

## 原 著

## 当院における1日1回投与ダルナビル/リトナビルの使用成績

吉野 宗宏<sup>1)</sup>, 矢倉 裕輝<sup>1)</sup>, 櫛田 宏幸<sup>1)</sup>, 米本 仁史<sup>2)</sup>, 廣田 和之<sup>2)</sup>, 坂東 裕基<sup>2)</sup>,  
矢嶋敬史郎<sup>2)</sup>, 小泉 祐介<sup>2)</sup>, 大寺 博<sup>2)</sup>, 富成伸次郎<sup>2)</sup>, 渡邊 大<sup>2)</sup>,  
栞原 健<sup>3)</sup>, 西田 恭治<sup>2)</sup>, 上平 朝子<sup>2)</sup>, 白阪 琢磨<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科,

<sup>2)</sup> 独立行政法人国立病院機構大阪医療センターHIV/AIDS 先端医療開発センター,

<sup>3)</sup> 独立行政法人国立循環器病研究センター薬剤部

**目的:** ダルナビル/リトナビル (DRV/r) は, 1日1回投与が可能なプロテアーゼ阻害薬として, 海外の主要なガイドラインの第一選択に推奨されている。今回, 当院において DRV/r を服用している HIV 感染者を対象に, 臨床効果および安全性について検討した。

**対象および方法:** 2011年3月末現在, 24週間以上 DRV/r 800/100mg を投与している初回治療例と変更例を対象に, その臨床効果および安全性についてレトロスペクティブに調査を行った。

**結果:** 対象症例は, 初回治療例 98 例, 変更例 32 例であった。おもな副作用は「下痢」「発疹」であった。初回群の投与開始後 4 週を経過した時点の HIV-RNA 量は, 平均  $2.3 \log_{10}$  コピー/mL 減少し, 24 週時点において, 初回群 56%, 変更群 91% が検出感度未満 (40 コピー/mL) であった。DRV のトランプ血中濃度の中央値 (範囲) は 1,587 ng/mL (400~9,470) であった。

**考察:** DRV/r は, 海外の臨床試験 (ARTEMIS) に比べ, 当院 24 週時点における初回群の検出感度未満の率が低かった。調査対象症例のアドヒアランスは良好で, DRV 血中濃度も海外データと同様な結果を示しており, 今後, より多くのデータを集積・解析することで, 長期の臨床効果について検討する必要があると考えられた。

**キーワード:** ダルナビル, 1日1回投与, 臨床効果, 安全性, HIV

日本エイズ学会誌 14: 141-146, 2012

## はじめに

ダルナビル (DRV) は, 米国で 2006 年 6 月に HIV 感染症の治療薬として承認されたプロテアーゼ阻害薬 (PI) であり, 優れた HIV 複製抑制効果, 高い安全性を有し, 新規非核酸系逆転写酵素阻害薬であるエトラビリン (ETR) やインテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビルカリウム (RAL) とともに使用することで多剤耐性症例にも高い有効性を示すことが報告されている<sup>1)</sup>。2009 年 8 月には, 未治療症例に対し DRV 800 mg にリトナビル (RTV) 100 mg を併用する 1 日 1 回の投与方法が承認され, 米国 DHHS (Department of Health and Human Services) のガイドラインでは第一選択薬として推奨されている<sup>2)</sup>。今回, 当院において DRV を服用している症例を対象に, 臨床効果および安全性について検討した。

## 対象および方法

対象は, 国立病院機構大阪医療センター感染症内科に入院し, 2011 年 3 月までに, DRV 800 mg/RTV 100 mg (DRV/r) を含む抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy ; ART) を開始した初回治療例および変更例の患者とした。変更例は, 他剤から DRV/r へスイッチした過去にウイルス学的失敗がない症例を対象とした。DRV/r 開始から, 24 週における, HIV-RNA 量の推移と検出感度未満の割合, 薬物血中濃度, 有害事象について診療録より, レトロスペクティブに調査を行った。2 群の比較には Mann-Whitney 検定, クロス表の検定には  $\chi^2$  検定を用いて, 統計解析を行った。

血中濃度測定は以下の方法で行った。ヘパリンナトリウムを添加した試験管に, 1 回 5 mL の血液を採取し, 10°C 以下 3,000 回転 10 分間遠心分離し, ポリプロピレン製のスクリュウキャップ付きチューブに血漿を 2 mL 分注し, 分析開始まで -80°C で凍結保存した。測定は HPLC を用い, 株式会社 BML にて実施した。また, 血中濃度測定は, 厚生労働科学研究費補助金「抗 HIV 薬の血中濃度に関する臨床研究」により実施し, 当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た。

著者連絡先: 吉野宗宏 (〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科)

2012 年 4 月 12 日受付 ; 2012 年 5 月 30 日受理

## 結 果

### 1. 患者背景

患者背景を表1に示す。対象症例は、130例であり、初回治療例98例、年齢(中央値)41歳、男性94例、女性4例であった。変更例32例、年齢(中央値)42歳、男性30例、女性2例であった。変更例において、キードラッグは、アタザナビル/リトナビル(ATV/r)、ロピナビル/リトナビル(LPV/r)からの変更例が多かった。スルホンアミド基を有する薬剤であるST合剤(sulfamethoxazole-trimethoprim)の使用歴は、初回治療例54例、変更例6例であった。

DRV/rを選択した理由について調査したところ、初回治療例では、1日1回投与が可能であり、副作用の少ないことがおもな選択理由であった。変更例では、副作用や相互作用を回避するためにDRV/rを選択した症例が多かった。副作用が原因で変更された症例のおもな症状や所見は、尿路結石、脂質異常症、消化器症状、黄疸であった。

### 2. 臨床効果

HIV-RNA量の推移と検出感度未満の割合を図1に示す。初回治療例のHIV-RNA量は、投与開始後4週を経過した時点で、平均2.3 log<sub>10</sub> コピー/mL減少し、24週時点において、初回治療例56.1%、変更例90.6%が検出感度(40コピー/mL)未満に到達・維持していた。HIV-RNA量別の推移と検出感度未満の割合を図2に示す。初回治療例に

おいて、ART開始時のHIV-RNA量 $\geq 100,000$  コピー/mLでは、49.2%、 $< 100,000$  コピー/mLでは、67.6%が24週時点で検出感度未満に到達していた( $p=0.075$ )。

### 3. 薬物血中濃度

DRV血中濃度(70例)を図3に示す。DRVトラフ濃度

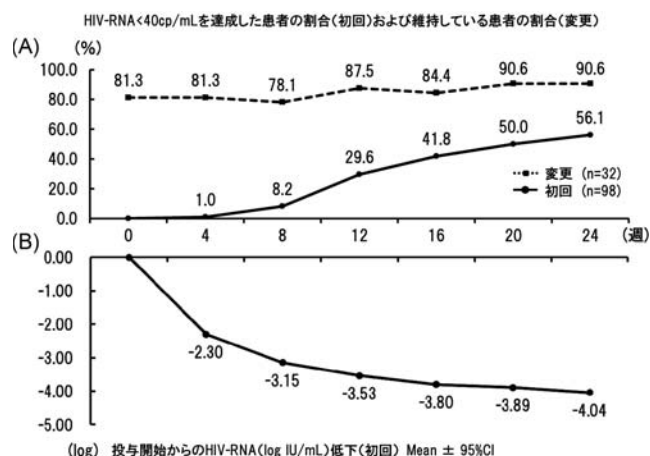


図1 ウイルス学的効果(HIV-RNA量 $< 40$  コピー/mL)およびHIV-RNA量のベースラインからの変化 (A) 24週における初回治療および変更例のHIV-RNA量が検出感度(40コピー/mL)未満に到達・維持した患者の割合の推移を示した。(B) 24週における初回治療例のHIV-RNA量のベースラインからの変化を示した。

表1 患者背景

症例数または中央値(範囲)	初回 (n=98)	変更 (n=32)
年齢(歳)	41 (18~78)	42 (24~71)
性別(男性:女性)	94:4	30:2
国籍(日本:外国)	95:3	28:4
推定感染経路	同性間:80, 異性間:9 不明・その他:7, 血液製剤:2	同性間:24, 異性間:6 不明・その他:2
HIV-RNA(コピー/mL)	151,000 (1,990~6,210,000)	40 (40~606)
<100,000	37	32
$\geq 100,000$	61	0
CD4細胞数(cells/mm <sup>3</sup> )	117 (3~453)	484 (133~906)
併用薬 (バックボーン)	TVD:68, EZC:30	TVD:21, EZC:9, AZT/3TC:2
変更前 (キードラッグ)	—	ATV/r:17, LPV/r:10, EFV:2, FPV/r:1, ATV:1, RAL:1
ST合剤使用歴	54	6

TVD (tenofovir/emtricitabine), EZC (abacavir/lamivudine), AZT (zidovudine), 3TC (lamivudine), ATV/r (ritonavir-boosted atazanavir), LPV/r (ritonavir-boosted lopinavir), EFV (efavirenz), FPV/r (ritonavir-boosted fosamprenavir), ATV (atazanavir), RAL (raltegravir)

(中央値)は、1,587 ng/mL (範囲: 400~9,470)であった。HIV-RNA量が40コピー/mL以上の症例(26例)では、1,667 ng/mL (469~6,332)、40コピー/mL未満の症例(44例)では、1,545 ng/mL (400~9,470)であった。これらの2群において、DRV血中濃度のトラフ値に有意な差を認めなかった( $p=0.86$ )。また、いずれの群でも、本剤の血中濃度の中央値がEC50値(55 ng/mL)の30倍以上、血中濃度の最低値がEC50値の8倍以上であった。

#### 4. 有害事象

全130例中、おもな副作用症状は、下痢35例(26.9%)、

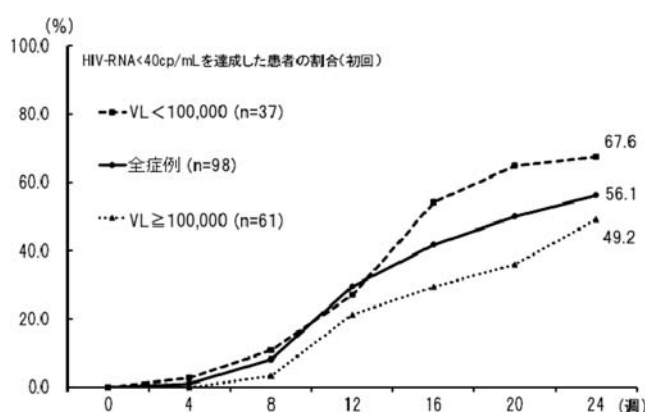


図2 HIV-RNA量別ウイルス学的効果(HIV-RNA量<40コピー/mL)

24週における初回治療例のHIV-RNA量が検出感度(40コピー/mL)未満に到達した患者の割合を開始時のHIV-RNA量別に示した。

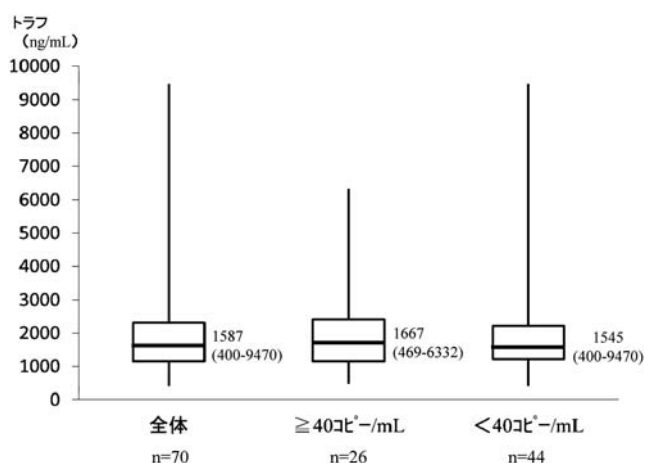


図3 DRVトラフレベル血中濃度

DRV血中濃度のトラフレベル(中央値)を25パーセントイル、75パーセントイルで示した。

発疹24例(18.5%)、嘔気17例(13.1%)であった(表2)。発疹、発熱、血小板減少を要因とする中止を3例に認めた。また、ST合剤との交叉過敏症について検討したところ、過去にST合剤によるアレルギー症状を発現した症例30例中9例(30.0%)にDRVによると思われる発疹・掻痒感を認めた( $p=0.053$ )(表3)。

#### 考 察

DRVは、HIV感染者および既存の抗HIV薬に耐性を示す臨床分離株に対して、強力な抗ウイルス活性を示す新規のPIである。HIVプロテアーゼの活性中心で複数のアミノ酸に相互作用することにより、著しく強い結合親和性を示し<sup>3)</sup>、さらにDRVのbis-tetrahydrofuranylurethane (bis-THF)側鎖が主要活性部位のアミノ酸主鎖に結合するため、薬剤耐性変異による影響を受けにくいことが示されている<sup>4)</sup>。

臨床効果において、24週時点の変更例のHIV-RNA量が検出感度(40コピー/mL)未満に到達・維持していた例は、90.6%であり、他剤からDRV/rへスイッチした症例において良好な結果が得られた。一方、24週時点の初回治

表2 おもな副作用

副作用	初回 (n=98)	変更 (n=32)	合計 (%)
下痢	26	9	35 (26.9%)
発疹	19	5	24 (18.5%)
嘔気	13	4	17 (13.1%)
倦怠感	10	-	10 (7.7%)
頭痛	3	-	3 (2.3%)
ふらつき	2	1	3 (2.3%)
めまい	2	-	2 (1.5%)
掻痒感	2	-	2 (1.5%)
その他	7	1	8 (6.2%)

DRVを含む併用療法(表1)で出現した副作用を記載した。因果関係が特定できない症状を含む。

表3 ST合剤との交叉過敏症

ST合剤による 発熱・発疹	DRVによる発疹・掻痒感	
	あり	なし
あり n=30	9	21
なし n=30	3	27

療例の HIV-RNA 量が検出感度 (40 コピー/mL) 未満に到達・維持していた例は、56.1%であった。抗 HIV 薬の治療経験のない未治療患者を対象とした ARTEMIS 試験における同様の検討では、24 週時点で 80%が検出感度 (50 コピー/mL) 未満に到達・維持したことが報告されている<sup>5)</sup>。当院のデータを同様に解析したところ 50 コピー/mL 未満は 63.3%であり、ARTEMIS 試験よりも低値を示した。また、米国 DHHS ガイドライン<sup>2)</sup> で DRV/r と同様に第一選択薬として推奨されている RAL, エファビレンツ (EFV), ATV/r の臨床試験 (STARTMRK, ACTG5142, Castle) において、24 週時点の初回治療例の HIV-RNA 量が検出感度 (50 コピー/mL) 未満に到達・維持していた例は、おのおの、87%<sup>6)</sup>, 80%<sup>7)</sup>, 70%<sup>8)</sup> であり、本研究のデータはそれらと比較しても低値を示した。

その要因として、当院の検討では症例数が少ないことが考えられるが、その他の要因として、服薬アドヒアランス、薬物動態、ART 開始時の HIV-RNA 量、HIV-RNA 量の測定方法などが考えられるため、24 週時点において、HIV-RNA 量が検出感度 (40 コピー/mL) 未満に到達・維持しなかった 41 症例 (初回治療 39 例、変更 2 例) について詳細に検討を行った。服薬状況については問診にて再度確認したが、調査期間中に服薬率が低下した例はなく、アドヒアランス不良患者は認めなかった。検討症例のなかで、血中濃度を測定することが可能であった 26 例の DRV トラフ濃度 (中央値) は、HIV-RNA 量が 40 コピー/mL 未満に到達・維持した症例との間に有意差を認めず、ARTEMIS 試験のトラフ濃度 (中央値) 2,041 ng/mL (368~7,242) と同様な数値を示した<sup>9)</sup>。また、DRV の治療上有効な血中濃度とされている EC<sub>50</sub> 値 55 ng/mL を下回る症例は認めなかった (図3)<sup>10)</sup>。HIV-RNA 量別の検討では、ART 開始時  $\geq 100,000$  コピー/mL の症例は、 $< 100,000$  コピー/mL の症例に比べ、検出感度未満の到達・維持が低い傾向にあったが有意差は認めなかった。HIV-RNA 量の測定法は、2007 年第 4 半期より、TaqMan 法 (リアルタイム PCR 法) に切り替えられたが、外部委託検査として行われた際に、従来の Amplicor 法より測定結果が高値になる例のあることが問題とされていた。偽高値の原因としては、検体の前処理で血漿 (血清) 中に残存した細胞成分が HIV-RNA 量の測定に影響したものと考えられており、測定前の検体処理として、再度遠心分離を行うことにより、正しい測定結果が得られることが報告されている<sup>11)</sup>。当院における HIV-RNA 量測定は、院内臨床検査科において測定されており、上記のような問題は発生しておらず、今回の要因とは無関係であると考えられた。以上の検討から現時点において、臨床効果が低値を示す要因を特定できなかった。DHHS ガイドラインでは、治療開始後 24 週以降に

2 回連続して HIV-RNA 量 200 コピー/mL に到達・維持できない場合をウイルス学的失敗と明記している<sup>2)</sup>。検討症例の 24 週時点の HIV-RNA 量の範囲は、41~281 コピー/mL、HIV-RNA 量  $> 200$  コピー/mL は、3 症例 (初回治療 2 例、変更 1 例) であり、DRV に対する耐性変異を示した症例は認めなかった。その後の短期間の観察においては、3 症例のうち 2 症例については HIV-RNA 量の低下が認められ、DHHS のガイドラインが定義するウイルス学的失敗には相当しなかった。今後さらに解析症例数を増やすとともに、48 週や 96 週におけるデータの蓄積を行い、長期間の臨床効果について検討する必要があると考えられた。

おもな副作用は、下痢、発疹、嘔気であった。発疹の発現率は 18.5%であり、そのなかで重症型多形紅斑を 1 例に認め投与を中止した。DRV はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症が現われる可能性があることから、スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与することとされている<sup>12)</sup>。海外臨床試験における過敏症の発現頻度は 9%と報告されており<sup>12)</sup>、当院データにおいて、有意差は認めないものの、ST 合剤との交叉過敏症の発現率が高い傾向にあったことから、ST 合剤で過敏症を認めた症例に DRV を投与する際は、開始後数週間の皮膚症状の発現に注意する必要があると考えられた。

今回、当院において DRV/r を服用している症例を対象に、臨床効果および安全性について検討した。DRV/r は、1 日 1 回投与が可能であり、併用薬である RTV の冷蔵保存が不要となったことから、患者の利便性は高い薬剤と思われる。一方、海外の臨床試験に比べ、当院 24 週時点における初回治療群の検出感度未満達成率は低く、国内の他施設からも同様の報告が存在する<sup>13)</sup>。本研究の参加症例の服薬アドヒアランスは良好で、DRV 血中濃度も海外データと同様な結果を示したことから、現時点で検出感度未満達成率が低くなった要因を明らかにすることはできなかった。本研究は単施設による短期間の後ろ向き観察研究という制限があるため、24 週時点で HIV-RNA 量の低下速度が遅いという結果のみで、DRV の劣性を断定することはできない。長期間の安定した治療効果が望まれる現在、利便性や忍容性に優れる DRV の臨床効果を検討するには、今後、より多くのデータを集積・解析することが必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falcó V, Crespo M, Ocaña I, Diaz M, de Gopegui ER, Riera M, Ribera E : Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir : A safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immun*

- Deficiency Syndromes 52 : 382-386, 2009.
- 2) The Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, revised on October 14, 2011.
  - 3) Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, Hertogs K : Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *J Virol* 81 : 13845-13851, 2007.
  - 4) Kou Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, Kincaid JF, Boross P, Wang Y-F, Tie Y, Volarath P, Gaddis L, Harrison RW, Weber IT, Ghosh AK, Mitsuya H : Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 47 : 3123-3129, 2003.
  - 5) Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, Fourie J, De Meyer S, De Pauw M, Lefebvre E, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S : Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 22 : 1389-1397, 2008.
  - 6) Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P : Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection : A multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 374 : 796-806, 2009.
  - 7) Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW : Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 358 : 2095-2106, 2008.
  - 8) Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Thiry A, McGrath D : Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 372 : 646-655, 2008.
  - 9) Boffito M, Miralles D, Hill A : Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients. *HIV Clin Trials* 9 : 418-427, 2008.
  - 10) Tibotec Inc. PREZISTA™ (darunavir) Prescribing Information. December 2011. Available from : <http://www.prezista.com>.
  - 11) 福武勝幸 : 血中 HIV-1RNA 量測定キット TaqMan HIV-1 「オート」の精度向上のための検討. *臨床病理* 57 (補冊) : 159, 2009.
  - 12) ヤンセンファーマ株式会社 : プリジスタナイーブ錠 400 mg・プリジスタ錠 300 mg, インタビューフォーム. 第7版, 2011 (6月改訂).
  - 13) 上平朝子, 菅沼明彦, 塚田訓久, 横幕能行 : 長期治療のマネジメントを考えた ARV の選択—臨床医の経験に学ぶ—. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, pp 6-8.

## Efficacy and Safety of Once-Daily Darunavir/Ritonavir in Treatment HIV-Infected Patients at Our Hospital

Munehiro YOSHINO<sup>1)</sup>, Hiroki YAGURA<sup>1)</sup>, Hiroyuki KUSHIDA<sup>1)</sup>, Hitoshi YONEMOTO<sup>2)</sup>,  
Kazuyuki HIROTA<sup>2)</sup>, Hiroki BANDO<sup>2)</sup>, Keishiro YAJIMA<sup>2)</sup>, Yusuke KOIZUMI<sup>2)</sup>,  
Hiroshi OTERA<sup>2)</sup>, Sinjiro TOMINARI<sup>2)</sup>, Dai WATANABE<sup>2)</sup>, Takeshi KUWAHARA<sup>3)</sup>,  
Yasuharu NISHIDA<sup>2)</sup>, Tomoko UEHIRA<sup>2)</sup>, and Takuma SHIRASAKA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, National Hospital Organization Osaka National Hospital,

<sup>2)</sup> AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital,

<sup>3)</sup> Department of Pharmacy, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

**Objectives** : Darunavir/ritonavir (DRV/r) is recommended in the major guidelines as the first-choice protease inhibitor that can be administered once daily. The efficacy and safety were examined in HIV-infected patients taking DRV/r including regimens at our hospital.

**Subjects and Methods** : A retrospective study was conducted on the efficacy and safety in cases of first-line treatment administered 24 weeks or more and cases of treatment-experienced, as of late March 2011.

**Results** : There were 98 first-line treatment cases and 32 cases of treatment-experienced. The most common adverse events were diarrhea and rash. The HIV-RNA levels 4 weeks after the start of administration in the first-line treatment group decreased to an average of 2.3 log<sub>10</sub> copies/mL. At 24 weeks, 56% of the first-line treatment group and 91% of the treatment-experienced group achieved HIV-RNA less than 40 copies/mL. Median (range) of DRV trough concentrations were 1,587 ng/mL (400–9,470).

**Conclusion** : In our hospital, the rate of HIV-RNA less than 40 copies/mL in the first-line treatment group at 24 weeks was lower compared to overseas clinical trials (ARTEMIS). Adherence in the cases examined was good, and DRV blood concentrations showed the same results as overseas data. There is a need to gather and analyze even more data in the future to study long-term clinical effects.

**Key words** : darunavir, once-daily, efficacy, safety, HIV