2.3.S.1　原薬（オムビタスビル水和物）

1 名称

(1) JAN

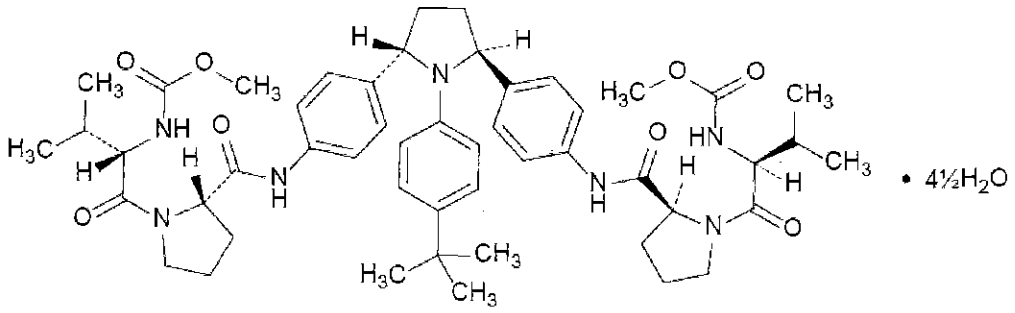
（日本名）オムビタスビル水和物　　（英名）Ombitasvir Hydrate

(2) 化学名

Dimethyl *N,N'*-{(2*S*,5S)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane- 1,2-diyl]}biscarbamate heminonahydrate

(3) 構造

化学構造式：



分子式：$C_{50}H_{67}N_7O_8 \cdot 4½\ H_2O$
分子量：975.18

2 一般特性

(1) 性状

オムビタスビル水和物は白色から淡黄色又は淡赤色の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解濃度	溶解性
0.1 mol/L 塩酸，25°C	0.47 ± 0.02 μg/mL	ほとんど解けない
50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液，pH 6.8，25°C	0.016 ± 0.005 μg/mL	ほとんど解けない
エタノール，25°C	46.0 ± 0.2 mg/mL	やや溶けやすい
1-ビニル-2-ピロリドン二量体，室温	> 193.87 mg/g	溶けやすい
コポビドン (K 値 28) モデル (6：4 ビニルピロリドン二量体：ビニルアセテート二量体，重量比 3：2)	> 210 mg/g	溶けやすい

(3) 吸湿性

オムビタスビル水和物は 25°C，30 – 90%RH における吸湿性は 2%以下であった。

(4) 融点及び熱分析

オムビタスビル水和物の熱分析を測定した結果，69.1°C で脱水による吸熱ピークを示し，156.8°C で融解した。

(5) 解離定数（pKa）

オムビタスビル水和物の解離定数は 2.5（25°C）であった。

(6) 分配係数

オムビタスビル水和物のオクタノールと pH7.4 緩衝液間の分配係数（log D）は 7.4 であった。

(7) 光学活性

オムビタスビル水和物は 6 個の光学中心を有する。

3 安定性

試験		保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃	60%RH	二重ポリエチレン袋／プラスティック製ドラム	開始時, 3, 6, 9, 12, 18, 24[a], 36, 48 ヵ月	変化なし
加速試験		40℃	75%RH		0, 1, 3, 6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	熱	80℃	–	ガラス製容器	0, 10 日	変化なし
	熱/湿度	80℃	75%RH	ガラス製容器	0, 10 日	変化なし
	光	総照度：120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m^2 以上		シャーレ（開放）	0, 5 日 (120 万 lux・hr)	不純物の増加が認められた
				二重ポリエチレン袋		変化なし

a　24 ヵ月まで終了

*新薬承認情報提供時にまとめた

2.3.S.2 原薬（パリタプレビル水和物）

1 名称

(1) JAN

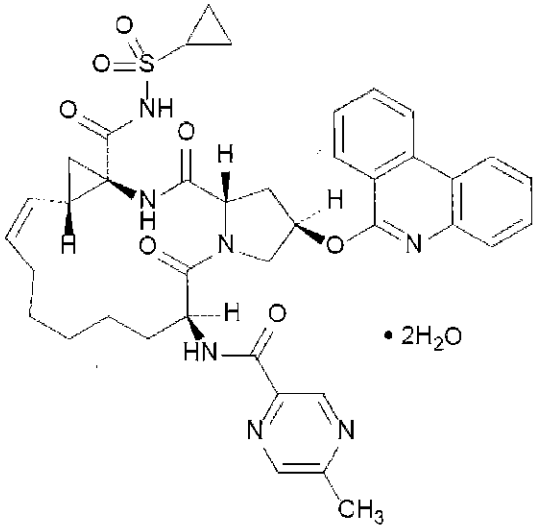
（日本名）パリタプレビル水和物　　（英名）Paritaprevir Hydrate

(2) 化学名

(2*R*,6*S*,12*Z*,13a*S*,14a*R*,16a*S*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)- 6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin- 6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine- 14a(5*H*)-carboxamide dehydrate

(3) 構造

化学構造式：



分子式：$C_{40}H_{43}N_7O_7S•2H_2O$
分子量：801.91

2 一般特性

(1) 性状

パリタプレビル水和物は白色から淡黄色の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解濃度	溶解性
0.01 mol/L 塩酸，25°C	<0.09 μg/mL	ほとんど解けない
50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液，pH 6.8，25°C	1.19 ± 0.05 μg/mL	ほとんど解けない
エタノール，室温	5.7 ~ 10.6 mg/mL	溶けにくい
1-ビニル-2-ピロリドン二量体，室温	> 260 mg/mL	溶けやすい
コポビドン (K 値 28) モデル (6：4 ビニルピロリドン二量体：ビニルアセテート二量体，重量比 3：2)	> 300 mg/mL	溶けやすい

(3) 吸湿性

パリタプレビル水和物は 25°C，20 – 90% RH において 1.3%の吸湿性を示した。

(4) 融点及び熱分析

パリタプレビル水和物の熱分析を測定した結果，脱水したのち，非晶質化し 156°C でガラス転移点を示した。

(5) 解離定数（pKa）

パリタプレビル水和物の解離定数は 4.6（25°C）であった。

(6) 分配係数

パリタプレビル水和物のオクタノールと pH6.8 リン酸緩衝液間の分配係数（log D）は 3.1 であった。

(7) 光学活性

パリタプレビル水和物は 5 個の光学中心を有する。パリタプレビル水和物の旋光度は-0.369 – 1.279° であった。

3 安定性

試験		保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃	60%RH	二重ポリエチレン袋／プラスティック製ドラム	開始時, 3, 6, 9, 12, 18, 24[a], 36, 48 ヵ月	変化なし
加速試験		40℃	75%RH		0, 1, 3, 6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	熱	80℃	–	ガラス製容器	0, 5 日	不純物総量の増加が認められた
	熱/湿度	80℃	75%RH	ガラス製容器	0, 11 日	変化なし
	光	総照度：120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m^2 以上		シャーレ（開放）	0, 5 日 (120 万 lux・hr)	不純物総量の増加が認められた
				二重ポリエチレン袋		変化なし

a 24 ヵ月まで終了

*新薬承認情報提供時にまとめた

2.3.S.3 原薬（リトナビル）

リトナビル原薬は，既承認リトナビル製剤で使用されているリトナビル原薬と同じである。

2.3.P 製剤

1 製剤の組成

(1) 有効成分の含量

1 錠中 オムビタスビル水和物 13.6 mg（オムビタスビルとして 12.5 mg），パリタプレビル水和物 78.5 mg（パリタプレビルとして 75 mg），リトナビル 50 mg

(2) 添加物

コポリビドン，コハク酸 *d*-α-トコフェロールポリエチレングリコール，軽質無水ケイ酸，モノラウリン酸プロピレングリコール，モノラウリン酸ソルビタン，フマル酸ステアリルナトリウム，ポリビニルアルコール，マクロゴール 4000，タルク，酸化チタン，三二酸化鉄

2 安定性

試験		保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		30℃	75%RH	PTP 包装	開始時, 3, 6, 9, 12, 18, 24[a], 36 ヵ月	変化なし
加速試験		40℃	75%RH		0, 1, 2, 3, 6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	熱	65℃	–	ガラス製容器	0, 24 日	変化なし
	熱/湿度	65℃	75%RH	ガラス製容器（開放）	0, 24 日	リトナビルに分解生成物の増加が認められた
	光	総照度：120 万 lux・hr 以上，総近紫外放射エネルギー：200W・h/m^2 以上		シャーレ	0, 5 日 (120 万 lux・hr)	変化なし

a 24 ヵ月まで終了

*新薬承認情報提供時にまとめた