

日本で発売されているアタザナビル硫酸塩／
レイアタツツ®(150mgカプセル,200mgカプセル)の
製品情報については、製品添付文書をご参照ください。

未治療のHIV-1感染患者におけるブーストした アタザナビル1日1回投与とロピナビル/リトナビル 1日2回投与の有効性および安全性

CASTLE試験48週の結果

J. M. Molina,¹ J. Andrade-Villanueva,² J. Echevarria,³ P. Chetchotisakd,⁴ J. Corral,⁵
N. David,⁶ M. Mancini,⁷ L. Percival,⁷ A. Thiry,⁷ D. McGrath⁷

¹Hopital Saint-Louis, Paris, France; ²Hospital Civil De Guadalajara, Guadalajara, Mexico;

³Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Peru; ⁴Khonkaen University, Khonkaen, Thailand;

⁵Hospital Interzonal Gral. De Agudos Oscar Alende, Buenos Aires, Argentina; ⁶Brooklyn Medical Centre,
Western Cape, South Africa; ⁷Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT, USA

試験デザイン

未治療のHIV-1感染患者におけるATV/r（リトナビルでブーストしたアタザナビル）とLPV/r（ロピナビル/リトナビル）の有効性および安全性を比較するために実施された多国籍・多施設オープンラベル無作為化試験で、期間は96週である。



試験目的

プライマリーエンドポイント:

- 48週時にHIV RNA < 50コピー/mLの患者の割合
 - 主要解析: ITT-Confirmed Virologic Response (CVR) – (NC=F)
 - 補足解析:
 - ITT-TLOVR
 - On-treatment-Virologic Response Observed Cases (OT-VROC)

主要目的:

- プライマリーエンドポイントに基づき, ATV/r 1日1回投与がLPV/r 1日2回投与に劣らないことを明らかにする
 - Δ -10%, ATV/r - LPV/r

セカンダリーエンドポイント:

- 免疫応答
- 安全性および忍容性
- 空腹時脂質の推移
- 耐性

治療開始時の患者背景

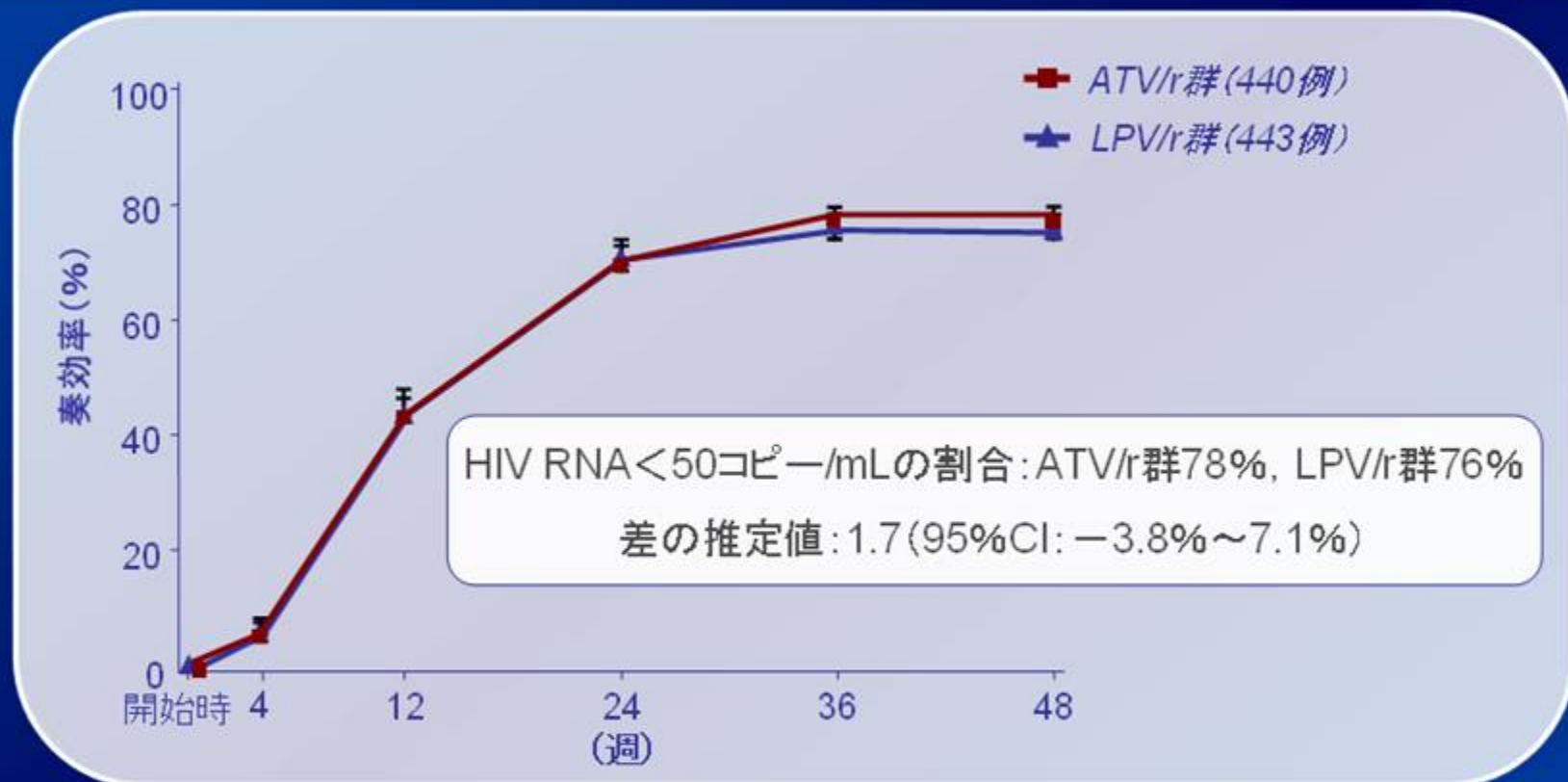
	ATV/r群 (440例)	LPV/r群 (443例)
年齢: 中央値 (範囲)	34 (19-72)	36 (19-71)
女性: 例数 (%)	138 (31)	139 (31)
CDC分類Class CのAIDS: 例数 (%)	19 (4)	24 (5)
HIV RNA log ₁₀ コピー/mL: 中央値 (範囲)	5.01 (2.60-5.88)	4.96 (3.32-5.88)
HIV RNA ≥ 100,000 コピー/mL: 例数 (%)	225 (51)	208 (47)
CD4細胞数/mm ³ : 中央値 (範囲)	205 (2-794)	204 (4-810)
CD4 < 50個/mm ³ : 例数 (%)	58 (13)	48 (11)
B型および/またはC型肝炎同時感染: 例数 (%)	61 (14)	51 (12)

48週時の患者内訳

	ATV/r群 (440例) 例数(%)	LPV/r群 (443例) 例数(%)
無作為時	440	443
治療実施	438 (99)	440 (99)
48週前に治療中断	39 (9)	58 (13)
有害事象	10 (2)	14 (3)
死亡	4 (< 1)	4 (< 1)
効果なし	5 (1)	8 (2)
追跡不能	6 (1)	6 (1)
アドヒアランス不能/不履行	6 (1)	9 (2)
同意撤回	4 (< 1)	13 (3)
その他 (妊娠, 試験クライテリアからの逸脱, その他)	4 (< 1)	4 (< 1)



有効性のプライマリーエンドポイント ITT-Confirmed Virologic Response (NC = F)



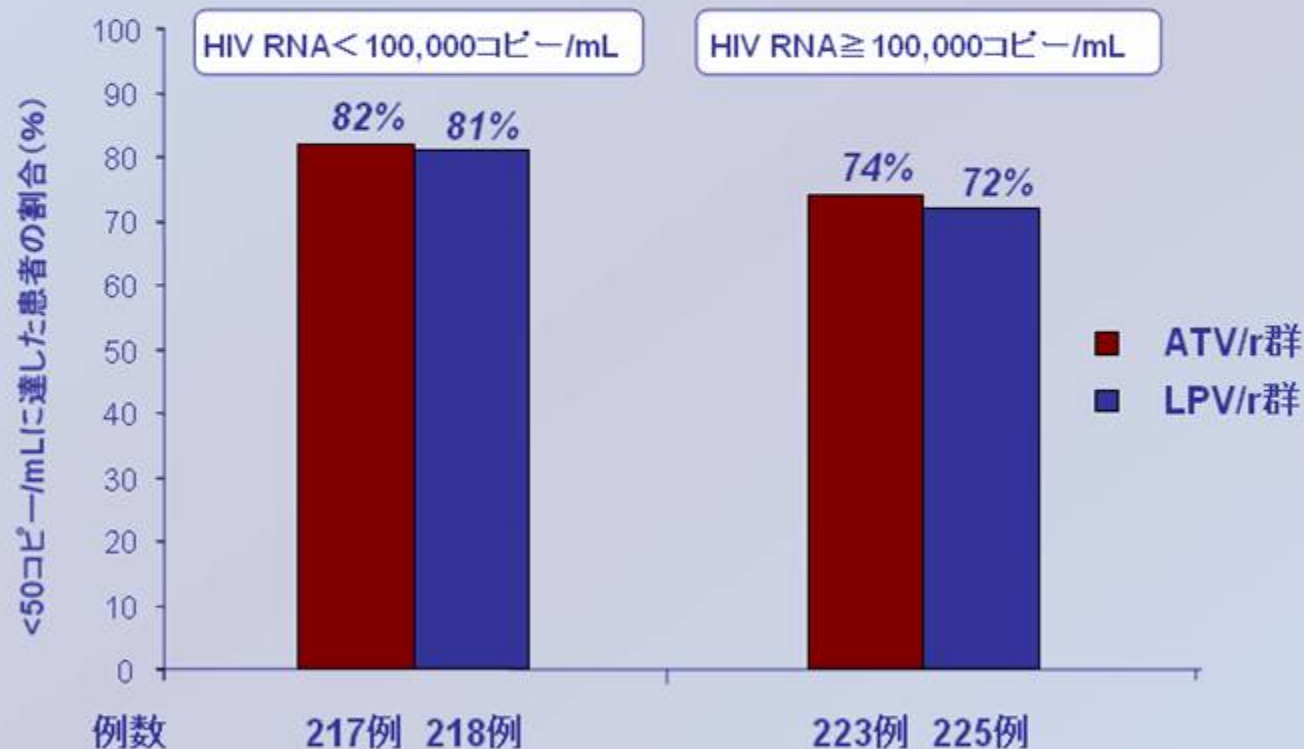
ATV/rの抗ウイルス効果はLPV/rに対し非劣性である

補足分析:

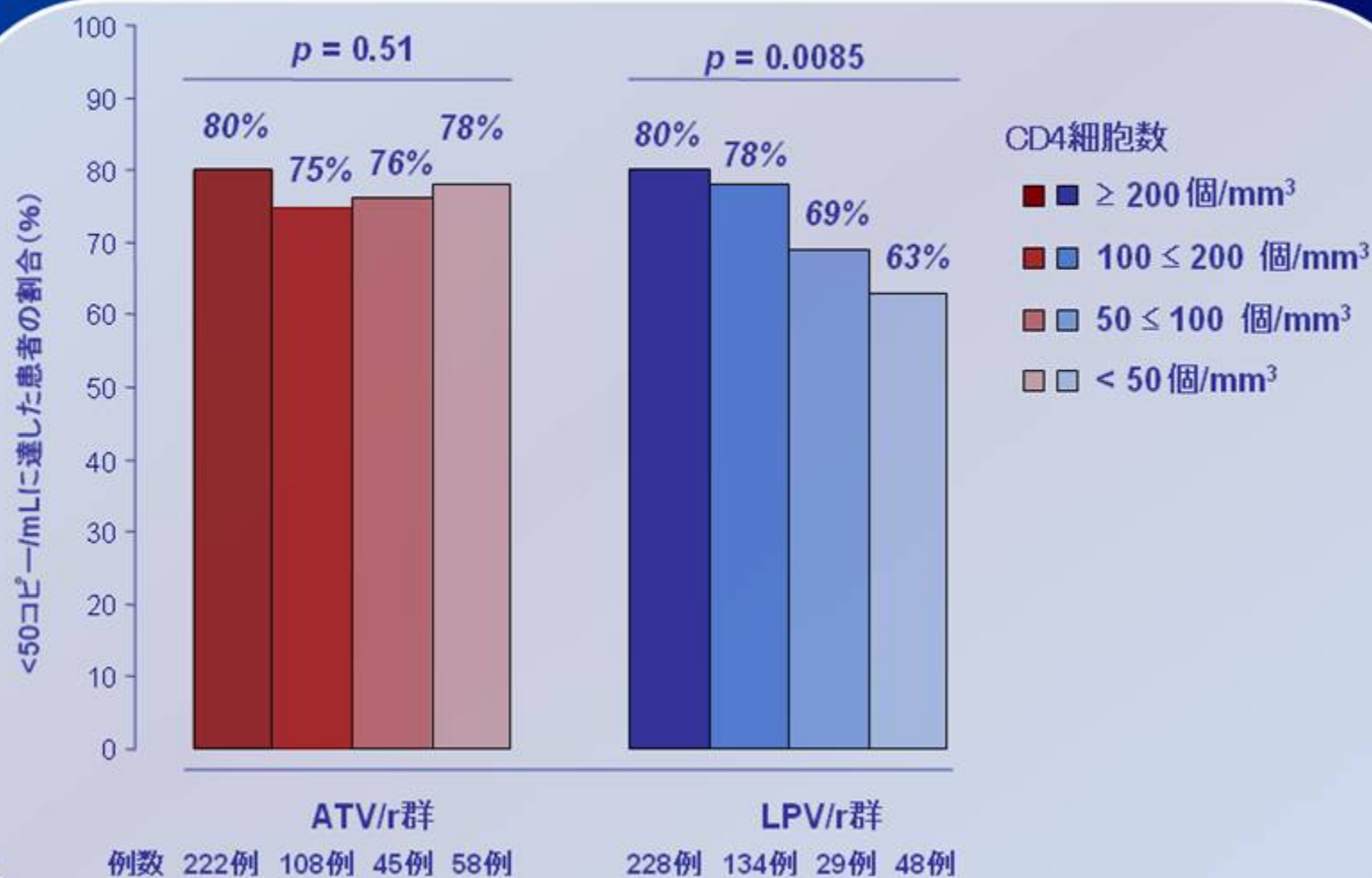
ITT-TLOVR: HIV RNA < 50コピー/mL: ATV/r群78%, LPV/r群76%; 1.9 (-3.6~7.4)

OT-VROC: HIV RNA < 50コピー/mL: ATV/r群84%, LPV/r群87%; -3.5 (-8.7~1.8)

HIVウィルス量で層別化したITT-Confirmed Virologic Response (NC=F)

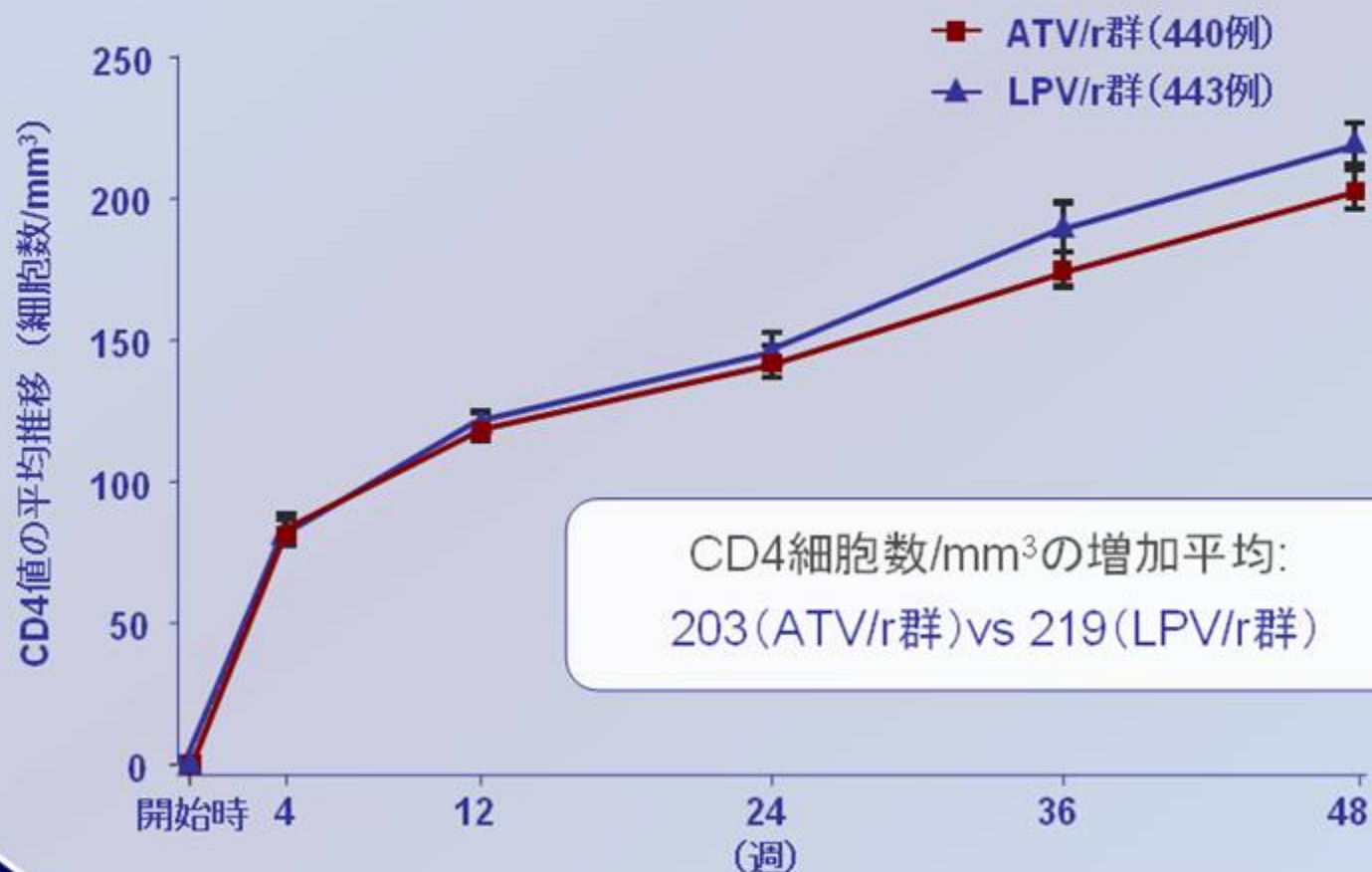


治療開始時のCD4細胞数別にみた奏効率： Post hoc解析



p値はCochran-Armitage検定により解析

CD4値の平均推移





有害事象のまとめ

		ATV/r群 (441例) 例数(%)	LPV/r群 (437例) 例数(%)
重篤な有害事象 (SAE)		51 (12)	42 (10)
治療に関連するGrade 2~4の全有害事象 ^a		115 (26)	129 (30)
Grade 2~4の治療に関連する3%以上の有害事象 ^{a, b}	黄疸	16 (4)	0
	悪心	17 (4)	33 (8)
	下痢	10 (2)	50 (11)
	発疹	14 (3)	9 (2)

- 全Gradeの腎性有害事象: 両群ともに2%

^a 48週を通して

^b 有害事象として報告された臨床検査値異常は除く

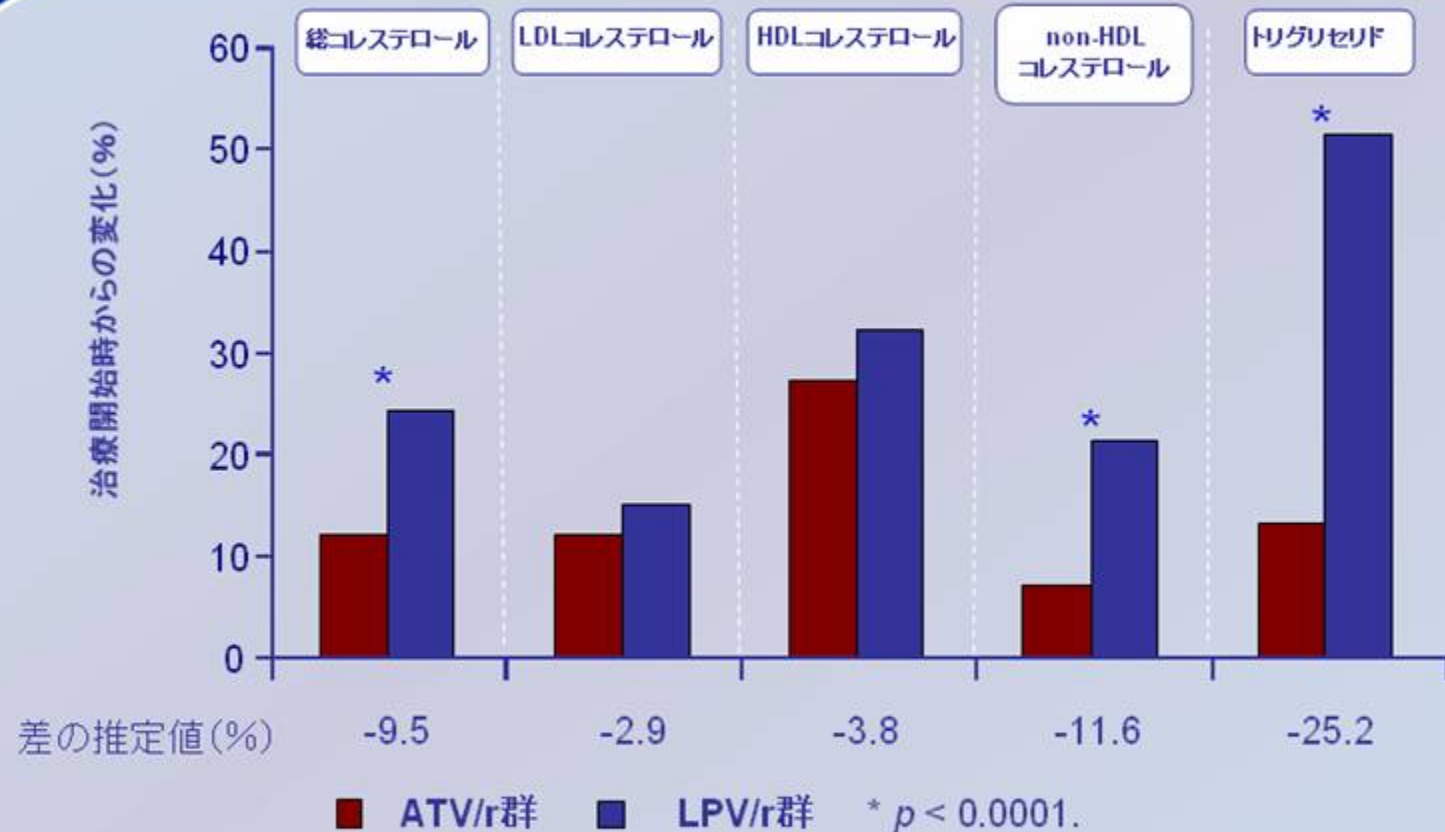


Grade 3~4の検査値異常

	ATV/r群 (441例) 例数(%)	LPV/r群 (437例) 例数(%)
総ビリルビン値上昇(> 2.5 × ULN)	146 (34)	1 (<1)
ALT上昇(> 5 × ULN)	8 (2)	6 (1)
AST上昇(> 5 × ULN)	9 (2)	2 (<1)
総コレステロール(\geq 240 mg/dL)	30 (7)	77 (18)
トリグリセリド(\geq 751 mg/dL)	2 (<1)	15 (4)
高血糖(\geq 251 mg/dL)	1 (<1)	1 (<1)

- 48週時における腎機能の治療開始時からの推移:
 - 平均血清クレアチニン: ATV/r群 +0.05 mg/dL, LPV/r群 +0.02 mg/dL
 - 平均クレアチニンクリアランス: 両群ともに1%減少

空腹時脂質の治療開始時からの平均変化(LOCF)



- 試験期間中に脂質低下療法を導入した患者はATV/r群2%, LPV/r群7%であった

結論

- 未治療患者に対するTDF/FTC併用によるATV/r 1日1回投与の抗ウイルス効果は、LPV/r 1日2回投与に対し非劣性であることが証明された。
- 病状が進行した患者に対しても、ATV/r投与はウイルス学的効果において高い有効性を示した。
- 両レジメンとも全般的に忍容性は良好で、治療中断率は低かった。
 - ATV/r群でもっとも多く報告されたのは黄疸と高ビリルビン血症であった。
 - LPV/r群で発生頻度が高かったのは悪心と下痢であった。
- LPV/rに比べ、ATV/rのほうが有意に脂質プロファイル(総コレステロール、トリグリセリド、non-HDLコレステロール)が良好であった。
- TDF/FTC併用によるATV/rの1日1回投与は、未治療患者に対する適切な治療選択肢の1つである。

謝辞

試験に参加および協力していただいた患者およびその家族に感謝します。
BMS試験チーム、研究者および共同研究者:

Argentina: Jorge Benetucci, Arnaldo Casiro, Isabel Casseti, Jorge Corral, Jorge Gálendez, Norma Luna, Sergio Lupo, Elida Pallone, Claudia Rodriguez

Australia: David Baker, Norman Roth, Cassy Workman

Austria: Norbert Vetter

Belgium: Jolanda Pelgrom

Brazil: Jose Luiz Andrade, Margareth Da Eira, Beatriz Grinsztejn, Rogerio De Jesus Pedro, Frederico Rangel, Roberto Zajdenverg

Canada: Jean-Guy Baril, Frederic Crouzat, Roger Leblanc, Cecile Tremblay

Chile: Luis Bavestrello Fernandez, Pablo Gaete Gutierrez, Luis Noriega, Carlos Perez

Columbia: Otto Sussmann

Costa Rica: Gisela Herrera

Dominican Republic: Ellen Koenig

France: Jean-Franco Bergmann, Pierre Dellamonica, Christine Katlama, Jean-Michel Molina, Daniel Vittecoq, Lawrence Weiss

Germany: Keikawus Arasteh, Gerd Faetkenheuer, Jürgen Rockstroh, Albrecht Stoehr

Guatemala: Eduardo Arathoon, Juan-Felipe Garcia, Carlos Mejia-Villatoro

Hong Kong: Patrick Li

Indonesia: Samsuridjal Djauzi

Italy: Andrea Antinori, Adriano Lazzarin, Antonella D'Arminio Monforte, Giovanni Penco, Vincenzo Vullo

Mexico: Martin Magana Aquino, Gerado Arnaya, Jaime Andrade-Villanueva, Duque Jorge, Juan Sierra, Juan Carlos Tinoco, Isidro Zavala

Netherlands: I.M. Hoepelman, S. Van Der Geest

Panama: Canton Alfredo, Nestor Sosa

Peru: Robinson Cabello, Juan Echevarria, Alberto La Rosa, Raul Salazar

Portugal: Francisco Antunes

Puerto Rico: Sonia Saavedra, Gladys Sepulveda

Singapore: Li Lin

Spain: Jose Arribas, Bonaventura Clotet, Jose Gatell, Pilar Miralles, Federico Pulido Ortega, Antonio Rivero, Ignacio Santos Gil, Jesus Santos Gonzalez

South Africa: Neal David, Cindy Firmhaber, D Johnson, Edrich Krantz, Gulam Latiff, Daniel Malan, Des Martin, Jennifer Pitt, Michele Zeier

Thailand: Ploenchai Chetchotisakd, Khuanchai Supparatpinyo

Taiwan: Szu-Min Hsieh, Yung-Ching Liu, Wing Wai Wong

United Kingdom: Jonathan Ainsworth, Margaret Johnson, Graeme Moyle, George Scullard, Ian Williams

United States: David Brand, Frederick Cruickshank, Edwin DeJesus, Cheryl McDonald, Robert Myers, Sujatta Reddy, Michael Sension, Douglas Ward

This BMS-supported study is also known as Study AI424138 and is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00272779

Molina et al, CROI 08, Presentation 37