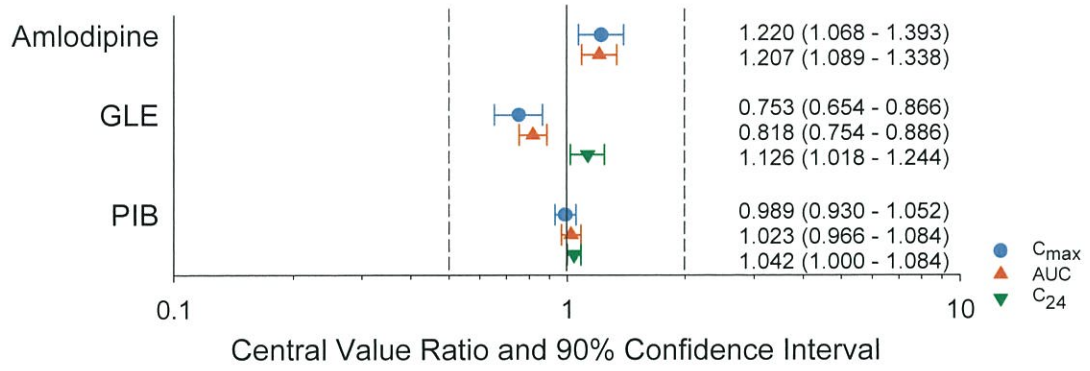
図 2.7.2-20. アムロジピン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-578 試験）



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

アムロジピンの曝露量は GLE 及び PIB 併用時と非併用時で同程度であった（22%以下の差）。GLE 及び PIB の曝露量は，GLE の C_{max} が 25%低下したことを除き，アムロジピンの併用時と非併用時で同程度であった（18%以下の差）。GLE/PIB をアムロジピンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

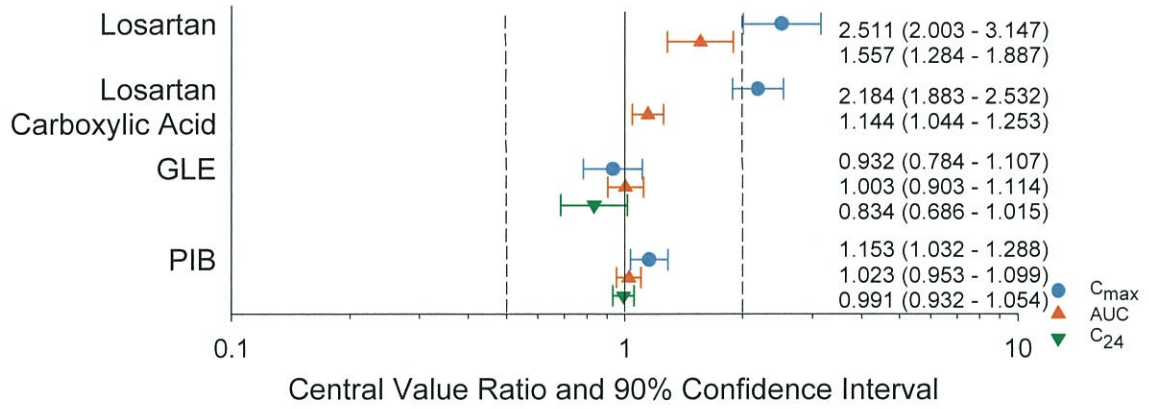
2.7.2.2.2.6.2 アンジオテンシン II 受容体遮断剤との DDI 試験

M[redacted]-599 試験：ロサルタン又はバルサルタンとの DDI 試験

M[redacted]-599 試験では GLE 及び PIB 反復投与をロサルタン又はバルサルタ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。ロサルタン及びバルサルタンはアンジオテンシン II 受容体遮断剤であり，通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。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	Day 1	Day 2	Days 3 to 9	Day 10	Day 11
	Losartan 50 mg			Losartan 50 mg	
			GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		
Arm 2 N = 12	Day 1	Day 2	Days 3 to 9	Day 10	Day 11
	Valsartan 80 mg			Valsartan 80 mg	
			GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		

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）

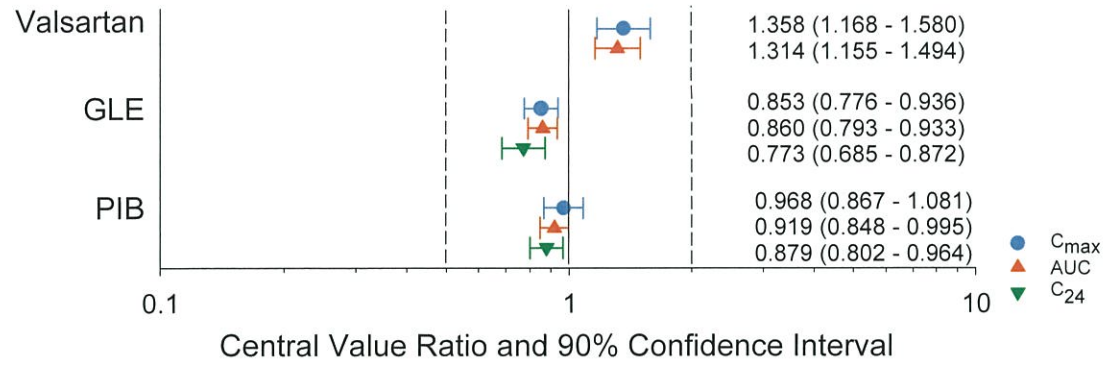


AUC_{inf}: Losartan and losartan carboxylic acid; AUC_{24} and C_{24}: GLE and PIB
Losartan: Day 10/Day 1; GLE and PIB: Day 10/Day 9

他のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤と同様に，ロサルタンは OATP1B1/1B3 の基質として報告されている（Flynn 2011）。GLE/PIB は OATP1B1/1B3 を阻害する。ロサルタンを GLE 及び PIB と併用投与したとき，ロサルタンの曝露量は高くなった（C_{max} 151%増加，AUC_{inf} 56%増加）。ロサルタンのカルボン酸は AT_1 受容体拮抗剤として親薬物のロサルタンに比べて 10–40 倍強力であり，ロサルタンの循環曝露量の大部分を占める（Cozaar® [losartan potassium], Merck & Co., Inc. Prescribing Information［米国］）。GLE 及び PIB との併用時，活性代謝物であるロサルタンカルボン酸の最高濃度もより高くなった（C_{max} 118%増加）。ロサルタンカルボン酸の AUC は，GLE 及び PIB 併用時と非併用時で同程度であった（14%の差）。GLE 及び PIB の曝露量はロサルタン併用時と非併用時で同程度であった（17%以下の差）。

ロサルタン及びその活性代謝物に関して，軽度又は中等度腎機能障害被験者の AUC は，腎機能正常被験者に比べて 50%–90%高かったが用量調節は必要とされない。GLE/PIB をロサルタンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

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）



AUC_{inf}: Valsartan; AUC_{24}: GLE and PIB
Valsartan: Day 10/Day 1; GLE and PIB: Day 10/Day 9

GLE 及び PIB と併用投与したとき，バルサルタン単剤投与時に比べて，バルサルタンの曝露量はわずかに高くなった（C_{max} 36%増加，AUC_{inf} 31%増加）。GLE 及び PIB をバルサルタンと併用投与したとき，GLE の C_{24} がわずかに低くなった（23%減少）ことを除き，GLE 及び PIB の曝露量は同程度であった（15%以下の差）。GLE/PIB は各々OATP1B1/1B3 を阻害し，バルサルタンは OATP1B1/1B3 の基質である。GLE/PIB をバルサルタンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

2.7.2.2.2.6.3 経口避妊薬との DDI 試験

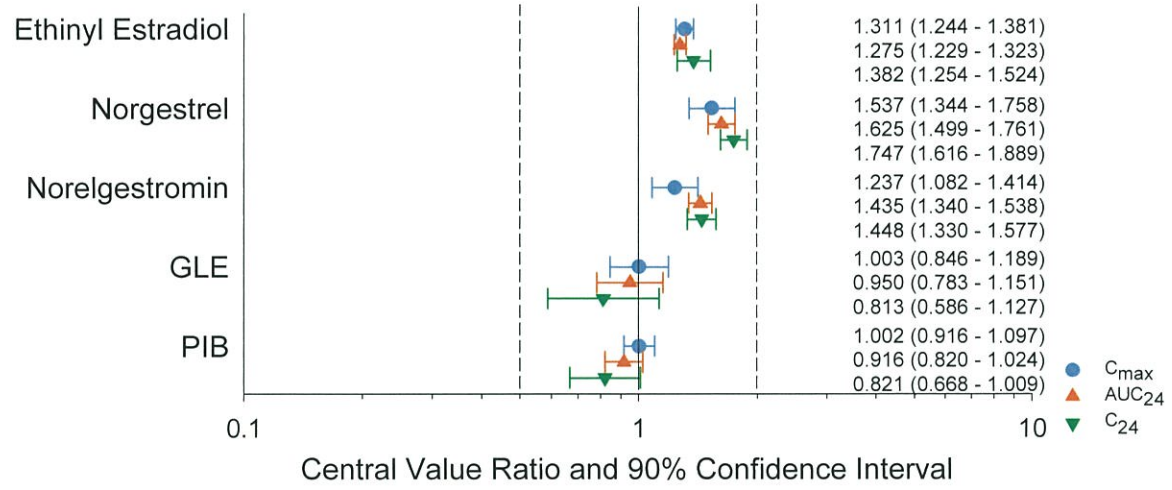
M[redacted]-598 試験：エチニルエストラジオール/ Norgestimate，ノルエチステロン又はエチニルエストラジオール / レボノルゲストレルをベースとした経口避妊薬との DDI 試験

M[redacted]-598 試験では GLE 及び PIB 反復投与をエチニルエストラジオール（以下「EE」）/ norgestimate（以下「NGM」），ノルエチステロン（以下「NET」）及び EE/ レボノルゲストレル（以下「LNG」）を含む経口避妊薬反復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女性被験者（N = 38）を試験に組入れた。本試験では通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性のある避妊薬レジメンで，EE/NGM，NET 又は EE/LNG を含むものを評価した。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Arm 1 N = 12	Days 1 to 14	Days 15 to 21	Days 22 to 28
	EE/NGM 35/250 µg QD		
		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	
Arm 2 N = 12	Days 1 to 3	Days 4 to 10	Days 11 to 17
	NET 0.35 mg QD		
		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	
Arm 3 N = 14	Days 1 to 10	Days 11 to 21	Days 22 to 28
	EE/LNG 20/100 µg QD		
		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）



NG = norgestrel; NGMN = norelgestromin
EE, NGMN and NG: Day 21/Day 14; GLE and PIB: Day 21/Day 28

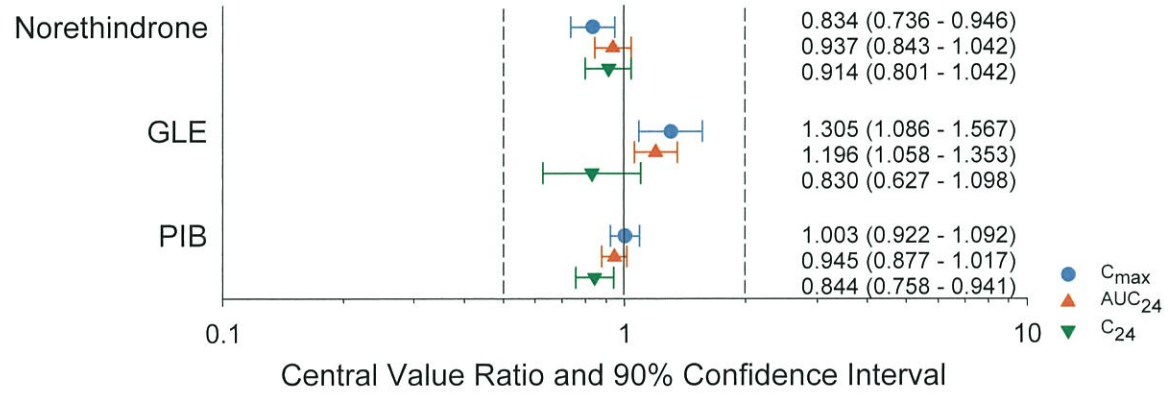
EE/NGM 投与後，NGM は速やかに代謝されて NGMN 及びノルゲストレル（NG）を生成する。GLE 及び PIB と併用投与したとき，EE/NGM 単独投与時と比べて，EE の曝露量はわずかに高くなり（C_{max} 31% 増加，AUC_{24} 28%増加，C_{24} 38%増加），NGNM の曝露量もわずかに高くなり（AUC_{24} 44%増加，C_{24} 45% 増加），NG の曝露量もわずかに高くなった（C_{max} 54%増加，AUC_{24} 63%増加，C_{24} 75%増加）。

第 1 群（EE/NGM）投与群の 1 名の被験者で可逆的な無症候性のグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）上昇が発現し，更に 1 名の被験者でグレード 2 の ALT 上

昇が発現した。ALT の上昇は，GLE 及び PIB と避妊薬レジメンの EE 成分との間の相互作用に起因すると考えられるが，これらの相互作用のメカニズムは未知である。

経口避妊薬レジメンの黄体ホルモン成分は広い治療係数を有し，NGMN 及び NG のような成分の中等度の曝露量の増加は，いかなる安全性又は有効性の懸念とも関連していなかった。

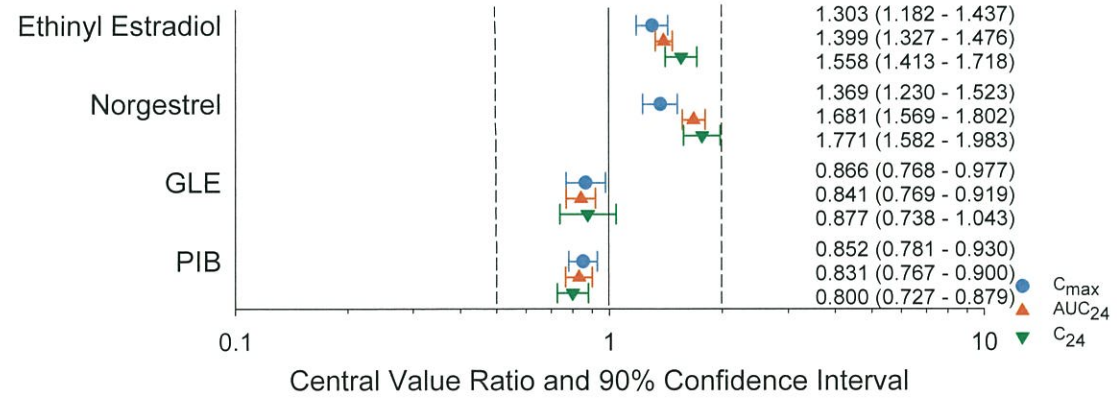
図 2.7.2-24. NET，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-598 試験）



NET: Day 10/Day 3; GLE and PIB: Day 10/Day 17

NET 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（17%以下の差）。GLE 及び PIB の曝露量は NET 併用時と非併用時で同程度であった（31%以下の差）。GLE/PIB をノルエチステロン又は黄体ホルモンのみの避妊薬レジメンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

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）



EE and NG: Day 21/Day 10; GLE and PIB: Day 10/Day 17
LNG measured as NG

第 1 群の EE 35 μg QD レジメンは複合経口避妊薬で得られる最高用量のレジメンの 1 つであり，より低用量の EE 20 μg QD を第 3 群で評価した。より低用量の EE を GLE 及び PIB と併用投与したとき，EE/LNG 単独投与時と比べて，EE の曝露量はわずかに高くなった（C_{max} 30%増加，AUC_{24} 40%増加，C_{24} 56%増加）。3 名の被験者でグレード 1 の ALT 上昇が発現したが，グレード 2 以上の上昇は認められなかった。GLE 及び PIB と併用投与したとき，ノルゲストレルの曝露量も増加した（C_{max} 37%増加，AUC_{24} 68%増加，C_{24} 77%増加）が，臨床的な意義はないと考えられる。GLE/PIB を EE/LNG 20/100 μg QD と併用投与したとき観測された ALT の上昇に臨床的な意義はないと考えられるが，GLE/PIB の EE 含有レジメンとの併用は注意とする。

2.7.2.2.2.6.4 スタチンとの DDI 試験

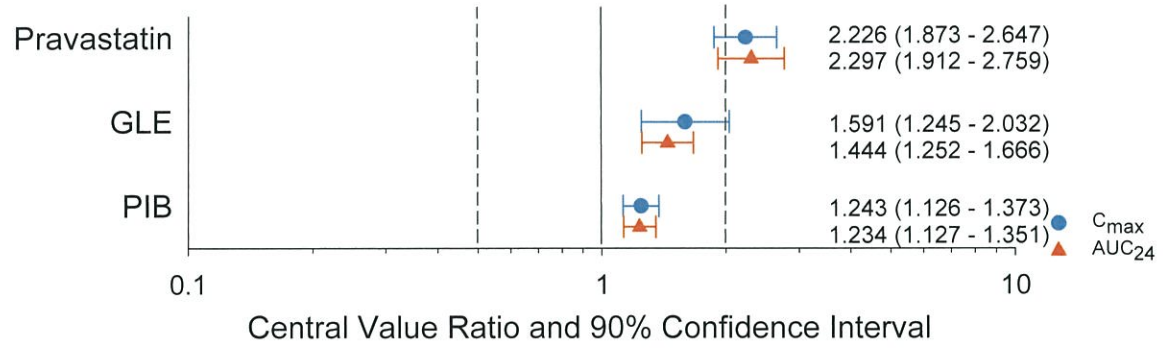
M[redacted]-579 試験：プラバスタチン，ロスバスタチン又はアトルバスタチンとの DDI 試験

M[redacted]-579 試験では GLE 及び PIB 反復投与をプラバスタチン，ロスバスタチン又はアトルバスタチン反復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 = 36）を試験に組入れた。HMG-CoA 還元酵素阻害剤は，通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある薬剤である。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 Day 1	8-day Washout	Period 2 Days 1 to 3	Period 3 Days 1 to 7
			Pravastatin 10 mg QD	
	GLE 400 mg + PIB 120 mg			GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD
Arm 2 N = 12	Period 1 Day 1	6-day Washout	Period 2 Days 1 to 7	Period 3 Days 1 to 7
			Rosuvastatin 5 mg QD	
	GLE 400 mg + PIB 120 mg			GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD
Arm 3 N = 12	Period 1 Day 1	7-day Washout	Period 2 Days 1 to 7	Period 3 Days 1 to 7
			Atorvastatin 10 mg QD	
	GLE 400 mg + PIB 120 mg			GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD

Formulations: GLE Ph2a tablets, PIB Ph2a tablets

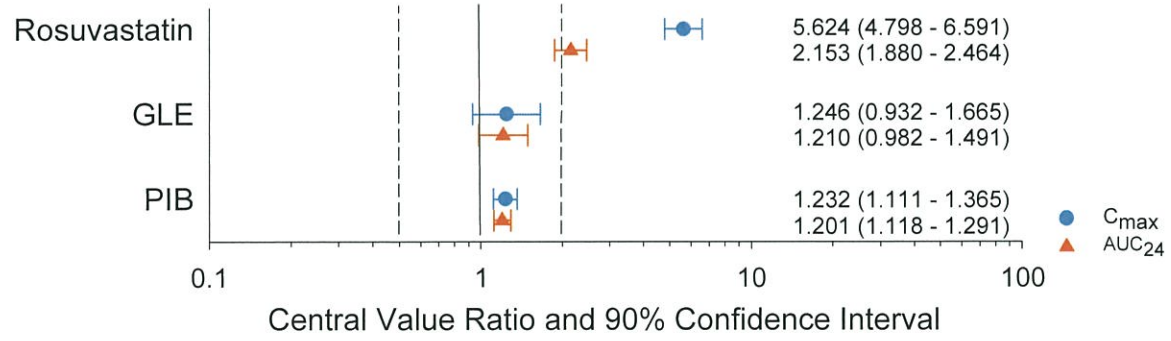
図 2.7.2-26. プラバスタチン，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-579 試験）



Pravastatin: Period 3 Day 7/Period 2 Day 3; GLE and PIB: Period 3 Day 1/Period 1 Day 1

GLE 及び PIB と併用投与したところ，プラバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24} は各々プラバスタチン単剤投与時の 2.2 倍及び 2.3 倍であった。GLE 及び PIB をプラバスタチンと併用投与したとき，GLE 及び PIB 単独投与時と比べて，GLE の曝露量は高くなった（C_{max} 59%増加，AUC_{24} 44%増加）が，PIB の曝露量は同程度であった（24%以下の差）。プラバスタチンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり，GLE/PIB は OATP1B1/1B3 を阻害する。GLE 及び PIB と併用投与後プラバスタチンの曝露量の増加は，プラバスタチンをクラリスロマイシンと併用投与したとき観測されたものと同程度であった（C_{max} 2.1 倍，AUC 2.3 倍）。クラリスロマイシンとの併用時プラバスタチンの用量は 40 mg QD を超えないこととされている（Pravachol® ［pravastatin sodium］，Bristol-Myers Squibb Prescribing Information［米国］）。欧米人被験者でプラバスタチンを GLE/PIB と併用投与するとき，プラバスタチンの用量は 50%減量すべきである。

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）

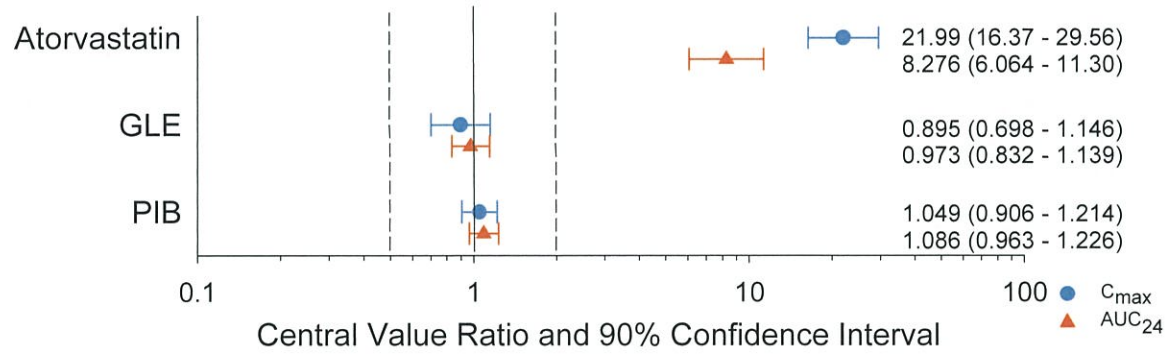


Rosuvastatin: Period 3 Day 7/Period 2 Day 7; GLE and PIB: Period 3 Day 1/Period 1 Day 1

GLE 及び PIB と併用投与したところ，ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24} は各々ロスバスタチン単剤投与時の 5.6 倍及び 2.2 倍であった。GLE 及び PIB の曝露量はロスバスタチン併用時と非併用時で同程度であった（25%以下の差）。ロスバスタチンは BCRP 及び OATP1B1/1B3 の基質であり，GLE/PIB は BCRP 及び OATP1B1/1B3 を阻害する。GLE 及び PIB と併用投与時のロスバスタチンの曝露量の増加（C_{max} 5.6 倍，AUC 2.1 倍）は，ロバスタチンをロピナビル / リトナビルと併用投与したときと同程度であった。ロピナビル / リトナビルと併用投与するとき，ロスバスタチンの用量は 10 mg QD までに制限される（Crestor® ［rosuvastatin calcium］，AstraZeneca Prescribing Information［米国］）。欧米人において GLE/PIB と併用投与するときロスバスタチンの用量は 10 mg に制限される。

これまでに，アジア人と白人との間においてスタチンの血漿 AUC に民族間の変化が観測されることが報告されている。正確なメカニズムは知られていないが，肝臓中 OATP1B1 の発現量の差に起因する可能性が考察されている（Tomita 2013）。よって日本人のスタチンの全身曝露量は一般的に欧米人よりも高い。したがって，日本人での安全性を確保するため，日本人にロスバスタチン及びプラバスタチンを投与する際は欧米人に比べてより低い用量を推奨する。日本人におけるプラバスタチン及びロスバスタチンの 1 日最大量を各々10 mg 及び 5 mg に制限すべきである。

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）



Atorvastatin: Period 3 Day 7/Period 2 Day 3; GLE and PIB: Period 3 Day 1/Period 1 Day 1

GLE 及び PIB と併用投与したところ，アトルバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24} は各々アトルバスタチン単剤投与時の 22 倍及び 8.3 倍であった。GLE 及び PIB の曝露量はアトルバスタチン併用時と非併用時で同程度であった（11%以下の差）。アトルバスタチンは OATP1B1/1B3，BCRP 及び CYP3A の基質である。GLE/PIB は OATP1B1/1B3 及び BCRP を阻害し，CYP3A の弱い阻害剤でもある。GLE/PIB をアトルバスタチンと併用投与することは禁忌である。

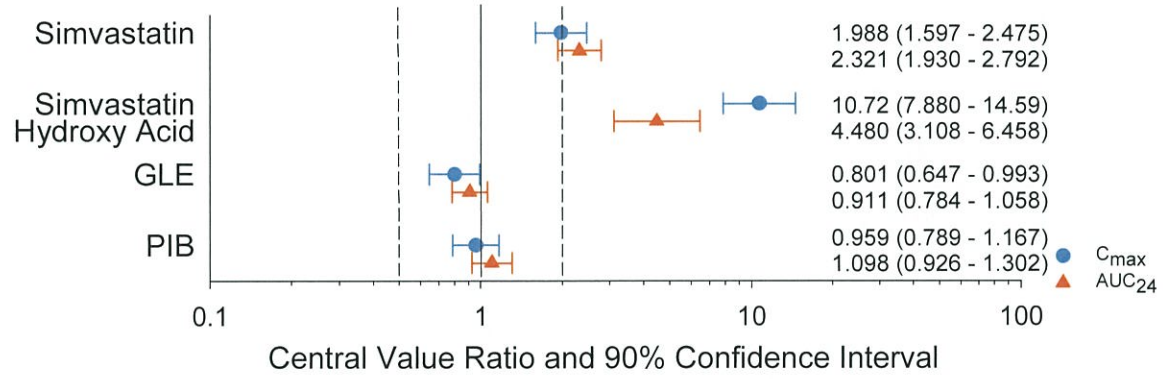
M[redacted]-721 試験：シンバスタチン又は Lovastatin との DDI 試験

M[redacted]-721 試験では GLE 及び PIB 反復投与をシンバスタチン又は lovastatin 反復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。HMG-CoA 還元酵素阻害剤は，通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある薬剤である。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 Day 1	5-day Washout	Period 2 Days 1 to 3	Period 3 Days 1 to 7
	GLE 300 mg + PIB 120 mg		Simvastatin 5 mg QD	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
Arm 2 N = 12	Period 1 Day 1	5-day Washout	Period 2 Days 1 to 7	Period 3 Days 1 to 7
	GLE 300 mg + PIB 120 mg		Lovastatin 10 mg QD	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

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

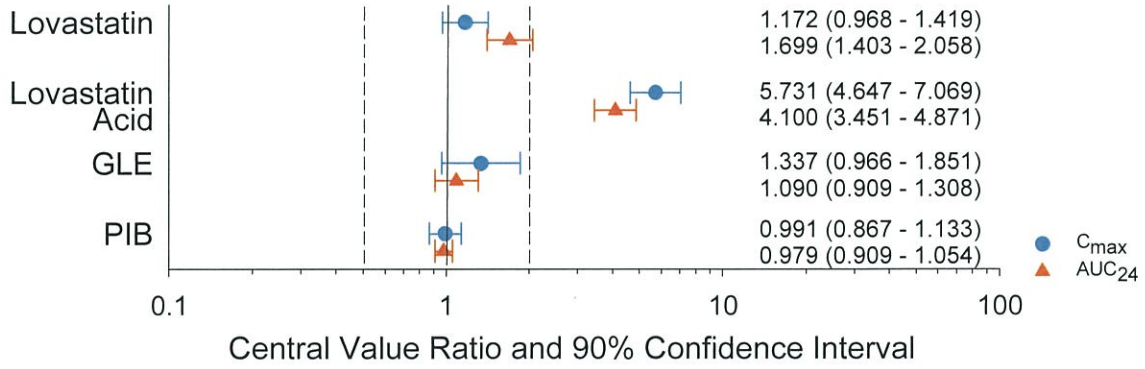
図 2.7.2-29. シンバスタチン，シンバスタチンヒドロキシ酸，GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-721 試験）



Simvastatin and hydroxy acid: Period 3 Day 7/Period 2 Day 3; GLE and PIB: Period 3 Day 1/Period 1 Day 1

シンバスタチンを GLE 及び PIB と併用投与したところ，シンバスタチン単剤投与時に比べて，シンバスタチンの曝露量は高くなり（C_{max} 2.0 倍，AUC_{24} 2.3 倍），シンバスタチンヒドロキシ酸の曝露量も高くなった（C_{max} 11 倍，AUC_{24} 4.5 倍）。GLE 及び PIB の曝露量はシンバスタチン併用時と非併用時で同程度であった（20%以下の差）。シンバスタチン及びシンバスタチンヒドロキシ酸は OATP1B1/1B3 の基質であり，シンバスタチンは CYP3A 及び OATP1B1/1B3 の基質でもある（Kunze 2014）。GLE/PIB は OATP1B1/1B3 を阻害し，CYP3A を弱く阻害する。GLE/PIB のシンバスタチンとの併用は注意とする。

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）



Lovastatin and acid: Period 3 Day 7/Period 2 Day 3; GLE and PIB: Period 3 Day 1/Period 1 Day 1

lovastatin を GLE 及び PIB と併用投与したところ，lovastatin 単剤投与時に比べて，lovastatin の曝露量は高くなり（AUC_{24} 70%増加），lovastatin acid の曝露量も高くなった（C_{max} 5.7 倍，AUC_{24} 4.1 倍）。lovastatin 併用により GLE の C_{max} が 34%高くなったことを除き，lovastatin 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（9%以下の差）。Lovastatin 及び lovastatin acid は OATP1B1/1B3 の基質であり，lovastatin は CYP3A の基質である（Kalliokoski 2009）。GLE/PIB は OATP1B1/1B3 を阻害し，CYP3A を弱く阻害する。lovastatin は日本で上市されていないが，外国で GLE/PIB を lovastatin と併用することは推奨されていない。

2.7.2.2.2.6.5 酸抑制剤との DDI 試験

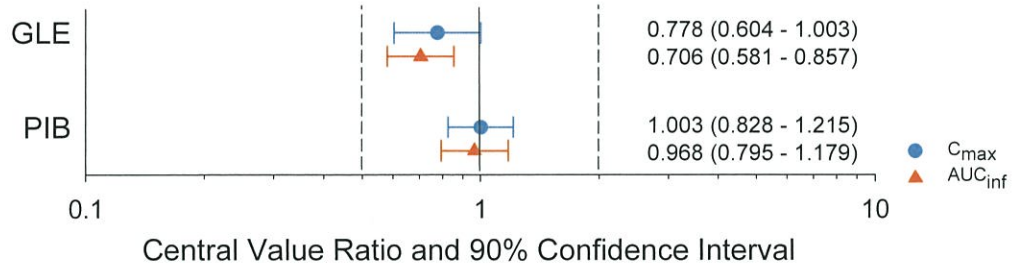
M[redacted]-715 試験：オメプラゾールとの DDI 試験

M[redacted]-715 試験では GLE 及び PIB 単回投与をオメプラゾール反復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 = 36）を試験に組入れた。GLE 及び PIB の薬物動態に及ぼす酸抑制剤の影響を評価するため，典型的なプロトンポンプ阻害剤としてオメプラゾールを用いた。QD レジメンではオメプラゾールを朝食開始約 1 時間前に投与し，毎晩（以下「QPM」）レジメンでは食事なしで夕方に投与した。GLE 及び PIB は非絶食条件下で朝投与された。

	Period 1 Day 1	Period 2 Days 1 to 5	Period 2 Day 6
Arm 1		Omeprazole 20 mg QD	
N = 12	GLE 300 mg + PIB 120 mg		GLE 300 mg + PIB 120 mg
Arm 2		Omeprazole 40 mg QD	
N = 12	GLE 300 mg + PIB 120 mg		GLE 300 mg + PIB 120 mg
Arm 3		Omeprazole 40 mg QPM	
N = 12	GLE 300 mg + PIB 120 mg		GLE 300 mg + PIB 120 mg

Formulation: GLE/PIB [redacted] tablets
QPM: once daily, in the evening

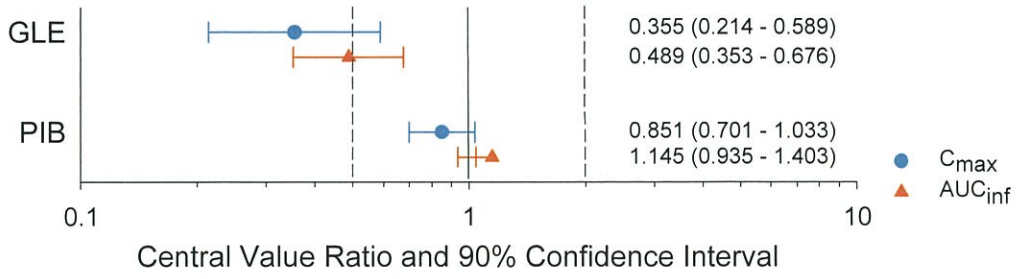
図 2.7.2-31. オメプラゾール 20 mg QD 併用時の非併用時に対する GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-715 試験）



GLE and PIB: Period 2 Day 6/Period 1 Day 1

GLE 及び PIB をオメプラゾール 20 mg QD と併用投与したところ，GLE 及び PIB 単独投与時と比べて，GLE の曝露量はわずかに低くなった（C_{max} 22%減少，AUC_{inf} 29%減少）。PIB の曝露量は同程度であった（3%以下の差）。

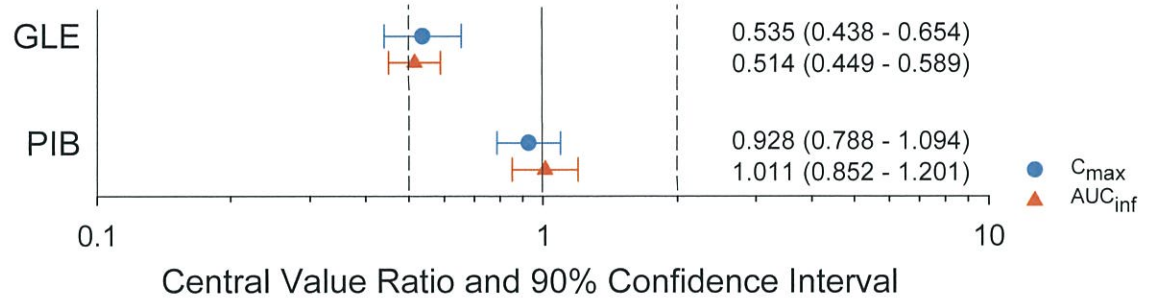
図 2.7.2-32. オメプラゾール 40 mg QD 併用時の非併用時に対する GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-715 試験）



GLE and PIB: Period 2 Day 6/Period 1 Day 1

GLE 及び PIB をオメプラゾール 40 mg QD と併用投与したところ，GLE 及び PIB 単独投与と比べて，GLE の曝露量は低くなった（C_{max} 64%減少，AUC_{inf} 51%減少）。PIB の曝露量は同程度であった（15%以下の差）。

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）



GLE and PIB: Period 2 Day 6/Period 1 Day 1

GLE 及び PIB をオメプラゾール 40 mg QPM と併用投与したところ，GLE 及び PIB 単独投与と比べて，GLE の曝露量は低くなった（C_{max} 46%減少，AUC_{inf} 49%減少）。PIB の曝露量は同程度であった（7%以下の差）。

オメプラゾール 40 mg を GLE/PIB 300 mg/120 mg と併用投与したときの GLE の曝露量（AUC_{24} 1100–1300 ng•h/mL）は，M[redacted]-432 試験で GLE 200 mg + PIB 120 mg を単独投与したときの曝露量（AUC_{24} 1100–1500 ng•h/mL）と同程度であった。PIB の曝露量はオメプラゾールの影響を受けず，PIB 120 mg を GLE 300 mg 又は 200 mg と併用投与したとき同程度であった。

GLE/PIB とオメプラゾールとの酵素又はトランスポーターの阻害又は誘導に関連する相互作用は起こりえないので，GLE の溶解性に影響を及ぼす胃腸管の pH の変化に起因すると考えられる。GLE の AUC の 50%までの低下は GLE/PIB の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）12 率に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想される（2.7.2.3.6.5 項）GLE/PIB をオメプラゾール又は他のプロトンポンプ阻害剤と併用投与するとき，用量調節は必要ない。

2.7.2.2.2.6.6 オピオイド代替療法薬との DDI 試験

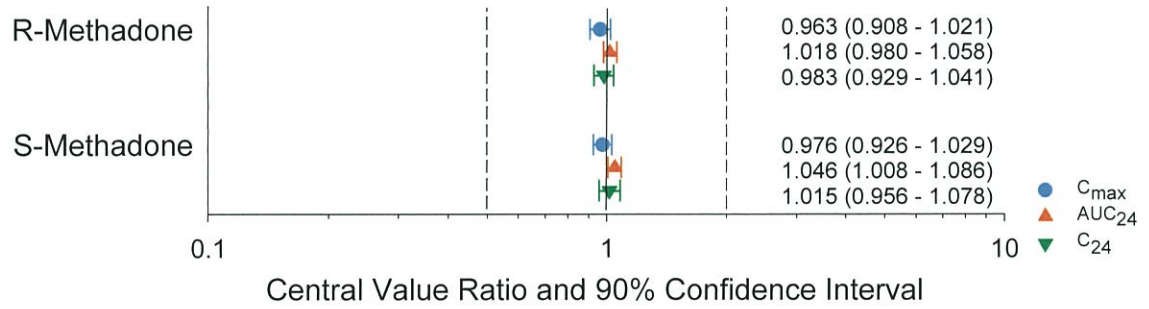
M[redacted]-602 試験：メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンとの DDI 試験

M[redacted]-602 試験では GLE 及び PIB 反復投与をメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソン反復投与と併用したときの薬物動態，薬力学，安全性及び忍容性を評価した。オピオイド依存症に対してメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソン維持療法を受けている成人男女被験者（N = 24）を試験に組入れた。オピオイド代替療法は通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

	Period 1 Days 1 to 9	Period 2 Days 1 to 7	Period 2 Days 8 to 10
Arm 1	Methadone QD		
N = 12		GLE 300 mg + PIB 120 mg	
Arm 2	Buprenorphine/Naloxone QD		
N = 12		GLE 300 mg + PIB 120 mg	

Methadone and buprenorphine/naloxone were administered as per prescribing physician's instructions.
Formulations: GLE Ph2a tablets, PIB Ph2a tablets

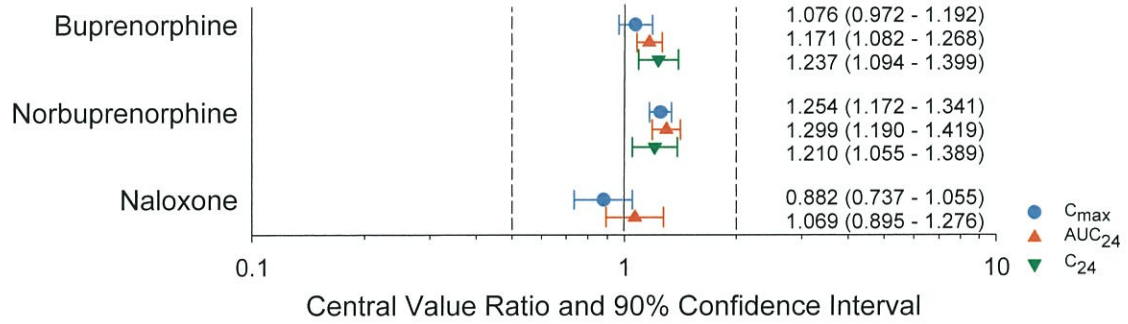
図 2.7.2-34. GLE 及び PIB 併用時及び非併用時の *R*-メサドン及び *S*-メサドンの相対的バイオアベイラビリティ（M[redacted]-602 試験）



R-methadone and *S*-methadone C_{max}, AUC_{24}, and C_{24} were normalized to individual methadone dose.
R-methadone and *S*-methadone: Period 2 Day 7/Period 1 Day 9

GLE 及び PIB 併用下及び非併用下でメサドンを投与したところ，*R*-メサドン及び *S*-メサドンの曝露量は同程度であった（5%以下の差）。GLE 及び PIB をメサドン療法に付加したとき，瞳孔反応，短期オピオイド離脱症状スケール（以下「SOWS」）値又は薬物渇望質問票（以下「DDQ」）の変化は認められなかった。メサドン及びブプレノルフィンのようなオピオイドは胃内容物排出を遅延させ，薬物吸収に影響を及ぼす可能性がある。GLE 並びに PIB の C_{max} 及び AUC 値は他の第 I 相試験において単独投与された同様のレジメンで観測されたものよりもおおむね低かった（R&D/16/0237）。一方，GLE の C_{24} は範囲内にあり，PIB では 12%低かった。GLE/PIB をメサドンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

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）



Buprenorphine and norbuprenorphine C_{max}, AUC_{24}, and C_{24} were normalized to individual buprenorphine dose.
Naloxone Cmax and AUC_{24} were normalized to individual naloxone dose.
Buprenorphine, norbuprenorphine, and naloxone: Period 2 Day 7/Period 1 Day 9

GLE 及び PIB 併用時及び非併用時にブプレノルフィン / ナロキソンを投与したところ，ブプレノルフィン及びナロキソンの曝露量は同程度であった（24%以下の差）。ノルブプレノルフィンの AUC は 30%高かったが，C_{max} 及び C_{24} は同程度であった（25%以下の差）。GLE 及び PIB をブプレノルフィン / ナロキソン療法に付加したとき，瞳孔反応，SOWS 値又は DDQ の変化は認められなかった。GLE 並びに PIB の C_{max} 及び AUC 値は他の第 I 相試験において単独投与された同様のレジメンで観測されたものよりもおおむね低かった（R&D/16/0237）。一方，GLE の C_{24} は範囲内にあり，PIB では 17%低かった。GLE/PIB をブプレノルフィン又はナロキソンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

2.7.2.2.2.6.7 免疫抑制剤との DDI 試験

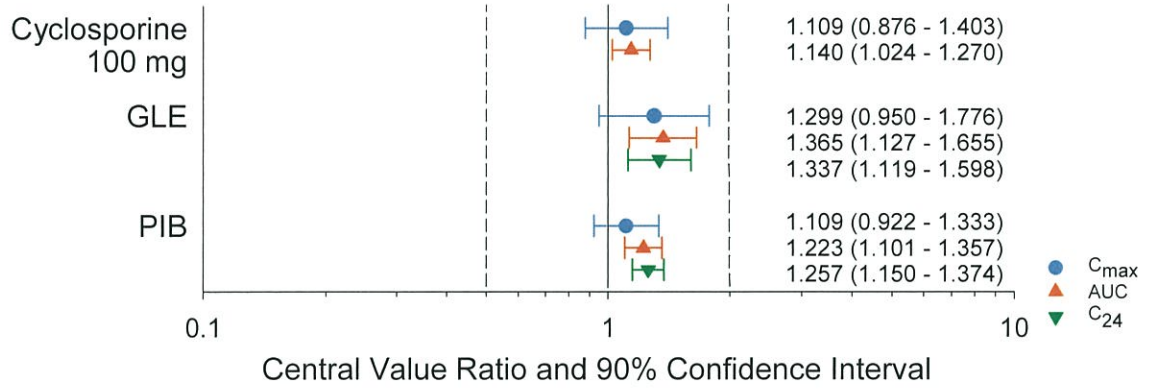
M[redacted]-584 試験：シクロスポリン 100 mg との DDI 試験

M[redacted]-584 試験では GLE 及び PIB 反復投与をシクロスポリン 100 mg 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。肝及び腎移植レシピエントにおいて，シクロスポリンは通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。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 7	Day 8	Days 9 to 14
Cyclosporine 100 mg		Cyclosporine 100 mg		Cyclosporine 100 mg	
		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD			

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）



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

シクロスポリンの曝露量は GLE 及び PIB 併用時と非併用時で同程度であった（14%以下の差）。GLE 及び PIB をシクロスポリンと併用投与したところ，GLE 及び PIB 単独投与と比べて，GLE の曝露量は高くなった（C_{max} 30%増加，AUC 37%増加，C_{24} 34%増加）。PIB の C_{max} 及び AUC は同程度であった（22%以下の差）が，C_{24} はわずかに高くなった（26%増加）。次の M[redacted]-605 試験では，より高用量のシクロスポリンを投与した。

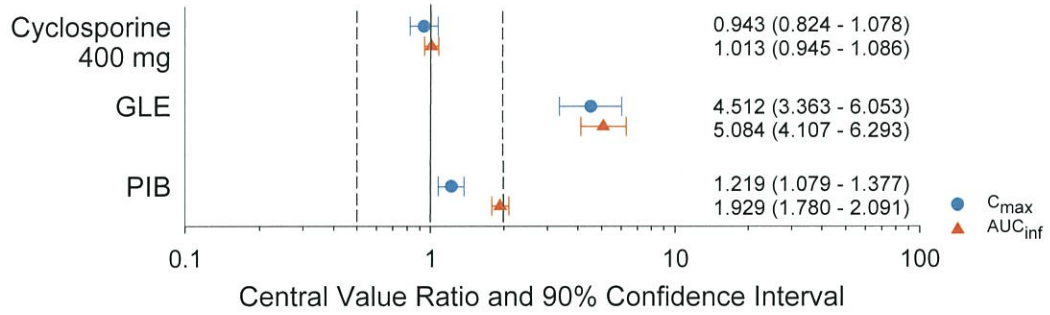
M[redacted]-605 試験（第 2 群）：シクロスポリン 400 mg との DDI 試験

M[redacted]-605 試験では GLE 及び PIB 反復投与をシクロスポリン 400 mg 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する。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。

Period 1		Period 2		
Day 1	7-day Washout	Day 1	2-day Washout	Days 9 to 14
Cyclosporine 400 mg				Cyclosporine 400 mg
		GLE 300 mg + PIB 120 mg		GLE 300 mg + PIB 120 mg

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）



Cyclosporine: Period 2 Day 4/Period 1 Day 1; GLE and PIB: Period 2 Day 4/Period 2 Day 1

シクロスポリンの曝露量は GLE 及び PIB 併用時と非併用時で同程度であった（6%以下の差）。GLE 及び PIB をシクロスポリン 400 mg と併用投与したところ，GLE の C_{max} 及び AUC は GLE 及び PIB 単独投与時の各々4.5 倍及び 5.1 倍になった。PIB の曝露量もより高くなった（AUC 93%増加）。

シクロスポリンは P-gp，BCRP 及び OATP1B1/1B3 を含む複数の薬物トランスポーターの阻害剤である。GLE は OATP1B1/1B3 の基質であり，GLE 及び PIB はいずれも P-gp 及び / 又は BCRP の基質である。M[redacted]-584 試験におけるシクロスポリン 100 mg 投与により，GLE 及び PIB と顕著な相互作用を起こさなかった。しかしながら，本試験でより高用量のシクロスポリン 400 mg は GLE 及び PIB の両方の曝露量を増加させた。100 mg 投与後の全身のシクロスポリン濃度は OATP1B1/1B3 を大きく阻害するには不十分であるが，400 mg 投与後のより高い濃度により顕著な OATP1B1/1B3 阻害が起こる。1 日あたり 100 mg を超えるシクロスポリンの維持用量を必要とする被験者に GLE/PIB を使用することを推奨しない。しかし，1 日あたり 100 mg 以下のシクロスポリンを投与される被験者に開始することは可能で，投与期間中標準的な治療モニタリングを実施してシクロスポリンの用量を調節してもよい。

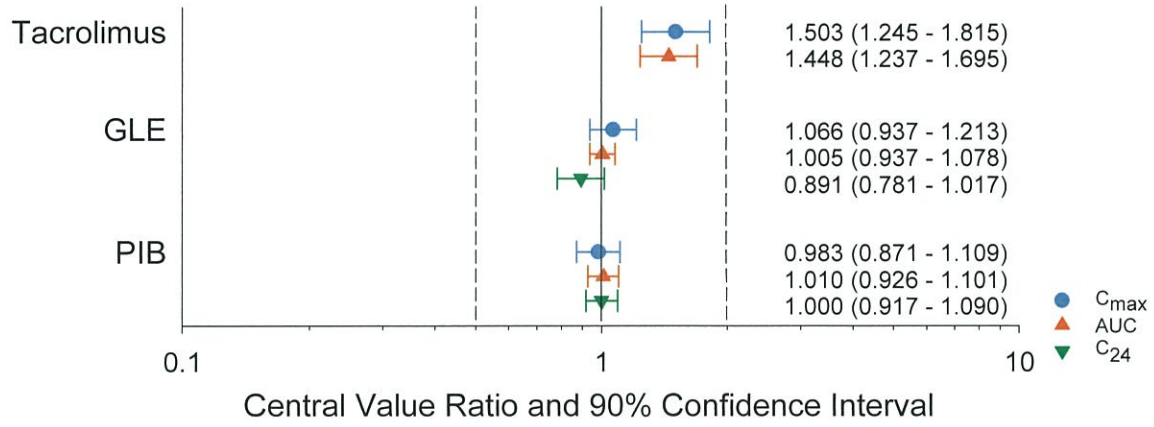
M[redacted]-592 試験：タクロリムスとの DDI 試験

M[redacted]-592 試験では GLE 及び PIB 反復投与をタクロリムスと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。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。肝又は腎移植レシピエントにおいて，タクロリムスは通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。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	Days 2 to 7	Days 1 to 7	Day 8	Day 9 to 21
Tacrolimus 1 mg	Washout		Tacrolimus 1 mg	
		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）



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

GLE 及び PIB と併用投与したとき，タクロリムスの曝露量はタクロリムス単剤投与時よりも高かった（C_{max} 50%増加，AUC 45%増加）。GLE 及び PIB の曝露量はタクロリムス併用時と非併用時で同程度であった（11%以下の差）。

GLE/PIB は CYP3A を弱く阻害し，タクロリムスは CYP3A の基質である。GLE の CYP3A4 阻害剤としてのポテンシャルの *in vitro* での評価に基づき GLE/PIB は腸の CYP3A を阻害する可能性があるが，肝の CYP3A を阻害しない（R&D/16/1472）。このことは，単剤投与時のタクロリムスの半減期（23.0 h）が GLE 及び PIB との併用時の半減期（23.5 h）と同程度であることと整合性が認められ，バイオアベイラビリティが変化してもクリアランスが変化しないことが示唆された。タクロリムスは治療係数の狭い薬剤であり，血中濃度モニタリングを通常実施する。GLE/PIB をタクロリムスと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

2.7.2.2.2.6.8 HIV 治療薬との DDI 試験

M[redacted]-593 試験：ラルテグラビルとの DDI 試験

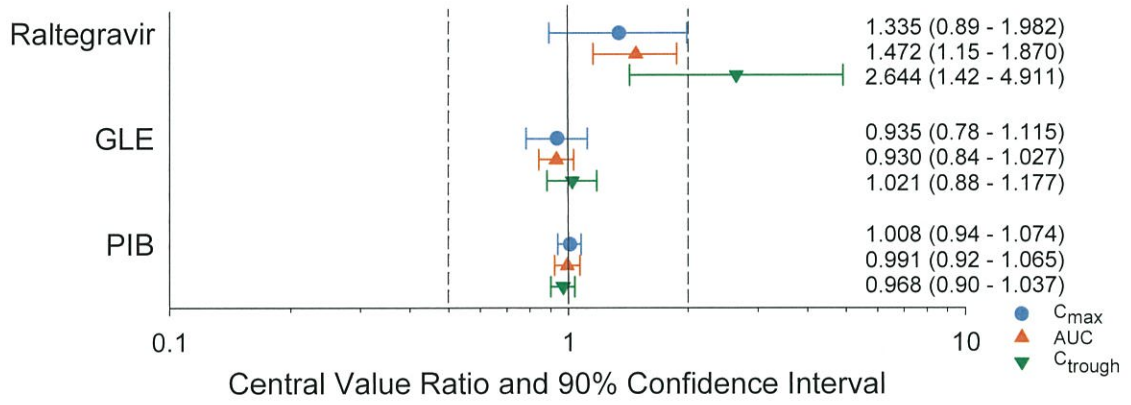
M[redacted]-593 試験では GLE 及び PIB をラルテグラビルと併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 12）を試験に組入れた。ラルテグ

ラビルはヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）及びHCV重感染患者に通常GLE及びPIBとともに併用投与される可能性がある。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		
Days 1 to 3	Day 1	Days 2 to 7	Days 8 to 10
Raltegravir 400 mg BID	Raltegravir 400 mg BID		Raltegravir 400 mg BID
	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD		

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）



AUC_{12}, C_{12}: Raltegravir; AUC_{24}, C_{24}: GLE and PIB
Raltegravir: Period 2 Day 10/Period 1 Day 3; GLE and PIB: Period 2 Day 10/Period 2 Day 7

GLE及びPIBと併用投与したとき，ラルテグラビルの曝露量はラルテグラビル単剤投与時よりも高かった（C_{max} 34%増加，AUC 47%増加，C_{12} 164%増加）。GLE及びPIBの曝露量はラルテグラビル併用時と非併用時で同程度であった（7%以下の差）。

ラルテグラビルはUGT1A1の基質であり，GLE/PIBのUGT1A1阻害に対する低いポテンシャルが示された（R&D/16/1472）。アタザナビルと併用投与すると，ラルテグラビルの曝露量はGLE及びPIB併用時に観測されたものと同程度増加した（C_{max} 53%増加，AUC 72%増加，C_{12} 95%増加）が，ラルテグラビルをアタザナビルと併用投与するとき用量調節は推奨されていない（アイセントレス®［ラルテグラビル］，MSD添付文書）。GLE/PIBをラルテグラビルと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

M[redacted]-577試験：ダルナビル及びリトナビル又はリルピビリンとのDDI試験

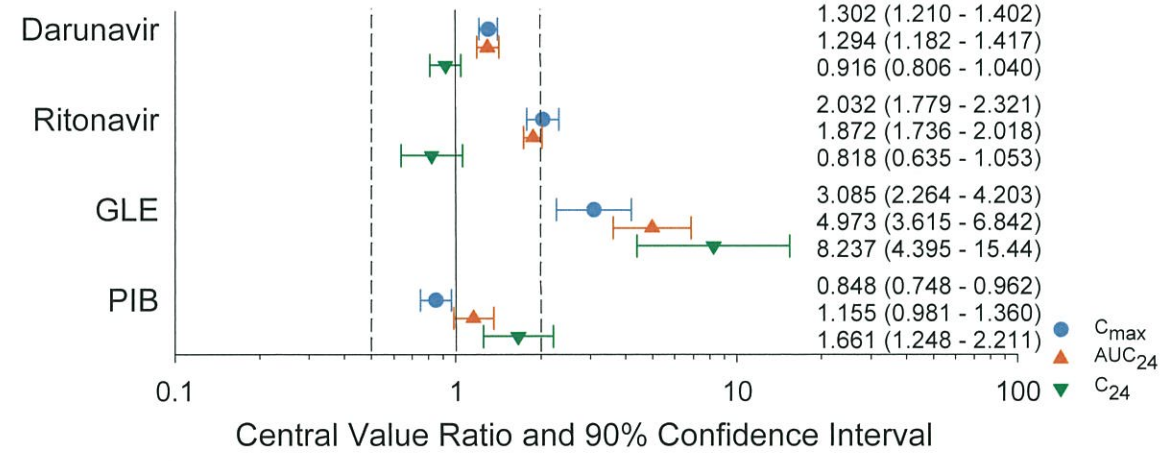
M[redacted]-577試験ではGLE及びPIB反復投与をダルナビル及びリトナビル（第1群）又はリルピビリン（第2群）反復投与と併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 48）を試験に組入れた。HIV及びHCV重感染患者において，

リトナビル併用ダルナビル及びリルピビリンは通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Arm 1,	Period 1, Days 1 to 7	Period 2, Days 1 to 14
Cohort I		Darunavir 800 mg QD + Ritonavir 100 mg QD
N = 12	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	
Arm 1,	Period 1, Days 1 to 14	Period 2, Days 1 to 7
Cohort II	Darunavir 800 mg QD + Ritonavir 100 mg QD	
N = 12		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
Arm 2,	Period 1, Days 1 to 7	Period 2, Days 1 to 14
Cohort I		Rilpivirine 25 mg QD
N = 12	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	
Arm 2,	Period 1, Days 1 to 14	Period 2, Days 1 to 7
Cohort II	Rilpivirine 25 mg QD	
N = 12		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）

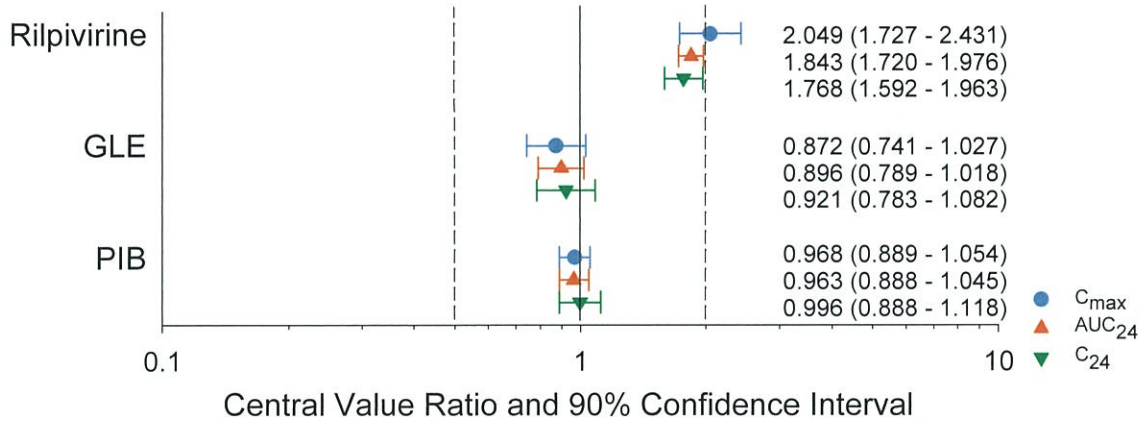


Darunavir, ritonavir (Cohort II): Period 2 Day 7/Period 1 Day 14; GLE and PIB (Cohort I): Period 2 Day 14/Period 1 Day 7

GLE 及び PIB と併用投与したとき，ダルナビル及びリトナビル単独投与時と比べて，ダルナビルの曝露量は高く（C_{max} 30%増加，AUC 29%増加），リトナビルの曝露量も高かった（C_{max} 103%増加，AUC 87%増加）。GLE 及び PIB 単独投与と比べて，ダルナビル及びリトナビルと併用投与したとき，GLE の曝露量は増加した（C_{max} 3.1 倍，AUC 5.0 倍，C_{24} 8.2 倍）。PIB の C_{max} 及び AUC は同程度であった（16%以下の差）が，C_{24} は 66%高かった。ダルナビルは

OATP1B1/1B3 の阻害剤であり，GLE は OATP1B1/1B3 の基質である（Annaert 2010）。リトナビルは P-gp 及び BCRP の阻害剤である。GLE は P-gp 及び BCRP の基質であり，PIB は P-gp 及び / 又は BCRP の基質である。GLE/PIB のダルナビル及びリトナビルとの併用は注意とする。

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）



Rilpivirine (Cohort II): Period 2 Day 7/Period 1 Day 14
GLE and PIB (Cohort I): Period 2 Day 14/Period 1 Day 7

GLE 及び PIB と併用投与したとき，リルピビリンの曝露量はリルピビリン単剤投与時よりも高くなった（C_{max} 105%増加，AUC 84%増加，C_{24} 77%増加）。GLE 及び PIB の曝露量はリルピビリン併用時と非併用時で同程度であった（13%以下の差）。リルピビリンは CYP3A の基質である。

リルピビリンをダルナビル及びリトナビルと併用投与すると，リルピビリンの曝露量は GLE 及び PIB 併用時にみられたものと同程度増加した（C_{max} 79%増加，AUC 130%増加，C_{min} 178%増加）が，リルピビリンをダルナビル及びリトナビルと併用投与するとき，用量調節は推奨されていない（エジュラント®［リルピビリン］，ヤンセンファーマ添付文書）。GLE/PIB をリルピビリンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

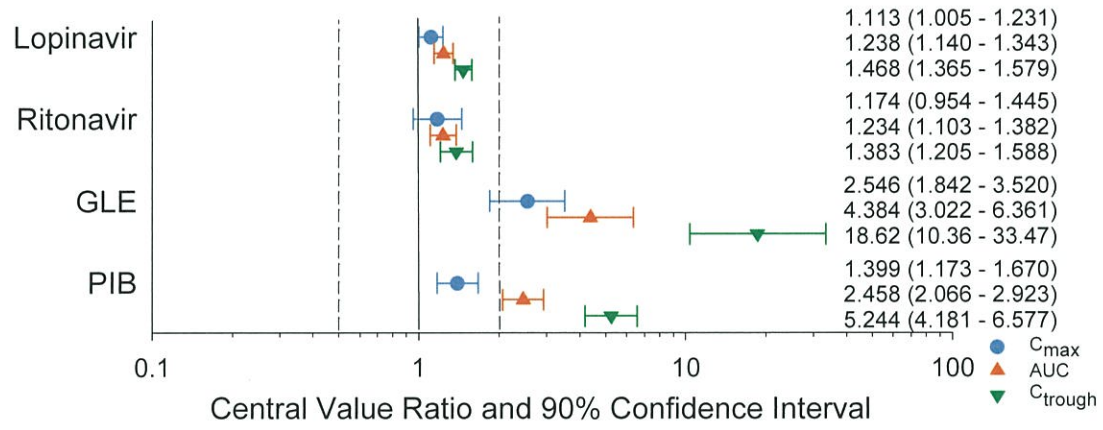
M[redacted]-587 試験：ロピナビル / リトナビルとの DDI 試験

M[redacted]-587 試験では GLE 及び PIB 反復投与をロピナビル及びリトナビル反復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 = 21）を試験に組入れた。HIV 及び HCV 重感染患者において，ロピナビル / リトナビルは通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。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。

Cohort I N = 11	Period 1, Days 1 to 7	Period 2, Days 1 to 14
		Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID
	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	
Cohort II N = 10	Period 1, Days 1 to 14	Period 2, Days 1 to 7
	Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID	
		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）



AUC_{12} and C_{12}: Lopinavir and Ritonavir; AUC_{24} and C_{24}: GLE and PIB
Lopinavir and ritonavir (Cohort II): Period 2 Day 7/Period 1 Day 14
GLE and PIB (Cohort I): Period 2 Day 14/Period 1 Day 7

GLE 及び PIB と併用投与したとき，ロピナビル / リトナビル単独投与時と比べて，ロピナビル及びリトナビルの C_{max} 及び AUC は同程度であり（24%以下の差），C_{12} は高かった（ロピナビル C_{12} 47%増加，リトナビル C_{12} 38%増加）。ロピナビル / リトナビルと併用投与したところ，GLE 及び PIB 単独投与と比べて，GLE の曝露量は高く（C_{max} 2.5 倍，AUC 4.4 倍，C_{24} 19 倍），PIB の曝露量も高かった（C_{max} 1.4 倍，AUC 2.5 倍，C_{24} 5.2 倍）。ロピナビルは OATP1B1/1B3 の阻害剤であり，GLE は OATP1B1/1B3 の基質である。リトナビルは P-gp 及び BCRP の阻害剤であり，GLE/PIB は P-gp 及び BCRP の基質である。GLE 及び PIB のロピナビル / リトナビルとの併用投与は注意とする。

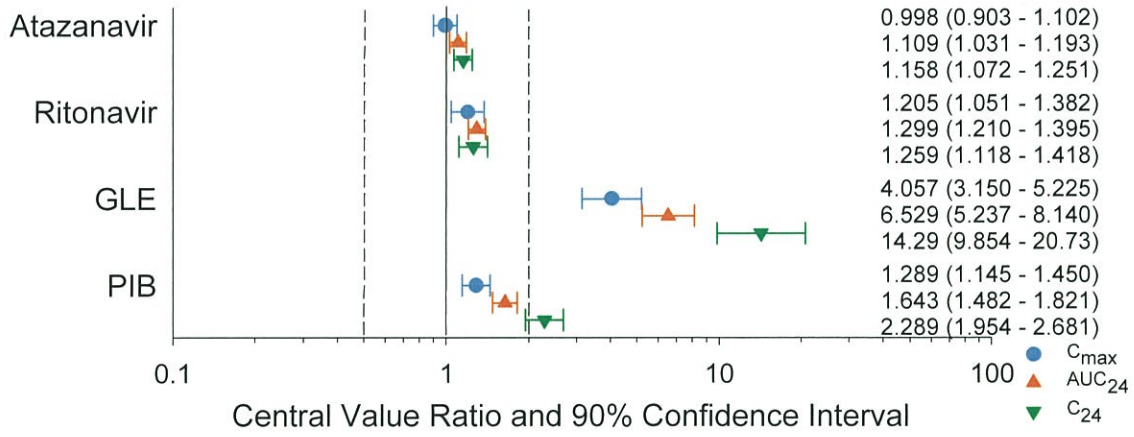
M[redacted]-603 試験：アタザナビル及びリトナビルとの DDI 試験

M[redacted]-603 試験では GLE 及び PIB をアタザナビル及びリトナビルと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。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。HIV 及び HCV 重感染患者において，アタザナビル及びリトナビルは通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Cohort I N = 12	Period 1, Days 1 to 7	Period 2, Days 1 to 14
		Atazanavir 300 mg QD + Ritonavir 100 mg QD
	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	
Cohort II N = 12	Period 1, Days 1 to 14	Period 2, Days 1 to 7
	Atazanavir 300 mg QD + Ritonavir 100 mg QD	
		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）



Atazanavir and ritonavir (Cohort II): Period 2 Day 7/Period 1 Day 14
GLE and PIB (Cohort I): Period 2 Day 1/Period 1 Day 7

コホート I の第 2 期において，GLE + PIB をアタザナビル + リトナビルと併用投与後，4 名の被験者が有害事象（3 名の被験者は ALT 及び / 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），1 名は心室性期外収縮のため）により試験を中止した。コホート I の残りの 8 名の被験者に関して，第 2 期の 13 日目以降治験薬の投与を終結させた。コホート II は計画通り完了した。合計 10 名（10/24 名）の被験者より，少なくともグレード 1 の重症度の ALT 上昇が報告された。これらの事象はレジメンをより短い 7 日間併用投与したコホート II で 2/12 名の被験者で

認められたのに比べて，14 日間併用投与したコホート I においてより広く認められた（8/12 名の被験者）。コホート 1 のすべての被験者に対して，試験完了に先立ち治験薬を中止した。

アタザナビルは OATP1B1/1B3 の強力な阻害剤であり，GLE は OATP1B1/1B3 の基質である。リトナビルは P-gp 及び BCRP の阻害剤であり，GLE は P-gp 及び BCRP の基質であり，PIB は P-gp 及び / 又は BCRP の基質である。コホート I の第 2 期 1 日目のアタザナビル及びリトナビルの初回投与により，GLE の曝露量は増加し（C_{max} 及び AUC_{24} は GLE + PIB 単独投与時の各々 4.1 倍及び 6.5 倍），PIB の曝露量も増加した（C_{max} 及び AUC_{24} は各々29%及び 64%増加）。得られたデータより，継続併用投与により GLE 及び PIB の曝露量は更に増加していた可能性が示唆されるが，コホート I では治験薬の投与を計画された最終評価に先立ち中止した。GLE 及び PIB はアタザナビルの曝露量に影響を及ぼさなかった（16%以下の差）が，リトナビルの曝露量をわずかに増加させた（30%以下の増加）。アタザナビルはリトナビルとの併用で評価されたが，いくらかの被験者においてリトナビル非併用で使用された。リトナビル非併用下でのアタザナビルとの併用投与により GLE の曝露量の同様の増加が予想される。アタザナビルと GLE 及び PIB との間の薬物動態学的相互作用に関するメカニズムの合理的な説明は可能であるが，アタザナビルを含むレジメン自体が 3%の被験者においてグレード 3–4 の ALT 上昇と関連し，本試験で観測された ALT 増加に寄与している可能性がある。GLE の曝露量増加の程度及び本試験から得られた安全性の知見に基づき，GLE/PIB をアタザナビルと併用することは禁忌である。

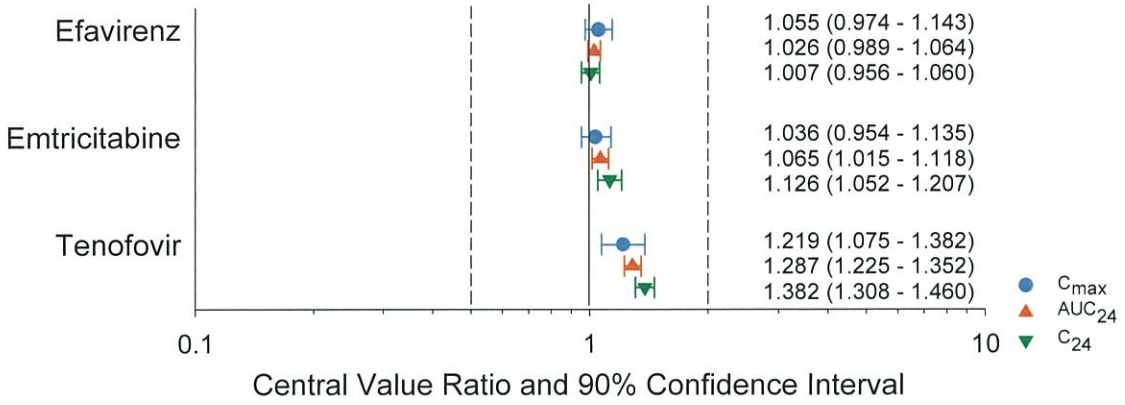
M[redacted]-597 試験：エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル ジソプロポキシフマル酸塩との DDI 試験

M[redacted]-597 試験では GLE 及び PIB 反復投与をエファビレンツ（以下「EFV」） / エムトリシタビン（以下「FTC」） / テノホビル ジソプロポキシフマル酸塩（以下「TDF」）反復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。HIV-1 に感染し HCV に感染していない EFV/FTC/TDF を投与されている成人男女被験者（N = 15）を試験に組入れた。HIV 及び HCV 重感染患者において，EFV/FTC/TDF は通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Period 1		Period 2	
Days -7 to 1	Days 1 to 7	Days 1 to 7	Days 8 to 9
EFV/FTC/TDF 600 mg/200 mg/300 mg QD			
		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	

EFV/FTC/TDF was administered per prescribing physician's instructions.
Formulations: GLE Ph2b tablets, PIB Ph2b tablets

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）



Efavirenz, emtricitabine and tenofovir: Period 2 Day 7/Period 1 Day 7

GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD と併用投与したところ，EFV/FTC/TDF 単独投与時と比べて，EFV 及び FTC の曝露量は同程度であり（13%以下の差），テノホビルの曝露量はわずかに高かった（38%以下の増加）。本試験に参加した被験者において GLE 及び PIB 単独投与時に対する EFV/FTC/TDF 併用時の GLE 及び PIB の曝露量は評価されなかったが，GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD の曝露量は他の第 I 相試験に組入れられた健康被験者の平均曝露量よりも 69%–71%低かった（R&D/16/0237）が，カルバマゼピンと併用投与したときの GLE 及び PIB と同程度であった（M[redacted]-724 試験）。エファビレンツは P-gp/CYP3A の誘導剤であり，GLE 及び PIB は P-gp の基質である。GLE/PIB と FTC 又はテノホビルとの間でメカニズムに基づく代謝酵素又はトランスポーターをベースとした相互作用は予想されなかった。エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドとしてのテノホビルとの相互作用は M[redacted]-584 試験でも評価された。GLE/PIB と EFV/FTC/TDF 又は他のエファビレンツ含有薬物との併用を注意とする。GLE/PIB を他の禁止された抗ウイルス剤非併用下で FTC 又は TDF と併用投与するとき，用量調節は推奨しない。

M[redacted]-584 試験：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（第 1 群）又はアバカビル / ドルテグラビル / ラミブジン（第 2 群）との DDI 試験

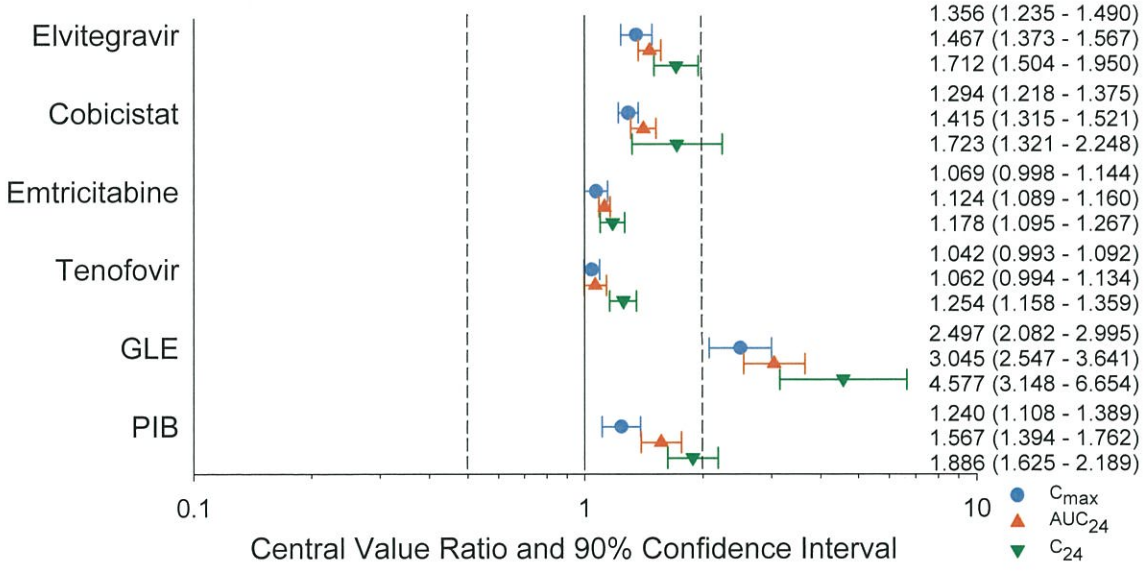
M[redacted]-584 試験では GLE 及び PIB 反復投与をエルビテグラビル（以下「EVG」） / コビシスタット（以下「c」） / エムトリシタビン（以下「FTC」） / テノホビル アラフェナミド（以下「TAF」）又はアバカビル（以下「ABC」） / ドルテグラビル（以下「DTG」） / ラミブジン（以下「3TC」）反復投与と併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。健康状態の良好な成人男女被験者（N = 48）を試験に組入れた。HIV 及び HCV 重感染患者において，

EVG/c/FTC/TAF 及び ABC/DTG/3TC は通常 GLE 及び PIB と併用投与される可能性がある。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

Arm 1,	Period 1, Days 1 to 7	Period 2, Days 1 to 14
Cohort I		EVG/c/FTC/TAF 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg QD
N = 12	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	
Arm 1,	Period 1, Days 1 to 14	Period 2, Days 1 to 7
Cohort II	EVG/c/FTC/TAF 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg QD	
N = 12		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
Arm 2,	Period 1, Days 1 to 7	Period 2, Days 1 to 7
Cohort I		ABC/DTG/3TC 600 mg/50 mg/300 mg QD
N = 12	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD	
Arm 2,	Period 1, Days 1 to 7	Period 2, Days 1 to 7
Cohort II	ABC/DTG/3TC 600 mg/50 mg/300 mg QD	
N = 12		GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

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

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）



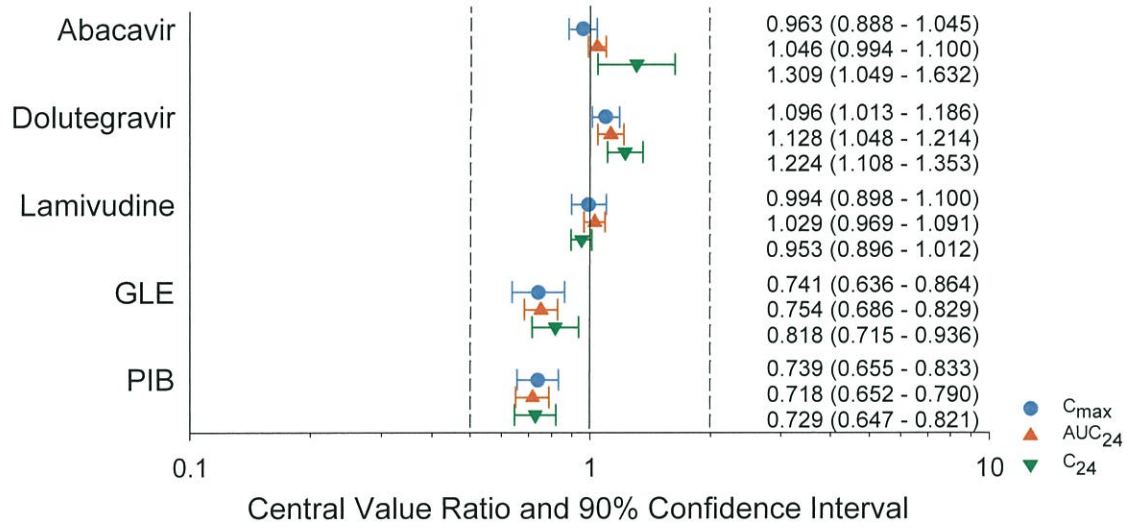
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir (Cohort II): Period 2 Day 7/Period 1 Day 14
GLE and PIB (Cohort I): Period 2 Day 14/Period 1 Day 7

GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD と併用投与したところ，EVG/c/FTC/TAF 投与と比べて，FTC 及びテノホビルの曝露量はわずかに高く（25%以下の差），EVG 及びコビシスタットの曝露量は高くなった（47%以下の増加）。EVG/c/FTC/TAF と併用投与したところ，GLE 及び PIB 単独投与と比べて，GLE の曝露量は高く（最大 3 倍），PIB の曝露量もわずかに高くなった（57%以下の増加）。

コビシスタットは P-gp，BCRP 及び OATP1B1/1B3 を阻害する。GLE は OATP1B1/1B3，P-gp 及び BCRP の基質であり，PIB は P-gp 及び / 又は BCRP の基質である。EVG は UGT1A1 及び OATP1B1/1B3 の基質であり，OATP1B1/1B3 の阻害剤である（Custodio 2014）。GLE/PIB は OATP1B1/1B3 を阻害し，UGT1A1 を弱く阻害する。OATP1B1 及び OATP1B3 に関して EVG（IC_{50} 値各々約 2 及び 0.44 μmol/L）はコビシスタット（IC_{50} 値各々約 3.5 及び 1.88 μmol/L）に比べて強力な阻害剤であり，EVG/c/FTC/TAF 併用による GLE の曝露量増加を主として担う薬物と考えられる。HCV 感染肝硬変被験者における GLE の曝露量は非肝硬変被験者の 2 倍である。肝硬変患者において EVG/c/FTC/TAF と併用したとき GLE の曝露量は非肝硬変又は相互作用する併用薬がない HCV 感染患者の最大 6 倍になる可能性がある。曝露量-安全性解析により，HCV 感染非肝硬変被験者の GLE の曝露量の最大 6 倍までの増加又は HCV 感染肝硬変被験者の GLE の曝露量の最大 3 倍までの増加は，安全性プロファイルの臨床的に意味のある変化と関連しないことが示された。

GLE/PIB と FTC との間にメカニズムに基づく相互作用は予想されない。テノホビル AF は P-gp，BCRP 及び OATP1B1 の基質であるが，コビシスタットと配合したとき，これらのトランスポーター阻害剤との併用投与によりテノホビル AF の曝露量の更なる増加は予想されない（Genvoya® ［elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide], Gilead Sciences Prescribing Information ［米国］）。コビシスタットを含まないテノホビル AF 製品に関して，GLE/PIB との併用は，コビシスタットと同程度，テノホビルの曝露量を増加させる可能性がある。テノホビル AF を投与された重度腎機能障害被験者において，健康被験者に比べて最大 6 倍のテノホビル曝露量の増加が観測された。しかしながら，テノホビル AF の曝露量-反応関係は平坦で，これらの被験者はテノホビルジソプロポキシフマル酸塩をベースにしたレジメンに対するテノホビルの曝露量よりも低く保たれ，したがって，その増加は臨床的に意義があるとは考えられない（Gilead FDA Summary Basis of Approval）。GLE/PIB をエルビテグラビル，コビシスタット，エムトリシタビン又はテノホビル AF と併用投与するとき，用量調節は必要ない。

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）



Abacavir, dolutegravir, and lamivudine (Cohort II): Period 2 Day 7/Period 1 Day 7
GLE and PIB (Cohort I): Period 2 Day 7/Period 1 Day 7

GLE 300 mg QD 及び PIB 120 mg QD と併用投与したところ，ABC/DTG/3TC 単独投与時と比べて，ABC，DTG 及び 3TC の曝露量は同程度であった（13%以下の差）。ABC/DTG/3TC と併用投与したところ，GLE 及び PIB 単独投与時と比べて，GLE 及び PIB の曝露量はわずかに低くなった（28%以下の減少）が，これらの減少に臨床的な意義はない。ABC，DTG 又は 3TC とのメカニズムに基づく相互作用は予想されない。GLE/PIB をアバカビル，ドルテグラビル又はラミブジンと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

2.7.2.2.2.6.9 HCV 治療薬との DDI 試験

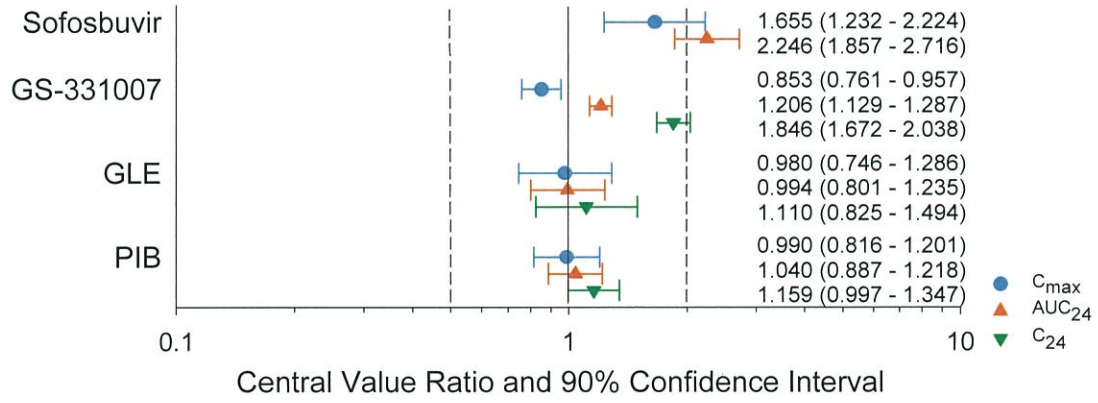
M[redacted]-532 試験：ソホスブビルとの DDI 試験

M[redacted]-532 試験では GLE 及び PIB 反復投与をソホスブビル反復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 = 16）を試験に組入れた。GLE 及び PIB と比べるとソホスブビルは異なる作用メカニズムを有する HCV 薬であり，そのため HCV 感染患者に併用投与される可能性がある。いずれの治験薬も非絶食条件下で投与された。

	Period 1, Days 1 to 7	Period 2, Days 1 to 7
Cohort I		Sofosbuvir 400 mg QD
N = 8	GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD	
Cohort II	Sofosbuvir 400 mg QD	
N = 8		GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD

Formulations: GLE Ph2a tablets, PIB Ph2a tablets

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）



Sofosbuvir and GS-331007 (Cohort II): Period 2 Day 7/Period 1 Day 7; GLE and PIB (Cohort I): Period 2 Day 7/Period 1 Day 7

GLE 及び PIB と併用投与したとき，ソホスブビルの曝露量はソホスブビル単剤投与時の 1.7–2.2 倍になったが，GS-331007（ソホスブビルの主代謝物）の曝露量は，C_{24} が 85%高くなったことを除き，同程度であった（C_{max}，AUC 21%以下の差）。GLE 及び PIB の曝露量はソホスブビルの併用時と非併用時で同程度であった（16%以下の差）。ソホスブビルは P-gp 及び BCRP の基質であるが，GLE/PIB は P-gp 及び BCRP を阻害する。処方情報によれば，ソホスブビルは，P-gp 及び / 又は BCRP の阻害剤と併用投与することができる（Sovaldi® ［sofosbuvir］，Gilead Sciences Prescribing Information［米国］）。GLE 及び PIB をソホスブビルと併用投与するとき，用量調節は必要ない。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理試験は単剤又は併用投与したときの GLE 及び PIB の薬物動態を明らかにするために実施された。薬物間相互作用試験及び特別な患者集団における試験（肝機能障害，腎機能障害）は，併用時に推奨される投与方法を得るために主として DAA 併用下で実施された。GLE 及び PIB 併用は申請用法・用量であり，本項での主な論点である。

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

2.7.2.3.1.1 GLE の薬物動態

吸収

GLE のバイオアベイラビリティは非線形である。GLE は P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり阻害剤であり，したがって，用量比例関係を上回る GLE の曝露量の増加は，GLE を介するこれらのトランスポーターの阻害と関連する可能性がある（R&D/16/1472）。健康日本人被験者において血漿中 GLE は約 4.0 時間に T_{max} に到達した（M[redacted]-432 試験）。健康日本人被験者において PIB 120 mg QD の併用は，GLE 300 mg QD 投与時の曝露量を 19%増加させた（M[redacted]-432 試験）。このことは欧米人被験者で GLE の曝露量が 17%増加したことと整合性が認められた（R&D/16/0237）。

分布

GLE はヒト血漿蛋白に約 97.5%結合し，0.1-30 μmol/L（84–25200 ng/mL）で濃度に依存しなかった（2.6.4.4.1 項）。GLE は赤血球に選択的に分布せず，平均ヒト血液 / 血漿中濃度比は 0.57 であった（2.6.4.4.1 項）。マウスにおける試験において，GLE の肝臓曝露量は血漿曝露量の 68 倍であった（R&D/16/1472）。OATP1B1/1B3 トランスポーターの機能を持たないノックアウトマウスにおいて，GLE の血漿曝露量は増加したが，肝臓曝露量は変化しなかった。

代謝

GLE の体内動態において代謝は副次的な役割を果たした。*in vitro* で GLE は主として CYP3A4/5 によりわずかに代謝され，非常により少ない割合で CYP2D6，2C9 及び 2C8 で代謝されることが示された（2.6.4.5.1 項）。健康欧米人男性被験者に[^{14}C]GLE を投与したところ，未変化の GLE は血漿中の薬物関連物質の唯一の放射化学的成分であり，総放射能の 100%を占めた（M[redacted]-890 試験）。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，7 種類の GLE の代謝物が同定され，GLE の消失において代謝が副次的な役割を果たすことが示唆された。GLE の糞中主代謝物は，腸内細菌叢により仲介されるスルホンアミド加水分解を介して生成し，投与量の 41.7%を占めた。糞中の他の酸化的代謝物及びそれらのスルホンアミド加水分解生成物は投与量の 26%を占めた。非臨床及び臨床試験に基づく GLE の推定生体内変換経路を 2.6.4.5.1 項で論述する。

排泄

欧米人被験者において，経口投与した[^{14}C]GLE は主として胆汁中及び糞中経路を介して消失し，投与放射能量の 92.1%が糞中に回収され，0.66%が尿中に回収された（M[redacted]-890 試験）。日本人被験者に PIB 120 mg と併用投与したときの GLE 300 mg の $t_{1/2}$ は 6.5 時間であった（M[redacted]-432 試験）。

用量線形性

健康日本人被験者に反復投与後，GLE の曝露量は用量比例関係を上回る増加を示した。日本人被験者において PIB 120 mg 併用時 GLE の用量を 100 mg から 300 mg に増量したところ，GLE の用量正規化平均 C_{max} 及び AUC を増加させた（M[redacted]-432 試験）。GLE の曝露量の非線形の増加は白人被験者（M[redacted]-432 試験）における GLE の非線形性と整合性が認められた。

蓄積性

健康日本人被験者に GLE 300 mg を QD 反復単剤投与したところ，C_{max} 及び AUC_{24} は無視できる程度の蓄積を示した（C_{max} 及び AUC で 8%未満，M[redacted]-432 試験）。このことは健康白人被験者で観測された C_{max} 及び AUC の 17%以下の蓄積（M[redacted]-432 試験）及び欧米人被験者で認められた 400 mg 以下の GLE の用量における C_{max} 及び AUC の 15%以下の蓄積（M[redacted]-356 試験）と整合性が認められた。日本人被験者で検討された用量の組み合わせ（GLE 100 mg から 700 mg + PIB 80 mg, 120 mg 又は 160 mg）を通して，蓄積は 17%-61%の範囲であった（M[redacted]-432 及び M[redacted]-066 試験）。日本人被験者において PIB 120 mg と併用投与したとき，GLE は投与 7 日以内に定常状態に到達した（M[redacted]-432 試験）。

2.7.2.3.1.2 PIB の薬物動態

吸収

欧米人被験者に単剤投与したとき，PIB のバイオアベイラビリティは 80 mg QD から 120 mg QD で用量比例関係を上回って増加し，120 mg から 160 mg で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）。PIB は排出トランスポーターである P-gp 及び / 又は BCRP の基質である（R&D/16/1472）。臨床用量の GLE との併用により腸の P-gp 及び BCRP トランスポーターは飽和し，PIB のバイオアベイラビリティを増加させる。健康日本人被験者に GLE 300 mg と併用投与したとき，PIB 120 mg QD 投与 14 日目における定常状態曝露量は PIB 単剤投与後定常状態到達時の 3 倍であった(M[redacted]-432 試験)。日本人被験者において血漿中 PIB は約 5.0 時間に T_{max} に到達した（M[redacted]-432 試験）。

分布

PIB はヒト血漿蛋白に 99.9%を超過して結合し，0.1–30 µmol/L（111–33400 ng/mL）で濃度に依存しなかった（2.6.4.4.2 項）。PIB は赤血球に選択的に分布せず，平均ヒト血液 / 血漿中濃度比は 0.62 であった（2.6.4.4.2 項）。P-gp 及び / 又は BCRP の基質としての PIB の役割として，PIB の排出トランスポーター発現組織への分布を制限する可能性がある。

代謝

PIB は顕著に代謝されない。遺伝子組換え体ヒト CYP 及び FMO のパネルを用いた PIB の *in vitro* インキュベーションにより，非常に低い代謝回転が示された CYP3A4（95%を上回る親薬物が残存）を除き代謝回転は認められなかった（2.6.4.5.2 項）。健康欧米人男性被験者において，

未変化の[^{14}C]PIB は血漿及び糞中の薬物関連物質の唯一の放射化学的成分であった（M[redacted]-890 試験）。GLE/PIB 300 mg/120 mg 併用の一部としての PIB の消失において代謝はごくわずかな役割しか担っていない。非臨床及び臨床試験に基づく PIB の推定生体内変換経路を 2.6.4.5.2 項で論述する。

排泄

欧米人被験者において，経口投与した[^{14}C]PIB は主として胆汁中及び糞中経路を介して消失し，投与放射能量の 96.6%が糞中に回収された（M[redacted]-890 試験）。測定可能な放射能は尿中に排泄されなかった。日本人被験者において GLE 300 mg と併用投与したときの PIB 120 mg の $t_{1/2}$ は 25 時間であった（M[redacted]-432 試験）。

用量線形性

健康日本人及び白人被験者に反復投与後，PIB の曝露量は 80 mg から 120 mg の用量範囲で用量比例関係を上回る増加を示し，日本人被験者において 120 mg から 160 mg で用量比例関係を下回る増加を示した（M[redacted]-432 及び M[redacted]-066 試験）。

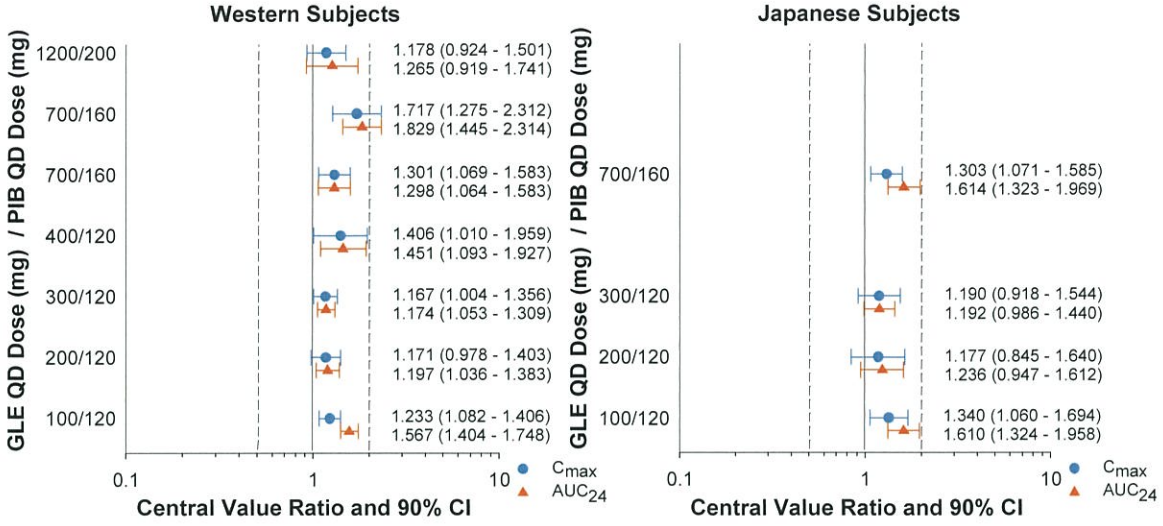
蓄積性

健康日本人被験者に PIB 120 mg を QD 反復投与したところ，PIB の蓄積はわずかであり（C_{max} 及び AUC_{24} で 27%未満）であり，これは健康白人被験者で観測された蓄積（27%）と整合性が認められた（M[redacted]-432 試験）。

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

GLE と PIB との間の薬物動態学的相互作用を，健康日本人被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験（M[redacted]-432 及び M[redacted]-066 試験）並びに健康欧米人被験者を対象とした第 I 相試験 3 試験（M[redacted]-586，M[redacted]-432 及び M[redacted]-066 試験）で評価し，図 2.7.2-48 及び図 2.7.2-49 に示す。

図 2.7.2-48. GLE の薬物動態に及ぼす PIB の影響

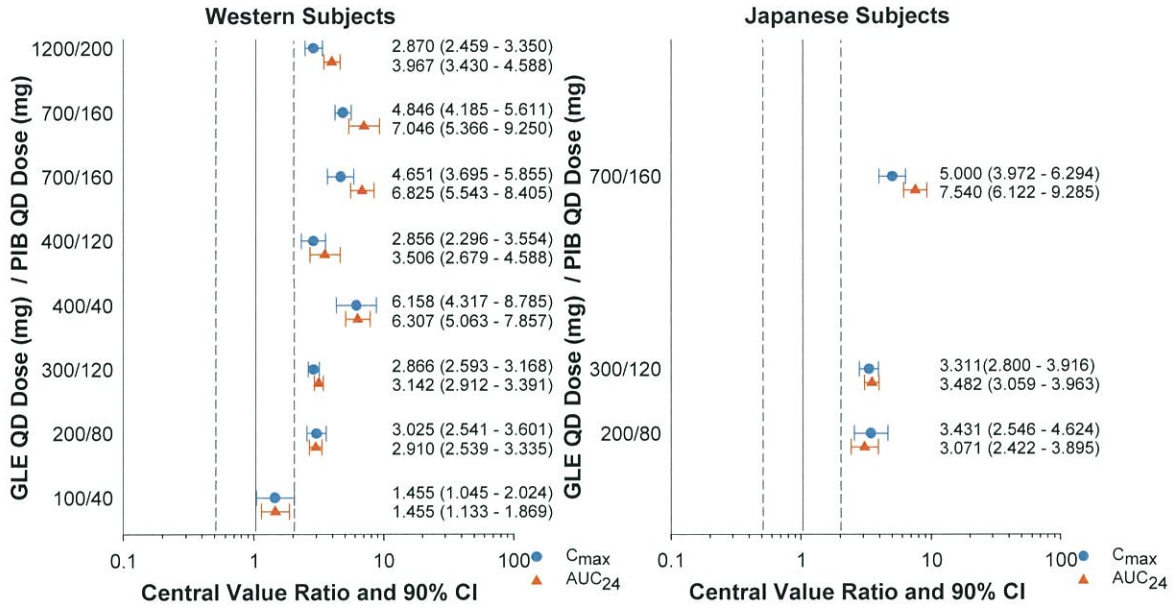


Cross reference: R&D/16/0237, Studies M[redacted]-432 and M[redacted]-066

健康日本人被験者を対象とした試験を通した用量の組み合わせにおいて，PIB 160 mg QD と併用したときの GLE 700 mg 投与後の曝露量は，GLE 単剤投与と比べて最高で 61%高くなった（M[redacted]-066 試験）。治療時の用量において，PIB 120 mg と併用時 GLE 300 mg QD 投与後の曝露量は最高で 19%高くなった（M[redacted]-432 試験）。

これらの曝露量は試験を通じた用量の組み合わせにおいて欧米人被験者で観測されたものと同程度であった。PIB 160 mg QD 反復投与を併用したときの GLE 700 mg QD 反復投与後の曝露量は，GLE 単剤投与時に比べて最高で 83%高くなった（R&D/16/0237）。欧米人被験者で GLE 300 mg + PIB 120 mg レジメンに関して，GLE の曝露量は PIB 併用時と非併用時で同程度であった（17%の差）。

図 2.7.2-49. PIB の薬物動態に及ぼす GLE の影響



Cross reference: R&D/16/0237, Studies M[redacted]-432 and M[redacted]-066

健康日本人被験者において検討した用量の組み合わせを通して，PIB の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）は PIB 単剤投与時の 3.1–7.5 倍に増加した（M[redacted]-432 及び M[redacted]-066 試験）。健康日本人被験者に PIB 120 mg を GLE 300 mg と併用投与後定常状態において，PIB の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）は PIB 単剤投与時の約 3.3–3.5 倍に増加した(M[redacted]-432 試験)。

この PIB の曝露量の増加は，健康欧米人被験者で認められたものと整合性が認められた。検討された用量の組み合わせを通して，GLE と併用投与したとき PIB 反復投与時の曝露量は 1.5–7.0 倍になった。GLE 300 mg + PIB 120 mg レジメンにおいて，GLP と併用投与したときの PIB の C_{max} 及び AUC_{24} は PIB 単剤投与時の約 3 倍となった（R&D/16/0237）。

GLE 及び PIB は P-gp 及び / 又は BCRP の基質である（R&D/16/1472）。健康欧米人被験者において 200 mg から 400 mg の用量の GLP 併用投与により，80 mg 以上の用量の PIB の曝露量は同程度（2.9–3.5 倍）増加した。PIB に及ぼす GLE のブースター効果は腸の P-gp 及び BCRP の飽和により支配されており，PIB の消失過程を変化させることなく PIB のバイオアベイラビリティを増加させる。第 II 相及び第 III 相試験から得られた HCV 感染外国人患者の母集団薬物動態モデリングにより，バイオアベイラビリティの項（F1）に関連した GLE と PIB 間の相互作用が確認され，GLE 200 mg 又は 300 mg の用量で同程度であった（R&D/16/0234）。

健康欧米人被験者において GLE 400 mg を併用投与した PIB 40 mg 及び GLE 700 mg を併用投与した PIB 160 mg でより大きな増加（5–7 倍）が観測された。健康日本人被験者に 700 mg QD 投与時の GLE の曝露量（M[redacted]-066 試験）は，健康日本人被験者に GLE 300 mg QD を投与時に観

測された曝露量（M[redacted]-432 試験）よりも 12-17 倍高かった。GLE 700 mg 投与により，肝臓の P-gp 及び / 又は BCRP を阻害するのに十分な曝露量が得られると考えられる。

GLE 及び PIB の他の医薬品とのメカニズムに基づく DDI を 2.7.2.3.6.1 項で論述する。

2.7.2.3.3 試験を通じた健康志願者のデータの比較

種々の剤形及び用量の GLE 及び PIB が臨床試験で使用された。本項では試験を通じた治療時の用量 / 曝露量のデータ並びに GLE 及び / 又は PIB を異なる剤形として投与したときの薬物動態の差異を要約した。GLE 及び PIB の試験間変動も検討した。

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

日本人被験者を対象に GLE 及び PIB は別々の錠剤として，M[redacted]-066 試験で GLE 700 mg 及び PIB 160 mg の用量で投与され（第 IIa 相錠），M[redacted]-432 試験で GLE 100 mg，200 mg 又は 300 mg は PIB 80 mg 又は 120 mg とともに投与され（第 IIb 相錠），更に第Ⅲ相の M15-594 及び M15-828 試験で GLE/PIB 配合錠として 300 mg/120 mg の用量で投与された（第Ⅲ相及び市販予定製剤）。第 I 相試験における GLE 及び PIB の曝露量の詳細を 2.7.2.2.1 項で論述する。健康日本人被験者における第 I 相試験では異なる用量で評価されたため，GLE 及び PIB の試験間比較は実施されなかった。

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

第 IIa 相錠又は第 IIb 相錠を GLE 300 mg 及び PIB 120 mg の用量で併用投与後の GLE 及び PIB の曝露量は欧米人被験者における第 I 相試験を通して同程度であった（R&D/16/0237）。

第 III 相及び市販予定製剤は配合[redacted]錠であり，欧米人被験者において第 IIb 相錠との比較バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する第 I 相 M[redacted]-714 試験並びに GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす pH を変化させる薬剤の影響を検討した DDI に関する M[redacted]-715 試験で評価された。剤形の詳細を 2.7.1.2.10 項に示す。

健康欧米人被験者に非絶食条件下で第 III 相[redacted]錠として GLE/PIB 300 mg/120 mg を投与時の 5 試験を通じた GLE 及び PIB の薬物動態パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

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

DAA	Subjects (n)	C_{max}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (h)	AUC_{inf}[a] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$[c] (h)
GLE	79	772 (592 to 1090)	5.0 (4.0 to 5.0)	2610 (2110 to 3720)	6.14 (5.00 to 6.48)
PIB	79	204 (159 to 237)	5.0 (5.0 to 5.0)	1250 (950 to 1460)	13.1 (11.5 to 13.6)

a. Overall geometric mean and range of geometric means.
b. Median and range of study medians.
c. Median and range of study harmonic means.
Cross reference: R&D/16/0237

GLE/PIB 配合第 III 相[redacted]錠の反復投与は健康被験者で評価されていないが，GLE 及び PIB の第 IIa 相錠及び第 IIb 相錠の健康欧米人被験者における非絶食条件下反復投与時の薬物動態について 21 試験群を通して表 2.7.2-13 に示す。

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

DAA	Subjects (n)	C_{max}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (h)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL)	C_{24}[a] (h)
GLE	230	1230 (598 to 3550)	4.0 (3.0 to 5.0)	4380 (2380 to 12100)	5.06 (2.57 to 15.2)
PIB	230	295 (193 to 457)	5.0 (4.5 to 5.0)	2170 (1450 to 3980)	30.0 (18.0 to 64.7)

a. Overall geometric mean and range of geometric means.
b. Median and range of study medians.
Cross reference: R&D/16/0237

GLE 300 mg と PIB 120 mg との併用は，個々に製剤化した第 IIa 相錠の単回投与としても評価された（R&D/16/0237）。

試験を通して，非絶食条件下の GLE 及び PIB の曝露量は，個別に製剤化した第 IIb 相錠反復投与の方が，GLE/PIB 第 III 相[redacted]錠単回投与より AUC で 68%–73%高かった。M[redacted]-715 試験で評価したオメプラゾールとの相互作用を除き，すべての DDI 及び特別な患者集団との試験は第 IIb 相錠を用いて実施された。これらの錠剤と関連したより高い曝露量は可能性のある DDI 又は肝若しくは腎機能障害による曝露量変化を検出するポテンシャルを最大化する。DDI 試験における GLE 及び PIB の用量及び曝露量を 2.7.2.3.6 項で更に詳細に論述する。

表 2.7.2-13 に示すように，GLE の曝露量は相当な試験間変動を示した。ある 1 つの第 I 相試験で認められた GLE の C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値の最大値は他の試験で得られた最小値の 5–6 倍であったが，PIB では 2–3 倍であった。GLE の曝露量の変動が大きいことは，非線形の薬物動態及び臨床用量範囲での用量比例関係を上回る GLE の曝露量の増加に関連している。GLE は OATP1B1/1B3，P-gp 及び BCRP を含む複数の薬物トランスポーターの基質及び阻害剤である（R&D/16/1472）。PIB は P-gp，BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤であり，P-gp 及び / 又は BCRP の基質である（R&D/16/1472）。腸の P-gp 及び BCRP は GLE 300 mg と PIB 200 mg の併用投与で飽和すると推定される。SLCO1B1 遺伝子によりコードされる OATP1B1/1B3 の発現と機能の異質性が GLE の曝露量の個体間変動に寄与する可能性があるが，PIB では起こりえない。女性被験者において SLCO1B1 表現型と GLE 曝露量との間にいくらかの相関性が認められたが，プールした解析において統計学的に有意となる遺伝的な関連性は特定されなかった。GLE の AUC_{24} に及ぼす性別と体重の影響を考慮に入れても，SLCO1B1 表現型の曝露量との関係に臨床的な意義はないと考えられた（R&D/16/0712）。GLE の幾何平均曝露量の試験間の範囲は，配合[redacted]錠を単回投与時の方が，第 IIb 相錠を反復投与時（表 2.7.2-13）に比べて低かった。しかし，[redacted]錠はより少ない試験群（5 対 21）及びより少ない被験者（79 名対 230 名）で評価された。

2.7.2.3.3.3 日本人と欧米人被験者間の曝露量の比較

健康日本人被験者における GLE 及び PIB の単剤投与時及び併用投与時の薬物動態を第 I 相試験 2 試験で評価した（M[redacted]-066 及び M[redacted]-432 試験）。両試験は米国で実施された。

GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 第 IIb 相錠を反復投与した後の GLE 及び PIB の曝露量を健康日本人被験者と健康欧米人被験者（第 I 相試験を通したもの）で比較して表 2.7.2-14 及び表 2.7.2-15 に示す。

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

Ethnicity	Study Arms	C_{max}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (h)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL)	C_{24}[a] (h)
Japanese	1	1390 (391 to 6330)	4.0 (2.0 to 5.0)	3932 (1190 to 12700)	4.86 (1.61 to 16.9)
Western	21	1230 (598 to 3550)	4.0 (3.0 to 5.0)	4380 (2380 to 12100)	5.06 (2.57 to 15.2)

a. Overall geometric mean and range of geometric means

b. Median and range of study medians

Cross Reference: Study M[redacted]-432, R&D/16/0237

表 2.7.2-14 に示すように，日本人被験者に PIB 120 mg と併用で GLE 300 mg 投与時の GLE の曝露量は，欧米人被験者において第 I 相試験を通して認められた曝露量と同程度であった（13%以下の差）。

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

Ethnicity	Study Arms	C_{max}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (h)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL)	C_{24}[a] (h)
Japanese	I	281 (167 to 434)	5.0 (3.0 to 6.0)	1872 (1090 to 3820)	25.4 (13.1 to 65.4)
Western	21	295 (193 to 457)	5.0 (4.5 to 5.0)	2170 (1450 to 3980)	30.0 (18.0 to 64.7)

a. Overall geometric mean and range of geometric means
b. Median and range of study medians
Cross Reference: Study M[redacted]-432, R&D/16/0237

表 2.7.2-15 に示すように，日本人被験者に GLE 300 mg と併用で PIB 120 mg 投与時の PIB の曝露量は，欧米人被験者において第 I 相試験を通して認められた曝露量と同程度であった（16%以下の差）。

これらのデータから GLE 300 mg を PIB 120 mg と併用投与時の健康欧米人及び日本人被験者を通して同程度であることが示唆された。

健康日本人と白人被験者における GLE 及び PIB の曝露量の比較は他の用量の組み合わせでも実施され，結果を表 2.7.2-16 及び表 2.7.2-17 に示す。

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

GLE + PIB Dose (mg)	PK Parameter	Japanese Subjects	Caucasian Subjects	Japanese/Caucasian Ratio
200 +80	C_{max} (ng/mL)	297	311	0.955
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1040	1220	0.852
100+ 120	C_{max} (ng/mL)	84.9	71.2	1.192
	AUC_{24} (ng•h/mL)	350	297	1.178
200 + 120	C_{max} (ng/mL)	346	393	0.880
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1170	1500	0.780
700 +160	C_{max} (ng/mL)	16700	15300	1.092
	AUC_{24} (ng•h/mL)	67500	66000	1.023

Cross Reference: Studies M[redacted]-066 and M[redacted]-432

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

GLE + PIB Dose (mg)	PK Parameter	Japanese Subjects	Caucasian Subjects	Japanese/Caucasian Ratio
200 +80	C_{max} (ng/mL)	128	110	1.164
	AUC_{24} (ng•h/mL)	740	825	0.897
100+ 120	C_{max} (ng/mL)	187	123	1.520
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1310	865	1.512
200 + 120	C_{max} (ng/mL)	201	209	0.962
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1240	1530	0.810
700 +160	C_{max} (ng/mL)	326	2859	1.128
	AUC_{24} (ng•h/mL)	3070	2910	1.055

Cross Reference: Studies M[redacted]-066 and M[redacted]-432

表 2.7.2-16 及び表 2.7.2-17 に示すように，すべての検討された用量範囲 / 組み合わせを通して，健康日本人被験者における GLE 及び PIB の曝露量は健康白人被験者で観測された曝露量と同程度であった。

まとめると，これらのデータから健康日本人被験者における GLE 及び PIB の曝露量は健康白人被験者と同程度であることが示唆された。

2.7.2.3.4 内因性要因

2.7.2.3.4.1 HCV 感染日本人被験者における薬物動態

HCV 感染日本人被験者における GLE 及び PIB の薬物動態を検討するため国内第 III 相試験 2 試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した（R&D/16/0834）。HCV 感染非肝硬変日本人被験者に GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用レジメン投与時の母集団薬物動態解析の事後薬物動態パラメータから得られた幾何平均 C_{max} 推定値は，健康日本人被験者と比べて同程度又は低かった。しかし AUC 推定値は健康日本人被験者と比べて GLE で 200%高く，PIB で 37%高かった（2.7.2.2.1 項）。

第 III 相試験における肝硬変及び非肝硬変被験者の幾何平均曝露量推定値を表 2.7.2-18 に示す。

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

DAA	Pharmacokinetic Parameters (unit)	HCV-Infected Subjects Without Cirrhosis (N = 268)[a]	HCV-Infected Subjects with Cirrhosis (N = 64)[a]
GLE	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	1170 (124)	2810 (60)
	$AUC_{24,ss}$ (ng•h/mL)	11600 (154)	30400 (73)
PIB	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	165 (40)	193 (34)
	$AUC_{24,ss}$ (ng•h/mL)	2560 (48)	3100 (40)

a. Geometric mean (CV%) of individual subject-estimated C_{max} and AUC values.
Cross reference: R&D/16/0834

表 2.7.2-18 に示すように，代償性肝硬変日本人被験者における GLE の幾何平均 C_{max} 及び AUC 値は，非肝硬変被験者に比べて約 140%及び 160%高かった。肝硬変日本人被験者における PIB の幾何平均 C_{max} 及び AUC 値は，非肝硬変日本人被験者に比べて 17%及び 21%高かった。重度腎機能障害被験者の曝露量は腎機能正常被験者と同程度であった。

HCV 感染被験者における GLE 及び PIB の母集団薬物動態解析の詳細を 2.7.2.3.8 項で論述する。

HCV 感染日本人被験者と外国人被験者との曝露量比較

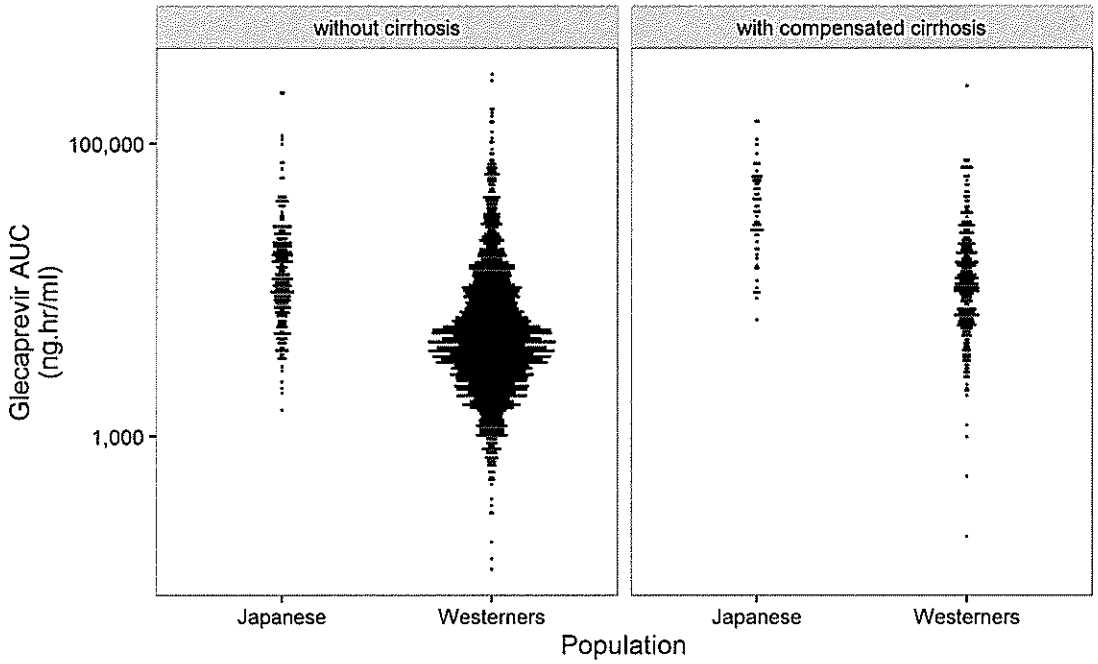
日本人及び外国人被験者を対象としたそれぞれの検証試験で得られたデータの母集団薬物動態解析を用いて，HCV 感染日本人及び外国人被験者における定常状態曝露量を算出した（R&D/16/0834）。

HCV 感染非肝硬変及び肝硬変日本人被験者における GLE の曝露量は，HCV 感染非肝硬変及び肝硬変外国人被験者における曝露量と比較して，各々140%及び 190%高かった。

HCV 感染非肝硬変及び肝硬変日本人被験者における PIB の曝露量は，HCV 感染非肝硬変及び肝硬変外国人被験者における曝露量と比較して，各々79%及び 100%高かった。

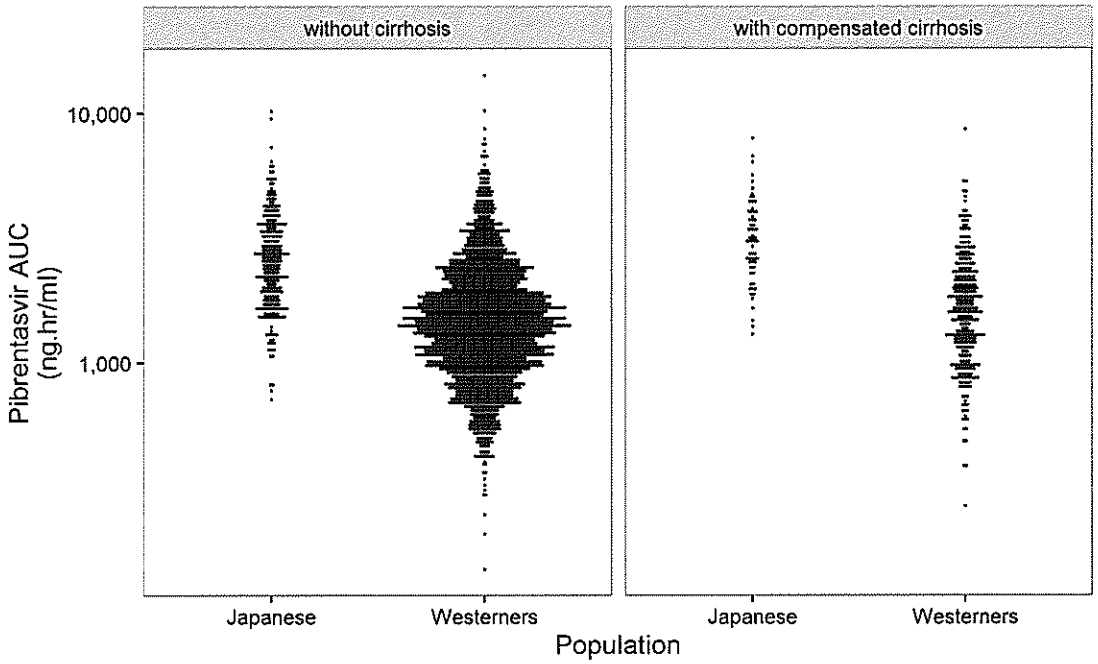
年齢及び体重は日本人及び欧米人の両方の曝露量に関して有意な共変量として特定された。国内第 III 相試験において高齢被験者及び低体重被験者の割合がより高いことが，日本人と外国人 HCV 感染被験者で観測された曝露量の差に寄与している可能性がある。HCV 感染日本人被験者において GLE 及び PIB の幾何平均曝露量がより高いにもかかわらず，図 2.7.2-50 及び図 2.7.2-51 に示すように，日本人被験者の曝露量範囲は外国人被験者と同程度であった。日本人及び外国人被験者の安全性プロファイルによって裏付けられるように，これらの曝露量の差は臨床的に重要になるとは考えられず，日本人患者に対する用量調節は必要ではない。

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



Cross Reference: R&D/16/0834

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



Cross Reference: R&D/16/0834

2.7.2.3.4.2 体重，性別及び年齢の影響

HCV 感染日本人被験者における GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす体重，性別及び年齢の影響を第 III 相試験（M15-594 及び M15-828 試験）からの母集団薬物動態解析を用いて評価した（R&D/16/0834）。解析結果より性別は GLE 及び PIB の母集団薬物動態解析モデルに対して有意な共変量ではなかった。年齢は GLE の見かけのクリアランス（以下「CL/F」）に対して有意な共変量であった。年齢及び体重は PIB の CL/F に影響を及ぼす有意な共変量として特定された。しかし，GLE の曝露量に及ぼす年齢の影響並びに PIB の曝露量に及ぼす体重及び年齢の影響は臨床的に重要であるとは考えられず，用量調節は必要とされない。

2.7.2.3.4.3 肝機能障害の影響

軽度（CP-A），中等度（CP-B）及び重度（CP-C）肝機能障害欧米人被験者に PIB 120 mg，GLE 200 mg +PIB 120 mg 又は GLE 300 mg + PIB 120 mg 単回経口投与後の薬物動態を評価した(M13-604 試験)。HCV 非感染肝機能障害被験者に GLE 300 mg + PIB 120 mg を投与したときの結果を肝機能正常被験者と比較して表 2.7.2-19 にまとめる。

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）

		Central Value Ratios	
Hepatic Impairment	Parameter	GLE	PIB
Mild Impairment (CP-A)	C_{max}	↔	↔
	AUC_{inf}	↑ 1.33	↔
Moderate Impairment (CP-B)	C_{max}	↑ 1.38	↑ 1.26
	AUC_{inf}	↑ 2.00	↑ 1.26
Severe Impairment (CP-C)	C_{max}	↑ 4.78	↓ 0.59
	AUC_{inf}	↑ 11.1	↑ 2.14

↑ = increase (central value ratio > 1.25); ↓ = decrease (central value ratio < 0.80); ↔ = (central value ratio 0.80 to 1.25)

軽度又は中等度肝機能障害患者における GLE の血漿蛋白結合率（97%–98%）は肝機能正常被験者と有意に異ならなかったが，重度肝機能障害被験者における値（95%）よりも有意に高かった。すべての肝機能障害群における PIB の血漿蛋白結合率（≥ 99.99%）は肝機能正常被験者と有意に異ならなかった。

HCV 感染代償性肝硬変（CP-A）日本人被験者を対象とした GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用投与時の曝露量も M15-594 試験で 12 週間評価された（表 2.7.2-18）。CP-B 及び CP-C の肝機能障害を有する HCV 感染日本人患者は第 III 相試験から除外された。第 III 相 M15-594 試験の母集団薬物動態解析に基づき，HCV 感染代償性肝硬変日本人被験者における GLE の AUC は非肝硬変日本人被験者に比べて約 160%高かった。一方，PIB の AUC 値は患者集団を通して同程度であった（21%以下の差，R&D/16/0834）。これらの GLE 及び PIB の曝露量の差は HCV 感染外国人被験者で観測されたものと整合性が認められた（肝硬変被験者における GLE の AUC は非肝硬変被験者に比べて 122%高く，PIB の AUC は 7%高かった［R&D/16/0834］）。代償性肝硬変患者に対する GLE/PIB の用量調節は必要ない（2.7.2.3.10 項）。

HCV 感染肝硬変日本人及び外国人被験者における CP-A の肝機能障害の影響は，HCV 非感染被験者から予測されるよりも大きかった。HCV 非感染中等度肝機能障害欧米人被験者における GLE 及び PIB の曝露量は，健康被験者の 2 倍以下であった。これらの結果から，HCV 感染 CP-B 非代償性肝硬変日本人被験者の HCV 感染非肝硬変日本人被験者に対する曝露量は予測できないと考えられる。CP-B 肝機能障害被験者における GLE/PIB の使用を推奨しない。

健康被験者に比べて重度肝機能障害被験者では GLE の曝露量の大きな増加（11 倍）が観測され，GLE/PIB は CP-C 肝機能障害患者に対して禁忌である。

2.7.2.3.4.4 腎機能障害の影響

軽度，中等度及び重度腎機能障害被験者並びに透析中でない末期腎疾患被験者における GLE 300 mg + PIB 120 mg 併用投与時の薬物動態を腎機能正常被験者と比較することにより欧米人で評価した（M13-600 試験）。結果を表 2.7.2-20 にまとめる。

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）

Renal Impairment	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Parameter	GLE	PIB
Mild Impairment	60 – 89	C_{max}	↔	↔
		AUC_{inf}	↔	↔
Moderate Impairment	30 – 59	C_{max}	↔	↔
		AUC_{inf}	↑ 1.30	↔
Severe Impairment	15 – 29	C_{max}	↔	↔
		AUC_{inf}	↑ 1.45	↑ 1.37
ESRD Not on Dialysis	< 15	C_{max}	↔	↑ 1.25
		AUC_{inf}	↑ 1.56	↑ 1.46

↑ = increase (central value ratio > 1.25); ↔ = (central value ratio 0.80 to 1.25)

Results shown are based on regression analyses of C_{max} or AUC vs. eGFR and comparison to subjects with normal renal function (eGFR: ≥ 90 mL/min/1.73m^2).

GLE 及び PIB の尿中排泄率（f_e）は 1%未満であった。GLE 及び PIB の血漿蛋白結合は腎機能障害被験者と腎機能正常被験者で同程度であった。GLE の血漿蛋白結合率は 98%，PIB では 99.9%以上であり，腎機能正常被験者群と腎機能障害被験者群で有意に異ならなかった。

透析に依存している被験者に血液透析前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）。GLE 及び PIB の動脈（透析器通過前）及び静脈（透析器通過後）血漿中濃度-時間推移は重なり，透析中の DAA の除去は無視できることが示唆された。

第 III 相の M15-594 試験において，eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の透析中又は透析中でない HCV 感染日本人被験者に GLE/PIB 治療を用量調節しないで実施した。GLE 及び PIB の母集団薬物動態解析において，腎機能は GLE 及び PIB の曝露量に対する有意な共変量ではなかった。透析に依存している被験者の透析日及び透析をしない日の GLE 及び PIB の曝露量は同程度であった。

まとめると，腎機能障害は透析の有無にかかわらず，HCV 非感染被験者又は HCV 感染日本人患者における GLE 又は PIB の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが判明した。腎機能障害被験者に GLE/PIB を投与するとき，用量調節は必要ない。

2.7.2.3.5 外因性要因

2.7.2.3.5.1 食事の影響

GLE 及び PIB は水系の媒体に溶けにくい。食事は GLE 及び PIB の溶解性及びバイオアベイラビリティを増加させることが予想される。GLE/PIB [redacted]錠を朝食後 30 分に投与したところ，絶食条件に比べて GLE 及び PIB の曝露量が増加した（M[redacted]-714 試験）。絶食下投与時に比べて，GLE/PIB を中等度又は高脂肪食と単回投与したところ T_{max} の中央値は約

1.0–2.0 時間遅延し，GLE の曝露量は 83%–163%増加し，PIB の曝露量は 40%–53%増加した（2.7.1.2.10 項）。日本人被験者における第 III 相試験及び外国人被験者における検証試験で，GLE 及び PIB は脂肪又はカロリー含量に関わりなく食後投与された。GLE/PIB は食後投与されるべきである。

2.7.2.3.6 薬物間相互作用

GLE 及び PIB 併用と他の医薬品との DDI は，メカニズムに基づく相互作用又は通常併用される薬剤を含む 22 の第 I 相試験の一部として，欧米人被験者で評価された。GLE/PIB の役割は適宜 DDI を与える側及び受ける側の両方で検討された。DDI に関する第 I 相試験に加えて，第 III 相試験で DAA の曝露量に及ぼす併用薬の影響も日本人被験者において評価した（2.7.2.3.6.2 項）。

一般的に DAA の曝露量の 50%までの減少（0.5 倍）又は 200%までの増加（3.0 倍）をもたらす相互作用を臨床的に意義がないと考え，用量調節を推奨しない。

以下の項では，欧米人被験者における GLE 及び PIB 併用レジメンの薬物間相互作用データを要約する。GLE/PIB の併用薬に対するすべての投与推奨事項は HCV 感染肝硬変及び非肝硬変患者に対して適用される。これらの試験から得られた結果は，日本人患者における GLE/PIB 300 mg/120 mg 併用時に外挿される。

2.7.2.3.6.1 メカニズムに基づく相互作用

in vitro における薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する GLE 又は PIB の阻害能を表 2.7.2-21 にまとめる。

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

Enzyme	IC_{50} (μmol/L)		Transporter	IC_{50} (μmol/L)	
	GLE	PIB		GLE	PIB
CYP2C8	31.7	> 30	P-gp[a]	0.33	0.036
CYP2C9	175	> 30	BCRP[a]	2.3	14
rCYP3A4	28.3	--	BSEP[a]	0.975	39
UGT1A1	17.2	2.54	OATP1B1	0.017	1.3[b]
UGT1A4	14.6	0.027	OATP1B3	0.064	> 30

a. Results shown for vesicle based inhibition studies. IC_{50}s derived from MDCK cell line studies were higher.

b. IC_{50} determined in the presence of 4% v/v albumin.

Cross reference: R&D/16/1472

健康欧米人被験者における GLE 300 mg + PIB 120 mg QD 投与後の最大濃度は，GLE で 1.47 μmol/L，PIB で 0.265μmol/L であり，HCV 感染被験者で C_{max} はより低かった（2.7.2.3.4.1

項）。静的阻害モデルに基づけば，GLE の腸における CYP3A4 阻害及び PIB の UGT1A4 阻害に対して臨床的に有意義になりうる相互作用（R ≥ 1.25）が予測される（R&D/16/1472）。門脈の遊離型濃度は OATP1B1（GLE 及び PIB で R ≥ 1.25）及び OATP1B3（GLE で R ≥ 1.25）を阻害するのに十分である可能性がある。腸における P-gp 及び BCRP を介した臨床的に意義のある阻害が起こる可能性は高い（$[I]_2/IC_{50}$ >> 10）が，他の組織における P-gp の阻害（GLE 及び PIB で $[I]_1/IC_{50} \geq 0.1$）及び BCRP の阻害（GLE で $[I]_1/IC_{50} \geq 0.1$）も可能性はあるかもしれない。臨床的な薬物曝露量は CYP2C8，CYP2C9 又は UGT1A1 を阻害するのに十分な濃度に到達しないと予想される。GLE 及び PIB の両方が Bile Salt Export Pump（BSEP）を阻害するが，この阻害が他の医薬品との間で起こす DDI の臨床的な意味は良く理解されていない。

GLE 及び PIB は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7，有機アニオントランスポーター（以下「OAT」）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（以下「OCT」）1，OCT2，Multidrug and toxin extrusion（以下「MATE」）1 又は MATE2K に対して *in vitro* で濃度 30 μmol/L 以上において阻害能を示さなかった。GLE 及び PIB の遊離型血漿曝露量は，腎トランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE2K を阻害するのに十分ではなかった（非結合型 $C_{max}/IC_{50} < 0.1$）。

GLE は *in vitro* で主として CYP3A4 によりごくわずかに代謝され（2.7.2.3.1.1 項），PIB は *in vitro* で顕著に代謝されなかった（2.7.2.3.1.2 項）。ヒト ADME 試験において未変化の GLE 又は PIB は，血漿中で検出された唯一の化学種であった。CYP 酵素阻害又は誘導は GLE 及び PIB の曝露量に重要な影響を及ぼさないと予想される。薬物代謝酵素の阻害は GLE/PIB の体内動態に影響を及ぼさないことが予想される。

GLE は P-gp 及び BCRP の基質であり（*in vitro* での正味のエフラックス比 > 2），OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でもある（ミカエリス定数［K_m］値は各々0.098–0.1 μmol/L 及び 0.19–0.25 μmol/L，R&D/16/1472）。Mdr1a/1b$^{-/-}$/Bcrp1$^{-/-}$ノックアウトマウスを用いた *in vivo* の試験において PIB は P-gp 及び / 又は BCRP の基質として特定されたが，OATP1B1/1B3 の基質ではなかった。

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

特定の薬物代謝酵素又はトランスポーターのプローブ基質（2.7.2.2.2.5 項），又は関心のある酵素やトランスポーターに対する鋭敏な基質でもある通常併用される薬剤（2.7.2.2.2.6 項）を用いて実施される試験により，GLE/PIB に関するメカニズムに基づく DDI のポテンシャルの情報が得られる。酵素又はトランスポーターのメカニズムに基づく阻害を介する DDI を与える側として，GLE 及び PIB を評価した DDI 試験リストを表 2.7.2-22 に示す。

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

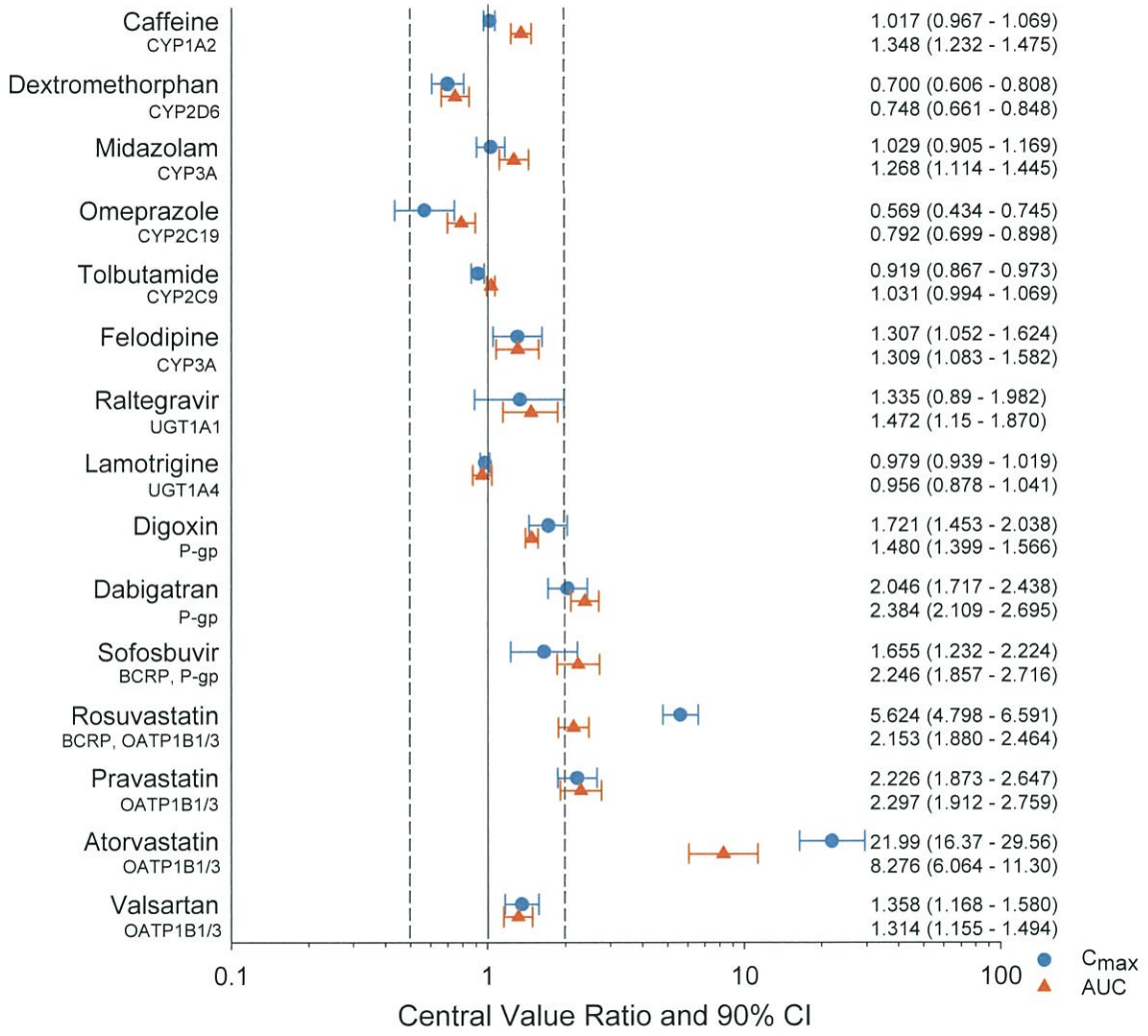
Enzyme or Transporter	Evaluated Sensitive Substrates (Study Number[s])
CYP1A2	Caffeine (M[redacted]-605, M[redacted]-380)[a]
CYP3A	Midazolam (M[redacted]-605, M[redacted]-380), felodipine (M[redacted]-578)[b]
CYP2C9	Tolbutamide (M[redacted]-605, M[redacted]-380)
CYP2C19	Omeprazole (M[redacted]-605, M[redacted]-380, M[redacted]-715)
CYP2D6	Dextromethorphan hydrobromide (M[redacted]-605, M[redacted]-380)
UGT1A1	Raltegravir (M[redacted]-593)[b]
UGT1A4	Lamotrigine (M[redacted]-585)
P-gp	Digoxin (M[redacted]-582), dabigatran etexilate (M[redacted]-585), sofosbuvir (M[redacted]-532)[b]
OATP1B1/1B3	Rosuvastatin (M[redacted]-579), pravastatin (M[redacted]-579), atorvastatin (M[redacted]-579), valsartan (M[redacted]-599)[b]
BCRP	Rosuvastatin (M[redacted]-579), sofosbuvir (M[redacted]-532)[b]

a. Doses of GLE 300 mg + PIB 120 mg (Study M[redacted]-605) and with GLE 700 mg + PIB 160 mg (Study M[redacted]-380).

b. b. Evaluated as commonly administered comedication in Section 2.7.2.2.6.

メカニズムに基づく DDI を与える側としての GLE 及び PIB の影響を図 2.7.2-52 にまとめる。

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



CYP3A に及ぼす GLE 及び PIB の影響

ミダゾラム及びフェロジピンは CYP3A の鋭敏な基質である。*in vitro* の結果から GLE は腸の CYP3A を阻害する可能性が示唆され（R&D/16/1472），ミダゾラムの曝露量は GLE 300 mg + PIB 120 mg 併用投与により高くなり（AUC 27%増加），CYP3A の弱い阻害が示された（M[redacted]-605 試験）。同様の AUC の増加（31%）がフェロジピンでも認められた（M[redacted]-578 試験）。より高用量のレジメンである GLE 700 mg + PIB 160 mg で，ミダゾラムの曝露量はより大きく増加した（AUC 130%増加，M[redacted]-380 試験）。GLE の薬物動態の非線形性及び PIB に及ぼす GLE のブースター効果により，M[redacted]-605 試験に比べて M[redacted]-380 試験における GLE の曝露量は

15–17 倍，PIB では 2–3 倍であった。HCV 感染日本人被験者における GLE/PIB 300 mg/120 mg レジメンによる CYP3A 阻害の程度は，M[redacted]-380 試験で観測されたものに比べると非常に少ないと予想される。CYP3A 基質を GLE/PIB と併用投与するとき用量調節は必要ない。

CYP1A2 に及ぼす GLE 及び PIB の影響

カフェインは CYP1A2 の選択的な基質である。GLE 及び PIB は *in vitro* で CYP1A2 を阻害しなかった。しかし，CYP3A と同様に，カフェインの曝露量は GLE 300 mg + PIB 120 mg レジメンにより最大 35%増加したが，M[redacted]-380 試験において GLE 700 mg + PIB 160 mg レジメンにより最大 92%増加した。CYP3A のように，HCV 感染日本人被験者における GLE/PIB 300 mg/120 mg レジメンで認められた CYP1A2 の阻害の程度は M[redacted]-380 試験で観測されたものよりも非常に小さいことが予想される。CYP1A2 基質を GLE/PIB と併用投与するとき用量調節は必要ない。

CYP2D6 に及ぼす GLE 及び PIB の影響

デキストロメトルファンは CYP2D6 の鋭敏な基質である。CYP2D6 は誘導が起こらない CYP アイソフォームと見なされている（Zhou 2009）。デキストロメトルファンの曝露量は M[redacted]-605 試験で GLE 300 mg + PIB 120 mg と併用投与したとき又は M[redacted]-380 試験で GLE 700 mg + PIB 160 mg と併用投与したとき 24%–30%低下した。DAA 用量依存性のないデキストロメトルファンの曝露量のわずかな減少及び DAA 併用時又は非併用時でデキストロメトルファンの $t_{1/2}$ が同程度であること（9%以下の差）より，GLE 及び PIB が CYP2D6 を阻害しないことが示唆された。GLE/PIB と併用投与時デキストロメトルファンの曝露量が減少したことは，バイオアベイラビリティの減少による可能性がある。CYP2D6 基質を GLE/PIB と併用投与するとき用量調節は必要ない。

CYP2C19 に及ぼす GLE 及び PIB の影響

オメプラゾールは CYP2C19 の鋭敏な基質である。M[redacted]-605 試験で GLE 300 mg + PIB 120 mg QD と併用投与したとき，オメプラゾールの C_{max} 及び AUC は 43%及び 21%減少したが，CYP2C19 を介する代謝物である 5-ヒドロキシオメプラゾールの曝露量は同程度であった（16%の差）。M[redacted]-380 試験において，GLE 700 mg + PIB 160 mg レジメンはオメプラゾールの C_{max} を 21%低下させ，オメプラゾールの AUC 値に影響せず（4%以下の差），5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC 値にも影響しなかった（21%増加）。オメプラゾールに DAA 用量依存性がないこと及び CYP2C19 を介する 5-ヒドロキシオメプラゾールの曝露量が変化しないことから，GLE 及び PIB が CYP2C19 を阻害又は誘導しないことが確認された。オメプラゾールの曝露量が低下したのは，GLE/PIB と同時に併用投与したときバイオアベイラビリティが低下したことによる可能性がある。CYP2C19 基質を GLE/PIB と併用投与するとき用量調節は必要ない。

CYP2C9 に及ぼす GLE 及び PIB の影響

トルブタミドは CYP2C9 の鋭敏な基質である。トルブタミドの曝露量は GLE 及び PIB と併用時及び非併用時で同程度であった（9%以下の差，M[redacted]-605 及び M[redacted]-380 試験）。GLE 及び PIB

は CYP2C9 を阻害又は誘導しないので，CYP2C9 基質を GLE/PIB と併用投与するとき用量調節は必要ない。

UGT1A1 に及ぼす GLE 及び PIB の影響

ラルテグラビルは主として UGT1A1 により代謝される。M[redacted]-593 試験で GLE 及び PIB と併用投与したところ，ラルテグラビルの C_{max} 及び AUC はラルテグラビル単剤投与時に比べて 34%–47%高くなり，GLE 及び PIB の併用は UGT1A1 を弱く阻害することが示唆された。主として UGT1A1 が関与して消失する薬物の曝露量は GLE/PIB と併用投与するとき増加する可能性があるが，増加は一般的に臨床的に重要でないと予想される。*in vitro* での阻害データに基づけば，HCV 感染日本人被験者における GLE/PIB のより高い曝露量が UGT1A1 の DDI の可能性を変化させることは予想されない。UGT1A1 基質を GLE/PIB と併用投与するとき用量調節は必要ない。

UGT1A4 に及ぼす GLE 及び PIB の影響（M[redacted]-585 試験）

ラモトリギンは主として UGT1A4 で代謝され，UGT 阻害剤であるバルプロ酸塩はラモトリギンの濃度を 2 倍より大きく増加させる（ラミクタール® [ラモトリギン]，グラクソスミスクライン添付文書）。ラモトリギンは UGT1A4 のプローブ基質として使われてきた（Burger 2008）。M[redacted]-585 試験においてラモトリギンの曝露量は DAA 併用時及び非併用時で同程度であった（4%以下の差）。*in vitro* の結果により，PIB は臨床的に関連する濃度において UGT1A4 を阻害する可能性があることが示唆されたが，この臨床 DDI 試験では GLE 及び PIB の併用は UGT1A4 を阻害しないことを示唆している。UGT1A4 基質を GLE/PIB と併用投与するとき用量調節は必要ない。

P-gp に及ぼす GLE 及び PIB の影響

ジゴキシン及びダビガトランは P-gp の基質である。ソホスブビルは P-gp 及び BCRP の基質である。M[redacted]-582 試験において GLE 及び PIB の併用によりジゴキシンの曝露量は 48%–72%増加したが，M[redacted]-585 試験においてダビガトランの曝露量は 105%–138%増加した。ダビガトランは腸の P-gp に対する選択的なプローブであるが，ジゴキシンは腸及び腎両方の P-gp 基質である。ジゴキシンの腎クリアランスは GLE 及び PIB 併用時又は非併用時で同程度であった（18%以下の差）。GLE 及び PIB との併用時，ソホスブビルの曝露量は 66%–125%増加した（M[redacted]-532 試験）。臨床試験結果は，GLE 及び PIB が P-gp 阻害剤として主として腸で局所的な薬物濃度で制御される可能性があるという *in vitro* での評価結果と整合性が認められた。ジゴキシンの腎クリアランスに及ぼす影響が認められなかったことは，GLE 又は PIB を介する P-gp 阻害が，臨床用量では腸に限定されることを示唆している。

腸における P-gp の阻害は，GLE と併用投与したときの PIB の曝露量増加の主たるメカニズムであると考えられている。GLE 300 mg 又は 400 mg を併用投与したときの PIB 120 mg の曝露量増加は同程度であり，P-gp は GLP 300 mg により最大限に近い阻害を受けることが示唆された（R&D/16/0237）。GLE/PIB との併用は腸の P-gp の鋭敏な基質の曝露量を増加させる可能性が

あり，それらの薬物の用量調節が必要になるかもしれない。GLE/PIB と併用投与するとき，それぞれの P-gp 基質に対して P-gp 阻害剤との併用投与に関する製品ガイダンスを参照されたい。

OATP1B1/1B3 に及ぼす GLE 及び PIB の影響

プラバスタチンは OATP1B1/1B3 の基質である。ロスバスタチンは OATP1B1/1B3 及び BCRP の基質である。アトルバスタチンは OATP1B1/1B3，BCRP 及び CYP3A の基質である。スタチンの曝露量は GLE 及び PIB と併用投与したとき増加し，その程度はプラバスタチンで C_{max} 2.2 倍及び AUC 2.3 倍，ロスバスタチンで C_{max} 5.6 倍及び AUC 2.2 倍，アトルバスタチンで C_{max} 22 倍及び AUC 8.3 倍であった。

バルサルタンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。バルサルタンの曝露量は GLE 及び PIB との併用により高くなった（C_{max} 36%増加，AUC 31%増加）。スタチン系薬物群と比較してバルサルタンの曝露量の増加が少ないことは，個々の薬物の体内動態全体に占める OATP1B1/1B3 の寄与率によると考えられる。GLE/PIB は OATP1B1/1B3 の鋭敏な基質の曝露量を増加させる可能性があり，それらの薬物に対して用量調節が必要になるかもしれない。GLE/PIB と併用投与するとき，それぞれの OATP1B1/1B3 基質に対して OATP1B1/1B3 阻害剤との併用投与に関する製品ガイダンスを参照されたい。

BCRP に及ぼす GLE 及び PIB の影響（M[redacted]-579 及び M[redacted]-532 試験）

GLE/PIB と BCRP 基質との相互作用の可能性を *in vitro* データ及びソホスブビル及びロスバスタチンとの併用による臨床評価から推測する。GLE/PIB は BCRP の鋭敏な基質の曝露量を増加させる可能性があり，用量調節が必要になるかもしれない。GLE/PIB と併用投与するとき，それぞれの BCRP 基質に対して BCRP 阻害剤との併用投与に関する製品ガイダンスを参照されたい。

阻害剤としての GLE 及び PIB に及ぼす肝硬変の影響

HCV 感染肝硬変日本人被験者における GLE の全身曝露量は，HCV 感染非肝硬変日本人被験者に比べて 160%高かった。一方，肝硬変被験者の PIB の曝露量は非肝硬変被験者よりも 21%高かった（R&D/16/0834）。GLE による P-gp 及び BCRP の阻害は主として腸内の局所濃度によって制御され，肝硬変患者で認められたように GLE の全身曝露量の増加とともに変化することはないと予想される。

腸の P-gp 及び BCRP の阻害により制御される PIB に及ぼす GLE のブースター効果は，GLE300 mg 又は 400 mg に対して同程度であり，腸の P-gp 及び BCRP の DDI ポテンシャルが変化しないことを支持する。

OATP1B1/1B3 に関する GLE の阻害ポテンシャルは全身の C_{max} により部分的に制御されており（R&D/16/1472），肝硬変被験者に対して高くなる可能性がある。GLE による臨床的に意義のある OATP1B1/1B3 阻害は，400 mg（M[redacted]-579 試験）及び 300 mg（M[redacted]-721 試験）の用量で示された。GLE/PIB と併用投与したときのプラバスタチン及びロスバスタチンに対する減量は GLE