2024年3月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号　87625

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

持効性HIVインテグラーゼ阻害剤

カボテグラビル持効性懸濁注射液

ボカブリア水懸筋注400mg 600mg

VOCABRIA Aqueous Suspension for IM Injection

剤形	注射剤（持効性懸濁注射液）
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	ボカブリア水懸筋注400 mg：1バイアル（2mL）中 カボテグラビル 400.0 mg ボカブリア水懸筋注600 mg：1バイアル（3mL）中 カボテグラビル 600.0 mg
一般名	和名：カボテグラビル（JAN） 洋名：Cabotegravir（JAN）、cabotegravir（INN）
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） 医療関係者向けホームページ https://viivhealthcare.com/ja-jp/

本IFは2024年1月改訂（第4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
1．開発の経緯 ··························· 1
2．製品の治療学的特性 ····················· 1
3．製品の製剤学的特性 ····················· 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 ········ 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ···· 2
（1）承認条件 ························· 2
（2）流通・使用上の制限事項 ············ 2
6．RMPの概要 ··························· 3

Ⅱ．名称に関する項目······················· 4
1．販売名 ······························· 4
（1）和名 ····························· 4
（2）洋名 ····························· 4
（3）名称の由来 ······················· 4
2．一般名 ······························· 4
（1）和名（命名法） ··················· 4
（2）洋名（命名法） ··················· 4
（3）ステム（stem） ··················· 4
3．構造式又は示性式 ······················ 4
4．分子式及び分子量 ······················ 4
5．化学名（命名法）又は本質 ·············· 4
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ·········· 4

Ⅲ．有効成分に関する項目··················· 5
1．物理化学的性質 ························ 5
（1）外観・性状 ······················· 5
（2）溶解性 ··························· 5
（3）吸湿性 ··························· 5
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点 ······ 5
（5）酸塩基解離定数 ··················· 5
（6）分配係数 ························· 5
（7）その他の主な示性値 ··············· 5
2．有効成分の各種条件下における安定性 ···· 5
3．有効成分の確認試験法、定量法 ·········· 5

Ⅳ．製剤に関する項目······················· 6
1．剤形 ································· 6
（1）剤形の区別 ······················· 6
（2）製剤の外観及び性状 ··············· 6
（3）識別コード ······················· 6
（4）製剤の物性 ······················· 6
（5）その他 ··························· 6
2．製剤の組成 ··························· 6
（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 ························· 6
（2）電解質等の濃度 ··················· 6
（3）熱量 ····························· 6
3．添付溶解液の組成及び容量 ·············· 6
4．力価 ································· 6
5．混入する可能性のある夾雑物 ············ 6
6．製剤の各種条件下における安定性 ········ 7
7．調製法及び溶解後の安定性··············· 7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）····· 7
9．溶出性 ······························· 7
10．容器・包装 ··························· 7
（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······ 7
（2）包装 ····························· 7
（3）予備容量 ························· 7
（4）容器の材質 ······················· 7
11．別途提供される資材類··················· 7
12．その他 ······························· 7

Ⅴ．治療に関する項目 ····················· 8
1．効能又は効果 ························· 8
2．効能又は効果に関連する注意············· 8
3．用法及び用量 ························· 8
（1）用法及び用量の解説················· 8
（2）用法及び用量の設定経緯・根拠······ 9
4．用法及び用量に関連する注意············· 9
5．臨床成績 ····························· 11
（1）臨床データパッケージ·············· 11
（2）臨床薬理試験······················ 13
（3）用量反応探索試験·················· 14
（4）検証的試験 ······················· 22
（5）患者・病態別試験·················· 49
（6）治療的使用 ······················· 49
（7）その他 ·························· 49

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ················ 55
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群·· 55
2．薬理作用 ···························· 55
（1）作用部位・作用機序················ 55
（2）薬効を裏付ける試験成績············ 55
（3）作用発現時間・持続時間············ 56

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ················ 57
1．血中濃度の推移 ······················· 57
（1）治療上有効な血中濃度·············· 57
（2）臨床試験で確認された血中濃度····· 57
（3）中毒域 ·························· 59
（4）食事・併用薬の影響················ 59
2．薬物速度論的パラメータ················ 59
（1）解析方法 ························ 59
（2）吸収速度定数······················ 59
（3）消失速度定数······················ 60
（4）クリアランス······················ 60
（5）分布容積 ························ 60
（6）その他 ·························· 60
3．母集団（ポピュレーション）解析········ 60
（1）解析方法 ························ 60
（2）パラメータ変動要因················ 60
4．吸収 ································ 61

5. 分布 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 61
（1）血液－脳関門通過性 ・・・・・・・・・・・・・・ 61
（2）血液－胎盤関門通過性 ・・・・・・・・・・・・ 61
（3）乳汁への移行性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 61
（4）髄液への移行性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 61
（5）その他の組織への移行性 ・・・・・・・・・・ 62
（6）血漿蛋白結合率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 62
6. 代謝 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 62
（1）代謝部位及び代謝経路 ・・・・・・・・・・・・ 62
（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の
分子種、寄与率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 63
（3）初回通過効果の有無及びその割合 ・・ 63
（4）代謝物の活性の有無及び活性比、
存在比率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 63
7. 排泄 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 63
8. トランスポーターに関する情報 ・・・・・・・・・ 63
9. 透析等による除去率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 63
10. 特定の背景を有する患者 ・・・・・・・・・・・・・・・ 64
11. その他 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 64

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目・・ 65
1. 警告内容とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 65
2. 禁忌内容とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ・ 65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ・ 65
5. 重要な基本的注意とその理由 ・・・・・・・・・・・ 65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ・・・ 66
（1）合併症・既往歴等のある患者 ・・・・・・ 66
（2）腎機能障害患者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 66
（3）肝機能障害患者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67
（4）生殖能を有する者 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 67
（5）妊婦 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67
（6）授乳婦 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67
（7）小児等 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67
（8）高齢者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67
7. 相互作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67
（1）併用禁忌とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・ 68
（2）併用注意とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・ 68
8. 副作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 69
（1）重大な副作用と初期症状 ・・・・・・・・・・ 69
（2）その他の副作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 69
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ・・・・・・・・・・・・・ 73
10. 過量投与 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 73
11. 適用上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 73
12. その他の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 73
（1）臨床使用に基づく情報 ・・・・・・・・・・・・ 73
（2）非臨床試験に基づく情報 ・・・・・・・・・・ 73

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・ 74
1. 薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
（1）薬効薬理試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
（2）安全性薬理試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
（3）その他の薬理試験・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
2. 毒性試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
（1）単回投与毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
（2）反復投与毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・ 75
（3）遺伝毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 75
（4）がん原性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 75
（5）生殖発生毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・ 75
（6）局所刺激性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 76
（7）その他の特殊毒性・・・・・・・・・・・・・・・・・ 76

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・ 77
1. 規制区分 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
2. 有効期間 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
3. 包装状態での貯法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
4. 取扱い上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
5. 患者向け資材 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
6. 同一成分・同効薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
7. 国際誕生年月日 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
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・・・・ 77
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・・・・・・・・・・・・・・・ 77
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
11. 再審査期間 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
12. 投薬期間制限に関する情報・・・・・・・・・・・・・ 77
13. 各種コード ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
14. 保険給付上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77

ⅩⅠ. 文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
1. 引用文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
2. その他の参考文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78

ⅩⅡ. 参考資料 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 79
1. 主な外国での発売状況・・・・・・・・・・・・・・・・・ 79
2. 海外における臨床支援情報・・・・・・・・・・・・・ 82
（1）妊婦に関する海外情報・・・・・・・・・・・・・ 82
（2）小児等に関する記載・・・・・・・・・・・・・・・ 84

ⅩⅢ. 備考 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 85
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・・・・・・・・・・・・・ 85
（1）粉砕 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 85
（2）崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブの通過性・・・・・・・・・ 85
2. その他の関連資料 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 86

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
Cτ	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
EVG/c	elvitegravir/cobicistat：エルビテグラビル/コビシスタット
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
IQR	Interquartile range：四分位範囲
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
LOCF	Last observation carried forward
MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter：多剤毒素排出トランスポーター
MRP	Multidrug resistance protein：多剤耐性蛋白質

略語（略称）	定義・省略されていない名称
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
SVF	Suspected virologic failure：ウイルス学的治療失敗の疑い
t1/2	Terminal phase elimination half-life：終末相消失半減期
TAF	Tenofovir alafenamide：テノフォビルアラフェナミド
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

カボテグラビル持効性懸濁注射液（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）を含む製剤である。本剤は、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）であるリルピビリン（以下、RPV）を含む製剤と併用し、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 感染症治療のために、2 ヵ月間隔又は 1 ヵ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。

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 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、この 2 剤併用療法について臨床試験が実施された。

CAB 注射剤及び RPV 注射剤 2 剤併用レジメンは、抗 HIV 薬として初めての注射剤レジメンである。投与回数が少なく（2 ヵ月間隔又は 1 ヵ月間隔投与）、筋肉内投与であることにより、HIV-1 感染症患者において、良好な有効性及び安全性に加えて、治療満足度及びアドヒアランス改善につながる利便性の高い治療選択肢となる可能性がある。また、本剤は既存の経口薬とは異なり、毎日の服薬により患者自身が HIV 陽性であることを思い起こすこと（スティグマ）を回避できる可能性がある。更に、経口薬の服用が困難な、高齢者や認知症を併発している HIV-1 感染症患者にとって重要な治療選択肢となる。実臨床において、HIV 感染症患者や医療従事者にとって、より利便性の高い 2 ヵ月間隔投与が 1 ヵ月間隔投与に比べて多く使用されることが想定される。

本剤の開発においては、ART 未治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象として、CAB 注射剤＋RPV 注射剤を月 1 回投与する 201584（FLAIR）試験、ウイルス学的抑制が認められる ART 既治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象として、CAB 注射剤＋RPV 注射剤に切り替えて 1 ヵ月間隔で投与する 201585（ATLAS）試験、及びウイルス学的抑制が認められる ART 既治療の成人 HIV-1 感染症患者を対象として、CAB 注射剤＋RPV 注射剤を 1 ヵ月間隔又は 2 ヵ月間隔で投与する 207966（ATLAS-2M）試験を実施しており、これらすべての試験の主要評価において良好な臨床試験成績が得られている。これらの成績を用いて、本剤はカナダで 2020 年 3 月に世界で初めて承認（1 ヵ月間隔投与）され、次いで欧州で 2020 年 12 月に承認（2 ヵ月間隔投与又は 1 ヵ月間隔投与）された。また、米国では 2021 年 1 月に 1 ヵ月間隔投与、2022 年 2 月に 2 ヵ月間隔投与が承認された。

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、2022 年 5 月に製造販売承認を取得した。なお、RPV 注射剤は、Janssen 社により別に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

（1）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、主要評価項目は投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合であり、注射剤 CAB＋RPV 1 ヵ月間隔投与群と治療継続群はそれぞれ、FLAIR 試験において 2.1%、2.5%、ATLAS 試験において 1.6%、1.0%と、注射剤 CAB＋RPV1 ヵ月間隔レジメンの、1 日 1 回経口投与レジメンに対する非劣性が検証された。また、海外第 III 相臨床試験（ATLAS-2M 試験）において、主要評価項目は投与 48 週後の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合であり、注射剤 CAB＋RPV 2 ヵ月間隔投与群 1.7%、1 ヵ月間隔投与群 1.0%と、2 ヵ月間隔投与レジメンの 1 ヵ月間隔投与レジメン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）

（2）FLAIR 試験及び ATLAS 試験の投与 48 週時における CAB＋RPV 群のウイルス学的治療失敗率は低かった（1.2%、591 例中 7 例）。ATLAS-2M 試験の投与 48 週時における CAB＋RPV 併用療法のウイルス学的治療失敗率は 1%未満と低かった［2 ヵ月間隔投与：8 例（1.5%）、1 ヵ月間隔投与：2 例（0.4%）］。（「V．治療に関する項目 5．臨床成績（4）検証的試験、（7）その他」の項参照）

（3）FLAIR 試験及び ATLAS 試験において、CAB＋RPV 群の治療満足度は経口投与継続群（CAR 群）と比較して高く、また CAB＋RPV 群の患者では過去に経験した経口投与と比較し CAB＋RPV 併用療法を好む割合が高かった。したがって、試験の背景を考慮しても、CAB＋RPV 併用療法により継続的な治療遵守及び持続的なウイルス抑制が期待できる。また、ATLAS-2M 試験において過去に経験した経口投与による治療と現在の治療（CAB＋RPV 併用療法）を比較した場合の治療満足度は、1 ヵ月間隔投与と比較して 2 ヵ月間隔投与において高く、選好性の調査においても 2 ヵ月間隔投与において過去に経験した経口投与よりも現在の治療（CAB＋RPV 併用療法）を好む割合が高かった。（「V．治療に関する項目 5．臨床成績（4）検証的試験」の項参照）

（4）FLAIR 試験及び ATLAS 試験と ATLAS-2M 試験及び第 II 相臨床試験データ（LATTE-2 試験及び LATTE 試験）の安全性を統合解析した結果、CAB＋RPV の 1 ヵ月間隔投与又は 2 ヵ月間隔投与の良好な安全性プロファイルが裏付けられた。また、CAB＋RPV を 2 ヵ月間隔投与した時の全般的な安全性プロファイルは、注射部位反応及び注射部位反応以外の有害事象のいずれについても、CAB＋RPV を 1 ヵ月間隔投与した時の安全性プロファイルと同様であった。重大な副作用として、肝機能障害、薬剤性過敏症症候群があらわれることがある。また、主なその他の副作用として、注射部位反応（疼痛、結節、硬結、不快感、腫脹、紅斑、そう痒感、内出血、熱感、血腫、知覚消失）、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、（2）その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は 1 バイアル中 2 mL に CAB400 mg（本剤 400 mg 製剤）又は 3 mL に CAB 600 mg（本剤 600 mg 製剤）を含み、臀部筋肉内に投与する長時間作用型筋肉内注射剤である。

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材、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材	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	

（2024 年 1 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 471 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 5 年 11 月 1 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】
・肝機能障害	・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）	・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		
・日本人 HIV-1 感染症患者における有効性 ・長期使用における有効性（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

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
・一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 なし

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

ボカブリア水懸筋注 400 mg

ボカブリア水懸筋注 600 mg

（2）洋名

VOCABRIA Aqueous Suspension for IM Injection

（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（JAN）

（2）洋名（命名法）

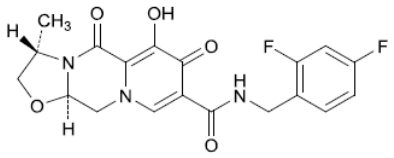
Cabotegravir（JAN）

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：$C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$

分子量：405.35

5. 化学名（命名法）又は本質

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：GSK1265744A

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の溶解度（25℃）

溶媒	溶解（mg/mL）	
エタノール	0.29（20℃）	極めて溶けにくい
水	0.0053	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	23.1（20℃）	やや溶けにくい
2-プロパノール	0.14（20℃）	極めて溶けにくい
アセトニトリル	2.5	溶けにくい
ジクロロメタン	14.3	やや溶けにくい
酢酸	66.1	やや溶けやすい
テトラヒドロフラン	2.3	溶けにくい

（3）吸湿性

温度 25℃、湿度 0～90％RH で 0.1％（w/w）未満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 250℃

（5）酸塩基解離定数

pKa_1=7.7（実測値）、ヒドロキシル基
pKa_2=11.1（計算値）、アミノ基

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

pH=6.0（1％ w/v、25℃）

旋光度［α］$^{25}_{D}$：-72°（1.0 mg/mL、ジメチルスルホキシド）

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）λmax	分子吸光係数（ε）
208	16600
225	16800
246	21800
257	23400
289	8150
306	8090
318	7580
335	4870

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	規格内
加速試験		40℃、75％RH	6 箇月	ポリエチレン袋	含量	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	類縁物質	規格内
	温度・湿度	40℃、75％RH	3 箇月	無包装	光学異性体	規格内
	凍結/融解	-20℃/30℃	1 箇月	ポリエチレン袋	ジアステレオマー	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	水分 結晶形	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

懸濁注射液

（2）製剤の外観及び性状

販売名	ボカブリア水懸筋注 400 mg	ボカブリア水懸筋注 600 mg
剤形・性状	振り混ぜるとき、白色～淡紅色の均質な懸濁液である	
pH	3.0～5.0	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 1	

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

「Ⅳ．製剤に関する項目 1．剤形（2）製剤の外観及び性状」の項参照

（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	ボカブリア水懸筋注 400 mg	ボカブリア水懸筋注 600 mg
有効成分	1 バイアル（2 mL）中 カボテグラビル 400.0 mg	1 バイアル（3 mL）中 カボテグラビル 600.0 mg
添加剤	D－マンニトール（70.0 mg）、ポリソルベート 20（40.0 mg）、マクロゴール 4000（40.0 mg）	D－マンニトール（105.0 mg）、ポリソルベート 20（60.0 mg）、マクロゴール 4000（60.0 mg）

（2）電解質等の濃度

該当しない

（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

400 mg/2 mL 及び 600 mg/3 mL

<table>
<tr><th colspan="2">試験区分</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>測定項目</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>5℃、成り行き湿度
30℃、75%RH</td><td>36 箇月</td><td rowspan="3">ガラスバイアル（密栓、倒立）／紙箱</td><td rowspan="6">性状
含量
類縁物質
粒子径
pH
溶出性</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃、75%RH</td><td>6 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td>温度</td><td>50℃、成り行き湿度</td><td>3 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">凍結/融解</td><td rowspan="2">-20℃/30℃</td><td rowspan="2">1 箇月</td><td>ガラスバイアル（密栓、倒立）／紙箱</td><td rowspan="2">性状、含量、粒子径は規格外であった。</td></tr>
<tr><td>ガラスバイアル（密栓、正立）／紙箱</td></tr>
<tr><td>光</td><td colspan="2">総照度：120 万 lx· h 以上
総放射エネルギー：200 W· h/m^2 以上</td><td>ガラスバイアル（密栓、横倒し）</td><td>規格内</td></tr>
</table>

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 11．適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

他の注射剤との適合性試験は実施していないため、混合投与しないこと。

9. 溶出性

該当しない

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

該当しない

(2) 包装

〈ボカブリア水懸筋注 400 mg〉

2 mL［1 バイアル］

〈ボカブリア水懸筋注 600 mg〉

3 mL［1 バイアル］

(3) 予備容量

本剤は吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 3 mL 又は 2 mL を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

(4) 容器の材質

ガラスバイアル：褐色ガラス

ゴム栓：ブロモブチルゴム栓

キャップ：プラスチックキャップ付きアルミニウムシール

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 ヵ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ビ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 本剤の投与の前にカボテグラビル経口剤をリルピビリン経口剤との併用により 1 ヵ月間（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ビリンに対する忍容性が確認された患者を対象とすること。

5.3 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。

（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 ヵ月間隔又は 1 ヵ月間隔投与の新規 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 ヵ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ビリンに対する耐性関連変異を持たない患者

5.2 CAB 注射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。

5.3 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。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈1 ヵ月間隔投与〉

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

〈2 ヵ月間隔投与〉

リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与す

る。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

CAB 注射剤の 4 週間隔（1 ヵ月間隔）の用法・用量は海外第 II 相臨床試験（200056（LATTE-2）試験）の投与 48 週時の結果に基づき選択され、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。また、8 週間隔（2 ヵ月間隔）の用法・用量は LATTE-2 試験の投与 96 週時の結果に基づき選択され、海外第 III 相臨床試験（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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈共通〉

7.1 本剤の投与スケジュールを遵守すること。投与スケジュールを遵守できなかった場合は、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

7.2 本剤の初回投与は、カボテグラビル経口剤及びリルピビリン経口剤の投与最終日と同日に行うこと。

7.3 本剤の用法及び用量は、患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮して、医師が慎重に選択すること。［17.1.3 参照］

〈1 ヵ月間隔投与〉

7.4 本剤の 2 回目以降の投与は、投与予定日の前後 7 日以内に投与すること。投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、代替としてカボテグラビル経口剤とリルピビリン経口剤を 1 日 1 回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が 2 ヵ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。

7.5 代替経口投与後、本剤の 1 ヵ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。

本剤最終投与からの期間	再開時の用法及び用量
2 ヵ月以内	可能な限り早期にカボテグラビル 400 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 400 mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
2 ヵ月超	カボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 400 mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。

7.6 1 ヵ月間隔投与から 2 ヵ月間隔投与に切り替える際は、カボテグラビル 400 mg を最終投与した 1 ヵ月後に、カボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600 mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与すること。

〈2 ヵ月間隔投与〉

7.7 本剤の 2 回目以降の投与は、投与予定日の前後 7 日以内に投与すること。投与予定日の 7 日後までに投与できない場合は、代替としてカボテグラビル経口剤とリルピビリン経口剤を 1 日 1 回併用経口投与すること。経口剤による代替期間が 2 ヵ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。

7.8 代替経口投与後、本剤の 2 ヵ月間隔投与を再開する場合は、本剤最終投与からの期間に基づき、下表に従い再開すること。なお、本剤の投与再開は、代替経口投与最終日と同日に行うこと。

経口投与により代替した本剤投与	本剤最終投与からの期間	再開時の用法及び用量
本剤 2 回目	2 ヵ月以内	可能な限り早期にカボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 600 mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
	2 ヵ月超	カボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開 1 ヵ月後にカボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600 mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
本剤 3 回目以降	3 ヵ月以内	可能な限り早期にカボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開以降はカボテグラビル 600 mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。
	3 ヵ月超	カボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与して再開する。再開 1 ヵ月後にカボテグラビル 600 mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 600 mg を 2 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与する。

7.9 2 ヵ月間隔投与から 1 ヵ月間隔投与に切り替える際は、カボテグラビル 600 mg を最終投与した 2 ヵ月後に、カボテグラビル 400 mg を 1 回臀部筋肉内に投与し、以降はカボテグラビル 400 mg を 1 ヵ月に 1 回臀部筋肉内に投与すること。

（解説）

7.1 薬剤耐性の要因になる可能性があることから設定した。

7.2 第 III 相臨床試験で実施された用法に基づき設定した。経口剤の服用前に初回の注射を行った場合でも、初回の注射後の同日に経口剤を服用する必要がある。

7.3 患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮して 1 ヵ月間隔投与と 2 ヵ月間隔投与を選択する必要があることから設定した。

7.4、7.7 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）において、CAB 経口剤 30 mg＋RPV 経口剤 25 mg による注射剤の代替としての短期経口投与の有効性及び安全性が確認されたため設定した。

201584 試験及び 201585 試験において、18 例の被験者が 3～61 日間の範囲で代替経口投与を経験した（201584 試験：11 例、201585 試験：7 例）。2 例を除き、筋肉内投与レジメンを再開しており、代替経口投与期間中にウイルス学的失敗の基準を満たした被験者はいなかった。

また、207966 試験において、11 例の被験者が 2～64 日間の範囲で代替経口投与を経験したが、2 ヵ月間隔の CAB＋RPV 併用療法群（CAB＋RPV 8 週毎投与［Q8W］群）では、1 ヵ月間隔の CAB＋RPV 併用療法群（CAB ＋ RPV 4 週毎投与［Q4W］群）に比べ代替経口投与を経験した被験者は少なかった（CAB ＋ RPV Q8W 群：4 例、CAB＋RPV Q4W 群：7 例）。経口投与の理由は、CAB＋RPV Q8W 群の 4 例のうち 3 例が注射剤投与スケジュールの延期によるもので、1 例が予定した注射剤投与を完了しなかったことによるものであった。CAB＋RPV Q8W 群において代替経口投与の件数が少なかったことは、投与間隔が CAB ＋ RPV Q4W 群に比べ長いことを反映している可能性がある。

7.5、7.8 CAB 及び RPV の薬物動態の結果に基づき代替経口投与後の注射剤再開時の用法・用量を設定した。第 III 相臨床試験から得られたデータを用いて、CAB 注射剤投与を中断した際に代替として CAB 経口剤 30 mg を 1 日 1 回経口投与することの妥当性についてシミュレーションを行った。その結果、代替経口投与により、CAB 注射剤中断の影響を緩和するために十分な曝露量が得られることが示された。すなわち、4～12 週間の経口投与を行った後、2 ヵ月に 1 回 3 mL（600 mg）又は 1 ヵ月に 1 回 2 mL（400 mg）の CAB 注射剤の投与を再開することで、血漿中濃度が第 III 相試験におけるベンチマーク（0.65 μg/mL）を十分に上回り、安全性の閾値（13.1 μg/mL）との間に留まることが推定された。このことから、CAB 注射剤が投与できない場合の代替経口投与後の CAB 注射剤の再開時の用法・用量を設定した。

7.6 海外第 III 相臨床試験（201585 試験）で Q4W 投与を受けた被験者が、海外第 III 相臨床試験（207966 試験）で Q8W 投与に移行した際の投与方法に基づき設定した。

7.9 母集団薬物動態（PPK：Population Pharmacokinetics）モデルを用いたシミュレーション結果に基づき設定した。

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） LAI114433[1)]	外国人健康成人	安全性、薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照単回漸増投与試験 コホート 1～4（各 8 例）： CAB 注射剤 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg（400 mg×2）投与群（各コホートでいずれかの用量）又はプラセボ投与群に 3:1 の比で無作為に割り付け、単回筋肉内投与 コホート 5～7（各 8 例）： CAB 注射剤 100 mg、200 mg、400 mg（200 mg×2）投与群（各コホートでいずれかの用量）又はプラセボ投与群に 3:1 の比で無作為に割り付け、単回皮下投与 コホート 8、9（各 8 例、男性 4 例、女性 4 例）： CAB 注射剤 400 mg（コホート 8）又は 200 mg×2（コホート 9）を単回筋肉内投与	単回
第I相 （評価） LAI115428 試験[2)]	外国人健康成人	安全性、薬物動態	無作為化、非盲検、反復投与試験 **導入療法期（21 日間）：** CAB 経口剤 30 mg を 14 日間投与（40 例） コホート 1（10 例）： CAB 注射剤 800 mg を筋肉内投与後、CAB 注射剤 200 mg を 1 ヵ月ごと 3 回にわたり皮下投与 コホート 2、3（各 10 例）： CAB 注射剤 800 mg を筋肉内投与後、CAB 注射剤 200 mg を 1 ヵ月ごと 3 回にわたり筋肉内投与。CAB 注射剤投与の 3 ヵ月目及び 4 ヵ月目に RPV 注射剤 1,200 mg 及び 900 mg、600 mg（各コホートでいずれかの用量）を併用筋肉内投与 コホート 4（10 例）： CAB 注射剤 800 mg を筋肉内投与後、3 ヵ月後に CAB 注射剤 800 mg を筋肉内投与	19 週間
第 IIb 相 （評価） LAI116482 （LATTE）試験[3)]	ART 未治療の外国人成人 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 **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	312 週間～
第 IIb 相 （評価） 200056 （LATTE-2）試験[4、5、6)]	ART 未治療の外国成人 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	180 週間

Phase （評価/参考） 試験番号	対　　象	目　　的	概　　要	投与 期間
			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	
第III相 （評価） 201584 （FLAIR）試験[7、8]	ART 未治療の外国人及び日本人成人 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 mg4 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 （ATLAS）試験[9、10]	ART 既治療の外国人成人 HIV-1 感染症患者	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 **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 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 **延長療法期（維持療法期終了から 44 週間）** ■CAB＋RPV 群（308 例）：	96 週間

Phase （評価/参考） 試験番号	対　　象	目　　的	概　　要	投与 期間
			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	
第IIIb 相 （評価） 207966 （ATLAS-2M） 試験 [11、12、13]	ART 既治療の外国人成人 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 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。 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。） 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。 **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。 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。	100 週間～

（2）臨床薬理試験

＜外国人における試験＞

長時間作用型注射剤併用単回投与試験（第Ⅰ相試験：LAI114433 試験）[1)]

健康成人 14 例に CAB 400 mg を単回筋肉内投与した、筋肉内投与及び皮下投与における CAB 注射剤の安全性、忍容性及び PK を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照単回漸増投与試験を実施した。

その結果、CAB 注射剤の筋肉内投与及び皮下投与において、忍容性は概ね良好であり、試験を通して、死亡、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象及び有害事象による試験中止は認められなかった。最も頻度の高い注射部位反応以外の有害事象は、頭痛、悪心及び背部痛であった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

＜外国人における試験＞

長時間作用型注射剤併用反復投与試験（第Ⅰ相試験：LAI115428 試験）[2)]

健康成人被験者 47 例を対象に、CAB 及び RPV 注射剤を反復投与した時の安全性、忍容性及び PK を検討する第 I 相、非盲検、反復投与試験を実施した。

その結果、CAB と RPV の注射剤の併用において、忍容性は概ね良好であり、最も頻度の高い有害事象は Grade 1 の注射部位反応だった。試験中止は 3 例（自己中止 2 例、皮疹 1 例）であり、Grade 3 又は 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＞

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 Cmax 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 Cmax の約 3 倍、Q4W レジメンの定常状態の Cmax 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。

(3) 用量反応探索試験

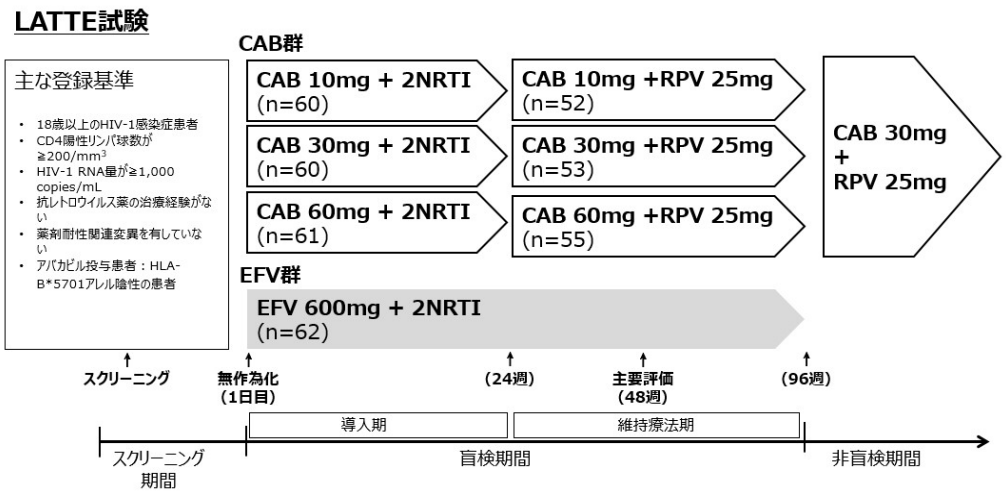
＜外国人における成績＞

カボテグラビル

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無作為化並行群間用量設定試験（LAI116482（LATTE）試験）（第Ⅱb 相試験）[3)]

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	**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。 **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。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

試験方法 （つづき）	
主な登録基準	・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	・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 ヵ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
主な副次評価項目	・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 PDVF の定義： ・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 回以上連続して検出された場合 ・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 ITT-E 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。
結果	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。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

患者背景［LATTE 試験、ベースライン時、ITT-E 集団］

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）
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）

有効性：

・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［LATTE 試験、48 週時、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。

安全性：

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。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。

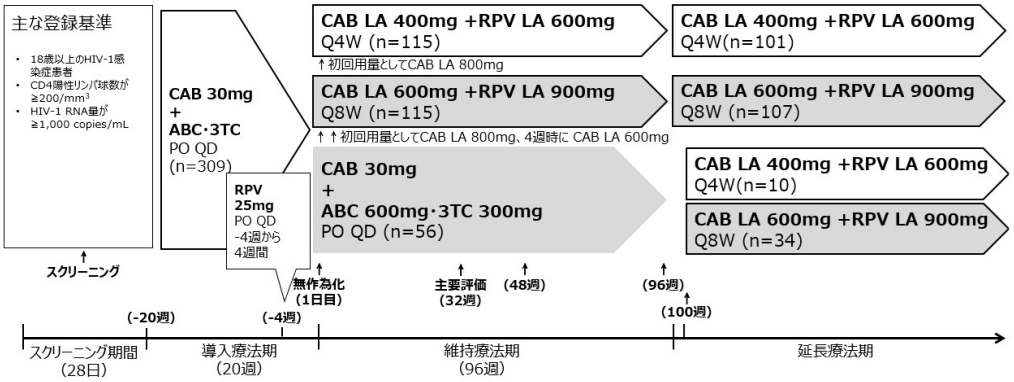
臨床検査値異常の有害事象は Grade 1 又は 2 の ALT 異常が、CAB 10 mg 群で 8/60 例（13%）、30 mg 群で 11/60 例（18%）、60 mg 群で 15/61 例（25%）及び EFV 群で 12/62 例（19%）に認められた。このうち CAB 60 mg 及び ABC・3TC を投与された 2 例で、4 週時及び 8 週時に ALT 値が正常値上限の 8 倍以上に上昇し、投与中止に至った。投与中止後回復し、治験薬との関連が否定できないと判断された。この 2 例は背景因子に Grade 1 の ALT 異常値と脂肪肝を有していたが、肝炎は認められなかった。

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。

2. 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Ⅱb 相試験）[4、5、6)]

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	**導入療法期（20 週間）** CAB 経口剤 30 mg と NRTI 2 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。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

試験方法 （つづき）	**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。 ■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 **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。 
主な登録基準	・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	・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 ヵ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	・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

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉 リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉 リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

主な副次評価項目（つづき）	PDVF の定義： ・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	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。 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。
結果	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。

患者背景［LATTE-2 試験、ベースライン時、ITT-ME 集団］

患　者　背　景		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/μL の患者数（%）	3（3）	2（2）	0
	200 to <350 cells/μL の患者数（%）	30（26）	23（20）	8（14）
	≥350 cells/μL 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

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］

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。

・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、48 週時、96 週時（維持療法期）、256 週時（延長療法期）、ITT-ME 集団］［副次評価項目］

維持療法期投与 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 Q8W 群 106/115 例（92%）、Q4W 群 105/115 例（91%）、CAB＋ABC・3TC 群 50/56 例（89%）であった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

維持療法期投与 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 Q8W 群 108/115 例（94%）、Q4W 群 100/115 例（87%）、CAB＋ABC・3TC 群 47/56 例（84%）であった。
延長療法期 256 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 101/115 例（88%）、Q4W 群 85/115 例（74%）であった。

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、48 週時、96 週時（維持療法期）、256 週時（延長療法期）、ITT-ME 集団]（Snapshot 解析）

	アウトカム	Q8W（115例）	Q4W（115例）	CAB＋ABC・3TC（56例）
32週時	HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の患者数（%）	109（95）	108（94）	51（91）
	差（95%信頼区間）注）	3.7%（-4.8,12.2）	2.8%（-5.8, 11.5）	-
48週時	HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の患者数（%）	106（92）	105（91）	50（89）
	差（95%信頼区間）注）	2.9%（-6.6, 12.4）	2.0%（-7.6,11.6）	-
96週時	HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満の患者数（%）	108（94）	100（87）	47（84）
	差（95%信頼区間）注）	10.0%（-0.6, 20.5）	3.0%（-8.4,14.4）	-
256 週時	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数（%）	101（88）	85（74）	-

注）CAB＋ABC・3TCとの差。

・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-2 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、256 週時（延長療法期）、ITT-ME 集団][副次評価項目]

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-2 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、256 週時（延長療法期）、ITT-ME 集団]

	Q8W（115例）	Q4W（115例）	CAB＋ABC・3TC（56例）
投与48週時　例数	112	104	50
平均値（標準偏差）（cells/μL）	285.8（232.20）	266.3（230.54）	388.7（239.96）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	248.0（151.5, 346.5）	258.0（132.5, 355.0）	307.0（199.0, 566.0）
投与96週時　例数	109	100	47
平均値（標準偏差）（cells/μL）	257.5（192.25）	270.6（210.99）	369.9（226.60）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	239.0（111.0, 359.0）	225.5（144.5, 393.0）	317.0（214.0, 505.0）
投与256週時　例数	102	85	-
平均値（標準偏差）（cells/μL）	326.3（218.24）	396.3（294.27）	-
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	311.0（168.0, 430.0）	364.0（206.0, 523.0）	-

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

・ウイルス学的治療アウトカム［LATTE-2 試験、32 週時、48 週時、96 週時（維持療法期）、256 週時（延長療法期）、ITT-ME 集団］（Snapshot 解析）［副次評価項目］

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、48 週時、96 週時（維持療法期）、256 週時（延長療法期）、ITT-ME 集団］（Snapshot 解析）

アウトカム		Q8W（115例）	Q4W（115例）	CAB＋ABC・3TC（56例）	CAB 注射剤併合（230例）
	週数	例数（%）			
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数（%）	32	109（95）	108（94）	51（91）	
	48	106（92）	105（91）	50（89）	
	96	108（94）	100（87）	47（84）	208（90）
	256	101（88）	85（74）		186（81）
HIV-1 RNA量が50 copies/mL以上の患者数（%）	32	5（4）	1（<1）	2（4）	
	48	8（7）	1（<1）	1（2）	
	96	5（4）	0	1（2）	5（2）
	256	4（3）	0		4（2）
HIV-1 RNA量が<50 copies/mL未達成であった症例（%）	32	3（3）	1（<1）	1（2）	
	48	6（5）	1（<1）	0	
	96	2（2）	0	0	2（<1）
	256				
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例（%）	32	1（<1）	0	1（2）	
	48	1（<1）	0	1（2）	
	96	1（<1）	0	1（2）	1（<1）
	256	1（<1）	0		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（%）	32	1（<1）	0	0	
	48	1（<1）	0	0	
	96	2（2）	0	0	2（<1）
	256	3（3）	0		3（1）
ウイルス学的データ欠測の患者数（%）	32	1（<1）	6（5）	3（5）	
	48	1（<1）	9（8）	5（9）	
	96	2（2）	15（13）	8（14）	17（7）
	256	10（9）	30（26）		40（17）
有害事象/死亡により中止した症例（%）	32	0	4（3）	1（2）	
	48	0	6（5）	2（4）	
	96	1（<1）	9（8）	2（4）	10（4）
	256	2（2）	18（16）		20（9）
他の理由により中止した症例（%）	32	1（<1）	2（2）	2（4）	
	48	1（<1）	3（3）	3（5）	
	96	1（<1）	5（4）	6（11）	6（3）
	256	8（7）	11（10）		19（8）

・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 PDVF 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。Q8W 群のうち投与 48 週時に認められた 1 例に、NNRTI 耐性 K103N、E138G 及び RPV（3.34 Fold Change （FC））に対する表現型耐性を有する K238T が認められた。エトラビリンに対する FC 値（1.91）はカットオフ値未満であった。維持療法期投与 48 週時のインテグラーゼ遺伝子型では、治験薬投与後の耐性関連変異 Q148R が認められ、CAB（5.06 FC）に対しても耐性を示した。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）	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：** ＜副作用（導入療法期及び維持療法期投与 96 週時）＞ 副作用は、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 注射剤群では、注射部位反応（ISR）として注射部位疼痛 221/230 例（96%）、注射部位結節 64/230 例（28%）と注射部位腫脹 63/230 例（27%）が認められた。ISR の Grade は Grade 1 が 84%、Grade 2 が 15%であり、症状持続の中央値は 3 日間であった。ISR 以外の主な副作用は、悪心 20/230 例（9%）、頭痛 13/230 例（6%）、発熱 12/230 例（5%）、疲労 10/230 例（4%）であった。 CAB＋ABC・3TC 群では、主な副作用は、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%）であった。 ＜副作用（延長療法期投与 256 週時）＞ 副作用は、Q8W 群で 32/34 例（94%）、Q4W 群で 8/10 例（80%）であった。ISR として、注射部位疼痛が Q8W 群で 30/34 例（88%）、Q4W 群で 8/10 例（80%）、注射部位結節が Q8W 群で 12/34 例（35%）、Q4W 群で 4/10 例（40%）、注射部位腫脹が Q8W 群で 6/34 例（18%）、Q4W 群で 2/10 例（20%）認められた。 ISR 以外の副作用は、Q8W 群で腹痛、背部痛、血中クレアチニン増加、結膜充血、咳嗽、不快感、浮動性めまい、紅斑、疲労、熱感、潮紅、インフルエンザが各 1 例（3%）、Q4W 群で無力症、循環虚脱が各 1 例（10%）にそれぞれ認められた。 試験全体を通して重度に分類された ISR は 1%未満であった。 ＜死亡を含む重篤な有害事象（導入療法期、維持療法期及び延長療法期＞ 導入療法期及び維持療法期投与 96 週時までに死亡が 2 例に認められた。導入療法期の 1 例は交通事故死で治験薬との因果関係は否定された。Q4W 群の 1 例は、CAB 投与後 48 週間、RPV 投与後 32 週間で急性てんかん重積状態を発症し、難治性てんかんによる脳浮腫による死亡とされたが、治験薬との因果関係はないと判断された。延長療法期 18 日目には、Q4W 群の 1 例に心筋梗塞による死亡が認められ、心筋梗塞の事象と治験薬との因果関係は否定されなかった。 導入療法期及び維持療法期投与 96 週時までに重篤な有害事象は Q8W 群で 13/115 例（11%）、Q4W 群で 13/115 例（11%）、CAB 経口剤群で 9/56 例（16%）に認められた。このうち、治験薬と関連が否定できない事象として、Q8W 群の 1 例に片頭痛が認められたが、導入療法期での発現で、維持療法期に Q8W 群へ組み入れられた。維持療法期及び延長療法期 256 週までにおいて治験薬と関連が否定できない重篤な有害事象は、Q8W で 2 件（妄想、うつ病）、Q4W で 5 件（腹痛、胸痛、呼吸困難、潮紅、心筋梗塞）認められた。 臨床検査値異常の有害事象は、Grade 1 から 4 の AST、クレアチンキナーゼ、リパーゼ上昇が CAB 注射剤群と CAB＋ABC・3TC 群でそれぞれ 20%以上の頻度で認められた。 ＜投与中止に至った有害事象＞ 維持療法期及び延長療法期において、治験薬の中止に至った有害事象は Q8W 群（3%）より Q4W 群（17%）でより多かった。最も多かった治験薬中止に至った有害事象は注射部位疼痛（Q8W 群で 2 例［2%］、Q4W 群で 1 例［＜1%］）であり、その他の有害事象は 1 例でのみ報告された。 ＜体重増加＞ 延長療法期投与 256 週時における Q4W 群及び Q8W 群の両群全体の体重増加の中央値（IQR）は、ベースライン（Week-20）から 4.3（0.9、8.9）kg であった。延長療法期における体重増加の中央値（IQR）は、100 週目のベースラインから 2.0（-2.0、4.2）kg であった。BMI の増加の中央値（IQR）は、延長療法期も注射剤投与を継続した群、延長療法期に注射剤投与へ切り替えた群でそれぞれ 1.3（0.1、2.8）kg/m^2、0.6（-0.8、1.3）kg/m^2 であった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

＜注射部位反応＞

注射部位反応の発現数（投与 256 週後、安全性解析集団）

	Q8W（115例）	Q4W（115例）
注射を実施した患者数	115	115
注射部位反応の発現例数	112例（97%）	115例（100%）
注射回数	7,673	13,506
注射部位反応の発現件数	3,373	4,702
注射部位反応		
副作用	3,332（99%）	4,672（>99%）
重篤な注射部位反応	0	0
重度（Grade 3～4）の注射部位反応	24（＜1%）	22（<1%）
投与中止に至った注射部位反応	8（<1%）	4（<1%）
致死性	0	0
持続期間		
1～7日	2,964（88%）	3,992（85%）
8～14日	263（8%）	300（6%）
＞14日	137（4%）	398（8%）
中央値［範囲］	3.0日［1, 713］	3.0日［1, 393］

薬物動態　48 週時、96 週時（維持療法期）：

維持療法期投与 48 週時における CAB の患者別の幾何平均トラフ濃度（C0）（95%信頼区間）は、Q8W 群で 1.46 μg/mL（1.3-1.6）、Q4W 群で 2.58 μg/mL（2.4-2.8）、CAB＋ABC・3TC 群 4.47 μg/mL（3.9-5.2）であり、*in vitro* 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 9 倍、16 倍及び 27 倍であった。維持療法期投与 96 週時における CAB の患者別の幾何平均 C0（95%信頼区間）は、Q8W 群で 1.89 μg/mL（1.73-2.08）、Q4W 群で 2.95 μg/mL（2.67-3.26）であった。

維持療法期投与 48 週時における RPV の患者別の幾何平均 C0（95%信頼区間）は、Q8W 群で 64.48 ng/mL（60.0-69.3）、Q4W 群で 94.64 ng/mL（86.6-103.4）であり、*in vitro* での PA-IC90（12 ng/mL）と比較して、それぞれ 5 倍及び 8 倍であった。維持療法期投与 96 週時における RPV の患者別の幾何平均 C0（95%信頼区間）は、Q8W 群で 76.0 ng/mL（69.3-83.4）、Q4W 群で 104 ng/mL（94.7-114）であった。
維持療法期投与 48 週時にウイルス学的効果が不十分であった患者と CAB の血漿中濃度に関連性は認められなかった。

（4）検証的試験

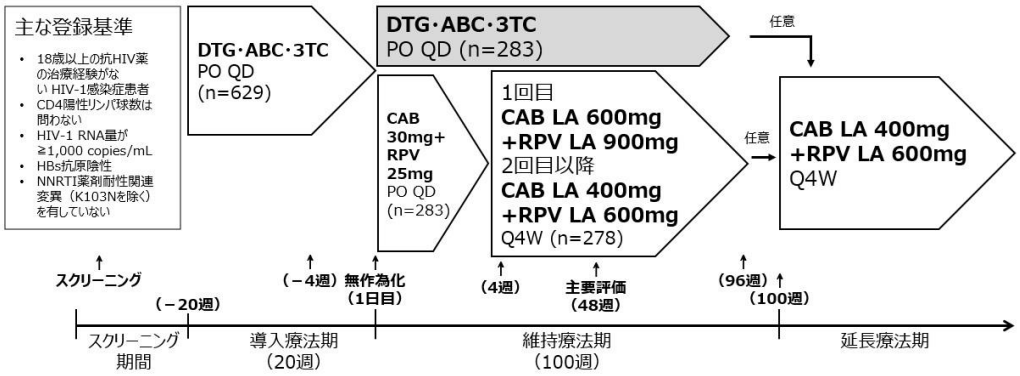
1）有効性検証試験

＜国際共同第Ⅲ相臨床試験＞

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）[7、8)]

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	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。 **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。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

試験方法 （つづき）	**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。 ■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。 ■CAR 群： DTG・ABC・3TC 配合剤を継続投与した。 **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。 ■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。 ■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。 **FLAIR試験** 
主な登録基準	･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
主な除外基準	・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 感染症と考えられる患者 　・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 m^2 未満（CKD-EPI 式による）の患者

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

主要有効性評価項目	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
主な副次評価項目	・48 週時及び 96 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、96 週時及び 124 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、44 週時及び 96 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、48 週及び 96 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	・48 週時の治療薬に関する選好性の調査
解析計画	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。
結果	**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）、維持療法期 Day 1、ITT-E 集団］**

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
	<35 歳（%）	143（51）	145（51）
	35-49 歳（%）	107（38）	109（39）
	≥50 歳（%）	33（12）	29（10）
性別	男性の数（%）	220（78）	219（77）
人種	白人の数（%）	216（76）	203（72）
	日本人の数（%）	8（3）	12（4）
BMI（kg/m²）*	中央値	24.100	24.000
	範囲	17.30-44.90	16.20-47.40
血漿中 HIV-1 RNA 量*	<1,000 copies/mL の患者数（%）	9（3）	5（2）
	1,000 to <10,000 copies/mL の患者数（%）	64（23）	71（25）
	10,000 to <50,000 copies/mL の患者数（%）	95（34）	113（40）
	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）
	≥200,000 copies/mL の患者数（%）	26（9）	23（8）
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）
CDC カテゴリー*	HIV infection stage 1 の患者数（%）	200（71）	196（69）
	HIV infection stage 2 の患者数（%）	78（28）	82（29）
	HIV infection stage 3 の患者数（%）	5（2）	5（2）

＊Week-20（CDC カテゴリーのみ Day1）

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

有効性：

・血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合［FLAIR 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、124 週時（延長療法期）、ITT-E 集団］

［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）］

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。維持療法期 96 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合は、各投与群 3.2%（ITT-E 集団及び PP 集団）であった。CAB＋RPV 投与と CAR 投与の調整済み両群間の差［95%信頼区間］（0.0%［−2.9%～2.9%］）の 95%信頼区間上限は、事前に規定した非劣性マージン（6%）未満で、96 週時における HIV-1 感染症患者のウイルス学的抑制という点で、CAB＋RPV 投与は CAR 投与に対して非劣性であることが示された。日本人集団における投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった患者は、CAB+RPV 群（8 例）及び継続投与群（12 例）両群ともに 0 例であった。

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合［FLAIR 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団及び PP 集団］（Snapshot 解析）

		N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上/N（%）	調整済み両群間の差注）（95%信頼区間）
48 週時	ITT-E 集団			
	CAB＋RPV 群	283	6/283（2.1）	-0.4（-2.8, 2.1）
	CAR 群	283	7/283（2.5）	
	PP 集団			
	CAB＋RPV 群	278	6/278（2.2）	-0.3（-2.8, 2.2）
	CAR 群	282	7/282（2.5）	
96 週時	ITT-E 集団			
	CAB＋RPV 群	283	9/283（3.2）	0.0（-2.9, 2.9）
	CAR 群	283	9/283（3.2）	
	PP 集団			
	CAB＋RPV 群	278	9/278（3.2）	0.0（-2.9, 2.9）
	CAR 群	281	9/281（3.2）	

注）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［出生時の性別（男性 vs.女性）、導入療法期ベースライン（Week-20）の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 未満 vs.100,000 copies/mL 以上）］で調整した。

延長療法期 124 週時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合（95%信頼区間）は、DTI 群及び OLI 群で、それぞれ 0.9%（1/111 例）（0, 2.7）及び 0.8%（1/121 例）（0, 2.4）であり、維持療法期に CAB＋RPV 群で延長療法期も CAB＋RPV Q4W 投与を継続した群では 4.9%（14/283 例）（2.4, 7.5）であった。

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合［FLAIR 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団及び PP 集団］（Snapshot 解析）

		N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満/N（%）	調整済み両群間の差注）（95%信頼区間）
48 週時	ITT-E 集団			
	CAB＋RPV 群	283	265/283（94）	0.4（-3.7, 4.5）
	CAR 群	283	264/283（93）	
	PP 集団			
	CAB＋RPV 群	278	260/278（94）	0.3（-3.8, 4.4）
	CAR 群	282	263/282（93）	
96 週時	ITT-E 集団			
	CAB＋RPV 群	283	245/283（87）	-2.8（-8.2, 2.5）
	CAR 群	283	253/283（89）	
	PP 集団			
	CAB＋RPV 群	278	241/278（87）	-3.0（-8.3, 2.4）
	CAR 群	281	252/281（90）	

注）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［出生時の性別（男性 vs.女性）、導入療法期ベースライン（Week-20）の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 未満 vs.100,000 copies/mL 以上）］で調整した。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

延長療法期 124 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、DTI 群及びOLI群で、それぞれ>99%（110/111 例）（97, 100）及び93%（113/121 例）（89, 98）であり、維持療法期に CAB＋RPV 群で延長療法期も CAB＋RPV Q4W 投与を継続した群では 80%（227/283 例）（76, 85）であった。

・ベースラインからの血漿中 CD4 陽性リンパ球数の変化量［FLAIR 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、124 週時（延長療法期）、ITT-E 集団］［副次評価項目］

維持療法期 Day 1 ベースラインからの血漿中 CD4 陽性リンパ球数の変化量
［FLAIR 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］

	CAB＋RPV群（283例）	CAR群（283例）
投与48週時　例数	246	263
平均値（標準偏差）（cells/μL）	40.2（195.17）	79.9（194.55）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	45.5（-60.0, 141.0）	80.0（-32.0, 193.0）
投与96週時　例数	246	254
平均値（標準偏差）（cells/μL）	64.3（180.33）	114.1（205.23）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	57.0（-43.0, 181.0）	109.5（18.0, 228.0）

延長療法期 100 週時ベースラインからの血漿中 CD4 陽性リンパ球数の変化量
［FLAIR 試験、124 週時（延長療法期）、Extension Switch 集団］

	DTI群（111例）	OLI群（121例）
投与124週時　例数	108	114
平均値（標準偏差）（cells/μL）	18.9（230.73）	16.9（179.84）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	11.0（-108.5, 126.0）	10.0（-75.0, 122.0）

維持療法期に CAB＋RPV 群で延長療法期も CAB＋RPV Q4W を継続した群において、124 週時の維持療法期 Day1 ベースラインからの CD4 陽性リンパ球数の変化量平均値（標準偏差）及び中央値（四分位範囲）は、それぞれ 105.9（217.31）及び 103.0（-49.0, 235.0）であった。

・ベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量の変化量［FLAIR 試験、48 週時、96 週時（維持療法期 Day 1）、ITT-E 集団］［副次評価項目］

維持療法期 Day 1 ベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量の変化量
［FLAIR 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］

	CAB＋RPV群（283例）	CAR群（283例）
投与48週時　例数	248	263
平均値（標準偏差）（$\log_{10}$ copies/mL）	-0.006（0.1026）	0.001（0.1435）
中央値（四分位範囲）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.000（0.000, 0.000）	0.000（0.000, 0.000）
投与96週時　例数	185	253
平均値（標準偏差）（$\log_{10}$ copies/mL）	-0.012（0.1173）	-0.001（0.1200）
中央値（四分位範囲）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.000（0.000, 0.000）	0.000（0.000, 0.000）

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

・ウイルス学的治療アウトカム［FLAIR 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、124 週時（延長療法期）ITT-E 集団］（Snapshot 解析）［副次評価項目］

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、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］（Snapshot 解析）

アウトカム	週数	CAB＋RPV 群（283 例）	CAR 群（283 例）
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数（%）	48	265（93.6）	264（93.3）
	96	245（86.6）	253（89.4）
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数（%）	48	6（2.1）	7（2.5）
	96	9（3.2）	9（3.2）
HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であった症例（%）	48	2（0.7）	2（0.7）
	96	3（1.1）	2（0.7）
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例（%）	48	4（1.4）	3（1.1）
	96	6（2.1）	5（1.8）
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（%）	48	0	2（0.7）
	96	0	2（0.7）
抗レトロウイルス療法を変更した症例（%）	48	0	0
	96	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数（%）	48	12（4.2）	12（4.2）
	96	29（10.2）	21（7.4）
有害事象/死亡により中止した症例（%）＊	48	8（2.8）	2（0.7）
	96	12（4.2）	4（1.4）
他の理由により中止した症例（%）	48	4（1.4）	10（3.5）
	96	16（5.7）	17（6.0）
データ欠損（%）	48	0	0
	96	1（0.4）	0

＊維持療法期では死亡例はなし

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、124 週時（延長療法期）、Extension Switch 集団］（Snapshot 解析）

アウトカム	DTI 群（111 例）	OLI 群（121 例）
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者数（%）	110（99.1）	113（93.4）
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数（%）	1（0.9）	1（0.8）
HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であった症例（%）	0	1（0.8）
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例（%）	1（0.9）	0
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	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（%）	0	7（5.8）
有害事象/死亡により中止した症例（%）	0	2（1.7）
他の理由により中止した症例（%）	0	5（4.1）
データ欠損（%）	0	0

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

・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 週時、96 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 群の 4 例のうち 3 例は、サブタイプ A1 であり、残りの 1 例は CAB＋RPV の併用投与を受けていなかった。CAB＋RPV 群では、48 週から 96 週の間に 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 例にリルピビリンに対する耐性関連突然変異（RAM）が認められた。

CVF が認められた患者数［FLAIR 試験、～100 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］

	CAB＋RPV 群 （283 例）	CAR 群 （283 例）
8 週時	1（0.4）	1（0.4）
12 週時	1（0.4）	2（0.7）
16 週時	1（0.4）	3（1.1）
20 週時	2（0.7）	3（1.1）
24 週時	2（0.7）	3（1.1）
28 週時	3（1.1）	3（1.1）
32 週時	3（1.1）	3（1.1）
36 週時	3（1.1）	3（1.1）
40 週時	3（1.1）	3（1.1）
44 週時	3（1.1）	3（1.1）
48 週時	4（1.4）	3（1.1）
52 週時	4（1.4）	3（1.1）
56 週時	4（1.4）	3（1.1）
60 週時	4（1.4）	3（1.1）
64 週時	4（1.4）	4（1.4）
72 週時	4（1.4）	4（1.4）
80 週時	4（1.4）	4（1.4）
88 週時	4（1.4）	4（1.4）
96 週時	4（1.4）	4（1.4）
100 週時	4（1.4）	4（1.4）

例数（%）

延長療法期 124 週時に CVF は、DTI 群で 1 例（0.4%）、OLI 群で 0 例に認められた。維持療法期に CAB＋RPV 群で延長療法期も CAB＋RPV Q4W 投与を継続した群では 1 例（0.4%）に認められた。

【グローバルヘルスアウトカム】

・HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量［FLAIR 試験、24 週時、44 週時、96 週時（維持療法期）、調整済み LOCF、ITT-E 集団］［副次評価項目］

CAB＋RPV 群において CAR 群と比較して総治療満足度が増加した。この差は本試験の各時点で有意であった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量［FLAIR 試験、24 週時、44 週時、96 週時（維持療法期）、調整済み LOCF、ITT-E 集団］

		N	n	調整済み平均値[注)]（95%信頼区間）	調整済み両群間の差（95%信頼区間）	p 値
24 週時	CAB＋RPV 群	283	257	1.6（0.8, 2.5）	2.1（0.9, 3.3）	<0.001
	CAR 群	283	255	-0.5（-1.3, 0.4）		
44週時	CAB＋RPV 群	283	257	1.3（0.4, 2.1）	0.7（-0.4, 1.9）	0.213
	CAR 群	283	258	0.5（-0.3, 1.4）		
96 週時	CAB＋RPV 群	283	257	1.8（0.9, 2.6）	2.3（1.1, 3.5）	<0.001
	CAR 群	283	259	-0.5（-1.4, 0.4）		

注）ベースラインからの HIVTSQs スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の HIVTSQs スコア、導入療法期ベースライン（Week-20）の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 未満 vs.100,000 copies/mL 以上）、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.≥50 歳）、人種（白人 vs.非白人）、治療（CAB＋RPVvs.CAR）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

・ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量［FLAIR 試験、8 週時、24 週時、48 週時、96 週時（維持療法期）、調整済み LOCF、ITT-E 集団］［副次評価項目］

薬物治療受容性の概念を測定するため、ACCEPT 質問票の General Acceptance ドメインを取り入れた。この指標は、患者に治療の利点と欠点を比較検討するよう求めるものであり、将来の遵守の予測因子となる可能性がある。

ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量［FLAIR 試験、8 週時、24 週時、48 週時、96 週時（維持療法期）、調整済み LOCF、ITT-E 集団］

		N	n	調整済み平均値[注)]（95%信頼区間）	調整済み両群間の差（95%信頼区間）	p 値
8 週時	CAB＋RPV 群	283	253	3.3（0.8, 5.8）	2.2（-1.4, 5.7）	0.232
	CAR 群	283	256	1.2（-1.3, 3.6）		
24週時	CAB＋RPV 群	283	255	3.7（1.1, 6.4）	2.7（-1.0, 6.4）	0.154
	CAR 群	283	261	1.1（-1.5, 3.7）		
48週時	CAB＋RPV 群	283	255	3.0（0.4, 5.6）	2.2（-1.4, 5.8）	0.236
	CAR 群	283	262	0.8（-1.7, 3.4）		
96 週時	CAB＋RPV 群	283	255	1.9（-1.0, 4.9）	1.9（-2.2, 6.0）	0.365
	CAR 群	283	264	0.0（-2.8, 2.9）		

注）ベースラインからの ACCEPT スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の ACCEPT スコア、導入療法期ベースライン（Week-20）の HIV-1 RNA 量（100,000 copies/mL 未満 vs.100,000 copies/mL 以上）、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.≥50 歳）、人種（白人 vs.非白人）、治療（CAB＋RPVvs.CAR）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

・48 週時の治療法の選好性の調査［FLAIR 試験、ITT-E 集団］［探索的評価項目］

48 週時の CAB＋RPV 群 283 例のうち、調査に応じた患者 90.8%（257/283 例）が Q4W 投与を好み、0.7%（2/283 例）が CAB＋RPV 経口投与を好んだ。

安全性：

＜副作用（導入療法期及び維持療法期）＞

100 週時における副作用発現頻度は、CAB＋RPV 群で 87%（246/283 例）、CAR 群で 12%（33/283 例）であった。CAB＋RPV 群の主な副作用は、注射部位疼痛 82%（232/283 例）、注射部位結節 20%（57/283 例）、注射部位硬結 15%（43/283 例）、注射部位腫脹 10%（28/283 例）、注射部位そう痒感 9%（26/283 例）、発熱 6%（17/283 例）、注射部位紅斑 6%（16/283 例）、頭痛 5%（15/283 例）、注射部位熱感 3%（9/283 例）及び無力症 3%（8/283 例）であった。なお、維持療法期投与 48 週時、日本人集団において 2 例以上にみられた副作用は、注射部位疼痛 88%（7/8 例）、倦怠感 38%（3/8 例）であった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

＜死亡を含む重篤な有害事象（導入療法期、維持療法期及び延長療法期）＞
導入療法期に、CAR 群の 1 例に死亡が報告されたが、死因は殺人であるため治験薬との因果関係なしと判断された。維持療法期を通して、両群に死亡は認められなかった。延長療法期においても死亡は認められなかった。

維持療法期を通して、CAB＋RPV 群の 8%（24 例）、CAR 群の 8%（22 例）に死亡以外の重篤な有害事象が発現した。
導入療法期の CAB＋RPV Q4W 群の 1 例に、治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象である、右膝関節の単関節炎が発現した。関節炎の既往はなく、右膝の急性の疼痛及び腫脹のため来院したが、他の関節に異常はなく発熱も認められなかった。関節吸引では白血球増加が認められたが、培養では微生物は検出されなかった。微結晶は認められず、自己免疫スクリーニングは陰性であった。抗菌薬、コルヒチン及び、右膝へのベタメタゾンの注入による治療が行われた。CAB＋RPV の Q4W 投与は継続され、本事象は 102 日後に回復した。治験責任医師は、本事象と CAB＋RPV との因果関係を否定することができなかった。
延長療法期には DTI 群、OLI 群ともに 4%（それぞれ 4 例及び 5 例）の死亡以外の重篤な有害事象が発現した。維持療法期に CAB＋RPV 群で延長療法期も CAB＋RPV Q4W 投与を継続した群では、延長療法期 96 週以降に 9 例の死亡以外の重篤な有害事象が発現した。
CAB＋RPV 投与の約 7 ヵ月後の延長療法期の DTI 群で、混合細胞型ホジキン病の 1 件が重篤な有害事象として報告された。治験責任医師は治験薬がホジキン病と関連する可能性を否定できなかったが、治験依頼者は本事象を治験薬と関連なしと評価した。

＜投与中止に至った有害事象（導入療法期、維持療法期及び延長療法期）＞
維持療法期において、CAB＋RPV 群の 14 例（5%）、CAR 群の 4 例（1%）に試験中止／治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。
CAB＋RPV 群の 5 例（2%）に、試験中止／治験薬の投与中止に至った、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した。その内訳は、不快感、注射部位疼痛、嘔吐、下痢（Grade 2）の 1 例、注射部位疼痛（Grade 2 と Grade 3）の 2 例及びうつ病（Grade 1 と Grade 2）の 2 例であった。
CAR 群の 3 例（1%）に、試験中止／治験薬の投与中止に至った、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した。その内訳は、注意力障害、構語障害、健忘（全て Grade 2）の 1 例、腎不全（Grade 2）の 1 例、浮動性めまい（Grade 1）、疲労（Grade 1）、及び悪心（Grade 2）の 1 例であった。
延長療法期に CAB＋RPV Q4W 投与に切り替えた群（DTI 群、OLI 群）の 3 例に試験中止／治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し、その全てが治験薬と因果関係ありと判断された。DTI 群の 1 例が重篤な有害事象である混合細胞型ホジキン病を発現し治験薬の投与を中止した。OLI 群の 1 例が 2 件の注射部位疼痛を、1 例が体重増加を発現し、どちらも治験薬の投与を中止した。

CAB＋RPV 群において、2 件の Grade 3 と 2 件の Grade 2 の ISR による有害事象（4［<1%］）である注射部位疼痛により、3 例の患者が試験中止／治験薬の投与中止に至った。

＜体重増加＞
維持療法期投与 96 週時における体重増加の中央値（範囲）は、ベースラインから CAB＋RPV Q4W 群で 2.0（-24.6、25.4）kg、CAR 群で 2.0（-17.3、35.7）kg であった。BMI の増加の中央値（範囲）はそれぞれ、0.60（-8.9、10.3）kg/m^2、0.60（-5.9、12.7）kg/m^2 であった。
延長療法期投与 124 週時における 100 週目のベースライン（OLI 群は 104 週）からの体重増加の中央値（範囲）は 0（-12.3、6.2）kg、BMI の増加は 0（-3.4、2.1）kg/m^2 であった。

＜注射部位反応＞

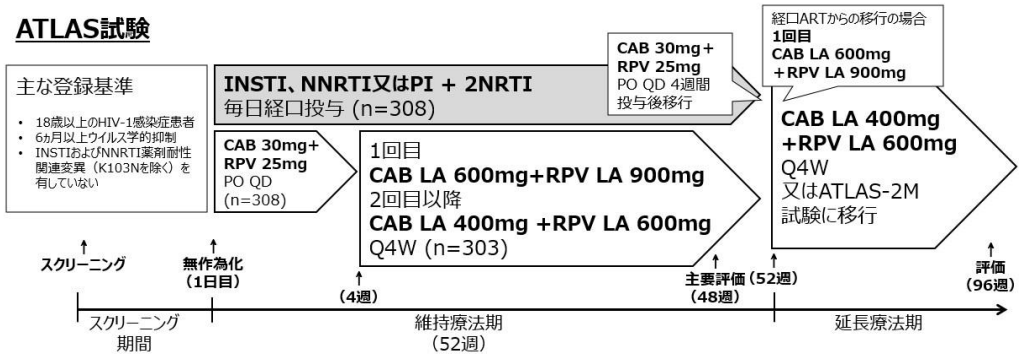
注射部位反応の発現数［FLAIR 試験 投与 100 週後及び 124 週後、安全性解析対象集団］

	投与 100 週後	投与 124 週後
	CAB＋RPV 群	CAB＋RPV 継続群
注射を実施した患者数	278	278
注射部位反応の発現例数	245（88%）	247（89%）
注射回数	12,552	17,392
注射部位反応の発現件数	3,100	3,732
注射部位反応の重症度		
Grade 1	2,730（88%）	3,315（89%）
Grade 2	352（11%）	399（11%）
Grade 3	18（≤1%）	18（≤1%）
持続期間		
1～7日	2,746（89%）	3,305（89%）
8～14日	187（6%）	221（6%）
≥14日	145（5%）	177（5%）
中央値（範囲）	3.0日［1, 281］	3.0日［1, 479］

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

＜海外第Ⅲ相臨床試験＞

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）[9、10]

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	ARTにより、少なくとも6ヵ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。 **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。 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。 **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。 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。 
主な登録基準	･成人HIV-1感染症患者 ･スクリーニング前6ヵ月以上、ART*1（第1又は第2のCARレジメン*2）を継続 ＊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ヵ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ヵ月で1回、及び6ヵ月以内で1回 ・スクリーニング時の血漿中HIV-1 RNA量50 copies/mL未満

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

主な除外基準	・スクリーニング前 6 ヵ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ヵ月からスクリーニング前6ヵ月の間に、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ヵ月からスクリーニング前6ヵ月の間に、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 感染症と考えられる患者 　・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 m^2 未満（CKD-EPI 式による）の患者 ・ALT≥3×ULN
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
主な副次評価項目	・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 ・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	・48 週時の治療薬に関する選好性の調査
解析計画	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。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果

患者背景［ATLAS 試験、ベースライン時、ITT-E 集団］

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
	<35 歳（%）	80（26）	80（26）
	35-49 歳（%）	162（53）	132（43）
	≥50 歳（%）	66（21）	96（31）
性別	男性の数（%）	209（68）	204（66）
人種	白人の数（%）	214（69）	207（67）
	黒人の数（%）	62（20）	77（25）
	アジア人の数（%）	22（7）	13（4）
	その他の数（%）	10（3）	11（4）
BMI（kg/m²）	中央値	25.500	25.500
	範囲	15.30-50.90	17.80-57.70
Third agent class	NNRTI（%）	155（50）	155（50）
	INSTI（%）	102（33）	99（32）
	PI（%）	51（17）	54（18）
CD4 陽性リンパ球数	<350 cells/μL の患者数（%）	23（7）	27（9）
	350 to <500 cells/μL の患者数（%）	56（18）	57（19）
	≥500 cells/μL 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）

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［ATLAS 試験、48 週時（維持療法期）ITT-E 集団］

［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）］

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。

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合
［ATLAS 試験、48 週時（維持療法期）、ITT-E 集団及び PP 集団］（Snapshot 解析）

	N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上/N（%）	調整済み両群間の差[注)]（95%信頼区間）
ITT-E 集団			
CAB＋RPV 群	308	5/308（1.6）	0.6（-1.2, 2.5）
CAR 群	308	3/308（1.0）	
PP 集団			
CAB＋RPV 群	294	4/294（1.4）	0.3（-1.4, 2.1）
CAR 群	292	3/292（1.0）	

注）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［ベースライン時に服用している Third agent class（PI、INSTI 又は NNRTI）及び出生時の性別（男性 vs. 女性）］で調整した。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

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
［ATLAS 試験、48 週時（維持療法期）、ITT-E 集団及び PP 集団］（Snapshot 解析）

	N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満/N（%）	調整済み両群間の差注）（95%信頼区間）
ITT-E 集団			
CAB＋RPV 群	308	285/308（92.5）	-3.0（-6.7, 0.7）
CAR 群	308	294/308（95.5）	
PP 集団			
CAB＋RPV 群	294	276/294（93.9）	-2.0（-5.6, 1.5）
CAR 群	292	280/292（95.9）	

注）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［ベースライン時に服用している Third agent class（PI、INSTI 又は NNRTI）及び出生時の性別（男性 vs. 女性）］で調整した。

・ベースラインからの血漿中 CD4 陽性リンパ球数の変化量［ATLAS 試験、48 週時、52 週時（維持療法期）、96 週時（延長療法期）、ITT-E 集団］［副次評価項目］

ベースラインからの血漿中 CD4 陽性リンパ球数の変化量［ATLAS 試験、48 週時、52 週時（維持療法期）、96 週時（延長療法期）、ITT-E 集団］

	CAB＋RPV群（308例）	CAR群（308例）
投与48週時　例数	263	290
平均値（標準偏差）（cells/μL）	9.9（187.24）	19.4（168.80）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	4.0（-89.0, 114.0）	13.5（-70.0, 107.0）
投与52週時　例数	280	284
平均値（標準偏差）（cells/μL）	28.0（184.74）	17.3（186.75）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	27.5（-69.5, 146.5）	15.5（-83.5, 109.0）
投与96週時　例数	23	29
平均値（標準偏差）（cells/μL）	-5.7（167.56）	-33.6（145.27）注）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	9.0（-142.0, 104.0）	-12.0（-144.0, 84.0）注）

注）CAR群の投与96週時の平均値、中央値は延長療法期のベースライン（52週時）からの変化量として算出

・ベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量の変化量［ATLAS 試験、56 週時、96 週時（延長療法期）、CAB＋RPV 群:ITT-E 集団、CAR 群:Extension Switch 集団］［副次評価項目］

ベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量の変化量［ATLAS 試験、56 週時、96 週時（延長療法期）、CAB＋RPV 群:ITT-E 集団、CAR 群:Extension Switch 集団］

	CAB＋RPV 群（308 例）	CAR 群（308 例）
投与 56 週時　例数	15	136
平均値（標準偏差）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.061（0.2375）	0.004（0.0511）
中央値（四分位範囲）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.000（0.000, 0.000）	0.000（0.000, 0.000）
投与 96 週時　例数	23	29
平均値（標準偏差）（$\log_{10}$ copies/mL）	-0.162（0.6209）	0.032（0.1480）注）
中央値（四分位範囲）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.000（0.000, 0.000）	0.000（0.000, 0.000）注）

注）CAR 群の投与 96 週時の平均値、中央値は延長療法期のベースライン（52 週時）からの変化量として算出

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を1 ヵ月に1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1 ヵ月後に600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は600 mg を2 ヵ月に1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

・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］

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）

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

・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］

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。

CVF が認められた患者数［ATLAS 試験、～48 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］

	CAB＋RPV 群（308 例）	CAR 群（308 例）
4 週時	0	0
8 週時	1（0.3）	0
12 週時	2（0.6）	0
16 週時	2（0.6）	0
20 週時	2（0.6）	2（0.6）
24 週時	3（1.0）	2（0.6）
28 週時	3（1.0）	2（0.6）
32 週時	3（1.0）	3（1.0）
36 週時	3（1.0）	3（1.0）
40 週時	3（1.0）	4（1.3）
44 週時	3（1.0）	4（1.3）
48 週時	3（1.0）	4（1.3）

例数（%）

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を1 ヵ月に1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1 ヵ月後に600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は600 mg を2 ヵ月に1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

CVF が認められた患者のウイルス学的特性
［ATLAS 試験、48 週時（維持療法期）、CVF 確認集団］

群	サブタイプ	SVFに至った週	ベースライン時の耐性変異		SVF時の耐性変異		薬剤に対する感受性 Fold Change	
			RT	INSTI	RT	INSTI	RT	INSTI
CAB＋RPV	A/A1	8	E138E/A	L74I	E138A	L74I	RPV (2.4)	None
CAB＋RPV	AG	12	V108V/I, E138K	None	V108I, E138K	None	RPV (3.7)	None
CAB＋RPV	A1/A	24	None	L74I	E138E/K	N155H, L74I	RPV (6.5)	CAB (2.7)
CAR（EFV＋3TC＋AZT）	COMPLEX/A1	20	M184M/I	L74I	M184V, G190S	L74I	Phenotypic assay failed for RT/PR	None
CAR（EVG/c＋FTC＋TAF）	B	20	None	None	None	None	None	None
CAR（EVG/c＋FTC＋TDF）	B	32	None	None	M184I	None	3TC (>97.2) FTC (>97.2)	None
CAR（EVG/c＋FTC＋TDF）	B	40	None	None	M230M/I	None	None	None

【グローバルヘルスアウトカム】
・HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量［ATLAS 試験、24 週時、44 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］［副次評価項目］
CAB＋RPV 群において CAR 群と比較して総治療満足度が上昇した。

HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量
［ATLAS 試験、24 週時、44 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］

		N	n	調整済み平均値[注)] (95%信頼区間)	調整済み両群間の差 (95%信頼区間)	p 値
24 週時	CAB＋RPV 群	308	300	6.43（5.59, 7.28）	5.39（4.17, 6.60）	<0.001
	CAR 群	308	288	1.05（0.18, 1.91）		
44週時	CAB＋RPV 群	308	300	6.12（5.21, 7.03）	5.68（4.37, 6.98）	<0.001
	CAR 群	308	294	0.44（-0.48, 1.37）		

注）ベースラインからの HIVTSQs スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の HIVTSQs スコア、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.>50 歳）、人種（白人 vs.非白人）、ベースライン時に服用している Thrid agent class（PI、INSTI 又は NNRTI）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

・ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量［ATLAS 試験、8 週時、24 週時、48 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］［副次評価項目］

ATLAS 試験では、CAB＋RPV 群においてベースラインから 44 週時までに、CAR 群と比較して、HIV 治療の受容性が増加した。

ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量
［ATLAS 試験、8 週時、24 週時、48 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］

		N	n	調整済み平均値[注)]（95%信頼区間）	調整済み両群間の差（95%信頼区間）	p 値
8 週時	CAB＋RPV 群	308	302	8.9（6.3, 11.6）	7.9（4.1, 11.7）	<0.001
	CAR 群	308	287	1.0（-1.7, 3.8）		
24週時	CAB＋RPV 群	308	303	12.3（9.9, 14.8）	6.9（3.3, 10.4）	<0.001
	CAR 群	308	295	5.5（3.0, 8.0）		
48週時	CAB＋RPV 群	308	302	13.7（11.2, 16.3）	10.7（7.1, 14.4）	<0.001
	CAR 群	308	298	3.0（0.4, 5.6）		

注）ベースラインからの ACCEPT スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の ACCEPT スコア、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.>50 歳）、人種（白人 vs.非白人）、ベースライン時に服用している Third agent class（PI、INSTI 又は NNRTI）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

・48 週時の治療法の選好性の調査［ATLAS 試験、ITT-E 集団］［探索的評価項目］

48 週時の CAB＋RPV 群の 308 例のうち、調査に応じた患者 86%（266/308 例）が Q4W 投与を好み、2%（7/308 例）が CAB＋RPV 経口投与を好んだ。

安全性：

一部の安全性データを、維持療法期と延長療法期を併せた（最長 100 週間）安全性解析対象集団に加え、延長療法期に CAB＋RPV Q4W 投与に切り替えた群についても記載した。延長療法期に CAB＋RPV Q4W 投与に切り替えた群は、CAR 群に無作為割り付けされ、その後延長療法期に CAB 及び／又は RPV が 1 回以上投与されたすべての患者で構成された。

ATLAS 試験では、96 週時点で 51 例が延長療法期にて試験を継続していた。

ATLAS 試験の維持療法期＋延長療法期では、CAB＋RPV Q4W 群の患者に Grade 1 は 98 例（32%）、Grade 2 は 162 例（53%）Grade 3 は 27 例（9%）に認められ、1%以上で発現した有害事象は注射部位疼痛の 10 例（3%）であった。Grade 4 は 8 例（3%）に認められ、Grade 5 の発現はなかった。

延長療法期に CAB＋RPV Q4W 投与に切り替えた群では、全有害事象のうち Grade 3 の有害事象が報告された患者は 5 例（3%）、Grade 4 の有害事象が報告された患者は 2 例（1%）であった。2 例以上の患者で報告された Grade 3 の有害事象は注射部位疼痛の 3 例（2%）のみであった。Grade 4 の有害事象はリパーゼ増加のみであり、2 例（1%）で報告された。

＜副作用（維持療法期及び延長療法期）＞

維持療法期の副作用は、CAB＋RPV 群で 83%（255/308 例）、CAR 群で 3%（8/308 例）であった。CAB＋RPV 群の主な副作用は、注射部位疼痛 74%（227/308 例）、注射部位結節 12%（36/308 例）、注射部位硬結 9%（29/308 例）、注射部位腫脹 7%（22/308 例）、注射部位紅斑 4%（12/308 例）、疲労 4%（11/308 例）、発熱 4%（11/308 例）、悪心 4%（11/308 例）、頭痛 4%（11/308 例）、注射部位内出血 3%（10/308 例）及び不眠症 3%（8/308 例）であった。

延長療法期中、CAB＋RPV 群に治験薬との因果関係がある新たな有害事象を発現した患者はなかった。したがって、維持療法期＋延長療法期に治験薬との因果関係がある有害事象が認められた患者数は、維持療法期に報告された患者数と同じであった。

＜死亡を含む重篤な有害事象（維持療法期及び延長療法期）＞

維持療法期に CAB＋RPV 群で死亡例は認められなかった。CAR 群の 1 例で死亡が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

48 週時の解析時、CAR 群の 1 例に、治験薬（エファビレンツ＋エムトリシタビン＋テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）との因果関係ありと判断された、重篤な有害事象である自殺念慮が認められた。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

延長療法期の CAB＋RPV 群で、重篤な有害事象 2 件（Grade 3 の急性 B 型肝炎、Grade 3 の高血圧）が報告されたが、いずれも致死的な事象ではなく、治験薬との因果関係は認められなかった。
延長療法期に CAB＋RPV Q4W 投与に切り替えた群の 2 例（1%）に、重篤な有害事象である、Grade 3 の大腿骨骨折、Grade 2 の出血性卒中がそれぞれ発現したが、いずれも致死的な事象ではなく、治験薬との因果関係は認められなかった。

＜投与中止に至った有害事象（維持療法期及び延長療法期）＞
維持療法期に、CAB＋RPV 群の 13 例（4%）、CAR 群の 5 例（2%）に試験中止／治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。CAB＋RPV 群の 4 例（1%）は ISR に関連した有害事象、3 例は急性ウイルス性肝炎（2 例（<1%）は A 型肝炎、1 例（<1%）は急性 B 型肝炎）、6 例は他の有害事象（頭痛、希死念慮を有するうつ病、下痢、悪心、無力症、筋肉痛、不安）で治験薬と因果関係ありと判断され、1 件は治験薬と因果関係があるかは不明と判断された有害事象（記憶障害 1 件（<1%）により、試験中止／治験薬の投与中止に至った。

延長療法期の CAB＋RPV 群で、2 例（<1%）に治験薬の投与中止に至った有害事象（B 型肝炎［重篤、Grade 3、治験薬との因果関係なし］及び恐怖［非重篤、Grade 1、治験薬との因果関係あり］）が発現した。
延長療法期に CAB＋RPV Q4W 投与に切り替えた群では、患者 1 例（<1%）に治験薬の投与中止に至った有害事象 1 件（注射部位疼痛）が発現した。

CAB＋RPV 群で 8 件の ISR による有害事象（6 件の注射部位疼痛、1 件の注射部位結節、1 件の注射部位腫脹）により、4 例（1%）が投与中止に至った。

＜体重増加＞
維持療法期投与 48 週時における CAB＋RPV Q4W 群の体重増加、BMI の増加の中央値（IQR）は、ベースラインから 1.8（-0.4、4.8）kg、0.6（-0.2、1.6）kg/m^2 であった。
延長療法期 96 週時における CAB＋RPV Q4W 群の体重増加、BMI の増加の中央値（IQR）は、ベースラインから 2.1（-1.0、5.0）kg、0.7（-0.4、1.5）kg/m^2 であった。

＜注射部位反応＞
維持療法期における注射部位反応は、CAB＋RPV 群で 83%（250/303 例）に認められた。主な注射部位反応（副作用）は、注射部位疼痛 74%（227/308 例）であった。症状の持続期間は、3.0 日（中央値）であった。

注射部位反応の発現数（ATLAS 試験、投与 52 週後、安全性解析対象集団）

	CAB＋RPV 群 （n=308）
注射を実施した患者数	303
注射部位反応の発現例数	250（83%）
注射回数	6,978
注射部位反応の発現件数	1,460
注射部位反応の重症度	
Grade 1	1,156（79%）
Grade 2	283（19%）
Grade 3	21（1%）
持続期間	
1～7日	1,288（88%）
8～14日	93（6%）
≥14日	74（5%）
中央値（範囲）	3.0［1, 341］

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

＜海外第Ⅲb 相臨床試験＞

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）[11、12、13)]

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	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。 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 ヵ月以上）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。 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。（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。） 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。） **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。 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。 **ATLAS-2M試験**

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

Ⅴ．治療に関する項目

主な登録基準	すべての患者 ・成人 HIV-1 感染症患者 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） ・スクリーニング前 6 ヵ月以上、ART*1（初回又は第 2 治療レジメン*2）を継続 ＊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 ヵ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 ヵ月で 1 回、及び 6 ヵ月以内で 1 回 ・スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満 ATLAS 試験から ATLAS-2M 試験に移行した患者 ・ATLAS 試験で CAB 注射剤 400 mg＋RPV 注射剤 600 mg Q4W 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
主な除外基準	すべての患者 ・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 感染症と考えられる患者 ・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 m^2 未満（CKD-EPI 式による）の患者 ・ALT≥3×ULN 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） ・スクリーニング前 6 ヵ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 ヵ月からスクリーニング前 6 ヵ月の間に血漿中 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 ヵ月からスクリーニング前 6 ヵ月の間に血漿中 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、≥200 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） ATLAS 試験から ATLAS-2M 試験に移行した患者 ・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
主要有効性評価項目	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
主な副次評価項目	・Snapshot アルゴリズムによる 48 週時及び 96 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≧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 週時及び 96 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 週時及び 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 ・安全性

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

探索的評価項目	・経時的に CVF が認められた患者の割合 ・48 週時及び 96 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
解析計画	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。 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。 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。 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。 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。
結果	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。

患者背景［ATLAS-2M 試験、ベースライン時、ITT-E 集団］

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
	<35 歳（%）	137（26）	145（28）
	35-49 歳（%）	242（46）	239（46）
	≥50 歳（%）	143（27）	139（27）
性別	男性の数（%）	385（74）	380（73）
人種	白人の数（%）	371（71）	393（75）
	日本人の数（%）	0	2（<1）
BMI（kg/m^2）	中央値	25.725	25.920
	範囲	17.75-48.27	16.57-77.52
CD4 陽性リンパ球数	<350 cells/μL の患者数（%）	35（7）	27（5）
	350 to <500 cells/μL の患者数（%）	96（18）	89（17）
	≥500 cells/μL 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）
ベースライン時の Third agent class	NRTI（%）	522（100）	522（>99）
	NNRTI（%）	368（70）	382（73）
	INSTI（%）	334（64）	341（65）
	PI（%）	116（22）	111（21）

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

有効性：

・48 週時、96 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、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］

［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）］

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。

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合
［ATLAS-2M 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団及び PP 集団］（Snapshot 解析）

		N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上/N（%）	調整済み両群間の差注）（95%信頼区間）
48 週時	ITT-E 集団			
	CAB＋RPV Q8W 群	522	9/522（1.7）	0.8（-0.6, 2.2）
	CAB＋RPV Q4W 群	523	5/523（1.0）	
	PP 集団			
	CAB＋RPV Q8W 群	516	7/516（1.4）	0.4（-0.9, 1.7）
	CAB＋RPV Q4W 群	514	5/514（1.0）	
96 週時	ITT-E 集団			
	CAB＋RPV Q8W 群	522	11/522（2.1）	1.0（-0.6, 2.5）
	CAB＋RPV Q4W 群	523	6/523（1.1）	
	PP 集団			
	CAB＋RPV Q8W 群	516	10/516（1.9）	0.8（-0.7, 2.3）
	CAB＋RPV Q4W 群	514	6/514（1.2）	

注）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［CAB＋RPV に対する事前の曝露（0 週間、1～24 週間、24 週間超）］で調整した。

血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった患者の割合
［ATLAS-2M 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団及び PP 集団］（Snapshot 解析）

		N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満/N（%）	調整済み両群間の差注）（95%信頼区間）
48 週時	ITT-E 集団			
	CAB＋RPV Q8W 群	522	492/522（94）	0.8（-2.1, 3.7）
	CAB＋RPV Q4W 群	523	489/523（93）	
	PP 集団			
	CAB＋RPV Q8W 群	516	491/516（95）	1.0（-1.7, 3.7）
	CAB＋RPV Q4W 群	514	484/514（94）	
96 週時	ITT-E 集団			
	CAB＋RPV Q8W 群	522	475/522（91）	0.8（-2.8, 4.3）
	CAB＋RPV Q4W 群	523	472/523（90）	
	PP 集団			
	CAB＋RPV Q8W 群	516	474/516（92）	0.8（-2.6, 4.2）
	CAB＋RPV Q4W 群	514	468/514（91）	

注）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［CAB＋RPV に対する事前の曝露（0 週間、1～24 週間、24 週間超）］で調整した。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」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［ATLAS-2M 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］［副次評価項目］

ベースラインからの血漿中 CD4 陽性リンパ球数の変化量
［ATLAS-2M 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］

	CAB＋RPV Q8W群（522例）	CAB＋RPV Q4W群（523例）
投与48週時　　例数	493	486
平均値（標準偏差）（cells/μL）	5.3（168.62）	-24.6（199.02）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	5.0（-74.0, 91.0）	-8.0（-114.0, 62.0）
投与96週時　　例数	458	458
平均値（標準偏差）（cells/μL）	23.0（168.47）	-4.3（191.30）
中央値（四分位範囲）（cells/μL）	20.5（-71.0, 109.0）	12.5（-93.0, 102.0）

・ベースラインからの血漿中 HIV-1 RNA 量の変化量［ATLAS-2M 試験、48 週時、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］

ベースラインからの血漿中HIV-1 RNA量の変化量
［ATLAS-2M試験、48週時、96週時（維持療法期）、ITT-E集団］

	CAB＋RPV Q8W群（522例）	CAB＋RPV Q4W群（523例）
投与48週時　　例数	493	487
平均値（標準偏差）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.007（0.0888）	-0.015（0.1672）
中央値（四分位範囲）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.000（0.000, 0.000）	0.000（0.000, 0.000）
投与96週時　　例数	470	469
平均値（標準偏差）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.010（0.1321）	-0.017（0.1689）
中央値（四分位範囲）（$\log_{10}$ copies/mL）	0.000（0.000, 0.000）	0.000（0.000, 0.000）

・ウイルス学的治療アウトカム［ATLAS-2M 試験、48 週時、96 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］

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、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］（Snapshot 解析）

アウトカム	週数	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（%）	48	492（94.3）	489（93.5）
	96	475（91.0）	472（90.2）
HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者数（%）	48	9（1.7）	5（1.0）
	96	11（2.1）	6（1.1）
HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL 未達成であった症例（%）	48	3（0.6）	2（0.4）
	96	2（0.4）	2（0.4）
ウイルス学的効果が不十分で中止した症例（%）	48	6（1.1）	2（0.4）
	96	8（1.5）	3（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（%）	48	0	1（0.2）
	96	1（0.2）	1（0.2）
抗レトロウイルス療法を変更した症例（%）	48	0	0
	96	0	0
ウイルス学的データ欠測の患者数（%）	48	21（4.0）	29（5.5）
	96	36（6.9）	45（8.6）
有害事象/死亡により中止した症例（%）	48	9（1.7）	13（2.5）
	96	17（3.3）	17（3.3）
他の理由により中止した症例（%）	48	12（2.3）	16（3.1）
	96	16（3.1）	27（5.2）
データ欠損（%）	48	0	0
	96	3（0.6）	1（0.2）

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

・96 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-2M 試験、96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］（Snapshot 解析）［副次評価項目］

CAB＋RPV 投与を受けた患者における CVF 率は、Q8W 群で 9/522 例（1.7%）、Q4W 群で 2/523 例（0.4%）であった。

CVF が認められた患者数［ATLAS-2M 試験、～96 週時（維持療法期）、ITT-E 集団］

	CAB＋RPV Q8W 群（522 例）	CAB＋RPV Q4W 群（523 例）
4 週時	0	0
8 週時	1（0.2）	0
12 週時	1（0.2）	0
16 週時	4（0.8）	1（0.2）
20 週時	4（0.8）	1（0.2）
24 週時	7（1.3）	1（0.2）
28 週時	7（1.3）	1（0.2）
32 週時	7（1.3）	2（0.4）
36 週時	7（1.3）	2（0.4）
40 週時	7（1.3）	2（0.4）
44 週時	7（1.3）	2（0.4）
48 週時	8（1.5）	2（0.4）
88 週時	9（1.7）	2（0.4）

例数（%）

CVF が認められた患者は、48 週時には CAB＋RPV Q8W 群で 522 例中 8 例（1.5%）、CAB＋RPV Q4W 群で 523 例中 2 例（0.4%）であった。このうち 8 例は 24 週時又はそれより前に CVF 基準を満たした。RPV 耐性関連変異が、ベースライン時の末梢血単核球で CAB＋RPV Q8W 群の 8 例中 5 例に認められたが、CAB＋RPV Q4W 群では認められなかった。CAB＋RPV Q8W 群の 1 例では、ベースライン時に INSTI 変異 G140G/R が認められた。CVF が認められた CAB＋RPV Q8W 群の 8 例中 6 例及び CAB＋RPV Q4W 群の 2 例中 1 例において、ウイルス学的治療失敗の疑い（Suspected virologic failure：SVF）が認められた時点で RPV 耐性関連変異が認められた。3 例に NNRTI 使用歴があった。耐性関連変異が認められた時点で、CVF となった CAB＋RPV Q8W 群の 7 例（1 例はデータなし）のうち 5 例及び CAB＋RPV Q4W 群の両 2 例に INSTI 耐性関連変異が認められた。2 例（各群 1 例）に RAL 使用歴があった。CVF が認められた CAB＋RPV Q8W 群の 8 例中 5 例において、ベースライン時に INSTI 多型である L74I が認められたが、CAB＋RPV Q4W 群では認められなかった。耐性変異が認められた時点で、CVF が認められた CAB＋RPV Q8W 群の 7 例（1 例はデータなし）のうち 4 例に L74I が認められたが、CAB＋RPV Q4W 群では L74I は認められなかった。
48 週時以降 96 週時までに、CAB＋RPV Q8W 群の 1 例で新たに 88 週時に CVF が認められた。ベースラインのプロウイルス DNA に NNRTI 耐性関連変異（Lys103Asn 及び RPV 耐性関連変異 Tyr181Cys）が存在し、SVF 時にも保持されていた。インテグラーゼ多型（Leu74Leu/Ile）もベースラインに存在したが、INSTI 耐性関連変異は、SVF 時には観察されなかった。BMI は 30kg/m²未満で、HIV-1 サブタイプ B に感染しており、ART 治療歴があった。SVF 時、RPV に対する表現型感受性が 5.17 倍低下し、CAB に対する表現型感受性が低下した。SVF 時の血漿中濃度は、CAB1.07 μg/mL、RPV118 ng/mL であった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

CVF が認められた患者のウイルス学的特性
［ATLAS-2M 試験、96 週時（維持療法期）、CVF 確認集団］

群	サブタイプ	SVF に至った週	ベースライン時の耐性変異		SVF時の耐性変異		薬剤に対する感受性 Fold Change	
			RT	INSTI	RT	INSTI	RT	INSTI
Q8W	C	8	V108V/I, Y181Y/C, H221H/Y	None	K103N	None	RPV (2.43)	CAB (1.07)
Q8W	A1	16	None	L74I	K101E	Q148R, L74I	RPV (4.72)	CAB (9.1)
Q8W	C	16	Y188Y/F/H/L	G140G/R	Y188L	N155N/H, Q148Q/R, L74I	RPV (6.77)	CAB (2.63)
Q8W	B	16	None	None	None	None	RPV (1.43)	CAB (0.63)
Q8W	A1	24	Y188L, P225H	L74I	Y188L, P225H	Analysis failed	RPV (15)	*Not available*
Q8W	A	24	E138E/A	T97T/A, L74I	K101E, E138A	T97A, N155H, L74I	RPV (2.64)	CAB (6.98)
Q8W	B	24	E138A, K103N, V108V/I	None	E138A, K103N	N155H	RPV (7.25)	CAB (1.8)
Q8W	A/A1*	48	None	G163G/R, L74I	E138E/K	Q148Q/R, N155N/H	RPV (4.25)	No CAB resistance data available
Q4W	B	16	None	None	None	N155N/H	RPV (>119.2)	CAB (1.77)
Q4W	B	32	None	None	K101E, M230L	E138E/K, Q148R	RPV (17)	CAB (4.56)

*ベースライン「A1」、week48「A」

【グローバルヘルスアウトカム】

・HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量［ATLAS-2M 試験、24 週時、48 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］［副次評価項目］

CAB＋RPV 投与歴のない（0 週間）患者では、ベースラインの HIVTSQs 平均総［SD］スコアは CAB＋RPV Q8W 群で 57.73［9.21］ポイント、CAB＋RPV Q4W 群で 56.72［9.34］ポイントであった。HIVTSQs の総スコアは、ベースラインのスコア、出生時の性別、年齢、人種（白人、非白人）及び Third agent class（INSTI、PI、NNRTI）で調整後、いずれの投与群でもベースラインから 24 週及び 48 週時において上昇した。

CAB＋RPV 投与歴のない（0 週間）患者の HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量
［ATLAS-2M 試験、24 週時、48 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］

		N	n	調整済み平均値[注)] (95%信頼区間)	調整済み両群間の差 (95%信頼区間)	p 値
24 週時	CAB＋RPV Q8W 群	327	319	5.07（4.36, 5.78）	1.07 (0.07, 2.07)	0.036
	CAB＋RPV Q4W 群	327	323	4.00（3.29, 4.70）		
48週時	CAB＋RPV Q8W 群	327	319	4.86（4.02, 5.69）	1.74 (0.56, 2.91)	0.004
	CAB＋RPV Q4W 群	327	323	3.12（2.29, 3.95）		

注）ベースラインからの HIVTSQs スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の HIVTSQs スコア、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.≥50 歳）、人種（白人 vs.非白人）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

CAB＋RPV 投与歴（1 週間以上）のある患者の HIVTSQs 平均総［SD］スコアは、ベースライン時に高く（CAB＋RPV Q8W 群 62.22［5.41］ポイント、CAB＋RPV Q4W 群 61.98［6.72］ポイント）、ベースラインのスコア、出生時の性別（女性、男性）、年齢（50 歳未満、50 歳以上）、人種（白人、非白人）及び CAB＋RPV 投与歴（1～24 週間、24 週間超）で調整後も、24 週及び 48 週時まで安定しており、2 つの投与群間に有意差はなかった。

CAB＋RPV 投与歴（1 週間以上）のある患者の HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量［ATLAS-2M 試験、24 週時、48 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］

		N	n	調整済み平均値[注)]（95%信頼区間）	調整済み両群間の差（95%信頼区間）	p 値
24 週時	CAB＋RPV Q8W 群	195	191	0.59（-0.03, 1.21）	0.07（-0.81, 0.95）	0.871
	CAB＋RPV Q4W 群	196	193	0.52（-0.10, 1.14）		
48週時	CAB＋RPV Q8W 群	195	191	0.44（-0.27, 1.15）	0.48（-0.52, 1.48）	0.344
	CAB＋RPV Q4W 群	196	194	-0.05（-0.75, 0.66）		

注）ベースラインからの HIVTSQs スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の HIVTSQs スコア、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.≥50 歳）、人種（白人 vs.非白人）、CAB＋RPV に対する事前の曝露（1～24 週間 vs.24 週間超）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

事前の CAB＋RPV 投与歴のない患者では、HIVSTQs 総スコアのベースラインからの変化を左右する主な要因は、項目 6（最近の HIV 治療の柔軟性）、項目 5（HIV 治療に関連する利便性）及び項目 10（現在の HIV 治療の継続に対する満足度）であった。

・ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量［ATLAS-2M 試験、24 週時、48 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］［副次評価項目］

ATLAS-2M 試験において、事前の CAB＋RPV 投与歴のない（0 週間）患者のベースライン時 General Acceptance 平均（SD）スコアは、CAB＋RPV Q8W 群で 81.5（25.23）ポイント、CAB＋RPV Q4W 群で 81.8（25.98）ポイントであった。General Acceptance スコアは、ベースラインスコア、出生時の性別、年齢、人種（白人、非白人）による調整後、両投与群でベースラインから 24 週及び 48 週時までに増加した。

CAB＋RPV 投与歴のない（0 週間）患者の ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量［ATLAS-2M 試験、24 週時、48 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］

		N	n	調整済み平均値[注)]（95%信頼区間）	調整済み両群間の差（95%信頼区間）	p 値
24 週時	CAB＋RPV Q8W 群	327	319	5.8（3.2, 8.5）	1.7（-2.1, 5.4）	0.379
	CAB＋RPV Q4W 群	327	323	4.2（1.5, 6.8）		
48週時	CAB＋RPV Q8W 群	327	319	6.8（4.3, 9.3）	1.1（-2.4, 4.6）	0.525
	CAB＋RPV Q4W 群	327	324	5.7（3.2, 8.1）		

注）ベースラインからの ACCEPT スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の ACCEPT スコア、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.≥50 歳）、人種（白人 vs.非白人）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

CAB＋RPV 投与歴（1 週間以上）のある患者の General Acceptance 平均（SD）スコアは、ベースライン時に高く（CAB＋RPV Q8W 群 89.3［20.03］ポイント、CAB＋RPV Q4W 群 91.2［16.74］ポイント）、ベースラインスコア、出生時の性別（女性、男性）、年齢（50 歳未満、50 歳以上）、人種（白人、非白人）、及び CAB＋RPV 投与歴（1～24 週間、24 週間超）で調整後も、24 週及び 48 週時まで安定していた。

CAB＋RPV 投与歴（1 週間以上）のある患者の ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量［ATLAS-2M 試験、24 週時、48 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］

		N	n	調整済み平均値[注)]（95%信頼区間）	調整済み両群間の差（95%信頼区間）	p 値
24 週時	CAB＋RPV Q8W 群	195	192	-0.4（-3.0, 2.2）	0.5（-3.1, 4.2）	0.772
	CAB＋RPV Q4W 群	196	194	-1.0（-3.5, 1.6）		
48週時	CAB＋RPV Q8W 群	195	192	-1.0（-3.9, 2.0）	0.9（-3.2, 5.1）	0.659
	CAB＋RPV Q4W 群	196	194	-1.9（-4.8, 1.1）		

注）ベースラインからの ACCEPT スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の ACCEPT スコア、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.≥50 歳）、人種（白人 vs.非白人）、CAB＋RPV に対する事前の曝露（1～24 週間 vs.24 週間超）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

・48 週時の治療法の選好性の調査［ATLAS-2M 試験、ITT-E 集団］［副次評価項目］

48 週時の CAB＋RPV の Q4W 投与群 523 例のうち、調査に応じた患者の 94%（468/497 例）が Q4W 投与を好み、3%（16/497 例）が CAB＋RPV 経口投与を好んだ。残りの 3%（13/497 例）は特に好みを示さなかった。

CAB＋RPV Q8W 群で事前の CAB＋RPV 投与歴のない患者 327 例のうち、調査に応じた患者の 98%（300/306 例）が Q8W 投与を好み、1%（4/306 例）が CAB＋RPV 経口投与を好んだ。残りの<1%（2/306 例）は特に好みを示さなかった。

CAB＋RPV Q8W 群で事前の CAB＋RPV 投与歴がある患者 195 例のうち、調査に応じた患者の 94%（179/191 例）が Q8W 投与を好み、3%（6/191 例）が Q4W 投与を、2%（4/191 例）が CAB＋RPV 経口投与を好んだ。残りの 1%（2/191 例）は特に好みを示さなかった。

安全性：

ATLAS-2M 試験の安全性の結果を解釈する際に考慮すべき重要な点は、この試験のベースラインの評価には、ATLAS 試験において CAB＋RPV の Q4W 投与を受けていた、3 分の 1 を超える患者のデータが含まれていたことである。ATLAS-2M 試験の 48 週時点の解析では、ATLAS 試験の（CAB＋RPV の Q4W 投与を受けた）患者 253 例が移行し、CAB＋RPV 注射剤の Q4W 投与を 96 週間以上受けていた。CAB＋RPV Q4W への事前の曝露の点で投与群間のバランスはとれていた。

＜副作用（維持療法期）＞

投与 96 週後の副作用発現頻度は、CAB＋RPV Q8W 群で 80%（415/522 例）、CAB＋RPV Q4W 群で 79%（413/523 例）であった。CAB＋RPV Q8W 群の主な副作用は、注射部位疼痛 73%（382/522 例）、注射部位結節 13%（69/522 例）、注射部位硬結 9%（46/522 例）、注射部位腫脹 7%（38/522 例）、注射部位不快感 7%（37/522 例）、注射部位そう痒感 6%（31/522 例）及び発熱 4%（20/522 例）であり、CAB＋RPV Q4W 群の主な副作用は、注射部位疼痛 71%（372/523 例）、注射部位結節 21%（109/523 例）、注射部位硬結 10%（50/523 例）、注射部位不快感 9%（47/523 例）、注射部位そう痒感 7%（36/523 例）、注射部位腫脹 6%（33/523 例）、発熱 5%（25/523 例）、疲労 4%（21/523 例）であった。

治験薬と因果関係ありと判断された全有害事象中、Grade 3 の有害事象は CAB＋RPV Q8W 群で 21 例（4%）、CAB＋RPV Q4W 群で 32 例（6%）、Grade 4 の有害事象は CAB＋RPV Q8W 群で 1 例（<1%）、CAB＋RPV Q4W 群で 1 例（<1%）発現し、Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

＜死亡を含む重篤な有害事象＞
投与 48 週後において、CAB＋RPV Q8W 群の 1 例（<1%）は、急性膵炎の合併症である敗血症により死亡した。治験責任医師は、急性膵炎は治験薬との因果関係があると判断した。この患者は過去に ATLAS 試験に参加し、この重篤な有害事象発現前の 17 ヵ月にわたり CAB 注射剤と RPV 注射剤の併用投与を受けていた。ATLAS-2M 試験の 16 週時来院の 2 週間後、重度の急性膵炎のため来院し、入院 2 日後に心肺停止を起こした。重篤な合併症を複数発現し、最終的には敗血症により死亡した。死亡は、CAB＋RPV の初回投与の 522 日後、治験薬の最終投与の 98 日後であった。
CAB＋RPV Q4W 群の 1 例（<1%）は、自殺により死亡したが、治験責任医師により、自殺は治験薬との因果関係がないと判断された。

CAB＋RPV Q8W 群の 4 例（<1%）に 4 件、CAB＋RPV Q4W 群の 3 例（<1%）に 3 件の治験薬との因果関係がある重篤な有害事象が発現した。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、CAB＋RPV Q8W 群では急性膵炎、注射部位膿瘍、失神寸前の状態、骨壊死、CAB＋RPV Q4W 群では過敏症、薬物過敏症、心筋梗塞であった。

＜投与中止に至った有害事象＞
維持療法期投与 96 週後までに、CAB＋RPV Q8W 群の 18 例（3%）及び CAB＋RPV Q4W 群の 19 例（4%）が治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した。各投与群 2 件（<1%）に認められた、ISR 以外の個別の有害事象で治験薬の投与中止に至った有害事象は、CAB＋RPV Q8W 群で頭痛、CAB＋RPV Q4W 群で疲労、異常な夢、多汗症、注意力障害、睡眠障害、悪心及び筋肉痛であった。
CAB＋RPV Q8W 群の 8 例（2%）、CAB＋RPV Q4W 群の 12 例（2%）に投与中止に至った ISR 以外の治験薬との因果関係がある有害事象が発現した。
48 週時と 96 週時の間の解析で、試験中止に至った Grade 3 又は Grade 4 で治験薬との因果関係がある有害事象は、CAB＋RPV Q8W 群で骨壊死、CAB＋RPV Q4W 群で注意力障害、薬物過敏症及び心筋梗塞が認められた。

維持療法期中、Q8W で 6 件（1%）、Q4W で 5 件（＜1%）の投与中止に至った有害事象（注射部位疼痛、注射部位結節、注射部位不快感、注射部位腫脹）が発生した。

＜体重増加＞
維持療法期投与 96 週時における体重増加の中央値（IQR）は、ベースラインから CAB＋RPV Q8W 群で 1.8（-1.0、5.0）kg、CAB＋RPV Q4W 群で 1.3（-1.5、4.0）kg であった。BMI の増加の中央値（IQR）は、ベースラインから CAB＋RPV Q8W 群で 0.61（-0.36、1.67）kg/m^2、CAB＋RPV Q4W 群で 0.45（-0.53、1.24）kg/m^2 であった。

＜注射部位反応＞
投与 96 週後における注射部位反応は、Q8W 群で 80%（412/516 例）、Q4W 群で 77%（400/517 例）に認められた。主な注射部位反応は、注射部位疼痛であり、Q8W 群で 75%（389/522 例）、Q4W 群で 72%（373/523 例）であった。両群とも症状の持続期間は 3.0 日（中央値）であった。

注射部位反応の発現数（投与 96 週後、安全性解析対象集団）

	投与 96 週後	
	CAB＋RPV Q8W 群	CAB＋RPV Q4W 群
注射を実施した患者数	516	517
注射部位反応の発現例数	412（80%）	400（77%）
注射回数	12,832	23,855
注射部位反応の発現件数	3,400（26%）	4,157（17%）
注射部位反応の重症度		
Grade 1	383（74%）	377（73%）
Grade 2	159（31%）	157（30%）
Grade 3	16（3%）	23（4%）
注射部位反応の重症度（件数）		
Grade 1～2	3,346（98%）	4,107（99%）
持続期間（中央値）	3.0日	3.0日

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

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＞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。
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	
結果	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。 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/μL 未満は 7%であった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉 リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉 リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

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］

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）

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］）。

・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）

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

・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］

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。

48 週時までに CVF が認められた患者数［FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析、ITT-E 集団］

	FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析	
	CAB＋RPV 群（N=591）	CAR 群（N=591）
4 週時	0	0
8 週時	2（0.3）	1（0.2）
12 週時	3（0.5）	2（0.3）
16 週時	3（0.5）	3（0.5）
20 週時	4（0.7）	5（0.8）
24 週時	5（0.8）	5（0.8）
28 週時	6（1.0）	5（0.8）
32 週時	6（1.0）	6（1.0）
36 週時	6（1.0）	6（1.0）
40 週時	6（1.0）	7（1.2）
44 週時	6（1.0）	7（1.2）
48 週時	7（1.2）	7（1.2）

例数（%）

【サブグループ解析】

併合解析において、サブグループ別に解析したところ、血漿中 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者の割合について、投与群間で意味のある差は認められず、いずれのサブグループでも、投与群間で統計学的に有意な治療効果の差は認められなかった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

患者背景別の、血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった患者の割合［FLAIR 試験と ATLAS 試験の 48 週時の併合解析、ITT-E 集団］（Snapshot 解析）

FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合層別解析		投与群	N	HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上/N（%）	両群間の差[注)]（95%信頼区間）
ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数	<350 cells/μL の患者数（%）	CAB＋RPV 群	42	0/42	-3.70（-12.75, 5.77）
		CAR 群	54	2/54（3.7）	
	350 to <500 cells/μL の患者数（%）	CAB＋RPV 群	120	5/120（4.2）	4.17（0.69, 9.46）
		CAR 群	117	0/117	
	≥500 cells/μL の患者数（%）	CAB＋RPV 群	429	6/429（1.4）	-0.51（-2.51, 1.39）
		CAR 群	420	8/420（1.9）	
ベースライン時の性別	男性（%）	CAB＋RPV 群	429	6/429（1.4）	-0.73（-2.78, 1.18）
		CAR 群	423	9/423（2.1）	
	女性（%）	CAB＋RPV 群	162	5/162（3.1）	2.49（-0.64, 6.54）
		CAR 群	168	1/168（0.6）	
ベースライン時の人種	白人（%）	CAB＋RPV 群	430	9/430（2.1）	0.38（-1.67, 2.45）
		CAR 群	408	7/408（1.7）	
	黒人/アフリカ系アメリカ人（%）	CAB＋RPV 群	109	2/109（1.8）	-0.42（-4.90, 4.57）
		CAR 群	133	3/133（2.3）	
	アジア人（%）	CAB＋RPV 群	34	0/34	―
		CAR 群	28	0/28	
	その他（%）	CAB＋RPV 群	18	0/18	―
		CAR 群	20	0/20	
ベースライン時の BMI	<30 kg/m^2（%）	CAB＋RPV 群	491	6/491（1.2）	-0.42（-2.15, 1.22）
		CAR 群	488	8/488（1.6）	
	≥30 kg/m^2（%）	CAB＋RPV 群	100	5/100（5.0）	3.06（-2.54, 9.72）
		CAR 群	103	2/103（1.9）	
ベースライン時の年齢	<50 歳（%）	CAB＋RPV 群	492	9/492（1.8）	0.11（-1.77, 1.97）
		CAR 群	466	8/466（1.7）	
	≥50 歳（%）	CAB＋RPV 群	99	2/99（2.0）	0.42（-3.97, 5.73）
		CAR 群	125	2/125（1.6）	
ランダム化時のベースラインの CAR	PI（%）	CAB＋RPV 群	51	1/51（2.0）	1.96（-4.96, 10.57）
		CAR 群	54	0/54	
	INSTI（%）	CAB＋RPV 群	385	6/385（1.6）	-0.80（-3.07, 1.34）
		CAR 群	382	9/382（2.4）	
	NNRTI（%）	CAB＋RPV 群	155	4/155（2.6）	1.94（-1.29, 5.94）
		CAR 群	155	1/155（0.6）	

注）両群間の差：CAB＋RPV 群－CAR 群（未調整）。95%信頼区間は 2 つの逆片側検定を用いた無条件な正確法により別途算出した

【グローバルヘルスアウトカム】

・HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量［FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析、24 週時、44 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団］

24 週時（p<0.001）及び 44 週時（p<0.001）の併合解析において、投与群と HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量に有意な交互作用が認められた。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

HIVTSQs スコアのベースライン時からの変化量
[FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析、24 週時、44 週時（維持療法期）、LOCF、ITT-E 集団]

FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析		N	n	調整済み平均値[注)]（95%信頼区間）	調整済み両群間の差（95%信頼区間）	p 値
24週時	CAB＋RPV 群	591	557	4.2（3.6, 4.8）	3.9（3.0, 4.8）	<0.001
	CAR 群	591	543	0.3（-0.3, 0.9）		
44 週時	CAB＋RPV 群	591	557	3.9（3.2, 4.5）	3.4（2.5, 4.3）	<0.001
	CAB＋RPV 群	591	552	0.5（-0.1, 1.2）		

注）ベースラインからの HIVTSQs スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の HIVTSQs スコア、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.≥50 歳）、人種（白人 vs.非白人）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

・ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量 [FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析、8 週時 24 週時、44 週時（維持療法期）、調整済み LOCF]

ACCEPT スコアのベースライン時からの変化量 [FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析、8 週時、24 週時、44 週時（維持療法期）、調整済み LOCF]

FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析		N	n	調整済み平均値[注)]（95%信頼区間）	調整済み両群間の差（95%信頼区間）	p 値
8 週時	CAB＋RPV 群	591	555	6.3（4.4, 8.1）	5.0（2.4, 7.7）	<0.001
	CAR 群	591	545	1.2（-0.7, 3.1）		
24週時	CAB＋RPV 群	591	558	8.4（6.6, 10.2）	5.0（2.4, 7.5）	<0.001
	CAR 群	591	558	3.4（1.6, 5.2）		
48週時	CAB＋RPV 群	591	557	8.8（7.0, 10.6）	6.8（4.2, 9.4）	<0.001
	CAR 群	591	562	2.0（0.2, 3.8）		

注）ベースラインからの ACCEPT スコアの変化量の調整済み平均値は、ベースライン時の ACCEPT スコア、出生時の性別（男性 vs.女性）、年齢（<50 歳 vs.≥50 歳）、人種（白人 vs.非白人）を共変量とした ANCOVA モデルにより算出、推定された。

治療法の選好性の調査 [FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析]
調査に応じた患者のうち 98%（523 例/532 例）の患者は、CAB＋RPV を好むと回答した。

安全性：
＜副作用＞
FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合データで治験薬との因果関係ありと判断された ISR 以外のいずれかの群で 10 例を超える副作用は、頭痛（CAB＋RPV 群：24 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）であった。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」である。

結果（つづき）

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、下表のとおりであった。

治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3-5 の有害事象が報告された患者の割合
[FLAIR 試験と ATLAS 試験の併合解析、48 週時（維持療法期）、安全性解析対象集団]

	治験薬と因果関係ありと判断された全有害事象		治験薬と因果関係ありと判断された注射部位反応以外の全有害事象	
	CAB＋RPV 群	CAR 群	CAB＋RPV 群	CAR 群
FLAIR試験とATLAS試験の併合解析				
	(N=591)	(N=591)	(N=591)	(N=591)
Grade 3-5	28（5）	1（<1）	8（1）	1（<1）
Grade 3	26（4）	1（<1）	6（1）	1（<1）
Grade 4	2（<1）	0	2（<1）	0
Grade 5	0	0	0	0

例数（%）

＜死亡を含む重篤な有害事象＞
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。

＜投与中止に至った有害事象＞
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。

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≧30 kg/m^2 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≧30 kg/m^2）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 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 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≧30 kg/m^2）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）
≧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≧200 copies/mL

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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 IC_{50} 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（IC_{50}、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 IC_{50} 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 IC_{50} 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 IC_{50} 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 IC_{50} 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 IC_{50} 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。

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 IIIB 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。

2）薬剤耐性

a）非臨床試験成績（*in vitro*）

HIV-1 IIIB 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 ヵ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 ヵ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 IC50 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

1) 単回投与

＜外国人における成績＞（LAI114433 試験）

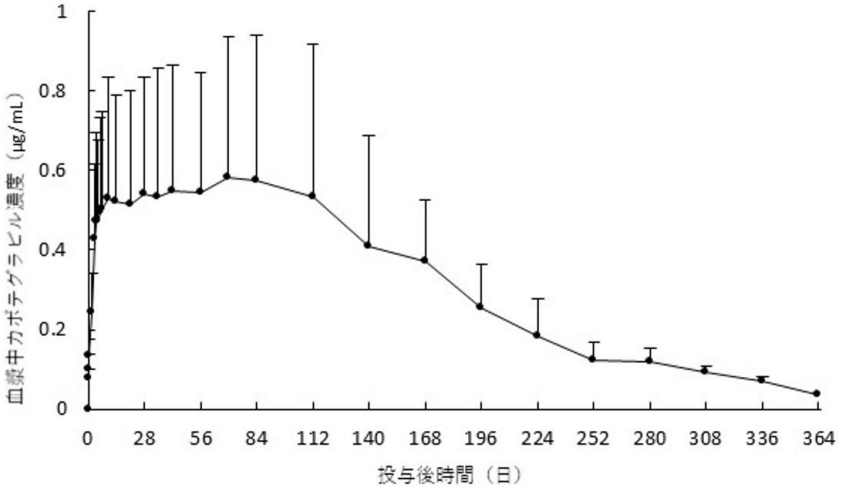
健康成人 14 例に CAB 400 mg を単回筋肉内投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す[1)]。

健康成人に CAB 400 mg を単回筋肉内投与した時の血漿中薬物濃度パラメータ

AUC（0-t） （μg·h/mL）	Cmax （μg/mL）	tmax （日）	t1/2 （日）
1921.1 （1389.3，2656.6）	0.7 （0.5，0.9）	69.0 （2.0－213.0）注 1)	38.3 （26.2，56.1）注 2)

幾何平均値（95%信頼区間）、14 例

注 1）中央値（範囲）、注 2）10 例



健康成人に CAB 400 mg を単回筋肉内投与した時の血漿中薬物濃度推移

（平均値＋標準偏差、14 例）

2) 反復投与

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 注射剤投与時の 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。

初回投与及び 4 週間隔で投与したときの薬物動態パラメータ（推定値）については、国際共同第Ⅲ相試験における実測値データに基づく推定値であり、8 週間隔で投与したときの薬物動態パラメータ（推定値）については、CAB 注射剤を 4 週間隔で反復筋肉内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形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

HIV 感染症患者に CAB を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）

投与時期/ 投与間隔		患者	例数	AUC（0-τ） （μg・h/mL）	Cmax （μg/mL）	tmax 注 1) （日）	Cτ （μg/mL）
初回投与		日本人	8	2516 （2086，3034）	9.5 （8.6，10.6）	0 注 2) （0－24）	2.3 （2，2.7）
		外国人	732	1556 （1505，1609）	8.0 （7.9，8.2）	0 注 2) （0－72）	1.4 （1.4，1.5）
4 週間隔	定常状態	日本人	8	3067 （2693，3493）	5.5 （4.9，6.3）	5 （5－6）	3.3 （2.8，4）
		外国人	732	2429 （2382，2477）	4.2 （4.1，4.3）	5 （4－7）	2.9 （2.8，3）
8 週間隔		日本人	8	4613 （4047，5258）	5.4 （4.7，6.2）	6 （6－7）	1.7 （1.2，2.3）
		外国人	732	3691 （3620，3763）	3.8 （3.7，3.9）	6 （4－9）	1.7 （1.6，1.7）

幾何平均値（95%信頼区間）
注 1）中央値（範囲）
注 2）単位：時間

カボテグラビル及びリルピビリン併用投与時（200056（LATTE-2）試験）
抗レトロウイルス療法の治療経験がない成人 HIV-1 感染症患者に CAB 注射剤（CAB LA）及び RPV 注射剤（RPV LA）を下表に示すスケジュールで反復筋肉内投与した。

CAB LA 及び RPV LA の反復筋肉内投与スケジュール

併用投与 開始後 日数	8 週間隔投与（Q8W）		併用投与 開始後 日数	4 週間隔投与（Q4W）	
	CAB LA	RPV LA		CAB LA	RPV LA
1 日後	800 mg	900mg	1 日目	800 mg	600 mg
4 週時	600 mg	－	4 週目 （以降、4 週間隔投与）	400 mg	600 mg
8 週時 （以降、8 週間隔投与）	600 mg	900 mg	－	－	－

CAB LA 及び RPV LA を併用反復筋肉内投与した時の血漿中 CAB の投与 32 週時及び 48 週時の薬物動態パラメータを下表に示す。4 週間隔投与では 40 週目、8 週間隔投与では 16 週目までに定常状態に達した。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

外国人 HIV-1 感染症患者に CAB LA 及び RPV LA を併用反復筋肉内投与した時の
血漿中 CAB の投与 32 週時及び 48 週時の薬物動態パラメータ

	Q8W（n=115）				Q4W（n=115）			
	例数	32 週時（n=98）	例数	48 週時（n=104）	例数	32 週時（n=97）	例数	48 週時（n=95）
tmax（日）	98	6.9（0- 59）	104	7.0（0- 57）	97	6.9（0- 29）	95	6.9（0- 28）
Cmax（μg/mL）	98	3.55［3.2, 3.9］（56）	104	3.33［3.1, 3.6］（47）	97	3.50［3.2, 3.8］（39）	95	3.50［3.3, 3.8］（37）
AUC（0-τ）（μg·h/mL）	86	3037［2786, 3310］（42）	93	3027［2762, 3322］（47）	84	1858［1719, 2007］（37）	80	2017［1847, 2203］（41）
トラフ濃度（μg/mL）	100	1.43［1.3, 1.6］（54）	112	1.49［1.4, 1.6］（42）	108	2.35［2.2, 2.5］（32）	98	2.56［2.4, 2.7］（32）

幾何平均値［95%信頼区間］（変動係数%）、tmax：中央値（範囲）

（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

該当資料なし

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

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
「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
＜参考＞
動物データ（静脈内投与）
ラット、イヌ及びサルに CAB（遊離酸）を単回静脈内投与した時の血漿クリアランスは低かった（イヌ及びサルで肝血漿流量の 2%未満）。

(5) 分布容積
CAB の見かけの中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 5.27 L 及び 2.43 L であった（母集団薬物動態解析による推定値）（「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）。

(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。経口及び筋肉内投与の 1 次吸収及び排泄を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。

(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形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

4. 吸収

CAB 注射剤 800 mg を単回筋肉内投与した時、血漿中 CAB 濃度は投与後 4 時間までに定量可能となり、徐々に上昇して約 7 日間で Cmax に達した。（LAI114433 試験）

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［^{14}C］-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 [18)]。

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

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

(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 [19]。

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 を単回筋肉内投与した時、子宮頸部及び膣組織：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 [1]。

(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 [20]。

＜参考＞

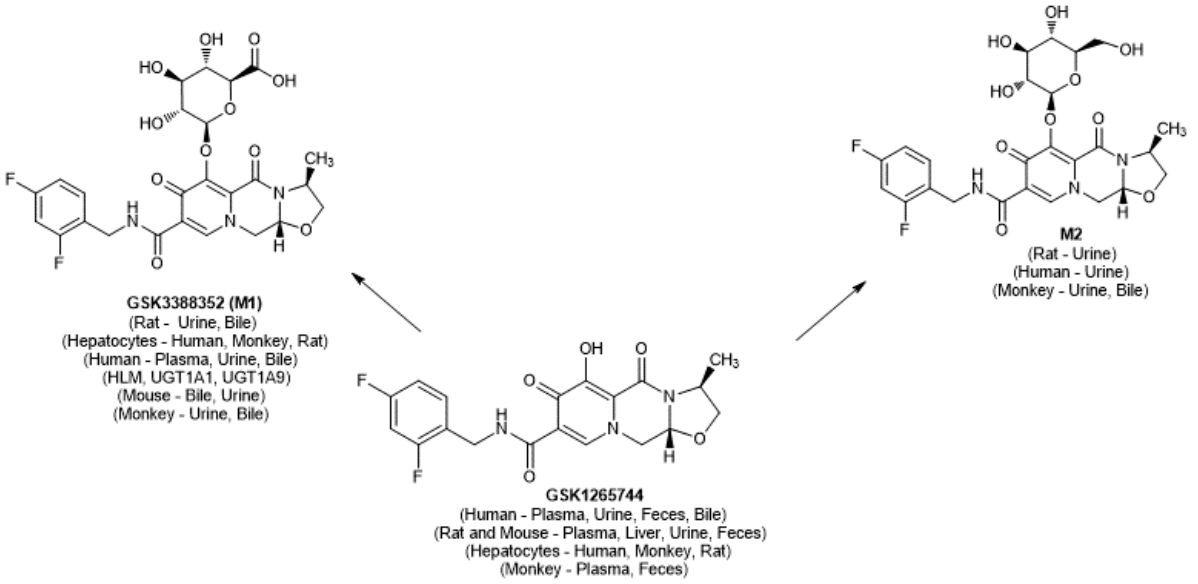
CAB グルクロン酸抱合体の *in vitro* における血漿蛋白結合率は、ラット及びヒトでそれぞれ 33 及び 16%と低かった。

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 [21]。



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

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

(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

該当しない

(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。

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）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 [19]。

＜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 が生成されると考えられた。

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 [22、23]。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 [24]。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。

本剤の承認されている剤形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。」である。

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 を単回経口投与した時の血漿中 CAB の薬物動態パラメータを下表に示す [25]。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（μg/mL）	AUC（0-inf）（μg・h/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

(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 を単回経口投与した時の血漿中 CAB の薬物動態パラメータを下表に示す [26]。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（μg/mL）	AUC（0-inf）（μg・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形は注射剤であり、用法及び用量は「〈1 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして600 mgを臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mgを1 ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」「〈2 ヵ月間隔投与〉リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与1 ヵ月後に600 mgを臀部筋肉内に投与し、以降は600 mgを2 ヵ月に1回、臀部筋肉内に投与する。」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 本剤は投与スケジュールが遵守されない場合、ウイルスの再増殖及び薬剤耐性リスクのおそれがあるため、投与スケジュールを遵守するよう患者に指導すること。
8.3 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ので、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。
・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。
8.4 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］
8.5 本剤の投与を中止する場合は、以下の点に留意すること。
・本剤は投与後に長期間（12 ヵ月以上）にわたって血中に残留する可能性があるため、本剤の長期作用に注意すること。［9.5、9.6、10.参照］
・ウイルス耐性の発現リスクを最小限に抑えるため、本剤を 1 ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後 1 ヵ月以内に、本剤を 2 ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後 2 ヵ月以内に、他の抗レトロウイルス療法を開始すること。

（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 スケジュール通りに投与できないことによるウイルス再増殖と薬剤耐性のリスクを減らすために患者選択及び患者への指導に関して設定した。

8.3 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場合がある。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。

・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。

8.4 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。

8.5 CAB 注射剤は長期間作用型の製剤であるため、本剤を中止する場合の注意喚起を設定した。

CAB 注射剤は長期間作用型の製剤であるため、投与部位からの薬剤の放出が一定期間継続し、CAB 注射剤の投与を中止した場合、CAB の血中濃度が徐々に減少しながら投与期間を大きく超えて残留する。CAB 注射剤を 1 回投与すると血中から除去することはできない。また、CAB 注射剤の投与中止後に、薬剤性肝障害や薬剤性過敏症症候群のような重度の副作用が発現する可能性があり、必要に応じて対症療法による管理を行う必要がある。

CAB 注射剤の長期作用の特性については、電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」及び「10. 相互作用」の項も参照する必要がある。特に、薬物相互作用の可能性について、CAB 注射剤の最終投与後の長期の曝露期間中も引き続き考慮及び監視が必要である。

妊娠中における CAB の安全性情報は限られている。そのため、医療従事者による患者個々人におけるベネフィット・リスクの評価に基づき、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合は CAB の投与を継続することができるが、そうでなければ CAB の投与を中止し、代替の抑制的な抗レトロウイルス療法を開始することができる。

さらに、CAB 注射剤の投与を中止する際は、CAB の血漿中濃度が減少することから、ウイルス耐性発現の潜在的リスクがあるため、CAB 注射剤を 1 ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後 1 ヵ月以内に、CAB 注射剤を 2 ヵ月間隔で投与していた場合は最終投与後 2 ヵ月以内に、他の抗レトロウイルス療法を開始すること。ウイルス学的失敗が疑われる場合は、可能な限り早く代替治療に切り替えること。

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

(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。本剤は投与後に長期間（12 ヵ月以上）にわたって血中に残留する可能性があるため、妊娠した場合に胎児が本剤に曝露される可能性がある。
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。［8.5 参照］

（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。（「IX. 非臨床試験に関する項目 2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

(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。また、本剤の最後の投与から長期間（12 ヵ月以上）にわたって本剤が乳汁中に認められる可能性がある。
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。［8.5 参照］

（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。（「IX. 非臨床試験に関する項目 2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

(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。［8.5、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 フェノバール ［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
リファブチン ［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。	リファブチンが UGT1A1 を誘導することにより、カボテグラビルの代謝が促進される。
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）

・リファブチン：CAB 注射剤では薬物相互作用の試験は実施していないものの、リファブチンとの併用投与のシミュレーションをした結果、1 回目投与後の CAB の血漿中濃度が第 III 相臨床試験におけるベンチマーク（0.65μg/mL）を下回ったため、併用注意に設定した。
・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。

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[注1)]	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	Cτ
エチニルエストラジオール 0.03 mg 1 日 1 回[27)]	30 mg[注2)]	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[27)]	30 mg[注2)]	19	1.05 （0.96，1.15）	1.12 （1.07，1.18）	1.07 （1.01，1.15）
ミダゾラム 3mg 単回[28)]	30 mg[注2)]	12	1.09 （0.94，1.26）	1.08 （0.96，1.22）	—
リルピビリン 25 mg 1 日 1 回[29)]	30 mg[注2)]	11	0.96 （0.85，1.09）	0.99 （0.89，1.09）	0.92 （0.79，1.07）

算出不能：—
注 1）CAB 経口剤投与時の成績
注 2）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[注1)]	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	Cτ 又は C_{24}
エトラビリン 200 mg 1 日 2 回[30)]	30 mg[注2)]	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[31)]	30 mg[注2)]	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[32)]	30 mg[注3)]	15	0.94 （0.87，1.02）	0.41 （0.36，0.46）	0.50 （0.44，0.57）
リルピビリン 25 mg 1 日 1 回[29)]	30 mg[注2)]	11	1.05 （0.96，1.15）	1.12 （1.05，1.19）	1.14 （1.04，1.24）

注 1）CAB 経口剤投与時の成績
注 2）CAB 経口剤 1 日 1 回投与時
注 3）CAB 経口剤単回投与時

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。［8.4、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

	10%以上	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	血管迷走神経性反応、自殺念慮、自殺企図
消化器		悪心、下痢	嘔吐、腹痛、鼓腸	
皮膚		発疹		血管性浮腫、蕁麻疹
筋骨格		筋肉痛		
投与部位	注射部位反応（疼痛、結節、硬結）	注射部位反応（不快感、腫脹、紅斑、そう痒感、内出血、熱感、血腫、知覚消失）	注射部位反応（蜂巣炎、膿瘍、出血、変色）	
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

リルピビ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。

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Ⅱb 相試験）[3)]

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Ⅱb 相試験）[4、5、6)]

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

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）[11、12、13]

	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）
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）

副作用の種類*	発現例数（%）	
	Q8W	Q4W
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）
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
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

副作用の種類*	発現例数（%）	
	Q8W	Q4W
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）

副作用の種類*	発現例数（%）	
	Q8W	Q4W
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

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）
注射部位瘢痕	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）
腎クレアチニン・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	
発疹	5（<1）

副作用の種類*	発現例数（%）
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）
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

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 バイアル内の懸濁液が均一になるまで約 10 秒間激しく振とうする。小さな気泡が見えることがあるが問題はない。
14.1.2 シリンジに採取後、ただちに使用しない場合は、室温で保存し、2 時間以内に使用すること。2 時間を超えて放置した場合は、廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 注射部位は、臀部の外側上部とすること。筋肉内にのみ投与し、静脈内には投与しないこと。
14.2.2 本剤とリルピビリン注射剤は、同日に臀部の筋肉の異なる部位（左右異なる側又は 2cm 以上間隔をあける）に投与すること。
14.2.3 本剤を投与する場合、21～23 ゲージの注射針の使用が推奨される。なお、注射針の長さは、BMI を考慮し、臀部の筋肉に到達するものを用いること。
14.2.4 注射部位での薬物漏出を最小限に抑えるため、Z-track 法を用いて投与する。皮膚を一方向へ約 2.5cm 強く引いて保持し、針を筋肉に達するまで深く刺入して投与し、抜針後、速やかに引いていた皮膚を戻すこと。なお、注射部位を押さえるが、もまないこと。

（解説）
実施された臨床試験を参考に本剤投与時の注意事項を記載した。

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	*in vitro*	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。

(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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　6.（6）授乳婦」の項参照）
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、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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　6.（5）妊婦」の項参照）

（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作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 L $mol^{-1}cm^{-1}$ 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ー試験では、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：ボカブリア水懸筋注 400 mg、ボカブリア水懸筋注 600 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

2．有効期間

3 年

3．包装状態での貯法

室温保存（凍結を避けること）

4．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
　凍結を避けて保存すること。

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、ビクテグラビル

7．国際誕生年月日

2020 年 3 月 18 日（カナダ）

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
ボカブリア水懸筋注400mg	2022 年 5 月 31 日	30400AMX00200000	2022 年 6 月 8 日	2022 年 6 月 27 日
ボカブリア水懸筋注600mg	2022 年 5 月 31 日	30400AMX00199000	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

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		ボカブリア水懸筋注400mg	ボカブリア水懸筋注600mg
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード		6250408A1028	6250408A2024
個別医薬品コード（YJコード）		6250408A1028	6250408A2024
レセプト電算処理システム用コード		622909801	622909901
包装		2mL［1バイアル］	3mL［1バイアル］
HOT（9桁）番号		129098101	129099801
GS1コード	販売包装単位コード	(01)14987246786031	(01)14987246786024

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。（平成 15 年 1 月 10 日障発第 110001 号）
本製剤の特殊性に鑑み、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。（令和 4 年 6 月 7 日付 保医発 0607 第 1 号からの抜粋）

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1）社内資料：海外臨床試験（LAI114433、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.3.1.3、2.7.2.2.3.1.4）
2）Spreen, W, et al.：J Acquir Immune Defic Syndr．2014；67（5）：487-492.（PMID：25473882）
3）Margolis, DA, et al.：Lancet Infect Dis．2015；15（10）：1145-1155.（PMID：26201299）
4）Murray, M, et al.：HIV Res Clin Pract．2019；20（4-5）：111-122.（PMID：31533539）
5）Margolis, DA, et al.：Lancet．2017；390（10101）：1499-1510.（PMID：28750935）
6）Smith, GHR, Open Forum Infect Dis．2021；8（9）：ofab439.（PMID：34557563）
7）Orkin, C, et al.：N Engl J Med．2020；382（12）：1124-1135.（PMID：32130806）
8）Orkin, C, Lancet HIV．2021；8（4）：e185-e196.（PMID：33794181）
9）Swindells, S, et al.：N Engl J Med．2020；382（12）：1112-1123.（PMID：32130809）
10）Swindells, S, AIDS．2022；36（2）：185-194.（PMID：34261093）
11）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）
12）Jaeger, H, Lancet HIV．2021；8（11）：e679-e689.（PMID：34648734）
13）Chounta, V, Patient．2021；14（6）：849-862.（PMID：34056699）
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：海外臨床試験（200056、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.1.2.5）
19）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）
20）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）
21）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）
22）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）
23）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）
24）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）
25）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）
26）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）
27）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）
28）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）
29）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）
30）社内資料：海外臨床試験（ITZ111839、2022年5月31日承認、CTD2.7.2.2.6.6.3）
31）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）
32）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。2024 年 1 月現在、カナダ、欧州、米国を含む世界 20 ヵ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
〈1 ヵ月間隔投与〉
リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。以降は、400 mg を 1 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。
〈2 ヵ月間隔投与〉
リルピビリンとの併用において、通常、成人にはカボテグラビルとして 600 mg を臀部筋肉内に投与する。本剤初回投与 1 ヵ月後に 600 mg を臀部筋肉内に投与し、以降は 600 mg を 2 ヵ月に 1 回、臀部筋肉内に投与する。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください（2024 年 1 月アクセス）
米国：https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/212888s011lbl.pdf
欧州：https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria

主要国における承認状況（2024 年 1 月現在）

国名	米国
会社名	ViiV Healthcare
販売名	CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension), copackaged for intramuscular use
剤形・規格	1 バイアル中 CAB400 mg 含有、1 バイアル中 CAB600 mg 含有
発売年月	2021 年 2 月（1 ヵ月間隔投与）、2022 年 2 月（2 ヵ月間隔投与）
効能又は効果	効能又は効果： CABENUVA is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and adolescents 12 years of age and older and weighing at least 35 kg to replace the current antiretroviral regimen in those 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.
用法及び用量	用法及び用量： **Dosage and Administration Overview** ・CABENUVA contains cabotegravir extended-release injectable suspension in a single-dose vial and rilpivirine extended-release injectable suspension in a single-dose vial. ・CABENUVA must be administered by a healthcare provider by gluteal intramuscular injection. ・CABENUVA may be initiated with oral cabotegravir and oral rilpivirine prior to the intramuscular injections or the patient may proceed directly to injection of CABENUVA without an oral lead-in. ・CABENUVA can be injected monthly or every 2 months. Healthcare providers should discuss these 2 dosing options with the patient prior to starting CABENUVA and decide which injection dosing frequency would be the most appropriate option for the patient. **Adherence to CABENUVA** Prior to starting CABENUVA, healthcare providers should carefully select patients who agree to the required monthly or every-2-month injection dosing 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. **Optional Oral Lead-In Dosing to Assess Tolerability of CABENUVA in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older and Weighing at Least 35 kg** The healthcare provider and patient may decide to use an oral lead-in with oral cabotegravir and oral rilpivirine prior to the initiation of CABENUVA to assess the tolerability of cabotegravir and rilpivirine, or the healthcare provider and patient may proceed directly to injection of CABENUVA without the use of an oral lead-in.

If oral lead-in is used, the recommended oral lead-in daily dose is one 30-mg tablet of VOCABRIA (cabotegravir) and one 25-mg tablet of EDURANT (rilpivirine) taken with a meal for approximately 1 month (at least 28 days), followed by intramuscular initiation injections of CABENUVA. See Tables 1 and 2 for recommended oral lead-in and monthly or every-2-month intramuscular injection dosing schedule for CABENUVA.

Recommended Monthly Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older and Weighing at Least 35 kg

Initiation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)

Initiate injections on the last day of current antiretroviral therapy or oral lead-in, if used. The recommended initial injection doses of CABENUVA are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine. Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. Continuation injections should be initiated a month after the initiation injections.

Continuation Injections (CABENUVA 400-mg/600-mg Kit)

After the initiation injections, the recommended monthly continuation injection doses of CABENUVA are a single 400-mg (2-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 600-mg (2-mL) intramuscular injection of rilpivirine at each visit (Table 1). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive monthly injections.

Table 1. Recommended Dosing Schedule with Optional Oral Lead-In or Direct to Injection for Monthly Injection

Drug	Optional Oral Lead-In[a] (at Least 28 Days)	Intramuscular (Gluteal) Initiation Injections (One-Time Dosing)	Intramuscular (Gluteal) Continuation Injections (Once-Monthly Dosing)
	Month (at Least 28 Days) Prior to Starting Injections	Initiate Injections at Month 1[b]	One Month after Initiation Injection and Monthly Onwards
Cabotegravir	30 mg once daily with a meal	600 mg (3 mL)	400 mg (2 mL)
Rilpivirine	25 mg once daily with a meal	900 mg (3 mL)	600 mg (2 mL)

[a] The optional oral therapy should be continued until the day the first injection is administered.
[b] Given on the last day of current antiretroviral therapy or oral lead-in if used.

Recommended Every-2-Month Gluteal Intramuscular Injection Dosing with CABENUVA in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older and Weighing at Least 35 kg

Initiation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)

Initiate injections on the last day of current antiretroviral therapy or oral lead-in, if used. The recommended initiation injection doses of CABENUVA are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine 1 month apart for 2 consecutive months (Table 2). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive the second initiation injections.

Continuation Injections (CABENUVA 600-mg/900-mg Kit)

After the 2 initiation doses given consecutively 1 month apart (Months 1 and 2), the recommended continuation injection doses (Month 4 onwards) of CABENUVA are a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine administered every 2 months (Table 2). Administer cabotegravir and rilpivirine at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. Patients may be given CABENUVA up to 7 days before or after the date the patient is scheduled to receive the injections.

Table 2. Recommended Dosing Schedule with Optional Oral Lead-In or Direct to Injection for Every-2-Month Injection

Drug	Optional Oral Lead-In[a] (at Least 28 Days)	Intramuscular (Gluteal) Injections[b]
	Month (at Least 28 Days) Prior to Starting Injections	Initiate Injections[c] at Month 1, Month 2, and then Every 2 Months Onwards (Starting at Month 4)
Cabotegravir	30 mg once daily with a meal	600 mg (3mL)
Rilpivirine	25 mg once daily with a meal	900 mg (3mL)

[a] The optional oral therapy should be continued until the day the first injection is administered.
[b] For the every-2-month injection dosing schedule in adults, Initiation Injections are injections administered at Month 1 and Month 2 and Continuation Injections are injections administered every 2 months onwards (starting Month 4).
[c] Given on the last day of current antiretroviral therapy or oral lead-in if used.

	Dosing Recommendations When Switching from Monthly to Every-2-Month Intramuscular Injections Patients switching from a monthly continuation injection schedule (a single 400-mg [2-mL] gluteal intramuscular injection of cabotegravir and a single 600-mg [2-mL] intramuscular injection of rilpivirine) to an every-2-month continuation injection dosing schedule should receive a single 600-mg (3-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg (3-mL) intramuscular injection of rilpivirine administered 1 month after the last monthly continuation injections and then every 2 months thereafter. Cabotegravir and rilpivirine injections should be administered at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit. **Dosing Recommendations When Switching from Every-2-Month to Monthly Intramuscular Injections** Patients switching from an every-2-month continuation injection schedule (a single 600-mg [3-mL] intramuscular injection of cabotegravir and a single 900-mg [3-mL] intramuscular injection of rilpivirine) to a monthly continuation dosing schedule should receive a single 400-mg (2-mL) intramuscular injection of cabotegravir and a single 600-mg (2-mL) intramuscular injection of rilpivirine 2 months after the last every-2-month continuation injection and then monthly thereafter. Cabotegravir and rilpivirine injections should be administered at separate gluteal injection sites (on opposite sides or at least 2 cm apart) during the same visit.

国名	欧州
会社名	ViiV Healthcare
販売名	Vocabria 400 mg prolonged-release suspension for injection Vocabria 600 mg prolonged-release suspension for injection
剤形・規格	1 バイアル中 CAB 400 mg 含有、1 バイアル中 CAB 600 mg 含有
発売年月	2021 年 10 月（Northern Ireland and Scotland in UK）
効能又は効果	効能又は効果： Vocabria injection is indicated, in combination with rilpivirine injection, for the 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.
用法及び用量	用法及び用量： Vocabria should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection. Each injection should be administered by a healthcare professional. Vocabria injection is indicated for the treatment of HIV-1 in combination with rilpivirine injection, therefore, the prescribing information for rilpivirine injection should be consulted for recommended dosing. **<u>Prior to starting Vocabria injection,</u> healthcare professionals should have carefully selected patients who agree to the required 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.** **<u>Following discontinuation of Vocabria and rilpivirine injection,</u> it is essential to adopt an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen no later than one month after the final injection of Vocabria when dosed monthly and no later than two months after the final injection of Vocabria when dosed every 2 months.** The healthcare provider and patient may decide to use cabotegravir tablets as an oral lead-in prior to the initiation of Vocabria injection to assess tolerability to cabotegravir (see Table 1) or may proceed directly to Vocabria injections (see Table 2 for monthly and Table 3 for every 2 month dosing recommendations). *Adults* *<u>Oral lead-in</u>* When used for oral lead-in, oral cabotegravir together with oral rilpivirine should be taken for approximately one month (at least 28 days) to assess tolerability to cabotegravir and rilpivirine. One cabotegravir 30mg tablet should be taken with one rilpivirine 25mg tablet, once daily. When administered with rilpivirine, cabotegravir tablets should be taken with a meal (see cabotegravir tablet prescribing information). **Table 1 Oral Lead-in Dosing Schedule in Adults** **ORAL LEAD-IN** **Medicinal product** — **For one month (at least 28 days), followed by the Initiation Injection[a]** Cabotegravir — 30 mg once daily Rilpivirine — 25 mg once daily [a] see Table 2 for monthly injection dosing schedule and Table 3 for every 2 month dosing schedule.

Monthly dosing
Initiation injection (600 mg corresponding to 3mL dose)
On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in therapy, the recommended initial dose of Vocabria injection in adults is a single 600 mg intramuscular injection. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit.
Continuation injection (400 mg corresponding to 2mL dose)
After the initiation injection, the continuation injection dose of Vocabria in adults is a single 400 mg monthly intramuscular injection. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the monthly 400 mg injection schedule.

Table 2 Recommended monthly intramuscular dosing schedule in adults

Medicinal product	INITIATION INJECTION	CONTINUATION INJECTION
	Initiate injection on the last day of either current ART therapy or oral lead-in (if used)	One month after initiation injection and monthly onwards
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirine	900 mg	600 mg

Every 2 Month Dosing
Initiation Injections – one month apart (600 mg)
On the final day of current antiretroviral therapy or oral lead-in therapy, the recommended initial Vocabria injection in adults is a single 600 mg intramuscular injection.
One month later, a second Vocabria 600 mg intramuscular injection should be administered. Patients may be given the second 600 mg initiation injection up to 7 days before or after the scheduled dosing date.
Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit.

Continuation Injections – 2 months apart (600 mg)
After the initiation injections, the recommended Vocabria continuation injection dose in adults is a single 600 mg intramuscular injection administered every 2 months. Vocabria injection and rilpivirine injection should be administered at separate gluteal injection sites at the same visit. Patients may be given injections up to 7 days before or after the date of the every 2 month, 600 mg injection schedule.

Table 3 Recommended every 2 month intramuscular dosing schedule in adults

Medicinal product	INITIATION INJECTION	CONTINUATION INJECTION
	Initiate injection on the last day of either current ART therapy or oral lead-in (if used). One month later, a second initiation injection should be administered.	Two months after last initiation injection and every 2 months onwards
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirine	900 mg	900 mg

Dosing recommendations when switching from monthly to every 2 month injections
Patients switching from a monthly continuation injection schedule to an every 2 month continuation injection schedule should receive a single 600 mg intramuscular injection of cabotegravir one month after the last 400 mg continuation injection dose and then 600 mg every 2 months thereafter.

Dosing recommendations when switching from every 2 month to monthly injections
Patients switching from an every 2 month continuation injection schedule to a monthly continuation dosing schedule should receive a single 400 mg intramuscular injection of cabotegravir 2 months after the last 600 mg continuation injection dose and then 400 mg monthly thereafter.

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の電子化された添付文書の「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。本剤は投与後に長期間（12 ヵ月以上）にわたって血中に残留する可能性があるため、妊娠した場合に胎児が本剤に曝露される可能性がある。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。［8.5 参照］

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。また、本剤の最後の投与から長期間（12 ヵ月以上）にわたって本剤が乳汁中に認められる可能性がある。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。［8.5 参照］

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023 年 12 月）	**Pregnancy** Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to CABENUVA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263. Risk Summary There are insufficient human data on the use of CABENUVA 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 CABENUVA during pregnancy, NTDs were associated with dolutegravir, another integrase inhibitor. Discuss the benefit-risk of using CABENUVA with individuals of childbearing potential or during pregnancy. Cabotegravir and rilpivirine are detected in systemic circulation for up to 12 months or longer after discontinuing injections of CABENUVA; therefore, consideration should be given to the potential for fetal exposure during pregnancy. Cabotegravir use in pregnant individuals has not been evaluated. Available data from the APR show no difference in the overall risk of birth defects for rilpivirine compared with the background rate for major birth defects of 2.7％ in a United States (U.S.) reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). 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 U.S. reference population of the 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 mothers and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at < 20 weeks' gestation. 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. No adverse developmental outcomes were observed when rilpivirine was administered orally at exposures 15 (rats) and 70 (rabbits) times the exposure in humans at the RHD. **Lactation** Risk Summary Based on limited data after oral administration, rilpivirine is present in human breast milk. The data do not allow determination of the amount of rilpivirine that is transferred to milk. There are no data on the presence of cabotegravir in human milk. Cabotegravir is present in animal milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. It is not known if the components of CABENUVA affect human milk production or have effects on the breastfed infant. Residual exposures in human milk of cabotegravir (if present) and rilpivirine may remain for 12 months or longer after the last injections have been administered. Potential risks of breastfeeding include: (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.
英国の SPC （2023 年 11 月）	Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy There are a limited amount of data from the use of cabotegravir in pregnant women. The effect of Vocabria on human pregnancy is unknown. 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. Vocabria injection is not recommended during pregnancy unless the expected benefit justifies the potential risk to the foetus. Cabotegravir has been detected in systemic circulation for up to 12 months or longer after an injection.

出典	記載内容
	Breast-feeding It is expected that cabotegravir will be secreted into human milk based on animal data, although this has not been confirmed in humans. Cabotegravir may be present in human milk for up to 12 months or longer after the last cabotegravir injection. It is recommended that women living with HIV do not breast-feed their infants in order to avoid transmission of HIV. Fertility 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.
オーストラリア分類（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）（2023 年 9 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

日本の電子化された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（2023 年 12 月）	The safety and effectiveness of CABENUVA 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（2023 年 11 月）	The safety and efficacy of Vocabria in children and adolescents aged under 18 years have not been established. No data are 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: Rifapentine	↓Cabotegravir ↓Rilpivirine	Coadministration is contraindicated with CABENUVA 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

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・ボカブリア水懸筋注 400 mg　取扱説明書

臀部筋肉内投与 取扱説明書

VOCABRIA

ボカブリア水懸筋注400mg

カボテグラビル持効性懸濁注射液

2 mL ＋ リルピビリン持効性懸濁注射液 600mg（2mL）と併用

概要

各来院毎に、カボテグラビル注射剤（ボカブリア）およびリルピビリン注射剤の両剤の注射が必要です。
カボテグラビル注射剤およびリルピビリン注射剤は懸濁液であり、さらなる希釈や溶解は不要です。両剤の調製手順は同一です。
カボテグラビル注射剤およびリルピビリン注射剤は筋肉内注射のみに使用してください。いずれの注射も臀部に投与してください。投与順序は問いません。

注：腹側臀部が推奨されます。

保存情報

- 室温で保存してください。

凍結を避けてください。

包装

- カボテグラビル 2mL 1バイアル

薬剤調製に必要なもの

- シリンジ
  （5mL、用意出来る場合にはルアーロック）1本
- 注射針
  （懸濁液吸引用、用意出来る場合にはルアーロック）1本

薬剤注射に必要なもの

- 21～23ゲージの注射針
  （用意出来る場合にはルアーロック、セーフティニードル）1本

注射針の長さは、肥満度（BMI）を考慮し、
臀部の筋肉に到達するものを用いてください。

その他に必要なもの

- 手袋（非滅菌可）
- アルコール綿 2枚
- ガーゼパッド 2枚
- 医療用廃棄物回収容器
- リルピビリン 2mL 1バイアル

投与開始前に必ずリルピビリン 2mLを近くに準備してください。

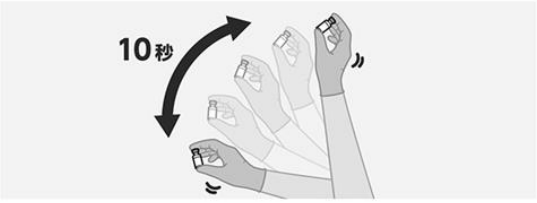
準備

1. バイアルを確認します

- 使用期限が過ぎていないことを確認します。
- バイアルを目視により確認します。異物が見える場合は使用しないでください。
- 薬剤を冷蔵庫で保存していた場合は、少なくとも15分間室温に置きます。

**注：カボテグラビルバイアルの色調は褐色です。
使用期限が過ぎた場合は使用しないでください。**

2. しっかりと振とうします



- バイアルをしっかりと持ち、図のように約10秒間しっかりと振とうします。
- バイアルを逆さにして、均一に懸濁されたことを確認します。
- 均一でない場合、再びバイアルを振とうします。
- 小さな気泡が見えることがありますが、問題ありません。
- バイアルのキャップをはずします。
- ゴム栓をアルコール綿で清拭し、十分に乾燥させます。

3. シリンジと注射針を準備します

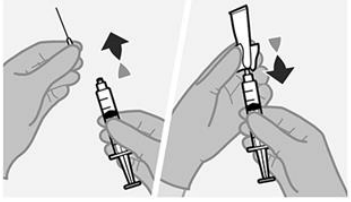
- シリンジに、吸引用注射針を取り付けます。
- 必要量を引き出すために、バイアルに空気を1mL注入することが推奨されます。

4. 薬液をゆっくり吸引します

- シリンジとバイアルを反転させ、ゆっくりと、できるだけ多くの薬液をシリンジに吸引します。投与量よりも多くの液量が取れることがあります。

注：懸濁液が均一で白色から淡桃色であることを確認してください。

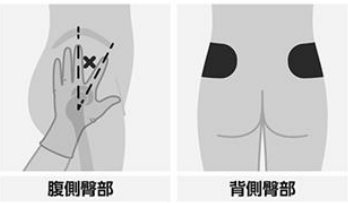
5. 投与用注射針を取り付けます



- 吸引用注射針を抜きます。
- 投与用注射針を取り付けます。

注射

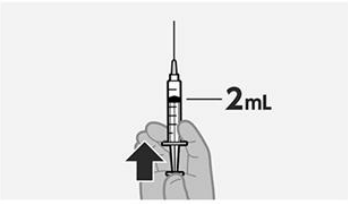
6. 注射部位を確認します



注射は臀部に投与しなければなりません。
以下の注射部位から選択してください：
- 腹側臀部（推奨）
- 背側臀部（臀部の上外側4分の1の領域）

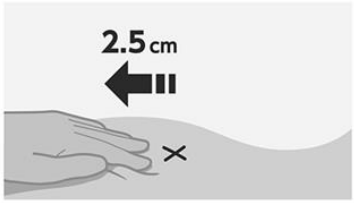
注：臀部筋肉内にのみ使用してください。静脈内に注射しないでください。

7. 余分な薬液を除きます



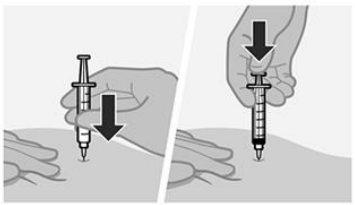
- 注射針のキャップを引き抜きます。
- 注射針を上に向けて、シリンジを保持します。プランジャーを投与量である2mLまで押して余分な液体や気泡を取り除きます。

8. 皮膚を伸ばします



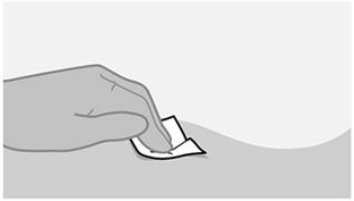
注射部位をアルコール綿で清拭し、皮膚を十分に乾燥させます。
注射部位での薬液の漏出を最小限に抑えるため、Z-track法を用いて投与します。
- 皮膚を注射部位から一定方向に約2.5cm強く引いて保持します。

9. 薬液を注入します



- 針を筋肉に達するまで深く刺入します。
- 皮膚を伸ばしたまま、プランジャーをゆっくり押し切ります。
- シリンジが空になっていることを確認します。
- 針を抜き、速やかに引いていた皮膚を戻します。

10. 注射部位を確認します



- ガーゼパッドの上から注射部位を押さえます。
- 少量の出血や薬液が認められる場合は、ガーゼパッドでしばらく押さえておき、小さな絆創膏を使用してください。
- 注射部位の皮膚の変化やしびれ、激しい痛みがないか確認してください。
- 使用済みの注射針、シリンジ、バイアルを、適切に処理してください。

注射部位を揉まないでください。

リルピビリン注射剤でも同手順を繰り返します

リルピビリン注射剤をまだ注射していない場合は、リルピビリン注射剤の取扱説明書の調製および注射の手順に従います。
リルピビリン注射剤を反対側の腹側臀部に注射するか、カボテグラビル注射部位から少なくとも2cm離して注射します。

質問と回答

1. 薬剤をシリンジに吸引後、直ちに使用しない場合は、室温でどの程度保存できますか。

シリンジに吸引後、直ちに使用しない場合は、室温で保存し、2時間以内に使用してください。2時間以内に使用しなかった場合は、廃棄してください。

2. なぜ、バイアルに空気を注入する必要があるのですか。

バイアルに1mLの空気を注入すると、シリンジに投与量を吸い上げやすくなるためです。空気を注入しなかった場合、薬液がバイアルに逆流し、シリンジに投与量よりも少ない量しか吸引できないことがあります。

3. カボテグラビル注射剤とリルピビリン注射剤を投与する順番は決まっていますか。

いいえ、順番は問いません。

4. 薬剤のバイアルが冷蔵庫に保管されていた場合、早く室温まで戻すためにバイアルを温めることは可能ですか。

バイアルが自然に室温に戻るようにしてください。しかし、早く温めるために手に持って温めることは可能です。ただし、バイアルが30℃を超えないようにしてください。他の加熱方法で温めないでください。

5. なぜ腹側臀部への投与が推奨されるのですか。

腹側臀部の中臀筋への投与は、主要な神経や血管から離れた位置にあるため推奨されます。医療従事者が望む場合は、背側臀部の大臀筋への投与が可能です。腹側臀部・背側臀部以外の部位には投与しないでください。

・ボカブリア水懸筋注 600 mg　取扱説明書

臀部筋肉内投与 取扱説明書

VOCABRIA
ボカブリア水懸筋注600mg
カボテグラビル持効性懸濁注射液

3 mL ＋ リルピビリン持効性懸濁注射液 900mg（3mL）と併用

概要

各来院毎に、カボテグラビル注射剤（ボカブリア）およびリルピビリン注射剤の両剤の注射が必要です。
カボテグラビル注射剤およびリルピビリン注射剤は懸濁液であり、さらなる希釈や溶解は不要です。両剤の調製手順は同一です。
カボテグラビル注射剤およびリルピビリン注射剤は筋肉内注射のみに使用してください。いずれの注射も臀部に投与してください。投与順序は問いません。

注：腹側臀部が推奨されます。

保存情報

- 室温で保存してください。

凍結を避けてください。

包装

- カボテグラビル 3mL 1バイアル

薬剤調製に必要なもの

- シリンジ
  （5mL、用意出来る場合にはルアーロック）1本
- 注射針
  （懸濁液吸引用、用意出来る場合にはルアーロック）1本

薬剤注射に必要なもの

- 21～23ゲージの注射針
  （用意出来る場合にはルアーロック、セーフティニードル）1本

注射針の長さは、肥満度（BMI）を考慮し、
臀部の筋肉に到達するものを用いてください。

その他に必要なもの

- 手袋（非滅菌可）
- アルコール綿 2枚
- ガーゼパッド 2枚
- 医療用廃棄物回収容器
- リルピビリン 3mL 1バイアル

投与開始前に必ずリルピビリン 3mLを近くに準備してください。

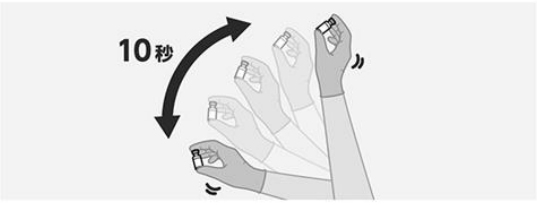
準備

1. バイアルを確認します

- 使用期限が過ぎていないことを確認します。
- バイアルを目視により確認します。異物が見える場合は使用しないでください。
- 薬剤を冷蔵庫で保存していた場合は、少なくとも15分間室温に置きます。

**注：カボテグラビルバイアルの色調は褐色です。
使用期限が過ぎた場合は使用しないでください。**

2. しっかりと振とうします

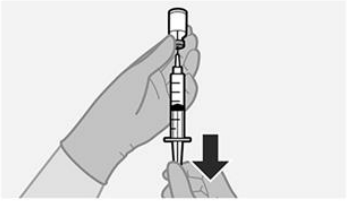


- バイアルをしっかりと持ち、図のように約10秒間しっかりと振とうします。
- バイアルを逆さにして、均一に懸濁されたことを確認します。
- 均一でない場合、再びバイアルを振とうします。
- 小さな気泡が見えることがありますが、問題ありません。
- バイアルのキャップをはずします。
- ゴム栓をアルコール綿で清拭し、十分に乾燥させます。

3. シリンジと注射針を準備します

- シリンジに、吸引用注射針を取り付けます。
- 必要量を引き出すために、バイアルに空気を1mL注入することが推奨されます。

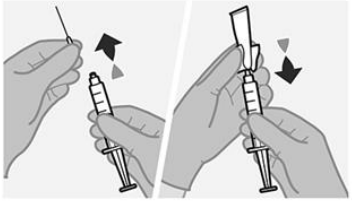
4. 薬液をゆっくり吸引します



- シリンジとバイアルを反転させ、ゆっくりと、できるだけ多くの薬液をシリンジに吸引します。投与量よりも多くの液量が取れることがあります。

注：懸濁液が均一で白色から淡桃色であることを確認してください。

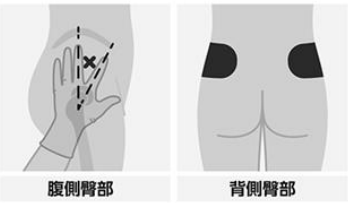
5. 投与用注射針を取り付けます



- 吸引用注射針を抜きます。
- 投与用注射針を取り付けます。

注射

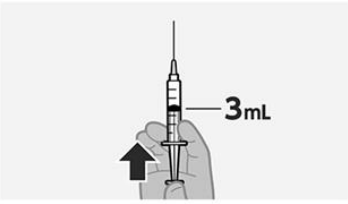
6. 注射部位を確認します



注射は臀部に投与しなければなりません。
以下の注射部位から選択してください：
- 腹側臀部（推奨）
- 背側臀部（臀部の上外側4分の1の領域）

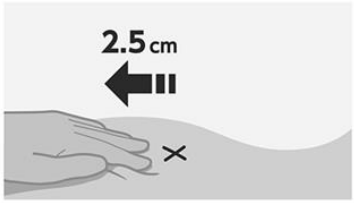
注：臀部筋肉内にのみ使用してください。静脈内に注射しないでください。

7. 余分な薬液を除きます



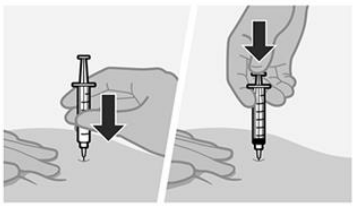
- 注射針のキャップを引き抜きます。
- 注射針を上に向けて、シリンジを保持します。プランジャーを投与量である3mLまで押して余分な液体や気泡を取り除きます。

8. 皮膚を伸ばします



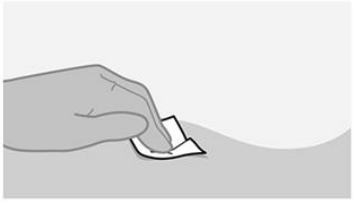
注射部位をアルコール綿で清拭し、皮膚を十分に乾燥させます。
注射部位での薬液の漏出を最小限に抑えるため、Z-track法を用いて投与します。
- 皮膚を注射部位から一定方向に約2.5cm強く引いて保持します。

9. 薬液を注入します



- 針を筋肉に達するまで深く刺入します。
- 皮膚を伸ばしたまま、プランジャーをゆっくり押し切ります。
- シリンジが空になっていることを確認します。
- 針を抜き、速やかに引いていた皮膚を戻します。

10. 注射部位を確認します



- ガーゼパッドの上から注射部位を押さえます。
- 少量の出血や薬液が認められる場合は、ガーゼパッドでしばらく押さえておき、小さな絆創膏を使用してください。
- 注射部位の皮膚の変化やしびれ、激しい痛みがないか確認してください。
- 使用済みの注射針、シリンジ、バイアルを、適切に処理してください。

注射部位を揉まないでください。

リルピビリン注射剤でも同手順を繰り返します

リルピビリン注射剤をまだ注射していない場合は、リルピビリン注射剤の取扱説明書の調製および注射の手順に従います。
リルピビリン注射剤を反対側の腹側臀部に注射するか、カボテグラビル注射部位から少なくとも2cm離して注射します。

質問と回答

1. 薬剤をシリンジに吸引後、直ちに使用しない場合は、室温でどの程度保存できますか。

シリンジに吸引後、直ちに使用しない場合は、室温で保存し、2時間以内に使用してください。2時間以内に使用しなかった場合は、廃棄してください。

2. なぜ、バイアルに空気を注入する必要があるのですか。

バイアルに1mLの空気を注入すると、シリンジに投与量を吸い上げやすくなるためです。空気を注入しなかった場合、薬液がバイアルに逆流し、シリンジに投与量よりも少ない量しか吸引できないことがあります。

3. カボテグラビル注射剤とリルピビリン注射剤を投与する順番は決まっていますか。

いいえ、順番は問いません。

4. 薬剤のバイアルが冷蔵庫に保管されていた場合、早く室温まで戻すためにバイアルを温めることは可能ですか。

バイアルが自然に室温に戻るようにしてください。しかし、早く温めるために手に持って温めることは可能です。ただし、バイアルが30℃を超えないようにしてください。他の加熱方法で温めないでください。

5. なぜ腹側臀部への投与が推奨されるのですか。

腹側臀部の中臀筋への投与は、主要な神経や血管から離れた位置にあるため推奨されます。医療従事者が望む場合は、背側臀部の大臀筋への投与が可能です。腹側臀部・背側臀部以外の部位には投与しないでください。

文献請求先及び問い合わせ先
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
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）
https://viivhealthcare.com/ja-jp/

製造販売元
ヴィーブヘルスケア株式会社
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
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
大阪市中央区道修町３-１-８

NP-JP-CBR-INTF-220002-D2403D
VR-D-50(D1)
改訂年月2024年3月