レベトールカプセル200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第2部
2.2 緒言

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義 2
2.2　緒言 3

C Confidential

略号及び用語の定義

略語	英語	日本語
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	direct-acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
NS3/4A	nonstructural protein 3/NS4A	非構造タンパク質3/4A
NS5A	nonstructural protein 5A	非構造タンパク質5A
NS5B	nonstructural protein 5B	非構造タンパク質5B
OBV	ombitasvir (hydrate)	オムビタスビル（水和物）
PEG-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
PTV	paritaprevir (hydrate)	パリタプレビル（水和物）
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RTV	ritonavir	リトナビル
SVR	sustained virologic response	HCV-RNA 持続陰性化
SVR12	sustained virologic response 12	治験薬の投与終了後12週時点の HCV-RNA 持続陰性化

C Confidential

2.2　緒言

C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）感染は、全世界で肝疾患の主要な原因となっており、HCV キャリアは全世界で1億7000万人、本邦では150万～200万人と推定されている[資料5.4: 2]。HCV は自然に排除されにくく、慢性肝炎の継続により線維化が進展し、肝硬変へ移行する場合が多く、更に線維化が進行すると肝細胞癌が発症しやすくなる。本邦の肝細胞癌の死亡者は毎年約3万5千人にのぼり、この約7割が HCV 感染によるものとされているため、感染者からの HCV 排除が重要である[資料5.4: 3]。

リバビリン（以下、RBV）は、1972年に Witkowski らによって合成されたプリンヌクレオシド類似体であり、in vitro 及び in vivo においてリボ核酸（RNA）及びデオキシリボ核酸（DNA）ウイルスに対して幅広い抗ウイルス活性を示すことが報告されている。

RBV 製剤であるレベトール®カプセルは、欧米を含む諸外国でインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、IFNα-2b）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、PEG-IFNα-2b）との併用投与による、C 型慢性肝炎（C 型代償性肝硬変を含む）に対する承認を取得している。

本邦においても、IFNα-2b 又は PEG-IFNα-2b との併用投与による C 型慢性肝炎に対する承認を取得し、さらに、PEG-IFNα-2b との併用投与による C 型代償性肝硬変に対する承認を取得した。

また、2015年7月には、非構造タンパク質（以下、NS）5B ポリメラーゼ阻害剤（ソホスブビル）との併用投与による、ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する承認を取得した。

RBV と併用するオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビルは、オムビタスビル（以下、OBV）、パリタプレビル（以下、PTV）及びリトナビル（以下、RTV）を含有する固定用量配合剤（錠剤）で、米国 AbbVie Inc.により開発が進められた直接作用型抗ウイルス薬（DAA）である。

OBV 及び PTV は HCV の複製に関わる NS5A 及び NS3/4A プロテアーゼをそれぞれ阻害することにより HCV の増殖を抑制する。RTV は、日本を含む全世界各国で承認されているヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤であり、抗 HCV 活性はなく、RTV はヒトチトクロム P450（以下、CYP）アイソザイムである CYP3A への強い阻害作用を有することから、主に CYP3A で代謝される PTV の曝露量の増大を目的に配合されている。

OBV/PTV/RTV（以下、DAA2剤併用療法）の C 型慢性肝炎（C 型代償性肝硬変を含む）を対象とした開発は、Abbott Laboratories（現 AbbVie Inc.）により米国で開始された。

本邦ではアッヴィ合同会社（以下、アッヴィ社）が DAA2剤併用療法の開発を行い、ジェノタイプ1の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する承認を得ている。

今般、RBV 併用下での DAA2剤併用療法による HCV ジェノタイプ2の未治療又は IFN 既治療の日本人成人患者（代償性肝硬変を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（M14-153試験）で、16週間投与群の有効性主要解析対象集団（肝硬変の認められない未治療例）では有効性の主要評価項目［治験薬の投与終了後12週時点の HCV-RNA 持続陰性化（SVR12）に関して、PEG-IFN/RBV 併用投与

C Confidential

のヒストリカル SVR 達成率に基づいて事前に定義した臨床的に適切な閾値（67%）に対する優越性を検証］を達成し、肝硬変の認められない既治療例における SVR12達成率は75.8%であった。さらに、忍容性は良好で安全性も大きな問題がなかったことから、アッヴィ社は、ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎に対する適応を追加するため、2015年12月にヴィキラックス®配合錠（OBV/PTV/RTV 固定用量配合剤）の効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

MSD 株式会社は、RBV 併用下での DAA2剤併用療法の有効性及び安全性を検討した上記の第Ⅲ相試験（M14-153試験）成績に基づき、DAA2剤と併用した場合の RBV の有効性及び安全性が示されたと考え、ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎に対する、レベトール®カプセル200 mg の効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

C Confidential