

CTD 第 2 部

2.2 緒言

MSD 株式会社

## 2.2 緒言

グラゾプレビル水和物(グラゾプレビル)及びエルバスビルは、共に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.が C 型慢性肝炎の治療薬として開発を進めている経口の直接作用型抗ウイルス剤 (Direct Acting Antiviral Agent: DAA) である。グラゾプレビルは C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus: HCV) の非構造蛋白質3/4A プロテアーゼに対して、また、エルバスビルは HCV の非構造蛋白質5A に対して阻害作用を示す。本申請は、グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法であり、2つの DAA を組み合わせた新たな抗ウイルス療法である。

近年、ペグインターフェロンとリバビリンを含まない新しい経口療法 (アスナプレビル+ダクラタスビル、レジパスビル+ソホスフビル配合剤、オムビタスビル+パリタプレビル+リトナビル配合剤) が開発され、さらなる有効性の向上が認められており、C 型代償性肝硬変に対しても効果が認められている。一方で、これらの治療法によりペグインターフェロン特有の副作用は回避できるものの、薬剤耐性変異例における有効性の低下や肝障害などの副作用、重度の腎機能障害患者に対しては禁忌であること、海外で当該薬剤とアミオダロンとの併用により死亡例も報告されており、優れた有効性及び安全性を有する新たな選択肢となりうる新規薬剤の開発が急務である。

In vitro 試験の結果、グラゾプレビル及びエルバスビルは、いずれも広範な遺伝子型 (genotype: GT) 1~6に対して抗ウイルス活性を有することが確認された。また、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与は遺伝的障壁を高めることにより、HCV RNA 複製阻害及び耐性出現の抑制において相加作用を示したことから、これら2成分の併用療法は、強力な抗ウイルス作用と好ましい耐性プロファイルを有することが期待される。さらに、グラゾプレビルとエルバスビル併用投与の in vivo 毒性試験の結果から、相加的又は相乗的な毒性の増強、又はトキシコキネティクス的相互作用はみられなかった。

これらの試験結果を踏まえ、海外では臨床薬理試験が実施され、健康被験者、HCV 感染患者、肝機能障害又は腎機能障害を有する非 HCV 感染患者を対象に、グラゾプレビル単剤、エルバスビル単剤、グラゾプレビル単剤とエルバスビル単剤の併用、グラゾプレビルとエルバスビルの配合剤又はプラセボを投与した。また、HCV 感染患者を対象として第Ⅱ相試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験が実施され、これらの試験には GT1~6までの未治療患者又は既治療患者、HIV との重複感染患者、並びに非肝硬変患者又は肝硬変患者が含まれた。さらに特殊な患者集団として、慢性腎臓病 (Stage 4~5) を有する GT1の C 型慢性肝炎患者及び Child-Pugh 分類 B の肝硬変を有する GT1の C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験を実施した。なお、海外では、第Ⅲ相試験以降はグラゾプレビルとエルバスビルをひとつの錠剤に含んだ配合剤として開発が進められた。これらの結果に基づき、2015年5月米国、さらに2015年7月欧州にて製造販売承認申請を行っており、いずれも Priority review 又は Accelerated Assessment の適用を受けている。なお、本剤を用いた治療は、2015年4月、米国 FDA より透析施行中の慢性腎臓病を有する GT1の C 型慢性肝炎患者及び GT4の C 型慢性肝炎患者に対する治療として、Breakthrough Therapy の指定を受けている。

本邦では、グラゾプレビルの開発を [ ] 年に開始し、日本人健康成人男性を対象に2つの第Ⅰ相試験 [安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験 (MK-5172-009試験) 並び

に食事の影響を評価する試験（MK-5172-078）] が終了した。また、エルバスビルの開発は [■] 年に開始し、日本人健康成人男性を対象に1つの第Ⅰ相試験〔安全性、忍容性及び薬物動態の評価並びにバニプレビル（MK-7009：2014年9月承認取得）との薬物相互作用を評価する単回及び反復投与試験（MK-7009-050試験）] が終了した。その後、本邦でのグラゾプレビルとエルバスビルの開発は、各錠剤を同時投与する併用療法として開発を進めた。2014年にはGT1の日本人C型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルとエルバスビルの併用投与による第Ⅱ／Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）を実施した。その結果、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与は、肝硬変の有無や前治療の有無にかかわらず、日本人C型慢性肝炎患者に対し、高い有効性と良好な忍容性及び安全性を示した。

以上のことからグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、日本人のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対する治療薬として、優れた有効性を示し、腎機能障害患者や薬物相互作用の観点から良好な忍容性及び安全性を有する新たな選択肢となると考え、本邦で製造販売承認申請を行うこととした。