

## 総 説

### 2 剤レジメン療法と長時間作用型製剤

## Two Drug Regimen Therapy and Long-Acting Drugs

松 村 次 郎

Jiro MATSUMURA

日本医科大学付属病院呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Nippon Medical School

日本エイズ学会誌 24 : 42-50, 2022

### 1. はじめに

多剤併用療法 (Combination Antiretroviral Therapy : ART) の発展により HIV 感染症はコントロール可能な慢性疾患となった。初期の ART は 1 日 20 錠ほどを内服し副作用・併用注意薬も多く、必ずしも HIV 患者の QOL を高めるものではなかったが、近年 1 日 1 回 1 錠レジメン (Single tablet regimen : STR) の開発により内服薬としての ART は完成型に近づいたといえる。

しかしながら、長期内服による腎機能低下・骨塩低下・脂質異常・体重増加などの副作用は依然として存在し、また長期的な安全性も完全には保証されていない。このような中で、薬剤数を極力減らした 2 剤レジメン療法に現在注目が集まっている。

ここでは、2 剤レジメン療法としてすでに承認され使用されている薬剤と開発段階にある薬剤、また既存で 2 剤レジメン療法として使用できる可能性のある薬剤について述べる。また、2 剤レジメン療法の長所と短所についても述べる。

開発段階にある 2 剤レジメン療法の中には長時間作用型製剤もあり、これにより HIV 患者の ADL がさらに向上することからも今後 2 剤レジメン療法が抗 HIV 療法のこれからの新しい治療戦略の 1 つとなることが期待される。

### 2. 本邦承認済みの 2 剤レジメン製剤

#### 2-1. Dolutegravir (DTG) /Rilpivirine (RPV) : ジャルカ配合錠<sup>®</sup>

2018 年、第 3 相臨床試験 (SWORD-1/2) において、既存の ART に対して非劣性であることが確認され<sup>1)</sup>、初めての 2 剤レジメン製剤として承認された。核酸系逆転写酵

素阻害薬 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NRTI) を完全に排除したことで NRTI による副作用を排除でき、腎機能低下に対する中止基準も下がったため腎機能低下患者にも選択されやすい薬剤である。ART 未治療患者には使用できないこと、プロトンポンプ阻害薬が併用禁忌であること、食後に内服しなくてはならないことなどが欠点としてあげられる。

#### 2-2. Dolutegravir (DTG) /Lamivudine (3TC) : ドウベイト配合錠<sup>®</sup>

2020 年、TANGO 試験と GEMINI-1/2 試験を通して承認され、ART 未治療患者にも使用できる 2 剤レジメン製剤である。

TANGO 試験は DTG/3TC への切り替え群の安全性と有効性を、ウイルス抑制が達成されている Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) を含む現治療レジメン継続群と比較検討した第 3 相臨床試験である。

GEMINI-1/2 試験は ART 未治療患者を対象に DTG+3TC の安全性と有効性を、Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC) と DTG の 3 剤経口レジメンを対照群として比較検討した第 3 相臨床試験である。

いずれの試験においても 144 週時点において対照群と比較して同等の安全性と有効性を示した<sup>2-6)</sup>。既存薬の DTG/Abacavir (ABC)/3TC (トリーメク配合錠<sup>®</sup>) から ABC を除いたもので NRTI による副作用を軽減できる可能性を持つ薬剤である。

### 3. 本邦未承認もしくは開発段階にある 2 剤レジメン製剤

#### 3-1. Cabotegravir (CAB) +Rilpivirine (RPV) : Cabenuva<sup>®</sup>

RPV はエジュラント錠<sup>®</sup>として本邦で承認済みである非核酸系逆転写酵素阻害薬 (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NNRTI) である。この注射製剤とインテグラーゼ阻害薬 (Integrase strand transfer inhibitor : INSTI) である

著者連絡先：松村次郎 (〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学付属病院呼吸器内科)

2022 年 3 月 17 日受付

CAB の注射製剤を用いた長時間作用型注射型 2 剤レジメン療法である。筋肉注射により製剤が体内に緩徐に吸収され、長時間の作用が可能となる。

エジュラント錠<sup>®</sup>はプロトンポンプ阻害薬が併用禁忌であったが、投与経路が異なることから併用禁忌とならない利点を持つ。

ATLAS 試験は、CAB+RPV の 1 カ月間隔投与へ切り替え群の安全性と有効性を、ウイルス抑制が達成されている現治療レジメン継続群と比較検討した第 3 相臨床試験であり、48 週時点で対照群と同等の安全性と有効性を示した<sup>7,8)</sup>。

ATLAS-2M 試験は、CAB+RPV の 2 カ月間隔注射剤切り替え群の安全性と有効性を、CAB+RPV の 1 カ月間隔注射剤切り替え群と比較検討した第 3b 相臨床試験であり、152 週時点において対照群と同等の安全性と有効性を示した<sup>9~11)</sup>。

これをもって、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) は CAB と RPV の注射製剤を同梱した Cabenuva<sup>®</sup> の 1 カ月間隔投与を 2021 年に、2 カ月間



図 1 筋肉内注射部位 (<http://www.businesswire.com>)

隔投与を 2022 年に承認した。

実際には図 1 のように臀部の外側上部に 1 カ月間隔投与の場合は 2 mL ずつ、2 カ月間隔投与の場合は 3 mL ずつ CAB と RPV を筋肉内に注射する。

FLAIR 試験は、ART 未治療患者を対象に 20 週 DTG/ABC/3TC のレジメンで治療した後に、CAB+RPV の 1 カ月間隔注射剤への切り替えの安全性と有効性を DTG/ABC/3TC 継続群と比較検討した第 3 相臨床試験であり、96 週時点で対照群と同等の安全性と有効性を示した<sup>12,13)</sup>。

### 3-2. Doravirin (DOR) /Islatravir (ISL)

DOR はピフェルトロ<sup>®</sup>として本邦で承認済みである NNRTI である。

ISL は国立国際医療研究センター・満屋裕明 研究所長の研究グループと国内の有機合成企業グループとの共同研究で開発したヌクレオシド系逆転写酵素トランスロケーション阻害薬 (Nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor : NRTTI) である。逆転写酵素に結合し、最初に結合した位置から次の基質を受け入れるための位置へのトランスロケーションを阻害するのに加え、HIV-1 DNA の構造を変化させそれ以上のヌクレオチドの結合を阻害するなどの複数の逆転写を阻害する機能をもつ (図 2)<sup>14)</sup>。ISL は逆転写酵素の活性部位には直接結合しないため、変異による耐性を獲得されにくく高いジェネティックバリアとまた半減期が長いといった優れた特徴を持つ<sup>15)</sup>。

ILLUMINATE SWITCH A/B 試験は DOR/ISL の 1 日 1 回経口投与への切り替え群の安全性と有効性を、ウイルス抑制が達成されている現治療レジメン継続群と比較検討した第 3 相臨床試験であり、48 週時点で対照群と同等の安全性と有効性を示した。

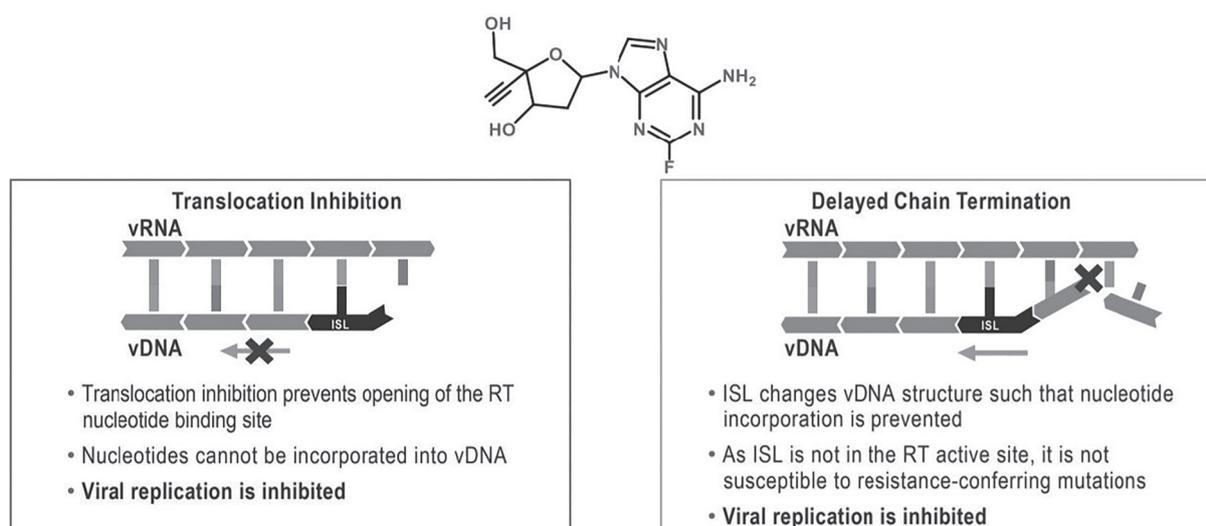


図 2 ISL の化学構造式と作用機序<sup>14)</sup>

MK-8591 Protocol 011 は ART 未治療患者を対象に、24 週 DOR+ISL+3TC で治療開始した後に DOR/ISL の 1 日 1 回経口投与への切り替えを DOR/3TC/TDF を対照に安全性と有効性を比較検討した第 2b 相臨床試験であり、144 週時点で対照群と同等の安全性と有効性を示した<sup>16,17)</sup>。

この他に ILLUMINATE 臨床試験プログラムでは、ART 未治療の HIV-1 患者を対象とした第 3 相臨床試験である ILLUMINATE NAÏVE 試験を始めとし、多剤治療歴を有する HIV 患者・小児 HIV 患者などさまざまな HIV 患者を対象とした試験が予定されている。さらに、ISL の皮下埋め込み型徐放剤 (図 3) に関する第 1 相臨床試験が試みられており<sup>18)</sup>、ISL と DOR を合剤化した長時間作用型製剤の開発も計画中である。

しかし 2021 年 12 月、ISL 投与群において総リンパ球数および CD4 陽性 T 細胞数の減少が確認されたため、FDA

より臨床保留命令が出され ISL を含む試験が実施保留もしくは部分的実施保留となった。原因は精査中であるが ISL の用量に依存している可能性が示唆されている。これにより開発は遅れることとなったが、上述のとおり優れた薬剤であり治療のみならず曝露前予防 (Pre-Exposure Prophylaxis : PrEP) への応用も期待できるため臨床試験の再開が望まれる。

### 3-3. Islatravir (ISL)+Lenacapavir (LEN)

LEN は新規 HIV-1 カプシド阻害剤であり、図 4 のようにゲノム RNA やウイルス蛋白のカプシドコアからの脱殻を阻止し、さらにカプシドコアの構築を阻止することにより HIV-1 の複製を阻害する<sup>19)</sup>。今までにない新しい機序でウイルス複製を抑制するため、多剤耐性 HIV を持つ HIV 患者にも有効な薬である。

CAPELLA 試験は多剤耐性 HIV-1 を持つ患者を対象とし、



図 3 長時間作用型製剤のインプラント

左：長時間作用型製剤の上腕内側へのインプラント (<http://www.mayoclinic.org>)。右：皮下へのインプラントの 1 例。抗 HIV 薬に加え避妊を目的としたホルモン徐放剤のインプラントも試みられている<sup>22)</sup>。

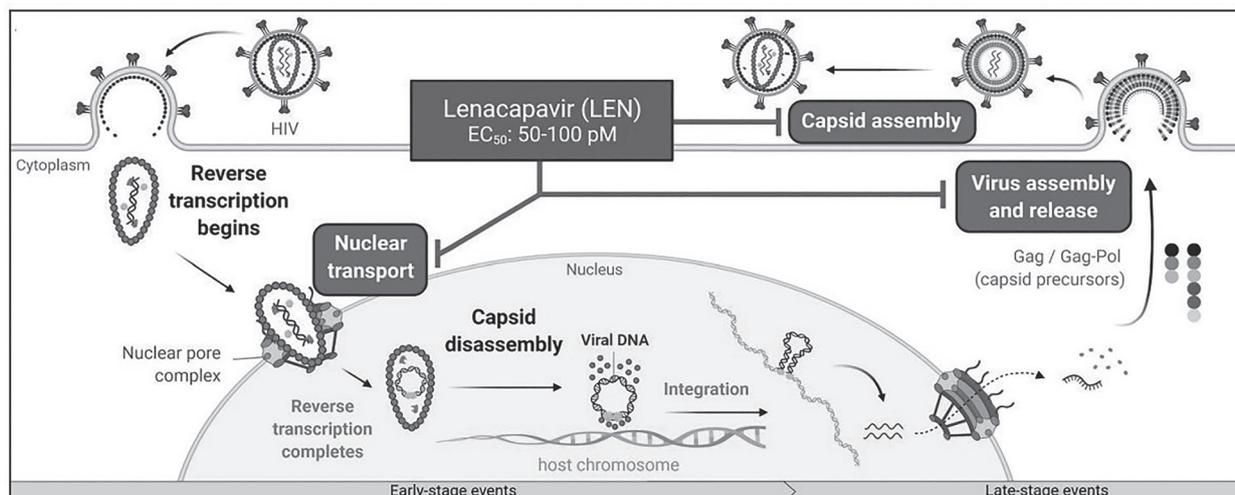


図 4 LEN の作用機序<sup>19)</sup>

LENの6カ月ごとの皮下投与に最適化治療（Optimized background regimen：OBR）を併用した際の安全性と有効性を比較検討した第2/3相臨床試験であり、1回の皮下投与で6カ月の治療濃度持続を達成し、投与後52週時点で多剤耐性HIV-1を持つ患者に対してさえも83%のウイルス抑制効果（HIV-1 RNA<50 copies/mL）と安全性を示した<sup>20)</sup>。

CALIBRATE試験はART未治療患者を対象とし、LENの6カ月ごとの皮下投与に並行して28週間1日1回F/TAFの経口投与を併用した後に、F/TAFをTAFまたはBictegravir（BIC）のみに切り替えたレジメンの安全性と有効性をBIC/F/TAF投与群と比較検討した第2相臨床試験であり（図5）、54週時点でBIC/F/TAFと同等の安全性と有効性を示した<sup>21)</sup>。

長時間作用型製剤としてのLENの安全性と有効性が認められたことから、ウイルス学的抑制が得られているHIV患者を対象とし、ISL+LENの週1回経口併用投与の安全性と有効性を比較検討した第2相臨床試験であるNCT05052996試験が試みられている。また、ISL埋め込み型徐放剤とLENの合剤による6カ月に1回の長時間作用型製剤の開発も計画中である。しかし、上述のとおりISLを含む試験が実施保留もしくは部分的実施保留となったため、上述の臨床試験も現時点で中止となっている。さらに、注射用LENのバイアルとLEN溶液に不適合性が認められたため、2021年12月にFDAより臨床保留命令が出され、CAPELLA試験・CALIBRATE試験を含む注射剤による臨床試験も実施保留となっている。ISLに引き続き、注射用LENの臨床試験も実施保留となったが、LENの品

質自体に問題はなく経口によるLENの臨床試験は継続している。また、異なるバイアルを用いた計画とそれに関連するデータをFDAに提出する予定にもなっている。

#### 4. 2剤レジメンとして使える薬剤

上記の新規・開発中薬剤の他にも、既存の薬剤2剤を用いたレジメンも試みられている。DOR+DTGが多く使用され、他にはRPV+Raltegravir（RAL）が使用されている。同系統のDTG/RPVがジャルカ配合錠<sup>®</sup>として承認されていることを考慮してもNNRTIとINSTIの組み合わせが2剤レジメンとして選択されやすいと考えられる。

また、広域中和抗体（broadly neutralizing antibodies：bNAbs）を治療に用いた第1相臨床試験も開始されており<sup>23)</sup>、CABもしくはLENと併用する2剤レジメン療法も計画されている。今後、bNAbsも2剤レジメンの一役を担うことが期待される。

#### 5. 2剤レジメンの利点

2剤レジメン製剤はいずれもNRTIが減薬もしくは使用されていないので、NRTIによる副作用の軽減が期待される。近年、ミトコンドリア機能障害および酸化ストレスの増加から生じると考えられている体重増加・脂質異常が問題となっているが<sup>24)</sup>、その解消に繋がるものが期待される。また、長期内服による腎機能低下・骨塩低下などの副作用も解消できると考えられる。実際、TANGO試験ではTAF-based regimenと比較して脂質異常の改善を認めている<sup>4)</sup>。

また上述のとおり、長時間作用型製剤が開発されてお

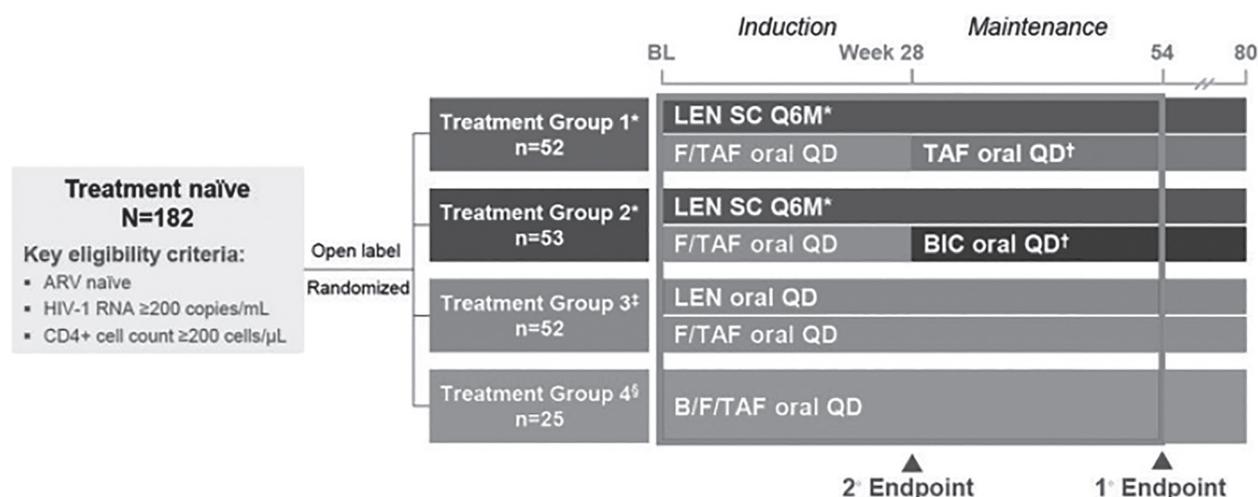


図5 CALIBRATE試験のstudy design<sup>21)</sup>

Group 1：LENの6カ月ごとの皮下投与に並行して28週間1日1回F/TAFの経口投与を併用した後に、F/TAFをTAFのみに切り替えた群。Group 2：LENの6カ月ごとの皮下投与に並行して28週間1日1回F/TAFの経口投与を併用した後に、F/TAFをBICのみに切り替えた群。Group 3：F/TAFと併用してLENを1日1回経口投与した群。Group 4：BIC/F/TAFを1日1回経口投与した群。

り、1~2 カ月からそれ以上の間隔での投与が可能になる。これにより、内服アドヒアランスが不良な HIV 患者や高齢者・認知症患者を始めとする内服困難な HIV 患者への治療が可能となる。また、毎日内服することによる煩わしさ、毎日の内服時に感じる HIV 患者であることへのステイグマから解放ができることから HIV 患者の QOL は大幅に向上すると考えられる。

## 6. 2 剤レジメン療法の欠点と課題

### 6-1. HBV

最初に欠点としてあげられるのは HBV に対する治療・予防、さらに de novo B 型肝炎に関するものである。

まず、ドゥベイト配合錠<sup>®</sup>以外は抗 HBV 活性を持たないため HBV の治療を行うことはできない。

また、ドゥベイト配合錠<sup>®</sup>は 3TC を含むものの HBV 患者に 3TC を単剤で使用した場合、3TC 耐性 HBV は投与開始後 6~9 カ月で出現し始め、治療の長期化とともに増加するとされており、わが国の報告では、3TC 耐性 HBV の出現率は 1 年目 13~15%・2 年目 25~32%・3 年目 29~45%・4 年目 51~60%・5 年目 63~65%・6 年目 70% となっている<sup>25)</sup>。したがって、ドゥベイト配合錠<sup>®</sup>も HIV・HBV 共感染者に使用できない。また、HIV/HBV 共感染者に ART を施行した場合、ART 未治療患者に比べ有意に薬剤耐性 HBV の出現率が高く、HBV の薬剤耐性は ART に関連することも示されている<sup>26)</sup>。

以上より、HBV 共感染の HIV 患者の場合は TDF もしくは TAF と 3TC もしくは FTC を含むレジメンでの治療が必須であるため 2 剤レジメンは選択できない。

また、予防に関してもドゥベイト配合錠<sup>®</sup>は 3TC を含むものの 3TC 耐性 HBV もアジアでは約 4.0% 存在し<sup>27)</sup>、他の 2 剤レジメン製剤は抗 HBV 活性をもたないため予防は困難である。したがって、HIV 患者で性の活動性が高い場合は選択しにくい薬剤となり、2 剤レジメン製剤を用いる際は HBs 抗体を評価した後に選択することが望ましいと考えられる。

さらに、HBV 既感染者に免疫抑制剤などを使用した際に B 型肝炎が再燃する de novo B 型肝炎が現在問題となっている。HIV 患者は HBc 抗体陽性であることが多く、免疫抑制剤などを使用した際に 2 剤レジメン製剤では de novo B 型肝炎の発症を抑制できない可能性があり今後の課題となることが予想される。

### 6-2. ウイルス学的治療失敗

ドゥベイト配合錠<sup>®</sup>による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすることと添付文書に記載されている。しかしながらドゥベイト配合錠<sup>®</sup>は初期治療に使用されるよりも、

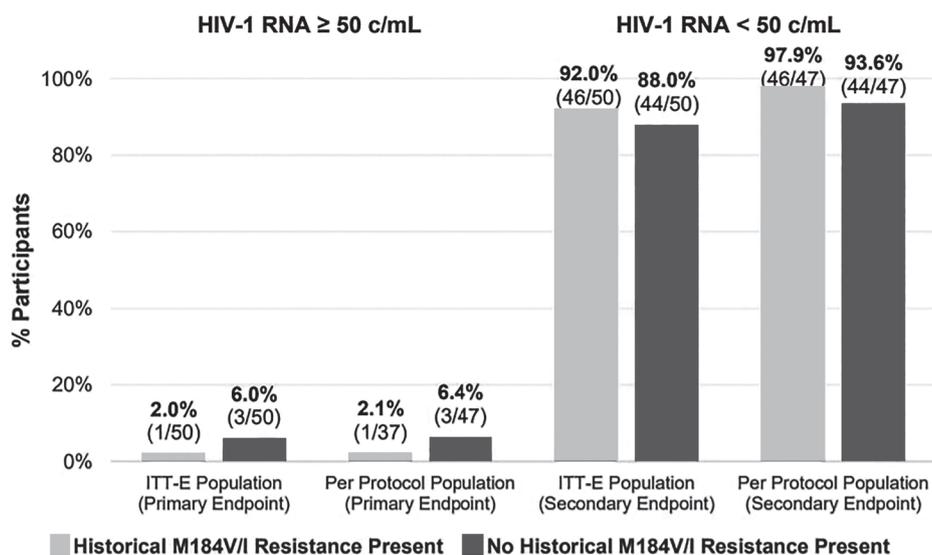
他剤からの変更による維持療法として用いられることが多いため、ウイルス量は抑制されており薬剤耐性検査を行うことができない。この際、M184V などの 3TC 耐性があった場合は DTG 単剤での治療となる可能性があり、ウイルス学的治療失敗に繋がる可能性がある。本邦において M184V の伝播性薬剤耐性変異保有率は 0.7% とそれほど高くはなく<sup>28)</sup>、HIV-1 の 3TC 耐性獲得は HIV/HBV 共感染患者に対して HIV 感染が判明しない段階での 3TC による HBV 治療が原因であることが多い。そのためドゥベイト配合錠<sup>®</sup>に変更する際は HBV 治療を始めとする HIV 患者の治療歴の確認も必要となる。

米国のグループから報告された SOLAR 3D 試験は過去に M184V/I の変異を持つことが確認されているものの現時点ではウイルス量が抑制されている HIV 患者に対して、ドゥベイト配合錠<sup>®</sup>への切り替えのウイルス学的効果を評価する試験である。48 週においてウイルス学的治療失敗 (Confirmed virologic failure : CVF) は認められず (図 6)<sup>29)</sup>、M184V/I を持つ HIV 患者へのドゥベイト配合錠<sup>®</sup>への切り替えの有効性を示唆する結果となったが、被験者数が比較的小規模であり今後のさらなる評価が必要である。

CAB+RPV に関しては FLAIR 試験・ATLAS 試験・ATLAS-2M 試験において 48 週時点で約 1% の CVF が確認された<sup>30)</sup>。多変量解析により、ベースライン時における RPV 耐性関連変異の保有・サブタイプが A1/A6 であること・BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> がウイルス学的治療失敗に関連していた。本邦ではサブタイプ B が 87.9% と多くを占めサブタイプ A は 0.7% と低率であり<sup>31)</sup>、BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> の HIV 患者も多くないことから、RPV 耐性関連変異が存在しないことを確認した後に治療を開始すれば耐性獲得の懸念は低いと思われる。しかしながらドゥベイト配合錠<sup>®</sup>と同様に他剤からの変更をする場合に薬剤耐性検査は施行できないため、NNRTI を始めとする治療歴の確認が必要と考えられる。さらに、上述の耐性獲得に関連する因子を持たない HIV 患者にも CVF が確認されたことも報告されている<sup>11)</sup>。原因は精査中であるが、今後リスク因子を持たない患者にも CVF が起こる可能性が示唆され注意深い観察が必要と考えられる。

ISL に関しては ART 未治療患者を対象にした第 2b 相臨床試験 (MK-8591-011) において 121 人中 7 人に protocol-defined virologic failure (PDVF, HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL) が確認されたが耐性獲得はなく、ウイルス量が 200 copies/mL を超えるものは認めなかった<sup>17)</sup>。

LEN に関しては 1,500 例の ART 未治療とすでに ART を導入されている HIV 患者から HIV-1 を分離したところ、LEN に対する耐性は確認されなかった<sup>32)</sup>。したがって、LEN は ART 未治療患者に対しても他剤からの変更にも選択

図 6 SOLAR 3D 試験<sup>29)</sup>

過去に M184V/I を持つ HIV 患者に対してもドゥベイト配合錠<sup>®</sup>のウイルス抑制効果が認められた。

しやすい薬剤といえる。また、LEN に関する CALIBRATE 試験では LEN 投与群 157 人中 2 人の HIV-1 患者に耐性獲得が認められた<sup>21)</sup>。1 人は図 5 の Group 2 に含まれ CA 領域に Q67H+K70R と RT 領域に M184M/I の耐性変異を獲得しており、もう 1 人は Group 3 に含まれ CA 領域に Q67H の耐性変異を獲得していた。原因は精査中であるが、薬剤の血中濃度の解析などから F/TAF の内服アドヒアランスが低かった可能性が指摘されている。

### 6-3. 高ウイルス量

高ウイルス量の ART 未治療患者に 2 剤レジメン療法を使用することで、効果が不十分で耐性獲得に繋がるのではないかと懸念が残る。

まず、ジャルカ配合錠<sup>®</sup>は ART 未治療患者の適応はないため、高ウイルス量の HIV 患者には選択できない。

ドゥベイト配合錠<sup>®</sup>は初期治療の場合は米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services : DHHS) によりウイルス量 50 万 copies/mL 未満での投与が推奨されている<sup>33)</sup>。これは臨床試験の対象患者がウイルス量 50 万 copies/mL 未満であったためであり、それ以上のウイルス量でのデータは不十分であることから、高ウイルス量の ART 未治療患者に投与することは推奨されない。

CAB+RPV に関しては、RPV の経口剤であるエジュラント錠<sup>®</sup>がウイルス量 100 万 copies/mL 以下での投与が推奨されているが、投与経路の違いによる高ウイルス量に対する効果は不明である。また、ART 未治療患者を対象とした FLAIR 試験は、20 週 DTG/ABC/3TC で治療開始した後に CAB+RPV を維持療法として使用したため、最初から ART 未治療患者に CAB+RPV を用いることの効果は不

明である。

同様に ART 未治療患者対象とした MK-8591-011 は、24 週 DOR+ISL+3TC で治療開始した後に DOR/ISL を維持療法として使用したため、最初から ART 未治療患者に DOR/ISL を用いることの効果は不明である。上述のように 121 人中 7 人に PDVF が認められ、そのうち 5 人のベースライン時のウイルス量が 10 万 copies/mL 以上であったことに関してやや懸念は残るが、耐性獲得はなくウイルス量も 200 copies/mL を超えるものは認めず、全体としてはベースライン時のウイルス量に制限がない本試験において十分なウイルス抑制効果を示した<sup>17)</sup>。このことから初期治療から DOR/ISL を用いる ILLUMINATE NAÏVE 試験の部分的実施保留からの再開が望まれる。

LEN に関しては、ART 未治療患者への LEN を投与する CALIBRATE 試験は対象患者のベースラインにおけるウイルス量に制限がなく、ウイルス抑制効果も対照群と同様であるため高ウイルス量に対する LEN の投与は可能と考えられる。

LEN に関する臨床試験と ILLUMINATE NAÏVE 試験を除けば 2 剤レジメン療法と長時間作用型製剤に対する臨床試験はウイルス量がそれほど高くない場合他剤により ART を導入しウイルス量が抑制された後に維持療法として使用することを前提としている。このため臨床において HIV 患者側にも医療者側にも若干の負担となることが予想されることから、高ウイルス量を持つ ART 未治療患者に対して初期治療から 2 剤レジメン療法と長時間作用型製剤を適応とすることは今後の課題といえる。

表 1 2 剤レジメン療法製剤と長時間作用型製剤の臨床試験の概要

Regimen	製造会社	臨床試験	対象	投与間隔・経路	PHASE	備考
RPV/DTG	ViiV Healthcare	SWORD-1/2	ウイルス抑制患者からの切り替え	1日1回経口	3	既存のARTに非劣性より承認。本邦でも販売。
3TC/DTG	ViiV Healthcare	TANGO GEMINI-1/2	ウイルス抑制患者からの切り替え 未治療患者	1日1回経口 1日1回経口	3 3	既存のARTに非劣性より承認。本邦でも販売。 DTG+TDF/FTCに非劣性より承認。本邦でも販売。
CAB+RPV	ViiV Healthcare	ATLAS ATLAS-2M FLAIR	ウイルス抑制患者からの切り替え ウイルス抑制患者からの切り替え 未治療患者	4週間隔筋注 8週間隔筋注 4週間隔筋注	3 3b 3	48週で既存のARTに同等の安全性と有効性 152週でCAB+RPV1ヵ月間隔投与に同等の安全性と有効性 96週でDTG/ABC/3TCに同等の安全性と有効性
DOR/ISL	Merck & Co	ILLUMINATE SWITCH A/B MK-8591-011	ウイルス抑制患者からの切り替え 未治療患者	1日1回経口 1日1回経口	3 2b	48週で既存のARTに同等の安全性と有効性 144週でDOR/TDF/3TCに同等の安全性と有効性  CD4陽性T細胞の低下のため、部分的実施保留
LEN	Gilead Sciences	CAPELLA CALIBRATE	多剤耐性HIV-1を持つ患者 未治療患者	LEN6ヶ月間隔 LEN6ヶ月間隔	2/3 2	52週で多剤耐性患者に対し81%の抑制効果 54週でBIC/F/TAFに同等の安全性と有効性  注射用LENのバイアル品質問題のため、実施保留
ISL+LEN	Merck&Co. Gilead Sciences	NCT05052996	ウイルス抑制患者からの切り替え	週1回経口	2	CD4陽性T細胞の低下のため、実施保留

## 7. 2 剤レジメン療法と長時間作用型製剤に対する HIV 患者の評価

CARISEL study は CAB + RPV 注射型製剤の治療経験を持つ HIV 患者の同製剤に対する評価をベルギー・フランス・ドイツ・オランダ・スペインで調査したものであり、投与後 4 カ月において約 90% の HIV 患者が非常に肯定的な評価をしている結果を得た<sup>34)</sup>。また、80% 以上の患者が 2 カ月間隔の投与に満足しており、1 カ月間隔より長い投与間隔を望むことを支持するものとなった。さらに、この調査では過半数の HIV 患者が毎日内服することの煩わしさ・不便さ・疲弊感・他人の目・スティグマなどを感じており、長時間作用型製剤がこのような HIV 患者の QOL の向上に繋がることを裏付けるものとなった。HIV 患者のあげる問題点としては、注射部位の痛み・2 カ月間隔のスケジュール調整をしなくてはならないこと・ウイルス学的効果に対する不安などがあった。注射部位の痛みは間隔回数が増え慣れてくることによって軽減されることが確認されているが<sup>11)</sup>、長時間作用型製剤に変更する際は医療者側からの丁寧な説明が重要と考えられる。

筆者の外來において 2 剤レジメン療法による長時間作用型製剤の是非を質問したところ、投与希望は比較的若年層に多く、年齢とともに低下していく傾向があった。若年層は抗 HIV 薬のみを内服していることが多く、社会的活動性も高いことから毎日の決まった時間の内服に困難さを感じていることが理由として考えられた。これに対して、高年齢の患者は治療期間が比較的長く内服習慣も安定しており、高血圧症・糖尿病・脂質異常症などの薬剤も併用していることが多いことから、あえて HIV の治療だけを長時間作用型製剤に変更する必要性を感じないことが理由として考えられた。HIV 患者それぞれのライフスタイルに沿った治療選択の必要性が重要であるといえる。

## 8. おわりに

2 剤レジメン療法製剤と長時間作用型製剤の臨床試験の概要を表 1 に示す。

今までは耐性獲得を防ぐため、3 剤以上の多剤併用療法が必須とされてきた。さらに HBV 感染症の制御に関わる課題などが残ることからも 2 剤レジメン療法の使用に不安を覚えるかもしれない。

しかし、上述のように従来の ART と同等の安全性と有効性が示されつつあり、さらに長時間作用型製剤による HIV 患者の QOL が大幅に向上することが期待されることから、長時間作用型製剤を含む 2 剤レジメン療法が今後の抗 HIV 療法の新しい治療戦略の主流を担うと考えられる。

(2022 年 3 月 18 日投稿。本邦未承認薬・適応外薬および国内では認められていない用法・用量に関する内容が含まれている。)

利益相反：開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Abound M, *et al* : Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1 : 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV* 6 : e576–e587, 2019.
- 2) Osiyemi O, *et al* : Switching to DTG/3TC Fixed-Dose Combination (FDC) Is Non-inferior to Continuing a TAF-Based Regimen (TBR) in Maintaining Virologic Suppression through 144 Weeks (TANGO Study). Presented at IDWeek 2021.

- 3) Van Wyk J, *et al* : Efficacy and safety of switching to Dolutegravir/Lamivudine fixed-dose 2-drug regimen vs continuing a Tenofovir Alafenamide-based 3- or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1 : phase 3, randomized, noninferiority TANGO study. *Clin Infect Dis* 71 : 1920–1929, 2020.
- 4) Osiyemi O, *et al* : Efficacy and safety of switching to Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) versus continuing a Tenofovir Alafenamide-based 3- or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with HIV-1 : results through week 144 from the phase 3, non-inferiority TANGO randomized trial. *Clin Infect Dis* 75 : 036, 2022. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac036>.
- 5) Cahn P, *et al* : Durable efficacy of Dolutegravir plus Lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection : 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 83 : 310–318, 2020.
- 6) Gandhi M, *et al* : Clinical impact of new data from HIV Glasgow 2020 virtual. *HIV Glasgow 2020*. 5–8, 2020.
- 7) Swindells S, *et al* : Long-acting Cabotegravir and Rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med* 382 : 1112–1123, 2020.
- 8) Swindells S, *et al* : Cabotegravir+Rilpivirine long-acting as HIV-1 maintenance therapy : atlas week 96 results. *HIV Glasgow 2020*. Poster P006.
- 9) Overton ET, *et al* : Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 396 (10267) : 1994–2005, 2021.
- 10) Jaeger H, *et al* : Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV* 8 : e679–e689, 2021.
- 11) Overton ET, *et al* : Long-acting Cabotegravir+Rilpivirine every 2 months : atlas-2m week 152 results. *The Virtual 2022 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) February 12–16, 2022*.
- 12) Orkin C, *et al* : Long-acting Cabotegravir and Rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *New Engl J Med* 382 : 1124–1135, 2020.
- 13) Orkin C, *et al* : Week 124 results of long-acting injectable Cabotegravir + Rilpivirine. *IAS 2021, July 18–21, 2021*.
- 14) Levin J : Modeling-supported Islatravir dose selection for phase 3. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) March 8–11, 2020*.
- 15) Schürmann D, *et al* : Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of islatravir (ISL, MK-8591), a novel nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, following single-dose administration to treatment-naïve adults infected with HIV-1 : an open-label, phase 1b, consecutive-panel trial. *Lancet HIV* 7 : e164–e172, 2020.
- 16) Molina J-M, *et al* : Islatravir in combination with doravirine for treatment-naïve adults with HIV-1 infection receiving initial treatment with islatravir, doravirine, and lamivudine: a phase 2b, randomised, double-blind, dose-ranging trial. *Lancet HIV* 8 : e324–e333, 2021.
- 17) Molina J-M, *et al* : Efficacy and safety of Islatravir in combination with Doravirine through 144 weeks for treatment-naïve adults with HIV-1 infection in a phase 2b trial. *18th European AIDS Conference October 27th–30th, 2021*.
- 18) Matthews RP, *et al* : Safety and pharmacokinetics of islatravir subdermal implant for HIV-1 pre-exposure prophylaxis : a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. *Nat Med* 27 : 1712–1717, 2021.
- 19) Link JO, *et al* : Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature* 584 (7822) : 614–618, 2020.
- 20) Ogbuagu O, *et al* : Long-acting Lenacapavir in people with multidrug-resistant HIV-1 : week 52 results. *The Virtual 2022 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) February 12–16, 2022*.
- 21) Gupta SK, *et al* : Lenacapavir as part of a combination regimen in treatment-naïve people with HIV : week 54 results. *The Virtual 2022 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) February 12–16, 2022*.
- 22) Li L, *et al* : Long-acting biodegradable implant for sustained delivery of antiretrovirals (ARVs) and hormones. *J Controlled Release*. 340 : 188–199, 2021.
- 23) Gaudinski MR, *et al* : Safety and pharmacokinetics of broadly neutralizing human monoclonal antibody VRC07-523LS in healthy adults : a phase 1 dose-escalation clinical trial. *Lancet HIV* 6 : e667–e679, 2019.
- 24) 畠山修司 : 抗 HIV 薬治療と体重増加. *日本エイズ学会誌* 23 : 1–10, 2021.
- 25) 日本肝臓学会 : B 型肝炎治療ガイドライン. 第 3.4 版. p. 34, 2021.
- 26) Jia H-H, *et al* : High prevalence of HBV Lamivudine-

- resistant mutations in HBV/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy in the area with the highest prevalence of HIV/HBV co-infection in China. *Intervirology* 61 : 123–132, 2018.
- 27) Mokaya J, *et al* : Global prevalence and phylogeny of hepatitis B virus (HBV) drug and vaccine resistance mutations. *J Viral Hepat* 28 : 1110–1120, 2021.
- 28) 菊地正 : 2020 年の日本の伝播性薬剤耐性 HIV の動向. *IASR* 42 : 221–222, 2021.
- 29) Blick G, *et al* : SOLAR 3D : a prospective study switching to DTG/3TC from 3- or 4-drug ART for maintenance of viral suppression with historic M184V/I mutation and prior virological failures: 48 week primary endpoint results. Presented at the 18th European AIDS Conference (EACS), October 27–30, 2021. (Online & London, United Kingdom. Presentation PE2/65).
- 30) Cutrell AG, *et al* : Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine : a multivariable analysis. *AIDS* 35 : 1333–1342, 2021.
- 31) Hattori J, *et al* : Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res* 88 : 72–79, 2010.
- 32) VanderVeen L, *et al* : Activity and resistance characterization of the HIV capsid inhibitor Lenacapavir. The Virtual 2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) March 6–10, 2021.
- 33) Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. DHHS, Feb. 24, 2021.
- 34) Hocqueloux L, *et al* : CARISEL Interim Results : acceptability, appropriateness, feasibility, barriers, and facilitators of LA CAB+RPV. 18th European AIDS Conference October 27th–30th, 2021 (Online & United Kingdom).