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
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
PEG-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SOF	sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
VEL	velpatasvir	ベルパタスビル

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[資料5.4: 005]、本邦では190万～230万人と推定されている[資料5.4: 006]。HCV 感染者の70%では HCV 感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。慢性肝炎へと移行した場合、HCV 感染による炎症の慢性化により肝線維化が惹起され、初感染から平均20年で肝硬変へ移行し年5～7%と高確率で肝細胞がんを発症する[資料5.4: 007]。本邦での肝がんの罹患者は4万4000 人、肝がんによる死亡者数は年間3万人を超えている[資料5.4: 008]。肝がん患者の多くは、慢性肝疾患を背景としているが、本邦では特に HCV 感染による慢性肝疾患を背景としている患者が多く、約60%を占めている[資料5.4: 006]。このように HCV 感染による肝炎の持続が発癌につながることから、抗ウイルス療法を行い、HCV を排除することが重要である。

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た。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。

RBV 製剤であるレベトール®カプセルは、米国 Abbott Laboratories（現 AbbVie Inc.）により開発された非構造タンパク質（以下、NS）5A 阻害剤であるオムビタスビル水和物、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビル水和物及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤であるリトナビルを含有する固定用量配合剤（錠剤）（ヴィキラックス®配合錠）との併用投与により、「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」の効能・効果での承認事項一部変更承認申請を2015年12月に行い、2016年9月に承認を取得した。

米国 Gilead Sciences Inc（ギリアド社）により開発された直接作用型抗ウイルス薬（DAA）であるソホスブビル（以下、SOF）は、活性代謝物のウリジン三リン酸型に変換され HCV の複製に必須の NS5B ポリメラーゼを阻害することにより、抗 HCV 活性を示し、慢性 HCV 感染患者に対して高い持続的ウイルス陰性化（SVR）率をもたらす。ギリアド社は、SOF（Sovaldi®）の RBV との併用又は、RBV 及び Peg-IFNα との併用投与により、米国及びカナダではジェノタイプ1～4の HCV 感染治療に対し、それぞれ2013年12月6日及び2013年12月13日に、欧州ではジェノタイプ1～6の HCV 感染治療に対し、2014年1月16日に承認を取得した。

本邦では、ギリアド社が SOF の RBV との併用投与により、日本人のジェノタイプ2の HCV 感染治療に対する開発を進め、2014年6月に「ジェノタイプ2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」の効能・効果で製造販売承認申請を行い、2015年3月に承認を取得した。MSD 株式会社はギリアド社と連携し、2015年1月にレベトール®カプセル200 mg の SOF との併用投与による「ジェノタイプ2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

C Confidential

の改善」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い、同年7月に承認を取得した。

さらに、2016年5月、厚生労働省より、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の結果を踏まえ、RBV と SOF の併用療法による「ジェノタイプ3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」の効能・効果の取得を要望された。MSD 株式会社は、ギリアド社と連携し、検討の結果、レベトール®カプセル200 mg と SOF（ソバルディ錠®）との併用投与による「ジェノタイプ1及び2を除く 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」の効能・効果について、2016年3月に承認事項一部変更承認申請を行い、2017年3月に承認を取得した。

ギリアド社では HCV 感染治療薬の開発が継続され、ソホスブビル／ベルパタスビル（以下、SOF/VEL）配合錠（二つの有効成分 SOF 400 mg 及び VEL 100 mg を一剤に含有する配合錠）が開発された。VEL は強力なパンジェノタイプの次世代型 HCV NS5A 阻害薬として抗 HCV 活性を示すことから、SOF/VEL 配合錠は、非代償性肝硬変及び、HCV DAA による前治療歴を有する患者集団におけるアンメット・メディカルニーズを充足するため臨床開発がすすめられた。

SOF/VEL 配合錠の臨床開発プログラムは、本邦を含む諸地域で世界的に実施されており米国で2016年6月に、EU では2016年7月に、ジェノタイプ1、2、3、4、5又は6の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者、並びに C 型非代償性肝硬変患者（CPT 分類 B 又は C）に対する抗ウイルス治療薬として承認を取得した。本邦においてギリアド社は、国内外で実施された第Ⅲ相試験成績に基づき、予定される効能・効果を「C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変又は C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」として、2018年5月に SOF/VEL 配合錠の承認申請を行った。

MSD 株式会社は、DAA による前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象に SOF/VEL と RBV を12又は24週間併用投与した第Ⅲ相試験（GS-US-342-3921試験）の結果に基づき、SOF/VEL 配合錠と併用投与した場合の RBV の有効性と安全性が示されたと考え、ギリアド社と連携し、「C 型肝炎ウイルスへの直接作用型抗ウイルス薬による前治療歴を有する C 慢性型肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」に対する、レベトール®カプセル200 mg の SOF/VEL 配合錠との併用投与の効能・効果及び用法・用量追加に係わる承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

C Confidential