

ヴィーブヘルスケア、HIV 治療薬で初めての 2 剤レジメン、1 日 1 回投与の単一の配合錠 Juluca(ドルテグラビル/リルピピリン)の製造販売承認を欧州で取得

2018年5月25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、6 カ月以上、安定した抗レトロウイルス治療 (ART) レジメンを受けており、ウイルス学的失敗や Juluca の各成分¹に対する抵抗性のため治療薬を変更した経験のない、かつウイルス抑制効果が確認されている (HIV-1 RNA 量が 50 コピー/mL 未満) 成人を対象とした HIV-1 感染症の適応で、欧州委員会から Juluca (ドルテグラビル 50 mg/リルピピリン 25 mg) の製造販売承認を取得したことを発表しました¹。Juluca は、世界で最も広く処方されている² インテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビル (ヴィーブヘルスケア) とリルピピリン [ジョンソン・エンド・ジョンソン・グループの Janssen Pharmaceutical Companies の系列会社である Janssen Sciences Ireland UC (ヤンセン)]¹ の 2 剤レジメンです。

ヴィーブヘルスケアの CEO である Deborah Waterhouse は次のように述べています。「Juluca に対する欧州委員会の決定は、2 剤の単一の配合錠の治療レジメンによりウイルス抑制を維持する機会が得られるため、欧州全域の HIV とともに生きる人々 (PLHIV) にとって非常に喜ばしい知らせです。HIV 感染症の治療が進歩した結果、現在治療中の PLHIV の寿命が延び、その余命も健常人の平均余命とほぼ変わらなくなってきました。HIV 治療薬の投与を数十年継続した場合の影響について、HIV 感染患者の方々の不安の声を耳にしたことから、当社は、抗レトロウイルス薬の薬剤数を減らすことにより治療負担を軽減したいという要望を満足すべく開発しました³」

今回の承認は、2018年3月22日に欧州医薬品庁 (EMA) のヒト用医薬品委員会 (CHMP) による承認勧告を受けたものであり⁵、81 万人と推定される欧州の PLHIV に新たな治療選択肢がもたらされます⁴。Juluca は、2017年11月に米国食品医薬品局 (FDA) から、2018年5月18日にヘルスカナダから承認されました^{6,14}。

ヴィーブヘルスケアの Chief Scientific and Medical Officer である John C Pottage, Jr, MD は次のように述べています。「ドルテグラビルとリルピピリンによる 1 日 1 回投与の 2 剤レジメンを PLHIV の方々に提供できることを非常に喜ばしく思います。ヴィーブヘルスケアが取り組んでいる、アンメットニーズを満たすための臨床研究プログラムは PLHIV の長期にわたる治療に変化をもたらす可能性を秘めています。Juluca の出現により、従来の 3 剤レジメンの有効性を維持しながら抗レトロウイルス薬の薬剤数を削減することができるようになりました。European AIDS Society (EACS 2017) のガイドラインでは、ウイルス抑制が確認されている HIV 感染患者を対象として、ドルテグラビルとリルピピリンのレジメンへの切り替えが推奨されています⁷」

SWORD 試験で得られたデータは、Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017 で発表された後、『The Lancet』に掲載されました。データは、HIV-1 に感染した成人を対象として 48 週間のウイルス抑制維持(HIV-1 RNA 量が 50 コピー/mL 未満)において従来の 3 剤や 4 剤のレジメンと比較して、ドルテグラビルとリルピピリンによるレジメンの非劣性を示しました。これは、SWORD-1 試験および SWORD-2 試験における統合解析と個別解析のいずれでも同様でした[ドルテグラビル+リルピピリン 486/513(95%)、現在の抗レトロウイルスレジメン 485/511(95%)]、[調整後の差-0.2%(95%信頼区間:-3.0%、2.5%)、統合解析]。ドルテグラビル+リルピピリン群で最も多く報告(5%超)された有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、下痢、および上気道感染症でした。試験に参加した成人患者は、スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 6 カ月以上安定(ウイルス量が 50 コピー/mL 未満)しており、インテグラーゼ阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、核酸系および非核酸系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異のない患者でした⁸。

2014 年 6 月にヴィーブヘルスケアとジョンソン・エンド・ジョンソン・グループの Janssen Pharmaceutical Companies の系列会社である Janssen Sciences は、HIV 感染症患者の治療選択肢を拡大するために、配合剤におけるドルテグラビルおよびリルピピリンの併用の可能性を研究するための提携関係を発表しました。

HIV について

HIV とは、Human Immunodeficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス)の略です。他のウイルスとは異なり、人体は HIV ウイルスを排除できないため、一度 HIV に感染すると生涯この疾患とつき合っていくこととなります。HIV 感染症は、感知することはできませんが、効果的な治療を行うことにより HIV 感染者が健康で生産的な生活を享受できるよう有効な治療を行うことにより、ウイルスをコントロールすることは可能です。

HIV はおおむね治療可能な慢性疾患となってきました。抗レトロウイルス療法の利用拡大に伴い、2009～2013 年の間に全世界の HIV による死亡率は 22%減少しましたが⁹、HIV とともに生きる推定 3,670 万人の人々や、世界中で毎年新たに感染する 180 万人のためにできることはまだまだあります¹¹。

Juluca について

Juluca は、6 カ月以上安定した抗レトロウイルス治療レジメンを受けており、ウイルス学的失敗がなくドルテグラビル/リルピピリンに対する抵抗性のため代替を変更したことの無い、ウイルス抑制が確認されている(HIV-1 RNA 量が 50 コピー/mL 未満)成人を対象とした、HIV-1 感染症治療のレジメンとして、2017 年 11 月 21 日に FDA により承認されました⁶。

Juluca は、インテグラーゼ阻害薬(INI)であるドルテグラビル(50 mg)と非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)であるリルピピリン(25 mg)とを組み合わせた単一の配合錠の 2 剤レジメンです^{1,6}。

HIV のライフサイクルに不可欠な段階は 2 つあります。1 つは逆転写であり、ウイルスが自身のリボ核酸(RNA)をデオキシリボ核酸(DNA)に複製する段階、もう 1 つは組み込みという、ウイルス DNA が宿主細胞の DNA の一部となる段階です。こういったプロセスには、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です。NNRTI と INSTI はこれら 2 つの酵素の作用を阻害し、ウイルスの複製を阻害します。このようにして複製が減少すると、非感染細胞に持続的な感染を引き起こすために使われるウイルスが減少します。



ヴィーブヘルスケアは、世界各国で承認申請を行っています。

ドルテグラビル(テビケイ®)およびリルピビル(エジュラント®)の第 III 相 SWORD 試験について
この第 III 相 SWORD 試験では、3 剤または 4 剤レジメンでウイルス抑制効果が確認されている成人の HIV-1 感染患者で、それまでのインテグラーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬、またはブーラストしたプロテアーゼ阻害剤ベースの抗レトロウイルス薬レジメンから、ドルテグラビルおよびリルピビル併用療法に変更した場合の有効性、安全性、および忍容性を評価しています。SWORD-1 (NCT02429791) 試験および SWORD-2 (NCT02422797) 試験は 148 週間の無作為化非盲検非劣性の再現試験であり、現在の抗レトロウイルス療法と比較して、ドルテグラビルおよびリルピビルの 2 剤経口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ています(100 週のデータが 2018 年第三四半期に、全 148 週のデータは 2019 年に公開されます)。SWORD 臨床試験では、ドルテグラビルおよびリルピビルは個別の錠剤として提供されています^{12,13}。

主要評価項目は 48 週目の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 コピー/mL(c/mL) 未満の HIV 感染患者の割合とします。主な副次的評価項目には、ウイルス耐性発現、安全性と忍容性に関する測定値、ならびに腎臓、骨、および心臓血管のバイオマーカーの変動などが含まれます。本試験にはさらに、健康に関連するクオリティ・オブ・ライフの変化、薬剤変更の意思、および治療レジメンの遵守を評価するための探索的測定も含まれます^{12,13}。

試験の詳細な情報については、こちらをご覧ください：www.clinicaltrials.gov

Juluca およびテビケイは、ヴィーブヘルスケア・グループのグループ企業の登録商標です。

*エジュラントは、Janssen Sciences Ireland UC(ヤンセン)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。

GSK について

グラクソ・スミスクラインは、研究に基盤を置き世界をリードする、医薬品およびヘルスケア企業であり、人々が心身ともに健康でより充実して長生きできるよう、生活の質の向上に全力を尽くすことを企業使命としています。詳細な情報については、www.gsk.com をご覧ください。

References

- 1 Juluca EU Summary of Product Characteristics www.ema.europa.eu.
- 2 Number of Patients on Dolutegravir, Worldwide, IMS data. August 2017.
- 3 ViiV Healthcare. Data on File – Positive Perspectives Survey 2017.
- 4 Pharris A, et al. Estimating HIV incidence and number of undiagnosed individuals living with HIV in the European Union/European Economic Area, 2015. *Euro Surveill.* 2016 Dec 1; 21(48): 30417.



5 CHMP meeting highlights 19-22 March.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002925.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 Last accessed May 2018.

6 Juluca (dolutegravir and rilpivirine) Prescribing Information. U.S Approval 2017.

7 European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 9. October 2017.

8 Llibre JM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *The Lancet*. 2018 Mar 3;391(10123):839-849.

9 World Health Organization. Global Update on the health sector response to HIV, 2014. July 2014. Available at:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128494/1/9789241507585_eng.pdf?ua=1 Last accessed May 2018.

10 World Health Organization. HIV AIDS Factsheet 2017. Available at:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/> Last accessed May 2018.

11 World Health Organization. Infographic - Newly diagnosed HIV infections in the WHO European Region, 2016. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hivaids/data-and-statistics/infographic-newly-diagnosed-hiv-infections-in-the-who-european-region,-2016> Last accessed May 2018.

12 SWORD-1 - Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1). Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02429791?term=dolutegravir+AND+sword&cond=HIV&rank=3> Last accessed May 2018.

13 SWORD-2 - Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2). Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422797?term=dolutegravir+AND+sword&cond=HIV&rank=1> Last accessed May 2018.

<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

コミュニケーション

担当:福家

TEL: 03-4231-5030

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