311 (395, 62)	1360 (1680, 64)	1360 (1680, 64)
Regimen B		15	1620 (1880, 51)	5210 (5770, 46)	5210 (5770, 46)
Regimen C		15	885 (1240, 66)	2950 (3670, 59)	2960 (3680, 59)
Regimen D	PIB	12	23.7 (30.6, 83)	145 (178, 78)	152 (186, 77)
Regimen E		12	51.4 (56.0, 44)	339 (361, 36)	353 (376, 36)

Regimen A: Single dose of GLE Phase 2b test formulation A (400 mg, 2 × 200 mg tablets) (test)
Regimen B: Single dose of GLE Phase 2a formulation (400 mg, 4 × 100 mg tablets) (test)
Regimen C: Single dose of GLE FIH formulation (400 mg, 16 × 25 mg tablets) (reference)
Regimen D: Single dose of PIB Phase 2b test formulation A (100 mg, 1 × 100 mg tablets) (test)
Regimen E: Single dose of PIB FIH formulation (105 mg, 7 × 15 mg tablets) (reference)

Protocol: M[redacted]-214			Location: R&D/14/0163		
Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
Regimen A	GLE	14	423 (659, 107)	1540 (2210, 86)	1550 (2210, 86)
Regimen B		14	2290 (3360, 102)	6670 (9880, 113)	6670 (9880, 113)
Regimen C		14	18.1 (20.3, 42)	41.7 (45.8, 36)	42.8 (46.9, 36)
Regimen D		14	7.19 (8.35, 52)	29.0 (31.8, 45)	29.8 (32.7, 45)

Regimen A = Single dose of GLE Phase 2b test Formulation B (400 mg, 2 × 200 mg tablets) (test)
Regimen B = Single dose of GLE Phase 2a tablets (400 mg, 4 × 100 mg tablets) (test)
Regimen C = Single dose of GLE Phase 2b test Formulation B (50 mg, 1 × 50 mg tablet) (test)
Regimen D = Single dose of GLE FIH tablets (50 mg, 2 × 25 mg tablets) (reference)

表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV），続き）

Protocol: M[redacted]-581			Location: R&D/14/0347		
Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
Regimen A	PIB	11	11.3 (20.9, 101)	77.3 (142, 102)	84.1 (150, 101)
Regimen B		11	47.0 (58.0, 67)	339 (425, 72)	355 (446, 72)
Regimen C		11	2.44 (4.65, 86)	16.6 (33.8, 90)	20.9 (36.5, 88)
Regimen D		11	10.8 (13.8, 62)	66.2 (90.9, 62)	71.1 (96.2, 62)

Regimen A = Single dose of PIB tablet - [redacted] formulation (100 mg, 1 × 100 mg tablet) (test)
Regimen B = Single dose of PIB FIH tablets (105 mg, 7 × 15 mg tablets) (reference)
Regimen C = Single dose of PIB tablet – [redacted] formulation (25 mg, 1 × 25 mg tablet) (test)
Regimen D = Single dose of PIB FIH tablets (30 mg, 2 × 15 mg tablets) (reference)

Protocol: M[redacted]-580			Location: R&D/14/0863		
Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
Regimen A	GLE	17	67.1 (81.5, 61)	282 (345, 55)	286 (349, 55)
Regimen B		17	30.9 (44.4, 127)	113 (139, 78)	116 (142, 77)
Regimen C		18	732 (964, 77)	2570 (2960, 49)	2570 (2960, 49)
Regimen A	PIB	17	45.1 (53.6, 50)	352 (421, 52)	378 (448, 52)
Regimen B		17	35.5 (42.0, 54)	271 (320, 55)	287 (337, 55)
Regimen C		18	173 (193, 42)	1380 (1560, 47)	1440 (1630, 47)

Regimen A = Single dose of GLE/PIB (300/120 mg) liquid filled capsule (test)
Regimen B = Single dose of GLE/PIB (200/120 mg) liquid filled capsule (test)
Regimen C = Single dose of GLE (300 mg, 3 × 100 mg tablets) and PIB (120 mg, 3 × 40 mg tablets) Phase 2a formulation (reference)

表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV），続き）

Protocol: M[redacted]-711			Location: R&D/15/0389		
Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
			Cohort 1		
Regimen A	GLE	14	340 (402, 69)	1420 (1570, 53)	1420 (1570, 53)
Regimen B		14	275 (327, 81)	1050 (1170, 57)	1050 (1170, 57)
Regimen E		15	623 (781, 74)	2050 (2390, 61)	2060 (2400, 61)
Regimen A	PIB	14	101 (109, 38)	840 (913, 40)	885 (963, 41)
Regimen B		14	105 (110, 28)	855 (895, 28)	901 (944, 29)
Regimen E		15	146 (152, 25)	1250 (1300, 26)	1320 (1370, 26)
			Cohort 2		
Regimen C	GLE	13	318 (370, 53)	1110 (1260, 46)	1110 (1260, 46)
Regimen D		13	664 (770, 59)	1980 (2150, 42)	1980 (2150, 42)
Regimen E		13	531 (707, 75)	1710 (2030, 56)	1710 (2030, 56)
Regimen C	PIB	13	106 (115, 38)	874 (963, 40)	920 (1010, 39)
Regimen D		13	112 (119, 31)	884 (946, 35)	929 (997, 36)
Regimen E		13	125 (146, 50)	1110 (1320, 51)	1170 (1390, 51)
			Cohort 3		
Regimen F	GLE	14	123 (164, 103)	428 (598, 107)	432 (602,107)
Regimen G		14	166 (314, 209)	699 (1020, 150)	704 (1020, 149)
Regimen J		14	212 (333, 159)	738 (1150, 165)	742 (1160, 164)
Regimen F	PIB	14	96.0 (110, 61)	863 (1050, 80)	913 (1110, 80)
Regimen G		14	177 (198, 55)	1250 (1480, 70)	1320 (1560, 71)
Regimen J		14	139 (169, 75)	1190 (1570, 91)	1260 (1660, 92)
			Cohort 4		
Regimen H	GLE	9	156 (177, 68)	620 (679, 49)	622 (681, 49)
Regimen I		10	180 (193, 41)	880 (936, 37)	884 (939, 37)
Regimen J		10	168 (175, 32)	690 (722, 33)	728 (757, 31)
Regimen H	PIB	9	92.1 (102, 57)	745 (842, 59)	778 (880, 59)
Regimen I		10	164 (174, 35)	1150 (1210, 33)	1200 (1260, 32)
Regimen J		10	96.2 (112, 61)	842 (962, 57)	985 (1090, 51)

表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV），続き）

Protocol: M[redacted]-711 (Continued)			Location: R&D/15/0389		
Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
Cohort 5					
Regimen K	GLE	10	590 (704, 65)	2210 (2410, 49)	2210 (2420, 49)
Regimen K	PIB	10	201 (222, 44)	1310 (1410, 37)	1370 (1480, 37)

Regimen A = Single dose of GLE (300 mg) and PIB (120 mg) mini-Tablets (fasting) (test)
Regimen B = Single dose of GLE/PIB Tablets – [redacted] (300/120 mg, 3 × 100/40 mg tablets) (fasting) (test)
Regimen C = Single dose of GLE/PIB Liquid-filled Capsules (300/120 mg, 5 × 60/24 mg capsules) (Formulation 1) (fasting) (test)
Regimen D = Single dose of GLE/PIB Liquid-filled Capsules (300/120 mg, 5 × 60/24 mg capsules) (Formulation 2) (fasting) (test)
Regimen E = Single dose of GLE Tablets (300 mg, 3 × 100 mg tablets) and PIB Tablets (120 mg, 3 × 40 mg tablets) (fasting) (reference)
Regimen F = Single dose of GLE (200 mg) and PIB (120 mg) mini-Tablets (fasting) (test)
Regimen G = Single dose of GLE (200 mg) and PIB (120 mg) mini-Tablets (non-fasting) (test)
Regimen H = Single dose of GLE (220 mg) and PIB (150 mg) mini-Tablets (fasting) (test)
Regimen I = Single dose of GLE (220 mg) and PIB (150 mg) mini-Tablets (non-fasting) (test)
Regimen J = Single dose of GLE Tablets (200 mg, 2 × 100 mg tablets) and PIB Tablets (120 mg, 3 × 40 mg tablets) (fasting) (reference)
Regimen K = Single dose of GLE (300 mg) and PIB (120 mg) mini-Tablets (non-fasting) (test)

表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV），続き）

Protocol: M[redacted]-725			Location: R&D/15/1049		
Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
Regimen A	GLE	15	293 (440, 93)	1023 (1402, 84)	1027 (1406, 84)
Regimen B		14	886 (1279, 91)	3226 (4110, 81)	3232 (4116, 81)
Regimen C		14	570 (1116, 134)	1909 (3454, 127)	1915 (3458, 127)
Regimen A	PIB	15	107 (118, 46)	813 (915, 52)	857 (967, 52)
Regimen B		14	274 (297, 43)	1865 (2088, 51)	1952 (2193, 51)
Regimen C		14	99.4 (131, 66)	763 (1006, 68)	818 (1067, 68)

Regimen A = Single dose of 300 mg/129 mg GLE/PIB using 9.42%/4.04% co-blended GLE/PIB [redacted] mini-tablets (fasting) (test)
Regimen B = Single dose of 300 mg/129 mg GLE/PIB using 9.42%/4.04% co-blended GLE/PIB [redacted] mini-tablets (non-fasting) (test)
Regimen C = Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (300 mg/120 mg, 3 × 100 mg/40 mg tablets) (fasting) (reference)

表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV），続き）

Protocol: M[redacted]-611 Location: R&D/14/1057

Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
Regimen A	GLE	20	229 (296, 73)	923 (1110, 59)	931 (1110, 58)
Regimen B		19	155 (166, 44)	712 (798, 51)	716 (802, 50)
Regimen C		19	115 (128, 52)	491 (541, 49)	495 (545, 48)
Regimen D		19	388 (530, 86)	1750 (2050, 52)	1750 (2060, 51)
Regimen A	PIB	20	74.5 (85.9, 50)	554 (656, 53)	582 (688, 53)
Regimen B		19	75.5 (94.4, 81)	547 (714, 94)	575 (747, 93)
Regimen C		19	61.8 (66.8, 40)	423 (449, 34)	444 (472, 34)
Regimen D		19	142 (168, 52)	1130 (1350, 57)	1180 (1410, 57)

Regimen A = Single dose of GLE/PIB [redacted] Tablets (300 mg/120 mg, 3 × 100 mg/40 mg tablets) (test)
Regimen B = Single dose of GLE/PIB [redacted] Tablets (300 mg/120 mg, 3 × 100 mg/40 mg tablets) (test)
Regimen C = Single dose of GLE/PIB [redacted] Tablets (Bend) (300 mg/120 mg, 2 × 150 mg/60 mg tablets) (test)
Regimen D = Single dose of GLE (300 mg, 3 × 100 mg tablets) and PIB (120 mg, 3 × 40 mg tablets) Phase 2a tablets (reference)

表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV），続き）

Protocol: M[redacted]-719 Location: R&D/15/0073

Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
			Arm 1		
Regimen A	GLE	20	282 (371, 99)	1350 (1590, 62)	1350 (1600, 62)
Regimen B		20	140 (181, 103)	630 (766, 66)	634 (776, 67)
Regimen C		20	138 (161, 68)	536 (603, 48)	520 (582, 47)
Regimen D		20	653 (927, 98)	2560 (3060, 67)	2570 (3060, 67)
Regimen A	PIB	20	57.1 (69.2, 64)	451 (538, 62)	476 (565, 61)
Regimen B		20	67.2 (80.6, 58)	535 (650, 62)	552 (678, 65)
Regimen C		20	42.9 (50.8, 53)	334 (408, 60)	335 (399, 54)
Regimen D		20	145 (155, 40)	1230 (1300, 38)	1290 (1370, 38)
			Arm 2		
Regimen D	GLE	12	1050 (1170, 43)	3400 (3750, 41)	3410 (3760, 41)
Regimen E		12	927 (1300, 106)	3520 (4350, 77)	3530 (4360, 77)
Regimen D	PIB	12	151 (173, 53)	1280 (1470, 51)	1350 (1550, 51)
Regimen E		12	127 (142, 53)	913 (969, 38)	965 (1020, 37)

Regimen A: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (300 mg/120 mg, 2 × 150 mg/60 mg tablets) (fasting) (test)

Regimen B: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (300 mg/120 mg, 2 × 150 mg/60 mg tablets) (fasting) (test)

Regimen C: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (200 mg/120 mg, 2 × 100 mg/60 mg tablets) (fasting) (test)

Regimen D: Single dose of GLE (300 mg, 3 × 100 mg tablets) and PIB (120 mg, 3 × 40 mg tablets) Phase 2b tablets (fasting) (reference)

Regimen E: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (300 mg/120 mg, 3 × 100 mg/40 mg tablets) (non-fasting) (test)

表 2.7.1-21. 欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ試験の薬物動態パラメータ（幾何平均値（算術平均値，%CV），続き）

Protocol: M[redacted]-717 Location: R&D/15/0278

Regimen	Analyte	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
			Cohort 1		
Regimen A	GLE	20	149 (195, 109)	570 (680, 66)	574 (683, 66)
Regimen B		20	271 (311, 74)	1005 (1100, 48)	1009 (1104, 48)
Regimen C		20	165 (195, 62)	681 (747, 49)	685 (751, 49)
Regimen D		20	270 (339, 101)	1025 (1186, 65)	1028 (1189, 65)
Regimen A	PIB	20	66.2 (79.3, 60)	506 (596, 58)	531 (625, 58)
Regimen B		20	92.0 (104, 49)	567 (645, 50)	596 (678, 50)
Regimen C		20	82.4 (100, 69)	486 (569, 64)	515 (601, 63)
Regimen D		20	118 (134, 53)	961 (1085, 48)	1006 (1136, 48)
			Cohort 2		
Regimen E	GLE	19	381 (522, 89)	1594 (1991, 65)	1598 (1994, 65)
Regimen F		18	1386 (1760, 77)	4148 (5186, 75)	4152 (5189, 75)
Regimen G		19	818 (1137, 96)	2733 (3450, 85)	2738 (3454, 85)
Regimen H		18	950 (1353, 92)	3171 (4106, 77)	3176 (4109, 77)
Regimen E	PIB	19	101 (129, 75)	754 (967, 76)	797 (1017, 75)
Regimen F		18	183 (205, 43)	1114 (1285, 48)	1168 (1345, 48)
Regimen G		19	203 (223, 44)	1222 (1369, 44)	1291 (1445, 44)
Regimen H		18	172 (196, 48)	1421 (1660, 55)	1488 (1737, 56)

Regimen A: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (200 mg/80 mg, 2 × 100 mg/40 mg tablets) (fasting) (test)
Regimen B: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (200 mg/80 mg, 2 × 100 mg/40 mg tablets) (moderate-fat) (test)
Regimen C: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (200 mg/80 mg, 2 × 100 mg/40 mg tablets) (high fat) (test)
Regimen D: Single dose of GLE (200 mg, 2 × 100 mg tablets) and PIB (80 mg, 2 × 40 mg tablets) Phase 2b tablets (fasting) (reference)
Regimen E: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (300 mg/120 mg, 3 × 100 mg/40 mg tablets) (fasting) (test)
Regimen F: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (300 mg/120 mg, 3 × 100 mg/40 mg tablets) (moderate-fat) (test)
Regimen G: Single dose of GLE/PIB [redacted] tablets (300 mg/120 mg, 3 × 100 mg/40 mg tablets) (high-fat) (test)
Regimen H: Single dose of GLE (300 mg, 3 × 100 mg tablets) and PIB (120 mg, 3 × 40 mg tablets) Phase 2b tablets (fasting) (reference)

表 2.7.1-22. 欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬に関するバリデーションを実施した分析法報告書のまとめ

Validation Report	Report Site	Studies	Compounds	Matrix
c-da-p1182-val-lcms-pla-rilpivirine	[redacted]	M[redacted]-577	Rilpivirine	Plasma
c-da-p1002-val-lcms-pla-drv-rtv-lpv	[redacted]	M[redacted]-577, M[redacted]-587	Darunavir, Ritonavir, Lopinavir	Plasma
Appendix D of m[redacted]578-analytical-plasma-fel-aml	[redacted]	M[redacted]-578	Felodipine, Amlodipine	Plasma
c-da-lcms3933-val-lcms-pla-rosuvastatin c-da-p922-val-lcms-pla-rosuvastatin	[redacted]	M[redacted]-579	Rosuvastatin	Plasma
c-da-lcms47-val-lcms-pla-pravastatin; c-da-lcms47-update-lcms-pla-pravastatin	[redacted]	M[redacted]-579	Pravastatin	Plasma
c-da-p913-val-lcms-pla-atorvastatin	[redacted]	M[redacted]-579	Atorvastatin, Ortho-Hydroxyatorvastatin, Para-Hydroxyatorvastatin	Plasma
Appendix D of m[redacted]582-analytical-urine-digoxin	[redacted]	M[redacted]-582	Digoxin	Urine
c-da-lcmsd455-3-val-lcms-pla; c-da-lcmsd455-3-update-lcms-pla	[redacted]	M[redacted]-582	Digoxin	Plasma
c-da-1000823-val-lcms-blood-csa	[redacted]	M[redacted]-584, M[redacted]-605	Cyclosporin A	Blood
c-da-rd13184-val-lcms-plasma; c-da-rd131095-update-lcms-plasma; c-da-rd141121-update-lcms-plasma; c-da-rd141250-update-lcms-plasma	AbbVie	M[redacted]-586, M15-594, M13-595	Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir, Dasabuvir M1	Plasma
c-da-rd140126-val-lcms-plasma	AbbVie	M14-868, M15-410, M15-828	Ribavirin	Plasma

表 2.7.1-22. 欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬に関するバリデーションを実施した分析法報告書のまとめ（続き）

Validation Report	Report Site	Studies	Compounds	Matrix
Appendix D of m[redacted]592-analytical-blood-tacrolimus	[redacted]	M[redacted]-592	Tacrolimus	Blood
c-da-p1087-val-lcms-pla-raltegravir	[redacted]	M[redacted]-593	Raltegravir	Plasma
c-da-p947-val-lcms-pla-emtri-teno	[redacted]	M[redacted]-597, M[redacted]-584	Emtricitabine, Tenofovir	Plasma
c-da-lcmsb517-val-lcms-pla-efavirenz c-da-lcmsb517-update-lcms-pla-efavirenz	[redacted]	M[redacted]-597	Efavirenz	Plasma
c-da-lcmsc372-val-lcms-pla-ngmn	[redacted]	M[redacted]-598	Norelgestromin	Plasma
c-da-lcmsc256-val-lcms-pla-ee-ng	[redacted]	M[redacted]-598	17α-Ethinyl Estradiol, Norgestrel	Plasma
c-da-lcmsc255-val-lcms-pla-norethindrone	[redacted]	M[redacted]-598	Norethindrone	Plasma
Appendix D of m[redacted]599-analytical-plasma-los-val	[redacted]	M[redacted]-599	Losartan, Losartan Carboxy Acid, Valsartan	Plasma
c-da-8276177-val-lcms-pla-bup-nal c-da-8276177-update-lcms-pla-bup-nal	[redacted]	M[redacted]-602	Buprenorphine, Norbuprenorphine, Naloxone	Plasma
c-da-biovr00101131-val-lcms-pla-methadone; c-da-biovr00101131-update-lcms-pla-methadone; c-da-biovr00101131-update2-lcms-pla-methadone	[redacted]	M[redacted]-602	(R)-Methadone, (S)- Methadone	Plasma
c-da-p1012-val-lcms-pla-atz-rtv c-da-p1012-update-lcms-pla-atz-rtv	[redacted]	M[redacted]-603	Atazanavir, Ritonavir	Plasma
c-da-p734-val-lcms-pla-caffeine	[redacted]	M[redacted]-605, M[redacted]-380	Caffeine, 1,7-Dimethylxanthine	Plasma
c-da-p737-val-lcms-pla-tolbutamide	[redacted]	M[redacted]-605, M[redacted]-380	Tolbutamide	Plasma
c-da-rd151048-val-lcms-pla-mdz	AbbVie	M[redacted]-605	Midazolam, 1-hydroxymidazolam	Plasma

表 2.7.1-22. 欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬に関するバリデーションを実施した分析法報告書のまとめ（続き）

Validation Report	Report Site	Studies	Compounds	Matrix
c-da-rd151151-val-lcms-human-plasma c-da-rd160716-update-lcms-human-plasma	AbbVie	M[redacted]-605	Dextromethorphan, Dextrorphan	Plasma
c-da-rd11165-val-lcms-pla-omeprazole c-da-rd160660-val-lcms-human-plasma-update	AbbVie	M[redacted]-605, M[redacted]-715	Omeprazole, 5-Hydroxyomeprazole	Plasma
c-da-p1024-val-lcms-pla-midazolam	[redacted]	M[redacted]-380	Midazolam, 1-Hydroxymidazolam	Plasma
c-da-p1009-val-lcms-pla-omeprazole	[redacted]	M[redacted]-380	Omeprazole, 5-Hydroxyomeprazole	Plasma
c-da-p600-val-lcms-urine-dextro	[redacted]	M[redacted]-380	Dextromethorphan (Total and Free), Dextrorphan (Total and Free)	Urine
c-da-p668-val-lcms-pla-dextro	[redacted]	M[redacted]-380	Free Dextromethorphan, Free Dextrorphan	Plasma
c-da-4691401-val-lcms-pla-sofosbuvir	[redacted]	M[redacted]-532, M13-594, M15-828	Sofosbuvir, GS-331007	Plasma
c-da-biovr00101091-val-lcms-pla-simvastatin	[redacted]	M[redacted]-721	Simvastatin, Simvastatin Hydroxy Acid	Plasma
c-da-p1028-val-lcms-pla-lovastatin	[redacted]	M[redacted]-721	Lovastatin, Lovastatin Acid	Plasma
c-da-8251203-val-lcms-pla-rifampin	[redacted]	M[redacted]-723	Rifampin	Plasma
c-da-p626-val-lcms-pla-carbamazepine	[redacted]	M[redacted]-724	Carbamazepine, Carbamazepine 10,11-Epoxide	Plasma
Appendix D of m[redacted]585-analytical-plasma-urine-dab-lam	[redacted]	M[redacted]-585	Total Dabigatran, Lamotrigine	Plasma

表 2.7.1-22. 欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬に関するバリデーションを実施した分析法報告書のまとめ（続き）

Validation Report	Report Site	Studies	Compounds	Matrix
Appendix D of m[redacted]585-analytical-plasma-urine-dab-lam	[redacted]	M[redacted]-585	Total Dabigatran	Urine
c-da-p1455-val-lcms-pla-elvitegravir	[redacted]	M[redacted]-584	Elvitegravir	Plasma
c-da-p1211-val-lcms-pla-cobicistat	[redacted]	M[redacted]-584	Cobicistat	Plasma
c-da-p1165-val-lcms-pla-abc-3tc	[redacted]	M[redacted]-584	Abacavir, Lamivudine	Plasma
c-da-p1297-val-lcms-pla-dolutegravir	[redacted]	M[redacted]-584	Dolutegravir	Plasma
c-da-rd160463-val-lcms-human-plasma	AbbVie	M13-594	Daclatasvir	Plasma

a. 5 Hydroxyomeprazole plasma concentrations were not analyzed in Study M[redacted]-715.

表 2.7.1-23. LC-MS/MS を使用した GLE，PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ

Site Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias[a]	Inter-Run Precision %CV[a]	Stability	ISR
GLE							
c-da-rd140811-val-lcms-urine c-da-rd160742-val-lcms-human-urine	GLE	1.02	1.02 to 499	-4.4 to -0.8	3.4 to 5.9	882 d at -20°C	Yes
c-da-rd141129-val-lcms-plasma	GLE	0.0302	0.0302 to 302	-5.8 to 3.7	3.6 to 8.3	55 d at -70°C; 669 d at -20°C	Yes
c-da-rd140810-val-lcms-plasma c-da-rd160743-update-lcms-human-plasma	GLE	0.198, 84.6	0.198 to 102 (low); 84.6 to 10,000 (high)	-1.8 to 1.5 (low); -1.5 to 0.0 (high)	2.1 to 3.7 (low); 2.6 to 3.3 (high)	618 d at –20°C, 282 d at –70°C; after heat treatment: 609 d at –20°C, 273 d at –70°C	Yes
c-da-rd140729-val-lcms-plasma	GLE	0.0982	0.0982 to 250	-8.0 to 1.0	2.2 to 6.3	302 d at -20°C or -70°C	Yes
PIB							
c-da-rd141249-val-lcms-plasma	PIB	0.0206	0.0206 to 12.9	-2.8 to 2.2	2.2 to 4.8	147 d at -70°C; 413 d at -20°C	Yes
c-da-rd140811-val-lcms-urine c-da-rd160742-val-lcms-human-urine	PIB	1.03	1.03 to 503	1.0 to 6.1	5.1 to 6.1	137 d at -20°C	Yes
c-da-rd140810-val-lcms-plasma c-da-rd160743-update-lcms-human-plasma	PIB	0.197, 84.1	0.197 to 101 (low), 84.1 to 1040 (high)	-1.5 to 3.2 (low); 0.5 to 1.1 (high)	1.4 to 3.8 (low); 2.4 to 2.7 (high)	618 d at –20°C, 282 d at –70°C; after heat treatment: 609 d at –20°C, 273 d at –70°C	Yes
c-da-rd140729-val-lcms-plasma	PIB	0.0992	0.0992 to 252	-2.2 to 4.2	7.3 to 11.1	302 d at -20°C or -70°C	Yes

表 2.7.1-23. LC-MS/MS を使用した GLE, PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ（続き）

Site Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias[a]	Inter-Run Precision %CV[a]	Stability	ISR
Coadministered Drugs Evaluated in DDI Studies							
c-da-p1182-val-lcms-pla-rilpivirine	Rilpivirine	0.500	0.500 to 250	-4.03 to 1.04	3.96 to 5.16	132 d at -70°C; 273 d at -20°C	Yes
c-da-p1002-val-lcms-pla-drv-rtv-lpv	Darunavir	10.0	10.0 to 10000	1.09 to 5.98	4.00 to 14.9	309 d at -20°C or colder	Yes
c-da-p1002-val-lcms-pla-drv-rtv-lpv	Ritonavir	10.0	10.0 to 10000	-1.28 to 5.22	3.31 to 15.4	309 d at -20°C or colder	Yes
c-da-p1002-val-lcms-pla-drv-rtv-lpv	Lopinavir	10.0	10.0 to 10000	1.22 to 6.48	2.58 to 14.6	1060 d at -20°C	Yes
Appendix D of m[redacted]578-analytical-plasma-fel-aml	Felodipine	0.02	0.02 to 10	-2.13 to 0.04	2.62 to 5.96	699 d at -20°C	Yes
Appendix D of m[redacted]578-analytical-plasma-fel-aml	Amlodipine	0.05	0.05 to 10	-5.70 to -4.09	2.55 to 5.16	220 d at -20°C or -80°C	Yes
c-da-lcms3933-val-lcms-pla-rosuvastatin c-da-p922-update-lcms-pla-rosuvastatin	Rosuvastatin	0.100	0.100 to 100	-0.281 to 1.76	0.915 to 3.87	1330 d at -70°C	Yes
c-da-lcms47-val-lcms-pla-pravastatin ; c-da-lcms47-update-lcms-pla-pravastatin	Pravastatin	0.500	0.500 to 250	-1.63 to 1.53	3.99 to 7.80	739 d at -20°C	Yes
c-da-p913-val-lcms-pla-atorvastatin	Atorvastatin	0.100	0.100 to 75	-1.58 to 0.334	4.40 to 5.98	2288 d at -70°C	Yes
c-da-p913-val-lcms-pla-atorvastatin	Ortho-Hydroxy-atorvastatin	0.100	0.100 to 75	2.39 to 3.81	4.38 to 5.56	189 d at -70°C	Yes
c-da-p913-val-lcms-pla-atorvastatin	Para-Hydroxy-atorvastatin	0.100	0.100 to 75	-2.05 to 0.0577	3.43 to 4.19	59 d at -70°C	Yes

表 2.7.1-23. LC-MS/MS を使用した GLE，PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ（続き）

Site Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias[a]	Inter-Run Precision %CV[a]	Stability	ISR
Appendix D of m[redacted]582-analytical-urine-digoxin	Digoxin	2	2 to 200	-2.97 to -0.63	4.99 to 6.93	152 d at -20°C	Yes
c-da-lcmsd455-3-val-lcms-pla c-da-lcmsd455-3-update-lcms-pla	Digoxin	0.0100	0.0100 to 10.0	-3.99 to 2.05	3.71 to 9.64	286 d at -20°C	Yes
c-da-1000823-val-lcms-blood-csa	Cyclosporin A	5.00	5.00 to 2500	-10.5 to 3.3	2.8 to 4.0	212 d at -70°C	Yes
c-da-rd13184-val-lcms-plasma; c-da-rd131095-update-lcms-plasma; c-da-rd141121-update-lcms-plasma; c-da-rd141250-update-lcms-plasma	Paritaprevir	0.601	0.601 to 408	-1.0 to 4.5	5.0 to 7.0	94 d at -70°C and 940 d at -20°C; 309 d at -70°C and 313 d at -20°C (after heat treatment)	Yes
c-da-rd13184-val-lcms-plasma; c-da-rd131095-update-lcms-plasma; c-da-rd141121-update-lcms-plasma; c-da-rd141250-update-lcms-plasma	Ritonavir	4.93	4.93 to 3340	-4.3 to -0.1	2.8 to 4.2	94 d at -70°C and 940 d at -20°C; 309 d at -70°C and 313 d at -20°C (after heat treatment)	Yes
c-da-rd13184-val-lcms-plasma; c-da-rd131095-update-lcms-plasma; c-da-rd141121-update-lcms-plasma; c-da-rd141250-update-lcms-plasma	Ombitasvir	0.462	0.462 to 313	0.7 to 4.7	3.8 to 5.3	94 d at -70°C and 940 d at -20°C; 309 d at -70°C and 313 d at -20°C (after heat treatment)	Yes
c-da-rd13184-val-lcms-plasma; c-da-rd131095-update-lcms-plasma; c-da-rd141121-update-lcms-plasma; c-da-rd141250-update-lcms-plasma	Dasabuvir	4.58	4.58 to 3100	-0.2 to 3.3	2.7 to 3.5	94 d at -70°C and 940 d at -20°C; 309 d at -70°C and 313 d at -20°C (after heat treatment)	Yes

表 2.7.1-23. LC-MS/MS を使用した GLE，PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ（続き）

Site Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias[a]	Inter-Run Precision %CV[a]	Stability	ISR
c-da-rd13184-val-lcms-plasma; c-da-rd131095-update-lcms-plasma; c-da-rd141121-update-lcms-plasma; c-da-rd141250-update-lcms-plasma	Dasabuvir M1	4.77	4.77 to 3230	-1.8 to 5.9	2.7 to 4.4	94 d at -70°C and 940 d at -20°C; 309 d at -70°C and 313 d at -20°C (after heat treatment)	Yes
Appendix D of m[redacted]592-analytical-blood-tacrolimus	Tacrolimus	0.25	0.25 to 25.00	-0.93 to 1.66	6.18 to 7.26	242 d at -20°C	Yes
c-da-p1087-val-lcms-pla-raltegravir	Raltegravir	10.0	10.0 to 10000	0.135 to 2.84	4.33 to 11.3	911 d at -20°C	Yes
c-da-p947-val-lcms-pla-emtri-teno	Emtricitabine	20.0	20.0 to 4000	0.572 to 6.69	2.56 to 4.12	973 d at -20°C	Yes
c-da-p947-val-lcms-pla-emtri-teno	Tenofovir	5.00	5.00 to 1000	1.31 to 5.02	4.37 to 5.55	973 d at -20°C	Yes
c-da-lcmsb517-val-lcms-pla-efavirenz c-da-lcmsb517-update-lcms-pla-efavirenz	Efavirenz	100	100 to 25000	-6.17 to -2.57	3.81 to 7.23	956 d at -20°C	Yes
c-da-lcmsc372-val-lcms-pla-ngmn	Norelgestromin	0.0200	0.0200 to 10.0	-0.167 to 1.35	1.19 to 2.96	515 d at -70°C	Yes
c-da-lcmsc256-val-lcms-pla-ee-ng	17α-Ethinyl Estradiol	0.002	0.002 to 0.5	2.59 to 4.07	5.17 to 7.90	811 d at -70°C	Yes
c-da-lcmsc256-val-lcms-pla-ee-ng	Norgestrel	0.05	0.05 to 25	3.88 to 5.79	2.10 to 4.64	811 d at -70°C	Yes
c-da-lcmsc255-val-lcms-pla-norethindrone	Norethindrone	0.05	0.05 to 25	-1.11 to -0.711	1.88 to 5.54	490 d at -20°C	Yes

表 2.7.1- 23. LC-MS/MS を使用した GLE，PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ（続き）

Site Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias[a]	Inter-Run Precision %CV[a]	Stability	ISR
Appendix D of m[redacted]599-analytical-plasma-los-val	Losartan	1.01	1.01 to 2012	–1.69 to –0.36	4.03 to 7.26	98 d at –20°C	Yes
Appendix D of m[redacted]599-analytical-plasma-los-val	Losartan Carboxy Acid	1.01	1.01 to 2028	–2.92 to 1.43	3.85 to 5.07	98 d at –20°C	Yes
Appendix D of m[redacted]599-analytical-plasma-los-val	Valsartan	19.8	19.8 to 9984	0.72 to 2.96	2.84 to 4.01	211 d at –20°C	Yes
c-da-8276177-val-lcms-pla-bup-nal c-da-8276177-update-lcms-pla-bup-nal	Buprenorphine	0.1	0.1 to 25	-3.7 to 0.0	2.4 to 3.2	215 d at -60°C to -80°C	Yes
c-da-8276177-val-lcms-pla-bup-nal c-da-8276177-update-lcms-pla-bup-nal	Norbuprenor-phine	0.1	0.1 to 25	-3.0 to -1.1	2.7 to 4.6	215 d at -60°C to -80°C	Yes
c-da-8276177-val-lcms-pla-bup-nal c-da-8276177-update-lcms-pla-bup-nal	Naloxone	0.02	0.02 to 5	-2.8 to -0.9	1.9 to 3.5	215 d at -60°C to -80°C	Yes
c-da-biovr00101131-val-lcms-pla-methadone; c-da-biovr00101131-update-lcms-pla-methadone; c-da-biovr00101131-update2-lcms-pla-methadone	(R)-Methadone	1.00	1.00 to 1000	0.4 to 3.3	1.6 to 3.1	197 d at -20°C; 764 d at -80°C	Yes
c-da-biovr00101131-val-lcms-pla-methadone; c-da-biovr00101131-update-lcms-pla-methadone; c-da-biovr00101131-update2-lcms-pla-methadone	(S)-Methadone	1.00	1.00 to 1000	1.1 to 3.2	2.1 to 3.2	775 d at -20°C; 764 d at -80°C	Yes
c-da-p1012-val-lcms-pla-atz-rtv c-da-p1012-update-lcms-pla-atz-rtv	Atazanavir	10.0	10.0 to 10000	-2.77 to 2.83	2.52 to 5.41	774 d at -20°C	Yes
c-da-p1012-val-lcms-pla-atz-rtv c-da-p1012-update-lcms-pla-atz-rtv	Ritonavir	10.0	10.0 to 10000	-3.48 to 4.73	1.77 to 4.34	774 d at -20°C	Yes

表 2.7.1-23. LC-MS/MS を使用した GLE，PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ（続き）

Site Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias[a]	Inter-Run Precision %CV[a]	Stability	ISR
c-da-p734-val-lcms-pla-caffeine	Caffeine	25.0	25.0 to 25000	-3.46 to 0.0173	3.38 to 5.49	691 d at -20°C	Yes
c-da-p734-val-lcms-pla-caffeine	1,7-Dimethyl-xanthine	25.0	25.0 to 25000	-2.99 to 1.28	2.80 to 4.57	691 d at -20°C	Yes
c-da-p737-val-lcms-pla-tolbutamide	Tolbutamide	100	100 to 100000	3.09 to 5.72	3.39 to 8.77	882 d at -20°C	Yes
c-da-p1024-val-lcms-pla-midazolam	Midazolam	0.100	0.100 to 100	-4.51 to 1.65	2.19 to 3.41	2428 d -20°C	Yes
c-da-p1024-val-lcms-pla-midazolam	1-Hydroxy-midazolam	0.100	0.100 to 100	-1.74 to 8.17	2.03 to 5.65	2428 d -20°C	Yes
c-da-rd151048-val-lcms-pla-mdz	Midazolam	0.0507	0.0507 to 20.0	-0.8 to 4.5	2.9 to 6.6	40 d at -20°C or -70°C	Yes
c-da-rd151048-val-lcms-pla-mdz	1-Hydroxy-midazolam	0.0507	0.0507 to 20.0	2.9 to 3.9	2.3 to 6.1	40 d at -20°C or -70°C	Yes
c-da-p1009-val-lcms-pla-omeprazole	Omeprazole	1.00	1.00 to 1000	-3.89 to 0.0171	2.44 to 6.64	826 d at -20°C	Yes
c-da-p1009-val-lcms-pla-omeprazole	5-Hydroxy-omeprazole	1.00	1.00 to 1000	0.282 to 5.99	4.14 to 10.9	826 d at -20°C	Yes
c-da-rd11165-val-lcms-pla-omeprazole c-da-rd160660-val-lcms-human-plasma-update	Omeprazole	1.02	1.02 to 510	-0.9 to 4.4	4.7 to 9.7	121 d at -20°C	Yes
c-da-rd11165-val-lcms-pla-omeprazole c-da-rd160660-val-lcms-human-plasma-update	5-Hydroxy-omeprazole	0.993	0.993 to 496	-0.5 to 6.7	5.3 to 10.5	121 d at -20°C	Yes
c-da-p600-val-lcms-urine-dextro	Dextromethorphan (Total and Free)	1	1 to 1000	-4.65 to 1.27	3.71 to 7.56	492 d at -20°C	Yes
c-da-p600-val-lcms-urine-dextro	Dextrorphan (Total and Free)	20	20 to 20000	-4.87 to -0.847	2.51 to 5.08	492 d at -20°C	Yes

表 2.7.1-23. LC-MS/MS を使用した GLE，PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ（続き）

Site Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias[a]	Inter-Run Precision %CV[a]	Stability	ISR
c-da-p668-val-lcms-pla-dextro	Free Dextromethorphan	0.0500	0.0500 to 50.0	-0.786 to 0.0566	2.38 to 4.73	496 d at -20°C	Yes
c-da-p668-val-lcms-pla-dextro	Free Dextrorphan	0.800	0.800 to 800	-3.55 to 1.20	2.91 to 3.72	491 d at -20°C	Yes
c-da-rd151151-val-lcms-human-plasma c-da-rd160716-update-lcms-human-plasma	Free Dextromethorphan	0.0502	0.0502 to 10.0	-0.8 to 1.4	3.1 to 5.9	341 d at –20°C	Yes
c-da-rd151151-val-lcms-human-plasma c-da-rd160716-update-lcms-human-plasma	Free Dextrorphan	0.100	0.100 to 20.0	-0.5 to 1.9	4.8 to 6.8	341 d at –20°C	Yes
c-da-4691401-val-lcms-pla-sofosbuvir	Sofosbuvir	5	5 to 5000	0.0 to 8.5	2.8 to 4.4	361 d at -20°C and -70°C	Yes
c-da-4691401-val-lcms-pla-sofosbuvir	GS-331007	10	10 to 10000	-3.5 to 7.3	2.1 to 4.4	361 d at -20°C and -70°C	Yes
c-da-biovr00101091-val-lcms-pla-simvastatin	Simvastatin	0.05	0.05 to 50	0.8 to 2.7	2.9 to 7.7	102 d at -20°C and 312 d at -80°C	Yes
c-da-biovr00101091-val-lcms-pla-simvastatin	Simvastatin Hydroxy Acid	0.05	0.05 to 50	-1.3 to 1.3	2.4 to 4.9	102 d at -20°C and 312 d at -80°C	Yes
c-da-p1028-val-lcms-pla-lovastatin	Lovastatin	0.0500	0.0500 to 50.0	-4.90 to 3.84	2.93 to 7.94	238 d at -70°C	Yes
c-da-p1028-val-lcms-pla-lovastatin	Lovastatin Acid	0.0500	0.0500 to 50.0	-4.70 to -0.665	3.73 to 5.58	238 d at -70°C	Yes
c-da-8251203-val-lcms-pla-rifampin	Rifampin	50.0	50.0 to 35000	-0.4 to 6.5	3.0 to 4.3	1886 d at -60°C to -80°C	Yes
c-da-p626-val-lcms-pla-carbamazepine	Carbamazepine	50	50 to 50000	-3.36 to 2.34	5.43 to 8.20	1110 d at -20°C	Yes
c-da-p626-val-lcms-pla-carbamazepine	Carbamazepine 10,11-Epoxide	50	50 to 50000	-4.81 to 0.349	4.46 to 6.06	1110 d at -20°C	Yes
Appendix D of m[redacted]585-analytical-plasma-urine-dab-lam	Total Dabigatran (Plasma)	1	1 to 800	1.19 to 6.15	4.39 to 4.83	95 d at -20°C	Yes

表 2.7.1-23. LC-MS/MS を使用した GLE，PIB 及び欧米人被験者を対象とした DDI 試験における併用薬の分析法のまとめ（続き）

Site Report No.	Compound	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	Inter-Run Accuracy %Bias[a]	Inter-Run Precision %CV[a]	Stability	ISR
Appendix D of m[redacted]585-analytical-plasma-urine-dab-lam	Total Dabigatran (Urine)	10	10 to 5000	2.23 to 7.63	4.22 to 5.54	56 d at –20°C	Yes
Appendix D of m[redacted]585-analytical-plasma-urine-dab-lam	Lamotrigine	10	10 to 10000	-0.83 to -0.18	0.99 to 4.05	49 d at -20°C	Yes
c-da-rd140126-val-lcms-plasma	Ribavirin	20.5	20.5 to 10000	-3.7 to 2.1	2.6 to 5.9	78 d at -20°C; 77 d at -70°C	Yes
c-da-p1211-val-lcms-pla-cobicistat	Cobicistat	10.0	10.0 to 10000	-2.54 to 1.35	2.37 to 4.53	682 d at -20°C and -70°C	Yes
c-da-rd160463-val-lcms-human-plasma	Daclatasvir	0.964	0.964 to 499	1.3 to 6.8	4.5 to 6.2	14 d at -20°C and -70°C	Yes
c-da-p1297-val-lcms-pla-dolutegravir	Dolutegravir	20.0	20.0 to 20000	-0.800 to 1.12	3.21 to 5.96	81 d at -20°C	Yes
c-da-p1455-val-lcms-pla-elvitegravir	Elvitegravir	0.5	0.5 to 500	–2.50 to –0.03	2.29 to 4.42	49 d at –20°C and –70°C	Yes
c-da-p1165-val-lcms-pla-abc-3tc	Abacavir	2.5	2.5 to 2500	-2.08 to 5.58	2.70 to 3.74	1401 d at -20°C	Yes
c-da-p1165-val-lcms-pla-abc-3tc	Lamivudine	2.5	2.5 to 2500	-0.553 to 4.03	3.41 to 4.97	1401 d at -20°C	Yes

a. Inter-run Accuracy % Bias and Inter-run Precision %CV were statistics from runs designated for precision and accuracy in validation.

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 1
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 健康日本人被験者における GLE 及び PIB の薬物動態 15
2.7.2.2.2 欧米人被験者における臨床薬理試験 22
2.7.2.2.2.1 薬力学試験 22
2.7.2.2.2.2 ADME 試験 25
2.7.2.2.2.3 欧米人（外国人）被験者における増量試験 26
2.7.2.2.2.4 特別な患者集団における試験 34
2.7.2.2.2.5 欧米人被験者におけるメカニズムに基づく薬物間相互作用試験 38
2.7.2.2.2.6 通常併用される薬剤との DDI 試験 46
2.7.2.2.2.6.1 カルシウムチャンネル遮断剤との DDI 試験 46
2.7.2.2.2.6.2 アンジオテンシン II 受容体遮断剤との DDI 試験 47
2.7.2.2.2.6.3 経口避妊薬との DDI 試験 49
2.7.2.2.2.6.4 スタチンとの DDI 試験 52
2.7.2.2.2.6.5 酸抑制剤との DDI 試験 56
2.7.2.2.2.6.6 オピオイド代替療法薬との DDI 試験 58
2.7.2.2.2.6.7 免疫抑制剤との DDI 試験 60
2.7.2.2.2.6.8 HIV 治療薬との DDI 試験 63
2.7.2.2.2.6.9 HCV 治療薬との DDI 試験 73
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 74
2.7.2.3.1 GLE 及び PIB の基本的な薬物動態：吸収，分布，代謝及び排泄 75
2.7.2.3.1.1 GLE の薬物動態 75
2.7.2.3.1.2 PIB の薬物動態 76
2.7.2.3.2 GLE 及び PIB 併用投与時の薬物動態学的相互作用 77
2.7.2.3.3 試験を通じた健康志願者のデータの比較 80
2.7.2.3.3.1 健康日本人被験者における GLE 及び PIB の曝露量 80
2.7.2.3.3.2 健康欧米人被験者における GLE 及び PIB の曝露量 80
2.7.2.3.3.3 日本人と欧米人被験者間の曝露量の比較 82
2.7.2.3.4 内因性要因 84
2.7.2.3.4.1 HCV 感染日本人被験者における薬物動態 84
2.7.2.3.4.2 体重，性別及び年齢の影響 87

2.7.2.3.4.3 肝機能障害の影響 87
2.7.2.3.4.4 腎機能障害の影響 88
2.7.2.3.5 外因性要因 89
2.7.2.3.5.1 食事の影響 89
2.7.2.3.6 薬物間相互作用 90
2.7.2.3.6.1 メカニズムに基づく相互作用 90
2.7.2.3.6.1.1 メカニズムに基づく DDI を与える側としての GLE 及び PIB 91
2.7.2.3.6.1.2 メカニズムに基づく DDI を受ける側としての GLE 及び PIB 97
2.7.2.3.6.2 通常併用投与される薬剤との DDI 試験 101
2.7.2.3.6.2.1 欧米人被験者と日本人被験者との間の併用薬に対する投与推奨事項の差異 105
2.7.2.3.6.3 日本人被験者における第 III 相試験の DDI 評価 106
2.7.2.3.6.4 DDI 試験に用いた DAA 用量設定根拠 108
2.7.2.3.6.5 DAA の曝露量の変化が用量調節を必要としない根拠 109
2.7.2.3.6.6 警告及び注意 111
2.7.2.3.7 薬力学 111
2.7.2.3.7.1 欧米人被験者における単剤療法後のウイルス量低下 111
2.7.2.3.7.2 欧米人被験者における QT 間隔に及ぼす DAA の影響 112
2.7.2.3.8 日本人被験者における母集団薬物動態解析 112
2.7.2.3.9 曝露量-反応関係 114
2.7.2.3.9.1 日本人被験者における曝露量-有効性解析 114
2.7.2.3.9.2 曝露量-安全性解析 114
2.7.2.3.9.3 日本人被験者と欧米人被験者間の曝露量-反応関係の比較 117
2.7.2.3.10 日本人患者における用量及び用法選択 117
2.7.2.3.11 投与期間の妥当性 121
2.7.2.4 特別な試験 122
2.7.2.4.1 薬理遺伝学的解析 122

表一覧

表 2.7.2-1. 薬物動態を検討した臨床試験 14
表 2.7.2-2. 健康成人日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者に反復投与 14 日目の GLE の薬物動態パラメータ（幾何平均（算術平均，CV%），M[redacted]-432 試験） 17
表 2.7.2-3. 健康成人日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者に反復投与 14 日目の PIB の薬物動態パラメータ（幾何平均（算術平均，CV%），M[redacted]-432 試験） 18

表 2.7.2-4. 健康成人日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者に反復投与 14 日目の GLE 及び PIB の薬物動態パラメータ（幾何平均（算術平均，CV%），M[redacted]-066 試験） 21
表 2.7.2-5. グレカプレビル及びピブレンタスビルに関する C_{max} 及び AUC_{inf} の中心値比及び 90%信頼区間 22
表 2.7.2-6. 第 I，II 及び III 相試験で観測された GLE 及び PIB の曝露量（C_{max}）のまとめ 24
表 2.7.2-7. 薬物間相互作用又は特別な患者集団における C_{max} の最大変化倍率 24
表 2.7.2-8. GLE 単回投与時の薬物動態（M[redacted]-356 試験） 27
表 2.7.2-9. GLE 反復投与時の薬物動態（M[redacted]-356 試験） 28
表 2.7.2-10. PIB 単回投与時の薬物動態（M[redacted]-355 試験） 30
表 2.7.2-11. PIB 反復投与時の薬物動態（M[redacted]-355 試験） 31
表 2.7.2-12. 健康欧米人被験者に GLE/PIB 300 mg/120 mg 第III相錠を単回投与時の薬物動態 81
表 2.7.2-13. 健康欧米人志願者に第 IIb 相錠として GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD 反復投与時の薬物動態 81
表 2.7.2-14. GLE 300 mg + PIB 120 mg を錠剤として投与した健康日本人被験者と健康欧米人被験者の GLE の曝露量の比較 82
表 2.7.2-15. GLE 300 mg + PIB 120 mg を錠剤として投与した健康日本人被験者と健康欧米人被験者の PIB の曝露量の比較 83
表 2.7.2-16. 健康日本人及び白人被験者に GLE + PIB 併用投与後の GLE の幾何平均曝露量 83
表 2.7.2-17. 健康日本人及び白人被験者に GLE + PIB 併用投与後の PIB の幾何平均曝露量 84
表 2.7.2-18. HCV 感染非肝硬変及び肝硬変日本人被験者に GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD 反復投与後の曝露量 85
表 2.7.2-19. 肝機能障害時の GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M13-604 試験） 88
表 2.7.2-20. 腎機能障害時の GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M13-600 試験） 89
表 2.7.2-21. *In Vitro* における酵素及びトランスポーターに対する GLE 及び PIB の阻害能 90
表 2.7.2-22. DDI を与える側として GLE 及び PIB を評価した試験 92
表 2.7.2-23. DDI を受ける側として GLE 及び PIB を評価した試験 97
表 2.7.2-24. GLE 及び PIB の通常併用される薬剤との DDI 試験 102
表 2.7.2-25. 欧米人患者と日本人患者との間の併用薬に対する投与推奨事項の差異 106

表 2.7.2-26. 日本人被験者の第 III 相試験における薬物のクラス及び可能性のある相互作用メカニズムによる併用薬剤使用 107
表 2.7.2- 27. GLE 又は PIB 単剤療法による HCV GT-1 RNA の最大低下量（ITT 集団） 112
表 2.7.2-28. 母集団薬物動態モデル：共変量の影響 113
表 2.7.2-29. GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす共変量の影響 113
表 2.7.2-30. 承認されたレジメンと比較したときの提案された GLE/PIB 300 mg/120 mg を投与された HCV 感染日本人被験者及び GLE/PIB 700 mg/160 mg を投与された健康日本人被験者における臨床検査値異常の発現率のまとめ 116
表 2.7.2-31. 用量設定のための M14-867 及び M14-868 試験（パート 1 及びパート 2）で認められたウイルス学的治療不成功のまとめ 119
表 2.7.2-32. 特別な患者集団に対するに対する GLE/PIB の推奨投与期間 121

図一覧

図 2.7.2-1. 白人に対する日本人又は中国人（漢民族）被験者における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-432 試験） 19
図 2.7.2-2. 民族群間での GLE 及び PIB の曝露量（M[redacted]-432 試験） 20
図 2.7.2-3. 白人に対する中国人（漢民族）又は日本人被験者における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-066 試験） 21
図 2.7.2-4. ΔΔQTcF 間隔の点推定値（+95%上限）対時間プロファイル（M[redacted]-543 試験） 23
図 2.7.2-5. リトナビル併用時の非併用時に対する GLE の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-356 試験） 29
図 2.7.2-6. リトナビル併用時の非併用時に対する PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-355 試験） 32
図 2.7.2-7. PIB 併用時の非併用時に対する GLE の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-586 試験） 33
図 2.7.2-8. GLE 併用時の非併用時に対する PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-586 試験） 33
図 2.7.2-9. 肝機能正常被験者と比べたときの肝機能障害被験者における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M13-604 試験） 35
図 2.7.2-10. 腎機能正常被験者と比べたときの腎機能障害被験者における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M13-600 試験） 37
図 2.7.2-11. 透析に依存している末期腎不全被験者における GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす血液透析の影響（M13-600 試験） 38
図 2.7.2-12. GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用時の非併用時に対する CYP 基質の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-605 試験） 39

図 2.7.2-13. GLE 700 mg 及び PIB 160 mg 併用時の非併用時に対する CYP 基質の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-380 試験） 40
図 2.7.2-14. ジゴキシン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-582 試験） 41
図 2.7.2-15. ダビガトラン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-585 試験） 42
図 2.7.2-16. ラモトリギン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-585 試験） 43
図 2.7.2-17. カルバマゼピン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-724 試験） 44
図 2.7.2-18. リファンピシン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-723 試験） 45
図 2.7.2-19. フェロジピン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-578 試験） 46
図 2.7.2-20. アムロジピン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-578 試験） 47
図 2.7.2-21. ロサルタン，ロサルタンカルボン酸，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-599 試験） 48
図 2.7.2-22. バルサルタン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-599 試験） 49
図 2.7.2-23. EE，NGMN，NG，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-598 試験） 50
図 2.7.2-24. NET，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-598 試験） 51
図 2.7.2-25. EE，NG，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-598 試験） 51
図 2.7.2-26. プラバスタチン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-579 試験） 53
図 2.7.2-27. ロスバスタチン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-579 試験） 53
図 2.7.2-28. アトルバスタチン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-579 試験） 54
図 2.7.2-29. シンバスタチン，シンバスタチンヒドロキシ酸，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-721 試験） 55
図 2,7,2-30. Lovastatin，Lovastatin Acid，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-721 試験） 56
図 2.7.2-31. オメプラゾール 20 mg QD 併用時の非併用時に対する GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-715 試験） 57

図 2.7.2-32. オメプラゾール 40 mg QD 併用時の非併用時に対する GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-715 試験） 57
図 2.7.2-33. オメプラゾール 40 mg QPM 併用時の非併用時に対する GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-715 試験） 58
図 2.7.2-34. GLE 及び PIB 併用時及び非併用時の *R*-メサドン及び *S*-メサドンの相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-602 試験） 59
図 2.7.2-35. GLE 及び PIB 併用時の非併用時に対するブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-602 試験） 60
図 2.7.2-36. シクロスポリン 100 mg，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-584 試験） 61
図 2.7.2-37. シクロスポリン 400 mg，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-605 試験） 62
図 2.7.2-38. タクロリムス，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-592 試験） 63
図 2.7.2-39. ラルテグラビル，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-593 試験） 64
図 2.7.2-40. ダルナビル，リトナビル，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-577 試験） 65
図 2.7.2-41. リルピビリン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-577 試験） 66
図 2.7.2-42. ロピナビル，リトナビル，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-587 試験） 67
図 2.7.2-43. アタザナビル，リトナビル，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-603 試験） 68
図 2.7.2-44. エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルの相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-597 試験） 70
図 2.7.2-45. エルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン，テノホビル，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-584 試験） 71
図 2.7.2-46. アバカビル，ドルテグラビル，ラミブジン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-584 試験） 73
図 2.7.2-47. ソホスブビル，GS-331007，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-532 試験） 74
図 2.7.2-48. GLE の薬物動態に及ぼす PIB の影響 78
図 2.7.2-49. PIB の薬物動態に及ぼす GLE の影響 79
図 2.7.2-50. 日本人被験者を対象とした第 III 相試験並びに外国人（欧米人）被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験におけるモデルにより予測された GLE の AUC 値の散布図 86

図 2.7.2-51. 日本人被験者を対象とした第Ⅲ相試験並びに外国人（欧米人）被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験におけるモデルにより予測された PIB の AUC 値の散布図 87
図 2.7.2-52. GLE 及び PIB 併用時の非併用時に対するトランスポーター及び酵素基質の相対的バイオアベイラビリティ 93
図 2.7.2-53. トランスポーター / 酵素阻害剤又は誘導剤併用時の非併用時に対する GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ 98
図 2.7.2-54. 通常併用する薬剤の GLE 及び PIB 併用時の非併用時に対する相対的バイオアベイラビリティ 103
図 2.7.2-55. 第 III 相及び申請用法・用量に関する GLE 及び PIB の用量選択根拠のまとめ 120

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ADME	Absorption Distribution Metabolism Excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	-
BSEP	Bile Salt Export Pump	-
BID	twice daily (Latin, bis in die)	1日2回
BMI	Body Mass Index	体容積指数
BSA	body surface area	体表面積
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CP	Child Pugh	-
CSE	Clinical Summary of Efficacy	臨床的有効性の概要
CSS	Clinical Summary of Safety	臨床的安全性の概要
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	Direct-Acting Antiviral Agent	直接作用型抗ウイルス薬
DDI	Drug-Drug Interaction	薬物間相互作用
DDQ	desire for drugs questionnaire	薬物渇望質問票
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
fe	fraction of the dose eliminated in urine	尿中排泄率
FIH	first in human	ヒト初回投与
GT	genotype	ジェノタイプ
GLE (ABT-493)	glecaprevir hydrate	グレカプレビル水和物
HCV	Hepatitis C Virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC_{50}	Concentration Required for 50% Inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
NS protein	Nonstructural protein	非構造蛋白質

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBV/PTV/r	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
P/R	Pegylated interferon/Rivavirin	ペグインターフェロン / リバビリン
P-gp	P-Glycoprotein	P 糖蛋白質
PIB (ABT-530)	pibrentasvir	ピブレンタスビル
QD	once daily (Latin, quarter in die)	1 日 1 回
QPM	every evening	毎晩
QTcF	prolong QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction formula	Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔
Δ Δ QTcF	-	ベースライン及びプラセボ調整 QTcF
R_{ac}	Accumulation ratio	蓄積比
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
r 又は RTV	Ritonavir	リトナビル
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	一塩基多型
SOWS	short opiate withdrawal scale	短期オピオイド離脱症状スケール
$t_{1/2}$	half-life	半減期
T_{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	Upper Limits of Normal	基準値上限
SVR	Sustained Virologic Response	持続性ウイルス学的著効
Vc/F	Apparent Volume of Distribution	見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）は，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）の非構造（以下「NS」）蛋白質 3 / NS 蛋白質 4A（NS3/NS4A）の強力なプロテアーゼ阻害剤である。ピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）は，NS 蛋白質 5a（NS5A）の阻害剤である。これらは AbbVie Inc.により開発され，日本人の慢性 HCV 感染症患者の治療に対して併用で用いられる予定である。

HCV 感染肝硬変及び非肝硬変日本人被験者を対象として，固定用量の GLE/PIB 配合[redacted]錠（1 錠あたり 100 mg/40 mg）を用いた第 III 相試験 2 試験が実施された。日本人及び外国人患者における GLE/PIB の推奨投与方法では，300 mg/120 mg（100 mg/40 mg 錠を 3 錠）を 1 日 1 回（以下「QD」）食後に投与する。この申請用法・用量は日本人及び欧米人患者に対して同じである。

この臨床薬理試験の概要では，評価資料及び参考資料となる以下の第 I 相試験で日本人及び欧米人被験者に単剤投与及び併用投与したときの GLE 及び PIB の臨床薬理を要約する。

<u>第 I 相試験（評価資料）</u>

- 日本人，白人及び中国人（漢民族）健康被験者における薬物動態 2 試験（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験）
- 海外 QT/QTc 評価試験（M[redacted]-543 試験）

<u>第 I 相試験（参考資料）</u>

- バイオアベイラビリティ並びに安全性及び忍容性に関する 15 試験（M[redacted]-611，M[redacted]-711，M[redacted]-717，M[redacted]-714，M[redacted]-725，M[redacted]-601，M[redacted]-214，M[redacted]-580，M[redacted]-581，M[redacted]-719，M[redacted]-355，M[redacted]-356，M[redacted]-586，M[redacted]-890，M[redacted]-716 試験）
- 特別な患者集団における薬物動態に関する 2 試験（M13-604，M13-600 試験）
- 薬物相互作用に関する 22 試験（M[redacted]-587，M[redacted]-603，M[redacted]-723，M[redacted]-597，M[redacted]-724，M[redacted]-598，M[redacted]-605，M[redacted]-599，M[redacted]-578，M[redacted]-585，M[redacted]-715，M[redacted]-380，M[redacted]-582，M[redacted]-721，M[redacted]-577，M[redacted]-579，M[redacted]-532，M[redacted]-584，M[redacted]-592，M[redacted]-593，M[redacted]-602，M[redacted]-584 試験）

<u>概観</u>

健康日本人及び欧米人被験者において単剤及び併用投与したときの GLE 及び PIB の薬物動態，安全性及び忍容性を広範に評価した。

健康日本人被験者に 100 mg QD から 700 mg QD 反復投与後（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験），GLE は非線形の薬物動態を示し，用量比例関係を上回る曝露量の増加を示した。日本人被験者に GLE 300 mg を PIB 120 mg と併用投与したところ，GLE の実測最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」）は約 4 時間であった（M[redacted]-432 試験）。日本人被験者に GLE を単剤投与又は PIB

と併用投与したところ，異なる用量群を通して GLE の半減期（以下「$t_{1/2}$」）の調和平均値は 5.9–9.7 時間であり（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験），GLE の定常状態が QD 反復投与で 7 日以内に得られることが推測される（M[redacted]-432 試験）。日本人被験者において，300 mg QD 単剤反復投与後，GLE の蓄積はわずかであった（実測最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］及び時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［以下「AUC_{24}」］に関して 8%未満，M[redacted]-432 試験）。GLE は血漿蛋白に 97.5%結合した（2.6.4.4.1 項）。欧米人被験者を対象とした放射能標識体を用いた吸収，分布，代謝及び排泄（以下「ADME」）試験において，未変化の GLE は血漿中に検出された唯一の成分であり，主として胆汁中及び糞中経路を介して排泄され，代謝は副次的な役割を果たした（M[redacted]-890 試験）。GLE は排出トランスポーターである P 糖蛋白質（以下「P-gp」）及び breast cancer resistance protein（以下「BCRP」）の基質及び阻害剤であり，肝取込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1 及び OATP1B3 の基質及び阻害剤である（R&D/16/1472）。

日本人被験者に 80 mg QD から 120 mg QD 反復投与後，PIB の曝露量は用量比例関係を上回って増加したが，より高用量（160 mg QD）では用量比例関係を下回った。日本人被験者において PIB は約 5 時間後に T_{max} に到達した（M[redacted]-432 試験）。日本人被験者に PIB 単剤投与後又は GLE と併用投与後，PIB の $t_{1/2}$ の調和平均値は，異なる用量群を通して 19–29 時間の範囲にあった（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験）。このことより PIB は QD 反復投与時 7 日以内に定常状態に到達することが示唆された（M[redacted]-432 試験）。日本人被験者において 120 mg QD 単剤投与後の PIB の蓄積はわずかであった（C_{max} 及び AUC_{24} に関して 27%未満の増加，M[redacted]-432 試験）。PIB はヒト血漿蛋白に 99.9%を超える結合率を示した（2.6.4.4.2 項）。欧米人被験者を対象とした ADME 試験において，PIB は胆汁中及び糞中経路を介して主として未変化体として排泄され，代謝物は検出されなかった（M[redacted]-890 試験）。PIB は P-gp 及び / 又は BCRP の基質であり，P-gp，BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤であった（R&D/16/1472）。

併用投与したとき GLE は PIB の曝露量を GLE の用量に依存して増加させた。日本人被験者において GLE 300 mg QD は PIB 120 mg QD の C_{max} 及び AUC_{24} を約 3.3–3.5 倍増加させたが，GLE 300 mg QD の曝露量は PIB 120 mg QD 併用時と非併用時で同程度であった（19%以下の差，M[redacted]-432 試験）。

健康日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者に GLE 300 mg + PIB 120 mg 申請用法・用量を含む GLE 及び PIB の用量の種々の組合せで投与したところ，GLE 及び PIB の曝露量，安全性及び忍容性に民族差は認められなかった。HCV 感染外国人被験者と比べて HCV 感染日本人被験者において，GLE の曝露量はより高く，PIB の曝露量は同程度であった（R&D/16/0834）。

臨床薬理試験（薬物間相互作用［以下「DDI」］試験，特別な患者集団及び QT/QTc 評価試験）は主として欧米人を対象として GLE 及び PIB 併用により，併用療法における推奨投与方法を提供するため実施された。

メカニズムに基づく DDI 試験では，OATP1B1/1B3 の阻害が GLE の AUC を 8.6 倍まで増加させたが PIB に影響を及ぼさなかった（M[redacted]-723 試験）。P-gp/CYP3A の誘導は GLE 及び PIB の曝露量を各々88%及び 87%まで減少させた（M[redacted]-723 試験）。

P-gp，BCRP 及び OATP1B1/1B3 の鋭敏な基質の曝露量は GLE/PIB 併用レジメンにより増加した（M[redacted]-579，M[redacted]-582，M[redacted]-585，M[redacted]-599 及び M[redacted]-532 試験）。GLE 300 mg + PIB 120 mg はチトクロム P450（以下「CYP」）3A，CYP1A2 及びウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ（以下「UGT」）1A1 を弱く阻害したが，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 又は UGT1A4 を阻害しなかった（M[redacted]-585，M[redacted]-593 及び M[redacted]-605 試験）。

HCV 非感染被験者を対象として GLE 及び PIB の薬物動態に及ぼす腎機能障害又は肝機能障害の影響を評価する目的で臨床薬理試験を実施した（M13-600 及び M13-604 試験）。軽度，中等度，重度の腎機能障害被験者又は透析中若しくは透析中でない末期腎疾患被験者において GLE 又は PIB の曝露量の臨床的に意義のある変化は認められなかった。肝機能の正常な被験者に比べて，GLE 300 mg + PIB 120 mg 投与時の曝露量は，軽度，中等度又は重度肝機能障害欧米人被験者で各々33%以下の増加，100%以下の増加又は GLE で 11 倍，PIB で 2.1 倍の増加を示した。

母集団薬物動態解析により GLE 及び / 又は PIB の曝露量は HCV 感染代償性肝硬変被験者でより高くなることが示された（非肝硬変被験者と比べて代償性肝硬変被験者では GLE の AUC は 160%増加し，PIB の AUC は 21%増加した）。透析中の末期腎不全被験者を含めて腎機能は GLE 又は PIB の曝露量に影響を及ぼさなかった。これらの被験者に用量調節は必要ない。その他の共変量である性別，年齢，体重及び併用薬などは GLE/PIB の曝露量に臨床的な意義のある影響を及ぼさないと考えられる（R&D/16/0834）。

240 mg までの PIB を 600 mg までの GLE と併用したときの QTc 間隔に及ぼす影響を，実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）を設定した QT/QTc 評価試験で検討した（M[redacted]-543 試験）。GLE 及び PIB の治療時濃度の各々約 10 倍及び 3.2 倍において，GLE 及び PIB 併用は QTc 間隔を延長しなかった。

臨床薬理試験で使用した製剤

GLE/PIB 100 mg/40 mg 配合[redacted]錠（第 III 相製剤）は市販予定製剤であり，国内及び海外のすべての第 III 相試験及び選択した第 I 相試験で使用された。第 III 相製剤に加えて，GLE 及び PIB は個別に製剤化したヒト初回投与（以下「FIH」）錠，第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠として種々の第 I 相及び第 II 相試験で投与した。その他にいくつかの試験的な GLE 及び PIB の個別又は配合製剤はバイオアベイラビリティ試験のみで評価された。GLE 及び PIB の製剤開発及び臨床試験における使用を生物薬剤学及び関連する分析法の概要の表 2.7.1-1，表 2.7.1-2 及び表 2.7.1-3 で論述する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

GLE 及び / 又は PIB に関して全部で 42 の第 I 相試験が実施され，そのうち 32 試験をこの臨床薬理の概要（2.7.2 項）に記述する。

- 日本人及び欧米人被験者に GLE 又は PIB を単剤投与又は併用投与した 2 試験
- 欧米人被験者に GLE 又は PIB を単剤投与した 3 試験
- 欧米人被験者に GLE + PIB を併用投与した 27 試験

GLE 及び PIB 製剤のバイオアベイラビリティを記述する 10 試験及びそれらの製剤に及ぼす食事の影響のデータを 2.7.1 項に要約した。

薬物間相互作用試験に関して，相互作用する薬剤併用時の非併用時に対する薬物動態パラメータの中心値の比が 0.80 から 1.25 の範囲に収まる場合，同程度とみなした。

表 2.7.2-1. 薬物動態を検討した臨床試験

Study	Description
	Evaluation Phase 1 Studies
Healthy Japanese Subjects	
M[redacted]-432	GLE 100 to 300 mg and PIB 80 to 120 mg coadministration in Han Chinese, Japanese, and Caucasian subjects
M[redacted]-066	GLE 700 mg and PIB 160 mg coadministration in in Japanese, Caucasian and Han Chinese subjects
Pharmacodynamic Studies	
M[redacted]-543	Thorough QT/QTc study
	Reference Phase 1 Studies
ADME Studies	
M[redacted]-890	ADME study (GLE, PIB)
Ascending Dose Studies	
M[redacted]-356	SAD, MAD, food-effect, and ritonavir DDI study (GLE)
M[redacted]-355	SAD, MAD, food-effect, and ritonavir DDI study (PIB)
M[redacted]-586	GLE and PIB coadministration DDI study; PIB and paritaprevir/ritonavir DDI study
M[redacted]-716	GLE and PIB coadministration
Intrinsic Factor Studies	
M13-604	Hepatic impairment study
M13-600	Renal impairment study
Mechanism-Based Drug-Drug Interaction Studies	
M[redacted]-605, Arm 1	CYP1A2 (caffeine), CYP2D6 (dextromethorphan), CYP3A (midazolam), CYP2C19 (omeprazole) and CYP2C9 (tolbutamide) cocktail DDI study with GLE 300 mg + PIB 120 mg
M[redacted]-380	CYP1A2 (caffeine), CYP2D6 (dextromethorphan), CYP3A (midazolam), CYP2C19 (omeprazole) and CYP2C9 (tolbutamide) cocktail DDI study with GLE 700 mg + PIB 160 mg
M[redacted]-582	P-gp substrate (digoxin)
M[redacted]-585	P-gp substrate (dabigatran etexilate); UGT1A4 substrate (lamotrigine)
M[redacted]-724	P-gp/CYP3A inducer (carbamazepine)
M[redacted]-723	P-gp/CYP3A inducer and OATP inhibitor (rifampin)
Drug-Drug Interaction Studies with Commonly Coadministered Drugs	
Calcium Channel Blockers	
M[redacted]-578	Felodipine; amlodipine
Angiotensin Receptor-II Blockers	
M[redacted]-599	Losartan; valsartan

表 2.7.2-1. 薬物動態を検討した臨床試験（続き）

Oral Contraceptives	
M[redacted]-598	Ethinyl estradiol (EE)/norgestimate; norethindrone; EE/levonorgestrel
Statins	
M[redacted]-579	Pravastatin; rosuvastatin; atorvastatin
M[redacted]-721	Simvastatin; lovastatin
Acid-reducing Agents	
M[redacted]-715	Omeprazole
Opioid Replacement Therapy	
M[redacted]-602	Methadone; buprenorphine/naloxone
Immunosuppressants	
M[redacted]-584	Cyclosporine (Cyclosporine A [CsA]) 100 mg
M[redacted]-605, Arm 2	CsA 400 mg
M[redacted]-592	Tacrolimus
Human Immunodeficiency Virus (HIV) Drugs	
M[redacted]-593	Raltegravir
M[redacted]-577	Darunavir/ ritonavir; rilpivirine
M[redacted]-587	Lopinavir/ritonavir
M[redacted]-603	Atazanavir and ritonavir
M[redacted]-597	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate
M[redacted]-584	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide; abacavir/dolutegravir/lamivudine
HCV Drugs	
M[redacted]-532	Sofosbuvir

それぞれの第 I 相試験の試験デザイン，結果及び結論をこの臨床薬理の概要に論述する。第 II 相及び第 III 相試験から得られた有効性及び安全性のデータを臨床的有効性の概要（以下「CSE」）2.7.3 項及び臨床的安全性の概要（CSS）2.7.4 項に記述する。第 III 相試験で HCV 感染日本人被験者を対象として性別，年齢及び人種等の影響を検討した GLE 及び PIB の母集団薬物動態解析を 2.7.2.3.8 項に記述する。

2.7.2.2.1 健康日本人被験者における GLE 及び PIB の薬物動態

第 I 相試験 2 試験（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432）で健康日本人，白人及び中国人（漢民族）成人被験者を対象として複数の用量の GLE 及び PIB を単剤投与並びに様々な用量の組み合わせで併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。これらの試験は米国在住日本人及び中国人（漢民族）で実施し，白人被験者と比較した。

M[redacted]-432 試験：米国で実施した健康日本人，中国人（漢民族）及び白人被験者における複数用量併用投与時の GLE 及び PIB の薬物動態

M[redacted]-432 試験では健康日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者を対象として，複数用量の GLE 及び PIB 投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。この試験は反復投与，非絶食，非盲検試験であり，各群 5 コホートからなる 2 群で実施された。成人男女日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者（N = 45 / 民族，合計 135 名）を試験に組み入れ，各コホートに同じ割合で無作為に割付けた（N =9 / 民族，合計 27 名 / コホート）。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。日本人被験者は，日本国外に 5 年未満在住し，典型的な日本人の生活様式及び食習慣を維持している完全な日本人の家系の一世又は二世であった。

	Days 1 to 7	Days 8 to 14
Cohort 1	GLE 200 mg QD	GLE 200 mg QD + PIB 120 mg QD
Cohort 2	GLE 300 mg QD	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
Cohort 3	PIB 120 mg QD	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
Cohort 4	PIB 80 mg QD	GLE 200 mg QD + PIB 80 mg QD
Cohort 5	GLE 100 mg QD	GLE 100 mg QD + PIB 120 mg QD

Formulations: GLE Phase 2b tablets; PIB Phase 2b tablets

表 2.7.2-2. 健康成人日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者に反復投与 14 日目の GLE の薬物動態パラメータ（幾何平均（算術平均，CV%），M[redacted]-432 試験）

GLE Dose	PIB Dose	N	Pharmacokinetic Parameters (Units)	Japanese	Caucasian	Han Chinese
100 mg	120 mg	9	C_{max} (ng/mL)	84.9 (95.0, 60)	71.2 (79.3, 41)	63.2 (66.9, 41)
		9	T_{max}[a] (h)	3.0 (1.0 - 5.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	3.0 (1.0 - 5.0)
		9	$t_{1/2}$[b] (h)	7.34 (7.68, 14)	6.83 (7.09, 30)	6.78 (7.21, 18)
		9	C_{24} (ng/mL)	1.80 (2.15, 73)	1.16 (1.23, 31)	1.76 (1.93, 43)
		9	AUC_{24} (ng•h/mL)	350 (377, 42)	297 (329, 39)	288 (302, 35)
200 mg	120 mg	8	C_{max} (ng/mL)	346 (411, 55)	393 (1266, 227)[d]	374 (485, 81)[d]
		8	T_{max}[a] (h)	2.5 (2.0 - 5.0)	3.0 (2.0 - 5.0)[d]	4.0 (3.0 - 5.0)[d]
		8	$t_{1/2}$[b] (h)	5.94 (6.49, 35)	8.60 (8.05, 35)[d]	6.35 (6.50, 20)[d]
		8	C_{24} (ng/mL)	3.03 (3.42, 42)[c]	3.06 (8.14, 214)[d]	3.53 (4.79, 105)[d]
		8	AUC_{24} (ng•h/mL)	1170 (1370, 57)	1500 (4000, 213)[d]	1290 (1630, 75)[d]
200 mg	80 mg	9	C_{max} (ng/mL)	297 (352, 67)	311 (373, 60)	267 (319, 72)
		9	T_{max}[a] (h)	4.0 (2.0 - 5.0)	3.0 (2.0 - 5.0)	4.0 (2.0 - 4.0)
		9	$t_{1/2}$[b] (h)	7.04 (6.68, 22)	9.73 (9.89, 36)	6.53 (6.91, 17)
		9	C_{24} (ng/mL)	2.42 (2.67, 45)	3.12 (4.41, 98)	2.78 (3.00, 44)
		9	AUC_{24} (ng•h/mL)	1040 (1140, 45)	1220 (1480, 65)	1020 (1170, 56)
300 mg	120 mg	18	C_{max} (ng/mL)	1390 (1810, 81)	1271 (2390, 190)	1150 (1350, 58)
		18	T_{max}[a] (h)	4.0 (2.0 - 5.0)	3.0 (2.0 - 5.0)	4.0 (3.0 - 5.0)
		18	$t_{1/2}$[b] (h)	6.53 (6.69, 18)	8.69 (7.92, 37)	5.86 (5.69, 26)
		18	C_{24} (ng/mL)	4.86 (5.94, 75)	5.10 (33.2, 368)	5.54 (6.61, 70)
		18	AUC_{24} (ng•h/mL)	3930 (4800, 63)	4500 (11800, 270)	3640 (4180, 60)

a. Median (minimum through maximum).
b. Harmonic mean (median, %pseudo CV),
c. N = 7
d. N = 9

表 2.7.2-3. 健康成人日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者に反復投与 14 日目の PIB の薬物動態パラメータ（幾何平均（算術平均，CV%），M[redacted]-432 試験）

GLE Dose	PIB Dose	N	Pharmacokinetic Parameters (Units)	Japanese	Caucasian	Han Chinese
100 mg	120 mg	9	C_{max} (ng/mL)	187 (213, 56)	123 (138, 44)	115 (119, 27)
		9	T_{max}[a] (h)	5.0 (3.0 - 5.0)	4.0 (2.0 - 5.0)	5.0 (3.0 - 6.0)
		9	$t_{1/2}$[b] (h)	23.8 (24.3, 24)	28.6 (31.0, 23)	26.2 (26.6, 11)
		9	C_{24} (ng/mL)	16.4 (21.5, 74)	11.3 (13.1, 52)	9.42 (9.89, 31)
		9	AUC_{24} (ng•h/mL)	1310 (1540, 59)	865 (982, 45)	755 (792, 30)
200 mg	120 mg	8	C_{max} (ng/mL)	201 (215, 39)	209 (224, 41)[d]	187 (208, 48)[d]
		8	T_{max}[a] (h)	5.0 (3.0 - 5.0)	5.0 (3.0 - 5.0)[d]	5.0 (3.0 - 5.0)[d]
		8	$t_{1/2}$[b] (h)	19.3 (24.7, 101)	26.2 (27.8, 26)[d]	24.9 (25.6, 14)[d]
		8	C_{24} (ng/mL)	15.6 (16.7, 46)[c]	21.5 (28.9, 107)[d]	16.4 (19.9, 76)[d]
		8	AUC_{24} (ng•h/mL)	1240 (1290, 35)	1530 (1790, 69)[d]	1240 (1410, 59)[d]
200 mg	80 mg	9	C_{max} (ng/mL)	128 (134, 32)	110 (116, 34)	150 (156, 30)[e]
		9	T_{max}[a] (h)	5.0 (3.0 - 6.0)	4.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (4.0 - 5.0)[e]
		9	$t_{1/2}$[b] (h)	27.0 (27.3, 23)	27.3 (29.2, 18)	25.4 (25.4, 7)[e]
		9	C_{24} (ng/mL)	9.23 (10.1, 46)	11.5 (12.4, 38)	11.8 (12.4, 34)[e]
		9	AUC_{24} (ng•h/mL)	740 (784, 37)	825 (872, 34)	940 (969, 26)[e]
300 mg	120 mg	18	C_{max} (ng/mL)	281 (294, 30)	244 (273, 52)	230 (242, 34)
		18	T_{max}[a] (h)	5.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (3.0 - 5.0)	5.0 (5.0 - 5.0)
		18	$t_{1/2}$[b] (h)	24.6 (25.9, 22)	28.1 (28.3, 27)	24.4 (25.3, 30)
		18	C_{24} (ng/mL)	25.4 (27.9, 49)	26.9 (39.2, 146)	17.7 (19.8, 53)
		18	AUC_{24} (ng•h/mL)	1870 (2000, 37)	19000 (2300, 81)	1450 (1540, 40)

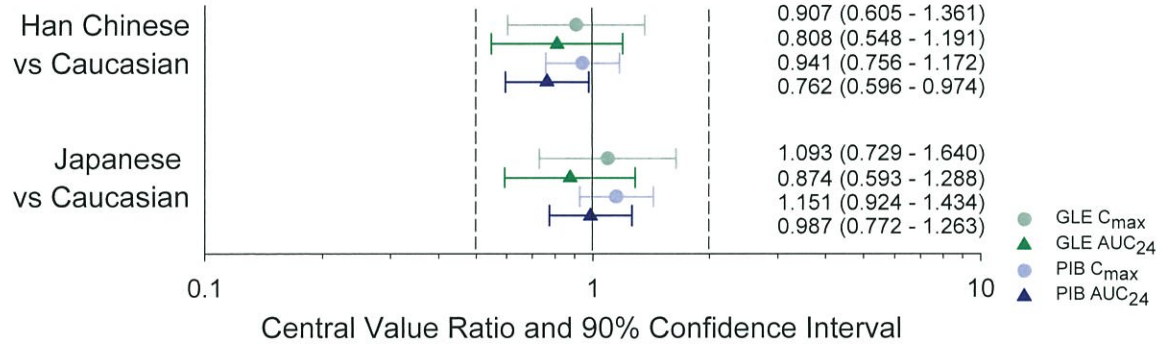
a. Median (minimum through maximum),
b. Harmonic mean (median, %pseudo CV),
c. N = 7
d. N = 9
e. N = 8

GLE 及び PIB に関する非線形の用量-曝露量関係は，日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者を通して同程度であった。異なる用量及び民族群を通して，GLE 及び PIB の T_{max} は，各々2–4 時間及び 4–5 時間の範囲であり，GLE 及び PIB の $t_{1/2}$ の調和平均値は，各々5.9–9.7 時間及び 19–29 時間の範囲であった。

民族の影響：

申請用量である GLE 300 mg + PIB 120 mg を投与したとき，日本人及び中国人（漢民族）における 14 日目の GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC_{24} の白人に対する中心値の比及び 90%信頼区間（CI）を図 2.7.2-1 に示す。300 mg GLE QD + 120 mg PIB QD 投与後，白人に比べて中国人（漢民族）で PIB の AUC がわずかに低いことを除き，日本人と白人との間又は中国人（漢民族）と白人との間で GLE 及び PIB の曝露量に統計学的に有意な差は認められなかった。

図 2.7.2-1. 白人に対する日本人又は中国人（漢民族）被験者における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-432 試験）

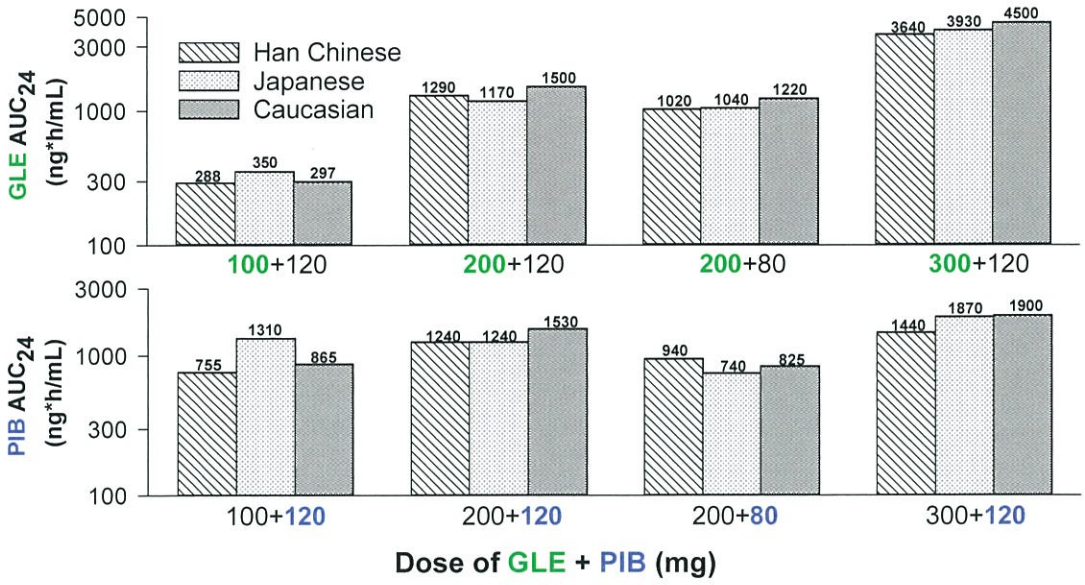


Cohorts 2 and 3: GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD (Day 14)

これらの結果より，市販予定用量である GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を含むある範囲の GLE 及び PIB の用量を通して，日本人と欧米人健康被験者との間で同程度の曝露量（15%以下の差）が観測された。

検討された用量の組合せを通して，中国人（漢民族）及び日本人被験者における 14 日目の GLE 及び PIB の曝露量は白人被験者と同程度であった（36%以下の差）が，例外的に GLE 100 mg QD + PIB 120 mg QD 投与後，日本人被験者で PIB の曝露量が 50%高かった（図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-2. 民族群間での GLE 及び PIB の曝露量（M[redacted]-432 試験）



Geometric mean AUC_{24} on Day 14
N = 9 for groups: 100+120, 200+120, 200+80; N = 18 for group: 300+120

GLE 及び PIB に関する非線形の用量-曝露量関係は，日本人，中国人（漢民族）及び白人被験者で類似していた。したがって，国内第 III 相試験における GLE 及び PIB の用量は外国人被験者における検証試験と同じであった。

M[redacted]-066 試験：健康日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者における GLE 及び PIB 高用量投与

M[redacted]-066 試験では健康日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者を対象として GLE 及び PIB を単剤及び併用で高用量投与時の薬物動態及び安全性を評価した。この試験は反復投与，非絶食，非盲検試験であった。成人男女日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者（日本人 N =12，白人 N =12，中国人 N = 11，合計 35 名）を試験に組み入れ，各コホートに同じ割合で無作為に割付けた（N = 約 6 / 民族，N = 約 18 / コホート）。日本人被験者は，日本国外に 5 年未満在住し，典型的な日本人の生活様式及び食習慣を維持している完全な日本人の家系の一世であった。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与した。

	Days 1 to 7	Days 8 to 14
Cohort I	GLE 700 mg QD	GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD
Cohort II	PIB 160 mg QD	GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD

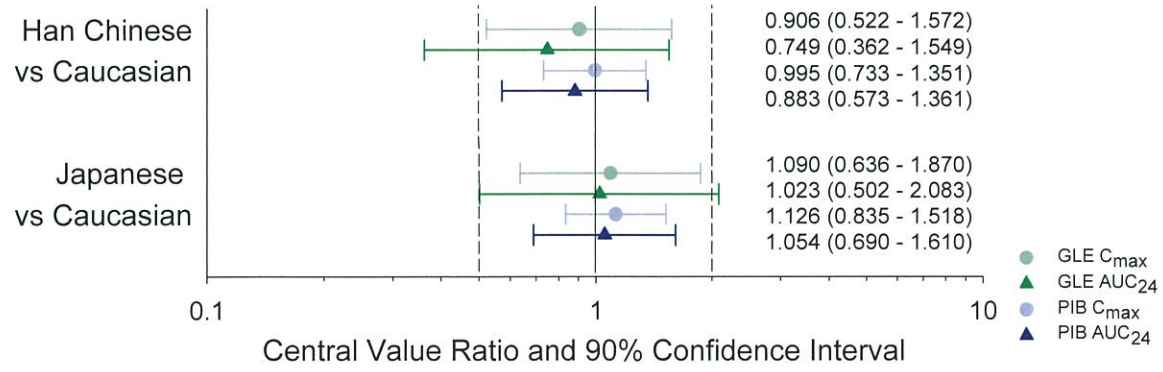
Formulations: GLE Phase 2a tablets; PIB Phase 2a tablets

表 2.7.2-4. 健康成人日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者に反復投与 14 日目の GLE 及び PIB の薬物動態パラメータ（幾何平均（算術平均，CV%），M[redacted]-066 試験）

GLE Dose	PIB Dose	N	Pharmacokinetic Parameters (Units)	Japanese	Caucasian	Han Chinese
			GLE			
700 mg	160 mg	12	C_{max} (ng/mL)	16700 (19000, 48)	15300 (18800, 59)	13900 (16290, 51)[c]
		12	T_{max}[a] (h)	4.0 (3.0 - 6.0)	4.0 (2.0 - 4.0)	4.5 (4.0 - 5.0)[c]
		12	$t_{1/2}$[b] (h)	7.29 (8.08, 26)	8.93 (9.34, 33)	8.29 (9.19, 41)[c]
		12	C_{24} (ng/mL)	71.6 (127, 121)	60.8 (253, 194)	32.4 (47.8, 88)[c]
		12	AUC_{24} (ng•h/mL)	67500 (83900, 68)	66000 (101000, 85)	49400 (62500, 63)[c]
			PIB			
700 mg	160 mg	12	C_{max} (ng/mL)	326 (345, 34)	289 (311, 37)	288 (298, 29)[c]
		12	T_{max}[a] (h)	5.0 (4.0 - 8.0)	5.0 (4.0 - 6.0)	5.0 (5.0 - 5.0)[c]
		12	$t_{1/2}$[b] (h)	20.2 (21.3, 25)	21.9 (23.0, 22)	25.4 (25.6, 15)[c]
		12	C_{24} (ng/mL)	54.1 (67.2, 66)	60.3 (76.3, 60)	43.2 (49.9, 60)[c]
		12	AUC_{24} (ng•h/mL)	3070 (3480, 50)	2910 (3310, 47)	2570 (2760, 42)[c]

a. Median (minimum through maximum), b. Harmonic mean (median, %pseudo CV), c. N = 11

図 2.7.2-3. 白人に対する中国人（漢民族）又は日本人被験者における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-066 試験）



Cohorts 1 and 2: GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD (Day 14)

GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD を併用投与したところ，日本人及び中国人（漢民族）被験者における GLE 及び PIB の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）は，白人被験者と同程度（25%以下の差）であった。GLE と PIB との間の相互作用は，日本人，白人及び中国人（漢民族）被験者の間で同程度であった。

2.7.2.2.2 欧米人被験者における臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 薬力学試験

M[redacted]-543 試験：QT/OTc 評価試験

M[redacted]-543 試験では実薬対照にモキシフロキサシンを用いて，GLE 及び PIB を単回併用投与後の QTc 間隔の延長を評価する。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 48）をこの 4 期，無作為化，クロスオーバー試験に組入れた。モキシフロキサシンを除き，すべての治験薬を治験医師及び被験者に対して盲検化した。各期の投与には最低 10 日の休薬期間を置いた。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Sequence Group	Regimens			
	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
I (N=12)	Z	X	Y	D
II (N=12)	X	D	Z	Y
III (N=12)	Y	Z	D	X
IV (N=12)	D	Y	X	Z

Treatment X – GLE and PIB placebo
Treatment Y – GLE 400 mg and PIB 120 mg
Treatment Z – GLE 600 mg and PIB 240 mg
Regimen D – Moxifloxacin 400 mg
All study drugs were administered as a single dose in each period. Each period was separated by a washout of at least 10 days.

Formulations: GLE Phase 2b tablets or placebo tablets; PIB Phase 2b tablets or placebo tablets

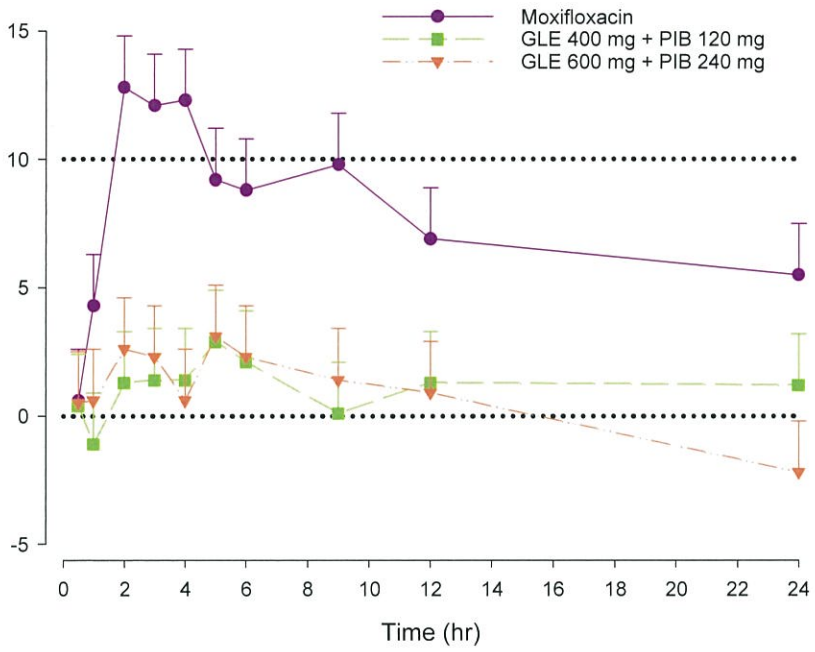
表 2.7.2-5. グレカプレビル及びピブレンタスビルに関する C_{max} 及び AUC_{inf} の中心値比及び 90%信頼区間

Analyte	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
		Treatment Z (Test)	Treatment Y (Reference)	Point Estimate	90% Confidence Interval
GLE	C_{max}	11800	3310	3.578	3.193 – 4.009
	AUC_{inf}	42400	10800	3.913	3.638 – 4.208
PIB	C_{max}	533	301	1.771	1.658 – 1.893
	AUC_{inf}	4800	2240	2.138	2.003 – 2.282

Treatment Y: Single dose of ABT-493 400 mg + ABT-530 120 mg (Reference).
Treatment Z: Single dose of ABT-493 600 mg + ABT-530 240 mg (Test).

治療用量超過用量である GLE 600 mg + PIB 240 mg 投与後の GLE 及び PIB の曝露量は，GLE 400 mg + PIB 120 mg 投与後の各々3.6–3.9 倍及び 1.8–2.1 倍であった。

図 2.7.2-4. ΔΔQTcF 間隔の点推定値（+95%上限）対時間プロファイル（M[redacted]-543 試験）



time-matched baseline 及びプラセボで調節した QTcF（Δ ΔQTcF）を投与後時間に対して図 2.7.2-4 に示す。GLE 400 mg + PIB 120 mg 及び GLE 600 mg + PIB 240 mg は，いずれも ICH E14 ガイドラインによる QT 間隔延長の閾値（95%信頼区間の上限が 10 ms 未満）を超えなかった。GLE 600 mg + PIB 240 mg に対するベースライン及びプラセボ調整 Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔（ΔΔQTcF）の平均ピーク値は 3.1 ms であり，95%信頼区間の上限は 5.1 ms であった。GLE 400 mg + PIB 120 mg に対する平均ピーク ΔΔQTcF は 2.9 ms であり，95%信頼区間の上限は 4.9 ms であった。GLE 400 mg + PIB 120 mg 及び GLE 600 mg + PIB 240 mg を併用投与後，ΔΔQTcF の濃度依存性に関して統計学的に有意な影響は認められなかった。モキシフロキサシンレジメンであらかじめ特定した時点において ΔΔQTcF の平均の増加が 10 ms を超過したことにより，本試験の検出感度が確認された。本試験のいずれのレジメンにおいても，QTcF のベースラインからの変化が 30 ms を超えた被験者はみられなかった。なお，いずれの投与を受けた被験者でも未補正 QT 間隔の絶対値又は QTcF 間隔の値が 450 ms を超えなかった。試験データの解釈に影響を及ぼす又は被験者の安全性に関するその他の懸念のある T 波及び U 波の波形の異常のパターンはなかった。広い濃度範囲にわたって GLE 及び PIB は QTc 間隔を延長しなかった。

本試験及び他の第 I 相から第 III 相試験における曝露量（C_{max}）のまとめを表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-6. 第 I，II 及び III 相試験で観測された GLE 及び PIB の曝露量（C_{max}）のまとめ

	GLE + PIB (Dose)	C_{max} (ng/mL)	
		GLE	PIB
TQT (Study M[redacted]-543)	400 mg + 120 mg	3330	302
TQT - Supratherapeutic Dose (Study M[redacted]-543)	600 mg + 240 mg	11800	533
Mean in HCV-infected Japanese subjects without cirrhosis (steady state)[a]	300 mg + 120 mg	1170	165
Mean in Healthy Western Subjects[b]	300 mg + 120 mg	1230	295
Mean in Healthy Japanese Subjects (steady state)[c]	300 mg + 120 mg	1390	281
	Ratios		
Study M[redacted]-543	Population	GLE	PIB
GLE 400 mg + PIB 120 mg	HCV-infected Japanese subjects without cirrhosis	2.8	1.8
GLE 600 mg + PIB 240 mg	HCV-infected Japanese subjects without cirrhosis	10.1	3.2

a. GLE and PIB steady-state exposures based on population PK analysis following multiple doses of GLE/PIB 300 mg/120 mg in HCV-infected Japanese subjects without cirrhosis (Studies M15-594 and M15-828, Section 2.7.2.3.8).

b. Multiple doses of GLE 300 mg and PIB 120 mg were coadministered to healthy subjects QD for 7 days as Phase 2a/b tablets under non-fasting conditions (R&D/16/0237).

c. Study M[redacted]-432.

表 2.7.2-7. 薬物間相互作用又は特別な患者集団における C_{max} の最大変化倍率

Type	Study	C_{max} Central Value Ratio	
		GLE	PIB
DDI	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (Study M[redacted]-584)	2.50	1.24
Cirrhosis	HCV-infected Japanese subjects with cirrhosis[a]	2.40	1.17
Renal Impairment	Non-HCV infected Western subjects[b]	1.56	1.46

Fold changes are listed for GLE and PIB administered with concomitant medications relative to GLE and PIB alone, or for GLE and PIB in subjects with renal impairment relative to subjects with normal renal function.

a. Section 2.7.2.3.4.1, Table 2.7.2-18.

b. Study M13-600.

GLE 400 mg + PIB 120 mg 曝露量

表 2.7.2-6 に示すように，QT/QTc 評価（TQT）試験で健康欧米人被験者に GLE 400 mg + PIB 120 mg を投与したときの GLE の平均 C_{max} は，健康日本人被験者よりも高く（140%高値），

HCV 感染非肝硬変日本人被験者よりも高かった（180%高値）。更に，その値は HCV 感染肝硬変日本人被験者もカバーした（19%高値）。

PIB に関して，GLE 400 mg + PIB 120 mg 投与群で得られた平均 C_{max} 値は，健康日本人被験者よりも高く（10%高値），HCV 感染肝硬変及び非肝硬変日本人被験者よりも高かった（非肝硬変被験者で 80%高値，肝硬変被験者で 56%高値）。

治療用量超過用量での曝露量

GLE：本試験で治療用量超過用量投与時の GLE の C_{max} は，健康日本人被験者における定常状態平均 C_{max} の 8.5 倍であり（M[redacted]-432 試験），HCV 感染非肝硬変日本人被験者における平均 C_{max} の 10 倍であり，HCV 感染肝硬変日本人被験者の平均 C_{max} の 4 倍であった。第 I 相試験に基づけば，GLE の曝露量はプラバスタチンを併用投与した DDI（C_{max} の 59%以下の増加，M[redacted]-579 試験）を除きごくわずかな影響しか受けなかったか，又はエルビテグラビル / コビシスタット / エムトリシタビン / テノホビルアラフェナミドによって増加した（C_{max} の 2.5 倍の増加）。このように，本 QT/QTc 評価試験における治療用量超過用量により，異なる患者集団及び薬物間相互作用により予想されるよりも顕著に高い C_{max} がもたらされる。

PIB： QT/QTc 評価試験で治療用量超過用量投与時の PIB の C_{max} は，健康日本人被験者における定常状態平均 C_{max} の 1.9 倍であり（M[redacted]-432 試験）， HCV 感染肝硬変及び非肝硬変日本人被験者における平均 C_{max} の各々2.8 倍及び 3.2 倍であった。第 I 相試験に基づけば，PIB の曝露量はプラバスタチンを併用投与した DDI（C_{max} の 24%未満の増加，M[redacted]-579 試験）又は併用投与したエルビテグラビル / コビシスタット / エムトリシタビン / テノホビルアラフェナミドとの DDI（C_{max} の 24%の増加，M[redacted]-584 試験）を除きごくわずかな影響しか受けなかった。このように，本 QT/QTc 評価試験における治療用量超過用量により，異なる患者集団及び薬物間相互作用により予想されるものよりも顕著に高い C_{max} がもたらされる。

2.7.2.2.2.2 ADME 試験

M[redacted]-890 試験：マスバランス試験

M[redacted]-890 試験では，サブスタディ 1 において GLE 及び PIB ADME 製剤のバイオアベイラビリティを評価する。サブスタディ 2 において[^{14}C]GLE 又は[^{14}C]PIB の ADME を評価する。健康状態の良好な成人男性被験者（N = 24）に GLE（第 1 群），PIB（第 2 群），[^{14}C]GLE（第 3 群）又は[^{14}C]PIB（第 4 群）を試験 1 日目に単回経口投与した。サブスタディ 1（第 1 群及び第 2 群）では ADME 製剤のバイオアベイラビリティを評価した。サブスタディ 2（第 3 群及び第 4 群）において，個々の被験者の総放射能の測定，代謝物の同定及びプールした試料の定量のため血液，尿及び糞試料を採取した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

サブスタディ 1 における ADME 液剤に関する GLE 及び PIB の曝露量は，他の試験における GLE 400 mg 錠又は PIB 120 mg 錠単回投与で観測されたものと同程度以上であり，サブスタディ 2 において放射能標識薬物を投与するのに適した曝露量を達成した（R&D/16/0237）。

[^{14}C]GLE 400 mg 単回経口投与後のヒト血漿，糞及び尿のキャラクタリゼーションが行われた。GLE の投与放射能の平均回収率は 92.8%であり，糞中に投与放射能量のほぼすべて（92.1%）が回収され，尿中には少量の放射能（0.661%）が検出された。未変化の GLE は血漿中薬物関連物質の唯一の放射化学的成分であり，放射能の 100%を占めた。プールした糞試料中で未変化の GLE は投与放射能量の 22.6%を占め，GLE の 7 種類の代謝物が同定された。糞中で見いだされた GLE の主代謝物は，投与量の 41.7%を占め，細菌叢の仲介による腸内のスルホンアミドの加水分解により生成した。他の酸化代謝物及びそれらのスルホンアミド加水分解生成物は，糞中に投与量の 26%認められた。ごくわずかな放射能しか尿中に回収されなかったため，代謝物プロファイリングを実施しなかった。経口投与された[^{14}C]GLE は主に胆汁中及び糞中経路を介して消失し，代謝は副次的な役割を果たした。

[^{14}C]PIB 120 mg 単回経口投与後のヒト血漿，糞及び尿のキャラクタリゼーションが行われた。投与放射能の平均回収率は 96.6%であり，すべて糞中に見いだされ，放射能は尿中に検出されなかった。未変化の PIB は血漿中及び糞中薬物関連物質の唯一の放射化学的成分であり，放射能の 100%を占めた。尿中に放射能は回収されなかったので，代謝物の検討を実施しなかった。経口投与された[^{14}C]PIB は主に胆汁中及び糞中経路を介して未変化の親薬物として消失した。

非臨床及び臨床試験に基づく GLE 及び PIB の推定生体内変換経路を 2.6.4.5 項に記載する。

2.7.2.2.2.3　欧米人（外国人）被験者における増量試験

M[redacted]-356 試験（サブスタディ 1）：GLE 単回増量試験

M[redacted]-356 試験サブスタディ 1 では GLE 単回経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。この単回投与，二重盲検，プラセボ対照試験は逐次無作為化デザインを用いて実施された。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 45）をサブスタディ 1 に組入れた。治験薬は非絶食条件下で投与された。

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6[a]
N Active/N Placebo	6/2	5/2	6/2	5/2	6/2	5/2
GLE Dose	25 mg	100 mg	400 mg	600 mg	800 mg	200 mg

a. Probe formulation including P-gp inhibitors in formulation composition

Formulations: GLE FIH tablet, GLE probe formulation tablet, or Placebo

表 2.7.2-8. GLE 単回投与時の薬物動態（M[redacted]-356 試験）

Pharmacokinetic Parameters (units)	GLE Regimen Geometric Mean (Mean, %CV)		
	25 mg (N = 6)	100 mg (N = 5)	200 mg (N = 5)
C_{max} (ng/mL)	3.13 (4.16, 96)	38.4 (50.6, 67)	109 (120, 57)
T_{max}[a] (h)	3.0 (2.0 - 4.0)	3.0 (1.0 - 5.0)	4.0 (3.0 - 5.0)
$t_{1/2}$[b] (h)	7.09 (9.45, 98)	8.73 (10.3, 24)	6.96 (7.66, 23)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11.5 (12.6, 54)	125 (154, 61)	513 (543, 41)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.125 (0.166, 96)	0.384 (0.506, 67)	0.543 (0.600, 57)
AUC_{inf}/Dose (ng•h/mL/mg)	0.460 (0.505, 54)	1.25 (1.54, 61)	2.57 (2.71, 41)
	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 5)	800 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	1420 (1540, 37)	6000 (6880, 55)	12100 (12300, 18)
T_{max}[a] (h)	4.0 (3.0 - 5.0)	4.0 (3.0 - 5.0)	3.0 (2.0 - 4.0)
$t_{1/2}$[b] (h)	7.29 (7.35, 11)	7.53 (7.56, 12)	7.83 (7.97, 21)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4710 (4930, 30)	18300 (21400, 63)	34900 (35000, 8)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3.56 (3.85, 37)	10.0 (11.5, 55)	15.2 (15.4, 18)
AUC_{inf}/Dose (ng•h/mL/mg)	11.8 (12.3, 30)	30.5 (35.7, 63)	43.6 (43.7, 8)

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (median, %pseudo CV).

用量範囲 25 mg から 800 mg の GLE は顕著な非線形性を示し，曝露量は用量比例関係を上回って増加した。平均 AUC_{inf}/dose は 0.51–43.7 ng•h/mL/mg の範囲であった。調和平均 $t_{1/2}$ は 7–9 時間で，用量を通して同程度であり，用量の増加に伴うバイオアベイラビリティの増加が曝露量の増加の原因であると考えられる。GLE の最大耐量は本試験で確立しなかった。

M[redacted]-356 試験（サブスタディ 2）：GLE 反復投与増量試験

M[redacted]-356 試験サブスタディ 2 では GLE 反復投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。この反復投与，二重盲検，プラセボ対照試験は逐次無作為化デザインに従って実施された。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 30）をサブスタディ 2 に組入れた。GLE 又はプラセボを非絶食条件下で 1 日 1 回 10 日間投与した。

	Group 7	Group 8	Group 9
N Active/N Placebo:	8/2	8/2	8/2
GLE Dose:	200 mg QD	400 mg QD	800 mg QD

Formulation: GLE FIH tablet or placebo tablet

表 2.7.2-9. GLE 反復投与時の薬物動態（M[redacted]-356 試験）

Pharmacokinetic Parameters (units)	GLE Regimens Geometric Mean (Mean, %CV)		
	200 mg QD (N = 8)	400 mg QD (N = 8)	800 mg QD (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	137 (148, 44)	1810 (2610, 100)	14100 (17200, 52)
T_{max}[a] (h)	3.0 (1.0 - 5.0)	4.0 (3.0 - 5.0)	4.0 (3.0 - 5.0)
C_{trough} (ng/mL)	1.04 (1.14, 39)	4.98 (7.88, 130)	40.9 (58.2, 80)
AUC_{24} (ng•h/mL)	556 (565, 19)	5980 (8840, 113)	64100 (80400, 54)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.68 (0.74, 44)	4.53 (6.52, 100)	17.6 (21.5, 52)
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	2.78 (2.83, 19)	15.0 (22.1, 113)	80.1 (100, 54)
AUC R_{ac}[b]	0.95 [0.88 – 1.30]	1.14 [0.76 – 1.31]	1.81 [0.72 – 3.66]

a. Median (minimum through maximum).

b. R_{ac} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of AUC_{24} on Study Day 10 to Study Day 1). Median and range are presented.

サブスタディ 2 で GLE 200 mg QD から 800 mg QD を 10 日間投与した後，非線形の薬物動態及び用量比例関係を上回る GLE の曝露量の増加が観測された。平均 AUC_{24}/dose は 2.83–100 ng•h/mL/mg の範囲であった。最終 QD 投与後の GLE の調和平均終末相 $t_{1/2}$ は，サブスタディ 1 の単回投与時と同程度であった。GLE の用量 200 mg 及び 400 mg に関して，無視できるほどの AUC_{24} の蓄積（14%以下の差）が観測されたが，800 mg QD 投与に関してより高い蓄積（AUC_{24} の 81%増加）が観測された。GLE の最大耐量は本試験で確立しなかった。

M[redacted]-356 試験（サブスタディ 3）：GLE に関する食事の影響及びリトナビル（RTV）相互作用試験

M[redacted]-356 試験サブスタディ 3 では GLE の薬物動態に及ぼす食事の影響及びリトナビル併用の影響を評価する。これは非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー試験であった。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 12）をサブスタディ 3 に組入れた。

Sequence	N	Period 1	Period 2	Period 3
ABC	6	A	B	C
BAC	6	B	A	C

Regimen A: GLE 200 mg given under non-fasting conditions.

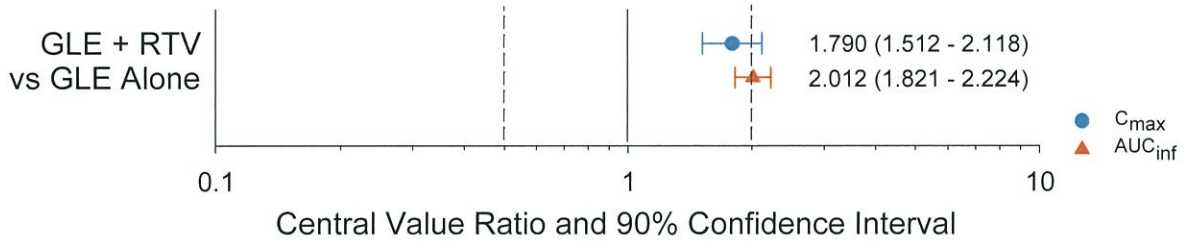
Regimen B: GLE 200 mg given under fasting conditions.

Regimen C: GLE 200 mg plus ritonavir (RTV) 100 mg given under non-fasting conditions.

Formulation: GLE FIH tablet

絶食条件と比べて中等度脂肪食摂取後投与時，GLE FIH 錠の曝露量は 24%–32%高かった。

図 2.7.2-5. リトナビル併用時の非併用時に対する GLE の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-356 試験）



非絶食条件下でリトナビルと併用投与したところ，GLE の C_{max} 及び AUC は 79%–101%増加した。

M[redacted]-355 試験（サブスタディ 1）：PIB 単回増量試験

M[redacted]-355 試験サブスタディ 1 では PIB 単回経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。この単回投与，二重盲検，プラセボ対照試験は逐次無作為化デザインを用いて実施された。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 53）をサブスタディ 1 に組入れた。治験薬は非絶食条件下で投与された。

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7
N Active/N Placebo	5/2	6/2	6/2	5/2	5/2	6/2	6/2
PIB Dose	1.5 mg	60 mg	120 mg	240 mg	405 mg	600 mg	15 mg

Formulation: FIH tablets or placebo tablets

表 2.7.2-10. PIB 単回投与時の薬物動態（M[redacted]-355 試験）

Pharmacokinetic Parameters (units)	PIB Regimens Geometric Mean (Mean, %CV)			
	1.5 mg (N = 4)	15 mg (N = 6)	60 mg (N = 6)	120 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	0.09 (0.10, 47)	1.83 (2.63, 92)	16.7 (18.3, 46)	85.2 (87.1, 23)
T_{max}[a] (h)	3.0 (2.0 - 3.0)	3.0 (2.0 - 5.0)	3.0 (2.0 - 4.0)	3.0 (2.0 - 4.0)
$t_{1/2}$[b] (h)	3.55 (4.15, 36)	12.4 (12.5, 14)	14.7 (14.9, 6)	14.4 (15.0, 7)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	0.53 (0.56, 36)	12.7 (16.6, 13)	109 (118, 45)	552 (594, 44)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.061 (0.067, 47)	0.122 (0.176, 92)	0.278 (0.305, 46)	0.710 (0.726, 23)
AUC_{inf}/Dose (ng•h/mL/mg)	0.355 (0.377, 36)	0.847 (1.11, 84)	1.82 (1.96, 45)	4.60 (4.95, 44)
	240 mg (N = 4)	405 mg (N = 5)	600 mg (N = 6)	
C_{max} (ng/mL)	149 (167, 53)	210 (223, 42)	340 (343, 14)	
T_{max}[a] (h)	3.0 (2.0 - 4.0)	3.0 (3.0 - 5.0)	5.0 (3.0 - 5.0)	
$t_{1/2}$[b] (h)	16.3 (16.3, 9)	17.2 (17.0, 18)	14.4 (14.5, 4)	
AUC_{inf} (ng•h/mL)	938 (1040, 50)	1520 (1630, 43)	2530 (2560, 18)	
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.621 (0.698, 53)	0.519 (0.552, 42)	0.566 (0.571, 14)	
AUC_{inf}/Dose (ng•h/mL/mg)	3.91 (4.33, 50)	3.74 (4.01, 43)	4.22 (4.27, 18)	

a. Median (minimum through maximum).
b. Harmonic mean (median, % pseudo CV).

PIB を用量範囲 15 mg から 600 mg の PIB を単回投与したところ，調和平均 $t_{1/2}$ は 12–17 時間の範囲であり，T_{max} は 3–5 時間の範囲であった。1.5 mg から 120 mg の用量群を通して，PIB の曝露量は用量比例関係を上回って増加した。平均 AUC_{inf}/dose は 0.377–4.95 ng•h/mL/mg の範囲であった。薬物動態は 120 mg から 600 mg の用量範囲でおおむね線形であった。PIB の最大耐量は本試験で確立しなかった。

M[redacted]-355 試験（サブスタディ 2）：PIB 反復投与増量試験

M[redacted]-355 試験サブスタディ 2 では PIB 反復投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。この反復投与，二重盲検，プラセボ対照試験は逐次無作為化デザインに従って実施された。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 39）をサブスタディ 2 に組入れた。PIB 又はプラセボは非絶食条件下で 1 日 1 回 10 日間投与された。

	Group 8	Group 9	Group 10	Group 11
N Active/N Placebo	8/2	8/2	7/2	8/2
PIB Dose	60 mg QD	180 mg QD	30 mg QD	600 mg QD

Formulations: PIB FIH tablet or placebo tablet

表 2.7.2-11. PIB 反復投与時の薬物動態（M[redacted]-355 試験）

Pharmacokinetic Parameters (units)	PIB Regimens, Day 10 Geometric Mean (Mean, %CV)			
	30 mg QD (N = 7)	60 mg QD (N = 7)	180 mg QD (N = 8)	600 mg QD (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	9.17 (9.68, 34)	27.0 (31.0, 56)	115 (123, 38)	312 (324, 26)
T_{max}[a] (h)	5.0 (1.0 - 5.0)	5.0 (2.0 - 5.0)	5.0 (3.0 - 5.0)	5.0 (4.0 - 5.0)
C_{trough} (ng/mL)	0.64 (0.68, 32)	2.31 (2.47, 40)	9.97 (12.9, 84)	26.5 (27.6, 28)
AUC_{24} (ng•h/mL)	52.1 (54.5, 33)	162 (180, 49)	786 (881, 52)	2090 (2170, 27)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.31 (0.32, 34)	0.45 (0.52, 56)	0.64 (0.69, 38)	0.52 (0.54, 26)
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	1.74 (1.82, 33)	2.70 (3.00, 49)	4.37 (4.89, 52)	3.48 (3.61, 27)
AUC R_{ac}[b]	1.53 [0.98 – 2.46]	1.32 [0.73 – 2.61]	1.38 [1.15 – 1.98]	1.33 [1.11 – 1.68]

a. Median (minimum through maximum).

b. R_{ac} = Accumulation ratio (calculated as the ratio on Study Day 10 to Study Day 1); mean and range (minimum to maximum) are presented

PIB を 10 日間 QD 投与したところ，PIB の血漿中濃度は約 5 時間後に T_{max} に到達した。PIB の AUC_{24} に関する平均蓄積比は，用量を通して同程度であり，1.32–1.53 の範囲であった。PIB の最大耐量は確立しなかった。

M[redacted]-355 試験（サブスタディ 3）：PIB に関する食事の影響及びリトナビル相互作用試験

M[redacted]-355 試験サブスタディ 3 では PIB の薬物動態に及ぼす食事の影響及びリトナビル併用の影響を評価した。これは非盲検，3 期クロスオーバー試験であった。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 12）をサブスタディ 3 に組入れた。

Sequence	N	Period 1	Period 2	Period 3
ABC	6	A	B	C
BAC	6	B	A	C

Regimen A: PIB 120 mg administered under non-fasting conditions.

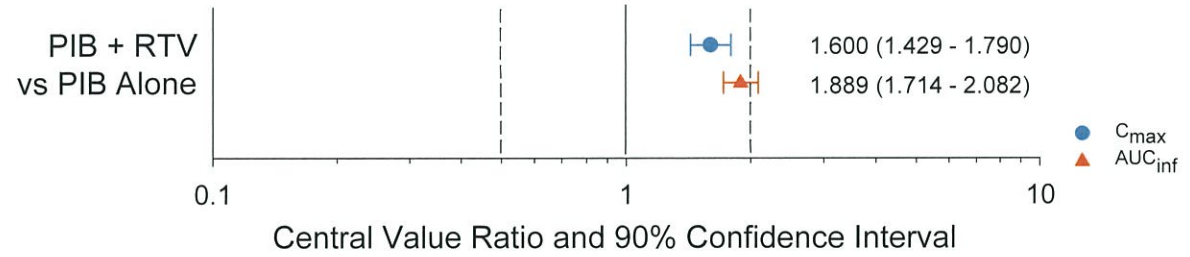
Regimen B: PIB 120 mg administered under fasting conditions.

Regimen C: PIB 120 mg + ritonavir 100 mg administered under non-fasting conditions.

Formulation: PIB FIH tablets

中等度脂肪食摂取後又は絶食条件下で投与したとき，PIB FIH 錠の曝露量は同程度であった（14%以下の差）。

図 2.7.2-6. リトナビル併用時の非併用時に対する PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-355 試験）



非絶食条件下でリトナビルと併用投与したところ，PIB の C_{max} 及び AUC は 60%–89%増加した。

M[redacted]-586 試験：PIB と GLE 又はパリタプレビル/ リトナビルとの反復併用投与

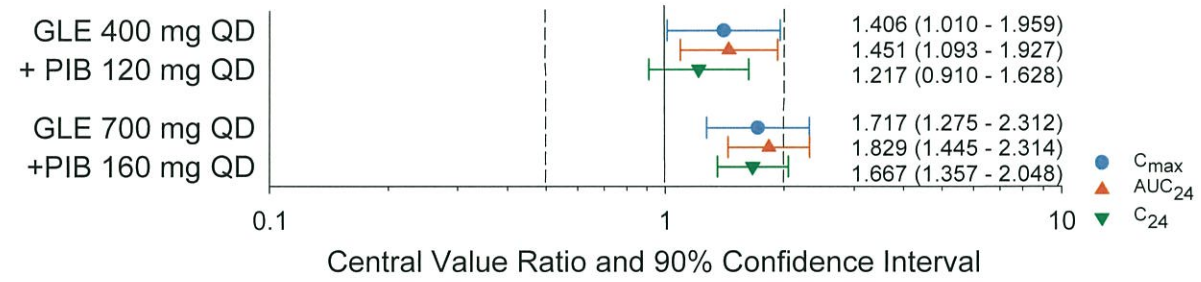
M[redacted]-586 試験ではパリタプレビル / リトナビル併用又は非併用下 PIB 及び GLE 反復投与時の薬物動態及び安全性を評価した。この反復投与，非盲検試験は無作為化デザインに従って実施された。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 84）を試験に組入れた。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

	N	Days 1 to 7		Days 8 to 14
Arm 1, Cohort 1	8	GLE 400 mg QD		GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD
Arm 1, Cohort 2	8	PIB 120 mg QD		
Arm 2, Cohort 1	8	GLE 1200 mg QD		GLE 1200 mg QD + PIB 200 mg QD
Arm 2, Cohort 2	8	PIB 200 mg QD		
		Days 1 to 14		
Arm 4	12	PIB 120 mg QD + paritaprevir/ritonavir 150/100 mg QD		
		Day 1	Days 2 to 7	Days 8 to 14
Arm 5, Cohort 1	8	GLE 100 mg	GLE 700 mg QD	GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD
Arm 5, Cohort 2	8	PIB 40 mg	PIB 160 mg QD	GLE 700 mg QD+ PIB 160 mg QD
		Days 1 to 7		Days 8 to 14
Arm 6	12	PIB 40 mg QD		GLE 400 mg QD + PIB 40 mg QD
Arm 7	12	PIB 40 mg QD		GLE 100 mg QD + PIB 40 mg QD

Formulations: GLE Phase 2a tablets; PIB Phase 2a tablets

第 4 群でパリタプレビル / リトナビル 150 mg/100 mg QD は PIB 120 mg の曝露量を 2 倍に増加させた。

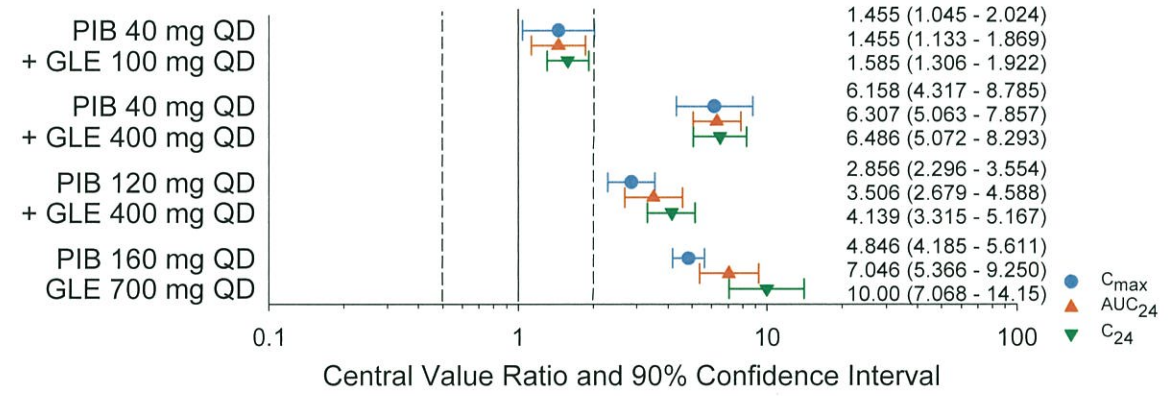
図 2.7.2-7. PIB 併用時の非併用時に対する GLE の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-586 試験）



Arm 1, Cohort 1: GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD (Day 14)/GLE 400 mg QD (Day 7)
Arm 5, Cohort 1: GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD (Day 14)/GLE 700 mg QD (Day 7)

GLE 単剤投与時と比べて PIB と併用したとき，GLE の曝露量は高くなった（C_{max} 41%–72%増加，AUC_{24} 45%–83%増加，C_{24} 22%–67%増加）。

図 2.7.2-8. GLE 併用時の非併用時に対する PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-586 試験）



Arm 7: GLE 100 mg QD + PIB 40 mg QD (Day 14)/PIB 40 mg QD (Day 7)
Arm 6: GLE 400 mg QD + PIB 40 mg QD (Day 14)/PIB 40 mg QD (Day 7)
Arm 1, Cohort 2: GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD (Day 14)/PIB 120 mg QD (Day 7)
Arm 5 Cohort 2: GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD (Day 14)/PIB 160 mg QD (Day 7)

GLE と併用投与したところ，PIB の曝露量は PIB 単剤投与時に比べて高くなった（C_{max} 1.5–6.2 倍，AUC_{24} 1.5–7.0 倍，C_{24} 1.6–10 倍）。PIB 40 mg に関して曝露量の増加は，より高用量の GLE 400 mg と併用投与したとき（約 6.5 倍）の方が，GLE 100 mg と併用投与したとき（約 1.5 倍）に比べて大きかった。

M[redacted]-716 試験：GLE 及び PIB 併用投与

M[redacted]-716 試験では健康成人に単回併用投与したときの GLE 及び PIB の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 24）をこの 2 試験群からなる 2 期，無作為化，単盲検，プラセボ対照クロスオーバー試験に組入れた。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Arm	Number of Subjects	Regimens		
		Period 1	7- day Washout	Period 2
1	6	GLE placebo + PIB placebo		GLE 400 mg + PIB 120 mg
	6	GLE 400 mg + PIB 120 mg		GLE placebo + PIB placebo
2	6	GLE placebo+ PIB placebo		GLE placebo+ PIB placebo[a]
	6	GLE 800 mg + PIB 240 mg		GLE 800 mg + PIB 240 mg[a]

All study drugs were administered as single doses.

a. Subjects in Arm 2 were intended to cross over regimens from placebo to active drug, and vice versa, but due to a dosing error each subject received the same regimen in Periods 1 and 2

Formulations: GLE Phase 2b tablets or placebo tablets; PIB Phase 2b tablets or placebo tablets

GLE 800 mg を PIB 240 mg と併用投与時の GLE の曝露量は GLE 400 mg を PIB 120 mg と併用投与時のほぼ 8–13 倍であった。PIB 240 mg を GLE 800 mg と併用投与時の PIB の曝露量は，PIB 120 mg を GLE 400 mg と併用投与時の 2–3 倍であった。

2.7.2.2.2.4 特別な患者集団における試験

M13-604 試験：肝機能障害に関する試験

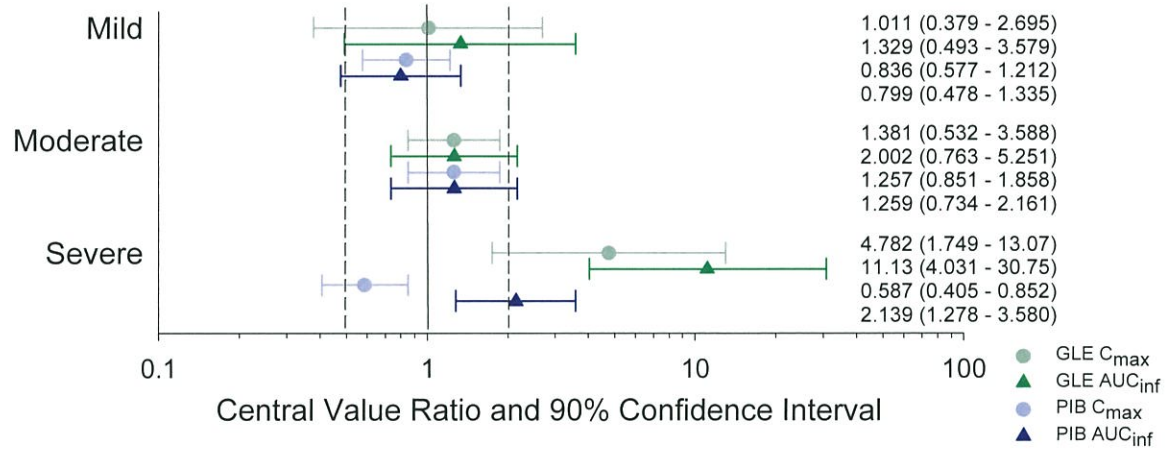
M13-604 試験では肝機能正常被験者と比べて，軽度，中等度及び重度肝機能障害被験者における GLE 及び / 又は PIB 単回投与時の薬物動態及び安全性を評価した。軽度肝機能障害（Child Pugh［以下「CP」］-A，N = 7），中等度肝機能障害（CP-B，N = 6），重度肝機能障害（CP-C，N = 7）及び肝機能の正常な（N = 7）成人男女被験者が参加した（合計 N = 27）。各期，各機能群あたり N = 6 の被験者のみ参加したが，被験者の投与期間の間での交替を容認した。肝機能正常被験者を肝機能障害集団全体と人口統計学的に類似するよう選択した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Subject Group	Period 1	Period 2	Period 3
Mild Hepatic Impairment (CP-A)	PIB 120 mg	GLE 200 mg + PIB 120 mg	GLE 300 mg + PIB 120 mg
Moderate Hepatic Impairment (CP-B)	PIB 120 mg	GLE 200 mg + PIB 120 mg	GLE 300 mg + PIB 120 mg
Severe Hepatic Impairment (CP-C)	PIB 120 mg	GLE 300 mg + PIB 120 mg	--
Normal hepatic function	PIB 120 mg	GLE 200 mg + PIB 120 mg	GLE 300 mg + PIB 120 mg

All study drugs were administered as single doses in each period. Dosing between periods was separated by a minimum 14-day washout interval.

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

図 2.7.2-9. 肝機能正常被験者と比べたときの肝機能障害被験者における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M13-604 試験）



GLE 300 mg + PIB 120 mg; Period 3 (CP-A, CP-B, and normal hepatic function) or in Period 2 (CP-C)

GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 投与時，GLE の曝露量は肝機能正常被験者に比べて CP-A 被験者で AUC_{inf} が 33%高く，CP-B 被験者で C_{max} が 38%，AUC_{inf} が 100%高く，CP-C 被験者で C_{max} が 4.8 倍，AUC_{inf} が 11.1 倍であった。PIB の曝露量は CP-A 被験者で同程度（20%以下の差）であったが，CP-B 被験者で C_{max} 及び AUC_{inf} が 26%高く，CP-C 被験者で AUC_{inf} が 2.1 倍であった。軽度又は中等度肝機能障害被験者における GLE の血漿中非結合型分率及びすべての肝機能障害群における PIB の血漿中非結合型分率は，肝機能正常被験者に比べて有意差はなかった（$p > 0.05$）が，重度肝機能障害被験者における GLE の非結合型分率は，有意に高かった（$p < 0.05$）。HCV 感染被験者における GLE 及び PIB の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を 2.7.2.3.4.3 項で論述する。

M13-600 試験：腎機能障害に関する試験

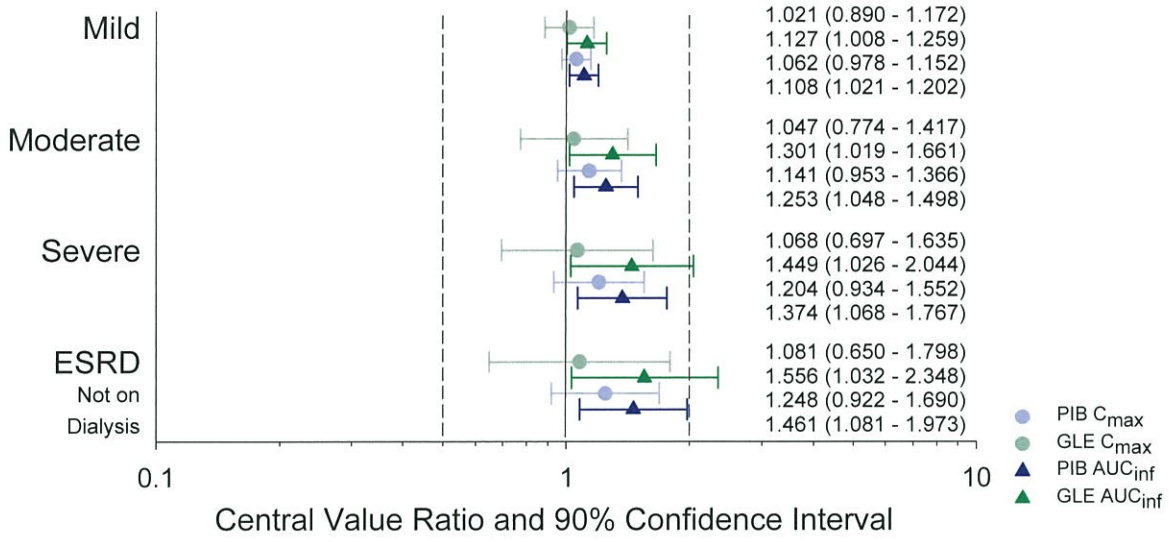
M13-600 試験では腎機能正常被験者，軽度，中等度及び重度腎機能障害被験者又は透析中でない末期腎疾患被験者における GLE 及び PIB の薬物動態及び安全性を評価した（サブスタディ 1）。透析を必要とする末期腎不全被験者において血液透析が GLE 及び PIB の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する（サブスタディ 2）。腎疾患における食事の修正（MDRD）式によって計算した推算糸球体ろ過量（以下「eGFR」）に基づき成人男女被験者（腎機能群あたり N = 6–8，合計 N = 46）を試験に組入れた。腎機能正常被験者を腎機能障害（軽度，中等度，重度及びまだ透析に至っていない末期腎疾患）集団全体と人口統計学的に類似するよう選択した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

	Group	N	eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	Regimens
Sub-Study 1	Normal Renal Function	8	≥ 90	GLE 300 mg + PIB 120 mg
	Mild Renal Impairment	8	60 – 89	
	Moderate Renal Impairment	8	30 – 59	
	Severe Renal Impairment	8	15 – 29	
	ESRD Not on Dialysis	6	<15	
Sub-Study 2	ESRD	8	Dialysis required	GLE 300 mg + PIB 120 mg; on Dialysis and Non-dialysis Days[a]

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

a. Single doses were administered 3 hours before the start of hemodialysis (Dialysis Day) and on the day prior to a planned dialysis session (Non-dialysis Day). A washout interval of ≥ 7-day separated doses.

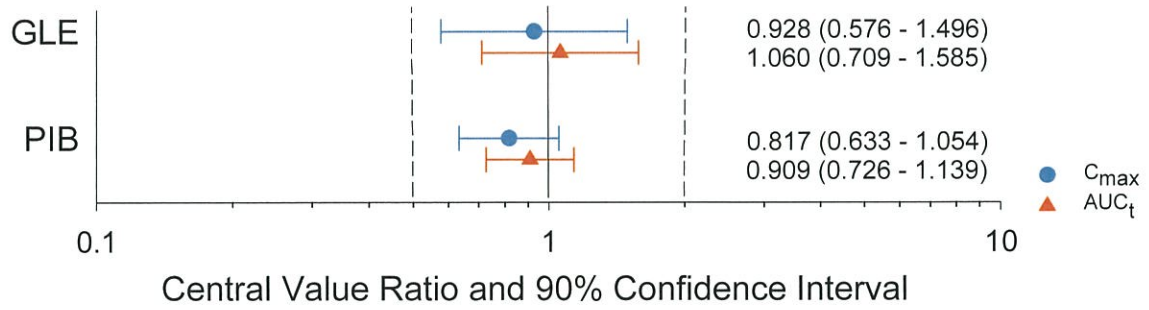
図 2.7.2-10. 腎機能正常被験者と比べたときの腎機能障害被験者における GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M13-600 試験）



Based on regression analysis with eGFR as a predictor of renal function.

GLE 及び PIB の AUC_{inf} は，腎機能正常被験者に比べて，軽度腎機能障害被験者で同程度（13%以下の差）であったが，中等度腎機能障害被験者で最大 30%高く，重度腎機能障害被験者で最大 45%高く，末期腎疾患被験者で 56%高かったが，C_{max} はいずれの群でも同程度（25%以下の差）であった。いずれの群においても GLE 又は PIB の未変化体尿中排泄率はごくわずか（0.28%以下）であり，臨床的に問題とならないと考えられる。腎機能の予測因子として eGFR の代わりにクレアチニンクリアランスの見積もり値又は測定値を用いたところ，同様の結果が得られた。軽度，中等度，重度腎機能障害又は透析中でない末期腎疾患群における GLE 及び PIB の蛋白結合は，腎機能正常群に比べて有意に異ならなかった。

図 2.7.2-11. 透析に依存している末期腎不全被験者における GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす血液透析の影響（M13-600 試験）



GLE, PIB: Period 1 Day 1 (Day of Dialysis)/Period 2 Day 1 (Non-dialysis Day)

透析が必要な腎機能障害被験者に透析日及び透析をしない日に投与したところ，GLE 及び PIB の曝露量は同程度であった（18%以下の差）。蛋白結合は血液透析により影響を受けなかった。HCV 感染被験者における GLE 及び PIB の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を 2.7.2.3.4.4 項で更に論述する。

2.7.2.2.2.5 欧米人被験者におけるメカニズムに基づく薬物間相互作用試験

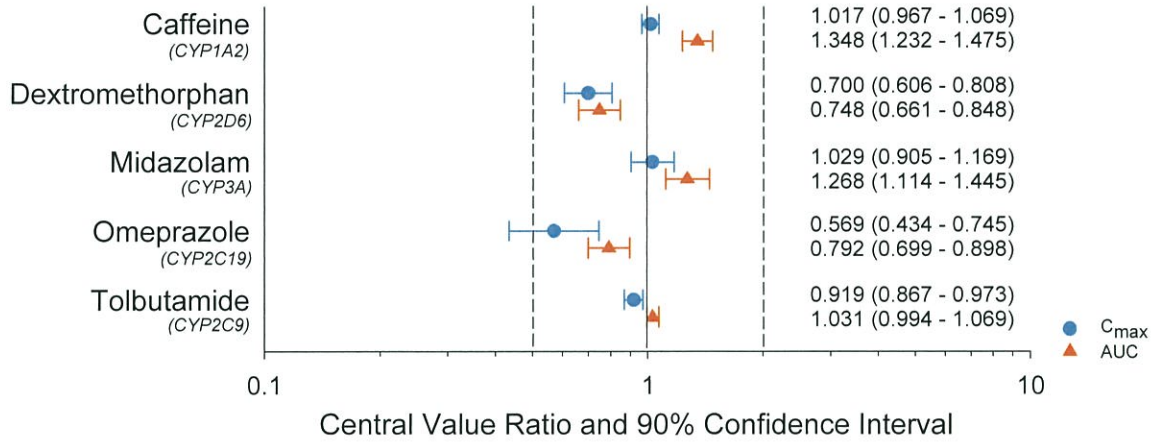
M[redacted]-605 試験（第 1 群）：CYP 基質カクテル相互作用試験

M[redacted]-605 試験第 1 群では GLE 及び PIB 反復投与を CYP 基質カクテル単回投与と併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 24）を CYP プローブ基質の評価のために組入れた。GLE 及び PIB の CYP1A2（カフェイン），CYP2D6（デキストロメトルファン臭化水素酸塩［以下「HBr」］），CYP3A（ミダゾラム），CYP2C19（オメプラゾール）及び CYP2C9（トルブタミド）に及ぼす影響を評価するためにプローブを使用した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Day 1	Days 4 to 10	Day 11	Days 12 to 13
CYP Cocktail[a]		CYP Cocktail[a]	
	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		

a. Caffeine 100 mg, dextromethorphan HBr 30 mg, midazolam 1 mg, omeprazole 20 mg, tolbutamide 500 mg
Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

図 2.7.2-12. GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用時の非併用時に対する CYP 基質の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-605 試験）



AUC_{inf}: Caffeine, dextromethorphan, midazolam and tolbutamide; AUC_t: Omeprazole.
Caffeine, dextromethorphan, midazolam, omeprazole and tolbutamide, and Omeprazole: Day 11/Day 1

GLE 及び PIB と併用投与したとき，カフェイン及びミダゾラムの AUC_{inf} は各々35%及び 27%わずかに増加したが，C_{max} は同程度であった（3%以下の差）。デキストロメトルファンの曝露量である C_{max} 及び AUC_{inf} は各々30%及び 25%とわずかに低下し，オメプラゾールの曝露量である C_{max} 及び AUC_t は各々43%及び 21%とわずかに低下した。トルブタミドの曝露量は GLE 及び PIB を併用時と非併用時で同程度（8%以下の差）であった。

これらの結果に基づけば，GLE と PIB の併用は CYP3A 及び CYP1A2 を弱く阻害したが，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害しなかった。ミダゾラム及びカフェインの曝露量のわずかな変化に臨床的な意味はなかった。すべての基質の $t_{1/2}$ は，GLE/PIB の併用投与により顕著に変化しなかった。肝 CYP 酵素の誘導又は阻害は CYP 基質の終末相半減期を変化させることが予想されるが，吸収に基づく相互作用は予想されない。したがって，デキストロメトルファン及びオメプラゾールの曝露量の低下は，GLE/PIB 併用投与によるバイオアベイラビリティの低下に起因すると考えられる。GLE/PIB を CYP1A2，CYP3A，CYP2D6，CYP2C9 又は CYP2C19 の基質と併用投与するとき，用量調節は必要ない。

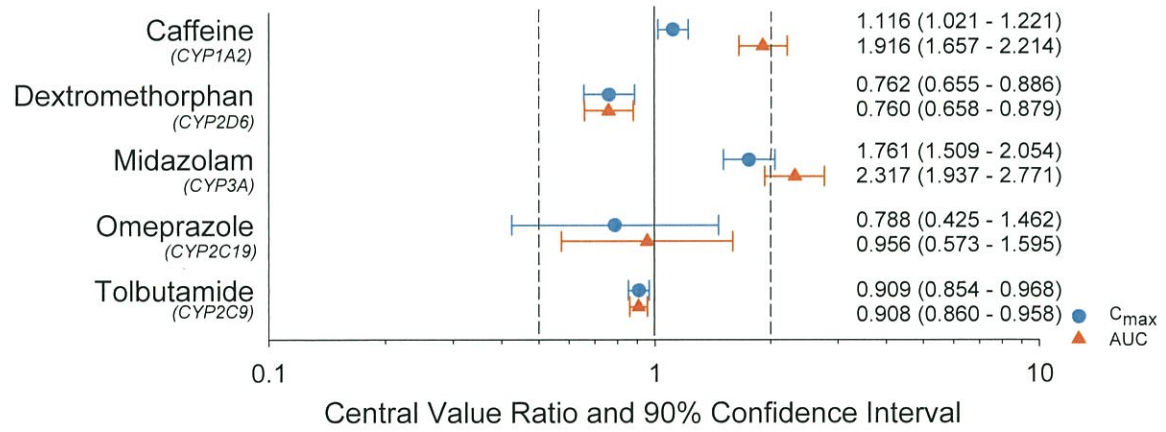
M[redacted]-380 試験：CYP プローブ基質（カフェイン，デキストロメトルファン，ミダゾラム，オメプラゾール及びトルブタミド）との DDI 試験 - 高用量の GLE 及び PIB

M[redacted]-380 試験ではカフェイン，デキストロメトルファン，ミダゾラム，オメプラゾール及びトルブタミドのカクテル単回投与と治療用量超過用量の GLE 及び PIB 反復投与を併用したときの薬物動態及び安全性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 12）を試験に組入れた。直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）の CYP1A2（カフェイン），CYP2D6（デキストロメトルファン），CYP3A（ミダゾラム），CYP2C19（オメプラゾール）及び CYP2C9（トルブタミド）に及ぼす影響を評価するためにプローブを使用した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Day 1	Days 2 to 8	Day 9
CYP Cocktail[a]		CYP Cocktail[a]
	GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD	

a. Caffeine 100 mg, dextromethorphan HBr 30 mg, midazolam 1 mg, omeprazole 30 mg, tolbutamide 250 mg
Formulations: GLE Ph2a tablets, PIB Ph2a tablets

図 2.7.2-13. GLE 700 mg 及び PIB 160 mg 併用時の非併用時に対する CYP 基質の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-380 試験）



AUC_{inf}: Caffeine, dextromethorphan, midazolam, tolbutamide; AUC_t: Omeprazole.

CYP の基質を高用量の GLE 及び PIB と併用投与したところ，カフェイン及びミダゾラム単剤投与時と比べて，カフェインの曝露量は AUC_{inf} で 92%高く，ミダゾラムの曝露量は C_{max} で 76%，AUC_{inf} で 132%高かった。GLE 及び PIB と併用投与したとき，デキストロメトルファンの曝露量はわずかに減少した（C_{max} 及び AUC_{inf} 24%低下）。オメプラゾールの C_{max} が 21%減少したことを除き，GLE 及び PIB との併用時と非併用時で，オメプラゾール及びトルブタミドの曝露量は同程度（9%以下の差）であった。M[redacted]-380 試験における GLE 及び PIB の曝露量は，健康日本人被験者に GLE を 300 mg QD 及び PIB を 120 mg QD 投与したときの各々8.8–12.5 倍及び 1.5–2.7

倍であった（M[redacted]-432 試験）。治療時の曝露量範囲における CYP 阻害の可能性との関連性を明らかにするため，市販予定の GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用投与における CYP 基質との相互作用を M[redacted]-605 試験で再評価した。

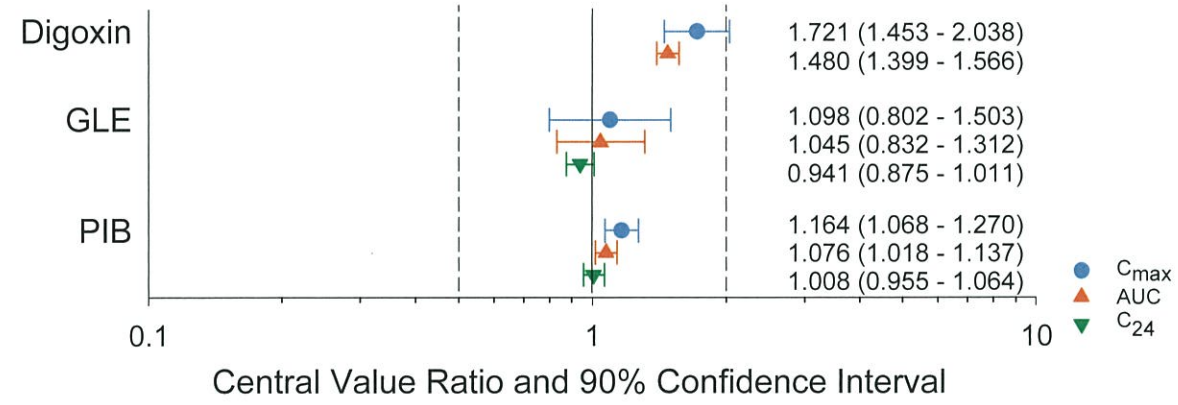
M[redacted]-582 試験：P-gp 基質ジゴキシンとの DDI 試験

M[redacted]-582 試験では GLE 及び PIB 反復投与をジゴキシン単回投与と併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態のおおむね良好な成人男女被験者（N = 12）を試験に組入れた。P-gp に及ぼす GLE 及び PIB の影響を評価するためジゴキシンを使用した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Period 1		Period 2		
Day 1	10-day Washout	Days 1 to 7	Day 8	Days 9 to 12
Digoxin 0.5 mg			Digoxin 0.5 mg	
		GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD		

Formulations: GLE Ph2a tablets, PIB Ph2a tablets

図 2.7.2-14. ジゴキシン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-582 試験）



AUC_{inf}: Digoxin; AUC_{24}: GLE and PIB.
Digoxin: Period 2 Day 8/Period 1 Day 1; GLE, PIB: Period 2 Day 8/Period 2 Day 7

GLE 及び PIB と併用投与したところ，ジゴキシン単剤投与時と比べて，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{inf} は各々72%及び 48%高くなった。GLE 及び PIB 併用時と非併用時で，腎クリアランス及びジゴキシンの尿中排泄率は同程度であり（18%以下の差），腎の P-gp 阻害がわずかであることが示唆された。GLE 及び PIB の曝露量はジゴキシン併用時と非併用時で同程度であった（16%以下の差）。GLE/PIB と併用投与するときジゴキシンの用量を 50%減量すべきであり，引き続きジゴキシンに対する標準的な治療モニタリングを実施すべきである。

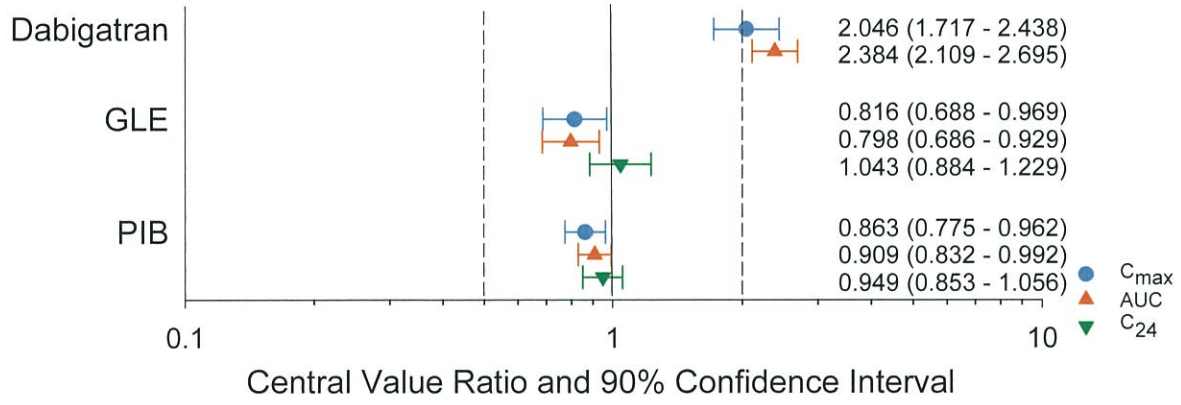
M[redacted]-585 試験：P-gp 基質ダビガトランエテキシラート及び UGT1A4 基質ラモトリギンとの DDI 試験

M[redacted]-585 試験では GLE 及び PIB 反復投与をダビガトランエテキシラート又はラモトリギン単回投与と併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 24）を試験に組入れた。ダビガトランエテキシラート及びラモトリギンを，各々 P-gp 及び UGT1A4 に及ぼす GLE 及び PIB 併用投与の影響を評価するために使用した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Arm 1	Day 1	Days 2 to 3	Days 4 to 10	Day 11	Days 12 to 13
	Dabigatran etexilate 150 mg			Dabigatran etexilate 150 mg	
			GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		
Arm 2	Day 1	Days 2 to 7	Days 8 to 14	Day 15	Days 16 to 20
	Lamotrigine 50 mg			Lamotrigine 50 mg	
			GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

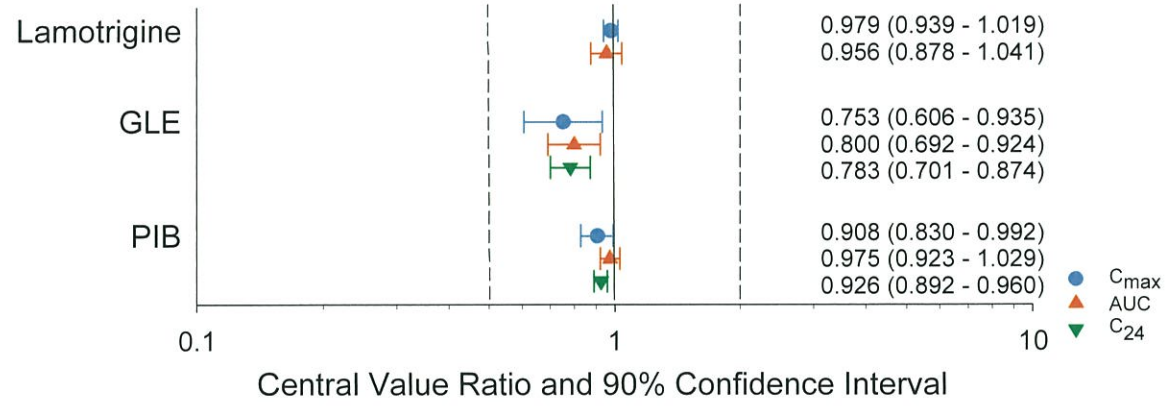
図 2.7.2-15. ダビガトラン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-585 試験）



AUC_{inf}: Dabigatran; AUC_{24}: GLE and PIB.
Dabigatran: Day 11/Day 1; GLE and PIB: Day 11/Day 10.

GLE 及び PIB と併用投与したところ，ダビガトランの C_{max} 及び AUC_{inf} は各々ダビガトラン単剤投与時の 2.0 倍及び 2.4 倍になった。GLE 及び PIB の曝露量はダビガトラン併用時と非併用時で同程度であった（20%以下の差）。GLE 及び PIB は腸の P-gp 基質の曝露量を増加させる可能性がある。ダビガトランエテキシラートの GLE/PIB との併用は注意とする。

図 2.7.2-16. ラモトリギン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-585 試験）



AUC_{inf}: Lamotrigine; AUC_{24}: GLE and PIB.
Lamotrigine – Day 15: Day 1; GLE and PIB – Day 15: Day 14.

GLE 及び PIB 併用時と非併用時で，ラモトリギンの曝露量は同程度であった（5%以下の差）。ラモトリギン併用時と非併用時で，GLE 及び PIB の曝露量は同程度であった（25%以下の差）。GLE/PIB をラモトリギン又は他の UGT1A4 基質と併用投与するとき，用量調節は必要ない。

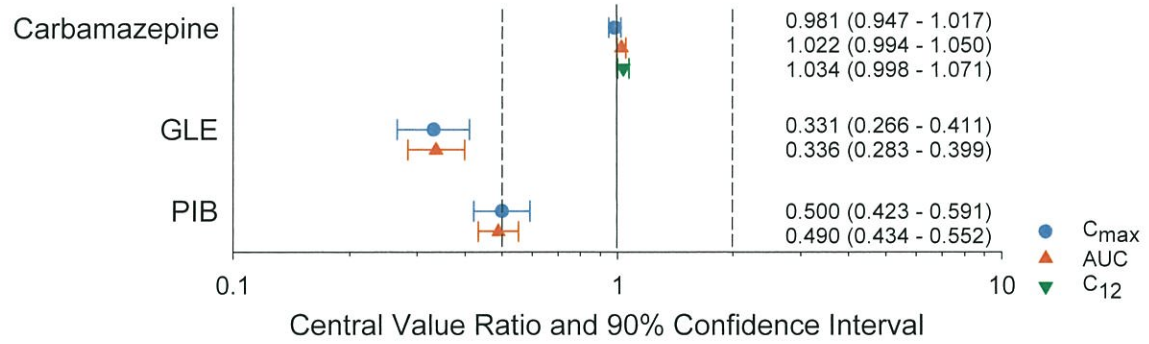
M[redacted]-724 試験：P-gp/CYP3A 誘導剤カルバマゼピンとの DDI 試験

M[redacted]-724 試験ではカルバマゼピン反復投与を GLE 及び PIB 単回投与と併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 12）を試験に組入れた。カルバマゼピンを GLE 及び PIB に及ぼす P-gp/CYP3A 誘導の影響を評価するために使用した。いずれの治験薬も非絶食条件下で朝又は夕に投与された。

Period 1		Period 2			
Day 1		Days 1 to 3	Days 4 to 20	Day 21	Day 22
	7-day Washout	Carbamazepine 200 mg QD	Carbamazepine 200 mg BID		
GLE 300 mg + PIB 120 mg				GLE 300 mg + PIB 120 mg	

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

図 2.7.2-17. カルバマゼピン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-724 試験）



AUC_{12}: Carbamazepine; AUC_{inf}: GLE and PIB
Carbamazepine: Period 2 Day 21/Period 2 Day 20; GLE and PIB: Period 2 Day 21/Period 1 Day 1.

カルバマゼピンと併用投与したとき，GLE 及び PIB 単独投与時と比べて，GLE の曝露量は C_{max} で 67%低く，AUC_{inf} で 66%低く，PIB の曝露量は C_{max} で 50%低く，AUC_{inf} で 51%低くなった。カルバマゼピンの曝露量は GLE 及び PIB 併用時と非併用時で同程度であった（3%以下の差）。GLE 及び PIB は P-gp の基質であり（R&D/16/1472），カルバマゼピンと併用投与したときの曝露量の減少は，主として P-gp の誘導に起因する。GLE/PIB のカルバマゼピン又は他の強力又は中等度の P-gp/CYP3A 誘導剤との併用投与は注意とする。

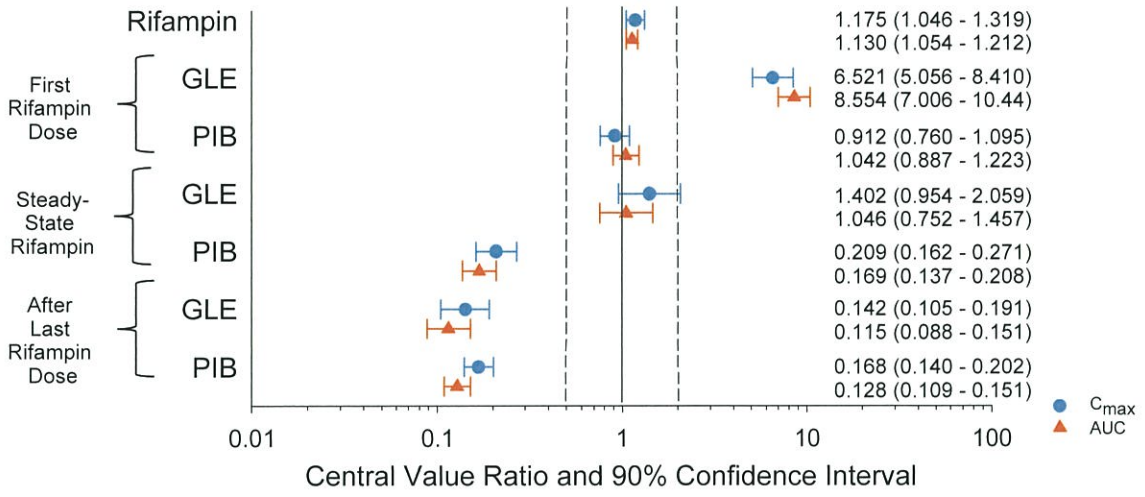
M[redacted]-723 試験：P-gp/CYP3A 誘導剤及び OATP 阻害剤であるリファンピシンとの DDI 試験

M[redacted]-723 試験ではリファンピシン単回又は反復投与を GLE 及び PIB 単回投与と併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 12）を試験に組入れた。P-gp/CYP3A の誘導及び OATP の阻害が GLE 及び PIB に及ぼす影響を評価するためにリファンピシンを使用した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Period 1		Period 2				
Day 1	7-day Washout	Day 1	Days 2 to 13	Day 14	Days 15 to 17	Day 18
		Rifampin 600 mg QD				
GLE 300 mg + PIB 120 mg		GLE 300 mg + PIB 120 mg		GLE 300 mg + PIB 120 mg		GLE 300 mg + PIB 120 mg

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

図 2.7.2-18. リファンピシン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-723 試験）



AUC_{24}: Rifampin; AUC_{inf}: GLE and PIB;
Rifampin: Period 2 Day 14/Period 2 Day 13; GLE and PIB: (first rifampin dose) Period 2 Day 1/Period 1 Day 1;
(steady-state rifampin) Period 2 Day 14/Period 1 Day 1; (after last rifampin dose) Period 2 Day 18/Period 1 Day 1

リファンピシンの単回投与は GLE の曝露量を増加させた（C_{max} 6.5 倍，AUC_{inf} 8.6 倍）が，PIB の曝露量に影響を及ぼさなかった（9%以下の変化）。リファンピシンの反復投与は GLE の C_{max} をわずかに（40%）増加させたが，PIB の曝露量を減少（C_{max} 79%，AUC_{inf} 83%）させた。リファンピシン最終投与後 24 時間に GLE 及び PIB を投与したところ，GLE 及び PIB の曝露量である C_{max} 及び AUC_{inf} は各々86%及び 88%減少し，PIB の C_{max} 及び AUC_{inf} は各々83%及び 87%減少した。

GLE は OATP1B1/1B3 及び P-gp の基質である。GLE に及ぼす OATP 阻害の影響を P-gp/CYP3A 誘導の影響から識別するため，GLE + PIB 単回投与のリファンピシンとの相互作用をリファンピシン初回投与時（OATP 阻害），リファンピシンの定常状態到達時（OATP 阻害と P-gp/CYP3A 誘導による正味の変化）及びリファンピシン最終投与 24 時間後（P-gp/CYP3A 誘導）に併用投与したときの複数時点で評価した。GLE + PIB 単独投与時に比べて，リファンピシン初回投与との併用時 GLE の曝露量は OATP 阻害を介して増加し，リファンピシン最終投与後に P-gp/CYP3A 誘導を介して減少し，定常状態のリファンピシンとの併用時に阻害と誘導の競合を介してわずかに増加した。

PIB は P-gp の基質であるが，OATP の基質ではない。GLE + PIB 単独投与時と比べて，リファンピシン初回投与と併用したとき，PIB の曝露量は影響を受けなかったが，定常状態のリファンピシンと併用投与したとき又はリファンピシン最終投与後に P-gp/CYP3A 誘導を介して減少した。

リファンピシンと併用投与したとき GLE/PIB の治療効果が減少する可能性があるため，リファンピシンと併用することは禁忌である。

2.7.2.2.2.6 通常併用される薬剤との DDI 試験

2.7.2.2.2.6.1 カルシウムチャンネル遮断剤との DDI 試験

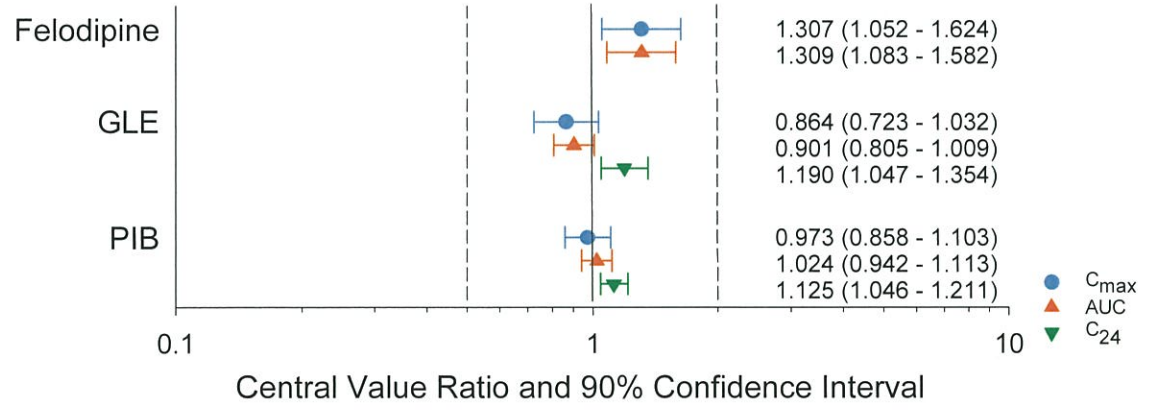
M[redacted]-578 試験：フェロジピン又はアムロジピンとの DDI 試験

M[redacted]-578 試験では GLE 及び PIB 反復投与をアムロジピン又はフェロジピン単回投与と併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。アムロジピン及びフェロジピンはカルシウムチャンネル遮断剤であり，通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 24）を試験に組入れた。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Arm 1 N = 12	Period 1	7-day Washout	Period 2		
	Day 1		Days 1 to 7	Day 8	Days 9 to 10
	Felodipine 2.5 mg			Felodipine 2.5 mg	
			GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		
Arm 2 N = 12	Period 1	10-day Washout	Period 2		
	Day 1		Days 1 to 7	Day 8	Days 9 to 10
	Amlodipine 5 mg			Amlodipine 5 mg	
			GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

図 2.7.2-19. フェロジピン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-578 試験）



AUC_{inf}: Felodipine; AUC_{24}: GLE and PIB
Felodipine: Period 2 Day 8/Period 1 Day 1; GLE and PIB: Period 2 Day8/Period 1 Day 7

CYP3A の鋭敏な基質であるフェロジピンの曝露量は，フェロジピン単剤投与時と比べて GLE 及び PIB と併用投与したとき高くなった（C_{max} 31%増加，AUC_{inf} 31%増加）。GLE 及び PIB の曝露量はフェロジピンの併用時と非併用時で同程度であった（19%以下の差）。GLE/PIB をフェロジピンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。