

- H, Ueda M, Takata N, Minami R, Suigura W and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Prevalence of drug resistance associated mutations in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Japan from 2003-2007. *Antivir Ther.* 13(suppl 3): A162. 2008
8. Bandaranayake RM, Prabu-Jeyabalan M, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer C. Structural Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF01_AE Protease in Complex with the Subtype p1-p6. *J Virol.* 82(13): 6762-6. 2008
 9. Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y. Interleukin-4-Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses. *J Infect Dis.* 197(1): 134-41. 2008
 10. Suzuki H, Fujino M, Matsuda M, Yan H, Iwatani Y, Sugiura W. Effects of protease and reverse transcriptase inhibitor- resistance mutations on integrase polymorphism in multidrug resistance cases. *Antivir Ther.* 12(suppl 1): S4. 2007
 11. Shibata J, Ren F, Nishizawa M, Fujino M, Iwatani Y, Matsuda M, Miura H, Tanaka H and Sugiura W. Interference between Gag non-cleavage site mutation P453L and HIV-1 protease non-drug resistance mutation E35D. *Antivir Ther.* 12(suppl 1): S143. 2007
 12. Saeng-Aroon S, Yoshida LM, Ariyoshi K, Taguchi M, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Matsuda M, Kannagi M, Sawanpanyalert P, Sugiura W, Auwanit W. An Efficient Tool for Surveying CRF01_AE HIV Type 1 Resistance in Thailand to Combined Stavudine- Lamivudine-Nevirapine Treatment: Mutagenically Separated PCR Targeting M184I/V. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 23(12): 1461-8. 2007
 13. Satoh E, Li XK, Hara Y, Ogata K, Guo L, Kitazawa Y, Funeshima-Fuji N, Satoh T, Miyagi T, Sugiura W, Yamamoto N, Teramoto K, Arai S, Kimura H. Sensitization to enhanced green fluorescence protein minor histocompatibility antigen by gene transduction into dendritic cells and peritoneal exudate macrophages. *Transpl Immunol.* 18(2): 73-84. 2007
 14. Iwatani Y, Chan DS, Wang F, Maynard KS, Sugiura W, Gronenborn AM, Rouzina I, Williams MC, Musier-Forsyth K, Levin JG.: Deaminase-independent inhibition of HIV-1 reverse transcription by APOBEC3G. *Nucleic Acids Res.* 35(21): 7096-108. 2007
 15. Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, Yoshida S, Koike T, Oie M, Kondo M, Sadamasu K, Nagashima M, Gatanaga H, Matsuda M, Ueda M, Masakane A, Hata M, Mizogami Y, Mori H, Minami R, Okada K, Watanabe K, Shirasaka T, Oka S, Suigura W and Kaneda T. Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug- Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 60: 113-117. 2007
 16. Ode H, Matsuyama S, Hata M, Hoshino T, Kakizawa J, Sugiura W. Mechanism of drug resistance due to N88S in CRF01_AE HIV-1 protease, analyzed by molecular dynamics simulations. *J Med Chem.* 50(8): 1768-77. 2007
 17. Chiba-Mizutani T, Miura H, Matsuda M, Matsuda Z, Yokomaku Y, Miyauchi K, Nishizawa M, Yamamoto N, Sugiura W. Use of new T-cell-based cell lines expressing two luciferase reporters for accurately evaluating susceptibility to anti-human immunodeficiency virus type 1 drugs. *J Clin Microbiol.* 45(2): 477-87. 2007
 18. Hamatake M, Nishizawa M, Yamamoto N, Kato S, Sugiura W. A simple competitive RT-PCR assay for quantitation of HIV-1 subtype B and non-BRNA in plasma. *J Virol Methods.* 142: 113-7. 2007
 19. Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sadamasu K, Tsukada H, Masakane A, Mori H, Takata N, Nakagiri I, Minami R, Tateyama M, Koike T, Itoh T, Imai M, Gejyo F, Ueda M, Hamaguchi M, Kojima Y, Shirasaka T, Kimura A, Yamamoto M, Fujita J, Oka S, and Sugiura W. Nationwide Survey of Drug-Resistant HIV-1 Prevalence in Patients Newly Diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res.* 75(1): 75-82. 2007
 20. Kassu A, Fujino M, Matsuda M, Nishizawa M, Ota F, Sugiura W. Molecular Epidemiology of HIV-1 in Treatment Naïve Patients in North Ethiopia, *AIDS Res Hum Retroviruses.* 23(4): 564-568. 2007
 21. Deforche K, Camacho R, Grossman Z, Silander T, Soares MA, Moreau Y, Shafer RW, Van Laethem K, Carvalho AP, Wynhoven B, Cane P, Snoeck J, Clarke J, Sirivichayakul S, Ariyoshi K, Holguin A, Rudich H, Rodrigues R, Bouzas MB, Cahn P, Brigido LF, Soriano V, Sugiura W, Phanuphak P, Morris L, Weber J, Pillay D, Tanuri A, Harrigan PR, Shapiro JM, Katzenstein DA, Kantor R, Vandamme

AM. Bayesian network analysis of resistance pathways against protease inhibitors. *Infect Genet Evol.* 7(3): 382-90. 2007

2. 論文発表 (和文)、レビュー等

1. 服部純子、杉浦 互、我が国における薬剤耐性 HIV の現状、感染・炎症・免疫、39(4): 89-91. 2009
2. 杉浦 互、HIV の薬剤耐性獲得の分子機構、日本臨床、6(1). 2009
3. 服部純子、杉浦 互、薬剤耐性の現状、Pharma Medica、27(4). 2009
4. 宮崎菜穂子、松下修三、藤井 毅、杉浦 互、抗 HIV 療法を受けている患者における薬剤耐性 HIV の現状と問題点、The Journal of AIDS Research、11(2). 2009
5. 伊部史朗、杉浦 互、HIV の薬剤耐性検査と使い方、治療学、42(5). 2008
6. 今井光信、中瀬克己、小島弘敬、加藤真吾、杉浦 互、栗原 健、白阪琢磨、HIV 検査および検査体制-技術の進歩と今後の課題、第20回日本エイズ学会シンポジウム記録、9(3): 202-208. 2007
7. 松田昌和、杉浦 互、HIV 薬剤耐性検査、モダンメディア別冊、53(11): 319-322. 2007
8. 西澤雅子、杉浦 互、薬剤耐性 HIV の抱える諸問題: Considerable Issues of Drug Resistance、The Journal of AIDS Research、9(3): 197-201. 2007
9. 杉浦 互、抗ウイルス薬剤耐性獲得のメカニズム-HIV、月刊薬事、49(11): 31-36. 2007
10. 岩谷靖雅、杉浦 互、DNA マイクロアレイ法、(増刊号) 臨床と微生物、34: 479-481. 2007
11. 杉浦 互、薬剤耐性化と対策. 薬剤耐性化 HIV の耐性化機序、日本臨床、65増刊号2: 487-492. 2007
12. 杉浦 互、感染症の治療と薬剤耐性. 生体防御医学辞典. 朝倉書店. 66-71, 2007
13. 杉浦 互、薬剤耐性検査の方法と検査時期. 治療 88. 2006

3. 学会発表 (国際学会)

1. Iwatani Y, Chan D, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Levin J, Gronenborn A, Sugiura W. Structure-guided Mutagenesis of APOBEC3G Reveals Critical Lysine Residues for HIV-1 Vif-mediated Ubiquitination/ Degradation. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16-19 2010, San Francisco, CA, USA.
2. Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W. HIV-2 CRF01_AB: First Circulating Recombinant Form of HIV-2. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16-19 2010, San Francisco, CA.
3. Masaoka T, Sawasaki T, Matsunaga S, Sugiura W, Endo Y, Tatsumi M, Yamamoto N, Ryo A. Novel High-throughput HIV-1 Protease-resistance Phenotypic Assay Using Cell-free Protein Production System. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16-19 2010, San Francisco, CA.
4. Masaoka T, Sawasaki T, Sugiura W, Endo Y, Tatsumi M, Yamamoto N, Ryo A. Development of Method for Testing HIV-1 Protease Drug-Resistance based on Cell-Free Protein Production System. 10th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance, November 15-18 2009, Richmond, VA.
5. Shibata J, Ren F, Iwatani Y, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Tanaka H, Sugiura W. Within-Host Coevolution of Gag P453L and Protease D30N/N88D Demonstrates virological Advantage in a Highly Protease Inhibitor-Exposed HIV-1 Case. 10th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance, November 15-18 2009, Richmond, VA.
6. Iwatani Y, Chan DSB, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Levin J, Gronenborn AM, Sugiura W. Four Lysine Residues in the APOBEC3G C-Terminal Domain are Critical for HIV-1 Vif-Mediated Ubiquitination/ Degradation. 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance, November 15-18 2009, Richmond, VA.
7. Fujisaki S, Yokomaku Y, Hattori J, Ibe S, Utsumi M, Hamaguchi M, Iwatani Y, Sugiura W. Molecular epidemiology of HBV-HIV-1 coinfection in Japan: viral genotypes and drug resistance. 18th International HIV Drug Resistance Workshop. June 9-13 2009. Fort Myers, FL.
8. Hattori J, Yoshida S, Ito T, Gatanaga H, Kondo M, Sadamasu K, Kato S, Tanabe Y, Ueda M, Shirasaka T, Mori H, Minami R, Sugiura W, and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. 18th International HIV Drug Resistance Workshop. June 9-13 2009. Fort Myers, FL.
9. Bandaranayake RM, Nalivaika E, Kolli M, Kakizawa J, Heroux A, King NM, Sugiura W, Schiffer CA. Structural and biochemical insights

- into altered drug resistance pathways in non-clade B HIV-1 proteases. 18th International HIV Drug Resistance Workshop. June 9-13 2009. Fort Myers, FL.
10. Fujino M, Miura H, Hattori J, Ibe S, Fujisaki S, Matsuda M, Nishizawa M, Iwatani Y, Sugiura W. Mechanism of darunavir resistance acquisition in multi-protease inhibitor resistant HIV-1. 18th International HIV Drug Resistance Workshop. June 9-13 2009. Fort Myers, FL.
 11. Yoshida S, Gatanaga H, Itoh T, Fujino M, Kondo M, Sadamasu K, Kaneda T, Gejyo F, Shirasaka T, Mori H, Ueda M, Takata N, Minami R, Suigura W and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Prevalence of drug resistance associated mutations in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Japan from 2003-2007. 17th International HIV Drug Resistance Workshop. June 10-14 2008, Barbados, West-Indies.
 12. Bandaranayake R, Prabu-Jeyablab M, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer C. The Effect of Sequence Polymorphisms on CRF01_AE Protease Structure. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 3-6 2008, Boston, MA, USA.
 13. Shibata J, Ren F, Nishizawa M, Tsang H, Iwatani Y, Matsuda M, Miura H, Tanaka H, Sugiura W. Gag and Protease Interference Affect Acquisition and Selection of Resistance Viruses in Antiretroviral Treatment Failure Case. 8th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. November 11-14 2007, USA.
 14. Yoshida S, Gatanaga H, Itoh T, Fujino M, Kondo M, Sadamasu K, Kaneda T, Gejyo F, Shirasaka T, Mori H, Ueda M, Takata N, Minami R, Suigura W and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Prevalence of drug resistance associated mutations in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Japan from 2003-2007. 17th International HIV Drug Resistance Workshop. June 10-14 2007, Barbados, West-Indies.
 15. Suzuki H, Fujino M, Matsuda M, Yan H, Iwatani Y, Sugiura W. Effects of Protease and reverse transcriptase inhibitor- resistance mutations on integrase polymorphism in multidrug resistance cases. 16th International HIV Drug Resistance Workshop. June 12-16 2007, Barbados, West-Indies.
 16. Shibata J, Ren F, Nishizawa M, Fujino M, Iwatani Y, Matsuda M, Miura H, Tanaka H, Sugiura W. Interference between Gag non-cleavage site mutation P453L and HIV-1 protease non-drug resistance mutation E35D. 16th International HIV Drug Resistance Workshop. June 12-16 2007, Barbados, West-Indies.
 17. Sugiura W. Drug Resistance assays. International Conference on Molecular and Cellular Biology of Therapeutics of HIV and Associated Viral Infections. January 12-14 2007, Hyderabad, India.
- #### 4. 学会発表 (国内学会)
1. 星野忠次、藍壇 愛、原田壮一郎、杉浦 互：ウイルス酵素の構造変形に関する系統解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 2. 正岡崇志、梁 明秀、巽 正志、杉浦 互、松永智子、森下 了、澤崎達也、山本直樹：酵素活性を指標とした新規のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性検査法の基盤技術の開発、第23回日本エイズ学会学術集会・総会2009年11月26日～28日、名古屋
 3. 柴田潤子、杉浦 互、岩谷靖雅、Hsinyi Tsang、松田昌和、長谷川直樹、任 鳳蓉、田中 博：宿主内HIV-1の共進化変異の解析：Protease阻害剤耐性変異D30N/N88Dとp1/p6切断領域のP453変異の相互干渉の意義、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 4. 鈴木寿子、服部純子、村田大悟、三浦秀佳、伊部史朗、藤野真之、西澤雅子、山本直樹、杉浦互：インテグラーゼ阻害剤耐性化機序の分子生物学的解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 5. 服部純子、渦永博之、吉田 繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元康之、福武勝幸、田中理恵、加藤信吾、宮崎菜穂子、藤井 毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、巽 正志、椎野禎一郎、林田庸総、岡 慎一、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、横幕能行、濱口元洋、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊 大、矢倉裕輝、白阪琢磨、栗原 健、小島洋子、中桐、逸博、森 治代、中桐、逸博、高田 昇、木村昭郎、南 留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、堀 成美、杉浦 互：003-2008年の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性

- 頻度の動向、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
6. 須藤弘二、杉浦 互、加藤真吾：PCR-MS法を用いた新規感染者血漿中の薬剤耐性微小団の定量、23) 重見 麗、服部純子、保坂真澄、伊部史朗、藤崎誠一郎、横幕能行、濱口元洋、内海眞、岩谷靖雅、杉浦 互：BEDアッセイを用いた名古屋医療センターにおける新規HIV感染者の動向調査、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 7. 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美、服部純子、杉浦 互：国内感染者集団の大規模塩基配列データから推測されるHIV集団サイズの経時的变化、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 8. 藤崎誠一郎、横幕能行、服部純子、伊部史朗、濱口元洋、岩谷靖雅、杉浦 互：HIV/HBV重複感染者におけるHBV genotype解析および薬剤耐性アミノ酸変異の検出、第23回日本エイズ学会学術集会・総会2009年11月26日～28日、名古屋
 9. 伊部史朗、横幕能行、椎野禎一郎、田中理恵、服部純子、藤崎誠一郎、岩谷靖雅、間宮均人、内海 眞、加藤真吾、濱口元洋、杉浦 互：日本におけるHIV-2感染症の分子疫学的解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 10. 宮崎菜穂子、松下修三、藤井 毅、岩本愛吉、杉浦 互：多剤耐性症例治療を目的とした新規抗HIV薬使用症例に対する緊急全国調査、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 11. 石川晃一、山本典生、杉浦 互、服部純子、山岡昇司、：ガーナにおける抗レトロウイルス治療（ART）中HIV感染者のウイルス定量と薬剤耐性解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 12. 西澤雅子、Jeffery Johnson、Walid Heneine、山本直樹、杉浦 互：高感度薬剤耐性HIV検出法を用いた微小集族薬剤耐性HIVの検出と依存比率に関する研究、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 13. 横幕能行、大出裕高、藤崎誠一郎、服部純子、濱口元洋、杉浦 互：HIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異蓄積症例の薬剤感受性評価に対するVLP ELISA法およびコンピューターシミュレーション法の有用性の検討、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 14. 岩谷靖雅、吉居廣朗、柴田潤子、杉浦 互：Vif依存的なAPOBEC3Gのエピキチン化部位と抗ウイルス作用、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 15. 吉居廣朗、岩谷靖雅、杉浦 互：抗HIV-1宿主因子APOBEC3Gファミリーの発現調節に関する研究、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 16. 岩谷 靖雅、吉居 廣朗、柴田潤子、杉浦 互：APOBEC3Gのエピキチン化部位と抗レトロウイルス作用、第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月25日～27日、東京
 17. 伊部 史朗、横幕 能行、服部 純子、間宮均人、杉浦 互：東海地域におけるHIV-2感染疑い症例の遺伝子学的解析、第83回日本感染症学会総会、2009年4月23日～24日、東京
 18. 宮崎菜穂子、松下修三、藤井 毅、岩本愛吉、杉浦 互：既治療患者における薬剤耐性（多剤耐性）HIVの現状調査、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 19. 巽 正志、梅木優子、竹川奈穂、松田昌和、橋本 修、西澤雅子、石古博昭、杉浦 互、山本直樹：薬剤耐性ウイルスの感染性分子クローンを軸にしたGenotypeとPhenotypeをつなぐ実験解析系、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 20. 岩谷靖雅、吉居廣朗、武田 哲、杉浦 互：APOBEC3GのHIV-1 Vifに依存したエピキチン化サイトに関する研究、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 21. 柴田潤子、岩谷靖雅、任 鳳蓉、田中 博、杉浦 互：HIV-1ゲノムRNAにおけるpoly(A)付加部位に関する研究、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 22. 大出裕高、横山 勝、佐藤裕徳、伊部史朗、藤崎誠一郎、間宮均人、濱口元洋、杉浦 互、横幕能行：HIV-1プロテアーゼにおける耐性変異L89Vの立体的影響、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 23. 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美 杉浦 互：HIV-1薬剤耐性変異の感染者集団における固定/消失時間の解析、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 24. 正岡崇志、梁 明秀、巽 正志、杉浦 互、森下 了、澤崎達也、山本直樹：酵素活性を指標とした新規HIVプロテアーゼ薬剤耐性検査法の開発、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、

- 2008年11月26日～28日、大阪
25. 星野忠次、辰巳絢子、篠原祐子、大出裕高、杉浦 互：コンピュータによる薬剤耐性HIV-1に対する薬効予測の試み、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 26. 横幕能行、大出裕高、間宮均人、濱口元洋、伊部史朗、藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、金田次弘、杉浦 互：Enfuviritide (T-20) raltegravir(RAL) darunavir(DRV) etravirine(TMC125) lamivudine (3TC)の多剤高度耐性HIV-1感染症に対する治療効果、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 27. 杉浦 互、瀧永博之、吉田 繁、千葉仁志、小池隆夫、伊藤俊広、原 孝、佐藤武幸、石ヶ坪良明、上田敦久、近藤真規子、今井光信、貞升健志、長島真美、福武勝幸、山元泰之、田中理恵、加藤信吾、宮崎菜穂子、藤井 毅、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根正、巽 正志、椎野禎一郎、岡 慎一、林田庸総、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、濱口元洋、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊 大、白阪琢磨、栗原 健、森 治代、小島洋子、高田昇、木村昭郎、南 留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎：2003-2007年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008年11月26日～28日、大阪
 28. 岩谷 靖雅、吉居 廣朗、武田 哲、杉浦 互：HIV-1Vif依存的なAPOBEC3Gのユビキチン化サイトの固定、第56回日本ウイルス学会学術集会2008年10月26日～28日、岡山
 29. 吉田いづみ、任 鳳蓉、柴田潤子、杉浦 互、岩谷靖雅、田中博：HIV-1 env 遺伝子の多様性進化とその様式に関する解析、第56回日本ウイルス学会学術集会2008年10月26日～28日、岡山
 30. 柴田潤子、岩谷靖雅、任 鳳蓉、田中 博、杉浦 互：HIV-1ゲノムRNAにおけるpoly(A)付加部位に関する研究、第56回日本ウイルス学会学術集会2008年10月26日～28日、岡山
 31. 杉浦 互：薬剤耐性HIVの現状と課題、第82回日本感染症学会総会2008年4月17日～18日、島根
 32. 栗原 健、吉野宗宏、佐野俊彦、小島賢一、日笠聡、杉浦 互、白阪琢磨：拠点病院における抗HIV療法と薬剤関連アンケート調査結果(第4報)、第21回日本エイズ学会学術集会・総会2007年11月28日～30日、広島
 33. 中里俊文、高村 斉、大出裕高、清水 愛、杉浦 互、星野忠次：L90M変異体に阻害作用をもつ抗HIV薬の設計・合成 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島
 34. 羽生勇一郎、山本紀生、日吉真照、黒崎直子、石川晃一、松田昌和、岡田誠治、杉浦 互、山本直樹、高久 洋：shRNA, decoy RNA 共発現レンチウイルスベクターによるHIV-1複製阻害効果の検討 第21回日本エイズ学会学術集会・総会2007年11月28日～30日、広島
 35. 田中理恵、栗原 健、杉浦 互、加藤真吾：HPLCによるダルナビルの血中濃度測定法の開発 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島
 36. 岩谷靖雅、杉浦 互：HIV-1 NCとAPOBEC3Gの逆転写反応への作用 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島
 37. 松山 翔、大出裕高、柿澤淳子、杉浦 互、星野忠次：臨床検体由来Subtype C HIV-1 protease の薬剤耐性機構に関する構造化学的研究 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島
 38. 柿澤淳子、松山 翔、大出裕高、星野忠次、大高泰靖、岩谷靖雅、西澤雅子、Rajintha Bandaranayake、Celia A Sciffer、杉浦 互：CRF01_AEとサブタイプBのプロテアーゼの構造解析 第21回日本エイズ学会学術集会・総会2007年11月28日～30日、広島
 39. 長谷川直紀、杉浦 互、任 鳳蓉、松田昌和、柴田潤子、田中 博：HARRT下における連続サンプルを用いた経時的なHIVの宿主内進化解析 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島
 40. 柴田潤子、任 鳳蓉、西澤雅子、藤野真之、松田昌和、岩谷靖雅、杉浦 互、田中 博：抗HIV薬剤投与下におけるproteaseとGagの共進化に関する研究 第21回日本エイズ学会学術集会・総会2007年11月28日～30日、広島
 41. 吉田いづみ、西澤雅子、藤野真之、仲宗根 正、岩谷靖雅、長谷川直紀、柴田潤子、杉浦 互、任 鳳蓉、田中 博：HIV-1 env 遺伝子の多様性進化 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島
 42. 近藤真規子、宮崎裕美、須藤弘二、佐野貴子、倉井華子、相楽裕子、岩室紳也、杉浦 互、武部豊、今井光信：日本で流行しているHIV-1サブタイプBのdiversity 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島
 43. 藤野真之、三浦秀佳、西澤雅子、松田昌和、鈴

木寿子、杉浦 互: プロテアーゼ阻害剤耐性HIV-1株に対するダルナピルの有効性についての解析 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島

44. 杉浦 互、潟永博之、吉田 繁、千葉仁志、小池隆夫、伊藤俊広、原 孝、佐藤武幸、石ヶ坪良明、上田敦久、近藤真紀子、今井光信、貞升健志、長島真美、福武勝幸、山元泰之、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根 正、巽 正志、椎野禎一郎、岡 慎一、林田庸聡、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、浜口基洋、上田幹夫、正兼亜季、大家正義、下条文武、田邊嘉也、渡邊香奈子、白阪琢磨、栗原 健、森 治代、小島洋子、中桐逸博、高田 昇、木村昭郎、南 留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎: 2003-2006年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向 第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007年11月28日～30日、広島



研究要旨

抗HIV薬剤血中濃度モニタリング

研究分担者 栗原 健 (独) 国立病院機構南京都病院薬剤科

研究協力者 高田 寛治¹、杉岡 信幸¹、芝田 信人²、加藤 真吾³、田中 理恵³、
上平 朝子⁴、白阪 琢磨⁴、吉野 宗宏⁵、矢倉 裕輝⁵、平林 義弘⁶、
照屋 勝治⁶、土屋 亮人⁶、林田 庸総⁶、小田原隆⁷、味澤 篤⁸、
今村 顕史⁸、牧江 俊雄⁹

¹京都薬科大学薬物動態学教室、²同志社女子大学薬学部生物薬剤学教室

³慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室

⁴(独) 国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科

⁵(独) 国立病院機構大阪医療センター薬剤科

⁶国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター

⁷東京大学医科学研究所感染免疫内科、⁸東京都立駒込病院感染症内科

⁹医薬品医療機器総合機構

①研究班が開設したホームページは平成21年12月末現在、通算アクセス数10,721件、パスワード取得者191名。平成19年4月～平成21年12月末までに研究班が(株)BML、(株)積水メディカルに委託し測定した検体の測定件数は2046件で、55施設からの利用があった。件数の内訳はRTV:529、ATV:484、TDF:334、LPV:296、EFV:144、FPV:117、RAL:65、DRV:59、ETR:16、NFV:1であった。また、同期間におけるCYP2B6遺伝子検査の依頼件数は55件(8施設)であった。

②相互作用情報提供システムを構築しホームページ上で情報提供を行うと共に、システムのスタンドアロン版を開発し提供を行った。また、情報更新のアップデートを行い最新の情報提供に努めた。

③LPV/rのカプセル剤から錠剤への変更に伴う血中濃度の変化について検討を行った。LPVのトラフ値は錠剤群が有意に低値を示し、RTVのトラフ値は有意ではないものの低値を示した。

④TDF血中濃度と、GFRとBUNとの関係について検討を行った。GFRが125以上とBUNの変化が-3以下であれば、TDF血中濃度は腎機能に影響しないと予測できた。

⑤新規プロテアーゼ阻害剤DRVについて、HPLCによる血中濃度測定法の開発を行った。さらに、LC-MS/MSを利用したアッセイ法を確立し、HPLC法との比較検討を行った。

⑥ATVのトラフ血中濃度が1.50mg/mL以上の患者を対象に、RTV併用を行わないATV400mg投与への変更試験を実施した。HIV-RNA量は臨床試験を実施した24週間を通じて、全例感度未満を持続した。ATV400へ変更した場合の24週間における安全性と有効性が示唆された。

⑦LPVのトラフ濃度が6.00mg/mL以上の患者を対象に、1日1回投与への変更試験を実施した。HIV-RNA量は臨床試験を実施した24週間を通じて、全例感度未満を持続した。LPVの血中濃度が比較的高く、臨床経過が安定している患者を1日1回投与に変更した場合の24週間における安全性と有効性を確認することできた。

A. 研究目的

プロテアーゼ阻害剤(PI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)はHIV感染症治療薬として広く使われ、めざましい改善をもたらした薬剤である。しかし、PIやNNRTIの体内動態は、主に海外か

ら報告されたもので、日本人でのデータが限られていることが問題とされている。また、近年発売されている抗HIV薬は、すべて希少疾病用医薬品として迅速承認の対象とされており、国内での治験を行わずに承認されている。本研究ではこれら抗HIV薬の

薬物動態について調査・検討し、日本人HIV感染症患者における抗HIV薬の血中濃度の推移について確認し、より適切な治療が行えるよう血中濃度測定に必要なデータを収集することで、抗HIV療法の治療効果を高めることを目的とする。また、抗HIV薬の組み合わせは近年、多岐に渡っており、薬剤の組み合わせによる相互作用情報や血中濃度に関する情報は少ないことから、抗HIV薬の相互作用情報を収集し、データベースを作成し最新の情報を提供する必要がある。

抗HIV薬の血中濃度測定は、HPLC等高度な専門機器や高度な専門知識を有する人材が必要であることから、一般診療を行う施設での測定が難しい。国内の臨床医が簡便に血中濃度測定を行えるよう、ホームページを利用した血中濃度測定システムを構築・供給し、抗HIV療法の治療効果を高めることを目的とした。さらに本研究班では、EFVの安全な使用を目的に、遺伝子多型検査システムを提供した。

また、国内で抗HIV薬を安全に使用することを目的に、新薬の血中濃度測定方法の開発と、血中濃度に関連する臨床試験を実施した。

1. 研究班のホームページ (HP) について

研究班のホームページ (図1) を開設し、国内でHIV感染症治療を行う医師を対象として血中濃度測定が容易に測定できるシステムを開発し、血中濃度の臨床応用を可能にすると共に、血中濃度データを広く収集することを目的とした。

2. 相互作用血中濃度検索システムについて

抗HIV薬の組み合わせは近年多岐に渡っているものの、薬剤の組み合わせによる相互作用情報や血中濃度に関する情報は少ない。本研究班では、臨床現

場により迅速な情報提供が必要であることから、抗HIV薬の相互作用に関する最新情報を収集し、ホームページを用いた迅速な情報提供を行うことを目的とした。また、利用者の中からWEB環境のないPCでの利用を求める声があったことから、システムのスタンドアローン版の開発についても検討を行った。

3. ロピナビル/リトナビル配合剤の剤型変更に伴う血中濃度の変化に関する検討

ロピナビル/リトナビル配合剤 (LPV/r) は他のプロテアーゼ阻害薬に比べ、強力な抗ウイルス効果と高い認容性を持つPIとして、各ガイドラインにおいて初回治療に推奨される薬剤の1つである。2006年10月、添加剤等の変更による製剤的工夫により、ソフトカプセルから錠剤への剤型変更が行われた。LPV/rの1日投与量に変更はないが、服用数が1日6カプセルから4錠と減少、冷所での保管の必要がなくなった。剤型変更に伴う血中濃度の変化と副作用に関する比較・検討を目的に検討を行った。

4. 腎関連の通常検査データを使ったフマル酸テノホビルジソプロキシル (TDF)の血中濃度予測

TDF投与中で腎機能障害を持たない患者を対象に、TDF投与後の血中濃度と、TDF投与前後の血中クレアチニン値 (Cr)、血中尿素窒素 (BUN) を測定し、TDF血中濃度と腎機能の指標となる検査値の関係について調査し、TDF血中濃度を日常診療で使用するGFRとBUNを用いて統計学的に予測することで、腎機能障害早期発見の指標となる数値について検討した。

5. HPLCによるダルナビル血中濃度測定法の開発

ダルナビル (DRV) はサルベージ療法における有

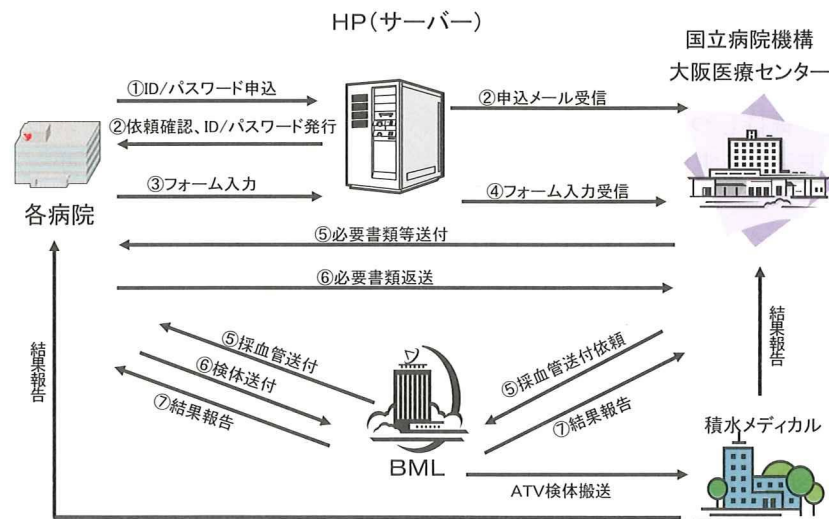


図1 依頼から結果報告までの流れ

効性が期待される新しいプロテアーゼ阻害薬である。海外ではDRVの血中濃度測定のためにLC-MS/MSを用いた方法が報告されているが、LC-MS/MSは国内での普及率が低く、専門的な技術操作を必要としている。本研究では、国内で一般的に普及しているHPLCを利用した血中濃度測定法の開発を目的とした。さらに、当該薬剤の開発企業で確立されたDRVの定量法を参考に、LC-MS/MSを利用したアッセイ法を確立しHPLC法との比較検討を行った。

6. 硫酸アタザナビル（ATV）の血中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/r からATV₄₀₀ へのスイッチ臨床試験

硫酸アタザナビル（ATV）は、米国で2003年6月にHIV感染症の治療薬として承認されたプロテアーゼ阻害薬（PI）であり、1日1回投与が可能なPIとして、米国DHHS（Department of Health and Human Services）のガイドラインでは第一選択薬として推奨されている。ATVのヒトにおける主な代謝経路は、一酸化及び二酸化反応であり、ヒト肝ミクロゾームを用いたin vitro試験から、チトクロームP450の分子種CYP3A4により代謝を受けることが確認されている。ATVと併用するリトナビル（RTV）は、CYP3A4を強力に阻害することが知られており、少量のRTVを併用することによりPIの効果を増強するブースト療法が一般的となっている。ブーストしないATV 400 mg投与（ATV₄₀₀）は、RTV 100 mgでブーストしたATV 300 mg投与（ATV/r）に比べ、トラフレベルの血中濃度（トラフ濃度）が87%、AUCが51%低下することが報告されている。ATV/rでは症例によってATVの血中濃度の上昇が、Total Bilirubin（T-Bil）の上昇を惹起している可能性が示唆される。RTVは冷蔵保存が必要であることから、患者の利便性に支障があり、RTVの相互作用上の併用注意薬も多く、併用を避けざるを得ない症例も経験する。今回、ATV/r服用患者においてATVのトラフ濃度が高値を示す患者に対し、ATV₄₀₀へ変更することにより、有効性を維持しつつ、副作用の軽減を図ることを目的に臨床試験を実施した。

7. ロピナビル・リトナビル配合剤（LPV/r）の1日2回から1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果

ロピナビル・リトナビル配合剤（LPV/r）は、米国で2000年9月にHIV感染症の治療薬として承認されたプロテアーゼ阻害薬（PI）である。米国において承認されたLPV/rの用法・用量は、1回2錠の1日2回投与（BID）に加え、未治療患者または初回治

療のLPV/r服薬患者に限り、1回4錠の1日1回投与（QD）が認められている。2008年11月3日付で改訂された米国DHHS（Department of Health and Human Services）ガイドラインは、LPV/rのQD投与を代替処方から推奨処方に変更した。

QD承認の基礎となった試験では、BID群とQD群を投与期間48週で比較し、HIV-RNA量が感度未満となった割合に有意な差を認めず、QD群では下痢の頻度が高かったとしている。この臨床試験における薬物動態では、BID群のトラフにおけるLPVの血中濃度（トラフ濃度）は約6 mg/mLで、QD群では約3 mg/mLに減少したものの、米国DHHSガイドラインが推奨するLPVの目標トラフ濃度1.00 mg/mLを上回っていた。

我々はLPV/rをBIDで治療を開始し、治療効果が安定し、LPVのトラフ濃度が6.00 mg/mL以上であった患者を対象に、服薬方法をQDに変更した後の、有効性と安全性について検討するための臨床試験を実施した。なお本試験は、国立病院機構大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た（承認番号：0724）。

B. 研究方法

1. 研究班のホームページ（HP）について

研究班のホームページ（図1）を利用した血中濃度測定提供システムは次の通り。血中濃度測定を希望する医師は氏名、所属施設等をHPに入力しID、パスワードを取得する。測定希望薬剤名、本数等を入力し送信すると、(株)BMLより測定依頼伝票、採血管等が送付される。研究班事務局からは調査用紙等が送付される。医師は患者血液を採取後検体を(株)BMLに送る。同時に調査用紙を研究班事務局に郵送。結果は(株)BMLより医師・研究班事務局あて郵送される。ATVは(株)積水メディカルに委託し測定を行った。

2. 相互作用血中濃度検索システムについて

血中濃度測定支援システムの構築については次の通りである。ホームページサーバは(株)アドミラルシステムと契約を交わし、メールアドレス：20個、Web容量：300MBを確保し、ドメイン名「psaj.com」を取得した。ホームページはWeb標準に基づき、ページ構造をhyper text markup language (HTML)並びにcascading style sheets (CSS)で記述した。サーバのレンタルは1年更新とした。血中濃度測定については(株)BMLと検体の回収・アッセイについて委託契約を締結した。但し、ATVのアッセイは(株)積水メディカルと契約し、検体の回収のみ(株)BMLに委託し

た。システム構築にあたって、医療関係者以外の進入遮断システムを検討し、血中濃度測定依頼フォームを作成し、測定プロトコル、ケースカードを作成した。本システムは厚生労働科学研究補助金の支援を受けて研究班を組織し、測定を依頼するため、医療機関側の費用負担は不要とした。

相互作用データベースの構築については次の通り。相互作用データベース「Web版」は、uniplexed information and computing system (UNIX)サーバ上で動作するcommon gateway interface (CGI) プログラムを使用し、「スタンドアロン版」にはデータベースソフトウェアのFileMaker Proを使用した。相互作用データの調査対象薬は抗HIV薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、スタチン系薬剤とした。また、主に医薬品添付文書、米国保健省ガイドライン、HIV-Pharmacology.com等を対象に調査を実施し、相互作用に関するデータ調査項目は投与量、薬物動態、予想される相互作用、相互作用メカニズム、対処方法、文献情報とした。

3. ロピナビル/リトナビル配合剤の剤型変更に伴う血中濃度の変化に関する検討

国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科を2004年3月から2006年9月に受診し、ソフトカプセル剤の投与を受け、血中濃度トラフ値の測定を行った56例及び2006年10月から2007年9月に錠剤の投与を受けた60例を対象とした(表1)。LPV/rの血中濃度に影響するNNRTI、PI併用例は除外した。カプセルから錠剤へ変更となり、トラフ値の測定が行われた同一患者21例についても比較検討を行った。また、ソフトカプセルから引き続き服薬を行っていた20例を対象に、剤型変更の印象について聞き取り調査を行った。

4. 腎関連の通常検査データを使ったフマル酸テノホビルジソプロキシル (TDF)の血中濃度予測

国立病院機構大阪医療センターに通院し、2005年

1月～2006年3月までの期間にTDFの投与を受け、問診により血中濃度測定前1週間の服薬率が100%と見込まれた患者に対し、本研究の趣旨の説明を行い同意を得た51人を対象にTDF血中濃度を測定した。対象となった患者の平均年齢は37.3歳(21.0～72.4歳)、すべて男性であった。ヘパリンナトリウムを添加した試験管に、1回5mLの血液を採取、10℃以下3000回転10分遠心分離し、ポリプロピレン製のスクリーキャップ付きチューブに血漿を2 mL分注、分析開始まで-80℃で凍結保存した。測定はHPLC法を用い、(株)ビー・エム・エル総合研究所で実施した。51人のうち36人は抗HIV療法の初回治療患者であり、15人は治療変更患者であった。PI、NNRTIの投与状況は次の通り。LPV/r 7人、ATV+RTV 34人、ATV 1人、FPV 3人、6人はその他のPI、NNRTIの投薬を受けていた。TDFについては全ての患者が初回投薬であった。TDF血中濃度は、TDF血中濃度が定常状態に達したと思われる投与開始2週間以降、投与直前トラフ値を測定した。同時に血清クレアチニン値(Cr)と血中尿素窒素値(BUN)をTDF投与前と、TDF血中濃度を測定した日に採血した結果について調査を行った。全調査期間を通じて、腎機能不全による治療中断患者はなかった。Crは酵素法でBUNはUV法で測定した。被験者のGFRは、調査したCrと年齢をMDRDの簡易式に代入して算出した。簡易式を日本人に適用するための係数には、日本人の人種係数として使用される0.881を使用した。治療前後のGFRを算出し、治療前後のGRFを、それぞれpre_GFRとpost_GFRとし、治療前後のBUNを、それぞれpre_BUNとpost_BUNとした。加えて、それぞれの治療前後の差をdif_GFRとdif_BUNとして算出した。統計処置を実施する前に、TDF濃度の分布を検証するために、対数正規の確率図を作成した。次に、いくつかの変数は、他の変数との強い相関があり、多重共線性の危険性を認めたために、回帰分析を以下の手順で行った。最初にそれぞれの変数とTDFとの間の単相関を

表1 患者背景

	ソフトカプセル群		錠剤群	
症例数	56例		60例	
(男:女)	(53:3)		(58:2)	
年齢	38.0 ± 10.8		38.2 ± 9.99	
(Mean ± S.D.)				
	TVD	15例	TVD	28例
	TDF+3TC	16例	TDF+3TC	13例
ベースドラッグ	Comb	16例	Comb	6例
	EZC	4例	EZC	12例
	d4T+3TC	3例	d4T+3TC	1例
	AZT(400)+3TC	2例		

求めた。BUNとCrのうちTDFとの相関が最も強いものをひとつずつ解析の変数の候補としてに選んだ。さらに、臨床試験での腎の安全性と腎障害の症例報告の乖離から来る急激な変化を予想し、説明変数とTDF濃度との非線形性関係の可能性を検証するために、折れ線回帰法を適応した。説明変数である、post_GFRには75から5刻みに増加する変数を、dif_BUNには25から1刻みでの減少する変数を用いて解析変数とした。腎機能の悪化を示す変曲点がこれにより検出されることとなった。重回帰分析は変数選択法で行われ、トレランスは0.01に、TDFには対数分布を仮定した。データは両側 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意とした。

5. HPLCによるダルナビル血中濃度測定法の開発

HPLC法とLC-MS/MS法の抽出方法は図2の通り。

6. 硫酸アタザナビルの血中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/r からATV₄₀₀ へのスイッチ臨床試験

国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科に入院し、少なくとも14日間以上、ATV/rを含むHAARTを施行し、ATVのトラフ濃度が1.50mg/mL以上の患者で、問診により血中濃度測定前1週間の服薬率が100%と見込まれた患者に対し本研究の趣旨の説明を行い、試験参加の同意を文書で得た5例を対象とした。併用した核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)は、全例、アバカビル/ラミブジン合剤(EZC)であった。同意取得後、ATV/r からATV₄₀₀へ変更を行った。対象となった患者の平均年齢(mean ± S.D.)は46 ± 12歳(33-63歳)で、すべて男性であった。

なお、テノホビル(TDF)並びにTDF配合剤、プロトンポンプ阻害剤(PPI)、高脂血症剤等、ATV血

中濃度に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与を受けている患者は本臨床試験の対象外とした。調査期間は2004年6月1日から2008年5月31日までとした。

血中濃度測定は以下の方法で行った。ヘパリンナトリウムを添加した試験管に、1回5 mLの血液を採取し、10℃以下3000回転10分間遠心分離し、ポリプロピレン製のスクリーキャップ付きチューブに血漿を2mL分注し、分析開始まで-80℃で凍結保存した。測定はHPLC法を用い、株式会社積水メディカルで実施した。

ATV₄₀₀へ変更後4、8、12、16、20、24週目に採血を実施し、ATVのトラフ濃度、HIV-RNA量、T-Bil、T-Cho、TGを測定し、ATV₄₀₀への変更前後の24週間について比較検討を行った。T-Bil、T-Cho、TGについては、変更前後の両群間の変動(%)をDunnettの多重分析法を用いて解析した。

7. ロピナビル・リトナビル配合剤(LPV/r)の1日2回から1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果

国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科に入院し、LPV/rを含むHAARTで治療を開始し、HIV-RNA量が12週以上感度未満を維持し、LPVのトラフ濃度が6.00mg/mL以上で、問診により血中濃度測定前1週間の服薬率が100%と見込まれた患者に対して、本試験の趣旨説明を行い、試験参加の同意を文書で得た。同意取得後、LPV/rをBIDからQDに変更した。LPVの血中濃度に影響を及ぼすと考えられる高脂血症治療剤等の投与を受けた患者は本試験の対象外とした。調査期間は2008年3月1日から2009年2月28日までとした。

血中濃度測定は以下の方法で行った。ヘパリンナトリウムを添加した試験管に、1回5 mLの血液を採取し、10℃以下3000回転10分間遠心分離し、ポリ

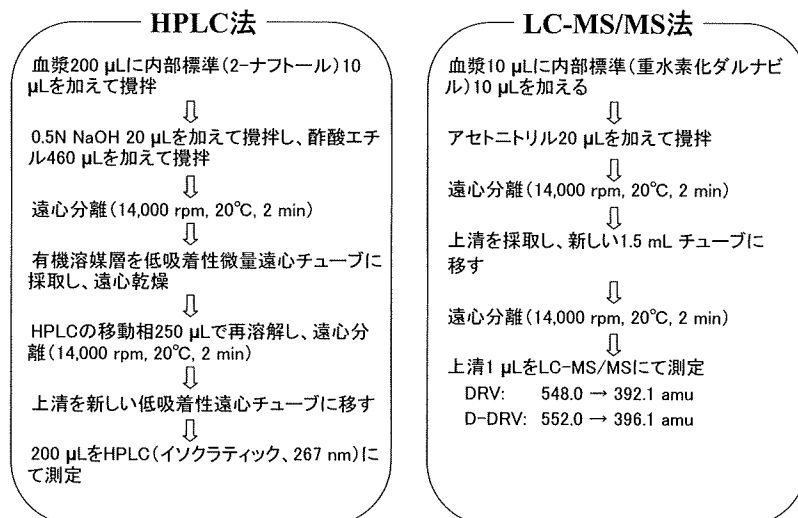


図2 抽出方法

プロピレン製のスクリーキャップ付きチューブに血漿を2 mL分注し、分析開始まで -80℃で凍結保存した。測定はHPLC法を用い、株式会社BMLにて実施した。

LPV/rをQDへ変更後4、8、12、16、20、24週目に採血を実施し、LPVのトラフ濃度、HIV-RNA量、CD4細胞数、T-Cho、HDL-Cho、TGを測定し、有害事象発現の有無を問診にて確認した。QD変更前後の24週間について比較し、T-Cho、HDL-Cho、TGについては、一元配置分散分析法を用いて解析した。

C. 研究結果

1. 研究班のホームページ (HP) について

研究班が開設したホームページは平成21年12月末現在、通算アクセス数10,721件、パスワード取得者191名(図3)。平成19年4月～平成21年12月末までに研究班が(株)BML、(株)積水メディカルに委託し測定した検体の測定件数は2,046件で、55施設からの利用があった(愛媛大学医学部附属病院、伊東市民病院、横浜市立市民病院、横浜市立大学医学部附属病院、沖縄県立中部病院、沖縄南部医療センター、亀田総合病院、京都第一赤十字病院、熊本大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、県立広島病院、広島市民病院、広島大学医学部附属病院、香川

大学医学部附属病院、国立国際医療センター戸山病院、国立病院機構九州医療センター、国立病院機構西多賀病院、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構千葉医療センター、国立病院機構大阪医療センター、国立病院機構長崎医療センター、国立病院機構東京病院、国立病院機構東埼玉病院、佐久総合病院、札幌医科大学附属病院、三重大学医学部附属病院、市立旭川病院、市立堺病院、慈恵医科大学附属病院、鹿児島大学医学部附属病院、松山赤十字病院、沼津市立病院、新潟大学医学部附属病院、聖隷浜松病院、石川県立中央病院、千葉大学医学部附属病院、川崎医科大学附属病院、倉敷中央病院、大館市立総合医療センター、大阪市立総合医療センター、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、大田原赤十字病院、長崎大学医学部附属病院、都立駒込病院、都立大久保病院、都立府中病院、東京医科大学附属病院、東京大学医学部附属病院、藤枝市立病院、富山大学医学部附属病院、兵庫医科大学附属病院、北海道大学医学部附属病院、北野病院、北里大学医学部附属病院、琉球大学医学部附属病院)。また、平成18年10月より受託を開始したCYP2B6遺伝子検査の3年間における依頼件数は55件(8施設)であった。血中濃度測定件数の年度別推移と薬剤別血中濃度測定件数の年度別推移は図4～6の通り。

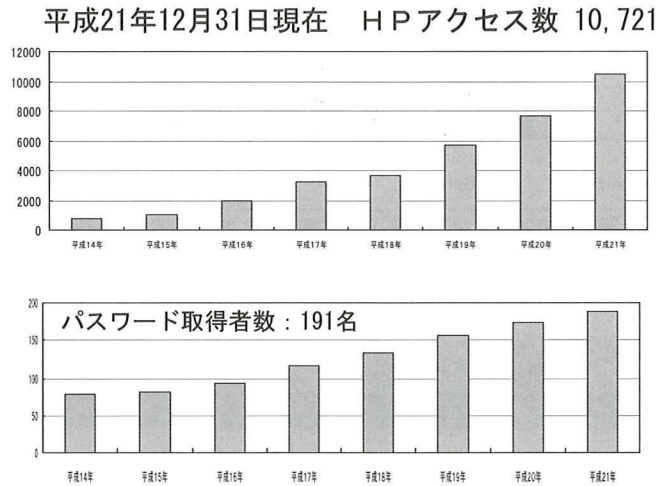


図3 研究班で開設したホームページの運用状況

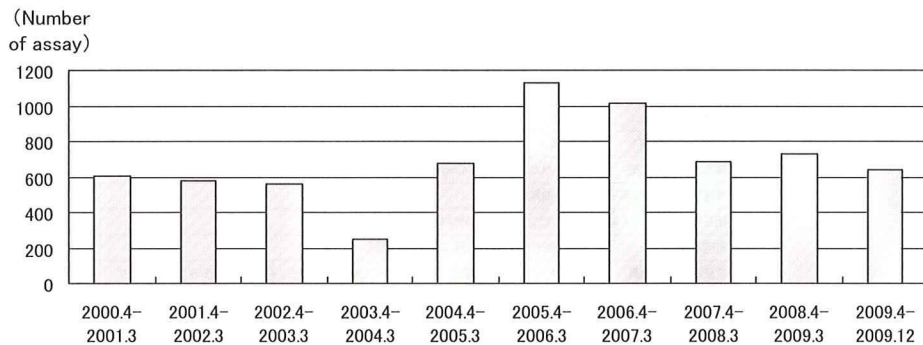


図4 血中濃度測定件数の推移 (総数)

2. 相互作用血中濃度検索システムについて

抗HIV薬に関連する相互作用情報を集積し情報のアップデートを行った。相互作用情報データベース構築のための基礎データ347件のデータを整理し、

データベースに登録した。EFVとリファンピシンの相互作用を検索した結果について、1例を図7に示す。検索の主体となる薬剤と対象薬をホームページの検索システムのプルダウンメニューから選択し検

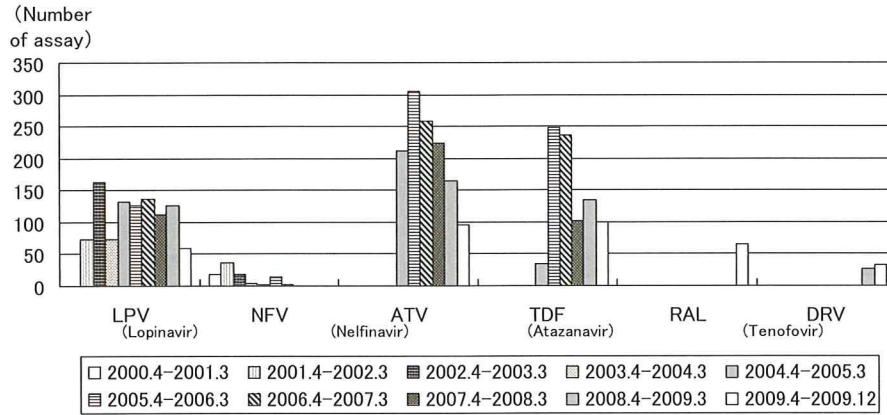


図5 血中濃度測定件数の推移その1 (薬剤別)

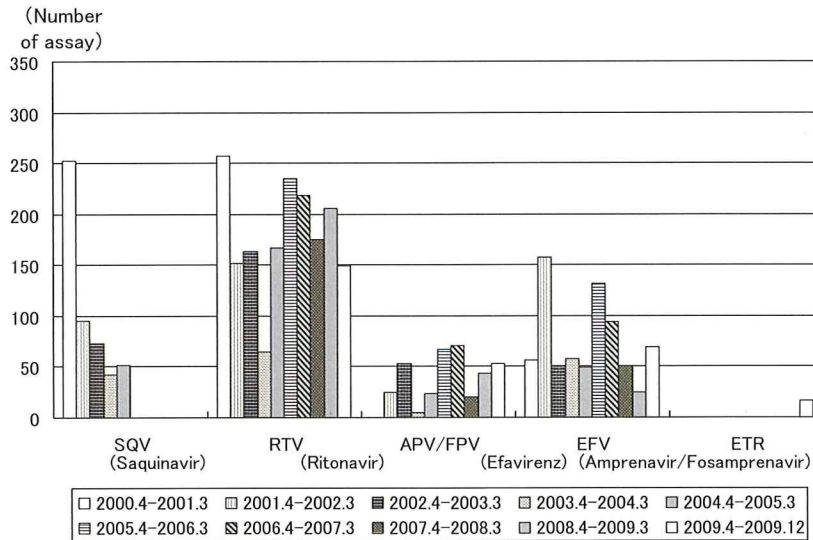


図6 血中濃度測定件数の推移その2 (薬剤別)



抗HIV薬の相互作用

データ詳細	
データ番号	157
主体となる薬剤	EFV(ストックリン)
対象薬	リファンピシン(リファジン、リマクタン等)
本剤の投与量	600mg
対象薬の投与量	600mg
本剤の薬物動態	記載なし
対象薬の薬物動態	EFVのAUCは26%減少、Cmaxは20%減少
予想される相互作用	EFVの効果が減少
相互作用のメカニズム	リファンピシンによるCYP3A4の誘導
対処方法	EFVの投与量を800mg/日に増量を考慮
変更可能な同効薬	リファブチン(併用した場合、リファブチンのCmaxを32%減少、AUCを38%減少させた。リファブチンは本剤の薬物動態に対して、意味ある影響を及ぼさなかった。)
参考文献	◎ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版) ◎SUSTIVA(Efavirenzの米国商品名)添付文書2006.4

図7 エファピレンツとリファンピシン相互作用検索結果例

索を実行すると、データベース内の相互作用データを検索した結果が表示される。検索結果として、対象薬の投与量、本剤の投与量、対象薬の薬物動態、本剤の薬物動態、予想される相互作用、相互作用のメカニズム、対処方法、変更可能な同効薬、参考文献が表示される。また、作成したスタンドアローン版（Windows版、Mac版）の公開を行った（図8）。

3. ロピナビル/リトナビル配合剤の剤型変更に伴う血中濃度の変化に関する検討

剤型の違いによるトラフ値比較は図9のとおり。ロピナビルのソフトカプセル群の平均トラフ値は 7.18 ± 3.91 ($\mu\text{g/mL}$)、錠剤群は 5.70 ± 3.15 ($\mu\text{g/mL}$)であり、錠剤群のトラフ値がソフトカプセル群に比較して有意に低値を示した。また、トラフ値のばらつきは錠剤群の方が小さい傾向が見られ

抗HIV薬の相互作用

ここでは抗HIV薬と抗HIV薬、または抗HIV薬と抗生剤などの相互作用に関する情報を公開しています。

最終更新日: 2009年(平成21年)4月24日

スタンドアローン版
ダウンロード
(Win/Mac)

ご利用にあたっての注意

この相互作用情報データベースに記載されているデータは、参考として提供しているものです。内容は予告なく変更されることがあります。本情報をご利用になる場合は、必ず原文若しくは最終情報をご確認ください。本サイトの情報を利用したことによる結果についての責任は一切負いかねますので、ご了承ください。

独立行政法人国立病院機構 東京都病院 薬剤科 奈良 健

相互作用情報提供、協力企業

アボットジャパン
キッセイ薬品工業
グラクソ・スミスクライン
大正薬山産薬品
中外製薬
鳥居製薬
厚朴製薬
プリストル・マイヤース(60番製)

1 対象とする薬を選択します。(複数選択可)

抗HIV薬	
核酸転写逆転写酵素阻害剤	インテグラーゼ阻害剤
<input type="checkbox"/> 3TC (エビビル)	<input type="checkbox"/> RAL (アイセントレス)
<input type="checkbox"/> ABO (ザイアジェン)	プロテアーゼ阻害剤
<input type="checkbox"/> AZT (レトビル)	<input type="checkbox"/> APV (プローゼ)
<input type="checkbox"/> d4T (ゼリット)	<input type="checkbox"/> ATV (レイアタック)
<input type="checkbox"/> ddC (ハイビッド)	<input type="checkbox"/> DRV (プリジスタ)
<input type="checkbox"/> ddI (ヴァイデックス)	<input type="checkbox"/> FPV (レクシヴァ)
<input type="checkbox"/> ddI-EG (ヴァイデックスEG)	<input type="checkbox"/> IDV (クリキシン)
<input type="checkbox"/> FTC (エムトリバ)	<input type="checkbox"/> LPV/r (カレトラ)
<input type="checkbox"/> TDF (ビリアード)	<input type="checkbox"/> NFV (ビラセプト)
非核酸転写逆転写酵素阻害剤	<input type="checkbox"/> RTV (ノービア)
<input type="checkbox"/> DLV (レスクリプター)	<input type="checkbox"/> SQV (イネビラーゼ、フォートベイス)
<input type="checkbox"/> EFV (ストックリン)	CCR5阻害剤
<input type="checkbox"/> ETR (インテレンス)	<input type="checkbox"/> MVC (シーエルセントリ)
<input type="checkbox"/> NVP (ビラミュン)	抗生剤、抗菌剤、抗ウイルス剤
	<input type="checkbox"/> ST合剤 (バクタ、バクタミン等)
	<input type="checkbox"/> アシクロビル (ビラックス等)
	<input type="checkbox"/> アジスロマイシン水化物 (ジスロマック)
	<input type="checkbox"/> イソニアジド (イソコチン等)
	<input type="checkbox"/> イトラコナゾール (イトリゾール)
	<input type="checkbox"/> オメプラゾール (オメプラール等)
	<input type="checkbox"/> ガンシクロビル (デシジン)
	<input type="checkbox"/> クラリスロマイシン (クラリシッド、クラリス)
	<input type="checkbox"/> フルコナゾール (ジフルカン)
	<input type="checkbox"/> ホリコナゾール (ゴイフェンド)

図8

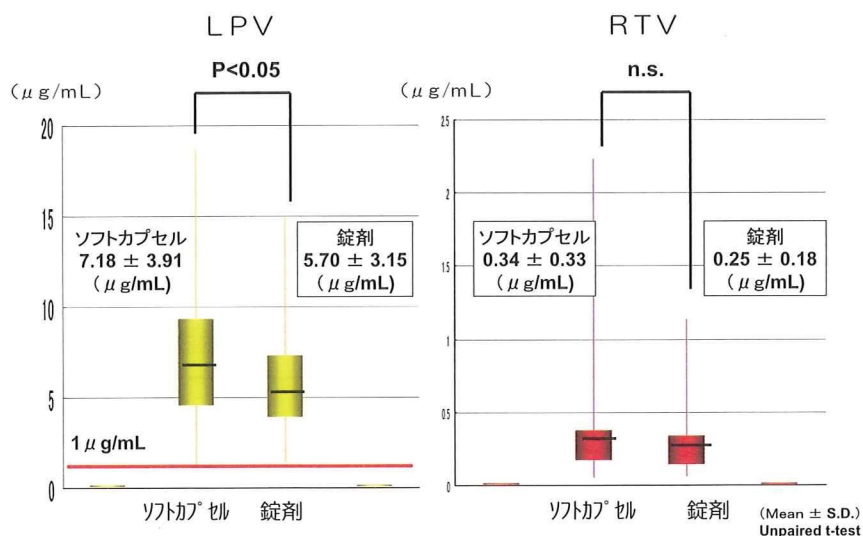


図9 剤型の違いによるトラフ値比較

た。リトナビルのソフトカプセル群の平均トラフ値は 0.34 ± 0.33 ($\mu\text{g/mL}$)、錠剤群は 0.25 ± 0.18 ($\mu\text{g/mL}$)であり、有意ではないもののロピナビルと同様に錠剤群において低値を示す傾向が見られた。投与開始初期における副作用について検討を行った(表2)。ソフトカプセル群56例、錠剤群34例を対象とした。副作用の発現件数はソフトカプセル群80件、錠剤群31件であった。下痢の発現率はソフトカプセル群50.0%、錠剤群23.5%であり、錠剤群が有意に低値を示した。また、嘔気、食思不振についても有意ではないものの錠剤群において低値を示した。同一患者における剤型変更による血中濃度の比較を行

った(図10)。変更前のソフトカプセル服薬時のトラフ値は 8.15 ± 2.57 ($\mu\text{g/mL}$)、錠剤変更後は 5.02 ± 2.68 ($\mu\text{g/mL}$)と減少し錠剤群のトラフ値がソフトカプセル群に比較して有意に低値を示した。ソフトカプセル服薬時のリトナビル血中濃度は 0.31 ± 0.20 ($\mu\text{g/mL}$)、錠剤に変更後は 0.22 ± 0.13 ($\mu\text{g/mL}$)に減少し、ロピナビルと同様、錠剤群のトラフ値がソフトカプセル群に比較して有意ではないものの低値を示した。カプセル製剤から引き続き服薬している同一患者における剤型変更前後の消化器症状の変化を表3に示す。カプセル服薬時に消化器症状が認められた症例は21例中4例であった。錠剤変更後1例に

表2 開始初期における自覚症状のある副作用比較

	ソフトカプセル群	錠剤群	P値
症例数	56	34	
発現件数	80	31	
下痢	28 (50.0%)	8 (23.5%)	0.012
嘔気	23 (41.1%)	10 (29.4%)	n.s.
食思不振	15 (26.8%)	7 (20.6%)	n.s.
倦怠感	12 (21.4%)	4 (11.8%)	n.s.
頭痛	2 (3.6%)	2 (5.9%)	n.s.

Chi-square for independence test

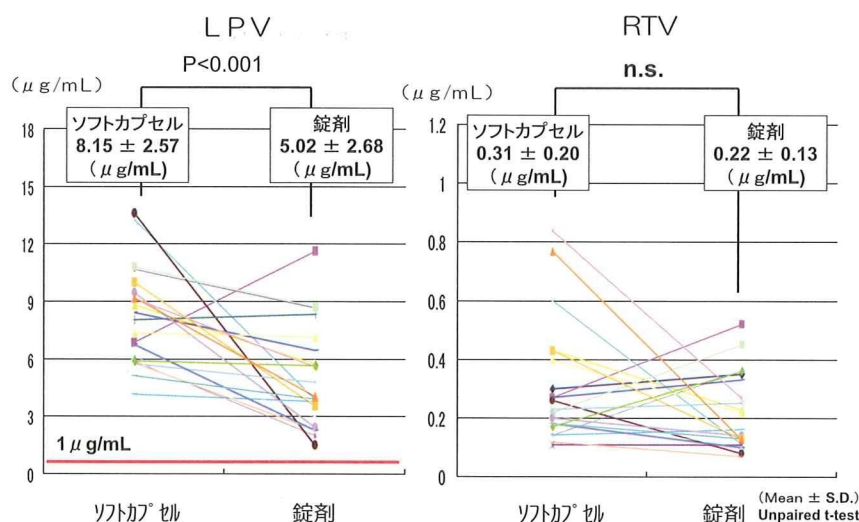


図10 同一患者における剤型の違いによる血中濃度比較 (n=21)

表3 同一患者における剤型変更前後の消化器症状の変化

	持続する強い 消化器症状あり (下痢、嘔気)	なし
ソフトカプセル 服薬時	4例	17例
錠剤変更後	3例	18例

嘔気の軽快を認めたが、他の3例は改善が認められなかった。カプセル製剤から引き続き服薬している20例に対し剤型変更に関する印象を聞いたところ(図11)、19例が変更してよかったとの回答であった。錠剤に変更されてよかった理由としては、冷蔵庫で保存する必要がなくなったという意見が最も多く、次いで食事に関係なく服薬できるようになったとする結果であった。

4. 腎関連の通常検査データを使ったフマル酸テノホビルジソプロキシル (TDF)の血中濃度予測

対数正規確率グラフで描いたTDF血中濃度は [TDF]=2.0までは線形性を保つが、それ以降は直線から離れる(図12)。ここで排出の環境に変化が生じていることが分かった。折れ線回帰分析を行うための変数候補と、TDF血中濃度との単相関の統計量を表4に示す。変数の中では、post_GFR と dif_BUN

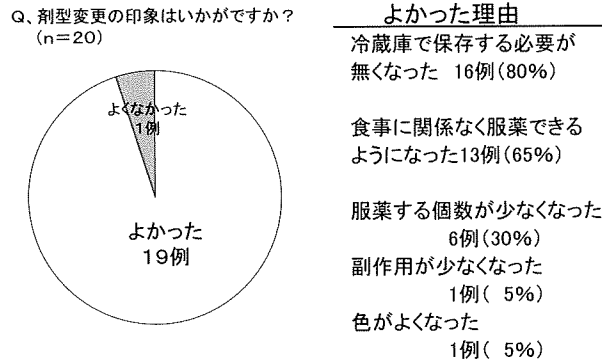


図11 剤型変更に関する調査結果

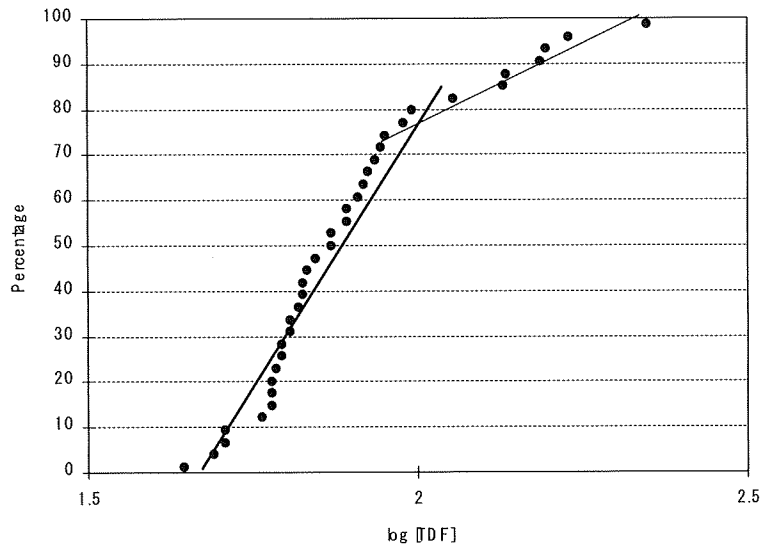


図12 TDF血中濃度(対数)

表4 TDF血中濃度(対数)と各変数との単相関

Variables	Average (SD)*	Max	Min	Correlation coefficient**	p-value
TDF log	1.9 (0.2)	2.4	1.6	—	
pre_GFR	114.1 (19.0)	161.6	75.3	-0.24	0.09
post_GFR	105.6 (18.3)	143.4	69.6	-0.33	0.02
dif_GFR	-8.4 (11.9)	36.2	-15.6	-0.13	0.35
pre_BUN	13.2 (4.0)	25.0	6.0	0.01	0.93
post_BUN	13.1 (3.3)	20.0	6.0	0.28	0.04
dif_BUN	0.0 (3.0)	7.0	-7.0	0.30	0.03

*SD means standard deviation.

**The "Correlation coefficient" means a single correlation coefficient to TDF log

がTDFとの間に最も強い相関が見られた。折れ線重回帰分析の結果(表5)は、TDF血中濃度がGFR125 mL/min/1.73m² (P = 0.002)のポイントと、治療前後のBUNの差が-3より大きいと、有意(P = 0.003)な排泄環境の変化を認め相転移を行うことを示した。従って、GFRが125より大きく、とBUNの変化が-3以下であれば、TDF血中濃度は腎機能には影響せず一定の濃度を保つと思われた。しかしながら、

GFR125以下やBUNの変化が-3以上となると、TDF血中濃度は急激に上昇することを示した。図13に予測方程式によるTDF濃度を示す。さらに表6には、過去に腎障害が報告された症例報告のデータを用いて算出した予測TDF濃度を示す。ここに示した症例において計算されたTDF血中濃度は、BUNの変化量を0と仮定しても高値であった。計算により得られた結果はトラフ値であり、ピーク時にはさら

表5 折れ線重回帰分析結果

Variables	Coefficient	p-value	R ²
Intercept	1.719	<.0001	
Min (post_GFR -125, 0)	-0.004	0.002	0.129
Max (dif_BUN +3, 0)	0.023	0.003	0.147

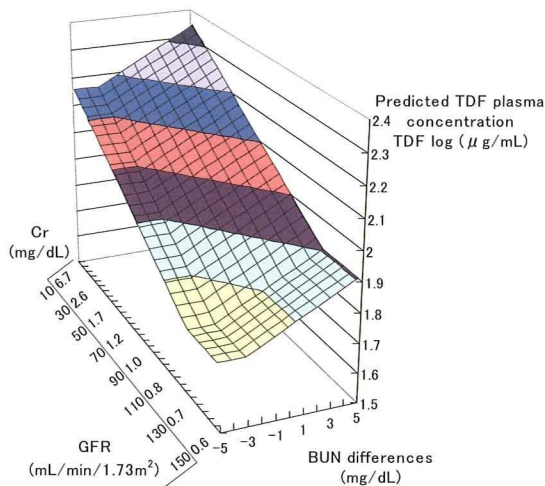


図13 予測方程式によるTDF濃度

表6 過去の症例報告から算出した予測TDF血中濃度 (µg/mL)

	Age	Sex	Initial Cr	Peak Cr	Initial GFR	Bottom GFR	β ₂ -pGFR	Predicted TDF conc. 'at dBUN=0.	Predicted TDF conc. 'at dBUN=5.
Peyiere et al.									
Patient 1	48	Male	0.8	1.1	115	74	-0.22	110.3	127.2
Patient 2	56	Male	0.5	0.9	192	95	-0.28	95.3	110.0
Patient 3	49	Male	0.9	1.1	92	73	-0.21	111.1	128.1
Patient 4	35	Female	0.9	4.0	79	14	-0.04	165.2	190.5
Patient 5	42	Female	0.7	1.5	98	40	-0.12	138.8	160.1
Patient 6	41	Female	0.6	1.0	109	69	-0.20	113.8	131.3
Patient 7	57	Male	1.0	4.3	86	15	-0.04	163.5	188.7
Karras et al.									
Patient 1	55	-	0.9	7.8	92	8	-0.02	172.0	198.4
Patient 2	31	-	0.9	1.7	103	49	-0.14	130.3	150.3
Patient 3	42	-	1.2	2.7	74	28	-0.08	150.5	173.6
Rifkin et al.									
Patient 1	53	Male	1.1	1.8	74	42	-0.12	136.3	157.3
Patient 2	46	Male	1.2	2.1	69	36	-0.11	141.8	163.6
Patient 3	38	Male	1.1	1.7	80	48	-0.14	130.9	151.0
Patient 4	45	Male	1.3	2.6	63	29	-0.08	149.5	172.5
Patient 5	34	Male	1.0	1.6	91	53	-0.15	126.9	146.3
Verhelst et al.	45	Female	0.9	2.2	74	26	-0.08	152.4	175.8
Creput et al.	60	Male	0.8	4.0	103	17	-0.05	162.1	187.0
Gaspar et al.	39	Male	0.8	6.6	114	10	-0.03	169.4	195.4
James et al.	54	Male	1.2	3.0	67	23	-0.07	154.9	178.6

に高濃度であったことが推測される。

5. HPLCによるダルナビル血中濃度測定法の開発

HPLC法における選択性について検討した結果は図14の通り。DRVおよび2-ナフトールのピークは十分に分離し、血漿由来の夾雑ピークともに重なり

はなかった。3名の個別 blanks 血漿を用い、0.1 mg/mL DRV 添加血漿を分析したところ良好な再現性を得た (図15)。HPLC法における直線性を検討したところ、 $y=263903x$, $R^2=0.9998$ と良好な相関を得た (図16)。LC-MS/MS法における選択性について検討した結果は図17の通り。3名の個別 blanks

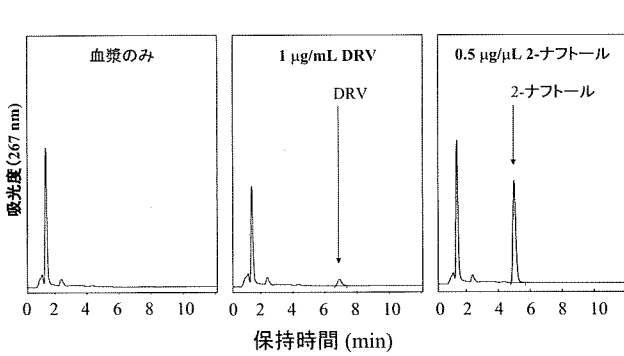


図14 結果 選択性 (HPLC法)

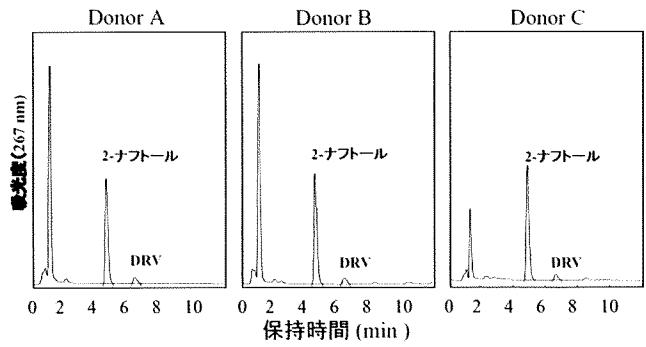


図15 個別血漿再現性 (HPLC法)

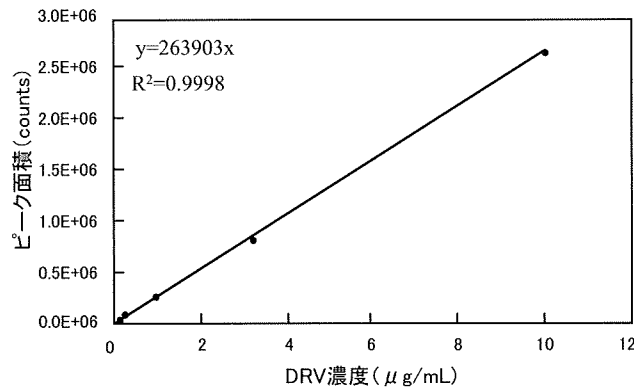


図16 直線性 (HPLC法)

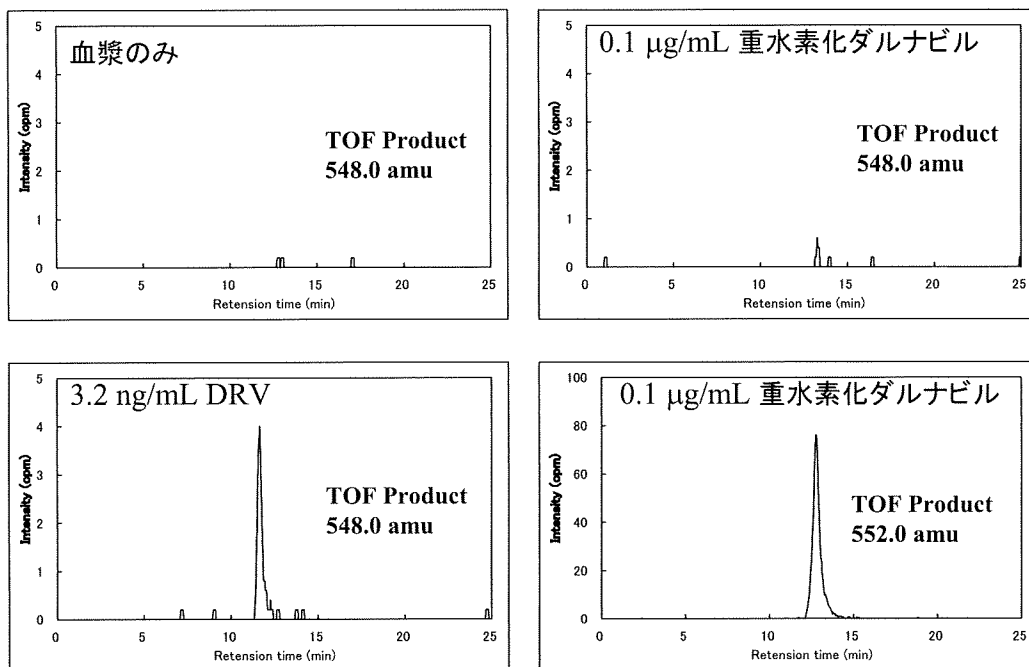


図17 選択性 (LC-MS/MS法)

血漿を用い、3.2 ng/mL DRV 添加血漿を分析したところ良好な再現性を得た (図18)。LC-MS/MS法における直線性を検討したところ、 $y=0.9587x+0.3471$ 、 $R^2=0.9993$ と良好な相関を得た (図19)。LC-MS/MS法、HPLC法におけるDRV回収率は表7の通り。

LC-MS/MS法によるダルナビルの回収率はほぼ約100%であった。LC-MS/MS法では有機溶媒相への抽出操作がないためと考えられた。LC-MS/MS法、HPLC法における同時再現性、日差再現性は表8、9の通り。

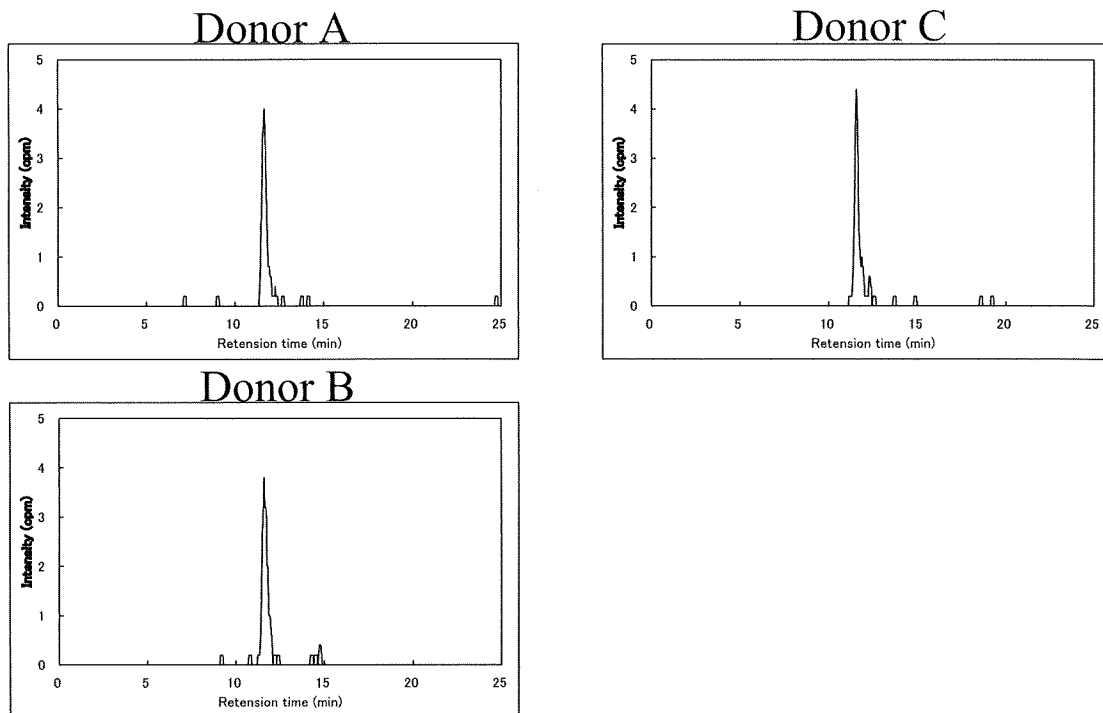


図18 個別血漿再現性 (LC-MS/MS法)
3名の個別プラック血漿を用い、3.2ng/mL DRV 添加血漿を分析

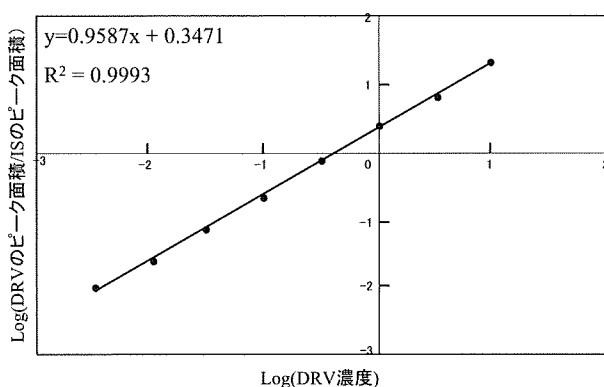


図19 直線性 (LC-MS/MS法)

表7 DRV回収率

	HPLC (n=15)		LC-MS/MS (n=15)	
	Average	CV	Average	CV
10ug/mL	80.7%	6.2%	99.0%	5.8%
1ug/mL	75.8%	5.9%	105.0%	2.8%
100ng/mL	78.0%	10.4%	109.0%	4.2%
3.2ng/mL	—	—	91.8%	16.5%

表8 同時再現性

	HPLC (n=5)			LC-MS/MS (n=5)			
	DRV conc. (μg/mL)			DRV conc. (μg/mL)			
	10	1	0.1	10	1	0.1	
Exp.1	9.6	0.93	0.092	9.2	1.07	0.104	0.0033
Exp.2	9.6	0.94	0.088	9.9	1.13	0.107	0.0028
Exp.3	10.0	0.90	0.093	10.7	1.09	0.107	0.0026
Exp.4	10.1	0.95	0.097	11.9	1.00	0.105	0.0035
Exp.5	10.1	0.90	0.095	11.2	1.06	0.108	0.0031
Average	9.9	0.92	0.093	10.6	1.07	0.106	0.0031
CV	2.4%	2.3%	3.5%	10.0%	4.4%	1.5%	12.9%
RE	-1.3%	-7.7%	-7.0%	5.9%	6.9%	6.2%	-4.3%

表9 日差再現性

	HPLC (n=15)			LC-MS/MS (n=5)			
	DRV conc. (μg/mL)			DRV conc. (μg/mL)			
	10	1	0.1	10	1	0.1	
1	9.9	0.94	0.097	9.4	1.01	0.098	0.0038
2	9.9	0.92	0.093	10.0	1.06	0.099	0.0028
3	9.7	0.95	0.091	10.6	1.07	0.106	0.0031
Average	9.8	0.94	0.094	10.0	1.05	0.101	0.0032
CV	1.2%	1.3%	3.4%	5.8%	2.8%	4.3%	16.5%
RE	-1.7%	-6.4%	-6.2%	0.2%	4.7%	1.0%	0.4%

6. 硫酸アタザナビルの中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/r から ATV₄₀₀ へのスイッチ臨床試験

対象患者の治療変更前後の血中濃度を表10、臨床検査値を表11に示す。ATVトラフ濃度 (mean ± S.D.) は 1.95 ± 0.39 mg/mL (range: 1.54-2.56) であった。ATV₄₀₀ への変更後4週目に、患者のATV血中濃度は 0.26 ± 0.18 mg/mL (range: 0.10-0.52) に低下し、その後24週まではほぼ一定の値を示した。HIV-RNA量は臨床試験を実施した24週間を通じて、全例感度未満を持続していた。変更後のT-Bilの変動(%)において4,20,24週に変更前に比べ有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。また、T-Choの変動(%)は12、16、20、24週に有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。TGについては変更後4週以降、16週を除き、有意差は認められないものの低下傾向を示した。

7. ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) の1日2回から1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果

LPVのトラフ濃度が6.00 mg/mL以上の患者は18例であった。そのうち、選択基準を満たし同意が得られた8例をBIDからQDに変更した。平均年齢

(mean ± S.D.) は 43 ± 12 歳 (range: 27-60) で、男性7例、女性1例であった。併用した核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) は、テノホビル/エムトリシタビン合剤 (TVD) 4例、アバカビル/ラミブジン合剤 (EZC) 3例、ジドブジン/ラミブジン合剤 (COM) 1例であった。試験期間を通じて中止例は認められなかった。

治療変更前後の血中濃度を表12、臨床検査値を表13に示す。LPV平均トラフ濃度 (mean ± S.D.) は 10.99 ± 2.75 mg/mL (range: 7.46-14.94) であった。QDへの変更後4週目に、患者のLPV血中濃度は 2.28 ± 1.72 mg/mL (range: 0.41-5.85) に低下し、その後24週まではほぼ一定の値を示した。HIV-RNA量は、臨床試験を実施した24週間を通じて、全例感度未満を持続し、CD4細胞数は、24週まではほぼ一定の値を示した。変更後のT-Cho、HDL-Cho、TGの変動には有意差を認めなかった ($p = 0.933$, $p = 0.607$, $p = 0.954$)。

QD変更後の新たな有害事象として、嘔気、胃部不快感、便秘などの消化器症状が認められた。下痢の回数の変化について確認したところ、軽微な増加は認められたが、グレード2以上の症状は認められなかった (表14)。

表10 ATV trough plasma concentration (mg/mL)

patient	Baseline	week 4	week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
1	1.54	0.10	0.10	0.16	0.15	0.17	0.41
2	1.72	0.23	0.16	0.15	0.16	0.16	0.13
3	2.03	0.35	0.23	0.29	0.24	0.31	0.15

表11 Laboratory parameters

Parameter	Baseline	week 4	week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
T-Bil (mg/dL)	3.46 5 (1.45)	1.56 (0.50)*	2.14 (0.58)	2.04 (0.63)	1.86 (0.57)	1.43 (0.87)*	1.72 (0.29)*
T-Cho (mg/dL)	205.6 5 (41.2)	194.4 (45.9)	185.2 (30.7)	172.6 (29.8)*	180.8 (39.6)*	187.5 (25.2)*	166.0 (35.0)*
TG (mg/dL)	259.4 5 (70.4)	122.2 (44.9)	134.2 (41.7)	128.8 (71.0)	228.0 (103.8)	128.8 (62.3)	120.2 (49.3)
HIV-RNA (copies/mL)	5	<50	<50	<50	<50	<50	<50

Data expressed as Mean (S.D.)

* Significant difference from the baseline at $P < 0.05$ using parametric Dunnett's multiple comparison test.