2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.1.1 パリタプレビルまとめ 5
2.6.4.1.2 オムビタスビルまとめ 9
2.6.4.2 分析法 11
2.6.4.2.1a パリタプレビル分析法 11
2.6.4.2.1b リトナビル分析法 14
2.6.4.2.2 オムビタスビル分析法 14
2.6.4.3 吸収 18
2.6.4.3.1 パリタプレビルの吸収 18
2.6.4.3.2 オムビタスビルの吸収 23
2.6.4.4 分布 27
2.6.4.4.1 パリタプレビルの分布 27
2.6.4.4.2 オムビタスビルの分布 28
2.6.4.5 代謝 30
2.6.4.5.1 パリタプレビルの代謝 30
2.6.4.5.2 オムビタスビルの代謝 34
2.6.4.6 排泄 42
2.6.4.6.1 パリタプレビルの排泄 42
2.6.4.6.2 オムビタスビルの排泄 43
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 45
2.6.4.7.1 パリタプレビルの薬物動態学的薬物相互作用 45
2.6.4.7.2 オムビタスビルの薬物動態学的相互作用 50
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 52
2.6.4.8.1 パリタプレビルの他の薬物動態試験 52
2.6.4.8.2 オムビタスビル他の薬物動態試験 53
2.6.4.9 考察及び結論 55
2.6.4.9.1 パリタプレビル考察及び結論 55
2.6.4.9.2 オムビタスビル考察及び結論 57
2.6.4.10 図表 60
2.6.4.11 文献 60

表一覧

表 2.6.4-1. リトナビルと併用経口投与した後の定常状態におけるパリタプレビルの血漿中代謝物プロファイル 31
表 2.6.4-2. 定常状態における血漿中オムビタスビル代謝物プロファイル 36
表 2.6.4-3. マウス，ラット，イヌ及びヒトに反復経口投与した後のオムビタスビル及び選択した代謝物の血漿曝露 41
表 2.6.4-4. dasabuvir* 併用又は非併用下でオムビタスビル + パリタプレビル/リトナビルを経口投与した後のオムビタスビルの曝露量 41

図一覧

図 2.6.4-1. [^{3}H]パリタプレビル（左）及び[^{14}C]パリタプレビル（右）の放射能標識位置 12
図 2.6.4-2. [^{3}H]オムビタスビル（上）及び[^{14}C]オムビタスビル（下）の放射能標識位置 15
図 2.6.4-3. ラットに単回経口投与した後のパリタプレビル（A-1043422）のAUC に及ぼす投与量，剤形及びリトナビル（RTV）の影響 20
図 2.6.4-4. パリタプレビル及びリトナビルの血漿 AUC：ラットにパリタプレビルを増量しながら 15 mg/kg のリトナビルと併用経口投与 20
図 2.6.4-5. イヌに反復経口投与した後のパリタプレビル及びリトナビルの血漿 AUC 22
図 2.6.4-6. 剤形のスクリーニング：ラットにおける単回経口投与後のオムビタスビルの AUC 25
図 2.6.4-7. 雄性 CD-1 マウスに単回経口投与した後のオムビタスビルの AUC に及ぼす剤形の影響 25
図 2.6.4-8. ビーグル犬に反復経口投与した後のオムビタスビルの AUC 27
図 2.6.4-9. マウス，ラット，イヌ及びヒト血漿中で認められた代謝物に基づくパリタプレビル（ABT-450）の推定代謝経路 31
図 2.6.4-10. 被験者（201）に[^{14}C]パリタプレビル（ABT-450） 200 mg をリトナビル 100 mg と単回経口併用投与した後のサンプリング時点ごとに検体量の重み付けをして AUC を反映させたプールド血漿における代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム 34
図 2.6.4-11. マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血漿中代謝物に基づくオムビタスビル（ABT-267）の推定代謝経路 37
図 2.6.4-12. [^{14}C]オムビタスビルを 25 mg 単回経口投与した後，採取時点に応じて重み付けし AUC を反映するようプールしたヒト血漿における代表的なラジオクロマトグラム（M[redacted]-186；左）及びオムビタスビルを 25 mg 経口投与した後の定常状態における親化合物及び選択した代謝物の血漿中濃度（M[redacted]-394；右） 42

*新薬承認情報提供時に置き換え

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，排泄
AUC	area under the curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the curve from 0 to 24 hours	投与後 0 から 24 時間までの AUC
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	-
BSEP	Bile Salt Export Pump	-
BID	twice a day (Latin, bis in die)	1 日 2 回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	direct-acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス剤
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
f_u	fraction unbound	非結合型分率
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Committee on Harmonization	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	Multidrug resistance-asscociated protein	-
NS	nonstructural protein	非構造たん白質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anioin transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
パリタプレビル/r	paritaprevir with ritonavir	リトナビル併用パリタプレビル
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
QD	once a day (Latin, quarter in die)	1 日 1 回
R_{acc}	Accumulation ratio (AUC at steady state/AUC Day 1)	蓄積比（定常状態 AUC / 投与 1 日目 AUC）
RTV	ritonavir	リトナビル
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
$t_{1/2}$	half-life	半減期
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

注釈：パリタプレビル及びオムビタスビルは 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）であり，慢性 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染症に対する治療に対して併用投与する。パリタプレビルは非構造たん白質（以下「NS」）3/4A プロテアーゼ阻害剤であり，オムビタスビルは NS5A たん白質の阻害剤である。DAA 2 剤療法は，治験におけるパリタプレビルをリトナビルと併用（以下「パリタプレビル/リトナビル」又は「パリタプレビル/r」）し，さらにオムビタスビルとも併用することを指す。薬理，薬物動態及び毒性試験の大部分は，それぞれの DAA に対して実施された。この要約文では，個々の薬物であるパリタプレビル及びオムビタスビルのことを述べ，パリタプレビル/リトナビルを投与した試験についても述べる。要約の情報の元となる報告書では以下の AbbVie Inc.の化合物の名称が使われた。パリタプレビル：ABT-450，A-1043422，オムビタスビル：ABT-267，A-1233617，ある報告書では，リトナビルにも以下に示す AbbVie Inc.の名称が使われた。ABT-538，A-84538，Abbott-84538 又は RTV。

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 パリタプレビルまとめ

パリタプレビルは分子量の大きい（mw 765.90），脂溶性の化合物（logD 3.1）で水に対する溶解度は極めて低い（約 3 μg/mL）。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形によって，より高い溶解性が得られる。パリタプレビルの経口投与時のシステミック・バイオアベイラビリティはラット及びサルでは検出されず，イヌでは平均 41%であった。これらは水に対する低い溶解度，中程度の見かけの腸管透過性及び中程度から高度の代謝寄与率と矛盾しないものであった。高度の初回通過効果及び肝での消失を緩和するため，パリタプレビルはチトクロム P450（以下「CYP」）及び排出トランスポーターの強力な阻害剤であるリトナビルと同時投与される。その結果，非臨床試験動物及びヒトの両方においてシステミック・バイオアベイラビリティの相当な増加がもたらされる。脂質をベースとした溶液製剤を用いてパリタプレビルの最大曝露量が得られるパリタプレビル及びリトナビルの投与量及び投与量比を決めたところ，その曝露量は臨床での曝露量に比べ，ラットにおいて約 9.5 倍，マウスにおいて約 21 倍であった。またその曝露量は，以前毒性が認められたリトナビルの曝露量を超えなかった。イヌに 1 日 2 回投与して得られた定常状態におけるパリタプレビルの曝露量は，臨床での曝露量よりも約 76 倍高かった。マウス，ラット及びイヌにおいて毎日連続投与することによって，明らかな性差及び蓄積は認められなかった。

毒性評価動物種であるマウス，ラット及びイヌ並びにヒトにおけるパリタプレビルの生体内変換には，アシル・シクロプロパン-スルホンアミド部分及びピラジン-2-カルボキシアミド部分のアミドの加水分解並びにオレフィンのリンカー部分，フェナントリジン基，メチルピラジニル基又はそれらの組み合わせによる CYP を介する酸化が含まれていた。ヒトを含む試験対象となったすべての種において，リトナビルの併用の有無に関わらず代謝経路は定性的に類似していた。ただしパリタプレビルをリトナビルと併用投与したときには，代謝物の量はかなり低下した。リトナビルとの併用時，[^{14}C]パリタプレビルはヒト血漿中の主要な成分であり，5 種類の少量の代謝物即ち M2（A-1231059，モノヒドロキシ体），M3（ジヒドロキシ体），M6（モノヒドロキシ体），M29（アシル・シクロプロパン-スルホンアミドの加水分解物）及び M13（メチルピラジン-2-カルボン酸）が認められた。ヒト血漿中代謝物で総薬物関連物質の 10%を超えるものは存在しなかった。

パリタプレビル/リトナビルをラット，イヌ及びヒトに経口投与したところ，パリタプレビル及び代謝物は主として胆汁排泄を介する糞中排泄により消失し，腎クリアランスは極めて小さかった。放射能標識体を用いたヒトマスバランス試験において放射能の平均総回収率は投与量の 96.5%であり，そのうち 87.8%が糞中に認められ，8.8%が尿中に回収された。ヒトの排泄物中で M29 は糞中の主放射能成分（投与量の約 60%）であり，次いで M2 が投与量の 8.6%認められた。M29 は腸内で親化合物のアミドの加水分解により生成したものと思われる。ヒト糞中及び尿中に回収された未変化のパリタプレビルは投与量の 1.2%に相当した。M13 はヒト尿中の主成分であり，投与量の 8.6%を占めた。非臨床の毒性試験で用いた動物種において同様な代謝及び

排泄が見られた。ラットにおいては親化合物が胆汁中の主成分であり，代謝物 M29 及び M1 が低濃度認められた。M29 はラット糞中の主代謝物であり，パリタプレビルのアミドの加水分解は主として腸内で起こることが示唆された。授乳中のラットにおいて，乳汁中に排泄された放射能の大部分が加水分解産物の M13 であり，次いで未変化体が認められた。イヌにおいて未変化体が糞中の主成分であり，M29 及び M13 が主代謝物であった。M13 はイヌ尿中の主成分であった。

パリタプレビルはいずれの動物種においても血漿たん白との結合率が高く，中でもイヌにおける平均非結合型分率（以下「f_u」）の値は最も低かった（約 0.001）が，マウス，ラット及びサルではより高い値（0.005–0.013）を示した。ヒトにおける f_u の値は濃度に依存することなく，DAA 2 剤の臨床試験をカバーする 0.10 から 10 μmol/L の血漿中濃度において 0.014 から 0.030 の範囲であった。ヒトにおける血液 / 血漿濃度比は 0.68 であり，パリタプレビルは全血の血漿成分に優先的に分布する。Long Evans ラットに[^{14}C]パリタプレビルをリトナビルと同時単回経口投与した後，放射能はほとんどの組織にわずかに分布したが，肝臓中に最も高い放射能濃度が認められた。[^{14}C]パリタプレビルはメラニン含有組織に選択的に分布することはなく，脳内にも分布しなかった。妊娠ラットにおいてリトナビルと併用した[^{14}C]パリタプレビルは胎児組織へわずかに分布し，胎児肝臓に痕跡量のみ認められた。

パリタプレビルの CYP，他の酵素及びトランスポーターを介する受ける側又は与える側としての薬物間相互作用（以下「DDI」）のポテンシャルは非臨床試験で評価され，DAA 2 剤療法の一部として臨床的に検討された。パリタプレビルの個別の寄与及び *in vitro* データの臨床との関連性は，DAA 2 剤療法による臨床薬物間相互作用試験で観察された最終結果との関係において議論される。パリタプレビルは主として CYP3A4 により代謝され，このことはヒトにおいてリトナビル（CYP3A4 の強力な阻害剤）と併用後，パリタプレビルの曝露量が顕著に増加することにより確認される。DAA 2 剤療法で配合剤とされたリトナビル存在下では，CYP3A4 の寄与は消失し，併用した他の CYP3A4 の強力な阻害剤は，リトナビルのブースター効果に上乗せして，パリタプレビルとさらなる顕著な相互作用を起こさないことが予測される。このことは DAA 2 剤療法においてケトコナゾール（強力な CYP3A 及び P 糖たん白質［以下「P-gp」］の阻害剤）をパリタプレビルと併用した後，臨床上弱い相互作用しか起こらないことで確認された。CYP3A の強力な誘導剤であるカルバマゼピンは DAA 3 剤療法において併用したパリタプレビルの全身への曝露量を顕著に減少させたことから，他の強力な CYP3A4 の誘導剤を DAA 2 剤療法と併用投与したときも，同じような効果が予想される。

パリタプレビルは *in vitro* において CYP2C8 の可逆的な阻害剤であるが，臨床用量，曝露量及び FDA が推奨するメカニズムに基づく静的モデルを用いた予測をもとにして，CYP2C8 の基質と臨床上の相互作用を起こさないことが推定される。パリタプレビルはヒト肝細胞において CYP3A4 の極めてわずかな誘導を引き起こす。しかしながら，この CYP3A4 の誘導の可能性は DAA 2 剤併用療法の範囲内においてリトナビルと併用することによりほとんどなくなる。DAA 2 剤療法において，リトナビルは併用された CYP3A の基質薬物に最終的に阻害効果をもたらす。このリトナビルの最終的な効果は臨床上の強力な相互作用で示され，タクロリムス（鋭敏な

CYP3A の基質）の曝露量は，パリタプレビル及びリトナビルとの併用投与後，顕著に増加した。まとめると，パリタプレビルは CYP を介する相互作用を引き起こすポテンシャルは低く，併用薬との間で観測された臨床上の相互作用は，主として併用したリトナビルに起因するといえる。

パリタプレビルは吸収，分布及び胆汁中排泄で役割を果たす複数のトランスポーター（有機アニオン輸送ポリペプチド［以下「OATP」］1B1，OATP1B3，P-gp，Breast Cancer Resistance Protein［以下「BCRP」］及び Multidrug resistance-associated protein［以下「MRP」］2）の基質である。パリタプレビルは OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1，P-gp，BCRP，Bile Salt Export Pump［以下「BSEP」］及び MRP2 の阻害剤でもある。臨床上のトランスポーターの相互作用は，DAA 2 剤療法の一部として取り扱われた。*in vitro* のデータと整合して，ケトコナゾール（CYP3A / P-gp の阻害剤），シクロスポリン（OATP，P-gp，BCRP 及び CYP3A4 の阻害剤）及びアタザナビル（OATP の阻害剤）と併用後に血漿中パリタプレビルの曝露量の増加が認められた。P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量の増加が認められた。このことは，予測されるパリタプレビル及びリトナビルによる P-gp の阻害と整合性が認められたが，パリタプレビルの個別の寄与について識別することは難しい。プラバスタチン（OATP の基質）及びロスバスタチン（OATP 及び BCRP の基質）の曝露量の増加が観察され，OATP 類の阻害（パリタプレビルによる）及び BCRP の阻害（パリタプレビル及びリトナビルによる）と矛盾しなかったが，パリタプレビル個別の寄与について識別することは難しい。腎のトランスポーターである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」）2，Multi-drug and toxin extrusion（以下「MATE」）1 及び MATE-2K に対して，パリタプレビルによる *in vitro* の阻害は弱いか又は認められなかった。臨床における血漿中パリタプレビルの曝露量に基づくと，これらの腎トランスポーターを介する相互作用は起こらないことが予測される。エムトリシタビン / テノホビルのみを併用した時のテノホビル（OAT1 基質）の臨床上の曝露量は DAA 2 剤療法を併用しても同程度であった。

リトナビルが CYP 及び他の酵素あるいはトランスポーターを介する薬物間相互作用を与える側又は受ける側になるポテンシャルは，非臨床試験で評価され，DAA 2 剤療法の一部として臨床的に検討された。リトナビルの個別の寄与及び *in vitro* データの臨床との関連性は，DAA 2 剤療法による臨床薬物間相互作用試験で観察された最終結果との関係において議論される。

リトナビルは主として CYP3A4 により代謝され，少量は CYP2D6 によって代謝される。CYP3A に対する高い親和性のため，リトナビルの代謝は一般的に他の CYP3A 阻害剤によって極めて少ない程度しか影響を受けず，そのことはケトコナゾール（強力な CYP3A4/P-gp 阻害剤）との中程度の臨床的な相互作用によって確認された。

リトナビルは *in vitro* において強力な CYP3A4 阻害剤であり，CYP2C9，2B6，2D6，2C8 及び 2C19 に対してもより弱い阻害活性を示す。リトナビルは臨床用量及び曝露量に基づき CYP3A4 の基質薬物との臨床的な相互作用を起こすことが予測される。このことは，DAA 2 剤を用いた臨床試験においてパリタプレビル/リトナビルと併用後のタクロリムス（鋭敏な CYP3A4 の基質）の曝露量の顕著な増加と整合性が認められ，リトナビルと併用したときのパリタプレビル（CYP3A4 基質）の顕著な増加とも整合性が認められた。DAA 2 剤療法の範囲内でのリトナビ

ル 100 mg の投与において，CYP2C9，2B6，2D6，2C8 又は 2C19 の基質薬物の阻害を介する臨床的に意味のある相互作用は起こらないと予測される。このことは DAA 2 剤の療法と併用したとき，鋭敏な CYP2C9 の基質であるワルファリン及び CYP2C19 の基質であるオメプラゾールとの臨床的な相互作用が起こらないことから確認された。*in vitro* においてリトナビルは CYP3A4 の時間依存的な阻害をもたらす。ヒト肝細胞において，リトナビルは CYP2B6，2C8 及び 3A4 メッセンジャーRNA（以下「mRNA」）の発現を誘導するが，DAA 2 剤療法の範囲内でのリトナビルの所定の投与量（100 mg）においては，この効果は無視できるほど小さく，CYP3A の阻害が優勢となる。

リトナビルは P-gp の基質であるが，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1 の基質ではない。リトナビルは OATP1B1，OATP1B3，P-gp 及び BCRP の阻害剤である。トランスポーターの相互作用は DAA 2 剤療法の一部として臨床的に検討された。*in vitro* のデータと整合して，リトナビルの曝露量はケトコナゾールとの併用で増加したが，アタザナビル（OATP 阻害剤）との併用では増加しなかった。P-gp 基質であるジゴキシンの曝露量の増加が認められ，このことは予測されるパリタプレビル及びリトナビルによる阻害と整合している。プラバスタチン（OATP 基質）及びロスバスタチン（OATP 及び BCRP 基質）の曝露量の増加が観測され，予測されるパリタプレビルによる OATP 類の阻害及びパリタプレビル及びリトナビルによる BCRP の阻害と整合していた。しかし，リトナビル個別の寄与を識別することは難しい。リトナビルは腎のトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE-2K を *in vitro* でいくらか阻害する。リトナビルの臨床的な曝露量に基づけば，これらの腎トランスポーターとの相互作用はないことが予測される。DAA 2 剤との併用投与後におけるテノホビル（OAT1 の基質）の臨床的な曝露量も非併用時と同程度であった。

2.6.4.1.2 オムビタスビルまとめ

オムビタスビルは分子量の大きい（mw 894.12），脂溶性の化合物（logD 7.4）であり水に対する溶解度は極めて低い（<0.1 μg/mL）。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形により，より高い溶解性（> 100-200 mg/mL）が得られる。受動的な透過性は中程度より低く，溶液製剤を低用量経口投与したときのシステミック・バイオアベイラビリティは，ラットにおける 24.8%からイヌにおける 57.3%の範囲にあった。2 種類の最適化された脂質 / 界面活性剤溶液製剤により，マウス，ラット及びイヌにおいて最大の実現可能な定常状態における曝露量がもたらされ，それらは臨床曝露量よりも約 20–40 倍高かった。ラット又はイヌにおいて明らかな性差はなかったが，雄性マウスの曝露量は雌性に比べて約 2 倍高かった。マウスに反復投与した後，蓄積は認められなかった。一方，ラット及びイヌにおける約 2 倍の蓄積は，単回投与試験で得られた薬物動態と整合していた。

すべての非臨床試験動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌ）及びヒトにおけるオムビタスビルの生体内変換には，酵素的なアミドの加水分解による M23（ジアニリン，A-1242846），M6（モノアニリン）及び M7（ピロリジンカルボン酸，A-1241411）が含まれていた。ラットにおいては M23 及び M26 はアセチル化，酸化及びグルクロン酸抱合を経て，さらに代謝された。ヒトにおいてアミドの加水分解産物である M23 は，その *t*-ブチル基が主として CYP2C8 による CYP を介する酸化的代謝を通してさらに代謝され，酸化的代謝物及び / 又は *C*-脱メチル代謝物を生成した。それらには，M26（ヒドロキシ *t*-ブチルジアニリン），M25（ジヒドロキシ *t*-ブチルジアニリン），M34（*t*-ブチル脱メチルヒドロキシジアニリン），M35（*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン），M36（A-1548255，*t*-ブチル脱メチルケト-ヒドロキシジアニリン），M37（A-1543706，*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン）及び M29（A-1538855，アセトフェノンジアニリン）が含まれていた。ヒトにおいて[^{14}C]オムビタスビル単独で単回投与後の血漿中では，[^{14}C]オムビタスビル，M23，M29，M36 及び M37 が主たる成分である。これらは血漿中総放射能の 93%を占め，さらにマイナーな又は痕跡量の成分として M5，M6，M7，M9，M25，M26，M28，M34 及び M35 という少なくとも 9 種類の代謝物が認められた。

定常状態において，M29 及び M36 はヒト血漿中で主要なヒト特有の代謝物として同定され，血漿中の総薬物関連物質の約 19.9%及び 13.1%を占めた。一方，親化合物は総薬物関連物質の 51.9%を占めた。オムビタスビル及びそのヒト特有の主代謝物は低い nmol/L レベルで循環血に存在し，血漿たん白に高い割合で結合した。M29 及び M36 は *in vitro* において抗 HCV 活性を示さない。オムビタスビル及びこれらヒト特有の代謝物は，Cerep 社の受容体結合パネルで評価され，臨床的に関係のあるオフターゲット薬理活性を有さないことが予測された。M29 及び M36 は動物及びヒト肝細胞由来の *in vitro* 系を用いた試験では観測されず，非臨床吸収，分布，代謝，排泄（以下「ADME」）又は毒性試験において使用された血漿又は排泄物中においても認められなかった。

非臨床試験試験に用いた動物種（マウス，ラット及びイヌ）並びにヒトにおいて，オムビタスビル及び代謝物は主として胆汁中排泄を介する糞中排泄により消失した。腎排泄の寄与は極めて少なかった。ヒトにおいて投与量の 90.2%が糞中から回収され，尿中には 1.9%が存在し，

放射能の総回収率は 92.2%であった。未変化体はヒト糞中に排泄された主成分であり，投与量の87.8%を占めた。このことは，投与したオムビタスビルの大部分が代謝を受けず，吸収もされないことを示している。胆管カニューレを施したラットにおいては，静脈内投与した放射能の大部分が胆汁中に認められ，少量が糞及び尿中に存在した。授乳中のラットにおいて，乳汁中に排泄された放射能の大部分が親化合物であり，次いで M19 及び 1 種類の未同定代謝物（乳汁中放射能の 3.2%）が認められた。イヌにおいて投与量の大部分が未変化体として糞中に排泄され，少量の M9 及びマイナーな構造未知代謝物も認められた。

オムビタスビルはたん白結合率が高く，試験に用いたすべての動物種において f_u は 0.001 未満であった。オムビタスビルはいずれの種においても，血漿分画に優先的に分布した。有色動物の Long-Evans ラットにおいて[^{14}C]オムビタスビル由来の放射能は，緩慢に吸収されて組織内に分布し，投与後 4 又は 8 時間にピーク濃度に到達した。最も高い最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）値が認められた組織は，副腎，肝臓，膵臓，腎皮質及び胃粘膜であり，特定の組織に貯留する証拠はなかった。[^{14}C]オムビタスビルはメラニン含有組織へ選択的に移行することはなく，血液脳関門で保護された眼球の水晶体又は中枢神経系（以下「CNS」）組織に分布しなかった。妊娠ラットにおける[^{14}C]オムビタスビル経口投与後放射能は，羊膜嚢及び胎盤に分布したが，胎児組織への分布は極めてわずかで，痕跡量の濃度が胎児肝臓に認められたのみであった。

CYP，他の酵素及びトランスポーターを介する薬物間相互作用を受ける側又は与える側としてのオムビタスビルのポテンシャルは，非臨床試験において評価され，DAA 2 剤療法の一部として臨床的に検討された。オムビタスビルの個別の寄与及び *in vitro* データの臨床との関連性は，DAA 2 剤療法による臨床薬物間相互作用試験で観察された最終結果との関係において議論される。オムビタスビルは *in vitro* において CYP3A4 及び CYP2C8 によりわずかに代謝されるのみであった。一方，CYP を介さないでアミドが加水分解された代謝物がヒト血漿中において主として認められた。DAA 2 剤療法の範囲内で併用するリトナビルの存在下，オムビタスビルの代謝に対する CYP3A4 のごくわずかな寄与はさらに消失し，このことはオムビタスビルをケトコナゾールと同時投与した後，弱い臨床上の相互作用しか起こらないことから確認される。強力な CYP3A4 の誘導剤であるカルバマゼピンは，オムビタスビルの臨床における曝露量を減少させ，そのため他の強力な CYP3A の誘導剤は DAA 2 剤療法の範囲内でオムビタスビルと併用したとき同様の効果を及ぼすことが予測される。

オムビタスビルは *in vitro* において CYP2C8 の可逆的な阻害剤であるが，オムビタスビルは臨床用量，曝露量及び FDA が推奨するメカニズムに基づく静的モデルを用いた予測をもとにして，CYP2C8 基質との臨床上の相互作用は生じないと推定される。オムビタスビルは *in vitro* において UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（以下「UGT」）1A1 の阻害剤であるが，ラルテグラビル（UGT1A1 基質）との間に弱くて，臨床上重要でない相互作用が認められた。まとめると，オムビタスビルが CYP を介する相互作用を示すポテンシャルは，受ける側としても与える側としても低い。

オムビタスビルは P-gp の基質であるが，BCRP 又は肝取込みトランスポーターである OATP1B1， OATP1B3 若しくは OCT1 の基質ではない。オムビタスビルに関するトランスポー

ターの相互作用は DAA 2 剤の療法の一部として臨床的に検討される。ケトコナゾール（CYP3A4/P-gp 阻害剤），シクロスポリン（OATP，P-gp 及び BCRP 阻害剤）又はアタザナビル（OATP 阻害剤）との同時投与後，オムビタスビルの曝露量は変化しなかった。

in vitro におけるトランスポーターのデータ及びオムビタスビルの臨床での曝露量に基づけば，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，P-gp，BCRP，MRP2，BSEP，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE-2K の阻害は起こらないことが予測される。オムビタスビルの関与する臨床上のトランスポーターの相互作用は，DAA 2 剤療法の一部として検討される。P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量の増加が認められ，これはパリタプレビル及びリトナビルによる予測される阻害と整合していた。プラバスタチン（OATP 基質）及びロスバスタチン（OATP，BCRP 基質）の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）の増加が観察され，OATP 類の阻害（パリタプレビルによる）及び BCRP の阻害（パリタプレビル及びリトナビルによる）と整合していた。テノホビルの臨床的な曝露量は，DAA 2 剤の療法と併用しても同程度であった。

2.6.4.2 分析法

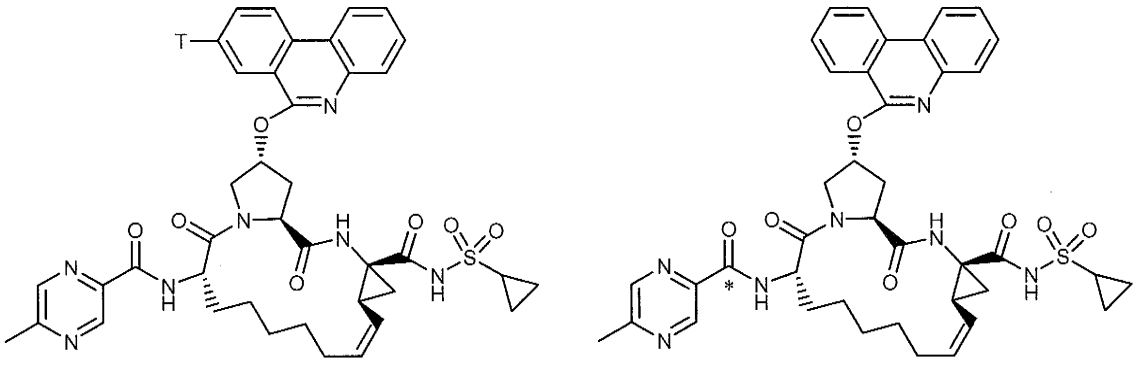
2.6.4.2.1a パリタプレビル分析法

放射能標識[^{3}H]パリタプレビル及び [^{14}C]パリタプレビルの調製

（R&D/08/589［4.2.2.1-1 項］，R&D/13/209［4.2.2.1-2 項］）

フェナントリジン部分を標識した[^{3}H]パリタプレビルは 8-ブロモフェナントリジン-6-オールを出発物質として 7 段階で調製され全収率は 19%であった（図 2.6.4-1（左）；R&D/08/589）。HPLC による精製後，99%を超える放射化学的純度と 18.2 Ci/mmol の比活性が得られた。[^{14}C]パリタプレビルの放射化学的な合成は，放射能標識体の出発物質として[^{14}C]シアン化カリウムを用いて 3 段階で行われた（図 2.6.4-1（右）；R&D/13/209）。カラムクロマトグラフィー又は HPLC による化合物の精製により，99%を超える放射化学純度と 56.6 mCi/mmol の比活性の物質が得られた。

図 2.6.4-1. [^{3}H]パリタプレビル（左）及び[^{14}C]パリタプレビル（右）の放射能標識位置



[^{3}H]パリタプレビル　　[^{14}C]パリタプレビル

トリチウムの位置は T で示し，*は ^{14}C で標識した炭素を指す。

HPLC-MS/MS: 薬物動態プロファイルを検討するための血漿及び肝臓中濃度分析

（R&D/08/1582［4.2.2.2-2 項］）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルから得られた血漿及び肝ホモジネート検体中のパリタプレビル（及びリトナビル）を定量するための最初のバイオアナリシスの方法が開発された。その方法では *tert*-ブチルメチル・エーテル（TBME）又は酢酸エチルとヘキサンの混合物のいずれかで液液抽出を 1 回行い，マトリックスから分析対象成分（パリタプレビル，リトナビル及び内標準物質）を分離し，HPLC-MS/MS で定量した。検体は添加した標準物質とともに分析した。分析はエレクトロスプレー・イオン源を装着した AB Sciex 質量分析計で実施した。分析はエレクトロスプレー・イオン源を装着した AB Sciex 質量分析計で実施した。分析は正イオンモードにおいて約 450°C のイオン源温度で行った。検出はマルチプル・リアクション・モニタリング（以下「MRM」）モードで行った。パリタプレビル，リトナビル及び内標準物質のピーク面積は Sciex TurboQuan™又は Analyst™ ソフトウエアを用いて定量した（パリタプレビル表 2.6.5.2）。

HPLC-MS/MS：規制に則った試験における血漿中パリタプレビル及びリトナビル濃度分析

（R&D/09/1337［4.2.2.1-4 項］，R&D/08/1067［4.2.2.1-6 項］，R&D/08/1868［4.2.2.1-7 項］，R&D/09/384［4.2.2.1-8 項］，R&D/08/1129［4.2.2.1-10 項］，R&D/09/256［4.2.2.1-11 項］，R&D/10/130［4.2.2.1-5 項］，R&D/13/829［4.2.2.1-12 項］）

マウス（R&D/09/1337），ラット（R&D/08/1067，R&D/08/1868，R&D/09/384）及びイヌ（R&D/08/1129，R&D/09/256）血漿中パリタプレビル及びリトナビルを定量するため特異的で高感度の濃度測定法が開発されバリデートされた（パリタプレビル表 2.6.5.2；リトナビル表 2.6.5.2）。バリデーションは FDA ガイダンス [1] 及び社内標準操作手順書に従って実施した。約-

20°C で保存したときの凍結マトリックス中分析物の長期保存安定性は，少なくともマウス（R&D/10/130）で 186 日，ラット（R&D/09/384）で 274 日，イヌ（R&D/13/829）で 636 日であることが示された。投与後試料を用いた定量値の再現性確認の方法により，動物種ごとに少なくとも 1 回は分析の再現性があることが示された[2]。

塩析を利用した液液抽出では，一定量の動物血漿を一定量の内標準物質，有機溶媒（アセトニトリル）及び緩衝溶液と混合した。この方法はすべてのバリデートされた方法で用いられた。遠心分離の後，抽出物を含む有機相は乾燥するまで溶媒を蒸発させ，乾燥した抽出物を再溶解し HPLC-MS/MS で再溶解した検体を定量分析した。安定同位体を標識した内標準物質はすべての方法で利用した。検出は MRM モードで行い，パリタプレビルに対して m/z 766 → 571，パリタプレビル d8（パリタプレビルの内標準物質）に対して m/z 774 → 571，リトナビルに対して m/z 721 → 296，リトナビル d5（リトナビルの内標準物質）に対して m/z 726 → 296 であった。共に抽出されたマトリックス成分の分析対象物質からのクロマトグラフィーによる分離は逆相の分析カラムで可能となった。分析はターボイオンスプレー・インターフェースを装着した AB Sciex 質量分析計で行われた。

マウス血漿の分析法において，パリタプレビルに対して 20.1–20100 ng/mL，リトナビルに対しては 2.04–2040 ng/mL の濃度範囲で直線性（相関係数 > 0.99）が認められ，定量限界はパリタプレビルで 20.1 ng/mL，リトナビルでは 2.04 ng/mL であった。ラット及びイヌ血漿中分析法の両方で，パリタプレビルに対して 19.3–19300 ng/mL，リトナビルに対して 2.06–2060 ng/mL の濃度範囲で直線性（相関係数 > 0.99）が認められ，定量限界はパリタプレビルで 19.3 ng/mL，リトナビルでは 2.06 ng/mL であった。

代謝物の同定及びプロファイリング

in vivo 試験で得られた検体（胆汁，尿，糞及び血漿）及び *in vitro* 試験で得られた検体（肝ミクロソーム及び肝細胞のインキュベーションしたもの）に含まれる成分を HPLC で分離し，オンラインのラジオフロー検出器で検出し，MS/MS で同定した。HPLC の溶出液は 1:4 の比に分割し，各々オンラインのラジオフロー検出器に分岐させるとともに放射能測定のために 96-ウエル・プレートに捕集した。エレクトロスプレー・イオン化（以下「ESI」）のイオン源を装着した Thermo Orbitrap Discovery 質量分析計を正イオンモードで使用した。

放射能標識したパリタプレビル及び代謝物は，合成標品とラジオクロマトグラム及び LC-MS クロマトグラムにおける保持時間を照合すること，及び *in vitro* 又は *in vivo* の試験から得られた代表的な検体における薬物に関連する成分の高分解能 MS^n のフラグメンテーション・パターンを合成標品と照合することによりキャラクタリゼーションを行った。参照標準物質が得られない代謝物については，高分解能 MS^n のデータに基づき最も可能性の高い構造を提案した。

総放射能の測定

血漿，胆汁，尿，ケージ洗浄液及び *in vitro* 試験で得られた検体における総放射能濃度は，サンプルの処理を行わないで直接液体シンチレーション計数法（以下「LSC」）で測定された。糞中及び脂肪中の総放射能濃度はホモジネートの一部を燃焼させた後，LSC で放射能を測定した。分析した他のすべての組織は水でホモジナイズし，1 N の水酸化ナトリウムで消化し LSC で分析した。

2.6.4.2.1b　リトナビル分析法

HPLC-MS/MS：規制に則った試験における血漿中リトナビル濃度分析

血漿中リトナビル濃度の定量のためにバリデートした方法はパリタプレビルの項に記述した。

代謝物のプロファイリング

in vitro 試験で得られた検体（肝ミクロソーム及び CYP フェノタイピング用）に含まれる成分は HPLC で分離し，オンラインのラジオフロー検出器で検出した。

2.6.4.2.2　オムビタスビル分析法

放射能標識[^{3}H]オムビタスビル及び [^{14}C]オムビタスビルの調製

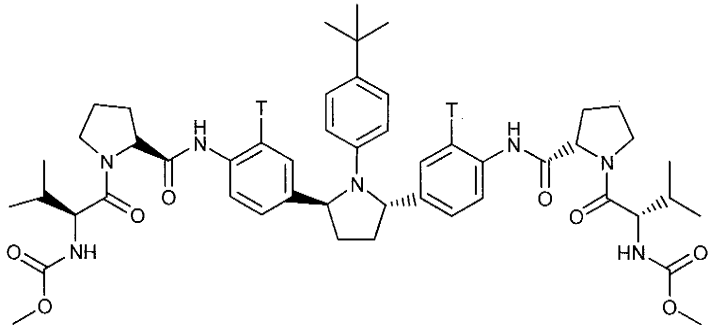
（R&D/10/170［4.2.2.1-13 項］，R&D/13/044［4.2.2.1-14 項］）

[^{3}H]オムビタスビルは非標識化合物に対してクラブトリー触媒及びトリチウムガスを用いた触媒的なトリチウム / 水素交換により調製した（R&D/10/170）。生成物はシリカゲル薄層クロマトグラフィー及び最終的には逆相 HPLC により精製した。放射化学的純度は 99%より高く，比活性は 9.8 Ci/mmol（図 2.6.4-2［上］）であった。

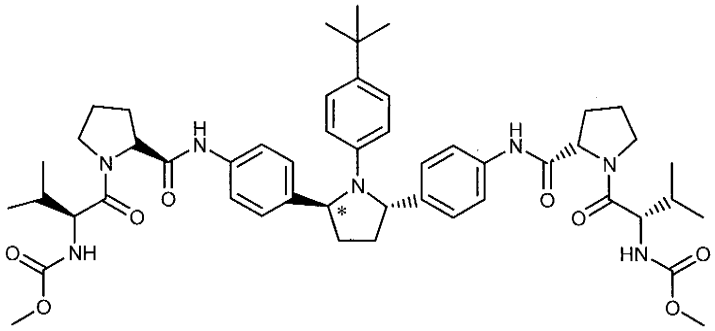
[^{14}C]オムビタスビルの合成は，*p*-ニトロアセト-フェノン[カルボニル-^{14}C]（[^{14}C]4'-NAP）から出発し 6 工程で完了し，総収率は 27–31%であった（R&D/13/044）。最終生成物は分取用薄層クロマトグラフィーで精製し，逆相 HPLC で純度を検定した。6 ロットの [^{14}C]オムビタスビルを別々に調製したが，いずれも放射化学的純度は 97%より高かった。4 ロットは 57 mCi/mmol という高い比活性のものを調製し，2 ロットは非標識物質で希釈し，比活性は 3.57 mCi/mmol であった（図 2.6.4-2［下］）。

図 2.6.4-2. [^{3}H]オムビタスビル（上）及び[^{14}C]オムビタスビル（下）の放射能標識位置

[^{3}H]オムビタスビル



[^{14}C]オムビタスビル



トリチウムの位置はTで示し，＊は^{14}Cで標識した炭素を指す。

HPLC-MS/MS: 薬物動態プロファイルを検討するための血漿中濃度分析 HPLC

（R&D/10/174［4.2.2.2-16 項］，A-1233617 Memo 21［4.2.2.4-25 項］）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルから得られた血漿検体中のオムビタスビルを定量するため，最初のバイオアナリシスの方法が開発された。その方法ではたん白を沈澱させることにより，血漿からオムビタスビル及び内標準物質（構造類縁体）を分離し，HPLC-MS/MS で定量した。検体は添加した標準物質とともに分析した。分析はエレクトロスプレー・イオン源を装着した AB Sciex 質量分析計で実施した。分析は正イオンモードにおいて約 450°C のイオン源温度で行われた。検出は MRM モードで行われた。オムビタスビル及び内標準物質のピーク面積は Sciex TurboQuan™又は Analyst™ ソフトウエアを用いて定量された（オムビタスビル表 2.6.5.2；R&D/10/174）。

ヒト血漿中の親化合物及び代謝物 M23，M29，M36 及び M37 を同時定量するために濃度測定法が開発された。その方法ではアセトニトリル及びメタノールの混合物によるたん白沈澱法を用いて，一定量の血漿から対象成分及び内標準物質を分離した。標準物質を添加した血漿は検体とともに分析した。分析はターボイオンスプレー・インターフェースを装着した AB Sciex

API5500™ Biomolecular Mass Analyzer を用いて，正イオンモードで実施した。検出は MRM モードで行われた。すべての分析対象成分のピーク面積は Sciex Analyst™ソフトウエアを用いて定量された。血漿 100 µL を用いた時の定量限界は 0.52 ng/mL（オムビタスビル），4.64 ng/mL（M23），2.18 ng/mL（M29），2.27 ng/mL（M36）及び 0.569 ng/mL（M37）であった（オムビタスビル表 2.6.5.2；A-1233617 Memo 21）。

HPLC-MS/MS: 規制に則った試験における血漿中濃度分析

（R&D/10/203［4.2.2.1-16 項］，R&D/11/156［4.2.2.1-17 項］，R&D/11/393［4.2.2.1-19 項］，R&D/11/251［4.2.2.1-21 項］，R&D/10/204［4.2.2.1-22 項］，R&D/13/972［4.2.2.1-18 項］，R&D/13/1010［4.2.2.1-20 項］，R&D/11/230［4.2.2.1-23 項］）

マウス（R&D/10/203，R&D/11/156），ラット（R&D/11/393），ウサギ（R&D/11/251）及びイヌ（R&D/10/204）血漿中オムビタスビル及びマウス血漿中のオムビタスビルの代謝物である M29（A-1538855）及び M36（A-1548255）を定量するため特異的で高感度の濃度測定法が開発されバリデートされた（オムビタスビル表 2.6.5.2；R&D/13/972）。バリデーションは FDA ガイダンス及び社内標準操作手順書に従って実施された。約-20°C で保存したときの凍結マトリックス（血漿）中オムビタスビルの長期保存安定性は，少なくともマウス（R&D/11/156）で 342 日，ラット（R&D/13/1010）で 582 日，ウサギ（R&D/11/251）で 123 日及びイヌ（R&D/11/230）で 343 日であることが確かめられた。-20°C 又は-70°C で保存したときの凍結マウス血漿中 M29 及び M36 の長期保存安定性は，少なくとも 72 日であることが確かめられた（R&D/13/972）。投与後試料を用いた定量値の再現性確認の方法により，動物種ごと検体測定期間中に，少なくとも 1 回は分析の再現性があることが示された[2]。

オムビタスビルのすべてのバリデートされた方法に対して，共通のたん白沈澱による抽出方法が用いられ，その中で有機溶媒（アセトニトリル）を含む一定量の内標準物質溶液を一定量の動物血漿と混合した。遠心分離の後，上清の一部を注入用プレートに移し替え，等容量の脱イオン水と混合し，HPLC-MS/MS に注入した。安定同位体標識した内標準物質は，マウス，ラット，ウサギ及びイヌの方法で利用された。検出は MRM モードで行われ，オムビタスビルに対して m/z 894.8 → 70.1，d13-オムビタスビル（オムビタスビルの内標準物質）に対して m/z 907.8 → 70.1 であった。共に抽出されたマトリックス成分の分析対象物質からのクロマトグラフィーによる分離は，逆相の分析カラムで可能となった。分析はターボイオンスプレー・インターフェースを装着した AB Sciex 質量分析計で行われた。

マウス血漿において分析法は 4.49–3920 ng/mL の濃度範囲で直線性（相関係数 > 0.99）が認められ，定量限界は 4.49 ng/mL であった。ラット及びウサギ血漿において，分析法は 4.73–3850 ng/mL の濃度範囲で直線性（相関係数 > 0.99）が認められ，定量限界は 4.73 ng/mL であった。イヌ血漿の分析法は 27.6–15400 ng/mL の濃度範囲で直線性（相関係数 > 0.99）が認められ，定量限界は 27.6 ng/mL であった。

オムビタスビルの代謝物である M29 及び M36 のマウス血漿中定量分析法は，塩析を利用した液液抽出を用い，引き続き定量のために HPLC-MS/MS で測定し，バリデートされた

（R&D/13/972）。その方法では一定量のマウス血漿，内標準物質溶液，有機溶媒（アセトニトリル）及び緩衝溶液を混合した。遠心分離後，上清の一部を注入用プレートに移し替え，希釈液と混合し HPLC-MS/MS 分析に供した。共に抽出されたマトリックスの成分の分析対象物質からのクロマトグラフィーによる分離は逆相の分析カラムで可能となった。分析はターボイオンスプレー・インターフェースを装着した AB Sciex 質量分析計で行われた。検出は MRM モードで行い M29 に対して m/z 372 → 144，d2-M29（M29 の内標準物質）に対して m/z 374 → 146，M36 に対して m/z 388 → 144，及び d2-M36（M36 の内標準物質）に対して m/z 390 → 146 であった。マウス血漿中で M29 に対する分析法は 5.08–1020 ng/mL の濃度範囲で直線性（相関係数 > 0.99）が認められ，定量限界は 5.08 ng/mL であり，M36 では 5.02–1010 ng/mL の濃度範囲で直線性（相関係数 > 0.99）が認められ，定量限界は 5.02 ng/mL であった。

代謝物の同定及びプロファイリング

in vivo 試験で得られた検体（胆汁，尿，糞及び血漿）及び *in vitro* 試験で得られた検体（肝ミクロソーム及び肝細胞をインキュベーションしたもの）に含まれる成分は HPLC で分離し，オンラインのラジオフロー検出器で検出し，MS/MS で同定した。HPLC の溶出液は 1:4 の比に分割し，各々オンラインのラジオフロー検出器に分岐させるとともに放射能測定のために 96-ウエル・プレートに捕集した。ESI のイオン源を装着した Thermo Orbitrap Discovery 質量分析計を正イオンモードで使用した。

放射能標識したオムビタスビル及び代謝物は，合成標品とラジオクロマトグラム及び HPLC-MS クロマトグラムにおける保持時間を照合すること，及び *in vitro* 又は *in vivo* の試験から得られた代表的な検体における薬物に関連する成分の高分解能 MS^n のフラグメンテーション・パターンを合成標品と照合することによりキャラクタリゼーションを行った。参照標準物質が得られない代謝物については，高分解能 MS^n のデータに基づき最も可能性の高い構造を示した。

総放射能の測定

血漿，胆汁，尿，ケージ洗浄液及び *in vitro* 試験で得られた検体における総放射能濃度は，さらにサンプルの処理を行わないで直接 LSC で測定された。糞中及び脂肪中の総放射能濃度はホモジネートの一部を燃焼させた後，LSC で放射能を測定した。分析した他のすべての組織は水でホモジナイズし，1 N の水酸化ナトリウムで消化し LSC で分析した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 パリタプレビルの吸収

In vitro での透過性

（A-1043422 Memo 22［4.2.2.6-8 項］）

Caco-2 細胞におけるパリタプレビルの見かけの膜透過性（以下「P_{app}」）は，10 µmol/L 以下の濃度で 6.7–9.8 x 10^{-6} cm/s の範囲であった。これらの P_{app} の値は中程度のレンジ（1-10 x 10^{-6} cm/s）にあり，ヒトで 70%未満の吸収を示す化合物に特徴的な値であった（パリタプレビル表 2.6.5.3a）。

ラットにおける総放射能の吸収

（R&D/08/1580［4.2.2.2-7 項］，A-1043422 Memo 35［4.2.2.2-8 項］）

[^{3}H]パリタプレビルをリトナビルなしで投与したところ，ラットにおける経口吸収性は低かった。胆管カニューレを施したラットに[^{3}H]パリタプレビルを 20 mg/kg 単回経口投与したときの尿及び胆汁中放射能の回収率より，投与量の 15.4%が吸収されたことが示唆された。投与後 48 時間までの放射能の総回収率はほぼ 100%であった（パリタプレビル表 2.6.5.13；R&D/08/1580）。胆管カニューレを施したラットに[^{14}C]パリタプレビルをリトナビルと併用投与（30/15 mg/kg）したところ，投与量の 51.2%が吸収された（パリタプレビル表 2.6.5.13；A-1043422 Memo 35）。吸収の増加はリトナビルによる CYP を介する初回通過代謝の阻害及び腸の排出トランスポーターの阻害の両方に起因すると推定される。

単回投与後の薬物動態

（R&D/08/1582［4.2.2.2-2 項］，R&D/13/784［4.2.2.2-3 項］）

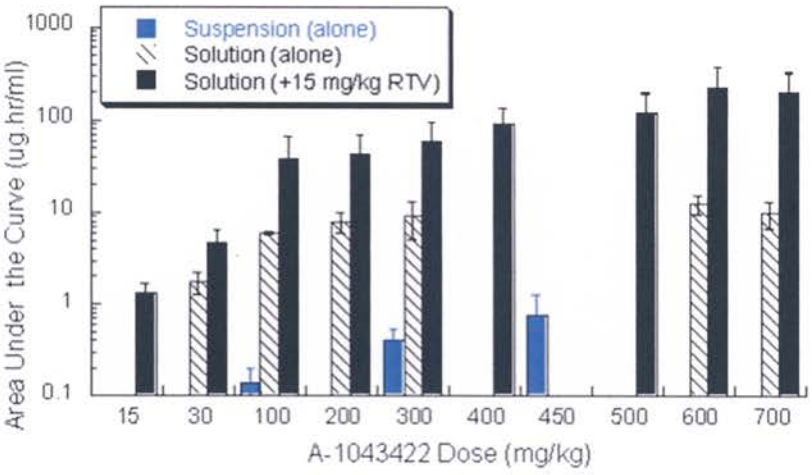
パリタプレビルの薬物動態は静脈内投与後の血漿からの短い消失半減期で特徴づけられ，その値はラット及びサルにおける 0.4 h からイヌにおける 1.2 h までの範囲にあった。すべての動物種において分布容積は低値から中程度の値でありイヌにおける 0.15 L/kg からラットにおける 0.98 L/kg の範囲にあった。血漿クリアランス値はラット（3.0 L/h·kg）及びサル（1.9 L/h·kg）で高く，イヌ（0.11 L/h·kg）においてより低かった（パリタプレビル表 2.6.5.3b；R&D/08/1582）。

パリタプレビルは分子量が大きく（mw 765.90），脂溶性が高く（logD 3.1），水溶性の低い（約 3 µg/mL）化合物である。より高い溶解性は脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形によって得られる（R&D/13/784）。パリタプレビルは CYP の基質でもあり，非臨床及び臨床試験において単剤として経口投与したとき極めて低い血漿中濃度しか得られない。リトナビルのような強力な CYP の阻害剤と併用したとき，パリタプレビルの血漿中濃度は増加する。しかしながら，リトナビルは溶解度の低い化合物であるので，全身曝露が達成できる剤形は数少ない。非臨床におけるリトナビルの規制に則った試験では最大の曝露量を得るためにプロピレングリコール及びエタノールの混合物（95 : 5, 容積比，2 等量の *p*-トルエンスルホン酸含有）又は脂質を基

材とした投与担体（Cremophor EL: PEG-400:オレイン酸，10:10:80，質量比）を用いた。パリタプレビルの水に対する溶解度もわずかであるが，パリタプレビルの曝露量がリトナビルに依存するとすれば，リトナビルに最大の溶解度及び *in vivo* での最大の曝露量をもたらす投与担体が，パリタプレビルの実現可能な最大曝露量を決めるための一連の試験で選ばれるべき唯一のものであった。

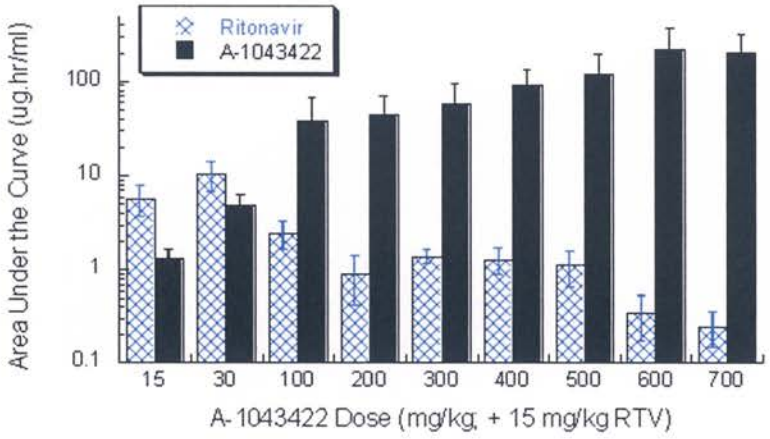
マウス，ラット及びイヌにおける最初の薬物動態スクリーニング試験により，水系の懸濁液を用いたとき，低い経口バイオアベイラビリティが示された（図 2.6.4-3；パリタプレビル表 2.6.5.3c）。AUC の大きな増加は溶液製剤（Cremophor EL:PEG-400:オレイン酸，10:10:80，質量比）の経口投与により得られ，さらにパリタプレビルをリトナビルと併用投与したとき，さらに同程度の増加が認められた（図 2.6.4-3；パリタプレビル表 2.6.5.3c）。パリタプレビル及びリトナビルの投与量及びそれらの投与量比は，以前に毒性を生じたリトナビルの曝露量を超えることなく達成できたパリタプレビルの最大曝露量が得られるものを探索した。非臨床試験に用いた 3 動物種すべてにおいて目標とする毒性を生じないリトナビルの血漿曝露量は約 45 μg•h/mL 以下と見積もられた（パリタプレビル 2.6.6.9 項）。パリタプレビルを増量しながら固定用量のリトナビルと併用する試験において，リトナビルの血漿曝露量は減少した（図 2.6.4-4）。総じて 100 mg/kg 以上のリトナビルの投与量において，目標とする毒性を生じない曝露量よりも高いリトナビルの AUC が得られた。30 mg/kg/日以下のリトナビルの投与量はパリタプレビルの曝露量を最大化させる傾向にあり，一方リトナビルの曝露量は毒性を生じないレベルに維持された（パリタプレビル表 2.6.5.3c；R&D/13/784）。

図 2.6.4-3. ラットに単回経口投与した後のパリタプレビル（A-1043422）の AUC に及ぼす投与量，剤形及びリトナビル（RTV）の影響



平均値（標準偏差［以下「SD」］；n=3）；パリタプレビル表 2.6.5.3c（ラット）のデータの図示
投与液量 10 mL/kg の 1% Tween 80 を含む 0.2% HPMC の懸濁液
すべての液剤投与は Cremophor EL：PEG-400：オレイン酸（10：10：80，質量比；2 mL/kg）溶液で実施
併用投与実験では，リトナビル及びパリタプレビルは同一溶液で投与した。

図 2.6.4-4. パリタプレビル及びリトナビルの血漿 AUC：ラットにパリタプレビルを増量しながら 15 mg/kg のリトナビルと併用経口投与



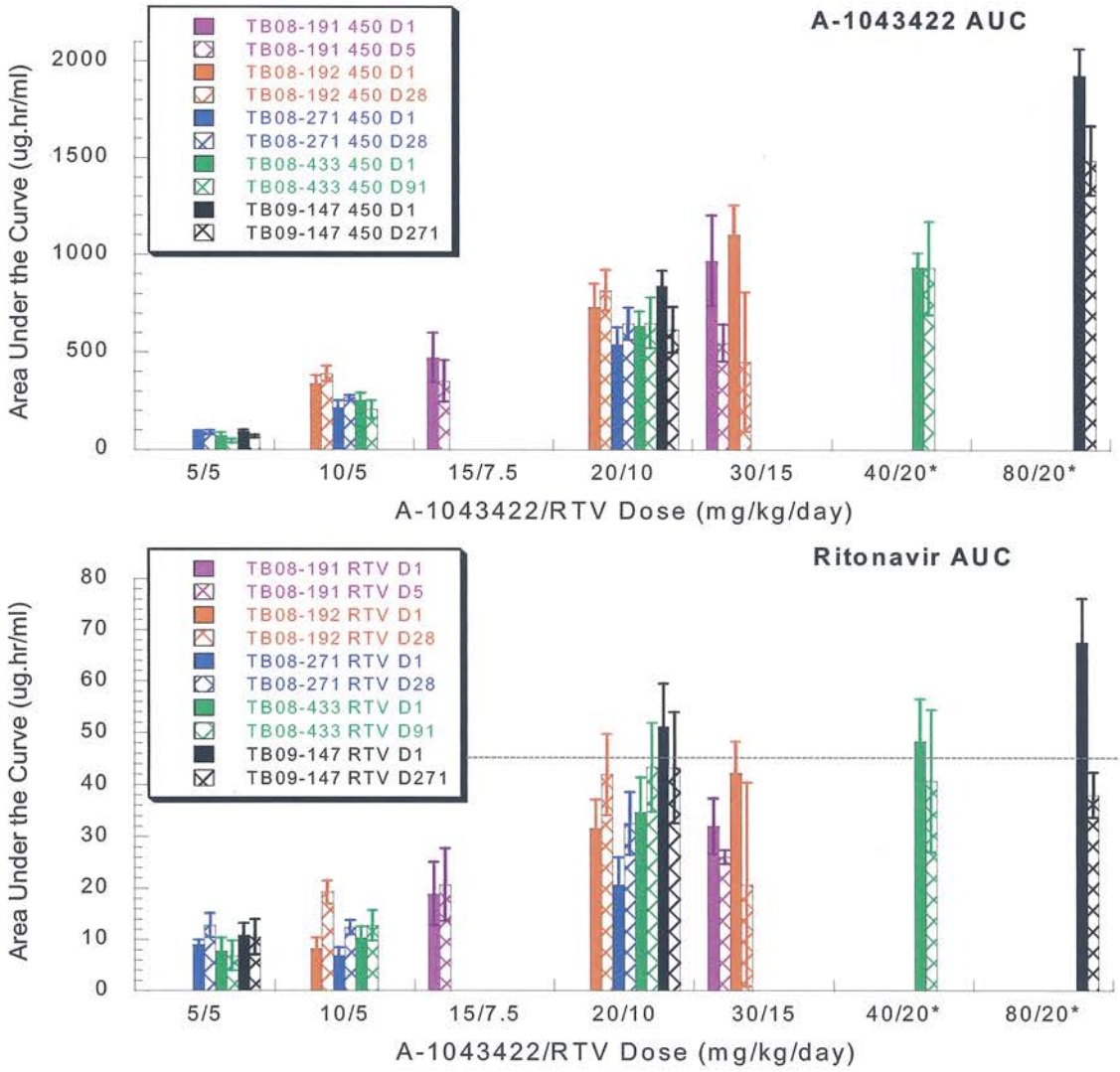
平均値（± SD，n=3）；Cremophor EL： PEG-400：オレイン酸 （10：10：80，質量比；2 mL/kg）
パリタプレビル表 2.6.5.3c（ラット）のデータの図示

反復経口投与時の薬物動態

（R&D/13/784［4.2.2.2-3 項］）

単回投与試験におけるパリタプレビルの実現可能な最大曝露量を決定する投与量及びリトナビルとの投与量比は，マウス，ラット，ウサギ及びイヌに反復経口投与した後にさらなる評価を行った。ラットにおける反復投与毒性試験において，パリタプレビル/リトナビルを 100/15，200/20，300/15，300/30 及び 450/45 mg/kg の投与量で 1 日 1 回投与したとき，パリタプレビルの曝露量は同程度（約 50–100 μg•h/mL）であった。一方，リトナビルの AUC はおおむね 45 μg•h/mL 以下を維持した（パリタプレビル表 2.6.5.4b［ラット］；パリタプレビル表 2.6.7.3）。ラットにおいてパリタプレビル/リトナビルを 1 日 2 回投与しても，1 日 1 回投与で得られたよりも高いパリタプレビルの曝露量は得られなかった。ラットにパリタプレビル/リトナビルを毎日反復投与したところ，パリタプレビルの AUC に明白な性差はなく，蓄積は認められなかった（蓄積比［以下「R_{acc}」］= 1.0）。イヌにおいてパリタプレビル/リトナビル 30/15 mg/kg/日投与後定常状態におけるパリタプレビルの AUC は 20/10 mg/kg/日の投与方法で得られたもの（約 600 μg•h/mL；パリタプレビル表 2.6.5.4b［イヌ］）よりも低かった。イヌに 1 日 2 回投与したときのパリタプレビルの曝露量は予想通り，1 日 1 回の投与方法で得られたものより高く保持された。パリタプレビルの最大曝露量（1490 μg•h/mL）はイヌにおける 12 時間ごとに 40/10 mg/kg 投与する 80/20 mg/kg/日から得られた。しかしながら，これらのイヌにおける高い曝露量は，目標とした毒性を生じないレベルの 2 倍を超える投与初期のリトナビルの AUC を伴うものであった。定常状態においてリトナビルの濃度は毒性を生じない目標とする AUC をわずかに下回る値まで減少した（図 2.6.4-5；パリタプレビル表 2.6.5.4b［イヌ］）。試験間変動を考慮すると，イヌに反復投与後パリタプレビルの AUC に蓄積は認められず（R_{acc} 0.87），一貫性のある性差は認められなかった。マウスにおいて，1 日 1 回 300/30 mg/kg/日という投与方法で最大のパリタプレビルの曝露量（約 300–400 μg•h/mL）が得られ，450/30 mg/kg/日の投与でも同程度の曝露量が得られた。CByB6F1-Tg(HRAS)2JIC 非トランスジェニック同腹仔マウスにおけるパリタプレビルの血漿中濃度は CD-1 マウスで得られたものと同程度であり，明白な性差は認められなかった（パリタプレビル表 2.6.5.4b［マウス］；パリタプレビル表 2.6.7.3）。マウスに反復経口投与後パリタプレビルの蓄積は認められなかった（R_{acc} 0.99）。ウサギにおける試験ではいかなる反復投与においても，目標とする臨床曝露量を上回る再現性のあるパリタプレビル及びリトナビルの濃度を示すような評価に耐えうる剤形や投与経路を特定することはできなかった。その結果，ウサギにおける毒性試験は実施しなかった（パリタプレビル表 2.6.5.4b［ウサギ］）。

図 2.6.4-5. イヌに反復経口投与した後のパリタプレビル及びリトナビルの血漿 AUC



AUC（± 平均値の標準誤差［以下「SEM」］）；単回投与（Day 1）のデータは塗りつぶしたバーで示し，反復投与のデータは網掛けのバーで示す。
TB08-191（5 日間），TB08-192（4 週間），TB08-271（4 週間），TB08-433（13 週間），TB09-147（9 ヵ月）
* 1 日あたりの総投与量，20/10 又は 40/10 mg/kg 1 日 2 回，それぞれの日で初回投与後 12 時間後に 2 回目の投与を行う。データは第一にパリタプレビルの増量順に，次にリトナビルの増量順に並べた。
点線は毒性を生じないリトナビルの曝露量の目標値を示す。
パリタプレビル 表 2.6.5.4b 中のデータの図示

HCV プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビルの高い全身曝露量はリトナビルによってもたらされる代謝阻害に依存する。PEG-400：Cremophor EL：オレイン酸 （10：10：80，質量比）からなる脂質を基材とした溶液製剤は，リトナビルの最大溶解度及び *in vivo* における最大曝露

量をもたらしたため，リトナビルと併用投与するパリタプレビルの毒性試験のために選択した。パリタプレビル及びリトナビルの投与量比は，以前毒性を発現したリトナビルの曝露量を超えることなくパリタプレビルの最大曝露量が得られるものとした。リトナビル単剤で行われた以前の反復投与毒性試験に基づき，マウス，ラット及びイヌにおけるリトナビルの毒性を発現しない曝露量の目標値を 45 μg•h/mL 以下と見積もった。

非臨床毒性試験に選ばれたすべての動物種に対して，パリタプレビルの達成可能な最大曝露量は，溶解度に限度があるため，PEG-400：Cremophor EL：オレイン酸 （10：10：80，質量比）を用いてリトナビルと併用投与したときのものと決められた（パリタプレビル表 2.6.5.3c）。単独で投与したとき，リトナビルの血漿中濃度は，併用投与時よりも高い傾向にあった。パリタプレビルと併用で 15 及び 30 mg/kg/日 投与したときのリトナビルの曝露量は，毒性を生じないレベルである 45 μg•h/mL 以下になる傾向を示した。一方，45 mg/kg 併用時の AUC はこの目標値をわずかに超えた。イヌに反復経口投与後，リトナビルの曝露量は低くなる傾向にあり，その傾向はマウス及びラットにおける反復投与試験では認められなかった。

2.6.4.3.2 オムビタスビルの吸収

In vitro での透過性

（A-1233617 Memo 40［4.2.2.6-35 項］）

阻害剤（LY335979）存在下及び非存在下における MDCK 野生型細胞におけるオムビタスビルの膜透過性は，中程度より低めのレンジである 0.6-1.0 x 10^{-6} cm/s の範囲にあった（中程度：1-10 x 10^{-6} cm/s；オムビタスビル表 2.6.5.3a）。

マウスにおける吸収に対するトランスポーターの寄与

（A-1233617 Memo 33［4.2.2.7-2 項］）

オムビタスビルの吸収に及ぼす排出トランスポーターの寄与を FVB マウス（野生型又は Mdr1a/1b/Bcrp ノックアウトマウス）において検討した。Mdr1a/1b/Bcrp ノックアウトマウスにおいて，用量 3 mg/kg におけるバイオアベイラビリティは約 3 倍に増加した。マウスにおけるオムビタスビルの血漿クリアランスは低い（< 0.2 L/h·kg）ので，バイオアベイラビリティの変化は Mdr1a/1b/Bcrp ノックアウトマウスにおける吸収の増加による可能性が高いと考えられ，排出トランスポーターの機能が，マウスにおけるオムビタスビルの全体的な吸収に影響を及ぼすことが示されたと思われる（オムビタスビル表 2.6.5.16a）。

ラットにおける総放射能の吸収

（R&D/10/172［4.2.2.2-20 項］）

ラットにおけるオムビタスビルの経口吸収性は低い。胆管カニューレを施したラットにおける，[^{3}H]オムビタスビル 3 mg/kg 単回経口投与後の尿中及び胆汁中排泄率の合計より，投与量の

約 9%が吸収されたことが示された。投与後 72 時間までの放射能の総回収率はほぼ 100%であった。胆管カニューレを施したラットにおける放射能の総回収率は，単回投与薬物動態試験でのバイオアベイラビリティ 24.8%よりも低かった（オムビタスビル表 2.6.5.13）。

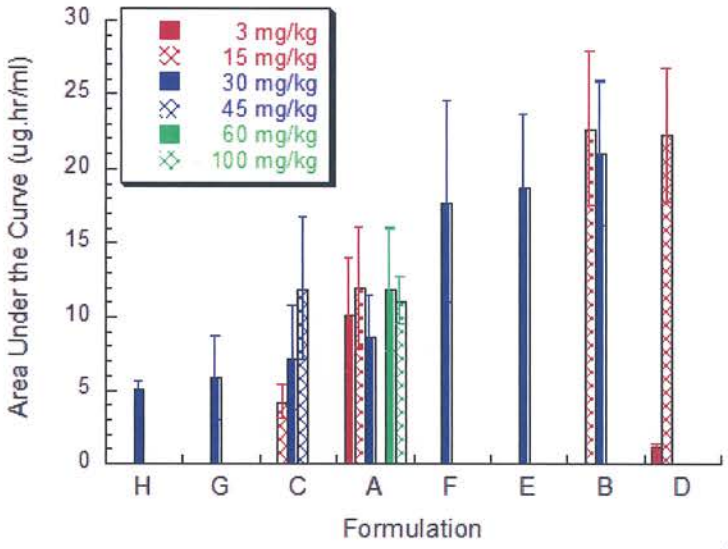
単回投与後の薬物動態

（R&D/10/174［4.2.2.2-16 項］，R&D/13/724［4.2.2.2-17 項］）

マウス，ラット，サル及びイヌにおけるオムビタスビルの薬物動態プロファイルは，低い血漿クリアランス値で特徴づけられ，ラットで 0.46 L/h•kg，サルで 0.38 L/h•kg であり，イヌで 0.18 L/h • kg，マウスで 0.11 L/h•kg とさらに低い値であった。この化合物はすべての種において中程度から高い分布容積（以下「V_{ss}」）を示すことで特徴づけられ，その値はマウス，イヌ及びサルにおいて約 1.5 から 1.8 L/kg であり，ラットでは 4.8 L/kg とより高かった。見かけの消失半減期はサルの 4.4 h からマウス及びラットの約 11 h の範囲にあった。PEG 溶液を剤形として用いた時の経口バイオアベイラビリティは，ラットにおける 24.8%からイヌにおける 57.3%の範囲にあった（オムビタスビル表 2.6.5.3b；R&D/10/174）。ラット，イヌ及びサルにおいてリトナビルと同時経口投与した後のオムビタスビルの血漿中濃度は，各々の動物種に同じ用量のオムビタスビルを単独投与したときと同程度であった（オムビタスビル表 2.6.5.3c；R&D/10/174）。

オムビタスビルは高分子量（mw 894.12）の脂溶性化合物（logD 7.4）であり，水に対する溶解度は極めて低く（<0.1 µg/mL），脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形によってより高い溶解性（>100–200 mg/mL）が得られる（R&D/13/724）。ラットにおける最初の薬物動態スクリーニング試験では，水系の懸濁液及び非晶質固体分散体からの低い経口バイオアベイラビリティが確認された。脂質 / 界面活性剤を基材にした溶液製剤を用いて AUC の増加が認められたが，特に 3 種類の界面活性剤を組み合わせた場合，顕著であった（図 2.6.4-6）。このことは最初の *in vitro* pH 希釈試験から予測された。しかしながら，脂質 / 界面活性剤を基材とした溶液の剤形を用いたとしても，ラットにおける AUC の最大値は，試験間の変動が大きかったが，おおむね 25 µg•h/mL 未満であった。最適な脂質 / 界面活性剤溶液の剤形は，マウスにおいてラットで得られたよりも 5–10 倍高い AUC をもたらした。これにより，反復投与毒性試験に適したげっ歯類の種としてマウスを選択した（図 2.6.4-7）。蓄積されたデータに基づき PEG-400 : Tween 20 : Poloxamer 124 : ビタミン E TPGS（50 : 20 : 10 : 20，質量比；剤形 B）という剤形が，マウス，ラット及びウサギの反復投与試験に対して選択された。もう 1 種類の剤形（Phosal 53 MCT : PEG-400 : Poloxamer 124 : Cremophor RH40；40 : 20 : 20 : 20，質量比； 剤形 E）では，オムビタスビルの曝露を維持している間ビタミン E TPGS を除去したが，この剤形は催奇形性及び発がん性に関する反復投与試験に用いられた（オムビタスビル表 2.6.5.3d；R&D/13/724）。

図 2.6.4-6. 剤形のスクリーニング：ラットにおける単回経口投与後のオムビタスビルの AUC



剤形（質量換算）:

H：非晶質固体分散体

G：ビタミン E TPGS：水（20：80）

C：PEG-400: Cremophor RH40: ビタミン E TPGS（50：25：25）

A：PEG-400：Tween 20：Poloxamer 124（70：20：10）

F：Phosal 53 MCT：Imwitor 742：Tween 80：Poloxamer 124（20：18：18：54）

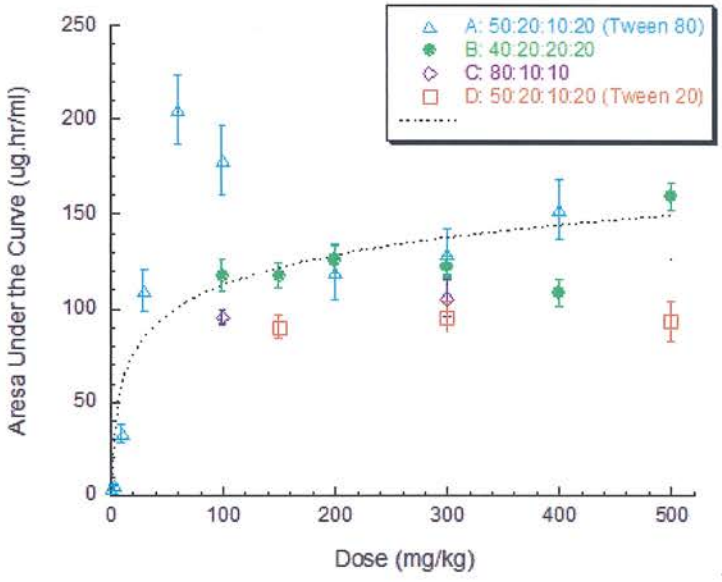
E：Phosal 53 MCT：PEG-400：Poloxamer 124：Cremophor RH40（40：20：20：20）

B：PEG-400：Tween 20：Poloxamer 124：Vitamin E TPGS（50：20：10：20）

D：PEG-400：Tween 20：Poloxamer 124：Cremophor RH40（50：20：10：20）

平均値（SD； n=3）；オムビタスビル表 2.6.5.3d（ラット）のデータの図示
剤形 H，G は 10 mL/kg の液量で投与し，他はすべて 2 mL/kg の液量で投与した。
0.2% HPMC に懸濁した非晶質固体分散体(API: ビタミン E TPGS: コポピドン; 25:20:55)

図 2.6.4-7. 雄性 CD-1 マウスに単回経口投与した後のオムビタスビルの AUC に及ぼす剤形の影響



剤形 (質量換算):

A：PEG-400：Tween 80：Poloxamer 124：ビタミン E TPGS（50：20：10：20）

B：Phosal 53：MCT：PEG-400：Poloxamer 124：cremophor RH40（40：20：20：20）

C：オレイン酸：Cremophor EL：PEG-400（80：10：10）

D：PEG-400：Tween 20：Poloxamer 124：ビタミン E TPGS（50：20：10：20）

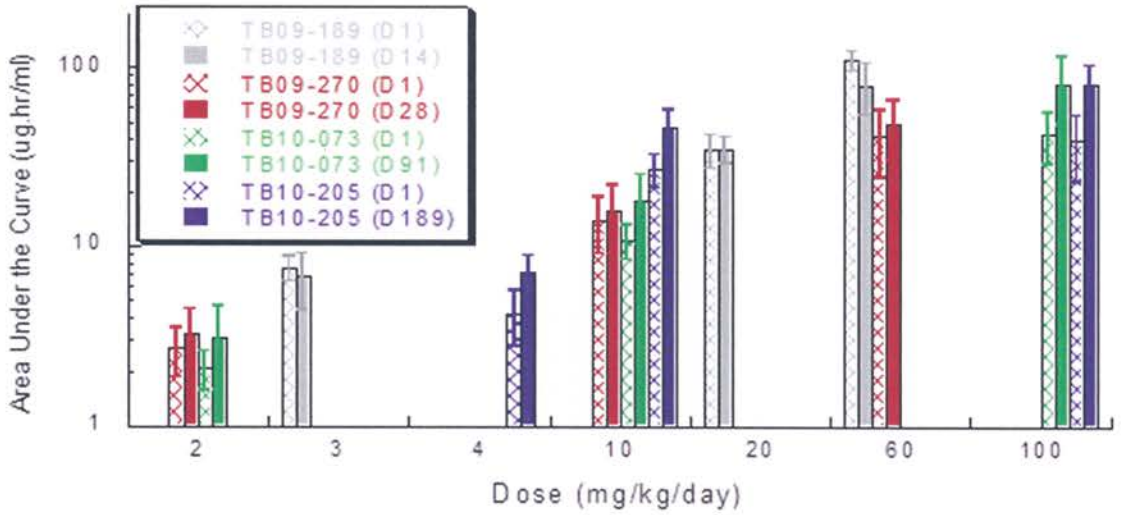
平均値（± SEM ；まばらなサンプリングから計算）；オムビタスビル表 2.6.5.3d（マウス）のデータの図示

反復経口投与時の薬物動態

（R&D/13/724［4.2.2.2-17 項］）

溶解度が限られているため，非臨床毒性試験のために選ばれた動物 4 種すべてに対して最適化した脂質 / 界面活性剤の剤形を用いてオムビタスビルを投与したときの最大曝露量を測定した。ラットにおける 2 週間反復投与試験において，100–500 mg/kg の用量範囲で曝露量の差異は極めて少なく，AUC の最大値は約 10 μg•h/mL であった。13 週間のラットの試験において，試験終了時の AUC の平均値は約 30 μg•h/mL であり，30 と 300 mg/kg/日投与群の間で差異は極めて少なく，明白な性差はなかった（オムビタスビル表 2.6.5.4［ラット］）。2 週間及び 13 週間の試験終了時の R_{acc} の平均値は各々1.6 及び 2.5 であった。妊娠 New Zealand white ウサギで得られた最大曝露量もまた低値であり，ラットに 60 mg/kg/日で認められた平均値約 7–8μg•h/mL と同様であった。胚・胎児発生に関する試験の投与間隔である 12–13 日にわたって投与しても蓄積は認められなかった（オムビタスビル表 2.6.5.4［ウサギ］）。CD-1 及び CByB6F1-Tg(HRAS)2JIC 非トランスジェニック同腹仔マウスでは，最大曝露量は約 100 mg/kg においても得られたが，同程度の曝露量が溶解度の限界である 500 mg/kg の用量まで得られた。マウスに毎日反復投与したときの最大曝露量は，ラットと比べて約 5 倍であり，40–60μg•h/mL の範囲にあった（オムビタスビル表 2.6.5.4［マウス］）。雄性マウスにおけるオムビタスビルの曝露量は雌性に比べて約 2 倍であった。いくつかの試験を通じて，マウスに反復投与後，蓄積は認められず，R_{acc} の値は雄性及び雌性で各々1.12 及び 0.95 であった。変動しやすいという制限内で，イヌに 100 mg/kg 単回経口投与したときに得られたオムビタスビルの AUC は，60 mg/kg で得られたものと差異はなく約 40 μg•h/mL であった（図 2.6.4-8）。イヌにオムビタスビルを経口投与後性差は認められなかった。しかしながら，イヌに 6 ヵ月投与したときの終了時の AUC は約 90 μg•h/mL であり，半減期及び投与間隔 1 日に即して，曝露量が約 2 倍に増加し蓄積が認められた（（オムビタスビル表 2.6.5.4［イヌ］）；オムビタスビル表 2.6.7.3）。

図 2.6.4-8.　　ビーグル犬に反復経口投与した後のオムビタスビルの AUC



AUC（± SD）；単回投与（Day 1）のデータは網掛けのバーで示し，反復投与のデータは塗りつぶしたバーで示す。
オムビタスビル表 2.6.5.4（イヌ）のデータの図示

2.6.4.4　　分布

2.6.4.4.1　　パリタプレビルの分布

血漿たん白結合及び赤血球への分布

（R&D/13/186［4.2.2.3-1 項］，R&D/13/744［4.2.2.3-4 項］，
R&D/13/103［4.2.2.3-2 項］，R&D/13/814［4.2.2.3-3 項］）

たん白結合試験はマウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血漿において実施し，たん白結合率は 0.1–10 µmol/L において濃度に依存しなかった。この濃度範囲は臨床での曝露量を含んでいた。1 µmol/L においてマウス，ラット，サル及びヒトの間に血漿たん白結合率の種差はなかった。ヒト（f_u 0.014-0.030）とイヌ（f_u 0.00097-0.0012）との間，並びにイヌと試験に用いた他の動物種との間に種差が認められた（パリタプレビル表 2.6.5.6；R&D/13/186）。パリタプレビルは主として血漿分画に分布し，血液 / 血漿中濃度比は，イヌ，ヒト，サル及びラットにおいて各々，平均で 0.58，0.68，0.85 及び 1.0 であった（パリタプレビル表 2.6.5.6；R&D/13/744）。

DAA 2 剤併用療法での治療用量における C_{max} と同程度の濃度では，パリタプレビルの非結合型の割合は程度の異なる腎又は肝機能障害の患者から得られた血漿において同程度であった（パリタプレビル表 2.6.5.6；R&D/13/103，R&D/13/814）。

組織内分布試験

（R&D/13/053［4.2.2.3-5 項］）

有色の雄性 Long-Evans ラットにおいて[^{14}C]パリタプレビル 30 mg/kg 及びリトナビル 15 mg/kg を経口投与した後，組織には限られた放射能の分布しか認められなかった。他の組織に比べて肝臓中には投与後 0.5 から 48 時間の間，最も高い量の放射能が認められた。ほとんどの組織において投与後 4 時間に C_{max} が認められ，尿及び 4 組織（盲腸，肝臓，小腸及び膀胱）を除くすべての組織内濃度は投与後 24 時間までに定量限界未満まで減少した。投与後 96 時間では，[^{14}C]パリタプレビルに由来する放射能は雄性 Long Evans ラットのいかなる組織にも検出されなかった。[^{14}C]パリタプレビルに由来する放射能は有色の雄性ラットのメラニン含有組織に優先的に結合することはなく，血液脳関門で保護された CNS 組織に分布しなかった（パリタプレビル表 2.6.5.5）。

胎盤通過性試験

（R&D/13/518［4.2.2.3-6 項］）

妊娠 18 日の Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]パリタプレビル及びリトナビルを経口投与した後，放射能は胎児組織にわずかに分布した。投与後 8 及び 12 時間においてのみ，極めて少量の放射能が胎児肝で検出された。他のすべての胎児組織及び羊水では試験を通して放射能は検出されなかった。ほとんどの母体組織の放射能は，投与後 2 時間に最高濃度に到達し，[^{14}C]パリタプレビルに由来する放射能は投与後 72 時間までに完全に母体組織から消失した。羊水及びほとんどの胎児組織（胎児肝を除く）における薬物由来の放射能が認められないことは，極めて少ない量の[^{14}C]パリタプレビル関連物質が胎盤を通過することを示していた（パリタプレビル表 2.6.5.7）。

2.6.4.4.2 オムビタスビルの分布

血漿たん白結合率，赤血球への分布

（R&D/13/185［4.2.2.3-7 項］，A-1233617 Memo 29［4.2.2.3-8 項］，A-1233617 Memo 11［4.2.2.3-9 項］，R&D/13/103［4.2.2.3-2 項］，R&D/13/814［4.2.2.3-3 項］）

たん白結合はマウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル又はヒト血漿において試験を実施し 0.1-10 µmol/L において濃度に依存しなかった。この濃度範囲は臨床での曝露量を含んでいた。オムビタスビルはたん白結合率が高く，試験に用いたすべての動物種において f_u は 0.002 未満であった（オムビタスビル表 2.6.5.6；R&D/13/185）。ヒト特有の主代謝物のたん白結合は，マウス血漿中 0.1 から 10 µmol/L において濃度依存性はなく，f_u は M29 で 0.007–0.01 であり，M36 では 0.02–0.03 であった。ヒト血漿中で，データを併合して総体的に見ると，1 µM よりも低い濃度における M29 及び M36 の非結合型分率には濃度依存性が示され，f_u は各々0.002–0.01 及び 0.004–0.016 であった。1 から 10 µmol/L の濃度範囲では，非結合型分率の更なる増加は認められ

なかった（オムビタスビル表 2.6.5.6；A-1233617 Memo 29）。 [^{3}H]オムビタスビルは血漿分画に優先的に分配され，血液 / 血漿中濃度比は，ラット，イヌ，サル，及びヒトにおいて 0.44 から 0.79 の間であり，8–400 ng/mL の範囲で濃度に依存しなかった（オムビタスビル表 2.6.5.6；A-1233617 Memo 11）。

併用療法の治療用量において認められた C_{max} 付近の濃度において，オムビタスビルの非結合型分率は，種々の程度の腎又は肝機能障害患者の血漿で得られたものと同程度であった（オムビタスビル表 2.6.5.6；R&D/13/103，R&D/13/814）。

組織内分布試験

（R&D/13/055［4.2.2.3-10 項］，A-1233617 Memo 33［4.2.2.7-2 項］）

有色動物の Long-Evans ラットに[^{14}C]オムビタスビルを 5 mg/kg 単回経口投与したところ，薬物由来の放射能は緩慢に吸収され，組織内に分布し，投与後 4–8 時間に最高濃度となった。最も高い放射能濃度が認められたのは副腎，肝臓，膵臓，腎皮質及び胃粘膜であった。組織内の放射能濃度は投与後 168 時間までに定量限界未満にまで減少した。[^{14}C]オムビタスビルに由来する放射能はメラニン含有組織に優先的に結合することはなく，血液脳関門で保護された眼球の水晶体又は CNS 組織に分布しなかった（オムビタスビル表 2.6.5.5；R&D/13/055）。トランスポーターをノックアウトしたマウスの試験では，P-gp 及び Bcrp のような排出トランスポーターが[^{14}C]オムビタスビルの低い脳内移行性に寄与していることが示唆される（オムビタスビル表 2.6.5.16a；A-1233617 Memo 33）。

胎盤通過性試験

（R&D/13/517［4.2.2.3-11 項］）

妊娠 18 日の Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]オムビタスビルを経口投与した後，放射能は胎児組織にわずかに分布した。投与後 8 及び 12 時間において，極めて少量の放射能が胎児肝で検出された。ほとんどの母体組織の放射能の最高濃度は投与後 4，8 又は 12 時間に認められた。本試験を通して，他のすべての胎児組織及び羊水には放射能が認められなかった。羊膜嚢，胎盤及び子宮には投与後 24 時間まで，乳腺には投与後 48 時間まで計測可能な濃度の放射能が認められた。最終採取時点である投与後 72 時間において，母体の放射能濃度は，腹部脂肪，ハーダー腺及び肝臓を除くすべての組織で計測可能な濃度より低かった。組織内分布のデータより，[^{14}C]オムビタスビルに由来する放射能は羊膜嚢及び胎盤に分布し，胎児組織には極めてわずかしか分布しないことがわかった（オムビタスビル表 2.6.5.7）。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 パリタプレビルの代謝

in vitro 代謝

（R&D/08/1579［4.2.2.4-1 項］， R&D/13/743［4.2.2.4-2 項］）

パリタプレビルの代謝安定性はいくつかの種の肝ミクロソーム及び肝細胞で検討された。ミクロソームにおけるパリタプレビルの固有クリアランスはサル（94 μL/min/mg）及びヒト（88 μL/min/mg）で比較的高く，ラット（50 μL/min/mg）及びイヌ（31 μL/min/mg）がそれらに次ぐ値であった。肝細胞においても同様の順の種差が観測され，サル，ヒト，ラット及びイヌにおける固有クリアランスは 22.1，19.3，8.2 及び 3.2 μL/min/L x 10^6 cells であった（パリタプレビル表 2.6.5.10a；R&D/08/1579，R&D/13/743）。[^{3}H]パリタプレビルをヒト発現系 CYP とインキュベートすることにより，CYP3A4/5 がパリタプレビルの代謝に主として関与することが示唆された。ヒト CYP3A4 及び CYP3A5 の発現系を用いて酵素反応速度論的な検討を行ったところ，[^{3}H]パリタプレビルを代謝する主要酵素は CYP3A4 であり，CYP3A4 に関する K_m は 6.1 μmol/L，V_{max} は 15.7 pmol/min/pmol of CYP3A4 であった。CYP3A5 に関しては，K_m が 23.3 μmol/L，V_{max} が 13.2 pmol/min/pmol of CYP3A5 であった（パリタプレビル表 2.6.5.10a；R&D/08/1579）。

肝細胞の代謝物プロファイルは，肝ミクロソームによるものに類似しており，[^{3}H]パリタプレビルの代謝には CYP が主として関与していることが示唆された。肝細胞における代謝物プロフィールは，ヒトを含む種間で類似していた（R&D/08/1579）。

パリタプレビルの生体内変換

（R&D/08/1579［4.2.2.4-1 項］）

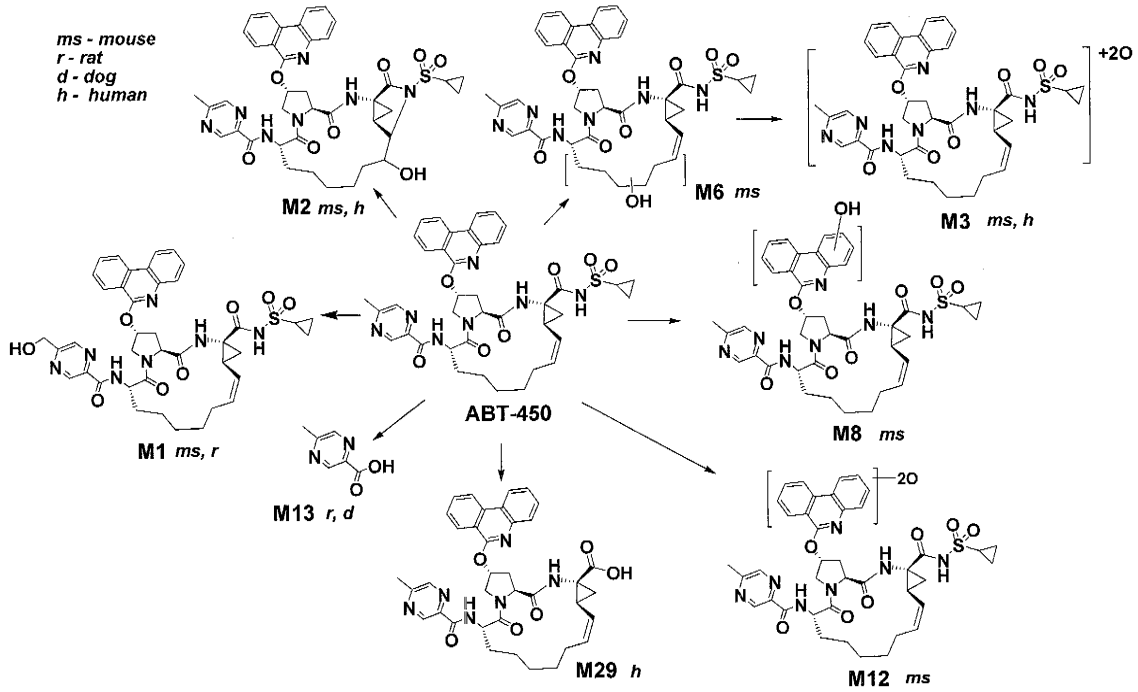
代謝物の同定により，CYP を介するパリタプレビルの酸化は，フェナントリジン基，メチルピラジニル基，オレフィンのリンカー部分又はそれらの組み合わせで起こることが示された。*in vitro* における酸化的代謝物にはモノ酸化体である M1（ヒドロキシメチルピラジニル），M2（A-1231059，オレフィンリンカーにおける水酸化），M6 及び M10（大環状部分の未同定部位の水酸化），M7 及び M8（フェナントリジン基の未同定部位の水酸化）が含まれていた。さらに，ジ酸化体である M3（大環状部分の未同定部位），M5（フェナントリジン基及び大環状部位の水酸化の組み合わせ），M9（大環状部分の未同定部位）及び M11（大環状部分の未同定部位）が含まれていた。*in vivo* におけるパリタプレビルの生体内変換はミクロソーム及び肝細胞でプロファイルを検討したときと類似していたが，アシル・シクロプロパン-スルホンアミド（M29）及びピラジン-2-カルボキサミド（M13，M25）のアミド加水分解も含まれていた。リトナビルと同時経口投与した後の定常状態におけるパリタプレビルの血漿中代謝物を種間で比較し表 2.6.4-1 に示す。パリタプレビルの血漿中代謝物の簡略化した経路を図 2.6.4-9 に示す。完全な形の代謝プロファイルはパリタプレビル表 2.6.5.11 に示す。

表 2.6.4-1. リトナビルと併用経口投与した後の定常状態におけるパリタプレビルの血漿中代謝物プロファイル

	マウス	ラット	イヌ*	ヒト
パリタプレビル	major	major	major	major
M1（モノ水酸化体）	minor	minor		
M2（モノ水酸化体）	minor			minor
M3（ジ水酸化体）	minor			minor
M6（モノ水酸化体）				minor
M8（モノ水酸化体）	minor			
M12（ジ水酸化体）	minor			
M13（メチルピラジン-2-カルボン酸体）			minor	minor
M29（アシルシクロプロパン-スルホンアミド加水分解物）				minor

Major 及び minor の表示は FDA MIST ガイドラインを反映させている。Major は血漿中の総薬物関連物質の 10%を超えるものと定義した。Minor は血漿中の総薬物関連物質の 10%未満のものと定義した。
* イヌにおいてリトナビルと併用で単回経口投与した後のパリタプレビルの代謝物プロファイルを示した。

図 2.6.4-9. マウス，ラット，イヌ及びヒト血漿中で認められた代謝物に基づくパリタプレビル（ABT-450）の推定代謝経路



マウスにおけるパリタプレビルの代謝

（A-1043422 Memo 17［4.2.2.4-3 項］）

CD-1 マウス（n=18）にパリタプレビルを 300 mg/kg/日 （リトナビルを併用することなく）経口投与した後，血漿中には M2 が主代謝物（パリタプレビルの曝露量の約 8%）として，次いで M1（約 4%）が認められた。マウス血漿中には他に M3，M5 及び M6 が認められた。CD-1 マウス又は TgHras マウス（n=42）にパリタプレビル/リトナビルを定常状態に到達するまで投与したところ，M1，M2，M3，M8 及び M12 が認められ，各々の量はパリタプレビルの曝露量の 0.5%以下であった（パリタプレビル表 2.6.5.9b）。

ラットにおけるパリタプレビルの代謝

（R&D/08/1580［4.2.2.2-7 項］，A-1043422 Memo 17［4.2.2.4-3 項］，
A-1043422 Memo 33［4.2.2.4-4 項］， A-1043422 Memo 35［4.2.2.2-8 項］）

Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]パリタプレビルを（リトナビルと併用することなく）単回投与した後，血漿中主代謝物として M1 が認められたが，未変化体が血漿中の主成分であった（パリタプレビル表 2.6.5.9a；R&D/08/1580）。ラットにパリタプレビル/リトナビルを反復経口投与した後，血漿中には M1 のみが痕跡量認められた（パリタプレビル表 2.6.5.9b；A-1043422 Memo 17）。授乳中の Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]パリタプレビル/リトナビルを投与したところ，親化合物及び M13 のみが血漿中に認められた（パリタプレビル表 2.6.5.9a；A-1043422 Memo 33）。

胆管カニューレを施した Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]パリタプレビルを（リトナビルと併用することなく）静脈内投与したところ，限られた代謝物しか認められなかった。胆汁中の主成分として[^{3}H]パリタプレビルが投与量の 78.6%認められ，胆汁中には投与量の 104%の放射能が回収された。胆汁中の主代謝物は M1 であり，静脈内投与量の 19.2%が認められ，次いで M3 が 3.9%，M2 が 1.6%認められた。[^{3}H]パリタプレビル経口投与後の代謝物のプロファイルは静脈内投与したときと比べて類似していた（パリタプレビル表 2.6.5.9c；R&D/08/1580）。ラットに[^{14}C]パリタプレビル/リトナビルを 30/15 mg/kg 単回経口投与したところ，未変化体が胆汁中に最も多い成分であり投与量の 46.8%（胆汁中放射能の 92.5%）を占め，低濃度の代謝物 M1（投与量の 1.5%）及び M29（投与量の 2.2%）が認められた。胆汁中には痕跡量の M13，M2 及び M3 も認められ，各々投与量の 0.5%以下の量であった。尿中では M13 が主成分であり投与量の 0.6%に相当した（パリタプレビル表 2.6.5.9c；A-1043422 Memo 35）。糞中では M29 は最も顕著な代謝物であり，投与量の 18.8%に相当した。このことは[^{14}C]パリタプレビルのアミドの加水分解が主として腸で起こることを示している。

イヌにおけるパリタプレビルの代謝

（A-1043422 Memo 32［4.2.2.4-5 項］）

イヌに[^{14}C]パリタプレビルを 1 mg/kg，リトナビル 5 mg/kg とともに単回経口投与したところ，血漿中で検出される唯一の代謝物として M13 が検出された（血漿中放射能の約 3.3%）（パリタ

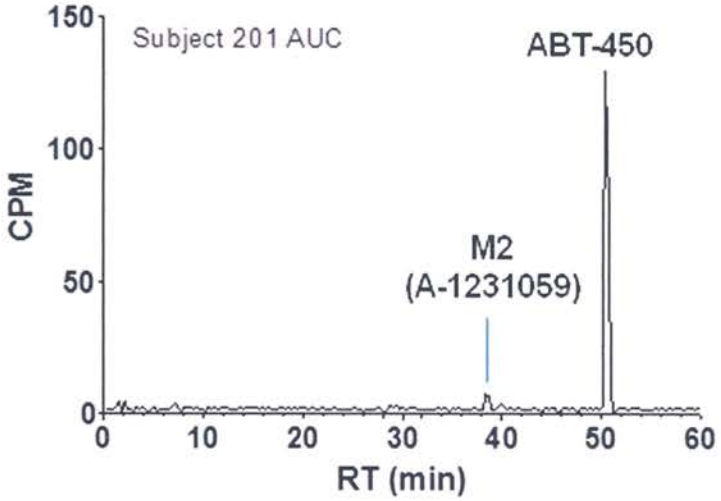
プレビル表 2.6.5.9a）。イヌにおいて代謝される割合は極めて少なく，主としてアミドの加水分解による M29 及び M13 の生成に限られていた。イヌ糞中の放射化学的なプロファイルによれば，投与後 48 時間までは未変化体が主成分であり投与量の 51.4%に相当した。次いで M29 が 25.4%及び M13 が 8.2%認められた。代謝物 M13 は尿中に排泄された放射能の全量に相当した（パリタプレビル表 2.6.5.9c）。

ヒトにおけるパリタプレビルの代謝

（R&D/12/1024［4.2.2.4-9 項］，A-1043422 Memo 18［4.2.2.4-6 項］，A-1043422 Memo 19［4.2.2.4-7 項］，A-1043422 Memo 20［4.2.2.4-8 項］）

男性被験者に[^{14}C]パリタプレビル 200 mg（100 μCi）をリトナビル 100 mg とともに経口投与したところ，血漿中の主成分は未変化体であった（血漿中放射能の 90.1%）。血漿中には 5 種類のマイナーな代謝物が同定され，それらは M2，M29，M3，M13 及び M6 であった（パリタプレビル表 2.6.5.9a；R&D/12/1024）。[^{14}C]パリタプレビルを投与後プールしたヒト血漿の代表的な代謝物プロファイル（図 2.6.4-10）に示されるように，総放射能の 10%を超える代謝物は存在しなかった。パリタプレビルを 900 mg 単回経口投与したヒト血漿中において，M2 は主代謝物であり総薬物関連物質の約 23%であった。パリタプレビルをリトナビルと併用投与（パリタプレビル/リトナビル 300/100 mg）したとき，代謝物 M2 の濃度は総薬物関連物質の約 2.4%まで減少した。一方，未変化体は血漿中の薬物関連物質の残りの部分を占めた（総薬物関連物質の 97.6%，パリタプレビル表 2.6.5.9a；A-1043422 Memo 18）。パリタプレビル/リトナビル 300/100 mg を 1 日 1 回 14 日間投与し定常状態に到達した被験者から得られた血漿検体中の M2 の平均濃度は，パリタプレビルの AUC の 0.6%であり，個々の値は 0%から 0.9%の範囲であった。さらにヒト血漿中には主代謝物がないことが確認された（パリタプレビル表 2.6.5.9b；A-1043422 Memo 19）。

図 2.6.4-10. 被験者（201）に[^{14}C]パリタプレビル（ABT-450） 200 mg をリトナビル 100 mg と単回経口併用投与した後のサンプリング時点ごとに検体量の重み付けをして AUC を反映させたプールド血漿における代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム



ヒトにおける[^{14}C]パリタプレビルの主代謝経路は M29 及び M13 を生成するアミドの加水分解である。パリタプレビルはオレフィンリンカー部分において CYP を介する酸化的代謝を少量受け M2 を生成する（A-1043422 Memo 20）とともに，マイナーな酸化経路で M6 を生成し，さらに 2 番目の酸化で M3 を生成する。親化合物のアミドの加水分解より生成したと考えられる M29 は糞中での主要な放射化学的成分（投与量の約 60%）であり，次いで M2（投与量の 8.6%）及び重なって溶出した代謝物 M3/M18（投与量の 7.5%）が認められた。糞中には他のマイナーな放射化学的成分も存在したが，いずれも投与量の 3.5%未満であった。糞中及び尿中に回収された未変化のパリタプレビルは投与放射能の 1.2%であった。加水分解産物である M13 は尿中での主成分であり，投与量の約 8.6%に相当した（パリタプレビル表 2.6.5.9c；R&D/12/1024）。

2.6.4.5.2 オムビタスビルの代謝

In vitro 代謝

（R&D/10/171［4.2.2.4-11 項］，A-1233617 Memo 22［4.2.2.4-13 項］）

[^{3}H]オムビタスビルの代謝は，いくつかの動物種の肝ミクロソーム及び肝細胞並びに発現系ヒト薬物代謝酵素で検討された。オムビタスビルはいずれの種においても，わずかな肝代謝しか受けなかった。ミクロソームの固有クリアランスの値は，ラット，イヌ，サル及びヒトにおいて各々1.9，3.0，18.4 及び 3.4 μL/min/mg であった。肝細胞でも同様の結果が認められ，固有クリアランスの値は，ラット，イヌ，サル及びヒトにおいて各々0.11，0.83，1.16，及び 0.47 μL/min/10^6 cells であった（オムビタスビル表 2.6.5.10a；R&D/10/171）。発現系ヒト CYP 及び FMO を用いたオムビタスビルの代謝に関与する酵素の同定によって，オムビタスビルはわず

かな程度のみ，非常に緩慢な速度で CYP3A4/5 及び CYP2C8 により代謝されることが示唆された（オムビタスビル表 2.6.5.10a；R&D/10/171）。*in vivo* におけるヒト及び非臨床で用いた動物種で，オムビタスビルは酵素的なアミドの加水分解により代謝され M23 を生成したが，このものは *in vitro* の肝における実験系で検出されなかった。M23 をヒト発現系 CYP とインキュベートしたところ，M23 は *t*-ブチル部分の CYP2C8 を介する酸化を通して優先的に代謝され，下流の代謝物である M29，M36 及び M37 を生成した（A-1233617 Memo 22）。

オムビタスビルの生体内変換

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトにおける *in vivo* の代謝物の同定により，オムビタスビルは主としてアニリン・アミドリンカー部分における酵素的なアミドの加水分解により代謝され，代謝物 M6（モノアニリン），M7（A-1241411；ピロリジンカルボン酸）及び M23（A-1242846；ジアニリン）を生成した。ヒトにおいて，M23 は *t*-ブチル基において CYP を介する更なる酸化的代謝を受け，酸化的代謝物及び / 又は *C*-脱メチル代謝物を生成した。それらには，M26（ヒドロキシ *t*-ブチルジアニリン），M25（ジヒドロキシ *t*-ブチルジアニリン），M34（*t*-ブチル脱メチルヒドロキシジアニリン），M35（*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン），M36（A-1548255，*t*-ブチル脱メチルケト-ヒドロキシジアニリン），M37（A-1543706，t-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン）及び M29（A-1538855，アセトフェノンジアニリン）が含まれていた。しかしながら，ラットにおいて M26 は主としてアセチル化（M19，*t*-ブチルヒドロキシジアセタミド）され，次いでグルクロン酸抱合を受け M21 を生成した。全体として，ラットにおいて *N*-アセチル化が顕著な代謝経路として認められ，M15（A-1253177；ジアニリンジアセタミド）及びその酸化代謝物である（M17，M18，M19）を生成する。オムビタスビルの酸化的代謝はわずかに起こるが，ピロリジン又はイソプロピル基上の反応で M1，M2，M3 及び M4 を生成し，*t*-ブチル基上の反応で M5 を生成する。定常状態におけるオムビタスビルの血漿中代謝物を種間で比較し表 2.6.4-2 に示す。オムビタスビルの代謝経路を図 2.6.4-11 に示すが，完全な代謝プロファイルをオムビタスビル表 2.6.5.11 に示す。

表 2.6.4-2. 定常状態における血漿中オムビタスビル代謝物プロファイル

	AUC (ng•h/mL)*				
血漿中代謝物	マウス(a)	ラット(b)	ウサギ	イヌ (c)	ヒト (d)
オムビタスビル(親化合物)	150000#	14341#	major#	117000#	1745#
M23 (A-1242846) (ジアニリン)	3548	1846	major#	21149	194
M26 (*t*-ブチルヒドロキシジアニリン)	minor	minor	minor	minor	minor
M29 (A-1538855) (アセトフェノンジアニリン)	-	-	-	-	669#
M36 (A-1548255) (*t*-ブチル脱メチルケト-ヒドロキシジアニリン)	-	-	-	-	442#
M37 (A-1543706) (*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン)	-	-	-	-	312
M1 (モノ酸化体)	minor	minor	-	-	-
M2 (モノ酸化体)	minor	minor	-	-	-
M3 (モノ酸化体)	minor	-	-	-	-
M4 (モノ酸化体)	minor	-	-	-	-
M5 (モノ酸化体)	minor	-	-	-	minor
M6 (モノアニリン)	minor	minor	major#	minor	minor
M7 (A-1241411) (ピロリジンカルボン酸)	minor	minor	minor	minor	minor
M9 (水和物)	minor		minor	minor	minor
M11 (脱水素化体)	minor		-	-	-
M15 (A-1253177) (M23 ジアセタミド)	-	minor	-	-	-
M18/M19* (M18 *t*-ブチル酸ジアセタミド; M19 *t*-ブチルヒドロキシジアセタミド)	minor	major#	-	-	-
M24 (M23 のモノアセタミド)	minor	minor	minor	-	-
M25 (*t*-ブチルジヒドロキシ M23)	-	-	-	-	minor
M28 (M23 の *t*-ブチル酸)	-	-	-	-	minor
M30 (M23 脱水素化体)	minor	minor	minor	minor	-
M32	-	-	minor	-	-
M34 (*t*-ブチル脱メチルヒドロキシジアニリン)	-	-	-	-	minor
M35 (*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン)	-	-	-	-	minor
M38 (アニリン酸化体)	-	-	minor	-	-

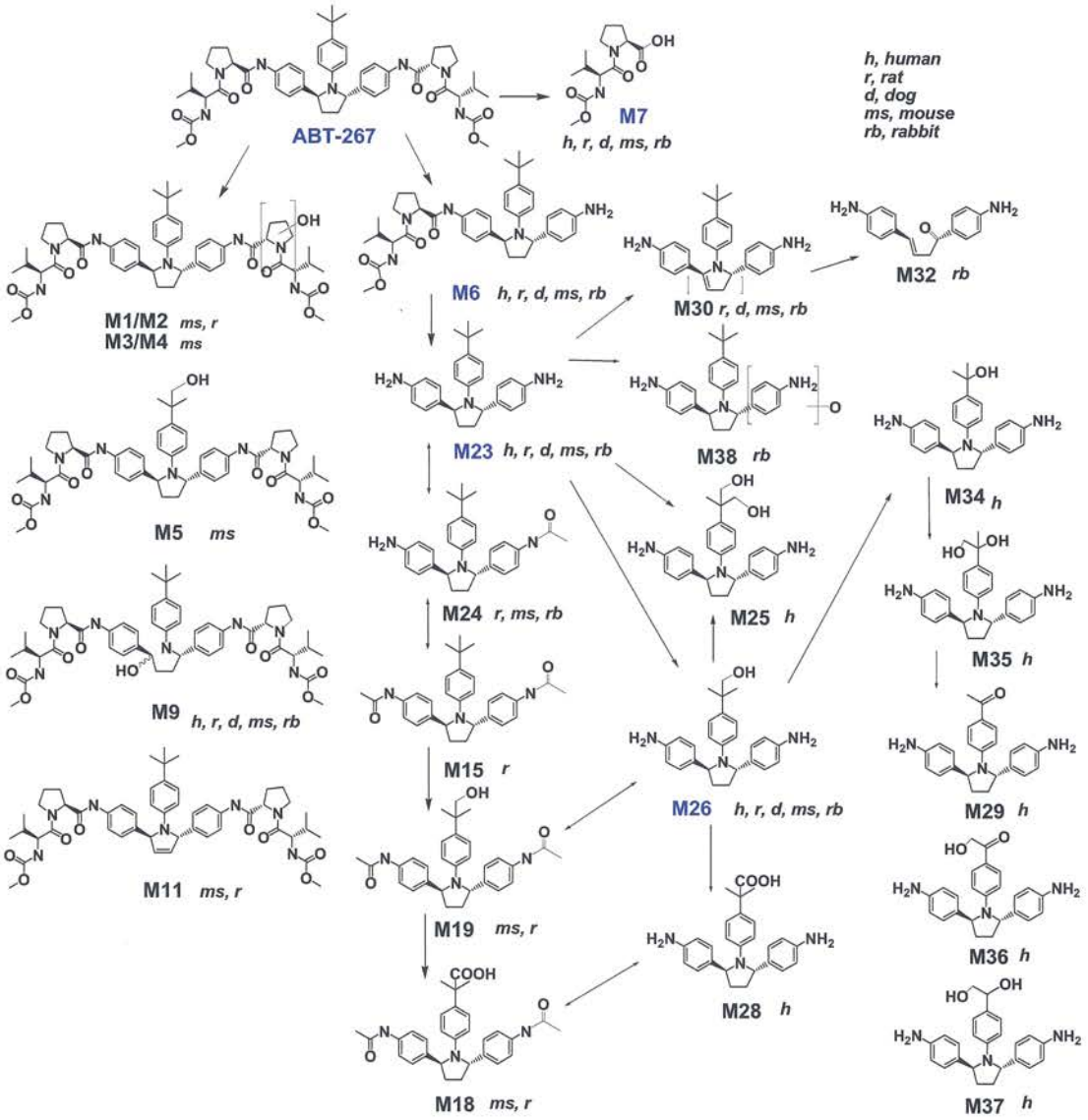
*各動物種の定常状態における親化合物及びヒト主代謝物の AUC。Major と minor の指定は FDA の MIST ガイドラインを反映させ，major とは血漿中総薬物関連物質の 10%を超えるものと定義され，minor とは血漿中総薬物関連物質の 10%未満のものと定義される。# 主代謝物（major metabolite）

(a) 200 mg/kg/日 x 8 日; (b) 30 mg/kg/日 x 8 日; (c) 100 mg/kg/日 x 8 日;

(d) M[redacted]-394 試験，DAA 3 剤療法（パリタプレビル/r（150/100 mg），オムビタスビル（25 mg）及び dasabuvir*（[redacted] mg）毎日）

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.6.4-11. マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血漿中代謝物に基づくオムビタスビル（ABT-267）の推定代謝経路



マウスにおけるオムビタスビルの代謝

（A-1233617 Memo 17［4.2.2.4-14 項］， A-1233617 Memo 34［4.2.2.4-21 項］，
A-1233617 Memo 13［4.2.2.4-15 項］）

CD-1 マウスに[^{14}C]オムビタスビルを経口投与した後，未変化の親化合物が体循環の主成分であり，血漿中放射能の 86.6%を占めた。単回投与後 7 種類のマイナーな代謝物が認められ，その中には酸化的代謝物 M1，M2 及び M3 並びにアミドの加水分解した代謝物 M6 及び M23 が含ま

れていた。さらに水和した代謝物 M9 も認められた（オムビタスビル表 2.6.5.9b；A-1233617 Memo 17）。オムビタスビルを 200 mg/kg/日 投与後定常状態において，合計で 10 種類のマイナーな代謝物が認められた。これらにはモノ酸化代謝物 M1，M2，M3，アミドの加水分解代謝物 M23，M6，M7，及び二次的な代謝物 M23（M26，M24，M30）が含まれ，いずれも血漿中総薬物関連物質の 0.2%から約 4%の範囲のレベルで存在した（オムビタスビル表 2.6.5.9c；A-1233617 Memo 34）。オムビタスビルを反復投与した TgHras マウスにおいて類似したプロファイルが認められ，総薬物関連物質の 0.1%から 1.2%のレベルの代謝物が認められた（オムビタスビル表 2.6.5.9c；A-1233617 Memo 13）。

ラットにおけるオムビタスビルの代謝物

（R&D/10/172［4.2.2.2-20 項］，A-1233617 Memo 25［4.2.2.4-18 項］，A-1233617 Memo 32［4.2.2.4-17 項］，A-1233617 Memo 34［4.2.2.4-21 項］）

雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]オムビタスビルを単回静脈内投与した後，未変化の親化合物が体循環中の主成分として放射能の 91.0%を占め，M18，M6，M15 及びマイナーな未知代謝物も認められた（オムビタスビル表 2.6.5.9b；R&D/10/172）。雌雄ラットに[^{14}C]オムビタスビルを経口投与した後，M19 が主代謝物として認められ，それに次ぎ M24 及び M23 が認められた（オムビタスビル表 2.6.5.9b；A-1233617 Memo 25，A-1233617 Memo 32）。定常状態において，M19 はラットにおける体循環中主代謝物（血漿中総薬物関連物質の約 9.8%から 18.4%）であり，M23 は総薬物の約 4.7%から 5.6%を占めた。他の代謝物は比較的マイナーであり（総薬物の 0.1%から 3.3%）であり，アミドの水酸化体並びに関連する代謝物である M6，M7，M15，M24，M26 及び M30 とさらに酸化代謝物である M1 及び M2 であった（オムビタスビル表 2.6.5.9c；A-1233617 Memo 34）。それらの結果は，ラットにおける主代謝経路が，アミドの加水分解による M23 の生成と，それに次ぐ *t*-ブチル基の水酸化及び *N*-アセチル化であることを示している。

Sprague-Dawley ラットに単回静脈内投与後，投与放射能量の 70.3%が未変化の親化合物として胆汁中から回収され，投与量の 20.8%が代謝物として胆汁中に排泄され，0.7%が主に M7 として尿中に排泄された。このことはラットにおける[^{3}H]オムビタスビルの主消失経路は親化合物の胆汁中排泄であり，代謝は消失における副次的な役割を果たすことを示していた。胆汁中及び尿中において合計 18 種類の代謝物がキャラクタライズされ，アニリン・アミド結合の加水分解産物（M6，M7，M23），それに次ぐアセチル化体（M14，M15），二次的な酸化体（M17，M18，M19）及びアニリンを含む代謝物のグルクロン酸抱合体（M21，M22），及び酸化代謝物（M1，M2，M3，M4，M5）であった。重なって溶出した代謝物である M21 及び M22 は投与量の 8.0%を占め，一方，重なって溶出した代謝物である M18 及び M19 は投与量の 6.3%を占めた。他のマイナーな代謝物は各々投与量の 2%未満存在した。胆管カニューレを施した雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]オムビタスビルを単回経口投与した後，類似した代謝及び消失パターンが認められた。投与量の約 6.6%の親化合物が胆汁中から回収され，投与量の 2.6%が代謝物として排泄された。胆管カニューレを施したラットにおいて代謝物 M21 / M22 は合わせて投与量の

0.9%認められ，M18 / M19 は合わせて投与量の 0.8%認められた（オムビタスビル表 2.6.5.9d；R&D/10/172，A-1233617 Memo 25）。

ウサギにおけるオムビタスビルの代謝

（A-1233617 Memo 34［4.2.2.4-21 項］）

雌性 New Zealand white ウサギにおいて，アミドの加水分解産物である M23 及び M6 は定常状態における主代謝物であり，各々血漿中総薬物関連物質の約 19.2%及び 10.9%を占めた。他のマイナーな代謝物には M7，M26，M9，M24，M38，M30 及び M32 が含まれ，それぞれが血漿中総薬物関連物質の 4%未満存在した（オムビタスビル表 2.6.5.9c）。

イヌにおけるオムビタスビルの代謝

（A-1233617 Memo 26［4.2.2.4-20 項］，A-1233617 Memo 34［4.2.2.4-21 項］）

雄性ビーグル犬に[^{14}C]オムビタスビルを単回経口投与した後，極めてわずかに代謝が認められた。M23 は血漿中の主成分であり，次いで未変化の親化合物，M26 及び M30 が認められた（オムビタスビル表 2.6.5.9b；A-1233617 Memo 26）。アミドの加水分解及び関連する代謝物である M23 及び M6 が定常状態における主代謝物であり，各々血漿中総薬物関連物質の 8.7%及び 7.9%を占めた。一方で M7，M26，M30 及び M9 は比較的マイナー（5%未満）な代謝物であった（オムビタスビル表 2.6.5.9c；A-1233617 Memo 34）。未変化の親化合物の大部分（投与量の 94.4%）は糞中に排泄され，M9 及び構造を特定されていないマイナーな代謝物が糞中に認められた。尿中では構造を特定されていないマイナーな代謝物が投与量の 0.8%認められた（オムビタスビル表 2.6.5.9d；A-1233617 Memo 26）。

ヒトにおけるオムビタスビルの代謝

（R&D/13/057［4.2.2.4-23 項］，A-1233617 Memo 21［4.2.2.4-25 項］，
A-1233617 Memo 20［4.2.2.4-24 項］，R&D/13/364［4.2.2.4-26 項］，
A-1233617 Memo 29［4.2.2.3-8 項］，R&D/13/686［4.2.1.1-12 項］，
R&D/13/1037［4.2.1.1-11 項］，R&D/13/1100［4.2.1.2-3 項］，
R&D/13/1101［4.2.1.2-4 項］，R&D/13/1102［4.2.1.2-5 項］）

ヒトに[^{14}C]オムビタスビル（25 mg，100 μCi）を単回経口投与した後，血漿中において全部で 13 種類の代謝物が同定された。採取時間に応じて重み付けをしてプールしたヒト血漿検体において，[^{14}C]オムビタスビル，M29，M36，M37 及び M23 が主成分として認められた（図 2.6.4-12（左））が，M25 及び M26 は比較的マイナーな成分であった（オムビタスビル表 2.6.5.9b；R&D/13/057）。オムビタスビルは単剤として使用されることを想定されていないので，ヒトに DAA 3 剤併用投与後，定常状態における血漿中オムビタスビルの代謝物プロファイルを検討した。DAA 3 剤を投与され定常状態に到達した被験者から得られた血漿検体における M23

（A-1242846），M29（A-1538855），M36（A-1548255）及び M37（A-1543706）の濃度を，合成した参照用標準物質を用いて測定した（図 2.6.4-12［右］）。DAA 3 剤の投与方法は，M[redacted]-394 試験で用いたパリタプレビル/リトナビル（150/100 mg 1 日 1 回［以下「QD」］）+ オムビタスビル（25 mg QD）+ dasabuvir*（[redacted] mg 1 日 2 回［BID］）であった。親化合物は薬物関連物質の 51.9%を占め，次いで M29（19.9%），M36（13.1%），M37（9.3%）及び M23（5.8%）が認められた（表 2.6.4-3，オムビタスビル表 2.6.5.9c；A-1233617 Memo 21，A-1233617 Memo 20）。定常状態における未変化の親化合物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，各々125 ng/mL 及び 1745 ng•h/mL であった。2 種類の M23 の下流代謝物 M29 及び M36 の C_{max} は，各々31.4 及び 23.0 ng/mL と 1/4 未満の値を示し，AUC は，各々669 及び 442 ng•h/mL と同様に低い値を示した。M37 の血漿曝露量は C_{max} 16.1 ng/mL 及び AUC 312 ng•h/mL であり，M23 は C_{max} 8.6 ng/mL 及び AUC 194 ng•h/mL であり，いずれもさらに低かった（A-1233617 Memo 21）。同じ血漿検体において，M6，M7，M9，M25，M26，M28，M34 及び M35 はマイナーな又は痕跡量のレベルで存在した（A-1233617 Memo 20）。日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）M3 R2 及び薬物の代謝物の安全性試験に関する FDA ガイダンスにおける，定常状態で薬物に関連する AUC の 10%を超えるという基準を用いて，定常状態における代謝物の曝露量の評価に基づき，M29 及び M36 はヒトに特有な主代謝物と定義された。非臨床試験動物種における M23 はヒトよりも高いレベルで存在したので，すべての毒性試験動物種で安全性が確保されている。M29 及び M36 は M23 の下流の代謝物で *t*-ブチル水酸化及び脱メチル化を通して生成するが，これらの代謝物は，動物及びヒト由来の肝における *in vitro* の系を用いた試験，又は ADME 若しくは毒性試験で用いた非臨床動物における *in vivo* の系で得られた血漿又は排泄物中に認められなかった（R&D/13/364）。DAA 3 剤療法の一部としてヒトにオムビタスビルを 25 mg 投与したところ，代謝物 M29 及び M36 は血漿中に低いナノモル濃度レベル存在し，いずれもたん白結合率が高かった（オムビタスビル表 2.6.5.6；A-1233617 Memo 21，A-1233617 Memo 29）。これらのヒト特有の代謝物は抗 HCV 活性を示さず，臨床的に関連するオフターゲット薬理活性を有さないことが予測される（R&D/13/686，R&D/13/1037，R&D/13/1100，R&D/13/1101，R&D/13/1102）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.4-3. マウス，ラット，イヌ及びヒトに反復経口投与した後のオムビタスビル及び選択した代謝物の血漿曝露

化合物	ヒト総 AUC_t に占める割合 (%)	AUC_t (ng•h/mL)			
		ヒト[a*] (25 mg, Day 14)	イヌ[b] (100 mg/kg; Day 8)	マウス[c] (200 mg/kg; Day 8)	ラット[d] (30 mg/kg; Day 8)
オムビタスビル	51.9	1745	117000	150000	14341
M23	5.8	194	21149#	3548#	1846#
M29	19.9	669	検出されず	検出されず	検出されず
M36	13.1	442	検出されず	検出されず	検出されず
M37	9.3	312	検出されず	検出されず	検出されず

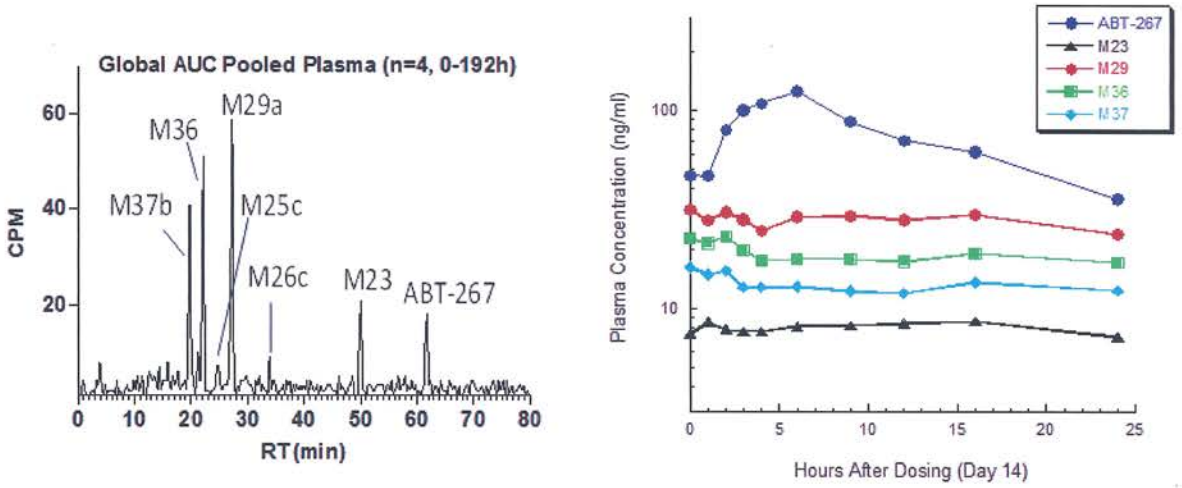
a M[redacted]-394 試験，DAA 3 剤療法（パリタプレビル/r［150/100 mg］,オムビタスビル［25 mg］及び dasabuvir*［[redacted] mg］毎日）
b イヌにおけるオムビタスビルの 8 日間薬物動態試験（100 mg/kg/日；V13-0112；A-1233617 Memo 34）
c マウスにおけるオムビタスビルの 8 日間薬物動態試験（200 mg/kg/日； V13-0111；A-1233617 Memo 34）
d ラットにおけるオムビタスビルの 8 日間薬物動態試験（30 mg/kg/日；V13-0116；A-1233617 Memo 34）
* データは定量的な HPLC-MS/MS 分析より得られた（A-1233617 Memo 21）。
# M23 のデータは代謝物のプロファイリング分析より得られた。

ヒトに dasabuvir* 併用又は非併用下で，パリタプレビル/リトナビル（150/100 mg）及びオムビタスビル（25 mg）を投与したときの定常状態におけるオムビタスビルの曝露量は，かなり近い値であった（表 2.6.4-4）。DAA 3 剤併用の一部として用いた dasabuvir* は，オムビタスビルの代謝に影響を及ぼさないと推定されるので，投与方法に dasabuvir* が含まれていてもいなくても，オムビタスビルの代謝物プロファイル又は代謝物濃度に差がないことが予測される。

表 2.6.4-4. dasabuvir* 併用又は非併用下でオムビタスビル + パリタプレビル/リトナビルを経口投与した後のオムビタスビルの曝露量

投与方法	オムビタスビル投与量 (mg)	オムビタスビル C_{max} (ng/mL)	オムビタスビル AUC (ng•h/mL)
オムビタスビル + パリタプレビル/r 150/100（定常状態） 9 試験	25	113	1274
オムビタスビル + パリタプレビル/r 150/100 + dasabuvir*（定常状態） 10 試験	25	107	1274

図 2.6.4-12. [^{14}C]オムビタスビルを 25 mg 単回経口投与した後，採取時点に応じて重み付けし AUC を反映するようプールしたヒト血漿における代表的なラジオクロマトグラム（M[redacted]-186；左）及びオムビタスビルを 25 mg 経口投与した後の定常状態における親化合物及び選択した代謝物の血漿中濃度（M[redacted]-394；右）



M[redacted]-394 試験において，健康人被験者にオムビタスビル（ABT-267）（25 mg QD）+ パリタプレビル/r（150/100 mg 毎日）+ dasabuvir*（[redacted] mg 毎日）を 14 日間投与した。血漿中濃度測定のための血液検体は第 14 日に投与後 24 時間まで採取した。各時点で複数の被験者の検体をプールし，HPLC-MS/MS による定量を行った。

ヒトにおける放射能標識体を用いた吸収，代謝及び排泄試験で，未変化の親化合物が糞中に回収された主成分であり，投与量の 87.8%を占めた。糞中に認められた代謝物は非常にわずかであり，酸化的代謝物 M2，M3 及び M5，アミドの加水分解産物 M6 及び水和した代謝物 M9 が含まれていたが，各々投与量の 1%未満の含量であった。尿中には，いくつかの少量で分離の良くない未知代謝物が主成分であったが，いずれも投与放射能量の 1%未満の含量であった（オムビタスビル表 2.6.5.9d；R&D/13/057）。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 パリタプレビルの排泄

ラットにおけるパリタプレビルの排泄

（R&D/08/1580［4.2.2.2-7 項］， A-1043422 Memo 35［4.2.2.2-8 項］，R&D/13/518［4.2.2.3-6 項］，A-1043422 Memo 33［4.2.2.4-4 項］）

ラットにおけるパリタプレビルの排泄は胆管カニューレを施した動物を用いてリトナビルの併用有り無しで検討した。胆管カニューレを施したラットに[^{3}H]パリタプレビル 5 mg/kg を単回静脈内投与した後，投与量の大部分は胆汁中から回収され（投与量の 104%），4%が糞中から 0.2%が尿中から回収された。胆管カニューレを施したラットに[^{3}H]パリタプレビル 20 mg/kg を単回経口投与した後，投与放射能量の 15.3%は胆汁中から回収され，100%が糞中から，0.1%が

*新薬承認情報提供時に置き換え

尿中から回収された（放射能の総回収率は 116%）（パリタプレビル表 2.6.5.13；R&D/08/1580）。同じ動物モデルで[^{14}C]パリタプレビルをリトナビルと同時経口投与したところ，投与放射能量の 50.6%は胆汁中から回収され，39.9%が糞中から 0.6%が尿中から回収された（パリタプレビル表 2.6.5.13；A-1043422 Memo 35）。

[^{14}C]パリタプレビル/リトナビルを授乳中の Sprague Dawley ラットに経口投与した後，[^{14}C]パリタプレビルに由来する放射能は投与後 24 時間を通して乳汁中に排泄された。平均乳汁 / 血漿中濃度比は投与後 0.5 時間の時点の 0.173 から 24 時間の時点の 1.86 までの範囲にあった。乳汁中，血液中及び血漿中総放射能の消失半減期は，各々11.9，4.6 及び 7.2 時間であった（パリタプレビル表 2.6.5.7；R&D/13/518）。乳汁中に排泄された放射能の大部分が，加水分解産物である M13（乳汁中放射能の 84.1%）であり，次いで未変化体（15.9%）であった（パリタプレビル表 2.6.5.9a；A-1043422 Memo 33）。

イヌにおけるパリタプレビルの排泄

（A-1043422 Memo 32［4.2.2.4-5 項］）

雄性ビーグル犬に[^{14}C]パリタプレビル 1 mg/kg をリトナビル 5 mg/kg と同時経口投与したとき，72 時間までの放射能の回収率は投与量の 95.2%であった。投与放射能は主として糞中から（投与量の 87.7%）回収され，尿中排泄はごくわずかであった（投与量の 5.7%，パリタプレビル表 2.6.5.13）。

ヒトにおけるパリタプレビルの排泄

（R&D/13/054［4.2.2.2-14 項］）

男性被験者に[^{14}C]パリタプレビル（200 mg，100 μCi）をリトナビル 100 mg とともに単回経口投与した後，投与量の 87.8%が糞中から回収され 8.76%が尿中から回収された。投与した放射能の大部分（90.5%）が投与後 120 時間までに回収された。尿及び糞の検体を合わせた放射能の平均総回収率は 192 時間までに 96.5%であり，個々の被験者の回収率は 96.0%から 96.9%までの範囲にあった（パリタプレビル表 2.6.5.13）。

2.6.4.6.2 オムビタスビルの排泄

マウスにおけるオムビタスビルの排泄

（A-1233617 Memo 17［4.2.2.4-14 項］， A-1233617 Memo 33［4.2.2.7-2 項］）

雄性 CD-1 マウスに[^{14}C]オムビタスビルを 30 mg/kg 単回経口投与し，排泄を検討した。薬物に関連する放射能は主として糞中に排泄され（投与量の 98.1%），尿中排泄率はごくわずか（0.8%）であった。マウスにおける投与後 48 時間までの放射能の平均総回収率は 100.1%であった（オムビタスビル表 2.6.5.13；A-1233617 Memo 17）。Mdr1a/1b/Bcrp ノックアウトマウスにおける[^{14}C]オムビタスビルの血漿中及び肝臓中 AUC は 2 から 3 倍増加が認められ，排出トランス

ポーターの P-gp 及び / 又は Bcrp はマウスにおける[^{14}C]オムビタスビルの消失に寄与していることが示唆された（オムビタスビル表 2.6.5.16a；A-1233617 Memo 33）。

ラットにおけるオムビタスビルの排泄

（R&D/10/172［4.2.2.2-20 項］，A-1233617 Memo 25［4.2.2.4-18 項］，
R&D/13/517［4.2.2.3-11 項］，A-1233617 Memo 32［4.2.2.4-17 項］）

胆管カニューレを施した雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]オムビタスビルを 3 mg/kg 単回投与した後，72 時間までの平均放射能総回収率は，静脈内投与時には 103.7%であり，経口投与時には 107.6%であった。胆汁中への平均総回収率は投与量の 91.1%であり，尿中には 1.4%のみ回収された。このことは，放射能標識したオムビタスビル及び関連物質が，主として胆汁中排泄を通して介して消失することを示唆している。胆管カニューレを施したラットに静脈内投与後，糞中に投与量の 10.3%の平均回収率が認められたことから，投与量の一部が胆汁経路以外を介して腸に分泌された可能性がある。胆管カニューレを施したラットに経口投与後，投与量の 9.0%が胆汁中から，0.2%が尿中から及び 98.2%が糞中から回収された（オムビタスビル表 2.6.5.13；R&D/10/172）。同様に Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]オムビタスビルを 30 mg/kg 単回経口投与したところ，薬物に関連する放射能は主として糞中に排泄され，雄ラットでは 93.3%，雌ラットでは 99.8%の排泄率であった。一方，尿中排泄率はごくわずかであった。雄ラットからの平均総回収率は 95.0%であり，雌ラットでは 100%であった（オムビタスビル表 2.6.5.13；A-1233617 Memo 25）。

授乳中の Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]オムビタスビルを経口投与した後，[^{14}C]オムビタスビルに由来する放射能は投与後少なくとも 24 時間は乳汁中に排泄された。平均乳汁中 / 血漿中濃度比は 0.267 から 5.17 の範囲にあった。乳汁中における総放射能の消失半減期は約 4.5 h であった。全身循環及び乳汁中の放射能濃度は，投与後 48 時間までに測定可能なレベル未満まで減少した（オムビタスビル表 2.6.5.7；R&D/13/517）。乳汁中に排泄された放射能の大部分は，未変化の親化合物であり（乳汁中放射能の 91.2%），次いで M19（5.5%）及び 1 種類の未同定の成分（3.2%）が認められた（オムビタスビル表 2.6.5.9b；A-1233617 Memo 32）。

イヌにおけるオムビタスビルの排泄

（A-1233617 Memo 26［4.2.2.4-20 項］）

雄性ビーグル犬に[^{14}C]オムビタスビルを 1 mg/kg 単回経口投与したときの投与後 72 時間までの放射能の平均総回収率は 100.5%であった。薬物に関連する放射能は主として糞中に（投与量の 96.0%）回収され，尿中排泄はごくわずかであった（投与量の 0.8%；オムビタスビル表 2.6.5.13）。

ヒトにおけるオムビタスビルの排泄

（R&D/13/056［4.2.2.2-24 項］）

ヒトに[^{14}C]オムビタスビルを 25 mg（100 μCi）単回経口投与した後，投与後 192 時間までの尿中及び糞中への放射能の平均総回収率は 92.2%であり，個々の被験者における回収率は 91.4%から 93.1%の範囲内であった。最終採取間隔までに投与量の 90.2%が糞中に回収され，1.9%が尿中に回収された。投与した放射能のほとんどが投与後 120 時間までに回収された（89.6%；オムビタスビル表 2.6.5.13）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 パリタプレビルの薬物動態学的薬物相互作用

CYP，他の酵素及びトランスポーターを介する受ける側及び与える側としてのパリタプレビル及びリトナビルの薬物間相互作用のポテンシャルは，非臨床試験において，さらに DAA 2 剤療法の一部として臨床的に評価された。パリタプレビル又はリトナビルの個別の寄与及び *in vitro* データの臨床との関連性は，DAA 2 剤を用いた臨床 DDI 試験で観察された最終結果との関係において議論される。

CYP 及び他の酵素を介する相互作用

（R&D/08/1579［4.2.2.4-1 項］，M[redacted]-749［5.3.3.1-1 項］，R&D/08/1581［4.2.2.6-1 項］，R&D/13/204［4.2.2.6-2 項］，R&D/12/914［4.2.2.6-4 項］，R&D/12/1089［4.2.2.6-3 項］，M[redacted]-491［5.3.3.4-19 項］，R&D/95/116［4.2.2.4-10 項］，M[redacted]-189［5.3.3.4-5 項］，R&D/13/745［4.2.2.6-17 項］，M[redacted]-198［5.3.3.4-3 項］，M[redacted]-027［5.3.3.4-6 項］，R&D/13/746［4.2.2.6-18 項］，R&D/13/747［4.2.2.6-1 項］，R&D/14/1150［4.2.2.6-40 項］，R&D/13/893［4.2.2.6-15 項］，R&D/13/811［4.2.2.6-16 項］）

発現系ヒト CYP 及び FMO を用いた *in vitro* 試験によりパリタプレビルは主として CYP3A4 により代謝されることが特定された（パリタプレビル表 2.6.5.10a；R&D/08/1579）。これらのデータは，臨床試験 M[redacted]-749（R&D/[redacted]/1059）においてリトナビルと併用したとき，パリタプレビルの曝露量が顕著に増加することと矛盾しなかった。

パリタプレビルはヒト肝ミクロソームにおける CYP1A2，2B6，2C9，2C19 又は 2D6 の可逆的な阻害剤ではなく（50%阻害濃度［以下「IC_{50}」］ >30 μmol/L），時間依存的な阻害剤でもなかった（50 μM まで）。このことはパリタプレビルがこれらの CYP の基質となる薬物の代謝を阻害する可能性が低いことを示している（R&D/08/1581，R&D/13/204）。パリタプレビルは *in vitro* において 50 μmol/L で，極めてわずかな時間依存的な CYP3A4 の阻害（プレインキュベーション 0 及び 30 分で約 10%の差）を起こす。このことは，*in vitro* 及び DAA 2 剤療法の範囲内で併用するリトナビルによる臨床における強力な CYP3A の阻害に比べると無視できるほど小さいと考えられる。パリタプレビルは *in vitro* で CYP2C8 の時間依存的な阻害剤ではなく，可逆的な阻害剤であり，IC_{50} は 13 μmol/L であった（R&D/13/204）。臨床用量及び曝露量，さらに

FDA の推奨する CYP の可逆的阻害に関するメカニズムに基づく静的モデル[3]を用いた予測に基づき，パリタプレビルは CYP2C8 の基質との間で臨床上の相互作用を起こさないことが推定される（R 値 1.03；R&D/14/1150，欧米人における DAA 3 剤及び 2 剤投与時の相互作用予測は各々R&D/13/893 及び R&D/13/811 参照；R&D/14/1150 の日本語訳[4]）。このことは CYP2C8 の基質（ロペラミド及びゾピクロン）を DAA 2 剤療法の範囲内でパリタプレビルと併用された患者において臨床的な安全性のシグナルが認められないことによっても支持され，CYP2C8 の阻害を介する顕著な相互作用は起こりにくいことが示唆される。パリタプレビルは UGT1A1，UGT1A4 及び UGT1A6 を *in vitro* で阻害し，その IC_{50} は各々3.6，6.81 及び 46.7 μmol/L であった（R&D/12/914）。しかしながら，臨床での曝露量に基づけば，UGT1A1 の基質と臨床での相互作用を起こすことはないと予測される（パリタプレビル表 2.6.5.12a；R&D/14/1150）。ラルテグラビル（UGT1A1 基質）との間に弱いが，臨床上重要でない相互作用が認められた。

複数のドナーから得た培養ヒト肝細胞中で 10 μmol/L まで検討したところ，パリタプレビルは CYP1A2 及び 2B6 mRNA 発現の誘導剤ではなかった。*in vitro* においてパリタプレビルは CYP3A4 mRNA 発現に対して極めてわずかな誘導を引き起こした（3 例のヒト・ドナーから得られた肝細胞において陽性対照のリファンピンの応答の 31%に相当する応答；パリタプレビル表 2.6.5.12b；R&D/12/1089）。しかしながら，全ての臨床試験におけるリトナビルとの併用は CYP3A に対する最終的な阻害効果が期待され，パリタプレビルによる誘導のポテンシャルは無視できる程小さくなる。このリトナビルによる最終的な阻害効果は，臨床試験におけるパリタプレビル及びリトナビルとの併用後のタクロリムスの曝露量の顕著な増加と整合している（M[redacted]-491［R&D/[redacted]/732］）。

リトナビルの代謝に関与する酵素の同定は，*in vitro* において代謝における相関，化学的阻害，免疫による阻害及び発現系ヒト酵素を用いて行われた。リトナビルは CYP3A により優先的に代謝され，CYP2D6 の寄与もわずかに認められた（R&D/95/116）。リトナビルは CYP3A の基質であり強力な阻害剤であるので，リトナビルの代謝は一般的に他の CYP3A 阻害剤により極めてわずかしか影響を受けない。そしてこのことは，臨床試験 M[redacted]-189（R&D/[redacted]/165）においてケトコナゾールとの間に認められた中程度の臨床上の相互作用と整合している。リトナビルの曝露は強力な CYP3A の誘導剤に対して感受性が高いことが予測されるが，リトナビルの曝露量はカルバマゼピンとの併用により顕著に減少した。

リトナビルは CYP3A の強力な阻害剤であり，プローブ基質としてミダゾラム及びテストステロンを使用したとき，IC_{50} は各々0.0055 μmol/L 及び 0.0246 μmol/L であった。リトナビルはヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C9（IC_{50} 0.57 μmol/L），2B6（1.0 μmol/L），2D6（1.04 μmol/L），2C8（1.52 μmol/L）及び 2C19（4.28 μmol/L）も阻害した（リトナビル 表 2.6.5.12a；R&D/13/745）。リトナビルは臨床用量及び DAA 2 剤の療法における曝露量に基づき，さらに FDA が推奨するメカニズムに基づく静的モデルを使用して（R 値 14.8），CYP3A の基質となる薬物との臨床上の相互作用を起こすことが予測される。このことは臨床試験においてパリタプレビル/リトナビルとの併用によりタクロリムスの曝露量が顕著に増加することと整合していた（R&D/[redacted]/1150，M[redacted]-491［R&D/[redacted]/732］）。さらに，これらのデータは臨床試験 M[redacted]-749 にお

いてリトナビルとの併用によりパリタプレビル（CYP3A4 基質）の曝露量が顕著に増加することと整合性が認められた（M[redacted]-749［R&D/[redacted]/1059］）。残りのアイソフォームに対して予測される R 値は全て 1.25 未満であり，DAA 2 剤療法において臨床的に得られるリトナビルの濃度において CYP2C9，2B6，2D6，2C8 又は 2C19 の基質となる薬物との臨床的に意味のある相互作用は起こらないことが予測される（R&D/14/1150）。このことは，DAA 2 剤療法と併用したとき CYP2C9 の鋭敏な基質であるワルファリン及び CYP2C19 の鋭敏な基質であるオメプラゾールと阻害を介する臨床的な相互作用が認められないことによって確認された（M[redacted]-198［R&D/[redacted]/213］，M[redacted]-027［R&D/[redacted]/617］）。*in vitro* において，リトナビルは 0.1–10 μmol/L の濃度で CYP3A4 の時間依存的な阻害剤である（リトナビル 表 2.6.5.12a；R&D/13/746）。リトナビルは 3 例のヒト・ドナーの肝細胞において 30 μmol/L まで CYP1A2 mRNA の発現を誘導しない。しかし，ヒト肝細胞においてリトナビルは 1 μmol/L で CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A4 の mRNA の発現を 0.1% DMSO に対して各々6.4 倍，3.1 倍及び 23 倍増加させ，各々の陽性対照の 72%，89%及び 73%に相当した（リトナビル 表 2.6.5.12b；R&D/13/747）。リトナビルは DAA 2 剤療法における所定の用量（100 mg）において CYP3A に対して臨床上最終的な阻害効果を引き起こし，そのため誘導のポテンシャルは無視できるほど小さいことが予測される。

トランスポーターが関与する相互作用

A-1043422 Memo 15［4.2.2.6-5 項］，A-1043422 Memo 25［4.2.2.6-6 項］，A-1043422 Memo 37［4.2.2.6-41 項］，M[redacted]-394［5.3.3.4-13 項］，M[redacted]-103［5.3.3.4-18 項］，A-1043422 Memo 23［4.2.2.6-7 項］，M[redacted]-189［5.3.3.4-5 項］，A-1043422 Memo 31［4.2.2.6-13 項］，A-1043422 Memo 27［4.2.2.6-14 項］，A-1043422 Memo 36［4.2.2.6-42 項］，R&D/14/1150［4.2.2.6-40 項］，M[redacted]-200［5.3.3.4-8 項］，［A-1043422 Memo 24［4.2.2.6-9 項］，A-1043422 Memo 28［4.2.2.6-10 項］，M[redacted]-201［5.3.3.4-7 項］，M[redacted]-783［5.3.3.4-14 項］，A-1043422 Memo 29［4.2.2.6-11 項］，A-1043422 Memo 30［4.2.2.6-12 項］，A-84538 Memo 49［4.2.2.6-21 項］，A-84538 Memo 50［4.2.2.6-22 項］，A-84538 Memo 45［4.2.2.6-20 項］，A-84538 Memo 53［4.2.2.6-28 項］，A-84538 Memo 47［4.2.2.6-24 項］，A-84538 Memo 46［4.2.2.6-23 項］，A-84538 Memo 48［4.2.2.6-25 項］，A-84538 Memo 52［4.2.2.6-27 項］），A-84538 Memo 55［4.2.2.6-43 項］，A-84538 Memo 54［4.2.2.6-44 項］

パリタプレビルは肝臓に能動的に取り込まれ，これは非臨床試験で用いた動物種においてこの臓器に高濃度分布することと一致した。ヒトにおける肝臓への能動的取り込みに関与することが特定されたトランスポーターは，OATP1B1（K_m 0.18 μmol/L）及び OATP1B3（K_m 0.089 μmol/L）であり，OCT1 は含まれなかった（パリタプレビル表 2.6.5.15a；A-1043422 Memo 15，A-1043422 Memo 25，A-1043422 Memo 37）であった。一群の Oatp ノックアウトマウスを用いた試験により，肝臓への分布においてこれらのトランスポーターが関与することが示された（パリタプレビル 2.6.4.8 項）。DAA 2 剤療法を OATP の阻害剤であるアタザナビル及びシクロ

スポリンと併用したとき，パリタプレビルの曝露量も臨床上増加した（M[redacted]-394［R&D/[redacted]/583］，M[redacted]-103，［R&D/[redacted]/733］）。

パリタプレビルは P-gp の基質であり（正味のエフラックス比（ER）13.1），BCRP の基質でもある（正味の ER 5.0; パリタプレビル表 2.6.5.15a，A-1043422 Memo 23）。ダブル（Mdr1a/b）及びトリプル（Mdr1a/b-Bcrp）ノックアウトマウスを用いた試験において，この化合物の胆汁中排泄にこれらのトランスポーターが関与することが示された（パリタプレビル 2.6.4.8 項）。DAA 2 剤の臨床 DDI 試験においてパリタプレビルの曝露量は，ケトコナゾール（CYP3A4 / P-gp の阻害剤），シクロスポリン（OATP，P-gp，BCRP 及び CYP3A4 の阻害剤）との併用投与後増加した。（M[redacted]-189［R&D/[redacted]/165］，M[redacted]-103［R&D/[redacted]/733］）。

パリタプレビルは肝取り込みのトランスポーターである OATP1B1（IC_{50} 0.031 µmol/L）及び OATP1B3（IC_{50} 0.017 µM）の阻害剤であり，一方，OCT1 の 20%未満の阻害が 30 µM において認められた（パリタプレビル表 2.6.5.15b；A-1043422 Memo 15，A-1043422 Memo 31，A-1043422 Memo 27，A−1043422 Memo 36）。150 mg という臨床用量において，門脈でのパリタプレビルの曝露量は OATP1B1（R 値 4.59）及び OATP1B3（R 値 7.54）を阻害するのに十分であることが予測された（R&D/14/1150）。DAA 2 剤の療法と併用したとき，ロスバスタチン（OATP 及び BCRP 基質）及びプラバスタチン（OATP 基質）の曝露量の増加が臨床上認められた。そしてこれは予測されるパリタプレビルによる OATP 類の阻害及びパリタプレビル及びリトナビルによる BCRP の阻害と矛盾しなかった。パリタプレビル単独の寄与を識別することは難しい（M[redacted]-200［R&D/[redacted]/026］）。パリタプレビルは排出トランスポーターである P-gp（IC_{50} 38.1 µmol/L）及び BCRP（0.59 µmol/L–14.4 µmol/L）の阻害剤である（A-1043422 Memo 24，A-1043422 Memo 28）。パリタプレビルを 150 mg 投与したときの曝露量は小腸又は他の部位の BCRP を阻害することが予測され（$[I_2]/IC_{50}$ > 10 及び $[I_1]/IC_{50}$ > 0.1），そして小腸においてのみ P-gp を阻害することが予測される（$[I_2]/IC_{50}$ >10；R&D/14/1150）。ジゴキシン（P-gp 基質）を DAA 2 剤療法と併用投与した後，ジゴキシンの曝露量の増加が臨床上認められたが，これは予測されるパリタプレビル及びリトナビルによる P-gp の阻害と整合していた。パリタプレビル単独での寄与を識別することは難しい（M[redacted]-201［R&D/[redacted]/122］）。プラバスタチン（OATP 基質）及びロスバスタチン（OATP，BCRP の基質）の曝露量の増加が認められたが，それらは予測されたパリタプレビルによる OATP 類の阻害及びパリタプレビル及びリトナビルによる BCRP の阻害と整合していた。パリタプレビルの個別の寄与について識別することは難しい（R&D/14/1150，M[redacted]-200［R&D/[redacted]/026］）。

腎のトランスポーターとの相互作用は起こらないことが予測される。パリタプレビルを 150 mg 投与したときの臨床での曝露量は，腎のトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE-2K を阻害するのに十分ではない（$C_{max,u}/IC_{50}$ <0.1；R&D/14/1150）。予測通り，テノホビル（OAT1 基質）の臨床における曝露量は DAA 2 剤併用後と比べて同程度であった（M[redacted]-783［R&D/[redacted]/009］）。*in vitro* における腎トランスポーターの IC_{50} 値は，OAT1（IC_{50} 14 µM），OAT3（IC_{50} 95 µmol/L），MATE-2K（IC_{50} 170 µmol/L；A-1043422 Memo 27）であっ

た。パリタプレビル 30 μM において OCT2 の 10%未満の阻害及び MATE1 の 20%未満の阻害が認められた（パリタプレビル表 2.6.5.15b；A-1043422 Memo 27，A-1043422 Memo 36）。

パリタプレビルは OATP2B1（IC_{50} 0.2 μmol/L），MRP2（IC_{50} 12 μmol/L）及び BSEP（IC_{50} 1.5 μmol/L）も阻害した（パリタプレビル表 2.6.5.15b；A-1043422 Memo 31，A-1043422 Memo 29，A-1043422 Memo 30）。

肝取込みのトランスポーターである OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1 を過剰発現した HEK 細胞において，リトナビルの能動的な取込みは認められなかった（リトナビル 表 2.6.5.15a；A-84538 Memo 49，A-84538 Memo 55）。リトナビルは P-gp に対する基質であった（正味のエフラックス比（ER）26.1）が，BCRP に対する基質ではなかった（リトナビル 表 2.6.5.15a；A-84538 Memo 50）。トランスポーターの相互作用は DAA 2 剤療法の一部としてリトナビルとともに臨床的に検討された。ケトコナゾールではリトナビルの曝露量の増加が認められたが，アタザナビル（OATP 阻害剤）では変化は認められなかった（M[redacted]-189［R&D/[redacted]/165］，M[redacted]-394［R&D/[redacted]/583］）。

リトナビルは肝取込みトランスポーターである OATP1B1（IC_{50} 0.5 μmol/L），OATP1B3（IC_{50} 0.6 μmol/L）及び OCT1（IC_{50} 2.5 μmol/L）の阻害剤であった（リトナビル 表 2.6.5.15b；A-84538 Memo 45，A-84538 Memo 54）。臨床用量 100 mg において門脈におけるリトナビルの曝露量は，トランスポーターを阻害するのに十分ではないと予測された（R 値<1.25；R&D/14/1150）。トランスポーターの相互作用は DAA 2 剤の療法の一部としてリトナビルとともに臨床的に検討された。プラバスタチン（OATP 基質）及びロスバスタチン（OATP，BCRP の基質）の曝露量の増加が臨床で認められたが，それらは予測されたパリタプレビルによる OATP 類の阻害及びパリタプレビル及びリトナビルによる BCRP の阻害と整合していた。個別の寄与について識別することは難しい（R&D/14/1150，M[redacted]-200［R&D/[redacted]/026］）。

リトナビルは排出トランスポーターである P-gp の阻害剤であり（IC_{50} 0.35 μmol/L［vesicle］，> 50 μmol/L［cell based］），BCRP の阻害剤でもある（IC_{50} 24 μmol/L［vesicle］，66 μmol/L［cell based］）（リトナビル表 2.6.5.15b；A-84538 Memo 53，A-84538 Memo 47）。リトナビルを 100 mg 投与したときの曝露量は小腸又は他の部位の P-gp 及び BCRP を阻害することが予測される（$[I_2]/IC_{50}$ > 10 及び $[I_1]/IC_{50}$ > 0.1，R&D/14/1150）。ジゴキシン（P-gp 基質）を DAA 2 剤療法と併用投与した後，ジゴキシンの曝露量の増加が認められたが，これは予測されるパリタプレビル及びリトナビルによる P-gp の阻害と整合していた（M[redacted]-201［R&D/[redacted]/122］）。ロスバスタチン（OATP，BCRP の基質）の曝露量の増加が認められたが，これは予測されるパリタプレビルによる OATP 類の阻害及びパリタプレビル及びリトナビルによる BCRP の阻害と整合していた（M[redacted]-200［R&D/[redacted]/026］）。BCRP の阻害に対するリトナビル個別の寄与を識別するのは難しい（R&D/14/1150）。

腎のトランスポーターとの相互作用は起こらないことが予測される。リトナビルを 100 mg 投与したときの臨床での曝露量は，腎のトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE-2K を阻害するのに十分ではない（$C_{max,u}/IC_{50}$ < 0.1；R&D/14/1150）。予測通り，テノホビル（OAT1 基質）の臨床における曝露量は DAA 2 剤併用後と比べて同程度であった

（M[redacted]-783［R&D/[redacted]/009］）。*in vitro* における腎トランスポーターの IC_{50} 値は，OAT1（IC_{50} 14 μmol/L），OAT3（IC_{50} 8.1 μmol/L），OCT2（IC_{50} > 30 μmol/L），MATE1（IC_{50} 3.3 μmol/L）及び MATE-2K（IC_{50} 90 μM）であった（リトナビル 表 2.6.5.15b；A-84538 Memo 45，A-84538 Memo 54）。

リトナビルは OATP2B1（IC_{50} 0.55 μmol/L）及び BSEP（IC_{50} 0.1 μmol/L）も阻害したが，MRP2 に対する阻害は極めてわずか（IC_{50} > 100 μmol/L）であった（リトナビル 表 2.6.5.15b；A-84538 Memo 46，A-84538 Memo 48，A-84538 Memo 52）。

2.6.4.7.2 オムビタスビルの薬物動態学的相互作用

CYP，他の酵素及びトランスポーターを介する受ける側及び与える側としてのオムビタスビルの薬物間相互作用のポテンシャルは，非臨床試験において，さらに DAA 2 剤療法の一部として臨床的に評価された。オムビタスビルの個別の寄与及び *in vitro* データの臨床との関連性は，DAA 2 剤を用いた臨床 DDI 試験で観察された最終結果との関係において議論される。

CYP 及び他の酵素を介する相互作用

（R&D/10/171［4.2.2.4-11 項］，M[redacted]-189［5.3.3.4-5 項］，M[redacted]-492［5.3.3.4-9 項］），R&D/14/1150［4.2.2.6-40 項］，R&D/10/173［4.2.2.6-29 項］，R&D/13/205［4.2.2.6-31 項］，A-1233617 Memo 09［4.2.2.6-30 項］，R&D/13/523［4.2.2.6-33 項］，M[redacted]-392［5.3.3.4-17 項］，R&D/12/1091［4.2.2.6-32 項］，

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトを用いた *in vivo* での代謝物の同定において，オムビタスビルは CYP が関与しないアミドの加水分解を通して代謝され，M23 を生成することが示唆された。さらに，発現系ヒト CYP 及び FMO 酵素を用いてオムビタスビルの代謝に関与する酵素の同定により，オムビタスビルは CYP3A4/5 及び CYP2C8 により，わずかな程度でかつ非常に遅い速度で代謝されることが示唆された（オムビタスビル表 2.6.5.10a；R&D/10/171）。リトナビルと併用したすべての臨床試験において，オムビタスビルの消失に対する CYP3A4 の寄与は消失した。このことは DAA 2 剤療法においてロピナビル / リトナビル及びケトコナゾールと併用後，オムビタスビルの曝露量が極めてわずかしか変化しなかったことで確認される（M[redacted]-189［R&D/[redacted]/165］，M[redacted]-492［R&D/[redacted]/187］）。

オムビタスビルは *in vitro* において CYP1A2，2B6，2C9，2C19，2D6 又は 3A4 の可逆的な阻害剤ではなかった（IC_{50} > 30 μmol/L）。オムビタスビルは CYP2C8 を阻害し，IC_{50} は 7.4 μM であった。治療用量における曝露量及びメカニズムに基づく静的モデルを用いた予測に基づくと，オムビタスビルは CYP2C8 の基質と臨床上の相互作用を起こさないことが推定される（R 値 1.00；オムビタスビル表 2.6.5.12a，R&D/14/1150，R&D/10/173）[3]。このことはさらに CYP2C8 の基質（ロペラミド及びゾピクロン）を DAA 2 剤療法の範囲内でオムビタスビルと併用された患者において臨床的な安全性のシグナルが認められないことによっても支持され，CYP2C8 の阻害を介する顕著な相互作用は起こりにくいことが示唆される。オムビタスビルは CYP1A2，2B6，

2C8，2C9，2C19，2D6 又は 3A4 の時間依存的阻害剤ではない（オムビタスビル表 2.6.5.12a；R&D/13/205，A-1233617 Memo 09）。オムビタスビルは UGT1A1 の阻害剤であり，IC_{50} は 2.12 μM である（オムビタスビル表 2.6.5.12a；R&D/13/523）。ラルテグラビル及び DAA 2 剤療法との臨床試験は，弱いが臨床的に意義のないラルテグラビルの曝露量の増加が認められた（M[redacted]-392［R&D/[redacted]/386］）。オムビタスビルは 3 例の異なるドナーから得られたヒト肝細胞において，3 μmol/L の濃度まで CYP1A2，2B6 又は 3A4 mRNA の発現の誘導剤ではない（オムビタスビル表 2.6.5.12b；R&D/12/1091）。

トランスポーターを介する相互作用

（A-1233617 Memo 40［4.2.2.6-35 項］，A-1233617 Memo 23［4.2.2.6-34 項］，A-1233617 Memo 38［4.2.2.6-45 項］，A-1233617 Memo 33［4.2.2.7-2 項］，M[redacted]-189［5.3.3.4-5 項］，M[redacted]-394［5.3.3.4-13 項］，M[redacted]-103［5.3.3.4-18 項］，A-1233617 Memo 24［4.2.2.6-39 項］，A-1233617 Memo 19［4.2.2.6-36 項］，A-1233617 Memo 27［4.2.2.6-38 項］，A-1233617 Memo 28［4.2.2.6-37 項］，A-1233617 Memo 37［4.2.2.6-46 項］，R&D/14/1150［4.2.2.6-40 項］，M[redacted]-200［5.3.3.4-8 項］，M[redacted]-783［5.3.3.4-14 項］）

肝取込みトランスポーターである OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1 を過剰発現している細胞に基づく *in vitro* のモデルにおいて，オムビタスビルの輸送は認められなかった（A-1233617 Memo 40，A-1233617 Memo 23，A-1233617 Memo 38）。オムビタスビルは P-gp の基質（正味のエフラックス比［以下「ER」］43.9）であったが，BCRP の基質ではなかった（オムビタスビル表 2.6.5.15a）。しかしながら，より感受性の高いトリプルノックアウト（Mdr1a/b/Bcrp）トランスポーターマウス試験（オムビタスビル 2.6.4.8 項）において，オムビタスビルは P-gp 及び / 又は Bcrp の潜在的な基質として同定された（A-1233617 Memo 33）。オムビタスビルの関与する臨床上のトランスポーターの相互作用は，DAA 2 剤療法の一部として取り扱われた。ケトコナゾール，シクロスポリン（OATP，P-gp 及び BCRP の阻害剤）又はアタザナビル（OATP 阻害剤）と併用後にオムビタスビルの曝露量の変化は認められなかった（M[redacted]-189［R&D/[redacted]/165］，M[redacted]-394［R&D/[redacted]/583］，M[redacted]-103［R&D/[redacted]/733］）。

オムビタスビル（100 μM）は OATP1B1 を 25%未満阻害し，OATP1B3 を 15%未満阻害し，30 μM で OCT1 を 20%未満阻害した（オムビタスビル表 2.6.5.15b；A 1233617 Memo 24）。オムビタスビルによる P-gp 又は BCRP の阻害は 100 μM まで認められなかった。さらに，オムビタスビルによる MRP2 の阻害は 100 μM において 30%未満であった（A-1233617 Memo 19，A-1233617 Memo 27）。BSEP に対して見かけの IC_{50} 値 95 μM が求められた（オムビタスビル表 2.6.5.15b；A-1233617 Memo 28）。オムビタスビルは 30 μM において，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 又は MATE-2K に対して 20%未満の阻害を示した（オムビタスビル表 2.6.5.15b；A-1233617 Memo 24，A-1233617 Memo 37）。オムビタスビルの関与する臨床上のトランスポーターの相互作用は，DAA 2 剤療法の一部として取り扱われる。DAA 2 剤療法の薬物相互作用試験において，P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量の増加が認められ，このことは予測される

パリタプレビル及びリトナビルによる P-gp の阻害と整合している（R&D/14/1150，A-1233617 Memo 24）。プラバスタチン（OATP 基質）及びロスバスタチン（OATP，BCRP の基質）における曝露量の増加が認められ，予想されるパリタプレビルによる OATP 類の阻害及びパリタプレビル及びリトナビルによる BCRP の阻害と矛盾しなかった（R&D/14/1150，M[redacted]-200［R&D/[redacted]/026］）。テノホビル（OAT1 基質）の臨床における曝露量は DAA 2 剤併用後と比べて同程度であった（M[redacted]-783［R&D/[redacted]/009］）。

オムビタスビル及びその代謝物である M29 及び M36 は，受ける側としても及ぼす側としても CYP 及びトランスポーターを介する相互作用を示すポテンシャルは低い。オムビタスビル及びその代謝物は，事実上 DAA 2 剤の療法として臨床薬物相互作用試験において評価されている。DAA 2 剤療法と CYP3A4 及び OATP の基質との間で認められた臨床上の薬物相互作用は，各々リトナビル及びパリタプレビルの阻害のポテンシャルに帰属され，オムビタスビル及びその代謝物は寄与していないことが予測される。さらに，M29 及び M36 の平均濃度は低いナノモル濃度の範囲であり，それらの物質は血漿たん白との結合率は高いので，薬物相互作用を起こしにくいと考えられる。したがって，これらの代謝物の薬物相互作用のポテンシャルに関する *in vitro* の評価は必要ないと考えている。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 パリタプレビルの他の薬物動態試験

トランスポーター・ノックアウトマウス試験

（A-1043422 Memo 26［4.2.2.7-1 項］）

in vitro の基質に関するデータに基づき予測されるように，複数の排出トランスポーターはマウスにおけるパリタプレビルの消失に寄与する（パリタプレビル 2.6.4.7 項）。トリプルノックアウト（Mdr1a/b-Bcrp）FVB マウスにおいて 0.1 mg/kg 静脈内投与後，野生型 FVB マウスに比べて，血漿及び肝臓の AUC の 2–3 倍の増加が認められた。これらの観測結果は，より高用量（1 mg/kg）で消失し，能動的な排出輸送プロセスが飽和するという特徴を反映している。野生型 FVB マウスに比べて，P-gp ダブルノックアウト（Mdr1a/b）マウス又は Bcrp ノックアウトマウスにおいて，血漿又は肝臓の AUC に顕著な差は認められなかった。このことは，これらのモデルにおいて Bcrp 又は P-gp それぞれに対する代償性の輸送が介在することが示唆される（パリタプレビル表 2.6.5.16a）。Mrp2 ノックアウトマウスにパリタプレビルを 0.1 mg/kg 静脈内投与した後，野生型と比べて肝臓の AUC が 1.8 倍であり，Mrp2 もマウスにおけるパリタプレビルの消失に明らかに寄与している。

パリタプレビルは OATP の基質でもある（パリタプレビル 2.6.4.7 項）。野生型 FVB マウスにおいて 1 mg/kg 静脈内投与後，パリタプレビルの肝臓の曝露量は血漿の曝露量に比べて顕著に（> 300 倍）高かった。一群の Oatp1a/1b ノックアウトマウスにおける肝臓の曝露量は，野生型 FVB マウスで認められたものと同程度であった。しかし，血漿の曝露量は約 10 倍増加し，取り込みトランスポーターがないと血漿と肝臓との間の分布が変化することを裏付けている。した

がって肝臓 / 血漿中 AUC 比が野生型 FVB マウスの 300 倍超過から一群の Oatp1a/1b ノックアウトマウスの 50 倍未満に減少しても，パリタプレビルの肝臓の曝露量は大きくは変化しないままであった。このことは，概して取り込みトランスポーターがパリタプレビルの肝臓の曝露に影響するよりも，パリタプレビルの血漿と肝臓の間の分布に主として影響するという結論を裏付けるものであった。これはロスバスタチンが取り込みトランスポーターの欠損により肝臓よりも血漿の曝露量のより顕著な変化がもたらされることを示す文献報告と一致した[5]。

CD-1 マウスにおけるパリタプレビル / リトナビル / オムビタスビルの併用投与

（A-1043422 Memo 34［4.2.2.2-5 項］）

パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル（A-1233617，NS5a 阻害剤）は配合剤にされる。ロシアの当局は配合剤とされる組み合わせの非臨床における安全性の評価を要求する可能性がある。安全性 / 忍容性試験における用量選択をサポートするため，一連の試験が実施され CD-1 マウスに同時経口投与した後のパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの薬物動態が特徴づけられた。その製剤は配合錠（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル錠及びパリタプレビル/リトナビル錠）から調製した。配合錠を製粉し経口投与するため水に懸濁した。これらの試験では，3 化合物すべてについて目標とする臨床曝露量の 2–4 倍以内の AUC をもたらす投与量を決めることを意図していた。最初の試験ではオムビタスビルに関して 1 倍の用量付近で用量を探索した（ターゲットの AUC は約 2μg•h/mL ; パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの用量を各々6/4/1 mg/kg）とした。次の試験ではパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル錠剤のより高い用量を探索するか又は，パリタプレビルの曝露量を増加させるためパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル錠剤とパリタプレビル/リトナビル錠剤の両方を組み合わせた用量を探索した。まとめると 2 倍用量（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル）+用量（パリタプレビル/リトナビル）である 30/20/2 mg/kg/日を 3 化合物が臨床曝露量をわずかに上回る AUC 値をもたらす用量として選択した（パリタプレビル表 2.6.5.16b）。

2.6.4.8.2 オムビタスビル他の薬物動態試験

トランスポーター・ノックアウトマウス試験

（A-1233617 Memo 33［4.2.2.7-2 項］）

オムビタスビルの吸収，分布及び排泄における P-gp（Mdr1）及び Bcrp の関与は，FVB マウス（野生型又は Mdr1a/1b/Bcrp ノックアウト系）において検討した。P-gp 及び Bcrp の欠損により，静脈内投与後の血漿及び肝臓の AUC が各々2.7 倍及び 2.5 倍になり，P-gp 及び / 又は Bcrp がオムビタスビルの消失及び分布に寄与していることが示された。さらに，脳内の AUC が 17 倍増加したことは，P-gp 及び / 又は Bcrp がオムビタスビルの脳内分布に影響を及ぼすことを示唆している。経口投与後，血漿，脳及び肝臓中の AUC は各々9.5 倍，29 倍及び 8.8 倍増加し，P-gp 及び / 又は Bcrp がオムビタスビルの分布及び排泄だけでなく吸収にも寄与していることが示された。静脈内投与後又は経口投与後のいずれにおいても，Mrp2 ノックアウトマウスに曝露

量の変化は認められなかった。このことは Mrp2 がオムビタスビルの吸収，分布又は排泄には関与していないことを示している（オムビタスビル表 2.6.5.16a）。

マウスにおける M29 及び M36 の単回経口投与後の薬物動態及び代謝

（A-1233617 Memo 30［4.2.2.7-3 項］，A-1233617 Memo 31［4.2.2.7-4 項］，R&D/13/760［4.2.3.6.4-1 項］，R&D/13/701［4.2.3.6.4-2 項］，R&D/13/548［4.2.3.6.4-6 項］，R&D/13/549［4.2.3.6.4-7 項］）

雄性 CD-1 マウスにおけるオムビタスビルの代謝物 M29（A-1538855）を単回静脈内投与した後の薬物動態は，低い血漿クリアランス（CL_p 0.37 L/h·kg），中程度の V_{ss}（1.1 L/kg）及び見かけの消失半減期 3.3 h で特徴づけられた。2 種類の異なる非晶質固体分散体の水系懸濁液を 1 mg/kg 経口投与後，約 0.3 μg/mL の最高濃度及び 41.4%から 46.4%のバイオアベイラビリティが得られた（A-1233617 Memo 30）。オムビタスビルの代謝物 M36（A-1548255）の薬物動態は長い半減期（$t_{1/2}$ 7.6 h），高い V_{ss}（4.2 L/kg）及びわずかに高いクリアランス値（CL_p 0.95 L/h·kg）で特徴づけられる。非晶質固体分散体の水系懸濁液を 1 mg/kg 経口投与後，M36 の平均最高血漿中濃度は 0.066 μg/mL で，バイオアベイラビリティは 72.1%であった（オムビタスビル表 2.6.5.16b；A-1233617 Memo 31）。一連の試験において，雌雄 CD-1 マウスに M29 及び M36 を 0.6–300 mg/kg の範囲で単回経口投与した後の薬物動態を検討した。M29 及び M36 の曝露量の増加は，いずれも投与量の増加に対して比例関係よりも大きく増加し，M29 を経口投与後，雌性マウスの方が雄性マウスに比べてより高い濃度を示す傾向が認められた（オムビタスビル表 2.6.5.16b；A-1233617 Memo 30，A-1233617 Memo 31）。

A-1538855（M29）を投与後プールしたマウス血漿の HPLC-MS 解析により，未変化の A-1538855 が主成分であることが示された。検出された唯一の代謝物は A-1538855 のモノアセチル体であると推定された。A-1548255（M36）を投与後プールしたマウス血漿の同様の解析により，A-1548255 が主成分であることが示され，単一の代謝物は A-1548255 のモノアセチル体と推定された。いずれの試験においても他の代謝物は同定されなかった（A-1233617 Memo 30，A-1233617 Memo 31）。

CD-1 マウスにおいて M29 に関して行われた 4 週間反復投与毒性試験において明らかな性差は認められなかった。その際，1，2 及び 3（雌）/3.5（雄）mg/kg/日を経口投与された動物における，まばらな検体採取から求めた第 28 日の AUC 値は 3.49，7.03 及び 15.8/18.1 μg•h/mL であった（R&D/13/760）。M36 に関して行われた並行する試験において，1.5，3 及び 6 mg/kg/日を経口投与された雌雄マウスにおいて，第 28 日の AUC 値は 3.28/2.84，5.11/7.97 及び 13.2/20.5 μg•h/mL であった（R&D/13/701）。M29 に関して行われた生殖毒性試験において，妊娠 CD-1 マウスに 1，2.5 又は 4.5 mg/kg/日投与した後の妊娠 15 日の AUC は，2.24，7.76 及び 17.4 μg•h/mL であった（R&D/13/548）。M36 に関して行われた対応する試験において，1.5，3 及び 6 mg/kg/日 経口投与後の妊娠 15 日における AUC は 1.68，4.65 及び 11.6 μg•h/mL であった（オムビタスビル表 2.6.7.3，R&D/13/549）。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 パリタプレビル考察及び結論

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルにおけるパリタプレビルの薬物動態を評価した。それらの薬物動態は静脈内投与後短時間の血漿消失半減期で特徴づけられ，ラット及びサルにおける 0.4 h からイヌにおける 1.2 h の範囲にあった。分布容積はすべての動物種で低いか中程度であった。血漿クリアランス値はラット及びサルで高かった（>1.9 L/h•kg）が，イヌではより低かった（0.11 L/h•kg）。パリタプレビルは溶解度が低く，分子量の大きい脂溶性の化合物で，脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形において溶解性が改善する。パリタプレビルの経口システミック・バイオアベイラビリティはラット及びサルでは得られず，イヌでは中程度であり，水に対する低い溶解度，中程度の見かけの腸管透過性及び中程度から高度の代謝寄与率と矛盾しないものであった。高度の初回通過効果及び肝での消失を緩和するため，パリタプレビルは CYP 及び排出トランスポーターの強力な阻害剤であるリトナビルと併用投与される。その結果，非臨床試験で用いた動物種及びヒトの両方においてシステミック・バイオアベイラビリティの相当な増加がもたらされる。

マウス，ラット，イヌ及びヒトにおけるパリタプレビルの生体内変換には，アシル・シクロプロパン-スルホンアミド部分及びピラジン-2-カルボキシアミド部分のアミド加水分解並びにオレフィンのリンカー部分，フェナントリジン基，メチルピラジニル基又はそれらの組み合わせによる CYP を介する酸化が含まれていた。ヒトを含むすべての試験対象となった種においてリトナビルの併用の有無に関わらず代謝経路は定性的に類似していた。パリタプレビルをリトナビルと併用投与したときには，代謝物の濃度がかなり低下した点のみ異なっていた。リトナビルとの併用時，[^{14}C]パリタプレビルはヒト血漿中の主要な成分であり，5 種類の少量の代謝物即ち M2（A-1231059，モノ水酸化体），M3（ジ水酸化体），M6（モノ水酸化体），M29（アシル・シクロプロパン-スルホンアミドの加水分解物）及び M13（メチルピラジン-2-カルボン酸）が認められた。ヒト血漿中代謝物で総薬物関連物質の 10%を超えるものは存在しなかった。

パリタプレビル/リトナビルをラット，イヌ及びヒトに経口投与したところ，パリタプレビル及び代謝物は主として胆汁排泄を介する糞中排泄により消失し，腎クリアランスは極めて小さかった。放射能標識体を用いたヒトマスバランス試験においてヒトにおいて投与放射能量の 87.8%が糞中に認められ，8.8%が尿中に回収された。ヒトの排泄物中で M29 は糞中の主放射能成分（投与量の約 60%）であり，次いで M2 が（投与量の 8.6%）認められた。M29 は腸内で親化合物のアミドの加水分解により生成したものと思われる。非臨床の毒性試験で用いた動物種において同様な代謝及び排泄のプロファイルが見られた。

パリタプレビルはいずれの種においても血漿たん白との結合率は高く，0.1 から 10 µmol/L の血漿中濃度において，f_u の値はイヌにおける約 0.001 からマウス，ラット及びサルにおける 0.005–0.013 の範囲にあった。ヒトにおける f_u の値は 0.014 から 0.030 の範囲であった。パリタプレビルは全血の血漿成分に優先的に分布する。Long Evans ラットに[^{14}C]パリタプレビルをリトナビルと同時単回経口投与した後，放射能は組織にわずかに分布したが，肝臓中に最も高い放

射能濃度が認められた。[^{14}C]パリタプレビルはメラニン含有組織に選択的に分布することはなく，脳内にも分布しなかった。妊娠ラットにおいて，リトナビルと併用した[^{14}C]パリタプレビルは胎児組織へわずかに分布し，胎児肝臓に痕跡量のみ認められた。

パリタプレビルは主として CYP3A4 により代謝され，このことは臨床試験においてリトナビル（CYP3A4 の強力な阻害剤）と併用後，パリタプレビルの曝露量が顕著に増加することと整合していた。単剤としてパリタプレビルは *in vitro* において CYP1A2，2B6，2C9，2C19，2D6 又は 3A4 の可逆的な又は時間依存的な阻害剤ではなく，CYP1A2 又は 2B6 の誘導剤でもなかった。パリタプレビルは *in vitro* で CYP2C8 の時間依存的な阻害剤ではなく，可逆的な阻害剤であるが，臨床用量及び曝露量に基づき，パリタプレビルは CYP2C8 基質との間で臨床上の相互作用を起こさないことが予測される。パリタプレビルは *in vitro* でヒト肝細胞における CYP3A4 mRNA の極めてわずかな誘導を引き起こすが，配合剤のリトナビルの存在によりその効果は無視できる程小さいと考えられる。まとめると，リトナビルとともに配合剤としたパリタプレビルは，相互作用を及ぼす側として CYP を介する薬物間相互作用のポテンシャルは低く，観測される臨床上の相互作用は配合剤に含まれるリトナビルに起因する。

パリタプレビルは複数のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，P-gp，BCRP 及び MRP2）の基質であり，これらは吸収，分布及び胆汁排泄で役割を果たす。パリタプレビルは OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1，P-gp，BCRP，BSEP 及び MRP2 の阻害剤でもある。パリタプレビルに関するトランスポーターの相互作用は DAA 2 剤療法の一部として臨床的に扱われた。*in vitro* のデータと整合して，パリタプレビルの曝露量はケトコナゾール（CYP3A4 / P-gp 阻害剤），シクロスポリン（OATP，P-gp，BCRP 及び CYP3A4 阻害剤）及びアタザナビル（OATP 阻害剤）との併用投与後に増加した。P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量の増加が認められた。これは予測されるパリタプレビル及びリトナビルによる P-gp の阻害と整合していた。パリタプレビル個別の寄与を識別することは難しい。プラバスタチン（OATP の基質）及びロスバスタチン（OATP 及び BCRP の基質）の曝露量の増加が観察され，OATP 類の阻害（パリタプレビルによる）及び BCRP の阻害（パリタプレビル及びリトナビルによる）と矛盾しなかったが，パリタプレビル個別の寄与について識別することは難しい。腎のトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE-2K のパリタプレビルによる *in vitro* の阻害は弱いか又は認められなかった。臨床におけるパリタプレビルの曝露量に基づくと，これらの腎のトランスポーターとは相互作用が起こらないことが予測される。テノホビル（OAT1 基質）の曝露量は，DAA 2 剤療法での併用後も同程度であった。

in vitro においてリトナビルは CYP3A の強力な阻害剤であり，CYP2C9，2B6，2D6，2C8 及び 2C19 に対してより弱い阻害活性を有する。リトナビルは臨床用量及び曝露量に基づくと CYP3A4 アイソフォームの基質となる薬物との間で臨床上の相互作用を起こすことが予測される。このことは，DAA 2 剤を用いた臨床試験においてパリタプレビル/リトナビルとの併用後のタクロリムス（鋭敏な CYP3A の基質）の曝露量の顕著な増加と整合性が認められ，リトナビルと併用したときのパリタプレビル（CYP3A 基質）の顕著な増加とも整合性が認められた。阻害の程度によれば，リトナビルは CYP2C9，2B6，2D6，2C8 又は 2C19 の基質となる薬物を阻害するこ

とにより，臨床的に意味のある相互作用は起こさないことが予測される。*in vitro* においてリトナビルは 0.1 μmol/L で時間依存的な CYP3A4 の阻害を起こす。これはリトナビルの阻害のポテンシャル及び鋭敏な CYP3A 基質との間の相互作用に影響する。ヒト肝細胞において，リトナビルは CYP2B6，2C8 及び 3A4 の mRNA を誘導する。しかし，リトナビルの高い阻害能及び既に認められている鋭敏な CYP3A 基質との間の阻害を介する臨床上の相互作用は，DAA 2 剤療法の所定の用量である 100 mg において阻害が誘導を上回ることを示唆している。そのためリトナビルを鋭敏な CYP3A 基質と併用することにより，顕著な相互作用がもたらされる。

リトナビルは主として CYP3A により代謝され，少量 CYP2D6 により代謝される。一般的に，リトナビルは他の CYP3A 阻害剤の影響を極めてわずかしか受けない。このことは，ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）との中程度の臨床上の相互作用によって確認される。リトナビルは強力な CYP3A の誘導剤に影響を受けやすいことが予測され，リトナビルの曝露量はカルバマゼピンとの併用後減少した。

リトナビルは P-gp の基質であるが，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1 の基質ではない。リトナビルは OATP1B1，OATP1B3，P-gp 及び BCRP の阻害剤である。リトナビルに関するトランスポーターの相互作用は DAA 2 剤療法の一部として臨床的に検討された。*in vitro* のデータと整合して，リトナビルの曝露量はケトコナゾール（CYP3A4/P-gp 阻害剤）との併用で増加したが，アタザナビル（OATP 阻害剤）との併用で増加しなかった。P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量の増加が認められたが，このことは予測されるパリタプレビル及びリトナビルによる阻害と整合していた。プラバスタチン（OATP の基質）及びロスバスタチン（OATP 及び BCRP の基質）の曝露量の増加が観察され，OATP 類の阻害（パリタプレビルによる）及び BCRP の阻害（パリタプレビル及びリトナビルによる）と矛盾しなかったが，リトナビル単独の寄与について識別することは難しい。*in vitro* においてリトナビルは腎のトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE-2K を阻害した。臨床でのリトナビルの曝露量に基づけば，これらの腎トランスポーターが関与する相互作用は起こらないと予測される。臨床におけるテノホビル（OAT1 基質）の曝露量は，DAA 2 剤療法と併用しても同程度であった。

2.6.4.9.2 オムビタスビル考察及び結論

マウス，ラット，イヌ及びサルにおけるオムビタスビルの薬物動態プロファイルは，低い血漿クリアランスで特徴づけられる。マウス，サル及びイヌにおける V_{ss} は中程度（1.5–1.8 L/kg）で，ラットではわずかに高い値（V_{ss} 4.8 L/kg）であった。オムビタスビルの消失半減期は，サルで 4.4 h，イヌで 7.9 h，ラット及びマウスで約 11 h であった。オムビタスビルは分子量が高く（mw 894.12），脂溶性の化合物（logD 7.4）であり，水に対する溶解度は極めて低かった（< 0.1 μg/mL）。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形により，より高い溶解性（> 100–200 mg/mL）が得られる。受動的な透過性は中程度より低く，溶液製剤を低用量経口投与したときのシステミック・バイオアベイラビリティは，ラットにおける 24.8%からイヌにおける 57.3%の範囲にあった。2 種類の最適化された脂質 / 界面活性剤溶液製剤により，マウス，ラット及びイヌにおいて定常状態における最大の実現可能な曝露量がもたらされ，それらは臨床曝露量

よりも約 20–40 倍高かった。ラット又はイヌにおいて明らかな性差はなかったが，雄性マウスの曝露量は雌性に比べて約 2 倍高かった。マウスに反復投与した後，蓄積は認められなかった。一方，ラット及びイヌにおける約 2 倍の蓄積は，単回投与試験で得られた薬物動態と整合していた。

MDCK 野生型細胞におけるオムビタスビルの *in vitro* 膜透過性は，低いか中程度のレンジであった。[^{3}H]オムビタスビルのラット ADME 試験で，胆管カニューレを施したラットに[^{3}H]オムビタスビルを単回経口投与した後の尿中及び胆汁中排泄率の合計より，投与量の約 9%が吸収されたことが示された。

いずれの種においても，*in vivo* におけるオムビタスビルの生体内変換には，主としてアニリン・アミドリンカー部分におけるアミド加水分解による代謝物 M6（モノアニリン），M7（A-1241411；ピロリジンカルボン酸）及び M23（A-1242846；ジアニリン）の生成が含まれていた。ヒトにおいて M23（A-1242846；ジアニリン）は *t*-ブチル基において CYP を介してさらに酸化的代謝を受け，酸化的代謝物及び / 又は *C*-脱メチル代謝物を生成した。それらには，M26（ヒドロキシ *t*-ブチルジアニリン），M25（ジヒドロキシ *t*-ブチルジアニリン）M34（*t*-ブチル脱メチルヒドロキシジアニリン），M35（*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン），M36（A-1548255；*t*-ブチル脱メチルケト-ヒドロキシジアニリン），M37（A-1543706；*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン）及び M29（A-1538855；アセトフェノンジアニリン）が含まれていた。ラットにおいて，M23 からの下流代謝物である M26 は，主としてアセチル化され M19（*t*-ブチルヒドロキシジアセタミド）を生成し，次いでグルクロン酸抱合により M21 を生成する。全体として，*N*-アセチル化はラットにおける M23 の顕著な代謝経路であった。げっ歯類及びヒトにおいて，オムビタスビルの限られた酸化的代謝は，ピロリジン又はイソプロピル基でも起こり M1，M2，M3 及び M4 を生成し，*t*-ブチル基でも起こり M5 を生成した。

オムビタスビルは単剤としての使用は想定されていない。オムビタスビルはパリタプレビル/リトナビルとともに固定用量の併用下で投与される。オムビタスビルの代謝物プロファイルは，DAA 3 剤併用療法の一部としてオムビタスビルを 25 mg 投与した後，定常状態でのヒト循環血で検討された。M29 及び M36 は，定常状態におけるヒト血漿中で主要なヒト特有の代謝物として同定され，血漿中総薬物関連物質の約 19.9%及び 13.1%を占めた。一方，親化合物は総薬物関連物質の 51.9%を占めた。これら 2 種類のヒト特有の代謝物は，動物及びヒト由来の肝の *in vitro* 系を用いた試験では観測されず，非臨床 ADME 又は毒性試験において用いた血漿又は排泄物中においても認められなかった。M29 及び M36 は *in vitro* において抗 HCV 活性を示さなかった。オムビタスビル及びそのヒト特有の主代謝物は低いナノモル濃度レベルで循環血に存在し，血漿たん白に高い割合で結合した。オムビタスビル及びこれらヒト特有の代謝物は，Cerep 社の受容体結合パネルで評価され，臨床的に関係のあるオフターゲット薬理活性を有さないことが予測された。

ラット，マウス，イヌ及びヒトにおいて，オムビタスビル及び代謝物は主として胆汁中経路を通して糞中に排泄された。オムビタスビル及び代謝物の腎排泄は極めて少なかった。雌性ラットにおいてオムビタスビル及び代謝物は少なくとも投与後 24 時間まで乳汁中に排泄され，消

失半減期は 4.5 h であった。ヒトにおいて投与量の 90.2%が糞中から回収され，投与量の 1.9%が尿中に認められた。未変化の親化合物はヒトの糞中に排泄された主成分であり，投与量の 87.8%を占め，代謝物は糞中に投与量の 2.5%存在した。

有色動物の Long Evans ラットにおいて，単回経口投与後，[^{14}C]オムビタスビルに由来する放射能は緩慢に吸収され，組織中に分布し，最高濃度は投与後 4 又は 8 時間に認められた。最も高いピーク濃度が認められた組織は，副腎，肝臓，膵臓，腎皮質及び胃粘膜であり，すべての組織からの放射能の消失は投与後 168 時間までに完了した。[^{14}C]オムビタスビルはメラニン含有組織へ選択的に移行することはなく，眼球の水晶体又は CNS 組織に分布しなかった。妊娠ラットにおける[^{14}C]オムビタスビル経口投与後，放射能は羊膜嚢及び胎盤に分布したが，胎児組織への分布は極めてわずかで，痕跡量の濃度が胎児肝臓にのみ認められた。

オムビタスビルはたん白結合率が高く，試験に用いたすべての動物種において f_u は 0.001 未満であった。ラット，イヌ，サル及びヒトにおいて，*in vitro* で赤血球と血漿間の[^{3}H]オムビタスビルの分配を検討したところ，血漿分画に多く認められた。M29 及び M36 のたん白結合は，ヒト血漿中 1 μmol/L 未満で濃度依存性が認められたが，マウス血漿中では認められなかった。

オムビタスビルは CYP2C8 の可逆的な阻害剤であったが，CYP1A2，2B6，2C9，2C19，2D6 又は 3A4 の阻害剤ではなかった。治療用量における臨床での曝露量に基づき，オムビタスビルは CYP2C8 の基質と臨床上の相互作用を起こさないことが予測される。オムビタスビルは上述の各種 CYP の時間依存的阻害剤ではない。オムビタスビルは *in vitro* で UGT1A1 の阻害剤である。DAA 2 剤療法においてオムビタスビルと併用投与したラルテグラビル（UGT1A1 基質）との間に認められる弱いが臨床的に意義のない相互作用において，オムビタスビルは部分的に寄与している。オムビタスビルはヒト肝細胞において CYP1A2，2B6 又は 3A4 の mRNA の誘導剤ではなかった。*in vitro* において，オムビタスビルはわずかな程度しか代謝されず，CYP3A 及び 2C8 による代謝速度は非常に遅いことが示唆された。すべての臨床試験におけるリトナビル（強力な CYP3A 阻害剤）との併用はオムビタスビルの消失に対する CYP3A の寄与を解消し，他の併用された阻害剤の影響を最小化する。全体的にみれば，これらのデータは，オムビタスビルが CYP を介して及ぼす側又は受ける側からみて，臨床的に意味のある薬物間相互作用を引き起こすポテンシャルは低いことを示唆している。

オムビタスビルは P-gp の基質であるが，BCRP 又は肝取込みのトランスポーターである OATP1B1，OATP1B3 若しくは OCT1 の基質ではなかった。オムビタスビルの関与する臨床上のトランスポーターの相互作用は，DAA 2 剤療法の一部として取り扱われる。ケトコナゾール（CYP3A4 / P-gp 阻害剤），シクロスポリン（OATP，P-gp 及び BCRP 阻害剤）又はアタザナビル（OATP 阻害剤）との同時投与後，オムビタスビルの曝露量は変化しなかった。

in vitro におけるトランスポーターのデータ及びオムビタスビルの臨床での曝露量に基づけば，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，P-gp，BCRP，MRP2，BSEP，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE-2K の阻害は起こらないことが予測される。オムビタスビルの関与する臨床上のトランスポーターの相互作用は，DAA 2 剤療法の一部として取り扱われる。P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量の増加が認められ，このことは予測されるパリタプレビル及びリトナビルによる

P-gp の阻害と整合していた。プラバスタチン（OATP 基質）及びロスバスタチン（OATP, BCRP 基質）の曝露量の増加が観察され，OATP 類の阻害（パリタプレビルによる）及び BCRP の阻害（パリタプレビル及びリトナビルによる）と矛盾しなかった。臨床におけるテノホビル（OAT1 基質）の曝露量は，DAA 2 剤療法と併用しても同程度であった。

2.6.4.10 図表

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの図表は本文中に併記した。

2.6.4.11 文献

1. FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.
2. Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res. 2007;24:1962-73.
3. FDA. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations. 2012.
4. AbbVie. R&D/14/1150. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters (Japanese Populations). 2014 の和訳
5. Iusuf D, van Esch A, Hobbs M, et al. Murine Oatp1a/1b Uptake Transporters Control Rosuvastatin Systemic Exposures Without Affecting Its Apparent Liver Exposures. Molecular Pharmacology 2013;83:919-929.

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1
2.6.5.1 パリタプレビル薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.1 リトナビル薬物動態試験：一覧表 7
2.6.5.1 オムビタスビル薬物動態試験：一覧表 8
2.6.5.2 パリタプレビル分析方法及びバリデーション試験 11
2.6.5.2 リトナビル分析方法及びバリデーション試験 12
2.6.5.2 オムビタスビル分析方法及びバリデーション試験 13
2.6.5.3a パリタプレビル薬物動態試験：吸収 －*In Vitro* 透過性 14
2.6.5.3b パリタプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 15
2.6.5.3c パリタプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形，リトナビル及び投与量の影響 16
2.6.5.3a オムビタスビル薬物動態試験：吸収 －*In Vitro* 透過性 20
2.6.5.3b オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 21
2.6.5.3c オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 リトナビルとの併用 22
2.6.5.3d オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形の影響及び用量反応性 23
2.6.5.4a パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収 剤形，リトナビル及び投与量の影響 29
2.6.5.4b パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き） 30
2.6.5.4b パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き） 31
2.6.5.4b パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き） 32
2.6.5.4b パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き） 33
2.6.5.4b パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き） 34
2.6.5.4 オムビタスビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き） 35
2.6.5.4 オムビタスビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き） 36
2.6.5.5 パリタプレビル薬物動態試験：組織分布 37
2.6.5.5 オムビタスビル薬物動態試験：組織分布 40
2.6.5.6 パリタプレビル薬物動態試験：血漿たんぱく結合及び全血中分布 43
2.6.5.6 リトナビル薬物動態試験：血漿たんぱく結合及び全血中分布 44
2.6.5.6 オムビタスビル薬物動態試験：血漿たんぱく結合及び全血中分布 45
2.6.5.7 パリタプレビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 46
2.6.5.7 オムビタスビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 48

2.6.5.8 パリタプレビル薬物動態試験：その他の分布試験 50
2.6.5.8 オムビタスビル薬物動態試験：その他の分布試験 50
2.6.5.9a パリタプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 血漿及び乳汁中代謝物 51
2.6.5.9b パリタプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 定常状態における血漿中代謝物 52
2.6.5.9c パリタプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 排泄物中代謝物 53
2.6.5.9a オムビタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 54
2.6.5.9b オムビタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 血漿又は乳汁中代謝物 55
2.6.5.9c オムビタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 定常状態における血漿中代謝物 56
2.6.5.9d オムビタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 排泄物中の代謝物 57
2.6.5.10a パリタプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 58
2.6.5.10b パリタプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 - 代謝物プロファイリング 60
2.6.5.10a オムビタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 61
2.6.5.10b オムビタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 - 代謝物プロファイリング 63
2.6.5.11 パリタプレビル薬物動態試験：推定代謝経路 64
2.6.5.11 オムビタスビル薬物動態試験：推定代謝経路 65
2.6.5.12a パリタプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害） 66
2.6.5.12b パリタプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（誘導） 69
2.6.5.12a リトナビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害） 70
2.6.5.12b リトナビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（誘導） 73
2.6.5.12a オムビタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害） 75
2.6.5.12b オムビタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（誘導） 78
2.6.5.13 パリタプレビル薬物動態試験：累積排泄 79
2.6.5.13 オムビタスビル薬物動態試験：累積排泄 80
2.6.5.14 パリタプレビル薬物動態試験：胆汁中排泄 81
2.6.5.14 オムビタスビル薬物動態試験：胆汁中排泄 81

2.6.5.15a パリタプレビル薬物動態試験：薬物相互作用 - トランスポーターの基質としての評価 82
2.6.5.15b パリタプレビル薬物動態試験：薬物相互作用 - トランスポーターの阻害 83
2.6.5.15a リトナビル薬物動態試験：薬物相互作用 -トランスポーターの基質としての評価 84
2.6.5.15b リトナビル薬物動態試験：薬物相互作用 - トランスポーターの阻害 85
2.6.5.15a オムビタスビル薬物動態試験：薬物相互作用 -トランスポーターの基質としての評価 86
2.6.5.15b オムビタスビル薬物動態試験：薬物相互作用 -トランスポーターの阻害 87
2.6.5.16a パリタプレビル薬物動態試験：その他 - トランスポーターノックアウトマウス 88
2.6.5.16b パリタプレビル薬物動態試験：その他 - マウスにおける併用投与試験 90
2.6.5.16a オムビタスビル薬物動態試験：その他 - トランスポーターノックアウトマウス 91
2.6.5.16b オムビタスビル薬物動態試験：その他 - 代謝物単回投与後の吸収 92

2.6.5.1 パリタプレビル薬物動態試験：一覧表

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
吸収	Caco-2 細胞	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-1043422 Memo 22	4.2.2.6-8
	CD-1 マウス	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/784	4.2.2.2-3
	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/08/1582	4.2.2.2-2
	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 06	4.2.2.2-6
	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/08/1580	4.2.2.2-7
	Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/784	4.2.2.2-3
	New Zealand White ウサギ	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/784	4.2.2.2-3
	カニクイザル	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/08/1582	4.2.2.2-2
	カニクイザル	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 07	4.2.2.2-13
	ビーグル犬	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/08/1582	4.2.2.2-2
	ビーグル犬	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 08	4.2.2.2-10
	ビーグル犬	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/784	4.2.2.2-3
	ヒト (M[redacted]-683)	経口	PPD Development, Austin, TX	M[redacted]-683	
分布	マウス, ラット, サル, イヌ, ヒト血漿	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/186	4.2.2.3-1
	ヒト血漿 (M[redacted]-215; 肝障害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/[redacted]/103	4.2.2.3-2
	ヒト血漿 (M[redacted]-193; 腎障害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/[redacted]/814	4.2.2.3-3
	ラット, イヌ, サル, ヒト血液	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/744	4.2.2.3-4
	Long Evans ラット (有色)	経口	Covance, Madison, WI	R&D/13/053	4.2.2.3-5
	Sprague-Dawley ラット	経口	Covance, Madison, WI	R&D/13/518	4.2.2.3-6

表は次頁に続く。

2.6.5.1 パリタプレビル薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
代謝	ラット, イヌ, サル, ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞; 発現系 CYP アイソフォーム	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/08/1579	4.2.2.4-1
	マウス, ラット, イヌ, サル, ヒト肝細胞	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/743	4.2.2.4-2
	CD-1 マウス, Tg(Hras)マウス, Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 17	4.2.2.4-3
	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/08/1580	4.2.2.2-7
	Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 33	4.2.2.4-4
	ビーグル犬	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 32	4.2.2.4-5
	ヒト	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/1024	4.2.2.4-9
	ヒト	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 18	4.2.2.4-6
	ヒト	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 19	4.2.2.4-7
排泄	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/08/1580	4.2.2.2-7
	Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 35	4.2.2.2-8
	Sprague-Dawley ラット	経口	Covance, Madison, WI	R&D/13/518	4.2.2.3-6
	ビーグル犬	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 32	4.2.2.4-5
	ヒト	経口	Covance, Madison, WI	R&D/13/054	4.2.2.2-14

表は次頁に続く。

2.6.5.1 パリタプレビル薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト 肝ミクロソーム (阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/08/1581	4.2.2.6-1
	ヒト 肝ミクロソーム (阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/204	4.2.2.6-2
	ヒト 肝ミクロソーム (UGT 阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/914	4.2.2.6-4
	ヒト 肝細胞 (誘導)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/1089	4.2.2.6-3
	トランスポーター基質 (OATP1B1)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 15	4.2.2.6-5
	トランスポーター基質 (OATP1B3)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 25	4.2.2.6-6
	トランスポーター基質 (OCT1)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 37	4.2.2.6-41
	トランスポーター基質 (MDR1/P-gp, BCRP)	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-1043422 Memo 23	4.2.2.6-7
	トランスポーター阻害 (OATP1B1)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 15	4.2.2.6-5
	トランスポーター阻害 (OATP2B1)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 31	4.2.2.6-13
	トランスポーター阻害 (OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 27	4.2.2.6-14
	トランスポーター阻害 (OCT2)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 36	4.2.2.6-42
	トランスポーター阻害 (MDR1/P-gp)	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-1043422 Memo 24	4.2.2.6-9
	トランスポーター阻害 (BCRP)	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-1043422 Memo 24	4.2.2.6-9
	トランスポーター阻害 (BCRP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 28	4.2.2.6-10
	トランスポーター阻害 (MRP2)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 29	4.2.2.6-11
	トランスポーター阻害 (BSEP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 30	4.2.2.6-12
	薬物相互作用の総括	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/811	4.2.2.6-16
	薬物相互作用の総括	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/14/1150§	4.2.2.6-40
その他	トランスポーターノックアウト (FVB) マウス	静脈内	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 26	4.2.2.7-1
	CD-1 マウス（併用試験）	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1043422 Memo 34	4.2.2.2-5

§ 注： R&D/13/893（4.2.2.6-15）及び R&D/13/811（4.2.2.6-16）では欧米人における各々DAA 3 剤及び DAA 2 剤投与後の薬物間相互作用の可能性を評価した。

2.6.5.1 リトナビル薬物動態試験：一覧表

被験物質: リトナビル (A-84538)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD 記載箇所
分布	ラット，イヌ，サル，ヒト血漿たん白	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/93/243	4.2.2.3-12
	ヒト血液	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/94/296 R&D/96/007	4.2.2.3-13 4.2.2.3-14
	ヒト血漿（M96-604; 肝障害）	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/98/309	4.2.2.3-15
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/745	4.2.2.6-17
	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/746	4.2.2.6-18
	ヒト肝細胞 (誘導)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/747	4.2.2.6-19
	トランスポーター基質 (OATP1B1, OATP1B3)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-84538 Memo 49	4.2.2.6-21
	トランスポーター基質 (OCT1)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-84538 Memo 55	4.2.2.6-43
	トランスポーター基質 (MDR1/P-gp, BCRP)	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-84538 Memo 50	4.2.2.6-22
	トランスポーター阻害 (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
	トランスポーター阻害 (OCT2)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-84538 Memo 54	4.2.2.6-44
	トランスポーター阻害 (OATP2B1)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-84538 Memo 52	4.2.2.6-27
	トランスポーター阻害 (MDR1/P-gp)	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-84538 Memo 51 A-84538 Memo 53	4.2.2.6-26 4.2.2.6-28
	トランスポーター阻害 (BCRP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-84538 Memo 47 A-84538 Memo 51	4.2.2.6-24 4.2.2.6-26
	トランスポーター阻害 (MRP2)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-84538 Memo 48	4.2.2.6-25
	トランスポーター阻害 (BSEP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-84538 Memo 46	4.2.2.6-23
	薬物相互作用の総括	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/14/1150§	4.2.2.6-40
その他					

§ 注： R&D/13/893（4.2.2.6-15）及び R&D/13/811（4.2.2.6-16）では欧米人における各々DAA 3 剤及び DAA 2 剤投与後の薬物間相互作用の可能性を評価した。

2.6.5.1 オムビタスビル薬物動態試験：一覧表

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
吸収	MDCK-野生型細胞	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-1233617 Memo 40	4.2.2.6-35
	CD-1 マウス	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/174	4.2.2.2-16
	CD-1 マウス	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/724	4.2.2.2-17
	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/174	4.2.2.2-16
	Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/724	4.2.2.2-17
	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/172	4.2.2.2-20
	New Zealand White ウサギ	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/724	4.2.2.2-17
	カニクイザル	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/174	4.2.2.2-16
	ビーグル犬	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/174	4.2.2.2-16
	ビーグル犬	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/724	4.2.2.2-17
	ヒト	経口	AbbVie, North Chicago, IL	M[redacted]-387	5.3.1.2-5
分布	ラット,イヌ,サル,ヒト血液	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 11	4.2.2.3-9
	マウス,ラット,ウサギ,イヌ, サル,ヒト血漿	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/185	4.2.2.3-7
	マウス, ヒト血漿 (M29, M36)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 29	4.2.2.3-8
	ヒト血漿 (M[redacted]-215; 肝障害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/[redacted]/103	4.2.2.3-2
	ヒト血漿 (M[redacted]-193; 腎障害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D[redacted]814	4.2.2.3-3
	Sprague-Dawley ラット	静脈内	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/172	4.2.2.2-20
	Sprague-Dawley ラット	経口	Covance, Madison, WI	R&D/13/517	4.2.2.3-11
	Long Evans ラット (有色)	経口	Covance, Madison, WI	R&D/13/055	4.2.2.3-10

表は次頁に続く。

2.6.5.1 オムビタスビル薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
代謝	ラット, イヌ, サル, ヒト 肝ミクロソーム及び肝細胞	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/171	4.2.2.4-11
	発現系 CYP アイソフォーム	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/171	4.2.2.4-11
	CD-1 マウス	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 17	4.2.2.4-14
	CD-1 マウス, Sprague-Dawley ラット, New Zealand White ウサギ, ビーグル犬	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 34	4.2.2.4-21
	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 13	4.2.2.4-15
	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/172	4.2.2.2-20
	Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 15	4.2.2.4-16
	Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 25	4.2.2.4-18
	Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 32	4.2.2.4-17
	ビーグル犬	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 26	4.2.2.4-20
	ヒト (M[redacted]-186)	経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/[redacted]/057	4.2.2.4-23
	ヒト (M[redacted]-394)	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 20 A-1233617 Memo 21	4.2.2.4-24 4.2.2.4-25
排泄	CD-1 マウス	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 17	4.2.2.4-14
	Sprague-Dawley ラット	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/172	4.2.2.2-20
	Sprague-Dawley ラット	経口	Covance, Madison, WI	R&D/13/517	4.2.2.3-11
	Sprague-Dawley ラット	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 25	4.2.2.4-18
	ビーグル犬	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 26	4.2.2.4-20
	ヒト (M[redacted]-186)	経口	Covance, Madison, WI	R&D/[redacted]/056	4.2.2.2-24

表は次頁に続く。

2.6.5.1 オムビタスビル薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/10/173	4.2.2.6-29
	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 09	4.2.2.6-30
	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/205	4.2.2.6-31
	ヒト肝ミクロソーム (UGT 阻害)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/523	4.2.2.6-33
	ヒト肝細胞 (誘導)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/1091	4.2.2.6-32
	トランスポーター基質 (OATP1B1, OATP1B3)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 23	4.2.2.6-34
	トランスポーター基質 (OCT1)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 38	4.2.2.6-45
	トランスポーター基質 (MDR1/P-gp, BCRP)	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-1233617 Memo 40	4.2.2.6-35
	トランスポーター阻害 (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 24	4.2.2.6-39
	トランスポーター阻害 (OCT2)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 37	4.2.2.6-46
	トランスポーター阻害 (MDR1/P-gp, BCRP)	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	A-1233617 Memo 19	4.2.2.6-36
	トランスポーター阻害 (MRP2)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 27	4.2.2.6-38
	トランスポーター阻害 (BSEP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 28	4.2.2.6-37
	薬物相互作用の総括	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/14/1150	4.2.2.6-15
その他	トランスポーターノックアウト(FVB) マウス	経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 33	4.2.2.7-2
	CD-1 マウス (A-1538855; M29)	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 30	4.2.2.7-3
	CD-1 マウス (A-1548255: M36)	静脈内, 経口	AbbVie, North Chicago, IL	A-1233617 Memo 31	4.2.2.7-4

§ 注： R&D/13/893（4.2.2.6-15）及び R&D/13/811（4.2.2.6-16）では欧米人における各々DAA 3 剤及び DAA 2 剤投与後の薬物間相互作用の可能性を評価した。

2.6.5.2 パリタプレビル分析方法及びバリデーション試験

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

マトリックス	分析対象物質	種	抽出	分離方法	検出	定量範囲	LLOQ	報告書番号	CTD における記載箇所
血漿	パリタプレビル/r	Ms, R, Rbt, M, D	LLE	RP-HPLC	MS/MS	10–16450 ng/mL	約 10 ng/mL	R&D/08/1582	4.2.2.2-2
肝臓	パリタプレビル/r	R, M, D	LLE	RP-HPLC	MS/MS	10–111600 ng/g	約 10 ng/g	R&D/08/1582	4.2.2.2-2
血漿	パリタプレビル	マウス	LLE	RP-HPLC	MS/MS	20.1–20100 ng/mL	20.1 ng/mL	R&D/09/1337	4.2.2.1-4
血漿	リトナビル	マウス	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.04–2040 ng/mL	2.04 ng/mL	R&D/09/1337	4.2.2.1-4
血漿	パリタプレビル	マウス	LLE	RP-HPLC	MS/MS	20.1–20100 ng/mL	20.1 ng/mL	R&D/10/130	4.2.2.1-5
血漿	リトナビル	マウス	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.04–2040 ng/mL	2.04 ng/mL	R&D/10/130	4.2.2.1-5
血漿	パリタプレビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	19.3–19300 ng/mL	19.3 ng/mL	R&D/08/1067	4.2.2.1-6
血漿	リトナビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.06–2060 ng/mL	2.06 ng/mL	R&D/08/1067	4.2.2.1-6
血漿	パリタプレビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	19.7–19700 ng/mL	19.7 ng/mL	R&D/08/1868	4.2.2.1-7
血漿	リトナビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.12–2120 ng/mL	2.12 ng/mL	R&D/08/1868	4.2.2.1-7
血漿	パリタプレビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	19.5–19500 ng/mL	19.5 ng/mL	R&D/09/384	4.2.2.1-8
血漿	リトナビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.02–2020 ng/mL	2.02 ng/mL	R&D/09/384	4.2.2.1-8
血漿	パリタプレビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	19.3–19300 ng/mL	19.3 ng/mL	R&D/08/1129	4.2.2.1-10
血漿	リトナビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.06–2060 ng/mL	2.06 ng/mL	R&D/08/1129	4.2.2.1-10
血漿	パリタプレビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	19.3–19300 ng/mL	19.3 ng/mL	R&D/09/256	4.2.2.1-11
血漿	リトナビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.04–2040 ng/mL	2.04 ng/mL	R&D/09/256	4.2.2.1-11
血漿	パリタプレビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	19.3–19300 ng/mL	19.3 ng/mL	R&D/13/829	4.2.2.1-12
血漿	リトナビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.06–2060 ng/mL	2.06 ng/mL	R&D/13/829	4.2.2.1-12

LLOQ: 定量下限; パリタプレビル/r - パリタプレビル及びリトナビル; Ms (マウス); R (ラット), Rbt (ウサギ); M (サル); D (イヌ)
抽出: LLE: 有機溶媒を用いる液液抽出; RP-HPLC: 逆相高速液体クロマトグラフィー

2.6.5.2 リトナビル分析方法及びバリデーション試験

被験物質: リトナビル (A-84538)

マトリックス	分析対象物質	種	抽出	分離方法	検出	定量範囲	LLOQ	報告書番号	CTD における記載箇所
以下の方法はパリタプレビル及びリトナビルを併用投与した毒性試験の血漿検体におけるリトナビルの定量に関してバリデートされた。									
血漿	リトナビル	マウス	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.04–2040 ng/mL	2.04 ng/mL	R&D/09/1337	4.2.2.1-4
血漿	リトナビル	マウス	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.04–2040 ng/mL	2.04 ng/mL	R&D/10/130	4.2.2.1-5
血漿	リトナビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.06–2060 ng/mL	2.06 ng/mL	R&D/08/1067	4.2.2.1-6
血漿	リトナビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.12–2120 ng/mL	2.12 ng/mL	R&D/08/1868	4.2.2.1-7
血漿	リトナビル	ラット	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.02–2020 ng/mL	2.02 ng/mL	R&D/09/384	4.2.2.1-8
血漿	リトナビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.06–2060 ng/mL	2.06 ng/mL	R&D/08/1129	4.2.2.1-10
血漿	リトナビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.04–2040 ng/mL	2.04 ng/mL	R&D/09/256	4.2.2.1-11
血漿	リトナビル	イヌ	LLE	RP-HPLC	MS/MS	2.06–2060 ng/mL	2.06 ng/mL	R&D/13/829	4.2.2.1-12

LLOQ: 定量下限
LLE: 有機溶媒を用いる液液抽出; RP-HPLC: 逆相高速液体クロマトグラフィー

2.6.5.2 オムビタスビル分析方法及びバリデーション試験

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

マトリックス	分析対象物質	種	抽出	分離方法	検出	定量範囲	LLOQ	報告書番号	CTD における記載箇所
血漿	オムビタスビル	Ms, R, Rbt, M, D	PPT	RP-HPLC	MS/MS	1 ng/mL–12760 ng/mL	約 1 ng/mL	R&D/10/174	4.2.2.2-16
血漿	オムビタスビル	マウス	PPT	RP-HPLC	MS/MS	4.49 ng/mL–3920 ng/mL	4.49 ng/mL	R&D/10/203	4.2.2.1-16
血漿	オムビタスビル	マウス	PPT	RP-HPLC	MS/MS	4.49 ng/mL–3920 ng/mL	4.49 ng/mL	R&D/11/156	4.2.2.1-17
血漿	オムビタスビル	ラット	PPT	RP-HPLC	MS/MS	4.73 ng/mL–3850 ng/mL	4.73 ng/mL	R&D/11/393	4.2.2.1-19
血漿	オムビタスビル	ラット	PPT	RP-HPLC	MS/MS	4.73 ng/mL–3850 ng/mL	4.73 ng/mL	R&D/13/1010	4.2.2.1-20
血漿	オムビタスビル	ウサギ	PPT	RP-HPLC	MS/MS	4.73 ng/mL–3850 ng/mL	4.73 ng/mL	R&D/11/251	4.2.2.1-21
血漿	オムビタスビル	イヌ	PPT	RP-HPLC	MS/MS	27.6 ng/mL–15400 ng/mL	27.6 ng/mL	R&D/10/204	4.2.2.1-22
血漿	オムビタスビル	イヌ	PPT	RP-HPLC	MS/MS	27.6 ng/mL–15400 ng/mL	27.6 ng/mL	R&D/11/230	4.2.2.1-23
血漿	オムビタスビル	ヒト	PPT	RP-HPLC	MS/MS	0.52 ng/mL–1040 ng/mL	0.52 ng/mL	A-1233617 Memo 21	4.2.2.4-25
血漿	A-1242846 (M23)	ヒト	PPT	RP-HPLC	MS/MS	4.64 ng/mL–454 ng/mL	4.64 ng/mL	A-1233617 Memo 21	4.2.2.4-25
血漿	A-1538855 (M29)	ヒト	PPT	RP-HPLC	MS/MS	2.18 ng/mL–1090 ng/mL	2.18 ng/mL	A-1233617 Memo 21	4.2.2.4-25
血漿	A-1548255 (M36)	ヒト	PPT	RP-HPLC	MS/MS	2.27 ng/mL–1130 ng/mL	2.27 ng/mL	A-1233617 Memo 21	4.2.2.4-25
血漿	A-1543706 (M37)	ヒト	PPT	RP-HPLC	MS/MS	0.569 ng/mL–1140 ng/mL	0.569 ng/mL	A-1233617 Memo 21	4.2.2.4-25
血漿	A-1538855 (M29)	マウス	LLE	RP-HPLC	MS/MS	5.08 ng/mL–1020 ng/mL	5.08 ng/mL	R&D/13/972	4.2.2.1-18
血漿	A-1548255 (M36)	マウス	LLE	RP-HPLC	MS/MS	5.02 ng/mL–1010 ng/mL	5.02 ng/mL	R&D/13/972	4.2.2.1-18

LLOQ – 定量下限; Ms (マウス); R (ラット); Rbt (ウサギ); M (サル); D (イヌ)
抽出: PPT – たん白沈殿; LLE: 有機溶媒を用いる液液抽出
RP-HPLC –逆相高速液体クロマトグラフィー

2.6.5.3a パリタプレビル薬物動態試験：吸収 ーIn Vitro 透過性

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 A-1043422 Memo 22
CTD における記載箇所 4.2.2.6-8

試験の種類: *In vitro* 透過性
試験: Caco-2 細胞の *in vitro* 透過性の濃度変化

試験化合物	濃度	P_{app} (x 10^{-6} cm/sec)
パリタプレビル	0.1 µmol/L	6.7 (7.7)
パリタプレビル	0.3 µmol/L	9.8 (1.9)
パリタプレビル	1 µmol/L	6.8 (0.3)
パリタプレビル	3 µmol/L	8.0 (0.4)
パリタプレビル	10 µmol/L	7.4 (0.4)
ビンブラスチン	5 µmol/L	7.6 (1.3)

追加情報: データを平均値（SD）で示す; P_{app} - 見かけの透過率

2.6.5.3b パリタプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

種	ラット			サル			イヌ			ヒト	
性 (雄 / 雌)	雄			雌			雌雄			男女	
動物の数	3, 3, 3			3, 3, 3			3*, 3*, 3*			20	
摂食条件	絶食			絶食			絶食			非絶食	
媒体/剤形	(a), (b), (b)/溶液			(a), (b), (b)/溶液			(a), (b), (b)/溶液			(c)/錠剤	
投与経路	静脈内, 経口, 経口/r			静脈内, 経口, 経口/r			静脈内, 経口, 経口/r			経口/r	
投与量 (mg/kg)	5, 5, 5/5			2.5, 10, 10/10			2.5, 5, 5/5			150/100mg	
検体	血漿			血漿			血漿			血漿	
分析対象物質	パリタプレビル	パリタプレビル	リトナビル	パリタプレビル	パリタプレビル	リトナビル	パリタプレビル	パリタプレビル	リトナビル	パリタプレビル	リトナビル
アッセイ	HPLC-MS/MS			HPLC-MS/MS			HPLC-MS/MS			HPLC-MS/MS	
薬物動態パラメータ											
静脈内: $t_{1/2}$ (h)°		0.4			0.4			1.2			
V_{ss} (L/kg)		0.98 (0.50)			0.52 (0.25)			0.15 (0.02)			
CL_p (L/h•kg)		3.0 (1.1)			1.93 (0.50)			0.11 (0.01)			
AUC (μg•h/mL)		1.88 (0.83)			1.36 (0.40)			22.8 (1.71)			
経口: $t_{1/2}$ (h)°	-	-	1.6	-	1.8	1.8	0.9	1.8	0.7	5.25	4.23
C_{max} (μg/mL)	0.00	0.03 (0.04)	0.04 (0.01)	0.00	0.05 (0.05)	0.02 (0.02)	6.32 (1.81)	22.7 (1.36)	3.7 (0.6)	0.54 (0.37)	0.90 (0.43)
T_{max} (h)	-	1.3 (2.3)	7.3 (2.9)	-	3.0 (1.4)	3.5 (0.7)	3.3 (0.6)	3.7 (0.6)	3.7 (0.6)	6.6 (2.2)	6.2 (2.3)
AUC (μg•h/mL)	0.0	0.1 (0.2)	0.32 (0.06)	0.0	0.27 (0.23)	0.11 (0.11)	18.7 (1.6)	84.8 (14.1)	9.1 (2.6)	3.40 (2.29)	6.14 (3.32)
F (%)	0.0	na	na	0.0	na	na	40.9 (3.4)	na	na	na	na
報告書番号	R&D/08/1582; A-1043422 Memo 06			R&D/08/1582; A-1043422 Memo 07			R&D/08/1582; A-1043422 Memo 08			M[redacted]-683 (Regimen E)	
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2; 4.2.2.2-6			4.2.2.2-2; 4.2.2.2-13			4.2.2.2-2; 4.2.2.2-10				

追加情報: 平均値 (SD); 経口/r - リトナビルと共に経口投与; na - 適用外; nc - 算出せず; ° - 調和平均値; * - 数は雄イヌと雌イヌの合計を表す。

(a) PEG-400 中 10% DMSO 溶液 (0.5-1 mL/kg)

(b) Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸溶液 (10:10:80, 質量比; 0.5-2 mL/kg)

(c) パリタプレビル及びリトナビルの配合錠; 1 錠あたり 75 mg/50 mg; 被験者あたり 2 錠; ロット 10-004472

2.6.5.3c パリタプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形，リトナビル及び投与量の影響

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)
報告書番号 R&D/13/784
CTD における記載箇所 4.2.2.2-3

試験: 雄性 CD-1 マウスにパリタプレビル及びリトナビルを同時経口投与した後の血漿中薬物動態

			パリタプレビル					リトナビル					
投与量 (mg/kg)†	剤形	投与液量	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg•h/mL)	AUC/D	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg•h/mL)	AUC/D	n
100/0	b	10	15.2	0.17 (0.095)	3.3 (2.5)	1.00	0.01						
100/50	a	2	n.f.	51.4 (27.3)	4.0 (1.7)	259	2.59	3.5	5.63 (0.72)	3.0 (0.0)	41.5	0.83	3*
300/0	b	10	n.f.	0.026 (0.017)	8.7 (13)	0.19	0.00						
300/30	SD1b	10	n.f.	87.9 (6.4)	9.0 (5.2)	695	2.32	3.6	6.44 (1.75)	1.0 (0.0)	21.2	0.71	3*
300/30	SD2b	10	12.4	105 (9.1)	2.3 (1.2)	792	2.64	2.1	6.30 (0.87)	1.0 (0.0)	16.2	0.54	3*
300/30	SD3b	10	9.6	70.2 (2.5)	6.3 (4.6)	541	1.80	2.9	10.6 (1.97)	1.0 (0.0)	30.5	1.02	3*
300/30	SD4b	10	10.5	117 (19.7)	1.7 (1.2)	944	3.15	9.3	2.87 (0.97)	1.0 (0.0)	16.5	0.55	3*
300/30	a	2	9.2	83.3 (16.1)	4.3 (4.2)	574	1.91	7.6	1.97 (1.10)	5.3 (5.9)	13.0	0.44	3*
300/100	a	2	7.6	118 (65.2)	2.0 (1.0)	674	2.25	n.f.	9.85 (2.25)	2.7 (6.4)	82.6	0.83	3*
300/150	a	2	16.9	63.6 (5.4)	3.3 (2.5)	951	3.17	n.f.	16.3 (2.99)	1.7 (1.2)	135.3	0.90	3*
300/150[c]	a	2	n.f.	66.8 (20.7)	1.7 (1.2)	404	1.35	1.2	15.2 (2.24)	1.7 (1.2)	78.1	0.52	3*
400/200	a	2	n.f.	81.3 (9.8)	2.7 (2.9)	615	1.54	4.2	13.2 (3.01)	3.3 (2.5)	113.5	0.57	3*
450/0	b	10	n.f.	0.013 (0.007)	13 (10.5)	0.12	0.003						3*
450/30	a	2	9.2	83.3 (16.1)	4.3 (4.2)	628	2.09	7.6	1.97 (1.10)	5.3 (5.9)	13.1	0.44	3*
600/100	a	2	5.4	80.1 (9.7)	8.0 (3.5)	1068	1.78	n.f.	9.00 (4.21)	1.0 (0.0)	68.6	0.69	3*
600/100	a	5	5.8	122 (9.2)	5.3 (5.9)	1946	3.24	n.f.	11.3 (2.29)	2.3 (1.2)	125.7	1.26	3*
600/100	a	10	5.0	131 (18.9)	5.3 (4.0)	1326	2.21	n.f.	7.26 (0.76)	5.3 (4.0)	88.1	0.88	3*
600/300	a	2	n.f.	130 (50.2)	1.7 (1.2)	729	1.21	1.1	15.5 (0.53)	1.7 (1.2)	94.6	0.32	3*
1200/100	a	10	8.0	184 (6.6)	6.0 (3.0)	2935	2.45	n.f.	6.51 (1.79)	11.0 (11.4)	61.7	0.62	3*

平均値(SD); † パリタプレビル/リトナビル投与量 (mg/kg); AUC/D – 投与量正規化 AUC (μg•h/mL per mg/kg); n.f., 血漿消失半減期算出不能; *1 時点あたりマウス 3 匹
a. Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80, 質量比) 溶液として投与; b. 0.2% HPMC 懸濁液として投与; c.繰り返し試験; ° 調和平均値
SD1 - パリタプレビル: 0.2% HPMC 中 Kollidon VA64: Polysorbate 80 (17.5:72.5:10, 質量比), 10 mL/kg
SD2 - パリタプレビル: 0.2% HPMC 中 Kollidon VA64: Polysorbate 80 (40:50:10, 質量比), 10 mL/kg;
SD3 - パリタプレビル: 0.2% HPMC 中 Kollidon VA64 (17.5:82.5, 質量比), 10 mL/kg; SD4 - パリタプレビル: 0.2% HPMC 中 Kollidon VA64 (40:60, 質量比), 10 mL/kg

2.6.5.3c パリタプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形，リトナビル及び投与量の影響（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/13/784

試験: Sprague-Dawley ラットに経口投与した後のパリタプレビルの薬物動態に及ぼす剤形，投与量及びリトナビルの影響

	パリタプレビル					リトナビル					
投与量 (mg/kg)[a]	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{∞} (μg•h/mL)	AUC/D	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{∞} (μg•h/mL)	AUC/D	n
15/15	2.0	0.20 (0.06)	4.0 (0.0)	1.33 (0.30)	0.09 (0.02)	1.5	1.02 (0.50)	4.7 (1.2)	5.69 (2.07)	0.38 (0.14)	3
30/0	2.2	0.27 (0.09)	3.7 (2.5)	1.73 (0.45)	0.06 (0.02)						3
30/15	1.5	0.88 (0.28)	4.7 (1.2)	4.77 (1.53)	0.16 (0.05)	1.8	1.66 (0.32)	4.7 (1.2)	10.3 (3.64)	0.68 (0.24)	3
100/0[b]	2.6	0.03 (0.00)	2.0 (1.7)	0.14 (0.06)	0.001 (0.001)						3
100/0	2.8	1.48 (0.09)	1.0 (0.0)	5.91 (0.18)	0.06 (0.00)						3
100/15	1.2	10.6 (6.96)	2.3 (1.5)	38.5 (27.2)	0.38 (0.27)	1.7	0.46 (0.28)	4.0 (0.0)	2.45 (0.84)	0.16 (0.06)	3
200/0	2.8	2.06 (1.26)	1.7 (0.6)	7.78 (1.85)	0.04 (0.01)						3
200/15	1.7	11.8 (6.95)	4.0 (0.0)	43.5 (25.2)	0.22 (0.13)	6.3	0.07 (0.02)	4.7 (1.2)	0.91 (0.50)	0.06 (0.03)	3
200/25	2.3	7.86 (9.08)	2.0 (0.0)	31.8 (21.5)	0.16 (0.11)	2.3	0.44 (0.10)	6.0 (5.3)	3.15 (0.59)	0.13 (0.02)	3
200/50	2.1	20.4 (14.8)	3.3 (1.2)	107.4 (71.6)	0.54 (0.36)	2.8	2.48 (1.23)	5.7 (2.9)	26.7 (17.3)	0.53 (0.35)	3
300/0[b]	2.7	0.07 (0.03)	0.9 (0.6)	0.40 (0.13)	0.001 (0.000)						3
300/0	4.4	1.85 (0.96)	1.3 (0.6)	9.00 (3.96)	0.03 (0.01)						3
300/15	2.9	13.6 (10.8)	3.3 (2.3)	58.5 (36.0)	0.19 (0.12)	3.8	0.15 (0.07)	5.7 (3.5)	1.40 (0.23)	0.09 (0.02)	3
400/15	1.8	13.8 (4.03)	6.3 (2.5)	91.7 (40.1)	0.23 (0.10)	2.2	0.13 (0.04)	10.0 (1.7)	1.28 (0.40)	0.09 (0.03)	3
450/0[b]	2.4	0.11 (0.06)	2.7 (0.6)	0.77 (0.49)	0.002 (0.001)						3
450/0[c]	5.9	0.61(0.19)	0.5 (0.0)	5.28 (0.88)	0.01 (0.00)						3
500/15	1.8	12.4 (6.60)	11.0 (1.7)	121.1 (72.3)	0.24 (0.14)	2.3	0.12 (0.05)	12.0 (0.0)	1.12 (0.46)	0.07 (0.03)	3
600/0	3.1	1.77 (0.51)	4.7 (4.0)	12.4 (2.94)	0.02 (0.00)						3
600/15	1.9	24.2 (13.4)	5.3 (1.2)	221.3 (150.6)	0.37 (0.25)	n.f.	0.03 (0.01)	10.0 (3.5)	0.35 (0.18)	0.02 (0.01)	3
700/0	3.6	2.40 (1.60)	1.0 (0.0)	9.83 (3.20)	0.01 (0.01)						3
700/15	1.7	25.3 (13.5)	5.3 (1.2)	205.8 (116.8)	0.29 (0.17)	n.f.	0.03 (0.02)	10.0 (3.5)	0.25 (0.10)	0.02 (0.01)	3

平均値 (SD); ° 調和平均値; n.f. -血漿消失半減期を算出不能 ; AUC/D – 投与量で正規化した AUC (μg•h/mL per mg/kg)
(a) パリタプレビル/リトナビルの投与量（mg/kg）; Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸(10:10:80 質量比; 2 mL/kg)溶液として併用投与
(b) 1% Tween 80 を含む 0.2% HPMC 懸濁液 (10 mL/kg) (c) PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, 質量比; 2 mL/kg)溶液

2.6.5.3c パリタプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形，リトナビル及び投与量の影響（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/13/784

試験: 雌性 New Zealand White ウサギにおけるパリタプレビルの薬物動態に及ぼすリトナビル及び投与量の影響

			パリタプレビル				リトナビル			
投与量[a]	投与液量 (mL/kg)	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg•h/mL)	AUC/D	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg•h/mL)	AUC/D
30/15	0.5	2.0	0.048 (0.018)	1.3 (0.5)	0.15 (0.05)	5.11 (1.80)	0.003 (0.002)	1.5 (0.6)	0.017 (0.010)	1.1 (0.7)
50/25	0.5	1.7	0.099 (0.050)	2.0 (0.0)	0.51 (0.30)	10.3 (5.91)	0.014 (0.008)	2.5 (1.0)	0.061 (0.037)	2.5 (1.5)
50/50	2	2.2	0.103 (0.040)	1.8 (1.3)	0.54 (0.44)	10.8 (8.86)	0.028 (0.026)	4.3 (1.5)	0.285 (0.005)	5.7 (0.1)
80/40	0.5	2.3	0.146 (0.025)	1.8 (0.5)	0.58 (0.40)	7.19 (4.95)	0.020 (0.011)	2.8 (1.5)	0.104 (0.028)	2.6 (0.7)
100/100	2	n.f.	0.223 (0.047)	3.3 (0.6)	1.37 (0.49)	13.7 (4.85)	0.228 (0.115)	3.7 (0.6)	1.51 (0.41)	15.1 (4.1)
200/200	2	n.f.	0.198 (0.053)	4.3 (1.5)	1.51 (0.38)	7.55 (1.92)	1.48 (0.60)	19.0 (8.7)	13.4 (9.30)	67.1 (46.5)
200/200[b]	2	4.8	0.447 (0.261)	1.7 (0.6)	1.08 (0.49)	5.42 (2.44)	6.52 (1.31)	4.0 (2.0)	62.7 (29.9)	313 (149)
300/300[b]	2	8.7	0.630 (0.881)	1.7 (0.6)	2.54 (1.88)	8.46 (6.27)	11.8 (3.81)	6.7 (4.0)	235.7 (55.4)	786 (184)
400/400	2	8.3	0.209 (0.061)	1.8 (1.9)	2.05 (0.61)	5.14 (1.53)	3.76 (1.22)	12.0 (10.4)	44.0 (26.8)	110 (67.0)
400/400[b]	2	5.7	0.241 (0.163)	5.3 (5.9)	1.54 (0.39)	3.84 (0.96)	7.44 (2.73)	13.0 (10.5)	128.8 (91.5)	322 (229)
600/600	3	7.3	0.682 (0.441)	7.3 (5.7)	3.92 (1.87)	6.53 (3.12)	3.65 (0.52)	24.0 (0.0)	46.9 (14.9)	78.1 (24.8)

データを平均値 (SD)で示す; ° 調和平均値; AUC/D (ng•h/mL per mg/kg); n.f. 血漿中消失半減期算出不能

(a) パリタプレビル/リトナビルの投与量 (mg/kg/日); 剤形: Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80, 質量比)

(b) 反復投与のデータ (6 日間 1 日 1 回投与)

2.6.5.3c パリタプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形，リトナビル及び投与量の影響（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

報告書番号 R&D/13/784

試験: ビーグル犬に経口投与した後のパリタプレビルの薬物動態に及ぼす塩形態，剤形，投与量及びリトナビルの影響

	パリタプレビル					リトナビル					
投与量 (mg/kg)[a]	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{∞} (μg•h/mL)	AUC/D	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{∞} (μg•h/mL)	AUC/D	n
25/0 mg (酸)[b]	2.8	1.1 (0.9)	2.0 (0.5)	3.8 (2.7)	1.50 (1.07)						6§
25/0 mg (塩)[b]	2.8	0.6 (0.3)	1.5 (0.3)	2.1 (1.2)	0.84 (0.49)						6§
25/50 mg (酸)[b]	2.4	1.9 (1.3)	1.8 (0.8)	9.5 (7.4)	3.33 (2.17)	1.7	6.9 (5.7)	1.0 (0.6)	21.6 (20.6)	3.68 (3.07)	6§
25/50 mg (塩)[b]	2.5	3.5 (1.4)	1.4 (0.9)	19.4 (12.3)	6.78 (3.43)	1.8	7.0 (3.5)	1.8 (1.1)	22.2 (13.9)	3.89 (2.05)	6§
2.5/5(摂食)	5.0	2.6 (1.6)	0.8 (0.3)	7.9 (4.3)	3.16 (1.71)	3.1	0.4 (0.5)	0.7 (0.3)	1.3 (1.3)	0.26 (0.25)	3
2.5/5(絶食)	2.2	15.1 (6.1)	3.7 (0.6)	51.0 (28.8)	20.4 (11.5)	1.8	4.4 (1.8)	3.7 (0.6)	12.7 (7.4)	2.54 (1.48)	3
5/0	0.9	6.3 (1.8)	3.3 (0.6)	18.7 (1.6)	3.74 (0.32)						3
5/5	1.8	22.7 (1.4)	3.7 (0.6)	84.8 (14.1)	17.0 (2.82)	0.7	3.7 (0.6)	3.7 (0.6)	9.1 (2.6)		3
10/0	2.7	15.2 (4.6)	4.0 (0.0)	59.7 (10.5)	5.97 (1.05)						3
10/5	2.8	35.1 (0.5)	3.0 (0.0)	194.3 (3.3)	19.4 (0.33)	0.7	6.7 (1.9)	3.5 (0.7)	20.6 (6.4)	4.11 (1.29)	2
20/0	3.1	24.5 (20.3)	4.0 (0.0)	99.2 (78.2)	4.96 (3.93)						3
30/0	3.4	48.1 (20.0)	4.7 (1.2)	236.9 (36.7)	7.90 (1.22)						3
30/15	2.1	76.1 (5.6)	3.7 (0.6)	748.8 (42.1)	25.0 (1.40)	1.2	15.1 (4.3)	4.0 (0.0)	59.4 (18.9)	3.96 (1.26)	3
50/25	2.2	74.5 (15.1)	3.0 (1.0)	648.2 (336.0)	13.0 (6.72)	1.1	14.8 (8.9)	3.0 (1.7)	60.8 (39.6)	2.43 (1.58)	3
100/0	1.9	94.4 (39.0)	4.7 (1.2)	705.4 (312.6)	7.05 (3.13)						3
300/0	2.1	88.8 (16.6)	3.7 (0.6)	553.1 (211.4)	1.84 (0.70)						3

平均値 (SD); ° 調和平均値; AUC/D – 投与量で正規化した AUC(μg•h/mL per mg/kg); § クロスオーバー試験デザイン

(a) パリタプレビル/リトナビルの投与量（mg/kg）; Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80 質量比; 1 mL/kg) 溶液として併用投与

(b) 0.2% HPMC 懸濁液

2.6.5.3a オムビタスビル薬物動態試験：吸収 －*In Vitro* 透過性

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号: A-1233617 Memo 40
CTD における記載箇所 4.2.2.6-35

試験の種類: *In vitro* 透過性
試験: 阻害剤有り無しでの MDCK 野生型（WT）細胞における *in vitro* 透過性

試験化合物	濃度	阻害剤 (濃度)	AB P_{app} (x 10^{-6} cm/s)
オムビタスビル	10 µmol/L	-	0.6 (0.0)
オムビタスビル	10 µmol/L	-	1.0 (0.1)
オムビタスビル	10 µmol/L	LY335979 (5 µmol/L)	0.6 (0.1)
オムビタスビル	10 µmol/L	LY335979 (5 µmol/L)	0.9 (0.1)
キニジン	1 µmol/L	-	22.2 (0.8)
キニジン	1 µmol/L	-	41.3 (3.9)
キニジン	1 µmol/L	LY335979 (5 µmol/L)	37.1 (2.9)
キニジン	1 µmol/L	LY335979 (5 µmol/L)	46.4 (2.1)

追加情報: データを平均値 (SD)で示す; P_{app} - 見かけの透過率, AB – 頂端側から側底側

2.6.5.3b オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

		マウス	ラット	サル	イヌ	ヒト
種						
性 (雄/雌)		雄	雄	雌	雌雄	男女
動物の数		6/時点	6, 3	3, 3	3*, 3*	12
摂食条件		ad libitum	絶食	絶食	絶食	食後
媒体/剤形		(a), (b)/ 溶液	(c), (d)/ 溶液	(c), (d)/ 溶液	(c), (d)/ 溶液	(e)/ 錠剤
投与経路		静脈内, 経口	静脈内, 経口	静脈内, 経口	静脈内, 経口	経口
投与量 (mg/kg)		3	3	1, 2.5	1, 2.5	25 mg
検体		血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質		オムビタスビル	オムビタスビル	オムビタスビル	オムビタスビル	オムビタスビル
アッセイ		HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
薬物動態パラメータ						
静脈内:	$t_{1/2}$ (h)°	11.1	11.4	4.4	7.9	
	V_{ss} (L/kg)	1.7	4.8 (1.6)	1.5 (0.3)	1.8 (0.2)	
	CL_p (L/h•kg)	0.11	0.46 (0.22)	0.38 (0.07)	0.18 (0.01)	
	$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	26.4	8.07 (3.90)	2.72 (0.51)	5.58 (0.40)	
経口:	$t_{1/2}$ (h)°	11.1	12.1	5.0	7.3	17.9
	C_{max} (µg/mL)	0.38 (0.15)	0.12 (0.06)	0.29 (0.10)	0.64 (0.08)	0.072 (0.015)
	T_{max} (h)	6.0	6.0 (0.6)	3.3 (0.6)	3.3 (1.2)	4.1 (1.2)
	$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	7.65	2.00 (0.39)	2.40 (1.13)	8.00 (1.44)	0.872 (0.191)
	F (%)	29.0	24.8 (4.8)	35.3 (16.5)	57.3 (10.3)	
報告書番号		R&D/10/174	R&D/10/174	R&D/10/174	R&D/10/174	M13-387
CTD における記載箇所		4.2.2.2-16	4.2.2.2-16	4.2.2.2-16	4.2.2.2-16	5.3.1.2.5

追加情報: データを平均値 (SD) で示す。; °半減期を調和平均値で示す。; * 数は雄イヌと雌イヌの合計を表す。
(a) DMSO: Tween 80: PEG-400 溶液: D5W (デキストロース 5%水溶液) (2:5:20:73, 容積比); 10 mL/kg
(b) PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS 溶液 (50:20:10:20, 質量比; 2 mL/kg)
(c) PEG-400 中 10% DMSO (0.5-1 mL/kg)
(d) PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 溶液 (70:20:10, 容積比; 0.5-2 mL/kg)
(e) 参照剤形バッチロット 11-000867

2.6.5.3c　オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収　リトナビルとの併用

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号　R&D/10/174
CTD における記載箇所 4.2.2.2-16

試験:　Sprague-Dawley ラット (雄), カニクイザル (雌) 及びビーグル犬 (雌雄) に同時経口投与した後のオムビタスビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響

			オムビタスビル薬物動態				リトナビル薬物動態				
試験	種	投与量	$t_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	AUC	$t_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	AUC	n
V10-1635	ラット	3/0	9.3	0.12 (0.04)	3.7 (0.6)	1.56 (0.37)					3
		3/10	7.7	0.08 (0.03)	5.7 (2.9)	1.55 (0.58)	2.1	0.78 (0.49)	3.3 (1.2)	4.54 (2.59)	3
V10-1639	サル	2.5/0	2.7	0.14 (0.03)	6.0 (0.0)	0.88 (0.35)					3
		2.5/10	3.7	0.18 (0.09)	6.0 (0.0)	1.63 (0.95)	1.1	0.82 (0.37)	3.3 (0.6)	2.32 (0.53)	3
V10-1637	イヌ	2.5/0	6.6	0.50 (0.37)	4.3 (1.5)	4.37 (2.24)					3
		2.5/10	5.5	0.47 (0.27)	3.7 (0.6)	4.73 (2.79)	0.9	12.3 (1.67)	2.5 (1.3)	48.4 (16.6)	3*

データを平均値 (SD) で示す。 ;* 数は雄イヌと雌イヌの合計を表す。
投与量: オムビタスビル/リトナビルの投与量 (mg/kg); $t_{1/2}$ (h); C_{max} (μg/mL); T_{max} (h); AUC (μg•h/mL)
オムビタスビル (± リトナビル) の溶液は Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, 質量比; 1 mL/kg) を用いて調製し経口投与した。
HPLC-MS/MS で定量したオムビタスビル及びリトナビルの血漿中濃度

2.6.5.3d　オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収　剤形の影響及び用量反応性

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号　R&D/13/724
CTD における記載箇所 4.2.2.2-17

試験:　CD-1 マウスにおけるオムビタスビルの薬物動態に及ぼす剤形及び経口投与量の影響

剤形組成 (質量比%)	投与量	$t_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	$AUC_{0-\tau}$	AUC/D	n
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	1	12.3	0.28 (0.08)	9.0 (1.7)	3.2 (0.51)	3.20	18
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	3	11.1	0.41 (0.18)	6.0 (1.9)	5.6 (0.54)	1.88	36
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	10	12.9	2.43 (0.24)	10.0 (1.7)	32.8 (4.7)	3.28	18
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	30	9.4	8.12 (1.30)	9.5 (2.3)	109.5 (11.2)	3.65	36
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	60	15.0	17.9 (5.87)	8.0 (1.7)	204.3 (18.4)	3.41	18
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	100	15.1	11.9 (4.69)	9.5 (2.3)	178.0 (17.9)	1.78	36
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	200	13.2	8.63 (1.25)	9.0 (3.0)	119.5 (14.7)	0.60	18
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	300	n.f	7.96 (2.02)	9.0 (3.0)	129.1 (12.9)	0.43	18
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS(50:20:10:20)	400	n.f.	10.55 (2.78)	20.0 (6.9)	152.4 (15.5)	0.38	18
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	150	n.f.	6.29 (0.35)	9.0 (3.0)	90.1 (6.3)	0.60	18
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	300	n.f.	6.75 (0.90)	7.0 (1.7)	95.3 (8.3)	0.32	18
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	500	n.f.	6.09 (1.27)	9.0 (3.0)	93.3 (10.8)	0.19	18
Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80)	100	9.7	7.91 (0.83)	8.0 (1.7)	95.5 (4.0)	0.96	18
Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80)	300	9.0	8.10 (0.70)	8.0 (1.7)	105.4 (9.9)	0.35	18
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	100	n.f.	7.25 (0.59)	9.0 (3.0)	117.4 (8.4)	1.17	18
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	150	n.f.	7.21 (0.54)	10.0 (1.7)	117.5 (6.6)	0.78	18
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	200	n.f.	8.49 (0.89)	9.0 (3.0)	126.0 (7.1)	0.63	18
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	300	n.f.	7.88 (1.35)	9.0 (1.9)	122.4 (5.1)	0.41	36
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	400	n.f.	6.96 (1.60)	9.0 (1.9)	108.2 (7.5)	0.27	36
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	500	n.f.	8.97 (0.30)	9.0 (3.0)	159.1 (7.2)	0.32*	18
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	1000	n.f.	9.42 (1.38)	20.0 (6.9)	155.5 (11.6)	0.16*‡	18

データを平均値 (SD 又は SEM(AUC のみ))で示す; 単位: 投与量 (mg/kg); $t_{1/2}$ (h); C_{max} (µg/mL); T_{max} (h); AUC (µg•h/mL); AUC/D (µg•h/mL per mg/kg);
n.f. – 血漿消失半減期算出不能; 各投与群でマウス 18 匹 (1 時点あたりマウス 3 匹; n=36 は 2 種類の別試験の平均を反映させている。)
他に示さない限り投与容量は 2 mL/kg とした; * 10 mL/kg; ‡ 懸濁液; HPLC-MS/MS により定量したオムビタスビルの血漿中濃度

2.6.5.3d　オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収　剤形の影響及び用量反応性（続き）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号　R&D/13/724

試験:　剤形スクリーニング: ラットにおける単回経口投与後のオムビタスビルの薬物動態

剤形組成 (質量比%)	投与量	$t_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC_{inf}/D
Cremophor RH40: Capmul PG-8 (10:90)	3(f)	15.9	0.014 (0.001)	3.7 (0.6)	0.29 (0.05)	0.097 (0.017)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	3(f)	12.1	0.12 (0.06)	6.0 (3.0)	2.00 (0.39)	0.67 (0.13)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	3	9.6	0.55 (0.20)	5.0 (3.5)	10.12 (3.88)	3.37 (1.29)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	15	10.5	0.63 (0.31)	6.2 (2.5)	11.93 (4.10)	0.78 (0.27)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	30	8.4	0.53 (0.16)	5.3 (1.2)	8.61 (2.80)	0.29 (0.09)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	60	8.4	0.66 (0.25)	6.3 (2.5)	11.85 (4.13)	0.20 (0.07)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	100	8.9	0.66 (0.06)	7.0 (1.7)	11.09 (1.56)	0.12 (0.02)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	15	9.6	1.12 (0.20)	7.0 (1.7)	22.68 (5.15)	1.51 (0.34)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	30	8.5	1.03 (0.31)	7.3 (2.9)	20.99 (4.87)	0.70 (0.16)
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	5 BID	10.6	0.26 (0.04)	2.0 (0.0)	3.45 (0.37)	0.34 (0.04)
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	15 BID	8.1	0.64 (0.22)	4.8 (3.8)	11.72 (4.38)	0.39 (0.15)
PEG-400: Tween 80: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	30 BID	8.5	0.85 (0.07)	2.0 (0.0)	11.37 (0.72)	0.19 (0.01)
PEG-400: Cremophor RH40: ビタミン E TPGS (50:25:25)	15	11.5	0.23 (0.05)	6.0 (3.0)	4.20 (1.20)	0.28 (0.08)
PEG-400: Cremophor RH40: ビタミン E TPGS (50:25:25)	30	10.2	0.40 (0.16)	6.0 (3.0)	7.17 (3.54)	0.24 (0.12)
PEG-400: Cremophor RH40: ビタミン E TPGS (50:25:25)	45	11.6	0.56 (0.11)	5.3 (1.2)	11.87 (4.83)	0.26 (0.11)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (50:20:10:20)	3(f)	12.9	0.06 (0.01)	3.7 (0.6)	1.19 (0.22)	0.40 (0.07)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (50:20:10:20)	15	8.3	1.29 (0.07)	5.0 (3.5)	22.23 (4.42)	1.48 (0.29)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	30	8.3	0.98 (0.15)	9.0 (0.0)	18.77 (4.85)	0.63 (0.16)
Phosal 53 MCT: Imwitor 742: Tween 80: Poloxamer 124 (20:18:18:54)	30	7.5	1.00 (0.31)	10.0 (1.7)	17.77 (6.77)	0.59 (0.22)
ビタミン E TPGS: 水 (20:80)	30	8.7	0.30 (0.11)	9.0 (3.0)	5.83 (2.89)	0.19 (0.10)
固体分散体: API: ビタミン E TPGS: コポビドン (25:20:55)	30	n.f.	0.41 (0.09)	10.0 (1.7)	5.04 (0.53)*	0.17 (0.01)

データを平均値 (SD; n=3)で示す; 単位: 投与量 (mg/kg); $t_{1/2}$ (h; 調和平均値); C_{max} (μg/mL); T_{max} (h); AUC_{inf} (μg•h/mL); AUC_{inf}/D (μg•h/mL per mg/kg);
n.f. – 血漿消失半減期算出不能; 固体分散体を 0.2% HPMC 懸濁液として投与; (f) - 絶食したラット; 他のすべての試験は非絶食動物で実施
BID - 1 日 2 回投与, 2 回目の投与は 1 回目の投与の 12 時間後; HPLC-MS/MS で定量したオムビタスビルの血漿中濃度; *$AUC_{0\text{-}24}$

2.6.5.3d　オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収　剤形の影響及び用量反応性（続き）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号　R&D/13/724

試験:　用量反応性と再現性の検討: Sprague-Dawley ラットにおける単回経口投与

剤形組成 (質量比%)	投与量	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{0-24}/D
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	15	0.35 (0.03)	8.3 (4.0)	5.69 (0.14)	379.4 (9.6)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	30	0.75 (0.22)	9.0 (3.0)	11.85 (2.52)	394.9 (84.1)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	100	0.76 (0.10)	8.0 (1.7)	10.86 (1.35)	108.6 (13.5)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	100	0.98 (0.23)	10.0 (1.7)	14.82 (2.63)	148.2 (26.3)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	100	1.09 (0.32)	9.0 (0.0)	16.97 (4.78)	169.7 (47.8)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	200	1.11 (0.27)	8.0 (1.7)	16.46 (2.34)	82.3 (11.7)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	200	1.03 (0.23)	9.0 (0.0)	14.88 (2.55)	74.4 (12.7)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	300	1.48 (0.25)	10.0 (1.7)	21.77 (6.28)	72.6 (20.9)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	400	0.89 (0.32)	7.3 (2.9)	12.89 (5.29)	32.2 (13.2)
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	500	0.82 (0.19)	8.3 (4.0)	14.17 (3.31)	28.3 (6.6)

データを平均値 (SD; n=3) で示す; 単位: 投与量 (mg/kg); C_{max} (μg/mL); T_{max} (h); AUC_{0-24} (μg•h/mL); AUC_{0-24}/D (ng•h/mL per mg/kg)
BID - 1 日 2 回投与, 2 回目の投与は 1 回目の投与の 12 時間後; HPLC-MS/MS で定量したオムビタスビルの血漿中濃度
表は次頁に続く。

2.6.5.3d　オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収　剤形の影響及び用量反応性（続き）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号　R&D/13/724

試験:　用量反応性と再現性の検討: Sprague-Dawley ラットにおける単回経口投与（続き）

剤形組成 (質量比%)	投与量	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{0-24}/D
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	15	0.36 (0.02)	7.0 (3.5)	4.58 (0.59)	305.5 (39.2)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	15	0.29 (0.14)	8.0 (4.6)	4.90 (2.43)	326.5 (161.7)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	30	0.53 (0.09)	8.3 (4.0)	8.10 (2.68)	270.1 (89.2)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	100	1.18 (0.38)	7.0 (4.6)	18.44 (6.35)	184.4 (63.5)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	100	0.76 (0.22)	12.0 (0.0)	13.80 (4.53)	138.0 (45.3)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	100 BID	1.29 (0.26)	8.3 (4.0)	20.18 (0.81)	100.9 (4.0)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	125	0.78 (0.28)	12.0 (0.0)	12.47 (2.98)	99.8 (23.9)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	125 BID	1.09 (0.21)	6.0 (0.0)	20.66 (5.98)	82.6 (23.9)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	150	0.86 (0.49)	9.0 (3.0)	14.06 (7.87)	93.7 (52.4)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	150 BID	1.34 (0.38)	9.0 (0.0)	25.51 (6.15)	85.0 (20.5)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	200	0.58 (0.19)	5.0 (1.7)	8.68 (2.23)	43.4 (11.2)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	200	0.86 (0.16)	10.0 (3.5)	14.18 (4.16)	70.9 (20.8)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	200	0.73 (0.05)	9.0 (3.0)	12.20 (0.50)	61.0 (2.5)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	200 BID	1.28 (0.14)	5.3 (3.2)	27.62 (3.95)	69.1 (9.9)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	200 BID	2.58 (1.66)	11.0 (1.7)	36.93 (11.0)	92.3 (27.5)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	300	0.90 (0.40)	10.0 (3.5)	13.61 (3.57)	45.4 (11.9)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	300	0.66 (0.10)	10.0 (1.7)	10.68 (0.70)	35.6 (2.3)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	400	0.58 (0.07)	6.0 (0.0)	8.32 (0.34)	20.8 (0.8)
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	500	0.88 (0.18)	9.0 (0.0)	15.35 (2.67)	30.7 (5.3)

データを平均値 (SD; n=3) で示す; 単位: 投与量 (mg/kg); C_{max} (μg/mL); T_{max} (h); AUC_{0-24} (μg•h/mL); AUC_{0-24}/D (ng•h/mL per mg/kg);
BID - 1 日 2 回投与, 2 回目の投与は 1 回目の投与の 12 時間後; HPLC-MS/MS で定量したオムビタスビルの血漿中濃度

2.6.5.3d　オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収　剤形の影響及び用量反応性（続き）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号　R&D/13/724

試験:　雌性 New Zealand White ウサギにおけるオムビタスビルの薬物動態に及びす剤形及び経口投与量の影響

剤形組成 (質量比%)	投与量	$t_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-inf}	AUC_{inf}/D	n
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	10	7.3	0.41 (0.00)	6.0 (0.0)	4.53 (0.40)	453.1	2
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	30	8.7	0.58 (0.07)	6.0 (0.0)	9.53 (0.16)	317.5	2
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	60	7.2	0.65 (0.13)	6.0 (0.0)	11.56 (3.82)	192.6	4
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	100	9.3	0.48 (0.10)	4.5 (2.1)	7.89 (2.26)	78.9	2
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	200	7.9	0.33 (0.01)	3.0 (0.0)	4.06 (0.17)	20.3	2
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	10	12.6	0.09	3.0	1.34	133.8	1
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	30	12.0	0.28 (0.07)	4.5 (2.1)	4.48 (1.22)	149.4	2
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	60	15.7	0.46 (0.06)	3.0 (0.0)	9.03 (1.54)	150.6	2
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	5 BID	5.4	0.08 (0.02)	6.0 (0.0)	2.74 (0.45)	274.4	2
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	10	7.3	0.41 (0.00)	6.0 (0.0)	4.53 (0.40)	453.1	2
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	60 BID	n.f.	0.65 (0.08)	4.5 (2.1)	20.98 (6.92)	174.8	2
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	60	8.7	0.65 (0.07)	4.5 (2.1)	10.55 (1.65)	175.9	2

データを平均値 (SD) で示す; 単位: 投与量 (mg/kg); C_{max} (μg/mL); $t_{1/2}$ (h; 調和平均値), T_{max} (h); AUC_{0-inf} (μg•h/mL); AUC_{0-inf} /D (ng•h/mL per mg/kg)
n.f. - 血漿消失半減期算出不能。　BID - 1 日 2 回投与, 2 回目の投与は 1 回目の投与の 12 時間後。
いずれの剤形も，投与液量 2 mL/kg で投与した; HPLC-MS/MS で定量したオムビタスビルの血漿中濃度

2.6.5.3d オムビタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収　剤形の影響及び用量反応性（続き）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号　R&D/13/724

試験:　ビーグル犬におけるオムビタスビルの薬物動態に及ぼす剤形，摂餌及び経口投与量の影響

剤形組成 (特記しない限り質量比%)	投与量	摂餌	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC	AUC/D	n
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	10	N	0.85 (0.15)	3.3 (1.2)	6.7	9.5 (1.1)	0.95 (0.11)	3
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	10	Y	1.30 (0.20)	7.3 (2.9)	9.9	25.0 (6.1)	2.50 (0.61)	3
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	10[a]	Y	0.14 (0.04)	1.8 (0.7)	11.2	2.58 (0.78)	2.29 (0.57)	6§
0.1% Tween 80 含有 0.2% HPMC 水溶液の懸濁液(v/v)	10[a]	Y	0.04 (0.03)	12.6 (10.0)	n.f.	0.60 (0.42)	0.56 (0.43)	6§
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	5[a]	Y	0.09 (0.04)	1.6 (0.9)	7.9	0.68 (0.25)	1.14 (0.27)	4
オムビタスビル: Soluplus: ビタミン E TPGS (7: 88: 5) (錠剤)	5[a]	Y	0.02 (0.02)	2.0 (0.0)	6.3	0.19 (0.17)	0.30 (0.22)	3
オムビタスビル: Copovidone: ビタミン E TPGS (7: 88: 5) (カプセル)	5[a]	Y	0.03 (0.01)	4.3 (3.2)	9.4	0.31 (0.06)	0.59 (0.14)	4
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	30	Y	4.57 (1.54)	7.3 (4.2)	10.8	68.3 (18.9)[b]	2.28 (0.63)	3
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	60	Y	5.93 (2.25)	9.3 (4.6)	11.2	99.8 (40.7)[b]	1.66 (0.68)	3
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20)	100	Y	3.82 (1.20)	6.8 (2.2)	n.f.	69.9 (53.8)[b]	0.70 (0.54)	5
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	50	Y	3.41 (0.49)	6.7 (7.2)	n.f.	59.6 (9.1)[b]	1.91 (0.18)	3
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	100	Y	4.51 (0.54)	5.0 (3.6)	n.f.	68.1 (27.5)[b]	0.68 (0.28)	3
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	200	Y	3.70 (1.01)	5.3 (1.2)	n.f.	52.2 (13.3)[b]	0.26 (0.07)	3
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	250	Y	2.57 (1.90)	11.0 (11.4)	n.f.	33.3 (25.3)[b]	0.13 (0.10)	3

データを平均値 (SD) で示す; 投与量は mg/kg 又は (a) mg per dog で示す; C_{max} (μg/mL); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h; 調和平均値); $AUC_{0\text{-}inf}$ 又は (b) $AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL); AUC/D (μg·h/mL per mg/kg); すべての溶液及び懸濁液は 1 mL/kg でカプセルを用いて投与
摂餌 Y = 投与 30 分前に給餌; N = 投与 4-12 時間後に給餌; HPLC-MS/MS で定量したオムビタスビルの血漿中濃度
§ - 単一群のイヌにおけるクロスオーバー試験デザイン; n.f. - 血漿消失半減期算出不能

2.6.5.4a パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収 剤形，リトナビル及び投与量の影響

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/13/784
CTD における記載箇所 4.2.2.2-3

試験: Sprague-Dawley ラットにおけるパリタプレビル及びリトナビル反復経口同時投与後の血漿中薬物動態

		パリタプレビル					リトナビル					
投与量 (mg/kg)[a]	日	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{∞} (μg•h/mL)	AUC/D	$t_{1/2}$° (h)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{∞} (μg•h/mL)	AUC/D	n
10/10	9	1.4	1.04 (1.69)	6.0 (0.0)	6.33 (10.4)	0.63 (1.04)	2.0	0.84 (0.48)	6.0 (0.0)	6.22 (4.45)	0.62 (0.44)	3
15/15	9	1.6	0.26 (0.28)	5.0 (1.7)	1.26 (1.07)	0.08 (0.07)	2.1	0.79 (0.55)	6.0 (0.0)	4.64 (2.70)	0.31 (0.18)	3
30/15	9	1.9	1.98 (2.76)	7.0 (1.7)	8.27 (9.62)	0.28 (0.32)	1.8	1.07 (0.40)	7.0 (1.7)	7.86 (4.00)	0.52 (0.27)	3
300/15	1	3.7	9.54 (8.26)	2.0 (0.0)	26.6 (21.0)	0.09 (0.07)	4.3	0.07 (0.04)	5.7 (5.7)	0.54 (0.13)	0.04 (0.01)	3
	9	4.2	3.25 (0.73)	2.0 (0.0)	14.8 (6.26)	0.05 (0.02)	2.6	0.69 (0.43)	11.0 (1.7)	6.58 (3.45)	0.44 (0.23)	3
300/30	1	2.3	17.7 (2.0)	2.7 (1.2)	93.2 (5.8)	0.31 (0.02)	2.5	0.67 (0.28)	7.3 (4.2)	6.35 (2.03)	0.21 (0.07)	3
	9	2.3	13.7 (9.9)	4.0 (2.0)	66.0 (15.9)	0.22 (0.05)	1.9	2.82 (1.07)	8.3 (4.0)	34.6 (10.4)	1.15 (0.35)	3
300/30	1	1.5	12.0 (10.7)	5.0 (1.7)	75.0 (85.1)	0.25 (0.28)	n.f.	1.10 (0.28)	12.0 (0.0)	12.1 (1.75)	0.40 (0.06)	3
	8	1.5	3.98 (3.43)	2.3 (1.2)	17.2 (12.1)	0.06 (0.04)	n.f.	1.61 (0.49)	8.0 (1.7)	17.4 (3.71)	0.58 (0.12)	3
450/30	1	1.5	24.1 (13.2)	3.0 (0.0)	143 (110)	0.32 (0.24)	1.7	1.18 (0.89)	8.0 (4.6)	12.0 (8.68)	0.40 (0.29)	3
	8	3.2	13.4 (10.1)	2.3 (1.2)	48.4 (35.2)	0.11 (0.08)	1.5	1.77 (0.08)	7.0 (3.5)	20.8 (4.64)	0.69 (0.16)	3
500/50	1	2.7	19.5	2.0	105.9	0.21	1.9	2.52	12.0	28.6	0.57	1
	7	5.8	11.1 (7.8)	0.7 (0.3)	44.7 (33.3)	0.09 (0.07)	2.1	3.53 (2.0)	11.0 (1.7)	48.8 (28.7)	0.98 (0.58)	3
1000/10	1	1.7	33.1 (17.2)	5.0 (1.7)	238 (173)	0.24 (0.17)	n.f.	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.00 (0.00)	3
	8	n.f.	5.39 (2.25)	1.7 (1.2)	25.3 (14.0)	0.03 (0.01)	n.f.	0.16 (0.16)	9.0 (0.0)	1.86 (1.77)	0.19 (0.18)	3
1000/100	1	2.5	46.7 (24.4)	5.0 (1.7)	441 (236)	0.44 (0.24)	n.f.	3.66 (0.90)	24.0 (0.0)	33.7 (7.50)	0.34 (0.08)	3
	8	n.f.	17.5 (3.12)	2.3 (1.2)	88.5 (40.6)	0.09 (0.04)	n.f.	4.75 (0.25)	9.0 (0.0)	69.8 (6.13)	0.70 (0.06)	3

データを平均値(SD)で示す; n.f. - 血漿消失半減期算出不能

(a) パリタプレビル/リトナビルの投与量 (mg/kg); Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80, 質量比; 2 mL/kg) 溶液として併用投与

2.6.5.4b パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

CTD における記載箇所 R&D/09/895 (4.2.3.2-450-2), R&D/09/1208 (4.2.3.2-450-4), R&D/09/1381 (4.2.3.2-450-5), R&D/09/1295 (4.2.3.2-450-1), R&D/10/126 (4.2.3.2-450-3), R&D/12/179 (4.2.3.4.2-450-1), R&D/09/891 (4.2.3.5.2-450-1), R&D/09/1178 (4.2.3.5.2-450-2)

試験：CD-1 マウス及び CByB6F1-Tg(HRAS)2JIC 非トランスジェニック同腹仔マウスに反復経口併用投与したときのパリタプレビル及びリトナビルの血漿中薬物動態

		パリタプレビル AUC (μg•h/mL)								
パリタプレビル		6	30	60	100	100	100	300	300	450
リトナビル		30	30	30	10	30	100	30	100	30
パリタプレビル/r	日	6/30	30/30	60/30	100/10	100/30	100/100	300/30	300/100	450/30
TD09-138	D1				106		119	490	377	
(R&D/09/895)	D28				77.4		109	484	218	
TD09-139	D1		14.6			173		374		
(R&D/09/1208)	D90		21.8			231		417		
TD09-225	D92		27.9			218		386		
(R&D/09/1381)	D182		33.4			220		304		
TD09-193 (R&D/09/1295)	D7					157		346		370
TD09-194 (R&D/10/126)	D28		51			131		363		418
TD11-120 (R&D/12/179)	D87	1.59		121				269		
TD09-109	GD6				488		685	1430	998	
(R&D/09/891)	GD15				575		229	1340	528	
TD09-113	GD6		106			569		1260		
(R&D/09/1178)	GD15		224			631		686		

		リトナビル AUC (μg•h/mL)								
パリタプレビル		6	30	60	100	100	100	300	300	450
リトナビル		30	30	30	10	30	100	30	100	30
パリタプレビル/r	日	6/30	30/30	60/30	100/10	100/30	100/100	300/30	300/100	450/30
TD09-138	D1				0.737		99.9	11	68.4	
(R&D/09/895)	D28				1.14		169	17.2	136	
TD09-139	D1		20.5			21.7		12.4		
(R&D/09/1208)	D90		24.4			23.4		22.5		
TD09-225	D92		32.2			30.2		19.6		
(R&D/09/1381)	D182		35.2			33		23.1		
TD09-193 (R&D/09/1295)	D7					48.5		41.6		33.7
TD09-194 (R&D/10/126)	D28		58.4			47.2		56.1		36.3
TD11-120 (R&D/12/179)	D87	48.6		41.5				35.2		
TD09-109	GD6				3.22		253	7.34	105	
(R&D/09/891)	GD15				1.8		103	19.8	141	
TD09-113	GD6		82.8			57.4		31.8		
(R&D/09/1178)	GD15		76.8			42.1		30.3		

パリタプレビル，リトナビル及びパリタプレビル/r の投与量は mg/kg/日で表示；最初にパリタプレビルの投与量を増加させ，次いでリトナビルの投与量を増加させてデータをアレンジした。 TD09-138 （4 週），TD09-139 （13 週）及び TD09-225（26 週） において CD-1 マウスに毎日投与した。TD09-193（1 週）,TD09-194（4 週）及び TD11-120（26 週）においてトランスジェニックマウスに毎日投与した。

2.6.5.4b　パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き）

被験物質:　パリタプレビル(A-1043422)

		パリタプレビル AUC (μg•h/mL; 平均値(SEM))					
パリタプレビル		6	100	300	300	450	520
リトナビル r		30	15	15	30	45	15
パリタプレビル/r	日	6/30	100/15	300/15	300/30	450/45	520/15*
TA08-270 (R&D/08/1427)	D1		37.5(6.36)	41.3(4.93)			56.2(8.47)
	D28		30.9(10.9)	36.7(9.17)			31.0(5.76)
TA08-430 (R&D/09/023)	D1		37.9		72.5	96.7	
	D28		58.1		144	187	
TA08-498 (R&D/ 08/1866)	D1					102	
	D28					40.7	
	D1+		41.2			103	
	D28+		5.2			39.8	
TA09-018 (R&D/09/990)	D1		62.9(11.6)		93.0(22.2)	91.5(13.4)	
	D28		30.1(5.60)		68.3(14.9)	35.3(9.74)	
	D87		73.9(16.8)		104(14.3)	91.1(16.7)	
TA09-036 (R&D/09/525)	D1					127(12.9)	
	D29					24.4(5.28)	
	D91					77.5(18.7)	
	D1+		110(20.0)			184(21.0)	
	D29+		35.1 (13.3)			18.6 (2.84)	
	D91+		39.0(9.93)			34.6(7.24)	
TA10-013 (R&D/10/1434)	D92	0.77(0.11)			107(25.6)		
	D182	0.66(0.12)			53.2(10.4)		

		リトナビル AUC (μg•h/mL; 平均値(SEM))							
パリタプレビル		0	0	6	100	300	300	450	520
リトナビル		15	45	30	15	15	30	45	15
パリタプレビル/r	日	0/15	0/45	6/30	100/15	300/15	300/30	450/45	520/15*
TA08-270 (R&D/08/1427)	D1				4.67(0.79)	2.89(0.62)			1.47(0.35)
	D28				12.8(1.84)	11.4(1.01)			10.7(2.28)
TA08-430 (R&D/09/023)	D1		46.4		4.43		9.05	15.6	
	D28		55.1		13.4		35.4	56.8	
TA08-498 (R&D/ 08/1866)	D1							11.9	
	D28							32.6	
	D1+		46.6		5.71			13.7	
	D28+		44.3		6.67			36.1	
TA09-018 (R&D/09/990)	D1	9.81(1.64)	64.2(3.57)		5.82(1.14)		14.7(1.96)	15.9(1.95)	
	D28	13.1(1.73)	60.5(5.19)		11.6(0.8)		33.6(3.29)	45.2(4.14)	
	D87	18.0(1.61)	79.6(4.93)		15.0(1.43)		43.8(3.23)	57.9(4.08)	
TA09-036 (R&D/09/525)	D1							17.1(1.50)	
	D29							50.2(5.28)	
	D91							57.6(7.15)	
	D1+				7.49(1.36)			16.2(2.08)	
	D29+				12.6 (1.39)			45.4(4.30)	
	D91+				15.5(1.02)			48.6(3.48)	
TA10-013 (R&D/10/1434)	D92			42.9(3.38)			39.5(5.63)		
	D182			43.5(2.33)			37.1(4.81)		

2.6.5.4b パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

CTD における記載箇所 R&D/09/882 (4.2.3.5.2-450-3), R&D/09/847 (4.2.3.5.2-450-4), R&D/10/1351 (4.2.3.5.1-450-1), R&D/12/186 (4.2.3.5.3-450-1)

試験：Sprague-Dawley ラットに反復経口併用投与したときのパリタプレビル及びリトナビルの血漿中薬物動態（発生毒性試験）

		パリタプレビル AUC (μg•h/mL; 平均値 (SEM))							
パリタプレビル		6	30	30	60	100	200	300	450
リトナビル		30	15	30	30	15	20	30	45
パリタプレビル/r	日	6/30	30/15	30/30	60/30	100/15	200/20	300/30	450/45
TA09-019	GD6					17.0 (5.12)	62.7 (35.8)	48.7 (16.2)	41.8 (13.3)
(R&D/09/882)	GD17					55.2 (41.4)	43.9 (10.5)	82.4 (31.5)	31.1 (6.5)
TA09-021	GD6		5.73 (0.71)			42.8 (6.75)			65.8 (10.6)
(R&D/09/847)	GD17		2.31 (0.24)			45.2 (30.7)			58.6 (21.1)
TA10-257	D15f	0.075 (0.014)			6.98 (1.78)			35.6 (4.86)	
(R&D/10/1351)	D28m	0.40 (0.10)			21.9 (3.89)			11.5 (3.21)	
TA11-265 (R&D/12/186)	D14post	0.35 (0.07)		5.36(1.79)				116 (66.5)	

		リトナビル AUC (μg•h/mL; 平均値 (SEM))							
パリタプレビル		6	30	30	60	100	200	300	450
リトナビル		30	15	30	30	15	20	30	45
パリタプレビル/r	日	6/30	30/15	30/30	60/30	100/15	200/20	300/30	450/45
TA09-019	GD6					8.22 (2.06)	9.52 (1.84)	15.0 (3.14)	20.6 (0.67)
(R&D/09/882)	GD17					9.65 (1.33)	10.4 (1.26)	42.2 (22.5)	30.2 (0.68)
TA09-021	GD6		15.9 (0.70)			9.75 (1.78)			20.8 (3.30)
(R&D/09/847)	GD17		8.46 (0.62)			8.22 (1.20)			26.2 (3.01)
TA10-257	D15f	30.3 (1.8)			21.9 (2.59)			29.9 (2.07)	
(R&D/10/1351)	D28m	20.2 (1.08)			15.3 (1.48)			12.8 (1.49)	
TA11-265 (R&D/12/186)	D14post	18.1 (2.47)		20.2 (3.27)				17.0 (5.4)	

パリタプレビル，リトナビル及びパリタプレビル/r の投与量は mg/kg/日で表示； GD =妊娠日； f= 雌； m =雄； D14post = 授乳 14 日

2.6.5.4b パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

CTD における記載箇所 4.2.3.5.2-450-5

試験：妊娠ウサギに毎日反復経口併用投与したときのパリタプレビル及びリトナビルの血漿中薬物動態

		パリタプレビル AUC (μg•h/mL; 平均値 (SD))			リトナビル AUC (μg•h/mL; 平均値 (SD))		
パリタプレビル		100	200	400	100	200	400
リトナビル		100	200	400	100	200	400
パリタプレビル /r	日	100/100	200/200	400/400	100/100	200/200	400/400
TE09-020	D7	1.6 (0.53)	13.6 (19.7)	39.1 (48.5)	1.85 (1.42)	24.9 (19.8)	57.2 (37.2)
(R&D/09/599)	D19	0.56 (0.25)	0.98 (0.24)	2.39 (2.25)	11.7 (14.3)	25.3 (19.9)	21.3 (7.76)

パリタプレビル，リトナビル及びパリタプレビル/r の投与量は mg/kg/日で表示

2.6.5.4b　パリタプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き）

被験物質:　パリタプレビル (A-1043422)

CTD における記載箇所 R&D/08/733 (4.2.3.2-450-11), R&D/08/1109 (4.2.3.2-450-12), R&D/08/1170 (4.2.3.2-450-13), R&D/09/053 (4.2.3.2-450-14), R&D/09/1026 (4.2.3.2-450-15)

試験：ビーグル犬に反復経口併用投与したときのパリタプレビル及びリトナビルの血漿中薬物動態

		パリタプレビル AUC (μg•h/mL; 平均値 (SEM))						
パリタプレビル		5	10	15	20	30	40	80
リトナビル		5	5	7.5	10	15	20	20
パリタプレビル/r	日	5/5	10/5	15/7.5	20/10	30/15	40/20*	80/20*
TB08-191 (R&D/08/733)	D1			472 (126)		968 (232)		
	D5			350 (106)		547 (94.4)		
TB08-192 (R&D/08/1109)	D1		337 (44.9)		729 (120)	1102 (153)		
	D28		389 (39.4)		816 (105)	449 (356)		
TB08-271 (R&D/08/1170)	D1	90.4 (5.0)	214 (36.4)		540 (87.0)			
	D28	88.1 (10.2)	264 (15.1)		645 (82.2)			
TB08-433 (R&D/09/053)	D1	70.6 (15.8)	252 (37.7)		632 (75.9)		934 (75.9)	
	D28	38.0 (7.9)	157 (39.2)		376 (102)		1230 (449)	
	D56	56.6 (9.2)	178 (31.5)		606 (50.6)		883 (200)	
	D91	44.0 (10.6)	206 (46.5)		650 (128)		932 (239)	
TB09-147 (R&D/09/1026)	D1	90.6 (10.2)			839 (80.3)			1930 (138)
	D89	80.3 (12.0)			661 (77.1)			1050 (72.2)
	D271	65.5 (6.82)			615 (116)			1490 (179)

パリタプレビル	日	リトナビル AUC (μg•h/mL; 平均値 (SEM))						
		5	10	15	20	30	40	80
リトナビル		5	5	7.5	10	15	20	20
パリタプレビル/r		5/5	10/5	15/7.5	20/10	30/15	40/20*	80/20*
TB08-191 (R&D/08/733)	D1			19 (6.1)		32.0 (5.4)		
	D5			20.6 (7.0)		26.0 (1.3)		
TB08-192 (R&D/08/1109)	D1		8.2 (2.2)		31.5 (5.6)	42.2 (6.1)		
	D28		19.2 (2.2)		41.9 (7.8)	20.6 (19.8)		
TB08-271 (R&D/08/1170)	D1	9.0 (0.9)	6.89 (1.53)		20.6 (5.38)			
	D28	12.8 (2.3)	12.4 (1.40)		32.5 (6.04)			
TB08-433 (R&D/09/053)	D1	7.69 (2.69)	10.3 (2.27)		34.6 (6.7)		48.3 (8.3)	
	D28	0.051(0.017)	11.8 (4.41)		24.4 (8.9)		41.4 (14.3)	
	D56	8.62 (2.98)	12.9 (3.68)		45.3 (6.6)		33.6 (12.5)	
	D91	6.81 (2.91)	12.7 (2.97)		43.3 (8.57)		40.7 (13.8)	
TB09-147 (R&D/09/1026)	D1	10.8 (2.34)			51.1 (8.4)			67.6 (8.5)
	D89	12.8 (2.57)			48.9 (9.7)			28.2 (4.76)
	D271	10.5 (3.41)			43.2 (10.7)			38.0 (4.36)

パリタプレビル，リトナビル及びパリタプレビル/r の投与量は mg/kg/日で表示;

TB08-191 (5 日), TB08-192 (4 週), TB08-271 (4 週), TB08-433 (13 週), TB09-147 (39 週)

* 1 日の総投与量，20/10 又は 40/10 mg/kg 1 日 2 回投与，各日とも 2 回目の投与は最初の投与の 12 時間後

最初にパリタプレビルの投与量を増加させ，次いでリトナビルの投与量を増加させてデータをアレンジした。

2.6.5.4 オムビタスビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

試験：CD-1 マウス及び CByB6F1-Tg(HRAS)2JIC 非トランスジェニックマウスに反復経口投与したときのオムビタスビルの血漿中薬物動態

試験 / CTD 記載箇所	性/日	オムビタスビル AUC (μg•h/mL; 平均値 (SEM))									
		1/2*	2.5/5*	5/10*	20/40*	25/50*	60/120*	150	200	300	400/400
TD09-269 (R&D/10/003) 4.2.3.2-267-3	M/D1	1.12 (0.05)		5.93 (0.24)	26.2 (1.94)		80.5 (5.42)				
	M/D25	1.15 (0.11)		7.64 (0.60)	33.8 (4.3)		103 (6.97)				
	F/D1	1.74 (0.12)		9.77 (0.65)	40.1 (1.77)		80.3 (6.75)				
	F/D25	1.48 (0.14)		9.02 (0.77)	32.6 (2.53)		67.4 (5.12)				
TD10-071 (R&D/10/458) 4.2.3.2-267-5	M/D1		1.06 (0.13)		11.6 (0.56)						28.4 (2.39)
	M/D91		1.36 (0.15)		17.4 (2.22)						63.3 (5.85)
	F/D1		2.18 (0.17)		11.9 (1.26)						24.2 (3.19)
	F/D91		2.23 (0.21)		21.7 (1.47)						37.0 (2.71)
TD10-204 (R&D/11/561) 4.2.3.2-267-6	M/D1			4.53 (0.38)	17.9 (0.95)				69.7 (2.50)		
	M/D84			3.74 (0.28)	21.0 (1.41)				63.1 (3.99)		
	M/D182			3.57 (0.39)	10.5 (1.06)				40.8 (4.83)		
	F/D1			5.92 (0.56)	24.8 (1.21)				51.9 (3.17)		
	F/D84			5.16 (0.60)	24.6 (2.52)				47.6 (5.05)		
	F/D182			3.38 (0.27)	17.8 (2.62)				32.1 (1.67)		
TD11-004 (R&D/11/096) 4.2.3.2-267-4	M/D1			6.57 (0.48)		32.2 (0.88)		52.4 (2.89)			
	M/D24			7.45 (0.43)		36.3 (2.70)		50.7 (3.64)			
	F/D1			8.04 (0.53)		35.2 (2.57)		43.2 (2.14)			
	F/D24			6.86 (0.57)		32.8 (3.64)		38.9 (4.06)			
TD11-143 (R&D/11/643) 4.2.3.2-267-1	M/D5							53.6 (2.60)	50.5 (2.72)	43.5 (3.4)	

* 雄 / 雌マウスの投与量（mg/kg/日）

2.6.5.4 オムビタスビル薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

試験：Sprague-Dawley ラットに反復経口投与した後のオムビタスビル の血漿中薬物動態

試験 / CTD 記載箇所	日	オムビタスビル AUC (µg•h/mL; 平均値 (SEM))					
		2.5	5	10	15	30	300
TA09-188	D1	0.829 (0.046)	1.65 (0.075)		5.62 (0.29)	9.94 (0.96)	
(R&D/09/1241)	D1						
4.2.3.2-267-7	4	1.42 (0.13)	2.60 (0.20)		8.00 (0.74)	16.0 (0.64)	
TA10-249	D1			3.8 (0.30)		10.7 (0.94)	10.6 (0.65)
(R&D/10/1472)	D9						
4.2.3.2-267-8	6			10.0 (0.76)		22.8 (2.0)	28.0 (3.46)

投与量は mg/kg/日で表示

試験：妊娠ウサギにおける反復経口投与後のオムビタスビル の血漿中薬物動態

試験	日	オムビタスビル AUC (µg•h/mL; 平均値 (SEM))		
		10	60	200
TE10-274	GD7	3.42 (0.34)	7.92 (2.89)	5.41 (0.77)
(R&D/10/1491)	GD19	3.29 (0.54)	10.0 (4.73)	5.15 (0.99)
4.2.3.5.2-267-3				
TD11-037	GD7	2.61 (0.30)	7.39 (1.19)	
(R&D/11/406)	GD18	3.44 (0.41)	6.26 (1.17)	
4.2.3.5.2-267-4				

投与量は mg/kg/日で表示

試験：ビーグル犬における反復経口投与後の血漿中薬物動態

試験	日	オムビタスビル AUC (µg•h/mL; 平均値 (SD))						
		2	3	4	10	20	60	100
TB09-189	D1		7.6 (1.2)			35.5 (7.7)	112 (13.9)	
(R&D/09/1242)	D14		6.8 (2.4)			35.5 (5.9)	81.4 (26.1)	
4.2.3.2-267-9								
TB09-270	D1	2.69 (0.81)			14.1 (4.99)		41.9 (17.2)	
(R&D/09/1465)	D28	3.28 (1.17)			15.8 (6.61)		48.9 (17.9)	
4.2.3.2-267-10								
TB10-073	D1	2.09 (0.51)			10.9 (2.36)			43.6 (14.2)
(R&D/10/461)	D28	1.93 (0.38)			14.2 (3.91)			62.1 (23.5)
4.2.3.2-267-11	D91	3.11 (1.53)			18.0 (7.67)			83.5 (34.3)
TB10-205	D1			4.24 (1.45)		27.3 (5.87)		39.5 (16.0)
(R&D/10/1371)	D91			9.1 (2.25)		60.9 (19.3)		89.3 (20.7)
4.2.3.2-267-12	D189			7.23 (1.72)		46.8 (12.2)		83.3 (21.3)

投与量は mg/kg/日で表示

2.6.5.5 パリタプレビル薬物動態試験：組織分布被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

報告書番号 R&D/13/053
CTD における記載箇所 4.2.2.3-5

種:	Long Evans (有色) ラット
性 (雄/雌)/動物数:	雄/12 (1/時点)
摂食条件:	ad libitum
媒体 / 剤形:	Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80, 質量比) / 溶液
投与方法:	経口
投与量 (mg/kg):	30/15 mg/kg パリタプレビル/リトナビル (100 µCi/kg)
放射性核種:	[^{14}C]パリタプレビル　アッセイ:　QWBA
比活性:	58 mCi/mmol (3.53 µCi/mg)
採取時間:	投与後 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 192, 336, 504 時間

	濃度(ng-eq/g)							
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h
副腎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
動脈壁	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胆汁	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血液	191	169	451	1830	398	BLQ	BLQ	BLQ
骨	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
骨髄	ND	ND	ND	468	ND	ND	ND	ND
脳 (a)	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
盲腸	ND	2340	2850	3970	5640	1380	BLQ	ND
横隔膜	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
食道	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	ND	ND	ND	756	BLQ	ND	ND	ND
眼水晶体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ぶどう膜	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

表は次頁に続く。

2.6.5.5 パリタプレビル薬物動態試験：組織分布（続き）被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

報告書番号 R&D/13/053

	濃度 (ng-eq/g)							
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h
脂肪 (腹部)	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
脂肪 (褐色)	ND	ND	ND	448	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	ND	ND	ND	750	ND	ND	ND	ND
腎皮質	ND	ND	ND	2500	694	ND	ND	ND
腎髄質	ND	ND	ND	1750	1030	ND	ND	ND
腎臓	BLQ	410	854	2040	1010	ND	ND	ND
大腸	ND	ND	ND	1030	2350	ND	ND	ND
肝臓	14600	70900	113000	154000	83800	2280	705	BLQ
肺	ND	ND	379	901	331	ND	ND	ND
リンパ節	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
髄膜	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
心筋	ND	ND	BLQ	590	BLQ	ND	ND	ND
鼻甲介	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
膵臓	ND	ND	ND	602	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	488	ND	ND	ND	ND
血漿	242	211	513	1820	508	26.2	BLQ	BLQ
包皮腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
唾液腺	ND	ND	ND	562	ND	ND	ND	ND
精嚢	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND

表は次頁に続く。

2.6.5.5 パリタプレビル薬物動態試験：組織分布（続き）被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

報告書番号 R&D/13/053

	濃度 (ng-eq/g)							
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h
皮膚 (非有色)	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
皮膚 (有色)	ND	ND	ND	285	ND	ND	ND	ND
小腸	3790	23800	3410	2800	ND[b]	1020	BLQ	ND
脊髄	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
脾臓	ND	ND	ND	470	BLQ	ND	ND	ND
胃	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
胸腺	ND	ND	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	734	BLQ	ND	ND	ND
膀胱	ND	ND	ND	ND	1450	1130	ND	ND
尿	ND	748	803	4810	3850	1780	ND	ND

追加情報: BLQ - 定量限界未満(<278 ng-eq/g); ND -検出不能
(a) 脳組織は小脳，大脳，延髄及び嗅脳を含んでいた。
(b) 内容物の放射能が高すぎるため測定しなかった。
投与後 168 及び 192 時間に得られたいずれの検体にも放射能は定量限界未満であった。336 及び 504 時間後の動物から得られた死体は分析することなく廃棄した。
放射能の血液及び血漿中濃度は液体シンチレーション計測により定量した。

2.6.5.5 オムビタスビル薬物動態試験：組織分布被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

報告書番号 R&D/13/055
CTD における記載箇所 4.2.2.3-10

種:	Long Evans (有色) ラット
性 (雄/雌)/動物数:	雄/12 (1/時点)
摂食条件:	ad libitum
媒体/剤形:	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, 質量比) / 溶液
投与方法:	経口
投与量 (mg/kg):	5 mg/kg (約 100 µCi/kg)
放射性核種:	[^{14}C]オムビタスビル　　アッセイ:　QWBA
比活性:	55 mCi/mmol
採取時間:	0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 192, 336, 504 h

	濃度 (ng-eq/g)								
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h	168 h
副腎	ND[a]	1050	3230	9200	4530	526	129[b]	ND	ND
胆汁	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血液	BLQ	88.2	184	277	166	ND	ND	ND	ND
骨	ND	BLQ	BLQ	127	BLQ	ND	ND	ND	ND
骨髄	ND	185	566	1340	1050	119	50.1	ND	ND
脳 (d)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳脈絡叢	ND	162	333	639	672	ND	ND	ND	ND
尿道球腺	ND	150	480	1830	1760	209	64.1	ND	ND
盲腸	ND	ND	289	1120	ND[c]	222	164	ND	ND
横隔膜	BLQ	232	661	1610	1360	137	BLQ	ND	ND
精巣上体	ND	ND	ND	82.1	104	54.7	BLQ	ND	ND
食道	BLQ	298	319	971	735	77.2	BLQ	ND	ND
眼窩外涙腺	ND	BLQ	177	615	767	201	63.3	ND	ND
眼水晶体	ND	ND	ND	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND

すべての脚注は表の最後に配置した。表は次の頁に続く。

2.6.5.5 オムビタスビル薬物動態試験：組織分布（続き）被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

報告書番号 R&D/13/055

	濃度 (ng-eq/g)								
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h	168 h
ぶどう膜	ND	ND	ND	ND	226	BLQ	ND	ND	ND
眼	ND	ND	ND	ND	59.8	BLQ	ND	ND	ND
脂肪(腹部)	ND	BLQ	158	539	546	323	115	ND	ND
脂肪 (褐色)	ND	181	549	1390	1030	132	53.9	ND	ND
脂肪 (皮下)	ND	ND	184	825	676	201	130	ND	ND
ハーダー腺	ND	ND	59.4	324	578	385	363	53.4	ND
眼窩内涙腺	ND	ND	171	504	945	184	56.6	ND	ND
腎皮質	ND[a]	369	1220	2530	1740	219	ND	ND	ND
腎髄質	ND[a]	335	1050	2240	2110	205	ND	ND	ND
腎臓	ND[a]	348	1120	2360	1910	213	86.2	ND	ND
大腸	ND	62.9	173	692	666	116	94.1	ND	ND
肝臓	353	2270	4400	4850	3480	311	266	58.1	BLQ
肺	72.0	423	859	1220	684	117	BLQ	ND	ND
リンパ節	ND	ND	222	654	942	194	ND	ND	ND
筋肉	ND	79.3	207	714	874	104	BLQ	ND	ND
心筋	56.4	385	1160	2080	1240	143	BLQ	ND	ND
鼻甲介	ND	ND	89.9	205	190	62.2	ND	ND	ND
膵臓	BLQ	188	673	2280	2710	321	104	ND	ND
脳下垂体	ND	194	741	1860	1560	160	141	ND	ND
血漿	28.3	248	133	474	274	46.2	20.7	BLQ	BLQ
包皮腺	ND	ND	97.4	300[b]	590[b]	270	50.6[b]	134[b]	BLQ
前立腺	ND	BLQ	143	548	437	177	50.9	ND	ND

すべての脚注は表の最後に配置した。表は次の頁に続く。

2.6.5.5 オムビタスビル薬物動態試験：組織分布（続き） 被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

報告書番号 R&D/13/055

	濃度 (ng-eq/g)								
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h	168 h
唾液腺	ND	136	498	1730	1860	222	64.4	ND	ND
精嚢	ND	ND	288	142	114	49.8	BLQ	ND	ND
皮膚 (非有色)	ND	ND	118	260	207	86.4	BLQ	ND	ND
皮膚 (有色)	ND	ND	155	212	222	78.3	BLQ	ND	ND
小腸	ND	ND[a]	ND[a]	ND[a]	2320	183	160	ND	ND
脊髄	ND	ND	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
脾臓	64.0	407	901	1420	974	130	58.1	ND	ND
胃	57.5	76.5	370	908	1050	128	70.6	ND	ND
胃粘膜	ND	ND	932	2390	2220	234	88.6	ND	ND
胃壁	ND	ND	147	507	754	77.6	ND	ND	ND
精巣	ND	ND	ND	BLQ	67.6	ND	ND	ND	ND
胸腺	ND	BLQ	126	570	766	139	BLQ	ND	ND
甲状腺	ND	337	1080	1950	1270	173	77.7	ND	ND
膀胱	ND	ND	321	316	NR	299	ND	ND	ND
尿	ND	ND	267	206	421	53.5	BLQ	ND	ND

追加情報: 血漿中濃度は液体シンチレーション計測により定量した。

BLQ - 定量限界未満(<49.2 ng-eq/g 組織; 3.73 ng-eq/g 血液 及び 3.96 ng-eq/g 血漿); ND -検出不能;

投与後 192 時間に得られたいずれの検体にも放射能は定量限界未満であった。; 336 及び 504 h の検体は分析しなかった。

(a) 胃又は小腸内容物の放射能が高すぎるため検出不能

(b) 組織は脂肪に浸っているように見えた。

(c) 盲腸内容物の放射能が高すぎるため検出不能

(d) 脳組織は小脳，大脳，延髄及び嗅脳を含んでいた。

2.6.5.6 パリタプレビル薬物動態試験：血漿たんぱく結合及び全血中分布

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

試験系: *In vitro*
測定対象, 評価系及び方法: 平衡透析法 (マウス, ラット, イヌ, サル及びヒト血漿)

種	f_u (平均値 (SD)) 0.1 μmol/L	0.3 μmol/L	1 μmol/L	3 μmol/L	10 μmol/L	報告書番号	CTD における記載箇所
マウス	0.0050 (0.001)	0.0059 (0.0006)	0.0054 (0.0021)	0.0057 (0.0002)	0.0069 (0.0005)		
ラット	0.011 (0.0006)	0.010 (0.0006)	0.0075 (0.0017)	0.011 (0.00)	0.012 (0.0006)		
イヌ	< 0.0020	0.0011 (0.0002)	0.00097 (0.0004)	0.00097 (0.0004)	0.0012 (0.0002)	R&D/13/186	4.2.2.3-1
サル	0.0074 (0.0008)	0.010 (0.0017)	0.010 (0.003)	0.011 (0.0006)	0.013 (0.0006)		
ヒト	0.030 (0.025)	0.015 (0.0043)	0.017 (0.0058)	0.026 (0.022)	0.014 (0.003)		
血液/血漿濃度比 ラット, イヌ, サル及びヒト 全血	1 μmol/L (0.766 μg/mL)	パリタプレビル は主として細胞分画に分布せず,平均血液/血漿濃度比は,イヌ,ヒト,サル及びラットで各々0.58, 0.68, 0.85 及び 1.0 であった。				R&D/13/744	4.2.2.3-4
ヒト肝障害	パリタプレビル: 3 μmol/L (2.3 μg/mL) [dasabuvir*(■μmol/L), オムビタスビル (1 μmol/L) 及びリトナビル (3 μmol/L) 共存]	臨床での C_{max} と同様の濃度でパリタプレビルの平均非結合型分率は軽度,中等度,高度肝障害患者で 0.0078, 0.0075 及び 0.0119 ;肝機能正常患者で 0.0113				R&D/13/103	4.2.2.3-2
ヒト腎障害	パリタプレビル: 3 μmol/L (2.3 μg/mL) [dasabuvir*(■μmol/L), オムビタスビル (1 μmol/L) 及び リトナビル (3 μmol/L) 共存]	臨床での C_{max} と同様の濃度でパリタプレビルの平均非結合型分率は軽度,中等度,高度腎障害患者で 0.0078, 0.0088 及び 0.0085; 腎機能正常患者で 0.0078.				R&D/13/814	4.2.2.3-3

追加情報: 0.1, 0.3, 1, 3 及び 10 μmol/L のパリタプレビル は各々0.08, 0.23, 0.77, 2.3 及び 7.7 μg/mL に相当する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.6 リトナビル薬物動態試験：血漿たんぱく結合及び全血中分布

被験物質: リトナビル(A-84538)

試験系:	*In vitro* 血漿たん白結合及び血液 / 血漿間分布						
測定対象, 評価系及び方法:	平衡透析法 (ラット,イヌ, サル及びヒト血漿)						
	f_u (平均値 (SD))						
種	0.01 µg/mL	0.1 µg/mL	1.0 µg/mL	10.0 µg/mL	30.0 µg/mL	報告書番号	CTD における記載箇所
ラット	0.010 (0.0019)	0.0086 (0.0015)	0.0106 (0.0006)	0.0205 (0.0016)	0.0280 (0.0054)	R&D/93/243	4.2.2.3-12
イヌ	0.0096 (0.0046)	0.0058 (0.0058)	0.0074 (0.0051)	0.0086 (0.0072)	0.0114 (0.0086)	R&D/93/243	4.2.2.3-12
サル	0.0090 (0.0025)	0.0076 (0.0016)	0.0252 (0.0143)	0.0174 (0.0061)	0.0377 (0.0106)	R&D/93/243	4.2.2.3-12
ヒト	0.0070 (0.0024)	0.0056 (0.0014)	0.0049 (0.00006)	0.0070 (0.0030)	0.0067 (0.0009)	R&D/93/243	4.2.2.3-12
血液/血漿濃度比 ヒト全血	2 µg/mL	リトナビルは細胞分画に主として分配することはなく，16 例の被験者から得た血液検体で血液/血漿濃度比は平均 0.60（0.03）であった。				R&D/94/296	4.2.2.3-13
ヒト肝機能障害	2 及び 20 µg/mL	血液検体に添加した[^{14}C]リトナビルを用いたところ，平均血液/血漿濃度比は男性で 0.54-0.57，女性で 0.59-0.65 であり性差は認められなかった。				R&D/96/007	4.2.2.3-14
	1 µg/mL	DAA 3 剤で単回併用投与したとき，臨床での C_{max} と同様の濃度でリトナビルの平均非結合型分率は軽度又は中等度肝機能障害患者で 0.0125 及び 0.0166 であり，正常肝機能患者で 0.0149 であった。反復投与後，リトナビルの平均非結合型分率は軽度肝機能障害患者で 0.0156 であり，正常肝機能患者で 0.0182 であった。				R&D/98/309	4.2.2.3-15

追加情報：

2.6.5.6 オムビタスビル薬物動態試験：血漿たんぱく結合及び全血中分布

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

試験系: *In vitro*
測定対象, 評価系及び方法: 平衡透析法 (マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル及びヒト血漿)

種	f_u (平均値 (SD)) 0.1 μmol/L	0.3 μmol/L	1 μmol/L	3 μmol/L	10 μmol/L	報告書番号	CTD における記載箇所
オムビタスビル: マウス	< 0.0016	< 0.0020	0.00018 (0.0000469)	NV	0.00015 (0.0000208)	R&D/13/185	4.2.2.3-7
ラット	< 0.002	0.00027*	0.00037 (0.0000822)	0.00033*	0.00092*		
ウサギ			< 0.00014				
イヌ	< 0.0014	0.00030 (0.0000321)	0.00034 (0.00016)	0.00026*	0.00024 (0.0000265)		
サル	0.00033*	0.00029*	0.00036 (0.00014)	0.00023*	0.00032 (0.000052)		
ヒト	0.00025*	< 0.00026	0.00021*	< 0.00014	0.00015*		
A-1538855 (M29):マウス	0.0067 (0.0014)	0.0077 (0.0013)	0.0072 (0.0021)	0.0098 (0.0013)	0.010 (0.0001)	A-1233617: Memo 29	4.2.2.3-8
ヒト	0.0021 (0.00034)	0.0074 (0.00220)	0.013 (0.0020)	0.015 (0.0020)	0.016 (0.0010)		
A-1548255 (M36):マウス	0.021 (0.00082)	0.019 (0.0079)	0.034 (0.021)	0.025 (0.0044)	0.031 (0.0043)	A-1233617: Memo 29	4.2.2.3-8
ヒト	0.0040 (0.0010)	0.010 (0.0050)	0.016 (0.0070)	0.020 (0.0090)	0.023 (0.0090)		
血液/血漿濃度比 ラット, イヌ, サル及びヒト全血	8, 51, 80, 400 ng/mL		[^{3}H]オムビタスビルは主として血漿分画に分布し,血液/血漿濃度比はラット, イヌ, サル及びヒトで, 8-400 ng/mL で濃度に依存せず 0.44-0.79 の範囲だった。			A-1233617 Memo 11	4.2.2.3-9
ヒト肝機能障害	オムビタスビル: 1 μmol/L (0.89 μg/mL) [パリタプレビル(3 μmol/L), dasabuvir* (■μmol/L 及びリトナビル(3 μmol/L)共存]		臨床での C_{max} と同様の濃度でオムビタスビルの平均非結合型分率は軽度,中等度,高度肝機能障害患者で 0.00023, 0.00020 及び 0.00048 ;肝機能正常患者で 0.00021			R&D/13/103	4.2.2.3-2
ヒト腎機能障害	オムビタスビル: 1 μmol/L (0.89 μg/mL) [パリタプレビル(3 μmol/L), dasabuvir* (■μmol/L)及びリトナビル (3 μmol/L) 共存]		臨床での C_{max} と同様の濃度でオムビタスビルの平均非結合型分率は軽度,中等度,高度腎機能障害患者で 0.00014, 0.00020 及び 0.00015; 腎機能正常患者で 0.00014			R&D/13/814	4.2.2.3-3

追加情報: 0.1, 0.3, 1, 3, 10 μmol/L は 0.09, 0.27, 0.89, 2.7, 8.9 μg/mL のオムビタスビル, 0.04, 0.11, 0.37, 1.1, 3.7 μg/mL の A-1538855 (M29) 及び 0.04, 0.12, 0.39, 1.2, 3.9 μg/mL の A-1548255 (M36)に相当する。 * 統計解析には不十分なデータ; NV - 無効なデータ

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.7 パリタプレビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/13/518
CTD における記載箇所 4.2.2.3-6

種:	Sprague Dawley ラット
性 (雄/雌)/動物数:	妊娠雌, 交尾後時間 (妊娠 18 日) / 9 (1 /時点)
摂食条件:	ad libitum
媒体 / 剤形:	Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80, 質量比) / 溶液
投与方法:	経口
投与量 (mg/kg):	30/15 パリタプレビル/リトナビル (約 100 μCi/kg)
放射性核種:	[^{14}C]パリタプレビル　　アッセイ:　　QWBA(組織); LSC (血液,血漿)
比活性:	56.1 mCi/mmol
採取時間:	投与後 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 時間

	濃度 (ng-eq/g)								
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
羊水	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
羊膜嚢	ND	557	1440	321	2170	713	BLQ	ND	ND
胎児全体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
腎臓	2020	3840	9000	1960	3090	1750	721	ND	ND
肝臓	56800	173000	160000	151000	156000	87200	10300	555	BLQ
胎児肝	ND	ND	ND	ND	626	827	ND	ND	ND
肺	500	2320	5360	1090	1580	BLQ	ND	ND	ND
乳腺	ND	453	1520	BLQ	710	BLQ	ND	ND	ND
卵巣	BLQ[a]	873[a]	1040[a]	BLQ[a]	496	BLQ[a]	ND	ND	ND
胎盤	BLQ	737	2800	348	1000	470	ND	ND	ND
皮膚 (非有色)	BLQ	BLQ	615	BLQ	979	BLQ	ND	ND	ND
子宮	ND	517	1830	BLQ	731	BLQ	ND	ND	ND
全血	807	3530	10200	1610	1640	285	110	BLQ	BLQ
血漿	873	3130	7840	1370	1530	341	147	BLQ	BLQ
血液:血漿 濃度比	0.925	1.13	1.31	1.17	1.07	0.837	0.748	NA	NA

追加情報: BLQ - 定量限界未満(<311 ng-eq/g in tissue; <30.7 ng-eq/g in blood; <30.0 ng-eq/g in plasma);
ND - 検出不能; NA - 適用外; 代表的な組織のリストのみ示す; (a) 組織は脂肪に浸っているように見えた。

2.6.5.7 パリタプレビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/13/518

種:	Sprague-Dawley ラット
性 (雄/雌)/動物数:	雌 / 27 (時点あたり 3; 分娩後 10-12 日に投与)
摂食条件:	ad libitum
媒体 / 剤形:	Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80, 質量比) / 溶液
投与方法:	経口
投与量 (mg/kg):	30/15 パリタプレビル/リトナビル (約 100 μCi/kg)
放射性核種:	[^{14}C]パリタプレビル　　アッセイ: LCS (総放射能)
比活性:	56.1 mCi/mmol
採取時間:	投与後 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 及び 72 時間

	濃度 (ng-eq/g)							薬物動態パラメータ			
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC
血液	783	3210	2220	271	154	153	13.8	3210	1	4.6	8960
乳汁	150	631	693	167	143	163	53.5	693	2	11.9	5200
血漿	856	3090	1850	259	198	200	39.2	3090	1	7.2	9330
血液:血漿比	0.915	1.07	1.12	1.03	0.781	0.765	0.819				
乳汁:血漿比	0.173	0.217	0.395	0.733	0.728	0.788	1.86				

追加情報: 単位: C_{max} (ng-eq/g); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h); $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng-eq·h/g); 投与後 48 及び 72 時間に得られた検体に放射能は検出されなかった;
血液, 乳汁及び血漿の LLOQ 値は各々30.7, 36.5 及び 30.0 ng-eq/g であった。

2.6.5.7 オムビタスビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号 R&D/13/517
CTD における記載箇所 4.2.2.3-11

種:	Sprague Dawley ラット
性 (雄/雌)/動物数:	妊娠雌, 交尾後時間 (妊娠 18 日) / 9 (時点あたり 1)
摂食条件:	ad libitum
媒体 / 剤形:	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, 質量比) / 溶液
投与方法:	経口
投与量(mg/kg):	5 (約 100 µCi/kg)
放射性核種:	[^{14}C]オムビタスビル　　アッセイ: QWBA
比活性:	57 mCi/mmol
採取時間:	投与 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 時間後

	濃度 (ng-eq/g)								
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
羊水	ND	BLQ	ND	ND	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
羊膜嚢	BLQ	144	208	324	381	430	97.4	BLQ	ND
胎児全体	ND	ND	ND	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
腎臓	95.2	432	1070	1880	1540	994	285	92.1	ND
肝臓	431	2850	4470	5950	3840	1960	567	245	68.6
胎児肝	ND	ND	ND	BLQ	52.5	62.4	ND	ND	ND
肺	123	574	759	1180	814	404	136	49.3	ND
乳腺	ND	134	333	933	928	993	222	80.0	ND
卵巣	ND	184[b]	626[b]	200[b]	237[b]	325[b]	82.3[b]	65.3[b]	BLQ[b]
胎盤	68.3	438	614	820	505	316	114	BLQ	ND
皮膚 (非有色)	ND	BLQ	107	174	125	163	156	95.0	ND
子宮	ND	106	177	401	522	374	166	BLQ	ND
全血	22.5	136	192	253	115	167	40.9	17.0	BLQ
血漿	34.3	189	286	395	225	191	60.4	23.4	BLQ
血液:血漿 濃度比	0.655	0.716	0.670	0.641	0.513	0.879	0.677	0.724	NA

追加情報: BLQ - 定量限界未満(<49.2 ng-eq/g); ND -検出不能; NA - 適用外; 省略した組織のリストのみ示す (b) 組織は脂肪に浸っているように見えた。

2.6.5.7 オムビタスビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号 R&D/13/517

種:	Sprague-Dawley ラット
性 (雄/雌)/動物数:	雌 / 27 (時点あたり 3； 分娩後 8-12 日に投与)
摂食条件:	ad libitum
媒体 / 剤形:	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, 質量比) / 溶液
投与方法:	経口
投与量 (mg/kg):	5 (約 100 µCi/kg)
放射性核種:	[^{14}C]オムビタスビル　　アッセイ： LCS (総放射能)
比活性:	57 mCi/mmol
採取時間:	投与後 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 及び 72 時間

	濃度 (ng-eq/g)							薬物動態パラメータ			
組織 / 臓器	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC
血液	16.7	57.7	109	144	90.4	57.0	14.8	144	4.0	6.1	1680
乳汁	0.00	25.5	237	931	716	461	64.3	931	4.0	4.5	10500
血漿	26.3	94.0	149	229	140	95.2	23.8	229	4.0	6.2	2670
血液: 血漿比	0.641	0.613	0.708	0.639	0.678	0.559	0.623				
乳汁: 血漿比	NA	0.267	1.62	4.24	5.17	4.85	2.69				

追加情報: 単位: C_{max} (ng-eq/g); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h); $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng-eq·h/g); 投与後 48 及び 72 時間に得られた検体の放射能は定量限界未満であった。
血液,乳汁及び血漿の LLOQ 値は各々 5.09, 4.07 及び 4.87 ng-eq/g であった。 NA - 適用外

2.6.5.8 パリタプレビル薬物動態試験：その他の分布試験

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

その他の分布試験は実施しなかった。

2.6.5.8 オムビタスビル薬物動態試験：その他の分布試験

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

その他の分布試験は実施しなかった。

2.6.5.9a パリタプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 血漿及び乳汁中代謝物

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

種	Sprague-Dawley ラット			ビーグル犬	ヒト	ヒト[c]	ヒト[c]
(性)	(雄)[#]	(雌)	(雌)	(雄)	(男性)	(男性)	(男性)
被験物質[a]	[^{3}H]パリタプレビル	[^{14}C]パリタプレビル/r	[^{14}C]パリタプレビル/r	[^{14}C]パリタプレビル/r	[^{14}C]パリタプレビル/r	パリタプレビル/r	パリタプレビル
投与量 (mg/kg)	20	30/15	30/15	1/5	200/100 mg	300/100 mg	900 mg
	プールド血漿又は乳汁中放射能 AUC の割合の平均値 (%)					血漿中総薬物に対する AUC %	
検体種別	血漿	血漿	乳汁	血漿	血漿[d]	血漿	血漿
パリタプレビル	91.9 (3 h)	48.9	15.9	96.7	90.1 (88.9)	97.6	73.0
M1	8.1 (3 h)	nd	nd	nd	nd	nd	nd
M2 (A-1231059)	nd	nd	nd	nd	6.5 (7.8)	2.4	23.1
M3	nd	nd	nd	nd	1.2 (nd)	nd	3.5
M29	nd	nd	nd	nd	2.1 (3.2)	nd	nd
M13	nd	51.1	84.1	3.3	nd (b)	nd	nd
報告書番号	R&D/08/1580	A-1043422 Memo 33	A-1043422 Memo 33	A-1043422 Memo 32	R&D/12/1024	A-1043422 Memo 18	A-1043422 Memo 18
CTD における記載箇所	4.2.2.2-7	4.2.2.4-4	4.2.2.4-4	4.2.2.4-5	4.2.2.4-9	4.2.2.4-6	4.2.2.4-6

追加情報: nd - 検出されず

#- ラット血漿はいずれの個体においても投与後 3 時間にプールしたものであり，時間ごとに重み付けをして AUC を反映するようにプールしたものではない。

(a)「/r」はリトナビルとの併用を示し，投与量を下のカラムに併記した。

(b) M13 はいずれの被験者においても 2 時間の時点でプールした血漿にのみ認められ，他のプールド検体には認められなかった。

(c) ヒト非放射能標識単回投与試験 M10-749 サブスタディ 1 (パリタプレビル, 900 mg) 及び M10-749 サブスタディ 2 (パリタプレビル/r, 300/100 mg)から得た。

(d) 採取時点で重み付けして AUC を反映させたプールド検体から得られた値; 括弧内の値は所定の時点でいずれの被験者からも等量プールした検体から計算した。

2.6.5.9b パリタプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 定常状態における血漿中代謝物

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

	血漿中 AUC % (総薬物に対する代謝物の AUC のパーセンテージ)				
種	CD-1 マウス†	CD-1 マウス†	Tg(Hras) マウス†	SD ラット†	ヒト‡
被験物質[a]	パリタプレビル	パリタプレビル/r	パリタプレビル/r	パリタプレビル/r	パリタプレビル/r
投与量 (mg/kg/日)	300	300/30	450/30	450/45	300 mg/100 mg
投与期間	8 日目	28 日目	7 日目	28 日目	14 日目
M1	4	0.2	0.4	0.1	na
M2 (A-1231059)	8	< 0.1	<0.1	nd	0.6
M3	1	< 0.1	nd	nd	na
M5	0.6	nd	nd	nd	na
M6	0.4	nd	nd	nd	na
M8	nd	0.1	<0.1	nd	na
M12	nd	0.5	<0.1	nd	na
報告書番号	A-1043422 Memo 17	A-1043422 Memo 17	A-1043422 Memo 17	A-1043422 Memo 17	A-1043422 Memo 19
CTD における記載箇所	4.2.2.4-3	4.2.2.4-3	4.2.2.4-3	4.2.2.4-3	4.2.2.4-7

追加情報:
「/r」はリトナビルとの併用を示し，投与量を下のカラムに併記した。
nd - 検出されず; na - 試験は標準品を用いて M2 の定量のみ行ったため適用外
† - AUC%は LC-MS による代謝物のプロファイリングから算出した; ‡ - ヒトにおける AUC% は探索的な LC-MS 定量分析を用いて求めた。

2.6.5.9c パリタプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 排泄物中代謝物

被験物質: パリタプレビル (A 1043422)

被験物質[a]	回収率 (% of Dose)																		
	[^{3}H]パリタプレビル			[^{3}H]パリタプレビル			[^{14}C]パリタプレビル/r				[^{14}C]パリタプレビル/r			[^{14}C]パリタプレビル/r			[^{14}C]パリタプレビル/r		
種	Sprague-Dawley ラット 静脈内 (n = 3)			Sprague-Dawley ラット 経口 (n = 2)			Sprague-Dawley ラット 経口 (n = 2)				Sprague-Dawley ラット 経口 (n = 3)			ビーグル犬 経口 (n=3)			ヒト 経口 (n=4)		
検体	B	U	T	B	U	T	B	U	F	T	U	F	T	U	F	T	U	F	T
パリタプレビル	78.6	na	78.6	11.2	na	11.2	46.8	nd	20.0	66.8	nd	72.0	72.0	nd	51.4	51.4	0.05	1.10	1.15
M1	19.2	na	19.2	2.48	na	2.48	1.5	nd	nd	1.5	nd	0.2	0.2	nd	0.7	0.7	nd	nd	nc
M2	1.6	na	1.6	0.33	na	0.33	0.04	nd	nd	0.04	nd	nd	nd	nd	0.9	0.9	0.13	8.55	8.68
M3	3.9	na	3.9	0.50	na	0.50	0.1	nd	nd	0.1	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	7.47*	7.47*
M4	nd	na	nc	0.13	na	0.13	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	nd	nc
M6	nd	na	nc	0.02	na	0.02	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	0.78	0.78
M8	nd	na	nc	0.02	na	0.02	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	nd	nc
M13	nd	na	nc	nd	na	nc	0.02	0.6	0.9	1.5	2.5	3.7	6.2	5.6	8.2	13.8	8.57	1.67	10.24
M14	nd	na	nc	nd	na	nc	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	1.12	1.12
M17	nd	na	nc	nd	na	nc	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	1.08	1.08
M18	nd	na	nc	nd	na	nc	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	*	*
M22	nd	na	nc	nd	na	nc	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	2.78‡	2.78‡
M23	nd	na	nc	nd	na	nc	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	‡	‡
M24	nd	na	nc	nd	na	nc	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	na	nd	3.32	3.32
M29	nd	na	nc	nd	na	nc	2.2	nd	18.8	21.0	nd	21.2	21.2	nd	25.4	25.4	0.01	59.87	59.88
UNKs	nd	na	nc	0.34	na	0.34	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
報告書番号	R&D/08/1580			R&D/08/1580			A-1043422 Memo 35				A-1043422 Memo 35			A-1043422 Memo 32			R&D/12/1024		
CTD 記載箇所	4.2.2.2-7			4.2.2.2-7			4.2.2.2-8				4.2.2.2-8			4.2.2.4-5			4.2.2.4-9		

追加情報: B (胆汁), U (尿), F (糞) からの検体及び T (合計); nd - 検出されず; na - 適用されず (放射能が低いため，ラットの尿は分析されなかった);
* - M3/M18 重なって溶出, %dose で示す回収率は M3 と M18 を両方含む ‡ - M22/M23 重なって溶出; %dose で示す回収率は両代謝物を含む; nc-算出せず; UNKs - 未知代謝物
(a) 「/r」はリトナビルとの併用を示す; 注: すべての計算は丸めを行う前に実施した。

2.6.5.9a オムビタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

種	CD-1 マウス	Sprague-Dawley ラット	Sprague-Dawley ラット	Sprague-Dawley ラット	ビーグル犬	ヒト
性/	雄	雄	雄	雄, 雌	雄	男性
動物数	39	3	2	3/sex	2	4
摂食条件	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食	非絶食
媒体 / 剤形	(a)/溶液	(b)/溶液	(c)/溶液	(a)/溶液	(d)/溶液	(d)/カプセル中溶液
投与方法	経口	静脈内	経口	経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	30	3	3	30	1	25 mg
検体	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞, 胆汁	血漿, 尿, 糞, 胆汁	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞	血漿, 尿, 糞
放射性核種	[^{14}C]オムビタスビル	[^{3}H]オムビタスビル	[^{3}H]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル
比活性	14.5 mCi/mmol	89.3 mCi/mmol	89.3 mCi/mmol	4.32 mCi/mmol	8.93 mCi/mmol	0.003683 mCi/mg
アッセイ			HPLC-MS/ラジオアッセイ			
報告書番号	A-1233617 Memo 17	R&D/10/172	R&D/10/172	A-1233617 Memo 25	A-1233617 Memo 26	R&D/13/057
CTD における記載箇所	4.2.2.4-14	4.2.2.2-20	4.2.2.2-20	4.2.2.4-18	4.2.2.4-20	4.2.2.4-23

追加情報:

(a) オムビタスビルは Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, 質量比)の混合物に溶解し経口投与した。

(b) オムビタスビルは 10% DMSO 及び 90% PEG 400 (v/v)混液に溶解した。

(c) オムビタスビルは PEG400: Tween20: Poloxamer124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20, 質量比) 混液に溶解した。

(d) オムビタスビルはアスコルビン酸パルミチン酸エステル (0.2% 質量比) を含む Imwitor: Polysorbate 80 (1:1 質量比) 混液に溶解した。

2.6.5.9b オムビタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 血漿又は乳汁中代謝物

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

種	プールド血漿又は乳汁中放射能 AUC の割合の平均値(%)							
		Sprague-Dawley ラット					ビーグル犬	ヒト
(性)	CD-1 マウス(雄)	(雄)	(雄)	(雌)	(雌)	(雌)	(雄)	(雄)
放射性核種	[^{14}C]オムビタスビル	[^{3}H]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル	[^{14}C]オムビタスビル
検体	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	乳汁	血漿	血漿*
オムビタスビル	86.6	91.0	92.7	69.2	72.4	91.2	33.9	8.5 (8.8)
M1	4.1							
M2	1.9							
M3	0.5							
M5								bld (0.2)
M6	1.7	2.6						
M9	1.8							
M15		0.9						
M18		4.3						
M19			7.3	21.9	16.9	5.5		
M23 (A-1242846)	0.4			4.2	5.0		35.5	10.0 (15.0)
M24				4.6	3.4			
M25								3.1(3.9)
M26					2.3		17.0	3.4 (3.9)
M29 (A-1538855)								32.9 (31.2)
M30							4.0	
M34								bld (0.9)
M36 (A-1548255)								25.7 (21.4)
M37 (A-1543706)								16.3 (13.9)
M7*	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Unks	2.9	1.2				3.2	9.8	
報告書番号	Memo 17	R&D/10/172	A-1233617 Memo 25		A-1233617 Memo 32		Memo 26	R&D/13/057
CTD における記載箇所	4.2.2.4-14	4.2.2.2-20	4.2.2.4-18		4.2.2.4-17		4.2.2.4-20	4.2.2.4-23

追加情報: * M7 には放射能標識が含まれない; NC-算出せず; bld - 検出限界未満; Unks - 未知代謝物
* 採取時点で重み付けして AUC を反映させたプールド検体から得られた値; 括弧内の値は選択した時点で被験者を通じて等量プールした検体から計算した。

2.6.5.9c　オムビタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 定常状態における血漿中代謝物

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

	血漿中 AUC % （総薬物に対する代謝物の AUC のパーセンテージ）									
種	マウス			SD ラット§	SD ラット¥	SD ラット¥	ウサギ ¥	イヌ¥	ヒト †,¥	ヒト ‡,¥
(性)	CD-1 (雄)¥	Tg(Hras)(雄)§	Tg(Hras)§ (雌)	(雌雄)	(雄)	(雌)	(雌)	(雌)	(男女)	(男女)
投与量 (mg/kg/日)	200	25	50	30	30	30	60	100	25 mg	25 mg
オムビタスビル	85.0	95.8	97.4	84.4	70.7	66.0	59.8	73.8	35.5	51.9
M1	4.2	-	-	-	0.3	-	-	-	-	na
M2	2.0	1.0	0.5	-	0.4	0.4	-	-	-	na
M3	0.7	0.4	0.2	-	-	-	-	-	-	na
M4	-	0.6	0.1	-	-	-	-	-	-	na
M5	-	0.1	0.1	-	-	-	-	-	-	na
M6	4.0	0.9**	0.7**	-	2.4	2.4	10.9	7.9	-	na
M7	0.6	-	-	1.4	0.8	0.4	2.6	2.8	nc	na
M9	0.5	**	**	-	0.5	0.6	3.3	4.6	-	na
M11		1.2	0.7	0.4	-	-	-	-	-	na
M15 (A-1253177)	-	-	-	0.7	0.8	1.7	-	-	-	na
M18/M19*	-	-	0.3	12.0	9.8	18.4	-	-	-	na
M23 (A-1242846)	1.9	-	0.1	0.1	4.7	5.6	19.2	8.7	5.8	5.8
M24	0.2	-	-	0.9	2.8	3.3	0.6	-	-	na
M25	-	-	-	-	-	-	-	-	1.7	na
M26	0.7	-	-	-	0.6	0.7	1.9	0.9	0.9	na
M29 (A-1538855)	-	-	-	-	-	-	-	-	18.3	19.9
M30	0.2	-	-	-	0.7	0.4	0.4	1.3	-	na
M32	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	na
M36 (A-1548255)	-	-	-	-	-	-	-	-	27.2	13.1
M37 (A-1543706)	-	-	-	-	-	-	-	-	10.5	9.3
M38	-	-	-	-	-	-	0.7	-	-	na
報告書番号	Memo 34	Memo 13	Memo 13	Memo 15	Memo 34	Memo 34	Memo 34	Memo 34	Memo 20	Memo 21
CTD における記載箇所	4.2.2.4-21	4.2.2.4-15	4.2.2.4-15	4.2.2.4-16	4.2.2.4-21	4.2.2.4-21	4.2.2.4-21	4.2.2.4-21	4.2.2.4-24	4.2.2.4-25

追加情報:　† 計算値は LC-MS の代謝物プロファイルから求め，データはヒト ADME 試験（R&D13/057）から得られた LC-MS での代謝物の response factor で補正した。
‡ LC-MS の定量分析からの値; * M18/M19 は重なって溶出した代謝物である; ** M6 及び M9 は重なって溶出した代謝物である。　- 検出されず;　nc- 算出せず.
§ データは最初の分析法であるアセトニトリルによる抽出及びギ酸系の移動相を用いて得られた。¥ データは改良した分析法であるアセトニトリル-メタノール（1/1, 容積比）による抽出及び中性の移動相である酢酸アンモニウムを用いて得られた。
na - 適用外; 試験では標準物質との比較によるオムビタスビル, M23, M29, M36, M37 の定量結果のみ得られた。.

2.6.5.9d　オムビタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 - 排泄物中の代謝物

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

種	回収率 (% of Dose)											
	Sprague-Dawley ラット 静脈内 (n=3)			Sprague-Dawley ラット 経口 (n=3)			ビーグル犬 経口 (n=2)			ヒト 経口 (n=4)		
放射性核種	[^{3}H]オムビタスビル			[^{3}H]オムビタスビル			[^{14}C]オムビタスビル			[^{14}C]オムビタスビル		
検体	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
オムビタスビル	70.3		70.3	6.6		6.6		94.4	94.4	0.03	87.8	87.83
M1	0.3		0.3									
M2	1.2		1.2								0.2	0.2
M3	1.6		1.6	0.3		0.3					0.6	0.6
M5	blq										0.2	0.2
M6											0.2	0.2
M7	blq	0.7	0.7		0.1	0.1						
M9	blq							1.5	1.5		0.7	0.7
M15	1.0		1.0									
M16	0.5		0.5	0.3		0.3						
M18/M19*	6.3		6.3	0.8		0.8						
M20	0.3		0.3									
M21/M22*	8.0		8.0	0.9		0.9						
Ufl-3 (ヒト)											0.6	0.6
Mul-5 (ヒト)										0.57		0.57
Unks	1.7	0.2	1.9	0.2		0.2	0.8	0.5	1.3			
報告書番号	R&D/10/172			R&D/10/172			A-1233617 Memo 26			R&D/13/057		
CTD における記載箇所	4.2.2.2-20			4.2.2.2-20			4.2.2.4-20			4.2.2.4-23		

追加情報:　Ufl-3 - 構造解析されていないヒト糞中代謝物; Mul-5 - 構造解析されていないヒト尿中代謝物
Unks - ラット又はイヌ排泄物中の構造解析されていない種々の代謝物 * M18/M19 は重なって溶出した代謝物である; M21/M22 は重なって溶出した代謝物である。
Blq - 放射能検出では定量できなかったが LC-MS で検出された。LC-MS のみで認められた微量代謝物である M4 及び M17 は 表中に示さなかった。

2.6.5.10a パリタプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

試験の種類: 種を通じて検討した *in vitro* 系の代謝安定性

方法: 肝ミクロソーム (0.25 mg/mL protein) 又は肝細胞 (0.5 x10^6 cells/mL) において 1.0 µmol/L パリタプレビルをインキュベーションした後の代謝安定性

		マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト	報告書番号	CTD における記載箇所
ミクロソーム中安定性	mCl_{int} (µL/min/mg)	na	50	31	94	88	R&D/08/1579	4.2.2.4-1
肝細胞中安定性	$t_{1/2}$ (min)	330	177	430	63.4	73.8	R&D/13/743	4.2.2.4-2
	hCl_{int} (µL/min/l x 10^6 cells)	4.2	8.18	3.2	22.1	19.3		
	Cl_{int} (L/h/kg)	2.2	2.16	0.74	3.94	3.07		

追加情報: na: 得られず

2.6.5.10a パリタプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/08/1579

試験の種類: 発現系酵素を用いた薬物代謝酵素のフェノタイピング
方法: 発現系ヒト各種 CYP による[^{3}H]パリタプレビルの代謝。発現系 CYP3A4 及び 3A5 における酵素反応速度論的パラメータの測定.

アイソフォーム	パリタプレビル (残存%)		
対照	99.4		
CYP1A1 + OR	6.6		
CYP1A2 + OR	98.6		
CYP2A6 + OR + b5	100		
CYP2B6 + OR + b5	99.8		
CYP2C8 + OR + b5	98		
CYP2C9*1 + OR + b5	100		
CYP2C18 + OR	100		
CYP2C19 + OR + b5	99.4		
CYP2D6*1 + OR	98.9	K_m (µmol/L)	V_{max} (pmol/min/pmol CYP3A)
CYP3A4 + OR + b5	3.1	6.1	15.7
CYP3A5 + OR + b5	4.6	23.3	13.2

追加情報: OR - 酸化還元酵素; b5 - チトクロム b5

2.6.5.10b パリタプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 - 代謝物プロファイリング

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/08/1579
CTD における記載箇所 4.2.2.4-1

目的: 肝細胞におけるインキュベーション後の種を通じた代謝物プロファイリング
試験系: 肝細胞懸濁液
放射性核種: [^{3}H]パリタプレビル　　濃度: 0.5 µmol/L

化合物	120 分インキュベーション後の薬物関連物質に占める割合 (%)			
	ラット	イヌ	サル	ヒト
パリタプレビル	67.6	92.6	76.5	93.1
M1	7.13	2.87	0.23	nd
M2	1.90	2.21	4.43	3.98
M3	6.77	1.03	2.96	1.81
M4	2.28	1.24	2.26	1.09
M5	1.29	nd	1.51	nd
M6	1.59	nd	0.82	nd
M7	5.53	nd	2.84	nd
M8	nd	nd	nd	nd
M9	nd	nd	4.10	nd
M10	4.92	nd	1.16	nd
M11	nd	nd	2.54	nd
UNK1	nd	nd	0.63	nd
UNK2	1.01	nd	nd	nd

追加情報: nd - 検出されず

2.6.5.10a　オムビタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号 R&D/10/171
CTD における記載箇所 4.2.2.4-11

試験の種類:　種を通じて検討した *in vitro* 系の代謝安定性

方法:　肝ミクロソーム中代謝安定性
条件:　0.5 µmol/L 基質; 0.25 mg/mL ミクロソームたん白

	オムビタスビル残存%			
時間 (min)	ラット	イヌ	サル	ヒト
0	100	100	100	100
5	99.7	99.4	96.7	99.6
10	99.6	99.2	95.0	99.4
15	99.5	98.9	92.0	98.4
20	98.9	98.3	90.5	98.4
30	98.6	98.0	88.7	97.6
$t_{1/2}$ (min)	1513	1018	172	820
mCl_{int} (µL/min/mg)	1.9	3	18.4	3.4

方法:　肝細胞中代謝安定性
条件:　0.5 µmol/L 基質; 0.5 x 10^6 cells/mL

	オムビタスビル残存%			
時間 (h)	ラット	イヌ	サル	ヒト
4	98.9	90.7	88.7	94.1
hCl_{int} (µL/min/10^6 cells)	0.11	0.83	1.16	0.47

追加情報:

2.6.5.10a　オムビタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号 R&D/10/171

試験の種類: 発現系酵素における薬物代謝酵素のフェノタイピング

方法: ヒトの CYP を発現させたバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞（スーパーソーム）における[^{3}H]オムビタスビルの代謝。発現系 CYP3A4 及び CYP2C8 における酵素反応速度論的パラメータの測定

アイソフォーム	オムビタスビル (残存%)
対照	100
CYP1A1 + OR	100
CYP1A2 + OR	100
CYP1B1 + OR	100
CYP2A6 + OR + b5	100
CYP2B6 + OR + b5	100
CYP2C8 + OR + b5	96.8
CYP2C9*1 + OR + b5	100
CYP2C18 + OR	100
CYP2C19 + OR + b5	100
CYP2D6*1 + OR	100
CYP2E1 + OR + b5	100
CYP2J2 + OR + b5	100
CYP3A4 + OR + b5	93.5
CYP3A5 + OR + b5	98.4
FMO1	100
FMO3	100
FMO5	100

K_m (μmol/L)	V_{max} (pmol/min/pmol CYP2C8)
79.1	1

K_m (μmol/L)		V_{max} (pmol/min/pmol CYP3A4)	
K_{m1}	K_{m2}	V_{max1}	V_{max2}
7.1	71	0.1	4

追加情報:　OR - 酸化還元酵素; b5 - チトクロム b5

2.6.5.10b　オムビタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 - 代謝物プロファイリング

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号 R&D/10/171
CTD における記載箇所 4.2.2.4-11

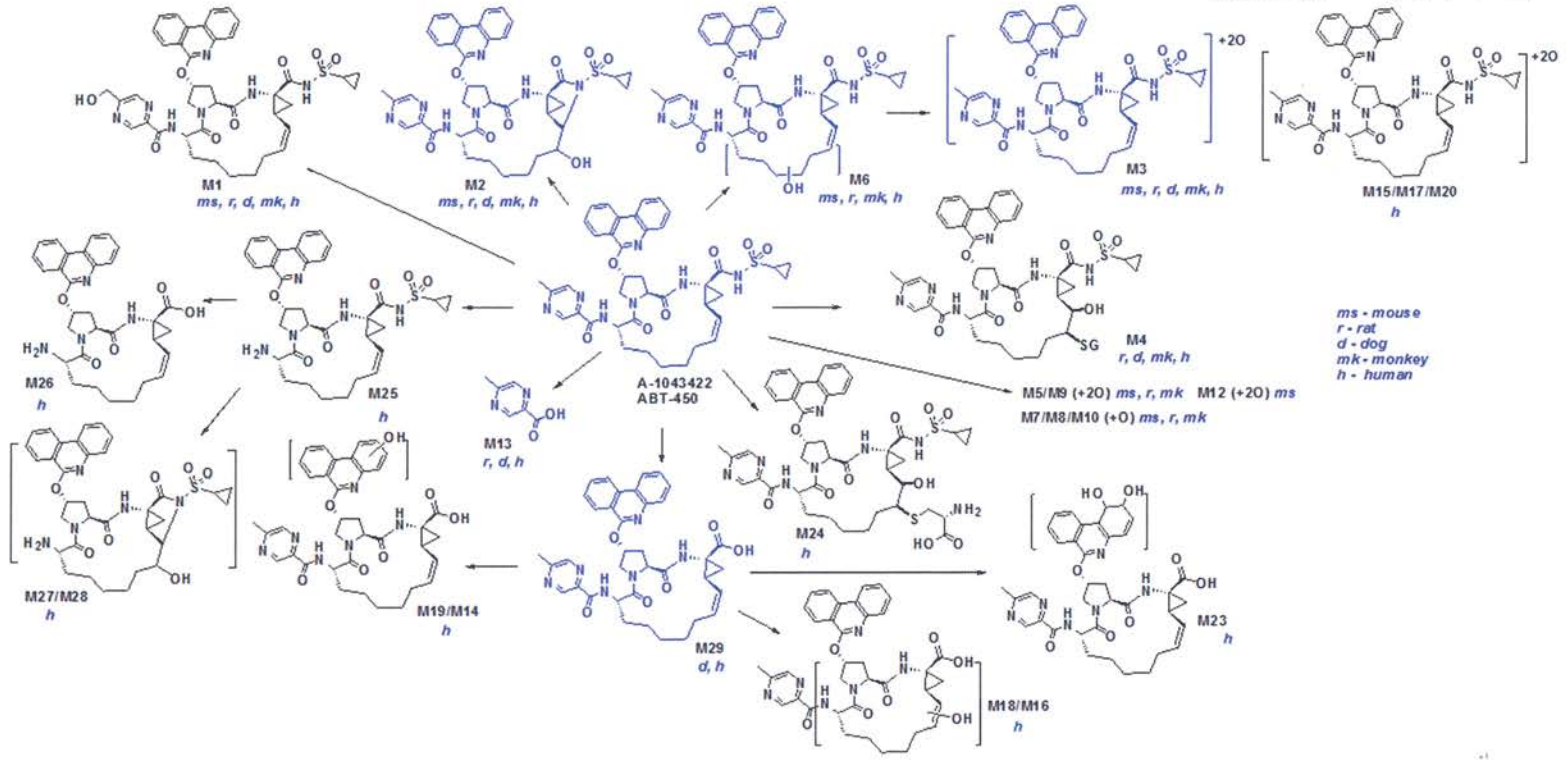
目的: 肝細胞におけるインキュベーション後の種を通じた代謝物プロファイリング
試験系: 肝細胞懸濁液
放射性核種:　[^{3}H]オムビタスビル　　濃度:　10 μmol/L

	240 分インキュベーション後の薬物関連物質に占める割合 (%)			
化合物	ラット	イヌ	サル	ヒト
オムビタスビル	98.07	93.7	94.2	98.44
M1	MS Only	0.45	MS Only	MS Only
M2	0.27	0.73	0.43	0.12
M3	0.21	0.42	0.14	MS Only
M4*	*	*	*	*
M9*	0.18	2.22	1.17	0.36
M5				0.46
M6	0.3	0.73	1.62	MS Only
M7	MS Only	MS Only	MS Only	MS Only
M8		0.06	0.18	
M10	0.18	0.46	0.42	0.21
M11	0.56	0.42	0.89	0.19
M13	0.22	MS Only	MS Only	MS Only
UNKs		0.81	0.93	0.22

追加情報:　* M4 及び M9 は重なって溶出した代謝物であった。
MS Only -LC-MS で検出されたが，放射化学的に定量できなかった。
UNKs: 未知代謝物

2.6.5.11 パリタプレビル薬物動態試験：推定代謝経路

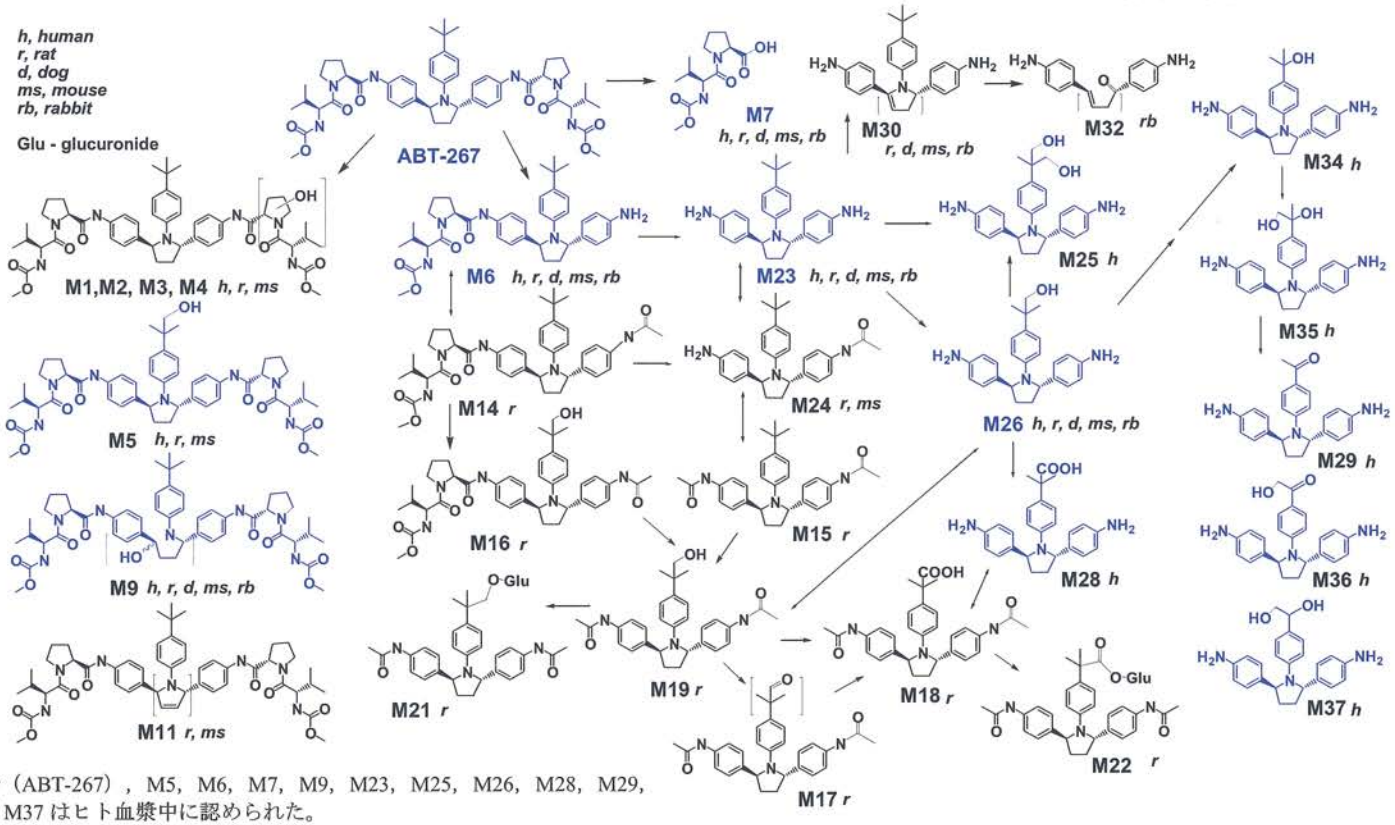
被験物質: パリタプレビル (A-1043422)



注釈: パリタプレビル（ABT-450），M2，M3，M6，M13 及び M29 はヒト血漿中に認められた。

2.6.5.11 オムビタスビル薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)



注釈：オムビタスビル（ABT-267），M5，M6，M7，M9，M23，M25，M26，M28，M29，M34，M35，M36 及び M37 はヒト血漿中に認められた。

2.6.5.12a パリタプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/08/1581
CTD における記載箇所 4.2.2.6-1

試験の種類: *In vitro* CYP 阻害

方法: ヒト肝ミクロソームにおける CYP の活性に及ぼすパリタプレビルの影響の評価

			パリタプレビル	
アイソフォーム	陽性対照	陽性対照 IC_{50} (μmol/L)	阻害% (30 μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	フラフィリン	2.0	4.8	>30
CYP2B6	チクロピジン	0.11	--	>100
CYP2C8	ケルセチン	1.2	63	13
CYP2C9	スルファフェナゾール	0.6	24	>30
CYP2C19	トラニルシプロミン	5.6	0	>30
CYP2D6	キニジン	0.12	14	>30
CYP3A4 (テストステロン)	ケトコナゾール	0.02	5.3	>30
CYP3A4 (ミダゾラム)	トロレアンドマイシン	4.4	25	>30

追加情報: CYP2B6（最大濃度 100 μmol/L）を除くすべてのアイソフォームに最大濃度である 30 μmol/L を用いた。

2.6.5.12a パリタプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/13/204
CTD における記載箇所 4.2.2.6-2

試験の種類: *In vitro* CYP 阻害
方法: ヒト肝ミクロゾームにおけるパリタプレビル による CYP の時間依存的な阻害ポテンシャルの評価

	陽性対照				パリタプレビル		
		濃度	DMSO 添加に対する CYP 残存活性 (%)		濃度	DMSO 添加に対する CYP 残存活性 (%)	
アイソフォーム	参照化合物	(μmol/L)	0 min	t min	(μmol/L)	0 min	t min
CYP1A2	フラフィリン	1	95.7 (2.3)	37.7 (2.3)	10	92.3 (2.1)	97.7 (1.2)
		10	75.7 (3.1)	8.6 (0.2)	50	78.0 (2.6)	83.3 (0.6)
CYP2B6	チクロピジン	1	96.3 (0.6)	34.7(1.2)	10	96.3 (0.6)	92.0 (2.6)
		10	67.0 (3.6)	13.0 (0.0)	50	79.7 (1.5)	77.7 (1.2)
CYP2C8	フェネルジン	50	93.7 (0.6)	76.7 (1.5)	10	90.3 (4.9)	87.7 (2.1)
		250	60.7 (1.5)	42.0 (1.7)	50	82.7 (2.3)	76.7 (4.0)
CYP2C9	チエニル酸	1	95.7 (2.3)	63.7(0.6)	10	96.0 (2.6)	96.7 (2.5)
		10	71.0 (1.7)	21.0 (1.0)	50	96.7 (1.2)	97.0 (1.7)
CYP2C19	チクロピジン	1	106.7 (5.8)	92.0(1.0)	10	99.7 (0.6)	110.0 (0.0)
		10	73.0 (2.6)	42.3 (2.9)	50	98.7 (2.3)	103.3 (5.8)
CYP2D6	パロキセチン	1	98.3 (1.2)	44.0(1.0)	10	93.0 (1.7)	92.0 (1.0)
		10	79.3 (3.1)	22.7 (1.2)	50	92.0 (1.7)	90.7 (3.2)
CYP3A4 (MDZ)	トロレアンドマイシン	1	99.3 (1.2)	62.7 (1.5)	10	97.7 (2.5)	96.3 (1.2)
		10	92.3 (1.5)	46.7 (1.2)	50	99.3 (0.6)	89.3 (0.6)
CYP3A4 (TST)	トロレアンドマイシン	1	95.3 (3.2)	45.0 (2.6)	10	102.0 (15.7)	97.0 (4.4)
		10	89.3 (3.2)	30.7 (0.6)	50	103.3 (5.8)	86.3 (5.1)

追加情報: t (min): 各 CYP に依存するプレインキュベーション時間: CYP3A4 に対して 30 分; CYP1A2 及び 2C8 に対して 20 分; CYP2B6, 2C19 及び 2D6 に対して 15 分; CYP2C9 に対して 10 分。 データを平均値 (SD)で示す。. MDZ - ミダゾラム; TST - テストステロン

2.6.5.12a　パリタプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）（続き）

被験物質:　パリタプレビル(A-1043422)
報告書番号 R&D/12/914
CTD における記載箇所 4.2.2.6-4

試験の種類: *In vitro* 系における UGT 阻害

方法:　ヒト肝ミクロソームにおける UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT1）活性に及ぼすパリタプレビルの影響の評価

	UGT 阻害 (IC_{50}, μmol/L)				
	UGT1A1	UGT1A4	UGT1A6	UGT1A9	UGT2B7
クリシン	2.77				
エファビレンツ		2.38			
1-ナフトール			6.2		
ニフルミン酸				0.062	
メフェナム酸					0.4
パリタプレビル	3.62	6.81	46.7	>50	>50

2.6.5.12b　パリタプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（誘導）

被験物質:　パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 R&D/12/1089
CTD における記載箇所 4.2.2.6-3

試験の種類: 培養ヒト肝細胞における *in vitro* インキュベーション
試験: 培養ヒト肝細胞におけるパリタプレビルによる CYP 誘導（mRNA）の検討

	ピークル対照に対する平均誘導倍率 (0.1% DMSO; ドナー3 例)											
遺伝子	CYP1A2 誘導倍率				CYP2B6 誘導倍率				CYP3A4 誘導倍率			
処置	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)
パリタプレビル 0.5 µmol/L	1.0	0.95	1.3	1.1 (0.18)	1.4	1.1	2.0	1.5 (0.44)	1.3	2.6	4.6	2.8 (1.7)
パリタプレビル 2.0 µmol/L	0.89	1.9	2.0	1.6 (0.61)	1.7	1.7	3.1	2.2 (0.80)	1.9	4.5	8.6	5.0 (3.4)
パリタプレビル 10 µmol/L	1.1	2.0	2.2	1.8 (0.62)	2.4	2.1	4.3	2.9 (1.2)	5.4	11	29	15 (13)
典型的な誘導剤	60	420	190	220 (180)	11	36	35	28 (14)	15	35	90	47 (39)

	陽性対照に対する平均誘導（%）（ドナー3 例）											
遺伝子	CYP1A2 誘導（%）				CYP2B6 誘導（%）				CYP3A4 誘導（%）			
処置	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)
パリタプレビル 0.5 µmol/L	0.04	-0.01	0.16	0.06 (0.09)	4.3	0.32	2.5	2.5 (2.0)	1.9	4.6	4.0	3.5 (1.4)
パリタプレビル 2.0 µmol/L	-0.18	0.21	0.54	0.19 (0.36)	6.6	2.0	4.9	4.9 (2.5)	6.1	11	8.5	8.3 (2.2)
パリタプレビル 10 µmol/L	0.13	0.25	0.67	0.35 (0.28)	14	3.2	8.9	8.9 (5.4)	31	29	32	31 (1.4)
典型的な誘導剤	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

対照ピークルを 0.1% (v/v) DMSO とした。データを 3 重のウェルにおけるドナー3 例の平均値 ± SD で示す。
典型的な CYP の誘導剤: 50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2), 50 µmol/L フェニトイン (CYP2B6), 10 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)
試験化合物において，プロトタイプ誘導剤を処置した肝細胞の mRNA レベルの増加の 20%以上に相当する増加が認められたとき，意味がある誘導とみなした。

2.6.5.12a リトナビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）

被験物質: リトナビル (A-84538)
報告書番号 R&D/13/745
CTD における記載箇所 4.2.2.6-17

試験の種類: *In vitro* CYP 阻害
方法: ヒト肝ミクロソームにおける CYP の活性に及ぼすリトナビルの影響の評価

		陽性対照	リトナビル		
アイソフォーム	陽性対照	IC_{50} (μmol/L)	阻害% (0.1 μmol/L)	阻害% (30 μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	フラフィリン	2.79	--	7.6	>20
CYP2B6	チクロピジン	0.058	--	91.3	1.00
CYP2C8	ケルセチン	1.21	--	90.5	1.52
CYP2C9	スルファフェナゾール	0.17	--	86.1	0.57
CYP 2C19	トラニルシプロミン	4.57	--	79.2	4.28
CYP2D6	キニジン	0.047	--	94	1.04
CYP3A4 (ミダゾラム)	ケトコナゾール	0.0067	92.9	--	0.0055
CYP3A4 (テストステロン)	ケトコナゾール	0.016	80.1	--	0.0246

追加情報: CYP3A4（最大濃度 0.1 μmol/L）を除くすべてのアイソフォームに最大濃度である 30 μmol/L を用いた。

2.6.5.12a リトナビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）（続き）

被験物質: リトナビル (A-84538)
報告書番号 R&D/13/746
CTD における記載箇所 4.2.2.6-18

試験の種類: *In vitro* CYP 阻害
方法: ヒト肝ミクロゾームにおけるリトナビル（A-84538）による CYP の時間依存的な阻害ポテンシャルの評価

	陽性対照				リトナビル		
		濃度	DMSO 添加に対する CYP 残存活性 (%)		濃度	DMSO 添加に対する CYP 残存活性 (%)	
アイソフォーム	参照化合物	(μmol/L)	0 min	t min	(μmol/L)	0 min	t min
CYP1A2	フラフィリン	1	91.0 (1.0)	32.3 (0.6)	0.1	92.3 (1.2)	97.3 (2.3)
					1	93.3 (1.5)	99.3 (1.2)
		10	83.0 (1.0)	13.7 (0.6)	10	91.0 (1.7)	95.7 (1.2)
					50	90.7 (2.1)	99.7 (0.6)
CYP2B6	チクロピジン	1	94.7 (1.2)	25.7 (0.6)	0.1	99.7 (0.6)	103.3 (5.8)
					1	103.3 (5.8)	110.0 (0.0)
		10	55.7 (1.5)	10.7 (0.6)	10	99.0 (1.7)	100.0 (0.0)
					50	67.7 (0.6)	70.0 (0.0)
CYP2C8	フェネルジン	50	95.7 (4.0)	83.7 (4.5)	0.1	94.7 (1.5)	98.0 (1.7)
					1	91.3 (1.2)	95.7 (1.5)
		250	60.7 (3.2)	45.7 (1.2)	10	68.7 (4.9)	72.7 (4.0)
					50	33.3 (3.8)	34.3 (3.1)
CYP2C9	チエニル酸	1	95.7 (2.5)	54.0 (0.0)	0.1	98.0 (2.6)	99.7 (0.6)
					1	95.0 (1.0)	97.7 (2.1)
		10	77.0 (1.7)	18.0 (0.0)	10	82.0 (3.0)	87.0 (0.0)
					50	53.0 (0.0)	54.3 (.15)

追加情報: t (min): 各 CYP に依存するプレインキュベーション時間: CYP3A4 に対して 30 分; CYP1A2 及び 2C8 に対して 20 分; CYP2B6, 2C19 及び 2D6 に対して 15 分; CYP2C9 に対して 10 分。 データを平均値 (SD) で示す。. MDZ - ミダゾラム; TST - テストステロン; 表は次頁に続く。

2.6.5.12a リトナビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）（続き）

被験物質: リトナビル (A-84538)
報告書番号 R&D/13/746

試験の種類: *In vitro* CYP 阻害
方法: ヒト肝ミクロゾームにおけるリトナビル（A-84538）による CYP の時間依存的な阻害ポテンシャルの評価

	陽性対照				リトナビル		
		濃度	DMSO 添加に対する CYP 残存活性 (%)		濃度	DMSO 添加に対する CYP 残存活性 (%)	
アイソフォーム	参照化合物	(μmol/L)	0 min	t min	(μmol/L)	0 min	t min
CYP2C19	チクロピジン	1	96.3 (2.9)	79.0 (4.0)	0.1	99.3 (1.2)	100.0 (0.0)
					1	97.7 (4.0)	103.3 (5.8)
		10	67.7 (2.1)	35.0 (2.6)	10	92.3 (1.5)	94.3 (4.0)
					50	74.3 (3.1)	73.0 (1.0)
CYP2D6	パロキセチン	1	97.3 (1.5)	52.7 (1.2)	0.1	96.3 (1.5)	97.0 (1.0)
					1	96.0 (2.6)	98.3 (2.1)
		10	76.7 (2.3)	21.3 (1.2)	10	83.3 (1.5)	81.7 (0.6)
					50	56.0 (2.0)	54.7 (0.6)
CYP3A4 (MDZ)	トロレアンドマイシン	1	99.0 (1.7)	55.7 (0.6)	0.01	99.0 (1.0)	96.0 (2.0)
					0.1	80.7 (1.7)	63.7 (1.5)
		10	100.0 (0.0)	44.7 (2.1)	1	21.0 (0.0)	4.9 (0.1)
					10	4.7 (0.1)	2.5 (0.0)
CYP3A4 (TST)	トロレアンドマイシン	1	103.3 (5.8)	44.0 (0.0)	0.01	94.7 (5.1)	97.7 (2.5)
					0.1	87.7 (5.0)	67.0 (2.0)
		10	106.7 (5.8)	34.0 (1.0)	1	31.3 (1.5)	7.1 (0.2)
					10	8.8 (0.5)	5.2 (0.2)

追加情報: t (min): 各 CYP に依存するプレインキュベーション時間: CYP3A4 に対して 30 分; CYP1A2 及び 2C8 に対して 20 分; CYP2B6, 2C19 及び 2D6 に対して 15 分; CYP2C9 に対して 10 分。 データを平均値 (SD) で示す。 MDZ - ミダゾラム; TST - テストステロン

2.6.5.12b リトナビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（誘導）

被験物質: リトナビル (A-84538)
報告書番号 R&D/13/747
CTD における記載箇所 4.2.2.6-19

試験の種類: 培養ヒト肝細胞における *in vitro* インキュベーション
試験: 培養ヒト肝細胞におけるリトナビル (A-84538) による CYP 誘導（mRNA）の検討

ビークル対照 (0.1% DMSO) に対する平均誘導倍率 (ドナー3 例)

遺伝子	CYP1A2 誘導倍率				CYP2B6 誘導倍率				CYP3A4 誘導倍率			
処置	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)
リトナビル 1 µmol/L	0.99	2.1	1.2	1.4 (0.59)	10	4.0	5.3	6.4 (3.2)	37	7.8	24	23 (15)
リトナビル 3 µmol/L	0.98	2.2	1.4	1.5 (0.62)	13	5.8	5.8	8.2 (4.2)	36	9.8	29	25 (14)
リトナビル 10 µmol/L	2.0	3.4	2.6	2.7 (0.70)	8.6	3.3	3.3	5.1 (3.1)	27	9.9	32	23 (12)
リトナビル 30 µmol/L	2.4	1.8	1.7	2.0 (0.38)	3.1	0.8	0.97	1.6 (1.3)	19	3.2	8.1	10 (8.1)
プロトタイプ誘導剤	82	53	120	85 (34)	12	4.0	13	9.7 (4.9)	52	10	32	31 (21)
陰性対照	0.92	1.2	0.93	1.0 (0.16)	1.2	1.2	1.2	1.2 (0.00)	1.3	1.1	1.3	1.2 (0.12)
遺伝子	CYP2C8 誘導倍率				CYP2C9 誘導倍率				CYP2C19 誘導倍率			
処置	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)
リトナビル 1 µmol/L	3.8	3.0	2.5	3.1 (0.66)	1.6	1.7	1.4	1.6 (0.15)	1.3	1.9	1.4	1.5 (0.32)
リトナビル 3 µmol/L	3.8	3.5	3.2	3.5 (0.30)	1.7	1.8	1.3	1.6 (0.26)	1.5	2.2	1.3	1.7 (0.47)
リトナビル 10 µmol/L	2.5	2.7	1.3	2.2 (0.76)	1.3	1.9	1.3	1.5 (0.35)	1.1	2.0	1.3	1.5 (0.47)
リトナビル 30 µmol/L	1.8	0.78	0.21	0.93 (0.81)	1.3	1.2	0.78	1.1 (0.28)	1.1	1.3	0.68	1.1 (0.26)
プロトタイプ誘導剤	3.3	4.5	2.9	3.6 (0.83)	1.3	2.5	1.6	1.8 (0.62)	1.3	4.0	2.1	2.5 (1.4)
陰性対照	1.2	1.1	1.2	1.2 (0.06)	1.1	1.1	0.92	1.0 (0.10)	1.2	1.0	0.99	1.1 (0.12)

データを 3 重のウェルにおけるドナー3 例の平均 ± SD で示す。
プロトタイプとなる CYP の誘導剤: 50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2), 50 µmol/L フェニトイン (CYP2B6), 10 µmol/L リファンピシン (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2C19)
試験化合物において，プロトタイプ誘導剤を処置した肝細胞の mRNA レベルの増加の 20%以上に相当する増加が認められたとき，意味がある誘導とみなした。
表は次頁に続く。

2.6.5.12b　リトナビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（誘導）（続き）

被験物質:　リトナビル (A-84538)
報告書番号 R&D/13/747

試験の種類: 培養ヒト肝細胞における *in vitro* インキュベーション
試験: 培養ヒト肝細胞におけるリトナビル (A-84538) による CYP 誘導（mRNA）の検討

陽性対照に対する平均誘導% (ドナー3 例)

遺伝子	CYP1A2 誘導 (%)				CYP2B6 誘導 (%)				CYP3A4 誘導 (%)			
処置	FOS	LTG	MMM	平均値 (SD)	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)
リトナビル 1 µmol/L	-0.01	2.1	0.19	0.76 (1.2)	79	100	36	72 (33)	71	75	72	73 (2.1)
リトナビル 3 µmol/L	-0.03	2.3	0.31	0.86 (1.3)	110	160	41	100 (60)	70	97	91	86 (14)
リトナビル 10 µmol/L	1.3	4.6	1.4	2.4 (1.9)	67	75	19	54 (30)	52	98	100	83 (27)
リトナビル 30 µmol/L	1.7	1.6	0.58	1.3 (0.62)	18	-6.5	-0.22	3.8 (13)	36	24	22	27 (7.6)
典型的な誘導剤	100	100	100	100 (0.00)	100	100	100	100 (0.00)	100	100	100	100 (0.00)
陰性対照	-0.1	0.47	-0.06	0.10 (0.32)	1.7	6.0	1.6	3.1 (2.5)	0.60	0.73	1.1	0.81 (0.26)
遺伝子	CYP2C8 誘導 (%)				CYP2C9 誘導 (%)				CYP2C19 誘導 (%)			
処置	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)	FOS	LTG	MMM	平均値(SD)
リトナビル 1 µmol/L	130	59	78	89 (37)	ND	45	ND	ND	ND	30	ND	ND
リトナビル 3 µmol/L	130	72	110	100 (29)	ND	50	ND	ND	ND	39	ND	ND
リトナビル 10 µmol/L	67	50	16	44 (26)	ND	57	ND	ND	ND	34	ND	ND
リトナビル 30 µmol/L	35	-6.5	-41	-4.2 (38)	ND	11	ND	ND	ND	8.5	ND	ND
典型的な誘導剤	100	100	100	100 (0.00)	ND	100	ND	ND	ND	100	ND	ND
陰性対照	7.1	1.7	9.9	6.2 (4.2)	ND	3	ND	ND	ND	0.12	ND	ND

データを 3 重のウェルにおけるドナー3 例の平均値 ± SD で示す。　ND: 陽性対照に対する応答（%）は誘導の応答倍率が低かったため測定不能だった。
プロトタイプとなる CYP の誘導剤: 50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2), 50 µmol/L フェニトイン (CYP2B6), 10 mol/L リファンピシン (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2C19)
試験化合物において，プロトタイプ誘導剤を処置した肝細胞の mRNA レベルの増加の 20%以上に相当する増加が認められたとき，意味がある誘導とみなした。

2.6.5.12a　オムビタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号 R&D/10/173
CTD における記載箇所 4.2.2.6-29

試験の種類: *In vitro* CYP 阻害
方法: ヒト肝ミクロソームにおける CYP の活性に及ぼすオムビタスビルの影響の評価

		陽性対照	A-12333617	
アイソフォーム	陽性対照	IC_{50} (μmol/L)	阻害% (30 μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	フラフィリン	0.96	6.5	>30
CYP2B6	チクロピジン	0.067	37.2	>30
CYP2C8	ケルセチン	5.3	73.4	7.4
CYP2C9	スルファフェナゾール	0.89	24.6	>30
CYP2C19	トラニルシプロミン	2.8	29.1	>30
CYP2D6	キニジン	0.04	11.1	>30
CYP3A4 (ミダゾラム)	トロレアンドマイシン	7.2	< 0	>30
CYP3A4 (テストステロン)	ケトコナゾール	0.026	< 0	>30

追加情報:

2.6.5.12a　オムビタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）（続き）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号 R&D/13/205, A-1233617 Memo 09
CTD における記載箇所 4.2.2.6-31, 4.2.2.6-30

試験の種類: *In vitro* CYP 阻害
方法:　ヒト肝ミクロゾームにおけるオムビタスビルによる CYP の時間依存的な阻害ポテンシャルの評価

	陽性対照				オムビタスビル		
		濃度	DMSO 添加に対する CYP 残存活性(%)		濃度	DMSO 添加に対する CYP 残存活性(%)	
アイソフォーム	参照化合物	(μmol/L)	0 min	t min	(μmol/L)	0 min	t min
CYP1A2	フラフィリン	1	99.0 (1.7)	48.3 (0.6)	10	85.3 (1.5)	85.7 (6.0)
		10	90.7 (1.5)	18.0 (1.0)	50	81.7 (8.0)	85.3 (2.5)
CYP2B6	チクロピジン	1	89.3 (0.6)	28.7 (0.6)	10	85.0 (0.0)	82.3 (1.5)
		10	54.7 (0.6)	10.2 (0.7)	50	75.7 (0.6)	70.7 (1.5)
CYP2C8	フェネルジン	50	79.0 (3.6)	67.0 (1.0)	10	43.7 (2.5)	46.7 (2.1)
		250	57.7 (3.2)	41.0 (1.7)	50	18.7 (0.6)	20.3 (1.2)
CYP2C9	チエニル酸	1	90.3 (1.5)	54.3 (1.2)	10	95.3 (4.7)	97.0 (2.6)
		10	73.3 (3.5)	17.3 (0.6)	50	92.3 (2.5)	95.3 (3.2)
CYP2C19	チクロピジン	1	88.0 (1.0)	72.7 (1.5)	10	102.3 (6.8)	98.3 (0.6)
		10	57.0 (1.7)	25.3 (1.2)	50	91.7 (4.7)	95.3 (0.6)
CYP2D6	パロキセチン	1	88.7 (0.6)	42.7 (1.5)	10	98.3 (0.6)	99.3 (0.6)
		10	72.7 (1.2)	18.7 (1.5)	50	98.7 (1.2)	98.0 (1.0)
CYP3A4 (MDZ)	エリスロマイシン	10	100.1 (3.0)	63.1 (0.4)	10	103.5 (1.2)	94.8 (1.6)
		50	101.9 (0.4)	57.7 (1.3)	50	102.9 (1.1)	94.4 (2.0)
CYP3A4 (TST)	トロレアンドマイシン	1	98.7 (1.5)	44.7 (0.6)	10	92.0 (2.0)	94.7 (2.5)
		10	94.7 (2.3)	29.7 (1.2)	50	90.0 (4.4)	88.7 (3.1)

追加情報: t (min): 各 CYP に依存するプレインキュベーション時間: CYP3A4 に対して 30 分; CYP1A2 及び 2C8 に対して 20 分; CYP2B6, 2C19 及び 2D6 に対して 15 分; CYP2C9 に対して 10 分。　データを平均値 (SD)で示す。. MDZ - ミダゾラム; TST - テストステロン

2.6.5.12a　オムビタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（阻害）（続き）

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号 R&D/13/523
CTD における記載箇所 4.2.2.6-33

試験の種類: In vitro 系における UGT 阻害

方法:　ヒト肝ミクロソームにおける UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT1）活性に及ぼすオムビタスビルの影響の評価

	UGT 阻害 (IC_{50}, μmol/L)				
	UGT1A1	UGT1A4	UGT1A6	UGT1A9	UGT2B7
クリシン	2.85				
エファビレンツ		2.38			
1-ナフトール			6.2		
ニフルミン酸				0.062	
メフェナム酸					0.4
オムビタスビル	2.12	>50	>50	>50	>50

2.6.5.12b　オムビタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（誘導）

被験物質:　オムビタスビル(A-1233617)
報告書番号 R&D/12/1091
CTD における記載箇所 4.2.2.6-32

試験の種類: 培養ヒト肝細胞における *in vitro* インキュベーション
試験: 培養ヒト肝細胞におけるオムビタスビルによる CYP 誘導（mRNA）の検討

遺伝子	ビークル対照 (0.1% DMSO) に対する平均誘導倍率 (ドナー3 例)											
	CYP1A2 誘導倍率				CYP2B6 誘導倍率				CYP3A4 誘導倍率			
処置	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値(SD)	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)
オムビタスビル 0.03 µmol/L	0.91	0.70	1.6	1.1 (0.46)	1.1	1.0	2.5	1.6 (0.82)	1.3	1.1	0.92	1.1 (0.18)
オムビタスビル 0.1 µmol/L	0.68	0.87	1.5	1.0 (0.41)	0.89	1.1	3.3	1.8(1.3)	1.0	0.97	0.35	0.78 (0.37)
オムビタスビル 0.3 µmol/L	1.0	1.2	2.2	1.5 (0.63)	1.2	1.2	4.4	2.2 (1.8)	1.3	0.96	0.56	0.93 (0.36)
オムビタスビル 1.0 µmol/L	0.99	0.80	2.0	1.3 (0.63)	1.5	1.2	6.7	3.1 (3.1)	1.4	1.0	0.69	1.0 (0.36)
オムビタスビル 3.0 µmol/L	0.70	0.35	1.5	0.85 (0.58)	1.4	1.4	6.1	3.0 (2.7)	1.2	1.1	0.55	0.97 (0.37)
プロトタイプ誘導剤	60	420	190	220 (180)	11	36	35	28 (14)	15	35	90	47 (39)

遺伝子	陽性対照に対する平均誘導（%）（ドナー3 例）											
	CYP1A2 誘導（%）				CYP2B6 誘導（%）				CYP3A4 誘導（%）			
処置	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値 (SD)	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値(SD)	Hu4232	Hu1332	Hu4198	平均値(SD)
オムビタスビル 0.03 µmol/L	-0.2	-0.1	0.3	0.0 (0.2)	1.3	0.1	4.4	1.9 (2.2)	2.0	0.3	-0.1	0.8 (1.1)
オムビタスビル 0.1 µmol/L	-0.5	0.0	0.3	-0.1 (0.4)	-1.1	0.2	6.7	1.9 (4.2)	0.0	-0.1	-0.7	-0.3 (0.4)
オムビタスビル 0.3 µmol/L	0.0	0.1	0.6	0.2 (0.3)	2.2	0.5	9.7	4.1 (4.9)	2.0	-0.1	-0.5	0.5 (1.4)
オムビタスビル 1.0 µmol/L	0.0	-0.1	0.5	0.2 (0.3)	4.7	0.6	16	7.3 (8.2)	2.9	0.1	-0.4	0.9 (1.7)
オムビタスビル 3.0 µmol/L	-0.5	-0.2	0.3	-0.1 (0.4)	3.7	1.3	15	6.5 (7.1)	1.7	0.4	-0.5	0.5 (1.1)
プロトタイプ誘導剤	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

対照ビークルを 0.1% (v/v) DMSO とした。データをドナー3 例の平均値 ± SD で示す。
プロトタイプとなる CYP の誘導剤: 50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2), 50 µmol/L フェニトイン (CYP2B6), 10 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)
試験化合物において，プロトタイプ誘導剤を処置した肝細胞の mRNA レベルの増加の 20%以上に相当する増加が認められたとき，意味がある誘導とみなした。

2.6.5.13 パリタプレビル薬物動態試験：累積排泄

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

種	ラット				ラット				ラット			ラット			
性 (雄/雌)/動物数	雄/3				雄/2				雄/3			雄/2			
摂食条件	絶食				絶食				絶食			絶食			
媒体 / 剤形	(a)/溶液				(b)/溶液				(b)/溶液			(b)/溶液			
投与方法	静脈内				経口				経口			経口			
投与量 (mg/kg)*	5				20				30/15			30/15			
被験物質 ‡	[^{3}H]パリタプレビル				[^{3}H]パリタプレビル				[^{14}C] パリタプレビル/r			[^{14}C] パリタプレビル/r			
分析対象物質	% ^{3}H Dose				% ^{3}H Dose				% ^{14}C Dose			% ^{14}C Dose			
排泄経路	尿	糞	胆汁	合計 (c)	尿	糞	胆汁	合計 (c)	尿	糞	合計(c)	尿	糞	胆汁	合計(c)
0–24 h	0.2	3.2	103	107	0.1	96.9	15.1	112	2.3	84.4	86.7	0.3	28.2	49.3	77.8
0–48 h	0.2	3.8	104	108	0.1	100	15.3	116	2.5	97.0	99.5	0.6	39.6	50.5	90.7
0–72 h									2.5	97.1	102.1	0.6	39.9	50.6	94.1
報告書番号	R&D/08/1580				R&D/08/1580				A-1043422 Memo 35			A-1043422 Memo 35			
CTD における記載箇所	4.2.2.2-7				4.2.2.2-7				4.2.2.2-8			4.2.2.2-8			

種	イヌ			ヒト		
性 (雄/雌)/動物数	雄/3			男性/4		
摂食条件	絶食			絶食		
媒体 / 剤形	(b)/溶液			(b)/カプセル中溶液		
投与方法	経口			経口		
投与量 (mg/kg)*	1/5			200/100 mg		
被験物質 ‡	[^{14}C] パリタプレビル/r			[^{14}C] パリタプレビル/r		
分析対象物質	% ^{14}C Dose			% ^{14}C Dose		
排泄経路	尿	糞	合計 (c)	尿	糞	合計
0–24 h	5.6	75.6	82.3	1.48	2.47	3.95
0–48 h	5.7	87.0	94.3	4.01	22.8	26.8
0–72 h	5.7	87.7	95.2	6.32	54.2	60.5
0–192 h				8.76	87.8	96.5
報告書番号	A-1043422 Memo 32			R&D/13/054		
CTD における記載箇所	4.2.2.4-5			4.2.2.2-14		

追加情報:

a) パリタプレビルを 10% DMSO, 90% PEG-400 混液に溶解した。

b) パリタプレビルを Cremophor EL: PEG-400: オレイン酸 (10:10:80, 質量比)混合物に溶解した。

c) 合計にはケージ洗液及び排泄物が含まれる。

* パリタプレビル/リトナビルの投与量

‡ 「/r」はリトナビルと併用することを示す。

注: すべての計算は丸めを行う前に実施した。

2.6.5.13 オムビタスビル薬物動態試験：累積排泄

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

種	マウス			ラット				ラット			
性 (雄/雌)/動物数	雄/9			雄/3				雄/2			
摂食条件	絶食			絶食				絶食			
媒体 / 剤形	(a)/溶液			(b)/溶液				(b)/溶液			
投与方法	経口			静脈内				経口			
投与量 (mg/kg)	30			3				3			
被験物質	[^{14}C]オムビタスビル			[^{3}H]オムビタスビル				[^{3}H]オムビタスビル			
分析対象物質	% ^{14}C Dose			% ^{3}H Dose				% ^{3}H Dose			
排泄経路	尿	糞	合計 [d]	尿	糞	胆汁	合計 [d]	尿	糞	胆汁	合計 [d]
0-24 h	0.6	63.7	65.1	0.9	4.8	69.0	74.7	0.1	95.0	6.7	101.8
0-48 h	0.8	98.1	100.1	1.2	7.8	83.7	92.7	0.2	97.8	8.3	106.3
0-72 h				1.4	10.3	91.1	103.7	0.2	98.2	9.0	107.6
報告書番号	A-1233617 Memo 17			R&D/10/172				R&D/10/172			
CTD における記載箇所	4.2.2.4-14			4.2.2.2-20				4.2.2.2-20			

追加情報:

a) Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, 質量比)

b) 静脈内: 90% PEG-400 中 10% DMSO; 経口: PEG-400: Tween 20:Poloxamer 124:ビタミン E TPGS(50:20:10:20,質量比)

c) アスコルビン酸パルミチン酸エステル (0.2% 質量比)含有 Imwitor: Polysorbate 80 (1:1 質量比)

d) ケージ洗液を含む

種	ラット			ラット			イヌ			ヒト		
性 (雄/雌)/動物数	雄/3			雌/3			雄/2			男性/4		
摂食条件	絶食			絶食			絶食			非絶食		
媒体 / 剤形	(a)/溶液			(a)/溶液			(c)/溶液			(c)/カプセル中溶液		
投与方法	経口			経口			経口			経口		
投与量 (mg/kg)	30			30			1			25 mg		
被験物質	[^{14}C]オムビタスビル			[^{14}C]オムビタスビル			[^{14}C]オムビタスビル			[^{14}C]オムビタスビル		
分析対象物質	% ^{14}C Dose			% ^{14}C Dose			% ^{14}C Dose			% ^{14}C Dose		
排泄経路	尿	糞	合計 [d]	尿	糞	合計 [d]	尿	糞	合計 [d]	尿	糞	合計
0-24 h	0.1	85.6	85.7	0.1	32.7	32.8	0.5	75.2	78.4	0.845	10.9	11.8
0-48 h	0.1	92.2	92.3	0.1	95.2	95.3	0.8	91.1	95.4	1.26	55.0	56.3
0-72 h	0.1	93.3	95.0	0.1	99.8	100.0	0.8	96.0	100.5	1.48	69.6	71.1
0-192 h										1.91	90.2	92.2
報告書番号	A-1233617 Memo 25			A-1233617 Memo 25			A-1233617 Memo 26			R&D/13/056		
CTD における記載箇所	4.2.2.4-18			4.2.2.4-18			4.2.2.4-20			4.2.2.2-24		

すべての計算は丸めを行う前に実施した。

2.6.5.14 パリタプレビル薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

パリタプレビルの胆汁中排泄はパリタプレビル表 2.6.5.9c 及び パリタプレビル表 2.6.5.13.にまとめた。

2.6.5.14 オムビタスビル薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

オムビタスビル の胆汁中排泄はオムビタスビル表 2.6.5.9d 及び オムビタスビル表 2.6.5.13. にまとめた。

2.6.5.15a パリタプレビル薬物動態試験：薬物相互作用 - トランスポーターの基質としての評価

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

試験の種類: *In vitro* における薬物トランスポーターの基質としての評価
方法: パリタプレビルによる薬物トランスポーターの評価

トランスポーター	パリタプレビル	参照化合物	報告書番号	CTD における記載箇所
OATP1B1	K_M 0.18 µmol/L	-	A-1043422 Memo 15	4.2.2.6-5
OATP1B3	K_M 0.089 µmol/L	-	A-1043422 Memo 25	4.2.2.6-6
OCT1	基質ではない	ASP+ の取込み> 2 倍	A-1043422 Memo 37	4.2.2.6-41
MDR1/P-gp	正味のエフラックス比: 13.1	正味のエフラックス比: 19.9 (キニジン)	A-1043422 Memo 23	4.2.2.6-7
BCRP	正味のエフラックス比: 5.0	正味のエフラックス比: 9.9 (プラゾシン)	A-1043422 Memo 23	4.2.2.6-7

追加情報: : ASP^+ (4-[4-(dimethylamino)-styryl]-*N*-methylpyridinium)

2.6.5.15b パリタプレビル薬物動態試験：薬物相互作用 - トランスポーターの阻害

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

試験の種類: *In vitro* における薬物トランスポーター阻害
方法: パリタプレビルによる薬物トランスポーター阻害ポテンシャルの評価

	IC_{50} (μmol/L)			
トランスポーター	パリタプレビル	参照阻害剤	報告書番号	CTD における記載箇所
OATP1B1	0.031	-	A-1043422 Memo 15	4.2.2.6-5
OATP1B3	0.017	0.11 (リファンピシン), 0.05 (リファマイシン)	A-1043422 Memo 27	4.2.2.6-14
OATP2B1	0.20	0.81 (ブロムスルファレイン)	A-1043422 Memo 31	4.2.2.6-13
OCT1	<20% 阻害 (30 μmol/L)	200 μmol/L で>70% (キニジン)	A-1043422 Memo 27	4.2.2.6-14
OCT2	<10 % 阻害 (30 μmol/L)	100 μmol/L で>75 % 阻害 (ピリメタミン)	A-1043422 Memo 36	4.2.2.6-42
OAT1	14	11 (プロベネシド)	A-1043422 Memo 27	4.2.2.6-14
OAT3	95	2.9 (プロベネシド)	A-1043422 Memo 27	4.2.2.6-14
MATE1	<20% 阻害 (30 μmol/L)	1 μmol/L で >85% (ピリメタミン)	A-1043422 Memo 27	4.2.2.6-14
MATE2K	170	0.22 (ピリメタミン)	A-1043422 Memo 27	4.2.2.6-14
MDR1/P-gp	38.1	5.4 (シクロスポリン A)	A-1043422 Memo 24	4.2.2.6-9
BCRP	0.59	0.60 (スルファサラジン)	A-1043422 Memo 28	4.2.2.6-10
	14.4	0.067 (KO143)	A-1043422 Memo 24	4.2.2.6-9
MRP2	12	300μmol/L で 99% (ベンズブロマロン)	A-1043422 Memo 29	4.2.2.6-11
BSEP	1.5	30 μmol/L で 97% (シクロスポリン A)	A-1043422 Memo 30	4.2.2.6-12

追加情報:

2.6.5.15a リトナビル薬物動態試験：薬物相互作用 -トランスポーターの基質としての評価

被験物質: リトナビル (A-84538)

試験の種類: *In vitro* における薬物トランスポーターの基質としての評価

方法: リトナビルによる薬物トランスポーターの評価

トランスポーター	リトナビル	参照化合物	報告書番号	CTD における記載箇所
OATP1B1	基質ではない	2 µmol/L エストラジオール 17-β-グルクロニドで 2 倍を超える取込み	A-84538 Memo 49	4.2.2.6-21
OATP1B3	基質ではない	2 µmol/L エストラジオール 17-β-グルクロニドで 2 倍を超える取込み	A-84538 Memo 49	4.2.2.6-21
OCT1	基質ではない	ASP^+の取込み ＞2 倍	A-84538 Memo 55	4.2.2.6-43
MDR1/P-gp	正味のエフラックス比: 26.1	正味のエフラックス比: 19.2 (キニジン)	A-84538 Memo50	4.2.2.6-22
BCRP	基質ではない; 正味のエフラックス比: 0.7	正味のエフラックス比: 13.7 (プラゾシン)	A-84538 Memo50	4.2.2.6-22

追加情報: ASP^+ (4-[4-(dimethylamino)-styryl]-*N*-methylpyridinium)

2.6.5.15b　リトナビル薬物動態試験：薬物相互作用 - トランスポーターの阻害

被験物質:　リトナビル (A-84538)

試験の種類:　*In vitro* における薬物トランスポーター阻害
方法:　リトナビルによる薬物トランスポーター阻害ポテンシャルの評価

	IC_{50} (μmol/L)			
トランスポーター	リトナビル	参照阻害剤	報告書番号	CTD における記載箇所
OATP1B1	0.5	0.5 (リファンピシン)	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
OATP1B3	0.6	0.3 (リファンピシン)	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
OATP2B1	0.55	0.82 (ブロムスルファレイン), 4.02 (リファンピシン)	A-84538 Memo 52	4.2.2.6-27
OCT1	2.5	1.2 (ピリメタミン)	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
OCT2	> 30	51 (ピリメタミン)	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
OAT1	14	15 (プロベネシド)	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
OAT3	8.1	3.7 (プロベネシド)	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
MATE1	3.3	0.4 (ピリメタミン)	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
MATE2K	90	0.6 (ピリメタミン)	A-84538 Memo 45	4.2.2.6-20
MDR1/P-gp	0.35	0.08 (LY335979)	A-84538 Memo 53	4.2.2.6-28
	> 50	3.6 (シクロスポリン A)	A-84538 Memo 51	4.2.2.6-26
BCRP	24	30 μmol/L で 88% (スルファサラジン)	A-84538 Memo 47	4.2.2.6-24
	66	0.05 (KO143)	A-84538 Memo 51	4.2.2.6-26
MRP2	> 100	300μmol/L で 100% (ベンズブロマロン)	A-84538 Memo 48	4.2.2.6-25
BSEP	0.1	30 μmol/L で 98% (シクロスポリン A)	A-84538 Memo 46	4.2.2.6-23

追加情報:

2.6.5.15a　オムビタスビル薬物動態試験：薬物相互作用 -トランスポーターの基質としての評価

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)

試験の種類:　*In vitro* における薬物トランスポーターの基質としての評価

方法:　オムビタスビルに関するトランスポーターに特異的な取込みの評価

トランスポーター	オムビタスビル	参照化合物	報告書番号	CTD における記載箇所
OATP1B1	基質ではない	2 µmol/L エストラジオール 17-β-グルクロニドで2倍を超える取込み	A-1233617 Memo 23	4.2.2.6-34
OATP1B3	基質ではない	2 µmol/L エストラジオール 17-β-グルクロニドで2倍を超える取込み	A-1233617 Memo 23	4.2.2.6-34
OCT1	基質ではない	ASP^+の取込み ＞2 倍	A-1233617 Memo 38	4.2.2.6-45
MDR1/P-gp	正味のエフラックス比 43.9	正味のエフラックス比:　1 µmol/L キニジンで 23.9	A-1233617 Memo 40	4.2.2.6-35
BCRP	基質ではない	正味のエフラックス比:　1 µmol/L プラゾシンで 13.8	A-1233617 Memo 40	4.2.2.6-35

追加情報:　ASP+ (4-[4-(dimethylamino)-styryl]-*N*-methylpyridinium)

2.6.5.15b　オムビタスビル薬物動態試験：薬物相互作用 -トランスポーターの阻害

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)

試験の種類:　*In vitro* における薬物トランスポーター阻害
方法:　オムビタスビルによる薬物トランスポーター阻害ポテンシャルの評価

	IC_{50} (μmol/L)			
トランスポーター	オムビタスビル	参照阻害剤	報告書番号	CTD における記載箇所
OATP1B1	100 μmol/L で<25% 阻害	0.9 (リファンピシン)	A-1233617 Memo 24	4.2.2.6-39
OATP1B3	100 μmol/L で<15% 阻害	0.3 (リファンピシン)	A-1233617 Memo 24	4.2.2.6-39
OCT1	30 μmol/L で<20% 阻害	200 μmol/L (キニジン)で > 70%	A-1233617 Memo 24	4.2.2.6-39
OCT2	30 μmol/L で<20% 阻害	100 μmol/L (ピリメタミン)で > 75%	A-1233617 Memo 37	4.2.2.6-46
OAT1	30 μmol/L で<20% 阻害	100 μmol/L (プロベネシド)で > 80%	A-1233617 Memo 24	4.2.2.6-39
OAT3	30 μmol/L で<20% 阻害	100 μmol/L (プロベネシド)で ≥90%	A-1233617 Memo 24	4.2.2.6-39
MATE1	30 μmol/L で<20% 阻害	1 μmol/L (ピリメタミン)で > 85%	A-1233617 Memo 24	4.2.2.6-39
MATE2K	30 μmol/L で<20% 阻害	1 μmol/L (ピリメタミン)で > 85%	A-1233617 Memo 24	4.2.2.6-39
MDR1/P-gp	>100 μmol/L	3.4 (シクロスポリン A)	A-1233617 Memo 19	4.2.2.6-36
BCRP	>100 μmol/L	0.021 (KO143)	A-1233617 Memo 19	4.2.2.6-36
MRP2	100 μv で<30% 阻害	300μmol/L (ベンズブロマロン)で 100%	A-1233617 Memo 27	4.2.2.6-38
BSEP	95	30 μmol/L (シクロスポリン A)で 99%	A-1233617 Memo 28	4.2.2.6-37

追加情報:

2.6.5.16a パリタプレビル薬物動態試験：その他 - トランスポーターノックアウトマウス

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 A-1043422 Memo 26
CTD における記載箇所 4.2.2.7-1

マウス種別		FVB wt (c)	Mdr1a/1b$^{-/-}$/Bcrp1$^{-/-}$	FVB wt (d)	Oatp1a/1b cluster$^{-/-}$
性 (雄/雌)		雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
動物数		30	30	21	24
摂食条件		ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum
媒体 / 剤形		(a)/溶液	(a)/溶液	(a)/溶液	(a)/溶液
投与経路		静脈内	静脈内	静脈内	静脈内
投与量 (mg/kg)		1	1	1	1
検体		血漿, 肝臓	血漿, 肝臓	血漿, 肝臓	血漿, 肝臓
分析対象物質		パリタプレビル	パリタプレビル	パリタプレビル	パリタプレビル
アッセイ		HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
薬物動態パラメータ					
血漿:	$t_{1/2}$ (h)	2.0	2.9	2.7	1.3
	V_{ss} (L/kg)	12.5	11.7	12.0	1.0
	CL_p (L/h•kg)	6.3	4.0	6.7	0.7
	$AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL)	0.158	0.248	0.149	1.49
肝臓:	$t_{1/2}$ (h)	> 24 (b)	> 24 (b)	> 24 (b)	> 24 (b)
	C_{max} (μg/mL)	3.8	5.2	7.2	4.1
	AUC_{0-24} (μg•h/mL)	58.6	76.4	94.4	62.3
肝臓:血漿 AUC 比		371	308	633	41.8

追加情報:
(a) DMSO: Tween 80: PEG-400: D5W (5%ブドウ糖水溶液) (2: 5: 20: 73, 容積比); 10 mL/kg
(b) 半減期が長すぎたので 24 時間以内の試験では測定できなかった。
(c) Mdr1a/1b-/-/Bcrp-/-とバッチを合わせた野生型対照群
(d) Oatp1a/1b cluster-/-とバッチを合わせた野生型対照群

2.6.5.16a パリタプレビル薬物動態試験：その他 - トランスポーターノックアウトマウス（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)
報告書番号 A-1043422 Memo 26

マウス種別	FVB wt	Mdr1a/1b$^{-/-}$	Bcrp$^{-/-}$	Mrp2$^{-/-}$	Mdr1a/1b$^{-/-}$/Bcrp1$^{-/-}$
性 (雄/雌)	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
動物数	24	24	24	15	30
摂食条件	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum
媒体 / 剤形	(a)/溶液	(a)/溶液	(a)/溶液	(a)/溶液	(a)/溶液
投与経路	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内
投与量 (mg/kg)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
検体	血漿, 肝臓	血漿, 肝臓	血漿, 肝臓	血漿, 肝臓	血漿, 肝臓
分析対象物質	パリタプレビル	パリタプレビル	パリタプレビル	パリタプレビル	パリタプレビル
アッセイ	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
薬物動態パラメータ					
血漿: $t_{1/2}$ (h)	0.3	3.1	1.4	(c)	3.4
V_{ss} (L/kg)	2.4	9.6	6.8	(c)	14.8
CL_p (L/h•kg)	8.1	4.7	8.7	(c)	3.7
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	0.01	0.02	0.01	(c)	0.03
肝臓: $t_{1/2}$ (h)	2.1	3.1	2.1	5.4	6.7
C_{max} (µg/mL)	1.2	1.4	1.1	0.8	1.5
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	4.3	4.7	5.3	7.7	9.2
肝臓:血漿 AUC 比	352	217	457	(c)	338

追加情報:

(a) DMSO: Tween 80: PEG-400: D5W (5%ブドウ糖水溶液) (2: 5: 20: 73, 容積比); 5 又は 10 mL/kg

(b) 半減期が長すぎたので 24 時間以内の試験では測定できなかった。

(c) 試験の最初の 4 時間の検体採取時点が限られていたためパラメータを算出しなかった。

2.6.5.16b パリタプレビル薬物動態試験：その他 - マウスにおける併用投与試験

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)，リトナビル（A-84538），オムビタスビル(A-1233617)
報告書番号 A-1043422 Memo 34
CTD における記載箇所 4.2.2.2-5

試験: CD-1 マウスにパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルを同時経口投与したときの薬物動態 (オムビタスビルの投与量順に示す)

	パリタプレビル			リトナビル			オムビタスビル		
群	mg/kg	C_{max}	AUC	mg/kg	C_{max}	AUC	mg/kg	C_{max}	AUC
0.3x	1.8	0.003 (0.003)‡	0.013 (0.013)‡	1.2	0.003 (0.001)	0.003 (0.002)	0.3	0.045 (0.022)	0.187 (0.054)
1x	6	0.045 (0.018)	0.32 (0.065)	4	0.030 (0.006)	0.105 (0.024)	1	0.109 (0.006)	1.72 (0.129)
2x+	30	15.2* (4.93)	61.7* (17.0)	20	9.5 (1.09)	31.6 (5.87)	2	0.476 (0.027)	8.32 (0.137)
3x(1)	18	0.91 (0.36)	5.23 (1.77)	12	1.72 (0.27)	5.23 (2.09)	3	0.429 (0.024)	5.56 (1.08)
3x(2)	18	1.13 (0.33)	5.14 (0.82)	12	3.52 (0.73)	7.39 (1.42)	3	0.861 (0.122)	12.9 (3.19)
3x(3)	18	0.70 (0.14)	6.27 (0.58)	12	3.41 (0.81)	7.84 (1.72)	3	1.26 (0.213)	16.6 (1.56)
$3x+_{1/2}$	27	6.10 (2.23)	25.7 (7.10)	18	7.12 (1.35)	24.3 (3.94)	3	0.839 (0.073)	13.1 (1.57)
3x+	36	7.97 (2.88)	39.5 (14.0)	24	6.16 (0.82)	22.5 (2.43)	3	0.585 (0.079)	7.14 (1.71)
5x	30	7.19 (1.74)	30.7 (7.73)	20	8.28 (0.88)	20.0 (2.83)	5	1.12 (0.08)	19.3 (1.75)
6x	36	7.96 (2.60)	25.2 (6.28)	24	6.79 (1.38)	17.9 (2.52)	6	0.972 (0.041)	16.8 (0.47)
9x	54	21.9 (5.21)	79.8 (8.32)	36	10.3 (1.83)	36.1 (2.95)	9	1.20 (0.166)	21.9 (2.58)

パリタプレビル/r/オムビタスビル錠剤 (ロット 12-005570) は粉砕し 0.1%消泡剤水溶液に懸濁し経口投与した (非絶食下雄性 CD-1 マウスに 10 mL/kg 単回投与); 2x+, 3x+ 及び 3x+1/2 群で，パリタプレビル/r/オムビタスビルの粉砕物に粉砕したパリタプレビル/r 錠剤 (ロット 12-007880)を足し合わせた。
3x(1), 3x(2)及び 3x(3)は繰り返し試験であった; 最初の投与量(1x 群)はオムビタスビルの目標 AUC である約 2 μg·h/mL を参照して選んだ。
平均値 (SEM; 各群ともマウス n=3-4); C_{max} (μg/mL); AUC (μg·h/mL);
オムビタスビルでは $AUC_{0\text{-}24h}$ 他はすべて $AUC_{0\text{-}inf}$; ‡ 濃度はマウス 4 匹中 1 匹のみで測定された。
* この群には非常に高い濃度を示すマウスが 1 匹認められ，n=3 では C_{max} = 10.5 μg/mL and AUC = 45.5 μg·h/mL であった。

2.6.5.16a　オムビタスビル薬物動態試験：その他 - トランスポーターノックアウトマウス

被験物質:　オムビタスビル (A-1233617)
報告書番号:　A-1233617 Memo 33
CTD における記載箇所 4.2.2.7-2

マウス種別	FVB wt			Mdr1a/1b$^{-/-}$/Bcrp1$^{-/-}$			FVB wt			Mrp2$^{-/-}$		
性 (雄/雌)	雌			雌			雌			雌		
動物数	15, 15			15, 15			15, 15			15, 15		
摂食条件	ad libitum			ad libitum			ad libitum			ad libitum		
媒体 / 剤形	(a), (b)/溶液			(a), (b)/溶液			(a), (b)/溶液			(a), (b)/溶液		
投与経路	静脈内, 経口			静脈内, 経口			静脈内, 経口			静脈内, 経口		
投与量 (mg/kg)	3			3			3			3		
分析対象物質	[^{3}H]オムビタスビル			[^{3}H]オムビタスビル			[^{3}H]オムビタスビル			[^{3}H]オムビタスビル		
アッセイ	HPLC-MS/MS			HPLC-MS/MS			HPLC-MS/MS			HPLC-MS/MS		
検体	血漿	脳	肝臓	血漿	脳	肝臓	血漿	脳	肝臓	血漿	脳	肝臓
試験期間 (h)	72	72	72	72	72	72	48	48	48	48	48	48
薬物動態パラメータ												
静脈内:　AUC_{0-t} (ng•h/g)	21015	3520	133701	56801	59187	334141	14746	1071	91828	14559	1012	91981
組織:血漿 AUC 比		0.17	6.4		1.0	5.9		0.07	6.2		0.07	6.3
経口:　AUC_{0-t} (ng•h/g)	2469	754	15273	23447	22015	134668	1518	347	17832	1984	326	13743
組織:血漿 AUC 比		0.3	6.2		1.0	5.7		0.23	11.7		0.16	6.9

追加情報: データを平均値 (SD)で示す。

(a) DMSO: Tween 80: PEG-400: D5W (5%ブドウ糖水溶液) (2:5:20:73, 容積比) 溶液; 10 mL/kg

(b) PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: ビタミン E TPGS (50:20:10:20, 質量比; 2 mL/kg) 溶液

2.6.5.16b　オムビタスビル薬物動態試験：その他 - 代謝物単回投与後の吸収

被験物質:　A-1538855 (M29), A-1548255 (M36)

種		マウス		マウス
性 (雄/雌)		雄		雄
動物数		3		3
摂食条件		ad libitum		ad libitum
媒体 / 剤形		(a)/溶液; (b)/懸濁液; (c)/懸濁液		(a)/溶液; (c)/懸濁液
投与経路		静脈内, 経口, 経口		静脈内, 経口
投与量 (mg/kg)		1		1
検体		血漿		血漿
分析対象物質		A-1538855 (M29)		A-1548255 (M36)
アッセイ		HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS
薬物動態パラメータ:				
静脈内:	$t_{1/2}$ (h)°	3.3		7.6
	V_{ss} (L/kg)	1.1 (0.0)		4.2 (1.0)
	CL_p (L/h•kg)	0.37 (0.09)		0.95 (0.10)
	AUC_{0-inf} (μg•h/mL)	2.80 (0.62)		1.06 (0.11)
		懸濁液 (b)	懸濁液 (c)	
経口:	$t_{1/2}$ (h)°	2.6	4.6	9.2
	C_{max} (μg/mL)	0.34 (0.08)	0.26 (0.02)	0.066 (0.016)
	T_{max}(h)	0.25 (0.0)	0.33 (0.14)	0.8 (0.4)
	AUC_{0-inf} (μg•h/mL)	1.16 (0.37)	1.30 (0.27)	0.763 (0.190)
	F (%)	41.4 (13.2)	46.4 (9.6)	72.1 (18.0)
報告書番号		A-1233617 Memo 30		A-1233617 Memo 31
CTD における記載箇所		4.2.2.7-3		4.2.2.7-4

追加情報:　データを平均値 (SD)で示す。; °　半減期を調和平均値で示す。

(a) DMSO: Tween 80: ポリエチレングリコール: D5W (5%ブドウ糖水溶液) (2:5:20:73, 容積比; 10 mL/kg)溶液

(b) 非晶質固体分散体懸濁液 (0.1% HPMC 含有 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.4）中 API: ビタミン E TPGS: copovidone (15:10:75, 質量比), 10 mL/kg)

(c) 非晶質固体分散体懸濁液 (0.1% HPMC 含有 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.4）中 API: HPMC-AS: コポビドン (15:25:60, 質量比), 10 mL/kg)

2.6.5.16b　オムビタスビル薬物動態試験：その他 - 代謝物反復投与後の吸収（続き）

被験物質:　A-1538855 (M29)
報告書番号　A-1233617 Memo 30

試験:　CD-1 マウスにおける A-1538855 経口投与後の血漿中 A-1538855 濃度に及ぼす投与量の影響

投与量	Vol	日	$t_{1/2}$	C_{max}	C_{max}/D	T_{max}	AUC	AUC/D	n
0.6	10	5	3.6	0.30 (0.05)	0.508	0.25 (0.0)	1.18 (0.09)	1.96 (0.15)	3M
0.6	10	5	5.1	0.33 (0.12)	0.547	0.42 (0.14)	1.31 (0.39)	2.18 (0.65)	3F
1	10	10	n.c.	0.35 (0.04)	0.345	0.58 (0.38)	1.31 (0.24)	1.31 (0.24)	3F
1.8	10	5	5.5	0.95 (0.24)	0.530	0.42 (0.14)	3.80 (0.57)	2.11 (0.32)	3M
2	10	10	n.c.	1.05 (0.13)	0.527	0.25 (0.0)	5.12 (0.43)	2.56 (0.22)	3F
3	10	5	3.5	1.52 (0.93)	0.506	0.42 (0.14)	7.21 (5.27)	2.40 (1.76)	3M
3	10	5	2.8	1.57 (0.30)	0.525	1.5 (2.5)	11.8 (2.78)	3.92 (0.93)	5M
3	10	5	3.2	5.17 (4.08)	1.72	0.58 (0.38)	17.6 (8.25)	5.87 (2.75)	3F
4	10	5	3.0	2.16 (0.40)	0.540	1.5 (1.0)	20.9 (4.95)	5.21 (1.24)	5M
5	10	5	2.6	6.23 (2.67)	1.25	0.42 (0.14)	34.9 (7.42)	6.97 (1.48)	3M
5	10	5	2.7	4.02 (0.90)	0.804	1.0 (1.2)	34.6 (5.83)	6.92 (1.17)	5M
5	10	5	2.9	11.1 (4.14)	2.22	0.50 (0.0)	45.6 (12.4)	9.11 (2.48)	3F
6	10	5	3.1	5.06 (1.50)	0.843	0.33 (0.14)	29.7 (3.70)	4.94 (0.62)	3M
15	10	5	2.2	11.7 (2.75)	0.782	1.67 (1.15)	89.6 (13.7)	5.97 (0.91)	3M
25	20	1	2.5	118 (14.5)	4.71	4.3 (2.9)	805.0 (90.2)	32.2 (3.61)	3F
75	20	1	4.5	343 (41.6)	4.57	4.3 (2.9)	2801 (76.6)	37.3 (1.02)	3F
150	20	1	8.4	360 (22.4)	2.40	6.0 (0.0)	3755 (538)	25.0 (3.59)	3F
300	20	1	11.8	445 (53.4)	1.48	6.0 (0.0)	5592 (0.73)	18.6 (2.42)	3F

データを平均値 (SD)で示す; 投与量 (mg/kg/日); Vol (mL/kg で表した投与容量); $t_{1/2}$ (h; 調和平均値); C_{max} (μg/mL); C_{max}/D (μg/mL per mg/kg); T_{max} (h);
AUC_{inf} 又は AUC_{ss} (μg·h/mL); AUC/D (μg·h/mL per mg/kg); M (雄) 又は F (雌) CD-1 マウス
剤形: 非晶質固体分散体懸濁液 (0.1% HPMC 含有 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.4）中 API: HPMC-AS: コポビドン (15:25:60, 質量比))

2.6.5.16b　オムビタスビル薬物動態試験：その他 -代謝物反復投与後の吸収（続き）

被験物質:　A-1548255 (M36)
報告書番号　A-1233617 Memo 31

試験:　CD-1 マウスにおける A-1548255 経口投与後の血漿中 A-1548255 濃度に及ぼす投与量の影響

投与量	Vol	日	$t_{1/2}$	C_{max}	C_{max}/D	T_{max}	AUC	AUC/D	n
0.6	10	5	7.7	0.096 (0.014)	0.160	0.42 (0.14)	0.72 (0.08)	1.20 (0.13)	3M
0.6	10	5	11.1	0.102 (0.007)	0.169	0.25 (0.0)	0.66 (0.11)	1.10 (0.18)	3F
1.8	10	5	7.2	0.335 (0.032)	0.186	0.42 (0.14)	1.96 (0.16)	1.09 (0.09)	3M
4	10	5	4.7	1.08 (0.14)	0.270	0.58 (0.38)	5.74 (0.77)	1.44 (0.19)	3M
4	10	5	5.6	1.37 (0.33)	0.343	0.5 (0.43)	5.87 (1.25)	1.47 (0.31)	3F
6	10	5	3.5	1.97 (0.53)	0.328	0.42 (0.14)	9.22 (1.72)	1.54 (0.29)	3M
8	10	5	3.4	2.92 (0.27)	0.365	0.75 (0.43)	18.8 (1.74)	2.35 (0.22)	3M
8	10	5	3.4	2.25 (0.66)	0.282	0.58 (0.38)	15.6 (2.53)	1.95 (0.32)	3F
15	10	5	2.9	7.31 (1.90)	0.487	0.42 (0.14)	44.4 (2.32)	2.96 (0.16)	3M
25	20	1	2.2	46.1 (11.1)	1.84	1.0 (0.0)	160 (20.8)	6.38 (0.83)	3F
75	20	1	3.8	145 (19.0)	1.93	1.0 (0.0)	489 (57.8)	6.52 (0.77)	3F
150	20	1	6.7	332 (47.4)	2.22	1.0 (0.0)	1608 (214)	10.7 (1.43)	3F
300	20	1	11.0	368 (159)	1.23	1.0 (0.0)	2499 (526)	8.33 (1.75)	3F

データを平均値 (SD)で示す; 投与量 (mg/kg/日); Vol (mL/kg で表した投与容量); $t_{1/2}$ (h; 調和平均値); C_{max} (μg/mL); C_{max}/D (μg/mL per mg/kg); T_{max} (h);
AUC_{inf} 又は AUC_{ss} (μg·h/mL); AUC/D (μg·h/mL per mg/kg); M (雄) 又は F (雌) CD-1 マウス
剤形: 非晶質固体分散体懸濁液 (0.1% HPMC 含有 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.4）中 API: HPMC-AS: コポビドン; 15:25:60, 質量比)