# 原 著

# マラビロク(シーエルセントリ®錠 150 mg)の製造販売後調査

本郷 春幸<sup>1)</sup>, 長生多佳子<sup>1)</sup>, 仲村 恭子<sup>1)</sup>, 前野 優子<sup>1)</sup>, 北市 智美<sup>1)</sup>, 福田 明子<sup>2)</sup>, 古賀 一郎<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> ヴィーブヘルスケア株式会社 安全性管理部, <sup>2)</sup> 同 製造販売総括・安全性管理, <sup>3)</sup> 同 メディカル・アフェアーズ部門

背景:マラビロクは、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)が細胞に侵入する際に利用する補助受容体 CC Chemokine Receptor 5(CCR5)に結合し、ウイルスの細胞内への侵入を阻害する新規作用機序を有する。米国、EU 加盟国、およびその他世界 30 カ国以上で承認され、本邦では 2009 年 1 月よりシーエルセントリ錠として販売されている。製造販売後調査(使用成績調査)より、日常診療下での本剤の有効性および安全性を検討した結果を報告する。

方法: 2009 年 4 月から 2018 年 12 月まで HIV Related Drugs (HRD) 共同調査においてシーエルセントリ錠の製造販売後調査を実施し、主に有効性や副作用の発現状況を解析した。

結果:本使用成績調査に登録された計65例より調査票を回収した。安全性解析対象症例は65例であり、本剤の副作用発現症例率は23.08%で、「腎機能障害」2例以外の副作用はすべて1例のみの発現であった。重篤な副作用は7例に11件みられた。本剤と併用薬剤との相互作用は報告されなかった。有効性解析対象症例は61例であり、HIV-RNAコピー数は本剤投与後3カ月に顕著に減少し、その後も維持されており、CD4陽性リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。

結論:本調査では、本剤投与後に HIV-RNA コピー数および CD4 陽性リンパ球数の改善が認められ、長期にわたり改善状態が維持された。調査期間 8 年間で本剤投与症例の 23.08% に副作用が認められたが、主な事象は既知のものであり、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな知見は確認されなかった。

キーワード:マラビロク、シーエルセントリ、CCR5、HIV、使用成績調査

日本エイズ学会誌 23:94-104, 2021

# 緒 言

90年代後半のHighly active anti-retroviral therapy (HAART) 導入以来,核酸系逆転写酵素阻害剤,非核酸系逆転写酵素阻害剤,およびプロテアーゼ阻害剤の3系統の薬剤がヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症に対する薬物療法を支えてきた。これら3剤以上の併用療法によりHIV感染者の生命予後は大きく改善したものの,長期に及ぶ服薬を余儀なくされるHIV感染症の治療において,耐性ウイルスの出現,多様な副作用による忍容性の低下,併用薬との相互作用などが治療上の障害となり,更なる新規薬剤の登場が切望されていた」。

シーエルセントリ錠(マラビロク,以下本剤)は、米国ファイザー社により開発された新規の抗HIV薬である。本剤は、細胞膜上の CC Chemokine Receptor 5(CCR5)に選択的に結合し、HIV-1 エンベロープ糖タンパク質 gp120 と CCR5 の相互作用を遮断することで、CCR5 指向性 HIV-1 の

著者連絡先: 本郷春幸(〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1 赤 坂インターシティ AIR ヴィーブヘルスケア株式会 社安全性管理部)

2020年6月15日受付;2021年3月15日受理

細胞内への侵入を阻害する。なお、CXC Chemokine Receptor 4(CXCR4)指向性および CCR5/CXCR4 二重または混合指向性 HIV-1 の細胞内への侵入は阻害しない<sup>2,3)</sup>。

本剤は 2020 年 7 月時点で、米国、EU 加盟国、およびその他世界 30 カ国以上で承認されており、本邦では、2009 年 1 月より CCR5 指向性 HIV-1 感染症に対する治療薬として販売されている。米国保健福祉省(Department of Health and Human Services: DHHS)の Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV $^{4}$  (2019 年 12 月 18 日改訂)、厚生労働科学研究班の抗 HIV 治療ガイドライン $^{5}$  (2020 年 3 月版)、および日本エイズ学会のHIV 感染症「治療の手引き」第 23 版 $^{6}$  (2019 年 11 月発行)において、CCR5 を標的とした侵入阻止薬として掲載されている。

本剤は国内における臨床試験を実施しておらず、HIV感染症を対象とした海外臨床試験において、他の抗 HIV薬との併用投与における良好な有効性および忍容性、ならびに治療歴がある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者に対する有用性が確認されている。

本剤の初回承認時に,国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査(使用成績調査)を実施し,本剤の使用実態

に関する情報を収集することが承認条件とされた。本承認条件を受け、2009年4月から2018年12月まで、国内16施設から本剤の使用成績が収集された。今回、その製造販売後調査から得られた有効性および安全性に関する情報について報告する。

# 方 法

# 1. 対 象

抗HIV薬は希少疾病用医薬品であり、使用症例がきわめて少ない。また、HIV感染症の標準治療は、複数の抗HIV薬を組み合わせて治療する抗レトロウイルス療法(Anti-Retroviral Therapy: ART)である。そのため、すべての抗HIV薬の製造販売会社がおのおので全例調査を実施する場合、医師にかかる負担が大きい。そこで、医師の負担を軽くし、症例の回収率を向上させる目的で、HIV感染症の治療経験が豊富な医師が在籍する、かつHIV感染症の治療経験が豊富な医師が在籍する、かつHIV感染症患者数の多い施設に限定し、各社共通の調査票を用いたHIVRelated Drugs(HRD)共同調査を実施している<sup>7)</sup>。

本調査は、HRD共同調査にて、症例登録を承認後8年目の年度(2017年3月31日)までとし、有効性および安全性情報を再審査期間満了(2018年12月24日)まで収集した。

本報告での調査対象は、2009年4月から2017年3月までに本調査に登録され、本剤を投与されたHIV-1感染症患者のうち、本論文用のデータ使用許可を得た施設分の症例とした。

#### 2. 観察項目

患者背景(性別,年齡,入院·外来区分,HIV感染症治 療歴, 人種, 既往歴, 合併症, 腎障害, 肝障害), 本剤の投 与状況(使用期間,継続・中止),併用薬の投与状況(併 用薬剤有無,併用薬剤数,抗 HIV 薬併用薬剤数,抗 HIV 薬併用薬剤種類)、米国疾病管理予防センター病期分類 (CDC 分類), 投与開始時の指向性, cytochrome P450 3A (CYP3A) 誘導剤 (一般名:エファビレンツ, エトラビリン, リファンピシン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, フェニトイン. 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) 併用状況, 臨床検査値の異常変動 の有無および有の場合にはその結果、有害事象(診断名ま たは正確な症状名, 発現年月日, 症状, 経過・処置の内 容, 重篤性, 重篤と判断した理由, 転帰, 疾患や使用薬剤 との関連性など)、血漿中HIV-RNAコピー数、末梢血CD4 陽性リンパ球数などを調査した。なお、本剤承認審査時点 でCYP3A4阻害剤との併用に関する安全性および忍容性に 問題がないことが確認されていたため、本試験の観察項目 には CYP3A4 阻害剤の併用状況を含めなかった。有害事 象の本剤との因果関係は、「関連あり」「関連が否定できな

い」「関連なし」「不明」の4段階で評価し、本剤との関連が「関連なし」を除いた有害事象を副作用(adverse drug reaction: ADR)として取り扱った。本報告において、有害事象は医薬規制用語集日本語版(Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version: MedDRA/J)バージョン21.0 に基づき用語を読み替えた。また、重点調査項目として、①免疫能への影響(本剤は CCR5 を阻害するという作用機序のため)、②肝機能への影響(本剤の臨床試験にて本剤によると疑われる肝障害が報告されたため)、③心血管系への影響(本剤の海外臨床試験および市販後の曝露では臨床的に問題となる QT 間隔への影響は認められなかったが、本剤の非臨床試験において本剤の治療濃度を上回る濃度で QT 間隔を延長させる可能性が示唆されたため)を調査した。これらの調査項目は承認条件として設定されていた。

有効性の評価は、血漿中 HIV-RNA コピー数の減少および末梢血 CD4 陽性リンパ球数の増加を指標とした。

#### 3. 統計学的解析

患者背景別副作用発現症例率では、 $\chi^2$  検定または Fisher 直接確率法を用い、有意水準は両側 5% とした。ただし、総投与日数および総投与量は累積にて集計し、検定は行わなかった。

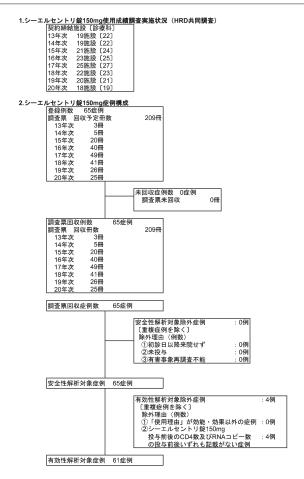
#### 結 果

# 1. 解析対象数

症例構成を図1に示す。HRD共同調査に参加した全国16施設で本調査を実施後、データ使用許可を得た15施設分のみ論文用に集計した。本調査に登録され、調査票が回収された65例全例を安全性の解析対象とした。有効性に関しては、安全性解析対象症例のうち本剤投与前後のHIV-RNAコピー数およびCD4陽性リンパ球数が得られなかった4例を除く61例を解析対象とした。

# 2. 患者背景

安全性解析対象症例および有効性解析対象症例の患者背景別症例構成比を表1に示す。安全性解析対象症例 65 例 のうち、日本人が 98.46% (64 例)、男性が 95.38% (62 例) であった。年齢範囲は23~70歳であり、そのうち成人 (15歳以上 64歳以下の非高齢者と定義)が 92.31% (60 例)と大部分を占めていた。本剤の使用理由は、全例が「HIV感染症」であり、1日平均投与量は「2 錠」が 50.77% (33 例)、「2 錠超」が 43.08% (28 例)であった。抗 HIV 薬併用薬剤数は「2 剤」が 26.15% (17 例)、「3 剤」が 41.54% (27 例)、「4 剤以上」が 24.62% (16 例)であり、約 90% が本剤を含めて 3 剤以上の併用例であった。血友病合併症例は 7 例であった。有効性解析対象症例 61 例における患者背景も、安全性解析対象症例と同様であった。



#### 図 1 症例構成図

「年次」とは4月から翌年3月までを示す。共同調査が 開始された1997年度を1年次とした。

#### 3. 副作用発現状況

本調査における本剤の副作用の発現状況を表 2 に示す。 安全性解析対象症例65例のうち、15例に20件の副作用が 認められ、副作用発現症例率は23.08%であった。MedDRA 器官別大分類(system organ class: SOC)別で3例以上発 現した副作用は、「代謝および栄養障害」6.15%(4/65例)、 「胃腸障害」および「腎および尿路障害」4.62%(3/65例) であった。MedDRA 基本語(preferred term: PT)別の副作 用としては、腎機能障害が2例に2件発現したが、その他 の副作用は各1件のみの発現であった。副作用報告症例 15 例 20 件のうち、医師または企業が重篤と判断した副作 用は7例11件(腎機能障害が2件,高カリウム血症,悪 心, 骨折, 脱水, 脳出血, 抑うつ症状, 嘔吐, 腎前性腎不 全、腎尿細管障害が各1件)であった。これらの副作用の うち、脳出血、腎機能障害、悪心、嘔吐、抑うつ症状、腎 尿細管障害の各1件、合計4例6件の転帰は未回復であっ たが、高カリウム血症、脱水、腎機能障害、腎前性腎不 全,骨折の各1件,合計3例5件の転帰は回復であった。 また,予測できない未知の副作用は,脱水,脂質異常症, 高脂血症,脳出血,口内乾燥,脂肪肝,腎尿細管障害,腎 前性腎不全,倦怠感,骨折の各1件,合計8例10件で あった(表2)。

# 4. 患者背景別副作用発現状況

本調査における本剤の患者背景別副作用発現症例率を表3に示す。本調査では、安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる要因(性別、年齢、入院・外来区分、HIV感染症治療歴、既往歴、合併症[肝障害、血友病、腎障害、梅毒、その他]、腎障害、肝障害、使用期間、併用薬剤数、抗HIV薬併用薬剤数、CYP3A誘導剤併用、CDC分類、投与開始時の指向性)別に副作用発現症例率を検討した。なお、入院・外来区分は本剤投与開始から1年間の状況を用いており、「入院・外来」は入院から外来への変更、外来から入院への変更、またはその両方を意味する。

副作用発現症例率は、入院・外来区分、腎障害有無、および併用薬剤数別で有意差が認められた。入院・外来区分別では、「入院」0.00% (0/1 例)、「外来」13.64% (6/44 例)、「入院・外来」45.00% (9/20 例) であり、副作用発現症例率は「入院・外来」において有意に高かった( $\chi^2$  検定:p=0.019)。腎障害有無別では、「無」20.00% (12/60 例) および「有」60.00% (3/5 例) であり、副作用発現症例率は「有」において有意に高かった( $\chi^2$  検定:p=0.041)。併用薬剤数別では、「2 剤以下」0.00% (0/9 例)、「3 剤以上 5 剤以下」18.18% (6/33 例)、「6 剤以上」39.13% (9/23 例) であり、副作用発現症例率は「6 剤以上」において有意に高かった( $\chi^2$  検定:p=0.039)。

また、重点調査項目である免疫能、肝機能、および心血管系への影響を検討するため、関連する有害事象を調査した。安全性解析対象症例 65 例のうち、免疫機能および心血管系への影響により発現したと思われる有害事象は収集されなかった。一方、肝機能への影響により、肝胆道系障害として y-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝障害、脂肪肝が報告されたが、いずれも非重篤であった。 y-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した症例では、併用されていた抗 HIV 薬および飲酒の影響が否定できない、肝障害および脂肪肝が発現した症例では、他に併用されていた抗 HIV 薬による影響が否定できないと医師より報告された。

#### 5. 副作用発現までの本剤投与期間

副作用別に副作用発現までの本剤投与日数を表 4 に示す。副作用報告症例 15 例 20 件のうち、副作用の発現日が判明している 13 例 16 件での副作用は、本剤投与後 180 日以内で33.33% (5/15 例)、180 日超365 日以内で6.67% (1/15 例)、365 日超 730 日以内で 26.67% (4/15 例)、730 日超で

表 1 患者背景別症例構成比

			全体		全性解析  象症例		効性解析  象症例
Ą	頁目	症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)
	計	65	100.00	65	100.00	61	100.00
性別	男	62	95.38	62	95.38	58	95.08
t and	女	3	4.62	3	4.62	3	4.92
年齢 平均値=42.29	≦14 歳 15 歳≦ ≤64 歳	0 60	0.00 92.31	0 60	0.00 92.31	0 56	0.00 91.8
SD = 12.64	65 歳≦	5	7.69	5	7.69	5	8.20
最小值=23 歳	≦9歳	0	0.00	0	0.00	0	0.00
最大值=70歳	10 歳≤ ≤19 歳	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	20 歳≤ ≤29 歳	6	9.23	6	9.23	6	9.84
	30 歳≤ ≤39 歳 40 歳≤ ≤49 歳	26 15	40.00 23.08	26 15	40.00 23.08	24 14	39.34 22.95
	50 歳≤ ≤59 歳	10	15.38	10	15.38	9	14.75
	60 歳≤ ≤69 歳	7	10.77	7	10.77	7	11.48
2 ML 11 12 PC	70 歳≦	1	1.54	1	1.54	1	1.64
入院・外来区分	入院 外来	1 44	1.54	1	1.54	1	1.64
	75米 入院⇔外来	20	67.69 30.77	44 20	67.69 30.77	43 17	70.49 27.87
HIV 感染症治療歴	無	16	24.62	16	24.62	15	24.59
	有	49	75.38	49	75.38	46	75.41
人種	日本人 その他	64	98.46 1.54	64	98.46 1.54	60 1	98.36 1.64
<b>罹病期間</b>	≦1年	1	1.54	1	1.54	1	1.64
最小值=0年	1年< ≦2年	0	0.00	0	0.00	0	0.00
最大值=22年	2年< ≦3年	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	3 年< ≤4 年 4 年< ≤5 年	0	0.00 1.54	0	0.00 1.54	0	0.00 1.64
	5年<	4	6.15	4	6.15	4	6.56
	不明・未記載	59	90.77	59	90.77	55	90.16
既往歴	<del>無</del> 有	35 30	53.85 46.15	35 30	53.85 46.15	35 26	57.38 42.62
合併症	無	13	20.00	13	20.00	13	21.31
Fants de	有	52	80.00	52	80.00	48	78.69
腎障害	無有	60 5	92.31 7.69	60	92.31 7.69	56 5	91.80 8.20
肝障害	無有	43 22	66.15 33.85	43 22	66.15 33.85	40 21	65.57 34.43
使用期間	≦180 日	7	10.77	7	10.77	5	8.20
(総投与日数)	180< ≤365 ⊞	8	12.31	8	12.31	7	11.48
最小值=2日 最大值=2,704日	365< ≦730 日 730<	17 33	26.15 50.77	17 33	26.15 50.77	16 33	26.23 54.10
継続・申止	継続	25	38.46	25	38.46	25	40.98
	中止	40	61.54	40	61.54	36	59.02
併用薬剤有無	無有	0	0.00	0	0.00	0	0.00
併用薬剤数	有 ≦2 剤	65	100.00 13.85	65	100.00	61	100.00 14.75
<b></b>	≥2 刑 3 剤≤ ≤5 剤	33	50.77	33	50.77	30	49.18
	6 剤≦	23	35.38	23	35.38	22	36.07
併用薬剤種類	抗 HIV 薬	65	100.00	65	100.00	61	100.00
	その他の抗ウイルス剤 その他	6 38	9.23	6 38	9.23	6 34	9.84
抗 HIV 薬	単剤	0	58.46 0.00	0	58.46 0.00	0	55.74 0.00
併用薬剤数	1剤	5	7.69	5	7.69	4	6.56
	2 剤	17	26.15	17	26.15	15	24.59
	3 剤	27	41.54	27	41.54	26	42.62
拉 IIIV 遊俗用遊話箱	4 剤≦	16	24.62	16	24.62	16	26.23
抗 HIV 薬併用薬種類	核酸系逆転写酵素阻害剤 非核酸系逆転写酵素阻害剤	51 18	78.46 27.69	51 18	78.46 27.69	47 18	77.05 29.51
	プロテアーゼ阻害剤	41	63.08	41	63.08	40	65.57
	インテグラーゼ阻害剤	32	49.23	32	49.23	30	49.18
CYP3A 誘導剤併用の有無	無有	52 13	80.00 20.00	52 13	80.00 20.00	49 12	80.33 19.67
投与前重症度	A	29	44.62	29	44.62	28	45.90
CDC 分類	В	5	7.69	5	7.69	5	8.20
	C 不明・未記載	28	43.08 4.62	28	43.08 4.62	27 1	44.26 1.64
投与開始時指向性分類	R5	30	4.62	30	4.62	29	47.54
3人于M94PF7日巴正万规	X4	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	DM	1	1.54	1	1.54	1	1.64
	NR 未実施	0 34	0.00	0 34	0.00	0 31	0.00 50.82

表 2 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況

				Ä	1 X 1 1 W	アコダルは阿田に	るので、る田り下りり		AE V	/ 75-75-17-17-D					
	承						,	使用成績調査	184						
時期	設時迄(	平成20年 12月25日	平成21年 2月6日	平成21年 8月6日	平成22年 2月6日	平成22年 8月6日	平成23年 8月6日	平成24年 8月6日	平成25年 8月6日	平成26年 8月6日	平成27年 8月6日	平成 28年 8月6日	平成29年 8月6日	使用成績 調査の累計	石
	の状況	、 平成21年 2月5日	平成21年 8月5日	, 平成22年 2月5日	, 平成22年 8月5日	, 平成23年 8月5日	, 平成24年 8月5日	, 平成25年 8月5日	, 平成26年 8月5日	, 平成27年 8月5日	, 平成28年 8月5日	, 平成29年 8月5日	、 平成30年 8月5日		
調査施設数		0	0	0	0	2	5	11	12	14	11	10	5	15	15
調査症例数		0	0	0	0	4	12	35	43	32	30	19	14	99	65
副作用等の発現症例数		0	0	0	0	_	0	3	5	2	-	2	2	15	15
副作用等の発現件数		0	0	0	0	1	0	4	5	3	3	2	2	20	20
副作用等の発現症例率		I		I		25.00%	%00.0	8.57%	11.63%	6.25%	3.33%	10.53%	14.29%	23.08%	23.08%
副作用等の種類							副作用等の利	副作用等の種類別発現症例 (件数)		格 (%)					
代謝および栄養障害		I	I	I		ı		1 (2.86)	1 (2.33)	1 (3.13)		ı	1 (7.14)	4 (6.15)	4 (6.15)
* 脱水		1	1	1	1	1	1	1	1	1 (3.13)	1	1	ı	1 (1.54)	1 (1.54)
高カリウム血症									1 (2.33)					1 (1.54)	
* 脂質果溶症* 高脂血症								1 (2.86)					1 (7.14)	1 (1.54)	1 (1.54)
精神障害											1 (3.33)			1 (1.54)	
抑うつ症状		I	1	I		1				1	1 (3.33)			1 (1.54)	1 (1.54)
神経系障害		I	I	I		I	ı	1	1 (2.33)	ı		ı	ı	1 (1.54)	1 (1.54)
事品型 *		I	I	I		ı	1	1	1 (2.33)	I		ı	ı	1 (1.54)	1 (1.54)
胃腸障害						1	ı	1 (2.86)	ı		1 (3.33)	1 (5.26)	I	3 (4.62)	3 (4.62)
* 口内乾燥		1	I	I	1	I	1	1 (2.86)	1	ı		1	I	1 (1.54)	1 (1.54)
湯心・湯		I	I	I				) 			1 (3.33)			1 (1.54)	
世											1 (3.33)	.		1 (1.54)	
軟便			I			I		I	I			1 (5.26)	I	1 (1.54)	1 (1.54)
肝胆道系障害								1 (2.86)					1 (7.14)	2 (3.08)	2 (3.08)
* 脂肪肝		1					1		1	ı	1	1	1 (7.14)	1 (1.54)	
<u> </u>			I					1 (2.80)						1 (1.54)	1 (1.54)
皮膚および皮下組織障害						1 (25.00)								1 (1.54)	1 (1.54)
薬疹						1 (25.00)								1 (1.54)	1 (1.54)
腎および尿路障害									2 (4.65)	1 (3.13)		1 (5.26)		3 (4.62)	3 (4.62)
* 腎尿細管障害		I	I	I		I	I	I	1	I	I	1 (5.26)	I	1 (1.54)	1 (1.54)
腎機能障害									2 (4.65)	3				2 (3.08)	2 (3.08)
* 育則在青小宝			I			I			I	1 (3.13)		1		1 (1.54)	1 (1.54)
一般・全身障害および 投与部位の状態		-		_	_			1 (2.86)				_		1 (1.54)	1 (1.54)
* 倦怠感					_			1 (2.86)						1 (1.54)	1 (1.54)
臨床検査			I	1	_	1	-	1	-	1 (3.13)		-		1 (1.54)	1 (1.54)
<i>ッグルタミルトラン</i> スフェラーゼ増加				ı	-				-	1 (3.13)		-		1 (1.54)	1 (1.54)
傷害,中毒および処置合併症		I	I	I		I	ı	1	1 (2.33)		1	ı	ı	1 (1.54)	1 (1.54)
* 骨折			1		_	1	-	1	1 (2.33)		-	-		1 (1.54)	1 (1.54)
MedDRA/I version (21.0)															

MedDRAJ version(21.0) \* 予測できない副作用・感染症。

表 3 患者背景別副作用発現症例率

	表 3	思者育贯別	則制作用充	現症例罕			
項目		症例数	副作用 発現症 例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例 率(%)	解析	結果
安全性解析対	象例数	65	15	20	23.08	χ <sup>2</sup> 検定	Fisher
性別	男	62	14	19	22.58	p = 0.666	p = 0.551
11.//1	女	3	1	1	33.33	p = 0.000 DF = 1	p 0.551
年齢	≦14 歳	0	0	0	_	p = 0.350	p = 0.325
平均值=42.29	15 歳≦ ≤64 歳	60	13	16	21.67	DF = 1	P ···
SD = 12.64	65 歳≦	5	2	4	40.00		
最小值=23 歳	≦9 歳	0	0	0	_	p = 0.326	_
最大值=70 歳	10 歳≤ ≤19 歳	0	0	0	_	DF = 5	
	20 歳≦ ≦29 歳	6	1	1	16.67		
	30 歳≤ ≤39 歳 40 歳≤ ≤49 歳	26	4	5	15.38		
	50 歳≤ ≤59 歳	15 10	5 3	7 3	33.33 30.00		
	60 歳≤ ≤69 歳	7	1	3	14.29		
	70 歳≦	1	1	1	100.00		
入院・外来区分	入院	1	0	0	0.00	p = 0.019*	_
7 (1) 2 7 (7) (1)	外来	44	6	7	13.64	DF = 2	
	入院⇔外来	20	9	13	45.00		
HIV 感染症治療歴	無	16	3	3	18.75	p = 0.636	p = 0.744
	有	49	12	17	24.49	DF = 1	1
既往歴	無	35	8	9	22.86	p = 0.964	p = 1.000
	有	30	7	11	23.33	DF = 1	<i>r</i>
合併症有無	無	13	2	2	15.38	p = 0.462	p = 0.715
	有	52	13	18	25.00	DF = 1	1
腎障害有無	無	60	12	17	20.00	p = 0.041*	p = 0.076
	有	5	3	3	60.00	DF = 1	1
肝障害有無	無	43	9	14	20.93	p = 0.566	p = 0.757
	有	22	6	6	27.27	DF = 1	
使用期間	≦180 日	7	3	6	42.86	p = 0.502	_
(総投与日数)	180 日< ≤365 日	8	1	1	12.50	DF = 3	
最小值=2日	365 日< ≦730 日	17	3	3	17.65		
最大值=2,704 日	730 日<	33	8	10	24.24		
継続・中止	継続	25	5	5	20.00	p = 0.642	p = 0.766
As an alle but A. A.	中止	40	10	15	25.00	DF = 1	
併用薬剤有無	無	0	0	0		_	_
	有	65	15	20	23.08		
併用薬剤数	≦2剤	9	0	0	0.00	p = 0.039*	_
	3 剤≤ ≤5 剤 6 剤≤	33 23	6 9	7 13	18.18 39.13	DF = 2	
- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·					39.13	-0.646	
抗 HIV 薬 併用薬剤数	単剤 1 剤	0 5	0	0 0	0.00	p = 0.646 DF = 3	_
<b>开用采用奴</b>	2 剤	17	0 4	5	23.53	Dr - 3	
	3 剤	27	7	11	25.93		
	4剤≦	16	4	4	25.00		
CYP3A 誘導剤併用の有無	無	52	11	14	21.15	p = 0.462	p = 0.477
C11511 pg 13713 p1713 > 13 /m	有	13	4	6	30.77	DF = 1	P 0.177
投与前重症度	A	29	6	8	20.69	p = 0.765	_
CDC 分類	B	5	1	1	20.00	p = 0.763 DF = 2	
	C	28	8	11	28.57		
	不明・未記載	3	0	0	0.00		
投与開始時指向性分類	R5	30	5	8	16.67	p = 0.656	p = 1.000
	X4	0	0	0	_	DF = 1	
	DM	1	0	0	0.00		
	NR + dr. tr	0	0	0			
	未実施	34	10	12	29.41		

<sup>\*:</sup> *p*<0.05, \*\*: *p*<0.01.

表 4 副作用発現までの本剤投与日数

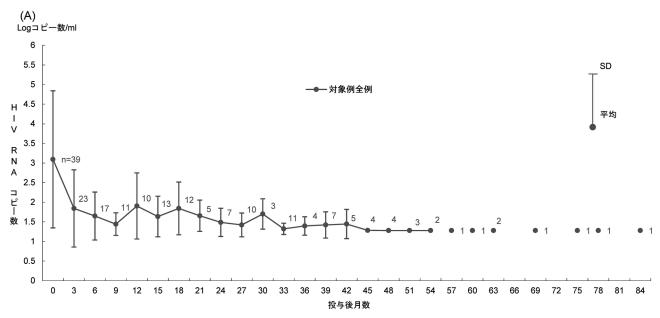
副作用等の種類	≥180 ⊞	180 日< ≤365 日	365 日< ≤730 日	730 日<	不明・未記載	台
代謝および栄養障害	0	1 (25.00)	2 (50.00)	1 (25.00)	0	4
脱水	0	0	0	1 (100.00)	0	-
高カリウム血症	0	0	1 (100.00)	0	0	_
脂質異常症	0	0	1 (100.00)	0	0	_
高脂血症	0	1 (100.00)	0	0	0	
精神障害	1 (100.00)	0	0	0	0	1
抑うつ症状	1 (100.00)	0	0	0	0	1
神経系障害	1 (100.00)	0	0	0	0	
脳出血	1 (100.00)	0	0	0	0	1
胃腸障害	1 (33.33)	0	0	1 (33.33)	1 (33.33)	3
口内乾燥	1 (100.00)	0	0	0	0	1
悪心	0	0	0	0	1 (100.00)	_
건 ! 텔 :	0	0	0	0	1 (100.00)	-
軟便	0	0	0	1 (100.00)	0	-
肝胆道系障害	1 (50.00)	0	0	1 (50.00)	0	2
脂肪肝	0	0	0	1 (100.00)	0	1
肝障害	1 (100.00)	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	1 (100.00)	0	0	0	0	1
薬疹	1 (100.00)	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	0	0	1 (33.33)	2 (66.67)	1 (33.33)	3
腎尿細管障害	0	0	0	1 (100.00)	0	-
腎機能障害	0	0	1 (50.00)	0	1 (50.00)	2
腎前性腎不全	0	0	0	1 (100.00)	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.00)	0	0	0	0	1
倦怠感	1 (100.00)	0	0	0	0	
臨床検査	0	0	0	0	1 (100.00)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (100.00)	1
傷害,中毒および処置合併症	0	0	1 (100.00)	0	0	1
骨折	0	0	1 (100.00)	0	0	1
症例数(%)	5 (33.33)	1 (6.67)	4 (26.67)	3 (20.00)	2 (13.33)	15
自他覚症状(%)	5 (35.71)	1 (7.14)	4 (28.57)	3 (21.43)	1 (7.14)	14
臨床檢查值(%)	0	0	0	0	1 (100.00)	1
累積症例数	5	9	10	13	15	15

20.00% (3/15 例) に発現した。副作用の種類別では、投与開始後 180 日以内で抑うつ症状、脳出血、口内乾燥、肝障害、薬疹、および倦怠感が各1件、投与開始後 180 日超 365 日以内で高脂血症が 1 件、ならびに投与開始後 365 日超で高カリウム血症、脂質異常症、腎機能障害、骨折、脱水、軟便、脂肪肝、腎尿細管障害、および腎前性腎不全が各1件であった。

#### 6. 有効性解析

本剤投与後3カ月ごとのHIV-RNAコピー数の推移を図2(A), CD4陽性リンパ球数の推移を図2(B)に示す。有効性解析対象症例61例のうち,本剤投与期間が60日以上であった39例から,本剤投与前後のHIV-RNAコピー数およびCD4陽性リンパ球数が得られた。HIV-RNAコピー数は本剤投与後3カ月で減少がみられ,その後も維持された。CD4陽性リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。

# シーエルセントリ錠150mg投与期間内



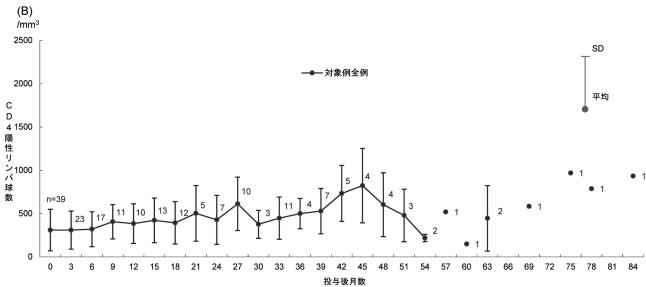


図 2 (A) 本剤投与後 3 カ月ごとの HIV-RNA コピー数の推移, (B) 本剤投与後 3 カ月ごとの CD4 陽性リンパ球数の推移 HIV-RNA コピー数の検出限界値は、調査開始から 2008 年 3 月は 399, 2008 年 4 月から 2010 年は 39, 2011 年以降(施設により 異なる)は 19 に読替えを行った。HIV-RNA コピー数の mean ± S.D. は、対数変換した後算出した。

併用薬剤の有無および指向性については、各情報を収集した全例で併用薬剤を使用しており、また、CCR5からCXCR4への指向性の変化がなかったため、有効性に関して要因別に解析しなかった。

# 考 察

CCR5 阻害剤マラビロクの約9年間の国内での日常診療下のデータを基に、CCR5 指向性 HIV-1 感染症患者に対する本剤の安全性および有効性に関して検討した。

安全性解析対象症例 65 症例における本剤の副作用発現 症例数は15例、副作用発現症例率は23.08%であり、他 の抗 HIV 薬による治療歴がある最適背景療法 (optimized background therapy: OBT) 実施中の CCR5 指向性 HIV-1 感 染患者を対象に行われた2つの海外臨床試験の併合解析に おける本剤投与群の副作用発現症例率 (50~51%)8 と比較 して、本調査の副作用発現症例率は低かった。2件以上発 現した副作用は腎機能障害のみであった。腎機能障害を発 現した患者のうち1例は高齢者(65歳以上)であり、本剤 投与開始約1年2カ月後に腎機能障害を発現したが、併用 していた核酸系逆転写酵素阻害剤を非核酸系逆転写酵素阻 害剤に変更し、本剤の投与量を増量し継続投与しても回復 したことから、併用していた核酸系逆転写酵素阻害剤の影 響も考えられた。腎機能障害を発現したもう1例は30歳 代男性であり、本剤投与開始前から高値であった血清クレ アチニンが本剤投与中も継続して認められたため、本剤と 腎機能障害との関連性は否定できなかった。当該患者は、 本剤投与開始前から高血圧を合併し、ラミブジン/アバカ ビル硫酸塩、プロテアーゼ阻害剤、および抗真菌剤等を併 用していた。併用した抗真菌剤は、添付文書の重大な副作 用に急性腎障害が記載されており、腎機能障害との関連あ りと考えられた。また、その他の併用薬および高血圧と いった患者背景的要因の関連性も否定できなかった。その 他の副作用は1件のみの発現であり、発現事象の特記すべ き偏りは認められなかった。予測できない未知の副作用は 8例10件であり、症例および件数は少なく、いずれも本 剤との関連性を明確にすることは困難であった。

安全性について患者背景別に検討した結果、入院・外来区分別では、「入院」および「外来」に比べ、副作用発現症例率は「入院・外来」において有意に高かった。外来のみの患者と比較して、入院・外来を繰り返している症例は健康状態が悪く副作用を発現しやすかった可能性や、副作用発現により入院した症例であった可能性があるが、詳細は不明である。腎障害有無別では、「無」に比べ、副作用発現症例率は「有」において有意に高かった。本剤は腎機能障害(クレアチニンクリアランス<80 mL/min)のある患者において本剤の血中濃度が上昇するおそれが示唆され

ているが、本調査においてクレアチニンクリアランスや本 剤の血中濃度を測定していないため、詳細は不明である。 併用薬剤数別では、「2剤以下」および「3剤以上5剤以 下」に比べ、副作用発現症例率は「6剤以上」において有 意に高かった。多剤併用による相互作用が関与した可能性 などが考えられるが、詳細は不明である。本剤は CYP3A4 の基質である。CYP3A 誘導剤併用状況では、「有」と「無」 の間で副作用発現症例率に有意な差はなかった。また, CYP3A 誘導剤併用「有」で、血中濃度低下が原因で生じ ると考えられる「ウイルス学的効果の消失」や「本剤に対 する耐性」(安全性および有効性の指標)の発現は報告さ れなかった。本剤の添付文書では、CYP3A 阻害剤または CYP3A 誘導剤と併用する場合には本剤の用量調整を行う こととする注意喚起がなされており、本試験においても用 量が調節されている症例がみられた (未発表データ)。以 上のことから、医師による適切な用量調整が「ウイルス学 的効果の消失」や「本剤に対する耐性」の発現が報告され なかったことに寄与している可能性が考えられた。

健康成人を対象とした臨床試験において、本剤によると 疑われるアレルギー症状を伴う肝障害が1例報告されてい る。また、治療歴の有無にかかわらずHIV感染患者を対象 とした臨床試験において、 肝機能検査値異常の増加や肝障 害が報告されたが、エイズ臨床試験グループ (ACTG) 分 類のグレード3および4の肝機能検査値異常の増加は認め られなかった $^{9}$ 。本調査では、肝胆道系障害として「 $\gamma$ -グ ルタミルトランスフェラーゼ増加 (非重篤)」「肝障害 (非 重篤)」「脂肪肝(非重篤)」が各1例1件ずつ報告された。 「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」の症例は、本剤投 与開始前より γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がみら れていた40歳代女性で、本剤投与開始後も回復せず、本 剤との関連性が否定できないと判定された。報告医師によ り飲酒の影響が考えられたため食事指導をして経過観察を 行っており、患者素因の関与の可能性も考えられた。「肝 障害」「脂肪肝」の症例については、抗 HIV 薬の併用など 他の要因が存在し、本剤と各事象との関連性を明確にする ことは困難であった。合併症に肝障害を持つ症例が22例 であったことを考慮すると、肝胆道系障害の副作用を発現 した3例は少数であると考えられた。本調査では、免疫能 への影響または QT 延長を含む心血管系への影響により発 現したと考えられる事象は発現しなかった。

副作用発現症例 15 例 20 件中, 副作用の発現日が判明している 13 例 16 件について, 長期投与の影響を検討したが, 副作用発現までの投与期間と発現事象との間に, 特記すべき傾向は認められなかった。

本剤の有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられる要因および層別検討から臨床上問題となる所見は認められ

なかった。本調査において、CCR5からCXCR4へ指向性が変化した症例は報告されなかった。また、本調査において、本剤の使用に伴う耐性ウイルスの発現は報告されておらず、本剤の使用に伴う耐性ウイルスの発現機序について、新たな知見は得られなかった。

なお、本調査には、以下の限界が存在する。一点目は、本調査は、HRD共同調査に参加している計 15 施設から収集した匿名化されたデータを基に検討が行われたという特定の制限がある。二点目は、本調査は対照群を設定しない使用成績調査であることに加え、本剤は必ず他の抗 HIV薬を併用する用法であるため、本剤の純粋な安全性および有効性を検討することは困難である。三点目は、本調査は日常診療下で得られるデータを使用するため、治療開始前、治療中、治療終了後などすべての時点の臨床検査結果が得られるとは限らず、一部欠損データが存在する。

結論として、国内の日常診療下で実施された本調査にて、本剤の安全性および有効性について、臨床上の新たな問題は見出されなかった。ヴィーブヘルスケア株式会社は、本剤の安全性の確保のため、ひき続き安全性監視活動を行っていく。

#### 謝辞

稿を終えるにあたり、本調査にご協力いただき、貴重なデータをご提供くださいました先生方に厚く御礼申し上げます。また、本稿の執筆にあたり、エイツーヘルスケア株式会社のサポートに感謝申し上げます。

**利益相反**: すべての著者はヴィーブヘルスケア株式会社の 社員である。

# 文 献

 Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, Plettenberg A, Staszewski S, Hoepelman AIM, Saag MS, Goebel FD, Rockstroh JK, Dezube BJ, Jenkins TM, Medhurst C, Sullivan JF, Ridgway C, Abel S, James IT, Youle M, van der Rystet E: Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. Nat Med 11: 1170-1172, 2005.

- 2 ) Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, Mori J, Rickett G, Smith-Burchnell C, Napier C, Webster R, Armour D, Price D, Stammen B, Wood A, Perros M: Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. Antimicrob Agents Chemother 49: 4721-4732, 2005.
- 3 ) Westby M, van der Ryst E : CCR5 antagonists : host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection. Antivir Chem Chemother 16:339-354,2005.
- 4) The U.S. Department of Health and Human Services: Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. U.S. National Library of Medicine, 2019. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/ (accessed May 26, 2020)
- 5) 四本美保子, 白阪琢磨: HIV 感染症及びその合併症 の課題を克服する研究班: 抗 HIV 治療ガイドライン. 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, 2020. https://www.haart-support.jp/guideline.htm (2020 年 5 月 26 日アクセス)
- 6) 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会: HIV 感染症 「治療の手引き」第 23 版. 日本エイズ学会 HIV 感染症 治療委員会事務局, 2019. http://www.hivjp.org/(2020 年 5 月 26 日アクセス)
- 7) シミック株式会社:HRD HIV related drugs, 2020. https://www.hrd.gr.jp/common/outline/outline.html(2020 年 5 月 26 日アクセス)
- 8) Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB, McHale M, Sullivan J, Ridgway C, Felstead S, Dunne MW, van der Rystet E, Mayer H; MOTIVATE Study Teams: Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 359: 1429–1441, 2008.
- 9)「シーエルセントリ錠 150 mg」添付文書. 2019 年 12 月改訂 (第 1 版).

# Safety Analysis of CELSENTRI® Tablets 150 mg (Maraviroc) in Post-Marketing Surveillance in Japan

Haruyuki Hongo<sup>1)</sup>, Takako Nagao<sup>1)</sup>, Kyoko Nakamura<sup>1)</sup>, Yuko Maeno<sup>1)</sup>, Tomomi Kitaichi<sup>1)</sup>, Akiko Fukuda<sup>2)</sup> and Ichiro Koga<sup>3)</sup>

Safety Control Department, ViiV Healthcare K.K., <sup>2)</sup> ViiV Healthcare K.K., and Medical Affairs Unit, ViiV Healthcare K.K.

**Background**: Maraviroc has a novel mechanism of action whereby it binds to the coreceptor CC chemokine receptor 5 (CCR5) and inhibits the entry of human immunodeficiency virus (HIV) into cells. In addition to the US and EU, maraviroc is currently approved in more than 30 other countries, and marketed as CELSENTRI Tablets in Japan since January 2009. We examined the efficacy and safety of the product in clinical practice through post-marketing surveillance (drug use-results survey).

*Methods*: A post-marketing surveillance of CELSENTRI Tablets was conducted in the HRD joint survey from April 2009 to December 2018 to analyze its efficacy and the incidence of adverse drug reactions (ADRs).

**Results**: Information was collected from survey forms of 65 patients who received maraviroc and were registered in this drug use-results survey. The safety analysis included 65 patients; the incidence of ADRs was 23.08%. ADRs other than "renal impairment" (2 patients) occurred in 1 patient each. Eleven serious ADRs were identified in 7 patients. No interactions between maraviroc and concomitant drugs were reported. For 61 patients included in the efficacy analysis, HIV-RNA copies/mL decreased markedly within 3 months after administering the product and remained low thereafter, whereas CD4+ lymphocyte count increased.

**Conclusions**: In this surveillance, HIV-RNA copies/mL and CD4+ lymphocyte count improved and were maintained long after administration. ADRs occurred in 23.08% of patients treated with maraviroc during the 8-year surveillance period. However, major events were already known, and no new findings affecting the safety profile of the product were found.

Key words: maraviroc, CELSENTRI, CCR5, HIV, drug use-results survey