



Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV

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

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 テノホビル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

「ジドブジン/ラミブジン」を対照とした非劣性試験

2006年1月19日号のニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン P251-60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をご参照ください。



試験概要

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	抗ヒト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	<table border="1"> <tr> <td>TDF/FTC群</td> <td>テノビルDF (TDF) + エムトリシタピン (FTC) + エファビレンツ</td> </tr> <tr> <td>ZDV/3TC群 (対照群)</td> <td>ジドブジン/ラミブジン配合剤 (ZDV/3TC) + エファビレンツ</td> </tr> </table>	TDF/FTC群	テノビルDF (TDF) + エムトリシタピン (FTC) + エファビレンツ	ZDV/3TC群 (対照群)	ジドブジン/ラミブジン配合剤 (ZDV/3TC) + エファビレンツ
TDF/FTC群	テノビルDF (TDF) + エムトリシタピン (FTC) + エファビレンツ				
ZDV/3TC群 (対照群)	ジドブジン/ラミブジン配合剤 (ZDV/3TC) + エファビレンツ				
各薬剤の投与量	TDF/FTC群 TDF 300 mg、FTC 200 mg、エファビレンツ 600 mg (いずれも1日1回) 対照群 ZDV/3TC配合剤 (ZDV 300 mg、3TC 150 mg)(1日2回)、エファビレンツ 600 mg (1日1回) 患者が許容できない程度の中枢神経系への副作用が発現した場合には、エファビレンツ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	48週間 (最終投与期間 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* 副次的評価項目：(1) 投与開始後48週におけるHIV RNA量が50 copies/mL未満であった症例の比率 (2) 投与開始後48週におけるCD4リンパ球数の変化 ※TDF/FTC群と対照群の差における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。 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ならびに臨床検査値異常の発現頻度と程度				

* 非核酸系逆転写酵素阻害剤

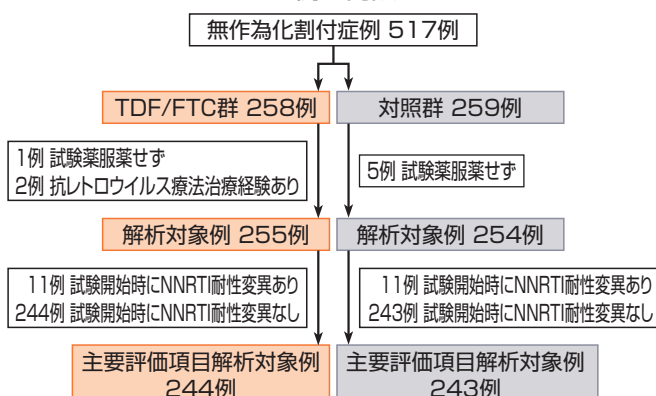
患者背景、内訳および結果

無作為に割り付けられた517例のうち、試験薬が投与された509例 (TDF/FTC群255例、対照群254例) を評価対象としました。主要評価項目の解析は、試験開始時にNNRTI耐性変異のない487例 (TDF/FTC群244例、対照群243例) を評価対象としました。試験開始時にNNRTI耐性変異のあった症例は、両群ともに11例でした。

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	5.0 log ₁₀ copies/mL	5.0 log ₁₀ copies/mL
	>100,000 copies/mLであった症例比率	52%	50%
CD4リンパ球数	中央値	233 cells/mm ³	241 cells/mm ³
	<200 cells/mm ³ であった症例比率	42%	41%
	<50 cells/mm ³ であった症例比率	15%	11%

症例の内訳



結果 (48週評価)

	TDF/FTC群	対照群
HIV RNA量 <400 copies/mL (%)	206例 (84%)	177例 (73%)
無効 (%)	38例 (16%)	66例 (27%)
有害事象	9例	22例
ウイルス学的無効	4例	9例
死亡	1例	2例
服薬不遵守	1例	3例
追跡不能	12例	16例
同意撤回	5例	7例
妊娠	4例	3例
その他	2例	4例

薬剤耐性

投与開始後48週までに遺伝子解析を実施した症例数は、TDF/FTC群では12例、対照群では23例でした。FTCおよび3TCの関連変異であるM184V/I変異はTDF/FTC群では2例、対照群では7例に認められました。TDF関連変異であるK65R変異は両群ともに認められませんでした。

投与開始後48週における遺伝子解析*

	テノホビル/エムトリシタビン群 (TDF/FTC群) (N=244)	ジドブジン/ラミブジン群 (対照群) (N=243)
遺伝子解析実施症例数	12	23 [†]
遺伝子型		
野生型	3	5
耐性変異	9	17
K65R	0	0
M184V/I	2	7
エファビレンツ耐性変異 [‡]	9	16
エファビレンツ耐性変異+M184V	2	6
チミジンアナログ耐性変異	0	1

* 試験開始時にNNRTI耐性変異のある22例は遺伝子解析の評価から除外。

[†] ジドブジン/ラミブジン群の1例は技術的理由により脱落。

[‡] 非核酸系逆転写酵素阻害剤であるエファビレンツの耐性変異のうち、25例中21例は、K103N変異を発現し、その他にはK101E, K103E, V108I/M, V179D, Y188H, G190A/S/E, P225H, M230L変異が発現した。

Copyright© 2006 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. Translated with permission.

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けるグレード2～4の有害事象および臨床検査値異常は下表の通りでした。

投与開始後48週までに発現したグレード2～4の有害事象および臨床検査値異常*

	テノホビル/エムトリシタビン群 (TDF/FTC群)	ジドブジン/ラミブジン群 (対照群)
	症例数/全症例数 (%)	
有害事象	163/257 (63)	161/254 (63)
浮動性めまい	21/257 (8)	18/254 (7)
悪心	20/257 (8)	15/254 (6)
下痢	17/257 (7)	10/254 (4)
疲労	18/257 (7)	14/254 (6)
うつ病	11/257 (4)	17/254 (7)
頭痛	13/257 (5)	10/254 (4)
発疹	12/257 (5)	10/254 (4)
不眠症	11/257 (4)	13/254 (5)
貧血	1/257 (<1)	13/254 (5)
臨床検査値異常 [†]	142/254 (56)	142/251 (57)
アミラーゼ (≥132 U/L)	44/254 (17)	32/251 (13)
トリグリセリド (≥400 mg/dL)	34/254 (13)	34/251 (14)
クレアチニンホスホキナーゼ (CK) (男性: ≥499U/L, 女性: ≥424U/L)	31/254 (12)	38/251 (15)
好中球数 (<1000/mm ³)	18/254 (7)	35/251 (14)
血尿 (>10 RBC/HPF)	22/254 (9)	15/251 (6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) (男性: ≥109 U/L, 女性: ≥86 U/L)	20/254 (8)	18/251 (7)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ (AST) (男性: ≥91 U/L, 女性: ≥86 U/L)	18/254 (7)	18/251 (7)

* いずれかの群で5%以上の発現頻度。トリグリセリド値をmmol/Lに換算する場合は、0.0113を乗じる。

RBC: 赤血球 HPF: 強拡大視野

[†] 数値は実測値

Copyright© 2006 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. Translated with permission.



TDF/FTC群では7例、対照群では4例に色素沈着が認められました (P=0.54) (色素沈着の可能性が否定できない症例も含む)。しかし、対照群の1例以外は軽度で、色素沈着による投与の中止はありませんでした。

投与中止に至った有害事象は下表の通りでした。

投与開始後48週までに発現した中止理由となった有害事象*

有害事象	テノビル/エムトリシタピン群 (TDF/FTC群) (N=257)	ジドブジン/ラミブジン群 (対照群) (N=254)
	症例数 (%)	
有害事象	10 (4)	23 (9)
貧血	0	14 (6)
悪心	1 (<1)	4 (2)
疲労	0	3 (1)
嘔吐	0	2 (1)
発疹 (NNRTI由来)	2 (1)	0
好中球数減少	0	2 (1)

* いずれかの群で2例以上に発現した事象。NNRTI は非核酸系逆転写酵素阻害剤を表す。

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. Translated with permission.

有害事象の発現により投与を中止した症例比率は、対照群の方がTDF/FTC群と比較して有意に高く (P=0.02)、そのうち最も多い事象は貧血でした [TDF/FTC群0例、対照群14例 (P<0.001)]。

腎機能への影響

TDF/FTC群および対照群ともに、投与開始後48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48週の変化は下表の通りでした。

TDF/FTC群では血清クレアチニン値および血清リン値に異常は認められませんでした。対照群では3例 (1%) に認められました。また、両群において、ファンコニー症候群は認められませんでした。

投与開始後48週までのGFRの変化量

	TDF/FTC群	対照群
Cockcroft-Gault式	-1 mL/min (-0.02 mL/sec)	+6 mL/min (+0.1 mL/sec)
MDRD式	<-1 mL/min/1.73 m ²	<-1 mL/min/1.73 m ²

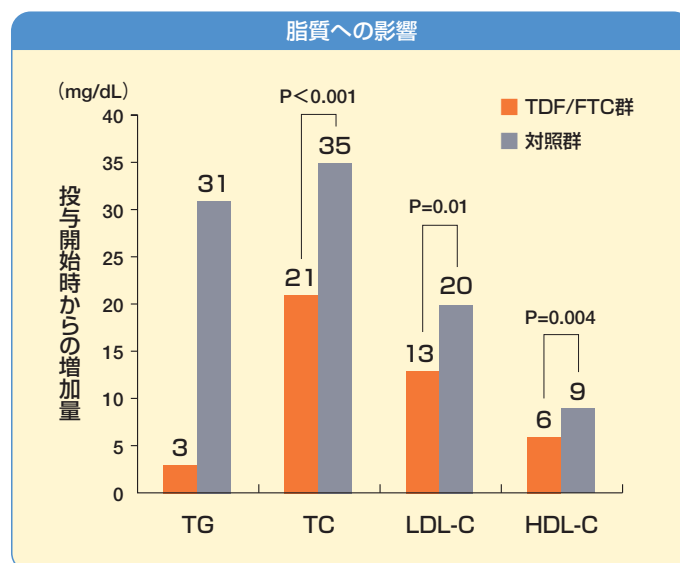
脂質への影響

投与開始後48週までの脂質パラメータの変化は右図の通りでした。

体脂肪の再分布/蓄積への影響

投与前の平均体重は両群ともに76 kgで、投与開始後48週においては、TDF/FTC群では平均2.1 kg、対照群では平均1.1 kgの増加が認められました (P=0.14)。

追加解析として、投与開始後48週の全身DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) を測定したところ、四肢の平均総脂肪量は、TDF/FTC群では8.9 kg (51例)、対照群では6.9 kg (49例) でした (P=0.03)。



TG : トリグリセリド
TC : 総コレステロール
LDL-C : 低密度リボプロテイン-コレステロール
HDL-C : 高密度リボプロテイン-コレステロール



臨床効果

主要評価項目解析対象例（試験開始時にNNRTI耐性変異のない症例）487例における解析

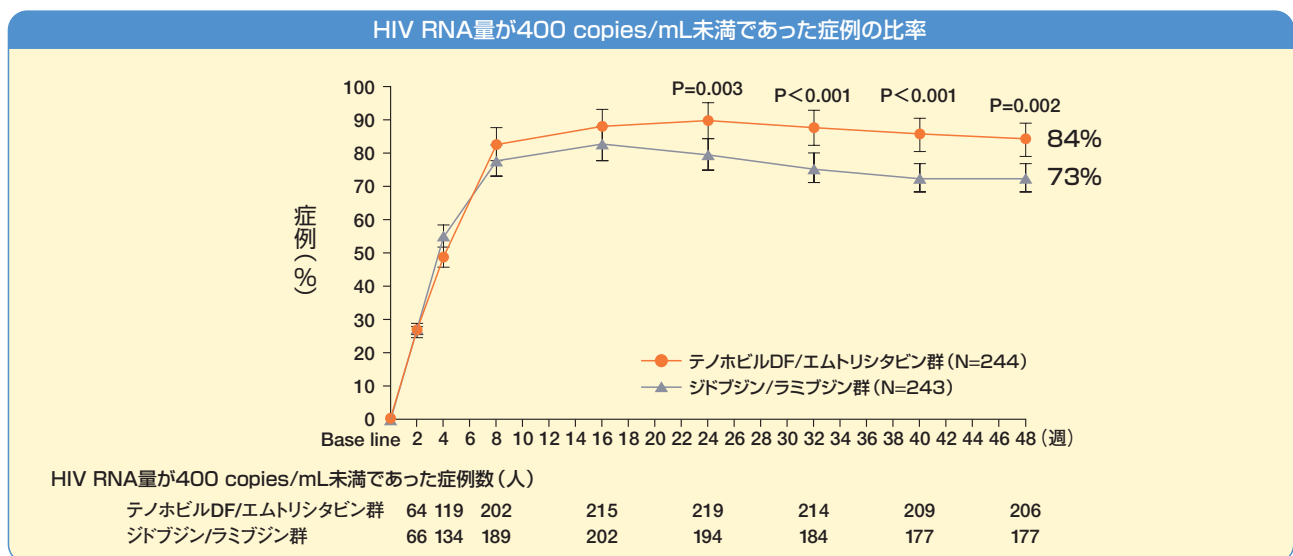
HIV RNA量が400 copies/mL未満であった症例の比率は、投与開始後48週において、TDF/FTC群では84%（206例/244例）、対照群では73%（177例/243例）でした〔両群の差の95%信頼区間、4~19%；P=0.002〕。
HIV RNA量が50 copies/mL未満であった症例の比率は、投与開始後48週において、TDF/FTC群では80%（194例/244例）、対照群では70%（171例/243例）でした〔両群の差の95%信頼区間、2~17%；P=0.02〕。

全解析対象例509例における解析

HIV RNA量が400 copies/mL未満であった症例の比率は、投与開始後48週において、TDF/FTC群では81%、対照群では70%でした〔両群の差の95%信頼区間、3~18%；P=0.005〕。
HIV RNA量が50 copies/mL未満であった症例の比率は、投与開始後48週において、TDF/FTC群では77%、対照群では68%でした〔両群の差の95%信頼区間、1~16%；P=0.03〕。

なお、CD4リンパ球数の平均増加量はTDF/FTC群では190 cells/mm³、対照群では158 cells/mm³でした〔両群の差の95%信頼区間、9~55%；P=0.002〕。

また、服薬率はTDF/FTC群では90%、対照群では87%であり、両群間に有意差（P=0.04）が認められました。



HIV RNAの反応性は、Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)によるウイルス陰性化時のアルゴリズム (Time to loss of virologic response : TLOVR) によって規定。投与2群を比較し、P値を算出。

Copyright© 2006 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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の導入以降、HIVのコントロールが可能になったものの、依然、副作用や服薬遵守率（アドヒアランス）低下による治療継続率の低下が懸念されている。そのため、最近の国際的な主要ガイドラインでは副作用が少なく、服薬の簡便な抗HIV薬が推奨されてきた。

本試験は、未治療症例を対象とし、国際的な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ルマル酸 テノホビル ジソプロキシル (TDF) /エムトリシタビン (FTC) /エファビレンツ (EFV) の1日1回投与レジメンとコンピベル【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（非劣性試験）である。48週後の結果において、ウイルス学的抑制効果ではTDF/FTC群とZDV/3TC群の非劣性が認められた。また、TDF/FTC群ではCD4数の増加、投与中止率および服薬遵守率において統計学的有意差が認められた。これらの結果から、TDF/FTCは今後、「1日1回投与」の中心的な役割を担う薬剤となることが期待される。