

平成 19 年度  
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究  
－平成 19 年度 総括・分担研究報告書－

主任研究者 立川 夏夫

平成 20(2008)年 3 月

## まえがき

抗 HIV 療法の進歩は HAART (Highly active antiretroviral therapy) という言葉で代表される。抗 HIV 治療の進歩により、HIV 感染症は「致死性疾患」から「管理可能な慢性疾患」に変貌している。

しかし、臨床に関わる人間としては、永続的な改善は必須である。それは大きく 2 つに分けることができる。①は長期化する抗 HIV 療法に対する副作用の問題である。②は、実は、新規に HIV 感染症が判明する患者の約 3 分の 1 が、未だに AIDS を発症している、という問題である。

1 つめの「抗 HIV 療法に対する副作用の問題」に関しては、今後最も重要である抗 HIV 薬 (tenofovir と atazanavir) を研究対象とした。新潟大学田邊嘉也先生には tenofovir の副作用に関する研究を担当していただいた。副作用は人種差の大きい部分であり、日本人における副作用の検討は不可欠である。Tenofovir は今後 10 年以上使用される可能性があり、この研究が患者・医療者に与える情報の貴重さは言葉に言い表わせない程である。長崎大学安岡彰先生は atazanavir の副作用対策を研究されており、今回当研究班に参加させていただいた。日本オリジナルの非常に期待される研究である。

2 つめの「AIDS の問題」に関しては、現在でも最も頻度の高いニューモシスチス肺炎の治療と最も患者の生命予後に関連する悪性リンパ腫の治療の問題を研究対象とした。ニューモシスチス肺炎の治療法の検討は立川夏夫が担当した。悪性リンパ腫の治療に関しては、現在本邦において最も精力的に治療している医療機関の 1 つである国立国際医療センター血液内科萩原将太郎先生に担当していただいた。萩原将先生は国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターと協力し、悪性リンパ腫の治療を先導されている。萩原将先生の指導の下、初発の悪性リンパ腫の治療はかなり良い結果が得られている。現在では、初回治療失敗時の salvage 療法が臨床での問題点として浮上している。萩原将先生は自家末梢血幹細胞移植による治療法の確立に従事されている。

本年度は初年度であり、すべての研究が開始された段階である。そのため本年度の結果として研究の目的・方法とともに、進行している臨床研究のプロトコールを提示し、報告にかえさせていただく。

2008 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業  
HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究

主任研究者 立川 夏夫

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長

## HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究

研究者名	分担	所属	役職
立川 夏夫	主任研究者	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター	医療情報室長
田邊 嘉也	分担研究者	新潟大学医歯学総合研究科臨床感染制御分野	助手
安岡 彰	分担研究者	長崎大学附属病院感染制御教育センター	教授
萩原将太郎	分担研究者	国立国際医療センター 血液内科	医長

## 目次

### 総括研究報告書

#### HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究.....7

主任研究者：立川 夏夫（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）

分担研究者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合研究科臨床感染制御分野 助手）

安岡 彰（長崎大学附属病院感染制御教育センター 教授）

萩原将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長） 分担研究報告書

### 分担研究報告書

#### Tenofovir を含む抗 HIV 療法の効果と副作用の評価.....11

分担研究者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合研究科臨床感染制御分野 助手）

#### Atazanavir による高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果.....49

分担研究者：安岡 彰（長崎大学附属病院感染制御教育センター 教授）

#### ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討.....101

分担研究者：立川 夏夫（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）

#### AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討.....103

分担研究者：萩原将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長）

# HAART の長期的副作用対策・ 長期予後に関する研究 (H19 - エイズ - 一般 - 002)

主任研究者：

立川 夏夫 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長)

分担研究者：

田邊 嘉也 (新潟大学医歯学総合研究科臨床感染制御分野 助手)

安岡 彰 (長崎大学附属病院感染制御教育センター 教授)

萩原将太郎 (国立国際医療センター血液内科 医長)

## 1. 研究の要約

現在、HIV 感染症の予後は改善された。しかし (1) 抗 HIV 療法の長期化での問題点と (2) 日和見感染症の治療上の問題点は残っている。(1) に対しては① tenofovir を含む治療の効果と副作用の評価と② atazanavir 使用時の高ビリルビン血症に対するウルソ酸の効果というテーマを設定した。(2) に対しては① 悪性リンパ腫の治療法の開発と②ニューモシスチス肺炎の治療法の改善というテーマを設定した。

## 2. 研究の概要

Tenofovir (TDF) と atazanavir (ATV) は最も頻用される抗 HIV 薬である。治療長期化に関する研究として、副作用にポイントを置いてこの 2 薬剤を研究対象とした。またニューモシスチス肺炎と AIDS 悪性リンパ腫は HAART 時代においても重要な日和見疾患である。更なる治療法の開発にポイントをおいてこの 2 疾患を研究対象とした。

### 課題 1 Tenofovir を含む抗 HIV 療法の効果と副作用の評価

TDF は副作用が少ないとされているが、腎障害は危惧され、その真実は不明である。本邦でも TDF が原因と考えられる重篤な腎不全が報告されている (2006 年エイズ学会でも 4 報告)。特に日本人 (アジア人) での TDF の腎障害の頻度、程度等に関する情報は整理

されていない。これを明確化することが本研究の目標である。

### 課題 2 Atazanavir による高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果

ATV は優れたプロテアーゼ阻害剤であるが、高ビリルビン血症の副作用がある (当センターでは 75% に高ビリルビン血症を合併)。ウルソデオキシコール酸は肝障害に対する薬剤として臨床で頻用されている。複数の患者に偶発的に ATV とウルソデオキシコール酸が併用されたところ、持続していた高ビリルビン血症が正常化した。本研究の目標は「ウルソデオキシコール酸併用により ATV 時の高ビリルビン血症が改善するのか」ということである。

### 課題 3 ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討

ニューモシスチス肺炎は現在でも重要な疾患である。実はこの治療は不完全である。標準治療である ST 合剤 (trimethoprim 換算 15mg/kg/日) には副作用が多く、治療中断率が非常に高い (当センターでは中断率は 67%)。

本研究の目標は「臨床症状が重篤ではない軽症から中等度ニューモシスチス肺炎患者に対して ST 合剤減量治療 (trimethoprim 換算 12mg/kg/日) の可能性を検討」する。

#### 課題 4 AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討

AIDS 悪性リンパ腫は致死的疾患であったが、治療の進歩により、初回化学療法は約 70%で成功が期待できる。逆にいうと 30%はまだ致死的である。この難治症例に対して自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の可能性を検討するのが本研究である。

### 3. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点

#### 課題 1 Tenofovir を含む抗 HIV 療法の効果と副作用の評価

##### 目的：

TDF を含む抗 HIV 療法での腎障害の頻度、程度を評価する。

##### 必要性：

TDF での腎障害の profile は把握されていない。

##### 独創的な点：

国内においてこの関連の研究はない。国外においてはすでに報告はあるが、その結果は前述の通り臨床現場の印象とかけ離れている。日本人（アジア人）でのデータは国内にも国外にもない。薬剤使用前に副作用の合併予知が可能となると世界的なインパクトは高い

#### 課題 2 Atazanavir による高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果

##### 目的：

ATV を含む抗 HIV 療法に合併する高ビリルビン血症がウルソデオキシコール酸で改善するか。

##### 必要性：

患者の QOL を高めるため。

##### 独創的な点：

世界的に非常に独創的である。ウルソデオキシコール酸の使用経験の多い日本に非常に有利な研究である。この方法は国内にも国外にも全くない、安価・安全な解決法となりうる。

#### 課題 3 ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討

##### 目的：

軽症から中等度ニューモシスチス肺炎患者が ST 合剤減量治療（trimethoprim 換算 12mg/kg/日）で治療可か。

##### 必要性：

従来の治療法（15mg/kg/日）では約 70%が副作用のため治療を完遂できない。

##### 独創的な点：

多くの臨床医が「既に完成したガイドラインである」と錯覚していると思われる。非常に挑戦的な研究である。この試みは国内にも国外にもない。この方法が確立すると、外来治療がより可能となり、医療経済的にも意味がある。

#### 課題 4 AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討

##### 目的：

初回の化学療法に失敗した AIDS 悪性リンパ腫患者に対して「ESHAP ± R 後の MEAM による自己末梢血幹細胞移植」が可能か。

##### 必要性：

この疾患は約 30%はまだ致死的である。Salvage 治療が必要であるが、現在では明確な方法はない。

##### 独創的な点：

国内においてこの関連の研究はない。国外には 1 報あるが、今回の研究は salvage 療法時に使用する薬剤を決定して開始する。このような報告は世界的にもない。独創的な研究である。この試みは国内にも世界にもない。この方法が確立すると、AIDS 悪性リンパ腫患者の救命率がさらに高くなる。

### 4. 期待される成果

#### 課題 1

期待される成果：腎障害の全体像が患者・医療者に明確化する。関連があれば腎障害を予見する因子（腎疾患の病歴、体重、併用薬剤、治療開始後 4～8 週後の尿中  $\beta$  2microglobulin やリンに関する %TRP）の同定が可能である。予測要因としては①である。

#### 課題 2

期待される成果：ウルソデオキシコール酸による高ビリルビン血症の正常化。それによる患者の QOL 改善が期待される。

#### 課題 3

期待される成果：従来より高い治療完遂率が期待しうる。この結果より、外来治療の可能性と重症ニューモシスチス肺炎患者への適応の可能性が見えてくる。

#### 課題 4

期待される成果：自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法が 30%以上で可能であることが期待される。

## 5. 研究計画・方法

### (1) Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価：

研究方法としては、最も臨床的に情報価値の高い prospective study かつ無作為割付、多施設共同試験とした。ガイドラインに従った抗HIV療法を施行するため他薬剤による副作用の存在も考えなければならない。このため atazanavir/ritonavir を固定し、tenofovir と abacavir とを比較することで、tenofovir の効果と副作用を検討する方法とした。Tenofovir は emtricitabin との合剤で truvada を使用し、abacavir は lamivudine との合剤で epzicom を使用することとした。両群で 240 例を検討する。初年度で既に 9 施設での倫理委員会承認を得ており、症例登録の開始されている。2 年度、3 年度の前半で達成可能と考えられる。

### (2) Atazanavir による高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果：

(1)と同様、最も臨床的に情報価値の高い prospective study かつ多施設共同試験とした。研究の内容より無作為割付はなじまないと判断した。方法としては atazanavir を 1 年以上継続している 25 症例を対象に、ウルソデオキシコール酸 600mg/日を 3 ヶ月投与し、投与前、投与中、投与後の血中総ビリルビン値および抗ウイルス療法の治療効果を観察し、本剤による総ビリルビン低下効果、有害事象発生の有無、抗ウイルス療法に対する影響の有無を検討することとした。初年度で既に 2 施設での倫理委員会承認を得ており、症例登録の開始の予定である。2 年度中に 25 症例は達成可能と考えられる。

### (3) ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討：

上記同様、最も臨床的に情報価値の高い prospective study かつ無作為割付、多施設共同試験を目標とする。しかしニューモシスチス肺炎治療に使用する標準薬である sulfamethoxazole/trimethoprim (ST 合剤) の減量に関しては、多施設との協議の結果、多施設での了解を得るにはまだ evidence が乏しいとの判断となった。Trimethoprim 換算で本来のガイドライン 15mg/kg/日から 12mg/kg/日の段階を経て、10mg/kg/日を試みる 2 段階方式とすることとした。初年度でプロトコルを確定した。2 年度中に phasell として 12mg/kg/日の量で 10 症例を pilot study として開始する。3 年度には 10mg/kg/日を試みる。

### (4) AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討：

方法は、難治性再発性 AIDS 関連悪性リンパ腫に対して、改良 ESAP ± rituximab による salvage 療法を行い、部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、MEAM 療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を行う、という内容である。Primary endpoint は 2 年生存率。Secondary endpoints は移植後 100 日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4 の数、HIV ウイルス量等で判定することとした。初年度で既に倫理委員会承認を得ており、症例登録の開始されている。2 年度には他施設での参加も予定している。3 年度までに 15 症例を予定している。

## 6. 倫理面への配慮

文科省・厚労省の疫学倫理ガイドラインに従って全ての研究を行う。研究は参加する全ての医療機関で倫理委員会の承認を得ることとする。対象となる全ての患者に対して説明文書を用いた十分な説明の後、文書による同意を得る。また全ての研究結果において、個人が特定できるような情報は省くこととする。血液等検体の扱いに関しても、感染防止の注意に加える。研究成果は迅速に HIV 感染者に還元出来るよう努める。

## 7. 発表業績等

主任研究者：立川 夏夫

欧文

- Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, **Tachikawa N**, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipodystrophy. Intern Med. 2007;46(7):359-62. Epub 2007 Apr 2.
- Katano H, Sato Y, Hoshino S, **Tachikawa N**, Oka S, Morishita Y, Ishida T, Watanabe T, Rom WN, Mori S, Sata T, Weiden MD, Hoshino Y. Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. Microbes Infect. 2007 Nov-Dec;9(14-15):1581-9. Epub 2007 Sep 14.
- Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, **Tachikawa N**, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. AIDS. 2007 Jan 11;21(2):264-5.

**和 文**

1. 立川 夏夫. 若者における HIV 感染症 Mebio 2007 ; 24(1): 129-139.
2. 立川 夏夫. プライマリケア医が行う HIV/AIDS の診断と治療 クリニカルプラクティス 2007 ; 26(4): 284-291.
3. 立川 夏夫. EB ウイルスと B 細胞増殖症 : (2) AIDS 関連リンパ腫. 最新医学 別冊新しい診断と治療の ABC 46/血液 5 潜伏感染ウイルスによる血液疾患 (河敬世編集) 115-128.

**口頭発表****海外**

1. Honda H., Tsukada K., Yazaki H., Tanuma J., Honda M., Gatanaga H., Teruya K., Tachikawa N., Kikuchi Y., Oka S. Low incidence of abacavir-associated hypersensitivity reactions in Japanese HIV-1-infected patients. The 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 22-25, 2007, Sydney, Australia.



# Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価

分担研究者：

田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合研究科臨床感染制御分野 助手）

## 1. 研究目的

HAART時代において慢性疾患としてのHIV感染症の長期的な副作用について検討する。とくに腎障害が報告されているTDFについて基礎的検討を行うことと、一日一回レジメンとしてTDFとABCの比較試験を行い、日本人のエビデンスを構築する。

## 2. 研究方法

臨床試験については当院の倫理委員会の承認済みプロトコルに基づいて患者の同意のもとでエントリーを行っていく。

### （倫理面への配慮）

臨床試験についてはヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従って実施する。基礎的研究に関しても遺伝子組み換え実験を行う予定はなく、臨床検体を用いる場合でも個人名は特定できないよう十分に配慮する。

## 3. 研究結果

今年度は初年度としてプロトコルの作成、協力施設への説明会を行い臨床試験の開始へむけた取り組みを行った（資料1参照）。研究協力者である竹田徹郎医師が第21回エイズ学会にてTDFの腎障害について研究報告を行った。

## 4. 考察

多くの協力施設で倫理委員会の承認を得ることができ患者のエントリーが今後すすむことが期待される。

## 5. 自己評価

### 1)達成度について

プロトコル作成を行い、倫理委員会での承認を得て臨床試験が開始できた。まだ倫理委員会の承認が得られていない施設においても、承認手続きがすすんでおりさらに患者のエントリーがすすむものとする。

### 2)研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

臨床試験により日本人固有のエビデンスを構築することが可能となり、海外におけるエビデンスに加えて今後の抗ウイルス薬治療の指標として重要である。

### 3)今後の展望について

臨床試験のみならず、研究協力者である竹田徹郎医師と協力して今後、培養細胞を用いた実験を開始予定。実験を行う組織作りが行えたので、次年度以降スムーズに実験に取り組むことができると考える。

## 6. 結論

抗ウイルス薬の長期的副作用についての検討を行うために臨床試験を立ち上げた。今後症例のエントリーが進むことでエビデンスの構築が期待される。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

予定なし

## 8. 研究発表（2007年度分）

分担研究者：田邊 嘉也

原著論文による発表

なし

口頭発表

発表業績

1. 川口 玲、内山正子、手塚貴文、太田求磨、田邊嘉也、津畑千佳子、佐藤 牧、下条文武：新潟大学医学総合病院におけるチーム医療の実例（第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007.11. 28～11.30）
2. 張 仁美、津畑千佳子、手塚貴文、田邊嘉也、下条文武：NASHを合併したHIV感染症の1例（第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007.11. 28～11.30）

## 資料 1

厚生労働省科学研究費補助金 エイズ対策研究事業  
「HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究」班

HIV 感染症に対する一日一回併用療法として、  
アタザナビル/リトナビルを固定しエプジコムとツルバダを無作為割付する  
オープンラベル多施設共同臨床試験実施計画書  
(ET Study Version1.2)

Clinical Trials. gov Identifier : NCT00544128  
Umin 試験 ID : 000000849

多施設共同臨床試験審査運営委員長

岡 慎一

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

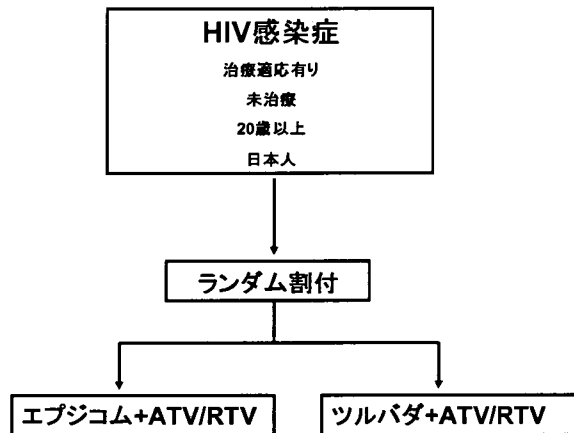
研究代表者 田邊嘉也

新潟大学医歯学総合病院 感染管理部 (第二内科)

## 0. 概要

それまで無治療の HIV 感染者に対する 1 日 1 回の最適な治療法を検討することを目的とする。検討方法はアタザナビル/リトナビル(以下 ATV/RTV)を固定しエブジコムもしくはツルバダの無作為割付を行い、エブジコム+ATV/RTV 併用療法のツルバダ+ATV/RTV 併用療法に対するウイルス学的効果の非劣性試験を 48 週にわたり Intention-to-treat (以下 ITT) 解析を行う。さらに 144 週まで経過観察し長期の有用性、安全性についても検討する。

### 0.1 シェーマ



### 0.2 研究仮説

初回治療に関しては、エブジコム+ATV/RTV 併用療法のウイルス学的効果が、現在の治療ガイドラインの第一選択薬の組み合わせであるツルバダ+ATV/RTV 併用療法に対して 48 週までの期間については劣っていない。

### 0.3 研究の主目的

2 群間のウイルス学的有効性(それぞれの時点において HIV RNA が 50copies/ml 未満になった患者の累積%)を 48 週間にわたり ITT 解析にて比較検討する。

### 0.4 研究の副次的目的

1. それぞれの群における CD4 数のベースラインからの増加率(数)と経時変化(48 週および 144 週まで)
2. 144 週までの治療が中止もしくは変更となった理由および時期
3. 144 週までの有害事象の内容およびその発生率
4. TDF(ツルバダの含有成分)のトラフ血中濃度(同意の得られた連続 10 例)
5. ATV のトラフ血中濃度(同意の得られた各群連続 10 例)
6. ツルバダ投与患者の腎障害の程度(尿中  $\beta$ 2-MG, %TRP, 血清 cystatinC, eGFR)

## 0.5. 対象

対象は HIV 感染者で以下の項目を満たす入院または外来症例とする。

- (1) ガイドライン上治療適応のある患者 (CD4 数は問わない。)
- (2) 抗 HIV 療法初回治療患者
- (3) 年齢 20 歳以上
- (4) 日本人
- (5) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例

## 0.6. 臨床試験のデザイン

本試験は無作為割付オープンラベル多施設共同臨床試験である。

- (1)スクリーニング期: 試験登録 6 週以内に所定の観察と検査を行い、症例が試験対象として適格であることを確認、同意取得後患者を登録、以下の 2 群に無作為割付する。

1. エプジコム群
2. ツルバダ群

- (2)割付から 48 週まで

割付日を試験開始日 (Day1) とする。治療は割付後 6 週以内に行う。HIV RNA が 50copies/ml 未満となるまでは原則として 4 週毎に、HIV RNA が 50copies/ml 未満となった後は 4 週～12 週毎に所定の観察と検査を行い、48 週時 (一次評価時) に有用性の評価を行う。

- (3)48 週から試験終了まで

少なくとも 12 週毎に所定の観察と検査を行い、144 週時に有用性と安全性の評価を行う。144 週以降は研究期間が終了するまで 1 年に 1 回、薬剤の変更に関する情報を収集し、長期的な有用性の評価を行う。

## 0.7 予定登録数と研究期間

予定登録数: 各群 120 例の計 240 例

登録期間: 2 年 6 ヶ月 (平成 19 年 10 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日まで)

観察期間: 登録開始後最長 5 年 6 ヶ月、平均観察期間 4 年

総研究期間: 5 年 6 ヶ月

## 0.8. 問い合わせ先

適格基準、治療変更基準等、臨床的判断を要するもの:

菊池 嘉

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

重篤な有害事象に関するもの:

菊池 嘉

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

登録手順、記録用紙(CRF)記入等:データセンター(ACC)

高野 操、小形幹子、伊藤将子

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

0.9. 本研究計画書で用いる薬剤の略号および表記

薬剤名	商品名	略号(本計画書での表記)
ラミブジン	エピビル	3TC
アバカビル	ザイアジェン	ABC
ラミブジン/アバカビル(合剤)	エブジコム	エブジコム
エムトリシタビン	エムトリバ	FTC
テノホビル	ビリアード	TDF
エムトリシタビン/テノホビル(合剤)	ツルバダ	ツルバダ
アタザナビル	レイアタツ	ATV
リトナビル	ノーピア	RTV
エファビレンツ	ストックリン	EFV

## 1. 目的

それまで無治療の HIV 感染者に対する 1 日 1 回の最適な治療法を検討することを目的とする。検討方法はアタザナビル/リトナビル(以下 ATV/RTV)を固定しエブジコムもしくはツルバダの無作為割付を行い、エブジコム+ATV/RTV 併用療法のツルバダ+ATV/RTV 併用療法に対するウイルス学的効果の非劣性試験を 48 週にわたり Intention-to-treat (以下 ITT) 解析を行う。さらに 144 週まで経過観察し長期の副作用についても検討する。

### 1.1 研究の主目的

2 群間のウイルス学的有効性(それぞれの時点において HIV RNA が 50 copies/ml 未満になった患者の累積%)を 48 週間にわたり ITT 解析にて比較検討する。

### 1.2 研究の副次的目的

1. それぞれの群の CD4 数のベースラインからの増加率(数)の経時変化(48 週もしくは 144 週まで)
2. 144 週までの治療が中止もしくは変更となった理由および時期
3. 144 週までの有害事象の内容およびその発生率
4. TDF(ツルバダの含有成分)のトラフ血中濃度(同意の得られた連続 10 例)
5. ATV のトラフ血中濃度(同意の得られた各群連続 10 例)
6. ツルバダ投与患者の腎障害の程度(尿中  $\beta$ 2-MG, %TRP, 血清 cystatinC, eGFR)

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1 本試験の背景

HIV 感染症の治療は、プロテアーゼ阻害剤(PI)または、非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)をキードラッグとし、バックボーンとなる核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)を 2 剤組み合わせる多剤併用療法(HAART: Highly active antiretroviral therapy)である。この HAART 療法の普及により HIV 感染症は慢性疾患へと変わりつつある。しかし短期および長期の毒性や服用方法が煩雑である等の問題から、長期間にわたって安定したウイルスの抑制と免疫能の回復を図ることが困難なことも多く、耐性ウイルスの出現や治療失敗にいたるケースも少なくない。近年 1 日 1 回投与が可能な抗 HIV 薬が複数承認されたことにより、服薬回数や服薬時間などが改善され、服薬アドヒアランス向上と患者の QOL の向上が期待されている。これらの組み合わせに対する患者の要望も非常に強く、今後抗 HIV 療法の中心となることが予想される。

現在 1 日 1 回投与が可能なキードラッグでガイドライン上第一選択となっている薬剤は、ATV と EFV である。ATV は 2005 年 1 月に、承認を受け発売されており、従来の PI と比べ全般的に副作用が少ないとされている。しかし、効果の点から少量 RTV の併用が必要であろうと考えられ、日本人における臨床成績の確認が望まれていた。我々は今回の臨床試験に先立ち、1 日 1 回療法のキードラッグとして EFV と ATV/RTV とで比較試験を行い、有効性の面で ATV/RTV が EFV に劣っていないという結果が得られつつある。一方、EFV は第一選択薬剤としてガイドラインに記載されているが、精神神経系の副作用の問題が報告されるようになり、最近では処方敬遠される傾向にある。

つづいてバックボーンとなる NRTI の選択については TDF が海外においては広く使用され、TDF と FTC の合剤であるツルバダは、1 日 1 回 1 錠投与が可能な NRTI として第一選択となっている。また、ツルバダを 1 日 1 回療法が可能な EFV と併用した場合、良好なウイルス学的効果が報告されている。しかし、まれに重篤な腎障害を起こす事が報告されており(参

考文献 1, 2)、欧米人に比較して体格でおとる日本人が、ツルバダを服用する際の腎障害の頻度や重症度についてさらなる検討が必要と考えられる。また、PI とツルバダに含まれる TDF の併用に関しては、血中濃度が変化するなど相互作用が報告されており、日本人における PI と TDF を含むレジメンについては検討する意義は大きい。

一方、3TC と ABC の合剤エプジコムも、1 日 1 回 1 錠投与が可能なバックボーンとなる NRTI である。第一選択薬剤ではないものの、本剤に含有される 3TC と ABC は共に、近年問題視されている長期投与におけるミトコンドリア障害が比較的少なく、服用錠数が 1 錠でよいこと、組み合わせる PI などの薬物相互作用が少ないことなどから、今後バックボーンとなる NRTI として期待されている。本邦では 3TC、ABC は共に、臨床の場で既に様々な薬剤と併用されており、使用経験は豊富である。また、我々は本試験に先立って日本人に対する臨床試験を実施しており、短期的な成績では、安全性、有効性ともに優れた結果が得られつつある。今後は長期投与における有用性を確認する必要がある。

こうした背景から、バックボーンとなる NRTI の選択肢としてエプジコムとツルバダの両者の検討が必要であると考え、今回エプジコムおよびツルバダの有効性および安全性ならびに長期の有用性を比較検討することを計画した。

## 2.2 対象

対象は HIV 感染者で以下の項目を満たす入院または外来症例とする。

- 1) ガイドライン上治療適応のある患者 (CD4 数は問わない)
- 2) 抗 HIV 療法初回治療患者
- 3) 年齢 20 歳以上
- 4) 日本人
- 5) インフォームドコンセントが取得可能で試験参加の意思を有する症例

## 2.3 対象に対する標準治療

2006 年 10 月に改定された米国 DHHS のガイドラインでは、1 日 1 回処方第一選択薬剤は、ツルバダ+EFV あるいはツルバダ+ATV/RTV の組み合わせである(参考文献 3)。ただし、EFV は精神神経系の副作用の問題から最近第一選択としての処方が敬遠されており、実質 1 日 1 回処方第一選択としてはツルバダ+ATV/RTV と考えられる。

## 2.4 治療計画設定の根拠

エプジコムは、1 日 1 回 1 錠で良いというきわめて服薬の簡便な薬剤であるが、欧米では、エプジコムに含有する ABC に対する過敏症(5%程度に発症)が大きな問題であり、ガイドライン上第一選択薬剤とはなっていない。この原因として HLA-B5701 との関連が示されている(参考文献 4, 5, 6)。幸い、この HLA-B5701 は日本人にはきわめて稀(ACC にて HLA 検査を行った 536 例中 0 例:参考文献 7)であり、日本人においてはエプジコムを欧米より安全に使用することが可能と考えられる。一方、ツルバダはその優れたウイルス学的効果から 1 日 1 回処方におけるバックボーンとなる NRTI としてガイドライン上第一選択薬剤になっており、欧米では広く使用されている。しかし、体格的におとる日本人の場合、欧米人に比較し腎障害が問題になる可能性が指摘されており(参考文献 8)、日本人に対する安全性を確認する長期間の臨床試験が必要とされている。

ガイドライン上、第一選択薬剤となっている 1 日 1 回処方のキードラッグは、ATV あるいは EFV であるが、本臨床試験では、先行して実施している国内の臨床試験の結果を勘案し、今後最も汎用されるであろう ATV を選択する。

以上のような理由から ATV/RTV をキードラッグとしてバックボーン NRTI をツルバダとエプジコムの 2 群に無作為割付を行う臨床試験を計画することとした。



## 2.5 試験デザイン

### 2.5.1 試験デザイン

本多施設共同臨床試験は、無作為割付オープンラベル多施設共同臨床試験である。

比較する2群は、

1. エブジコム群: エブジコム 1錠+ATV(150mg)2カプセル+RTV(100mg)1カプセル
2. ツルバダ群: ツルバダ 1錠 +ATV(150mg)2カプセル+RTV(100mg)1カプセル

であり、どちらの1日1回投与が48週および144週の時点においてウイルス学的効果で見た成績(ITT解析)が上回っているかをまず検討し、さらに安全性についても検討する。

### 2.5.2 目標症例数

目標症例数: 計240例

- |                     |      |
|---------------------|------|
| 1. エブジコム +ATV/RTV 群 | 120例 |
| 2. ツルバダ +ATV/RTV 群  | 120例 |

ただし、各施設の最低登録数を4例とし、各施設が各群1:1の割付となるようにする。

## 2.6 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

### 2.6.1 予想される利益

患者が本試験に参加することで得られる診療上、経済上の利益はない。

### 2.6.2 予想される危険と不利益

本試験で使用されるエブジコムに含まれるABCやツルバダに含まれるTDFによって重篤な副作用出現の危険があるが、通常の治療においても同等に見られる危険である。不利益としては、治療薬の決定が無作為割付により行われるため、その選択方法が一般的ではないことにある。

## 2.7 本試験の意義

日本人における1日1回併用療法として、バックボーンとなるNRTIの決定のためエブジコムとツルバダそれぞれの有効性、安全性ならびに長期の有用性を比較検討し、さらにキードラッグとしてATV/RTVの有効性、安全性を検討することは、今後の日本のHIV治療において大きな意義を持つと考えられる。特に、HLA-B5701が少ない日本人にとって、エブジコムの安全性が確立されれば、欧米とは違った有用性の高い治療法を確立できることになる。またNRTIの第一選択薬剤となっているツルバダに関しては、含有するTDFによる腎障害が報告されており、日本人におけるその発現頻度と程度を明らかにすることは意義がある。

## 2.8 付随研究

ツルバダ使用時における、骨代謝異常に関する研究を付随研究とする。

本臨床試験参加者が他の臨床研究への参加を希望する場合は、その試験の参加により本試験の除外規定に抵触しない限りその参加を妨げるものではなく、他の臨床試験の基準による。

### 3. 患者選択基準

以下の適格基準をすべてみたし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

#### 3.1 適格基準

対象は HIV 感染者で以下の項目を満たす入院又は外来症例とする。

- (1) ガイドライン上治療適応のある患者 (CD4 数は問わない。)
- (2) 抗 HIV 療法初回治療患者
- (3) 年齢 20 歳以上
- (4) 日本人
- (5) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例

#### 3.2 除外基準

下記のいずれかに該当する症例は対象から除外する。

- (1) 吸収不良又は薬剤の吸収に影響を与え得る他の消化器症状のある症例、嚥下困難の症例
- (2) ゼフィックス錠\*の使用歴のある症例

\* ゼフィックス錠:エプジコム錠に含有されるラミブジンを中心成分とする B 型慢性肝炎及び B 型肝炎  
硬変治療剤

- (3) HBs-Ag 陽性者
- (4) 試験開始前 6 週間以内、かつ登録日に最も近い日の臨床検査値が以下の症例
  - ① GPT 値が正常上限の 2.5 倍 (グレード 2) 以上
  - ② eGFR が 60ml/min 未満 (Cockcroft-Gault※)
  - ③ 血清 P 値の異常 2.0mg/dl 未満

※Cockcroft-Gault eGFR=(140-age(year))×BW(kg)÷(72×sCr(mg/dl))×0.85(if female)
- (5) 血友病、薬物治療が必要な糖尿病、うつ血性心不全や心筋症などの重篤な疾患を有している症例
- (6) 治療が必要な活動性のある日和見感染症を合併している症例  
CMV 感染症、抗酸菌感染症の治療歴がある、もしくは予防内服している症例は不可。  
PCP の予防内服は可。
- (7) HIV 急性感染期 (有症状) の症例
- (8) コントロール不良の精神疾患がある症例
- (9) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある症例
- (10) 試験で使用される薬剤と併用禁忌になっている薬剤を使用している症例
- (11) その他、担当医師が不相当と判断した症例

#### 4. プロトコール治療と試験スケジュール

##### 4.1 プロトコール治療

割付後 6 週間以内にプロトコール治療を開始する。治療の開始場所は、入院・外来の別を問わない。

1. エブジコム群: エブジコム 1 錠+ ATV(150mg)2 カプセル+RTV(100mg) 1 カプセル
2. ツルバダ群: ツルバダ 1 錠 + ATV(150mg)2 カプセル+RTV(100mg) 1 カプセル

上記内容で 1 日 1 回、経口投与する。

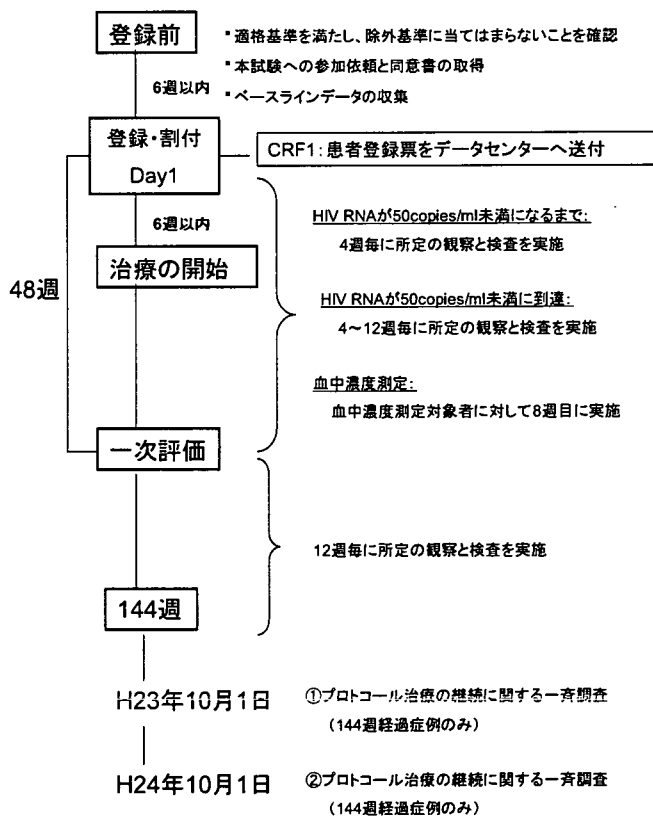
##### 4.2 試験実施スケジュール

1. スクリーニング ~ 登録まで: 6 週間以内
2. 割付~治療開始まで: 6 週間以内
3. 割付日を Day1として観察を開始する

##### 4.3 検査スケジュール

HIV RNA が 50 copies/ml未滿となるまでは原則として 4 週毎に、HIV RNA が 50 copies/ml未滿となった後は 4~12 週毎に所定の観察と検査を行う。48 週以降は、144 週まで少なくとも 12 週毎に所定の観察と検査を行う。なお、規定された時期以外でも担当医師が必要と認めた場合は、必要な観察と検査を行う。144 週以降は試験期間終了まで毎年 10 月 1 日に、プロトコール治療の継続の有無を一斉調査する。

#### 試験実施スケジュール



## 5 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 5.1 ベースラインデータと評価項目 (Day1)

ベースラインデータは、登録日を含め前 6 週間以内に収集する。

1) 患者背景: HIV 感染症歴 (AIDS 発症の有無)、既往歴、合併症、併用薬

2) 臨床所見: 体温、血圧、脈拍、身長、体重、自覚症状、他覚的身体所見

3) 血液検査項目:

・CD4 リンパ球数

・HIV RNA

・白血球、ヘモグロビン、血小板

・血清 Alb、総ビリルビン、ALT (GPT)、LDH、ALP、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Ca、P、TG、LDL、BS、HbA1c

4) 尿検査項目:

・尿一般

・尿中 P、尿中 Cr、尿中  $\beta$ 2-MG

5) その他: eGFR の算出

### 5.2 試験期間中の検査と評価項目

#### 5.2.1 割付後から 48 週までに行う検査と評価項目

HIV RNA が 50 copies/ml 未満となるまでは原則として 4 週毎に、HIV RNA が 50 copies/ml 未満となった後は 4~12 週毎に所定の観察と検査を行う。ただし、48 週目は、必ず受診し、所定の観察と検査を行う。

1) 臨床所見: 体温、血圧、脈拍、体重、自覚症状、他覚的身体所見、新たに発現した合併症

2) 投与薬剤: 服薬状況、併用薬

3) 血液検査項目:

・CD4 リンパ球数

・HIV RNA

・白血球、ヘモグロビン、血小板

・血清 Alb、総ビリルビン、ALT (GPT)、LDH、ALP、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Ca、P、TG、LDL、BS、HbA1c

4) 尿検査項目:

・尿一般

・尿中 P、尿中 Cr、尿中  $\beta$ 2-MG

5) 薬剤血中濃度測定: 血中濃度測定の対象となった登録症例に対して、8 週目に実施する。

(5.5 薬剤血中濃度測定を参照)

6) その他: eGFR の算出