

# Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy

Sax P.E. et al.: N Engl J Med. 361 (23): 2230-40, 2009

## HIV-1 の初回治療としてのアバカビル/ラミブジン配合剤と テノホビル/エムトリシタビン配合剤の比較

The New England Journal of Medicine 誌・2009年・361巻(23号)・P2230-40

監修：独立行政法人国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター長 **岡 慎一**



本試験は、AIDS Clinical Trials Group (ACTG) が2005年に開始した臨床試験で、未治療患者を対象に、4つのレジメン（バックボーンをテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) /エムトリシタピン (FTC) 配合剤またはアバカビル硫酸塩 (ABC) /ラミブジン (3TC) 配合剤とし、キードラッグをエファビレンツまたはPIのアタザナビル+リトナビル (ATV/r) とする) の抗ウイルス活性、安全性および忍容性を比較検討する目的で実施された。4つのレジメンは、すべて1日1回服用の治療法である。

2008年、独立した機関であるData and safety monitoring board (DSMB) による本試験の最初の有効性レビューにおいて、ABC/3TC投与患者ではウイルス学的失敗が多いことがわかり、4群のデータをABC/3TC群およびTDF/FTC群の2群にまとめて解析するよう勧告された。その結果、スクリーニング時にHIV RNA量 $\geq 100,000$  copies/mLであった患者において、ABC/3TC群ではTDF/FTC群に比べ、ウイルス学的失敗が有意に高いことが示された。これを受けて、本試験では、スクリーニング時にHIV RNA量 $\geq 100,000$  copies/mLであった患者へのABC/3TC投与については、NRTIの盲検化を解除して、治療レジメン変更の選択を勧告するに至った。

DSMBの勧告に基づく解析では、スクリーニング時にHIV RNA量 $\geq 100,000$  copies/mLの患者において、ウイルス学的失敗に至るまでの期間は、ABC/3TC群の方がTDF/FTC群に比べ有意に短かった。治療成功率は、両群において高かったが、HIV RNA量 $\geq 100,000$  copies/mLのABC/3TC群では、TDF/FTC群よりもウイルス学的失敗に至った患者が2倍以上多かった。著者らは、今回の結果は、ABC/3TCとTDF/FTCの効力の違いと解釈することで説明がつくとしている。この理由としては、個々の薬剤の薬物動態の差、ウイルス学的失敗時の薬剤耐性変異の発現型の差およびこれら変異の各薬剤の抗ウイルス活性に対する影響の差によるものを挙げている。本結果は、臨床診療において重要な意味を示唆しており、この結果に基づき、主要な治療ガイドラインは、ARTを受けていないHIV RNA量 $\geq 100,000$  copies/mLの患者に対するNRTI選択に際し、本データを考慮するよう勧告している。また、DHHSガイドラインにおいては、本試験が示したABC/3TCのウイルス学的評価の懸念の他、近年、ABCの心疾患高リスク患者における心筋梗塞のリスク増加の懸念が報告されたことから、2008年11月以降、ABC/3TCはNRTI優先処方から代替処方に変更されている。

一方、本試験では、最初の有害事象が発現するまでの期間についても、ABC/3TC群の方がTDF/FTC群に比べ、有意に短かった。また、空腹時の血清脂質（総コレステロール、中性脂肪）の増加も、ABC/3TC群の方が有意に大きかった。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、ART中によくみられる合併症であり、また、加齢に伴う懸念点でもある。ARTの長期的実施においては、有害事象の発現が少ないこと、他、代謝障害の影響が少ない方が、HIV感染症患者の管理において有意義と考えられる。

## 試験概要

試験デザイン	米国の64施設における多施設二重盲検試験 <sup>1)</sup>								
対象	年齢16歳以上の抗レトロウイルス療法未経験者 HIV RNA量 $\geq 1,000$ copies/mL								
薬剤投与方法	<table border="1"> <tr> <td>ABC/3TC群</td> <td>アバカビル/ラミブジン配合剤 (ABC/3TC)</td> <td>+</td> <td>エファビレンツ (EFV) or リトナビル (RTV) でブーストしたアタザナビル (ATV)</td> </tr> <tr> <td>TDF/FTC群</td> <td>テノホビル/エムトリシタピン配合剤 (TDF/FTC)</td> <td>+</td> <td>エファビレンツ (EFV) or リトナビル (RTV) でブーストしたアタザナビル (ATV)</td> </tr> </table>	ABC/3TC群	アバカビル/ラミブジン配合剤 (ABC/3TC)	+	エファビレンツ (EFV) or リトナビル (RTV) でブーストしたアタザナビル (ATV)	TDF/FTC群	テノホビル/エムトリシタピン配合剤 (TDF/FTC)	+	エファビレンツ (EFV) or リトナビル (RTV) でブーストしたアタザナビル (ATV)
ABC/3TC群	アバカビル/ラミブジン配合剤 (ABC/3TC)	+	エファビレンツ (EFV) or リトナビル (RTV) でブーストしたアタザナビル (ATV)						
TDF/FTC群	テノホビル/エムトリシタピン配合剤 (TDF/FTC)	+	エファビレンツ (EFV) or リトナビル (RTV) でブーストしたアタザナビル (ATV)						
各薬剤の投与量	ABC/3TC群	ABC/3TC配合剤 (ABC 600 mg, 3TC 300 mg) (1日1回) EFV 600 mg (1日1回) または RTV 100 mg でブーストした ATV 300 mg (1日1回)							
	TDF/FTC群	TDF/FTC配合剤 (TDF 300 mg, FTC 200 mg) (1日1回) EFV 600 mg (1日1回) または RTV 100 mg でブーストした ATV 300 mg (1日1回)							
試験期間	96週間								
主な評価項目	<b>有効性：</b> 主要評価項目：効果の持続性；無作為化からウイルス学的失敗 <sup>2)</sup> までの期間 副次的評価項目：(1) 無作為化からレジメン失敗 <sup>3)</sup> までの期間 (2) ある観察時点で HIV RNA 量 $< 50$ copies/mL であった患者の比率 <b>安全性：</b> 治療（投薬）開始後、初めてグレード3~4 <sup>4)</sup> の症状・徴候が発現するか、または、臨床検査値がベースライン時から1グレード以上の異常を示すまでの期間								

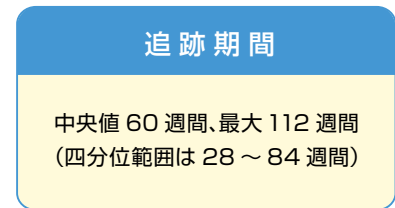
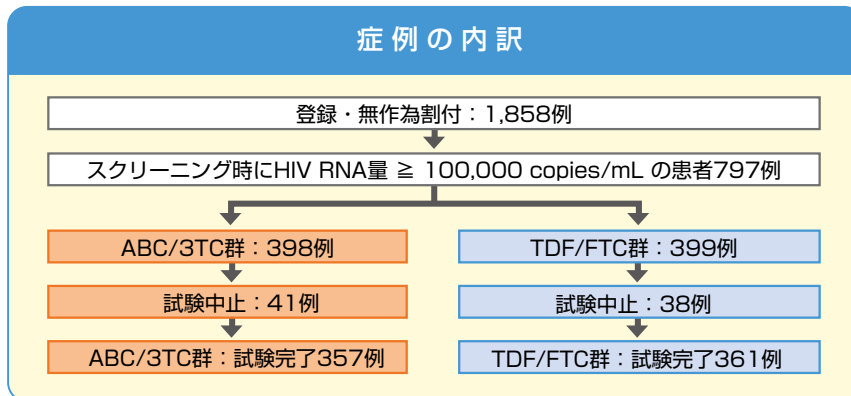
1) 二重盲検法は、NRTIの各被験者への割付についてのみ適用した。

2) HIV RNA量  $\geq 1,000$  copies/mL (試験16週以降24週まで；早期失敗) または HIV RNA量  $\geq 200$  copies/mL (試験24週以降；後期失敗)

3) 最初のウイルス学的失敗または NRTI変更

4) グレード3：重度（高度）のもの、グレード4：重篤な（生命を脅かす）もの

## 症例の内訳および追跡期間



## 患者背景

患者の性別構成、年齢、人種構成、HIV RNA量、CD4リンパ球数、その他のいずれの項目についても、ABC/3TC群とTDF/FTC群に差はありませんでした。

### ベースライン時の患者特性

	ABC/3TC群 (N = 398)	TDF/FTC群 (N = 399)	合計 (N = 797)
<b>性別</b>			
男性	331例 (83%)	345例 (86%)	676例 (85%)
女性	67例 (17%)	54例 (14%)	121例 (15%)
<b>年齢</b>			
中央値	38歳	40歳	39歳
四分位範囲	32-45歳	32-46歳	32-45歳
<b>人種<sup>a)</sup></b>			
白人	170例 (43%)	202例 (51%)	372例 (47%)
黒人	112例 (28%)	94例 (24%)	206例 (26%)
ヒスパニック	103例 (26%)	93例 (23%)	196例 (25%)
アジア人/ポリネシア人	5例 (1%)	5例 (1%)	10例 (1%)
アメリカ/アラスカ先住民	1例 (<1%)	1例 (<1%)	2例 (<1%)
混血	7例 (2%)	3例 (1%)	10例 (1%)
<b>HIV RNA量<sup>a)</sup></b>			
中央値	5.0 log <sub>10</sub> copies/mL	5.0 log <sub>10</sub> copies/mL	5.0 log <sub>10</sub> copies/mL
四分位範囲	4.7-5.6 log <sub>10</sub> copies/mL	4.7-5.6 log <sub>10</sub> copies/mL	4.7-5.6 log <sub>10</sub> copies/mL
<b>HIV RNA量分布</b>			
< 1,000 copies/mL	0例	1例 (<1%)	1例 (<1%)
1,000 - 9,999 copies/mL	4例 (1%)	4例 (1%)	8例 (1%)
10,000 - 99,999 copies/mL	199例 (50%)	194例 (49%)	393例 (49%)
100,000 - 999,999 copies/mL	154例 (39%)	160例 (40%)	314例 (39%)
> 999,999 copies/mL	41例 (10%)	39例 (10%)	80例 (10%)
<b>CD4リンパ球数<sup>b)</sup></b>			
中央値	138 / mm <sup>3</sup>	146 / mm <sup>3</sup>	145 / mm <sup>3</sup>
四分位範囲	36-282 / mm <sup>3</sup>	45-294 / mm <sup>3</sup>	41-285 / mm <sup>3</sup>
<b>CD4リンパ球数分布</b>			
0 - 99 / mm <sup>3</sup>	165例 (42%)	161例 (40%)	326例 (41%)
100 - 199 / mm <sup>3</sup>	79例 (20%)	69例 (17%)	148例 (19%)
200 - 349 / mm <sup>3</sup>	97例 (24%)	113例 (28%)	210例 (26%)
350 - 499 / mm <sup>3</sup>	37例 (9%)	40例 (10%)	77例 (10%)
> 499 / mm <sup>3</sup>	20例 (5%)	16例 (4%)	36例 (5%)
<b>B/C型肝炎<sup>c)</sup></b>	34例 (9%)	30例 (8%)	64例 (8%)
スクリーニング時のウイルス遺伝子型検査	175例 (44%)	166例 (42%)	341例 (43%)
AIDS既往歴	102例 (26%)	87例 (22%)	189例 (24%)

a) 1例についてデータなし

b) 登録前および登録時の2回測定の平均値

c) 18例についてデータなし

Sax P.E. et al.: N Engl J Med. 361 (23): 2230-40, 2009 (一部改変)

# 臨床効果

## 有効性評価項目

ウイルス学的失敗は、ABC/3TC 群では 398 例中 57 例、TDF/FTC 群では 399 例中 26 例に認められました。ABC/3TC 群のウイルス学的失敗までの時間は TDF/FTC 群より有意に短いという結果でした(A 図)。

- TDF/FTC群 (ウイルス学的失敗 26 例)
- ABC/3TC群 (ウイルス学的失敗 57 例)

レジメン失敗<sup>\*</sup>は、ABC/3TC 群では 114 例、TDF/FTC 群では 68 例に認められました。ABC/3TC 群のレジメン失敗までの時間は TDF/FTC 群より有意に短いという結果でした(B 図)。

<sup>\*</sup>最初のウイルス学的失敗または NRTI 変更

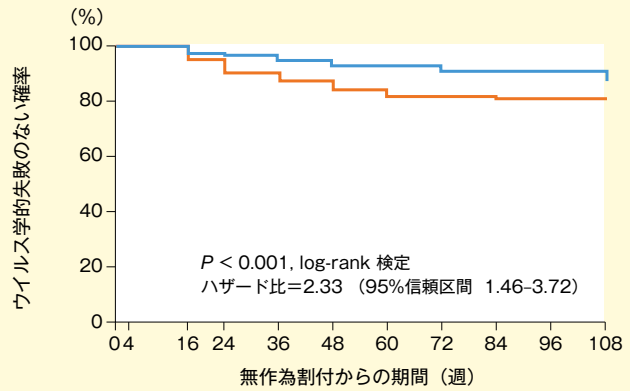
- TDF/FTC群 (レジメン失敗 68 例)
- ABC/3TC群 (レジメン失敗 114 例)

HIV RNA 量 <50 copies/mL であった患者の比率は、48 週時点では ABC/3TC 群で 75% (95%信頼区間 69~80%)、TDF/FTC 群では 80% (95%信頼区間 74~85%)でした(C 図)。

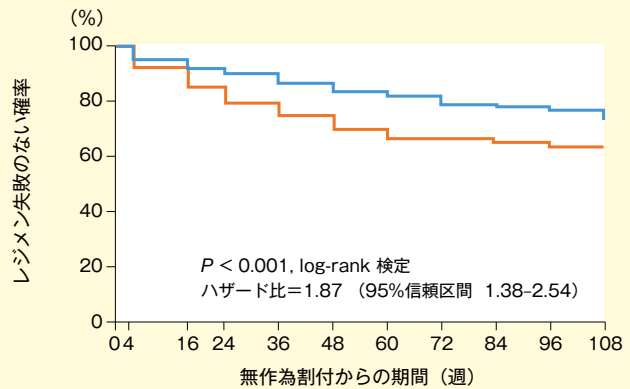
- TDF/FTC群
- ABC/3TC群

## 有効性評価項目

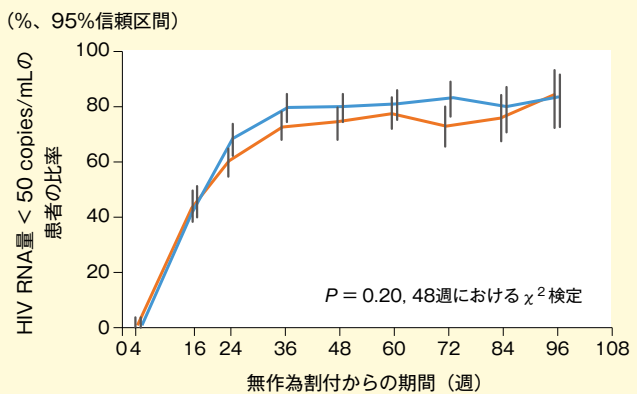
A 図 ウイルス学的失敗までの期間 (Kaplan-Meier 曲線)



B 図 レジメン失敗までの期間 (Kaplan-Meier 曲線)



C 図 HIV RNA量 < 50 copies/mLであった患者の比率



## ウイルス学的失敗の内訳

ウイルス学的失敗は、早期失敗(試験 16 週以降 24 週まで : HIV RNA 量  $\geq 1,000$  copies/mL)、後期失敗(試験 24 週以降 : HIV RNA 量  $\geq 200$  copies/mL)ともに、TDF/FTC 群の方が ABC/3TC 群より少ないという結果でした。

### ウイルス学的失敗の時期

ウイルス学的失敗	ABC/3TC群 (N = 57)	TDF/FTC群 (N = 26)
試験16週までのHIV RNA量が $\geq 200$ copies/mLで、試験16週以降24週までに $\geq 1,000$ copies/mLになった場合	19例	9例
試験24週までのHIV RNA量が $\geq 200$ copies/mLで、試験24週以降も $\geq 200$ copies/mLであった場合	9例	2例
試験24週までのHIV RNA量が $< 200$ copies/mLで、試験24週以降に $\geq 200$ copies/mLになった場合	29例	15例

Sax P.E. et al.: N Engl J Med. 361 (23): 2230-40, 2009 (一部改変)

## ABC/3TC群-TDF/FTC群間におけるウイルス学的失敗のハザード比

両群のウイルス学的失敗のハザード比(ABC/3TC 群 / TDF/FTC 群)を患者の背景因子別に単変量解析を行った結果は以下の通りでした。TDF/FTC 群は、ABC/3TC 群に比べ、男性患者、スクリーニング時にウイルス遺伝子型検査を実施した患者およびベースライン時の CD4 リンパ球数がより少ない患者で、ウイルス学的失敗が有意に少ないという結果でした。多変量解析の結果も同様でした。

### 背景因子別のウイルス学的失敗のハザード比

サブグループ	ABC/3TC群* (N = 398)	TDF/FTC群* (N = 399)	ハザード比 (95% 信頼区間)	交互作用の P 値
全体	57/398 (14.82)	26/399 ( 6.34)	2.33 (1.46- 3.72)	<0.001
性別				0.04
男性	50/331 (15.41)	18/345 ( 5.24)	3.00 (1.74- 5.17)	
女性	7/67 (11.63)	8/54 (11.97)	0.85 (0.30- 2.39)	
年齢				0.07
30歳			3.24 (1.73- 6.08)	
40歳			2.08 (1.28- 3.39)	
人種				0.55
白人	18/170 (10.33)	8/202 ( 3.63)	2.82 (1.22- 6.53)	
黒人	26/112 (26.71)	12/94 (13.93)	1.94 (0.96- 3.90)	
ヒスパニック	9/103 ( 8.87)	6/93 ( 6.59)	1.35 (0.48- 3.83)	
HIV RNA量				0.20
5.5 log <sub>10</sub> copies/mL			2.64 (1.58- 4.40)	
6.0 log <sub>10</sub> copies/mL			3.39 (1.60- 7.22)	
CD4リンパ球数				0.007
50 / mm <sup>3</sup>			3.54 (1.97- 6.36)	
200 / mm <sup>3</sup>			1.68 (0.98- 2.88)	
スクリーニング時のウイルス遺伝子型検査				0.02
あり	22/175 (14.05)	3/166 ( 1.99)	7.21 (2.15-24.20)	
なし	35/223 (15.35)	23/233 ( 8.88)	1.71 (1.00- 2.91)	

\* 失敗例数/人・年 (100人・年当たりの失敗発生率)

Sax P.E. et al.: N Engl J Med. 361 (23): 2230-40, 2009 (一部改変)

## 臨床効果

### 免疫学的効果

CD4 リンパ球数は、分布およびベースライン時からの変化量とも両群において同様でした。48 週時のベースライン時からの増加量(中央値)は、ABC/3TC 群(248 例)では 194/mm<sup>3</sup>(四分位範囲 126~305/mm<sup>3</sup>)、TDF/FTC 群(248 例)では 199/mm<sup>3</sup>(四分位範囲 129~302/mm<sup>3</sup>)でした。

### 薬剤耐性

ウイルス学的失敗が認められた時点で、耐性データが評価可能であった 81 例中、ベースライン時に主要な逆転写酵素またはプロテアーゼの耐性変異を認めた患者は、ABC/3TC 群で 5 例、TDF/FTC 群で 4 例でした。新たに主要な薬剤耐性変異を認めた患者は、ABC/3TC 群で 25 例(群全体の 6%、ウイルス学的失敗例の 45%)、TDF/FTC 群で 10 例(群全体の 3%、ウイルス学的失敗例の 38%)でした。計 35 例のうち、各群の 3 例において、ベースライン時に認められたものとは異なる主要変異が認められました。

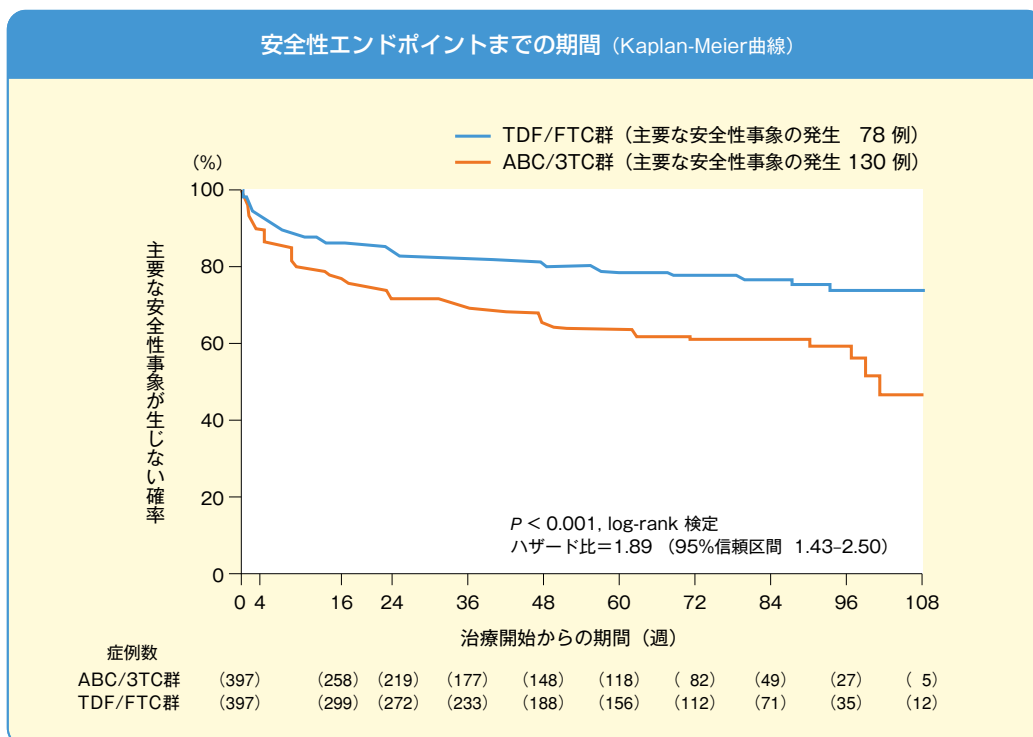
## 安全性

### 安全性評価項目

安全性エンドポイント※までの期間は ABC/3TC 群の方が有意に短いという結果でした。  
(ハザード比=1.89 ; 95% 信頼区間 1.43-2.50,  $P < 0.001$ )

※初めてグレード 3~4 の症状・徴候が発現するか、または、臨床検査値がベースライン時から 1 グレード以上の異常を示す

### 安全性評価項目



Sax P.E. et al.: N Engl J Med. 361 (23): 2230-40, 2009 (一部改変)

## 主な有害事象

グレード3以上の症状・徴候または臨床検査値の1グレード以上の異常は、ABC/3TC群では130例(33%)、TDF/FTC群では78例(20%)に認められました。グレード4の症状・徴候は、ABC/3TC群では24例、TDF/FTC群では13例に認められました。

主な有害事象<sup>a), b)</sup>

	ABC/3TC群 (N = 397)	TDF/FTC群 (N = 397)
全有害事象	130例 (33%)	78例 (20%)
臨床検査値異常		
代謝異常	41例 (10%)	11例 (3%)
中性脂肪(TG)増加	15例	3例
コレステロール増加		
総コレステロール	20例	2例
LDLコレステロール (計算値)	13例	4例
ALT(GPT)増加	7例	5例
AST(GOT)増加	12例	4例
胃腸障害		
下痢または軟便	7例	7例
悪心または嘔吐	3例	3例
全身の症状・徴候	58例 (15%)	38例 (10%)
疼痛または不快感	24例	14例
発疹	8例	8例
そう痒症	9例	2例
発熱	10例	8例
無力症	6例	10例
頭痛	8例	6例

a) 症状・徴候名は MedDRA/J (version 12.1) で読み替えた。

b) 全ての症状・徴候のうち、いずれかの群で5%以上を占めるものを記載した。

Sax P.E. et al.: N Engl J Med. 361 (23): 2230-40, 2009 (一部改変)

## その他の臨床所見・臨床検査値

AIDS症状は、ABC/3TC群では26例(7%)、TDF/FTC群では17例(4%)に認められました。

HIVに関連する癌は、ABC/3TC群では8例、TDF/FTC群では4例に認められました。

骨折は、ABC/3TC群では7例、TDF/FTC群では10例に認められました。

心筋梗塞は、認められませんでした。

空腹時血清脂質は、48週時に両群で上昇が認められました。変化量は下表の通りで、ABC/3TC群の方がTDF/FTC群よりも有意に大きい上昇を認めました。

腎不全は、各群に2例認められました。解析可能な症例における48週時のクレアチンクリアランスのベースライン時からの変化量は下表の通りでした。

48週時における臨床検査値の変化量(中央値)

	ABC/3TC群 (N = 397)	TDF/FTC群 (N = 397)	P 値
総コレステロール	+34 mg/dL	+26 mg/dL	$P < 0.001$
HDL-コレステロール	+9 mg/dL	+7 mg/dL	$P = 0.05$
中性脂肪	+25 mg/dL	+3 mg/dL	$P = 0.001$
クレアチンクリアランス	+4 mL/min (四分位範囲 -7~16) (N = 212)	+2 mL/min (四分位範囲 -11~16) (N = 241)	$P = 0.10$

