

この資料は、英国ヴィーブヘルスケアが 2014 年 1 月 21 日に発表したプレスリリースの日本語抄訳であり、報道関係者各位の利便性のために提供するものです。この資料の正式言語は英語であり、その内容およびその解釈については英語が優先します。詳細は <http://www.viivhealthcare.com/> をご参照下さい。

< 報道参考資料 >

2014年1月22日  
ヴィーブヘルスケア株式会社

## PRESS RELEASE

# ヴィーブヘルスケアの新規 HIV-1 治療薬 Tivicay™ (ドルテグラビル) が欧州で承認

<2014 年 1 月 21 日 英国ロンドン発>

ヴィーブヘルスケアは本日、欧州委員会が、他の抗レトロウイルス薬との併用で、成人および 12 歳以上の青少年の HIV 感染症を適応として、インテグラーゼ阻害薬である Tivicay™ (ドルテグラビル) を承認したことを発表しました。

Tivicay の臨床開発プログラムは広範な患者を対象とした包括的なものであり、治療歴がない(未治療) HIV 患者と他クラスの HIV 治療薬による治療歴がある(既治療) HIV 患者、さらには、既存のインテグラーゼ阻害薬に耐性を生じたウイルスに感染した HIV 患者も対象としました。本日の承認を支持した申請書には、4 件の主要な第 3 相臨床試験から得られたデータが含まれており、これらの試験では 2,557 人の成人患者が Tivicay または比較対照薬の治療を受けました<sup>1,4</sup>。また申請書には、12 歳以上の小児を対象とした 5 件目の試験のデータも含まれていました<sup>5</sup>。

ヴィーブヘルスケアの最高経営責任者、Dominique Limet 博士は次のように述べました。「本日の Tivicay の承認は重要な進展であり、欧州の HIV 患者さんに新たな併用治療を提供できることになりました。Tivicay の臨床開発プログラムが可能になったのはひとえに、プログラムに参加して下さった HIV 患者さんと医療従事者の皆様とのパートナーシップのおかげです。ヴィーブヘルスケアはこうした皆様とともに、HIV/AIDS(エイズ)への世界規模での対策に向けた誠心誠意の取り組みをベースに、これからも前進していく所存です。」

本日の Tivicay の承認は、欧州連合の各加盟国で薬剤を販売するための欧州規制当局による承認です。価格設定と償還のプロセスを経たのち、各国で Tivicay が販売されますので、最初に販売される国々のうち数カ国では近いうちに Tivicay が処方できることとなります。

Tivicay の「キードラッグ」としての有効性は、2 件の主要な第 3 相試験において対照薬よりも統計学的に優れていることが示されたほか<sup>1,2</sup>、3 件目の対照薬試験では非劣性を示しました<sup>3</sup>。臨床試験において<sup>1,4</sup>、Tivicay 群では、未治療患者、既治療患者ともに、有害事象により治療を中止した患者の割合は低いものでした(1~3%)。

ヴィーブヘルスケアのチーフ・メディカル・オフィサー、John Pottage 博士は次のように述べました。「HIV 治療は、“どの患者さんにも同じ治療を施せばいい”というものではありません。治療は患者さんが長年にわたって付き合い合っていくものですから、なおさらです。私たちは今後も、現在入手できる抗 HIV 併用療法の

中で重要な臨床的差異を見出していきます。これらの臨床データから、医師にも HIV 患者さんにも、Tivicay がもたらす、抗ウイルス効果と副作用プロファイルをよく知っていただくことができます。」

安全性プロファイルは、未治療患者 980 人、治療歴はあるがインテグラーゼ阻害薬による治療経験がない患者 357 人、インテグラーゼ阻害薬を含む前治療が奏功しなかった患者 234 人（インテグラーゼ阻害薬に耐性を示す患者を含む）を対象とした第 2b 相および第 3 相臨床試験の統合データに基づくものです。治療下で高頻度に発現した副作用は、悪心（15%）、下痢（16%）、頭痛（14%）でした。もっとも重症度の高い副作用は、1 人の患者でみられた発疹と重度の肝臓への影響を含む過敏性反応でした。

Tivicay は、HIV の複製サイクルにおいて HIV ウイルスが使用するインテグラーゼと呼ばれる酵素を阻害します。インテグラーゼの活性部位に結合することで、HIV 複製プロセスの「ストランドトランスファー」の段階を阻害し、最終的に、ウイルス DNA による新たなウイルスの形成を妨ぎます。大半の患者さんに推奨される Tivicay の用量は 50 mg 錠 1 錠、1 日 1 回服用です。インテグラーゼ阻害薬に耐性があることが確認されている、または耐性があると臨床的に疑われる患者さんの場合、または、他の特定の薬剤と併用する場合、Tivicay の推奨用量は 50 mg 1 日 2 回服用となります。禁忌、特別な警告および使用上の注意等の詳細な処方情報に関しては、欧州の添付文書をご参照ください<sup>6</sup>。

### 第 3 相臨床試験プログラムについて

**SINGLE<sup>1</sup>** は、治療歴のない HIV 感染患者 833 人を対象に、1 日 1 回の Tivicay およびアバカビル/ラミブジン単一錠剤レジメンである Atripla<sup>®</sup>\*と比較評価する試験でした。48 週時点でウイルス学的抑制効果（HIV-1 RNA <50 コピー/mL）がみられた被験者の割合は、Tivicay レジメンで 88%、Atripla<sup>®</sup>で 81% でした。このような差が生じたのは有害事象による治療中止が主な原因であり、事前に計画された優越性解析ではこの差は統計学的に有意でした。SINGLE 試験<sup>1</sup>は、では、Tivicay、アバカビル（ABC）、ラミブジン（3TC）によるレジメンで治療を受けた患者（n=414）のうち、ウイルス学的抑制効果がみられたのは 88%であり、エファビレンツ（EFV）、テノフォビル（TDF）、エムトリシタビン（FTC）による治療を受けた患者（n=419）の結果（48 週時点で 81%、p =0.003 – この差は有害事象による治療中止が主な原因）よりも統計学的に優れていました。Tivicay ベースのレジメンで治療を受けた被験者の 2%、対照薬（EFV/TDF/FTC - Atripla<sup>®</sup>）で治療を受けた被験者の 10%が、有害事象を理由に治療を中止しました。Tivicay 治療下で発現した重症度が中等度以上（グレード 2~4）、頻度が 2%以上の副作用は、不眠症（3%）および頭痛（2%）であり、Atripla<sup>®</sup>治療下で発現した重症度が中等度以上（グレード 2~4）、頻度が 2%以上の副作用は、発疹（6%）、浮動性めまい（5%）、悪心（3%）、および不眠症、異常な夢、頭痛、下痢、回転性めまい（2%）でした。

SINGLE の Tivicay 群では、48 週時点で、治療下における Tivicay または背景治療薬のいずれかに対する感受性低下をもたらす遺伝子型耐性の発現はみられませんでした。

**SAILING<sup>2</sup>** は、現在の治療は奏功していないが、インテグラーゼ阻害薬による治療経験がない HIV 感染患者 719 人を対象に、治験責任医師が選択した 1 種類または 2 種類の背景治療薬（うち 1 種類は十分な活性を有する）と併用し、1 日 1 回投与の Tivicay（n=354）と 1 日 2 回投与のラルテグラビル（n=361）を比較評価する試験でした。48 週時点では、Tivicay を含むレジメンで治療された患者の 71%、ラルテグラビルを含むレジメンで治療された患者の 64%でウイルス学的抑制効果（HIV-1 RNA <50 コピー/mL）がみられました。事前に計画された優越性解析では、この差は統計学的に有意でした。

ベースライン後の耐性データによると、Tivicay を含む治療群の被験者 15 人中 5 人に由来するウイルスには、治療下で遺伝子変化(インテグラーゼ領域)が認められました。しかし、これらの中に Tivicay またはラルテグラビル of のいずれかに対する感受性が低下した患者はいませんでした。

**SPRING-2<sup>3</sup>** は、治療歴のない HIV 感染患者 822 人を対象に、2 剤配合核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) との併用で 1 日 1 回投与の Tivicay(n=411)と 1 日 2 回投与のラルテグラビル(n=411)を比較評価する試験でした。48 週時点でウイルス学的抑制効果(HIV-1 RNA <50 コピー/mL)がみられた被験者の割合は、Tivicay を含むレジメンで 88%、ラルテグラビルを含むレジメンで 85%であり、10%の非劣性基準を満たしました。Tivicay の忍容性はラルテグラビルと同等で、有害事象により治療を中止した患者は両群ともに 2%でした。Tivicay 群でもラルテグラビル群でも、治療下で発現した副作用の中に、重症度が中等度以上(グレード 2~4)、頻度が 2%以上のものではありませんでした。

SPRING-2 の Tivicay を含む治療群では、48 週時点で、治療下における Tivicay または背景治療薬に対する遺伝子型耐性の発現はみられませんでした。

**VIKING-3<sup>4</sup>** は、現在抗 HIV 療法を受けており、その HIV がインテグラーゼ阻害薬(ラルテグラビルおよびまたはエルビテグラビル)を含む複数クラスの抗 HIV 薬に耐性を示す成人の HIV 感染者 183 人を対象に、1 日 2 回の Tivicay を評価する試験でした。試験では、今までの背景治療薬に Tivicay を加えた 7 日間の治療後、HIV RNA レベルが平均 1.4 log<sub>10</sub> コピー/mL 減少しました。背景治療薬の最適化後にウイルス学的抑制効果(HIV-1 RNA <50 コピー/mL)がみられた被験者の割合は、24 週時点で 63%でした。しかし、Q148 置換と呼ばれる INI(インテグラーゼ阻害薬)耐性に加えて 2 つ以上の INI 耐性置換がある被験者では、ウイルス学的反応は不良でした。24 週時点で有害事象により治療を中止した被験者の割合は 3%でした。全般的に、VIKING-3 の治療下で発現した副作用は、成人患者を対象とした第 3 相試験における 50 mg の 1 日 1 回投与で観察されたものと同等でした。

12 歳以上の小児における適応は、インテグラーゼ阻害薬による治療歴のない 12 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした多施設オープンラベル試験での 24 週間にわたる安全性、薬物動態、有効性の評価に基づきます<sup>5</sup>。

### **Tivicay® (ドルテグラビル) について**

各国の処方情報(欧州では欧州製品概要<sup>6</sup>)をご参照ください。Tivicay®は、ヴィーブヘルスケアが初めて提供する新規治療薬です。2013 年 8 月に米国 FDA、2013 年 10 月にはカナダ保健省に承認されており、その他数カ国の規制当局でも現在、承認審査が行われています。Tivicay®はヒト免疫不全ウイルス 1 型(HIV-1) インテグラーゼ阻害薬です。インテグラーゼ阻害薬は、ウイルス DNA がヒト免疫細胞 (T-細胞) の染色体に組み込まれる過程を阻害することにより、HIV が複製されることを防ぎます。この過程は HIV の複製に不可欠です。

### **ヴィーブヘルスケアについて**

ヴィーブヘルスケアは、英国グラクソ・スミスクラインと米国ファイザーによって2009年に設立された、抗HIV薬に特化したスペシャリスト・カンパニーです。2012年10月に塩野義製薬株式会社が10%の持ち分を取得しました。ヴィーブヘルスケアは、どの会社よりも、HIV/AIDSについてより深い、幅広い関心を持つことで、新たなアプローチで効果的な新規のHIV治療薬を提供し、HIVの影響を受けているコミュニティを支援することを目指しています。詳細は、[www.viivhealthcare.com](http://www.viivhealthcare.com)をご覧ください。

## References

- 1 Walmsley S, Antela A, Clumeck N et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013;369:1807-18.
- 2 Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013;382(9893):700-708.
- 3 Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013;381(9868):735-743.
- 4 Eron JJ, Clotet B, Durant J et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING study. J Infect Dis. 2013;207(5):740-748.
- 5 Hazra R, Viani R, Acosta E et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) in HIV-1-positive adolescents: preliminary analysis from IMPAACT P1093. 19th International AIDS Conference (IAC), 2012. Abstract TUAB0203.
- 6 Tivicay (dolutegravir) Summary of Product Characteristics (SmPC). Available at [www.viivhealthcare.com/our-medicines.aspx](http://www.viivhealthcare.com/our-medicines.aspx)

\*Atripla は、ブリストル・マイヤーズスクイブおよびギリアド・サイエンシズ LLC の登録商標です。

### <本件に関するお問い合わせ先>

ヴィーブヘルスケア株式会社 担当:栗田  
TEL: 03-5786-6043  
<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/>

グラクソ・スミスクライン株式会社 担当:福家  
TEL: 03-5786-5041  
<http://glaxosmithkline.co.jp>

<参考>

\*なお、欧州におけるTivicay™の重要な安全性情報について、プレスリリースの原文に以下のとおり記載がありますが、本剤は日本では未承認のため、和訳は割愛させていただきました。

**Important Safety Information for Tivicay in the European Union:**

The decision to use dolutegravir in the presence of integrase class resistance should take into account that the activity of dolutegravir is considerably compromised for viral strains harbouring Q148 plus two or more secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. To what extent dolutegravir provides added efficacy in the presence of such integrase class resistance is uncertain.

Co-administration of dolutegravir with dofetilide is contraindicated.

Hypersensitivity reactions have been reported with dolutegravir, and were characterised by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions. Dolutegravir and other suspect agents should be discontinued immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop.

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART.

Liver biochemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some hepatitis B and/or C co-infected patients at the start of dolutegravir therapy.

Patients should be advised that dolutegravir or any other antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection.

Factors that decrease dolutegravir exposure should be avoided in the presence of integrase class resistance. This includes co-administration with medicinal products that reduce dolutegravir exposure. Also, metformin concentrations may be increased by dolutegravir.

Cases of osteonecrosis have been reported in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Please refer to the full European Summary of Product Characteristics for full prescribing information, including contraindications, special warnings and precautions for use<sup>6</sup>.