2.3.S　原薬

1.0　グレカプレビル水和物

1.1　一般情報

(1) JAN

（日本名）グレカプレビル水和物　（英名）Glecaprevir Hydrate

(2) 化学名

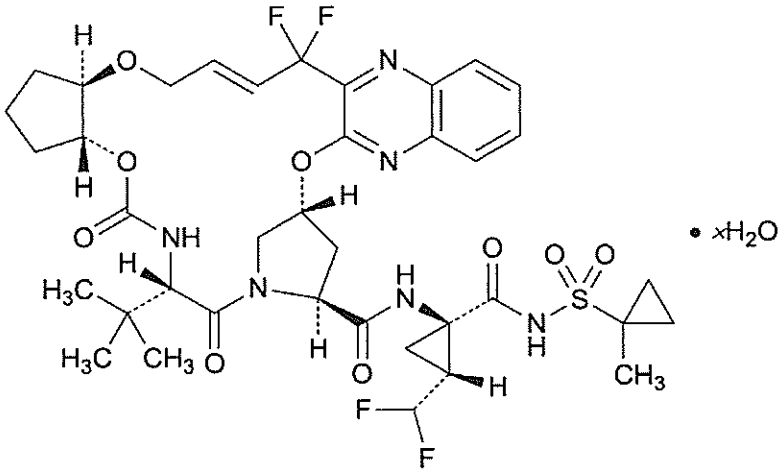
（日本名）

(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(1-メチルシクロプロパン-1-スルホニル)カルバモイル]シクロプロピル}-20,20-ジフルオロ-5,8-ジオキソ-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-ドデカヒドロ-1*H*,10*H*-9,12-メタノシクロペンタ[18,19][1,10,17,3,6]トリオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-*b*] キノキサリン-10-カルボキサミド 水和物

（英名）

(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a -dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19] [1,10,17,3,6] trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate

(3) 化学構造式：



分子式：$C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S \cdot xH_2O$

分子量：838.87（無水物として）

1.2 一般特性

(1) 性状

白色の粉末又は塊

(2) 溶解性

種々の溶媒中でのグレカプレビル水和物の溶解性（37℃）

溶媒	溶解濃度 (mg/mL) [無水物換算]	溶解性表記
水	6.2×10^{-2}	ほとんど溶けない
メタノール	43 [a]	やや溶けやすい
アセトニトリル	91 [a]	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	23	やや溶けにくい
FeSSIF (栄養下人工腸液)	3.9×10^{-1}	極めて溶けにくい
FaSSIF (絶食下人工腸液)	3.5×10^{-1}	極めて溶けにくい

a. 室温で測定

種々の pH 溶液中でのグレカプレビル水和物の溶解性（37°C）

溶解後の pH	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性表記
2.1	8.3×10^{-4}	ほとんど溶けない
5.1	2.1×10^{-2}	ほとんど溶けない
6.6	3.4×10^{-1}	極めて溶けにくい

(3) 膜透過性

グレカプレビル水和物は低／中程度の受動的膜透過性を示した（Papp 1.4×10^{-6} cm/sec）。

(4) 融点及び熱分解

グレカプレビル水和物は加熱により非晶質化し，150°C でガラス転移（Tg）を起こした。

(5) 解離定数

グレカプレビル水和物の解離定数（pKa）は 4.0 ± 0.0 及び 11.7 ± 0.0 であった。pKa 値 4.0 は，メタノール中での紫外分光光度滴定により測定し，安田-Shedlovsky プロットにより共溶媒が 0% のときの値を外挿することにより求めた。pKa 値 11.7 は，高 pH 領域では適切な溶解性が得られるため，共溶媒なしで紫外分光光度滴定により測定し，求めた。

(6) 分配係数

グレカプレビル水和物のフラスコ振盪法を用いた 1-オクタノール／リン酸塩緩衝液（pH 7.4）での分配係数は 2.5 であった。

(7) 光学異性体
グレカプレビル水和物は7つの光学中心を有する。単一のアイソマーとして製造される。

(8) 吸湿性
グレカプレビル水和物は不定比の多水和物である。水分含量は，原薬と平衡状態にある相対湿度に依存しており，2%–8%の範囲にある。

1.3 安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	二重ポリエチレン袋	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		0, 1, 3, 6 ヵ月	変化なし
温度，湿度	50℃/75%RH		0, 1 ヵ月	変化なし
光安定性試験	総照度 120 万 lux･hr 以上，総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2 以上	ガラスシャーレ (蓋付き)	－	不純物の増加が認められた
		二重ポリエチレン袋		変化なし

2.0 ピブレンタスビル

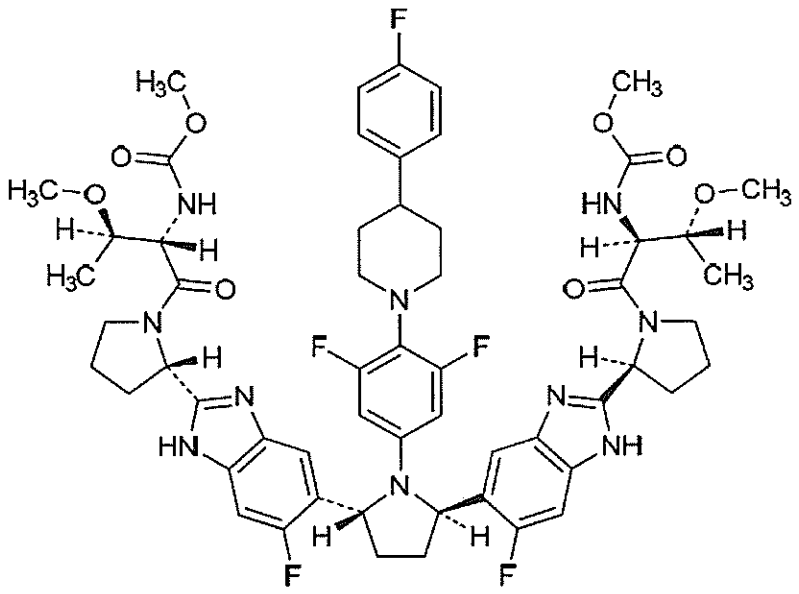
2.1 一般情報

(1) JAN
（日本名）ピブレンタスビル （英名）Pibrentasvir

(2) 化学名
（日本名）
N,*N*'-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5,2-ジイル)[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*,3*R*)-3-メトキシ-1-オキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル

（英名）
Dimethyl *N*,*N*'-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}pyrrolidine-2,5-diyl]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-diyl)[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-oxobutane- 1,2-diyl]})dicarbamate

(3) 化学構造式：



分子式：$C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$
分子量：1113.18

2.2 一般特性

(1) 性状
白色から淡黄色の粉末又は塊

(2) 溶解性（37° C）
種々の溶媒中でのピブレンタスビルの溶解性（37°C）

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性表記
水	$<9.1 \times 10^{-5}$	ほとんど溶けない
アセトニトリル	<49.6 [a]	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	>254	溶けやすい
FeSSIF (栄養下人工腸液)	1.2×10^{-1}	極めて溶けにくい
FaSSIF (絶食下人工腸液)	3.3×10^{-2}	ほとんど溶けない

a. 25°C で測定

種々の pH 溶液中でのピブレンタスビルの溶解性（37°C）

溶解後の pH	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性表記
1.1	2.7×10^{-1}	極めて溶けにくい
2.1	6.5×10^{-3}	ほとんど溶けない
5.0（表示値）	$<9.1 \times 10^{-5}$	ほとんど溶けない
7.0（表示値）	$<9.1 \times 10^{-5}$	ほとんど溶けない

(3) 膜透過性

ピブレンタスビルの *in vitro* における受動的膜透過性は低い（Papp $<1 \times 10^{-6}$ cm/sec）。

(4) 融点

ピブレンタスビルは，示差走査熱量測定において 223°C から吸熱を示し，229°C でピークが認められた。

(5) 解離定数

ピブレンタスビルの解離定数（pKa）は 3.5 ± 0.1（塩基），4.1 ± 0.2（塩基）及び 11.6 ± 0.2（酸）であった。pKa 値は 0.15 mol/L 塩化カリウムのメタノール溶液中で紫外分光光度滴定により測定し，安田-Shedlovsky プロットにより共溶媒が 0%のときの値を外挿することにより求めた。

(6) 分配係数

ピブレンタスビルのフラスコ振盪法を用いた 1-オクタノール／リン酸塩緩衝液（pH 7.4）での分配係数は 7.5 であった。

(7) 光学異性体

ピブレンタスビルは 8 つの光学中心を有する。単一のアイソマーとして製造される。

(8) 吸湿性

ピブレンタスビルは吸湿性を示さない。

2.3 安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	二重ポリエチレン袋	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		0, 1, 3, 6 ヵ月	変化なし
温度/湿度	50℃/75%RH		0, 1 ヵ月	変化なし
光安定性試験	総照度 120 万 lux･hr 以上，総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2 以上	ガラスシャーレ (蓋付き)	－	不純物の増加が認められた
		二重ポリエチレン袋		変化なし

2.3.P 製剤

1.0 製剤の組成

(1) 有効成分の含量

1 錠中にグレカプレビル水和物 (無水物として) 100mg，ピブレンタスビル 40mg を含有する。

(2) 添加物

コポリビドン，コハク酸 $d-\alpha$ ートコフェロールポリエチレングリコール，軽質無水ケイ酸，プロピレングリコール脂肪酸エステル，クロスカルメロースナトリウム，フマル酸ステアリルナトリウム，ヒプロメロース 2910，乳糖水和物，酸化チタン，マクロゴール 4000，三二酸化鉄

2.0 安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	PTP 包装	0, 3, 6, 9, 12, 18 ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		0, 3, 6 ヵ月	変化なし
温度，湿度	50°C/75%RH	PTP 包装	0, 0.5 ヵ月	変化なし
湿度	30°C/65%RH	ポリ瓶（開放）	0, 1.5, 3 ヵ月	1.5 ヵ月において水分の著しい増加（規格外）が認められた。その他の試験目は変化なし。
光安定性試験	総照度 120 万 lux･hr 以上，総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2 以上	シャーレ	－	変化なし