

2023年9月改訂（第3版）

市販直後調査

2023年9月～2024年3月

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

抗ウイルス化学療法剤（HIV カプシド阻害剤）

レナカパビルナトリウム錠

処方箋医薬品<sup>※</sup> シュンレンカ<sup>®</sup>錠 300mg

SUNLENCA<sup>®</sup> Tablets 300mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レナカパビルナトリウム306.8mg （レナカパビルとして300mg）
一般名	和名：レナカパビルナトリウム（JAN） 洋名：Lenacapavir Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年8月1日 薬価基準収載年月日：2023年8月9日 販売開始年月日：2023年9月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター TEL：0120-506-295 FAX：03-5958-2959 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： <a href="https://www.g-station-plus.com/ta/hiv/sunlenca">https://www.g-station-plus.com/ta/hiv/sunlenca</a>

本 IF は 2023 年 8 月作成の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」

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

### 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（<https://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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

(2020年4月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	2
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
6. RMPの概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	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 .....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>
1. 剤形 .....	8
2. 製剤の組成 .....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8
4. 力価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	9
9. 溶出性 .....	9
10. 容器・包装 .....	10
11. 別途提供される資材類 .....	10
12. その他 .....	10
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 効能又は効果 .....	11
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	11
3. 用法及び用量 .....	11
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 臨床成績 .....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>41</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	41
2. 薬理作用 .....	41
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>48</b>
1. 血中濃度の推移 .....	48
2. 薬物速度論的パラメータ .....	52
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	52
4. 吸収 .....	52
5. 分布 .....	53
6. 代謝 .....	56
7. 排泄 .....	57

8. トランスポーターに関する情報	57
9. 透析等による除去率	57
10. 特定の背景を有する患者	58
11. その他	59
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>60</b>
1. 警告内容とその理由	60
2. 禁忌内容とその理由	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	60
5. 重要な基本的注意とその理由	60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	61
7. 相互作用	63
8. 副作用	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	68
10. 過量投与	68
11. 適用上の注意	68
12. その他の注意	69
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>70</b>
1. 薬理試験	70
2. 毒性試験	71
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>75</b>
1. 規制区分	75
2. 有効期間	75
3. 包装状態での貯法	75
4. 取扱い上の注意	75
5. 患者向け資材	75
6. 同一成分・同効薬	75
7. 国際誕生年月日	75
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	75
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	75
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
11. 再審査期間	76
12. 投薬期間制限に関する情報	76
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76
<b>XI. 文献</b>	<b>77</b>
1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	78
<b>XII. 参考資料</b>	<b>79</b>
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	83
<b>XIII. 備考</b>	<b>85</b>
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
2. その他の関連資料	85

略 語 表

略語	略語内容
ART	抗レトロウイルス療法
ARV	抗レトロウイルス
ATV	アタザナビル
BCRP	乳癌耐性蛋白
B/F/TAF	ビクテグラビル／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド
BIC	ビクテグラビル
CAI	カプシド阻害剤
CC <sub>50</sub>	50%細胞毒性濃度
CD4	表面抗原分類 4
CI	信頼区間
COBI	コビスタット
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
DRV	ダルナビル
DTG	ドルテグラビル
EC <sub>50</sub>	50%ウイルス複製阻害濃度
EFV	エファビレンツ
EI	侵入阻害剤
EVG	エルビテグラビル
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
F/TAF	エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド
GCSM	Gag 開裂部位変異
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HIV-2	ヒト免疫不全ウイルス 2 型
INSTI	インテグラーゼ阻害剤
LEN	レナカパビル
LPV	ロピナビル
MI	成熟阻害剤
MOI	感染多重度
NNRTI	非核酸系逆転写酵素阻害剤
NRTI	核酸系逆転写酵素阻害剤
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド

略語	略語内容
OBR	最適なバックグラウンドレジメン
PBMC	末梢血単核球細胞
P-gp	P糖蛋白
PI	プロテアーゼ阻害剤
PK	薬物動態
QTcF	Fridericia の補正式を用い、心拍数で補正した QT 間隔
SD	標準偏差
TAF	テノホビル アラフェナミド
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

シュンレンカ錠 300mg (レナカパビルナトリウム錠) は、ギリアド・サイエンシズ社が開発した、ウイルス複製における複数の重要な段階に關与する HIV-1 カプシドタンパクの機能を阻害することにより HIV-1 の複製を阻害するファーストインクラススの多剤耐性ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 感染症の新規治療薬である。

HIV-1 感染症は生命を脅かす重篤な疾患であり、公衆衛生上の深刻な問題とされる。感染者数は全世界で約 3900 万人と推定され、そのうち約 2980 万人が抗レトロウイルス (ARV) 療法を受けている (2022 年現在) <sup>1)</sup>。HIV-1 感染症に対する多剤併用 ARV 療法 (ART) の進歩により、多くの HIV 感染症患者では、1 日 1 回投与の治療で非感染者と同様の生活の質及び余命が期待できるようになった。しかし、依然として一部の HIV 感染症患者ではウイルス学的及び免疫学的治療失敗がみられ、このような人々に対する忍容性の高い新たな治療法へのアンメットメディカルニーズは高まっている。ARV 耐性に対応した治療選択肢、特により簡便で長期作用型の治療法に対する HIV 感染症患者のニーズを充足する新たな治療選択肢が求められている。

レナカパビル (LEN) は、カプシドを介したプレインテグレーション複合体の核内移行の阻害や、ビリオン産生及び正常カプシドコアの形成の障害を含むウイルスのライフサイクルの複数の段階で HIV を阻害する。LEN は、強力な抗ウイルス活性、新規の耐性プロファイル、ヒトでの低クリアランス及び経口又は長期作用型の非経口製剤に適した物理化学的特性を有し、既承認の ARV 薬剤クラス [核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI)、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)] に対する耐性を有する HIV-1 を含め、すべての主要なタイプの HIV-1 に対する活性が期待される。

多剤治療歴を有する HIV 感染症患者に対する ART レジメンは、通常、複数の錠剤を 1 日数回服用するもので、日和見感染や合併症の予防薬又は治療薬を併用することも多いことから、服薬遵守が極めて重要である。LEN は、経口負荷投与及び初回皮下投与を行った後、維持療法として 6 ヶ月間隔で皮下投与を行うことで一貫した LEN の治療濃度を維持することができる。

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (GS-US-200-4625 試験 <sup>2)</sup>) では、14 日間の治療期間 (並行群間比較期) で、治療失敗に至ったレジメンに LEN を上乘せ投与し、LEN の有効性及び安全性を評価した。この結果に基づき、欧州では 2022 年 8 月、米国では 2022 年 12 月に承認され、欧州で Sunlenca、米国では SUNLENCA の商品名で販売されている。日本では 2023 年 6 月にギリアド社の日本法人がシュンレンカ皮下注 463.5 mg 及びシュンレンカ錠 300mg として申請し、多剤耐性 HIV-1 感染症を効能又は効果として 2023 年 8 月に承認を取得した。



## 2. 製品の治療学的特性

- 1) シュンレンカは、HIV-1 カプシド機能を選択的に阻害する薬剤としてファーストインクラスの多剤耐性 HIV-1 感染症に対する新規治療薬である。（「VI-2-(1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 2) シュンレンカは、既存の主要な ARV 薬剤クラス（NRTI、NNRTI、INSTI、PI）に対して耐性を獲得した HIV-1 変異株に対して活性を示した（*in vitro*）。（「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 3) シュンレンカ錠 300 mg は、食事の有無にかかわらず服用できる経口導入用のフィルムコーティング錠である。（「IV-1-(1) 剤形の区別」、「VII-1-(4)-1 食事の影響」の項参照）
- 4) シュンレンカは、多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とした第 II/III 相試験において、最適なバックグラウンドレジメン（OBR）と併用した際の有効性が示された。（「V-5-(4)-1 有効性検証試験」の項参照）
- 5) 副作用として、悪心（3%以上）が報告されている。（「VIII-8-(2) その他の副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- 1) シュンレンカ錠 300 mg は即放錠である。

## 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料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和5年8月8日 保医発0808第1号） （「X-14 保険給付上の注意」の項参照）

本剤の適応である「HIV-1 感染症」は希少疾病として指定されている。

（2023年8月9日時点）

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I-6 RMPの概要」の項参照）  
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等であることを十分に説明し、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。

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。

日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

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

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】
免疫再構築炎症反応症候群	なし	日本人の多剤耐性 HIV-1 感染症患者における安全性 長期使用時における安全性 妊婦への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
日本人の多剤耐性 HIV-1 感染症患者における有効性 長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む） 日本人における薬物動態		
↓ 上記に基づく安全性管理のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 一般使用成績調査 特定使用成績調査（妊産婦）		追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
一般使用成績調査 製造販売後臨床試験（日本人を対象とした薬物動態試験）		

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。

(2023年9月1日時点)

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

シュンレンカ<sup>®</sup>錠 300mg

#### (2) 洋名

SUNLENCA<sup>®</sup> Tablets 300mg

#### (3) 名称の由来

海外における商品名「Sunlenca」の表音から命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

レナカパビルナトリウム（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

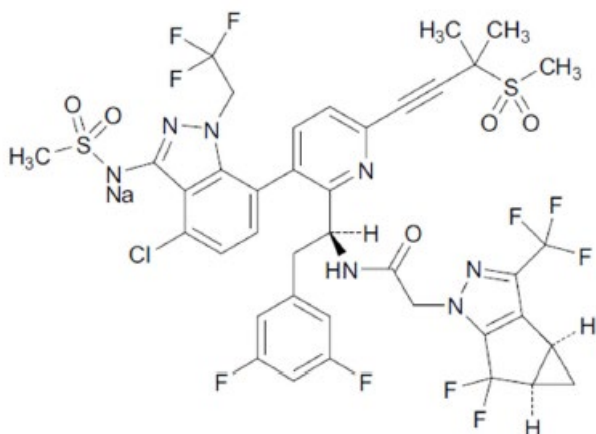
Lenacapavir Sodium（JAN）

Lenacapavir（INN、USAN）

#### (3) ステム（stem）

抗ウイルス剤：-vir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>39</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>10</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

分子量：990.26

5. 化学名（命名法）又は本質

Monosodium[4-chloro-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamido}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3-methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl](methanesulfonyl)azanide (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：LEN、LEN sodium（ナトリウム塩）

開発記号：GS-6207、GS-6207-02（ナトリウム塩）

治験成分記号：GS-6207T

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

淡黄色～黄色の固体

##### (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、*N*-メチル-2-ピロリドン、マクロゴール 300、アセトン又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、2-プロパノール又はジクロロメタンに極めて溶けにくい。

約 20°C

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	>770	溶けやすい
メタノール	640	溶けやすい
<i>N</i> -メチル-2-ピロリドン	>600	溶けやすい
マクロゴール300	>400	溶けやすい
アセトン	180	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	>120	溶けやすい
アセトニトリル	22	やや溶けにくい
エタノール	7.7	溶けにくい
2-プロパノール	0.55	極めて溶けにくい
ジクロロメタン	0.53	極めて溶けにくい

約 20°C

溶媒	溶解度 (µg/mL)	日本薬局方の表現
水、pH1.8 (20 mM リン酸ナトリウム緩衝液)	0.11	ほとんど溶けない
水、pH3.9 (20 mM 酢酸ナトリウム緩衝液)	0.10	ほとんど溶けない
水、pH6.9 (20 mM リン酸ナトリウム緩衝液)	0.31	ほとんど溶けない
水、pH8.9 (塩酸)	12	ほとんど溶けない
水、pH10.4 (塩酸)	310	極めて溶けにくい
水、pH10.7 (塩酸)	610	極めて溶けにくい
水、pH11.1 (水酸化カリウム)	1300	溶けにくい
pH1.6 (絶食、胃液)	0.56	ほとんど溶けない
pH6.5 (絶食、小腸液)	3.9	ほとんど溶けない
pH5.0 (非絶食、小腸液)	4.1	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

25°C、相対湿度 0～80%保存において、0.4%の可逆的な吸脱着があり、わずかに吸湿性が認められた。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 228°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=6.8

(6) 分配係数

Log P=5.1 (オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	30℃/75%RH	36 ヶ月*	二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器	水分の増加が認められたが、いずれの項目も規格内であった	
		24 ヶ月*	二重ポリエチレン袋、アルミニウム箔袋及び高密度ポリエチレン容器	規格内	
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	二重ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン容器	水分の増加が認められたが、いずれの項目も規格内であった	
			二重ポリエチレン袋、アルミニウム箔袋及び高密度ポリエチレン容器	規格内	
苛酷試験	温度	-20℃	1 ヶ月	二重ポリエチレン袋、アルミニウム箔袋及び高密度ポリエチレン容器	規格内
		50℃/なりゆき湿度	2 週間	二重ポリエチレン袋、アルミニウム箔袋及び高密度ポリエチレン容器	規格内
	光	総照度120万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上照射		ガラスシャーレ (無包装/アルミニウム包装)	類縁物質の増加及び含量の低下が認められたが、いずれの項目も規格範囲内であった

試験項目 性状 (外観)、水分、定量法、類縁物質、微生物限度 (長期保存試験)

\*継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:

- (1) 赤外吸収スペクトル
- (2) 液体クロマトグラフィー

定量法: 液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 剤形の外観及び性状

色・剤形	淡褐色のフィルムコーティング錠		
外形			
大きさ	長径	短径	重量
	約 21mm	約 10mm	約 1560mg

#### (3) 識別コード

GSI・62L

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分・含量 (1錠中)	レナカパビルナトリウム 306.8mg (レナカパビルとして 300mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、三二酸化鉄

#### (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

有効成分の分解生成物が混在する可能性がある。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		30℃/75%RH	36 ヶ月	PTP シート (乾燥剤入り、ホイル袋で密封*)	規格内
加速試験		40℃/75%RH	6 ヶ月	PTP シート (乾燥剤入り、ホイル袋で密封*)	規格内
苛酷試験	温度	-20℃	1 ヶ月	PTP シート (乾燥剤入り、ホイル袋で密封*)	規格内
		50℃/なりゆき湿度	2 週間	PTP シート (乾燥剤入り、ホイル袋で密封*)	規格内
	光	総照度120万 lx・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上照射		ガラスシャーレ (無包装/アルミニウム包装)	水分の増加が認められたが、いずれの項目も規格内であった

試験項目 性状 (外観)、水分、定量法、類縁物質、溶出性

\* 5錠入り PTP シートを乾燥剤 3 g とともにホイル袋で密封した。

### (2) 無包装状態での安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃/75%RH	1 ヶ月	ガラスシャーレ (無包装)	水分の増加が認められたが、いずれの項目も規格内であった

試験項目 性状 (外観)、水分、定量法、類縁物質、溶出性

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

(方法) 日本薬局方溶出試験法 (パドル法)

条件: 回転数 75 rpm

試験液: 2.0w/v%ポリオキシシル 35 ヒマシ油含有 30 mmol/L リン酸カリウム緩衝液 (pH 6.0) 900 mL

(結果) Q 値: 80% (30 分間) に適合する。



## 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  
5錠（5錠×1、乾燥剤入り）PTP

(3) 予備容量  
該当しない

(4) 容器の材質  
PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム  
板紙：紙  
袋：ポリエチレンテレフタレート／低密度ポリエチレン／アルミニウム／エチレンメタクリル  
酸／直鎖状低密度ポリエチレン／エチレン酢酸ビニル

11. 別途提供される資材類  
該当なし

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

#### 4. 効能又は効果 多剤耐性 HIV-1 感染症

(解説)

本剤の効能又は効果は、多剤治療歴を有する HIV 感染症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-200-4625 試験<sup>2)</sup>) に基づき設定した。

### 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 以下のいずれも満たす患者に投与すること。[17.1.1 参照]

- ・過去の治療において、本剤を含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行ってもウイルス学的抑制が得られなかった患者
- ・薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を実施し、本剤を含まない複数の抗 HIV 薬に耐性を示す患者

##### 5.2 本剤はレナカパビル注射剤の投与に先立つ経口導入としてのみ使用すること。

(解説)

本剤の効能又は効果の対象は、通常、度重なる治療失敗によって既存の抗 HIV 薬に対する多剤耐性を獲得した多剤耐性 HIV-1 感染症患者である。これらの症例には、新規作用機序の薬剤を取り入れたサルベージ療法が唯一の治療法であることが、抗 HIV 治療ガイドライン<sup>3)</sup>においても言及されている。したがって、HIV RNA 量によるウイルス学的治療失敗のみならず、忍容性又は安全性の問題により既存の抗レトロウイルス療法による治療ができない等、過去に本剤を含まない既存の抗レトロウイルス療法を行っても十分な治療効果が見込めず、本剤での治療が適切であると判断される場合に使用すること。

本剤による治療にあたっては、これまでの患者の治療歴など、過去の治療失敗の経緯も十分に考慮した上で、最適な抗 HIV 薬の組み合わせを決定することが重要である。そのため、本剤治療開始前には、薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) により現在の耐性状況を把握する目的で設定した。薬剤耐性検査実施にあたっては、抗 HIV 治療ガイドライン<sup>3)</sup>、HIV 薬剤耐性検査ガイドライン<sup>4)</sup>等も参考にすること。投与開始直前に薬剤耐性検査の新規実施が困難な場合で直近に実施された検査結果等の活用を検討する場合は、それが最新の耐性獲得状況を示すと判断できるかを確認すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には投与 1 日目及び 2 日目に 2 錠 (レナカパビルとして 600mg) を、8 日目に 1 錠 (レナカパビルとして 300mg) を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の有効性及び安全性を検証した第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-200-4625 試験<sup>2)</sup>) で選択されたレナカパビルの投与レジメンを本剤の用法及び用量として設定した。

#### 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

- 7.1 併用する抗 HIV 薬は、患者の治療歴及び薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考に選択すること。
- 7.2 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。
- 7.3 本剤の投与開始後 15 日目にレナカパビル注射剤の皮下投与を開始すること。レナカパビル注射剤の投与を開始する際には、レナカパビル注射剤の電子添文を参照すること。
- 7.4 レナカパビル注射剤の最終投与日から 28 週間超経過したが、レナカパビルの投与を再開することが医療上適切である場合、本剤の投与 1 日目から再開すること。

(解説)

- 7.1 本剤を含めた抗レトロウイルス療法の治療成功及び本剤に対する耐性発現を回避する上で、最適な抗レトロウイルス薬との併用が重要である。最適な抗レトロウイルス薬の決定にあたり、併用薬に対する耐性変異についても治療変更前に確認することが必要であるため、設定した。
- 7.2 本剤の CCDS（企業中核データシート）を基に設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

評価資料

	試験名	試験デザイン	対象	概要
第 I 相	GS-US-200-4332 (海外)	無作為化、二重盲検、プラセボ・陽性対照、並行群間比較（クロスオーバー）試験	健康成人： 97例 <sup>a</sup>	LEN 600 mg を経口投与 MOXI 400 mg を経口投与 QT/QTc 間隔に及ぼす影響
第 II / III 相	GS-US-200-4625*	無作為化、部分盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験	多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者： 72例 <sup>b</sup>	<p>コホート 1 並行群間比較期： LEN 群：Day1 及び Day2 に LEN 600 mg、Day8 に LEN 300 mg を経口投与。 プラセボ群：Day1、Day2 及び Day8 にプラセボを経口投与。</p> <p>維持療法期： LEN 群：Day15 より OBR を開始するとともに、Day15 及びそれ以降は 6 カ月（26 週間）ごとに、LEN 927 mg を皮下投与。 プラセボ群：Day15 より OBR を開始するとともに、Day15 及び Day16 に LEN 600 mg、Day22 に LEN 300 mg を経口投与、Day29 及びそれ以降は 6 カ月（26 週間）ごとに LEN 927 mg を皮下投与。</p> <p>コホート 2 経口導入治療期：Day1 より OBR を開始するとともに、Day1 及び Day2 に LEN 600 mg、Day8 に 300 mg を経口投与。 維持療法期：Day15 及びそれ以降は 6 カ月（26 週間）ごとに、LEN 927 mg を皮下投与。</p> <p>有効性、安全性（52 週間の中間報告） 薬物動態</p>

MOXI：モキシフロキサシン、NaS：ナトリウム塩

\* 継続中

a 無作為化割付された症例数

b 治験登録症例数

参考資料

	試験名	試験デザイン	対象 <sup>a</sup>	概要
第 I 相	GS-US-200-4071 (海外)	無作為化、盲検、 プラセボ対照、単 回及び反復漸増 経口投与試験	健康成人： 106 例 <sup>b</sup>	LEN 30、100、300 mg (FA、カプセル) LEN 75、300 mg (FA、カプセル) LEN 50 mg (錠) LEN 300、900、1,800 mg (錠) 安全性、薬物動態
		非盲検、並行群間 比較、単回経口投 与試験		LEN 300 mg (錠) 食事の影響
	GS-US-200-4329 (海外)	無作為化、盲検、 プラセボ対照、単 回静脈内投与試験	健康成人： 21 例	LEN 10 mg を静脈内投与
		非盲検、単一施 設、単回静脈内投 与試験		LEN 20 mg を静脈内投与 薬物動態、マスバランス試験
	GS-US-200-4330 (海外)	非盲検、並行群間 比較、単回経口投 与試験	重度腎機能障害被 験者： 10 例 腎機能正常被験 者： 10 例	LEN 300 mg を経口投与 腎機能障害に対する影響、薬物動態
	GS-US-200-4331 (海外)	非盲検、多施設共 同、並行群間比 較、単回経口投与 試験	中等度肝機能障 害被験者： 10 例 肝機能正常被験 者： 10 例	LEN 300 mg を経口投与 肝機能障害に対する影響、薬物動態
	GS-US-200-4333 (海外)	非盲検、多コホー ト、単一施設、並 行群間比較、単回 及び反復経口投 与試験	健康成人： 291 例	LEN 300 mg を経口投与 ・ COBI 150 mg ・ DRV/COBI 800/150 mg LEN 300 mg を経口投与 ・ VORI 200、400 mg ・ ATV/COBI 300/150 mg ・ RIF 600 mg ・ EFV 600 mg ・ FAM 40 mg LEN 600 mg を経口投与 ・ PIT 2 mg ・ ROS 5 mg ・ TAF 25 mg ・ MDZ 2.5 mg 薬物相互作用
GS-US-200-5709 (海外)	非盲検、多コホー ト、経口及び／又 は皮下反復投与 試験	健康成人： 60 例 コホート 1： 31 例 コホート 2： 14 例 コホート 3： 15 例	コホート 1 Day1 及び Day2 に LEN 600 mg、Day8 に LEN 300 mg を経口投与、Day15 に LEN 927 mg を皮下投与。 コホート 2 Day1 に LEN 600 mg を経口投与及び LEN 927 mg を皮下投与、Day2 に LEN 600 mg を経口投与。 コホート 3 Day1～Day10 に LEN 600 mg を 1 日 2 回経口投与、Day11 に LEN 600 mg を 1 回経口投与。 安全性、薬物動態	

	試験名	試験デザイン	対象 <sup>a</sup>	概要
第 I b 相	GS-US-200-4072 (パート A) (海外)	無作為化、二重盲 検、多コホート、 プラセボ対照、多 施設共同試験	ART 未治療又は、 CAI 及び INSTI 未使用の ART 既 治療成人 HIV-1 感 染症患者： 41 例 <sup>b</sup>	LEN 20、50、150、450、750 mg を皮下投 与 有効性
第 II 相	GS-US-200-4334* (海外)	無作為化、非盲 検、実薬対照、多 施設共同試験	ART 未治療の HIV-1 感染症患者 183 例 <sup>b</sup>	<u>LEN 皮下投与群 (F/TAF→TAF)</u> 導入期：Day1 及び Day2 に LEN 600 mg、 Day8 に LEN 300 mg を経口投与、Day1 から F/TAF 200/25 mg を 1 日 1 回 28 週 間経口投与、Day15 に LEN 927 mg を皮 下投与。 維持期：Week28 に LEN 927 mg を、以降 6 ヵ月 (26 週) 毎に皮下投与。TAF 25 mg を 1 日 1 回経口投与。 <u>LEN 皮下投与群 (F/TAF→BIC)</u> 導入期：Day1 及び Day2 に LEN 600 mg、 Day8 に LEN 300 mg を経口投与、Day1 から F/TAF 200/25 mg を 1 日 1 回 28 週 間経口投与、Day15 に LEN 927 mg を皮 下投与。 維持期：Week28 に LEN 927 mg を、以降 6 ヵ月 (26 週) 毎に皮下投与、BIC 75 mg を 1 日 1 回経口投与。 <u>LEN 経口投与群</u> Day1 及び Day2 に LEN 600 mg、Day3 以降は LEN 50 mg を経口投与、F/TAF 200/25 mg を 1 日 1 回経口投与。 <u>B/F/TAF 投与群</u> B/F/TAF 50/200/25 mg を 1 日 1 回経口投 与。 有効性、安全性 (54 週間の中間報告)

COBI：コビスタット、DRV：ダルナビル、VORI：ポリコナゾール、ATV：アタザナビル、RIF：リファンピシン、EFV：エファビレンツ、FAM：ファモチジン、PIT：ピタバスタチン、ROS：ロスバスタチン、TAF：テノホビル アラフェナミド、MDZ：ミダゾラム、BIC：ビクテグラビル、CAI：カプシド阻害剤、B/F/TAF：ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド、F/TAF：エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド、FA：遊離酸、NaS：ナトリウム塩、NaSP：ポロキサマー添加ナトリウム塩

\* 継続中

a 治験登録症例数

b 無作為化割付された症例数

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V-1 効能又は効果」及び「V-3 用法及び用量」の項参照

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### ①外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (GS-US-200-4071 試験<sup>5)</sup>)

外国人健康成人 32 例に LEN を 50 mg～1,800 mg の用量範囲で空腹時に単回経口投与した結果、LEN の経口投与は概して安全で忍容性が良好であった。

#### ②外国人健康成人者を対象とした第 I 相試験 (GS-US-200-5709 試験<sup>6)</sup>)

外国人健康成人 60 例 (コホート 1 : 31 例、コホート 2 : 14 例、コホート 3 : 15 例) に対し、LEN を以下の用量で投与した。

コホート 1 : Day1 及び Day2 に LEN 600 mg (300 mg 錠×2)、Day8 に 300 mg (300 mg 錠×1) を経口投与し、Day15 に LEN 927 mg (LEN 注射液 1.5 mL×2 ヲ所) を皮下投与した。

コホート 2 : Day1 に LEN 600 mg (300 mg 錠×2) を経口投与及び 927 mg (LEN 注射液 1.5 mL×2 ヲ所) を皮下投与し、Day2 に LEN 600 mg (300 mg 錠×2) を経口投与した。

コホート 3 : Day1～Day10 に LEN 600 mg (300 mg 錠×2) を 1 日 2 回経口投与し、Day11 の朝に LEN 600 mg (300 mg×2) を 1 回経口投与した。

コホート 1 の 1 例が、Grade1 の重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 陽性により投与を中止したが、LEN との関連は無いと判断された。LEN の経口投与及び皮下投与は概して安全で良好であった。

### 2) QT/QTc に及ぼす影響

#### 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (through QT/QTc 試験、GS-US-200-4332 試験<sup>7)</sup>)

外国人健康成人 97 例に対し、LEN 600 mg (300 mg 錠×2) 又はプラセボを 1 日 2 回 8 日間、モキシフロキサシン (陽性対照) 又はプラセボを 1 回経口投与し、並行群間比較による thorough QT/QTc 評価試験を実施した。LEN はプラセボ群に対し、投与後の数回の評価時点で、Fridericia の補正式を用い心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF) に関する事前に規定した非劣性の基準を満たさなかったが、ベースラインの QTc に、LEN 群とプラセボ群の間で不均衡が認められていた。このベースラインでの不均衡に対処した事後解析の結果、 $\Delta \Delta QTcF$  の上限はすべての評価時点で 10 msec 未満であった。さらに、濃度-QTc 解析では、薬物相互作用及び臓器機能障害の影響を評価した試験で観察された曝露量を超える広範な濃度にわたり、LEN の血漿中濃度と QTcF 間隔との間に関連はみられなかった。事後の濃度-QT 解析によると、LEN の治療用量を上回る曝露量 (治療用量での曝露量の 9 倍) では、ベースライン値で調整し、プラセボで補正した QTcF 間隔の平均 [90%信頼区間 (CI) の上限] 増加量は 2.6 (4.8) msec と予測され、観察された LEN の血漿中濃度と QTcF の変化量との間に関連はみられなかった ( $p=0.36$ )。LEN は QTcF 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V-1 効能又は効果」及び「V-3 用法及び用量」の項参照

(3) 用量反応探索試験

ARV 薬による治療歴がない又は、ARV 薬による治療歴があるがインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) 及びカプシド阻害剤 (CAI) 未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 I b 相臨床試験 (GS-US-200-4072 試験<sup>8)</sup>) (パート A)

目的	ARV 薬による治療歴がない又は、ARV 薬による治療歴があるが INSTI 及び CAI 未治療の HIV-1 感染症患者を対象とし、LEN の短期間抗ウイルス効果をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、多コホート、プラセボ対照、多施設共同
対象	ARV 薬による治療歴がない又は ARV 薬による治療歴がある CAI 未治療の成人 HIV 感染症患者 41 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血漿中 HIV-1 RNA 量が 5,000 copies/mL 以上 400,000 copies/mL 以下の患者</li> <li>・CD4 細胞数 &gt;200 cells/mm<sup>3</sup> の患者</li> <li>・ARV 薬による治療歴がない、又は INSTI 及び CAI の使用歴がない ARV 薬による治療歴のある患者</li> <li>・スクリーニングの 12 週間前から抗 HIV 治療を受けていない患者</li> <li>・B/F/TAF 及び非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 又はプロテアーゼ阻害剤 (PI) クラスで少なくとも 1 剤に感受性を示し、将来的に実行可能な標準治療の ARV 治療を受けることができるスクリーニング時の遺伝子型解析結果を有する患者</li> <li>・eGFR が 70 mL/min 以上の患者</li> <li>・スクリーニング時の ECG に臨床的に著しい異常がみられない患者</li> <li>・すべての評価が完了後 10 日目に B/F/TAF を開始する意思のある患者</li> </ul>
試験方法	<p>LEN の投与量によって 5 つのコホートに割付け、各コホートの患者を LEN 群又はプラセボ群に 3 : 1 に無作為割付けした。すべての患者は、Day1 に試験薬を皮下投与し、Day10 に標準治療の経口併用 ART として B/F/TAF 1 日 1 回の投与を開始し、Day225 まで継続した。</p> <p>コホート 1 : LEN 150 mg 又はプラセボを Day1 に皮下投与          コホート 2 : LEN 50 mg 又はプラセボを Day1 に皮下投与          コホート 3 : LEN 450 mg 又はプラセボを Day1 に皮下投与          コホート 4 : LEN 20 mg 又はプラセボを Day1 に皮下投与          コホート 5 : LEN 750 mg 又はプラセボを Day1 に皮下投与</p>
試験期間	225 日間
主要評価項目	Day1 から Day10 までの血漿中 HIV-1 RNA 量の最大減少量 (log <sub>10</sub> copies/mL)
副次評価項目	Day10 までに HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者数 等
その他の評価項目	Day10 時点の HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL) 等
解析計画	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験薬を 1 回以上投与された全患者を有効性解析対象集団 (FAS) とし、主要評価項目である Day1 から Day10 までの血漿中 HIV-1 RNA 量の最大減少量 (log<sub>10</sub> copies/mL) について解析を行った。LEN 投与群全体 (LEN 20 mg 群、50 mg 群、150 mg 群、450 mg 群、750 mg 群) でプラセボを投与された患者のデータを統合して、1 つのプラセボ群 (プラセボ投与群) とし、各 LEN 投与群をプラセボ投与群と両側 t 検定 (α = 0.05) を用いて比較し、LEN 投与群全体 (LEN 20 mg 群、50 mg 群、150 mg 群、450 mg 群、750 mg 群) の各群間でも比較を行った。</li> <li>・Day10 までに HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満となった患者の数と割合は、投与群別に集計され、LEN 投与群とプラセボ投与群の比較には Fisher の正確確率検定を用いることとした。</li> <li>・ベースライン値、来院ごとの値、来院による HIV-1 RNA のベースラインからの変化量 (log<sub>10</sub> copies/mL) は、投与群別に集計され、Day10 までの来院ごとの HIV-1 RNA のベースラインからの変化量は、有効性の主要評価項目と同様に各 LEN 投与群とプラセボ投与群で比較された。</li> <li>・来院ごとの HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満となった患者の数と割合は、missing=excluded 法を用いて分析された。</li> </ul>



	<p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬を1回以上投与された全患者を安全性解析対象集団とした。</li> <li>・ 有害事象及び臨床検査値異常については、発現日が Day10 (BVY の初回投与日以前) までの集計が行われた。</li> <li>・ 有害事象名は MedDRA Version 23.0 でコード化された。</li> </ul>
--	--

〈結果〉  
 <有効性>

Day1 から Day10 までの血漿中 HIV-1 RNA 量の最大減少量 (主要評価項目)

抗ウイルス活性は 50 mg から 750 mg の用量範囲で同等であった。LEN 20 mg が投与された 1 例を除くすべての患者は、Day10 までに HIV-1 RNA が最大で 1 log<sub>10</sub> copies/mL 以上減少した。Day1 から Day10 までの HIV-1 RNA 量の最大減少量は、プラセボ投与群と比較して LEN 投与群で有意に大きかった。

Day1 から Day10 までの血漿中 HIV-1 RNA 量の最大減少量 (log<sub>10</sub> copies/mL)

	LEN 20 mg (N=6)	LEN 50 mg (N=6)	LEN 150 mg (N=6)	LEN 450 mg (N=6)	LEN 750 mg (N=5)	プラセボ (N=10)
平均値 (SD)	-1.35 (0.318)	-1.79 (0.476)	-1.76 (0.203)	-2.20 (0.468)	-2.26 (0.662)	-0.17 (0.128)

Day10 までに HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL を達成した患者数 (副次評価項目)

Day10 までに LEN 50 mg 群、450 mg 群、750 mg 群各 1 例が HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL を達成した。

Day10 までに HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者数

	LEN 20 mg (N=6)	LEN 50 mg (N=6)	LEN 150 mg (N=6)	LEN 450 mg (N=6)	LEN 750 mg (N=5)	プラセボ (N=10)
患者例数	0	1	0	1	1	0

Day10 時点の HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化量 (その他の評価項目)

Day10 時点の HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化量 (log<sub>10</sub> copies/mL)

	LEN 20 mg (N=6)	LEN 50 mg (N=6)	LEN 150 mg (N=6)	LEN 450 mg (N=6)	LEN 750 mg (N=5)	プラセボ (N=10)
平均値 (SD)	-1.29 (0.349)	-1.79 (0.476)	-1.76 (0.203)	-2.14 (0.476)	-2.26 (0.662)	-0.08 (0.180)

<ウイルス学的耐性の解析>

治験薬を1回以上投与された患者 39 例における耐性発現を Day10 に評価した。LEN 20 mg 投与患者 1 例で LEN に対する遺伝子型耐性の出現 (LQ67Q/H) がみられたが、野生型と比較した表現型倍率変化は 1.55 であり、表現型耐性は低かった。また、LEN 50 mg 投与患者 1 例で LEN に対する遺伝子型耐性の出現 (Q67H) がみられたが、表現型耐性は解析できなかった。すべての患者において単剤療法期にウイルスのリバウンドは認められなかった。

LEN 150 mg 投与患者 1 例は単剤療法後の最終耐性解析集団に含まれたが、カプシド、インテグラーゼ又は逆転写酵素における耐性出現は認められなかった。

<安全性>

Day10 までに有害事象を発現した割合は、LEN 投与群全体 (LEN 20 mg 群、50 mg 群、150 mg 群、450 mg 群、750 mg 群) で 72.4% (21/29 例)、プラセボ投与群で 40.0% (4/10 例) であり、LEN を投与した各群で、Day10 までに有害事象を発症した患者数に意味のある差はなかった。Grade 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬や試験の早期中止に至った有害事象は報告されなかった。

Day10 までに報告された Grade 3 の臨床検査値異常は、LEN 150 mg 群でリパーゼ上昇 (1 例)、LEN 750 mg 群で血尿 (1 例)、プラセボ投与群でリパーゼ上昇 (1 例) であり、Grade 4 の臨床検査値異常は報告されなかった。

試験全体で、治験薬と関連のある有害事象を発現した割合は、LEN 投与群全体で 72.4% (21/29 例)、プラセボ投与群で 30.0% (3/10 例) であり、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。2 以上に報告された有害事象は、LEN 投与群全体では注射部位反応 (注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位結節、注射部位腫瘤)、プラセボ投与群では注射部位疼痛であった。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V-1 効能又は効果」及び「V-3 用法及び用量」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験<sup>2, 9)</sup>: 52 週間の報告)

目的	多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とし、最適なバックグラウンドレジメン (OBR) とレナカパビルを併用した際の有効性、安全性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	無作為化、部分盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較
対象	多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者 72 例 (日本からの組み入れ 2 例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の成人 (又は 12 歳以上かつ体重 35kg 以上の青少年<sup>a)</sup>)</li> <li>・ ウイルス学的失敗をしている抗 HIV 薬レジメンを 8 週間以上継続している者</li> <li>・ スクリーニング時に血漿中 HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 以上の者</li> <li>・ NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI のうち、3 種類 (1 種類 2 剤以上) 以上の抗 HIV 薬に薬剤耐性を認める者</li> <li>・ NRTI、NNRTI、PI 及び INSTI のうち、薬剤耐性、忍容性、併用禁忌及び安全性の問題により、十分な活性を有する抗 HIV 薬が 2 剤以下しか残されていない者</li> <li>・ スクリーニング来院時と比較して、コホート選択来院時に 0.5log<sub>10</sub> 未満の HIV-1 RNA 量の減少かつ HIV-1 RNA 量が 400copies/mL 以上の被験者<sup>b)</sup></li> </ul> <p>a 海外の一部地域のみ b コホート 1 のみ</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ スクリーニング前 30 日以内に急性治療を必要とする日和見疾患、非経口抗生物質又は抗真菌療法を必要とする活動性の重篤な感染症 (HIV-1 感染症を除く)、又は急性肝炎に罹患した患者</li> <li>・ 活動性結核感染症、急性期治療を必要とする活動性悪性腫瘍 (局所皮膚カポジ肉腫を除く) に罹患している患者</li> <li>・ B 型肝炎ウイルス未治療又はスクリーニング前 3 ヶ月未満に新規に治療を開始した患者</li> <li>・ C 型肝炎ウイルス抗体陽性かつ HCV RNA が検出されている患者</li> <li>・ 過去又は現在に、非代償性肝硬変の腹水、脳症、静脈瘤出血等の臨床徴候のある患者</li> <li>・ スクリーニング時に臨床的に有意な心電図異常のみられた患者</li> <li>・ スクリーニング時の臨床検査値で以下のいずれかに該当した患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. eGFR ≤ 50 mL/min (18 歳以上の患者では Cockcroft-Gault の式、18 歳未満の患者では Schwartz の式を用いてクレアチニンクリアランスを推定)</li> <li>b. ALT が基準範囲上限の 5 倍超</li> <li>c. 直接ビリルビンが基準範囲上限の 1.5 倍超</li> </ul> </li> </ul>

	<p>d. 血小板数&lt;5 万/mm<sup>3</sup></p> <p>e. ヘモグロビン&lt;8.0 g/dL</p>
試験方法	<p>本試験は 2 つのコホートから構成された。コホート選択来院時（スクリーニング来院 14 日～30 日後）の HIV-1 RNA の結果を用いて、適格な患者をコホート 1 に無作為割付けするか、コホート 2 に登録するかを決定した。</p> <p>コホート 1</p> <p>コホート 1 は、14 日間の並行群間比較期及び維持療法期から構成された。</p> <p>コホート選択来院時にスクリーニング来院時と比較して 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 未満の HIV-1 RNA 量の減少かつ HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 以上の適格な患者を組み入れ、盲検下で、LEN 14 日間経口投与群又はプラセボ 14 日間経口投与群のいずれかに 2:1 で無作為に割付けた。並行群間比較期では、治療不成功となったレジメンの投与を継続するとともに LEN 又はプラセボを投与した。並行群間比較期以降の維持療法期では、LEN 群の患者は OBR とともに LEN を継続投与し、プラセボ群の患者は OBR とともに LEN の投与を開始した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・並行群間比較期（14 日間） <ul style="list-style-type: none"> <li>LEN 群 : 治療不成功のレジメンの投与を継続するとともに、Day1 及び Day2 に LEN 600 mg (300 mg 錠×2) を、Day8 に LEN 300 mg (300 mg 錠×1) を経口投与した。</li> <li>プラセボ群 : 治療不成功のレジメンの投与を継続するとともに、プラセボ錠を、Day1 及び Day2 に 2 錠、Day8 に 1 錠を経口投与した。</li> </ul> </li> <li>・維持療法期 <ul style="list-style-type: none"> <li>LEN 群 : Day15 より OBR を開始するとともに、Day15 及びそれ以降は 6 カ月 (26 週間) ごとに、LEN 927 mg (309 mg/mL 注射剤 1.5 mL を 2 カ所) を皮下投与した。</li> <li>プラセボ群 : Day15 より OBR を開始するとともに、Day15 及び Day16 に LEN 600 mg (300 mg 錠×2)、Day22 に LEN 300 mg (300 mg 錠×1) を経口投与し、Day29 及びそれ以降は 6 カ月 (26 週間) ごとに LEN 927 mg (309 mg/mL 注射剤 1.5 mL を 2 カ所) を皮下投与した。</li> </ul> </li> </ul> <p>コホート 2</p> <p>コホート 2 は、経口導入治療期及び維持療法期から構成された。</p> <p>コホート 1 の組入れが完了した場合又は患者がコホート 1 の選択基準に合致しなかった場合に、コホート 2 へ組み入れた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経口導入治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>Day1 より OBR を開始するとともに、Day1 及び Day2 に LEN 600 mg (300 mg 錠×2)、Day8 に 300 mg (300 mg 錠×1) を経口投与した。</li> </ul> </li> <li>・維持療法期 <ul style="list-style-type: none"> <li>OBR を継続するとともに、Day15 及びそれ以降は 6 カ月 (26 週間) ごとに LEN 927 mg (309 mg/mL 注射剤 1.5 mL を 2 カ所) を皮下投与した。</li> </ul> </li> </ul> <p>コホート 1 及び 2 の患者は、Week52 の来院時に、OBR を継続しながら 6 カ月ごと (26 週間) に LEN の皮下投与を継続する選択肢が与えられた。</p> <p>LEN の経口投与と皮下投与はいずれも食事に関係なく投与された。</p>

	<p>スクリーニング</p> <p>コホート選択来院 (スクリーニング来院の14日~30日後)</p> <p>0.5 log<sub>10</sub>未満の HIV-1 RNA量の減少かつ HIV-1 RNA量 400 copies/mL以上</p> <p>コホート1 無作為化 n=24</p> <p>盲検化</p> <p>Lenavir群 (n=12)</p> <p>Lenavir経口投与</p> <p>治療不成功のレジメン</p> <p>非盲検化 14日間経口投与</p> <p>Lenavir経口投与</p> <p>Lenavir皮下投与 6か月ごと</p> <p>OBR</p> <p>Placebo群 (n=12)</p> <p>Placebo経口投与</p> <p>治療不成功のレジメン</p> <p>Lenavir皮下投与 6か月ごと</p> <p>OBR</p> <p>維持療法期</p> <p>Lenavir皮下投与 6か月ごと</p> <p>OBR</p> <p>0.5 log<sub>10</sub>以上の HIV-1 RNA量の減少かつ又は HIV-1 RNA量 400 copies/mL未満</p> <p>コホート2 無作為化なし n=36</p> <p>非盲検化</p> <p>経口導入治療期(14日間)</p> <p>Lenavir経口投与</p> <p>OBR</p> <p>Lenavir皮下投与 6か月ごと</p> <p>OBR</p> <p>維持療法期</p> <p>Lenavir皮下投与 6か月ごと</p> <p>OBR</p> <p>Day1 Day15 Week26 Week52</p> <p>主要評価項目 Day15</p> <p>副次評価項目 Week26</p> <p>副次評価項目 Week52</p> <p>並行群間比較期(14日間) Lenavir群</p> <p>維持療法期 Lenavir群</p> <p>その他の評価項目</p>
試験期間	52 週間
主要評価項目	並行群間比較期終了時 (Day15) における HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log <sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合 (コホート 1)
副次評価項目	<p>FDA スナップショットアルゴリズム*による Week26 及び Week52 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満である患者の割合 (コホート 1)</p> <p>* 米国 FDA が定義したスナップショットアルゴリズムは、米国 FDA ガイダンス Human Immunodeficiency Virus-1 Infection : 治療のための抗レトロウイルス薬の開発 (U.S.Department of Health and Human Services 2015) に基づくフローチャートに示されている。</p>
その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FDA スナップショットアルゴリズムによる Week26 及び Week52 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満である患者の割合 (コホート 2)</li> <li>• Week26 及び Week52 時点の HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化 (コホート 1 及びコホート 2)</li> <li>• Week26 及び Week52 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化 (コホート 1 及びコホート 2) 等</li> </ul>
解析計画	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬を 1 回以上投与された全患者を有効性解析対象集団 (FAS) とし、主要評価項目である並行群間比較期終了時 (Day15) における HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合について解析を行った。</li> <li>• コホート 1 の LEN 群とプラセボ群の間で、並行群間比較期終了時点での HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合に差がないことを帰無仮説とした。コホート 1 の患者計 36 例では、並行群間比較期の Day15 時点で HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合に関し、投与群間で 60%の差がある場合、少なくとも 90%の検出力でこれを検出できる。この症例数及び検出力の算出では、LEN 群及びプラセボ群のそれぞれで、患者の 70%及び 10%が HIV-1 RNA 量のベースラインから 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 以上の減少を達成すると仮定し、Fisher の正確確率検定を両側有意水準 0.05 で実施することとした。</li> <li>• 事前規定されているサブグループ解析として、Week26 及び Week52 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である患者の割合 (コホート 1 及びコホート 2) について、年齢 (&lt;50 歳、≥50 歳)、性別 (男性、女性)、ベースラインの CD4 細胞数 (&lt;200 cells/μL、≥200 cells/μL)、HIV-1 RNA 量 (≤100,000 copies/mL、&gt;100,000 copies/mL)、OBR に基づく総合感受性スコア (0&lt;1、1&lt;2、≥2)、INSTI 耐性プロファイル (耐性あり、耐性なし) 等によって検討した。</li> </ul> <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬を 1 回以上投与された全患者を安全性解析対象集団とした。</li> <li>• 並行群間比較期の解析には、並行群間比較期に無作為化された患者から収集された</li> </ul>

	<p>データが含まれた。解析対象は、維持療法期の初回投与日までに収集されたデータのうち、有害事象及び死亡に関するデータを除いたすべてのデータとした。有害事象及び死亡については、維持療法期の初回投与日より前に収集されたデータのみを解析対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Week52 時点までの解析には、LEN を 1 回以上投与された患者（並行群間比較期又は維持療法期の経口投与又は皮下投与）から収集されたデータが含まれた。この解析には、LEN の初回投与時及び投与後に収集されたデータが含まれた。</li> <li>• 有害事象名は MedDRA Version 23.1 でコード化された。</li> <li>• 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された「注射部位反応」の有害事象の追加解析は、「注射部位反応」の MedDRA 上位用語に含まれた治験薬と関連のあるすべての有害事象について行われた。</li> <li>• 臨床検査値異常の重症度 Grade は、Division of AID Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (corrected Version 2.1, dated July 2017) により定義した。試験治療下で発現した臨床検査値異常（ベースライン後のいずれかの時点で毒性 Grade がベースラインから少なくとも 1 段階悪化と定義した）の発現率は、投与群別に要約された。臨床検査値のカテゴリ別データは、ベースライン時及びベースライン後の各予定来院時に臨床検査値異常が認められた患者の数及び割合を用いて要約された。</li> </ul>
--	---

《結果》

<患者背景>

コホート 1 及びコホート 2 の LEN の経口投与を受けた全患者 72 例が 1 回目の LEN の皮下投与を受け、70 例（コホート 1：36 例、コホート 2：34 例）が 26 週後に 2 回目、36 例（コホート 1：34 例、コホート 2：2 例）が 52 週後に 3 回目の LEN を皮下投与した。

コホート 1 の患者のベースラインの疾患特性は多剤治療歴を有する患者集団のプロファイルと一致しており、前治療で使用した ARV 薬の数の中央値は 9（範囲：2～24）、75.0%（27 例）の患者が CD4 細胞数 200 cells/ $\mu$ L 未満であった。LEN 群とプラセボ群との間で、ベースライン時の HIV-1 RNA 量、HIV-1 RNA 量のカテゴリ（100,000 copies/mL 以下及び 100,000 copies/mL 超）、CD4 細胞数及び CD4 細胞の割合に差が認められたが、事前に規定したサブグループ解析及び感度分析から、観察されたこれら群間での差は、有効性データの解釈に影響を及ぼさないことが示された。コホート 2 の患者のベースラインの疾患特性は、コホート 1 の患者と概ね同様であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性（安全性解析対象集団）

	コホート 1			コホート 2 (N=36)	全体 (N=72)
	LEN群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)	コホート1全体 (N=36)		
年齢*1 (歳)	55 (24, 71)	54 (27, 59)	54 (24, 71)	49 (23, 78)	52 (23, 78)
性別 [例数 (%)]					
男性	17 (70.8%)	9 (75.0%)	26 (72.2%)	28 (77.8%)	54 (75.0%)
女性	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	8 (22.2%)	18 (25.0%)
人種 [例数 (%)]					
黒人	10 (41.7%)	6 (54.5%)	16 (45.7%)	11 (30.6%)	27 (38.0%)
白人	12 (50.0%)	4 (36.4%)	16 (45.7%)	13 (36.1%)	29 (40.8%)
アジア人	2 ( 8.3%)	1 ( 9.1%)	3 ( 8.6%)	12 (33.3%)	15 (21.1%)
非特定	0	1	1	0	1
BMI*2 (kg/m <sup>2</sup> )	26.0 (5.38)	24.8 (4.58)	25.6 (5.09)	26.5 (5.76)	26.1 (5.42)
HIV-1 RNA 量*3 (log <sub>10</sub> copies/mL)					
平均値 (SD)	3.97 (0.922)	4.87 (0.393)	4.27 (0.890)	4.07 (1.158)	4.17 (1.031)
中央値 (四分位範囲)	4.19 (3.20, 4.57)	4.93 (4.46, 5.26)	4.50 (4.08, 4.89)	4.49 (3.28, 4.90)	4.49 (3.51, 4.90)

	コホート 1			コホート 2 (N=36)	全体 (N=72)
	LEN群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)	コホート1全体 (N=36)		
HIV-1 RNA 量のカテゴリ [例数 (%)]					
≤100,000 copies/mL	23 (95.8%)	6 (50.0%)	29 (80.6%)	29 (80.6%)	58 (80.6%)
>100,000 copies/mL	1 (4.2%)	6 (50.0%)	7 (19.4%)	7 (19.4%)	14 (19.4%)
CD4 細胞数 (cells/μL)					
199 (166.1)	85 (62.9)	161 (149.5)	258 (273.4)	210 (224.2)	
平均値 (SD)	199 (166.1)	85 (62.9)	161 (149.5)	258 (273.4)	210 (224.2)
中央値 (四分位範囲)	172 (99, 248)	85 (39, 109)	127 (79, 201)	195 (56, 392)	150 (76, 286)
CD4 細胞数のカテゴリ [例数 (%)]					
< 50 cells/μL	3 (12.5%)	4 (33.3%)	7 (19.4%)	9 (25.0%)	16 (22.2%)
≥ 50 cells/μL < 200 cells/μL	13 (54.2%)	7 (58.3%)	20 (55.6%)	10 (27.8%)	30 (41.7%)
≥ 200 cells/μL < 350 cells/μL	6 (25.0%)	1 ( 8.3%)	7 (19.4%)	8 (22.2%)	15 (20.8%)
≥ 350 cells/μL < 500 cells/μL	1 ( 4.2%)	0	1 ( 2.8%)	4 (11.1%)	5 ( 6.9%)
≥ 500 cells/μL	1 ( 4.2%)	0	1 ( 2.8%)	5 (13.9%)	6 ( 8.3%)
CD4 の割合*2 (%)	10.8% (7.77)	5.9% (4.12)	9.2% (7.11)	11.5% (8.62)	10.3% (7.93)
前治療で使用した ARV 薬の数*1	9 (2, 24)	9 (3, 22)	9 (2, 24)	13 (3, 25)	11 (2, 25)
主要なクラスで 2 剤以上に耐性を示した患者 [例数 (%)]					
NRTI	23 (95.8%)	12 (100.0%)	35 (97.2%)	36 (100.0%)	71 (98.6%)
NNRTI	22 (91.7%)	12 (100.0%)	34 (94.4%)	36 (100.0%)	70 (97.2%)
PI	20 (83.3%)	8 ( 66.7%)	28 (77.8%)	30 ( 83.3%)	58 (80.6%)
INSTI	20 (83.3%)	7 ( 58.3%)	27 (75.0%)	23 ( 63.9%)	50 (69.4%)
主要な 4 つのクラス すべて	14 (58%)	3 ( 25%)	17 (47%)	16 ( 44%)	33 (46%)
EI に対する耐性を示した患者 [例数 n/N (%)] *4					
Enfuvirtide*5	2/23 (9%)	3/10 (30%)	5/33 (15%)	0/25	5/58 (9%)
Fostemsavir*5	5/23 (22%)	5/10 (50%)	10/33 (30%)	7/21 (33%)	17/54 (31%)
Ibalizumab*5	8/23 (35%)	3/10 (30%)	11/33 (33%)	6/25 (24%)	17/58 (29%)
マラビロク*6	19/24 (79%)	8/11 (73%)	27/35 (77%)	14/26 (54%)	41/61 (67%)
OBR の構成 [例数 (%)]					
NRTI	23 (96%)	9 (75%)	32 (89%)	29 (81%)	61 (85%)
INSTI*7	16 (67%)	9 (75%)	25 (69%)	22 (61%)	47 (65%)
PI*7	12 (50%)	9 (75%)	21 (58%)	24 (67%)	45 (63%)
NNRTI	6 (25%)	5 (42%)	11 (31%)	14 (39%)	25 (35%)
Ibalizumab*5	9 (38%)	3 (25%)	12 (33%)	5 (14%)	17 (24%)
マラビロク	2 ( 8%)	4 (33%)	6 (17%)	4 (11%)	10 (14%)
Fostemsavir*5	3 (13%)	0	3 ( 8%)	5 (14%)	8 (11%)
Enfuvirtide*5	1 ( 4.2%)	2 (17%)	3 ( 8%)	2 ( 6%)	5 ( 7%)
OBR の総合感受性 スコア (OSS)、[中央値] *8	2.0	1.5	2.0	2.0	2.0
OBR における完全な活性を示す薬剤数 (fully active drugs) [例数 (%)]					
0	4 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (16.7%)	6 (16.7%)	12 (16.7%)

	コホート 1			コホート 2 (N=36)	全体 (N=72)
	LEN群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)	コホート1全体 (N=36)		
1	7 (29.2%)	6 (50.0%)	13 (36.1%)	13 (36.1%)	26 (36.1%)
2	9 (37.5%)	1 (8.3%)	10 (27.8%)	10 (27.8%)	20 (27.8%)
≥3	4 (16.7%)	3 (25.0%)	7 (19.4%)	7 (19.4%)	14 (19.4%)

BMI : Body mass index = [体重 (kg) / 身長 (cm)<sup>2</sup>] × 10,000、EI : 侵入阻害剤

OSS : Overall susceptibility score

\*1 中央値 (範囲)

\*2 平均値 (SD)

\*3 コホート 2 の患者 2 例は、スクリーニング時に HIV-1 RNA が 400 copies/mL 超であったが、ベースライン時には 50 copies/mL 未満であった。

\*4 患者 72 例は EI に対する感受性試験を受けた。これらの薬剤について利用可能なデータを有する患者を分母で表す。

\*5 国内未承認薬

\*6 マラビロクに対する感受性は、Trofile co-receptor tropism assay (Monogram Biosciences, South San Francisco, CA, USA) を用いて評価され、この assay により、マラビロクの活性が coreceptor (CCR5、CXCR4、又は dual mix) に基づくかどうかを示される。

\*7 患者 72 例中 24 例 (33%) はドルテグラビルを 1 日 2 回服用し、72 例中 22 例 (31%) はブーストされたダルナビルを 1 日 2 回服用した。

\*8 薬剤感受性スコア (遺伝子型、表現型、及び全体 ; 完全な場合は 1、部分的な場合は 0.5、感受性なしの場合は 0) は、独自のアルゴリズムに基づいて決定した。過去の耐性報告については、治験担当医師によって提供されたデータから得た。OBR の総合感受性スコアは、個々のスコアの合計であった。

<有効性>

並行群間比較期終了時 (Day15) における HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合 (コホート 1) (主要評価項目)

コホート 1 の 14 日間の並行群間比較期終了時 (Day15) に、HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合は、LEN 群で 87.5% (21/24 例)、プラセボ群で 16.7% (2/12 例) であった。群間差 (95%CI) は 70.8% (34.9%~90.0%) であり、プラセボ群に対する LEN 群の優越性が検証された (p<0.0001、Fisher の正確確率検定)。

並行群間比較期終了時 (Day15) における  
HIV-1 RNA 量がベースラインから 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合 (FAS)

	LEN 群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)
HIV-1 RNA 量が 0.5 log <sub>10</sub> copies/mL 以上減少した患者の割合	87.5% (21/24 例)	16.7% (2/12 例)
群間差 (95%CI) *	70.8% (34.9%~90.0%)	
p 値	<0.0001	

\* 二逆転片側検定による非条件付正確法 (Chan and Zhang 法)

FDA スナップショットアルゴリズムによる Week26 及び Week52 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満である患者の割合 (コホート 1) (副次評価項目)

FDA スナップショットアルゴリズムによるコホート 1 における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満である患者の割合 (95%CI) は、Week26 時点でそれぞれ 80.6% (64.0%~91.8%)、88.9% (73.9%~96.9%)、Week52 時点でそれぞれ 83.3% (67.2%~93.6%)、86.1% (70.5%~95.3%) あった。

FDA スナップショットアルゴリズムによるコホート 1 における Week26 及び Week52 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満である患者の割合 (FAS)

		LEN群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)	コホート1全体 (N=36)
Week26	HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合	87.5% (21/24 例)	66.7% (8/12 例)	80.6% (29/36 例)
	95%CI*	67.6%~97.3%	34.9%~90.1%	64.0%~91.8%
	HIV-1 RNA 量 < 200 copies/mL の患者の割合	95.8% (23/24 例)	75.0% (9/12 例)	88.9% (32/36 例)
	95%CI*	78.9%~99.9%	42.8%~94.5%	73.9%~96.9%
	HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL の患者の割合	12.5% (3/24 例)	33.3% (4/12 例)	19.4% (7/36 例)
	HIV-1 RNA 量 ≥ 200 copies/mL の患者の割合	4.2% (1/24 例)	25.0% (3/12 例)	11.1% (4/36 例)
Week52	HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合	87.5% (21/24 例)	75.0% (9/12 例)	83.3% (30/36 例)
	95%CI*	67.6%~97.3%	42.8%~94.5%	67.2%~93.6%
	HIV-1 RNA 量 < 200 copies/mL の患者の割合	91.7% (22/24 例)	75.0% (9/12 例)	86.1% (31/36 例)
	95%CI*	73.0%~99.0%	42.8%~94.5%	70.5%~95.3%
	HIV-1 RNA 量 ≥ 50 copies/mL の患者の割合	8.3% (2/24 例)	25.0% (3/12 例)	13.9% (5/36 例)
	HIV-1 RNA 量 ≥ 200 copies/mL の患者の割合	4.2% (1/24 例)	25.0% (3/12 例)	11.1% (4/36 例)

Week26 の評価時期：26 週の範囲は Day184 から Day232 まで (両端日を含む) であった。

Week52 の評価時期：52 週の範囲は Day324 から Day414 まで (両端日を含む) であった。

LEN 注射剤による治験中の HIV-1 RNA は、LEN 注射剤の最終投与日から 28 週間まで、及び再開時の LEN 経口剤の初回投与時又はその前に採取された HIV-1 RNA と定義された。結果が得られない場合、LEN 経口剤による治験中の HIV-1 RNA は、LEN 経口剤の初回投与後の翌日以降、及び患者が LEN 経口剤を中止した場合は LEN 経口剤の最終投与から 7 日間と定義された。

\* 患者割合の 95%CI は、Exact 法に基づいて算出した。



FDA スナップショットアルゴリズムによる Week26 及び Week52 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満である患者の割合 (コホート 2) (その他の評価項目)  
 FDA スナップショットアルゴリズムによるコホート 2 における HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満である患者の割合 (95%CI) は、Week26 時点でそれぞれ 80.6% (64.0%～91.8%)、86.1% (70.5%～95.3%)、Week52 時点でそれぞれ 72.2% (54.8%～85.8%)、77.8% (60.8%～89.9%) であった。

FDA スナップショットアルゴリズムによるコホート 2 における Week26 及び Week52 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満及び 200 copies/mL 未満である患者の割合 (FAS)

	Week26 (N=36)	Week52 (N=36)
HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合	80.6% (29/36 例)	72.2% (26/36 例)
95%CI*	64.0%～91.8%	54.8%～85.8%
HIV-1 RNA 量 < 200 copies/mL の患者の割合	86.1% (31/36 例)	77.8% (28/36)
95%CI*	70.5%～95.3%	60.8%～89.9%

Week26 の評価時期：26 週の範囲は Day184 から Day232 まで (両端日を含む) であった。

Week52 の評価時期：52 週の範囲は Day324 から Day414 まで (両端日を含む) であった。

LEN 注射剤による治験中の HIV-1 RNA は、LEN 注射剤の最終投与日から 28 週間まで、及び再開時の LEN 経口剤の初回投与時又はその前に採取された HIV-1 RNA と定義された。結果が得られない場合、LEN 経口剤による治験中の HIV-1 RNA は、LEN 経口剤の初回投与後の翌日以降、及び患者が LEN 経口剤を中止した場合は LEN 経口剤の最終投与から 7 日間と定義された。

\* 患者割合の 95%CI は、Exact 法に基づいて算出した。

#### Week26 及び Week52 時点での HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化

(コホート 1 及びコホート 2) (その他の評価項目)

コホート 1 及び 2 の患者のベースライン時の HIV-1 RNA の平均値 (SD) は、それぞれ 4.17 (0.893) log<sub>10</sub> copies/mL、4.07 (1.158) log<sub>10</sub> copies/mL であった。コホート 1 及び 2 の患者の HIV-1 RNA 量のベースラインからの平均変化量 (SD) は、Week26 時点でそれぞれ -2.58 (1.040) log<sub>10</sub> copies/mL、-2.47 (1.333) log<sub>10</sub> copies/mL、Week52 時点でそれぞれ -2.57 (1.009) log<sub>10</sub> copies/mL、-2.42 (1.333) log<sub>10</sub> copies/mL であった。

		ベースラインの HIV-1 RNA 量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	HIV-1 RNA 量のベースラインからの 平均変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL)	
			Week26	Week52
コホート 1	LEN 群	3.97 (0.922) [n=24]	-2.52 (1.057) [n=24]	-2.53 (0.972) [n=23]
	プラセボ群	4.56 (0.712) [n=12]	-2.69 (1.042) [n=12]	-2.63 (1.118) [n=12]
	全体	4.17 (0.893) [n=36]	-2.58 (1.040) [n=36]	-2.57 (1.009) [n=35]
コホート 2		4.07 (1.158) [n=36]	-2.47 (1.333) [n=34]	-2.42 (1.333) [n=32]

平均値 (±SD) [n 数]

ベースライン値は、LEN の初回投与日/時間以前に収集され、入手可能であったデータのうち、最新のデータに基づく。

#### Week26 及び Week52 時点での CD4 細胞数のベースラインからの変化

(コホート 1 及びコホート 2) (その他の評価項目)

コホート 1 及び 2 の患者のベースライン時の CD4 細胞数の平均値 (SD) は、それぞれ 166 (157.0) cells/μL、258 (273.4) cells/μL であった。コホート 1 及び 2 の患者の CD4 細胞数のベースラインからの平均変化量 (SD) は、Week26 時点でそれぞれ 81 (105.4) cells/μL、97 (108.9) cells/μL、Week52 時点でそれぞれ 82 (115.3) cells/μL、113 (117.9) cells/μL であった。

		ベースラインの CD4 細胞数 (cells/ $\mu$ L)	CD4 細胞数のベースラインからの 平均変化量 (cells/ $\mu$ L)	
			Week26	Week52
コホート 1	LEN 群	199 (166.1) [n=24]	68 ( 80.1) [n=22]	75 (129.6) [n=23]
	プラセボ群	99 (115.9) [n=12]	105 (141.8) [n=12]	97 ( 84.6) [n=12]
	全体	166 (157.0) [n=36]	81 (105.4) [n=34]	82 (115.3) [n=35]
コホート 2		258 (273.4) [n=36]	97 (108.9) [n=33]	113 (117.9) [n=31]

平均値 (±SD) [n 数]

ベースライン値は、LEN の初回投与日/時間以前に収集され、入手可能であったデータのうち、最新のデータに基づく。

#### <サブグループ解析>

FDA スナップショットアルゴリズムによる Week26 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、50 歳未満、女性、ベースラインの CD4 細胞数が 200 cells/ $\mu$ L 以上、ベースラインの HIV-1 RNA 量が 100,000 copies /mL 以下の患者で数値上高かった。

#### Week52 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である患者の割合 (コホート 1 及びコホート 2) (FAS)

	コホート 1			コホート 2 (N=36)	全体 (N=72)
	LEN群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)	コホート1全体 (N=36)		
全体*1	21/24 例 (87.5%)	9/12 例 (75.0%)	30/36 例 (83.3%)	26/36 例 (72.2%)	56/72 例 (77.8%)
95%CI	67.6%~97.3%	42.8%~94.5%	67.2%~93.6%	54.8%~85.8%	66.4%~86.7%
年齢 (歳) のカテゴリ [例数 (%)]					
< 50	5/6 例	3/3 例	8/9 例	13/19 例 (68.4%)	21/28 例 (75.0%)
≥ 50	16/18 例 (88.9%)	6/9 例	22/27 例 (81.5%)	13/17 例 (76.5%)	35/44 例 (79.5%)
性別 [例数 (%)]					
男性	14/17 例 (82.4%)	6/9 例	20/26 例 (76.9%)	20/28 例 (71.4%)	40/54 例 (74.1%)
女性	7/7 例	3/3 例	10/10 例 (100.0%)	6/8 例	16/18 例 (88.9%)
ベースラインの CD4 細胞数のカテゴリ [例数 (%)]					
< 200 cells/ $\mu$ L	13/16 例 (81.3%)	8/11 例 (72.7%)	21/27 例 (77.8%)	12/19 例 (63.2%)	33/46 例 (71.7%)
≥ 200 cells/ $\mu$ L	8/8 例	1/1 例	9/9 例	14/17 例 (82.4%)	23/26 例 (88.5%)
ベースラインの HIV-1 RNA 量のカテゴリ [例数 (%)]					
≤ 100,000 copies/mL	20/23 例 (87.0%)	5/6 例	25/29 例 (86.2%)	22/29 例 (75.9%)	47/58 例 (81.0%)
> 100,000 copies/mL	1/1 例	4/6 例	5/7 例	4/7 例	9/14 例 (64.3%)
ベースラインの OBR に基づく総合感受性スコア (OSS) *2 [例数 (%)]					
0~<1	3/4 例	1/2 例	4/6 例	4/5 例	8/11 例 (72.7%)
1~<2	5/6 例	4/5 例	9/11 例	10/11 例	19/22 例

	コホート 1			コホート 2 (N=36)	全体 (N=72)
	LEN群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)	コホート1全体 (N=36)		
≥2	13/14 例 (92.9%)	4/5 例	17/19 例 (89.5%)	12/20 例 (60.0%)	29/39 例 (74.4%)
ベースラインの OBR における完全な活性を示す薬剤数 (fully active drugs) [例数 (%)]					
0	3/4 例	1/2 例	4/6 例	5/6 例	9/12 例 (75.0%)
1	5/7 例	5/6 例	10/13 例 (76.9%)	10/13 例 (76.9%)	20/26 例 (76.9%)
≥2	13/13 例 (100.0%)	3/4 例	16/17 例 (94.1%)	11/17 例 (64.7%)	27/34 例 (79.4%)
ベースラインの INSTI 耐性プロファイルに基づく耐性カテゴリ [例数 (%)]					
INSTI 耐性あり	18/20 例 (90.0%)	4/7 例	22/27 例 (81.5%)	17/23 例 (73.9%)	39/50 例 (78.0%)
INSTI 耐性なし	3/4 例	4/4 例	7/8 例	8/12 例 (66.7%)	15/20 例 (75.0%)
DTG 及び DRV の使用 [例数 (%)]					
DTG 及び DRV 使用	6/6 例	4/6 例	10/12 例 (83.3%)	5/12 例 (41.7%)	15/24 例 (62.5%)
DTG のみ使用	3/4 例	2/2 例	5/6 例	4/6 例	9/12 例 (75.0%)
DRV のみ使用	6/6 例	2/3 例	8/9 例	11/11 例 (100.0%)	19/20 例 (95.0%)
DTG 及び DRV の使用なし	6/8 例	1/1 例	7/9 例	6/7 例	13/16 例 (81.3%)
IMAB 及び FTR の使用 [例数 (%)]					
IMB 及び FTR 使用	1/1 例	0/0 例	1/1 例	2/2 例	3/3 例
IMB のみ使用	7/8 例	2/3 例	9/11 例 (81.8%)	2/3 例	11/14 例 (78.6%)
FTR のみ使用	2/2 例	0/0 例	2/2 例	2/3 例	4/5 例
IMB 及び FTR の使用なし	11/13 例 (84.6%)	7/9 例	18/22 例 (81.8%)	20/28 例 (71.4%)	38/50 例 (76.0%)
IMB 又は FTR のどちらかの使用	10/11 例 (90.9%)	2/3 例	12/14 例 (85.7%)	6/8 例	18/22 例 (81.8%)

DRV : ダルナビル、DTG : ドルテグラビル、IMAB : Ibalizumab (国内未承認薬)、FTR : Fostemsavir (国内未承認薬)

Week52 の評価時期 : 52 週の範囲は Day324 から Day414 まで (両端日を含む) であった。

LEN 注射剤による治験中の HIV-1 RNA は、LEN 注射剤の最終投与日から 28 週間まで、及び再開時の LEN 経口剤の初回投与時又はその前に採取された HIV-1 RNA と定義された。結果が得られない場合、LEN 経口剤による治験中の HIV-1 RNA は、LEN 経口剤の初回投与後の翌日以降、及び患者が LEN 経口剤を中止した場合は LEN 経口剤の最終投与から 7 日間と定義された。

52 週目に HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満であった患者割合の 95%CI は、Exact 法に基づいて算出された。

ベースライン時の OBR は、LEN 初回非盲検投与から試験 28 日目又はそれ以前に開始され、一時的な中断にかかわらず、最低 28 日間使用された治験薬以外の ARV 薬と定義された。

\*1 HIV-1 RNA < 50 copies/mL を満たしていない患者。コホート 1 の 5 例は 52 週時点で HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL であり、1 例は HIV-1 RNA < 50 copies/mL (使用可能な最終データ) で中止した。コホート 2 の 6 例は 52 週目に HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL であり、1 例は HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL (使用可能な最終データ) で中止した。1 例は有害事象又は死亡により中止した。2 例は HIV-1 RNA が 50 copies/mL 未満 (使用可能な最終データ) で中止し、治験薬投与中の 1 例のデータは欠落して

いた。

\*2 個々の患者の総合感受性スコアは、ベースラインの OBR に基づく各スコアの合計である。

#### < ウイルス学的耐性の解析 >

コホート 1 及び 2 に登録された 72 例のベースライン解析の一環として、LEN に対する表現型分析を行い、登録時に LEN 耐性に関連する変異を保有していた患者はいなかった。

72 例中 22 例 (31%) の患者は、Week52 の耐性解析の基準\*を満たしたことから、LEN 耐性に関連する変異が解析された。

Week26 までに、患者 8 例 (11.1%) に LEN 耐性に関連するカプシドタンパク変異が認められた。8 例のうち 6 例 (8.3%) に M66I 変異が認められ、M66I 単一又は N74D、Q67Q/H/K/N、K70K/N/R/S、T107T/C 及び T107A との組み合わせであった。M66I 変異が認められなかった 2 例中 1 例では K70H、A105A/S/T 及び T107T/N、1 例では Q67H と K70R が認められた。

Week52 までに患者 9 例 (13%) に LEN 耐性に関連するカプシドタンパク変異が認められた。Week26 までに変異が認められた患者 8 例に加え、Week52 に患者 1 例に Q67Q/H 変異が認められた。

Week52 までに LEN 耐性に関連するカプシドタンパク変異が認められた患者 9 例は、LEN 耐性発現のリスクが高く、4 例は OBR に完全に有効な薬剤がなく、5 例は OBR (DRV、DTG、FTC、TFV) へのアドヒアランスが不十分であった。

OBR を変更した 2 例及び変更しなかった 2 例の計 4 例は、LEN 使用を維持しながら再抑制 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) した。

6 例は、他の変異と共に M66I 変異が認められ、LEN に対する感受性は、野生型ウイルスと比較して平均 460 倍超の低下を示した。K70H、Q67 H+K70R、Q67Q/H のみの変異が各 1 例に認められ、LEN に対する感受性はそれぞれ平均 304 倍 (データポイント n=2)、14.8 倍 (データポイント n=1)、平均 5.9 倍 (データポイント n=2) の低下を示した。OBR の構成薬剤に対する耐性の出現は 3 例に認められ、ウイルス学的反応の喪失とは関連しなかった。

\* ウイルス学的失敗の確定時点で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上 (4 週時点のウイルス学的効果不十分、最終来院時のウイルス学的リバウンド又はウイルス血症)

Week52 時点までのカプシドタンパク変異発現例

	コホート 1 (N=36)	コホート 2 (N=36)	全体 (N=72)
耐性解析集団	11 (31%)	11 (31%)	22 (31%)
データあり	11 (31%)	11 (31%)	22 (31%)
50 copies/mL 未満に再抑制	4 (11%)	5 (14%)	9 (13%)
最終耐性解析集団 <sup>a</sup>	7 (19%)	6 (17%)	13 (18%)
データあり	7 (19%)	6 (17%)	13 (18%)
カプシドタンパク変異発現あり <sup>b</sup>	4 (11%)	5 (14%)	9 (13%)
M66I	4 (11%)	2 (6%)	6 (8%)
Q67H/K/N	1 (3%)	4 (11%)	5 (7%)
K70H/N/R/S	1 (3%)	3 (8%)	4 (6%)
N74D/H	3 (8%)	0	3 (4%)
A105S/T	3 (8%)	1 (3%)	4 (6%)
T107A/C/N <sup>c</sup>	1 (3%)	4 (11%)	5 (7%)
カプシドタンパク変異発現なし <sup>c</sup>	7 (19%)	6 (17%)	13 (18%)

例数 (%)

- a カプシドタンパク変異が発現していない状態で HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に再抑制された患者は、最終耐性解析集団から除外した。
- b カプシドタンパク変異を発現した 9 例のうち、死亡 1 例及び治験責任医師の判断による投与中止 1 例を除く患者 7 例が治療を継続した。
- c 1 例では、LEN 感受性を失うことなくカプシドに T107A 多型を発現した (野生型と比較したときの倍率変化: 0.6)。他の 1 例では、カプシドに T107S 多型を発現したが、LEN 感受性に影響はなかった (野生型と比較したときの倍率変化: 1.3)。これらの患者は、「カプシドタンパク変異発現なし」のカテゴリにカウントされるが、変異は「T107」の行に集計された。

<安全性>

#### 並行群間比較期の解析

並行群間比較期の有害事象の発現割合は LEN 群 37.5% (9/24 例)、プラセボ群 25.0% (3/12 例) であった。2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は LEN 群の患者 2 例 (8.3%) に発現した悪心であった。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。

並行群間比較期の臨床検査値異常の発現割合は LEN 群 75.0% (18/24 例)、プラセボ群 75.0% (9/12 例) であった。Grade 3 の臨床検査値異常は、LEN 群の患者 3 例 (12.5%) に発現し、クレアチニン増加、非空腹時の高血糖、リパーゼ増加であった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

#### Week52 時点までの解析

コホート 1 及び 2 の患者 72 例に LEN が投与され、有害事象を発現した患者の割合は 95.8% (69/72 例) であった。最もよくみられた上位 3 つの有害事象は、注射部位腫脹 28 例 (38.9%)、注射部位疼痛 27 例 (37.5%) 及び注射部位紅斑 24 例 (33.3%) であった。

治験薬と関連のある有害事象は、患者 50 例 (69.4%) に認められた。主な治験薬と関連のある有害事象は、注射部位腫脹 26 例 (36.1%)、注射部位紅斑及び注射部位疼痛各 22 例 (各 30.6%)、注射部位結節 18 例 (25.0%) であった。治験薬と関連のある注射部位反応 (ISR) が患者 47 例 (65.3%) に認められ、これらの ISR の重症度は、3 例 (4.2%) の Grade 3 の ISR を除き、いずれも Grade 1 又は 2 であった。結節及び硬結を除く初回注射後の注射部位反応の期間中央値は 6 日であった。結節の期間中央値は 227 日、硬結の期間中央値は 113 日であった。

有害事象の大部分は、重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の有害事象は、患者 19 例 (26.4%) [コホート 1: 7 例 (19.4%)、コホート 2: 12 例 (33.3%)] に認められ、うち 5 例 (6.9%) は治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位腫脹 (各 2 例)、免疫再構築炎症反応症候群、腹部膿瘍及び発疹 (各 1 例) であり、腹部膿瘍の有害事象は、二次感染による注射部位の膿瘍であり、患者が注射部位を掻いたことが原因である可能性があった。

重篤な有害事象は患者 10 例 (13.9%) (コホート 1: 6 例、コホート 2: 4 例) に認められ、その内訳は、COVID-19 (2 例)、肛門周囲痛・治癒不良及び肛門扁平上皮癌、腓腫瘍・腹痛・クロストリジウム・ディフィシレ感染及び狭心症、肺炎、浮動性めまい・悪性新生物、大腿骨頸部骨折、敗血症性ショック・腎機能障害及びショック、陰部単純ヘルペス、マイコプラズマ性肺炎・汎血球減少症・脱水・急性呼吸不全 (各 1 例) であったが、いずれも治験薬との関連が認められたものはなかった。

死亡はコホート 2 で悪性新生物を発現した 1 例、低酸素血症性呼吸不全・肺炎を発現した 1 例に認められ、いずれも治験薬との関連は認められなかった。

また、投与中止に至った有害事象は Grade 1 の注射部位結節であり、Week52 での投与後の Week62 に、LEN 皮下注射後の患者 1 例 (1.4%) に認められ、治験薬との関連があると判断された。

いずれかの時点 (患者が LEN の経口投与を中止した場合は、最終投与日から 60 日後まで) で毒性 Grade がベースラインから少なくとも 1 段階悪化と定義した臨床検査値異常の発現率は 97.2% (70/72 例) であった。Grade 3 及び Grade 4 の臨床検査値異常はそれぞれ 25.0% (18/72 例)、6.9% (5/72 例) であった。2 例以上で報告された Grade 3 以上の臨床検査値異常は、クレアチニンクリアランス又は推定糸球体濾過量の低下 16.7% (12/72 例)、クレアチニン増加 12.5% (9/72 例)、尿糖 (ディップスティック法) 5.6% (4/72 例)、高血糖 (空腹時) 5.3% (3/57 例)、高血糖 (非空腹時) 4.6% (3/65 例)、尿蛋白 (ディップスティック法) 4.2% (3/72 例)、ALT 増加、AST 増加、直接ビリルビン増加が各 2.8% (2/72 例) であった。Grade 4 の臨床検査値異常は 5 例の患者に AST 増加、クレアチニン増加各 2.8% (2/72 例)、空腹時高血糖 1.8% (1/72 例) が認められた。これらの臨床検査値異常は、一過性のもの、ベースラインに戻ったもの、服用を中止せず改善したもの、又は糖尿病、アルコール乱用、ウイルス性肝炎のような基礎疾患に起因するものであった。

<治療失敗に至ったレジメン>

コホート 1 及びコホート 2 の患者の治療失敗に至ったレジメンの構成は、PI、INSTI のような多剤耐性を持つ HIV 感染症患者のレジメンに特徴的であった。コホート 1 の患者 36 例のうち 6 例 (16.7%) は、治療失敗に至ったレジメンを継続した。

治療失敗に至ったレジメン

	治療失敗に至ったレジメン (N=72)
ARV 薬	
NRTI	82%
INSTI	68%
PI	63%
NNRTI	31%
Ibalizumab* <sup>1</sup>	19%
マラビロク	14%
Fostemsavir* <sup>1</sup>	6%
Enfuvirtide* <sup>1</sup>	6%
完全な活性を示す薬剤数 (fully active drugs) 0/1/≥2	42%/36%/22%
OSS* <sup>2</sup> (中央値)	1

\*1 国内未承認薬

\*2 OSS は独自のアルゴリズムで計算され、過去の耐性報告から提供されたスコア付けのためのデータである。OSS 1 は完全な感受性、0.5 は部分的な感受性、0 は感受性がないことを示す。OBR の OSS は個々のスコアの合計である。

<LEN の経口投与を受けた全患者 72 例の OBR>

患者 No.	NRTI				NNRTI			PI		INSTI			EI			
1		FTC		TDF										IBA		
2		FTC		TAF					DRV		DTG			IBA	MVC	ENF
3		FTC		TAF					DRV		DTG					
4		FTC		TAF		DOR				BIC					MVC	
5		FTC		TAF		DOR			DRV		DTG					
6		FTC		TAF							DTG					
7		FTC	ABC	TAF					DRV		DTG			IBA		
8		FTC		TAF		DOR				BIC				IBA		ENF
9							RPV		DRV		DTG					
10		FTC		TAF					DRV					IBA		
11		FTC		TAF					DRV							
12						DOR			DRV							
13	3TC								DRV		DTG				MVC	ENF
14		FTC		TAF		DOR				BIC				IBA		
15	3TC						RPV							IBA	MVC	
16		FTC		TAF					DRV							
17		FTC		TAF					DRV							
18		FTC		TAF						BIC				IBA		
19		FTC		TAF						BIC						
20						DOR					DTG					
21		FTC		TAF					DRV		DTG					
22				TDF					DRV		DTG					
23	3TC		ABC								DTG			IBA		
24		FTC		TAF						BIC						

患者 No.	NRTI				NNRTI			PI		INSTI			EI		
		FTC	ABC	TDF					DRV						
25		FTC	ABC	TDF					DRV						
26		FTC		TAF					DRV		DTG			IBA	
27		FTC		TAF									FTR		
28		FTC		TAF					DRV	BIC					MVC
29		FTC		TDF					DRV		DTG				
30	3TC			TDF	AZT				DRV						
31		FTC		TAF		DOR			DRV						ENF*
32	3TC										DTG			IBA	MVC
33		FTC		TAF							DTG		FTR		
34						DOR					DTG				
35		FTC		TAF					DRV		DTG		FTR	IBA	
36				TDF					DRV		DTG				
37				TDF					DRV		DTG				
38		FTC		TAF		DOR				BIC					
39		FTC		TAF		DOR			DRV						
40						DOR					DTG				
41		FTC		TAF				FPV			DTG			IBA	
42		FTC		TDF							DTG				
43		FTC		TDF					DRV		DTG				
44		FTC		TAF						BIC					
45		FTC		TDF					DRV		DTG				
46		FTC		TAF		DOR			DRV					IBA	MVC
47	3TC			TDF					DRV						
48		FTC		TAF		DOR			DRV						
49		FTC		TAF					DRV						
50									DRV		DTG				
51		FTC		TAF		DOR			DRV				FTR		
52		FTC		TAF					DRV				FTR		
53									DRV						MVC
54		FTC		TAF		DOR			DRV						
55		FTC		TAF			ETV		DRV		DTG				ENF
56						DOR							FTR	IBA	
57		FTC		TAF					DRV		DTG				MVC
58									DRV		DTG				MVC ENF
59				TDF					DRV		DTG				
60									DRV		DTG			IBA	
61				TDF					DRV		DTG				
62		FTC		TDF							DTG				
63		FTC		TAF						BIC					
64						DOR					DTG				
65		FTC		TDF					DRV						
66		FTC		TAF			RPV				DTG				
67		FTC		TDF					DRV		DTG				
68		FTC		TAF					DRV	BIC	DTG				
69		FTC		TDF			RPV		DRV			RAL			
70	3TC			TDF		DOR									
71		FTC		TDF									FTR	IBA	
72		FTC		TAF		DOR							FTR		

患者 No.	NRTI					NNRTI			PI		INSTI			EI			
OBR 総数 (%)	7 (10)	49 (68)	3 (4)	57 (79)	1 (1)	19 (26)	1 (1)	4 (6)	1 (1)	44 (61)	11 (15)	36 (50)	1 (1)	8 (11)	17 (24)	10 (14)	6 (8)

EI：侵入阻害剤

3TC：ラミブジン、FTC：エムトリシタピン、ABC：アバカビル、TAF：テノホビル アラフェナミド、TDF：テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、AZT：ジドブジン、DOR：ドラビリン、ETV：エトラビリン、RPV：リルピビリン、FPV：ホスアンプレナビル、DRV：ダルナビル、BIC：ビクテグラビル、DTG：ドルテグラビル、RAL：ラルテグラビル、FTR：Fostemsavir（国内未承認薬）、IBA：Ibalizumab（国内未承認薬）、MVC：マラビロク、ENF：Enfuvirtide（国内未承認薬）

\*No.31の患者は1週間後にENFの投与を中止した。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

「VII-10-(1) 腎機能障害患者」、「VIII-10-(2) 肝機能障害患者」の項参照

## (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  
一般使用成績調査（策定中）  
妊婦に対する特定使用成績調査（策定中）

## 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」の項参照



## (7) その他

ART 未治療の HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験<sup>10)</sup> :  
54 週間の中間報告)

目的	ART 未治療の HIV-1 感染症患者を対象とし、LEN と他の ARV 薬を併用したときの有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同
対象	ART 未治療の HIV-1 感染症患者 183 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ARV 薬未治療 (スクリーニング後 1 ヶ月以内に ARV 薬未使用) の患者</li> <li>・ 18 歳以上の患者</li> <li>・ スクリーニング時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 200 copies/mL 以上、CD4 細胞数が 200 cells/<math>\mu</math>L 以上の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ スクリーニング前 30 日以内に急性治療を必要とする日和見疾患、非経口抗生物質又は抗真菌療法を必要とする活動性の重篤な感染症 (HIV-1 感染症を除く)、又は急性肝炎に罹患した患者</li> <li>・ 活動性結核感染症、急性期治療を必要とする活動性悪性腫瘍 (局所皮膚カポジ肉腫を除く) に罹患している患者</li> <li>・ HBV 表面抗原陽性又は/かつ HBV コア抗体陽性、HBV 表面抗体陰性の B 型肝炎ウイルスに感染した患者</li> <li>・ C 型肝炎ウイルス抗体陽性かつ HCV RNA が検出されている患者</li> <li>・ 過去又は現在、非代償性肝硬変の腹水、脳症、静脈瘤出血の臨床徴候のある患者</li> <li>・ スクリーニング時に臨床的に有意な心電図異常のみられた患者</li> <li>・ スクリーニング時の臨床検査値で以下のいずれかに該当した患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. eGFR <math>\leq</math> 50 mL/min (Cockcroft-Gault の式を用いてクレアチニンクリアランスを推定)</li> <li>b. ALT が基準範囲上限の 5 倍超</li> <li>c. 直接ビリルビンが基準範囲上限の 1.5 倍超</li> <li>d. 血小板数 <math>&lt;</math> 5 万/mm<sup>3</sup></li> <li>e. ヘモグロビン <math>&lt;</math> 8.0 g/dL</li> </ul> </li> </ul>
試験方法	<p>グループ 1 からグループ 4 の 4 つの投与群に無作為割付け (2 : 2 : 2 : 1) した。また、スクリーニング時の HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超) による層別無作為化を実施した。</p> <p><u>グループ 1 [(LEN 皮下投与群 (F/TAF<math>\rightarrow</math>TAF))]</u></p> <p>グループ 1 は、導入期と維持期から構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 導入期 (1 日目~27 週) : Day1 及び Day2 に LEN 600 mg (300 mg 錠<math>\times</math>2)、Day8 に LEN 300 mg (300 mg 錠<math>\times</math>1) を経口投与。Day1 から F/TAF (200/25 mg) を 1 日 1 回 28 週間経口投与<sup>a</sup>。Day15 に LEN 927 mg (309 mg/mL 注射剤 1.5 mL を 2 カ所) を皮下投与。</li> <li>・ 維持期 (28 週~80 週) : 28 週目に LEN 927 mg (309 mg/mL 注射剤 1.5 mL を 2 カ所) を、以降 6 ヶ月 (26 週) 毎に皮下投与。TAF25 mg を 1 日 1 回経口投与<sup>a</sup>。</li> </ul> <p><u>グループ 2 [LEN 皮下投与群 (F/TAF<math>\rightarrow</math>BIC)]</u></p> <p>グループ 2 は、導入期と維持期から構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 導入期 (1 日目~27 週) : Day1 及び Day2 に LEN 600 mg (300 mg 錠<math>\times</math>2)、Day8 に LEN 300 mg (300 mg 錠<math>\times</math>1) を経口投与。Day1 から F/TAF (200/25 mg) を 1 日 1 回 28 週間経口投与<sup>a</sup>。Day15 に LEN 927 mg (309 mg/mL 注射剤 1.5 mL を 2 カ所) を皮下投与。</li> <li>・ 維持期 (28 週~80 週) : Week28 に LEN 927 mg (309 mg/mL 注射剤 1.5 mL を 2 カ所) を、以降 6 ヶ月 (26 週) 毎に皮下投与。BIC75 mg を 1 日 1 回経口投与<sup>a</sup>。</li> </ul> <p><u>グループ 3 (LEN 経口投与群)</u></p> <p>(1 日目~80 週) : Day1 及び Day2 に LEN 600 mg (300 mg 錠<math>\times</math>2)、Day3 以降は LEN 50 mg (50 mg 錠<math>\times</math>1) を経口投与。F/TAF (200/25 mg) を 1 日 1 回経口投与。</p> <p><u>グループ 4 (B/F/TAF 投与群)</u></p> <p>(1 日目~80 週) : B/F/TAF (50/200/25 mg) を 1 日 1 回経口投与。</p> <p>グループ 4 の患者は 80 週で試験を完了とした。グループ 1~3 は、希望に応じ、80 週以降も治験薬の投与を継続することができた。すべての薬剤は食事に関係なく投与された。</p>

	<p>a: グループ 1 又は 2 の患者は、Week16 及び Week22 に HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であった場合、Week28 に F/TAF を中止し、それぞれ TAF 又は BIC の連日経口投与を開始した。HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者は 28 週までに治験薬を中止した。</p>
試験期間	80 週間
主要評価項目	FDA スナップショットアルゴリズムによる Week54 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FDA スナップショットアルゴリズムによる Week28 及び Week38 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合</li> <li>• Week28、Week38 及び Week54 時点の HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化</li> <li>• Week28、Week38 及び Week54 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化 等</li> </ul>
解析計画	<p>全体で、183 例の患者が無作為化され、うち 182 例の患者が治験薬を 1 回以上投与された。</p> <p><b>有効性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬を 1 回以上投与された全患者を FAS とし、主要評価項目である Week54 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満である患者の割合について解析を行った。</li> <li>• LEN 全体群 (グループ 1~3) では、各群 50 症例のサンプルサイズを選択し、Week54 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満であると推定した。本試験は探索的な第 II 相試験であるため、サンプルサイズは実施可能な観点と過去に行われた同様の試験経験に基づいて選択された。</li> <li>• LEN 全体群 (グループ 1~3) と B/F/TAF 投与群 (グループ 4) の奏効率の差について、ベースラインの HIV-1 RNA 量 (100,000 copies/mL 以下又は 100,000 copies/mL 超) で層別化した標準近似法を用いて、SAS ソフトウェア (version 9.4) による点推定値と 95%CI が得られた。治療群比較については、ベースラインの HIV-1 RNA 量で層別化した両側 CMH 試験を用いて、名目上の p 値が示された。</li> <li>• 主要評価項目と同様の方法で、副次評価項目である Week28 及び Week38 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合について解析した。</li> <li>• HIV-1 RNA 量と CD4 細胞数のベースラインからの変化は、記述統計学を用いて要約された。</li> <li>• 投与群間の log<sub>10</sub> HIV-1 RNA 量と CD4 細胞数のベースラインからの変化の差、及びそれに関連する 95%CI は、ベースライン時の HIV-1 RNA 量を調整した分散分析 (ANOVA) モデルを用いて、構築された。</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬を 1 回以上投与された全患者を安全性解析対象集団とした。</li> <li>• 解析には、患者から収集されたすべてのデータが含まれた。</li> <li>• LEN 皮下投与群 (グループ 1 及び 2) については、初回投与日以降に収集されたすべての安全性データが含まれた。LEN の経口投与を中止した患者については、LEN の最終投与から 60 日後までに収集されたデータのみが含まれた。</li> <li>• LEN 経口投与群 (グループ 3) 及び B/F/TAF 投与群 (グループ 4) については、初回投与日以降及び最終投与日からそれぞれ 60 日及び 30 日後までに収集されたすべて</li> </ul>

	<p>ての安全性データが含まれた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• すべてのデータは、投与群別に要約された。</li> <li>• 有害事象名は MedDRA Version 23.1 でコード化された。</li> <li>• 臨床検査値異常の重症度 Grade は、Division of AID Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (corrected Version 2.1, dated July 2017) により定義した。試験治療下で発現した臨床検査値異常は、投与群別に要約された。</li> <li>• LEN 皮下投与群（グループ 1 及び 2）で発現した臨床検査値異常は、ベースライン後のいずれかの時点で毒性 Grade がベースラインから少なくとも 1 段階悪化と定義され、LEN の経口投与を中止した患者については、LEN の最終投与から 60 日後までに収集されたデータが含まれた。</li> <li>• LEN 経口投与群（グループ 3）及び B/F/TAF 投与群（グループ 4）で発現した臨床検査値異常は、治験薬の最終投与日からそれぞれ 60 日及び 30 日後までのいずれかの時点で毒性 Grade がベースラインから少なくとも 1 段階悪化と定義された。</li> <li>• ベースラインデータが欠落している場合、少なくとも Grade 1 の発現は、治療中の発現とみなされた。ベースライン後の Grade 3 以上の臨床検査値異常は臨床検査項目ごとに要約された。</li> </ul>
--	---

B/F/TAF : ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド、BIC : ビクテグラビル、F/TAF : エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド、TAF : テノホビル アラフェナミド

《結果》

＜患者背景＞

患者の大部分が男性（93.4%、182例中170例）で、年齢の中央値は29歳（範囲：19～72歳）であった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で概ね同様であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性、疾患特性（安全性解析対象集団）

	グループ1	グループ2	グループ3	グループ1～3	グループ4	全体
	LEN皮下投与群 (F/TAF→TAF) (N=52)	LEN皮下投与群 (F/TAF→BIC) (N=53)	LEN経口投与群 (N=52)	LEN全体群 (N=157)	B/F/TAF投与群 (N=25)	
年齢*1（歳）	31 (19、61)	28 (19、56)	28 (19、72)	29 (19、72)	29 (21、61)	29 (19、72)
性別 [例数 (%) ]						
男性	47 (90.4%)	52 (98.1%)	46 (88.5%)	145 (92.4%)	25 (100.0%)	170 (93.4%)
女性	5 (9.6%)	1 (1.9%)	6 (11.5%)	12 (7.6%)	0	12 (6.6%)
BMI*2 (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 (7.82)	26.2 (5.90)	26.6 (5.67)	26.7 (6.51)	27.1 (6.05)	26.8 (6.43)
HIV-1 RNA 量*2 (log <sub>10</sub> copies/mL)	4.18 (0.672)	4.35 (0.670)	4.33 (0.722)	4.29 (0.688)	4.35 (0.780)	4.30 (0.700)
HIV-1 RNA 量のカテゴリ [例数 (%) ]						
≤100,000 copies/mL	47 (90.4%)	44 (83.0%)	43 (82.7%)	134 (85.4%)	21 (84.0%)	155 (85.2%)
>100,000 copies/mL	5 (9.6%)	9 (17.0%)	9 (17.3%)	23 (14.6%)	4 (16.0%)	27 (14.8%)
CD4 細胞数*2 (cells/μL)	506 (297.0)	490 (209.9)	470 (221.7)	489 (244.6)	534 (260.0)	495 (246.5)
CD4 細胞数のカテゴリ [例数 (%) ]						
<50 cells/μL	0	0	0	0	0	0
≥50 cells/μL	0	1 (1.9%)	3 (5.8%)	4 (2.5%)	0	4 (2.2%)
<200 cells/μL	17 (32.7%)	15 (28.3%)	16 (30.8%)	48 (30.6%)	4 (16.0%)	52 (28.6%)
≥200 cells/μL	17 (32.7%)	15 (28.3%)	15 (28.8%)	47 (29.9%)	11 (44.0%)	58 (31.9%)
<350 cells/μL	18 (34.6%)	22 (41.5%)	18 (34.6%)	58 (36.9%)	10 (40.0%)	68 (37.4%)
≥350 cells/μL	18 (34.6%)	22 (41.5%)	18 (34.6%)	58 (36.9%)	10 (40.0%)	68 (37.4%)
≥500 cells/μL	18 (34.6%)	22 (41.5%)	18 (34.6%)	58 (36.9%)	10 (40.0%)	68 (37.4%)
CD4 の割合*2 (%)	24.2% (9.92)	24.1% (8.04)	22.7% (8.28)	23.7% (8.75)	26.2% (8.18)	24.0% (8.70)

F/TAF：エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミド、TAF：テノホビル アラフェナミド、BIC：ビクテグラビル

BMI：Body mass index = [体重 (kg) / 身長 (cm)<sup>2</sup>] × 10,000

\*1 中央値 (範囲)

\*2 平均値 (SD)

<有効性>

Week54 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 (主要評価項目)

FDA スナップショットアルゴリズムによる Week54 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、各群でほぼ同じであり、LEN 全体群 (グループ 1~3) と B/F/TAF 投与群 (グループ 4) との間に有意差は認められなかった。

HIV-1 RNA 量のカットオフ値を 50 copies/mL とした Week54 時点のウイルス学的転帰 (FDA のスナップショットアルゴリズム) (FAS)

	グループ1	グループ2	グループ3	グループ 1~3	グループ 4
	LEN 皮下投与群 (F/TAF→TAF) (N=52)	LEN 皮下投与群 (F/TAF→BIC) (N=53)	LEN 経口投与群 (N=52)	LEN 全体群 (N=157)	B/F/TAF 投与群 (N=25)
HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合	90.4% (47/52)	84.9% (45/53)	84.6% (44/52)	86.6% (136/157)	92.0% (23/25)
LEN と B/F/TAF の比較					
群間差 (95%CI)	-2.6% (-18.4%~13.2%)	-7.1% (-23.4%~9.3%)	-7.2% (-23.5%~9.1%)	-5.6% (-19.5%~8.4%)	
p 値	0.7178	0.3900	0.3797	0.4340	

F/TAF: エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド、TAF: テノホビル アラフェナミド、BIC: ビクテグラビル、B/F/TAF: ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド

LEN 全体群 (グループ 1~3) と B/F/TAF 投与群 (グループ 4) の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合の投与群間差とその 95%CI は、ベースラインの HIV-1 RNA 量 (≤100,000 copies/mL vs > 100,000 copies/mL) の層別因子により調整した Mantel-Haenszel 比率に基づいて算出した。

p 値は、ベースライン時の HIV-1 RNA 量 (≤100,000 copies/mL vs > 100,000 copies/mL) による層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出した。

Week28 及び Week38 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合 (副次評価項目)

FDA スナップショットアルゴリズムによる Week28 及び Week38 時点の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の患者の割合は、以下のとおりであった。

HIV-1 RNA 量のカットオフ値を 50 copies/mL とした Week28 及び Week38 時点のウイルス学的転帰 (FDA のスナップショットアルゴリズム) (FAS)

	グループ1	グループ2	グループ3	グループ 1~3	グループ 4
	LEN 皮下投与群 (F/TAF→TAF) (N=52)	LEN 皮下投与群 (F/TAF→BIC) (N=53)	LEN 経口投与群 (N=52)	LEN 全体群 (N=157)	B/F/TAF 群投与群 (N=25)
Week28 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合	94.2% (49/52)	92.5% (49/53)	94.2% (49/52)	93.6% (147/157)	100.0% (25/25)
Week38 時点の HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL の患者の割合	90.4% (47/52)	88.7% (47/53)	88.5% (46/52)	89.2% (140/157)	96.0% (24/25)

F/TAF: エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド、TAF: テノホビル アラフェナミド、BIC: ビクテグラビル、B/F/TAF: ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド

Week28、Week38 及び Week54 時点の HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化 (副次評価項目)

LEN 全体群 (グループ 1~3) の患者のベースライン時の HIV-1 RNA 量は、4.29 (0.688) log<sub>10</sub> copies/mL であった。

HIV-1 RNA 量のベースラインからの平均変化量 (SD) は、Week28、Week38 及び Week54 時点でそれぞれ -2.99 (0.666) log<sub>10</sub> copies/mL、-3.01 (0.681) log<sub>10</sub> copies/mL 及び -2.98 (0.700) log<sub>10</sub> copies/mL であった。

#### Week28、Week38 及び Week54 時点の CD4 細胞数のベースラインからの変化（副次評価項目）

LEN 全体群（グループ 1～3）の患者のベースライン時の CD4 細胞数は、489（244.6）cells/ $\mu$ L であった。

CD4 細胞数のベースラインからの平均変化量（SD）は、Week28、Week38 及び Week54 時点でそれぞれ 179（166.0）cells/ $\mu$ L、208（172.7）cells/ $\mu$ L 及び 213（182.1）cells/ $\mu$ L であった。

#### < ウイルス学的耐性 >

ベースライン時に、本試験で治験薬を 1 回以上投与された全患者 182 例のうち 175 例に表現型分析を行い、LEN に感受性があることが確認された。

Week10 に、LEN 皮下投与群（F/TAF→BIC）の患者 53 例中 1 例（1.9%）に、Q67H+K70R 及び M184M/I の耐性変異の出現が認められ、LEN 及び FTC の両方に対する遺伝子型及び表現型の耐性を示したが、テノホビルに対する耐性は認められなかった。LEN の血漿中濃度は目標範囲内であり、エムトリシタビンとテノホビルの血漿中濃度は予想範囲内であった。

また、Week54 に、LEN 経口投与群の患者 52 例中 1 例（1.9%）にウイルス学的リバウンドがみられ、Q67H の耐性変異の出現が認められた。LEN 及び TAF の血漿中薬物濃度よりアドヒアランス不良の可能性が示唆された。

#### < 安全性 >

有害事象を発現した割合は、LEN 全体群（グループ 1～3）で 87.9%（138/157 例）[LEN 皮下投与群（F/TAF→TAF）（グループ 1）：96.2%（50/52 例）、LEN 皮下投与群（F/TAF→BIC）（グループ 2）：84.9%（45/53 例）、LEN 経口投与群（グループ 3）：82.7%（43/52 例）]、B/F/TAF 投与群（グループ 4）で 84.0%（21/25 例）であった。

治験薬と関連のある有害事象は、LEN 全体群で 43.9%（69/157 例）[LEN 皮下投与群（F/TAF→TAF）：65.4%（34/52 例）、LEN 皮下投与群（F/TAF→BIC）：50.9%（27/53 例）、LEN 経口投与群：15.4%（8/52 例）]、B/F/TAF 投与群で 16.0%（4/25 例）に認められた。

LEN 皮下投与群（グループ 1 及び 2）における主な有害事象は注射部位反応（ISR）であり、治験薬と関連のある ISR は、注射部位紅斑 28 例（26.7%）、注射部位腫脹 24 例（22.9%）、注射部位疼痛 20 例（19.0%）であった。LEN 全体群の患者 157 例で認められた ISR 以外の治験薬と関連のある主な有害事象は、悪心 8 例（5.1%）、下痢及び頭痛、各 4 例（各 2.5%）、疲労 3 例（1.9%）であった。

Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は、Grade 3 の注射部位結節であり、LEN 皮下投与群で 1 例（1.0%）に認められた。

投与中止に至った有害事象は、LEN 皮下投与群（グループ 1 及び 2）で注射部位硬結 2 例（1.9%）、注射部位紅斑及び注射部位腫脹 1 例（1.0%）に認められ、重篤ではなく Grade1 であった。

重篤な有害事象は、LEN 皮下投与群（F/TAF→TAF）で 3 例（5.8%、縦隔リンパ節腫脹、嘔吐、肺炎、ブドウ球菌感染、中枢神経系転移、非小細胞肺癌、子宮平滑筋腫、呼吸困難、胸水、各 1 件）、LEN 皮下投与群（F/TAF→BIC）で 3 例（5.7%、大腸菌感染症、A 型肝炎、直腸周囲膿瘍、物質誘発性精神病性障害、各 1 件）、LEN 経口投与群で 4 例（7.7%、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、中毒、双極性障害、大うつ病、精神障害、精神病性障害、気胸、各 1 件）が認められた。いずれも治験薬との関連はみられなかった。B/F/TAF 投与群では重篤な有害事象は認められなかった。また投与後 54 週までに死亡に至った有害事象はみられなかった。

Week28 までの解析で、毒性 Grade がベースラインから少なくとも 1 段階悪化と定義した臨床検査値異常の発現率は、LEN 全体群で 94.9%（149/157 例）であった。Grade 3 の臨床検査値異常は LEN 全体群で 16.6%（26/157 例）、B/F/TAF 投与群で 24.0%（6/25 例）であり、Grade 4 の臨床検査値異常は LEN 全体群で 8.3%（13/157 例）、B/F/TAF 投与群では認められなかった。3 例以上で報告された Grade 3 以上の臨床検査値異常は、LEN 全体群では、クレアチンクリアランス又は推定糸球体濾過量の低下 7.6%（12/157 例）、クレアチニンキナーゼ増加 7.0%（11/157 例）、AST 増加 4.5%（7/157 例）、クレアチニン増加 3.8%（6/157 例）、ALT 増加 3.2%（5/157 例）、トリグリセリド変動（空腹時）2.7%（4/148 例）、尿糖（ディップスティック法）2.5%（4/157 例）、高血糖（非空腹時）2.4%（3/127 例）、リパーゼ増加 1.9%（3/157 例）であり、B/F/TAF 投与群ではクレアチンクリアランス又は推定糸球体濾過量の低下 12.0%（3/25 例）のみであった。これらの臨床検査値異常は、一過性又は未確認であったが、糖尿病のような基礎疾患に起因するもの、又は激しい運動後のクレアチンキナーゼ、AST の上昇のように別途の説明のつくものであり、臨

床的に問題となるものではなかった。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V-1 効能又は効果」及び「V-3 用法及び用量」の項参照

## VI. 薬効薬理に関する項目

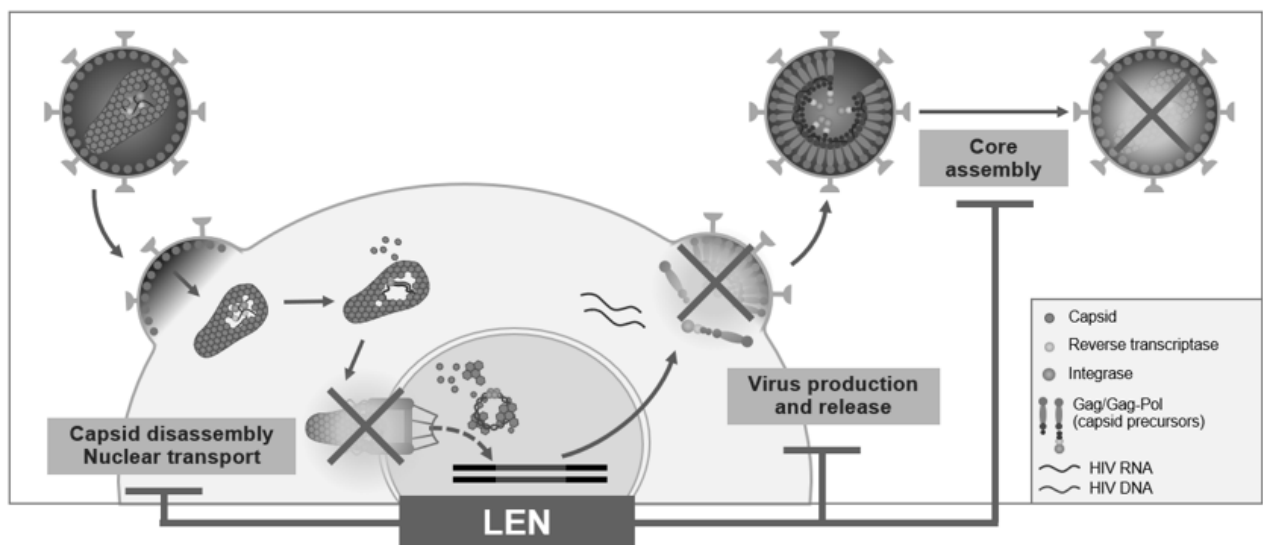
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群  
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

LEN は、HIV-1 のカプシドタンパク単量体間の界面に直接結合し HIV-1 プロウイルス DNA のカプシド介在性核内取込み、ウイルスの形成及び放出並びにカプシドコア形成等のウイルス複製における複数の重要な段階に参与する HIV-1 カプシドタンパクの機能を阻害することにより、HIV-1 の複製を阻害する<sup>11)</sup>。

LEN の作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する LEN の抗ウイルス活性 (*in vitro*)

①MT-4 細胞 (リンパ芽球様細胞株) における HIV-1 に対する抗ウイルス活性

HIV-1 (IIIB 株) に感染した MT-4 細胞 (リンパ芽球様細胞株) を用いて、LEN の抗ウイルス活性を測定したときの EC<sub>50</sub> は 0.19 nM、タンパク質補正 95%効果濃度 (paEC<sub>95</sub>) は 4.0 nM (3.87 ng/mL) であった<sup>12)</sup>。

MT-4 細胞 (リンパ芽球様細胞株) における HIV-1 に対する抗ウイルス活性

	EC <sub>50</sub> (nM) *1	EC <sub>95</sub> (nM) *2	paEC <sub>95</sub> (nM) *3
LEN	0.19±0.05	0.23±0.02	4.0±0.4
EFV	1.38±0.64	2.0±0.15	44±3
DTG	1.92±0.90	5.3±0.55	156±16
ATV	10.7±3.4	18.5±1.3	150±11

EFV : エファビレンツ、DTG : ドルテグラビル、ATV : アタザナビル

\*1 標準解像度の EC<sub>50</sub> 値。少なくとも 19 試験から得られた幾何平均値 (±SD) (PC-200-2018 試験)

\*2 少なくとも 2 試験の平均値 (±SD) から得られた高解像度 EC<sub>50</sub> 及び Hill 勾配値によって算出された値 (PC-200-2018 試験)

\*3 平衡透析法により決定されたヒト血清シフト [1 回の測定値 (EFV)、5 回の平均値 (DTG)、2 回の平均値 (LEN、ATV) (AD-200-2020 試験)] が考慮されて得られた値



②初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球及びマクロファージにおける HIV-1 に対する抗ウイルス活性

HIV-1 (BaL 株) に感染した初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球及び単球由来マクロファージを用いて、LEN の抗ウイルス活性を測定したときの EC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.06 nM、0.03 nM であった<sup>13)</sup>。

初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球及びマクロファージにおける HIV-1 に対する抗ウイルス活性

	EC <sub>50</sub> (nM) *	
	CD4 陽性 T リンパ球	単球由来マクロファージ
LEN	0.06±0.02	0.03±0.01
EFV	1.23±1.1	0.29±0.22
DTG	0.96±0.38	1.87±0.31
ATV	6.88±5.69	8.31±4.99

EFV : エファビレンツ、DTG : ドルテグラビル、ATV : アタザナビル

\* ドナー3 例から得られた平均値 (±SD)

③ヒト末梢血単核球細胞 (PBMC) における HIV 臨床分離株に対する抗ウイルス活性

ヒトから単離された PBMC を用いて HIV-1 臨床分離株 23 株に対する LEN の抗ウイルス活性を測定したときの EC<sub>50</sub> は 0.05 nM (範囲 : 0.02~0.16 nM) であった<sup>14)</sup>。

LEN は、HIV-2 臨床分離株 2 株に対しても抗ウイルス作用を示したが、HIV-1 と比較してその効力は 15~25 倍低かった<sup>14)</sup>。

HIV 臨床分離株における抗ウイルス活性

	EC <sub>50</sub> (nM) *		
	平均値±SD	中央値	範囲
LEN	0.05±0.03	0.04	0.02~0.16
DTG	0.70±0.26	0.67	0.38~1.18
AZT	18.24±13.73	13.20	1.32~51.60

DTG : ドルテグラビル、AZT : アジドチミジン

\* HIV 臨床分離株 : n=23

サブタイプ A、B、C、D、E、F、G、CRF01\_AE、CRF02\_AG は、それぞれ 2、8、2、2、2、1、1、1、2 株であり、グループ N、グループ O は、各 1 株であった。

EC<sub>50</sub> はヒト PBMC から得られた測定値 3 回の平均値

④ヒト胎児腎由来細胞 (HEK293T) における HIV-1 臨床分離株に対する抗ウイルス活性

HEK293T 細胞\*を用いて、PI に耐性変異のある臨床分離株 3 株を含む HIV-1 臨床分離株に対する LEN の抗ウイルス活性を測定したときの IC<sub>50</sub> は 0.238 nM (範囲 : 0.148~0.357 nM) であった<sup>14)</sup>。

\* HEK293 細胞に SV40 ラージ T 抗原を発現させた細胞

野生型 HIV 臨床分離株における抗ウイルス活性

	IC <sub>50</sub> (nM)	
	幾何平均値	範囲
LEN	0.238	0.148~0.357
ATV	7.87	2.47~14.5
DRV	0.947	0.209~2.74
LPV	11.4	2.60~35.1

ATV : アタザナビル、DRV : ダルナビル、LPV : ロピナビル

N=37

### ⑤主要なクラスの ARV 薬との併用効果

HIV-1 (IIIB 株) に感染させた MT-2 細胞を用いて、LEN と既承認の主要なクラスの ARV 薬 (NRTI、NNRTI、INSTI、PI) の代表的薬剤との併用効果を検討した。LEN と NRTI (TAF) との 2 剤併用で中程度の相乗的な抗ウイルス効果が認められ、LEN と NNRTI (EFV)、INSTI (DTG) 又は PI (DRV) との併用では高度の相乗的な抗ウイルス効果が認められた。これらの併用では拮抗的な抗ウイルス相互作用は認められなかった<sup>15)</sup>。

ARV 薬との併用による LEN の抗ウイルス作用

併用薬	相乗的／拮抗的作用量 ( $\mu\text{M}^2$ %) *		相互作用
	タイプ	平均値 $\pm$ SD	
LEN+TAF	相乗 拮抗	87 $\pm$ 32 -8 $\pm$ 7	中程度の相乗的作用
LEN+EFV	相乗 拮抗	101 $\pm$ 40 -8 $\pm$ 8	高度の相乗的作用
LEN+DTG	相乗 拮抗	116 $\pm$ 13 -8 $\pm$ 7	高度の相乗的作用
LEN+DRV	相乗 拮抗	119 $\pm$ 39 -3 $\pm$ 3	高度の相乗的作用
併用薬 (対照)			
LEN+LEN	相乗 拮抗	18 $\pm$ 8 -16 $\pm$ 6	相加作用
TAF+EVG	相乗 拮抗	164 $\pm$ 24 -3 $\pm$ 3	高度の相乗的作用
RBV+D4T	相乗 拮抗	0 $\pm$ 0 -398 $\pm$ 23	高度の拮抗的作用

TAF: テノホビル アラフェナミド、EFV: エファビレンツ、DTG: ドルテグラビル、DRV: ダルナビル、EVG: エルビテグラビル、RBV: リバビリン、D4T: スタブジン

\* 3 試験から得られた平均値 ( $\pm$ SD)

### 2) 異なる感染多重度 (MOI) における抗ウイルス活性 (*in vitro*)

MOI 0.01~1.25 の範囲で感染させたヒト T 細胞株を用いて、LEN の抗ウイルス活性を測定した。LEN は試験したすべての MOI で強力な抗ウイルス活性を示し、LEN の EC<sub>50</sub> は、0.028 nM から 0.455 nM であり、16 倍に増加した。他の ARV 薬と同様に、LEN の活性は感染の程度により影響を受けたが、MOI が最も大きい場合においても、LEN の EC<sub>50</sub> は他の ARV 薬と比較して 1/100 未満~1/5 であった<sup>16)</sup>。

MOI におけるヒト T 細胞系に対する抗ウイルス活性

HIV-1 感染の 程度	EC <sub>50</sub> (nM) *				
	LEN	TAF	EFV	DTV	DRV
MOI					
0.01	0.028 $\pm$ 0.013	10.0 $\pm$ 4.5	0.69 $\pm$ 0.30	0.31 $\pm$ 0.13	1.36 $\pm$ 1.46
0.05	0.050 $\pm$ 0.016	12.8 $\pm$ 7.9	1.15 $\pm$ 0.34	0.50 $\pm$ 0.22	1.33 $\pm$ 0.70
0.25	0.152 $\pm$ 0.074	50.5 $\pm$ 48.5	2.79 $\pm$ 1.73	1.57 $\pm$ 1.10	2.67 $\pm$ 2.42
1.25	0.455 $\pm$ 0.168	61.1 $\pm$ 25.0	6.26 $\pm$ 1.22	2.46 $\pm$ 1.01	3.84 $\pm$ 1.60

TAF: テノホビル アラフェナミド、EFV: エファビレンツ、DTG: ドルテグラビル、DRV: ダルナビル

\* 4 試験から得られた平均値 ( $\pm$ SD)

### 3) 薬剤耐性

#### ① *in vitro* 試験

LEN を用いた *in vitro* 耐性選択試験により、LEN に対する感受性の低下を示したカプシドタンパクの 7 つの変異 (L56I、M66I、Q67H、K70N、N74D/S 及び T107N の単一又は二重変異) が同定され、当該変異導入株における LEN に対する感受性は、野生型ウイルスに比べて 4 倍から 3,226 倍超低下した。LEN に対する感受性が野生型ウイルスの 10 倍超低下した変異導入株では、初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球及びマクロファージにおける複製能の低下が認められた (野生型ウイルス量のそれぞれ 0.03~28% 及び 1.9~72%)<sup>17)</sup>。

MT-2 細胞における LEN 耐性 HIV-1 変異株の単回感染力と LEN に対する感受性低下

HIV-1 カプシド ジェノタイプ	単回感染力 (%) * <sup>1</sup>	EC <sub>50</sub> (nM) * <sup>1</sup>	感受性低下* <sup>2</sup>
野生型	100	0.031±0.003	—
L56I	8±1	7.40±0.67	239
M66I	4±2	>100	>3,226
Q67H	121±16	0.196±0.028	6.3
Q67Y	39±5	0.635±0.040	21
K70N	7±1	0.741±0.214	24
N74D	50±11	0.682±0.106	22
A105E	9±3	0.272±0.044	8.8
T107N	44±4	0.124±0.006	4.0
M66I+Q67H	8±2	>100	>3,226
Q67H+N74D	29±6	34.1±2.6	1,099
Q67H+N74S	33±5	0.996±0.176	32
Q67H+T107N	41±7	1.91±0.12	62

\*<sup>1</sup> 3 試験から得られた平均値 (±SD)

\*<sup>2</sup> 3 試験から得られた感受性低下 (変異株 EC<sub>50</sub>/野生型 EC<sub>50</sub>) の平均値

#### ② 臨床試験

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験 : 52 週間の中間報告)

「V-5-(4)-1 有効性検証試験」の項参照

4) 交差耐性 (*in vitro*)

①ARV 薬に耐性を有する HIV-1 変異株における抗ウイルス活性

MT-2 細胞を用いて、主要なクラスの ARV 薬 (NRTI、NNRTI、INSTI、PI) に耐性を示す HIV-1 部位特異的変異株及び患者由来の HIV-1 臨床分離株 (58 例) に対する LEN のウイルス活性を測定した<sup>18)</sup>。試験した 18 の HIV-1 変異株すべてに対して LEN の活性の大きな変化は認められなかった。

主要なクラスの ARV 薬に耐性を有する臨床分離株に対する LEN の抗ウイルス活性

ARV 薬	薬剤耐性 HIV-1 変異株*1	LEN	対照薬	
		感受性低下*2	薬剤	感受性低下*2
NRTI	K65R	0.6	FTC	12.8
	M184V	0.5		> 42
	6TAMs	0.4		4.1
NNRTI	K103N	0.3	EFV	14.4
	Y181C	1.7		3.3
	Y188L	0.5		> 23
	L100I/K103N	0.5		> 23
	K103N/Y181C	0.5		> 23
INSTI	Y143R	0.5	RAL	10.2
	E138K/Q148K	0.8	EVG	> 53
	G140S/Q148R	0.9		> 53
	E92Q/N155H	0.9		> 53
	N155H/Q148R	1.3		> 53
	M50I/R263K	0.9		5.1
PI	I50V	0.6	DRV	31.8
	I84V/L90M	0.3	ATV	32.9
	I54V/V82S	0.4		32.4
	G48V/V82A/L90M	0.4		15.2

FTC : エムトリシタピン、EFV : エファビレンツ、RAL : ラルテグラビル、EVG : エルビテグラビル、DRV : ダルナビル、ATV : アタザナビル

\*1 野生型 HIV-1 及び薬剤耐性 HIV-1 変異株 [RT 変異 (NRTI/NNRTIs)、IN 変異 (INSTIs)、又は PR 変異 (PIs) を有する HIV-1] の抗ウイルス活性を測定した。

6TAMs : M41L、D67N、K70R、L210W、T215F、K219Q

\*2 3 試験から得られた感受性低下 (変異株 EC<sub>50</sub>/野生型 EC<sub>50</sub>) の平均値

NRTI、NNRTI、INSTI、PI に耐性を示す 40 の HIV-1 臨床分離株に対する LEN の相対的薬剤感受性を測定した結果、LEN は耐性分離株に対して完全な抗ウイルス活性を示した。

主要なクラスの ARV 薬に耐性を有する臨床分離株に対する相対的薬剤感受性

分類	薬剤	N	感受性変化
			変異株 EC <sub>50</sub> /野生型 EC <sub>50</sub> の中央値 (範囲)
CAI	LEN	40	0.62 (0.25~1.1)
NRTI	ABC	10	>6.8 (2.5~>24)
	FTC	10	>37 (3.4~>56)
	3TC	10	>40 (2.7~>67)
	TFV	10	2.1 (0.75~18)
	ZDV	10	>19 (0.37~>835)
NNRTI	EFV	10	>67 (3.5~>67)
	ETR	10	>15 (3~>178)
	NVP	10	>155 (38~>155)
	RPV	10	>60 (3~>60)
PI	ATV	10	>16 (2.2~>170)
	DRV	10	30 (3~506)
	LPV	10	>83 (11~>274)
	TPV	10	2.2 (0.7~20)
INSTI	BIC	10	1.6 (0.49~5.9)
	DTG	10	4.1 (0.71~14)
	EVG	10	>116 (25~>116)
	RAL	10	>160 (20~>200)

ABC : アバカビル、FTC : エムトリシタビン、3TC : ラミブジン、TFV : テノホビル、ZDV : ジドブジン、EFV : エファビレンツ、ETR : エトラビリン、NVP : ネビラピン、RPV : リルピビル、ATV : アタザナビル、DRV : ダルナビル、LPV : ロピナビル、TPV : Tipranavir (国内未承認薬)、BIC : ビクテグラビル、DTG : ドルテグラビル、EVG : エルビテグラビル、RAL : ラルテグラビル

侵入阻害剤 (EI) である Fostemsavir\*、Ibalizumab\*、マラビロク及び Enfuvirtide\* に耐性を示すウイルス (42 例) に対する LEN の抗ウイルス活性を測定した<sup>18)</sup>。野生型に対する感受性変化 (平均) はそれぞれ 0.97、1.0、0.97、0.92 であり、EI に耐性を有する変異株は LEN に対して交差耐性を示さなかった。

\* 国内未承認薬

## ②Gag-プロテアーゼ多型を含む HIV-1 臨床分離株における LEN の活性

MT-2 細胞を用いて、HIV-1 臨床分離株 (ARV 薬の治療歴あり及び未治療) 由来の自然発生する Gag 多型を含む変異株のパネルに対する LEN の抗ウイルス活性を測定した結果、HIV-1 臨床分離株に対する LEN の EC<sub>50</sub> (平均) はそれぞれ 0.088、0.089 nM であり、野生型の効力 (EC<sub>50</sub> : 0.095 nM) と類似していた。臨床分離株における LEN の抗ウイルス活性は、自然発生する Gag 多型の存在による影響を受けなかった<sup>18)</sup>。

HIV-1 臨床分離株に対する相対的薬剤感受性

	感受性変化					
	(上段 : 臨床分離株 EC <sub>50</sub> /野生型 EC <sub>50</sub> の平均値、下段 : 範囲)					
	LEN (CAI)	DRV (PI)	ATV (PI)	GSK-3532795 (MI)	GSK-795* (MI)	TAF (NRTI)
治療歴あり (n=36)	0.9 0.4~1.8	21 0.5~>112	35 0.5~>66	40 0.5~>64	94 0.5~>333	0.8 0.3~1.4
未治療 (n=15)	0.9 0.6~1.6	1.0 0.5~1.8	1.0 0.5~1.9	42 1.7~>64	72 1.1~>333	0.9 0.5~1.5

DRV : ダルナビル、ATV : アタザナビル、TAF : テノホビル アラフェナミド

\* GSK-795: GSK-3532795/BMS-955176

③HIV-1 部位特異的変異株及び Gag 開裂部位変異 (GCSM) のある臨床分離株における LEN の活性

MT-2 細胞を用いて、PI 耐性の有無にかかわらず、GCSM を有する部位特異的変異株及び HIV-1 治療歴のある患者からの HIV-1 臨床分離株のパネルに対する LEN の抗ウイルス活性を測定した。LEN の抗ウイルス活性を変異株 43 株のパネル全体で野生株と比較したとき、EC<sub>50</sub> の感受性変化は 1.0 であった (部位特異的変異株 : 1.1 倍、既治療患者からの HIV-1 臨床分離株 : 1.0 倍)。LEN の抗ウイルス活性は、Gag 開裂部位変異の存在によって影響を受けなかった<sup>18)</sup>。

HIV-1 部位特異的変異株及び既治療の GCSM のある臨床分離株に対する相対的薬剤感受性

	感受性変化 (上段 : 変異株 EC <sub>50</sub> /野生型 EC <sub>50</sub> の平均値、下段 : 範囲)					
	LEN (CAI)	DRV (PI)	ATV (PI)	GSK-3532795 (MI)	GSK-795* (MI)	TAF (NRTI)
部位特異的変異株 (n=19)	1.1 0.7~1.9	1.2 0.5~2.3	1.8 0.4~3.6	>12 0.3~>64	31 0.7~267	0.9 0.5~1.4
既治療の GCSM のある臨床分離株 (n=24)	1.0 0.4~1.8	>22 0.5~>112	>36 0.7~>66	40 0.5~>64	>85 0.5~>333	0.8 0.3~1.4

DRV : ダルナビル、ATV : アタザナビル、TAF : テノホビル アラフェナミド

\* GSK-795 : GSK-3532795/BMS-955176

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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<sup>19)</sup>

多剤治療歴を有する集団では、タンパク質補正 95%効果濃度 (paEC<sub>95</sub>) を上回るトラフ濃度を維持することが望ましいとされている。HIV 感染症患者を対象とした第 I b 相試験である用量反応探索試験 (GS-US-200-4072 試験) の結果、90%有効濃度 (EC<sub>90</sub>) 値は 12.6ng/mL であったことから、平均 LEN 濃度が 12.6ng/mL 以上であれば、ほぼ最大 (94%) の抗ウイルス活性が得られることが予測された。

HIV-1 感染症患者を対象とした海外第 II 相試験 (GS-US-200-4334 試験) 及び国際共同第 II/III 相試験 (GS-US-200-4625 試験) の LEN の用量は、LEN C<sub>trough</sub> 濃度の 90%CI の下限値が、paEC<sub>95</sub> [3.87ng/mL=IQ (Inhibitory Quotient) 1] より 4 倍以上大きく、IQ4 (15.5ng/mL) に相当するように選択された。この目標血漿中濃度は、IQ4 でほぼ最大の抗ウイルス活性が観察された第 I b 相試験 (GS-US-200-4072 試験) の結果によって支持され、LEN 暴露量の増加に伴う抗ウイルス活性の大幅な増加は期待されないことが示された。臨床試験の結果、有効性が期待される LEN の目標血漿中濃度は 15.5ng/mL 以上と考えられた。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

##### ① 単回投与試験

外国人健康成人 8 例に LEN を 50mg から 1,800mg の用量範囲で空腹時に単回経口投与<sup>注)</sup> したときの LEN の薬物動態は非線形であり、曝露量は用量比を下回って増加した<sup>5)</sup>。外国人健康成人に LEN 300mg を空腹時に単回経口投与<sup>注)</sup> したときの LEN の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

LEN を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	300mg (8 例)
AUC <sub>inf</sub> (h・ng/mL)	7692.1 (57.8)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	33.7 (96.3)
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	4.0 (2.0, 8.0)
t <sub>1/2</sub> (day) <sup>b</sup>	10.1
CL/F (L/h)	54.8 (61.0)

CL/F: 見かけの全身クリアランス

平均値 (%変動係数 [CV])

a 中央値 (最小値、最大値)

b 中央値

##### ② 反復投与試験

外国人健康成人 15 例に、LEN 600mg (300mg 錠×2) を 1 日 2 回 10 日間経口投与し、11 日目の朝に LEN 600mg (300mg×2) を 1 回経口投与<sup>注)</sup> したとき、LEN の平均血漿中濃度は投与後 3 日目までに治療域に達し、投与後 8 日目までに治療域を超えた。投与後 11 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> は、投与後 1 日目と比較し、それぞれ 53 倍及び 72 倍高い値を示し、LEN の長い半減期、蓄積性が示された<sup>6)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は「V-3 用法及び用量」の項参照

## 2) HIV 感染症患者

多剤治療歴を有する HIV 感染症患者に LEN を経口及び皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった<sup>20)</sup>。

多剤治療歴を有する HIV 感染症患者に LEN を経口及び皮下投与したときの  
母集団薬物動態パラメータの推定値

薬物動態 パラメータ	投与初日及び 2 日目：600mg 経口投与、8 日目：300mg 経口投与、 15 日目：927mg 皮下投与	
	投与初日～15 日目	投与 15 日目～6 ヶ月
AUC <sub>tau</sub> (h・ng/mL)	25962.9 (67.8)	251907.2 (48.2)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	124.4 (85.1)	87.3 (49.4)
C <sub>trough</sub> (ng/mL)	48.6 (52.1)	35.1 (59.2)

AUC<sub>tau</sub>：投与間隔の濃度-時間曲線下面積

平均値 (%CV)、GS-US-200-4625 試験 (62 例) の事後解析による曝露量

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のある HIV-1 感染症患者における LEN の曝露量 (AUC<sub>tau</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>trough</sub>) は健康成人よりも 29%～84%高かった<sup>20)</sup>。

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響

外国人健康成人 (各群 8 例) に LEN 300mg を低脂肪食又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与<sup>注)</sup>したときの LEN の AUC、C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> は、空腹時投与時と同程度であり<sup>5)</sup>、食事にかかわらず投与可能である。なお、皮下投与後の薬物動態に対する食事の影響は予想されないため、評価されなかった。

LEN 300mg 錠単回経口投与後の薬物動態に食事が及ぼす影響

	300mg 空腹時 (N=8)	300mg 高脂肪食 <sup>a</sup> (N=8)	300mg 低脂肪食 <sup>b</sup> (N=8)	幾何最小二乗平均比 (%) (90%CI)	
				高脂肪食/空腹時	低脂肪食/空腹時
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22.8 (10.5, 49.8)	33.2 (24.5, 44.9)	26.5 (14.4, 48.8)	145.16 (77.90, 270.48)	115.82 (55.40, 242.14)
AUC <sub>inf</sub> (h・ng/mL)	6,513.7 (3,825.6, 11,090.8)	7,505.4 (5,338.7, 10,551.4)	6,424.2 (4,022.8, 10,259.0)	115.22 (71.97, 184.48)	98.63 (58.17, 167.21)
T <sub>max</sub> (h) <sup>c</sup>	4.00 (4.00, 6.00)	5.00 (4.00, 6.00)	6.00 (4.00, 8.00)	—	—
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c</sup> [days] <sup>d</sup>	242.64 (204.37, 281.36) [10.1]	267.11 (243.70, 357.17) [11.1]	287.46 (255.37, 321.85) [12.0]	—	—

幾何平均値 (95%CI)

a 高脂肪・高カロリー食 (約 1,000kcal・脂肪 50%)

b 軽食 (約 400kcal・脂肪 25%)

c 中央値 (最小値, 最大値)

d t<sub>1/2</sub> の中央値は有効数字 3 桁で表す

注) 本剤の承認された用法・用量は「V-3 用法及び用量」の項参照



## 2) 併用薬の影響

LEN は CYP3A 及び OATP1B1 に対して阻害作用を示す。薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった<sup>21)</sup>。(外国人のデータ) (「Ⅷ-7 相互作用」の項参照)

### <併用薬が LEN に及ぼす影響><sup>22)</sup>

CYP3A/P-gp 阻害剤である COBI の経口投与により LEN の AUC は 128%増加したが、CYP3A 選択的阻害剤であるポリコナゾールによる影響は少なかった。強力な CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 阻害剤である ATV/COBI の反復投与との併用により、LEN の AUC は 321%増加した。また、強力な CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 誘導剤であるリファンピシン、CYP3A と P-gp 誘導剤である EFV の投与により LEN の AUC はそれぞれ 84%、56%減少した。

制酸剤であるファモチジン投与 2 時間後の LEN 単回投与では、LEN の薬物動態に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

併用薬が LEN の薬物動態に及ぼす影響<sup>a,b</sup>

併用薬	併用薬の用量	例数	併用時/単回投与時の LEN の薬物動態パラメータ比 (90%CI)	
			C <sub>max</sub>	AUC
コビシタット (食後)	150mg 1日1回	29	2.10 (1.62, 2.72)	2.28 (1.75, 2.96)
ダルナビル/ コビシタット (食後)	800mg/150mg 1日1回	29	2.30 (1.79, 2.95)	1.94 (1.50, 2.52)
ポリコナゾール (空腹時)	400mg 1日2回、 200mg 1日2回 <sup>c</sup>	25	1.09 (0.81, 1.47)	1.41 (1.10, 1.81)
アタザナビル/コビシ タット (食後)	300mg/150mg 1日1回	21	6.60 (4.99, 8.73)	4.21 (3.19, 5.57)
リファンピシン (空腹時)	600mg 1日1回	25	0.45 (0.34, 0.60)	0.16 (0.12, 0.20)
エファビレンツ (空腹時)	600mg 1日1回	18	0.64 (0.45, 0.92)	0.44 (0.32, 0.59)
ファモチジン (本剤投与の2時間前/ 空腹時)	40mg 1日1回	25	1.01 (0.75, 1.34)	1.28 (1.00, 1.63)

a いずれの薬物相互作用試験も健康成人を対象に実施した

b LEN 300mg を単回経口投与時の成績<sup>注)</sup>

c 負荷用量 400mg を 1 日 2 回投与後、維持用量 200mg を 1 日 2 回投与

<LEN が併用薬に及ぼす影響><sup>22)</sup>

CYP3A 基質であるミダゾラムとの薬物動態試験結果により、LEN の中程度の CYP3A の阻害作用が観察された。

LEN の経口投与による各トランスポーターへの影響では、OATP 基質であるピタバスタチンの PK への影響は認められず、LEN は臨床的に意義のある OATP の阻害剤又は誘導剤とみなされていない。また、LEN と P-gp 基質である TAF 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) 基質であるロスバスタチンとの併用により併用薬の AUC がそれぞれ 32%、31%増加したため、LEN は P-gp 及び BCRP トランスポーターの弱い阻害剤であると考えられるが、臨床的に意義のある影響は認められなかった。

LEN が併用薬の薬物動態に及ぼす影響<sup>a,b</sup>

併用薬	併用薬の用量	例数	併用時/単独投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%CI)	
			C <sub>max</sub>	AUC
テノホビル アラフェナミド (食後)	25mg 単回投与	28	1.24 (0.98, 1.58)	1.32 (1.09, 1.59)
テノホビル <sup>c</sup>			1.23 (1.05, 1.44)	1.47 (1.27, 1.71)
ピタバスタチン (本剤と同時投与/食後)	2mg 単回投与	30	1.00 (0.84, 1.19)	1.11 (1.00, 1.25)
ピタバスタチン (本剤投与の 3 日後/食後)	2mg 単回投与	28	0.85 (0.69, 1.05)	0.96 (0.87, 1.07)
ロスバスタチン (食後)	5mg 単回投与	30	1.57 (1.38, 1.80)	1.31 (1.19, 1.43)
ミダゾラム (本剤と同時投与/食後)	2.5mg 単回投与	28	1.94 (1.81, 2.08)	3.59 (3.30, 3.91)
1-hydroxymidazolam <sup>d</sup>			0.54 (0.50, 0.59)	0.76 (0.72, 0.80)
ミダゾラム (本剤投与の 1 日後/食後)	2.5mg 単回投与	28	2.16 (2.02, 2.30)	4.08 (3.77, 4.41)
1-hydroxymidazolam <sup>d</sup>			0.52 (0.48, 0.57)	0.84 (0.80, 0.88)

a いずれの薬物相互作用試験も健康成人を対象に実施した。

b LEN 600mg を 1 日 2 回 2 日間投与後、各併用薬と LEN 600mg を単回併用投与時の成績<sup>注)</sup>。LEN の曝露量は本剤の推奨用法及び用量<sup>注)</sup>での曝露量と同程度又はそれ以上であった。

c テノホビルアラフェナミドは *in vivo* でテノホビルに代謝される。

d ミダゾラムの主要活性代謝物

注) 本剤の承認された用法・用量は「V-3 用法及び用量」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

外国人健康成人を対象とした第 I 相試験、HIV 感染症患者を対象とした第 II 相試験及び第 II/III 相試験の計 384 例から血漿中 LEN 濃度データ 7,053 点を収集した母集団薬物動態モデルを構築し、非線形混合効果モデル (NONMEM) プログラムにより解析した。最終モデルは、経口では一次吸収 [一次吸収速度定数 ( $k_a$ )]、皮下投与では 2 つの異なる吸収、4 つの通過コンパートメントを持つ直接一次吸収と通過時間を伴う吸収、及び中央コンパートメントからの一次消失を伴う 2 コンパートメント薬物動態モデルであり、個体間変動を  $k_a$ 、皮下投与の一次通過吸収速度定数 ( $k_{tr}$ )、見かけの全身クリアランス ( $CL/F$ ) 及び見かけの末梢コンパートメント分布容積 ( $V_p/F$ ) に組み込んだ<sup>23)</sup>。

### (2) 吸収速度定数\*<sup>23)</sup>

$k_a$  : 0.0287h<sup>-1</sup>

\* 人口統計学的薬物動態解析で体重 70kg の「典型的な」HIV 感染症患者における推定

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス\*<sup>23)</sup>

見かけの全身クリアランス : 4.05L/h

\* 人口統計学的薬物動態解析で体重 70kg の「典型的な」HIV 感染症患者における推定

### (5) 分布容積\*<sup>23)</sup>

$V_c$  (見かけの中心分布容積) : 68L

$V_p$  (末梢分布容積) : 908L

\* 人口統計学的薬物動態解析で体重 70kg の「典型的な」HIV 感染症患者における推定

母集団薬物動態解析に基づくと、多剤治療歴のある HIV-1 感染症患者における LEN の定常状態の分布容積は 976L であった。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

外国人健康成人を対象とした第 I 相試験、HIV 感染症患者を対象とした第 II 相試験及び第 II/III 相試験の計 384 例から得た LEN の血漿中濃度データ 6,855 点を用いて NONMEM による母集団薬物動態解析の共変量により評価し、薬物動態へ影響を及ぼす要因について検討した<sup>23)</sup>。

### (2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析において検討された内因性要因である HIV 感染症の状態、年齢、体重、性別、ブースター投与 (COBI や RTV のようなファーマコエンハンサー) が LEN 曝露に関する統計的に有意な共変量として同定された<sup>24)</sup>。

## 4. 吸収

LEN を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは低い (約 6~10%)<sup>25)</sup>。

## 5. 分布<sup>26)</sup>

### (1) 血液－脳関門通過性

<参考：ラット>

雄性 Wistar Han ラット (WH、非色素性) 及び Long Evans (LE、色素性) ラットに 3mg/kg の<sup>14</sup>C 標識 LEN を単回静脈内ボラス投与したとき、投与後 0.5 時間の脳／延髄及び脊髄内の濃度は、共に定量限界以下であった。<sup>14</sup>C 標識 LEN 由来の放射能は血液－脳関門を通過しにくいことが示唆された。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：ラット>

交尾した雌 Sprague Dawley (SD) ラットに、妊娠 6 日目に LEN 30mg/kg 及び 300mg/kg を 1 回皮下投与したとき、授乳 10 日目の新生児の血漿中に LEN が検出された。母動物及び乳児の両方で、LEN の曝露量は、30mg/kg～300mg/kg の範囲で用量の増加とともに増加した。母動物では、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-192h</sub> の増加は 30mg/kg～300mg/kg の範囲で用量比を下回った。母乳又は母体全身循環からの胎盤通過のいずれかを介して、母動物の全身循環中に存在した LEN が授乳中の新生児に移行した。（「VII-5-(5) その他の組織への移行性」の項参照）

### (3) 乳汁への移行性

「VII-5-(2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照

### (4) 髄液への移行性

「VII-5-(1) 血液－脳関門通過性」の項参照

### (5) その他の組織への移行性

<参考>

雄性 Wistar Han ラット (非色素性) 及び Long Evans (色素性) ラットに 3mg/kg の<sup>14</sup>C 標識 LEN を単回静脈内ボラス投与したとき、放射能の分布は両種で同様であり、投与後 0.5 時間までにほとんどの組織へ広範囲に移行した。最も高い放射能濃度が認められた組織は肝臓であった。精巣では低濃度の放射能が検出され、<sup>14</sup>C 標識 LEN 由来の放射能は血液－精巣関門を通過しにくいことが示唆された。投与後 1,344 時間 (56 日) までにすべての組織から放射能が除去された。メラニン含有組織への重要な結合は認められなかった。

雄 WH ラットに  $^{14}\text{C}$  標識 LEN 3mg/kg 単回静脈内投与後の血液及び特定組織中の放射能濃度

組織／基質	$^{14}\text{C}$ LEN ng 相当／g 組織									
	0.5h	2h	24h	72h	168h	336h	672h	840h	1,008h	1,344h
副腎	1,120*	553*	292*	132*	81.4	BLQ*	BLQ	ND	ND	ND
血液	719	534	224	169	75.9	ND	ND	ND	ND	ND
骨	43.1	27.9	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髓	885	423	247	95.8	44.6	ND	ND	ND	ND	ND
大脳／延髄	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼	68.0	44.7	33.4	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪（褐色）	1,870	945	454	169	87.5	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	2,490	1,650	1,070	391	185	31.0	ND	ND	ND	ND
大腸	458	381	191	71.7	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
肝臓	53,400	54,700	34,000	15,000	5,610	1,010	52.9	BLQ	BLQ	ND
肺	809	539	333	172	69.9	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	2,210	1,060	593	209	95.3	BLQ	ND	ND	ND	ND
皮膚（非色素性）	316	310	177	52.6	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	1,150	626	471	427	72.8	29.7	ND	ND	ND	ND
脊髄	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	724	491	252	88.6	59.7	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
胃	977	475	260	112	41.8	BLQ	ND	ND	ND	ND
精巣	73.3	99.6	196	101	37.6	ND	ND	ND	ND	ND
尿	36.9	NR	38.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

BLQ: 定量限界以下 (<28.0ng 当量  $^{14}\text{C}$  LEN/g)、ND: 検出されない、NR: 存在しない（組織は断面に存在しない）  
\* 組織が脂肪に浸かっているように見えた。

雄 LE ラットに  $^{14}\text{C}$  標識 LEN 3mg/kg 単回静脈内投与後の血液及び特定組織中の放射能濃度

組織／基質	$^{14}\text{C}$ LEN ng 相当／g 組織									
	0.5h	2h	24h	72h	168h	336h	672h	840h	1,008h	1,344h
副腎	1,060*	1,280*	308*	162	171*	35.9*	BLQ	ND	ND	ND
血液	467	988	315	135	75.9	ND	ND	ND	ND	ND
骨	58.2	54.6	39.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髓	573	461	211	98.4	63.0	ND	ND	ND	ND	ND
大脳／延髄	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼	36.2	51.9	30.2	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪（褐色）	130	506	618	228	159	BLQ	ND	ND	ND	ND
腎臓	2,100	1,870	1,080	510	306	62.6	ND	ND	ND	ND
大腸	774	690	374	422	156	46.8	ND	ND	ND	ND
肝臓	40,300	52,800	34,900	17,800	9,670	1,960	36.9	41.8	36.3	ND
肺	562	686	306	128	86.1	ND	ND	ND	ND	ND
膵臓	1,500	1,130	581	231	169	34.9	ND	ND	ND	ND
皮膚（色素性）	263	371	214	75.2	49.1	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	931	818	477	242	154	32.3	ND	ND	ND	ND
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	625	483	228	103	63.2	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
胃	691	607	280	125	81.6	BLQ	ND	ND	ND	ND
精巣	48.7	162	184	103	72.7	28.6	ND	ND	ND	ND
尿	62.3	44.5	31.0	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND

BLQ：定量限界以下（<28.0ng 当量  $^{14}\text{C}$  LEN/g）、ND：検出されない。

\* 組織が脂肪に浸かっているように見えた。

#### (6) 血漿蛋白結合率

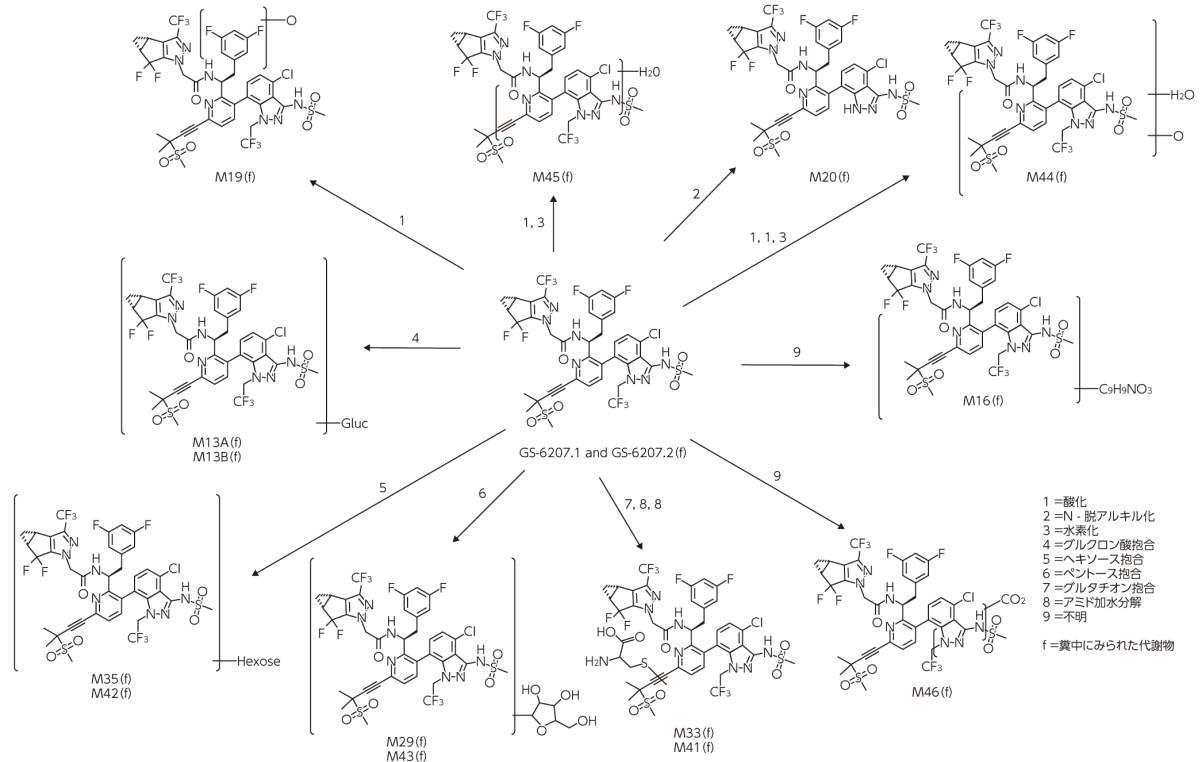
LEN の血漿蛋白結合率は約 99.8%であった（*ex vivo* データ）<sup>27)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

外国人健康成人に  $^{14}\text{C}$  標識 LENO 20mg を単回静脈内投与<sup>注)</sup>したとき、血漿中には主に未変化体（血漿中総放射能のうち 68.8%）が検出され、血漿中総放射能の 10%を超える代謝物は検出されなかった。LENO の消失における代謝の寄与は小さい。LENO は、主に CYP3A 及び UGT1A1 を介する酸化、N-脱アルキル化、水素化、アミド加水分解、グルクロン酸抱合、ヘキソース抱合、ペントース抱合及びグルタチオン抱合により代謝された<sup>28)</sup>。

#### ヒトにおける LENO の推定主要代謝・排泄経路



注) 本剤の承認された用法・用量は「V-3 用法及び用量」の項参照

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率

*In vitro* 試験において、CYP3A5 による LENO 代謝物の平均生成速度は酵素 1pmol 当たり 0.09pmol/h/pmol であった。検出限界である 0.03pmol/h/pmol に近い値であり、LENO の非常に緩徐な代謝が観察された。CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4 による LENO の代謝は確認されなかった<sup>29)</sup>。

*In vitro* 試験において、UGT1A1 による LENO 代謝物の平均生成速度は、ミクロソーム蛋白質 1mg 当たり 7.2pmol/h/mg であり、代謝速度は低かった。UGT1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 又は 2B17 による LENO の代謝は確認されなかった<sup>29)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII-6-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

ヒトにおける LEN の排泄経路は、主に P-gp による胆汁中排泄及び腸内分泌によって未変化体として糞中に排泄される。代謝 (CYP3A による酸化及び／又は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合) の寄与は低かった。

外国人健康成人に  $^{14}\text{C}$  標識 LEN 20mg を単回静脈内投与<sup>注)</sup>したとき、投与した放射能の 75.9% が糞中に排泄され、尿中への排泄は 0.237% であった。糞中には主に未変化体 (投与量の 32.9%) が検出された<sup>28)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は「V-3 用法及び用量」の項参照

### (2) 排泄率

「VII-7-(1) 排泄部位及び代謝経路」の項参照

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

LEN は P-gp の基質である。(「VII-1-(4)-2) 併用薬の影響」の項参照)

## 9. 透析等による除去率

LEN の血漿蛋白結合率は約 99.8% (*ex vivo* データ) であり<sup>27)</sup>、人工透析によって著しく除去される可能性は低い。(「VII-5-(6) 血漿蛋白結合率」の項参照)



## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を有する被験者(クレアチニンクリアランスが 15mL/min 以上 30mL/min 未満)に LEN 300mg を単回経口投与<sup>注)</sup>したとき、LEN の AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は、腎機能正常被験者と比べて、それぞれ 84%及び 162%増加した<sup>30)</sup>。(外国人データ)

重度の腎機能障害が LEN の薬物動態に及ぼす影響

薬物動態 パラメータ	幾何平均値 (95%CI)		幾何最小二乗平均比 (%) * <sub>1</sub> (90%CI)
	重度腎機能障害 被験者群 (N=10)	腎機能正常 被験者群 (N=10)	
AUC <sub>inf</sub> (h・ng/mL)	12,100.1 (5,579.1, 26,243.1)	6,591.2 (4,518.3, 9,615.1)	184 (93.6, 360)
AUC <sub>last</sub> (h・ng/mL)	11,456.2 (5,210.4, 25,188.9)	6,048.1 (4,087.7, 8,948.8)	189 (95.2, 377)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	51.5 (18.9, 140.5)	19.7 (13.2, 29.3)	262 (112, 614)
CL/F (mL/h)	24,793.1 (11,431.6, 53,771.8)	45,515.3 (31,201.0, 66,396.7)	—
T <sub>max</sub> (h) * <sub>2</sub>	8.00 (6.00, 24.0)	6.00 (6.00, 8.00)	—
t <sub>1/2</sub> (h) * <sub>2</sub>	234 (178, 354)	318 (270, 357)	—

CL/F：見かけの全身クリアランス

\*<sub>1</sub> (重度腎機能障害被験者群/腎機能正常被験者群) × 100

\*<sub>2</sub> t<sub>1/2</sub>、T<sub>max</sub> は、中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位) で表す。

### (2) 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害を有する被験者 (Child-Pugh 分類 B) に LEN 300mg を単回経口投与<sup>注)</sup>したとき、LEN の AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は、肝機能正常被験者と比べて、それぞれ 47%及び 161%増加した<sup>31)</sup>。(外国人データ)

中等度の肝機能障害が LEN の薬物動態に及ぼす影響

薬物動態 パラメータ	幾何平均値 (95%CI)		幾何最小二乗平均比 (%) * (90%CI)
	中等度肝機能障害 被験者群 (N=10)	肝機能正常 被験者群 (N=10)	
AUC <sub>inf</sub> (h・ng/mL)	11,997.2 (7,785.7, 18,486.8)	8,184.2 (5,652.0, 11,850.9)	146.59 (94.70, 226.91)
AUC <sub>last</sub> (h・ng/mL)	11,877.9 (7,705.6, 18,309.3)	7,586.3 (5,223.3, 11,018.4)	156.57 (100.98, 242.76)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	61.1 (33.9, 110.3)	23.4 (15.8, 34.7)	261.23 (151.03, 451.85)

\* (中等度肝機能障害被験者群/肝機能正常被験者群) × 100

### (3) 小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35kg 以上の小児患者に第 II/III 相試験のレジメンを投与した場合のモデルに基づく母集団薬物動態解析の結果、シミュレーションによる LEN の曝露量は、第 II/III 相試験における成人患者で観察された曝露量の範囲内に概ね含まれていた。また、曝露量の中央値は、すべての体重群を通じて成人で観察された曝露量の 25~75 パーセントイルの範囲内に含まれていた<sup>20)</sup>。(外国人データ)

(4) 高齢者

母集団薬物動態解析の結果、高齢患者（65～78 歳）における LEN の曝露量に臨床的に意味のある変動はみられなかった<sup>20)</sup>。（外国人データ）

注）本剤の承認された用法・用量は「V-3 用法及び用量」の項参照

11. その他

該当資料なし

## 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、フェニトイン・フェノバルビタール、ホスフェニトインナトリウム水和物、カルバマゼピン、アパルタミド、エンザルタミド、ミトタン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、ロミタピドメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩及びエルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリンを投与中の患者 [10.1、16.7.2 参照]

（解説）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

2.2 「VIII-7 相互作用」の項参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。

8.2 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、患者又はそれ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。

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

8.2.2 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。

8.2.3 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

8.2.4 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、事前に担当医に相談すること。[10.、16.7.1、16.7.2 参照]

8.3 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリアリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

（解説）

8.1 度重なる治療失敗によって多剤耐性となった HIV-1 感染症患者に対して、本剤を含めた抗レトロウイルス療法の治療成功及び本薬に対する耐性発現を回避する上で、HIV 診療に十分な経験を持つ医師が判断した他の最適な治療薬との併用が重要であることから、抗 HIV 療法に十分な

経験を持つ医師のもとで開始すること。

- 8.2 抗 HIV 療法を開始するにあたり、患者又は患者に代わる適切な者に、正しく服用を続けることが重要であることを十分理解してもらうよう以下の説明を行い、患者の納得のもとで抗 HIV 療法を開始すること。国内外のガイドラインには、効果的なウイルス抑制の具体的な目安を含め、重要な基本的注意に関連する詳細な情報が記載されていることから、本剤の使用時に参照すること。
- 8.2.1 抗 HIV 療法により、血中ウイルス量が低下し、CD4 陽性リンパ球数の増加が認められる。しかし、抗 HIV 療法は根治療法ではないため、HIV 感染症が進行し、日和見感染症等のエイズ関連疾患が発症する可能性がある。エイズ関連疾患の進行・発症を早期に発見し、適切な治療を行えるよう、体調の変化や気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.2.2 本剤の承認審査では、長期投与における安全性データは限られたものとなっている。抗 HIV 療法では、一般的に長期にわたり薬剤を服用するため、服用中は副作用の発現に注意し、気になることがあれば直ちに担当医に報告するよう指導すること。
- 8.2.4 本剤との相互作用が知られている薬剤があるので、副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤についてすべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、市販薬も含め、事前に担当医に相談するよう指導すること。（詳細は「Ⅷ-7 相互作用」の項参照）
- 8.3 本剤を含む抗 HIV 療法開始後に、血中ウイルス量の減少と CD4 陽性リンパ球の増加に伴い、免疫機能が改善し、病原微生物に対する免疫応答が誘導され、日和見感染症の臨床症状が顕在化又は再増悪することが知られている。これを免疫再構築炎症反応症候群と呼ぶ。国内で頻度の高い疾患は、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシチス肺炎、結核症、カポジ肉腫等である。免疫再構築炎症反応症候群が発現した場合の治療法は確立していないが、抗微生物薬の投与と炎症のコントロール（NSAIDs や副腎皮質ステロイド薬の投与）が挙げられる。抗 HIV 薬は可能な限り継続するが、抗 HIV 薬を継続することで免疫再構築炎症反応症候群の病態が生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合等に、抗 HIV 薬の中止が考慮される。また、抗 HIV 療法による免疫機能の回復に伴い、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等の自己免疫疾患が発現するとの報告があることから<sup>32,33)</sup>、これらの自己免疫疾患の発現に注意すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

- (1) 合併症・既往歴等のある患者  
設定されていない

- (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 15mL/min 未満）

末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

（解説）

重度の腎機能障害患者においてレナカパビルの曝露量が約 2.6 倍増加しており、末期腎不全患者においてはさらなる曝露量増加が想定される。多剤耐性 HIV 陽性者の多くは、長期間にわたって ART を受けており、高齢であることから、慢性腎臓病を含む合併症の発症リスクが高い状態にある。LEN は腎臓を介して排泄されず、腎機能障害の影響を検討した試験では、Cockcroft-Gault 式による eGFR (eGFR<sub>CG</sub>) が 15mL/min 以上 29mL/min 以下の患者において LEN の PK に臨床的に重要な変化は認められなかった。母集団 PK モデリングの結果、eGFR<sub>CG</sub> は LEN の曝露量に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C)

重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

中等度の肝機能障害患者においてレナカパビルの曝露量が約 2.6 倍増加しており、重度の肝機能障害患者においてはさらなる曝露量増加が想定される。中等度の肝機能障害により、LEN の曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験 (ラット) で乳汁又は胎盤を介して出生児にレナカパビルが移行した報告がある。

(解説)

これまでに非臨床データからはいずれの懸念事項やリスクは特定されていないが、現時点では妊婦に関するヒトのデータは限られている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。一般に、乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳をすべきでない。動物実験 (ラット) で乳汁又は胎盤を介して出生児にレナカパビルが移行した報告がある。ヒトにおける乳汁への移行は不明である。

(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)

国内外において小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がないことから、安全性は確立していない。なお、母集団薬物動態解析の結果、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 35kg 以上の小児患者における推定曝露量の中央値は、概して成人患者における曝露量の範囲内であった<sup>20)</sup>。「VII-10-(3) 小児」の項参照)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、合併症や他の薬剤の併用が多い。

(解説)

高齢者を対象とした本剤による薬物動態に関する臨床試験は実施していない。一般に高齢者では肝機能、腎機能、心機能等の生理機能が低下していることが多く合併症を有している場合や、他の薬剤を併用している場合が多いため、副作用の発現頻度が増加する可能性がある。したがって、高齢者に対して本剤を投与する場合には、患者の状態を観察しながら十分に注意して投与する必要がある。「VII-10-(4) 高齢者」の項参照)

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

レナカパビルは CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質であり、CYP3A の中程度の阻害薬である。  
[8.2.4 参照]

(解説)

LEN は、CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質であり、CYP3A の中程度の阻害剤であることを踏まえ、本剤の CCDS (企業中核データシート) を基に設定した。なお、LEN は、推奨用量での皮下投与後、最長 9 ヶ月間にわたって相互作用が起こり得る濃度で残存することから、LEN の投与中止後も長期間にわたり他の薬物との相互作用が起きる可能性がある。

### (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) フェニトイン (アレビアチン) フェニトイン・フェノバルビタール (ヒダントール D/E/F) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) カルバマゼピン (テグレートール) アパルタミド (アーリーダ) エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) [2.2、16.7.2 参照]	レナカパビルの血漿中濃度が低下するため、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。	これら薬剤の強い CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [2.2 参照]		セント・ジョーンズ・ワートの強い CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.2 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、ロミタピドメシル酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
メチルエルゴメトリン マレイン酸塩 (パルタン) エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) [2.2 参照]	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルの CYP3A 阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の強力な誘導剤は、LEN の血漿中濃度を著しく低下させ、LEN の治療効果が消失し、耐性が出現する可能性があることから、禁忌に設定した。LEN の CYP3A 阻害作用により血漿中濃度が上昇する可能性がある薬剤についても、禁忌に設定した。(「VII-1-(4)-2) 併用薬の影響」の項参照)

## (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
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度のモニタリングを行うこと。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
直接経口抗凝固薬 (DOAC) リバーロキサバン ダビガトラン エドキサバン	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
シンバスタチン	シンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。シンバスタチンは最低用量から開始し、安全性（ミオパチーなど）をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、シンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
コルチコステロイド (全身性) デキサメタゾン ヒドロコルチゾン コルチゾン	全身性コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇した。これら薬剤は最低用量から開始し、安全性をモニタリングしながら慎重に増量すること。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、コルチコステロイドの曝露量が著しく上昇し、クッシング症候群及び副腎抑制のリスクが増加する。
ミダゾラム（経口） トリアゾラム キニジン [16.7.2 参照]	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
ホスホジエステラーゼ 5 (PDE-5) 阻害薬 シルденаフィル タダラフィル バルденаフィル	これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。勃起不全の治療のためにこれら薬剤を本剤と併用する場合は、これら薬剤は最低用量から開始すること。肺動脈性肺高血圧症の治療のためにタダラフィルを本剤と併用することは推奨されない。	レナカパビルのCYP3A阻害作用により、これら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
アタザナビル/リトナビル	レナカパビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。アタザナビル/リトナビルと本剤の併用は推奨されない。	アタザナビル/リトナビルの強いCYP3A、P-gp及びUGT1A1阻害作用により、レナカパビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
エファビレンツ [16.7.2 参照]	レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。エファビレンツと本剤の併用は推奨されない。	エファビレンツのCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下した。
リファブチン フェノバルビタール ネビラピン	レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、本剤の効果が減弱し、本剤に対する耐性が発現する可能性がある。これら薬剤と本剤の併用は推奨されない。	これら薬剤の中程度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用により、レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性がある。

(解説)

LENはCYP3A、P-gp及びUGT1A1の基質である。

CYP3A、P-gp及びUGT1A1の誘導剤であるEFV等は、LENの血漿中濃度を低下させ、LENの治療効果が消失し、耐性が出現する可能性がある。ATV/リトナビル(RTV)等のCYP3A、P-gp及びUGT1A1を強く阻害する薬剤との併用により、LENの血漿中濃度は増加する可能性があることから、CYP3A、P-gp及びUGT1A1を強く阻害する薬剤(ATV/RTV等)との併用は推奨されない。

LENはBCRP及びP-gpに対する弱い阻害作用、CYP3Aに対する中程度の阻害作用を有すると考えられる。したがって、治療域の狭いCYP3Aに感受性の高い基質とLENとの併用は注意が必要である。(「Ⅶ-1-(4)-2 併用薬の影響」の項参照)

## 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

設定されていない

#### (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

器官分類	3%以上
胃腸障害	悪心

本剤及びレナカパビル注射剤の発現頻度

(解説)

多剤治療歴を有する多剤耐性 HIV-1 感染症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 [GS-US-200-4625 試験 (52 週時の解析)] の結果に基づいて主な副作用について記載した。



臨床試験における副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧  
 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-200-4625 試験<sup>2,9)</sup>)  
 副作用発現頻度一覧 (承認時)

	コホート1			コホート2	合計
	LEN群	プラセボ群	コホート1全体		
安全性評価対象症例数	24	12	36	36	72
副作用発現症例数 (%)	17 (70.8%)	6 (50.0%)	23 (63.9%)	27 (75.0%)	50 (69.4%)
副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)				
血液およびリンパ系障害	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
貧血	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
胃腸障害	5 (20.8%)	1 (8.3%)	6 (16.7%)	3 (8.3%)	9 (12.5%)
悪心	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)	0	3 (4.2%)
下痢	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
嘔吐	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
腹部膨満	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
鼓腸	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の 状態	17 (70.8%)	6 (50.0%)	23 (63.9%)	25 (69.4%)	48 (66.7%)
注射部位腫脹	9 (37.5%)	4 (33.3%)	13 (36.1%)	13 (36.1%)	26 (36.1%)
注射部位紅斑	7 (29.2%)	2 (16.7%)	9 (25.0%)	13 (36.1%)	22 (30.6%)
注射部位疼痛	9 (37.5%)	1 (8.3%)	10 (27.8%)	12 (33.3%)	22 (30.6%)
注射部位結節	9 (37.5%)	4 (33.3%)	13 (36.1%)	5 (13.9%)	18 (25.0%)
注射部位硬結	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	9 (25.0%)	11 (15.3%)
注射部位搔痒感	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)
注射部位溢出	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
注射部位腫瘤	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
発熱	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
無力症	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
悪寒	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
疲労	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
注射部位不快感	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
注射部位血腫	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
注射部位浮腫	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
注射部位潰瘍	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
疼痛	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
免疫系障害	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
免疫再構築炎症反応症候群	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
感染症および寄生虫症	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
腹部膿瘍	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
体部白癬	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
靱帯捻挫	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
臨床検査	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
体重増加	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

	コホート1			コホート2	合計
	LEN群	プラセボ群	コホート1全体		
<b>代謝および栄養障害</b>	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
食欲減退	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
糖尿病	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
筋肉痛	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
<b>神経系障害</b>	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)	6 (16.7%)	9 (12.5%)
頭痛	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
傾眠	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
異常感覚	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
味覚不全	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
記憶障害	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
錯感覚	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
<b>精神障害</b>	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
睡眠障害	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	3 (8.3%)	6 (8.3%)
発疹	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
脱毛症	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
紅斑	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
点状出血	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
痒疹	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
斑状皮疹	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
丘疹性皮疹	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
皮膚腫瘍	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)

副作用は、MedDRA Version 24.1 でコード化した。

LEN の初回投与日以降に発現した副作用を治療中に発現した副作用と定義した。

LEN の経口投与を中止した患者については、最終投与日から 60 日以内に収集された副作用のみを治療中の発現とみなす。

複数の副作用は、各器官別大分類及び基本語の最も重症度が高いものについて、患者 1 例につき 1 回のみカウントした。

器官別大分類はアルファベット順に、器官別大分類内の基本語は合計頻度の降順で示した。

臨床検査値異常一覧（承認時）

	コホート1			コホート2 (N=36)	合計 (N=72)
	LEN群 (N=24)	プラセボ群 (N=12)	コホート1全体 (N=36)		
Grade3 又は Grade4	11 (45.8%)	4 (33.3%)	15 (41.7%)	8 (22.2%)	23 (31.9%)
Grade3	10 (41.7%)	3 (25.0%)	13 (36.1%)	5 (13.9%)	18 (25.0%)
Grade4	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	3 (8.3%)	5 (6.9%)
臨床検査項目	発現例数 (%)				
血液生化学的検査					
ALT 増加	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
AST 増加	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
クレアチニン増加	5 (20.8%)	1 (8.3%)	6 (16.7%)	3 (8.3%)	9 (12.5%)
クレアチニンクリアランス又は推定糸球体濾過量の低下	7 (29.2%)	2 (16.7%)	9 (25.0%)	3 (8.3%)	12 (16.7%)
直接ビリルビン増加	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
高血糖（空腹時）*	1 (5.0%)	2 (22.2%)	3 (10.3%)	0	3 (5.3%)
高血糖（非空腹時）**	2 (9.1%)	1 (8.3%)	3 (8.8%)	0	3 (4.6%)
尿検査					
尿糖（ディップスティック法）	1 (4.2%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)	1 (2.8%)	4 (5.6%)
尿蛋白（ディップスティック法）	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)	3 (4.2%)

2 例以上に発現した Grade 3 以上の臨床検査値異常を示した。

重症度 Grade は、Division of AID Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (corrected Version 2.1, dated July 2017) により定義した。

臨床検査値異常の全体の要約については、患者ごとにすべての臨床検査から最も重症度の高い Grade をカウントした。

各臨床検査は、患者 1 例に対し、その臨床検査で最も重症度の高い Grade をカウントした。

試験治療下で発現した臨床検査異常は、ベースライン後のいずれかの時点（患者が LEN の経口投与を中止した場合は、最終投与日から 60 日後まで）で毒性 Grade がベースラインから少なくとも 1 段階悪化と定義した。

尿検査（尿糖、尿蛋白、尿中 RBC）では、Grade 3 が最も高い重症度である。

\* LEN 群 (N=20)、プラセボ群 (N=9)、コホート 1 全体 (N=29)、コホート 2 (N=28)、合計 (N=57)

\*\* LEN 群 (N=22)、プラセボ群 (N=12)、コホート 1 全体 (N=34)、コホート 2 (N=31)、合計 (N=65)

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 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

PTP 包装の薬剤に共通の注意喚起を設定した。

## 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<sup>34~36)</sup>

評価対象となる組織	動物種(系統)	評価項目・方法等	投与方法	投与量(mg/kg/回)性別、例数/群	特記すべき所見
中枢神経系	ラット [CrI:WI (Han)]	自発運動	4回 (隔週) 皮下)	0、10、30、100 雄 10	なし 無影響量：100 mg/kg
呼吸器系	ラット [CrI:WI (Han)]	一回換気量、 呼吸数、 分時換気量	単回皮下	0、10、30、100 雄 8	100 mg/kg 投与により統計学的に有意ではないわずかな一回換気量の増加及び呼吸数の減少 無影響量：30 mg/kg
心血管系	イヌ (ビーグル)	心電図 (ECG)、 血圧	4回 (隔週) 皮下)	0、10、30、100 雌雄各 6 <sup>a</sup>	なし 無影響量： 単回投与 100 mg/kg 反復投与 30 mg/kg

a 100 mg/kg は雄 6、雌 2

#### (3) その他の薬理試験

(参考情報)

##### 1) HIV 以外のウイルスに対する抗ウイルス作用 (*in vitro*)<sup>37)</sup>

HIV 以外のウイルスに対する LEN の抗ウイルス活性について、ヒト由来細胞を用いて検討した結果、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒトライノウイルス (HRV) に対し、抗ウイルス活性を示さなかった (EC<sub>50</sub> 値は >29~50 μM)。B 型肝炎ウイルス (HBV)、RS ウイルス (RSV) に対して低い抗ウイルス活性を示した (HBV 及び RSV の EC<sub>50</sub> 値及び対応する CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> 比はそれぞれ 1.5 μM 及び >34、8.2 μM 及び >6.1)。

HIV 以外のウイルスに対する LEN の抗ウイルス活性と選択性

ウイルス	細胞株	陽性対照		LEN		
		化合物	EC <sub>50</sub> (nM) *1	EC <sub>50</sub> (nM) *1	CC <sub>50</sub> (nM) *1	選択性*2
HCV-1b レプリコン	Huh7 : Con1/ SG-hRLucNeo	ITMN-191*3	1.0±0.5	> 29,000	> 44.4	>580,000
HCV-2b レプリコン	Huh7 : JFH-1/ hRLucNeo2a	ITMN-191*3	21±3	> 31,600	> 44.4	>632,000
HBV	HepG 2-NTCP	ラミブジン	35±19	1,462±256	> 50	29,240
HRV-16	H1-HeLa	Rupintrivir*3	68±22	> 50,000	> 50	>1,000,000
RSV A2	HEP-2	YM-53403*3	250±24	8,199±3,313	> 50	164,000

\*1 3 試験から得られた平均値 (±SD)

\*2 他のウイルスに対する EC<sub>50</sub> を、ヒト PBMC を用いて測定した HIV-1 分離株 23 株の平均 EC<sub>50</sub> で割って算出した。

\*3 国内未承認薬

##### 2) 細胞毒性試験 (*in vitro*)

MT-4 細胞 (リンパ芽球様細胞株)、初代ヒト CD4 陽性 T リンパ球、単球由来マクロファージ及び休止期及び分裂期のヒト PBMC を用いて LEN の細胞毒性を検討した結果、LEN の CC<sub>50</sub> は 26.6~>50 μM であった<sup>38)</sup>。

### 3) 受容体結合試験 (*in vitro*)

87 種類の分子ターゲットのパネルを用いて、LEN (10 μM) のオフターゲット活性を評価した結果、いずれの標的に対しても明らかな作用を示さなかった。ヒトへの治療で LEN の経口負荷用量と 927 mg の皮下用量を投与したときに観察された C<sub>max</sub> は 136 ng/mL (0.140 μM) (遊離 C<sub>max</sub> は 1.98 ng/mL (0.002 μM)] であった。4000 倍以上のマージンがあることより、臨床的に有意な標的阻害や誘導が起こることは考えにくい<sup>39)</sup>。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>40, 41)</sup>

ラット及びイヌを用いた LEN の単回静脈内投与毒性試験では、ラット、イヌとも最高用量の 30 mg/kg でも死亡はなかった。静脈内単回投与における無毒性量はラットで 30 mg/kg、イヌで 3 mg/kg であった。

雌雄の WH ラットに LEN を単回点滴静注し、2 週間観察した結果、LEN に関連した毒性変化は認められなかった。

雌雄のビーグル犬に LEN を単回点滴静注し、2 週間観察した。10 mg/kg 以上の投与により、2 日目に肝機能パラメータの異常 (ALT、AST、γ-GTP、ALP 活性及び総ビリルビンの増加) とそれに付随する病理組織学的所見 (肝細胞の変性及び壊死、混合性細胞浸潤、中心静脈周辺及び肝臓胆嚢間の結合組織における出血) が認められ、LEN による変化と考えられた。15 日目には、臨床病理検査値の変化は回復又は回復傾向を示し、LEN 関連の病理組織学的所見は認められなかった。経時変化からみて、肝臓の変化は C<sub>max</sub> に依存するものと思われた。10 及び 30 mg/kg 静脈内投与後の C<sub>max</sub> は、それぞれ 15.4 及び 38.9 μg/mL であった。母集団薬物動態モデルにより推定された C<sub>max</sub> が 0.136 μg/mL であったことに基づくと、肝機能障害が認められた際 (10 mg/kg) の C<sub>max</sub> は臨床 C<sub>max</sub> の 113 倍以上、無毒性量である 3 mg/kg における C<sub>max</sub> (5.1 μg/mL) は臨床 C<sub>max</sub> の 38 倍であった。

動物種 (系統)	投与経路	投与量 (mg/kg) 性別、例数/群	主な所見
ラット [CrI:WI (Han)]	点滴静注	0、3、10、30 雌雄各 15	LEN 関連の死亡、血液学、凝固、臨床化学又は尿検査の変化は認められなかった。 溶媒に関連した死亡及び一過性の溶血の臨床所見が対照群を含む全群で観察された。  30 mg/kg/日：肝臓重量パラメータ (平均絶対重量及び体重に対する平均相対重量) の可逆的増加  無毒性量：30 mg/kg
イヌ (ビーグル)	点滴静注	0、3、10、30 雌雄各 5	3 mg/kg：体重減少、平均体重増加量の低下、平均摂餌量低下 (雌)、肝細胞変性 (雄)、中心静脈周囲及び肝臓胆嚢間結合組織に出血  10 mg/kg：体重減少、平均体重増加量の低下、平均摂餌量低下 (雌)、PT 延長及びフィブリンノーゲン濃度の可逆的低下 (雌)、ALT 増加、AST の可逆的増加 (雌雄)、GGT の可逆的増加 (雌)、肝細胞変性 (雄)、肝細胞変性 (雌)、肝細胞壊死 (雌)、混合性細胞浸潤 (雌雄)、出血 (雌) すべての顕微鏡的所見は可逆的であった。臨床病的に肝臓の変化はその大きさから有害と考えられ、完全には回復しなかった。 30 mg/kg：体重減少、体重増加量の低下、平均摂餌量低下 (雌)、赤血球量の可逆的増加 (雄)、PT 及び aPTT の可逆的延長 (雌雄)、フィブリンノーゲン濃度の可逆的低下 (雌雄)、ALT、GGT の増加、AST の可逆的増加、ALP の可逆的増加、総ビリルビン (直接及び/又は間接) の可逆的増加 (雌雄)、コレステロール濃度の可逆的増加 (雄)、肝細胞変性

動物種 (系統)	投与経路	投与量 (mg/kg) 性別、例数/群	主な所見
			(雄)、肝細胞変性(雌)、肝細胞壊死(雄)、混合性細胞浸潤(雌雄)、出血(雌雄) すべての顕微鏡的所見は可逆的であった。  無毒性量：30 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験<sup>42~48)</sup>

ラットを用いた最長 26 週間、イヌを用いた最長 39 週間の反復皮下投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた 28 日間の反復経口投与毒性試験を実施した結果、LEN のラットへの皮下及び経口投与、イヌへの経口投与による全身性の毒性所見は認められなかった。ラットでは皮下投与で 6 ヶ月間曝露又は 28 日間の連日経口投与により、それぞれ臨床曝露量の 7 倍及び 21 倍に達しても、標的臓器毒性は認められなかった。イヌでは、28 日間連日経口投与した結果、臨床 AUC<sub>Day1 Week 26SC</sub> の 46 倍までの曝露量に達したが、標的臓器毒性は認められなかった。皮下注射部位では、皮下沈着物に対する異物反応である局所的な肉芽腫性炎症が観察された。

動物種 (系統)	投与期間 (頻度、回数)	投与 経路	投与量 (mg/kg/回) 性別、例数/群	主な所見
ラット [CrI:WI (Han)]	6 週間 (隔週 1 回、 計 4 回) 観察期間：6 週間	皮下	0、10、30、100 雌雄各 20	LEN 関連の死亡は認められなかった。 皮下注射部位で、顕微鏡的肉芽腫性炎症と相関する肉眼的肥厚が認められた。いずれの投与量でも全身臓器毒性は認められなかった。  無毒性量：100 mg/kg/回*1
ラット [CrI:WI (Han)]	13 週間 (13 週毎に 1 回又は 2 回) 観察期間： 13 週間	皮下	0、100 雌雄各 10	死亡、LEN 関連の臨床的所見は認められなかった。 200 mg/mL、400 mg/mL で、LEN に関連した浮腫の皮膚所見が認められた。顕微鏡的所見で、投与 26 週後に確認された LEN 関連の肉芽腫性炎症及び/又はマクロファージ浸潤は可逆性であることが示唆された。投与 26 週後の剖検で、2 例に肉芽腫性炎症の病巣内に脂肪組織壊死が認められた。 200 mg/mL で、肉芽腫性炎症と完全回復の中間所見と考えられるマクロファージ浸潤が認められた。皮下注射部位の肉芽腫性炎症、壊死の有無、マクロファージ浸潤は、限局性である臨床所見から有害ではないと判断された。これらの所見の発生頻度及び重症度は、NaOH を含まない 200 mg/mL を投与された動物で最も低く、400 mg/mL を投与された動物で最も高かった。  無毒性量：—*2
ラット [CrI:WI (Han)]	4 週間 1 日 1 回	経口	0、3、10、30 雌雄各 10	LEN 関連の死亡、有害な臨床的所見は認められなかった。 3 mg/kg 以上でコレステロール濃度の増加(雌)、10 mg/kg 以上で aPTT の延長が認められたが、関連する臨床的又は顕微鏡的所見はなかった。 30 mg/kg で CYP3A 活性の 2.7 倍の増加が認められた。  無毒性量：30 mg/kg/日
イヌ (ビーグル)	6 週間 (隔週 1 回、 計 4 回) 観察期間： 6 週間	皮下	0、10、30、100 雌雄各 6	100 mg/kg で、LEN 水性懸濁液による有害行動反応(投与中の啼鳴及び苦悶、連続横転)が認められ、早期中止となった。 10 mg/kg、30 mg/kg で、投与部位に隆起、発赤、かさぶたが認められた。 ≥10 mg/kg の 4 回投与により、投与時の啼鳴及び苦悶の有害な行動反応が認められた(雌雄)。

動物種 (系統)	投与期間 (頻度、回数)	投与 経路	投与量 (mg/kg/回) 性別、例数/群	主な所見
				10 mg/kg 又は 30 mg/kg の反復投与及び 100 mg/kg の単回投与では、LEN 関連の異常な心電図波形又は不整脈は認められなかった。10 mg/kg、30 mg/kg の投与では全身臓器毒性は発生しなかった。  無毒性量：-*2
イヌ (ビーグル)	9 ヶ月間 (4 週間に 1 回、計 10 回)	皮下	0、20、40 雌雄各 9	LEN 関連の死亡、臨床病理所見、全身毒性を示唆する顕微鏡的所見は認められなかった。 複数回の皮下注射部位に、壊死、肉芽腫性炎症、混合細胞炎症及び/又はマクロファージ浸潤がみられ、肉眼的肥厚及び/又は変色とよく関連していた。  無毒性量：-*2
イヌ (ビーグル)	37 週間 4 週間に 1 回、計 10 回 観察期間：2 週間又は 13 週間	皮下	0：雌雄各 6 130：雌雄各 4 411：雌雄各 6	411 mg/kg (雄 1 例、雌 2 例) は安楽死。 411 mg/kg では、肝胆道変性に起因する、口腔粘膜又は結膜の黄色化、消瘦又は円背位、及び/又はピーク時から 19%~28%の体重減少の有害事象が認められ、2 回又は 3 回投与後に投与中止となった。肝臓、胆嚢、腎臓、胃に LEN 関連の病理組織所見が認められたが、部分的に (肝臓、胆嚢) 又は完全に (腎臓、胃) 回復した。 130 mg/kg 又は 411 mg/kg で LEN 関連の皮膚浮腫及び紅斑が認められた。 411 mg/kg と比較し、130 mg/kg では 1 例で胆管周囲の線維化が認められた。  無毒性量：-*2
イヌ (ビーグル)	4 週間 (1 日 1 回)	経口	0、1、5、30 雌雄各 4	LEN 関連の死亡、血液学的検査、尿検査結果、肉眼的及び顕微鏡的観察では、LEN 関連の変化は認められなかった。 有害ではない LEN 関連の肝酵素上昇が認められた (雌雄)。有害な LEN 関連の影響は認められなかった。  無毒性量：30 mg/kg/day

\*1 全身作用への無毒性量は 100 mg/kg/回、すべての用量で肉芽腫性炎症がみられたため、局所注射部位への無毒性量は確立されなかった。

\*2 確立しなかった。

### (3) 遺伝毒性試験

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) 及びラット小核試験 (*in vivo*) において、遺伝毒性は認められなかった<sup>49)</sup>。

### (4) がん原性試験

RasH 2 マウスを用いた 26 週間皮下投与がん原性試験では、LEN を 0、30、100、300 mg/kg (雌雄各 25/群) を 13 週毎に 1 回、少なくとも 26 週間投与し、さらに 13 週間観察したところ、がん原性は認められなかった<sup>50)</sup>。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

雌雄ラット [CrI:CD (SD)、雌雄各 25/群] に LEN を 0、20、100 mg/kg の用量で単回皮下投与したところ、いずれの投与量でも、雌雄ともに LEN 関連の影響は認められなかった<sup>51)</sup>。



2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット・ウサギ）<sup>52, 53)</sup>

妊娠ラットに LEN を 3、10、30 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 17 日まで経口投与したところ、母動物及び胚・胎児発生に LEN 関連の影響は認められなかった。妊娠ウサギに 5、10、20 mg/kg/日の用量を妊娠 7 日から 19 日まで静脈内投与したところ、母動物及び胚・胎児発生に LEN 関連の影響は認められなかった。

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日) 性別、例数/群	無毒性量/無影響量	
				母動物	胚・胎児
ラット [CrI:CD (SD)]	妊娠 6~17 日 1 日 1 回	経口	0、3、10、30 メイン 雌 25 トキシコキネティクス 溶媒群 : 雌 3 LEN 群 : 雌 6	無影響量 30 mg/kg/日	無影響量 30 mg/kg/日
ウサギ (NZW)	妊娠 7~19 日 1 日 1 回	静脈内投与	0、5、10、20 : 雌 22	無毒性量 20 mg/kg/日	無影響量 20 mg/kg/日

3) 出生前及び出生後の発生毒性並びに母体機能に関する試験（ラット）

妊娠ラット [CrI:CD (SD)、雌 24/群] に LEN を 0、30 又は 300 mg/kg の用量で妊娠 6 日に単回皮下投与したところ、いずれの投与量でも母動物 (F<sub>0</sub>) の妊娠、分娩、授乳及び新生児 (F<sub>1</sub>) の成長、生存率、発育への影響、繁殖能において、LEN 関連の影響は認められなかった<sup>54)</sup>。

(6) 局所刺激性試験

ウシ角膜混濁及び透過性 (BCOP\*) 試験) において、LEN は眼刺激性を示さなかった<sup>55)</sup>。EpiDerm™ を用いた皮膚腐食性試験 (*in vitro*) において、LEN は UN GHS 分類での腐食性を示さなかった<sup>56)</sup>。ウサギ (NZW) を用いた皮膚刺激性試験において紅斑と浮腫が認められた。また、皮下注射部位に肥厚 (剖検所見) 及び混合細胞性又は肉芽腫性の炎症、壊死、単核細胞浸潤 (いずれも病理組織所見) が認められた<sup>57)</sup>。

\* bovine corneal opacity and permeability

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性（マウス）

マウス線維芽細胞試験 (*in vitro*) で光毒性を示す所見は認められなかった<sup>58)</sup>。

2) 抗原性

① *in chemico* 皮膚感作性試験（ペプチド結合性試験）(*in vitro*)

リジン又はシステインを含むモデル合成ペプチドに対する LEN の反応性を定量化するために *in chemico* 皮膚感作性試験を実施したところ、LEN は低い反応性ながら陽性であった<sup>59)</sup>。

② ARE-Nrf2 ルシフェラーゼ試験 (*in vitro*)

抗酸化剤応答配列 (antioxidant response element : ARE) によって制御される遺伝子の発現を誘導する LEN の可能性を評価するために、ARE-Nrf2 ルシフェラーゼ試験を実施したところ、LEN は陰性であった<sup>60)</sup>。

③ ヒト細胞株活性化試験 (*in vitro*)

単球及び樹状細胞を活性化する LEN の可能性について、ヒト単球性白血病細胞株 THP-1 を用いて細胞表面マーカー (CD86 及び CD54) の発現量の変化を指標として定量的に評価するために、ヒト細胞株活性化試験を実施したところ、LEN は陽性であった<sup>61)</sup>。

④ マウスを用いたリンパ節試験 (*in vivo*)

LEN の感作性を評価するために、マウスを用いたリンパ節試験を実施したところ、LEN の感作性を示す所見は認められなかった<sup>62)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レナカパビルナトリウム

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：作成中

くすりのしおり：作成中

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：シュンレンカ<sup>®</sup>皮下注 463.5mg

### 7. 国際誕生年月日

2022年8月17日 (EU)

### 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
シュンレンカ錠 300 mg	2023年8月1日	30500AMX00170000	2023年8月9日	2023年9月13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：2023年8月1日～2033年7月31日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT 番号 (13桁)	レセプト電算 処理システム用コード
シュンレンカ®錠 300 mg	6250053F1028	6250053F1028	1294583010101	622945801

14. 保険給付上の注意

- (1) 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。
- (2) 本製剤の効能又は効果は「多剤耐性 HIV-1 感染症」であり、効能又は効果に関連する注意において、「過去の治療において、本剤を含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行ってもウイルス学的抑制が得られなかった患者」及び「薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を実施し、本剤を含まない複数の抗 HIV 薬に耐性を示す患者」のいずれも満たす患者に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。また、本製剤の投与開始に当たっては、直近の薬剤耐性検査の実施年月日及び薬剤耐性が認められた全ての抗 HIV 薬の品名を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - 2022 fact sheet. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. 2022
- 2) 社内資料：GS-US-200-4625 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.4.2.1, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.1, 2.7.4.2）  
Sorana Segal-Maurer, et. al N Engl J Med. 2022; 386: 1793–803. (PMID : 35544387)
- 3) 令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班：抗HIV治療ガイドライン，2023年3月
- 4) 平成28年度日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業 国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究：HIV薬剤耐性検査ガイドライン VER, 10
- 5) 社内資料：GS-US-200-4071 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.1.2.2.1）
- 6) 社内資料：GS-US-200-5709 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.2.2.3）
- 7) 社内資料：GS-US-200-4332 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.3.3.7）
- 8) 社内資料：GS-US-200-4072 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
- 9) Ogbuagu O, et al Lancet HIV. 2023;10(8):e497-e505. (PMID : 37451297)
- 10) 社内資料：GS-US-200-4334 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.4.2.1.2, 2.7.3.1.2.2, 2.7.3.3.1.2, 2.7.4.2）  
Guptar SK, et. al Lancet HIV. 2023; 10(1): e15–23. (PMID : 36566079)
- 11) 社内資料：PC-200-2022 試験、PC-200-2023 試験、PC-200-2024 試験、PC-200-2036 試験、PC-200-2037 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.4.1.1）
- 12) 社内資料：PC-200-2018 試験、AD-200-2020 試験（2023年8月1日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 13) 社内資料：PC-200-2019 試験（2023年8月1日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
- 14) 社内資料：PC-200-2020 試験、PC-200-2041 試験（2023年8月1日承認、CTD2.6.2.2.1.3, 2.6.2.2.1.4）
- 15) 社内資料：PC-200-2030 試験（2023年8月1日承認、CTD2.6.2.5.1）
- 16) 社内資料：PC-200-2031 試験（2023年8月1日承認、CTD2.6.2.2.1.5）
- 17) 社内資料：PC-200-2026 試験（2023年8月1日承認、CTD2.6.2.2.4.2、2.6.2.2.4.5）
- 18) 社内資料：PC-200-2027 試験、PC-200-2044 試験、PC-200-2037 試験、PC-200-2043 試験（2023年8月1日承認、CTD2.6.2.2.3, 2.7.2.4.2.1）
- 19) 社内資料：（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.3）
- 20) 社内資料：CTRA-2021-1054 試験（2023年8月1日承認）
- 21) 社内資料：GS-US-200-4333 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.2.5.1, 2.7.2.3.1.7）
- 22) 社内資料：（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.3.1.7.2）
- 23) 社内資料：（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.3.1.5）
- 24) 社内資料：（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.3.1.6.1）
- 25) 社内資料：（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.3.1.1）
- 26) 社内資料：（2023年8月1日承認、CTD2.6.4.4.3）
- 27) 社内資料：（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
- 28) 社内資料：GS-US-200-4329 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.2.2.1）
- 29) 社内資料：AD-200-2030 試験、AD-200-2033 試験（2023年8月1日承認、CTD2.6.4.7.1）
- 30) 社内資料：GS-US-200-4330 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.2.4.1）
- 31) 社内資料：GS-US-200-4331 試験（2023年8月1日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
- 32) Bavinton BR, et al. Lancet HIV. 2018; 5: e438–447. (PMID : 30025681)

- 33) Crum NF, et al. AIDS. 2006;20 (3) :466-9. (PMID : 16439886)
- 34) 社内資料：TX-200-2005 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.3.4.2)
- 35) 社内資料：TX-200-2014 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.3.4.2)
- 36) 社内資料：TX-200-2006 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.3.4.2)
- 37) 社内資料：(2023年8月1日承認、CTD2.6.2.3.1)
- 38) 社内資料：(2023年8月1日承認、CTD2.6.2.3.2)
- 39) 社内資料：(2023年8月1日承認、CTD2.6.2.3.3)
- 40) 社内資料：TX-200-2029 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.2.1, 2.6.7.5.1)
- 41) 社内資料：TX-200-2030 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.2.2, 2.6.7.5.2)
- 42) 社内資料：TX-200-2005 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.3.1.2, 2.6.7.7.1)
- 43) 社内資料：TX-200-2014 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.3.1.3, 2.6.7.7.2)
- 44) 社内資料：TX-200-2011 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.3.2.1, 2.6.7.7.3)
- 45) 社内資料：TX-200-2006 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.3.3.2, 2.6.7.7.4)
- 46) 社内資料：TX-200-2017 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.3.3.3, 2.6.7.7.5)
- 47) 社内資料：TX-200-2047 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.3.3.4, 2.6.7.7.6)
- 48) 社内資料：TX-200-2012 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.3.4, 2.6.7.7.7)
- 49) 社内資料：(2023年8月1日承認、CTD2.6.6.4)
- 50) 社内資料：(2023年8月1日承認、CTD2.6.6.5.1)
- 51) 社内資料：(2023年8月1日承認、CTD2.6.6.6.1.1)
- 52) 社内資料：TX-200-2036 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.6.2.2, 2.6.7.13.1)
- 53) 社内資料：TX-200-2037 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.6.2.4, 2.6.7.13.2)
- 54) 社内資料：TX-200-2049 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.6.3.1, 2.6.7.14)
- 55) 社内資料：TX-200-2051 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.7.2.1)
- 56) 社内資料：TX-200-2052 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.7.3.1)
- 57) 社内資料：(2023年8月1日承認、CTD2.6.6.7.5)
- 58) 社内資料：TX-200-2013 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.7.1.1)
- 59) 社内資料：TX-200-2071 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.8.1.1)
- 60) 社内資料：TX-200-2072 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.8.1.2)
- 61) 社内資料：TX-200-2073 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.8.1.3)
- 62) 社内資料：TX-200-2053 試験 (2023年8月1日承認、CTD2.6.6.8.1.4)

## 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

2023年8月現在、米国、EU加盟国等、日本を含め世界38カ国で承認を取得している。

なお、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、外国における承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果 多剤耐性 HIV-1 感染症</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人には投与 1 日目及び 2 日目に 2 錠（レナカパビルとして 600mg）を、8 日目に 1 錠（レナカパビルとして 300mg）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。</p>
--

米国及び EU 加盟国における承認状況（2023年8月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量																								
米国 2022年 12月	SUNLENCA tablets, for oral use SUNLENCA injection, for subcutaneous use	<p><b>効能・効果</b> SUNLENCA は、複数の治療歴のある成人の多剤耐性 HIV-1 感染症における耐性、忍容性又は安全性を考慮して、現在の抗レトロウイルス薬レジメンが失敗した際のヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染症の治療に他の抗レトロウイルス薬との併用で適応となる。</p> <p><b>用法・用量</b> <b>推奨用量</b> SUNLENCA は、以下の表 1 及び表 2 に示す 2 つの推奨用量レジメンのいずれかを用いて開始することができる。医療従事者は、患者に適した開始レジメンを決定する。SUNLENCA の経口錠剤は、食事の有無にかかわらず服用できる。</p> <p><b>表 1 SUNLENCA の開始と維持のための推奨治療レジメン、オプション 1</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療日</th> <th>SUNLENCA 開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 日目</td> <td>927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。 600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。</td> </tr> <tr> <th colspan="2">SUNLENCA 維持用量</th> </tr> <tr> <td>6 カ月ごと （26 週）<sup>a</sup> +/- 2 週</td> <td>927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> 最終注射日以降</p> <p><b>表 2 SUNLENCA の開始と維持のための推奨治療レジメン、オプション 2</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療日</th> <th>SUNLENCA 開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 日目</td> <td>600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>8 日目</td> <td>300 mg（300 mg 錠 1 錠）を経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>15 日目</td> <td>927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。</td> </tr> <tr> <th colspan="2">SUNLENCA 維持用量</th> </tr> <tr> <td>6 カ月ごと （26 週）<sup>a</sup> +/- 2 週</td> <td>927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> 最週注射日以降</p>	治療日	SUNLENCA 開始用量	1 日目	927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。 600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。	2 日目	600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。	SUNLENCA 維持用量		6 カ月ごと （26 週） <sup>a</sup> +/- 2 週	927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。	治療日	SUNLENCA 開始用量	1 日目	600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。	2 日目	600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。	8 日目	300 mg（300 mg 錠 1 錠）を経口投与する。	15 日目	927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。	SUNLENCA 維持用量		6 カ月ごと （26 週） <sup>a</sup> +/- 2 週	927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。
治療日	SUNLENCA 開始用量																									
1 日目	927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。 600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。																									
2 日目	600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。																									
SUNLENCA 維持用量																										
6 カ月ごと （26 週） <sup>a</sup> +/- 2 週	927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。																									
治療日	SUNLENCA 開始用量																									
1 日目	600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。																									
2 日目	600 mg（300 mg 錠 2 錠）を経口投与する。																									
8 日目	300 mg（300 mg 錠 1 錠）を経口投与する。																									
15 日目	927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。																									
SUNLENCA 維持用量																										
6 カ月ごと （26 週） <sup>a</sup> +/- 2 週	927 mg（1.5 mL ずつ 2 カ所）を皮下注射する。																									

		<p><b>2.2 投与忘れ</b> 維持期において、最終注射から 28 週間以上経過し、かつ臨床的に SUNLENCA の投与を継続することが適切な場合には、オプション 1 又はオプション 2 を用いて、投与開始のレジメンの 1 日目から投与を再開する。</p> <p><b>8.6 腎機能障害</b> 軽度、中等度又は重度の腎機能障害（推定クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上）のある患者には、SUNLENCA の用量調節は推奨されていない。ESRD（推定クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満）の患者を対象とした SUNLENCA の試験は実施されていない。</p> <p><b>8.7 肝機能障害</b> 軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者には、SUNLENCA の用量調節は推奨されていない。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者を対象とした SUNLENCA の試験は実施されていない。</p>
--	--	--

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
EU 加盟国  2022 年 8 月	Sunlenca 464 mg solution for injection	<p><b>4.1 効能・効果</b> Sunlenca 注射剤は、他のウイルス抑制治療法での抗ウイルス薬レジメンを構築することができない多剤耐性 HIV-1 感染症の成人の治療に、他の抗レトロウイルス薬との併用で適応となる。</p> <p><b>4.2 用法・用量</b> 本剤は、HIV 感染症の管理に経験のある医師によって処方される。</p> <p>各注射は、医療従事者によって投与される。</p> <p>レナカパビルの投与を開始する前に、医療従事者は、ウイルス抑制を維持し、ウイルスのリバウンドのリスクと投与忘れに伴う耐性発現の可能性を減らすために必要な注射スケジュールに同意する患者を慎重に選択し、予定された投与スケジュールの遵守の重要性について患者に助言する。また、耐性発現の可能性をさらに低下させるために、医療従事者は最適なバックグラウンドレジメン（OBR）を遵守することの重要性について患者に助言する。</p> <p>Sunlenca を中止する場合は、可能であれば Sunlenca の最終注射後 28 週間以内に、別の強力な抗レトロウイルス療法を採択する必要がある。</p> <p><u>用量</u></p> <p><i>開始</i> 投与 1 日目及び 2 日目の推奨用量は、1 日用量として Sunlenca 600 mg の経口投与である。投与 8 日目の推奨用量は 300 mg の経口投与である。その後、投与 15 日目に 927 mg を皮下注射することが推奨されている。</p> <p>経口錠剤は食事の有無にかかわらず服用できる（SUNLENCA 錠 SmPC 参照）。</p> <p><i>維持</i> 最終皮下注射日（+/- 2 週間）から 6 ヶ月（26 週間）ごとに 1 回、Sunlenca 927 mg を皮下注射することが推奨されている。</p>

		<p><b>表 1 SUNLENCA の開始と維持のための推奨治療レジメン</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療日</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>SUNLENCA 開始用量</b></td> </tr> <tr> <td>1 日目</td> <td>600 mg (300 mg 錠 2 錠) を経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>600 mg (300 mg 錠 2 錠) を経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>8 日目</td> <td>300 mg (300 mg 錠 1 錠) を経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>15 日目</td> <td>927 mg (1.5 mL ずつ 2 カ所<sup>a</sup>) を皮下注射する。</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>SUNLENCA 維持用量</b></td> </tr> <tr> <td>6 カ月ごと (26 週)<sup>b</sup> +/- 2 週</td> <td>927 mg (1.5 mL ずつ 2 カ所<sup>a</sup>) を皮下注射する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 腹部の別の部位に 2 カ所注射する b 最後に注射した日以降</p> <p><b>投与忘れ</b> 維持期において、最終注射から 28 週間以上経過し、かつ、Sunlenca の投与を継続することが臨床的に適切と判断された場合には、投与 1 日目から投与を再開する (表 1)。</p> <p><b>高齢者</b> 高齢者では、Sunlenca の用量調節の必要はない。</p> <p><b>腎機能障害</b> 軽度、中等度又は重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上) のある患者には、Sunlenca の用量調節は推奨されていない。ESRD (クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満又は腎代替療法中) の患者を対象とした Sunlenca の試験は実施されていないため、これらの患者には慎重に使用する。</p> <p><b>肝機能障害</b> 軽度又は中等度 (Child-Pugh 分類 A 又は B) の肝機能障害患者には、Sunlenca の用量調節は推奨されていない。重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者を対象とした Sunlenca の試験は実施されていないため、これらの患者には慎重に使用する。</p> <p><b>小児</b> 18 歳未満の小児患者における Sunlenca の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。</p> <p><b>投与方法</b> 皮下注射用 医療従事者は腹部 (注射を 2 回、それぞれ別の場所で) に Sunlenca を注射する。準備・投与方法については、添付文書の「使用上の注意」を参照のこと。「使用上の注意」は、注射キットのカードとしても入手できる。</p>	治療日		<b>SUNLENCA 開始用量</b>		1 日目	600 mg (300 mg 錠 2 錠) を経口投与する。	2 日目	600 mg (300 mg 錠 2 錠) を経口投与する。	8 日目	300 mg (300 mg 錠 1 錠) を経口投与する。	15 日目	927 mg (1.5 mL ずつ 2 カ所 <sup>a</sup> ) を皮下注射する。	<b>SUNLENCA 維持用量</b>		6 カ月ごと (26 週) <sup>b</sup> +/- 2 週	927 mg (1.5 mL ずつ 2 カ所 <sup>a</sup> ) を皮下注射する。
治療日																		
<b>SUNLENCA 開始用量</b>																		
1 日目	600 mg (300 mg 錠 2 錠) を経口投与する。																	
2 日目	600 mg (300 mg 錠 2 錠) を経口投与する。																	
8 日目	300 mg (300 mg 錠 1 錠) を経口投与する。																	
15 日目	927 mg (1.5 mL ずつ 2 カ所 <sup>a</sup> ) を皮下注射する。																	
<b>SUNLENCA 維持用量</b>																		
6 カ月ごと (26 週) <sup>b</sup> +/- 2 週	927 mg (1.5 mL ずつ 2 カ所 <sup>a</sup> ) を皮下注射する。																	
	Sunlenca 300 mg film-coated tablets	<p><b>4.1 効能・効果</b> Sunlenca 錠剤は、他のウイルス抑制療法での抗ウイルス薬レジメンを構築することができない多剤耐性 HIV-1 感染症の成人の治療に、長時間作用型レナカバビル注射剤投与前の経口負荷投与において、他の抗レトロウイルス薬との併用で適応となる。</p> <p><b>4.2 用法・用量</b> 本剤は、HIV 感染症の管理に経験のある医師によって処方される。</p> <p>レナカバビルの投与を開始する前に、医療従事者は、ウイルス抑制を維持し、ウイルスのリバウンドのリスクと投与忘れに伴う耐性発現の可能性を減らすために必要な注射スケジュールに同意する患者を慎重に選択し、予定された投与スケジュールの遵守の重要性について患者に助言する。また、耐性発現の可能性をさらに低下させるために、医療従事者は最適なバックグラウンドレジメン (OBR) を遵守することの重要性について患者に助言する。</p>																



#### 用量

レナカパビルによる治療を開始するには、Sunlenca 注射剤の投与前に、Sunlenca フィルムコーティング錠を経口投与する必要がある。

#### 開始

投与 1 日目及び 2 日目の推奨用量は、1 日用量として Sunlenca 600 mg の経口投与である。投与 8 日目の推奨用量は 300 mg の経口投与である。その後、投与 15 日目に 927 mg を皮下注射することが推奨されている。

表 1 SUNLENCA の開始のための推奨治療レジメン

治療日	
<b>SUNLENCA 開始用量</b>	
1 日目	600 mg (300 mg 錠 2 錠) を経口投与する。
2 日目	600 mg (300 mg 錠 2 錠) を経口投与する。
8 日目	300 mg (300 mg 錠 1 錠) を経口投与する。
15 日目	927 mg (1.5 mL ずつ 2 カ所 <sup>a</sup> ) を皮下注射する。

a 腹部の別の部位に 2 カ所注射する

#### 投与忘れ

投与 2 日目に経口投与 (600 mg) を忘れた場合：

- ・6 日未満であれば、できるだけ早く 600 mg を服用し、投与 8 日目に 300 mg を服用すべきである。
- ・6 日以上であれば、できるだけ早く 600 mg を服用し、投与 15 日目に 300 mg を服用すべきである。

投与 8 日目に経口投与 (300 mg) を忘れた場合：

- ・6 日未満であれば、できるだけ早く 300 mg を服用すべきである。
- ・6 日以上であれば、投与 15 日目に 300 mg を服用すべきである。

投与 2 日目、投与 8 日目のいずれの時点で経口投与するかにかかわらず、表 1 に示すように投与 15 日目に皮下注射する。

Sunlenca を経口投与した後 3 時間以内に嘔吐した場合は、再度経口投与する。経口投与後 3 時間以上経過し嘔吐した場合は、再度 Sunlenca を経口投与する必要はなく、予定された投与スケジュールを継続する。

#### 高齢者

高齢者では、Sunlenca の用量調節の必要はない。

#### 腎機能障害

軽度、中等度又は重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上) のある患者には、Sunlenca の用量調節は推奨されていない。ESRD (クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満又は腎代替療法中) の患者を対象とした Sunlenca の試験は実施されていないため、これらの患者には慎重に使用する。

#### 肝機能障害

軽度又は中等度 (Child-Pugh 分類 A 又は B) の肝機能障害患者には、Sunlenca の用量調節は推奨されていない。重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者を対象とした Sunlenca の試験は実施されていないため、これらの患者には慎重に使用する。

#### 小児

18 歳未満の小児患者における Sunlenca の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

		<p><u>投与方法</u></p> <p>経口用</p> <p>Sunlenca 錠は食事の有無にかかわらず経口で服用する。フィルムコーティング錠は、レナカパビルの吸収に対する影響を検討した試験が実施されていないため、噛んだり、砕いたり、割ったりしてはならない。</p>
--	--	--

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で乳汁又は胎盤を介して出生児にレナカパビルが移行した報告がある。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>授乳を避けさせること。一般に、乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳をすべきでない。動物実験（ラット）で乳汁又は胎盤を介して出生児にレナカパビルが移行した報告がある。ヒトにおける乳汁への移行は不明である。</p>
---

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to SUNLENCA during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.</p> <p><u>Risk Summary</u> There are insufficient human data on the use of SUNLENCA during pregnancy to inform a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when lenacapavir was administered to rats and rabbits at exposures (AUC) <math>\geq 16</math> times the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) of SUNLENCA (see Data). The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The background rate of major birth defects in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) is 2.7%. The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15 to 20%.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Lenacapavir was administered intravenously to pregnant rabbits (up to 20 mg/kg/day on gestation days (GD) 7 to 19), orally to rats (up to 300 mg/kg/day on GD 6 to 17), and subcutaneously to rats (up to 300 mg/kg on GD 6). No significant toxicological effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed at exposures (AUC) approximately 16 times (rats) and 39 times (rabbits) the exposure in humans at the RHD of SUNLENCA.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u> The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. It is not known whether SUNLENCA is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. After administration to pregnant rats, lenacapavir was detected in the plasma of nursing rat pups, without effects on these nursing pups (see Data).</p>

	<p>Because of the potential for 1) HIV transmission (in HIV-negative infants); 2) developing viral resistance (in HIV-positive infants); and 3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving SUNLENCA.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Lenacapavir was detected at low levels in the plasma of nursing rat pups in the pre/postnatal development study (post-natal day 10).</p>
欧州の添付文書 (2022年8月)	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data from the use of lenacapavir in pregnant women.</p> <p>Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development.</p> <p>As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Sunlenca during pregnancy unless the clinical condition of the women requires treatment with Sunlenca.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that HIV-infected women do not breast-feed their infants.</p> <p>It is unknown whether lenacapavir is excreted in human milk. After administration to rats during pregnancy and lactation, lenacapavir was detected at low levels in the plasma of nursing rat pups, without effects on these nursing pups.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data on the effects of lenacapavir on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects on lenacapavir on male or female fertility.</p>

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の添付文書とは異なる。

<p><b>9.7 小児等</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of SUNLENCA have not been established in pediatric patients.</p>
欧州の添付文書 (2022年8月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Sunlenca in children under the age of 18 years old has not been established. No data are available.</p>

---

## 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) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

ギリアド・サイエンシズ株式会社

SCA23EP0046IF  
2023年9月改訂