目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 2
2.6.4.1 まとめ 2
2.6.4.1.1 薬物動態学的薬物相互作用 2
2.6.4.2 分析法 2
2.6.4.3 吸収 2
2.6.4.4 分布 2
2.6.4.5 代謝 2
2.6.4.6 排泄 2
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 3
2.6.4.7.1 CYP2B6 に対する阻害作用の検討 3
2.6.4.7.2 主要 CYP 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A) に対する直接及び時間依存的阻害作用の検討 3
2.6.4.7.3 CYP2B6 に対する誘導作用の検討 4
2.6.4.7.4 OATP1B3 基質認識性の検討 4
2.6.4.7.5 各種トランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用の検討 5
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 6
2.6.4.9 考察及び結論 6
2.6.4.10 図表 7
2.6.4.11 参考文献 8

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ファビピラビルの包括的な非臨床薬物動態試験成績については，本薬初回承認申請時に提出した。本概要文には，新たに実施した非臨床薬物動態試験 (薬物相互作用) を示した。

試験は，「申請資料の信頼性の基準 (医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第 43 条)」を遵守し，「薬物相互作用の検討方法について」［平成 13 年 (2001 年) 6 月 4 日 医薬審発第 813 号］，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」［平成 30 年 (2018 年) 7 月 23 日 薬生薬審発 0723 第 4 号］ (以下，薬物相互作用ガイドライン) 及び「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」［平成 10 年 (1998 年) 6 月 26 日 医薬審第 496 号］に準拠して実施した。

2.6.4.1.1 薬物動態学的薬物相互作用

(1) ファビピラビルは CYP2C8 及び CYP3A を阻害し，プレインキュベーションなしでの IC_{50} はそれぞれ 2160 及び 8500 μmol/L であった。また，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対して薬物間相互作用のリスクとなるような阻害はなかった。なお，プレインキュベーションにより CYP3A に対する IC_{50} が低下したが，その変動は時間依存的阻害作用 (TDI) の判断基準値である 1.5 未満であった。

(2) 代謝物 (M1) は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対して薬物間相互作用のリスクとなるような阻害はなかった。

(3) ファビピラビルは CYP2B6 を誘導しなかった。

(4) ファビピラビルは OATP1B3 の基質とはならなかった。

(5) ファビピラビルは MATE1 及び MATE2-K を阻害し，IC_{50} はそれぞれ 3830 (推定値) 及び 2440 μmol/L であった。また，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 に対して薬物間相互作用のリスクとなるような阻害はなかった。

(6) M1 は MATE2-K を阻害し，IC_{50} は 1460 μmol/L であった。また，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2 及び MATE1 に対して薬物間相互作用のリスクとなるような阻害はなかった。

2.6.4.2 分析法

該当資料なし。

2.6.4.3 吸収

該当資料なし。

2.6.4.4 分布

該当資料なし。

2.6.4.5 代謝

該当資料なし。

2.6.4.6 排泄

該当資料なし。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　CYP2B6 に対する阻害作用の検討

添付資料 5.3.2.2.1

ファビピラビル及び M1 の CYP2B6 阻害作用をヒト肝ミクロソーム (25 名プール) を用いて検討した。ファビピラビルの濃度は 2.40～800 µmol/L，M1 の濃度は 0.900～300 µmol/L とし，NADPH 存在下のヒト肝ミクロソーム (0.5 mg protein/mL) 中での CYP2B6 典型基質 (100 µmol/L ブプロピオン) の代謝活性に対する影響を確認した。

ファビピラビル及び M1 存在下での CYP2B6 の% of control は 89.7%以上であり，ファビピラビル及び M1 は CYP2B6 を阻害しなかった。【2.6.5.13.1 参照】

2.6.4.7.2　主要 CYP 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A) に対する直接及び時間依存的阻害作用の検討

添付資料 5.3.2.2.3

ファビピラビル及び M1 の主要 CYP 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A) に対する直接阻害作用及び TDI を，ヒト肝ミクロソーム (50 名プール) を用いて検討した。ファビピラビルの濃度は 500～16000 µmol/L (ただし，CYP2C8 では 125～4000 µmol/L，CYP2C9 では 250～8000 µmol/L)，M1 の濃度はすべての分子種で 100～3200 µmol/L とした。ファビピラビル及び M1 の TDI は，ファビピラビル又は M1 を NADPH 存在下のヒト肝ミクロソーム中で 30 分間プレインキュベーションすることにより評価した。

表 2.6.4.7-1 にファビピラビル及び M1 の主要 CYP 分子種に対する IC_{50} を示す。【2.6.5.13.2 参照】

プレインキュベーションなし (直接阻害作用の評価) で，ファビピラビルの CYP2C8 及び CYP3A (テストステロン) に対する IC_{50} はそれぞれ 2160 及び 8500 µmol/L であった。また，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A (ミダゾラム) に対する IC_{50} は >16000 µmol/L，CYP2C9 に対しては>8000 µmol/L であった。プレインキュベーションあり (TDI 評価) では，ファビピラビルの CYP2C8，CYP3A (テストステロン) 及び CYP3A (ミダゾラム) に対する IC_{50} はそれぞれ 2850，5950 及び 14200 µmol/L であった。

M1 の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する IC_{50} は，プレインキュベーションの有無によらず>3200 µmol/L であった。

表 2.6.4.7-1. ファビピラビル及び M1 の主要 CYP 分子種に対する IC_{50}

CYP isoform	Substrate (final concentration)	IC_{50} (μmol/L)			
		Favipiravir Pre-incubation		M1 Pre-incubation	
		without	with	without	with
CYP1A2	Phenacetin (30 μmol/L)	>16000	>16000	>3200	>3200
CYP2B6	Bupropion (100 μmol/L)	>16000	>16000 [a]	>3200	>3200
CYP2C8	Amodiaquine (2.5μmol/L)	2160	2850	>3200	>3200
CYP2C9	Diclofenac (4 μmol/L)	>8000	>8000	>3200	>3200
CYP2C19	*S*-Mephenytoin (30 μmol/L)	>16000	>16000	>3200	>3200
CYP2D6	(±)-Bufuralol (10 μmol/L)	>16000	>16000 [a]	>3200	>3200
CYP3A	Testosterone (60 μmol/L)	8500	5950	>3200	>3200
CYP3A	Midazolam (1 μmol/L)	>16000	14200	>3200	>3200

ミクロソーム蛋白濃度: 0.1 mg protein/mL
プレインキュベーション時間: 0 又は 30 分
インキュベーション時間: 10 分 (CYP2C19 は 20 分)
[a] 最高濃度添加時の% of control は 50%未満 (いずれも 49.1%) であったが，算出した IC_{50} が最高濃度よりも高くなったため，「>最高濃度」と表記した。【2.6.5.13.2 参照】

【添付資料 5.3.2.2.3 の Table 9 及び 10 より抜粋，改変】

2.6.4.7.3　CYP2B6 に対する誘導作用の検討

添付資料 5.3.2.2.2

ファビピラビルの CYP2B6 に対する誘導作用を，ヒト肝細胞を用いて検討した。ファビピラビル (8，80 及び 800 μmol/L) をヒト肝細胞 (3 ロット，約 0.3×10^6 viable cells/well) に 72 時間曝露後，CYP2B6 典型基質 (100 μmol/L ブプロピオン) の代謝活性に対する影響を確認した。

ファビピラビル存在下での CYP2B6 活性の上昇率 (Fold induction) はいずれのロットでも誘導の判断基準である 2 未満であり，ファビピラビルは CYP2B6 を誘導しなかった。【2.6.5.13.3 参照】

2.6.4.7.4　OATP1B3 基質認識性の検討

添付資料 5.3.2.2.5

OATP1B3 発現細胞及び ^{14}C-ファビピラビルを用い，ファビピラビルの OATP1B3 の基質認識性を確認した。^{14}C-ファビピラビルの OATP1B3 発現細胞への取り込みは，コントロールに対する比 (Cleared volume ratio) として 0.8～1.1 であり，ファビピラビルは OATP1B3 の基質とはならなかった。【2.6.5.13.4 参照】

2.6.4.7.5　各種トランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用の検討

添付資料 5.3.2.2.4

ファビピラビル及び M1 の各種トランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) を介した典型基質輸送に対する阻害作用を，トランスポーター発現細胞 (LLC-PK1 細胞又は HEK293 細胞) を用いて評価した。ファビピラビルの濃度は 625～10000 µmol/L (BCRP)，500～8000 µmol/L (OATP1B1 及び OATP1B3)，250～4000 µmol/L (OCT2) 及び 400～8000 µmol/L (MATE1 及び MATE2-K) とし，M1 の濃度は 250～6000 µmol/L (BCRP)，200～3200 µmol/L (OATP1B1 及び OATP1B3)，100～1600 µmol/L (OCT2) 及び 80～3200 µmol/L (MATE1 及び MATE2-K) とした。

表 2.6.4.7-2 にファビピラビル及び M1 の各種トランスポーターに対する IC_{50} を示す。【2.6.5.13.5 参照】

ファビピラビルは BCRP，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K を最高濃度で 50%以上阻害し，IC_{50} は 5640，>8000，>8000 (ただし，最高濃度での% of control は 32.4%【2.6.5.13.5(4) 参照】) 及び 2440 µmol/L であった。一方，OATP1B1 及び OCT2 を最高濃度まで 50%以上阻害せず，IC_{50} はそれぞれ>8000 及び>4000 µmol/L であった。

M1 は MATE2-K を阻害し，IC_{50} は 1460 µmol/L であった。一方，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，及び MATE1 を最高濃度まで 50%以上阻害せず，IC_{50} はそれぞれ>6000，>3200，>3200，>1600 及び>3200 µmol/L であった。

表 2.6.4.7-2. ファビピラビル及び M1 の各種トランスポーターに対する IC_{50}

Transporter	Host cell	Substrate (final concentration)	IC_{50} (µmol/L)	
			Favipiravir	M1
BCRP	LLC-PK1	Prazosin (0.01 µmol/L)	5640	>6000
OATP1B1	HEK293	E2G (0.05 µmol/L)	>8000	>3200
OATP1B3			>8000 [b]	>3200
OCT2		Metformin (10 µmol/L)	>4000	>1600
MATE1			>8000 [c]	>3200
MATE2-K [a]			2440	1460

E2G: Estradiol 17β-D-glucuronide
典型基質: 標識化合物を使用
プレインキュベーション時間: 1 時間 (BCRP)，30 分 (OATP1B1 及び OATP1B3) 又は 15 分 (OCT2，MATE1 及び MATE2-K)
インキュベーション時間: 1 時間 (BCRP)，2 分 (OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2) 又は 5 分 (MATE1 及び MATE2-K)
[a] 使用時にトランスフェクションを行い，強制発現させた一過性発現細胞を用いた。
[b] 最高濃度添加時の% of control は 50%未満 (49.2%) であったが，算出された IC_{50} が最高濃度よりも高くなったため，「>最高濃度」と表記した。【2.6.5.13.5(2) 参照】
[c] 最高濃度添加時の% of control は 50%未満 (32.4%) であったが，算出された IC_{50} が最高濃度よりも高くなったため，「>最高濃度」と表記した。【2.6.5.13.5(4) 参照】

【添付資料 5.3.2.2.4 の Table 7 より抜粋，改変】

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当資料なし。

2.6.4.9　考察及び結論

ファビピラビル及び M1 の主要 CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A）に対する阻害作用は，本薬初回承認申請時及び申請後の試験（CYP2B6 に対する阻害作用の検討）で確認済みであった。しかし，本申請用法用量は初回承認用法用量よりも高く，また TDI は未検討であった。そこで，より高濃度のファビピラビル及び M1 の主要 CYP 分子種に対する直接阻害作用を評価し，同時に TDI を評価した。ファビピラビル及び M1 の評価濃度は，薬物相互作用ガイドラインを参考に，本申請用法用量で想定されるファビピラビル及び M1 のヒト血漿中最大遊離型濃度（$C_{max,u}$）及び本薬初回承認申請時の試験成績を考慮して設定した。表 2.6.4.9-1 にファビピラビル及び M1 の CYP 阻害評価濃度と本申請用法用量で想定される曝露との関係を示す。ファビピラビルは CYP2C8 及び CYP3A を濃度依存的に阻害し，IC_{50} はそれぞれ 2160 及び 8500 µmol/L であった。ファビピラビルの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C19 及び CYP2D6 に対する IC_{50} は，本申請用法用量で想定される曝露に対して十分に高いことから，薬物間相互作用のリスクは低いと考えた。ファビピラビルの CYP2C9 に対する評価では，最高濃度（8000 µmol/L，25×$C_{max,u}$）での% of control が 88.0%であり，薬物間相互作用のリスクとなるような阻害作用はないと判断した。TDI の評価では，プレインキュベーションによりファビピラビルの CYP3A に対する IC_{50} は 8500 µmol/L から 5950 µmol/L に低下したが，その変動（プレインキュベーション有に対する無の IC_{50} の比）は TDI の判断基準値[1)]である 1.5 未満であったことから，TDI パラメータは求めなかった。一方，M1 の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する IC_{50} は，本申請用法用量で想定される曝露に対して十分に高いことから，薬物間相互作用のリスクは低いと考えた。以上より，ファビピラビルの投与時，CYP2C8 及び CYP3A 阻害に起因した薬物間相互作用に留意する必要があるが，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 阻害に起因した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えた。【2.6.5.13.2 参照】

表 2.6.4.9-1. ファビピラビル及び M1 の CYP 阻害評価濃度と本申請用法用量で想定される曝露との関係

評価対象 CYP 分子種	ファビピラビル		M1	
	最高濃度（µmol/L）	想定曝露との関係	最高濃度（µmol/L）	想定曝露との関係
CYP1A2 CYP2B6 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A	16000	50×$C_{max,u}$	3200	50×$C_{max,u}$
CYP2C8	4000 [a]	12.5×$C_{max,u}$		
CYP2C9	8000 [a]	25×$C_{max,u}$		

[a] 本薬初回承認申請時の試験成績より設定した。

ファビピラビルの CYP2B6 に対する誘導作用を評価したところ，最高濃度（800 µmol/L）まで誘導作用は認められなかった。よって，ファビピラビルのヒトへの投与により CYP2B6 の誘導に起因した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えた。

ファビピラビルは OATP1B3 の基質とならず，初回承認申請時の試験結果により OATP1B1

の基質にもならない (1.13.1.2 参照) ことから，OATP 阻害に起因した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えた。

ファビピラビル及び M1 の各種トランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用を評価した。なお，OATP1B1 及び OCT2 に対する評価は初回承認申請時に実施済みであったが，本申請用法用量は初回承認用法用量よりも高用量であることから，初回承認申請時より高濃度のファビピラビル及び M1 を設定し，OATP1B1 については試験条件を変更 (プレインキュベーションの追加) して再評価した。ファビピラビル及び M1 の評価濃度は，薬物相互作用ガイドラインを参考に，本申請用法用量で想定されるファビピラビル及び M1 の $C_{max,u}$ 及びヒト肝流入最大遊離型濃度 ($f_{u,b} \cdot I_{inlet,max}$)，並びに最大消化管内濃度 ($[I]_{g,max}$) を考慮して設定した。表 2.6.4.9-2 にファビピラビル及び M1 のトランスポーター阻害評価濃度と本申請用法用量で想定される曝露との関係を示す。ファビピラビルは BCRP を阻害したが，IC_{50} (5640 µmol/L) は本申請用法用量で想定される $[I]_{g,max}$ の 10 分の 1 濃度 (約 4600 µmol/L) を上回っており，薬物相互作用ガイドラインに基づき薬物間相互作用のリスクは低いと考えた。ファビピラビルの OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 に対する IC_{50} は，本申請用法用量で想定される曝露に対して十分に高いことから，薬物間相互作用のリスクは低いと考えた。ファビピラビルは MATE1 及び MATE2-K を阻害し，IC_{50} はそれぞれ>8000 (ただし，8000 µmol/L での% of control は 32.4%) 及び 2440 µmol/L であった。ファビピラビルの MATE1 に対する IC_{50} を 1 point IC_{50} 法 [IC_{50} 予測値 = {評価濃度/(% inhibition/100)}−評価濃度，% inhibition = 100−% of control][2] により算出したところ，3830 µmol/L と推定された。M1 は MATE2-K を阻害し，IC_{50} は 1460 µmol/L であった。一方，BCRP，OCT2，OATP1B1，OATP1B3 及び MATE1 に対する M1 の IC_{50} は，本申請用法用量で想定される曝露に対して十分に高いことから，薬物間相互作用のリスクは低いと考えた。以上より，ファビピラビルの投与時，MATE1 及び MATE2-K 阻害に起因した薬物間相互作用に留意する必要があるが，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 阻害に起因した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えた。【2.6.5.13.5 参照】

表 2.6.4.9-2. ファビピラビル及び M1 のトランスポーター阻害評価濃度と本申請用法用量で想定される曝露との関係

評価対象トランスポーター	ファビピラビル		M1	
	最高濃度 (µmol/L)	想定曝露との関係	最高濃度 (µmol/L)	想定曝露との関係
BCRP	10000	$>0.1\times[I]_{g,max}$	6000	$>0.1\times[I]_{g,max}$ [a]
OATP1B1 OATP1B3	8000	$10\times f_{u,b} \cdot I_{inlet,max}$	3200	$50\times C_{max,u}$
OCT2	4000	$12.5\times C_{max,u}$	1600	$25\times C_{max,u}$
MATE1 MATE2-K	8000 [b]	$25\times C_{max,u}$	3200	$50\times C_{max,u}$

[a] 投与したファビピラビルが消化管内で全て M1 に変換されたと仮定した場合。
[b] 細胞毒性のため，8000 µmol/L を上限とした。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に含めた。

2.6.4.11 参考文献

1) Berry LM, Zhao Z. An examination of IC50 and IC50-shift experiments in assessing time-dependent inhibition of CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C9 in human liver microsomes. Drug Metab Lett. 2008;2(1):51-9.
2) Lin T, Pan K, Mordenti J, Pan L. In vitro assessment of cytochrome P450 inhibition: Strategies for increasing LC/MS-Based assay throughput using a one-point IC_{50} method and multiplexing high-performance liquid chromatography. J Pharm Sci. 2007;96(9):2485-93.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験 : 一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験 : 吸収 : 単回投与 3
2.6.5.4 薬物動態試験 : 吸収 : 反復投与 3
2.6.5.5 薬物動態試験 : 分布 3
2.6.5.6 薬物動態試験 : たん白結合 3
2.6.5.7 薬物動態試験 : 妊娠又は授乳動物における試験 3
2.6.5.8 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vivo* 3
2.6.5.9 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vitro* 3
2.6.5.10 薬物動態試験 : 薬物代謝酵素の誘導／阻害 3
2.6.5.11 薬物動態試験 : 排泄 3
2.6.5.12 薬物動態試験 : 排泄 : 胆汁中 3
2.6.5.13 薬物動態試験 : 薬物相互作用 4
2.6.5.13.1 CYP2B6 に対する阻害作用の検討 4
2.6.5.13.2 主要 CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A) に対する直接及び時間依存的阻害作用の検討 5
2.6.5.13.3 CYP2B6 に対する誘導作用の検討 8
2.6.5.13.4 OATP1B3 基質認識性の検討 9
2.6.5.13.5 各種トランスポーター (BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用の検討 10
2.6.5.14 薬物動態試験 : その他 15

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験 : 一覧表

被験物質 : ファビピラビル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
薬物相互作用					
CYP2B6 に対する阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	–	富山化学工業株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社)	54_268	5.3.2.2.1
主要 CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A) に対する直接及び時間依存的阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	–	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2.3
CYP2B6 に対する誘導作用	ヒト肝細胞	–	富山化学工業株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社)	54_289	5.3.2.2.2
OATP1B3 基質認識性	HEK293 細胞	–	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2.5
各種トランスポーター (BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用	LLC-PK1 細胞 HEK293 細胞	–	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2.4

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験
該当資料なし。

2.6.5.3 薬物動態試験 : 吸収 : 単回投与
該当資料なし。

2.6.5.4 薬物動態試験 : 吸収 : 反復投与
該当資料なし。

2.6.5.5 薬物動態試験 : 分布
該当資料なし。

2.6.5.6 薬物動態試験 : たん白結合
該当資料なし。

2.6.5.7 薬物動態試験 : 妊娠又は授乳動物における試験
該当資料なし。

2.6.5.8 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vivo*
該当資料なし。

2.6.5.9 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vitro*
該当資料なし。

2.6.5.10 薬物動態試験 : 薬物代謝酵素の誘導／阻害
2.6.5.13 項に記載した。

2.6.5.11 薬物動態試験 : 排泄
該当資料なし。

2.6.5.12 薬物動態試験 : 排泄 : 胆汁中
該当資料なし。

2.6.5.13 薬物動態試験 ： 薬物相互作用

2.6.5.13.1　CYP2B6 に対する阻害作用の検討

被験物質 ： ファビピラビル，M1
試験番号 ：54_268
CTD における記載箇所 ：5.3.2.2.1

試験の種類	CYP2B6 に対する阻害作用の検討
方法	ヒト肝ミクロソーム (25名プール, 0.5 mg protein/mL) にファビピラビル (2.40～800 µmol/L) 又はM1 (0.900～300 µmol/L) を添加し，NADPH 存在下における CYP2B6 典型基質 (100 µmol/L ブプロピオン) の水酸化活性を評価し，コントロール (ファビピラビル及び M1 を含まない) 活性と比較した (% of control)。

Compound	Concentration (µmol/L)	Hydroxybupropion concentrations (µmol/L) [a]	Residual enzyme activities (% of control)	IC_{50} for CYP2B6 (µmol/L) [b]
Control (distilled water)	-	6.44	-	-
Favipiravir	2.40	6.76	104.9	>800
	8.00	6.34	98.4	
	24.0	7.20	111.8	
	80.0	7.77	120.7	
	240	6.46	100.3	
	800	6.83	106.1	
M1	0.900	6.35	98.6	>300
	3.00	5.85	90.8	
	9.00	5.99	93.0	
	30.0	6.12	95.0	
	90.0	6.38	99.1	
	300	5.78	89.7	
Ticlopidine	0.0300	5.64	87.6	0.436
	0.100	4.98	77.3	
	0.300	4.11	63.7	
	1.00	1.93	30.0	
	3.00	1.64	25.4	
	10.0	0.920	14.3	

[a] The data represents mean of duplicate values.
[b] The IC_{50} values of favipiravir and M1 could not be estimated because of low inhibitory effect. The results were expressed as over the maximal concentration tested.

2.6.5.13.2　主要 CYP 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A) に対する直接及び時間依存的阻害作用の検討

被験物質 ：ファビピラビル，M1
試験番号 ：[redacted]
CTD における記載箇所 ：5.3.2.2.3

試験の種類	主要 CYP 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A) に対する直接及び時間依存的阻害作用の検討
方法	ヒト肝ミクロソーム (mix gender，50 donor pool，0.1 mg protein/mL) にファビピラビル (500～16000 μmol/L，ただし CYP2C8 は 125～4000 μmol/L，CYP2C9 は 250～8000 μmol/L) 又は M1 (100～3200 μmol/L) を添加し，NADPH 存在下における各 CYP 典型基質の代謝活性を評価し，コントロール (ファビピラビル及び M1 を含まない) 活性と比較した (% of control)。また，NADPH 存在下のヒト肝ミクロソーム中でファビピラビル及び M1 を 30 分間プレインキュベーションし，時間依存的阻害作用を評価した。

(1)　ファビピラビルの% of control

CYP isoform (Substrate)	Pre incubation time (min)	Remaining activity (% of control) [a]						
		Concentration of favipiravir (μmol/L)						
		0	500	1000	2000	4000	8000	16000
CYP1A2 (Phenacetin)	0	100.0	97.3	90.3	89.6	84.8	73.7	56.0
	30	100.0	96.8	93.2	89.0	86.4	78.6	58.4
CYP2B6 (Bupropion)	0	100.0	109.2	105.6	102.8	95.8	82.4	54.6
	30	100.0	103.5	101.8	98.2	92.0	77.6	49.1
CYP2C19 (*S*-Mephenytoin)	0	100.0	97.0	93.3	93.5	93.5	84.1	66.3
	30	100.0	93.0	94.1	91.7	88.7	80.7	61.1
CYP2D6 ((±)-Bufuralol)	0	100.0	101.9	100.0	98.1	92.4	82.5	57.5
	30	100.0	99.1	92.8	92.1	83.6	72.3	49.1
CYP3A (Testosterone)	0	100.0	93.9	85.4	82.2	69.7	53.2	30.6
	30	100.0	90.5	81.8	73.7	60.7	42.8	25.3
CYP3A (Midazolam)	0	100.0	103.2	96.1	96.8	90.8	78.5	58.2
	30	100.0	99.3	91.0	86.6	78.8	66.0	45.8

[a] The data represents mean of duplicate values.

(1) ファビピラビルの% of control (continued)

CYP isoform (Substrate)	Pre incubation time (min)	Remaining activity (% of control) [a]						
		Concentration of favipiravir (μmol/L)						
		0	125	250	500	1000	2000	4000
CYP2C8 (Amodiaquine)	0	100.0	97.3	89.2	83.1	71.6	54.4	31.6
	30	100.0	97.7	91.7	89.4	79.5	63.0	35.5

[a] The data represents mean of duplicate values.

CYP isoform (Substrate)	Pre incubation time (min)	Remaining activity (% of control) [a]						
		Concentration of favipiravir (μmol/L)						
		0	250	500	1000	2000	4000	8000
CYP2C9 (Diclofenac)	0	100.0	105.5	94.5	98.2	101.8	98.8	91.5
	30	100.0	105.6	98.6	97.9	97.9	95.1	88.0

[a] The data represents mean of duplicate values.

(2) M1 及び典型阻害剤の% of control

CYP isoform (Substrate)	Pre incubation time (min)	Remaining activity (% of control) [a]									
		Concentration of M1 (μmol/L)							Typical inhibitor [b]		
		0	100	200	400	800	1600	3200	0	DI	TDI
CYP1A2 (Phenacetin)	0	100.0	96.0	88.7	93.2	93.4	93.6	89.4	100.0	14.6	91.0
	30	100.0	104.3	101.9	100.9	104.0	109.6	108.0	100.0	–	52.5
CYP2B6 (Bupropion)	0	100.0	106.3	105.6	107.6	108.3	108.3	100.0	100.0	18.3	80.6
	30	100.0	103.4	105.1	100.8	100.0	95.8	82.8	100.0	–	48.6
CYP2C8 (Amodiaquine)	0	100.0	98.7	97.4	102.0	103.3	96.1	82.9	100.0	39.0	83.2
	30	100.0	104.3	104.3	104.3	102.9	95.7	79.9	100.0	–	61.8
CYP2C9 (Diclofenac)	0	100.0	102.4	95.2	97.6	101.2	101.8	94.6	100.0	36.0	70.7
	30	100.0	106.2	100.0	100.0	100.7	100.7	93.8	100.0	–	44.9
CYP2C19 (*S*-Mephenytoin)	0	100.0	95.4	94.9	96.5	103.2	104.3	103.5	100.0	18.9	65.3
	30	100.0	92.5	95.1	95.6	98.7	99.7	96.1	100.0	–	41.4
CYP2D6 ((±)-Bufuralol)	0	100.0	94.0	93.1	94.8	93.1	90.5	81.2	100.0	18.5	96.1
	30	100.0	98.9	96.5	93.9	91.2	87.4	76.2	100.0	–	37.5
CYP3A (Testosterone)	0	100.0	95.5	91.1	95.5	91.3	88.4	78.9	100.0	33.8	90.9
	30	100.0	95.6	91.9	91.3	87.8	80.5	68.3	100.0	–	40.1
CYP3A (Midazolam)	0	100.0	98.9	95.2	96.8	97.1	98.4	91.2	100.0	35.1	66.7
	30	100.0	92.9	92.0	90.8	89.7	86.4	73.4	100.0	–	37.1

DI, direct inhibition; TDI, time-dependent inhibition
–: Not applicable
[a] The data represents mean of duplicate values.
[b] Typical inhibitor and final concentration are listed below.

CYP isoform	Typical inhibitor (final concentration)	
	DI	TDI
CYP1A2	α-Naphthoflavone (0.5 μmol/L)	Furafylline (0.25 μmol/L)
CYP2B6	Sertraline (50 μmol/L)	Sertraline (5 μmol/L)
CYP2C8	Quercetin (5 μmol/L)	Amiodarone (10 μmol/L)
CYP2C9	Sulfaphenazole (1 μmol/L)	Suprofen (30 μmol/L)
CYP2C19	*S*-(+)-*N*-3-Benzylnirvanol (1 μmol/L)	Ticlopidine (0.3 μmol/L)
CYP2D6	Quinidine (0.5 μmol/L)	Paroxetine (0.12 μmol/L)
CYP3A (Testosterone)	Ketoconazole (0.05 μmol/L)	Troleandomycin (5 μmol/L)
CYP3A (Midazolam)	Ketoconazole (0.05 μmol/L)	Troleandomycin (1.5 μmol/L)

2.6.5.13.3 CYP2B6 に対する誘導作用の検討

被験物質 ： ファビピラビル
試験番号 ：54_289
CTD における記載箇所 ：5.3.2.2.2

試験の種類	CYP2B6 に対する誘導作用の検討
方法	ヒト肝細胞 (個体別，3 ロット，約 0.3×10^6 viable cells/well) を前培養後，ファビピラビル (8，80，800 µmol/L) と共に 72 時間培養した。培養液に CYP2B6 典型基質 (100 µmol/L ブプロピオン) を添加し，ブプロピオン水酸化活性をコントロール (0.1%DMSO) と比較した (fold induction)。また，活性の上昇率を陽性対照 (フェノバルビタール) と比較し，% positive control を算出した。

Batch No.	Compound		CYP2B6 activity (pmol/min/well)			Fold induction			% positive control		
			Mean	±	S.D.	Mean	±	S.D.	Mean	±	S.D.
Batch #1 (Hu8119)	Control (0.1%DMSO)		0.0896	±	0.0115	NA	±	NA	NA	±	NA
	Favipiravir	8 µmol/L	0.0947	±	0.0344	1.1	±	0.4	2.0	±	13.7
		80 µmol/L	0.0935	±	0.0171	1.0	±	0.2	1.5	±	6.8
		800 µmol/L	0.0768	±	0.0149	0.9	±	0.2	-5.1	±	5.9
	Phenobarbital	500 µmol/L	0.341	±	0.045	3.8	±	0.5	NA	±	NA
Batch #2 (Hu1423)	Control (0.1%DMSO)		0.431	±	0.071	NA	±	NA	NA	±	NA
	Favipiravir	8 µmol/L	0.463	±	0.019	1.1	±	0.0	0.6	±	0.4
		80 µmol/L	0.447	±	0.047	1.0	±	0.1	0.3	±	0.9
		800 µmol/L	0.355	±	0.015	0.8	±	0.0	-1.5	±	0.3
	Phenobarbital	500 µmol/L	5.54	±	0.11	12.9	±	0.3	NA	±	NA
Batch #3 (Hu1389)	Control (0.1%DMSO)		0.295	±	0.040	NA	±	NA	NA	±	NA
	Favipiravir	8 µmol/L	0.299	±	0.024	1.0	±	0.1	0.1	±	0.5
		80 µmol/L	0.295	±	0.044	1.0	±	0.1	0.0	±	1.0
		800 µmol/L	0.318	±	0.046	1.1	±	0.2	0.5	±	1.0
	Phenobarbital	500 µmol/L	4.81	±	0.16	16.3	±	0.5	NA	±	NA

S.D.: standard deviation
The data represents mean ± S.D. of triplicate values.
The mean and S.D. in Batch #1 (except for “Phenobarbital”) were calculated using the data below the quantification limit.

2.6.5.13.4 OATP1B3 基質認識性の検討

被験物質 ： ファビピラビル (^{14}C 標識体)
試験番号 ：[redacted]
CTD における記載箇所 ：5.3.2.2.5

試験の種類	OATP1B3 基質認識性の検討
方法	OATP1B3 を発現した HEK293 細胞を用い, ^{14}C-ファビピラビルの細胞中への取り込み量 (Uptake amount) を求めた。Uptake amount から Cleared volume を求め，コントロールとの比として Cleared volume ratio を算出した。 $\text{Cleared volume (μL/mg protein)} = \frac{\text{Uptake amount (dpm/well)}}{\text{Protein amount (mg protein/well)} \times \text{Initial concentration (dpm/μL)}}$ $\text{Cleared volume ratio} = \frac{\text{Cleared volume of OATP1B3-expressing cells}}{\text{Cleared volume of control cells}}$

Compound	Concentration (μmol/L)	Typical inhibitor	Incubation time (min)	Cleared volume (μL/mg protein)		Cleared volume ratio	% of control
				Control cells	OATP1B3-expressing cells		
^{14}C-favipiravir	1	–	2	6.48 ± 2.57	6.30 ± 0.94	1.0	NC
			5	10.2 ± 1.0	8.91 ± 1.86	0.9	NC
			10	11.5 ± 1.6	9.37 ± 0.87	0.8	NC
		Rifampicin (10 μmol/L)	2	6.66 ± 1.37	5.82 ± 2.40	0.9	NC
			5	9.33 ± 0.95	8.45 ± 0.67	0.9	NC
			10	10.4 ± 2.5	8.63 ± 1.13	0.8	NC
	10	–	2	7.83 ± 0.36	8.74 ± 0.94	1.1	NC
			5	10.6 ± 1.1	9.17 ± 1.23	0.9	NC
			10	11.1 ± 2.6	12.7 ± 1.9	1.1	NC
		Rifampicin (10 μmol/L)	2	6.84 ± 0.98	7.19 ± 0.93	1.1	NC
			5	10.7 ± 1.7	8.71 ± 0.95	0.8	NC
			10	13.7 ± 2.0	12.8 ± 4.8	0.9	NC
^{3}H-E2G	0.05	–	2	0.770 ± 0.144	22.4 ± 1.8	29.1	100.0
		Rifampicin (10 μmol/L)	2	1.04 ± 0.43	0.924 ± 0.162	0.9	-0.5

E2G, estradiol 17β-D-glucuronide
Each cleared volume represents the mean ± S.D. of three samples.
NC: Not calculated since ^{14}C-favipiravir was judged not to be a substrate.

2.6.5.13.5　各種トランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用の検討

被験物質 ：ファビピラビル，M1
試験番号 ：[redacted]
CTD における記載箇所 ：5.3.2.2.4

試験の種類	各種トランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用の検討
方法	【BCRP】 BCRP を発現した LLC-PK1 細胞を用い，典型基質 (プラゾシン) の見かけの膜透過係数 P_{app} (basal to apical) 及び P_{app} (apical to basal) から efflux ratio (ER) を求めた。また，コントロール細胞の ER に対する正味の ER (Corrected ER) を求め，ファビピラビル又は M1 の添加による Corrected ER の変化を調べた。 $ER = \frac{P_{app}\text{ (basal to apical)}}{P_{app}\text{ (apical to basal)}}$ $\text{Corrected ER} = \frac{\text{ER in BCRP-expressing cells}}{\text{ER in control cells}}$ $\text{\% of control} = \frac{\text{Corrected ER in the presence of test substance or typical inhibitor}}{\text{Corrected ER in the absence of test substance or typical inhibitor}} \times 100$ 【OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K】 OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K をそれぞれ発現した HEK293 細胞を用い，各トランスポーターを介した典型基質 [エストラジオール 17β-$_D$-グルクロニド (OATP1B1 及び OATP1B3) 及びメトホルミン (OCT2, MATE1 及び MATE2-K)] の取り込みとコントロール細胞での取り込みから正味の取り込み量を求め，ファビピラビル又は M1 の添加による正味の取り込み量の変化を調べた。 $\text{\% of control} = \frac{D - C}{B - A} \times 100$ A: Cleared volume of control cells in the absence of test substance and typical inhibitor B: Cleared volume of transporter-expressing cells in the absence of test substance and typical inhibitor C: Cleared volume of control cells in the presence of test substance or typical inhibitor D: Cleared volume of transporter-expressing cells in the presence of test substance or typical inhibitor

(1) BCRP

Substrate or reference compound	Test substance or typical inhibitor	Concentration (μmol/L)	Control cells			BCRP-expressing cells			Corrected ER	% of control
			P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		ER	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		ER		
			Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
^{3}H-Prazosin	–	0	43.0 ± 0.9	40.8 ± 2.6	0.9	10.8 ± 0.9	112 ± 3	10.4	11.6	100.0
	Favipiravir	625	44.6 ± 2.7	44.1 ± 3.8	1.0	10.9 ± 0.2	108 ± 7	9.9	9.9	85.3
		1250	42.2 ± 3.1	46.5 ± 9.1	1.1	10.4 ± 0.6	109 ± 5	10.5	9.5	81.9
		2500	41.9 ± 1.3	47.9 ± 8.8	1.1	11.5 ± 0.4	108 ± 3	9.4	8.5	73.3
		5000	36.0 ± 2.3	37.1 ± 2.2	1.0	12.3 ± 0.3	92.5 ± 1.5	7.5	7.5	64.7
		10000	15.7 ± 0.5	17.7 ± 1.4	1.1	10.9 ± 1.6	30.4 ± 1.0	2.8	2.5	21.6
	M1	250	46.4 ± 4.9	45.0 ± 1.1	1.0	11.7 ± 1.6	113 ± 2	9.7	9.7	83.6
		500	42.6 ± 2.6	43.0 ± 1.3	1.0	13.3 ± 3.5	113 ± 3	8.5	8.5	73.3
		1000	39.6 ± 2.6	44.8 ± 2.0	1.1	12.1 ± 2.6	111 ± 6	9.2	8.4	72.4
		2000	39.2 ± 1.8	45.0 ± 4.9	1.1	11.8 ± 1.2	104 ± 4	8.8	8.0	69.0
		6000	43.7 ± 2.5	38.9 ± 2.7	0.9	11.3 ± 0.9	91.9 ± 3.3	8.1	9.0	77.6
	Ko143	1	49.6 ± 2.1	52.0 ± 11.5	1.0	43.4 ± 0.4	47.4 ± 1.8	1.1	1.1	9.5
^{14}C-Mannitol	–	–	0.906 ± 0.337	0.782 ± 0.026	0.9	4.77 ± 0.60	4.75 ± 1.04	1.0	1.1	–

ER, efflux ratio
–: Not applicable
Each P_{app} represents the mean ± S.D. of three samples.

(2) OATP1B1 及び OATP1B3

Substrate	Test substance or typical inhibitor	Concentration (μmol/L)	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control (%)
			Control cells	OATP1B1-expressing cells	
^{3}H-E2G	Favipiravir	0	0.368 ± 0.050	54.6 ± 8.1	100.0
		500	0.235 ± 0.028	42.2 ± 4.1	77.4
		1000	0.296 ± 0.009	40.2 ± 4.9	73.6
		2000	0.226 ± 0.038	39.8 ± 4.0	73.0
		4000	0.170 ± 0.087	37.9 ± 2.5	69.6
		8000	0.217 ± 0.097	32.2 ± 1.9	59.0
	M1	0	0.239 ± 0.057	66.1 ± 7.3	100.0
		200	0.204 ± 0.088	74.3 ± 7.7	112.5
		400	0.274 ± 0.055	67.5 ± 4.7	102.1
		800	0.235 ± 0.092	64.7 ± 3.7	97.9
		1600	0.326 ± 0.016	53.4 ± 3.0	80.6
		3200	0.224 ± 0.026	52.7 ± 7.4	79.7
	Rifampicin	10	0.383 ± 0.103	1.98 ± 0.12	2.9

E2G, estradiol 17β-D-glucuronide
Each cleared volume represents the mean ± S.D. of three samples.

Substrate	Test substance or typical inhibitor	Concentration (μmol/L)	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control (%)
			Control cells	OATP1B3-expressing cells	
^{3}H-E2G	Favipiravir	0	0.368 ± 0.050	8.89 ± 1.91	100.0
		500	0.235 ± 0.028	10.3 ± 1.1	118.1
		1000	0.296 ± 0.009	10.8 ± 0.5	123.3
		2000	0.226 ± 0.038	8.09 ± 1.49	92.3
		4000	0.170 ± 0.087	6.68 ± 0.47	76.4
		8000	0.217 ± 0.097	4.41 ± 0.39	49.2
	M1	0	0.239 ± 0.057	9.38 ± 0.71	100.0
		200	0.204 ± 0.088	11.4 ± 0.5	122.5
		400	0.274 ± 0.055	9.01 ± 0.89	95.6
		800	0.235 ± 0.092	9.31 ± 0.36	99.3
		1600	0.326 ± 0.016	8.20 ± 1.32	86.1
		3200	0.224 ± 0.026	7.42 ± 1.51	78.7
	Rifampicin	10	0.383 ± 0.103	0.357 ± 0.058	-0.3

E2G, estradiol 17β-D-glucuronide
Each cleared volume represents the mean ± S.D. of three samples.

(3) OCT2

Substrate	Test substance or typical inhibitor	Concentration (μmol/L)	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control (%)
			Control cells	OCT2-expressing cells	
^{14}C-Metformin	Favipiravir	0	1.15 ± 0.12	72.1 ± 4.5	100.0
		250	0.987 ± 0.089	71.9 ± 3.6	99.9
		500	1.19 ± 0.03	63.2 ± 9.2	87.4
		1000	1.01 ± 0.09	66.9 ± 3.8	92.9
		2000	1.01 ± 0.12	59.5 ± 1.8	82.4
		4000	0.720 ± 0.074	46.1 ± 5.3	64.0
	M1	0	1.01 ± 0.21	70.8 ± 4.7	100.0
		100	0.993 ± 0.118	72.8 ± 3.9	102.9
		200	1.05 ± 0.08	70.5 ± 1.3	99.5
		400	1.01 ± 0.13	67.4 ± 4.3	95.1
		800	1.15 ± 0.29	66.0 ± 4.2	92.9
		1600	0.773 ± 0.060	62.5 ± 3.7	88.4
	Quinidine	300	0.454 ± 0.147	1.49 ± 0.07	1.5

Each cleared volume represents the mean ± S.D. of three samples.

(4) MATE1 及び MATE2-K

Substrate	Test substance or typical inhibitor	Concentration (μmol/L)	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control (%)
			Control cells	MATE1-expressing cells	
^{14}C-Metformin	Favipiravir	0	0.951 ± 0.163	43.3 ± 2.9	100.0
		400	0.904 ± 0.097	48.2 ± 2.7	111.7
		1000	1.20 ± 0.13	54.6 ± 4.0	126.1
		2000	1.70 ± 0.12	55.1 ± 4.3	126.1
		4000	1.70 ± 0.06	28.8 ± 3.1	64.0
		8000	1.20 ± 0.11	14.9 ± 0.5	32.4
	M1	0	0.948 ± 0.174	54.2 ± 7.2	100.0
		80	0.963 ± 0.003	47.6 ± 3.2	87.6
		240	0.992 ± 0.104	59.8 ± 4.8	110.4
		600	1.34 ± 0.07	59.9 ± 3.9	110.0
		1600	1.28 ± 0.06	36.2 ± 1.9	65.6
		3200	1.81 ± 0.17	39.7 ± 6.6	71.2
	Cimetidine	10	0.518 ± 0.049	4.18 ± 0.35	8.6

Each cleared volume represents the mean ± S.D. of three samples.

Substrate	Test substance or typical inhibitor	Concentration (μmol/L)	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control (%)
			Control cells	MATE2-K-expressing cells	
^{14}C-Metformin	Favipiravir	0	0.699 ± 0.063	17.4 ± 1.3	100.0
		400	0.657 ± 0.073	16.1 ± 1.8	92.5
		1000	0.858 ± 0.096	13.4 ± 2.0	75.1
		2000	0.801 ± 0.084	11.8 ± 1.4	65.9
		4000	1.06 ± 0.05	5.82 ± 0.54	28.5
		8000	0.618 ± 0.105	2.49 ± 0.31	11.2
	M1	0	0.700 ± 0.081	14.3 ± 1.8	100.0
		80	0.837 ± 0.043	13.5 ± 0.6	93.1
		240	0.963 ± 0.187	11.9 ± 2.2	80.4
		600	1.18 ± 0.02	11.1 ± 1.0	72.9
		1600	1.01 ± 0.12	7.93 ± 1.15	50.9
		3200	1.51 ± 0.07	5.46 ± 0.94	29.0
	Cimetidine	100	0.499 ± 0.089	2.38 ± 0.15	11.3

Each cleared volume represents the mean ± S.D. of three samples.

2.6.5.14 薬物動態試験 ： その他

該当資料なし。