目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 5
2.4.1.1 試験計画 6
2.4.1.2 GLP 等ガイドラインの適用 12
2.4.1.3 被験物質の品質 12
2.4.1.3.1 パリタプレビルの品質 12
2.4.1.3.2 オムビタスビルの品質 12
2.4.2 薬理試験 13
2.4.2.1 パリタプレビル及びオムビタスビルの特異性 14
2.4.2.2 安全性薬理試験 15
2.4.2.3 薬力学的相互作用 17
2.4.2.4 重要な問題及び解決法 17
2.4.3 薬物動態試験 18
2.4.3.1 吸収 18
2.4.3.2 分布 19
2.4.3.3 代謝 20
2.4.3.4 排泄 26
2.4.3.5 薬物動態学的相互作用 27
2.4.3.6 分析法の妥当性 28
2.4.3.7 動物モデルの妥当性 31
2.4.4 毒性試験 34
2.4.4.1 パリタプレビル 34
2.4.4.2 オムビタスビル 37
2.4.4.3 非臨床試験データのヒトへの外挿性 42
2.4.5 総括及び結論 43
2.4.5.1 パリタプレビル及びオムビタスビルの特徴 43
2.4.5.1.1 パリタプレビルの安全性 43
2.4.5.1.2 オムビタスビルの安全性 44
2.4.5.1.3 リバビリンとの併用投与による影響 46
2.4.5.2 まとめ 46
2.4.6 参考文献一覧 51

表一覧

表 2.4-1. *In vitro* ウイルス活性試験一覧 14
表 2.4-2. パリタプレビルの安全性薬理試験 16
表 2.4-3. オムビタスビル安全性薬理試験 17
表 2.4-4. 吸収：パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム 19
表 2.4-5. 分布：パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム 20
表 2.4-6. dasabuvir* 併用又は非併用下でオムビタスビル+ パリタプレビル/r を経口投与した後のオムビタスビルの曝露量 24
表 2.4-7. DAA 3 剤を投与後定常状態におけるヒト血漿中のオムビタスビル及びその代謝物の相対量（%AUC_t）の見積値 25
表 2.4-8. 代謝：パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム 26
表 2.4-9. 排泄：パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム 27
表 2.4-10. 薬物動態学的薬物相互作用：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム 28
表 2.4-11. バリデートされた生試料中薬物濃度定量法 30
表 2.4-12. リトナビルと併用経口投与したときのパリタプレビルの代謝物プロファイル 31
表 2.4-13. 定常状態における血漿中オムビタスビル代謝物プロファイル 33
表 2.4-14. パリタプレビル/r の毒性試験一覧 36
表 2.4-15. オムビタスビルの毒性試験一覧 41
表 2.4-16. パリタプレビル/r: マウス，ラット及びイヌの主要な毒性試験結果概要 49
表 2.4-17. オムビタスビル及び代謝物: マウス，ラット，ウサギ及びイヌの主要な毒性試験結果概要 50

図一覧

図 2.4-1. パリタプレビル/r の毒性試験におけるリトナビルの曝露量 9
図 2.4-2. パリタプレビルのトキシコキネティクス 10
図 2.4-3. オムビタスビルのトキシコキネティクス 11
図 2.4-4. マウス，ラット，イヌ及びヒト血漿中で観測された代謝物に基づくパリタプレビルの推定代謝経路 21
図 2.4-5. マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血漿中代謝物に基づくオムビタスビルの推定代謝経路 23
図 2.4-6. オムビタスビルを 25 mg 経口投与した後の定常状態における親化合物及び選択した代謝物の血漿中濃度（M[redacted]-394 試験） 25

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.4-7. パリタプレビルの無毒性量，毒性量，及び臨床投与量における曝露量 44
図 2.4-8. オムビタスビルの無毒性量及び臨床投与量における曝露量 45

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
パリタプレビル/r	paritaprevir with ritonavir	リトナビル併用パリタプレビル
AME	absorption metabolism excretion	吸収，代謝，排泄
ADME	absorption distribution metabolism excretion	吸収，分布，代謝，排泄
AUC	area under the curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistant Protein	-
BSEP	Bile Salt Export Pump	-
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
EC_{50}	50% of the maximal effective concentration	50%有効濃度
FDA	Food and Drug Administration of the United States	米国医薬品食品局
f_u	fraction unbound	非結合型分率
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Committee on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MATE	Multi-drug and toxin extrusion	-
MRP	Multi-drug resistance protein	-
NS	non structural protein	非構造たん白質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anioin transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
RTV	ritonavir	リトナビル
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
TgHras	CByB6F1 Tg(HRAS)2JIC	-
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

2.4.1 非臨床試験計画概略

パリタプレビル及びオムビタスビルは C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1 及び 2 感染患者に対して併用投与する直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）である。パリタプレビルは HCV 非構造たん白質（以下「NS」）3/4A プロテアーゼ阻害剤であり，オムビタスビルは NS5A 阻害剤である。非臨床薬理試験，非臨床薬物動態試験及び非臨床毒性試験の多くは，パリタプレビル，パリタプレビルと薬物動態学的エンハンサーであるリトナビルの併用（以下「パリタプレビル/r」），又はオムビタスビルの単剤を用いて実施した。

パリタプレビル（リトナビル併用及び非併用）並びにオムビタスビルの薬物動態は，マウス（CD-1，TgHras），ラット（Sprague-Dawley，Long Evans），ウサギ（New Zealand White），カニクイザル，ビーグル犬及びヒトにおいて評価された。パリタプレビルを用いた反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及びがん原性試験では，臨床試験と同様にパリタプレビルの曝露量を増加させる目的でパリタプレビル/r を用いて実施した。すべての動物種においてパリタプレビル及びオムビタスビルの代謝経路並びに単回投与後及び定常状態における循環血漿中代謝物を決定した。オムビタスビルのヒト特有の不活性な代謝物である M29 及び M36 を同定した。パリタプレビルをリトナビルと併用したとき，主代謝物（血漿中で総薬物関連物質の 10%を超えるもの）は認められなかった。放射能標識物質を用いた試験において，主だった毒性評価動物及びヒトにおける排泄パターン並びに雄性ラット及び妊娠（雌性）ラットの組織内分布を検討した。たん白結合は動物種ごとに濃度を変化させて示し，特定の集団（肝及び腎障害）においても検討した。チトクロム P450（以下「CYP」），トランスポーター及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（以下「UGT」）を介する受ける側及び与える側としてのパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの薬物間相互作用（以下「DDI」）のポテンシャルを，非臨床試験において，更に DAA 2 剤の療法の一部として臨床的に評価した。

パリタプレビル/r 及びオムビタスビルの反復投与毒性試験における最長投与期間は，ラットでは 3 ヵ月間，マウスでは 6 ヵ月間及びイヌではパリタプレビルでは 9 ヵ月間，オムビタスビルでは 6 ヵ月間とした。反復投与毒性試験に加え，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験及びトランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験並びにラットの 2 年間がん原性試験を実施し，パリタプレビル及びオムビタスビルの毒性を評価した。オムビタスビルについては，ヘアレスマウスを用いた光毒性試験を実施した。一方，パリタプレビルについては，これまでに実施した臨床試験において光毒性を示唆する副作用がみられていないことから光毒性試験を実施しなかった。ラットの 2 年間がん原性試験についても実施した。パリタプレビル/r については，マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験において，胆嚢に増殖性の所見がみられたことから，トランスジェニックマウスの 6 ヵ月間がん原性試験に加え，ラットの 2 年間がん原性試験結果を本承認申請資料に含めた。なお，パリタプレビルのいずれのがん原性試験においてもがん原性ポテンシャルは示されず，トランスジェニックマウスにおける胆嚢の変化はマウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験の変化と同様であり，前腫瘍病変へ進行することはなかった。すなわち，*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験において陰性を示し，トランスジェニックマウスの 6 ヵ月間がん原性試験においてもがん原性を示さず，反復投与毒性試験においてもがん原性に関連した前腫瘍

病変はみられず，また，慢性 HCV 感染患者を対象とした投与期間は 12 週間であることから，ICH S1 に基づくとオムビタスビルの毒性評価に対しては，がん原性試験結果は必要とされない。不純物又は分解物の毒性試験については，オムビタスビルではマウスの 4 週間反復投与毒性試験，パリタプレビルではラットの 4 週間反復投与毒性試験を実施した。パリタプレビル/r 及びオムビタスビルの安全性薬理試験として，中枢神経系，心血管系，呼吸系及び消化器系への影響を評価した。

DAA 併用療法の一部としてヒトにオムビタスビルを 25 mg 投与したところ，定常状態においてヒト特有に存在する 2 種類のオムビタスビルの循環血中代謝物（M29 及び M36）が同定された。DAA 2 剤と DAA 3 剤を比較すると dasabuvir*（NS5B ポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤）はオムビタスビルの曝露量に影響を及ぼさず，DAA 2 剤療法において，オムビタスビルの代謝物又は代謝物の濃度は変化しないことが予想される。M29 及び M36 はヒトにおける全身曝露量が少なく，薬理活性がなく，これまで実施された臨床試験において重篤な副作用がみられていないことを考慮し，M29 及び M36 の毒性評価を実施した。すなわち，M29 及び M36 それぞれの *in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験），マウスの 4 週間反復投与毒性試験（小核誘発性評価を含む），及びマウスの胚・胎児発生に関する試験を実施した。

パリタプレビル及びオムビタスビルの推奨臨床用量及びその全身曝露量をそれぞれ 150 mg；血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」） 19.6 μg•h/mL 及び 25 mg；1.56 μg•h/mL として，反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験も用いて算出された安全域を表 2.4-16 及び表 2.4-17 に示す。また，オムビタスビルのヒト特有代謝物である M29 及び M36 の安全域も表 2.4-17 に示す。

2.4.1.1 試験計画

経緯

パリタプレビル/r 及びオムビタスビルの 12 週間の併用投与による HCV ジェノタイプ 1 及び 2 感染患者に対する DAA の承認申請資料の収集を目的とした，非臨床試験として薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験を実施した。薬理試験では，薬効薬理試験，副次的薬理試験，及び安全性薬理試験を実施した。薬物動態試験では，単回及び反復投与薬物動態試験，到達可能な最大曝露量の評価，血漿中及び排泄物中代謝物の同定及びプロファイリング，組織及び血漿への分布及び薬物相互作用ポテンシャルの非臨床評価を実施した。毒性試験では，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，がん原性試験を実施した。HCV ジェノタイプ 1 及び 2 感染患者の多くに対して，本 DAA は 12 週間投与されるが，将来的に投与期間を延長する可能性も考慮し，がん原性試験も実施した。主要な安全性薬理試験及び毒性試験並びにトキシコキネティクスは医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下「GLP」）に準拠して実施した。GLP 試験適用の有無については 2.6.2 項及び 2.6.6 項に示す。

小児と成人との間に差が認められることが懸念される毒性所見は確認されていないため，また，小児と成人においては 2DAA の代謝に差がないと予測されることから，幼若動物を用いた毒性試験は行わなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

パリタプレビルの単剤の毒性評価としては，単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。パリタプレビルは主として CYP3A4 により代謝され，その吸収，分布及び消失には薬物トランスポーターが関与する。強力な CYP3A4 阻害剤であるリトナビルとの併用は，パリタプレビルの曝露量の増加をもたらす。リトナビルは HIV 治療薬を効能・効果として医薬品製造販売承認を取得しており，非臨床毒性試験に関する試験成績は初回承認申請時に提出済みである。今回の申請にあたり，リトナビル単剤による新たな非臨床毒性試験の追加実施はなかった。

米国医薬品食品局（以下「FDA」）のガイダンス（案）「Draft Guidance for Industry: Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. CDER, October 2013」[1] では，パリタプレビル及びオムビタスビルのように DAA の併用投与が既存の承認薬を上回る治療効果を示す場合，各薬剤で類似した毒性や管理不能な毒性が発現する懸念がない場合，及び安全域が十分確保されている場合は，併用投与による毒性試験の実施は必須とはされていない。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）M3（R2）Q&A 集［「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）］では，「C 型肝炎治療のための抗ウイルス薬についても，通常，配合剤の毒性試験は必要とされない」と記載されている。パリタプレビル及びオムビタスビルにおいては各薬剤で実施した毒性試験において類似した毒性はみられていないことから，併用毒性試験を実施していなかった。一方，これらのガイダンスが発行される前に，パリタプレビル/r とリバビリンの併用投与毒性試験を実施した。その他，ロシア当局との相談後，併用投与毒性試験として，パリタプレビル/r とオムビタスビルの配合錠のマウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施した。

DAA 併用療法の一部としてヒトにオムビタスビルを 25 mg 投与したところ，定常状態においてヒト特有に存在する 2 種類のオムビタスビルの循環血中代謝物が同定された。これらヒト特有の代謝物である M29 及び M36 は，動物及びヒト由来の肝における *in vitro* の系を用いた試験，又は *in vivo* の非臨床薬物動態試験若しくは毒性試験で用いた動物の血漿又は排泄物中には認められなかった。オムビタスビル及びヒト特有の代謝物はヒト循環血中に低ナノモル濃度で存在し，血漿たん白と高度に結合した。それらの代謝物は抗 HCV 活性又はオフターゲット薬理活性を有さない。M29 及び M36 は，CYP 及びトランスポーターを介する相互作用を受ける側及び与える側としてのポテンシャルは低い。これらの代謝物は DAA 2 剤療法及び DAA 3 剤療法の両方で，臨床上の薬物間相互作用試験において事実上定常状態で評価された。いずれの試験においても，患者に対してこれらの代謝物に起因する更なる安全性上の懸念は見出されなかった。したがって，これらの代謝物の薬物相互作用のポテンシャルに関する *in vitro* の評価は必要ないと考えられる。これらの代謝物について，各々のマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験，*in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）及びマウスを用いた 4 週間反復毒性試験（*in vivo* 遺伝毒性評価を含む）を実施した。

動物種

パリタプレビル/r の毒性は CD-1 マウス及び CByB6F1-Tg(HRAS)2JIC（以下「TgHras」）マウス，SD ラット及びビーグル犬を用いて検討した。ウサギでは，非経口投与（皮下投与及び静脈内投与）も検討したが，パリタプレビルの曝露量は非常に低い値しか得られなかった。ウサギの曝露量が非常に低かったことから，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施せず，胚・胎児発生に関する試験の第 2 の動物種として，CD-1 マウスを選定した。

オムビタスビルの毒性は CD-1 マウス，TgHras マウス，SD ラット及びビーグル犬を用いて検討した。CD-1 マウス及びビーグル犬はラットやサルと比較して全身曝露量が高かったことから，これらを主要な毒性試験の動物種として選定した。生殖発生毒性試験では，CD-1 マウス及び NZW ウサギを用いて実施した。

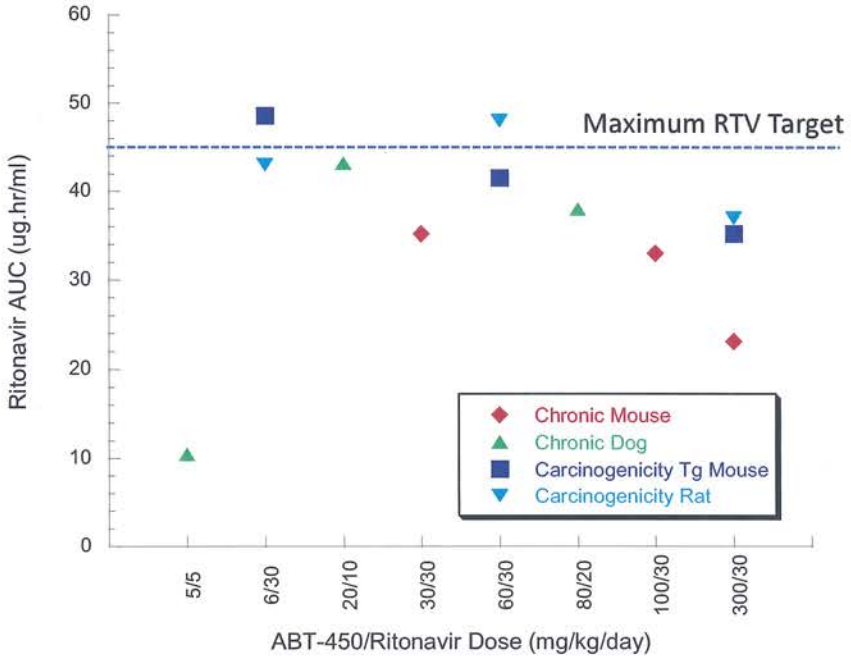
パリタプレビルの投与量

パリタプレビルは，非臨床試験及び臨床試験において単剤として投与した場合，速やかに代謝されるため，高い血漿中濃度が得られない。一方，薬物動態学的エンハンサーであるリトナビルと併用投与するとパリタプレビルの血漿中濃度を高く維持することが可能となる。リトナビルは水性製剤にやや溶けにくく，良好な全身曝露量を得るために用いられる溶媒は限られている。リトナビルの非臨床毒性試験では脂質系の溶媒（Cremophor EL:PEG-400:oleic acid の質量比が 10:10:80）が使用された。パリタプレビルの水性製剤における溶解度はわずかであるが，パリタプレビルの曝露量はリトナビルの効果に依存することから，パリタプレビル/r の毒性試験における溶媒として，Cremophor EL:PEG-400:oleic acid を用いた。

パリタプレビルとリトナビルの用量比は固定せず，非臨床試験で用いた動物種（マウス，ラット及びイヌ）ごとにパリタプレビルの曝露量を最適化するように，リトナビルの用量を調節した。リトナビルの用量は，パリタプレビルの投与可能な最大用量が得られた最低用量を用いた。これにより，リトナビルの過度の毒性による交絡がない状態でパリタプレビルの最大曝露量を詳細に検討した。

パリタプレビルの単剤をマウス及びラットに投与した際の全身曝露量は，ヒトと比較して 1–4 倍であった。低用量（5–30 mg/kg）のリトナビルと併用した際は，20–200 倍に増加し，特にマウスの増加率が大きかった。試験では上記で概括したリトナビルの明白な毒性をもたらすことなく実現可能なパリタプレビルの最大曝露量が得られるリトナビルの至適用量を決めた。リトナビルの投与量は非臨床試験で用いた動物種（マウス，ラット及びイヌ）ごとに異なっていた。マウス及びラットにおいては，パリタプレビル及びリトナビルの投与量がそれぞれ 300 mg/kg 及び 30 mg/kg より高い場合，イヌでは 40 mg/kg 及び 10 mg/kg の場合，投与最終日の全身曝露量は増加しなかった（イヌの 9 ヵ月間反復投与毒性試験では最高用量である 80/20 mg/kg/日では 40/10 mg/kg を 1 日 2 回投与した）。リトナビルの全身曝露量はマウス，ラット及びイヌにおいて 45 μg•h/mL 以下であった（図 2.4-1）。この全身曝露量においては，リトナビルの毒性発現が，全体の評価に及ぼす影響は大きくないと考えられる。

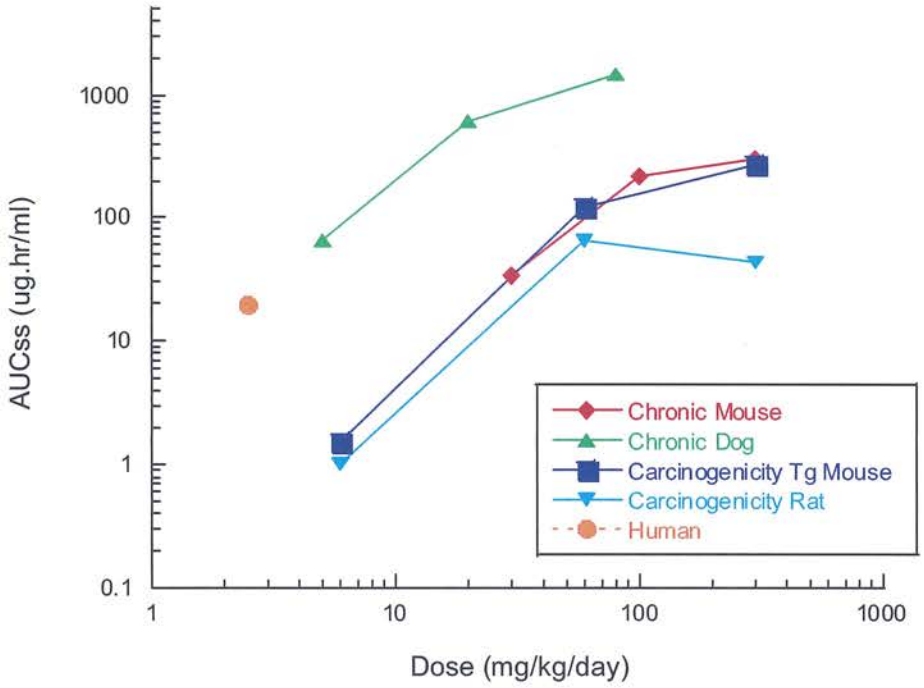
図 2.4-1. パリタプレビル/r の毒性試験におけるリトナビルの曝露量



TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験では，最高用量は曝露量が飽和する投与量を設定した。対照群として溶媒群の他，飲水群を設定した。

パリタプレビル及びリトナビルの用量設定に関する詳細を 2.6.4.3.1 項に記載する。反復投与毒性試験及びがん原性試験におけるパリタプレビルの定常状態における全身曝露量を図 2.4-2 に示す。

図 2.4-2. パリタプレビルのトキシコキネティクス



<u>オムビタスビルの投与量</u>

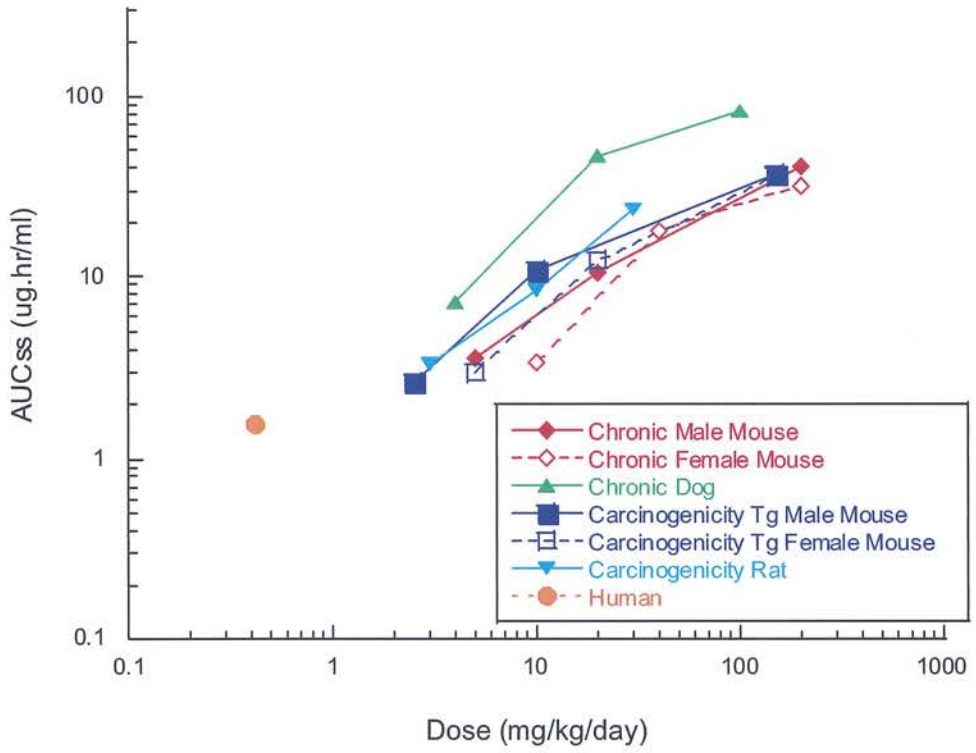
オムビタスビルは高分子量の脂溶性化合物であり，水性製剤における溶解性はわずかである。脂質 / 界面活性剤を含有する非水性製剤においては，溶解性が高まる。マウス，ラット及びイヌを用いた試験において，水性懸濁液及び非晶質固体分散体での経口バイオアベイラビリティが低いことが確認された。開発の初期段階における *in vitro* の pH 希釈試験から予想されたとおり，脂質 / 界面活性剤を含有する液剤，特に 3 種類の界面活性剤を配合した液剤では AUC が増加した。これまでの蓄積データに基づき，マウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いた反復投与毒性試験では，PEG-400:Tween 20:Poloxamer 124: Vitamin E TPGS（質量比が 50:20:10:20）を溶媒として選択した。胚・胎児発生毒性試験及びがん原性試験には，オムビタスビルの曝露量を維持しながら Vitamin E TPGS を除いた別の製剤［Phosal 53 MCT:PEG-400:Poloxamer 124:Cremophor RH40（質量比が 40:20:20:20）］を溶媒として使用した。

オムビタスビルは水性製剤における溶解性が乏しいため，最適な脂質 / 界面活性剤製剤を用いてオムビタスビルを投与した結果，飽和する曝露量が明らかになった。ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験では，100–500 mg/kg の単回投与時における曝露量の差はわずかであり，AUC の最高値は約 10 µg•h/mL であった。ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験では，試験終了時の AUC の平均値は約 30 µg•h/mL で，30 mg/kg/日と 300 mg/kg/日に差はなかった。胚・胎

児発生に関する試験において，妊娠ウサギで得られた最大曝露量もラットと同程度に低く，60 mg/kg/日投与時の平均値は約 7–8 µg•h/mL であった。投与期間の増加に伴った，曝露量の増加は認められなかった。CD-1 マウス及び野生型の TgHras マウスにおいて，約 100 mg/kg で最大曝露量が得られ，溶解性の限界（500 mg/kg）までの用量における曝露量が同程度であった。開発初期に実施した反復投与による検討では，マウスの曝露量はラットよりも高く，40–60 µg•h/mL であった。イヌを用いて 100 mg/kg のオムビタスビルを単回経口投与したときの AUC は，60 mg/kg/日投与時の AUC（約 40 µg•h/mL）と差がなかった。しかし，消失半減期及び 1 日の投与間隔に見合った蓄積が生じ，100 mg/kg/日の定常状態の AUC は 60 mg/kg/日投与時よりも高く，6 ヵ月間の投与期間の終了時における AUC は約 90 µg•h/mL であった。

TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験では，最高用量は曝露量が飽和する投与量を設定した。オムビタスビルの用量設定に関する詳細を2.6.4.3.2.項に記載する。反復投与毒性試験並びにマウス及びラットのがん原性試験におけるオムビタスビルの定常状態における全身曝露量を図 2.4-3 に示す。

図 2.4-3.　　オムビタスビルのトキシコキネティクス



オムビタスビルの薬理活性のない代謝物である M29 及び M36 は，妊娠マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験において，最大推奨用量であるオムビタスビルの 25 mg をヒトに投与した

際の約 25 倍量の曝露量をもたらす用量を投与した。マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，M29 及び M36 をそれぞれ，ヒト推定最大曝露量の 25 倍及び 38 倍量の曝露量が得られるよう投与した。

2.4.1.2 GLP 等ガイドラインの適用

毒性試験及び安全性薬理試験については，ICH M3（R2）ガイドライン「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」及び安全性評価に関する ICH ガイドラインに従って実施した。また，主要な毒性試験及び安全性薬理試験は GLP に準拠して実施した。

2.4.1.3 被験物質の品質

2.4.1.3.1 パリタプレビルの品質

非臨床試験では純度が 99%以上のパリタプレビル原薬を使用した。0.15%以上含有される可能性がある不純物が 11 個特定された。これらすべての不純物はパリタプレビルに添加され，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施した。添加濃度は 0.4%又は 0.5%であった。

また，不純物は 2 種類の構造活性相関予測モデル（DEREK Nexus v.3.0.1 及び CaseUltra v.1.4.7）を用いて変異原性の警告構造を評価した。その結果，想定される摂取量が 1 mg/日未満である 3 つの不純物（ A* , B* 及び C* ）で警告構造が確認されたが，これらの不純物を細菌を用いた復帰突然変異試験で評価した結果，いずれも陰性であった。その他の不純物は，想定される摂取量が 1 mg/日を下回り，警告構造はみられなかった。ICH M7 step 4「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン（原文）」を参考にし，その他の遺伝毒性試験は実施しなかった。パリタプレビルの原薬及び製剤中の不純物の規格についてはパリタプレビル 2.3.S.4.1 項及びパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠 2.3.P.5.1 項並びにパリタプレビル 2.3.S.4.5 項及びパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠 2.3.P.5.6 項に記載する。

2.4.1.3.2 オムビタスビルの品質

非臨床試験では純度が 98.1%以上のオムビタスビル原薬を使用した。0.15%以上含有される可能性がある不純物が 5 個特定された。これらすべての不純物の毒性は，マウス，ラット又はイヌを用いた反復投与毒性試験，又はオムビタスビルに添加して実施したマウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験で評価した。不純物添加試験における不純物濃度は 0.2%–0.5%であった。これらの不純物のうち，1 つ（ O* ）はオムビタスビル原薬及び製剤における不純物であり，規格値（3%）は，マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験の結果から設定した。

これらの不純物について，2 種類の構造活性相関予測モデル（DEREK Nexus v.3.0.1 及び CaseUltra v.1.4.7）を用いて変異原性の警告構造を評価した。その結果，いずれの不純物においても，警告構造はみられなかった。また，これらすべての不純物は想定される摂取量が 1 mg/日

*新薬承認情報提供時に置き換え

を上回らないことから，ICH M7 step 4「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン（原文）」を参考にし，その他の遺伝毒性試験は実施しなった。オムビタスビルの原薬及び製剤中の不純物の規格については<u>オムビタスビル 2.3.S.4.1 項</u>及び<u>パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠 2.3.P.5.1 項</u>並びに<u>オムビタスビル 2.3.S.4.5 項</u>及び<u>パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠 2.3.P.5.6 項</u>に記載する。

2.4.2 薬理試験

パリタプレビルは，HCV をコードする複合たん白質（NS3，NS4A，NS4B，NS5A 及び NS5B たん白質）の酵素切断に必須で，HCV 複製に不可欠な NS3/4A プロテアーゼの阻害剤である。また，オムビタスビルは，HCV 複製に必須な HCV NS5A の阻害剤である。パリタプレビル及びオムビタスビルの *in vitro* 試験の一覧を表 2.4-1 に示す。

HCV プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビルについて，精製 NS3 プロテアーゼを用いた酵素阻害試験において，パリタプレビルは，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 由来の精製 NS3 プロテアーゼをナノモル濃度以下で阻害し，50%阻害濃度（以下「IC_{50}」）値は，それぞれ，0.18 及び 0.43 nmol/L であった。パリタプレビルは，HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b 由来の精製 NS3 プロテアーゼを阻害し，IC_{50} 値は，それぞれ，2.4 及び 6.3 nmol/L であった。パリタプレビルは，HCV サブゲノムレプリコン細胞において，HCV 複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 に対する 50%有効濃度（以下「EC_{50}」）は，それぞれ，1.0 及び 0.21 nmol/L であった。また，パリタプレビルは，HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞の複製を阻害し，EC_{50} 値は，5.3 nmol/L であった。

HCV NS5A 阻害剤であるオムビタスビルについて，HCV サブジェノミックレプリコン細胞を用いて HCV 阻害作用を検討した。オムビタスビルは，HCV サブゲノムレプリコン細胞において，HCV 複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 に対する EC_{50} 値は，それぞれ，14.1 及び 5.0 pmol/L であった。オムビタスビルは，ジェノタイプ 2a 及び 2b 由来 NS5A 領域を組み込んだレプリコン細胞において，ジェノタイプ 2a 及び 2b に対する EC_{50} 値は，それぞれ，12.4 及び 4.3 pmol/L であった。また，オムビタスビルは，HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞の複製を阻害し，EC_{50} 値は，0.82 pmol/L であった。

パリタプレビルの HCV ジェノタイプ 1a，1b 及び 2 における *in vitro* 試験及び臨床試験で検出された耐性関連変異は，NS3 領域のアミノ酸 56，155，156 及び 156 位であった。オムビタスビルの HCV ジェノタイプ 1a，1b 及び 2 における *in vitro* 試験及び臨床試験で検出された主要な耐性関連変異は，アミノ酸 24（ジェノタイプ 2a のみ），28，30，31 又は 93 位であった。

パリタプレビル及びオムビタスビルは，HIV-1 及び HBV に対して抗ウイルス活性を示さなかった。

薬効薬理試験に関する詳細は，<u>2.6.2 項</u>に記載する。

表 2.4-1. *In vitro* ウイルス活性試験一覧

評価系	被験物質	報告書番号	CTD における記載箇所
酵素阻害活性:精製 NS3/4A プロテアーゼ及びヒトセリンプロテアーゼ	パリタプレビル	R&D/13/636	4.2.1.1-1
		R&D/08/1559	4.2.1.1-2
HCV ジェノタイプ 1 - 6 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	パリタプレビル	R&D/08/1559	4.2.1.1-2
		R&D/13/636	4.2.1.1-1
		R&D/13/1064	4.2.1.1-3
HCV ジェノタイプ 1a, 1b レプリコン細胞における薬剤耐性変異	パリタプレビル	R&D/08/1559	4.2.1.1-2
		R&D/13/532	4.2.1.1-5
		R&D/14/0224	4.2.1.1-6
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における薬剤耐性変異	パリタプレビル	R&D/14/0343	4.2.1.1-7
		R&D/13/636	4.2.1.1-1
抗 HIV-1, HBV 活性	パリタプレビル, オムビタスビル	R&D/13/637	4.2.1.1-4
HCV ジェノタイプ 1 – 6 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	オムビタスビル	R&D/10/430	4.2.1.1-10
		R&D/13/635	4.2.1.1-11
HCV ジェノタイプ 1a, 1b レプリコン細胞における薬剤耐性変異	オムビタスビル	R&D/10/430	4.2.1.1-10
		R&D/13/532	4.2.1.1-5
		R&D/14/0224	4.2.1.1-6
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における薬剤耐性変異	オムビタスビル	R&D/13/635	4.2.1.1-11
HCV ジェノタイプ 1 – 6 レプリコン細胞における抗 HCV 活性（オムビタスビルの代謝物）	オムビタスビルの代謝物	R&D/13/1037	4.2.1.1-13
		R&D/13/686	4.2.1.1-14
耐性変異を導入した HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b レプリコン細胞における抗 HCV 活性	パリタプレビル, オムビタスビル	R&D/13/532	4.2.1.1-5
		R&D/14/0224	4.2.1.1-6
培養細胞における併用効果	パリタプレビル, オムビタスビル, リトナビル, リバビリン	R&D/10/430	4.2.1.1-10
		R&D/09/931	4.2.1.1-8
		R&D/11/049	4.2.1.1-9

2.4.2.1 パリタプレビル及びオムビタスビルの特異性

パリタプレビルの HCV ジェノタイプ 1 NS3 プロテアーゼ阻害活性は，一般的なヒトプロテアーゼと比較して 4.6×10^5 以上選択的であった。MTT 細胞毒性アッセイにおいて，パリタプレビルの 50%毒性発現量（以下「TD_{50}」）の中央値は 37000 nmol/L であったことから，ジェノタイプ 1 に対する治療係数は 37000 倍以上であった。MTT 細胞毒性試験において，オムビタスビルの TD_{50} 値は 32000 nmol/L より大きく，ジェノタイプ 1 に対する治療係数は 2000000 倍以上と考えられた。

典型的な G たん白質共役受容体及びイオンチャンネルについて，パリタプレビル及びオムビタスビルの受容体結合に及ぼす影響を検討した。パリタプレビル又はオムビタスビルを添加したとき，いずれの受容体又はイオンチャンネルに対するリガンド結合に対しても，80%以上の阻害はみられなかった。

また，オムビタスビル代謝物である M29 及び M36 の受容体結合に及ぼす影響を検討した。代謝物 M29 は，いずれの受容体及びイオンチャネルに対し 80%以上のリガンド結合の阻害作用を示さなかった。また，代謝物 M36 は，ドパミントランスポーター（75%）におけるリガンド結合を阻害し，IC_{50} 値は 3.2 μmol/L であったが，ヒトにおける M36 の最高血漿中濃度，0.059 μmol/L（23 ng/mL）と比較して十分に高い濃度であった。

パリタプレビル及びオムビタスビルの特異性に関する詳細は，2.6.2 項に記載する。

2.4.2.2 安全性薬理試験

パリタプレビル及びオムビタスビルの中枢神経系，心血管系，呼吸系及び消化器系に及ぼす影響について一連の GLP 安全性薬理試験で検討した。また，副次的薬理試験として，典型的な G たん白質共役受容体及びイオンチャンネルに対するパリタプレビル，オムビタスビル及びオムビタスビルの代謝物 M29 及び M36 の結合性を検討した。オムビタスビルの代謝物は，ヒトにおいて十分な曝露が得られており，また，ヒトでオムビタスビルの代謝物に起因する所見がみられなかったことから新たな安全性薬理試験は実施していない。安全性薬理試験の概要を表 2.4-2 及び表 2.4-3 に示す。安全性薬理試験に関する詳細は，2.6.2 項に記載する。

パリタプレビルの安全性薬理試験

パリタプレビルの安全性薬理試験において，パリタプレビル（リトナビル 15 mg/kg を併用）は，30 mg/kg まで中枢神経系及び行動に影響を及ぼさなかった。パリタプレビルを 100 及び 300 mg/kg の用量で経口投与（リトナビル 15 mg/kg を併用，それぞれ，1.72 μg/mL，2.16 μg/mL; ヒト C_{max} の 0.448 倍及び 0.563 倍）したとき，軽度の興奮作用が 2 試験中 1 試験でみられた。パリタプレビルは，適用可能最大用量である 19.15 μg/mL（ヒト C_{max} の 4.99 倍）を適用したとき，hERG テール電流を 17.7%減少させた。麻酔イヌにおいて，パリタプレビル（リトナビル非併用）は，わずかな用量依存的な QTc 間隔の延長が血漿中濃度 1.53 μg/mL（ヒト C_{max} の 0.398 倍）よりみられた。しかし，血漿中濃度 65.7 μg/mL（ヒト C_{max} の 17.1 倍）においては，用量依存性はみられなかった。覚醒イヌにおいて，パリタプレビル（リトナビル非併用）は，100 mg/kg（血漿中濃度 96.9 μg/mL，ヒト C_{max} の 25.2 倍）まで QTc 間隔，平均動脈圧，心拍数に影響を及ぼさなかった（表 2.4-2）。

オムビタスビルの安全性薬理試験

オムビタスビルの安全性薬理試験において，オムビタスビルは，マウスにおいて 120 mg/kg（最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］ = 5.42 μg/mL，ヒト C_{max} の 35.2 倍）まで中枢神経系及び行動に影響を及ぼさなかった。オムビタスビルは，適用最大用量である 4.56 μg/mL（ヒト C_{max} の

29.6 倍）を適用したとき，hERG テール電流を 14.3%減少させた。オムビタスビルは，イヌにおいて，血漿中濃度 2.62 μg/mL（ヒト C_{max} の 17 倍）まで心血管系パラメータに影響を及ぼさず，C_{max} = 5.48 μg/mL（ヒト C_{max} の 35.6 倍）までマウス呼吸系に影響を及ぼさなかった（表 2.4-3）。

表 2.4-2.　パリタプレビルの安全性薬理試験

評価対象となる組織	動物種 / 細胞系	投与方法	投与用量	報告書番号	CTD における記載箇所
受容体結合性	受容体，イオンチャネル，トランスポーター	*in vitro*	10 μmol/L	R&D/08/1575	4.2.1.2-1
中枢神経系					
一般症状（Irwin）	ラット	経口	3, 10, 30, 100, 300 mg/kg (15 mg/kg リトナビル併用投与)	R&D/08/1479	4.2.1.3-1
抗痙攣/痙攣誘発，自発運動量，エタノール（催眠/鎮静作用）	ラット	経口	10, 30, 100, 300 mg/kg (15 mg/kg リトナビル併用投与)	R&D/08/1479	4.2.1.3-1
機能観察総合評価（FOB）	ラット	経口	50, 150, 500 mg/kg (15 mg/kg リトナビル併用投与)	R&D/08/1203	4.2.1.3-2
心血管系					
hERG テール電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	6860, 19150 ng/mL	R&D/08/1521	4.2.1.3-3
hERG テール電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	8240 ng/mL	R&D/12/513	4.2.1.3-4
麻酔イヌ	イヌ	静脈内	0.017, 0.056, 0.167 mg/kg/分	R&D/08/1504	4.2.1.3-5
覚醒イヌ	イヌ	経口	10, 30, 100 mg/kg	R&D/08/1205	4.2.1.3-6
呼吸器系	ラット	経口	50, 150, 500 mg/kg (15 mg/kg リトナビル併用投与)	R&D/08/1204	4.2.1.3-7
消化器系	ラット，フェレット	経口	7.5–300 mg/kg	R&D/08/1535	4.2.1.3-8

表 2.4-3. オムビタスビル安全性薬理試験

評価対象となる組織	動物種 / 細胞系	投与方法	投与用量	報告書番号	CTD における記載箇所
受容体結合性					
オムビタスビル		*in vitro*	10 µmol/L	R&D/10/517	4.2.1.2-2
M29		*in vitro*	10 µmol/L	R&D/13/1100	4.2.1.2-3
M36	受容体，イオンチャネル，トランスポーター	*in vitro*	0.3–30 µmol/L	R&D/13/1101	4.2.1.2-4
M36		*in vitro*	10 µmol/L	R&D/13/1102	4.2.1.2-5
M23		*in vitro*	0.03–1 µmol/L	R&D/13/1103	4.2.1.2-6
M23		*in vitro*	10 µmol/L	R&D/13/1104	4.2.1.2-7
中枢神経系					
自発運動量	ラット	経口	0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg	R&D/10/068	4.2.1.3-9
機能観察総合評価（FOB）	マウス	経口	10, 40, 120 mg/kg	R&D/10/053	4.2.1.3-10
心血管系					
hERG テール電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	4560 ng/mL	R&D/10/393	4.2.1.3-11
hERG テール電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	43.4 ng/mL	R&D/12/512	4.2.1.3-12
麻酔イヌ	イヌ	静脈内	0.001, 0.002, 0.006 mg/kg/分	R&D/10/391	4.2.1.3-13
覚醒イヌ	イヌ	経口	2, 10, 60 mg/kg	R&D/10/055	4.2.1.3-14
呼吸器系	マウス	経口	5, 20, 60 mg/kg	R&D/10/054	4.2.1.3-15
消化器系	ラット，フェレット	経口	0.5–15 mg/kg	R&D/10/410	4.2.1.3-16

2.4.2.3 薬力学的相互作用

抗レトロウイルス薬である，ロピナビル及びダルナビルとの併用試験において，パリタプレビルは，ロピナビル及びダルナビルの抗 HIV-1 活性に影響を及ぼさず，また，いずれも HCV レプリコン細胞におけるパリタプレビルの抗 HCV 活性に影響を及ぼさなかった。

2.4.2.4 重要な問題及び解決法

パリタプレビル及びオムビタスビルの安全性薬理試験において，特に懸念となる成績はなく，現時点で重要な問題はない。また，ICH E14 ガイドラインに従って実施されたヒト QT/QTc 評価試験において，予定臨床用量及びそれを超える用量の DAA3 剤が評価され，その結果，QTc 延長作用はみられていない。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

パリタプレビルは，分子量の大きい（mw 765.90）脂溶性の化合物（logD 3.1）で水に対する溶解度は極めて低い（約 3 μg/mL）。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形によって，より高い溶解性が得られる。パリタプレビルの経口投与時のシステミック・バイオアベイラビリティはラット及びサルでは得られず，イヌでは平均 41%であった。これらは水に対する低い溶解度，中程度の見かけの腸管透過性及び中程度から高度の代謝寄与率と矛盾しないものであった。高度の初回通過効果及び肝での消失を緩和するため，パリタプレビルは CYP 及び排出トランスポーターの強力な阻害剤であるリトナビルと併用投与される。その結果，非臨床試験動物種及びヒトにおいてシステミック・バイオアベイラビリティの相当な増加がもたらされる。胆管カニューレを施したラットに[^{14}C]パリタプレビルをリトナビルと併用投与したところ，投与量の 51%が吸収された。毒性試験において，脂質をベースとした溶液製剤を用いてパリタプレビルの最大曝露量がもたらされるパリタプレビル及びリトナビルの投与量及び投与量比を決めたところ，その曝露量は臨床での曝露量に比べてラットにおいて約 9.5 倍，マウスにおいて約 21 倍であった。また，そのときのリトナビルの曝露量は，以前毒性が認められたときの曝露量を超えないようにした。イヌに 1 日 2 回投与して得られた定常状態におけるパリタプレビルの曝露量は，臨床での曝露量よりも約 76 倍高かった。マウス，ラット及びイヌにおいて，明らかな性差は認められず，いずれの種においても毎日の反復投与で蓄積は認められなかった（2.6.4.3.1 項）。

オムビタスビルは，分子量の大きい（mw 894.12）脂溶性の化合物（logD 7.4）で水に対する溶解度は極めて低い（< 0.1 μg/mL）。脂質 / 界面活性剤を含む非水系の剤形によってより高い溶解性（> 100–200 mg/mL）が得られる。受動的な透過性は低く，溶液製剤を低用量経口投与したときのシステミック・バイオアベイラビリティは，ラットで 24.8%，イヌでは 57.3%であった。胆管カニューレを施したラットにおいて，[^{3}H]オムビタスビルの経口投与量の約 9%が吸収された。2 種類の最適化された脂質 / 界面活性剤溶液製剤は，マウス，ラット及びイヌにおいて定常状態における最大曝露量がもたらされ，それらは臨床曝露量よりも約 20–40 倍高かった。ラット及びイヌにおいて明らかな性差は見られなかったが，雄性マウスの曝露量は雌性に比べて約 2 倍高かった。マウスに反復投与した結果，蓄積は認められなかった。一方，ラット及びイヌにおいて約 2 倍の蓄積が認められたが，このことは単回投与試験で得られた薬物動態プロファイルと整合していた。CD-1 マウスにおいて M29 に関して行われた 4 週間投与試験において明らかな性差は認められなかった。一方，雌性マウスにおける M36 の曝露量は雄性に比べわずかに高かった（2.6.4.3.2 項）。

表 2.4-4. 吸収：パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム

試験系	化合物	報告書番号	CTD における記載箇所
マウス，ラット，ウサギ，サル，イヌ単回投与時薬物動態	パリタプレビル/r	R&D/08/1582	4.2.2.2-2
マウス，ラット，ウサギ，イヌ最大可能曝露量の検討	パリタプレビル/r	R&D/13/784	4.2.2.2-3
マウスにおける経口併用投与	パリタプレビル/r	1043422-memo-34	4.2.2.2-5
[^{3}H]パリタプレビルラット吸収，分布，代謝，排泄（以下「ADME」）	パリタプレビル	R&D/08/1580	4.2.2.2-7
[^{14}C]パリタプレビルラット ADME	パリタプレビル/r	1043422-memo-35	4.2.2.2-8
[^{14}C]パリタプレビルヒト AME	パリタプレビル/r	R&D/13/054	4.2.2.2-14
マウス，ラット，ウサギ，サル，イヌ単回投与時薬物動態	オムビタスビル	R&D/10/174	4.2.2.2-16
マウス，ラット，ウサギ，イヌ最大可能曝露量の検討	オムビタスビル	R&D/13/724	4.2.2.2-17
[^{3}H]オムビタスビルラット ADME	オムビタスビル	R&D/10/172	4.2.2.2-20
[^{14}C]オムビタスビルヒト AME	オムビタスビル	R&D/13/056	4.2.2.2-24
A-1538855 (M29)マウス薬物動態	オムビタスビル代謝物 M29	1233617-memo-30	4.2.2.7-3
A-1548255 (M36)マウス薬物動態	オムビタスビル代謝物 M36	1233617-memo-31	4.2.2.7-4

2.4.3.2 分布

パリタプレビル及びオムビタスビルのたん白結合は非臨床毒性評価動物及びヒトの血漿において測定され，その検討濃度範囲は DAA 2 剤の治験における平均血漿中濃度を含んでいた。これらの化合物は血漿たん白に対して高い結合率を示した。DAA 2 剤併用療法での治療用量における C_{max} を指標とした濃度では，パリタプレビル及びオムビタスビルの非結合型の割合は，程度の異なる腎又は肝機能障害の患者から得られた血漿において同程度であった。パリタプレビル及びオムビタスビルは，全血の血漿成分に主に分布する。パリタプレビル及びオムビタスビルの組織内分布は，ラットにおける定量的オートラジオグラフィ及び乳汁移行 / 胎盤通過について評価された。

パリタプレビルはいずれの種においても血漿たん白との結合率は高く，中でもイヌにおける平均非結合型分率（以下「f_u」）の値は最も低かった（約 0.001）。マウス，ラット及びサルにおいてはイヌに比べてより高い値（0.005–0.013）であった。ヒトにおける f_u の値は濃度に依存することなく，0.10 から 10 µmol/L の血漿中濃度において 0.014 から 0.030 の範囲であった。値は検討したいずれの種においても f_u は濃度に依存しなかった。血液 / 血漿中濃度比は，イヌ，ヒト，サル及びラットにおいて各々，0.58，0.68，0.85 及び 1.0 であった。Long-Evans ラットにおいてリトナビルと同時経口投与した[^{14}C]パリタプレビルは，主として肝臓に分布し，他のほとんどの組織にはわずかに分布したのみであった。[^{14}C] パリタプレビルはメラニン含有組織に

選択的に分布することはなく，脳血液関門で保護された組織に分布しなかった。妊娠ラットにおいて，リトナビルと併用投与した[^{14}C]パリタプレビルは胎児組織にわずかに分布し，胎児肝臓に痕跡量が認められた（母体 / 胎児肝臓濃度比は 100 倍超過，2.6.4.4.1 項）。

オムビタスビルはたん白結合率が高く，試験に用いたすべての動物種において f_u は 0.002 未満であり，濃度に依存しなかった。マウス及びヒトにおける代謝物 M29 及び M36 の f_u 値は 0.035 未満であった。オムビタスビルは血漿分画に優先的に分配され，血液 / 血漿中濃度比は，種を通して 0.44 から 0.79 の範囲であった。Long-Evans ラットにおいて，[^{14}C]オムビタスビル由来の放射能は緩慢に吸収され，組織内に分布し，投与後 4–8 時間に最高濃度となり，特定の組織に保持される証拠は認められなかった。[^{14}C]オムビタスビルはメラニン含有組織に選択的に分布することはなく，血液脳関門で保護された組織に分布しなかった。[^{14}C]オムビタスビルを単回投与した妊娠ラットにおいて，放射能は羊膜嚢及び胎盤に分布し，胎児組織への分布は極めてわずかであった。胎児組織において検出可能な濃度は肝臓に限られたが，投与後 8 及び 12 時間でのその濃度は定量下限（以下「LLOQ」）付近であった（LLOQ 49 ng-eq/g ; 2.6.4.4.2 項）。

表 2.4-5. 分布：パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム

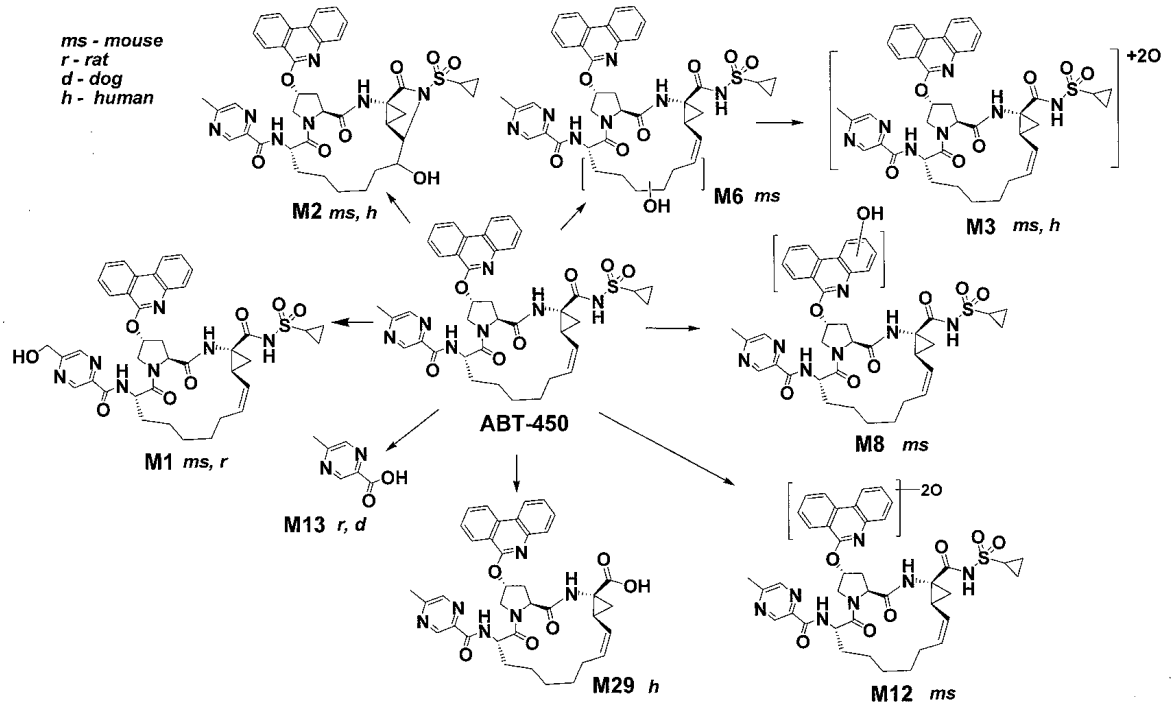
試験系	化合物	報告書番号	CTD における記載箇所
血漿たん白結合	パリタプレビル	R&D/13/186	4.2.2.3-1
赤血球分布	パリタプレビル	R&D/13/744	4.2.2.3-4
[^{14}C]パリタプレビルラット QWBA	パリタプレビル/r	R&D/13/053	4.2.2.3-5
ラットにおける[^{14}C]パリタプレビル胎盤通過及び乳汁移行	パリタプレビル/r	R&D/13/518	4.2.2.3-6
血漿たん白結合	オムビタスビル	R&D/13/185	4.2.2.3-7
血漿たん白結合	オムビタスビル代謝物	1233617-memo-29	4.2.2.3-8
赤血球分布	オムビタスビル	1233617-memo-11	4.2.2.3-9
[^{14}C]オムビタスビルラット QWBA	オムビタスビル	R&D/13/055	4.2.2.3-10
ラットにおける[^{14}C]オムビタスビル胎盤通過及び乳汁移行	オムビタスビル	R&D/13/517	4.2.2.3-11

2.4.3.3 代謝

毒性を評価した動物種であるマウス，ラット及びイヌ並びにヒトにおけるパリタプレビルの生体内変換には，アシル・シクロプロパン-スルホンアミド部分及びピラジン-2-カルボキシアミド部分のアミドの加水分解並びにオレフィンのリンカー部分，フェナントリジン基，メチルピラジニル基又はそれらの組み合わせによる CYP を介する酸化が含まれていた。ヒトを含むすべての試験対象となった種において，リトナビルの併用の有無に関わらず代謝経路は定性的に類似していた。ただしパリタプレビルをリトナビルと併用投与したときには，代謝物の量はかな

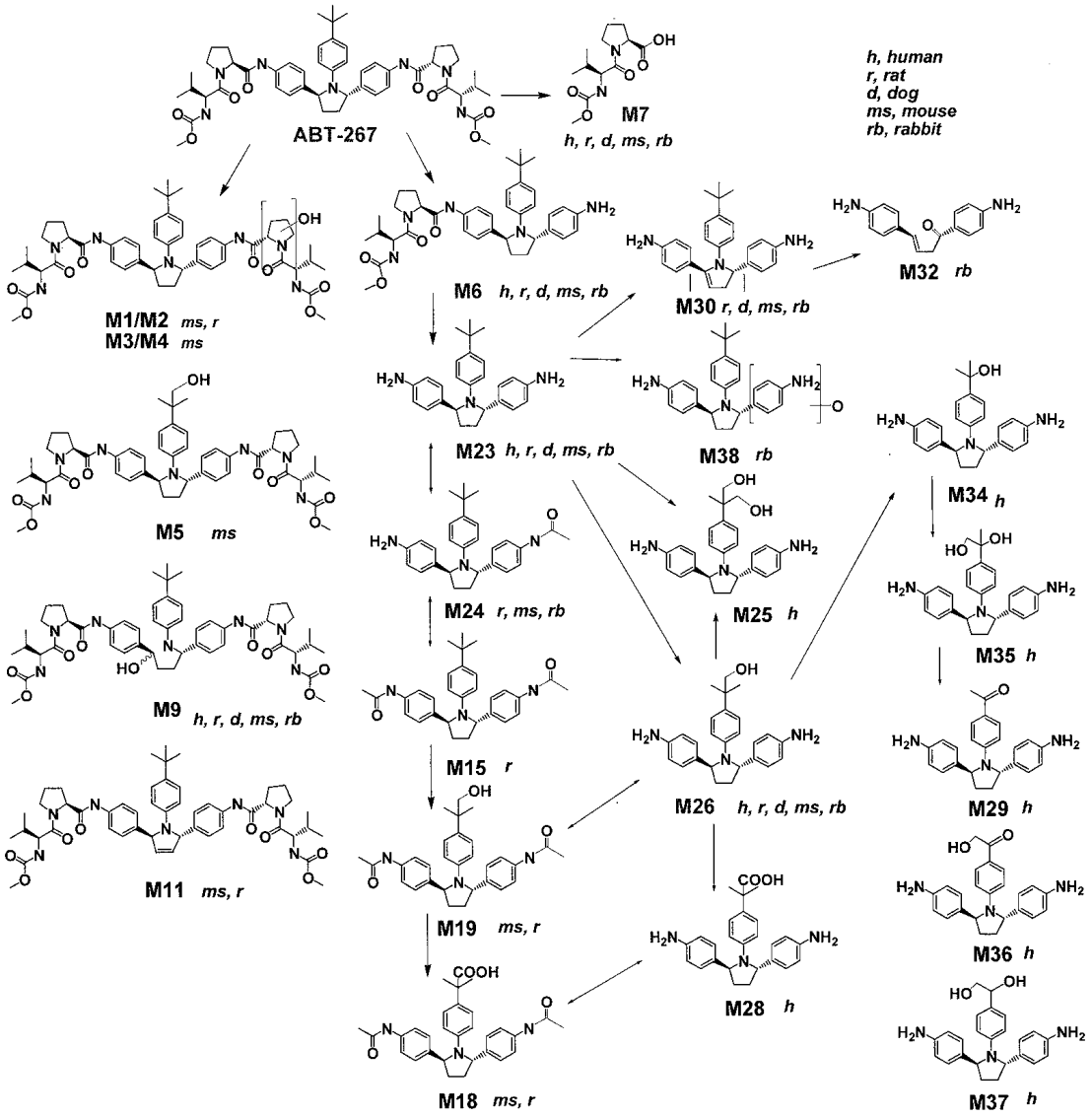
り低下した。リトナビルとの併用で[^{14}C]パリタプレビルを単回経口投与したときの未変化の[^{14}C]パリタプレビルはヒト血漿中の主要な成分であり，5 種類の少量の代謝物として M2（A-1231059，モノヒドロキシ体），M3（ジヒドロキシ体），M6（モノヒドロキシ体），M29（アシル・シクロプロパン-スルホンアミドの加水分解物）及び M13（メチルピラジン-2-カルボン酸）が認められた（図 2.4-4）。ヒト血漿中代謝物で総薬物関連物質の 10%を超えるものは存在しなかった。ヒトの排泄物中では M29 が糞中の主放射能成分（投与量の約 60%）であり，腸内で親化合物のアミドの加水分解により生成したものと思われる。次いで M2 が（投与量の 8.6%）多く認められた。ヒト糞中及び尿中に回収された未変化のパリタプレビルは投与量の 1.2%に相当した。M13 はヒト尿中の主成分であり，投与量の 8.6%を占めた。非臨床毒性試験で用いた動物種において同様な代謝及び排泄が見られた。ラットにおいては親化合物が胆汁中の主成分であり，代謝物 M29 及び M1 が低濃度認められた。M29 はラット糞中の主代謝物であり，パリタプレビルのアミドの加水分解は主として腸内で起こることが示唆された。授乳中のラットにおいて乳汁中に排泄された放射能の大部分が加水分解産物の M13 であり，次いで未変化体が多かった。授乳中の仔には影響がなかった（2.4.4.1 項；図 2.4-4；2.6.4.5.1 項）。

図 2.4-4. マウス，ラット，イヌ及びヒト血漿中で観測された代謝物に基づくパリタプレビルの推定代謝経路



非臨床試験で用いたすべての動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌ）及びヒトにおけるオムビタスビルの生体内変換には，酵素的なアミドの加水分解による M23（ジアニリン，A-1242846），M6（モノアニリン）及び M7（ピロリジンカルボン酸，A-1241411）が含まれていた。ラットにおいて M23 及び M26 はアセチル化，酸化及びグルクロン酸抱合を経て，さらに代謝された。ヒトにおいてアミドの加水分解産物である M23 は，その *t*-ブチル基が主として CYP2C8 による CYP を介する酸化的代謝を通してさらに代謝され，酸化的代謝物及び / 又は C-脱メチル代謝物を生成した。下流代謝物には，M26（ヒドロキシ *t*-ブチルジアニリン），M25（ジヒドロキシ *t*-ブチルジアニリン），M34（*t*-ブチル脱メチルヒドロキシジアニリン），M35（*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン），M36（A-1548255，*t*-ブチル脱メチルケト-ヒドロキシジアニリン），M37（A-1543706，*t*-ブチル脱メチルジヒドロキシジアニリン）及び M29（A-1538855，アセトフェノンジアニリン）が含まれていた。ヒトに[^{14}C]オムビタスビルを単独で単回投与したときには，[^{14}C]オムビタスビル，M23，M29，M36 及び M37 が血漿中における主たる成分である。これらは血漿中総放射能の 93%を占め，その他に少なくとも 9 種類の代謝物が少量又は痕跡量認められた。未変化体はヒト糞中に排泄された主成分であり，投与量の 87.8%を占めた。このことは，投与したオムビタスビルの大部分が代謝を受けず，吸収もされないことを示している。非臨床試験で用いた動物種に経口投与後，親化合物が糞中の主成分であった。授乳中のラットにおいて，乳汁中に排泄された放射能の大部分が親化合物であり，次いで M19 及び 1 種類の未同定代謝物（乳汁中放射能の 3.2%）が認められた。授乳中の仔には影響がなかった（2.4.3.3 項；図 2.4-5；2.6.4.5.2 項）。

図 2.4-5. マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血漿中代謝物に基づくオムビタスビルの推定代謝経路



オムビタスビルの代謝物プロファイルは，DAA 3 剤併用療法（DAA 3 剤療法とは治験においてパリタプレビル，オムビタスビル及び dasabuvir* を併用投与することを指す。dasabuvir* は NS5B ポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤である）の一部としてオムビタスビルを 25 mg 投与した後の定常状態でのヒト循環血で検討された（図 2.4-6）。M29 及び M36 は定常状態のヒト血漿中で主要なヒト特有の代謝物として同定され，血漿中の総薬物関連物質の約 19.9%及び 13.1%を占めた。一方，親化合物は総薬物関連物質の 51.9%を占めた（表 2.4-7）。これら 2 種類の代

*新薬承認情報提供時に置き換え

謝物は，動物及びヒト由来の肝における *in vitro* の系を用いた試験，又は非臨床 ADME 若しくは毒性試験で用いた動物の血漿又は排泄物中に認められなかった。M29 及び M36 は *in vitro* において抗 HCV 活性を示さなかった。これらの代謝物に対する非臨床毒性試験の試験計画をオムビタスビルの 2.4.4 項に示す（2.6.4.5.2 項）。ヒトにパリタプレビル/r（150/100 mg）及びオムビタスビル（25 mg）を投与したときの定常状態におけるオムビタスビルの曝露量は，dasabuvir* 併用又は非併用下で同程度であった（表 2.4-6）。DAA 3 剤併用の一部として用いた dasabuvir* は，オムビタスビルの代謝に影響を及ぼさないので，dasabuvir* の併用又は非併用に関わらず，オムビタスビルの代謝物プロファイル又は代謝物濃度に差がないことが予測される。

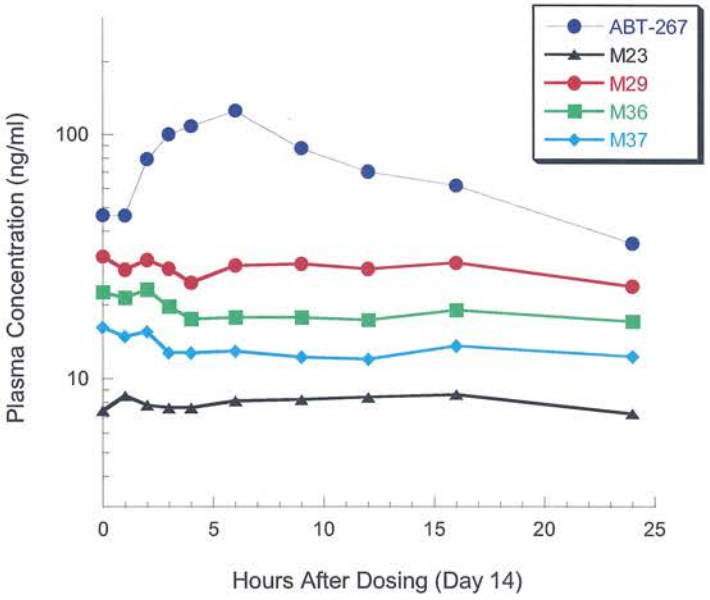
表 2.4-6. dasabuvir* 併用又は非併用下でオムビタスビル+ パリタプレビル/r を経口投与した後のオムビタスビルの曝露量

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

DDI の可能性を検討した *in vitro* 試験によれば，オムビタスビルは肝取込みのトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1，OATP1B3 又は OCT1 の基質ではない。オムビタスビルは排出トランスポーターP 糖たん白質（以下「P-gp」）の基質であるが，BCRP の基質ではない。パリタプレビル及びリトナビルは，肝臓において Breast Cancer Resistant Protein（以下「BCRP」）及び P-gp を阻害する可能性がある（C_{max}/IC_{50} 値 > 0.1）。一方，DAA 3 剤の一部として用いる dasabuvir* による更なる阻害はないと予測される（C_{max}/IC_{50} 値，約 0.1）。オムビタスビルは酵素的なアミドの加水分解を受け M23 を生成する，更に CYP2C8 を介する M23 の *t*-ブチル部分の水酸化及び脱メチル化を受ける。dasabuvir* は CYP の誘導剤ではなく，CYP2C8 の弱い阻害剤である。しかしながら，C_{max}/K_i が 0.1 未満であることより，ヒト *in vivo* において dasabuvir* による CYP2C8 の阻害は起こらないと推定される。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.4-6. **オムビタスビルを 25 mg 経口投与した後の定常状態における親化合物及び選択した代謝物の血漿中濃度（M[redacted]-394 試験）**



M[redacted]-394 試験において，健康人被験者にオムビタスビル（25 mg 1 日 1 回［以下「QD」］）＋パリタプレビル/r（150/100 mg 毎日）＋dasabuvir*（[redacted] mg 毎日）を 14 日間投与した。血漿中濃度測定のための血液検体は第 14 日に投与後 24 時間まで採取した。各時点で複数の被験者の検体をプールし，HPLC-MS/MS による定量を行った。

表 2.4-7. **DAA 3 剤を投与後定常状態におけるヒト血漿中のオムビタスビル及びその代謝物の相対量（%AUC_t）の見積値**

	反復投与（定常状態） DAA 3 剤併用療法（M[redacted]-394 試験）*		
化合物	総 AUC_t に対する%	AUC_t (ng•h/mL)**	C_{max} (ng/mL)
オムビタスビル	51.9	1745	125
M23	5.8	194	9
M29	19.9	669	31
M36	13.1	442	23
M37	9.3	312	16

M[redacted]-394 試験において DAA 3 剤療法（パリタプレビル/r［150/100 mg］，オムビタスビル［25 mg］及び dasabuvir［1 日 [redacted] mg］）を健康人被験者に 14 日間投与した。
**薬物動態の検体は第 14 日に 24 時間まで採取し，HPLC-MS/MS 分析を行うために複数の被験者に渡りプールした。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.4-8. 代謝：パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム

試験系	化合物	報告書番号	CTD における記載箇所
In Vitro 代謝	パリタプレビル	R&D/08/1579 R&D/13/743	4.2.2.4-1 4.2.2.4-2
代謝物同定：マウス，ラット血漿	パリタプレビル/r	1043422-memo-17	4.2.2.4-3
代謝物同定：ラット乳汁，血漿	パリタプレビル/r	1043422-memo-33	4.2.2.4-4
[^{3}H]パリタプレビルラット ADME	パリタプレビル	R&D/08/1580	4.2.2.2-7
[^{14}C]パリタプレビルラット ADME	パリタプレビル/r	1043422-memo-35	4.2.2.2-8
[^{14}C]パリタプレビルイヌ代謝及び排泄	パリタプレビル/r	1043422-memo-32	4.2.2.4-5
[^{14}C]パリタプレビル ヒト AME	パリタプレビル/r	R&D/12/1024	4.2.2.4-9
[^{14}C]パリタプレビルヒト AME	パリタプレビル/r	R&D/13/054	4.2.2.2-14
代謝物同定：ヒト血漿（臨床第 I 相試験）	パリタプレビル/r	1043422-memo-18	4.2.2.4-6
In Vitro 代謝	オムビタスビル	R&D/10/171 R&D/13/742	4.2.2.4-11 4.2.2.4-12
代謝物同定：発現系酵素	オムビタスビル代謝物	1233617-memo-22	4.2.2.4-13
[^{14}C]オムビタスビル マウス代謝及び排泄	オムビタスビル	1233617-memo-17	4.2.2.4-14
代謝物同定：TgHras マウス血漿	オムビタスビル	1233617-memo-13	4.2.2.4-15
代謝物同定：定常状態におけるマウス，ラット，ウサギ，イヌ血漿	オムビタスビル	1233617-memo-34	4.2.2.4-21
[^{3}H]オムビタスビル ラット ADME	オムビタスビル	R&D/10/172	4.2.2.2-20
[^{14}C]オムビタスビル ラット代謝及び排泄	オムビタスビル	1233617-memo-25	4.2.2.4-18
代謝物同定：ラット血漿	オムビタスビル	1233617-memo-15	4.2.2.4-16
代謝物同定：ラット乳汁，血漿	オムビタスビル	1233617-memo-32	4.2.2.4-17
代謝物同定：サル血漿	オムビタスビル	1233617-memo-35	4.2.2.4-19
[^{14}C]オムビタスビル イヌ代謝及び排泄	オムビタスビル	1233617-memo-26	4.2.2.4-20
[^{14}C]オムビタスビルヒト AME	オムビタスビル	R&D/13/056	4.2.2.2-24
[^{14}C]オムビタスビルヒト AME	オムビタスビル	R&D/13/057	4.2.2.4-23
代謝物同定：ヒト血漿（第 I 相臨床試験）	オムビタスビル	1233617-memo-14	4.2.2.4-22
[代謝物同定：ヒト血漿	オムビタスビル	1233617-memo-20	4.2.2.4-24
代謝物同定：ヒト血漿（定常状態）	オムビタスビル代謝物	1233617-memo-21	4.2.2.4-25

2.4.3.4 排泄

非臨床試験動物種及びヒトにパリタプレビル/r 又はオムビタスビルを経口投与後，いずれの化合物及びそれらの代謝物は，主として胆汁排泄を介して糞中に排泄され，腎排泄は極めて少なかった。ヒトにおける放射能標識体を用いたマスバランス試験において，[^{14}C]パリタプレビル

の投与量の 87.8%が糞中に認められ，8.8%が尿中に回収された。192 時間にわたる採取時間における放射能の平均総回収率は 96.5%であった。[^{14}C]オムビタスビルを用いた試験において投与量の 90.2%が糞中から回収され，投与量の 1.9%が尿中に存在した。192 時間にわたる採取時間における放射能の総回収率は 92.2%であった（2.6.4.6.1 項；2.6.4.6.2 項）。

表 2.4-9. 排泄：パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム

試験系	化合物	報告書番号	CTD における記載箇所
[^{3}H]パリタプレビル ラット ADME	パリタプレビル	R&D/08/1580	4.2.2.2-7
[^{14}C]パリタプレビル ラット ADME	パリタプレビル/r	1043422-memo-35	4.2.2.2-8
[^{14}C]パリタプレビル イヌ代謝及び排泄	パリタプレビル/r	1043422-memo-32	4.2.2.4-5
[^{14}C]パリタプレビルヒト AME	パリタプレビル/r	R&D/12/1024	4.2.2.4-9
[^{14}C]パリタプレビル ヒト AME	パリタプレビル/r	R&D/13/054	4.2.2.2-14
[^{14}C]オムビタスビルマウス代謝及び排泄	オムビタスビル	1233617-memo-17	4.2.2.4-14
[^{3}H]オムビタスビルラット ADME	オムビタスビル	R&D/10/172	4.2.2.2-20
[^{14}C]オムビタスビルラット代謝及び排泄	オムビタスビル	1233617-memo-25	4.2.2.4-18
[^{14}C]オムビタスビル ヒト AME	オムビタスビル	R&D/13/056	4.2.2.2-24

2.4.3.5 薬物動態学的相互作用

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルに関する *in vitro* における代謝及びトランスポーターの相互作用は，非臨床試験において評価された（表 2.4-10）。各代謝酵素又はトランスポーターを介する相互作用に対する各々の DAA の個別の寄与及び非臨床データの臨床との関連性は，DAA 2 剤を用いた臨床 DDI 試験で観察された最終結果との関係において議論される。一連の臨床試験は，CYP 酵素，トランスポーター及び UGT1A1 での受ける側及び与える側の相互作用に関して非臨床での観察結果及び結論を裏付けた。

相互作用を受ける側として DAA 2 剤療法におけるすべての化合物は，様々な程度の感受性を有する CYP3A，P-gp 及び / 又は BCRP の基質である。パリタプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でもある。このことは臨床試験における以下の結果と整合性が認められた。リトナビル（強力な CYP3A4 阻害剤）との併用後，血漿中パリタプレビルの曝露量が著しく増加し，ケトコナゾール（CYP3A 及び P 糖たん白質阻害剤）との併用の後，血漿中曝露量に関してリトナビル及びパリタプレビルでは中程度の曝露量の増加，オムビタスビルではわずかな増加が認められた。また，アタザナビル（OATP 阻害剤）及びシクロスポリン（OATP，P 糖たん白質及び CYP3A4 阻害剤）との併用によりパリタプレビルの曝露量のみが増加した。更に DAA 2 剤療法のすべての化合物の血漿曝露量はカルバマゼピン（強力な CYP3A 誘導剤）との併用により減少した。

相互作用を与える側としてリトナビルは強力な CYP3A の阻害剤であり，鋭敏な CYP3A の基質であるタクロリムスとの臨床において観察された相互作用の原因である。パリタプレビルは

OATP 類を阻害し，パリタプレビル及びリトナビルは BCRP を阻害し，両者はプラバスタチン（OATP 基質）及びロスバスタチン（OATP，BCRP 基質）との臨床的に観察された相互作用の原因である。パリタプレビル及びリトナビルは P-gp 及び BCRP の阻害剤である。これはジゴキシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（OATP，BCRP 基質）の臨床上の曝露量の増加と整合していた。オムビタスビル及びリトナビルは UGT1A1 の阻害剤であり，ラルテグラビル（UGT1A1 基質）との間に臨床との関連性のない相互作用が弱いものの認められた。前臨床データにおいてリトナビルは CYP2C9 の阻害剤であることが示されたが，CYP2C9 の基質であるワルファリンの曝露量は DAA 2 剤との併用により増加しなかった。

DAA 2 剤療法の化合物は腎排泄が極めてわずかであり，腎のトランスポーターである有機アニオントランスポーター（以下「OAT」）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（以下「OCT」）2，Multi-drug and toxin extrusion（以下「MATE」）1 及び MATE-2K が関与する臨床上の相互作用は予測されない。エムトリシタビン / テノホビルのみを併用したときのテノホビル（OAT1 基質）の臨床上の曝露量は DAA 2 剤療法を併用しても変わらなかった。

表 2.4-10. 薬物動態学的薬物相互作用：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの薬物動態プログラム

試験系	化合物	報告書番号	CTD における記載箇所
薬物間相互作用：以下の代謝及びトランスポーター (a) ヒト肝ミクロソームにおける CYP/UGT 阻害 (b) ヒト肝細胞における CYP 誘導 (c) トランスポーターのプロファイリング阻害 / 基質：OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE-2K, Multi-drug resistance protein (MRP) 2, P-gP/MDR1, BCRP, Bile Salt Export Pump (BSEP)	パリタプレビル リトナビル オムビタスビル	R&D/14/1150	4.2.2.6-16

2.4.3.6 分析法の妥当性

マウス，ラット及びイヌ血漿中パリタプレビル，リトナビル及びオムビ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。更にウサギ血漿中オムビタスビル，マウス血漿中のオムビタスビルの代謝物である M29 及び M36，ラット血漿中のリバビリンの定量のための方法がバリデートされた（表 2.4-11）。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した [2]。検体の分析の期間中に，投与後試料を用いた定量値の再現性確認の方法 [3] により，動物種ごとに少なくとも 1 回は分析の再現性があることが示された。ヒト血漿中オムビタスビル代謝物 M23，M29，M36 及び M37 の測定には，定量的な HPLC-MS/MS 分析法を使用した。

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの代謝物 M29 及び M36 の定量法は，そのバリデーションにおいて一定量の動物の血漿を一定量の安定同位体で標識した内標準物質，有機溶媒及び緩衝溶液を混ぜ合わせる通常の塩の補助による液液抽出法を使用した。血漿中オムビ

タスビル及びリバビリンの定量には，一定量の動物血漿を一定量の安定同位体で標識した内標準物質及び有機溶媒と混ぜ合わせるアセトニトリルによるたん白沈澱法を使用した。遠心分離後，抽出物の有機層は乾燥するまで留去し，続いて乾燥した抽出物を再溶解するか又は移動相で希釈し，HPLC-MS/MS で定量した。

全ての方法に対して，共に抽出されたマトリックス成分からの分析物のクロマトグラフィーによる分離は逆相の分析カラムで達成された。検出はマルチプル・リアクション・モニタリング（MRM）モードで行われた。全ての動物種において，それらの方法はバリデートされた濃度範囲において直線性（相関係数 > 0.99）を示した（表 2.4-11）。

表 2.4-11. バリデートされた生試料中薬物濃度定量法

化合物	種	バリデーション範囲	安定性（日）	報告書番号	CTD における記載箇所
パリタプレビル	マウス	20.1–20100 ng/mL	186 (-20°C)	R&D/09/1337	4.2.2.1-4
リトナビル	マウス	2.04–2040 ng/mL		R&D/10/130	4.2.2.1-5
パリタプレビル	ラット	19.3–19300 ng/mL		R&D/08/1067	4.2.2.1-6
リトナビル	ラット	2.06–2060 ng/mL			
パリタプレビル	ラット	19.7–19700 ng/mL	274 (-20°C)	R&D/08/1868	4.2.2.1-7
リトナビル	ラット	2.12–2120 ng/mL			
パリタプレビル	ラット	19.5–19500 ng/mL		R&D/09/384	4.2.2.1-8
リトナビル	ラット	2.02–2020 ng/mL			
リバビリン	ラット	10.1–10100 ng/mL	59 (-70°C)	R&D/09/211	4.2.2.1-24
パリタプレビル	イヌ	19.3–19300 ng/mL	636 (-20°C)	R&D/08/1129	4.2.2.1-10
				R&D/09/256	4.2.2.1-11
リトナビル	イヌ	2.04–2040 ng/mL		R&D/13/829	4.2.2.1-12
オムビタスビル	マウス	4.49–3920 ng/mL	342 (-20°C)	R&D/10/203	4.2.2.1-16
				R&D/11/156	4.2.2.1-17
オムビタスビル	ラット	4.73–3850 ng/mL	582 (-20°C)	R&D/11/393	4.2.2.1-19
				R&D/13/1010	4.2.2.1-20
オムビタスビル	ウサギ	4.73–3850 ng/mL	123 (-20°C)	R&D/11/251	4.2.2.1-21
オムビタスビル	イヌ	27.6–15400 ng/mL	343 (-20°C)	R&D/10/204	4.2.2.1-22
				R&D/11/230	4.2.2.1-23
A-1538855 (M29)	マウス	5.08–1020 ng/mL	72 (-20°C)	R&D/13/972	4.2.2.1-18
A-1548255 (M36)	マウス	5.02–1010 ng/mL	72 (-20°C)		
オムビタスビル	ヒト	0.52–1040 ng/mL	N/A	1233617-memo-21	4.2.2.4-25
A-1242846 (M23)	ヒト	4.64–454 ng/mL	N/A	1233617-memo-21	4.2.2.4-25
A-1538855 (M29)	ヒト	2.18–1090 ng/mL	N/A	1233617-memo-21	4.2.2.4-25
A-1548255 (M36)	ヒト	2.27–1130 ng/mL	N/A	1233617-memo-21	4.2.2.4-25
A-1543706 (M37)	ヒト	0.569–1140 ng/mL	N/A	1233617-memo-21	4.2.2.4-25

N/A -測定しなかった

代謝物の同定及びプロファイリング

in vivo 試験における検体（胆汁，尿，糞及び血漿）及び *in vitro* 試験の検体（肝ミクロソーム及び肝細胞をインキュベートしたもの）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。放射能標識したパリタプレビル，オムビタスビル及びそれらに対応する代謝物を，ラジオクロマトグラム及び LC-MS クロマトグラムにおいて，保持時間を対比すること，及び *in vitro* 又は *in vivo* 試験の代表的な検体における薬物に関連する成分の高分解能 MS^n フラグメンテーション・パターンを対応する合成標準品と対比することにより同定した。

参照標準物質が得られない代謝物に対しては，高分解能 MS^n に基づき最も可能性の高い構造を提示した。オムビタスビルの循環血中主代謝物である M29（A-1538855）及び M36（A-1548255）は合成した参照物質を用いて同定した。

2.4.3.7 動物モデルの妥当性

パリタプレビルの非臨床毒性試験の大部分は，薬物動態学的エンハンサーとしてリトナビルを併用して行われた。リトナビルの投与量及びパリタプレビル/r の投与量比は，パリタプレビルの曝露量を最大化するためにマウス，ラット及びイヌに対して個別に最適化した。一方，リトナビルの曝露量は既存のリトナビル単剤の毒性試験において定められた毒性発現濃度を下回るリトナビルの曝露量を維持した。パリタプレビルをリトナビルと併用したとき（パリタプレビル/r 300/100 mg），M2 は循環血中の主代謝物（総薬物の約 2.4%）であり，一方，未変化の親化合物は血漿中の薬物関連物質の残りの部分を占めた（総量の 97.6%；表 2.4-12）。パリタプレビル/r 300/100 mg を 1 日 1 回 14 日間投与された被験者から得られた定常状態における血漿中 M2 の平均濃度は，パリタプレビルの AUC の 0.6%であり，個体別の値は，0%から 0.9%の範囲であった。更にヒト血漿中には主要代謝物が存在しないことを確認した。ヒトの主代謝物は存在しなかったが，ヒトにおけるパリタプレビル/r の代謝プロファイルは，マウスによって十分にカバーされていた。

表 2.4-12. リトナビルと併用経口投与したときのパリタプレビルの代謝物プロファイル

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

Major と minor の指定は FDA の MIST ガイドラインを反映させ，major とは血漿中総薬物関連物質の 10%を超えるものと定義され，minor とは血漿中総薬物関連物質の 10%未満のものと定義される。
*イヌにおいてパリタプレビルの代謝物プロファイルはリトナビルとともに単回経口投与後に得た。

マウス及びイヌは，ラット及びサルと比べてより高い全身曝露が達成できることから，オムビタスビルの毒性試験のための主たる非臨床評価動物種として選択された。オムビタスビルの代謝物プロファイルはマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトの血漿を用いて検討した（表 2.4-13）。オムビタスビルは単剤として使用されることは想定されていないので，ヒト血漿中オムビタスビルの代謝プロファイルは DAA 2 剤を組み合わせて投与した後の定常状態において検討

した。M23（A-1242846），M29（A-1538855），M36（A-1548255）及び M37（A-1543706）の濃度は，DAA 3 剤療法（パリタプレビル/r［150/100 mg QD］＋オムビタスビル［25 mg QD］＋ dasabuvir*［[redacted] mg 1 日 2 回］；M[redacted]-394 試験）を処置した被験者から，定常状態で得られた血漿検体を用いて合成参照標準物質に対して測定された。親化合物は薬物関連物質の 51.9%を占め，次いで M29（19.9%），M36（13.1%），M37（9.3%）及び M23（5.8%）が認められ，さらに血漿検体中にはマイナーな 9 種類の代謝物が存在した。ICH M3 R2 及び薬物の代謝物の安全性試験に関する FDA ガイダンスにおける，定常状態で薬物に関連する AUC の 10%を超えるという基準によって，M29 及び M36 は定常状態における代謝物の曝露量の評価に基づき（表 2.4-7），ヒトに特有な主代謝物（major metabolite）と定義された[4]。ヒトに，パリタプレビル/r（150/100 mg）及びオムビタスビル（25 mg）を投与したときの定常状態におけるオムビタスビルの曝露量は，dasabuvir* 併用又は非併用下で同程度であった（表 2.4-6）。dasabuvir* は DAA 3 剤療法の一部として，オムビタスビルの代謝に影響を与えないことが推定されるので，投与に dasabuvir* が含まれるか否かで，オムビタスビルの代謝物プロファイル又は代謝物濃度に違いを生じないと予測される。M29 及び M36 は非臨床毒性評価動物種又は *in vitro* 系において存在しなかったが，M23 の *t*-ブチル基の酸化は全ての種において認められた。M23 は M29 及び M36 の前駆物質であり，マウス，ラット及びイヌにおいてヒトよりも高濃度存在した。一方，ヒトにおけるオムビタスビルのマイナーな代謝物は，ラット，ウサギ又はイヌにおいて十分に存在していた。ヒトに特有な代謝物は非臨床動物種に存在しなかったので，M29 及び M36 について 2.4.4 項に記載したさらなる非臨床毒性試験を実施した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.4-13. 定常状態における血漿中オムビタスビル代謝物プロファイル

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

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

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

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

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 パリタプレビル

主要な反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の概要及びパリタプレビル/r の投与量 150/100 mg におけるヒト曝露量（パリタプレビル AUC: 19.6 μg•h/mL）と比較した場合の安全域を表 2.4-16 に示す。

単回投与毒性試験は，ラット及びイヌを用いてパリタプレビルの単剤（リトナビル非併用）で実施した。曝露量が飽和する投与量においても著変はみられなかった。反復投与毒性試験はパリタプレビル/r を，マウス（最長 6 ヵ月間），ラット（最長 3 ヵ月間）及びイヌ（最長 9 ヵ月間）に投与し，実施した。マウス及びラットでは 3 ヵ月間までイヌでは 9 ヵ月間までの反復投与毒性試験において著変はみられなかった。これらの長期反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量は，マウス，ラット及びイヌで，それぞれ 417，104 及び 1490 μg•h/mL であった（表 2.4-16）。

パリタプレビル/r の毒性試験においてみられた毒性変化は CD-1 マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験における胆嚢の変化のみであった。この変化はパリタプレビルの曝露量が 220 μg•h/mL 以上においてみられ，限局性びらん / 潰瘍，炎症（急性及び慢性）及び上皮肥大 / 過形成を特徴としていた。休薬期間後，これらの変化のうちびらん / 潰瘍はみられず，残りの変化の重篤度（炎症及び上皮肥大 / 過形成）は，投与期間終了時に剖検した動物と比較して軽い傾向を示し，退行性変化の様相を呈した。これらの胆嚢の変化はリトナビルの過去の試験では確認されず，リトナビルの曝露量が高かった 30/30 mg/kg/日群ではみられなかったため，リトナビルではなくパリタプレビル投与に起因するものと考えられた。CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験とトランスジェニック（以下，「TgHras」）マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験では同様のパリタプレビルの曝露量が得られた（それぞれ 304 μg•h/mL 及び 269 μg•h/mL）。

イヌの胆嚢所見はマウスの所見とは異なっていた。すなわち，イヌの胆嚢の所見は，軽微な上皮細胞の変性及び粘膜固有層の浮腫に限定されていた。これらの胆嚢の変化は，程度が軽微であったこと，上皮の障害像がみられなかったこと，可逆性であったことから，毒性所見と判断されなかった。イヌの曝露量は CD-1 マウスよりも高かったが（イヌを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験：1490 μg•h/mL，CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験：304 μg•h/mL），上皮の障害像や増殖性変化は認められなかった。なお，イヌの胆嚢の変化は 4 週間反復投与毒性試験と 9 ヵ月間反復投与毒性試験で同様であり，3 ヵ月間反復投与毒性試験では曝露量が 4 週間反復投与毒性試験と同程度であったにもかかわらず変化がみられなかったことから，時間の経過に伴って進行する変化でなかった。

上記以外に，イヌで認められたパリタプレビル/r に関連する変化として，軽度の類洞内肝細胞空胞化及び軽度の腎尿細管上皮の空胞化（パリタプレビル曝露量；1490 μg•h/mL），軽微から中等度の小腸粘膜固有層の空胞化（パリタプレビル曝露量；615 μg•h/mL 以上）がみられた。これらの変化は，臨床検査や一般症状に関連する変化が認められなかったことから，毒性と判断しなかった。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験において，リバビリンをパリタプレビル/r と併用投与したとき，新たな毒性や，既知の毒性所見の増悪はみられなかった。

復帰突然変異試験において，パリタプレビルは陰性結果を示した。*in vitro* のヒト染色体異常試験におけるパリタプレビルの結果は陽性であったが，2 つの *in vivo* 遺伝毒性試験（ラット骨髄小核試験及びラット肝コメット試験）では陰性であった。そのため，科学的根拠の重要度（weight of evidence）によって，パリタプレビルのヒトに対する遺伝毒性リスクは低いという結論が得られた。この結論は，TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験の陰性結果によって裏付けられた。

パリタプレビル/r をラットに投与したとき，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する変化，出生前及び出生後の発生並びに母体への機能への影響はみられなかった。マウス及びラットを用いた胚・胎児発生に関する毒性では，投与可能な最大曝露量において母体毒性や胎児毒性はみられなかった。胚・胎児発生に関する試験では，ウサギが用いられることが多いが，パリタプレビル/r においては経口投与及び非経口投与とも十分な曝露を得ることができなかったことから，ウサギを使用しなかった。

パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を水溶液に溶解して，CD-1 マウスに 4 週間反復投与した結果，著変はみられなかった。その際のパリタプレビル/r の AUC はヒトと比較して 0.7–1.2 であった。

マウスの 6 ヵ月間までの反復投与毒性試験及びイヌの 9 ヵ月間までの反復投与毒性試験の結果から，パリタプレビル/r は免疫抑制作用を示さなかった。

パリタプレビルの毒性試験一覧を表 2.4-14 に示す。

表 2.4-14. パリタプレビル/r の毒性試験一覧

毒性試験	投与経路	パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	動物種	報告書番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験	経口	0/0, 50/0, 300/0, 600/0	ラット	R&D/08/1425	4.2.3.1-450-1
	経口	0/0, 10/0, 30/0, 100/0	イヌ	R&D/08/1426	4.2.3.1-450-2
反復投与毒性試験					
4 週間	経口	0/0, 100/10, 100/100, 300/30, 300/100	マウス CD-1	R&D/09/895	4.2.3.2-450-2
	経口	0/0, 30/30,100/30, 300/30, 450/30	マウス TgHras	R&D/10/126	4.2.3.2-450-3
	経口	0/0, 100/15, 300/15, 520/15	ラット	R&D/08/1427	4.2.3.2-450-6
	経口	0/0/0[a], 450/45/0[a], 0/0/60[a], 0/45/60[a], 100/15/60[a], 450/45/60[a]	ラット	R&D/08/1866	4.2.3.2-450-8
	経口	0/0, 0/45, 100/15, 300/30, 450/45	ラット	R&D/09/023	4.2.3.2-450-7
	経口	0/0, 10/5, 20/10, 30/15	イヌ	R&D/08/1109	4.2.3.2-450-12
	経口	0/0, 5/5, 10/5, 20/10	イヌ	R&D/08/1170	4.2.3.2-450-13
3 ヵ月間	経口	0/0, 30/30, 100/30, 300/30	マウス CD-1	R&D/09/1208	4.2.3.2-450-4
	経口	0/0/0[a], 450/45/0[a], 100/15/60[a], 450/45/60[a]	ラット	R&D/09/525	4.2.3.2-450-10
	経口	0/0, 0/15, 0/45, 100/15, 300/30, 450/45	ラット	R&D/09/990	4.2.3.2-450-9
	経口	0/0, 5/5, 10/5, 20/10,40/20	イヌ	R&D/09/053	4.2.3.2-450-14
6 ヵ月間	経口	0/0, 30/30, 100/30, 300/30	マウス CD-1	R&D/09/1381	4.2.3.2-450-5
9 ヵ月間	経口	0/0, 5/5, 20/10, 80/20	イヌ	R&D/09/1026	4.2.3.2-450-15
遺伝毒性試験					
復帰突然変異	*in vitro*	最高 5000 μg/プレート	ネズミチフス菌 大腸菌	R&D/08/1363	4.2.3.3.1-450-1
in vitro 染色体異常	*in vitro*	最高 450 μg/mL	ヒトリンパ球	R&D/08/1364	4.2.3.3.1-450-2
in vivo 小核	経口	0/0, 500/0, 1000/0, 2000/0	ラット	R&D/08/1365	4.2.3.3.2-450-1
コメットアッセイ	経口	0/0, 500/0, 1000/0, 2000/0	ラット肝細胞	R&D/08/1786	4.2.3.3.2-450-2

a リバビリンの投与量

次ページに続く

表 2.4-14. パリタプレビル/r の毒性試験一覧（続き）

毒性試験	投与経路	パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	動物種	報告書番号	CTD における記載箇所
生殖発生毒性試験					
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	経口	0/0, 6/30, 60/30, 300/30	ラット	R&D/10/1351	4.2.3.5.1-450-1
胚・胎児発生に関する試験	経口	0/0, 30/30, 100/30, 300/30	マウス CD-1	R&D/09/1178	4.2.3.5.2-450-2
胚・胎児発生に関する試験	経口	0/0, 30/15, 100/15, 450/45	ラット	R&D/09/847	4.2.3.5.2-450-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	経口	0/0, 6/30, 30/30, 300/30	ラット	R&D/12/186	4.2.3.5.3-450-1
がん原性試験					
6 ヵ月間	経口	0/0, 6/30, 60/30, 300/30	マウス TgHras	R&D/12/179	4.2.3.4.2-450-1
2 年間	経口	0/0, 6/30, 60/30, 300/30	ラット	R&D/10/1434	4.2.3.4.1-450-1
その他の試験					
不純物	経口	0/0, 300/30	ラット	R&D/10/1064	4.2.3.7.6-450-1

2.4.4.2 オムビタスビル

主要な反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の概要及びオムビタスビルの投与量 25 mg におけるヒト曝露量（AUC:1.56 μg·h/mL）と比較した場合の安全域を表 2.4-17 に示す。オムビタスビルのヒト特有の代謝物を用いた 4 週間反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験の概要も表 2.4-17 に合わせて示す。

CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間までの反復投与毒性試験において，用量制限毒性又はその他の毒性はみられなかった。用量範囲 1–120 mg/kg/日の 4 週間反復投与毒性試験において，いずれの用量においてもオムビタスビルに関連する毒性所見はみられず，無毒性量である高用量における定常状態の曝露量（AUC_{0-24h}）は雌で 67.3 μg•h/mL，雄で 103 μg•h/mL であった（表 2.4-17）。

同様に，さらに高い用量を投与した 3 ヵ月間反復投与毒性試験（400 mg/kg/日）及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験（200 mg/kg/日）においても，オムビタスビルに関連する毒性所見はみられなかった。マウスを用いた反復投与毒性試験では，4 週間の休薬期間を設定した。休薬期間中又は休薬期間終了時において，一般状態，臨床検査，剖検，器官重量にオムビタスビルに関連する変化はみられなかった。ICH M3（R2）Q&A において「毒性の回復性の評価は，非臨床試験で重篤な毒性が認められ，臨床においても有害影響につながる可能性がある場合に実施すべきである」との記載に従い，休薬期間終了後の剖検時に毒性所見がみられなかったため採取した器官の病理組織学的検査を実施しなかった。マウスの 3 ヵ月間反復投与毒性試験の Day 91 における高用量の曝露量（400 mg/kg/日群で 37–63.3 μg•h/mL）とマウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験の Day 84 における高用量の曝露量（200 mg/kg/日群で 47.7–63.1 μg•h/mL）は同程度であったが，こ

れにより，100 mg/kg/日前後で曝露量が飽和し，溶解性の限界（500 mg/kg）まで曝露量が同程度で推移することが示唆された（表 2.4-17）

イヌを用いた 6 ヵ月間までの反復投与毒性試験においても，マウスの試験と同様に，用量制限毒性又はその他の毒性はみられなかった。イヌにおけるオムビタスビルに関連する変化は，3 ヵ月間反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日群でみられた小腸の変化（空腸絨毛内でみられた軽微又は軽度の空胞化 / 拡張）及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験の 20 mg/kg/日群及び 100 mg/kg/日群でみられた小腸の変化（十二指腸及び空腸の絨毛における空胞化）に限定されていた。小腸の変化がみられた最低の曝露量は，3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験で，それぞれ 83.5 及び 46.8 μg•h/mL であった。同変化がみられなかった曝露量は，それぞれ 18 及び 7.2 μg•h/mL であった（なお，オムビタスビルの臨床曝露量は 1.56 μg•h/mL）。これらの小腸でみられた変化は，軽微又は軽度であったこと，忍容性がみられたこと，摂餌量，体重増加に対する影響がみられなかったことから，毒性所見と判断しなかった。ICH M3（R2）Q&A において「毒性の回復性の・・・（中略）・・・その評価は，回復性試験又は科学的評価に基づいて行うことができる」と記載されている。イヌの 3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験においては回復性試験が設定されていないが，小腸の変化はその程度が軽微から軽度であり，臨床病理学的及病理組織学的な変化を伴っていないことから，回復性のある変化と考えられる。無毒性量における定常状態での曝露量（AUC_{0-24h}）の平均値は，3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験で，それぞれ，83.5 μg•h/mL 及び 83.3 μg•h/mL であった（表 2.4-17）。

復帰突然変異試験においてオムビタスビルは変異原性を示さなかった。また，*in vitro* 試験（ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（マウス骨髄の小核試験）のいずれにおいても染色体異常誘発性を示さなかった。オムビタスビルは TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験において AUC_{0-24h} が 37 μg•h/mL まで投与したが，がん原性を示さなかった。オムビタスビルはラットを用いた 2 年間がん原性試験において，30 mg/kg/日まで投与したが（AUC = 23 μg•hr/mL），がん原性を示さなかった（表 2.4-17）。

マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において，交配の 2 週間前から交配及び着床まで，オムビタスビルを雄には 5，20 又は 200 mg/kg/日，雌には 10，40 又は 200 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与したが，忍容性は良好であった。いずれの用量においても発情周期や交配，受胎能，胚の生存に対する影響がなかったことから，雄動物及び雌動物におけるオムビタスビルの無毒性量は 200 mg/kg/日と考えられた。トキシコキネティクス試験は実施していないが，6 ヵ月間反復投与毒性試験におけるオムビタスビルの 200 mg/kg/日における曝露量は 36 μg•h/mL であった（表 2.4-17）。

マウス及びウサギを用いて胚・胎児発生に対するオムビタスビルの影響を検討した。定常状態の最高曝露量（AUC_{0-24h}）はマウスでは 40.4 μg•h/mL，ウサギでは 6.26 μg•h/mL であり，このとき，いずれの動物種においてもオムビタスビルに関連する毒性所見は観察されなかった（表 2.4-17）。いずれの動物種においても母体毒性は観察されなかった。なお，用量設定試験中にトキシコキネティクス評価を実施したところ，最高用量（マウス 150 mg/kg/日，ウサギ 60 mg/kg/日）で飽和曝露量に達したことが示された。曝露量を高める手段として，1 日 2 回投与

の実施可能性をウサギを用いて溶媒のみにて検討したが，摂餌量が著しく減少したため，1 日 2 回投与の忍容性は不良であった[5]。

マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験において，妊娠期間中及び授乳期間中に，オムビタスビルの 10，40 及び 200 mg/kg/日を 1 日 1 回強制経口投与したところ，忍容性は良好であった。オムビタスビルの母体毒性及び生殖毒性に関する無毒性量は 200 mg/kg/日と考えられた。新生児の生存及び成長に関する無毒性量は最高用量の 200 mg/kg/日と考えられた。トキシコキネティクス試験は実施していないが，6 ヵ月間反復投与毒性試験におけるオムビタスビルの 200 mg/kg/日における全身曝露量は 36 µg•h/mL であった（表 2.4-17）。

定常状態のヒト血漿中においてオムビタスビルの代謝物 M29 及び M36 は，ヒト特有の主代謝物として，各々血漿中総薬物関連物質の約 19.9%及び 13.1%存在した。一方，親化合物は総薬物関連物質の 51.9%を占めた。M29 及び M36 は *in vitro* において抗 HCV 活性を有さない。オムビタスビル及びヒト主代謝物は CEREP 社の受容体結合アッセイを用いて評価した結果，臨床的に懸念となる薬理活性を示す可能性が低いことが示された。オムビタスビル及びヒト特有の代謝物はヒト循環血中に低ナノモル濃度で存在し，高いたん白結合性を有している。これらのことから，オムビタスビル及びそのヒト特有代謝物がヒトの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。投与期間が最長 24 週間でオムビタスビル及びそのヒト特有代謝物の曝露を受けた約 3000 例の被験者における忍容性は良好であり，DAA 2 剤の併用療法の一部として，又はオムビタスビルを臨床推奨用量である 25 mg における曝露量（AUC）の 4 倍量を 12 週間単独投与したときにも，オムビタスビルに起因する顕著な安全性上のシグナルは特定されなかった。オムビタスビルのヒト特有代謝物は DAA 2 剤及び DAA 3 剤療法の両方で，臨床上の薬物間相互作用試験において事実上定常状態で評価されていたが，これらに組み込まれた被験者において安全性の懸念はみられなかった。

薬理活性の無い，ヒト特有代謝物である M29 及び M36 は，動物及びヒト由来肝細胞の *in vitro* 試験並びに非臨床薬物動態及び毒性試験において確認されていなかったため，代謝物の毒性試験を実施した。両代謝物とも復帰突然変異試験及び染色体異常試験において陰性を示し，ヒトの予想曝露量の約 25 倍の曝露量で実施されたマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験においても著変はみられなかった。また，ヒトの予想曝露量の，M29 で約 25 倍及び M36 では約 38 倍で実施したマウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験においても著変はみられなかった。更に，当該 4 週間反復投与毒性試験において評価した骨髄スメアにおいても小核の発現はみられなかった。これらの結果から，オムビタスビルのヒト特有代謝物は適切に評価され，オムビタスビルの臨床予定投与量である 25 mg を 12 週間 HCV 感染患者に投与した際，安全性に懸念となる影響を及ぼさないと考えられた。

オムビタスビルをマウス及びイヌに，最長 6 ヵ月間反復投与した結果，オムビタスビルに起因する血液学的検査，免疫系器官重量及び病理組織学的検査，血清中グロブリン量に著変はみられず，感染の増加も確認されなかったことから，オムビタスビルの免疫抑制作用は無いと考えられた。

オムビタスビルの毒性試験及び不純物をオムビタスビルに添加して実施した毒性試験の結果から，規格設定された不純物及び分解物については，安全性上の問題はないと考えられた。

オムビタスビルの光吸収性（紫外スペクトル 290–320 nm の区間において 2280–3420 $Lmol^{-1}•cm^{-1}$）と，ラットにおいてオムビタスビルの皮膚への分布が限定的であることに基づき，雌のヘアレスマウス（Crl:SKH1-hr）を用いて *in vivo* の 3 日間光毒性試験を実施した。200 mg/kg/日において光毒性は観察されず，投与 3 日の最高血漿中濃度は 1.13 µg/mL，曝露量は 11.3 µg•h/mL であった。オムビタスビルが pH 7.4 で光に対し安定であり，本試験の曝露量における安全域が 7.2 倍であることを考慮すると，オムビタスビルがヒトに光毒性リスクをもたらす可能性は低いと考えられる。更に，臨床試験（プラセボ対照のパリタプレビル/r/オムビタスビル/ dasabuvir* ）において光過敏症に関連した中止例及び重篤な副作用はみられていない。日本人における臨床試験においても光過敏症に関連した中止例及び重篤な副作用はみられていない（2.7.4 項）

パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を水溶液に溶解して，CD-1 マウスに 4 週間反復投与した結果，著変はみられなかった。オムビタスビルの AUC はヒトと比較して 2–4 倍高かった。

オムビタスビルの毒性試験一覧を表 2.4-15 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.4-15. オムビタスビルの毒性試験一覧

毒性試験	投与経路	オムビタスビルの投与量 (mg/kg/日)	動物種	報告書番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験					
4 週間	経口	0, 1, 5, 20, 60 (雄) 0, 2, 10, 40, 120 (雌)	マウス CD-1	R&D/10/003	4.2.3.2-267-3
	経口	0, 5, 25, 150 (雄) 0, 10, 50, 150 (雌)	マウス TgHras	R&D/11/096	4.2.3.2-267-4
	経口	0, 2, 10, 60	イヌ	R&D/09/1465	4.2.3.2-267-10
3 ヵ月間	経口	0, 2.5, 20, 400 (雄) 0, 5, 40, 400 (雌)	マウス CD-1	R&D/10/458	4.2.3.2-267-5
	経口	0, 10, 30, 300	ラット	R&D/10/1472	4.2.3.2-267-8
	経口	0, 2, 10, 100	イヌ	R&D/10/461	4.2.3.2-267-11
6 ヵ月間	経口	0, 5, 20, 200 (雄) 0, 10, 40, 200 (雌)	マウス CD-1	R&D/11/561	4.2.3.2-267-6
	経口	0, 4, 20, 100	イヌ	R&D/10/1371	4.2.3.2-267-12
遺伝毒性試験					
復帰突然変異	*in vitro*	最高 5000 µg/プレート	ネズミチフス菌 大腸菌	R&D/10/102	4.2.3.3.1-267-1
in vitro 染色体異常	*in vitro*	最高 300 µg/mL	ヒトリンパ球	R&D/10/111	4.2.3.3.1-267-2
in vivo 小核	経口	0, 500, 1000, 2000	マウス CD-1	R&D/10/369	4.2.3.3.2-267-1
がん原性試験					
6 ヵ月間	経口	0, 2.5, 10, 150 (雄) 0, 5, 20, 150 (雌)	マウス TgHras	R&D/12/574	4.2.3.4.2-267-1
2 年間	経口	0, 3, 10, 30	ラット	R&D/12/066	4.2.3.4.1-267-1
生殖発生毒性試験					
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	経口	0, 5, 20, 200 (雄) 0, 10, 40, 200 (雌)	マウス CD-1	R&D/12/279	4.2.3.5.1-267-1
胚・胎児発生に関する試験	経口	0, 15, 50, 150	マウス CD-1	R&D/11/369	4.2.3.5.2-267-2
	経口	0, 10, 60	ウサギ	R&D/11/406	4.2.3.5.2-267-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	経口	0, 10, 40, 200	マウス CD-1	R&D/12/711	4.2.3.5.3-267-1
その他の試験					
代謝物					
反復投与毒性試験 (4 週間)	経口	0, 1, 2, 3 (雌) 0, 1, 2, 3.5 (雄) (M29)	マウス CD-1	R&D/13/760	4.2.3.7.5-267-1
	経口	0, 1.5, 3, 6 (M36)	マウス CD-1	R&D/13/701	4.2.3.7.5-267-2

次ページに続く

表 2-4-15. オムビタスビルの毒性試験一覧（続き）

毒性試験	投与経路	オムビタスビルの投与量 (mg/kg/日)	動物種	報告書番号	CTD における記載箇所
その他 (cont'd)					
復帰突然変異	*in vitro*	最高 5000 µg/プレート (M29, M36)	ネズミチフス菌 大腸菌	R&D/13/487	4.2.3.7.5-267-3
in vitro 染色体異常	*in vitro*	M29: 最高 280 µg/mL M36: 最高 400 µg/mL	ヒトリンパ球	R&D/13/485	4.2.3.7.5-267-4
胚・胎児発生に関する試験	経口	0, 1, 2.5, 4.5 (M29)	マウス CD-1	R&D/13/548	4.2.3.7.5-267-6
胚・胎児発生に関する試験	経口	0, 1.5, 3, 6 (M36)	マウス CD-1	R&D/13/549	4.2.3.7.5-267-7
不純物	経口	0, 200	マウス CD-1	R&D/12/570	4.2.3.7.6-267-1
光毒性	経口	0, 10, 40, 200	マウス SKH-1-hr	R&D/11/436	4.2.3.7.7-267-2
併用投与試験	経口	0, 30/20/2[a]	マウス CD-1	R&D/13/761	4.2.3.7.7-267-1

a 投与量 30/20/2 はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの投与量

2.4.4.3 非臨床試験データのヒトへの外挿性

パリタプレビル/r の反復投与毒性試験においてみられた毒性変化はマウスの胆嚢変化のみであった（表 2.4-16）。一方，オムビタスビルにおいては投与可能な曝露量で実施した反復投与毒性試験においても毒性変化はみられなかった（表 2.4-17）。これらの DAA 2 剤において重複する毒性はみられなかった。

パリタプレビル/r の毒性試験においてみられた変化は CD-1 マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験における胆嚢の変化のみであった（表 2.4-16）。この変化はパリタプレビルの曝露量が 220 µg•h/mL 以上においてみられ，限局性びらん / 潰瘍，炎症（急性及び慢性）及び上皮肥大 / 過形成を特徴としていた。同様の変化は TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験においてもみられた。CD-1 マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験と同様の曝露量を示したが（CD-1, 304 µg•h/mL vs TgHras, 269 µg•h/mL），前腫瘍病変の特徴を示さなかった。毒性変化とは判断しなかった胆嚢の変化が，パリタプレビル/r のイヌを用いた反復投与毒性試験でみられたが，4 週間投与と 9 ヵ月間投与の変化で質及び程度が増悪することはなかった。これまでに実施したパリタプレビル/r 及びオムビタスビルを併用した第 II / III 相試験において，薬物に起因する胆嚢病変はみられていない（2.7.4 項）。

パリタプレビル/r とオムビタスビルを併用投与した臨床試験においては，一過性の総ビリルビン（間接ビリルビンと考えられる）の増加がみられた。間接ビリルビンの増加はビリルビンのトランスポーターである OATP の阻害によって生じたと考えられる（2.7.4 項）。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 パリタプレビル及びオムビタスビルの特徴

薬理試験，薬物動態試験，毒性試験を実施し，パリタプレビル及びオムビタスビルの特徴を評価した。遺伝毒性不純物質は，合成過程で含有量を削減するように適切な管理を施し，原薬及び製剤の規格値によって規制した。詳細については第 3 部を参照されたい（パリタプレビル 3.2.S.2.6 項及びパリタプレビル 3.2.S.2.3 項;オムビタスビル 3.2.S.2.6 項及びオムビタスビル 3.2.S.2.3 項）。

2.4.5.1.1 パリタプレビルの安全性

安全性薬理試験及び毒性試験において，パリタプレビル及びパリタプレビル/r に起因する懸念すべき所見はみられなかった。

げっ歯類及び非げっ歯類を用いた毒性試験においては薬理学的有効曝露量を上回る曝露量が確認された。反復投与毒性試験はパリタプレビル/r を，マウス（最長 6 ヵ月間），ラット（最長 3 ヵ月間）及びイヌ（最長 9 ヵ月間）に投与し，実施した。 マウス及びラットでは 3 ヵ月間までイヌでは 9 ヵ月間までの反復投与毒性試験において著変はみられなかった。これらの長期反復投与毒性の無毒性量における曝露量は，マウス，ラット及びイヌで，それぞれ 417，104 及び 1490 µg•h/mL であった（表 2.4-16）。

パリタプレビル/r の毒性試験においてみられた毒性変化は CD-1 マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験における胆嚢の変化のみであった。この変化はパリタプレビル/r の 100/30 mg/kg/日群及び 300/30 mg/kg/日群の数例のマウスでパリタプレビルの曝露量が 220 µg•h/mL 以上においてみられ，限局性びらん / 潰瘍，炎症（急性及び慢性）及び上皮肥大 / 過形成を特徴としていた。これらの変化は上皮構造の配列が乱れていたことから毒性と考えられた。TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験において，パリタプレビルの曝露量が 121 µg•h/mL で同様の変化がみられた。TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験におけるパリタプレビルの曝露量（269 µg•h/mL）が CD-1 マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験（304 µg•h/mL）と同様の曝露量を示したが，前腫瘍病変の特徴を示さなかった。更に，マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験でみられた胆嚢の変化は，4 週間の休薬期間終了後，びらん / 潰瘍はみられず，炎症 / 肥大 / 過形成の程度も軽減し，回復傾向を示した。

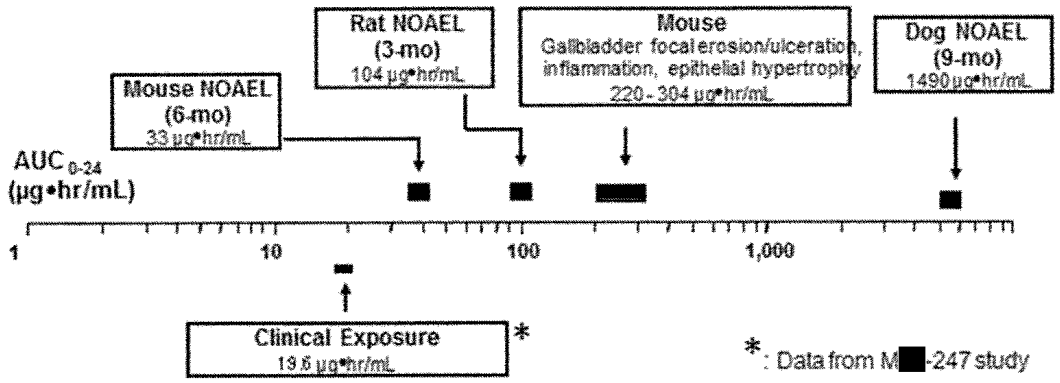
イヌの反復投与毒性試験においては，曝露量は高かった（イヌの 9 ヵ月間反復投与毒性試験：1490 µg•h/mL）が，毒性変化はみられなかった。イヌの胆嚢所見は，イヌの 4 週間及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験でみられた軽微な上皮細胞の変性 / 壊死であった。

ラットの 4 週間及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験において，リバビリンをパリタプレビル/r と併用投与したとき，新たな毒性や，既知の毒性所見の増悪はみられなかった。また，リバビリン

をパリタプレビル/r と併用投与したときの，パリタプレビル，リトナビル，リバビリンの血漿中濃度に顕著な変化はみられなかった。

無毒性量及び毒性量（マウスにおける胆嚢変化）における曝露量を図 2.4-7 に示す。

図 2.4-7. パリタプレビルの無毒性量，毒性量，及び臨床投与量における曝露量



復帰突然変異試験において，パリタプレビルは陰性結果を示した。*in vitro* のヒト染色体異常試験におけるパリタプレビルの結果は陽性であったが，2 つの *in vivo* 遺伝毒性試験（ラット骨髄小核試験及びラット肝コメットアッセイ）では陰性であった。そのため，科学的根拠の重要度（weight of evidence）によって，パリタプレビルのヒトに対する遺伝毒性リスクは低いという結論が得られた。この結論は，TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及びラット 2 年間がん性試験の陰性結果によって裏付けられた。

パリタプレビル/r をラットに投与したとき，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する変化，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への変化はみられなかった。マウス又はラットを用いた胚・胎児発生に関する毒性では，投与可能な最大曝露量において母体毒性や胎児毒性はみられなかった。

2.4.5.1.2 オムビタスビルの安全性

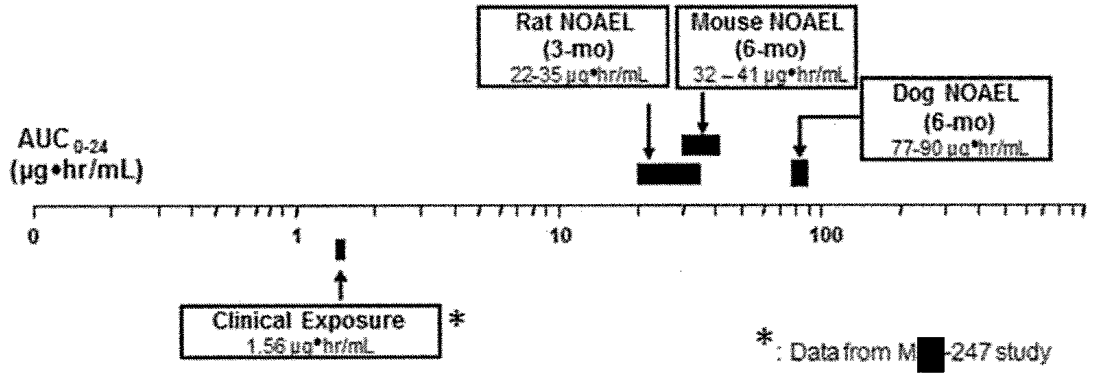
安全性薬理試験及び毒性試験において，オムビタスビルに起因する懸念すべき所見はみられなかった。

げっ歯類及び非げっ歯類を用いた毒性試験においては薬理学的有効曝露量を上回る曝露量が確認された。マウス及びイヌの 6 ヵ月間までの反復投与毒性試験において，オムビタスビルの曝露量が飽和するまで投与した結果，用量制限毒性及びその他の毒性はみられなかった。イヌでは 3 ヵ月間反復投与毒性試験において空腸絨毛の軽微又は軽度な空胞化 / 拡張及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験において十二指腸及び空腸の絨毛における空胞化がみられた。絨毛の拡張及び空胞化は乳び腔とは異なり，これらの変化の程度が軽微又は軽度であったこと，忍容性がみられたこと，摂餌量，体重増加に対する影響がみられなかったことから，毒性とは考えられな

かった。6 ヵ月反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量は，マウスで 36 μg•h/mL，イヌで 83 μg•h/mL であった。ヒトの臨床予定用量である 25 mg における全身曝露量は 1.56 μg•h/mL であり，これらと毒性試験から得られた値を比較すると，少なくとも 21 倍の安全域が確保される。オムビタスビルは，曝露量が飽和するまで投与したラットの 3 ヵ月間反復投与毒性試験においても，雌雄の曝露量がそれぞれ 35.3 μg•h/mL 及び 22.4 μg•h/mL においても忍容性が良好であった（表 2.4-17）。

オムビタスビルの無毒性量における曝露量を図 2.4-8 に示す。

図 2.4-8.　　オムビタスビルの無毒性量及び臨床投与量における曝露量



マウス及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では，曝露量が飽和するまで投与した結果，マウス（40.4 μg•h/mL）及びウサギ（6.26 μg•h/mL）ともに催奇形性はみられなかった。その際の安全域はそれぞれ 26 倍及び 4 倍であった。受胎能及び初期胚発生に関する試験及び出生前，出生後並びに母体への影響に関する試験では，安全域が 23 倍まで検討したが著変はみられなかった。また，ヘアレスマウスの 3 日間光毒性試験においては，曝露量が飽和するまで投与した結果（11.3 μg•h/mL），光毒性はみられなかった。復帰突然変異試験においてオムビタスビルは変異原性を示さなかった。また，*in vitro* 試験（ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（マウス骨髄の小核試験）のいずれにおいても染色体異常誘発性を示さなかった。オムビタスビルは TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験において AUC_{0-24h} が 37 μg•h/mL まで投与したが，がん原性を示さなかった。オムビタスビルはラットを用いた 2 年間がん原性試験において，30 mg/kg/日まで投与したが（AUC = 23 μg•hr/mL），がん原性を示さなかった（表 2.4-17）。

オムビタスビルの薬理活性のない代謝物である M29 及び M36 の毒性評価では，復帰突然変異試験及び染色体異常試験において陰性を示し，マウスの胚・胎児発生に関する試験ではヒト臨床予定用量における推定曝露量の 25 倍の曝露量においても催奇形性を示さなかった。マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，M29 及び M36 をそれぞれ，ヒト臨床予定用量における推

定曝露量の 25 倍及び 38 倍量を曝露させた結果，著変はみられなかった。更に，当該 1 ヵ月試験において評価した骨髄スメアにおいても小核の発現はみられなかった。

以上の結果から，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，遺伝毒性試験並びに TgHras マウス及びラットを用いたがん原性試験，光毒性試験の結果から，オムビタスビルの毒性ポテンシャルは低いと考えられた。また，薬理活性のない代謝物である M29 及び M36 については，*in vitro* 及び *in vivo* において遺伝毒性を示さず，反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験においても著変はみられなかった。

2.4.5.1.3 リバビリンとの併用投与による影響

AbbVie における抗 HCV 薬の開発初期にはパリタプレビル/r とリバビリンの併用投与毒性試験を実施した。リバビリンと DAA の併用投与による既存の毒性の増悪はみられなかった。オムビタスビルとリバビリンの併用投与による毒性試験は実施していない。2 つの DAA 及びリバビリンにおいて重複する毒性はみられていない。

リバビリン及び DAA 2 剤は，代謝又は消失経路において重なりも相互依存もない。リバビリンは CYP の基質ではなく，主要なヒト CYP の阻害剤でもない。リバビリンは可逆的なリン酸化又は脱リボシル化及びアミドの加水分解により代謝される。リバビリン及びその代謝物は肝外代謝により消失し，腎排泄される [6,7]。パリタプレビル及びリトナビルは CYP により代謝され，オムビタスビルはアミドの加水分解及びそれに次ぐ CYP を介する酸化及び / 又はアセチル化を受ける。パリタプレビル及びオムビタスビルは胆汁を介して糞中に排泄される。臨床第 II 相及び第 III 相試験において DAA 2 剤をリバビリンと併用投与しても個々の化合物の薬物動態は変化しなかった（2.7.2 項）。以上のことから，リバビリン，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの間で相互作用は起こらないと推定される。

2.4.5.2 まとめ

パリタプレビル/r 及びオムビタスビルの安全性薬理試験は GLP で実施した。

CYP，トランスポーター及び UGT1A1 を介する受ける側及び与える側としてのパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの薬物間相互作用のポテンシャルは，非臨床試験において，さらに DAA 2 剤レジメンの一部として臨床的に評価された。全体的にみると相互作用を受ける側として，DAA 2 剤レジメンにおけるすべての化合物は CYP3A，P-gp 及び / 又は BCRP の基質であり，その感受性は様々な程度である。パリタプレビルは OATP1B1/1B3 の基質であった。相互作用を与える側として，リトナビルは CYP3A の阻害を介して CYP を介する DDI の大部分に対して原因となる。それに次ぎ OATP1B1/1B3 の阻害を介してパリタプレビルが関与し，BCRP の阻害を介してパリタプレビル / リトナビルが関与し，UGT1A1 の阻害を介してオムビタスビル及びリトナビルが関与する。全体的にみると，狭い治療域の感受性の高い CYP3A の基質がリトナビルによる影響を受け，そして OATP の基質がパリタプレビルの影響を受ける。

パリタプレビル/r はマウス，ラット及びイヌの反復投与毒性試験において忍容性が良好であった。マウス及びラットでは 3 ヵ月間までイヌでは 9 ヵ月間までの反復投与毒性試験において著

変はみられなかった。これらの長期反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量は，マウス，ラット及びイヌで，それぞれ417，104及び1490 μg•h/mLであった（表2.4-16）。

パリタプレビル/rの毒性試験においてみられた毒性変化はCD-1マウスの6ヵ月間反復投与毒性試験における胆嚢の変化のみであった。この変化はパリタプレビルの血漿中曝露量が220 μg•h/mL以上においてみられ，限局性びらん / 潰瘍，炎症（急性及び慢性）及び上皮肥大 / 過形成を特徴としていた。イヌの胆嚢所見は，軽微な上皮細胞の変性 / 壊死に限定されていた。イヌの曝露量は1490 μg•h/mLまで到達していたが，上皮の障害像はみられなかった。また，4週間投与と9ヵ月投与では，9ヵ月投与における曝露量は4週間投与よりも高かったが，みられた変化で質及び程度が増悪することはなかった。

オムビタスビルでは，マウス及びイヌでは6ヵ月間，ラットでは3ヵ月間反復投与毒性試験を実施した結果，忍容性が良好であった。マウス，ラット及びイヌにおける最長投与期間の最高曝露量は，ぞれぞれ36.5，28.0及び83.3 μg•h/mLであり，ヒト臨床予定用量におけるAUC（1.56 μg•h/mL）と比較して，少なくとも18倍の安全域が確保された（表2.4-17）。

オムビタスビルの薬理活性のない代謝物であるM29及びM36の毒性評価では，*in vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験において陰性を示し，ヒト臨床予定用量における推定曝露量の25倍以上の曝露量で実施したマウスの胚・胎児発生に関する試験においても催奇形性を示さず，マウスの4週間反復投与毒性試験においても著変はみられなかった。

パリタプレビル/r及びオムビタスビルともに受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，胚・胎児発生に関する試験，並びに出世前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験に著変はみられなかった。パリタプレビル/r及びオムビタスビルの遺伝毒性試験及びがん原性試験の結果から，遺伝毒性誘発リスクは低いと考えられた。

パリタプレビル/r及びオムビタスビルともに，血液学的検査，免疫系器官重量及び病理組織学的検査，血清中グロブリン量に著変はみられず，感染の増加も確認されなかったことから，免疫抑制作用は無いと考えられた。

パリタプレビル/r及びオムビタスビルの毒性試験及び不純物を添加して実施した毒性試験の結果から，規格設定された不純物及び分解物については，安全性上の問題はないと考えられた。

パリタプレビル及びオムビタスビルは290–700 nmのスペクトルにおいて光吸収性を示し，最大光吸収波長におけるモル吸光係数は，それぞれ3.91×10^3 L $mol^{-1}cm^{-1}$（322 nm）（パリタプレビル 3.2.S.3.1 項）及び3.43×10^3 L $mol^{-1}cm^{-1}$（290 nm）（オムビタスビル 3.2.S.3.1 項）であった。これらの値は，ICH S10ガイドライン「医薬品の光安全性評価ガイドライン」において規定されている1000 L $mol^{-1}cm^{-1}$を上回っている。パリタプレビル及びオムビタスビルともに生理的pH溶液において光安定性を示した（パリタプレビル3.2.S.7.1項;オムビタスビル3.2.S.7.1項）。

パリタプレビル及びオムビタスビルの組織内分布は有色Long Evansラットにおいて定量的全身オートラジオグラフィ試験で評価された。リトナビルと併用した[^{14}C]パリタプレビルは単回経口投与後，主として肝臓に分布し，他のほとんどの組織にはわずかに分布した。放射能は皮膚及び眼において検出されなかった。[^{14}C]オムビタスビルに由来する放射能は緩慢に吸収され組織内に分布した。皮膚の濃度は血漿中と同程度であり，眼組織には放射能は検出されなかっ

た。DAA の[^{14}C]に由来する物質はメラニン含有組織に選択的に分布することはなく，皮膚や眼組織に蓄積しなかった。

ICH S10 の基準，すなわち，290–700 nm 間で光吸収帯が存在する場合，モル吸光係数が 1×10^3 L mol^{-1}cm^{-1} 以上の場合，光に照射される組織（皮膚や眼）に十分な量が分布する場合，のいずれか一つに該当する場合，さらなる光毒性評価が必要という基準に基づいて，オムビタスビルの光毒性試験をマウスを用いて実施した。

その結果，陰性であった。日本人患者におけるパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を投与した M13-004 試験（第 III 相臨床試験）において，光線過敏症関連事象（CMQ）に該当した有害事象は認められなかった。パリタプレビル/r，オムビタスビル及び dasabuvir* を投与したプラセボ対照臨床試験（第 III 相臨床試験である M[redacted]-646 及び M[redacted]-098 試験）のデータを用いて光過敏症のリスクを評価したところ，1026 例のうち 770 例の被験者がパリタプレビル r，オムビタスビル，dasabuvir* 及びリバビリンの投与を受け，256 例がプラセボ群へ割り当てられた。光毒性の可能性が考えられる有害事象の割合は低く，パリタプレビル/r/オムビタスビル/ dasabuvir* /リバビリン群では 0.5%，プラセボ対照群では 0.7%であり，両群に質的及び量的にも差はみられず，軽度な症状であり，消失した。光過敏症に起因する重篤な副作用及び投与中止例はなかった（2.7.4 項）。これらの結果から，ヒトの光毒性に対するリスク低減を考慮する場合，パリタプレビル/r 及びオムビタスビルのヒトにおける光毒性評価を実施しても，既存の知見から得られる情報と比較して，大きく上回る有用な情報は得られないと考えられた。

パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を粉砕して，CD-1 マウスに 4 週間反復投与した結果，著変はみられなかった。いずれの曝露量（AUC）も臨床で有効性が得られる曝露量と比較して 1–4 倍であった。

以上のとおり，薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態学試験及び毒性試験の結果は，HCV ジェノタイプ 1 及び 2 感染患者にパリタプレビル/r の 150/100 mg 及びオムビタスビルの 25 mg を 12 週間併用投与した場合の有効性及び安全性を支持するものであった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.4-16. パリタプレビル/r: マウス，ラット及びイヌの主要な毒性試験結果概要

毒性試験	動物種	投与期間	報告書番号	無毒性量 (mg/kg/日)*	無毒性量の曝露量 (μg•h/mL)	安全域[a]	毒性所見と曝露量 (μg•h/mL)	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験	マウス (TgHras)	4 週間	R&D/10/126	450/30	418	21	NA	4.2.3.2-450-3
	マウス (CD-1)	3 ヵ月間	R&D/09/1208	300/30	417	21	NA	4.2.3.2-450-4
		6 ヵ月間	R&D/09/1381	30/30	33	1.7	胆嚢：びらん / 潰瘍，炎症 (220 μg•h/mL)	4.2.3.2-450-5
	ラット (Sprague-Dawley)	4 週間	R&D/09/023	450/45	187	9.5	NA	4.2.3.2-450-7
		4 週間	R&D/08/1866	450/45/60[b]	40	2.0	NA	4.2.3.2-450-8
		3 ヵ月間	R&D/09/990	450/45	104	5.3	NA	4.2.3.2-450-9
		3 ヵ月間	R&D/09/525	450/45/60[b]	35	1.8	NA	4.2.3.2-450-10
	イヌ (Beagle)	4 週間	R&D/08/1170	20/10	645	33	NA	4.2.3.2-450-13
		3 ヵ月間	R&D/09/053	40/20	932	48	NA	4.2.3.2-450-14
		9 ヵ月間	R&D/09/1026	80/20	1490	76	NA	4.2.3.2-450-15
がん原性試験	マウス (TgHras)	6 ヵ月間	R&D/12/179	300/30	269[c]	14	NA	4.2.3.4.2-450-1
	ラット (Sprague-Dawley)	2 年間	R&D/10/1434	300/30	53	2.7	NA	4.2.3.4.1-450-1
生殖発生毒性試験	ラット受胎能	M: 交配期間前 28 日-剖検 F: 交配期間前 15 日-妊娠 7 日	R&D/10/1351	300/30	24	1.2	NA	4.2.3.5.1-450-1
	マウス胚・胎児発生	妊娠 6 日–妊娠 15 日	R&D/09/1178	300/30	686	35	NA	4.2.3.5.2-450-2
	ラット胚・胎児発生	妊娠 6 日–妊娠 17 日	R&D/09/847	450/45	59	3.0	NA	4.2.3.5.2-450-4
	ラット周産期	妊娠 7 日–授乳 20 日	R&D/12/186	300/30	116	5.9	NA	4.2.3.5.3-450-1

* パリタプレビル/リトナビルの投与量; NA = 特記すべき所見なし; M：雄，F：雌

a M[redacted]-247 試験の定常状態の AUC（19.6 μg•h/mL）を用いて算出

b リバビリンの併用時の投与量

c 胆嚢の変化は R&D/09/1381 と同様にみられたが，がん原性の評価という意味で，毒性として取り扱わなかった

表 2.4-17. オムビタスビル及び代謝物: マウス，ラット，ウサギ及びイヌの主要な毒性試験結果概要

毒性試験	動物種	投与期間	報告書番号	無毒性量 (mg/kg/日)*	無毒性量の曝露量 (μg•h/mL)	安全域 [a]	毒性所見と曝露量 (μg•h/mL)	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験	マウス (TgHras)	4 週間	R&D/11/096	150	45	29	NA	4.2.3.2-267-4
	マウス (CD-1)	4 週間	R&D/10/003	60 (M); 120 (F)	M: 103; F:67	M: 66; F:43	NA	4.2.3.2-267-3
		3 ヵ月間	R&D/10/458	400	M: 63; F: 37	M: 40; F: 24	NA	4.2.3.2-267-5
		6 ヵ月間	R&D/11/561	200	36	23	NA	4.2.3.2-267-6
		4 週間 (M29)	R&D/13/760	3.5 (M); 3 (F)	17	25	NA	4.2.3.7.5-267-1
		4 週間 (M36)	R&D/13/701	6	17	38	NA	4.2.3.7.5-267-2
	ラット(Sprague-Dawley)	3 ヵ月間	R&D/10/1472	300	28	18	NA	4.2.3.2-267-8
	イヌ (Beagle)	4 週間	R&D/09/1465	60	49	31	NA	4.2.3.2-267-10
		3 ヵ月間	R&D/10/461	100	84	54	NA	4.2.3.2-267-11
		6 ヵ月間	R&D/10/1371	100	83	53	NA	4.2.3.2-267-12
がん原性試験	マウス (TgHras)	6 ヵ月間	R&D/12/574	150	37	24	NA	4.2.3.4.2-267-1
	ラット (Sprague-Dawley)	2 年間	R&D/12/066	30	23	15	NA	4.2.3.4.1-267-1
生殖発生毒性試験	マウス受胎能	M: 43 日間 (交配期間前–剖検前日) F: 21-34 日間 (交配期間前-妊娠 6 日)	R&D/12/279	200	36 [b]	23 [b]	NA	4.2.3.5.1-267-1
	マウス胚・胎児発生	妊娠 6 日–妊娠 15 日	R&D/11/369	150	40	26	NA	4.2.3.5.2-267-2
		妊娠 6 日–妊娠 15 日(M29)	R&D/13/548	4.5	17	25 [c]	NA	4.2.3.7.5-267-6
		妊娠 6 日–妊娠 15 日(M36)	R&D/13/549	6	12	27 [c]	NA	4.2.3.7.5-267-7
	ウサギ胚・胎児発生	妊娠 7 日–妊娠 19 日	R&D/11/406	60	6	3.8	NA	4.2.3.5.2-267-4
	マウス周産期	妊娠 6 日–授乳 20 日	R&D/12/711	200	36 [b]	23	NA	4.2.3.5.3-267-1

NA =特記すべき所見なし ; M：雄, F：雌;
a M[redacted]-247 試験の定常状態の AUC（1.56 μg•h/mL）を用いて算出
b トキシコキネティクスを実施していない。曝露量はマウス 6 ヵ月間反復投与毒性試験のデータ
c M29 及び M36 の曝露量は 0.669 及び 0.442 μg•hr/mL を用いて算出 (2.6.4.5.2 項)

2.4.6 参考文献一覧

1. Draft Guidance for Industry: Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2013. (4.3.1-1)
2. FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001. (4.3.1-2)
3. 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. (4.3.1-4)
4. FDA. Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites. CDER 2008. (4.3.1-3)
5. MPI. Executive Summary Report. MPI Research Study Number: 999-714-14. 2014. (4.3.1-6)
6. Merck & Co., Inc. REBETOL (ribavirin USP) Package Insert (4.3.1-2)
7. Dixit NM, Perelson AS. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. Cell. Mol. Life Sci. 2006;63:832-842. (4.3.1-2)