

2018年11月27日

<報道関係各位>

ギリアド・サイエンシズ株式会社

当資料は、米国ギリアド・サイエンシズ社が、2018年11月9日（現地時間）に発表した英文プレスリリースを日本語に翻訳、一部編集したものです。正式な言語は英語であり、その内容ならびに解釈については英語が優先します。

**ギリアド・サイエンシズ、
米国肝臓病学会会議（AASLD THE LIVER MEETING® 2018）で
ウイルス性肝炎の研究プログラムの最新データを発表**
ソホスブビルベースの治療でアンメットニーズのある
C型肝炎患者において高い治癒率を達成
ギリアドが実施中のB型肝炎の機能的治癒を目指すプログラムの初期データから
ウイルスの除去に重要な免疫細胞の活性化を示唆

ギリアド・サイエンシズ（本社：米カリフォルニア州フォスターシティ、ナスダック：GILD、以下「ギリアド」）は、本日、重度の腎不全があり透析を受けているC型肝炎ウイルス（HCV）の慢性感染の患者を対象としたエプクルーサ®（ソホスブビル 400mg/ベルパタスビル 100mg）の臨床試験の結果と、HCVに感染した3~5歳の小児におけるハーボニー®（レジパスビル/ソホスブビル）の臨床試験の結果を発表しました。この結果は、様々な患者集団におけるソホスブビルベースの治療の有効性と安全性プロファイルに新たな知見を加えました。上記のデータは、ギリアドのB型肝炎ウイルス（HBV）の治癒に向けた開発プログラムのデータとともに、今週サンフランシスコで開催される米国肝臓学会会議（AASLD The Liver Meeting® 2018）で発表されます。

ギリアドの研究開発部門のヘッド兼 Chief Scientific Officer であるジョン・マクハチソン（John McHutchison, M.D.）は、次のように述べています。「私たちは科学の進歩を牽引し、慢性C型肝炎の治療に変革をもたらしました。私たちは今もなお幅広い患者さんに有効で忍容性の高い治療選択肢をお届けできるよう努力を続けています。慢性B型肝炎についても、機能的治癒に向けた研究開発を進めるべく力を注いでいます。」

C型肝炎治療のさらなる進歩

非盲検第II相臨床試験の結果からジェノタイプ1、2、3、4または6型のC型肝炎ウイルス感染と重度の腎機能障害がみられる患者にエプクルーサの1日1回1錠投与を12週間行った結果、治癒率（SVR12 又は投与終了12週後のウイルス量が検出限界未満）は、95%（n

= 56/59) で、ウイルス学的治療不成功例はわずか 2 例でした。主に認められた有害事象 (>10%) は、頭痛、疲労、悪心、嘔吐および不眠でした。副作用による投与中止例は認められませんでした。

もう一報の第 II 相臨床試験では、ジェノタイプ 1 または 4 型の C 型肝炎ウイルスに感染した 3~5 歳の小児患者に対して、レジパスビル/ソホスブビルを体重 17 kg 未満の小児には 33.75 mg/150 mg、体重 17 kg 以上の小児には 45 mg/200 mg の用量で 1 日 1 回、12 週間投与しました。全体の 97% (n=33/34) の患者が治癒に至り、ウイルス学的治療不成功例は認められませんでした。主に認められた有害事象 (>10%) は、嘔吐、咳、発熱、鼻漏およびレンサ球菌性咽頭炎でした。1 例の患者は、有害事象として製剤の異味が現れたため、投与を中止しました。

上記の患者集団におけるエプクルーサとハーボニーの使用は、顆粒剤の使用を含め開発中の治療法であり、安全性と有効性は確立されておらず、また、顆粒剤は承認されていません。エプクルーサとハーボニーは、米国では C 型肝炎ウイルスの慢性感染症の治療薬として、肝硬変や代償性肝硬変のない患者に用いられています。エプクルーサはジェノタイプ 1 型~6 型の成人患者、ハーボニーはジェノタイプ 1 型、4 型、5 型および 6 型の 12 歳以上 (または体重 35 kg 以上) の患者に用いる医薬品です。エプクルーサとハーボニーの米国版処方情報には、HCV/HBV 重複感染例における B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクに関する Black Box Warning があります。米国における重要な安全性情報については、下記をご覧ください。

B 型肝炎の治癒に関する研究

ギリアドは、HBV の治癒に向けて現在開発中の経口投与で用いる選択的 Toll 様受容体 8 (TLR8) 作動薬である GS-9688 の試験データを報告します。このデータは、B 型肝炎ウイルスの慢性感染症の患者さんで機能的治癒を得る可能性のある治療法として GS-9688 の開発を続行することを妥当とする内容です。

GS-9688 を用いた健康成人を対象に安全性評価を目的としたファーストインヒューマン試験では、用量を上げつつ単回投与を行ったところ、5 mg までは忍容性が高く、薬動学的作用として、全身性サイトカインである IL-1RA と IL-12p40 の産生と、これらに関連する主な免疫細胞であるナチュラルキラー (NK) 細胞と粘膜関連インバリアント T (MAIT) 細胞の活性化が認められました。最大 5 mg の用量で投与を受けた被験者において最も高頻度でみられた有害事象は、悪心と嘔吐でした。グレード 3 以上の有害事象、検査値異常や重篤な有害事象 (SAEs) の報告はなく、投与中止や死亡例も認められませんでした。

B 型慢性肝炎の患者さんを対象として GS-9688 と安全性と忍容性を検討した第 IIb 相臨床試験では、ウイルス血症の患者およびウイルス量が抑制されている患者のいずれにおいても、週 1 回、最長 4 週間の投与でサイトカインである IL-12p40 と IL-1RA の用量依存的な活性化がみられました。重篤な有害事象の報告はなく、主に認められた有害事象は、頭痛と悪心でした。これらのデータに基づき、GS-9688 は現在、B 型慢性肝炎の患者さんを対象とした第 II 相試験を実施中です。

GS-9688 は現在開発中の未承認の新規化合物であり、その安全性と有効性は確立していません。

B 型肝炎の治療における最新の研究

ベムリディ® (テノホビル アラフェナミド 25 mg, TAF) に関する発表により、代償性肝疾患がみられる慢性 HBV 感染症の成人患者で確立された安全性と有効性のプロファイルをさ

らに確固とするエビデンス、すなわち、ウイルス量が抑制された HBV 感染者におけるベムリディの安全性に関する長期データ等が得られました。3年間にわたる治療中、無作為化で TAF 群に割り付けられた患者さんは、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 300 mg 群に割り付けられウイルス学的抑制が維持された患者さんに比べ、骨と腎臓に関する安全性プロファイルが良好であることが明らかにされました。TDF ベースの治療によりウイルス量が抑制されている肝移植後の患者さん対象とした別の試験では、TAF 群の全例では TAF に切り換えた後もウイルス学的抑制が維持され、48 週間には腎機能と骨密度の改善が認められました。

肝移植後の患者におけるベムリディの使用は、現在開発中の治療法です。これらの有効性と安全性は確立していません。ベムリディの米国における適応症は、代償性肝疾患の成人患者における慢性 HBV 感染の治療です。ベムリディの米国版処方情報には、投与終了後の B 型肝炎の重度急性増悪のリスクに関する Black Box Warning があります。重要な安全性情報については下記をご覧ください。

エプクルーサとハーボニーに関する重要な安全性情報 (米国版)

米国添付文書の枠組み警告：HCV/HBV 重複感染例における B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスク

エプクルーサまたはハーボニーの投与開始前に検査を行い、B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染またはその既往の有無を確認してください。抗 HBV 療法を受けず、直接作用型抗ウイルス薬による抗 HCV 療法を受けている HCV/HBV 重複感染例の一部で、治療中または治療終了後に HBV の再活性化がみられたとの報告があります。一部の患者では、劇症肝炎、肝不全や死亡が報告されています。HBs 抗原陽性例、HBV 消失を示す血清検査結果が得られた患者、一部の免疫抑制剤または化学療法剤の使用例においても症例が報告されています。直接作用型抗ウイルス薬による抗 HCV 療法に伴う HBV 再活性化のリスクは、これらの薬剤の使用例で上昇するおそれがあります。HCV/HBV 重複感染例については、抗 HCV 療法の実施中と実施後は観察を続行し、肝炎の再燃の有無を確認してください。HBV 感染症については、臨床上必要な場合は適宜治療を行ってください。

警告と使用上の注意

アミオダロン併用時の重篤な症候性徐脈:

エプクルーサまたはハーボニーとアミオダロンの併用投与により、症候性徐脈が現れる危険性があり、このリスクは特に β 遮断薬の併用例、心臓疾患の併発例、進行性肝疾患の患者で高まるため、併用は避けてください。ソホスブビル含有製剤とアミオダロンを併用した 1 例で致命的な心停止が報告されています。代替の実行可能な治療選択肢がない場合は、心臓モニタリングの実施を推奨します。徐脈の症状徴候が現れた場合には、速やかに診察を受けてください。

P 糖蛋白誘導剤および/または中等度～強力な CYP 誘導作用をもつ薬剤との併用により治療効果が低減する危険性について：リファンピン、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品とカルバマゼピンは、エプクルーサまたはハーボニーと併用しないでください。P 糖蛋白誘導剤は、レジパスビル、ソホスブビルおよび/またはベルパタスビルの血漿中濃度を著しく低下させるおそれがあります。CYP2B6、CYP2C8 または CYP3A4 に対して中等度～強力な誘導作用をもつ薬剤は、ソホスブビルおよび/またはベルパタスビルの血漿中濃度を著しく低下させるおそれがあります。

副作用

高頻度（10%以上、全グレード）にみられるエプクルーサの副作用は、頭痛および疲労です。

高頻度（10%以上、全グレード）にみられるハーボニーの副作用は、疲労、頭痛および無力症です。

相互作用

エプクルーサ: トポテカンと併用するとトポテカンの濃度が上昇するため、併用しないでください。プロトンポンプ阻害薬、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファペンチン、エファビレンツおよびチプラナビル/リトナビルと併用するとソホスブビルおよび/またはベルパタスビルの濃度が低下するため、併用しないでください。

ハーボニー: オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファペンチンおよびチプラナビル/リトナビルと併用するとレジパスビルとソホスブビルの濃度が低下するため、併用しないでください。エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の配合剤と併用すると、テノホビルの濃度が上昇するため、併用しないでください。シメプビルと併用するとレジパスビルとシメプレビルの濃度が上昇するため、併用しないでください。ロスバスタチンと併用するとロスバスタチンの濃度が上昇するため、併用しないでください。

大きな問題となる可能性のある薬物相互作用の詳細や、臨床解説については、ハーボニーまたはエプクルーサの処方情報を参照してください。

ベムリディに関する重要な安全性情報（米国版）

米国添付文書の黒枠警告：投与終了後の B 型肝炎の重度急性増悪

ベムリディをはじめとする抗 B 型肝炎ウイルス剤の投与中断後に B 型肝炎の重度の急性増悪が現れることがあります。ベムリディをはじめとする抗 B 型肝炎ウイルス剤の投与を中断した場合は、数カ月以上にわたり十分な観察を行い、臨床所見と検査所見の有無を検討してください。必要に応じて、抗 B 型肝炎ウイルス剤の投与を再開してください。

警告と使用上の注意

HBV/HIV-1 合併例における HIV-1 耐性発現のリスク： HIV-1 耐性発現のリスクがあるため、HIV-1 感染症の治療を目的としたベムリディの単独投与は行わないでください。

HBV/HIV-1 合併例におけるベムリディの安全性と有効性は、確立されていません。ベムリディの投与を受ける予定の HBV 感染例は全員、HIV 抗体検査を受け、陽性例は HIB/HIV-1 重複感染例の治療法として推奨されている適切な抗ウイルス剤の併用療法を受けてください。

腎機能障害の発現または悪化: テノホビルのプロドラッグの使用例で、急性腎不全やファンコニー症候群が報告されています。ベムリディの臨床試験では、ファンコニー症候群や近位尿細管障害の発生を認めませんでした。腎機能障害の患者や、腎毒性のある薬剤（NSAIDs 等）を服用中の患者は、腎臓系副作用のリスクが高い状態にあります。腎機能が臨床上問題となるほど低下した場合や、ファンコニー症候群症候群が現れた場合は、ベムリディの投与を中止してください。全例で腎機能を観察してください。（「用法及び用量」を参照）

乳酸アシドーシスと脂肪沈着による重度の肝腫大：テノホビル DF 等のヌクレオシド誘導体の使用例で発生しており、死亡例も報告されています。乳酸アシドーシスを示唆する臨床所見や検査結果が得られた場合、または著しいトランスアミナーゼ上昇を伴わない肝腫大や脂肪肝が現れるなどの著しい肝毒性が認められた場合は、ベムリディの投与を中止してください。

副作用

高頻度で認めた副作用（5%以上、全グレード）は、頭痛、腹痛、咳嗽、背部痛、疲労、悪心、関節痛、下痢および消化不良でした。

相互作用

腎機能の低下をもたらしたり、尿細管の能動輸送で競合する薬剤をベムリディと併用すると、テノホビル濃度が上昇し、副作用のリスクが上昇するおそれがあります。

ベムリディと下記薬剤は併用しないでください： オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピン、リファペンチンまたはセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品。これら薬剤の併用により、テノホビルアラフェナミドの濃度が低下し、ベムリディの治療効果が低下します。P-糖タンパク（P-gp）（や乳がん耐性タンパク（BCRP））に大きな影響を及ぼす薬剤は、ベムリディの吸収に影響を及ぼすことがあります。

大きな問題となる可能性のある薬物相互作用の詳細や、臨床解説については、ベムリディの処方情報を参照してください。

用法及び用量

用量：成人に対しては、本剤1錠を1日1回食後投与。

腎機能障害、スクリーニングおよびモニタリング：クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満の患者には、ベムリディを投与しないでください。全ての患者に対して、投与開始前および投与期間中は血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス推定値、尿糖、尿蛋白の測定を適切なスケジュールで行ってください。慢性腎疾患の患者では、血清リン濃度も測定してください。

肝機能障害患者：非代償性肝疾患（Child-Pugh 分類分類 B または C）の患者には推奨しません。

投与開始前の検査項目：HIV 感染

ギリアド・サイエンシズについて

ギリアド・サイエンシズは、医療ニーズがまだ十分に満たされない分野において、革新的な治療を創出、開発、製品化するバイオフーマ企業です。会社の使命は、生命を脅かす病を抱える世界中の患者さんのために医療を向上させることです。カリフォルニア州フォスターシティに本社を置き、世界 35 か国以上で事業を行っています。ギリアド・サイエンシズに関する詳細は、www.gilead.com をご覧ください。

将来予想に関する記述

本プレスリリースは、1995 年米国民事証券訴訟改革法（Private Securities Litigation Reform Act of 1995）で定義される「将来予測に関する記述」に該当し、GS-9688 の第 II 相臨床試験プログラムを現在見込まれる日程内に完了する能力など、いくつかのリスクや不確定要素などの要因を含む場合があります。また、エプクルーサ、ハーボニー、ベムリディおよび GS-9688 の臨床試験で否定的な結果が得られる可能性があります。また、ギリアドの戦略

的判断により GS-9688 の開発を中止し、その結果、同化合物の商業化に至らない可能性があります。これらのリスクや不確定要素、その他の要因により、実際の結果が「将来予想に関する記述」と著しく異なったものとなる可能性があります。本記述の内容は確定したものではありませんのでご注意ください。これらのリスクやその他のリスクについては、米国証券取引委員会に提出している、2018 年 9 月 30 日までの四半期のギリアド社四半期報告書(フォーム 10-Q)で詳細に説明しています。将来予想に関する記述はすべて、ギリアドが現在入手できる情報に基づいており、ギリアドは将来予想に関する記述を更新する義務を負いません。

###

米国版の Epclusa、Harvoni および Vemlidy の処方情報と枠組み警告は、www.gilead.com でご覧ください。

エプクルーサ、ハーボニーとベムリディは、ギリアド・サイエンシズ社または同社の関連会社の登録商標です。