原　著

DRV/RTV から DRV/COBI へのブースター変更症例における臨床所見の変化

安達　英輔[1)]，佐藤　秀憲[1)]，菊 地　正[1)]，古賀　道子[1)]，
堤　武 也[1)]，鯉渕　智彦[1)]，四 柳　宏[1)]

[1)] 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

背景：2017 年 1 月から本邦でダルナビル/コビシスタット（DRV/COBI）が使用可能となり，ダルナビル/リトナビル（DRV/RTV）からブースターのみを入れ替えるレジメン変更が初めて可能となった。COBI は RTV と同様に脂質代謝や腎機能への影響があると考えられるが，これらを十分に検討した第三相試験はない。当研究では，RTV と COBI の臨床上の違いを明らかとするため，RTV から COBI への変更時の脂質や腎機能の変化を観察した。

方法：2017 年 1 月から 2017 年 6 月までに当院への通院歴がある HIV 患者で，他の併用薬に変更がなく DRV/RTV から DRV/COBI へとブースターのみを変更した患者を対象として，変更導入の前後で臨床所見（ウイルス学的効果，脂質，腎機能検査値）を比較検討した。

結果：対象は 28 例で，全例が本邦出身者であった。年齢中央値は 51 歳，変更の前後でウイルス学的失敗や 100 copies/mL 以上の blip は認めなかった。併用していた抗 HIV 薬はアバカビル/ラミブジン（ABC/3TC）12 例，テノホビル/エムトリシタビン（TDF/FTC）6 例，ドルテグラビル（DTG）4 例，他の 2-drug および核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）sparing regimen が 6 例であった。変更前後で比較すると，28 例中 20 例で血清クレアチニン（Cre）が上昇（中央値 0.88 vs. 0.94 mg/dL, $p = 0.0003$）し，eGFRcre が減少（中央値 70 vs. 68 mL/min/1.73 m^3，$p = 0.0002$）していたが，尿中 β_2 ミクログロブリンやシスタチン C には有意な変化を認めなかった。脂質マーカーの変化は，LDL コレステロール（中央値 127 vs. 118 mg/dL, $p = 0.72$），HDL コレステロール（47 vs. 48 mg/dL, $p = 0.70$），中性脂肪（166 vs.165 mg/dL, $p = 0.92$）で，有意な差を認めなかった。統計学的解析はウィルコクソンの符号付き順位検定を行った。

結論：COBI は RTV より血清 Cre を上昇させることが示唆された。また脂質への影響は認められなかった。

キーワード：コビシスタット，ダルナビル，リトナビル，脂質，腎機能，HIV

日本エイズ学会誌 **20** : 173–178，2018

背　景

コビシスタット（COBI）はダルナビル（DRV）やアタザナビル（ATV）などのプロテアーゼインヒビターに対し，リトナビル（RTV）と同等のブースター効果を持つとされ[1,2]，第三相試験の結果からは DRV/RTV と DRV/COBI は同等のウイルス学的効果を持つとされている[3]。しかしながら，COBI と RTV には薬物代謝酵素誘導能[4] やドルテグラビル（DTG）との相互作用などいくつかの臨床上の問題となりえる違いがあることも知られている[5]。

抗 HIV 療法経験者に対する DRV/COBI 使用に関するデータは限られており，脂質代謝や腎機能への影響にしても不明な点が多い。実臨床で多く経験すると思われる DRV/RTV から DRV/COBI への切り替えに関しても報告は少ない[6]。

ブーストされたアタザナビル（boosted ATV）は ATV 単独使用と比べ中性脂肪（TG）を 30 mg/dL 程度上昇させることなどが知られており[7]，脂質異常症は RTV の主要な有害反応の 1 つで，長年にわたりプロテアーゼインヒビター（PI）をキードラッグとする抗 HIV 療法の問題点であった。また，COBI は *in vitro* の研究で RTV よりも脂質異常の発症が少なくなることが示唆されていたが[8]，第三相試験なども含め，脂質に関する検討は不十分であった。

本邦では COBI はエルビテグラビルの合剤として使用されていたが，これまで単独では発売されておらず，実臨床の場で RTV と COBI を直接比較することはできなかった。2017 年 1 月から本邦で DRV/COBI が使用可能となり，DRV/RTV からブースターのみを入れ替えるレジメン変更が初めて可能となった。当研究では，RTV と COBI の臨床上の違いを明らかとするため，他の併用薬に変更がない HIV 感染者で，RTV から COBI への変更時の脂質や腎機能検査値などの臨床所見の変化を観察した。

著者連絡先：安達英輔（〒108–8639　東京都港区白金台 4–6–1　東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科）

2018 年 3 月 28 日受付；2018 年 5 月 19 日受理
本論文の要旨は第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会にて発表した。

方　　法

本研究は 2017 年 1 月から 2017 年 6 月の間に東京大学医科学研究所附属病院（以降，当院）で抗 HIV 療法施行中の HIV 感染者を対象とした後ろ向き観察研究である。90 日以上 DRV/RTV を含んだ抗 HIV 療法を行い，他の併用薬に変更がなく DRV/RTV から DRV/COBI へ変更した患者を抽出し，腎機能マーカー（血清クレアチニン（Cre），シスタチン C, 尿中 β_2 ミクログロブリン）と随時採血による脂質マーカー（LDL コレステロール（LDL-C），HDL コレステロール（HDL-C), 中性脂肪（TG））のいずれかのデータを得ることができたものを対象とし，これらの臨床所見を比較した。患者の基礎データ（年齢，性別，CD4 細胞数，HIV-RNA 量）は診療録より得た。変更前のベースラインは変更日から直近の検査時のデータ，変更後は変更から 14 日以上経過した後の時点から直後の検査データを使用した。これらデータを得た期間で抗 HIV 薬を含めたなんらかの併用の変更，追加があった患者は除外した。

当研究は単施設研究として，医科学研究所倫理審査委員会の審査と承認を得て行った（承認番号：29-3-A0414)。

・統計学的解析

患者の基礎データは平均値と標準偏差，もしくは中央値と四分位範囲で記載した。定性的なパラメータに関しては百分率（%）を用いた。変更直前と変更直後の腎機能マーカー（血清 Cre, シスタチン C, 尿中 β_2 ミクログロブリン）と脂質マーカー（LDL-C, HDL-C, TG）（随時採血による）の解析にはウィルコクソンの符号付き順位検定を用い，$p<0.05$ を有意水準とした。

結　　果

対象者の選定の段階では国内での発売時期が重なっていたために同時にテノホビルジソプロキシル（TDF）をテノホビルアラフェナミド（TAF）へと変更していた患者が多かったがすべて除外した。図 1 は 2017 年 1〜6 月の当研究の実施機関における抗 HIV 薬の処方状況であり，RTV と COBI および TDF と TAF は区別せずに記載した。期間中に処方されていた抗 HIV の薬の中で，boosted DRV はテノホビルやアバカビルをバックボーンとするレジメンで，それぞれ 8.7%，8.0% で使われており，テノホビルとアバカビルを含まないレジメンにおいても 29 例中 21 例で使われていた。

本研究の対象となった患者のベースライン時の背景を表 1 に要約する。28 例が対象となり，全例が本邦出身者，男性 26 例，女性 2 例，年齢中央値は 51（28〜67）歳であった。ベースライン時に使用していたほかの抗 HIV 薬はアバカビル/ラミブジン（ABC/3TC）12 例，テノホビル/エムトリシタビン（TDF/FTC）6 例，ドルテグラビル（DTG）4 例，アイセントレス（RAL）2 例，DTG/リルピビリン（RPV）1 例，RPV 1 例，DTG/3TC 1 例，MVC（マラビロク）/RPV 1 例であった。ベースラインのデータは変更前より中央値 21（1〜165）日前で，変更後のデータは変更から中央値 41（14〜110）日後であった。RTV から COBI への変更の前後でウイルス学的な失敗や 100 コピー/mL 以上の blip は

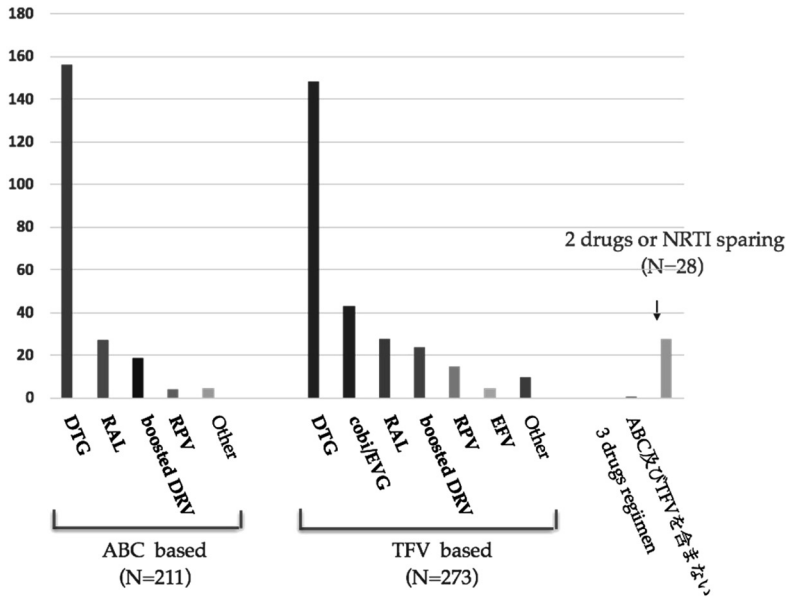


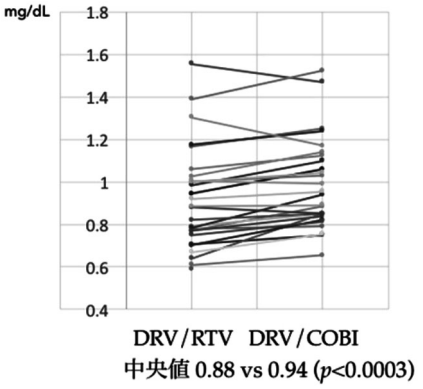
図 1　実施機関における抗 HIV 薬の処方状況

表 1 対象者のベースラインのデータ

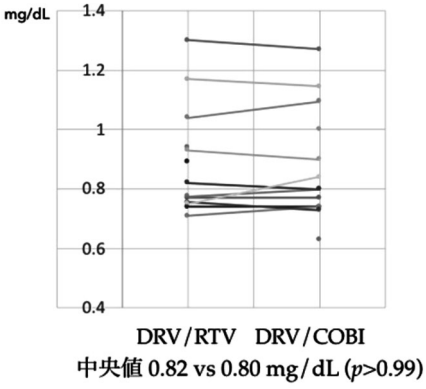
男性	26 例
女性	2 例
年齢*	51 歳（28～67）
HIV-RNA 量*	＜40 copies/mL（not detected-130）
CD4 数*	499/μL（149～1,268）
併用した抗 HIV 薬の組み合わせ	
ABC＋3TC	12 例
TDF＋FTC	6 例
DTG	4 例
RAL	2 例
DTG/RPV, RPV, DTG/3TC, MVC/RPV	各 1 例
併用されていた脂質異常治療薬	
ロスバスタチン	2 例
オメガ-3 脂肪酸エチル	2 例
エゼチミブ	1 例
併用なし	23 例
血清クレアチニン*	0.88 mg/dL（0.59～1.56）
尿中 β_2 ミクログロブリン*	403 μg/L（19～4,063）
シスタチン C*	0.82 mg/dL（0.71～1.3）
LDL-C*	128 mg/dL（46～163）
HDL-C*	47 mg/dL（34～91）
TG*	166 mg/dL（40～442）

* 中央値（幅），ABC アバカビル，3TC ラミブジン，TDF テノホビルジソプロキシル，DTG ドルテグラビル，RAL アイセントレス，RPV リルピビリン，MVC マラビロク，LDL-C LDL コレステロール，HDL-C HDL コレステロール，TG 中性脂肪。

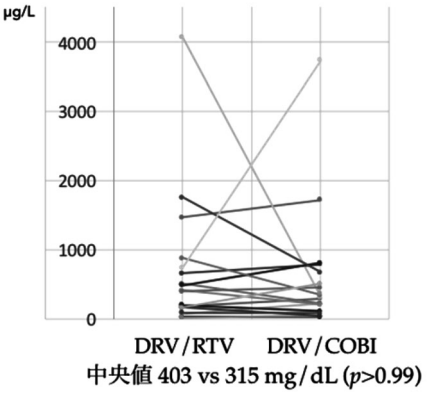
認めなかった。図 2 に腎機能マーカーのベースラインからの変化を示す。28 例中 20 例で血清 Cre が上昇（中央値 0.88 vs. 0.94 mg/dL, $p=0.0003$）し，eGFRcre が減少（中央値 70 vs. 68 mL/min/1.73 m^3，$p=0.0002$）していた。シスタチン C（$N=13$，図 2b）や尿中 β_2 ミクログロブリン（$N=18$，図 2c）は全例では測定されていなかったが，後方視的に得られたデータではいずれも差は認めなかった。図 3 に脂質マーカーの変化を示す。LDL-C は中央値で 127 mg/dL から 118 mg/dL へ減少していたが，統計的な有意差は認めなかった（$p=0.72$）。また，HDL-C（$N=28$，図 3b）や TG（$N=28$, 図 3c）には差を認めなかった。LDL-C のベースライン値が 140 mg/dL 以上であった 6 例（中央値 154 vs. 142 mg/dL, $p=0.31$）やベースラインの TG が 150 mg/dL 以上であった 16 例（中央値 265 vs. 217 mg/dL, $p=0.127$）に関した解析を行ったが，変更の前後で統計的な有意な差を認めなかった。28 例中 5 例は脂質異常症治療薬を併用していた（表 1）。



(a)

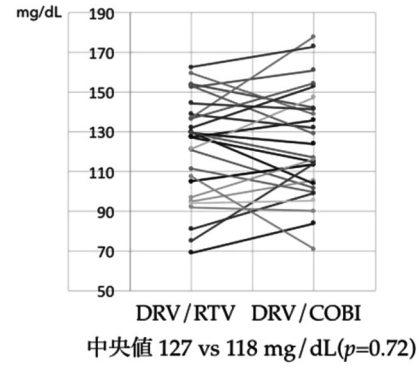


(b)

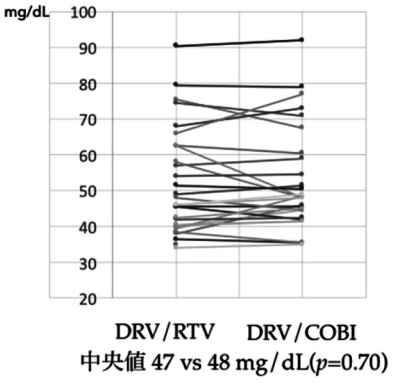


(c)

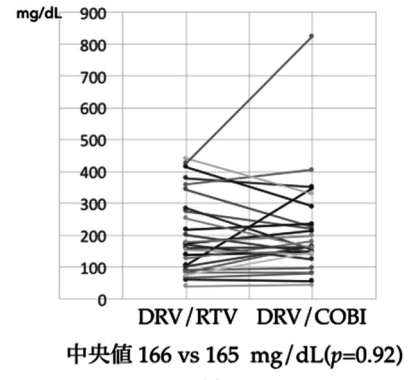
図 2 （a）血清クレアチニン。（b）シスタチン C。（c）尿中 β_2 ミクログロブリン。



(a)



(b)



(c)

図 3 （a）LDL-C。（b）HDL-C。（c）TG。

考　　察

本研究は他の併用薬に変更がなく，RTV と COBI のみを変更した患者を対象とした。したがって，後ろ向き研究ではあるが，臨床所見の変化を薬の変更と関連付けることが可能なデザインとなっている。腎機能マーカーの比較では，血清 Cre の有意な上昇を認めた。RTV および COBI の血清 Cre 上昇機序は，尿細管蛋白質 Multidrug And Toxin Extrusion（MATE）1 に対する阻害であると考えられている。MATE 1 に対する IC50 はそれぞれ 1.34，1.87 μM とされていたが[9]，本研究の結果から本邦の実臨床の場では COBI がより血清 Cre を上昇させる効果が高いことが明らかとなった。また，図 2b に示すシスタチン C や図 2c に示す尿中 β_2 グロブリンなど他のマーカーに統計的に有意な違いを認めなかった。RTV および COBI 投与時の血清 Cre の上昇は Cre の排泄阻害による見かけ上の腎機能低下であるとするこれまでの考えを支持する結果となり，短期的には真の腎機能の変化がないことが示唆されるが，サンプルサイズによる制限もあり結論づけることは難しい。これまで長期的に RTV と COBI の腎機能への影響を比較した研究はなく，今後の研究が待たれる。

脂質に関しては当研究ではブースターの切り替えに伴う変化はみられなかった。Echeverria らは RTV から COBI へのスイッチに伴い TG および T-Chol，LDL-C が低下したことを報告している[6]。この研究は本研究と同様にブースター以外の併用薬に変更はなく，脂質異常の程度で層別化を行い，中性脂肪やコレステロールが高いほど RTV から COBI への変更のベネフィットが大きかったとしているが，この研究はヨーロッパでの DRV/RTV の PI 単独治療のコホートが対象に含まれていること，変更前のベースラインから 24 週後を比較していることや人種などの対象者の背景が異なっており単純な比較は難しい。また，本研究は長期にわたり RTV を使用している患者を対象とし，COBI への変更直後のデータを比較しているため長期的な変化は評価できておらず，今後の課題である。その他の本研究の限界となる事項としては，脂質の変化は RTV と COBI の脂質代謝への直接の影響のほか，スタチン系薬剤などとの薬物相互作用の違いによる影響も考えられるが，本研究では脂質異常症治療薬の併用が少なく評価できていない。また，シスタチン C や β_2 ミクログロブリンについては一部の症例でデータが得られておらず，データが得られた症例でのデータとなっている。

図 1 は 2017 年 1～6 月の当研究の実施機関における抗 HIV 薬の処方状況であるが，全 513 処方例の中でブースト DRV は全体の約 1 割程度で使用されており，インテグラーゼ阻害剤がガイドライン上で推奨され主流となった今でも一定の割合を占めていることがわかる。DRV は高いジェネティックバリアがあり，アドヒアランス不良患者への切り札としての使用やサルベージ療法として使用例も多いと思われる。現在，服薬の負担，副作用の軽減や医療費の削減を目的とした 2 剤療法の臨床研究および治験が進められているが[10]，ここでもブースト DRV は大きな役割を持つ可能性がある。DRV/RTV＋3TC の 2 剤療法が，大多数が M184V 等の薬剤耐性変異を持った患者集団に対する

セカンドラインとして高い効果を示すなど[11, 12]，ブースト DRV を基本とした 2 剤療法は治療変更患者，未治療患者だけでなくサルベージ療法などさまざまな使用をされる可能性が残されている。海外では後発品による DRV/RTV 合剤が使われている国もあり[13]，COBI と RTV の違いは今後も臨床上の課題になると思われる。COBI はエルビテグラビルのブースターとしても使用され，COBI が腎機能や脂質等にどのような影響を及ぼすのか，さらに長期使用時の RTV との相違点についても慎重に観察していく必要がある。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文　　献

1）Crutchley RD, Guduru RC, Cheng AM. Evaluating the role of atazanavir/cobicistat and darunavir/cobicistat fixed-dose combinations for the treatment of HIV-1 infection. HIV AIDS (Auckl) 8 : 47−65, 2016.

2）Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, Van de Casteele T, Hillewaert V, Petrovic R, Hoetelmans RM : Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 54 : 949−957, 2014.

3）Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, Van de Casteele T, Opsomer M, Garne W, Margot N, Custodio JM, Fordyce MW, Szwarcberg J : Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. AIDS Res Ther 11 : 39, 2014.

4）Song I, Min SS, Borland J, Lou Y, Chen S, Patel P, Ishibashi T, Piscitelli SC : The effect of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir on the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 in healthy participants. J Clin Pharmacol 51 : 237−242, 2011.

5）Gervasoni C, Riva A, Capetti A, Cozzi V, Rizzardini G, Galli M, Clementi E, Cattaneo D : Increased dolutegravir exposure in HIV patients switched from ritonavir to cobicistat. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seatles, 2017.

6）Echeverria P, Bonjoch A, Puig J, Ornella A, Clotet B, Negredo E : Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia. HIV Med 18 : 782−786, 2017.

7）Tomaka F, Lefebvre E, Sekar V, Van Baelen B, Vangeneugden T, Vandevoorde A, Diego Miralles G : Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers. HIV Med 10 : 318−327, 2009.

8）Putcharoen O, Do T, Avihingsanon A, Ruxrungtham K : Rationale and clinical utility of the darunavir-cobicistat combination in the treatment of HIV/AIDS. Drug Des Devel Ther 9 : 5763−5769, 2015.

9）EI Lepist BM, Tong L : Cobicistat matches ritonavir as booster, studies clarify effects on kidney function. Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2011.

10）Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, Blair EA, Angelis K, Wynne B, Vandermeulen K, Underwood M, Smith K, Gartland, M, Aboud M : Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1 : phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet 391 : 839−849, 2018.

11）Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, Ayangma L, Zoungrana J, Gueye NFN, Diallo M, Izard S, Bado G, Kane CT, Aghokeng AF, Peeters M, Girard PM, Le Moing V, Reynes, J, Delaporte E : Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP) : a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. Lancet HIV : 4e384−e92, 2017.

12）Gagliardini R, Ciccullo A, Borghetti A, Maggiolo F, Bartolozzi D, Borghi V, Pecorari M, Di Biagio A, Paola Callegaro A, Bruzzone B, Saladini F, Paolucci S, Bellazzi L, Di Giambenedetto S, De Luca A : Impact of previous M184V on virological outcome of switch to 3TC-based dual therapies. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, 2018.

13）Figueroa MI, Sued OG, Gun AM, Belloso WH, Cecchini DM, Lopardo G, Pryluka D, Rolon MJ, Fink VI, Lloret SP, Cahn P : DRV/R/3TC for HIV-1 treatment-naïve patients : week 48 results of the Andes study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, 2018.

Clinical Laboratory Findings in the Patients Switching from DRV/RTV to DRV/COBI

Eisuke Adachi[1)], Hidenori Sato[1)], Tadashi Kikuchi[1)], Michiko Koga[1)], Takeya Tsutsumi[1)], Tomohiko Koibuchi[1)] and Hiroshi Yotsuyanagi[1)]

[1)] IMSUT Hospital, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Division of Infectious Diseases and Applied Immunology

Background : Fixed dose combination of darunavir/cobicistat (DRV/COBI) was released in Japan in January, 2017 and switching from ritonavir (RTV) to COBI without changes of other concomitant drugs became possible. Phase III trials have demonstrated that the efficacy and safety of COBI are comparable to those of RTV, but these studies have not properly addressed the renal function and the lipid profile. The objective of this study is to evaluate changes in lipid parameters and renal function in virologically suppressed HIV-infected patients who were receiving DRV/RTV and switched from RTV to COBI.

Methods : HIV-infected patients that presented to our hospital from January 2017 to June 2017 and switched from DRV/RTV to fixed dose drug of DRV/COBI were included, and the information was obtained from medical records. Serum creatinine, urine β_2-microglobulin, cystatin C, lipid parameters, state of HIV infection and outcome were analyzed.

Results : Twenty-eight HIV-infected patients were eligible. Virological failures or blips more than 100 copies/mL were not observed before and after the switch from RTV to COBI. The concomitant antiretroviral drugs are 12 abacavir/lamivudine, 6 tenofovir/emtricitabine, 4 dolutegravir. Changes in serum creatinine level were statistically significant from median 0.88 mg/dL at baseline to 0.94 mg/dL after the switch ($p = 0.0003$). No statistically differences were seen in cystatin C, urine β_2-microglobulin. Changes from baseline in LDL cholesterol (median 127 mg/dL vs. 118 mg/dL, $p = 0.72$), HDL cholesterol (median 47 mg/dL vs. 48 mg/dL, $p = 0.70$) and Triglyceride (median 166 mg/dL vs. 165 mg/dL, $p = 0.92$) were not statistically significant.

Conclusion : Fixed dose combinations of DRV/COBI increased serum creatinine level compared with DRV/RTV and the switch from RTV to COBI had a no substantial effect on the lipid profile in patients with HIV.

Key words : fixed dose combinations of darunavir/cobicistat, ritonavir, lipid profile, renal function, HIV