

ボカブリア水懸筋注、ボカブリア錠、リカムビス®水懸筋注の承認による追記
-------------------------------------

2022 年 5 月、持続性注射剤であるボカブリア水懸筋注(カボテグラビル(CAB)注射剤)、リカムビス®水懸筋注(リルピピリン(RPV)注射剤)およびボカブリア錠(カボテグラビル(CAB)錠剤)が承認された。ボカブリア水懸筋注とリカムビス®水懸筋注の併用の適応条件は「ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制(HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満)が得られており、カボテグラビル及びリルピピリンに対する耐性関連変異を持たず、両注射剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者」である。抗 HBV 効果を持たないため活動性・潜在性 HBV 感染症は臨床試験において除外されている。添付文書では「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」と記載されている。

注射剤の投与に先立ってボカブリア錠(カボテグラビル(CAB)錠剤)30mg とエジュラント®錠(リルピピリン(RPV)錠剤)25mg の併用経口導入を 1 ヶ月間(少なくとも 28 日間)行い忍容性が確認された患者を注射剤の対象とする。

1 ヶ月間隔投与の場合、初回は CAB600mg と RPV900mg を臀部筋肉内に別々に投与する。以降は CAB400mg と RPV600mg を 1 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に別々に投与する。2 ヶ月間隔投与の場合、CAB600mg と RPV900mg を臀部筋肉内に別々に投与する。初回投与 1 ヶ月後に同様の用量を投与し、以降は同様の用量を 2 ヶ月に 1 回臀部筋肉内に別々に投与する。

ATLAS 試験<sup>1)</sup>は、CAB+RPV 注の 1 ヶ月間隔投与への切り替え群の安全性と有効性をウイルス学的抑制が達成されている 3 剤現治療レジメン継続群と比較した第 III 相臨床試験であり、FLAIR 試験<sup>2)</sup>は未治療患者に初回治療として DTG/ABC/3TC を 20 週間投与しウイルス学的抑制を確認した後に CAB+RPV 注の 1 ヶ月間隔投与への切り替えの安全性と有効性を DTG/ABC/3TC 継続群と比較した第 III 相臨床試験である。統合データの intention-to-treat exposed[ITTE] 集団において投与 48 週における HIV RNA 量  $\geq 50$ copies/mL の参加者の割合は CAB+RPV 注群で 1.9 %、経口治療群で 1.7 %であり、CAB+RPV 注群は対照群と同等の有効性を示した<sup>3)</sup>。ウイルス学的失敗はまれであったがその際には INSTI、NNRTI、両者に対する耐性関連変異がよくみられた。

ATLAS-2M 試験<sup>4)</sup>は、CAB+RPV 注の 2 ヶ月間隔投与切り替え群の安全性と有効性を CAB+RPV 注の 1 ヶ月間隔投与切り替え群と比較した第 III 相臨床試験である。ITTE 集団において投与 48 週における HIV RNA 量  $\geq 50$ copies/mL の参加者の割合は 1 ヶ月間隔投与群で 1 %、2 ヶ月間隔投与群で 2 %であり、2 ヶ月間隔投与群の 1 ヶ月間隔投与群に対する非劣性が示された。ウイルス学的失敗(HIV RNA 量が 200copies/mL 未満に抑制された後 2

回の連続する 200copies/mL 以上)は 1 ヶ月間隔投与群で 0.4 %、2 ヶ月間隔投与群で 1.5 %であった。有害事象としては注射部位反応が最も多く 80%以上の参加者に認められ時間経過で軽減した。FLAIR 試験の日本人参加者<sup>5)</sup>では CAB+RPV 注群の 8 例中 1 例において急性 B 型肝炎での中止が報告された。

現在結果の出ている臨床試験の参加者は既存治療で内服と通院のアドヒアランスが良好であった患者に限られており、通院スケジュールを守り薬剤血中濃度が保たれていても、少数例でウイルス学的失敗に伴う薬剤耐性が検出された。ATLAS-2M 試験<sup>4)</sup>では、1 ヶ月間隔投与群と比較し 2 ヶ月間隔投与群で薬剤耐性が検出された症例が多かった (48 週時では 1 ヶ月間隔投与群 2 例(0.4%)、2 ヶ月間隔投与群 7 例(1.3 %))。通院のアドヒアランスが良好でも耐性獲得のリスクには留意する。アドヒアランス不良患者で本治療を行った場合には投与予定日に投与できず容易に薬剤耐性が獲得される懸念がある。臨床試験の参加者はこの治療を希望しており参加者の満足度は高かった。

これらの結果から、持続性注射剤であるボカブリア水懸筋注とリカムビス®水懸筋注の併用は、1 ヶ月間隔投与と 2 ヶ月間隔投与の用法にて日本においても、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制(HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満)が得られており、カボテグラビル及びリルピピリンに対する耐性関連変異を持たず、通院アドヒアランスが良好で B 型肝炎合併がない既治療患者については考慮することのできる選択肢である(1 ヶ月間隔投与; BI, 2 ヶ月間隔投与; BII )。これは初回治療としては行っていない抗 HIV 療法である。ボカブリア錠とエジュラント®錠の併用療法は、1 ヶ月間の経口導入に加え、注射剤を投与予定日の 7 日後までに投与できない場合の代替投与としても使用される。

- 1) Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GL, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. N Engl J Med. 2020; 382: 1112-1123.
- 2) Orkin C, Arasteh K, Hernandez-Mora MG, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. N Engl J Med. 2020;382:1124-1135.
- 3) Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir +Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020; 85(4): 498-506.
- 4) Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomized, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet 2021;396:1994-2005.
- 5) 岡慎一、白阪琢磨、横幕能行ほか 長時間作用型カボテグラビル+リルピピリン (CAB+RPV LA)による HIV-1 維持療法:FLAIR 試験 48 週での日本人参加者の結果 O-C02-10,日本エイズ学会誌 2021.23(4):414(250)