2.6.6 毒性試験の概要文

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 1
2.6.6.1 パリタプレビル まとめ 注1, 注2 7
2.6.6.1 オムビタスビルまとめ 注3, 注4 13
2.6.6.2 パリタプレビル回投与毒性試験 21
2.6.6.2.1 パリタプレビルの SD ラットを用いた単回経口投与毒性試験 21
2.6.6.2.2 パリタプレビルのビーグル犬を用いた単回経口投与毒性試験 22
2.6.6.2 オムビタスビル単回投与毒性試験 23
2.6.6.3 パリタプレビル反復投与毒性試験 23
2.6.6.3.1 パリタプレビル/r の野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験 23
2.6.6.3.2 パリタプレビル/r の CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 24
2.6.6.3.3 パリタプレビル/r の野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 25
2.6.6.3.4 パリタプレビル/r の CD-1 マウスを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 27
2.6.6.3.5 パリタプレビル/r の CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験 28
2.6.6.3.6 パリタプレビル/r の SD ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験 29
2.6.6.3.7 パリタプレビル/r の SD ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 31
2.6.6.3.8 パリタプレビル/r 及びリバビリンの SD ラットを用いた 4 週間及び 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 32
2.6.6.3.9 パリタプレビル/r のイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 33
2.6.6.3.10 パリタプレビル/r のイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 35
2.6.6.3.11 パリタプレビル/r のイヌを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 36
2.6.6.3.12 パリタプレビル/r のイヌを用いた 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験 37
2.6.6.3 オムビタスビル反復投与毒性試験 38
2.6.6.3.1 オムビタスビルの野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 5 日間トキシコキネティクス試験 39
2.6.6.3.2 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験 39

2.6.6.3.3 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 40
2.6.6.3.4 オムビタスビルの野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 41
2.6.6.3.5 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 42
2.6.6.3.6 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月週間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験 43
2.6.6.3.7 オムビタスビルの SD ラットを用いた 14 日間反復経口投与用量設定試験 44
2.6.6.3.8 オムビタスビルの SD ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与試験 45
2.6.6.3.9 オムビタスビルのイヌを用いた 14 日間反復経口投与用量設定試験 45
2.6.6.3.10 オムビタスビルのイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 46
2.6.6.3.11 オムビタスビルのイヌを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 47
2.6.6.3.12 オムビタスビルのイヌを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験 48
2.6.6.4 パリタプレビル遺伝毒性試験 49
2.6.6.4.1 パリタプレビルの細菌を用いた復帰突然変異試験 49
2.6.6.4.2 パリタプレビルヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 49
2.6.6.4.3 パリタプレビルのラット小核試験 50
2.6.6.4.4 パリタプレビルのラット肝臓を用いたコメットアッセイ 51
2.6.6.4 オムビタスビル遺伝毒性試験 51
2.6.6.4.1 オムビタスビルの細菌を用いた復帰突然変異試験 51
2.6.6.4.2 オムビタスビルのヒト培養リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験 52
2.6.6.4.3 オムビタスビルのマウス小核試験 53
2.6.6.5 パリタプレビルのがん原性試験 54
2.6.6.5.1 パリタプレビルのヘミ接合体 CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic マウスを用いた 6 ヵ月間反復経口投与がん原性試験 54
2.6.6.5.2 パリタプレビル/r のラットを用いた 2 年間反復経口がん原性試験 55
2.6.6.5 オムビタスビルのがん原性試験 57
2.6.6.5.1 オムビタスビルのヘミ接合体 CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic マウスを用いた 6 ヵ月間反復経口投与がん原性試験 57
2.6.6.5.2 オムビタスビルのラットを用いた 2 年間反復経口がん原性試験 57
2.6.6.6 パリタプレビル生殖発生毒性試験 59
2.6.6.6.1 パリタプレビルの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 59
2.6.6.6.1.1 パリタプレビル/r の SD ラット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 59

2.6.6.6.2 パリタプレビル/r の胚・胎児発生に関する試験 59
2.6.6.6.2.1 パリタプレビル/r のマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験 59
2.6.6.6.2.2 パリタプレビル/r のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 59
2.6.6.6.2.3 パリタプレビル/r のウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 60
2.6.6.6.3 パリタプレビルの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 61
2.6.6.6.3.1 パリタプレビル/r のラットを用いた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 61
2.6.6.6.4 パリタプレビルの幼若動物を用いた試験 62
2.6.6.6 オムビタスビル生殖発生毒性試験 62
2.6.6.6.1 オムビタスビルの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 62
2.6.6.6.1.1 オムビタスビルの CD-1 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 62
2.6.6.6.2 オムビタスビルの胚・胎児発生に関する試験 63
2.6.6.6.2.1 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験（予備試験） 63
2.6.6.6.2.2 オムビタスビルのマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験 64
2.6.6.6.2.3 オムビタスビルのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 （予備試験） 65
2.6.6.6.2.4 オムビタスビルのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 66
2.6.6.6.3 オムビタスビルの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 67
2.6.6.6.3.1 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に関する試験 67
2.6.6.6.4 オムビタスビルの幼若動物を用いた試験 68
2.6.6.7 パリタプレビル局所刺激性試験 68
2.6.6.7 オムビタスビル局所刺激性試験 68
2.6.6.8 パリタプレビルその他の毒性試験 69
2.6.6.8.1 パリタプレビルの免疫毒性試験 69
2.6.6.8.2 パリタプレビルの不純物 69
2.6.6.8.2.1 パリタプレビルの不純物の SD ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 69
2.6.6.8.2.2 パリタプレビルの反復投与毒性試験における被験物質の不純物量 69
2.6.6.8.2.3 パリタプレビルの不純物（ A* ）細菌を用いた復帰突然変異試験 70

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.2.4 パリタプレビルの不純物（ B* ）細菌を用いた復帰突然変異試験 71
2.6.6.8.2.5 パリタプレビルの不純物（ C* ）の細菌を用いた復帰突然変異試験 71
2.6.6.8.3 パリタプレビルのその他の試験 71
2.6.6.8.3.1 パリタプレビルの溶媒 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）の CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 71
2.6.6.8.4 パリタプレビルの光毒性試験 72
2.6.6.8 オムビタスビルその他の毒性試験 72
2.6.6.8.1 オムビタスビルの免疫毒性試験 72
2.6.6.8.2 オムビタスビルの代謝物 72
2.6.6.8.2.1 CD-1 マウスを用いた M29 の 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 73
2.6.6.8.2.2 CD-1 マウスを用いた M36 の 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 74
2.6.6.8.2.3 M29 及び M36 の細菌を用いた復帰突然変異試験 74
2.6.6.8.2.4 M29 及び M36 のヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 75
2.6.6.8.2.5 M29 及び M36 の妊娠 CD-1 マウスを用いた 10 日間反復経口投与試験 76
2.6.6.8.2.6 M29 のマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験 76
2.6.6.8.2.7 M36 のマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験 77
2.6.6.8.3 オムビタスビルの不純物 78
2.6.6.8.3.1 オムビタスビルの不純物の CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 78
2.6.6.8.3.2 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験で使用した不純物量（ O* , P* 及び R* ） 78
2.6.6.8.3.3 オムビタスビルの 3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験で使用した不純物量（ S* , T* ） 80
2.6.6.8.4 オムビタスビルのその他の試験 81
2.6.6.8.4.1 ヘアレスマウスを用いた光毒性試験 81
2.6.6.8.4.2 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いたパリタプレビル/r との 4 週間併用反復経口投与毒性試験 82
2.6.6.9 パリタプレビル考察及び結論 83
2.6.6.9 オムビタスビル考察及び結論 87
2.6.6.10 パリタプレビルの参考文献 90

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.10 オムビタスビルの参考文献 90

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System	-
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPN	Chronic Progressive Nephropathy	慢性進行性腎症
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
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FDA	Food and Drug Administatration	米国食品医薬品局
GLDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
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
ICH	International Committee on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
NMU	N-nitroso-N-methylurea	N－ニトロソ－N－メチルウレア

2.6.6.1 パリタプレビル まとめ 注1, 注2

パリタプレビルの毒性試験は，他の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）との併用投与によるC型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ1及び2感染患者を対象とし，12週間併用療法の臨床開発を進め，製造販売承認を取得するために必要なデータを収集することを目的に計画され実施した。

パリタプレビルの安全性は，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験（ラットの2年間試験及びトランスジェニックマウス（以下「TgHrasマウス」）の6ヵ月間試験），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，胚・胎児発生に関する試験，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）を実施して，評価した。単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験ではパリタプレビルを単剤で投与した。パリタプレビルは主にチトクロムP450「以下（CYP）」で代謝されることから，CYP3A4阻害剤であるリトナビルと併用することで，パリタプレビルの曝露量を増加することができる。したがって，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，がん原性試験では，ヒトの臨床投与と同様にパリタプレビルをリトナビルと併用投与（以下「パリタプレビル/r」）した。

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。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。非臨床開発の初期段階においては，早期の治験を可能にするため，毒性試験に用いるげっ歯類としてラットを選定した。しかし，ラットで達成できた曝露量は初期の薬物動態評価から予想されたほど高くなく，ラットを用いた3ヵ月間までの試験において，パリタプレビルに関連する毒性を特定することができなかった。そのため，その他の毒性試験においては，ラットよりも高い曝露量が得られるCD-1マウスをげっ歯類として選択した。イヌはサルと比較し，高い曝露量が得られることから，非げっ歯類として選択した。

パリタプレビルの毒性試験一覧を表2.6.6-1に示す。投与量の欄の下線は無毒性量を示す。

注1: パリタプレビルは，これまで実施された試験においては，A-1043422.0，又はパリタプレビルと表記した。リトナビルは，国際一般的名称であり，利用した参考文献ではA-84538，Abbott-84538又はABT-538と表記した。

注2:毒性試験ではフリー体のパリタプレビルを用いた。投与量は体重換算して算出した。投与経路はヒトの臨床投与経路と同じ経口投与とし，マウス，ラット及びウサギには強制経口投与し，イヌにはパリタプレビルを充填したカプセルを投与した。

表 2.6.6-1　　パリタプレビルの毒性試験一覧

毒性試験	動物種 (系統)	投与経路	投与期間	投与量[a,b] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験	ラット (Sprague-Dawley)	経口	単回	0, 50, 300, 600	適	Abbott	R&D/08/1425	4.2.3.1-450-1
	イヌ (Beagle)	経口（カプセル）	単回	0, 10, 30, 100	適	Abbott	R&D/08/1426	4.2.3.1-450-2
反復投与毒性試験	マウス (TgHras[d])	経口	7 日間	0/0, 100/30, 300/30, 450/30	不適	[redacted]	R&D/09/1295	4.2.3.2-450-1
	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0/0, 100/10, 100/100, 300/30, 300/100[c]	不適	[redacted]	R&D/09/895	4.2.3.2-450-2
	マウス (TgHras[d])	経口	4 週間	0/0, 100/30, 300/30, 450/30	適	[redacted]	R&D/10/126	4.2.3.2-450-3
	マウス (CD-1)	経口	3 ヵ月間	0/0, 30/30, 100/30, 300/30	適	[redacted]	R&D/09/1208	4.2.3.2-450-4
	マウス (CD-1)	経口	6 ヵ月間	0/0, 30/30, 100/30, 300/30	適	[redacted]	R&D/09/1381	4.2.3.2-450-5
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	0/0, 100/15, 300/15, 520/15[e]	適	Abbott	R&D/08/1427	4.2.3.2-450-6
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	0/45, 100/15, 300/30, 450/45	適	Abbott	R&D/09/023	4.2.3.2-450-7
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	3 ヵ月間	0/15, 0/45, 100/15, 300/30, 450/45	適	Abbott	R&D/09/990	4.2.3.2-450-9
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	450/45/0, 0/0/60, 0/45/60, 100/15/60, 450/45/60	適	Abbott	R&D/08/1866	4.2.3.2-450-8
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	3 ヵ月間	450/45/0, 100/15/60, 450/45/60	適	Abbott	R&D/09/525	4.2.3.2-450-10
	イヌ (Beagle)	経口（カプセル）	5 日間	15/7.5, 30/15	不適	Abbott	R&D/08/733	4.2.3.2-450-11
	イヌ (Beagle)	経口（カプセル）	4 週間	0/0, 10/5, 20/10, 30/15[f]	不適	Abbott	R&D/08/1109	4.2.3.2-450-12
	イヌ (Beagle)	経口（カプセル）	4 週間	0/0, 5/5, 10/5, 20/10	適	Abbott	R&D/08/1170	4.2.3.2-450-13
	イヌ (Beagle)	経口（カプセル）	3 ヵ月間	0/0, 5/5, 10/5, 20/10, 40/20	適	Abbott	R&D/09/053	4.2.3.2-450-14
	イヌ (Beagle)	経口（カプセル）	9 ヵ月間	0/0, 5/5, 20/10, 80/20	適	[redacted]	R&D/09/1026	4.2.3.2-450-15

表 2.6.6-1　パリタプレビルの毒性試験一覧（続き）

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[a,b] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌，大腸菌（復帰突然変異試験）	*in vitro*	52 ± 4 時間	0, 100, 333, 667, 1000, 3330, 5000[g]	適	[redacted]	R&D/08/1363	4.2.3.3.1-450-1
	ヒトリンパ球（染色体異常試験）	*in vitro* -S9	3 時間	0, 350, 400, 450[h]	適		R&D/08/1364	4.2.3.3.1-450-2
		in vitro -S9	22 時間	0, 15, 30, 40[h]	適		R&D/08/1364	4.2.3.3.1-450-2
		in vitro +S9	3 時間	0, 160, 250, 350[h]	適		R&D/08/1364	4.2.3.3.1-450-2
	ラット (Sprague-Dawley) (小核試験)	経口	24 及び 48 時間	0, 500, 1000, 2000	適		R&D/08/1365	4.2.3.3.2-450-1
	ラット (Sprague-Dawley) (コメットアッセイ)	経口	2 日間	0, 500, 1000, 2000[i]	適		R&D/08/1786	4.2.3.3.2-450-2
がん原性試験	マウス(ヘミ接合体 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic)	経口	6 ヵ月間	0/0, 6/30, 60/30, 300/30[j]	適		R&D/12/179	4.2.3.4.2-450-1
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	2 年間	0/0, 6/30, 60/30, 300/30[j]	適		R&D/10/1434	4.2.3.4.1-450-1
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	ラット(Sprague-Dawley)	経口	[注参照[k]]	0/0, 6/30, 60/30, 300/30	適		R&D/10/1351	4.2.3.5.1-450-1
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日–妊娠 15 日	0/0, 100/10, 100/100, 300/30, 300/100	不適		R&D/09/891	4.2.3.5.2-450-1
胚・胎児発生に関する試験	マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日–妊娠 15 日	0/0, 30/30, 100/30, 300/30	適		R&D/09/1178	4.2.3.5.2-450-2
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ラット (Sprague-Dawley)	経口	妊娠 6 日–妊娠 17 日	0/0, 100/15, 200/20, 300/30, 450/45	不適		R&D/09/882	4.2.3.5.2-450-3
胚・胎児発生に関する試験	ラット (Sprague-Dawley)	経口	妊娠 6 日–妊娠 17 日	0/0, 30/15, 100/15, 450/45	適		R&D/09/847	4.2.3.5.2-450-4
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ウサギ (New Zealand White)	経口	妊娠 7 日–妊娠 19 日	0/0, 100/100, 200/200, 400/400[l]	不適		R&D/09/599	4.2.3.5.2-450-5

表 2.6.6-1. パリタプレビルの毒性試験一覧（続き）

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[a,b] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
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	ラット (Sprague-Dawley)	経口	妊娠 7 日–授乳 20 日	0/0, 6/30, 30/30, 300/30	適	[redacted]	R&D/12/186	4.2.3.5.3-450-1
その他の毒性試験								
不純物	ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	0, 300/30 (不純物添加 / 無添加)	適	Abbott	R&D/10/1064	4.2.3.7.6-450-1
	ネズミチフス菌，大腸菌（復帰突然変異試験）	*in vitro*	52 ± 4 時間	1.60, 5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000 µg/プレート	適	[redacted]	R&D/13/392	4.2.3.7.6-450-2
	ネズミチフス菌，大腸菌（復帰突然変異試験）	*in vitro*	52 ± 4 時間	1.60, 5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000 µg/プレート	適	[redacted]	R&D/13/484	4.2.3.7.6-450-3
	ネズミチフス菌，大腸菌（復帰突然変異試験）	*in vitro*	48–72 時間	15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/プレート	適	[redacted]	R&D/13/684	4.2.3.7.6-450-4
その他	マウス (CD-1)	経口	4 週間	2, 3, 5, 10 mL/kg[m]	不適	Abbott	R&D/09/1434	4.2.3.7.7-450-1

[a] 投与量及び無毒性量は mg/kg/日で表し，パリタプレビル/r の順で記載。単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験はパリタプレビルを単剤投与した。R&D/08/1866 試験及び R&D/09/525 試験については，パリタプレビル/r/リバビリンの順に記載した

[b] 下線は無毒性量を表す

[c] 最大曝露を示した投与量を無毒性量とした

[d] 野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス.を用いた

[e] Day 1 及び Day 2 における最高用量は 600/15 mg/kg/日であったが，投与液に析出物がみられたため，Day 3 から Day 28 まで 520/15 mg/kg/日を投与した

[f] 最大曝露は 20/10 mg/kg/日の用量で測定された

[g] 濃度単位：µg/plate

[h] 濃度単位：µg/mL

[i] 1 日 1 回投与を 2 日間行った。肝臓は 2 回目の投与後 3 時間に採取した

[j] 投与量及び無毒性量は mg/kg/日で表し，パリタプレビル/r の順で記載した

[k] 雄マウスには，交配期間前 28 日から交配期間をとおして剖検日（Day 60）の前日まで反復投与を実施した。雌マウスには交配期間前 15 日から交配期間をとおして妊娠 7 日まで反復投与を実施した

[l] 無毒性量は算出されなかった

[m] 本試験は，パリタプレビル/r ではなく，溶媒の忍容性を評価した

主要な毒性試験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。ラット及びイヌを用いた主要でない毒性試験は非 GLP 試験として実施したが，QA 査察を受けていない等，GLP に準拠していない部分もあるものの，作業の大部分は GLP と同様に実施した。

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。本試験における胆嚢の変化は，4 週間の休薬期間終了後にはびらん / 潰瘍がみられず，回復傾向を示した。また，同試験において血漿中曝露量が 33 μg•h/mL においてはみられなかった。同じ投与量及び曝露量を示したマウスを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験では，曝露量が 417 μg•h/mL まで到達したが，胆嚢の変化はみられなかった。一方，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，病理組織学的検査において，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及び回復性がみられたことから，毒性所見と判断しなかった。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。マウス及びイヌにおいてみられた胆嚢の変化は，リトナビル単独で投与した場合にはみられない変化であることからパリタプレビルに関連した変化と考えられた。ラットは胆嚢を有しないげっ歯類であることから，ヒトにおける胆嚢への影響を評価する場合は，適切な動物種ではないと考えられる。イヌにおいては，高い曝露量が得られた（1490 μg•h/mL）が，毒性変化はみられなかった。

ラットを用いた 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，リバビリンの併用投与によるパリタプレビル/r の曝露量への著しい影響はみられなかった。

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。なお，パリタプレビルは肝臓に高度に分布することから，染色体異常誘発性の *in vivo* 評価として適切な *in vivo* ラット肝コメットアッセイを用いた。リトナビルは標準的な遺伝毒性試験において陰性であった（4.3.4-1 項，4.3.4-2 項，4.3.4-3 項及び 4.3.4-4 項）。したがって，パリタプレビル及びリトナビルの遺伝毒性リスクは低いと考えられる。

ラットを用いた 2 年間がん原性試験及び TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験においては，発がん性を示唆する変化はみられなかった。パリタプレビル/r に関連する 2 次的な腫瘍性病変もみられなかった。TgHras マウスにけるパリタプレビル/r に関連する非腫瘍性病変は，CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験みられたものと同様に，限局性びらん / 潰瘍，炎症（急性及び慢性）及び上皮肥大 / 過形成を特徴とする胆嚢の変化のみであった。これらの

変化が前腫瘍病変又は腫瘍病変に進展することを示唆する変化はみられなかった。これらのがん原性試験の結果は，遺伝毒性リスクが低いことを示唆した遺伝毒性試験の結果と一致した。

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。CD-1 マウス又はラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，母体毒性や胎児毒性はみられなかった。ウサギはパリタプレビル/r においては経口投与及び非経口投与とも十分な曝露量を得ることができなかったことから，胚・胎児発生に関する試験における第 2 種目の動物種として CD-1 マウスを選択した。

パリタプレビルの原薬中に 0.15%以上含まれる不純物について，パリタプレビルに 0.4%又は 0.5%になるように添加し，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施した。

また，これらの不純物は 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。日米 EU 医薬品規制調査国際会議（以下「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。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。

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を実施していない。

オムビタスビルの毒性試験及びパリタプレビル/r の毒性試験，並びにオムビタスビル及びパリタプレビル/r を併用投与した臨床試験において，併用投与による懸念を示す変化がみられなかったことから，オムビタスビル及びパリタプレビル/r 併用投与毒性試験を実施しなかった。しかし，オムビタスビル及びパリタプレビル/r の配合剤開発に際し，ロシア当局が併用投与毒性試験の実施を求める可能性を考慮し，CD-1 マウスを用いた低用量のオムビタスビル及びパリタプレビル/r の併用投与による 4 週間反復投与毒性試験を実施した。その結果，パリタプレビル及びオムビタスビルの曝露量がヒトの推定曝露量の 1-4 倍量程度の曝露量において毒性所見はみられなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.1 オムビタスビルまとめ 注3, 注4

オムビタスビルの毒性試験は，HCV ジェノタイプ 1 及び 2 感染患者を対象とし，他の DAA との併用投与による 12 週間併用療法の臨床開発を進め，製造販売承認を取得するために必要なデータを収集することを目的に計画され実施した。

オムビタスビルの安全性は，反復投与毒性試験（ラットで最長 3 ヵ月間，マウス及びイヌで最長 6 ヵ月間），遺伝毒性試験，マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，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，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に関する試験，TgHras マウスの 6 ヵ月間がん原性試験，ラットの 2 年間がん原性試験並びにヘアレスマウスを用いた光毒性試験を実施し，評価した。オムビタスビルのヒト特有の代謝物 M29 及び M36 の安全性を評価するために，*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及びマウスの胚・胎児発生に関する試験を実施した。マウスの 4 週間反復投与毒性試験では遺伝毒性（小核誘発性）も検討した。オムビタスビルの不純物を用いたマウスの 4 週間反復投与毒性試験も実施した。

マウス及びイヌはラット及びサルと比較して曝露量が高かったこと，及び *in vitro* の肝細胞における代謝パターンがマウス，イヌ及びヒトで類似していたことから，これらを主要な毒性試験の動物種として選定した。一方，薬理活性の無い，ヒト特有の代謝物（M29 及び M36）は毒性試験で用いた動物種ではみられず，その他のオムビタスビルの代謝物は，マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおいてもみられた。

オムビタスビルの毒性試験一覧を表 2.6.6-2 に示す。投与量の欄の下線は無毒性量を示す。

注 3: オムビタスビルは，これまで実施された試験においては，A-1233617，A-1233617.0（free base），又はオムビタスビルと表記した。毒性試験ではフリー体のオムビタスビルを用いた。投与量は体重換算して算出した。投与経路はヒトの臨床投与経路と同じ経口投与とし，マウス，ラット及びウサギには強制経口投与し，イヌにはオムビタスビルを充填したカプセルを投与した。

注 4: オムビタスビルの毒性試験は，HCV ジェノタイプ 1 及び 2 感染患者を対象とし，他の DAA との併用投与による 12 週間併用療法の臨床開発を進め，製造販売承認を取得するために必要なデータを収集することを目的に計画され実施した。

表 2.6.6-2. オムビタスビルの毒性試験一覧

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[a] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験	マウス (CD-1)	経口	14 日間	0, 2.85, 28.5, 95.1	不適	Abbott	R&D/10/493	4.2.3.2-267-2
	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0, 1, 5, 20, 60 (雄) 0, 2, 10, 40, 120 (雌)	適	Abbott	R&D/10/003	4.2.3.2-267-3
	マウス (野生型 TgHras)	経口	4 週間	0, 5, 25, 150 (雄) 0, 10, 50, 150 (雌)	適	Abbott	R&D/11/096	4.2.3.2-267-4
	マウス (CD-1)	経口	3 ヵ月間	0, 2.5, 20, 400 (雄) 0, 5, 40, 400 (雌)	適	[redacted]	R&D/10/458	4.2.3.2-267-5
	マウス (CD-1)	経口	6 ヵ月間	0, 5, 20, 200 (雄) 0, 10, 40, 200 (雌)	適	[redacted]	R&D/11/561	4.2.3.2-267-6
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	14 日間	0, 2.5, 5, 15, 30 (15/回×2)	不適	[redacted]	R&D/09/1241	4.2.3.2-267-7
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	3 ヵ月間	0, 10, 30, 300	適	Abbott	R&D/10/1472	4.2.3.2-267-8
	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)[b]	14 日間	0, 3, 20, 60	不適	[redacted]	R&D/09/1242	4.2.3.2-267-9
	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)[b]	4 週間	0, 2, 10, 60	適	Abbott	R&D/09/1465	4.2.3.2-267-10
	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)[b]	3 ヵ月間	0, 2, 10, 100	適	[redacted]	R&D/10/461	4.2.3.2-267-11
	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)[b]	6 ヵ月間	0, 4, 20, 100	適	Abbott	R&D/10/1371	4.2.3.2-267-12
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌，大腸菌 (復帰突然変異試験)	*in vitro*	-	0, 1.00, 5.00, 10.0, 50.0, 100.0, 500, 1000, 5000 µg/プレート	適	[redacted]	R&D/10/102	4.2.3.3.1-267-1
	ヒトリンパ球 (染色体異常試験)	*in vitro*	-	0, 113, 150, 225 µg/mL	適	[redacted]	R&D/10/111	4.2.3.3.1-267-2
	マウス (CD-1) (小核試験)	経口	単回	0, 500, 1000, 2000	適	[redacted]	R&D/10/369	4.2.3.3.2-267-1

表 2.6.6-2. オムビタスビルの毒性試験一覧（続き）

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[a,] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
がん原性試験	マウス (ヘミ接合体 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic)	経口	6 ヵ月間	0, 2.5, 10, 150 (雄) 0, 5, 20, 150 (雌)	適	[redacted]	R&D/12/574	4.2.3.4.2-267-1
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	2 年間	0, 3, 10, 30	適		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	マウス (CD-1)	経口	脚注参照[c]	0, 5, 20, 200 (雄) 0, 10, 40, 200 (雌)	適		R&D/12/279	4.2.3.5.1-267-1
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日–妊娠 15 日	0, 15, 50, 150, 500	適		R&D/10/1462	4.2.3.5.2-267-1
胚・胎児発生に関する試験	マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日–妊娠 15 日	0, 15, 50, 150	適		R&D/11/369	4.2.3.5.2-267-2
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ウサギ (New Zealand White)	経口	妊娠 7 日–妊娠 19 日	0, 10, 60, 200	適		R&D/10/1491	4.2.3.5.2-267-3
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ (New Zealand White)	経口	妊娠 7 日–妊娠 19 日	0, 10, 60	適		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	マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日–授乳 20 日	0, 10, 40, 200	適		R&D/12/711	4.2.3.5.3-267-1

表 2.6.6-2. オムビタスビルの毒性試験一覧（続き）

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[a,] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
その他の毒性試験								
代謝物 M29	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0, 1, 2, 3 (雌) 0, 1, 2, 3.5 (雄) (M29)	適	AbbVie	R&D/13/760[d]	4.2.3.7.5-267-1
M36	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0, 1.5, 3, 6 (M36)	適	AbbVie	R&D/13/701[d]	4.2.3.7.5-267-2
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌，大腸菌 (復帰突然変異試験)	In vitro	-	0, 1.6, 5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/plate	適	[redacted]	R&D/13/487	4.2.3.7.5-267-3
	ヒトリンパ球 (染色体異常試験)	In vitro	-	M29: 0, 137, 196, 280 µg/mL (3 時間, +/- S9) 0, 5.54, 32.9, 67.2 µg/mL (24 時間, -S9) M36: 0, 137, 196, 280 µg/mL (3 時間, -S9) 0, 67.2, 96, 137 µg/mL (24 時間, -S9) 0, 196, 280, 400 µg/mL (3 時間+S9)	適	[redacted]	R&D/13/485	4.2.3.7.5-267-4
胚・胎児発生に関する試験	マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日–妊娠 15 日	0, 0.5, 1.5, 3, 5 (M29) 0, 0.5, 1.5, 3, 6 (M36)	不適	AbbVie	R&D/13/483	4.2.3.7.5-267-5
	マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日–妊娠 15 日	0, 1, 2.5, 4.5 (M29)	適	[redacted]	R&D/13/548	4.2.3.7.5-267-6
	マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日–妊娠 15 日	0, 1.5, 3, 6 (M36)	適	[redacted]	R&D/13/549	4.2.3.7.5-267-7

表 2.6.6-2. オムビタスビルの毒性試験一覧（続き）

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[a,b] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
不純物	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0, 200[e]	適	Abbott	R&D/12/570	4.2.3.7.6-267-1
光毒性	マウス (SKH-1-hr)	経口	3 日間	0, 10, 40, 200	適	[redacted]	R&D/11/436	4.2.3.7.7-267-2
併用毒性試験	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0, 30/20/2[f]	適	AbbVie	R&D/13/761	4.2.3.7.7-267-1

a. 特に記載しない場合，投与量は mg/kg で表す。反復投与毒性試験においては，下線は無毒性量を示す。妊娠マウスを用いた代謝物予備試験及び 4 週間反復併用投与毒性試験においては，無毒性量を求めなかった

b. 溶液をカプセルに充填して実施した

c. 雄マウスには，交配期間前から交配期間をとおして剖検日（Day 44）の前日まで，43 日間の反復投与を施した。雌マウスには交配期間前から交配期間をとおして妊娠 6 日まで，21 から 34 日間の反復投与を施した

d. 骨髄スメアによる小核評価を含む

e. 群構成は，対照群，低濃度の不純物を含むオムビタスビル投与群，及び不純物をスパイクしたオムビタスビル群

f. パリタプレビル/r/オムビタスビルの投与量の組み合わせは，それぞれ 30/20/2 mg/kg/日

主要な毒性試験は GLP に準拠して実施した。ラット及びイヌを用いた主要でない毒性試験は非 GLP 試験として実施したが，QA 査察を受けていない等，GLP に準拠していない部分もあるものの，作業の大部分は GLP と同様に実施した。

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薬物動態試験において，水性懸濁液及び非晶質固体分散体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。これらのデータに基づき，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:Cremophor RH40 （質量比，50:20:10:20）を溶媒として用いることを選択した。胚・胎児発生に関する試験及びがん原性試験の反復投与には，オムビタスビルの曝露量を維持しながら Vitamin E TPGS を除いた別の溶媒［Phosal 53 MCT:PEG-400:Poloxamer 124:Cremophor RH40（質量比，40:20:20:20）］を選択した。

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場合に，全ての動物種において最大曝露量が得られた（4.3.4-20 項）。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 300 mg/kg/日の 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。投与期間の延長に伴った，曝露量の増加はみられなかった。CD-1 マウス及び同腹の野生型の TgHras マウスにおいて，約 100 mg/kg で最大曝露量が得られ，溶解性の限界である 500 mg/kg における曝露量が同程度であった。マウスの最大曝露量はラットの約 5 倍で，その範囲は 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/日投与時よりも高かった。6 ヵ月間の投与期間終了時における AUC は約 90 μg•h/mL であった。

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_{0-24hr}）は雌で 67.3 μg•h/mL，雄で 103 μg•h/mL であった。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 週間の回復性試験を設定した。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 における「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。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 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）は同程度であり，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された。

マウスでみられた唯一の注目すべき変化は，2.85，28.5 及び 95.1 mg/kg/日のオムビタスビルを 2 週間反復投与した予備試験においてみられた。すなわち，対照群と比較し，投与量の増加に伴ったトランスアミナーゼの増加（ALT が 2.5–10 倍，AST が 2–5 倍）が雄のオムビタスビル投与群にみられ，28.5 mg/kg/日以上の群では GLDH の増加（3–4 倍）及び肝細胞の単細胞壊死（軽微から軽度）が伴ってみられた。雄の Day 1 における曝露量は低用量及び高用量で，それぞれ 3.8 μg•h/mL 及び 127.3 μg•h/mL であった。雌では高用量のみに AST の 2 倍程度の増加がみられたが，肝臓の病理組織学的検査には著変はみられなかった。雌の Day 1 における曝露量は高用量で 63.9 μg•h/mL であった。これらの肝臓に関連した変化は，同様な曝露量で，より長期間オムビタスビルを投与したマウスの主要な試験において再現されなかったことから，オムビタスビルの関連性は低いと考えられる。

イヌを用いた 6 ヵ月間までの試験においても，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。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。これらの毒性試験には休薬群が設定されていなかったが，変化の程度が軽微又は軽度であり，毒性変化を示す臨床所見及び病理組織学的変化がみられず，回復が見込まれ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（$AUC_{0\text{-}24hr}$）の平均値は，3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験では，それぞれ 83.5 μg•h/mL 及び 83.3 μg•h/mL であった。3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験で同様な曝露量に到達したが，新たな毒性所見はみられなかった。

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 $AUC_{0\text{–}24hr}$ が 37 μg•h/mL まで投与したが，がん原性を示さなかった。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。

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。

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_{0-24hr}）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みられなかった。いずれの動物種においても母体毒性はみられなかった。なお，用量設定試験において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（4.3.4-21 項）。

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及び新生児の生存及び成長に関する無毒性量は 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。

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，オムビタスビルが CYP3A により代謝され，小児と成人においては CYP 分子種の代謝活性が同様である（4.3.4-22 項）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。

オムビタスビルの毒性試験及びパリタプレビル 0/r の毒性試験，並びにオムビタスビル及びパリタプレビル/r を併用投与した臨床試験において，併用投与による懸念を示す変化がみられなかったことから，オムビタスビル及びパリタプレビル/r 併用投与毒性試験を実施しなかった。しかし，オムビタスビル及びパリタプレビル/r の配合剤開発に際し，ロシア当局が併用投与毒性試験の実施を求める可能性を考慮し，CD-1 マウスを用いた低用量のオムビタスビル及びパリタプレビル/r の併用投与による 4 週間反復投与毒性試験を実施した。その結果，雌雄マウスの曝露量が 3.2 及び 6.2 μg•hr/mL おいて毒性所見はみられなかった。

オムビタスビルの 25 mg を含む DAA 併用投与時に，定常状態の血漿中濃度が他の動物種よりも高いオムビタスビルの代謝物が 2 種類特定された。これらのヒト特有の代謝物 M29（A-1538855）及び M36（A-1548255）は，動物やヒト由来肝細胞を用いた *in vitro* 試験系による試験では検出されず，また *in vivo* でも，非臨床薬物動態試験や毒性試験で用いられた動物の血

漿中や排泄物中では検出されていない。両代謝物ともに *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）において陰性を示し，ヒトの臨床推定曝露量の約 25 倍まで曝露させた胚・胎児発生に関する試験において胎児及び母体に影響を及ぼさなかった。M29 及び M36 のマウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験において，M29 及び M36 の曝露量は，臨床推定曝露量と比較して，それぞれ 25 倍及び 38 倍であった。これらの試験で評価された骨髄スメアにおいて小核誘発性はみられなかった。

マウス及びイヌを用いた 6 ヵ月間までの反復投与毒性試験において科学的根拠の重要度（weight of evidence）からオムビタスビルの免疫抑制作用は示唆されなかったため，オムビタスビルの免疫毒性試験を実施しなかった。

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 $Lmol^{-1}•cm^{-1}$ オムビタスビルに 3.2.S.3.1 項）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（2.4.5.2 項），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/日で光毒性は観察されず，Day 3 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 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。さらに，臨床試験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。

要約すると，オムビタスビルのマウス及びイヌを用いた 6 ヵ月間までの反復投与毒性試験において，曝露量が飽和するまで投与したにも関わらず，用量制限毒性又は毒性はみられなかった。オムビタスビルの毒性ポテンシャルは低く，生殖発生毒性，光毒性，遺伝毒性及びがん原性を誘発しなかった。

薬理活性が無い，オムビタスビルのヒト特有の代謝物がみられたが，*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性では陰性を示し，4 週間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著変はみられなかった。

2.6.6.2 パリタプレビル回投与毒性試験

2.6.6.2.1 パリタプレビルの SD ラットを用いた単回経口投与毒性試験

（R&D/08/1425［4.2.3.1-450-1 項］，評価資料，GLP 試験）

パリタプレビル（リトナビル非併用）の 0（溶媒対照群），50，300 及び 600 mg/kg/日を SD ラット（10 例 / 性 / 群）に投与し，単回投与毒性試験を実施した。溶媒には Cremophor EL:PEG-400: Oleic Acid の混合液（質量比，10:10:80）を用いた。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，臨床検査及び病理組織学的検査とした。一部の動物については更に 2 週間観察した。

投与期間をとおしてパリタプレビルに関連した毒性変化はみられなかった。パリタプレビルのトキシコキネティクスパラメータの平均値を表 2.6.6-3 に示す。本試験における Day 1 の曝露量は，他の毒性試験のよりも低いが，これは本試験ではリトナビルを併用投与していないためである。

表 2.6.6-3　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの単回投与試験）

パリタプレビルの投与量 (mg/kg/日)	Day 1	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
50	3.29	9.35
300	5.66	26.6
600	27.9	35.8

無毒性量は 600 mg/kg/日であり，この投与量における定常状態の AUC は 35.8 μg•h/mL であった。

2.6.6.2.2　パリタプレビルのビーグル犬を用いた単回経口投与毒性試験

(R&D/08/1426［4.2.3.1-450-2 項］，評価資料，GLP 試験)

パリタプレビル（リトナビル非併用）の 0（溶媒対照群），10，30 及び 100 mg/kg/日をビーグル犬（3 例 / 性 / 群）に投与し，単回投与毒性試験を実施した。溶媒には Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid の混合液（質量比，10:10:80）を用いた。単回投与後，2 週間観察した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量及び臨床検査とした。剖検及び病理組織学的検査は実施しなかった。

すべての動物に死亡例はみられなかった。投与期間をとおしてパリタプレビルに関連した毒性変化はみられなかった。トキシコキネティクスパラメータの平均値を表 2.6.6-4 に示す。本試験における Day 1 の曝露量は，他の毒性試験のよりも低いが，これは本試験ではリトナビルを併用投与していないためである。

表 2.6.6-4　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの単回投与試験）

パリタプレビルの投与量 (mg/kg/日)	Day 1	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
10	9.54	40.2
30	29.9	117
100	61.3	285

無毒性量は 100 mg/kg/日であり，この投与量における定常状態の AUC は 285 μg•h/mL であった。

2.6.6.2 オムビタスビル単回投与毒性試験

オムビタスビルの単回投与毒性試験は実施しなかった。マウスにおける最高投与量は，マウスの小核試験（R&D/10/369［4.2.3.3.2-267-1 項］）における 2000 mg/kg であった。ラット及びイヌの最高投与量は，ラットの 3 ヵ月間反復投与毒性試験（R&D/10/1472［4.2.3.2-267-8 項］）における 300 mg/kg/日及びイヌの 6 ヵ月間反復投与毒性試験（R&D/10/1371［4.2.3.2-267-12 項］）における 100 mg/kg/日であり，いずれも投与可能な最大曝露量が得られる投与量として設定した。これらの投与量において，いずれにおいても一般状態にオムビタスビルに起因する死亡及び毒性所見はみられなかった。これらのことから，マウス，ラット及びイヌにおけるオムビタスビルの概略の致死量は，上記の投与量，すなわち，それぞれ 2000，300 及び 100 mg/kg/日を上回る量と考えられる。

2.6.6.3 パリタプレビル反復投与毒性試験

パリタプレビル/r の反復投与毒性試験には Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid の混合液（質量比，10:10:80）を溶媒として使用し，げっ歯類には 2 mL/kg の投与容量で経口投与し，イヌには 1 mL/kg の投与容量になるようにカプセルに充填し経口投与した。

2.6.6.3.1 パリタプレビル/r の野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験

（R&D/09/1295［4.2.3.2-450-1 項］，参考資料，非 GLP 試験）

ホモ接合体野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス（以下「野生型 TgHras マウス」）にパリタプレビル/r を 100/30，300/30 及び 450/30 mg/kg/日の用量（5 例 / 性 / 群）で 1 週間経口投与した。対照群には溶媒 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を投与した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，臨床検査及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群を設定し採取した。

本試験においてパリタプレビルに起因した死亡例はみられず，その他の検査項目においても，著変はみられなかった。パリタプレビル及びリトナビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-5 及び表 2.6.6-6 に示す。

表 2.6.6-5 パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：野生型 TgHras マウスの 7 日間試験）

	Day 7	
パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
100/30	26.3	157
300/30	58.4	346
450/30	77.0	370

表 2.6.6-6　　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：野生型 TgHras マウスの 7 日間試験）

	Day 7	
パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
100/30	7.25	48.5
300/30	4.97	41.6
450/30	4.22	33.7

試験期間をとおして毒性変化はみられなかった。本試験における無毒性量は 450/30 mg/kg/日と考えられた。この用量におけるパリタプレビルの曝露量は，それぞれ C_{max} が 77 μg/mL，AUC が 370 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.2　パリタプレビル/r の CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/09/895［4.2.3.2-450-2 項］，参考資料，非 GLP 試験）

CD-1 マウス（10 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0（溶媒対照群），100/10，100/100，300/30 及び 300/100 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。対照群には溶媒 Cremophor EL PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を投与した。投与量は，マウスにおけるパリタプレビル 0 の曝露量を高くするためにパリタプレビルとリトナビルの最適な混合比を評価する目的で設定した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群を設定し採取した。

本試験においてパリタプレビルに起因した死亡例はみられず，パリタプレビルに関連した毒性変化はみられなかった。サテライト群では 6 例を安楽死した。このうち 3 例では投与に関連した外傷がみられたが，残り 3 例の死因は不明である（100/100 mg/kg/日群の雌 1 例及び 300/100 mg/kg/日群の雌 2 例）。

パリタプレビル/r に起因する変化として，トリグリセリドの軽度な増加，肝細胞の肥大を伴う肝臓重量の増加（対照群に比べ 47%までの増加）が認められた。しかしながら，肝臓重量の増加は，マウスで実施されたリトナビルの試験において（4.3.4-5 項）みられていることから，パリタプレビルによるものではなく，リトナビルの投与よる 2 次的変化と考えられるため，毒性学的意義の低い変化であると判断した。パリタプレビル及びリトナビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-7 及び表 2.6.6-8 に示す。

表 2.6.6-7　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：CD-1 マウスの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
100/10	20.6	106	17.8	77.4
100/100	11.5	119	21.3	109
300/30	73.9	490	66.3	484
300/100	66.0	377	34.3	218

表 2.6.6-8　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：CD-1 マウス 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
100/10	0.16	0.74	0.25	1.14
100/100	10.2	99.9	15.0	169
300/30	1.95	11.0	2.56	17.2
300/100	9.22	68.4	12.3	136

試験期間をとおして主群において毒性変化はみられなかった。本試験における無毒性量は 300/30 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 28 におけるパリタプレビルの最高曝露量は，AUC が 484 μg•h/mL であった。なお，300/100 mg/kg/日における Day 1 及び Day 28 の曝露量は 300/30 mg/kg/日の曝露量と比較して低く，引き続いて実施した毒性試験では高用量を 300/30 mg/kg/日に設定した。

2.6.6.3.3　パリタプレビル/r の野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/10/126［4.2.3.2-450-3 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の野生型 TgHras マウス（15 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0（溶媒対照群），30/30，100/30，300/30 及び 450/30 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。対照群には溶媒 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を投与した。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群を設定し採取した。本試験は 6 ヵ月間がん原性試験の投与量設定試験として実施した。

検査項目は，トキシコキネティクス（Day 28），一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験においてパリタプレビル/r に起因した死亡例はみられなかった。一方，合計 25 例（本試験群 14 例及びサテライト群 11 例）を試験中に安楽死した。これらの安楽死は，一般状態，剖検所見又は病理組織学的検査において投与ミスを示唆する所見がみられているか，対照群でもみられ，投与量の増加に伴って発生頻度が高くなるものではなく，発現時期も早まることがなかったことから，パリタプレビル/r に関連したものでないと考えられた。

試験期間をとおして，パリタプレビル/r に起因した毒性変化はみられなかった。コレステロールの軽微から軽度な増加がパリタプレビル/r 投与群の雌雄，アルカリフォスファターゼの軽微な増加が 450/30 mg/kg/日群の雄及び 100/30 mg/kg/日以上の群の雌，肝臓重量の増加（対照群に比べ 15%–26%）がパリタプレビル/r 投与群の雌雄でみられた。これらの変化はパリタプレビルに起因するものではなく，リトナビル投与による 2 次的変化と考えられため，毒性学的意義の低い変化であると判断した（4.3.4-5 項）。パリタプレビル及びリトナビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-9 及び表 2.6.6-10 に示す。

表 2.6.6-9　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：野生型 TgHras マウスの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
30/30	13.2	51.0
100/30	25.8	131
300/30	60.7	363
450/30	61.5	418

表 2.6.6-10　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：野生型 TgHras マウスの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
30/30	12.4	58.4
100/30	7.29	47.2
300/30	7.40	56.1
450/30	6.32	36.3

試験期間をとおして毒性変化はみられなかった。本試験における無毒性量は高用量である 450/30 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 28 におけるパリタプレビルの曝露量は，C_{max} が 61.5 μg/mL，AUC が 418 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.4 パリタプレビル/r の CD-1 マウスを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

（R&D/09/1208［4.2.3.2-450-4 項］，評価資料，GLP 試験）

CD-1 マウス（15 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0（溶媒対照群），30/30，100/30 及び 300/30 mg/kg/日の用量で 3 ヵ月間反復経口投与した。投与量は先立って実施した 4 週間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.2 項）に基づき，設定した。対照群には溶媒 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を投与した。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群を設定し採取した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験においてパリタプレビル/r に起因した死亡例はみられなかった。一方，合計 29 例（本試験群 20 例及びサテライト群 9 例）を試験中に安楽死した。これらの安楽死は，一般状態，剖検所見又は病理組織学的検査において投与ミスを示唆する所見がみられているか，対照群でもみられ，投与量の増加に伴って発生頻度が高くなるものではなく，発現時期も早まることがなかったことから，パリタプレビル/r に関連したものでないと考えられた。

試験期間をとおして，パリタプレビル/r に起因した毒性変化はみられなかった。トリグリセリド（軽度から中等度）及びコレステロール（軽度）の増加がみられた。肝細胞の肥大もパリタプレビル/r を投与した動物でみられた。これらの変化はリトナビルをマウスに投与した試験においてもみられている（4.3.4-5 項）。トリグリセリド，コレステロール及び肝細胞の肥大はパリタプレビルの投与量の増加に伴って増加する変化でないことから，これらの変化はパリタプレビルに起因するものではなく，リトナビル投与による 2 次的変化と考えられ，毒性学的意義の低い変化であると判断した。パリタプレビル及びリトナビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-11 及び表 2.6.6-12 に示す。

表 2.6.6-11 パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：CD-1 マウスの 3 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 90	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
30/30	3.74	14.6	6.36	21.8
100/30	27.5	173	36.2	231
300/30	49.7	374	65.2	417

表 2.6.6-12　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：CD-1 マウスの 3 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 90	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
30/30	5.18	20.5	5.88	24.4
100/30	3.12	21.7	4.11	23.4
300/30	1.86	12.4	3.49	22.5

以上，試験期間をとおして毒性変化はみられなかった。本試験における無毒性量は 300/30 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 90 におけるパリタプレビルの曝露量は，AUC が 417 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.5　パリタプレビル/r の CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

（R&D/09/1381［4.2.3.2-450-5 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の CD-1 マウス（40 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0（溶媒対照群），30/30，100/30 及び 300/30 mg/kg/日の用量で 6 ヵ月間反復経口投与した。投与量は先立って実施した 3 ヵ月間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.4 項）に基づき，設定した。対照群には溶媒 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を投与した。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群を設定し採取した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。対照群と高用量群の一部の動物（10 例 / 性 / 群）には 1 ヵ月間の休薬期間を設定し，みられた変化の回復性を評価した。

本試験においてパリタプレビル/r に起因した死亡例はみられなかった。一方，合計 29 例（本試験群 16 例及びサテライト群 13 例）を試験中に安楽死した。これらの安楽死は，一般状態，剖検所見又は病理組織学的検査において投与ミスを示唆する所見がみられているか，対照群でもみられ，投与量の増加に伴って発生頻度が高くなるものではなく，発現時期も早まることがなかったことから，パリタプレビル/r に関連したものでないと考えられた。30/30 mg/kg/日群の雄 1 例で Day 170 にリンパ系腫瘍（多中心性リンパ肉腫）がみられた。リンパ系腫瘍は，同系統，同週齢のマウスでは自然発生性の変化としてみられており，パリタプレビル/r に関連した変化でないと考えられた（4.3.4-6 項）。

パリタプレビル及びリトナビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-13 及び表 2.6.6-14 に示す。

表 2.6.6-13　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：CD-1 マウスの 6 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 92		Day 182	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
30/30	8.15	27.9	7.20	33.4
100/30	41.1	218	46.7	220
300/30	107	386	52.6	304

表 2.6.6-14　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：CD-1 マウスの 6 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 92		Day 182	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
30/30	7.43	32.2	8.15	35.2
100/30	5.04	30.2	6.21	33.0
300/30	3.24	19.6	3.59	23.1

パリタプレビル/r の毒性変化は 100/30 及び 300/30 mg/kg/日群でみられた胆嚢の変化のみであった。すなわち，胆嚢の病理組織学的検査において，軽微から中等度の限局性のびらん / 潰瘍，軽微から軽度の炎症（急性及び慢性）並びに上皮肥大 / 過形成がみられた。休薬期間終了後には，300/30 mg/kg/日群の雄 1 例に軽微な上皮肥大 / 過形成，雄 2 例に炎症（急性）がみられた。限局性のびらん / 潰瘍は認められず，その他の変化（炎症及び上皮肥大 / 過形成）の程度は軽度であり，消退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（4.3.4-5 項）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ことから，リトナビルではなくパリタプレビルに起因する変化と考えられた。

その他の検査項目には毒性変化はみられなかった。トリグリセリドの増加及び肝臓重量の増加がみられた。これらの変化はリトナビルをマウスに投与した試験においてもみられており，毒性学的意義の低い変化であると判断した（4.3.4-5 項）。

以上，試験期間をとおしてみられた毒性変化は 100/30 及び 300/30 mg/kg/日群でみられた胆嚢の変化のみであった。本試験における無毒性量は 30/30 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 182 におけるパリタプレビルの曝露量は，AUC が 33 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.6　パリタプレビル/r の SD ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

（R&D/08/1427［4.2.3.2-450-6 項］，R&D/09/023［4.2.3.2-450-7 項］，評価資料，GLP 試験）

パリタプレビル/r の SD ラット（15 例 / 性 / 群 / 試験）における 4 週間反復投与毒性試験を 2 試験実施した。1 回目の試験におけるパリタプレビル/r の投与量は，0/0（溶媒対照群），100/15，300/15 及び 600/15 mg/kg/日とした。溶解限度のため，Day 3 に 600/15 mg/kg/日の用量を 520/15 mg/kg/日に減量した。高用量群の投与量は Day 3 から Day 28 まで 520/15 mg/kg/日に維持した。2 回目の試験におけるパリタプレビル/r の投与量は，0/0（溶媒対照群），0/45（高用量のリトナビル対照群），100/15，300/30 及び 450/45 mg/kg/日とし，パリタプレビルの飽和曝露量を検討した。両試験ともに対照群には溶媒 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を投与した。1 回目の試験では，トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群を設定し採取した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。一部の動物（5 例 / 性 / 群）には 1 ヵ月間の休薬期間を設定し，みられた変化の回復性を評価した。

両試験とも試験期間をとおして，パリタプレビル/r に起因した毒性変化はみられなかった。1 回目の試験において 2 例が瀕死状態に陥ったため安楽死した。瀕死状態は 2 例とも投与ミスに起因したものと考えられた。

2 回目の試験ではリトナビルの投与量の増加に伴ってパリタプレビルの曝露量が増加するかを検討した。その結果，リトナビルの投与量の増加によってパリタプレビルの曝露量は増加することが示された（例えば，300/15 及び 300/30 mg/kg/日群の AUC は，それぞれ 36.7 及び 144 μg•h/mL）。両試験におけるパリタプレビル及びリトナビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-15 及び表 2.6.6-16 に示す。

表 2.6.6-15　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
100/15[a]	6.65	37.5	5.54	30.9
300/15[a]	6.58	41.3	8.50	36.7
600/15[a]	7.18	56.2	-	-
520/15[a]	3.56[b]	15.0[b]	6.32	31.0
100/15[c]	12.2	37.9	18.4	58.1
300/30[c]	18.5	72.5	23.2	144
450/45[c]	11.2	96.7	50.4	187

a. 1 回目試験におけるリトナビルの投与量は 15 mg/kg/日（R&D/08/1427）
b. 当初の投与量である 600/15 mg/kg/日を Day 3 に減量し，Day 3 から Day 28 までは 520/15 mg/kg/日を投与した
c. 2 回目試験ではリトナビルの投与量を増加した（R&D/09/023）

表 2.6.6-16　　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
100/15[a]	0.66	4.67	1.66	12.8
300/15[a]	0.38	2.89	1.38	11.4
600/15[a]	0.16	1.47	-	-
520/15[a]	1.03[b]	7.40[b]	1.38	10.7
0/45[c]	5.92	46.4	6.48	55.1
100/15[c]	0.68	4.43	2.06	13.4
300/30[c]	0.88	9.05	3.65	35.4
450/45[c]	2.01	15.6	10.3	56.8

a. 1 回目試験におけるリトナビルの投与量は 15 mg/kg/日（R&D/08/1427）
b. 当初の投与量である 600/15 mg/kg/日を Day 3 に減量し，Day 3 から Day 28 までは 520/15 mg/kg/日を投与した
c. 2 回目試験ではリトナビルの投与量を増加した（R&D/09/023）

1 回目及び 2 回目試験の無毒性量は，それぞれ 520/15 及び 450/45 mg/kg/日であり，その用量におけるパリタプレビルの曝露量（AUC）は，それぞれ 31 及び 187 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.7　　パリタプレビル/r の SD ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

（R&D/09/990［4.2.3.2-450-9 項］，評価資料，GLP 試験）

SD ラット（10 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/15，0/45，100/15，300/30 及び 450/45 mg/kg/日の用量で 3 ヵ月間反復経口投与した。投与量は先立って実施した 4 週間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.6 項）に基づき，高用量は到達可能な最大曝露量が得られ，低用量及び中用量は用量依存的な変化を捉えられる用量と期待して，設定した。溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群を設定し採取した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験においてパリタプレビル/r に起因した死亡例及び毒性変化はみられなかった。赤血球系パラメータへの軽度の減少，コレステロールの軽度の増加，肝酵素（ALT 及び AST）の軽度の増加（雄のみ），肝重量及び甲状腺重量の軽度の増加がみられた（4.3.4-7 項，4.3.4-8 項，4.3.4-9 項）。肝臓重量及び甲状腺重量の増加は，病理組織学的検査ではそれぞれ肝細胞の肥大及び甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大と関連していた。これらの変化はリトナビル投与による 2 次的変化と考えられ，毒性学的意義の低い変化であると判断した。投与ミスのため，4 例の動物を安楽死した。パリタプレビル及びリトナビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-17 及び表 2.6.6-18 に示す。

表 2.6.6-17　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの 3 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 87	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
100/15	9.43	62.9	12.2	73.9
300/30	11.8	93.0	17.9	104
450/45	12.3	91.5	17.8	91.1

表 2.6.6-18　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの 3 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 87	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
0/15	0.57	9.81	2.26	18.0
0/45	0.67	64.2	7.15	79.6
100/15	0.30	5.82	1.83	15.0
300/30	1.09	14.7	3.67	43.8
450/45	1.09	6.15	4.53	57.9

以上，本試験における無毒性量は 450/45 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 87 におけるパリタプレビルの曝露量は，AUC が 91.1 μg•h/mL であった。300/30 mg/kg/日における曝露量は僅かに高かった（104 μg•h/mL）。

2.6.6.3.8　パリタプレビル/r 及びリバビリンの SD ラットを用いた 4 週間及び 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

（R&D/08/1866「4.2.3.2-450-8 項」，R&D/09/525［4.2.3.2-450-10 項］，評価資料，GLP 試験）

SD ラット（10 例 / 性 / 群 / 試験）を用いてパリタプレビル/r 及びリバビリンの併用投与による 4 週間及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験を実施した。4 週間反復投与毒性試験におけるパリタプレビル/r/リバビリンの投与量は 450/45/0（リバビリン非併用の高用量），0/0/60（リバビリン対照群），0/45/60（リトナビル/リバビリン対照群），100/15/60 及び 450/45/60 mg/kg/日，3 ヵ月間反復投与毒性試験における投与量は 450/45/0（リバビリン非併用の高用量），100/15/60 及び 450/45/60 mg/kg/日に設定した。両試験とも溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群を設定し採取した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験において，新たな毒性及び個々の化合物による既知の毒性の増悪はみられなかった。4週間及び3ヵ月間反復経口投与毒性試験において安楽死例又は死亡例が，それぞれ4例及び7例でみられた。すべての死因は投与液の誤嚥又は投与ミスに起因したものであり，パリタプレビル/rに起因するものではなかった。

本試験においてパリタプレビル/rに起因した毒性変化はみられなかった。リトナビル投与群では肝細胞の肥大を伴う肝臓重量の増加及び濾胞上皮細胞の肥大を伴う甲状腺重量の増加がみられた。これらの変化はリトナビル投与による2次的変化と考えられた（4.3.4-7項，4.3.4-8項，4.3.4-9項）。リバビリン投与群では，赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン量）の軽微から軽度の減少及び軽微な赤血球分布幅の減少がみられた。これらの変化はいずれも軽度であり毒性とは考えらず，また，パリタプレビル/rの併用によっても増悪するものではなかった。

リバビリンを併用投与した際のパリタプレビルのトキシコキネティクスパラメータを表2.6.6-19に示す。

表2.6.6-19　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの4週間及び3ヵ月間試験，リバビリン併用）

パリタプレビル/rの投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28[a]/Day 91[b]	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
450/45/0[a]	40.9	102	20.4	40.7
100/15/60[a]	9.05	41.2	1.51	5.20
450/45/60[a]	12.5	103	14.4	39.8
450/45/0[b]	15.4	127	15.2	77.5
100/15/60[b]	14.2	110	8.47	39.0
450/45/60[b]	18.6	184	9.91	34.6

パリタプレビルの曝露量のみのデータ

a. パリタプレビル/r/リバビリンの4週間反復投与毒性試験（R&D/08/1866）

b. パリタプレビル/r/リバビリンの3ヵ月間反復投与毒性試験（R&D/09/525）

リバビリンの併用はパリタプレビルの曝露量に大きな影響を及ぼさなかった。リバビリンのAUCはすべてのリバビリン群で同程度であった。以上の結果から，パリタプレビル/r及びリバビリンの併用は，リバビリンによる既知の毒性を増悪させない，併用による新たな且つ懸念となる毒性を惹起しない，及び個々の化合物のトキシコキネティクスパラメータに大きな影響を及ぼさないことが，示された。

2.6.6.3.9　パリタプレビル/rのイヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験

（R&D/08/1109［4.2.3.2-450-12項］，参考資料，非GLP試験）

雌雄のビーグル犬（2 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0（溶媒対照群），10/5，20/10 及び 30/15 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，4 週間反復経口投与した。溶媒として Cremophor EL: PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。投与量は先に実施されたイヌを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験の結果に基づいて設定した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験において用量制限毒性はみられなかった。パリタプレビル/r に関連した血清アルカリフォスファターゼの軽度な増加が 20/10 mg/kg/日群でみられた。血清アルカリフォスファターゼの増加は，リトナビルを単剤投与したイヌの試験においてみられている変化である（4.3.4-10 項，4.3.4-11 項，4.3.4-12 項，4.3.4-13 項）。20/10 mg/kg/日群の曝露量が他の群よりも高かったため，血清アルカリフォスファターゼの軽度な増加がパリタプレビル，リトナビル，又はパリタプレビル/r の併用に起因するかは不明である。20/10 及び 30/15 mg/kg/日群では，投与期間終了時の病理組織学的検査において，パリタプレビル/r に関連する胆嚢の軽度な変化がみられた。この所見の特徴は，軽微から軽度の浮腫，細胞浸潤及び / 又は胆嚢上皮細胞の壊死（30/15 mg/kg/日群では 1 例のみ）であった。同様の変化が，リトナビルを単剤投与したイヌの試験においてはみられていないことから，胆嚢でみられた変化はパリタプレビルに起因する変化と考えられた（4.3.4-10 項，4.3.4-11 項，4.3.4-12 項，4.3.4-13 項）。これらの変化はいずれも軽微であるか，動物の健康状態全般に影響を及ぼさない程度であり，毒性とは判断しなかった。

パリタプレビル及びリトナビルの Day 1 及び Day 28 におけるトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-20 及び表 2.6.6-21 に示す。

表 2.6.6-20　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
10/5	54.2	337	64.8	389
20/10	98.5	729	110	816
30/15	114	1101	44.4	449

表 2.6.6-21　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
10/5	2.7	8.2	5.9	19.2
20/10	9.8	31.5	10.3	41.9
30/15	11.5	42.2	4.0	20.6

以上，本試験における無毒性量は 30/15 mg/kg/日と考えられた。しかしながら，パリタプレビルの最高曝露量は 20/10 mg/kg/日群でみられ，この用量の Day 28 におけるパリタプレビルの曝露量は，AUC が 816 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.10 パリタプレビル/r のイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/08/1170［4.2.3.2-450-13 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄のビーグル犬（3 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0，5/5，10/5 及び 20/10 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，4 週間反復経口投与した。溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，眼科学的検査，心電図検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。一部の動物（2 例 / 性 / 群）には 1 ヵ月間の休薬期間を設定し，みられた変化の回復性を評価した。

本試験においてパリタプレビル/r に起因した死亡例及び毒性変化はみられなかった。毒性変化でない変化として，活性化部分トロンボプラスチン時間の軽度な短縮及び胆嚢の病理組織学変化がみられた。胆嚢粘膜における上皮細胞の軽微な変性は高用量でみられた。胆嚢に変化がみられた高用量の雌では，粘膜固有層の軽微な浮腫を伴っていた。先述したとおり，胆嚢でみられた変化はリトナビルではなくパリタプレビルに起因する変化と考えられた。胆嚢における病理組織学的変化は軽微であり，上皮細胞の配列は正常に保たれていたことから，回復性を示したため，毒性とは考えなかった。パリタプレビル及びリトナビルの Day 1 及び Day 28 におけるトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-22 及び表 2.6.6-23 次の表に示す。

表 2.6.6-22 パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
5/5	20.7	90.4	21.6	88.1
10/5	41.2	214	48.4	264
20/10	72.7	540	91.8	645

表 2.6.6-23 リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 4 週間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 28	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
5/5	3.25	9.0	4.38	12.8
10/5	2.37	6.89	4.02	12.4
20/10	5.81	20.6	9.46	32.5

以上，本試験における無毒性量は 20/10 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 28 におけるパリタプレビルの曝露量は，AUC が 645 µg•h/mL であった。

2.6.6.3.11 パリタプレビル/r のイヌを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

（R&D/09/053［4.2.3.2-450-14 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄のビーグル犬（3 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0（溶媒対照群，1 日 2 回投与），5/5（1 日 1 回投与），10/5（1 日 1 回投与），20/10（1 日 1 回投与）及び 40/20（20/10 mg/kg の 1 日 2 回投与） mg/kg/日の用量で，3 ヵ月間反復経口投与した。投与量は先立って実施した 4 週間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.10 項）に基づき，高用量は 1 日 1 回投与で到達可能な最大曝露量が得られる 20/10 mg/kg/日に加え，この用量を 1 日 2 回投与することで曝露量の増加が可能かを検討するために，40/20（20/10 mg/kg の 1 日 2 回投与） mg/kg/日を設定した。低用量及び中用量は毒性変化がみられた場合，用量依存的な変化を捉えられる用量と期待して，設定した。溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験においてパリタプレビル/r に起因した死亡例及び毒性変化はみられなかった。パリタプレビル/r に起因した，毒性でない変化として赤血球系パラメータの軽度な減少，活性化部分トロンボプラスチン時間の軽度な短縮，アルカリフォスファターゼ及びアルカリアミノトランスフェラーゼの軽度な増加がみられた。同様の変化がリトナビルの曝露量が約 180 µg•h/mL であったイヌの 3 ヵ月間反復投与試験でみられているが（4.3.4-11 項），本試験におけるリトナビルの曝露量はそれに比較して低い。これらの軽度の変化がパリタプレビル又はパリタプレビルとリトナビルの併用投与に起因するかは不明である。なお，本試験の曝露量は先立って実施した 2 つの 4 週間反復投与毒性試験よりも高かったが，胆嚢の変化はみられなかった。パリタプレビル及びリトナビルの Day 1 及び Day 91 におけるトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-24 及び表 2.6.6-25 に示す。

表 2.6.6-24 パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 3 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 91	
	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg•h/mL)
5/5	17.8	70.6	10.1	44.0
10/5	49.0	252	42.2	206
20/10	92.8	632	89.3	650
40/20	80.6	934 [a]	75.1	932 [a]

a. AUC_{0-24} を算出するために AUC_{0-12} を 2 倍した。AUC は AUC_{0-24} である

表 2.6.6-25　　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 3 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 91	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
5/5	2.64	7.7	2.22	6.8
10/5	3.51	10.26	3.96	12.7
20/10	9.66	34.65	10.9	43.2
40/20	7.44	48.3 [a]	5.5	40.7 [a]

a.　AUC_{0-24} を算出するために AUC_{0-12} を 2 倍した。AUC は AUC_{0-24} である

以上，本試験における無毒性量は 40/20 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 28 におけるパリタプレビルの曝露量は，AUC が 932 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.12　パリタプレビル/r のイヌを用いた 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

（R&D/09/1026［4.2.3.2-450-15 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄のビーグル犬（4 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0（溶媒対照群，1 日 2 回投与），5/5（1 日 1 回投与），20/10（1 日 1 回投与）及び 80/20（40/10 mg/kg の 1 日 2 回投与） mg/kg/日の用量で，9 ヵ月間反復経口投与した。投与量の設定については，先立って実施した 3 ヵ月間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.11 項）において 40/20（20/10 mg/kg の 1 日 2 回投与） mg/kg/日において毒性変化がみられず，別途実施された予備検討において 40/10 mg/kg の投与によりさらに曝露量を増加させることが得られていたため（4.3.4-14 項），曝露量を増加することを目的に，高用量を 80/20（40/10 mg/kg の 1 日 2 回投与）とした。低用量及び中用量は毒性変化がみられた場合，用量依存的な変化を捉えられる用量と期待して，設定した。溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。対照群及び高用量群の一部の動物（2 例 / 性 / 群）には 1 ヵ月間の休薬期間を設定し，みられた変化の回復性を評価した。

本試験においてパリタプレビル/r に起因した死亡例及び毒性変化はみられなかった。20/10 及び 80/20 mg/kg/日においてみられた毒性でない変化として，投与第 1 週に体重減少又は体重増加抑制がみられ，便性異常及び摂餌量の減少もみられた。さらに，同群においてみられた毒性でない変化として，血小板数の増加，平均血小板容積の減少，活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮，アルカリフォスファターゼの増加，肝臓重量の増加，腎尿細管上皮細胞の軽度なびまん性の空胞化，十二指腸の粘膜固有層及び空腸の絨毛先端部（20/10 mg/kg/日群にもみられた）の空胞化がみられた。80/20 mg/kg/日群の 1 例で胆嚢粘膜における上皮細胞の軽微な限局性壊死がみられた。さらに，同群の 4 例で上皮細胞の軽微な浮腫がみられた。これらの変化は，休薬期間後にはみられなかった。本試験でみられた変化は，投与期間中に回復性を示す（体重及び

摂餌量の減少）ものや，重症度が軽微であることから毒性とは考えられなかった。リトナビルを単剤投与したイヌを用いた 6 ヵ月及び 12 ヵ月間反復投与試験においては肝臓重量の増加がみられた（4.3.4-12 項，4.3.4-13 項）。したがって，肝臓重量の増加は，リトナビル投与に起因すると考えられ，その他の変化については，パリタプレビルに起因すると考えられた。本試験の結果及び先立って実施した反復投与毒性試験をとおして，胆嚢の変化は曝露量の増加及び投与期間の延長によって，重症度が増悪するものではなかった。

パリタプレビル及びリトナビルの Day 1 及び Day 271 におけるトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-26 及び表 2.6.6-27 に示す。

表 2.6.6-26　　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 9 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 271	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
5/5	19.6	90.6	15.0	65.5
20/10	82.4	839	71.2	615
80/20	112	1930[a]	112	1490[a]

a. AUC_{0-24} を算出するために AUC_{0-12} を 2 倍した。AUC は AUC_{0-24} である

表 2.6.6-27　　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 9 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 1		Day 271	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
5/5	3.16	10.8	2.91	10.5
20/10	10.7	51.1	9.03	43.2
80/20	7.05	67.6[a]	5.21	38.0[a]

a. AUC_{0-24} を算出するために AUC_{0-12} を 2 倍した。AUC は AUC_{0-24} である

以上，本試験における無毒性量は 80/20 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 271 におけるパリタプレビルの曝露量は，AUC が 1490 μg•h/mL であった。

2.6.6.3　　オムビタスビル反復投与毒性試験

オムビタスビルの反復投与毒性試験における投与溶媒として，ラットの 2 週間予備試験，CD-1 マウス及びイヌの反復投与毒性試験では PEG-400:Tween 20:Poloxamer-124:Vit E TPGS （質量比，50:20:10:20）を，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス及びラットのがん原性予備試験，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスのがん原性試験，マウス及びウサギの生殖発生毒性試験では Phosal 53 MCT:Polyethylene Glycol 400:Poloxamer 124:Cremophor RH40 （質量比，40:20:20:20）を

用いて実施した。オムビタスビル及び溶媒の投与は，マウス及びラットには 2 mL/kg の投与容量で強制経口投与し，イヌには 1 mL/kg の投与容量になるようにカプセルに充填し経口投与した。

2.6.6.3.1 オムビタスビルの野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 5 日間トキシコキネティクス試験

（R&D/11/643［4.2.3.2-267-1 項］，参考資料，非 GLP 試験）

雄のホモ接合体野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス（以下「TgHras マウス」）にオムビタスビルを 150，200 及び 300 mg/kg/日の用量（雄 12 例 / 群）で 5 日間強制経口投与し，Day 5 の投与後 1，3，6，9，12 及び 24 時間に血漿を採取した（n = 2 例 / 時点）。投与期間中，一般状態を 1 日 2 回観察し，体重を 2 度測定した。

投与期間中，死亡例はみられず，体重及び血液検査に著変はみられなかった。

オムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-28 に示す。

表 2.6.6-28 オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値：野生型 TgHras マウスの 5 日間試験）

	Day 5		
投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
150	3.13	6.0	53.6
200	2.92	9.0	50.6
300	3.14	6.0	43.5

Day 5 における C_{max} 並びに AUC_{0-24hr} は，150，200 及び 300 mg/kg/日群でそれぞれ，3.13，2.92 及び 3.14 μg/mL 並びに 53.6，50.6 及び 43.5 μg•h/mL であり，T_{max} は投与量の増加に伴った増加はみられず投与後 6.0–9.0 時間であった。

2.6.6.3.2 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験

（R&D/10/493［4.2.3.2-267-2 項］，参考資料，非 GLP 試験）

雌雄の CD-1 マウス（5 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0（溶媒），2.85，28.5 及び 95.1 mg/kg/日の用量で，14 日間反復経口投与した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，臨床検査及び病理組織学的検査とした。オムビタスビルの投与後に認められた変化は，肝臓に関連したものであった。肝臓の変化は主に雄で認められ，2.85 mg/kg/日以上の群において，血清肝酵素の増加（対照群の基準値上限に対して ALT で 3–14 倍，AST で 2–7 倍）がみられ，特に 28.5 mg/kg/日においては顕著に増加した。28.5 mg/kg/日以上の群では，肝酵素の増加は，GLDH の増加（対照群の基準値上限に対して 2–4 倍）及び軽微から軽度の肝臓の単細胞壊死を主徴とした病理組織学的変化を伴っていた。雌では 95.1 mg/kg/日の 1 例で AST の増加がみられたが，対照群の基準値上限に対して 2 倍程度の増加しか示さず，肝臓における壊死像などの器質変化はみられなかった。

Day 1 におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-29 に示す。

表 2.6.6-29　　オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値：CD-1 マウスの 2 週間試験）

投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg•h/mL)
95.1	雄	8.59	12	127.3
	雌	4.61	5.3	63.9

本試験においてトキシコキネティクスパラメータは Day 1 の高用量のみで算出された。雄の曝露量（127 μg•h/mL）は雌のもの（64 μg•h/mL）より約 2 倍高く，このことは毒性の発現が雌雄で異なっていた原因の一部である可能性が考えられた。28.5 mg/kg/日以上の群では肝細胞の単細胞壊死が認められたことから，本試験における無毒性量は 2.85 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.3　　オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/10/003［4.2.3.2-267-3 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の CD-1 マウス（13 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0/0（溶媒対照群）1/2，5/10，20/40 又は 60/120 mg/kg/日（雄の投与量 / 雌の投与量）の用量で 4 週間反復経口投与した。14 日間反復経口投与毒性試験予備試験（オムビタスビル 2.6.6.3.2 項）におけるトキシコキネティクスデータに基づいて，雌雄で異なる投与量を設定した。トキシコキネティクス用の血液サンプルは，Day 1 及び Day 25 にサテライト群の動物から採取した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検及び病理組織学的検査とした。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，体重，体重増加量，摂餌量，血液検査，器官重量及び病理組織学的検査にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。

Day 1 及び Day 25 におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-30 に示す。

表 2.6.6-30　オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値：CD-1 マウスの 4 週間試験）

投与量 (mg/kg/日)	性	Day 1 C_{max} (μg/mL)	Day 1 T_{max} (h)	Day 1 AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	Day 25 C_{max} (μg/mL)	Day 25 T_{max} (h)	Day 25 AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
1	雄	0.075	9.0	1.12	0.089	6.0	1.15
2	雌	0.149	3.0	1.74	0.0896	6.0	1.48
5	雄	0.349	6.0	5.93	0.476	6.0	7.64
10	雌	0.809	6.0	9.77	0.551	3.0	9.02
20	雄	1.64	6.0	26.2	2.16	3.0	33.8
40	雌	2.56	6.0	40.1	2.43	3.0	32.7
60	雄	5.48	3.0	80.5	6.33	3.0	103
120	雌	5.42	6.0	80.0	4.51	9.0	67.3

オムビタスビルに関連した毒性は認められなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 60/120 mg/kg/日と考えられた。この用量における雌雄の定常状態における曝露量は，それぞれ C_{max} が 4.51 及び 6.33 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 67.3 及び 103 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.4　オムビタスビルの野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/11/096［4.2.3.2-267-4 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の野生型 TgHras マウスにオムビタスビルを 0/0（溶媒対照群），5/10，25/50 及び 150/150 mg/kg/日（雄の投与量 / 雌の投与量）の用量（12 例 / 性 / 群）で 4 週間反復経口投与した。本試験はヘミ接合体 TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験の用量設定試験として実施した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス用の血液サンプルは，Day 1 及び Day 24 の投与後 1，3，6，9，12 及び 24 時間に採取した。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，血液検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。

オムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-31 に示す。

表 2.6.6-31　オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値：野生型 TgHras マウスの 4 週間試験）

投与量 (mg/kg/日)	性	Day 1			Day 24		
		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
5	雄	0.420	6.0	6.57	0.411	6.0	7.46
10	雌	0.525	6.0	8.05	0.597	6.0	6.86
25	雄	1.97	9.0	32.3	2.31	9.0	36.3
50	雌	2.50	6.0	35.2	2.22	6.0	32.9
150	雄	2.94	9.0	52.5	3.00	6.0	50.7
150	雌	3.06	9.0	43.2	2.29	9.0	38.9

オムビタスビルに関連した毒性は認められなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 150 mg/kg/日と考えられた。この用量における雌雄の定常状態における曝露量は，それぞれ C_{max} が 2.29 及び 3.00 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 38.9 及び 50.7 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.5　オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

（R&D/10/458［4.2.3.2-267-5 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の CD-1 マウス（16 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0/0（溶媒対照群），2.5/5，20/40 及び 400/400 mg/kg/日（雄の投与量 / 雌の投与量）の用量で 3 ヵ月間反復経口投与した。投与量については，高用量は曝露量を増加させ，酵素活性の増加による肝毒性が発現することを期待し，設定した。低用量及び中用量は雌雄で同様の曝露量を得るために，雌雄で投与量を変えて設定した。トキシコキネティクス用の血液サンプルはサテライト群から Day 1 及び Day 91 に採取した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量及び病理組織学的検査とした。高用量群において「不確か（equivocal）」な，毒性でない変化が膣にみられたことから，卵巣及び輸卵管，子宮，膣については，低用量及び中用量の病理組織学的標本も評価した。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，血液検査，尿検査，器官重量及び病理組織学的検査にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。顆粒層の形成を伴わない粘液層の形成を主徴とする膣上皮の粘液化が，対照群 1 例，40 mg/kg/日群 1 例及び 400 mg/kg/日群 4 例でみられた。膣上皮の粘液化は 400 mg/kg/日群において僅かに発現頻度が増加しているが，加齢変化として想定される程度の変化であったことから，オムビタスビルとの関連は不明である。

Day 1 及び Day 91 におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-32 に示す。

表 2.6.6-32　オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値：CD-1 マウスの 3 ヵ月間試験）

投与量 (mg/kg/日)	性	Day 1 C_{max} (μg/mL)	Day 1 T_{max} (h)	Day 1 AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	Day 91 C_{max} (μg/mL)	Day 91 T_{max} (h)	Day 91 AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
2.5	雄	0.0956	3.0	1.06	0.0861	6.0	1.36
5	雌	0.155	6.0	2.18	0.200	3.0	2.23
20	雄	0.774	3.0	11.6	1.05	3.0	17.4
40	雌	1.13	6.0	11.8	2.04	3.0	21.7
400	雄	2.04	9.0	28.4	4.10	6.0	63.3
400	雌	1.99	3.0	24.2	3.44	6.0	37.0

オムビタスビルに関連した毒性は認められなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 400 mg/kg/日と考えられた。この用量における雌雄の Day 91 における曝露量は，それぞれ C_{max} が 3.44 及び 4.10 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 37.0 及び 63.3 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.6　オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月週間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

（R&D/11/561［4.2.3.2-267-6 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の CD-1 マウス（20 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0/0（溶媒対照群），5/10，20/40 及び 200/200 mg/kg/日（雄の投与量 / 雌の投与量）の用量で 6 ヵ月間反復経口投与した。投与量については，高用量は投与可能な最大曝露量が得られる投与量を，低用量は毒性が発現しないがヒト臨床曝露量を上回る投与量を，及び中用量は高用量及び低用量を含めた用量依存性を確認できる投与量を，それぞれ設定した。

回復性試験用に対照群及び 200 mg/kg/日群各 10 例 / 性を設け，28 日間休薬した。トキシコキネティクス用の血液サンプルは，Day 1，Day 84 及び Day 182 にサテライト群の動物から採取した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量及び病理組織学的検査とした。回復性試験においては，休薬期間終了時に著変がみられなかったので，病理組織学的検査を実施しなかった。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，血液検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。

Day 1，Day 84 及び Day 182 におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-33 に示す。

表 2.6.6-33　　オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値：CD-1 マウスの 6 ヵ月間試験）

投与量 (mg/kg/日)	性	Day 1			Day 84			Day 182		
		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
5	雄	0.312	6.0	4.53	0.272	9.0	3.74	0.205	3.0	3.57
10	雌	0.543	6.0	5.92	0.408	9.0	5.15	0.320	3.0	3.38
20	雄	1.32	6.0	17.9	1.50	3.0	21.0	0.813	9.0	10.5
40	雌	1.78	6.0	24.8	1.60	3.0	24.6	1.60	3.0	17.9
200	雄	4.40	12.0	69.7	5.05	6.0	63.1	2.98	6.0	40.8
200	雌	3.65	6.0	51.9	3.15	6.0	47.7	2.33	6.0	32.1

オムビタスビルに関連した毒性は認められなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 200 mg/kg/日と考えられた。この用量における雌雄の Day 182 における曝露量は，それぞれ C_{max} が 2.33 及び 2.98 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 32.1 及び 40.8 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.7　　オムビタスビルの SD ラットを用いた 14 日間反復経口投与用量設定試験

（R&D/09/1241［4.2.3.2-267-7 項］，参考資料，GLP 試験）

雌雄の SD ラット（5 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0（溶媒），2.5，5，15 及び 30 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与した。30 mg/kg/日群の投与は，1 回あたり 15 mg/kg の投与を約 8 時間の間隔で 1 日 2 回実施し，その他の投与については 1 日 1 回実施した。対照群の投与は，1 日 2 回実施した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられなかった。対照群の雌 1 例が Day 3 に死亡したが，投与ミスによると考えられた。一般状態，体重，体重増加量，摂餌量，血液検査，器官重量及び病理組織学的検査にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。血清リンの増加が 30 mg/kg/日群の雌雄（対照群と比較して 11–15%の増加），15 mg/kg/日群の雄（対照群と比較して 9%の増加）及び血清カリウムの増加が 30 mg/kg/日群の雄（対照群と比較して 14%の増加）でみられたが，他の検査項目で著変がみられていないことから毒性とは判断しなかった。

オムビタスビルの定常状態における曝露量において，Day 1 と比較して Day 14 の曝露量は 1.4–2 倍高く，雄の曝露量は雌と比較して 1.6–2 倍高かった。C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。

オムビタスビルに関連した毒性は認められなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 30 mg/kg/日と考えられた。この用量における定常状態における曝露量は，C_{max} が 1.42 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 16.1 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.8 オムビタスビルの SD ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与試験

（R&D/10/1472［4.2.3.2-267-8 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の SD ラット（12 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0（溶媒対照群），10，30 及び 300 mg/kg/日の用量で 3 ヵ月間反復経口投与した。投与量については，高用量は投与可能な最大曝露量が得られる投与量を，低用量は毒性が発現しないが，ヒト臨床曝露量を上回る投与量を，及び中用量は高用量及び低用量を含めた用量依存性を確認できる投与量を，それぞれ設定した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス用の血液サンプルは，Day 1 及び Day 96 の投与後 1，3，6，9，12 及び 24 時間に採取した。本試験はラットを用いた 2 年間がん原性試験の用量設定試験として実施した。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられなかった。300 mg/kg/日群の雌で対照群に比較して摂餌量の僅かな減少，オムビタスビル投与群で投与量に依存しないトリグリセリドの僅かな減少（–10%から–31%）がみられたが，いずれも変化の程度が軽いことから毒性とは判断しなかった。その他の検査項目では著変はみられなかった。

Day 1 及び Day 96 におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-34 に示す。

表 2.6.6-34 オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値：ラットの 3 ヵ月間試験）

		オムビタスビルの投与量(mg/kg/日)		
採取日	性	10	30	300
		AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)		
Day 1	雄	3.93	11.7	10.4
	雌	3.83	9.65	10.8
Day 96	雄	10.7	20.4	22.4
	雌	9.23	25.4	35.3
		C_{max} (μg/mL)		
Day 1	雄	0.267	0.773	0.785
	雌	0.333	0.703	0.822
Day 96	雄	0.954	1.50	1.74
	雌	0.546	1.51	3.25

オムビタスビルに関連した毒性は認められなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 300 mg/kg/日と考えられた。この用量における雌雄の Day 96 における曝露量は，それぞれ C_{max} が 3.25 及び 1.74 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 35.3 及び 22.4 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.9 オムビタスビルのイヌを用いた 14 日間反復経口投与用量設定試験

（R&D/09/1242［4.2.3.2-267-9 項］，参考資料，非 GLP 試験）

雌雄のビーグル犬（2 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0（溶媒対照群），3，20 及び 60 mg/kg/日の用量でカプセルに充填し 14 日間反復投与した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，血液検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。

オムビタスビルの曝露量において，Day 1 と Day 14 の曝露量，及び雌雄の曝露量は同様であった。C_{max} 及び AUC は，投与量の増加に伴い増加したが，その比率は投与量の増加率よりも小さかった。

オムビタスビルに関連した毒性はみられなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 60 mg/kg/日と考えられた。この用量における定常状態における曝露量は，C_{max} が 6.1 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 81.4 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.10 オムビタスビルのイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/09/1465［4.2.3.2-267-10 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄のビーグル犬（3 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0（溶媒対照群），2，10 及び 60 mg/kg/日の用量でカプセルに充填し 4 週間反復経口投与した。投与量は先だって実施した 14 日間反復投与毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3.9 項）の結果に基づき設定した。すなわち，高用量は当該試験が実施された時点で，投与可能な最大曝露量が得られたことから 60 mg/kg/日を，低用量は毒性が発現しないがヒト臨床曝露量を上回る投与量として 2 mg/kg/日を，及び中用量は高用量及び低用量を含めた用量依存性を確認できる投与量として 10 mg/kg/日を，それぞれ設定した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

ビーグル犬を用いた 14 日間反復投与用量設定試験と同様に，オムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。

Day 1 及び Day 28 におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-35 に示す。

表 2.6.6-35　　オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 4 週間試験）

投与量 (mg/kg/日)	Day 1			Day 28		
	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
2	0.23	3.0	2.69	0.26	3.0	3.28
10	1.04	4.0	14.1	1.27	3.0	15.8
60	2.91	6.0	41.9	3.47	4.0	48.9

オムビタスビルに関連した毒性は認められなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 60 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 28 における曝露量は，C_{max} が 3.47 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 48.9 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.11　オムビタスビルのイヌを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

（R&D/10/461［4.2.3.2-267-11 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄のビーグル犬（4 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0（溶媒），2，10 及び 100 mg/kg/日の用量でカプセルに充填し 3 ヵ月間反復経口投与した。投与量は先だって実施した 4 週間反復投与毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3.10 項）の結果に基づき設定した。すなわち，4 週間試験の高用量である 60 mg/kg/日では用量制限毒性がみられなかったことから，本試験の高用量は毒性発現を期待しながら，さらに，投与可能な最大曝露量が得られると考えられた 100 mg/kg/日を，低用量は毒性が発現しないがヒト臨床曝露量を上回る投与量として 2 mg/kg/日を，中用量は高用量及び低用量を含めた用量依存性を確認できる投与量として 10 mg/kg/日を，それぞれ設定した。トキシコキネティクス用の血液サンプルは，Day 1，Day 28 及び Day 91 に動物から採取した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検及び器官重量にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。

オムビタスビルに起因すると考えられる変化として，100 mg/kg/日の動物に，空腸の絨毛において軽微から軽度の乳び腔の拡張（限局性）がみられた。これらの変化は，便の異常をはじめとする一般状態，体重，小腸の絨毛にも他の変化が認められていないことから，毒性変化とは考えなかった。2 及び 10 mg/kg/日においては，病理組織学的検査を含めオムビタスビルに起因する変化は認められなかった。

Day 1，Day 28 及び Day 91 におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-36 に示す。

表 2.6.6-36　　オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 3 ヵ月間試験）

投与量 (mg/kg/日)	Day 1			Day 28			Day 91		
	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
2	0.192	3.0	2.09	0.169	3.0	1.93	0.263	3.0	3.11
10	0.912	3.4	10.9	1.12	3.4	14.2	1.46	3.0	18.0
100	2.71	5.1	43.6	3.99	6.4	62.1	5.17	6.0	83.5

オムビタスビルに関連した毒性は認められなかったことから，本試験における無毒性量は高用量である 100 mg/kg/日と考えられた。この用量における Day 91 における曝露量は，C_{max} が 5.17 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 83.5 μg•h/mL であった。

2.6.6.3.12　オムビタスビルのイヌを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験

（R&D/10/1371［4.2.3.2-267-12 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄のビーグル犬（4 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 0（溶媒対照群），4，20 及び 100 mg/kg/日の用量でカプセルに充填し 6 ヵ月間間反復経口投与した。投与量は先だって実施した 3 ヵ月間反復投与毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3.11 項）の結果に基づき設定した。すなわち，高用量は毒性発現を期待しながら，投与可能な最大曝露量が得られると考えられた 100 mg/kg/日を，低用量は毒性が発現しないがヒト臨床曝露量を上回る投与量として 4 mg/kg/日を，及び中用量は高用量及び低用量を含めた用量依存性を確認できる投与量として 20 mg/kg/日を，それぞれ設定した。トキシコキネティクス用の血液サンプルは，Day 1，Day 91 及び Day 189 に動物から採取した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられなかった。20 mg/kg/日群の雄（動物番号 3001）は Day 59 に死亡した。死因は小腸捻転に起因すると考えられ，オムビタスビルに起因したものではないと考えられた。一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検及び器官重量にオムビタスビルに関連した変化は認められなかった。オムビタスビルに関連した所見として，20 及び 100 mg/kg/日群の小腸絨毛（十二指腸及び / 又空腸）で空胞化が認められたが，その程度がごく軽微から軽度であったことから，毒性変化ではないと考えられた。

Day 1，Day 91 及び Day 189 におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-37 に示す。

表 2.6.6-37　オムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：イヌの 6 ヵ月間試験）

投与量 (mg/kg/日)	Day 1			Day 91			Day 189		
	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
4	0.382	3.0	4.24	0.729	3.4	9.10	0.596	3.0	7.23
20	2.21	3.4	27.3	4.09	3.5	60.9	3.46	3.0	46.8
100	2.57	4.9	39.5	5.46	6.4	89.3	5.18	4.5	83.3

オムビタスビルの 4，20 及び 100 mg/kg/日を 6 ヵ月間までビーグル犬に反復経口投与した結果，オムビタスビルに関連した毒性は認められなかった。オムビタスビルに関連した，毒性とは判断しなかった変化として軽微から軽度の小腸絨毛（十二指腸及び / 又空腸）の空胞化が，20 及び 100 mg/kg/日群でみられた。以上の結果から，本試験における無毒性量は高用量である 100 mg/kg/日と考えられた。この用量の定常状態（Day 189）における曝露量は，C_{max} が 5.18 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 83.3 μg•h/mL であった。

2.6.6.4　パリタプレビル遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　パリタプレビルの細菌を用いた復帰突然変異試験

（R&D/08/1363［4.2.3.3.1-450-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA）を用いてパリタプレビルの突然変異誘発性の有無を，Aroclor™ 1254 で誘導したラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下又は非存在下で評価した。

予備試験は，5 菌株を用い，100，333，667，1000，3330 及び 5000 μg/プレートの濃度範囲でプレート法により代謝活性化系の存在下又は非存在下で実施した。有意な復帰突然変異コロニー数の増加はみられなかった。

確認試験では，5 菌株を用い，100，333，667，1000，3330 及び 5000 μg/プレートの濃度範囲でプレインキュベーション法により代謝活性化系の存在下又は非存在下で実施した。有意な復帰突然変異コロニー数の増加はみられなかった。

以上の結果から，代謝活性化系の存在下，非存在下に関わらず，パリタプレビルは遺伝子突然変異を誘発しないものと考えられた。

2.6.6.4.2　パリタプレビルヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

（R&D/08/1364［4.2.3.3.1-450-2 項］，評価資料，GLP 試験）

パリタプレビルの染色体異常誘発能の有無を，培養ヒトリンパ球を用いて，代謝活性化系の存在下又は非存在下で検討した。

パリタプレビルはジメチルスルホキシド（以下「DMSO」）に 422 mg/mL の濃度まで溶解可能であった。培養液中では，1060 μg/mL 以上で析出物がみられた。パリタプレビルの最高濃度は 1000 μg/mL に設定した。この濃度では，培養中及び細胞採取時に析出物がみられた。保存液

及び希釈液の添加容量は 1%（10.0 μL/mL），対照溶媒（DMSO）の添加容量は 10.0 μL/mL に設定した。

パリタプレビルの濃度範囲を 100，200，300，350，400，450，500，575，650 及び 800 μg/mL に設定し，代謝活性化系の非存在下で 3 時間処理した。また，パリタプレビルの濃度範囲を 7.50，15.0，30.0，40.0，50.0，60.0，70.0，80.0，100 及び 125 μg/mL に設定し，代謝活性化系の非存在下で 22 時間処理した。代謝活性化系の存在下ではパリタプレビルの濃度範囲を 50.0，80.0，125，160，200，250，300，350，400 及び 500 μg/mL に設定し，3 時間処理を施した。細胞採取は処置後 22 時間に行った。

代謝活性化系の非存在下における 3 時間処置では，350，400 及び 450 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。450 μg/mL では，対照群と比較し 50%の細胞増加抑制がみられ，観察終了時には析出物が観察された。染色体構造異常を持つ細胞数の有意な増加がみられた。核内倍加を含む倍数性の有意な増加はみられなかった

代謝活性化系の非存在下における 22 時間処置では，15.0，30.0 及び 40.0 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。40.0 μg/mL では，対照群と比較し 57%の細胞増加抑制がみられた。染色体構造異常，核内倍加を含む倍数性を持つ細胞数の有意な増加はみられなかった。

代謝活性化系の存在下における 3 時間処置では，160，250 及び 350 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。350 μg/mL では，対照群と比較し 50%の細胞増加抑制がみられ，観察終了時には析出物が観察された。染色体構造異常を持つ細胞数の有意な増加がみられた。核内倍加を含む倍数性の有意な増加はみられなかった。

以上の結果から，パリタプレビルは代謝活性化系の存在下及び非存在下で，ヒト培養リンパ球に対して核内倍加を含む倍数性誘発性はなく，染色体構造異常誘発能を有すると考えられた。

2.6.6.4.3　パリタプレビルのラット小核試験

（R&D/08/1365［4.2.3.3.2-450-1 項］，評価資料，GLP 試験）

SD ラットの骨髄細胞を用いてパリタプレビルの小核誘発能の有無を検討した。

予備検討として，パリタプレビルを溶媒で調製し，投与量を 500，1000 及び 2000 mg/kg とし雌雄各 3 例のラットに単回経口投与し，投与後 2 日間観察した。死亡例はみられなかった。一般状態として，自発運動の軽度な減少が 2000 mg/kg の全例でみられた。500 mg/kg の雌 1 例では流涎，鼻汁，被毛の汚れ，自発運動の軽度な減少，被毛粗剛，円背位がみられた。これらの変化は用量依存的にみられず，1 例のみの変化であったことから，パリタプレビルに起因した変化でないと考えられた。

予備検討の結果を踏まえ，本試験では投与量を 500，1000 及び 2000 mg/kg に設定した。予備検討において性差がみられなかったことから，本試験では雄のみを用いた。1 群あたり 5 例の雄ラットに溶媒，パリタプレビル又は陽性対照物質（シクロフォスファミド）を投与し，投与後 24 時間に安楽死し，骨髄を採取した。さらに，溶媒又は 2000 mg/kg のパリタプレビルをそれぞれ雄ラット 5 例に投与し，投与後 48 時間に安楽死し，骨髄を採取した。

採取した骨髄を用いて多染性赤血球を個体あたり 2000 個以上観察し，小核出現頻度を解析した。赤血球に対する毒性指標として，正染性赤血球数及び多染性赤血球数を個体あたり最初に計測した全赤血球 500 個を用いて計数した。

溶媒対照群と比較してパリタプレビルは 500，1000 及び 2000 mg/kg 群において投与後 24 時間及び 48 時間の小核誘発性を示さなかった。さらにパリタプレビルは骨髄細胞に対して細胞毒性を示さなかった（幼若赤血球の出現率の有意な減少はみられなかった）。

トキシコキネティクスの結果からパリタプレビルの骨髄への曝露が示唆された。

以上の結果から，パリタプレビルには，ラット骨髄細胞における小核誘発能はないものと考えられた。

2.6.6.4.4 パリタプレビルのラット肝臓を用いたコメットアッセイ

（R&D/08/1786［4.2.3.3.2-450-2 項］，参考資料，GLP 試験）

SD ラットを用いたコメットアッセイを実施し，パリタプレビルの DNA 傷害性を検討した。本試験では，ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験における陽性結果（パリタプレビルの 2.6.6.4.2 項）のフォローアップ試験として実施し，ラットの肝臓における DNA 傷害性を検討した。

パリタプレビルを溶媒で調製し，500，1000 及び 2000 mg/kg とし雌雄の各 5 例のラットに 2 日間反復経口投与した。対照群として溶媒群及び生理食塩水群を設定した。陽性対照群として，エチルメタンスルフォネート（EMS）の 300 mg/kg を，肝臓の採取前 3 時間に単回投与した。

肝臓サンプルは初回投与 27 時間後（2 回目の投与後 3 ± 0.5 時間）に採取し，コメットアッセイ，肝臓中パリタプレビル濃度及び陽性結果時の病理組織学的検査用サンプルとして利用した。また，曝露を確認するために血漿サンプルを採取した。

コメットアッセイでは，動物あたり 100 細胞を用いて DNA 傷害性を評価した。

パリタプレビルの投与群において 2000 mg/kg/日まで著変はみられなかった。血漿サンプル中を測定した結果，パリタプレビルの曝露が確認された。肝臓中のパリタプレビル濃度の平均値は 2000 mg/kg/日群で 175 μg パリタプレビル/g であり，この濃度は *in vitro* ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陽性を示した濃度（代謝活性化系の存在下で 160 μg/mL，非存在下で 350 μg/mL）と同様であった。しかし，*in vivo* コメットアッセイにおいてはパリタプレビルの DNA 傷害性は陰性だった

なお，コメットアッセイは陰性であったため，病理組織検査を実施しなかった。

以上，パリタプレビルを SD ラットに 2000 mg/kg/日まで投与したコメットアッセイは陰性を示した。

2.6.6.4 オムビタスビル遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 オムビタスビルの細菌を用いた復帰突然変異試験

（R&D/10/102［4.2.3.3.1-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA）を用いてオムビタスビルの復帰突然変異誘発性の有無を，予備試験及び確認試験で検討した。オムビタス

ビルを DMSO に溶解させ，Aroclor™ 1254 で誘導したラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下又は非存在下でプレート法又はプレインキュベーション法により，試験を実施した

予備試験は TA100 及び WP2uvrA を用い，6.67–5000 μg/プレートの濃度範囲で 10 濃度に渡り，プレート法及びプレインキュベーション法により実施した。細胞毒性（復帰突然変異数の 50%以上の減少）が，WP2uvrA の高濃度の 2 濃度において，代謝活性化系の非存在下でみられた。析出は，WP2uvrA の高濃度 4–6 濃度及び TA100 の 5–6 濃度において，代謝活性化の存在下及び非存在下でみられた。両菌株の最高濃度では，析出により培地背景が不明瞭であった。

予備試験後に先述の 5 菌株を用い，5.00，10.0，50.0，100，500，1000 及び 5000 μg/プレートの濃度でプレート法により代謝活性化系の存在下又は非存在下でオムビタスビルの突然変異誘発性の有無を検討した。細胞毒性が，TA1535 の代謝活性化系の非存在下でみられたが，その他の菌株では代謝活性化系の存在下及び非存在下でもみられなかった。オムビタスビルの全濃度における突然変異発現頻度は，対照群でみられたものと同様かそれ以下であった。析出は全ての菌株の高濃度の 3 濃度でみられた。全菌株の最高濃度では代謝活性化の存在下及び非存在下において，析出により培地背景が不明瞭であった。

確認試験では先述の 5 菌株を用い，1.00，5.00，10.0，50.0，100，500，1000 及び 5000 μg/プレートの濃度でプレインキュベーション法により代謝活性化系の存在下又は非存在下でオムビタスビルの突然変異誘発性の有無を検討した。オムビタスビルの全濃度における突然変異発現頻度は，対照群でみられたものと同様かそれ以下であった。析出は全ての菌株の高濃度の 3–4 濃度でみられた。全菌株の最高濃度では代謝活性化の存在下及び非存在下において，析出により培地背景が不明瞭であった。

以上の結果から，代謝活性化系の存在下，非存在下に関わらず，オムビタスビルは遺伝子突然変異を誘発しないものと考えられた。

2.6.6.4.2 オムビタスビルのヒト培養リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験

（R&D/10/111［4.2.3.3.1-267-2 項］，評価資料，GLP 試験）

オムビタスビルの染色体異常誘発能の有無を，培養ヒトリンパ球を用いて *in vitro* で検討した。代謝活性化系として Aroclor™ 1254 で誘導したラット肝 S9 を用いて，代謝活性化系の存在下又は非存在下で試験を実施した。

オムビタスビルは DMSO に 497 mg/mL の濃度まで溶解可能であった。予備試験におけるオムビタスビルの最高濃度は 1200 μg/mL に設定した。この濃度は試験終了時の溶解限界（157 μg/mL）より高濃度であった。保存液，希釈液及び対照溶媒（DMSO）の添加容量は 1%（10.0 μL/mL）に設定した。

予備試験では，オムビタスビルの濃度範囲を 1.17–1200 μg/mL に設定し，代謝活性化系の非存在下では 3 又は 22 時間処理，存在下では 3 時間処理を施した。細胞採取は処置後 22 時間に行った。

予備試験の結果を参考に，確認試験ではオムビタスビルの濃度範囲を 18.8，37.5，75.0，113，150，225，300 及び 400 μg/mL に設定し，代謝活性化系の非存在下では 3 又は 22 時間処理，存在下では 3 時間処理を施し，細胞採取は処置後 22 時間に行った。

代謝活性化系の非存在下における 3 時間処置では，113，150 及び 225 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。225 μg/mL では，析出物が観察された。染色体構造異常，核内倍加を含む倍数性を持つ細胞数の有意な増加はみられなかった。

代謝活性化系の非存在下における 22 時間処置では，113，150 及び 300 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。300 μg/mL では，析出物が観察された。染色体構造異常，核内倍加を含む倍数性を持つ細胞数の有意な増加はみられなかった。

代謝活性化系の存在下における 3 時間処置では，113，150 及び 225 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。225 μg/mL では，析出物が観察された。染色体構造異常，核内倍加を含む倍数性を持つ細胞数の有意な増加はみられなかった。

以上の結果から，オムビタスビルは代謝活性化系の存在下，非存在下でヒト培養リンパ球の染色体異常誘発能がないものと考えられた。

2.6.6.4.3 オムビタスビルのマウス小核試験

（R&D/10/369［4.2.3.3.2-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

マウスの骨髄細胞を用いてオムビタスビルの小核誘発能の有無を検討した。

予備検討として，オムビタスビルを溶媒 Phosal 53 MCT:Polyethylene Glycol 400:Poloxamer 124:Cremophor RH40（質量比，40:20:20:20）で調製し，投与量を 2000 mg/kg，投与容量を 20 mL/kg とし雌雄の各 3 例のマウスに単回経口投与し，投与後 2 日間観察した。オムビタスビルに起因した変化は一般状態においてみられなかった。

予備検討の結果を踏まえ，本試験では投与量を 500，1000 及び 2000 mg/kg に設定し，同溶媒，同投与容量を用いた。予備検討において性差がみられなかったことから，本試験では雄のみを用いた。1 群あたり 5 例の雄マウスに溶媒，オムビタスビル又は陽性対照物質（シクロフォスファミド）を投与し，投与後 24 時間に安楽死し，骨髄を採取した。さらに，溶媒又は 2000 mg/kg のオムビタスビルをそれぞれ雄マウス 5 例に投与し，投与後 48 時間に安楽死し，骨髄を採取した。

採取した骨髄を用いて多染性赤血球を個体あたり 2000 個以上観察し，小核出現頻度を解析した。赤血球に対する毒性指標として，正染性赤血球数及び多染性赤血球数を個体あたり最初に計測した全赤血球 500 個を用いて計数した。

その他，溶媒対照群 3 例及びオムビタスビル投与群に 18 例のマウスをトキシコキネティクス用のサテライト群として設定した。

2000 mg/kg までオムビタスビルに起因した変化は一般状態においてみられなかった。溶媒対照群と比較してオムビタスビルは 1000 及び 2000 mg/kg において小核誘発性を示さなかった。500 mg/kg における小核出現頻度（0.09 ± 0.04%）は溶媒対照群のもの（0.06 ± 0.02%）に比較して有意に高かったが，生物学的に意味のない変化と考えられた。

トキシコキネティクスの結果からオムビタスビルの骨髄への曝露が示唆された。

以上の結果から，オムビタスビルには，マウス骨髄細胞にける小核誘発能はないものと考えられた。

2.6.6.5 パリタプレビルのがん原性試験

がん原性試験の用量設定試験結果については，反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3 項）に記載する。米国食品医薬品局（以下「FDA」）のがん原性評価委員会との協議の結果，TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及び SD ラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施した。

2.6.6.5.1 パリタプレビルのヘミ接合体 CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic マウスを用いた 6 ヵ月間反復経口投与がん原性試験

（R&D/12/179［4.2.3.4.2-450-1 項］，評価試験，GLP 試験）

ヘミ接合体 CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic（以下「TgHras」）マウス（35 例 / 性 / 群，陽性対照群のみ 15 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 6/30，60/30 及び 300/30 mg/kg/日の用量で，6 ヵ月間反復投与した。投与量は先立って実施した野生型の TgHras マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.3 項）に基づき設定し，FDA のがん原性評価委員会の合意を得た。即ち，高用量は到達可能なパリタプレビルの最大曝露量が得られる用量，中用量は用量依存的な変化を捉えられる用量と期待して設定した。対照群として，溶媒群 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）及び飲料水群を設定した。陽性対照群には，N-ニトロソ-N-メチルウレア（以下「NMU」）を単回腹腔内投与した。トキシコキネティクス測定用のサンプルはサテライト群として設定した野生型の TgHras マウスから採取した。

検査項目は，生死の判定，一般状態，触診，体重，摂餌量，トキシコキネティクス，剖検，病理組織学的検査，腫瘍発現の有無とした。

パリタプレビル/r に関連した又は用量依存的な死亡例はみられなかった。また，溶媒に起因した死亡例もみられなかった。

陽性対照群においては，NMU を単回腹腔内投与した際に一般状態及び剖検でみられる変化並びに腫瘍発現がみられた。パリタプレビル/r に関連した腫瘍発現はみられなかった。パリタプレビル/r 投与群でみられた腫瘍性変化は対照群でも同様の頻度でみられる変化であり，単発，低頻度又は用量依存性がないことから同月齢及び同系統のマウスで散発される変化又は偶発的変化であると考えられた。統計学的に有意な腫瘍発現もみられなかった。

パリタプレビル/r に関連した非腫瘍性変化は 60/30 及び 300/30 mg/kg/日群でみられた胆嚢の変化のみであった。即ち，上皮肥大 / 過形成，炎症（亜急性及び慢性）限局性のびらん / 潰瘍がみられた。

パリタプレビル及びリトナビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-38 及び表 2.6.6-39 に示す。

表 2.6.6-38　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：TgHras マウスの 6 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 87	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
6/30	0.26	1.6
60/30	21.9	121
300/30	42.7	269

表 2.6.6-39　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：TgHras マウスの 6 ヵ月間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 87	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
6/30	10.3	48.6
60/30	4.39	41.5
300/30	4.38	35.2

以上，パリタプレビル/r を TgHras マウスに 6 ヵ月間反復投与した結果，腫瘍発現はみられなかった。

2.6.6.5.2　パリタプレビル/r のラットを用いた 2 年間反復経口がん原性試験

（R&D/10/1434［4.2.3.4.1-450-1 項］，評価資料，GLP 試験）

SD ラット（80 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 6/30，60/30 及び 300/30 mg/kg/日の用量で 2 年間反復経口投与した。投与量は先立って実施したラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.7 項）に基づき，設定し，FDA のがん原性評価委員会の合意を得た。即ち，高用量は到達可能なパリタプレビルの最大曝露量が得られる用量，中用量は用量依存的な変化を捉えられる用量と期待して，設定した。さらに無処置対照群（20 例 / 性）を設定した。対照群として飲料水群（80 例 / 性）を 1 群，溶媒群（80 例 / 性，Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid，「質量比，10:10:80」）を 2 群設定した。剖検は雄では Day 729–731 に，雌では飲料水群の雌の生存例が 20 例になった Day 693–694 に実施した。トキシコキネティクス測定用のサンプルはサテライト群（7 例 / 性 / 群）として設定し，6 ヵ月間反復投与したラットから採取した。

パリタプレビル/r に関連した又は用量依存的な死亡例はみられなかった。また，溶媒に起因した死亡例もみられなかった。飲料水群の雌においては Day 691 に生存例が 20 例になり，FDA と協議の上，剖検した。

パリタプレビル/r に関連した変化は，一般状態及び触診においてみられなかった。2 つの溶媒群を合わせて飲料水群と比較した場合，雌雄の溶媒群で体重増加量の減少がみられ，溶媒群と比較してパリタプレビル/r 群においても，雄のすべての群は特に Week 26–58 で，雌の中及び高

用量群では特に Week 42–58 で体重増加量の減少がみられた。これらの体重増加量の減少は概して雄でみられた摂餌量の減少と関連していたが，用量依存性は明らかではなかった。

パリタプレビル及びリトナビルの Day 92 及び Day 182 におけるトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-40 及び表 2.6.6-41 に示す。

表 2.6.6-40　パリタプレビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの 2 年間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 92		Day 182	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
6/30	0.12	0.77	0.09	0.66
60/30	9.63	64.1	11.2	65.0
300/30	21.5	107	11.1	53.2

表 2.6.6-41　リトナビルのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの 2 年間試験）

パリタプレビル/r の投与量 (mg/kg/日)	Day 92		Day 182	
	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)
6/30	5.36	42.9	4.62	43.5
60/30	4.32	46.2	4.88	48.8
300/30	4.22	39.5	4.42	37.1

パリタプレビル/r に関連した非腫瘍性の病理組織学的変化は肝臓（雌雄）及び腎臓（雌）でみられた。肝臓において，頻度は高くないが全てのパリタプレビル/r 投与群で多核肝細胞がみられ，雌雄の比較では雌で頻度が高かった。発現頻度及び程度に用量依存性はみられなかった。多核肝細胞はリトナビルを投与したラットでみられることが知られている。腎臓において，雌のパリタプレビル/r 投与群で慢性進行性腎症（以下「CPN」）の重症度が僅かに増加してみられたが，用量依存性はみられなかった。雌における腎臓の腫瘍発現頻度には関連していなかった。多くの化合物がラットの CPN の発現頻度，重症度を増加させることが知られている。CPN はげっ歯類特異的にみられ，本試験における雌でみられた CPN の重症度の増加が僅かであり，パリタプレビル/r 投与群間で同様な程度にみられていること，リトナビルに起因する可能性が考えられた。ヒトへの外挿性は低いと考えられた。

パリタプレビル/r に関連した死亡例，毒性所見，腫瘍性変化はみられなかった。パリタプレビル/r 投与群でみられた腫瘍性変化（雌雄の下垂体腫瘍及び雌の乳腺腫瘍）は同週齢及び同系統のラットで散見される変化又は偶発的変化であると考えられた。統計学的に有意な腫瘍発現もみられなかった。以上，パリタプレビル/r は SD ラットの腫瘍発現を誘発しなかった。

60/30 mg/kg/日及び 300/30 mg/kg/日の Day 182 における C_{max} 及び並びに AUC は，それぞれ 11.2 及び 11.1 μg/mL 並びに 65.0 及び 53.2 μg•h/mL であった。

2.6.6.5 オムビタスビルのがん原性試験

がん原性試験の用量設定試験結果については，反復投与毒性試験に記載する。（オムビタスビルの 2.6.6.3 項）。FDA のがん原性評価委員会との協議の結果，TgHras マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及び SD ラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施した。

2.6.6.5.1 オムビタスビルのヘミ接合体 CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic マウスを用いた 6 ヵ月間反復経口投与がん原性試験

（R&D/12/574［4.2.3.4.2-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ヘミ接合体 CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic（以下「TgHras」）マウス（25 例 / 性 / 群，陽性対照群のみ 15 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを雄には 2.5，10 及び 150 mg/kg/日，雌には 5，20 及び 150 mg/kg/日の用量で，6 ヵ月間反復投与した。投与量は先立って実施した野生型 TgHras マウスを用いたオムビタスビルの 4 週間反復投与毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3.4 項）に基づき，設定し，FDA のがん原性評価委員会の合意を得た。即ち，高用量は到達可能なオムビタスビルの最大曝露量が得られる用量，中用量は用量依存的な変化を捉えられる用量と期待して，設定した。対照群として，溶媒群 Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40（質量比，40:20:20:20）及び飲料水群を設定した。陽性対照群には，NMU を単回腹腔内投与した。トキシコキネティクス測定用のサンプルはサテライト群（21 例 / 性 / 群）として設定した野生型の TgHras マウスから採取した。

検査項目は，生死の判定，一般状態，触診，体重，摂餌量，トキシコキネティクス，剖検，病理組織学的検査，腫瘍発現の有無とした。

オムビタスビル及び溶媒に関連した死亡例はみられなかった。

陽性対照群においては，NMU を単回腹腔内投与した際に一般状態及び剖検でみられる変化並びに腫瘍発現がみられた。

オムビタスビルに関連した腫瘍発現はみられなかった。オムビタスビル投与群でみられた腫瘍性変化は対照群でも同様の頻度でみられる変化であり，単発，低頻度又は用量依存性がないことから同月齢及び同系統のマウスで散発される変化又は偶発的変化であると考えられた。統計学的に有意な腫瘍発現もみられなかった。

本試験における最大曝露量は雌雄ともに 150 mg/kg/日群でみられ，C_{max} は 2 μg/mL，AUC は 37 μg•h/mL であった。

以上，オムビタスビルを TgHras マウスに 6 ヵ月間反復投与した結果，腫瘍発現はみられなかった。

2.6.6.5.2 オムビタスビルのラットを用いた 2 年間反復経口がん原性試験

（R&D/12/066［4.2.3.4.1-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

SD ラット（65 例 / 性 / 群）にオムビタスビルを 3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で 2 年間反復経口投与した。投与量は先立って実施したオムビタスビルのラットを用いた 3 ヵ月間反復投与

毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3.8 項）に基づき，設定し，FDA のがん原性評価委員会の合意を得た。即ち，高用量は到達可能なオムビタスビルの最大曝露量が得られる用量，中用量は用量依存的な変化を捉えられる用量と期待して，設定した。対照群として飲料水群を 1 群，溶媒群を 2 群設定した。死亡の有無，一般状態，触診，体重，摂餌量，病理学的検査及びトキシコキネティクスを評価した。

オムビタスビルに関連した変化は一般状態，触診，体重，摂餌量，剖検及び病理組織学的検査において，みられなかった。

高用量群と対照群の比較において，多重性を考慮のうえ，腫瘍発現頻度を傾向検定及び対比較検定した結果，有意差はみられなかった。本試験でみられた腫瘍は，同系統の同週齢のラットで一般的にみられるものであった。

オムビタスビルに関連した非腫瘍性の変化は，病理組織学的検査においてみられなかった。みられた非腫瘍性変化は偶発的な変化と考えられた。

雄においてオムビタスビルにに起因した変化はみられなかった。雌において，用量依存的な死亡例がみられた。しかし，多重性を考慮すると，溶媒対照群とオムビタスビル群でみられた死亡例には有意差はみられなかった。オムビタスビル及び溶媒対照群で，計画安楽死前にみられた死亡の主因は，下垂体腫瘍及び乳腺腫瘍によるものであった。下垂体腫瘍（腺腫及びがん腫）の全体的な発現（計画安楽死前の死亡例及び計画安楽死例）は対照群とオムビタスビル群で差はみられなかった。しかし，死因となった下垂体腫瘍（腺腫及びがん腫）は，飲水群及び溶媒群と比較して，増加した。対照群と下垂体腫瘍がみられたオムビタスビル投与群の雌とで，下垂体腫瘍のサイズ，腫瘍の形態，死亡発現日，脳内で下垂体腫瘍が占める割合に差はみられなかった。下垂体腫瘍は雌性ラットで最も一般的にみられ，雌性ラットの死因として下垂体腫瘍（腺腫及びがん腫）の発現頻度は，さまざまである（4.3.4-24 項，4.3.4-25 項）。以上より，雌のオムビタスビル群でみられた下垂体腫瘍に関連した死亡動物数の増加は，偶発的なものであり，ヒトの安全性評価には意義のないものと考えられた。

オムビタスビルの Day 182 におけるトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-42 に示す。

表 2.6.6-42. オムビタスビルにのトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：ラットの 2 年間試験）

オムビタスビルの投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg•h/mL)
3	0.248	6.9	3.26
10	0.665	6.0	8.54
30	1.86	6.9	23.4

以上，オムビタスビルは SD ラットの腫瘍発現を誘発しなかった。

2.6.6.6 パリタプレビル生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 パリタプレビルの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 パリタプレビル/r の SD ラット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

（R&D/10/1351［4.2.3.5.1-450-1 項］，評価資料，GLP 試験）

SD ラット（25 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r を 0/0，6/30，60/30 及び 300/30 mg/kg/日の用量で経口投与した。溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。投与量は先立って実施したラットの 3 ヵ月間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.7 項）に基づいて設定した。即ち，300/30 mg/kg/日の投与において，パリタプレビルの最大曝露量を到達した。したがって，高用量は 300/30 mg/kg/日を，低用量は用量反応性を確認できる用量を設定した。雄ラットへの投与は，交配期間前 28 日から交配期間をとおして剖検日まで（Day 60）の前日まで，雌ラットへの投与は交配期間前 15 日から交配期間をとおして妊娠 7 日まで 1 日 1 回経口投与した。

検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，性周期観察，卵巣及び子宮の観察，生殖器官重量，病理組織学的検査とした。

いずれの検査項目において，著変はみられなかった。

以上の結果から，性周期，交配，受胎能，胚の生存等に影響がみられず，パリタプレビル/r の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は雌雄ともに 300/30 mg/kg/日と考えられた。その際の雌雄のパリタプレビルの AUC は，それぞれ，36 及び 12 μg•h/mL であった。

2.6.6.6.2 パリタプレビル/r の胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 パリタプレビル/r のマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

（R&D/09/1178［4.2.3.5.2-450-2 項］，評価資料，GLP 試験）

妊娠マウス（CD-1）を 1 群あたり 25 例の 4 群に割り当て，各群の動物にパリタプレビル/r の 0/0，30/30，100/30 及び 300/30 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日の期間に経口投与し，妊娠 18 日に帝王切開に供した。溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。投与量は，先立って実施した用量設定試験でパリタプレビルの最大曝露量を到達できる投与量を最高用量として設定した。検査項目は，一般状態，体重，体重増加量，剖検，卵巣及び子宮検査及び胎児検査（性別，外表検査，内臓検査，骨格検査）とした。

いずれの検査項目においても，パリタプレビルに関連した変化はみられなかった。

以上の結果から，母動物及び胎児における無毒性量は 300/30 mg/kg/日であり，この投与量における妊娠 15 日の母動物の曝露量は 686 μg•h/mL であった。

2.6.6.6.2.2 パリタプレビル/r のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

（R&D/09/847［4.2.3.5.2-450-4 項］，評価資料，GLP 試験）

妊娠ラット（SD）を 1 群あたり 25 例の 4 群に割り当て，各群の動物にパリタプレビル/r の 0/0，30/15，100/15 及び 450/45 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 17 日の期間に経口投与し，妊娠 20

日に帝王切開に供した。溶媒としてCremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。投与量は，先立って実施した用量設定試験でパリタプレビルの最大曝露量を到達できる投与量を最高用量として設定した。検査項目は，一般状態，体重，体重増加量，剖検，卵巣及び子宮検査及び胎児検査（性別，外表検査，内臓検査，骨格検査）とした。

いずれの検査項目においても，パリタプレビルに関連した変化はみられなかった。

以上の結果から，母動物及び胎児における無毒性量は 450/45 mg/kg/日であり，この投与量における妊娠 17 日の母動物の曝露量は 59 μg•h/mL であった。

2.6.6.6.2.3　パリタプレビル/r のウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

（R&D/09/599［4.2.3.5.2-450-5 項］，参考資料，非 GLP 試験）

非妊娠ウサギにおける薬物動態学的検査及び妊娠ウサギによる用量設定試験の結果から，溶媒に起因する母体毒性及びパリタプレビルの十分な曝露量が得られなかった。また，経口及び非経口の投与経路を検討したが，胚・胎児発生に関する試験にウサギを用いることは適当でないことが示唆された。したがって，胚・胎児発生に関する試験は，マウス及びラットを用いて実施した。以下に結果を示す。

探索的に実施した非妊娠ウサギを用いた薬物動態学試験におけるパリタプレビル/r の投与量は 30/15–600/600 mg/kg であった（4.3.4-17 項）。その結果，400/400 mg/kg において反復投与後のパリタプレビルの曝露量は最大ではあったが，量はわずかであった。

妊娠ウサギ（4 例 / 群）にパリタプレビル/r の 0/0，100/100，200/200 及び 400/400 mg/kg/日を投与した胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験では，溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用し，投与容量を 2 mL/kg で投与した。投与は妊娠 7 日から妊娠 19 日まで 1 日 1 回反復投与し，妊娠 20 日に帝王切開した。検査項目は，一般状態，体重，体重増加量，剖検，卵巣及び子宮検査及び胎児検査（外表検査）並びに妊娠 7 日及び妊娠 19 日の血漿中濃度測定とした。その結果，妊娠 20 日の胎児産物が未成熟であったから胎児検査は実施が不可能であった。

妊娠 7 日（パリタプレビル/r 投与初日）には投与量の増加に伴う曝露量の増加がみられたものの，投与期間の延長に伴い到達する濃度が低下し，妊娠 19 日（パリタプレビル/r の投与最終日）の曝露量は 2.39 μg•h/mL であった。400/400 mg/kg/日群の 1 例は瀕死状態に陥り，妊娠 18 日に安楽死した。安楽死前には，摂餌量の減少を伴う体重減少（ベースラインから 23%減少）がみられ，自発運動の減少，後肢の機能障害及び / 又は半眼がみられた。これまでのデータから，本安楽死例がパリタプレビル及びリトナビルの両方もしくは片方に起因するか不明である。200/200 mg/kg/日の 1 例は妊娠 19 日に死亡した。本死亡はトキシコキネティクス用のサンプル採取にともなった死亡であった。生存動物は妊娠 20 日に帝王切開を施した。

溶媒群にも母動物の体重減少（妊娠 7 日から妊娠 20 日で最大 0.93 kg），摂餌量の減少及び便量の減少が対照群も含め，散見された。みられた変化は対照群及びパリタプレビル/r の低用量で同様であったが，200/200 mg/kg/日及び 400/400 mg/kg/日における程度及び頻度は増強した。卵巣及び子宮の検査においてパリタプレビルに起因する着床前及び着床後胚損失はみられなかった。

対照群を含むすべての群に体重減少及び摂餌量減少がみられたことからパリタプレビル/r 及び溶媒の投与はウサギに適していないことが考えられた。

別途実施した非妊娠ウサギを用いた探索的薬物動態では曝露量を増加することを目的として実施した（4.3.4-15 項）。リトナビルの投与をパリタプレビルに先立って投与する，又はリトナビルの曝露量を増加するために溶媒を脂質系溶媒，固体分散体への懸濁液にする等を試みた。これらの試みではパリタプレビルの曝露量を増加することはできなかった。静脈内投与，腹腔内投与又は皮下投与も検討した。静脈内投与では，血液中に被験物質が析出したために死亡例がみられた。静脈内投与及び皮下投与では歩行失調，興奮，異常発声がみられ，忍容性は良好でなかった。腹腔内投与では検出可能な曝露量に到達したが，値が大きくバラついた。例えば，30/20，60/20 及び 100/20 mg/kg/日（2 例 / 群）で実施した試験において 5/6 例の AUC は 0.3 μg•h/mL 以下であり，外れ値である 83.2 μg•h/mL もあった。これらのことから腹腔内投与でもウサギにおいてパリタプレビルの十分な曝露は確保できないことが示唆された。

その他，経口水溶液の使用も検討した。しかし，パリタプレビルは BCS II に分類されており，溶解性が悪く（3 μg/mL），高い曝露量を得るためには，溶解性を高める溶媒が必要であることが予測された。したがって，パリタプレビルの毒性試験においては，全体的に Cremophor EL PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を溶媒として用いた。溶媒検討において実施した，水溶液，数種の脂質系溶媒及び結晶型又は固体分散体を検討したラットの薬物動態学的検討（4.3.4-16 項）からも，水溶液，脂質/サーファクタントを検討したマウスの試験（4.3.4-17 項）からも，同様の予測が示唆された。

これら複数の検討結果に基づいて，パリタプレビルの胚・胎児発生に関する試験を実施する上で，経口投与又は非経口投与のどちらを用いてもパリタプレビルの十分な曝露量が得られず，溶媒又はパリタプレビル/r に対する忍容性も不良であることから，動物種としてウサギは適切でないと考えられた。

2.6.6.6.3 パリタプレビルの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

2.6.6.6.3.1 パリタプレビル/r のラットを用いた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

（R&D/12/186［4.2.3.5.3-450-1 項］，評価資料，GLP 試験）

妊娠ラット（24 又は 25/ 群）にパリタプレビル/r を 0/0，6/30，30/30 及び 300/30 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から分娩後 20 日又は妊娠 24 日（未分娩の場合）まで強制経口投与した。溶媒として Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を使用した。投与量について，先立って実施した一連の試験において最大曝露量が得られた 300/30 mg/kg/日を高用量に，低用量は用量反応性を確認できる用量を設定した。

母動物（F0）の検査項目は，生死の有無，一般状態，体重，体重増加量，母体行動，自然分娩の有無，トキシコキネティクス及び剖検とした。出生児（F1）の離乳前の検査項目は，生死の有無，一般状態，体重，体重増加量，トキシコキネティクス及び剖検とした。出生児（F1）の離乳後の検査項目は，生死の有無，一般状態，体重，体重増加量，性成熟，行動検査（受動

回避検査，自発運動量，水迷路），受胎能，剖検，器官重量，卵巣及び子宮検査とした。胎児（F2）については外表検査を実施した。

パリタプレビル/r の投与に起因した変化は 30/30 及び 300/30 mg/kg/日で妊娠及び授乳期間にみられた流涎及び 300/30 mg/kg/日で授乳期間にみられた腹部周辺の尿による汚れのみであった。

母動物及び生殖に関する無毒性量，並びに出生児の生存率及び成長に関する無毒性量はいずれも 300/30 mg/kg/日であり，その際の母動物の AUC は 116 μg•h/mL であった。

2.6.6.6.4 パリタプレビルの幼若動物を用いた試験

パリタプレビルの幼若動物毒性試験は実施していない。

2.6.6.6 オムビタスビル生殖発生毒性試験

マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，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，並びにマウスの胚・胎児発生に関する試験（予備試験）の溶媒は PEG-400:Tween® 20:Poloxamer-124:Vit E TPGS（質量比，50:20:10:20），ウサギの胚・胎児発生に関する試験（予備試験），マウスの胚・胎児発生に関する試験及びウサギの胚・胎児発生に関する試験の溶媒は Phosal 53 MCT:Polyethylene Glycol 400:Poloxamer 124:Cremophor RH40（質量比，40:20:20:20）を用いた

投与容量として，マウス及びウサギともに，2 mL/kg を設定した。

2.6.6.6.1 オムビタスビルの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 オムビタスビルの CD-1 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

（R&D/12/279［4.2.3.5.1-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

雄の CD-1 マウスにはオムビタスビルの 0（溶媒対照群），5，20 及び 200 mg/kg/日，雌の CD-1 マウスには 0（溶媒対照群），10，40 及び 200 mg/kg/日の投与量で反復経口投与した。投与量については，CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3.6 項）と同様に，高用量は投与可能な最大曝露量が得られる用量を，低用量は毒性が発現しないがヒト臨床曝露量を上回る用量を，中用量は高用量及び低用量を含めた用量依存性を確認できる投与量をそれぞれ設定した。低用量及び中用量では雌雄の曝露量が同様になるように投与量を設定した。雄には，交配期間前 14 日から交配期間をとおして剖検日（Day 44）の前日まで，43 日間の反復投与を施した。雌には交配期間前 14 日から交配期間をとおして妊娠 6 日まで，21 から 34 日間の反復投与を施した。

検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，性周期観察，卵巣及び子宮の観察，生殖器官重量，病理組織学的検査とした。

雄においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，剖検及び摂餌量に著変はみられなかった。

雄の 20 及び 200 mg/kg/日群において Day 1–Day 8 に一過性の体重減少がみられ，投与終了時である Day 42–Day 44 には一過性の体重増加がみられた。これらの体重変化はオムビタスビルに

起因すると考えられるが，変化が一過性であり摂餌量には影響がないことから毒性とは判断しなかった。

雄の生殖器官におけるオムビタスビルに関連した変化として，20 及び 200 mg/kg/日の前立腺重量（実重量及び相対重量）の増加，200 mg/kg/日の精嚢重量（実重量及び相対重量）の増加がみられた。これらの変化は交配及び受胎能に影響を及ぼさず，平均値は試験実施施設の背景データの範囲内であったことから，毒性とは判断しなかった。

雌において死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量，性周期，交配，受胎能及び卵巣並びに子宮パラメータにおいてオムビタスビルに関連した変化は試験期間をとおしてみられなかった。

対照群，10，40 及び 200 mg/kg/日群における妊娠動物数は，それぞれ 28（93.3%），26（86.7%），28（93.3%）及び 28（93.3%）であった。

以上の結果から，性周期，交配，受胎能，胚の生存等に影響がみられず，オムビタスビルの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は雌雄ともに 200 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2 オムビタスビルの胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験（予備試験）

（R&D/10/1462［4.2.3.5.2-267-1 項］，参考資料，GLP 試験）

妊娠マウス（CD-1，10 例 / 群）にオムビタスビルの 0，15，50，150 及び 500 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日の期間に経口投与した。胚・胎児毒性を評価するため，母動物は妊娠 18 日に帝王切開した。検査項目は，一般状態，体重，体重増加量，剖検，卵巣及び子宮検査及び胎児の内臓検査とした。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群の妊娠マウスから妊娠 15 日の投与後 1，3，6，9，12 及び 24 時間に採取した。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例は認められず，母動物及び胎児にオムビタスビルに起因した変化は認められなかった。

母動物及び胎児におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-43 及び表 2.6.6-44 に示す。胎児の AUC_{0-24hr} は母動物の約 1.5%であった。

表 2.6.6-43 マウスの母動物及び胎児におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値）

投与量 (mg/kg/日)	性	母動物（妊娠 15 日） C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	胎児（妊娠 15 日） C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
15	雌	0.807	3.0	10.5	0.00947	6.0	0.133
50	雌	2.56	9.0	40.9	0.0492	9.0	0.679
150	雌	3.56	9.0	59.1	0.0643	9.0	0.844
500	雌	3.71	9.0	40.0	0.0587	9.0	0.583

表 2.6.6-44　　マウスにおける母動物に対する胎児の曝露量の割合（平均値：妊娠 15 日）

投与量 (mg/kg/日)	妊娠 15 日における 母動物の AUC (μg•h/mL)	妊娠 15 日における 胎児の AUC (μg•h/mL)	胎児 / 母動物の 割合
15	10.5	0.133	0.013
50	40.9	0.679	0.017
150	59.1	0.844	0.014
500	40.0	0.583	0.015

オムビタスビルを妊娠マウスに経口投与した結果，母動物及び胎児において忍容性が良好であり，本試験における高用量である 500 mg/kg/日においてもオムビタスビルに起因した変化は認められなかった。本試験における母動物の最大曝露量（AUC_{0-24hr}）は，150 mg/kg/日における 59.1 μg•h/mL であった。

2.6.6.6.2.2　オムビタスビルのマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

（R&D/11/369［4.2.3.5.2-267-2 項］，評価資料，GLP 試験）

100 例の妊娠マウス（CD-1）を 1 群あたり 25 例の 4 群に割り当て，各群の動物にオムビタスビルの 0，15，50 及び 150 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日の期間に経口投与した。投与量については，高用量は投与可能な最大曝露量が得られる用量を，低用量は毒性が発現しないがヒト臨床曝露量を上回る用量を，及び中用量は高用量及び低用量を含めた用量依存性を確認できる投与量を，それぞれ設定した。

さらに 60 例の妊娠マウスをトキシコキネティクス用のサテライト群として設定し，オムビタスビルを投与した。

検査項目は，一般状態，体重，体重増加量，剖検，卵巣及び子宮検査及び胎児検査（性別，外表検査，内臓検査，骨格検査）とした。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例及び一般状態は認められず，母動物にオムビタスビルに起因した体重変化も認められなかった。

各投与群の妊娠動物数は 23–25 例であり，オムビタスビルは帝王切開及び胎児に影響を及ぼさなかった。胎児の剖検，外表，内臓及び骨格検査において著変はみられなかった。

母動物及び胎児におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-45 に示す。

表 2.6.6-45　マウスの母動物及び胎児におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値）

	母動物（妊娠 15 日）			胎児（妊娠 15 日）			
投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	胎児 / 母動物の割合
15	1.10	6.0	13.6	0.0140	12.0	0.197	0.014
50	2.49	6.0	40.4	0.0452	12.0	0.688	0.017
150	2.73	6.0	38.0	0.0442	9.0	0.670	0.018

オムビタスビルを妊娠マウスに経口投与した結果，曝露量が飽和する投与量（50 mg/kg/日，曝露量 40.4 μg•h/mL）及びより高用量（150 mg/kg/日）において，母動物及び胎児の忍容性が良好であった。これらの結果から，母動物及び胎児における無毒性量は 150 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2.3　オムビタスビルのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験　（予備試験）

（R&D/10/1491［4.2.3.5.2-267-3 項］，参考資料，非 GLP 試験）

妊娠ウサギ（New Zealand White）を 1 群あたり 7 例の 5 群に割り当て，各群の動物にオムビタスビルの 0（生理食塩液），0（溶媒），10，60 及び 200 mg/kg/日を妊娠 7 日から妊娠 19 日の期間に経口投与した。胚・胎児毒性を評価するため，母動物は妊娠 29 日に帝王切開した。検査項目は，死亡の有無，一般状態，体重及び体重増加量，子宮重量，黄体数，着床数，早期及び後期吸収胚数，生存胎児数，死亡胎児数，胎児体重，胎児の性別，胎児の外表検査及び内臓検査とした。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群（3 例 / 群）の妊娠ウサギから妊娠 7 日及び妊娠 19 日の投与後 1，3，6，9，12 及び 24 時間に採取した。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例は認められなかった。60 mg/kg/日の 1 例の一般状態が悪化したため，妊娠 18 日に安楽死した。この動物には経口投与における投与ミスに関連する所見（食道穿孔）が認められたことから，オムビタスビルに起因した死亡とは考えなかった。その他の母動物については，計画どおりに妊娠 29 日に帝王切開した。その結果，本試験においては，200 mg/kg/日までオムビタスビルに起因する毒性所見や発生毒性所見は認められなかった。

母動物におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-46 に示す。

表 2.6.6-46　ウサギの母動物におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値）

投与量 (mg/kg/日)	妊娠 7 日			妊娠 19 日		
	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
10	0.378	5.0	3.42	0.394	3.0	3.29
60	0.674	5.0	7.92	0.806	5.0	10.0
200	0.517	3.0	5.41	0.594	3.0	5.15

オムビタスビルを妊娠ウサギに経口投与した結果，本試験における高用量である 200 mg/kg/日まで，オムビタスビルに起因した変化は母動物及び胎児において認められなかった。本試験における母動物の最大曝露量（AUC_{0-24hr}）は，60 mg/kg/日における 10 μg•h/mL であった。

2.6.6.6.2.4　オムビタスビルのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

（R&D/11/406［4.2.3.5.2-267-4 項］，評価資料，GLP 試験）

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験の結果（オムビタスビルの 2.6.6.6.2.3 項）に基づいて，妊娠ウサギ（New Zealand White）を 1 群あたり 23 例の 3 群に割り当て，各群の動物にオムビタスビルの 0（溶媒），10 及び 60 mg/kg/日を妊娠 7 日から妊娠 19 日の期間に 2 mL/kg の投与容量で経口投与した。さらに各群 23 例の妊娠マウスをトキシコキネティクス用のサテライト群として設定し，オムビタスビルを投与した。トキシコキネティクス測定用のサンプルは，サテライト群の妊娠ウサギから妊娠 7 日及び妊娠 18 日の投与後 1，3，6，9，12 及び 24 時間に採取し，胎児/母動物の曝露比算出用に妊娠 19 日の投与後 3 時間にも採取した。

胚・胎児毒性を評価するため，母動物は妊娠 29 日に帝王切開した。検査項目は，死亡の有無，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，剖検，着床数，早期及び後期吸収胚数，生存胎児数，死亡胎児数，胎児体重，胎児の性別，黄体数，子宮重量，胎児の外表検査，内臓検査及び骨格検査とした。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例は認められなかった。また，母動物及び胎児に著変はみられなかった。

10 及び 60 mg/kg/日群におけるトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-47 及び表 2.6.6-48 に示す。

表 2.6.6-47　ウサギの母動物におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値）

投与量 (mg/kg/日)	妊娠 7 日			妊娠 19 日		
	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
10	0.282	3.0	2.61	0.372	4.2	3.44
60	0.695	5.4	7.39	0.641	3.0	6.26

表 2.6.6-48　　オムビタスビルの母動物及び胎児におけるトキシコキネティクスデータ（平均値）

投与量 (mg/kg/日)	妊娠 19 日の血漿中濃度(μg/mL)		
	母動物	胎児	胎児 / 母動物比
10	0.338	0.00380	0.0105
60	0.606	0.00829	0.0139

以上の結果から，母動物及び胎児における無毒性量は 60 mg/kg/日であり，この投与量における曝露量は，C_{max} が 0.641 μg/mL，AUC_{0-24hr} が 6.26 μg•h/mL であった。

2.6.6.6.3　オムビタスビルの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

2.6.6.6.3.1　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に関する試験

（R&D/12/711［4.2.3.5.3-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

妊娠マウスにオムビタスビルを 0，10，40 及び 200 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から分娩後 20 日又は妊娠 22 日（未分娩の場合）まで強制経口投与した。母動物（F0）の検査項目は，生死の有無，一般状態，体重，体重増加量，母体行動，自然分娩の有無，トキシコキネティクス及び剖検とした。出生児（F1）の離乳前の検査項目は，生死の有無，一般状態，体重，体重増加量，トキシコキネティクス及び剖検とした。出生児（F1）の離乳後の検査項目は，生死の有無，一般状態，体重，体重増加量，性成熟，行動検査（受動回避検査，自発運動量，水迷路），受胎能，剖検，器官重量，卵巣及び子宮検査とした。胎児（F2）については外表検査を実施した。

表 2.6.6-49　　群構成

群番号	被験物質	オムビタスビルの投与量 (mg/kg)	オムビタスビルの 投与濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	動物数
1	溶媒	0	0	2	25
2	オムビタスビル	10	5	2	25
3	オムビタスビル	40	20	2	25
4	オムビタスビル	200	100	2	25

投与量については，CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3.6 項）及び受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（オムビタスビルの 2.6.6.6.1 項）と同じ投与量を設定した。すなわち，高用量は投与可能な最大曝露量が得られる用量を，低用量は毒性が発現しないがヒト臨床曝露量を上回る用量を，及び中用量は高用量及び低用量を含めた用量依存性を確認できる投与量を，それぞれ設定した。（表 2.6.6-43）

オムビタスビルに関連した死亡はみられなかった。授乳期において 10 及び 200 mg/kg/日群の母動物のそれぞれ 1 例で，呼吸困難（喘ぎ呼吸，頻呼吸）を含む一般状態の悪化がみられたた

め，これらの動物を安楽死した。みられた一般状態の種類（呼吸困難，喘ぎ呼吸，頻呼吸）と発現時期から考えると，安楽死の要因は投与ミスや被験物質の誤嚥によるものと考えられた。

その他の母動物において一般状態，体重，体重増加量，妊娠，分娩，授乳及びその他の母体行動に著変はみられなかった。.

出生児（F1）においては，生死の有無，生育，性成熟，自発運動，学習，記憶，交配，受胎能，雌雄の生殖器官に著変はみられなかった。胎児（F2）においては，外表検査に著変はみられなかった。

分娩後 21 日の曝露量の平均値において，母動物及び出生児並びに出生児 / 母動物比は投与量の増加に伴い増加した。（表 2.6.6-50）しかし，それらの増加の割合は用量に比例していなかった。標準偏差が大きく，個々の数値のバラツキは大きかった。

表 2.6.6-50　　分娩後 21 日におけるオムビタスビルのトキシコキネティクスデータ（平均値）

投与群	投与量(mg/kg)	母動物 (μg/mL)	出生児 (同腹) (μg/mL)	胎児 / 母動物の割合
2	10	0.00576	0.00	0.00
3	40	0.0807	0.00740	0.0326
4	200	0.132	0.0141	0.160

以上，オムビタスビルを 10，40 及び 200 mg/kg/日の用量で妊娠及び授乳期間をとおしてマウスに経口投与した結果，母動物及び胎児の忍容性が良好であった。これらの結果から，母動物及び生殖に及ぼす影響に関する無毒性量，並びに出生児の生存率及び成長に関する無毒性量は，いずれも 200 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.4　　オムビタスビルの幼若動物を用いた試験

オムビタスビルの幼若動物毒性試験は実施していない。

2.6.6.7　　パリタプレビル局所刺激性試験

パリタプレビル/r の反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3 項）の結果から，局所刺激性が懸念される毒性所見はみられておらず，パリタプレビル/r の臨床投与経路は経口投与のため，パリタプレビルにおいて局所刺激性を実施していない。

2.6.6.7　　オムビタスビル局所刺激性試験

オムビタスビルの反復投与毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3 項）の結果から，局所刺激性が懸念される毒性所見はみられておらず，オムビタスビルの臨床投与経路は経口投与のため，オムビタスビルにおいて局所刺激性を実施していない。

2.6.6.8 パリタプレビルその他の毒性試験

2.6.6.8.1 パリタプレビルの免疫毒性試験

パリタプレビル/r に関する免疫毒性試験は実施しなかった。マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.5 項）及びイヌの 9 ヵ月間反復投与毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.12 項）における血液学的検査，免疫系組織の器官重量及び病理組織学的検査等の結果から，パリタプレビル/r は免疫抑制作用を有しているとは考えられなかった。

2.6.6.8.2 パリタプレビルの不純物

2.6.6.8.2.1 パリタプレビルの不純物の SD ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験

（R&D/10/1064［4.2.3.7.6-450-1 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の SD ラットにパリタプレビルの製造工程で合成される可能性のある不純物を含むパリタプレビルを 4 週間反復経口投与した。投与群として不純物をパリタプレビルに添加したパリタプレビル/r の 300/30 mg/kg/日群，パリタプレビル/r のみの 300/30 mg/kg/日群及び溶媒対照群 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を設定し，各群あたり雌雄 15 例ずつを割り当てた。投与量は，パリタプレビル/r の到達可能な最大曝露量を得られる 300/30 mg/kg/日を，先に実施した毒性試験（パリタプレビルの 2.6.6.3.6 項）においてこの投与量においてパリタプレビル 0 に起因する毒性がみられていないことから，唯一の投与量として設定した。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験において死亡例はみられず，毒性所見及び不純物に起因する変化は認められなかった。パリタプレビル/r に起因した変化として，小腸（十二指腸又は空腸）に軽微から軽度の空胞化がみられた。これらの変化は重症度が軽く，不純物の添加によって増悪するものではなく，毒性と判断しなかった。

本試験において死亡例はみられず，いずれの検査においても不純物に起因する変化は認められなかった。添加した不純物は次のとおりである： D* ， E* ， F* ， G* ， H* ， I* ， J* ， K* ， L* ， M* 及び N* 。これらの不純物規格を次節に記す。

2.6.6.8.2.2 パリタプレビルの反復投与毒性試験における被験物質の不純物量

反復経口投与毒性試験に基づいてヒトの成人に対して算出した安全域を下の表に示す。安全域は投与量換算と体表面積換算で算出した。Day 22 に測定した不純物濃度を算出に利用した。計算方法を表 2.6.6-51 の脚注に記す。

表 2.6.6-51　　ヒト成人に対する不純物[a]の安全域

不純物	不純物測定値 (Day 22,%w/w)	ラットの1日不純物摂取量 (mg/kg/日)[b]	ヒトの1日不純物摂取量(mg/kg/日[c]	安全域	
				体重換算 (倍)[d]	体表面積換算 (倍)[e]
D*	0.29	0.87	0.0075	116	19
E*	0.39	1.17	0.00875	134	21
F*	0.38	1.14	0.00375	304	49
G*	0.12	0.36	0.00375	96	15
H*	0.10	0.3	0.00375	80	13
I*	0.16	0.48	0.00375	128	20
J*	0.11	0.33	0.00375	88	14
K*	0.07	0.21	0.00375	56	9.0
L*	0.11	0.33	0.00375	88	14
M*	0.2	0.6	0.00375	160	26
N*	0.03	0.09	0.00375	24	3.8

a.　D*　：0.3%,　E*　：0.35%, その他：0.15%
b.　300 mg/kg/日 × 0.29% w/w = 0.87 mg/kg/日
c.　150 mg/日におけるヒトの最大投与量/60 kg × 0.15% = 0.0075 mg/kg/日
d.　0.87 mg/kg/日/ 0.0075 mg/kg/日 = 116 倍
e.　ラットからヒトへの体重換算するために換算計数 0.16 倍（4.3.4-18 項）。116 × 0.16 = 19 倍

反復投与毒性試験の結果に基づいて，パリタプレビルの不純物の規格値は，0.5%又は 0.4%（　N*　のみ）に設定された。この規格値により，パリタプレビルの最大投与量である 150 mg/日投与の安全性は担保される。パリタプレビルの原薬及び製剤の不純物の関し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。

2.6.6.8.2.3　パリタプレビルの不純物（　A*　）細菌を用いた復帰突然変異試験

（R&D/13/392［4.2.3.7.6-450-2 項］，評価資料，GLP 試験）

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA）を用いて不純物（　A*　）及びその代謝物の突然変異誘発性の有無を検討した。不純物（　A*　）を DMSO に溶解させ，1.60，5.00，16.0，50.0，160，500，1600 及び 5000 μg/プレートの濃度に設定し，Aroclor™ 1254 で誘導したラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下又は非存在下で，プレート法により試験を実施した。

全濃度において，5 菌株とも代謝活性化の存在下及び非存在下で毒性はみられなかった。代謝活性化系の非存在下及び存在下の 5 菌株における 160–5000 μg/プレートでは析出物が観察された。

A*　の突然変異誘発能は代謝活性化系の非存在下及び存在下ともに，みられなかった。

以上の結果から，　A*　は遺伝子突然変異を誘発しないものと考えられた。

2.6.6.8.2.4 パリタプレビルの不純物（ B* ）細菌を用いた復帰突然変異試験

（R&D/13/484［4.2.3.7.6-450-3 項］，評価資料，GLP 試験）

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA）を用いて不純物（ B* ）及びその代謝物の復帰突然変異誘発性の有無を検討した。不純物（ B* ）を DMSO に溶解させ，1.60，5.00，16.0，50.0，160，500，1600 及び 5000 μg/プレートの濃度に設定し，Aroclor™ 1254 で誘導したラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下又は非存在下で，プレート法により試験を実施した。

代謝活性化系の非存在下の TA98 及び WP2uvrA における 1600 及び 5000 μg/プレート並びに TA100 及び TA1537 の 5000 μg/プレート及び WP2uvrA における 5000 μg/プレートで細胞毒性がみられた。代謝活性化系の存在下の TA98 及び TA1537 における 5000 μg/プレート並びに WP2uvrA における 1600 及び 5000 μg/プレートで細胞毒性がみられた。代謝活性化系の非存在下及び存在下の 5 菌株における 1600 及び 5000 μg/プレートでは析出物が観察された。 B* の復帰突然変異誘発能はみられなかった。

以上の結果から， B* は遺伝子突然変異を誘発しないものと考えられた。

2.6.6.8.2.5 パリタプレビルの不純物（ C* ）の細菌を用いた復帰突然変異試験

（R&D/13/684［4.2.3.7.6-4 項］，評価資料 GLP 試験）

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA）を用いて不純物（ C* ）及びその代謝物の復帰突然変異誘発性の有無を検討した。不純物（ C* ）を DMSO に溶解させ，15，50，150，1500 及び 5000 μg/プレートの濃度に設定し，Aroclor™ 1254 で誘導したラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下又は非存在下で，プレート法により試験を実施した。

C* の突然変異誘発能は代謝活性化系の非存在下及び存在下ともに，みられなかった。

以上の結果から， C* は遺伝子突然変異を誘発しないものと考えられた。

2.6.6.8.3 パリタプレビルのその他の試験

2.6.6.8.3.1 パリタプレビルの溶媒 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）の CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/09/1434［4.2.3.7.7-450-1 項］，参考資料，GLP 試験）

CD-1 マウス（5 例 / 性 / 群）に溶媒 Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid（質量比，10:10:80）を 2，3，5 又は 10 mL/kg の投与容量で 4 週間反復経口投与し，溶媒の忍容性を評価した。対照群として 0.9%の生理食塩液を投与容量 10 mL/kg で経口投与した。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査及び剖検とした。必要時に病理組織学的検査が実施できるように，剖検後に摘出組織を保存した。

本試験において死亡例はみられず，上記検査項目において Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid に関連した変化は認められなかったことから，Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid は投与容量 10 mL/kg まで CD-1 のマウスに対して忍容性が良好であった。

2.6.6.8.4 パリタプレビルの光毒性試験

パリタプレビルは，pH 7.4 の 40%アセトニトリルリン酸緩衝液（12 μg/mL）においてモル吸光係数は 3.91×10^3 L $mol^{-1}cm^{-1}$ (322 nm) 及び 3.75×10^3 L $mol^{-1}cm^{-1}$ (336 nm)であった（パリタプレビル 3.2.S.3.1 項）。

パリタプレビルの光安定性は pH 7.4 及び pH 13 において安定だったが，pH 1 では不安定であった。パリタプレビルは pH 7.4 及び酸性液中では過酸化水素によって酸化反応が生じる。パリタプレビルは水溶液状態ではフリーラジカル開始剤による酸化的分解を起こさなかった。パリタプレビルは低 pH では銅酸化に僅かに感受性を示し，次亜塩素酸ナトリウムによって分解する（パリタプレビル 3.2.S.7.1 項）。DEREK においてパリタプレビルの光毒性に関する警告構造は示されなかった。Long Evans ラットを用いた体内分布試験において，放射性同位元素で眼組織及び皮膚への滞留は見られなかった（4.3.4-19 項）。

反復投与毒性試験では 6 ヵ月間及び 9 ヵ月間のパリタプレビルを実施したが，皮膚及び眼組織に関連する変化はみられなかった。

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（R&D/13/442）。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。パリタプレビルの非臨床の結果，及び ICH S10「医薬品の光安全性評価ガイドライン」においては，ヒトでのデータ収集が必要とされる場合のオプションの 1 つとして，臨床試験での標準的な有害事象報告が記載されていることも踏まえ，パリタプレビルの光毒性試験を実施しなかった。

2.6.6.8 オムビタスビルその他の毒性試験

2.6.6.8.1 オムビタスビルの免疫毒性試験

オムビタスビルに関する免疫毒性試験は実施しなかった。マウス及びイヌを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験（オムビタスビルの 2.6.6.3.6 項，オムビタスビルの 2.6.6.3.12 項）における血液学的検査，免疫系組織の器官重量及び病理組織学的検査等の結果から，オムビタスビルは免疫抑制作用を有しているとは考えられなかった。

2.6.6.8.2 オムビタスビルの代謝物

オムビタスビルの 25 mg を含む DAA をヒトに併用投与した際に，定常状態の血漿中濃度が他の動物種よりも高い代謝物が 2 種類特定された。これらのヒト特有の代謝物（M29［A-1538855］及び M36［A-1548255］）は，動物やヒト由来肝細胞を用いた *in vitro* 試験系による試験では検

*新薬承認情報提供時に置き換え

出されず，また *in vivo* でも，非臨床薬物動態試験や毒性試験で用いられた動物の血漿や排泄物中では検出されていない。

2.6.6.8.2.1 CD-1 マウスを用いた M29 の 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

（R&D/13/760［4.2.3.7.5-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の CD-1 マウスに M29 を 0/0，1.0/1.0，2.0/2.0 及び 3.5/3.0 mg/kg/日（雄の投与量 / 雌の投与量）の用量（11 例 / 性 / 群）で 4 週間反復経口投与した。投与量は，高用量には曝露量が M29 のヒト予想曝露量の約 25 倍に到達し，代謝物の毒性評価として十分な投与量，低用量及び中用量は毒性が発現した場合に用量依存性を確認できる投与量をそれぞれ設定した。対照群及び高用量群の一部（5 例 / 例 / 群）を回復性試験群として設定し，4 週間休薬期間を設定した。トキシコキネティクス用の血液サンプルは，Day 28 にサテライト群から採取した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査及び小核検査とした。

本試験において M29 に起因した死亡例はみられなかった。低用量の雌 1 例及び中用量雄 1 例で死亡がみられた。これらの動物の剖検及び病理組織学的検査の結果から，投与ミスが死因と考えられた。

一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査において，M29 に起因した変化はみられなかった。小核検査においても，M29 の小核誘発性はみられなかった。投与期間中に M29 に起因する変化がみられなかったことから，回復性試験における病理組織学的検査は実施しなかった。

M29 のトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-52 に示す。

表 2.6.6-52　　M29 のトキシコキネティクスデータ（平均値：マウスの 4 週間試験，Day 28）

	M29 の投与量 (mg/kg/日)		
性	1.0	2.0	3.5/3.0 (雄/雌)
		AUC[a] (μg•h/mL)	
雄	3.93	6.96	15.8
雌	3.05	7.11	18.1
平均	3.49	7.03	NA
		C_{max} (μg/mL)	
雄	0.48	1.02	2.29
雌	0.43	1.19	2.40
平均	0.44	1.10	NA

a. AUC は AUC_{0-24} として算出した
NA: 算出せず

以上，試験期間をとおして M29 の毒性変化及び小核誘発性もみられなかった。本試験における M29 の雌雄マウスにおける無毒性量は 3.0/3.5 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 28 における雌雄マウスの M29 の曝露量（C_{max}/AUC）は，それぞれ，2.40 µg/mL / 18.1 µg•h/mL 及び 2.29 µg/mL / 15.8 µg•h/mL であった。

2.6.6.8.2.2 CD-1 マウスを用いた M36 の 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

（R&D/13/701［4.2.3.7.5-267-2 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の CD-1 マウスに M36 を 0，1.5，3.0 及び 6.0 mg/kg/日の用量（10 例 / 性 / 群）で 4 週間反復経口投与した。投与量は，高用量には曝露量が M36 のヒト予想曝露量の約 25 倍に到達し，代謝物の毒性評価として十分な投与量，低用量及び中用量は毒性が発現した場合に用量依存性を確認できる投与量をそれぞれ設定した。対照群及び高用量群の一部（5 例 / 例 / 群）を回復性試験群として設定し，4 週間休薬期間を設定した。トキシコキネティクス用の血液サンプルは，Day 28 にサテライト群から採取した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査及び小核検査とした。

一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査において，M36 に起因した変化はみられなかった。小核検査においても，M36 の小核誘発性はみられなかった。投与期間中に M36 に起因する変化がみられなかったことから，回復性試験における病理組織学的検査は実施しなかった。

M36 のトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-53 に示す。

表 2.6.6-53　M36 のトキシコキネティクスデータ（雌雄平均値：マウスの 4 週間試験，Day 28）

M36 の投与量 (mg/kg/日)		
1.5	3	6
	AUC[a] (µg•h/mL)	
3.07	6.55	16.8
	C_{max} (µg/mL)	
0.47	1.02	2.75

a. AUC は AUC_{0-24} として算出した

以上，試験期間をとおして M36 の毒性変化及び小核誘発性もみられなかった。本試験における M36 の雌雄マウスにおける無毒性量は 6 mg/kg/日と考えられた。この用量の Day 28 におけるマウスの M36 の平均曝露量は，C_{max} は 2.75 µg/mL，AUC は 16.8 µg•h/mL であった。

2.6.6.8.2.3 M29 及び M36 の細菌を用いた復帰突然変異試験

（R&D/13/487［4.2.3.7.5-267-3 項］，評価資料，GLP 試験）

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA）を用いて M29 及び M36 の突然変異誘発性の有無を検討した。M29 及び M36 を DMSO に溶解させ，1.60，

5.00，16.0，50.0，160，500，1600 及び 5000 μg/プレートの濃度に設定し，Aroclor™ 1254 で誘導したラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下又は非存在下で，プレート法により試験を実施した。

M29

代謝活性化系の非存在下の TA98，TA1537 及び WP2uvrA 並びに存在下の TA1537 及び WP2uvrA における 5000 μg/プレートでコロニー数の減少がみられ，細胞毒性が示唆された。代謝活性化系の非存在下及び存在下の 5 菌株における 1600 及び 5000 μg/プレートでは析出物がみられた。M29 の突然変異誘発能はみられなかった。

M36

代謝活性化系の非存在下の TA1537 及び WP2uvrA 並びに存在下の WP2uvrA における 5000 μg/プレートでコロニー数の減少がみられ，細胞毒性が示唆された。代謝活性化系の非存在下及び存在下の 5 菌株における 5000 μg/プレートでは析出物が観察された。M36 の突然変異誘発能はみられなかった。

以上の結果から，M29 及び M36 は遺伝子突然変異を誘発しないものと考えられた。

2.6.6.8.2.4　M29 及び M36 のヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

（R&D/13/485［4.2.3.7.5-267-4 項］，評価資料，GLP 試験）

M29 及び M36 の染色体異常誘発能の有無を，培養ヒトリンパ球を用いて *in vitro* で検討した。代謝活性化系として Aroclor™ 1254 で誘導したラット肝 S9 を用いて，代謝活性化系の存在下又は非存在下で試験を実施した。

M29（分子量：371.5）及び M36（分子量：387.5）の最高濃度を，それぞれ 1.08 mmol/L 及び 1.03 mmol/L である 400 μg/mL に設定した。M29 及び M36 は DMSO に 40 mg/mL の濃度まで溶解可能であった。保存液，希釈液及び対照溶媒（DMSO）の添加容量は 1%（10.0 μL/mL）に設定した。

M29

検討範囲を 2.71，3.88，5.54，7.91，11.3，16.1，23.1，32.9，47.1，67.2，96.0，137，196，280 及び 400 μg/mL に設定し，代謝活性化系の非存在下では 3 又は 24 時間処理，存在下では 3 時間処理を施した。細胞採取は処置後 24 時間に行った。

代謝活性化系の非存在下における 3 時間処置では，137，196 及び 280 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。代謝活性化系の非存在下における 24 時間処置では，5.54，32.9 及び 67.2 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。代謝活性化系の存在下における 3 時間処置では，137，196 及び 280 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。いずれの処置においても，染色体構造異常を持つ細胞数の有意な増加はみられなかった。

M36

検討範囲を 2.71，3.88，5.54，7.91，11.3，16.1，23.1，32.9，47.1，67.2，96.0，137，196，280 及び 400 μg/mL に設定し，代謝活性化系の非存在下では 3 又は 24 時間処理，存在下では 3 時間処理を施した。細胞採取は処置後 24 時間に行った。

代謝活性化系の非存在下における 3 時間処置では，137，196 及び 280 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。代謝活性化系の非存在下における 24 時間処置では，67.2，96.0 及び 137 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。これらの処置においても，染色体構造異常を持つ細胞数の有意な増加はみられなかった。

代謝活性化系の存在下における 3 時間処置では，196，280 及び 400 μg/mL の濃度で分裂中期解析を行った。いずれの濃度においても，核内倍化などの数的異常を有する細胞数の有意な増加はみられなかった。しかし，400 μg/mL の濃度において染色体構造異常を持つ細胞数の有意な増加がみられた。400 μg/mL の濃度における染色体異常を持つ細胞数の割合は 3.5%であり，バックグランドデータ（0–2.5%）の数値との差は僅かであることから，本結果の生物学的意義には疑問の余地が残った。そこで，400 μg/mL においてみられた結果を詳細に確認するため，1 培養あたり細胞 200 個，合計細胞 400 個及び対照群も同数細胞の染色体異常の有無を検討した。その結果，検討細胞数を 400 個にした場合，染色体構造異常を持つ細胞数の有意な増加はみられなかった。

以上の結果から，M29 及び M36 は代謝活性化系の存在下，非存在下でヒト培養リンパ球の染色体異常誘発能がないものと考えられた。

2.6.6.8.2.5　M29 及び M36 の妊娠 CD-1 マウスを用いた 10 日間反復経口投与試験

（R&D/13/483［4.2.3.7.5-267-5 項］，参考資料，非 GLP 試験）

妊娠マウス（CD-1，6 例 / 群）に M29 の 0.5，1.5，3 及び 5 mg/kg/日並びに M36 の 0.5，1.5，3 及び 6 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日の期間に経口投与した。対照群には 8 例の妊娠マウスを割り当てた。

投与量は，高用量には M29 及び M36 の曝露量がヒト予想曝露量の約 25 倍に到達し，代謝物の毒性評価として十分な投与量，低用量及び中用量は毒性が発現した場合に用量依存性を確認できる投与量をそれぞれ設定した。

検査項目は，一般状態，体重，妊娠状態，胚吸収の有無とした。いずれの検査においても著変はみられなかった。M29 の 5 mg/kg/日における C_{max} は 4.25 μg/mL，AUC_{0-24} は 18.4 μg•h/mL であり，M36 の 6 mg/kg/日における C_{max} は 2.12 μg/mL，AUC_{0-24} は 10.7 μg•h/mL であった。

以上の結果，M29 及び M36 はいずれも CD-1 マウスの妊娠状態へ影響を及ぼさず，M29 の 5 mg/kg/日及び M36 の 6 mg/kg/日における CD-1 マウスの曝露量とヒト臨床推定曝露量と比較すると，それぞれ 28 倍及び 24 倍であった。

2.6.6.8.2.6　M29 のマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

（R&D/13/548［4.2.3.7.5-267-6 項］，評価資料，GLP 試験）

妊娠マウス（CD-1）を 1 群あたり 30 例の 4 群に割り当て，各群の動物に M29 の 1，2.5 及び 4.5 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日の期間に経口投与した。対照群には 50 例の妊娠マウスを割り当てた。投与量は，高用量には曝露量が M29 のヒト予想曝露量の約 25 倍に到達し，代謝物の毒性評価として十分な投与量，低用量及び中用量は毒性が発現した場合に用量依存性を確認

できる投与量をそれぞれ設定した。さらに 60 例の妊娠マウスをトキシコキネティクス用のサテライト群として設定した。

検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，体重増加量，剖検，卵巣及び子宮検査及び胎児検査（性別，外表検査，内臓検査，骨格検査）とした。トキシコキネティクス用のサンプルは妊娠 15 日の投与後 0.5，2，6，12 及び 24 時間に採取した。

本試験において M29 に起因した死亡例は認められず，母動物及び胎児に M29 に起因した変化は認められなかった。

母動物における M29 のトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-54 に示す。

表 2.6.6-54　　母動物における M29 のトキシコキネティクスパラメータ（平均値）

M29 のトキシコキネティクスパラメータ			
	妊娠 15 日		
投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg•h/mL)
1	0.747	0.5	2.24
2.5	2.17	0.5	7.76
4.5	4.04	0.5	17.4

M29 を妊娠マウスに経口投与した結果，母動物及び胎児において忍容性が良好であり，本試験における無毒性量は，高用量である 4.5 mg/kg/日と考えられた。その際の M29 の AUC は 17.4 μg•h/mL であった。

2.6.6.8.2.7　M36 のマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

（R&D/13/549［4.2.3.7.5-267-7 項］，評価資料，GLP 試験）

妊娠マウス（CD-1）を M36 投与群には 1 群あたり 30 例を割り当て，1.5，3 及び 6 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日の期間に経口投与した。対照群には 50 例の妊娠マウスを割り当てた。投与量は，高用量には曝露量が M36 のヒト予想曝露量の約 25 倍に到達し，代謝物の毒性評価として十分な投与量，低用量及び中用量は毒性が発現した場合に用量依存性を確認できる投与量をそれぞれ設定した。さらにトキシコキネティクス用のサテライト群を設定した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，体重増加量，剖検，卵巣及び子宮検査及び胎児検査（性別，外表検査，内臓検査，骨格検査）とした。トキシコキネティクス用のサンプルは妊娠 15 日の投与後 0.5，2，6，12 又は 24 時間に採取した。

本試験において M36 に起因した死亡例は認められず，母動物及び胎児に M36 に起因した変化は認められなかった。

母動物における M36 のトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-55 に示す。

表 2.6.6-55　　母動物における M36 のトキシコキネティクスパラメータ（平均値）

M36 のトキシコキネティクスパラメータ			
	妊娠 15 日		
投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg•h/mL)
1.5	0.526	0.5	1.68
3	1.45	0.5	4.65
6	2.64	0.5	11.6

M36 を妊娠マウスに経口投与した結果，母動物及び胎児において忍容性が良好であり，本試験における無毒性量は，高用量である 6 mg/kg/日と考えられた。その際の M36 の AUC は 11.6 μg•h/mL であった。

2.6.6.8.3　オムビタスビルの不純物

2.6.6.8.3.1　オムビタスビルの不純物の CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/12/570［4.2.3.7.6-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄の CD-1 マウスにオムビタスビルの製造工程で合成される可能性のある不純物を含むオムビタスビルを 4 週間反復経口投与した。投与群として 0.2%の　O*　を含むオムビタスビルの 200 mg/kg/日群，0.05%の　P*　，　Q*　及び　R*　を含むオムビタスビルの 200 mg/kg/日群，オムビタスビルの 200 mg/kg/日群及び溶媒対照群 PEG-400:Tween 20:Poloxamer 124:Vitamin E TPGS（質量比，50:20:10:20）を設定し，各群あたり雌雄 10 例ずつを割り当てた。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検及び病理組織学的検査とした。

本試験においてオムビタスビルに起因した死亡例はみられず，一般状態，体重，体重増加量，摂餌量，血液検査，器官重量及び病理組織学的検査にオムビタスビル及び不純物に関連した変化は認められなかった。

この結果は先に実施したマウスにおける反復投与毒性試験の結果と相違なかった。これらの不純物のうち，3 つの不純物の規格をオムビタスビルの 2.6.6.8.3.2 項に示す。

2.6.6.8.3.2　オムビタスビルの CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験で使用した不純物量（　O*　，　P*　及び　R*　）

CD-1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験に基づいてヒトの成人に対して算出した安全域を下の表 2.6.6-56 に示す。安全域は投与量換算と体表面積換算で算出した。Day 24 に測定した不純物濃度を算出に利用した。

表 2.6.6-56　　ヒト成人に対する不純物[a]の安全域（原薬）

不純物	不純物測定値 (Day 24, %w/w)	マウスの1日不純物摂取量 (mg/kg/日)[b]	ヒトの1日不純物摂取量 (mg/kg/日)[c]	安全域 体重換算 (倍)[d]	安全域 体表面積換算 (倍)[e]
P*	0.07	0.14	0.00125	112	9
O*	0.3	0.6	0.00167	360	29
R*	0.09	0.18	0.00208	86	7

a. P*　: 0.3%,　O*　: 0.4%,　R*　: 0.5%
b. O*　の場合，200 mg/kg/日 × 0.3% w/w = 0.6 mg/kg/日
c. O*　の場合，25 mg/日におけるヒトの最大投与量/60 kg × 0.4% = 0.00167 mg/kg/日
d. O*　の場合，0.6 mg/kg/日/0.00167 mg/kg/日 = 360 倍
e. マウスからヒトへの体重換算するために換算計数の 0.08 倍（4.3.4-18 項）。360 × 0.08 = 28.8 倍

O*　の製剤中の規格値は，表 2.6.6-57 に示すとおり，原薬中の規格値よりも高い。

表 2.6.6-57　　ヒト成人に対する不純物[a]の安全域（製剤）

不純物	不純物測定値 (Day 24, %w/w)	マウスの1日不純物摂取量 (mg/kg/日)[b]	ヒトの1日不純物摂取量 (mg/kg/日)[c]	安全域 体重換算 (倍)	安全域 体表面積換算 (倍)
O*	0.3	0.6	0.0125	48	4

a. O*　: 3%
b. 200 mg/kg/日 × 0.3% w/w = 0.6 mg/kg/日
c. 25 mg/日におけるヒトの最大投与量/60 kg × 3% = 0.0125 mg/kg/日
d. 0.6 mg/kg/日/0.0125 mg/kg/日 = 48 倍
e. マウスからヒトへの体重換算するために換算計数の 0.08 倍（4.3.4-18 項）。48 × 0.08 = 3.84 倍

これらの不純物の構造を決定し，2 種類の構造活性相関予測モデル（DEREK，Nexus 3.0.1 及び CaseUltra，1.4.7）を用いて変異原性の警告構造を評価した結果，いずれにおいても変異原性の懸念は示されなかった。不純物の規格値及び患者におけるオムビタスビルの 1 日摂取量に基づくと，患者が製剤及び原薬から摂取する不純物はそれぞれ 1 mg/日未満になる。1 日の摂取量が 1 mg/日未満で，変異原性の警告構造がないことから，ICH M7 の Step 4 文書に基づき，遺伝毒性試験を実施しなかった。マウスの不純物試験における無毒性量に含まれるこれらの不純物量とヒトの臨床投与量である 25 mg/日で摂取される不純物量を比較して算出した安全域は体重換算では 86-360 倍，体表面積換算では 7–29 倍であった。マウスの 4 週間反復投与毒性試験の結果から，ヒトの臨床投与期間である 12–16 週間の反復投与における不純物の安全性は確保されると考えらえる。

マウスを用いた不純物の毒性試験における無毒性量及び不純物が変異原性警告構造を有さないことを考慮し，　O*　の原薬及び製剤の規格をそれぞれ 0.4%及び 3.0%に，　P*　及び　R*　の原薬の規格をそれぞれ 0.3%及び 0.5%に設定した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.3.3 オムビタスビルの3ヵ月間及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験で使用した不純物量（ S* , T* ）

さらに2つの不純物（ S* , T* ）が原薬中にICHガイドラインで示されている0.15%以上含まれる（表2.6.6-58）。これらの不純物を2種類の構造活性相関予測モデル（DEREK，Nexus 3.0.1及びCaseUltra，1.4.7）を用いて変異原性の警告構造を評価した結果，いずれにおいても変異原性の懸念は示されず，陰性結果を示したオムビタスビルの遺伝毒性試験で使用した被験物質中にも含まれている不純物であった。ICH M7のStep 4文書に基づき，遺伝毒性試験を実施しなかった。げっ歯類及び非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験で使用された被験物質中に含まれる不純物量から無毒性量から算出される不純物の曝露量とヒトの臨床投与量である25 mg/日で摂取される不純物の曝露量を比較すると，安全域は十分に確保されている。

表2.6.6-58 特性された不純物（原薬）

不純物	種類	(w/w) %
S* (イソロイシン)	製造工程不純物	0.3以下
T* (アセトアミド)	製造工程不純物	0.2以下

げっ歯類及び非げっ歯類を用いた3ヵ月間及び6ヵ月間反復投与毒性試験における無毒性量に含まれるこれらの不純物量とヒトの臨床投与量である25 mg/日を3ヵ月間投与した場合に摂取される不純物量を比較して算出した安全域，各不純物の規格を表2.6.6-59及び表2.6.6-60に示す。

表2.6.6-59 0.3%の S* を含む場合

毒性試験	動物の1日摂取量[a] 無毒性量 (mg/kg/日)	動物の1日摂取量[a] 不純物濃度 (%)	ヒトの1日摂取不純物量（不純物をNMT 0.3%[b]含む場合で投与量が25 / 日の場合） (mg/kg/日)	安全域 安全域 体重換算 (倍)	安全域 安全域 体表面積換算 (倍)[c]
マウス3ヵ月間[d]	400	0.20	0.00125	640	51
イヌ3ヵ月間[d]	100	0.20	0.00125	160	86

a. 動物の1日摂取量＝無毒性量（mg/kg）×不純物濃度
b. 25 mg/日におけるヒトの最大投与量/60 kg × 0.3%.
c. マウス又はイヌからヒトへの体表面積換算するために換算計数は0.08倍又は0.54倍を用いた（4.3.4-18項）
d. Lot 83192PP01

表 2.6.6-60　　0.2%の　T*　を含む場合

毒性試験	動物の 1 日摂取量[a] 無毒性量 (mg/kg/日)	動物の 1 日摂取量[a] 不純物濃度 (%)	ヒトの 1 日摂取不純物量 (不純物を NMT 0.2%[b] 含む場合で投与量が 25 / 日の場合) (mg/kg/日)	安全域[c] 安全域 体重換算 (倍)	安全域[c] 安全域 体表面積換算 (倍)[c]
マウス 3 ヵ月間[d]	400	0.24	0.00083	1157	93
マウス 6 ヵ月間[e]	200	0.14	0.00083	337	27
ラット 3 ヵ月間[e]	300	0.14	0.00083	506	81
イヌ 3 ヵ月間[d]	100	0.24	0.00083	289	156
イヌ 6 ヵ月間[e]	100	0.14	0.00083	169	91

a. 動物の 1 日摂取量 = 無毒性量（mg/kg）× 不純物濃度
b. 25 mg/日におけるヒトの最大投与量/60 kg × 0.2%.
c. マウス，ラット又はイヌからヒトへの体表面積換算するために換算計数は 0.08 倍，0.16 倍又は 0.54 倍を用いた（4.3.4-18 項）
d. Lot 83192PP01
e. Lot 85247PP00

マウス，ラット及びイヌの反復投与毒性試験における無毒性量に含まれるこれらの不純物量とヒトの臨床投与量である 25 mg/日で摂取される不純物量を比較して算出した安全域は，体表面積換算では 27 倍以上，体重換算では 160 倍以上であった。反復毒性試験の結果から，ヒトの臨床投与期間である 12–16 週間の反復投与における不純物の安全性は確保されると考えられる。

反復投与毒性試験における無毒性量及び不純物が変異原性警告構造を有せず，　S*　及び　T*　の規格を，それぞれ 0.3%及び 0.2%に設定した。

2.6.6.8.4　オムビタスビルのその他の試験

2.6.6.8.4.1　ヘアレスマウスを用いた光毒性試験

（R&D/11/436［4.2.3.7.7-267-2 項］，評価資料，GLP 試験）

オムビタスビルの 290–310 nm におけるモル吸光係数が 2800 to 3430 $M^{-1}•cm^{-1}$ であり，オムビタスビルの皮膚分布を考慮し，雌のヘアレスマウス（Crl:SKH1-hr）を用いて光毒性試験を実施した。オムビタスビルを 0（溶媒）又は 200 mg/kg/日の用量（6 例 / 群）で，投与容量を 2 mL/kg として，3 日間反復経口投与し，オムビタスビルの光毒性誘発性を検討した。投与量は，CD-1 マウスにおいて約 100 mg/kg で曝露量が飽和し，500 mg/kg まで同様の曝露量を示したことから，十分な曝露量を得られると考えられた 200 mg/kg/日を設定した。投与溶媒として PEG-400:Tween® 20:Poloxamer-124:Vit E TPGS（質量比，50:20:10:20）を使用した。最終投与後，紫外線をキセノンランプで照射し，皮膚の光刺激性を 3 日間観察した。本試験では，UVB を調整するためフィルターを通し，中緯度における太陽光に相当する光を照射する目的で，光源として 6.5 kW の長アークのキセノンランプを用いて実施した。オムビタスビルを 200 mg/kg/日投与した予備検討において T_{max} が投与後 6 時間であったことから，UVR 照射は Day 3 の投与後 6 時間に，MED の 0.5 倍量の UVR を約 30 分照射した。陽性対照群には 8-メトキシソラレンを

*新薬承認情報提供時に置き換え

50 mg/kg/日の用量で投与した。本試験は，2 つのステップで実施した。第 1 ステップではヘアレスマウスの忍容性を確認するために雌のヘアレスマウス（3 例 / 群）にオムビタスビルを 0，10，40 及び 200 mg/kg/日の用量で 3 日間反復経口投与した。血漿中オムビタスビル濃度測定用にサテライト群（18 例 / 群）を割り当てた。その結果，すべての投与群において忍容性が良好であった。トキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-61 に示す。

表 2.6.6-61　忍容性確認時のトキシコキネティクスデータ（平均値：マウスの 3 日間試験，Day 3）

投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24hr} (μg•h/mL)
10	0.150	3.0	0.988
40	0.603	3.0	5.26
200	1.13	6.0	11.3

第 1 ステップの結果に基づき，第 2 ステップでは 200 mg/kg/日の用量でオムビタスビルの光毒性誘発性を検討した。検査項目は一般状態，皮膚スコア，体重及び体重増加量とした。

溶媒，オムビタスビルの 200 mg/kg/日を 3 日間反復投与後，紫外線を 1 回照射した結果，一般状態，皮膚スコア，体重及び体重増加に光毒性に関連した変化はみられなかった。

8-メトキシソラレン群においては，紅潮及び浮腫を含む光毒性がみられた。

以上の結果から，オムビタスビルは光毒性誘発性を有していないと示唆された。本試験における無毒性量は 200 mg/kg/日であり，その際の C_{max} は 1.13 μg/mL，AUC_{0-24hr} は 11.3 μg•h/mL であった。

2.6.6.8.4.2　オムビタスビルの CD-1 マウスを用いたパリタプレビル/r との 4 週間併用反復経口投与毒性試験

（R&D/13/761［4.2.3.7.7-267-1 項］，評価資料，GLP 試験）

CD-1 マウス（10 例 / 性 / 群）にパリタプレビル/r/オムビタスビルを 0/0/0（溶媒対照群），及び 30/20/2 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与し，パリタプレビル/r/オムビタスビル 7 の併用投与時の毒性を評価した。本試験における投与量は，パリタプレビル/r/オムビタスビル配合剤をヒトに投与した際に得られる曝露量の 2–4 倍の曝露量を得られる投与量として設定した。被験物質はパリタプレビル/r/オムビタスビル配合剤を粉砕し，対照群にはパリタプレビル/r/オムビタスビル配合剤に含有される添加剤を，投与容量が 10 mL/kg になるように 0.1%Medical Antiform C で調製した。トキシコキネティクス用のサテライト群を設定し，Day 28 に血液を採取した。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

本試験において死亡例はみられず，上記検査項目においてパリタプレビル/r/オムビタスビルに関連した変化は認められなかった。

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6-62 に示す。

表 2.6.6-62　パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルのトキシコキネティクスパラメータ（平均値：マウスの 4 週間試験，Day 28）

成分	投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)[a]
パリタプレビル	30	雄	4.79	13.7
		雌	8.35	24.4
		平均	6.57	19
リトナビル	20	雄	7.49	21.8
		雌	9.54	24.1
		平均	8.51	23
オムビタスビル	2	雄	0.367	6.24
		雌	0.265	3.17
		平均	0.308	4.69

a. Day 28 の AUC_{0-24} として算出

Day 28 における C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は，雌雄で差が無く，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの T_{max} は，それぞれ投与後 1，1 及び 6 時間であった。

以上の結果から，パリタプレビル/r/オムビタスビルを雌雄マウスに 4 週間反復投与した結果，著変はみられなかった。

2.6.6.9　パリタプレビル考察及び結論

パリタプレビルの毒性は，パリタプレビルの曝露量を増加させ，ヒトと同様な投与形態にするためにリトナビルと併用投与し，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，がん原性試験を実施し，評価した。その結果，いずれの試験においても投与期間の延長に伴って，曝露量が減少した。

リトナビルの投与量は，リトナビルの過度な毒性が発現しない範囲でパリタプレビルの最大曝露量を得るように，動物種毎に調整した。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 以上では，最終投与日のパリタプレビルの曝露量がそれ以上増加することはなかった。イヌにおいては，パリタプレビル及びリトナビルの投与量が，それぞれ 40 mg/kg 及び 10 mg/kg 以上では最終投与日のパリタプレビルの曝露量はそれ以上増加することはなかった（なお，イヌの 9 ヵ月間反復投与毒性試験の高用量は 80/20 mg/kg/日に設定したが，40/10 mg/kg の 1 日 2 回投与である）。これらの条件で実施した試験におけるリトナビルの曝露量はマウス，ラット及びイヌにおいて，45 μg•h/mL 以下であった。これらの曝露量では，特にラットにおいてはリトナビルに起因する毒性の発現が予測されたが，みられた変化は軽度であった。

ラット及びマウスの 3 ヵ月間までの反復投与毒性試験及びイヌの 9 ヵ月までの反復投与毒性試験において，パリタプレビル/r に起因する毒性所見はみられなかった。その際のパリタプレビルの最大曝露量は，ラット，マウス及びイヌにおいて，それぞれ 104，417 及び 1490 μg•h/mL であった（表 2.6.6-63）。

パリタプレビル/r に起因する胆嚢の変化は，CD-1 マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び TgHras マウスの 6 ヵ月間がん原性試験においてみられた。胆嚢の変化は，数例のマウスでみられた限局性びらん / 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。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にはびらん / 潰瘍がみられず，回復傾向を示した。胆嚢の変化は，パリタプレビル/r の投与量が 100/30 mg/kg/日以上（CD-1 マウスの反復投与毒性試験）又は 60/30 mg/kg/日以上（TgHras マウスのがん原性試験），パリタプレビルの曝露量が 220 μg•h/mL 以上（CD-1 マウスの反復投与毒性試験）又は 121 μg•h/mL 以上（TgHras マウスのがん原性試験）でみられた。CD-1 マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験と 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）が，TgHras マウスを用いたがん原性試験では，前腫瘍病変及び腫瘍形成に関連する徴候はみられなかった（胆嚢の変化について，臨床試験における安全性と比較考察する予定）。

イヌの 4 週間反復投与毒性試験と 9 ヵ月反復投与毒性試験において，軽微な上皮細胞の変性又は壊死がみられた。イヌの 9 ヵ月間反復投与毒性試験で胆嚢上皮の軽微な壊死がみられた 80/20 mg/kg/日群の 1 例のパリタプレビルの曝露量は 1490 μg•h/mL であった。イヌにおいてみられた胆嚢の変化は，病理組織学的検査において，程度が軽微であったこと，上皮細胞の配列は正常に保たれていたことから，毒性所見と判断しなかった。マウスにおいてみられた胆嚢の変化は，リトナビルを単独投与した際にはみられていないので，パリタプレビルに起因する変化又はパリタプレビル/r の投与に起因する変化と考えられた。

ラットを用いた 4 週間及び 3 ヵ月間反復投与毒性において，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，リバビリンの併用投与によるパリタプレビル/r の曝露量への著しい影響はみられなかった。

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・胎児発生に関する試験では，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 をマウスに最長 6 ヵ月間及びイヌに最長 9 ヵ月間反復投与した結果，パリタプレ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，パリタプレビルの免疫抑制作用は無いと考えられた。

パリタプレビル/r の毒性試験及び不純物をパリタプレビル/r 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。

パリタプレビル/r/オムビタスビル配合剤を粉砕し溶液として CD-1 マウスに 1 ヵ月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及びオムビタスビルにおける AUC はヒトと比較して 1–4 倍程度であった。

以上の毒性試験の結果から，ジェノタイプ 1 及び 2 の慢性 HCV 感染患者を対象とし，12 週間併用療法を想定とした場合のパリタプレビル/r の安全性は，十分に評価されていると考えられる。（表 2.6.6-63）

表 2.6.6-63　パリタプレビル/r の主要な毒性試験の一覧

毒性試験	動物種 / 系統	投与期間	報告書番号	無毒性量 (mg/kg/日)*	無毒性量における曝露量(μg•h/mL)	安全域[a]	毒性所見がみられた曝露量 (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 (SD) (受胎能)	M: 交配期間前 28 日–剖検前日 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 (CD-1) (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(Sprague Dawley) (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(Sprague Dawley) (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/r の投与量，NA = 適用外，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

2.6.6.9 オムビタスビル考察及び結論

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 2.6.6-64 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 2.6.6-64 に合わせて示す。

毒性試験において，オムビタスビルは曝露量が飽和する投与量で実施した。マウスの 3 ヵ月間反復投与毒性試験の Day 91 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。イヌにおいては無毒性量における定常状態での曝露量（AUC_{0-24hr}）の平均値は，3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験では，それぞれ 83.5 μg•h/mL 及び 83.3 μg•h/mL であった（表 2.6.6-64）。

マウス及びイヌの 6 ヵ月間までの反復投与毒性試験では，曝露量が飽和する用量まで投与したが，用量制限毒性はみられなかった。オムビタスビルに関連する変化はイヌのみでみられ，3 ヵ月間反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日群でみられた空腸絨毛内でみられた乳び腔の拡張及び 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。同変化の無影響量は，それぞれ 18 及び 7.2 μg•h/mL であった。これらの小腸でみられた変化は，炎症などの細胞性反応や上皮の障害像がみられず，絨毛の構造に変化がみられなかった。また，便性異常のような関連する一般状態の変化や臨床検査においても変化がみられず，高用量においても体重に影響がみられなかったことから，小腸においてみられた乳び腔の拡張や空胞化は，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。空胞化及び乳び腔の拡張の発現機序は不明であるが，細胞性反応がみられず，正常な形態を維持していることから，毒性とは考えられなかった。

マウスの 6 ヵ月間反復投与毒性試験における無毒性量の曝露量は，雌雄でそれぞれ 32.1 及び 40.8 μg•h/mL，イヌの 6 ヵ月間反復投与毒性試験の曝露量は雌雄で 76.9 及び 89.8 μg•h/mL であった（表 2.6.6-64）。オムビタスビルをヒトに 25 mg を投与した際の曝露量（1.56 μg•h/mL）と比較すると，安全域は 21 倍以上になる。オムビタスビルはラットの 3 ヵ月までの反復投与毒性試験においても忍容性が良好で，飽和する付近の曝露量（雄：22.4 μg•h/mL，雌：35.3 μg•h/mL）においても毒性所見はみられなかった。

オムビタスビルは曝露量が飽和する用量をマウス（40.4 μg•h/mL）及びウサギ（6.26 μg•h/mL）に投与しても催奇形性を示さず，その際の安全域はそれぞれ 26 及び 4 倍程度であった。また，

受胎能及び着床までの初期胚発生試験並びに出生前，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ける安全域は 23 倍（表 2.6.6-64）であった。オムビタスビルのヘアレスマウスの 3 日間光毒性試験における曝露量は 11.3 μg•h/mL であった。（光毒性について，臨床試験における安全性と比較考察する予定）。オムビタスビルは細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びにマウス骨髄細胞を用いた小核試験において遺伝毒性を示さなかった。オムビタスビルは TgHras マウスの 6 ヵ月間がん原性試験いおいて，37 μg•h/mL までの曝露量が得られたが，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 2.6.6-64）。

薬理活性の無い，ヒト特有の代謝物である M29 及び M36 は，復帰突然変異試験及び染色体異常試験において遺伝毒性誘発能を示さず，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の胚・胎児発生に関する試験においても催奇形性を示さなかった。また，ヒトの予想曝露量の，M29 で約 25 倍及び M36 で約 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。さらに，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。

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。

パリタプレビル/r/オムビタスビル配合剤を粉砕し溶液として CD-1 マウスに 1 ヵ月間反復投与した結果，著変はみられなかった。パリタプレビル及びオムビタスビルの AUC はヒトと比較して 1–4 倍程度であった。

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。

以上の毒性試験の結果から，ジェノタイプ 1 及び 2 の慢性 HCV 感染患者を対象とし，12 週間併用療法を想定とした場合のオムビタスビル及びヒト特有の代謝物の安全性は，十分に評価されていると考えられる。

表 2.6.6-64　　オムビタスビル及び代謝物の主要な毒性試験の一覧

毒性試験	動物種 / 系統	投与期間	報告書番号	無毒性量 (mg/kg/日)*	無毒性量における曝露量 (μg•h/mL)	安全域 [a]	毒性所見がみられた曝露量 (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	M: 60; F: 120	M: 103; F: 67	M: 66; F: 43	NA	4.2.3.2-267-3
		3 ヵ月間 s	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	M: 3.5; F: 3	17	25 [c]	NA	4.2.3.7.5-267-1
		4 週間 (M36)	R&D/13/701	6	17	38 [c]	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	4	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 = 適用外，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 26 週間反復投与毒性試験のデータ
c. 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）を健康成人に 14 日間反復投与した際の M29 及び M36 の定常状態におけるそれぞれの曝露量，0.669 及び 0.442 μg•hr/mL と比較（2.6.4.5.2 項）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.10 パリタプレビルの参考文献

なし

2.6.6.10 オムビタスビルの参考文献

なし