2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性及び化学構造

パリタプレビルは，HCV 感染の治療を目的として AbbVie 社で開発中の強力な C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）非構造たん白質（以下「NS」）3/4A プロテアーゼ阻害剤である。パリタプレビルは主にチトクロム P450（以下「CYP」）3A4 により代謝されることから，許容範囲の投与頻度で有効な曝露量を得るために，強力な CYP3A4 阻害剤であるリトナビルと併用する。オムビタスビルは，HCV 感染の治療を目的として AbbVie 社で開発中の HCV NS5A 阻害剤である。

リトナビルは，ダイナボット株式会社（現アッヴィ合同会社）が Abbott Laboratories 社のデータをもとに硬カプセル剤について 1996 年 7 月 23 日に承認申請し，1997 年 11 月 20 日に販売名「ノービア・カプセル 100mg」として承認を取得した。リトナビルの非臨床試験成績として，初回承認申請時に，薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験を提出している。

パリタプレビル及びオムビタスビルの構造式をそれぞれ，図 2.6.1-1 及び図 2.6.1-2 に示す。

図 2.6.1-1. パリタプレビルの構造式

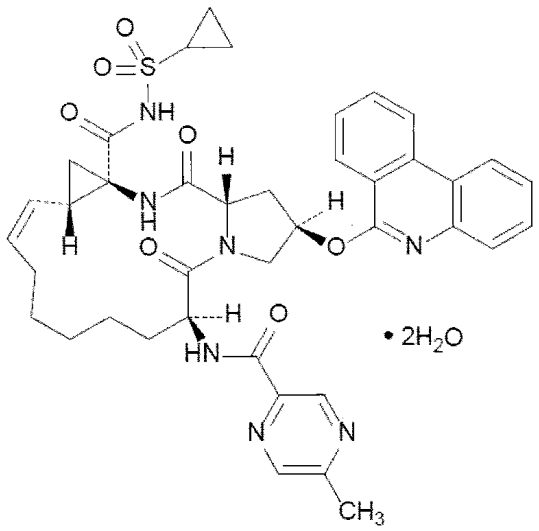
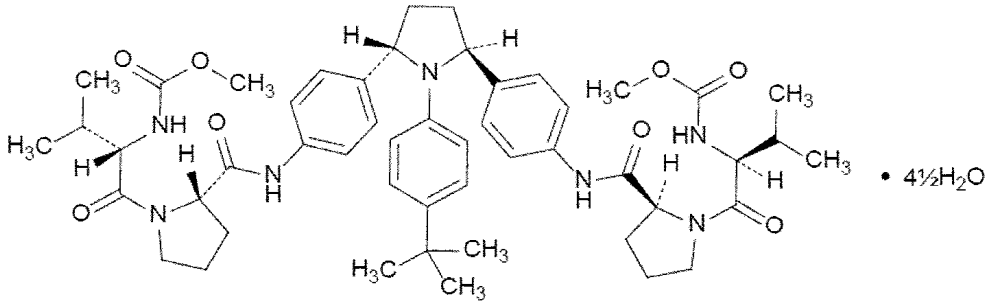


図 2.6.1-2. オムビタスビルの構造式



2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

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，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

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 1
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1 パリタプレビルの効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.2 オムビタスビルの効力を裏付ける試験 11
2.6.2.3 副次的薬理試験 18
2.6.2.3.1 受容体結合性 19
2.6.2.4 安全性薬理試験 19
2.6.2.4.1 パリタプレビルの安全性薬理試験 19
2.6.2.4.2 オムビタスビルの安全性薬理試験 22
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 24
2.6.2.5.1 パリタプレビルの抗レトロウイルス薬の抗 HIV-1 活性及び抗レトロウイルス薬のパリタプレビル抗 HCV 活性に及ぼす影響 24
2.6.2.6 考察及び結論 24
2.6.2.7 図表 25
2.6.2.8 参考文献 26

略語一覧

略語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
CYP	cytochrome P 450	チトクロム P450
EC_{50}	concentration required for 50% efficacy	50%有効濃度
FOB	Functional Observation Battery	機能観察総合評価
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	ヒト ether a-go-go related gene	ヒト ether a-go-go 関連遺伝子
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV-1	human immunodeficiency virus type-1	ヒト免疫不全症ウイルス 1 型
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
NS	non structural	非構造
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcV	QT interval corrected by Van de Water formula	Van de Water の補正式による QT 間隔
SD	Sprague-Dawley	Sprague-Dawley （動物種）
TD_{50}	dose required for 50% toxicity	50%毒性発現量

2.6.2.1 まとめ

パリタプレビル及びオムビタスビルは，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染の治療法として直接作用型抗ウイルス剤として開発した。パリタプレビルは，HCV をコードする複合たん白質（非構造（以下「NS」）3，NS4A，NS4B，NS5A 及び NS5B たん白質）の酵素切断に必須で，HCV 複製に不可欠な NS3/4A プロテアーゼの阻害剤である。また，パリタプレビルは主にチトクロム P450（以下「CYP」）3A4 により代謝されることから，有効な曝露量を得るために，一部の試験で強力な CYP3A4 阻害剤であるリトナビルと併用した。オムビタスビルは，HCV 複製に必須な HCV NS5A の阻害剤である。

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

オムビタスビルは，HCV サブゲノムレプリコン細胞において，HCV 複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 に対する EC_{50} 値は，それぞれ，14.1 及び 5.0 pmol/L であった。オムビタスビルは，ジェノタイプ 2a 及び 2b キメラ HCV サブゲノムレプリコン細胞において，HCV 複製を阻害し， EC_{50} 値は，それぞれ，12.4 及び 4.3 pmol/L で，HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞も同様に HCV 複製を阻害し，EC_{50} 値は，0.82 pmol/L であった。

パリタプレビルの *in vitro* 試験及び臨床試験において HCV ジェノタイプ 1a，1b 及び 2 でみられた耐性関連変異は，NS3 領域のアミノ酸 56，155，156 又は 168 位であった。オムビタスビルの *in vitro* 試験及び臨床試験において HCV ジェノタイプ 1a，1b 及び 2 でみられた主要な耐性関連変異は，アミノ酸 24（ジェノタイプ 2a のみ），28，30，31 又は 93 位であった。

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

オムビタスビルの安全性薬理試験において，オムビタスビルは，マウスにおいて 120 mg/kg（C_{max} = 5.42 μg/mL，ヒト C_{max} の 35.2 倍）まで中枢神経系及び行動に影響を及ぼさなかった。オムビタスビルは，適用最大用量である 4.56 μg/mL（ヒト C_{max} の 29.6 倍）を適用したとき，hERG テール電流を 14.3%減少させた。オムビタスビルは，イヌにおいて，血漿中濃度 2.62 μg/mL（ヒト C_{max} の 17 倍）まで心血管系パラメータに影響を及ぼさず，C_{max} = 5.48 μg/mL（ヒト C_{max} の 35.6 倍）までラット呼吸系に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 パリタプレビルの効力を裏付ける試験

酵素阻害活性

（R&D/13/636［4.2.1.1-1 項］，R&D/08/1559［4.2.1.1-2 項］，概要表 2.6.3.2.1）

パリタプレビルは，HCV 非構造たん白質 3（以下「NS3」）及び NS4A 補因子の遺伝子をコードするプロテアーゼの強力な阻害剤であり，ジェノタイプ 1a，1b 及び 4a に由来する精製 NS3/4A プロテアーゼに対する IC_{50} 値は，0.16–0.43 nmol/L であった。また，ジェノタイプ 2a，2b，3a に由来する精製プロテアーゼに対する IC_{50} 値は，2.4–14.5 nmol/L であった。パリタプレビルの HCV ジェノタイプ 1 NS3/4A プロテアーゼ阻害は，一般的なヒトプロテアーゼと比較して 4.6×10^5 以上選択的であった。

表 2.6.2-1. HCV セリンプロテアーゼ及びヒトプロテアーゼに対するパリタプレビルの酵素阻害活性

試験系及び HCV サブタイプ又は精製プロテアーゼ	例数	IC_{50} (nmol/L)	報告書番号
HCV NS3 プロテアーゼ阻害			
HCV ジェノタイプ 1a	2	0.18	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 1b	2	0.43	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 2a	2	2.4	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 2b	2	6.3	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 3a	2	14.5	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 4a	2	0.16	R&D/13/636
ヒトプロテアーゼ阻害			
Chymase	2	> 200000	R&D/08/1559
Elastase	2	> 200000	R&D/08/1559
Cathepsin B	2	> 200000	R&D/08/1559
Chymotrypsin Type II	2	> 200000	R&D/08/1559
Chymotrypsin Type VII	2	> 200000	R&D/08/1559
Kallikrein	2	> 200000	R&D/08/1559
Urokinase	2	> 200000	R&D/08/1559

培養細胞における抗 HCV 活性

（R&D/08/1559［4.2.1.1-2 項］，R&D/13/636［4.2.1.1-1 項］，R&D/13/1064［4.2.1.1-3 項］，概要表 2.6.3.2.1）

パリタプレビルは，HCV サブゲノムレプリコンの複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 に対する EC_{50} 値はそれぞれ，1 nmol/L 及び 0.21 nmol/L であった。40%ヒト血漿存在下では，HCV サブゲノムレプリコンの複製の阻害を 24–41 倍低下させ，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 に対する EC_{50} 値はそれぞれ，23 nmol/L 及び 8.7 nmol/L であった（4.2.1.1-2 項）。ジェノタイプ 3a，4a 及び 6a に由来する NS3 遺伝子を含有する HCV サブゲノムレプリコン細胞に対するパリタプレビルの EC_{50} 値は，それぞれ，19，0.09，0.68 nmol/L であった。また，ジェノタイプ 2a-JFH-1 レプリコン細胞に対するパリタプレビルの EC_{50} 値は 5.3 nmol/L であった（4.2.1.1-1 項）。20 例の患者より得た HCV ジェノタイプ 1a 又はジェノタイプ 1b 感染の臨床分離株に由来する NS3 遺伝子を HCV サブゲノムシャトルベクターに組み込んだ発現細胞を用いて，パリタプレビルの抗ウイルス活性を評価したところ，EC_{50} 値は 0.03–1.9 nmol/L であった（4.2.1.1-3 項）。MTT 細胞毒性アッセイにおいて，パリタプレビルの 50%毒性発現量（以下「TD_{50}」）の中央値は 37000 nmol/L であったことから，ジェノタイプ 1 に対する治療係数は 37000 以上であった（4.2.1.1-2 項）。

表 2.6.2-2. ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 2 レプリコン細胞に対するパリタプレビルの抗 HCV 活性

試験系及び HCV サブタイプ	例数	EC_{50} (nmol/L)	報告書番号
HCV レプリコンの複製阻害			
HCV ジェノタイプ 1a-H77	4	1.0	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 1a-H77 (40%ヒト血漿存在下)	6	23	R&D/08/1559
HCV ジェノタイプ 1b-Con1	4	0.21	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 1b-Con1 (40%ヒト血漿存在下)	13	8.7	R&D/08/1559
HCV ジェノタイプ 2a JFH-1	2	5.3	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 1b, ジェノタイプ 3a 由来 NS3 プロテアーゼ	15	19	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 1b, ジェノタイプ 4a 由来 NS3 プロテアーゼ	4	0.09	R&D/13/636
HCV ジェノタイプ 1b, ジェノタイプ 6a 由来 NS3 プロテアーゼ	4	0.68	R&D/13/636
細胞毒性			
HCV ジェノタイプ 1b-Con1	3	TD_{50} = 37000 nmol/L	R&D/08/1559
HCV レプリコンの複製阻害			
臨床分離株由来 HCV ジェノタイプ 1a NS3	11	0.86 (0.43 - 1.9)	R&D/13/1064
臨床分離株由来 HCV ジェノタイプ 1b NS3	9	0.06 (0.03 - 0.09)	R&D/13/1064

抗 HIV-1 及び HBV ウイルス活性

(R&D/13/637 [4.2.1.1-4 項], 概要表 2.6.3.2.1)

パリタプレビルの HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性を検討した。HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性は 21637 nmol/L 以上で, TD_{50} 値に近いことから, 治療域の濃度では HIV 及び HBV の抗ウイルス活性に影響を示さなかった。

表 2.6.4-3. HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性

試験系	例数	EC_{50} 及び TD_{50} (nmol/L)	報告書番号
HIV-1 抗ウイルス活性	2	EC_{50} > 21637 TD_{50} = 21637	R&D/13/637
HBV 抗ウイルス活性	2	EC_{50} = 29646 TD_{50} > 31600	R&D/13/637

HCV ジェノタイプ 1b レプリコンにおける薬剤耐性変異の検討

（R&D/08/1559［4.2.1.1-2 項］，R&D/13/532［4.2.1.1-5 項］，R&D/14/0224［4.2.1.1-6 項］，概要表 2.6.3.2.1）

HCV サブゲノムジェノタイプ 1b レプリコン細胞をパリタプレビル存在下で継代培養したとき，EC_{50} 値の 10 倍量及び 100 倍量の濃度で，それぞれ，約 0.12%及び 0.015%の細胞が生存し，EC_{50} 値の 500 倍量の濃度では，生存細胞は確認されなかった。ジェノタイプ 1b-Con1 における HCV NS3 領域の主要な変異は，R155Q，A156T，D168H 及び D168V であった。これらの変異について，パリタプレビルに対する感受性を一過性サブジェノミックレプリコン細胞により検討した。さらに他の NS3/4A 阻害剤[1-10]及びパリタプレビルの投与を受けた HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者で報告されている T54A/S，V55A，Y56H，R155K/Q，A156S/T，D168A/E/H/K/T/V/Y 及び I/V170A についても同様に検討した。HCV ジェノタイプ 1b におけるアミノ酸 54，55 又は 170 位の変異によるパリタプレビルに対する耐性はほとんどみられなかった。HCV ジェノタイプ 1b における A156T 単独変異によりパリタプレビル対する耐性は，7 倍に上昇し，アミノ酸 155 位又は 168 位の変異の多くは，パリタプレビル対する耐性は，40–882 倍に上昇した。HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞において，R155Q 単独変異により複製量は低下したが，R155K，A156S 又は D168 位の単独変異は，野生型 1b-Con1 レプリコン細胞の 50%以上の複製量であった。Y56H 及び D168A/V/Y 二重変異によりパリタプレビルに対する耐性は，700-4118 倍に上昇した。

パリタプレビルの HCV NS3/4A 阻害剤の交差耐性は，部位によって異なることが予想される。テラプレビル，シメプレビル又はバニプレビル投与による NS3/4A 領域の主要な発現変異でパリタプレビルの抗ウイルス活性に影響すると考えられるものは，アミノ酸 155，156 及び 168 番目の置換であった。他の NS3/4A 領域の主要な発現変異である，アミノ酸 54，55，及び 170 番目の置換によりパリタプレビルに対する感受性はみられたが，いずれも 3 倍未満であった。

表 2.6.2-4. パリタプレビル存在下で継代培養した HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞により検出された NS3/4A の変異

試験系	HCV サブタイプ/分離株	例数	変異	報告書番号
レプリコンアッセイ - 耐性評価	HCV ジェノタイプ 1b/ Con1	1	EC_{50}値の 10 倍量又は 100 倍量の濃度で検出された変異は，R155Q，A156T/V，D168H/V であった	R&D/08/1559

表 2.6.2-5. HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞における耐性変異の検討

GT 1b NS3 アミノ酸変異	例数	EC_{50} (nmol/L ± 標準偏差)	EC_{90} (nmol/L ± 標準偏差)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)	複製量 (%)
1b-Con1 野生型	12	0.11 ± 0.05	0.26 ± 0.07	-	100
T54A	4	0.09 ± 0.01	0.41 ± 0.04	0.8	59
T54S	4	nd	nd	nd	< 0.5
V55A	4	0.07 ± 0.0	0.31 ± 0.05	0.6	14
Y56H	6	nd	nd	nd	< 0.5
R155K	4	4.4 ± 0.1	17 ± 3	40	73
R155Q	4	nd	nd	nd	< 0.5
A156S	4	0.06 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.5	61
A156T	4	0.81 ± 0.13	3.4 ± 0.6	7	19
D168A	6	3.0 ± 0.2	11.0 ± 0.3	27	69
D168E	4	0.48 ± 0.05	1.1 ± 0.2	4	80
D168H	4	8.3 ± 3.3	16 ± 7	76	108
D168K	4	96 ± 3	203 ± 8	882	50
D168T	4	5.4 ± 0.6	15 ± 0.3	49	129
D168V	4	17 ± 2	40 ± 6	159	157
D168Y	4	37 ± 11	57 ± 32	337	70
V170A	4	0.09 ± 0.03	0.29 ± 0.15	1	64
Y56H + D168A	6	77 ± 1.4	219 ± 51	700	6
Y56H + D168V	6	272 ± 48	519 ± 69	2472	22
Y56H + D168Y	6	453 ± 85	591 ± 55	4118	8

nd: 複製量が低いため評価せず

HCV ジェノタイプ 1a レプリコンにおける薬剤耐性変異の検討

（R&D/08/1559［4.2.1.1-2 項］，R&D/13/532［4.2.1.1-5 項］，概要表 2.6.3.2.1）

HCV サブゲノムジェノタイプ 1a レプリコン細胞をパリタプレビル存在下で継代培養したとき，EC_{50} 値の 10 倍量及び 100 倍量の濃度で，それぞれ，約 0.12%及び 0.001%の細胞が生存し，EC_{50} 値の 500 倍量の濃度では，生存細胞は確認されなかった。パリタプレビルの添加により検出された耐性プロファイルは，ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b で異なっていた。ジェノタイプ 1a-H77 における主要な変異は，R155K， D168E 及び D168N であった。これらの耐性変異及び他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤で報告されている主要な耐性変異に対するパリタプレビル抗ウイルス活性を表 2.6.2-6 に示す。

表 2.6.2-6. 1a-H77 レプリコン細胞におけるパリタプレビルの NS3 耐性変異に対する抗ウイルス活性

GT 1a NS3 アミノ酸変異	例数	EC_{50} (nmol/L ± 標準偏差)	EC_{90} (nmol/L ± 標準偏差)	耐性度（野生型 EC_{50} との比）	複製量 (%)
1a-H77 野生型	24	1.4 ± 0.4	3.0 ± 1.0	-	100
V36A	4	4.4 ± 0.03	8.8 ± 0.6	3	130
V36L	4	2.5 ± 0.2	5.2 ± 0.5	2	82
V36M	4	3.0 ± 0.3	6.1 ± 1.3	2	81
F43L	4	27 ± 12	35 ± 10	20	17
T54S	4	0.54 ± 0.01	1.2 ± 0.09	0.4	6.2
Q80K	4	3.9 ± 0.3	6.4 ± 0.3	3	91
Q80R	4	3.3 ± 0.9	6.6 ± 1.5	2	44
R155G	4	19 ± 0.1	107 ± 2	14	2.0
R155K	4	51 ± 8	96 ± 19	37	31
R155T	4	10 ± 6	43 ± 24	7	5.1
A156T	4	24 ± 3	43 ± 3	17	5.2
D168A	4	70 ± 9	365 ± 64	50	35
D168E	4	20 ± 0.7	25 ± 5	14	34
D168N	4	19 ± 4	42 ± 17	13	28
D168V	4	135 ± 21	274 ± 82	96	1.5
D168Y	4	307 ± 14	658 ± 147	219	3.5
V36L + R155K	4	96 ± 17	294 ± 84	69	51
V36M + R155K	4	111 ± 21	352 ± 126	79	29

HCV ジェノタイプ 2 レプリコンにおける薬剤耐性変異の検討

（R&D/14/0343［4.2.1.1-7 項］，R&D/13/636［4.2.1.1-1 項］，概要表 2.6.3.2.1）

HCV サブゲノムジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞をパリタプレビル存在下で継代培養した。HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞において，NS3 領域でみられた主要な変異は，D168A 及び D168Y であった。HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞において，これらの変異によりパリタプレビルに対する耐性は，17–20 倍に上昇した。

表 2.6.2-7. パリタプレビル存在下で継代培養した HCV ジェノタイプ 2a レプリコン細胞により検出された NS3/4A のアミノ酸変異

試験系	HCV サブタイプ/分離株	例数	変異	報告書番号
レプリコンアッセイ - 耐性評価	HCV ジェノタイプ 2a/ JFH-1	1	EC_{50} 値の 10 倍量の濃度で検出された変異は，D168A/V/Y であった	R&D/14/0343

表 2.6.2-8. HCV ジェノタイプ 2a-JFH-1 レプリコン細胞における耐性変異の検討

ジェノタイプ 2a JFH-1 NS3 アミノ酸 変異	例数	EC_{50} (nmol/L ± 標準偏差)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)
2a JFH-1 野生型	4	26 ± 6	
D168A	4	522 ± 22	20
D168V	4	468 ± 80	18
D168Y	4	427 ± 15	17

培養細胞におけるリトナビル及びリバビリンとの併用効果

（R&D/09/931［4.2.1.1-8 項］概要表 2.6.3.2.1）

リトナビル及びリバビリンと併用したときのパリタプレビルのジェノタイプ 1 抗ウイルス活性をレプリコンアッセイにより検討した。リトナビル単独ではジェノタイプ 1 サブジェノミックレプリコンの複製に対して直接的な抗ウイルス作用はみられなかった。また，リトナビルを併用したとき，リトナビルは，レプリコンアッセイに対するパリタプレビルの作用に影響を及ぼさず，同様にパリタプレビル及びリバビリン併用にも影響を及ぼさなかった。リトナビル存在下及び非存在下で，パリタプレビル及びリバビリンは，HCV レプリコン複製に対し相加又は相乗の阻害作用がみられた。

培養細胞におけるオムビタスビルとの併用効果

（R&D/11/049［4.2.1.1-9 項］，概要表 2.6.3.2.1）

HCV NS5A 阻害剤であるオムビタスビルと併用したときのパリタプレビルの抗ウイルス活性をレプリコンアッセイにより検討した。ジェノタイプ 1 レプリコンアッセイにおいて，パリタプレビル及びオムビタスビルを併用したとき，低用量のパリタプレビルでわずかに陰性作用がみられるものの，評価したほとんどの用量で相加から相乗的な HCV 複製阻害作用がみられた。

2.6.2.2.2 オムビタスビルの効力を裏付ける試験

培養細胞における抗 HCV 活性

（R&D/10/430［4.2.1.1-10 項］，R&D/13/635［4.2.1.1-11 項］，概要表 2.6.3.2.2）

オムビタスビルは，培養細胞系における HCV サブゲノムレプリコンの複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 及びに対する EC_{50} 値は，それぞれ 14.1 及び 5.0 pmol/L であった。40%ヒト血清存在下では，レプリコン複製阻害活性が 11–13 倍低下し，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 レプリコン複製阻害に対する EC_{50} 値は，それぞれ 186 及び 56 pmol/L であった。オムビタスビルの NS5A を含むジェノタイプ 2a，2b，3a，4a，5a 及び 6a HCV レプリコン複製阻害に対する EC_{50} 値は，それぞれ，12.4，4.3，19.3，1.7，3.2 及び 366 pmol/L であった。

ジェノタイプ 1a 又は 1b HCV に感染した 22 名の患者より得た HCV NS5A 遺伝子を HCV サブゲノムレプリコンシャトルベクターに組み込み，オムビタスビルの抗ウイルス活性を検討した。レプリコン複製阻害に対する EC_{50} 値は，0.35– 1.5 pmol/L であった。9 種の HCV ジェノタイプ 2a 感染の臨床分離株に由来する NS5A 遺伝子を HCV サブゲノムシャトルベクターに組み込んだ発現細胞を用いて，オムビタスビルの抗ウイルス活性を評価したところ，EC_{50} 値は 0.87 – 11 pmol/L であった。同様に，14 種のジェノタイプ 2b，感染の臨床分離株についても評価したところ，EC_{50} 値は，0.54 – 45 pmol/L であった。

MTT 細胞毒性試験において，オムビタスビルの細胞毒性用量の中央値（TD_{50}）は 32000000 pmol/L より大きく，ジェノタイプ 1 に対する治療係数は 2000000 倍以上と考えられた。

表 2.6.2-9. ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞に対するオムビタスビルの抗 HCV 活性

試験系及び HCV サブタイプ	例数	EC_{50} (pmol/L)	試験番号
HCV レプリコンの複製阻害			
HCV ジェノタイプ 1a-H77	9	14.1	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1a-H77（40%血漿存在下）	9	186	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1b-Con1	9	5.0	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1b-Con1（40%血漿存在下）	9	56	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 2a 由来 NS5A 遺伝子	6	12.4	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 2a JFH-1	2	0.82	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 2b 由来 NS5A 遺伝子	6	4.3	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 3a 由来 NS5A 遺伝子	6	19.3	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 4a 由来 NS5A 遺伝子	6	1.71	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 5a 由来 NS5A 遺伝子	6	3.2	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 6a 由来 NS5A 遺伝子	9	366	R&D/13/635
HCV レプリコンの複製阻害（臨床分離株）			
HCV ジェノタイプ 1a，ジェノタイプ 1a 臨床分離株由来 NS5A 遺伝子	11	0.66 (0.35 － 0.88)	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 2b 臨床分離株由来 NS5A 遺伝子	11	1.03 (0.74 - 1.5)	R&D/10/430
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 2a 臨床分離株由来 NS5A 遺伝子	9	3.9 (0.87 - 11)	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 2b 臨床分離株由来 NS5A 遺伝子	14	1.1 (0.54 - 45)	R&D/13/635
細胞毒性			
HCV ジェノタイプ 1b-Con1	3	TD_{50} > 32000000	R&D/10/430

HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性

（R&D/13/637［4.2.1.1-4 項］，概要表 2.6.3.2.2）

オムビタスビルの HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性を検討した。HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性は 31600 nmol/L 以上で，TD_{50} 値に近いことから，治療域の濃度では HIV 及び HBV の抗ウイルス活性に影響を示さなかった。

表 2.6.2-10. HIV-1 及び HBV に対する抗ウイルス活性

試験系	例数	EC_{50} 及び TD_{50} (pmol/L)	報告書番号
HIV-1 抗ウイルス活性	2	EC_{50} > 31600000 TD_{50} > 31600000	R&D/13/637
HBV 抗ウイルス活性	2	EC_{50} > 31,600000 TD_{50} > 31600000	R&D/13/637

HCV ジェノタイプ 1b レプリコンに対する薬剤耐性変異の検討

(R&D/10/430［4.2.1.1-10 項］, R&D/13/532［4.2.1.1-5 項］,
R&D/14/0224［4.2.1.1-6 項］概要表 2.6.3.2.2)

HCV サブゲノムジェノタイプ 1b レプリコン細胞をオムビタスビル存在下で継代培養したとき，EC_{50} 値の 10 倍量及び 100 倍量の濃度で，それぞれ，約 0.1%及び 0.01%の細胞が生存し，EC_{50} 値の 1000 倍量の濃度では，約 0.001%の細胞が生存した。HCV NS5A において，L28T，L31F，L31V 及び Y93H の単独変異及び L28M，R30Q 又は L31F/V との二重変異が 1b-Con1 にみられた。HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞において，アミノ酸 30 及び 31 位の変異によるオムビタスビルに対する耐性は 10 倍未満であったが，Y93H の単独変異による耐性は 77 倍に上昇した。Y93H + R30Q 又は L31M 二重変異による耐性は，それぞれ，284 倍，142 倍に上昇し，その他の Y93H と 28 位，31 位又は 58 位の二重変異による耐性は，400 倍以上に上昇した。Y93H 単独変異又は R30Q との二重変異及びその他の単独変異により複製量は，野生型 1b-Con1 レプリコン細胞の 60%以上であった。

オムビタスビルの HCV NS5A 阻害剤の交差耐性は，部位によって異なることが予想される。ダクラタスビル投与による NS5A 領域の主要な発現変異である，Y93H 又は L31V+Y93H の置換は，オムビタスビルの抗ウイルス活性に影響すると考えられる。

表 2.6.2-11. オムビタスビル存在下で継代培養した HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞により検出された NS5A のアミノ酸変異

試験系	HCV サブタイプ/分離株	例数	変異	報告書番号
レプリコンアッセイ - 耐性評価	HCV ジェノタイプ 1b-Con1	1	EC_{50} 値の 10 倍量又は 100 倍量の濃度で検出された主要な変異は，Y93H であった EC_{50} 値の 10 倍量又は 100 倍量の濃度で検出された主要な変異は，R30Q + Y93H であった EC_{50} 値の 1000 倍量の濃度で検出された二重変異は，28，31 及び 93 位であった	R&D/10/430

表 2.6.2-12. HCV ジェノタイプ 1b-Con1 レプリコン細胞における NS5A 耐性変異の検討

GT 1b NS5A アミノ酸変異	例数	EC_{50} (pmol/L ± 標準偏差)	EC_{90} (pmol/L ± 標準偏差)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)	複製量 (%)
1b-Con1 野生型	12	0.79 ± 0.25	1.6 ± 0.5	-	100
L28T	5	522 ± 279	34234 ± 2254	661	17
R30Q	4	0.31 ± 0.23	0.85 ± 0.53	0.4	nd
L31F	3	7.6 ± 3.8	23 ± 12	10	127
L31M	3	0.7 ± 0.3	1.2 ± 0.7	0.9	119
L31V	4	6.6 ± 1.2	29 ± 8	8	86
Y93H	9	60 ± 22	254 ± 66	77	73
L28M + Y93H	3	328 ± 231	1213 ± 586	415	104
R30Q + Y93H	4	224 ± 51	737 ± 242	284	60
L31F + Y93H	4	8115 ± 2070	63695 ± 7516	10272	35
L31M + Y93H	3	112 ± 16	572 ± 123	142	11
L31V + Y93H	4	9739 ± 1122	46766 ± 7500	12328	24

nd: 複製量が低いため評価せず

HCV ジェノタイプ 1a レプリコンに対する薬剤耐性変異の検討

（R&D/10/430［4.2.1.1-10 項］，R&D/13/532［4.2.1.1-5 項］，R&D/14/0224［4.2.1.1-6 項］概要表 2.6.3.2.2）

HCV サブゲノムジェノタイプ 1a レプリコン細胞をオムビタスビル存在下で継代培養したとき，EC_{50} 値の 10 倍量及び 100 倍量の濃度で，それぞれ，約 1.8%及び 0.9%の細胞が生存し，EC_{50} 値の 1000 倍量の濃度では，約 0.3%の細胞が生存した。ジェノタイプ 1a-H77 細胞株において，

EC_{50} 値の 10 倍以上のオムビタスビルにより検出された主要な変異は，M28V で，オムビタスビルに対する耐性は 58 倍であった。一方，より高濃度のオムビタスビルにより検出された変異は，M28T，Q30R 及び Y93C/H であった。

HCV NS5A において，M28V，L28T，L31F，L31V 及び Y93H の単独変異及び L28M，R30Q 又は L31F/V との二重変異が 1a-H77 にみられた。HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞において，アミノ酸 30 及び 31 位の変異によるオムビタスビルに対する耐性は 10 倍未満であったが，Y93H の単独変異による耐性は 77 倍に上昇した。Y93H + R30Q 又は L31M 二重変異による耐性は，それぞれ，284 倍，142 倍に上昇し，その他の Y93H と 28 位，31 位又は 58 位の二重変異による耐性は，400 倍以上に上昇した。Y93H 単独変異又は R30Q との二重変異及びその他の単独変異により複製量は，野生型 1b-Con1 レプリコン細胞の 60%以上であった。

表 2.6.2-13. 1a-H77 レプリコン細胞におけるオムビタスビルの NS5A 耐性変異に対する抗ウイルス活性

GT 1a NS5A アミノ酸変異	例数	EC_{50} (pmol/L ± 標準偏差)	EC_{90} (pmol/L ± 標準偏差)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)	複製量 (%)
H77 野生型	12	2.7 ± 0.8	7.6 ± 2.0	-	100
M28T	6	24475 ± 5710	71764 ± 35109	8965	100
M28V	4	159 ± 10	627 ± 122	58	87
Q30E	3	3619 ± 1090	> 10000	1326	70
Q30H	3	7.7 ± 3.9	34 ± 4.0	3	64
Q30R	9	2184 ± 687	22570 ± 3230	800	60
L31M	3	4.8 ± 2.1	20 ± 1.0	2	141
L31V	6	422 ± 179	2166 ± 570	155	241
H58D	4	664 ± 222	4046 ± 662	243	66
Y93C	7	4573 ± 2362	31740 ± 12486	1675	24
Y93H	6	112975 ± 47977	> 200000	41383	18
Y93N	3	182200 ± 7212	358450 ± 50813	66740	25

HCV ジェノタイプ 2 レプリコンに対する薬剤耐性変異の検討

(R&D/13/635 [4.2.1.1-11 項]，概要表 2.6.3.2.2)

HCV ジェノタイプ 2a において，NS5A 領域でみられた主要な変異は，T24A 及び F28S であった。T24A 単独変異によるオムビタスビルに対する耐性は，弱く，一方，F28S 単独変異による耐性は，4000 倍以上に上昇した。欧州 HCV データベースにおいて，HCV ジェノタイプ 2a NS5A 領域の 31 位に Met 及び Leu の多型が存在することが明らかとなっている。[11] したがって，T24A (M31) 及び T24A (L31) 単独変異を作成し，オムビタスビルに対する耐性はどちらも弱

いことが確認された。HCV ジェノタイプ 2b において，NS5A 領域でみられた主要な変異は，L31V 及び Y93H で，L28F は 1 クローンのみでみられた。HCV ジェノタイプ 2b L28F 及び L31V 単独変異による耐性は，それぞれ，47 倍及び 511 倍に上昇した。欧州 HCV データベースにおいて，HCV ジェノタイプ 2b NS5A 領域の 31 位に Met 及び Leu の多型が存在することが明らかとなっている。[11] この多型が存在するため，L28F + M31 二重変異を作成したところ，この変異によるオムビタスビルに対する耐性は 248 倍であった。NS5A 領域における HCV ジェノタイプ 2b Y93H 単独変異は，複製量が非常に低いため，耐性は評価していない。

表 2.6.2-14. オムビタスビル存在下で継代培養した HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞により検出された NS5A のアミノ酸変異

試験系	HCV サブタイプ/分離株	例数	変異	報告書番号
レプリコンアッセイ - 耐性評価	HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 2a 由来 NS5A 遺伝子	1	31 位に Met を含むレプリコン細胞において，EC_{50} 値の 50 倍量の濃度で検出された変異は，T24A 及び F28S であった。	R&D/13/635
レプリコンアッセイ - 耐性評価	HCV ジェノタイプ 1b，ジェノタイプ 2b 由来 NS5A 遺伝子	1	31 位に Leu を含むレプリコン細胞において，EC_{50} 値の 50 倍量の濃度で検出された変異は，L28F，L31V 及び Y93H であった。	R&D/13/635

表 2.6.2-15. HCV ジェノタイプ 2 キメラレプリコン細胞における NS5A 耐性変異の検討

HCV レプリコンサブタイプ	変異	例数	EC_{50}，pmol/L，（平均値 ± 標準偏差）	耐性度（野生型 EC_{50} との比）
2a [a]	野生型	3	1.3 ± 0.1	-
	T24A	3	50 ± 6.9	38
	T24A (L31)	3	20 ± 0.37	15
	F28S	4	-	4710
2b [b]	野生型	5	0.71 ± 0.37	-
	L28F	4	33 ± 6.1	47
	L28F (M31)	4	176 ± 30	247
	L31V	3	361 ± 70	511
	Y93H	2	NA	

a. 31 位に Met を含む HCV ジェノタイプ 2a レプリコン細胞
b. 31 位に Leu を含む HCV ジェノタイプ 2b レプリコン細胞

培養細胞におけるリバビリンとの併用効果

（R&D/10/430［4.2.1.1-10 項］，概要表 2.6.3.2.2）

リバビリンと併用したときのオムビタスビルの抗 HCV 活性をレプリコンアッセイにより検討した。オムビタスビル及びリバビリンを併用したとき，評価したほとんどの濃度で HCV レプリコン複製に対し，相加から相乗の阻害作用がみられた。

培養細胞におけるパリタプレビルとの併用効果

（R&D/11/049［4.2.1.1-9 項］，概要表 2.6.3.2.2）

HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビルと併用したときのオムビタスビルの抗 HCV 活性をレプリコンアッセイにより検討した。ジェノタイプ 1 レプリコンアッセイにおいて，パリタプレビル及びオムビタスビルを併用したとき，低用量のパリタプレビルでわずかに陰性作用がみられるものの，評価したほとんどの用量で相加から相乗的な HCV 複製阻害作用がみられた。

NS3 の耐性変異に対するオムビタスビルの活性及び NS5A の耐性変異に対するオムビタスビルの抗ウイルス活性

（R&D/14/1237［4.2.1.1-12 項］，概要表 2.6.3.2.2）

パリタプレビル及びオムビタスビルは，異なる作用機序を持つことから，NS3 領域の耐性関連変異を導入したレプリコン細胞は，オムビタスビルに十分な感受性を示し，また，NS5A 領域の耐性関連変異を導入したレプリコン細胞は，パリタプレビルに十分な感受性を示した。

表 2.6.2-16. NS5A 耐性変異に対するパリタプレビルの抗ウイルス活性

GT 1a NS5A アミノ酸変異	EC_{50} (nmol/L)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)	GT 1b NS5A アミノ酸変異	EC_{50} (nmol/L)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)
H77 野生型	1.5	-	Con 1 野生型	0.4	-
M28T	1.2	0.8	L28T	0.3	0.7
Q30R	1.2	0.8	Y93H	0.2	0.5
Y93C	1.4	0.9			
Y93H	1.2	0.8			

表 2.6.2-17. NS3 耐性変異に対するオムビタスビルの抗ウイルス活性

GT 1a NS3 アミノ酸変異	EC_{50} (pmol/L)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)	GT 1b NS3 アミノ酸変異	EC_{50} (pmol/L)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)
H77 野生型	3.8	-	Con 1 野生型	0.5	-
R155K	4.6	1.2	R155K	0.4	0.8
D168E	6.5	1.7	A156T	0.4	0.8
D168V	7.9	2.1	D168V	0.4	0.8

オムビタスビル代謝物の培養細胞における抗 HCV 活性

（R&D/13/1037［4.2.1.1-13 項］，R&D/13/686［4.2.1.1-14 項］，概要表 2.6.3.2.2）

オムビタスビルの代謝物である，M23，M29，M36 及び M37 について，HCV サブジェノミックレプリコン細胞を用いて抗 HCV 活性を検討したところ，ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞に対して，M29 及び M36 の抗 HCV 活性は，オムビタスビルと比べ，278266 倍以上低く，ジェノタイプ 1-2 レプリコン細胞に対して，M23，M29，M36 及び M37 の抗 HCV 活性は，オムビタスビルと比べ，79333 倍以上低かった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験において，各試験におけるパリタプレビル，オムビタスビル及びオムビタスビルの代謝物である M29 及び M36 の添加濃度と臨床試験における曝露量比の算出には，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を用いた日本人健康成人被験者を対象とした薬物動態試験（M[redacted]-247 試験）の C_{max} 値（パリタプレビル: 3840 ng/mL，オムビタスビル: 154 ng/mL）を用いた（2.7.2 項）。

2.6.2.3.1 受容体結合性

パリタプレビルの受容体結合性

（R&D/08/1575［4.2.1.2-1 項］，概要表 2.6.3.3.1）

典型的な G たん白質共役受容体，イオンチャネルについて，パリタプレビルの受容体結合に及ぼす影響を検討した。10 μmol/L（ヒト C_{max} の 1.99 倍）のパリタプレビルを添加したとき，いずれの受容体又はイオンチャネルに対するリガンド結合に対しても，80%以上の阻害はみられなかった。

オムビタスビルの受容体結合性

（R&D/10/517［4.2.1.2-2 項］，概要表 2.6.3.3.2）

典型的な G たん白質共役受容体，リガンド，電位開口型イオンチャネルについて，オムビタスビルの受容体結合に及ぼす影響を検討した。10 μmol/L（ヒト C_{max} の 58.1 倍）のオムビタスビルを添加したとき，いずれの受容体及びイオンチャネルに対するリガンド結合に対しても，80%以上の阻害はみられなかった。

オムビタスビル代謝物の受容体結合性

（R&D/13/1100［4.2.1.2-3 項］，R&D/13/1101［4.2.1.2-4 項］，R&D/13/1102［4.2.1.2-5 項］，R&D/13/1103［4.2.1.2-6 項］，R&D/13/1104［4.2.1.2-7 項］，概要表 2.6.3.3.2）

典型的な G たん白質共役受容体，リガンド，電位開口型イオンチャネルについて，オムビタスビル代謝物である M29（A-1242846），M36（A-1548255）及び M23（A-1242846）の受容体結合に及ぼす影響を検討した。10 μmol/L の代謝物 M29 は，いずれの受容体及びイオンチャネルに対し 80%以上のリガンド結合の阻害作用を示さなかった。また，10 μmol/L の代謝物 M36 及び M23 は，それぞれ，ドパミントランスポーター（75%）及びクロライドチャネル（96%）におけるリガンド結合を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ，3.2 及び 1.5 μmol/L であった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験において，各試験におけるパリタプレビル及びオムビタスビルの添加濃度又は血漿中濃度と臨床試験における曝露量比の算出には，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を用いた日本人健康成人被験者を対象とした薬物動態試験（M[redacted]-247 試験）の C_{max} 値（パリタプレビル: 3840 ng/mL，オムビタスビル: 154 ng/mL）を用いた（2.7.2 項）。

2.6.2.4.1 パリタプレビルの安全性薬理試験

パリタプレビルの中枢神経系に及ぼす影響

（R&D/08/1479［4.2.1.3-1 項］，R&D/08/1203［4.2.1.3-2 項］，概要表 2.6.3.4.1）

パリタプレビルを 30 mg/kg まで経口投与したとき（15 mg/kg リトナビル併用経口投与），中枢神経系に有害な影響を及ぼさなかった。100 mg/kg 経口投与（1.72 μg/mL; ヒト C_{max} の 0.448 倍）したとき，軽度の興奮作用（聴覚刺激に対する反応の増加）がみられ，300 mg/kg 経口投与（2.16 μg/mL; ヒト C_{max} の 0.563 倍）したときは，興奮徴候（頭部のひきつり，咀嚼動作の増加，軽度の散瞳など）の増加がみられた（4.2.1.3-1 項）。

ラットを用いたその他の中枢神経系の評価項目について，パリタプレビル（15 mg/kg リトナビル併用経口投与）を 300 mg/kg（2.16 μg/mL; ヒト C_{max} の 0.563 倍）まで経口投与したとき，自発運動量及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣において作用はみられなかった（4.2.1.3-1 項）。

パリタプレビルの中枢神経系に及ぼす影響について，ラットを用いた機能観察総合評価（以下「FOB」）により，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下「GLP」）基準及び ICH ガイドラインに準じて検討した。雌の Sprague-Dawley ラット（以下「SD ラット」，n = 8）にパリタプレビルを 50，150，500 mg/kg 経口投与し（15 mg/kg リトナビル併用経口投与），対照群（n = 8）には溶媒を投与した。パリタプレビルを経口投与したとき，500 mg/kg（C_{max} で 4.92 ± 2.38 μg/mL; ヒト C_{max} の 1.28 倍）まで中枢神経系に影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-2 項）。

以上の結果から，パリタプレビルを 30 mg/kg まで経口投与したとき（15 mg/kg リトナビル併用経口投与），中枢神経系に有害な影響を及ぼさなかった。100 mg/kg 以上を経口投与（15 mg/kg リトナビル併用経口投与，ヒト C_{max} の 0.448 倍）したとき，ラットを用いた 2 試験中 1 試験で軽度の興奮作用がみられた。

パリタプレビルの心血管系に及ぼす影響

hERG 電流に及ぼす影響

（R&D/08/1521［4.2.1.3-3 項］，R&D/12/513［4.2.1.3-4 項］，概要表 2.6.3.4.1）

パリタプレビルの再分極の遅延や QT 間隔延長作用を検討するため，ヒト胎児由来腎臓細胞（以下「HEK-293 細胞」）に発現させた hERG チャネルに及ぼす影響について検討した。

In vitro の hERG アッセイにおいて，パリタプレビルを終濃度 6.86 及び 19.15 μg/mL（n = 4-6，それぞれ，ヒト C_{max} の 1.79 及び 4.99 倍）で評価したとき，hERG テール電流をそれぞれ 7.5% 及び 17.7%減少させた（溶媒洗浄後の値で補正）が，いずれの濃度でも有意な hERG テール電流の減少はみられなかった（4.2.1.3-3 項）。

また，hERG アッセイを ICH ガイドラインに従い GLP 下でおこなった。パリタプレビルを溶解可能な最高用量である 8.24 μg/mL（ヒト C_{max} の 2.15 倍）を適用したとき，hERG テール電流を 5.3%減少させた（4.2.1.3-4 項）。

パリタプレビルの麻酔イヌにおける心血管系に及ぼす影響

（R&D/08/1504［4.2.1.3-5 項］，概要表 2.6.3.4.1）

麻酔イヌ心血管モデルを用いてパリタプレビルの試験を行った。麻酔した雄のビーグル犬にパリタプレビルの 3 用量を 30 分間持続注入により投与した。0.017，0.056 及び 0.167 mg/kg/分の持続注入により得られた C_{max} は，それぞれ 2.62，17.49 及び 65.72 μg/mL であった。

溶媒と比較して，パリタプレビルは平均動脈圧，心拍数，dP/dt_{max}，$dP/dt_{50\ mmHg}$，心拍出量，肺動脈圧，肺血管抵抗，全身血管抵抗，中心静脈圧，左心室拡張終期圧及び PR 間隔に影響を及ぼさなかった。

パリタプレビルの投与により血漿中濃度 1.53 μg/mL（ヒト C_{max} の 0.398 倍）以上から，用量非依存性の Van de Water の補正式による QT 間隔（以下「QTcV」）の軽度な延長を引き起こした。パリタプレビルの血漿中濃度が 2.62，17.49 及び 65.72 μg/mL（ヒト C_{max} の 17.1 倍）に上昇したとき，QTcV 延長は 4，5 及び 7 ms となった（溶媒ではそれぞれ-1，-2 及び-1 ms）。最高用量での持続注入を中止した後も QTcV は引き続き延長し，注入後 60 分にはベースラインに対して 10 ms の延長となった（溶媒では-1 ms）。

パリタプレビルの覚醒イヌにおける心血管系に及ぼす影響

（R&D/08/1205［4.2.1.3-6 項］，概要表 2.6.3.4.1）

パリタプレビルのテレメトリー装着イヌにおける心血管系に及ぼす影響について GLP 及び ICH ガイドラインに従って検討した。雄のビーグル犬（n＝6）に溶媒及び 10，30 又は 100 mg/kg のパリタプレビルを経口投与し，血圧，HR，心電図及び体温を測定した。

覚醒イヌにパリタプレビルを 100 mg/kg（血漿中濃度 96.9 μg/mL；ヒト C_{max} の 25.2 倍）まで経口投与したとき，血圧，HR，QTc 間隔及び体温に影響を及ぼさなかった。

パリタプレビルの呼吸系に及ぼす影響

（R&D/08/1204［4.2.1.3-7 項］，概要表 2.6.3.4.1）

パリタプレビルの呼吸系に及ぼす影響について，ラットを用いたプレスチモグラフにより GLP 及び ICH ガイドラインに従って検討した。雄の SD ラット（n＝8）にパリタプレビルを 50，150，500 mg/kg 経口投与し（15 mg/kg リトナビル併用経口投与），対照群（n＝8）には溶媒を投与した。また，パリタプレビルの血漿中濃度を評価するため，サテライト群から血液を採取した。

パリタプレビルは，500 mg/kg 経口投与まで，呼吸数，1 回換気量及び 1 分間換気量に影響を及ぼさず，そのときの C_{max} は 0.70 μg/mL（ヒト C_{max} の 0.184 倍）であった。

パリタプレビルの消化器系に及ぼす影響

（R&D/08/1535［4.2.1.3-8 項］，概要表 2.6.3.4.1）

3 時間絶食した雄のフェレット（n＝5-6）にパリタプレビルを 7.5，25，75 mg/kg 強制経口投与し，悪心，嘔吐作用について検討した。パリタプレビルを経口投与したとき，25 mg/kg（血漿中濃度 0.56 μg/mL）まで悪心，嘔吐作用はみられなかった。75 mg/kg では 6 例中 1 例で嘔吐がみられた（血漿中濃度 8.15 μg/mL; ヒト C_{max} の 2.12 倍）。

一晩絶食した雄の SD ラット（n＝8）にパリタプレビルを 30，100，300 mg/kg 経口投与し，腸管輸送能に及ぼす影響を検討した。

パリタプレビルは，300 mg/kg（血漿中濃度 0.235 μg/mL; ヒト C_{max} の 0.061 倍）まで腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2 オムビタスビルの安全性薬理試験

オムビタスビルの中枢神経系に及ぼす影響

（R&D/10/068［4.2.1.3-9 項］，R&D/10/053［4.2.1.3-10 項］，R&D/10/003［4.2.3.2-3 項］，概要表 2.6.3.4.2）

オムビタスビルの自発運動量に及ぼす影響について，Rj:Wistar (Han)ラットを用いて検討した。オムビタスビルを 0.3-30 mg/kg 経口投与したとき，いずれの用量においても水平面及び垂直方向の運動量に有意な変化はみられなかった。

更にオムビタスビルの中枢神経系に及ぼす影響について，マウスを用いた Irwin の変法（FOB）により，GLP 基準及び ICH ガイドラインに準じて検討した。雌の CD-1 マウス（n＝8）にオムビタスビルを 10，40，120 mg/kg 経口投与し，対照群には溶媒を投与した。オムビタスビルを経口投与したとき，120 mg/kg（血漿中濃度 5.42 μg/mL; ヒト C_{max} の 35.2 倍）まで中枢神経系に影響を及ぼさなかった。

オムビタスビルの心血管系に及ぼす影響

オムビタスビルの hERG 電流に及ぼす影響

（R&D/10/393［4.2.1.3-11 項］，R&D/12/512［4.2.1.3-12 項］，概要表 2.6.3.4.2）

オムビタスビルの再分極の遅延や QT 間隔延長作用を評価するため，ヒト胎児由来腎臓細胞（HEK-293 細胞）に発現させた hERG チャネルに及ぼす影響について検討した。オムビタスビルを終濃度 4.56 μg/mL（n＝5，ヒト C_{max} の 29.6 倍）で溶液中に添加したとき，hERG テール電流を 14.3%減少させた（溶媒洗浄後の値で補正）。更に高い用量については，オムビタスビルの溶解性の制限により評価していない。

また，hERG チャネルに及ぼす影響について，GLP 基準及び ICH ガイドラインに従って検討した。溶解可能な最大用量である，0.0434 μg/mL（ヒト C_{max} の 0.282 倍）で評価した。オムビタスビルは，hERG テール電流に影響を及ぼさなかった。

オムビタスビルの麻酔イヌにおける心血管系に及ぼす影響

（R&D/10/391［4.2.1.3-13 項］，概要表 2.6.3.4.2）

オムビタスビルの麻酔イヌにおける心血管系に及ぼす影響について検討した。3 用量（0.001，0.002，0.006 mg/kg/分）のオムビタスビルを 30 分間ずつ連続持続注入により投与した。オムビタスビルは，0.006 mg/kg/分（血漿中濃度 = 0.483 μg/mL; ヒト C_{max} の 3.13 倍）まで，平均動脈圧，心拍数，心拍出量，dP/dt_{max}，左室拡張終期圧，中心静脈圧，肺動脈圧，肺静脈圧，全身血管抵抗，QTcV 間隔及び PR 間隔に影響を及ぼさなかった。

オムビタスビルの覚醒イヌにおける心血管系に及ぼす影響

（R&D/10/055［4.2.1.3-14 項］，概要表 2.6.3.4.2）

オムビタスビルのテレメトリー装着イヌにおける心血管系に及ぼす影響について GLP 基準及び ICH ガイドラインに従って検討した。血圧，心拍数，心電図パラメータ（QRS 時間，RR，PR，QT 間隔）及び体温を測定するため，あらかじめテレメトリー装置を装着した。オムビタスビルを 2，10，60 mg/kg 経口投与し，循環パラメータを持続的に 22 時間測定した。オムビタスビルを経口投与したとき，60 mg/kg（血漿中濃度 = 2.62 μg/mL; ヒト C_{max} の 17 倍）まで平均動脈圧，心拍数，体温，QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。

オムビタスビルの呼吸系に及ぼす影響

（R&D/10/054［4.2.1.3-15 項］，R&D/10/003［4.2.3.2-3 項］，概要表 2.6.3.4.2）

オムビタスビルの呼吸系に及ぼす影響について，マウスを用いたプレスチモグラフにより GLP 基準及び ICH ガイドラインに従って検討した。雄の CD-1 マウス（n = 8）にオムビタスビルを 5，20，60 mg/kg を経口投与した。オムビタスビルを経口投与したとき，60 mg/kg（C_{max} = 5.48 μg/mL; ヒト C_{max} の 35.6 倍）まで，呼吸数，一回換気量及び 1 分間換気量に影響を及ぼさなかった。

オムビタスビルの消化器系へ及ぼす影響

（R&D/10/410［4.2.1.3-16 項］，概要表 2.6.3.4.2）

3 時間絶食した雄のフェレット（n = 6）にオムビタスビルを 0.5，1.5，5，15 mg/kg 経口投与し，投与後 3 時間まで嘔吐作用について検討した。オムビタスビルを経口投与したとき，15 mg/kg（血漿中濃度 = 0.204 μg/mL; ヒト C_{max} の 1.32 倍）まで嘔吐作用がみられなかった。

一晩絶食した雄の SD ラット（n = 6）にオムビタスビルを 1.5，5，15 mg/kg 経口投与し，小腸内の炭素末の移動量を指標に腸管輸送能に及ぼす影響を検討した。オムビタスビルは，15 mg/kg（血漿中濃度 = 0.23 μg/mL; ヒト C_{max} の 1.49 倍）まで腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1 パリタプレビルの抗レトロウイルス薬の抗 HIV-1 活性及び抗レトロウイルス薬のパリタプレビル抗 HCV 活性に及ぼす影響

（R&D/12/919［4.2.1.4-1 項］，概要表 2.6.3.5）

HIV-1 治療に使用されている抗レトロウイルス薬である，ロピナビル及びダルナビルについて，パリタプレビルとの併用による抗 HIV-1 作用に及ぼす影響と，パリタプレビルの抗 HCV 作用に及ぼす影響について検討した。パリタプレビルは，ロピナビル及びダルナビルの抗 HIV-1 活性に影響を及ぼさず，また，ロピナビル及びダルナビルいずれも HCV レプリコン細胞におけるパリタプレビルの抗 HCV 活性に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

パリタプレビルは，HCV をコードする複合たん白質（NS3，NS4A，NS4B，NS5A 及び NS5B たん白質）の酵素切断に必須で，HCV 複製に不可欠な NS3/4A プロテアーゼの阻害剤である。精製 NS3 プロテアーゼを用いた酵素阻害試験において，パリタプレビルは，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 由来の精製 NS3 プロテアーゼをナノモル濃度以下で阻害し，IC_{50} 値は，それぞれ，0.18 及び 0.43 nmol/L であった。パリタプレビルは，HCV サブゲノムレプリコン細胞において，HCV 複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 に対する EC_{50} 値は，それぞれ，1.0 及び 0.21 nmol/L であった。パリタプレビルは，HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b 由来の精製 NS3 プロテアーゼを阻害し，IC_{50} 値は，それぞれ，2.4 及び 6.3 nmol/L であった。パリタプレビルは，HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞の複製を阻害し，EC_{50} 値は，5.3 nmol/L であった。

オムビタスビルは，HCV 複製に必須な HCV NS5A の阻害剤である。オムビタスビルは，HCV サブゲノムレプリコン細胞において，HCV 複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及び 1b-Con1 に対する EC_{50} 値は，それぞれ，14 及び 5.0 pmol/L であった。オムビタスビルは，ジェノタイプ 2a 及び 2b キメラ HCV サブゲノムレプリコン細胞において，HCV 複製を阻害し，EC_{50} 値は，それぞれ，12.4 及び 4.3 pmol/L で，HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞においても同様に HCV 複製を阻害し，EC_{50} 値は，0.82 pmol/L であった。

パリタプレビルの *in vitro* 試験及び臨床試験において HCV ジェノタイプ 1a，1b 及び 2 でみられた耐性関連変異は，NS3 領域のアミノ酸 56，155，156 又は 168 位であった。の *in vitro* 試験及び臨床試験において HCV ジェノタイプ 1a，1b 及び 2 でみられた主要な耐性関連変異は，アミノ酸 24（ジェノタイプ 2a のみ），28，30，31 又は 93 位であった。

パリタプレビル及びオムビタスビルの中枢神経系，心血管系，呼吸器系及び消化器系に及ぼす影響について一連の GLP 安全性薬理試験で検討した。また，副次的薬理試験として，典型的な G たん白質共役受容体，イオンチャネルに対するパリタプレビル，オムビタスビル及びオムビタスビルの代謝物 M29 及び M36 の結合性を検討した。

オムビタスビルの代謝物は，ヒトにおいて十分な曝露が得られており，また，ヒトでオムビタスビルの代謝物に起因する所見がみられなかったことから新たな安全性薬理試験は実施していない。

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

オムビタスビルの安全性薬理試験において，オムビタスビルは，マウスにおいて 120 mg/kg（C_{max} = 5.42 μg/mL，ヒト C_{max} の 35.2 倍）まで中枢神経系及び行動に影響を及ぼさなかった。オムビタスビルは，適用最大用量である 4.56 μg/mL（ヒト C_{max} の 29.6 倍）を適用したとき，hERG テール電流を 14.3%減少させた。オムビタスビルは，イヌにおいて，血漿中濃度 2.62 μg/mL（ヒト C_{max} の 17 倍）まで心血管系パラメータに影響を及ぼさず，C_{max} = 5.48 μg/mL（ヒト C_{max} の 35.6 倍）までマウス呼吸系に影響を及ぼさなかった。

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

以上の結果から，パリタプレビル及びオムビタスビルは，それぞれ，NS3/4A プロテアーゼ及び NS5A を選択的に阻害し，HCV の複製阻害作用を示し，また，パリタプレビル及びオムビタスビルの併用により，相加から相乗的な抗 HCV 活性を示すことが確認された。副次的薬理試験及び安全性薬理試験の結果から，臨床上特に問題となる作用はみられなかった。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1. テラビック®（テラプレビル）添付文書 2014 年 9 月改訂（第 12 版）
2. Kieffer TL, DeMeyer S, Bartels DJ, et al. Hepatitis C Viral Evolution in Genotype 1 Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients Receiving Telaprevir-Based Therapy in Clinical Trials. PLoS One 2012;7(4):e34372.
3. Jiang M, Mani N, Lin C, et al. In Vitro Phenotypic Characterization of Hepatitis C Virus NS3 Protease Variants Observed in Clinical Studies of Telaprevir. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:6236-6245.
4. Lin C, Lin K, Luong YP, et al. In Vitro Resistance Studies of Hepatitis C Virus Serine Protease Inhibitors, VX-950 and BILN 2061: Structural Analysis Indicates Different Resistance Mechanisms. J Biol Chem 2004;279:17508-17514
5. ソブリアード®（シメプレビルナトリウム）添付文書 2015 年 1 月改訂（第 5 版）
6. Lenz O, Verbinnen T, Lin TI, et al. In Vitro Resistance Profile of the Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor TMC435. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1878-1887.
7. スンベプラ®（アスナプレビル）添付文書 2014 年 9 月改訂（第 2 版）
8. McPhee F, Friborg J, Levine S, et al. Resistance Analysis of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Asunaprevir. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:3670-3681.
9. バニヘップ®（バニプレビル）添付文書 2014 年 11 月改訂（第 2 版）
10. Liverton NJ, Carroll SS, DiMuzio J, et al. MK-7009, a Potent and selective Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:305-311.
11. Combet C, Garnier N, Charavay C, et al. euHCVdb: the European hepatitis C virus database. Nucleic Acids Res. 2007;35:D363-6.

2.6.3 薬理試験概要表

目次

2.6.3 薬理試験概要表 1
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.3.2.1 パリタプレビルの効力を裏付ける試験 6
2.6.3.2.2 オムビタスビルの効力を裏付ける試験 9
2.6.3.3 副次的薬理試験 11
2.6.3.3.1 パリタプレビルの副次的薬理試験 11
2.6.3.3.2 オムビタスビルの副次的薬理試験 12
2.6.3.4 安全性薬理試験 13
2.6.3.4.1 パリタプレビルの安全性薬理試験 13
2.6.3.4.2 オムビタスビルの安全性薬理試験 16
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 18

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：パリタプレビル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所 vol.	記載箇所 Section
パリタプレビルの薬効薬理試験						
酵素阻害活性	精製 HCV NS3/4A プロテアーゼ及びヒトセリンプロテアーゼ	*in vitro*	AbbVie Inc. Abbott	R&D/13/636 R&D/08/1559	4 4	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2
培養細胞における抗 HCV 活性	HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞	*in vitro*	Abbott AbbVie Inc. AbbVie Inc.	R&D/08/1559 R&D/13/636 R&D/13/1064	4 4 4	4.2.1.1-2 4.2.1.1-1 4.2.1.1-3
抗 HIV-1，HBV 活性		*in vitro*	AbbVie Inc.	R&D/13/637	4	4.2.1.1-4
HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞における薬剤耐性変異	HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞	*in vitro*	Abbott AbbVie Inc.	R&D/08/1559 R&D/13/532 R&D/14/0224	4 4 4	4.2.1.1-2 4.2.1.1-5 4.2.1.1-6
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における薬剤耐性変異	HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞	*in vitro*	AbbVie Inc. AbbVie Inc.	R&D/14/0343 R&D/13/636	4 4	4.2.1.1-7 4.2.1.1-1
培養細胞におけるリトナビル及びリバビリンとの併用効果	HCV サブジェノミックレプリコン細胞	*in vitro*	Abbott	R&D/09/931	4	4.2.1.1-8
培養細胞におけるオムビタスビルとの併用効果	HCV サブジェノミックレプリコン細胞	*in vitro*	Abbott	R&D/11/049	4	4.2.1.1-9

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（つづき）

被験物質：パリタプレビル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所	
					vol.	Section
パリタプレビルの副次的薬理試験						
受容体結合試験	受容体，イオンチャネル，トランスポーター	*in vitro*	CEREP	R&D/08/1575	4	4.2.1.2-1
パリタプレビルの安全性薬理試験						
中枢神経系（Irwin）	ラット/Rj:Wistar (Han)	経口	Porsolt	R&D/08/1479	4	4.2.1.3-1
中枢神経系（FOB）	ラット/CD[Crl:CD (SD)]	経口	MPI Research	R&D/08/1203	4	4.2.1.3-2
心血管系 (hERG 電流，非 GLP)	hERG 発現 HEK293	*in vitro*	Abbott	R&D/08/1521	4	4.2.1.3-3
心血管系 (hERG 電流，GLP)	hERG 発現 HEK293	*in vitro*	MPI Research	R&D/12/513	4	4.2.1.3-4
心血管系（麻酔イヌ，非 GLP）	麻酔イヌ/ビーグル	静脈内	Abbott	R&D/08/1504	4	4.2.1.3-5
心血管系（覚醒イヌ，GLP）	覚醒イヌ/ビーグル	経口	MPI Research	R&D/08/1205	4	4.2.1.3-6
呼吸系（GLP）	ラット/CD[Crl:CD (SD)]	経口	MPI Research	R&D/08/1204	4	4.2.1.3-7
消化器系	ラット/Crl:CD(SD)BR，フェレット/Marshall Farms	経口	Abbott	R&D/08/1535	4	4.2.1.3-8
パリタプレビルの薬物相互作用試験						
	HCV レプリコンアッセイ，抗 HIV 薬の抗レトロウイルス活性に及ぼす影響	*in vitro*	Abbott	R&D/12/919	4	4.2.1.4-1

2.6.3.1 薬理試験：一覧表 （つづき）

被験物質：オムビタスビル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所 vol.	記載箇所 Section
オムビタスビルの薬効薬理試験						
培養細胞における抗 HCV 活性	HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞	*in vitro*	Abbott AbbVie Inc.	R&D/10/430 R&D/13/635	4 4	4.2.1.1-10 4.2.1.1-11
抗 HIV-1，HBV 活性		*in vitro*	AbbVie Inc.	R&D/13/637	4	4.2.1.1-4
HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞における薬剤耐性変異	HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞	*in vitro*	Abbott AbbVie Inc. AbbVie Inc.	R&D/10/430 R&D/13/532 R&D/14/0224	4 4 4	4.2.1.1-10 4.2.1.1-5 4.2.1.1-6
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における薬剤耐性変異	HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞	*in vitro*	AbbVie Inc.	R&D/13/635	4	4.2.1.1-11
培養細胞におけるリバビリンとの併用効果	HCV サブジェノミックレプリコン細胞	*in vitro*	Abbott	R&D/10/430	4	4.2.1.1-10
培養細胞におけるパリタプレビルとの併用効果	HCV サブジェノミックレプリコン細胞	*in vitro*	Abbott	R&D/11/049	4	4.2.1.1-9
NS3 及び NS5A 阻害剤の交差耐性	HCV サブジェノミックレプリコン細胞	*in vitro*	AbbVie Inc.	R&D/14/1237	4	4.2.1.1-12
培養細胞における代謝物の抗 HCV 活性	HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞	*in vitro*	AbbVie Inc. AbbVie Inc.	R&D/13/1037 R&D/13/686	4 4	4.2.1.1-13 4.2.1.1-14

2.6.3.1 薬理試験：一覧表 （つづき）

被験物質：オムビタスビル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所 vol.	記載箇所 Section
オムビタスビルの副次的薬理試験						
受容体結合試験	受容体，イオンチャネル，トランスポーター	*in vitro*	CEREP	R&D/10/517	4	4.2.1.2-2
受容体結合試験（代謝物）	受容体，イオンチャネル，トランスポーター	*in vitro*	CEREP	R&D/13/1100	4	4.2.1.2-3
				R&D/13/1101	4	4.2.1.2-4
				R&D/13/1102	4	4.2.1.2-5
				R&D/13/1103	4	4.2.1.2-6
				R&D/13/1104	4	4.2.1.2-7
オムビタスビルの安全性薬理試験						
中枢神経系（自発運動量）	ラット/Rj:Wistar(Han)	経口	Porsolt	R&D/10/068	4	4.2.1.3-9
中枢神経系（FOB）	マウス/Crl:CD1 (ICR)	経口	MPI Research	R&D/10/053	4	4.2.1.3-10
4 週間反復投与毒性試験	マウス/CD-1	経口	Abbott	R&D/10/1003	4	4.2.3.2-3
心血管系 (hERG 電流，非 GLP)	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	Abbott	R&D/10/393	4	4.2.1.3-11
心血管系 (hERG 電流，GLP)	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	MPI Research	R&D/12/512	4	4.2.1.3-12
心血管系（麻酔イヌ，非 GLP）	麻酔イヌ/ビーグル	静脈内	Abbott	R&D/10/391	4	4.2.1.3-13
心血管系（覚醒イヌ，GLP）	覚醒イヌ/ビーグル	経口	MPI Research	R&D/10/055	4	4.2.1.3-14
呼吸系（GLP）	マウス/Crl:CD1 (ICR)	経口	MPI Research	R&D/10/054	4	4.2.1.3-15
消化器系	ラット/Rj:Wistar(Han)，フェレット/Marshall Farms	経口	Abbott	R&D/10/410	4	4.2.1.3-16

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 パリタプレビルの効力を裏付ける試験

被験物質：パリタプレビル

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	報告書番号
酵素阻害活性	酵素系	精製 HCV NS3 プロテアーゼ及び一般的なヒトプロテーゼに対する阻害活性	HCV NS3 プロテアーゼ阻害活性 (IC_{50}, nmol/L) HCV ジェノタイプ 1a: 0.18 HCV ジェノタイプ 1b: 0.43 HCV ジェノタイプ 2a: 2.4 HCV ジェノタイプ 2b: 6.3 HCV ジェノタイプ 3a: 14.5 HCV ジェノタイプ 4a: 0.16 ヒトセリンプロテアーゼ阻害活性 （Chymase, Elastase, Cathepsin B, Chymotrypsin Type II, Chymotrypsin Type VII, Kallikrein, Urokinase） IC_{50} > 200000 nmol/L	R&D/13/636 R&D/08/1559

2.6.3.2.1 パリタプレビルの効力を裏付ける試験（つづき）

被験物質：パリタプレビル

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	報告書番号
抗 HCV 活性	細胞系	HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	HCV レプリコン細胞における抗 HCV 活性 (EC_{50}, nmol/L) HCV ジェノタイプ 1a-H77: 1.0 (23) HCV ジェノタイプ 1b-Con1: 0.21 (8.7) HCV ジェノタイプ 2a JFH-1: 5.3 HCV ジェノタイプ 3a: 19 HCV ジェノタイプ 4a: 0.09 HCV ジェノタイプ 6a: 0.68 () は，40%血漿存在下の値 細胞毒性 (HCV ジェノタイプ 1b-Con1) TD_{50} = 37,000 nmol/L	R&D/08/1559 R&D/13/636 R&D/13/1064
抗 HIV-1，HBV 活性	細胞系		抗 HIV-1 活性: EC_{50} > 21637 nmol/L TD_{50} = 21637 nmol/L 抗 HBV 活性: EC_{50} = 29646 nmol/L TD_{50} > 31600 nmol/L	R&D/13/637

2.6.3.2.1 パリタプレビルの効力を裏付ける試験（つづき）

被験物質：パリタプレビル

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	報告書番号
HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコン細胞における薬剤耐性変異	細胞系	パリタプレビル存在下での HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコン細胞の継代培養	概要本文中に記載	R&D/08/1559 R&D/13/532 R&D/14/0224
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における薬剤耐性変異	細胞系	パリタプレビル存在下での HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞の継代培養	概要本文中に記載	R&D/14/0343 R&D/13/636
培養細胞におけるリトナビル及びリバビリンとの併用効果	細胞系	リトナビル及びリバビリンとの併用時の HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	リトナビルは，パリタプレビルの抗 HCV 活性に影響を及ぼさなかった リバビリンは，パリタプレビルの抗 HCV 活性に対して相乗効果を示した	R&D/09/931
培養細胞におけるオムビタスビルとの併用効果	細胞系	オムビタスビルとの併用時の HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	パリタプレビル，オムビタスビルを併用したとき，HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞における抗 HCV 活性に相乗効果を示した	R&D/11/049

2.6.3.2.2 オムビタスビルの効力を裏付ける試験

被験物質：オムビタスビル

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	報告書番号
抗 HCV 活性	細胞系	HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞	HCV レプリコン細胞における抗 HCV 活性（EC_{50}, pmol/L） HCV ジェノタイプ 1a-H77: 14.1 (186) * HCV ジェノタイプ 1b-Con1: 5.0 (56) * HCV ジェノタイプ 2a JFH-1: 0.82 HCV ジェノタイプ 1b, 各ジェノタイプ由来 NS5A 遺伝子（EC_{50}, pmol/L） ジェノタイプ 2a 12.4 ジェノタイプ 2b 4.3 ジェノタイプ 3a: 19.3 ジェノタイプ 4a: 1.71 ジェノタイプ 5a: 3.2 ジェノタイプ 6a: 366 細胞毒性 (HCV ジェノタイプ 1b-Con1) TD_{50} = 32,000,000 pmol/L	R&D/10/430 R&D/13/635
抗 HIV-1，HBV 活性	細胞系		抗 HIV-1 活性: EC_{50} > 31,600,000 pmol/L TD_{50} > 31,600,000 pmol/L 抗 HBV 活性: EC_{50} > 31,600,000 pmol/L TD_{50} > 31,600,000 pmol/L	R&D/13/637

2.6.3.2.2 効力を裏付ける試験（つづき）

被験物質：オムビタスビル

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	報告書番号
HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコン細胞における薬剤耐性変異	細胞系	オムビタスビル存在下での HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコン細胞の継代培養	概要本文中に記載	R&D/10/430 R&D/13/532
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における薬剤耐性変異	細胞系	オムビタスビル存在下での HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞の継代培養	概要本文中に記載	R&D/13/635
培養細胞におけるリバビリンとの併用効果	細胞系	リバビリンとの併用時の HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	評価したほとんどの濃度でリバビリンは，オムビタスビルの抗 HCV 活性に対して相乗効果を示した	R&D/10/430
培養細胞におけるパリタプレビルとの併用効果	細胞系	パリタプレビルとの併用時の HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	パリタプレビル，オムビタスビルを併用したとき，HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞における抗 HCV 活性に相乗効果を示した	R&D/11/049
NS3 及び NS5A 阻害剤における交差耐性	細胞系	パリタプレビルとの併用時の HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	概要本文中に記載	R&D/14/1237
オムビタスビル代謝物の抗 HCV 活性	細胞系	HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞	HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞において，代謝物 M29 及び M36 の抗 HCV 活性は，オムビタスビルより 278266 倍以上弱かった HCV ジェノタイプ 1-2 レプリコン細胞において，代謝物 M23，M29，M36 及び M37 の抗 HCV 活性は，オムビタスビルより 79333 倍以上弱かった	R&D/13/1037 R&D/13/686

2.6.3.3 副次的薬理試験

2.6.3.3.1 パリタプレビルの副次的薬理試験

被験物質：パリタプレビル

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	報告書番号
受容体結合性	75 種の受容体，イオンチャネル，トランスポーター	10 μmol/L 適用時の各受容体，イオンチャネル，トランスポーターへのリガンド特異的結合に対する阻害作用を評価	いずれの受容体/イオンチャネル/トランスポーターに対してリガンド結合の 80%以上の置換はみられなかった	R&D/08/1575

2.6.3.3.2 オムビタスビルの副次的薬理試験

被験物質：オムビタスビル

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	報告書番号
受容体結合性	80 種の受容体とイオンチャネル	10 μmol/L 適用時の各受容体，イオンチャネル，トランスポーターへのリガンド特異的結合に対する阻害作用を評価	いずれの受容体/イオンチャネル/トランスポーターに対してリガンド結合の 80%以上の置換はみられなかった	R&D/10/517
受容体結合性（代謝物）	80 種の受容体とイオンチャネル	10 μmol/L 適用時の各受容体，イオンチャネル，トランスポーターへのリガンド特異的結合に対する阻害作用を評価	代謝物 M29 は，いずれの受容体/イオンチャネル/トランスポーターに対してリガンド結合の 80%以上の置換はみられなかった 10 μmol/L の M36 及び M23 は，それぞれ，DA ドパミントランスポーター（75%），クロライドチャネル（96%）に対してリガンド結合を置換し，IC_{50} 値は，それぞれ，3.2，1.5 μmol/L であった	R&D/13/1100 R&D/13/1101 R&D/13/1102 R&D/13/1103 R&D/13/1104

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 パリタプレビルの安全性薬理試験

被験物質： パリタプレビル

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号
中枢神経系							
一般症状（Irwin）	ラット Rj:Wistar (Han)	経口	3, 10, 30, 100, 300 mg/kg（15 mg/kg リトナビル併用投与）	雄 n = 4	軽度の興奮作用（聴覚刺激に対する反応の増加）が 100 mg/kg でみられた。興奮徴候（頭部のひきつり，咀嚼動作の増加，軽度の散瞳など）の増加が 300 mg/kg でみられた。	不適	R&D/08/1479
抗痙攣/痙攣誘発	ラット Rj:Wistar (Han)	経口	10, 30, 100, 300 mg/kg（15 mg/kg リトナビル併用投与）	雄 n = 20	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対して，300 mg/kg まで抗痙攣/痙攣誘発作用はみられなかった。	不適	R&D/08/1479
自発運動量	ラット Rj:Wistar (Han)	経口	10, 30, 100, 300 mg/kg（15 mg/kg リトナビル併用投与）	雄 n = 10	300 mg/kg まで作用なし。	不適	R&D/08/1479
エタノール（催眠/鎮静作用）	ラット Rj:Wistar (Han)	経口	10, 30, 100, 300 mg/kg（15 mg/kg リトナビル併用投与）	雄 n = 10	作用なし。エタノール（2000 mg/kg，腹腔内投与）と併用投与したとき，パリタプレビルは睡眠を惹起しなかった。	不適	R&D/08/1479
機能観察総合評価（FOB）	ラット CD [Crl:CD (SD)]	経口	50, 150, 500 mg/kg（15 mg/kg リトナビル併用投与）	雌 n = 8	500 mg/kg（血漿中濃度 4.92 ± 2.38 μg/mL）まで神経行動学的作用なし。	適	R&D/08/1203

2.6.3.4.1 パリタプレビルの安全性薬理試験 （つづき）

被験物質： パリタプレビル

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号
心血管系							
hERG 電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	6860，19150 ng/mL	該当なし n = 4–6	hERG 電流をそれぞれ 7.5%及び 17.7%減少させた (溶媒洗浄後の値で補正)	不適	R&D/08/1521
hERG 電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	8240 ng/mL	該当なし n = 5	hERG 電流を 5.3%減少させた	適	R&D/12/513
麻酔イヌ	イヌ/ ビーグル	静脈内	0.017，0.056，0.167 mg/kg/分 (リトナビル非併用)	雄 n = 6	0.167 mg/kg/分 (血漿中濃度 65.72 ± 1.06 µg/mL) まで，平均動脈圧，心拍数，全身血管抵抗，肺動脈圧，肺血管抵抗，心拍出量，dP/dt_{max}，左室拡張終期圧，PR 間隔に作用なし 血漿中濃度 1.53 µg/mL 以上では，用量に依存しない QTcV 延長がみられた 血漿中濃度が 2.62，17.49 及び 65.72 µg/mL に上昇したときも，QTcV 延長がみられた (4，5，7 msec，溶媒では -1，-2，-1 msec) 回復期間中も QTcV は引き続き延長し，注入後 60 分にはベースラインに対して 10 msec の延長となった (溶媒では -1 msec)	不適	R&D/08/1504
覚醒イヌ	イヌ/ ビーグル	経口	10，30，100 mg/kg (リトナビル非併用)	雄 n = 6	100 mg/kg (血漿中濃度 96.9 ± 22.5 µg/mL) まで血圧，HR，QTc，体温に作用なし	適	R&D/08/1205

2.6.3.4.1 パリタプレビルの安全性薬理試験 （つづき）

被験物質： パリタプレビル

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号
呼吸器系							
覚醒ラット	ラット CD [Crl:CD (SD)]	経口	50，150，500 mg/kg (15 mg/kg リトナビル併用投与)	雄 n = 8	500 mg/kg (血漿中濃度 0.705 ± 0.0780 μg/mL) まで呼吸数，1 回換気量，1 分間換気量に作用なし	適	R&D/08/1204
消化器系							
催吐作用	フェレット Marshall Farms	経口	7.5, 25, 75 mg/kg	雄 n = 5–6	25 mg/kg (血漿中濃度 0.56 ± 0.14 μg/mL) まで悪心，嘔吐作用がみられなかった 75 mg/kg では 6 匹中 1 匹に嘔吐がみられた (血漿中濃度 8.15 ± 4.47 μg/mL)	不適	R&D/08/1535
腸管輸送能	ラット Crl:CD (SD)BR	経口	30, 100, 300 mg/kg	雄 n = 8	300 mg/kg (0.235 ± 0.082 μg/mL) まで，腸管輸送能に作用なし	不適	R&D/08/1535

2.6.3.4.2 オムビタスビルの安全性薬理試験

被験物質： オムビタスビル

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号
中枢神経系							
自発運動量	ラット/Rj:Wistar (Han)	経口	0.3，1，3，10，30 mg/kg	雄 n = 10	いずれの用量においても有意な作用なし	不適	R&D/10/068
機能観察総合評価（FOB）	マウス Crl:CD1 (ICR)	経口	10，40，120 mg/kg	雌 n = 8	120 mg/kg（C_{max} = 5420 ng/mL）まで作用なし	適	R&D/10/053 R&D/10/1003
心血管系							
hERG 電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	4560 ng/mL	n=5	4560 ng/mL で 14.3%hERG テール電流を減少させた	不適	R&D/10/393
hERG 電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	43.4 ng/mL	n=5	hERG テール電流に影響なし	適	R&D/12/512
麻酔イヌ	イヌ/ビーグル	静脈内	0.001，0.0002，0.006 mg/kg/分	雄 n=6	血漿中濃度 483 ng/mL まで，平均動脈圧，心拍数，心拍出量，dP/dt_{max}，中心静脈圧，肺動脈圧，肺静脈圧，全身血管抵抗，QTcV 間隔及び PR 間隔に作用なし	不適	R&D/10/391
覚醒イヌ	イヌ/ビークル	経口	2，10，60 mg/kg	雄 n=6	60 mg/kg（血漿中濃度 = 2620 ng/mL）まで，平均動脈圧，心拍数体温及び QTc 間隔に作用なし	適	R&D/10/055

2.6.3.4.2 オムビタスビルの安全性薬理試験 （つづき）

被験物質： オムビタスビル

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号
呼吸系							
覚醒下マウス	マウス/ Crl:CD1 (ICR)	経口	5，20，60 mg/kg	雄 n=8	60 mg/kg（C_{max} = 5.48 µg/mL）まで，呼吸数，1回換気量及び1分間換気量に作用なし	適	R&D/10/054 R&D/10/003
消化器系							
催吐作用	フェレット/ Marshall Farms	経口	0.5，1.5，5，15 mg/kg	雄 n=6	15 mg/kg（血漿中濃度 0.204 µg/mL）まで，用量依存的な嘔吐作用なし	不適	R&D/10/410
腸管輸送能	ラット/ Crl:CD(SD) BR	経口	1.5，5，15 mg/kg	雄 n=6	15 mg/kg（血漿中濃度 0.230 µg/mL）まで，用量依存的な嘔吐作用なし	不適	R&D/10/410

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

被験物質：パリタプレビル

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	報告書番号
パリタプレビルの抗レトロウイルス薬の抗 HIV-1 活性及び抗レトロウイルス薬のパリタプレビル抗 HCV 活性に及ぼす影響	細胞系		パリタプレビルは，ロピナビル及びダルナビルの抗 HIV-1 活性に影響を及ぼさず，ロピナビル及びダルナビルいずれも HCV レプリコン細胞におけるパリタプレビルの抗 HCV 活性に影響を及ぼさなかった	R&D/12/919