




Truvada[®]

emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate

Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients

144-Week Analysis

Arribas J.R. et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 47 (1) : 74-78, 2008

抗レトロウイルス療法治療未経験者を対象とした
併用療法における
テノビルDF/エムトリシタビン/エファビレンツ vs.
ジドブジン/ラミブジン/エファビレンツの有効性と安全性

144週での解析

J Acquir Immune Defic Syndr 誌・2008年・47巻(1号)・P74-78の論文(要約)

監修：国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター センター長 **岡 慎一**

【警告】

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

「効能・効果」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等の詳細については Drug Information 及び添付文書をご参照ください。



鳥居薬品株式会社

試験概要および患者背景

試験デザイン	米国および欧州の67施設における多施設非盲検試験		
対象	抗レトロウイルス療法治療未経験者 HIV RNA量 > 10,000 copies/mL 他、GFR (糸球体ろ過率; Cockcroft-Gault式) ≥ 50 mL/min (0.84 mL/sec)、ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL等		
薬剤投与方法	TDF+FTC群	テノホビルDF (TDF) + エムトリシタピン (FTC) + エファビレンツ (EFV)	ZDV/3TC群 (対照群)
各薬剤の投与量	TDF+FTC群 TDF 300 mg、FTC 200 mg、EFV 600 mg (いずれも1日1回) 96週以降、TDF/FTC配合剤 (TDF 300 mg、FTC 200 mg) (1日1回)に切替え 対照群 ZDV/3TC配合剤 (ZDV 300 mg、3TC 150 mg) (1日2回)、EFV 600 mg (1日1回) 患者が許容できない程度の中樞神経系への副作用が発現した場合には、EFVの代わりにネビラピン (NVP) 200 mg (1日2回)を投与		
試験投与期間	144週間		
評価項目	臨床効果：主要評価項目：試験開始時にNNRTI耐性変異のない症例における投与開始後48週のHIV RNA量が400 copies/mL未満であった症例の比率* ※TDF+FTC群と対照群との差における95%信頼区間の下限値が-13%以内である場合に、TDF+FTC群の臨床効果が対照群と同等であると想定した。 副次的評価項目：(1)投与開始後96週および144週におけるHIV RNA量が400 copies/mL未満ならびに50 copies/mL未満であった症例の比率 (TLOVR) (2)投与開始後96週および144週におけるCD4リンパ球数の変化 安全性：1回以上試験薬を投与された症例における有害事象および臨床検査値異常の発現頻度と重篤度		

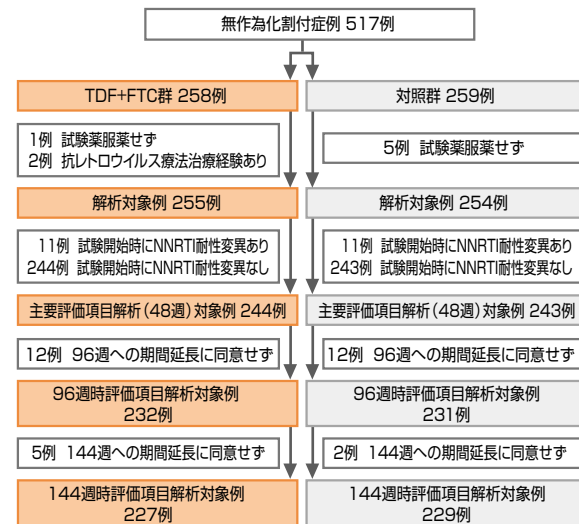
* 本試験の主要評価項目は48週時点でのこの2群間の非劣性の証明であるが、この結果は N Engl J Med 誌にすでに報告されている。
** 96週時点における副次的評価項目については J Acquir Immune Defic Syndr 誌にすでに報告されている。 ***TLOVR : time to loss of virologic response

患者背景、症例の内訳および結果

患者背景		TDF+FTC群 (n=255)	対照群 (n=254)
年齢 (中央値)		36歳	37歳
女性		14%	13%
人種および民族集団	白人	56%	61%
	黒人	25%	20%
	ヒスパニック	15%	16%
	その他	4%	3%
HIV RNA量	中央値 > 100,000 copies/mLであった症例比率	5.0 log ₁₀ copies/mL 52%	5.0 log ₁₀ copies/mL 50%
CD4リンパ球数	中央値 < 200 cells/mm ³ であった症例比率 < 50 cells/mm ³ であった症例比率	233 cells/mm ³ 42% 15%	241 cells/mm ³ 41% 11%

Gallant J.E. et al.: N Engl J Med. 354(3):251-60, 2006

症例の内訳



結果 (144週時評価)

	TDF+FTC群 (n=227)	対照群 (n=229)	P 値
有効：			
HIV RNA量 < 400 copies/mL (TLOVR)	71%	58%	0.004
HIV RNA量 < 50 copies/mL (TLOVR)	64%	56%	0.08
無効 (試験薬中止)：			
ウイルス学的失敗	2%	6%	0.004
有害事象	5%	11%	0.01
追跡不能	10%	11%	ns

TLOVR : time to loss of virologic response ns: not significantly

Gallant J.E. et al.: N Engl J Med. 354(3):251-60, 2006
Pozniak A.L. et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 43(5):535-40, 2006

薬剤耐性

投与開始後144週までに、FTCおよび3TCの関連変異であるM184V/I変異の発現は、TDF+FTC群では2例/244例に認められましたが、対照群では10例/243例でした (P=0.02)。TDFに関連するK65R変異は両群ともに認められませんでした。

また、EFV関連耐性変異は両群で最も多く発現した耐性変異であり、両群においてEFV関連耐性変異を発現した34例のうち26例 (77%) にK103N変異が認められました。EFV関連耐性変異またはK103N変異の発現頻度は、2群間で有意差は認められませんでした。

安全性

有害事象および臨床検査値異常

TDF+FTC群および対照群において、試験薬との因果関係に関わらず、投与開始後144週までに発現した有害事象および臨床検査値異常は以下の通りでした。

投与開始後144週までのグレード2~4の有害事象は、96週時に報告されたものと同様でした。96~144週間に発現したグレード2~4の臨床検査値異常は、TDF+FTC群では3%、対照群では4%でした。

TDF+FTC群では6例に骨折を認めましたが、対照群では8例でした。全例、外傷に基づく骨折であり、試験薬との因果関係は認められませんでした。

投与開始後144週までに発現した有害事象および臨床検査値異常

	TDF+FTC群 (n=257)	対照群 (n=254)
グレード2~4の有害事象 (>3%の発現)	60%	59%
グレード2~4の臨床検査値異常	67%	68%
グレード3/4の臨床検査値異常 (≥5%の発現)		
クレアチンキナーゼ	9%	7%
トリグリセリド	5%	3%
好中球減少	3%	5%
アミラーゼ	8%	4%

色素沈着

TDF+FTC群では15例に色素沈着が報告されましたが、その内、8例は皮膚科医によって試験薬との因果関係が否定され、6例は試験薬との関連性または可能性があると考えられました。残りの1例は、皮膚科医への紹介を拒否しました。対照群では9例に色素沈着が報告されましたが、その内、1例は試験薬との因果関係が否定され、5例は試験薬との関連性または可能性があると考えられました。残りの2例は、皮膚科医への紹介を拒否し、1例は情報が入手できませんでした。色素沈着 (薬剤との因果関係に関わらず) は、13例が手 and/or 足に、8例が他の部位に、3例が手 and/or 足および他の部位に認められました。

色素沈着は、2例 (各群1例ずつ) のグレード2を除いて、全てグレード1でした。

腎機能への影響

TDF+FTC群および対照群ともに、投与開始後144週までに、腎機能障害による中止例は認められませんでした。TDF+FTC群および対照群におけるGFR (中央値) の投与開始後144週までの変化は下表の通りでした。TDF+FTC群におけるMDRD式によるGFRの低下のほとんどは、投与開始後96週までに認められ、96~144週間の変化はごくわずかでした。TDF+FTC群ではグレード1の血清クレアチニン増加が1例認められましたが、対照群ではグレード2の血清クレアチニン増加が2例認められました。また、両群において、グレード1/2の蛋白尿は同程度 (4~6%) の発現でしたが、グレード3/4の蛋白尿は両群ともに認められませんでした。

投与開始後144週までのGFRの変化量 (中央値)

	TDF+FTC群	対照群	P 値
CG ¹⁾ 式	ベースラインのGFR (mL/min)	121	121
	投与開始後144週のGFR	115	118
MDRD ²⁾ 式	ベースラインのGFR (mL/min/1.73m ²)	110	105
	投与開始後144週のGFR	98	106

1) Cockcroft-Gault 2) Modification of diet in renal disease

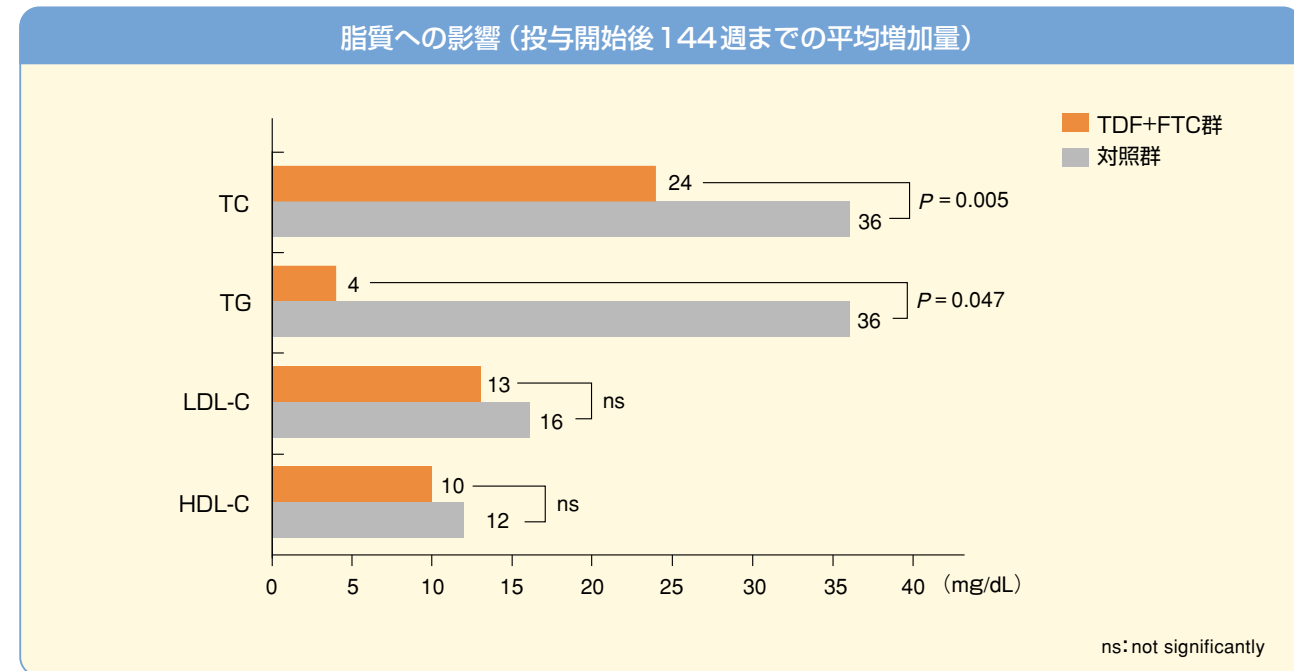
ミトコンドリア機能への影響

脂質への影響

投与開始後144週までの脂質パラメータの変化は下図の通りでした。

投与開始からの総コレステロール (TC) およびトリグリセリド (TG) の増加量は、TDF+FTC群で対照群より有意に低値を示しました。

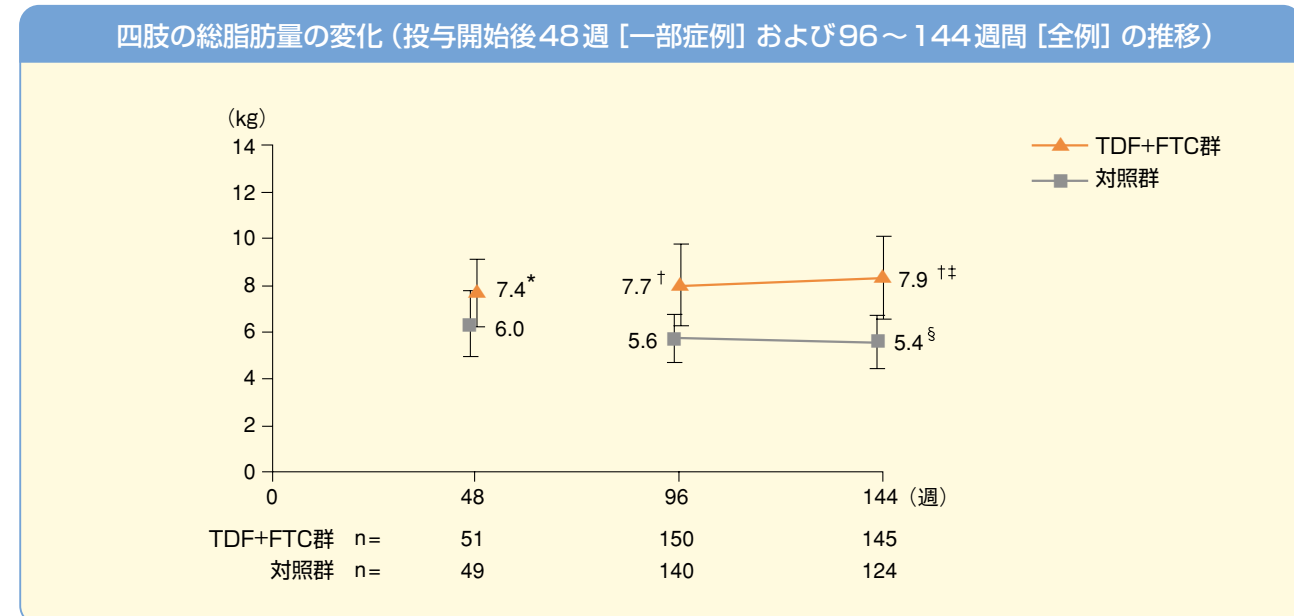
低密度リポ蛋白・コレステロール (LDL-C) および高密度リポ蛋白・コレステロール (HDL-C) の増加量は、両群間で有意差はありませんでした。



体脂肪の再分布/蓄積への影響

全身DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) を測定したところ、投与開始後96~144週の間に四肢の総脂肪量が>20%減少した症例の比率は、TDF+FTC群では5%、対照群では15%でした (P=0.01)。

投与開始後48~144週の四肢の総脂肪量において、TDF+FTC群 (n=48) では0.9kg増加しましたが、対照群 (n=38) では0.8kg減少しました。



データは中央値±四分位値

* 48週時の群間比較: P=0.035

‡ TDF+FTC群の96~144週間の変化: P=0.008

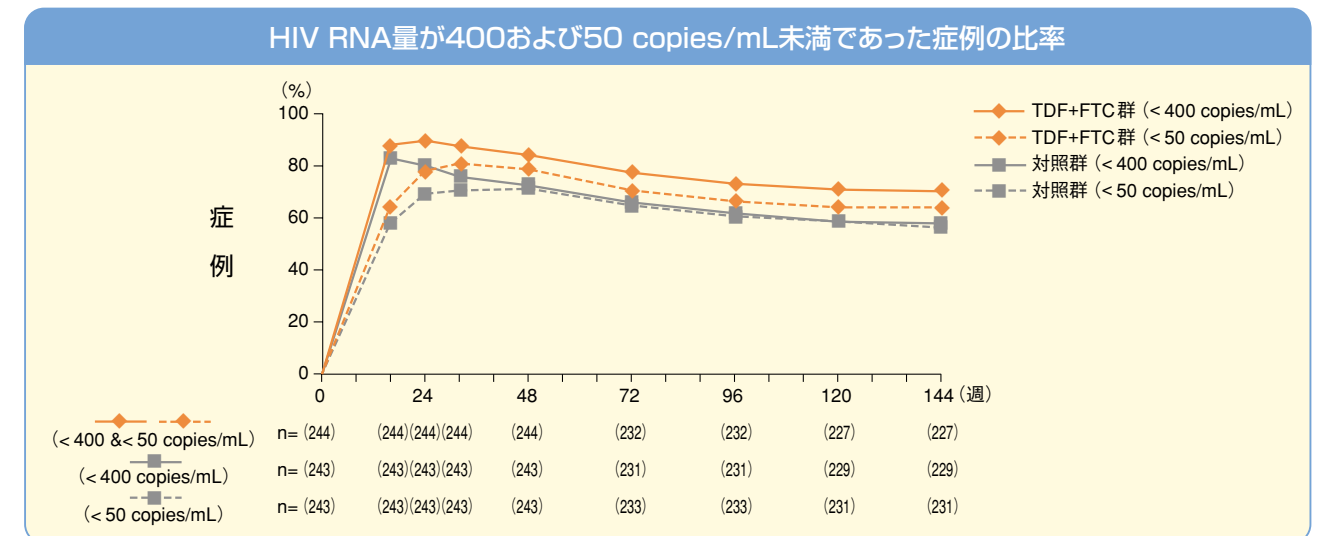
† 96週および144週時の群間比較: P<0.001

§ 対照群の96~144週間の変化: P=0.186

臨床効果

HIV RNA量が400 copies/mL未満であった症例の比率は、投与開始後144週において、TDF+FTC群では71% (161例/227例)、対照群では58% (133例/229例) でした (P=0.004)。

HIV RNA量が50 copies/mL未満であった症例の比率は、投与開始後144週において、TDF+FTC群では64% (146例/227例)、対照群では56% (130例/231例) でした (P=0.08)。



* ベースライン時の例数は、ITT解析を行った全症例数である。48週および96週後に例数が減った理由は、主に、次の48週間の期間延長に関する患者同意が得られなかったことによる。他の理由による投与中止例は有効性の解析に含めた。
 † 特記すべきは、対照群の解析対象例数が、<400 copies/mLの解析に比べて、<50 copies/mLの解析の方が2例多いが、これは96週時にHIV RNA量が400 copies/mL未満であったが、50 copies/mLを超えていた2例が含まれていたためである。

投与開始後144週におけるCD4リンパ球数の平均増加量は、TDF+FTC群では312 cells/mm³、対照群では271 cells/mm³ でした (P=0.09)。

また、服薬率はTDF+FTC群では89%、対照群では87%であり、両群間に有意差はありませんでした (P=0.15)。

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 センター長



HAARTの導入によって、HIV感染症患者の予後は大きく改善した。また、HAARTの長期的実施が現実のものとなった今では、初回治療においては、短期的副作用が少ないこと、リポアトロフィーのような回復困難なものを含め、長期的副作用のリスクが低いことが重要である。抗レトロウイルス療法 (ART) の長期成績はコホート試験からも得られるが、無作為化コントロール試験から長期成績を得ることも大変意義がある。本試験は、国際的主要ガイドラインにおける初回治療の推奨レジメンであるフマル酸テノホビル ジソプロキシル (TDF) / エムトリシタピン (FTC) / エファビレンツ (EFV) の1日1回投与レジメンとコンビビル【ジドブジン (ZDV) / ラミブジン (3TC) 合剤】/ EFVの1日2回投与レジメンの比較臨床試験である。未治療患者を対象にした144週 (3年) までの長期フォローアップにおいて、TDF/FTC+EFVレジメンは、ZDV/3TC+EFVレジメンと比べ、リポアトロフィーのリスクや脂質代謝への影響を軽減しつつ、優れたウイルス学的効果および免疫学的効果を示した。

HAART中の心血管系 (CHD: cardiovascular heart disease) リスクの増加は、HIVプロテアーゼ阻害剤による脂質代謝異常が認められた1998年から議論が始まり、その後、複数のプロスペクティブおよびレトロスペクティブ試験でのエビデンスの集積により、ARTはCHDリスクを増加させるというのが今日の見方となっている。また、脂質代謝異常、脂肪分布異常やインスリン抵抗性などの代謝障害は、HAART中によくみられる合併症であるが、これらがCHDリスクを増加させると考えられている。一方で、HAARTレジメンは、ARTのクラス別または同一クラス内でも薬剤別によって、代謝障害に関するリスクを調節することが可能となってきている。医療従事者は、代謝障害とこれに続発するCHDおよびARTの関連をよく理解しておくことが、今後、長期的なHIV感染症患者の管理において有意義と考えられる。

TDFは、ZDVと同じチミジン誘導体であるd4T (サニルブジン) との比較試験 (903E試験、6年間解析) でも本試験と同様に代謝障害への影響の少なさを示している。TDFを含むレジメンでは、チミジン誘導体を含むレジメンに比べ、代謝への影響が少ないというベネフィットがデータ集積によって明らかになってきた。HAARTの長期的な治療戦略において、TDF/FTC合剤は「1日1回投与」の中心的な役割を担う他に、長期的副作用のリスクが低い薬剤として有用であることが期待される。