

Focus on HIV

未治療の HIV-1 感染患者における アタザナビル/リトナビル1日1回投与と ロピナビル/リトナビル1日2回投与の比較: CASTLE Study 96週での有効性と安全性の結果

Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE Study

Jean-Michel Molina*, Jaime Andrade-Villanueva, Juan Echevarria, et al.
for the CASTLE Study Team

*Department of Infectious Diseases, Hospital Saint-Louis, AP-HP; University of Paris-Diderot, Paris, France

J Acquir Immune Defic Syndr 2010, 53: 323-332

監修 岡 慎一

独立行政法人 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター センター長

Keywords

抗レトロウイルス併用療法, HIV-1, アタザナビル/リトナビル,
未治療患者, CASTLE Study

CASTLE Studyでは、核酸系逆転写酵素阻害薬のテノホビル (TDF)/エムトリシタビン (FTC) をバックボーンドラッグとして固定し、キードラッグであるプロテアーゼ阻害薬のアタザナビル (ATV)/リトナビル (RTV) とロピナビル (LPV)/RTV の有効性と安全性が比較・検討されました。本試験の中間報告は、2008年2月に米国・ボストンで開催された第15回レトロウイルスと日和見感染症会議 (CROI 2008) で発表され、その後、*Lancet* 誌 (*Lancet* 2008, Aug 23; 372: 604-606) に「CASTLE Study 48週の結果」として掲載されました。

本冊子では、*J Acquir Immune Defic Syndr* に掲載された「CASTLE Study 96週の結果」の要旨をまとめ、監修の岡 慎一先生よりコメントを載せました。



未治療の HIV-1 感染患者における アタザナビル/リトナビル1日1回投与と ロピナビル/リトナビル1日2回投与の比較: CASTLE Study 96週での有効性と安全性の結果

はじめに

HIV-1 感染症に対する多剤併用療法(HAART: highly active antiretroviral therapy) によって AIDS 発症率・死亡率は減少してきており, HAART に用いられる治療レジメンの一部は今後も長期にわたって使用し続けられることになる。

未治療 HIV-1 感染患者の HAART に推奨されているのは, 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤に, リトナビル (RTV) でブーストしたプロテアーゼ阻害薬 (PI) または非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) 1 剤を加えた 3 剤以上の併用療法である。

RTV でブーストした PI を比較した試験の報告では, 抗レトロウイルス薬未治療 HIV-1 感染患者において, ホスアンプレナビル (FPV) とロピナビル (LPV), ダルナビル (DRV) と LPV, アタザナビル (ATV) と LPV, サキナビル (SQV) と LPV は, それぞれ 48 週の有効性は同様であることが示されている。したがって, 有効性だけでは薬剤選択の決め手とはならず, 忍容性や耐性, 毒性なども重要な治療を選択するうえでの留意点となる。さらに, 有効性と安全性に加えて, アドヒアランス, ひいては治療アウトカムに影響を与える錠剤数や投与回数なども考慮すべき要素となる。

これまでの HAART レジメンに関するほとんどの臨床試験は, 主要評価項目として 48 週の結果を報告している。しかし, HAART の持続的な効果, 忍容性, QOL を考えるうえで, 最初の 1 年以降のデータが重要である。CASTLE Study (BMS AI424-138) では, 未治療の HIV-1 感染患者における ATV/RTV 1 日 1 回投与と LPV/RTV 1 日 2 回投与を比較し, ATV/RTV 併用療法の長期有効性と安全性を評価する目的で, 96 週の長期追跡結果を報告する。

方法

対象は 18 歳以上, 抗レトロウイルス薬未治療の患者

とした。2005 年 11 月～2006 年 6 月に 29 カ国の 134 施設で登録され, GCP (Good Clinical Practice) に準拠した。

治療は, 1 日 1 回のテノホビル (TDF)/エムトリシタビン (FTC) 300/200 mg 配合剤をバックボンドラッグに, オープンラベルにて ATV/RTV (300/100 mg 1 日 1 回投与) あるいは LPV/RTV (1 回 400/100 mg を 1 日 2 回投与) をキードラッグとして, 96 週にわたる長期の臨床効果と安全性を比較した。

主要評価項目は, 48 週目に HIV RNA 量 50 コピー/mL 未満を達成した患者の割合とした。

二次評価項目は, 96 週目に HIV RNA 量 50 コピー/mL 未満を達成した患者の割合, 48 週目も 96 週目も HIV RNA 量が 400 コピー/mL 未満であった患者の割合, ベースラインから 96 週までの CD4 細胞数の変化, 96 週での HIV RNA の減少量, およびウイルス学的失敗例の抗レトロウイルス耐性プロファイルとした。また, 96 週にわたる試験レジメンへのアドヒアランスを評価した。

安全性の評価項目は, 有害事象, 有害事象による中止, 臨床検査値異常の発現頻度, およびベースラインから 96 週までの空腹時脂質値変化とした。

LPV/RTV 群では 48 週以後, ソフトカプセルから錠剤へ変更可能とした。有効性の評価は ITT (intention to treat) 解析で, 安全性は AT (as-treated) 解析で行った。

結果

患者背景と患者配分

対象 883 例を, ATV/RTV 群 440 例と LPV/RTV 群 443 例の 2 群に無作為に割り付けた。実際に試験治療を受けたのはそれぞれ 438 例と 440 例であった。

96 週までの有害事象による中止例は, ATV/RTV 群 438 例中 72 例 (16%), LPV/RTV 群 440 例中 95 例 (22%) であった。

有効性

48 週目では, ATV/RTV 群, LPV/RTV 群とも主要

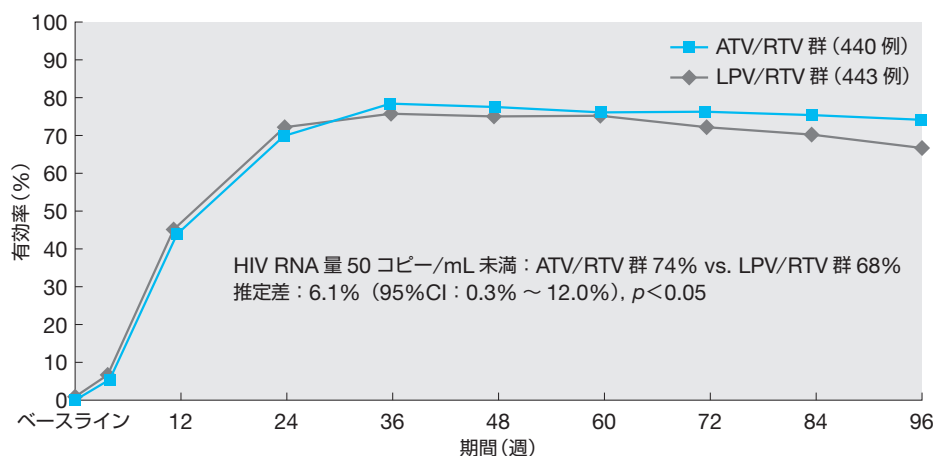


図1 96週目の HIV RNA 量 50 コピー/mL 未満達成患者の割合 (ITT; CVR, NC=F 解析)^{※1}

ITT: intention to treat, CVR: confirmed virologic response, NC=F: non-completer=failure

評価項目達成患者の割合は同等で、ATV/RTV の LPV/RTV に対する非劣性が示された。

96週目には、ITT 解析で ATV/RTV 群の 74% が HIV-1 RNA 量 50 コピー/mL 未満を達成し、LPV/RTV 群の 68% よりも有意に ($p < 0.05$) 高かった (図1)。

HIV RNA 量 400 コピー/mL 未満の患者の割合は、ATV/RTV 群 80%、LPV/RTV 群 74% で、推定差は 5.1% (95% CI: -0.4% ~ 10.6%) であった。また、ベースラインの HIV RNA 量により層別した有効性は、10 万コピー/mL 未満の患者群および 10 万コピー/mL 以上の患者群のいずれにおいても 50 コピー/mL 未満を達成した患者の割合は、ATV/RTV 群で LPV/RTV 群より高かった (図2)。

ベースラインから 96 週までの HIV RNA の減少量は、両群間で差がなかった (ATV/RTV 群 3.21 vs. LPV/RTV 群 3.19 \log_{10} コピー/mL)。ベースラインから 96 週までの CD4 細胞数の平均増加数も両群で同等であった (ATV/RTV 群 268 vs. LPV/RTV 群 290 μL)。

ベースラインの CD4 細胞数により層別した有効性は、いずれのサブグループでも一貫して ATV/RTV 群で LPV/RTV 群よりも高かった (図3)。

また、ベースラインの HIV RNA 量が 10 万コピー/mL 以上で、かつ CD4 細胞数が 100 μL 未満の患者群においても、ATV/RTV 群の有効率は LPV/RTV 群より高かった (71% 対 61%)。

耐性

96 週までのウイルス学的失敗例 (HIV RNA 量 400 コピー/mL 以上) は、ATV/RTV 群 438 例中 28 例 (6%)、

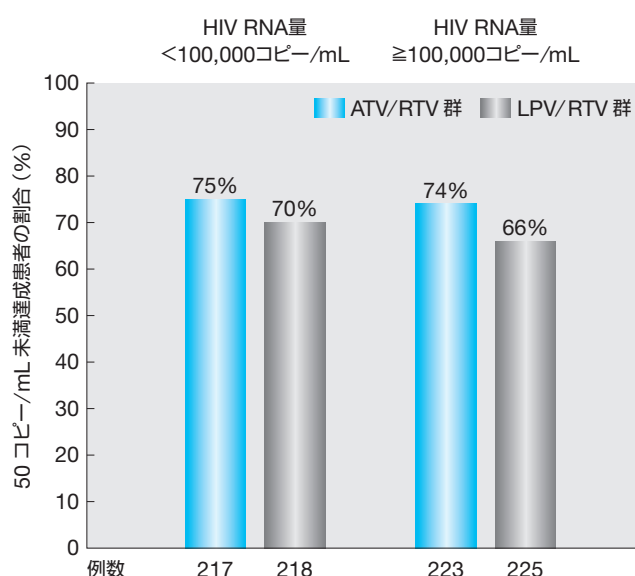


図2 ベースラインの HIV RNA 量別に見た 96 週目の HIV RNA 量 50 コピー/mL 未満達成患者の割合 (ITT; CVR, NC=F 解析)^{※2}

LPV/RTV 群 443 例中 29 例 (7%) と同等であった (ベースラインで PI 治療に表現型耐性のない患者において)。なお、48 週目までのウイルス学的失敗例のうち ATV/RTV 群の 11 例と LPV/RTV 群の 8 例は、96 週目にはウイルス学的失敗の基準から外れた。また、ベースラインで治療 PI に耐性なかった患者で 48 週目または 96 週目にウイルス学的失敗となった患者のうち、3 例にメジャーまたはマイナー変異が生じた。

アドヒアランス

両群ともアドヒアランスは高く、96 週にわたって 80 ~ 88% の対象患者が治療レジメンの服用を遵守していた (96 週目のアドヒアランスは ATV/RTV 群 82%、LPV/RTV 群 84%)。

※1, ※2: 原著 Fig. 2, Fig. 3 より引用

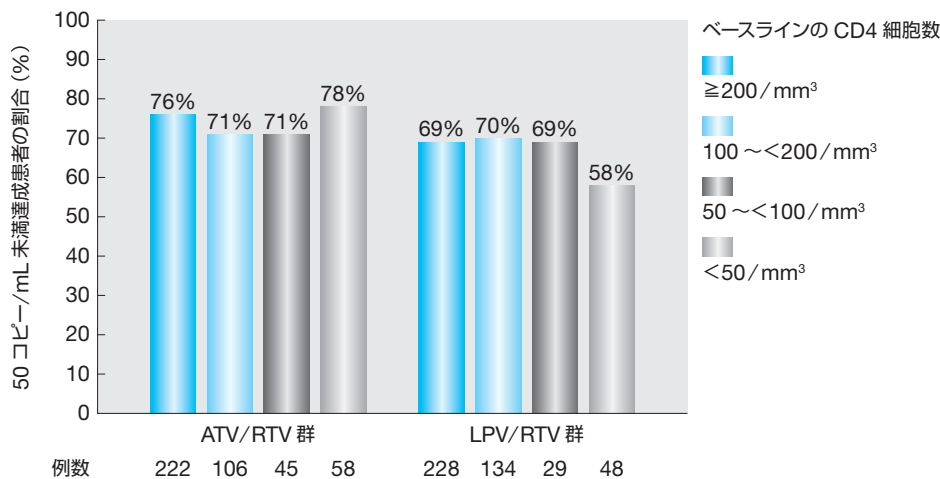


図3 ベースラインの CD4 細胞数別にみた 96 週目の HIV RNA 量 50 コピー/mL 未満達成患者の割合 (ITT; CVR, NC=F 解析)^{*1}

安全性

安全性の解析は総計 878 例で行った (ATV/RTV 群 441 例・LPV/RTV 群 437 例)。想定外のイベントの発生はなく、有害事象の多くは治療の妨げとはならず、その程度は軽度ないし中等度であった。

重篤な有害事象は ATV/RTV 群の 14% と LPV/RTV 群の 11% で報告されたが、個々の発生頻度は 1% 未満で、試験治療薬剤に関連すると考えられるものはわずかであった。

全体を通して、Grade 2～4 の治療関連有害事象の発現頻度は、ATV/RTV 群 30%、LPV/RTV 群 32% であった (表 1)。両群の 2% 未満の患者で報告された有害事象は試験治療薬剤に関連するとは考えにくかった。

LPV/RTV 群では、ATV/RTV 群に比べて消化器障害が多く、止瀉薬の使用を要した者が多かった (24% 対 12%)。肝胆系の有害事象は LPV/RTV 群よりも ATV/RTV 群で多かった。

ATV/RTV 群で 3 例が黄疸・高ビリルビン血症のために 48 週までに治療を中止し、LPV/RTV 群では高ビリルビン血症のために治療を中止した症例はなかった。腎臓系の副作用による投与中止が各群 1 例ずつあった (ATV/RTV 群でファンコニ症候群、LPV/RTV 群で蛋白尿)。

Grade 3～4 の臨床検査値異常の頻度を表 2 に示す。総ビリルビン値の上昇は LPV/RTV 群 (1% 未満) よりも ATV/RTV 群 (44%) で多くみられた。ALT 値上昇は ATV/RTV 群の 3% と LPV/RTV 群の 2% で報告

表 1 Grade 2～4 の有害事象 (96 週を通して)^{*2}

	ATV/RTV 群 (441 例) 例数 (%)	LPV/RTV 群 (437 例) 例数 (%)
2% 以上の患者にみられた Grade 2～4 の有害事象		
全有害事象	283 (64)	282 (65)
気管支炎	17 (4)	15 (3)
鼻咽頭炎	15 (3)	19 (4)
带状疱疹	13 (3)	15 (3)
上気道感染症	13 (3)	21 (5)
インフルエンザ	10 (2)	15 (3)
胃腸炎	9 (2)	5 (1)
咽頭炎	9 (2)	5 (1)
扁桃炎	9 (2)	4 (< 1)
尿路感染症	9 (2)	11 (3)
副鼻腔炎	7 (2)	9 (2)
肺炎	3 (< 1)	10 (2)
下痢	30 (7)	73 (17)
悪心	23 (5)	37 (8)
嘔吐	15 (3)	18 (4)
腹痛	11 (2)	12 (3)
高ビリルビン血症	33 (7)	2 (< 1)
黄疸	18 (4)	0
頭痛	28 (6)	22 (5)
背部痛	16 (4)	5 (1)
発疹	13 (3)	8 (2)
抑うつ	12 (3)	7 (2)
発熱	9 (2)	13 (3)
Grade 2～4 の治療関連有害事象		
全体 (96 週を通して)	133 (30)	140 (32)
そのうち 2% 以上の患者にみられたもの		
高ビリルビン血症	33 (7)	1 (< 1)
黄疸	18 (4)	0
悪心	18 (4)	33 (8)
下痢	11 (2)	54 (12)*
頭痛	6 (1)	9 (2)
発疹	10 (2)	4 (< 1)

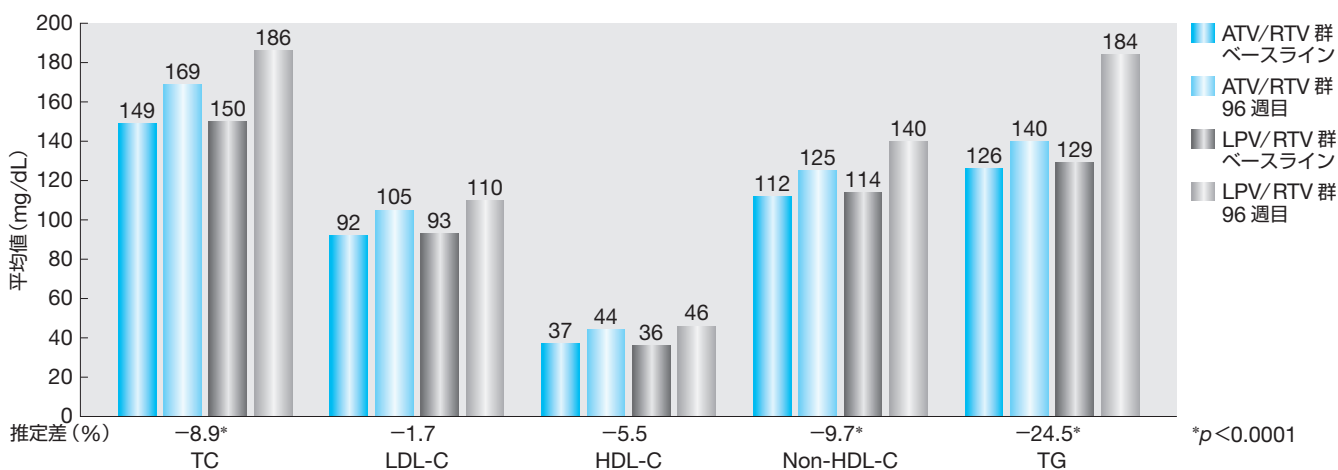
*48 週～96 週の間 LPV/RTV を錠剤に変更した患者 (39 例) では 0%。変更後の下痢 (全 Grade) は 39 例中 1 例 (3%) に報告された。

された。AST 値上昇は ATV/RTV 群 3%、LPV/RTV 群 1% にみられた。血清クレアチニン値上昇は両群とも 1% 未満であった。また、CCr (クレアチニンクリア

表2 Grade 3～4の臨床検査値異常(96週を通して)*1

	ATV/RTV 群 (441例) 例数 (%)	LPV/RTV 群 (437例) 例数 (%)
総ビリルビン値上昇 (> 2.5×ULN)	192/435 (44)	3/431 (< 1)
ALT 値上昇 (> 5×ULN)	11/435 (3)	7/431 (2)
AST 値上昇 (> 5×ULN)	11/435 (3)	5/430 (1)
総コレステロール値 (≥ 240 mg/dL)	47/434 (11)	108/428 (25)
トリグリセリド値 (≥ 751 mg/dL)	3/434 (< 1)	18/428 (4)
高血糖 (≥ 251 mg/dL)	3/434 (< 1)	2/428 (< 1)
クレアチニン値 (3.1～6×ULN)	1/435 (< 1)	2/431 (< 1)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ULN: upper limit of normal



TC: 総コレステロール, LDL-C: 低比重リポ蛋白コレステロール, HDL-C: 高比重リポ蛋白コレステロール, TG: トリグリセリド

図4 ベースラインおよび96週目の平均空腹時脂質値*2

ランス)のベースラインからの変化率は、ATV/RTV 群で-1%、LPV/RTV 群で-2%であり、96週目までに50%以上低下した症例はATV/RTV 群ではなく、LPV/RTV 群では1%未満であった。

脂質変化については、空腹時の総コレステロール(TC)値、non-HDL-コレステロール(C)値およびトリグリセリド(TG)値のいずれについてもベースラインから96週までの変化率はLPV/RTV 群のほうがATV/RTV 群よりも有意に高かった($p < 0.0001$, 図4)。LDL-C値の変化は両群同等であった。NCEP(National Cholesterol Education Program) Adult Treatment Panel IIIの定義による96週目の脂質プロファイルは、LPV/RTV 群よりもATV/RTV 群のほうが至適評価基準に近かった。

NCEP評価基準による1項目以上の危険因子上昇は、TC値でATV/RTV 群16%、LPV/RTV 群29%、LDL-C値でそれぞれ32%、40%、TG値で23%、49%であった。また、TC/HDL-C比5以上の患者の割合は、ATV/RTV

群ではベースラインの23%から96週目には17%に低下した。LPV/RTV 群では、ベースラインも96週目も27%と変わらなかった。さらに、試験治療開始後に脂質低下療法を始めた症例は、ATV/RTV 群(2%)がLPV/RTV 群(9%)よりも少なかった。

結語

長期比較試験 CASTLE Study の成績から、HIV-1感染患者に対して推奨される第一選択レジメンとして、1日1回ATV/RTV 投与の意義が確認された。ATV/RTV レジメンは1日2回LPV/RTV 投与に非劣性であるだけでなく、より望ましい安全性をもち、また注目すべきことに、脂質プロファイルへの影響の面でも優れている。したがって、このレジメンは抗レトロウイルス薬未治療のHIV-1感染患者に適した治療選択肢であり、特にCD4細胞数が少なくHIV RNA量が多い進行患者群においても高い有効性が期待できる。

*1, *2: 原著 Table 5, Fig. 5より引用

*掲載の図表は原著出版社より許諾を得て引用しております。

Editor's Comment

岡 慎一

独立行政法人 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター センター長

2009年12月の米国 DHHS (Department of Health and Human Services) ガイドラインで、多くの薬剤が初回治療の第一選択薬から整理されるなか、リトナビルでブーストした1日1回のアタザナビルは、初回治療の第一選択薬として残った。アタザナビルの位置づけを上げたのは、今回の CASTLE Study と今回紹介した臨床試験ではないが ACTG 5202 試験である。

ACTG 5202 試験は、バックボーンをテノホビル/エムトリシタビンもしくはアバカビル/ラミブジンに、キードラッグをエファビレンツもしくはリトナビルでブーストしたアタザナビルとする4群(いずれの治療法も1日1回投与)の無作為割り付け試験である。こちらの試験では、エファビレンツ群とアタザナビル群の有効性に差はなく、エファビレンツの臨床効果と同等との評価を得ている。

最近の抗ウイルス薬は、臨床的な抗ウイルス効果にはそれほど大きな差はない。そうなってくると、長期的にみた場合に治療効果に一番大きな影響を与えるのは、服薬の利便性と自覚的な副作用の有無である。今回の初回未治療患者に対する、テノホビル/エムトリシタビンを固定してアタザナビル1日1回とロピナビル1日2回の96週での有効性と安全性をみる CASTLE Study は、まさにこの点を検討したものである。結果は、48週から96週になるにしたがい、ロピナビル群の治療失敗例が増えてくる。これは、治療が長期になればなるほど治療の利便性(1日1回)の影響が出てくることを意味しているのであろう。

副作用のデータは、おおよそ予想ができるもので、アタザナビル群には高ビリルビン血症が多く、ロピナビル群には脂質代謝異常が多いというものであり、カプセル剤であった頃のロピナビル群に下痢の副作用が多かった。将来的な血管障害のリスクが強調されるなか、脂質代謝異常の問題が大きくなりつつある。

抗ウイルス効果が高いだけでなく、副作用や服薬の利便性までもが治療ガイドラインに反映されるようになってきていることは事実である。アタザナビルも高ビリルビン血症という副作用がある。この点は、さらに長期的な観察が必要である。また、より良い治療法の開発に向け、ダルナビルやラルテグラビルを含んだ第一選択薬を比較する新たな臨床試験が行われていくと思われる。今後も、重要な臨床試験の結果には目が離せない。