

## CTD 第 2 部

### 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

#### 2.6.1 緒言

MSD 株式会社

## 目次

	頁
図一覧.....	2
2.6.1 緒言.....	3

## 図一覧

	頁
図 2.6.1-1      グラゾプレビルの化学構造式 .....	3
図 2.6.1-2      エルバスビルの化学構造式 .....	4

## 2.6.1 緒言

C型肝炎ウイルス（HCV）の非構造蛋白質（NS）3/4A に強力かつ可逆的に結合する大環状構造の阻害剤であるグラゾプレビル（別名 MK-5172又は ██████████）、及び HCV NS5A の強力な低分子阻害剤であるエルバスビル（別名 MK-8742又は ██████████）の併用投与法は、遺伝子型（GT）1、3、4及び6の HCV 慢性感染患者に対して高い有効性と忍容性、1日1回の容易な服薬とともにペグインターフェロン不要な短期間療法を提供するために開発された。本邦では HCV GT1 感染患者に対して、リバディリン不使用のグラゾプレビル／エルバスビル12週間投与レジメンが提案されている。グラゾプレビル／エルバスビルの臨床推奨用量は、100 mg/50 mg である。

グラゾプレビルは *in vitro* の細胞複製試験において、HCV NS 3/4A に対して強力かつ可逆的に結合する大環状構造の阻害剤である。グラゾプレビルは、第一世代 HCV プロテアーゼ阻害剤の臨床試験において同定された、すべての HCV 遺伝子型及び多くの耐性変異（RAV）に対して強い活性を有している。グラゾプレビルは、エラストラーゼやトリプシンなど他のセリンプロテアーゼとの優れた選択性を示し（阻害は検出感度以下）、キモトリプシンに対してごくわずかな阻害を示した（ $IC_{50}$  = 1495 nM、>100,000倍の選択性）。グラゾプレビルの化学構造式を[図 2.6.1-1]に示す。

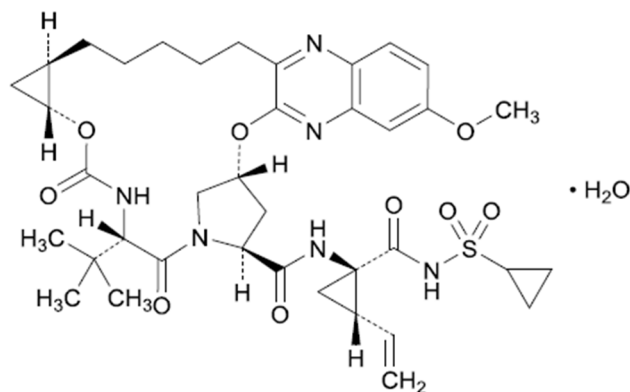


図 2.6.1-1 グラゾプレビルの化学構造式

HCV NS3/4A 遺伝子は、ウイルス複製に必須の活性蛋白質である HCV ポリ蛋白質に対して4カ所での特異的切断を担う、セリンプロテアーゼをコードしている。HCV ポリ蛋白質の正確かつ適切なプロセシングが、活性をもつウイルス複製複合体を構築・成立させるために不可欠である。したがって、このプロテアーゼ活性の阻害により、ウイルス複製が遮断されると考えられる。

本ウイルス複製の阻害機序については、既存のプロテアーゼ阻害剤であるバニプレビル、テラプレビル及びシメプレビルにより、臨床での効果及び阻害活性の証明（proof-of-activity）が示されている。グラゾプレビルは、既存の上述したプロテアーゼ阻害剤に比べ、いくつかの利点を備えている。すなわち、グラゾプレビルは HCV GT1～6すべてに対して活性を有する最も強力な NS3/4A 阻害剤であり、既存の HCV プロテアーゼ阻害剤でみられた臨床で重要な RAV に関して効力が増強されている。

エルバスビルは、HCV 複製時の必須蛋白質である HCV NS5A に対する、強力な低分子阻害剤である。エルバスビルは HCV の全遺伝子型に対して強力な活性を有し、かつ NS5A に選択的である。ヒトでは HCV NS5A が既知のオルソログをもたないという事実により、更にエルバスビルの選択性が高められている。エルバスビルの化学構造式を[図 2.6.1-2]に示す。

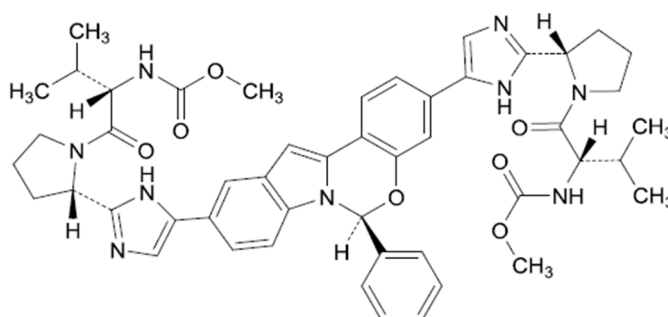


図 2.6.1-2 エルバスビルの化学構造式

NS5A は HCV 複製に必須のウイルスリン酸化蛋白質である。NS5A は、良好なウイルス複製を抑制しうる多くの細胞プロセス（アポトーシス、細胞周期、自然免疫、膜の生合成など）に関わる多様な宿主の蛋白質と、相互に作用している。NS5A には明確に示された酵素活性はないが、ウイルス複製には不可欠である。主な突然変異、例えばリボ核酸（RNA）結合を妨げる突然変異は、ウイルスの複製を阻害する。NS5A は、耐性選択試験を通じて標的分子として実証され、逆遺伝学的方法（reverse genetics）により効力の喪失が確認されている。この機序については、ダクラタスビル、レジパスビル及びオムビタスビルによって、臨床での効果及び阻害活性の証明（proof-of-activity）が示されている。

複数の HCV 遺伝子型において、また既存の化合物でみられた臨床で重要な RAV においてより高い効力を有していることから、エルバスビルは主として GT1-感染患者を対象にこれまで承認されている NS5A 阻害剤を上回っている。

HCV 慢性感染治療のため併用投与でのグラゾプレビル及びエルバスビルの開発を支持するために実施した、非臨床薬理試験、薬物動態及び毒性試験の概要を、モジュール2.6の以降のセクションに示した。概して、グラゾプレビル及びエルバスビルの非臨床プロファイルは十分に検討されており、HCV 感染患者でのグラゾプレビル及びエルバスビル併用投与時の推奨用量（それぞれ 100 mg 及び50 mg）における有効性及び安全性の裏付けとなっている。