

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

HIVインテグラーゼ阻害剤

カボテグラビルナトリウム錠

ボカブリア錠 30mg

VOCABRIA Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 カボテグラビルナトリウム31.62 mg（カボテグラビルとして30 mg）
一般名	和名：カボテグラビルナトリウム（JAN） 洋名：Cabotegravir Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年5月31日 薬価基準収載年月日：2022年6月8日 販売開始年月日：2022年6月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 プロモーション提携：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス TEL 0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX 0120-128-525（24時間受付） 医療関係者向けホームページ http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html

本IFは2022年6月作成（第1版）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	8
3. 製品の製剤学的特性	2	10. 容器・包装	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	9
(1) 承認条件	2	(3) 予備容量	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(4) 容器の材質	9
6. RMPの概要	3	11. 別途提供される資材類	9
II. 名称に関する項目	4	12. その他	9
1. 販売名	4	V. 治療に関する項目	10
(1) 和名	4	1. 効能又は効果	10
(2) 洋名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(3) 名称の由来	4	3. 用法及び用量	10
2. 一般名	4	(1) 用法及び用量の解説	10
(1) 和名（命名法）	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(2) 洋名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(3) ステム（stem）	4	5. 臨床成績	11
3. 構造式又は示性式	4	(1) 臨床データパッケージ	11
4. 分子式及び分子量	4	(2) 臨床薬理試験	14
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(3) 用量反応探索試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 検証的試験	26
III. 有効成分に関する項目	5	(5) 患者・病態別試験	39
1. 物理化学的性質	5	(6) 治療的使用	39
(1) 外観・性状	5	(7) その他	39
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	43
(3) 吸湿性	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	43
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	2. 薬理作用	43
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	43
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	43
(7) その他の主な示性値	6	(3) 作用発現時間・持続時間	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 血中濃度の推移	46
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	46
1. 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	46
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	47
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	47
(3) 識別コード	7	2. 薬物速度論的パラメータ	47
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	47
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	47
2. 製剤の組成	7	(3) 消失速度定数	47
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	7	(4) クリアランス	48
(2) 電解質等の濃度	7	(5) 分布容積	48
(3) 熱量	8	(6) その他	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 母集団（ポピュレーション）解析	48
4. 力価	8	(1) 解析方法	48
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	(2) パラメータ変動要因	48
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 吸収	49

5. 分布	49	IX. 非臨床試験に関する項目	65
(1) 血液－脳関門通過性	49	1. 薬理試験	65
(2) 血液－胎盤関門通過性	49	(1) 薬効薬理試験	65
(3) 乳汁への移行性	49	(2) 安全性薬理試験	65
(4) 髄液への移行性	49	(3) その他の薬理試験	66
(5) その他の組織への移行性	50	2. 毒性試験	66
(6) 血漿蛋白結合率	50	(1) 単回投与毒性試験	66
6. 代謝	50	(2) 反復投与毒性試験	66
(1) 代謝部位及び代謝経路	50	(3) 遺伝毒性試験	67
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	51	(4) がん原性試験	67
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	51	(5) 生殖発生毒性試験	67
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	51	(6) 局所刺激性試験	68
7. 排泄	52	(7) その他の特殊毒性	68
8. トランスポーターに関する情報	52	X. 管理的事項に関する項目	69
9. 透析等による除去率	52	1. 規制区分	69
10. 特定の背景を有する患者	52	2. 有効期間	69
11. その他	53	3. 包装状態での貯法	69
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	54	4. 取扱い上の注意	69
1. 警告内容とその理由	54	5. 患者向け資材	69
2. 禁忌内容とその理由	54	6. 同一成分・同効薬	69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	54	7. 国際誕生年月日	69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	54	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	69
5. 重要な基本的注意とその理由	54	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	70
(1) 合併症・既往歴等のある患者	55	11. 再審査期間	70
(2) 腎機能障害患者	56	12. 投薬期間制限に関する情報	70
(3) 肝機能障害患者	56	13. 各種コード	70
(4) 生殖能を有する者	56	14. 保険給付上の注意	70
(5) 妊婦	56	X I. 文献	71
(6) 授乳婦	56	1. 引用文献	71
(7) 小児等	56	2. その他の参考文献	71
7. 相互作用	57	X II. 参考資料	72
(1) 併用禁忌とその理由	57	1. 主な外国での発売状況	72
(2) 併用注意とその理由	57	2. 海外における臨床支援情報	74
8. 副作用	58	(1) 妊婦に関する海外情報	74
(1) 重大な副作用と初期症状	59	(2) 小児等に関する記載	76
(2) その他の副作用	59	X III. 備考	77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	77
10. 過量投与	64	(1) 粉碎	77
11. 適用上の注意	64	(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	77
12. その他の注意	64	2. その他の関連資料	77
(1) 臨床使用に基づく情報	64		
(2) 非臨床試験に基づく情報	64		

略語表

略語 (略称)	定義・省略されていない名称
ABC	Abacavir sulfate : アバカビル硫酸塩
ACCEPT	General treatment acceptance score : 一般的な治療許容スコア
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ART	Antiretroviral therapy : 抗レトロウイルス療法
ARV	Antiretroviral : 抗レトロウイルス薬
AUC(0-inf)	Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time : 0時間 (投与前) から外挿された無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC(0-t)	Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration : 0時間 (投与前) から濃度定量可能最終時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC(0- τ)	Area under the concentration-time curve over the dosing interval : 投与間隔における濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BMI	Body mass index : ボディ・マス・インデックス
BSEP	Bile salt export pump
CAB	Cabotegravir : カボテグラビル
CAR	Continued/current antiretroviral treatment : 抗レトロウイルス治療の継続/実施中
CDC	Centers for disease control (US) : 米国疾病管理センター
CL/F	Apparent clearance : 見かけのクリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration : 認められた最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel Haenszel
CSF	Cerebrospinal fluid : 脳脊髄液
CVF	Confirmed virologic failure : ウイルス学的治療失敗
C τ	Trough concentration at the end of the dosing interval : 投与間隔終了時のトラフ濃度
ddQTcF	Individual time-matched CAB treatment groups -placebo QTcF in change from baseline difference : 個々の時間を一致させたCAB治療群とプラセボ群の比較における、QTcFのベースラインからの変化の差
DNA	Deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
DTG	Dolutegravir : ドルテグラビル
EFV	Efavirenz : エファビレンツ
F1	Bioavailability of oral CAB relative to CAB LA : CAB注射剤と比較したCAB経口剤のバイオアベイラビリティ
FC	Fold change
FTC	Emtricitabine : エムトリシタビン
GHO	Global health outcomes : グローバルヘルスアウトカム
HBV	Hepatitis B virus : B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus : C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1 : ヒト免疫不全ウイルス HIV-1
HIVTSQc	HIV treatment satisfaction questionnaire (change) : HIV治療満足度質問票 (変化版)
HIVTSQs	HIV treatment satisfaction questionnaire (status) : HIV治療満足度質問票 (状況版)
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration : 50%阻害濃度
INSTI	Integrase strand transfer inhibitor : インテグラーゼ阻害剤
ISR	Injection site reaction : 注射部位反応
ITT-E	Intent-to-treat exposed
ITT-ME	Intent-to-treat exposed-maintenance exposed
KA1, KA2	First-order absorption rate constant (for CAB KA1=oral and KA2=IM) : 一次吸収速度定数 (CAB KA1=経口、CAB KA2=筋肉内投与)
KLH	Keyhole limpet hemocyanin

MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter : 多剤毒素排出トランスポーター
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor : 非核酸系逆転写酵素阻害剤
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor : 核酸系逆転写酵素阻害剤
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporter polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PAIC90	Protein binding adjusted IC90 : 蛋白結合調節後IC90
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells : 末梢血単核球
PDVF	Protocol defined virologic failure : プロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白質
PI	Protease inhibitor : プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態
PP	Per protocol
Q4W	Dosing every 4 weeks (monthly) : 4週ごと (月1回) の投与
Q8W	Dosing every 8 weeks (every 2 months) : 8週ごと (2ヵ月ごと) の投与
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula : Fridericia式で補正したQT間隔
RNA	ribonucleic acid : リボ核酸
RPV	Rilpivirine : リルピビリン
t1/2	Terminal phase elimination half-life : 終末相消失半減期
TDAR	T cell dependent antibody response : T細胞依存性抗体反応
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate : テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
TK	Toxicokinetics : トキシコキネティクス
tmax	Time of occurrence of Cmax : 最高血漿中濃度到達時間
UDP	Uridine diphosphate : ウリジン二リン酸
UGT1A1	UDP-glucuronosyltransferase 1A1 : UDP-グルクロン酸転移酵素1A1
UGT1A9	UDP-glucuronosyltransferase 1A9 : UDP-グルクロン酸転移酵素1A9
ULN	Upper limit of normal : 基準値上限
V2	Central compartment volume of distribution : 中央コンパートメント分布容積
V2/F	Apparent central volume of distribution : 見かけの中心分布容積
V3	Peripheral compartment volume of distribution : 末梢コンパートメント分布容積
V3/F	Apparent peripheral compartment volume of distribution : 見かけの末梢コンパートメント分布容積
3TC	Lamivudine : ラミブジン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カボテグラビルナトリウム錠（以下、本剤）は、ViiV Healthcare 社により開発された新規のインテグラーゼ阻害剤（INSTI）であるカボテグラビル（以下、CAB）ナトリウムを含む製剤である。本剤は、新規の INSTI である CAB を含む CAB 持効性懸濁注射液製剤と共に、ViiV Healthcare 社により開発された。CAB 注射剤は、Janssen Pharmaceutical, Inc.（以下、Janssen 社）により開発された非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）である rilpivirin（以下、RPV）を含む注射剤と併用し、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 感染症治療のために、2 ヶ月間隔又は 1 ヶ月間隔で投与する新規の長時間作用型 2 剤併用レジメンとして、ViiV Healthcare 社及び Janssen 社により共同で開発された。この 2 剤併用レジメンにおいて、本剤は、患者の安全及び忍容性を確認するため、CAB 注射剤+RPV 注射剤投与の前に RPV 錠と併用して使用されるよう設定された。1990 年代後半以降、HIV 感染症患者に対する抗レトロウイルス療法（ART）は、一貫して核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）2 剤+INSTI 1 剤、NRTI 2 剤+プロテアーゼ阻害剤（PI）1 剤（リトナビル併用）、NRTI 2 剤+NNRTI 1 剤を組み合わせた治療が基本とされてきた。しかし長期療養時代に入り、副作用の軽減や服用の簡便化等を目指し 2 剤併用療法が検討され、INSTI であるドルテグラビルと NRTI である ラミブジンとの 2 剤併用療法が国内外の HIV 感染症治療ガイドラインにおいて、初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせに掲載された。

ViiV Healthcare 社ではさらなる 2 剤併用療法として、新規 INSTI である CAB と NNRTI である RPV との組み合わせの検討を行い、ART 未治療の患者を対象に 3 剤併用療法による導入療法の後の CAB 錠+RPV 錠 2 剤併用による維持療法が有用であることを確認した。

同時に CAB 及び RPV の長時間作用型注射剤が開発され、その併用療法を臨床応用するにあたり、両注射剤は一旦投与されると長期に体内に存在するため、注射剤の投与に先立ち両剤の忍容性を確認するために CAB 錠+RPV 錠を投与するという方法を確立した。

本剤は HIV-1 感染症に対し、医療上の必要性が高いと判断されたため、希少疾病用医薬品指定申請を行い、2020 年 6 月に指定された。

今般、本剤について「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」（平成 10 年 11 月 12 日付医薬審第 1015 号）に基づき、主に欧州での承認審査に基づく資料を用い、申請区分「1-（1）新有効成分含有医薬品」として製造販売承認申請を行い、「長時間作用型であるカボテグラビル注射剤の投与に先立って、経口導入としてカボテグラビルへの忍容性を確認する」及び「カボテグラビル注射剤を予定するスケジュール通りに投与できない場合の代替薬として使用する」という投与法で、2022 年 5 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤と RPV 経口剤の併用投与は長時間作用型注射剤 CAB+RPV の経口導入として用いることができる。

海外第 IIb 相臨床試験（LATTE 試験）において、3 剤併用療法でウイルス抑制された患者に維持療法として CAB 経口剤+RPV 経口剤を投与したところ、3 剤併用療法による維持療法と同様の抗ウイルス効果が認められた。また、国際共同第 III 相臨床試験（FLAIR 試験）及び海外第 III 相臨床試験（ATLAS 試験）において、長時間作用型注射剤 CAB+RPV の 1 ヶ月間隔併用投与の開始に先立ち、経口剤 CAB+RPV 1 日 1 回併用投与が少なくとも 4 週間行われた。これらの試験の主要評価項目は長時間作用型注射剤 1 ヶ月間隔併用投与 48 週時のウイルス量であり、対照群に対する非劣性が検証された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験」の項参照）

I. 概要に関する項目

(2) 良好な安全性及び忍容性プロファイルを有する。

海外第 IIb 相臨床試験 (LATTE 試験) において、導入療法によりウイルス抑制が得られた患者に経口剤 CAB+RPV による維持療法を行った結果、治療に関連する有害事象発現率は対照群より低く、安全性が確認された。経口剤 CAB+RPV 及び長時間作用型注射剤 CAB+RPV の臨床試験において、重大な副作用として、肝機能障害、薬剤性過敏症候群が報告されている。また、その他の副作用 (1~10%未満) として、頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい、悪心、下痢、発疹、筋肉痛、発熱、疲労、無力症、倦怠感が報告されている。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2022年6月時点)

本剤は「HIV-1 感染症」を予定効能効果として、2020年6月22日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定 (指定番号: (R2 薬) 第 472 号) を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
3. 現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報 (患者背景、有効性・安全性 (他剤併用時の有効性・安全性を含む) 及び薬物相互作用のデータ等) を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月：令和4年6月2日

安全性検討事項												
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】										
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤性過敏症症候群 筋関連事象（横紋筋融解症、ミオパチー等） 免疫再構築炎症反応症候群（IRIS） 	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦 日本人 HIV-1 感染症患者における安全性 長期使用 										
有効性に関する検討事項												
<ul style="list-style-type: none"> 日本人 HIV-1 感染症患者における有効性 長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む） 												
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <tr><td>医薬品安全性監視計画</td></tr> <tr><td>通常の医薬品安全性監視活動</td></tr> <tr><td>追加の医薬品安全性監視活動</td></tr> <tr><td> <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 </td></tr> <tr><td>有効性に関する調査・試験の計画</td></tr> <tr><td> <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 </td></tr> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 	有効性に関する調査・試験の計画	<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 	<table border="1"> <tr><td>リスク最小化計画</td></tr> <tr><td>通常のリスク最小化活動</td></tr> <tr><td>追加のリスク最小化活動</td></tr> <tr><td> <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 </td></tr> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供
医薬品安全性監視計画												
通常の医薬品安全性監視活動												
追加の医薬品安全性監視活動												
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 												
有効性に関する調査・試験の計画												
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 												
リスク最小化計画												
通常のリスク最小化活動												
追加のリスク最小化活動												
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 												

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボカブリア錠 30 mg

(2) 洋名

VOCABRIA Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

カボテグラビルナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

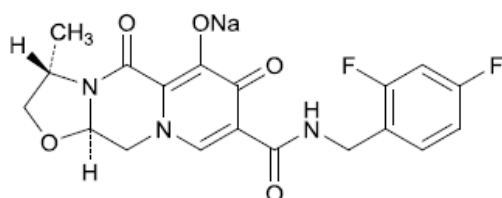
Cabotegravir Sodium（JAN）

cabotegravir（INN）

(3) ステム（stem）

HIV インテグラーゼ阻害剤：tegravir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₆F₂N₃NaO₅

分子量：427.33

5. 化学名（命名法）又は本質

Monosodium(3*S*,11*aR*)-8-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbonyl}-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-6-olate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：GSK1265744B

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の固体

(2) 溶解性

各種溶媒に対するカボテグラビルナトリウムの溶解度 (37°C)

溶媒	溶液 pH	溶解 (mg/mL)	
酢酸	—	> 102 (22°C)	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	—	3.81 (20°C)	溶けにくい
アセトニトリル	—	0.01 (20°C)	ほとんど溶けない
水	—	2.9 (25°C)	溶けにくい
FaSSIF ¹	6.5	0.019	ほとんど溶けない
FeSSIF ²	6.5	0.085	ほとんど溶けない
SGF ³	1.6	0.007	ほとんど溶けない

1 FaSSIF : Fasted State Simulated Intestinal Fluid ; 絶食下人工腸液

2 FeSSIF : Fed State Simulated Intestinal Fluid ; 栄養下人工腸液

3 SGF : Simulated Gastric Fluid ; 人工胃液

(3) 吸湿性

温度 25°C、湿度 0~90%RH で約 0.2% (w/w) の可逆的な水分吸収を認める。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 307°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=7.8 (実測値)、ヒドロキシル基

pKa₂=11.1 (計算値)、アミノ基

(6) 分配係数

Log P=1.1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

pH=10.0 (10.8 mg/mL 懸濁液、25℃)

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -78° (0.4 mg/mL、水)

紫外吸収スペクトル (95/5 v/v アセトニトリル/水)

極大吸収波長 (nm) λ_{max}	分子吸光係数 (ϵ)
208	16800
226	17100
245	20100
257	20800
307	7190
319	7580
335	6320
366	2670

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果	
長期保存試験	30℃、75%RH	48 箇月	ポリエチレン袋	性状 含量 類縁物質 光学異性体 ジアステレオマー 水分 粒子径 結晶形	規格内	
加速試験	40℃、75%RH	6 箇月	ポリエチレン袋		規格内	
苛酷試験	温度	50℃、成り行き湿度	3 箇月		ポリエチレン袋	規格内
	温度・湿度	40℃、75%RH	3 箇月		無包装	規格内
	凍結/融解	-20℃/30℃	1 箇月		ポリエチレン袋	規格内
	光	総照度：120 万 lx·h 以上 総放射エネルギー：200 W·h/m ² 以上			無包装	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：高速液体クロマトグラフィー



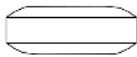
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ボカブリア錠 30 mg
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
表 (長径×短径)	 約 14.5 mm×約 8.1 mm
裏	
側面 (厚さ)	 約 5.2 mm
質量	515 mg

(3) 識別コード

SVCTV

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ボカブリア錠 30 mg
有効成分	1錠中 カボテグラビルナトリウム 31.62 mg (カボテグラビルとして 30 mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 400

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は、製剤中では増加しない。
製剤特有の分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果	
長期保存試験	5°C、成り行き湿度 30°C、75%RH	36 箇月	ポリエチレン製 容器、 ポリプロピレン 製キャップ	性状 類縁物質 溶出性 含量	規格内	
加速試験	40°C、75%RH	6 箇月			規格内	
苛酷試験	温度	50°C、成り行き湿度			3 箇月	規格内
	凍結/融解	-20°C/30°C			1 箇月	規格内
	光	総照度：120 万 lx·h 以上 総放射エネルギー：200 W·h/m ² 以上			無包装	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

（方法）日局 溶出試験法 第2法（パドル法）

条件：回転数 毎分 60 回転

試験液：ヘキサデシルトリメチルアンモニウム臭化物を 0.20% w/v 含有する 0.0125M 塩酸溶液

（結果）カボテグラビルの 25 分後の平均溶出率は 80% 以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ボカブリア錠 30 mg は乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐための CRSF (Child Resistant & Senior Friendly) 包装*を採用している (プッシュアンドターンタイプ)。

* 乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐため、乳幼児には容易に開けられない一方、高齢者でも取り出すことができるように設計した包装である。

CRSF 包装 (プッシュアンドターンタイプ) の開け方

- ・ ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

(2) 包装

30 錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製キャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV-1 感染症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、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（ヒト免疫不全ウイルス [HIV] -1 RNA 量が 50 copies/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、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者に使用すること。[17.1.1-17.1.3 参照]
- 5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。
- 5.3 本剤は以下の場合に限り使用すること。
 - ・長時間作用型の薬剤であるカボテグラビル注射剤の投与に先立って、経口導入としてカボテグラビルへの忍容性を確認する。
 - ・カボテグラビル注射剤を予定するスケジュール通りに投与できない場合の代替薬として使用する。

（解説）

- 5.1 長時間作用型 CAB 注射剤は、長時間作用型 RPV 注射剤と併用して用いる HIV-1 感染症患者のウイルス学的抑制の維持を目的とした 2 ヶ月間隔又は 1 ヶ月間隔投与の新規 2 剤併用投与レジメンである。CAB 経口剤は、CAB 注射剤の投与に先立って、CAB に対する安全性及び忍容性を確認するための経口導入、又は注射剤投与がスケジュールに従って投与できない際の代替投与として RPV 経口剤と併用して用いられる。本剤の治療対象を適切に選択するため、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の結果に基づき設定している。本剤は、以下のいずれの条件にも当てはまる HIV-1 感染症患者に対して使用すること。
 - ・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（ヒト免疫不全ウイルス [HIV] -1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られている患者
 - ・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ない患者
- 5.2 HIV は変異しやすいウイルスで、抗 HIV 薬の存在下では抗 HIV 薬が効果を示さないウイルス（薬剤耐性 HIV）に変異することがある。耐性変異は薬剤の効果に関連するので、抗 HIV 薬による治療を開始するにあたって、患者が薬剤耐性 HIV に感染していた場合には、十分な治療効果は期待できず治療失敗につながる可能性がある。本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。
- 5.3 CAB に対する忍容性を確認するため、CAB 経口剤+RPV 経口剤の経口導入を設定した。また、CAB 注射剤+RPV 注射剤をスケジュール通りに投与できない場合の代替手段として、CAB 錠+RPV 錠の経口投与がウイルス学的抑制の維持に有効であるため設定した。なお、国際共同第 III 相臨床試験（201584 試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585 試験及び 207966 試験）の結果に基づき設定している。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

CAB 経口剤の用法・用量は、海外第 II 相臨床試験（LAI116482（LATTE）試験及び 200056（LATTE-2）試

験)、国際共同第 III 相臨床試験 (201584 (FLAIR) 試験) 及び海外第 III 相臨床試験 (201585 (ATLAS) 試験及び 207966 (ATLAS-2M) 試験) の結果に基づき設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤は食事の有無に関わらず投与できるが、リルピピリン経口剤と併用する場合は、食事中又は食直後に経口投与すること。</p> <p>7.2 カボテグラビル注射剤及びリルピピリン注射剤の併用療法の経口導入として用いる場合には、本剤をリルピピリン経口剤との併用により 1 ヶ月間 (少なくとも 28 日間) を目安に経口投与し、カボテグラビル及びリルピピリンに対する忍容性を確認すること。</p> <p>7.3 カボテグラビル注射剤を投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、本剤による代替投与が可能であるが、以下の点に留意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 代替投与可能な期間は 2 ヶ月間までであること。本剤による代替期間が 2 ヶ月間を超える場合は、他の抗 HIV 薬へ切り替えることを考慮すること。 カボテグラビル注射剤を再開する際にはカボテグラビル注射剤の電子添文を参照すること。

(解説)

- 7.1 CAB 経口剤は RPV 経口剤と併用して用いられる製剤であることから、現在の RPV 経口剤の添付文書に基づき設定した。
- 7.2 CAB 注射剤に対する安全性及び忍容性を確認するため、本剤の臨床試験の結果に基づき、CAB 経口剤 + RPV 経口剤の経口導入の期間を設定した。
- 7.3 CAB 注射剤 + RPV 注射剤をスケジュール通りに投与できない場合の代替手段として、本剤の臨床試験成績に基づき、CAB 経口剤 + RPV 経口剤の経口投与がウイルス学的抑制の維持に有効であるため設定した。CAB 経口剤 + RPV 経口剤による代替期間が 2 ヶ月間を超える場合は、他の抗 HIV 薬へ切り替えることを考慮することが必要である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase (評価/参考) 試験番号	対 象	目 的	概 要	投与 期間
第 I 相 (評価) ITZ111451 試験 ¹⁾	外国人健康成人	安全性、忍容性、薬物動態	二重盲検、並行群間比較、無作為化、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験 Part A : (9 例) 被験者 9 例からなる 2 コホート (CAB7 例、プラセボ 2 例) に、5、10、25、及び 50 mg の懸濁液を交互パネルのデザインで単回経口投与 Part B : (10 例) 被験者 10 例からなる 3 コホート (CAB8 例、プラセボ 2 例) に、5、10、及び 25 mg の懸濁液を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与	単回/ 反復
第 IIb 相 (評価) LAI116482 (LATTE) 試験 ²⁾	ART 未治療の成人 HIV-1 感染症患者	有効性、用量設定	無作為化、部分盲検、平行群間比較、用量設定試験 導入療法期 (24 週間) : ■CAB 群 (181 例) : CAB 経口剤 10、30 又は 60 mg + ABC・3TC 又は TDF・FTC を 1 日 1 回経口投与 ■EFV 群 (62 例) : EFV + ABC・3TC 又は TDF・FTC を 1 日 1 回経口投与	312 週間～

V. 治療に関する項目

Phase (評価/参考) 試験番号	対 象	目 的	概 要	投与 期間
			維持療法期 (72 週間) : ■CAB+RPV 群 (160 例) : CAB 経口剤 10、30 又は 60 mg+RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回経口投与 ■EFV 群 (47 例) : EFV+ABC・3TC 又は TDF・FTC を 1 日 1 回経口投与 非盲検期 (投与 96 週以降) : (129 例) CAB 経口剤 30 mg+RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回経口投与	
第 IIb 相 (評価) 200056 (LATTE-2) 試験 ^{3、4、5)}	ART 未治療の成人 HIV-1 感染症患者	有効性、安全性、注射剤の用量設定	非盲検、無作為化、並行群間比較、3 パート、用量設定試験 導入療法期 (20 週間) : (309 例) CAB 経口剤 30 mg+ABC・3TC を 1 日 1 回経口投与。最後の 4 週間は、RPV 経口剤 25 mg を追加で併用し、1 日 1 回経口投与 維持療法期 (96 週間) : ■CAB+RPV Q4W 群 (115 例) : CAB 注射剤 800 mg+RPV 注射剤 600 mg を初回筋肉内投与し、以降は 4 週間隔で CAB 注射剤 400 mg+RPV 注射剤 600 mg を筋肉内投与 ■CAB+RPV Q8W 群 (115 例) : CAB 注射剤 800 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与し、4 週後に CAB 注射剤 600 mg を筋肉内投与、その 4 週後に CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与。以降は 8 週間隔で CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与 ■CAB+ABC・3TC 群 (56 例) : CAB 経口剤 30 mg+ABC・3TC を 1 日 1 回経口投与 延長療法期以降 : (44 例) CAB+RPV Q8W 又は Q4W を継続	180 週間
第 III 相 (評価) 201584 (FLAIR) 試験 ^{6、7)}	ART 未治療の成人 HIV-1 感染症患者	有効性、安全性	非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験 導入療法期 (20 週間) 629 例、日本人患者 20 例含む DTG・ABC・3TC 配合剤を 1 日 1 回経口投与 維持療法期 (導入療法期終了から 100 週間) ■CAB+RPV 群 (283 例) : CAB 経口剤 30 mg+RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回 4~5 週間経口投与後、CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与。以降は CAB 注射剤 400 mg+RPV 注射剤 600 mg 4 週間隔 (Q4W) で筋肉内投与 ■CAR 群 (283 例) : DTG・ABC・3TC 配合剤を継続投与 延長療法期 (維持療法期終了後~) ■CAB+RPV 群 (243 例) : CAB+RPV Q4W 投与を継続投与 ■維持療法期に CAR 群で、CAB+RPV Q4W 投与に切り替えた群 (232 例)	120 週間~
第 III 相 (評価) 201585	ART 既治療の成人 HIV-1 感	有効性、安全性、忍容性	非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験	96 週間

Phase (評価/参考) 試験番号	対 象	目 的	概 要	投与 期間
(ATLAS) 試験 ^{8, 9)}	感染症患者		<p>維持療法期 (52 週間) ■CAB+RPV 群 (308 例) : CAB 経口剤 30 mg+RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回 4~5 週間経口投与。その後 CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与し、以降は Q4W (±7 日間) で CAB 注射剤 400 mg +RPV 注射剤 600 mg を筋肉内投与 ■CAR 群 (308 例) : 2 種類の NRTI+INSTI、PI 又は NNRTI を経口投与</p> <p>維持療法期終了後、CAB+RPV 8 週間隔 (Q8W) 投与を CAB +RPV Q4W 投与と比較する ATLAS-2M 試験への移行、あるいは、ATLAS 試験の延長療法期内での投与継続を選択可能</p> <p>延長療法期 (維持療法期終了から 44 週間) ■CAB+RPV 群 (308 例) : 維持療法期に CAB+RPV 群で、引き続き CAB+RPV Q4W 投与 ■延長療法期に CAB+RPV Q4W 投与に切り替えた群 (174 例) : 維持療法期に CAR 群で、CAB+RPV Q4W 投与に切り替え</p>	
第IIIb 相 (評価) 207966 (ATLAS-2M) 試験 ^{10, 11, 12)}	ART 既治療の成人 HIV-1 感染症患者	有効性、安全性	<p>非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証試験</p> <p>ATLAS 試験の維持療法期以降を完了した患者を含む、安定した ART 療法を受けている下記 2 グループの患者を対象とし、CAB+RPV Q8W 群又は CAB+RPV Q4W 群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>Group 1 : ATLAS 試験の CAR 群の患者を含め、ART 標準療法を受けていた患者。(CAB 経口剤 30 mg+RPV 経口剤 25 mg 1 日 1 回の 28 日間 (±3 日) 経口投与を開始し、Q8W 又は Q4W に割り付け。)</p> <p>Group 2 : ATLAS 試験から ATLAS-2M 試験に移行し、CAB+RPV Q4W の筋肉内投与を受けている患者。</p> <p>維持療法期 (100 週間) ■CAB+RPV Q8W 群 (522 例) : Group 1 は CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与し、4 週後に CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与。以降は 8 週間隔で CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与。(Group1 は注射剤として 96 週間投与。) Group 2 は初回より 8 週間隔で CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与。 ■CAB+RPV Q4W 群 (523 例) : Group 1 は CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与し、以降は CAB 注射剤 400 mg+RPV 注射剤 600 mg を 4 週間隔 (Q4W) で筋肉内投与。(Group1 は注射剤として 96 週間投与。) Group 2 は初回より 4 週間隔で CAB 注射剤 400 mg+RPV 注射剤 600 mg を筋肉内投与。</p> <p>維持療法期を完了した患者は、割り付けられた CAB+RPV 投与 (Q4W 又は Q8W) を引き続き受ける延長療法期への移行が選択可能であった。</p>	100 週間~

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

<外国人における試験>

単回／反復経口投与試験（第 I / 第 II a 相試験：ITZ111451 試験）¹⁾

健康男女被験者に CAB を単回及び反復経口投与した時の安全性、忍容性、及び PK を検討すること、並びに成人 HIV 感染症患者に健康被験者の最大耐用量で CAB を 10 日間単剤投与した時の安全性、忍容性、PK、及び抗ウイルス活性を検討した。

Part	被験者	用量／剤型／投与経路	投与回数／投与期間
Part A	健康成人	CAB 5、10、25、50 mg／懸濁液／経口 プラセボ	単回投与
Part B	健康成人	CAB 5、10、25 mg／懸濁液／経口 プラセボ	反復投与、1 日 1 回 ／14 日間
Part C	HIV 感染症患者	30 mg (6×5 mg)／錠剤／経口 プラセボ	反復投与、1 日 1 回 ／10 日間

健康被験者に CAB 懸濁液 5、10、25、50 mg を単回経口投与、あるいは 5、10、25 mg を反復経口投与した時の忍容性は良好であった。また、HIV-1 感染症患者に、CAB 錠剤 30 mg を反復経口投与した時の忍容性は良好であった。死亡や重篤な有害事象は認められなかった。Part A、Part B 及び Part C を通して、Grade 3 及び Grade 4 の有害事象は認められなかった。

<外国人における試験>

単回投与マスバランス試験（第 I 相試験：LAI117008 試験）¹³⁾

健康成人被験者を対象に、¹⁴C]-CAB を単回経口投与した時の回収、排泄、及び薬物動態を検討する非盲検、非無作為化、マスバランス試験、並びに健康成人被験者における治療用量を超える用量の CAB の薬物動態を検討するプラセボ対照無作為化試験を実施した。

健康成人男性被験者 6 例に¹⁴C]-CAB を約 70 μ Ci (0.96MBq) 含む経口液剤として、CAB の目標用量 30 mg（実際の平均用量 26.7 mg）を絶食下で経口投与した。CAB を単回経口投与した時の忍容性は良好であった。死亡、死に至る重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象の報告はなかった。また、有害事象の発現率は低く、それらの多くは軽度であった。

被験者に、治療用量を上回る CAB150 mg (5×30 mg 錠) (8 例) 又はプラセボ (2 例) を単回経口投与した。CAB150 mg を単回経口投与した時の忍容性は良好であった。死亡、死に至る重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象の報告はなかった。数例の有害事象が報告されたが、Grade 2 の腹部痙攣を除き、中等度であった。

<外国人における試験>

QTc 評価試験（第 I 相試験：LAI117009 試験）

健康成人被験者を対象に、CAB 150 mg を 12 時間ごとに 3 回経口投与した際の、12 誘導心電図で評価した心伝導に対する影響を、プラセボ及びモキシフロキサシンの単回経口投与と比較評価する、無作為化、部分盲検、反復投与、3 期、均衡化クロスオーバー試験を実施した。

本試験の主要目的は、プラセボとの比較において、ベースラインで調整し時間を一致させた QTcF への最大の影響 (ddQTcF) により判定した、CAB (150 mg) (治療用量を上回る用量) の反復経口投与による影響が認められないことを示すことであった。

治療用量を超える 150 mg の 12 時間ごとの 3 回投与でも、CAB は心再分極に影響を与えなかった。この試験で達した CAB の C_{max} の幾何平均値は、標準的な臨床用量である 30 mg の 1 日 1 回投与の定常状態の C_{max} の約 3 倍、Q4W レジメンの定常状態の C_{max} の約 6 倍であった。

試験を通して、死亡、重篤な有害事象、及び高頻度に発現する有害事象の報告はなかった。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

＜外国人における成績＞

カボテグラビル

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした無作為化並行群間用量設定試験 (LAI116482 (LATTE) 試験) (第 II b 相試験)²⁾

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、一部盲検、用量設定試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 243 例
目的	CAB 経口剤+RPV 経口剤によるウイルス学的抑制効果を評価し、EFV+NRTI 2 剤と比較検討し、CAB の用量反応性を検討する。
試験方法	<p>導入療法期 (24 週間) 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象に、CAB 経口剤 (10、30 又は 60 mg) と NRTI 2 剤 (ABC 600 mg・3TC 300 mg 又は TDF 300 mg・FTC 200 mg 固定用量剤) を 1 日 1 回併用投与する群、あるいは EFV 600 mg と NRTI 2 剤を 1 日 1 回併用投与する群に無作為に割り付け、24 週間投与した。</p> <p>維持療法期 (導入療法期終了から 96 週間) CAB 群でウイルス抑制が認められた患者は、投与 24 週時に NRTI 2 剤を RPV 経口剤 25 mg に変更し、72 週、96 週まで継続した。 EFV 群は NRTI 2 剤の併用投与を 72 週、96 週まで継続した。</p> <p>LATTE 試験</p> <p>主な登録基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のHIV-1感染症患者 CD4陽性リンパ球数が$\geq 200/\text{mm}^3$ HIV-1 RNA量が$\geq 1,000$ copies/mL 抗レトロウイルス薬の治療経験がない 薬剤耐性関連変異を有していない アバカビル投与患者：HLA-B*5701アレル陰性の患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人 HIV-1 感染症患者 スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上である患者 CD4 陽性リンパ球数が 200 cells/μL 以上である患者 抗レトロウイルス薬の投与歴がない (HIV-1 感染症の診断後の過去の治療における抗レトロウイルス薬の投与期間が 10 日以下であることと定義) 患者 薬剤耐性関連変異を有していない患者 ABC 投与患者：HLA-B*5701 アレル陰性の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠又は授乳中の女性 CDC カテゴリーC の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫患者は除く) 中等度又は重度の肝障害を有する患者 6 ヶ月以内に臨床症状を有する肝炎患者で HBs 抗原陽性の慢性 HBV を含む患者 試験中に HCV 治療の必要性が予想される患者 クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満 (Cockcroft-Gault 式による) の患者 スクリーニング前 90 日以内あるいは 28 日以内に HIV-1 ワクチンあるいは免疫調節剤の投与を受けた患者 臨床的に意義のある臨床検査値異常のある患者
主要評価項目	ITT-E 集団において、Snapshot アルゴリズムによる維持療法期 48 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビルン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 日 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none">・全来院期間で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム)・全来院毎の血漿中 HIV-1 RNA 量の絶対値及びベースライン時からの変化量・全来院毎の血漿中 CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースライン時からの変化量・プロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗 (PDVF) が認められた患者における CAB、RPV 及び本試験で使用する他の抗 HIV 薬に対するウイルス耐性出現の評価 <p>PDVF の定義：</p> <ul style="list-style-type: none">・ウイルス学的ノンレスポンス：投与 4 週までに血漿中 HIV-1 RNA 量の低下が 1.0 log₁₀ copies/mL 未満、又は投与 16 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量 \geq 200 copies/mL が 2 回連続して検出された場合・ウイルス学的リバウンド：HIV-1 RNA 量 < 200 copies/mL に至った後、\geq 200 copies/mL が確認された場合、又は HIV-1 RNA 量が最低値 (\geq 200 copies/mL) から、$>$ 0.5 log₁₀ copies/mL の増加が 2 回以上連続して検出された場合 <ul style="list-style-type: none">・安全性
解析計画	主要評価項目の有効性解析は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者から構成された ITTE 集団を対象に、FDA Snapshot アルゴリズムに基づいて血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合を要約した。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビルン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果	<p>243 例の患者（CAB 10 mg 投与群 60 例、30 mg 投与群 60 例、60 mg 投与群 61 例、EFV 投与群 62 例）に試験薬を一回以上投与し、ITT-E 集団として解析した。</p> <p style="text-align: center;">患者背景 [LATTE 試験、ベースライン時、ITT-E 集団]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">患者背景</th> <th>CAB 10 mg (60例)</th> <th>CAB 30 mg (60例)</th> <th>CAB 60 mg (61例)</th> <th>EFV 600 mg (62例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td> <td>中央値</td> <td>32.0 歳</td> <td>32.5 歳</td> <td>36.0 歳</td> <td>32.5 歳</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>19-54 歳</td> <td>20-57 歳</td> <td>19-56 歳</td> <td>18-70 歳</td> </tr> <tr> <td>性別</td> <td>男性の数 (%)</td> <td>57 (95)</td> <td>58 (97)</td> <td>57 (93)</td> <td>61 (98)</td> </tr> <tr> <td>人種</td> <td>白人の数 (%)</td> <td>37 (62)</td> <td>39 (65)</td> <td>36 (59)</td> <td>39 (63)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ベースラインの HIV-1 RNA 量 中央値 log₁₀ copies/mL (四分位範囲)</td> <td>4.285 (4.035, 4.745)</td> <td>4.175 (3.840, 4.645)</td> <td>4.350 (3.970, 4.790)</td> <td>4.340 (3.880, 4.760)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">CD4 陽性 リンパ球 数</td> <td><200 cells/μL の患者数 (%)</td> <td>2 (3)</td> <td>4 (7)</td> <td>2 (3)</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td>200 to <350 cells/μL の患者数 (%)</td> <td>14 (23)</td> <td>18 (30)</td> <td>16 (26)</td> <td>18 (29)</td> </tr> <tr> <td>≥350 cells/μL の患者数 (%)</td> <td>44 (73)</td> <td>38 (63)</td> <td>43 (70)</td> <td>43 (69)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">B 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">C 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (%)</td> <td>0</td> <td>5 (8)</td> <td>3 (5)</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">CDC カテゴリー</td> <td>A : 無症候性、リンパ 節腫脹又は急性 HIV の患者数 (%)</td> <td>57 (95)</td> <td>53 (88)</td> <td>60 (98)</td> <td>59 (95)</td> </tr> <tr> <td>B : 症候性、非 AIDS の患者数 (%)</td> <td>2 (3)</td> <td>6 (10)</td> <td>1 (2)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>C : AIDS の患者数 (%)</td> <td>1 (2)</td> <td>1 (2)</td> <td>0</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Day1 の NRTI</td> <td>TDF・FTC (%)</td> <td>37 (62)</td> <td>37 (62)</td> <td>37 (61)</td> <td>38 (61)</td> </tr> <tr> <td>ABC・3TC (%)</td> <td>23 (38)</td> <td>23 (38)</td> <td>24 (39)</td> <td>24 (39)</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効性： ・ 24 週時、48 週時、96 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [LATTE 試験、24 週時、48 週時、96 週時、ITT-E 集団] すべての用量の CAB 投与群において、投与 24 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は CAB 群：156/181 例 (86%)、EFV 群：46/62 例 (74%) であった (ITT-E 集団)。 主要評価項目である投与 48 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は CAB 群 149/181 例 (82%)、EFV 群 44/62 例 (71%) であった。 投与 96 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は CAB+RPV 群：137/181 例 (76%)、EFV+NRTIs 群：39/62 例 (63%) であった。</p>					患者背景		CAB 10 mg (60例)	CAB 30 mg (60例)	CAB 60 mg (61例)	EFV 600 mg (62例)	年齢	中央値	32.0 歳	32.5 歳	36.0 歳	32.5 歳	範囲	19-54 歳	20-57 歳	19-56 歳	18-70 歳	性別	男性の数 (%)	57 (95)	58 (97)	57 (93)	61 (98)	人種	白人の数 (%)	37 (62)	39 (65)	36 (59)	39 (63)	ベースラインの HIV-1 RNA 量 中央値 log ₁₀ copies/mL (四分位範囲)		4.285 (4.035, 4.745)	4.175 (3.840, 4.645)	4.350 (3.970, 4.790)	4.340 (3.880, 4.760)	CD4 陽性 リンパ球 数	<200 cells/μL の患者数 (%)	2 (3)	4 (7)	2 (3)	1 (2)	200 to <350 cells/μL の患者数 (%)	14 (23)	18 (30)	16 (26)	18 (29)	≥350 cells/μL の患者数 (%)	44 (73)	38 (63)	43 (70)	43 (69)	B 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (%)		0	0	0	0	C 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (%)		0	5 (8)	3 (5)	1 (2)	CDC カテゴリー	A : 無症候性、リンパ 節腫脹又は急性 HIV の患者数 (%)	57 (95)	53 (88)	60 (98)	59 (95)	B : 症候性、非 AIDS の患者数 (%)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	2 (3)	C : AIDS の患者数 (%)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	Day1 の NRTI	TDF・FTC (%)	37 (62)	37 (62)	37 (61)	38 (61)	ABC・3TC (%)	23 (38)	23 (38)	24 (39)	24 (39)
患者背景		CAB 10 mg (60例)	CAB 30 mg (60例)	CAB 60 mg (61例)	EFV 600 mg (62例)																																																																																										
年齢	中央値	32.0 歳	32.5 歳	36.0 歳	32.5 歳																																																																																										
	範囲	19-54 歳	20-57 歳	19-56 歳	18-70 歳																																																																																										
性別	男性の数 (%)	57 (95)	58 (97)	57 (93)	61 (98)																																																																																										
人種	白人の数 (%)	37 (62)	39 (65)	36 (59)	39 (63)																																																																																										
ベースラインの HIV-1 RNA 量 中央値 log ₁₀ copies/mL (四分位範囲)		4.285 (4.035, 4.745)	4.175 (3.840, 4.645)	4.350 (3.970, 4.790)	4.340 (3.880, 4.760)																																																																																										
CD4 陽性 リンパ球 数	<200 cells/μL の患者数 (%)	2 (3)	4 (7)	2 (3)	1 (2)																																																																																										
	200 to <350 cells/μL の患者数 (%)	14 (23)	18 (30)	16 (26)	18 (29)																																																																																										
	≥350 cells/μL の患者数 (%)	44 (73)	38 (63)	43 (70)	43 (69)																																																																																										
B 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (%)		0	0	0	0																																																																																										
C 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (%)		0	5 (8)	3 (5)	1 (2)																																																																																										
CDC カテゴリー	A : 無症候性、リンパ 節腫脹又は急性 HIV の患者数 (%)	57 (95)	53 (88)	60 (98)	59 (95)																																																																																										
	B : 症候性、非 AIDS の患者数 (%)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	2 (3)																																																																																										
	C : AIDS の患者数 (%)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)																																																																																										
Day1 の NRTI	TDF・FTC (%)	37 (62)	37 (62)	37 (61)	38 (61)																																																																																										
	ABC・3TC (%)	23 (38)	23 (38)	24 (39)	24 (39)																																																																																										

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)					
血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [LATTE 試験、24 週時、48 週時、96 週時、ITT-E 集団]					
	CAB 10 mg (60 例)	CAB 30 mg (60 例)	CAB 60 mg (61 例)	CAB 全体 (181 例)	EFV 600 mg (62 例)
投与 24 週時 例数 (%) [95% CI]	52 (87) [78, 95]	51 (85) [76, 94]	53 (87) [78, 95]	156 (86) [81, 91]	46 (74) [63, 85]
投与 48 週時 例数 (%) [95% CI]	48 (80) [70, 90]	48 (80) [70, 90]	53 (87) [78, 95]	149 (82) [77, 88]	44 (71) [60, 82]
投与 96 週時 例数 (%) [95% CI]	41 (68) [57, 80]	45 (75) [64, 86]	51 (84) [74, 93]	137 (76) [69, 82]	39 (63) [51, 75]

24 週時の HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化量における中央値は 10 mg 群、30 mg 群、60 mg 群でそれぞれ-2.7、-2.6、及び-2.8 log₁₀であった。いずれの用量でも最大のウイルス量の減少が認められ、CAB の血中濃度とウイルス学的反応との間に関連性は認められなかった。ウイルス学的抑制に至るまでの時間は、EFV 群と比較して CAB 群で短時間であった (ログランク検定、 $p < 0.0001$)。血漿中 HIV-1 RNA ウイルス量の減少率は、CAB の 3 用量で同程度であった。

維持療法期、CAB と RPV の併用投与において、投与 96 週時までウイルス学的抑制の効果は持続した。

ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL) の概要 [LATTE 試験、96 週時、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)					
アウトカム	CAB 10 mg (60 例)	CAB 30 mg (60 例)	CAB 60 mg (61 例)	CAB 全体 (181 例)	EFV 600 mg (62 例)
	例数 (%)				
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)	41 (68)	45 (75)	51 (84)	137 (76)	39 (63)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)	9 (15)	6 (10)	3 (5)	18 (10)	10 (16)
HIV-1 RNA 量が < 50 copies/mL 未達成であった症例 (%)	4 (7)	1 (2)	1 (2)	6 (3)	1 (2)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	4 (2)	3 (5)
HIV-1 RNA 量が < 50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	5 (3)	5 (8)
抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)	0	3 (5)	0	3 (2)	1 (2)
ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)	10 (17)	9 (15)	7 (11)	26 (14)	13 (21)
有害事象/死亡により中止した症例 (%)	1 (2)	1 (2)	4 (7)	6 (3)	8 (13)
他の理由により中止した症例 (%)	8 (13)	8 (13)	3 (5)	19 (10)	4 (6)
データ欠損した症例 (%)	1 (2)	0	0	1 (<1)	1 (2)

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果 (つづき)	・ ベースラインからの血漿中 CD4 陽性リンパ球数の変化量 [LATTE 試験、24 週時、48 週時、96 週時、ITT-E 集団]					
	ベースラインからの血漿中 CD4 陽性リンパ球数の変化量 [LATTE 試験、24 週時、48 週時、96 週時、ITT-E 集団]					
		CAB 10 mg (60 例)	CAB 30 mg (60例)	CAB 60 mg (61例)	CAB 全体 (181例)	EFV 600 mg (62例)
	投与24週時 例数	56	53	56	165	47
	平均値 (標準偏差) (cells/ μ L)	172.5 (112.04)	180.9 (161.43)	204.0 (166.78)	185.9 (148.26)	143.4 (145.18)
	中央値 (四分位範囲) (cells/ μ L)	158.0 (83.5, 236.5)	196.0 (88.0, 281.0)	182.5 (104.0, 284.0)	185.0 (95.0, 270.0)	159.0 (43.0, 212.0)
	投与48週時 例数	51	53	54	158	44
	平均値 (標準偏差) (cells/ μ L)	235.1 (179.89)	241.6 (182.90)	259.0 (154.21)	245.5 (171.81)	262.5 (201.33)
	中央値 (四分位範囲) (cells/ μ L)	203.0 (126.0, 294.0)	235.0 (131.0, 369.0)	240.0 (164.0, 370.0)	219.0 (141.0, 343.0)	216.0 (133.5, 363.0)
	投与96週時 例数	46	46	52	144	41
	平均値 (標準偏差) (cells/ μ L)	269.4 (204.32)	267.5 (196.27)	286.2 (181.50)	274.8 (192.57)	281.7 (232.90)
	中央値 (四分位範囲) (cells/ μ L)	236.5 (135.0, 359.0)	249.5 (118.0, 348.0)	271.5 (150.5, 355.0)	259.5 (137.0, 355.0)	289.0 (158.0, 415.0)

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビルン塩酸塩との併用において、通常、成人には1回1錠（カボテグラビルとして 30 mg）を1日1回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>・ ベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量の変化量 [LATTE 試験、24 週時、48 週時、96 週時、ITT-E 集団]</p> <p style="text-align: center;">ベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量の変化量 (log₁₀ copies/mL) [LATTE 試験、24 週時、48 週時、96 週時、ITT-E 集団]</p>							
		CAB 10 mg (60 例)	CAB 30 mg (60例)	CAB 60 mg (61例)	CAB 全体 (181例)	EFV 600 mg (62例)		
	投与24週時 例数	56	53	56	165	48		
	平均値 (標準偏差)	-2.832 (0.5469)	-2.661 (0.6489)	-2.831 (0.6299)	-2.777 (0.6109)	-2.694 (0.6855)		
	中央値 (四分位範囲)	-2.720 (-3.190, -2.445)	-2.570 (-3.100, -2.250)	-2.780 (-3.245, -2.355)	-2.690 (-3.150, -2.350)	-2.815 (-3.195, -2.135)		
	投与48週時 例数	51	53	54	158	44		
	平均値 (標準偏差)	-2.683 (0.6643)	-2.604 (0.7857)	-2.800 (0.5943)	-2.696 (0.6862)	-2.676 (0.6786)		
	中央値 (四分位範囲)	-2.660 (-3.120, -2.400)	-2.510 (-2.990, -2.250)	-2.765 (-3.200, -2.360)	-2.675 (-3.120, -2.330)	-2.735 (-3.100, -2.135)		
	投与96週時 例数	45	48	52	145	40		
	平均値 (標準偏差)	-2.672 (0.5273)	-2.609 (0.6345)	-2.780 (0.5941)	-2.690 (0.5887)	-2.731 (0.6599)		
	中央値 (四分位範囲)	-2.600 (-2.990, -2.330)	-2.540 (-3.000, -2.130)	-2.740 (-3.175, -2.355)	-2.640 (-3.100, -2.290)	-2.735 (-3.175, -2.230)		
	<p>・ プロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗 (PDVF) が認められた患者の割合 [LATTE 試験、48 週時、72 週時、ITT-E 集団]</p> <p>導入療法期、投与 24 週時の CAB 投与群におけるプロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗例は、各用量群で 1 例ずつ認められた。このうち遺伝型及び表現型耐性変異を示した患者は認められなかった。</p> <p>維持療法期における CAB 投与群におけるプロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗例は、10 mg 投与群に 2 例 (投与 48 週時及び 72 週時)、30 mg 群に 1 例 (投与 36 週時) 認められた。このうち、NNRTI (E138Q) 及びインテグラーゼ阻害剤 (Q148R) に対する耐性変異が 10 mg 投与群 1 例に認められた。この 1 例の投与 48 週時の Fold Change (FC) はエトラビリン感受性 2.04、RPV 感受性 1.83、CAB 感受性 3.08、ラルテグラビル感受性 30 であった。</p>							
	<p>PDVF が認められた患者のウイルス学的特性 [LATTE 試験、48 週時、72 週時、PDVF 確認集団]</p>							
	群	PDVFに 至った週	ベースライン時の 耐性変異		PDVF 時の 耐性変異		薬剤に対する感受性 Fold Change	
			RT	INSTI	RT	INSTI	NNRTI	INSTI
CAB 10 mg	48	None	None	E138Q	Q148R	RPV (1.83) ETV (2.04)	CAB (3.08) RAL (30)	
CAB 10 mg	72	None	None	K101K/E E138E/A	None	RPV (4.6)	None	

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果 (つづき)

【サブグループ解析】

・患者背景別の、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [LATTE 試験、24 週時、48 週時、96 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)

患者背景別の、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [LATTE 試験、24 週時、48 週時、96 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)

層別解析		週数	CAB 10 mg	CAB 30 mg	CAB 60 mg	CAB 全体	EFV
			(60 例)	(60 例)	(61 例)	(181 例)	600 mg
			n/N (%)				
ベースライン (HIV-1 RNA 量) (copies/mL)	< 100,000	24	46/52 (88)	46/53 (87)	44/49 (90)	136/154 (88)	40/54 (74)
		48	42/52 (81)	42/53 (79)	44/49 (90)	128/154 (83)	38/54 (70)
		96	37/52 (71)	40/53 (75)	43/49 (88)	120/154 (78)	32/54 (59)
	≥100,000	24	6/8 (75)	5/7 (71)	9/12 (75)	20/27 (74)	6/8 (75)
		48	6/8 (75)	6/7 (86)	9/12 (75)	21/27 (78)	6/8 (75)
		96	4/8 (50)	5/7 (71)	8/12 (67)	17/27 (63)	7/8 (88)
背景療法の NRTI 注)	ABC・3TC	24	19/23 (83)	19/21 (90)	21/24 (88)	59/68 (87)	17/23 (74)
		48	19/23 (83)	15/21 (71)	20/24 (83)	54/68 (79)	16/23 (70)
		96	18/23 (78)	16/21 (76)	20/24 (83)	54/68 (79)	13/23 (57)
	TDF・FTC	24	33/37 (89)	32/39 (82)	32/37 (86)	97/113 (86)	29/39 (74)
		48	29/37 (78)	33/39 (85)	33/37 (89)	95/113 (84)	28/39 (72)
		96	23/37 (62)	29/39 (74)	31/37 (84)	83/113 (73)	26/39 (67)

注) 16 週目又は治験薬中止時のいずれか早い方の背景療法の NRTI。CAB 群の患者は、24 週目に NRTI を中止し、24 週から 96 週まで 2 つの薬剤レジメン (CAB+RPV) を使用。

安全性：

< 有害事象 (維持療法期) >

96 週時までの有害事象は、CAB 群 171/181 例 (94%)、EFV 群 60/62 例 (97%) に認められた。

< 死亡を含む重篤な有害事象 (維持療法期) >

96 週時の解析時点で、本試験中に死亡は認められなかった。

CAB 群に重篤な有害事象は 19/181 例 (10%) 認められたが、治験薬と関連が否定できない事象は認められなかった。EFV 群に重篤な有害事象は 4/62 例 (6%) 認められ、自殺企図の 1 例が治験薬と関連ありと判断された。

< 臨床検査値異常の有害事象 (維持療法期) >

臨床検査値異常の有害事象は、Grade 1 又は 2 の ALT 異常が、CAB 10 mg 群で 8/60 例 (13%)、30 mg 群で 11/60 例 (18%)、60 mg 群で 15/61 例 (25%)、及び EFV 群で 12/62 例 (19%) に認められた。このうち CAB 60 mg 及び ABC・3TC を投与された 2 例で、4 週時及び 8 週時に ALT 値が正常値上限の 8 倍以上に上昇し、投与中止に至った。投与中止後回復し、治験薬との関連が否定できないと判断された。この 2 例は背景因子に Grade 1 の ALT 異常値と脂肪肝を有していたが、肝炎は認められなかった。

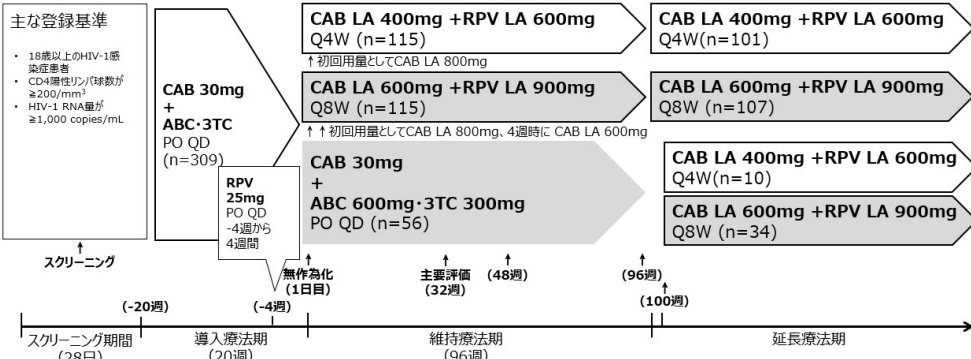
ALT 異常の有害事象 Grade と CAB 投与量に関連性は認められなかった。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>RPV 経口剤 25 mg の 1 日 1 回投与と併用した CAB 経口剤 (10 mg、30 mg、及び 60 mg) の 1 日 1 回投与のすべての用量において、主要評価項目である投与 48 週時で同様の有効性が示されたため、有効性及び安全性が認められた場合に事前に規定した中用量 (30 mg) を選択し、第 III 相試験の経口導入療法期の投与量とした。</p> <p>薬物動態 36 週時 (維持療法期) : CAB 投与群の投与前血中濃度 (C₀) は、用量に依存して増加した。投与 36 週時における CAB 投与群の患者別の幾何平均 C₀ は、10、30、及び 60 mg 1 日 1 回投与後の <i>in vitro</i> での PA-IC₉₀ (蛋白結合調節後 90% 阻害濃度 : 0.166 µg/mL) と比較して、それぞれ 8 倍、24 倍、及び 50 倍であった。 投与 36 週時における RPV の患者別の幾何平均 C₀ は、CAB10、30、及び 60 mg 1 日 1 回投与後の <i>in vitro</i> での PA-IC₉₀ (12 ng/mL) と比較して、5~7 倍であった。</p>
----------	---

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした非盲検並行群間比較試験 (200056 (LATTE-2) 試験) (第 II b 相試験) 3、4、5)

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、用量設定試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 286 例
目的	CAB+ABC・3TC の経口投与を対照に、4 週間隔投与、8 週間隔投与の CAB 注射剤+RPV 注射剤の筋肉内投与の有効性を検証し、安全性、忍容性を検討する。
試験方法	<p>導入療法期 (20 週間) CAB 経口剤 30 mg と NRTI2 剤 (ABC 600 mg・3TC 300 mg) を 1 日 1 回 20 週間併用投与した。維持療法期開始 4 週前に、RPV 経口剤 25 mg 1 日 1 回経口投与を追加した。</p> <p>維持療法期 (96 週間) 導入療法期で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者を、下記の投与群に 2:2:1 の割合で無作為に割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Q8W 群 : CAB 注射剤 800 mg + RPV 注射剤 900 mg を初回筋肉内投与し、4 週後に CAB 注射剤 600 mg を筋肉内投与し、その 4 週後に CAB 注射剤 600 mg + RPV 注射剤 900 mg を筋肉内投与。以降は 8 週間隔で CAB 注射剤 600 mg + RPV 注射剤 900 mg を 96 週間筋肉内投与 ■ Q4W 群 : CAB 注射剤 800 mg + RPV 注射剤 600 mg を初回筋肉内投与し、以降は 4 週間隔で CAB 注射剤 400 mg + RPV 注射剤 600 mg を 96 週間筋肉内投与 ■ CAB+ABC・3TC 群 : CAB 経口剤 30 mg + ABC 600 mg・3TC 300 mg を 96 週間 1 日 1 回投与 <p>延長療法期 (維持療法期終了後~) 維持療法期投与 96 週後まで Q8W 群又は Q4W 群で治療効果が十分な患者には 256 週後まで継続した。維持療法期に CAB+ABC・3TC 群に割り付けられた患者に対しては、延長療法期 (維持療法期開始から 100 週後) に注射剤投与レジメン (Q8W 又は Q4W) に治療を切り替え、256 週後まで継続した。</p> <p>LATTE-2 試験</p>  <p>The flowchart illustrates the trial design. It starts with a screening period of 28 days (-20 weeks). At week -4, patients are randomized into three groups: CAB 30mg + ABC・3TC PO QD (n=309), CAB 30mg + ABC 600mg・3TC 300mg PO QD (n=56), and CAB 30mg + ABC 600mg・3TC 300mg PO QD (n=56). The first two groups receive RPV 25mg PO QD from week -4 to week 0. The trial is divided into an introduction phase (20 weeks), a maintenance phase (96 weeks), and an extension phase. At week 0, patients are further randomized into three groups: CAB LA 400mg + RPV LA 600mg Q4W (n=115), CAB LA 600mg + RPV LA 900mg Q8W (n=115), and CAB LA 400mg + RPV LA 600mg Q4W (n=10) / CAB LA 600mg + RPV LA 900mg Q8W (n=34). Key events include primary evaluation at weeks 32 and 48, and final evaluation at week 96. The extension phase continues until week 100.</p>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビルン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・成人 HIV-1 感染症患者 ・CD4 陽性リンパ球数が 200 cells/μL 以上である患者 ・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上である患者 ・抗レトロウイルス薬の投与歴がない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠又は授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性 ・薬剤耐性関連変異を有している患者 ・中等度又は重度の肝機能障害患者。HBV ウイルス感染による慢性肝炎を含め投与前 6 ヶ月間での臨床症状のある肝炎の既往を有する患者。肝炎ウイルス感染の有無に関わらず、肝硬変の既往がある患者 ・抗凝固剤を慢性的に使用している又は使用する可能性のある患者 ・クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満 (Cockcroft-Gault 式による) の患者 ・HLA-B*5701 アレル陽性かつ NRTI を ABC 以外の併用療法に変更できない患者 ・臨床的に意義のある臨床検査値異常のある患者
主要評価項目	ITT-ME 集団において、Snapshot アルゴリズムによる維持療法期投与 32 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・全来院期間で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 ・全来院毎の血漿中 HIV-1 RNA 量、CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースライン時からの変化量 ・プロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗 (PDVF) が認められた患者における CAB、RPV 及び試験で使用する他の抗 HIV 薬に対するウイルス耐性出現の評価 PDVF の定義： <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的ノンレスポンス：投与 4 週までに血漿中 HIV-1 RNA 量の低下が $1.0 \log_{10}$ copies/mL 未満、又は投与 16 週後に血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 200 copies/mL が 2 回連続して検出された場合 ・ウイルス学的リバウンド：HIV-1 RNA 量 < 200 copies/mL に至った後、≥ 200 copies/mL が 2 回連続して確認された場合、又は HIV-1 RNA 量が最低値 (≥ 200 copies/mL) から、$> 0.5 \log_{10}$ copies/mL の増加が 2 回連続して検出された場合 ・有害事象及び臨床検査値異常の発現頻度及び重症度 ・48 週時及び 96 週時における CAB 及び RPV の薬物動態解析
解析計画	<p>主要有効性解析にはベイズ確率モデルを用い、奏効率の事後確率が 90%以上である場合に統計学的に肯定的な結果が得られるものとした。非劣性マージンを-10%とし、CAB+ABC・3TC の経口投与に対する CAB 注射剤+RPV 注射剤筋肉内投与の非劣性を検討した。</p> <p>主要な有効性解析は、維持療法期中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者から構成された ITT-ME 集団を対象に、FDA Snapshot アルゴリズムに基づいて維持療法期 32 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合を算出した。</p>
結果	<p>288 例の患者が導入療法期を完了し、ITT-ME 集団として解析した。286 例の患者が維持療法期へ移行し、Q8W 群 115 例、Q4W 群 115 例、CAB+ABC・3TC 群 56 例に割り付けられた。導入療法期の 20 週間で血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満となった患者の割合は 91% (282 例) で、最初の 8 週間の治療で 90% (279 例) の患者が血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した。PDVF が 1 例に認められた。</p>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

患者背景		患者背景 [LATTE-2 試験、ベースライン時、ITT-ME 集団]		
		Q8W (115例)	Q4W (115例)	CAB+ ABC・3TC (56例)
年齢	中央値	35.0 歳	36.0 歳	35.0 歳
	範囲	20-64 歳	19-62 歳	19-57 歳
性別	男性の数 (%)	107 (93)	109 (95)	46 (82)
人種	白人の数 (%)	93 (81)	94 (82)	39 (70)
CD4 陽性 リンパ球数	<200 cells/ μ L の患者数 (%)	3 (3)	2 (2)	0
	200 to <350 cells/ μ L の患者数 (%)	30 (26)	23 (20)	8 (14)
	\geq 350 cells/ μ L の患者数 (%)	82 (71)	90 (78)	48 (86)
B 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (%)		0	0	0
C 型肝炎ウイルスのみ 陽性の患者数 (%)		3 (3)	5 (4)	2 (4)
CDC カテ ゴリー	A : 無症候性、 リンパ節腫脹又は 急性 HIV の 患者数 (%)	109 (95)	105 (91)	51 (91)
	B : 症候性、 非 AIDS の患者数 (%)	5 (4)	8 (7)	5 (9)
	C : AIDS の患者数 (%)	1 (<1)	2 (2)	0

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には1回1錠（カボテグラビルとして 30 mg）を1日1回経口投与する。」である。

結果 (つづき)

有効性：

・32週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [LATTE-2 試験、32週時 (維持療法期)、ITT-ME 集団] [主要評価項目]

主要評価項目である維持療法期投与 32 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は Q8W 群 109/115 例 (95%)、Q4W 群 108/115 例 (94%)、CAB+ABC・3TC 群 51/56 例 (91%) であった。Q8W 群及び Q4W 群は、CAB+ABC・3TC 群に対する非劣性を検討するための事前に規定された有効性の基準を満たしていた (事後確率 >90% ; ベイズ解析)。投与 32 週後における CAB+ABC・3TC 群との差は、Q8W 群で 3.7% (95%信頼区間: -4.8%~12.2%)、Q4W 群で 2.8% (95%信頼区間: -5.8%~11.5%) であった。

・ウイルス学的治療アウトカム [LATTE-2 試験、32 週時 (維持療法期)、ITT-ME 集団] (Snapshot 解析)

ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL) の概要 [LATTE-2 試験、32 週時、ITT-ME 集団] (Snapshot 解析)

アウトカム	Q8W (115例)	Q4W (115例)	CAB+ABC・ 3TC (56例)
	例数 (%)		
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)	109 (95)	108 (94)	51 (91)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)	5 (4)	1 (<1)	2 (4)
HIV-1 RNA 量が < 50 copies/mL 未達成であった症例 (%)	3 (3)	1 (<1)	1 (2)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)	1 (<1)	0	1 (2)
HIV-1 RNA 量が < 50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)	1 (<1)	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)	1 (<1)	6 (5)	3 (5)
有害事象/死亡により中止した症例 (%)	0	4 (3)	1 (2)
他の理由により中止した症例 (%)	1 (<1)	2 (2)	2 (4)

・256 週時までにプロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗 (PDVF) が認められた患者の割合 [LATTE-2 試験、256 週時 (延長療法期)、ITT-ME 集団] (Snapshot 解析) [副次評価項目]

導入療法期及び投与 256 週時までの延長療法期での CAB 投与群におけるプロトコールで規定されたウイルス学的治療失敗例は、Q8W 群に 2 例 (投与 4 及び 48 週時)、CAB+ABC・3TC 群 1 例 (投与 8 週時) に認められた。

維持療法期投与 48 週時、延長療法期の投与 160 週時までに PDVF が認められた患者はいなかった。

安全性：

導入療法期及び維持療法期投与 96 週時までの有害事象は、Q8W 群 115/115 例 (100%)、Q4W 群 115/115 例 (100%)、CAB+ABC・3TC 群 54/56 例 (96%) に認められた。

導入療法期及び維持療法期投与 96 週時までの副作用発現率は、Q8W 群で 110/115 例 (96%)、Q4W 群で 113/115 例 (98%)、CAB+ABC・3TC 群で 21/56 例 (38%) であった。

CAB+ABC・3TC 群では、悪心 5/56 例 (9%)、頭痛 4/56 例 (7%)、無力症 3/56 例 (5%)、疲労及び下痢がそれぞれ 2/56 例 (4%) が最もよく認められる副作用として報告された。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国際共同第Ⅲ相臨床試験>

1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした非劣性試験 (201584 (FLAIR) 試験) 6, 7)

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、非劣性検証試験
対象	抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 629 例 (日本人患者 20 例を含む)
目的	経口 ART によるウイルス学的抑制が得られた後、経口 ART の継続群に対する CAB 注射剤+RPV 注射剤の 4 週間隔筋肉内投与へ切り替えた群の非劣性を検証し、安全性、忍容性を検討する。
試験方法	<p>ART による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象にインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) を含む 1 日 1 回 1 錠のレジメンから、CAB と RPV の併用療法に変更した後のウイルス学的抑制の維持を目的とした非盲検試験に 629 例を組み入れた。</p> <p>導入療法期 (20 週間) 組み入れられた患者にドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン (DTG・ABC・3TC) 配合剤 [HLA-B*5701 陽性患者では、DTG とアバカビル以外の核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2 剤] を 1 日 1 回、20 週間経口投与した。</p> <p>維持療法期 (導入療法期終了から 100 週間) 導入療法期 16 週時 (維持療法期開始 4 週前) に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者で、維持療法期の Day 1 に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者 566 例 (日本人患者 20 例を含む) のうち、283 例を CAB と RPV の併用投与群 (CAB+RPV 群) に、283 例を DTG・ABC・3TC 配合剤を継続する群 (CAR 群) に 1:1 で無作為に割り付けた。</p> <p>■CAB+RPV 群: CAB 注射剤+RPV 注射剤の投与前に患者の安全及び忍容性を確認するため、CAB 経口剤 30 mg と RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した後、CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回臀部筋肉内投与。以降は CAB 注射剤 400 mg と RPV 注射剤 600 mg を 4 週間隔 (Q4W) で 96 週間臀部筋肉内に併用投与した。</p> <p>■CAR 群: DTG・ABC・3TC 配合剤を継続投与した。</p> <p>延長療法期 (維持療法期終了後～) 維持療法期に CAB+RPV 群の患者で、100 週の投与を完了した患者は、引き続き CAB+RPV Q4W 投与を継続する延長療法期へ移行が可能であった (CAB+RPV 群)。なお、少なくとも 1 回は CAB+RPV 投与を受け、維持療法を中止した患者は、52 週間の長期追跡調査を受けた。 維持療法期に CAR 群で、100 週の投与を完了した患者は、CAB+RPV Q4W 投与を受ける延長療法期へ移行するか、FLAIR 試験を終了するか選択できた。</p> <p>■CAB+RPV 群 (243 例): 維持療法期に CAB+RPV 群で、延長療法期も CAB+RPV Q4W 投与を継続した。</p> <p>■延長療法期に CAB+RPV Q4W 投与に切り替えた群 (232 例): 維持療法期に CAR 群で、延長療法期に CAB+RPV Q4W 投与に切り替えた。Q4W 投与に切り替える前に CAB 経口剤 30 mg と RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与するか (oral lead in; OLI 群) / しないか (direct to inject; DTI 群) を治験責任医師と相談の上、患者が選択した。Q4W 投与は、CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回臀部筋肉内投与し、以降は CAB 注射剤 400 mg+RPV 注射剤 600 mg を 4 週間隔 (Q4W) で臀部筋肉内に併用投与した。</p>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビルン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>FLAIR試験</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>主な登録基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の抗HIV薬の治療経験がない HIV-1感染症患者 ・ CD4陽性リンパ球数は問わない ・ HIV-1 RNA量が $\geq 1,000$ copies/mL ・ HBs抗原陰性 ・ NNRTI薬耐性関連変異 (K103Nを除く) を有していない </div>
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ART 未治療の成人 HIV-1 感染症患者 ・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 1,000 copies/mL 以上である患者 ・抗レトロウイルス薬の投与歴がない患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠又は授乳中の女性 ・中等度又は重度の肝障害を有する患者 ・重大な自殺傾向のリスクがあると治験責任医師が判断した患者 ・スクリーニング時の HBV HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HBs 抗体、及び HBV DNA の検査結果に基づく HBV 感染症の証拠のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ HBs 抗原陽性の患者 ・ 抗 HBs 抗体陰性で抗 HBc 抗体陽性 (HBs 抗原陰性) 及び HBV DNA 陽性の患者 ・維持療法期の 48 週目以前に HCV 治療の必要性が予想される患者 ・既知の主要な INSTI 又は NNRTI 耐性関連変異 (K103N を除く) の存在に基づき一次耐性のエビデンスが認められた HIV-1 感染症患者 ・クレアチニンクリアランスが 50 mL/分/1.73 m² 未満 (CKD-EPI 式による) の患者
<p>主要有効性評価項目</p>	<p>ITT-E 集団において、Snapshot アルゴリズムによる維持療法期 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 (ウイルス学的治療失敗) の患者の割合</p>
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズム) ・ ベースラインからの HIV-1 RNA 量の変化量 ・ ウイルス学的治療アウトカム ・ 48 週時点でウイルス学的治療失敗 (CVF: 血漿中 HIV-1 RNA 量 < 200 copies/mL に抑制された後、血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥ 200 copies/mL が 2 回連続して検出された場合と定義) が認められた患者の割合 ・ 48 週時を含む経時的な CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量 ・ 24 週時及び 44 週時点の HIV 治療満足度質問票 (状況版) (HIVTSQs) の総「治療満足度」スコア及び各項目スコアにおけるベースラインからの変化量 ・ 48 週時点 (又は中止時) の治療満足度の経時変化 [HIV 治療満足度質問票 (変化版) (HIVTSQc) を使用] ・ Chronic Treatment Acceptance (ACCEPT) 質問票の「General acceptance (全般的受容性)」項目を用いた、8 週、24 週、及び 48 週時点での治療受容性のベースラインからの変化量 ・ 安全性
<p>探索的評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 48 週時の治療薬に関する選好性の調査

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

解析計画	<p>導入療法期のベースライン（Week-20）は、患者が CAR（DTG・ABC・3TC 配合剤）投与を受ける以前に実施した評価を指す。主要解析は、Snapshot アルゴリズムによる維持療法期 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上（ウイルス学的治療失敗）の患者の割合に対して、割付層を調整因子とした CMH 法により群間差とその 95%信頼区間を算出した。主要比較の解析は PP 集団でも実施し、結果との整合性を調べた。主要有効性解析は、非劣性マージンを 6%未満とし、CAR 群に対する RPV+CAB 群の非劣性を検証した。</p>																																																																	
結果	<p style="text-align: center;">患者背景 [FLAIR 試験、導入療法期ベースライン、維持療法期開始 20 週前 (Week-20)、ITT-E 集団]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">患者背景</th> <th style="text-align: center;">CAB+RPV 群 (283 例)</th> <th style="text-align: center;">CAR 群 (283 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">年齢</td> <td style="text-align: center;">中央値</td> <td style="text-align: center;">34.0 歳</td> <td style="text-align: center;">34.0 歳</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">範囲</td> <td style="text-align: center;">19-68 歳</td> <td style="text-align: center;">18-68 歳</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">性別</td> <td style="text-align: center;">男性の数 (%)</td> <td style="text-align: center;">220 (78)</td> <td style="text-align: center;">219 (77)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">人種</td> <td style="text-align: center;">白人の数 (%)</td> <td style="text-align: center;">216 (76)</td> <td style="text-align: center;">203 (72)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">血漿中 HIV-1 RNA 量</td> <td style="text-align: center;">50,000 to <100,000 copies/mL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">59 (21)</td> <td style="text-align: center;">38 (13)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">100,000 to <200,000 copies/mL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">30 (11)</td> <td style="text-align: center;">33 (12)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">CD4 陽性リンパ球数</td> <td style="text-align: center;"><200 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">16 (6)</td> <td style="text-align: center;">23 (8)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">200 to <350 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">71 (25)</td> <td style="text-align: center;">64 (23)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">350 to <500 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">88 (31)</td> <td style="text-align: center;">88 (31)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥500 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">108 (38)</td> <td style="text-align: center;">108 (38)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">18 (6)</td> <td style="text-align: center;">9 (3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">1 (<1)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">264 (93)</td> <td style="text-align: center;">274 (97)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">HIV サブタイプ</td> <td style="text-align: center;">A の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">46 (16)</td> <td style="text-align: center;">35 (12)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">B の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">174 (61)</td> <td style="text-align: center;">174 (61)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">18 (6)</td> <td style="text-align: center;">20 (7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・48 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上あるいは 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [FLAIR 試験、48 週時（維持療法期）、ITT-E 集団] <p>[主要評価項目（48 週時、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合）、副次評価項目（その他）]</p> <p>ITT-E 集団において、CAB+RPV 群の患者の 2.1%及び CAR 群の患者の 2.5%が、48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上（Snapshot アルゴリズム）とされる、主要評価項目の「ウイルス学的治療失敗」に該当した。6%の非劣性マージンに基づき、有効性解析では、調整済みの両群間の差 [95%信頼区間]（-0.4% [-2.8%~2.1%]）の 95%信頼区間上限が 6%未満であることから、48 週時点で CAB+RPV Q4W 投与は CAR に対して非劣性であることが示された。</p>	患者背景		CAB+RPV 群 (283 例)	CAR 群 (283 例)	年齢	中央値	34.0 歳	34.0 歳	範囲	19-68 歳	18-68 歳	性別	男性の数 (%)	220 (78)	219 (77)	人種	白人の数 (%)	216 (76)	203 (72)	血漿中 HIV-1 RNA 量	50,000 to <100,000 copies/mL の患者数 (%)	59 (21)	38 (13)	100,000 to <200,000 copies/mL の患者数 (%)	30 (11)	33 (12)	CD4 陽性リンパ球数	<200 cells/μL の患者数 (%)	16 (6)	23 (8)	200 to <350 cells/μL の患者数 (%)	71 (25)	64 (23)	350 to <500 cells/μL の患者数 (%)	88 (31)	88 (31)	≥500 cells/μL の患者数 (%)	108 (38)	108 (38)	B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		0	0	C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		18 (6)	9 (3)	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)		1 (<1)	0	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)		264 (93)	274 (97)	HIV サブタイプ	A の患者数 (%)	46 (16)	35 (12)	B の患者数 (%)	174 (61)	174 (61)	C の患者数 (%)	18 (6)	20 (7)
患者背景		CAB+RPV 群 (283 例)	CAR 群 (283 例)																																																															
年齢	中央値	34.0 歳	34.0 歳																																																															
	範囲	19-68 歳	18-68 歳																																																															
性別	男性の数 (%)	220 (78)	219 (77)																																																															
人種	白人の数 (%)	216 (76)	203 (72)																																																															
血漿中 HIV-1 RNA 量	50,000 to <100,000 copies/mL の患者数 (%)	59 (21)	38 (13)																																																															
	100,000 to <200,000 copies/mL の患者数 (%)	30 (11)	33 (12)																																																															
CD4 陽性リンパ球数	<200 cells/μL の患者数 (%)	16 (6)	23 (8)																																																															
	200 to <350 cells/μL の患者数 (%)	71 (25)	64 (23)																																																															
	350 to <500 cells/μL の患者数 (%)	88 (31)	88 (31)																																																															
	≥500 cells/μL の患者数 (%)	108 (38)	108 (38)																																																															
B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		0	0																																																															
C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		18 (6)	9 (3)																																																															
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)		1 (<1)	0																																																															
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)		264 (93)	274 (97)																																																															
HIV サブタイプ	A の患者数 (%)	46 (16)	35 (12)																																																															
	B の患者数 (%)	174 (61)	174 (61)																																																															
	C の患者数 (%)	18 (6)	20 (7)																																																															

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果 (つづき)

48 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上あるいは 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [FLAIR 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)

	CAB+RPV 群 (283 例)	CAR 群 (283 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 注1) (%)	6 例 (2.1)	7 例 (2.5)
両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	-0.4 (-2.8, 2.1)	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (%)	265 例 (93.6)	264 例 (93.3)
両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	0.4 (-3.7, 4.5)	

注1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む
注2) ベースラインの層別因子により調整

・ウイルス学的治療アウトカム [FLAIR 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)

**ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量<50 copies/mL) の概要
[FLAIR 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)**

アウトカム	CAB+RPV 群 (283 例)	CAR 群 (283 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)	265 (93.6)	264 (93.3)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)	6 (2.1)	7 (2.5)
HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL 未達成であった症例 (%)	2 (0.7)	2 (0.7)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)	4 (1.4)	3 (1.1)
HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)	0	2 (0.7)
抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)	12 (4.2)	12 (4.2)
有害事象/死亡により中止した症例 (%)	8 (2.8)	2 (0.7)
他の理由により中止した症例 (%)	4 (1.4)	10 (3.5)
データ欠損 (%)	0	0

・108 週時までにウイルス学的治療失敗 (CVF) が認められた患者の割合 [FLAIR 試験、48 週、64 週、108 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析) [副次評価項目]

48 週時の解析では、CVF は CAB+RPV 群で 4 例 (1.4%) 及び CAR 群で 3 例 (1.1%) に認められた。CAB+RPV 群では、48 週から 96 週の間 CVF は発生しなかった。CAR 群では、64 週時に更に 1 例の CVF が発生した。96 週時の解析 (96 週時以降の投与を受けた患者を含む) では、CVF は CAB+RPV 群で 4 例 (1.4%) 及び CAR 群で 4 例 (1.4%) に認められた。延長療法期では、108 週時に CAB+RPV 群 1 例 (0.4%) に CVF が認められた。

維持療法期及び延長療法期に CAB+RPV 群で CVF が認められた計 5 例のうち、4 例にリルピピリンに対する耐性関連突然変異 (RAM) が認められた。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>安全性： 維持療法期の経口導入療法期間時： 経口導入療法期間に、CAB+RPV 群の計 95 例 (34%) が有害事象を発現した。発現頻度が高い有害事象 (群における発現率\geq1%) は、下痢 (9 例、3%)、ビタミン D 欠乏 (12 例、4%) 及び頭痛 (8 例、3%) であった。 多くの有害事象は Grade 1 及び Grade 2 であった。5 例 (2%) が Grade 3 の有害事象 (睡眠の質低下、皮膚癌、リパーゼ増加、血中トリグリセリド増加、トランスアミナーゼ上昇) を発現し、睡眠の質低下とリパーゼ増加が治験薬と因果関係ありと判断された。 3 例 (1%) が重篤な有害事象 (それぞれ腸炎、発熱、A 型肝炎ウイルス) を発現したが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。 最初の CAB+RPV 注射剤投与を受ける前の経口導入療法期に、5 例がそれぞれ A 型肝炎ウイルス、トランスアミナーゼ、C 型肝炎ウイルス、追跡不能、ウイルス学的治療失敗のため投与を中止したが、肝炎ウイルス及びトランスアミナーゼは治験薬との因果関係はないと判断された。</p>
----------	---

< 海外第Ⅲ相臨床試験 >

1. 抗 HIV 薬による治療経験のある成人 HIV-1 感染症患者を対象とした非劣性試験 (201585 (ATLAS) 試験)

8, 9)

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、非劣性検証試験
対象	抗 HIV 薬治療によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者 616 例
目的	経口 ART から 4 週間隔の CAB 注射剤+RPV 注射剤の筋肉内投与へ切り替えた群の、従来の経口 ART を継続した群に対する非劣性を検証し、安全性及び忍容性を検討する。
試験方法	<p>ART により、少なくとも 6 ヶ月間ウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 616 例を対象とした非盲検試験において、CAB と RPV の併用投与群 (CAB+RPV 群) に 308 例、現行のレジメンを継続する群 (CAR 群) に 308 例を無作為に割り付けた。</p> <p>維持療法期 (52 週間) ■ CAB+RPV 群 (308 例) : CAB 経口剤 30 mg と RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した後、CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回臀部筋肉内投与。以降は CAB 注射剤 400 mg と RPV 注射剤 600 mg を 4 週間隔 (Q4W) で 44 週間臀部筋肉内に併用投与した。 ■ CAR 群 (308 例) : 現行の CAR レジメン (NRTI 2 剤+INSTI、NNRTI、又は PI) を 1 日 1 回経口投与した。</p> <p>52 週の来院終了後、患者は、CAB+RPV 8 週間隔 (Q8W) 投与を CAB+RPV 4 週間隔 (Q4W) 投与と比較する ATLAS-2M 試験に移行するか、又は ATLAS 試験の延長療法期内で投与を継続するかを選択できた。</p> <p>延長療法期 (維持療法期終了から44週間) ■ CAB+RPV 群 (253 例) : 維持療法期に CAB+RPV 群で、引き続き CAB+RPV Q4W を投与した。 ■ 延長療法期に CAB+RPV Q4W 投与に切り替えた群 (251 例) : 維持療法期に CAR 群で、延長療法期に CAB+RPV Q4W 投与に切り替えた。Q4W 投与に切り替える前に CAB 経口剤 30 mg と RPV 経口剤 25 mg を 1 日 1 回、少なくとも 4 週間併用経口投与した。Q4W 投与は、CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回臀部筋肉内投与し、以降は CAB 注射剤 400 mg+RPV 注射剤 600 mg を 4 週間隔 (Q4W) で臀部筋肉内に併用投与した。</p> <p>維持療法期完了以降、患者の過半数は ATLAS-2M 試験に移行した。CAB+RPV 群の 23 例及び延長療法期に切り替えた群の 28 例は ATLAS 試験の延長療法期を 96 週まで継続した。</p>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>ATLAS試験</p> <p>主な登録基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のHIV-1感染症患者 6か月以上ウイルス学的抑制 INSTIおよびNNRTI薬剤耐性関連変異 (K103Nを除く) を有していない <p>経口ARTからの移行の場合 1回目 CAB LA 600mg + RPV LA 900mg</p> <p>CAB 30mg+ RPV 25mg PO QD 4週間投与後移行</p> <p>INSTI, NNRTI又はPI + 2NRTI 毎日経口投与 (n=308)</p> <p>CAB 30mg+ RPV 25mg PO QD (n=308)</p> <p>1回目 CAB LA 600mg+RPV LA 900mg 2回目以降 CAB LA 400mg +RPV LA 600mg Q4W (n=303)</p> <p>経口ARTからの移行の場合 1回目 CAB LA 600mg + RPV LA 900mg 2回目以降 CAB LA 400mg +RPV LA 600mg Q4W 又はATLAS-2M試験に移行</p> <p>スクリーニング 無作為化 (1日目) (4週) 維持療法期 (52週) 主要評価 (48週) 延長療法期 評価 (96週)</p>
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> 成人 HIV-1 感染症患者 スクリーニング前 6 ヶ月以上、ART*1 (第 1 又は第 2 の CAR レジメン*2) を継続 <ul style="list-style-type: none"> *1: 組み入れ時の抗 HIV 薬: NRTI 2 剤+DTG・ABC・3TC を除く INSTI/NNRTI/ブーストされた PI (又はブーストされていないアタザナビル) *2: 第 2 治療レジメンへの変更: 忍容性、安全性への懸念、レジメンの簡便性/簡素化のために、1 剤又は複数の薬剤を同時に変更した場合 スクリーニング前 12 ヶ月以内に少なくとも 2 回の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満: スクリーニング前 6~12 ヶ月で 1 回、及び 6 ヶ月以内に 1 回 スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前 6 ヶ月以内の間に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 50 copies/mL 以上となった患者 スクリーニング前 12 ヶ月からスクリーニング前 6 ヶ月の間に、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 200 copies/mL 超となった患者 スクリーニング前 12 ヶ月からスクリーニング前 6 ヶ月の間に、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 2 回以上 50 copies/mL 以上となった患者 ウイルス学的治療失敗 (血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL へ抑制後、≥ 400 copies/mL となった場合と定義) により第 2 治療レジメンへ切り替えを行った患者 単剤又は併用での HIV-1 治療レジメンの使用歴 (周産期のみの治療であっても) 妊娠又は授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性 CDC カテゴリー Stage 3 の患者 (全身療法を必要としないカポジ肉腫患者及び CD4 陽性リンパ球数が 200 cells/μL 未満となった経験のある患者は除く) スクリーニング時の HBV HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HBs 抗体、及び HBV DNA の検査結果に基づく HBV 感染症の証拠 <ul style="list-style-type: none"> HBs 抗原陽性の患者 抗 HBs 抗体陰性で抗 HBc 抗体陽性 (HBs 抗原陰性) 及び HBV DNA 陽性の患者 既知の主要な INSTI 又は NNRTI 耐性関連変異 (K103N を除く) の存在に基づき一次耐性のエビデンスが認められた HIV-1 感染症患者 クレアチニンクリアランスが 50 mL/分/1.73 m² 未満 (CKD-EPI 式による) の患者 ALT≥ 3 × ULN
<p>主要有効性評価項目</p>	<p>ITT-E 集団において、Snapshot アルゴリズムによる維持療法期 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 (ウイルス学的治療失敗) の患者の割合</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (FDA Snapshot アルゴリズム) 48 週時点でウイルス学的治療失敗 (CVF: 血漿中 HIV-1 RNA 量<200 copies/mL に抑制された後、血漿中 HIV-1 RNA 量≥ 200 copies/mL が 2 回連続して検出された場合と定義) が認められた患者の割合 ベースラインからの HIV-1 RNA 量の変化量 ウイルス学的治療アウトカム 48 週時を含む経時的な CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

副次評価項目 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> ・24 週及び 44 週時点の HIV 治療満足度質問票 (状況版) (HIVTSQs) の総「治療満足度」スコア及び各項目スコアにおけるベースラインからの変化量 ・48 週時点 (又は中止時) の治療満足度の経時的変化 [HIV 治療満足度質問票 (変化版) (HIVTSQc) を使用] ・Chronic Treatment Acceptance (ACCEPT) 質問票の「General acceptance (全般的受容性)」項目を用いた、8 週、24 週、及び 48 週時点での治療受容性のベースラインからの変化量 ・安全性 																																																							
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・48 週時の治療薬に関する選好性の調査 																																																							
解析計画	<p>主要解析は、Snapshot アルゴリズムによる維持療法期 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 (ウイルス学的治療失敗) の患者の割合に対して、割付層を調整因子とした CMH 法により群間差とその 95% 信頼区間を算出した。主要比較の解析は PP 集団でも実施し、結果との安定性を調べた。各投与群のウイルス学的治療失敗の割合 (HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上、FDA Snapshot アルゴリズムによる) 及び 48 週時の 2 群間の差も、サブグループ別 (年齢、出生時の性別及び人種を含む) に要約した。主要有効性解析は、非劣性マージンを 6% 未満とし、CAR 群に対する RPV+CAB 群の非劣性を検証した。</p>																																																							
結果	<p style="text-align: center;">患者背景 [ATLAS 試験、ベースライン時、ITT-E 集団]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">患者背景</th> <th style="text-align: center;">CAB+RPV 群 (308 例)</th> <th style="text-align: center;">CAR 群 (308 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">年齢</td> <td style="text-align: center;">中央値</td> <td style="text-align: center;">40.0 歳</td> <td style="text-align: center;">43.0 歳</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">範囲</td> <td style="text-align: center;">21-74 歳</td> <td style="text-align: center;">18-82 歳</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">性別</td> <td style="text-align: center;">男性の数 (%)</td> <td style="text-align: center;">209 (68)</td> <td style="text-align: center;">204 (66)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">人種</td> <td style="text-align: center;">白人の数 (%)</td> <td style="text-align: center;">214 (69)</td> <td style="text-align: center;">207 (67)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">CD4 陽性リンパ球数</td> <td style="text-align: center;"><350 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">23 (7)</td> <td style="text-align: center;">27 (9)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">350 to <500 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">56 (18)</td> <td style="text-align: center;">57 (19)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">\geq500 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">229 (74)</td> <td style="text-align: center;">224 (73)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">23 (7)</td> <td style="text-align: center;">31 (10)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">285 (93)</td> <td style="text-align: center;">277 (90)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">CDC カテゴリー</td> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 1 の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">229 (74)</td> <td style="text-align: center;">224 (73)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 2 の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">78 (25)</td> <td style="text-align: center;">83 (27)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 3 の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">1 (<1)</td> <td style="text-align: center;">1 (<1)</td> </tr> </tbody> </table>	患者背景		CAB+RPV 群 (308 例)	CAR 群 (308 例)	年齢	中央値	40.0 歳	43.0 歳	範囲	21-74 歳	18-82 歳	性別	男性の数 (%)	209 (68)	204 (66)	人種	白人の数 (%)	214 (69)	207 (67)	CD4 陽性リンパ球数	<350 cells/ μ L の患者数 (%)	23 (7)	27 (9)	350 to <500 cells/ μ L の患者数 (%)	56 (18)	57 (19)	\geq 500 cells/ μ L の患者数 (%)	229 (74)	224 (73)	B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		0	0	C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		23 (7)	31 (10)	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)		0	0	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)		285 (93)	277 (90)	CDC カテゴリー	HIV infection stage 1 の患者数 (%)	229 (74)	224 (73)	HIV infection stage 2 の患者数 (%)	78 (25)	83 (27)	HIV infection stage 3 の患者数 (%)	1 (<1)	1 (<1)
患者背景		CAB+RPV 群 (308 例)	CAR 群 (308 例)																																																					
年齢	中央値	40.0 歳	43.0 歳																																																					
	範囲	21-74 歳	18-82 歳																																																					
性別	男性の数 (%)	209 (68)	204 (66)																																																					
人種	白人の数 (%)	214 (69)	207 (67)																																																					
CD4 陽性リンパ球数	<350 cells/ μ L の患者数 (%)	23 (7)	27 (9)																																																					
	350 to <500 cells/ μ L の患者数 (%)	56 (18)	57 (19)																																																					
	\geq 500 cells/ μ L の患者数 (%)	229 (74)	224 (73)																																																					
B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		0	0																																																					
C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		23 (7)	31 (10)																																																					
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)		0	0																																																					
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)		285 (93)	277 (90)																																																					
CDC カテゴリー	HIV infection stage 1 の患者数 (%)	229 (74)	224 (73)																																																					
	HIV infection stage 2 の患者数 (%)	78 (25)	83 (27)																																																					
	HIV infection stage 3 の患者数 (%)	1 (<1)	1 (<1)																																																					

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果 (つづき)	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・48週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上あるいは 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [ATLAS 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] <p>【主要評価項目 (48 週時、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合)、副次評価項目 (48 週時、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合)】</p> <p>ITT-E 集団において、CAB+RPV 群の患者の 1.6%及び CAR 群の患者の 1.0%が、48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 (Snapshot アルゴリズム) とされる主要評価項目の「ウイルス学的治療失敗」に該当した。6%の非劣性マージンに基づき、有効性解析では、調整投与群間差 [95%信頼区間] (0.6% [-1.2%~2.5%]) の 95%信頼区間上限が 6%未満であることから、48 週時点で CAB+RPV Q4W 投与は CAR 投与に対して非劣性であることが示された。</p> <p>血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上あるいは 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [ATLAS 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CAB+RPV 群 (308 例)</th> <th>CAR 群 (308 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 注1) (%)</td> <td>5 例 (1.6)</td> <td>3 例 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>両群間の差 (95%信頼区間) 注2)</td> <td colspan="2">0.6 (-1.2, 2.5)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (%)</td> <td>285 例 (92.5)</td> <td>294 例 (95.5)</td> </tr> <tr> <td>両群間の差 (95%信頼区間) 注2)</td> <td colspan="2">-3.0 (-6.7, 0.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む 注2) ベースラインの層別因子により調整</p> <p>PP 集団の結果は、ITT-E 集団 (主要解析対象集団) の結果と一致した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス学的治療アウトカム [ATLAS 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析) [主要評価項目、副次評価項目] <p style="text-align: center;">ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量<50 copies/mL) の概要 [ATLAS 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>CAB+RPV 群 (308 例)</th> <th>CAR 群 (308 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)</td> <td>285 (92.5)</td> <td>294 (95.5)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)</td> <td>5 (1.6)</td> <td>3 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL 未達成であった症例 (%)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)</td> <td>3 (1.0)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)</td> <td>18 (5.8)</td> <td>11 (3.6)</td> </tr> <tr> <td>有害事象/死亡により中止した症例 (%)</td> <td>11 (3.6)</td> <td>5 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>他の理由により中止した症例 (%)</td> <td>7 (2.3)</td> <td>6 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>データ欠損 (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		CAB+RPV 群 (308 例)	CAR 群 (308 例)	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 注1) (%)	5 例 (1.6)	3 例 (1.0)	両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	0.6 (-1.2, 2.5)		HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (%)	285 例 (92.5)	294 例 (95.5)	両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	-3.0 (-6.7, 0.7)		アウトカム	CAB+RPV 群 (308 例)	CAR 群 (308 例)	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)	285 (92.5)	294 (95.5)	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)	5 (1.6)	3 (1.0)	HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL 未達成であった症例 (%)	1 (0.3)	1 (0.3)	ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)	3 (1.0)	2 (0.6)	HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)	1 (0.3)	0	抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)	0	0	ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)	18 (5.8)	11 (3.6)	有害事象/死亡により中止した症例 (%)	11 (3.6)	5 (1.6)	他の理由により中止した症例 (%)	7 (2.3)	6 (1.9)	データ欠損 (%)	0	0
	CAB+RPV 群 (308 例)	CAR 群 (308 例)																																															
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 注1) (%)	5 例 (1.6)	3 例 (1.0)																																															
両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	0.6 (-1.2, 2.5)																																																
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (%)	285 例 (92.5)	294 例 (95.5)																																															
両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	-3.0 (-6.7, 0.7)																																																
アウトカム	CAB+RPV 群 (308 例)	CAR 群 (308 例)																																															
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)	285 (92.5)	294 (95.5)																																															
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)	5 (1.6)	3 (1.0)																																															
HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL 未達成であった症例 (%)	1 (0.3)	1 (0.3)																																															
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)	3 (1.0)	2 (0.6)																																															
HIV-1 RNA 量が <50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)	1 (0.3)	0																																															
抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)	0	0																																															
ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)	18 (5.8)	11 (3.6)																																															
有害事象/死亡により中止した症例 (%)	11 (3.6)	5 (1.6)																																															
他の理由により中止した症例 (%)	7 (2.3)	6 (1.9)																																															
データ欠損 (%)	0	0																																															

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には1回1錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を1日1回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>・48週時までにウイルス学的治療失敗 (CVF) が認められた患者の割合 [ATLAS 試験、48週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] [副次評価項目]</p> <p>CVFに該当した患者は7例 [CAB+RPV 群3例 (計308例の1%) 及びCAR 群4例 (計308例の1.3%)] であった。</p> <p>安全性: 維持療法期の経口導入期間時: 維持療法期の経口導入期間中、CAB+RPV 群の計92例 (30%) が有害事象を発現した。2%以上に発現した有害事象は上咽頭炎12例 (4%)、頭痛9例 (3%)、尿路感染6例 (2%)、上気道感染5例 (2%)、悪心5例 (2%) 及び不眠症5例 (2%) であった。多くの有害事象 (88/92) はGrade 1及びGrade 2であった。3件のGrade 3の有害事象 (頭痛、リパーゼ増加、低リン血症)、1件のGrade 4の有害事象 (血中ビリルビン増加) が発現し、頭痛が治験薬と因果関係ありと判断された。</p> <p>経口導入期間 (維持療法期) に、CAB+RPV 群の5例が有害事象により投与を中止し、頭痛1件及び希死念慮を有するうつ病1件が、治験薬と因果関係ありと判断され、プロトコル不履行2件及び妊娠1件がプロトコル逸脱と報告された。</p> <p>経口導入期間に妊娠 (稽留流産) の重篤な有害事象1件 (<1%) が発現した。</p> <p>経口導入期間に報告された、ベースライン後の臨床検査値異常は、主にGrade 1及びGrade 2に限られた。</p> <p>Grade 3の9件 (3%) とGrade 4の2件 (<1%)、計11件 (4%) の臨床化学的異常が報告され、その中にはGrade 3の5件 (2%) とGrade 4の1件 (<1%) のリパーゼ異常が含まれた。Grade 3あるいはGrade 4のALTあるいはASTの異常はなかった。経口導入期間に、肝胆道系の異常があると判断された患者はなく、Grade 3あるいはGrade 4の血液学的異常もなかった。</p> <p>経口導入期間に、臨床的に意味があると判断された、化学的あるいは血液学的異常は認められなかった。</p>
----------	--

<海外第Ⅲb相臨床試験>

1. 抗 HIV 薬による治療経験のある成人 HIV-1 感染症患者を対象とした非劣性試験 (207966 (ATLAS-2M) 試験) ^{10, 11, 12)}

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、非劣性検証試験
対象	抗 HIV 薬治療によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者 1045 例
目的	CAB 注射剤+RPV 注射剤の抗ウイルス効果及び安全性について、8週間隔投与 (Q8W) の4週間隔投与 (Q4W) に対する非劣性を検証する。
試験方法	<p>ART 療法によりウイルス学的に抑制されている成人 HIV-1 感染症患者 1045 例を対象に、CAB と RPV を 8 週間隔で併用投与する群 (CAB+RPV Q8W 群) に 522 例、4 週間隔で併用投与する群 (CAB+RPV Q4W 群) に 523 例を無作為に割り付けた。</p> <p>ATLAS-2M 試験には、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者 (スクリーニング前の 6 ヶ月以上) で、ATLAS 試験の維持療法期以降を完了した患者を含む、安定した ART 療法を受けている患者を登録した。無作為割り付けは、事前の CAB+RPV 曝露期間 (0 週間、1~24 週間、24 週間超) で層別化した。次のような 2 つのグループの患者を登録し、CAB+RPV Q8W 群又は CAB+RPV Q4W 群に 1:1 の割合で無作為割り付けした。</p>

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>Group 1 : ATLAS 試験で CAR 群に組み入れられ最低でも 52 週の来院を完了した患者及び ATLAS 試験以外で ART 標準療法を受けていた患者。(最低でも 52 週の来院完了後の患者)を含め、ART 標準療法を受けていた患者。(CAB 経口剤 30 mg+RPV 経口剤 25 mg 1 日 1 回の 28 日間 (±3 日) 経口投与を行った上で CAB+RPV Q8W 群又は CAB+RPV Q4W 群に無作為に割り付けた。)</p> <p>Group 2 : ATLAS 試験から ATLAS-2M 試験に移行し、現在 CAB+RPV Q4W の筋肉内投与を受けている患者。(ATLAS 試験の維持療法期における CAB+RPV Q4W の投与に当初無作為割り付けされた患者、及び ATLAS 試験の延長療法期に標準療法から CAB+RPV Q4W のレジメンに移行した患者を含む。)</p> <p>維持療法期 (100 週間) ■CAB+RPV Q8W 群 : (522 例) Group 1 の患者に対しては、CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回臀部筋肉内投与し、4 週後に CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を臀部筋肉内投与。以降は 8 週間隔で CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を臀部筋肉内に併用投与した。(Group1 の患者には注射剤として 96 週間投与。) Group 2 の患者に対しては初回より 8 週間隔 (Q8W) で CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を臀部筋肉内に併用投与した。 ■CAB+RPV Q4W 群 : (523 例) Group 1 の患者に対しては、CAB 注射剤 600 mg+RPV 注射剤 900 mg を初回臀部筋肉内投与し、以降は CAB 注射剤 400 mg と RPV 注射剤 600 mg を 4 週間隔 (Q4W) で臀部筋肉内に併用投与した。(Group1 の患者には注射剤として 96 週間投与。) Group 2 の患者に対しては初回より 4 週間隔 (Q4W) で CAB 注射剤 400 mg+RPV 注射剤 600 mg を臀部筋肉内に併用投与した。</p> <p>維持療法期を完了した患者は、割り付けられた CAB+RPV (Q4W 又は Q8W) 投与を引き続き受ける延長療法期への移行が可能であった。</p> <p>ATLAS-2M試験</p>
<p>主な登録基準</p>	<p><u>すべての患者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 成人 HIV-1 感染症患者 <p><u>ART 標準療法を受けていた患者 (ATLAS 試験から ATLAS-2M 試験に移行した患者を除く)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前 6 ヶ月以上、ART*1 (初回又は第 2 治療レジメン*2) を継続 <ul style="list-style-type: none"> *1 : 組み入れ時の抗 HIV 薬 : NRTI 2 剤+INSTI/NNRTI/ブーストされた PI (又はブーストされていないアタザナビル) *2 : 第 2 治療レジメンへの変更 : 忍容性、安全性への懸念、レジメンの簡便性/簡素化のために、1 剤又は複数の薬剤を同時に変更した場合 スクリーニング前 12 ヶ月以内に少なくとも 2 回の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 : スクリーニング前 6~12 ヶ月で 1 回、及び 6 ヶ月以内で 1 回 スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 <p><u>ATLAS 試験から ATLAS-2M 試験に移行した患者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ATLAS 試験で CAB 注射剤 400 mg+RPV 注射剤 600 mg 投与、あるいは、CAR を最低 52 週間受けた患者 スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>すべての患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠又は授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性 ・CDC カテゴリーStage 3 の患者（全身療法を必要としないカポジ肉腫患者及び CD4 陽性リンパ球数が 200 cells/μL 未満となった経験のある患者は除く） ・スクリーニング時の HBV HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HBs 抗体、及び HBV DNA の検査結果に基づく HBV 感染症の証拠 <ul style="list-style-type: none"> ・ HBs 抗原陽性の患者 ・抗 HBs 抗体陰性で抗 HBc 抗体陽性（HBs 抗原陰性）及び HBV DNA 陽性の患者 ・既知の主要な INSTI 又は NNRTI 耐性関連変異（K103N を除く）の存在に基づき一次耐性のエビデンスが認められた HIV-1 感染症患者 ・クレアチニンクリアランスが 50 mL/分/1.73 m² 未満（CKD-EPI 式による）の患者 ・ALT\geq3\timesULN <p><u>ART 標準療法を受けていた患者（ATLAS 試験から ATLAS-2M 試験に移行した患者を除く）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前 6 ヶ月以内の間に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 50 copies/mL 以上となった患者 ・スクリーニング前 12 ヶ月からスクリーニング前 6 ヶ月の間に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 200 copies/mL 以上となった患者 ・スクリーニング前 12 ヶ月からスクリーニング前 6 ヶ月の間に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満になった後に 2 回以上 50 copies/mL 以上となった患者 ・ウイルス学的治療失敗（血漿中 HIV-1 RNA 量<50 copies/mL へ抑制後、\geq200 copies/mL となった場合と定義）により第 2 治療レジメンへ切り替えを行った患者 ・単剤又は併用での HIV-1 治療レジメンの使用歴（周産期のみの治療であっても） <p><u>ATLAS 試験から ATLAS-2M 試験に移行した患者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ATLAS 試験中、2 回又はそれ以上連続して血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上となった患者 ・ATLAS 試験中、一度でも血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL となった患者
<p>主要有効性評価項目</p>	<p>ITT-E 集団において、Snapshot アルゴリズムによる 48 週時の血漿中 HIV-RNA 量が 50 copies/mL 以上（ウイルス学的治療失敗）の患者の割合</p>
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・Snapshot アルゴリズムによる 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である患者の割合（ITT-E 集団） ・96 週時までにウイルス学的治療失敗（CVF：血漿中 HIV-1 RNA 量<200 copies/mL に抑制された後、血漿中 HIV-1 RNA 量\geq200 copies/mL が 2 回連続して検出された場合と定義）が認められた患者の割合 ・48 週時を含む経時的なウイルス量及び CD4 陽性リンパ球数の絶対値及びベースラインからの変化量 ・ウイルス学的治療アウトカム ・24 週及び 48 週時（又は中止時）の HIV 治療満足度質問票（状況版）（HIVTSQs）の総「治療満足度」スコア及び各項目スコアにおけるベースライン（Day 1）からの変化量 ・48 週時（又は中止時）の治療満足度の経時的変化（HIVTSQc を使用） ・Chronic Treatment Acceptance（ACCEPT）質問票の「General acceptance（全般的受容性）」項目を用いた、24 週及び 48 週時点での治療受容性のベースラインからの変化量 ・48 週時（又は中止時）に選好質問票を用いて評価した、ARV 経口剤投与と比較した CAB 注射剤+RPV 注射剤 Q8W 投与又は CAB 注射剤+RPV 注射剤 Q4W 投与への選好性、及び CAB 注射剤+RPV 注射剤 Q4W 投与と比較した CAB 注射剤+RPV 注射剤 Q8W 投与への選好性 <p>安全性</p>
<p>探索的評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・48 週時を含め経時的に CVF が認められた患者の割合 ・48 週時におけるサブグループ別の CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

<p>解析計画</p>	<p>ATLAS-2M 試験は、ART 既治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象とした第 IIIb 相試験であり、CAB+RPV Q8W 投与の抗ウイルス活性が CAB+RPV Q4W 投与と比較して非劣性であることを検証するようデザインされた。ATLAS-2M 試験の主要解析では非劣性マージンを 4% と設定した。</p> <p>主要解析は、すべての患者が 48 週時の来院を完了するか、治験を早期に中止した後に実施した。</p> <p>主な副次解析では、ITT-E 集団を対象に、48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合 (Snapshot アルゴリズムに基づく) を評価した。</p> <p>主要有効性解析では、ITT-E 集団の各患者のウイルス学的転帰を、FDA Snapshot アルゴリズムに従って算出した。48 週時の主要解析は、最終患者の 48 週時のウイルス量評価 (必要に応じて再検査を含む) 後に実施した。</p> <p>主要有効性解析に関しては、48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 (FDA Snapshot アルゴリズム) の患者の割合について、無作為割り付けされた群に対して調整した群間差及びその信頼区間を、CMH の重みを用いた層別解析により算出した。本解析では、CAB+RPV に対する事前の曝露 (0 週間、1~24 週間、24 週間超) に従って各層 (層別化のエラーを修正するため、解析用に再度生成) を調整した。全層に共通する割合の差の CMH 推定値は、2 群間の割合の差の層別推定値を加重平均することにより算出した。</p>																																																							
<p>結果</p>	<p>合計 1049 例が無作為に割り付けられ (1:1)、CAB+RPV Q8W 投与 (n=522) 又は CAB+RPV Q4W 投与 (n=523) を受けた。4 例は無作為に割り付けされたが、治験薬の投与を受けなかった。投与を受けた 1045 例のうち、CAB+RPV Q8W 群の 522 例中 443 例 (85%) 及び CAB+RPV Q4W 群の 523 例中 480 例 (92%) は曝露期間が 52 週間以上であった。</p> <p style="text-align: center;">患者背景 [ATLAS-2M 試験、ベースライン時、ITT-E 集団]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">患者背景</th> <th style="text-align: center;">CAB+RPV Q8W 群 (522 例)</th> <th style="text-align: center;">CAB+RPV Q4W 群 (523 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">年齢</td> <td style="text-align: center;">中央値</td> <td style="text-align: center;">42.0 歳</td> <td style="text-align: center;">42.0 歳</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">範囲</td> <td style="text-align: center;">20-83 歳</td> <td style="text-align: center;">19-75 歳</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">性別</td> <td style="text-align: center;">男性の数 (%)</td> <td style="text-align: center;">385 (74)</td> <td style="text-align: center;">380 (73)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">人種</td> <td style="text-align: center;">白人の数 (%)</td> <td style="text-align: center;">371 (71)</td> <td style="text-align: center;">393 (75)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">CD4 陽性リンパ球数</td> <td style="text-align: center;"><350 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">35 (7)</td> <td style="text-align: center;">27 (5)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">350 to <500 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">96 (18)</td> <td style="text-align: center;">89 (17)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">\geq500 cells/μL の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">391 (75)</td> <td style="text-align: center;">407 (78)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">2 (<1)</td> <td style="text-align: center;">1 (<1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">5 (<1)</td> <td style="text-align: center;">6 (1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">515 (99)</td> <td style="text-align: center;">515 (99)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">CDC カテゴリー</td> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 1 の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">391 (75)</td> <td style="text-align: center;">407 (78)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 2 の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">129 (25)</td> <td style="text-align: center;">113 (22)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">HIV infection stage 3 の患者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">2 (<1)</td> <td style="text-align: center;">3 (<1)</td> </tr> </tbody> </table>	患者背景		CAB+RPV Q8W 群 (522 例)	CAB+RPV Q4W 群 (523 例)	年齢	中央値	42.0 歳	42.0 歳	範囲	20-83 歳	19-75 歳	性別	男性の数 (%)	385 (74)	380 (73)	人種	白人の数 (%)	371 (71)	393 (75)	CD4 陽性リンパ球数	<350 cells/ μ L の患者数 (%)	35 (7)	27 (5)	350 to <500 cells/ μ L の患者数 (%)	96 (18)	89 (17)	\geq 500 cells/ μ L の患者数 (%)	391 (75)	407 (78)	B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		2 (<1)	1 (<1)	C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		5 (<1)	6 (1)	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)		0	0	B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)		515 (99)	515 (99)	CDC カテゴリー	HIV infection stage 1 の患者数 (%)	391 (75)	407 (78)	HIV infection stage 2 の患者数 (%)	129 (25)	113 (22)	HIV infection stage 3 の患者数 (%)	2 (<1)	3 (<1)
患者背景		CAB+RPV Q8W 群 (522 例)	CAB+RPV Q4W 群 (523 例)																																																					
年齢	中央値	42.0 歳	42.0 歳																																																					
	範囲	20-83 歳	19-75 歳																																																					
性別	男性の数 (%)	385 (74)	380 (73)																																																					
人種	白人の数 (%)	371 (71)	393 (75)																																																					
CD4 陽性リンパ球数	<350 cells/ μ L の患者数 (%)	35 (7)	27 (5)																																																					
	350 to <500 cells/ μ L の患者数 (%)	96 (18)	89 (17)																																																					
	\geq 500 cells/ μ L の患者数 (%)	391 (75)	407 (78)																																																					
B 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		2 (<1)	1 (<1)																																																					
C 型肝炎ウイルスのみ陽性の患者数 (%)		5 (<1)	6 (1)																																																					
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陽性の患者数 (%)		0	0																																																					
B 型及び C 型肝炎ウイルスに陰性の患者数 (%)		515 (99)	515 (99)																																																					
CDC カテゴリー	HIV infection stage 1 の患者数 (%)	391 (75)	407 (78)																																																					
	HIV infection stage 2 の患者数 (%)	129 (25)	113 (22)																																																					
	HIV infection stage 3 の患者数 (%)	2 (<1)	3 (<1)																																																					

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・48週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上あるいは 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [ATLAS-2M 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] <p>[主要評価項目 (48 週時、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合)、副次評価項目 (その他)]</p> <p>ITT-E集団において、CAB+RPV Q8W群の患者の1.7%及びCAB+RPV Q4W群の患者の1.0%が、主要有効性評価項目である48週時の血漿中HIV-1 RNA量50 copies/mL以上に該当した。4%の非劣性マージンに基づき、調整投与群間差 [95%信頼区間] (0.8% [-0.6%~2.2%]) の95%信頼区間上限が4%未満であることから、48週時点でCAB+RPV Q8WはCAB+RPV Q4Wに対して非劣性であった。PP集団の結果は、ITT-E集団 (主要解析対象集団) の結果と一致した。</p> <p>血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上及び 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [ATLAS-2M 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CAB+RPV Q8W 群 (522 例)</th> <th>CAB+RPV Q4W 群 (523 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 注1) (%)</td> <td>9 例 (1.7)</td> <td>5 例 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>両群間の差 (95%信頼区間) 注2)</td> <td colspan="2">0.8 (-0.6, 2.2)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (%)</td> <td>492 例 (94.3)</td> <td>489 例 (93.5)</td> </tr> <tr> <td>両群間の差 (95%信頼区間) 注2)</td> <td colspan="2">0.8 (-2.1, 3.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 有効性の欠如による中止及びウイルス学的抑制が得られていない期間中に中止した症例を含む 注2) ベースラインの層別因子により調整</p> <p>・ウイルス学的治療アウトカム [ATLAS-2M 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析) [主要評価項目、副次評価項目]</p> <p style="text-align: center;">ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量<50 copies/mL) の概要 [ATLAS-2M 試験、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>CAB+RPV Q8W 群 (522 例)</th> <th>CAB+RPV Q4W 群 (523 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)</td> <td>492 (94.3)</td> <td>489 (93.5)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)</td> <td>9 (1.7)</td> <td>5 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であった症例 (%)</td> <td>3 (0.6)</td> <td>2 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)</td> <td>6 (1.1)</td> <td>2 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)</td> <td>21 (4.0)</td> <td>29 (5.5)</td> </tr> <tr> <td>有害事象/死亡により中止した症例 (%)</td> <td>9 (1.7)</td> <td>13 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>他の理由により中止した症例 (%)</td> <td>12 (2.3)</td> <td>16 (3.1)</td> </tr> <tr> <td>データ欠損 (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		CAB+RPV Q8W 群 (522 例)	CAB+RPV Q4W 群 (523 例)	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 注1) (%)	9 例 (1.7)	5 例 (1.0)	両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	0.8 (-0.6, 2.2)		HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (%)	492 例 (94.3)	489 例 (93.5)	両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	0.8 (-2.1, 3.7)		アウトカム	CAB+RPV Q8W 群 (522 例)	CAB+RPV Q4W 群 (523 例)	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)	492 (94.3)	489 (93.5)	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)	9 (1.7)	5 (1.0)	HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であった症例 (%)	3 (0.6)	2 (0.4)	ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)	6 (1.1)	2 (0.4)	HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)	0	1 (0.2)	抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)	0	0	ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)	21 (4.0)	29 (5.5)	有害事象/死亡により中止した症例 (%)	9 (1.7)	13 (2.5)	他の理由により中止した症例 (%)	12 (2.3)	16 (3.1)	データ欠損 (%)	0	0
	CAB+RPV Q8W 群 (522 例)	CAB+RPV Q4W 群 (523 例)																																															
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 注1) (%)	9 例 (1.7)	5 例 (1.0)																																															
両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	0.8 (-0.6, 2.2)																																																
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (%)	492 例 (94.3)	489 例 (93.5)																																															
両群間の差 (95%信頼区間) 注2)	0.8 (-2.1, 3.7)																																																
アウトカム	CAB+RPV Q8W 群 (522 例)	CAB+RPV Q4W 群 (523 例)																																															
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)	492 (94.3)	489 (93.5)																																															
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)	9 (1.7)	5 (1.0)																																															
HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であった症例 (%)	3 (0.6)	2 (0.4)																																															
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)	6 (1.1)	2 (0.4)																																															
HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)	0	1 (0.2)																																															
抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)	0	0																																															
ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)	21 (4.0)	29 (5.5)																																															
有害事象/死亡により中止した症例 (%)	9 (1.7)	13 (2.5)																																															
他の理由により中止した症例 (%)	12 (2.3)	16 (3.1)																																															
データ欠損 (%)	0	0																																															

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には1回1錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を1日1回経口投与する。」である。

結果 (つづき)	<p>安全性： 維持療法期の経口導入期間時： ATLAS-2M 試験の経口導入期間に認められた有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の概要は、FLAIR 試験及び ATLAS 試験の経口導入期間で認められた発現頻度及び傾向と類似していた。 経口導入期間中、CAB+RPV Q8W 群の 1 例 (<1%)、CAB+RPV Q4W 群の 4 例 (1%) の計 5 例が各 1 件の重篤な有害事象 (Q8W 群：Grade 3 の椎間板突出、Q4W 群：Grade 3 の自然流産、Grade 1 の副鼻腔炎の再発、Grade 2 の肺炎、Grade 2 の唾液腺炎) を発現したが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。 経口導入期間中、CAB+RPV Q8W 群の 2 例 (<1%)、CAB+RPV Q4W 群の 2 例 (<1%) の計 4 例が有害事象 (Q8W 群：Grade 2 の無力症、Grade 2 の皮膚病変、Q4W 群：Grade 3 の疲労及びうつ病、Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇) により投与を中止し、無力症、疲労及びうつ病、並びにトランスアミナーゼ上昇が治験薬と因果関係ありと判断された。</p>
----------	--

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I.5. (1) 承認条件」の項を参照すること。

(7) その他

<外国人における成績> (第Ⅲ相試験の併合解析)

1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした FLAIR 試験と抗 HIV 薬による治療経験のある成人 HIV-1 感染症患者を対象とした ATLAS 試験の併合解析^{14, 15)}

試験デザイン	無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、非盲検、非劣性検証試験
対象	HIV-1 感染症患者 1182 例 (CAB+RPV 群：591 例、CAR 群：591 例)
目的	目的、試験方法、主な登録基準、主な除外基準、主要有効性評価項目、副次評価項目及び安全性評価項目については、「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験<国際共同第Ⅲ相臨床試験>
試験方法	1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした非劣性試験 (201584 (FLAIR) 試験)、<海外第Ⅲ相臨床試験>1. 抗 HIV 薬による治療経験のある成人 HIV-1 感染症患者を対象とした非劣性試験 (201585 (ATLAS) 試験)」参照
主な登録基準	
主な除外基準	
主要有効性評価項目	
副次評価項目	

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果	<p>FLAIR 試験と ATLAS 試験の投与 48 週の併合解析の結果を記載した。各試験の結果については、「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験<国際共同第Ⅲ相臨床試験>1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者を対象とした非劣性試験 (201584 (FLAIR) 試験)、<海外第Ⅲ相臨床試験>1. 抗 HIV 薬による治療経験のある成人 HIV-1 感染症患者を対象とした非劣性試験 (201585 (ATLAS) 試験)」参照。</p> <p>両試験の併合解析で、両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず CAB+RPV 群 591 例の年齢中央値は 38.0 歳 (範囲 19-74)、女性 27%、人種は白人 73%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 18%、アジア人 6%、その他が 3%であった。ベースラインの CD4 陽性リンパ球数 350 cells/μL 未満は 7%であった。</p> <p>患者背景 [FLAIR 試験と ATLAS 試験の 48 週時の併合解析、ベースライン時、ITT-E 集団]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">患者背景</th> <th colspan="2">FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析</th> </tr> <tr> <th>CAB+RPV 群 (591 例)</th> <th>CAR 群 (591 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">年齢</td> <td>中央値</td> <td>38.0 歳</td> <td>38.0 歳</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>19-74 歳</td> <td>18-82 歳</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男性の数 (%)</td> <td>429 (73)</td> <td>423 (72)</td> </tr> <tr> <td>女性の数 (%)</td> <td>162 (27)</td> <td>168 (28)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">人種</td> <td>白人の数 (%)</td> <td>430 (73)</td> <td>408 (69)</td> </tr> <tr> <td>黒人/アフリカ系 アメリカ人の数 (%)</td> <td>109 (18)</td> <td>133 (23)</td> </tr> <tr> <td>アジア人 (%)</td> <td>34 (6)</td> <td>28 (5)</td> </tr> <tr> <td>その他 (%)</td> <td>18 (3)</td> <td>20 (3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">CD4 陽性リンパ球数</td> <td>ベースライン時、 <350 cells/μL の患者数 (%)</td> <td>42 (7)</td> <td>54 (9)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、 350 to <500 cells/μL の患者数 (%)</td> <td>120 (20)</td> <td>117 (20)</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時、 ≥500 cells/μL の患者数 (%)</td> <td>429 (73)</td> <td>420 (71)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">CDC カテゴリー</td> <td>HIV infection stage 1 の 患者数 (%)</td> <td>429 (73)</td> <td>420 (71)</td> </tr> <tr> <td>HIV infection stage 2 の 患者数 (%)</td> <td>156 (26)</td> <td>165 (28)</td> </tr> <tr> <td>HIV infection stage 3 の 患者数 (%)</td> <td>6 (1)</td> <td>6 (1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効性： ・48 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上あるいは 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量 ≥50 copies/mL であった患者の割合は、CAB+RPV 群及び CAR 群でそれぞれ 1.9% 及び 1.7% であり (0.2 [-1.4, 1.7])、CAB+RPV 群の CAR 群に対する非劣性が示された (併合解析では、調整投与群間差の 95% 信頼区間の上限は 4% 未満)。 また、48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合は、それぞれ 93.1% 及び 94.4% であった (-1.4 [-4.1, 1.4])。</p>			患者背景		FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析		CAB+RPV 群 (591 例)	CAR 群 (591 例)	年齢	中央値	38.0 歳	38.0 歳	範囲	19-74 歳	18-82 歳	性別	男性の数 (%)	429 (73)	423 (72)	女性の数 (%)	162 (27)	168 (28)	人種	白人の数 (%)	430 (73)	408 (69)	黒人/アフリカ系 アメリカ人の数 (%)	109 (18)	133 (23)	アジア人 (%)	34 (6)	28 (5)	その他 (%)	18 (3)	20 (3)	CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 <350 cells/μL の患者数 (%)	42 (7)	54 (9)	ベースライン時、 350 to <500 cells/μL の患者数 (%)	120 (20)	117 (20)	ベースライン時、 ≥500 cells/μL の患者数 (%)	429 (73)	420 (71)	CDC カテゴリー	HIV infection stage 1 の 患者数 (%)	429 (73)	420 (71)	HIV infection stage 2 の 患者数 (%)	156 (26)	165 (28)	HIV infection stage 3 の 患者数 (%)	6 (1)	6 (1)
患者背景		FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析																																																						
		CAB+RPV 群 (591 例)	CAR 群 (591 例)																																																					
年齢	中央値	38.0 歳	38.0 歳																																																					
	範囲	19-74 歳	18-82 歳																																																					
性別	男性の数 (%)	429 (73)	423 (72)																																																					
	女性の数 (%)	162 (27)	168 (28)																																																					
人種	白人の数 (%)	430 (73)	408 (69)																																																					
	黒人/アフリカ系 アメリカ人の数 (%)	109 (18)	133 (23)																																																					
	アジア人 (%)	34 (6)	28 (5)																																																					
	その他 (%)	18 (3)	20 (3)																																																					
CD4 陽性リンパ球数	ベースライン時、 <350 cells/μL の患者数 (%)	42 (7)	54 (9)																																																					
	ベースライン時、 350 to <500 cells/μL の患者数 (%)	120 (20)	117 (20)																																																					
	ベースライン時、 ≥500 cells/μL の患者数 (%)	429 (73)	420 (71)																																																					
CDC カテゴリー	HIV infection stage 1 の 患者数 (%)	429 (73)	420 (71)																																																					
	HIV infection stage 2 の 患者数 (%)	156 (26)	165 (28)																																																					
	HIV infection stage 3 の 患者数 (%)	6 (1)	6 (1)																																																					

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

結果 (つづき)

・48週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上あるいは 50 copies/mL 未満であった患者の割合 [FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析、48 週時 (維持療法期)、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)

	FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析	
	CAB+RPV 群 (591 例)	CAR 群 (591 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 (%)	11 (1.9)	10 (1.7)
両群間の差 (95%信頼区間) 注1,2)	0.2 (-1.4, 1.7)	
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満 (%)	550 (93.1)	558 (94.4)
両群間の差注1,2) (95%信頼区間)	-1.4 (-4.1, 1.4)	
併合解析における両群の均質性注3)	P=0.765	

注1) 両群間の差: CAB+RPV 群 (Q4W、筋肉内投与) での割合-対照群 (未調整) での割合

注2) コクラン・マンテル・ヘンツェル層別解析法に基づいて、ベースライン時の層別因子 [併合解析では各試験内の無作為化層別因子 (FLAIR 試験の4つの層別因子及び ATLAS 試験の6つの層別因子) の組み合わせによって形成される10の層] で調整した。

注3) 併合解析の10の層で調整した、加重最小二乗法で算出した p 値 (片側)

・ウイルス学的治療アウトカム [FLAIR 試験と ATLAS 試験の48週時の併合解析、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)

ウイルス学的治療アウトカム (HIV-1 RNA 量<50 copies/mL) の概要
[FLAIR 試験と ATLAS 試験の48週時の併合解析、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)

アウトカム	FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析	
	CAB+RPV 群 (591 例)	CAR 群 (591 例)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数 (%)	550 (93.1)	558 (94.4)
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数 (%)	11 (1.9)	10 (1.7)
HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であった症例 (%)	3 (0.5)	3 (0.5)
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例 (%)	7 (1.2)	5 (0.8)
HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であったが他の理由で中止した症例 (%)	1 (0.2)	2 (0.3)
抗レトロウイルス療法を変更した症例 (%)	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数 (%)	30 (5.1)	23 (3.9)
有害事象/死亡により中止した症例 (%)	19 (3.2)	7 (1.2)
他の理由により中止した症例 (%)	11 (1.9)	16 (2.7)
データ欠損 (%)	0	0

・48週時までにウイルス学的治療失敗 (CVF) が認められた患者の割合 [FLAIR 試験と ATLAS 試験の48週時の併合解析、ITT-E 集団] (Snapshot 解析)

併合解析では、48週時までに CVF の基準に合致した患者の割合は、CAB+RPV 群及び CAR 群いずれも 591 例中 7 例 (1.2%) であった。

安全性:

治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3~5 の ISR 以外の有害事象が 1 件以上報告された患者の全体の割合は、CAB+RPV 群 8 例 (1%)、CAR 群 1 例 (<1%) であった。

FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合データでは、頭痛 (CAB+RPV 群: 25 例 [4%]、CAR 群: 4 例 [<1%])、発熱 (CAB+RPV 群: 25 例 [4%]、CAR 群: 0 例)、悪心 (CAB+RPV 群: 15 例 [3%]、CAR 群: 6 例 [1%])、疲労 (CAB+RPV 群: 15 例 [3%]、CAR 群: 5 例 [<1%])、無力症 (CAB+RPV 群: 13 例 [2%]、CAR 群: 0 例)、体温上昇 (CAB+RPV 群: 12 例 [2%]、CAR 群: 0 例) を除き、治験薬との因果関係ありと判断された ISR 以外の有害事象に、10 例を超える患者で報告されたものはなかった。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合データでは、48 週時点で試験を中止していた患者の割合は各投与群で同程度 (CAB+RPV 群 51 例 [9%]、CAR 群 40 例 [7%]) であったが、有害事象のため試験を中止した患者は CAB+RPV 群 22 例 [4%]、CAR 群 9 例 [2%] であった。</p> <p>FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合データでは、維持療法期中 (48 週時の解析)、CAB+RPV 群の患者 31 例 (5%) に計 37 件、CAR 群の患者 26 例 (4%) に計 33 件の重篤な有害事象が発現した。発現頻度の高い重篤な有害事象は、A 型肝炎 (CAB+RPV 群 4 例 [<1%]、CAR 群 2 例 [<1%])、大腸炎 (CAB+RPV 群 1 例 [<1%]、CAR 群 2 例 [<1%])、肛門膿瘍 (CAB+RPV 群 0 例、CAR 群 2 例 [<1%])、及び肛門生殖器疣贅 (CAB+RPV 群 1 例 [<1%]、CAR 群 2 例 [<1%]) であった。その他の重篤な有害事象の報告例数は、投与群当たり 1 例以下であった。</p>
----------	---

2. ベースラインの因子によるウイルス学的治療失敗への影響¹⁶⁾

第 III 相試験である 201585 (ATLAS) 試験、201584 (FLAIR) 試験、207966 (ATLAS-2M) 試験を併合し、長時間作用型 CAB+RPV の投与歴のない HIV 感染症患者 1,039 例のデータを事後解析した。ベースラインのウイルス量、患者の特性、注射の投与間隔、及び CVF が認められた時点の血漿中薬物濃度を共変量として、48 週目のウイルス学的治療失敗に関連する要因について共変量選択法を用い回帰モデルにより検討した。CVF に関連するベースライン要因の単独又は組み合わせて存在する場合の CVF リスクについて評価した。

第 III 相試験の 3 試験において、48 週までに CVF が認められた患者は 1.25% (13/1,039 例) であった。CVF のリスク増加に関連した共変量は、プロウイルスの RPV 耐性関連変異 (RAM)、HIV-1 サブタイプ A6/A1 (インテグラーゼ L74I 多型と関連)、BMI \geq 30 kg/m² 以上 (CAB トラフ濃度と関連) 及び注射初回投与 4 週後の RPV トラフ濃度の低下であった。これらのうちベースラインで認識しうる因子 (RPV RAM、HIV-1 サブタイプ A6/A1 又は BMI \geq 30 kg/m²) の 2 つ以上の組み合わせを有する患者は 3.4% (35/1,039 例) であり、その中で 25.7% (9/35 例) に CVF リスクが認められた。これらのベースラインの因子の 2 つ以上の組み合わせは、CVF リスクの増加と関連していた。

ベースラインの因子 (RPV RAM、HIV-1 サブタイプ A6/A1 又は BMI \geq 30 kg/m²) の存在数別におけるウイルス学的治療アウトカム (FLAIR、ATLAS、ATLAS-2M、48 週時)

ベースラインの因子 (数)	ウイルス学的治療成功 ^{注1)} n/N (%)	ウイルス学的治療失敗 ^{注2)} n/N (%)
0	694/732 (94.8)	3/732 (0.41)
1	261/272 (96.0)	1/272 (0.37)
\geq 2	25/35 (71.4)	9/35 (25.7)
計 (95%信頼区間)	980/1,039 (94.3) (92.74%, 95.65%)	13/1,039 (1.25) (0.67%, 2.13%)

注1) HIV-1 RNA < 50 copies/mL (FDA Snapshot アルゴリズム)

注2) 2 回連続で HIV-1 RNA \geq 200 copies/mL

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) : ドルテグラビルナトリウム、ラルテグラビルカリウム、エルビテグラビル、ビクテグラビル

注意 : 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

HIV の複製サイクルにおいて宿主感染細胞の染色体にウイルス DNA が組み込まれる過程は重要であり、この過程はウイルスのインテグラーゼによって触媒される¹⁷⁾。組込み過程には、ウイルス複製サイクルにおける 2 つの連続した金属依存的なプロセス、すなわち、3' -プロセシング及び DNA ストランドトランスファーが必要である。DNA 組込みに先立ち、インテグラーゼは細胞質内でウイルス cDNA の 3' 末端を切断除去する (3' -プロセシング)。次に、インテグラーゼはウイルスの cDNA 末端に結合したままプレインテグレーション複合体 (PIC) を形成し、核内に移行した後、ウイルス cDNA 末端の宿主染色体への組込み (DNA ストランドトランスファー) を触媒する。CAB 等の INSTI は、インテグラーゼの活性部位に結合することで酵素活性を阻害し、HIV の複製サイクルにおいて必須のステップであるレトロウイルス DNA の宿主 DNA への組込み過程における、DNA ストランドトランスファーを阻害する¹⁷⁾。

CAB は *in vitro* でインテグラーゼが触媒するウイルス DNA 鎖の転移を阻害し、その IC₅₀ は 3.0~13 nM であった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

a) 細胞培養 (*in vitro*)

抗ウイルス作用

- i) 野生型 HIV-1 BaL 株を感染させた末梢血単核球 (PBMC) では、ウイルス複製に対する CAB の抗ウイルス活性の 50% 阻害濃度 (IC₅₀, 幾何平均値) は 0.22 nM であった。HIV-1 IIIB 株に感染させた MT-4 細胞を用いた時の IC₅₀ は 0.57 nM、シュードタイプ HIV に感染させた 293T 細胞を用いた時の IC₅₀ は 0.74 nM であった。
- ii) 13 種類の臨床分離 HIV-1 株 (サブタイプ B) について、CAB によるインテグラーゼ阻害に対する感受性を MBI PhenoSense アッセイにより検討した結果、臨床分離ウイルス株のウイルス複製に対する IC₅₀ の平均値 (範囲) は 1.3 nM (1.0~1.6 nM) であった。
- iii) 24 種類の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G ; それぞれ 3 種類ずつ) 及びグループ O ; 3 種類] パネルを用いて PBMC アッセイで検討した結果、CAB の IC₅₀ の幾何平均値 (範囲) は 0.26 nM (0.02~1.06 nM) であり、3 種類の HIV-2 臨床分離株に対する IC₅₀ の幾何平均値 (範囲) は 0.12 nM (0.10~0.14 nM) であった。

相加及び相乗作用

代表的な抗 HIV 薬 (RPV、ラミブジン、テノホビル又はエムトリシタビン) との併用時における CAB の *in vitro* での抗 HIV-1 活性を、HIV-1 IIIB 株を有する MT-4 細胞を用いてチェッカーボード法で検討した。その結果、RPV では相加作用が、ラミブジン、テノホビル及びエムトリシタビンではわずかな相乗作用が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

b) ヒト血清及び血清蛋白質の影響 (*in vitro*)

100%ヒト血清存在下での CAB の抗ウイルス活性 (IC_{50}) は、ヒト血清非存在下での IC_{50} と比較して平均約 408 倍上昇すると推定された (MT-4 細胞を用いたアッセイ)。HIV-1 IIIIB 株に感染させた MT-4 細胞における、蛋白質補正後の IC_{50} は 102 nM と推定された (*in vitro*)。

2) 薬剤耐性

a) 非臨床試験成績 (*in vitro*)

HIV-1 IIIIB 株 (T124A 多型を有する) を CAB 存在下で 112 日間継代培養した試験で新たに認められたインテグラーゼ領域のアミノ酸変異は Q146L、S153Y 及び I162M であり、感受性変化度 [Fold Change (FC) : 各変異を有する株に対する IC_{50} /野生型 HIV-1 NL432 株に対する IC_{50}] はそれぞれ 1.3~4.6、2.8~8.4 及び 2.8 であった。

野生型 HIV-1 NL432 株を CAB の存在下で 56 日間継代培養した試験ではインテグラーゼ領域にアミノ酸変異は認められなかった。

b) 臨床試験成績

201584 (FLAIR) 試験の CAB+RPV 群において、耐性データの得られたウイルス学的失敗例 3 例中 2 例では、治療中に INSTI 耐性関連 Q148R 変異を生じており、1 例では CAB に対する感受性低下を示す G140R 変異が生じた。また、3 例すべての被験者で 1 種類の RPV 耐性関連変異 (K101E、E138E/A/K/T 又は E138K) を生じており、3 例中 2 例で RPV に対する感受性の低下を示した。201585 (ATLAS) 試験のウイルス学的治療失敗例 3 例中 1 例ではウイルス学的治療失敗の疑い時に INSTI 耐性関連 N155H 変異が検出された。また、3 例すべての被験者で治療中に RPV 耐性関連変異 (E138A、E138E/K 又は E138K) を生じており、RPV に対する感受性の低下を示し、3 例中 1 例は CAB に対する感受性の低下を示した。CAB に対する耐性関連変異は、G140R (1 例)、Q148R (2 例) 及び N155H (1 例) であった。

207966 (ATLAS-2M) 試験において、1 ヶ月間隔投与群のウイルス学的失敗例 (2 例) では、いずれの被験者もベースライン時に RPV 又は INSTI 耐性関連変異を有していなかった。1 例で非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 関連変異 (G190Q) と NNRTI 多型 (V189I) が同時に検出された。ウイルス学的失敗の疑い時に 1 例で治療中に RPV 耐性関連変異 (K101E+M230L) が検出され、別の被験者では NNRTI 関連変異 (G190Q+V189I) に V179V/I が追加されていた。いずれの被験者においても RPV に対する感受性の低下を示した。また、いずれの被験者もウイルス学的失敗の疑い時に INSTI 耐性関連変異 (Q148R+E138E/K 又は N155N/H) を有しており、1 例では CAB に対する感受性の低下を示した。いずれも INSTI 関連変異である L74I は有しておらず、これらの被験者における CAB の感受性変化度は 1.8~4.6 であった。2 ヶ月間隔投与群のウイルス学的失敗例 (8 例) において、ベースライン時に 5 例が RPV 耐性関連変異 (Y181Y/C+H221H/Y、Y188Y/F/H/L、Y188L、E138A 又は E138E/A) を有し、1 例が CAB 耐性関連変異 (G140G/R) を有していた (RPV 耐性関連変異 Y181Y/F/H/L を有していた症例と同一)。ウイルス学的治療失敗の疑い時に 6 例が RPV 耐性関連変異を有しており、うち 2 例で K101E、1 例で E138E/K がベースライン時から追加されていた。RPV の感受性変化度は 7 例の被験者で生物学的カットオフ値を上回っていた (範囲: 2.4~15)。RPV 耐性関連変異を有していた 6 例中 5 例が INSTI 耐性関連変異 [N155H (2 例)、Q148R (1 例) 及び Q148Q/R+N155N/H (2 例)] を有していた。INSTI 耐性関連変異である L74I が 7 例中 4 例の被験者でみられた。1 例の被験者は、インテグラーゼ遺伝子型及び表現型アッセイの結果が得られず、他の 1 例では CAB 表現型の結果が得られなかった。これらの被験者における CAB の感受性変化度の範囲は 0.6~9.1 であった。

c) 交差耐性

INSTI に対する耐性関連変異 (G118R、Q148K、Q148R、T66K/L74M、E92Q/N155H、E138A/Q148R、E138K/Q148K/R、G140C/Q148R、G140S/Q148H/K/R、Y143H/N155H 及び Q148R/N155H) を導入した HIV-1 NL432 株において、CAB に対する感受性の低下 (野生型 NL432 株に対する IC_{50} と比較することにより算出した感受性変化度が 5 以上) が認められた。そのうち、Q148K 又は Q148R を含む複数の変異を導

入した場合に顕著な感受性の低下が認められ、N155H/Q148R 及び E138K/Q148K での感受性変化度はそれぞれ 61 及び 81 であった。

CAB は NNRTI 耐性関連変異 (K103N 及び Y188L) 及び NRTI 耐性関連変異 (M184V、D67N/K70R/T215Y 及び V75I/F77L/F116Y/Q151M) を有する変異株に対して抗ウイルス活性を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

In vitro 試験

インテグラーゼ・ウイルス DNA 複合体からのインテグラーゼ阻害薬の解離速度について検討した結果、野生型インテグラーゼ・ウイルス DNA 複合体に対する各薬剤の解離半減期 ($t_{1/2}$) は、CAB で 51 時間、ドルテグラビルで 71 時間、ラルテグラビルで 8.8 時間、エルビテグラビルで 2.7 時間であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

＜日本人における成績＞（201584（FLAIR）試験）

1) 経口投与（投与1日目）

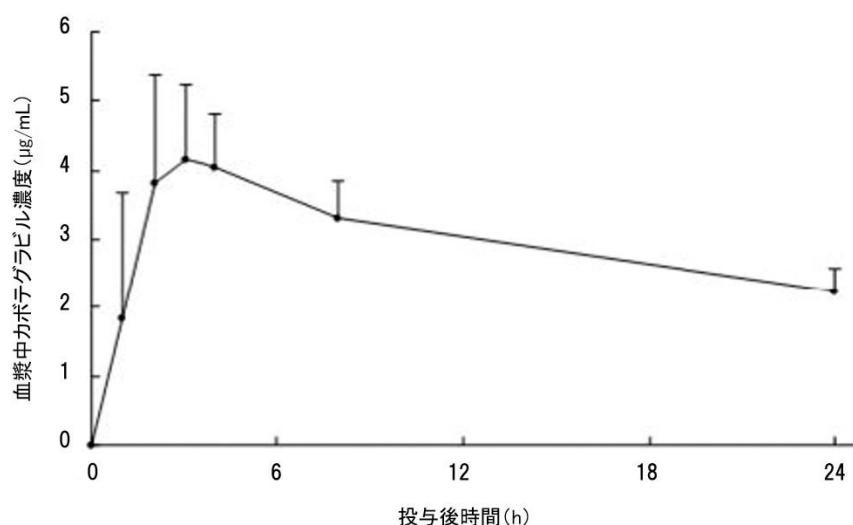
HIV-1 感染症患者 8 例に CAB 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の投与初日の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す¹⁸⁾。

HIV-1 感染症患者に CAB 30 mg を反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータ
（1 日 1 回反復投与の投与 1 日目）

AUC (0-t) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C ₂₄ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax (h) ^{注)}
70.1038 (10.68865)	4.6963 (0.82365)	2.2475 (0.33835)	2.9333 (0.983-4.000)

平均値（標準偏差）、8 例

注) 中央値（範囲）



HIV-1 感染症患者に CAB 30 mg を反復経口投与した時の血漿中薬物濃度推移
（1 日 1 回反復投与の投与 1 日目）（平均値＋標準偏差、8 例）

2) 反復経口投与

母集団薬物動態モデルを用いた、HIV 感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（201584 試験及び 201585 試験）における CAB と RPV 併用投与時の CAB の薬物動態パラメータ（推定値）を日本人及び外国人集団別に以下に示す。

薬物動態パラメータについては、CAB 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の実測値に基づく各被験者の事後推定値を踏まえて予測した結果である。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラピルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

HIV-1 感染症患者に CAB 30 mg を反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータ
(母集団薬物動態解析による推定値)

患者	例数	AUC (0-t) ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	C τ ($\mu\text{g/mL}$)	tmax ^{注)} (h)
日本人	8	185.7 (165、209)	9.6 (8.6、10.7)	6.1 (5.4、7)	2.8 (1.2-4.7)
外国人	732	146.7 (143.7、149.7)	8.0 (7.9、8.2)	4.7 (4.6、4.8)	1.9 (1.5-4.9)

幾何平均値 (95%信頼区間)

注) 中央値 (範囲)

<外国人における成績> (ITZ111451 試験)

HIV 感染症患者 8 例に CAB 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時、血漿中 CAB 濃度は投与 7 日後までに定常状態に達した¹⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<外国人における成績> (205696 試験)

健康成人 21 例に食後 (高脂肪食: 53%脂肪/870kcal) に CAB 30 mg を単回経口投与した時、空腹時と比べて、血漿中 CAB の AUC (0-t) 及び Cmax はいずれも 14%増加した¹⁹⁾。

2) 併用薬の影響

リファンピシンのような UGT1A1 の強力な誘導剤、及び多価陽イオンを含む制酸剤によるキレート化 (CAB 経口剤の場合のみ) を除いて、CAB は臨床的に意味のある薬物相互作用を受けないと考えられた。薬物相互作用試験、PBPK モデル解析、数理モデル解析、*in vitro* データから、薬物代謝酵素 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A、UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B4、2B7、2B15、及び 2B17 の基質を併用投与した時、並びにトランスポーター Pgp、BCRP、BSEP、MRP2、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、MRP4、及び OCT2 の基質を併用投与した時に臨床的な薬物相互作用が生じるリスクは見出されなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

「3. 母集団 (ポピュレーション) 解析 (2) パラメータ変動要因」の項参照

(3) 消失速度定数

該当資料なし

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

＜外国人における成績＞（LAI116482 試験）

HIV 感染症患者に、NRTI2 剤との併用下で CAB 経口剤 10、30、及び 60 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した時の定常状態の見かけのクリアランス（幾何平均値）は、それぞれ 0.22 L/h、0.22 L/h 及び 0.26 L/h であった。

(5) 分布容積

CAB の見かけの分布容積（幾何平均値）は 12.3 L であった¹⁹⁾。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

CAB 経口剤による臨床試験 10 試験（第 I 相試験 9 試験及び第 II 相試験 1 試験）及び CAB 注射剤による臨床試験 6 試験（第 I 相試験 1 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 [CAB 注射剤+RPV 注射剤の毎月投与レジメン] 2 試験）から得られた測定点の多い又は少ない血漿中 CAB 濃度データを、非線形混合効果モデル（non-linear mixed effect modelling：NONMEM）法を用いた母集団 PK 解析のために併合した。ステップワイズ変数増加法及び変数減少法による共変量モデルをフルモデルとした。

(2) パラメータ変動要因

CAB 経口剤による臨床試験 10 試験（第 I 相試験 9 試験及び第 II 相試験 1 試験）及び CAB 注射剤による臨床試験 6 試験（第 I 相試験 1 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 [CAB 注射剤+RPV 注射剤の毎月投与レジメン] 2 試験）から得られた血漿中 CAB 濃度データを、母集団 PK 解析のために併合した。母集団 PK パラメータを以下に示す。

パラメータ [単位]	母集団推定値	%相対標準誤差	90%信頼区間
Ka1 [h ⁻¹]	1.41	4	1.23, 1.52
Ka2 [h ⁻¹]	0.000733	2.3	0.000705, 0.000761
CL/F [L/h]	0.151	0.9	0.148, 0.153
V2/F [L]	5.27	2	5.07, 5.45
Q/F [L/h]	0.507	6.6	0.455, 0.579
V3/F [L]	2.43	4.8	2.26, 2.66
F1	0.756	0.9	0.744, 0.768

%相対標準誤差=標準誤差/母集団推定値×100、

KA1, KA2：一次吸収速度定数（CAB KA1=経口、CAB KA2=筋肉内投与）

CL/F：見かけのクリアランス

V2:中央コンパートメント分布容積

V2/F:見かけの中心分布容積

V3:末梢コンパートメント分布容積

V3/F:見かけの末梢コンパートメント分布容積

F1：CAB 注射剤と比較した CAB 経口剤のバイオアベイラビリティ

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

CAB の経口剤と注射剤（筋肉内投与）を比較した時の経口剤の相対バイオアベイラビリティは 75.6%であった（母集団薬物動態解析による推定値）。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

動物データ（経口投与）

ラットに [14C] -CAB を経口投与した QWBA 試験において、脳内の測定放射能濃度は低かったが、投与 7 日後まで定量可能であった。（「(4) 髄液への移行性」の項参照）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、CAB は胎盤を通過した。また、胎児中 CAB 濃度は母動物の血漿中 CAB 濃度に比例して増加したが、母動物に CAB を反復経口投与した時に、CAB が胎児に選択的に蓄積するような傾向は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、生後 10 日の F1 出生児から CAB が検出されたことから、CAB の乳汁移行が示唆された。

(4) 髄液への移行性

CAB は脳脊髄液中に分布する。

<外国人における成績>（200056（LATTE-2）試験）

HIV 感染症患者に CAB 400 mg を RPV 600 mg との併用で 4 週間隔、あるいは CAB 600 mg を RPV 900 mg との併用で 8 週間隔で筋肉内投与^{注)}した時、定常状態における投与 1 週間後の CAB の脳脊髄液中濃度と血漿中濃度との比（中央値）はいずれも 0.003 であった²⁰⁾。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

CAB の脳脊髄液 (CSF) 及び血漿中濃度 (投与 1 週時)

	CAB 600 mg 8 週間隔投与群 (Q8W) (15 例)	CAB 400 mg 4 週間隔投与群 (Q4W) (3 例)
	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)
CSF 中濃度 (µg/mL)	0.0106 (0.0053, 0.0245) ^a	0.0127 (0.0082, 0.0159)
血漿中濃度 (µg/mL)	3.92 (1.30, 6.41)	3.02 (2.37, 5.10)
非結合型の血漿中濃度 (µg/mL)	0.0047 (0.0007, 0.0220)	0.0019 (0.0014, 0.0698)
非結合型の血漿中濃度/血漿 中濃度比 (%)	0.103 (0.056, 0.912)	0.075 (0.062, 1.45)
CSF 中濃度/血漿中濃度比 (%)	0.003 (0.002, 0.004) (CSF 中の CAB 濃度中央値/血漿 中の非結合型 CAB 濃度の中央値 > 1.0) ^a	0.003 (0.003, 0.004)

a. 13 例; 2 例は腰椎穿刺中の CSF サンプル採取失敗

(5) その他の組織への移行性

血球移行性

ヒトでの血液：血漿の比 (平均値) は 0.437~0.571 であった¹³⁾。

組織内分布

<外国人における成績> (LAI114433 試験)

健康成人に CAB 400 mg を単回筋肉内投与^{注)}した時、子宮頸部及び陰組織：血漿比の中央値は 0.16~0.28、直腸組織：血漿比の中央値は 0.08 以下であった²¹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro での CAB のヒト血漿蛋白結合率は 99%超であった²²⁾。

<参考>

CAB グルクロン酸抱合体の *in vitro* における血漿蛋白結合率は、ラット及びヒトでそれぞれ 33 及び 16%と低かった。

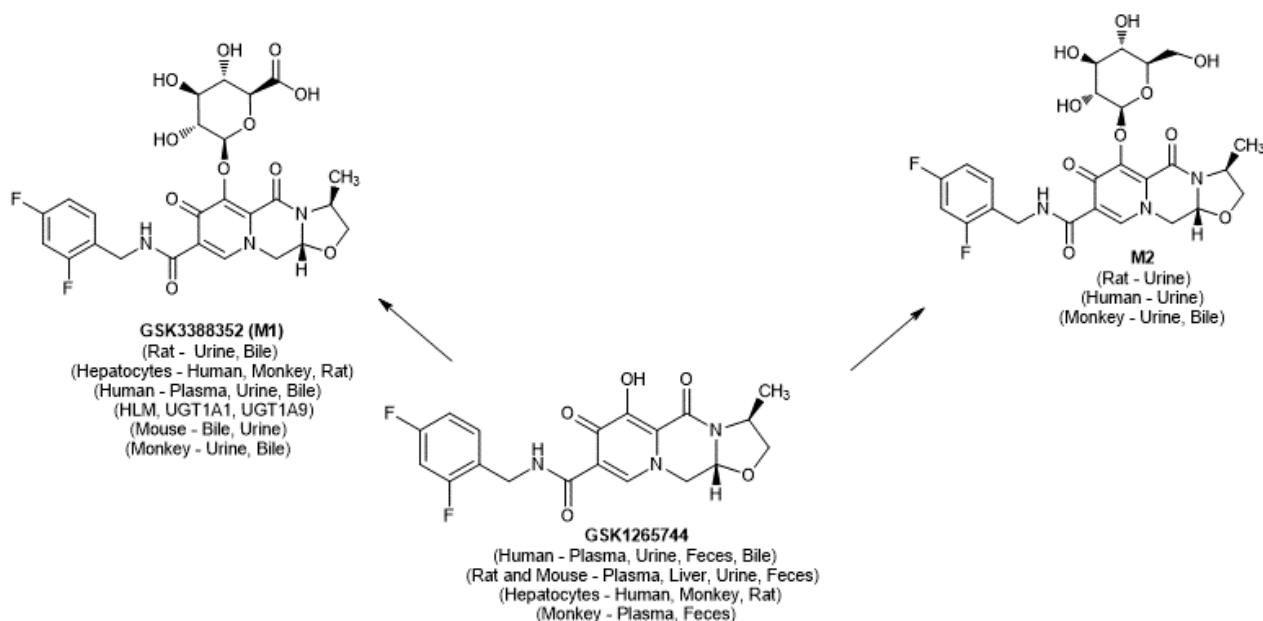
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト及び動物 (ラット、サル) における CAB の代謝部位は主に肝臓と考えられる。

推定代謝経路を下図に示す。動物及びヒトにおける主な代謝経路はグルクロン酸抱合 [CAB グルクロン酸抱合体 (M1) の生成] であった。マウスを除く動物では CAB グルコース抱合体 (M2) も認められた。動物での主な血漿中薬物関連物質は未変化体 (血漿中放射能の 90%超に相当) であった。ヒトでも未変化体は血漿中で定量された唯一の放射性標識成分であったが、その後、CAB (非放射性標識体) を経口投与した被験者の検体を分析した結果、極めて低濃度の M1 が血漿から検出された²³⁾。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。



M2 is the preferred structure based on metabolic precedence and comparison with M1.
 M3 (+cysteine, +O, -F) and M4 (+pentose) were also detected in human urine (<1% dose).
 Two other minor metabolites: M5 (+glutathione, +O, -F) and M6 (+O) were observed that were specific to the nonclinical species.
 HLM = Human liver microsomes.

動物及びヒトでの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

リコンビナント UGT 各分子種を用いた検討では、CAB のグルクロン酸抱合には UGT1A1 は 67% 寄与しており、UGT1A9 の寄与は 33% であった。CAB の酸化による代謝物は投与量の 1% 未満であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

M1 及び M2 では、2 つの金属イオンへの結合能をもつ CAB のカルバモイルピリドンモチーフが破壊され、インテグラーゼへの活性部位への結合による抗ウイルス活性が完全に消失するため、薬理活性を示さないと考えられる。

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠 (カボテグラビルとして 30 mg) を 1 日 1 回経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

＜外国人における成績＞（LAI117008 試験）

健康成人 6 例に ^{14}C -CAB 30 mg（水溶液）^注）を単回経口投与した時の総投与量の約 59%が糞中に、約 27%が尿中に回収された。糞中排泄物の大部分（総投与量の約 47%）は未変化体であり、尿中には代謝物のみ検出された¹³⁾。

＜参考＞

マウス、ラット、サルにおいて胆汁から未変化体は定量できず、マウス、サル及びヒトの尿からも未変化体は定量できなかった。CAB グルクロン酸抱合体は、尿中及び胆汁中で主な薬物関連物質として定量されたが、糞中からは認められなかった。したがって、胆汁中に分泌された CAB グルクロン酸抱合体は腸で脱抱合を受け、再び CAB が生成され则认为された。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro において CAB は P-gp 及び BCRP の基質であった^{24, 25)}。また、*in vitro* において CAB は OAT1 及び OAT3 を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 0.81 及び 0.41 μM であった²⁶⁾。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、CAB と OAT の基質との相互作用は臨床的に問題ないと考えられる。

9. 透析等による除去率

腎代替療法中の末期腎疾患患者において、CAB の投与は実施されていない。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

＜外国人における成績＞（201480 試験）

重度の腎機能低下者（8 例、クレアチニンクリアランス（Ccr）：30 mL/min 未満）及び健康成人 8 例に CAB 30 mg を単回経口投与^注）した時の血漿中 CAB の薬物動態パラメータを下表に示す²⁷⁾。重度の腎機能低下者における薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかった。なお、透析患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（2）腎機能障害患者」の項参照）

重度の腎機能低下者及び健康成人に CAB 30 mg を単回経口投与した時の血漿中 CAB の薬物動態パラメータ

被験者	例数	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC (0-inf) ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	t1/2 (h)
重度の腎機能低下者	8	3.34 (2.67, 4.17)	142.72 ^{*)} (115.40, 176.51)	39.24 ^{*)} (33.93, 45.39)
健康成人	8	3.37 (2.96, 3.83)	140.48 (115.84, 170.37)	40.54 (36.92, 44.52)

幾何平均値（95%信頼区間）

*) 7 例

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(2) 肝機能障害患者

＜外国人における成績＞（201479 試験）

中等度の肝機能低下者（8 例、Child-Pugh 分類：B）及び健康成人 8 例に CAB 30 mg を単回経口投与^注した時の血漿中 CAB の薬物動態パラメータを下表に示す²⁸⁾。中等度の肝機能低下者における薬物動態には健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかった。なお、重度の肝機能低下者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照）

中等度の肝機能低下者及び健康成人に CAB 30 mg を単回経口投与した時の血漿中 CAB の薬物動態パラメータ

被験者	例数	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (0-inf) ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t1/2 (h)
中等度の肝機能低下者	8	2.70 (1.94, 3.76)	101.73 (75.22, 137.58)	30.85 (23.72, 40.13)
健康成人	8	3.55 (2.90, 4.33)	127.08 (94.74, 170.47)	37.25 (33.41, 41.53)

幾何平均値（95%信頼区間）

11. その他

該当資料なし

本剤の承認されている剤型は錠剤であり、用法及び用量は「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には1回1錠（カボテグラビルとして30 mg）を1日1回経口投与する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。CAB 経口剤及び CAB 注射剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症を起こすおそれがある。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

2.2 CAB が併用薬の薬物動態に及ぼす影響、併用薬が CAB の薬物動態に及ぼす影響については「Ⅷ. 10. 相互作用」を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- ・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。

- ・本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。

- ・抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への HIV 感染の危険性を低下させることが示されているが、その危険性を完全に排除することはできないこと。

- ・抗 HIV 療法が、血液等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

- ・担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

- ・本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。
[11.1.1 参照]

（解説）

- 8.1 HIV 感染症は進行性の疾患であり、急性感染期、無症候期、症候期のどの病期においても HIV は活発に増殖し、CD4 リンパ球を含めた免疫系の破壊に伴う様々な合併症が発現する。そのため HIV 感染症の治療を開始する際は、治療の開始時期や投与する抗 HIV 薬について適切に判断し決定する必要がある。また、本剤の使用中には、「10. 相互作用」、「11. 副作用」に記載しているように、様々な相互作用及び副作用が発現する可能性がある。したがって、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。
- 8.2 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項として設定した。本剤の使用に際しては、次の事項について、患者又は患者に代わる適切な者によく説明し、同意を得た後に使用すること。
- ・本剤の投与により、血中 HIV RNA 量の低下及び CD4 リンパ球数の増加が認められる。しかし、本剤は HIV 感染症に対する根治療法薬ではないため、HIV 感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連症候群が発症する可能性がある。したがって、病態の進行及び日和見感染症の発症を早期に発見し、適切な対処ができるよう、患者の身体状況の変化に十分に注意するとともに、患者に対して、身体状況の変化についてはすべて担当医に報告するよう指導すること。
 - ・臨床試験から得られている CAB 及び RPV 併用投与の安全性データは 124 週までであり、長期使用時における安全データは限られている。現時点で長期投与における有効性及び安全性の結論は得られていないため、本剤の長期投与による影響については不明とした。使用に際してはよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - ・最近の多くの研究において、抗 HIV 療法による効果的なウイルス抑制は、性的接触による他者への感染リスクを低下させることが示されている^{29, 30, 31)}。一方、これらの研究では、それぞれ限界も指摘されており、今後の検証が必要なサブグループ等がある可能性は否定できないことから設定した³¹⁾。
 - ・本剤を含む抗 HIV 療法により血中ウイルス量が検出限界以下となっても、HIV は残存しており、治癒したことを意味しない。したがって、血液等により患者から他者への感染の危険性があることを十分説明すること。
 - ・本剤を医師の指示どおりに投与しなかった場合、薬剤耐性発現のリスクが上昇する可能性がある。また、薬剤耐性発現後には治療の選択肢が制限される。本剤の投与に先立ち、患者に対して担当医の指示なしに用量の変更や服用の中止をしないように指導すること。
 - ・本剤は主に UGT1A1 で代謝される。そのため、本剤とリファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン又はフェノバルビタールを併用した場合、これらの薬剤が UGT1A1 を誘導するため、本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用禁忌としている（「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」及び「10. 相互作用」参照）。また、CAB の OAT1/OAT3 の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇し、メトトレキサートの作用が増強するおそれがある。加えて、CAB 経口剤と制酸剤（Mg、Ca、Al 等）、CAB 注射剤とリファブチンとの併用にも注意が必要である（「10. 相互作用」参照）。副作用の発現や治療効果の減弱を回避するために、患者に対し、服用しているすべての薬剤を担当医に伝えるように指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤についても、事前に担当医に相談するように指導すること。
- 8.3 臨床試験の結果より、CAB 経口剤を投与した症例で薬物性肝障害（DILI）疑いが認められたため、注意喚起を設定した。定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行い、肝機能障害の発現が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない

- (3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類:C）患者

重度（Child-Pugh 分類:C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[11.1.1 参照]

（解説）

重度（Child-Pugh 分類:C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。重度の肝機能障害患者には慎重に投与すること。

- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

- (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において、1000 mg/kg/日（最大臨床用量におけるヒト曝露量の 26 倍）の経口投与時に、胎児体重の低値、分娩遅延、死産数の増加及び出生児の生存率低下が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が認められている。

（解説）

妊婦に対する使用経験がない又は少ないため設定した。また、CAB 注射剤は長時間作用型であるため設定した。なお、参考情報として動物試験の結果を記載した。

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳をすべきでない。動物実験（ラット）において、妊娠 6 日から分娩 20 日にカボテグラビルを経口投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が認められたことから、ヒトにおいても乳汁に移行する可能性がある。

（解説）

授乳婦に対する使用経験がない又は少ないため設定した。また、CAB 注射剤は長時間作用型であるため設定した。なお、参考情報として動物試験の結果を記載した。

- (7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。

- (8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

カボテグラビルは主に UGT1A1 で代謝される。また、カボテグラビルは OAT1 及び OAT3 を阻害する。
[16.4.1、16.7.1 参照]

（解説）

CAB の代謝は主に UGT1A1 が関与することから、その誘導剤により CAB の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため設定した。また、CAB の OAT1/OAT3 の阻害作用により、治療域の狭い OAT1/OAT3 基質薬と併用する際には副作用が増強するおそれがあることから設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファジン [2.2、16.7.3 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール [2.2 参照]		
フェニトイン アレビアチン [2.2 参照]		
ホスフェニトイン ホストイン [2.2 参照]		
フェノバルビタール フェノバル [2.2 参照]		

（解説）

「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の 2.2 項を参照。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（Mg、Ca、Al 等） 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。多価カチオン含有制酸剤は、本剤の投与 2 時間以上前又は 4 時間以上後の経口投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
メトトレキサート [16.7.1 参照]	メトトレキサートの作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の OAT1/OAT3 の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

（解説）

- ・制酸剤（Mg、Ca、Al 等）：これらの薬剤の多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害され、血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあることから設定した。
- ・メトトレキサート：本剤の OAT1/OAT3 の阻害作用により、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇し、メトトレキサートの作用が増強するおそれがあることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

CAB が併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下記に示す（外国人データ）。

CAB が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	CAB の用量	例数	CAB 併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			Cmax	AUC	C _τ 又は C ₂₄
エチニルエストラジオール 0.03 mg 1 日 1 回 ³²⁾	30 mg ^{注)}	19	0.92 (0.83, 1.03)	1.02 (0.97, 1.08)	1.00 (0.92, 1.10)
レボノルゲストレル 0.15 mg 1 日 1 回 ³²⁾	30 mg ^{注)}	19	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.07, 1.18)	1.07 (1.01, 1.15)
ミダゾラム 3 mg 単回 ³³⁾	30 mg ^{注)}	12	1.09 (0.94, 1.26)	1.08 (0.96, 1.22)	—
リルピピリン 25 mg 1 日 1 回 ³⁴⁾	30 mg ^{注)}	11	0.96 (0.85, 1.09)	0.99 (0.89, 1.09)	0.92 (0.79, 1.07)

算出不能：—

注) CAB 経口剤 1 日 1 回投与時

併用薬が CAB の薬物動態に及ぼす影響を下記に示す（外国人データ）。

併用薬が CAB の薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	CAB の用量	例数	他剤併用時/非併用時の CAB の薬物動態パラメータの幾何平均の比（90%信頼区間）		
			Cmax	AUC	C _τ 又は C ₂₄
エトラピリン 200 mg 1 日 2 回 ³⁵⁾	30 mg ^{注1)}	12	1.04 (0.99, 1.09)	1.01 (0.96, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
リファブチン 300 mg 1 日 1 回 ³⁶⁾	30 mg ^{注1)}	12	0.83 (0.76, 0.90)	0.79 (0.74, 0.83)	0.74 (0.70, 0.78)
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 ³⁷⁾	30 mg ^{注2)}	15	0.94 (0.87, 1.02)	0.41 (0.36, 0.46)	0.50 (0.44, 0.57)
リルピピリン 25 mg 1 日 1 回 ³⁴⁾	30 mg ^{注1)}	11	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.05, 1.19)	1.14 (1.04, 1.24)

注1) CAB 経口剤 1 日 1 回投与時

注2) CAB 経口剤単回投与時

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「リルピピリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3、9.3.1 参照]

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

重度又は発熱を伴う発疹、全身倦怠感、疲労、筋肉痛又は関節痛、水疱、口腔病変、結膜炎、顔面浮腫、肝炎、好酸球増加症又は血管性浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

(解説)

11.1.1 臨床試験の結果より、CAB 経口剤を投与した症例で薬物性肝障害（DILI）疑いが認められたため、また、本剤の臨床試験において AST、ALT の上昇が認められたため、注意喚起を設定した。定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行い、肝機能障害の発現が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。

11.1.2 CAB と RPV 併用の臨床試験では、現在までに全身症状や内臓病変を伴う重篤な過敏症反応は認められておらず、薬剤性過敏症症候群と特定された症例も報告されていないものの、他のインテグラーゼ阻害剤と同様に薬剤性過敏症症候群が発現する可能性があるため、注意喚起を設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛、不安、異常な夢、不眠症、浮動性めまい	うつ病、傾眠	
消化器	悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	
皮膚	発疹		
筋骨格	筋肉痛		
全身症状	発熱、疲労、無力症、倦怠感		
臨床検査		体重増加、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加	総ビリルビン上昇

リルピピリン製剤併用時の経口剤及び注射剤における発現頻度

(解説)

CAB+RPV 併用投与（経口剤及び注射剤）で認められた副作用について注意喚起のため記載した。CAB 注射剤の 11.2 項のみ、注射部位反応に関して記載した。

本剤の国際共同第 III 相臨床試験（201584（FLAIR）試験）及び海外第 III 相臨床試験（201585（ATLAS）試験及び 207966（ATLAS-2M）試験）の結果に基づき記載した。頻度算出の根拠とした臨床試験以外で発現した事象は頻度不明とした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした無作為化並行群間用量設定試験 (LAI116482 (LATTE) 試験) (第 II b 相試験)²⁾

副作用発現率（いずれかの群における発現率≥5%）(96 週時、安全性解析対象集団)

	CAB 10 mg (60 例)	CAB 30 mg (60 例)	CAB 60 mg (61 例)	CAB 全体計 (181 例)	EFV 600 mg (62 例)
	例数 (%)				
計	28 (47)	32 (53)	33 (54)	93 (51)	42 (68)
浮動性めまい	4 (7)	5 (8)	2 (3)	11 (6)	14 (23)
異常な夢	0	4 (7)	5 (8)	9 (5)	13 (21)
悪心	8 (13)	10 (17)	13 (21)	31 (17)	9 (15)
疲労	4 (7)	4 (7)	2 (3)	10 (6)	9 (15)
頭痛	11 (18)	8 (13)	9 (15)	28 (15)	3 (5)
不眠症	1 (2)	4 (7)	2 (3)	7 (4)	9 (15)
下痢	4 (7)	9 (15)	6 (10)	19 (10)	3 (5)
発疹	2 (3)	1 (2)	2 (3)	5 (3)	6 (10)
嘔吐	0	4 (7)	2 (3)	6 (3)	2 (3)
便秘	1 (2)	1 (2)	3 (5)	5 (3)	0
口内乾燥	0	3 (5)	1 (2)	4 (2)	1 (2)
うつ病	0	1 (2)	3 (5)	4 (2)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	3 (5)
傾眠	0	0	0	0	3 (5)

例数 (%)

MedDRA/J version 21.1

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした非盲検並行群間比較試験 (200056 (LATTE-2) 試験) (第 II b 相試験)^{3, 4, 5)}

副作用発現率 (96 週時、安全性解析対象集団)

	Q8W (115例)	Q4W (115例)	CAB+ ABC・3TC (56例)
計	110 (96)	113 (98)	21 (38)
注射部位疼痛	109 (95)	112 (97)	0
注射部位結節	29 (25)	35 (30)	0
注射部位腫脹	29 (25)	34 (30)	0
注射部位そう痒感	24 (21)	33 (29)	0
注射部位硬結	28 (24)	25 (22)	0
注射部位熱感	22 (19)	21 (18)	0
注射部位内出血	19 (17)	14 (12)	0
注射部位紅斑	12 (10)	19 (17)	0
悪心	8 (7)	12 (10)	5 (9)
頭痛	6 (5)	7 (6)	4 (7)
発熱	5 (4)	7 (6)	0
注射部位変色	3 (3)	6 (5)	0
消化不良	1 (<1)	6 (5)	1 (2)
無力症	2 (2)	3 (3)	3 (5)

例数 (%)

MedDRA/J version 21.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外第 III 相臨床試験（ATLAS-2M 試験）の 48 週時点のデータで、CAB+RPV の 4 週毎（Q4W）投与及び 8 週毎（Q8W）投与で認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係について治験責任医師により「合理的可能性あり」と評価された事象（副作用）を以下に示す。

副作用とその発現状況（ATLAS-2M試験の48週時点データ、Q8W及びQ4W）^{10、11、12)}

	Q8W	Q4W
安全性評価対象例数	522例	523例
副作用発現例数（発現頻度）	400例（77%）	399例（76%）

副作用の種類*	発現例数（%）	
	Q8W	Q4W
一般・全身障害および 投与部位の状態		
注射部位疼痛	364（70）	358（68）
注射部位結節	54（10）	87（17）
注射部位硬結	40（8）	37（7）
注射部位不快感	34（7）	40（8）
注射部位腫脹	32（6）	26（5）
注射部位そう痒感	26（5）	24（5）
発熱	19（4）	25（5）
注射部位紅斑	12（2）	15（3）
疲労	7（1）	19（4）
注射部位内出血	10（2）	11（2）
無力症	12（2）	6（1）
注射部位血腫	3（<1）	14（3）
悪寒	9（2）	6（1）
疼痛	5（<1）	10（2）
注射部位熱感	7（1）	7（1）
インフルエンザ様 疾患	5（<1）	8（2）
倦怠感	7（1）	6（1）
注射部位知覚消失	5（<1）	1（<1）
不快感	2（<1）	3（<1）
注射部位反応	3（<1）	2（<1）
熱感	4（<1）	0
注射部位変色	1（<1）	1（<1）
体温調節障害	2（<1）	0
歩行障害	0	1（<1）
高熱	1（<1）	0
注射部位線維症	1（<1）	0
注射部位出血	0	1（<1）
注射部位過敏反応	1（<1）	0
注射部位壊死	1（<1）	0
注射部位丘疹	0	1（<1）
注射部位発疹	0	1（<1）
神経系障害		
頭痛	10（2）	11（2）
浮動性めまい	10（2）	5（<1）
失神寸前の状態	1（<1）	3（<1）
傾眠	2（<1）	1（<1）
嗜眠	2（<1）	0
注意力障害	0	1（<1）
味覚異常	0	1（<1）
頭部不快感	0	1（<1）

副作用の種類*	発現例数（%）	
	Q8W	Q4W
片頭痛	1（<1）	0
錯感覚	0	1（<1）
胃腸障害		
悪心	5（<1）	12（2）
下痢	8（2）	3（<1）
腹部不快感	2（<1）	2（<1）
腹部膨満	3（<1）	0
消化不良	0	3（<1）
腹痛	0	2（<1）
口内乾燥	2（<1）	0
鼓腸	0	2（<1）
上腹部痛	0	1（<1）
便秘	0	1（<1）
胃炎	0	1（<1）
急性膵炎	1（<1）	0
嘔吐	1（<1）	0
精神障害		
不眠症	1（<1）	6（1）
異常な夢	1（<1）	5（<1）
うつ病	1（<1）	4（<1）
睡眠障害	1（<1）	4（<1）
悪夢	1（<1）	2（<1）
不安	2（<1）	0
リビドー減退	2（<1）	0
抑うつ気分を伴う 適応障害	1（<1）	0
抑うつ気分	1（<1）	0
易刺激性	0	1（<1）
リビドー消失	0	1（<1）
気分動揺	1（<1）	0
神経過敏	1（<1）	0
パニック発作	1（<1）	0
落ち着きのなさ	1（<1）	0
臨床検査		
体温上昇	7（1）	8（2）
体重増加	3（<1）	1（<1）
血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	0	3（<1）
アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加	1（<1）	1（<1）
血中コレステロール 増加	0	2（<1）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類*	発現例数 (%)	
	Q8W	Q4W
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	2 (<1)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)
血中重炭酸塩減少	0	1 (<1)
血中トリグリセリド増加	0	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	2 (<1)	6 (1)
筋肉痛	2 (<1)	3 (<1)
四肢痛	2 (<1)	3 (<1)
関節痛	2 (<1)	1 (<1)
四肢不快感	0	1 (<1)
筋骨格痛	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	2 (<1)	2 (<1)
多汗症	1 (<1)	2 (<1)
脱毛症	2 (<1)	0
ざ瘡	1 (<1)	0
皮膚乾燥	1 (<1)	0
全身性そう痒症	1 (<1)	0
発疹	1 (<1)	0
斑状皮疹	1 (<1)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	1 (<1)	2 (<1)
注射部位膿瘍	1 (<1)	1 (<1)
上気道感染	0	2 (<1)
蜂巣炎	1 (<1)	0
膀胱炎	0	1 (<1)
感染性腸炎	1 (<1)	0

副作用の種類*	発現例数 (%)	
	Q8W	Q4W
第1期梅毒	1 (<1)	0
足部白癬	1 (<1)	0
ウイルス感染	0	1 (<1)
血管障害		
潮紅	1 (<1)	1 (<1)
血腫	0	1 (<1)
ほてり	1 (<1)	0
心臓障害		
頻脈	1 (<1)	1 (<1)
洞性頻脈	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症		
注射に伴う反応	1 (<1)	0
靭帯捻挫	1 (<1)	0
ワクチン接種合併症	0	1 (<1)
腎および尿路障害		
血尿	0	1 (<1)
腎仙痛	0	1 (<1)
腎機能障害	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	0	1 (<1)
労作性呼吸困難	0	1 (<1)
口腔咽頭痛	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	1 (<1)	0
耳および迷路障害		
回転性めまい	0	1 (<1)
眼障害		
眼痛	1 (<1)	0
免疫系障害		
過敏症	0	1 (<1)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	1 (<1)

*ICH国際医薬用語集日本語版バージョン21.1 (MedDRA/J version 21.1) の器官別大分類及び基本語を使用

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国際共同第 III 相臨床試験（FLAIR 試験）及び海外第 III 相臨床試験（ATLAS 試験）の 48 週時点の併合データで、CAB+RPV の 4 週毎（Q4W）投与で認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係について治験責任医師により「合理的可能性あり」と評価された事象（副作用）を以下に示す。

副作用とその発現状況（FLAIR試験及びATLAS試験の48週時点の併合データ、Q4W）^{14、15)}

安全性評価対象例数	591例
副作用発現例数（発現頻度）	491例（83%）

副作用の種類*	発現例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位疼痛	448 (76)
注射部位結節	79 (13)
注射部位硬結	66 (11)
注射部位腫脹	44 (7)
注射部位紅斑	24 (4)
発熱	24 (4)
注射部位そう痒感	23 (4)
疲労	15 (3)
注射部位内出血	16 (3)
注射部位熱感	14 (2)
無力症	13 (2)
注射部位血腫	10 (2)
倦怠感	7 (1)
インフルエンザ様疾患	5 (<1)
疼痛	5 (<1)
悪寒	4 (<1)
熱感	3 (<1)
注射部位反応	3 (<1)
注射部位変色	3 (<1)
注射部位知覚消失	2 (<1)
注射部位不快感	2 (<1)
注射部位出血	2 (<1)
不快感	1 (<1)
注射部位嚢胞	1 (<1)
注射部位壊死	1 (<1)
注射部位癬痕	1 (<1)
注射部位肉芽腫	1 (<1)
腫脹	1 (<1)
胃腸障害	
悪心	15 (3)
下痢	7 (1)
腹痛	3 (<1)
鼓腸	2 (<1)
上腹部痛	2 (<1)
便秘	2 (<1)
消化不良	2 (<1)
口唇乾燥	2 (<1)
嘔吐	2 (<1)
腹部膨満	1 (<1)
血性下痢	1 (<1)
軟便	1 (<1)
胃炎	1 (<1)
口唇腫脹	1 (<1)

副作用の種類*	発現例数（%）
神経系障害	
頭痛	25 (4)
浮動性めまい	9 (2)
注意力障害	2 (<1)
傾眠	2 (<1)
健忘	1 (<1)
無嗅覚	1 (<1)
認知障害	1 (<1)
錯感覚	1 (<1)
睡眠の質低下	1 (<1)
失神	1 (<1)
精神障害	
異常な夢	7 (1)
不安	8 (1)
不眠症	8 (1)
うつ病	3 (<1)
抑うつ気分	2 (<1)
リビドー減退	2 (<1)
希死念慮を有するうつ病	1 (<1)
易刺激性	1 (<1)
気分変化	1 (<1)
気分動揺	1 (<1)
妄想症	1 (<1)
臨床検査	
体温上昇	12 (2)
腎クリアチニン・クリアランス減少	4 (<1)
心電図QT延長	2 (<1)
リパーゼ増加	2 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)
心拍数増加	1 (<1)
体重増加	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	10 (2)
筋痙縮	2 (<1)
四肢痛	3 (<1)
背部痛	2 (<1)
関節痛	1 (<1)
関節炎	1 (<1)
筋骨格系胸痛	1 (<1)
筋骨格痛	1 (<1)
筋骨格不快感	1 (<1)
筋炎	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類*	発現例数 (%)
発疹	5 (<1)
紅斑	2 (<1)
ざ瘡	1 (<1)
脱毛症	1 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (<1)
多汗症	1 (<1)
後天性リポジストロフィー	1 (<1)
寝汗	1 (<1)
そう痒症	1 (<1)
全身性そう痒症	1 (<1)
紫斑	1 (<1)
紅斑性皮疹	1 (<1)
全身性皮疹	1 (<1)
斑状皮疹	1 (<1)
脂漏性皮膚炎	1 (<1)
皮膚色素過剰	1 (<1)
皮膚色素減少	1 (<1)
感染症および寄生虫症	
注射部位膿瘍	4 (<1)
帯状疱疹	2 (<1)
上咽頭炎	1 (<1)
気管支炎	1 (<1)
結膜炎	1 (<1)
膀胱炎	1 (<1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)

副作用の種類*	発現例数 (%)
注射部位蜂巣炎	1 (<1)
白癬感染	1 (<1)
代謝および栄養障害	
ビタミンD欠乏	3 (<1)
食欲亢進	2 (<1)
低リン酸血症	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	
好酸球増加症	1 (<1)
耳および迷路障害	
回転性めまい	2 (<1)
血管障害	
ほてり	1 (<1)
高血圧	1 (<1)
心臓障害	
第一度房室ブロック	1 (<1)
眼障害	
グレア	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	
皮膚損傷	1 (<1)
生殖系および乳房障害	
勃起不全	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸障害	1 (<1)

*ICH国際医薬用語集日本語版バージョン21.1 (MedDRA/J version 21.1) の器官別大分類及び基本語を使用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	動物種	評価項目	投与方法/期間	投与量又は濃度	試験結果
中枢及び末梢神経系	ラット	機能観察総合評価	経口 (5日間)	30、100、300 mg/kg/日	影響なし
呼吸系	ラット	呼吸機能パラメータ、 気道抵抗及び体温	経口 (単回)	30、100、300 mg/kg	影響なし
心血管系	HEK-293細胞	hERG電流	<i>in vitro</i>	5.28、17.61 μM	影響なし
	サル	動脈圧、心拍数、心電図 パラメータ及び体温	経口 (単回)	8、25、1,000 mg/kg	1,000 mg/kg 投与後2時間の間に収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇に関連する軽度で一過性の平均動脈圧の上昇(3.7~8.6%)及び一過性の心拍数増加(16~23%)。

ラットの14日間反復経口投与毒性試験の一部として、CABの30、100又は300 mg/kg/日を投与した雄ラット(各群5匹)について、中枢及び末梢神経系の活性を反映する神経行動学的機能への影響を評価(機能観察総合評価法)した結果、5日目の投与観察期間(投与25時間後まで)において投薬による影響は認められなかった。

呼吸系に及ぼす影響を検討した安全性薬理試験において、雄ラットにCABの30、100又は300 mg/kgを単回経口投与し、投与日、投与後4及び7日に呼吸機能パラメータ(呼吸数、1回換気量、分時換気量)及び気道抵抗並びに体温を評価した結果、投与による影響は認められなかった。

hERGチャネルを発現させたHEK-293細胞を用いて、CABの5.28及び17.61 μMの濃度(それぞれ2.14及び7.14 μg/mL)でのhERG電流に対する影響を検討した。いずれの濃度においても媒体群と差は認められず、CABはhERG電流に影響を及ぼさないことが示された。心血管系への影響を検討した安全性薬理試験において、無麻酔非拘束の雄サルにCABの8、25又は1,000 mg/kgを単回経口投与したところ、8及び25 mg/kgでは影響は認められなかった。1,000 mg/kgの単回経口投与により、投与後2時間以内に収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇に関連する軽度かつ一過性の平均動脈圧の上昇(3.7~8.6%)及び一過性の心拍数増加(16~23%)がみられたが、心電図波形又は心電図パラメータの変化は認められなかった。また、14日間反復経口投与毒性試験において、雌雄のサルに同用量を反復投与したところ、心電図に対する影響は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験 (*in vitro*)

CAB はメラノコルチン-4 (MC4) 受容体に対するリガンド結合を 53%阻害したが、その他の各種受容体、酵素、イオンチャネル、トランスポーター及び摘出組織を用いた検討において、CAB による影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

CAB の単回経口投与毒性試験は実施していない。CAB の経口投与時の急性毒性については、ラット及びサルの反復経口投与毒性試験の投与初期にみられた所見を基に評価した。

動物種	投与経路 (投与期間)	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口 (4 週間)	ナトリウム塩	1、75、1,000	なし	>1,000
ラット	皮下 (単回)	遊離酸	5、30、100	投与部位の発赤及び腫脹	>100
ラット	筋肉内 (単回)	遊離酸	2.5、10、75	投与部位の発赤及び腫脹	>75
サル	経口 (14 日間)	ナトリウム塩	8、25、1,000	1,000 mg/kg (雄) : 嘔吐 (試験 1 週から)	>1,000

なお、サルに CAB の遊離塩 [以下、CAB (遊離酸)] の 10 mg/kg を単独又は RPV の 60 mg/kg との併用で単回筋肉内投与したところ、忍容性は良好であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	被験物質	投与量 (mg/kg/日)
ラット	4 週間	経口	ナトリウム塩	1、75、1,000
ラット	13 週間 (対照群・高用量群は週 1 回、低・中用量群は月 1 回)	皮下	遊離酸	5、30、100
ラット	13 週間 (月 1 回)	筋肉内	遊離酸	2.5、10、75
ラット	26 週間	経口	ナトリウム塩	0.5、5、1,000
サル	14 日間	経口	ナトリウム塩	8、25、1,000
サル	4 週間	経口	ナトリウム塩	5、50、500
サル	39 週間	経口	ナトリウム塩	5、50、500

主な所見

ラット：投与部位の発赤及び腫脹（全投薬群、13 週間反復皮下及び筋肉内投与試験）

サル：死亡、体重減少、摂餌量の低値、嘔吐・下痢／軟便、活動性低下、胃底腺領域における変性／再生、腺の拡張、粘液枯渇、盲腸・結腸における変性／再生、腺の拡張、杯細胞肥大、固有層肥厚、小腸における絨毛萎縮（1,000 mg/kg/日群の雄、14 日間反復経口投与試験）

(3) 遺伝毒性試験

CAB は、細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro* 試験)、マウスリンフォーマ TK 試験 (*in vitro* 試験)、ラット小核試験において、突然変異誘発性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

(4) がん原性試験

マウス (雄: 2.5、10 又は 75 mg/kg/日、雌: 2.5、5 又は 35 mg/kg/日) 及びラット (0.25、2.5 又は 75 mg/kg/日) に CAB を 2 年間経口投与して評価した結果、CAB は発がん性を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

試験系	動物種	投与経路 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雄受胎能	ラット	経口 交配前 15 日間及び交配 期間 (64~66 日間)	0.5、5、1,000	雄受胎能: 1,000
受胎能、初期胚発生 及び胚・胎児発生	ラット	経口 交配前 15 日間及び 妊娠 0~17 日	0.5、5、1,000	雌受胎能: 1,000 胚・胎児発生: 5
胚・胎児発生	ウサギ	経口 妊娠 7~19 日	30、500、2,000	母動物: 2,000 胚・胎児発生: 2,000
出生前・後発生 及び母体機能	ラット	経口 妊娠 6 日~分娩後 20 日	0.5、5、1,000	F0 母動物の生殖能: 1,000 F1 出生児: 5
交叉哺育	ラット	経口 妊娠 6 日~分娩後 7 日	1,000	—

ラットの雄受胎能に関する試験では、交尾行動、生殖器重量、精子形成及び受胎能パラメータへの影響はみられず、精液を介した発生毒性も認められなかった。雄受胎能に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と推定された。

ラットの雌受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験では、雌親動物において交尾・受胎能への影響は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg/日群で体重の低値 (対照群の 0.94 倍) がみられたが、いずれの用量においても CAB に関連した異常及び変異は認められなかった。雌受胎能に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と推定された。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、母動物の生殖能及び胚・胎児発生への影響はみられなかった。母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量はともに 2,000 mg/kg/日と推定された。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、F0 母動物の体重、摂餌量、分娩及び授乳に対して CAB に関連した影響は認められなかった。F1 出生児では、1,000 mg/kg/日群で 4 日生存率の低値 (87.4%、対照群: 98.9%) がみられたが、成長及び発達 (離乳前及び離乳後の体重、性成熟、神経行動学的機能、生殖能等) に影響は認められなかった。F2 出生児では、生存、成長及び発達に対して CAB に関連した影響は認められなかった。F0 母動物の生殖能に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日、F1 出生児の出生前及び出生後の発生に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と推定された。生後 10 日の F1 出生児において CAB が検出されたことから、CAB の乳汁中への移行が示された。追加検討の結果、母動物の血漿中 CAB 濃度に比例して胎児組織中濃度が増加したが、胎児への選択的な蓄積性は認められなかった。

ラットの交叉哺育試験では、1,000 mg/kg/日の CAB を器官形成期から分娩後 7 日まで投与した。投薬群では、分娩遅延並びにこれに関連した死産児数及び周産期死亡率の増加がみられた。このときの母動物の曝露量は、最大臨床用量におけるヒト曝露量の 26 倍に相当した。投薬群の F1 出生児では、対照群の F0 母動物による交叉哺育の有無にかかわらず、生存率の低下が同程度にみられた。一方、対照群の F1 出生児では、

IX. 非臨床試験に関する項目

投薬群の F0 母動物による交叉哺育において、生存率に影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

皮膚及び眼に対する刺激性を評価する *in vitro* 試験において、CAB は刺激性を示さなかった。マウス局所リンパ節試験において、CAB の局所投与による皮膚感受性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性

雌雄ラットに 0 (媒体)、0.5、5 又は 1,000 mg/kg/日の CAB を 1 日 1 回 28 日間経口投与した。試験 12 日に T 細胞依存性抗原 (TDAR) である keyhole limpet hemocyanin (KLH) (300 µg) を単回静脈内投与した。1,000 mg/kg/日群の雄では抗 KLH IgG 抗体価の低下がみられたが、その程度は軽微であり、雌では抗 KLH IgG 抗体価及び抗 KLH IgM 抗体価に変化は認められなかった。このことから、CAB は免疫抑制を示さないと考えられた。無影響量は雄で 5 mg/kg/日、雌で 1,000 mg/kg/日と推定された。

追加の TDAR 試験において、ラット (各群雌雄各 10 匹) に 0 (媒体)、5 又は 1,000 mg/kg/日の CAB を 39 日間経口投与し、0 (媒体) 及び 1,000 mg/kg/日群に休薬群を追加した。TDAR の検討のために、ラットに試験 12 及び 26 日 (CAB の投与 3 時間後)、並びに休薬期間 (試験 68 及び 82 日) に KLH (300 µg) を静脈内投与した。投与期間を通して、抗 KLH IgM 抗体価及び抗 KLH IgG 抗体価に変化はみられず、無影響量は 1,000 mg/kg/日と推定された。

以上のラットを用いた試験の結果から、CAB は免疫毒性を示さないと考えられた。

光毒性

CAB は光毒性が懸念される UVA/UVB 領域 (290~700 nm) に吸収極大を示し、モル吸光係数は $1,000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を上回った。有色ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィ試験では、CAB の経口投与後、薬物関連物質は広く組織に分布し、投与 28 日後でも多くの組織で放射能が検出された。ラット (アルビノ) 及びサルを用いた 26 及び 39 週間の反復経口投与毒性試験の剖検及び病理組織学的検査では、眼及び皮膚 (光に曝露されやすい組織) に対する毒性は認められなかった。また、ラット及びサルの毒性試験において、細隙灯顕微鏡を用いた眼科学的検査 (スリットランプ検査) を実施したが、眼に対する毒性は認められなかった。これらのことから、CAB を単回又は反復投与しても、CAB が光毒性を示す可能性はないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ボカブリア錠 30 mg、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：カボテグラビルナトリウム

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド 有、くすりのしおり 有

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ドルテグラビルナトリウム、ラルテグラビルカリウム、エルビテグラビル、ピクテグラビル

7. 国際誕生年月日

2020年3月18日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ボカブリア錠 30 mg	2022年5月31日	30400AMX00201000	2022年6月8日	2022年6月27日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない


11. 再審査期間

10年：2022年5月31日～2032年5月30日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名		ボカブリア錠30 mg
厚生労働省薬価基準記載医薬品コード		6250050F1024
個別医薬品コード（YJコード）		6250050F1024
レセプト電算処理システム用コード		622909701
HOT（9桁）番号		129097401
GS1コード	販売包装単位コード	 (01)14987246786017

14. 保険給付上の注意

HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適応される。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外臨床試験 (ITZ111451、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.3.3)
- 2) Margolis, DA, et al. : Lancet Infect Dis. 2015 ; 15 (10) : 1145-1155. (PMID : 26201299)
- 3) Murray, M, et al. : HIV Res Clin Pract. 2019 ; 20 (4-5) : 111-122. (PMID : 31533539)
- 4) Margolis, DA, et al. : Lancet. 2017 ; 390 (10101) : 1499-1510. (PMID : 28750935)
- 5) Smith, GHR, Open Forum Infect Dis. 2021 ; 8 (9) : ofab439. (PMID : 34557563)
- 6) Orkin, C, et al. : N Engl J Med. 2020 ; 382 (12) : 1124-1135. (PMID : 32130806)
- 7) Orkin, C, Lancet HIV. 2021 ; 8 (4) : e185-e196. (PMID : 33794181)
- 8) Swindells, S, et al. : N Engl J Med. 2020 ; 382 (12) : 1112-1123. (PMID : 32130809)
- 9) Swindells, S, AIDS. 2022 ; 36 (2) : 185-194. (PMID : 34261093)
- 10) Overton, ET, et al. : Lancet. 2020 ; 396 (10267) : 1994-2005. (PMID : 33308425)
社内資料：海外臨床試験 (207966、2022年5月31日承認、CTD2.7.3.2.3)
- 11) Jaeger, H, Lancet HIV. 2021 ; 8 (11) : e679-e689. (PMID : 34648734)
- 12) Chounta, V, Patient. 2021 ; 14 (6) : 849-862. (PMID : 34056699)
- 13) 社内資料：海外臨床試験 (LAI117008、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.1.2、2.7.2.2.6.1.2)
- 14) Rizzardini, G, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 ; 85 (4) : 498-506. (PMID : 33136751)
- 15) Murray, M, AIDS Behav. 2020 ; 24 (12) : 3533-3544. (PMID : 32447500)
- 16) Cutrell, AG, et al. : AIDS. 2021 ; 35 (9) : 1333-1342. (PMID : 33730748)
- 17) Pommier, Y, et al. : Nature Rev Drug Discov. 2005 ; 4 : 236-248. (PMID : 15729361)
- 18) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (201584)
- 19) 社内資料：海外臨床試験 (205696、2022年5月31日承認、CTD2.7.1.2.3.1)
- 20) 社内資料：海外臨床試験 (200056、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.1.2.5)
- 21) 社内資料：海外臨床試験 (LAI114433、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.3.1.4)
- 22) 社内資料：分布に関する試験 (2015N235936、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.1)
- 23) 社内資料：代謝に関する試験 (2012N145430、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.5.1.1.5)
- 24) 社内資料：分布に関する試験 (2012N146040、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.2)
- 25) 社内資料：分布に関する試験 (2012N155942、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.4)
- 26) 社内資料：分布に関する試験 (2013N174474、2022年5月31日承認、CTD2.6.4.4.1.7)
- 27) 社内資料：海外臨床試験 (201480、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.5.2)
- 28) 社内資料：海外臨床試験 (201479、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.5.1)
- 29) Cohen, MS, et al. : N Engl J Med. 2016 ; 375 : 830-839. (PMID : 27424812)
- 30) Rodger, AJ, et al. : JAMA. 2016 ; 316 : 171-181. (PMID : 27404185)
- 31) Bavinton, BR, et al. : Lancet HIV. 2018 ; 5 : e438-447. (PMID : 30025681)
- 32) 社内資料：海外臨床試験 (LAI117011、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.4)
- 33) 社内資料：海外臨床試験 (LAI116815、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.5)
- 34) 社内資料：海外臨床試験 (LAI116181、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.1)
- 35) 社内資料：海外臨床試験 (ITZ111839、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.6)
- 36) 社内資料：海外臨床試験 (205712、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.2)
- 37) 社内資料：海外臨床試験 (LAI117010、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

CAB 持効性懸濁注射液及び CAB ナトリウム錠は、HIV-1 感染症に対する治療薬として、カナダで 2020 年 3 月に世界で初めて承認され、次いで欧州及び米国で 2020 年 12 月及び 2021 年 2 月にそれぞれ承認された。2021 年 3 月現在、カナダ、欧州、米国を含む世界 20 ヶ国以上で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

HIV-1 感染症

用法及び用量

リルピビリン塩酸塩との併用において、通常、成人には 1 回 1 錠（カボテグラビルとして 30 mg）を 1 日 1 回経口投与する。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください（2022 年 5 月アクセス）

米国：https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212887s005s0061bl.pdf

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria>

主要国における承認状況（2022 年 5 月現在）

国名	米国
会社名	ViiV Healthcare
販売名	VOCABRIA 30 mg tablets
剤形・規格	1 錠中カボテグラビル 30 mg 含有
発売年月	2021 年 2 月
効能又は効果	効能又は効果： Treatment of HIV-1 Infection VOCABRIA is indicated in combination with EDURANT (rilpivirine) tablets for short-term treatment of HIV-1 infection in adults and adolescents 12 years of age and older and weighing at least 35 kg who are virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and with no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine, for use as： • oral lead-in to assess the tolerability of cabotegravir prior to administration of cabotegravir extended-release injectable suspension, a component of CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension). • oral therapy for patients who will miss planned injection dosing with CABENUVA.
用法及び用量	用法及び用量： Treatment of HIV-1 Infection in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older and Weighing at Least 35 kg <u>Oral Lead-in Dosing to Assess Tolerability of Cabotegravir</u> Consult the prescribing information for CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension) before initiating VOCABRIA to ensure therapy with CABENUVA is appropriate. See full prescribing information for CABENUVA. Oral lead-in may be used to assess the tolerability of cabotegravir prior to the initiation of CABENUVA. The recommended oral lead-in daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA with one 25-mg tablet of EDURANT for approximately 1 month (at least 28 days). The last oral dose should be taken on the same day injections with CABENUVA are started. Take VOCABRIA once daily with EDURANT at approximately the same time each day with a meal. Because VOCABRIA is indicated in combination with EDURANT tablets, the prescribing information for EDURANT should also be consulted. <u>Recommended Oral Dosing to Replace Planned Missed Injections of CABENUVA</u> <i>Planned Missed Injections for Patients on the Monthly Dosing Schedule:</i> If a patient plans to miss a

	<p>monthly scheduled injection of CABENUVA by more than 7 days, take daily oral therapy for up to 2 months to replace missed injection visits. For oral therapy with VOCABRIA and EDURANT, the recommended oral daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA and one 25-mg tablet of EDURANT. Take VOCABRIA with EDURANT at approximately the same time each day with a meal.</p> <p>The first dose of oral therapy should be taken 1 month (+/-7 days) after the last injection dose of CABENUVA and continued until the day injection dosing is restarted. For oral therapy with VOCABRIA and EDURANT of durations greater than 2 months, an alternative oral regimen is recommended. See full prescribing information for CABENUVA to resume monthly injection dosing.</p> <p><i>Planned Missed Injections for Patients on the Every-2-Month Dosing Schedule:</i> If a patient plans to miss a scheduled every-2-month injection of CABENUVA by more than 7 days, take daily oral therapy for up to 2 months to replace 1 missed scheduled every-2-month injection. For oral therapy with VOCABRIA and EDURANT of durations greater than 2 months, the recommended oral daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA and one 25-mg tablet of EDURANT. Take VOCABRIA with EDURANT at approximately the same time each day with a meal.</p> <p>The first dose of oral therapy should be taken approximately 2 months after the last injection dose of CABENUVA and continued until the day injection dosing is restarted. For oral therapy with VOCABRIA and EDURANT of durations greater than 2 months, an alternative oral regimen is recommended. See full prescribing information for CABENUVA to resume every-2-month injection dosing.</p>
国名	欧州
会社名	ViiV Healthcare
販売名	Vocabria 30 mg film-coated tablets
剤形・規格	1錠中カボテグラビル 30 mg 含有
発売年月	2021年10月
効能又は効果	<p>効能又は効果：</p> <p>Vocabria tablets are indicated in combination with rilpivirine tablets for the short-term treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen without present or past evidence of viral resistance to, and no prior virological failure with agents of the NNRTI and INI class for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oral lead-in to assess tolerability of Vocabria and rilpivirine prior to administration of long acting cabotegravir injection plus long acting rilpivirine injection. • oral therapy for adults who will miss planned dosing with cabotegravir injection plus rilpivirine injection.
用法及び用量	<p>用法及び用量：</p> <p>Vocabria should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.</p> <p>Vocabria tablets are indicated for the short-term treatment of HIV in combination with rilpivirine tablets, therefore, the prescribing information for rilpivirine tablets should be consulted for recommended dosing.</p> <p><u>Prior to starting Vocabria</u>, healthcare professionals should carefully select patients who agree to the required monthly injection schedule and counsel patients about the importance of adherence to scheduled dosing visits to help maintain viral suppression and reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance with missed doses.</p> <p>The healthcare provider and patient may decide to use Vocabria tablets as an oral lead-in prior to the initiation of cabotegravir injection to assess tolerability to cabotegravir (see Table 1) or may proceed directly to cabotegravir injections (see cabotegravir injection SmPC).</p> <p><i>Adults</i></p> <p><u>Oral lead-in</u></p> <p>When used for oral lead-in, Vocabria tablets together with rilpivirine tablets should be taken for approximately one month (at least 28 days) to assess tolerability to cabotegravir and rilpivirine. One Vocabria 30 mg tablet should be taken with one rilpivirine 25 mg tablet, once daily.</p>

Table 1 Recommended Dosing Schedule in Adult Patients	
	ORAL LEAD-IN
Medicinal Product	During month 1
Vocabria	30 mg once daily
Rilpivirine	25 mg once daily

Oral dosing for missed injections of cabotegravir

If a patient plans to miss a scheduled injection visit by more than 7 days, oral therapy (one Vocabria 30 mg tablet and one rilpivirine 25 mg tablet once daily) may be used to replace up to 2 consecutive monthly injection visits or one, every 2 month injection visit. For oral therapy durations greater than two months, an alternative oral regimen is recommended.

The first dose of oral therapy should be taken one month (+/- 7 days) after the last injection doses of cabotegravir and rilpivirine for patients being given monthly injections. For patients being given every 2-month injections, the first dose of oral therapy should be taken 2 months (+/- 7 days) after the last injection doses of cabotegravir and rilpivirine. Injection dosing should be resumed on the day oral dosing completes.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC 及びオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において、1000 mg/kg/日（最大臨床用量におけるヒト曝露量の 26 倍）の経口投与時に、胎児体重の低値、分娩遅延、死産数の増加及び出生児の生存率低下が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が認められている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳をすべきでない。動物実験（ラット）において、妊娠 6 日から分娩 20 日にカボテグラビルを経口投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が認められたことから、ヒトにおいても乳汁に移行する可能性がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 3 月)	<p>Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VOCABRIA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.</p> <p><u>Risk Summary</u> There are insufficient human data on the use of VOCABRIA during pregnancy to adequately assess a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. While there are insufficient human data to assess the risk of neural tube defects (NTDs) with exposure to VOCABRIA during pregnancy, NTDs were associated with dolutegravir, another integrase inhibitor. Discuss the benefit-risk of using VOCABRIA with individuals of childbearing potential or during pregnancy.</p>

出典	記載内容
	<p>The APR has been established to monitor for birth defects following prenatal exposure to antiretrovirals. The rate of miscarriage is not reported in the APR. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The background rate for major birth defects in a United States (U.S.) reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) is 2.7%. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15% to 20%. The APR uses the MACDP as the U.S. reference population for birth defects in the general population. The MACDP evaluates women and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at < 20 weeks' gestation.</p> <p>In animal reproduction studies with oral cabotegravir, a delay in the onset of parturition and increased stillbirths and neonatal deaths were observed in a rat pre- and postnatal development study at >28 times the exposure at the recommended human dose (RHD). No evidence of adverse developmental outcomes was observed with oral cabotegravir in rats or rabbits (>28 times or similar to the exposure at the RHD, respectively) given during organogenesis.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1–infected mothers in the U.S. not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.</p> <p>It is not known if cabotegravir is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, cabotegravir was present in milk.</p> <p>Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-1-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-1-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct HIV-1-infected mothers not to breastfeed if they are receiving VOCABRIA for the treatment of HIV-1 infection.</p>
英国の SPC (2022 年 1 月)	<p>Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are a limited amount of data from the use of cabotegravir in pregnant women. The effect of Vocabria on human pregnancy is unknown.</p> <p>Cabotegravir was not teratogenic when studied in pregnant rats and rabbits but, exposures higher than the therapeutic dose showed reproductive toxicity in animals. The relevance to human pregnancy is unknown.</p> <p>Vocabria tablets are not recommended during pregnancy unless the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is expected that cabotegravir will be secreted into human milk based on animal data, although this has not been confirmed in humans.</p> <p>It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.</p> <p><u>Fertility</u> There are no data on the effects of cabotegravir on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of cabotegravir on male or female fertility.</p>

X II. 参考資料

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2022年3月)	cabotegravir Category : B1 B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.
---	---

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年3月)	<u>Treatment of HIV-1 Infection</u> The safety and effectiveness of VOCABRIA have been established in adolescents aged 12 to younger than 18 years and weighing at least 35 kg, which is supported by the following: ・Trials in adults ・MOCHA (NCT03497676) trial in adolescents
英国の SPC (2022年1月)	The safety and efficacy of Vocabria in children and adolescents aged under 18 years have not been established. No data is available.

<参考>

本剤と併用禁忌である国内未承認薬について記載する。

<米国>

薬物相互作用

併用薬剤分類： 薬剤名	濃度に対する影響	臨床的コメント
Antimycobacterials: Rifampin Rifapentine	↓ Cabotegravir	Coadministration is contraindicated with VOCABRIA due to potential for loss of virologic response and development of resistance.

<欧州>

薬物相互作用

併用薬剤分類： 薬剤名	濃度に対する影響	臨床的コメント
Antimycobacterials Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine may significantly decrease cabotegravir plasma concentrations, concomitant use is contraindicated

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

<資料請求・問い合わせ先>

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-128-525（24時間受付）

製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

プロモーション提携

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪府中央区道修町3丁目1番8号

NP-JP-CBR-INTF-220001-D2206D

VC-D-50 (B1)

改訂年月2022年6月