

## ヴィーブヘルスケア、成人 HIV-1 感染症患者におけるカボテグラビルとリルピピリンの長期作用型注射剤による 2 剤レジメンの有効性が、毎日投与の経口 3 剤レジメンと比較して同様であったことを示す 2 件の第Ⅲ相試験、48 週の結果を報告

2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections で発表された ATLAS および FLAIR 試験の結果は、長期作用型注射剤がウイルス抑制の維持に有効であることを示した

2019年3月7日英国ロンドン—GSK、ファイザー、塩野義製薬が資本参加するグローバルな HIV 領域のスペシャリスト・カンパニーであるヴィーブヘルスケアは本日、カボテグラビおよびリルピピリンによる新規の長期作用型レジメンの第Ⅲ相試験である ATLAS (Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression) および FLAIR (First Long-Acting Injectable Regimen) の 48 週の結果を発表しました。これらの 2 試験は主要評価項目を達成し、成人 HIV-1 感染患者でのウイルス抑制効果の維持において、カボテグラビおよびリルピピリンを 4 週間毎に注射する長期作用型注射剤レジメンが、標準治療である毎日投与の経口 3 剤レジメンに対して非劣性であることが示されました。これらのデータは、本日ワシントン州シアトルで開催されている 2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) で発表されました。

ヴィーブヘルスケアの Chief Scientific and Medical Officer である John C Pottage Jr 博士は次のように述べています。「第Ⅲ相試験である FLAIR 試験および ATLAS 試験の結果、長期作用型 1 ヶ月 1 回の注射レジメンは、毎日投与の経口 3 剤レジメンと有効性、安全性および忍容性において同様であることが示されました。また、臨床試験に参加したほとんどの被験者が、以前の経口での治療から長期作用の注射剤レジメンへの変更が好ましいという調査結果に勇気付けられました。この長期作用型注射剤レジメンが承認された暁には、HIV 感染症の治療が 1 年の投与回数を経口による 365 回から注射による 12 日に削減できることとなります。弊社は、この長期作用型注射剤レジメンを今年の後半に申請できるよう、尽力していきます。」

### ATLAS 試験における 48 週の有効性および安全性の結果

第Ⅲ相 ATLAS 試験は、48 週目の FDA スナップショットアルゴリズムを用いて、血漿中 HIV-1 RNA  $\geq 50$  コピー/mL (c/mL) の参加者の割合で評価した結果、カボテグラビルおよびリルピピリンは、2 剤の核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) およびキードラッグを含む 3 剤経口レジメン (CAR) に対して非劣性を示し、主要評価項目を達成しました (カボテグラビル+リルピピリン群: 5/308 [1.6%]、現在の抗レトロウイルス療法維持群 [CAR]: 3/308 [1.0%]、調整差: 0.6%、95% 信頼区間 [CI]: -1.2, 2.5)。48 週目のウイルス学的抑制率 (HIV-1 RNA < 50 c/mL) は、治療群間で同様でした (cabotegravir + rilpivirine: 285/308 [92.5%]、CAR: 294/308 [95.5%]、調整差: -3%、95% CI: -6.7, 0.7)。

長期作用型カボテグラビル+リルピピリンを投与された3名の参加者(研究対象集団の約1%)がウイルス学的失敗(Confirmed virologic failure [CVF])となり、一方または両方の薬剤に対する耐性変異が同定されました。そのうち、2名については既存のNNRTI耐性が確認されました。3名のうち2名はロシア出身であり、3名すべてがロシア、東ヨーロッパおよび東アフリカで頻繁に確認され、世界の他の地域ではまれにしか確認されない、サブタイプ HIV-1 A のウイルスを有していました。この予期せぬパターンについては追加調査を実施します。経口 CAR 投与群において、4名の患者で CVF が認められ、うち3名でウイルス耐性変異が認められました。

カボテグラビルおよびリルピピリンによる治療の忍容性について、重篤な有害事象(SAE)の発現率は4.2%(13/308)、有害事象(AE)による治療中止率は3.2%(10/308)でした。カボテグラビルおよびリルピピリンの注射を受けた参加者のうち、83%(250/303)が、48週間のある時点で注射部位反応(injection site reaction [ISR])の報告がありました。48週間の試験中に投与された合計6978回の注射のうち、1460回のISRが報告されました。ほとんどのISR事象(98.5%)は軽度または中等度(軽度:1156/1460、中等度:283/1460)であり、平均3日間持続しました。4名(1.3%)の参加者が注射関連の事象により治療を中止しました。

HIV治療満足度に対するアンケートの結果から、患者の治療に対する満足度は、以前の経口療法から長期作用型注射剤に切り替えた場合、経口療法を継続した場合と比較して44週時点で有意に改善していました(HIVTSQs 差の平均値5.68; 95% CI [4.37,6.9];  $p < 0.001$ )。48週目に実施した一項目のアンケートでは、患者の266/308(86.4%)が長期作用型注射レジメンを、7/308(2.3%)が経口療法を好ましいと回答しました。

ATLAS試験参加医師であるネブラスカ大学医療センター感染症課内科学教授、MBBSのスーザン・スウィンデルズ博士は以下のように述べています。「ATLAS試験の安全性と有効性の結果は、HIVと共に生きる人々にとって、カボテグラビルとリルピピリンが長期作用型注射剤レジメンとして治療選択肢となる可能性を示しています。この新しいアプローチは、毎日の経口治療による負担を軽減し、HIVと共に生きる人々にとってHIVが占める割合を、より小さなものにするに寄与する可能性があります。」

### FLAIR試験における48週間の有効性及び安全性の結果

第III相FLAIR試験では、48週目にFDA Snapshot アルゴリズムを用いて血漿HIV-1 RNA  $\geq 50$ c/mLであった参加者の割合で評価した結果、カボテグラビルおよびリルピピリンはトリメク配合錠(アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン-ABC/DTG/3TC)に非劣性を示し、主要評価項目を達成しました(カボテグラビル+リルピピリン:6/283[2.1%]、トリメク 7/283[2.5%]、調整誤差:-0.4%、95% CI: -2.8, 2.1)。48週目のウイルス学的抑制率(HIV-1 RNA  $< 50$ c/mL)は、治療群間で同様でした(カボテグラビル+リルピピリン:265/283 [93.6%]、トリメク:264/283 [93.3%]、調整差:0.4%;95% CI: -3.7, 4.5)。

長期作用型カボテグラビル+リルピピリンを投与された患者のうち、3例(試験対象集団の約1%)にウイルス学的失敗(CVF)が確認され、いずれも治療下でのNNRTIおよびINSTI耐性が認められました。3名全員がロシア出身であり、ロシア、東ヨーロッパおよび東アフリカに多く、世界の他の地域ではまれにしか確認されない、サブタイプ HIV-1 A1 のウイルスを有していました。この予期せぬパターンについては追加調査を実施します。トリメク配合錠投与群の3名の参加者でウイルス学的失敗が確認されましたが、治療中にウイルス耐性は認められませんでした。

カボテグラビルおよびリルピピリンによる治療の忍容性について、重篤な有害事象の発現率は6.4(18/283)および中止に至った有害事象の発生率は3.2%(9/283)でした。カボテグラビルおよびリルピピリンの注射を受けた参加者のうち、86%(239/278)が、48週間のある時点で注射部位反応(ISR)の報告がありました。48週間の試験中に投与された合計7704回の注射のうち、2203回のISRが

報告されました。99.4%の注射部位反応は軽度または中等度であり(軽度:1907/2203、中等度:282/2203)、期間の中央値は3日でした。4名の参加者が注射関連の事象により、治療を中止しました。

HIV治療満足度に対するアンケートの結果から、患者の治療に対する満足度は、以前の経口療法から長期作用型注射剤に切り替えた場合、経口療法を継続した場合と比較して48週時点で有意に改善していました(HIVTSQs 差の平均 4.1;95% CI [2.8,5.5],  $p<0.001$ )。48週目に実施した一項目のアンケートでは、患者の257/283 (90.8%)が長期作用型注射レジメンを、2/283 (0.7%)が以前の経口療法を好ましいと回答しました。

FLAIR試験参加医師のロンドンのクイーン・メアリー大学臨床教授のChloe Orkin博士は次のように述べています。「FLAIR試験の結果は、カボテグラビルおよびリルピピリンが現行の毎日の経口療法に対する代替治療選択肢としての可能性を示しました。この長期作用型注射2剤レジメンにより、数十年続いてきたHIV治療である毎日の服薬サイクルを変えることで、HIVと共に生きる人々のパラダイムを変える機会が提供されます。」

ヴィーブヘルスケアでは、カボテグラビルおよびリルピピリンの長期作用型注射レジメンについて、ATLAS試験で評価されている1ヵ月1回投与に加え、ATLAS-2M試験で2ヵ月に1回に投与の評価を実施します。ATLAS試験及びFLAIR試験の結果は規制当局への申請に使用する予定です。

長期作用型注射剤レジメンは、Janssen Sciences Ireland UCと共同開発中であり、これまでに承認されている国はありません。

### ATLAS試験 (NCT02951052)について

ATLAS試験は、ヴィーブヘルスケアが実施している2剤レジメンに関する臨床試験プログラムのひとつです。

この研究は、HIVと共に生きる616人の男女を対象とし、アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、メキシコ、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、スウェーデン、および米国で実施されています。

ATLAS試験は、ウイルスが抑制されたHIV感染患者において、2種の核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)+インテグラーゼ阻害剤(IND)、非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)またはプロテアーゼ阻害剤(PI)の経口抗レトロウイルス療法(ART)の継続と比較して、カボテグラビルおよびリルピピリンの長期作用型注射2剤レジメンの抗ウイルス活性および安全性を評価するためにデザインされた第III相、非盲検、活性対照、多施設、並行群間、非劣性試験です。ATLAS試験の主要評価項目は、48週目のFDAスナップショットアルゴリズムにより評価した血漿HIV-1 RNAが50c/mL以上の被験者の割合です(Missing, Switch, or Discontinuation = Failure, Intent-to-Treat Exposed [ITT-E] population)。試験参加者はウイルス学的失敗がなく、6ヵ月以上ウイルスが抑制されている必要がありました。

詳細な情報はこちらをご確認ください。<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951052>

### FLAIR試験 (NCT02938520)について

FLAIR試験は、抗ウイルス治療の経験がないHIV感染成人患者を対象とした、筋肉内投与の長期作用型注射剤である、カボテグラビルとリルピピリン治療レジメンの、抗ウイルス活性および安全性を評価することを目的とした、第III相、無作為化、非盲検、多施設共同、並行群間、非劣性試験です。FLAIR試験の主要評価項目は、48週目にFDAのスナップショットアルゴリズムに従い、「ウイルス



学的失敗」となった HIV 感染患者の比率です [Missing, Switch, or Discontinuation = Failure, Intent-to-Treat Exposed [ITT-E] population]。

詳細な情報はこちらをご確認ください。 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520>

#### 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。

#### GSK について

GSK は、より多くの人々に「生きる喜びを、もっと」を届けることを存在意義とする科学に根差したグローバルヘルスケアカンパニーです。詳細情報は <https://jp.gsk.com/> をご参照ください。

#### < 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: 北村

TEL: 03 - 4231 - 5150

<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/>

グラクソ・スミスクライン株式会社  
エクスターナル コミュニケーション  
福家 優子

TEL: 080-5944-5985

[JP.Communications@gsk.com](mailto:JP.Communications@gsk.com)

<https://jp.gsk.com/>