

## 研究ノート

## 当院 HIV 感染症症例におけるニューモシスチス肺炎に対するアトバコンの使用状況

櫛田 宏幸<sup>1)</sup>, 富島 公介<sup>1)</sup>, 矢倉 裕輝<sup>1)</sup>, 吉野 宗宏<sup>2)</sup>, 廣田 和之<sup>3)</sup>,  
伊熊 素子<sup>3)</sup>, 小川 吉彦<sup>3)</sup>, 矢嶋敬史郎<sup>3)</sup>, 笠井 大介<sup>3)</sup>,  
渡邊 大<sup>3)</sup>, 西田 恭治<sup>3)</sup>, 上平 朝子<sup>3)</sup>, 白阪 琢磨<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 国立病院機構 大阪医療センター薬剤科, <sup>2)</sup> 国立病院機構 姫路医療センター薬剤科,

<sup>3)</sup> 国立病院機構 大阪医療センター感染症内科

**緒言:** アトバコン (ATQ) は, スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤やペンタミジンイセチオン酸塩 (PTM) の使用が困難な場合のニューモシスチス肺炎 (PCP) 治療または予防に用いられる。今回, ATQ の使用状況および副作用の発現について調査を行った。

**対象および方法:** 2012 年 4 月から 2014 年 3 月までに 治療または予防を目的に ATQ を投与された HIV 感染症症例を対象とし, 後方視的に調査を行った。

**結果:** 対象症例は 54 例, 主な選択理由は PTM の副作用回避や注射や吸入回避目的であった。副作用の発現率は治療例で 32 例中 12 例 (37.5%), 予防例は 22 例中 2 例 (9.0%) であり, 全症例のうち 6 例 (11.1%) が副作用を理由に中断した。1 例が 2 次予防中に PCP を再発した。

**考察:** ATQ は既存の薬剤よりも副作用発現頻度が低く, 忍容性の高い薬剤であることが確認できた。ATQ が PCP 治療および予防薬の選択肢として加わることで, 円滑な PCP 治療および予防を行うことができると考えられた。

**キーワード:** アトバコン, ニューモシスチス肺炎

日本エイズ学会誌 17: 101-105, 2015

### 緒言

アトバコン (以下, ATQ) は従来, スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤 (以下, ST 合剤) やペンタミジンイセチオン酸塩 (以下, PTM) の使用が困難な場合のニューモシスチス肺炎 (以下, PCP) の治療または予防<sup>1)</sup> に対し, 厚生労働省エイズ治療薬研究班より国内医療機関に提供されてきた。

PCP に対する第 1 選択薬である ST 合剤は発熱, 発疹といった過敏症状を高頻度に認め, 投与中止となることがある。第 2 選択薬である PTM も腎機能障害や, 重篤な骨髄抑制や低血糖症状を来すことがあり<sup>2)</sup>, 治療に難渋する症例が散見される。

このような状況を鑑み, 日本エイズ学会より, PCP の治療および予防を目的とする ATQ 懸濁液の開発に関する要望書が提出され, 厚生労働省より「医療上の必要性が高い未承認の医薬品」として, 開発企業への要請がなされた。その後, 本邦において 2012 年 1 月 18 日に承認されたことから, 今後本邦における使用の増加が予想される。今

回これまでの当施設における ATQ の使用状況および副作用の発現について調査を行ったので報告する。

### 対象および方法

2012 年 4 月から 2014 年 3 月までに国立病院機構大阪医療センター感染症内科を受診した HIV 感染症患者で, PCP の治療もしくは予防を目的に ATQ が投与された症例を対象とした。PCP の治療から ATQ の投与を開始した症例を治療例, 一次もしくは二次予防から ATQ の投与を開始した症例を予防例とした。電子カルテの診療録から患者背景, ATQ の投与状況, ATQ 開始時の HIV-RNA 量, CD4 陽性 T リンパ球数および副作用の発現状況について, 後方視的に調査を行った。なお, 副作用は有害事象共通用語規準 v4.0 を用いて評価した。

### 結果

#### 1. ATQ の使用状況

ATQ の使用状況を表 1 に示す。対象期間に ATQ が投与された患者は 54 例であり治療例 32 例, 予防例 22 例であった。ATQ 投与開始前に PTM を使用せず, 変更された症例は治療例 15 例, 予防例 12 例であった。PTM を使用せず ATQ を選択した理由は, 外来対応するために点滴も

著者連絡先: 櫛田宏幸 (〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立病院機構 大阪医療センター薬剤科)

2014 年 11 月 17 日受付; 2015 年 3 月 5 日受理

表 1 ATQ 服用患者背景

	治療例	予防例
症例数	32	22
男性：女性	31：1	22：0
年齢（歳）	43（29～73）	46（33～70）
CD4 陽性 T リンパ球数（ $\mu\text{L}$ ）	41（8～285）	36.5（9～195）
HIV-RNA 量（log copies/mL）	5.72（4.46～6.55）	5.67（2.87～6.73）
ATQ 投与日数	54（2～432）	46（12～406）
投与終了（中止含）	52.5（2～432）	34.5（12～406）
投与継続	93（39～281）	139（46～365）
Median（range）		

表 2 ATQ 服用時における副作用の発現内容

	治療例 N=32	予防例 N=22		
副作用発現例数（%）	12（37.5%）	2（9.0%）		
副作用発現件数	14	4		
副作用発現時期	7（2～14）	8（5～12）		
中止例数	5	1		
Median（range）				
副作用グレード分類	治療例		予防例	
	グレード 2 以下	グレード 3 以上	グレード 2 以下	グレード 3 以上
発熱	4（1）	0	2	0
発疹	3（1）	0	2（1）	0
血小板減少	0	1（1）	0	0
肝機能障害	1	2（2）	0	0
胃部不快感	1	0	0	0
浮腫	1	0	0	0
下痢	1	0	0	0

件数（副作用による中止件数）

しくは吸入を避ける目的が 10 例，腎機能障害もしくは骨髄抑制の回避が 7 例，治療・予防を同一薬剤で行う目的が 4 例，化学療法導入目的が 1 例，不明が 5 例であった。

## 2. 副作用発現率

副作用の発現率は治療例では 32 例中 12 例（37.5%），予防例では 22 例中 2 例（9.0%）であった（表 2）。投与中止となった症例は全 6 例（11.1%）であり，治療例は 5 例，予防例は 1 例であった。グレード 3 の血小板減少を 1 例，グレード 3 の肝機能障害を 2 例に認めた。なお，いずれの症例についても投与中止後，症状発現の値に回復した。

## 3. 完遂率

完遂・中止の内訳を表 3 に示す。治療例において，副作用による中止例 5 例と ST 合剤による過敏症発現後 ATQ

表 3 ATQ 完遂・中止の内訳

	治療例 N=32	予防例 N=22
治療・予防完遂	26	20 (4 例継続含む)
PCP 憎悪・再発のため中止	1	0
副作用による中止	5	1
その他	0	1 (PCP 非関連死)

に変更して治療を完遂し，引き続き二次予防を行っていたが，PCP が再発した 1 例を除いた 26 例（81.2%）が PCP 治療を完遂していた。予防例は，副作用による中止例 1 例

と PCP 非関連死亡例 1 例を除き、16 例 (72.7%) が完遂、4 例 (18.2%) が継続内服していた。

## 考 察

ATQ はガイドラインにおいて ST 合剤、PTM に次ぐ薬剤とされているが、今回の調査では約半数の症例において、ATQ 投与開始前に PTM を使用せず、ST 合剤から ATQ へ変更されていた。PTM は ST 合剤と同様に優れた治療効果が示されているが、腎機能障害や重篤な低血糖などを来す場合がある<sup>3)</sup>。剤型も注射剤のみであることから、副作用の少なさと患者への負担を考慮して ATQ が選択されていたと考えられ、これは四本ら<sup>4)</sup>が承認前に ATQ の導入理由を調査報告したものと同様であった。

本検討の治療例における中止例は副作用によるものであり、ATQ 投与中に PCP の増悪を認めなかった。ATQ の治療効果は ST 合剤と比較して、軽～中等症では有意差を認めないが、重症例では劣ることが報告されている<sup>5)</sup>。また、他の治療法で効果が得られなかった重等症の PCP については ATQ の有効性を示すデータは限られている<sup>6)</sup>。本検討の完遂率が高かった一因として、PCP の病態について慎重に評価を行い投与患者が選択されていることや ST 合剤と PTM により可能な限り治療が進められた後に ATQ が投与されていたことが考えられた。また ATQ の治療効果は血中濃度と相関することが報告されている<sup>5)</sup>。絶食下での服用は食後服用と比較して最高血中濃度 (以下、 $C_{max}$ ) や血中濃度-時間曲線下面積 (以下、AUC) が約 3 分の 1 に低下することや、プロテアーゼ阻害薬と併用する場合<sup>7)</sup>や下痢時<sup>6)</sup>の血中濃度低下が報告されている。ATQ による治療を行う際には、PCP の重症度だけではなく、患者の服薬環境に配慮することにより、より確実に治療を完遂できると考えられた。

副作用の症状および発現頻度は、治療例および予防例において海外臨床試験と同様の傾向を示した<sup>5,8-10,11)</sup>。また、発現時期については本検討のすべての症例において、投与開始 14 日以内に発現しており、1 年以上服用している症例では発現を認めなかった。このことから、特に投与開始初期の副作用モニタリングが重要であることが示唆された。発熱、発疹を 11 例に認め、2 症例は早期に投与を中止していたが、9 例については発熱、発疹発現後も ATQ の投与を継続し、症状の改善を認めた。しかし海外報告において、皮膚粘膜眼症候群、多型紅斑が報告されていることから<sup>6)</sup>、発熱、発疹等が発現した際は十分な観察を行い、投与継続の適否について慎重に判断する必要があると考えられた。

血小板減少および肝機能障害については国内外でも報告されており<sup>12,13)</sup>、いずれの報告についても投与中止により

改善を認めていた。本検討で発現した血小板減少および肝機能障害は、3 例中 2 例においてグレード 3 の重篤なものであったことから、発現を認めた際は早期の中止を考慮する必要があると考えられた。

副作用の発現頻度は、予防例より治療例のほうが多い傾向が見られたが、投与方法の違いによる副作用の発現の相違は示されていない。1 日 1 回 750 mg 投与群と 1,500 mg 投与群との間に副作用発現頻度に違いがないことや<sup>8)</sup>、750 mg を超える投与量では、薬物動態の用量比例性が認められないこと<sup>12)</sup>および投与方法の違いにおける定常状態時の  $C_{max}$  や AUC が同程度であることが報告<sup>6)</sup>されている。これらから投与方法の違いが副作用発現に及ぼす影響は少ないと考えられた。ATQ 投与による、副作用発現因子は示されていないが、本検討において副作用発現率は治療例において高値を示したことから、今後更なる症例の集積を行い、検討を加える必要があると考えられた。

本調査において、ATQ は従来の薬剤よりも副作用発現頻度が低く、忍容性の高い薬剤であることが確認できた。ATQ が PCP 治療および予防薬の選択肢として加わり、ST 合剤および PTM を含めた 3 剤を適切に選択することで、より円滑な PCP 治療および予防を行うことができると考えられた。

## 文 献

- 1) Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H : Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents : Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 58 : 1-207, 2009.
- 2) Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J : Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 100 : 495-499, 1984.
- 3) Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, Ruskin J : Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome : a prospective, noncrossover study. *Ann Intern Med* 109 : 280-287, 1988.
- 4) 四本美保子, 篠澤圭子, 山元泰之, 関根祐介, 福武勝幸 : 本邦における HIV 感染症患者ニューモシスチス肺炎治療・予防目的のアトバコン使用状況と副作用—厚生労働省エイズ治療薬研究班 1997 年～2012 年—。感染症誌 87 : 435-440, 2013.
- 5) Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S,

- Frame P, Clumeck N, Masur H, Lancaster D, Chan C : Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 328 : 1521-1527, 1993.
- 6) ヴィーブ株式会社 : サムチレール内用懸 15%. インタビューフォーム. 第3版, 2014 (4月改訂)
- 7) van Luin M, Van der Ende ME, Richter C, Visser M, Faraj D, Van der Ven A, Gelinck L, Kroon F, Wit FW, Van Schaik RH, Kuks PF, Burger DM : Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 24 : 1223-1226, 2010.
- 8) Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, Dohn M, McIvor RA, Scott J, Marina R, Caldwell P : Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 180 : 369-376, 1999.
- 9) Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD, Gathe JC Jr, Haghghat DP, Sampson JH, Spotkov J, Deresinski SC, Meyer RD, Lancaster DJ : Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 121 : 174-180, 1994.
- 10) El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, Cheung TW, Balfour HH Jr, Eng R, Hooton TM, Kerkering TM, Schutz M, van der Horst C, Hafner R : Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 339 : 1889-1895, 1998.
- 11) Falloon J, Sargent S, Piscitelli SC, Bechtel C, LaFon SW, Sadler B, Walker RE, Kovacs JA, Polis MA, Davey RT Jr, Lane HC, Masur H : Atovaquone suspension in HIV-infected volunteers : pharmacokinetics, pharmacodynamics, and TMP-SMX interaction study. *Pharmacotherapy* 19 : 1050-1056, 1999.
- 12) 井野比呂子, 高橋直樹, 土井洋平, 橋本浩史, 平間敏靖 : 日本人健康成人における atovaquone 内用懸濁液および atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠の薬物動態の検討. *日化療会誌* 61 : 335-342, 2013.
- 13) Grieshaber M, Lämml J, Marcus L : Acute hepatitis and atovaquone/proguanil. *J Travel Med* 12 : 289-290, 2005.

## The Status of the Use of Atovaquone for *Pneumocystis* Pneumonia in HIV-1 Infected Patients

Hiroyuki KUSHIDA<sup>1)</sup>, Kousuke TOMISHIMA<sup>1)</sup>, Hiroki YAGURA<sup>1)</sup>, Munehiro YOSHINO<sup>2)</sup>, Kazuyuki HIROTA<sup>3)</sup>,  
Motoko IKUMA<sup>3)</sup>, Yoshihiko OGAWA<sup>3)</sup>, Keishiro YAJIMA<sup>3)</sup>, Daisuke KASAI<sup>3)</sup>,  
Dai WATANABE<sup>3)</sup>, Yasuharu NISHIDA<sup>3)</sup>, Tomoko UEHIRA<sup>3)</sup> and Takuma SHIRASAKA<sup>3)</sup>

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

<sup>2)</sup> Department of Pharmacy, National Hospital Organization Himeji Medical Center,

<sup>3)</sup> Department of Infectious Diseases, National Hospital Organization Osaka National Hospital

**Background** : Atovaquone (ATQ) is used to prevent or treat *Pneumocystis* pneumonia (PCP) when sulfamethoxazole trimethoprim and pentamidine isethionate (PTM) cannot be used. This study examined the use of ATQ and the appearance of side effects.

**Method** : We retrospectively examined the use of and side effects associated with ATQ in patients treated between April 2012 and March 2014.

**Results** : During this period, 54 patients were treated with ATQ, either to avoid side effects of PTM or to start ATQ as an outpatient. Side effects were seen in 12 of the 32 patients in the treatment (37.5%) group and 2 of the 22 patients in the prevention (9.0%) group. Six patients (11.1%) discontinued it by the reason of a side effect. PCP relapsed in one patient while on secondary prevention.

**Considerations** : ATQ was generally well tolerated, with fewer side effects than existing medications. ATQ is a useful alternative to sulfamethoxazole trimethoprim and PTM for AIDS patients who cannot tolerate those drugs.

**Key words** : Atovaquone, *Pneumocystis* pneumonia