研究ノート

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩から テノホビルアラフェナミドフマル酸塩への抗 HIV 療法の変更が、 日本人 HIV 陽性男性の体重および脂質検査値に及ぼす影響

加藤 万理^{1,2)}, 平 野 淳²⁾, 松岡 梨恵²⁾, 福島 直子²⁾, 今橋 真弓⁴⁾, 岩谷 靖雅⁴⁾, 高橋 昌明³⁾, 中井 正彦²⁾, 横幕 能行⁵⁾

1) 国立病院機構三重病院薬剤科, 2) 国立病院機構名古屋医療センター薬剤部, 3) 国立病院機構東名古屋病院薬剤科, 4) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部,

5) 同 エイズ治療開発センター

目的: TAF が体重増加と脂質検査値に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。 方法: DTG+TDF+FTC から DTG+TAF+FTC へ変更した症例を対象とし、変更前後の体重、 脂質検査値を調査した。また、体重増加症例と減少症例に分け、脂質検査値の推移を調査した。

結果: TAF 変更時と比較した変更 2 年前($-0.36\pm4.41\%$)と 1 年前($-0.59\pm3.85\%$)の体重変化率において有意差は認められなかったが、変更後 3 カ月以降に有意な増加が認められ、変更 1 年後では $2.67\pm3.50\%$ の増加率が確認された。また、変更 1 年後の T-CHO、LDL-CHO、HDL-CHOで、変更時と比べ有意な増加が認められた。体重増加症例と体重減少症例の比較では、脂質検査値の変化には有意な差は認められなかった。

結論: TDF から TAF の変更により、脂質検査値に関係なく、体重増加が生じる可能性が示唆された。

キーワード: 抗 HIV 療法、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、体重、脂質異常

日本エイズ学会誌 23:144-149, 2021

序 文

核酸系逆転写酵素阻害剤(以下, NRTI)は,最初に臨 床応用された抗 HIV 薬であり、現在においても多剤併用 療法(ART)の中枢を担う薬剤である。しかし、初期の NRTIである dx-drug (ddI, ddc, d4T) には乳酸アシドー シス、リポジストロフィ、ミトコンドリア障害等の副作用 が多く、治療継続が困難となる症例も見られた10。その後、 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(以下, TDF)が使 用可能となり、これらの副作用の頻度は低下したが、一方 で長期投与における腎機能低下や骨密度低下などが問題と なっていた。近年使用可能となったテノホビルアラフェナ ミドフマル酸塩(以下, TAF)は、末梢血単核細胞への移 行性を高めたプロドラッグである。経口投与後に速やかな 代謝を受ける TDF と比較し、TAF は血中でより安定であ り、そのままの形で吸収され血中から細胞内に至る。細胞 内では主にカテプシンAにより加水分解を受け、中間代 謝産物であるテノホビル(以下, TFV)-アラニンを経た後,

著者連絡先:加藤万理(〒514-0125 津市大里窪田町 357 国立 病院機構三重病院薬剤科)

2021年2月8日受付;2021年5月28日受理

TFV に代謝される。その後、細胞内酵素によりリン酸化を受け、抗 HIV 活性のある TFV 二リン酸に変換され、抗ウイルス効果を発揮する。 TAF は TDF と比べより血中で安定であることや、効率的に細胞内に移行することから、TDF のおよそ 1/10 の投与量で高い標的細胞内 TFV 濃度が得られ、優れた抗ウイルス作用を発揮するとともに、血中に遊離する TFV が少ないため腎機能・骨代謝への影響が軽減されていることが特徴とされている $2^{\sim 4}$ 。一方、血中脂質に対する影響として、TDF から TAF を含むレジメンへの変更後に、総コレステロール(T-CHO)、HDL-コレステロール(HDL-CHO),LDL-コレステロール(LDL-CHO)の上昇が認められたという報告がある 5° 。

近年、ART に伴う体重増加が報告されており、インテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビル(DTG)や、TAFの影響が示唆されている $6^{\sim 11}$)。CD4 数低値、HIV-1 RNA 定量高値、女性、黒人であることが体重増加に関連する因子と考えられているが 10)、HIV 感染症のコントロールが得られている日本人男性において、DTG+TDF+エムトリシタビン(FTC)から DTG+TAF+FTC への ART 変更症例での体重変化に関する検討はいまだない。また、TDF からTAFへの変更後、各コレステロール値が上昇するとの報

告5) があるが、体重推移との関連について調査した報告はない。現在、日本国内において HIV 陽性者の多くが男性であることから、日本国籍の成人男性を対象に、DTG+TDF+FTC から DTG+TAF+FTC に変更した症例での体重と脂質検査値の推移について検討を行ったので報告する。

方 法

ART 変更後の体重を調査した報告では、初診時の CD4 陽性細胞数が 200 cells/mm³ 未満の群では 200 cells/mm³ 以 上の群に比べ、より体重増加が顕著にみられる可能性が示 唆されている^{10,12)} ことから, 2014年1月~2019年12月の 期間に、国立病院機構名古屋医療センターに定期通院して いる日本国籍の HIV 陽性男性で、診断時の CD4 陽性細胞 数が 200 cells/mm³以上,かつ DTG+TDF+FTC から DTG +TAF+FTCへARTを変更した症例を対象とした。TDF からTAFへの変更時を基準(0日)として、2年前 (-720 日 ± 70 日), 1 年前 (-360 日 ± 40 日), 変更時, 3 カ月後 (90 日 ± 40 日), 6 カ月後 (180 日 ± 40 日), 9 カ月 後 (270 日 ± 40 日), 1 年 後 (360 日 ± 40 日) の 体 重, BMI を調査した。また、ART 変更の1年前、変更時、 ART 変更 1 年後の T-CHO, LDL-CHO, HDL-CHO を調査 した。20~70歳代を対象とし、性・年齢別の平均体重推 移を比較した追跡研究では、男性の年間の平均体重増加量 は多くの年齢層で 1.0 kg未満であったこと¹³⁾ から、今回の われわれの調査では、TAFへの変更から1年後に体重が 1.0 kg以上増加した症例(体重増加症例)と, 1.0 kg未満の 増加,もしくは減少した症例(体重減少症例)の2群に分 け、各脂質検査値の推移との関連を調査した。データに欠 測値がある症例、該当期間中に高脂血症治療薬や糖尿病 薬、副腎皮質ホルモン剤の追加があった症例、アドヒアラ ンス不良症例は除外した。すべての統計解析には Statmate Ver. 4.01 を使用し、体重変化率、BMI および脂質検査値の 推移の比較には対応のある t 検定を、体重の平均の比較に は一元配置分散分析 (one-way ANOVA) 法を、その他の 検定には Mann-Whitney の U検定を用い、p<0.05 を有意 差ありとした。なお、本研究は、独立行政法人国立病院機 構名古屋医療センター研究倫理審査委員会の承認を受けて 実施した(承認年月日:2020年3月31日,承認番号 2019092)

結 果

1. 対象症例の患者背景

DTG+TDF+FTC から DTG+TAF+FTC へ ART を変更 した症例は 37 例であった。これらの症例の初診時の各検 査値と患者背景、および TDF 服用期間を表 1 に示す。

表 1 初診時の患者背景および TDF の内服期間

| | 中央値(最小値-最大値) | |
|-----------------|--------------|---------------|
| N | 37 | |
| 年齢 | 43 | (23-65) |
| BMI | 20.8 | (17.5-29.4) |
| T-CHO (mg/dL) | 167 | (117-232) |
| HDL-CHO (mg/dL) | 41 | (5-70) |
| LDL-CHO (mg/dL) | 101 | (40-172) |
| HbA1c (%JDS) | 5.5 | (3.2-6.0) |
| TDF 投与期間(月) | 53 | (25-115) |
| CD4 数(/mm³) | 316 | (202-984) |
| HIV-1RNA 定量值 | 22,600 | (400-860,000) |
| AC:AIDS | 36:1 | (例) |
| HBsAg (+) | 9 | (例) |
| HBcAb (+) | 18 | (例) |
| HCVAb (+) | 0 | (例) |
| 高脂血症治療薬併用 | 5 | (例) |

AC: asymptomatic carrier

CD4 陽性細胞数および HIV-1 RNA 量の中央値は、それぞれ 316 cells/mm³, 22,600 コピー/mL であり、37 例中 36 例が無症候期であった。初診時、慢性 B 型肝炎を合併していた症例は 9 例、B 型肝炎に既感染の症例は 18 例、C 型肝炎は全例で陰性であった。BMI、脂質検査値の中央値は正常範囲内を示していた。また TDF の服用期間の中央値は53 カ月であり、最短服用期間は25 カ月であった。調査期間中に高脂血症治療薬を内服していた症例は5 例であり、うち3 例がロスバスタチン、2 例がフェノフィブラートであった。

2. 体重, BMI の推移

TAF を含む ART に変更時と比較し、体重変化率の平均値 = 標準偏差は変更の 2 年前(-0.36 ± 4.41 、p=0.624)、1 年前(-0.59 ± 3.85 、p=0.363)ともに有意差は認められなかった。一方、TAFへの変更後 3 カ月(1.02 ± 2.29 、p<0.05)、6 カ月(1.42 ± 2.86 、p<0.01)、9 カ月(1.83 ± 3.97 、p<0.01)、1 年(2.67 ± 3.50 、p<0.001)の時点においては、有意な体重変化率の増加が認められた(図 1)。また BMIにおいても同様の傾向がみられ、変更 2 年前(22.3 ± 2.9 、p=0.373)、変更 1 年前(22.3 ± 3.1 、p=0.262)と変更時(22.5 ± 3.4)の比較では有意差は認められず、変更 3 カ月後(22.7 ± 3.5 、p<0.01)、6 カ月後(22.8 ± 3.6 、p<0.01)、7

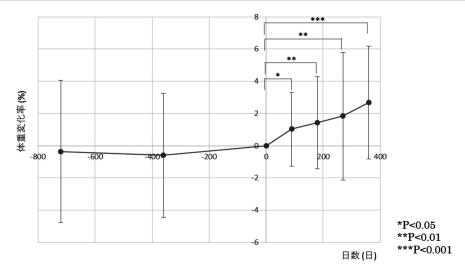


図 1 ART 変更 2 年前から変更後 1 年後の体重変化率の推移(平均値 ± 標準偏差) * DTG + TAF + FTC への変更日を 0 日とする。

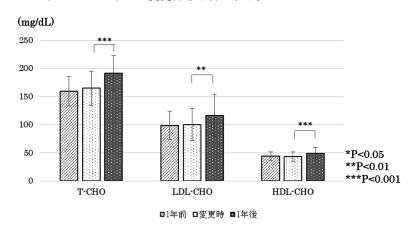


図 2 ART 変更 1 年前から変更後 1 年後の脂質検査値の推移 (平均値 ± 標準偏差)

9カ月後 (22.9±3.6, p<0.01), 1年後 (23.1±3.5, p<0.001) との比較では有意な増加が認められた (平均値 \pm 標準偏差)。また体重平均値 \pm 標準偏差の推移はそれぞれ、変更 2年前は 62.8±10.3 kg、変更 1年前は 62.8±10.9 kg、変更時は 63.3±11.6 kg、変更 3カ月後は 63.9±11.8 kg、6カ月後は 64.2±12.1 kg、9カ月後は 64.4±12.0 kg、1年後は 65.0±11.9 kg であり、有意な差は認められなかった (p=0.979)。

3. 脂質検査値の推移と体重との関連

TAF を含む ART に変更時と、変更 1 年後の脂質検査値の比較において、T-CHO では $165.0\pm30.2\,\mathrm{mg/dL}$ から $191.6\pm31.9\,\mathrm{mg/dL}$ (p<0.001)、LDL-CHO では $100.5\pm28.3\,\mathrm{mg/dL}$ から $116.5\pm36.8\,\mathrm{mg/dL}$ (p<0.01)、HDL-CHO では $43.3\pm8.4\,\mathrm{mb}$ から $49.5\pm10.6\,\mathrm{mg/dL}$ (p<0.001) へと有意な増加が認められた(図 2)。また、体重増加症例(ART 変更時との体重差 $+1.0\sim+8.3\,\mathrm{kg}$)23 例、体重減少症例(ART 変更

時との体重差-2.6~+0.4kg) 14 例の 2 群において、TAFを含む ART に変更時と変更後 1 年での脂質検査値の変化率について検討したが、T-CHO は体重増加症例で 116.8 \pm 14.7%、体重減少症例で 117.9 \pm 9.0%(p = 0.938)、LDL-CHO は体重増加症例で 118.5 \pm 33.1%、体重減少症例で 120.3 \pm 14.0%で(p = 0.988)、HDL-CHO は体重増加症例で 119.3 \pm 23.7%、体重減少症例で 10.3 \pm 20.7%で(p = 0.605)であり、これらに有意差は認められなかった。

考 察

HIV 陽性者の長期療法が可能となった現在,生活習慣病の管理は重要な課題の1つである。特に,体重増加による肥満は,脳血管疾患等の危険因子の1つとして知られていることから,体重増加の要因を明らかにすることは合併症管理の点から重要である。HIV 陽性者における体重増加の要因としては,人種差や性差,CD4 陽性細胞数,

ART の開始時期, 抗 HIV 薬自体が関連している可能性があるとされているが, 日本人 HIV 陽性者においては定かではない。

今回われわれの行った調査では、初診時の CD4 陽性細 胞数が 200 cells/mm³以上を満たす日本人 HIV 陽性男性に おいて、DTG+TDF+FTCからDTG+TAF+FTCへの ART の変更後3カ月目以降から体重変化率と BMI におい て有意な増加が認められたことから、DTG併用時に、 TAF は TDF と比較して、より体重増加に影響を及ぼして いる可能性があると考えられた。この要因の1つには, TDFと比較して TAF では、腹部膨満感などの消化器症状 が一般的に少なく、臓器負担も少ない点で副作用の軽減が はかられており、結果として食事摂取量増加や体重増加に 関与している可能性も考えられる。Venter らの研究では、 DTG+TDF+FTC 群と DTG+TAF+FTC 群の未治療症例 での検討において、DTG+TAF+FTC群で有意な体重増加 が認められたと報告している¹⁴⁾。本研究において TDF か ら TAFへの ART 変更症例においても TAFへの変更後に 同様の傾向が確認された。一方、ART 変更例での検討と して、TaramassoらはTDF/リルピビリン(RPV)/FTCから TAF/RPV/FTCへの変更後の体重推移の報告があり、TDF/ RPV/FTC から TAF/RPV/FTC への変更後 3 カ月と 6 カ月の 時点において、TAF/RPV/FTC 群で有意な体重増加が認め られたとしている15)。しかし、体重増加の影響は女性群に 強く表れ、Taramasso らの研究においては男性症例のみの 検討では有意差が認められなかったとの報告がされてい る。今回のわれわれの調査から日本人男性でも TAF 変更 後の体重変化率の増加が認められたことから, DTG+TDF+FTC から DTG+TAF+FTC へ変更する場合には 日本人男性においても、先行研究の女性への影響と同様に 留意する必要が示唆される。

また、体重増加に伴い、T-CHO は相関して増加し、HDL-CHO は減少することが知られている¹⁶⁾。今回のわれわれの検討では、既存の報告⁵⁾と同様に、TAF 変更による各脂質検査値の上昇が認められたが、TAF を含む ARTへの変更時と比較した変更 1 年後の各脂質検査値の変化において、体重増加症例および体重減少症例の 2 群間で有意差は認められなかった。高脂血症治療薬併用の影響については、37 例中 5 例と併用症例が少なく、期間中の用量は一定であり、かつ体重増加の報告がされていないため、ART変更前後の体重・脂質変化への影響は少ないものと考えられる。TAF 変更後の各脂質検査値の変化については、まだ解明されていない点が多く、TAF 変更後の体重増減と血中脂質検査値の変動の影響についてもさらなる調査が必要であると考えられる。

今回の研究においては母数が少ない点が制限としてあげ

られる。体重の解析では有意な差は認められなかったが、体重変化率では TAF 変更後の有意な増加傾向がみられたため、今後さらなる調査として多数の症例数での検討が必要である。また体重増減に関与する因子である喫煙本数や年数、食習慣や運動習慣を分析できていないため、これらの影響を排除した詳細な調査を行うことが今後の課題と考えられる。しかしながら、今回の調査では、DTG+TDF+FTC から DTG+TAF+FTC への変更後に、有意な体重変化率の増加が認められたことから、TAFを含む ART に変更した際には、脂質検査値異常の有無にかかわらず、定期的な体重管理を実施することが望ましい。また、TAFを含む ART 選択時には、体重増加をきたす可能性がある点を考慮した上で、個々の患者に沿った最適な治療を選択する必要があると考える。

謝辞

本論を作成するにあたり、ご指導・ご鞭撻を賜りました 国立病院機構名古屋医療センターおよび臨床研究センター 感染・免疫研究部の皆様に心より謝意を表します。また、 研究を通じてさまざまな指導をいただいた国立病院機構東 名古屋病院の薬剤部の皆様に心よりお礼申し上げます。

利益相反:開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, Zhong L, Ramanathan S, Rhee MS, Fordyce MW, Yale K: Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. J Acquir Immune Defic Syndr 63: 449-455, 2013.
- 2) Markowitz M, Zolopa A, Squires K, Ruane P, Coakley D, Kearney B, Zhong L, Wulfsohn M, Miller MD, Lee WA: Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide, a new prodrug of the HIV reverse transcriptase inhibitor tenofovir, in HIV-infected adults. J Antimicrob Chemother 69: 1362–1369, 2014.
- 3) Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, Wang H, Callebaut C, Martin H, Fordyce MW, McCallister S: Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr 67: 52-58, 2014.
- 4) 中本泰充, 山田裕幸, 渡邊靖夫:新規 HIV-1 感染症治療薬エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド

- 200/10 mg および 200/25 mg (デシコビ配合錠 LT, HT) の薬理学的特徴と臨床試験成績. 日本薬理学雑誌 150: 251-260, 2017.
- 5) Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, DeJesus E, Clarke AE, Guo S, Wang H, Callebaut C, Plummer A, Cheng A, Das M, McCallister S: Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. J Acquir Immune Defic Syndr 75: 211-218, 2017.
- 6) Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, Logeais M, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Ruser C, Justice AC: Weight change after antiretroviral therapy and mortality. Clin Infect Dis 60: 1852–1859, 2015.
- 7) Hill A, Waters L, Pozniak A: Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? J Virus Eradicat 5: 41-43, 2019.
- 8) Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, Buchacz K, Napravnik S, Mayor AM, Horberg MA, Blashill AJ, Willig A, Wester CW, Silverberg MJ, Gill J, Thorne JE, Klein M, Eron JJ, Kitahata MM, Sterling TR, Moore RD: Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. AIDS Res Hum Retrovirus 32: 50-58, 2015.
- 9) Gomez M, Seybold U, Roider J, Härter G, Bogner JR: A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate. Infection 47: 95-102, 2018.
- 10) Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C,

- Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink H-J, Post FA, Waters L, Koethe JR: Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomizes comparative clinical trials. Clin Infect Dis 71: 1379–1389, 2019.
- 11) Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgan T, Raffanti SP, Koethe JR, Sterling TR: Greater weight gain in treatment naïve persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 70: 1267–1274, 2020.
- 12) Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, Smith CJ, Monforte AA, Phillips A, Weber R, Lundgren J, Law MG; D:A:D Study Group: Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. HIV Med 17: 255–268, 2016.
- 13) 桂敏樹, 松田一美, 山崎真理, 星野明子:成人期から 老年期までの体重曲線に関する追跡的研究—40万人 の年齢コホートを用いた性・年齢階級別検討—. 日健 医誌 13: 3-13, 2005.
- 14) Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, Serenata C, Akpomiemie G, Qavi A, Chandiwana N, Norris S, Chersich M, Clayden P, Abrams E, Arulappan N, Vos A, McCann K, Simmons B, Hill A: Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. N E J Med 381: 803-815, 2019.
- 15) Taramasso L, Berruti M, Briano F, di Biagio A: The switch from TDF to TAF determines weight gain in patients on rilpivirine-based regimen. AIDS 34: 877–881, 2020.
- 16) 中山拓郎,安岡恒: 体重の変動が血清脂質に与える効果. 健康医学, 7:86-91, 1992.

The Effect of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide-Containing ART on Weight and Lipid Parameters in Japanese HIV-1-Infected Male Patients

Mari Kato^{1,2)}, Atsushi Hirano²⁾, Rie Matsuoka²⁾, Naoko Fukushima²⁾, Mayumi Imahashi⁴⁾, Yasumasa Iwatani⁴⁾, Masaaki Таканаshi³⁾, Masahiko Nakai²⁾ and Yoshiyuki Yokomaku⁵⁾

1) Department of Pharmacy, National Hospital Organization National Mie Hospital,

National Hospital Organization Nagoya Medical Center,

Introduction: We purposed to examine the effect of switching from TDF to TAF-containing ART on weight and lipid parameters.

Methods: We examined retrospectively medical record data of the patients who had been switched from DTG+TDF+FTC to DTG+TAF+FTC; weight and lipid parameters (T-CHO, LDL-CHO and HDL-CHO). Next, we divided these patients into 2 groups (the weight increased and decreased group) and examined the change of weight and lipid parameters.

Results: There was no significant weight change between the weight change rate before 2 years $(-0.36 \pm 4.41\%)$ and 1 year $(-0.59 \pm 3.85\%)$ for all patients who changed ART. However, mean weight values for subjects increased from after 3 months of changing ART and an increase of $2.67 \pm 3.50\%$ was shown at 1 year after changing ART. Especially, T-CHO, LDL-CHO, and HDL-CHO increased at 1 year, significantly. On the other hand, there was no relationship between weight gain and lipid parameters between the 2 groups.

Conclusion: TAF may relate to weight gain but not lipid parameters.

Key words: antiretroviral therapy, tenofovir alafenamide, weight, lipid parameters

²⁾ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Nagoya Medical Center,

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital,

Department of Infectious Diseases and Immunology, Clinical Research Center,

⁵⁾ Center of AIDS Research, Education, and Support, National Hospital Organization Nagoya Medical Center