

## エレルサ錠 50 mg 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 1 部

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

## 目次

	頁
図一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 品質に関する試験の概要.....	4
1.5.2.1 グラゾプレビル.....	4
1.5.2.2 エルバスビル.....	4
1.5.3 非臨床試験の概要.....	5
1.5.3.1 グラゾプレビル.....	5
1.5.3.1.1 薬理試験.....	5
1.5.3.1.2 薬物動態試験.....	5
1.5.3.1.3 毒性試験.....	6
1.5.3.2 エルバスビル.....	6
1.5.3.2.1 薬理試験.....	6
1.5.3.2.2 薬物動態試験.....	7
1.5.3.2.3 毒性試験.....	7
1.5.4 臨床試験の概要.....	8
1.5.4.1 国内臨床試験の概要.....	8
1.5.4.2 海外臨床試験の概要.....	9
1.5.4.3 本邦におけるグラゾプレビルとエルバスビル併用療法の申請.....	11

## 図一覧

	頁
図 1.5.4-1 開発の経緯図（安定性試験及び非臨床試験） .....	13
図 1.5.4-2 開発の経緯図（臨床試験） .....	14

### 略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝及び排泄
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
b.i.d.	Twice-daily dosing	1日2回投与
BMI	Body mass index	体格指数
Cat A	Cathepsin A	カテプシン A
CES	Carboxylesterases	カルボキシエステラーゼ
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAA	Direct Acting Antiviral Agent	直接作用型抗ウイルス剤
GT	Genotype	遺伝子型
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HCV RNA	Hepatitis C virus ribonucleic acid	C型肝炎ウイルスリボ核酸
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
NS	Nonstructural protein	非構造蛋白質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PEG-IFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RBV	Rivavirin	リバビリン
SVR	Sustained viral response	持続的ウイルス陰性化
SVR <sub>4</sub>	Sustained Viral Response 4	投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化
SVR <sub>12</sub>	Sustained Viral Response 12	投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化
TQT	Thorough QT/QTc	綿密な QT/QTc
UGT1A1	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素1A1

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

グラゾプレビル水和物（以下、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.（以下、米国本社）が C 型慢性肝炎を対象に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: 以下、DAA）である。グラゾプレビルは C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）の非構造蛋白質3/4A（以下、NS3/4A）プロテアーゼに対して、エルバスビルは HCV の非構造蛋白質5A（以下、NS5A）に対して阻害作用を示し、いずれも非臨床試験で広範な遺伝子型（genotype1～6: 以下、GT1～6）に抗ウイルス活性を有することが確認されている。

グラゾプレビル及びエルバスビルの品質、非臨床及び臨床に関する試験の概略を以下に示す。

### 1.5.2 品質に関する試験の概要

#### 1.5.2.1 グラゾプレビル

グラゾプレビル錠は、有効成分としてグラゾプレビルを 50 mg 含有する錠剤として開発された [GZR, 2.3.P.2 項]。

原薬であるグラゾプレビル水和物の安定性試験として、長期保存試験（25°C/60%RH）24ヵ月間及び加速試験（40°C/75%RH）6ヵ月間の結果が得られている。いずれの条件でも、保存期間中に分解物は認められていない。これまでに得られた結果を踏まえ、グラゾプレビル水和物のリテスト期間を■ヵ月に設定した [GZR, 2.3.S.7 項]。

製剤であるグラゾプレビル錠については、市販品と同等の容器施栓系（両面アルミニウム PTP シート）を用いて実施した長期保存試験（25°C/60%RH）18ヵ月間及び加速試験（40°C/75%RH）6ヵ月間の結果が得られている。これまでに得られた結果を踏まえ、本剤の有効期間を30ヵ月と設定した [GZR, 2.3.P.8 項]。

なお、継続中の安定性試験の結果に基づき、リテスト期間及び有効期間の延長を検討する予定である。

#### 1.5.2.2 エルバスビル

エルバスビル錠は、有効成分としてエルバスビルを 50 mg 含有する錠剤として開発された [EBR, 2.3.P.2 項]。

原薬であるエルバスビルの安定性試験として、長期保存試験（5°C）24ヵ月間、加速試験（25°C/60%RH）12ヵ月間、熱及び湿度による苛酷試験（40°C/75%RH）6ヵ月間及び光による苛酷試験（総照度として120万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギーとして200 W・h/m<sup>2</sup>）の結果が得られている。これまでに得られた安定性試験の結果に基づき、エルバスビルのリテスト期間を遮光下2～8°C で■ヵ月に設定した [EBR, 2.3.S.7 項]。

製剤であるエルバスビル錠については、市販品と同等の容器施栓系（両面アルミニウム PTP シート）を用いて実施した長期保存試験（25°C/60%RH）24ヵ月間及び加速試験（40°C/75%RH）6ヵ月間の結果が得られている。これまでに得られた結果を踏まえ、本剤の有効期間を36ヵ月と設定した [EBR, 2.3.P.8 項]。

なお、継続中の安定性試験の結果に基づき、リテスト期間及び有効期間の延長を検討する予定である。

### 1.5.3 非臨床試験の概要

#### 1.5.3.1 グラゾプレビル

##### 1.5.3.1.1 薬理試験

効力を裏付けるための *in vitro* 試験として、HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性及び NS3/4A 配列を含む HCV レプリコンを用いた複製阻害を検討する各試験を実施した。グラゾプレビルは、genotype (GT) 1~6の HCV NS3/4A プロテアーゼに対していずれも1 nM 未満 (IC<sub>50</sub>値) で阻害活性を示し、レプリコンアッセイでは GT1a、1b、4a 及び6a のウイルス複製をいずれも1 nM 未満 (EC<sub>50</sub>値) で阻害した。グラゾプレビルの *in vitro* 耐性誘発試験において、検討したすべての genotype でアミノ酸の168位における変異が誘発された。他のプロテアーゼ阻害剤による既知の変異に対し、GT1a では Y56及び D168位、GT1b では R155、A156及び D168位での変異レプリコンで、それぞれ著しいグラゾプレビルの活性低下がみられた。HCV GT1a 及び GT1b 慢性感染チンパンジーを用いた *in vivo* 試験では、グラゾプレビルの7日間 (1 mg/kg、1日2回) 経口投与により、血漿中 HCV RNA 量がそれぞれ約3.5 log 及び4~5 log 減少した。

副次的薬理試験では、キモトリプシンに対するわずかな阻害作用 (IC<sub>50</sub>値 : 1.495 µM) が認められた。各種酵素、受容体及びイオンチャネルの非標的分子への影響を検討したところ、グラゾプレビルによる阻害活性はすべて1 µM を上回った。

安全性薬理試験では心血管系、中枢神経系及び呼吸機能に対するグラゾプレビルに関連した懸念となる作用は認められなかった。

NS5A 又は NS5B 阻害剤でみられる耐性変異に対し、グラゾプレビルの活性が認められた。また、*in vitro* でインターフェロン α、リバビリン、NS5A 阻害剤 (エルバスビル) 又は NS5B 阻害剤のいずれの薬剤との併用も相加的であり、拮抗作用はみられなかった。

##### 1.5.3.1.2 薬物動態試験

非臨床毒性試験で用いた動物種 (ラット、ウサギ、イヌ) 及びヒトでのグラゾプレビルの薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄を包括的に評価した。動物において、グラゾプレビルは肝臓に選択的に分布し、血漿中濃度に比べて肝臓中濃度の方が高かった。ラット及びイヌでのグラゾプレビル経口投与時の絶対バイオアベイラビリティはともに低かった (12%~13%)。グラゾプレビルは検討したすべての動物種で高い血漿蛋白結合率 (>98%) を示し、血球移行性は低かった。また、検討したすべての動物種で、投与したグラゾプレビルはほとんど胆汁中又は糞中に排泄され、腎排泄はごくわずかであった。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* での検討の結果、グラゾプレビルの酸化的代謝には主に CYP3A が寄与しており、グラゾプレビルは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3及び P-糖蛋白質 (P-gp) の基質であることが示された。臨床使用において、グラゾプレビルは腸管のチトクローム P450 (CYP) 3A 及び乳癌耐性蛋白質 (BCRP) を阻害する可能性を示したが、他の

CYP 分子種、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1及び、エステラーゼ [カルボキシエステラーゼ (CES) 1、CES2及びカテプシン A (CatA)]、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2を阻害しないと予測された。また、*in vitro* での検討の結果、CYP3A4、CYP1A2又は CYP2B6の誘導は認められなかった。

### 1.5.3.1.3 毒性試験

グラゾプレビルの非臨床における安全性評価として、遺伝毒性、単回及び反復投与毒性並びに生殖発生毒性を評価した。また、エルバスビルとの併用による毒性も評価した。

細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びラット骨髄の *in vivo* 小核試験の結果、遺伝毒性は認められなかった。単回投与毒性は、マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験内で評価し、いずれの動物種においても急性毒性を示唆する変化はみられず、概略の致死量はマウスで 500 mg/kg 超、ラットで 1000 mg/kg 超、イヌで 600 mg/kg 超であった。反復投与毒性試験での無毒性量は、*rasH2* 野生型マウスで 100 mg/kg/日、CD1 マウスで 200 mg/kg/日、ラットで 200 mg/kg b.i.d.以上、及びイヌで 15 mg/kg/日であった。非臨床動物種で確認された毒性の標的臓器は、肝胆道系 (マウス、ラット、イヌ)、雄性生殖器 (マウス、イヌ)、消化管 (マウス、ラット、イヌ)、腎臓 (マウス) 及び脾臓／骨髄 (イヌ) であったが、いずれの所見も軽度で、炎症、変性、壊死などを伴わず、高い安全域 (曝露比で 35 倍超) を有することから臨床用量においてヒトへの外挿性はないものと考えられた。がん原性については、臨床で予定される投与期間が 6 ヶ月未満であり、標準的な組合せの遺伝毒性試験でいずれの遺伝毒性も認められず、慢性毒性試験でいずれの増殖性の徴候も認められなかったことから試験は実施しなかった。生殖発生毒性はラットでは曝露の飽和が起こる投与量まで、ウサギでは母動物に毒性のみられる投与量近傍まで投与し評価した結果、受胎能、胚・胎児発生、及び次世代の発達、成長並びに生殖能への影響はみられなかった。また、エルバスビルとの併用による毒性については、イヌの 1 ヶ月間グラゾプレビル／エルバスビル併用投与毒性試験の結果から、相加的・相乗的な毒性の増強、又はトキシコキネティック的相互作用はみられなかった。

## 1.5.3.2 エルバスビル

### 1.5.3.2.1 薬理試験

効力を裏付けるための *in vitro* 試験として、NS5A 配列を含む HCV レプリコンを用いた複製阻害をみた各試験を実施した。レプリコンアッセイでは GT1a、1b、2a、3a、4a、5a 及び 6d のウイルス複製を 1~140 pM (EC<sub>50</sub>値) で、GT2b では 3.4 nM (EC<sub>50</sub>値) でそれぞれ阻害した。エルバスビルの GT1~6に対する *in vitro* 耐性誘発試験において、変異は主に 28、30、31及び 93位で生じていた。GT1a では主に Q30及び Y93位での変異が活性低下に関与していた。GT1b での耐性獲得には概して 2箇所のヌクレオチド変異が必要であり、エルバスビルの耐性出現に対する遺伝的障壁は高かった。他の NS5A 阻害剤による変異として知られている多くの変異に対し、エルバスビルの活性は保持された。



副次的薬理試験として各種酵素、受容体及びイオンチャネルの非標的分子への影響を検討したところ、エルバスビルによる阻害活性 (IC<sub>50</sub>値) が1 μM 未満であった標的はラットの非選択的セリン/スレオニンキナーゼ PKC のみであった。

安全性薬理試験では心血管系、中枢神経系及び呼吸機能に対するエルバスビルに関連した懸念となる作用は認められなかった。

エルバスビルとリバビリンの併用による *in vitro* での拮抗作用はみられず、グラゾプレビルとの併用では相加作用がみられた。

#### 1.5.3.2.2 薬物動態試験

非臨床毒性試験で用いた動物種 (ラット、ウサギ、イヌ) 及びヒトでのエルバスビルの薬物動態、吸収、分布、代謝及び排泄を包括的に評価した。動物において、エルバスビルはほとんどの組織 (肝臓等) に広く分布した。ラット及びイヌでのエルバスビル経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは3%~35%であった。エルバスビルは検討したすべての動物種で高い血漿蛋白結合率 (>98%) を示し、血球への選択的な移行性は認められなかった。また、検討したすべての動物種で、エルバスビルは未変化体として主に胆汁排泄により消失し、経口投与後の尿中排泄はごくわずか (2%未満) であった。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* での検討の結果、エルバスビルの酸化的代謝には主に CYP3A が寄与しており、エルバスビルは P-gp の基質でもあるが、OATP1B1及び OATP1B3の基質ではないと考えられた。エルバスビルは臨床使用において BCRP 及び P-gp を阻害する可能性を示したが、主要な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2、CatA、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及び OCT2を阻害しないと予測された。また、*in vitro* での検討の結果、CYP3A4、CYP1A2又は CYP2B6 の誘導は認められなかった。

#### 1.5.3.2.3 毒性試験

エルバスビルの非臨床における安全性評価として、遺伝毒性、単回及び反復投与毒性並びに生殖発生毒性を評価した。また、グラゾプレビルとの併用による毒性も評価した。

細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、並びに *in vitro* 及び *in vivo* 小核試験の結果、遺伝毒性は認められなかった。単回投与毒性は、マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験内で評価し、いずれの動物種においても急性毒性を示唆する変化はみられず、概略の致死量はマウス及びイヌで 1000 mg/kg 超、ラットで 1000 mg/kg b.i.d.超であった。反復投与毒性試験での無毒性量は、rasH2 野生型マウス、ラット及びイヌとも 1000 mg/kg/日以上であった。反復投与毒性試験で唯一認められた投与に関連した病理組織学的変化はイヌのリンパ系組織のごく軽度から軽度の有害ではないリン脂質症であった。がん原性については、臨床で予定される投与期間が6ヵ月未満であり、標準的な組合せの遺伝毒性試験でいずれの遺伝毒性も認められず、慢性毒性試験でいずれの増殖性の徴候も認められなかったことから試験は実施しなかった。ラット及びウサギに限界量の 1000 mg/kg/日まで投与した生殖発生毒性試験を実施したところ、雄ラットで精巢上体尾部 1 g 当たりの精子数のごく軽度の減少が認められ、雌ラットでは母動物に体重増加量

及び摂餌量の軽度又は一過性の減少が認められたが、受胎能、胚・胎児発生及び次世代の発達、成長並びに生殖能への影響はみられなかった。また、グラゾプレビルとの併用による毒性については、イヌの1ヵ月間グラゾプレビル/エルバスビル併用投与毒性試験の結果から、相加的・相乗的な毒性の増強、又はトキシコキネティクスの相互作用はみられなかった。

#### 1.5.4 臨床試験の概要

国内第Ⅰ相試験の結果（MK-5172-009試験、MK-7009-050試験）及び海外第Ⅱ相試験（MK-5172-003試験、MK-5172-035試験及びMK-5172-038試験）の結果に基づいて、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験として、日本人のGT1の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療法に関する臨床試験（MK-5172-058試験：058試験）を計画した。058試験の実施にあたっては、██████年██月██日実施の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品██████████相談（██████）において、試験デザインの適切性を事前に協議しその結果を反映させた。臨床試験の概要を以下に示す。

##### 1.5.4.1 国内臨床試験の概要

###### 臨床薬理試験

日本人の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療法に関する第Ⅱ/Ⅲ相試験開始に先立ち、日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験をグラゾプレビル（MK-5172-009試験）及びエルバスビル（MK-7009-050試験）のそれぞれについて実施した。MK-5172-009試験では、グラゾプレビル100、400、800又は1200 mgの単回投与及び400又は800 mgの1日1回10日間反復投与は、日本人健康被験者において忍容性が良好であることが示された。グラゾプレビルを単回投与した際の血漿中曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ）に、100～800 mgの範囲内で用量比を上回る上昇が認められたが、800及び1200 mgの間では大きな変化はみられなかった。MK-7009-050試験では、エルバスビル10、50又は100 mgの単回投与及び50 mgの1日1回10日間反復投与は、日本人健康被験者において忍容性が良好であることが示された。エルバスビルを単回投与した際の血漿中曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ）は、10～100 mgの範囲では用量に比例して上昇した。臨床薬理試験として、日本人健康被験者を対象とした食事の影響を検討する試験（MK-5172-078試験）を実施した。MK-5172-078試験では、グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを空腹時及び食後に単回併用投与した結果、グラゾプレビルの血漿中曝露量は摂食（和朝食）により増加したものの、臨床上意味のある変動ではないことが示された。また、エルバスビルの薬物動態は空腹時投与と食後投与で類似していた。

###### 第Ⅱ/Ⅲ相試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験として、日本人のGT1の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療法に関する臨床試験（058試験）を実施した。

058試験はパート1とパート2から構成され、パート1は、2用量（50 mgまたは100 mg）のグラゾプレビルとエルバスビル50 mgを併用投与する無作為化、多施設共同、二重盲検試験であり、日

本人の C 型慢性肝炎患者に対する第 II 相試験パートとして実施した。パート2は、パート1で選択した用量のグラゾプレビルとエルバスビル50 mg を併用投与するプラセボ対照、無作為化、多施設共同、二重盲検試験であり、日本人の C 型慢性肝炎患者に対する本用法用量の安全性及び有効性を評価する第 III 相試験パートとして実施した。また、パート2には非肝硬変患者に加え代償性肝硬変患者の群を含め、代償性肝硬変の GT1 の C 型慢性肝炎に対する安全性及び有効性を非盲検で評価した。

058試験パート1で、日本人の GT1 の C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与した結果、安全性及び忍容性については、グラゾプレビル50 mg 群及び100 mg 群の両群間に大きな差はなく、特段の懸念は認められなかった。また、有効性に関してもいずれの投与群でも投与終了後4週時点の TND で定義された HCV RNA 持続陰性化率 (SVR<sub>4</sub>率) が100%であり、高い有効性が示された。一般的に抗ウイルス剤による治療は薬剤耐性変異発現抑制の観点から最大耐量で設定されることを加味し、パート2の用量をグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg と設定した。

058試験パート2では、日本人の GT1 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与した結果、実薬群の SVR<sub>12</sub>率は96.5% (219/227例) であった。前治療の有無別の SVR<sub>12</sub>率は、未治療例で96.6% (114/149例)、既治療例全体で96.2% (75/78例) であり、高い有効性が示された。また、肝硬変群の SVR<sub>12</sub>率は97.1% (34/35例) であり、非肝硬変患者で構成される実薬群と同様に高い有効性を示した。有害事象の発現割合は実薬群で64.8% (147/227例)、プラセボ先行群のプラセボ投与期で67.6% (50/74例)、肝硬変群で80.0% (28/35例) であった。性別、年齢、BMI、肝硬変の有無、前治療の有無及び反応性並びに食事の有無などの背景因子により、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与の安全性プロファイルに違いはみられなかった。

以上より、肝硬変の有無や前治療の有無にかかわらず、投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化率 (SVR<sub>12</sub>率) において高い有効性が示され、良好な忍容性及び安全性が示された。

#### 1.5.4.2 海外臨床試験の概要

本申請には前述の国内臨床試験に加えて、評価資料として海外臨床薬理試験 (TQT 試験: 2試験)、海外第 II/III 相試験 (1試験)、参考資料として海外臨床薬理試験 (50試験)、海外第 II 相試験 (8試験)、海外第 II/III 相試験 (1試験) 及び海外第 III 相試験 (3試験) が含まれる[図 1.5.4-2]。以下に概要を示す。

#### 臨床薬理試験

海外では、■■■■年より健康被験者及び特別な集団 (肝機能障害、慢性腎臓病患者等) を対象に臨床薬理試験を実施し、グラゾプレビル及びエルバスビルの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用及びそれらに対する内因性及び外因性要因の影響を評価した。その結果、グラゾプレビル及びエルバスビルは臨床薬理試験に参加した被験者において良好な忍容性を示した。

非日本人健康被験者を対象とした MK-5172-001試験 (グラゾプレビル2~1600 mg を単回投与及

び100～1000 mg を1日1回10日間反復投与)及びC型慢性肝炎患者を対象としたMK-5172-004試験(グラゾプレビル10～800 mg を1日1回7日間反復投与)においてグラゾプレビルの単回及び反復投与時の薬物動態を評価した。また、非日本人健康被験者を対象としたMK-8742-001試験(エルバスビル5～400 mg を単回投与及び10～200 mg を1日1回10日間反復投与)及びC型慢性肝炎患者を対象としたMK-8742-002試験(エルバスビル5～100 mg を1日1回5日間反復投与)においてエルバスビルの単回及び反復投与時の薬物動態を評価した。また、ヒトADME試験(MK-5172-007試験及びMK-8742-014試験)でグラゾプレビル及びエルバスビルのマスバランスを評価した。

その結果、グラゾプレビルの薬物動態は検討用量の範囲で非線形性を示し、血漿中曝露量は用量比を上回って増加した。エルバスビルの血漿中曝露量は100 mg までにはほぼ用量比例的に増加した。また、グラゾプレビル及びエルバスビルはいずれも主として投与放射能のほとんど(>90%)が糞中に排泄され、尿中排泄はわずかであった(<1%)。

また、各種臨床薬理試験の結果から、年齢、性別、体重/BMI、腎機能障害及び軽度肝機能障害などほとんどの内因性因子はグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないこと[2.7.2.3.3 項]、グラゾプレビル及びエルバスビルは食事に関係なく投与できること[2.7.1.3.3.1 項]が示された。薬物相互作用に関しては、グラゾプレビルとエルバスビルはともにCYP3A/P-gpの基質であるが、P-gpの寄与はわずかであった。中程度及び強力なCYP3A誘導薬の併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量を低下させ、強力なCYP3A阻害薬はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量を増加させると考えられた。また、グラゾプレビルはOATP1Bの基質であり、OATP1B阻害薬との併用投与によりグラゾプレビルの曝露量を著しく増加させた[2.7.2.3.4 項]。

TQT試験としてMK-5172-049試験及びMK-8742-015試験を実施した。MK-5172-049試験では、非日本人健康被験者にグラゾプレビル1600 mg を単回投与した際のQTc間隔に対する影響を評価した結果、QTc間隔の延長は認められなかった。また、MK-8742-015試験では、非日本人被験者にエルバスビル700 mg を単回投与した際のQTc間隔に対する影響を評価した結果、QTc間隔の延長は認められなかった。以上の結果から、臨床用量であるグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回投与がQTc間隔の重大な延長を引き起こす可能性は低いことが示唆されている[2.7.2.2.5 項]。

その他の臨床薬理試験の評価結果は[2.7.1 項]及び[2.7.2 項]に示した。

### 海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

初期の海外第Ⅱ相試験(MK-5172-003試験、038試験及び039試験)では、後期の海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で評価するグラゾプレビルの用量、投与方法及び対象集団を検討した。グラゾプレビルとエルバスビル併用の第Ⅱ相試験として、GT1のC型慢性肝炎患者を対象とした試験(MK-5172-035試験)、GT2、4～6のC型慢性肝炎患者を対象とした試験(MK-5172-047試験)、DAA+PEG-IFN+RBV非奏効のGT1のC型慢性肝炎患者を対象とした試験(MK-5172-048試験)、GT1及び3の未治療C型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビル、エルバスビル及びソホスブビルの併用試験(MK-5172-074試験)を実施した。また、グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床



試験に組み入れられ、投与を受けた患者を対象とした3年間の非盲検追跡調査試験（MK-5172-017試験）を実施している。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験では、特別な患者集団として、慢性腎臓病（Stage 4～5）を伴う GT1 の C 型慢性肝炎患者（MK-5172-052試験）及び進行性肝機能障害（Child-Pugh B）の肝硬変を伴う GT1 の C 型慢性肝炎患者（MK-5172-059試験）に対してグラゾプレビル及びエルバスビルを12週間併用投与した際の安全性及び有効性を評価している。

海外第Ⅲ相試験では、未治療の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者（MK-5172-060試験）、PEG-IFN+RBV による既治療の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者（MK-5172-068試験）及び GT1、4又は6の HIV/HCV 重複感染患者（MK-5172-061試験）を主な対象とした臨床試験を実施し、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の配合錠を12週間併用投与した際の安全性及び有効性を評価している。

これらの海外第Ⅱ相、海外第Ⅱ/Ⅲ相及び海外第Ⅲ相試験において、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg が併用投与され、GT1、4又は6の未治療及び既治療患者において全般的に良好な忍容性と高い有効性を示した。また、これらの忍容性及び有効性は、代償性肝硬変及び HIV/HCV 重複感染を含む部分集団並びに慢性腎臓病の患者でも同様であった。これらの海外臨床試験成績より、グラゾプレビル／エルバスビル配合剤を用いた治療は有効な治療法となる可能性が示唆されたため、米国において、2015年4月、米国規制当局（FDA）より透析施行中の進行性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。また、EU においては、Accelerated review の指定を受けている。なお、2016年7月末時点で、米国及び EU では承認を取得している。

#### 1.5.4.3 本邦におけるグラゾプレビルとエルバスビル併用療法の申請

C 型肝炎治療の目標は、HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、すなわち、肝発癌及び肝疾患関連死を抑止することにある。ペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリンの併用が標準的抗ウイルス療法となって以来、更なる治療効果の向上あるいは副作用の軽減を目指して多くの新規抗ウイルス薬の開発が行われてきた。PEG-IFN／リバビリンをベースとした抗ウイルス療法としては、2011年に第1世代プロテアーゼ阻害剤のテラプレビルが GT1 高ウイルス量例に対して PEG-IFN／リバビリンとの併用療法により本邦で製造販売承認を受け、それ以来、未治療例の著効（sustained virological response; SVR）率は約50%から約70%へ向上した。2013年には、第2世代プロテアーゼ阻害剤としてシメプレビルが、2014年にはプロテアーゼ阻害薬のバニプレビルが GT1 型高ウイルス量例に対して PEG-IFN／リバビリンとの併用療法で製造販売承認を受け、未治療例の SVR 率はさらに約90%まで向上した[資料5.4: 1]。しかしその一方で、PEG-IFN／リバビリンの2剤併用で見られる副作用に加え、一部の抗ウイルス療法では、重篤な皮膚病変の出現、腎機能低下などの副作用が認められている。

IFN フリーの抗ウイルス薬としては、2014年に NS3/4A プロテアーゼ阻害剤のアスナプレビルと NS5A 阻害剤のダクラタスビルとの併用療法が製造販売承認を受け、従来抗ウイルス療法が困

難であった IFN 不適格例や IFN 無効例に対する治療が可能となり、その後、未治療や IFN 既治療例にも適応を拡大した。2015年7月には、NS5A 阻害剤のレジパスビルと NS5B 阻害剤のソホスブビルの配合剤が、同年9月には NS5A 阻害剤のオムビタスビル、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤のパリタプレビル及び CYP3A 阻害剤のリトナビルの配合剤が製造販売承認を受けた。いずれの治療方法でも85%~100%と高い SVR 率が示されており、治療期間も PEG-IFN/リバビリンをベースとした抗ウイルス療法よりも短い12週間のものも開発されてきている。一方で、これらの治療法により IFN 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 SVR 率の低下や肝障害などの副作用[資料5.4: 2][資料5.4: 3]、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いる[資料5.4: 4]ことから、注意が必要となっている。

このように、C 型慢性肝炎は、新薬の開発により年々治療薬の進歩が見られるものの、日本では欧米と比較して HCV 感染患者の高齢化が進んでおり、一般的に高齢者では生理機能の低下や多臓器疾患を伴うことが多いことを踏まえると、より安全性の高い治療薬が必要である。さらに、慢性腎臓病を有する HCV 感染患者や HIV/HCV 重複感染患者、プロテアーゼ阻害剤を含む前治療により薬剤耐性変異を有する患者、また多くの合併症を有し併用薬を多く用いている患者など、患者背景が多様化しており、これらの患者に適応可能な治療法は限られている。こうした、いまだに解決されない医療ニーズを満たすために、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。

グラゾプレビル (NS3/4A 阻害薬) とエルバスビル (NS5A 阻害薬) の併用療法は、2つの DAA を組み合わせた IFN フリーの新たな抗ウイルス療法である。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 (058 試験) において、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与は、GT1の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者において、治療開始時に NS3/4A 及び NS5A 領域に耐性変異を持つ HCV の有無に関わらず治療期間中の非奏効はみられず、高い SVR 率を示した。また、安全性についても有害事象による中止率は低く、良好な安全性プロファイルを示した。また、海外試験結果ではあるものの、慢性腎臓病を伴う C 型慢性肝炎患者及び HIV/HCV 重複感染患者に対する高い有効性と良好な忍容性が認められている。

よって、グラゾプレビルとエルバスビルの併用投与は、日本人の C 型慢性肝炎治療薬として新たな選択肢となると考え、「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」を適応症とし、本邦で製造販売承認申請を行うこととした。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

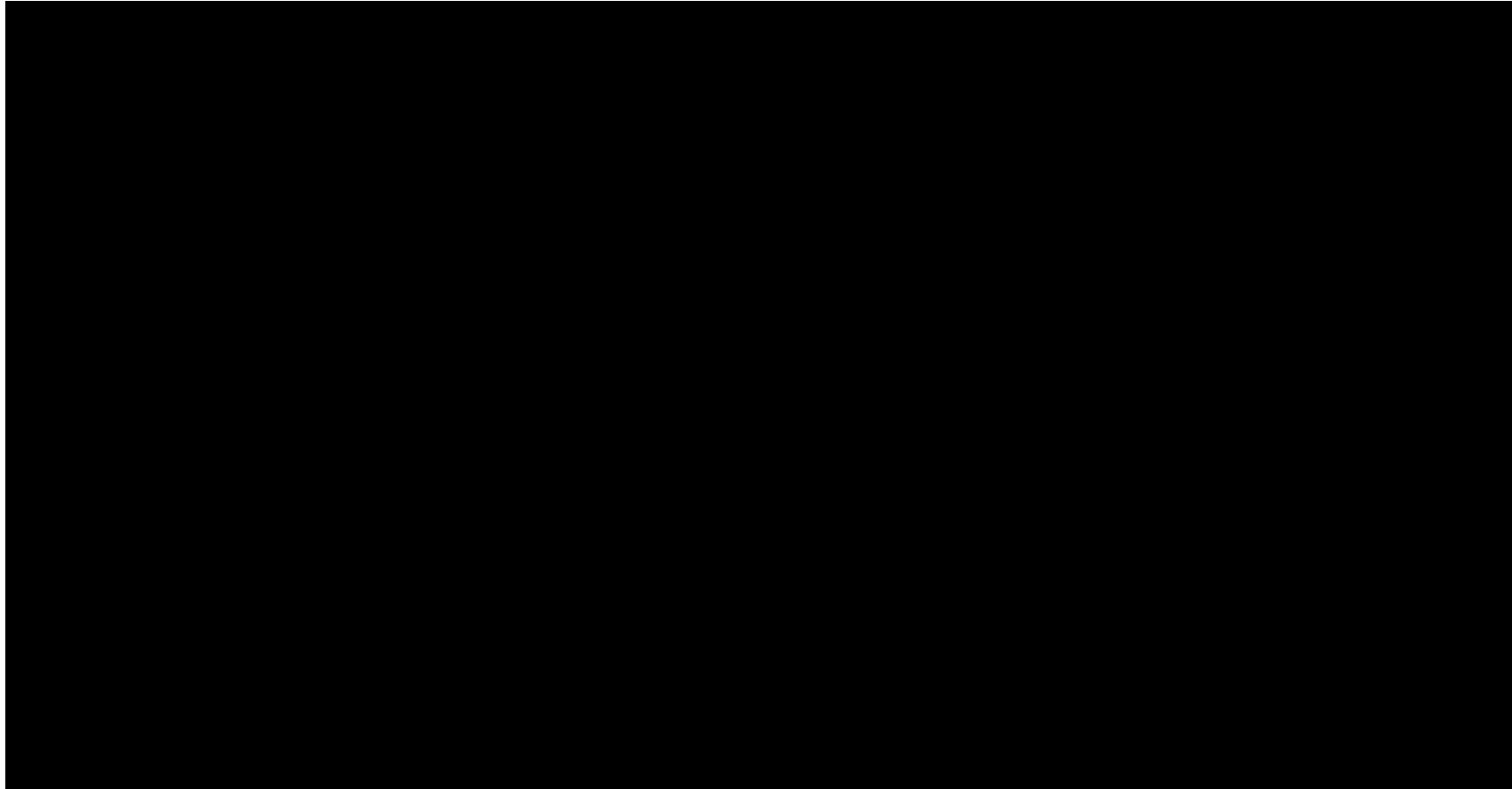


図 開発の経緯図（安定性試験及び非臨床試験）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

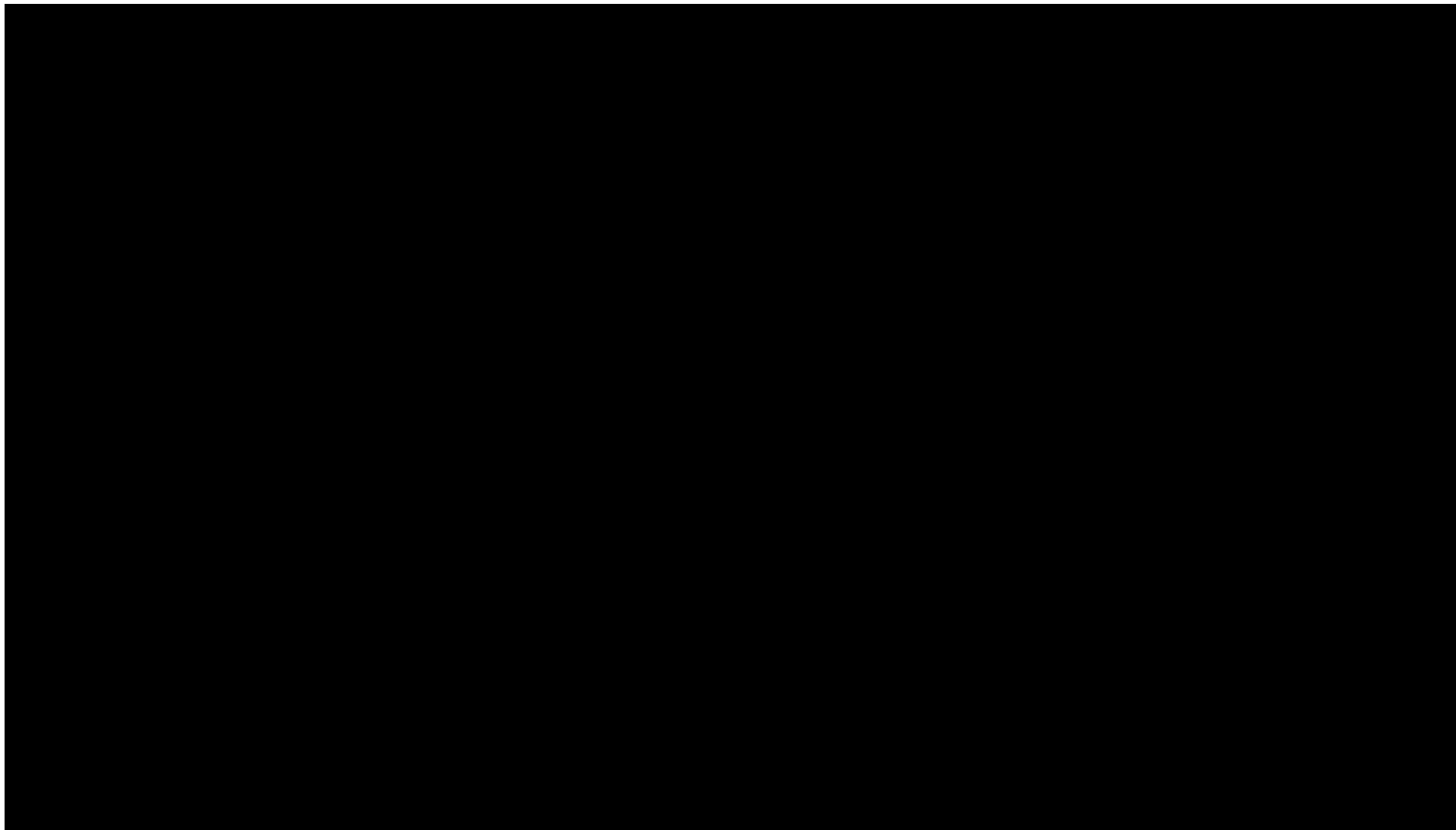


図 1.5.4-2 開発の経緯図（臨床試験）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯