

**シュンレンカ®の承認による追記**

2023年8月、カプシド阻害剤である「シュンレンカ®皮下注 463.5mg」（レナカパビル(LEN)注射剤)及び「シュンレンカ®錠 300mg」（レナカパビル(LEN)錠剤)が「多剤耐性 HIV-1 感染症」を効能又は効果として承認された。シュンレンカはカプシド阻害剤として初の薬剤であり、「過去の治療において、LEN を含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行なってもウイルス学的抑制が得られなかった患者」かつ「薬剤耐性検査を実施し、LEN を含まない複数の抗 HIV 薬に耐性を示す患者」が対象の長期作用型抗 HIV 薬である。添付文書（第 2.0 版）には「本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること」と記載されており、インタビューフォーム（第 2.0 版）には「本製剤の投与開始に当たっては、直近の薬剤耐性検査の実施年月日及び薬剤耐性が認められた全ての抗 HIV 薬の品名を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。」の記載がある。

注射剤の投与に先立って、2週間の経口導入が行われる。治療開始1日目及び2日目に2錠(LENとして600mg)を、8日目に1錠(LENとして300mg)を、それぞれ1日1回経口投与する。LEN錠剤の投与開始後15日目にLENとして927mgを皮下投与し、以降は927mgを6ヵ月(26週)に1回皮下投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用する。

CAPELLA 試験<sup>1)</sup>は、72例の多剤治療歴を有する治療失敗している多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験であり、2つのコホートに割り付けられた。

コホート 1 (36 例) では参加者は無作為化され、治療失敗レジメンを併用した LEN 経口剤群とプラセボ群が比較された。15 日目において HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log<sub>10</sub>copies/mL 以上低下した患者の割合は、LEN 群で 88%、プラセボ群で 17%であり、プラセボ群に対する LEN 群の優越性が示された(P <0.001)<sup>1)</sup>。15 日目から最適バックグラウンドレジメン (Optimized Background Regimen, OBR) を併用開始して 6 ヵ月ごとの皮下注射投与による維持療法を行なったところ、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である患者の割合は、26 週 (LEN 皮下注 2 回目投与前) 時点で 81%であった<sup>1)</sup>。HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である患者の割合は、52 週 (LEN 皮下注 3 回目投与前) 時点で 83%であり、52 週時点での平均 CD4 数変化は+82 個/mm<sup>3</sup>であった<sup>2)</sup>。

コホート 2 (36 例) では、全例が OBR を開始し上述の通り LEN 経口剤の投与後、LEN 皮下注射が投与された。HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である患者の割合は、52 週 (LEN 皮下注 3 回目投与前) 時点で 72%であり、52 週時点での平均 CD4 数変化は+113 個/mm<sup>3</sup>であった<sup>2)</sup>。

両コホート (72 例) では、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満である患者の割合

は、52週 (LEN 皮下注 3 回目投与前) 時点で 78% であり<sup>2)</sup>、OBR 中の完全に有効な薬剤の数に関わらず類似した効果が認められた<sup>1,2)</sup>。52 週時点での平均 CD4 数変化は +97 個/mm<sup>3</sup> であった<sup>2)</sup>。

52 週時までの間に 31% (22/72) の参加者がウイルス学的失敗の基準に合致し、そのうち 9 例では LEN 関連カプシド耐性変異が認められた。4 例では OBR 中に有効な薬剤がなく、他の 5 例では OBR の内服アドヒアランス不良が示唆され、好ましくない機能的単剤治療となっていた<sup>2,3)</sup>。このことから、強力な OBR を選択すること、およびその服薬アドヒアランス維持の支援が重要である。

LEN 錠剤の忍容性は高く、最も高頻度に見られた有害事象は嘔気 (13%) であった。LEN 注射剤では 63% で注射部位反応が認められたが全般に軽度で一時的であった<sup>1)</sup>。有害事象による中止は 1 例 (注射部位反応) のみであった<sup>2)</sup>。

これらの結果から、レナカパビルは、日本においても、多剤耐性 HIV-1 感染症患者における有力な選択肢となりうる薬剤であり、他に有効な抗 HIV 薬の選択肢が少ない場合のサルベージ療法においては選択を考慮すべき薬剤である。ただし未知の有害事象が今後明らかとなる可能性があること、高価な薬剤であることに配慮が必要である。

LEN の代謝には CYP3A4、P-gp 及び UGT1A1 が関与しており、特に強力な薬物代謝酵素の誘導作用を持つ薬剤との併用で LEN の血中濃度が低下しうる点には注意が必要である。LEN 注射剤を投与予定日の 2 週間後までに投与できないことが予定されている場合の代替として LEN 経口剤をあらかじめ処方することはできない。投与予定日の 2 週間超経過したが LEN の投与を再開することが医療上適切である場合は、投与開始時と同様の経口導入を再度行うよう定められている。抗 HBV 効果を持たないため、活動性・潜在性 HBV 感染症を合併している例では併用薬剤に配慮する必要がある。

1) Segal-Maurer S, Dejesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2022; 386(19): 1985-1991.

2) Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W, et al. Efficacy and safety of novel capsid inhibitor lenacapavir to treat multidrug-resistant HIV: week 52 results of a phase 2/3 trial. *Lancet HIV*, 2023; 10:e497-e505.

3) Margot NA, Naik V, VanderVeen L, et al. Resistance analyses in highly treatment-experienced people with human immunodeficiency virus (HIV) treated with the novel capsid HIV inhibitor lenacapavir. *J Infect Dis.* 2022;226(11):1985-1991.