2.4 非臨床試験の概括評価

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 1
2.4.1 非臨床試験計画概略 2
2.4.2 薬理試験 2
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 2
2.4.2.2 安全性薬理試験 3
2.4.3 薬物動態試験 3
2.4.4 毒性試験 3
2.4.5 総括及び結論 3
2.4.6 参考文献 4

表一覧

表 2.4-1. *In vitro* 薬理試験一覧 3

2.4.1 非臨床試験計画概略

ヴィキラックス®配合錠は，オムビタスビル水和物（オムビタスビルとして 12.5 mg），パリタプレビル水和物（パリタプレビルとして 75 mg），リトナビル（50 mg）を有効成分として含有する配合錠であり，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染の治療を目的として開発された。パリタプレビルは，HCV 遺伝子にコードされる複合たん白質のプロセッシング及び HCV 複製に必須な 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。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，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される。オムビタスビルは，複製に必須な HCV NS5A の阻害剤である。

ヴィキラックス®配合錠は，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を効能・効果として 2015 年 2 月に承認申請し，2015 年 9 月に承認された。主要な非臨床試験成績は初回承認申請時に提出済みであり，今回の一変申請では，セログループ 2（ジェノタイプ 2）に対する効果を支持する成績について，初回申請時に提出済みの薬理試験及び追加実施した薬理試験の成績を要約した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

パリタプレビル及びオムビタスビルの *in vitro* 試験の一覧を表 2.4-1 に示す。

HCV レプリコン細胞において，オムビタスビルは HCV 複製を阻害し，ジェノタイプ 2a 及び 2b に対する EC_{50} 値はほぼ同等であったのに対し（それぞれ，12 pmol/L 及び 4.3 pmol/L），パリタプレビルは，ジェノタイプ 2a に比較してジェノタイプ 2b に対する抗 HCV 活性は 11 倍低下した（それぞれ，9.8 nmol/L 及び 107 nmol/L）。パリタプレビルに対する耐性を示す NS3 の主要な変異は，ジェノタイプ 2a 及び 2b ともに D168 であった。オムビタスビルに対する耐性を示した NS5A の主要な変異は，ジェノタイプ 2a では T24A/S 及び F28C/S であり，ジェノタイプ 2b では，L28F，L/M31I/V 及び C92S/Y であった。

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 プロテアーゼ阻害及び NS5A 阻害によりジェノタイプ 2a 及び 2b キメラレプリコン細胞における HCV 複製阻害作用を示し，ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞において，パリタプレビル及びオムビタスビルの併用により単独と比較してより耐性発現を抑制することが確認された。

薬効薬理試験に関する詳細は，2.6.2 項に記載する。

表 2.4-1. *In vitro* 薬理試験一覧

評価系	被験物質	報告書番号	CTD における記載箇所
精製 NS3/4A プロテアーゼにおける酵素阻害活性	パリタプレビル	R&D/13/636	4.2.1.1-1*
HCV ジェノタイプ 1 - 6 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	パリタプレビル	R&D/13/636	4.2.1.1-1*
		R&D/15/0820	4.2.1.1-2
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における薬剤耐性変異	パリタプレビル	R&D/14/0343	4.2.1.1-3*
		R&D/15/0820	4.2.1.1-2
HCV ジェノタイプ 1 – 6 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	オムビタスビル	R&D/10/430	4.2.1.1-5*
		R&D/13/635	4.2.1.1-6*
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における薬剤耐性変異	オムビタスビル	R&D/13/635	4.2.1.1-6*
		R&D/15/0820	4.2.1.1-2
耐性変異を導入した HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b レプリコン細胞における抗 HCV 活性	パリタプレビル，オムビタスビル	R&D/15/0820	4.2.1.1-2
HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞における併用効果	パリタプレビル，オムビタスビル	R&D/15/0819	4.2.1.1-4

* 初回申請時に提出済み。

2.4.2.2 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.4.3 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験に関する試験成績は初回承認申請時に提出済みである。一変申請にあたり，新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4 毒性試験

非臨床毒性試験に関する試験成績は初回承認申請時に提出済みである。一変申請にあたり，新たな非臨床毒性試験は実施していない。

2.4.5 総括及び結論

ヴィキラックス®配合錠は，オムビタスビル水和物（オムビタスビルとして 12.5 mg），パリタプレビル水和物（パリタプレビルとして 75 mg），リトナビル（50 mg）を有効成分として含有する配合錠であり，HCV 感染の治療を目的として開発された。パリタプレビルは，HCV 遺伝子にコードされる複合たん白質のプロセッシング及び HCV 複製に必須な NS3/4A プロテアーゼ阻害剤である。また，パリタプレビルは主に CYP3A4 により代謝されることから，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される。オムビタスビルは，HCV 複製に必須な HCV NS5A の阻害剤である。

ヴィキラックス®配合錠は，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を効能・効果として 2015 年 2 月に承認申請し，2015 年 9 月に承認された。主要な非臨床試験成績は初回承認申請時に提出済みである。

HCV レプリコン細胞において，オムビタスビルは HCV 複製を阻害し，ジェノタイプ 2a 及び 2b に対する EC_{50} 値はほぼ同等であったのに対し，パリタプレビルは，ジェノタイプ 2a に比較してジェノタイプ 2b に対する抗 HCV 活性は 11 倍低下した。パリタプレビルに対する耐性を示す NS3 の主要な変異は，ジェノタイプ 2a 及び 2b ともに D168 であった。オムビタスビルに対する耐性を示した NS5A の主要な変異は，ジェノタイプ 2a では T24A/S 及び F28C/S であり，ジェノタイプ 2b では，L28F，L/M31I/V 及び C92S/Y であった。

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 プロテアーゼ阻害及び NS5A 阻害によりジェノタイプ 2a 及び 2b キメラレプリコン細胞における HCV 複製阻害作用を示し，ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞において，パリタプレビル及びオムビタスビルの併用により単独と比較してより耐性発現を抑制することが確認された。

2.4.6 参考文献

該当資料なし。