ヴォリブリス錠2.5mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.6.非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4.　薬物動態試験の概要文
2.6.5.　薬物動態試験概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

Jul 10 2020 15:23:17

非臨床概要薬物動態試験の目次

項目 - 頁

2.6.4. 薬物動態試験の概要文 ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.1. まとめ ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.2. 分析法 ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.3. 吸収 ..... 2.6.4 - p.2
2.6.4.4. 分布 ..... 2.6.4 - p.2
2.6.4.5. 代謝 ..... 2.6.4 - p.2
2.6.4.6. 排泄 ..... 2.6.4 - p.2
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.8. その他の薬物動態試験 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.9. 考察及び結論 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.10. 図表 ..... 2.6.4 - p.4
2.6.4.11. 参考文献 ..... 2.6.4 - p.4
2.6.5. 薬物動態試験概要表 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験 ..... 2.6.5 - p.2
2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収 ..... 2.6.5 - p.3
2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収 ..... 2.6.5 - p.3
2.6.5.5. 薬物動態試験：分布 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.11. 推定代謝経路 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄 ..... 2.6.5 - p.5
2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄 ..... 2.6.5 - p.5
2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.5 - p.6
2.6.5.16. 薬物動態試験：その他 ..... 2.6.5 - p.6

2.6.4 及び 2.6.5 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性蛋白質（breast cancer resistance protein）
BSEP	胆汁酸塩輸出ポンプ（bile salt export pump）
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
Cmax	最高血漿中濃度
IC50	50%阻害濃度
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MDCKII 細胞	イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞（Madin-Darby canine kidney strain II cells）
MRP	多剤耐性関連蛋白質（multidrug resistance associated protein）
NTCP	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド（sodium taurocholate co-transporting polypeptide）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
PAH	肺動脈性肺高血圧症
P-gp	P-糖蛋白質
Sf9 細胞	*Spodoptera frugiperda*（ツマジロクサヨトウ）卵巣由来の培養細胞
TK	トキシコキネティクス

2.6.4.　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1.　まとめ

本承認申請は、8 歳以上の小児における肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するアンブリセンタンの用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請である。アンブリセンタンの非臨床薬物動態試験の成績については、既承認の申請時資料（1.13.1.3.）により既に評価されている。

本申請に際しては、幼若動物のトキシコキネティクス（TK）及び肝取込み・排出トランスポーターへの影響に関する新たな成績が得られたので報告する。

吸収

幼若ラットにアンブリセンタンを反復経口投与（生後 7～62 日）したときの曝露量は、おおむね用量に比例して増加した。幼若ラットにおける曝露量は、同程度の用量を投与したときの成獣の曝露量とおおむね同程度であった。

薬物動態学的薬物相互作用

トランスポーター発現細胞又は膜小胞を用いて検討した結果、アンブリセンタンは、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び 1B3 を用量依存的に弱く阻害し、その IC50 はそれぞれ 47 及び 45 μM であった。アンブリセンタンは 100 μM でタウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド（NTCP）の活性を約 50%阻害した。検討した 100 μM までの濃度において、アンブリセンタンは胆汁酸塩輸出ポンプ（BSEP）、乳癌耐性蛋白質（BCRP）、P-糖蛋白質（P-gp）及び多剤耐性関連蛋白質（MRP）2 を阻害しなかった。アンブリセンタンは OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP を阻害したが、これらの IC50 は 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者の推定血漿中非結合形濃度［0.03 μM：Cmax を 981 ng/mL（2.59 μM、2.7.2.3.1.2.2.）、血漿中非結合形分率を 1.2%として算出］を大きく上回る（約 1500 倍以上）ことから、アンブリセンタンがこれらのトランスポーターを介して臨床的意義のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2.　分析法

2.6.4.2.1.　被験物質

いずれの試験にも親化合物（アンブリセンタン）を使用し、投与量及び濃度は親化合物換算量で示した。

2.6.4.2.2.　分析法

ラット血漿中アンブリセンタン（GSK1325760）の濃度測定には、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いた。酸性化処理したクエン酸ナトリウム加血漿 25 μL を内標準物質（BSF127041）を含むアセトニトリル溶液で除タンパクし、HPLC で分離後、正イオンモードのエレクトロスプレーイオン化法を用いたマルチプルリアクションモニタリングによりアンブリセンタンを検出した。バリデーション試験では、定量

範囲 10～10000 ng/mL での直線性、感度、選択性、真度及び精度について妥当性が確認された。また、実試料を用いた分析法の再現性についても確認された（2.6.5.2.、2011N124308、2012N139530）。

2.6.4.3.　吸収

2.6.4.3.1.　ラット

2.6.4.3.1.1.　経口投与

2.6.4.3.1.1.1.　単回投与

新たな試験は実施していない。

2.6.4.3.1.1.2.　反復投与

14 日間反復投与

7 日齢の幼若ラットにアンブリセンタンを 4、10 及び 40 mg/kg/日の用量で 14 日間経口投与した（2011N126125）。

試験成績を 2.6.5.4.1.に示す。いずれの用量においてもアンブリセンタンの曝露量（Cmax 及び AUC0-t）に明らかな性差は認められなかった。投与 14 日目の雌で 40 mg/kg/日群の Cmax 及び AUC0-t が 4 mg/kg/日群のそれぞれ 14.2 及び 15.6 倍であったことを除き、4～40 mg/kg/日の範囲では、おおむね用量に比例した曝露量の増加が認められた。投与 1 日目と 14 日目のアンブリセンタンの曝露量に明らかな差は認められなかった。

8 週間反復投与

7 日齢の幼若ラットにアンブリセンタンを 4、10 及び 20 mg/kg/日の用量で 8 週間反復経口投与し、その後、8 週間の休薬期間を設けた（2012N143182）。

試験成績を 2.6.5.4.1.に示す。投与 8 週目の 10 mg/kg/日の雄の Cmax 及び AUC0-t が雌のそれぞれ 2.0 及び 2.5 倍であったことを除き、アンブリセンタンの曝露量（Cmax 及び AUC0-t）はおおむね雌雄で同程度（< 2 倍）であった。4～20 mg/kg/日の範囲において、投与 1 日目及び 8 週目の Cmax 及び AUC0-t（雌雄合算平均値）は用量に比例して増加した。投与 8 週目の AUC0-t（雌雄合算平均値）は、投与 1 日目の 0.29～0.41 倍であったが、Cmax に顕著な差（> 2 倍）は認められなかった。

2.6.4.4.　分布

新たな試験は実施していない。

2.6.4.5.　代謝

新たな試験は実施していない。

2.6.4.6.　排泄

新たな試験は実施していない。

2.6.4.7.　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1.　肝取込み・排出トランスポーターに関する試験

アンブリセンタンがヒト肝臓への取込み及び排出トランスポーターを阻害する可能性について、OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP を発現させた CHO 細胞、BSEP 及び MRP2 を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞、並びに BCRP 及び P-gp を発現させた MDCKII 細胞を用いて検討した（2013N168769）。

試験成績を 2.6.5.15.に示す。アンブリセンタンの最高濃度を 100 μM に設定した。アンブリセンタンは、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した Fluo 3 の輸送に対して用量依存的に弱い阻害活性を示し、IC50 はそれぞれ 47 及び 45 μM であった。アンブリセンタンは 100 μM で NTCP の活性を約 50%阻害した。検討した 100 μM までの濃度において、アンブリセンタンは BSEP、BCRP、P-gp 及び MRP2 を阻害しなかった。

本試験ではアンブリセンタンと同時にエンドセリン受容体拮抗薬のボセンタン及びマシテンタンの評価も実施した。ボセンタンは OATP1B1、OATP1B3、NTCP 及び BSEP を阻害し、IC50 はそれぞれ 5.0、5.2、37 及び 54 μM であった。検討した 100 μM までの濃度において、ボセンタンは BCRP、P-gp 及び MRP2 を阻害しなかった。マシテンタンは OATP1B1、OATP1B3、NTCP、BSEP、BCRP、P-gp 及び MRP2 を阻害し、IC50 はそれぞれ 2.0、2.1、8.0、12、75、64 及び約 75 μM であった。

以上のことから、評価した 3 化合物のうち、マシテンタンは肝トランスポーターを最も強く阻害した。ボセンタンもその次に強く阻害した。アンブリセンタンの肝トランスポーターに対する阻害活性は他の 2 剤と比べて弱かった。

2.6.4.8.　その他の薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

2.6.4.9.　考察及び結論

本申請に際して、幼若動物のトキシコキネティクス（TK）及び肝取込み・排出トランスポーターへの影響について評価した。

幼若ラットにアンブリセンタンを反復経口投与（生後 7～62 日）したときの曝露量は、おおむね用量に比例して増加した。幼若ラットにおける曝露量は、同程度の用量を投与したときの成獣の曝露量とおおむね同程度であった。

トランスポーター発現細胞又は膜小胞を用いた試験において、アンブリセンタンは OATP1B1 及び OATP1B3 を用量依存的に弱く阻害し、その IC50 はそれぞれ 47 及び 45 μM であった。また、アンブリセンタンは 100 μM で NTCP の活性を約 50%阻害した。検討した 100 μM までの濃度において、アンブリセンタンは BSEP、BCRP、P-gp 及び MRP2 を阻害しなかった。

アンブリセンタンのトランスポーターへの影響については、既審査済資料（1.13.1.3.）でも評価されており、ヒト肝細胞において、アンブリセンタン（最高濃度 100 μM）は NTCP、

OATP、BSEP 及び MRP2 を阻害しなかった。今回、新たな試験において、アンブリセンタンは OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP を阻害し、その IC50 はそれぞれ 47、45 及び約 100 μM であった。しかしながら、これらの IC50 は 8 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者の推定血漿中非結合形濃度［0.03 μM：Cmax を 981 ng/mL（2.59 μM、2.7.2.3.1.2.2.）、血漿中非結合形分率を 1.2%として算出］を大きく上回る（約 1500 倍以上）ことから、アンブリセンタンがこれらのトランスポーターを介して臨床的意義のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.10.　図表

該当なし。

2.6.4.11.　参考文献

該当なし。

2.6.5. 薬物動態試験概要表

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ambrisentan (GSK1325760)

Type of Study/Description	Species (Strain)	No./ Sex/ Group	Method of Administration	Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Absorption									
Toxicokinetics	Juvenile Rat (Wistar)	12M/12F	Oral (gavage)	0, 4, 10, 40	14 Days (Days 1 and 14)	No	[redacted]	2011N126125 (R29641)	m4.2.3.5.4
Toxicokinetics	Juvenile Rat (Wistar)	18M/18F	Oral (gavage)	0, 4, 10, 20	8 weeks (Day1 and Week8)	Yes	[redacted]	2012N143182 (R29823)	m4.2.3.5.4
Drug interaction studies									
Inhibition of OATP1B1, OATP1B3, NTCP, BCRP, BSEP, MRP2, Pgp transporters	CHO, MDCKII, Sf9 cell membrane vesicles	NA	In vitro	up to 100 µM	NA	No	[redacted]	2013N168769 (GS-9309)	m4.2.2.6

Key: NA = Not applicable, OATP1B1 = Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B3 = Organic anion-transporting polypeptide 1B3, NTCP = sodium taurocholate co-transporting polypeptide, BCRP = Human breast cancer resistant protein, BSEP = bile salt export pump, MRP2 = multidrug resistance protein 2, Pgp = P-glycoprotein, CHO = Chinese Hamster Ovary, MDCKII = Madin-Darby Canine Kidney strain II, Sf9 = Spodoptera frugiperda ovarian cells.

Testing Facility:
GSK = GlaxoSmithKline.
[redacted] = [redacted]
[redacted] = [redacted]
[redacted] = [redacted]

Jul 09 2020 11:28:07

2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験

Test Article: Ambrisentan (GSK1325760)

Method	Species	Matrix	Noteworthy Findings	Report No.	Location in CTD
HPLC-MS/MS	Rat	Plasma, 0.025mL	Linear range 10 to 10000 ng/mL; LLOQ 10 ng/mL, ≤8.8 % c.v., -7.0 % ≤ Bias ≤6.6 %	2011N124308	m4.2.2.1
HPLC-MS/MS	Rat	Plasma, 0.025mL	Bioanalytical reproducibility in incurred rat plasma samples was confirmed.	2012N139530	m4.2.2.1

Key:
HPLC-MS/MS = High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ = Lower limit of quantification, c.v. = coefficient of variation

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

新たな試験は実施していない。

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1. ラット

Test Article: Ambrisentan (GSK1325760)

Location in CTD	m4.2.3.5.4					m4.2.3.5.4				
Report No.	2012N143182					2011N126125				
Study Number	R29823 (GLP)					R29641 (Non GLP) DRF				
Species	Wistar Rat, Juvenile					Wistar Rat, Juvenile				
No. of Animals/Gender	12M/12F Main, 6M/6F recovery, 18M/18F TK					12M/12F				
Feeding Conditions	Fed					Fed				
Vehicle/Formulation	0.66%(w/v) NaOH/HCl, pH 7.4					0.66%(w/v) NaCl, pH 7.4				
Method of Administration	Oral (gavage)					Oral (gavage)				
Dose (mg/kg/day)	0, 4, 10, 20					0, 4, 10, 40				
Sample	Plasma on 1 and Week 8					Plasma on Day 1 and 14				
Analyte	GSK1325760 (Ambrisentan)					GSK1325760 (Ambrisentan)				
Assay	HPLC-MS/MS					HPLC-MS/MS				
PK Parameters	mg/kg/day	Male		Female		mg/kg/day	Male		Female	
		Day 1	Week 8	Day 1	Week 8		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
Cmax (µg/mL)	4	2.42	2.90	2.59	3.72	4	3.20	3.71	5.47	4.66
	10	7.14	7.94	6.08	3.87	10	8.14	8.11	8.94	15.2
	20	11.8	11.5	11.2	13.7	40	31.9	31.6[a]	30.5	66.3[a]
AUC0-24 (µg·hr/mL)	4	18.4	7.91	24.4	9.7	4	19.5	21.7	23.8	19.6
	10	57.2	21.9	47.8	8.92	10	50.1	46.5	64.7	49.7
	20	96.6	43.4	81.9	26.9	40	199	276[a]	191	306[a]

Key: DRF = Dose range finding

a. Samples collected at premature termination when animals had received up to 10-13 doses.

2.6.5.5. 薬物動態試験：分布

新たな試験は実施していない。

2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合

新たな試験は実施していない。

2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

新たな試験は実施していない。

2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験

新たな試験は実施していない。

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝

新たな試験は実施していない。

2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝

新たな試験は実施していない。

2.6.5.11. 推定代謝経路

新たな試験は実施していない。

2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

新たな試験は実施していない。

2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄

新たな試験は実施していない。

2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

新たな試験は実施していない。

Jul 09 2020 11:28:07

2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

Test Article: Ambrisentan (GSK1325760)

Location in CTD	m4.2.2.6
Report No.	2013N168769
Study No.	GS-9309
Study System	CHO, MDCKII, Sf9 cell membrane vesicles
No. of Animals/Gender	NA
Method of Administration	In Vitro
Dose (μM)	Up to 100 μM of ambrisentan

Transporter	IC50 (μM)		
	Ambrisentan	Bosentan	Macitentan
OATP1B1[a]	47 ± 21	5.0 ± 2.0	2.0 ± 0.3
OATP1B3[a]	45 ± 24	5.2 ± 2.1	2.1 ± 0.3
NTCP[b]	~100	37	8.0
BCRP[a]	>100	>100	75 ± 37
BSEP[b]	>100	54	12
MRP2[b]	>100	>100	~75
Pgp[a]	>100	>100	64 ± 15

Key: NA = Not Applicable.
a. Inhibition constants are the mean ± SD of 3 independent studies done in duplicate.
b. Inhibition constants based on one experiment done in duplicate

2.6.5.16. 薬物動態試験：その他

新たな試験は実施していない。