2.6.7 毒性試験概要表

目次

2.6.7 毒性試験概要表 1
2.6.7.1 パリタプレビル毒性試験[a]-概要 7
2.6.7.1 オムビタスビル 毒性試験[a]-概要 12
2.6.7.2 パリタプレビルのトキシコキネティクス-試験一覧 16
2.6.7.2 オムビタスビルのトキシコキネティクス-試験一覧 18
2.6.7.3 パリタプレビルトキシコキネティクス 21
2.6.7.3.1 パリタプレビルのトキシコキネティクス ー パリタプレビル単独投与による血中パリタプレビル濃度 22
2.6.7.3.2 パリタプレビルのトキシコキネティクス ー パリタプレビル/r による血中パリタプレビル濃度 23
2.6.7.3 オムビタスビルのトキシコキネティクス 26
2.6.7.3.1 オムビタスビルのトキシコキネティクスー血中オムビタスビル濃度 26
2.6.7.3.2 オムビタスビルトキシコキネティクスー代謝物の血中濃度 30
2.6.7.4 パリタプレビルの毒性試験ー被験物質一覧 31
2.6.7.4 オムビタスビルの毒性試験ー被験物質一覧 35
2.6.7.5 パリタプレビルの単回投与毒性試験 38
2.6.7.5 オムビタスビルの単回投与毒性試験ー単回投与毒性試験実施せず 39
2.6.7.6 パリタプレビルの反復投与毒性試験ー主要な試験以外の試験 40
2.6.7.6 オムビタスビルの反復投与毒性試験ー主要な試験以外の試験 41
2.6.7.7 パリタプレビルの反復投与毒性試験 43
2.6.7.7.1 パリタプレビルの反復投与毒性試験ー報告書番号 R&D/10/126 : 4-Week Oral Gavage Study with A-1043422 and A-84538 in Model 001178-W (Wild Type) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice 43
2.6.7.7.2 パリタプレビルの反復投与毒性試験ー報告書番号 R&D/09/1208 : Thirteen Week Oral Maximum Tolerated Dose Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 in Mice 45
2.6.7.7.3 パリタプレビルの反復投与毒性試験ー報告書番号 R&D/09/1381 : 6-Month Oral Dose Toxicity Study with A-1043422 and A-84538 in Mice with a 1-Month Recovery Period 47
2.6.7.7.4 パリタプレビルの反復投与毒性試験ー報告書番号 R&D/08/1427 : Four-Week Oral Dose Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 (Ritonavir) in Sprague-Dawley Rats (With a Four-Week Recovery Period) 52

2.6.7.7.5 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/023：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1043422 with Ritonavir (A-84538) in Sprague-Dawley Rats (with a Four-Week Recovery Period 55
2.6.7.7.6 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/990：Thirteen-Week Oral Toxicity Study of A-1043422 with Ritonavir (A-84538) in Sprague-Dawley Rats 58
2.6.7.7.7 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1866：Four-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of A-1043422 and Ritonavir in Combination with Ribavirin in Sprague-Dawley Rats 61
2.6.7.7.8 パリタプレビル反復の投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/525：Thirteen-Week Oral Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 (Ritonavir) Co-Dosed with Ribavirin in Sprague-Dawley Rats 66
2.6.7.7.9 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1170：Four-Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 (Ritonavir) in Beagle Dogs (with a Four-Week Recovery Period) 70
2.6.7.7.10 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/053：Thirteen-Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 (Ritonavir) in Beagle Dogs 76
2.6.7.7.11 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1026：9-Month Oral Capsule Dose Toxicity Study with A-1043422 and A-84538 in Beagle Dogs Followed by a 1-Month Recovery Period 78
2.6.7.7 オムビタスビルの反復投与毒性試験 82
2.6.7.7.1 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/003：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1233617 Free Base in CD-1 Mice 82
2.6.7.7.2 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/096：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1233617 in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic non-Transgenic Mice 85
2.6.7.7.3 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/458：Thirteen-Week Oral Dose Toxicity Study with A-1233617 in Mice 89
2.6.7.7.4 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/561：A 6-Month Oral Toxicity Study of A-1233617 in Mice with a 1-Month Recovery Period 92
2.6.7.7.5 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1472：A Thirteen-Week Oral Maximum Tolerated Dose Toxicity Study of A-1233617 in Sprague-Dawley Rats 97

2.6.7.7.6 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1465：Four-Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1233617 in Beagle Dogs 102
2.6.7.7.7 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/461：3-Month Oral Dose Toxicity Study with A-1233617 in Beagle Dogs 105
2.6.7.7.8 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1371：Twenty-Seven-Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1233617 Free Form in Beagle Dogs 109
2.6.7.8 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験 112
2.6.7.8.1 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1363：Salmonella Escherichia coli/ Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with A-1043422 112
2.6.7.8.2 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1364：Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with A-1043422 118
2.6.7.8 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験 120
2.6.7.8.1 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/102：Salmonella Escherichia coli/ Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with A-1233617 120
2.6.7.8.2 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/111：Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with A-1233617 126
2.6.7.9 In Vivo パリタプレビル遺伝毒性試験 129
2.6.7.9.1 In Vivo パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1365：In Vivo Rat Micronucleus Assay with A-1043422 129
2.6.7.9.2 In Vivo パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1786：Comet Assay in Rat Liver Cells Following Oral Administration of A-1043422 131
2.6.7.9 In Vivo オムビタスビル遺伝毒性試験 133
2.6.7.9.1 In Vivo オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/369：In Vivo Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay with A-1233617 133
2.6.7.10 パリタプレビルがん原性試験 135
2.6.7.10.1 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/179：26-Week Oral Gavage Oncogenicity Study with A-1043422 and A-84538 in Model 001178-T (Hemizygous) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice 135
2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434：104-Week Oral Dose Carcinogenicity Study with A-1043422 and A-84538 in Rats 142
2.6.7.10 オムビタスビルがん原性試験 155

2.6.7.10.1 オムビタスビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/574：26－Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with A-1233617 Free Form in Model 001178-T (Hemizygous) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice 155
2.6.7.10.2 オムビタスビル がん原性試験－報告書番号 R&D/12/066：104-Week Oral Dose Carcinogenicity Study with A 1233617 in Rats 159
2.6.7.11 パリタプレビル生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験 170
2.6.7.11 オムビタスビル生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験 171
2.6.7.12 パリタプレビル生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験－報告書番号 R&D/10/1351：Oral Fertility and General Reproduction Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 in Rats 172
2.6.7.12 オムビタスビル生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験－報告書番号 R&D/12/279：An Oral (Gavage) Fertility and Early Embryonic Development Study of A-1233617 in Mice 177
2.6.7.13 パリタプレビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 182
2.6.7.13.1 パリタプレビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/09/1178：Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 in Mice, Including a Toxicokinetic Evaluation 182
2.6.7.13.2 パリタプレビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/09/847：An Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study with A-1043422 and A-84538 in the Rat, Including a Toxicokinetic Evaluation 186
2.6.7.13 オムビタスビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 190
2.6.7.13.1 オムビタスビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/10/1462：A Dose Range Finding Embryo Fetal Development Study of A-1233617 by Oral Gavage in Mice 190
2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－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－報告書番号 R&D/12/186：An Oral (Gavage) Pre- and Postnatal Study with A-1043422 in Combination with A-84538 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation 201
2.6.7.14 オムビタスビル生殖発生毒性試験－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－報告書番号 R&D/12/711：A Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of A-1233617 by Oral (Gavage) in Mice, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation 209
2.6.7.15 パリタプレビル新生児を用いた試験 216

2.6.7.15 オムビタスビル新生児を用いた試験 217
2.6.7.16 パリタプレビル局所刺激性試験 218
2.6.7.16 オムビタスビル局所刺激性試験 219
2.6.7.17 パリタプレビルその他の毒性試験 220
2.6.7.17.1 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/10/1064：Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of A-1043422 (with Impurities) and A-84538 in Sprague-Dawley Rats 220
2.6.7.17.2 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/392：Salmonella Escherichia coli/Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay with A* Free Form 221
2.6.7.17.3 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/484：Salmonella - Escherichia coli/ Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with B* Free Form 224
2.6.7.17.4 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/684：Bacterial Reverse Mutation Assay with C* Free Form 227
2.6.7.17.5 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/09/1434：Four Week Oral Tolerability Study of Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid (10:10:80, w/w) in CD-1 Mice 230
2.6.7.17 オムビタスビルその他の毒性試験 231
2.6.7.17.1 オムビタスビルその他の毒性試験（代謝物）－報告書の題名：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1538855 Amorphous Solid Dispersion in CD-1 Mice (with a Four-Week Recovery Period) 231
2.6.7.17.2 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/701：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1548255 Amorphous Solid Dispersion in CD-1 Mice (with a Four-Week Recovery Period) 234
2.6.7.17.3 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/487：Salmonella-Escherichia coli/ Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with A-1538855 Free Form and A-1548255 Free Form 237
2.6.7.17.4 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/485：Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with A-1538855 Free Form and A-1548255 Free Form 243
2.6.7.17.5 オムビタスビルその他の毒性試験(Metabolites Nonpivotal Study)－報告書番号 R&D/13/483：Ten Day Oral Dose Tolerability Study of A-1538855 and A-1548255 Free Base in Pregnant CD-1 Mice 247

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.6 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/548：
A-1538855 (M29): An Oral Developmental Toxicity Study in Mice, Including a Toxicokinetic Evaluation 248

2.6.7.17.7 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/549：
A-1548255: An Oral Developmental Toxicity Study in Mice, Including a Toxicokinetic Evaluation 253

2.6.7.17.8 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/12/570：
Four Week Oral Gavage Toxicity Study of A-1233617 (with Impurities) in CD-1 Mice 258

2.6.7.17.9 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/11/436：
Repeat Dosage Phototoxicity Study of A-1233617 by Oral Gavage in Hairless Mice 261

2.6.7.17.10 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/761：
Four Week Oral Safety Study of ABT-450/Ritonavir and ABT-267 Using Milled Fixed Dose Combination Tablets in CD-1 Mice 262

2.6.7.1 パリタプレビル毒性試験[a]-概要

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[b,c] (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 (Transgenic[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[e]	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, 30/30, 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]h	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

a. 毒性試験ではフリー体のパリタプレビルを用いた
b. 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
c. 下線は無毒性量を表す
d. 野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた
e. 最大曝露を示した投与量を無毒性量とした

2.6.7.1 パリタプレビル 毒性試験[a]-概要（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[b,c] (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	ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	0/0, 100/15, 300/15, 520/15[d]	適	Abbott	R&D/08/1427	4.2.3.2-450-6
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	0/0, 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	0/0, 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	0/0/0, 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	0/0/0, 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[e]	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

a. 毒性試験ではフリー体のパリタプレビルを用いた
b. 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の単剤投与した。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
c. 下線は無毒性量を表す
d. 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/日で投与した
e. 最大曝露は 20/10 mg/kg/日の用量で測定された

2.6.7.1 パリタプレビル 毒性試験[a]-概要（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (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±S9	52 ± 4 時間	0, 100, 333, 667, 1000, 3330, 5000 µg/plate	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 時間又は 22 時間	0, 350, 400, 450 µg/mL (3 時間, -S9) 0, 160, 250, 350 µg/mL (3 時間, +S9) 0, 15, 30, 40 µg/mL (22 時間, -S9)	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[b]	適		R&D/08/1786	4.2.3.3.2-450-2
がん原性試験	マウス (Transgenic[c])	経口	6 ヵ月間	0/0, 6/30, 60/30, 300/30[d,e]	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[d,e]	適		R&D/10/1434	4.2.3.4.1-450-1

a. 毒性試験ではフリー体のパリタプレビルを用いた
b. 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
c. ヘミ接合型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス.を用いた
d. 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
e. 下線は無毒性量を表す

2.6.7.1 パリタプレビル 毒性試験[a]-概要（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[b,c] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
生殖発生毒性試験								
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット (Sprague-Dawley)	経口	[脚注参照[d]]	0/0, 6/30, 60/30, 300/30	適	[redacted]	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[e]	不適		R&D/09/599	4.2.3.5.2-450-5
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		R&D/12/186	4.2.3.5.3-450-1

a. 毒性試験ではフリー体のパリタプレビルを用いた
b. 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
c. 下線は無毒性量を表す
d. 雄マウスには，交配期間前 28 日から交配期間を通じて剖検日（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 日から交配期間を通じて妊娠 7 日まで反復投与を実施した
e. 無毒性量は算出されなかった

2.6.7.1 パリタプレビル 毒性試験[a]-概要（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[b,c] (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
局所刺激性試験	-	-	-	-	-	-	-	
その他の毒性試験 不純物	ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	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±S9	52 ± 4 時間	1.6, 5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000[d]	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±S9	52 ± 4 時間	1.60, 5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000[d]	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±S9	48–72 時間	15, 50, 150, 500, 1500, 5000[d]	適	[redacted]	R&D/13/684	4.2.3.7.6-450-4
その他[e]	マウス (CD-1)	経口	4 週間	2, 3, 5, 10 mL/kg[e]	不適	Abbott	R&D/09/1434	4.2.3.7.7-450-1

a. 毒性試験ではフリー体のパリタプレビルを用いた
b. 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
c. 下線は無毒性量を表す
d. 濃度単位：μg/plate
e. 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

2.6.7.1 オムビタスビル 毒性試験[a]-概要

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日[b])	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	-	-	-	-	-	-	-	
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 BID)	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)[c]	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)[c]	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)[c]	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)[c]	6 ヵ月間	0, 4, 20, 100	適	Abbott	R&D/10/1371	4.2.3.2-267-12

2.6.7.1 オムビタスビル 毒性試験[a]-概要（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日[b])	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±S9	52 ± 4 時間	0, 1.00, 5.00, 10.0, 50.0, 100.0, 500, 1000, 5000 µg/plate	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±S9	3 時間又は 22 時間	0, 113, 150, 225 µg/mL (3 時間, +/-S9) 0, 113, 150, 300 µg/mL (22 時間, -S9)	適		R&D/10/111	4.2.3.3.1-267-2
	マウス (CD-1) (小核試験)	経口	1 日	0, 500, 1000, 2000	適		R&D/10/369	4.2.3.3.2-267-1
がん原性試験	マウス (ヘミ接合体 TgHras)	経口	6 ヵ月間	0, 2.5, 10, 150 (雄); 0, 5, 20, 150 (雌)	適		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[d]	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

2.6.7.1 オムビタスビル 毒性試験[a]：一覧表（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日[b])	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
局所刺激性試験	-	-	-	-	-	-	-	
その他の毒性試験								
代謝物	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[e]	4.2.3.7.5-267-1
	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0, 1.5, 3, 6 (M36)	適	AbbVie	R&D/13/701[e]	4.2.3.7.5-267-2
	ネズミチフス菌，大腸菌 (復帰突然変異試験)	in vitro±S9	52 ± 4 時間	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±S9	3 時間又は 24 時間	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, 196, 280, 400 µg/mL (3 時間, +S9) 0, 67.2, 96, 137 µg/mL (24 時間, -S9)	適	[redacted]	R&D/13/485	4.2.3.7.5-267-4

2.6.7.1 オムビタスビル 毒性試験[a]：一覧表（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日[b])	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
代謝物	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
不純物	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0, 200[f]	適	Abbott	R&D/12/570	4.2.3.7.6-267-1
光毒性試験	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
併用投与毒性試験	マウス (CD-1)	経口	4 週間	0, 30/20/2[g]	適	AbbVie	R&D/13/761	4.2.3.7.7-267-1

- 該当なし

a. 毒性試験ではフリー体のオムビタスビルを用いた

b. 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

c. 溶液をカプセルに充填して実施した

d. 雄マウスには，交配期間前から交配期間を通じて剖検日（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通じて妊娠 6 日まで，21 から 34 日間の反復投与を施した

e. 骨髄スメアによる小核評価を含む

f. 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

g. 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

2.6.7.2 パリタプレビルのトキシコキネティクス-試験一覧

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与量[a,b] (mg/kg)	GLP 適用	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	50, 300, 600	適	R&D/08/1425	4.2.3.1-450-1
単回投与毒性試験	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)	10, 30, 100	適	R&D/08/1426	4.2.3.1-450-2
4 週間反復投与毒性試験-	マウス (CD-1)	経口	100/10, 100/100, 300/30, 300/100[c]	不適	R&D/09/895	4.2.3.2-450-2
3 ヵ月間反復投与毒性試験-	マウス (CD-1)	経口	30/30, 100/30, 300/30	適	R&D/09/1208	4.2.3.2-450-4
6 ヵ月間反復投与毒性試験-	マウス (CD-1)	経口	30/30, 100/30, 300/30	適	R&D/09/1381	4.2.3.2-450-5
7 日間反復投与毒性試験-	マウス (TgHras)[d]	経口	100/30, 300/30, 450/30	不適	R&D/09/1295	4.2.3.2-450-1
4 週間反復投与毒性試験-	マウス (TgHras)[d]	経口	30/30, 100/30, 300/30, 450/30	適	R&D/10/126	4.2.3.2-450-3
4 週間反復投与毒性試験-	ラット (Sprague-Dawley)	経口	100/15, 300/15, 520/15	適	R&D/08/1427	4.2.3.2-450-6
4 週間反復投与毒性試験-	ラット (Sprague-Dawley)	経口	0/45, 100/15, 300/30, 450/45	適	R&D/09/023	4.2.3.2-450-7
3 ヵ月間反復投与毒性試験-	ラット (Sprague-Dawley)	経口	0/15, 0/45, 100/15, 300/30, 450/45	適	R&D/09/990	4.2.3.2-450-9
4 週間反復投与毒性試験-	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)	10/5, 20/10, 30/15[e]	不適	R&D/08/1109	4.2.3.2-450-12
4 週間反復投与毒性試験-	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)	5/5, 10/5, 20/10	適	R&D/08/1170	4.2.3.2-450-13
3 ヵ月間反復投与毒性試験-	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)	5/5, 10/5, 20/10, 40/20	適	R&D/09/053	4.2.3.2-450-14
9 ヵ月間反復投与毒性試験-	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)	5/5, 20/10, 80/20	適	R&D/09/1026	4.2.3.2-450-15

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。下線は無毒性量を表す
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。その他はすべて CD-1 マウスを用いた。
e. 最大曝露量は 20/10 mg/kg/日の用量で測定された

2.6.7.2 パリタプレビルのトキシコキネティクス-試験一覧（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与量[a,b] (mg/kg)	GLP 適用	報告書番号	CTD における記載箇所
胚・胎児発生に関する試験	マウス(CD-1)	経口	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	ラット (Sprague-Dawley)	経口	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	ウサギ (New Zealand White)	経口	100/100, 200/200, 400/400[c]	不適	R&D/09/599	4.2.3.5.2-450-5
6ヵ月間がん原性試験	マウス (TgHras[d])	経口	6/30, 60/30, 300/30	適	R&D/12/179	4.2.3.4.2-450-1
2年間がん原性試験	ラット (Sprague-Dawley)	経口	6/30, 60/30, 300/30	適	R&D/10/1434	4.2.3.4.1-450-1

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。
b. 下線は無毒性量を表す
c. 無毒性量は算出しなかった
d. ヘミ接合型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス.を用いた

2.6.7.2 オムビタスビルのトキシコキネティクス-試験一覧

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	報告書番号	CTD における記載箇所
5 日間トキシコキネティクス試験	マウス (野生型 TgHras)	経口	0, 150, 200, 300	不適	R&D/11/643	4.2.3.2-267-1
14 日間反復投与毒性試験	マウス (CD-1)	経口	95.1	不適	R&D/10/493	4.2.3.2-267-2
4 週間反復投与毒性試験-	マウス (CD-1)	経口	0, 1, 5, 20, 60 (雄) 0, 2, 10, 40, 120 (雌)	適	R&D/10/003	4.2.3.2-267-3
4 週間反復投与毒性試験-	マウス (野生型 TgHras)	経口	0, 5, 25, 150 (雄) 0, 10, 50, 150 (雌)	適	R&D/11/096	4.2.3.2-267-4
3 ヵ月間反復投与毒性試験-	マウス (CD-1)	経口	0, 2.5, 20, 400 (雄) 0, 5, 40, 400 (雌)	適	R&D/10/458	4.2.3.2-267-5
6 ヵ月間反復投与毒性試験-	マウス (CD-1)	経口	0, 5, 20, 200 (雄) 0, 10, 40, 200 (雌)	適	R&D/11/561	4.2.3.2-267-6
2 週間反復投与毒性試験	ラット(Sprague-Dawley)	経口	0, 2.5, 5, 15, 30 (15 BID)	不適	R&D/09/1241	4.2.3.2-267-7
3 ヵ月間反復投与毒性試験-	ラット(Sprague-Dawley)	経口	0, 10, 30, 300	適	R&D/10/1472	4.2.3.2-267-8
2 週間反復投与毒性試験	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)[a]	0, 3, 20, 60	不適	R&D/09/1242	4.2.3.2-267-9
4 週間反復投与毒性試験-	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)[a]	0, 2, 10, 60	適	R&D/09/1465	4.2.3.2-267-10
3 ヵ月間反復投与毒性試験-	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)[a]	0, 2, 10, 100	適	R&D/10/461	4.2.3.2-267-11
6 ヵ月間反復投与毒性試験-	イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)[a]	0, 4, 20, 100	適	R&D/10/1371	4.2.3.2-267-12

2.6.7.2 オムビタスビルのトキシコキネティクス-試験一覧（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617)

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	報告書番号	CTD における記載箇所
がん原性試験	マウス (TgHras)	経口	0, 2.5, 10, 150 (雄); 0, 5, 20, 150 (雌)	適	R&D/12/574	4.2.3.4.2-267-1
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	0, 3, 10, 30	適	R&D/12/066	4.2.3.4.1-267-1
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	マウス (CD-1)	経口	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	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	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	0, 10, 60	適	R&D/11/406	4.2.3.5.2-267-4
併用投与毒性試験	マウス (CD-1)	経口	0, 30/20/2 [b]	適	R&D/13/761	4.2.3.7.7-267-1

2.6.7.2 オムビタスビルのトキシコキネティクス-試験一覧（続き）

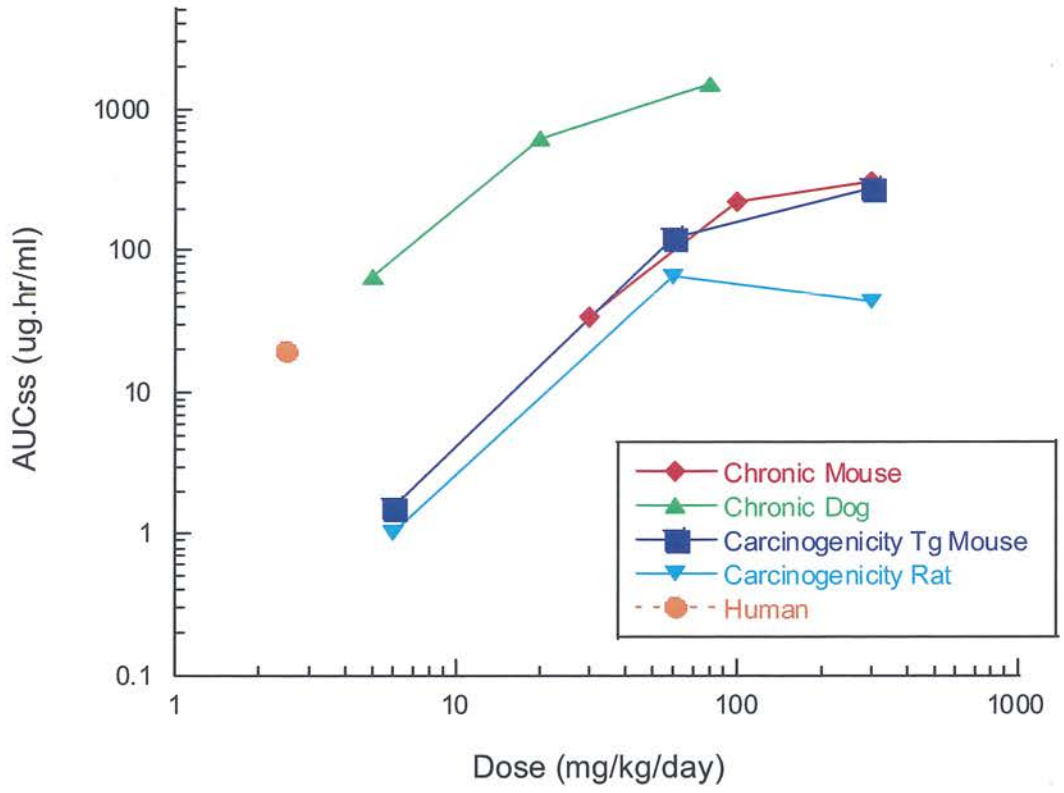
被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	報告書番号	CTD における記載箇所
代謝物 (M29, M36)						
4 週間反復投与毒性試験-	マウス (CD-1)	経口	0, 1, 2, 3 (雌) 0, 1, 2, 3.5 (雄) (M29)	適	R&D/13/760	4.2.3.7.5-267-1
4 週間反復投与毒性試験-	マウス (CD-1)	経口	0, 1.5, 3, 6 (M36)	適	R&D/13/701	4.2.3.7.5-267-2
胚・胎児発生に関する試験	マウス (CD-1)	経口	0, 1, 2.5, 4.5 (M29)	適	R&D/13/548	4.2.3.7.5-267-6
胚・胎児発生に関する試験	マウス (CD-1)	経口	0, 1.5, 3, 6 (M36)	適	R&D/13/549	4.2.3.7.5-267-7

a. 溶液をカプセルに充填して実施した

b. 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

2.6.7.3 パリタプレビルトキシコキネティクス



2.6.7.3.1 パリタプレビルのトキシコキネティクス – パリタプレビル単独投与による血中パリタプレビル濃度

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル

投与量 (mg/kg)	パリタプレビルの AUC (μg•h/mL)								
	マウス		ラット		イヌ		妊娠マウス	妊娠ラット	妊娠ウサギ
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌	雌
10	-	-	-	-	44.7[a]	35.8[a]	-	-	-
30	-	-	-	-	98.0[a]	136[a]	-	-	-
50	-	-	5.09[b]	13.6[b]	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	243[a]	328[a]	-	-	-
300	-	-	14.8[b]	38.4[b]	-	-	-	-	-
600	-	-	8.89[b]	62.6[b]	-	-	-	-	-

a. Day 1, R&D/08/1426

b. Day 1, R&D/08/1425

2.6.7.3.2 パリタプレビルのトキシコキネティクス – パリタプレビル/r による血中パリタプレビル濃度

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

投与量 (mg/kg)	パリタプレビルの AUC_{0-24} (μg•h/mL)									
	マウス		ラット		イヌ		妊娠マウス	妊娠ラット	妊娠ウサギ	ヒト (60 kg)
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌	雌	-
2.5/1.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19.6[b]
5/5	-	-	-	-	71[c] 51[d] 59[e]	105[c] 37[d] 72[e]	-	-	-	-
6/30	2[f]	1[f]	0.9[g]	0.5[g]	-	-	-	-	-	-
10/5	-	-	-	-	379[h] 261[c] 170[d]	399[h] 268[c] 242[d]	-	-	-	-
20/10	-	-	-	-	917[h] 635[c] 769[d] 689[e]	715[h] 654[c] 530[d] 542[e]	-	-	-	-
30/15	-	-	-	-	815[h]	83[h]	-	2[i]	-	-
30/30	7[j] 26[k] 30[l]	37[j] 41[k] 72[l]	-	-	-	-	224[m]	-	-	-
40/20	-	-	-	-	1130[d]	737[d]	-	-	-	-
60/30	76[f]	165[f]	49[g]	81[g]						-
80/20	-	-	-	-	1270[e]	1720[e]	-	-	-	-

2.6.7.3.2 パリタプレビルトキシコキネティクス ― パリタプレビル/r による血中パリタプレビル濃度（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

投与量 (mg/kg)	パリタプレビルの AUC_{0-24} (μg•h/mL)									
	マウス		ラット		イヌ		妊娠マウス	妊娠ラット	妊娠ウサギ	ヒト (60 kg)
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌	雌	
100/10	73[n]	82[n]	-	-	-	-	-	-	-	-
100/15	-	-	19[o] 48[p] 62[q] 6[r] 22[s]	43[o] 68[p] 86[q] 4[r] 52[s]	-	-	-	45[i]	-	-
100/30	177[j] 162[k] 113[t] 126[l]	285[j] 278[k] 201[t] 136[l]	-	-	-	-	631[m]	-	-	-
100/100	79[n]	139[n]	-	-	-	-	-	-	0.6[u]	-
200/200	-	-	-	-	-	-	-	-	1[u]	-
300/15	-	-	28[o]	45[o]	-	-	-	-	-	-
300/30	523[n] 272[j] 261[k] 258[t] 249[l] 143[f]	445[n] 561[j] 348[k] 434[t] 478[l] 395[f]	73[p] 90[q] 60[g]	214[p] 119[q] 46[g]	-	-	686[m]	-	-	-

2.6.7.3.2 パリタプレビルトキシコキネティクスー パリタプレビル/r による血中パリタプレビル濃度（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

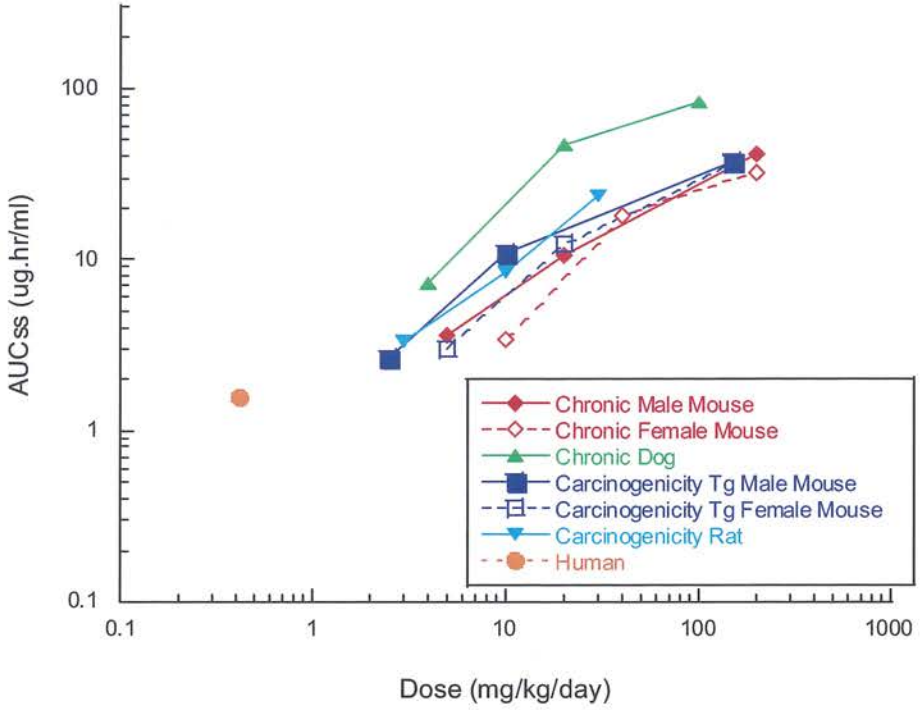
投与量 (mg/kg)[a]	パリタプレビルの AUC_{0-24} (μg•h/mL)									
	マウス		ラット		イヌ		妊娠マウス	妊娠ラット	妊娠ウサギ	ヒト (60 kg)
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌	雌	
300/100	208[n]	228[n]								
400/400	-	-	-	-	-	-	-	-	2[u]	
450/30	332[t] 324[l]	408[t] 517[l]								
450/45	-	-	134[p] 70[q] 61[r] 63[s] 38[s]	239[p] 113[q] 21[r] 92[s] 31[s]	-	-	-	59[i]	-	
520/15	-	-	33[o]	29[o]	-	-	-	-	-	

a. パリタプレビル/r
b. 2.7.2 項
c. Day 28, R&D/08/1170
d. Day 91, R&D/09/053
e. Day 271, R&D/09/1026
f. Day 87, R&D/12/179
g. Day 182, R&D/10/1434
h. Day 28; R&D/08/1109
i. Gestation Day 17, R&D/09/847
j. Day 90, R&D/09/1208
k. Day 182, R&D/09/1381
l. Day 28, R&D/10/126
m. Gestation Day 15, R&D/09/1178
n. Day 28, R&D/09/895
o. Day 28, R&D/08/1427
p. Day 28, R&D/09/023
q. Day 87, R&D/09/990
r. Day 28, R&D/08/1866
s. Day 91, R&D/09/525
t. Day 7, R&D/09/1295
u. Gestation Day 19, R&D/09/599

2.6.7.3 オムビタスビルのトキシコキネティクス

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

2.6.7.3.1 オムビタスビルのトキシコキネティクスー血中オムビタスビル濃度



2.6.7.3.1 オムビタスビルのトキシコキネティクス－血中オムビタスビル濃度（続き）

	オムビタスビルの AUC_{0-24} (μg•h/mL)										
投与量 (mg/kg)	マウス		野生型 TgHras 又は TgHras マウス		ラット		イヌ		妊娠マウス	妊娠ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌	
0.42											1.56[a]
1	1.15[b]										
2	6.24[c]	1.48[b] 3.17[c]					3.47[b] 2.15[d]	3.10[b] 4.07[d]			
2.5	1.36[d]		2.67[e]		1.89[f]	0.94[f]					
3					3.37[k]	3.14[k]	8.2[f]	5.3[f]			
4							8.47[g]	5.99[g]			
5	7.64[b] 3.57[g]	2.23[d]	7.46[b]	2.98[e]	3.17[f]	2.04[f]					
10		9.02[b] 3.38[g]	10.7[e]	6.86[b]	10.7[d]	9.23[d]	17.8[b] 19.3[d]	13.7[b] 16.8[d]		3.3[h] 3.4[i]	
15					10.6[f] 7.9[k]	5.39[f] 9.2[k]			10.5[h] 13.6[i]		
20	33.8[b] 17.4[d] 10.5[g]			12.4[e]			32.1[f] 53.8[g]	38.9[f] 41.5[g]			
25			36.3[b]								
30					20.4[d] 18.7[k]	25.4[d] 28.1[k]					

2.6.7.3.1 オムビタスビルトキシコキネティクス－血中オムビタスビル濃度（続き）

	オムビタスビルの AUC_{0-24} (μg•h/mL)									
投与量 (mg/kg)	マウス		野生型 TgHras 又は TgHras マウス		ラット		イヌ		妊娠マウス	妊娠ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌	
30 (15 BID)					21.2[f]	10.9[f]					
40		32.7[b] 21.7[d] 17.9[g]									
50				32.9[b]					40.9[h] 40.4[i]		
60	103[b]						39.5[b] 75.0[f]	58.3[b] 87.8[f]		10[h] 6.3[i]	
95.1	127.3[f]	63.9[f]									
100							61.2[d] 89.8[g]	106[d] 76.9[g]			
120		67.3[b]									
150			50.7[b] 36.6[e] 53.6[j]	38.9[b] 36.9[e]					59.1[h] 38[i]		
200	40.8[g]	32.1[g]	50.6[j]							5.2[h]	
300			43.5[j]		22.4[d]	35.3[d]					

2.6.7.3.1 オムビタスビルトキシコキネティクス－血中オムビタスビル濃度（続き）

	オムビタスビルの AUC_{0-24} (μg•h/mL)										
投与量 (mg/kg)	マウス		野生型 TgHras 又は TgHras マウス		ラット		イヌ		妊娠マウス	妊娠ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌	
400	63.3[d]	37.0[d]									
500									40[h]		

a. 2.7.2 項
b. 4 週間反復投与毒性試験
c. パリタプレビル/r/オムビタスビルの 4 週間併用毒性試験
d. 3 ヵ月間反復投与毒性試験
e. 6 ヵ月間反復投与毒性試験
f. 2 週間反復投与毒性試験
g. 6 ヵ月間反復投与毒性試験
h. 胚・胎児発生試験（用量設定）
i. 胚・胎児発生試験
j. 5 日間 TK 試験
k. 2 年間がん原性試験

2.6.7.3.2 オムビタスビルトキシコキネティクス－代謝物の血中濃度

	代謝物の AUC_{0-24} (μg•h/mL)							
投与量 (mg/kg)	M29 マウス[a]		M29 妊娠マウス[b]	M29 ヒト[c]	M36 マウス		M36 妊娠マウス[b]	M36 ヒト[c]
	雄	雌	雌		雄	雌	雌	
0.42				0.669				0.442
1	3.93	3.05	2.24					
1.5					3.28	2.84	1.68	
2	6.96	7.11						
2.5			7.76					
3		18.1			7.97	5.11	4.65	
3.5	15.8							
4.5			17.4					
5								
6					20.5	13.2	11.6	

a. 4週間反復投与毒性試験
b. 胚・胎児発生に関する試験
c. 代謝物試験

2.6.7.4 パリタプレビルの毒性試験－被験物質一覧

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)

		規格設定された不純物(% w/w)								
バッチ番号	純度 (%)	J*	K*	F*	D*	E*	G*			CTD における記載箇所
規格:	98.0–102.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	報告書番号	試験の種類	
65801PP00[a]	99.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	R&D/08/1425	ラット単回	4.2.3.1-450-1
								R&D/08/1426	イヌ単回	4.2.3.1-450-2
								R&D/08/1427	ラット 4 週間	4.2.3.2-450-6
								R&D/08/1170	イヌ 4 週間	4.2.3.2-450-13
								R&D/08/1363	復帰突然変異	4.2.3.3.1-450-1
								R&D08/1364	染色体異常	4.2.3.3.1-450-2
								R&D/08/1365	in vivo 小核	4.2.3.3.2-450-1
								R&D/08/1786	in vivo コメット	4.2.3.3.2-450-2
85585-21[b]	99.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	R&D/09/023	ラット 4 週間	4.2.3.2-450-7
								R&D/08/1866	ラット 4 週間	4.2.3.2-450-8
								R&D/09/053	イヌ 3 ヵ月	4.2.3.2-450-14
								R&D/09/847	ラット胚・胎児発生	4.2.3.5.2-450-4

ND = 検出されず。使用したリトナビルは市販の規格値に適合していた

a. 分析証明書 (A-1043422.0: Lot 65801PP00 (19 Sep 2008, 09 Dec 2008)); b 分析証明書 (A-1043422.0: Lot 85585-21 (06 Jan 2009); 純度は 100%から強熱残分，残留溶媒，有機不純物を引き算して算出

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 パリタプレビルの毒性試験－被験物質一覧（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物(% w/w) J*	K*	F*	D*	E*	G*	報告書番号	試験の種類	CTD における記載箇所
規格:	98.0–102.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5			
74983PP00/74983PP01[a]	99.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	R&D/09/1026	イヌ 9 ヵ月	4.2.3.2-450-15
								R&D/09/895	CD-1 マウス 4 週間	4.2.3.2-450-2
								R&D/09/525	ラット 3 ヵ月	4.2.3.2-450-10
								R&D/09/990	ラット 3 ヵ月	4.2.3.2-450-9
								R&D/09/1178	マウス胚・胎児発生	4.2.3.5.2-450-2
								R&D/09/1208	CD-1 マウス 3 ヵ月	4.2.3.2-450-4
								R&D/09/1381	CD-1 マウス 6 ヵ月	4.2.3.2-450-5
								R&D/10/126	野生型 TgHras マウス 4 週間	4.2.3.2-450-3
								R&D/10/1064	ラット 4 週間，不純物	4.2.3.7.6-450-1
1775114[b]	97.2	0.11	0.07	0.38	0.29	0.39	0.12	R&D/10/1064	ラット 4 週間，不純物	4.2.3.7.6-450-1
88310PP00[c]/88310PP11 /88310PP12	99.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	R&D/10/1351	ラット受胎能	4.2.3.5.1-450-1
								R&D//12/186	ラット周産期	4.2.3.5.3-450-1
								R&D/12/179	TgHras マウス 6 ヵ月	4.2.3.4.2-450-1
								R&D/10/1434	ラット 2 年間	4.2.3.4.1-450-1

ND = 検出されず。使用したリトナビルは市販の規格値に適合していた.

a. 分析証明書 (A-1043422.0, Lot 74983PP00/74938PP01 (29 Jun 2009; 01 Oct 10, 30 Apr 11); b. 分析証明書 (A-1043422.0, Lot 1775114 (10 Sep 2010, 17 Sep 2010, 07 Jun 2011); c. 分析証明書 (A-1043422.0, Lot 88310PP00 (06 Dec 2010, 30 Jun 2011, 12 Jun 2012); 純度は 100%から強熱残分，残留溶媒，有機不純物を引き算して算出

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 パリタプレビルの毒性試験－被験物質一覧（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物(% w/w) I*	H*	L*	M*	N*	報告書番号	試験の種類	CTD における記載箇所
規格:	98.0–102.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4			
65801PP00[a]	99.4	ND	ND	ND	ND	ND	R&D/08/1425	ラット単回	4.2.3.1-450-1
							R&D/08/1426	イヌ単回	4.2.3.1-450-2
							R&D/08/1427	ラット 4 週間	4.2.3.2-450-6
							R&D/08/1170	イヌ 4 週間	4.2.3.2-450-13
							R&D/08/1363	復帰突然変異	4.2.3.3.1-450-1
							R&D08/1364	染色体異常	4.2.3.3.1-450-2
							R&D/08/1365	in vivo 小核	4.2.3.3.2-450-1
							R&D/08/1786	コメット	4.2.3.3.2-450-2
85585-21[b]	99.5	ND	ND	ND	ND	ND	R&D/09/023	ラット 4 週間	4.2.3.2-450-7
							R&D/08/1866	ラット 4 週間	4.2.3.2-450-8
							R&D/09/053	イヌ 3 ヵ月間	4.2.3.2-450-14
							R&D/09/1026	イヌ 9 ヵ月	4.2.3.2-450-15
							R&D/09/847	胚・胎児発生	4.2.3.5.2-450-4

ND = 検出されず。使用したリトナビルは市販の規格値に適合していた

a. 分析証明書 （A-1043422.0, Lot 65801PP00 (19 Sep 2008, 09 Dec 2008)）; b 分析証明書 （for A-1043422.0, Lot 85585-21 (06 Jan 2009)）; 純度は 100%から強熱残分，残留溶媒，有機不純物を引き算して算出

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 パリタプレビルの毒性試験－被験物質一覧（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物(% w/w) I*	H*	L*	M*	N*	報告書番号	試験の種類	CTD における記載箇所
規格:	98.0–102.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4			
74983PP00/74983PP01[a]	99.7	ND	ND	ND	ND	0.12	R&D/09/1026	イヌ 9 ヵ月	4.2.3.2-450-15
							R&D/09/895	CD-1 マウス 1 ヵ月	4.2.3.2-450-2
							R&D/09/525	ラット 3 ヵ月	4.2.3.2-450-10
							R&D/09/990	ラット 3 ヵ月	4.2.3.2-450-9
							R&D/09/1178	胚・胎児発生	4.2.3.5.2-450-2
							R&D/09/1208	CD-1 マウス 3 ヵ月	4.2.3.2-450-4
							R&D/09/1381	CD-1 マウス 6 ヵ月	4.2.3.2-450-5
							R&D/10/126	野生型 TgHras マウス 1 ヵ月	4.2.3.2-450-3
							R&D/10/1064	ラット 1 ヵ月，不純物	4.2.3.7.6-450-1
1775114[b]	97.2	0.16	0.10	0.11	0.20	0.03	R&D/10/1064	ラット 1 ヵ月，不純物	4.2.3.7.6-450-1
88310PP00[c]/88310PP11 /88310PP12	99.7	ND	ND	ND	ND	ND	R&D/10/1351	ラット受胎能	4.2.3.5.1-450-1
							R&D//12/186	ラット周産期	4.2.3.5.3-450-1
							R&D/12/179	TgHras マウス 6 ヵ月	4.2.3.4.2-450-1
							R&D/10/1434	ラット 2 年間	4.2.3.4.1-450-1

ND = 検出されず。使用したリトナビルは市販の規格値に適合していた.

a. 分析証明書 （A-1043422.0, Lot 74983PP00/74938PP01 (29 Jun 2009; 01 Oct 10, 30 Apr 11)）; b. 分析証明書 （A-1043422.0, Lot 1775114 (10 Sep 2010, 17 Sep 2010, 07 Jun 2011); c. 分析証明書 （A-1043422.0, Lot 88310PP00 (06 Dec 2010, 30 Jun 2011, 12 Jun 2012)）; 純度は 100%から強熱残分，残留溶媒，有機不純物を引き算して算出

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 オムビタスビルの毒性試験－被験物質一覧

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物(%)					報告書番号	試験の種類	CTD における記載箇所
		A	B	C	D	E			
規格	98–102	0.2	0.5	0.4	0.3	0.3			
83192PP01[a]	98.3–98.6	0.24	ND	ND	ND	0.20	R&D/10/003	CD-1 マウスの 4 週間	4.2.3.2-267-3
							R&D/10/458	CD-1 マウスの 3 ヵ月	4.2.3.2-267-5
							R&D/09/1465	イヌ 4 週間	4.2.3.2-267-10
							R&D/10/461	イヌ 3 ヵ月	4.2.3.2-267-11
							R&D/10/102	復帰突然変異	4.2.3.3.1-267-1
							R&D/10/111	染色体異常	4.2.3.3.1-267-2
							R&D/10/369	*in vivo* マウス小核	4.2.3.3.2-267-1

2.6.7.4 オムビタスビルの毒性試験－被験物質一覧（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物(%)					報告書番号	試験の種類	CTD における記載箇所
		A	B	C	D	E			
規格	98–102	0.2	0.5	0.4	0.3	0.3			
85247PP00[b]	98.4	0.14	ND	ND	ND	ND	R&D/11/096	野生型 TgHras マウス 4 週間	4.2.3.2-267-4
							R&D/11/561	CD-1 マウス 6 ヵ月	4.2.3.2-267-6
							R&D/10/1472	ラット 3 ヵ月	4.2.3.2-267-8
							R&D/10/1371	イヌ 6 ヵ月	4.2.3.2-267-12
							R&D/10/1462	マウス胚・胎児発生（予備試験）	4.2.3.5.2-267-1
							R&D/11/369	マウス胚・胎児発生	4.2.3.5.2-267-2
							R&D/10/1491	ウサギ胚・胎児発生（予備試験）	4.2.3.5.2-267-3
							R&D/11/406	ウサギ胚・胎児発生	4.2.3.5.2-267-4

2.6.7.4 オムビタスビルの毒性試験－被験物質一覧（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物(%)					報告書番号	試験の種類	CTD における記載箇所
		A	B	C	D	E			
規格	98–102	0.2	0.5	0.4	0.3	0.3			
95438PP00[c]/95438PP11	99.8	ND	0.06	0.10	<0.05	<0.05	R&D/12/279	マウス受胎能	4.2.3.5.1-267-1
							R&D/12/574	TgHras マウス 6 ヵ月	4.2.3.4.2-267-1
							R&D/12/711	マウス周産期	4.2.3.5.3-267-1
							R&D/12/066	ラット 2 年間	4.2.3.4.1-267-1
1953292[d]	98.1	ND	0.09	0.12	0.07	ND	R&D/12/570	マウス 4 週間，不純物	4.2.3.7.6-267-1
1953293[e]	98.8	ND	ND	0.31	ND	ND	R&D/12/570	マウス 4 週間，不純物	4.2.3.7.6-267-1
1953294[f]	99.0	ND	ND	0.11	ND	ND	R&D/12/570	マウス 4 週間，不純物	4.2.3.7.6-267-1

A = T* , B = [redacted] (R*), C = [redacted] (O*), D = P* , E = S*

ND =検出されず; 純度は 100%から強熱残分，残留溶媒，有機不純物を引き算して算出

a. 分析証明書（A-1233617.0, Lot 83192PP01 (approved 22 April 2010)）

b. 分析証明書（A-1233617.0, Lot 85247PP00 (approved 03 June 2010, 22 June 2010, 25 April 2011).

c. 分析証明書（A-1233617.0, Lot 95438PP11 (approved on 06 November 2013), Lot 95438PP00 (approved 12 December 2011, 05 June 2012, 10 September 2012).

d. 分析証明書（A-1233617.0, Lot 1953292 (approved 28 June 2012)）

e. 分析証明書（A-1233617.0, Lot 1953293 (approved 28 June 2012) ）

f. 分析証明書（A-1233617.0, Lot 1953294 (approved 28 June 2012) ）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 パリタプレビルの単回投与毒性試験

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)

動物種/系統	投与経路	投与量[a] (mg/kg)	動物数 / 性 / 群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
ラット (Sprague-Dawley)	経口	0, 50, 300, 600	10	600	なし	R&D/08/1425	4.2.3.1-450-1
イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)	0, 10, 30, 100	3	100	なし	R&D/08/1426	4.2.3.1-450-2

a. 投与量は mg/kg/日で表した。パリタプレビルの単剤投与

2.6.7.5 オムビタスビルの単回投与毒性試験－単回投与毒性試験実施せず

2.6.7.6 パリタプレビルの反復投与毒性試験－主要な試験以外の試験

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量[a] (mg/kg/日)	動物数 / 性 / 群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
マウス(TgHras)[b]	経口	7 日間	0/0, 100/30, 300/30, 450/30	5	450/30	なし	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	10	300/30	なし	R&D/09/895	4.2.3.2-450-2
イヌ (Beagle)	経口 (カプセル)	5 日間	15/7.5, 30/15	2	ND	なし	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	2	30/15[c]	20/10 及び 30/15 mg/kg/日群：胆嚢の軽度な変化（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）	R&D/08/1109	4.2.3.2-450-12

ND – 算出されていない

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

b. 野生型 CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic マウス

c. 最大曝露は 20/10 mg/kg/日で得られた

2.6.7.6 オムビタスビルの反復投与毒性試験－主要な試験以外の試験

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数 / 性 / 群	無毒性量 (mg/kg)	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
マウス(野生型 TgHras)	経口, 2 mL/kg (Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40, 質量比 40:20:20:20)	5 日間	0, 150, 200, 300	雄: 12	NA[a]	なし	R&D/11/643	4.2.3.2-267-1
マウス (CD-1)	経口, 2 mL/kg (PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TPGS, 質量比 50:20:10:20)	14 日間	0, 2.85, 28.5, 95.1	雄: 5 雌: 5	2.85	2.85 mg/kg/日 (雄のみ): ALT, AST 増加 28.5 及び 95.1 mg/kg/日 (雄のみ): ALT, AST, GLDH の増加, 肝細胞の単細胞壊死 95.1 mg/kg/日 (雌のみ): AST (1/5)の増加	R&D/10/493	4.2.3.2-267-2
ラット (Sprague-Dawley)	経口, QD 又は BID (PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TGPS; 質量比 50:20:10:20)	14 日間	0, 2.5, 5, 15, 30 (15 BID)	雄: 5 雌: 5	30	2.5, 5, 15, 30 mg/kg/日で著変なし 30 mg/kg/日: 対照群と比較して雌雄で血清リンの増加(11-15%) , 雄で血清カリウムの増加(14%) 15 mg/kg/日 ; 毒性でない血清リンの増加 (9%)	R&D/09/1241	4.2.3.2-267-7

2.6.7.6 オムビタスビルの反復投与毒性試験－主要な試験以外の試験（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617)

動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数 / 性 / 群	無毒性量 (mg/kg)	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
イヌ (Beagle)	経口（カプセル）,1 日 1 回投与(PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TGPS; 質量比 50:20:10:20)	14 日間	0, 3, 20, 60	雄: 2 雌: 2	60	3, 20, 60 mg/kg/日: 著変なし	R&D/09/1242	4.2.3.2-267-9

a. NA = 算出されず。本試験はトキシコキネティクス試験。無毒性量は評価されなかった

2.6.7.7 パリタプレビルの反復投与毒性試験

2.6.7.7.1 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/126：4-Week Oral Gavage Study with A-1043422 and A-84538 in Model 001178-W (Wild Type) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

動物種 / 系統:	マウス/野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	投与期間:	4 週間	報告書番号.:	R&D/10/126
投与開始時週齢:	7–9 週	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-3
初回投与日:	2010 年 2 月 5 日	投与方法	経口	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:	450/30 mg/kg/日 パリタプレビル/r				

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r		0/0		30/30		100/30		300/30		450/30	
動物数 [a]		雄: 6	雌: 6	雄: 36	雌: 36	雄: 36	雌: 36	雄: 36	雌: 36	雄: 36	雌: 36
トキシコキネティクス: パリタプレビル											
AUC (μg•h/mL):	Day 28	BQL	BQL	30.0	72.0	126	136	249	478	324	517
C_{max} (μg/mL):	Day 28	BQL	BQL	6.46	19.9	20.9	32.4	52.8	71.1	47.3	84.6
トキシコキネティクス: リトナビル											
AUC (μg•h/mL):	Day 28	BQL	BQL	50.3	66.7	51.2	43.2	56.8	55.5	37.2	35.4
C_{max} (μg/mL):	Day 28	BQL	BQL	9.57	15.3	7.71	8.24	6.64	8.16	6.29	6.34

BQL, 検出限界以下（パリタプレビル ：0.0209 μg/mL, リトナビル. : 0.00202 μg/mL）

a. パリタプレビル及びリトナビルの血漿中濃度測定サンプルはサテライト群から採取した

2.6.7.7.1 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/126（続き）

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		30/30		100/30		300/30		450/30	
動物数	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15
特記事項 [a]										
死亡及び切迫安楽死動物数 [b]	1	0	0	1	2	2	4	0	2	2
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g) [c]	27.9	22.4	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g) [d]	31.0	29.5	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 [e]	-	-	NE	-	-	-	-	NE	-	-

- 著変なし; NE = 検査を実施せず

a. パリタプレビルに起因するの変化

b. パリタプレビルに起因する死亡例はみられなかった

c. 投与終了時の平均値 (Day 29)

d. 投与終了時の平均値 (Days 22–28)。摂餌量は 1 例当たりの 1 日摂取量

e. 中用量群は，切迫安楽死例以外の病理組織学的検査を実施していない

2.6.7.7.2 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1208：Thirteen Week Oral Maximum Tolerated Dose Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 in Mice

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

動物種 / 系統:	マウス/CD-1	投与期間:	3 ヵ月間	報告書番号.:	R&D/09/1208
投与開始時週齢:	8 週	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-4
初回投与日:	2009 年 9 月 30 日	投与方法	経口	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:	300/30 mg/kg/日 パリタプレビル/r				

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		30/30		100/30		300/30	
動物数 [a]	雄: 6	雌: 6	雄: 36	雌: 36	雄: 36	雌: 36	雄: 36	雌: 36
トキシコキネティクス: パリタプレビル								
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	13.8	15.4	186	160	359	389
AUC (μg•h/mL): Day 90	BQL	BQL	7.19	36.6	177	285	272	561
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	2.98	4.49	34.0	25.6	51.5	47.9
C_{max} (μg/mL): Day 90	BQL	BQL	1.45	11.3	40.6	31.8	43.0	87.4
トキシコキネティクス: リトナビル								
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	18.5	22.5	19.7	23.8	9.83	14.9
AUC (μg•h/mL): Day 90	BQL	BQL	10.0	38.8	19.9	26.9	17.7	27.1
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	4.29	6.07	4.37	2.96	1.64	2.15
C_{max} (μg/mL): Day 90	BQL	BQL	1.89	9.86	4.08	5.07	2.94	4.33

BQL, 検出限界以下（パリタプレビル：0.0202 μg/mL, リトナビル：0.00207 μg/mL）
a. パリタプレビル及びリトナビルの血漿中濃度測定サンプルはサテライト群から採取した

2.6.7.7.2 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1208（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		30/30		100/30		300/30	
動物数	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15
特記事項[a]								
死亡及び切迫安楽死動物数[b]	6	4	4	1	4	1	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[c]	37.54	30.05	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[c]	6.21	5.51	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし

a. パリタプレビルに起因するの変化

b. パリタプレビルに起因する死亡例はみられなかった

c. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す

d. 肝臓重量は測定しなかった

2.6.7.7.3 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1381：6-Month Oral Dose Toxicity Study with A-1043422 and A-84538 in Mice with a 1-Month Recovery Period

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

動物種 / 系統:	マウス/CD-1	投与期間:	6ヵ月間	報告書番号.:	R&D/09/1381
投与開始時週齢:	8週	休薬期間:	1ヵ月間	CTDにおける記載箇所:	4.2.3.2-450-5
初回投与日:	2009年11月24日	投与方法	経口	GLP適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:	30/30 mg/kg/日 パリタプレビル/r				

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		30/30		100/30		300/30	
動物数[a]	雄: 10	雌: 10	雄: 48	雌: 48	雄: 48	雌: 48	雄: 48	雌: 48
トキシコキネティクス: パリタプレビル								
AUC (μg•hr/mL): Day 92	BQL	BQL	15.5	40.3	132	305	402	370
AUC (μg•hr/mL): Day 182	BQL	BQL	26.0	40.9	162	278	261	348
C_{max} (μg/mL): Day 92	BQL	BQL	3.49	12.8	32.1	50.1	128	86.2
C_{max} (μg/mL): Day 182	BQL	BQL	6.90	7.49	45.2	48.2	41.4	68.4
トキシコキネティクス: リトナビル								
AUC (μg•hr/mL): Day 92	BQL	BQL	21.3	43.1	22.0	38.4	15.1	24.1
AUC (μg•hr/mL): Day 182	BQL	BQL	31.5	38.9	23.9	42.1	18.0	28.1
C_{max} (μg/mL): Day 92	BQL	BQL	4.93	9.93	4.67	6.88	2.68	3.80
C_{max} (μg/mL): Day 182	BQL	BQL	7.83	9.45	6.10	8.49	2.89	4.30

BQL, 検出限界以下（パリタプレビル：0.0209 μg/mL），リトナビル.：0.00202 μg/mL）
a. パリタプレビル及びリトナビルの血漿中濃度測定サンプルはサテライト群から採取した

2.6.7.7.3 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1381（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		30/30		100/30		300/30	
投与期間中								
動物数	雄: 50[a]	雌: 50[a]	雄: 40	雌: 40	雄: 40	雌: 40	雄: 50[a]	雌: 50[a]
特記事項[b]								
死亡及び切迫安楽死動物数[c]	0	3	2	2	4	1	1	3
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[d]	42.61	32.86	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[d]	5.79	5.51	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし

a. 10 例 / 性 / 群を 1 ヵ月休薬し，回復性試験に供した

b. パリタプレビルに起因するの変化

c. パリタプレビルに起因する死亡例はみられなかった

d. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.3 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1381（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		30/30		100/30		300/30	
投与期間中								
特記事項[a]								
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
胆嚢								
評価動物数	雄: 40	雌: 43	雄: 39	雌: 40	雄: 40	雌: 40	雄: 41	雌: 43
びらん / 潰瘍 (慢性，限局性)； 軽微から中等度	-	-	-	-	++ (1)	+ (1); ++ (2)	0	++ (1);+ ++ (1)
炎症 (慢性)[b]；軽微から軽度	-	-	-	-	+ (2)	+ (1); ++ (2)	+ (1); ++ (2)	++ (2)
上皮肥大 / 過形成 (限局性)； 軽微から軽度	-	-	-	-	+ (1); ++ (2)	+ (4); ++ (3)	+ (4)	+ (2); ++ (2)
炎症 (急性)[b]；軽微から軽度	-	-	-	-	+ (4); ++ (1)	+ (6)	+ (3); ++ (1)	+ (1); ++ (1)

- 著変なし

a. パリタプレビルに起因するの変化

b. 急性炎症：急性期の炎症過程の，好中球又はフィブリン，又はその両方を主体とする組織反応，慢性炎症：炎症過程でも慢性期の組織反応を指し，リンパ球，形質細胞，マクロファージ，繊維芽細胞を主体とする組織反応

+：軽微，++：軽度，+++：中等度

2.6.7.7.3 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1381（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		30/30		100/30		300/30	
休薬期間								
動物数	雄: 10 [a]	雌: 7[a]	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 9 [a]	雌: 7[a]
特記事項 [b]								
死亡及び切迫安楽死動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[c]	43.68	33.23	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[c]	6.11	5.55	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし

a. 1ヵ月間の休薬期間に供された動物数

b. パリタプレビルに起因するの変化

c. 休薬期間終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.3 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1381（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		30/30		100/30		300/30	
休薬期間								
特記事項[a]								
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
胆嚢								
評価動物数	雄: 10	雌: 7	-	-	-	-	雄: 9	雌: 7
上皮の肥大 / 過形成 (限局性) ; 軽微	0	0	-	-	-	-	1	0
炎症 (急性)[b] ; 軽微	0	0	-	-	-	-	2	0

- 著変なし

a. パリタプレビルに起因するの変化

b. 急性炎症：急性期の炎症過程の，好中球又はフィブリン，又はその両方を主体とする組織反応

2.6.7.7.4 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1427：Four-Week Oral Dose Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 (Ritonavir) in Sprague-Dawley Rats (With a Four-Week Recovery Period)

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56088TL

動物種 / 系統:	ラット/Crl:CD®(SD)	投与期間:	4 週間	報告書番号.:	R&D/08/1427
投与開始時週齢:	9 週	休薬期間:	4 週間	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-6
初回投与日:	2008 年 7 月 1 日	投与方法	経口	GLP 適用:	適
特記事項:	肝臓中薬物濃度測定は非 GLP で実施	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:	520/15 mg/kg/日 パリタプレビル/r				

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r		0/0		100/15		300/15		520/15[a]	
動物数[b]		雄:5	雌:5	雄:5	雌:5	雄:5	雌:5	雄:5	雌:5
トキシコキネティクス: パリタプレビル									
AUC (μg•h/mL):	Day 1	BQL[c]	BQL[c]	29.1	45.9	42.6	39.9	-[a]	-[a]
AUC (μg•h/mL):	Day 28	BQL[c,d]	BQL[c]	18.7	43.1	28.4	44.9	33.1	29.0
C_{max} (μg/mL):	Day 1	BQL[c]	BQL[c]	4.7	8.6	6.4	6.7	-[a]	-[a]
C_{max} (μg/mL):	Day 28	BQL[c]	BQL[c]	3.2	7.9	5.0	12.0	6.7	6.0
トキシコキネティクス: リトナビル									
AUC (μg•h/mL):	Day 1	BQL[c]	BQL[c]	2.7	6.6	1.2	4.6	-[a]	-[a]
AUC (μg•h/mL):	Day 28	BQL[c]	BQL[c]	8.3	17.2	12.2	10.6	9.1	12.3
C_{max} (μg/mL):	Day 1	BQL[c]	BQL[c]	0.5	0.8	0.2	0.6	-[a]	-[a]
C_{max} (μg/mL):	Day 28	BQL[c]	BQL[c]	1.3	2.0	1.8	1.0	1.2	1.5

a. 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/日で投与した
b. パリタプレビル及びリトナビルの血漿中濃度測定サンプルはサテライト群（5 例 / 性 / 群）から採取した
c. BQL, 検出限界以下（パリタプレビル：0.0192 μg/mL），リトナビル.：0.00207 μg/mL）
d. 動物番号 1033（雄）で Day 28 の投与後 1 時間の血中濃度は 0.0212 μg/mL であった

2.6.7.7.4 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1427（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56088TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		100/15		300/15		520/15[a]	
投与期間中								
動物数[b]	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15
特記所見								
死亡及び切迫安楽死動物数[c]	0	0	0	0	1	1	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[d]	409.67	271.37	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[d]	25.20	20.56	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査[e]	-	-	NE	NE	-	-	-	-

- 著変なし; NE = 検査を実施せず

a. 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/日で投与した

b. 回復性を評価するため休薬群（5 例 / 性 / 群）を設定し，1 ヵ月間休薬期間を設けた

c. パリタプレビルに起因する死亡例はみられなかった

d. 投与終了時の平均値 。対照群は平均値を示す

e. 中用量群は，死亡例 (300/15: 雌雄各 1 例) 以外の病理組織学的検査を実施していない

2.6.7.7.4 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1427（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56088TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		100/15		300/15		520/15[a]	
休薬期間								
動物数	雄:5	雌:5	雄:5	雌:5	雄:4	雌:4	雄:5	雌:5
特記事項								
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g)[b]	470.04	313.52	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[b]	24.94	21.14	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし

a. Day 1 及び Day 2 における最高用量は 600/15 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 で投与した

b. 休薬期間終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.5 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/023：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1043422 with Ritonavir (A-84538) in Sprague-Dawley Rats (with a Four-Week Recovery Period

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 85585-21/57144TL

動物種 / 系統:	ラット/Crl:CD®(SD)	投与期間:	4 週間	報告書番号.:	R&D/09/023
投与開始時週齢:	9 週	休薬期間:	4 週間	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-7
初回投与日:	2008 年 11 月 12 日	投与方法	経口	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:	450/45 mg/kg/日 パリタプレビル/r				

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		0/45		100/15		300/30		450/45	
動物数(主群)[a]	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15
トキシコキネティクス: パリタプレビル[b]										
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	BQL	BQL	36.6	39.2	79.4	65.4	128	65.0
AUC (μg•h/mL): Day 28	BQL	BQL	BQL	BQL	48.4	67.8	73.5	214	134	239
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	BQL	BQL	11.2	13.1	21.3	15.6	9.14	13.3
C_{max} (μg/mL): Day 28	BQL	BQL	BQL	BQL	19.4	17.3	11.8	34.6	25.6	75.2
トキシコキネティクス: リトナビル[c]										
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	42.9	50.2	1.53	7.34	3.86	14.3	13.4	17.8
AUC (μg•h/mL): Day 28	BQL	BQL	53.8	56.5	10.6	16.1	35.6	35.2	47.9	65.7
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	4.87	6.96	0.368	0.992	0.438	1.32	2.58	1.44
C_{max} (μg/mL): Day 28	BQL	BQL	6.23	6.72	1.91	2.21	3.38	3.92	6.99	13.7

- 著変なし. BQL, 検出限界以下

a. 血漿中濃度測定用サンプルは主群全動物から採取した

b. 対照群の数例から 0.0200 μg/mL から 0.344 μg/mL の範囲でパリタプレビルを検出した。BQL は 0.0197 μg/mL

c. 対照群の数例から 0.00214 μg/mL から 0.0299 μg/mL の範囲でリトナビルを検出した。BQL は 0.00212 μg/mL

2.6.7.7.5 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/023（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 85585-21/57144TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		0/45		100/15		300/30		450/45	
投与期間中										
動物数	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15	雄: 15	雌: 15
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[a]	423.59	264.92	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[a]	27.27	20.81	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし; NE = 検査を実施せず

a. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.5 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/023（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 85585-21/5714TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		0/45		100/15		300/30		450/45	
休薬期間										
動物数	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[a]	511.36	302.44	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[a]	30.52	22.18	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし

a. 休薬期間終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.6 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/990：Thirteen-Week Oral Toxicity Study of A-1043422 with Ritonavir (A-84538) in Sprague-Dawley Rats

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/69514TL

動物種 / 系統:	ラット/Crl:CD®(SD)	投与期間:	3 ヵ月間	報告書番号.:	R&D/09/990
投与開始時週齢:	9 週	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-9
初回投与日:	2009 年 4 月 21 日	投与方法	経口	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:		450/45 mg/kg/日 パリタプレビル/r			

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		0/15		0/45		100/15		300/30		450/45	
動物数 [a]	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)
トキシコキネティクス: パリタプレビル												
AUC (μg•h/mL): Day 1	-	-	-	-	-	-	62.3	63.4	105	81.4	118	64.5
AUC (μg•h/mL): Day 28	-	-	-	-	-	-	21.5	38.6	70.1	66.6	29.3	41.3
AUC (μg•h/mL): Day 87	-	-	-	-	-	-	62.1	85.6	89.7	119	69.7	113
C_{max} (μg/mL): Day 1	-	-	-	-	-	-	9.99	8.87	14.4	9.21	16.1	8.60
C_{max} (μg/mL): Day 28	-	-	-	-	-	-	3.31	8.09	13.3	10.7	4.65	9.08
C_{max} (μg/mL): Day 87	-	-	-	-	-	-	10.3	14.1	11.9	23.9	11.5	24.2

- 著変なし，M:雄，F:雌

a. パリタプレビル及びリトナビルの血漿中濃度測定サンプルはサテライト群（5 例 / 性 / 群）から採取した

2.6.7.7.6 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/990（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		0/15		0/45		100/15		300/30		450/45	
動物数[a]	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)
トキシコキネティクス:リトナビル												
AUC (μg•hr/mL): Day 1	-	-	5.37	14.2	59.5	68.9	2.75	8.90	9.80	19.7	11.1	20.6
AUC (μg•hr/mL): Day 28	-	-	9.88	16.3	53.9	67.1	9.94	13.2	28.5	38.8	51.0	39.4
AUC (μg•hr/mL): Day 87	-	-	14.1	21.8	68.4	93.7	12.2	17.8	40.3	47.2	52.8	63.1
C_{max} (μg/mL): Day 1	-	-	1.05	1.90	4.61	5.15	0.326	0.820	0.817	1.36	0.780	1.40
C_{max} (μg/mL): Day 28	-	-	1.54	1.97	5.56	5.78	1.66	1.67	2.25	3.14	4.39	3.14
C_{max} (μg/mL): Day 87	-	-	2.01	2.52	6.15	8.41	1.70	1.96	3.12	4.22	4.27	4.80
特記所見[b]												
死亡及び切迫安楽死動物数	1[c]	0	0	0	0	1[c]	0	0	0	0	1[c]	1[c]
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[d]	551	328	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[d]	27.4	19.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし，M:雄，F:雌

a. パリタプレビル及びリトナビルの血漿中濃度測定サンプルはサテライト群（5 例 / 性 / 群）から採取した

b. パリタプレビルに起因する変化

c. サテライト群 (対照群及び 0/45 mg/kg/日群)及び主群 (450/45 mg/kg/日群)では投与ミスにより数例を安楽死した

d. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.6 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/990（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		0/15		0/45		100/15		300/30		450/45	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
特記所見[a]												
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし，M:雄，F:雌

a. パリタプレビルに起因する変化

2.6.7.7.7 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1866：Four-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of A-1043422 and Ritonavir in Combination with Ribavirin in Sprague-Dawley Rats

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 85585-21/69514TL

動物種 / 系統:	ラット/Crl:CD®(SD)	投与期間:	4 週間	報告書番号.:	R&D/08/1866
投与開始時週齢:	8 週	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-8
初回投与日:	2009 年 1 月 20 日（雄）/ 2009 年 1 月 27 日（雌）	投与方法	経口。リバビリンはパリタプレビル/r の投与後 3 時間に投与	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:	450/45/60 mg/kg/日 パリタプレビル/r/リバビリン				

2.6.7.7.7　パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1866（続き）

被験物質:　パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots:　85585-21/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/リバビリン	0/0/0		450/45/0		0/0/60		0/45/60		100/15/60		450/45/60	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
トキシコキネティクス: パリタプレビル												
AUC_{0-24} (μg•h/mL): Day 1	BQL*	BQL	149	54.7	BQL	BQL	BQL*	BQL	61.5	20.9	148	59.1
AUC_{0-24} (μg•h/mL): Day 28	BQL	BQL	60.7	20.7	BQL	BQL	BQL	BQL	6.07	3.93	15.8	60.2
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL*	BQL	59.3	22.4	BQL	BQL	BQL*	BQL	12.8	5.29	17.6	7.33
C_{max} (μg/mL): Day 28	BQL	BQL	36.1	4.73	BQL	BQL	BQL	BQL	1.48	1.54	2.53	26.3
トキシコキネティクス: リトナビル												
AUC_{0-24} (μg•h/mL): Day 1	BQL*	BQL	5.78	18.1	BQL	BQL	43.3	50.0	4.21	7.20	5.19	22.2
AUC_{0-24} (μg•h/mL): Day 28	BQL	BQL	16.4	59.9	BQL	BQL	34.6	54.1	6.64	6.49	21.1	51.5
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL*	BQL	1.79	1.65	BQL	BQL	5.14	4.60	0.387	0.915	0.557	1.85
C_{max} (μg/mL): Day 28	BQL	BQL	2.00	4.56	BQL	BQL	5.67	5.25	1.10	1.34	3.36	3.39
トキシコキネティクス: リバビリン												
AUC_{0-24} (μg•h/mL): Day 1	N/A	N/A	N/A	N/A	9.05	8.99	10.0	7.18	10.3	7.80	10.8	7.22
AUC_{0-24} (μg•h/mL): Day 28	N/A	N/A	N/A	N/A	11.7	11.6	12.2	12.3	14.1	11.5	12.5	12.9
C_{max} (μg/mL): Day 1	N/A	N/A	N/A	N/A	0.924	1.02	0.849	1.07	0.828	0.856	1.16	0.595
C_{max} (μg/mL): Day 28	N/A	N/A	N/A	N/A	0.904	1.13	0.987	1.36	1.08	0.988	0.863	1.22

BQL: 検出限界以下（パリタプレビル：0.0195 μg/mL，リトナビル：0.00202 μg/mL），M:雄，F:雌

* 動物番号 1017 及び 4011 の Day 1 における投与後 24 時間及び 6 時間の血漿中パリタプレビル濃度は，それぞれ 0.0587 及び 0.0534 μg/mL であった。動物番号 1017 の Day 1 の投与後 24 時間における血漿中リトナビル濃度は 0.00542 μg/mL であった

2.6.7.7.7　パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1866（続き）

被験物質:　パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots:　85585-21/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/リバビリン	0/0/0		450/45/0		0/0/60		0/45/60		100/15/60		450/45/60	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
特記所見												
死亡例 [a]	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
体重 (g)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [b]												
赤血球数	8.246	7.513	8.268	7.537	7.282*	6.757*	7.074*	6.599*	6.982*	7.055	7.130*	6.383*
ヘマトクリット値	0.45	0.40	0.43	0.40	0.38*	0.35*	0.38*	0.34*	0.38*	0.37*	0.38*	0.33
ヘモグロビン量	9.560	8.590	9.210	8.678	8.020*	7.430*	7.880*	7.200*	7.711*	7.720*	7.870*	6.922*
赤血球容積粒度分布幅	12.81	12.58	13.50	12.91	15.07*	14.26*	16.98*	16.87*	16.27*	14.69*	16.12*	15.61*
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし, M:雄, F:雌.

a. 投与ミス等による死亡

b. リトナビル又はリバビリンに起因する変化。投与終了時の平均値

* $P < 0.05$（溶媒対照群に対する Dunnett's test）

2.6.7.7.7　パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1866（続き）

被験物質:　パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots:　85585-21/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/リバビリン	0/0/0		450/45/0		0/0/60		0/45/60		100/15/60		450/45/60	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 9	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 9	F: 10	M: 10	F: 9
器官重量 [a]												
肝臓（相対重量）	2.80	2.82	3.14*	3.45*	2.75	2.89	3.27*	3.45*	2.91	3.08*	3.33*	3.48*
甲状腺（相対重量）	0.0040	0.0053	0.0048	0.0065	0.0045	0.0063	0.0050	0.0068*	0.0046	0.0056	0.0054*	0.0070*
胸腺（相対重量）	0.089	0.153	0.092	0.151	0.066	0.089*	0.070	0.105*	0.069	0.112*	0.045*	0.098*
剖検 [a]												
胸腺の萎縮	1	0	0	0	4	5	3	2	3	0	8	3

M:雄，F:雌

a.　リトナビル又はリバビリンに起因する変化

*　$P < 0.05$　（溶媒対照群に対する Dunnett's test）

2.6.7.7.7 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1866（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 85585-21/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/リバビリン	0/0/0		450/45/0		0/0/60		0/45/60		100/15/60		450/45/60	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 9	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 9	F: 10	M: 10	F: 9
病理組織学的検査 [a]												
肝臓												
肝細胞の肥大	0	0	8	6	0	0	6	5	3	3	9	5
細胞質の好塩基性変化	0	0	4	5	2	3	5	7	1	5	3	7
甲状腺												
濾胞上皮細胞の肥大	0	0	5	3	0	0	5	5	3	0	6	4
胸腺												
皮質のリンパ球数の減少	0	0	0	0	5	6	3	4	5	2	6	5
髄質のリンパ球数の減少	0	0	0	0	2	3	2	1	2	0	1	3

M:雄, F:雌

a. リトナビル又はリバビリンに起因する変化

2.6.7.7.8 パリタプレビル反復の投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/525：Thirteen-Week Oral Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 (Ritonavir) Co-Dosed with Ribavirin in Sprague-Dawley Rats

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 74983PP01/69514TL

動物種 / 系統:	ラット/Crl:CD®(SD)	投与期間:	13 週間	報告書番号.:	R&D/09/525
投与開始時週齢:	9 週	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-10
初回投与日:	2009 年 4 月 28 日	投与方法	経口 リバビリンはパリタプレビル/r の投与後 3 時間に投与	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:		450/45/60 mg/kg/日 パリタプレビル/r/リバビリン			

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/リバビリン	0/0/0		450/45/0		100/15/60		450/45/60	
動物数[a]	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
トキシコキネティクス: パリタプレビル								
AUC (µg•h/mL): Day 1	-	-	119	136	109	111	193	176
AUC (µg•h/mL): Day 29	-	-	20.8	27.9	13.6	56.6	17.3	19.9
AUC (µg•h/mL): Day 91	-	-	63.3	91.8	22.5	52.2	38.2	31.0
C_{max} (µg/mL): Day 1	-	-	13.5	17.2	12.6	15.8	20.2	17.0
C_{max} (µg/mL): Day 29	-	-	2.66	3.83	2.37	11.7	3.18	3.75
C_{max} (µg/mL): Day 91	-	-	9.81	20.5	2.62	13.2	10.7	9.13

M:雄, F:雌

a. 血漿中濃度測定サンプルはサテライト群（5 例 / 性 / 群）を設定し採取したが，投与期間中死亡した数例からは採取できなかった

2.6.7.7.8 パリタプレビル反復の投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/525（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 74983PP01/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/リバビリン	0/0		450/45/0		100/15/60		450/45/60	
動物数[a]	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
トキシコキネティクス: リトナビル								
AUC (μg•h/mL): Day 1	-	-	13.1	21.2	3.93	11.1	10.4	22.0
AUC (μg•h/mL): Day 29	-	-	47.9	52.4	10.1	15.2	42.1	48.7
AUC (μg•h/mL): Day 91	-	-	60.9	54.2	13.5	17.1	42.5	54.8
C_{max} (μg/mL): Day 1	-	-	1.07	1.39	0.347	0.896	0.819	1.53
C_{max} (μg/mL): Day 29	-	-	4.04	3.93	1.66	1.61	3.36	4.02
C_{max} (μg/mL): Day 91	-	-	5.50	3.90	1.61	2.17	3.29	3.67
動物数[b]	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
トキシコキネティクス: リバビリン								
AUC (μg•h/mL): Day 65	-[c]	-	-[c]	-[c]	31.6	35.5	33.2	42.4
C_{max} (μg/mL): Day 65	-[c]	-	-[c]	-[c]	1.64	2.39	1.94	2.15

M:雄，F:雌

a. 血漿中濃度測定サンプルはサテライト群（5 例 / 性 / 群）を設定し採取したが，投与期間中死亡した数例からは採取できなかった

b. 血漿中リバビリン濃度は主群からスパースサンプリングにより採取したサンプルを用いて測定した

c. 少なくとも 1 つのサンプルからリバビリンが検出されたが，多くの濃度が検出限界値である 0.0101 μg/mL 付近であった。投与ミスによるものではないと考えられた

2.6.7.7.8 パリタプレビル反復の投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/525（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 74983PP01/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/リバビリン	0/0		450/45/0		100/15/60		450/45/60	
動物数[a]	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)	M: 10(5)	F: 10(5)
特記所見								
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	2[b](1[c])	1[b] (1[c])	0(1[b])	0(0)	0(0)	1[b] (0)
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[d]	614.09	342.73	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[d]	28.07	21.49	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液検査[e,f]								
ヘマトクリット値	45.84	44.56	42.91	41.71	40.25	36.60	38.28	36.50
赤血球分布幅	13.11	11.38	13.55	12.54	15.43	14.91	16.23	16.28
器官重量[f]								
肝臓 (g)	-	7.78	-	11.17	-	8.15	-	10.14
胸腺 (g)	0.27430	0.2510	0.2170	0.2038	0.1376	0.1304	0.1256	0.1210
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査[f,g]								
肝臓，肝細胞肥大	0	0	+ (5)	+ (2)	0	+ (1)	+ (4)	+ (1)
肝臓，多核肝細胞	0	0	+ (2); ++ (6)	0	+ (1)	0	+ (4); ++ (4)	+ (2)
肝臓，細胞浸潤，胆管周囲性	0	0	+ (3)	+ (1)	0	0	+ (1); ++ (1)	0
甲状腺，肥大，濾胞細胞	0	0	+ (5); ++ (1)	+ (2)	+ (4)	+ (2)	+ (7)	+ (4)

M:雄，F:雌.

a. 血漿中濃度測定サンプルはサテライト群（5 例 / 性 / 群）を設定し採取したが，投与期間中死亡した数例からは採取できなかった
b. 投与液の逆流と呼吸異常がみられたため安楽死した
c. 死因は明らかではない
d. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す
e. 投与終了時の平均値
f. リトナビル又はリバビリンに起因する変化
g. ＋：軽微，＋＋：軽度

2.6.7.7.9 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1170：Four-Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 (Ritonavir) in Beagle Dogs (with a Four-Week Recovery Period)

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56121TL

動物種 / 系統:	イヌ/Beagle	投与期間:	4 週間	報告書番号.:	R&D/08/1170
投与開始時月齢:	8 ヵ月	休薬期間:	4 週間	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-13
初回投与日:	2008 年 7 月 8 日	投与方法	経口（カプセル）	GLP 適用:	適
特記事項:	投与終了時の肝臓中濃度測定は非 GLP で実施 溶媒 / 投与形態: した		Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:	20/10 mg/kg/日 パリタプレビル/r				

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5 / 5		10 / 5		20 / 10	
動物数	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
トキシコキネティクス – パリタプレビル								
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	86.7	94.1	231	197	719	360
AUC (μg•h/mL): Day 28	BQL	BQL	70.9	105	261	268	635	654
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	18.9	22.5	40.6	41.7	93.5	51.9
C_{max} (μg/mL): Day 28	BQL	BQL	15.8	27.3	44.8	52.0	88.3	95.3
トキシコキネティクス – リトナビル								
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	8.78	9.22	7.88	5.90	31.9	9.21
AUC (μg•h/mL): Day 28	BQL	BQL	10.2	15.5	12.9	12.0	35.4	29.6
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	3.13	3.36	2.58	2.15	8.75	2.87
C_{max} (μg/mL): Day 28	BQL	BQL	3.47	5.30	4.00	4.05	9.71	9.21

BQL, 検出限界以下（パリタプレビル：0.0190 μg/mL, リトナビル：0.00203 μg/mL），M:雄, F:雌

2.6.7.7.9 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1170（続き）

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56121TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5 / 5		10 / 5		20 / 10	
投与期間中								
動物数	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
特記所見 [a]								
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態 [b]								
嘔吐(投与直後)	1+	2+	3+	3+	3+	3+	3+ / 2++	2+ / 3++
異常便（軟便等）	2+	3+	2+ / 1++	3+	3+	2+	3+ / 1++	5+
体重 (kg)[c]	9.56	6.75	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[c]	265.66	250.80	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし , M:雄, F:雌, +軽度 ++ 中等度 +++ 重度

a. いずれの所見も動物の健康状態に影響を及ぼさなかったことから毒性とは判断しなかった

b. 一般状態の評価は，発現頻度及び重症度に基づいて実施した。数値は投与期間中その評価 (+, ++, +++)とそれを示した動物数.

c. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.9 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1170（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56121TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		10/5		20/10	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
APTT (秒)[a]	15.16	15.52	14.22	14.58*	13.92*	14.94	13.94*	14.04*
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量[b]								
胸腺								
実重量 (g)	8.3687	-	3.4977*	-	3.8720*	-	4.5017*	-
%(対照群に対する比率)	-	-	-58	-	-54	-	-46	-
相対重量 (%)	0.08630	-	0.04134*	-	0.04317*	-	0.04839*	-
%(対照群に対する比率)	-	-	-52	-	-50	-	-44	-

- 著変なし，M:雄，F:雌　　* $P < 0.05$ (溶媒対照群に対する Dunnett's test)

a. 雄は Day 28，雌は Day 14 の平均値。雄においては Day 7，Day 14，Day 21 で同様の傾向がみられた。雌においては Day 14 のみでみられた。パリタプレビルに起因する変化と考えられるが，臨床的に意義はない変化であった

b. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す。被験物質投与群は，群平均値及び対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%でない)

2.6.7.7.9 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1170（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56121TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		10/5		20/10	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
器官重量[a]								
下垂体								
実重量 (g)	-	0.0627	-	0.0533	-	0.0410	-	0.0307*
% (対照群に対する比率)	-	-	-	-15	-	-35	-	-51
相対重量 (%)	-	0.00089	-	0.00078	-	0.00062	-	0.00046*
% (対照群に対する比率)	-	-	-	-12	-	-30	-	-48
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
胆嚢								
粘膜上皮の変性 (軽微, 限局性)	0	0	0	0	0	0	2	2
粘膜固有層の浮腫 (軽微)	0	0	0	0	0	0	0	2

- 著変なし, M:雄, F:雌.. * $P < 0.05$ (溶媒対照群に対する Dunnett's test)

a. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す。被験物質投与群は，群平均値及び対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%でない)

2.6.7.7.9 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1170（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56121TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		10/5		20/10	
休薬期間								
動物数	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
特記所見								
死亡及び切迫安楽死動物数								
体重 (kg)[a]	9.95	6.60	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[a]	280.10	241.00	-	-	-	-	-	-
一般状態[b]								
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-
異常便（軟便等）	-	1+	1+	-	-	-	-	1+
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし，M:雄，F:雌，+軽度

a. 休薬期間終了時の平均値。対照群は平均値を示す

b. 一般状態の評価は，発現頻度及び重症度に基づいて実施した。数値は休薬期間中その評価 (+, ++, +++)とそれを示した動物数

2.6.7.7.9 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/08/1170（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 65801PP00/56121TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		10/5		20/10	
動物数	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
特記所見								
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
胆嚢	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

- 著変なし，NE = 実施せず，M:雄，F:雌

2.6.7.7.10 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/053：Thirteen-Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 (Ritonavir) in Beagle Dogs

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 85585-21/69514TL

動物種 / 系統:	イヌ/Beagle	投与期間:	3 ヵ月間	報告書番号.:	R&D/09/053
投与開始時月齢:	8–10 ヵ月	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-450-14
初回投与日:	2009 年 1 月 27 日	投与方法	経口（カプセル）	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:		40/20 mg/kg/日 パリタプレビル/r			

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		10/5		20/10		40/20	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
トキシコキネティクス – パリタプレビル										
AUC_{0-24} (µg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	98.2	43.0	212	292	638	626	866	1000
AUC_{0-24} (µg•h/mL): Day 91	BQL	BQL	51.3	36.7	170	242	769	530	1130	737
C_{max} (µg/mL): Day 1	BQL	BQL	24.6	11.0	42.0	56.0	87.9	97.7	79.9	81.3
C_{max} (µg/mL): Day 91	BQL	BQL	11.9	8.27	31.2	53.1	91.3	87.3	86.1	64.1
トキシコキネティクス – リトナビル										
AUC_{0-24} (µg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	13.2	2.22	11.0	9.53	32.0	37.3	46.9	49.7
AUC_{0-24} (µg•h/mL): Day 91	BQL	BQL	10.2	3.41	10.8	14.7	49.5	37.0	46.6	34.9
C_{max} (µg/mL): Day 1	BQL	BQL	4.55	0.73	3.73	3.29	9.49	9.84	7.14	7.74
C_{max} (µg/mL): Day 91	BQL	BQL	3.48	0.97	3.36	4.56	10.9	10.9	6.14	4.87

BQL, 検出限界以下（パリタプレビル：0.0193 µg/mL, リトナビル：0.00204 µg/mL）, M:雄, F:雌

2.6.7.7.10 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/053（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 85585-21/69514TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		10/5		20/10		40/20	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
特記所見[a]										
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg)[b]	8.62	7.74	-	-	-	-	-	-	-	-

M:雄，F:雌，

a. いずれの所見も重症度が軽微であり，動物の健康状態に影響を及ぼさなかったことから毒性とは判断しなかった

b. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.11 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1026：9-Month Oral Capsule Dose Toxicity Study with A-1043422 and A-84538 in Beagle Dogs Followed by a 1-Month Recovery Period

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

動物種 / 系統:	イヌ/Beagle	投与期間:	9ヵ月間	報告書番号.:	R&D/09/1026
投与開始時月齢:	6-7ヵ月	休薬期間:	4週間	CTDにおける記載箇所:	4.2.3.2-450-15
初回投与日:	2009年9月3日	投与方法	経口（カプセル）	GLP適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:		80/20 mg/kg/日 パリタプレビル/r			

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		20/10		80/20	
動物数	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
トキシコキネティクス: パリタプレビル								
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	80.7	100	780	898	1860	2000
AUC (μg•h/mL): Day 271	BQL	BQL	58.7	72.3	689	542	1270	1720
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	17.3	21.9	79.8	85.1	108	116
C_{max} (μg/mL): Day 271	BQL	BQL	13.6	16.3	73.0	69.4	106	118
トキシコキネティクス: リトナビル								
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	11.0	10.7	55.0	47.2	69.6	65.6
AUC (μg•h/mL): Day 271	BQL	BQL	6.83	14.3	58.3	28.1	39.8	36.0
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	3.20	3.13	11.6	9.76	7.65	6.46
C_{max} (μg/mL): Day 271	BQL	BQL	1.98	3.83	12.4	5.67	5.94	4.48

BQL, 検出限界以下（パリタプレビル：0.0195 μg/mL, リトナビル.：0.00206 μg/mL）, M:雄, F:雌

2.6.7.7.11 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1026（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		20/10		80/20	
投与期間中								
動物数[a]	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
特記所見[b]								
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[c]	10.44	9.21	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[c]	296.38	177.79	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
胆嚢								
浮腫	-	-	-	-	-	-	+ (3)	+ (1)
上皮の壊死	-	-	-	-	-	-	+ (1)	-
(軽微, 限局性)								
肝類洞細胞，空胞化							++ (4)	++ (4)
腎尿細管，空胞化							+ (2); ++ (2)	+ (3)
十二指腸，粘膜固有層，空胞化					+ (2)	+ (3)	+ (1); +++ (3)	+++ (4)
空腸，粘膜固有層，空胞化					+ (1)	0	+++ (3)	+++ (3)

- 著変なし，M:雄，F:雌，+：軽微，++：軽度，+++：中等度

a. 回復性を評価するため休薬群（2 例 / 性 / 群）を設定し，1 ヵ月間休薬期間を設けた

b. パリタプレビルに起因する変化

c. 投与終了時の平均値。対照群は平均値を示す

2.6.7.7.11 パリタプレビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1026（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/76164TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0		5/5		20/10		80/20	
休薬期間								
動物数[a]	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
特記所見[b]								
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g)[c]	10.63	9.03	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[c,d]	276.57	175.29	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
肝類洞細胞，空胞化	-	-	NA	NA	NA	NA	++ (2)	++ (2)
腎尿細管，空胞化	-	-	NA	NA	NA	NA	+ (2)	+ (2)
十二指腸，粘膜固有層，空胞化	-	-	NA	NA	NA	NA	+ (2)	+ (2)
空腸，粘膜固有層，空胞化	-	-	NA	NA	NA	NA	+ (1)	+ (2)

- 著変なし，M:雄，F:雌，+：軽微，++：軽度，+++：中等度

a. 回復性を評価するため休薬群（2 例 / 性 / 群）を設定し，1 ヵ月間休薬期間を設けた

b. パリタプレビルに起因する変化

c. 休薬期間終了時の平均値。対照群は平均値を示す

d. 休薬期間終了後の平均値

2.6.7.7 オムビタスビルの反復投与毒性試験

2.6.7.7.1 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/003：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1233617 Free Base in CD-1 Mice

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

動物種 / 系統:	マウス/CD-1	投与期間:	4 週間	報告書番号.:	R&D/10/003
投与開始時週齢:	9 週	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-267-3
初回投与日:	2010 年 1 月 11 日	投与方法	経口	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TPGS (質量比, 50:20:10:20)		
無毒性量:		雄: 60 mg/kg/日; 雌: 120 mg/kg/日			

2.6.7.7.1 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/003（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (M/F)		1/2 (M/F)		5/10 (M/F)		20/40 (M/F)		60/120 (M/F)	
動物数	M: 13[a]	F: 13[a]	M: 13[a]	F: 13[a]	M: 13[a]	F: 13[a]	M: 13[a]	F: 13[a]	M: 13[a]	F: 13[a]
トキシコキネティクス										
AUC (μg•h/mL): Day 1	-	-	1.12	1.74	5.93	9.77	26.2	40.1	80.5	80.0
AUC (μg•h/mL): Day 25	-	-	1.15	1.48	7.64	9.02	33.8	32.7	103	67.3
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	0.075	0.149	0.349	0.809	1.64	2.56	5.48	5.42
C_{max} (μg/mL): Day 25	BQL	BQL	0.089	0.0896	0.476	0.551	2.16	2.43	6.33	4.51
特記所見										
死亡及び切迫安楽死動物数	0	1[b]	0	0	0	0	0	1[b]	1[b]	1[b]
体重(g)[c]	32.52	27.02	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/日)[d]	5.70	5.89	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BQL: 検出限界以下 (4.51 ng/mL)

- 著変なし，M:雄，F:雌

a. 13 例 / 性 / 群のうち，10 例 / 性 / 群を剖検に供した

b. 投与ミスによる死亡例がみられた

c. 投与期間終了時の値は Day 25 の平均値

d. 投与期間終了時の値は Day 23–Day 26 の平均値

2.6.7.7.1 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/003（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 83192PP01

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (M/F)		1/2 (M/F)		5/10 (M/F)		20/40 (M/F)		60/120 (M/F)	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
血液学的検査[a]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし，M:雄，F:雌

a. 血液学的検査は，血液化学的検査を優先させたため，データ数が 10 よりも小さい場合があった

2.6.7.7.2 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/096：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1233617 in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic non-Transgenic Mice

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

動物種 / 系統:	マウス/野生型 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	投与期間:	4 週間	報告書番号.:	R&D/11/096
投与開始時週齢:	9–10 週	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-267-4
初回投与日:	2011 年 2 月 8 日	投与方法	経口	GLP 適用:	適

溶媒 / 投与形態: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, 40:20:20:20)

特記事項: なし

無毒性量: 150 mg/kg/日

2.6.7.7.2 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/096（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (M/F)		5 / 10 (M/F)		25 / 50 (M/F)		150 / 150 (M/F)	
動物数(トキシコキネティクス)[a]	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
サンプル採取時点あたりの動物数	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
トキシコキネティクス:								
AUC_{0-24} (µg•h/mL): Day 1	ND	ND	6.57	8.05	32.3	35.2	52.5	43.2
AUC_{0-24} (µg•h/mL): Day 24	ND	ND	7.46	6.86	36.3	32.9	50.7	38.9
C_{max} (µg/mL): Day 1	ND	ND	0.420	0.525	1.97	2.5	2.94	3.06
C_{max} (µg/mL): Day 24	ND	ND	0.411	0.597	2.31	2.22	3.00	2.29

ND:検出せず, M:雄, F:雌,

a. 主群の動物からトキシコキネティクス測定用の血液サンプルを採取した

2.6.7.7.2 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/096（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (M/F)		5 / 10 (M/F)		25 / 50 (M/F)		150 / 150 (M/F)	
特記所見 投与期間中								
動物数(主群)	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g)[a]	28.7	23.07	-	-	-	-	-	-
体重増加量 (g)[b]	2.14	3.10	-	-	-	-	-	-
摂餌量(g/日) (n)[c]	5.18 (5)	5.39 (1)	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-

-: 著変なし , M:雄, F:雌,

a. Day 28 の測定値。対照群は平均値を示す。

b. 体重増加量は Day 1 から Day 28 の変化量を示す。対照群は平均値を示す。

c. Day 28 の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。カッコ内の数値は測定可能な摂餌量を示した動物数

2.6.7.7.2 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/096（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (M/F)		5 / 10 (M/F)		25 / 50 (M/F)		150 / 150 (M/F)	
動物数[a]	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 著変なし，M:雄，F:雌，

a. 12 例 / 性 / 群のうち，6 例 / 性 / 群から血液化学的検査用血液を，残りの 6 例 / 性 / 群から血液学的検査用血液を採取した。

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (M/F)		5 / 10 (M/F)		25 / 50 (M/F)		150 / 150 (M/F)	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数	M: 10	F: 10	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 10	F: 10
病理組織学的検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

- 特記すべき変化なし; NA = 実施せず

2.6.7.7.3 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/458：Thirteen-Week Oral Dose Toxicity Study with A-1233617 in Mice

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 83192PP01

動物種 / 系統:	マウス / Crl:CD-1®(ICR)	投与期間:	3 ヵ月間	報告書番号.:	R&D/10/458
投与開始時週齢	8 週	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-267-5
初回投与日:	2010 年 4 月 15 日	投与方法	経口	GLP 適用:	適
溶媒 / 投与形態:	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TPGS (質量比, 50:20:10:20)				
特記事項:	なし				
無毒性量:	400 mg/kg/日				

2.6.7.7.3 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/458（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

投与量 (mg/kg/日)	0		2.5 (M) / 5 (F)		20 (M) / 40 (F)		400	
動物数 (トキシコキネティクス)	M: 6	F: 6	M: 36	F: 36	M: 36	F: 36	M: 36	F: 36
死亡及び切迫安楽死動物数 (TK 群)[a]	0	1	1	0	1	0	1	2
トキシコキネティクス[b]								
AUC (μg•h/mL): Day 1	NA	NA	1.06	2.18	11.6	11.8	28.4	24.2
AUC (μg•h/mL): Day 91	NA	NA	1.36	2.23	17.4	21.7	63.3	37.0
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	0.0956	0.155	0.774	1.13	2.04	1.99
C_{max} (μg/mL): Day 91	BQL	BQL	0.0861	0.200	1.05	2.04	4.10	3.44

BQL: BQL, 検出限界以下 (0.00501 μg/mL) , M:雄, F:雌,

a. オムビタスビルに起因する変化は試験期間中みられなかった

b. 群平均値

2.6.7.7.3 オムビタスビルの反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/458（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

投与量 (mg/kg/日)	0		2.5 (M) / 5 (F)		20 (M) / 40 (F)		400	
動物数	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
特記所見								
死亡及び切迫安楽死動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
評価動物数	M: 16	F: 16	M: 3[a]	F: 16[b]	M: 1[a]	F: 16[b]	M: 16	F: 16
病理組織学的検査								
膣，粘液化	NA	++(1)	NA	0	NA	++(1)	NA	+(1) ++(3)

- 特記すべき所見なし，M:雄，F:雌，NA：適用外，+：軽微，++：軽度

試験期間中，オムビタスビルに起因する死亡例はみられなかった

a. 剖検で変化のみられた器官以外は，高用量群の雄において毒性標的器官がみられなかったので，低用量群及び中用量群の雄の病理組織学的検査は実施しなかった

b. 高用量群の雌において，膣に所見がみられたため，卵巣，子宮及び膣の病理組織学的検査を実施した

2.6.7.7.4 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/561：A 6-Month Oral Toxicity Study of A-1233617 in Mice with a 1-Month Recovery Period

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 85247PP00

動物種/系統:	マウス（CD-1）	投与期間:	6ヵ月間	報告書番号	R&D/11/561
投与開始時週齢:	7週齢	休薬期間	1ヵ月	CTDにおける記載箇所:	4.2.3.2-267-6
初回投与日:	2010年12月7日	投与方法:	経口	GLP適用:	適
溶媒 / 投与形態:	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TGPS (質量比, 50:20:10:10)				
特記事項:	なし				
無毒性量:	200 mg/kg/日				

2.6.7.7.4 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/561（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (M/F)		5/10 (M/F)		20/40 (M/F)		200/200 (M/F)	
動物数 (トキシコキネティクス - サテライト群)	M:3	F:3	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18
トキシコキネティクス								
AUC (μg•h/mL): Day 1	ND	ND	4.53	5.92	17.9	24.8	69.7	51.9
AUC (μg•h/mL): Day 84	ND	ND	3.74	5.15	21.0	24.6	63.1	47.7
AUC (μg•h/mL): Day 182	ND	ND	3.57	3.38	10.5	17.9	40.8	32.1
C_{max} (μg/mL): Day 1	ND	ND	0.312	0.543	1.32	1.78	4.40	3.65
C_{max} (μg/mL): Day 84	ND	ND	0.272	0.408	1.50	1.60	5.05	3.15
C_{max} (μg/mL): Day 182	ND	ND	0.205	0.320	0.813	1.60	2.98	2.33

M：雄，F：雌，ND：検出せず

2.6.7.7.4 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/561（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg)	0/0 (M/F)		5/10 (M/F)		20/40 (M/F)		200/200 (M/F)	
特記所見 投与期間中								
動物数 [a]	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
死亡及び切迫安楽死動物数 [b]	1	0	1(4)	0(1)	0	1(4)	3(1)	2(2)
体重 (g)[c]	40.42	34.49	(< 1)	(-3.6)	(< 1)	(-4.5)	(-3.8)	(-4.2)*
体重増加量 (g)[d]	11.43	10.27	(-2.4)	(-12.1)	(+3.1)	(-14.8)	(-13.3)	(-14.1)
摂餌量 (g/日)[c]	6.26	6.42	(-3.0)	(+2.2)	(-1.9)	(<1)	(< 1)	(-4.5)
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし M：雄，F：雌

* = $P < 0.05$, 一元配置分散分析

a. 対照群と高用量群の動物数は主群と回復性群の動物数の和

b. カッコ内の数値はサテライト群の動物数。投与ミスに関連した外傷性所見，投与量に依存しない発現から考えて，オムビタスビルに起因した死亡例はみられなかった

c. Week 26 の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す

d. Week -1 から Week 26 までの変化量を示す。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す

2.6.7.7.4 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/561（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (M/F)		5/10 (M/F)		20/40 (M/F)		200/200 (M/F)	
動物数 [a]	M:10/9	F:10/10	M:9/10	F:10/10	M:10/10	F:9/10	M:9/10	F:9/10
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数	M:19	F:20	M:19	F:20	M:20	F:19	M:19	F:19
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:22	F:21
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物 [b]	M:20	F:20	M:4	F:6	M:6	F:8	M:22	F:21
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし M：雄，F：雌

a. 主群動物数 / 血液化学的検査動物数

b. 病理組織学的検査で評価された動物数

2.6.7.7.4 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/11/561（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量(mg/kg)	0/0 (M/F)		5/10 (M/F)		20/40 (M/F)		200/200 (M/F)	
特記所見								
休薬期間中								
動物数	M:10	F:10	-	-	-	-	M:8	F:9
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
体重 (g)[a]	41.33	35.02	NA	NA	NA	NA	(-8.6)*	(-1.5)
摂餌量 (g/日)[a]	5.6	5.38	NA	NA	NA	NA	(+2.0)	(+16)
一般状態	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
動物数[b]	M:5/5	F:5/5	-	-	-	-	M:4/4	F:5/4
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数	M:10	F:10	-	-	-	-	M:8	F:9
器官重量	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
剖検	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
病理組織学的検査[c]	NM	NM	NA	NA	NA	NA	NM	NM

- 特記すべき変化なし ; NA 実施せず ; NM 測定せず; * $P < 0.01$ Levene's Test M : 雄, F : 雌

a. Week 30（休薬期間終了時）の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す

b. 血液学的検査動物数 / 血液化学的検査動物数

c. 投与期間中にオムビタスビルに起因する変化がみられなかったため，休薬期間終了後の検査を実施しなかった

2.6.7.7.5 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1472：A Thirteen-Week Oral Maximum Tolerated Dose Toxicity Study of A-1233617 in Sprague-Dawley Rats

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

動物種/系統:	ラット (Sprague-Dawley)	投与期間:	3 ヵ月間	報告書番号:	R&D/10/1472
投与開始時週齢:	雄: 8 週 雌: 9 週	休薬期間	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-267-8
初回投与日:	2011 年 1 月 6 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適

溶媒 / 投与形態: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, 40:20:20:20)

特記事項: なし

無毒性量: 300 mg/kg/日

2.6.7.7.5 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1472（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0		10		30		300	
動物数 (トキシコキネティクス)[a]	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
サンプル採取時点あたりの動物数	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
トキシコキネティクス:								
AUC (μg•h/mL): Day 1	ND	ND	3.93	3.83	11.7	9.65	10.4	10.8
AUC (μg•h/mL): Day 96	ND	ND	10.7	9.23	20.4	25.4	22.4	35.3
C_{max} (μg/mL): Day 1	ND	ND	0.267	0.333	0.773	0.703	0.785	0.822
C_{max} (μg/mL): Day 96	ND	ND	0.954	0.546	1.50	1.51	1.74	3.25[b]

M：雄，F：雌，ND 検出せず

a. 主群の動物から Day 1 及び Day 96 にトキシコキネティクス測定用の血液サンプルを採取した

b. N = 1

2.6.7.7.5 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1472（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0 (Control)		10		30		300	
特記所見 投与期間中								
動物数 (主群)	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	1[a]
体重 (g)[b]	565.14	342.03	(+1.2)	(-0.9)	(+1.9)	(-1.5)	(0.0)	(-0.9)
体重増加量 (g)[c]	285.61	110.51	(+3.50)	(-5.90)	(+4.69)	(-6.46)	(+1.37)	(-7.32)
摂餌量 (g/日)[b]	27.41	20.67	(0.8)	(-0.1)	(2.4)	(-4.7)	(-1.4)	(-5.6)
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

M：雄，F：雌，-：特記すべき変化なし

a Day 49 に安楽死し，剖検により投与ミスによる外傷性の変化がみられた

b. Day 96 の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。

c. Day 1 から Day 96 までの変化量を示す。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。

2.6.7.7.5 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1472（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0		10		30		300	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 11
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
トリグリセリド (mg/dL)[a]	86.2	55.6	(-16)	(-22)	(-10)	(-13)	(-31)	(-15)
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

M：雄，F：雌，-特記すべき変化なし

a. Day 97 の測定値。対照群は平均値を示す。投与群（カッコ内の数値）は対照群との差を倍率で示す

2.6.7.7.5 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1472（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0		10		30		300	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 11
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数	M: 12	F: 12	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 12	F: 12
病理組織学的検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

M：雄，F：雌，- 特記すべき変化なし，NA = 実施せず

2.6.7.7.6 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1465：Four-Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1233617 in Beagle Dogs

被験物質: オムビタスビル (A-1233617), Lot: 83192PP01

動物種/系統:	イヌ/Beagle	投与期間:	4 週間	報告書番号:	R&D/09/1465
投与開始時月齢:	11–12 ヵ月	休薬期間	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-267-10
初回投与日:	2010 年 1 月 5 日	投与方法:	経口（カプセル）	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TGPS (質量比, 50:20:10:20)		
無毒性量:		60 mg/kg/日			

2.6.7.7.6 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1465（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617), Lot: 83192PP01

投与量 (mg/kg/日)	0		2		10		60	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
トキシコキネティクス								
AUC (μg•h/mL): Day 1	-	-	2.75	2.62	15.8	12.3	32.0	51.9
AUC (μg•h/mL): Day 28	-	-	3.47	3.10	17.8	13.7	39.5	58.3
C_{max} (μg/mL): Day 1	-	-	0.246	0.204	1.11	0.981	2.18	3.64
C_{max} (μg/mL): Day 28	-	-	0.264	0.253	1.31	1.23	2.86	4.09
特記所見(投与期間中)								
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
死亡及び切迫安楽死動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (kg)[a]	10.5793	7.3170	-1.6	-1.3	-5.4	-2.4	-5.2	-3.0
摂餌量 (g/日)[b]	271.80	158.73	-0.5	+0.2	-24.5	+22.7	-0.6	-15.2

a. Day 28 の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。毒性学的意義のない変化／オムビタスビルに起因しない変化と考えられる
b. Day 28 の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。毒性学的意義のない変化／オムビタスビルに起因しない変化と考えられる
- 特記すべき変化なし M：雄，F：雌

2.6.7.7.6 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/09/1465（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617), Lot: 83192PP01

投与量(mg/kg/日)	0		2		10		60	
特記所見(投与期間中)								
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
血液検査	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし M：雄，F：雌

2.6.7.7.7 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/461：3-Month Oral Dose Toxicity Study with A-1233617 in Beagle Dogs

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

動物種/系統:	イヌ/Beagle	投与期間:	3 ヵ月間	報告書番号:	R&D/10/461
投与開始時月齢:	6.5–7.5 ヵ月	休薬期間	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-267-11
初回投与日:	2010 年 4 月 13 日	投与方法:	経口（カプセル）	GLP 適用:	適
溶媒 / 投与形態:	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TGPS (質量比, 50:20:10:20)				
特記事項:	なし				
無毒性量	100 mg/kg/日				

2.6.7.7.7 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/461（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 83192PP01

投与量 (mg/kg/日)	0		2		10		100	
トキシコキネティクス動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
死亡及び切迫安楽死動物数 (サテライト群)	0	0	0	0	0	0	0	0
トキシコキネティクス[a]								
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	1.98	2.21	11.9	9.81	38.4	50.7
AUC (μg•h/mL): Day 28	BQL	BQL	1.87	1.98	14.4	14.0	48.4	75.8
AUC (μg•h/mL): Day 91	BQL	BQL	2.15	4.07	19.3	16.8	61.2	106
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	0.185	0.199	1.06	0.762	2.47	3.04
C_{max} (μg/mL): Day 28	BQL	BQL	0.166	0.173	1.20	1.03	3.06	4.93
C_{max} (μg/mL): Day 91	BQL	BQL	0.185	0.340	1.61	1.31	3.82	6.53

M：雄，F：雌，BQL: BQL, 検出限界以下 (< 0.0297 μg/mL)

a. 群平均値

2.6.7.7.7 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/461（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

投与量 (mg/kg/日)	0		2		10		100	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
特記所見								
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液凝固検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–

M：雄，F：雌，-特記すべき変化なし

2.6.7.7.7 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/461（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

投与量 (mg/kg/日)	0		2		10		100	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
特記所見 (続き.)								
病理組織学的検査 [a]								
評価動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
空腸								
乳び腔の拡張								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	1
軽度	0	0	0	0	0	0	2	2

M：雄，F：雌

a.. 観察された動物数

2.6.7.7.8 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1371：Twenty-Seven-Week Oral Capsule Toxicity Study of A-1233617 Free Form in Beagle Dogs

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 85247PP00

動物種/系統:	イヌ/Beagle	投与期間:	6ヵ月	報告書番号:	R&D/10/1371
投与開始時月齢:	8ヵ月	休薬期間	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.2-267-12
初回投与日:	2010年11月9日	投与方法:	経口（カプセル）	GLP 適用:	適
溶媒 / 投与形態:	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TGPS (質量比, 50:20:10:20)				
特記事項:	なし				
無毒性量	100 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0		4		20		100	
サンプル採取時点あたりの動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
トキシコキネティクス:								
C_{max} (μg/mL): Day 1	BQL	BQL	0.348	0.417	2.00	2.41	2.58	2.55
AUC (μg•h/mL): Day 1	BQL	BQL	4.02	4.47	23.6	31.1	39.5	39.5
C_{max} (μg/mL): Day 189	BQL	BQL	0.660	0.533	3.51	3.41	5.36	5.01
AUC (μg•h/mL): Day 189	BQL	BQL	8.47	5.99	53.8	41.5	89.8	76.9

M：雄，F：雌，BQL: 検出限界以下 (0.0292 μg/mL)

2.6.7.7.8 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1371（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0		4		20		100	
特記所見 (投与期間中)								
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
体重 (g)[a]	109.9	121.5	105.0	115.0	112.9	116.3	100.3	111.5
死亡例	0	0	0	0	1[b]	0	0	0
摂餌量 (g/日)[a]	176.6	149.9	161.8	146.4	145.4	135	149.7	180.6
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-

M：雄，F：雌，-特記すべき変化なし

a. Day 1 の測定値を 100 としたときの Day 189 の測定値の割合

b. Day 59 に動物番号 3001 が死亡発見された。死因は小腸捻転 (オムビタスビルに起因したものでない)と考えられた

2.6.7.7.8 オムビタスビル反復投与毒性試験－報告書番号 R&D/10/1371（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0		4		20		100	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
血液学的検査								
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 [a]								
十二指腸								
絨毛の空胞化								
軽微	0	0	0	0	2	3	2	3
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
空腸								
絨毛の空胞化								
軽微	0	0	0	0	0	2	1	3
軽度	0	0	0	0	2	2	2	0

M：雄，F：雌，-特記すべき変化なし
a. 所見を呈した動物数

2.6.7.8 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験ー報告書番号 R&D/08/1363：Salmonella Escherichia coli/ Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with A-1043422

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数: 2	報告書番号.:	R&D/08/1363
菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数: 3	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.1-450-1
代謝活性化系: Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9	培養あたりの生菌数: 0.5×10^9	GLP 適用:	適
溶媒: 被験物質: DMSO	陽性対照: 水 [a], DMSO[b]		
処理: プレート法(52 ± 4 時間)		処理年月日:	2008 年 7 月 22 日
細胞毒性: なし	判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上 (TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上(TA1535, TA1537)		
遺伝毒性: なし			

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. Sodium azide.

b. その他の陽性対照物質

2.6.7.8.1 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1363（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

被験物質	濃度 (μg/plate)	1回目 復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
代謝活性化：非存在下		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
DMSO	50 μL/plate	8 ± 2	77 ± 6	11 ± 4	2 ± 1	18 ± 4
パリタプレビル	100	7 ± 4	71 ± 10	10 ± 5	3 ± 2	13 ± 4
	333	10 ± 4	66 ± 3	11 ± 4	4 ± 3	15 ± 3
	667	11 ± 5	70 ± 18	8 ± 2	6 ± 3	11 ± 4
	1000	8 ± 2	75 ± 8	8 ± 5	4 ± 2	8 ± 3
	3330	9 ± 2	53 ± 6	6 ± 4	4 ± 1	12 ± 3
	5000	5 ± 2[b]	66 ± 10[b]	7 ± 6[b]	5 ± 4[b]	5 ± 3[b]
陽性対照 [a]		272 ± 21	947 ± 19	602 ± 78	482 ± 25	274 ± 41

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. TA98: 2-nitrofluorene (1.0 μg/plate)
TA100, TA1535: Sodium azide (2.0 μg/plate)
TA1537: ICR-191 (2 μg/plate)
WP2*uvr*A: 4-nitroquinoline-N-oxide (1 μg/plate)

b. 被験物質の析出

2.6.7.8.1 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1363（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

被験物質	濃度 (μg/plate)	1回目 復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
代謝活性化：存在下		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
DMSO	50 μL/plate	17 ± 6	110 ± 9	15 ± 4	7 ± 3	21 ± 6
パリタプレビル	100	17 ± 2	102 ± 5	8 ± 2	3 ± 1	12 ± 4
	333	17 ± 6	107 ± 7	10 ± 5	5 ± 1	13 ± 3
	667	17 ± 7	97 ± 22	10 ± 2	4 ± 2	14 ± 7
	1000	20 ± 4	95 ± 9	9 ± 1	3 ± 2	10 ± 4[b]
	3330	9 ± 3[b]	105 ± 9[b]	7 ± 1[b]	5 ± 4[b]	11 ± 3[b]
	5000	7 ± 1[b]	104 ± 7[b]	6 ± 2[b]	3 ± 2[b]	10 ± 4[b]
陽性対照 [a]		457 ± 7	1747 ± 66	145 ± 23	101 ± 20	601 ± 64

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. TA98: Benzo(a)pyrene (2.5 μg/plate)
TA100, TA1535, TA1537: 2-aminoanthracene (2.5 μg/plate)
WP2*uvr*A: 2-aminoanthracene (25 μg/plate)

b. 被験物質の析出

2.6.7.8.1 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1363（続き）

被験物質: パリタプレビル(A-1043422); Lot: 65801PP00

試験の種類:	細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数:	2	報告書番号.:	R&D/08/1363
菌株:	ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数:	3	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.1-450-1
代謝活性化系:	Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9	培養あたりの生菌数:	～10^8	GLP 適用:	適
溶媒:	被験物質: DMSO	陽性対照:	水[a],DMSO[b]		
処理:	プレインキュベーション法 (20 ± 2 分)			処理年月日:	2008 年 8 月 5 日
細胞毒性:	なし	判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上 (TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上 (TA1535, TA1537)			
遺伝毒性:	なし				

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. Sodium azide.

b. その他の陽性対照物質

2.6.7.8.1 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1363（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

被験物質	濃度 (µg/plate)	2回目 (確認試験) 復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
代謝活性化：非存在下		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
DMSO	50 µL/plate	14 ± 3	67 ± 6	10 ± 1	6 ± 5	15 ± 1
パリタプレビル	100	13 ± 1	63 ± 3	12 ± 3	6 ± 5	17 ± 6
	333	8 ± 3	60 ± 5	11 ± 5	2 ± 2	14 ± 2
	667	8 ± 3	61 ± 10	12 ± 1	2 ± 1	15 ± 7
	1000	10 ± 2	60 ± 10	9 ± 3	4 ± 1	13 ± 3
	3330	10 ± 3[b]	63 ± 4[b]	10 ± 5[b]	3 ± 2[b]	13 ± 2[b]
	5000	9 ± 2[b]	53 ± 8[b]	7 ± 2[b]	3 ± 1[b]	9 ± 1[b]
陽性対照 [a]		376 ± 49	878 ± 153	590 ± 46	2161 ± 168	536 ± 44

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. TA98: 2-nitrofluorene (1.0 µg/plate)
TA100, TA1535: Sodium azide (2.0 µg/plate)
TA1537: ICR-191 (2 µg/plate)
WP2*uvr*A: 4-nitroquinoline-N-oxide (0.4 µg/plate)

b. 被験物質の析出

2.6.7.8.1 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1363（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

被験物質	濃度 (μg/plate)	2回目 (確認試験) 復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
代謝活性化：存在下		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
DMSO	50 μL/plate	19 ± 6	94 ± 13	12 ± 5	7 ± 4	17 ± 8
パリタプレビル	100	19 ± 8	85 ± 8	10 ± 1	7 ± 4	9 ± 6
	333	16 ± 1	81 ± 10	11 ± 3	5 ± 3	17 ± 3
	667	16 ± 5	90 ± 16	11 ± 3	6 ± 2	12 ± 4
	1000	17 ± 5	90 ± 7	7 ± 4	6 ± 1	18 ± 7
	3330	15 ± 5[b]	87 ± 2[b]	8 ± 3[b]	5 ± 4[b]	13 ± 3[b]
	5000	13 ± 2[b]	85 ± 5[b]	8 ± 1[b]	2 ± 1[b]	11 ± 4[b]
陽性対照[a]		484 ± 31	1251 ± 88	149 ± 11	78 ± 6	415 ± 192

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. TA98: Benzo(a)pyrene (2.5 μg/plate)
TA100, TA1535, TA1537: 2-aminoanthracene (2.5 μg/plate)
WP2*uvr*A: 2-aminoanthracene (25 μg/plate)

b. 被験物質の析出

2.6.7.8.2 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1364：Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with A-1043422

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

試験の種類:	染色体異常試験	独立して実施した試験数:	1	報告書番号:	R&D/08/1364
系統:	ヒト末梢血リンパ球	プレート数:	2	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.1-450-2
代謝活性化系:	Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9	分析細胞数/培養プレート:	100[a]	GLP 適用:	適
溶媒:	被験物質: DMSO	陽性対照:	水[b]		
処理:	S9 非添加及び添加；3 時間処理後 19 時間の回復期間; S9 非添加；22 時間処理			処理年月日:	2008 年 9 月 4 日
細胞毒性:	濃度依存的な分裂指数の減少				
遺伝毒性:	あり				

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. 陽性対照物質: 50 又は 75 細胞

b. Mitomycin C 及び Cyclophosphamide

2.6.7.8.2 In Vitro パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1364（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

		Assay				
代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/mL)	分裂指数抑制率[a] (%DMSO)	構造異常細胞 (%)[b]	細胞あたりの構造異常[b]	倍数異常細胞 (%)
3 時間後 19 時間	DMSO	10.0 (μl/mL)	100	1.0	0.01	0.5
回復期間	Negative RPMI 1640		--	0.0	0.00	0.5
（非存在下）	パリタプレビル	350	100	23.2*	≥ 0.62	0.0
		400	69	20.6*	≥ 0.55	0.0
		450	50	18.8*	≥ 0.51	0.5
	Mitomycin C	1.00[c]	--	53.0*	≥ 1.01	0.0
22 時間	DMSO	10.0 (μl/mL)	100	1.0	0.01	0.0
（非存在下）	Negative RPMI 1640		--	0.0	0.00	0.0
	パリタプレビル	15.0	100	1.0	0.01	0.0
		30.0	68	0.0	0.00	0.0
		40.0	43	0.0	0.00	0.0
	Mitomycin C	0.300[c]	--	40.0*	≥ 0.72	0.0
3 時間後 19 時間	DMSO	10.0 (μl/mL)	100	0.0	0.00	0.0
回復期間	Negative RPMI 1640		--	1.5	0.02	0.0
（存在下）	パリタプレビル	160	100	6.0*	0.08	0.5
		250	73	21.6*	0.46	1.0
		350	50	19.5*	0.59	0.0
	Cyclophosphamide	25.0[c]	--	27.3*	0.47	0.0

DMSO = Dimethylsulfoxide *溶媒対照と比較して有意な増加を示す, $p \leq 0.01$.(Cochran-Armitage 検定及び Fisher's Exact 検定)

a. 分析細胞; 解析あたり 1000 細胞以上

b. ギャップのみの異常をもつ細胞を除いた

c. mitomycin 及び cyclophosphamide については，それぞれ分析細胞数を解析あたり 50 細胞及び 75 細胞とした

2.6.7.8 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/102：Salmonella Escherichia coli/ Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with A-1233617

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

試験の種類:	細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数:	2	報告書番号.:	R&D/10/102
菌株:	ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数:	3	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.1-267-1
代謝活性化系:	Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9 mix	培養あたりの生菌数: ~ 10^8		GLP 適用:	適
溶媒:	被験物質: DMSO	陽性対照:	水,[a] DMSO[b]		
処理:	プレート法(52 ± 4 時間)			処理年月日:	2010 年 2 月 9 日
細胞毒性:	代謝活性化の非存在下で TA1535 において細胞増殖が 50%以上抑制された	判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上 (TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上 (TA1535, TA1537)			
遺伝毒性:	なし				

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. Sodium azide

b. その他の陽性対照物質

2.6.7.8.1 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/102（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 83192PP01

被験物質	濃度 (µg/plate)	1回目 復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
代謝活性化：非存在下		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
DMSO	50 µL/plate	13 ± 3	84 ± 6	16 ± 1	4 ± 1	12 ± 2
オムビタスビル	5.00	15 ± 4	75 ± 5	10 ± 0	6 ± 3	15 ± 4
	10.0	12 ± 4	78 ± 11	14 ± 2	5 ± 1	16 ± 3
	50.0	12 ± 7	83 ± 2	13 ± 1	7 ± 1	12 ± 1
	100.0	15 ± 6	83 ± 6	12 ± 5	5 ± 3	15 ± 2
	500[b]	12 ± 3	82 ± 6	11 ± 2	4 ± 2	16 ± 2
	1000[b]	13 ± 2	81 ± 6	11 ± 5	5 ± 2	14 ± 3
	5000[b,c]	9 ± 3	74 ± 3	8 ± 2	3 ± 1	9 ± 4
陽性対照[a]		261 ± 22	941 ± 108	653 ± 66	251 ± 40	185 ± 39

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. TA98: 2-nitrofluorene (1 µg/plate)
TA100, TA1535: Sodium azide (2 µg/plate)
TA1537: ICR-191 (2 µg/plate)
WP2*uvr*A: 4-nitroquinoline-N-oxide (1 µg/plate)

b. 被験物質の析出

c. 析出により培地背景が不明瞭

2.6.7.8.1 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/102（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

被験物質	濃度 (µg/plate)	1回目 復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
代謝活性化：存在下		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
DMSO	50 µL/plate	19 ± 3	125 ± 10	9 ± 3	8 ± 1	17 ± 3
オムビタスビル	5.00	22 ± 4	113 ± 9	11± 2	7 ± 2	13 ± 2
	10.0	18 ± 3	106 ± 27	10 ± 2	7 ± 2	14 ± 5
	50.0	20 ± 4	112 ± 7	10 ± 2	4 ± 1	20 ± 3
	100	20 ± 4	103 ± 4	8 ± 5	8 ± 2	18 ± 8
	500[b]	20 ± 5	107 ± 3	13 ± 3	6 ± 2	13 ± 3
	1000[b]	21 ± 3	101 ± 7	12 ± 4	6 ± 1	13 ± 1
	5000[b,c]	15 ± 2	91 ± 5	7 ± 2	5 ± 2	11 ± 1
陽性対照[a]		396 ± 15	1360 ± 256	150 ± 3	102 ± 14	563 ± 67

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. TA98: benzo(a)pyrene (2.5 µg/plate)
TA100, TA1535, TA1537: 2-aminoanthracene (2.5 µg/plate)
WP2*uvr*A: 2-aminoanthracene (25 µg/plate)

b. 被験物質の析出

c. 析出により培地背景が不明瞭

2.6.7.8.1 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/102（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 83192PP01

試験の種類:	細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数:	2	報告書番号.:	R&D/10/102
菌株:	ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数:	3	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.1-267-1
代謝活性化系:	Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9 mix	培養あたりの生菌数:	~10^8	GLP 適用:	適
溶媒:	被験物質: DMSO	陽性対照:	水[a],DMSO[b]		
処理:	プレインキュベーション法 (20±2 分)			処理年月日:	2010 年 3 月 3 日
細胞毒性:	なし	判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上(TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上(TA1535, TA1537)			
遺伝毒性:	なし				

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. Sodium azide.

b. その他の陽性対照物質

2.6.7.8.1 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/102（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

被験物質	濃度 (µg/plate)	2回目 (確認試験) 復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
代謝活性化：非存在下		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
DMSO	50 µL/plate	15 ± 5	80 ± 6	13 ± 6	7 ± 3	12 ± 1
オムビタスビル	1.00	19 ± 7	92 ± 11	12 ± 1	4 ± 0	15 ± 1
	5.00	12 ± 3	83 ± 9	12 ± 2	8 ± 3	16 ± 2
	10.0	18 ± 1	83 ± 8	10 ± 1	6 ± 1	17 ± 4
	50.0	12 ± 1	85 ± 8	13 ± 3	6 ± 3	10 ± 2
	100[b]	14 ± 2	93 ± 11	15 ± 6	3 ± 3	12 ± 6
	500[b]	16 ± 3	85 ± 9	10 ± 5	6 ± 2	14 ± 5
	1000[b]	23 ± 18	72 ± 7	10 ± 2	4 ± 1	12 ± 4
	5000[b,c]	8 ± 4	75 ± 12	8 ± 1	6 ± 1	12 ± 3
陽性対照[a]		270 ± 27	1013 ± 126	795 ± 137	1402 ± 134	1155 ± 95

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. TA98: 2-nitrofluorene (1 µg/plate)
TA100, TA1535: Sodium azide (2 µg/plate)
TA1537: ICR-191 (2 µg/plate)
WP2*uvr*A: 4-nitropuinoline-N-oxide (0.4 µg/plate)

b. 被験物質の析出

c. 析出により培地背景が不明瞭

2.6.7.8.1 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/102（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 83192PP01

被験物質	濃度 (µg/plate)	2回目 (確認試験) 復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
代謝活性化：存在下		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
DMSO	50 µL/plate	24 ± 5	103 ± 7	11 ± 3	8 ± 2	15 ± 5
オムビタスビル	1.00	19 ± 2	101 ± 8	12 ± 2	10 ± 3	17 ± 6
	5.00	20 ± 4	99 ± 4	11 ± 1	10 ± 3	19 ± 3
	10.0	18 ± 2	103 ± 17	9 ± 3	9 ± 2	14 ± 5
	50.0	24 ± 1	88 ± 7	8 ± 3	7 ± 4	9 ± 2
	100	20 ± 6	95 ± 5	7 ± 1	9 ± 2	16 ± 10
	500[b]	40 ± 44	84 ± 7	10 ± 3	7 ± 2	12 ± 3
	1000[b]	23 ± 3	89 ± 16	9 ± 3	6 ± 2	14 ± 2
	5000[b,c]	14 ± 1	99 ± 6	7 ± 2	5 ± 2	9 ± 3
陽性対照[a]		609 ± 60	1893 ± 78	184 ± 19	144 ± 24	296 ± 68

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. TA98: benzo(a)pyrene (2.5 µg/plate)
TA100, TA1535, TA1537: 2-aminoanthracene (2.5 µg/plate)
WP2*uvr*A: 2-aminoanthracene (25 µg/plate)

b. 被験物質の析出

c. 析出により培地背景が不明瞭

2.6.7.8.2 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/111：Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with A-1233617

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 83192PP01

試験の種類:	染色体異常試験	独立して実施した試験数:	1	報告書番号:	R&D/10/111
系統:	ヒト末梢血リンパ球	プレート数:	2	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.1-267-2
代謝活性化系:	Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9	分析細胞数/培養プレート:	100[a]	GLP 適用:	適
溶媒:	被験物質: DMSO	陽性対照:	水[b]		
処理:	S9 非添加及び添加；3 時間処理後 19 時間の回復期間; S9 非添加；22 時間処理			処理年月日:	2010 年 2 月 25 日
細胞毒性:	なし				
遺伝毒性:	なし				

DMSO = Dimethylsulfoxide

a. 陽性対照群では 50 細胞を分析した

b. Mitomycin C 及び Cyclophosphamide

2.6.7.8.2 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/111（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 83192PP01

		Assay					
代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/ml)	分裂指数抑制率[a] (%DMSO)	構造異常細胞 (%)[b]	細胞あたりの構造異常[b]	倍数異常細胞 (%)	核内倍加細胞(%)
3 時間後 19 時間	DMSO	10.0 (μL/mL)	100	0.5	0.01	0.5	0.0
回復期間	オムビタスビル	113	100	1.5	0.02	0.0	0.0
（非存在下）		150	95	0.0	0.00	0.0	0.0
		225[c]	100	0.0	0.00	0.0	0.0
	Mitomycin C	1.00	--	56.0*	≥0.97	0.0	0.0
22 時間	DMSO	10.0 (μL/mL)	100	0.0	0.00	0.0	0.0
（非存在下）	オムビタスビル	113	77	0.0	0.00	0.0	0.0
		150[c]	78	1.5	0.02	0.0	0.0
		300[c]	65	0.0	0.00	0.0	0.0
	Mitomycin C	0.300	--	44.0*	0.58	0.0	0.0

DMSO = Dimethylsulfoxide

* 溶媒対照と比較して有意な増加を示す, $p \leq 0.01$ (Cochran-Armitage 検定及び Fisher's Exact 検定)

a. 分析細胞数/培養：1000 細胞以上

b. ギャップのみの異常をもつ細胞を除いた

c. 析出物がみられた

2.6.7.8.2 In Vitro オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/111（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 83192PP01

		Assay					
代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/ml)	分裂指数抑制率[a] (%DMSO)	構造異常細胞 (%)[b]	細胞あたりの構造異常[b]	倍数異常細胞 (%)	核内倍加細胞(%)
3 時間後 19 時間	DMSO	10.0 (μL/mL)	100	0.0	0.00	0.0	0.0
回復期間	オムビタスビル	113	100	0.0	0.00	0.0	0.0
（存在下）		150	94	0.0	0.00	0.0	0.0
		225[c]	96	0.0	0.00	0.0	0.0
	Cyclophosphamide	25.0	--	46.0*	≥0.70	0.0	0.0

* 溶媒対照と比較して有意な増加を示す, $p \leq 0.01$ (Cochran-Armitage 検定及び Fisher's Exact 検定)

a. 分析細胞; 解析あたり 1000 細胞以上.

b. ギャップのみの異常をもつ細胞を除いた

c. 析出物がみられた

2.6.7.9 In Vivo パリタプレビル遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 In Vivo パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1365：In Vivo Rat Micronucleus Assay with A-1043422

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

試験の種類:	骨髄細胞の小核試験	処理計画:	単回	報告書番号:	R&D/08/1365
動物種 / 系統:	ラット/CD(SD)IGS BR	計測時間:	投与後 24 及び 48 時間	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.2-450-1
投与開始時の週齢:	9 週齢	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
評価対象細胞:	多染性赤血球 (PCE)	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
分析細胞数 / 動物:	2000 細胞 (PCE)	処理年月日:	2008 年 7 月 14 日		

特記事項: 血漿中パリタプレビル濃度測定用血液サンプルをサテライト群から採取した

毒性 / 細胞毒性: なし

遺伝毒性: なし

曝露の確認: サテライト群から採取した血液サンプルを用いて血漿中パリタプレビル濃度を測定した

2.6.7.9.1 In Vivo パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1365（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	計測時間 (時間)	PCEs (%) 平均値 ± 標準偏差	PCE/ (PCE + NCE) 平均値 ± 標準偏差
溶媒対照: Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)	0	5 M	24	0.02 ± 0.04	0.84 ± 0.08
溶媒対照: Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)	0	5 M	48	0.01 ± 0.02	0.77 ± 0.10
パリタプレビル	500	5 M	24	0.04 ± 0.04	0.71 ± 0.16
	1000	5 M	24	0.01 ± 0.02	0.76 ± 0.13
	2000	5 M	24	0.03 ± 0.03	0.70 ± 0.03
	2000	5 M	48	0.02 ± 0.03	0.84 ± 0.04
Cyclophosphamide	60	5 M	24	1.62 ± 0.96*	0.76 ± 0.08

M：雄，PCE = 多染性赤血球

NCE = 正染性赤血球

Dunnett's 検定: *溶媒対照と比較して有意な増加を示す, $p \leq 0.01$.

2.6.7.9.2 In Vivo パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1786：Comet Assay in Rat Liver Cells Following Oral Administration of A-1043422

被験物質: パリタプレビル(A-1043422); Lot: 65801PP00

試験の種類: 肝細胞を用いたコメットアッセイ	処理計画: 2 回投与 (Day 1 及び Day 2)	Report No.: R&D/08/1786 CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-450-2
動物種 / 系統 / 性: ラット / Hsd:SD / 雌雄	計測時間: 1 回目投与後 27 時間以内 (Day 2 の投与後 3 ± 0.5 時間)	GLP 適用: 適
投与開始時の週齢 / 体重: 6–8 週齢 /170–350 g (雄); 135–250 g (雌)	投与方法: 経口	処理年月日: 2008 年 11 月 17 日及び 18 日
評価対象: 肝臓	被験物質の溶媒: Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80) 陽性対照物質の溶媒: 0.9%生理食塩水	
分析細胞数 / 動物: 100 細胞 / 動物	陽性対照物質: Ethyl methanesulfonate (EMS)	
毒性 / 細胞毒性: なし		
遺伝毒性: なし		
曝露の確認: パリタプレビルを投与した動物から採取した肝臓及び血液中にパリタプレビルを検出した		

2.6.7.9.2 In Vivo パリタプレビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/08/1786（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422); Lot: 65801PP00

被験物質 (10 mL/kg)	投与量 (mg/kg/日)	動物数 / 性	肝細胞 % Tail DNA[a] 2 回目の投与後 3 ± 0.5 時間 (平均値 ± 標準偏差) M	F
溶媒: Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)	0	5	3.99 ± 0.72	5.00 ± 1.10
陰性対照: 生理食塩液	0	5	1.91 ± 0.87	4.67 ± 1.05
パリタプレビル	500	5	3.66 ± 1.39	4.52 ± 1.03
パリタプレビル	1000	5	3.29 ± 1.11	4.26 ± 0.68
パリタプレビル	2000	5	6.75 ± 7.50	4.06 ± 1.25
陽性対照: EMS[b]	300	5	23.77 ± 3.43*	25.69 ± 8.30*

M : 雄, F : 雌

a. 5 例の平均値

b. EMS は Day 2 の細胞採取前 3 ± 0.5 時間に投与した

*溶媒対照と比較して有意な増加を示す, $P < 0.05$, t 検定

2.6.7.9 In Vivo オムビタスビル遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 In Vivo オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/369：In Vivo Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay with A-1233617

被験物質: オムビタスビル(A-1233617), Lot: 83192PP01

試験の種類:	骨髄細胞の小核試験	処理計画:	単回	報告書番号:	R&D/10/369
動物種 / 系統:	マウス /Hsd:ICR(CD-1)	計測時間:	投与後 24 及び 48 時間	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.2-267-1
投与開始時の週齢:	8 週齢	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
評価対象細胞:	多染性赤血球 (PCE)	溶媒 / 投与形態:	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, 40:20:20:20,)		
分析細胞数 / 動物:	2000 細胞 (PCE)	処理年月日:	2010 年 4 月 6 日		
特記事項:	なし				
毒性 / 細胞毒性:	なし				
遺伝毒性:	なし				
曝露の確認:	血漿中オムビタスビル濃度のピークは投与後 12–24 時間				

2.6.7.9.1 In Vivo オムビタスビル遺伝毒性試験－報告書番号 R&D/10/369（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617), Lot: 83192PP01

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	計測時間 (時間)	PCE/ (PCE+NCE) 平均値 ± 標準偏差	PCEs (%) 平均値 ± 標準偏差
溶媒対照: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, l40:20:20:20)	0	5 M	24	0.51 ± 0.12	0.01 ± 0.02
溶媒対照: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, 40:20:20:20)	0	5 M	48	0.52 ± 0.17	0.08 ± 0.08
オムビタスビル	500	5 M	24	0.32 ± 0.11	0.09 ± 0.04*
	1000	5 M	24	0.58 ± 0.21	0.03 ± 0.03
	2000	5 M	24	0.39 ± 0.16	0.05 ± 0.04
	2000	5 M	48	0.47 ± 0.10	0.05 ± 0.04
Cyclophosphamide	80	5 M	24	0.42 ± 0.07	2.84 ± 0.77*

M：雄，PCE = 多染性赤血球

NCE = 正染性赤血球

Dunnett's 検定: *溶媒対照と比較して有意な増加を示す, $p \leq 0.01$

2.6.7.10 パリタプレビルがん原性試験

2.6.7.10.1 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/179：26-Week Oral Gavage Oncogenicity Study with A-1043422 and A-84538 in Model 001178-T (Hemizygous) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12, 04301TL

動物種 / 系統: 主試験: マウス ((ヘミ接合体) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic)	投与期間: 6ヵ月間 (主試験) 3ヵ月間 (TK 試験)	報告書番号:	R&D/12/179
TK 試験: マウス((野生型),CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic)	休薬期間: なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.4.2-450-1
投与開始時の週齢: 6–7 週齢 (入手時)	投与方法: 経口	GLP 適用:	適

初回投与日: 2012 年 2 月 21 日

溶媒 / 投与形態: Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)

陽性対照: N-Nitroso-N-methylurea (NMU) (溶媒：クエン酸緩衝液, pH 4.5), 75 mg/kg を Day 1 に腹腔内投与

特記事項: なし

高用量群設定根拠: パリタプレビル/r の野生型 TgHras 4 週間反復投与毒性試験の結果を参考に，米国食品医薬品局のがん原性評価委員会と検討した。高用量である 300/30 mg/kg/日は，到達可能な最大曝露量を得られる投与量を設定した

2.6.7.10.1 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/179（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12, 04301TL

性		M					F				
パリタプレビル/r 投与量 (mg/kg/日)		0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30
動物数 (TK 試験)		3	3	18	18	18	3	3	18	18	18
トキシコキネティクス:[a]											
死亡及び切迫安楽死動物数		0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
パリタプレビル											
AUC (μg•h/mL):	Day 87	NA	NA	2.08	76.5	143	NA	NA	1.04	165	395
C_{max} (μg/mL):	Day 87	BLOQ	BLOQ	0.494	16.8	27.8	BLOQ	BLOQ	0.231	33.6	57.6
リトナビル:											
AUC (μg•h/mL):	Day 87	NA	NA	41.7	33.0	28.9	NA	NA	55.4	50.1	41.6
C_{max} (μg/mL):	Day 87	BLOQ	BLOQ	10.4	8.20	4.39	BLOQ	BLOQ	12.0	7.12	6.26

2.6.7.10.1 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/179（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12, 04301TL

性	M						F					
パリタプレビル/r 投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	75 (陽性対照物質)[b]	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	75 (陽性対照物質)[b]
動物数												
投与開始時	35	35	35	35	35	15	35	35	35	35	35	15
死亡及び切迫安楽死動物数	1	3	2	7	4	1	2	3	1	2	1	5
最終剖検数	34	32	33	28	31	14	33	32	34	33	34	10
生存率(%)	97	91	94	80	89	93	94	91	97	94	97	67
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腫瘍塊の有無	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肺	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-
皮膚，皮下	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
脾臓	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-
胃（非腺組織）	-	-	1	-	-	8	-	-	-	-	-	-
耳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
尾	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
膣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	-	-
動物数（腫瘍性病変）												
パリタプレビルに起因する変化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
偶発的 / 自然発生所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NA：適用外

2.6.7.10.1 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/179（続き）

性	M						F					
パリタプレビル/r 投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	75 (陽性対照物質)[b]	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	75 (陽性対照物質)[b]
動物数												
投与開始時	35	35	35	35	35	15	35	35	35	35	35	15
死亡及び切迫安楽死動物数	1	3	2	7	4	1	2	3	1	2	1	5
最終剖検数	34	32	33	28	31	14	33	32	34	33	34	10
生存率(%)	97	91	94	80	89	93	94	91	97	94	97	67
動物数（腫瘍性病変）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
パリタプレビルに起因する変化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
偶発的 / 自然発生所見												
陰核腺：がん腫，扁平上皮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1	0	0
ハーダー腺：腺腫	0	2	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0
肺：腺腫，細気管支肺胞	3	1	3	3	1	3	2	2	2	0	2	6
肺：がん腫，細気管支肺胞	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
乳腺：腺がん	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0	1	0
多中心性血管肉腫/血管腫	1	2	1	1	1	1	1	3	2	0	0	2
多中心性リンパ腫	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3

2.6.7.10.1 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/179（続き）

性	M						F					
パリタプレビル/r 投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	75 (陽性対照物質)[b]	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	75 (陽性対照物質)[b]
動物数	35	35	35	35	35	15	35	35	35	35	35	15
動物数（腫瘍性病変）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
パリタプレビルに起因する変化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
偶発的 / 自然発生所見												
皮膚：乳頭腫，扁平上皮	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	1
皮膚（皮下）：肉腫	0	0	0	0	0	1						
胃（非腺組織）：乳頭腫，扁平上皮	0	0	1	0	0	9	0	0	0	0	1	7
胃（非腺組織）：がん腫，扁平上皮	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1
子宮（頚部）：ポリープ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	0	0	0	7
膣: がん腫，扁平上皮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10.1 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/179（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12, 04301TL

性	M						F					
パリタプレビル/r 投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	75 (陽性対照物質)[b]	0 (飲水)	0 (溶媒)	6/30	60/30	300/30	75 (陽性対照物質)[b]
特記所見:												
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 / 非腫瘍病変[c]												
評価動物数	35	34	35	34	34	1	35	34	35	35	35	5
胆嚢												
上皮の肥大/過形成												
軽微	0	0	0	1	5	0	0	0	0	10	10	0
軽度	0	0	0	1	2	0	0	0	0	14	15	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	0
炎症 (亜急性 / 慢性)												
軽微	4	1	3	2	7	0	3	3	5	21	26	0
軽度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	0
びらん / 潰瘍												
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.1 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/179（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12, 04301TL

用語

略語	定義
BLOQ	定量限界以下
NA	実施せず
TK	トキシコキネティクス
-	特記すべき所見なし
M	雄
F	雌

a. 投与群のみ群平均値を示す。対照群は血漿中パリタプレビル濃度測定用に供された

b. 陽性対照物質は Day 1 に腹腔内投与された

c. 所見を示した動物数

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434：104-Week Oral Dose Carcinogenicity Study with A-1043422 and A-84538 in Rats

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12 及び 82554TL/04301TL [a]

動物種 / 系統: ラット (CD® [Crl:CD®(SD)])	投与期間 [b]: 105 週 (雄), 99 週 (雌), 182 日(TK)	報告書番号: R&D/10/1434
投与開始時の週齢: 6 週齢	投与方法: 経口 (2 mL/kg)	CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1-450-1
初回投与日: 2010 年 11 月 9 日	対照群: 水及び溶媒	GLP 適用: 適

溶媒 / 投与形態: Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)

特記事項: なし

高用量群設定根拠：パリタプレビル/r のラット 3 ヵ月間反復投与毒性試験の結果を参考に，ラットにおいて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を設定した

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12 and 82554TL/04301TL [a]

性		雄						雌					
パリタプレビル/r 投与量 (mg/kg/日)		0 [c]	0 [d]	0 [d]	6/30	60/30	300/30	0 [c]	0 [d]	0 [d]	6/30	60/30	300/30
動物数 (TK 試験)		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TK[f]: パリタプレビル													
AUC (μg•h/mL):	Day 182	NA	NA	NA	0.928	49.3	60.1	NA	NA	NA	0.388	80.7	46.2
C_{max} (μg/mL):	Day 182	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0.113	7.62	11.2	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0.0596	14.8	11.0

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12 and 82554TL/04301TL [a]

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 [c]	0 [d]	0 [d]	6/30	60/30	300/30	0 [c]	0 [d]	0 [d]	6/30	60/30	300/30
動物数												
投与開始時	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
死亡及び切迫安楽死動物数	54	58	56	58	61	57	60	55	57	60	55	50
最終剖検数	26	22	24	22	19	23	20	25	23	20	25	30
生存率 (%)	33	28	30	28	24	29	25	31	29	25	31	38
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腫瘍塊の有無	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加量 [g]		(溶媒対照群は合計)						(溶媒対照群は合計)				
Week 104 (雄), Week 98 (雌)	590.6	530.5		518.7 (-2.2)	523.1 (-1.4)	550.2 (+3.7)	348.7	308.7		303.6 (-1.7)	312.9 (+1.4)	304.6 (-1.3)
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数	80	160		80	80	80	80	160		80	80	80
動物数（腫瘍性病変）[h]												
パリタプレビルに起因する変化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
偶発的 / 自然発生所見												
腹腔，腺がん	0	0		1	0	0	0	0		1	0	0
腹腔，線維肉腫	0	1		0	1	0	0	0		0	0	0
腹腔，神経鞘腫	1	1		1	1	0	0	0		0	0	0
腹腔，がん腫，扁平上皮	1	0		0	1	0	0	0		0	0	0
副腎，腺腫，皮質	2	4		0	0	0	1	4		0	0	1
副腎，がん腫，皮質	0	0		0	0	0	0	0		0	1	1
副腎，クロム親和性細胞腫	10	31		6	9	0	5	6		1	3	2

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数	80	160		80	80	80	80	160		80	80	80
偶発的 / 自然発生所見												
副腎，クロム親和性細胞腫，コンポジット	0	0		0	1	0	0	1		0	0	0
脳，星状細胞腫	2	3		1	0	0	3	1		0	0	0
脳，混合性神経膠腫	0	2		1	0	0	0	0		0	0	0
脳，顆粒細胞腫	0	0		0	0	0	0	1		0	0	0
脳，乏突起膠腫	0	0		2	0	0	0	0		0	0	0
脳，顆粒細胞腫	0	1		0	1	0	0	0		0	0	0
眼，視神経，神経鞘腫	0	0		0	0	0	0	0		1	0	0
精巣上体，中皮腫	1	0		2	0	0	NA	NA		NA	NA	NA
心臓，神経鞘腫	0	2		1	0	1	0	0		0	0	0
腎臓，がん腫，尿細管	0	0		0	1	0	0	1		0	0	0
腎臓，腺腫，尿細管	0	1		0	0	0	0	0		1	0	0
腎臓，血管肉腫	1	0		0	0	0	0	0		0	0	0
腎臓，脂肪肉腫	2	1		1	1	0	0	0		0	0	0
腎臓，腎芽細胞腫	0	0		0	0	0	1	0		0	0	0
腎臓，腎間葉腫瘍	0	0		0	0	1	0	0		0	0	0
腎臓，顆粒球白血病	0	0		1	0	0	0	0		0	0	0

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数	80	160		80	80	80	80	160		80	80	80
偶発的 / 自然発生所見												
腎臓，肉腫，組織球性	1	3		1	1	3	1	1		1	1	1
腎臓，白血病，大型顆粒リンパ球	0	0		0	1	1	0	1		0	0	2
腎臓，リンパ腫	0	1		2	0	0	1	1		0	1	0
肝臓，肝細胞，腺腫	0	4		1	4	1	1	1		0	0	0
肝臓，肝細胞，がん腫	1	1		1	3	3	0	0		0	1	0
肝臓，胆管がん，がん腫	0	0		0	0	0	0	1		0	0	0
肺，腺腫，細気管支，肺胞	2	2		0	2	6	0	2		0	0	0
肺，がん腫，扁平上皮	0	1		0	0	0	0	0		0	0	0
リンパ節，腸間膜，リンパ管腫	0	0		0	0	0	0	0		0	1	0
リンパ節，腸間膜，血管腫	1	0		0	0	0	0	0		0	0	0
リンパ節，腸間膜，血管肉腫	2	1		0	0	0	0	0		0	0	0

2.6.7.10.2　パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数	80	160		80	80	80	80	160		80	80	80
偶発的 / 自然発生所見												
乳腺，腺がん	0	0		0	0	0	19	35		13	17	9
乳腺，腺腫	1	0		0	0	0	4	4		3	2	3
乳腺，線維腺腫	1	1		0	0	1	29	56		21	25	27
口腔，がん腫，扁平上皮	0	0		0	0	0	0	1		0	0	0
卵巣，セルトリ細胞腫	NA	NA		NA	NA	NA	0	0		0	1	0
卵巣，がん腫，卵黄嚢	NA	NA		NA	NA	NA	1	0		0	0	0
膵臓，腺腫，腺房細胞	0	0		0	0	0	5	5		4	3	2
膵臓，がん腫，腺房細胞	1	1		1	1	0	0	2		1	1	1
膵臓，がん腫，島細胞	1	6		4	2	1	0	0		0	0	0
上皮小体，腺腫	1	5		0	3	1	1	2		0	0	4
下垂体，腺腫，前葉	62	98		47	52	47	66	134		64	67	71
下垂体，頭蓋咽頭腫	1	0		0	0	0	0	0		0	0	0

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数	80	160		80	80	80	80	160		80	80	80
偶発的 / 自然発生所見												
下垂体，がん腫，前葉	2	1		0	0	2	3	4		1	2	1
下垂体，腺腫，中葉	0	1		1	1	1	0	1		0	0	0
前立腺，腺がん	0	1		0	0	0	NA	NA		NA	NA	NA
前立腺，腺腫	0	1		0	1	0	NA	NA		NA	NA	NA
皮膚，腺腫，基底細胞	0	1		0	0	1	0	1		0	0	0
皮膚，濾胞腫	0	0		0	0	1	0	0		0	0	0
皮膚，角化棘細胞腫	3	4		0	1	2	1	0		0	0	0
皮膚，がん腫，扁平上皮	2	0		0	0	0	0	1		0	1	0
皮膚，乳頭腫，扁平上皮	0	0		0	1	2	0	0		1	0	1
皮膚，皮下，線維性組織球腫	0	0		0	2	0	1	0		0	0	0

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数	80	160		80	80	80	80	160		80	80	80
偶発的 / 自然発生所見												
皮膚，皮下，線維肉腫	1	2		2	0	2	1	3		0	0	2
皮膚，皮下，線維腫	1	3		1	0	1	0	1		0	1	1
皮膚，皮下，血管肉腫	0	0		0	1	1	0	0		0	1	0
皮膚，皮下，脂質腫	2	2		0	1	0	1	1		0	0	1
皮膚，皮下，脂肪肉腫	0	1		0	0	0	0	0		0	0	1
皮膚，皮下，骨肉腫							0	1		0	0	0
皮膚，皮下，未分化細胞	0	1		0	0	0	0	0		0	0	0
皮膚，皮下，神経鞘腫	0	1		0	1	2	0	0		0	0	0
小腸，回腸，平滑筋腫	0	0		0	0	0	0	0		1	0	0
小腸，空腸，腺がん	1	0		0	0	0	0	0		0	0	0
脾臓，血管肉腫	0	2		1	1	0	0	0		0	0	0
胃，非腺組織，扁平上皮	1	0		1	0	0	1	1		0	0	0

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄					雌				
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数	80	160		80	80	80	80	160		80	80	80
偶発的 / 自然発生所見												
胃，非腺組織，乳頭腫，，扁平上皮	0	0		0	0	0	1	0		0	0	0
胃，腺胃，平滑筋腫	0	0		0	0	0	0	1		0	0	0
精巣，腺腫，間質細胞	2	2		0	0	0	NA	NA		NA	NA	NA
甲状腺，腺腫，濾胞上皮細胞	0	4		1	0	1	0	0		2	2	2
甲状腺，がん腫，濾胞上皮細胞	1	2		0	0	1	1	2		2	0	0
甲状腺，腺腫，c 細胞	8	15		5	12	8	6	14		3	7	3
甲状腺，がん腫，c 細胞 l	2	4		0	0	1	2	2		1	0	0
舌，がん腫，扁平上皮	0	0		0	1	0	0	0		0	0	0
膀胱，顆粒細胞腫	0	0		0	2	0	0	0		0	0	0
子宮頚部，腺がん	NA	NA		NA	NA	NA	1	0		0	0	0
子宮頚部，平滑筋腫	NA	NA		NA	NA	NA	0	0		0	0	1

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験ー報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数	80	160		80	80	80	80	160		80	80	80
偶発的 / 自然発生所見												
子宮頚部，平滑筋肉腫	NA	NA		NA	NA	NA	0	0		0	1	1
子宮頚部，子宮内膜間質細胞	NA	NA		NA	NA	NA	3	10		4	7	1
子宮頚部，肉腫，間質細胞	NA	NA		NA	NA	NA	0	0		1	1	0
子宮頚部，神経鞘腫	NA	NA		NA	NA	NA	0	0		1	0	0
子宮頚部，顆粒細胞腫	NA	NA		NA	NA	NA	0	1		1	1	2
膣，ポリープ，間質細胞	NA	NA		NA	NA	NA	0	1		0	1	0
膣，顆粒球細胞腫	NA	NA		NA	NA	NA	0	2		0	0	4
Zymbal's 腺，がん腫，脂腺細胞	0	1		1	0	0	0	0		0	0	0
Zymbal's 腺，がん腫，扁平上皮	0	1		1	0	0	0	1		0	0	0

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30	0[c]	0[d]	0[d]	6/30	60/30	300/30
動物数												
病理組織学的検査 / 非腫瘍病変												
多核肝細胞												
軽微	0		0	1	2	5	0		0	16	6	7
軽度	0		0	0	2	0	0		0	2	0	1
合計	0		0	0	4	5	0		0	18	6	8
慢性進行性腎症												
軽微	16		46	18	13	12	47		76	28	23	35
軽度	23		56	32	39	35	11		21	27	23	22
中等度	28		27	18	13	24	4		3	13	11	5
重度	9		14	5	13	1	0		1	2	0	3
合計	76		143	73	78	72	62		101	70	57	65
特記所見:												
剖検	-		-	-	-	-	-		-	-	-	-

2.6.7.10.2 パリタプレビルがん原性試験－報告書番号 R&D/10/1434（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP12 and 82554TL/04301TL [a]

用語

略語	定義
BLOQ	定量限界以下
NA	実施せず
TK	トキシコキネティクス
-	特記すべき所見なし

a. Week 52 以降. Lot No：04301TL (リトナビル)

b. 雄の剖検は Days 729–731 (Week 105), 雌の剖検は飲水群の動物数が Week 99 に 20 例になったため Days 693–694 (99 weeks)に実施した; TK 動物は 182 日間投与した

c. 飲水対照群

d. 溶媒対照群

e. 投与群のみ群平均値を示す。対照群は血漿中パリタプレビル濃度測定用に供された

f. リトナビルの TK パラメータは算出されたが，本表には示していない

g. 増加量の単位は g (溶媒群との差を倍率で示す)。対照群は平均値を示す。被験物質投与群は，群平均値及び対照群との差を倍率で示す。体重は溶媒を含む群で低い値を示した

h. 全ての腫瘍病変は同週齢同系統のラットでみられる典型的な自然発生病変であり，被験物質に起因するものでないと考えられた

2.6.7.10 オムビタスビルがん原性試験

2.6.7.10.1 オムビタスビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/574：26－Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with A-1233617 Free Form in Model 001178-T (Hemizygous) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP00

動物種 / 系統	主試験：マウス ((ヘミ接合体) CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic)	投与期間:	6 ヵ月間 (主試験) 3 ヵ月間 (TK 試験)	報告書番号:	R&D/12/574
	TK 試験：マウス((野生型),CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic)	休薬期間:	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.4.2-267-1
投与開始時の週齢：	8–9 週齢（入手時）	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
初回投与日:	2012 年 6 月 19 日				
溶媒 / 投与形態:	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比，40:20:20:20)				
陽性対照	N Nitroso-N-methylurea (MNU) (溶媒：クエン酸緩衝液，H 4.5)				
特記事項:	なし				

高用量群設定根拠: オムビタスビルの野生型 TgHras マウス 4 週間反復投与毒性試験の結果を参考に，米国食品医薬品局のがん原性評価委員会と検討し，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を設定した

2.6.7.10.1 オムビタスビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/574（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP00

投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)		0 (溶媒)		2.5	5	10	20	150	150	陽性対照物質 [a]	
性	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス:												
AUC (µg•hr/mL): Day 87	N/A	N/A	BQL	BQL	2.67	2.98	10.7	12.4	36.6	36.9	N/A	N/A
動物数												
投与開始時	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	15	15
死亡及び切迫安楽死動物数	1	2	0	1	1	2	0	0	1	1	4 [b]	3 [b]
最終剖検数	24	23	25	24	24	23	25	25	24	24	11	12
生存率(%)	96	92	100	96	96	92	100	100	96	96	73	80
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腫瘍塊の有無	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数（腫瘍性病変）[c]												
オムビタスビルに起因する変化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+ [d]	+ [d]
偶発的 / 自然発生所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腹腔内，扁平上皮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
横隔膜，がん腫，扁平上皮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ハーダー腺，腺腫	1	0	0	1	1	0	1	2	0	0	0	0
肺，腺腫，細気管支肺胞	1	0	3	0	2	0	1	1	3	0	0	1
肺，がん腫，細気管支肺胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10.1 オムビタスビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/574（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP00

投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)		0 (溶媒)		2.5	5	10	20	150	150	陽性対照物質 [a]	
動物数（腫瘍性病変）[c]												
多中心性血管肉腫	0	4	1	3	0	2	1	2	1	2	1	0
多中心性リンパ腫，悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
多中心性肉腫，組織球性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓，がん腫，扁平上皮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚，がん腫，扁平上皮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
皮膚，乳頭腫，扁平上皮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1
脾臓，肉腫，組織球性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃（非腺組織）：がん腫，扁平上皮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2
胃（非腺組織）：乳頭腫，扁平上皮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9	9
胸腺，胸腺腫	1	2	0	3	0	3	1	2	0	2	0	0
膀胱，平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮（頚部），がん腫，扁平上皮	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
子宮（頚部），ポリープ，子宮内膜間質	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2

2.6.7.10.1 オムビタスビルがん原性試験－報告書番号 R&D/12/574（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 95438PP00

用語	
略語	定義
BLOQ	定量限界以下
NA	実施せず
TK	トキシコキネティクス
-	特記すべき所見なし
M	雄
F	雌

a. 陽性対照物質 N Nitroso-N-methylurea (MNU), Day 1 に 75 mg/kg を腹腔内投与

b. 陽性対照群の死亡例は同系統において既知がん原性物質を投与した際にみられる。これらの早期死亡のほとんどで一般状態の変化 (肛門，生殖器周辺に結節)が観察され，剖検では胃壁の肥厚，腹部膨満，胸腺の肥大等，悪性腫瘍を誘発する可能性がある

c. 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週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

d. 陽性対照群における MNU に起因する腫瘍性所見は皮膚及び胃非腺組織の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん，子宮頚部の扁平上皮がん，子宮内膜ポリープ，多中心性のリンパ腫であった。本試験における MNU に起因した腫瘍性所見の発現頻度は公表されているデータと差はなかった

2.6.7.10.2 オムビタスビル がん原性試験－報告書番号 R&D/12/066：104-Week Oral Dose Carcinogenicity Study with A 1233617 in Rats

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP10

動物種 / 系統	ラット (CD® [Crl:CD®(SD)])	投与期間 [a]:	Group 1: 雄 = Day 693, 99 週, 雌 = Day 644, 92 週 Group 2: 雄 = Day 693, 99 週, 雌 = Day 644, 92 週 Group 3: 雄 = Day 690, 96 週, 雌 = Day 644, 92 週 Group 4: 雄 = Day 681, 98 週, 雌 = Day 626, 90 週 Group 5: 雄 = Day 690, 99 週, 雌 = Day 644, 92 週 Group 6: 雄 = Day 644, 92 週, 雌 = Day 603, 87 週	報告書番号:	R&D/12/066
投与開始時の週齢:	6 週齢	投与方法:	経口 (1 mL/kg)	GLP 適用:	適
初回投与日:	2012 年 1 月 24 日	溶媒/投与形態:	1) 脱イオン水 2, 3) Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, 40:20:20:20)		
特記事項:	なし				
高用量群設定根拠:	オムビタスビルのラット 3 ヵ月間反復投与毒性試験の結果を参考に，ラットにおいて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を設定した。				

2.6.7.10.2 オムビタスビル がん原性試験－報告書番号 R&D/12/066（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP10

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数 (TK 試験)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TK[b]: オムビタスビル												
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	1[c]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C_{max} (μg/mL)												
Day 92	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0.265	0.822	1.32	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0.241	0.579	1.32
Day 182	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0.250	0.565	1.36	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0.246	0.765	2.36
T_{max} (h)												
Day 92	NA	NA	NA	7.8	7.8	6.0	NA	NA	NA	6.0	7.2	4.8
Day 182	NA	NA	NA	7.2	7.2	7.8	NA	NA	NA	6.6	4.8	6.0
AUC (μg•h/mL)												
Day 92	NA	NA	NA	3.78	10.5	18.7	NA	NA	NA	2.76	6.86	15.8
Day 182	NA	NA	NA	3.37	7.88	18.7	NA	NA	NA	3.14	9.19	9.19

2.6.7.10.2 オムビタスビル がん原性試験－報告書番号 R&D/12/066（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP10

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数												
投与開始時	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
死亡及び切迫安楽死動物数	42	53	51	50	50	50	40	45	40	50	51	50
最終剖検数	23	12	14	15	15	15	25	20	25	15	14	15
生存率 (%)[d]	35	18	22	23	23	23	38	31	38	23	22	23
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腫瘍塊の有無	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数（腫瘍性病変）[e]												
オムビタスビルに起因する変化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
偶発的 / 自然発生所見												
副腎												
腺腫，皮質，良性，原発性	1	2	2	1	3	1	0	0	0	1	1	1
がん腫，皮質，悪性，原発性	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
がん腫，肝細胞性，悪性，続発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経節細胞腫，良性，原発性	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
褐色細胞腫，良性，原発性	2	8	7	5	7	1	1	1	1	0	0	0
褐色細胞腫，複合型，良性，原発性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
褐色細胞腫，悪性，原発性	1	2	1	3	2	2	0	0	0	0	0	0
胸部大動脈												
神経鞘腫，悪性，続発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数（腫瘍性病変） (続き)												
偶発的 / 自然発生所見 (続き)												
脳												
星状細胞腫, 悪性, 原発性	1	3	1	0	2	2	0	1	1	1	1	0
がん腫, 脈絡叢, 悪性, 原発性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
がん腫, 下垂体, 悪性, 続発性	3	1	0	1	0	1	4	6	8	7	4	7
顆粒細胞腫, 良性, 原発性	0	2	1	1	2	0	0	0	1	0	1	1
顆粒細胞腫, 悪性, 原発性	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	1
髄膜腫, 良性, 原発性	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乏突起膠腫, 悪性, 原発性	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内												
腺がん (原発部位不明), 悪性, 原発性	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
がん腫, 腎尿細管, 悪性, 続発性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪腫, 良性, 原発性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫, 悪性, 原発性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳												
線維肉腫, 悪性, 原発性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣上体												
腺がん (原発部位不明), 悪性, 原発性	1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
中皮腫, 悪性, 原発性	0	0	0	0	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
食道												
がん腫, c 細胞, 悪性, 続発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼												
黒色腫, メラニン欠乏性, 良性, 原発性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓												
腺がん, 悪性, 続発性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数（腫瘍性病変） (続き)												
偶発的 / 自然発生所見 (続き)												
がん腫, c 細胞, 悪性, 続発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中皮腫, 房洞, 悪性, 原発性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫, 良性, 原発性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫, 壁内, 悪性, 原発性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫, 悪性, 原発性	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
腎臓												
腺腫, 尿細管, (av) 型, 良性, 原発性	2	1	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0
腺腫, 尿細管, 良性, 原発性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
がん腫, 尿細管, (av) 型, 悪性, 原発性	1	1	0	2	0	1	3	0	2	2	0	0
がん腫, 尿細管細胞 l, 悪性, 原発性	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
脂肪腫, 良性, 原発性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肉腫, 悪性, 原発性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎間葉腫瘍, 悪性, 原発性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
口周囲												
乳頭腫, 扁平上皮, 良性, 原発性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓												
腺腫, 肝細胞性, 良性, 原発性	0	0	0	2	1	1	1	1	0	1	2	0
がん腫, 肝細胞性, 悪性, 原発性	0	2	2	3	1	2	0	0	0	0	0	0
肺												
腺がん, 悪性, 続発性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腺がん (原発部位不明), 悪性, 続発性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
がん腫, 肝細胞性, 悪性, 続発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
がん腫, 悪性, 続発性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
神経鞘腫, 悪性, 続発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数（腫瘍性病変） (続き)												
偶発的 / 自然発生所見 (続き)												
肝リンパ節												
がん腫, 肝細胞性, 悪性, 続発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼠径リンパ節												
腺がん, 悪性, 続発性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜リンパ節												
がん腫, 肝細胞性, 悪性, 続発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ管腫, 良性, 原発性	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
肉腫, 低分化, 悪性, 原発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺												
腺がん, 悪性, 原発性	1	0	1	0	0	0	26	15	15	19	11	8
腺腫, 良性, 原発性	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	2	0
線維腺腫, 良性, 原発性	0	0	0	1	0	2	9	15	25	13	11	8
多中心性腫瘍												
血管腫, 良性, 多中心性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫, 悪性, 多中心性	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
血管肉腫, 顆粒球性, 悪性, 多中心性	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫, 悪性, 多中心性	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
リンパ腫, 悪性, 多中心性	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
肉腫, 組織球性, 悪性, 多中心性	0	1	2	0	2	1	0	0	1	2	1	0
卵巣												
がん腫, 卵黄嚢, 悪性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	0	0	0	0
顆粒膜細胞腫, 良性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0	0
セルトリ細胞腫, 悪性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0	0

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数（腫瘍性病変） (続き)												
偶発的 / 自然発生所見 (続き)												
膵臓												
腺がん (原発部位不明), 悪性, 続発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺腫, 腺房細胞, 良性, 原発性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺腫, 島細胞, 良性, 原発性	6	5	7	4	8	7	0	0	0	1	1	0
がん腫, 腺房細胞悪性, 原発性	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
がん腫, 島細胞, 悪性, 原発性	2	0	5	1	2	0	0	1	2	0	0	1
中皮腫, 悪性, 原発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体												
腺腫, 良性, 原発性	2	1	0	1	0	0	0	2	2	0	0	0
がん腫, c 細胞, 悪性, 続発性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
松果腺												
松果体腫, 良性, 原発性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体												
腺腫, 前葉, 良性, 原発性	38	41	44	43	46	43	56	51	47	49	51	50
腺腫, 中葉, 良性, 原発性	1	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
がん腫, 前葉, 悪性, 原発性	3	1	0	1	0	1	4	6	9	7	4	7
前立腺												
腺腫, 良性, 原発性	1	0	0	0	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
がん腫, 悪性, 原発性	0	1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
がん腫, ,移行細胞, 悪性, 続発性	0	0	0	0	0	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚												
腺腫, 基底細胞, 良性, 原発性	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
腺腫, 脂腺細胞, 良性, 原発性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞腫, 良性, 原発性	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数（腫瘍性病変） (続き)												
偶発的 / 自然発生所見 (続き)												
角化棘細胞腫, 良性, 原発性	1	2	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0
乳頭腫, 扁平上皮, 良性, 原発性	2	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
毛包上皮腫, 良性, 原発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織												
線維腫, 良性, 原発性	3	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
線維肉腫, 悪性, 原発性	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0
線維性組織球腫, 悪性, 原発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫, 良性, 原発性	1	0	2	1	0	0	0	0	1	0	1	0
脂肪肉腫, 悪性, 原発性	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
肉腫, 低分化, 悪性, 原発性	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
神経鞘腫, 良性, 原発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫, 悪性, 原発性	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸												
平滑筋腫, 良性, 原発性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
空腸												
腺がん, 悪性, 原発性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平滑筋腫, 良性, 原発性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脊髄												
星状細胞腫, 悪性, 続発性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
髄膜腫, 悪性, 原発性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺胃												
腺がん, (原発部位不明), 悪性, 続発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃－非腺組織												
がん腫, 扁平上皮, 悪性, 原発性	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数（腫瘍性病変） (続き)												
偶発的 / 自然発生所見 (続き)												
尾												
脂肪肉腫, 悪性, 原発性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳頭腫, 扁平上皮, 良性, 原発性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣												
腺がん, 悪性, 続発性	1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
腺腫, 間質細胞, 良性, 原発性	0	0	1	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
胸腺												
胸腺腫, 良性, 原発性	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺腫,, 悪性, 原発性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺												
腺腫, c 細胞, 良性, 原発性	6	9	6	4	8	7	11	5	10	5	7	5
腺腫,濾胞上皮細胞, 良性, 原発性	2	1	0	1	1	0	5	1	3	1	0	0
がん腫, c 細胞, 悪性, 原発性	2	1	1	0	1	1	4	3	1	2	0	0
がん腫, 濾胞上皮細胞, 悪性, 原発性	1	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
舌												
がん腫, 扁平上皮, 悪性, 原発性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
気管												
がん腫, c 細胞, 悪性, 続発性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱												
がん腫, 移行細胞, 悪性, 原発性	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮頚部												
腺がん, 悪性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	2	0	0	0
がん腫, 扁平上皮, 悪性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0	1	0
顆粒細胞腫, 良性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	0	0	0	0

性	雄						雌					
投与量 (mg/kg/日)	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30	0 (飲水)	0 (溶媒)	0 (溶媒)	3	10	30
動物数（腫瘍性病変） (続き)												
偶発的 / 自然発生所見 (続き)												
ポリープ, 子宮内膜間質, 良性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	2	2	5	3	2
神経鞘腫, 悪性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	2	0	0
膣												
顆粒細胞腫, 良性, 原発性	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0	0
特記所見::												
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
非腫瘍性組織学的変化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

略語	定義
BLOQ	定量限界以下 0.00436 μg/mL
NA	実施せず
No.	数
TK	トキシコキネティクス
-	特記すべき所見なし
*	$p < 0.05$

a. 生存数を考慮し，FDA と相談した結果，計画前安楽死を実施した。

b. 被験物質群は群平均値で示す。対照群は血漿中濃度の確認のみを実施した。

c. 本個体は溶媒対照群の動物であり，オムビタスビルが投与されていないことから，本個体の死亡はオムビタスビルに起因するものではないと考えられた。

d. 雌において，用量依存的な死亡例がみられた。しかし，多重比較を考慮すると，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。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。

e. 本試験でみられた腫瘍は，同系統の同週齢の CD®[Crl:CD® (SD)]ラットで一般的にみられるものであった。

2.6.7.11 パリタプレビル生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a] (mg/kg/日)	動物数/群	NOAEL (mg/kg/日)	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
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	6（妊娠動物）	-[b]	母動物，胎児ともに著変なし 妊娠 15 日の最高曝露量 (300/100 mg/kg/日)：Cmax=127 µg/mL, AUC=1340 µg•h/mL	R&D/09/891	4.2.3.5.2-450-1
ラット /Sprague-Dawley	経口	妊娠 6 日－妊娠 17 日	0/0, 100/15, 200/20, 300/30, or 450/45	5（妊娠動物）	-[b]	母動物，胎児ともに著変なし 妊娠 17 日の最高曝露量(300/30 mg/kg/日)：Cmax=13.3 µg/mL, AUC=82.4 µg•h/mL	R&D/09/882	4.2.3.5.2-450-3
ウサギ [New Zealand White Hra:(NZW)SPF]	経口	妊娠 7 日－妊娠 19 日	0/0, 100/100, 200/200, 400/400	4（妊娠動物）	-[b]	対照群を含むすべての群の母動物で摂餌量の減少を伴う体重増加量の減少がみられた。 妊娠 20 日における子宮検査では著変なし 妊娠 19 日の最高曝露量 (400/400 mg/kg/日)：Cmax=0.333 µg/mL, AUC=2.39 µg•h/mL	R&D/09/599	4.2.3.5.2-450-5

a. 投与量をパリタプレビル/r の順に示す

b. 非 GLP 試験のため，評価項目が限定的であったため無毒性量を特定しなかった。マウス及びラットでは毒性所見はみられなかった。ウサギでは対照群を含むすべての群で，母体毒性がみられた

2.6.7.11　　オムビタスビル生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験

2.6.7.12 パリタプレビル生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験－報告書番号 R&D/10/1351 : Oral Fertility and General Reproduction Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 in Rats

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP00/82554TL

動物種/系統:	ラット/Crl:CD®(SD)	投与期間:	M ; 59 日間 (交配前 28 日から) F ; 23－37 日間 (交配前 14 日から)	報告書番号:	R&D/10/1351
投与開始時週齢:	F: 10 週齢 M: 11 週齢	交尾成立日: 帝王切開日:	妊娠 0 日 妊娠 13 日	CTD における記載箇所:	4.2.3.5.1-450-1
初回投与日:	2010 年 11 月 16 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:		300/30 mg/kg/日 パリタプレビル/r			

M : 雄, F : 雌

2.6.7.12 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/10/1351（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP00/82554TL

投与量(mg/kg/日) パリタプレビル/r	0/0	6/30	60/30	300/30
M トキシコキネティクス				
評価対象動物数	6	6	6	6
パリタプレビル AUC_{0-t} (μg•h/mL): Day 28	-	0.396 ± 0.213	21.9 ± 9.53	11.5 ± 7.87
リトナビル AUC_{0-t} (μg•h/mL): Day 28	-	20.2 ± 2.65	15.3 ± 3.63	12.8 ± 3.64
M				
評価対象動物数	25	25	25	25
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	2[a]	3[b]
一般状態				
軽微な流涎	12/8	41/12	48/11	128/22**
剖検	-	-	-	-
体重 (%[c])	525.8 g	+3.7	+1.9	+1.3
体重増加量 (%[c])	165.4 g	+11.5	+6.0	+3.4
摂餌量 (%[c])	24.3 g/日	+2.5	+0.4	+2.5

- 特記すべき変化なし ** = $p \leq 0.01$, M：雄

a. 動物番号 4553 及び 4555 は，一般状態の悪化のため，それぞれ Day 43 及び Day 15 に安楽死した

b. 動物番号 4578 及び 4587 は，一般状態の悪化のため，それぞれ Day 5 及び Day 44 に安楽死した。.動物番号 4592 は不慮の負傷により Day 7 に安楽死した

c. 体重は Day 60，摂餌量は Day 1 から Day 56 の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は測定値を用いて解析した

2.6.7.12 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/10/1351（続き）

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP00/82554TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0	6/30	60/30	300/30
M 評価対象動物数	25	25	25	25
交尾動物数	25/25	25/25	24/24[a]	22/23[a]
授胎動物数[b]	25/25	24/24[c]	23/24	22/22

M：雄

a. 一般状態の悪化又は不慮の負傷により安楽死した動物は交配に供されなかった

b. 交尾した雌の妊娠が確認された動物数

c. 動物番号 4546 (雄)は，交尾した動物番号 4646 (雌)を妊娠 2 日に安楽死し，妊娠状態を評価できなかったため，除いた

2.6.7.12 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/10/1351（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP00/82554TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0	6/30	60/30	300/30
F トキシコキネティクス:				
評価対象動物数	6	6	6	6
パリタプレビル AUC_{0-t} (μg•h/mL): Day 15	-	0.0752 ± 0.0333	6.98 ± 4.36	35.6 ± 11.9
リトナビル AUC_{0-t} (μg•h/mL): Day 15	-	30.3 ± 4.41	21.9 ± 6.35	29.9 ± 5.08
F				
交尾動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	25	25	24	25
死亡及び切迫安楽死動物数	0	1[a]	0	0
一般状態				
軽微な流涎 (交配前)	0/0	0/0	2/2	7/5**
軽微な流涎 (妊娠期間)	1/1	1/1	19/8**	32/11**
交配前性周期	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
交配前体重 (%[b])	258.3 g	+1.6	+0.3	+1.8
交配前体重増加量 (%[b])	14.0 g	+8.6	+7.1	+21.4
妊娠時体重 (%[b])	316.8 g	+2.1	+1.2	+1.4
妊娠時体重増加量 (%[b])	55.6 g	-5.0	-0.5	-9.0
交配前摂餌量 (%[a])	16.1 g/日	-4.3	-5.0	-3.1

- 特記すべき変化なし ** = $p \leq 0.01$, F：雌

a. 動物番号 4646 (雌)は，一般状態の悪化のため，妊娠 2 日に安楽死したため除外した

b. 交配期間終了時又は妊娠期間終了時の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は測定値を用いて解析した

2.6.7.12 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/10/1351（続き）

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP00/82554TL

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r	0	6/30	60/30	300/30
F				
妊娠時摂餌量 (%[a])	20.1 g/日	+3.5	+2.0	+3.5
平均着床後胚損失率 (%)	6.3	8.2	8.6	5.5
平均性周期数 /14 Days				
投与期間開始前	3.4	3.4	3.2	3.4
交配前	3.2	3.4	3.3	3.1
平均交配所要日数	2.8	3.2	2.2	3.3
精子が確認された動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	25/25	24/24[b]	24/25	25/25
流産又は全胚吸収動物数	0	0	1	0
平均黄体数	15.1	14.7	15.2	15.4
平均着床数	13.7	14.2	14.6	14.4
平均着床前胚損失率 (%)	9.5	3.4	4.1	6.0
生存胚数	321	315	318	341
平均死亡胚数	0.9	1.1	0.8	0.8
死亡胚数	22	26	19	19

F：雌

a. 妊娠期間 (妊娠 0–13 日) の摂餌量。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は測定値を用いて解析した

b. 動物番号 4646 (雌)は，一般状態の悪化のため，妊娠 2 日に安楽死し，妊娠状態を評価できなかったため除外した

2.6.7.12 オムビタスビル生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験－報告書番号 R&D/12/279：An Oral (Gavage) Fertility and Early Embryonic Development Study of A-1233617 in Mice

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

動物種/系統:	マウス/Crl:CD-1(ICR)	投与期間:	M；43 日間 (交配前 14 日から) F；21–34 日間 (交配前 14 日から)	報告書番号:	R&D/12/279
投与開始時日齢:	F: 61 日齢	交尾成立日: 妊娠 0 日		CTD における記載箇所:	4.2.3.5.1-267-1
	M: 61 日齢	帝王切開日: 妊娠 13 日			
初回投与日:	2012 年 3 月 15 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TPGS (質量比, 50:20:10:20)		

無毒性量:

F_0 (M):	200 mg/kg/日
F_0 (F):	200 mg/kg/日
F_1:	200 mg/kg/日

M：雄，F：雌

2.6.7.12 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/279（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)	0	5	20	200
M:				
評価対象動物数	30	30	30	30
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	1[a]	2[b,c]
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
器官重量 (絶対重量) (%[d])				
精嚢 (精嚢液を除く)	0.215 g	+15.8*[e]	-15.8*[e]	+23.7**[e]
前立腺	0.04 g	-18.4	+39.5**[e]	+31.6**[e]
器官重量 (相対重量) (%[d])				
精嚢 (精嚢液を除く)	0.5 g	+14.2*[e]	-17.3*[e]	+20.6**[e]
前立腺	96.4 g	-18.9	+36.9	+29.1

- 特記すべき変化なし　　* = $p \leq 0.05$　　** = $p \leq 0.01$, M：雄

a. 動物番号 373 は Day 29 に死亡発見された。死因は特定できなかった

b. 動物番号 399 は肢の外傷のため，Day 3 に安楽死した

c. 動物番号 416 は，投与ミスが疑われたため，Day 28 に安楽死した

d. 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は測定値を用いて解析した

e. これらの変化は，交配や受胎能に影響はなく，平均値は試験実施施設のバックグランドデータの範囲内であることから，毒性と判断しなかった

2.6.7.12 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/279（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)	0	5	20	200
M:				
評価対象動物数	30	30	30	30
体重 (%[a])	39.6 g	+1.3	+1.8	+2.0
体重増加量 (%[a])	+2.2 g	+4.5	+13.6	+18.2
摂餌量 (%[a])	4.6 g/day	-2.2	0	+2.2
交尾動物数	30	30	30	29
授胎動物数[b]	28	26	28	27

M：雄

a. 体重は Day 43，摂餌量は Day 1 から Day 42 の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は測定値を用いて解析した

b. 交尾した雌の妊娠が確認された動物数

2.6.7.12 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/279（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)	0	10	40	200
F:				
交尾動物数	30	30	30	30
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
交配前性周期	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
交配前体重 (%[a])	27.8 g	+0.7	+1.8	0.0
交配前体重増加量 (%[a])	+1.1 g	+18.2	+45.5	+18.2
妊娠時体重 (%[a])	40.7 g	-0.3	+0.7	-0.7
妊娠時体重増加量 (%[a])	+12.8 g	+1.6	+2.3	+0.8
交配前摂餌量 (%[a])	4.9 g/day	-8.2	-10.2	-6.1
妊娠時摂餌量 (%[a])	5.3 g/day	-3.8	-5.7	-5.7
平均着床後胚損失率 (%)	10.9	5.9	6.1	5.1

- 特記すべき変化なし，F：雌

a. 交配前 (Day 14), 妊娠期間（妊娠 13 日又は妊娠 0–13 日）の測定値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は測定値を用いて解析した

2.6.7.12 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/279（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)	0	10	40	200
F				
平均性周期数 /14 日				
投与期間開始前	3.1	2.9	2.9	2.8
交配前	2.8	2.8	2.5	2.5
平均交配所要日数	2.5	2.3	2.9	2.9
精子が確認された動物数	29	29	26	30
妊娠動物数	28/30	26/30	28/30	28/30
流産又は全胚吸収動物数	0	0	0	0
平均黄体数	13.2	12.8	13.0	12.5
平均着床数	12.8	12.6	13.0	12.3
平均着床前胚損失率 (%)	2.5	1.6	0.5	1.5
生存胚数	321	309	342	329
平均死亡胚数	1.3	0.7	0.8	0.6
死亡胚数	36	19	21	16

F：雌

2.6.7.13 パリタプレビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 パリタプレビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/09/1178：Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of A-1043422 and A-84538 in Mice, Including a Toxicokinetic Evaluation

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/65017TL

動物種/系統:	マウス/Crl:CD-1(ICR)	投与期間:	妊娠 6 日–妊娠 15 日
投与開始時週齢:	11 週間	交尾成立日:	妊娠 0 日
初回投与日:	2009 年 10 月 7 日	帝王切開日:	妊娠 18 日
		投与方法:	投与方法:
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)

報告書番号:	R&D/09/1178		
CTD における記載箇所:	4.2.3.5.2-450-2		
GLP 適用:	適		

無毒性量: F_0：300/30 mg/kg/日 パリタプレビル/r
F_1：300/30 mg/kg/日 パリタプレビル/r

2.6.7.13.1 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/09/1178（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/65017TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)	0/0	30/30	100/30	300/30
トキシコキネティクス: パリタプレビル				
母動物 AUC (μg•h/mL): 妊娠 6 日	-	106	569	1260
母動物 AUC (μg•h/mL): 妊娠 15 日	-	224	631	686
母動物 C_{max} (μg/mL): 妊娠 6 日	-	15.6	76.6	106
母動物 C_{max} (μg/mL): 妊娠 15 日	-	23.8	68.3	99.1
トキシコキネティクス: リトナビル				
母動物 AUC (μg•h/mL): 妊娠 6 日	-	82.8	57.4	31.8
母動物 AUC (μg•h/mL): 妊娠 15 日	-	76.8	42.1	30.3
母動物 C_{max} (μg/mL): 妊娠 6 日	-	8.78	7.16	2.31
母動物 C_{max} (μg/mL): 妊娠 15 日	-	7.27	5.33	2.03

- 検出せず; 検出限界：パリタプレビル；0.0202 μg/mL, リトナビル；0.00206 μg/mL

2.6.7.13.1 パリタプレビル生殖発生毒性試験ー報告書番号 R&D/09/1178（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/65017TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)	0/0	30/30	100/30	300/30
母動物:				
評価対象動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	15	18	22	22
死亡及び切迫安楽死動物数	1	1	0	1
流産又は全胚吸収動物数	1	1	0	0
早産数	2	0	0	1
一般状態	-	-	-	-
剖検 [a]	-	-	-	-
体重 妊娠 18 日 [b] (g)	44.8	52.0	50.6	52.1
体重増加量 妊娠 6 日–妊娠 9 日 [b] (g)	0.0	1.9**	1.2*	2.2**
体重増加量 妊娠 6 日–妊娠 16 日 [b] (g)	12.8	16.8	15.8	16.7
胎児:				
評価母体数	11	17	22	20
平均黄体数	12.4	13.2	13.2	13.0
平均着床数	12.3	13.0	12.8	12.7
平均着床前胚損失率 (%)	1.2	1.3	2.9	1.7

* $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$

- 特記すべき変化なし

a. パリタプレビルに起因する変化

b. 平均値を示す。対照群と投与群の差は示していない。統計学的有意差は測定値を用いて解析した

2.6.7.13.1 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/09/1178（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 74983PP01/65017TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)	0/0	30/30	100/30	300/30
胎児 (続き):				
評価母体数	11	17	22	20
胎児数	112	207	262	233
平均吸収胚数	2.1	0.8	0.9	1.0
死亡胎児をもつ母動物数	0	0	0	1
平均着床後胚損失率 (%)	15.5	6.0	7.3	8.4
平均胎児体重(g) (雌雄)	1.20	1.22	1.18	1.28
胎児の性比 (%M)	44.7	48.4	48.9	50.8
平均生存胎児数 [a]	12	17	22	20
胎児の変異 [b]				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし

a. 妊娠 17 日又は妊娠 18 日の早産児である胎児番号 8018 及び胎児番号 8025 を含む

b. パリタプレビルに起因する変化

2.6.7.13.2 パリタプレビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/09/847：An Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study with A-1043422 and A-84538 in the Rat, Including a Toxicokinetic Evaluation

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 85585-21/69514TL

動物種/系統:	ラット/CD® [Crl:CD®(SD)]	投与期間:	妊娠 6 日–妊娠 17 日	報告書番号:	R&D/09/847
投与開始時週齢:	8–10 週齢	交尾成立日:	妊娠 0 日	CTD における記載箇所:	4.2.3.5.2-450-4
初回投与日:	2009 年 7 月 20	帝王切開日:	妊娠 20 日	GLP 適用:	適
		投与方法:	経口		
特記事項:	なし	溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)		
無毒性量:		F_0 : 450/45 mg/kg/日 パリタプレビル/r			
		F_1 : 450/45 mg/kg/日 パリタプレビル/r			

2.6.7.13.2 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/09/847（続き）

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル Lots: 85585-21/69514TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)	0/0	30/15	100/15	450/45
トキシコキネティクス: パリタプレビル			Mean ± SD[a]	
母動物 AUC (µg•h/mL): 妊娠 6 日	-	5.73 ±1.58	42.8 ±15.1	65.8 ± 23.6
母動物 AUC (µg•h/mL): 妊娠 17 日	-	2.31 ± 0.542	45.2 ± 68.6	58.6 ± 47.1
母動物 C_{max} (µg/mL): 妊娠 6 日	-	1.69 ± 1.04	6.97 ± 2.35	8.11 ± 2.53
母動物 C_{max} (µg/mL): 妊娠 17 日	-	0.770 ± 0.272	7.27 ± 9.87	10.0 ± 7.18
トキシコキネティクス: リトナビル				
母動物 AUC (µg•h/mL): 妊娠 6 日	-	15.9 ± 1.57	9.75 ± 3.97	20.8 ± 7.37
母動物 AUC (µg•h/mL): 妊娠 17 日	-	8.46 ± 1.38	8.22 ± 2.69	26.2 ± 6.73
母動物 C_{max} (µg/mL): 妊娠 6 日	-	2.21 ±0.241	1.18 ±0.599	1.50 ±0.482
母動物 C_{max} (µg/mL): 妊娠 17 日	-	1.33 ±0.353	1.12 ±0.391	2.69 ±0.823

a. 平均値±標準偏差を示す
- 特記すべき変化なし

2.6.7.13.2 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/09/847（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 85585-21/69514TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)	0/0	30/15	100/15	450/45
母動物:				
評価対象動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	25	25	25	25
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0
流産数	0	0	0	0
全胚吸収動物数	0	0	0	0
一般状態 [a]				
口周囲の汚れ，赤色	0/0	0/0	15/8	15/8
鼻周囲の汚れ，赤色	3/2	0/0	12/10	15/10
体重 [b] (g)				
妊娠 18 日	330.2	+2	+1	+2
体重増加量 [b] (%)				
妊娠 6 日–妊娠 9 日	10.0	-7	-4	-14
妊娠 6 日–妊娠 18 日	83.3	+8	+7	+7
摂餌量 [b] (%)				
妊娠 6 日–妊娠 18 日	20.9	+4	+1	+3
剖検	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし

a. 妊娠 6 日–妊娠 20 日。観察回数/動物数

b. 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計学的有意差は測定値を用いて解析した

2.6.7.13.2 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/09/847（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル Lots: 85585-21/69514TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)	0/0	30/15	100/15	450/45
母動物 (続き):				
平均黄体数	12.7	13.4	12.4	13.2
平均着床数	11.7	11.8	11.5	12.0
妊娠子宮重量 (g)	67.9	68.5	69.2	70.2
平均着床前胚損失率 (%)	6.81	12.01	6.68	7.60
胎児:				
評価母体数	25	25	25	25
胎児数	281	274	277	283
平均吸収胚数 (早期 + 後期)	0.4	0.8	0.4	0.7
死亡胎児をもつ母動物数	0.0	0.0	0.0	0.0
平均着床後胚損失率 (%)	3.66	7.79	4.06	6.27
平均胎児体重(g) (雌雄)	3.96	4.00	4.07	4.02
胎児の性比 (%雄)	45.6	53.3	49.9	50.3
胎児の変異 [a]				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし

a. パリタプレビルに関する変化

2.6.7.13 オムビタスビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 オムビタスビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/10/1462：A Dose Range Finding Embryo Fetal Development Study of A-1233617 by Oral Gavage in Mice

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 85247PP00

動物種/系統:	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/群	無毒性量[a] (mg/kg/日)	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
マウス/ Crl:CD-1(ICR)	経口 PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TPGS (質量比, 50:20:10:20)	妊娠 6 日–妊娠 15 日	0, 15, 50, 150, 500	10 (妊娠動物)	500	なし	R&D/10/1462	4.2.3.5.2-267-1

a. 母動物及び胎児における曝露量は 150 mg/kg/日で飽和した

2.6.7.13.2 オムビタスビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/11/369：An Embryo Fetal Development Study of A-1233617 by Oral Gavage in Mice

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 85247PP00

動物種/系統:	マウス/Crl:CD-1(ICR)	投与期間:	妊娠 6 日–妊娠 15 日	報告書番号:	R&D/11/369
投与開始時日齢:	77 日齢	交尾成立日:	妊娠 0 日	CTD における記載箇所:	4.2.3.5.2-267-2
初回投与日:	2011 年 4 月 20 日	帝王切開日:	妊娠 18 日	GLP 適用:	適
特記事項:	母動物及び胎児のトキシコキネティクス実施	投与方法:	経口		

溶媒 / 投与形態: Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, 40:20:20:20)

無毒性量:

F_0: 150 mg/kg/日

F_1: 150 mg/kg/日

2.6.7.13.2 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/11/369（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0	15	50	150
トキシコキネティクス：	6[a]	18[a]	18[a]	18[a]
母動物 AUC (µg•h/mL)[b]	-	13.6	40.4	38.0
母動物 C_{max} (µg/mL)[b]	-	1.10	2.49	2.73
胎児 妊娠 16 日 [c] (µg•h/mL)	-	0.197	0.688	0.670
胎児:母動物 AUC 比	-	0.014	0.017	0.018

- 検出せず; 定量限界 (0.00519 µg/mL) 以下

a. n = 3/サンプル時点，対照群のサンプル時点は 3，投与群は 4

b. 妊娠 15 日に採取.

c. 胎児の血液サンプルをプールして使用

2.6.7.13.2 オムビタスビル生殖発生毒性試験ー報告書番号 R&D/11/369（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0	15	50	150
母動物				
評価対象動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	25	25	24	23
死亡及び切迫安楽死動物数	1[a]	0	0	0
流産又は死産動物数	0	0	0	0
全胚吸収動物数	0	0	0	1[b]
一般状態[c]	-	-	-	-
剖検[c]	-	-	-	-
体重増加量[d] (%)	22.0 g	-2.7	-1.8	-2.7
評価母体数	24	25	24	22
平均黄体数	15.2	14.7	15.4	14.7
平均着床数	15.1	14.5	15.3	14.6
平均着床前胚損失率 (%)	0.7	1.3	0.7	0.9

- 特記すべき変化なし

a. 投与ミス

b. 動物番号 2777 は妊娠 18 日に出産。出生時に著変はみられなかった

c. オムビタスビルに起因する変化

d. 妊娠 6 日から妊娠 16 日の変化量。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す

2.6.7.13.2 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/11/369（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0	15	50	150
胎児:				
評価母体数	24	25	24	22
胎児数	337	338	349	303
平均吸収胚数	1.1	1.0	0.8	0.8
死亡胎児をもつ母動物数	1	0	0	2
平均着床後胚損失率 (%)	7.3	6.7	5.1	6.6
平均胎児体重(g) (雌雄)	1.35	1.35	1.28**[a]	1.37
胎児の性比 (%雄)	48.2	54.1	48.4	52.8

** 対照群と比較した際の統計学的有意差($p \leq 0.01$).

a. オムビタスビルに起因せず，毒性学的意義もないと考えられる

2.6.7.13.2 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/11/369（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0	15	50	150
評価母体数	24	25	24	22
胎児数	337	338	349	303
胎児の変異				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし

2.6.7.13.3 オムビタスビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/10/1491：A Range Finding Oral Embryo Fetal Developmental Toxicity Study with A-1233617 in Rabbit, Including a Toxicokinetic Evaluation

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

動物種/系統:	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/群	無毒性量[a] (mg/kg/日)	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
ウサギ/ New Zealand White	経口 Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, 40:20:20:20)	妊娠 7 日–妊娠 19 日	0, 10, 60, 200	7 (妊娠動物)	200	なし	R&D/10/1491	4.2.3.5.2-267-3

a. 母動物及び胎児における曝露量は 60 mg/kg/日で飽和した

2.6.7.13.4 オムビタスビル生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書番号 R&D/11/406：An Oral Developmental Toxicity Study with A-1233617 in Rabbit, Including a Toxicokinetic Evaluation

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

動物種/系統:	ウサギ/Hra:(NZW)SPF	投与期間:	妊娠 7 日–妊娠 19 日	報告書番号	R&D/11/406
投与開始時月齢:	5–5.5 ヵ月齢	交尾成立日:	妊娠 0 日	CTD における記載箇所:	4.2.3.5.2-267-4
初回投与日:	2011 年 5 月 3 日	帝王切開日:	妊娠 29 日		
特記事項:	なし	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
		溶媒 / 投与形態:	Phosal 53 MCT: PEG-400: Poloxamer 124: Cremophor RH40 (質量比, 40:20:20:20)		

無毒性量:

F_0:	60 mg/kg/日
F_1:	60 mg/kg/日

2.6.7.13.4 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/11/406（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0	10	60
トキシコキネティクス：			
母動物 AUC (μg•h/mL): 妊娠 7 日	-	2.61	7.39
母動物 AUC (μg•h/mL): 妊娠 18 日	-	3.44	6.26
母動物 C_{max} (μg/mL): 妊娠 7 日	-	0.282	0.695
母動物 C_{max} (μg/mL): 妊娠 18 日	-	0.372	0.641
母動物 血漿中濃度 妊娠 19 日(μg/mL)	-	0.338	0.606
胎児 血漿中濃度 妊娠 19 日(μg/mL)[a]	-	0.0038	0.00829
胎児/母動物 AUC 比	-	0.0105	0.0139

- 検出せず; 定量限界以下

a. 胎児の血液サンプルをプールして使用

2.6.7.13.4 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/11/406（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0	10	60
母動物			
評価対象動物数	23	23	23
妊娠動物数	23	22	20
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0
流産又は死産動物数	0	0	0
全胚吸収動物数	0	0	0
一般状態	-	-	-
剖検 [a]	-	-	-
体重増加量 [b] (kg)	0.097 ± 0.17	0.030 ± 0.20	0.097 ± 0.13
摂餌量 [b] (g/日)	99.89 ± 34.94	94.63 ± 35.69	103.95 ± 30.65
評価母体数	23	22	20
平均黄体数	10.1	9.9	10.7
平均着床数	9.3	8.5	9.0
妊娠子宮重量 (kg)	0.484 ± 0.08	0.445 ± 0.11	0.468 ± 0.13
平均着床前胚損失率 (%)	7.69	14.39	16.44

- 特記すべき変化なし

a. オムビタスビルに起因する変化

b. 妊娠 7 日から妊娠 19 日の変化量

2.6.7.13.4 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/11/406（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 85247PP00

投与量 (mg/kg/日)	0	10	60
胎児:			
評価母体数	23	22	20
胎児数	208	178	172
平均生存胎児数	9.0	8.1	8.6
平均吸収胚数 [a]	0.3	0.4	0.4
死亡胎児をもつ母動物数	0	0	0
平均着床後胚損失率 (%)	2.98	4.72	4.00
平均胎児体重(g)	38.71	39.52	39.63
胎児の性比 (%雄)	49.0	51.5	51.6
胎児の変異 [b]			
外表異常	-	-	-
内臓異常	-	-	-
骨格異常	-	-	-

- 特記すべき変化なし

a. 早期胚吸収及び後期胚吸収を含む

b. オムビタスビルに起因する変化

2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－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－報告書番号 R&D/12/186：An Oral (Gavage) Pre- and Postnatal Study with A-1043422 in Combination with A-84538 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP11/04301TL

動物種/系統:	ラット/Crl:CD(SD)	投与期間:	妊娠 7 日–妊娠 24 日, 授乳 14 日 (TK)又は授乳 20 日	報告書番号:	R&D/12/186
投与開始時日齢:	約 79 日齢	交尾成立日:	妊娠 0 日	CTD における記載箇所:	4.2.3.5.3-450-1
初回投与日:	2012 年 2 月 20 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
溶媒 / 投与形態:	Cremophor EL: PEG-400: oleic acid (質量比, 10:10:80)				
特記事項:	トキシコキネティクス実施	同腹児数の調整	調整なし		

無毒性量

F_0 母動物:	300/30 mg/kg/日
F_1 雄出生児:	300/30 mg/kg/日
F_1 雌出生児:	300/30 mg/kg/日

2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/186（続き）

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP11/04301TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)	0	6/30	30/30	300/30
F_0 母動物: トキシコキネティクス:				
パリタプレビル C_{max} (μg/mL)	NA	0.0835 ± 0.0306	0.0802 ± 0.604	25.1 ± 27.5
パリタプレビル AUC (μg•h/mL)	NA	0.345 ± 0.149	5.36 ± 4.00	116 ± 133
リトナビル C_{max} (μg/mL)	NA	3.20 ± 0.231	2.93 ± 0.709	2.64 ± 1.6
リトナビル AUC (μg•h/mL)	NA	18.1 ± 5.52	20.2 ± 7.32	17.0 ± 10.8
妊娠動物数	24	24	24	25
死亡動物数	0	1[a]	1[a]	1[a]
流産又は全胚吸収動物数	0	0	0	0
一般状態				
流涎	-	-	**	**
腹部被毛の汚れ	-	-	-	**
剖検	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし。** 対照群と比較した際の統計学的有意差 ($p \leq 0.01$)

a. 母動物番号 2233 (6/30 mg/kg 群)は妊娠 22 日に死亡発見された; 死因は出産時の合併症と推測された。母動物番号 2263 (30/30 mg/kg 群) は授乳 20 日に死亡発見された; 死因は投与ミスであった。母動物番号 2227 (300/30 mg/kg 群) は授乳 21 日に死亡発見された; 死因は最終投与日に生じた偶発的な負傷であった

2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/186（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP11/04301TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)	0	6/30	30/30	300/30
F_0 母動物:				
妊娠 20 日の体重(%[a])	380.4 g ± 23.4	+0.29	-0.08	+0.66
妊娠 7 日–妊娠 20 日の体重増加量 (%[a])	+113.7 ± 17.0	+3.4	+1.1	+4.9
授乳 21 日の体重 (%[a])	324.8 g ± 21.8	+1.4	+3.5	+5.5
授乳 1 日–授乳 21 日の体重増加量 (%[a])	+31.5 ± 13.6	+22.2	+35.2	+58.1
妊娠 7 日–妊娠 20 日の絶対摂餌量 (%[a])	24.7 ± 2.8	-6.5	-6.1	-5.7
妊娠 7 日–妊娠 20 日の相対摂餌量 (%[a])	79.2 ± 6.9	-5.4	-5.6	-4.9
授乳 1 日–授乳 14[b] 日のの絶対摂餌量 (%[a])	46.0 ± 6.6	+3.0	+5.2	+5.4
授乳 1 日–授乳 14[b] 日の相対摂餌量 (%[a])	150.8 ± 21.7	+3.0	+3.4	+3.5
平均妊娠期間 (日)	22.5 ± 0.5	22.4 ± 0.5	22.2 ± 0.4	22.3 ± 0.5
異常分娩	0	1[c]	0	0

a. 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す
b. 授乳 14 日以降は出生児が摂餌を開始することが想定されていることから，母動物の授乳 14 日–授乳 21 日の摂餌量を示していない
c. 母動物番号 2233 の死因は分娩中の合併症に関連すると考えられた (死亡前に一部の分娩を終えていた)

2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/186（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP11/04301TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)		0	6/30	30/30	300/30
F_1 出生児	評価母体数	24	23	24	25
(離乳前):	平均着床数 (平均値 ± 標準偏差)	14.3 ± 3.0	14.6 ± 1.7	14.5 ± 1.8	14.7 ± 1.6
	平均出生児数 (平均値 ± 標準偏差)	13.6 ± 2.9	13.5 ± 1.8	13.4 ± 2.1	14.0 ± 1.6
	平均生存出生児数 (平均値 ± 標準偏差)	13.3 ± 2.8	13.4 ± 1.8	13.4 ± 2.1	13.9 ± 1.6
	死産出生児をもつ母動物数	3	1	1	2
	Day 4 までの生存出生児数	315/320	302/308	314/321	338/347
	離乳までの生存出生児数	314/315	300/302	313/314	336/338
	全同腹児損失をもつ母動物数	0	0	0	0
	体重増加量[a] (g)	+31.2	+32.1	+31.8	+30.7
	性比 (生後 1 日) (平均値 ± 標準偏差)	51.2 ± 15.8	51.8 ± 14.0	47.6 ± 13.0	49.0 ± 11.8
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	反射及び身体発達[b]	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし

a. 出生から離乳までの期間の変化量

b. 平面立ち上がり反応，耳介の開展，眼瞼開裂，驚愕反応，空中立ち上がり反応，瞳孔反射を含む

2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/186（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP11/04301TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)		0	6/30	30/30	300/30
F_1 雄出生児:	離乳後評価動物数	25	25	25	25
(離乳後)	死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	体重増加量 [a] (g)	+437.3 ± 29.5	+436.0 ± 41.6	+444.3 ± 34.5	+443.3 ± 44.0
	絶対摂餌量 (%[b])	25.3 ± 1.6	-2.0	+0.40	-0.79
	相対摂餌量 (平均値 ± 標準偏差 [b])	88.6 ± 3.3	-2.1	-1.3	-1.3
	包皮の分離 (日) (平均値 ± 標準偏差)	47.8 ± 1.5	47.8 ± 1.4	47.7 ± 1.7	48.0 ± 1.4
	感覚機能	-	-	-	-
	自発運動量	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-
	平均交配所要日数 (平均値 ± 標準偏差)	2.6 ± 1.0	3.4 ± 2.1	3.3 ± 2.2	3.1 ± 1.7
	交尾動物数	25	25	25	24
	授胎動物数	21	23	25	23

- 特記すべき変化なし

a. 離乳から交配までの変化量。平均値 ± 標準偏差を示す

b. 対照群は平均値 ± 標準偏差を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す

2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/186（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP11/04301TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)		0	6/30	30/30	300/30
F_1 雌出生児:	離乳後評価動物数	25	25	25	25
(離乳後)	死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	交配前体重増加量 [a] (g)	+224.0 ± 24.6	+227.7 ± 24.8	+226.6 ± 23.4	+222.6 ± 24.0
	妊娠 0 日–妊娠 21 日の体重増加量 [b] (g)	+179.7 ± 20.3	-2.2	-2.9	+0.61
	交配前絶対摂餌量 (%[b])	17.9 ± 1.6	0	0	-0.56
	交配前相対摂餌量 (%[b])	98.9 ± 4.7	-1.9	-1.6	-0.81
	妊娠 0 日–妊娠 21 日の絶対摂餌量 (%[b])	25.8 ± 2.1	+0.78	-0.78	+1.5
	妊娠 0 日–妊娠 21 日の相対摂餌量 (%[b])	74.9 ± 5.7	+0.40	-0.40	+2.0

- 特記すべき変化なし

a. 離乳から交配までの変化量。平均値 ± 標準偏差を示す

b. 対照群は平均値 ± 標準偏差を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す

2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/186（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP11/04301TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)		0	6/30	30/30	300/30
F_1 雌出生児:	平均膣開口日数 (平均値 ± 標準偏差)	33.7 ± 3.0	33.6 ± 2.1	33.7 ± 3.0	33.2 ± 2.9
(離乳後)	感覚機能	-	-	-	-
	自発運動量	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-
	平均交配所要日数 (平均値 ± 標準偏差)	2.6 ± 1.0	3.4 ± 2.1	3.3 ± 2.2	3.1 ± 1.7
	精子が確認された動物数	25	25	25	25
	妊娠動物数	21	23	25	25
	平均黄体数 (平均値 ± 標準偏差)	15.9 ± 2.2	15.2 ± 1.7	15.4 ± 2.0	15.8 ± 2.1
	平均着床数 (平均値 ± 標準偏差)	15.4 ± 2.1	14.7 ± 1.8	14.3 ± 3.4	15.3 ± 2.0
	平均着床前胚損失率 (%) (平均値±標準偏差)	3.0 ± 3.8	3.3 ± 4.9	6.3 ± 18.8	2.9 ± 4.4
F_2 胎児:	平均生存胚数 (平均値 ± 標準偏差)	14.4 ± 2.0	14.4 ± 1.8	13.5 ± 3.2	14.8 ± 1.9
	平均吸収胚数 (平均値 ± 標準偏差)	1.0 ± 1.1	0.3 ± 0.6	0.8 ± 1.2	0.6 ± 1.0
	死亡胚をもつ母動物数	0	0	0	0
	死亡胚数	0	0	0	0

- 特記すべき変化なし

2.6.7.14 パリタプレビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/186（続き）

被験物質: パリタプレビル (A-1043422)/リトナビル; Lots: 88310PP11/04301TL

投与量 (mg/kg/日; パリタプレビル/r)		0	6/30	30/30	300/30
	平均着床後胚損失率 (%) (平均値 ± 標準偏差)	6.2 ± 6.5	2.2 ± 4.2	5.2 ± 7.6	3.4 ± 5.8
	胎児体重(g) (平均値 ± 標準偏差)	5.44 ± 0.35	5.46 ± 0.27	5.34 ± 0.49	5.34 ± 0.30
	胎児の性比 (%雄) (平均値 ± 標準偏差)	53.3 ± 14.0	55.8 ± 7.9	51.3 ± 15.9	48.9 ± 15.1
	胎児の変異	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし

2.6.7.14 オムビタスビル生殖発生毒性試験－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－報告書番号 R&D/12/711：A Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of A-1233617 by Oral (Gavage) in Mice, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

動物種/系統:	マウス/Crl:CD-1(ICR)	投与期間:	妊娠 6 日–授乳 20 日	報告書番号:	R&D/12/711
投与開始時日齢:	約 78 日齢	交尾成立日:	妊娠 0 日	CTD における記載箇所:	4.2.3.5.3-267-1
初回投与日:	2012 年 8 月 8 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
溶媒 / 投与形態:	PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TPGS (質量比, 50:20:10:20)				
特記事項:	トキシコキネティクス実施	同腹児数の調整	調整なし		

無毒性量

F_0 母動物: 200 mg/kg/日

F_1 雄出生児: 200 mg/kg/日

F_1 雌出生児 s: 200 mg/kg/日

2.6.7.14 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/711（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)	0	10	40	200
F_0 母動物: トキシコキネティクス [a]				
評価動物数	5	5	5	5
母動物血漿中濃度 (μg/mL)	NA	0.00576	0.0807	0.132
出生児血漿中濃度 (μg/mL)	NA	0.00	0.00740	0.0141
胎児/母動物血漿中濃度比	NA	0.00	0.0326	0.160

NA = 適用外

a. 血液サンプルは，分娩を終えた母動物 5 例から分娩後 21 日に安楽死後，採取した。血液サンプルは最終投与後約 24 時間に行った。母動物の血液サンプル採取に引き続き，出生児の評価に供しない出生児から血液サンプルを採取し，同腹児毎にプールした

2.6.7.14 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/711（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)	0	10	40	200
F_0 母動物: 主試験				
評価動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	20	21	22	23
計画外安楽死動物数	0	1[a]	0	1[a]
流産又は全胚吸収動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
妊娠 18 日の体重 (%[b])	57.1 g ± 4.1	+0.5	+0.7	-3.5
妊娠 6 日–妊娠 18 日の体重増加量 (%[b])	+26.8 ± 3.8	+3.0	+2.6	-5.6
授乳 21 日の体重 (%[b])	44.7 g ± 3.6	+0.7	-0.2	+2.5
授乳 1 日–授乳 21 日の体重増加量 (%[b])	+9.4 ± 4.2	+2.1	+4.3	+20.2
平均妊娠期間 (日)	19.9 ± 0.6	19.9 ± 0.3	19.6 ± 0.5	19.8 ± 0.4
異常分娩	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし

a. 投与ミス又は投与ミスによる異常呼吸がみられたため，動物番号 2750 (10 mg/kg 群)は授乳 13 日，動物番号 2782 (200 mg/kg 群)は授乳 9 日に，それぞれ安楽死した

b. 対照群は平均値 ± 標準偏差を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す

2.6.7.14 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/711（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)		0	10	40	200
F_1 出生児	評価母体数	20	21	22	23
(離乳前):	平均着床数 (平均値 ± 標準偏差)	13.4 ± 2.2	13.8 ± 2.6	13.2 ± 1.3	13.5 ± 1.6
	平均出生児数 (平均値 ± 標準偏差)	12.4 ± 2.2	13.1 ± 2.9	12.8 ± 1.5	12.5 ± 2.0
	平均生存出生児数 (平均値 ± 標準偏差)	12.3 ± 2.2	13.1 ± 2.9	12.8 ± 1.4	12.4 ± 2.1
	死産出生児をもつ母動物数	4	0**	0**	0**
	出生後 4 日までの生存出生児数	224/233	272/276	265/281	275/286
	離乳までの生存出生児数	213/224	216/272**	242/265	256/275
	全同腹児損失をもつ母動物数	1	0	0	0
	体重増加量 [a] (g)	+6.9	+5.8	+7.5	+6.3
	性比 (生後 1 日) (平均値 ± 標準偏差)	48.6 ± 14.2	44.6 ± 10.2	55.7 ± 12.1	50.2 ± 11.9
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし ** = $P \leq 0.01$

a. 出生から離乳までの期間の変化量

2.6.7.14 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/711（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)		0	10	40	200
F_1 雄出生児:	離乳後評価動物数	25	25	25	25
(離乳後)	死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	1[a]
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	体重増加量[b] (g)	+27.7 ± 2.4	+26.5 ± 3.4	+26.6 ± 3.7	+27.2 ± 2.3
	包皮の分離 (日) (平均値 ± 標準偏差)	30.8 ± 2.5	32.5 ± 3.1	31.3 ± 2.6	32.0 ± 3.0
	自発運動量	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-
	平均交配所要日数 (平均値 ± 標準偏差)	3.8 ± 3.8	2.1 ± 1.1	2.3 ± 1.8	2.7 ± 2.7
	交尾動物数	22	25	25	23
	授胎動物数	21	24	23	23

- 特記すべき変化なし

a. 動物番号 3290 は分娩後 23 日に死亡発見された

b. 離乳から交配までの変化量。平均値 ± 標準偏差を示す

2.6.7.14 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/711（続き）

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)		0	10	40	200
F_1 雌出生児:	離乳後評価動物数	25	25	25	25
(離乳後)	死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	1[a]
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	交配前体重増加量[b] (g)	+20.1 ± 3.0	+20.2 ± 2.5	+18.9 ± 2.2	+20.0 ± 2.2
	妊娠 0 日–妊娠 18 日の体重増加量[c] (g)	+33.4 ± 5.5	-2.4	+3.9	+3.3
	平均膣開口日数 (平均値 ± 標準偏差)	29.0 ± 2.4	30.6 ± 3.1	28.3 ± 1.7	30.1 ± 2.7
	自発運動量	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-

a. 動物番号 3397 は分娩後 26 日に死亡発見された
b. 離乳から交配までの変化量。平均値 ± 標準偏差を示す
c. 対照群は平均値 ± 標準偏差を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す

2.6.7.14 オムビタスビル生殖発生毒性試験－報告書番号 R&D/12/711（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 95438PP11

投与量 (mg/kg/日)		0	10	40	200
F_1 雌出生児:	平均交配所要日数 (平均値 ± 標準偏差)	3.8 ± 3.8	2.1 ± 1.1	2.3 ± 1.8	2.7 ± 2.7
(離乳後)	精子が確認された動物数	22	25	25	23
	妊娠動物数	21	24	23	23
	平均黄体数 (平均値 ± 標準偏差)	15.0 ± 3.0	13.9 ± 3.4	15.2 ± 1.9	14.8 ± 1.9
	平均着床数 (平均値 ± 標準偏差)	14.6 ± 3.0	13.7 ± 3.8	15.2 ± 1.8	14.7 ± 1.9
	平均着床前胚損失率 (%) (平均値 ± 標準偏差)	2.7 ± 5.9	3.7 ± 10.8	0.2 ± 1.2	0.5 ± 1.8
F_2:	平均生存胚数 (平均値 ± 標準偏差)	13.0 ± 3.4	12.6 ± 3.9	13.5 ± 2.2	13.3 ± 2.6
	平均吸収胚数 (平均値 ± 標準偏差)	1.6 ± 1.8	1.1 ± 1.4	1.6 ± 1.3	1.4 ± 1.3
	死亡胚をもつ母動物数	0	0	1	0
	死亡胚数	0	0	1	0
	平均着床後胚損失率 (%) (平均値 ± 標準偏差)	11.2 ± 13.3	8.5 ± 10.5	11.0 ± 8.9	10.2 ± 9.1
	胎児体重(g) (平均値 ± 標準偏差)	1.31 ± 0.08	1.34 ± 0.09	1. 31 ± 0.07	1.33 ± 0.07
	胎児の性比 (%雄) (平均値 ± 標準偏差)	54.7 ± 14.8	54.0 ± 16.1	52.5 ± 22.6	55.2 ± 15.1
	胎児の変異	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし

2.6.7.15 パリタプレビル新生児を用いた試験

パリタプレビルの幼若動物毒性試験は実施していない。

2.6.7.15 オムビタスビル新生児を用いた試験

オムビタスビル の幼若動物毒性試験は実施していない。

2.6.7.16 パリタプレビル局所刺激性試験

パリタプレビルにおいて局所刺激性を実施していない。

2.6.7.16 オムビタスビル局所刺激性試験

オムビタスビルにおいて局所刺激性を実施していない。

2.6.7.17 パリタプレビルその他の毒性試験

2.6.7.17.1 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/10/1064：Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of A-1043422 (with Impurities) and A-84538 in Sprague-Dawley Rats

被験物質: パリタプレビル(A-1043422)/リトナビル (パリタプレビルの不純物); Lots: 1775114 (不純物の lot)/74983PP01 (パリタプレビルの lot)

動物種/系統:	投与方法	投与期間	投与量[a] (mg/kg/日)	動物数/性/群	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	300/30, 300/30 (不純物添加)	15	不純物に起因した変化を含め毒性変化はみられなかった	R&D/10/1064	4.2.3.7.6-450-1

a. 投与量をパリタプレビル/r の順に示す

2.6.7.17.2 パリタプレビルその他の毒性試験ー報告書番号 R&D/13/392：Salmonella Escherichia coli/Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay with A* Free Form

被験物質: A* .0; Lot Number: 10009738-0935

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数: 1	報告書番号: R&D/13/392
菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数: 3	CTD における記載箇所: 4.2.3.7.6-450-2
試験実施施設: Covance Laboratories, Inc. Greenfield, IN		GLP 適用: 適
代謝活性化系: Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9	培養あたりの生菌数: ~10^8	
溶媒: 被験物質: Dimethylsulfoxide (DMSO); 陽性対照: 純水 (sodium azide only); DMSO (その他の陽性対照物質)		
処理: プレート法(52 ± 4 時間)		処理年月日: 2013 年 5 月 15 日
細胞毒性: なし		
遺伝毒性: なし		

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.2 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/392（続き）

被験物質: A* .0; Lot Number: 10009738-0935

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
非存在下	DMSO	100 μL/plate	10 ± 5	71 ± 14	12 ± 5	6 ± 3	17 ± 4
	A*	1.60	7 ± 2	65 ± 4	8 ± 5	5 ± 2	13 ± 5
		5.00	11 ± 4	72 ± 4	10 ± 4	4 ± 2	14 ± 2
		16.0	8 ± 4	82 ± 19	8 ± 2	8 ± 1	22 ± 11
		50.0	14 ± 6	95 ± 23	12 ± 3	8 ± 6	23 ± 4
		160	12 ± 4[P]	79 ± 7[P]	14 ± 2[P]	10 ± 5[P]	20 ± 4[P]
		500	12 ± 3[P]	85 ± 11[P]	13 ± 1[P]	9 ± 2[P]	17 ± 8[P]
		1600	7 ± 2[P,O]	70 ± 13[P,O]	10 ± 6[P,O]	7 ± 2[P,O]	11 ± 4[P,O]
		5000	9 ± 2[P,O]	75 ± 7[P,O]	12 ± 1[P,O]	9 ± 3[P,O]	10 ± 3[P,O]
	2-nitrofluorene	1.0	449 ± 31				
	sodium azide	2.0		857 ± 51	628 ± 57		
	ICR-191	2.0				496 ± 60	
	4-nitroquinoline-N-oxide	1.0					78 ± 4

判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上(TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上(TA1535, TA1537)

P: 被験物質の析出物

O: 析出により培地背景が不明瞭

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.2 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/392（続き）

被験物質: A* .0; Lot Number: 10009738-0935

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
存在下	DMSO	100 μL/plate	15 ± 4	95 ± 19	8 ± 1	7 ± 2	17 ± 2
	A*	1.60	14 ± 2	95 ± 3	10 ± 2	7 ± 3	24 ± 5
		5.00	15 ± 3	98 ± 23	8 ± 5	7 ± 5	16 ± 3
		16.0	16 ± 3	98 ± 14	5 ± 2	4 ± 2	16 ± 3
		50.0	15 ± 6	94 ± 18	8 ± 1	6 ± 3	21 ± 3
		160	15 ± 5^{P}	108 ± 10^{P}	6 ± 1^{P}	11 ± 3^{P}	32 ± 4^{P}
		500	10 ± 4^{P}	85 ± 4^{P}	6 ± 2^{P}	14 ± 5^{P}	26 ± 6^{P}
		1600	$10 \pm 3^{P,O}$	$85 \pm 12^{P,O}$	$5 \pm 3^{P,O}$	$13 \pm 3^{P,O}$	$23 \pm 4^{P,O}$
		5000	$9 \pm 3^{P,O}$	$72 \pm 11^{P,O}$	$6 \pm 4^{P,O}$	$14 \pm 3^{P,O}$	$18 \pm 5^{P,O}$
	benzo[a]pyrene	2.5	438 ± 49				
	2-aminoanthracene	2.5		1285 ± 24	177 ± 7	109 ± 24	
	2-aminoanthracene	25.0					362 ± 19

判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上(TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上(TA1535, TA1537)

P: 被験物質の析出物

O: 析出により培地背景が不明瞭

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/484：Salmonella - Escherichia coli/ Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with B* Free Form

被験物質: B* (B* Free Form, B* .0); Lot No.: 10009738-0939

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数: 1	報告書番号: R&D/13/484
菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数: 3	CTD における記載箇所: 4.2.3.7.6-450-3
試験実施施設: Covance Laboratories, Inc. Greenfield, IN		GLP 適用: 適
代謝活性化系: Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9	培養あたりの生菌数: ~10^8	
溶媒: 被験物質: Dimethylsulfoxide (DMSO); 陽性対照: 純水 (sodium azide only); DMSO (その他の陽性対照物質)		
処理: プレート法(52 ± 4 時間)		処理年月日: 2013 年 6 月 12 日
細胞毒性: 代謝活性化系の存在下 / 非存在下において，複数の菌株でコロニー数の減少がみられ，細胞毒性が示唆された		
遺伝毒性: なし		

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/484（続き）

被験物質: B* (B* Free Form, B* .0); Lot No.: 10009738-0939

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差) TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
非存在下	DMSO		14 ± 3	80 ± 9	13 ± 0	8 ± 3	14 ± 2
	B*	1.60	11 ± 2	89 ± 2	9 ± 5	7 ± 2	16 ± 2
		5.00	11 ± 0	74 ± 9	11 ± 5	6 ± 4	11 ± 3
		16.0	11 ± 4	72 ± 14	9 ± 2	6 ± 5	14 ± 4
		50.0	11 ± 5	72 ± 10	13 ± 3	9 ± 2	16 ± 4
		160	15 ± 5	65 ± 5	10 ± 1	7 ± 4	9 ± 6
		500	12 ± 3	70 ± 16	12 ± 2	8 ± 5	11 ± 2
		1600	6 ± 2[P]	65 ± 13[P]	11 ± 8[P]	6 ± 3[P]	8 ± 2[P]
		5000	2 ± 2[P]	44 ± 3[P]	8 ± 4[P]	2 ± 2[P]	4 ± 1[P]
	2-nitrofluorene	1.0	460 ± 31				
	sodium azide	2.0		728 ± 38	576 ± 39		
	ICR-191	2.0				423 ± 49	
	4-nitroquinoline-N-oxide	1.0					231 ± 29

判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上 (TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上 (TA1535, TA1537)

P: 被験物質の析出物

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/484（続き）

被験物質: B* (B* Free Form, B* .0); Lot No.: 10009738-0939

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
存在下	DMSO		22 ± 6	104 ± 7	15 ± 1	8 ± 3	17 ± 4
	B*	1.60	17 ± 2	98 ± 14	9 ± 3	9 ± 3	14 ± 5
		5.00	16 ± 2	108 ± 12	12 ± 1	9 ± 3	14 ± 5
		16.0	17 ± 5	96 ± 1	9 ± 3	7 ± 4	15 ± 3
		50.0	17 ± 4	101 ± 12	9 ± 2	12 ± 6	17 ± 4
		160	17 ± 4	94 ± 5	9 ± 3	8 ± 3	11 ± 3
		500	19 ± 3	100 ± 10	14 ± 7	7 ± 8	13 ± 4
		1600	16 ± 4 [P]	100 ± 5 [P]	11 ± 3 [P]	8 ± 4 [P]	9 ± 2 [P]
		5000	11 ± 5 [P]	80 ± 2 [P]	12 ± 4 [P]	3 ± 3 [P]	6 ± 4 [P]
	benzo[a]pyrene	2.5	383 ± 14				
	2-aminoanthracene	2.5		1897 ± 129	245 ± 8	150 ± 21	
	2-aminoanthracene	25.0					363 ± 28

判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上(TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上(TA1535, TA1537)

P: 被験物質の析出物

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.4 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/684：Bacterial Reverse Mutation Assay with C* Free Form

被験物質: C* ; Lot No.: 10009738-0941

試験の種類:	細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数:	1	試験施設報告書番号.:	AD75PH.502ICH.BTL.
菌株:	ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数:	3	報告書番号.:	R&D/13/684
				CTD における記載箇所:	4.2.3.7.6-450-4
代謝活性化系	Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9			GLP 適用:	適
溶媒:	被験物質: DMSO	陽性対照:		純水 (sodium azide only); DMSO (その他の陽性対照物質)	
処理	プレート法(48–72 時間)			処理年月日:	2013 年 7 月 25 日
細胞毒性:	なし				
遺伝毒性:	なし				

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.4 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/684（続き）

被験物質: C* ; Lot No.: 10009738-0941

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
非存在下	DMSO	50 μL/plate	13 ± 1	84 ± 6	15 ± 4	6 ± 3	22 ± 7
	C*	15	17 ± 6	83 ± 6	18 ± 5	5 ± 4	24 ± 7
		50	19 ± 8	83 ± 7	16 ± 3	5 ± 2	29 ± 3
		150	22 ± 5	84 ± 15	15 ± 2	7 ± 1	26 ± 4
		500	19 ± 9	93 ± 4	17 ± 2	7 ± 3	19 ± 5
		1500	24 ± 9	93 ± 1	10 ± 1	7 ± 2	19 ± 3
		5000	22 ± 3	82 ± 8	16 ± 3	9 ± 2	24 ± 3
	2NF	1.0	119 ± 14				
	SA	1.0		378 ± 75	448 ± 32		
	9AAD	75				379 ± 27	
	MMS	1000					290 ± 56
存在下	DMSO	50 μL/plate	25 ± 2	120 ± 17	15 ± 1	8 ± 1	26 ± 4
	C*	15	24 ± 4	126 ± 12	17 ± 2	6 ± 2	29 ± 5
		50	22 ± 8	117 ± 10	14 ± 5	9 ± 1	29 ± 6
		150	38 ± 7	102 ± 9	19 ± 5	11 ± 2	24 ± 8
		500	24 ± 9	109 ± 14	13 ± 4	10 ± 2	24 ± 8
		1500	30 ± 6	95 ± 4	19 ± 4	11 ± 2	25 ± 3
		5000	31 ± 6	99 ± 13	21 ± 9	4 ± 2	26 ± 6
	2AA	1.0	359 ± 69		70 ± 15		
	2AA	2.0		525 ± 108		40 ± 4	
	2AA	15					216 ± 47

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.4 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/684（続き）

被験物質: C* ; Lot No.: 10009738-0941

陽性対照物質略語	
SA	sodium azide
2AA	2-aminoanthracene
9AAD	9-Aminoacridine
2NF	2-nitrofluorene
MMS	methyl methanesulfonate

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.5 パリタプレビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/09/1434：Four Week Oral Tolerability Study of Cremophor EL:PEG-400:Oleic Acid (10:10:80, w/w) in CD-1 Mice

被験物質: Cremophor EL: PEG-400: Oleic Acid (10:10:80, w/w)

動物種/系統:	投与方法	投与期間	投与量 (mL/kg)	動物数/性/群	無毒性量 (mL/kg)	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
マウス (CD-1)	経口	4 週間	2, 3, 5, 10	5	10	なし	R&D/09/1434	4.2.3.7.7-450-2

2.6.7.17 オムビタスビルその他の毒性試験

2.6.7.17.1 オムビタスビルその他の毒性試験（代謝物）－報告書の題名：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1538855 Amorphous Solid Dispersion in CD-1 Mice (with a Four-Week Recovery Period)

被験物質: A-1538855 (M29; オムビタスビルの代謝物); Lot: API: 2134612, ASD: 10024544-0866

動物種/系統:	マウス (CD-1)	投与期間:	4 週間	報告書番号:	R&D/13/760
投与開始時週齢:	10 週齢	休薬期間	4 週間	CTD における記載箇所:	4.2.3.7.5-267-1
初回投与日:	2013 年 9 月 12 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適

溶媒 / 投与形態: 被験物質: A-1538855:HPMC-AS:Copovidone (質量比，15:25:60) (0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4 ± 0.05)
対照群: HPMC-AS: Copovidone (質量比，29.4:70.6) (0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4 ± 0.05); Lot: 10024544-0868

特記事項: 雄において骨髄細胞を用いた小核誘発性評価を実施した

無毒性量: 3.5 mg/kg/日 (雄) ; 3 mg/kg/日 (雌)

2.6.7.17.1 オムビタスビル その他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/760（続き）

被験物質: A-1538855 (M29; オムビタスビル metabolite); Lot: API: 2134612, ASD: 10024544-0866

性		M				F			
投与量 (mg/kg/日)		0	1	2	3.5	0	1	2	3
動物数 (主群)		16	11	11	16	16	11	11	16
動物数 (トキシコキネティクス - サテライト群)		3	15	15	15	3	15	15	15
採血時点あたりの動物数 (トキシコキネティクス - スパースサンプリング)		3	3	3	3	3	3	3	3
トキシコキネティクス:									
AUC (μg•h/mL):	Day 28	BLOQ	3.93	6.96	15.8	BLOQ	3.05	7.11	18.1
C_{max} (μg/mL):	Day 28	BLOQ	0.48	1.02	2.29	BLOQ	0.43	1.19	2.40
特記所見[a]									
投与期間中									
動物数 (主群)		16	11	11	16	16	11	11	16
死亡及び切迫安楽死動物数		-	1[a]	-	-	-	1[a]	-	-
体重		-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-

M：雄，F：雌

a. 動物番号 2009 (雄)は瀕死状態を呈したため Day 10 に安楽死した。回復試験に割り当てられた動物番号 2022 (雌)は Day 10 に死亡発見された。両動物ともに一般状態，剖検及び病理組織学的検査から投与ミスによる外傷が死因と考えられた

2.6.7.17.1 オムビタスビル その他の毒性試験ー報告書番号 R&D/13/760（続き）

被験物質: A-1538855 (M29; オムビタスビルの代謝物); Lot: API: 2134612, ASD: 10024544-0866

性	M				F			
投与量 (mg/kg/日)	0	1	2	3.5	0	1	2	3
動物数 (主群)	10	10	10	10	10	10	10	10
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	NE	NE	-	-	NE	NE	-
小核評価	-	-	-	-	NE	NE	NE	NE
特記所見								
休薬期間								
動物数 (休薬群)	5	-	-	5	5	-	-	5
器官重量	-	NA	NA	-	-	NA	NA	-
剖検	-	NA	NA	-	-	NA	NA	-
病理組織学的検査	NE	NA	NA	NE	NE	NA	NA	NE

M：雄，F：雌

BLOQ 定量限界以下

NA 適用外

NE 実施せず

- 特記すべき変化なし

2.6.7.17.2 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/701：Four-Week Oral Toxicity Study of A-1548255 Amorphous Solid Dispersion in CD-1 Mice (with a Four-Week Recovery Period)

被験物質: A-1548255 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: API: 2132644, 2117513, ASD: 10024544-0869

動物種/系統:	マウス (CD-1)	投与期間:	4 週間	報告書番号:	R&D/13/701
投与開始時週齢:	10 週齢	休薬期間	4 週間	CTD における記載箇所:	4.2.3.7.5-267-2
初回投与日:	2013 年 8 月 27 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適

溶媒 / 投与形態: 被験物質: A-1548255:HPMC-AS:Copovidone (質量比，15:25:60) (0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4 ± 0.05)
対照群: HPMC-AS: Copovidone (質量比，29.4:70.6) (0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4 ± 0.05); Lot: 10024544-0868

特記事項: 雄において骨髄細胞を用いた小核誘発性評価を実施した

無毒性量: 6 mg/kg/日

2.6.7.17.2 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/701（続き）

被験物質: A-1548255 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: API: 2132644, 2117513, ASD: 10024544-0869

性		M				F			
投与量 (mg/kg/日)		0	1.5	3	6	0	1.5	3	6
動物数 (トキシコキネティクス - サテライト群)		4	15	15	15	4	15	15	15
採血時点あたりの動物数 (トキシコキネティクス - スパースサンプリング)		3	3	3	3	3	3	3	3
トキシコキネティクス:									
AUC (μg•h/mL):	Day 28	BLOQ	3.28	7.97	20.5	BLOQ	2.84	5.11	13.2
C_{max} (μg/mL):	Day 28	BLOQ	0.424	0.978	2.81	BLOQ	0.523	1.06	2.70
特記所見									
投与期間中									
動物数 (主群)		15	10	10	15	15	10	10	15
死亡及び切迫安楽死動物数		-	-	-	-	-	-	-	-
体重		-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.17.2 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/701（続き）

被験物質: A-1548255 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: API: 2132644, 2117513, ASD: 10024544-0869

性	M				F			
投与量 (mg/kg/日)	0	1.5	3	6	0	1.5	3	6
動物数 (主群)	10	10	10	10	10	10	10	10
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	NE	NE	-	-	NE	NE	-
小核評価	-	-	-	-	NE	NE	NE	NE
特記所見								
休薬期間								
動物数 (休薬群)	5	0	0	5	5	0	0	5
器官重量	-	NA	NA	-	-	NA	NA	-
剖検	-	NA	NA	-	-	NA	NA	-
病理組織学的検査	NE	NA	NA	NE	NE	NA	NA	NE

BLOQ 定量限界以下
NA 適用外
NE 実施せず
- 特記すべき変化なし
M：雄 F:雌

2.6.7.17.3 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/487：Salmonella-Escherichia coli/ Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with A-1538855 Free Form and A-1548255 Free Form

被験物質: A-1538855 (M29; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117515

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験
独立して実施した試験数: 1
報告書番号: R&D/13/487

菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌
プレート数: 3
CTD における記載箇所: 4.2.3.7.5-267-3

代謝活性化系: Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9
培養あたりの生菌数: ~10^8
GLP 適用: 適

: 被験物質: Dimethylsulfoxide (DMSO); 陽性対照: 純水 (sodium azide only); DMSO (その他の陽性対照物質)

処理: プレート法(52 ± 4 時間)
処理年月日: 2013 年 6 月 19 日

細胞毒性: 代謝活性化系の非存在下において，TA98, TA1537 及び WP2uvrA でコロニー数の減少がみられた
: 代謝活性化系の存在下において，TA1537 及び WP2uvrA でコロニー数の減少がみられた

遺伝毒性: なし

2.6.7.17.3 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/487（続き）

被験物質: A-1538855 (M29; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117515

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
非存在下	DMSO		15 ± 4	71 ± 22	11 ± 2[E]	6 ± 3	13 ± 2
	M29	1.60	7 ± 2	71 ± 13	12 ± 4[E]	9 ± 2	13 ± 6
		5.00	10 ± 1	74 ± 8	10 ± 2[E]	4 ± 2	13 ± 5
		16.0	13 ± 5	80 ± 11	10 ± 2[E]	7 ± 1	15 ± 2
		50.0	11 ± 5	72 ± 9	11 ± 5[E]	5 ± 2	12 ± 3
		160	9 ± 4	65 ± 11	15 ± 5[E]	7 ± 4	15 ± 1
		500	11 ± 2	63 ± 4	7 ± 3[E]	5 ± 1	13 ± 4
		1600	9 ± 5[P]	64 ± 10[P]	11 ± 3[E,P]	5 ± 4[P]	13 ± 3[P]
		5000	7 ± 3[P,O]	57 ± 1[P,O]	10 ± 4[P,O]	3 ± 4[P,O]	6 ± 6[P,O]
	2-nitrofluorene	1.0	357 ± 48				
	sodium azide	2.0		1108 ± 85	869 ± 93[E]		
	ICR-191	2.0				178 ± 21	
	4-nitroquinoline-N-oxide	1.0					165 ± 28

判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上 (TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上 (TA1535, TA1537)

P: 被験物質の析出物

O: 析出により培地背景が不明瞭

E: 背景の細菌生育数の増加

2.6.7.17.3 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/487（続き）

被験物質: A-1538855 (M29; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117515

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
存在下	DMSO		19 ± 4	123 ± 5	7 ± 2[E]	10 ± 3	17 ± 4
	A-M29	1.60	15 ± 4	99 ± 21	11 ± 6[E]	8 ± 4	15 ± 5
		5.00	16 ± 3	93 ± 10	9 ± 1[E]	9 ± 4	17 ± 2
		16.0	15 ± 3	95 ± 13	6 ± 1[E]	8 ± 3	12 ± 3
		50.0	19 ± 6	98 ± 15	10 ± 2[E]	7 ± 2	11 ± 2
		160	16 ± 3	96 ± 10	9 ± 3[E]	6 ± 2	12 ± 1
		500	14 ± 2	101 ± 4	9 ± 7[E]	8 ± 1	17 ± 3
		1600	18 ± 6[P]	94 ± 10[P]	11 ± 4[P,E]	7 ± 1[P]	14 ± 3[P]
		5000	13 ± 5[P,O]	95 ± 17[P,O]	6 ± 3[P,O]	2 ± 3[P,O]	7 ± 4[P,O]
	benzo[a]pyrene	2.5	265 ± 26				
	2-aminoanthracene	2.5		1147 ± 51	167 ± 8[E]	111 ± 10	
	2-aminoanthracene	25.0					344 ± 61

判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上 (TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上 (TA1535, TA1537)

P: 被験物質の析出物

O: 析出により培地背景が不明瞭

E: 背景の細菌生育数の増加

2.6.7.17.3 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/487（続き）

被験物質: A-1548255 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117513

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験
独立して実施した試験数: 1
報告書番号: R&D/13/487

菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌
プレート数: 3
CTD における記載箇所: 4.2.3.7.5-267-3

試験実施施設: Covance Laboratories, Inc. Greenfield, IN
GLP 適用: 適

代謝活性化系: Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9
培養あたりの生菌数: ~10^8

溶媒: 被験物質: Dimethylsulfoxide (DMSO); 陽性対照: 純水 (sodium azide only); DMSO (その他の陽性対照物質)

処理: プレート法(52 ± 4 時間)
処理年月日: 2013 年 6 月 19 日

細胞毒性: 代謝活性化系の非存在下，5000 µg/plate において TA1537 及び WP2uvrA，存在下 5000 µg/plate において WP2uvrA で，それぞれコロニー数の減少がみられた

遺伝毒性: なし

2.6.7.17.3 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/487（続き）

被験物質: A-1548255 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117513

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
非存在下	DMSO		11 ± 4	87 ± 6	10 ± 3[E]	8 ± 2	15 ± 2
	M36	1.60	12 ± 3	98 ± 10	12 ± 3[E]	6 ± 2	13 ± 5
		5.00	7 ± 2	77 ± 21	13 ± 3[E]	5 ± 1	16 ± 7
		16.0	13 ± 2	71 ± 10	12 ± 1[E]	5 ± 2	11 ± 1
		50.0	12 ± 4	79 ± 9	12 ± 2[E]	5 ± 3	14 ± 4
		160	9 ± 1	74 ± 12	10 ± 2[E]	6 ± 2	17 ± 3
		500	10 ± 5	66 ± 13	8 ± 6[E]	6 ± 1	17 ± 3
		1600	9 ± 2	70 ± 6	10 ± 2[E]	6 ± 0	13 ± 8
		5000	9 ± 2[P,O]	64 ± 9[P,O]	9 ± 2[P,E,O]	3 ± 2[P,O]	8 ± 2[P,O]
	2-nitrofluorene	1.0	391 ± 26				
	sodium azide	2.0		966 ± 40	765 ± 49[E]		
	ICR-191	2.0				226 ± 15	
	4-nitroquinoline-N-oxide	1.0					299 ± 35

判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上 (TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上 (TA1535, TA1537)

P: 被験物質の析出物

O: 析出により培地背景が不明瞭

E: 背景の細菌生育数の増加

2.6.7.17.3 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/487（続き）

被験物質: A-1548255 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117513

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 / プレート (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
存在下	DMSO		15 ± 2	112 ± 12	8 ± 2[E]	5 ± 1	17 ± 6
	M36	1.60	15 ± 6	100 ± 6	11 ± 1[E]	11 ± 1	16 ± 3
		5.00	13 ± 5	108 ± 15	11 ± 4[E]	9 ± 3	18 ± 1
		16.0	17 ± 2	82 ± 8	7 ± 3[E]	5 ± 2	16 ± 3
		50.0	16 ± 6	98 ± 3	6 ± 2[E]	7 ± 3	16 ± 5
		160	16 ± 5	101 ± 21	8 ± 8[E]	9 ± 2	13 ± 3
		500	15 ± 4	102 ± 11	11 ± 1[E]	8 ± 1	13 ± 4
		1600	15 ± 1	91 ± 14	13 ± 3[E]	5 ± 2	12 ± 3
		5000	11 ± 2[P,O]	107 ± 16[P,O]	8 ± 5[P,O,E]	4 ± 2[P,O]	6 ± 2[P,O]
	benzo[a]pyrene	2.5	277 ± 12				
	2-aminoanthracene	2.5		1344 ± 115	165 ± 15[E]	111 ± 13	
	2-aminoanthracene	25.0					244 ± 15

判定基準: 自然復帰変異コロニー数 2 倍以上 (TA98, TA100, WP2uvrA) 及び 3 倍以上 (TA1535, TA1537)

P: 被験物質の析出物

O: 析出により培地背景が不明瞭

E: 背景の細菌生育数の増加

2.6.7.17.4 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/485：Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with A-1538855 Free Form and A-1548255 Free Form

被験物質: A-1538855 (M29; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117515

試験の種類: 染色体異常試験

系統: ヒト末梢血リンパ球

代謝活性化系: Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9

処理: 被験物質: Dimethyl Sulfoxide (DMSO); 陽性対照: 脱イオン水

非添加及び添加；3 時間処理後 21 時間の回復期間; S9 非添加；24 時間処理

細胞毒性: なし

遺伝毒性: なし

独立して実施した試験数: 1

プレート数: 2

分析細胞数/培養プレート: 100

報告書番号: R&D/13/485

CTD における記載箇所: 4.2.3.7.5-267-4

GLP 適用: 適

処理年月日: 2013 年 6 月 19 日

2.6.7.17.4 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/485（続き）

被験物質: A-1538855 (M29; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117515

代謝活性化	被験物質	濃度	分裂指数抑制率[a] (%DMSO)	構造異常細胞 (-gap) (%)	構造異常細胞 (+gap) (%)	細胞あたりの構造異常[b]	倍数異常細胞 (%)	核内倍加細胞 (%)
3 時間 非存在下	DMSO	10.0 µL/mL	100	1.0	3.0	0.01	0.0	0.0
	M29	137 µg/mL[p]	100	1.5	4.5	0.02	0.0	0.0
		196 µg/mL[p]	100	0.0	2.5	0.00	0.0	0.0
		280 µg/mL[p]	100	3.0	6.5	0.05	0.0	0.0
	Mitomycin C	1.00 µg/mL	--	50.0*	53.0	≥ 1.02	0.0	0.0
24 時間 非存在下	DMSO	10.0 µL/mL	100	0.5	2.0	0.01	0.0	0.0
	M29	5.54 µg/mL	93	0.5	1.5	0.01	0.0	0.0
		32.9 µg/mL	74	0.5	6.0	0.01	0.5	0.0
		67.2 µg/mL[p]	51	1.5	10.0	0.02	0.5	0.0
	Mitomycin C	0.300 µg/mL	--	53.0*	56.0	≥ 1.12	0.0	0.0
3 時間 存在下	DMSO	10.0 µL/mL	100	0.5	2.0	0.01	0.0	0.5
	M29	137 µg/mL[p]	93	0.5	1.0	0.01	0.5	0.0
		196 µg/mL[p]	100	1.0	4.5	0.01	0.0	0.0
		280 µg/mL[p]	97	1.5	3.5	0.02	1.0	0.0
	Cyclophosphamide	25.0 µg/mL	--	54.0*	58.0	≥ 1.07	0.0	0.0

* 溶媒対照と比較して-gap において有意な増加を示す。$p \leq 0.01$ (Cochran-Armitage 検定及び Fisher's Exact 検定)

a. 分析細胞数/培養：1000 細胞以上

b. 構造異常を 4 つ以上含む場合は，5 つとして計算した

p. 被験物質の析出物

2.6.7.17.4 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/485（続き）

被験物質: A-1548255 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117513

試験の種類: 染色体異常試験
独立して実施した試験数: 1
報告書番号: R&D/13/485

系統: ヒト末梢血リンパ球
プレート数: 2
CTD における記載箇所: 4.2.3.7.5-267-4

代謝活性化系: Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9 mix
分析細胞数/培養プレート: 100
GLP 適用: 適

処理: 被験物質: Dimethyl Sulfoxide (DMSO); 陽性対照: 脱イオン水
非添加及び添加；3 時間処理後 21 時間の回復期間; S9 非添加；24 時間処理
処理年月日: 2013 年 6 月 20 日

細胞毒性: なし

遺伝毒性: なし

2.6.7.17.4 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/485（続き）

被験物質: A-1548255 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117513

代謝活性化	被験物質	濃度	分裂指数抑制率[a] (%DMSO)	構造異常細胞 (-gap) (%)	構造異常細胞 (+gap) (%)	細胞あたりの構造異常[b]	倍数異常細胞 (%)	核内倍加細胞 (%)
3 時間 非存在下	DMSO	10.0 µL/mL	100	0.5	1.5	0.01	0.0	0.0
	M36	137 µg/mL[p]	100	0.0	2.0	0.00	0.0	0.0
		196 µg/mL[p]	100	0.5	2.0	0.01	0.0	0.0
		280 µg/mL[p]	100	1.5	3.0	0.02	0.0	0.0
	Mitomycin C	1.00 µg/mL	93	59.0*	61.0	≥ 1.06	0.0	0.0
24 時間 非存在下	DMSO	10.0 µL/mL	100	0.0	1.5	0.00	0.0	0.0
	M36	67.2 µg/mL[p]	100	1.5	3.0	0.02	0.0	0.0
		96.0 µg/mL[p]	100	0.5	4.5	0.01	0.0	0.0
		137 µg/mL[p]	72	2.5	13.5	0.03	0.0	0.0
	Mitomycin C	0.300 µg/mL	44	68.0*	69.0	≥ 1.64	0.0	0.0
3 時間 存在下	DMSO	10.0 µL/mL	100	0.0	1.0	0.00	0.0	0.0
		10.0 µL/mL[c]	100	1.0	3.5	0.02	0.3	0.0
	M36	196 µg/mL[p]	100	0.0	1.0	0.00	0.0	0.0
		280 µg/mL[p]	100	1.0	1.5	0.02	0.5	0.0
		400 µg/mL[p]	100	3.5*	4.0	0.05	0.0	0.0
		400 µg/mL[c,p]	100	3.0	4.8	0.04	0.0	0.3
	Cyclophosphamide	25.0 µg/mL	30	58.0*	61.0	≥ 1.18	0.0	0.0

* 溶媒対照と比較して-gap において有意な増加を示す。$p \leq 0.01$ (Cochran-Armitage 検定及び Fisher's Exact 検定)

a. 分析細胞数/培養：1000 細胞以上

b. 構造異常を 4 つ以上含む場合は，5 つとして計算した

c. 追加計測実施。400 細胞からの値 (200 細胞/培養)

p. 被験物質の析出物

2.6.7.17.5 オムビタスビルその他の毒性試験(Metabolites Nonpivotal Study)ー報告書番号 R&D/13/483 : Ten Day Oral Dose Tolerability Study of A-1538855 and A-1548255 Free Base in Pregnant CD-1 Mice

被験物質: A-1538855.0 (M29; オムビタスビルの代謝物), Lot: 2117515;
被験物質: A-1548255.0 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 2117513

動物種/系統:	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記事項	報告書番号	CTD における記載箇所
マウス (CD-1)	経口 [a]	10 日間 (妊娠 6 日–妊娠 15 日)	M29: 0.5, 1.5, 3.0, 5.0	8 (対照群): 6 (投与群)	NA	M29 : 5 mg/kg/日の AUC_{0-24} は 18.4 µg•h/mL.	R&D/13/483	4.2.3.7.5-267-5
			M36: 0.5, 1.5, 3.0, 6.0			M36 : 6 mg/kg/日の AUC_{0-24} は 10.7 µg•h/mL.		

a. 被験液は M29 又は M36:HPMC-AS:Copovidone が 15:25:60（質量比）になるように調製し、0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液に懸濁した(pH 7.4)
NA - 無毒性量は本試験において算出しなかった。なお，M29 及び M36 ともに，それぞれ 5 mg/kg/日及び 6 mg/kg/日まで著変はみられなかった

2.6.7.17.6 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/548：A-1538855 (M29): An Oral Developmental Toxicity Study in Mice, Including a Toxicokinetic Evaluation

被験物質: A-1538855.0 (オムビタスビル M29); Lot: 10024544-0866

動物種/系統: マウス Crl:CD-1® (ICR)

投与開始時週齢: 約 9 週齢 (入荷時)

初回投与日: 2013 年 7 月 22 日

投与期間: 妊娠 6 日–妊娠 15 日

交尾成立日: 妊娠 0 日

帝王切開日: 妊娠 17 日

投与方法: 経口

報告書番号: R&D/13/548

CTD における記載箇所: 4.2.3.7.5-267-6

GLP 適用: 適

溶媒 / 投与形態: 被験液は M29:HPMC AS:Copovidone が 15:25:60（質量比）になるように調製し，0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 に懸濁した(pH 7.4 ± 0.05)

対照群: HPMC-AS: Copovidone が 29.4:70.6 (質量比)になるように調製し， 0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 に懸濁した(pH 7.4 ± 0.05)溶媒を投与した

特記事項: なし

無毒性量:

F_0 母動物: 4.5 mg/kg/日

F_1 胎児: 4.5 mg/kg/日

2.6.7.17.6 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/548（続き）

被験物質: A-1538855.0 (オムビタスビル; M29); Lot: 10024544-0866

投与量 (mg/kg/日)	0	1	2.5	4.5
動物数 (トキシコキネティクス)	6	15	15	15
トキシコキネティクス:[a]				
母動物 AUC_{0-24} (μg•h/mL): 妊娠 15 日	NA	2.24	7.76	17.4
母動物 C_{max} (μg/mL): 妊娠 15 日	BLOQ	0.747	2.17	4.04

2.6.7.17.6 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/548（続き）

被験物質: A-1538855.0 (オムビタスビル; M29); Lot: 10024544-0866

投与量 (mg/kg/日)	0	1	2.5	4.5
母動物				
評価対象動物数	50	30	30	30
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
体重 [b]	-	-	-	-
体重増加量 [b]	-	-	-	-
摂餌量 [b]	-	-	-	-
妊娠子宮重量 [c]	18.00	-3	+3	+3
体重増加量 (妊娠 0 日と妊娠 17 日の比較) [c] (g) (%)	8.17	+6	+15	+13
体重増加量（妊娠 6 日と妊娠 17 日の比較） [c] (g) (%)	4.90	+14	+21	+27*
剖検	-	-	-	-

2.6.7.17.6 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/548（続き）

被験物質: A-1538855.0 (オムビタスビル; M29); Lot: 10024544-0866

投与量 (mg/kg/日)	0	1	2.5	4.5
母動物				
妊娠動物数	35	26	25	27
非妊娠動物	15	4	5	3
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0
妊娠指数 (%)	70.0	86.7	83.3	90.0
全胚吸収動物数	0	0	1	0
妊娠動物数（妊娠 17 日）	35	26	24	27
平均黄体数	14.3	14.3	15.0	14.6
平均着床数	13.3	13.0	13.1	13.6
平均着床前胚損失率 (%)	7.36	10.64	9.11	7.26
平均生存胎児数	12.5	11.9	12.1	12.7
胎児の性比 (%M)	51.6	52.4	49.8	48.9
平均着床後胚損失率 (%)	6.23	9.59	10.73	6.93
平均死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0
平均同腹児数	12.5	11.9	12.1	12.7
平均胚吸収数 (早期及び後期)	0.8	1.0	1.0	0.9
平均早期胚吸収数	0.7	1.0	0.8	0.7
平均後期胚吸収数	0.1	0.0	0.1	0.1

2.6.7.17.6 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/548（続き）

被験物質: A-1538855.0 (オムビタスビル; M29); Lot: 10024544-0866

投与量 (mg/kg/日)	0	1	2.5	4.5
胎児				
母体数/胎児数	35/436	26/310	24/303	27/344
平均胎児体重[d] (雄) (g)	1.05	1.05	1.06	1.05
平均胎児体重[d] (雌) (g)	1.01	1.02	0.99	0.99
平均胎児体重[d] (雄+雌) (g)	1.03	1.03	1.02	1.02
胎児の変異				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常	-	-	-	-

略語	定義
BLOQ	定量限界以下
NA	適用外
-	特記すべき変化なし
*	$p < 0.05$ 被験物質に起因した変化でない

a. 平均値を示す

b. 妊娠動物のみ対象動物とした

c. 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計解析は測定値を用いて行った。倍率は四捨五入して整数で示す

d. 最小二重平均

2.6.7.17.7 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/549 : A-1548255: An Oral Developmental Toxicity Study in Mice, Including a Toxicokinetic Evaluation

被験物質: A-1548255.0 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 10024544-0864

動物種/系統: マウス Crl:CD-1® (ICR)

投与開始時週齢: 約 8.5–11.5 週齢 (投与開始時)

初回投与日: 2013 年 7 月 15 日

投与期間: 妊娠 6 日–妊娠 15 日

交尾成立日: 妊娠 0 日

帝王切開日: 妊娠 17 日

投与方法: 経口

報告書番号: R&D/13/549

CTD における記載箇所: 4.2.3.7.5-267-7

GLP 適用: 適

溶媒 / 投与形態: 被験液は M36:HPMC AS:Copovidone が 15:25:60（質量比）になるように調製し，0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 に懸濁した(pH 7.4 ± 0.05)

対照群: HPMC-AS: Copovidone が 29.4:70.6 (質量比)になるように調製し， 0.1% HPMC 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 に懸濁した (pH 7.4 ± 0.05)溶媒を投与した

特記事項: なし

無毒性量:

F_0 母動物: 6 mg/kg/日

F_1 胎児: 6 mg/kg/日

2.6.7.17.7 オムビタスビルその他の毒性試験ー報告書番号 R&D/13/549（続き）

被験物質: A-1548255.0 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 10024544-0864

投与量 (mg/kg/日)	0	1.5	3	6
動物数 (トキシコキネティクス)	12	30	30	30
トキシコキネティクス:[a]				
母動物 AUC_{0-24} (µg•h/mL): 妊娠 15 日	NA	1.68	4.65	11.6
母動物 C_{max} (µg/mL): 妊娠 15 日	BLOQ	0.526	1.45	2.64

2.6.7.17.7 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/549（続き）

被験物質: A-1548255.0 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 10024544-0864

投与量 (mg/kg/日)	0	1.5	3	6
母動物				
評価対象動物数	55	36	30	30
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
体重[b]	-	-	-	-
体重増加量[b]	-	-	-	-
摂餌量[b]	-	-	-	-
妊娠子宮重量	-	-	-	-
体重増加量 (妊娠 0 日と妊娠 17 日の比較)	-	-	-	-
体重増加量（妊娠 6 日と妊娠 17 日の比較）	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-

2.6.7.17.7 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/549（続き）

被験物質: A-1548255.0 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 10024544-0864

投与量 (mg/kg/日)	0	1.5	3	6
母動物				
評価対象動物	35	21	20	19
非妊娠動物	20	15	10	10
妊娠動物数	35	21	20	20
妊娠指数 (%)	63.6	58.3	66.7	66.7
妊娠動物の出血	0	0	0	1
妊娠動物数（妊娠 17 日）	35	21	20	19
平均黄体数	13.6	14.1	13.4	13.9
平均着床数	11.9	12.6	12.0	11.7
平均着床前胚損失率 (%)	13.08	10.90	11.37	13.76
平均生存胎児数	11.0	11.9	11.5	11.0
胎児の性比 (%M)	49.3	50.2	49.9	48.4
平均着床後胚損失率 (%)	7.97	5.43	3.87	9.86
平均死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0
平均同腹児数	11.0	11.9	11.5	11.0
平均胚吸収数 (早期及び後期)	0.9	0.7	0.5	0.7
平均早期胚吸収数	0.7	0.6	0.3	0.6
平均後期胚吸収数	0.1	0.1	0.2	0.1

2.6.7.17.7 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/549（続き）

被験物質: A-1548255.0 (M36; オムビタスビルの代謝物); Lot: 10024544-0864

投与量 (mg/kg/日)	0	1.5	3	6
胎児				
母体数/胎児数	35/386	21/250	20/230	19/220
平均胎児体重 [c] (雄) (g)	1.01	1.05	1.08*	1.06
平均胎児体重 [c] (雌) (g)	0.96	0.99	1.03*	0.99
平均胎児体重 [c] (雄＋雌) (g)	0.99	1.03	1.06*	1.03
胎児の変異				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常	-	-	-	-

略語	定義
BLOQ	定量限界以下
NA	適用外
-	特記すべき変化なし
*	$p < 0.05$ 被験物質に起因した変化でない

a. 平均値を示す
b. 妊娠動物のみ対象動物とした
c. 最小二重平均

2.6.7.17.8 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/12/570：Four Week Oral Gavage Toxicity Study of A-1233617 (with Impurities) in CD-1 Mice

被験物質: オムビタスビル(A-1233617); Lot: 1953292, 1953293, 1953294

動物種/系統:	マウス (CD-1)	投与期間:	4 週間	報告書番号:	R&D/12/570
投与開始時週齢:	9 週齢	休薬期間	N/A	CTD における記載箇所:	4.2.3.7.6-267-1
初回投与日:	2012 年 6 月 19 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適

溶媒 / 投与形態: PEG-400: Tween 20: Poloxamer 124: Vitamin E TPGS (質量比, 50:20:10:20)

特記事項: 不純物の毒性試験; オムビタスビル群 1 群, オムビタスビル不純物添加群 2 群の 3 群構成

無毒性量: 200 mg/kg/日 (不純物添加及び不純物無添加)

2.6.7.17.8 オムビタスビルその他の毒性試験ー報告書番号 R&D/12/570（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 1953292, 1953293, 1953294

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照群)		200 (オムビタスビル (C))[a]		200 (オムビタスビル(K))[a]		200 (オムビタスビル(I))[a]	
動物数 (トキシコキネティクス - サテライト群)	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Day 10: 投与後 4 時間の血漿中濃度 (μg/mL)[b]	-	-	3.12	2.94	3.75	2.69	2.56	2.10
投与期間								
動物数 (主群)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし，M：雄，F：雌

a. A-1233617 (C) = オムビタスビルのみの群; A-1233617 (K) = オムビタスビルに不純物 (O*)を約 0.26% [210 nm]又は 0.17% [254 nm]添加した群; A-1233617 (I) = オムビタスビルに不純物 (P* , Q* , R*)をそれぞれ 0.05%添加した群

b. 各群 3 例のマウスから単回採血

2.6.7.17.8 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/12/570（続き）

被験物質: オムビタスビル (A-1233617); Lot: 1953292, 1953293, 1953294

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照群)		200 (オムビタスビル(C))[a]		200 (オムビタスビル (K))[a]		200 (オムビタスビル(I))[a]	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき変化なし，M：雄，F：雌

a. A-1233617 (C) = オムビタスビルのみの群; A-1233617 (K) = オムビタスビルに不純物 (Q*)を約 0.26% [210 nm]又は 0.17% [254 nm]添加した群; A-1233617 (I) = オムビタスビルに不純物 (P* , Q* , R*)をそれぞれ 0.05%添加した群

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.9 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/11/436：Repeat Dosage Phototoxicity Study of A-1233617 by Oral Gavage in Hairless Mice

被験物質: オムビタスビル(A-1233617)

動物種/系統:	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性：動物数/群	特記所見	報告書番号	CTD における記載箇所
マウス (SKH-1-hr)	経口	3 日間	0, 10, 40, 200 mg/kg/日 [a]	雌: 6	光毒性を示唆する皮膚反応なし	R&D/11/436	4.2.3.7.7-267-2

a. 3 日間の反復投与後に紫外線を単回照射した

2.6.7.17.10 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/761：Four Week Oral Safety Study of ABT-450/Ritonavir and ABT-267 Using Milled Fixed Dose Combination Tablets in CD-1 Mice

被験物質: A-1043422; A-84538; A-1233617 Lot: 13-000510; 12-007880

動物種/系統:	マウス/CD-1[CD® (SD)]	投与期間:	4 週間	報告書番号:	R&D/13/761
投与開始時週齢:	9 週齢	休薬期間	なし	CTD における記載箇所:	4.2.3.7.7-267-1
初回投与日:	2013 年 9 月 10 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
溶媒 / 投与形態:	溶媒として 0.1% Medical Antifoam C を用いて，パリタプレビル/r/オムビタスビルの濃度がそれぞれ 3/2/0.2 mg/mL になるように調製				
特記事項:	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した				
無毒性量:	n/a*				

* 無毒性量を算出しなかった

2.6.7.17.10 オムビタスビルその他の毒性試験ー報告書番号 R&D/13/761（続き）

被験物質: A-1043422; A-84538; A-1233617 Lot: 13-000510; 12-007880

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/オムビタスビル	0/0/0	30/20/2 [a]	0/0/0	30/20/2 [a]
動物数 (主群)	M:10	M:10	F:10	F:10
動物数 (トキシコキネティクス - サテライト群)	4	18	4	18
採血時点あたりの動物数 (トキシコキネティクス -スパースサンプリング) [b]	4	3	4	3
トキシコキネティクス: Day 28				
パリタプレビル: C_{max} (µg/mL)	BLOQ	4.79	BLOQ	8.35
パリタプレビル: AUC (µg•h/mL)	BLOQ	13.7	BLOQ	24.4
リトナビル: C_{max} (µg/mL)	BLOQ	7.49	BLOQ	9.54
リトナビル: AUC (µg•h/mL)	BLOQ	21.8	BLOQ	24.1
オムビタスビル: C_{max} (µg/mL)	BLOQ	0.367	BLOQ	0.265
オムビタスビル: AUC (µg•h/mL)	BLOQ	6.24	BLOQ	3.17
特記所見 [c]	-	-	-	-

2.6.7.17.10 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/761（続き）

被験物質: A-1043422; A-84538; A-1233617 Lot: 13-000510; 12-007880

投与量 (mg/kg/日) パリタプレビル/r/オムビタスビル	0/0/0	30/20/2[a]	0/0/0	30/20/2[a]
投与期間中				
動物数 (主群)	M:10	M:10	F:10	F:10
死亡及び切迫安楽死動物数	0	0	0	0
体重 g (%[d])	38.14	-1.3	27.14	+1.0
体重増加量 g (%[e])	4.9	4.3	10.1	12.8
摂餌量 g/日 (%[d])	5.04	-2.9	4.50	+2.7
血液学的検査	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-

2.6.7.17.10 オムビタスビルその他の毒性試験－報告書番号 R&D/13/761（続き）

被験物質: A-1043422; A-84538; A-1233617 Lot: 13-000510; 12-007880

用語

略語	定義
BLOQ	定量限界以下
NA	適用外
-	特記すべき変化なし

M：雄，F：雌

a. パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの投与量は，それぞれ 30, 20 及び 2 mg/kg/日 (30/20/2)とした

b. 投与終了時のトキシコキネティクス測定用サンプルは投与群の 3 例 / 性 / 群の動物から，投与後 1，3，6，9，12 及び 24 時間に採取した。対照群の 4 例 / 性の動物から血液を採取し，薬物に曝露されていないことを確認した

c. 一般状態，剖検等を含め，本試験においては特記すべき所見はみられなかった

d. 投与終了時の値。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示す。統計学的解析は測定値を用いて行った

e. 平均体重増加量: Day 1 から Day 28 の差を倍率で示す.