

この資料は、英国ヴィーブヘルスケアが 2015 年 9 月 23 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 >

2015年10月5日

ヴィーブヘルスケア株式会社

第 IIIb/IV 相試験の新たな試験結果から 1 日 1 回投与の「トリーメク®」へ切り替えた場合に HIV ウイルスの抑制効果が維持されることが明らかに

2015 年 9 月 23 日英国ロンドン – ヴィーブヘルスケアは本日、ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 成人患者 (n=274) を対象として、他の抗レトロウイルス療法 (ART) からドルテグラビルをベースとした固定用量 1 日 1 回投与の治療法である「トリーメク®」(ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン) へ切り替えた場合の有効性、安全性および忍容性を評価する非盲検試験である、第 IIIb/IV 相 STRIIVING 試験の 24 週間のデータを発表しました。¹ 本試験には、現在行っている ART を 24 週まで維持した成人患者が参加しました (n=277)。STRIIVING は、ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジンに切り替えた患者でウイルス抑制が劣っていなかったことを示し、主要評価項目を達成しました (intention to treat での有効性 (ITTe、主要評価項目; n=551) において HIV RNA < 50 copies/mL) : 85% (ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン) 対 88% (現在の ART) [調整済み差異 -3.4%; 95% CI: -9.1, 2.3]、per protocol (PP; n=435) : 93% 対 93% [調整済み差異 -0.3%; 95% CI: -4.9, 4.4]。¹ ウイルス学的失敗がどの患者でも見られなかったため (確認時の血漿中 HIV-1 RNA \geq 400 コピー/mL)、いずれの治療群の患者でも耐性ウイルスの評価はしませんでした (ITTe)。¹

さらに、それまでの治療法からドルテグラビル/アバカビル/ラミブジンの 1 日 1 回投与に切り替えた患者では、治療満足度アンケートで評価した治療満足度スコアが統計的に有意に改善しました (調整済み差異 2.4, 95% CI: 1.3, 3.5; $p < 0.001$)。¹

ヴィーブヘルスケアの Chief Scientific and Medical Officer である John Pottage 博士は、次のように述べています。「臨床医にとって、抗レトロウイルス療法を選択するということは、忍容性、投与量・投与方法、他の医薬品との併用の可能性、および耐性プロファイルなどの因子と、有効性とのバランスを取るということです。これらのデータは、適切な患者に対する切り替えの選択肢として 1 日 1 回投与のドルテグラビル/アバカビル/ラミブジンを支持しています。」

STRIIVING 試験では、通常の臨床現場の状況を反映するために、さまざまなプロテアーゼ阻害剤 (PI; n=234)、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI; n=146) および非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI; n=171) をベースとした治療がされている患者を募集しました。¹

ドルテグラビル／アバカビル／ラミブジンに切り替えた患者では、それまでの治療法を継続した患者と比較して脱落につながる有害事象(AE)がより多く報告されました(ITTe: 4%対 0%)。¹ これらの有害事象の大半は、グレード 1 および 2 でした。¹ ドルテグラビル／アバカビル／ラミブジン群に切り替えた患者の主な有害事象(≥ 5%)は、咳(5%)、下痢(7%)、疲労(7%)、頭痛(5%)、悪心(10%)および上気道感染症(7%)でした。¹ 本試験においてドルテグラビル／アバカビル／ラミブジンで見られた有害事象のプロファイルは、以前の試験でドルテグラビルをベースとした治療法で見られたものと一致しています。^{2,3,4,5,6}

STRIIVING 試験デザイン

STRIIVING は、ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 成人患者(HIV-1 RNA <50 copies/mL)を対象に、それまでの ART から固定用量のドルテグラビル／アバカビル／ラミブジンの 1 日 1 回投与に切り替えた場合の有効性、安全性および忍容性を評価する、北米における多施設で実施された第 IIIb/IV 相無作為化非盲検試験です。参加者は、ドルテグラビル／アバカビル／ラミブジンへの切り替え(n=274)か、現在の ART の 24 週間の継続(n=277)に、1:1 で無作為割り付けされました。本試験に参加した患者の総数は、551 名でした。¹

「トリーメク®」(ドルテグラビル／アバカビル／ラミブジン)Tablet に関する重要安全性情報 (ISI)

以下の ISI は、「トリーメク®」の Highlights section of the Prescribing Information に基づいたものです。Triumeq®のすべての安全性情報については、全処方情報を参照してください。

BOXED WARNING: 過敏症反応、乳酸アシドーシスおよび重度の肝腫大のリスクと、B 型肝炎の悪化

全ての **BOXED WARNING** は、全処方情報を参照してください。

- アバカビル含有製剤の投与により、重篤かつまれに致死的な過敏症の発現が認められています。
- アバカビル過敏症は、多臓器にわたる臨床症状を呈します。
- HLA-B*5701 対立遺伝子を保有している患者は、アバカビルによる過敏症反応を経験するリスクが高くなります。
- 過敏症が疑われる場合は、すぐに「トリーメク®」の投与を中止してください。他の診断の可能性がある場合でも、過敏症の疑いが排除できない場合は、HLA-B*5701 の保持に関わらず、「トリーメク®」の投与を恒久的に中止してください。
- アバカビルによる過敏症が発現した場合は、「トリーメク®」または他のアバカビル含有製剤を決して再投与しないでください。
- ヌクレオシド類似体の使用により、乳酸アシドーシスおよび死亡例を含め脂肪症を伴う重度の肝腫大が報告されています。
- B 型肝炎ウイルス(HBV)とヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)に重複感染しており、「トリーメク®」の成分であるラミブジンの投与を中止した患者において、B 型肝炎の重度の急性増悪が報告されています。これらの患者さんでは、肝機能を入念にモニタリングし、適切であれば抗 B 型肝炎治療を開始します。

禁忌

- HLA-B*5701 対立遺伝子がある場合。
- これまでにアバカビル、ドルテグラビルまたはラミブジンによる過敏症反応を示したことがある場合。
- ドフェチリドとの併用(本邦未発売)。
- 中等度または重度の肝障害がある場合。

警告および使用上の注意

基礎疾患として B 型あるいは C 型肝炎のある患者では、「トリーメク®」の使用によりトランスアミナーゼの上昇が悪化もしくは発現するリスクが上昇します。B 型や C 型肝炎といった基礎的な肝疾患のある患者では、治療を開始する前に適切な臨床検査を実施し、治療中は肝毒性をモニタリングすることが推奨されます。

- リバビリンの投与の有無に関わらず、抗レトロウイルス療法とインターフェロンアルファを併用している HIV-1/C 型肝炎ウイルス(HCV) 重複感染患者では、稀に致死的な肝不全が発現しています。医学的に適切な場合は「トリーメク®」の投与を中止し、インターフェロンアルファ、リバビリン、またはその双方の投与量の減量または投与の中止を検討してください。
- 抗レトロウイルスの併用療法を行った患者において、免疫再構築症候群および体脂肪の再分布／蓄積が報告されています。
- アバカビルまたはラミブジンを含む他の製剤の投与を受けている患者への「トリーメク®」の投与は推奨されません。

副作用

「トリーメク®」の投与を受けた治療未経験の成人被験者において、最もよく報告された(≥2%) 中等度以上の有害事象は、不眠症(3%)、頭痛(2%)、および疲労(2%)でした。

薬物相互作用

他の薬剤との「トリーメク®」の併用により、他の薬剤の濃度が変わる、または他の薬剤により「トリーメク®」の濃度が変わる可能性があります。治療前および治療中は、薬物間相互作用の可能性を考慮しなければなりません。

特定の患者集団での使用

- 妊婦: 妊娠中は、潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ、「トリーメク®」を投与すること。
- 授乳婦: HIV 感染の可能性があるため、授乳は推奨されません。
- クレアチニンクリアランスが 1 分あたり 50mL 未満の患者では、「トリーメク®」の投与は推奨されません。
- 軽度肝障害のある患者さんで、「トリーメク®」の成分であるアバカビルの減量が必要な場合、個々の成分を使用すること。



「トリメク®」について

「トリメク®」は、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) ドルテグラビルと、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) であるアバカビルおよびラミブジンを含む、ドルテグラビルをベースとした 1 日 1 回投与の薬剤です。

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。

禁忌、特別な警告および使用上の注意については、米国の全処方情報を参照してください。⁷

Triumeq®は、ヴィーブヘルスケアのグループ企業の登録商標です。

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: 北村
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: 福家
TEL: 03-5786-5041
<http://glaxosmithkline.co.jp>

References

¹Trottier B, Lake J, Logue K et al. Switching to Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI based regimen maintains HIV suppression. Presented at the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17-21 September 2015, San Diego, California

² Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, Baril J-G, Domingo P, Brennan C, Almond S, Min S, for the SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927-935.

³ Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, et al. Dolutegravir (DTG) + abacavir/lamivudine once daily superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz in treatment naïve HIV subjects: 144-week results from SINGLE (ING114467).

Abstract presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 5-9, 2014; Washington, DC, USA.

⁴ Castagna S, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the Phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis* 2014;210:354–62

⁵ Vavro C, Huang J, Avatapally C, Min S, Ait-Khaled M. Durable efficacy and limited integrase resistance in subjects receiving dolutegravir after failing a prior regimen: week 48 results from VIKING–3. *Rev Antiviral Ther Infect Dis*. 2014;2:Abstract O-10.

⁶ Molina J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015.

Published online March 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00027-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00027-2) (Last Accessed March 2015)

⁷ Triumeq US label