



2015年3月2日

各 位

会 社 名 日本たばこ産業株式会社
代 表 者 名 代表取締役社長 小泉 光臣
(コード番号 2914 東証 第一部)
問 合 せ 先 IR広報部(TEL 03-3582-3111(代表))

会 社 名 鳥居薬品株式会社
代 表 者 名 代表取締役社長 高木 正一郎
(コード番号 4551 東証 第一部)
問 合 せ 先 経営企画部 (TEL 03-3231-6814)

Tenofovir alafenamide (TAF) を含む新規抗 HIV 薬 2 品の日本国内における販売権
に関する契約締結について

日本たばこ産業株式会社（以下「JT」）及び鳥居薬品株式会社（以下「鳥居薬品」）は、ギリアド・サイエンシズ社（以下「ギリアド社」）が創製し、JT が日本国内での独占的開発・商業化権を保有する核酸系逆転写酵素阻害剤 tenofovir alafenamide（以下「TAF」）を含む新規抗 HIV 薬 2 品について、JT が製造販売承認を取得した後、鳥居薬品が日本国内において独占的に販売する契約を本日締結しました。

TAF は、HIV の逆転写酵素阻害作用を示すテノホビルの新規プロドラッグです。テノホビルのプロドラッグとしては、これまでも「ビリアード[®]錠」、「ツルバダ[®]配合錠」及び「スタリビルド[®]配合錠」の有効成分として含まれるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（以下「TDF」）がありますが、TAF は TDF の 10 分の 1 以下の投与量で高い抗ウイルス効果を示します。また、TDF の安全性上の懸念である腎臓や骨への影響が軽減されることが期待されます。

今回締結した販売契約の対象となる TAF を含む新規抗 HIV 薬 2 品のうち、「エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/TAF 配合錠」（以下「E/C/F/TAF」）については、現在 JT が国内における製造販売承認申請を準備中です。E/C/F/TAF は、鳥居薬品が 2013 年より販売している抗 HIV 薬「スタリビルド[®]配合錠」の 4 つの有効成分のうち、TDF 300mg を TAF 10mg に置き換えた配合錠で、1 日 1 回 1 錠の服薬で治療を行う抗 HIV 薬です。ギリアド社による第Ⅲ相臨床試験において、E/C/F/TAF は対照薬である Stribild[®]（日本での販売名「スタリビルド[®]配合錠」）と同等の高い有効性と忍容性が確認されています。また、腎臓と骨に関連する検査値については、Stribild[®]と比較して有意に優れていることが確認されています。ギリアド社は本剤について、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) に新薬承認申請を行っています。

また、「ツルバダ[®]配合錠」の 2 つの有効成分のうち TDF を TAF に置き換えた「エムトリ

シタビン/ TAF 配合錠」(以下「F/TAF」)については、現在ギリアド社が第Ⅲ相臨床試験を実施しており、2015 年第 2 四半期に米国及び欧州での申請を予定しています。日本国内においては、ギリアド社が海外で承認を取得した後、JT が製造販売承認申請を実施する予定です。

現在、JT グループでは、抗 HIV 薬として「スタリビルド[®]配合錠」、「ツルバダ[®]配合錠」、「エムトリバ[®]カプセル 200mg」、「ビリアード[®]錠 300mg」、「ビラセプト[®]錠 250mg」を鳥居薬品が販売しており、これらに加え、E/C/F/TAF 及び F/TAF が承認され、販売することになれば、HIV 感染症領域における医療へのより一層の貢献ができるものと考えています。

(注 1) TAF 及び TAF を含む配合錠は現在開発中であり、有効性と安全性は確立されていません。

(注 2) 「ビリアード」、「ツルバダ」、「スタリビルド」、「Stribild」、「エムトリバ」はギリアド・サイエンシズ社の登録商標です。

<E/C/F/TAF の海外での新薬承認申請状況について>

ギリアド社は E/C/F/TAF について、米国食品医薬品局(FDA)及び欧州医薬品庁(EMA)に新薬承認申請を行っており、米国では処方箋薬ユーザーフィー法(PDUFA)に基づく審査終了の目標期限が 2015 年 11 月 5 日とされています。米国での新薬承認申請では、治療未経験者を対象とし、Stribild[®]を対照薬とした 2 つの第Ⅲ相臨床試験(Study 104 と Study 111)の 48 週時点での評価が含まれています。その他の第Ⅲ相臨床試験ではウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象として E/C/F/TAF へ切り替えした際の有効性および安全性を検討した試験および腎機能低下の HIV-1 感染症患者を対象とした試験が実施され、新薬承認申請資料に含まれています。

なお、ギリアド社が公表した第Ⅲ相試験の詳細データは別添参考資料をご参照ください。

以 上

(参考情報)

以下に、ギリアド社が米国時間 2015 年 2 月 26 日に公表したプレスリリースの日本語抄訳を添付します。ギリアド社が公表したプレスリリースの正式言語は英語であり、内容及びその解釈については、原文が優先します。詳細は、ギリアド社のウェブサイトをご参照ください。

<http://www.gilead.com/>

<ギリアド社プレスリリース日本語抄訳>

ギリアド社は米国時間 2015 年 2 月 26 日に、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV 感染症患者を対象とした E/C/F/TAF の第Ⅲ相臨床試験 (Study 104 と Study 111、対照薬は両試験とも Stribild) の詳細結果について、米国ワシントン州シアトルで開催された the 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) において公表しました。

Study 104 と Study 111 を併合した 1,733 例について有効性の解析を行ったところ、48 週時点におけるウイルス学的成功率 (HIV RNA 量が 50 コピー/mL 未満の被験者の割合) は E/C/F/TAF が 92.4% (866 例中 800 例)、Stribild が 90.4% (867 例中 784 例) で非劣性が示されました (95%信頼区間: -0.7~4.7%、 $p=0.13$)。また、年齢、性別、人種、試験開始時の HIV-1 RNA 量や CD4 数による層別解析においても、E/C/F/TAF と Stribild は同様のウイルス学的成功率でした。有害事象による中止率は E/C/F/TAF で 0.9% (8 例)、Stribild で 1.5% (13 例) と低く、多く報告された副作用は下痢、悪心、頭痛、上気道感染でした。

さらに、当該試験における腎機能や骨、血中脂質の臨床検査値への影響について詳細な解析結果が公表されました。腎機能への影響については、いくつかの検査が実施され、投与開始時から 48 週時までの推定糸球体濾過量 (eGFR) の低下量 (中央値) は、E/C/F/TAF で Stribild と比べ、有意に小さい結果でした (E/C/F/TAF: -6.6mL/min、Stribild: -11.2mL/min ($p<0.001$))。尿細管性タンパク尿の評価では E/C/F/TAF が Stribild と比較して、有意に優れている結果でした。また、骨への影響については、骨密度 (BMD) 減少が E/C/F/TAF で Stribild と比べ、有意に小さい結果でした (大腿骨頸部の骨密度変化 (平均変化率 (%)) ; E/C/F/TAF : -1.30、Stribild: -2.86 ($p<0.001$)、腰椎の骨密度変化 ; E/C/F/TAF: -0.66、Stribild -2.95 ($p<0.001$))。一方、E/C/F/TAF の血中脂質値は、Stribild に比べて高い値となりましたが、TDF を含まない治療薬を投与した際の血中脂質値の変化量と同様の変化でした。

その他に、抗 HIV 薬により血中ウイルス量が抑制されており、軽度から中等度の腎機能低下例 (クレアチニンクリアランス ≥ 30 mL/min) の HIV 感染患者 (242 例) を対象とした、E/C/F/TAF への切り替え後の有効性と安全性の試験 (Study 112) 結果について同学会にて公表されました。切り替え後 48 週時点で、被験者の 92% でウイルス抑制が維持されていました。eGFR には有意な変化がなく、近位尿細管機能の評価する検査値は改善し、尿中タンパクや尿中アルブミンの減少が確認されました。さらに BMD の増加が確認されました (大腿骨頸部 : 0.9%、腰椎 : 1.9%)。一方、空腹時の血中脂質値については、TDF を含まない前治療薬から E/C/F/TAF へ切り替えた患者では減少し、TDF を含む前治療薬から切り替えた患者では上昇しました。

その他に、青少年を対象とした E/C/F/TAF の第Ⅲ相臨床試験 (Study 106) における 24 週時の成績も報告されました。さらに、本学会の関連学会である the International HIV Drug Resistance Workshop (2 月 21~22 日開催) において、抗 HIV 薬による治療経験がない成人患者及び青少年患者を対象とした 2 試験での E/C/F/TAF の治療における薬剤耐性の報告も公表されました。