2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性及び化学構造

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。

パリタプレビル水和物及びオムビタスビル水和物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. パリタプレビル水和物の構造式

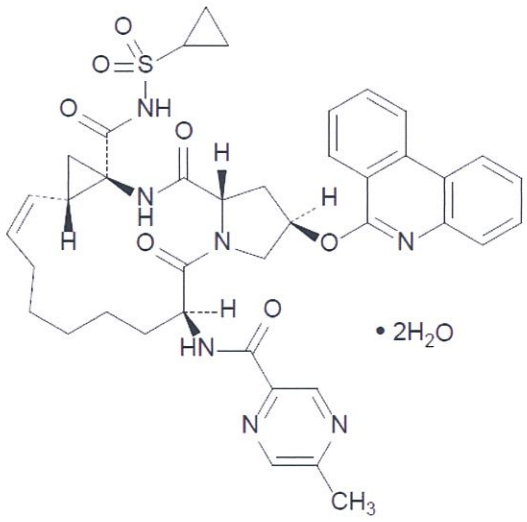
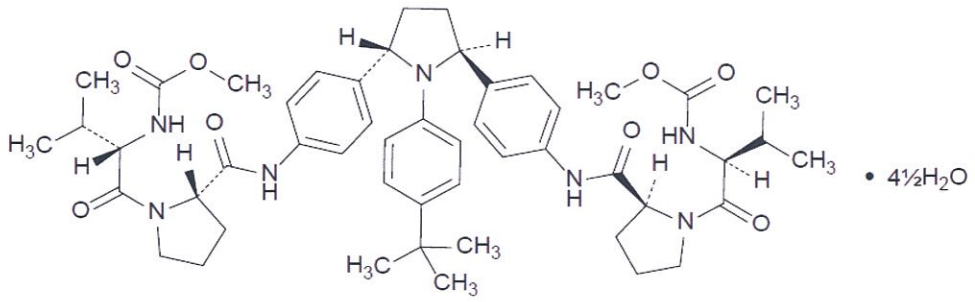


図 2.6.1-2. オムビタスビル水和物の構造式



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 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

【用法及び用量】

リバビリンとの併用において，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 16 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 3
2.6.2.2.1 パリタプレビルの効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.2 オムビタスビルの効力を裏付ける試験 8
2.6.2.3 副次的薬理試験 12
2.6.2.4 安全性薬理試験 13
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 13
2.6.2.6 考察及び結論 13
2.6.2.7 図表 13
2.6.2.8 参考文献 14

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
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
NS	non structural	非構造
RT-PCR	real-time polymerase chain reaction	経時的ポリメラーゼ連鎖反応

2.6.2.1 まとめ

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 12.5mg），パリタプレビル水和物（パリタプレビルとして 75mg），リトナビル（50mg）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，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り，本 CTD では，セログループ 2（ジェノタイプ 2）を対象とした一変申請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。

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 と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。

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

In vitro プロテアーゼ阻害活性及び培養細胞における抗 HCV 活性

（R&D/13/636，R&D/15/0820，概要表 2.6.3.2.1）

パリタプレビルは，HCV 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 2a 及び 2b に由来する精製 NS3/4A プロテアーゼに対する IC_{50} 値は，それぞれ，2.4 及び 6.3 nmol/L であった。また，ジェノタイプ 1a，1b，3a 及び 4a に由来する精製プロテアーゼに対する IC_{50} 値は，0.16 - 14.5 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。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，定量的 RT-PCR において，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。HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞株及びジェノタイプ 2b 由来 NS3 プロテアーゼ遺伝

子を導入した HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 キメラ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，9.8 nmol/L 及び 107 nmol/L であった。

表 2.6.2-1. パリタプレビルの *in vitro* プロテーゼ活性及び HCV ジェノタイプ 1-6 レプリコン細胞に対する抗 HCV 活性

試験系	HCV サブタイプ / 由来	例数	IC_{50} 又は EC_{50}，nmol/L，（平均値 ± 標準偏差）	報告書番号
NS3 プロテアーゼ活性	HCV ジェノタイプ 1a	2	0.18 ± 0.0006	R&D/13/636
NS3 プロテアーゼ活性	HCV ジェノタイプ 1b	2	0.43 ± 0.013	R&D/13/636
NS3 プロテアーゼ活性	HCV ジェノタイプ 2a	2	2.4 ± 0.002	R&D/13/636
NS3 プロテアーゼ活性	HCV ジェノタイプ 2b	2	6.3 ± 0.15	R&D/13/636
NS3 プロテアーゼ活性	HCV ジェノタイプ 3a	2	14.5 ± 2.0	R&D/13/636
NS3 プロテアーゼ活性	HCV ジェノタイプ 4a	2	0.16 ± 0.004	R&D/13/636
レプリコン細胞	HCV ジェノタイプ 1a（H77）	4	1.0 ± 0.33	R&D/13/636
レプリコン細胞	HCV ジェノタイプ 1b（Con1）	4	0.21 ± 0.07	R&D/13/636
レプリコン細胞 [a]	HCV ジェノタイプ 2a（JFH-1）	2	5.3 ± 1.24	R&D/13/636
レプリコン細胞	HCV ジェノタイプ 1b / ジェノタイプ 3a 由来 NS3 プロテアーゼ遺伝子	15	19 ± 5.2	R&D/13/636
レプリコン細胞	HCV ジェノタイプ 1b / ジェノタイプ 4a 由来 NS3 プロテアーゼ遺伝子	4	0.09 ± 0.03	R&D/13/636
レプリコン細胞	HCV ジェノタイプ 1b / ジェノタイプ 6a 由来 NS3 プロテアーゼ遺伝子	4	0.68 ± 0.09	R&D/13/636
レプリコン細胞	HCV ジェノタイプ 2a（JFH-1）	3	9.8 ± 1.5	R&D/15/0820
レプリコン細胞	HCV ジェノタイプ 2a（JFH-1）/ ジェノタイプ 2b 由来 NS3 プロテアーゼ遺伝子	6	107 ± 17	R&D/15/0820

a. 定量的 RT-PCR

HCV ジェノタイプ 2 レプリコンにおけるパリタプレビルに対する耐性変異の検討

（R&D/14/0343，R&D/15/0820，概要表 2.6.3.2.1）

HCV サブジェノミック 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とき，検出された主要な変異は，NS3 の D168A，D168V 及び D168Y であった。臨床試験において同定された変異について，一過性の HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞に各変異を導入して評価した。その結果，ジェノタイプ 2a 変異である V55A/I，Y56H 及び D168E により，パリタプレビルに対する耐性は 2.1-5.3 倍に上昇し，D168A/H/V/Y により耐性は，13-18

倍に上昇した。HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞において，V55A/I 又は Y56H は，D168 との二重変異により，パリタプレビルに対する耐性は D168 単独変異の 2-3 倍に上昇した。

HCV ジェノタイプ 2b の NS3 領域を導入したキメラレプリコン細胞を EC_{50} 値の 10 倍量のパリタプレビル存在下で継代したとき，検出された主要な変異は，NS3 の F154Y 単独又は E79G 又は E173G との二重変異であった。EC_{50} 値の 10 倍量のパリタプレビル存在下で一部のコロニーに D168 変異が検出された。EC_{50} 値の 100 倍量では生存コロニーは確認されなかった。HCV ジェノタイプ 2b の NS3 領域を導入したキメラレプリコン細胞において，E79G，F154Y 及び E173G 単独変異により，パリタプレビルに対する耐性は 3 倍未満であった。また，F154Y は E79G 又は E173G との二重変異により，パリタプレビルに対する耐性は 11 倍又は 9.3 倍に上昇した。臨床試験において同定された変異について，一過性の HCV ジェノタイプ 2b キメラレプリコン細胞に各変異を導入して評価した。NS3 の P146S，A150V，A160T 及び A178T/V の単独変異のいずれにおいてもパリタプレビルに対する耐性は上昇しなかった。NS3 の D168E の単独又は Y56F/H との二重変異によるパリタプレビルに対する耐性は，3 倍未満であった。また，D168A/F/H/S/T/V/Y 変異により，パリタプレビルに対する耐性は 7-12 倍に上昇した。Y56F，A160T，A178T/V 変異は，D168 変異との二重変異により，パリタプレビルに対する耐性は D168 単独変異と比較してさらに上昇した。

表 2.6.2-2. パリタプレ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 NS3 のアミノ酸変異

試験系	HCV サブタイプ/由来	例数	結果	報告書番号
レプリコン細胞を用いた耐性スクリーニング	HCV ジェノタイプ 2a（JFH-1）	1	EC_{50} 値の 10 倍量で検出された変異は，D168A/V/Y であった	R&D/14/0343
レプリコン細胞を用いた耐性スクリーニング	HCV ジェノタイプ 2a（JFH-1）/ ジェノタイプ 2b 由来 NS3 プロテアーゼ遺伝子	1	EC_{50} 値の 10 倍量で検出された変異は，F154Y，E79G+F154Y，F154Y+E173G，D168A/V であった	R&D/15/0820

表 2.6.2-3. HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞における各 NS3 耐性変異に対するパリタプレビルの抗 HCV 活性

ジェノタイプ 2a JFH-1 NS3 アミノ酸変異	例数	EC_{50}, nmol/L, (平均値 ± 標準偏差)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)
野生型(2a)	12	17 ± 2.0	-
V55A	3	35 ± 4.5	2.1
V55I	3	64 ± 6.6	3.8
Y56H	3	64 ± 17	3.8
D168A	6	306 ± 34	18
D168E	5	89 ± 15	5.3
D168H	3	213 ± 4.4	13
D168V	3	228 ± 32	13
D168Y	3	222 ± 46	13
V55A + D168E	4	159 ± 5.5	9.4
V55I + D168E	4	199 ± 27	12
Y56H + D168A	3	766 ± 68	45
Y56H + D168V	3	443 ± 48	27

EC_{50} = 50%有効濃度

表 2.6.2-4. HCV ジェノタイプ 2b キメラレプリコン細胞における各 NS3 耐性変異に対するパリタプレビルの抗 HCV 活性

ジェノタイプ 2b NS3 アミノ酸変異	例数	EC_{50}, nmol/L, (平均値 ± 標準偏差)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)
野生型 (2b)	9	114 ± 27	-
E79G	3	253 ± 35	2.2
P146S	3	109 ± 21	1.0
A150V	3	111 ± 18	1.0
F154Y	3	272 ± 90	2.4
A160T	3	102 ± 12	0.9
D168A	9	1309 ± 276	11
D168E	6	256 ± 58	2.2
D168F	3	1239 ± 182	11
D168H	3	1055 ± 54	9.3
D168S	3	1008 ± 301	8.8
D168T	3	1165 ± 99	10
D168V	9	1073 ± 174	9.4
D168Y	3	803 ± 138	7.0
E173G	3	289 ± 17	2.5
A178T	3	116 ± 9.8	1.0
A178V	3	153 ± 33	1.3
Y56F + D168A	3	1381 ± 165	12
Y56F + D168E	3	62 ± 5.7	0.5
Y56F + D168V	3	1102 ± 143	9.7
Y56H + D168E	3	310 ± 36	2.7
E79G + F154Y	3	1214 ± 167	11
F154Y + E173G	3	1060 ± 45	9.3
A160T + D168V	3	1732 ± 435	15
A160T + D168Y	3	1556 ± 356	14
D168V + A178T	3	722 ± 131	6.3
D168V + A178V	3	1559 ± 469	14

EC_{50} = 50%有効濃度

培養細胞におけるオムビタスビルとの併用効果

（R&D/15/0819，概要表 2.6.3.2.1）

パリタプレビル及びオムビタスビルの併用効果について，HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞を用いたコロニー生存試験により検討した。各薬剤の EC_{50} 値の 10 倍量の用量で併用したとき，各薬剤を EC_{50} 値の 100 倍量の用量で添加したときと比較して 2000 倍超の生存コロニー数の減少がみられた。

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

リトナビルは，HCV ジェノタイプ 1 レプリコン細胞において抗 HCV 活性を示さず，また，パリタプレビルとの併用効果がみられなかったことから，HCV ジェノタイプ 2 レプリコン細胞においても同様であると考えられる。また，リバビリンがジェノタイプ特異的な活性を示さないことが知られている。したがって，パリタプレビル及びリバビリンの併用により HCV ジェノタイプ 1 及び 2 レプリコンにおける抗 HCV 活性に差はみられないと考えられる。これらの考察から，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は評価していない。

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，R&D/13/635，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 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 2a HCV に感染した 9 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，0.87– 11 pmol/L であった。ジェノタイプ 2b HCV に感染した 14 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，0.54– 45 pmol/L であった。

表 2.6.2-5. 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 / 由来	例数	EC_{50}, pmol/L, (平均値 ± 標準偏差)	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	9	14 ± 6.8	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 1b-Con1	9	5.0 ± 1.9	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 2a JFH-1 [a]	2	0.82 ± 0.18	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 1b / ジェノタイプ 2a 由来 NS5A 遺伝子	6	12 ± 2.7	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 ± 1.2	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 1b / ジェノタイプ 3a 由来 NS5A 遺伝子	6	19 ± 5.8	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 1b / ジェノタイプ 4a 由来 NS5A 遺伝子	6	1.7 ± 0.88	R&D/13/635
HCV ジェノタイプ 1b / ジェノタイプ 5a 由来 NS5A 遺伝子	6	3.2 ± 1.6	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 ± 123	R&D/13/635
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

a. 定量的 RT-PCR

HCV ジェノタイプ 2 レプリコンにおけるオムビタスビルに対する耐性変異の検討

(R&D/13/635, R&D/15/0820, 概要表 2.6.3.2.2)

ジェノタイプ 2a 又は 2b 由来の NS5A 遺伝子を導入した HCV ジェノタイプ 1b-Con1 キメラレプリコン細胞について，オムビタスビル存在下で継代培養した。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。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。欧州 HCV データベースにおいて，HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b NS5A 領域の 31 位に Leu 及び Met の多型が存在することが明らかとなっている[1]。オムビタスビルは，NS5A の 31 位に Leu 又は Met を含む HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b キメラレプリコン細胞に対する抗ウイルス活性を示した。

臨床試験において同定された NS5A 変異について，HCV ジェノタイプ 2a 又は 2b キメラレプリコン細胞に各変異を導入して評価し，表 2.6.2-7 及び表 2.6.2-8 に要約した。

ジェノタイプ 2a キメラレプリコンにおいて，K30M 変異は，耐性に影響を及ぼさなかったが，T24A/S，M31I 及び C92S の単独変異によりオムビタスビルに対する耐性は 13-67 倍に上昇した。T24A + M31 の二重変異により耐性は T24A+ L31 二重変異の 2.5 倍に上昇した。F28C 及び F28S 変異により，オムビタスビルに対する耐性はそれぞれ，501 倍及び 11618 倍に上昇し，T24A+C92S 及び T24S+F28C の二重変異により，オムビタスビルに対する耐性はそれぞれ，962

倍及び4636倍に上昇した。M31V，Y93H及びF28S+Y93H変異を導入したジェノタイプ2aキメラレプリコンは，いずれも複製量が非常に低かったため，耐性プロファイルは評価できなかった。

ジェノタイプ2bキメラレプリコンにおいて，L31又はM31を含むL28F及びC92S/Y単独変異によりオムビタスビルに対する耐性は8-247倍に上昇した。L31I及びL31V単独変異によりオムビタスビルに対する耐性は，それぞれ，28倍及び511倍に上昇した。L28F+L31I及びL31V+C92Sの二重変異により，オムビタスビルに対する耐性は，それぞれ，1427倍及び7423倍に上昇した。L28F+L31M+C92Sの三重変異により，オムビタスビルに対する耐性は2088倍に上昇した。Y93H，Y93N，L28F+L31Vの単独変異及びL28F+L31M+C92Yの三重変異を導入したHCVジェノタイプ2bキメラレプリコン細胞は，いずれも複製量が非常に低かったため，耐性プロファイルは評価できなかった。

表2.6.2-6. 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 / 由来	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 2.6.2-7. HCV ジェノタイプ 2a キメラレプリコン細胞における NS5A 耐性変異に対するオムビタスビルの抗 HCV 活性

NS5A アミノ酸変異	例数	EC_{50}, pmol/L, (平均値 ± 標準偏差)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)
野生型 (2a) [a]	3	1.3 ± 0.10	-
T24A	3	50 ± 6.9	38
T24S	3	87 ± 38	67
F28C	3	652 ± 101	501
F28S	3	15103 ± 1760	11618
K30M	3	0.23 ± 0.04	0.2
M31I	3	25 ± 5.9	19
M31V	3	ND [b]	-
C92S	3	16 ± 4.2	13
Y93H	3	ND [b]	-
T24A + M31L	3	20 ± 0.37	15
T24A + C92S	3	1250 ± 278	962
T24S + F28C	3	6026 ± 1538	4636
F28S + Y93H	3	ND [b]	-

EC_{50} = 50%有効濃度

a. 野生型の HCV ジェノタイプ 2a レプリコン細胞は 31 位に Met を含む

b. ND = 各変異を導入したキメラレプリコンが十分な複製を示さなかったため，EC_{50} 値は算出できなかった

表 2.6.2-8. HCV ジェノタイプ 2b キメラレプリコン細胞における NS5A 耐性変異に対するオムビタスビルの抗 HCV 活性

NS5A アミノ酸変異	例数	EC_{50}, pmol/L, (平均値 ± 標準偏差)	耐性度 (野生型 EC_{50} との比)
野生型 (2b) [a]	5	0.71 ± 0.37	-
L28F	4	33 ± 6.1	47
L31I	3	20 ± 3.3	28
L31M	3	1.1 ± 0.12	1.5
L31V	3	361 ± 70	511
V52I	3	0.84 ± 0.06	1.2
C92S	12	5.7 ± 0.85	8
C92Y	6	7.8 ± 2.1	11
Y93H	4	ND [b]	-
Y93N	3	ND [b]	-
L28F + L31I	3	1013 ± 143	1427
L28F + L31M	4	176 ± 30	247
L28F + L31V	3	ND [b]	-
L31M + C92S	3	27 ± 5.1	38
L31M + C92Y	3	16 ± 1.5	23
L31V + C92S	3	5271 ± 476	7423
L28F + L31M + C92S	3	1482 ± 105	2088
L28F + L31M + C92Y	3	ND [b]	-

EC_{50} = 50%有効濃度

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

b. ND =各変異を導入したキメラレプリコンが十分な複製を示さなかったため，EC_{50} 値は算出できなかった

培養細胞におけるパリタプレビルとの併用効果

(R&D/15/0819，概要表 2.6.3.2.1)

パリタプレビル及びオムビタスビルの併用効果について，HCV ジェノタイプ 2a レプリコン細胞を用いたコロニー生存試験により検討した。各薬剤の EC_{50} 値の 10 倍量の用量で併用したとき，各薬剤を EC_{50} 値の 100 倍量の用量で添加したときと比較して 2000 倍超の生存コロニー数の減少がみられた。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する資料なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当する資料なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

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。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1. 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 4
2.6.3.2.1 パリタプレビルの効力を裏付ける試験 4
2.6.3.2.2 オムビタスビルの効力を裏付ける試験 6
2.6.3.3 副次的薬理試験 7
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7

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.	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	*in vitro*	AbbVie Inc.	R&D/13/636	4	4.2.1.1-1*
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*	AbbVie Inc. AbbVie Inc.	R&D/13/636 R&D/15/0820	4 4	4.2.1.1-1* 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	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/15/0820	4 4	4.2.1.1-3* 4.2.1.1-2
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*	AbbVie Inc.	R&D/15/0819	4	4.2.1.1-4
パリタプレビルの副次的薬理試験						
該当資料なし。						
パリタプレビルの安全性薬理試験						
該当資料なし。						
パリタプレビルの薬物相互作用試験						
該当資料なし。						

* 初回申請時に提出済み。

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.	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	4.2.1.1-5* 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/13/635 R&D/15/0820	4 4	4.2.1.1-6* 4.2.1.1-2
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*	AbbVie Inc.	R&D/15/0819	4	4.2.1.1-4
オムビタスビルの副次的薬理試験						
該当資料なし。						
オムビタスビルの安全性薬理試験						
該当資料なし。						
オムビタスビルの薬物相互作用試験						
該当資料なし。						

* 初回申請時に提出済み。

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} ± 標準偏差, nmol/L) HCV ジェノタイプ 1a: 0.18 ± 0.0006 HCV ジェノタイプ 1b: 0.43 ± 0.013 HCV ジェノタイプ 2a: 2.4 ± 0.002 HCV ジェノタイプ 2b: 6.3 ± 0.15 HCV ジェノタイプ 3a: 14.5 ± 2.0 HCV ジェノタイプ 4a: 0.16 ± 0.004	R&D/13/636
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} ± 標準偏差, nmol/L) HCV ジェノタイプ 1a-H77: 1.0 ± 0.33 HCV ジェノタイプ 1b-Con1: 0.21 ± 0.07 HCV ジェノタイプ 2a JFH-1: 5.3 ± 1.24 HCV ジェノタイプ 3a: 19 ± 5.2 HCV ジェノタイプ 4a: 0.09 ± 0.03 HCV ジェノタイプ 6a: 0.68 ± 0.09 HCV ジェノタイプ 2a JFH-1: 9.8 ± 1.5 HCV ジェノタイプ 2b 107 ± 17	R&D/13/636 R&D/15/0820
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/15/0820

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 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/15/0820
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/15/0820
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 2 レプリコン細胞における抗 HCV 活性	各薬剤の EC_{50} 値の 10 倍量の用量で併用したとき，各薬剤を EC_{50} 値の 100 倍量の用量で添加したときと比較して 2000 倍超の生存コロニー数の減少がみられた。 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，オムビタスビルを併用により単独と比較してより耐性発現を抑制した。	R&D/15/0819

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} ± 標準偏差, pmol/L） HCV ジェノタイプ 1a-H77: 14 ± 6.8 HCV ジェノタイプ 1b-Con1: 5.0 ± 1.9 HCV ジェノタイプ 2a JFH-1: 0.82 ± 0.18 HCV ジェノタイプ 1b, 各ジェノタイプ由来 NS5A 遺伝子（EC_{50} ± 標準偏差, pmol/L） ジェノタイプ 2a 12 ± 2.7 ジェノタイプ 2b 4.3 ± 1.2 ジェノタイプ 3a: 19 ± 5.8 ジェノタイプ 4a: 1.7 ± 0.88 ジェノタイプ 5a: 3.2 ± 1.6 ジェノタイプ 6a: 366 ± 125	R&D/10/430 R&D/13/635
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 R&D/15/0820

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。