

A

**SIAINCTRPSNNQRRSVRIGPGKVF
YGTENILGDIRKAWCEINGTIWNKT
(GGA CCA GGA AAA)**

Subtype BのGPGKは18例あり、314Gの
Codon usageはGGC:13,GGG:5,GGAはない。
Non-subtype Bでは14/17がGGAである。

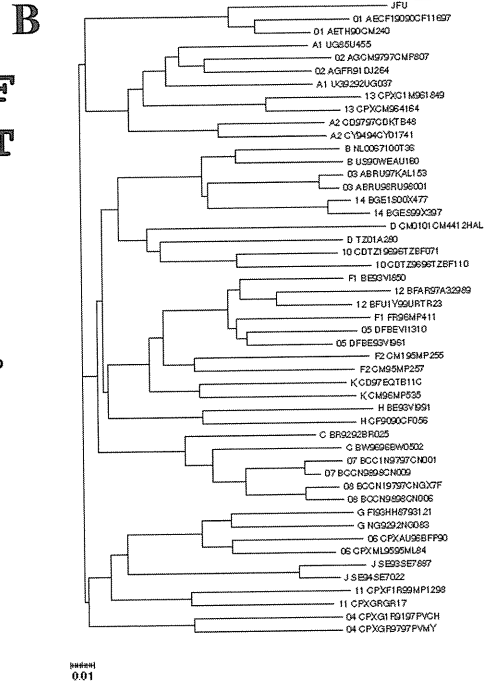


図 2 CRF01_AE virus で V3-tip に GPGK という配列を持つ症例における 314G の Codon usage は subtype B とは異なる。A; 315K (AAA) となった症例の V3 周辺のアミノ酸配列および V3-tip の codon usage, B; C2-V3 領域の系統樹解析を行ったところ、本例の ENV は CRF_01AE のクラスターに入る。(REGA HIV-1 & 2 Automated Subtyping Tool (Version 2.0) による解析)

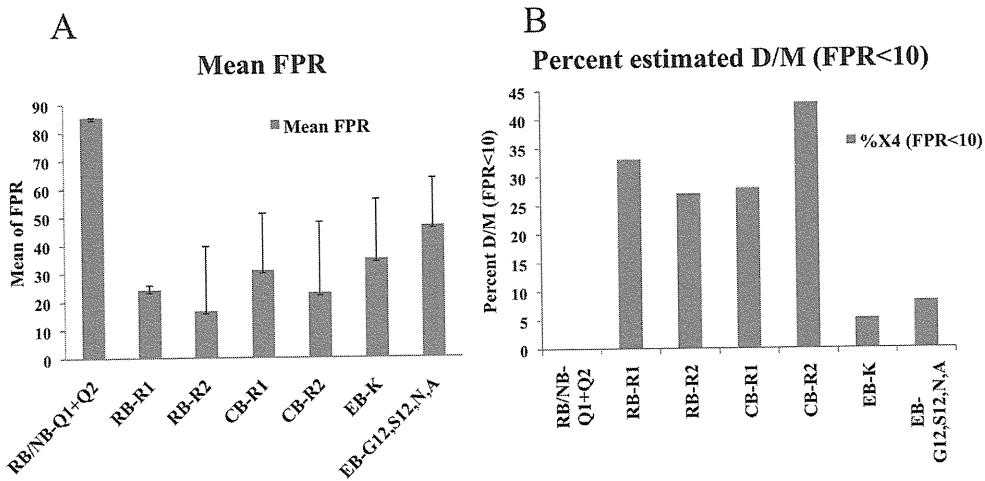


図 3 各サブタイプのウイルスの geno2pheno による Coreceptor usage 判定
A: Mean +SD of FPR, B: Percentage of estimated D/M virus (FPR<10)

FPR が有意に低く 25-30% は CXCR4 をコレセプターとする D/M ウイルスであると考えられた (図 3A,B)。従来型の subtype B である CB-R1 や R2 では、FPR が低い傾向があるが、これらから進化したと考えられる EB 型に属するウイルスでは D/M ウイルスの頻度が低い。これらのウイルス学的特徴の原因は不明であり、今後の研究が必要である。EB 型のウイルス感染が比較的最近起こったため D/M ウイルスの頻度が低い可能性が考えられるが、このタイプのウイルスは 10 年以上前から認められることを考えると、この変化がウイルスの増殖性 (あるいは fitness) を低下させるか、または、X4 へのスイッチを起こしにくくしている可能性も考えられる。

D. 考察

subtype B 症例において、同一患者の V3 tip のシーケンスで GPGR と GPGK、あるいは GPGR と GPGQ は混在していたが、GPGQ と GPGK の混在は確認されていない。これは、Q → R の変異と R → K の変異は全く異なるルートの進化であるためということが、今回の観察からわかった。従来型の subtype B からの進化と、新たな組み替えによる進化の 2 つの進化のルートの存在が V3 tip の 4 つ目のアミノ酸のコドン調べることによって判断できると考えられた。RB 症例のうち 315Q の症例、さらに EB 型に属するウイルスでは D/M ウイルスの頻度が低いことは、HIV-1 の進化の方向性を知る上で、また今後の治療やワクチン開発を考えるうえで重要な知見であると考えられる。一方、血友病症例、実験室株のほとんどは CB/EB に分類されるなか、血液製剤による感染で 1 例 RB type が存在していたことは、1980 年代からこのタイプのウイルスが米国に存在していたことを示唆する。RB type の感染は 2010 年以降減少し、2011 年以降は CB/EB (GPGR/K) が主流となっているが、検体数を増やした全国調査の必要がある。

E. 結論

今回我々は、V3 tip の 315R のコドン調べることによって、subtype B に分類されていたものの中に、明らかに 2 つの全く異なった進化由来のウイルスが存在することを証明した。Non B タイプの V3 tip (GPGQ) であったものが、リコンビネーションの結果 GPGR という、いわゆる B 株の V3 tip へと進化の舵を切ったのである。このことは、今後のウイルスの進化の方向性を知る上で非常に重要な情報と考えられる。異なる進化のウイルスの存在の臨床的意義は明らかではないが、少なくともウイルス

の個体内、集団内進化 についての知見が得られ、HIV/AIDS ワクチンの開発や中和抗体療法の開発に役立つと考えられる。わが国では subtype B ウイルス感染の増加が報告されているが、この解析法を疫学調査ツールとして、以前ほとんどなかった組み換えタイプ NB/RB の動向と進化した EB の動向に関して、今後も規模を拡大して研究を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文

1. Yokoyama M, Naganawa S, Yoshimura K, Matsushita S, Sato H. Structural Dynamics of HIV-1 Envelope Gp120 Outer Domain with V3 Loop. PLoS ONE 7(5): e37530, 2012.
2. Ong YT, Kirby KA, Hachiya A, Chiang LA, Marchand B, Yoshimura K, Murakami T, Singh K, Matsushita S, Sarafianos, SG. Preparation of biological active single-chain variable antibody fragments that target the HIV-1 gp120 v3 loop. Cellular and molecular biology, 58: 71-79, 2012
3. Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Yusa K, Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. J. Gen. Virol. (2013) in press.
4. Kuwata T., Takaki K., Yoshimura K., Enomoto I., Wu F., Hirsch V.M., Yokoyama M., Sato H., Matsushita S. Conformational epitope consisting of the V3 and V4 loops is a target for potent and broad neutralization of simian immunodeficiency viruses. J.Virol. (2013) in press.
5. Narumi T., Arai H., Yoshimura K., Harada S., Hirota Y., Ohashi N., Hashimoto C., Nomura W., Shuzo Matsushita, and Tamamura H., CD4 mimics as HIV entry inhibitors: lead optimization studies of the aromatic substituents. Bioorganic & Medicinal Chemistry. (2013) in press.

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

九州ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～九州地区における薬剤耐性 HIV-1 の動向～

研究分担者 南 留美 国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科 医師

研究協力者 山本 政弘 国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター
センター長

研究要旨

高い抗ウイルス効果、副作用の少なさによるアドヒアランスの向上によって抗 HIV 療法経過中に薬剤耐性を獲得する症例の比率は以前に比べ減少している。一方、未治療の新規感染者のなかに耐性ウイルスを持つ症例が認められ、薬剤耐性は HIV 感染症の診療を続けていく上で大きな課題となっている。当院では 2003 年以降、九州地区の新規感染者における薬剤耐性変異の頻度を評価するため新規感染患者の薬剤耐性変異の解析 (RT 領域、PR 領域、インテグラーゼ領域) およびサブタイプの解析を行っている。さらに昨年度より HIV 指向性検査 (genotype) も行っている。今年度の登録症例は 37 例、サブタイプは 1 例で AE、残りは全例 B であった。耐性変位に関しては RT 領域、特に NNRTI に関連する耐性変異 (V179D、K103R、K101E/Q など) が例年より多く認められた。指向性検査は登録症例中 36 例で解析し、26 名 (72.2%) が CCR5 指向性であった。急性感染者の割合は 2009 年をピークに減少しており今年度は 16.2% であった。

A. 研究目的

九州地区における急性 HIV-1 感染者および未治療慢性 HIV-1 感染者における薬剤耐性変異の頻度を調査し、薬剤耐性 HIV-1 伝播の疫学的動向を明らかにする。同時にウイルスサブタイプの解析を行い九州におけるサブタイプの頻度について考察する。

B. 研究方法

(倫理面への配慮): 2012 年に HIV 感染が判明し当院免疫感染症科、もしくは九州ブロック内の他施設を受診した未治療慢性 HIV-1 感染患者および急性 HIV-1 感染患者を対象に、informed consent のもとに採血を行い、血清中 HIV-1 のプロテアーゼ (PR) 領域、逆転写酵素 (RT) 領域、インテグラーゼ領域の薬剤耐性遺伝子解析を行う。薬剤耐性変異の評価は IAS-USA (Dec:2010、Nov:2011) および Shafer's criteria を参考にした。同時に EnvC2V3 領域、Gag p17 領域、Pol (protease, RT) 領域の遺伝子解析を行い、サブタイピングも施行した。感染時期を推定する BED assay (抗体陽転後 155 日以内であるかを鑑別) に関しては Calypte® HIV-1 BED Incidence EIA (IgG-Capture HIV-EIA) を用いた。指向性検査に関し

ては EnvC2V3 領域が解析可能であった症例において指向性を予測する解析ソフト (Geno2Pheno) を用いて検討した。なお、当院では FPR の cut off 値を 10% にしている。

解析結果は、九州医療センターにて連結可能匿名化したデータとして、そのデータを研究代表施設 (名古屋医療センター) に集約し、解析を行うので、個人の人権を侵害することは無く、個人の人権は確実に守られる。

C. 研究結果

2012 年において検討した新規未治療患者数は 37 名であった。解析症例数は 2003 年以降年々増加してきたが、2010 年をピークに減少している。(2003 年:10 名、2004 年:12 名、2005 年:25 名、2006 年:26 名、2007 年:29 名、2008 年:33 名、2009 年:38 名、2010 年:48 名、2011 年:43 名)。九州ブロック内 (沖縄を除く) での新規 HIV 感染者報告数も同様の傾向があり、その影響と考えられる。急性感染者の割合は 2006 年以降、増加していたが 2009 年をピークに減少しており、今年度は 37 名中 6 名 (16.2%) が急性感染、BED assay にて recent

と診断された症例は 7 例 (18.9%) であった。

(耐性変異の頻度) RT 領域では K101E/Q 3 名、K103R 2 名、V108I 1 名、V106I 1 名、V179D/E 4 名、計 9 名 (24.3%) に変異を認めた。NNRTI 領域の変異は 2008 年 3 例、2010 年 5 名、2011 年 8 名であり、増加傾向にある。PR 領域では 37 名中 36 名に何らかの変異を認めたが、polymorphism がほとんどであった。A71T、I93L をもつ割合が増加している (A71T: 2010 年 2 名、2011 年 7 名、2012 年 10 名、I93L: 2010 年 32 名、2011 年 24 名、2012 年 30 名)。インテグラーゼ領域に関しては、minor mutation として E157Q を 1 名に認めた。サブタイプに関しては、1 名が AE、他は全例 B であった。

(BED assay について) BED assay による感染時期の推定では、7 名が recent infection であった。WB による結果から判定した場合、急性感染は 6 名であった。当院で施行した BED assay の感度は 83.3%、特異度は 93.5% であった。

(CCR5 指向性検査) EnvC2V3 領域の解析が可能であった症例 36 名において指向性検査を施行した。26 名が CCR5 指向性、10 名が CXCR4 指向性であった。CCR5 指向性の割合は 2009 年 68.4%、2010 年 75.5%、2011 年 89.4%、2012 年 72.3% と 2011 年までは増加傾向にあったが、今年度は CCR5 指向性ウイルスが占める割合が例年に比して低かった。今回、急性感染で CXCR4 指向性を示した症例が 2 例あった。いずれも HIV-RNA >105 コピー/ml の症例であった。2 種類のプライマーで検討したところ、シーケンス上 1 塩基の相違が認められ、1 つのプライマーでは CCR5、もう 1 つのプライマーでは CXCR4 と判定された。CXCR4 が一度でも検出されたら CXCR4 指向性と判定するというプロトコールに従い、この 2 症例は CXCR4 指向性と判定した。

指向性検査については他施設からの依頼も増えており、今年度は九州大学、熊本大学、鹿児島大学など大学病院を中心に 34 件の依頼があった。

D. 考察

耐性変異について : NRTI 領域においては 2006 年以降、L210、T215 の変異が 2-5% の割合で認められており、今年も 2 名 (5.5%) で認められた。NNRTI 領域に関しては、2009 年以降増加している。特に K103 や V179 の変異の割合が高くなっている。全国的にも同様の傾向があり NRTI 領域の変異の割合に変化はないが NNRTI 領域の変異は徐々に増加している。PR 領域に関しては、polymorphism と考えられるものが主体であった。A71T、L93L が年々増加しており、特に I93L においては 2006 年

38.5% であったが、今年度は 81% と有意に増加していた。インテグラーゼ領域の E157Q は感染源不明である。インテグラーゼ領域の耐性変異は年間 0-1 名で経過しており、現在のところ増加傾向はない。

新規登録患者の初診時における CD4 陽性細胞数は 2006 年まで 336/ μ l、2007-2009 年 282/ μ l、2010-2012 年 236/ μ l と年々低下している。HIV の遺伝子配列も、耐性検査で検討する範囲に限定しても年々変化している。初診時の CD4 陽性細胞数の低下の原因としてウイルス側の変化も関与している可能性がある。

BED assay について : 今年度は BED assay の感度、特異度ともに例年より高かった。CD4 陽性細胞数の低下した症例でも not recent と判定が出たためと思われる。CD4 数に影響を受けにくい検査の検討が必要である。

CCR5 指向性検査について : 今年度は 37 名中 36 名にて解析可能であった。26 名が CCR5 指向性、10 名が CXCR4 指向性であった。CXCR4 指向性のうち 2 名は急性感染の症例であった。当院では指向性検査の際、2 種類のプライマーにて評価を行っている。血清中の HIV-RNA にて評価を行う場合、ウイルス量が十分にあることが多く、プライマーの違いによる結果の相違は出ないことが多い。一方、血球中の HIV-DNA を用いて評価する場合にはプライマーにより増幅されてくるウイルスの配列が異なることがあるが、これは Minor population を増幅しているためと考えられる。今回、急性感染で CXCR4 と判定が出た 2 名に関しては、血清中の HIV-RNA にて解析を行った。2 例とも HIV-RNA 量は 10^5 /mL 以上であったが異なるプライマーの使用によりシーケンス上 1 塩基の相違が生じ、その結果、指向性の判定に CCR5 と CXCR4 の相違が出た。プライマーによる結果の相違、triplicate による結果の相違は Geno2Pheno で解析する以上、必然的に出てくる問題であると考えられるが、頻度が高くなるようであれば、プライマーの設計も含め、再検討が必要と考えられる。

E. 結論

- NNRTI 領域の変異が増加傾向にある。
- CCR5 指向性検査に関しては、解析に用いたプライマーにより結果が異なる症例があった。今後、使用するプライマーを含め解析法を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文

1. 南留美, 宿主因子としての脂質代謝, The Journal of AIDS Research. 14(1):25-30, 2012
2. 大石裕樹, 安藤仁, 高 昌明, 高濱宗一郎, 喜安純一, 南留美, 石橋誠, 山本政弘, エファビレンツ, テノホビル/エムトリシタピンを大量服用した症例の血中濃度推移について, The Journal of AIDS Research. 14(1):42-45, 2012

2) 学会、講演会

1. 村田昌之、古庄憲浩、南留美、小川栄一、光本富士子、迎はる、大西八郎、豊田一弘、貝沼茂三郎、岡田享子、山本政弘、林純、HBV/HIV 重複感染例に対する抗 HBV 療法についての検討. 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 1012.11.5-11.7 福岡
2. 南留美、新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向. 第 26 回日本エイズ学会 2012.11.25、横浜
3. 南留美、高濱宗一郎、中嶋恵理子、高橋真梨子、山本政弘、HIV 侵入阻害剤 (CCR5 阻害剤) が T リンパ球アポトーシスに与える影響. 第 26 回日本エイズ学会 2012.11.24、横浜
4. 中隈碧、古賀雪子、高濱宗一郎、喜安純一、南留美、中嶋恵理子、城崎真弓、長与由紀子、首藤美奈子、辻麻理子、阪木淳子、山本政弘、経済的、社会的問題に支援が必要な HAND 合併 HIV 患者に退院支援を行った一事例. 第 26 回日本エイズ学会 2012.11.25、横浜
5. 高橋真梨子、南留美、山本政弘、九州医療センターにおけるウイルス指向性検査. 第 26 回日本エイズ学会 2012.11.25、横浜
6. 椎野禎一郎、服部純子、瀧永博之、吉田繁、上田敦久、南留美、健山正男、杉浦互、ほか 国内感染者集団の大規模塩基配列解析 3: 希少サブタイプとサブタイプ間組み替え体の動向. 第 26 回日本エイズ学会 2012.11.24、横浜
7. 波戸崎萌奈美、喜安純一、高濱宗一郎、南留美、山本政弘、HIV 急性感染に HIV 関連心筋炎を合併した一例. 第 26 回日本エイズ学会 2012.11.24、横浜
8. 野中彩沙、喜安純一、高濱宗一郎、南留美、山本政弘、筋肉内膿瘍との鑑別が困難であった HIV 感染合併 ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫の一例. 第 26 回日本エイズ学会 2012.11.24、横浜
9. 高濱宗一郎、喜安純一、中嶋恵理子、南留美、長与由紀子、城崎真弓、山本政弘、骨硬化症を呈した HIV 感染症の一例. 第 26 回日本エイズ学会 2012.11.25、横浜
10. 南留美、トロピズム検査について. 第 1 回福岡 HIV 臨床カンファレンス 2012.4.6 福岡
11. 南留美、簡単にわかるエイズ診療 平成 24 年度四国地方エイズ拠点病院コミュニケーションスキル向上のための会議. 2012.5.26 高知

12. 南留美、抗 HIV 薬による脂質代謝異常への対策 福岡 HIV 感染症 B & M 講演会 2012.7.6 福岡

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

大阪市及び近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

研究分担者 森 治代 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

研究協力者 小島洋子、川畑拓也

大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課

研究要旨

2012 年に HIV-1 感染が判明し医療機関を受診した新規診断症例 26 例、および当所における HIV 検査で陽性が確認された 95 例中 88 例について、薬剤耐性遺伝子検査を実施した結果、医療機関受診症例 3 例および確認検査の陽性検体 7 例において major な薬剤耐性変異が検出された。医療機関受診症例ではプロテアーゼ領域の M46L、逆転写酵素領域の Y181C および M230L がそれぞれ 1 例ずつ、また確認検査陽性検体ではプロテアーゼ領域の M46L/I が 3 例、D30N+L33F+N88D が 1 例、逆転写酵素領域の V108I、Y181C および M230L が 1 例ずつ認められた。pol および env 領域の塩基配列を用いた系統樹解析によりサブタイプの型別を行ったところ、確認検査陽性検体のうち 7 例が CRF 01_AE、2 例が CRF 02_AG、1 例が CRF 07_BC で、残りはすべてサブタイプ B による感染であった。

A. 研究目的

国内で流行する HIV 遺伝子型および新規診断症例における薬剤耐性 HIV の出現頻度の動向について全国規模での疫学調査を実施するにあたり、近畿ブロックとして調査に参加し、大阪府およびその近郊における新規 HIV 診断症例についてウイルスの遺伝子解析を行ない、今後のエイズ対策に有用な情報を集積することを目的とする。

B. 研究方法

2012 年に HIV-1 感染が判明し医療機関を受診した新規診断症例 26 例、および当所における HIV 確認検査の陽性検体 95 例について、血漿あるいは血清より HIV RNA を抽出し、それを鋳型にして治療薬が標的とするプロテアーゼ (PR) 領域 (297bp)、逆転写酵素 (RT) 領域 (720bp) およびインテグラーゼ (IN) 領域 (864bp) を RT-PCR により増幅した。PCR 増幅産物について、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した後、IAS-USA パネル 2011 年版に基づいて薬剤耐性アミノ酸変異の有無を判定した。env-C2V3 領域 (351-357bp) についてもシ

ークエンスを行ない、得られた塩基配列をもとに系統樹を作成しウイルスのサブタイプを決定した。さらに、Geno2pheno coreceptor サイト (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/>) を利用して、env-V3 領域の配列よりウイルスのコレセプター指向性を推定した。

また、感染時期 (感染後 155 日以内 recent / 155 日以上 not recent) を推測する目的で、Calypse HIV-1 BED Incidence EIA アッセイ (CALYPSE BIOMEDICAL Co., OR USA) を添付のマニュアルに従って実施した。

(倫理面の配慮)

医療機関において主治医より研究内容について説明し、本人の同意を得た上で採血を行っている。また、確認検査検体については連結不可能な匿名検査であり、HIV 陽性検体を研究に用いることを当所ホームページ上で広報している。本研究は、大阪府立公衆衛生研究所の倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

医療機関受診症例は、日本人女性 1 例と中国人男性 1 例を除きすべて日本人男性で、感染経路は同性間性的接触が 19 例(バイセクシュアル 2 例を含む)、異性間性的接触が 2 例、不明が 5 例であった。薬剤耐性遺伝子検査の結果、PR 領域の M46L と RT 領域の Y181C および M230L がそれぞれ 1 例ずつ、計 3 例 (11.5%) に major mutation が検出された (表 1)。その他の症例も、PR 領域には polymorphism と思われる minor mutation が多数見られ、2 例の RT 領域には非核酸系 RT 阻害剤耐性の minor mutation である V106I と V179D が検出された。IN 領域には薬剤耐性に関する major mutation は認められなかった。

確認検査陽性検体は 95 例中 88 例で遺伝子解析

が可能であり、そのうちの 7 例 (8.0%) において薬剤耐性に関連する major mutation が認められた。その内訳は PR 領域の M46I/L が 3 例、D30N+L33F+N88D が 1 例、RT 領域の V108I、Y181C および M230L が 1 例ずつであった。IN 阻害剤に対する major な耐性変異は検出されなかった (表 1)。

pol および env 領域の塩基配列を用いた系統樹解析によりサブタイプ型別を行ったところ、確認検査陽性検体のうち 7 例が CRF 01_AE (日本人男性 2 名、国籍不明男性、日本人女性、外国人女性、国籍不明女性、国籍性別不明 各 1 名ずつ)、2 例が CRF 02_AG (日本人男性 1 名、日本人女性 1 名)、1 例が CRF 07_BC (外国人男性) で、残りはすべてサブタイプ B による感染であった (図 1)。

表 1 薬剤耐性関連アミノ酸変異が認められた新規 HIV - 1 診断症例 (2012 年)

	性別	国籍	感染リスク	薬剤耐性アミノ酸変異			サブタイプ (env-C2V3)	BED
				PR	RT	IN		
●医療機関受診例(3/26例)								
1	男性	日本	同性間	L33I, M46I , I62V, I64V, V77I	-	L74LV	B	not-recent
2	男性	日本	同性間	L10I, M36I, I93L	V90VI, Y181CY	-	B	not-recent
3	男性	日本	同性間	V77I	T69N, M230ML	-	B	not-recent
●確認検査陽性検体(7/88例)								
1	男性	日本	同性間	L33I, M46I , I62V, I64V, V77I	-	L74LV	B	not-recent
2	男性	日本	同性間	M46L , Q58E , L63P, V77I	-	-	B	not-recent
3	男性	不明	不明	M46L , I64V	-	-	B	not-recent
4	男性	日本	同性間	L10I, M36I, I93L	V90VI, Y181CY	-	B	not-recent
5	男性	日本	同性間	L10V, D30N , L33F, M36I, I62V, L63P, N88D, L89M	-	-	B	not-recent
6	男性	日本	同性間	V77I	T69N, M230ML	-	B	not-recent
7	男性	日本	同性間	I64V	V108VI	L74I	B	not-recent

注 医療機関受診症例の 1, 2, 3 と確認検査陽性検体の 1, 4, 6 はそれぞれ同一人物

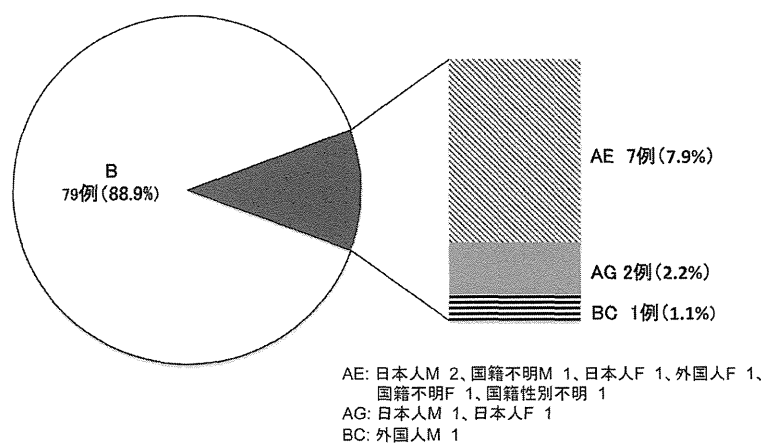


図 1 確認検査陽性検体における HIV - 1 遺伝子型 (2012 年)

Geno2pheno coreceptor サイトを利用して、env-V3 領域の塩基配列より新規診断症例に検出された HIV のコレセプター指向性を推定した。FPR のカットオフ値を 10% に設定した場合、医療機関受診例 26 例中 5 例 (19.2%) および確認検査陽性検体 90 例中 17 例 (18.9%) がコレセプターに CXCR4 を利用する X4 タイプであると診断された。

2012 年の新規 HIV-1 診断症例について、Calypte HIV-1 BED Incidence EIA kit (BED アッセイ) を用いておおよその感染時期を推測したところ、医療機関受診症例 26 例中 10 例 (38.5%)、確認検査陽性検体 95 例中 31 例 (32.6%) が感染初期 (ODn<0.8、感染後 155 日以内) と推定された。

D. 考察

2012 年に HIV-1 感染が判明した新規診断症例 (医療機関受診症例 26 例、確認検査陽性検体 88 例) について薬剤耐性遺伝子検査を実施したところ、医療機関受診症例の 3 例 (11.5%)、確認検査陽性検体の 7 例 (8.0%) において major な薬剤耐性アミノ酸変異が検出された。今年、PR 領域の D30N+L33F+N88D や RT 領域の Y181C といった中～高度耐性を示唆する変異が見つかる一方で、毎年必ず検出されていた RT 領域の T215 リバータントが 1 例もなく、例年とは異なる耐性変異検出パターンであった。また、新規診断症例の 20% 近くにおいて感染後期に出現するとされる CXCR4 指向性 HIV-1 (X4) が検出され、感染診断の遅れ等による治療への影響が懸念される。その一方で、BED アッセイにより推定される新規診断症例の recent (感染初期) 率は、医療機関受診症例で 38.5%、確認検査陽性検体で 32.6% と、昨年に引き続き高値を維持していた。

大阪地域では、全国的な傾向と同様にサブタイプ B が流行 HIV の大部分を占めているが、今年これまで外国人のみに見られていた CRF 02_AG が (少なくとも当所確認検査では) 初めて日本人男女に検出されるなど、日本人感染者に見られる HIV のサブタイプにも多様化が起こりつつあることが示唆された。

E. 結論

2012 年の HIV 新規診断症例について薬剤耐性遺伝子検査を実施した結果、医療機関受診症例 26 例中 3 例、確認検査陽性検体 88 例中 7 例において薬剤耐性ウイルスの感染を示唆する major mutation が検出された。また、新規診断症例の約 20% から X4 ウイルスが検出され、感染診断の遅れが懸念さ

れる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文

1. Kojima Y, Kawahata T, Mori H, Furubayashi K, Taniguchi T, Iwasa A, Taniguchi K, H. Kimura H, Komano J. Prevalence and epidemiological traits of HIV infections in populations with high-risk behaviours as revealed by genetic analysis of HBV. *Epidemiol. Infect.* (in press)

2) 学会発表

1. 森 治代、小島洋子、川畑拓也、血漿中 HIV-1 と PBMC 由来分離 HIV-1 のコレセプター指向性不一致例、横浜、2012 (抄録：日本エイズ学会誌 14:452、2012)
2. 川畑拓也、後藤大輔、町登志雄、中村文昭、鬼塚哲郎、小島洋子、森 治代、塩野徳史、岳中美江、田端運久、古林敬一、岩佐 厚、高田昌彦、菅野展史、亀岡 博、大里和久、市川誠一、診療所を窓口とした個別施策層向け HIV 検査普及プログラムの確立に向けた検討、横浜、2012 (抄録：日本エイズ学会誌 14:400、2012)

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

抗 HIV 薬の薬物動態に関する臨床研究

～抗 HIV 薬剤血中濃度モニタリング～

研究分担者 吉野 宗宏 (独) 国立病院機構大阪医療センター薬剤科 調剤主任

研究協力者 加藤 真吾¹、須藤 弘二¹、鯉渕 智彦²、上平 朝子³、白阪 琢磨³、
矢倉 裕輝⁴、櫛田 宏幸⁴、照屋 勝治⁵、土屋 亮人⁵、林田 庸総⁵、
高橋 昌明⁶、栞原 健⁷、味澤 篤⁸、今村 顕史⁸、牧江 俊雄⁹

¹ 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室

² 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

³ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター感染症内科

⁴ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科

⁵ 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

⁶ 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科

⁷ 独立行政法人国立循環器病研究センター薬剤部

⁸ 東京都立駒込病院感染症内科

⁹ 大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨

①研究班のホームページは平成 24 年 12 月末現在、通算アクセス数 15022 件、ID、パスワード取得者 235 名。平成 24 年 4 月～平成 24 年 12 月末までに研究班で測定した検体の測定件数は 1199 件で、30 施設からの利用があった。

② 48 週間以上、DRV/r 800/100 mg を投与している初回治療及び変更例患者を対象としてレトロスペクティブに調査を行った。DRV トラフレベルの血中濃度 (中央値) は、1706 (ng/mL)。HIV-RNA<40cp/mL を達成した初回治療の患者の割合は 69%、治療変更患者の割合は 86%。初回治療患者における投与開始からの HIV-RNA (log IU/mL) 低下は 48 週時点で、平均 4.13 log₁₀copies/mL 減少した。治療効果、副作用ともに血中濃度との関連性は認められなかった。DRV トラフは、ARTEMIS study と同様の結果を示したことから、外国人と日本人の薬物動態は、ほぼ同じであると推察された。海外の主要な臨床試験に比べ、本検討での 48 週時点における初回群の治療効果が低く、24 週時点で検出感度未満を達成しなかった症例の半数は、48 週時点においても検出感度未満を達成しなかった。現時点で検出感度未満達成率が低くなった要因を明らかにすることはできなかった。今後、より多くのデータを集積・解析することが必要であると考えられた。

③ DRV/r を 1 日 1 回投与で治療を開始した初回治療症例の中で、トラフレベルの血中濃度 (トラフ値) を含む 4 ポイント以上の血中濃度測定を実施した 23 例を対象として、トラフ値、C_{max}、T_{max} および AUC_{0→24}、併用する RTV 濃度との相関について検討を行った。DRV のトラフ値、C_{max} の中央値はそれぞれ 1558.5 (ng/mL)、6892.3 (ng/mL) であった。T_{max} の中央値は DRV、RTV 共に 4 hr であった。DRV と RTV のトラフ値に有意な相関を認めたが (p<0.05)、AUC については相関を認めなかった。今回の結果は ARTEMIS study とほぼ同等であり、DRV の薬物動態について人種間に大きな相違は認められなかった。血中濃度の観点からの DRV 1 日 1 回投与の有効性および安全性について確認できたと考える。

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)、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) 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、NNRTI、INSTI 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。

抗 HIV 薬の血中濃度測定は、HPLC や LC-MS 等の高度な専門機器や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、提供を行うことで抗 HIV 薬を安全に使用し、治療の効果を高めることを目的とした。

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. ダルナビル (DRV) 血中濃度に関する検討

抗 HIV 薬は 1998 年 11 月 12 日医薬審発第 1015 号により、国内での治験は行わず、海外データのみで迅速承認申請が可能であることから、発売当初における日本人での体内動態や副作用発現率は不明である。さらに Protease Inhibitor (PI) や Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) は、Cytochrome P450 (CYP) の基質であると同時に、その活性を阻害・誘導する作用があるため、CYP で代謝される併用薬との間で様々な相互作用の問題がある。承認直後の抗 HIV 薬は、国内での安全で有効な使用方法が十分検討されていない上に情報は少ない。国内における均質かつ良質な抗 HIV 薬による治療を提供するためには、抗 HIV 薬の医薬品情報を初めとする様々な情報の収集・提供・共有化が求められる。

DRV の 1 日 1 回投与方法を含む ART レジメンは、国内外の主要なガイドラインで推奨されており、現在、国内では多くの症例に使用されている。HIV 感

染症症例に対する薬物動態は、海外の臨床試験結果が示されているものの、日本人の投与データは少ない。リトナビル (RTV) 併用時の DRV 1 日 1 回投与時における、日本人の薬物動態を明らかにすることを目的に検討を行った。

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。従来、研究班事務局から必要書類を各施設あてに郵送していたが、利用者の利便性や事務機能の合理化を図るため、郵送から電子メールへの変更について検討した。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。なお、MVC、NVP、RPV は名古屋医療センターで測定を行った (図 1)。

2. ダルナビル血中濃度に関する検討

検討は以下の 2 つの方法を用いて実施した。

- ① 国立病院機構大阪医療センターに通院し、48 週間以上、DRV/r 800/100 mg を投与している初回治療及び変更例患者を対象に、臨床効果及び安全性についてレトロスペクティブに調査を行った。変更例は、過去にウイルス学的治療失敗がない症例を対象とし、48 週における、HIV-RNA 量推移、 $<40\text{cp/mL}$ の割合、並びに 48 週における安全性評価と DRV 薬物血中濃度について検討を行った。対象となった患者背景は表 1 のとおり。
- ② 2011 年 4 月から 2012 年 9 月の間に国立病院機構大阪医療センターを受診し、RTV 錠を併用し、DRV 1 日 1 回投与で治療を開始した初回治療症例の中で、トラフレベルの血中濃度 (トラフ値) を含む 4 ポイント上の血中濃度測定を実施した日本人患者 23 例を対象として、トラフ値、 C_{max} 、 T_{max} および $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 、併用する RTV 濃度との相関について検討を行った。なお、DRV および RTV の血中濃度に変化を来す可能性のある薬剤を併用した症例については、本検討から除外した。対象となった患者背景は表 2 のとおり。

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 24 年 12 月末現在、通算アクセス数 15022 件、ID、パスワード取得者 235 名 (図 2)。ホームページは、相互作用と情報掲示板の閲覧件数が多かった (表 3)。平成 24 年 4

月～平成 24 年 12 月末までに研究班が(株) BML に委託し測定した検体の測定件数は 1199 件で、30 施設(石川県立中央病院、茨城医療センター、愛媛大学病院、大阪医療センター、沖縄県立中部病院、帯広厚生病院、鹿児島大学病院、川崎医大病院、北里大学病院、京都大学病院、群馬大学病院、慶應義塾大学病院、公立昭和病院、国立宇都宮病院、国立国際医療センター、国立病院機構東京病院、札幌医大病院、仙台医療センター、東海大学病院、東邦大学大森病院、都立広尾病院、長崎大学病院、奈良県立医大病院、新潟大学病院、沼津市立病院、兵庫医大病院、北海道大学病院、三重大学病院、山口大学病院、横浜市立市民病院)からの利用があった。件数の内訳は DRV:171,RTV:131,TDF:126,RAL:126,EFV:33,ETR:28,MVC:21,RPV:18,ATV:13,FPV:6,LPV:5,NVP:1 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 3-5 の通り。平成 24 年 6 月より、研究班事務局から各施設あての連絡は、郵送から電子メールに変更した。

2. ダルナビル血中濃度に関する検討

- ① DRV トラフレベルの血中濃度(中央値)は、1706 (ng/mL)であった(図 6)。HIV-RNA 量の推移(ITT 解析)は図 7 のとおり、HIV-RNA<40cp/mL を達成した初回治療の患者の割合は 69%、治療変更患者の割合は 86% であった。また、初回治療患者における投与開始からの HIV-RNA (log IU/mL) 低下は 48 週時点で、平均 4.13 log₁₀copies/mL 減少した。有害事象は、下痢・発疹が主な症状であった(表 4)。治療効果、副作用ともに血中濃度との関連性は認められなかった。DRV に対する耐性変異を示した症例は認められなかった。
- ② DRV のトラフ値、C_{max} の中央値はそれぞれ 1558.5(ng/mL)、6892.3(ng/mL)であった。T_{max} の中央値は DRV、RTV 共に 4 hr であった(図 8)。DRV と RTV のトラフ値に有意な相関を認めたが(p<0.05)、AUC については相関を認めなかった(図 9)。

D. 考察

1. 研究班のホームページ(HP)について

今年度、研究班に血中濃度測定の依頼があった薬剤は主にラルテグラビル、リトナビル、ダルナビル、テノホビルであった。また、依頼件数は少ないものの、エトラビルン、マラビロクの測定依頼もあった。測定件数の多い薬剤は、国内における治療の中心となる薬剤であることから、治療効果の確認等に貢献できたものと思われた。HP へのアクセス数や血中濃度測定依頼のためのパスワード取得者も年々増加傾向にあり、抗 HIV 薬の血中濃度測定に関する関心の高さが伺えた。新薬の治療効果を確実にするため

に、本研究班が提供する血中濃度測定システムは、有用な臨床データの提供を行ったものと思われた。臨床医が容易に血中濃度測定にアクセスできたことで、抗 HIV 療法の治療効果を高め、副作用の軽減に寄与できたものと思われた。

2. ダルナビル血中濃度に関する検討

- ① DRV トラフレベルの血中濃度(中央値)は、ARTEMIS study と同様の結果を示したことから、外国人と日本人の薬物動態は、ほぼ同じであると推察された。観察期間内で、DHHS ガイドラインが定義するウイルス学的治療失敗例はなく、耐性変異を示した症例も認めなかったが、海外の主要な臨床試験に比べ、本検討での 48 週時点における初回群の治療効果が低く(表 5)、24 週時点で検出感度未満を達成しなかった症例の半数は、48 週時点においても検出感度未満を達成しなかった。要因として、服薬アドヒアランス、併用薬、血中濃度、ART 開始時の HIV-RNA 量などが考えられ検討したが、現時点で検出感度未満達成率が低くなった要因を明らかにすることはできなかった。今後、より多くのデータを集積・解析することが必要であると考えられた。
- ②本検討で使用した RTV 錠を使用した試験ではないが、ソフトゲルカプセルを用いて検討が行われている ARTEMIS study と比較して、AUC については相違を認めなかったが、トラフ値の中央値は 25% 程度低値を示した(表 6)。バラツキについては、海外報告と比較して小さい傾向を示していた。DRV に耐性がない場合の目標トラフ濃度とされている、野生株の EC₅₀ である 55ng/mL を下回る症例を認めなかった。今回の結果は ARTEMIS study とほぼ同等であり、DRV の薬物動態について人種間に大きな相違は認められなかった。以上より、血中濃度の観点からの DRV 1 日 1 回投与の有効性および安全性について確認できたと考えられる。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1) 原著論文

1. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T: Assessing recovery of renal function after tenofovir isoproxil fumarate discontinuation, *J Infect Chemother* 18(2):169-74, 2012.
2. 吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、米本仁史、廣田和之、板東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、栗原健、西田恭治、

上平朝子、白阪琢磨：当院における 1 日 1 回投与ダルナビル / リトナビルの使用成績，日本エイズ学会誌 14：141-145, 2012.

2) 口頭発表
(国際学会)

1. 吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、楨原克也、河合実、土井敏行、早川直樹、上野裕之、関本裕美、山内一恭、本田芳久、小森勝也、白阪琢磨：薬剤師外来の取り組み—HIV チーム医療における薬剤師の役割— 日本薬学会第 132 年会、札幌、2012 年 3 月
2. 吉野宗宏：HIV 感染症認定・専門薬剤師—保険調剤薬局との連携— 第 22 回日本医療薬学会シンポジウム、新潟、2012 年 10 月
3. 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、廣畑和弘、山内一恭、上平朝子、小森勝也、白阪琢磨：HIV 感染症患者における ST 合剤の先発・後発医薬品の脱感作療法および製品比較 第 22 回日本医療薬学会、新潟、2012 年 10 月
4. 櫛田宏幸、矢倉裕輝、吉野宗宏、廣畑和弘、山内一恭、上平朝子、白阪琢磨、小森勝也：当院における抗 HIV 薬の処方動向 第 66 回国立病院総合医学会、大阪、2012 年 11 月
5. 吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、米本仁史、廣田和之、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院における 1 日 1 回投与 darunavir/ritonavir の使用成績 (第 2 報) 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月
6. 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、米本仁史、廣田和之、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、小森勝也：Darunavir 1 日 1 回投与時の薬物動態に関する検討 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月

7. 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、上平朝子、白阪琢磨、小森勝也：抗 HIV 薬の簡易懸濁法適用に関する検討 (第 2 報) 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月
8. 上平朝子、吉野宗宏、渡邊大、櫛田宏幸、矢倉裕輝、藤友結美子、廣田和之、米本仁史、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、西田恭治、白阪琢磨：当院の NRTI-sparing レジメンの使用経験の報告 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月
9. 矢嶋敬史郎、井内亜紀子、黒田美和、安尾利彦、下司有加、仲倉高広、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：当院における HIV 診療の現状と課題 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月
10. 平野淳、高橋昌明、池村健治、柴田雅章、大石裕樹、佐藤麻希、吉野宗宏、網岡克雄、野村敏治、横幕能行、杉浦瓦：日本人 HIV-1 感染患者における血中ラルテグラビル濃度と UGT1A1 遺伝子多型の関連性についての検討 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月
11. 上平朝子、吉野宗宏、渡邊大、櫛田宏幸、矢倉裕輝、藤友結美子、廣田和之、米本仁史、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、西田恭治、白阪琢磨：当院の NRTI-sparing レジメンの使用経験の報告。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月

G. 知的所有権の出願・取得状況
該当なし

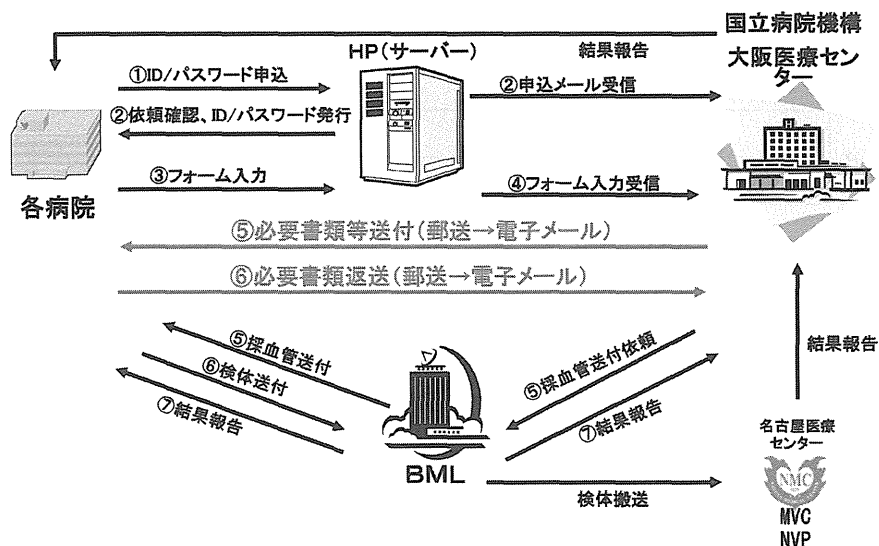
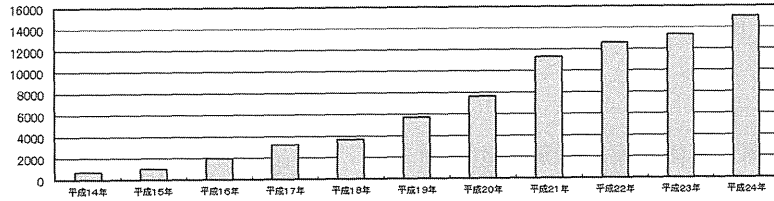


図 1 郵送によるケースカード運用をメール形式に変更

平成24年12月末現在 HPアクセス数 15,022



パスワード取得者数：235名

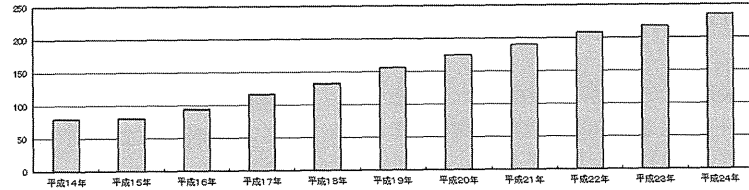
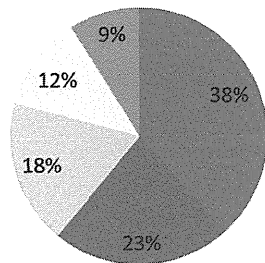
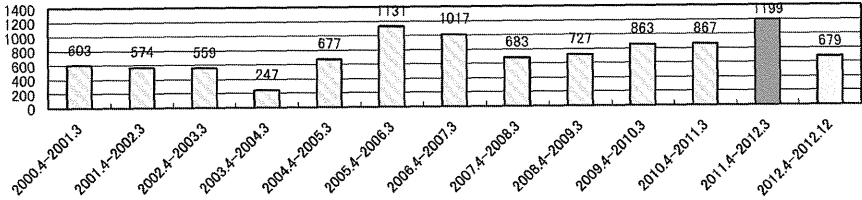


図2 研究班で開設したホームページの運用状況

(Number of assay)



- 効果の確認
- 副作用
- 効果不十分
- 相互作用
- その他

- ・long-term non progressionの疑い、薬剤中止を考慮しているため
- ・クローン病のため、慢性下痢からの吸収障害を懸念
- ・高齢
- ・妊娠中
- ・肝不全による血中濃度上昇の評価
- ・簡易懸濁による影響
- ・CHDFの影響
- ・LPV-rを8分割投与

図3 血中濃度測定件数の推移（総数）

(Number of

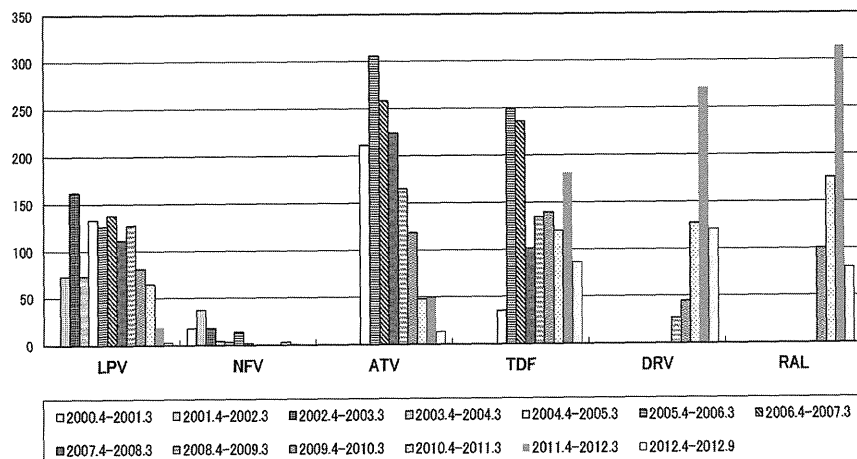


図4 血中濃度測定件数の推移 その1（薬剤別）

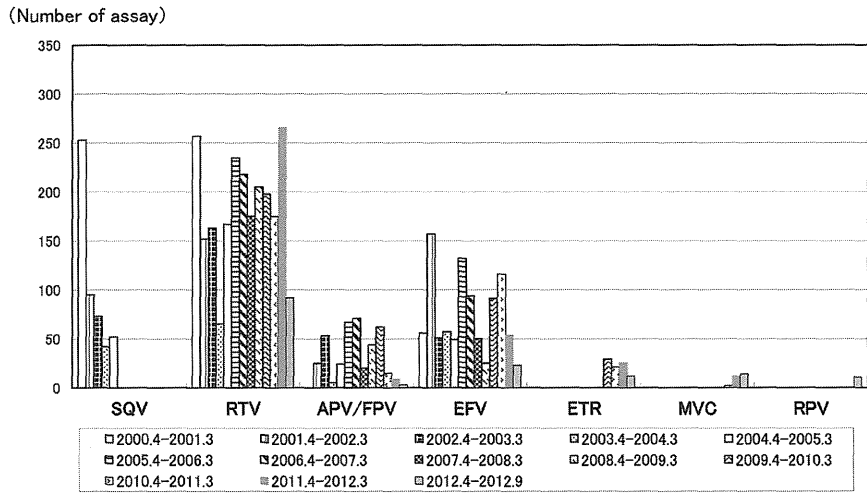


図5 血中濃度測定件数の推移 その2 (薬剤別)

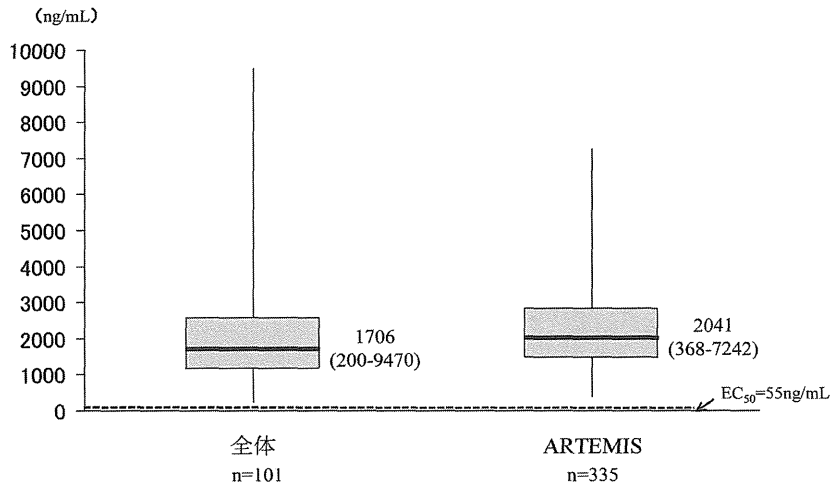


図6 DRV トラフレベルの血中濃度分布

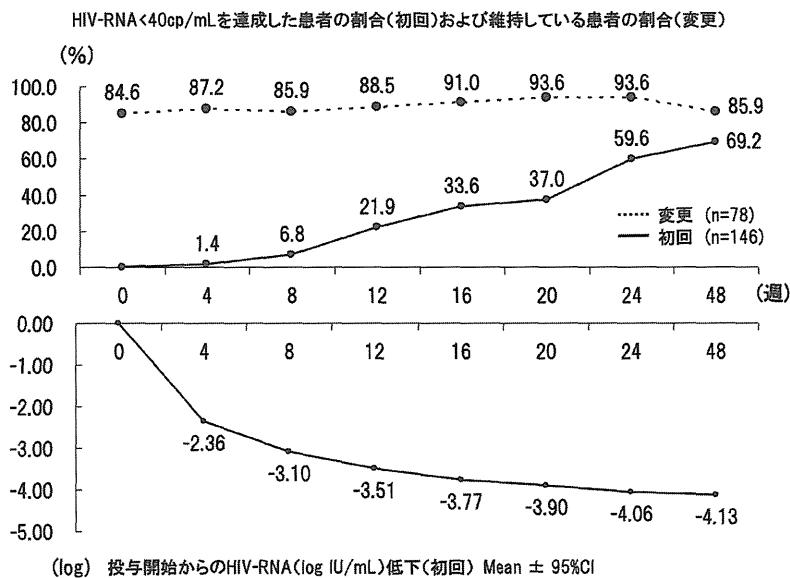


図7 有効性 HIV-RNA 量の推移 (ITT 解析)

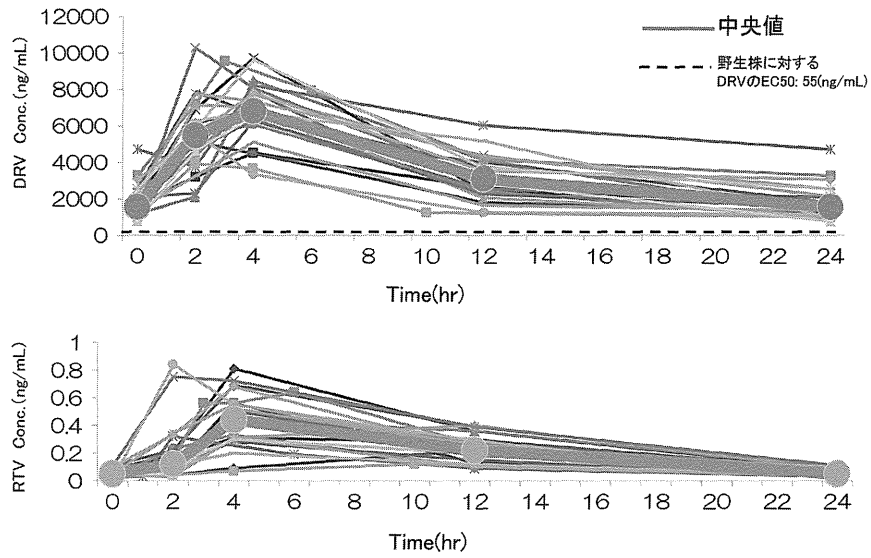
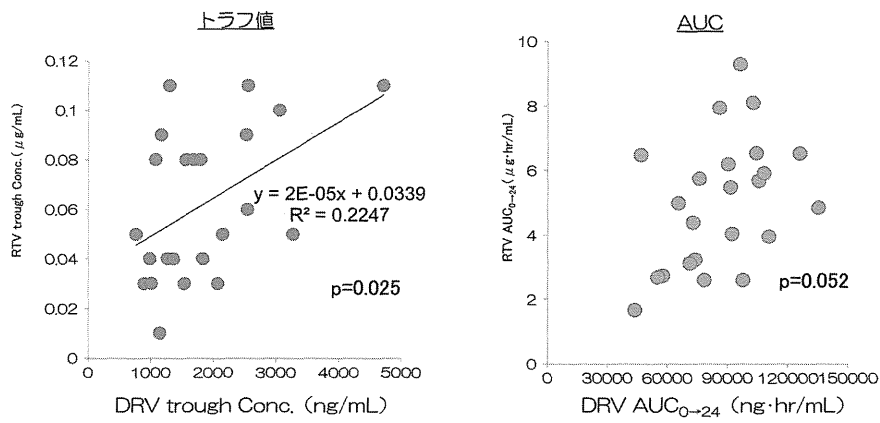


図8 定常状態における DRV および RTV の血中濃度推移



Spearman's correlation coefficient by rank test

図9 DRV と RTV のトラフ値および AUC との相関

表 2 患者背景

症例数	23
性別(男/女)	22/1
年齢の中央値 ()は範囲	45 (21 - 66)
CD4陽性Tリンパ球数(/μL) ()は範囲	28 (3 - 285)
HIV-RNA量の中央値 ()は範囲	359,000 (4,370 - 8,380,000)
併用した抗HIV薬	ABC/3TC; 16例 TDF/FTC; 7例

表 1 患者背景

症例数 or 中央値 (range)	初回 n=146	変更 n=78
性別 (男性:女性)	142 : 4	75 : 3
年齢 (歳)	40 (18 - 78)	42 (24 - 71)
HIV RNA (cp/mL)	127,500 (1,990 - 8,380,000)	40 (40 - 606)
< 100,000	65	78
≥ 100,000	81	0
CD4細胞数 (cells/mm ³)	144 (1 - 558)	468 (126 - 906)
T-CHO (mg/dL)	152 (86 - 259)	191 (116 - 264)
TG (mg/dL)	130 (43 - 589)	169 (40 - 632)
併用薬 (NRTI)	TVD:100 Ezc:46	TVD:48, Ezc:28, AZT/3TC:2
変更前 (Key-drug)	—	ATV/r:38, LPV/r:21, EFV:12, RAL:4, FPV/r:2, ATV:1
ST合剤使用歴	73	23

表 3 ホームページへのアクセス状況

期間:2007年2月15日~2012年10月31日

ページ	備考	ページビュー	訪問者数
1トップページ		14,918	9,012
2抗HIV薬の相互作用		5,643	3,268
3情報掲示板	旧目次ページ	2,103	1,222
4研究の目的		1,467	1,010
5ID/パスワードの申し込み		1,045	742
6依頼・送付の流れ	メンバーのみ	841	524
7血中濃度測定依頼	メンバーのみ	821	442
8測定できる薬品名	メンバーのみ	713	473
9情報掲示板-抗HIV薬のTDMについて		655	516
10抗HIV薬の相互作用-スタンダード版ダウンロード		555	461
11CYP2B6遺伝子検査について	メンバーのみ	523	332
12血中濃度測定-申請書ダウンロード	メンバーのみ	507	335
13抗HIV薬の相互作用-Windows版プログラムのダウンロード		171	158
14CYP2B6の遺伝子型に基づくEFVの減量投与について	メンバーのみ	167	120
15抗HIV薬 体内動態一覧PDF	公開中止	164	148
16CYP2B6遺伝子検査-ご確認	メンバーのみ	112	78
17抗HIV薬 組み合わせ投与量一覧PDF	公開中止	110	106
18CYP2B6遺伝子検査-お申し込み	メンバーのみ	106	70
19抗HIV薬 動態特性PDF	公開中止	102	94
20メールマガジン希望/停止	メンバーのみ	91	64

訪問者数とは? :閲覧者がWebサイトにアクセスした回数をページごとに集計。同じ閲覧者が一度の訪問でそのページを3回見ても、訪問者数は1。

ページビューとは? :そのページが何回見られたのかを示す指標。同じ閲覧者が一度の訪問でそのページを3回見れば、3になる。

表 4 有害事象

副作用	初回 n=146	変更 n=78	合計件数(%)
下痢	43	22	65(29%)
発疹	27	15	42(19%)
嘔気	21	6	27(12%)
倦怠感	13		13(6%)
めまい	5		5(2%)
ふらつき	4	1	5(2%)
頭痛	4		4(2%)
掻痒感	3		3(1%)
その他	13	2	15(7%)

表 5 海外の臨床試験との比較

	大阪医療センター n=146		ARTEMIS n=343		STARTMRK n=281		ACTG5142 n=250		Castle n=440	
	DRV		DRV		RAL		EFV		ATV	
対象	抗HIV薬の使用経験のない未治療患者		抗HIV薬の使用経験のない未治療患者							
期間	24w	48w	24w	48w	24w	48w	24w	48w	24w	48w
治療効果 %VL < 50 or 40 cp/ml	59.6	69.2	80	84	87	86	80	86	70	78
出典			AIDS 2008; 22: 1389-1397		Lancet. 2009 Sep 5;374(9692):796-806		N Engl J Med 358: 2095-2106,2008		Lancet. 2008 Aug 23;372(9639):646-55	

表 6 海外データとの比較

	ARTEMIS Study	本検討 (大阪医療センター)
症例数	335	23
RTVの剤形	SGC	Tab
AUC _{24h} (ng·hr/mL)の 中央値(範囲)	87,854 (45,000 - 219,240)	90,424 (43,855 - 135,400)
C _{0h} (ng/mL)の中央値 (範囲)	2041.2 (368.0 - 7242.0)	1558.5 (765.0 - 4716.6)
薬物動態パラメータの 算出方法	母集団薬物動態解析による 推定値	Tmax, Cmax, トラフ値 →実測値 AUC; モーメント法