新薬紹介総説

新規 C 型肝炎治療薬エルバスビル (エレルサ[®]錠50 mg)・グラゾプレビル(グラジナ[®]錠50 mg) の薬理作用と臨床試験成績

木下 潔¹⁾, 岩佐 隆史¹⁾, Ernest Asante-Appiah²⁾, 中村 圭介¹⁾

要約：エルバスビル (エレルサ[®]) + グラゾプレビル (グラジナ[®]) 併用療法は、セログループ 1 (genotype 1) の C 型肝炎ウイルス又は C 型代償性肝硬変を対象とした、インターフェロン (IFN) フリーの直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) による治療法である。エルバスビルは C 型肝炎ウイルス (HCV) の非構造タンパク質 5A (NS5A) 複製複合体の阻害薬であり、グラゾプレビルは非構造タンパク質 3/4A (NS3/4A) プロテアーゼ阻害薬である。HCV レプリコン細胞を用いた *in vitro* 試験において、広範な genotype (GT) に対してエルバスビルは pM レベルの、また、グラゾプレビルは nM レベル (いずれも EC₅₀ 値) の抗ウイルス活性を示し、GT1a レプリコン細胞を用いた両阻害薬の *in vitro* 併用試験では、複製が相加から相乗的に阻害された。さらに、NS3/4A, NS5A, 及び NS5B の各領域でみられる耐性変異 (RAS) による、エルバスビル + グラゾプレビル併用に対する交差耐性はほとんどみられなかった。日本人 HCV (GT1) 慢性感染肝炎及び代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (058 試験) では、エルバスビル 50 mg 及びグラゾプレビル 100 mg の 1 日 1 回 12 週間併用投与の終了後 12 週時の持続的ウイルス陰性化 (SVR₁₂) 率は、それぞれ 96.5% (219/227 例：慢性肝炎) 及び 97.1% (34/35 例：代償性肝硬変) であり、本併用療法の高い有効性が示された。このとき、治療期間中の非奏効はみられず、前治療の有無及び反応性、IL28B 遺伝子多型、食事の有無、肝硬変の有無、ベースライン時点の NS5A 又は NS3 領域の RAS の有無は SVR₁₂ 率に影響しなかった。また、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (052 試験) 又は海外第Ⅲ相試験 (061 試験) では、慢性腎臓病や HIV/HCV 重複感染を有する患者集団に

対しても、エルバスビル + グラゾプレビルの併用又はエルバスビル / グラゾプレビル配合薬の有効性が認められた。さらに、各種臨床薬物相互作用試験の結果から、強力な CYP3A 阻害薬との併用によるエルバスビル及びグラゾプレビルの曝露量の増加は概して治療域の範囲内であることが示唆されており、胃酸抑制薬との併用でも臨床的に意味のある影響はみられなかった。よって、特段の注意を要せずにアゾール系 / マクロライド系抗生物質を含む CYP3A 阻害薬や胃酸抑制薬との併用が可能と考えられた。また、エルバスビル + グラゾプレビル併用療法による CYP3A に対する阻害作用は弱く Ca 拮抗薬との併用においても特段の注意は必要ないと考えられた。エルバスビル及びグラゾプレビルは、2016 年 4 月に厚生労働省より優先審査品目に指定され、同年 9 月に「セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型肝炎ウイルス又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」の効能・効果を有する 1 日 1 回併用投与の治療薬として製造販売承認を得た。現在、エルバスビル + グラゾプレビル併用療法は、DAA 治療歴のない C 型肝炎 (GT1) の治療第一選択として推奨されており、透析患者を含む慢性腎臓病 (CKD) ステージ 1~5 の腎障害患者においても投与可能である。エルバスビル + グラゾプレビル併用療法は、初回治療例や前治療再燃例を含む治療歴をはじめ種々の背景を有する幅広い HCV (GT1) 慢性感染患者で有効であり、さらに耐性変異症例においても高い抗ウイルス効果を示すことから、C 型肝炎の治療に大きく貢献するものと期待される。

キーワード：エルバスビル (エレルサ[®])、グラゾプレビル (グラジナ[®])、C 型肝炎ウイルス (HCV)、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬、投与終了後 12 週時点の持続的ウイルス陰性化 (SVR₁₂)

¹⁾ MSD 株式会社 グローバル研究開発本部 (〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア)

²⁾ MRL (2000 Galloping Hill Rd, Kenilworth, NJ 07033, USA)

E-mail: kiyoshi.kinoshita@merck.com 原稿受領日：2017 年 4 月 5 日、依頼原稿

Title: Preclinical and clinical properties of elbasvir (ERELSA[®] Tablets 50 mg) and Grazoprevir (GRAZYNA[®] Tablets 50 mg), novel therapeutic agents for hepatitis C Author: Kiyoshi Kinoshita, Takashi Iwasa, Ernest Asante-Appiah, Keisuke Nakamura

1. はじめに

C型慢性肝炎は、C型肝炎ウイルス（HCV）の慢性感染により、肝での壊死炎症反応が慢性化したものである。この慢性肝炎は線維化の進行と共に肝硬変へと移行し、さらには肝細胞がんへと進展する(1)。そのため、C型慢性肝炎の治療では、肝硬変への進展並びに肝がんの発生を阻止するため、抗ウイルス治療によりHCVを排除することが重要である。現在、HCV感染者は全世界で1.3～1.5億人、本邦では200万人と推定されている(2,3)。HCVには6個の遺伝子型（GT1～6）があり、さらに複数のサブタイプ（a, b, cなど）に細分される。本邦のC型慢性肝炎患者での遺伝子型の割合は、GT1が約70%、GT2が約30%である(3)。

C型慢性肝炎の治療に向け、ペグインターフェロン（PegIFN）+リバビリン（RBV）併用療法に直接作用型抗ウイルス薬（DAA）を追加併用した3剤療法が導入され、さらに最近では、PegIFN+RBVを用いない所謂IFNフリーの経口DAA療法による高い有効性及び良好な安全性が示されたことで、治療が大きく進歩した。2016年10月発行のC型肝炎治療ガイドライン（第5.1版）(4)によれば、GT1のC型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変に対し、いずれもDAAであるソホスブビル／レジパスビル併用療法ならびにオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用療法が第一選択に、また、ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法も選択肢とされた。しかし、ソホスブビル／レジパスビル併用療法は「重度の腎障害がない症例」が対象であり(5)、オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用療法では「Y93変異がない」場合(6)、また、ダクラタスビル+アスナプレビルでは「Y93/L31

変異がない」場合(7,8)での使用が推奨されている。さらに、オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル併用療法では、強力なCYP3A4阻害作用を有するリトナビルが配合されているため、Ca拮抗薬は併用注意である(6)。なお、ソホスブビル／レジパスビル併用療法ではレジパスビルの血漿中濃度を低下させるため胃内pHを上昇させる薬剤（プロトンポンプ阻害薬、H₂受容体拮抗薬など）を併用注意としている(5)。

上述したように、C型慢性肝炎に対するDAAが活発に開発されてきたが、本邦ではHCV慢性感染患者の高齢化が進んでいるため、より安全性の高い治療薬が必要とされている。さらに、特別な患者集団である慢性腎臓病の患者、HIV/HCV重複感染患者、DAAを含む前治療により薬剤RASを有する患者、合併症のため併用薬を多く用いている患者など、多様化している患者背景に適応可能な治療法が限られている。以上より、医療ニーズは十分満たされているとは言えず、より優れた有効性及び利便性を有する新規治療薬の開発が求められていた。

エルバスビルはHCVの非構造タンパク質（NS）5A複製複合体の阻害薬であり、グラゾプレビルはNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬である（図1）。エルバスビル及びグラゾプレビルは、2016年4月に厚生労働省より優先審査品目に指定され、同年9月に「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」の効能・効果で承認、同年11月に販売が開始された。本稿ではエルバスビル及びグラゾプレビルの薬理学的特徴などを概説した後、両薬の併用投与による臨床試験成績について紹介する。

エルバスビル

Dimethyl N,N'-[[(6S)-6-phenyl-6H-indolo[1,2-c][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis{1H-imidazole-5,2-diyl-(2S)-pyrrolidine-2,1-diyl}[(2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl}]biscarbamate

グラゾプレビル水和物

(1aR,5S,8S,10R,22aR)-N-[(1R,2S)-1-[(Cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl]-5-(1,1-dimethylethyl)-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-b]quinoxaline-8-carboxamide monohydrate

図1 エルバスビル及びグラゾプレビルの化学構造式

2. 非臨床試験成績

1) 作用機序及び阻害薬の創製

HCVはフラビウイルス科に属するプラス鎖の一本鎖RNAウイルスである(9)。HCV RNAにコードされる約3000アミノ酸からなる一本のポリプロテインは、宿主及びウイルスのプロテアーゼによって切断され、ウイルス粒子を形成する構造タンパク質(Core, E1, E2)と、ウイルス複製に重要な役割を果たす非構造タンパク質(NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)が産生される(図2)。これら非構造タンパク質のうち、NS5Aは他の非構造タンパク質と結合するリン酸タンパク質であり、種々の機能を有する複製複合体の形成に不可欠な分子とされている(10)。また、NS3/4Aタンパク質はウイルス複製に不可欠であるセリンプロテアーゼ活性及びRNAヘリカーゼ活性を有しており、セリンプロテアーゼ活性はウイルスRNAの翻訳後、ポリタンパク質前駆体を4箇所ですべて切断し、非構造タンパク質を成熟させる。エルバスビルはNS5A複製複合体の形成を阻害することにより、グラゾプレビルはNS3/4Aプロテアーゼに可逆的に結合してセリンプロテアーゼの活性を特異的に阻害することにより、それぞれHCV複製を阻害する。

エルバスビルの創製では、化合物のデザインを部分的に改良することによりリード最適化を進めた。初期の重要な進歩は、最低限必要なファーマコフォアを同定したことであった。このファーマコフォアには、2つの近接した対称性の側鎖が結合するコアが含まれており、化合物における側鎖間の距離及び空間内で側

鎖の向かう方向の両方を決定する上で、コアの構造は極めて重要であった。これを足がかりとして、コア及び側鎖の最適化を進め、まず、一つ目の化合物(MK-4882)を見出した。MK-4882はHCV GT1に対して高い阻害活性を示したが、チンパンジーのHCV感染モデルでは耐性に対する遺伝的障壁が低く、また、レブリコンを用いた試験ではGT1以外のgenotypeや既知のRASに対する活性が弱かった。そこで、NS5A阻害薬ではコアの構造がRASに対する阻害活性を決定するとの仮説に基づきコアを環構造に置換した。複数のMK-4882類縁体を評価したところ、阻害活性の向上には四環系構造－アミナルコアが有用であり、これにペンダント基を付加して四環系コアの平面化を避けることが全てのgenotypeでの活性を維持するために重要であることが判明した。最終的に、(S)-フェニル基の導入により薬物特性のバランスを最適化し、エルバスビルを見出した(11)。

グラゾプレビルの創製では、標的となるNS3/4Aタンパク質の立体構造に基づいたモデリングにより化合物の最適化を進めた。まず、プロテアーゼ及びヘリカーゼの領域を含む全長NS3/4Aタンパク質分子と、これにプロテアーゼ阻害薬の結合時又は非結合時の分子モデリングを設計時に取り入れ、その結果よりP2及びP4の構造をカルバミン酸のテザーを介して結ぶ大環状化を試みた(12)。次いで、大環状構造の最適化を阻害作用強度及び肝臓への曝露をもとに進めた。このとき、P2及びリンカー構造に着目したところ、P2に三環系構造を有する一連の化合物で、多くのgenotypeやRASに対する阻害作用が良好であることが判明し

図2 エルバスビル及びグラゾプレビルの作用機序

た. その後, 化学構造の単純化によりキノリン系列を得られ, キノキサリンの導入による RAS に対する活性等のさらなる最適化により, HCV の主な genotype 全てにおいて既存プロテアーゼ阻害薬による RAS の大部分に対して高い阻害活性を有するグラゾプレビルを見出した(13).

2) 抗 HCV 活性及び特異性

(1) エルバスビル

Huh 7 (7.5) 細胞に HCV レプリコンを組み込んだサブゲノムレプリコン細胞を用いて, エルバスビルの抗ウイルス活性を評価した. レプリコン細胞と本薬をインキュベーション後に細胞溶解し, 抽出した RNA を TaqMan アッセイにより定量化した. エルバスビルは GT1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a 及び 6 に対して高い活性を示し, EC_{50} 値は pM レベルであった (表 1) (14, 15). GT2b レプリコンに対するエルバスビルの活性はやや低かったが, この主な原因は GT2 NS5A 配列内の L31M 変異によるものと考えられた. また, 臨床分離株由来のジェノタイプ 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 及び 6 のキメラレプリコン細胞におけるエルバスビルの複製阻害活性 (EC_{50} 値の中央値) は, それぞれ 0.005, 0.009, 1.85, 0.02, 0.0007, 0.0007 及び 0.016 nM であり, 広範な genotype に対する本薬の強力な阻害活性が示された(15, 16). 40% 正常ヒト血清存在下でのエルバスビルの活性変化に 10 倍程度の軽度シフトがみられた(15). Huh-7 細胞など数種類の細胞を用いてエルバスビルの細胞毒性を評価したところ, いずれの細胞株においても検討した最高濃度 (25 μ M) での細胞毒性は認められなかった(17).

なお, 各種酵素及び受容体など 100 種類以上の非標的分子を対象とした一連のアッセイにおいて, エルバ

スビルの非標的分子との選択性は, いずれも 10 万倍以上 (IC_{50} 値での比較) であった(15, 17).

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 及び B 型肝炎ウイルス (HBV) に対するエルバスビルの作用を, 改変した MT-4 細胞及び HepG2.2.15 細胞を用いてそれぞれ検討したところ, いずれもエルバスビルによる阻害活性は認められず, HIV 重複感染患者及び HBV 重複感染患者には影響を及ぼさないと推測された. また, HCV GT1a レプリコン細胞を用い, エルバスビルの阻害活性に対する各種 HIV 治療薬 (ヌクレオシド系・非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬, プロテアーゼ阻害薬, インテグラーゼ阻害薬, 膜融合阻害薬) の影響を評価したところ, いずれも薬物による影響はみられなかった(15).

(2) グラゾプレビル

NS3/4A プロテアーゼによるペプチド基質の分解を指標に, GT1~6 におけるグラゾプレビルの酵素阻害活性を時間分解蛍光法により検討した. 本薬の酵素阻害活性 (IC_{50} 値) は, GT1 では数 pM で認められ, いずれの genotype でも nM レベル以下であったことから, 広範な genotype に対する本薬の強力な阻害活性が示された (表 2) (18).

Huh 7 (7.5) 細胞に HCV レプリコンを組み込んだ完全長 (GT1a, 1b, 2, 3, 4, 5) 又はキメラ HCV レプリコン細胞 (GT6) を用いて, グラゾプレビルの複製阻害活性を検討した. レプリコン細胞と本薬をインキュベーション後に細胞溶解し, 抽出した RNA を TaqMan アッセイにより定量化した. 本薬の複製阻害活性 (EC_{50} 値) は, いずれの genotype でもおおむね nM レベルであった (表 3) (14, 18). さらに, 臨床分離株由来の GT1a, 1b, 2, 3, 4, 5 及び 6 のキメラレプリコン細胞におけるグラゾプレビルの複製阻害活性

表 1 HCV genotype 1~6 の HCV レプリコンに対するエルバスビルの活性

HCV レプリコン genotype (GT)	$EC_{50} \pm SD^a$ (nM)	$EC_{90} \pm SD^a$ (nM)
GT1a_H77	0.004 $\pm$ 0.002	0.006 $\pm$ 0.002
GT1b_con1	0.003 $\pm$ 0.001	0.006 $\pm$ 0.004
GT2a_JFH1	0.003 $\pm$ 0.001	0.019 $\pm$ 0.010
GT2b_AB030907/JFH1 ^b	3.4 $\pm$ 2.6	11 $\pm$ 4.8
GT3a_NC009824/con1 ^c	0.030 $\pm$ 0.010	0.120 $\pm$ 0.060
GT3a_S52_GU814263	0.14 $\pm$ 0.09	0.49 $\pm$ 0.19
GT4a_DQ418782/con1 ^c	0.003 $\pm$ 0.001	0.016 $\pm$ 0.009
GT4a_ED43_GU814265	0.0003 $\pm$ 0.0001	0.0005 $\pm$ 0.0001
GT5a_SA13_AF064490/JFH1 ^b	0.001 $\pm$ 0.001	0.002 $\pm$ 0.002
GT6_DQ278892/JFH1 ^b	0.009 $\pm$ 0.006	0.017 $\pm$ 0.009
GT6d_D84263/JFH1 ^b	0.003 $\pm$ 0.002	0.008 $\pm$ 0.005
GT1a_H77 (40% NHS)	0.040 $\pm$ 0.013	0.082 $\pm$ 0.027

^a 平均 $\pm$ 標準偏差 (SD) : 3 回以上の独立した試験より算出

^b GT2b, GT5a, GT6 及び GT6d の NS5A 配列を有する JFH1 株

^c GT3a 及び GT4a の NS5A 配列を有する con1 株

表2 種々の genotype でのグラゾプレビルの in vitro 酵素阻害活性

NS3/4A プロテアーゼ	IC ₅₀ ± SD ^a (nM)
1a	0.007 ± 0.001
1b	0.004 ± 0.001
2a	0.067 ± 0.024
2b	0.135 ± 0.051
3a	0.690 ± 0.194
4a	0.062 ± 0.031
5a	0.067 ± 0.022
6a	0.034 ± 0.007
キモトリプシン（選択性）	1495 (373,750 倍)

^a 平均 ± 標準偏差 (SD)

(EC₅₀ 値の中央値) は、それぞれ 0.8, 0.3, 2.9, 5.85, 0.2, 1.5 及び 0.2 nM であり、広範な genotype に対する本薬の強力な阻害活性が示された(18, 19). また、40% 正常ヒト血清存在下でのグラゾプレビルの活性変化は 3 倍未満であった(18). レプリコンを含有する Huh-7 細胞及び HeLa 細胞を用いてグラゾプレビルの細胞毒性を評価したところ、いずれの細胞株においても検討した最高濃度 (25 µM) での細胞毒性は認められなかった(20).

なお、各種酵素及び受容体などの非標的分子を対象とした一連のアッセイにおいて、グラゾプレビルの非標的分子との選択性は、キモトリプシンの 373,750 倍 (IC₅₀ 値での比較) をはじめ、いずれも 30 万倍以上であった(18, 20).

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 及び B 型肝炎ウイルス (HBV) に対するグラゾプレビルの作用を、改変した MT-4 細胞及び HepG2.2.15 細胞を用いて、それぞれ検討した. いずれもグラゾプレビルによる阻害活性は認められず、HIV 重複感染患者及び HBV 重複感染患者には影響を及ぼさないと推測された. また、グラゾプレビルの阻害活性に対する HCV GT1a レプリコン細胞を用い、各種 HIV 治療薬 (ヌクレオシド系・非ヌク

レオシド系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、膜融合阻害薬) の影響を評価したところ、いずれの薬物による影響もみられなかった(18).

(3) エルバスビル及びグラゾプレビルの併用

GT1a レプリコン細胞を用いて、エルバスビル (最大 6 pM) 及びグラゾプレビル (最大 5 nM) の併用による抗ウイルス活性を評価した. 併用効果の判定には、HCV RNA 阻害率 (%) 及び TaqMan 解析結果 (サイクル閾値数) をもとにした MacSynergyTM II 解析を用いた. 検討したいずれの濃度の組合せにおいても細胞毒性は認められず、3 回のうち 1 回は軽度ながら有意な相乗作用が、2 回は相加的な抗ウイルス作用がみられた(14). 以上より、濃度範囲の大部分でグラゾプレビル及びエルバスビルの併用による相加作用が認められた.

3) 耐性プロファイル

(1) エルバスビル

GT1~6 の HCV レプリコン細胞を EC₉₀ 値の最大 10000 倍濃度のエルバスビルで培養する de novo 耐性出現試験を行い、耐性コロニーの細胞から得た RNA より RAS を確認した. エルバスビルの濃度上昇に伴い耐性コロニー数が減少し、耐性コロニーでは NS5A 領域の特定のアミノ酸位 (28, 30, 31 及び 93 位) での変異が認められた(15, 17). また、GT1a, 1b, 4a 及び 6 での耐性獲得には 2 ヶ所以上のヌクレオチド変異が必要であり、これらの genotype におけるエルバスビルに対する耐性の遺伝的障壁が高いことが示された. なお、GT2b では、31M 多型に Y93H 変異が加わることでより著しい活性低下が認められ、GT3a においても Y93H 変異による高度な耐性がみられた. GT5a の L31F 変異は、エルバスビルの活性を著しく低下させた.

多くの臨床試験や非臨床試験において、既知の NS5A 阻害薬に対して耐性を示す主要な変異が同定さ

表3 HCV genotype 1~6 の HCV レプリコンに対するグラゾプレビルの活性

HCV レプリコン genotype (GT)	EC ₅₀ ± SD ^a (nM)	EC ₉₀ ± SD ^a (nM)
GT1a (H77)	0.4 ± 0.3	0.9 ± 0.5
GT1b (con1)	0.5 ± 0.3	1.1 ± 0.6
GT2a (JFH)	2.3 ± 1.2	7.1 ± 3.1
GT2b (AY232740 ^b)	3.7 ± 1.1	7.8 ± 2.1
GT3a (GU814264 ^b)	35.0 ± 15	153 ± 35
GT4a (GU814266 ^b)	0.3 ± 0.2	0.8 ± 0.4
GT5a (AF 064490 ^b)	1.5 ± 1.2	4.5 ± 3.2
GT6a (JN 180455.1 ^b)	0.9 ± 0.1	2.3 ± 0.4
GT1b (40% NHS)	1.1 ± 0.4	3.1 ± 0.7

^a 平均 ± 標準偏差 (SD)^b GenBank アクセッション番号

れており、主なものとして、28, 30, 31 及び 93 位の アミノ酸残基の変異が知られている(5-7)。これら NS5A 阻害薬でみられた既知の変異を組み込んだ HCV レプリコン細胞に対するエルバスビルの複製阻害作用を網羅的に検討した。GT1a では NS5A 領域の M28A/T, Q30D/E/H/K/R, L31M/V, H58D 及び Y93C/H/N の変異によりエルバスビルの活性が 1/6 から 1/2000 に減弱した(表 4)(15, 16)。また、GT1b では NS5A 領域の L28M, L31F 及び Y93H の変異によりエルバスビルの活性が 1/2 から 1/17 に減弱した。

エルバスビルが他の DAA と交差耐性を示す可能性を検討するため、エルバスビル及びグラゾプレビル の臨床試験、並びに他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬で報告された RAS(5-8, 21-24) を導入した GT1a または GT1b レプリコンを用いて、エルバスビルの抗ウイルス活性を評価した。NS5A 阻害薬による RAS で活性低下がみられた以外(例: Y93H/N により活性が最大 1/540 に低下)、検討した RAS のいずれに対してもエルバスビ

ルの活性低下は認められなかった(15)。

(2) グラゾプレビル

GT1~6 の HCV レプリコン細胞を EC₉₀ 値の最大 50 倍濃度のグラゾプレビルで培養する de novo 耐性出現試験を行い、耐性コロニーの細胞より得た RNA より耐性関連変異を確認した。すべての genotype で 168 位のアミノ酸変異が認められ、Y56H 及び A156T/V の変異が複数の genotype で出現した(18, 19)。

臨床試験や非臨床試験において種々の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬でみられた既知の RAS(6, 8, 21-24) を組み込んだ HCV レプリコン細胞を作製し、これらに対するグラゾプレビルの作用を網羅的に検討した。GT1a では NS3 領域の D168A/E/G/S/V の変異により本薬の活性が最大で 1/81 に減弱した(表 5)(18)。また、ジェノタイプ 1b では NS3 領域の F43S, Y56F, A156S/T/V 及び D168A/G/V の変異により本薬の活性が最大で 1/375 に減弱した。

グラゾプレビルが他の HCV 阻害薬と交差耐性を示す可能性を検討するため、エルバスビル及びグラゾプ

表 4 Genotype 1a, genotype 1b の耐性変異に対するエルバスビルの活性(抜粋)

Genotype (GT)/Mutant		EC ₅₀ 値の倍率変化: 野生型 (WT) との比較
GT1a	H77 (WT) ^a	1 (0.004 ± 0.002 nM) ^b
	M28A ^a	61
	M28T ^a	15
	Q30D	925
	Q30E ^a	56
	Q30H	7.5
	Q30K ^a	62
	Q30R	125
	L31M ^a	10
	L31V	125
	H58D ^a	6
	Y93C	50
	Y93H	600
	Y93N	2000
GT1b	con1 (WT)	1 (0.003 ± 0.001 nM) ^b
	L28M	2
	L28V	1.3
	R30Q	3
	L31F	16.7
	L31V	3.3
	Q62E	2.3
	L31V/Q62E	3.3
	Y93C	1.7
	Y93H	16.7
	Q62E/Y93H	13.3

^a 3 日間インキュベーション試験の成績

^b 平均 ± 標準偏差 (SD)

表 5 Genotype 1a, genotype 1b の耐性変異に対するグラゾプレビルの活性(抜粋)

Genotype (GT) /Mutant		EC ₅₀ 値の倍率変化: 野生型 (WT) との比較
GT1a	H77 (WT)	1 (0.4 ± 0.2) ^a
	V36L	1.4
	Y56H	16.1
	Q80K	0.9
	Q80R	1.1
	V107I	0.7
	R155K	3.7
	A156G	4.8
	D168A	80.7
	D168E	13.9
	D168G	27.2
	D168N	2.5
	D168S	2.3
	D168V	29.7
	D168Y	21
GT1b	con1 (WT)	1 (0.5 ± 0.3) ^a
	F43S	2.6
	Y56F	1.5
	Q80L	2.1
	Q80R	1.9
	A156S	2.1
	A156T	279.5
	A156V	374.6
	D168A	13.6
	D168G	11.3

^a 平均 ± 標準偏差 (SD)

レビルの臨床試験，並びに他の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬，NS5A 阻害薬又は NS5B ポリメラーゼ阻害薬で報告された RAS(5-8, 21-24) を導入した GT1a または GT1b レプリコンを用いて，グラゾプレビルの抗ウイルス活性を評価した．NS3/4A プロテアーゼ阻害薬による一部の RAS で活性低下がみられた以外，検討した RAS のいずれに対してもグラゾプレビルの活性低下は認められなかった(18)．

(3) エルバスビル及びグラゾプレビルの併用

GT1a レプリコン細胞を用いて，エルバスビル及びグラゾプレビルの併用による耐性出現を評価した．各薬物の EC₉₀ 値の倍数にあたる濃度で3日間培養したところ，両薬とも濃度依存的に耐性コロニー数が減少（播種細胞数の%として算出）した．さらに，それぞれの薬物の EC₉₀ 値の 10 倍濃度の併用により，耐性コロニーの出現を抑制した（表 6）(14, 17, 20)．

耐性コロニーでみられた変異は，NS3 では R155K 及び D168A/E/S/V であり，NS5A では K24E/R/T, M28T/K, Q30D/E/H/K/R, L31M/V 及び Y93C/H/N であった．併用時に特定された主な変異では両薬に連

鎖した変異のみが認められ，そのほとんどは，NS3 の R155K 又は D168E/V のいずれかと NS5A の Q30D/H/R の変異に関連したものであった．耐性コロニーの出現は EC₉₀ 値の低い倍数の濃度でのみ認められ，複数のスクレオチド変異を必要とすることから，エルバスビル＋グラゾプレビル併用時には耐性出現に対する遺伝的障壁が高いことが示唆された(14, 17, 20)．

4) 安全性薬理試験及び毒性試験の成績

心血管系，呼吸系及び中枢神経系に対する作用を検討した in vitro 及び in vivo 安全性薬理試験において，エルバスビル及びグラゾプレビルによる懸念すべき作用は認められなかった(15, 18)．

エルバスビル及びグラゾプレビルをそれぞれ単独投与したときの一連の非臨床安全性試験において，重複する毒性所見又はエルバスビル＋グラゾプレビル併用に関して懸念すべき事項は特に認められなかった．イスの1ヵ月間エルバスビル（25 mg/kg/day）＋グラゾプレビル（5 mg/kg/day）併用毒性試験において，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の相互作用はみられなかった．なお，本用量

表 6 耐性発現に対するエルバスビル及びグラゾプレビル併用時の活性

		エルバスビル：EC ₉₀ 値の倍数 ^a				
		0	1×	3×	10×	30×
グラゾプレビル：EC ₉₀ 値の倍数 ^a	0					
		(100 ^b)	TMTC ^c	293 (0.15)	181 (0.09)	144 (0.072)
	1×					
		TMTC ^c	435 (0.22)	179 (0.09)	82 (0.04)	39 (0.02)
	3×					
		~1000 (~0.5)	255 (0.12)	83 (0.042)	9 (0.0045)	1 (0.0020)
	10×					
		120 (0.06)	38 (0.019)	9 (0.0045)	1 (0.0005)	0

エルバスビル（EC₉₀=6 pM），グラゾプレビル（EC₉₀=1.5 nM）

^a 各濃度について 2×10⁵ 個の GT1a レプリコン細胞を播種した培養皿を 3~4 枚使用

^b 薬物無処置群：100%，括弧内：播種細胞数の%

^c 測定不能：Too Many To Count

でのイヌにおける全身曝露量は HCV 感染患者にエルバスビル 50 mg 及びグラゾプレビル 100 mg を併用投与したときの曝露量の約 3 倍及び約 14 倍に相当する (17, 20).

3. 臨床試験成績

1) 薬物動態プロファイル

エルバスビルの血漿中曝露量は 100 mg までほぼ用量に比例していたが、グラゾプレビルは血漿中で用量比例性を上回る非線形性の薬物動態を示した (17, 20). グラゾプレビルは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B の基質であり、グラゾプレビルで見られた非線形性には OATP1B による肝取り込みの飽和が大きく寄与していると考えられた。また、両薬とも絶対バイオアベイラビリティは低く、いずれも、原薬の溶解性が低く吸収が制限されること、並びに初回通過時に肝取り込み及び代謝の影響を受けることが考えられた (17, 20). エルバスビル 50 mg 及びグラゾプレビル 100 mg を日本人 HCV 慢性感染患者に 1 日 1 回経口投与した際の定常状態における薬物動態パラメータを表 7 に示す。血漿中濃度はそれぞれ投与後約 4 時間及び約 2 時間で最高濃度に到達し、その後二相性の消失を示した (17, 20). 国内外で実施した第 I 相から第 III 相までの臨床試験の統合データを用いた母集団薬物動態モデルによる解析の結果、血漿中濃度推移の様相は日本人と非日本人で類似していたが、日本人の曝露量 (AUC) は非日本人よりも高く、エルバスビルで約 1.1 倍、グラゾプレビルで約 2 倍に相当した。非日本人 HCV 慢性感染患者に反復投与した際の見かけの終末相消失半減期はエルバスビルで約 24 時間、グラゾプレビルで約 31 時間であった (17, 20).

エルバスビルあるいはグラゾプレビルのそれぞれ [^{14}C] 標識体を投与したヒト ADME 試験において、いずれも投与放射能の 90% 超が糞中に排泄され、尿中への排泄はほとんどみられなかった (1% 未満) (16, 19). グラゾプレビルの血漿中曝露量は中等度肝機能障害者で約 5 倍、重度肝機能障害者で約 12 倍に増加したことから、中等度以上の肝機能障害を有する HCV 感染患者に対する本薬の投与は禁忌であるが、エルバスビ

ルでは臨床的に意味のある薬物動態変化は認められず、肝機能障害による投与制限及び用量調整は不要である (16, 19). また、日本人 HCV 慢性感染患者では軽度腎機能障害者から末期腎不全者まで重症度によらずエルバスビル及びグラゾプレビルの薬物動態に臨床的に意味のある変化は認められず、腎機能障害に対し両薬ともに投与制限及び用量調整は不要である (16, 19). さらに、それぞれのヒト血漿タンパク質に対する結合率は >99.9% 及び 98.8% と非常に高く、血液透析によりほとんど除去されないことから、透析実施中の患者に対する両薬の用量調整も不要である (16, 19).

母集団薬物動態モデルによる共変量解析の結果、年齢、性別及び BMI による薬物動態変化はいずれも臨床的に意味がなかったため、これら内因性要因によるエルバスビル及びグラゾプレビルの用量調整は不要とされた (17, 20). 外因性要因に関しては、食事により臨床的に意味のある薬物動態変化は認められなかったため食事の制限は無いが、特定の薬物との併用で相互作用が認められた。両薬はいずれも CYP3A 及び P-gp の基質であるが、吸収時の腸管での P-gp の関与は小さいと考えられている。よって、CYP3A の代謝活性が亢進すると、両薬の治療効果が減弱するおそれがあるため、リファンピシン等の強力な CYP3A 誘導薬やエファビレンツは併用禁忌、他の中程度の CYP3A 誘導薬は併用注意とした。また、グラゾプレビルは OATP1B の基質であり、強い OATP1B 阻害作用を有するシクロスポリンや一部の HIV プロテアーゼ阻害薬はグラゾプレビルの曝露量を増加させるため、併用禁忌である。なお、強力な CYP3A 阻害薬との併用による曝露量の増加は概して治療域の範囲内であることが示唆されており、アゾール系又はマクロライド系抗生物質を含む CYP3A 阻害薬との併用に特段の注意は必要ない。しかし、他の経路も複合的に阻害されると考えられる場合には注意が必要である。また、エルバスビルは腸管の P-gp 及び乳がん耐性タンパク質 (BCRP) を阻害し、グラゾプレビルは腸管の CYP3A 及び BCRP を阻害する。そのため、一部のスタチン等のように、これらの基質となる薬物と併用する際は併用薬の安全性プロファイルを考慮して、注意して投与する必要がある。

表 7 エルバスビル及びグラゾプレビルの薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ (Day 29) ^a [幾何平均値 (95% 信頼区間) ただし T _{max} は中央値 (範囲)]			
	AUC _{0-24h} (μM·h)	C _{max} (μM)	T _{max} (h)	C _{24h} (nM)
エルバスビル	2.48 (1.88, 3.29)	0.20 (0.15, 0.26)	3.95 (1.97, 5.98)	60.9 (43.3, 85.6)
グラゾプレビル	3.28 (2.33, 4.63)	0.62 (0.44, 0.87)	2.00 (0.45, 4.03)	27.8 (18.8, 41.1)

^a エルバスビル 50 mg 及びグラゾプレビル 100 mg 1 日 1 回反復経口投与時 (日本人 HCV 感染患者, N = 14~15)

しかしながら、エルバスビル＋グラゾプレビル併用療法における CYP3A に対する阻害作用は弱いと、Ca 拮抗薬と併用する際、特段の注意は必要ないと考えられる。その他、各種臨床薬物相互作用試験の結果からヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬等の胃酸抑制薬、経口避妊薬等は制限なく併用可能とした(16, 19)。

2) 有効性

日本人 HCV (GT1) 慢性感染患者を対象としたエルバスビル＋グラゾプレビル併用療法の有効性を、国内で実施した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（以下、058 試験）パート1 及びパート2 の成績に基づき評価した。試験デザインを図3に示す。058 試験では投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化 (SVR₁₂) 率を有効性の主要評価項目とし、同24週時点の HCV RNA 持続陰性化 (SVR₂₄) 率を重要な副次評価項目とした。さらに、治療期2週時点 (very early RVR)、治療期4週時点 (RVR)、投与終了時点 (EOT)、投与終了後4週時点 (SVR₄) についても TND (HCV RNA 検出せず) で定義した HCV RNA 陰性化率、及び TND 又は TD(u) (HCV RNA 検出かつ定量下限未満) に達した患者の割合を副次評価項目とした。

また、058 試験では特別な患者集団 (慢性腎臓病、HIV/HCV 重複感染) を組入れ対象としなかったため、海外臨床試験に組み入れられた非日本人のデータに基づき、当該患者集団に対するエルバスビル＋グラゾプレビル併用療法の有効性を考察した。

(1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (058 試験) パート1

パート1 は HCV (GT1) 慢性感染患者 (非肝硬変患者) を対象としたグラゾプレビルの用量反応試験であり、エルバスビル (50 mg)＋グラゾプレビル (50 mg 又は 100 mg) 一日一回の併用により有効性、安全性及び忍容性を検討した。安全性及び忍容性については、グラゾプレビル 50 mg 及び 100 mg 群のいずれにおいても特段の懸念は認められなかった。SVR₁₂ 率は、エルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 50 mg 群で 100% (31/31 例, 95%CI: 88.8~100.0), エルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg 群で 96.8% (30/31 例, 95%CI: 83.3~99.9) であったが、HCV RNA 量はグラゾプレビル 100 mg 投与群でより速やかに減少し、治療開始からわずか2週間で約70%の患者が定量下限未満となること示された(17, 20, 25)。これに加えて、抗ウイルス薬では一般的に薬剤耐性ウイルスの発現抑制を期して最大耐量を設定することも踏まえ、グラゾプレビルの至適用量を 100 mg と決定し、058 試験パート2 を実施した (図3)。

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (058 試験) パート2

HCV (GT1) 慢性感染患者 (非肝硬変患者) においてパート1 と同様に実薬群 (エルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg) の HCV RNA 量は速やかに減少し、時点ごとの TND で定義した HCV RNA 陰性化率は、very early RVR: 25.1% (57/227 例), RVR: 70.5% (160/227 例), EOT: 98.7% (224/227 例) となった(17, 20)。時点ごとの TND 又は TD(u) に達した患者の

図3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (058 試験) のデザイン

RVR: rapid viral response (投与開始後4週で血清中HCV RNA 陰性化), EoT: end of treatment (投与終了時で血清中HCV RNA 陰性化), SVR₁₂: sustained viral response 12 (投与終了後12週で血清中HCV RNA 陰性化), SVR₂₄: sustained viral response 24 (投与終了後24週で血清中HCV RNA 陰性化), インテンシブ PK コホート: 各群10例以上, スパース PK コホート: インテンシブ PK コホートに入らなかった全ての患者。

割合は, very early RVR : 60.8% (138/227 例), RVR : 96.0% (218/227 例), EOT : 99.6% (226/227 例) であった (図 4). また, 投与終了後の TND で定義した SVR_4 率は 98.2% (223/227), であり, TND 又は TD(u) に達した患者の割合と値が一致していた. 実薬群で SVR_{12} を達成しなかった 8 例のうち, 2 例は重篤な有害事象のため早期に治療を中止し, 1 例は投与終了後 12 週時の来院前に死亡 (原因不明) した. これら 3 例を除く 5 例が治療非奏効であり, 2 例は 12 週間の投与終了後 4 週時点, 3 例は投与終了後 12 週時点で再燃が認められた. 治験薬投与期間中の非奏効 (ブレイクスルー, リバウンド) はなかった (図 4) (17, 20).

実薬群 (エルバスビル 50 mg + グラゾプレビル 100 mg) の SVR_{12} 率は 96.5% (219/227 例, 95%CI : 93.2~98.5) であり, 高い有効性が示された (図 5) (17, 20, 25). 前治療の有無別の SVR_{12} 率は, 未治療例で 96.6% (144/149 例, 95%CI : 92.3~98.9), 既治療例全体では 96.2% (75/78 例, 95%CI : 89.2~99.2) であった (図 6). 既治療の詳細は無効例 92.6% (25/27 例), 再燃例 100% (40/40 例) 及び不耐容例 90.9% (10/11 例) であり, いずれの患者集団に対してもエルバスビル 50 mg + グラゾプレビル 100 mg は 1 日 1 回 12 週間投与により高い有効性を示した.

代償性肝硬変患者 (肝硬変群) の SVR_{12} 率は 97.1% (34/35 例) であり, 肝硬変の有無による SVR_{12} 率の差はなかった (図 5) (17, 20, 25). なお, 本試験で組み入れられた代償性肝硬変患者の例数は少なかったが, 海外データも含めた併合解析においても, 代償性肝硬変を有することによる SVR_{12} 率への影響はないことが示されている (17, 20).

図 5 SVR_{12} 率 (国内第Ⅲ相臨床試験)

(3) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (058 試験) の部分集団における有効性の検討

パート 2 の非肝硬変患者のうち実薬群に組み入れられた患者での部分集団解析を行った.

実薬群の前治療の有無及び反応性別の SVR_{12} 率は, 未治療例 96.6% (144/149 例), 不耐容例 90.9% (10/11 例), 再燃例 100% (33/33 例), ブレイクスルー例 100% (7/7 例), 部分反応例 90.0% (9/10 例), 無反応例 94.1% (16/17 例) であった. いずれの部分集団でも SVR_{12} 率は 90% を超えていたこと, また既治療例全体の SVR_{12} 率が 96.2% (75/78 例) であったことから, 前治療の有無や前治療の反応性の違いによる SVR_{12} 率への影響はないと考えられた (図 6) (17, 20).

実薬群の性別の SVR_{12} 率は, 男性, 女性でそれぞれ 97.7% (85/87 例), 95.7% (134/140 例) であり, 性差はなかった (図 6) (17, 20, 25). また, 年齢層ごとの SVR_{12} 率は 65 歳未満で 99.2% (122/123 例), 65 歳以上 74 歳で 93.3% (70/75 例), 75 歳以上で 93.1% (27/29

図 4 HCV RNA 陰性化率の推移及びブレイクスルー・再燃率 (国内第Ⅲ相臨床試験)

* : HCV RNA 未検出又は検出しても定量下限 (15 μ U/mL) 未満

例）であり、年齢層による差は認められなかった。

実薬群での IL28B rs8099917 の解析では、major SNP を有していた集団の SVR₁₂ 率は 95.6%（130/136 例）であり、minor SNP では 97.8%（89/91 例）であった（図 6）（17, 20, 25）。また、IL28B rs12979860 の major SNP では 96.2%（126/131 例）、minor SNP では 96.9%（93/96 例）であり、いずれの解析でも major SNP と minor SNP の違いによる SVR₁₂ 率への影響はみられなかった。

実薬群での GT1a 患者集団の SVR₁₂ 率は 100%（4/4 例）、GT1b では 96.4%（215/223 例）であった（図 5）（17, 20, 25）。肝硬変群でも GT1a 患者が 1 例組み入れられ、SVR₁₂ を達成した。海外併合解析データでは、エルバスビル 50 mg とグラゾプレビル 100 mg を 12 週間投与した非日本人 GT1a 患者の SVR₁₂ 率は、未治療又は既治療のいずれの患者集団も 90% を超えていたことから（17, 20）、GT1 患者の間で有効性に大きな差異はみられず、未治療・既治療に関わらず、いずれも同様に高い有効性を示すことが確認された。

（4）海外臨床試験での特別な患者集団における有効性の検討

①慢性腎臓病（CKD）合併

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（052 試験）では、重度慢性腎臓病（CKD ステージ 4 又は 5）を有する HCV（GT1）慢性感染患者 235 例を対象に、エルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg を 1 日 1 回 12 週間併用投与した。プラセボ先行群を除く 116 例における SVR₁₂ 率は 99.1%（115/116 例）であり、GT1a 患者では 100%（61/61 例）、GT1b 患者では 98.2%（54/55 例）であった（17, 20）。本結果より、透析の有無にかかわらず重度慢性腎臓病の HCV（GT1）慢性感染患者に対し、エ

ルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg 併用療法が、高い有効性を示すことが確認された。海外試験で得られた良好な有効性の結果および国内外での治療法の類似性を考慮すると、重度慢性腎臓病を有する日本人 HCV（GT1）慢性感染患者においてもエルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg 併用療法の有効性が期待された。

② HIV 重複感染

海外第Ⅲ相試験（061 試験）では、HIV に重複感染した未治療 GT1、4, 6 の HCV 慢性感染患者 218 例を対象に、HIV 治療薬（テノホビル、アバカビル、エムトリシタビン、ラミブジン、ラルテグラビル、ドルテグラビル及びリルビビリンを併用可能薬とした）及びエルバスビル 50 mg／グラゾプレビル 100 mg 配合薬を 1 日 1 回 12 週間投与した。SVR₁₂ 率は、組み入れられた患者全体で 95.0%（207/218 例）、GT1a 患者では 94.4%（136/144 例）、GT1b 患者では 95.5%（42/44 例）であった（17, 20）。抗レトロウイルス療法導入以降、HIV に対する治療薬やその適応症が日本と海外で類似していることを考慮すると、日本人 HIV/HCV 重複感染患者においてもエルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg 併用療法の有効性が期待された。

3）耐性変異

（1）NS5A 領域ベースライン耐性変異及びその影響

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058 試験）では、18.1%（58/321 例）の日本人 HCV 慢性感染患者で評価対象のアミノ酸部位に 1 つ以上の変異が検出され、うち 44 例で Y93 位の変異がみられた（Y93H：22 例、Y93Y/H：20 例、Y93Y/C：2 例）（17, 20）。レプリコンアッセイではこれらの変異により、5 倍を超えるエルバスビルの感受性低下が示されている。

図 6 患者背景別の SVR₁₂ 率（国内第Ⅲ相臨床試験）

^{*1}：インターフェロンを含む治療歴（DAA 併用療法を含まない）あり、^{*2}：TT、^{*3}：TG/GG、^{*4}：例数が少ないためグラフに示さず。

ベースライン時点の NS5A 領域の RAS が検出された患者での SVR₁₂ 率は 93.1%, 検出されなかった患者では 98.9% であり, 最も検出頻度の高かった Y93 位の変異がみられた患者でも 93.2% が SVR₁₂ を達成した (図 7) (17, 20). GT1b 患者の SVR₁₂ 率は NS5A 領域の RAS が検出された患者で 92.9%, 検出されなかった患者で 98.8% であった. GT1a 患者については, 海外併合解析の結果ではベースライン時点の NS5A 領域の RAS の有無による有効性への影響が示唆されたが, 058 試験では検出された 2 例及び検出されなかった 3 例いずれも 100% が SVR₁₂ を達成した (17, 20). 以上より, ベースライン時点の NS5A 領域の RAS が有効性に影響する可能性が考えられたものの, 上記の結果を考慮すると, ベースライン時点の NS5A 領域の RAS の有無は SVR₁₂ 率に大きな影響を及ぼさないことが示唆された.

(2) NS3 領域ベースライン耐性変異及びその影響

32.1% (103/321 例) の患者で, 評価対象のアミノ酸部位に 1 つ以上の変異が検出された (17, 20). これらのうち, グラゾプレビルへの感受性低下が 5 倍を超える RAS は D168E のみであった. この変異が検出された患者はまれ (5/321 例) であり, GT1a 患者 5 例ではみられなかった. 最も出現頻度の高かった S122 位の変異では, レプリコンアッセイにおけるグラゾプレビルへの感受性低下は 5 倍以下である. また, シメプレビル + PEG-IFN + リバビリン併用療法で有効性の低下が知られている Q80K 変異については, GT1a 患者では 40.0% (2/5 例), GT1b 患者では 0.6% (2/316 例) で検出された (17, 20).

ベースライン時点で NS3 領域の RAS が検出された 103 例及び検出されなかった 218 例のうち, それぞれ 100% (103/103 例) 及び 96.8% (211/218 例) が SVR₁₂

を達成した (図 7) (17, 20). また, D168E や Q80K を含め, ベースライン時に NS3 領域の RAS が検出された患者すべてが SVR₁₂ を達成したことから, これらの変異の有無による有効性への影響はないことが示唆された.

(3) 治療後に検出された耐性変異

治療非奏効例において, 治療後に新たな評価対象の NS3 領域の変異は検出されなかった. 一方, NS5A 領域では治療非奏効となった 7 例中 6 例で治療後に新たに Y93H 及び L31M が検出されたことから, これらの変異がグラゾプレビル 100 mg + エルバスビル 50 mg 併用投与の治療非奏効に関与している可能性が示唆された (17, 20).

4) 安全性

国内第 II / III 相試験 (058 試験) のパート 1 及びパート 2 に組み入れられたグラゾプレビル 100 mg + エルバスビル 50 mg 併用例の経過観察期 4 週までのデータに基づき評価した (図 3). なお, 評価時に試験を継続中であったパート 2 プラセボ先行群のデータは, 本評価に含めていない.

058 試験において最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎であったが, その発現率はプラセボ群と同程度であった (17, 20). 27.3% (80/293 例) で副作用が認められ, 主な副作用は ALT (GPT) 増加: 5.8%, AST (GOT) 増加: 4.8%, 頭痛: 2.4%, 倦怠感: 2.0%, 下痢: 2.0%, 便秘: 1.7%, 発疹: 1.7% であった. 遅発性 ALT/AST 増加が実薬群の 4 例及び肝硬変群の 2 例に認められたが, おおむね治療期 8 週以降で一過性であった. これらの遅発性 ALT/AST の増加はいずれも投与を継続又は終了, もしくは投与中止後に回復した (17, 20).

図 7 耐性変異別の SVR₁₂ 率 (国内第 II / III 相臨床試験)

*1: NS3 領域のアミノ酸部位のうち 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 及び 175 位での変異を耐性変異とした.

*2: NS5A 領域のアミノ酸部位のうち 28, 30, 31, 58 及び 93 位での変異を耐性変異とした.

海外臨床試験の結果より、腎機能障害のある HCV 感染患者にエルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した際の忍容性は良好であり、透析の有無にかかわらず、腎機能障害のある HCV 感染患者に対してエルバスビル及びグラゾプレビルの用量調節は必要ないと考えられた。また、HIV/HCV 重複感染患者にエルバスビル及びグラゾプレビルを 1 日 1 回 12 週間投与した際の全般的な安全性及び忍容性は概ね類似していた (17, 20)。

4. おわりに

日本人 HCV (GT1) 慢性感染患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (058 試験) パート 2 において、エルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg の 1 日 1 回 12 週間併用投与により、慢性肝炎症例では 96.5% (219/227 例) という良好な SVR₁₂ 率が認められ、この効果に治療歴、性別、IL28B 遺伝子多型などの影響はみられなかった。さらに、代償性肝硬変患者でも優れた SVR₁₂ 率が認められ (97.1%, 34/35 例)、これら種々の背景を有する患者に対する、エルバスビル＋グラゾプレビル併用療法の優れた有効性が示された。RAS の影響について、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (058 試験) パート 1 のデータも含め検討したところ、NS5A 領域の Y93 変異により SVR₁₂ 率が 98.6% (273/277 例) から 93.2% (41/44 例) とやや低下したが、その他の NS5A 領域又は NS3 領域の RAS の有無による影響は認められず、種々の耐性変異症例におけるエルバスビル＋グラゾプレビル併用療法の優れた有効性が示唆された。副作用として、遅発性 ALT/AST 増加が 6 例に認められ、うち 1 例では投与中止となったものの、5 例では治験薬に対する処置無く回復した。

透析患者を含む重度慢性腎臓病の HCV (GT1) 慢性感染患者でのエルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg 併用療法の用量調節は不要であり、高い有効性が期待されることが海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (052 試験) より確認された。

併用薬については、同種同効薬と比較してエルバスビル 50 mg＋グラゾプレビル 100 mg 併用療法に特有の併用禁忌・注意薬はなかった (5-8, 16, 19, 21, 22)。エルバスビル＋グラゾプレビル併用療法による CYP3A に対する阻害作用は弱く、Ca 拮抗薬との併用にも特段の注意は不要である。OATP1B 等の他の経路も複合的に阻害される場合以外では、アゾール系又はマクロライド系抗生物質を含む CYP3A 阻害薬との併用にも特段の注意は必要ない。また、プロトンポンプ阻害薬等の胃酸抑制薬、経口避妊薬等との併用制限もない

(16, 19)。

エルバスビル及びグラゾプレビルは、2016 年 9 月に「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」の効能・効果を有する 1 日 1 回併用投与の治療薬として製造販売承認を得た。現在、エルバスビル＋グラゾプレビル併用療法は、DAA 治療歴のない C 型肝炎 (GT1) の治療第一選択として推奨されており (26)、透析患者を含む CKD ステージ 1～5 の腎障害患者においても投与可能である。エルバスビル＋グラゾプレビル併用療法は、初回治療例や前治療再燃例を含む治療歴をはじめ種々の背景を有する幅広い HCV (GT1) 慢性感染患者で有効であり、さらに耐性変異症例においても高い抗ウイルス効果を示すことから、C 型肝炎の治療に大きく貢献するものと期待される。

著者の利益相反：木下 潔，岩佐隆史，中村圭介（MSD 株式会社），Ernest Asante-Appiah（MRL）。

文 献

- 1) Kiyosawa K, et al. Hepatology. 1990;12:671-675.
- 2) Hepatitis C; Fact Sheet No.164. World Health Organization, July 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (アクセス 2017 年 3 月 26 日)
- 3) Chung H, et al. Intervirology. 2010;53:39-43.
- 4) C 型肝炎治療ガイドライン (第 5.1 版), 2016. https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver5.1_Oct08_fina_Oct12.pdf (アクセス 2017 年 3 月 26 日)
- 5) 添付文書：ハーボニー[®] 配合錠。
- 6) 添付文書：ヴィキラックス[®] 配合錠 (オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤)。
- 7) 添付文書：ダクルインザ[®] 錠 60mg。
- 8) 添付文書：スンベブラ[®] カプセル 100mg。
- 9) Choo QL, et al. Science. 1989;244:359-362.
- 10) Belda O, et al. Virus Res. 2012;170:1-14.
- 11) Coburn CA, et al. Chem Med Chem. 2013;8:1930-1940.
- 12) Liverton NJ, et al. J Am Chem Soc. 2008;130:4607-4609.
- 13) Harper S, et al. ACS Med Chem Lett. 2012;3:332-336.
- 14) Lahser FC, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:2954-2964.
- 15) エレルサ[®] 錠 50 mg 医薬品インタビューフォーム。
- 16) 添付文書：エレルサ[®] 錠 50 mg。
- 17) 医薬品製造販売承認申請資料 エレルサ錠 50 mg に関する資料。 <http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161013004/index.html> (アクセス 2017 年 3 月 26 日)
- 18) グラジナ[®] 錠 50 mg 医薬品インタビューフォーム。
- 19) 添付文書：グラジナ[®] 錠 50 mg。
- 20) 医薬品製造販売承認申請資料 グラジナ錠 50 mg に関する資料。 <http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161013003/index.html> (アクセス 2017 年 3 月 26 日)
- 21) 添付文書：ソプリアード[®] カプセル 100mg。
- 22) 添付文書：テラビック[®] 錠 250mg。
- 23) 添付文書：USA VICTRELIS[™] (boceprevir) Capsules. Initial U.S. Approval: 2011.
- 24) 木下 潔, 他. 日薬理誌. 2015;146:159-170.
- 25) Kumada H, et al. J Gastroenterol. 2016. [Epub ahead of print]
- 26) C 型肝炎治療ガイドライン (第 5.3 版), 2017. https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver5.3_Mar08.pdf (アクセス 2017 年 3 月 26 日)