

この資料は、英国ヴィーブヘルスケアが 2014 年 8 月 22 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。

2014年8月28日

報道関係各位

ヴィーブヘルスケア株式会社

ヴィーブヘルスケア、1 日 1 錠の新規 HIV 治療薬 Triumeq[®] (アバカビル、ドルテグラビル、ラミブジン) が FDA の承認 を取得

〈2014 年 8 月 22 日 英国ロンドン発〉

ヴィーブヘルスケアは本日、米国食品医薬品局 (FDA) が、HIV-1 感染症の治療を適応として Triumeq[®] (アバカビル 600mg、ドルテグラビル 50mg、ラミブジン 300mg) を承認したことを発表しました¹。Triumeq はヴィーブヘルスケア初のドルテグラビルをベースとした配合剤で、多くの HIV 感染者にインテグラーゼ阻害薬 (INSTI) ドルテグラビルとヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) アバカビルおよびラミブジンを含有する一日一錠の治療選択肢を与えるものです。

Triumeq 単剤では、Triumeq に含有されている薬剤のいずれかに耐性を有する、または耐性の既往のある患者さんへの使用は推奨されていません。また Triumeq 単剤では、耐性関連インテグラーゼ変異を有する患者さんや臨床的に INSTI 耐性を有する疑いがある患者さんには、Triumeq 中のドルテグラビルの用量が不十分であるため推奨されていません。また、アバカビルを含有する治療薬を使用するすべての HIV 感染者は、人種にかかわらず、使用開始前に HLA-B*5701 対立遺伝子の有無を確認する必要があります。HLA-B*5701 対立遺伝子を有する患者にアバカビル含有製品は使用できません¹。

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、Triumeq が承認されたことにより、米国の多数の HIV 感染者にドルテグラビルを含有する初の一錠のレジメンを提供できます。ヴィーブヘルスケアは、HIV の治療の前進に尽力し、医師や HIV 感染者に新しい治療選択肢を提供しようと取り組んでいます。今回の重要な達成により、私たちの医薬品パイプラインから 2 剤目の新規治療薬が米国で承認されたことをこうして発表できるのは誇らしい限りです」

今回の FDA 承認の主な根拠となったのは以下の 2 つの臨床試験から得られたデータでした。

- 治療経験のない成人患者を対象にドルテグラビルとアバカビル／ラミブジンを個別の錠剤として使用して実施した第 3 相試験 (SINGLE)^{2,3}

- ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジンを単一の配合剤として服用した場合と、ドルテグラビル、アバカビル/ラミブジンを個別の錠剤として服用した場合の生物学的同等性試験⁴

優越性解析を行うことが事前に規定されていた非劣性試験である SINGLE 試験では、ウイルス量が検出限界以下（HIV-1 RNA 量<50 copies/mL）となった患者の数が、Atripla^{®†}（エファビレンツ、エムトリシタビン、テノホビルを含有する現在もっとも広く使用されている一日一錠剤レジメン）群よりもドルテグラビル+アバカビル/ラミブジン群（Triumeq の個別の成分）で多いという結果になりました。その差は統計学的に有意であり、事前に規定された優越性検証を行った結果、優越性が示されました。このような差が生じたのは、Atripla 群では有害事象による投与中止率が高かったためです^{2,3}。

- 96 週目に、ドルテグラビルベース群の 80%がウイルス学的に抑制されたのに対し、Atripla 群では 72%でした。ドルテグラビルベース群の 2%以上の患者にみられたグレード 2~4 の副作用は、不眠（3%）、頭痛（2%）、疲労（2%）でした³。

HIV について

HIV は、Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）の頭文字をとった略称です。他の多くのウイルスと異なり、人間の体から HIV を排除することはできないため、一度 HIV に感染したら一生このウイルスに感染し続けることとなります⁵⁻⁷。

HIV は主に、CD4 陽性 T 細胞と呼ばれる免疫系の特定の細胞に感染します。HIV 感染により、これらの細胞が徐々に破壊されるため、体は様々な感染症や疾患に抵抗できなくなります。結果として、HIV 感染の最終段階である後天性免疫不全症候群（AIDS）を引き起こします。HIV には治癒させる方法（HIV の完全排除）がありませんが、早期の診断や効果的な治療法により、HIV 感染者の大半は AIDS を発症せずに済みます⁵⁻⁷。

現在、米国の HIV 感染者は 110 万人と推定されています。しかし、必要な薬物治療を受けている人は 33%しかいません⁸。

Triumeq について

Triumeq は、インテグラーゼ阻害薬ドルテグラビルとヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）のアバカビルおよびラミブジンを含有する配合剤です。

HIV の複製サイクルにおいて 2 つの不可欠な複製ステップ（ウイルスが自身の RNA を DNA に変換して複製する）と組み込み（ウイルス DNA が宿主細胞の DNA の一部になる）があります。これらのプロセスには、それぞれ逆転写酵素とインテグラーゼという酵素が必要になります。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬とインテグラーゼ阻害薬はこれらの作用を阻害して、ウイルスの複製をできないようにします。



ドルテグラビルは 2013 年 8 月に米国で、2014 年 1 月には欧州で Tivicay[®] という製品名で承認されています。欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）は 2014 年 6 月 26 日、Triumeq の製造販売承認申請（MAA）に対し承認勧告を与えました。規制当局への申請は、カナダ、オーストラリア、ブラジルなど世界中のその他の市場でも行われており、現在審査を受けているところです。

Tivicay と Triumeq はヴィーブヘルスケアグループ会社の登録商標です。

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をご覧ください。

<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
広報部
担当：小松 / 福家
TEL : 03 - 5786 - 5030/5041
<http://glaxosmithkline.co.jp>

なお、米国におけるTriumeq (abacavir, dolutegravir, lamivudine)の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、日本では未承認の薬剤であることから、和訳は割愛させていただきました。

Important Safety Information (ISI) for Triumeq (abacavir, dolutegravir and lamivudine) tablets

The following ISI is based on the Highlights section of the Prescribing Information for Triumeq. Please consult the full Prescribing Information for all the labeled safety information for Triumeq.

BOXED WARNING: RISK OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY, AND EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

See full Prescribing Information for complete boxed warning.

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with abacavir-containing products.
- Hypersensitivity to abacavir is a multi-organ clinical syndrome.
- Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir.
- Discontinue Triumeq as soon as a hypersensitivity reaction is suspected. Regardless of HLA-B*5701 status, permanently discontinue Triumeq if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible.
- Following a hypersensitivity reaction to abacavir, NEVER restart Triumeq or any other abacavir-containing product.
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues.
- Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with Hepatitis B Virus (HBV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 and have discontinued lamivudine, a component of Triumeq. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment.

CONTRAINDICATIONS

- Presence of HLA-B*5701 allele.
- Previous hypersensitivity reaction to abacavir, dolutegravir or lamivudine.
- Co-administration with dofetilide.
- Moderate or severe hepatic impairment.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of Triumeq. Appropriate laboratory testing prior to initiating therapy and monitoring for hepatotoxicity during therapy with Triumeq is recommended in patients with underlying hepatic disease such as hepatitis B or C.
- Hepatic decompensation, some fatal, has occurred in HIV-1/Hepatitis C Virus (HCV) co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy and interferon alfa with or without ribavirin. Discontinue Triumeq as medically appropriate and consider dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both.
- Immune reconstitution syndrome and redistribution/accumulation of body fat have been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy.
- Administration of Triumeq is not recommended in patients receiving other products containing abacavir or lamivudine.

ADVERSE REACTIONS

The most commonly reported (2%) adverse reactions of at least moderate intensity in treatment-naïve adult subjects receiving Triumeq were insomnia (3%), headache (2%), and fatigue (2%).

DRUG INTERACTIONS

Co-administration of Triumeq with other drugs can alter the concentration of other drugs and other drugs may alter the concentrations of Triumeq. The potential drug-drug interactions must be considered prior to and during therapy.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** Triumeq should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.
- **Nursing mothers:** Breastfeeding is not recommended due to the potential for HIV transmission.
- Triumeq is not recommended in patients with creatinine clearance less than 50 mL per min.
- If a dose reduction of abacavir, a component of Triumeq, is required for patients with mild hepatic impairment, then the individual components should be used.

References:

1. Triumeq US label
2. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N *et al*; for the SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-1818.
3. Walmsley S, Berenguer J, Khuong-Josses M, *et al*. Dolutegravir regimen statistically superior to efavirenz/tenofovir/emtricitabine: 96-week results from the SINGLE study (ING114467). Poster presented at: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston, MA. Poster 543.
4. Weller S, Chen S, Borland J *et al*. Bioequivalence of a Dolutegravir, Abacavir and Lamivudine Fixed-Dose Combination Tablet and the Effect of Food. *JAIDS*. 2014 May doi: 10.1097/QAI.000000000000193. http://journals.lww.com/jaids/Abstract/publishahead/Bioequivalence_of_a_Dolutegravir,_Abacavir_and.97920.aspx.
5. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Basics. <http://www.cdc.gov/hiv/basics/index.html>. Accessed July 28, 2014.
6. NHS Choices, HIV & AIDS Overview. <http://www.nhs.uk/conditions/HIV/Pages/Introduction.aspx>. Accessed July 28, 2014.
7. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Fact Sheet. HIV in the United States: The Stages of Care. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/research_mmp_StagesofCare.pdf. Accessed July 28, 2014.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Today's HIV/AIDS Epidemic. <http://www.cdc.gov/nchstp/newsroom/docs/HIVFactSheets/TodaysEpidemic-508.pdf>. Accessed July 28, 2014.