



# 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<sup>1</sup>、須藤 弘二<sup>1</sup>、鯉淵 智彦<sup>2</sup>、上平 朝子<sup>3</sup>、白阪 琢磨<sup>3</sup>、  
 矢倉 裕輝<sup>4</sup>、櫛田 宏幸<sup>4</sup>、照屋 勝治<sup>5</sup>、土屋 亮人<sup>5</sup>、林田 庸総<sup>5</sup>、  
 高橋 昌明<sup>6</sup>、栞原 健<sup>7</sup>、味澤 篤<sup>8</sup>、今村 顕史<sup>8</sup>、牧江 俊雄<sup>9</sup>

<sup>1</sup> 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室

<sup>2</sup> 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科

<sup>7</sup> 独立行政法人国立循環器病研究センター薬剤部

<sup>8</sup> 東京都立駒込病院感染症内科

<sup>9</sup> 大阪大学大学院医学系研究科

## 研究要旨

① 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。平成 22 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 5157 件で、59 施設の利用があった。件数の内訳は RAL:1535、DRV:1001、RTV:954、TDF:722、EFV:380、ATV:171、ETR:129、LPV:113、MVC:65、FPV:44、RPV:36、NFV:5、NVP:2 であった。CYP2B6 遺伝子検査数は 11 件であった。

② ヒト血漿中 antiretroviral の HPLC による多剤同時定量の検討を行った。検討の結果、各検体において良好な直線性を得ることができた。本測定方法はヒト血漿中の APV、ATV、LPV、NFV、RTV、EFV の濃度測定に有効であると判断された。

③ ETR、DRV(QD)、RAL の血中濃度データからトラフ値のみを抽出し、中央値 (範囲)、標準偏差を算出した。ETR (n=28) トラフ値の中央値 (範囲) ± 標準偏差は 609 (164-1914) ± 410 (ng/mL)、DRV(QD) (n=117) は 1797 (175-11101) ± 2119 (ng/mL)、RAL (n=164) は 184 (15-3140) ± 414 (ng/mL) であった。ETR、RAL は共に DHHS ガイドラインが示した数値より高値を示した。

④ DRV/r 800/100 mg を 48 週間以上投与している初回治療、及び変更例患者を対象として調査を行った。DRV トラフレベルの血中濃度 (中央値) は、1706 (ng/mL)。HIV-RNA < 40 cp/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 log<sub>10</sub> copies/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 の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。

⑤ 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 4 ポイント以上の血中濃度測定を実施した 23 例を対象に検討した。DRV のトラフ値、C<sub>max</sub> の中央値はそれぞれ 1558.5 (ng/mL)、6892.3 (ng/mL) であった。DRV と RTV のトラフ値に有意な相関を認めた (p < 0.05)、AUC については相関を認めなかった。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. ヒト血漿中 antiretroviral の HPLC による多剤同時定量の検討

ヒト血漿中 antiretroviral の HPLC による多剤同時定量 (アンプレナビル (APV)、アタザナビル (ATV)、ロピナビル (LPV)、ネルフィナビル (NFV)、リトナビル (RTV)、エファビレンツ (EFV)、テノホビル (TDF)) の分析法を確立するにあたり、Conventional HPLC Method Used for Simultaneous Determination of the Seven HIV Protease Inhibitors and Nonnucleoside Reverse Transcription Inhibitor Efavirenz in Human Plasma. *Biol. Pharm. Bull.* 2005;28 (7) 1286-1290 を参考に分析法の検討を行った。

### 3. エトラビリン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較

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。2011 年 1 月 10 日付けで改訂された DHHS ガイドラインには、ETR、DRV、RAL の過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値とその範囲が示された。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「抗 HIV 薬の血中濃度に関する臨床研究」では、システムを構築し血中濃度測定支援を行っている。今回我々は米国保健省 (以下: DHHS) ガイドラインで示されたデータと、国内で収集した血中濃度トラフデータの比較検討を行ったので報告する。

### 4. 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. ヒト血漿中 antiretroviral の HPLC による多剤同時定量の検討

- ①カラム：L-Column (5  $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm)  
(化学物質評価研究機構)
- ②移動相：50 mmol/L リン酸緩衝液 (pH5.9) / メタノール / アセトニトリルの比率 1.1 : 1 : 1
- ③移動相流量：流量 8 分・0.75 mL/min、25 分・1.0 mL/min、39 分・1.1 mL/min とした。
- ④内標準物質：6,7-Dimethyl-2,3-di(2-pyridyl) quinoxaline (SIGMA 社)
- ⑤ HPLC への注入量：70  $\mu$ L
- ⑥測定波長：260 nm
- ⑦測定対象標準物質及び内標準物質：測定対象標準物質は提供を受けたものを使用した。  
また、内標準物質は、購入品を使用した。
- ⑧ブランク試料：ヒトブランク血漿  
(ヘパリンナトリウム)
- ⑨調製方法：調製した試料は、調製年月日の数字 6 桁で表記されたロット番号を付して使用した。  
調製した各原液及び各溶液は、試験計画書に記載された有効期限内に使用した。
- ⑩検量線用標準試料溶液の調製
  - APV  
調製方法：APV を 10.00 mg 量りとり、50% エタノールを溶媒として 10 mL 容メスフラスコでメスアップした。  
調製濃度：1.000 mg/mL
  - ATV  
調製方法：ATV を 11.40 mg 量りとり、50% エタノールを溶媒として 10 mL 容メスフラスコでメスアップした。  
調製濃度 (フリー体換算係数；704.85/802.93)：1.001 mg/mL
  - LPV  
調製方法：LPV を 10.00 mg 量りとり、50% エタノールを溶媒として 10 mL 容メスフラスコでメスアップした。  
調製濃度：1.000 mg/mL
  - NFV

調製方法：NFV を 11.70 mg 量りとり、メタノールを溶媒として 10 mL 容メスフラスコでメスアップした。

調製濃度 (フリー体換算係数；0.855)：1.000 mg/mL

- NFV 代謝物  
調製方法：NFV 代謝物を 10.00 mg 量りとり、メタノールを溶媒として 10 mL 容メスフラスコでメスアップした。  
調製濃度：1.000 mg/mL
  - RTV  
調製方法：RTV を 10.00 mg 量りとり、50% エタノールを溶媒として 25 mL 容メスフラスコでメスアップした。  
調製濃度：400.0  $\mu$ g/mL
  - EFV  
調製方法：EFV を 10.00 mg 量りとり、50% エタノールを溶媒として 10 mL 容メスフラスコでメスアップした。  
調製濃度：1.000 mg/mL
- ⑪標準試料溶液の調製方法：標準原液を下記のとおり混合して、標準試料溶液を調製した。  
APV、RTV を各 0.5 mL ずつ、ATV、LPV、AG1343、AG1402、EFV を各 1 mL ずつ、10 mL 容ガラス製メスフラスコに分取し、50% エタノールでメスアップした。  
調製濃度：APV；50.00  $\mu$ g/mL、ATV；100.1  $\mu$ g/mL、LPV；100.0  $\mu$ g/mL、NFV；100.0  $\mu$ g/mL、NFV 代謝物；100.0  $\mu$ g/mL、RTV；20.00  $\mu$ g/mL、EFV；100.0  $\mu$ g/mL
  - ⑫ HPLC 条件：分析カラム；L-Column (5  $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm) (化学物質評価研究機構)  
カラム温度：40 $^{\circ}$ C  
移動相：A；50 mmol/L リン酸緩衝液 (pH5.9) / メタノール / アセトニトリル (1.1:1:1, v/v/v)、B；90% アセトニトリル  
検出波長：205 nm；ATV、LPV、NFV (AG1343、AG1402)、RTV  
260 nm；APV、EFV  
注入量：70  $\mu$ L  
サンプラー温度：10 $^{\circ}$ C
  - ⑬検討内容、検討方法、及び評価基準  
以下に検討内容と方法及び評価基準を記載した。  
尚、各パラメータは下記の計算式にて算出した。  
直線性の乖離度 (%) = (逆回帰濃度 - 理論値) / 理論値  $\times$  100  
変動係数 (%) = (定量値の標準偏差) / 測定値の平均値  $\times$  100  
真度 (%) = (定量値の平均値 - 理論値) / 理論値  $\times$  100  
回収率 (%) = 被験試料のピーク面積値 / 標準溶液のピーク面積値の平均値  $\times$  100  
安定性の乖離度 (%) = (48 時間放置後定量値の平均値 - 初回定量値の平均値) / 初回定量値の平均値  $\times$  100

- ⑭測定系のセットアップ：Conventional HPLC Method  
Used for Simultaneous Determination of the Seven HIV Protease Inhibitors and Nucleoside Reverse Transcription Inhibitor Efavirenz in Human Plasma. Biol. Pharm. Bull. 2005;28 (7) 1286-1290 に基づき、試薬及び標準原液等の調製を行い、HPLC のセットアップを行った。
- ⑮検量線の評価、併行精度及び定量限界の確認  
各試験の測定範囲を基準に設定した 5 濃度及び濃度 0 の合計 6 濃度の検量線用標準試料溶液を前処理後、HPLC で測定した。検量線用標準試料溶液より得られたクロマトグラム上の測定対象標準物質のピーク高さと同標準物質のピーク高さの比を Y-軸に、濃度を X-軸にとり、最小二乗法による一次回帰直線 ( $Y=aX+b$ ) により検量線を作成した。最適な重み付けを選択し、得られた検量線及び併行精度より、濃度測定範囲及び定量限界の推定を行った。これらの検討結果から本試験に記載の測定条件に変更し、以下の検討を実施した。尚、重み付けは、 $1/x^2$  とした。
- ⑯測定内の精度及び真度：測定内での測定値の精度及び真度を確認した。低・中・高 3 濃度の被験試料、及び定量下限被験試料について同一測定内でそれぞれ 5 回測定した。得られた被験試料の定量値の精度は、変動係数 (CV) 値で 15% 以内 (定量下限被験試料は 20% 以内) であることを要する。また、得られた被験試料の定量値の平均値から求めた真度 (相対誤差、RE) は、理論値の  $\pm 15\%$  以内 (定量下限被験試料は  $\pm 20\%$  以内) であることを要する。
- ⑰測定間の精度及び真度：測定間での測定値の精度及び真度を確認した。低・中・高 3 濃度の被験試料について同一測定内でそれぞれ 5 回、測定日を変えて 3 日間測定した。得られた被験試料の定量値 (各被験試料  $n=15$ ) の精度は、変動係数 (CV) 値で 15% 以内であることを要する。また、得られた被験試料の定量値 (各被験試料  $n=15$ ) の平均値から求めた真度 (相対誤差、RE) は、理論値の  $\pm 15\%$  以内であることを要する。
- ⑱特異性：測定対象標準物質及び内標準物質に対する測定系の特異性を確認した。6 名から採取したブランク血漿を測定し妨害物質等の確認を行った。
- ⑲回収率：測定系における回収率の確認を行った。低・高 2 濃度の被験試料について、それぞれ 5 回測定した。また、これらの被験試料の前処理後に相当する濃度に再溶解液で調製した標準溶液について、それぞれ 2 回測定した。得られたクロマトグラムにおける被験試料の個々のピーク面積と標準溶液のピーク面積の平均値から回収率を計算した。
- ⑳オートサンプラー中での安定性：測定中における前

処理後試料のオートサンプラー中での安定性について確認した。尚、検討の結果から測定サイクルが 1 試料 55 分間となったため、試験計画書に記載した放置時間 24 時間を 48 時間に変更して安定性について確認した。低・高 2 濃度の被験試料について測定後 48 時間以上オートサンプラー中に放置し、それぞれ 3 回測定した。48 時間放置後の定量値の平均値から求めた乖離度は、初回定量値の平均値の  $\pm 15\%$  以内であることを要する。

### 3. エトラビルン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較

血中濃度測定支援システムのホームページサーバは、Web 容量 300MB を確保し、ドメイン名「psaj.com」を取得。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。血中濃度測定については (株) BML と委託契約を締結した。血液検体はヘパリン入り採血管に 1 薬剤あたり全血 1 回 3ml を採取し、遠心分離で ( $10^{\circ}\text{C}$  以下、3000 回転で 10 分間) した後、得られた血漿を分注 (1.0ml 以上) し、 $-20^{\circ}\text{C}$  以下の冷凍庫にて凍結保存後、(株) BML に提出。HPLC にて測定を行った。

2008 年 8 月から 2011 年 10 月までに、当研究班で収集した ETR、DRV(QD)、RAL の血中濃度データからトラフ値のみを抽出し、中央値 (範囲)、標準偏差を算出し、DHHS ガイドラインに示されたトラフ濃度の中央値と比較した。

### 4. 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 ポイント以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、 $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$  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 22 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 5157 件で、59 施設 (石川県立中央病院、茨城医療センター、茨城県立こども病院、愛媛大学病院、大館市立総合病院、沖縄県立中部病院、帯広厚生病院、香川大学病院、鹿児島大学病院、亀田総合病院、川崎医大病院、北里大学病院、北野病院、京都大学病院、熊本大学病院、群馬大学病院、慶應義塾大学病院、神戸大学病院、公立昭和病院、国保旭中央病院、国立大阪医療センター、国立宇都宮病院、国立近畿中央胸部センター、国立国際医療センター、国立東京病院、佐賀大学病院、札幌医大病院、滋賀医大病院、慈恵医大病院、市立堺病院、聖隷浜松病院、仙台医療センター、高松市民病院、多摩総医療センター、東海大学病院、東邦大学大森病院、獨協医大病院、都立大久保病院、都立駒込病院、都立墨東病院、都立多摩総合医療センター、都立広尾病院、長崎大学病院、名古屋大学病院、奈良県立医大病院、新潟県立中央病院、新潟大学病院、沼津市立病院、兵庫医大病院、広島大学病院、福井大学病院、北海道大学病院、三重県立総合医療センター、三重大学病院、山口大学病院、横浜市立市民病院、横浜市立大学病院、琉球大学病院、和歌山県立医大病院) からの利用があった。件数の内訳は RAL:1535、DRV:1001、RTV:954、TDF:722、EFV:380、ATV:171、ETR:129、LPV:113、MVC:65、FPV:44、RPV:36、NFV:5、NVP:2 であった。CYP2B6 遺伝子検査の依頼件数は 11 件であった。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. ヒト血漿中 antiretroviral の HPLC による多剤同時定量の検討

直線性の結果を表 4-10 に示す。各検量線用標準試料溶液の測定結果より作成した検量線では、全測定日の相関係数及び検量線の各濃度ポイントにおける逆回帰濃度の乖離度を以下に示した。いずれの結果も判定基準を満たした。

#### ・アンプレナビル (APV)

検量線濃度；0.02500 ～ 5.000  $\mu\text{g/mL}$

検量線の相関係数  $r = 0.99856 \sim 0.99976$

(判定基準：0.95 以上)

#### 乖離度

定量下限を除く濃度：RE = -5.78 ～ 7.62%  
(判定基準：±15% 以内)

定量下限濃度：RE = -0.36 ～ 1.20%  
(判定基準：±20% 以内)

#### ・アタザナビル (ATV)

検量線濃度 0.1001 ～ 10.01  $\mu\text{g/mL}$

検量線の相関係数  $r = 0.99813 \sim 0.99989$

(判定基準：0.95 以上)

#### 乖離度

定量下限を除く濃度：RE = -9.33 ～ 5.49%  
(判定基準：±15% 以内)

定量下限濃度：RE = -0.23 ～ 1.60%  
(判定基準：±20% 以内)

#### ・ロピナビル (LPV)

検量線濃度；0.2000 ～ 10.00  $\mu\text{g/mL}$

検量線の相関係数  $r = 0.99755 \sim 0.99969$

(判定基準：0.95 以上)

#### 乖離度

定量下限を除く濃度：RE = -9.48 ～ 6.00%  
(判定基準：±15% 以内)

定量下限濃度：RE = -1.05 ～ 2.55%  
(判定基準：±20% 以内)

#### ・ネルフィナビル (NFV)

検量線濃度；0.05000 ～ 10.00  $\mu\text{g/mL}$

検量線の相関係数  $r = 0.99872 \sim 0.99980$

(判定基準：0.95 以上)

#### 乖離度

定量下限を除く濃度：RE = -7.65 ～ 6.20%  
(判定基準：±15% 以内)

定量下限濃度：RE = -0.10 ～ 1.86%  
(判定基準：±20% 以内)

#### ・NFV 代謝物

検量線濃度；0.05000 ～ 10.00  $\mu\text{g/mL}$

検量線の相関係数  $r = 0.99877 \sim 0.99981$

(判定基準：0.95 以上)

#### 乖離度

定量下限を除く濃度：RE = -7.30 ～ 5.20%  
(判定基準：±15% 以内)

定量下限濃度：RE = 0.64 ～ 1.80%  
(判定基準：±20% 以内)

#### ・リトナビル (RTV)

検量線濃度；0.01000 ～ 2.000  $\mu\text{g/mL}$

検量線の相関係数  $r = 0.99700 \sim 0.99958$

(判定基準：0.95 以上)

#### 乖離度

定量下限を除く濃度：RE = -12.80 ～ 11.53%  
(判定基準：±15% 以内)

定量下限濃度：RE = -2.81 ～ 3.00%  
(判定基準：±20% 以内)

#### ・エファビレンツ (EFV)

検量線濃度；0.1000 ～ 10.00  $\mu\text{g/mL}$

検量線の相関係数  $r = 0.99747 \sim 0.99927$

(判定基準：0.95 以上)

乖離度

定量下限を除く濃度：RE = -7.86 ~ 10.10%

(判定基準：±15% 以内)

定量下限濃度：RE = -0.92 ~ 0.60%

(判定基準：±20% 以内)

### 3. エトラビリン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較

結果を表 11 に示す。なお参考までに、研究班で集積したアタザナビル、エファビレンツ、ロピナビル、テノホビルの血中トラフ値について表 12 に示す。

#### 4. 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 log<sub>10</sub>copies/mL 減少した。有害事象は、下痢・発疹が主な症状であった（表 13）。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、Cmax の中央値はそれぞれ 1558.5 (ng/mL)、6892.3 (ng/mL) であった。Tmax 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、エトラビリン、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. ヒト血漿中 antiretroviral の HPLC による多剤同時定量の検討

本試験で得られた測定方法はヒト血漿中のアンブレナビル (APV)、アタザナビル (ATV)、ロピナビル (LPV)、ネルフィナビル (NFV)、リトナビル (RTV)、及びエファビレンツ (EFV) の濃度測定に有効であると判断された。

### 3. エトラビリン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較

ETR、RAL のトラフ血中濃度の中央値は、DHHS ガイドラインに示されたデータに比べて、約 2 倍の高値を示した。血中濃度が高値を示す患者において、現在、重大な副作用等に関する報告はないことから、現時点での問題は特にないものと思われた。

DRV のトラフ血中濃度の中央値は、QD、BID 共に、海外で行われた臨床試験の結果、並びに、DHHS ガイドラインに示されたデータとほぼ同様の値を示したことから、トラフ濃度で検討する限り、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。

参考として示した ATV 血中濃度では、RTV 併用群が ATV 単独群に比べ有意に高かったことから、RTV は ATV の代謝を阻害し、ATV の血中濃度を有意に上昇させていることが確認できた。LPV/r カプセルと錠剤の比較では、有意な差を認めた。LPV/r 錠は第 1 相比較試験において、服薬時の食事に含まれる脂肪等、食事の内容による AUC の差異が認められていることから、食事の内容による影響について、今後検討する必要があると思われた。

国内で使用経験の少ない抗 HIV 薬を安全かつ効果的に使用するために、血中濃度測定支援システムの提供とデータの収集は有用であると思われた。1998 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号によって、抗 HIV 薬は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となっているため、発売当初における日本人での副作用発現率や治療効果は不明である。海外でも抗 HIV 薬は迅速承認の対象とされていることから、抗 HIV 薬は国内での発売当初における日本人での体内動態は不明である。特に、新規抗 HIV 薬が発売された直後等は、患者の安全を確保するために、より頻回に血中濃度を測定するなど、慎重に治療を進める必要があると考える。承認時に不明な日本人における抗 HIV 薬の薬物動態を明らかにすることで、安全で効果的な治療効果の向上を図ることが可能になると思われた。

### 4. 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 14)、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 15)。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 disoproxil 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、榎原健、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、榎原克也、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
12. 榎原健、畝井浩子、佐藤麻希、高橋昌明、吉野宗宏、白阪琢磨: 抗 HIV 薬の服薬に関するアン



- ケート調査結果。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月
13. 矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、榎原健：Darunavir の 1 日 1 回投与法におけるトラフ濃度と副作用に関する検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月
  14. 矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、榎原健、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ST 合剤の先発、後発医薬品の品質評価および過敏症の発現頻度に関する比較検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月
  15. 吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、榎原健、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：Tenofovir 中止後の腎機能の回復に関する検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月
  16. 矢倉裕輝、赤崎晶子、金子恵子、柴田麻由、寺岡麗子、北河修治、櫛田宏幸、吉野宗宏、山内一恭、本田芳久、小森勝也、上平朝子、白阪琢磨、榎原健：Efavirenz 製剤における剤形間の溶出挙動に関する比較検討。第 20 回日本医療薬学会年会、千葉、2010 年 11 月
  17. 榎原健、矢倉裕輝、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨、杉浦互：エトラビルン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月
  18. 渡邊大、吉野宗宏、矢倉裕輝、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、西田恭治、榎原健、上平朝子、白阪琢磨：Tenofovir の投与による血中ミトコンドリア CK 活性の上昇に関する研究。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月
  19. 吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、榎原健、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：1 日 1 回投与 darunavir/ritonavir の使用成績。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月
  20. 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、上平朝子、白阪琢磨、榎原健：抗 HIV 薬の簡易懸濁法適用に関する検討。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月
  21. 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、榎原健：Ritonavir の剤形変更に伴う薬物動態の比較検討および自覚症状の変化に関する調査。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月
  22. 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、榎原健：Ritonavir の剤形変更に伴う薬物動態の比較検討および自覚症状の変化に関する調査。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月
  23. 須藤弘二、吉野宗宏、榎原健、白阪琢磨、加藤真吾：LC-MS/MS を用いた毛髪中および血液中の抗 HIV 薬の定量。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月
- G. 知的所有権の出願・取得状況  
該当なし

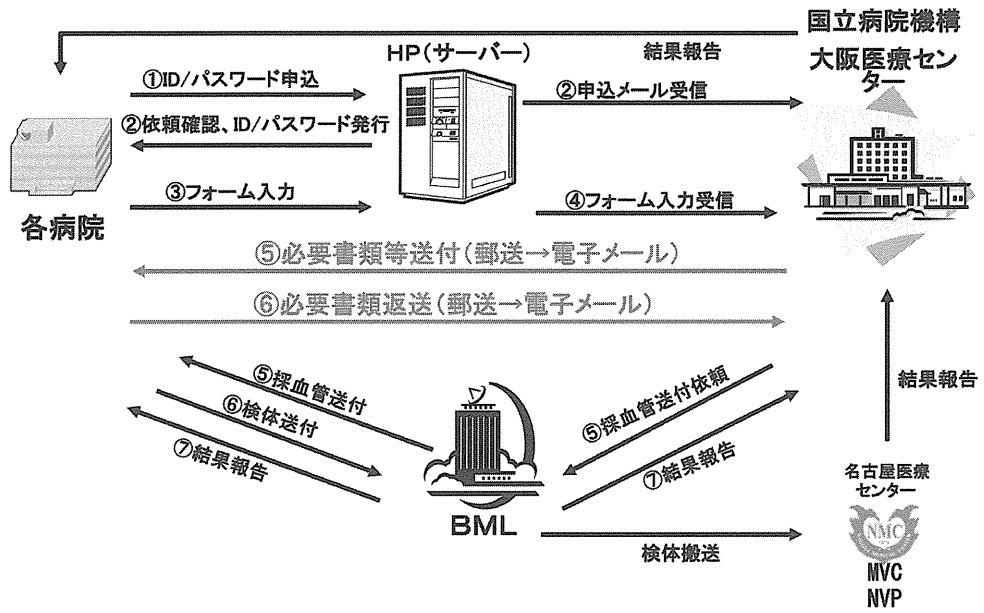


図1 郵送によるケースカード運用をメール形式に変更

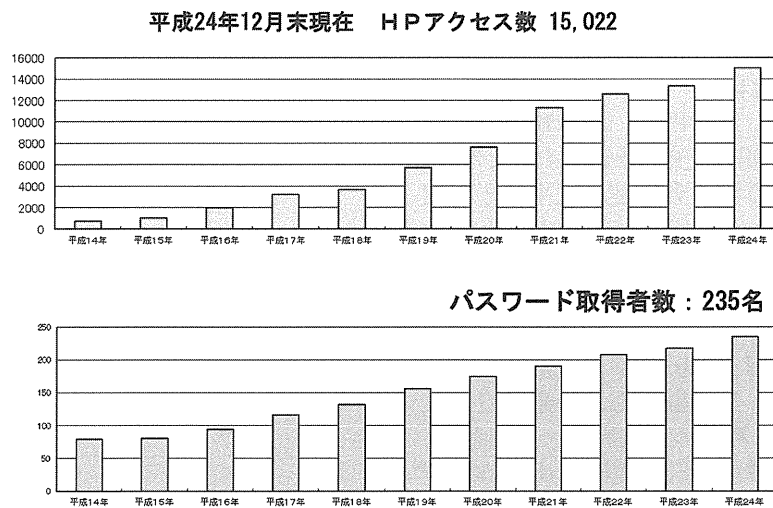
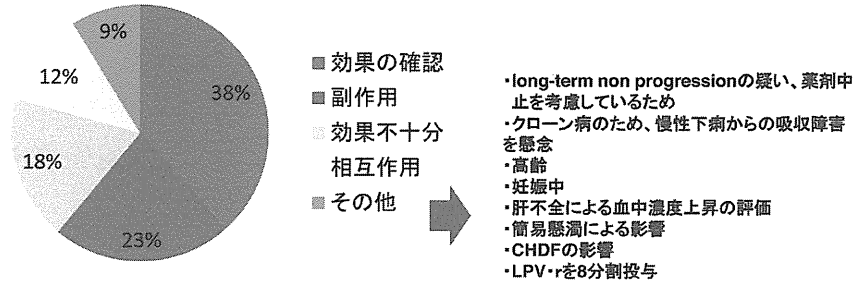
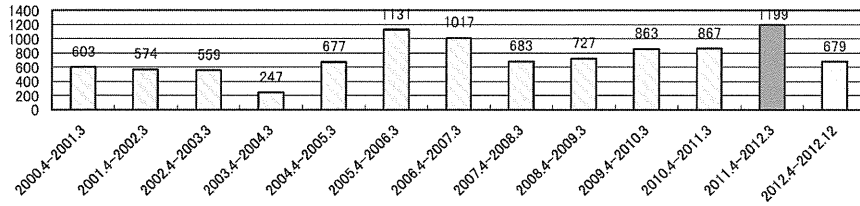


図2 研究班で開設したホームページの運用状況

(Number of assay)



- ・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)

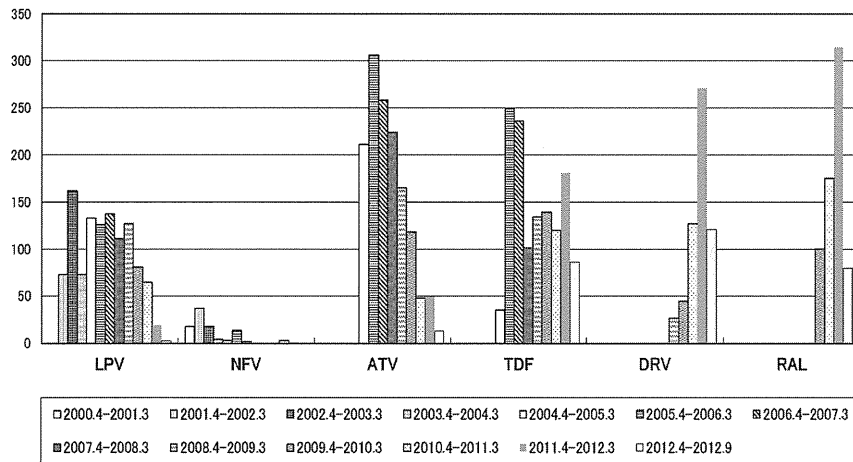


図4 血中濃度測定件数の推移 その1 (薬剤別)

(Number of assay)

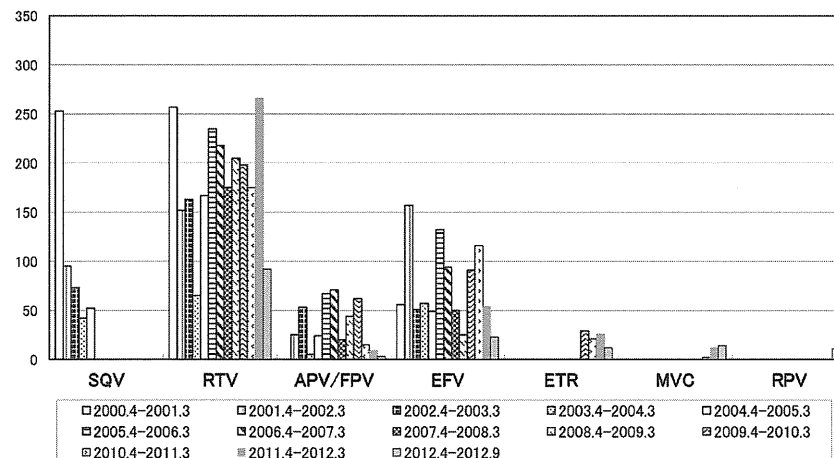


図5 血中濃度測定件数の推移 その2 (薬剤別)

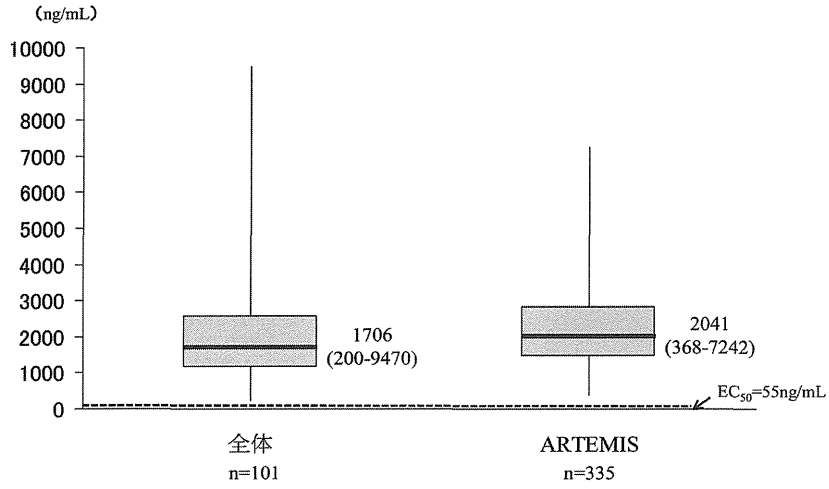


図6 DRVトラフレベルの血中濃度分布

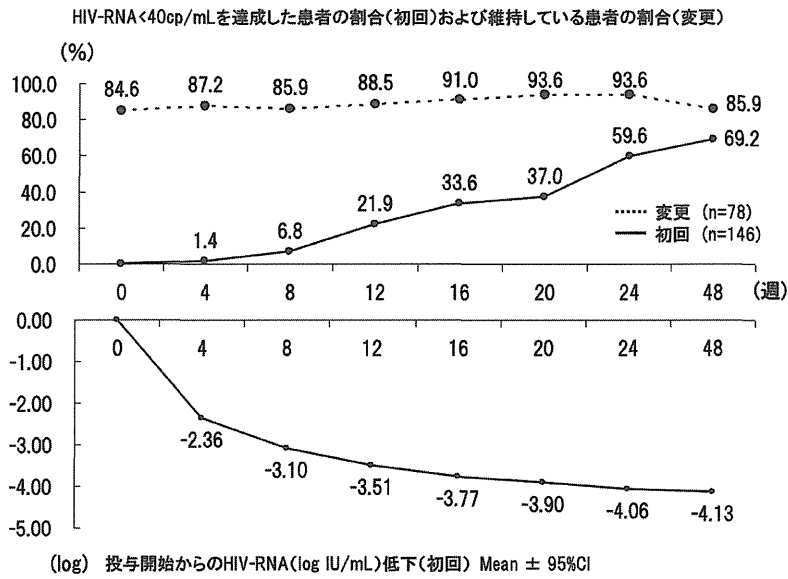


図7 有効性 HIV-RNA 量の推移 (ITT 解析)

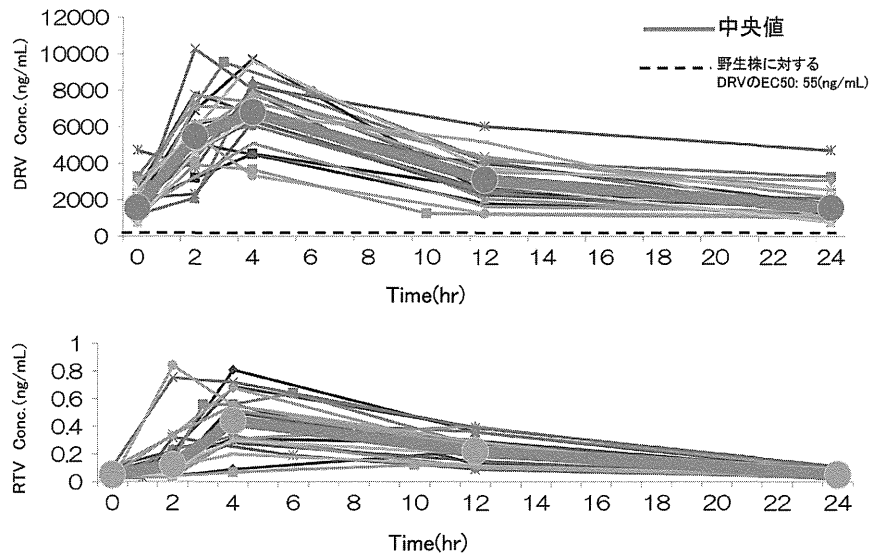
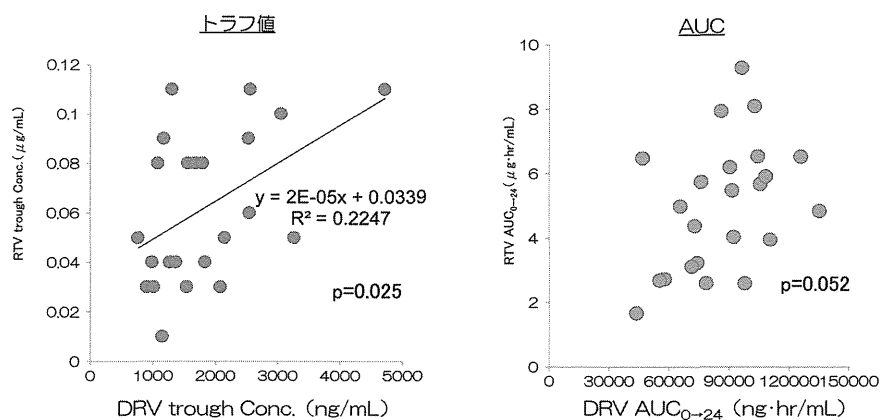


図8 定常状態における DRV および RTV の血中濃度推移



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 <sup>3</sup> )	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陽性リンパ球数(/ $\mu\text{L}$ ) ( )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 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-スタンドアロン版ダウンロード		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 直線性 (APV)

測定日	相関係数 (r)	理論値 (µg/mL)	0.02500	0.1000	0.5000	2.500	5.000
1日目	0.99856	逆回帰濃度	0.02527	0.09422	0.5381	2.476	4.902
		RE (%)	1.08	-5.78	7.62	-0.96	-1.96
2日目	0.99904	逆回帰濃度	0.02530	0.09424	0.5266	2.467	5.028
		RE (%)	1.20	-5.76	5.32	-1.32	0.56
3日目	0.99976	逆回帰濃度	0.02491	0.1009	0.5142	2.478	4.875
		RE (%)	-0.36	0.90	2.84	-0.88	-2.50

表 5 直線性 (ATV)

測定日	相関係数 (r)	理論値 (µg/mL)	0.1001	0.5004	1.001	5.004	10.01
1日目	0.99830	逆回帰濃度	0.1017	0.4544	1.016	5.073	10.48
		RE (%)	1.60	-9.19	1.50	1.38	4.70
2日目	0.99813	逆回帰濃度	0.1014	0.4537	1.056	5.014	10.25
		RE (%)	1.30	-9.33	5.49	0.20	2.40
3日目	0.99989	逆回帰濃度	0.09987	0.5018	1.022	4.926	9.949
		RE (%)	-0.23	0.28	2.10	-1.56	-0.61

表 6 直線性 (LPV)

測定日	相関係数 (r)	理論値 (µg/mL)	0.2000	0.5000	1.000	5.000	10.00
1日目	0.99902	逆回帰濃度	0.2039	0.4693	1.025	4.975	10.22
		RE (%)	1.95	-6.14	2.50	-0.50	2.20
2日目	0.99755	逆回帰濃度	0.2051	0.4526	1.060	5.002	10.09
		RE (%)	2.55	-9.48	6.00	0.04	0.90
3日目	0.99969	逆回帰濃度	0.1979	0.5074	1.028	4.931	9.814
		RE (%)	-1.05	1.48	2.80	-1.38	-1.86

表 7 直線性 (NFV)

測定日	相関係数 (r)	理論値 (µg/mL)	0.05000	0.2000	1.000	5.000	10.00
1日目	0.99875	逆回帰濃度	0.05093	0.1847	1.005	5.027	10.47
		RE (%)	1.86	-7.65	0.50	0.54	4.70
2日目	0.99872	逆回帰濃度	0.05067	0.1869	1.062	4.920	10.05
		RE (%)	1.34	-6.55	6.20	-1.60	0.50
3日目	0.99980	逆回帰濃度	0.04995	0.1998	1.030	4.911	9.896
		RE (%)	-0.10	-0.10	3.00	-1.78	-1.04

表 8 直線性 (NFV 代謝物)

測定日	相関係数 (r)	理論値 (µg/mL)	0.05000	0.2000	1.000	5.000	10.00
1日目	0.99877	逆回帰濃度	0.05090	0.1854	1.001	5.014	10.52
		RE (%)	1.80	-7.30	0.10	0.28	5.20
2日目	0.99904	逆回帰濃度	0.05074	0.1868	1.035	4.959	10.25
		RE (%)	1.48	-6.60	3.50	-0.82	2.50
3日目	0.99981	逆回帰濃度	0.05032	0.1945	1.010	4.963	10.19
		RE (%)	0.64	-2.75	1.00	-0.74	1.90

表 9 直線性 (RTV)

測定日	相関係数 (r)	理論値 (µg/mL)	0.01000	0.04000	0.2000	1.000	2.000
1日目	0.99723	逆回帰濃度	0.009719	0.04461	0.2002	0.9357	1.952
		RE (%)	-2.81	11.53	0.10	-6.43	-2.40
2日目	0.99700	逆回帰濃度	0.01030	0.03488	0.2068	1.023	2.082
		RE (%)	3.00	-12.80	3.40	2.30	4.10
3日目	0.99958	逆回帰濃度	0.009889	0.04181	0.2001	0.9782	1.974
		RE (%)	-1.11	4.53	0.05	-2.18	-1.30

表 10 直線性 (EFV)

測定日	相関係数 (r)	理論値 (µg/mL)	0.1000	0.5000	1.000	5.000	10.00
1日目	0.99927	逆回帰濃度	0.1005	0.4751	1.048	5.013	9.944
		RE (%)	0.50	-4.98	4.80	0.26	-0.56
2日目	0.99747	逆回帰濃度	0.1006	0.4607	1.101	4.967	9.784
		RE (%)	0.60	-7.86	10.10	-0.66	-2.16
3日目	0.99920	逆回帰濃度	0.09908	0.5141	1.044	4.925	9.522
		RE (%)	-0.92	2.82	4.40	-1.50	-4.78

表 11 ETR,DRV,RAL トラフ値 海外データとの比較

Drugs	n	Median (ng/mL)	S.D. (ng/mL)	Minimum (ng/mL)	Maximum (ng/mL)
ETR	28	609	410	164	1,914
(DHHS)	( - )	(275)	( - )	(81)	(2980)
DRV (QD) (DRV800mg +RTV100mg × 1)	117	1,797	2,119	175	11,101
C211(ARTEMIS)	(335)	(2,041)	( - )	(368)	(7,274)
DRV (BID) (DRV600mg +RTV100mg × 2)	10	3,907	1,176	2,150	5,690
(DHHS)	(119)	(3,300)	( - )	(1,255)	(7,368)
RAL	164	184	414	15	3,140
(DHHS)	( 6 )	(72)	( - )	(29)	(118)

Limit of detection : ETR &gt; 10 ng/mL , DRV &gt; 40 ng/mL , RAL &gt; 10 ng/mL

表 12 ATV,EFV,LPV/r,TDF トラフ値  
DHHS ガイドラインとの比較

Drugs	n	Median (ng/mL)	S.D. (ng/mL)	Minimum (ng/mL)	Maximum (ng/mL)	DHHS Target trough (ng/mL)
ATV alone	68	195	374	N.D.	2,600	150
ATV + RTV	315	570	654	N.D.		
EFV (Trough)	29	4,193 (nM)	5,376 (nM)	N.D.	22,700 (nM)	
EFV (10-14h)	568	8,176 (nM)	5,849 (nM)	980 (nM)	49,970 (nM)	3,170 (nM)
LPV/r (capsule)	195	5,810	3,502	N.D.	18,800	1,000
LPV/r (tablet)	297	4,320	4,163	N.D.	31,050	
TDF	552	78	47	N.D.	554	( - )

\* : p &lt; 0.01

Limit of detection : ATV &gt; 100 ng/mL , EFV &gt; 317 nM , LPV &gt; 10 ng/mL , TDF &gt; 20 ng/mL



表 13 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 14 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 15 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 <sub>24h</sub> (ng·hr/mL)の 中央値(範囲)	87,854 (45,000 - 219,240)	90,424 (43,855 - 135,400)
C <sub>0h</sub> (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

## 近畿ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～近畿地区における薬剤耐性検査体制確立のための研究～

研究分担者	渡邊 大	国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長
研究協力者	白阪 琢磨	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	上平 朝子	国立病院機大阪医療センター・感染症内科
	鈴木佐知子	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	岡本瑛里子	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	蘆田 美紗	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部

### 研究要旨

薬剤耐性 HIV 変異株の出現は HIV 感染症の臨床上重要な課題となっており、近畿ブロックでの薬剤耐性検査の実施とその結果を臨床に反映するシステム構築が必要とされる。2010 年から 2012 年の新規診断 HIV 感染者における薬剤耐性のサーベイランスを行った。また、新規クラスの抗 HIV 薬である raltegravir (RAL) の耐性変異が出現した症例について検討した。2010～2012 年に診断され、未治療のまま薬剤耐性検査が行われた 277 症例がサーベイランスの対象となった。WHO の 2009 年のリストに該当する耐性変異は T69D (1 例)、M184V (1 例)、K219Q (1 例)、T215X (5 例)、K103N (1 例)、D30N+N88D (2 例)、M46L (1 例)、I54T (1 例) に認めるのみであった。2010-2012 年に 6 例の RAL 耐性変異を経験した。RAL はウイルス学的効果や忍容性に優れる一方で、耐性獲得に対する genetic barrier が低く、耐性変異の出現には注意が必要である。

### A. 研究目的

HIV 感染症は抗 HIV 療法の進歩によって慢性疾患になったと捉えられているが、実際には種々の理由から適切な服薬を継続できずにウイルス学的治療失敗となり、その結果、投与薬剤に耐性を持つ HIV 変異株が出現する事が知られている。この薬剤耐性 HIV 変異株は他剤にも交叉耐性を示すことしばしばであり、薬剤耐性 HIV 変異株の出現は臨床上重要な課題となっている。本研究の最終目標は、近畿ブロックで薬剤耐性検査が必要な HIV 感染症患者に薬剤耐性検査を実施でき、かつ、その検査結果を臨床に反映できるような薬剤耐性検査システムを構築することである。そこで 2010 年から 2012 年の 3 年間にかけて、当院での新規 HIV 感染者における薬剤耐性変異の頻度を調査した。

Raltegravir (RAL) は 2007 年 10 月に FDA によって認可された新しいクラスの抗 HIV 薬であり、インテグラーゼ (IN) 活性を阻害することによって抗ウイルス効果を発揮する。RAL は多剤耐性の症例にも有効であることが示されたが、一方で薬剤耐性株の出現も報告されている。今回、RAL を含んだ抗 HIV 療法を開始後に、ウイルス学的治療失敗を示し、

それに関連して IN 領域の変異を認めた症例を 6 例経験した (2010 年 2 例、2011 年 3 例、2012 年 1 例) ので報告する。

### B. 研究方法

患者から採血後、血漿を分離し、ウイルス RNA を抽出した。その後特定のプライマーを用いて RT-PCR 法で HIV の逆転写酵素 (RT) およびプロテアーゼ (PR) 領域を増幅した。一部の症例ではインテグラーゼ (IN) 領域についても増幅を行った。増幅された DNA を direct sequencing 法にて決定した。決定された塩基配列を既報告の薬剤耐性に関連する変異と照合した。これらの解析は Seqscape Ver 2.7 (Applied Biosystems) と Stanford University HIV drug resistance database を用いた。2012 年に独立行政法人国立病院機構大阪医療センターで薬剤耐性検査を実施した症例のうち、2012 年に初めて感染が確認されたものを対象とし、カルテから情報を収集し検討を行った。

RAL を含む抗 HIV 療法を施行中の症例のうち、2011 年に IN 領域に耐性変異を認めた症例の経過について、カルテから情報を収集した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行に関しては、当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認を得た。いずれも個人情報取り扱いについては厳重に行った。

C. 研究結果

国立病院機構大阪医療センターの年間初診患者数は、2009年度に低下を示すも、以後は240例前後で推移していた(図1)。累積患者数も2000例を超え、年間のCD4数やウイルス量の検査数も9000件以上となった(図2)。年間の耐性検査の検査数も、変動を認めるものの、2011年度は過去最大の230件であった。2010年から2012年に初めて感染が確認され、未治療のまま同年度内に薬剤耐性検査が実施された症例は277症例であった。その症例の患者背景を図3に示した。サブタイプBを最も多く認めたが、O2\_AGも4例認めた。1割弱がB型肝炎を合併していた。耐性変異のリストはWHOの

2009年のリストを用いた(図4)。それぞれの年ごとの耐性検査の結果を図5に示した。T69D(1例)、M184V(1例)、K219Q(1例)、T215X(5例)、K103N(1例)、D30N+N88D(2例)、M46L(1例)、I54T(1例)に認めるのみであり、3年間における薬剤耐性に関わる変異を有する症例は13例・15変異であり、割合にすると4.6%であった。11例は1カ所の変異であったが、NFVに高度耐性が予想されるD30NとN88Dの両者を保有する症例を2例認めた。

RALを含んだ抗HIV療法後にRAL耐性となった6症例を経験した。それぞれの症例の経過は各年度の報告書を参照していただき、ここでは耐性検査の結果のみ提示する。症例1(図6)ではQ148R、症例2(図7)ではE92Q、症例3(図8)ではQ148H+G140S、症例4(図9)ではN155H、症例5(図10+図11)ではN155HとQ148K、症例6(図12)ではQ148R+G140ATであった。

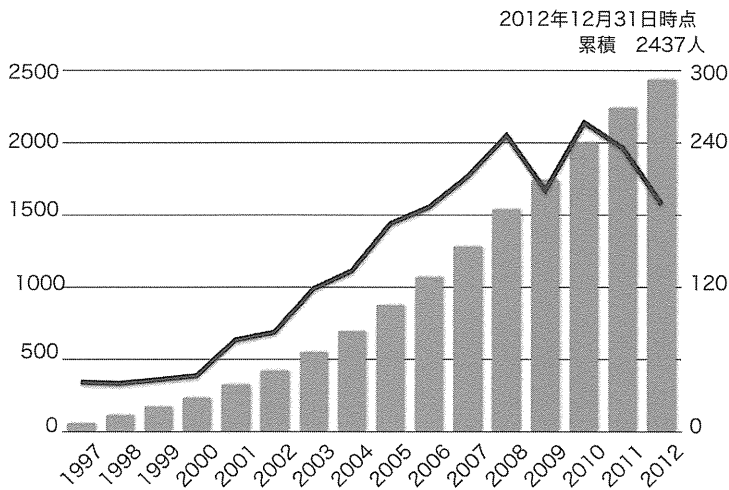


図1 累積患者数と年間新規患者数の推移

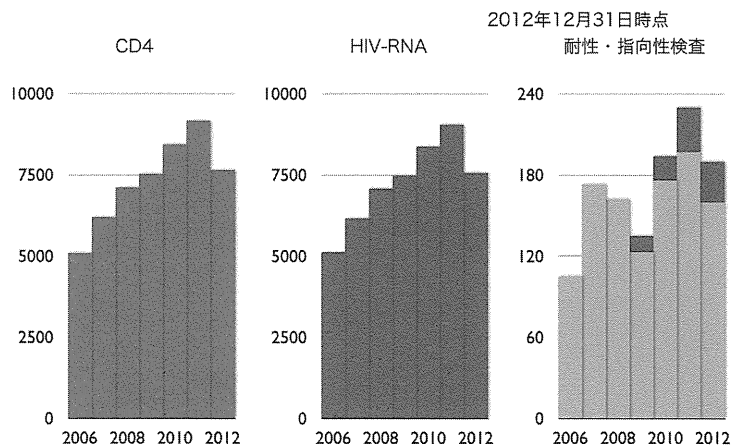


図2 年間の検査数

新規診断患者、277名から検体採取

推定感染経路		国籍		HIV検査歴	
同性間	191例	日本	272例	初回検査	136例
異性間	40例	日本以外	5例		
不明	46例				

推定感染場所		サブタイプ		肝炎	
国内	223例	B	260例	HBs抗原陽性	23例
国外	9例	O1_AE	12例	HCV抗体陽性	15例
不明	45例	B/O1_AE	1例		
		O2_AG	4例		

図 3 2010 から 2012 年 耐性検査 患者背景

NRTI		NNRTI		PI	
M41	L	L100	I	L23	I
K65	R	K101	E, P	L24	I
D67	N, G, E	K103	N, S	D30	N
T69	D, Ins	V106	M, A	V32	I
K70	R, E	V179	F	M46	I, L
L74	V, I	Y181	C, I, V	I47	V, A
V75	M, T, A, S	Y188	L, H, C	G48	V, M
F77	L	G190	A, S, E	I50	V, L
Y115	F	P225	H	F53	L, Y
F116	Y	M230	L	I54	V, L, M, A, T, S
Q151	M			G73	S, T, C, A
M184	V, I			L76	V
L210	W			V82	A, T, F, S, C, M, L
T215	Y, F, I, S, C, D, V, E			N83	D
K219	Q, E, N, R			I84	V, A, C
				I85	V
				N88	D, S
				L90	M

The World Health Organization 2009 List of Mutations for Surveillance of Transmitted Drug Resistant HIV Strains

図 4 WHO 2009 List of Mutations

2010年		2011年		2012年	
NRTI (79症例)		NNRTI (79症例)		PI (85症例)	
T69D	1例	K103N	1例	D30N	2例
M184V	1例			N88D	2例
K219Q	1例				
NRTI (97症例)		NNRTI (97症例)		PI (99症例)	
T215C	1例	なし		M46L	1例
T215D	2例			I54T	1例
T215E	1例				
NRTI (93症例)		NNRTI (93症例)		PI (93症例)	
T215D	1例	なし		なし	

図 5 2010 ~ 2012 年 耐性検査 結果 (277 症例)