

報道機関各位

2012年7月27日

HIV インテグラーゼ阻害薬「ドルテグラビル」
第3相臨床試験（SPRING-2 試験）について
－国際エイズ学会（AIDS 2012）にて良好な試験結果を公表－

塩野義製薬株式会社（本社：大阪府中央区、代表取締役社長：手代木 功、以下「塩野義製薬」）は、米国ワシントンで開催中の第19回国際エイズ学会（AIDS 2012）において、Shionogi-ViiV Healthcare LLC（本社：米国デラウェア州）を通じて開発中の次世代インテグラーゼ阻害薬ドルテグラビル（一般名、塩野義製薬 開発番号：S-349572）の第3相臨床試験（SPRING-2 試験）の良好な試験結果を公表しましたので、お知らせいたします。

本試験は、インテグラーゼ阻害薬として既に承認済のラルテグラビル（400mg、1日2回投与）に対する、ドルテグラビル（50mg、1日1回投与）のHIV-1感染未治療患者を対象とした非劣性試験です。

本年4月に、主要評価項目である48週時点でのウイルス学的抑制効果について、ドルテグラビル投与群はラルテグラビル投与群に対して統計学的に非劣性であること、また、ドルテグラビルの忍容性¹⁾がラルテグラビルと同等であることを速報結果として報告しておりました。さらに、今回公表された48週時点での試験結果においては、ドルテグラビル群では、インテグラーゼ阻害薬ばかりでなく併用している核酸系逆転写酵素阻害薬に対するHIVウイルスの耐性遺伝子変異が認められず、ドルテグラビルの優れた耐性プロファイル²⁾が示されました。

このことは、新しい治療法へのニーズが高まっているHIV治療の領域において、良好な有効性、安全性ならびに耐性プロファイルをもつ薬剤として、新たな治療の選択肢を多くの患者の皆さまに提供できる可能性が高まったことを示しています。また、HIV-1感染未治療患者を対象とした、アトリプラに対するドルテグラビルを用いた併用（ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン）投与の非劣性試験であるSINGLE試験においても良好な速報結果が得られており（7月11日既報）、治療経験のある患者を対象とした残りの2つの第3相臨床試験の結果にも期待がもたれます。

なお、国際エイズ学会AIDS 2012において公表された試験結果の概要は、次のとおりです。

主要評価項目

- －投与48週時点でのウイルス学的抑制効果（HIV-1 RNA 50コピー/mL未満）を示した割合が、ラルテグラビル投与群では85%であるのに対し、ドルテグラビル投与群では88%であり、統計学的に非劣性であることが証明されました（95%信頼区間：-2.2%～7.1%、信頼区間の下限値（-2.2%）があらかじめ設定された非劣性の基準値（-10%）以上）。
- －両投与群は、試験担当医師が選択した2つの逆転写酵素阻害薬（テノホビル/エムトリシタビン、またはアバカビル/ラミブジン：それぞれ核酸系逆転写酵素阻害薬の配合剤として承認済の、多剤併用療法における標準治療薬）が併用されておりますが、併用薬の違いによる有効

性への影響は認められませんでした。

- ー治療開始時のウイルス量の多い患者 (HIV-1 RNA >100,000 コピー/mL) における有効性は、ラルテグラビル投与群では 75%であるのに対し、ドルテグラビル投与群では 82%でした。

副次的評価項目

- ーウイルス学的失敗³⁾が生じた患者の割合は、ドルテグラビル群で 5%、ラルテグラビル群で 7%でしたが、その中でインテグレース阻害薬および核酸系逆転写酵素阻害薬に対する耐性遺伝子変異は、ドルテグラビル群では認められませんでした。一方、ラルテグラビル群では、それぞれ 1 例および 4 例が認められました。
- ードルテグラビルの忍容性は、ラルテグラビルと同等であり、両群ともに有害事象により臨床試験から脱落した患者の割合は 2%でした。また、試験に参加した患者のうち、薬剤との因果関係が否定できない理由により治療を中止した患者を除いた割合は、ドルテグラビル群で 93%、ラルテグラビル群で 92%でした。
- ー主な有害事象として、両群ともに 10~15%の頻度で認められたものは、嘔気、頭痛、鼻咽頭炎および下痢でした。なお、グレード 3 以上の肝酵素活性の上昇 (肝機能異常の指標) については両群ともに 2%の割合で認められましたが、グレード 3 以上の血清クレアチニンの上昇 (腎機能異常の指標) は両群ともに認められませんでした。
- ーCD4 陽性リンパ球細胞数の増加 (免疫機能の指標) の平均値は、両群ともに +230 cells/mm³ と同等でした。

SPRING-2試験について

SPRING-2試験は、インテグレース阻害薬として既に承認済のラルテグラビルに対するドルテグラビルの、HIV-1感染未治療患者を対象とした非劣性を検証する第3相臨床試験です。これまで抗HIV薬による治療を受けたことのないHIV-1感染患者822名 (ラルテグラビル群およびドルテグラビル群それぞれ411名) を無作為割付し、二重盲検による治療を多施設において実施し、ドルテグラビル投与群とラルテグラビル投与群における有効性と安全性を比較します。両投与群は、試験担当医師が選択した2つの逆転写酵素阻害薬 (テノホビル/エムトリシタビン、またはアバカビル/ラミブジン : それぞれ核酸系逆転写酵素阻害薬の配合剤として承認済の、多剤併用療法における標準治療薬) が併用されています。

SPRING-2 試験の主要目的は、ラルテグラビル 1 回 400mg の 1 日 2 回投与とドルテグラビル 1 回 50mg の 1 日 1 回投与の 48 週時点での抗ウイルス活性の非劣性検証です。副次的目的は、96 週時点での抗ウイルス活性、48 週および 96 週時点での忍容性、長期の安全性ならびに免疫学的活性に関するラルテグラビルとの比較評価です。さらに、ウイルス学的失敗を生じた患者における薬剤耐性ウイルスに関する評価も行います。

インテグレース阻害薬およびドルテグラビルについて

インテグレース阻害薬は、HIVの治療において重要で新しいクラスの薬剤です。しかし、既存薬および先行して開発中のインテグレース阻害薬においては、ウイルスの耐性化や1日2回投与ま

たはブースター⁴⁾が必要という服用の煩雑さの問題が指摘されています。ドルテグラビル (S-349572) は、1日1回投与でブースターを必要とせず、また優れた耐性プロファイルを示すことが期待されている次世代のインテグラーゼ阻害薬として、現在、Shionogi-ViiV Healthcare LLCにより複数の第3相臨床試験が実施されています。

ドルテグラビルをはじめとするインテグラーゼ阻害薬は、HIVウイルスの複製に不可欠で持続的な感染の要因となる、ウイルスDNAがヒト免疫細胞 (T細胞) の遺伝物質に組み込まれる過程を阻害することにより、HIVウイルスが複製されることを防ぎます。

Shionogi-ViiV Healthcare LLCについて

Shionogi-ViiV Healthcare LLCは、塩野義製薬とViiV Healthcareが協働して次世代インテグラーゼ阻害薬など、画期的なHIV感染治療薬を開発し、医療従事者の皆さまにお届けすることで、HIV感染患者さまのQOL向上を実現することを目的に設立されたジョイントベンチャーです。Shionogi-ViiV Healthcare LLCでは、第3相臨床試験段階のドルテグラビルをはじめとする次世代インテグラーゼ阻害薬の開発を進めています。

注釈：

- 1) 薬物投与によって生じる有害事象が、被験者にとってどれだけ耐え得るかを示す指標
- 2) HIV ウイルスの遺伝子レベルの変異により、ウイルスが対象薬剤に対して耐性化しているかどうか、また、既に先行薬剤に耐性化したウイルスに対しても薬剤の効果が維持されているかを示す特性のこと
- 3) 抗 HIV 薬による治療 (治験) において、ウイルス量の低下がわずかであったり、ウイルス量が増減するなど、通常の治療では起こりにくいウイルス量の変動を示すこと。治験においては、通常、ウイルス学的失敗となる患者についてあらかじめ定義しておく
- 4) 薬剤の血中濃度を維持し、さらに抗ウイルス作用を維持・増強するために、対象となる薬剤を代謝する酵素を阻害する薬剤のこと

以 上

【お問合せ先】

塩野義製薬株式会社 広報部

大阪 TEL : 06-6209-7885

東京 TEL : 03-3406-8164