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 グレカプレビルまとめ 5
2.6.4.1.2 ピブレンタスビルまとめ 6
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 グレカプレビル分析法 7
2.6.4.2.2 ピブレンタスビル分析法 9
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.3.1 グレカプレビルの吸収 12
2.6.4.3.2 ピブレンタスビルの吸収 15
2.6.4.4 分布 18
2.6.4.4.1 グレカプレビルの分布 18
2.6.4.4.2 ピブレンタスビルの分布 20
2.6.4.5 代謝 21
2.6.4.5.1 グレカプレビルの代謝 21
2.6.4.5.2 ピブレンタスビルの代謝 27
2.6.4.6 排泄 31
2.6.4.6.1 グレカプレビルの排泄 31
2.6.4.6.2 ピブレンタスビルの排泄 32
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 34
2.6.4.7.1 グレカプレビルの薬物動態学的相互作用 34
2.6.4.7.2 ピブレンタスビルの薬物動態学的相互作用 37
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 39
2.6.4.8.1 グレカプレビルに関するその他の薬物動態試験 39
2.6.4.8.2 ピブレンタスビルに関する他の薬物動態試験 39
2.6.4.9 考察及び結論 39
2.6.4.9.1 グレカプレビルの考察及び結論 39
2.6.4.9.2 ピブレンタスビルの考察及び結論 40
2.6.4.10 図表 41
2.6.4.11 文献 41

表一覧

表 2.6.4-1. 定常状態におけるグレカプレビルの血漿中代謝物プロファイル 22
表 2.6.4-2. 定常状態におけるピブレンタスビルの血漿中代謝物プロファイル 27

図一覧

図 2.6.4-1. [^{14}C]グレカプレビルの化学構造 7
図 2.6.4-2. [^{3}H]ピブレンタスビル（左）及び[^{14}C]ピブレンタスビル（右）の放射能標識位置 10
図 2.6.4-3. ラットに 1 日 2 回反復経口投与したときのグレカプレビルの濃度曲線下面積（AUC） 15
図 2.6.4-4. 雄性 CD-1 マウスに単回経口投与したとき，剤形及び投与量がピブレンタスビルの濃度曲線下面積（AUC）又は用量正規化 AUC（AUC/D）に及ぼす影響 17
図 2.6.4-5. CD-1 及び CByB6F1-Tg(HRAS)2JIC 非トランスジェニック同腹仔マウスにおける反復経口投与後のピブレンタスビルの濃度曲線下面積（AUC） 18
図 2.6.4-6. マウス，ラット，イヌ及びヒト血漿中に認められた代謝物に基づくグレカプレビル（ABT-493）の推定生体内変換経路 23
図 2.6.4-7. [^{14}C]グレカプレビルを 400 mg 単回経口投与後のプールド血漿（0-8 時間，AUC を反映するよう採取時点を重み付け）の代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム 26
図 2.6.4-8. マウス，ラット，イヌ及びヒトにおけるピブレンタスビルの推定生体内変換経路 28
図 2.6.4-9. [^{14}C]ピブレンタスビルを 120 mg 単回経口投与後のプールド血漿（0-6 時間，AUC を反映するよう採取時点を重み付け）の代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム 31

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	濃度曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	-
BSEP	Bile Salt Export Pump	-
BID	twice a day (Latin, bis in die)	1日2回
BLQ	below limit of quantitation	定量限界
CL_p	plasma clearance	血漿クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
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
FDA	Food and Drug Administration of the United States	米国食品医薬品局
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
f_u	fraction unbound	非結合型分率
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HPLC-MS/MS	high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計数法
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
MRM	multiple reaction monitoring	-
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
NS	nonstructural protein	非構造蛋白質
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
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P糖蛋白質
QD	once a day (Latin, quarter in die)	1日1回
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態分布容積

注釈：グレカプレビル水和物（以下「グレカプレビル」）及びピブレンタスビルは 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（DAA）であり，慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症に対する治療に対して併用投与される。グレカプレビルは非構造（以下「NS」）蛋白質 3/4A プロテアーゼ阻害剤であり，ピブレンタスビルは NS5A 蛋白質の阻害剤である。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。この要約文ではグレカプレビル又はピブレンタスビルそれぞれについて述べる。要約情報を得た報告書では，グレカプレビルを ABT-493 又は A-1282576 と記載され，ピブレンタスビルを ABT-530 又は A-1325912 と記載されている。

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 グレカプレビル

グレカプレビルは分子量の大きい（mw 838.87），脂溶性の化合物（logD 2.5）で水に対する溶解度は低く（< 0.6 mg/mL），受動的透過性は低いか中等度（見かけの膜透過係数［以下「P_{app}」］ 1.4 × 10^{-6} cm/s）である。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形においてより高い溶解度（100–300 mg/mL）が得られる。溶液製剤でのグレカプレビルのバイオアベイラビリティの値は，マウス及びラットで 90%よりも高かったが，イヌでは 44%，サルでは 26%と低かった。剤形スクリーニングにより，1 当量の水酸化ナトリウムを含む PEG-400 : Tween 20 : Poloxamer 124（70 : 20 : 10，質量比）の脂質溶液が，非臨床動物種での 1 日 2 回の反復投与において最大曝露量に到達することが特定された。ラット，ウサギ及びイヌにおいて最適化した脂質をベースとした溶液製剤から得られた血漿中濃度は，10–100 mg/kg の間でおおむね線形の濃度曲線下面積（以下「AUC」）の増加が認められたが，用量を更に増加させても AUC の顕著な増加は認められなかった。マウス，ラット及びイヌにおいて明白な性差はなく，3 種いずれにおいても，毎日の反復投与に伴う明らかな蓄積は認められなかった。マウス，ラット及びイヌにおいて，グレカプレビルは能動的取込みにより肝臓に高濃度分布し，肝臓曝露量は血漿曝露量の 10–100 倍高かった。

胆管カニューレを施した雄性ラットにおいて，[^{14}C]グレカプレビルの体内動態を検討した。薬物に関連する放射能は，未変化の親薬物として主として胆汁中排泄を介して消失し，代謝による寄与はごくわずかであった。静脈内投与後，薬物に関連する放射能は，主として胆汁中に排泄され（投与量の 99.7%），腎排泄はごくわずかであった（投与量の 0.3%）。ラットにおける組織内分布試験では，能動的な取込みと一致し放射能は主として肝臓に分布し，経時的に減少したが，特定の組織に蓄積又は残留することはなかった。グレカプレビルの血漿蛋白への結合率は高く（ヒトの非結合型分率［以下「f_u」］は 1 μmol/L で 0.025），検討した種を通して濃度に依存しなかった（0.1–30 μmol/L）。いずれの種においてもグレカプレビルが赤血球に選択的に分配されることはなかった。

ヒトに反復経口投与後プールした血漿試料を用いた代謝物プロファイルによれば，グレカプレビルは主要な薬物関連成分であり，水酸化体，アシルスルホンアミドの加水分解体及び脱フッ素化体とそれに続く α,β-不飽和ケトンへの酸化を含む 9 種類のマイナーな代謝物が認められた。これらの代謝物で総薬物関連物質の 10%を超えるものはなく，ICH 及び米国食品医薬品局（以下「FDA」）ガイドラインによりマイナーな代謝物として分類された。ヒトにおける吸収，分布，代謝及び排泄（以下「ADME」）試験において，[^{14}C]グレカプレビルは主として糞中に排泄され，投与量の 1%未満が尿中に回収された。糞中では，放射能の大部分が未変化の親薬物（22.6%）及びその加水分解生成物 M6（腸細菌叢により仲介，41.7%）として回収された。酸化的代謝物及びそれらの加水分解生成物は投与量の約 26%を占め，グレカプレビルの消失において代謝は副次的な役割を果たすことが示された。グレカプレビルは *in vitro* で主としてチトクロム P450（以下「CYP」）3A4/5 を介して非常にわずかに代謝を受ける。

CYP 酵素の阻害又は誘導はグレカプレビルの曝露量に大きな影響を及ぼさないと予想される。臨床用量において，グレカプレビルは腸の CYP3A4 を阻害するポテンシャルを有する。臨床に関連する曝露量における他の主なヒト CYP の阻害及び誘導がごくわずかであることは，グレカプレビルが薬物間相互作用（以下「DDI」）を与える側の薬物としてポテンシャルが低いことを示している。グレカプレビルが肝取込みトランスポーター（有機アニオン輸送ポリペプチド［以下「OATP」］1B1 及び 1B3）並びに排出トランスポーター（P 糖蛋白質［以下「P-gp」］及び Breast Cancer Resistance Protein［以下「BCRP」］）の基質及び阻害剤であることを考慮すると，受ける側及び与える側としてトランスポーターを介する DDI に対するポテンシャルがある。

2.6.4.1.2 ピブレンタスビル

ピブレンタスビルは分子量の大きい（mw 1113.18），脂溶性の化合物（logD 5.7）であり，生理的な pH における水に対する溶解度は検出限界未満（< 0.8 μg/mL）である。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形においてより高い溶解度（> 150 mg/mL）が得られる。ピブレンタスビルの *in vitro* での受動的透過性は低く（P_{app} < 1 × 10^{-6} cm/s），溶液製剤の低用量における経口システミックバイオアベイラビリティは，マウスの 8.8%からイヌの 29.8%の範囲であった。最適化した脂質をベースとした溶液製剤により，マウス及びイヌにおいて定常状態最大曝露量が得られ，その曝露量は目標臨床曝露量よりも約 15–50 倍高かった。マウス及びイヌの両方において，AUC の増加は投与量に対する比例関係を下回り，33 倍という用量範囲（3–100 mg/kg/day）で 8 倍の範囲未満であった。マウス又はイヌにおいて明らかな性差は認められなかった。マウスに反復投与後，蓄積は認められなかった。イヌにおいて半減期及び日ごとの投与間隔に則した蓄積により，毎日の反復投与後にわずかに高い曝露量が得られた。

胆管カニューレを施した雄性ラットにおいて，[^{3}H]ピブレンタスビルの体内動態を検討した。静脈内投与後，薬物に関連する放射能は，主として胆汁中に排泄され（投与量の 84.1%），腎排泄はごくわずかであった（投与量の 0.9%）。経口投与群の胆汁中回収率（投与量の約 2.8%）及び尿中回収率（投与量の約 0.4%）の合計より，ラットにおける[^{3}H]ピブレンタスビルの吸収率は低く，投与量の約 3.2%であることが示された。ラット，イヌ及びヒトにおいて，[^{14}C]ピブレンタスビルは主として糞中に排泄され，尿中排泄はごくわずかであった。

1 から 30 μmol/L の濃度範囲において，ピブレンタスビルの血漿蛋白結合率は高く，濃度に依存せず（ヒトの f_u 0.000057），検討した種を通して差は認められなかった。いずれの種においてもピブレンタスビルが赤血球に選択的に分配されることはなかった。ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー（以下「QWBA」）組織内分布試験では，放射能は肝臓，腎臓，肺，心筋，脂肪及び皮膚に広く分布し，経時的に減少したが，残留又は蓄積しなかった。

ヒト及び前臨床動物種の *in vivo* において，ピブレンタスビルは非常にわずかに代謝を受ける。ヒトにおいて，ピブレンタスビルは血漿中の唯一の成分であり，実質的に投与量のすべてが未変化の親薬物として糞中に排泄された。

臨床的に関連する濃度において，主要なヒト CYP の阻害や誘導がないことは，ピブレンタスビルが CYP を介する DDI を与える側の薬物としてポテンシャルが低いことを示唆している。CYP の阻害剤又は誘導剤はピブレンタスビルの臨床曝露量に顕著な影響を及ぼさないと予想される。ピブレンタスビルの曝露量は P-gp 及び / 又は BCRP の阻害剤又は誘導剤により影響を受ける可能性がある。ピブレンタスビルによる P-gp，BCRP 又は OATP1B1 の阻害は，鋭敏な基質の血漿曝露量を増加させる可能性がある。

2.6.4.2 分析法

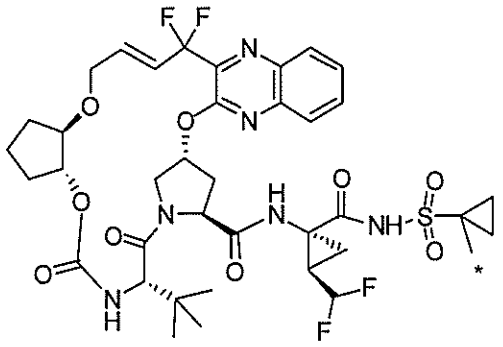
2.6.4.2.1 グレカプレビル分析法

放射能標識[^{14}C]グレカプレビルの調製

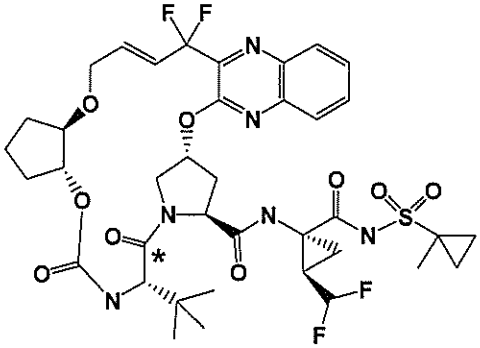
（R&D/11/664［4.2.2.1-1 項］，R&D/14/0168［4.2.2.1-2 項］）

ヨウ化[^{14}C]メチルを組入れる 5 段階の集約的な放射化学的合成により，[^{14}C]グレカプレビルを調製した（図 2.6.4-1［左］）。HPLC による精製後，この物質の放射化学的純度は 99%よりも高く，比活性は 52.3 mCi/mmol であった（R&D/11/664）。2 番目の合成経路では，放射能標識出発物質として[^{14}C]*tert*-ロイシン塩酸塩を用い 5 段階の合成経路により[^{14}C]をグレカプレビルの中心環に挿入した（図 2.6.4-1［右］）。精製後この物質は 99%を超える純度で，比活性は 57 mCi/mmol であった（R&D/14/0168）。1 番目の放射能標識物質（図 2.6.4-1［左］）は，胆管カニュレーションを施したラットの試験のみに使用された。2 番目の放射能標識物質（図 2.6.4-1［右］）は，ラットの QWBA 試験，乳汁排泄 / 胎盤移行試験並びにラット，イヌ及びヒトでの ADME 試験に使用された。

図 2.6.4-1. [^{14}C]グレカプレビルの化学構造



* Denotes the position of ^{14}C



* Denotes the position of ^{14}C

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

（A-1282576 Drug Metabolism Memo 01［4.2.2.1-3 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試料中のグレカプレ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。その方法では蛋白質沈殿を利用し，目的成分（グレカプレビル及び内標準物質）をマトリックスから分離し，高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下「HPLC-MS/MS」）で定量した。試料は血漿又は肝ホモジネートに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 ABSciex 質量分析計で実施された。分析対象物質を正イオンモードにおいて約 450°C のイオン源温度で分析した。検出は multiple reaction monitoring（以下「MRM」）モードで行われた。グレカプレビル及び内標準物質のピーク面積は [redacted] 又は [redacted] ソフトウエアを用いて定量された（グレカプレビル 表 2.6.5.2，A-1282576 Drug Metabolism Memo 01）。

HPLC-MS/MS：規制に則った試験における血漿中グレカプレビル濃度分析

（R&D/14/0994［4.2.2.1-4 項］，R&D/12/459［4.2.2.1-5 項］，
R&D/14/0812［4.2.2.1-6 項］，R&D/12/311［4.2.2.1-7 項］）

マウス（R&D/14/0994），ラット（R&D/12/459），ウサギ（R&D/14/0812）及びイヌ（R&D/12/311）血漿中グレカプレ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（グレカプレビル表 2.6.5.2）。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 [1]。約-20°C で保存したときの凍結マトリックス（血漿）中分析対象物質の長期安定性は，マウスで少なくとも 378 日，ラットで 194 日，ウサギで 262 日及びイヌで 145 日であることが示された。投与後試料を用いた incurred samples reanalysis の方法により，動物種ごと / 濃度測定法ごとに少なくとも 1 回は分析の再現性があることが示された [2]。

すべてのバリデートされた方法に共通した塩析を利用した液液抽出法では，少量かつ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。遠心分離の後，抽出した有機相の一定量を水で希釈し，HPLC-MS/MS で分析した。安定同位体を標識した内標準物質をすべての方法で利用した。検出を MRM モードで行い，グレカプレビルに対して m/z 839 → 684，グレカプレビル-d4（グレカプレビルの内標準物質）に対して m/z 843 → 688 に設定した。クロマトグラフィーによる共に抽出されたマトリックス成分からの分析対象物質の分離は，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。

マウス血漿における分析法は 39.2–39800 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 39.2 ng/mL であった（R&D/14/0994）。ラット血漿において分析法は 65.1–33900 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 65.1 ng/mL であった（R&D/12/459）。ウサギ血漿において分析法は 5.06–5060 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 5.06 ng/mL であった（R&D/14/0812）。イヌ血漿において分析法は 18.6–9690 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 18.6 ng/mL であった（R&D/12/311）。

代謝物の同定及びプロファイリング

in vivo 試験で得られた試料（胆汁，尿，糞及び血漿）並びに *in vitro* 試験で得られた試料（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 の溶出液を 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か又は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操作した。

放射能標識したグレカプレビル及び代謝物は，合成標準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，並びに *in vitro* 又は *in vivo* の試験から得られた代表的な試料における薬物関連成分の高分解能 MS^n のフラグメンテーション・パターンを合成標準品と照合することによりキャラクタリゼーションされた。参照標準物質が得られない代謝物に関しては，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* 試験で得られた試料における総放射能濃度は，更に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」）により測定された。糞中及び脂肪中の総放射能濃度のため，ホモジネートの一定量を燃焼させた後，LSC により放射能を測定した。分析すべき他のすべての組織を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 により分析した。

2.6.4.2.2 ピブレンタスビル分析法

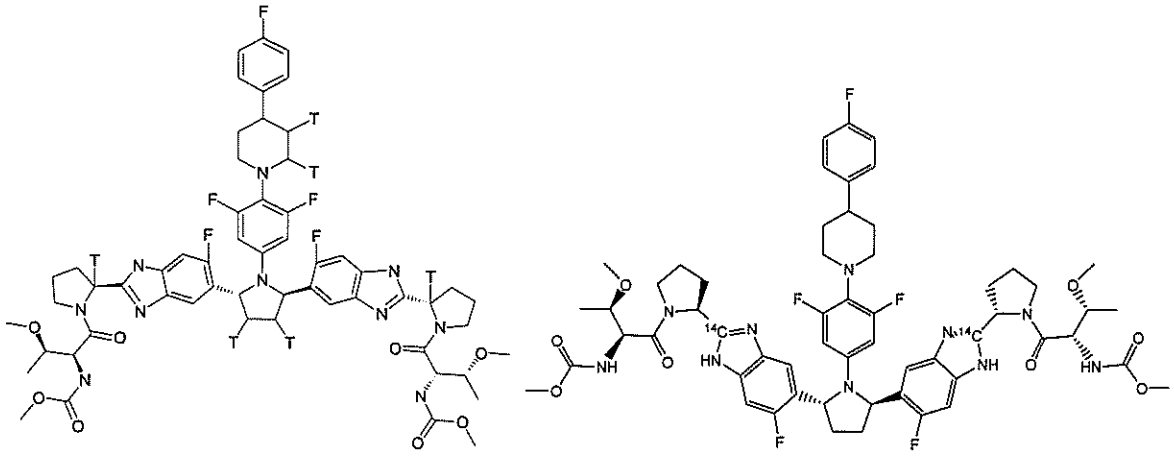
放射能標識[^{3}H]ピブレンタスビル及び[^{14}C]ピブレンタスビルの調製

（R&D/12/625［4.2.2.1-8 項］，R&D/14/0146［4.2.2.1-9 項］）

[^{3}H]ピブレンタスビルは非標識化合物に対して三塩化ロジウム触媒及びトリチウム水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/12/625）。シリカゲル薄層クロマトグラフィー及び逆相 HPLC により精製した生成物は，放射化学的純度が 98%を上回り，比活性は 9.2 Ci/mmol であった（図 2.6.4-2［左］）。

[^{14}C]ピブレンタスビルは，[^{14}C](*S*)-*tert*-butyl 2-carbamolypyrrolidine-1-carboxylate を出発物質として 5 段階で調製した。粗生成物は結晶化及びそれに続く調製用 HPLC により精製し，放射化学的純度 98.5%及び比活性 47.5 mCi/mmol の[^{14}C]ピブレンタスビルを得た（図 2.6.4-2［右］，R&D/14/0146）。

図 2.6.4-2. [^{3}H]ピブレンタスビル（左）及び[^{14}C]ピブレンタスビル（右）の放射能標識位置



[^{3}H]Pibrentasvir [^{14}C]Pibrentasvir

Position of the tritium designated by "T"; ^{14}C denotes the carbon labeled with ^{14}C

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

（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 01［4.2.2.1-10 項］）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルから得られた血漿試料中のピブレン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。その方法では塩析効果を利用した液液抽出を用い，血漿からピブレン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。試料は血漿に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 質量分析計で実施された。分析対象物質を正イオンモードにおいて約 450°C のイオン源温度で分析した。検出は MRM モードで行われた。ピブレンタスビル及び内標準物質のピーク面積は [redacted] 又は [redacted] ソフトウエアを用いて定量された（ピブレンタスビル表 2.6.5.2，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 01）。

HPLC-MS/MS：規制に則った試験における血漿中濃度分析

（R&D/12/713［4.2.2.1-11 項］，R&D/14/0819［4.2.2.1-12 項］，R&D/14/0827［4.2.2.1-13 項］，R&D/12/174［4.2.2.1-14 項］）

マウス（R&D/12/713），ラット（R&D/14/0819），ウサギ（R&D/14/0827）及びイヌ（R&D/12/174）血漿中ピブレンタス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（ピブレンタスビル表 2.6.5.2）。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[1]。約-20°C で保存したときの凍結マトリックス（血漿）中ピブレンタスビルの長期安定性は，マウスで少なくとも 128 日，ラットで 81 日，ウサギで 76 日及びイヌで 106 日であることが確かめられた。投与後試料を用いた incurred samples reanalysis の方法により，動物種ごと / 濃度測定法ごとに，試料分析期間中少なくとも 1 回は分析の再現性があることが示された[2]。

マウス，ウサギ及びイヌ血漿中の定量をするため，ピブレンタスビルのすべてのバリデートされた方法に対して，共通の蛋白質沈澱による抽出方法が用いられ，その中で少量かつ一定量の動物血漿を有機溶媒（アセトニトリル）を含む一定量の内標準物質溶液と混合した。ラット血漿中ピブレンタスビルを定量する方法では塩析効果を利用した液液抽出法を用い，バリデートされた方法の中で少量かつ一定量の動物血漿を一定量の内標準物質の有機溶媒（アセトニトリル）及び緩衝液溶液と混合した。いずれの方法においても，遠心分離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を，すべての方法で利用した。検出を MRM モードで行い，ピブレンタスビルに対して m/z 557 → 146，d6-ピブレンタスビル（ピブレンタスビルの内標準物質）に対して m/z 560 → 149 に設定した。クロマトグラフィーによる共に抽出されたマトリックス成分からの分析対象物質の分離は，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 0.0367–20.4 µg/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 36.7 ng/mL であった（R&D/12/713）。ラット血漿において分析法は 0.00495–5.04 µg/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 4.95 ng/mL であった（R&D/14/0819）。ウサギ血漿の分析法は 0.0361–20.1 µg/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 36.1 ng/mL であった（R&D/14/0827）。イヌ血漿の分析法は 0.0366–20.3 µg/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 36.6 ng/mL であった（R&D/12/174）。

代謝物の同定及びプロファイリング

in vivo 試験で得られた試料（胆汁，尿，糞及び血漿）並びに *in vitro* 試験で得られた試料（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 の溶出液を 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か又は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操作した。

放射能標識したピブレンタスビル及び代謝物は，合成標準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，並びに *in vitro* 又は *in vivo* の試験から得られた代表的な試料における薬物関連成分の高分解能 MS^n のフラグメンテーション・パターンを合成標準品と照合することによりキャラクタリゼーションされた。参照標準物質が得られない代謝物に関しては，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* 試験で得られた試料における総放射能濃度は，更にサンプルの処理を行わないで直接 LSC により測定された。糞中及び脂肪中の総放射能濃度測定のため，ホモジネートの一定量を燃焼させた後，LSC により放射能を測定した。分析すべき他のすべての組織を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 により分析した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 グレカプレビルの吸収

***In vitro* での透過性**

（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 07［4.2.2.2-1 項］）

グレカプレビルの受動的細胞透過性を，汎トランスポーター阻害剤であるシクロスポリン A 存在下，イヌ腎細胞株 MDCK-MDR1 を用いて評価した。グレカプレビルは P_{app} 1.4 × 10^{-6} cm/s という低いか又は中等度の受動的透過性を示した（グレカプレビル表 2.6.5.3a，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 07）。

マウスの吸収に対する排出トランスポーターの寄与

（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 02［4.2.2.2-2 項］）

野生型又は Mdr1a/1b/Bcrp ノックアウト FVB マウスにおけるグレカプレビルの吸収を評価することにより，グレカプレビルのトランスポーターを介する排出を評価した。低用量である 1 mg/kg 経口投与後，Mdr1a/1b-Bcrp ノックアウトマウスにおけるグレカプレビルのバイオアベイラビリティは 52%であり，野生型マウスにおけるバイオアベイラビリティ（13%）の約 4 倍であった。このことには腸の P-gp 及び / 又は Bcrp の欠損が一部関与していると考えられる（グレカプレビル表 2.6.5.16a，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 02）。

ラットにおける総放射能の吸収

（R&D/12/621［4.2.2.2-3 項］）

胆管カニューレを施した雄性 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]グレカプレビル（メチルシクロプロピル基に[^{14}C]標識［図 2.6.4-1 左］）を 5 mg/kg 単回経口投与した後，胆汁及び尿中に回収された総放射能の百分率（各々62.5%及び 1.9%）の合計により示されるように，少なくとも投与量の 65%が吸収された（R&D/12/621）。投与後 72 時間までに排泄された放射能の平均総回収率は 101.1%であった。

単回投与後の薬物動態

（R&D/12/622［4.2.2.2-4 項］，PTR-14-0003［4.2.2.2-5 項］，
A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 02［4.2.2.2-2 項］）

グレカプレビルの薬物動態を CD-1 マウス，Sprague-Dawley ラット，ビーグル犬及びカニクイザルで評価した。グレカプレビルの血漿からの消失半減期は，サルの 1.7 時間からイヌの 3.7 時間の範囲にあった。ラット及びイヌにおける分布容積（以下「V_{ss}」）は低いか中等度（0.40–0.64 L/kg）であったが，マウスでは 3.3 L/kg，サルでは 1.2 L/kg とより高かった。各動物種の肝血流量との関係で，血漿クリアランス値はサルで 1.7 L/h•kg，イヌで 0.99 L/h•kg と高かったが，マウスでは 1.6 L/h•kg，ラットでは 0.21 L/h•kg と低かった（グレカプレビル表 2.6.5.3b，R&D/12/622）。

グレカプレビルは分子量の大きい（mw 838.87），脂溶性の化合物で $LogD^{pH\ 7.4}$ は 2.5 であり，pK_a は 4.2（酸性）及び 10.3（酸性）であった（PTR-14-0003）。マウス，ラット及びイヌに溶液製剤として経口投与後，グレカプレビルは速やかに吸収された（T_{max} < 1 h）が，サルでは吸収がより緩慢であった（T_{max} 2.8 h）。溶液製剤からのグレカプレビルのバイオアベイラビリティ値は，マウス及びラットで 90%を上回ったが，イヌでは 44%，サルでは 26%とより低かった。ラット，ウサギ及びイヌにおいて，脂質をベースとした溶液製剤から得られた血漿中濃度に関して，10 mg/kg と 100 mg/kg の間ではほぼ線形の AUC の増加が示されたが，投与量を更に増加させても AUC は顕著に増加しなかった。絶食下のイヌにおける血漿中グレカプレビル濃度は，摂食下で得られたものと比べてわずかに高かった（溶液製剤）。曝露量を最大化させるために毒性試験は絶食下のイヌで実施された。

投与後 24 時間における濃度比又は投与後時間を通しての AUC のいずれかで評価したところ，マウス，ラット及びイヌにおける肝臓中グレカプレビル濃度は高く，血漿曝露量に比べて 10 倍超過（イヌ）から 100 倍（マウス）の範囲で高かった（R&D/12/622）。クラスターOatp1a/1b 及び Mdr1a/b-Bcrp ノックアウトマウスを用いたメカニズムに関する試験では，グレカプレビルの分布及び消失に対する肝取込み及び排出トランスポーターの寄与が確認された（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 02）。

反復経口投与後の薬物動態

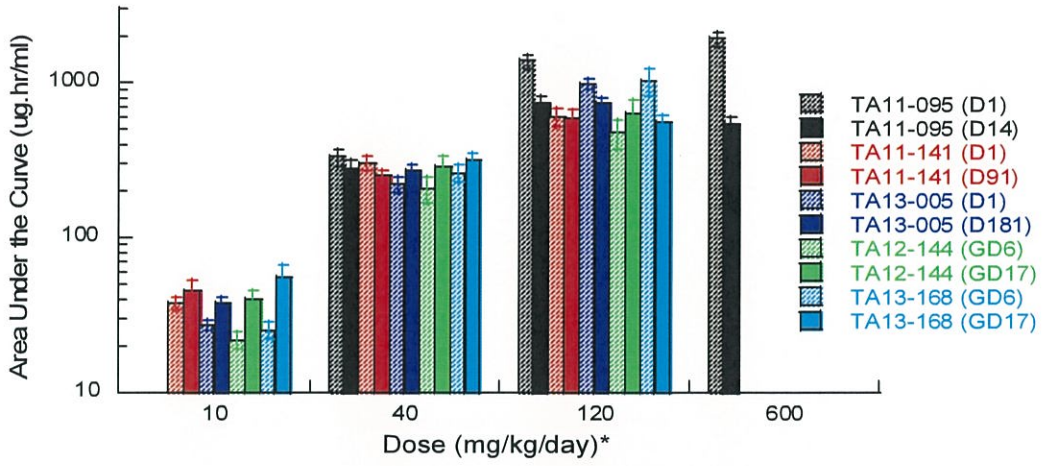
（R&D/13/1122［4.2.2.2-6 項］）

溶解度がわずかであるため，非臨床毒性試験に選択された 4 種すべてに最適化された脂質 / 界面活性剤の剤形を用いて投与したグレカプレビルの最大曝露量を決定した（R&D/13/1122）。ラットに 1 日 2 回（2 回目の投与は 1 回目の 6 時間後），26 週投与した試験において，120 mg/kg/day（60 mg/kg 1 日 2 回［以下「BID」］）投与時の AUC は約 600–700 μg•h/mL に維持された。より高用量において，毎日反復投与後の AUC は，試験 1 日目に得られたものより低かった（図 2.6.4-3）。

マウスにおいて剤形（非晶質固体分散体対脂質ベースの溶液），投与量（40–800 mg/kg/day），投与頻度（1 日 1 回［以下「QD」］対 BID）及び試験期間（1 週対 4 週）を比較した試験より，最大曝露量が脂質ベースの溶液製剤で得られ，BID と QD 投与の間で差はなかった。雌雄 Tg(HRAS)マウスに反復投与後の血漿中グレカプレビル濃度は，いずれも 1 日目に得られたものよりも低く，600 及び 800 mg/kg/day から得られた曝露量は 300 mg/kg/day で得られたもの（約 750 μg•h/mL）と同程度又はより低かった。

イヌに 2 及び 13 週間投与終了時の AUC 値は，100 mg/kg/day 以下の投与量において，1 日目に測定されたものと同程度であった。39 週試験において，投与期間終了時の AUC 値は 1 日目よりも高かった。200 mg/kg/day（100 mg/kg BID）において，反復投与後の AUC 値は 1 日目と比べて低いか同程度であり，定常状態の値は 100 mg/kg/day（50 mg/kg, BID）投与時に得られたものと同程度であった。イヌに 39 週投与後，定常状態におけるグレカプレビルの最大曝露量は約 1440 μg•h/mL であった。マウス，ラット及びイヌに反復投与時に約 600-1000 μg•h/mL の AUC が維持されたことと対照的に，ウサギにおけるグレカプレビルの曝露量は相当低かった（< 10 μg •h/mL ；2 種類の別々の脂質ベースの溶液製剤，グレカプレビル表 2.6.7.3，R&D/13/1122）。

図 2.6.4-3. ラットに 1 日 2 回反復経口投与したときのグレカプレビルの濃度曲線下面積（AUC）



Mean (±SEM); * total daily dose from BID administration, with the second dose administered 6 hours after the first.
TA11-095 (2w); TA11-141 (13w), TA13-005 (26w) administered twice daily doses of the PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 solution formulation (70:20:10, by weight; with 1 equivalent of NaOH) to male and female rats
TA12-144 and TA13-168 administered twice daily doses of the PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 solution formulation (70:20:10, by weight; with 1 equivalent of NaOH) to pregnant female rats (embryo-fetal developmental toxicity study).

2.6.4.3.2 ピブレンタスビルの吸収

In vitro での透過性

（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 07［4.2.2.2-7 項］）

ピブレンタスビルの受動的細胞膜透過性を，汎トランスポーター阻害剤であるシクロスポリン A 存在下イヌ腎細胞株 MDCK-MDR1 を用いて評価した。 ピブレンタスビルは P_{app} 値 1×10^{-6} cm/s 未満という低い受動的透過性を示した（ピブレンタスビル表 2.6.5.3a，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 07）。

マウスの吸収に対する排出トランスポーターの寄与

（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 21［4.2.2.2-8 項］）

野生型又は Mdr1a/1b-Bcrp ノックアウト FVB マウスにおけるピブレンタスビルの吸収を評価することにより，ピブレンタスビルのトランスポーターを介する排出を評価した。低用量である 0.1 mg/kg 経口投与後，Mdr1a/1b-Bcrp ノックアウトマウスにおけるピブレンタスビルのバイオアベイラビリティは 31%であり，野生型マウスにおけるバイオアベイラビリティ 0.1%よりも顕著に高かった。このことは腸の P-gp 及び / 又は Bcrp の欠損のため起こったと考えられる（ピブレンタスビル表 2.6.5.16，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 21）。

ラットにおける総放射能の吸収

（R&D/12/634［4.2.2.2-9 項］）

雄性 Sprague-Dawley ラットにおける[^{3}H]ピブレン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]ピブレンタスビル 10 mg/kg 単回経口投与後の尿中排泄率（0.4%）及び胆汁中排泄率（2.8%）の合計より，投与量の約 3.2%のみ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 95.8%であった（R&D/12/634）。

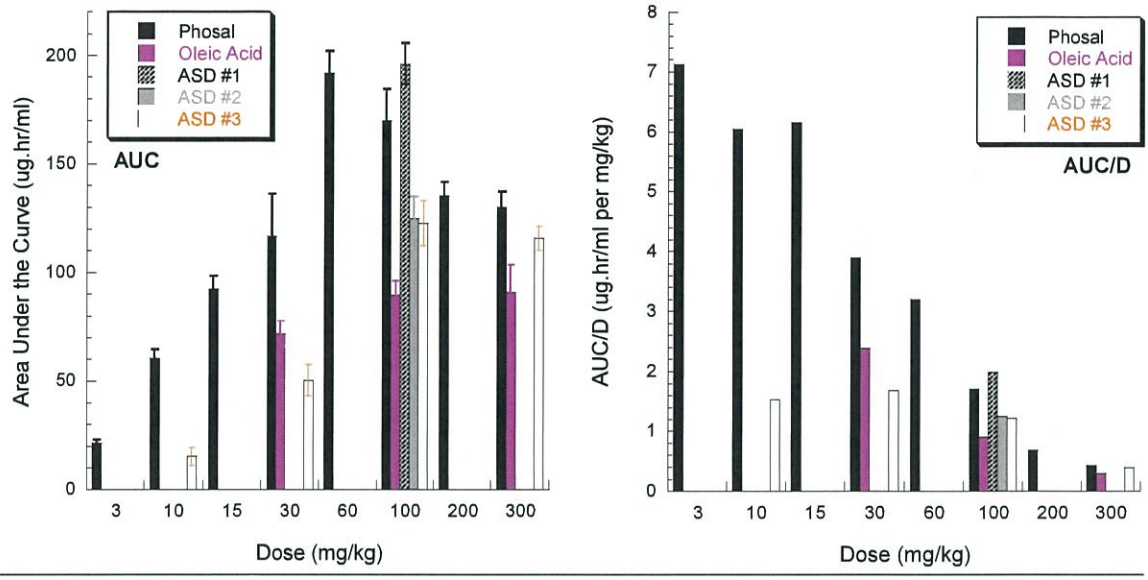
単回投与後の薬物動態

（R&D/12/631［4.2.2.2-10 項］，R&D/13/1113［4.2.2.2-11 項］）

マウス，ラット及びイヌにおけるピブレンタスビルの薬物動態プロファイルは，低いか中等度の V_{ss} で特徴づけられ，マウスの 0.22 L/kg からイヌの 0.85 L/kg の範囲にあった。血漿クリアランス値は低く，マウスの 0.0064 L/h•kg からサルの 0.15 L/h•kg の範囲にあった。血漿からの見かけの消失半減期はラットの 6.2 時間から，サルの約 8.3 時間の範囲にあった。マウスの半減期は約 24 時間と見積もられた。ピブレンタスビルは PEG-400 溶液から緩慢に吸収され（平均 T_{max} は 3.7 h と 9.0 h の間），バイオアベイラビリティ値は変動しやすく，マウス，ラット及びサルで低く（<15%），イヌで高かった（29.8%，ピブレンタスビル表 2.6.5.3b）。絶食下のイヌにおける血漿中ピブレンタスビル濃度は，摂食下で得られたものと同程度であった（ピブレンタスビル表 2.6.5.3c，R&D/12/631）。

ピブレンタスビルは分子量の大きい（mw 1113.18）の脂溶性の化合物（logD 5.7）であり，生理的な pH における水に対する溶解度は検出限界未満（< 0.8 µg/mL）である。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形においてより高い溶解度（> 150 mg/mL）が得られる（R&D/13/1113）。ピブレンタスビルの物理的化学的性質（高い脂溶性及び非常に低い水溶性）のため，水系懸濁液製剤を用いる薬物動態試験は実施されなかった。更に，この化学構造系列において以前の化合物で認められたラットで例外的に曝露量が低くなるパターンに従って，初期の剤形スクリーニング試験は CD-1 マウスで実施された。 曝露量の種差の確認により，マウスが反復投与毒性試験に対する望ましいげっ歯類の種として選択された。マウスにおいて 3 種類の別々の非晶質固体分散体（水性懸濁液）からのピブレンタスビルの曝露量は，脂質 / 界面活性剤ベースの溶液製剤で得られたものよりも高くなく，最も望ましい濃度はビタミン E TPGS 含有非晶質固体分散体 から得られた（図 2.6.4-4）。ビタミン E TPGS 含有製剤は長期反復投与試験又は胚・胎児発生毒性試験に適さないので，脂質 / 界面活性剤ベースの溶液製剤の評価を更に実施した。データの蓄積に基づき，Phosal 53 MCT : PEG-400 : Poloxamer 124 : Cremophor RH40（40 : 20 : 20 : 20，質量比） 製剤が，マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおけるすべての毒性試験における反復投与に選択された。

図 2.6.4-4. 雄性 CD-1 マウスに単回経口投与したとき，剤形及び投与量がピブレンタスビルの濃度曲線下面積（AUC）又は用量正規化 AUC（AUC/D）に及ぼす影響



Mean (±SEM)
Phosal = Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, by weight; 2 mL/kg)
Oleic Acid = PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80, by weight; 2 mL/kg)
ASD #1 = ASD (API: copovidone: Vitamin E TPGS; 15:70:15 by weight) suspension in 0.2% HPMC
ASD #2 = ASD (API: copovidone: Tween 20; 15:75:10 by weight) suspension in 0.2% HPMC
ASD #3 = ASD (API: copovidone: Tween 20: Poloxamer124; 15:70:10:5 by weight) suspension in 0.2% HPMC

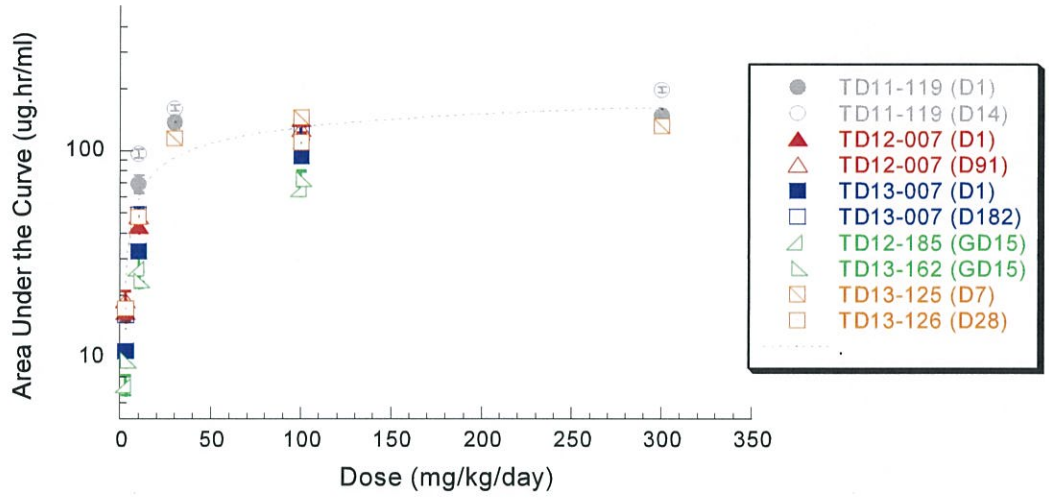
反復経口投与時の薬物動態

（R&D/13/1113［4.2.2.2-11 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ピブレンタスビルを投与したときの最大曝露量を測定した（R&D/13/1113）。CByB6F1-Tg(HRAS)2JIC 非トランスジェニック同腹仔マウスにおける血漿中ピブレンタスビル濃度は，CD-1 マウスで観測されたものと同程度であり，明らかな性差はなかった（図 2.6.4-5）。30–300 mg/kg/day 投与後に得られた曝露量（約 100–200 µg•h/mL）にはごくわずかな差しか認められなかった。毎日反復投与後の曝露量は 1 日目に得られたものとおおむね同程度であり，マウスで明らかな蓄積は認められなかった。マウスに 13 週毎日投与後の最大曝露量はラットに比べて約 10 倍高く，AUC 値は約 10 µg•h/mL であった。雄性ラットにおける AUC は雌性ラットに比べて高い傾向にあり，投与量が高いほどかつ投与期間が長いほど性差が大きくなった。妊娠 New Zealand white ウサギで得られた最大曝露量は 100 mg/kg/day で 2.5 µg•h/mL 未満の平均値であり，ラットよりも低かった。胚・胎児発生毒性試験において投与期間を通して蓄積は認められなかった。イヌに 30–300 mg/kg 単回投与しても曝露量の差はごく

わずかで，この観測結果は反復投与毒性試験で再現性が認められた。変動の範囲内でビーグル犬に 300 mg/kg/day 経口投与後に得られたピブレンタスビルの AUC は 100 mg/kg/day で得られた値（約 30-40 µg•h/mL）に比べて差がなかった。イヌにおいて半減期及び日ごとの投与間隔に則した蓄積により，毎日の反復投与後にわずかに高い曝露量が得られた（ピブレンタスビル表 2.6.7.3，R&D/13/1113）。

図 2.6.4-5. CD-1 及び CByB6F1-Tg(HRAS)2JIC 非トランスジェニック同腹仔マウスにおける反復経口投与後のピブレンタスビルの濃度曲線下面積（AUC）



AUC (± SEM); single dose (Day 1) data provided in closed symbols; multiple dose data in open symbols
Toxicokinetic data obtained from sparse sampling study design
TD11-119 (2w), TD12-007 (13w) and TD13-007 (26w) administered daily doses of the Phosal formulation in CD-1 mice;
TD12-185 and TD13-162 administered daily doses of the Phosal formulation in pregnant CD-1 mice.
TD13-125 (1w) and TD13-126 (4w) administered daily doses of the Phosal formulation in transgenic mice.

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 グレカプレビルの分布

血漿蛋白結合及び赤血球への分布

（R&D/16/0374［4.2.2.3-1 項］，R&D/16/0369［4.2.2.3-2 項］，R&D/16/0392［4.2.2.3-3 項］）

平衡透析法で測定したところ，グレカプレビルの血漿蛋白への結合率は高く，0.1 から 30 µmol/L の範囲で濃度依存性はなかった。マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおける 1 µmol/L での f_u の平均値は，0.026，0.0035，0.018，0.049 及び 0.025 であり，ラットがヒトと統計学的な差があった。グレカプレビルが赤血球に選択的に分配されることはなく，マウス，ラ

ット，イヌ，サル及びヒトにおける平均血液 / 血漿中濃度比は，各々0.64，0.60，0.55，0.75 及び 0.57 であった（グレカプレビル表 2.6.5.6，R&D/16/0374）。

ヒト血漿中グレカプレビル非結合型分率は，異なる程度の腎機能障害患者，肝機能障害患者と健康被験者との間で同程度であった（グレカプレビル表 2.6.5.6，R&D/16/0369，R&D/16/0392）。

組織内分布試験

（R&D/14/0755［4.2.2.3-4 項］）

QWBA 試験において，有色の雄性 Long-Evans ラットに[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）を 5 mg/kg 経口投与後 0.5 時間における放射能の組織内分布は広範であった。ほとんどの組織において投与後 0.5–2 時間に最高放射能濃度に到達した。投与後 0.5 から 96 時間において，すべての組織の中で肝臓中に最も高い放射能濃度が認められた。投与後 0.5 時間のみに脳組織に非常に少量の薬物に由来する放射能が測定可能であった。本試験のすべての採取時点において，動脈壁及び眼の水晶体中放射能濃度は定量限界（56.6 ng-eq/g）未満（以下「BLQ」）であった。[^{14}C]グレカプレビルに由来する放射能はメラニン含有組織に対する親和性がないことが示された。いずれの組織からの放射能の消失も実質的に投与後 24 時間までに完了したが，肝臓，大腸及び小腸のみに測定可能な濃度の放射能が認められた。投与後 168 及び 192 時間において，いかなる組織，血液又は尿にも放射能は検出されなかった（グレカプレビル表 2.6.5.5，R&D/14/0755）。

胎盤通過性試験

（R&D/16/0244［4.2.2.3-5 項］）

妊娠 18 日の Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）を 5 mg/kg 経口投与した後，放射能は胎児組織に分布し，胎児肝及び血液に最も高い濃度が観測された。胎児脳，腎臓及び残りの胎児組織にはごくわずかな量の放射能が検出された。ほとんどの母体組織の放射能は，投与後 0.5 時間に最高濃度（以下「C_{max}」）に到達したが，肝臓のみが例外的に投与後 4 時間に C_{max} に到達した。[^{14}C]グレカプレビル単回強制経口投与後の[^{14}C]グレカプレビルに由来する放射能の母体肝，胎盤，血漿，子宮及び羊水からの消失は 72 時間までに完了しなかった。血液，腎臓及び卵巣には，投与後 24 時間から最終採取時点の投与後 72 時間まで放射能が認められなかった。投与後 72 時間を通して羊水及び胎盤に放射能が存在し，胎児血液及び肝にも存在したことより，[^{14}C]グレカプレビルに由来する放射能が胎盤を通過することが示された（グレカプレビル表 2.6.5.7，R&D/16/0244）。

2.6.4.4.2 ピブレンタスビルの分布

血漿蛋白結合及び赤血球への分布

（R&D/16/0679［4.2.2.3-6 項］，R&D/16/0372［4.2.2.3-7 項］，
R&D/16/0369［4.2.2.3-2 項］，R&D/16/0392［4.2.2.3-3 項］）

平衡透析法の変法で測定したところ，ピブレンタスビルの血漿蛋白への結合率は高く，1 から 30 μmol/L の範囲で濃度依存性はなかった（R&D/16/0679）。マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおける試験したすべての濃度を通しての f_u の平均値は，0.000045，0.000061，0.000058，0.000056 及び 0.000057 であり，結合率に種差は認められなかった。検討したいずれの種においても，ピブレンタスビルが赤血球に選択的に分配されることはなく，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおける血液 / 血漿中濃度比は，各々0.59，0.57，0.66，0.60 及び 0.62 であった（ピブレンタスビル表 2.6.5.6，R&D/16/0372）

ヒト血漿中ピブレンタスビル非結合型分率は異なる程度の腎機能障害患者，肝機能障害患者と健康被験者との間で同程度であった（グレカプレビル表 2.6.5.6，R&D/16/0369，R&D/16/0392）。

組織内分布試験

（R&D/14/0262［4.2.2.3-8 項］）

QWBA 試験において，有色の Long-Evans ラットに[^{14}C]ピブレンタスビルを 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，投与後おおむね 4-8 時間に最高濃度に到達した。いずれの組織からの放射能の消失も投与後 48 時間までに実質的に完了したが，大腸のみに測定可能なレベルの放射能が認められた。投与後 96 から 192 時間において，いかなる組織，血液，胆汁又は尿中に放射能は検出されなかった。本試験のすべての採取時点において，脳及び眼の水晶体における放射能濃度は BLQ（48.5 ng-eq/g 未満）であった。[^{14}C]ピブレンタスビルに由来する放射能はメラニン含有組織に対する親和性がないことが示された。いずれの組織，血液及び胆汁からの[^{14}C]ピブレンタスビルに由来する放射能の消失も，大腸壁に低濃度の放射能が観測されたことを除き，実質的に単回経口投与後 48 時間までに完了した（ピブレンタスビル表 2.6.5.5，R&D/14/0262）。

胎盤通過性試験

（R&D/16/0244［4.2.2.3-5 項］）

妊娠 18 日の Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]ピブレンタスビルを経口投与した後，放射能は胎児組織にごくわずかに分布した。投与後 1 及び 2 時間において，放射能は胎児血液で測定可能であったが，投与後 4，8 及び 12 時間においては胎児肝でのみ測定可能であった。胎児組織からの放射能の消失は投与後 24 時間までに完了した。評価した他の胎児組織にはいずれも試験を通して放射能は認められなかった。ほとんどの母体組織において，大部分が投与 4 時間後に最高放射能濃度に到達した。[^{14}C]ピブレンタスビルに由来する放射能の母体血液，腎臓，肝臓，卵

巣及び血漿からの消失は投与後 72 時間までに完了した。羊水にも，本試験の途中までの採取時点を通して放射能が認められず，最終採取時点である投与後 72 時間でのみ認められた。胎盤及び子宮には，投与後 72 時間を通して測定可能なレベルの放射能が認められた。組織内分布のデータより，[^{14}C]ピブレンタスビル由来の放射能は胎盤をごくわずかしか通過せず，胎児組織への分布もごくわずかであることが示された（ピブレンタスビル表 2.6.5.7，R&D/16/0244）。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 グレカプレビルの代謝

In vitro 酵素フェノタイピング

（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 10［4.2.2.4-1 項］）

遺伝子組換え体ヒト CYP 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）のパネルを用いた *in vitro* インキュベーションにより，グレカプレビルは主として CYP3A4/5 で代謝され，非常により少ない割合で CYP2D6，2C9 及び 2C8 で代謝されることが示された。代謝を介するグレカプレビルのクリアランスに占める各 CYP の相対的な寄与率は，CYP3A4 が約 92%，CYP2D6，2C9 及び 2C8 の合計で約 8%であった（グレカプレビル表 2.6.5.10a，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 10）。

グレカプレビルの生体内変換

（R&D/12/620［4.2.2.4-2 項］，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 18［4.2.2.4-3 項］，
A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 20［4.2.2.4-4 項］，
A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 24［4.2.2.4-5 項］，R&D/15/0355［4.2.2.4-6 項］，
A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 17［4.2.2.4-7 項］，
A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 22［4.2.2.4-8 項］，
A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 16［4.2.2.4-9 項］）

グレカプレビルの *in vitro* 代謝の大部分は，*tert*-ブチル基の酸化（M2），シクロペンチル基，ジフルオロブテニル基又はキノキサリン基の酸化（M4 及び M5 並びに未同定）に限定され，大環状構造中のジフルオロメチンのケトンへの変換（M7）も観察された（R&D/12/620）。マウス，ラット及びヒトにおけるグレカプレビルの *in vivo* 生体内変換は，ミクロソーム及び肝細胞で認められたものと類似していたが，アシルメチルシクロプロパン-スルホンアミドにおけるアミドの加水分解（M6 及び M8）並びにシクロペンチル基の脱水素（M10 及び M11）も含まれた。更に *in vivo* のイヌにおいてのみ，キノキサリン基又はジフルオロブテニル部分のグルタチオン抱合体及びシステイン抱合体も低濃度観測された（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 18，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 20，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 24，R&D/15/0355）。経口投与後定常状態におけるグレカプレビルの血漿中代謝物の種差を比較して表 2.6.4-1 に示す（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 18，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 17，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 22，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 16）。

FDA MIST ガイドラインに従えば，血漿中に主代謝物は同定されなかった。グレカプレビルの血漿中代謝物の簡略化した経路を図 2.6.4-6 に示す。完全な代謝プロファイルをグレカプレビル表 2.6.5.11 に示す。

表 2.6.4-1. 定常状態におけるグレカプレビルの血漿中代謝物プロファイル

	Mouse (a)	Rat (b)	Dog (c)	Human (d)
Glecaprevir (parent drug)	major	major	major	major
M1 (monohydroxy)	-	-	minor	minor
M2 (monohydroxy)	-	minor	minor	minor
M3 (monohydroxy)	-	minor	minor	minor
M4 (monohydroxy)	-	minor	minor	minor
M6 (amide hydrolysis)	minor	minor	minor	minor
M7 (defluorination & oxidation)	minor	minor	minor	minor
M10 (dehydrogenation)	-	minor	minor	minor
M11 (dehydrogenation)	-	minor	minor	minor
M12 (dihydroxylation)	-	-	-	minor
M13 (defluorination & hydroxylation)	-	minor	minor	-
M14 (defluorination & hydroxylation)	-	minor	minor	-
M15a (GSH conjugate)	-	-	minor	-
M15b (GSH conjugate degradant)	-	-	minor	-
M15d (Cys conjugate)	-	-	minor	-
M16a (oxidation & GSH conjugate)	-	-	minor	-
M16b (oxidation & GSH conjugate degradant)	-	-	minor	-
M17 (hydroxylation & Cys conjugate)	-	-	minor	-
M18a (defluorination & Cys-conjugate)	-	-	minor	-
M18b (defluorination & Cys-conjugate)	-	-	minor	-
M21a (Cys-conjugate of M7)	-	-	minor	-
M21b (Cys-conjugate of M7)	-	-	minor	-

Designations of major and minor reflect the FDA MIST guidelines, where major is defined as >10% of total drug related materials in plasma and minor is defined as <10% of total drug related materials in plasma.

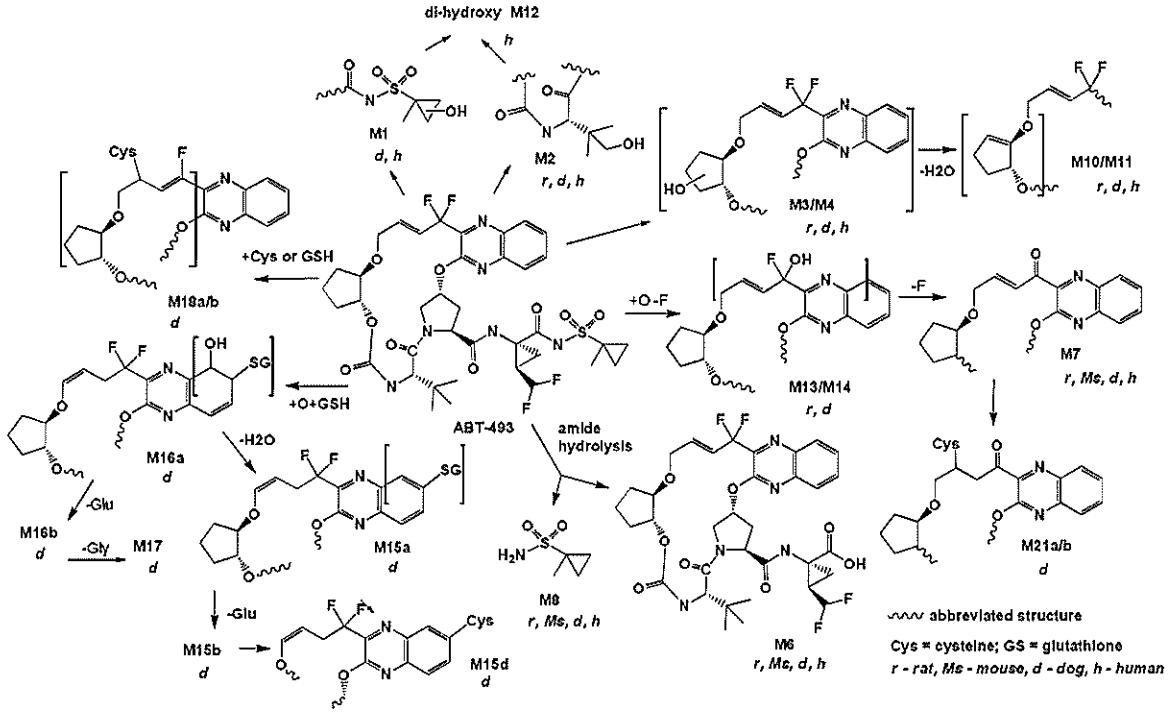
(a) 75 mg/kg BID x 7 days; (b) 60 mg/kg BID x 5 days; (c) 100 mg/kg BID x 273 days;

(d) M[redacted]-356: 800 mg QD x 10 days

M8 was not detected in the HPLC-MS analysis of plasma samples at steady state across species.

Glecaprevir Table 2.6.5.9c

図 2.6.4-6. マウス，ラット，イヌ及びヒト血漿中に認められた代謝物に基づくグレカプレビル（ABT-493）の推定生体内変換経路



マウスにおけるグレカプレビルの代謝

（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 18［4.2.2.4-3 項］）

雌雄 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹仔）マウスにグレカプレビル 150 mg/kg/day（75 mg/kg BID）を 7 日間投与したところ，グレカプレビルは血漿中の主成分であり，総薬物関連物質の 99.5%（MS ピーク面積に基づく）を占めた。2 種類の微量代謝物が同定され，それらはアシルスルホンアミド加水分解生成物 M6 及び脱フッ素化 / 酸化代謝物 M7（グレカプレビル表 2.6.5.9c，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 18）であった。

ラットにおけるグレカプレビルの代謝

（R&D/12/621［4.2.2.2-3 項］，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 20［4.2.2.4-4 項］，
A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 17［4.2.2.4-7 項］）

雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]グレカプレビル（メチルシクロプロピル基に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［左］）を 1 mg/kg 静脈内投与した後，循環中に親薬物及び加水分解を受けた代謝物 M8（1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド）が，血漿中放射能の各々約 92.0%及び 8.0%認

められた。[^{14}C]グレカプレビルを 5 mg/kg 経口投与された雄性 Sprague-Dawley ラットにおいて，循環中の親薬物及び M8 が，血漿中放射能の各々45.9%及び 54.1%を占めた。MS により血漿中には，スルホンアミド加水分解による非放射能標識部分である M6 及び微量の M7 が検出された。スルホンアミドの加水分解を介する M6 及び M8 への代謝消失はごくわずかであった。ラット尿及び胆汁中に静脈内投与放射能量のわずか 0.2%が M8 として回収され，投与量の 99.8%が未変化の親薬物であった。経口投与したラットでも同様に投与量のわずか 1.7%が M8 として回収され，未変化の親薬物が投与量の 60.4%を占めた。低分子量（MW 135）で水溶性の膜透過性が高いと推定される代謝物 M8 の体循環への出現は主として腸におけるグレカプレビルのスルホンアミドの加水分解後の再吸収によると考えられる（グレカプレビル表 2.6.5.9d, R&D/12/621）。低分子量まで分割された M8 の生成をもたらす腸の加水分解を介する放射能標識の顕著な損失を避けるために，[^{14}C]を大環状構造に組込んだ 2 番目の放射能標識体である[^{14}C]グレカプレビル（図 2.6.4-1［右］）が調製された。雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識）を 60 mg/kg 経口投与する追加試験を実施し，未変化の親薬物が血漿中の唯一の放射化学的成分であることを確認した。3 種類の微量代謝物（M2，M6，M7）は HPLC-MS によってのみ検出され，M8 は検出されなかった（グレカプレビル表 2.6.5.9b, A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 20）。

雌雄 Sprague-Dawley ラットにグレカプレビル 120 mg/kg/day（60 mg/kg BID）を 5 日間投与した後，合計で 9 種類の代謝物が血漿中で同定され，それらはモノ水酸化体 M2/M3/M4，脱水素化体 M10/M11，脱フッ素化 / 酸化体 M7/M13/M14 及びアシルスルホンアミド加水分解体 M6 であった。これらの代謝物はいずれも低濃度又はこん跡濃度存在した（グレカプレビル表 2.6.5.9c, A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 17）。

胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]グレカプレビル（メチルシクロプロピル基に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［左］）を 1 mg/kg 静脈内投与した後の胆汁及び尿中の放射化学的プロファイルより，総放射能の約 99.7%が未変化の親薬物として胆汁中に回収されることが示された。尿中には投与量の約 0.3%が回収され，親薬物の胆汁中排泄が[^{14}C]グレカプレビルの主消失経路であり，代謝の寄与はわずかであることが示された。胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]グレカプレビル（メチルシクロプロピル基に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［左］）を 5 mg/kg 経口投与したところ，未変化の親薬物が胆汁中に回収された放射能の大部分を占め，代謝物の寄与はわずかであった。代謝物 M1，M2，M3，M4 及び M5 は併せて投与量の約 1.1%–1.2%の割合であり，M8 は約 1.7%の割合であった（グレカプレビル表 2.6.5.9d, R&D/12/621）。

追加試験において，Sprague Dawley ラットに大環状構造内に[^{14}C]標識した[^{14}C]グレカプレビル（図 2.6.4-1［右］）を 60 mg/kg 単回経口投与したところ，未変化の親薬物が糞中の主成分（総投与量の 78.0%）であった。M6 は糞中の主代謝物であり，投与量の 11.1%を占めた。他の酸化的代謝物である M2，M4，M5，M6a 及び M7 も糞中にこん跡濃度又は低濃度検出された。データよりアシルスルホンアミドの加水分解による M6 及び M8 の生成が，主として腸で起こることが示唆された。尿中に投与量のわずか 0.1%が回収された。未変化の親薬物が微量の未同定成分

U1 及び U2 とともに認められた（グレカプレビル表 2.6.5.9d，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 20）。

イヌにおけるグレカプレビルの代謝

（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 24［4.2.2.4-5 項］，
A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 22［4.2.2.4-8 項］）

雄性ビーグル犬に[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）を 30 mg/kg 単回経口投与したところ，未変化の親薬物が主放射化学的成分として同定され，血漿中放射能の約 78%を占めた。HPLC-MS 分析により，血漿中には少なくとも 23 種類の代謝物が認められ，それらには 1）水酸化体である M1/M2/M4，2）脱水素化体である M10/M11，3）アシルスルホンアミド加水分解体である M6，4）脱フッ素化 / 酸化体である M13/M14/M7，5）グルタチオン抱合体及びそれに共通の分解物である M15(a/b/c/d)，6）酸化体 / グルタチオン又はシステイン抱合体である M16(a/b)/M17/M19/M20(a/b)並びに 7）脱フッ素化 / システイン抱合体である M18/M21(a/b) が含まれた（グレカプレビル表 2.6.5.9b）。プールしたイヌの尿において類似した代謝プロファイルが観測された。まとめると，未変化の親薬物が排泄物（尿及び糞）中で最も多い成分であり，投与量の 35.1%を占め，次いで M5 が 23.7%認められた。グルタチオン抱合に由来する代謝物が合わせて 4.7%存在した（グレカプレビル表 2.6.5.9b，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 24）。

イヌに 200 mg/kg/day 反復経口投与した後のプールした試料の代謝物を検討したところ，グレカプレビルが血漿中の主成分であり，総薬物関連物質の 93.0%を占めた。イヌの血漿中には合計 20 種類の低濃度又はこん跡濃度の代謝物が同定され，それらには酸化体である M1/M2，M3，M4，脱水素化体である M10/M11，脱フッ素化体である M13/M14/M7，アシルスルホンアミド加水分解体 M6，脱フッ素化システイン抱合体である M18a/b，M21a/b 並びに酸化されたグルタチオン抱合体又はグルタチオン関連抱合体である M16a/b 及び M15a/b/d が含まれた（グレカプレビル表 2.6.5.9c，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 22）。

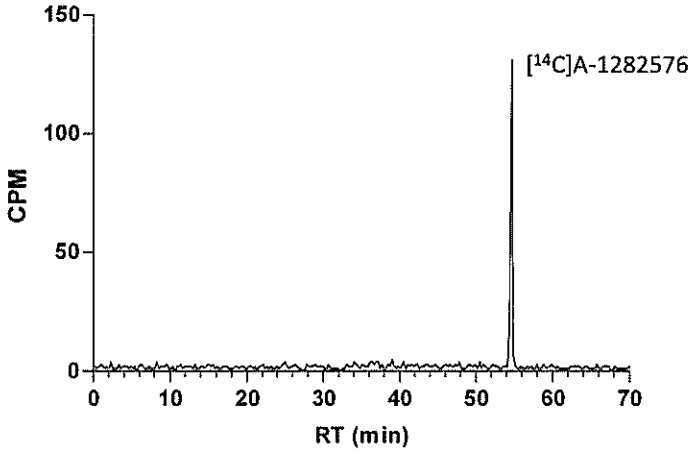
ヒトにおけるグレカプレビルの代謝

（R&D/15/0355［4.2.2.4-6 項］，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 16［4.2.2.4-9 項］）

6 名の健康成人男性被験者に[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）を 400 mg（125μCi）単回経口投与し，グレカプレビルの代謝を検討した。包括的に採取時点で重み付けしたプールド血漿（0-8 時間）のクロマトグラフィーによる評価により，グレカプレビルは血漿中の薬物関連物質の唯一の放射化学的成分であり，総放射能の 100%を占めることが示された（図 2.6.4-7）。HPLC-MS 分析により，4 種類の代謝物である M2，M4，M5 及び M13 がこん跡濃度検出されたが，放射化学的な方法では検出限界未満であった（グレカプレビル表 2.6.5.9b，R&D/15/0355）。ヒト糞中では，投与量の 22.6%が未変化の親薬物として回収された。糞中の主代謝物はスルホンアミド加水分解生成物 M6 であり，投与量の 41.7%を占めた。酸化的代謝物及びそれらのスルホンアミド加水分解生成物は糞中にも観測された。それらは M2，M4，

M5，M22，M23 及び M24 であり，各々投与量の 1.5%，0.3%，1.8%，8.3%，12.3% 及び 2.0%を占めた。新鮮なヒト糞ホモジネート中 *in vitro* で[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）をインキュベートしたところ，スルホンアミドの加水分解による M6 の生成は細菌叢により仲介され，主として腸で起こることが示された。まとめると，経口投与された[^{14}C]グレカプレビルは主として胆汁 / 糞経路を通して消失する。グレカプレビル及び代謝物は更に腸で加水分解され，M6 及び関連代謝物になる。糞中では，酸化的代謝物及びそれらの加水分解生成物は投与量の約 26%を占め，グレカプレビルの消失において代謝は副次的な役割を果たすことが示された（グレカプレビル表 2.6.5.9d，R&D/15/0355）。

図 2.6.4-7. [^{14}C]グレカプレビルを 400 mg 単回経口投与後のプールド血漿（0-8 時間，AUC を反映するよう採取時点を重み付け）の代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム



ヒトにグレカプレビル 800 mg を 1 日 1 回，10 日間経口投与した（M[redacted]-356 試験）後，プールド血漿の代謝物プロファイルより，グレカプレビルが主成分であることが示された。総薬物関連物質の 10%を上回る代謝物は見いだされなかった。ヒト血漿中で合計 9 種類の代謝物が同定され，低濃度又はこん跡濃度存在した。それらには M1，M2，M3，M4，M6，M7，M10，M11 及び M12 が含まれた。ヒトにおけるグレカプレビルの代謝には主として酸化的代謝による M1，M2，M3，M4 及び M12 の生成，アシルスルホンアミドの加水分解による M6 の生成並びに脱フッ素化とそれに続く酸化による α,β-不飽和ケトン M7 の生成が含まれた（グレカプレビル表 2.6.5.9c，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 16）。

2.6.4.5.2 ピブレンタスビルの代謝

In vitro 酵素フェノタイピング

（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 10［4.2.2.4-10 項］）

遺伝子組換え体ヒト CYP 及び FMO のパネルを用いた *in vitro* インキュベーションにより，非常に低い代謝回転が示された CYP3A4（95%を上回る親薬物が残存）を除き代謝回転は認められなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.10a，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 10）。

ピブレンタスビルの生体内変換

（R&D/12/629［4.2.2.4-11 項］）

in vivo でのマウス，ラット，イヌ及びヒトにおける代謝物の同定により，ピブレンタスビルは種を通してごくわずかしか代謝されないことが示された。ヒト及びマウスにおいて *O*-脱メチル化による M4 の生成がわずかに観測された。前臨床動物種においてピロリジン環及び 4-フルオロフェニルピペリジンの酸化もわずかに観測された（図 2.6.4-8，ピブレンタスビル表 2.6.5.11）。同様に *in vitro* 肝の系においても，種を通してピブレンタスビルはわずかしか代謝されなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.10b，R&D/12/629）。

表 2.6.4-2. 定常状態におけるピブレンタスビルの血漿中代謝物プロファイル

Plasma Metabolites	Mouse (a)	Rat (b)	Dog (c)	Human (d)
Pibrentasvir (parent drug)	major	major	major	major
A-1325912 isomer	minor	-		minor
M4 (*O*-demethylation)	minor	-	-	minor
M8 (mono-oxidation)	minor	-	-	-
M9 (amide hydrolysis)	minor	-		-
M10 (mono-oxidation)	-	-	minor	-
M11 (mono-oxidation)	-	-	minor	-

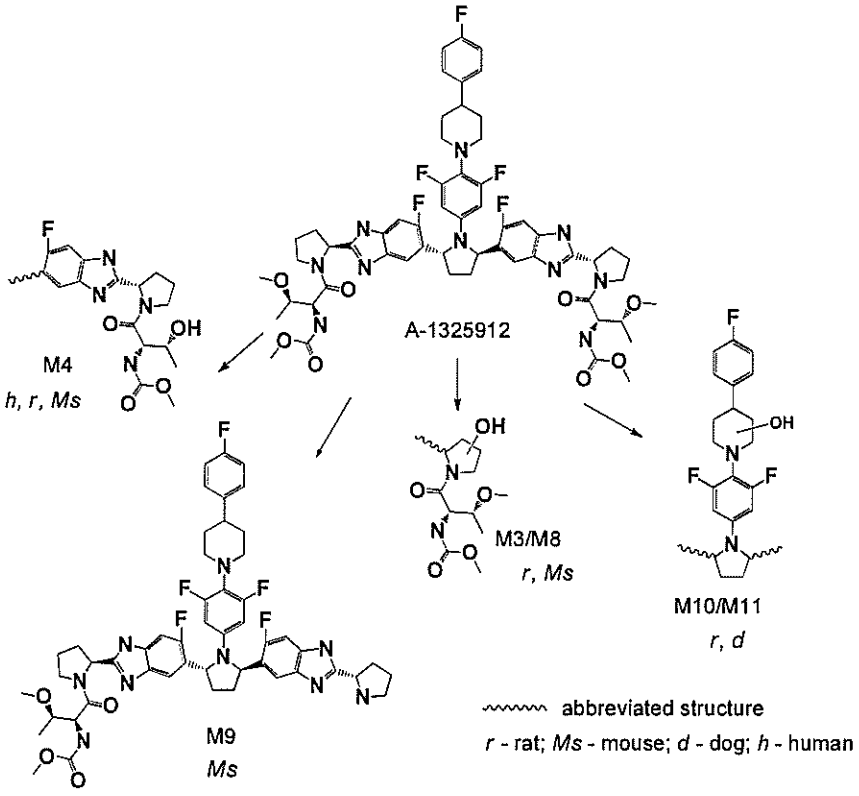
Designations of major and minor reflect the FDA MIST guidelines, where major is defined as >10% of total drug related materials in plasma and minor is defined as <10% of total drug related materials in plasma.

(a) 100 mg/kg/day x 8 days, (b) 30 mg/kg/day x 85 days; (c) 100 mg/kg/day x 280 days;

(d) Study M[redacted]-355, 600 mg daily dose x 10 days.

Pibrentasvir Table 2.6.5.9c

図 2.6.4-8. マウス，ラット，イヌ及びヒトにおけるピブレンタスビルの推定生体内変換経路



マウスにおけるピブレンタスビルの代謝

（R&D/16/0370［4.2.2.4-12 項］，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 15［4.2.2.4-13 項］）

CD-1 マウスに[^{14}C]ピブレンタスビルを 50 mg/kg 経口投与したところ，未変化の親薬物が主要循環成分（血漿中放射能の 98.5%）であった。2 種類のマイナーな代謝物が観測され，それらは M4（1.2%）及び M8（0.3%）であった（ピブレンタスビル表 2.6.5.9b，R&D/16/0370）。

Tg(HRAS)マウスにピブレンタスビルを反復経口投与したところ，血漿中には 3 種類の微量代謝物である M4，M8 及び M9 が同定され，親薬物は血漿中の薬物関連物質の 95%を上回る量を占めた。マウスにおけるピブレンタスビルの代謝には，主として *O*-脱メチル化（M4），アミド加水分解（M9）及びモノ水酸化（M8）が含まれた（ピブレンタスビル表 2.6.5.9b，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 15）。

ラットにおけるピブレンタスビルの代謝

（R&D/12/634［4.2.2.2-9 項］，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 16［4.2.2.4-14 項］，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 17［4.2.2.4-15 項］，R&D/16/0368［4.2.2.4-16 項］）

胆管カニュレーションを施した雄性 Sprague Dawley ラットに[^{3}H]ピブレンタスビルを 1 mg/kg 静脈内投与したところ，ピブレンタスビルは実質的に唯一の測定された成分（血漿中放射能の 95.3%）であり，トリチウム放射能標識体の異性体が血漿中放射能の 4.7%認められた。胆管カニュレーションを施した雄性 Sprague Dawley ラットに[^{3}H]ピブレンタスビルを 10 mg/kg 経口投与後得られたプールド血漿試料の主成分は未変化の親薬物であり，血漿中放射能の約 92%を占めた。2 種類のマイナーな未知代謝物（各々 < 3%）以外に顕著な代謝物は見いだされなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.9b，R&D/12/634）。雄性 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]ピブレンタスビルを 10 mg/kg 経口投与したところ，未変化の親薬物が血漿中における唯一の放射化学的成分として同定された（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 16）。ラットにピブレンタスビルを反復投与したところ，同様に未変化の親薬物が血漿中の唯一の成分であった（ピブレンタスビル表 2.6.5.9c，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 17）。授乳中の Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]-ピブレンタスビルを投与したところ，親薬物が血漿中の主要成分であり，血漿中総放射能の 97.8%を占めた。マイナーな未知成分が血漿中放射能の 2.2%認められた（ピブレンタスビル表 2.6.5.9b，R&D/16/0368）。

胆管カニュレーションを施した雄性 Sprague Dawley ラットに[^{3}H]ピブレンタスビルを 1 mg/kg 静脈内投与後得られた胆汁の放射化学的プロファイルのクロマトグラフィーを用いた評価により，投与後 72 時間までに胆汁中に排泄された放射能成分のすべては本質的に未変化の親薬物であることが示された（投与量の約 84%，ピブレンタスビル表 2.6.5.9d）。データより，ラットにおいて親薬物の胆汁中排泄が，[^{3}H]ピブレンタスビルの主消失経路であり，消失に占める代謝の割合は無視できるほど少ないことが示された（R&D/12/634）。胆汁試料において 2 種類の微量代謝物である M3 及び M4 が HPLC-MS によってのみ検出され，これらはピロリジン環の酸化及び *O*-脱メチル化生成物であった。これらの代謝物の存在量は放射能の検出限界未満であった。雄性 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]ピブレンタスビルを 10 mg/kg 単回経口投与したところ，未変化の親薬物が糞中放射能の大部分（投与量の 97.4%）を占め，[^{14}C]ピブレンタスビルの異性体が 2.3%，未知成分が 0.4%認められた（ピブレンタスビル表 2.6.5.9d，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 16）。

イヌにおけるピブレンタスビルの代謝

（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 18［4.2.2.4-17 項］，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 20［4.2.2.4-18 項］）

[^{14}C]ピブレンタスビルを 10 mg/kg 経口投与したイヌのプールド血漿試料中には，未変化の親薬物のみが認められた（ピブレンタスビル表 2.6.5.9b，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 18）。ピブレンタスビルを反復経口投与したイヌの血漿中には，主として未変化の親薬物が認

められ，総薬物関連物質の 91.5%を占めた。2 種類のマイナーな酸化代謝物である M10 及び M11 も各々7.7%及び 0.8%検出された（ピブレンタスビル表 2.6.5.9c，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 20）。

イヌに[^{14}C]ピブレンタスビルを 10 mg/kg 単回経口投与したところ，未変化の親薬物が糞中放射能の本質的にすべてを占めていた。[^{14}C]ピブレンタスビルの腎排泄はごくわずかであった（投与量の 0.1%）。イヌの尿中には未変化の親薬物及び微量の未知成分 U1 も見いだされた（ピブレンタスビル表 2.6.5.9d，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 18）。

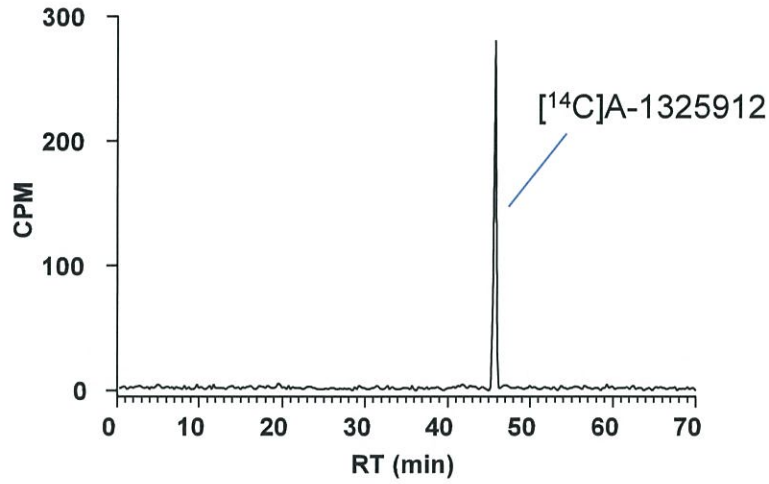
ヒトにおけるピブレンタスビルの代謝

（R&D/15/0353［4.2.2.4-19 項］，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 19［4.2.2.4-20 項］）

6 名の健康成人男性被験者に[^{14}C]ピブレンタスビルを 120 mg（125 μCi）単回経口投与し，ピブレンタスビルの代謝を検討した。血漿中（図 2.6.4-9）及び糞中（ピブレンタスビル表 2.6.5.9b 及び 表 2.6.5.9d）において，未変化の[^{14}C]ピブレンタスビルが唯一の薬物に関連する放射化学的成分であった（R&D/15/0353）。ヒトにおけるピブレンタスビルの消失における代謝の役割はごくわずかであった。

健康志願者にピブレンタスビル 600 mg を 10 日間投与し，プールド血漿の代謝物プロファイルを検討したところ，ピブレンタスビルが血漿中の主成分であり，総薬物関連物質の 98.5%を占めた。M4（*O*-脱メチル体）は唯一の代謝物としてこん跡量（0.2%）観測された。更に，ピブレンタスビルの異性体がこん跡量（1.3%）検出された。主代謝物（総薬物関連物質の 10%を上回るもの）は観測されなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.9c，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 19）。

図 2.6.4-9. [^{14}C]ピブレンタスビルを 120 mg 単回経口投与後のプールド血漿（0-6 時間，AUC を反映するよう採取時点を重み付け）の代表的な HPLC-ラジオクロマトグラム



2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 グレカプレビルの排泄

ラットにおけるグレカプレビルの排泄

（R&D/12/621［4.2.2.2-3 項］，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 20［4.2.2.4-4 項］，R&D/16/0244［4.2.2.3-5 項］，R&D/16/0368［4.2.2.4-16 項］）

胆管カニュレーションを施した雄性 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]グレカプレビル（メチルシクロプロピル基に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［左］）を 1 mg/kg 単回静脈内投与又は 5 mg/kg 経口投与した後，72 時間まで胆汁，尿及び糞試料を連続的に採取した。72 時間までのすべての試料からの平均総回収率は，静脈内投与時に 103%，経口投与時では 101%であった。静脈内投与したラットにおいて，胆汁中平均総回収率は 99.7%であり，尿中に投与量の 0.3%のみ，糞中に 1%回収され，放射能標識グレカプレビル及び関連物質は，主として胆汁中排泄を介して消失し，大部分が未変化の親薬物であることが示唆された。経口投与したラットにおいて，平均胆汁中総回収率は 62.5%であり，尿中が 1.9%，糞中が 23.3%であった（グレカプレビル表 2.6.5.13，R&D/12/621）。

雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）を 60 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回収さ

れ，投与量の 98.6 %に相当した。ラット尿中放射能回収率はわずか 0.1%であった（グレカプレビル表 2.6.5.13，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 20）。

授乳中 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）を経口投与したところ，乳汁中の[^{14}C]グレカプレビル由来の放射能は投与後 1 時間に平均 C_{max}値 24.3 ng-eq/g に到達した。乳汁中放射能濃度は経時的に減少し，半減期は 7.6 時間であった。乳汁中濃度は投与後 4 時間まで測定可能であり，平均濃度は 18.6 ng-eq/g であった。乳汁中放射能濃度は，投与後 8 時間までに定量限界未満まで減少した（グレカプレビル表 2.6.5.7，R&D/16/0244）。乳汁中の[^{14}C]グレカプレビル由来の放射能（AUC_{0-t}）は血漿中の 1/13 であった。乳汁中に排泄された放射能の大部分は未変化の親薬物（乳汁中放射能の 96.5%）であり，次いでマイナーな未知成分（3.5%）が認められた（グレカプレビル表 2.6.5.9b，R&D/16/0368）。

イヌにおけるグレカプレビルの排泄

（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 24［4.2.2.4-5 項］）

雄性ビーグル犬に[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）を 30 mg/kg 単回経口投与したところ，投与後 72 時間までの放射能回収率は投与量の 85.1%であった。投与放射能量は主として糞中に回収され（投与量の 76.4%），ごくわずかに尿中に回収された（投与量の 5.3%，グレカプレビル表 2.6.5.13，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 24）。

ヒトにおけるグレカプレビルの排泄

（R&D/15/0354［4.2.2.5-1 項］）

6 名の健康成人男性被験者に[^{14}C]グレカプレビル（大環状構造内に[^{14}C]標識，図 2.6.4-1［右］）を 400 mg（125 μCi）単回経口投与し，グレカプレビルの排泄を検討した。投与後 168 時間までに投与放射能の大部分は糞中に排泄され（92.1%），放射能の 0.7%が尿中に回収された。投与後 168 時間までの投与放射能の平均総回収率は 92.8% であった（グレカプレビル表 2.6.5.13，R&D/15/0354）。

2.6.4.6.2 ピブレンタスビルの排泄

マウスにおけるピブレンタスビルの排泄

（R&D/16/0370［4.2.2.4-12 項］）

雄性 CD-1 マウスに[^{14}C]ピブレンタスビルを 50 mg/kg 単回経口投与したときの排泄を検討した。薬物に関連した放射能は主として糞中に排泄され（投与後 48 時間までに投与量の 95.2%），尿中に放射能は回収されなかった。マウスにおける投与後 48 時間までの平均放射能総回収率は 96.7%であった（ピブレンタスビル表 2.6.5.13，R&D/16/0370）。

ラットにおけるピブレンタスビルの排泄

（R&D/12/634［4.2.2.2-9 項］，
A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 16［4.2.2.4-14 項］，R&D/16/0368［4.2.2.4-16 項］）

胆管カニュレーションを施した雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]ピブレンタスビルを 1 mg/kg 静脈内投与又は 10 mg/kg 経口投与した後，72 時間まで胆汁，尿及び糞試料を連続的に採取した。72 時間までのすべての試料からの平均放射能総回収率は，静脈内投与時に 88.1%，経口投与時に 95.8%であった。静脈内投与したラットにおいて，平均胆汁中総回収率は 84.1%であり，尿中に投与量の 0.9%のみ，糞中に 2.6%回収され，放射能標識ピブレンタスビル及び関連物質は，主として胆汁中排泄を介して消失し，大部分が未変化の親薬物であることが示唆された。経口投与したラットにおいて，平均胆汁中総回収率は 2.8%であり，尿中が 0.4%，糞中が 91.5%であった（ピブレンタスビル表 2.6.5.13，R&D/12/634）。

雄性 Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]ピブレンタスビルを 5 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回収され，投与量の 106.8%に相当した。薬物に関連する放射能のラット尿中回収率は本質的に 0 であった（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 16）。

授乳中 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]ピブレンタスビルを経口投与したところ，乳汁中の[^{14}C]-ピブレンタスビル由来の放射能は投与後 4 時間に平均 C_{max} 値 72.2 ng-eq/g に到達した。乳汁中放射能濃度は経時的に減少し，半減期は 7.3 時間であった。乳汁中濃度は投与後 12 時間まで測定可能であり，平均濃度は 33.8 ng-eq/g であった。乳汁中放射能濃度は，投与後 24 時間までに定量限界未満まで減少した。乳汁中の[^{14}C]ピブレンタスビル由来の放射能（AUC_{0-t}）は血漿中の 1.5 倍であった（ピブレンタスビル表 2.6.5.7）。未変化の親薬物が乳汁中に排泄された放射能のすべてを占めており（乳汁中放射能の 100%），代謝物は検出されなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.9b，R&D/16/0368）。

イヌにおけるピブレンタスビルの排泄

（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 18［4.2.2.4-17 項］）

イヌに[^{14}C]ピブレンタスビルを 10 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回収され，投与量の 85.0%に相当した。投与後 72 時間までの腎排泄はごくわずか（投与量の 0.1%）であり，放射能の総回収率は 96.6%であった（ピブレンタスビル表 2.6.5.13，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 18）。

ヒトにおけるピブレンタスビルの排泄

（R&D/15/0354［4.2.2.5-1 項］）

6 名の健康成人男性被験者に[^{14}C]ピブレンタスビルを 120 mg（125 μCi）単回経口投与し，ピブレンタスビルの排泄を検討した。投与後 144 時間までに投与放射能の大部分は糞中に排泄され（96.6%），測定可能な放射能は尿中に排泄されなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.13，R&D/15/0354）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 グレカプレビルの薬物動態学的相互作用

CYP，UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（以下「UGT」）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グレカプレビルの DDI のポテンシャルは，非臨床試験において，更にグレカプレビル + ピブレンタスビルレジメンの一部として臨床的に評価された。特に断らない限り，グレカ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，この投与レジメンを用いた臨床 DDI 試験で観測された正味の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

（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 10［4.2.2.4-1 項］，M[redacted]-356［5.3.3.1-2/ref 項］，R&D/16/0373［4.2.2.6-1 項］，R&D/16/1472［4.2.2.6-2 項］，M[redacted]-605［5.3.3.4-2/ref 項］，R&D/16/0433［4.2.2.6-3 項］，R&D/13/482［4.2.2.6-4 項］，M[redacted]-593［5.3.3.4-17/ref 項］，M[redacted]-585［5.3.3.4-5/ref 項］）

in vitro において，グレカプレビルは CYP3A4/5 により代謝され，より少ない程度であるが CYP2D6，CYP2C9 及び CYP2C8 によっても代謝される（グレカプレビル表 2.6.5.10a，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 10）。しかしながら，ヒトにおける ADME 試験において，[^{14}C]グレカプレビルは主として糞中に排泄され，投与量の 1%未満が尿中に回収された。糞中では，放射能の大部分が未変化の親薬物（22.6%）及びその加水分解生成物 M6（腸細菌叢により仲介，41.7%）として回収された。酸化的代謝物及びそれらの加水分解生成物は投与量の約 26%を占め，グレカプレビルの消失において代謝は副次的な役割を果たすことが示された（2.6.4.6.1 項）。CYP3A4/P-gp 阻害剤であるリトナビルを併用した臨床試験において，グレカプレビルの曝露量は増加して約 2 倍になったが，これはリトナビルが P-gp 及び / 又は BCRP を阻害するためである（M[redacted]-356）。

ヒト肝ミクロソーム（*in vitro*）において，グレカプレビルは CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害し，50%阻害濃度（以下「IC_{50}」）値は各々31.7 及び 175 μmol/L であった。一方，CYP1A2，2B6，2C19，2D6 又は 3A4 に関して IC_{50} 値は 200 μmol/L より大きかった。酵素源として CYP3A4 遺伝子組換え体を用いたところ，グレカプレビルは IC_{50} 値 28.3 μmol/L で CYP3A4 を阻害した（グレカプレビル表 2.6.5.12a，R&D/16/0373）。*in vitro* において CYP3A4 に関しては 200 μmol/L その他は 50 μmol/L まで検討したところ，グレカプレビルは CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 に対する時間依存的な阻害剤ではなかった（グレカプレビル表 2.6.5.12a，R&D/16/0373）。臨床用量及び曝露量，更に 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を用いた予測 [3] によれば，グレカプレビルは肝の CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 又は 3A4 に対して顕著な臨床上の阻害を起こさないことが予想される（R 値 < 1.25）が，腸の CYP3A4 を阻害するポテンシャルがある（R 値 > 1.25，R&D/16/1472）。グレ

カプレビル及びピブレンタスビルを用いた CYP カクテル DDI 試験において，CYP3A4 プローブ基質であるミダゾラムの AUC は 27%増加した（M[redacted]-605）。

50 μmol/L までの濃度（グレカプレビル / ピブレンタスビル 300/120 mg 投与時，定常状態での平均血漿中非結合型薬物の C_{max} の 50 倍を上回る濃度）において，グレカプレビルは 3 名のドナーの肝細胞における CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 メッセンジャーRNA（以下「mRNA」）の発現を誘導しなかった（グレカプレビル表 2.6.5.12b，R&D/16/0433）。これらのデータより，グレカプレビルが CYP1A2，2B6 又は 3A4 の基質である薬物の代謝を臨床的に誘導するポテンシャルは低いことが示された。

ヒト肝ミクロソーム（*in vitro*）においてグレカプレビルは UGT1A1 及び UGT1A4 を阻害し，IC_{50} 値は各々17.2 及び 14.6 μmol/L であったが，UGT1A6，UGT1A9 又は UGT2B7 を阻害しなかった（IC_{50} >50 μmol/L，グレカプレビル表 2.6.5.12a，R&D/13/482）。臨床曝露量に基づけば，グレカプレビルは UGT1A1 又は UGT1A4 基質との間で臨床上の相互作用を起こさないことが予想される（R 値 < 1.25，R&D/16/1472）。DDI が起こらないと予測されることと一致して，ラルテグラビル（UGT1A1 基質）又はラモトリギン（UGT1A4 基質）をグレカプレビル及びピブレンタスビルと併用投与しても臨床的に意義のある相互作用は観測されなかった（M[redacted]-593，M[redacted]-585）。

トランスポーターが関与する相互作用

（R&D/15/1003［4.2.2.6-5 項］，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 02［4.2.2.2-2 項］，M[redacted]-603［5.3.3.4-20/ref 項］，M[redacted]-723［5.3.3.4-7/ref 項］，M[redacted]-605［5.3.3.4-2/ref 項］，R&D/16/1472［4.2.2.6-2 項］，M[redacted]-579［5.3.3.4-11/ref 項］，M[redacted]-721［5.3.3.4-12/ref 項］，M[redacted]-356［5.3.3.1-2/ref 項］，M[redacted]-584［5.3.3.4-15/ref 項］，M[redacted]-582［5.3.3.4-4/ref 項］，M[redacted]-585［5.3.3.4-5/ref 項］，M[redacted]-532［5.3.3.4-23/ref 項］）

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 値 0.098–0.11 μmol/L）及び OATP1B3（K_m 値 0.19–0.25 μmol/L）であり，有機カチオントランスポーター（以下「OCT」）1 は含まれなかった（グレカプレビル表 2.6.5.15a，R&D/15/1003）。Oatp1a/1b クラスターノックアウトマウスにおける検討により，Oatp1 ファミリーのトランスポーターのグレカプレビルの肝臓への分布における *in vivo* での関連性が示された（2.6.4.3.1 項，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 02）。グレカプレビル及びピブレンタスビルレジメンを OATP 阻害剤のアタザナビル，リファンピシン（単回投与）及びシクロスポリン（400 mg）と併用投与したとき，グレカプレビルの臨床曝露量は顕著に増加し，*in vitro* で観測された OATP1B1 及び OATP1B3 基質としての相互作用の結果と一致した（M[redacted]-603，M[redacted]-723，M[redacted]-605）。

グレカプレビルは OATP1B1 及び 1B3 の強力な阻害剤であり，IC_{50} 値は各々0.017 μmol/L 及び 0.064 μmol/L であったが，OCT1 の阻害剤ではなかった（IC_{50} > 30 μmol/L，グレカプレビル表 2.6.5.15b，R&D/16/1472，R&D/15/1003）。臨床用量及び曝露量，更に FDA の推奨する肝取込みトランスポーターの阻害評価を用いた予測に基づき，グレカプレビルは OATP1B1 及び

OATP1B3 を阻害すると予測される（各々R 値 > 1.25）が，OCT1 を阻害すると予測されなかった（R 値<1.25，R&D/16/1472）。このことは，グレカプレビル及びピブレンタスビルと併用投与したとき，OATP 基質であるプラバスタチン，アトルバスタチン，ロスバスタチン，シンバスタチン酸及び lovastatin acid の曝露量が増加したことと一致した（M[redacted]-579，M[redacted]-721）。

腎トランスポーターを介する薬物相互作用は予想されない。100 μmol/L においてグレカプレビルは OCT2，有機アニオントランスポーター（以下「OAT」）1 及び OAT3 を 50%未満阻害することが示され，30 μmol/L においてグレカプレビルは Multidrug and toxin extrusion（以下「MATE」）1 及び MATE2K を 50%未満阻害することが示された。これらのトランスポーターの IC_{50} 値は，OCT2，OAT1 及び OAT3 に関して 100 μmol/L を上回り，MATE1 及び MATE2 に関して 30 μmol/L を上回ると考えられる（グレカプレビル表 2.6.5.15b，R&D/15/1003）。グレカプレビル及びピブレンタスビルレジメンに対して，$C_{max,u}/IC_{50}$ 値は 0.1 未満であるため，遊離型グレカプレビルの血漿曝露量はこれらの腎トランスポーターを阻害するのに十分ではないことが予測される（R&D/16/1472）。

in vitro において，グレカプレビルは排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質として特定された（グレカプレビル表 2.6.5.15a，R&D/15/1003）。トリプル排出トランスポーター（Mdr1a/b-Bcrp）ノックアウトマウスにおける試験により，マウスにおけるグレカプレビルの経口吸収及び排泄に P-gp 及び / 又は Bcrp が関与することが示された（グレカプレビル表 2.6.5.16a，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 02）。グレカプレビル（200 mg）と P-gp/BCRP 阻害剤であるリトナビル（100 mg）の臨床 DDI 試験において，グレカプレビルの曝露量は増加して約 2 倍になった（M[redacted]-356）。グレカプレビルの曝露量は，P-gp 及び BCRP の阻害剤であるシクロスポリン 100 mg の投与によりごくわずかな影響しか受けなかったため，ピブレンタスビル 120 mg と併用投与したときのグレカプレビルの臨床用量 300 mg は腸の排出に対してより鋭敏でないと考えられる（M[redacted]-584）。グレカプレビル及びピブレンタスビルを P-gp の誘導剤であるリファンピシンの反復投与と併用することにより，グレカプレビルの曝露量は減少した（M[redacted]-723）。

膜小胞を用いた試験において，グレカプレビルは P-gp，BCRP 及び Bile Salt Export Pump（以下「BSEP」）の阻害剤であり，IC_{50} 値は各々0.33 μmol/L，2.3 μmol/L 及び 0.95 μmol/L であった。グレカプレビルの透過性が低いか中等度であることにより，トランスポーターを過剰発現させた MDCK 細胞において，P-gp 及び BCRP の弱い阻害（各々IC_{50} > 100 μmol/L 及び IC_{50} > 83 μmol/L）が観測された（グレカプレビル表 2.6.5.15b，R&D/15/1003）。2012 年の FDA DDI ガイダンス案の排出トランスポーター阻害の決定樹に基づけば，P-gp 及び BCRP の阻害は胃腸管中グレカプレビルの理論濃度（用量 / 250 mL，$[I]_2/IC_{50}$ 値 >10）又は他の組織部位における濃度（$[I]_1/IC_{50}$ 値 > 0.1）により予測される（R&D/16/1472）。これらの予測は，グレカプレビル及びピブレンタスビルと併用投与したときのジゴキシン及びダビガトラン（P-gp 基質），ソホスブビル（P-gp/BCRP 基質）並びにロスバスタチン（BCRP 基質）の曝露量の増加と一致した（M[redacted]-582，M[redacted]-585，M[redacted]-532，M[redacted]-579）。

2.6.4.7.2 ピブレンタスビルの薬物動態学的相互作用

CYP，UGT 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ピブレンタスビルの DDI のポテンシャルは，非臨床試験において，更にグレカプレビル + ピブレンタスビルレジメンの一部として臨床的に評価された。ピブレン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，特に断らない限り，グレカプレビル及びピブレンタスビル（300 mg/120 mg）という投与レジメンを用いた臨床 DDI 試験で観測された正味の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

（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 10［4.2.2.4-10 項］，R&D/16/0371［4.2.2.6-6 項］，R&D/16/0434［4.2.2.6-7 項］，R&D/14/0243［4.2.2.6-8 項］，R&D/16/1472［4.2.2.6-2 項］，M[redacted]-593［5.3.3.4-17/ref 項］，M[redacted]-585［5.3.3.4-5/ref 項］）

in vitro において，ピブレンタスビルは非常に遅い速度で代謝され，CYP3A4 に関してのみ非常に低い代謝回転（95%を上回る親薬物が残存）が観測された（ピブレンタスビル表 2.6.5.10a, A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 10）。ヒトにおいて，ピブレンタスビルは血漿中で唯一の成分であり，投与量のほぼすべてが未変化の親薬物として糞中に排泄された（2.6.4.5.2 項）。CYP 酵素の阻害又は誘導はピブレンタスビルの曝露量に影響を及ぼさないことが予想される。

ピブレンタスビルは CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 又は 3A4 などの主要な CYP 酵素を直接阻害しなかった（直接的な CYP 阻害に対する IC_{50} > 30 μmol/L，ピブレンタスビル表 2.6.5.12a，R&D/16/0371）。更に，CYP3A4 に関しては 100 μmol/L その他は 50 μmol/L まで検討したところ，ピブレンタスビルは *in vitro* で CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 に対する時間依存的な阻害剤ではなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.12a，R&D/16/0371）。3 μmol/L までの濃度（定常状態での平均血漿中非結合型薬物の C_{max} の 50 倍を上回る濃度）において，ピブレンタスビルは 3 名のドナーの肝細胞における CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A4 mRNA の発現を誘導することはなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.12b，R&D/16/0434）。これらの阻害及び誘導のデータより，治療時のピブレンタスビルの曝露量において，ピブレンタスビルが前述の CYP の基質である薬物の代謝を顕著に変化させるポテンシャルが低いことが示された。

in vitro においてピブレンタスビルは UGT1A1 及び UGT1A4 を阻害し，IC_{50} 値は各々2.54 及び 0.027 μmol/L であったが，ヒト肝ミクロソームにおいて UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害しなかった（IC_{50} > 50 μmol/L，ピブレンタスビル表 2.6.5.12a，R&D/14/0243）。臨床用量及び曝露量，更に FDA の可逆的阻害に関するメカニズムに基づく静的モデルを用いた予測 [3] によれば，ピブレンタスビルは UGT1A1 に対する顕著な臨床上の阻害を起こさないことが予想される（R 値 < 1.25）が，UGT1A4 を阻害する可能性がある（R 値 > 1.25，R&D/16/1472）。ラルテグラビル（UGT1A1 基質）又はラモトリギン（UGT1A4 基質）をグレカプレビル及びピブレンタスビルと併用しても臨床的に意義のある相互作用は観測されなかった（M[redacted]-593，M[redacted]-585）。

トランスポーターが関与する相互作用

（R&D/15/1005［4.2.2.6-9 項］，A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 21［4.2.2.2-8 項］，M[redacted]-723［5.3.3.4-7/ref 項］，R&D/16/1472［4.2.2.6-2 項］，M[redacted]-579［5.3.3.4-11/ref 項］，M[redacted]-721［5.3.3.4-12/ref 項］，M[redacted]-355［5.3.3.1-3/ref 項］，M[redacted]-584［5.3.3.4-15/ref 項］，M[redacted]-582［5.3.3.4-4/ref 項］，M[redacted]-585［5.3.3.4-5/ref 項］，M[redacted]-532［5.3.3.4-23/ref 項］）

ヒト肝細胞又は OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1 を過剰発現している細胞において，ピブレンタスビルの能動輸送は観測されなかった（ピブレンタスビル表 2.6.5.15a，R&D/15/1005）。更に，野生型と Oatp1a/1b FVB クラスターノックアウトマウスにおいて同程度の血漿曝露量が観測された（A-1325912 Drug Metabolism Memo No. 21）。これらのデータより，ピブレンタスビルは OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1 の基質ではないことが示された。これらの非臨床データと一致して，グレカプレビル及びピブレンタスビルをリファンピシン（OATP 阻害剤）の単回投与と併用したところ，ピブレンタスビルの臨床曝露量に変化は観測されなかった（M[redacted]-723）。

ピブレンタスビルは OATP1B1 を阻害し，IC_{50} は 1.3 μmol/L であったが，OATP1B3 又は OCT1 の顕著な阻害は示されなかった（IC_{50} >30 μmol/L，ピブレンタスビル表 2.6.5.15b，R&D/15/1005）。OATP1B1 臨床上の阻害が予測された（R 値 > 1.25，R&D/16/1472）。しかしながら，グレカプレビル及びピブレンタスを併用投与したとき，OATP 基質であるプラバスタチン，アトルバスタチン，ロスバスタチン，シンバスタチン酸及び lovastatin acid の臨床曝露量の増加は，主としてグレカプレビルの寄与によると考えられる。グレカプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 の両方に対してより高い R 値を有する（M[redacted]-579，M[redacted]-721）。

腎トランスポーターを介する薬物相互作用は予想されない。30 μmol/L においてピブレンタスビルは OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 又は MATE2K に対して 50%未満の阻害を示した（ピブレンタスビル表 2.6.5.15b，R&D/15/1005）。グレカプレビル及びピブレンタスビルのレジメンに関して，遊離型ピブレンタスビルの血漿曝露量はこれら腎トランスポーターを阻害するのに十分でないと予測され，$C_{max,u}/IC_{50}$ の値は 0.1 未満であった（R&D/16/1472）。

ノックアウトマウスの試験データに基づけば，ピブレンタスビルは排出トランスポーターの P-gp 及び / 又は Bcrp の基質である（ピブレンタスビル表 2.6.5.15a，R&D/15/1005）。臨床 DDI 試験において，P-gp/BCRP 阻害剤であるリトナビル（100 mg）との併用投与後，ピブレンタスビルの臨床用量 120 mg 投与時の曝露量は増加した（M[redacted]-355）。しかしながら，グレカプレビルは P-gp/BCRP の阻害剤であり，グレカプレビル + ピブレンタスビル（300/120 mg）レジメンの一部としてのピブレンタスビル（120 mg）は，グレカプレビルによる排出の飽和のため，腸の排出に対してより鋭敏でないと考えられる。シクロスポリン（P-gp 及び BCRP 阻害剤）100 mg 併用投与の有り無しで，ピブレンタスビルの C_{max} 及び AUC は同程度（25%以下の差）であった（M[redacted]-584）。グレカプレビル及びピブレンタスビルを P-gp の誘導剤であるリファンピシンの反復投与と併用することにより，ピブレンタスビルの曝露量は減少した（M[redacted]-723）。

膜小胞を用いた試験において，ピブレンタスビルは P-gp，BCRP 及び BSEP の阻害剤であり，IC_{50} 値は各々0.036 μmol/L，14 μmol/L 及び 39 μmol/L であった。ピブレンタスビルの低い透過性

のため，トランスポーターを過剰発現させたMDCK細胞におけるP-gp又はBCRPの顕著な阻害は観測されなかった（IC_{50} > 150 µmol/L，ピブレンタスビル表 2.6.5.15b，R&D/15/1005）。2012年のFDA DDIガイダンス案の排出トランスポーター阻害の決定樹に基づけば，P-gp及びBCRPの阻害は胃腸管中ピブレンタスビルの理論濃度（用量 / 250 mL，$[I]_2/IC_{50}$ 値 > 10）及びP-gpに関してのみ他の組織部位における濃度（$[I]_1/IC_{50}$ 値 > 0.1）により予測される（R&D/16/1472）。グレカプレビル及びピブレンタスビルと併用投与したとき，ジゴキシン及びダビガトラン（P-gp基質），ソホスブビル（P-gp/BCRP基質）並びにロスバスタチン（BCRP基質）の曝露量の増加が観測された（M[redacted]-582，M[redacted]-585，M[redacted]-532，M[redacted]-579）。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 グレカプレビルに関するその他の薬物動態試験

Sprague-Dawley ラットにおける経口併用投与

（A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 25［4.2.2.7-1項］）

併用毒性試験をサポートするため，雄性 Sprague-Dawley ラットに経口併用投与後のグレカプレビル及びピブレンタスビルの薬物動態を検討した。剤形は錠剤（グレカプレビル / ピブレンタスビル配合錠及びピブレンタスビル錠）を粉砕後，経口投与のため0.5% HPMCに懸濁して調製した。その目的は，両化合物とも目標臨床曝露量（グレカプレビル：約 11 µg•h/mL，ピブレンタスビル：1.2 µg•h/mL）の2–4倍以内のAUCをもたらす用量を決めることであった。3試験からの収集により，ピブレンタスビルの投与量範囲 10–20 mg/kg において，投与量範囲 5–50 mg/kg のグレカプレビルの曝露量は非常に急峻な用量反応性を示した。グレカプレビルの急峻な用量反応性を考慮して，投与量 20 mg/kg のピブレンタスビルと併用する投与量 12.5 mg/kg のグレカプレビル（二層錠からの5 mg/kg + 粉砕したピブレンタスビル錠からの15 mg/kg）を各化合物に対して臨床曝露量の約2–4倍となるAUCをもたらす投与量として設定した（グレカプレビル表 2.6.5.16b，A-1282576 Drug Metabolism Memo No. 25）。

2.6.4.8.2 ピブレンタスビルに関する他の薬物動態試験

試験は実施されなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 グレカプレビルの考察及び結論

マウス，ラット及びイヌにおけるグレカプレビルの薬物動態プロファイルは中等度から高い定常状態分布容積（以下「V_{ss}」）で特徴づけられ，ラットの0.40 L/kgからマウスの3.3 L/kgの範囲であった。各動物種の肝血流量との関係で，血漿クリアランスはサル及びイヌで高かったが，ラット及びマウスでは低かった。血漿からの消失半減期は，サルの 1.7 時間からイヌの 3.7 時間の範囲であった。グレカプレビルは溶解度が低く，高分子量で脂溶性の化合物であるが，

脂質 / 界面活性剤含有非水系剤形において溶解度が改善する。溶液製剤を用いて経口投与したところ，バイオアベイラビリティはマウス及びラットで高かった（> 90%）が，イヌ及びサルではより低かった（各々44%及び 26%）。絶食したイヌにおける血漿中グレカプレビル濃度は摂食下で得られたものに比べてわずかに高かった（溶液製剤）。

ラットにおけるグレカプレビルの吸収は良好（投与量の約 65%）であり，主として未変化の親薬物として胆汁中排泄されることにより消失し，代謝の寄与はごくわずかであった。ラットにおける組織内分布試験により，放射能は主として肝臓に分布し経時的に減少したが，特定の組織への蓄積は認められなかった。いずれの種においても，グレカプレビルの血漿蛋白との結合率は高く，濃度依存的な結合は示されず，赤血球への選択的な分配は認められなかった。

in vitro でグレカプレビルはわずかに代謝され，CYP3A4/5 で仲介された。ヒトにおいてグレカプレビルは主として酸化，アシルスルホンアミド加水分解及び脱フッ素化とそれに続く α,β-不飽和ケトンへの酸化により代謝された。第 I 相試験で得られたプールした試料の代謝物プロファイルより，グレカプレビルは血漿中の主要成分であることが示された。全部で 9 種類のマイナーな代謝物がヒト血漿中で同定された。これらのヒト代謝物はいずれも低濃度又はこん跡濃度存在した。総薬物関連物質の 10%を上回るものはなく，ICH 及び FDA ガイドラインに従ってマイナーな代謝物に分類された。まとめるとラット，イヌ及びヒトにおいて経口投与された[^{14}C]グレカプレビルは主として胆汁 / 糞経路を介して消失し，尿中排泄はごくわずかであった。糞中の加水分解を通して生成した M6 は，ヒト糞中で最も多い成分（投与量の 41.7%）であり，次いで未変化の親薬物が投与量の 22.6%認められた。酸化代謝物及びそれらの加水分解生成物は投与量の約 26%を占め，消失において代謝が副次的な役割を果たすことが示された。

グレカプレビルの曝露量に大きな影響を及ぼす CYP 酵素の阻害又は誘導は予想されない。臨床用量においてグレカプレビルは腸の CYP3A4 を阻害するポテンシャルを有する。臨床に関連する曝露量における他の主たるヒト CYP の阻害及び誘導がごくわずかであることは，グレカプレビルが CYP を介する薬物間相互作用を与える側の薬物としてポテンシャルが低いことを示している。グレカプレビルが肝取込みトランスポーター（OATP1B1 及び 1B3）並びに排出トランスポーター（P-gp 及び BCRP）の基質及び阻害剤であることから，受ける側及び与える側としてトランスポーターを介する DDI が起こる可能性がある。

2.6.4.9.2 ピブレンタスビルの考察及び結論

ピブレンタスビルの薬物動態学的挙動は，検討したすべての前臨床動物種で類似しており，サルの血漿クリアランス（以下「CL_p」）は低かった（CL_p < 0.2 L/h•kg）。V_{ss} はマウス及びラットにおいて低かった（0.22–0.49 L/kg）が，イヌ及びサルでは中等度（約 0.8 L/kg）であった。ピブレンタスビルの血漿からの消失半減期は，ラット，イヌ及びサルにおいて 6.2–8.3 時間の範囲であり，マウスの半減期は約 24 時間と算出された。ピブレンタスビルは高分子量で脂溶性の化合物であり，生理的な pH において水に対する溶解度は検出限界未満であった。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形においてより高い溶解度が得られる。溶液製剤投与時の経口システミックバイオアベイラビリティは，マウス，ラット，サルで低く（< 15%），イヌでは中等度（29.8%）であった。最適化した脂質ベースの溶液製剤により，マウス及びイヌにおいて目標臨

床曝露量よりも約 15–50 倍高い定常状態最大曝露量が得られた。マウス又はイヌにおいて明らかな性差は認められなかった。マウスに反復投与後，蓄積は認められなかった。イヌにおいて半減期及び日ごとの投与間隔に則した蓄積により，毎日の反復投与後にわずかに高い曝露量が得られた。絶食下のイヌにおける血漿中ピブレンタスビル濃度は，摂食下で得られたものと同程度であった（溶液製剤）。

種を通してピブレンタスビルの蛋白結合率は高く，濃度依存的な結合を示さなかった。いずれの種においても赤血球に選択的に分配されることはなかった。投与した放射能は，脂肪，肝臓，腎臓，肺，心筋及び皮膚に分布したが，組織への蓄積又は残留は認められなかった。

in vivo でヒト及び前臨床動物種においてピブレンタスビルは非常にわずかに代謝された。ヒトにおいてピブレンタスビルは血漿中で唯一の成分であり，投与量のほぼすべてが未変化の親薬物として糞中に排泄された。

CYP 酵素の阻害又は誘導はピブレンタスビルの曝露量に影響を及ぼさないことが予想される。主要なヒト CYP の阻害や誘導がないことは，ピブレンタスビルが CYP を介する薬物間相互作用を与える側の薬物としてポテンシャルが低いことを示唆している。ピブレンタスビルの曝露量は P-gp 及び / 又は BCRP の阻害剤又は誘導剤により影響を受ける可能性がある。P-gp，BCRP 又は OATP1B1 の阻害は鋭敏な基質の血漿曝露量を増加させる可能性がある。

2.6.4.10 図表

グレカプレビル及びピブレンタスビルの表を本文中に組入れた。

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.

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 グレカプレビル薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.1 ピブレンタスビル薬物動態試験：一覧表 7
2.6.5.2 グレカプレビル分析方法及びバリデーション試験 10
2.6.5.2 ピブレンタスビル分析方法及びバリデーション試験 11
2.6.5.3a グレカプレビル薬物動態試験：吸収 ―*In Vitro* 透過性 12
2.6.5.3b グレカプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 13
2.6.5.3c グレカプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 ― 剤形及び投与量の影響 14
2.6.5.3a ピブレンタスビル薬物動態試験：吸収－*In Vitro* 透過性 20
2.6.5.3b ピブレンタスビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 21
2.6.5.3c ピブレン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 22
2.6.5.4 グレカプレビル薬物動態試験－反復投与後の吸収 27
2.6.5.4 ピブレンタスビル薬物動態試験－反復投与後の吸収 27
2.6.5.5 グレカプレビル薬物動態試験：組織分布 28
2.6.5.5 ピブレンタスビル薬物動態試験：組織分布 31
2.6.5.6 グレカプレビル薬物動態試験：血漿蛋白結合及び全血中分布 34
2.6.5.6 ピブレンタスビル薬物動態試験：血漿蛋白結合及び全血中分布 35
2.6.5.7 グレカプレビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 36
2.6.5.7 ピブレンタスビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 39
2.6.5.8 グレカプレビル薬物動態試験：その他の分布試験 42
2.6.5.8 ピブレンタスビル薬物動態試験：その他の分布試験 42
2.6.5.9a グレカプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 43
2.6.5.9b グレカプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝－血漿又は乳汁中代謝物 44
2.6.5.9c グレカ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 45
2.6.5.9d グレカ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 46
2.6.5.9a ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 47
2.6.5.9b ピブレン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 48

2.6.5.9c ピブレン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 49
2.6.5.9d ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝－排泄物中代謝物 50
2.6.5.10a グレカプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 51
2.6.5.10b グレカ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 53
2.6.5.10a ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 54
2.6.5.10b ピブレン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 56
2.6.5.11 グレカプレビル薬物動態試験：推定代謝経路 57
2.6.5.11 ピブレンタスビル薬物動態試験：推定代謝経路 58
2.6.5.12a グレカプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害（阻害） 59
2.6.5.12b グレカプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害（誘導） 62
2.6.5.12a ピブレンタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害（阻害） 63
2.6.5.12b ピブレンタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害（誘導） 66
2.6.5.13 グレカプレビル薬物動態試験：累積排泄 67
2.6.5.13 ピブレンタスビル薬物動態試験：累積排泄 68
2.6.5.14 グレカプレビル薬物動態試験：胆汁中排泄 69
2.6.5.14 ピブレンタスビル薬物動態試験：胆汁中排泄 69
2.6.5.15a グレカ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 70
2.6.5.15b グレカ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 71
2.6.5.15a ピブレン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 72
2.6.5.15b ピブレン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 73
2.6.5.16a グレカ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 74
2.6.5.16b グレカプレビル薬物動態試験：その他－ラットにおける併用投与 75
2.6.5.16 ピブレン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 76

2.6.5.1 グレカプレビル薬物動態試験：一覧表

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Section No.)
Absorption	MDCK-MDR1 Cells	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	1282576-memo-07 (4.2.2.2-1)
	CD-1 Mice	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/622 (4.2.2.2-4); 1282576-memo-02 (4.2.2.2-2)
	CD-1 Mice	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/1122 (4.2.2.2-6)
	Transporter Knockout (FVB) Mice	i.v.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-02 (4.2.2.2-2)
	Sprague-Dawley Rat	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/622 (4.2.2.2-4); 1282576-memo-03 (4.2.2.2-12)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/1122 (4.2.2.2-6)
	Sprague-Dawley Rat	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/621(4.2.2.2-3)
	New Zealand White Rabbit	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/1122 (4.2.2.2-6); 1282576-memo-15 (4.2.2.2-13)
	Beagle Dog	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/622 (4.2.2.2-4); 1282576-memo-05 (4.2.2.2-14)
	Beagle Dog	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/1122 (4.2.2.2-6)
	Cynomolgus Monkey	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/622 (4.2.2.2-4); 1282576-memo-04(4.2.2.2-15)
	Human (M[redacted]-725)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	M[redacted]-725 (5.3.1.1-2/ref)
Distribution	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human Plasma and Blood	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0374 (4.2.2.3-1)
	Human Plasma (M13-604; hepatic impairment)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0392 (4.2.2.3-3)
	Human Plasma (M13-600; renal impairment)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0369 (4.2.2.3-2)
	Long Evans Rats (pigmented)	p.o.	[redacted]	R&D/14/0755 (4.2.2.3-4)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	[redacted]	R&D/16/0244(4.2.2.3-5)

Table continues on next page

2.6.5.1. グレカプレビル薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Section No.)
Metabolism	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human Liver Microsomes and Hepatocytes	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-06 (4.2.2.4-21)
	Recombinant CYP isoforms and FMOs	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-10 (4.2.2.4-1)
	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human Liver Microsomes and Hepatocytes	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/620 (4.2.2.4-2)
	Tg(Hras) Mouse	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-18 (4.2.2.4-3)
	Sprague-Dawley Rat	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/621 (4.2.2.2-3)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-20 (4.2.2.4-4), 1282576-memo-17 (4.2.2.4-7)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0368 (4.2.2.4-16)
	Beagle Dog	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-24 (4.2.2.4-5), 1282576-memo-22 (4.2.2.4-8)
	Human (M[redacted]-356)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-16 (4.2.2.4-9)
	Human (M[redacted]-890)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/15/0355 (4.2.2.4-6)
Excretion	Sprague-Dawley Rat	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/621 (4.2.2.2-3)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-20 (4.2.2.4-4)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	[redacted], [redacted], [redacted]	R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)
	Beagle Dog	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-24 (4.2.2.4-5)
	Human (M[redacted]-890)	p.o.	[redacted], [redacted], [redacted]	R&D/15/0354 (4.2.2.5-1), R&D/15/0355 (4.2.2.4-6)

Table continues on next page

2.6.5.1. グレカプレビル薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Section No.)
Pharmacokinetic Drug Interactions	Human Liver Microsomes (Inhibition)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0373 (4.2.2.6-1)
	Human Liver Microsomes (UGT inhibition)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/482 (4.2.2.6-4)
	Human Liver Hepatocytes (Induction)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0433 (4.2.2.6-3)
	Transporter Substrate (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MDR1/P-gp, BCRP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL AbbVie GmbH, Ludwigshafen	R&D/15/1003 (4.2.2.6-5)
	Transporter Inhibition (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MDR1/P-gp, BCRP, BSEP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/15/1003 (4.2.2.6-5)
	Transporter Knockout (FVB) Mice	i.v.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-02 (4.2.2.2-2)
	Integration of Potential Drug Interactions	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/1472 (4.2.2.6-2)
Other	Sprague-Dawley Rats (combination study)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-25 (4.2.2.7-1)
	Transporter Knockout (FVB) Mice	i.v.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-02 (4.2.2.2-2)

2.6.5.1 ピブレンタスビル薬物動態試験：一覧表

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Section No.)
Absorption	MDCK-MDR1 Cells	*in vitro*	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	1325912-memo-07 (4.2.2.2-7)
	CD-1 Mouse	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/631 (4.2.2.2-10); 1325912-memo-02 (4.2.2.2-16)
	CD-1 Mouse	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)
	Transporter Knockout (FVB) Mice	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-21 (4.2.2.2-8)
	Sprague-Dawley Rat	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/631 (4.2.2.2-10); 1325912-memo-03 (4.2.2.2-17)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)
	Sprague-Dawley Rat	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/634 (4.2.2.2-9)
	New Zealand Rabbit	i.v.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/631 (4.2.2.2-10); 1325912-memo-12 (4.2.2.2-18)
	New Zealand Rabbit	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)
	Beagle Dog	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/631 (4.2.2.2-10); 1325912-memo-05 (4.2.2.2-19)
	Beagle Dog	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)
	Cynomolgus Monkey	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/631 (4.2.2.2-10); 1325912-memo-04 (4.2.2.2-20)
	Human (M[redacted]-725)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	M[redacted]-725 (5.3.1.1-2/ref)
Distribution	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human Plasma and Blood	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0372 (4.2.2.3-7)
	Human Plasma (M13-604; hepatic impairment)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0392 (4.2.2.3-3)
	Human Plasma (M13-600; renal impairment)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0369 (4.2.2.3-2)
	Long Evans Rat (pigmented)	p.o.	[redacted]	R&D/14/0262 (4.2.2.3-8)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	[redacted]	R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)

Table continues on next page…

2.6.5.1. ピブレンタスビル薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Section No.)
Metabolism	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human Liver Microsomes and Hepatocytes	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-06 (4.2.2.4-22)
	Recombinant CYP Isoforms and FMOs	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-10 (4.2.2.4-10)
	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human Liver Microsomes	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/629 (4.2.2.4-11)
	CD-1 Mouse	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0370 (4.2.2.4-12)
	Tg(Hras) Mouse	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-15 (4.2.2.4-13)
	Sprague-Dawley Rat	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/634 (4.2.2.2-9)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-16 (4.2.2.4-14); 1325912-memo-17 (4.2.2.4-15)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0368 (4.2.2.4-16)
	Beagle Dog	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-18 (4.2.2.4-17); 1325912-memo-20 (4.2.2.4-18)
	Human (M[redacted]-355)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-19 (4.2.2.4-20)
	Human (M[redacted]-890)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/15/0353 (4.2.2.4-19)
Excretion	CD-1 Mouse	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0370 (4.2.2.4-12)
	Sprague-Dawley Rat	i.v., p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/12/634 (4.2.2.2-9)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-16 (4.2.2.4-14)
	Sprague-Dawley Rat	p.o.	[redacted]	R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)
	Beagle Dog	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-18 (4.2.2.4-17)
	Human (M[redacted]-890)	p.o.	[redacted]	R&D/15/0354 (4.2.2.5-1), R&D/15/0353 (4.2.2.4-19)

Table continues on next page…

2.6.5.1. ピブレンタスビル薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Section No.)
Pharmacokinetic Drug Interactions	Human Liver Microsomes (Inhibition)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0371 (4.2.2.6-6)
	Human Liver Microsomes (UGT Inhibition)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/14/0243 (4.2.2.6-8)
	Human Hepatocytes (Induction)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/0434 (4.2.2.6-7)
	Transporter Substrate (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MDR1/P-gp, BCRP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/15/1005 (4.2.2,6-9)
	Transporter Inhibition (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MDR1/P-gp, BCRP, BSEP)	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/15/1005 (4.2.2.6-9)
	Transporter Knockout (FVB) Mice	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-21 (4.2.2.2-8)
	Integration of Potential Drug Interactions	*in vitro*	AbbVie, North Chicago, IL	R&D/16/1472 (4.2.2.6-2)
Other	Sprague-Dawley Rats (combination study)	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1282576-memo-25 (4.2.2.7-1)
	Transporter Knockout (FVB) Mice	p.o.	AbbVie, North Chicago, IL	1325912-memo-21 (4.2.2.2-8)

2.6.5.2 グレカプレビル分析方法及びバリデーション試験

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Matrix	Analyte	Species	Extraction	Separation	Detection	Linear Range	LLOQ	Report Number (CTD Section No.)
Plasma	A-1282576	Ms, R, Rbt, M, D	PPT	RP-HPLC	MS/MS	3-31170 ng/mL	~1 ng/mL	1282576-memo-01 (4.2.2.1-3)
Liver	A-1282576	Ms, R, D	PPT	RP-HPLC	MS/MS	3-31200 ng/mL	~1 ng/mL	1282576-memo-01 (4.2.2.1-3)
Plasma	A-1282576	Mouse	SALLE	RP-HPLC	MS/MS	39.2-39800 ng/mL	39.2 ng/mL	R&D/14/0994 (4.2.2.1-4)
Plasma	A-1282576	Rat	SALLE	RP-HPLC	MS/MS	65.1-33900 ng/mL	65.1 ng/mL	R&D/12/459 (4.2.2.1-5)
Plasma	A-1282576	Rabbit	SALLE	RP-HPLC	MS/MS	5.06-5060 ng/mL	5.06 ng/mL	R&D/14/0812 (4.2.2.1-6)
Plasma	A-1282576	Dog	SALLE	RP-HPLC	MS/MS	18.6-9690 ng/mL	18.6 ng/mL	R&D/12/311 (4.2.2.1-7)

LLOQ: lower limit of quantitation; Ms (mouse); R (rat), Rbt (rabbit); M (monkey); D (dog)

Extraction: PPT: protein precipitation; SALLE: Salt Assisted Liquid/Liquid Extraction;

Separation: RP-HPLC: reversed phase high performance liquid chromatography

2.6.5.2 ピブレンタスビル分析方法及びバリデーション試験

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Matrix	Analyte	Species	Extraction	Separation	Detection	Linear Range	LLOQ	Report Number (CTD Section No.)
Plasma	A-1325912	Ms, R, Rbt, M, D	SALLE	RP-HPLC	MS/MS	0.120-35.8 µg/mL	~10 ng/mL	1325912-memo-01 (4.2.2.1-10)
Liver	A-1325912	Ms, R, D	SALLE	RP-HPLC	MS/MS	0.0118-10.5 µg/mL	~10 ng/mL	1325912-memo-01 (4.2.2.1-10)
Plasma	A-1325912	Mouse	PPT	RP-HPLC	MS/MS	0.0367-20.4 µg/mL	36.7 ng/mL	R&D/12/713 (4.2.2.1-11)
Plasma	A-1325912	Rat	SALLE	RP-HPLC	MS/MS	0.00495-5.04 µg/mL	4.95 ng/mL	R&D/14/0819 (4.2.2.1-12)
Plasma	A-1325912	Rabbit	PPT	RP-HPLC	MS/MS	0.0361-20.1 µg/mL	36.1 ng/mL	R&D/14/0827 (4.2.2.1-13)
Plasma	A-1325912	Dog	PPT	RP-HPLC	MS/MS	0.0366-20.3 µg/mL	36.6 ng/mL	R&D/12/174 (4.2.2.1-14)

LLOQ – lower limit of quantitation; Ms (mouse); R (rat); Rbt (rabbit); M (monkey); D (dog)

Extraction: PPT – protein precipitation; SALLE: Salt Assisted Liquid/Liquid Extraction;

Separation: RP-HPLC – reversed phase high performance liquid chromatography

2.6.5.3a グレカプレビル薬物動態試験：吸収 ―*In Vitro* 透過性

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): 1282576-memo-07 (4.2.2.2-1)

Type of Study: *In vitro* permeability

Study: *In vitro* permeability in MDCK-MDR1 cells in the presence of 10 µmol/L cyclosporine

Compound	Concentration	AB P_{app} (x 10^{-6} cm/s)	% Recovery
Glecaprevir (A-1282576)	1 µmol/L	1.4	94.1
Quinidine (A-2179)	1 µmol/L	24.4	109

Additional Information: AB – Apical to Basolateral; P_{app} - apparent permeability

2.6.5.3b グレカプレビル薬物動態試験ー単回投与後の吸収

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Species		CD-1 Mouse	Sprague-Dawley Rat	Beagle Dog	Cynomolgus Monkey	Human
Gender (M/F)		M	M	mixed	F	mixed
Number of Animals		3/timepoint	5, 3	3, 3	3, 3	14
Feeding Condition		ad libitum	fasted	fasted	fasted	fasting
Vehicle/Formulation		(a), (b)/solutions	(c), (b)/solutions	(c), (b)/solutions	(c), (b)/solutions	(d)/tablet
Dosing Route		IV, PO	IV, PO	IV, PO	IV, PO	PO
Dose (mg/kg)		5, 5	5, 5	3, 3	5, 5	300 mg
Sample		plasma	plasma	plasma	plasma	plasma
Analyte		A-1282576	A-1282576	A-1282576	A-1282576	A-1282576
Assay		HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK Parameters						
IV:	$t_{1/2}$ (h)	2.7	3.1	3.7	1.7	
	V_{ss} (L/kg)	3.3	0.40 (0.12)	0.64 (0.31)	1.2 (0.7)	
	CL_p (L/h•kg)	1.6	0.21 (0.03)	0.99 (0.37)	1.7 (0.5)	
	AUC (µg•h/mL)	3.09	24.1 (3.36)	3.40 (1.50)	3.18 (0.91)	
PO:	$t_{1/2}$ (h)	4.3	2.0	1.7	2.0	6.6
	C_{max} (µg/mL)	0.92	6.25 (1.24)	0.79 (0.19)	0.26 (0.13)	1.12 (1.49)
	T_{max} (h)	1.0	0.5 (0.0)	0.8 (0.3)	2.8 (1.3)	2.0 [median]
	AUC (µg•h/mL)	3.81	22.4 (2.0)	1.49 (0.47)	0.83 (0.35)	3.46 (4.39)
	F (%)	123	92.9 (8.4)	43.9 (14.0)	26.0 (11.0)	
Study No. (CTD Section No.)		R&D/12/622 (4.2.2.2-4) 1282576-memo-02 (4.2.2.2-2)	R&D/12/622 (4.2.2.2-4) 1282576-memo-03 (4.2.2.2-12)	R&D/12/622 (4.2.2.2-4) 1282576-memo-05 (4.2.2.2-14)	R&D/12/622 (4.2.2.2-4) 1282576-memo-04 (4.2.2.2-15)	M[redacted]-725 (5.3.1.1-2/ref) (Regimen C)

Additional Information: Mean (SD); half-life reported as the harmonic mean
(a) solution in DMSO: Tween 80: PEG-400: D5W (dextrose 5% in water) (2:5:20:73, by volume; 10 mL/kg);
(b) solution in PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight; 1-2 mL/kg); **(c)** 10% DMSO in PEG-400 (0.5-1 mL/kg)
(d) co-formulated uncoated [redacted] tablets with 100 mg ABT-493/40 mg ABT-530 x 3 tablets per subject (lot [redacted])

2.6.5.3c グレカプレビル薬物動態試験ー単回投与後の吸収 ー 剤形及び投与量の影響

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): R&D/12/622 (4.2.2.2-4)

Study: Plasma pharmacokinetics of A-1282576 and ritonavir after oral co-dosing in Sprague-Dawley rats and beagle dogs

		A-1282576					Ritonavir					
Species	Dose†	$t_{1/2}$ (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
Rat	5	2.0	6.25 (1.24)	0.5 (0.0)	22.4 (2.01)	4.47 (0.40)	-	-	-	-	-	3
	5_30[a]	4.0	2.27 (1.19)	0.4 (0.1)	4.09 (2.38)	0.82 (0.48)	nf	4.95 (1.45)	4.2 (3.2)	20.0 (5.20)	0.67 (0.17)	3
	5	2.9	4.63 (1.09)	0.5 (0.0)	12.9 (2.53)	2.58 (0.51)	-	-	-	-	-	3
	5_10[a]	3.4	4.02 (3.39)	1.3 (1.4)	16.7 (9.62)	3.35 (1.92)	1.4	1.33 (0.56)	3.5 (2.8)	7.62 (3.24)	0.76 (0.32)	3
Dog	3	1.7	0.88 (0.50)	1.2 (0.3)	1.63 (1.09)	0.54 (0.36)	-	-	-	-	-	3
	3_100[b]	0.7	2.09 (1.58)	1.7 (0.6)	7.08 (5.46)	2.36 (1.82)	0.8	14.2 (3.72)	2.2 (0.8)	53.2 (18.0)	nc	3
	10	1.7	13.3 (2.16)	1.3 (0.3)	22.6 (6.07)	2.26 (0.61)	-	-	-	-	-	3
	10_100[b]	1.9	12.8 (8.41)	0.8 (0.6)	34.2 (23.8)	3.42 (2.38)	1.1	8.73 (3.02)	0.6 (0.4)	26.0 (12.6)	nc	3
	50	1.6	80.7 (9.56)	1.8 (0.3)	292 (74.2)	5.84 (1.48)						3
	50_10[a]	1.5	72.3 (15.0)	2.0 (0.9)	583 (203)	11.7 (4.07)	1.2	11.7 (6.07)	2.7 (0.6)	52.6 (29.7)	5.26 (2.97)	3

Mean (SD); AUC/D – dose normalized AUC (µg•h/mL per mg/kg); nf - unable to estimate plasma elimination half-life

† Dose of A-1282576_ritonavir in mg/kg.

a. oral dose of ritonavir co-administered at 10 mg/kg co-formulated with A-1282576 in PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight; 1-2 mL/kg)

b. oral dose of ritonavir administered as 100 mg Norvir tablet 15 minutes prior to the oral dose of A-1282576.

Plasma concentrations of A-1282576 and ritonavir determined by HPLC-MS/MS.

2.6.5.3c グレカプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形の影響及び用量反応性（続き）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1122 (4.2.2.2-6)

Study: Effect of formulation and oral dose on the A-1282576 pharmacokinetics in male CD-1 mice

ID	Formulation (composition by weight)	Dose	Vol	$t_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-Inf}	AUC/D
Lipid	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, w/1 eq NaOH)	10	2	2.6	0.56 (0.09)	1.0 (0.0)	1.33 (0.14)	0.13 (0.01)
Lipid	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, w/1 eq NaOH)	30	2	3.2	2.94 (1.12)	1.0 (0.0)	5.85 (1.80)	0.20 (0.06)
Lipid	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, w/1 eq NaOH)	100	2	2.7	16.4 (7.74)	1.0 (0.0)	43.1 (17.8)	0.43 (0.18)
Lipid	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, w/1 eq NaOH)	300	2	1.8	81.4 (47.1)	1.0 (0.0)	344 (171)	1.15 (0.57)
ASD15(20)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	10	20	6.6	0.21 (0.09)	1.0 (0.0)	1.13 (0.22)	0.11 (0.02)
ASD15(20)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	30	20	2.2	2.84 (0.38)	1.0 (0.0)	13.9 (3.81)	0.46 (0.13)
ASD15(20)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	100	20	1.4	41.2 (23.8)	1.0 (0.0)	214 (85.3)	2.14 (0.85)
ASD15(20)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	300	20	2.3	82.3 (9.32)	1.0 (0.0)	542 (218)	1.81 (0.73)
ASD15(10)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	100	10	1.6	33.3 (21.0)	1.0 (0.0)	203 (193)	2.03 (1.93)
ASD25(10)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	300	10	1.3	187 (39.7)	6.3 (4.6)	2283 (1230)	7.61 (4.10)
ASD25(10)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	600	10	1.8	209 (56.9)	7.0 (3.5)	2502 (984)	4.17 (1.64)
ASD25(10)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	1000	10	2.8	218 (8.08)	3.0 (0.0)	1727 (310)	1.73 (0.31)
ASD50(10)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (50:10:5:25)	300	10	2.3	127 (68.5)	3.0 (0.0)	941 (518)	3.14 (1.73)
ASD50(10)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (50:10:5:25)	600	10	1.6	230 (21.2)	3.0 (0.0)	2604 (683)	4.34 (1.14)
ASD50(10)	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (50:10:5:25)	1000	10	2.0	281 (38.0)	3.0 (0.0)	2873 (1348)	2.87 (1.35)
ASD25(10)*	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	10	10	2.9	0.44 (0.05)	1.0 (0.0)	1.47 (0.12)	0.15 (0.01)
ASD25(10)*	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	30	10	1.8	1.85 (1.58)	2.7 (2.9)	13.5 (17.3)	0.45 (0.58)
ASD25(10)*	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	100	10	1.7	53.4 (24.1)	3.0 (0.0)	330 (226)	3.30 (2.26)
ASD25(10)*	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	300	10	1.2	299 (66.2)	4.0 (1.7)	2740 (294)	9.13 (0.98)
ASD25(10)*	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	600	10	1.6	255 (197)	4.0 (1.7)	2929 (2168)	4.88 (3.61)

Data provided as Mean (SD; n=3); Units: Dose (mg/kg); Vol (dose volume in mL/kg); $t_{1/2}$ (h; harmonic mean); C_{max} (µg/mL); T_{max} (h); AUC (µg•h/mL); AUC/D (µg•h/mL per mg/kg); A-1282576 plasma concentrations determined by HPLC-MS/MS

2.6.5.3c グレカプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形の影響及び用量反応性（続き）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1122 (4.2.2.2-6)

Study: Effect of formulation and oral dose on the A-1282576 pharmacokinetics in male Sprague-Dawley rats

ID	Formulation (composition by weight unless noted)	Dose	Vol	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC	AUC/D	n
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	5	2	5.44 (2.58)	0.8 (0.8)	3.0	18.9 (6.21)	3.78 (1.24)	9
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	15	2	13.4 (1.22)	0.5 (0.0)	2.9	76.6 (25.1)	5.10 (1.67)	3
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	20	2	26.3 (7.09)	1.25 (1.4)	3.5	120 (35.8)	6.00 (1.79)	6
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	30	2	41.0 (7.38)	3.3 (1.2)	3.2	295 (63.1)	9.84 (2.10)	3
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	100	2	45.2 (26.7)	3.0 (2.0)	3.0	411 (333)	4.11 (3.33)	9
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	200	2	60.0 (0.78)	3.3 (2.5)	3.5	450 (102)	2.25 (0.51)	3
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	300	2	50.3 (23.2)	5.1 (4.4)	3.0	542 (494)	1.81 (1.65)	3
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	20	2	12.9 (6.74)	0.7 (0.3)	5.8	55.2 (1.22)	2.76 (0.06)	3
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	30	2	22.2 (1.77)	1.8 (0.3)	3.1	145 (12.2)	4.83 (0.41)	3
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	60	2	51.9 (6.62)	1.7 (0.3)	2.3	351 (68.0)	5.86 (1.13)	3
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	100	2	67.4 (23.3)	3.7 (1.9)	2.7	562 (209)	5.62 (2.09)	9
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	300	2	86.3 (19.8)	3.8 (1.2)	3.5	867 (294)	2.89 (0.98)	6
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	400	2	97.2 (10.9)	2.7 (1.2)	3.8	1142 (77.0)	2.86 (0.19)	3
Phosal	Phosal 50 PG: Cremophor RH40: Soluphor P (70:20:10, w/NaOH)	100	2	86.4 (46.8)	2.5 (0.9)	2.8	472 (285)	4.72 (2.85)	3

Data provided as Mean (SD); Units: Dose (mg/kg); Vol (mL/kg); C_{max} (µg/mL); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h; harmonic mean); AUC_{inf} (µg•h/mL); AUC_{inf}/D (µg•h/mL per mg/kg);
Note: the w/NaOH formulations contain one molar equivalent of NaOH; A-1282576 plasma concentrations determined by HPLC-MS/MS; table continues on next page

2.6.5.3c グレカプレビル薬物動態試験ー単回投与後の吸収 剤形の影響及び用量反応性（続き）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1122 (4.2.2.2-6)

Study: Effect of formulation and oral dose on the A-1282576 pharmacokinetics in male Sprague-Dawley rats (cont'd)

ID	Formulation (composition by weight unless noted)	Dose	Vol	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC	AUC/D	n
ASD15	ASD15 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	10	20	4.41 (3.07)	0.5 (0.0)	6.1	9.81 (3.58)	0.98 (0.36)	3
ASD15	ASD15 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	30	20	25.4 (9.79)	0.4 (0.1)	1.7	67.9 (40.9)	2.26 (1.36)	3
ASD15	ASD15 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	100	20	60.6 (8.51)	4.0 (2.0)	2.4	645 (125)	6.45 (1.25)	3
ASD15	ASD15 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	300	20	94.4 (13.5)	5.7 (2.9)	4.6	1144 (221)	3.81 (0.74)	3
ASD15	ASD15 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	30	10	17.7 (4.28)	0.9 (0.6)	4.1	67.6 (22.4)	2.25 (0.75)	3
ASD15	ASD15 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	100	10	63.7 (16.2)	4.7 (1.2)	2.3	588 (208)	5.88 (2.08)	3
ASD15	ASD15 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	300	10	213 (115)	5.0 (1.7)	2.9	2318 (843)	7.73 (2.81)	3
ASD15	ASD15 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (15:10:5:70)	600	10	147 (7.57)	3.7 (0.6)	4.7	1472 (84.1)	2.45 (0.14)	3
ASD25	ASD25 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	300	10	205 (29.6)	5.3 (1.2)	3.5	2063 (377)	6.88 (1.26)	3
ASD25	ASD25 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	600	10	375 (159)	4.0 (0.0)	4.5	3919 (1183)	6.53 (1.97)	3
ASD25	ASD25 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	1000	10	221 (40.9)	4.0 (0.0)	5.3	2735 (942)	2.73 (0.94)	3
ASD50	ASD50 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (50:10:5:35)	300	10	217 (21.5)	7.3 (2.9)	2.4	3201 (555)	10.7 (1.85)	3
ASD50	ASD50 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (50:10:5:35)	600	10	269 (28.7)	7.3 (2.9)	2.3	3290 (162)	5.48 (0.27)	3
ASD50	ASD50 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (50:10:5:35)	1000	10	238 (12.7)	10.5 (2.1)	6.2	4980 (1619)	4.98 (1.62)	2
ASD25‡	ASD25 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	30	10	21.9 (0.50)	2.3 (1.2)	1.3	106 (15.0)	3.54 (0.50)	3
			Day 10	15.0 (3.35)	2.3 (1.2)	1.5	68.2 (6.81)	2.27 (0.23)	3
ASD25‡	ASD25 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	100	10	52.1 (19.7)	3.0 (0.0)	1.8	370 (157)	3.70 (1.57)	3
			Day 10	42.7 (13.2)	1.0 (0.0)	2.0	282 (73.7)	2.82 (0.74)	3
ASD25‡	ASD25 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	300	10	134 (49.7)	5.0 (1.7)	2.1	1313 (420)	4.38 (1.40)	3
			Day 10	66.4 (14.4)	1.0 (0.0)	3.3	365 (39.1)	1.22 (0.13)	3
ASD25‡	ASD25 - API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60)	600	10	132 (27.9)	5.0 (1.7)	5.5	1650 (356)	2.75 (0.59)	3
			Day 10	76.7 (16.5)	1.7 (1.2)	4.2	502 (149)	0.84 (0.25)	3

Data provided as Mean (SD); Dose (mg/kg); Vol (mL/kg); C_{max} (µg/mL); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h; harmonic mean); AUC_{inf} (µg•h/mL); AUC_{inf}/D (µg•h/mL per mg/kg);
Note: the ASD formulations were administered as suspensions in water containing 0.1% antifoam; A-1282576 plasma concentrations determined by HPLC-MS/MS.
‡ multiple dose study, with samples on Day 1 and Day 10 (AUC_{ss})

2.6.5.3c グレカプレビル薬物動態試験ー単回投与後の吸収 剤形の影響及び用量反応性（続き）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1122 (4.2.2.2-6)

Study: Effect of formulation and oral dose on the A-1282576 pharmacokinetics in female New Zealand white rabbits

Formulation (composition by weight)	Dose	Vol	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC	AUC/D	n
Solution PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, w/.NaOH)	50	1-2	0.53 (0.37)	3.0 (1.0)	2.7	1.89 (1.15)	0.038 (0.023)	6
	100	1-2	1.79 (1.07)	1.8 (1.1)	6.1	3.47 (0.93)	0.035 (0.009)	6
	200	1-2	4.55 (2.65)	1.8 (0.4)	6.9	8.64 (3.31)	0.043 (0.017)	2
	300	2	5.70 (5.11)	2.0 (1.3)	6.5	12.2 (7.22)	0.041 (0.024)	6
	400	2	3.76 (3.81)	2.3 (1.1)	5.2	7.66 (1.36)	0.019 (0.003)	2
	500	2	29.8 (35.2)	1.3 (0.4)	5.6	80.9 (94.4)	0.162 (0.189)	2
Solution Phosal 53 MCT: PEG-400: EtOH (60:30:10)	25	2	0.246 (0.158)	0.4 (0.2)	14.2	0.70 (0.28)	0.028 (0.011)	2
	50	2	0.310 (0.159)	0.8 (0.4)	5.6	0.87 (0.08)	0.017 (0.002)	2
	100	2	5.30 (3.61)	1.3 (0.3)	4.1	7.75 (5.64)	0.077 (0.056)	4
	300	2	6.93 (2.61)	2.0 (1.4)	6.1	9.88 (3.76)	0.033 (0.013)	2
	600	2	4.71 (2.86)	1.5 (0.0)	10.1	7.62 (3.14)	0.013 (0.005)	2
Solution Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	50	2	1.19 (0.50)	2.3 (1.1)	3.1	2.76 (1.09)	0.055 (0.022)	2
	100	2	22.6 (25.9)	2.3 (1.0)	4.5	73.0 (99.6)	0.73 (1.00)	4
	200	2	32.1 (20.8)	1.9 (0.9)	3.1	94.6 (85.5)	0.47 (0.43)	4
	300	2	58.6 (24.4)	1.5 (0.0)	6.1	65.6 (55.9)	0.22 (0.19)	2
ASD25 suspension in water (API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (25:10:5:60))	100	7.5	0.151 (0.066)	0.4 (0.2)	2.3	0.42 (0.23)	0.004 (0.002)	2
	300	7.5	1.61 (1.39)	1.8 (1.8)	4.8	4.57 (0.70)	0.015 (0.002)	2
	600	7.5	6.55 (4.88)	1.0 (0.0)	8.5	11.3 (4.82)	0.019 (0.008)	2

Data provided as Mean (SD); Dose (mg/kg); Vol (mL/kg); C_{max} (µg/mL); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h; harmonic mean); $AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL); AUC/D (µg•h/mL per mg/kg);
Plasma concentrations of A-1282576 determined by HPLC-MS/MS.

2.6.5.3c グレカプレビル薬物動態試験－単回投与後の吸収 剤形の影響及び用量反応性（続き）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1122 (4.2.2.2-6)

Study: Effect of formulation and oral dose on the A-1282576 pharmacokinetics in beagle dogs

ID	Formulation (composition by weight unless noted)	Dose	Food?	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC	AUC/D	n
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	3	N	0.83 (0.35)	1.1 (0.3)	1.7	1.56 (0.75)	0.52 (0.25)	6
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	10	N	13.1 (4.72)	1.4 (0.3)	1.6	24.4 (12.3)	2.44 (1.23)	9
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	10	Y	6.50 (7.31)	1.3 (0.8)	1.3	12.4 (13.0)	1.24 (1.30)	3
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	30	N	40.7 (7.50)	1.5 (0.5)	1.0	88.2 (29.1)	2.94 (0.97)	3
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	100	N	86.5 (12.4)	2.0 (0.0)	2.1	292 (115)	2.92 (1.15)	3
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	200	N	48.4 (26.6)	2.5 (0.9)	2.1	163 (105)	0.82 (0.53)	3
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10)	300	N	75.4 (13.8)	2.7 (0.6)	3.8	351 (178)	1.17 (0.59)	3
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	10	N	10.8 (3.08)	1.0 (0.0)	2.7	18.6 (3.87)	1.86 (0.39)	3
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	50	N	80.7 (9.56)	1.8 (0.3)	1.6	292 (74.2)	5.84 (1.48)	3
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	100	N	88.7 (37.4)	4.0 (0.0)	1.9	655 (475)	6.65 (4.75)	3
PEG+	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70: 20: 10, w/NaOH)	200	N	97.3 (38.0)	2.7 (0.6)	2.2	694 (387)	3.47 (1.94)	3
ASD15	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (**15**:10:5:70)	10	N	0.181 (0.086)	1.2 (0.3)	1.7	0.57 (0.26)	0.057 (0.025)	3
ASD15	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (**15**:10:5:70)	30	N	7.21 (9.77)	1.8 (1.3)	1.3	12.1 (13.7)	0.40 (0.46)	3
ASD15	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (**15**:10:5:70)	100	N	47.1 (26.3)	3.3 (0.6)	1.8	122 (79.9)	1.22 (0.80)	3
ASD15	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (**15**:10:5:70)	200	N	92.2 (38.6)	6.0 (0.0)	2.2	651 (353)	3.25 (1.77)	3
ASD25	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (**25**:10:5:60)	100	N	21.2 (19.5)	3.7 (0.6)	1.3	56.3 (35.1)	0.56 (0.35)	3
ASD25	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (**25**:10:5:60)	300	N	65.0 (19.8)	8.0 (3.5)	2.5	676 (555)	2.25 (1.85)	3
ASD50	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (**50**:10:5:35)	300	N	41.0 (17.6)	5.3 (1.2)	1.1	212 (105)	0.71 (0.35)	3
ASD50	API: Tween 20: Poloxamer 124: Copovidone (**50**:10:5:35)	600	N	58.2 (25.6)	5.3 (1.2)	2.5	338 (200)	0.56 (0.33)	3

Data provided as Mean (SD); Dose (mg/kg); C_{max} (µg/mL); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h; harmonic mean); $AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•h/mL); AUC/D (µg•h/mL per mg/kg)
Food? Y = food provided 30 minutes pre-dose; N = food provided 4-12 hours after dosing; all formulations placed in gelatin capsules prior to dosing
A-1282576 plasma concentrations determined by HPLC-MS/MS

2.6.5.3a ピブレンタスビル薬物動態試験：吸収－*In Vitro* 透過性

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): 1325912-memo-07 (4.2.2.2-7)

Type of Study: *In vitro* permeability

Study: *In vitro* permeability in MDCK-MDR1 cells in the presence of 10 µmol/L cyclosporine

Compound	Concentration	AB P_{app} (x 10^{-6} cm/s)	%Recovery
Pibrentasvir (A-1325912)	1 µmol/L	<1	104
Quinidine (A-2179)	1 µmol/L	20.7	91.7

Additional Information: AB - Apical to Basolateral; P_{app} - apparent permeability

2.6.5.3b ピブレンタスビル薬物動態試験ー単回投与後の吸収

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Species	CD-1 Mouse	Sprague-Dawley Rat	New Zealand Rabbit	Beagle Dog	Cynomolgus Monkey	Human
Gender (M/F)	M	M	F	mixed	F	mixed
Number of Animals	3/timepoint	3, 3	2	3, 3	3, 3	14
Feeding Condition	ad libitum	fasted	fasted	fasted	fasted	fasting
Vehicle/Formulation	(a), (b)/solution	(c), (b)/solution	(d)/solution	(c), (e)/solution	(c), (e)/solution	(f)/tablet
Dosing Route	IV, PO	IV, PO	IV	IV, PO	IV, PO	PO
Dose (mg/kg)	3, 3	3, 3	1	1, 2.5	1, 2.5	120 mg
Sample	plasma	plasma	plasma	plasma	plasma	plasma
Analyte	A-1325912	A-1325912	A-1325912	A-1325912	A-1325912	A-1325912
Assay	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK Parameters						
IV: $t_{1/2}$ (h)	*24*	6.2	8.4	7.1	8.3	
V_{ss} (L/kg)	0.22	0.49	3.7 (1.4)	0.85 (0.34)	0.79 (0.23)	
CL_p (L/h•kg)	0.0064	0.075 (0.012)	0.49 (0.05)	0.097 (0.021)	0.15 (0.03)	
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	468.8	41.0 (7.26)	2.05 (0.21)	10.6 (2.02)	6.85 (1.45)	
PO: $t_{1/2}$ (h)	*12.9*	7.0	nd	8.3	5.7	14.9
C_{max} (µg/mL)	1.59 (0.46)	0.278 (0.045)	nd	0.625 (0.155)	0.291 (0.091)	0.131 (0.087)
T_{max} (h)	9.0 (3.0)	5.3 (1.2)	nd	3.7 (0.6)	4.0 (0.0)	4.5 [median]
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	41.2	4.07 (0.59)	nd	7.86 (2.11)	2.42 (0.70)	1.07 (0.728)
F (%)	8.8	9.9 (1.4)	nd	29.8 (8.0)	14.1 (4.1)	
Study No. (CTD Section No.)	R&D/12/631 (4.2.2.2-10), 1325912-memo-02(4.2.2.2-16)	R&D/12/631 (4.2.2.2-10), 1325912-memo-03(4.2.2.2-17)	R&D/12/631 (4.2.2.2-10), 1325912-memo-12(4.2.2.2-18)	R&D/12/631 (4.2.2.2-10), 1325912-memo-05(4.2.2.2-19)	R&D/12/631 (4.2.2.2-10), 1325912-memo-04(4.2.2.2-20)	M[redacted]-725 (5.3.1.1-2/ref) (Regimen C)

Additional Information: data provided as Mean (SD); half-life provided as the harmonic mean; *estimated plasma elimination half-life;* nd - study not conducted
(a) solution in DMSO: Tween 80: PEG-400: D5W (dextrose 5% in water) (2:5:20:73, by volume; 10 mL/kg)
(b) solution in Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, by weight, 2 mL/kg); **(c)** 10% DMSO in PEG-400 (0.5-1 mL/kg)
(d) solution in PEG-300: Tween 80 (99.5: 0.5, by volume; 1 mL/kg); **(e)** Solution in PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight; 1 mL/kg)
(f) co-formulated uncoated [redacted] tablets with 100 mg ABT-493/40 mg ABT-530 x 3 tablets per subject (lot [redacted]); geometric mean values

2.6.5.3c ピブレンタスビル薬物動態試験ー単回投与後の吸収 ー 剤形の影響及び用量反応性

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)

Study: Effect of formulation and oral dose on the A-1325912 pharmacokinetics in CD-1 mice

ID	Formulation (composition by weight)	Dose	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24}	AUC/D
ASD #1	API: copovidone: Vitamin E TPGS (15:70:15; 10 mL/kg)	100	11.5 (0.57)	7.0 (1.7)	196 (9.5)	1.96
ASD #2	API: copovidone: Tween 20 (15:75:10; 10 mL/kg)	100	8.38 (2.53)	7.0 (4.6)	125 (10.1)	1.25
ASD #3	API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 10 mL/kg)	100	9.78 (1.66)	8.0 (1.7)	145 (10.0)	1.45
ASD #3	API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 20 mL/kg)	10	0.95 (0.39)	3.0 (0.0)	15.2 (4.0)	1.52
ASD #3	API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 20 mL/kg)	30	2.93 (0.78)	6.0 (0.0)	50.3 (7.2)	1.68
ASD #3	API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 20 mL/kg)	100	7.98 (2.26)	8.5 (2.3)	123 (25.5)	1.23
ASD #3	API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 20 mL/kg)	300	6.42 (0.48)	9.0 (3.0)	116 (5.6)	0.39
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	3	1.55 (0.30)	10.0 (2.4)	21.4 (1.5)	7.14
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	10	3.72 (0.27)	13.0 (9.6)	60.4 (3.9)	6.04
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	15	6.17 (0.71)	10.0 (3.5)	92.3 (5.8)	6.15
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	30	6.57 (1.40)	11.5 (2.6)	117 (19.3)	3.89
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	60	10.9 (0.50)	11.0 (1.7)	192 (10.0)	3.20
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	100	9.92 (1.75)	11.7 (5.1)	170 (14.6)	1.70
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	200	7.27 (0.51)	10.0 (3.5)	135 (6.3)	0.68
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	300	7.22 (0.67)	8.0 (3.5)	130 (7.2)	0.43
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	30	3.98 (0.64)	7.0 (1.7)	71.7 (5.9)	2.39
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	100	4.64 (0.72)	5.0 (1.7)	89.5 (6.6)	0.90
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	300	4.83 (0.98)	11.0 (1.7)	91.0 (12.4)	0.30
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg) ‡	600	11.0	6.0	166	0.28

Data provided as Mean (SD or SEM (AUC only)); Units: Dose (mg/kg); C_{max} (µg/mL); T_{max} (h); AUC (µg•h/mL); AUC/D (µg•h/mL per mg/kg)
ASD - amorphous solid dispersion suspended in 0.2% HPMC or 0.1% antifoam in water
‡ solution too thick for dosing additional animals; data excluded from consideration due to questions around accurate dosing of the viscous solution.
A-1325912 plasma concentrations determined by HPLC-MS/MS

2.6.5.3c ピブレンタスビル薬物動態試験ー単回投与後の吸収 剤形の影響及び用量反応性（続き）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)

Study: Formulation screening: A-1325912 pharmacokinetics after single oral doses in Sprague-Dawley rats

ID	Formulation (composition by weight)	Dose	C_{max}	$t_{1/2}$	T_{max}	AUC	AUC/D
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	3	0.278 (0.045)	7.0	5.3 (1.2)	4.07 (0.59)	1.36
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	10	0.610 (0.268)	5.4	5.3 (1.2)	7.60 (2.75)	0.760
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	30	1.60 (0.310)	5.9	4.0 (1.7)	16.3 (2.49)	0.544
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	100	1.07 (0.215)	5.4	3.3 (1.2)	13.1 (2.51)	0.131
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	300	0.913 (0.289)	5.3	5.0 (1.7)	11.6 (4.12)	0.040
ASD	ASD: API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 20 mL/kg)	10	0.069 (0.020)	8.2	5.0 (3.5)	0.905 (0.261)	0.090
ASD	ASD: API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 20 mL/kg)	30	0.276 (0.099)	5.6	6.3 (5.5)	5.44 (2.55)	0.181
ASD	ASD: API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 20 mL/kg)	100	0.249 (0.112)	6.5	6.3 (4.6)	2.48 (0.97)	0.025
ASD	ASD: API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 20 mL/kg)	300	0.608 (0.116)	7.6	2.0 (0.9)	7.39 (1.89)	0.025
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	30	0.448 (0.265)	6.7	7.3 (4.2)	4.71 (1.84)	0.157
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	100	0.596 (0.166)	5.5	4.7 (1.2)	6.88 (1.84)	0.069
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	300	0.752 (0.265)	4.8	6.0 (0.0)	8.25 (3.17)	0.028
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	600	0.515 (0.132)	5.6	4.7 (1.2)	7.42 (1.88)	0.012

Data provided as Mean (SD); Units: Dose (mg/kg); C_{max} (μg/mL); T_{max} (h); $AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•h/mL); AUC/D (μg•h/mL per mg/kg)
Three rats per treatment group; ASD - amorphous solid dispersion suspended in 0.2% HPMC or 0.1% antifoam; all studies conducted in non-fasted animals
Plasma concentrations of A-1325912 determined by HPLC-MS/MS

2.6.5.3c ピブレン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）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)

Study: Effect of formulation and oral dose on the A-1325912 pharmacokinetics in female New Zealand white rabbits

ID	Formulation (composition by weight)	Dose	C_{max}	T_{max}	$AUC_{0-\infty}$	AUC/D	n
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	10	0.141 (0.016)	2.5 (0.7)	0.507 (0.167)	0.051	2
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	30	0.258 (0.202)	2.8 (1.8)	0.974 (0.198)	0.032	2
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	100	0.223 (0.065)	3.2 (0.4)	1.24 (0.441)	0.012	6
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	200	0.191 (0.098)	3.5 (0.6)	1.06 (0.50)	0.005	4
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	300	0.124	2.0	0.541	0.002	1
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	400	0.115	3.0	0.471	0.001	1
Phosal	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20; 2 mL/kg)	400‡	0.199 (0.165)	9.0 (0.0)	2.56 (1.72)	0.006	2
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	100	0.040 (0.006)	6.5 (7.8)	0.479 (0.005)	0.005	2
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	300	0.181 (0.195)	1.8 (0.4)	0.647 (0.690)	0.002	2
Oleic Acid	PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80; 2 mL/kg)	600	0.069 (0.024)	3.0 (0.0)	0.529 (0.184)	0.001	2
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10; 2 mL/kg)	200	0.076 (0.042)	2.5 (0.7)	0.286 (0.222)	0.001	2
PEG	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10; 2 mL/kg)	400‡	0.078 (0.046)	8.0 (1.4)	1.22 (0.189)	0.003	2
ASD	API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5; 5 mL/kg)	100	0.026 (0.004)	1.8 (0.4)	0.104 (0.060)	0.001	2

Mean (SD); formulation/dose typically conducted in n=2 rabbits; n >2 reflects replicate studies at the same dose/formulation
Dose (mg/kg/day); C_{max} (µg/mL); C_{max}/D (µg/mL per mg/kg); T_{max} (h); $AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL); AUC/D (µg•h/mL per mg/kg)
‡ total daily dose reflects a 200 mg/kg BID regimen, with the second dose administered 6 hours after the first dose.
Plasma concentrations of A-1325912 determined by HPLC-MS/MS

2.6.5.3c ピブレン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）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)

Study: Effect of intravenous dose on the A-1325912 pharmacokinetics in female New Zealand white rabbits

Formulation (by volume)	Dose	Rte	$t_{1/2}$	V_c	V_{ss}	V_β	$AUC_{0-\infty}$	AUC/D	CL_p	n
PEG-300: Tween 80 (99.5:0.5)	1	IV	8.4	0.78 (0.12)	3.7 (1.4)	6.2 (2.3)	2.05 (0.21)	2.05	0.49 (0.05)	2
PEG-300: Tween 80 (99.5:0.5)	5	IV	6.4	0.42 (0.02)	1.6 (0.2)	3.5 (0.2)	13.1 (0.81)	2.62	0.38 (0.02)	2
PEG-300: D5W: Tween 80 (89.5:10:0.5)*	10	Inf	7.5	0.26	1.7	3.5	30.6	3.06	0.33	2
PEG-300: D5W: Tween 80 (89.5:10:0.5)*	15	Inf	4.3	0.62	1.9	2.8	32.9	2.20	0.46	2
PEG-300: D5W: Tween 80 (89.5:10:0.5)*	20	Inf	6.2	1.2	3.9	5.5	32.6	1.63	0.61	2

Mean (SD); IV - intravenous bolus; Inf - dose administered as a 15 minute constant rate infusion;
Dose (mg/kg/day); $t_{1/2}$ (h); V_c, V_{ss}, V_β (L/kg); $AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL); AUC/D (μg•h/mL per mg/kg)
* pharmacokinetic parameters derived from the mean plasma concentrations at each dose
Plasma concentrations of A-1325912 determined by HPLC-MS/MS

2.6.5.3c ピブレンタスビル薬物動態試験ー単回投与後の吸収 剤形の影響及び用量反応性（続き）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/13/1113 (4.2.2.2-11)

Study: Effect of formulation, food and oral dose on the A-1325912 pharmacokinetics in beagle dogs

Formulation Composition (% by weight unless noted)	Dose	Food?	C_{max}	T_{max}	AUC	AUC/D	n
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	10	N	1.32 (0.12)	1.8 (0.3)	11.1 (0.96)	1.11 (0.10)	3
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	10	Y	1.10 (0.69)	2.5 (1.3)	10.7 (7.64)	1.07 (0.76)	3
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	30	Y	2.07 (0.73)	3.4 (4.2)	18.2 (7.72)	0.61 (0.26)	6
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	100	Y	1.79 (0.22)	2.3 (0.6)	15.6 (5.25)	0.16 (0.05)	3
PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10)	300	Y	1.11 (0.25)	4.7 (3.8)	17.8 (3.77)	0.06 (0.01)	3
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	3	Y	0.37 (0.07)	2.7 (0.6)	3.30 (1.20)	1.10 (0.40)	3
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	10	Y	1.30 (0.63)	3.3 (2.9)	12.2 (5.88)	1.22 (0.59)	6
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	30	Y	3.41 (1.37)	4.8 (4.0)	32.7 (9.77)	1.09 (0.33)	9
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	100	Y	3.25 (0.60)	1.9 (0.2)	37.0 (6.35)	0.37 (0.06)	6
Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20)	300	Y	2.79 (0.72)	9.0 (5.2)	42.2 (11.8)	0.14 (0.04)	3
PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80)	10	Y	0.28 (0.19)	9.0 (13.0)	2.95 (1.63)	0.30 (0.16)	3
PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80)	30	Y	0.73 (0.60)	5.8 (5.5)	8.95 (3.85)	0.30 (0.13)	3
PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80)	100	Y	1.66 (0.59)	6.3 (4.9)	25.3 (6.44)	0.25 (0.06)	3
PEG-400: Cremophor EL: Oleic Acid (10:10:80)	300	Y	2.70 (0.43)	10.0 (3.5)	46.2 (8.82)	0.15 (0.03)	3
ASD; API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5)	10	Y	0.12 (0.09)	6.3 (4.9)	1.12 (0.56)	0.11 (0.06)	3
ASD; API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5)	30	Y	0.58 (0.19)	3.0 (1.0)	4.36 (0.82)	0.15 (0.03)	3
ASD; API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5)	100	Y	1.26 (1.21)	2.7 (0.6)	12.0 (9.45)	0.12 (0.09)	3
ASD; API: copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5)	200	Y	2.19 (0.73)	11.0 (11.4)	21.8 (3.67)	0.11 (0.02)	3

Data provided as Mean (SD); Dose (mg/kg); C_{max} (µg/mL); T_{max} (h); AUC_{0-24} (µg•h/mL); AUC/D (µg•h/mL per mg/kg);
Food? Y = food provided 30 minutes pre-dose; N = food provided 4-12 hours after dosing; all solution formulations administered in a capsule at 1 mL/kg;
ASD placed in capsule prior to dosing
plasma concentrations of A-1325912 determined by HPLC-MS/MS.

2.6.5.4 グレカプレビル薬物動態試験ー反復投与後の吸収

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

See Glecaprevir Table 2.6.7.2 (Overview of Toxicokinetic Studies) and Glecaprevir Table 2.6.7.3 (Overview of Toxicokinetic Data)

2.6.5.4 ピブレンタスビル薬物動態試験ー反復投与後の吸収

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

See Pibrentasvir Table 2.6.7.2 (Overview of Toxicokinetic Studies) and Pibrentasvir Table 2.6.7.3 (Overview of Toxicokinetic Data)

2.6.5.5 グレカプレビル薬物動態試験：組織分布 Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): R&D/14/0755 (4.2.2.3-4)

Species: Long Evans (pigmented) Rat
Gender (M/F)/Number of Animals: M/10 (1/timepoint)
Feeding Condition: ad libitum
Vehicle/Formulation: PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight) with 1 molar equivalent of NaOH / solution
Method of Administration: oral gavage
Dose (mg/kg): 5 mg/kg (~100 µCi/kg)
Radionuclide: [^{14}C]A-1282576 **Assay:** QWBA
Specific Activity: 57 mCi/mmol (17.3 µCi/mg in the dose formulation)
Sampling Time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168 and 192 h

	Concentration (ng-eq/g)									
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**	**168 h**	**192 h**
Adrenal gland(s)	2390	533	1070	324	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Arterial wall	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	10700	3210	3510	2000	143	ND	ND	ND	ND	ND
Bone	107	BLQ	82.3	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	1930	490	572	267	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	96.8	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	111	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	95.5	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	112	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	2180	1800	1860	791	59.0	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	772	837	973	596	582	BLQ	ND	ND	ND	ND
Diaphragm	626	795	685	303	189	BLQ	ND	ND	ND	ND
Epididymis	211	373	813	601	187	BLQ	ND	ND	ND	ND
Esophagus	747	1290	1210	804	75.9	BLQ	ND	ND	ND	ND

All footnotes are located at the end of the table; table continues on next page…

2.6.5.5 グレカプレビル薬物動態試験：組織分布（続き）Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): R&D/14/0755 (4.2.2.3-4)

	Concentration (ng-eq/g)									
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**	**168 h**	**192 h**
Exorbital lacrimal gland	1400	1200	1070	589	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Eye lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	438	661	780	597	64.1	ND	ND	ND	ND	ND
Eye(s)	BLQ	100	119	77.0	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fascia	610	1100	1290	551	250	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	339	221	172	62.5	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	862	727	618	313	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	686	608	665	295	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	1110	947	821	530	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	3090	1380	1400	619	72.2	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney medulla	3180	1160	1230	713	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney(s)	3120	1300	1340	668	65.0	ND	ND	ND	ND	ND
Large intestine	596	908	923	538	264	62.9	BLQ	ND	ND	ND
Liver	33600	90400	96200	84100	38500	5480	1910	195	BLQ	ND
Lung(s)	5090	1970	1790	791	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	610	551	1390	408	119	ND	ND	ND	ND	ND
Muscle	247	354	373	178	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Myocardium	2200	1270	935	470	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	1780	1000	582	201	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Pancreas	1520	625	598	247	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	2420	729	681	425	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	525[a]	429[a]	461[a]	284[a]	58.8[a]	ND	ND	ND	ND	ND
Prostate gland	178	676	773	340	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND

All footnotes are located at the end of the table; table continues on next page…

2.6.5.5 グレカプレビル薬物動態試験：組織分布（続き）Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): R&D/14/0755 (4.2.2.3-4)

	Concentration (ng-eq/g)									
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**	**168 h**	**192 h**
Salivary gland(s)	2400	1330	1150	398	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicle(s)	59.9	122	316	123	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	202	437	618	288	117	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (pigmented)	306	568	735	259	94.8	ND	ND	ND	ND	ND
Small intestine	1040	1340	3850	1700	691	357	BLQ	ND	ND	ND
Spinal cord	123	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	1290	369	358	159	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Stomach	702	523	676	304	136	BLQ	ND	ND	ND	ND
Testis(es)	259	496	958	336	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Thymus	419	283	391	229	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Thyroid	310	642	836	359	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	909	1150	1440	1050	301	ND	ND	ND	ND	ND
Blood‡	8940	2620	2550	1300	110	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma‡	17800	5040	5200	2630	208	11.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood: Plasma Ratio	0.502	0.520	0.491	0.492	0.530	NA	NA	NA	NA	NA

Additional Information: BLQ - below the limit of quantitation (<56.6 ng-eq/g); ND - not detectable; NA - not applicable.

(a) Tissue appeared to be fat soaked

‡ Blood and plasma concentrations of radioactivity determined by liquid scintillation counting. The lower limits of quantitation for blood and plasma were 5.60 and 5.34 ng-eq/g, respectively.

2.6.5.5 ピブレンタスビル薬物動態試験：組織分布 Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): R&D/14/0262 (4.2.2.3-8)

Species: Long Evans (pigmented) Rats
Gender (M/F)/Number of Animals: M/10 (1/timepoint)
Feeding Condition: ad libitum
Vehicle/Formulation: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, by weight) / solution
Method of Administration: oral gavage
Dose (mg/kg): 5 (~100 µCi/kg)
Radionuclide: [^{14}C]A-1325912 **Assay:** QWBA
Specific Activity: 47 mCi/mmol
Sampling Time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168 and 192 h

	Concentration (ng-eq/g)									
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**	**168 h**	**192 h**
Adrenal gland(s)	ND[a]	291	734	635[b]	494	BLQ	ND	ND	ND	ND
Arterial wall	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	ND	945	1230	1360	1070	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	ND	131	156	154	66.2	ND	ND	ND	ND	ND
Bone	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	ND	ND	127	214	117	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	ND[a]	ND	97.9	233	151	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	ND	ND	BLQ	277	207	124	ND	ND	ND	ND
Diaphragm	ND	ND	110	227	158	ND	ND	ND	ND	ND
Epididymis	ND	ND	BLQ	49.5	48.5	BLQ	ND	ND	ND	ND
Esophagus	ND	ND	75.8	85.9	131	ND	ND	ND	ND	ND

All footnotes are located at the end of the table; table continues on next page…

2.6.5.5 ピブレンタスビル薬物動態試験：組織分布 Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): R&D/14/0262 (4.2.2.3-8)

	Concentration (ng-eq/g)									
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**	**168 h**	**192 h**
Exorbital lacrimal gland	ND	ND	BLQ	BLQ	70.7	ND	ND	ND	ND	ND
Eye lens	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	ND	ND	54.6	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye(s)	ND	ND	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	ND	ND	BLQ	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	ND	ND	167	352	289	BLQ	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	ND	ND	68.7	BLQ	49.1	72.9	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	ND	ND	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	ND[a]	66.1	241	438	287	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney medulla	ND[a]	111	268	379	167	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney(s)	ND[a]	71.2	249	420	269	ND	ND	ND	ND	ND
Large intestine	ND[a]	ND	BLQ	BLQ	66.9	278	77.1	ND	ND	ND
Liver	ND	287	657	666	269	BLQ	ND	ND	ND	ND
Lung(s)	ND	91.8	254	289	110	ND	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	ND	ND	457	123	130	ND	ND	ND	ND	ND
Meninges	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Muscle	ND	ND	51.5	102	116	ND	ND	ND	ND	ND
Myocardium	ND	BLQ	228	444	220	ND	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	ND	ND	72.7	76.0	150	BLQ	ND	ND	ND	ND
Pancreas	ND[a]	BLQ	123	279	276	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	ND	ND	154	438	283	ND	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	ND[a]	ND	107	ND	98.3[b]	115	ND	ND	ND	ND
Prostate gland	ND[a]	ND	ND	BLQ	76.8	77.7	ND	ND	ND	ND

All footnotes are located at the end of the table; table continues on next page…

2.6.5.5 ピブレンタスビル薬物動態試験：組織分布 Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): R&D/14/0262 (4.2.2.3-8)

	Concentration (ng-eq/g)									
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**	**168 h**	**192 h**
Salivary gland(s)	ND	ND	90.9	252	249	50.0	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicle(s)	ND[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	ND	ND	ND	ND	71.6	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (pigmented)	ND	ND	ND	ND	89.8	ND	ND	ND	ND	ND
Small intestine	ND[a]	ND[c]	534	425	493	BLQ	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	ND[a]	88.3	243	255	122	ND	ND	ND	ND	ND
Stomach	ND[a]	63.7	54.2	84.6	211	63.4	ND	ND	ND	ND
Testis(es)	ND[a]	ND	BLQ	BLQ	53.9	BLQ	ND	ND	ND	ND
Thymus	ND	ND	BLQ	79.4	63.9	55.0	ND	ND	ND	ND
Thyroid	ND	ND	215	328	187	ND	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	ND[a]	ND	ND	ND	ND[c]	104	ND	ND	ND	ND
Urine	ND[a]	ND	ND	ND	ND[c]	BLQ	ND	ND	ND	ND
Blood‡	7.59	61.8	135	119	65.2	8.92	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma‡	13.0	101	215	201	112	14.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood:Plasma Ratio	0.582	0.613	0.629	0.595	0.583	0.609	NA	NA	NA	NA

Additional Information: BLQ - below the limit of quantitation (<48.5 ng-eq/g); ND - not detectable; NA - not applicable.

(a) Tissue was not detectable due to smearing of gastrointestinal contents;

(b) Tissue appeared to be fat soaked;

(c) Tissue was not detectable due to flare from gastrointestinal contents

‡ Blood and plasma concentrations of radioactivity determined by liquid scintillation counting. The lower limits of quantitation for blood and plasma were 4.35 and 4.46 ng-eq/g, respectively.

2.6.5.6 グレカプレビル薬物動態試験：血漿蛋白結合及び全血中分布

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study System: In Vitro

Target Entity, Test System and Method: Equilibrium dialysis technique (mouse, rat, dog, monkey and human plasma)

Species	f_u (Mean (SD)) 0.1 µmol/L	0.3 µmol/L	1 µmol/L	3 µmol/L	10 µmol/L	30 µmol/L	Study No. (CTD Section No.)
Mouse	0.023 (0.006)	0.020 (0.006)	0.026 (0.007)	0.026 (0.004)	0.028 (0.004)	0.027 (0.004)	R&D/16/0374 (4.2.2.3-1)
Rat	0.0063 (0.0017)	0.0044 (0.0006)	0.0035 (0.0005)	0.0044 (0.0013)	0.0043 (0.0008)	0.0065 (0.0004)	
Dog	0.025 (0.005)	0.027 (0.004)	0.018 (0.005)	0.026 (0.002)	0.024 (0.003)	0.026 (0.004)	
Monkey	0.047 (0.004)	0.045 (0.004)	0.049 (0.014)	0.040 (0.005)	0.042 (0.006)	0.039 (0.004)	
Human	0.031 (0.007)	0.028 (0.005)	0.025 (0.006)	0.026 (0.004)	0.032 (0.007)	0.025 (0.002)	
Blood-to-plasma concentration ratios in mouse, rat, dog, monkey and human whole blood	1 µmol/L (0.839 µg/mL)	No preferential partitioning into red blood cells was observed with A-1282576 with blood-to-plasma concentration ratios averaging 0.64, 0.60, 0.55, 0.75 and 0.57 in mouse, rat, dog, monkey and human, respectively.					R&D/16/0374 (4.2.2.3-1)
Human hepatic impairment	A-1282576: 5 µmol/L (4.2 µg/mL) [in combination with ABT-530 (1 µmol/L)]	At a concentration comparable to clinical C_{max}, the A-1282576 unbound fraction averaged 0.022, 0.031 and 0.047 in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment; the unbound fraction in patients with normal hepatic function averaged 0.027.					R&D/16/0392 (4.2.2.3-3)
Human renal impairment	A-1282576: 1 µmol/L (0.839 µg/mL) [in combination with ABT-530 (1 µmol/L)]	At a concentration comparable to clinical C_{max}, the A-1282576 unbound fraction averaged 0.017, 0.019 and 0.019 in patients with mild, moderate or severe renal impairment; the unbound fraction in patients with normal renal function averaged 0.018.					R&D/16/0369 (4.2.2.3-2)

Additional Information: 0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 µmol/L A-1282576 correspond to 0.084, 0.252, 0.839, 2.52, 8.39 and 25.2 µg/mL, respectively.

2.6.5.6 ピブレンタスビル薬物動態試験：血漿蛋白結合及び全血中分布

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study System: In Vitro

Target Entity, Test System and Method: Modified equilibrium dialysis technique (mouse, rat, dog, monkey and human plasma)

Species	Fraction Unbound (f_u) 1 µmol/L	3 µmol/L	10 µmol/L	30 µmol/L	Mean (SD)	Study No. (CTD Section No.)
Mouse	NV	NV	0.000035	0.000056	0.000045	R&D/16/0372 (4.2.2.3-7)
Rat	0.000027	0.000062	0.000088	0.000069	0.000061 (0.000025)	
Dog	0.000061	0.000068	0.000060	0.000043	0.000058 (0.000010)	
Monkey	0.000063	0.000057	0.000056	0.000047	0.000056 (0.000007)	
Human	0.000059	0.000053	0.000066	0.000048	0.000057 (0.000008)	
Blood-to-plasma concentration ratios in mouse, rat, dog, monkey and human whole blood	1 µmol/L (1.11 µg/mL)	No preferential partitioning to red blood cells was observed with A-1325912 with blood-to-plasma concentration ratios averaging 0.59, 0.57, 0.66, 0.60 and 0.62 in mouse, rat, dog, monkey and human, respectively.				R&D/16/0372 (4.2.2.3-7)
Human hepatic impairment	A-1325912: 1 µmol/L (1.11 µg/mL) [in combination with ABT-493 (5 µmol/L)]	At a concentration approximately five times clinical C_{max}, the A-1325912 unbound fraction averaged 0.000103, 0.000095 and 0.000129 in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment; the unbound fraction in patients with normal hepatic function averaged 0.000096.				R&D/16/0392 (4.2.2.3-3)
Human renal impairment	A-1325912: 1 µmol/L (1.11 µg/mL) [in combination with ABT-493 (1 µmol/L)]	At a concentration approximately five times clinical C_{max}, the A-1325912 unbound fraction averaged 0.000060, 0.000062 and 0.000061in patients with mild, moderate or severe renal impairment; the unbound fraction in patients with normal renal function averaged 0.000058.				R&D/16/0369 (4.2.2.3-2)

Additional Information: 0.1, 0.3, 1, 3, 10 µmol/L A-1325912 corresponds to 0.111, 0.334, 1.11, 3.34, 11.1 µg/mL. NV - invalid data

2.6.5.7 グレカプレビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)

Species: Sprague Dawley Rat
Gender (M/F)/Number of Animals: Pregnant female, time mated (Gestation Day 18) / 9 (1 per time point)
Feeding Condition: ad libitum
Vehicle/Formulation: PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight) with 1 molar equivalent of NaOH / solution
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 5 (~100 µCi/kg)
Radionuclide: [^{14}C]A-1282576 **Assay:** LSC (blood, plasma, tissues)
Specific Activity: 60 mCi/mmol
Sampling Time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 hours post dose

	Concentration (ng-eq/g)								
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**
Blood	2410	1210	382	538	73.9	12.9	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma	4000	1890	641	885	120	21.1	5.57	BLQ	6.02
Amniotic fluid	48.1	41.9	45.2	25.0	39.5	13.4	15.0	25.3	24.2
Kidney (s)	1140	565	164	179	32.8	14.1	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	25200	31800	45800	57800	47700	25500	6090	6480	5270
Ovary(ies)	803	420	188	154	50.6	4.08	BLQ	BLQ	BLQ
Placenta	763	416	261	305	176	49.4	44.5	45.4	17.1
Uterus	588	487	424	316	186	24.0	24.7	15.3	11.5
Fetal blood 1	15.1	16.1	33.4	52.1	64.7	31.4	34.7	29.3	BLQ
Fetal blood 2	BLQ	13.1	45.7	47.4	95.5	39.1	57.2	38.6	9.38
Fetal blood 3	24.8	25.3	44.3	45.4	79.4	44.8	27.6	42.3	13.5
Fetal brain 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	6.55	BLQ	BLQ
Fetal brain 2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	7.44	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal brain 3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	9.06	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

table continues on the next page…

2.6.5.7 グレカ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）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)

Species: Sprague-Dawley Rat
Gender (M/F)/Number of Animals: Pregnant female, time mated (Gestation Day 18) / 9 (1 per time point)
Feeding Condition: ad libitum
Vehicle/Formulation: PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight) with 1 molar equivalent of NaOH / solution
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 5 (~100 µCi/kg)
Radionuclide: [^{14}C]A-1282576 **Assay:** LSC (blood, plasma, tissues)
Specific Activity: 60 mCi/mmol
Sampling Time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 and 72 hours post dose

	Concentration (ng-eq/g)								
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**
Fetal kidneys 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal kidneys 2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	67.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal kidneys 3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	59.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal liver 1	BLQ	BLQ	26.9	52.5	168	109	141	306	108
Fetal liver 2	BLQ	BLQ	28.0	46.8	174	99.3	79.0	246	104
Fetal liver 3	BLQ	BLQ	33.1	48.7	175	131	133	338	191
Fetus (residual) 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	47.9	BLQ	40.7	40.9	BLQ
Fetus (residual) 2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	54.0	BLQ	BLQ	43.1	BLQ
Fetus (residual) 3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	49.5	46.9	32.3	45.6	BLQ

Additional Information: BLQ: Below the limit of quantitation. The lower limits of quantitation in blood, plasma and tissues (ng equivalents [^{14}C]ABT-493/g) were as follows: blood (6.03), plasma (5.78), amniotic fluid (6.28), kidneys (11.6), liver (5.14), ovaries (2.87), placenta (13.3), uterus (9.29), fetal blood (8.00), fetal brain (6.04), fetal kidneys (41.0), fetal liver (4.83) and residual fetus (34.5).

2.6.5.7 グレカ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）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)

Species: Sprague-Dawley Rat
Gender (M/F)/Number of Animals: Lactating female / 27 (3 per time point; dosed 8-12 days after parturition)
Feeding Condition: ad libitum
Vehicle/Formulation: PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight) with 1 molar equivalent of NaOH / solution
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 5 (~100 μCi/kg)
Radionuclide: [^{14}C]A-1282576 **Assay:** LCS (total radioactivity)
Specific Activity: 60 mCi/mmol
Sampling Time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 and 72 hours post dose

	Concentration (ng-eq/g)						Pharmacokinetic Parameters				
Tissues/Organs	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC_t	$AUC_{0\text{-}inf}$
Blood	187	192	83.8	47.1	7.73	2.16	192	1.0	1.8	540	545
Plasma	328	335	147	88.1	17.8	7.12	335	1.0	2.2	987	1010
Milk	13.6	24.3	23.0	18.6	BLQ	BLQ	24.3	1.0	7.6	78.1	NR[a]
Blood: plasma ratio	0.571	0.574	0.558	0.679	0.536	0.534					
Milk: plasma ratio	0.0411	0.0896	0.190	0.324	NA	NA					

Additional information: Units: C_{max} (ng-eq/g); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h); AUC (ng-eq•h/g);
Radioactivity below limits of quantitation in samples obtained 24, 48 and 72 hours post-dose;
BLQ: below the limit of quantitation; the lower limits of quantitation for blood, plasma and milk were 6.03, 5.78 and 5.42 ng equivalents [^{14}C]ABT-493/g, respectively.
NR: Not Reported; NA: Not Applicable.
a. The percentage of $AUC_{0\text{-}inf}$ obtained by extrapolation was >30%; therefore, $AUC_{0\text{-}inf}$ is not reported.

2.6.5.7 ピブレンタスビル薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)

Species: Sprague Dawley Rat
Gender (M/F)/Number of Animals: Pregnant female, time mated (Gestation Day 18) / 9 (1 per time point)
Feeding Condition: ad libitum
Vehicle/Formulation: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, by weight) / solution
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 5 (~100 µCi/kg)
Radionuclide: [^{14}C]A-1325912 **Assay:** LSC (blood, plasma, tissues)
Specific Activity: 47.4 mCi/mmol
Sampling Time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 hours post dose

	Concentration (ng-eq/g)								
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**
Blood	14.1	77.4	96.9	105	24.8	7.68	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma	18.5	105	128	147	34.7	8.01	BLQ	BLQ	BLQ
Amniotic fluid	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	9.67
Kidney (s)	BLQ	70.3	182	240	128	63.1	20.6	BLQ	BLQ
Liver	53.9	460	523	391	98.6	31.2	11.0	BLQ	BLQ
Ovary(ies)	6.67	18.6	64.7	80.2	37.7	18.2	9.22	5.02	BLQ
Placenta	BLQ	54.7	71.8	88.9	59.7	35.0	25.2	15.8	13.4
Uterus	BLQ	16.0	31.4	52.7	36.7	28.9	19.3	BLQ	27.9
Fetal blood 1	BLQ	103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal blood 2	BLQ	BLQ	19.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal blood 3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal brain 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal brain 2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal brain 3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

table continues on the next page…

2.6.5.7 ピブレン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）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)

Species: Sprague-Dawley Rat
Gender (M/F)/Number of Animals: Pregnant female, time mated (Gestation Day 18) / 9 (1 per time point)
Feeding Condition: ad libitum
Vehicle/Formulation: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, by weight) / solution
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 5 (~100 μCi/kg)
Radionuclide: [^{14}C]A-1325912 **Assay:** LSC (blood, plasma, tissues)
Specific Activity: 47.4 mCi/mmol
Sampling Time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 and 72 hours post dose

	Concentration (ng-eq/g)								
Tissues/Organs	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**
Fetal kidneys 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal kidneys 2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal kidneys 3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal liver 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	5.51	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal liver 2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetal liver 3	BLQ	BLQ	BLQ	6.51	5.46	6.96	BLQ	BLQ	BLQ
Fetus (residual) 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetus (residual) 2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fetus (residual) 3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Additional information: BLQ: Below the limit of quantitation. The lower limits of quantitation in blood, plasma and tissues (ng equivalents [^{14}C]ABT-530/g) were as follows: blood (5.10), plasma (5.33), amniotic fluid (5.93), kidneys (13.2), liver (4.98), ovaries (2.92), placenta (15.5), uterus (8.22), fetal blood (7.28), fetal brain (5.74), fetal kidneys (23.3), fetal liver (3.87) and residual fetus (28.7).

2.6.5.7 ピブレン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）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0244 (4.2.2.3-5)

Species: Sprague-Dawley Rat
Gender (M/F)/Number of Animals: Lactating female / 27 (3 per time point; dosed 8-12 days after parturition)
Feeding Condition: ad libitum
Vehicle/Formulation: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, by weight) / solution
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 5 (~100 µCi/kg)
Radionuclide: [^{14}C]A-1325912 **Assay:** LCS (total radioactivity)
Specific Activity: 47.4 mCi/mmol
Sampling Time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 and 72 hours post dose

	Concentration (ng-eq/g)						Pharmacokinetic Parameters				
Tissues/Organs	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC_t	$AUC_{0\text{-}inf}$
Blood	35.0	81.6	48.8	22.0	6.22	BLQ	81.6	1.0	2.0	230	249
Plasma	55.3	127	78.8	33.6	11.4	BLQ	127	1.0	2.2	365	401
Milk	BLQ	9.04	33.6	72.2	52.1	33.8	72.2	4.0	7.3	550	NR[a]
Blood: plasma ratio	0.630	0.642	0.621	0.675	0.675	NA					
Milk: plasma ratio	NA	0.0728	0.448	2.36	5.28	NA					

Additional information: Units: C_{max} (ng-eq/g); T_{max} (h); $t_{1/2}$ (h); $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng-eq•h/g);
Radioactivity below limits of quantitation in samples obtained 24, 48 and 72 hours post-dose;
BLQ: Below the limit of quantitation. The lower limits of quantitation for blood, plasma, and milk were 5.10, 5.33 and 5.33 ng equivalents [^{14}C]ABT-530/g, respectively.
NA: Not Applicable; NR: Not Reported.
a. The percentage of $AUC_{0\text{-}inf}$ obtained by extrapolation was >30%; therefore, $AUC_{0\text{-}inf}$ is not reported.

2.6.5.8 グレカプレビル薬物動態試験：その他の分布試験

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

No additional distribution studies have been conducted

2.6.5.8 ピブレンタスビル薬物動態試験：その他の分布試験

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

No additional distribution studies have been conducted

2.6.5.9a グレカプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Species	Sprague-Dawley Rat				Beagle Dog	Human
Gender/	Male	Male	Male	Female	Male	Male
Number of Animals	3	3	3	3/timepoint	3	6
Feeding condition	fasted	fasted	fasted	ad libitum	fasted	non-fasted
Vehicle/Formulation	(a)/solution	(b)/solution	(c)/solution	(c)/solution	(c)/solution	(d)/solution in capsule
Method of Administration	IV	PO	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	1	5	60	5	30	400 mg
Sample	plasma, urine, feces, bile		plasma, urine, feces	plasma, milk	plasma, urine, feces	plasma, urine, feces
Radionuclide	[^{14}C]A-1282576	[^{14}C]A-1282576	[^{14}C]A-1282576	[^{14}C]A-1282576	[^{14}C]A-1282576	[^{14}C]A-1282576
Specific Activity	52.3 mCi/mmol	52.3 mCi/mmol	57 mCi/mmol	60 mCi/mmol	57 mCi/mmol	0.000308 mCi/mg
Assay	HPLC-MS/Radioassay					
Study Number	R&D/12/621	R&D/12/621	1282576-memo-20	R&D/16/0368	1282576-memo-24	R&D/15/0354 (4.2.2.5-1)
(CTD Section No.)	(4.2.2.2-3)	(4.2.2.2-3)	(4.2.2.4-4)	(4.2.2.4-16)	(4.2.2.4-5)	R&D/15/0355 (4.2.2.4-6)

Additional Information:

(a) A-1282576 was dissolved in a mixture 10% DMSO and 90% PEG 400 (v/v);
(b) A-1282576 was dissolved in a mixture of PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight).
(c) A-1282576 was dissolved in a mixture of PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight), with 1 molar equivalent of NaOH.
(d) A-1282576 was dissolved in a mixture of PEG-400 and Tween 20 (87.5: 12.5, by weight)

2.6.5.9b グレカプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝ー血漿又は乳汁中代謝物

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

	Mean Percent of Radioactivity in AUC Pooled Plasma or Milk						
Species	**Sprague-Dawley Rat**					**Beagle Dog**	**Human**
(Gender)	(male)	(male)	(female)	(female)	(male)	(male)	(male)
Test Article[a]	[^{14}C]A-1282576**			[^{14}C]A-1282576‡		[^{14}C]A-1282576‡	[^{14}C]A-1282576‡
Dose (mg/kg)	1 IV	5 PO	5 PO	5 PO	60 PO	30 PO	400 mg PO
Sample Type	Plasma[a]	Plasma[a]	Plasma[a]	Milk[a]	Plasma[a]	Plasma[a]	Plasma[a]
A-1282576	92.0	45.9	100	96.5	100	77.6	100
M1						√	
M2					√	√	√
M4/M5*	-	-	-	-	-	4.7	√
M6	-	√	-	-	√	√	-
M7	-	√	-	-	√	1.8	-
M8	8.0	54.1	-	-	-	-	-
M10						√	
M11						√	
M13						√	√
M14						√	
M15c/b/d*	-	-	-	-	-	7.0	-
M18/21a/15a/15e*	-	-	-	-	-	2.0	-
M17/16b*	-	-	-	-	-	2.6	-
M16a/19/20a/b*	-	-	-	-	-	4.3	-
U1	-	-	-	3.5	-	-	-
Study Number (CTD Section No.)	R&D/12/621 (4.2.2.2-3)		R&D/16/0368 (4.2.2.4-16)		1282576-memo-20 (4.2.2.4-4)	1282576-memo-24 (4.2.2.4-5)	R&D/15/0355 (4.2.2.4-6)

Additional information: - not detected; √ detected only by MS; * co-eluting metabolites; (a) Values obtained from time-pointed weighted AUC pooled samples.

** data from [^{14}C]A-1282576 with [^{14}C] inserted into methylcyclopropyl moiety of the molecule; M8 contains the radiolabel.

‡ data from [^{14}C]A-1282576 with [^{14}C] inserted into the central ring of the molecule

2.6.5.9c グレカプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝ー定常状態における血漿中代謝物

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

	AUC % in Plasma (metabolite AUC as a percentage of total drug AUC)			
Species	Tg(Hras) Mouse†	Sprague-Dawley Rat†	Beagle Dog	Human‡
Test Article[a]	A-1282576	A-1282576	A-1282576	A-1282576
Dose (mg/kg/day)	150 (75 BID)	120 (60 BID)	200 (100 BID)	800 mg
Dose Duration	Day 7	Day 5	Day 273	Day 10
A-1282576	99.5	98.5	93.0	97.2 (95.4)
M1	-	-	-	<1 (<3.5)
M1/M2	-	-	0.2	-
M2	-	0.4	-	<1 (<3.5)
M3	-	-	0.5	<1 (<3.5)
M3/M4	-	0.02	-	-
M4	-	-	0.3	<1 (<3.5)
M6	0.1	0.2	0.03	<1 (<3.5)
M7	0.3	0.3	0.8	<1 (<3.5)
M10	-	0.2	1.9	<1 (<3.5)
M11	-	0.2	1.6	<1 (<3.5)
M12	-	-	-	<1 (<3.5)
M13	-	0.2	0.7	-
M14	-	0.2	0.4	-
M15b/M15d/M21a/b*	-	-	0.2	-
M15a/M18a/b/M16b/M17*	-	-	0.2	-
M16a	-	-	0.04	-
Study Number (CTD Section No.)	1282576-memo-18 (4.2.2.4-3)	1282576-memo-17 (4.2.2.4-7)	1282576-memo-22 (4.2.2.4-8)	1282576-memo-16 (4.2.2.4-9)

Additional information: - not detected; † - AUC% were estimated using exploratory LC-MS quantitative analysis in the negative ionization mode; * co-eluting metabolites
‡ - AUC% in human was measured using exploratory LC-MS quantitative analysis; data provided from negative ionization (positive ionization).

2.6.5.9d グレカプレビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝ー排泄物中代謝物

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Test Article	Recovery (% of Dose)														
	[^{14}C]A-1282576**			[^{14}C]A-1282576**			[^{14}C]A-1282576‡			[^{14}C]A-1282576‡			[^{14}C]A-1282576‡		
Species	Sprague-Dawley Rat IV (n=3)			Sprague-Dawley Rat PO (n=3)			Sprague-Dawley Rat PO (n=3)			Beagle Dog PO (n=3)			Human PO (n=6)		
Sample	B	U	T	B	U	T	U	F	T	U	F	T	U	F	T
A-1282576	99.7	0.1	99.8	60.3	0.1	60.4	0.1	78.0	78.1	1.4	33.7	35.1	-	22.6	22.6
M1				√											
M2	-	-	-	0.1	-	0.1	-	4.4	4.4	-	-	-	-	1.52	1.52
M3		-	-	0.1	-	0.1		-	-	-	-	-	-	-	-
M4	-	-	-	0.5	-	0.5	-	1.9	1.9	0.3	5.1	5.4	-	0.27	0.27
M5	-	-	-	0.5	-	0.5	-	1.8	1.8	1.1	22.6	23.7	-	1.76	1.76
M6, M6a	-	-	-	√	-	-	-	11.1	11.1	-	5.5	5.5	-	41.7	41.7
M7	-	-	-	-	-	-	-	√	-	0.1	1.2	1.3	-	-	-
M8	-	0.2	0.2	0.6	1.1	1.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M15d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8	2.4	3.2	-	-	-
M17/M18a/b*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	0.5	-	-	-
M19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	-	0.3	-	-	-
M20a/b*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	-	0.3	-	-	-
M21a/b*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	-	0.4	-	-	-
M22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.6	6.6	-	8.30	8.30
M23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12.3	12.3
M24	-	-	-	-	-	-	-	1.5	1.5	-	-	-	-	2.02	2.02
Unks	-	0.1	0.1	-	0.2	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uf1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.67	1.67
U1 + U2	-	-	-	-	-	-	0.015	-	0.015	-	-	-	-	-	-
Study Number (CTD Section No.)	R&D/12/621 (4.2.2.2-3)						1282576-memo-20 (4.2.2.4-4)			1282576-memo-24 (4.2.2.4-5)			R&D/15/0355 (4.2.2.4-6)		

Additional information: Samples from B (bile), U (urine), F (feces) and T (total); - not detected; Uf1 (unidentified fecal metabolite); U1, U2 (unidentified urinary metabolite);
* co-eluting metabolites: M15, 16, 17, 18, 19, 20 and 21 are GSH or cysteine conjugates; all calculations performed prior to rounding; √ detected only by MS;
‡ data from [^{14}C]A-1282576 with [^{14}C] inserted into the central ring of the molecule
** data from [^{14}C]A-1282576 with [^{14}C] inserted into methylcyclopropyl moiety of the molecule; M8 contains the radiolabel.

2.6.5.9a ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Species	CD-1 Mouse		Sprague-Dawley Rat			Beagle Dog	Human
Gender/	Male	Male	Male	Male	Female	Male	Male
Number of Animals	39	3	3	3	3/timepoint	3	6
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	ad libitum	Fasted	non-fasted
Vehicle/Formulation	(a)/solution	(b)/solution	(c)/solution	(a)/solution	(a)/solution	(a)/solution	(d)/solution in capsule
Method of Administration	PO	IV	PO	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	50	1	10	5	5	10	120 mg
Sample	plasma, urine, feces	plasma, urine, feces, bile		plasma, urine, feces	plasma, milk	plasma, urine, feces	plasma, urine, feces
Radionuclide	[^{14}C]A-1325912	[^{3}H]A-1325912	[^{3}H]A-1325912	[^{14}C]A-1325912	[^{14}C]A-1325912	[^{14}C]A-1325912	[^{14}C]A-1325912
Specific Activity	49.2 mCi/mmol	9.2 Ci/mmol	9.2 Ci/mmol	47.5 mCi/mmol	47.4 mCi/mmol	47.5 mCi/mmol	0.00116 mCi/mg
Assay	HPLC-MS/Radioassay						
Study Number	R&D/16/0370	R&D/12/634	R&D/12/634	1325912-memo-16	R&D/16/0368	1325912-memo-18	R&D/15/0354 (4.2.2.5-1)
(CTD Section No.)	(4.2.2.4-12)	(4.2.2.2-9)	(4.2.2.2-9)	(4.2.2.4-14)	(4.2.2.4-16)	(4.2.2.4-17)	R&D/15/0353 (4.2.2.4-19)

Additional Information:

(a) A-1325912 were dissolved in a mixture of Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, by weight) for oral administration.
(b) A-1325912 was dissolved in a mixture 10% DMSO and 90% PEG-400 (v/v);
(c) A-1325912 was dissolved in a mixture of PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124 (70:20:10, by weight).
(d) A-1325912 was dissolved in a mixture of PEG-400 and Tween 20 (87.5: 12.5, by weight)

2.6.5.9b ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝ー血漿又は乳汁中代謝物

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

	Mean Percent of Radioactivity in AUC Pooled Plasma or Milk							
Species (Gender)	**CD-1 Mouse**	**Sprague-Dawley Rat**					**Beagle Dog**	**Human**
	PO (male)	**IV (male)**	**PO (male)**	**PO (male)**	**(female)**		**PO (male)**	**PO (male)**
Radionuclide	[^{14}C]A-1325912	[^{3}H]A-1325912	[^{3}H]A-1325912	[^{14}C]A-1325912	[^{14}C]A-1325912		[^{14}C]A-1325912	[^{14}C]A-1325912
Sample	Plasma*	Plasma*	Plasma*	Plasma*	Plasma*	Milk*	Plasma*	Plasma*
A-1325912	98.5	95.3	92.4	100	97.8	100	100	100
A-1325912 T3	-	4.7	-	-	-	-	-	-
M4	1.2	-	-	-	-	-	-	-
M8	0.3	-	-	-	-	-	-	-
Unks	-	-	<6%	-	2.2	-	-	-
Study Number	R&D/16/0370	R&D/12/634		1325912-memo-16	R&D/16/0368		1325912-memo-18	R&D/15/0353
(CTD Section No.)	(4.2.2.4-12)	(4.2.2.2-9)		(4.2.2.4-14)	(4.2.2.4-16)		(4.2.2.4-17)	(4.2.2.4-19)

Additional Information: - not detected;

* Values obtained from time-pointed weighted AUC pooled samples.

2.6.5.9c ピブレン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

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

	AUC% in Plasma (metabolite AUC as a percentage of total drug)			
Species (Gender)	**Tg(Hras) Mouse (M & F)**	**Sprague-Dawley Rat (M & F)**	**Beagle Dog (M & F)**	**Human† (M & F)**
Dose (mg/kg/day)	100	30	100	600 mg
Dose Duration	8 days	85 days	280 days	10 days
A-1325912	96.5	100	91.5	98.5
A-1325912 isomer	1.9	-	-	1.3
M4	0.7	-	-	0.2
M8	0.5	-	-	-
M9	0.4	-	-	-
M10	-	-	7.7	-
M11	-	-	0.8	-
Study Number (CTD Section No.)	1325912-memo-15 (4.2.2.4-13)	1325912-memo-17 (4.2.2.4-15)	1325912-memo-20 (4.2.2.4-18)	1325912-memo-19 (4.2.2.4-20)

Additional Information: - not detected; nc- not calculated.

† - calculated using LC-MS peak area, assuming equi-molar response in LC-MS of each component.

2.6.5.9d ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vivo* における代謝ー排泄物中代謝物

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

	Recovery (% of Dose)												
Species	**Sprague-Dawley Rat IV (n=3)**			**Sprague-Dawley Rat PO (n=3)**			**PO Rats (n=3)**	**Beagle Dog (n=3) PO**			**Human (n=6) PO**		
Radionuclide	[^{3}H]A-1325912			[^{3}H]A-1325912			[^{14}C]A-1325912	[^{14}C]A-1325912			[^{14}C]A-1325912		
Sample	Bile	Urine	Total	Bile	Urine	Total	Feces	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
A-1325912	81.3	NA	81.3	2.1	NA	2.1	97.4	0.08	85	85.08	0.0	96.6	96.6
A-1325912 isomer	-	NA	-	-	NA	-	2.3	-	-	-	-	-	-
P_{T3}*	2.7	NA	2.7	0.02	NA	0.02	-	-	-	-	-	-	-
M3	√	NA		-	NA		-	-	-	-	-	-	-
M4	√	NA		-	NA		-	-	-	-	-	-	-
Unk1	0.1	NA	0.1	0.5	NA	0.5	-	-	-	-	-	-	-
Unk2	-	NA	-	0.1	NA	0.1	-	-	-	-	-	-	-
Unk3	-	NA	-	0.03	NA	0.03	-	-	-	-	-	-	-
U1	-	NA	-	-	NA	-	0.4	0.02	-	0.02	-	-	-
Study Number (CTD Section No.)	R&D/12/634 (4.2.2.2-9)						1325912-memo-16 (4.2.2.4-14)	1325912-memo-18 (4.2.2.4-17)			R&D/15/0353 (4.2.2.4-19)		

Additional Information: U1: a trace unknown radiochemical component in urine; Unk1, Unk2, Unk3: trace radiolabeled metabolites in rat bile; √ detected by MS; - not detected

* P_{T3} is tri-tritium labeled A-1325912 which is separated from mono-tritium labeled A-1325912

NA: not analyzed. Metabolite profiling of urine samples was not conducted due to low radioactivity (<1% of dose).

2.6.5.10a グレカプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): 1282576-memo-06 (4.2.2.4-21)

Type of Study:	metabolic stability in *in vitro* systems across species						
Method:	Metabolic stability liver microsomes			**Method:**	Metabolic stability in hepatocytes		
Conditions:	0.5 µmol/L substrate; 0.25 mg/mL microsomal protein			**Conditions:**	1 µmol/L substrate; 0.5 million cells/mL		
Species	**$t_{1/2}$**	**CL_{int}**	**Scaled CL_{int}**	**Species**	**$t_{1/2}$**	**CL_{int}**	**Scaled CL_{int}**
				Mouse	708 (299)	2.59 (1.96)	1.31 (1.01)
Rat	99.9 (29.8)	29.9 (10.8)	3.23 (1.16)	Rat	>960	<1.44	<0.4
Dog	110 (17.3)	25.7 (4.62)	2.23 (0.404)	Dog	465 (302)	5.28 (5.58)	1.22 (1.29)
Monkey	98.0 (20.0)	29.0 (5.57)	1.97 (0.351)	Monkey	602 (282)	2.71 (1.18)	0.485 (0.216)
Human	76.4 (13.3)	37.1 (7.07)	2.56 (0.489)	Human	>960	<1.44	<0.24

Additional Information: Mean (SD); units of measure provided as $t_{1/2}$ (minutes), CL_{int} (µL/min/mg microsomal protein (microsomes) or µL/min/10^6 cells (hepatocytes)), Scaled CL_{int} (L/h/kg)

2.6.5.10a グレカプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): 1282576-memo-10 (4.2.2.4-1)

Type of Study: Drug metabolizing enzyme phenotyping using recombinant enzymes

Method: Metabolism of [^{14}C]A-1282576 by recombinant human CYPs (supersomes) and FMOs as measured by both the loss of parent compound and the formation of metabolites

Isoform	A-1282576 (% remaining)
Control (Insect)	100.0
1A2 + OR	100.0
2C8 + OR + b5	99.2
2C9 + OR + b5	99.2
2C18 + OR	100.0
2C19 + OR + b5	100.0
2D6 + OR	92.5
2E1+OR+b5	100.0
2J2 +OR+b5	100.0
3A4 + OR + b5	70.6
3A5 + OR + b5	91.1
FMO1	100.0
FMO3	100.0

Additional Information: OR - orxiodreductase; b5 - cytochrome b5.

2.6.5.10b グレカプレビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝ー代謝物プロファイリング

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): R&D/12/620 (4.2.2.4-2)

Purpose: Metabolite profiling across species following incubation in liver microsomes and hepatocytes

Method: 10 µmol/L substrate incubations in liver microsomes (1 mg/mL microsomal protein) or hepatocyte (0.5 million cells/mL) suspensions

Radionuclide: [^{14}C]A-1282576

	% Radiolabeled Material following 60 min Incubation in Liver Microsomes					% Radiolabeled Material following 4 h Incubation in Hepatocytes				
Compound	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
A-1282576	98.7	98.8	75.7	93.8	99.3	99.6	100	100	99.7	99.6
M2	1.3	1.2	-	3.5	-	-	-	-	-	-
M4	-	-	10.7	1.0	0.3	-	-	-	-	-
M5	-	-	13.6	0.8	0.3	-	-	-	-	-
M7	-	-	-	0.9	-	0.4	-	-	0.3	0.4

Additional Information: - not detected

2.6.5.10a ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): 1325912-memo-06 (4.2.2.4-22)

Type of Study: metabolic stability in *in vitro* systems across species

Method: Metabolic stability liver microsomes **Conditions:** 0.5 µmol/L substrate; 0.25 mg/mL microsomal protein				**Method:** Metabolic stability in hepatocytes **Conditions:** 1 µmol/L substrate; 0.5 million cells/mL			
Species	**$t_{1/2}$**	**CL_{int}**	**Scaled CL_{int}**	**Species**	**$t_{1/2}$**	**CL_{int}**	**Scaled CL_{int}**
				Mouse	953	1.45	0.743
Rat	>120	<23	<2.5	Rat	>960	<1.44	<0.40
Dog	>120	<23	<2.0	Dog	>960	<1.44	<0.33
Monkey	>120	<23	<1.6	Monkey	>960	<1.44	<0.25
Human	>120	<23	<1.5	Human	>960	<1.44	<0.24

Additional Information: units of measure provided as $t_{1/2}$ (minutes), CL_{int} (µL/min/mg microsomal protein (microsomes) or µL/min/10^6 cells (hepatocytes)), Scaled CL_{int} (L/h/kg)

2.6.5.10a ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): 1325912-memo-10 (4.2.2.4-10)

Type of Study: Drug metabolizing enzyme phenotyping in recombinant enzymes

Method: Metabolism of [^{3}H]A-1325912 by recombinant human CYPs (supersomes) and FMOs as measured by both the loss of parent compound and the formation of metabolites

Isoform	A-1325912 (% remaining)
Control (Insect)	100
1A2 + OR	99.1
2C8 + OR + b5	99.4
2C9 + OR + b5	99.4
2C18 + OR	99.5
2C19 + OR + b5	99.2
2D6 + OR	101.2
2E1 + OR + b5	99.2
2J2 + OR + b5	98.6
3A4 + OR + b5	95.5
3A5 + OR + b5	101.2
FMO1	100.9
FMO3	100.5

Additional Information: OR - orxiodreductase; b5 - cytochrome b5.

2.6.5.10b ピブレンタスビル薬物動態試験：*In Vitro* における代謝ー代謝物プロファイリング

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): R&D/12/629 (4.2.2.4-11)

Purpose: Metabolite profiling across species following incubation in liver microsomes

Method: 2 µmol/L substrate incubations in liver microsomes (1 mg/mL protein)

Radionuclide: [^{3}H]A-1325912

	% Drug-Related Material Following 60 min Incubation				
Compound	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
A-1325912	94.0	94.9	94.1	94.6	95.3
P+2T	3.7	3.5	3.3	3.6	3.5
M1	(+)	(+)	-	-	(+)
M2	(+)	(+)	-	(+)	(+)
M3	(+)	(+)	0.7	0.9	(+)
M4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
M5	-	-	0.4	-	-
M6	(+)	0.5	(+)	-	-
M7	(+)	(+)	-	-	-
Unks	2.3	1.1	1.5	1.0	1.3

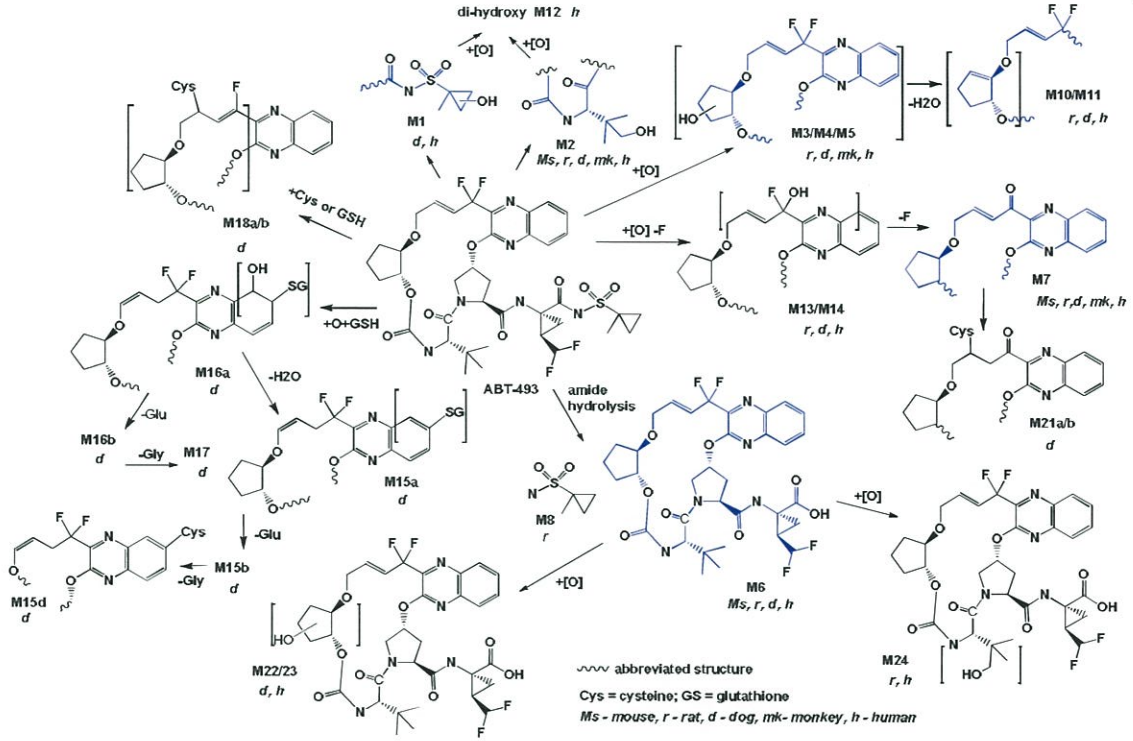
Additional Information: P+2T: A-1325912 with two tritium labels incorporated in the molecule. Unks - unknowns

(+) observed only by LC-MS but below radio detection limit; - not detected

In a comparable experiment, A-1325912 was the only component quantitatively detected following 4 h incubation (37°C) in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes (0.5 µmol/L substrate, 0.5 million cells/mL)

2.6.5.11 グレカプレビル薬物動態試験：推定代謝経路

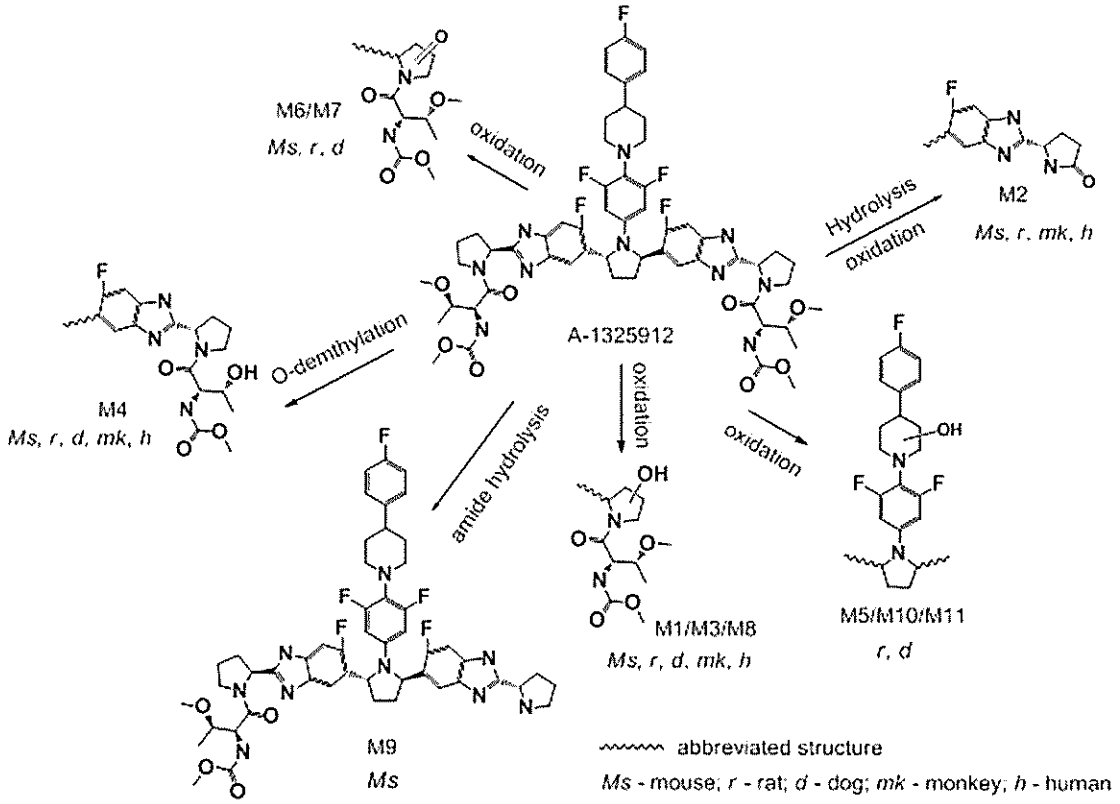
Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)



Note: Compounds in blue observed in human plasma

2.6.5.11 ピブレンタスビル薬物動態試験：推定代謝経路

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)



2.6.5.12a グレカプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害（阻害）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0373 (4.2.2.6-1)

Type of Study: *In vitro* CYP inhibition

Method: Assessment of the effect of A-1282576 on the activity of CYPs in human liver microsomes

		Positive Controls	A-1282576	
Isoform	**Positive Control**	**IC_{50} (µmol/L)**	**% Inhibition at 200 or 500 µmol/L***	**IC_{50} (µmol/L)**
CYP1A2	Furafylline	1.44	10.5	>200
CYP2B6	Ticlopidine	0.067	35.3	>200
CYP2C8	Quercetin	0.86	84.6	31.7
CYP2C9	Sulfaphenazole	0.22	52.3	175
CYP2C19	Tranylcypromine	4.11	39.1	>200
CYP2D6	Quinidine	0.027	10.0	>200
CYP3A4 (midazolam)	Ketoconazole	0.005	32.8	>200
CYP3A4 (testosterone)	Ketoconazole	0.013	3.1	>200
rCYP3A4 (midazolam)	Ketoconazole	0.0084	91.5	28.3

Additional Information:

* a maximum concentration of 200 µmol/L was used for all isoforms, except with rCYP3A4 (recombinant CYP3A4) where the upper concentration was 500 µmol/L.

2.6.5.12a グレカ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）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0373 (4.2.2.6-1)

Type of Study: *in vitro* CYP inhibition

Method: Assessment of CYP time-dependent inhibition potential by A-1282576 in human liver microsomes

	Positive Controls				A-1282576		
			CYP activity remaining vs. DMSO (%)			CYP activity remaining vs. DMSO (%)	
Isoform	Reference compound	Concentration (µmol/L)	0 min	30 min	Concentration (µmol/L)	0 min	30 min
CYP1A2	Furafylline	10	80.7 (0.6)	8.70 (0.3)	50	91.3 (1.5)	97.0 (2.6)
CYP2B6	Ticlopidine	10	57.7 (0.6)	11.0 (0.0)	50	88.0 (1.0)	85.7 (2.5)
CYP2C8	gemfibrozil 1-*O*-β-glucuronide	50	86.3 (2.9)	22.3 (0.6)	50	78.3 (4.2)	78.3 (3.8)
CYP2C9	Tienilic Acid	10	78.3 (3.8)	14.3 (0.6)	50	98.3 (0.6)	99.7 (0.6)
CYP2C19	Ticlopidine	10	50.7 (4.2)	21.0 (0.0)	50	97.7 (2.3)	99.3 (1.2)
CYP2D6	Paroxetine	10	82.3 (2.3)	22.3 (0.6)	50	101 (8.1)	107 (5.8)
CYP3A4 (midazolam)	Troleandomycin	10	99.7 (0.6)	48.7 (1.2)	50	99.3 (1.2)	93.7 (2.5)
					75	99.7 (0.6)	94.7 (1.2)
					100	99.7 (0.6)	90.0 (1.0)
					150	98.7 (2.3)	88.7 (0.6)
					200	97.3 (0.6)	82.7 (1.2)
CYP3A4 (testosterone)	Troleandomycin	10	98.0 (1.7)	33.7 (1.2)	50	96.3 (2.5)	95.7 (3.8)
					75	107 (5.8)	97.3 (2.5)
					100	100 (0.0)	93.7 (2.3)
					150	107 (5.8)	93.3 (1.2)
					200	100 (0.0)	89.3 (1.5)

Additional Information: Data provided as the Mean (SD).

2.6.5.12a グレカ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）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): R&D/13/482 (4.2.2.6-4)

Type of study: UGT inhibition in the *in vitro* system

Method: Assessment of the effect of A-1282576 on the activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) isoform in human liver microsomes

	UGT Inhibition (IC_{50}, µmol/L)				
Compound	**UGT1A1**	**UGT1A4**	**UGT1A6**	**UGT1A9**	**UGT2B7**
Chrysin	2.77				
Efavirenz		2.2			
1-Naphthol			4.4		
Niflumic Acid				0.052	
Mefenamic Acid					0.34
A-1282576	17.2	14.6	>50	>50	>50

Additional Information: a maximum A-1282576 concentration of 50 µmol/L was used for each study

2.6.5.12b グレカプレビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害（誘導）

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0433 (4.2.2.6-3)

Type of Study: *in vitro* incubations in cultured human hepatocytes

Study: An investigation of CYP induction (mRNA) by A-1282576 in cultured human hepatocytes

		Average Fold Induction Over Vehicle Control (0.1% DMSO) in Three Donors (FOS, MMM, LTG)								
Gene:		CYP1A2 Fold Induction			CYP2B6 Fold Induction			CYP3A4 Fold Induction		
Treatment		FOS	MMM	LTG	FOS	MMM	LTG	FOS	MMM	LTG
A-1282576	0.1 µmol/L	0.51 (0.040)	1.2 (0.21)	0.94 (0.078)	0.68 (0.27)	1.3 (0.13)	0.92 (0.21)	0.70 (0.14)	1.3 (0.26)	0.68 (0.51)
A-1282576	1 µmol/L	0.40 (0.099)	1.0 (0.061)	0.84 (0.082)	0.43 (0.024)	1.1 (0.11)	0.69 (0.035)	0.53 (0.032)	1.1 (0.15)	0.93 (0.014)
A-1282576	3 µmol/L	0.34 (0.036)	1.0 (0.20)	0.76 (0.13)	0.44 (0.034)	1.1 (0.22)	0.67 (0.081)	0.65 (0.064)	1.5 (0.64)	0.98 (0.13)
A-1282576	10 µmol/L	0.41 (0.048)	1.1 (0.13)	NV	0.68 (0.14)	1.1 (0.20)	NV	1.1 (0.086)	2.2 (0.25)	NV
A-1282576	30 µmol/L	0.90 (0.091)	1.7 (0.38)	1.5 (0.26)	1.3 (0.22)	1.3 (0.080)	1.0 (0.32)	1.1 (0.084)	1.9 (0.36)	1.0 (0.049)
A-1282576	50 µmol/L	0.91 (0.17)	1.6 (0.25)	1.2 (0.49)	1.1 (0.022)	1.2 (0.17)	0.69 (0.22)	0.57 (0.095)	0.80 (0.20)	0.65 (0.29)
Prototypical Inducer		52 (2.6)	130 (11)	60 (2.2)	12 (0.64)	24 (3.1)	11 (0.63)	21 (0.63)	28 (3.0)	8.1 (1.6)
Negative Control		0.87 (0.11)	1.2 (0.21)	1.1 (0.15)	1.1 (0.61)	1.6 (0.31)	1.3 (0.34)	1.0 (0.48)	1.6 (0.093)	1.1 (0.13)

		Average % Induction of Positive Control in Three Donors								
Gene:		CYP1A2 % Induction			CYP2B6 % Induction			CYP3A4 % Induction		
Treatment		FOS	MMM	LTG	FOS	MMM	LTG	FOS	MMM	LTG
A-1282576	0.1 µmol/L	0.98 (0.076)	0.88 (0.16)	1.6 (0.13)	5.6 (2.2)	5.4 (0.55)	8.0 (1.8)	3.4 (0.67)	4.7 (0.93)	8.4 (6.2)
A-1282576	1 µmol/L	0.77 (0.19)	0.76 (0.045)	1.4 (0.14)	3.5 (0.20)	4.4 (0.44)	6.1 (0.30)	2.6 (0.15)	3.9 (0.55)	11 (0.17)
A-1282576	3 µmol/L	0.66 (0.070)	0.76 (0.15)	1.3 (0.22)	3.6 (0.28)	4.7 (0.92)	5.8 (0.71)	3.1 (0.31)	5.4 (2.3)	12 (1.6)
A-1282576	10 µmol/L	0.79 (0.093)	0.79 (0.099)	NV	5.6 (1.1)	4.7 (0.83)	NV	5.2 (0.41)	7.8 (0.89)	NV
A-1282576	30 µmol/L	1.7 (0.18)	1.2 (0.28)	2.5 (0.44)	10 (1.8)	5.4 (0.33)	9.0 (2.8)	5.3 (0.40)	7.0 (1.3)	13 (0.61)
A-1282576	50 µmol/L	1.8 (0.33)	1.2 (0.19)	2.0 (0.81)	9.0 (0.18)	4.9 (0.71)	6.0 (2.0)	2.8 (0.45)	2.9 (0.72)	8.0 (3.6)
Prototypical Inducer		100	100	100	100	100	100	100	100	100
Negative Control		1.7 (0.20)	0.91 (0.16)	1.8 (0.25)	8.8 (5.1)	6.5 (1.3)	11 (2.9)	5.0 (2.3)	5.6 (0.33)	14 (1.6)

Control vehicle is defined as 0.1% (v/v) DMSO. Data are the mean (SD) from triplicate samples. NV - no value.

Prototypical Inducers: 50 µmol/L omeprazole (CYP1A2), 50 µ mol/L phenytoin (CYP2B6), 10 µmol/L rifampicin (CYP3A4). Negative control: probenecid (10 µmol/L)

2.6.5.12a ピブレンタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害（阻害）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0371 (4.2.2.6-6)

Type of Study: *In vitro* CYP inhibition

Method: Assessment of the effect of A-1325912 on the activity of CYPs in human liver microsomes

		Positive Controls	A-1325912	
Isoform	**Positive Control**	**IC_{50} (µmol/L)**	**% Inhibition at 30 µmol/L**	**IC_{50} (µmol/L)**
CYP1A2	Furafylline	1.98	-0.7	>30
CYP2B6	Ticlopidine	0.095	-7.1	>30
CYP2C8	Quercetin	2.04	25.3	>30
CYP2C9	Sulfaphenazole	0.45	9.0	>30
CYP2C19	Tranylcypromine	4.48	23.4	>30
CYP2D6	Quinidine	0.033	46.7	>30
CYP3A4 (midazolam)	Ketoconazole	0.015	34.3	>30
CYP3A4 (testosterone)	Ketoconazole	0.019	-15.6	>30

Additional Information: a maximum concentration of 30 µmol/L was used for all isoforms

2.6.5.12a ピブレン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）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0371 (4.2.2.6-6)

Type of Study: *in vitro* CYP inhibition

Method: Assessment of CYP time-dependent inhibition potential by A-1325912 in human liver microsomes

	Positive Controls				A-1325912		
	Reference	Concentration	CYP activity remaining vs. DMSO (%)		Concentration	CYP activity remaining vs. DMSO (%)	
Isoform	compound	(µmol/L)	0 min	30 min	(µmol/L)	0 min	30 min
CYP1A2	Furafylline	10	80.7 (0.6)	8.70 (0.3)	50	98.0 (2.6)	98.3 (1.5)
CYP2B6	Ticlopidine	10	57.7 (0.6)	11.0 (0.0)	50	98.0 (2.6)	97.3 (1.5)
CYP2C8	Gemfibrozil 1-*O*-β-glucuronide	50	86.3 (2.9)	22.3 (0.6)	50	92.3 (2.9)	85.7 (3.8)
CYP2C9	Tienilic Acid	10	78.3 (3.8)	14.3 (0.6)	50	94.0 (2.6)	95.3 (4.2)
CYP2C19	Ticlopidine	10	50.7 (4.2)	21.0 (0.0)	50	98.7 (1.5)	98.0 (1.7)
CYP2D6	Paroxetine	10	82.3 (2.3)	22.3 (0.6)	50	102 (7.2)	94.3 (5.7)
CYP3A4 (midazolam)	Troleandomycin	10	99.7 (0.6)	48.7 (1.2)	50	99.0 (1.0)	99.3 (1.2)
					75	98.7 (1.5)	97.7 (0.6)
					100	99.0 (1.7)	96.7 (3.5)
CYP3A4 (testosterone)	Troleandomycin	10	98.0 (1.7)	33.7 (1.2)	50	94.3 (1.2)	97.7 (2.1)
					75	94.7 (4.0)	97.7 (1.5)
					100	96.7 (2.1)	97.7 (3.2)

Additional Information: Data provided as the Mean (SD).

2.6.5.12a ピブレン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）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): R&D/14/0243 (4.2.2.6-8)

Type of study: UGT inhibition in the *in vitro* system

Method: Assessment of the effect of A-1325912 on the activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) isoform in human liver microsomes

	UGT Inhibition (IC_{50}, µmol/L)				
Compound	**UGT1A1**	**UGT1A4**	**UGT1A6**	**UGT1A9**	**UGT2B7**
Chrysin	1.87				
Efavirenz		2.11			
1-Naphthol			4.4		
Niflumic Acid				0.052	
Mefenamic Acid					0.34
A-1325912	2.54	0.027	>50	>50	>50**

Additional Information: **enzyme activation observed; a maximum A-1325912 concentration of 50 µmol/L was used for each study

2.6.5.12b ピブレンタスビル薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 / 阻害（誘導）

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/16/0434 (4.2.2.6-7)

Type of Study: *in vitro* incubations in cultured human hepatocytes

Study: An investigation of CYP induction (mRNA) by A-1325912 in cultured human hepatocytes

		Average Fold Induction Over Vehicle Control (0.1% DMSO) in Three Donors (FOS, MMM and LTG)								
	Gene:	CYP1A2 Fold Induction			CYP2B6 Fold Induction			CYP3A4 Fold Induction		
Treatment		FOS	MMM	LTG	FOS	MMM	LTG	FOS	MMM	LTG
A-1325912	0.1 µmol/L	0.55 (0.066)	1.2 (0.40)	0.78 (0.21)	0.65 (0.15)	1.3 (0.40)	1.1 (0.088)	1.1 (0.12)	1.8 (0.55)	1.1 (0.074)
A-1325912	0.3 µmol/L	0.53 (0.062)	1.4 (0.17)	0.76 (0.15)	0.44 (0.069)	1.4 (0.17)	1.0 (0.19)	0.99 (0.11)	1.7 (0.42)	1.0 (0.095)
A-1325912	1 µmol/L	0.55 (0.12)	1.6 (0.080)	0.71 (0.24)	0.39 (0.0089)	1.2 (0.057)	0.71 (0.13)	1.2 (0.082)	1.5 (0.34)	1.3 (0.29)
A-1325912	3 µmol/L	0.44 (0.16)	1.4 (0.10)	0.81 (0.15)	0.39 (0.084)	1.1 (0.14)	0.75 (0.22)	2.1 (0.26)	1.8 (0.12)	1.6 (0.74)
Prototypical Inducer		52 (2.6)	130 (11)	60 (2.2)	12 (0.64)	24 (3.1)	11 (0.63)	21 (0.63)	28 (3.0)	8.1 (1.6)
Negative Control		0.87 (0.11)	1.2 (0.21)	1.1 (0.15)	1.1 (0.61)	1.6 (0.31)	1.3 (0.34)	1.0 (0.48)	1.6 (0.093)	1.1 (0.13)

		Average % Induction of Positive Control in Three Donors								
	Gene:	CYP1A2 % Induction			CYP2B6 % Induction			CYP3A4% Induction		
Treatment		FOS	MMM	LTG	FOS	MMM	LTG	FOS	MMM	LTG
A-1325912	0.1 µmol/L	1.1 (0.13)	0.88 (0.29)	1.3 (0.34)	5.4 (1.2)	5.4 (1.7)	9.3 (0.77)	5.1 (0.58)	6.5 (2.0)	13 (0.91)
A-1325912	0.3 µmol/L	1.0 (0.12)	1.1 (0.12)	1.3 (0.25)	3.6 (0.57)	5.7 (0.72)	8.7 (1.7)	4.7 (0.53)	6.2 (1.5)	12 (1.2)
A-1325912	1 µmol/L	1.1 (0.23)	1.2 (0.059)	1.2 (0.40)	3.2 (0.073)	4.9 (0.24)	6.2 (1.1)	5.9 (0.40)	5.6 (1.2)	16 (3.5)
A-1325912	3 µmol/L	0.84 (0.31)	1.0 (0.077)	1.3 (0.25)	3.2 (0.70)	4.6 (0.59)	6.5 (1.9)	10 (1.2)	6.4 (0.44)	20 (9.1)
Prototypical Inducer		100	100	100	100	100	100	100	100	100
Negative Control		1.7 (0.20)	0.91 (0.16)	1.8 (0.25)	8.8 (5.1)	6.5 (1.3)	11 (2.9)	5.0 (2.3)	5.60 (0.33)	14 (1.6)

Control vehicle is defined as 0.1% (v/v) DMSO. Data are the mean (SD) from triplicate samples.
Prototypical Inducers: 50µmol/L omeprazole (CYP1A2), 50 µM phenytoin (CYP2B6), 10 µmol/L rifampicin (CYP3A4). Negative control: probenecid (10 µmol/L).

2.6.5.13 グレカプレビル薬物動態試験：累積排泄

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Species	Rat				Rat				Rat		
Gender (M/F)/# Animals	M/3				M/3				M/3		
Feeding Condition	fasted				fasted				fasted		
Vehicle/Formulation	(a)/solution				(b)/solution				(c)/solution		
Method of Administration	IV				PO				PO		
Dose (mg/kg)*	1				5				60		
Test Article‡	[^{14}C]A-1282576				[^{14}C]A-1282576				[^{14}C]A-1282576‡		
Analyte	% ^{14}C Dose				% ^{14}C Dose				% ^{14}C Dose		
Excretion Route	Urine	Feces	Bile	Total[e]	Urine	Feces	Bile	Total[e]	Urine	Feces	Total[e]
0-24 h	0.3	1.0	83.8	85.1	1.3	22.4	54.1	77.8	0.1	90.3	93.4
0-48 h	0.3	1.0	95.8	97.1	2.0	23.3	60.4	85.7	0.1	98.6	101.7
0-72 h	0.3	1.0	99.7	103	1.9	23.3	62.5	101.1			
Study Number (CTD Section No.)	R&D/12/621 (4.2.2.2-3)				R&D/12/621 (4.2.2.2-3)				1282576-memo-20 (4.2.2.4-4)		

Species	Dog			Human		
Gender (M/F)/# Animals	M/3			M/6		
Feeding Condition	fasted			non-fasted		
Vehicle/Formulation	(c)/solution			(d)/solution in capsule		
Method of Administration	PO			PO		
Dose (mg/kg)*	30			400 mg		
Test Article‡	[^{14}C]A-1282576‡			[^{14}C]A-1282576‡		
Analyte	% ^{14}C Dose			% ^{14}C Dose		
Excretion Route	Urine	Feces	Total[e]	Urine	Feces	Total
0-24 h	5.1	68.4	73.5	0.66	0.01	0.67
0-48 h	5.3	75.2	80.5	0.66	23.4	24.0
0-72 h	5.3	76.4	85.1	0.66	66.4	67.1
0-96 h				0.66	84.6	85.3
0-168 h				0.66	92.1	92.8
Study Number (CTD Section No.)	1282576-memo-24 (4.2.2.4-5)			R&D/15/0355 (4.2.2.4-6)		

Additional Information:

a) 10% DMSO, 90% PEG-400.
b) PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: (70:20:10, by weight).
c) PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: (70:20:10, by weight), with 1 molar equivalent of NaOH.
d) Captex 300: Capmul MCM: Cremophor RH40: EtOH (35:18:37:10, by weight)
e) Total includes cage wash, excreta and liver (rat only).

Note: all calculations completed prior to rounding.

‡ alternate [^{14}C] labeled material with [^{14}C] inserted in the central ring of the molecule

2.6.5.13 ピブレンタスビル薬物動態試験：累積排泄

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Species	Mouse			Rat				Rat				Rat		
Gender (M/F) / No. Animals	M/9			M/3				M/3				M/3		
Feeding Condition	fasted			fasted				fasted				fasted		
Vehicle/Formulation	(a)/solution			(b)/solution				(c)/solution				(a)/solution		
Method of Administration	PO			IV				PO				PO		
Dose (mg/kg)	50			1				10				5		
Test Article	[^{14}C]A-1325912			[^{3}H]A-1325912				[^{3}H]A-1325912				[^{14}C]A-1325912		
Analyte	% ^{14}C Dose			% ^{3}H Dose				% ^{3}H Dose				% ^{14}C Dose		
Excretion Route	Urine	Feces	Total[f]	Urine	Feces	Bile	Total[e]	Urine	Feces	Bile	Total[e]	Urine	Feces	Total[e]
0-24 h	0	64.3	64.3	0.9	2.6	76.3	79.8	0.4	91.5	2.3	94.2	0	65.9	66.6
0-48 h	0	95.2	96.7[e]	NC	NC	82.8	86.3	NC	NC	2.7	94.6	0	106.5	107.2
0-72 h				0.9	2.6	84.1	88.1	0.4	91.5	2.8	95.8	0	106.8	107.5
Study Number (CTD Section No.)	R&D/16/0370 (4.2.2.4-12)			R&D/12/634 (4.2.2.2-9)				R&D/12/634 (4.2.2.2-9)				1325912-memo-16 (4.2.2.4-14)		

Species	Dog			Human		
Gender (M/F) / No. Animals	M/3			M/6		
Feeding Condition	fasted			non-fasted		
Vehicle/Formulation	(a)/solution			(d)/solution in capsule		
Method of Administration	PO			PO		
Dose (mg/kg)	10			120 mg		
Test Article	[^{14}C]A-1325912			[^{14}C]A-1325912		
Analyte	% ^{14}C Dose			% ^{14}C Dose		
Excretion Route	Urine	Feces	Total[e]	Urine	Feces	Total
0-24 h	0.1	74.0	83.5	0.0	0.1	0.1
0-48 h	0.1	84.2	95.4	0.0	21.5	21.5
0-72 h	0.1	85.0	96.6	0.0	60.8	60.8
0-144 h				0.0	96.6	96.6
Study Number (CTD Section No.)	1325912-memo-18 (4.2.2.4-17)			R&D/15/0353 (4.2.2.4-19)		

Additional Information:

a) Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (40:20:20:20, w/w).

b) 10% DMSO in 90% PEG-400;

c) PEG-400: Tween 20:Poloxamer 124 (70:20:10, w/w)

d) Phosal 53 MCT: PEG-400: Tween 20: Cremophor EL (40:20:20:20, by weight)

e) Includes cage wash

f) Includes cage wash and carcasses

NC - not collected; NA - not applicable
All calculations performed prior to rounding

2.6.5.14 グレカプレビル薬物動態試験：胆汁中排泄

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Excretion of A-1282576 in bile is summarized in Glecaprevir Table 2.6.5.9d and Glecaprevir Table 2.6.5.13.

2.6.5.14 ピブレンタスビル薬物動態試験：胆汁中排泄

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Excretion of A-1325912 in bile is summarized in Pibrentasvir Table 2.6.5.9d and Pibrentasvir Table 2.6.5.13.

2.6.5.15a グレカプレビル薬物動態試験：薬物相互作用ートランスポーターの基質としての評価

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): R&D/15/1003 (4.2.2.6-5)

Type of Study: *In vitro* drug transporter substrate assessment
Method: Assessment of drug transport by A-1282576

Transporter	A-1282576	Reference Compound
OATP1B1	K_m 0.098-0.11 µmol/L	-
OATP1B3	K_m 0.19-0.25 µmol/L	-
OCT1	Not a substrate	Fold difference (transfected/mock) >2-fold (ASP^+)
P-gp	Net Efflux Ratio: 7.8	Net Efflux Ratio: 14 (Quinidine)
BCRP	Net Efflux Ratio: 9.3	Net Efflux Ratio: 9.0 (Prazosin)

Additional Information: ASP+ (4-[4-dimethylamino)-styryl]-N-methylpyridinium)

2.6.5.15b グレカ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

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): R&D/15/1003 (4.2.2.6-5)

Type of Study: *In vitro* drug transporter inhibition

Method: Assessment of drug transporter inhibition potential by A-1282576

	IC_{50} (µmol/L) or % Inhibition	
Transporter	**A-1282576**	**Reference Inhibitor**
OATP1B1	0.017	0.30 (Rifampicin)
OATP1B3	0.064	0.13 (Rifampicin)
OCT1	>30	≥75% inhibition (100 µmol/L Pyrimethamine)
OCT2	>100	91% inhibition (100 µmol/L Pyrimethamine)
OAT1	>100	≥88% inhibition (300 µmol/L Probenecid)
OAT3	>100	≥85% inhibition (300 µmol/L Probenecid)
MATE1	>30	0.074 (Pyrimethamine)
MATE2K	>30	0.083 (Pyrimethamine)
P-gp (vesicles)	0.33	0.081 (LY335979)
P-gp (MDCK-MDR1 cells)	>100	15 (Cyclosporin A)
BCRP (vesicles)	2.3	0.053 (Ko143)
BCRP (MDCK-BCRP cells)	≥83	0.064 (Ko143)
BSEP (vesicles)	0.95	0.038 (Cyclosporin A)

Additional Information:

2.6.5.15a ピブレンタスビル薬物動態試験：薬物相互作用ートランスポーターの基質としての評価

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): R&D/15/1005 (4.2.2.6-9)

Type of Study: *In vitro* drug transporter substrate assessment

Method: Assessment of transport specific uptake for A-1325912

Transporter	A-1325912	Reference Compound
OATP1B1	Not a substrate (± 1% BSA)	Fold difference (transfected/mock) >1.5 (f-MTX)
OATP1B3	Not a substrate (± 1% BSA)	Fold difference (transfected/mock) >2 (f-MTX)
OCT1	Not a substrate (± 1% BSA)	Fold difference (transfected/mock) > 2 (ASP^+)
Hepatic Uptake*	>2-fold (+1% BSA); however, not inhibited by rifampicin or verapamil	pitavastatin uptake >2-fold and inhibited by rifampicin MPP+ uptake >2-fold and inhibited by verapamil

Additional Information: ASP^+ (4-[4-dimethylamino)-styryl]-N-methylpyridinium); f-MTX (fluorescein-methotrexate); MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridinium)

* temperature dependent uptake (37°C/4°C) in human hepatocytes

2.6.5.15b ピブレンタスビル薬物動態試験：薬物相互作用ートランスポーターの阻害

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)
Study No. (CTD Section No.): R&D/15/1005 (4.2.2.6-9)

Type of Study: *In vitro* drug transporter inhibition
Method: Assessment of drug transporter inhibition potential by A-1325912

	IC_{50} (µmol/L) or % Inhibition			
	Initial Conditions		with 4% BSA	
Transporter	**A-1325912**	**Reference Inhibitor**	**A-1325912**	**Reference Inhibitor**
OATP1B1	>0.30	0.52 (Rifampicin)	1.3	4.1 (Rifampicin)
OATP1B3	>30	≥55% inhibition (30 µmol/L Rifampicin)	>30	46% inhibition (30 µmol/L Rifampicin)
OCT1	>30	≥76% inhibition (100 µmol/L Verapamil)	>30	≥73% inhibition (100 µmol/L Verapamil)
OCT2	>30	≥87% inhibition (100 µmol/L Verapamil)	>30	≥84% inhibition (100 µmol/L Verapamil)
OAT1	>30	87% inhibition (100 µmol/L Probenecid)	>30	≥36% inhibition (100 µmol/L Probenecid)
OAT3	>30	≥71% inhibition (100 µmol/L Probenecid)	>30	56% inhibition (100 µmol/L Probenecid)
MATE1	>30	≥93% inhibition (1 µmol/L Pyrimethamine)	>30	≥68% inhibition (1 µmol/L Pyrimethamine)
MATE2K	>30	83% inhibition (1 µmol/L Pyrimethamine)	>30	≥68% inhibition (1 µmol/L Pyrimethamine)
P-gp (vesicles)	0.036	0.043 (LY335979)		
P-gp (MDCK-MDR1 cells)	>150	3.0 (Cyclosporin A)		
BCRP (vesicles)	14	0.048 (Ko143)		
BCRP (MDCK-BCRP cells)	>150	0.12 (Ko143)		
BSEP (vesicles)	39	0.038 (Cyclosporin A)		

Additional Information:

2.6.5.16a グレカプレビル薬物動態試験：その他ートランスポーターノックアウトマウス

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)
Study No. (CTD Section No.): 1282576-memo-02 (4.2.2.2-2)

Type of Mouse	FVB wt	Mdr1a/b-Bcrp KO	FVB wt	Oatp 1a/1b cluster KO	FVB wt	Mdr1a/b-Bcrp KO	FVB wt	Mdr1a/b-Bcrp KO
Gender (M/F)	M	M	M	M	M	M	M	M
Number of Animals	3/timepoint	3/timepoint	3/timepoint	3/timepoint	3	3	3	3
Feeding Condition	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum
Vehicle/Formulation	(a)/solution	(a)/solution	(a)/solution	(a)/solution	(b)/solution	(b)/solution	(b)/solution	(b)/solution
Dosing Route	IV	IV	IV	IV	IV	IV	PO	PO
Dose (mg/kg)	1	1	1	1	1	1	1	1
Sample	plasma, liver	plasma, liver	plasma	plasma	plasma	plasma	plasma	plasma
Analyte	A-1282576	A-1282576	A-1282576	A-1282576	A-1282576	A-1282576	A-1282576	A-1282576
Assay				HPLC-MS/MS				
PK Parameters								
Plasma: $t_{1/2}$ (h)	0.9	3.5	1.4	1.8	1.1	6.2	1.7	5.1
C_{max} (µg/mL)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0.009	0.038
V_{ss} (L/kg)	1.9	5.1	3.0	0.25	3.4	11.5	nc	nc
CL_p (L/h•kg)	2.6	1.3	2.6	0.13	3.5	1.5	nc	nc
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	0.39	0.79	0.38	7.83	0.29	0.68	0.037	0.35
F (%)	nc	nc	nc	nc	nc	nc	13	52
Liver: $t_{1/2}$ (h)	1.9	4.6	4.6	1.4	ns	ns	ns	ns
C_{max} (µg/mL(g))	2.23§	3.28§	12.5	5.13	ns	ns	ns	ns
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	11.2§	34.0§	25.8	20.7	ns	ns	ns	ns
T:P AUC Ratio	28.7	43.0	67.9	2.6	ns	ns	ns	ns

Additional Information: T/P - tissue (liver) to plasma ratio; nc - not calculated; ns - no samples; § underestimated due to a limited number of sampling timepoints.
(a) DMSO: Tween 80: PEG-400: D5W (dextrose 5% in water) (2: 5: 20: 73, by volume; 10 mL/kg)
(b) solution in phosphate buffered saline pH 7.4 (10 mL/kg)

2.6.5.16b グレカプレビル薬物動態試験：その他ーラットにおける併用投与

Test Article: Glecaprevir (ABT-493; A-1282576)

Study No. (CTD Section No.): 1282576-memo-25 (4.2.2.7-1)

Study: A-1282576 and A-1325912 pharmacokinetics after oral co-dosing in male Sprague-Dawley rats (arranged by increasing A-1282576 dose)

A-1282576 (ABT-493)				A-1325912 (ABT-530)			
mg/kg‡	C_{max}	AUC	AUC/D	mg/kg‡	C_{max}	AUC	AUC/D
5	1.46 (0.214)	4.87 (1.86)	0.97	2	0.0449 (0.0079)	0.449 (0.030)	0.224
12.5	9.39 (2.06)	18.8 (6.41)	1.50	5	0.0969 (0.0236)	1.03 (0.101)	0.206
12.5	7.72 (1.08)	26.4 (12.2)	2.11	5+5	0.160 (0.0652)	1.32 (0.738)	0.132
12.5	7.13 (1.57)	28.5 (4.06)	2.28	5+10	0.240 (0.0702)	2.14 (1.15)	0.143
12.5	8.57 (4.29)	45.1 (20.3)	3.61	5+15	0.394 (0.0953)	3.56 (0.718)	0.178
13	11.1 (2.18)	55.5 (17.1)	4.27	5.2+15	0.324 (0.0329)	2.83 (0.531)	0.186
15	16.9 (4.78)	92.7 (25.9)	6.18	6+12	0.440 (0.138)	3.23 (1.24)	0.180
37.5	31.6 (4.12)	240 (59.2)	6.40	15	0.365 (0.0611)	5.28 (0.809)	0.352
50*	35.6 (7.78)	310 (53.1)	6.21	20*	0.451 (0.0474)	6.45 (0.0470)	0.322

Additional Information: Mean (SD; n=3 rats in each group); C_{max} (µg/mL); AUC (µg•h/mL); AUC/D (µg•h/mL per mg/kg

* n=2 rats; one rat excluded as a low outlier

‡ ABT-493/ABT-530 milled material was supplemented with milled ABT-530 tablets; first value in the dose column represents the fraction of the ABT-530 provided as part of the bilayer ABT-493/ABT-530 milled tablet and the second number represents the fraction of the dose which comes from the milled ABT-530 tablets.

Milled tablets were administered as a suspension in 0.5% HPMC; A-1282576 and A-1325912 plasma concentrations were determined by HPLC-MS/MS

2.6.5.16 ピブレンタスビル薬物動態試験：その他ートランスポーターノックアウトマウス

Test Article: Pibrentasvir (ABT-530; A-1325912)

Study No. (CTD Section No.): 1325912-memo-21 (4.2.2.2-8)

Type of Mouse		FVB wt	Oatp 1a/b KO	Mdr1a/b-Bcrp KO	FVB wt	FVB wt	Mdr1a/b-Bcrp KO	Mdr1a/b-Bcrp KO
Gender (M/F)		M	M	M	M	M	M	M
Number of Animals		30*	30*	30*	3	3	3	3
Feeding Condition		ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum
Vehicle/Formulation		(a)/solution	(a)/solution	(a)/solution	(a)/solution	(b)/solution	(a)/solution	(b)/solution
Dosing Route		IV	IV	IV	IV	PO	IV	PO
Dose (mg/kg)		0.01	0.01	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
Sample		plasma	plasma	plasma	plasma	plasma	plasma	plasma
Analyte		A-1325912	A-1325912	A-1325912	A-1325912	A-1325912	A-1325912	A-1325912
Assay		HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK Parameters								
Plasma:	$t_{1/2}$ (h)	>48§	>48§	>48§	>48§	>48§	>48§	>48§
	V_c (L/kg)	0.47	0.57	0.45	0.03	-	0.09	-
	CL_p (L/h•kg)	<0.015	<0.025	<0.011	<0.003	-	<0.003	-
	AUC_{0-t} (µg•h/mL)	0.658	0.395	0.886	40.4	0.0501	30.1	9.34
	C_{max} (µg/mL)	-	-	-	-	0.00351	-	0.293
	F (%)	-	-	-	-	0.1	-	31.0

Additional Information: § half-life too long to be estimated from available data; - not applicable; * three mice per time point
(a) DMSO: Tween 80: PEG-400: D5W (dextrose 5% in water) (2: 5: 20: 73, by volume; 10 mL/kg)
(b) suspension of an amorphous solid dispersion (API: Copovidone: Tween 20: Poloxamer 124 (15:70:10:5, by weight) in 0.2% HPMC (10 mL/kg).