

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

承認番号：22700AMX01024000

薬価収載：2015年11月

販売開始：2015年11月

* 効能追加：2016年9月

国際誕生：2014年11月

抗ウイルス化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品^(注)

ヴィキラックス® 配合錠

〈オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤〉

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

VIEKIRAX®

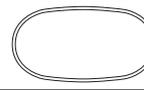
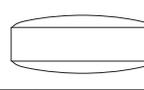
■警告

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

■禁忌 (次の患者には投与しないこと)*

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 中等度以上 (Child-Pugh分類B又はC) の肝機能障害のある患者
3. 次の薬剤を投与中の患者：アゼルニジピン、トリアゾラム、ミダゾラム、プロナンセリン、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ)、タダラフィル (アドシルカ)、リバーロキサパン、バルデナフィル塩酸塩水和物、リオシグアト、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、リファンピシン、エファピレンツ、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品、エチニルエストラジオール含有製剤 (「相互作用」の項参照)
4. 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

■組成・性状

販売名	ヴィキラックス配合錠			
成分・含量	1錠中 オムビタスビル水和物13.6mg (オムビタスビルとして12.5mg)、パリタプレビル水和物78.5mg (パリタプレビルとして75mg)、リトナビル50mg			
添加物	コポリピドン、コハク酸 $d-\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール、軽質無水ケイ酸、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸ソルビタン、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、三酸化鉄			
色・剤形	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠			
外形	上面	下面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	18.8	10.0	7.7	1.116
識別コード	AV1			

■効能・効果*

1. 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
2. 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>*

- (1) 本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であることを確認すること。
- (2) セログループ1 (ジェノタイプ1) においては、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。また、セログループ2 (ジェノタイプ2) においては、組織像又は肝予備能、血小板数等により肝硬変でないことを確認すること。
- (3) セログループ2 (ジェノタイプ2) においては、IFN製剤による治療経験の有無等により、有効性が異なるため、本剤によるベネフィット・リスクを考慮したうえで、投与の可否を判断すること。(「臨床成績」の項参照)
- (4) 本剤をHIV/HCV重複感染患者に使用する場合、抗HIV療法によってHIVのウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること。(本剤に含まれるリトナビルにより、HIVプロテアーゼ阻害剤に対する耐性を生じるおそれがある。)

■用法・用量*

1. 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の場合
通常、成人には1日1回2錠 (オムビタスビルとして25mg、パリタプレビルとして150mg及びリトナビルとして100mg) を食後に経口投与し、投与期間は12週間とする。
2. 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の場合
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25mg、パリタプレビルとして150mg及びリトナビルとして100mg) を食後に経口投与し、投与期間は16週間とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>*

セログループ2 (ジェノタイプ2) において、本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用に当たっては、投与開始前にヘモグロビン量が12g/dL以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。

■使用上の注意**、*

1. 慎重投与

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者 [再活性化するおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意*

- (1)肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。肝機能障害は主に本剤投与開始4週以内にあらわれやすいので、投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと。肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）
- (2)B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (3)本剤投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を行うこと。特に、腎機能が低下している患者、Ca拮抗剤を併用している患者では、急激に腎機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (4)セログループ2（ジェノタイプ2）に対しては、リバビリンと併用するため、リバビリンの添付文書に記載されている、警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用**,*

オムビタスビルはアミド加水分解を經由し酸化的に代謝される。オムビタスビルはP糖蛋白（P-gp）の基質である。パリタプレビルはP-gp、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OATP1B1/1B3）の基質であり阻害剤である。パリタプレビル及びリトナビルは主にCYP3A4/5で代謝される。リトナビルはP-gpの基質であり阻害剤である。またCYP3A4及びBCRPの阻害作用を有する。CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため、用量調節や十分な観察を行うこと。（「薬物動態」の項参照）

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等 （一般名[代表的販売名]）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゼルニジピン [カルブロック等] トリアゾラム [ハルシオン等] ミダゾラム [ドルミカム、ミダフレッサ等] プロナンセリン [ロナセン] ピモジド [オーラップ] エルゴタミン酒石酸塩 [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [ジヒデルゴット等] エルゴメトリンマレイン酸塩 [エルゴメトリン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [メテルギン等] シルデナフィルクエン酸塩(肺高血圧症に適応される製剤) [レバチオ]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある。	リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため。

薬剤名等 （一般名[代表的販売名]）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル(肺高血圧症に適応される製剤) [アドシルカ] リバーロキサパン [イグザレト] バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] リオシグアト [アダムバス] シンバスタチン [リポバス等] アトルバスタチンカルシウム水和物 [リビートル等] カルバマゼピン [テグレトール等] フェニトイン [アレピアチン等] ホスフェニトインナトリウム水和物 [ホストイン] フェノバルビタール [フェノバル等] リファンピシン [リファジン等] エファビレンツ [ストックリン] セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 エチニルエストラジオール含有製剤 [オーソ、ルナベル等]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある。 本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を投与した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。なお、本剤治療終了の約2週間後から再開できる。	リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するため。 リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる。 これら中等度から強力なCYP3A誘導薬剤により本剤の代謝が促進されるため。 機序不明

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Ca拮抗剤(アゼルニジピンを除く) アムロジピンベシル酸塩 ニフェジピン 等	Ca拮抗剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので、併用に際してはCa拮抗剤を減量するなど十分注意すること。（「副作用」、「薬物動態」の項参照）	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
フロセミド	フロセミドの血中濃度(C _{max})が上昇する。（「薬物動態」の項参照）	オムビタスビル及びパリタプレビルがUGT1A1を阻害するためと考えられる。
シルデナフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス、ザルティア]	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のこれら副作用が発現するおそれがある。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
エレトリプタン臭化水素酸塩	エレトリプタンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、副作用に対する観察を十分に行うこと。	リトナビルのCYP3A4阻害作用によるものと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチンカルシウム	バリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	バリタプレビル血中濃度上昇：機序不明 ロスバスタチンの血中濃度上昇はバリタプレビルのOATP阻害作用ならびにバリタプレビルとリトナビルによるBCRP阻害作用によるものと考えられる。
ブラバスタチンナトリウム	バリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。ブラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	バリタプレビル血中濃度上昇：機序不明 ブラバスタチンの血中濃度上昇はバリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる。
ビタバスタチンカルシウム	ビタバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	バリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる。
フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	
オメプラゾール	オメプラゾールの血中濃度が低下するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる。
アルプラゾラム	アルプラゾラムの血中濃度(AUC)が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕	リトナビルのCYP3A4阻害作用によるものと考えられる。
ジアゼパム クロラゼパ酸ニカルウム	ジアゼパム及びノルジアゼパムの血中濃度(AUC)が低下する。〔「薬物動態」の項参照〕	リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる。
クエチアピンフマル酸塩	クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 キニジン硫酸塩水和物 プロパフェノン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	バリタプレビルとリトナビルによるP-gp阻害作用によるものと考えられる。
フルチカゾンプロピオン酸エステル	フルチカゾンの血中濃度が上昇するおそれがある。クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等の副作用があらわれるおそれがある。併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アゾール系抗真菌薬 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売) イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらアゾール系抗真菌薬の血中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤の血中濃度上昇はアゾール系抗真菌薬のCYP3A/P-gp阻害作用による。アゾール系抗真菌薬の血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A/P-gp阻害作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌薬 ポリコナゾール	本剤との併用試験は行われていないが、リトナビルとの併用でポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤との併用においてポリコナゾールの血中濃度が低下し、ポリコナゾールの効果減弱を招くおそれがあるため、ポリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりポリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き、併用は避けること。あるいは他の抗真菌療法を考慮すること。	リトナビルのCYP2C19誘導作用によるものと考えられる。
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。コルヒチンを減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。腎機能又は肝機能障害のある患者においてはコルヒチンと本剤を併用しないこと。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。バリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	シクロスポリンの血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A4阻害作用及びバリタプレビルのOATP阻害作用によるものと考えられる。
タクロリムス水和物	タクロリムスのAUCが86倍、 C_{max} が4.3倍に上昇したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、タクロリムスの血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
エベロリムス シロリムス	エベロリムスのAUCが27倍、 C_{max} が4.7倍、シロリムスのAUCが38倍、 C_{max} が6.4倍に上昇したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、これら薬剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
ダルナビルエタノール付加物(1日1回投与)	バリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので、本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダルナビルエタノール付加物/リトナビル(1日2回投与)	ダルナビルの血中濃度(C _{min})が低下するおそれがある。(「薬物動態」の項参照) 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので、本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと。本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること。	機序不明
アタザナビル硫酸塩/アタザナビル硫酸塩/リトナビル	バリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照) 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので、本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと。	アタザナビルによるCYP3A及びOATP阻害作用及び/又はリトナビルによるCYP3A4阻害作用による。
リトナビル含有製剤	バリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと。(「薬物動態」の項参照)	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
リルビリン塩酸塩	リルビリンの血中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。
リファブチン	リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	リトナビルのCYP3A4阻害作用による。

4. 副作用*

セログループ1 (ジェノタイプ1) : ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤を投与した国内第Ⅲ相試験において副作用(臨床検査値異常を含む)は363例中105例(28.9%)に認められた。主な副作用として末梢性浮腫15例(4.1%)、頭痛12例(3.3%)、悪心10例(2.8%)が認められた。(承認時)

セログループ2 (ジェノタイプ2) (リバビリンとの併用) : 国内第Ⅲ相試験においてジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者で副作用(臨床検査値異常を含む)は160例中98例(61.3%)に認められた。主な副作用として貧血36例(22.5%)、血中ビリルビン増加29例(18.1%)、そう痒14例(8.8%)が認められた。(承認時)

(1) 重大な副作用

セログループ1 (ジェノタイプ1) :

1) **体液貯留 :** 末梢性浮腫(41%)、浮腫(1.4%)、顔面浮腫(0.6%)、肺水腫(0.3%)があらわれることがある。低血圧(1.1%)、無尿(0.3%)に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい。(「相互作用」の項参照)

2) **肝機能障害、肝不全 :** ALT (GPT)* (0.3%)、ビリルビン** (0.3%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT (GPT) が基準値上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超

3) **急性腎不全 (頻度不明) :** 急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

セログループ2 (ジェノタイプ2) (リバビリンとの併用) :

1) **体液貯留 :** 末梢性浮腫(1.9%)、浮腫(0.6%)、顔面浮腫、肺水腫があらわれることがある。低血圧(0.6%)、無尿に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい。(「相互作用」の項参照)

2) **肝機能障害、肝不全 :** ALT (GPT)* (1.3%)、ビリルビン** (3.8%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT (GPT) が基準値上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超

3) **急性腎不全 (頻度不明) :** 急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

4) **貧血 :** 貧血(10.1%)があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用が報告されている。次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

セログループ1 (ジェノタイプ1) :

	5%未満	頻度不明*
消化器	腹部不快感、便秘、心窩部不快感、胃炎、悪心、口内炎	
循環器	動悸	
精神神経	頭痛	
血液	貧血	
皮膚	脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、そう痒、発疹	
呼吸器	鼻咽頭炎	
過敏症		過敏症反応(舌、口唇腫脹を含む)
臨床検査	AST(GOT)上昇、ALP上昇、血圧低下、クレアチニンクリアランス減少、尿中蛋白陽性、尿比重減少、尿中白血球エステラーゼ陽性	

※自発報告

セログループ2 (ジェノタイプ2) (リバビリンとの併用) :

	5%以上	5%未満	頻度不明*
消化器		腹部不快感、便秘、心窩部不快感、胃炎、悪心、口内炎	
循環器		動悸	
精神神経	頭痛	不眠症	
皮膚	そう痒	脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、発疹	
呼吸器		鼻咽頭炎	
過敏症			過敏症反応(舌、口唇腫脹を含む)
全身症状		無力症、疲労	
臨床検査	網状赤血球数増加	AST(GOT)上昇、ALP上昇、血圧低下、クレアチニンクリアランス減少、尿中蛋白陽性、尿比重減少、尿中白血球エステラーゼ陽性	

※自発報告

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与*

(1)セログループ1 (ジェノタイプ1)：妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

セログループ2 (ジェノタイプ2)：本剤はリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ちリバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。]

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが、動物実験(ラット)で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている。授乳ラットでは主としてパリタプレビル、パリタプレビル加水分解物質M13、オムビタスビル未変化体が認められた^{1),2),3),4)}]

7. 小児等への投与

小児等における安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

本剤に特定の解毒薬はない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. その他の注意

本剤のジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。なお、海外で実施した臨床試験において、未治療のC型慢性肝炎患者(ジェノタイプ1a)にオムビタスビル(25mg)、パリタプレビル(200mg)、リトナビル(100mg)を12週間投与したとき、投与終了12週後のHCV RNA陰性化の割合は62.5%(5/8例)であった。⁵⁾

■薬物動態**,*

1. 血中濃度と薬物動態パラメータ

(1)単回投与(日本人データ)⁶⁾

健康成人被験者におけるオムビタスビル、パリタプレビル、リトナビル(25mg/150mg/100mg)空腹時及び非絶食時単回経口投与後のオムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルの薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人における本剤(25mg/150mg/100mg)単回経口投与後のオムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルの薬物動態パラメータ

	空腹時 (20例)	高脂肪朝食 (20例)	最小二乗幾何平均比 (90%信頼区間)
オムビタスビル			
C _{max} (ng/mL)	59.0 (27)	115 (26)	1.953 (1.681-2.269)
T _{max} (h)	4.0 (3.0-6.0)	5.0 (4.0-6.0)	-
AUC _∞ (ng·h/mL)	847 (26)	1462 (20)	1.725 (1.522-1.956)
t _{1/2} (h)	24.2 (18.6-41.6)	23.5 (18.5-36.1)	-
パリタプレビル			
C _{max} (ng/mL)	321 (123)	1598 (68)	4.982 (3.253-7.628)
T _{max} (h)	4.0 (2.0-6.0)	5.0 (4.0-8.0)	-
AUC _∞ (ng·h/mL)	2383 (117)	7822 (68)	3.283 (2.362-4.563)
t _{1/2} (h)	5.7 (3.5-11.1)	5.4 (4.0-8.9)	-
リトナビル			
C _{max} (ng/mL)	881 (62)	1203 (37)	1.366 (1.031-1.809)
T _{max} (h)	4.0 (2.0-5.0)	5.0 (4.0-6.0)	-
AUC _∞ (ng·h/mL)	5553 (52)	7465 (38)	1.344 (1.097-1.647)
t _{1/2} (h)	4.3 (3.3-5.5)	3.9 (3.1-6.3)	-

C_{max}及びAUC_∞：幾何平均(CV%) T_{max}：中央値(範囲) t_{1/2}：調和平均(範囲)

(2)反復投与(日本人データ)⁷⁾

健康成人被験者にオムビタスビル、パリタプレビル、リトナビル(25mg/150mg/100mg)を1日1回14日間食後反復経口投与した。オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルの曝露量は9~12日後に定常状態に到達した。オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルの14日目の薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人における本剤(25mg/150mg/100mg)1日1回14日間反復経口投与後のオムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルの薬物動態パラメータ

	オムビタスビル	パリタプレビル	リトナビル
C _{max} (ng/mL)	154 (21)	3840 (46)	1748 (19)
T _{max} (h)	5.0 (14)	4.3 (28)	4.0 (16)
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	1558 (21)	19625 (49)	9707 (23)
C ₂₄ (ng/mL)	29.7 (23)	37.8 (46)	19.3 (51)

C_{max}, AUC₂₄及びC₂₄：幾何平均(CV%) T_{max}：平均(CV%)

2. 分布(外国人データ)^{8),9),10),11)}

オムビタスビルのヒト血漿蛋白結合率は0.09~9 µg/mLで99.9%であった。パリタプレビルのヒト血漿蛋白結合率は0.08~8 µg/mLで97~98.6%であった。ヒトにおけるオムビタスビル及びパリタプレビルの血液/血漿中濃度比は約0.5~0.7であり、これらは全血中の主として血漿分画に分布した。健康成人に25 µg静脈内投与したときのオムビタスビルの定常状態分布容積(V_{ss})は173Lであった。健康成人に100 µg静脈内投与したときのパリタプレビルのV_{ss}は103Lであった。

3. 代謝及び排泄(in vitro及び外国人データ)^{11),12),13)}

オムビタスビルはアミド加水分解を経て酸化的代謝を受ける。パリタプレビルは主としてCYP3A4/5により代謝される。リトナビルは主としてCYP3A4/5により代謝される。

健康成人における¹⁴C-オムビタスビルの単回経口投与で、投与量の90.2%(未変化体87.8%)が糞中に排泄され、1.91%(未変化体0.03%)が尿中に排泄された。

オムビタスビル(パリタプレビル及びリトナビル併用)単回経口投与におけるオムビタスビルの消失半減期は22.3時間であった。

健康成人における¹⁴C-パリタプレビル(リトナビル併用)の単回経口投与で、投与量の87.8%(未変化体1.1%)が糞中に排泄され、8.76%(未変化体0.05%)が尿中に排泄された。パリタプレビル(リトナビル及びオムビタスビル併用)単回経口投与後のパリタプレビルの消失半減期は5.1時間であった。

健康成人にオムビタスビル25 µgを静脈内投与したときの全身クリアランスは7.51L/hであった。健康成人にパリタプレビル100 µg(リトナビルと併用)を静脈内投与したときの全身クリアランスは25.9L/hであった。

4. 肝機能障害患者(外国人データ)⁹⁾

HCV非感染の軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A, スコア5~6)、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B, スコア7~9)及び重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C, スコア10~15)においてオムビタスビル、パリタプレビル、リトナビル、dasabuvir(国内未承認)の単回投与時の薬物動態を検討した。(dasabuvir: NS5BエンコードHCV RNA依存性RNAポリメラーゼに対する非ヌクレオシド系palm1阻害剤。オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルとの併用で使用される。)

肝機能正常者と比較し、軽度肝機能障害患者において、オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルのAUCはそれぞれ8%, 29%, 34%減少した。肝機能正常者と比較し、中等度肝機能障害患者において、オムビタスビル、リトナビルのAUCは共に30%減少したが、パリタプレビルのAUCは62%増加した。

肝機能正常者と比較し、重度肝機能障害患者において、オムビタスビルのAUCは54%減少し、パリタプレビル、リトナビルのAUCはそれぞれ950%及び13%増加した。

5. 腎機能障害患者(外国人データ)¹⁰⁾

HCV非感染の軽度(C_{ler}: 60~89mL/min)、中等度(C_{ler}: 30~59mL/min)及び重度(C_{ler}: 15~29mL/min)の腎機能障害患者において、オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビル単回投与時の薬物動態を検討した。

腎機能正常者と比較し、軽度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均C_{max}及びAUCは同程度(1~9%の変化)、パリタプレビルの平均C_{max}及びAUCは同程度(11%の変化)、リトナビルの平均C_{max}及びAUCは28~40%高い値であった。

腎機能正常者と比較し、中等度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均C_{max}及びAUCは同程度(2~14%の変化)、パリタプレビルの平均C_{max}及びAUCは同程度(19%までの変化)、リトナビルの平均C_{max}及びAUCは51~76%高い値であった。

腎機能正常者と比較し、重度腎機能障害患者のオムビタスビルの平均C_{max}及びAUCは同程度(2~18%の変化)、パリタプレビルの平均C_{max}は22%低くAUCは25%高く、リトナビルの平均C_{max}及びAUCは71~108%高い値であった。

6. C型慢性肝炎患者(日本人データ)¹⁴⁾

本剤(オムビタスビル25mg, パリタプレビル150mg, リトナビル100mg, 1日1回)をC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者にジェノタイプ1bではリバビリン非併用で12週間、ジェノタイプ2ではリバビリン併用で12及び16週間投与した。HCVジェノタイプ1b及びジェノタイプ2感染患者における第Ⅲ相臨床試験から得たデータによりポピュレーションPK解析を実施した。オムビタスビル、パリタプレビル又はリトナビルの見かけのクリアランス又は見かけの分布容積に対してリバビリンの併用は有意な共変量ではなかった。オムビタスビルの定常状態C_{max}及びAUCは慢性肝炎患者でそれぞれ55ng/mL及び1140ng·h/mL、代償性肝硬変患者でそれぞれ46ng/mL及び932ng·h/mLであった。また、パリタプレビルの定常状態C_{max}及びAUCは慢性肝炎患者でそれぞれ197ng/mL及び2970ng·h/mL、代償性肝

硬変患者でそれぞれ439ng/mL及び6380ng・h/mLであった。リトナビルの変態患者でそれぞれ154ng/mL及び2500ng・h/mL、代償性肝硬変患者でそれぞれ238ng/mL及び3840ng・h/mLであった。ポピュレーションPK解析の被験者平均年齢は60歳（19～76歳）であった。オムビタスビルの経口クリアランス（CL/F）に対して性別、クレアチニンクリアランス及び代償性肝硬変が有意な共変量であった。パリタプレビル及びリトナビルのCL/Fに対して代償性肝硬変のみが有意な共変量であった。

7. 薬物相互作用

(1) *in vitro* データ

パリタプレビルは主にCYP3A4、副次的にCYP3A5で代謝される。リトナビルは主にCYP3Aで代謝され、副次的にCYP2D6で代謝される。パリタプレビル及びリトナビルはCYP3A4基質であり、CYP3A4誘導作用を有する薬剤との併用により、血中濃度が低下し治療効果が減弱するおそれがある。パリタプレビル及びリトナビルの血中濃度はCYP3A4阻害作用を有する薬剤（ケトコナゾール等）により上昇するおそれがある。オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルは臨床用量においてCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2D6を阻害しなかった。リトナビルはCYP2C19又はCYP1A2で代謝される薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。

オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルはP-gpの基質である。パリタプレビルはBCRPとOATP1B1/1B3の基質である。パリタプレビルはOATP1B1とOATP1B3の阻害剤である。オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルはいずれも有機カチオントランスポーター（OCT1）の基質でも阻害剤でもない。パリタプレビルとリトナビルはP-gpとBCRPの阻害剤である。オムビタスビル及びパリタプレビルはUGT1A1の阻害剤であり、リトナビルはCYP3A4の阻害剤である。

(2) 臨床試験（日本人及び外国人データ）

併用薬がオムビタスビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤(OBV/PTV/r) 用量 (mg)	例数	OBVの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ワルファリン 5 単回 ¹⁵⁾	25/150/100 QD	11	1.047 (0.989, 1.109)	1.025 (0.949, 1.107)
ブラバスタチン 10 QD ¹⁶⁾		11	0.944 (0.878, 1.016)	0.975 (0.898, 1.058)
ロスバスタチン 5 QD ¹⁶⁾		12	0.876 (0.832, 0.923)	0.888 (0.812, 0.971)
ジゴキシシン 0.5 単回 ¹⁷⁾		11	1.016 (0.978, 1.056)	0.993 (0.946, 1.041)
ケトコナゾール 400 QD ¹⁸⁾	25/150/100 単回	12	1.256 (1.197, 1.318)	0.978 (0.923, 1.036)
アタザナビル 300 QD ²⁰⁾	25/150/100 QD	10	0.911 (0.814, 1.020)	0.834 (0.742, 0.937)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ²¹⁾		18	1.252 (1.188, 1.319)	1.071 (1.012, 1.134)
ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM ^{b 21)}		11	1.093 (1.003, 1.193)	0.970 (0.867, 1.084)
エムトリシタビン・テノホ ビル 200・300 QD ²²⁾		9	0.999 (0.944, 1.058)	0.966 (0.889, 1.049)
ダルナビル 800 QD ²³⁾		9	1.006 (0.910, 1.113)	1.008 (0.868, 1.171)
ダルナビル/リトナビル 600 BID/100 QPM ^{a, b 23)}		7	0.727 (0.659, 0.801)	0.757 (0.653, 0.878)
リルビピリン 25 QD ^{c 24)}		10	1.088 (1.037, 1.141)	1.105 (1.022, 1.195)
シクロスボリン 10 単回 ²⁵⁾		12	1.096 (1.071, 1.122)	1.061 (1.016, 1.109)
タクロリムス 0.5 単回 ²⁶⁾		11	0.954 (0.913, 0.995)	0.942 (0.891, 0.996)
カルバマゼピン 200 BID ^{a 27)}		25/150/100 単回	12	0.685 (0.635, 0.739)
オメプラゾール 40 QD ²⁸⁾	25/150/100 QD	12	0.996 (0.883, 1.124)	0.960 (0.807, 1.144)
エシタロプラム 10 単回 ²⁹⁾		11	1.031 (1.000, 1.062)	1.157 (1.087, 1.232)
デュロキセチン 60 単回 ²⁹⁾		12	1.043 (0.996, 1.092)	1.035 (0.922, 1.162)
エチニルエストラジオール/ norgestimate 0.035/0.25 QD ^{d 30)}		9	0.966 (0.814, 1.147)	1.047 (0.811, 1.352)
ノルエチステロン 0.35 QD ^{a 30)}		12	0.990 (0.941, 1.041)	1.003 (0.934, 1.077)
アムロジピン 5 単回 ^{a 31)}		14	1.003 (0.971, 1.037)	1.002 (0.948, 1.059)
フロセミド 20 単回 ^{a 31)}		12	1.065 (1.009, 1.124)	1.136 (1.025, 1.260)
アルプラゾラム 0.5 単回 ^{a 32)}		12	0.998 (0.960, 1.037)	0.983 (0.928, 1.040)
ゾルピデム 5 単回 ^{a 32)}		12	1.034 (1.000, 1.069)	1.071 (0.998, 1.149)
ウルソデオキシコール酸 50 TID ^{e 7)}		12	0.968 (0.935, 1.001)	0.951 (0.907, 0.997)
グリチルリチン 80 QD ^{e 7)}	12	1.026 (0.994, 1.059)	1.025 (0.961, 1.094)	
ジアゼパム 2 単回 ^{a 33)}	13	0.975 (0.927, 1.025)	0.999 (0.928, 1.076)	

併用薬 用量 (mg)	本剤(OBV/PTV/r) 用量 (mg)	例数	OBVの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)		
			AUC	C _{max}	
Hydrocodone bitartrate/ アセトアミノフェン 5/300 単回 ^{a 33)}	25/150/100 QD	15	0.974 (0.932, 1.018)	1.007 (0.926, 1.096)	
Carisoprodol 250 単回 ^{a 34)}		14	0.949 (0.924, 0.974)	0.980 (0.922, 1.040)	
Cyclobenzaprine 5 単回 ^{a 34)}		14	1.000 (0.966, 1.034)	0.975 (0.915, 1.038)	
メトホルミン 500 単回 ^{a 35)}	25/150/100 単回	12	1.007 (0.969, 1.046)	0.923 (0.871, 0.979)	
スルファメトキサゾール/トリ メトプリム 800/160 BID ^{a 35)}		11	0.848 (0.800, 0.899)	0.883 (0.832, 0.937)	
ドルテグラビル 50 QD ^{a 36)}		11	0.952 (0.902, 1.004)	0.960 (0.894, 1.031)	
アバカビル/ラミブジン 600/300 QD ^{a 36)}		11	0.909 (0.866, 0.953)	0.822 (0.758, 0.891)	
ソホスブビル 400 QD ³⁷⁾		25/150/100 QD	8	0.932 (0.866, 1.002)	0.960 (0.885, 1.041)
エベロリムス 0.75 単回 ^{a 55)}		12	1.019 (0.990, 1.050)	0.990 (0.951, 1.032)	
シロリムス 0.5 単回 ^{a 55)}		11	1.020 (0.957, 1.088)	1.033 (0.926, 1.151)	

併用薬がパリタプレビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤(OBV/PTV/r) 用量 (mg)	例数	PTVの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ワルファリン 5 単回 ¹⁵⁾	25/150/100 QD	11	1.107 (0.937, 1.308)	1.154 (0.863, 1.544)
ブラバスタチン 10 QD ¹⁶⁾		11	1.329 (1.091, 1.618)	1.441 (1.149, 1.807)
ロスバスタチン 5 QD ¹⁶⁾		12	1.218 (1.052, 1.410)	1.396 (1.122, 1.737)
ジゴキシシン 0.5 単回 ¹⁷⁾		11	1.117 (0.997, 1.252)	1.152 (0.974, 1.363)
ケトコナゾール 400 QD ¹⁸⁾	25/150/100 単回	12	2.161 (1.759, 2.657)	1.723 (1.316, 2.255)
gemfibrozil 600 BID ^{f 19)}	PTV/r 150/100 単回	11	1.376 (1.178, 1.609)	1.214 (0.939, 1.568)
アタザナビル 300 QD ²⁰⁾	25/150/100 QD	10	2.874 (2.082, 3.968)	2.742 (1.762, 4.265)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ²¹⁾		18	6.102 (4.295, 8.669)	4.760 (3.544, 6.393)
ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM ^{b 21)}		11	3.547 (2.366, 5.319)	1.783 (1.262, 2.518)
エムトリシタビン・テノホ ビル 200・300 QD ²²⁾		9	1.041 (0.737, 1.471)	1.017 (0.631, 1.641)
ダルナビル 800 QD ²³⁾		9	1.937 (1.363, 2.752)	2.092 (1.351, 3.239)
ダルナビル/リトナビル 600 BID/100 QPM ^{a, b 23)}		7	0.590 (0.442, 0.788)	0.696 (0.432, 1.120)
リルビピリン 25 QD ^{c 24)}		10	1.234 (0.929, 1.638)	1.304 (0.942, 1.805)
シクロスボリン 10 単回 ²⁵⁾		12	1.455 (1.289, 1.642)	1.389 (1.102, 1.750)
タクロリムス 0.5 単回 ²⁶⁾		11	0.794 (0.689, 0.915)	0.706 (0.549, 0.907)
カルバマゼピン 200 BID ^{a 27)}		25/150/100 単回	12	0.295 (0.231, 0.377)
オメプラゾール 40 QD ²⁸⁾	25/150/100 QD	12	0.926 (0.638, 1.343)	1.019 (0.642, 1.618)
エシタロプラム 10 単回 ²⁹⁾		11	1.019 (0.816, 1.272)	1.188 (0.841, 1.676)
デュロキセチン 60 単回 ²⁹⁾		12	0.963 (0.702, 1.321)	1.070 (0.633, 1.808)
エチニルエストラジオール/ norgestimate 0.035/0.25 QD ^{d 30)}		9	0.664 (0.422, 1.044)	0.700 (0.404, 1.214)
ノルエチステロン 0.35 QD ^{a 30)}		12	1.229 (0.962, 1.570)	1.244 (0.954, 1.621)
アムロジピン 5 単回 ^{a 31)}		14	0.777 (0.684, 0.882)	0.774 (0.639, 0.937)
フロセミド 20 単回 ^{a 31)}		12	0.916 (0.695, 1.208)	0.925 (0.628, 1.360)
アルプラゾラム 0.5 単回 ^{a 32)}		12	0.964 (0.734, 1.267)	0.913 (0.636, 1.310)
ゾルピデム 5 単回 ^{a 32)}		12	0.680 (0.546, 0.848)	0.630 (0.463, 0.857)
ウルソデオキシコール酸 50 TID ^{e 7)}		12	0.910 (0.778, 1.066)	1.006 (0.814, 1.245)
グリチルリチン 80 QD ^{e 7)}	12	0.941 (0.806, 1.098)	0.917 (0.746, 1.126)	
ジアゼパム 2 単回 ^{a 33)}	13	0.912 (0.778, 1.069)	0.952 (0.772, 1.175)	
Hydrocodone bitartrate/ アセトアミノフェン 5/300 単回 ^{a 33)}	25/150/100 単回	15	1.026 (0.890, 1.182)	1.008 (0.803, 1.265)

併用薬 用量 (mg)	本剤(OBV/PTV/r) 用量 (mg)	例数	PTVの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
Carisoprodol 250 単回 ^{a 34)}	25/150/100 QD	14	0.957 (0.848, 1.080)	0.877 (0.746, 1.031)
Cyclobenzaprine 5 単回 ^{a 34)}		14	1.130 (0.995, 1.283)	1.141 (0.986, 1.321)
メトホルミン 500 単回 ^{a 35)}		12	0.795 (0.611, 1.034)	0.631 (0.436, 0.913)
スルファメトキサゾール/トリ メトプリム 800/160 BID ^{a 35)}	25/150/100 単回	11	0.869 (0.715, 1.057)	0.780 (0.606, 1.005)
ドルテグラビル 50 QD ^{a 36)}	25/150/100 QD	11	0.835 (0.668, 1.042)	0.888 (0.694, 1.135)
アバカビル/ラミブジン 600/300 QD ^{a 36)}		11	0.822 (0.695, 0.971)	0.836 (0.686, 1.019)
ソホスブビル 400 QD ³⁷⁾		8	0.905 (0.623, 1.314)	0.899 (0.633, 1.275)
エベロリムス 0.75 単回 ^{a 55)}		12	1.260 (1.066, 1.489)	1.218 (1.034, 1.434)
シロリムス 0.5 単回 ^{a 55)}		11	1.189 (0.971, 1.457)	1.179 (0.905, 1.537)

国内未発売の薬剤を含む

- a. 本剤/dasabuvir (国内未承認) のデータ
b. 本剤投与約12時間後にロピナビル/r (800/200mgQPM) とダルナビル/r (600/100mgQPM) を投与した。
c. 朝食後に本剤/dasabuvir (国内未承認) とリルピリンを併用。
d. 本剤/dasabuvir (国内未承認) (3例) 又は本剤 (6例) とエチニルエストラジオール及びnorgestimateとの併用。
e. 日本人データ
f. PTV/r/dasabuvir (国内未承認) のデータ
QD: 1日1回投与, QPM: 1日1回午後投与, BID: 1日2回投与, TID: 1日3回投与

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤(OBV/PTV/r) 用量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
ワルファリン 5 単回 ^{a 15)}	25/150/100 QD	11	0.845 (0.755, 0.947)	0.900 (0.818, 0.991)
プラバスタチン 10 QD ¹⁶⁾		10	1.763 (1.456, 2.134)	1.428 (1.086, 1.876)
ロスバスタチン 5 QD ¹⁶⁾		12	1.334 (1.142, 1.557)	2.611 (2.014, 3.386)
ジゴキシシン 0.5 単回 ¹⁷⁾		11	1.364 (1.207, 1.541)	1.576 (1.434, 1.731)
ケトコナゾール 400 QD ¹⁸⁾	25/150/100 単回	12	2.050 (1.931, 2.176)	1.104 (1.049, 1.161)
アタザナビル 300 QD ^{b 20)}	25/150/100 QD	11	0.929 (0.847, 1.019)	0.896 (0.829, 0.968)
ラルテグラビル 400 BID ³⁸⁾		12	1.204 (0.742, 1.953)	1.216 (0.783, 1.888)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ²¹⁾		18	1.132 [§] (1.091, 1.174)	1.062 [§] (0.990, 1.140)
ロピナビル・リトナビル 800・200 QPM ^{d 21)}		11	1.169 [§] (1.086, 1.260)	1.051 [§] (0.949, 1.165)
エムトリシタピン 200 QD ²²⁾		9	1.072 (1.001, 1.148)	0.941 (0.835, 1.060)
テノホビル 300 QD ²²⁾		9	1.010 (0.956, 1.067)	0.802 (0.714, 0.902)
ダルナビル 800 QD ^{b 23)} *		9	0.918 (0.840, 1.003)	0.993 (0.915, 1.077)
ダルナビル/リトナビル 600 BID/100 QPM ^{d 23)} **		7	0.797 [§] (0.736, 0.863)	0.871 [§] (0.793, 0.957)
リルピリン 25 QD ^{e 24)}		10	3.245 (2.795, 3.768)	2.545 (2.077, 3.118)
シクロスボリン 10 単回 ²⁵⁾		12	4.280 (3.656, 5.009)	0.825 (0.724, 0.940)
タクロリムス 0.5 単回 ²⁶⁾		11	85.813 (67.875, 108.491)	4.267 (3.491, 5.216)
カルバマゼピン 200 BID ^{c 27)}	25/150/100 単回	12	1.170 (1.126, 1.216)	1.104 (1.074, 1.135)
ブプレノルフィン 4-16 QD ³⁹⁾	25/150/100 QD	11	1.505 (1.269, 1.784)	1.190 (1.013, 1.399)
ナロキソン 1-4 QD ³⁹⁾		11	1.113 (0.907, 1.366)	0.986 (0.838, 1.159)
メサドン 20-120 QD ^{f 40)}		12	0.957 (0.893, 1.026)	0.944 (0.899, 0.991)
オメプラゾール 40 QD ²⁸⁾		12	0.458 (0.273, 0.770)	0.475 (0.288, 0.782)
エシタロプラム 10 単回 ²⁹⁾		11	0.753 (0.672, 0.844)	0.915 (0.849, 0.987)
デュロキセチン 60 単回 ²⁹⁾		12	0.800 (0.711, 0.901)	0.832 (0.718, 0.964)
エチニルエストラジオール 0.035 QD ^{g 30)}		9	1.055 (0.955, 1.165)	1.162 (0.900, 1.501)
norgestimate 0.25 QD ^{g 30)}		9	2.604 (2.301, 2.947)	2.014 (1.773, 2.286)
ノルエチステロン 0.35 QD ^{c 30)}		12	0.909 (0.756, 1.092)	0.833 (0.686, 1.010)

併用薬 用量 (mg)	本剤(OBV/PTV/r) 用量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アムロジピン 5 単回 ^{c 31)}	25/150/100 QD	14	2.572 (2.312, 2.862)	1.262 (1.110, 1.436)
フロセミド 20 単回 ^{c 31)}		12	1.083 (1.004, 1.169)	1.419 (1.168, 1.724)
アルプラゾラム 0.5 単回 ^{c 32)}		12	1.336 (1.151, 1.550)	1.086 (1.030, 1.145)
ゾルピデム 5 単回 ^{c 32)}		12	0.953 (0.742, 1.225)	0.937 (0.755, 1.163)
ウルソデオキシコール酸 50 TID ^{h 7)}		12	0.811 (0.692, 0.949)	0.904 (0.720, 1.136)
グリチルリチン 80 QD ^{h 7)}		12	1.493 (1.382, 1.613)	1.005 (0.985, 1.025)
ジアゼパム 2 単回 ^{c 33)}		13	7.775 (0.729, 0.824)	1.180 (1.074, 1.298)
ノルジアゼパム (ジアゼパム 代謝物) ^{c 33)}			0.562 (0.453, 0.697)	1.104 (1.026, 1.187)
Hydrocodone bitartrate 5 単回 ^{c 33)}		15	1.899 (1.719, 2.097)	1.265 (1.144, 1.398)
アセトアミノフェン 300 単 回 ^{c 33)}		15	1.169 (1.085, 1.259)	1.021 (0.886, 1.178)
Carisoprodol 250 単回 ^{c 34)}		14	0.616 (0.545, 0.697)	0.542 (0.470, 0.626)
Meprobamate (carisoprodol 代謝物) ^{c 34)}			1.091 (1.025, 1.161)	1.174 (1.100, 1.253)
Cyclobenzaprine 5 単回 ^{c 34)}		14	0.598 (0.529, 0.676)	0.676 (0.613, 0.745)
Norcyclobenzaprine (cyclobenzaprine代謝物) ^{c 34)}			0.741 (0.643, 0.854)	1.034 (0.868, 1.230)
メトホルミン 500 単回 ^{c 35)}			0.904 (0.844, 0.968)	0.769 (0.713, 0.829)
スルファメトキサゾール 800 BID ^{c 35)}		25/150/100 単回	11	1.171 (1.144, 1.197)
トリメトプリム 160 BID ^{c 35)}	11		1.219 (1.184, 1.256)	1.173 (1.124, 1.224)
ドルテグラビル 50 QD ^{c 36)}	25/150/100 QD	11	1.380 (1.295, 1.469)	1.219 (1.153, 1.288)
アバカビル 600 QD ^{c 36)}		11	0.943 (0.901, 0.986)	0.873 (0.777, 0.979)
ラミブジン 300 QD ^{c 36)}		11	0.876 (0.821, 0.934)	0.778 (0.719, 0.842)
ソホスブビル 400 QD ³⁷⁾		7	1.930 (1.411, 2.639)	1.642 (0.994, 2.712)
GS-331007 (ソホスブビル代 謝物) ³⁷⁾			1.320 (1.253, 1.390)	1.161 (1.038, 1.300)
エベロリムス 0.75 単回 ^{c 55)}		12	27.119 (24.457, 30.070)	4.742 (4.288, 5.245)
シロリムス 0.5 単回 ^{c 55)}		11	37.993 (31.484, 45.847)	6.403 (5.338, 7.682)

国内未発売の薬剤を含む

- a. S-ワルファリンの変化量, R-ワルファリンの変化量も同様であった。
b. 本剤非併用時にはリトナビル100mgをQD投与した。
c. 本剤/dasabuvir (国内未承認) のデータ
d. 本剤投与約12時間後にロピナビル/r (800/200mgQPM) とダルナビル/r (600/100mgQPM) を投与した。
e. 朝食後に本剤/dasabuvir (国内未承認) とリルピリンを併用。
f. S-メサドンの変化量
g. 本剤/dasabuvir (国内未承認) (3例) 又は本剤 (6例) とエチニルエストラジオール及びnorgestimateとの併用。
h. 日本人データ
※ ダルナビルC_{min}: 26%減少 変化率0.741 (90%信頼区間: 0.627, 0.877)
※※ ダルナビルC_{min}: 43%減少 変化率0.567 (90%信頼区間: 0.432, 0.668)
§ ロピナビルの変化率
§§ ダルナビルの変化率
QD: 1日1回投与, QPM: 1日1回午後投与, BID: 1日2回投与, TID: 1日3回投与

8. 心電図に対する影響 (外国人データ)⁴¹⁾

健康成人 (60例) を対象に、オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルの組み合わせがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照のTQT試験で検討した。オムビタスビル、パリタプレビル及びリトナビルは臨床的なQTc延長を示さなかった。

■臨床成績*

国内第Ⅲ相臨床試験

ジェノタイプ1⁴²⁾

未治療又は前治療 (インターフェロン製剤 (IFN) 単独療法又はリバビリンとの併用療法) のあるジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検併群間比較試験 (C型慢性肝炎患者) 及び非盲検非対照試験 (C型代償性肝硬変患者) を実施した (12週間投与)。
本剤投与例で、投与終了12週後にHCV RNA量が定量限界未満であった患者の割合 (SVR12率) を以下の表に示す。

全体及び部分集団解析におけるSVR12率

背景因子		SVR12率	
未治療患者	全体	140/148 (94.6)	
	代償性肝硬変*	なし	131/139 (94.2)
		あり	9/9 (100)
	年齢	65歳未満	91/95 (95.8)
		65歳以上	49/53 (92.5)
	IFN適格性	適格	112/118 (94.9)
不適格		28/30 (93.3)	
前治療のある患者	全体	102/109 (93.6)	
	代償性肝硬変*	なし	73/76 (96.1)
		あり	29/33 (87.9)
	年齢	65歳未満	52/55 (94.5)
		65歳以上	50/54 (92.6)
	前治療に対する反応性	無効	44/47 (93.6)
再燃		28/30 (93.3)	
IFN不耐容		29/31 (93.5)	
	不明	1/1 (100)	

例数 (%)

* 肝硬変は、肝生検による診断、若しくはフィブロテスト/APRI、フィブロスキャン又はγ-GTP値、ヒアルロン酸値及び血小板数を用いた判別式⁴³⁾により判定

ジェノタイプ2⁴⁴⁾

未治療又は前治療（インターフェロン製剤（IFN）単独療法又はリバビリンとの併用療法）のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤とリバビリンの併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。

本剤及びリバビリンの16週間投与例で、投与終了12週後にHCV RNA量が定量限界未満であった患者の割合（SVR12率）を下表に示す。

全体及び部分集団解析におけるSVR12率

背景因子		SVR12率	
未治療患者	全体	43/47 (91.5)	
	年齢	65歳未満	36/39 (92.3)
		65歳以上	7/8 (87.5)
	IFN適格性	適格	41/45 (91.1)
		不適格	2/2 (100)
	HCVサブタイプ*	ジェノタイプ2a	31/33 (93.9)
ジェノタイプ2b		12/14 (85.7)	
前治療のある患者	全体	25/33 (75.8)	
	年齢	65歳未満	13/18 (72.2)
		65歳以上	12/15 (80.0)
	前治療に対する反応性	無効	3/6 (50.0)
		再燃	15/16 (93.8)
		IFN不耐容	7/11 (63.6)
HCVサブタイプ*	ジェノタイプ2a	15/16 (93.8)	
	ジェノタイプ2b	9/16 (56.3)	

例数 (%)

* 系統樹解析による決定

■薬効薬理*

1. 作用機序^{45), 46)}

オムビタスビルは、ウイルス複製に必須なHCV NS5A阻害剤である。パリタプレビルは、HCV遺伝子にコードされる複合タンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須なHCV NS3/4Aプロテアーゼの阻害剤である。リトナビルは、パリタプレビルの血漿中濃度を上昇させる。

2. 抗ウイルス活性^{47), 48), 49), 50), 51), 52)}

オムビタスビル

オムビタスビルは、HCV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EC₅₀値は、それぞれ、14.1及び5.0pmol/Lであった。オムビタスビルは、HCVジェノタイプ2a, 2b, 3a, 4a, 5a及び6a由来のNS5Aを含むレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し、EC₅₀値は、それぞれ、12, 4.3, 19, 1.7, 3.2及び366pmol/Lであった。

パリタプレビル

酵素阻害試験において、パリタプレビルは、遺伝子組換えHCVジェノタイプ1a及び1b NS3プロテアーゼを阻害し、IC₅₀値は、それぞれ、0.18及び0.43nmol/Lであった。パリタプレビルは、HCVジェノタイプ2a, 2b, 3a及び4a由来の精製NS3プロテアーゼを阻害し、IC₅₀値は、それぞれ、2.4, 6.3, 14.5及び0.16nmol/Lであった。パリタプレビルは、HCV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EC₅₀値は、それぞれ、1.0及び0.21nmol/Lであった。

パリタプレビルは、ジェノタイプ2a-JFH-1レプリコン細胞及び2bキメラレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し、EC₅₀値はそれぞれ5.3及び107nmol/Lであった。パリタプレビルは、HCVジェノタイプ3a, 4a及び6a由来のNS3を含むレプリコン細胞においてHCV複製を阻害し、EC₅₀値は、それぞれ、19, 0.09及び0.68nmol/Lであった。レプリコン細胞において、リトナビルは、抗HCV活性を示さず、またパリタプレビルの抗HCV活性に影響しなかった。

オムビタスビル及びパリタプレビルの併用により、HCVジェノタイプ1レプリコン細胞において、検討したほとんどの濃度で相加から相乗的な併用効果を示した。

3. 薬剤耐性^{45), 48), 50), 51), 53)}

ジェノタイプ1

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者にオムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルを投与した臨床試験において、ウイルス学的治療不成功によりSVR12未達成の患者でオムビタスビルに対する主な耐性変異として、NS5AのL31F, Y93H又はR30Q単独、あるいはL31M/V又はP58S及びY93Hとの二重変異、並びにパリタプレビルに対する主な耐性変異として、NS3のD168A/V単独又はY56Hとの二重変異がウイルス学的治療不成功時点で認められた。

HCVジェノタイプ1レプリコン細胞をオムビタスビル又はパリタプレビル存在下で培養したとき、認められた発現変異は、それぞれ、NS5A又はNS3のアミノ酸置換であった。HCVジェノタイプ1bレプリコン細胞において、NS5AのY93H単独、R30Q又はL31MとY93Hとの二重変異が主に認められた。L31F又はY93H変異によりオムビタスビルのEC₅₀値は、それぞれ、野生型の10倍又は77倍に上昇し、R30Q, L31M/V又はP58SとY93Hとの二重変異により、野生型の142~12,328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、NS3のA156T及びD168H/V変異が主に認められた。A156T又はD168A/H/V耐性変異によりパリタプレビルのEC₅₀値はそれぞれ、野生型の7倍又は27~159倍に上昇し、D168A/V-Y56H二重変異により野生型の700~2472倍に上昇した。

ジェノタイプ2

ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者にオムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルを投与した臨床試験において、ウイルス学的治療不成功によりSVR12未達成の患者でオムビタスビルに対するNS5Aの主な耐性変異として、ジェノタイプ2aでは、F28S, T24A, L31I/V又はT24AとC92Sとの二重変異が、ジェノタイプ2bでは、L28F単独又はM31I/Vとの二重変異、並びにパリタプレビルに対するNS3の主な耐性変異として、ジェノタイプ2aでは、D168A/E/V/Yが、ジェノタイプ2bではD168A/F/S/T/V/Yがウイルス学的治療不成功時点で認められた。

HCVジェノタイプ2aレプリコン細胞において、T24A, L31I又はC92S変異によりオムビタスビルのEC₅₀値は、野生型の13倍から38倍に上昇し、F28Sの変異により11618倍に上昇した。HCVジェノタイプ2bレプリコン細胞において、L28F, M31I/V, L28F及びM31I二重変異によりオムビタスビルのEC₅₀値は、野生型の28倍から1427倍に上昇した。

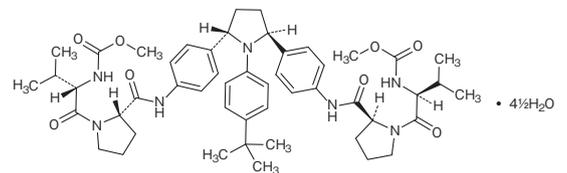
HCVジェノタイプ2aレプリコン細胞において、D168A/E/V/Y変異によりパリタプレビルのEC₅₀値は、野生型の5.3倍から18倍に上昇した。HCVジェノタイプ2bレプリコン細胞において、D168A/F/S/T/V/Y変異によりパリタプレビルのEC₅₀値は、野生型の7倍から11倍に上昇した。

4. 交差耐性⁵⁴⁾

NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異を導入したHCVレプリコン細胞においてオムビタスビルの活性は保持され、NS5A阻害剤に対する耐性変異を導入したHCVレプリコン細胞において、パリタプレビルの活性は保持された。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：オムビタスビル水和物 (Ombitasvir Hydrate) [JAN]

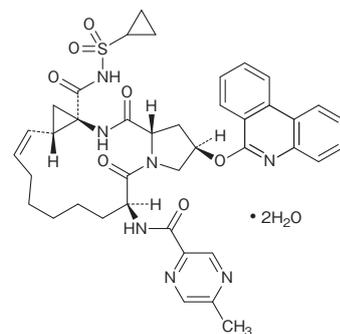
化学名：Dimethyl N,N'-[(2S,5S)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl] bis [[(4,1-phenyleneazanediy)l carbonyl] [(2S)-pyrrolidine-2,1-diyl] [(2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl] biscarbamate hemimonahydrate

分子式：C₅₀H₆₇N₇O₈ · 4½H₂O

分子量：975.18

性状：白色～淡黄色又は淡赤色の粉末又は塊である。

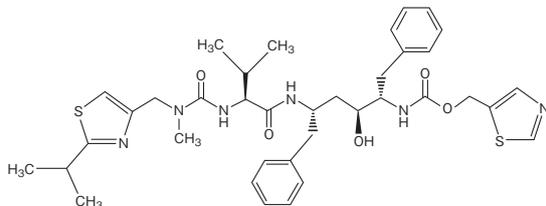
構造式：



一般名：パリタプレビル水和物 (Paritaprevir Hydrate) [JAN]

化学名：(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetraacahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a(5H)-carboxamide dihydrate

分子式：C₄₀H₄₈N₇O₇S · 2H₂O
分子量：801.91
性状：白色～淡黄色の粉末又は塊である。
構造式：



一般名：リトナビル (Ritonavir) [JAN]
化学名：(+)-5-thiazolylmethyl[(αS)-α-[(1S,3S)-1-hydroxy-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutylramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate
分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂
分子量：720.94
性状：白色～淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装

ヴィキラックス配合錠：28錠 [7錠 (PTP) × 4]

■主要文献**,*

- 社内資料：ラット乳汁分泌及び組織分布試験
- 社内資料：ラット乳汁代謝物プロファイル
- 社内資料：ラット出生前・出生後発達試験
- 社内資料：マウス出生前・出生後発達試験
- 社内資料：外国人被験者における有効性試験（第Ⅱ相臨床試験）
- 社内資料：食事影響試験
- 社内資料：ウルソデオキシコール酸及びグリチルリチンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：薬物動態概要
- 社内資料：肝機能障害患者における試験
- 社内資料：腎機能障害患者における試験
- 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
- 社内資料：オムビタスビル薬物動態試験
- 社内資料：パリタプレビル薬物動態試験
- 社内資料：ポピュレーションPK試験
- 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：プラバスタチン及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 社内資料：gemfibrozilとの薬物相互作用試験
- 社内資料：アタザナビルとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ロピナビル・リトナビルとの薬物相互作用試験
- 社内資料：エムトリシタピン・テノホビルとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ダルナビル（リトナビル併用/非併用）との薬物相互作用試験
- 社内資料：リルビリンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：タクロリムスとの薬物相互作用試験
- 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：オメプラゾールとの薬物相互作用試験
- 社内資料：エシタロプラム及びデュロキセチンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：エチニルエストラジオール・norgestimate及びノルエチステロンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：アムロジピン及びフロセミドとの薬物相互作用試験
- 社内資料：アルプラゾラム及びゾルピデムとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ジアゼパム及びhydrocodone bitartrate/アセトアミノフェンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：carisoprodol及びcyclobenzaprineとの薬物相互作用試験
- 社内資料：メトホルミン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ドルテグラビル及びアバカビル/ラミブジンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ソホスブビルとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ラルテグラビルとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ブプレノルフィン及びナロキソンの薬物相互作用試験
- 社内資料：メサドンの薬物相互作用試験
- 社内資料：Thorough QT試験
- Kumada H, et al. : Hepatology, 2015, **62** : 1037-1046.
- Ikeda K, et al. : Hepatology Research, 2000, **18** : 252-266.
- 社内資料：日本人被験者における有効性試験（第Ⅲ相臨床試験）
- 社内資料：オムビタスビル作用機序
- 社内資料：パリタプレビル作用機序
- 社内資料：*in vitro*有効性試験
- Pilot-Matias T, et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 2015, **59** : 988-997.

- 社内資料：リバビリン、リトナビル併用におけるパリタプレビルの*in vitro*有効性試験
- Krishnan P, et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 2015, **59** : 979-987.
- 社内資料：オムビタスビル、パリタプレビル併用におけるジェノタイプ2に対する*in vitro*有効性試験及び耐性プロファイル
- 社内資料：オムビタスビル併用におけるパリタプレビルの*in vitro*有効性試験
- 社内資料：*in vitro*薬剤耐性試験
- 社内資料：*in vitro*交差耐性試験
- 社内資料：エベロリムス及びシロリムスとの薬物相互作用試験

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アヴイイ合同会社 くすり相談室
〒108-6302 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie
製造販売元 アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27