

## 2.2 緒言

C型肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染者数は、全世界で約1億7000万人と推定されている。本邦におけるHCV患者数は150万-200万人と推定されており、そのうち60%-70%がジェノタイプ1b、25%-30%がジェノタイプ2a又は2bに感染していると推定されている。HCV感染後、約70%の患者でHCV感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。HCV感染が慢性化した場合、肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞癌へと進展する。肝硬変は、HCV感染患者の約20%の患者に認められる。肝硬変に伴う合併症には、肝代償不全があり、腹水、脳症、静脈瘤出血、肝腎症候群又は肝合成機能障害などが生じる。また、肝細胞癌は1年あたり約3%の患者に発症する。肝移植を行わない場合、非代償性肝硬変患者の53%が5年以内に死に至る。HCV感染及びHCV感染から続発した合併症の有病率が高いため、HCV感染は肝細胞癌の発生率上昇の主な要因になっている。C型慢性肝炎治療の目標は、HCV持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、即ち、肝癌並びに肝疾患関連死を抑止することにある。そのための効果的な治療として、ウイルス排除が重要と考えられている。また、高齢者や肝硬変を含む高発癌リスク群では、早期に抗ウイルス療法が考慮されるべきとされている。

本邦では、1992年にインターフェロン（以下「IFN」）製剤がC型慢性肝炎治療薬として承認され、その後リバビリン（以下「RBV」）との併用療法やペグインターフェロン（以下「pegIFN」）製剤が開発され、ジェノタイプ型に応じて投与期間が最適化された。その後、NS3/4Aプロテアーゼ阻害作用を有する直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）のテラプレビル、シメプレビル又はバニプレビルとpegIFN及びRBVとの3剤併用療法が承認され、ジェノタイプ1型かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎患者における未治療及びIFN製剤による前治療再燃患者で治療成績が向上したが、IFN製剤による前治療無効患者における治療効果は不十分であり、また代償性肝硬変患者に対する適応は得られていない。更に、これらの3剤併用療法ではIFNを含んでいることから、IFNによる副作用に加えてDAAに関連した重篤な皮膚反応、既存の腎疾患の悪化や光線過敏症の発現が認められている。2014年7月に、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビルとNS5A阻害剤であるダクラタスビルがIFNを使用しない併用療法として承認され、これまでの治療薬では効果が不十分であったIFN製剤による前治療無反応例又は部分反応例及び代償性肝硬変例に対しても、治療効果が向上した。しかし、この併用療法でIFNによる副作用は回避できる一方で、重大な肝機能障害（ALT上昇、AST上昇）が発現し、投与中止に至る場合があることが報告されている。そのため、ジェノタイプ1型C型慢性肝炎患者の治療においては、高発癌リスク群（高齢かつ線維化進展例）を含む、未治療のIFN適格及び不適格患者、既治療の再燃及び無効患者並びに代償性肝硬変患者のいずれにおいても有効性及び安全性が高く、簡便な投与方法での治療法が求められている。

ヴィキラックス配合錠は、オムビタスビル、パリタプレビル及びパリタプレビルの薬物動態学的エンハンサーであるリトナビルを配合し、IFNを使用しないC型慢性肝炎治療薬として米国AbbVie Inc.が開発した薬剤である。

パリタプレビルは、AbbVie Inc.により開発されたHCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤で、ジェノタイプ1a、1b及び2aサブジェノミク複製リコン細胞の複製をナノモル濃度で阻害し、ジェ

ノタイプ 3a, 4a 及び 6a 由来 NS3/4A 領域を含むレプリコン細胞においても同様な阻害作用を示す。パリタプレビルは主としてチトクロム P450 3A4 (以下「CYP3A4」) により代謝されることから、許容できる投与頻度で有効な曝露量を得るために、CYP3A4 の強力な阻害剤であるリトナビルと併用 (以下「パリタプレビル/リトナビル」) する。オムビタスビルは、AbbVie Inc. により開発された HCV NS5A 阻害剤で、ジェノタイプ 1a, 1b, 2a 及び 2b サブジェノミックレプリコン細胞の複製をピコモル濃度で阻害し、ジェノタイプ 3a, 4a, 5a 及び 6a 由来 NS5A 領域を含むレプリコン細胞においても同様な阻害作用を示す。パリタプレビル及びオムビタスビルの併用は、短期レプリコンアッセイで HCV の複製に対して相加的から相乗的な複製阻害作用を示し、それぞれの療法に対して治療抵抗性を生じる耐性変異による無効例を軽減させることが期待される。また、感染症の治療では、服薬不足がウイルス耐性変異の出現につながる場合があることから、製剤化においては服薬が簡便な 1 つの配合錠を開発したことにより、服薬忘れなどの服薬不足による曝露量の減少に伴うウイルス耐性変異の出現を回避できることが期待される。

本剤は Abbott Laboratories (現 AbbVie Inc.) により 20 年 から米国で開発され、2013 年に分社化により AbbVie Inc. が開発を引き継いだ。

本邦においては、アボット ジャパン株式会社により開発を開始し、Abbott Laboratories の分社化以降アヅィ合同会社が実施している。今般、国内第 II 相試験 (M-536 試験) 及び国内第 III 相試験 (M13-004 試験) において、日本人 C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対する本剤の高い有効性及び安全性が示されたことから、製造販売承認申請を行うこととした。

#### 【効能及び効果】

セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

#### 【用法又は用量】

通常、成人には 1 日 1 回 2 錠 (オムビタスビルとして 25 mg, パリタプレビルとして 150 mg 及びリトナビルとして 100 mg) を食後に経口投与し、投与期間は 12 週間とする。