

ヴィーブヘルスケア、欧州で CHMP が Juluca(ドルテグラビル／リルピピリン)に対する承認勧告

2018年3月23日英国ロンドンー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、欧州委員会の常設委員会であるヒト用医薬品委員会 (CHMP: Committee for Medical Products for Human Use) が、6 カ月以上、抗レトロウイルス治療レジメンを受け安定してウイルスがコントロールされており、ウイルス学的失敗歴がなく、非核酸系逆転写酵素阻害薬またはインテグラーゼ阻害薬に対する既知の耐性変異のない、もしくは耐性変異が疑われない、ウイルス学的抑制状態 (HIV-1 RNA 量が 50 コピー/mL 未満) の成人を対象とした HIV 感染症の治療薬として、Juluca (ドルテグラビル／リルピピリン) の承認を推奨する勧告を行ったことを発表しました。この 2 剤レジメンは、ドルテグラビル 50 mg (ヴィーブヘルスケア) とリルピピリン 25 mg [Janssen Sciences Ireland UC (ヤンセン)] の配合剤です。

ヴィーブヘルスケアの CEO である Deborah Waterhouse は次のようにコメントしています。「欧州の HIV 感染患者にとって、今日という日は重要なマイルストーンとなるでしょう。HIV の治療を必要とし、ウイルス抑制が確認されている患者に投与される薬剤数を削減できる可能性を持つ、初めての 2 剤レジメンの配合剤の提供に一步近づくことになりました。ヴィーブヘルスケアでは、日々変化する HIV 感染患者のニーズに応えられる治療の新たな選択肢の提供を含め、HIV 治療を進歩させていくことに取り組んでいます。また、こうした進歩をなし遂げるためには従来の HIV 治療パラダイムにも果敢に挑戦していきます。」

CHMP による承認勧告は、6 カ月以上、安定して抗レトロウイルス治療レジメンを受けており、治療無効歴がなく、ドルテグラビル／リルピピリンの各成分への耐性変異のため代替薬を用いたことのない、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、現在の抗レトロウイルス治療レジメンに代わる HIV-1 感染症の治療薬として、Juluca が 2017 年 11 月に米国食品医薬品局により承認されたことを受けたものです。SWORD-1 と SWORD-2 という、2 つのピボタル第 III 相臨床試験と、ピボタル生物学的同等性試験から得られたデータに基づいたものです^{2,3}。

The Lancet (2018 年 1 月 5 日) に先頃発表された SWORD 試験から得たデータでは、SWORD-1 試験と SWORD-2 試験の中で行われた統合解析および個別の解析のいずれにおいても、HIV-1 に感染し、これまでに耐性変異がみられず治療無効歴のない成人患者を対象として、48 週間のウイルス抑制維持 (HIV-1 RNA 量が 50 コピー/mL 未満) という点からドルテグラビルおよびリルピピリンのレジメンを 3 剤および 4 剤レジメンと比較した場合の非劣性が示されました [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]。ウイルス抑制率は治療群間で同程度でした²。

ヴィーブヘルスケアの Chief Scientific and Medical Officer である John C Pottage, Jr, MD は次のようにコメントしています。「我々はどんな患者であっても必要以上の薬を服用すべきではないと考えています。ドルテグラビル/リルピビリンは、欧州の HIV 患者が従来の 3 剤レジメンの有効性は維持しながら服用する抗レトロウイルス薬の数を削減できる、初の 2 剤レジメンとなります。ウイルスを抑制しつつ、長期毒性や投与する薬剤の数を減らすといった、未解決の問題に対処できる可能性のある 2 剤レジメンによる治療選択肢を更に探るため、当社では研究努力を継続します」

CHMP の見解は欧州委員会 (EC) による承認前の最終規制段階の 1 つとなります。ドルテグラビル/リルピビリンに対する欧州での承認に関して EC が最終決定を行うのは、2018 年の第 2 四半期末頃になると予想されます。

2014 年 6 月、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 Ireland UC は、HIV 感染患者の治療選択肢を拡大するために、ドルテグラビルとリルピビリンの配合剤の可能性を検討することを目的とした提携を発表しました。

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 を排除できないため、一度 HIV に感染したら生涯この疾患とつき合っていくこととなります。HIV に治療法はありませんが、HIV 感染者が健康で生産的な生活を送ることが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、HIV 感染患者である推定 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⁵。

ドルテグラビル/リルピビリンの配合錠について

ドルテグラビル/リルピビリンの配合錠は、6 カ月以上、安定して抗レトロウイルス治療レジメンを受けており、治療無効歴がなくドルテグラビル/リルピビリンの各成分に対する耐性変異のため代替薬を用いたことのない、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 感染症治療薬の完全なレジメンとして、2017 年 11 月 21 日に米国食品医薬品局 (FDA) により承認されました¹。

ドルテグラビル/リルピビリンは、ウイルス抑制が確認されている HIV 感染患者の完全な HIV レジメンとして、インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) であるドルテグラビル (50 mg) と 1 日 1 回投与の非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) であるリルピビリン (25 mg) とを組み合わせた単一の配合錠であり、1 日 1 回投与する 2 剤レジメンです。

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) に変換して複製する段階、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 2 つの酵素が必要です。NNRTI と INSTI はこれら 2 つの酵素の作用を阻害し、ウイルスの複製を妨げます。このようにして複製が減少すると、非感染細胞の持続的な感染を引き起こすために使われるウイルスが結果的に少なくなります。

ヴィーブヘルスケアは、カナダ、オーストラリア、およびスイスでも製造販売承認申請を行っています。

ドルテグラビル(テビケイ)およびリルピビルン(エジュラント)の第 III 相 SWORD 試験について²

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ン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ンの連日の経口投与による 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ことを目的としています(全 148 週のデータは 2019 年に公開されます)。SWORD 試験では、ドルテグラビルおよびリルピビルンは個別の錠剤として提供されています。

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の評価が含まれます。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。

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

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。

References

- ¹ Juluca (dolutegravir and rilpivirine) Prescribing Information. Initial U.S Approval: 2017
- ² 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*. Published online January 5, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33095-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33095-7).
- ³ Metha R, et al. Bioequivalence of a fixed dose combination tablet of dolutegravir and rilpivirine in healthy subjects. Presented at the 18th Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy, 2017. Chicago, United States.
- ⁴ 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 March 2018.
- ⁴ World Health Organization. Infographic. 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 March 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

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