



この資料は、英国ヴィーブヘルスケアが 2013 年 8 月 12 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>

2013年8月15日
ヴィーブヘルスケア株式会社

ヴィーブヘルスケアが HIV-1 治療薬 Tivicay[®] (ドルテグラビル) の 米国における承認を発表

<2013 年 8 月 12 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 Tivicay[®] (ドルテグラビル) の 50mg 錠を承認したことを発表しました。Tivicay は、他の抗レトロウイルス薬との併用で年齢が 12 歳以上、体重が 40kg (約 88 ポンド) を超える成人および小児の HIV-1 治療を適応とするインテグラーゼ阻害薬です。

「本日は、患者さん、Tivicay を開発して FDA 承認を達成した科学者やチームにとって、非常に重要な節目の日です。HIV と共に生き、新たな治療選択肢を切望している人々に役立っていることを大変誇りに思います。本日の承認は、グローバルで HIV/AIDS に全力で対処し、HIV に唯一焦点を絞ることで当社が重要な新薬を提供できることを示しています」とヴィーブヘルスケアの最高経営責任者、Dominique Limet 博士は述べました。

申請には治療の経験・未経験を問わず、総計 2,557 人の HIV 感染成人患者 (少なくとも一回の治療薬を投与された) を治療した 4 件の主要な第 3 相臨床試験のデータが含まれ、12 歳以上の小児のデータも含まれました。Tivicay による治療は、薬物動態学的ブースターの使用を伴いませんでした。Tivicay は、食事の有無にかかわらずいつでも服用が可能です。

「多くのレジメンにおいて 3 剤目(キードラッグ)が差別化の要素となります。Tivicay は、患者さんのために適正なレジメンを選択する新たな機会を医療従事者に提供し、個別化治療のための中心となる薬剤となります。HIV 治療は、どの患者さんにも同じ治療を施すような治療であってはなりません。」と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 博士は述べました。

この広範な第 3 相臨床試験プログラムには、治療歴がない患者を対象とした 2 件の試験が含まれ、1 件目では Tivicay ベースの 1 日 1 回レジメンと 1 日 2 回のラルテグラビルとの比較、2 件目では Tivicay およびアバカビル/ラミブジンの 1 日 1 回レジメンと 1 日 1 回 1 錠の Atripla^{®1} (エファビレンツ/エムトリシタビン/フマル酸テノホビルジソプロキシル) との比較が行われました。第 3 相臨床試験プログラムには、治療経験はあるが、インテグラーゼ阻害薬による治療歴のない患者を対象とした試験も含まれ、そこでは Tivicay ベースの 1 日 1 回レジメンが 1 日 2 回のラルテグラビルと比較されまし

¹ 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。

た。4 件目の試験は治療経験があり、インテグラーゼ阻害薬への耐性を含め、複数クラスの抗HIV薬に耐性を示す患者について行われ、Tivicayの 1 日 2 回投与の効果が評価されました。

第 3 相臨床試験プログラムについて

SPRING-2 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 と 1 日 2 回投与のラルテグラビルを比較する試験でした。48 週時点でウイルス学的抑制効果 (HIV-1 RNA <50 コピー/mL) が見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 86%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 (AEs) により治療を中止した被験者は両群ともに 2%でした。SPRING-2 の Tivicay 群またはラルテグラビル群において、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%以上のものはありませんでした。

SPRING-2 の Tivicay 群では、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見られませんでした。

SINGLE は、治療歴のない HIV 感染患者 833 人において、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 と比較する試験でした。48 週時点でウイルス学的抑制効果 (HIV-1 RNA <50 コピー/mL) が見られた被験者の割合は、Tivicay レジメンで 88%、Atripla で 81%でした。この差は統計学的に有意でした。全体では、Tivicay ベースのレジメンを受けた被験者の 2%、Atripla を受けた被験者の 10%が有害事象のために治療を中止しました。

SINGLE の Tivicay について、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%) でした。Atripla の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、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見られませんでした。

SAILING は、現在の治療が奏功していないが、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 と 1 日 2 回投与のラルテグラビルを比較評価する試験でした。24 週時点では、Tivicay を含むレジメンで治療された患者の 79%、ラルテグラビルを含むレジメンで治療された患者の 70%でウイルス学的抑制効果 (HIV-1 RNA <50 コピー/mL) が見られました。この差は統計学的に有意でした。全般的に、忍容性は Tivicay とラルテグラビルで同等で、有害事象により治療を中止した被験者は Tivicay 群では 2%、ラルテグラビル群では 4%でした。Tivicay 群において、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%以上のものはありませんでした。ラルテグラビル群において、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%以上の副作用は下痢 (2%) のみでした。ベースライン後の耐性データによると、Tivicay 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。

VIKING-3 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 人で、1 日 2 回の Tivicay を評価する試験でした。試験では、背景治療薬に Tivicay を加えた 7 日間の治療後、平均 HIV RNA レベルが $1.4 \log_{10}$ コピー/mL 減少しました。背景治療薬への Tivicay 追加でその後にウイルス学的抑制効果(HIV-1 RNA <50 コピー/mL)が見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 INSTI(インテグラーゼ阻害薬)耐性に加えて 2 つ以上の INSTI 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 50mg の 1 日 1 回投与で観察されたものと同等でした。

年齢が 12 歳以上、体重が 40kg(88 ポンド)以上の小児の適応は、インテグラーゼ阻害薬による治療歴のない患者を対象とした多施設オープンラベル試験での 24 週間を通じた安全性、薬物動態、有効性の評価に基づきます。

「HIV 感染症は慢性疾患となり、HIV 陽性者は長期にわたって病気と共存するため、常に新たな薬剤が必要とされています。ヴィーブヘルスケアでは、HIV 感染症におけるアンメットニーズを真に理解するため、患者さんや医師の声に耳を傾けています。本日承認を受けた Tivicay はヴィーブヘルスケアのパイプラインからの初めての製剤で、当社の HIV サイエンスの今後の発展が楽しみです」とヴィーブヘルスケアのチーフ・サイエンティフィック・アンド・メディカル・オフィサー、John Pottage 博士は述べました。

Tivicay®(ドルテグラビル)について

Tivicay は他の抗レトロウイルス薬との併用で年齢が 12 歳以上、体重が 40kg (約 88 ポンド) を超える成人および小児の HIV-1 治療を適応とする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 が複製されること防ぎます。この過程は、HIV の複製に不可欠で、かつ持続的な感染の要因となります。

Tivicay は小さな黄色の 50mg の錠剤です。また食事の有無を問わず、1 日のどの時間でも服用できます。Tivicay は本日の発表の約 2 週間後に薬局で入手できるようになります。

ヴィーブヘルスケアは 2012 年 12 月 17 日、欧州医薬品庁(EMA)にドルテグラビルの医薬品販売承認申請(MAA)を提出したことを発表しました。カナダ、オーストラリア、ブラジルを含む世界の他の市場でも現在、承認申請の評価が行われています。Tivicay とアバカビル/ラミブジンを含む配合剤の承認申請は、2013 年に提出される予定です。

Tivicay はヴィーブヘルスケアが提供する初めての新規治療薬です。



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



<参考>

*なお、米国における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

Contraindication: Co-administration of TIVICAY with dofetilide (anti-arrhythmic) is contraindicated due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events.

Hypersensitivity Reactions: Hypersensitivity reactions have been reported and were characterised by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. The events were reported in 1% or fewer subjects receiving TIVICAY in Phase 3 clinical trials. Immediately discontinue TIVICAY and other suspect agents if signs or symptoms of hypersensitivity reaction develop, (including but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters or peeling of the skin, oral blisters or lesions, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema, difficulty breathing.) Monitor clinical status, including liver aminotransferases, and initiate appropriate therapy. Delay in stopping treatment with TIVICAY or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction. TIVICAY should not be used in patients who have experienced a hypersensitivity reaction to TIVICAY.

Effects on Serum Liver Biochemistries in Patients with Hepatitis B or C Coinfection: Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of TIVICAY. In some cases the elevations in transaminases were consistent with immune reconstitution syndrome or hepatitis B reactivation particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn. Appropriate laboratory testing prior to initiating therapy and monitoring for hepatotoxicity during therapy with TIVICAY are recommended in patients with underlying hepatic disease such as hepatitis B or C.

Fat Redistribution: Redistribution/accumulation of body fat has been observed in patients receiving antiretroviral therapy.

Immune Reconstitution Syndrome: During the initial phase of treatment, immune reconstitution syndrome can occur, which may necessitate further evaluation and treatment. Autoimmune disorders have been reported to occur in the setting of immune reconstitution; the time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment.

Adverse Reactions: The most commonly reported ($\geq 2\%$) adverse reactions of moderate to severe intensity in treatment naïve adult subjects in any one trial receiving TIVICAY in a combination regimen were insomnia (3%) and headache (2%).

Drug Interactions: Co-administration of TIVICAY with drugs that are strong inducers of UGT1A1 and/or CYP3A4 may result in reduced plasma concentrations of dolutegravir and require dose adjustments of TIVICAY.

-TIVICAY should be taken 2 hours before or 6 hours after taking cation-containing antacids or laxatives, sucralfate, oral iron supplements, oral calcium supplements, or buffered medications.

-Consult the full Prescribing Information for TIVICAY for more information on potentially significant drug interactions, including clinical comments.



Pregnancy: Pregnancy category B. TIVICAY should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk. An Antiretroviral Pregnancy Registry has been established.

Breastfeeding: Breastfeeding is NOT recommended due to the potential for HIV transmission and the potential for adverse reactions in nursing infants.

Paediatric Patients: Safety and efficacy of TIVICAY has not been established in children younger than 12 years old, or weighing <40 kg, or in INSTI-experienced paediatric patients with documented or clinically suspected INSTI resistance.

Please visit the following link for the full U.S. prescribing and patient information:
https://www.viivhealthcare.com/media/58599/us_tivicay.pdf.