

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(エイズ対策政策研究事業)
分担研究報告書

抗 HIV 療法および HIV 診療のチーム医療に関する研究

研究分担者 矢倉 裕輝 国立病院機構大阪医療センター薬剤部 研究教育主任

研究要旨 HIV インテグラーゼ阻害薬は HIV 感染症治療において、現在多くの症例に選択されており、中でも第2世代と位置づけられているドルテグラビル(DTG)およびビクテグラビル(BIC)は国内外のガイドラインにおいて、初回治療の推奨レジメンに含まれる薬剤として頻用されている。また、BIC は逆転写酵素阻害薬である、テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタビンとの配合剤とすることで、1日1回1錠剤として有効性、忍容性および錠剤サイズの観点から頻用されている。しかしながら、BIC は薬物トランスポーターである、有機カチオントランスポーター(OCT)2 および MATE1 阻害作用により、血中から尿細管へのクレアチニンの取り込みを阻害することで、みかけ上とされる血清クレアチニン(SCr)の上昇が示されている。これらの薬物トランスポーターには遺伝子多型の存在が示唆されており、同トランスポーターのタンパク質の生成および活性への影響が示唆されている。本研究では薬物トランスポーターの遺伝子多型の保有と BIC 投与による SCr の上昇の関連を明らかにすることを目的とした研究を実施することができた。また、HIV 感染症は薬物治療が中心であり、チーム医療における薬剤師の果たすべき役割の1つに、薬剤の適正使用に関わる情報提供がある。2022年5月に本邦初の HIV 感染症に対する持効性注射剤が承認された。そのため、同薬剤の情報を含めた適正使用に関わる Q&A の作成を行った。

A. 研究目的

現在頻用されており、ガイドラインで初回治療に推奨されているビクテグラビル(BIC)は薬物トランスポーターである、有機カチオントランスポーター(OCT)2 および MATE1 阻害作用により、血中から尿細管へのクレアチニンの取り込みを阻害することで、みかけ上とされる血清クレアチニン(SCr)の上昇が示されている。これらの薬物トランスポーターには遺伝子多型の存在が示唆されており、同トランスポーターのタンパク質の生成および活性への影響が示唆されている。そのため、トランスポーターの遺伝子多型の保有と BIC 投与による SCr の上昇の関連を明らかにし、正しい腎機能の評価方法の確立につなげることを目

標とする(研究1)。

また、2022年5月に本邦初の HIV 感染症に対する持効性注射剤が承認された。そのため、同薬剤の情報を含めた抗 HIV 薬の適正使用に関わる Q&A の作成を行った(研究2)。

B. 研究方法

研究1: BIC を内服中の同意取得時に年齢が20歳以上の日本人 HIV-1 感染者を対象とし、説明文書を用いて説明を行い、同意を取得する。研究対象者背景調査は診療録から該当項目の調査を行い、研究対象者基本データシートに記入する。

遺伝子多型検査は口腔内スワブ検体を研究対象者全員から採取する。口腔スワブ検体

は専用の濾紙に浸透させた後に、乾燥後の濾紙の一部を切り抜いたものを PCR の鋳型として増幅し、シーケンス法で遺伝子多型を判定する。解析対象は *MATE-1*、*OCT2* とし、遺伝子多型と BIC 投与開始前と開始後 24 週の SCr の変化量の関連について検討した。

研究 2：日常診療で必要と思われる項目を質問事項とし、現在国内で承認されている抗 HIV 薬の最新の添付文書およびインタビューフォームに記載されている内容を参照して回答を作成した。

質問事項については、いずれの薬剤についても同一とすることを基本として作成を行った。また、医療者以外に患者等も閲覧する可能性も考慮し、質問、回答いずれも可能な限り平易なものとした。

(倫理面への配慮)

研究計画書および世界医師会ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、個人情報保護に関する法律に従い、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審査委員会の実施承認(承認番号; 19017)を得て実施した。

C. 研究結果

研究 1:対象症例数、遺伝子変異の保有頻度
同意を取得した 39 名から検体を採取し、代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型の解析を行った。それぞれの遺伝子変異の保有頻度について、*MATE-1* は 40%、*OCT2* は 11%であった。

研究 1:遺伝子多型と BIC 投与による SCr 変化量の関連

MATE-1 の遺伝子多型と SCr の変化量に関連は認めなかったものの、*OCT2* のヘテロ変異保有症例の SCr は変異の有さない症例と比較して、有意な上昇を認めた(p=0.03)

(図 1)。さらに、*MATE-1* および *OCT2* いずれにも変異を有する症例において、いずれも変異を保有しないもしくはいずれかに変異を保有する症例と比較して、SCr の有意な上昇を認めた(図 2)。

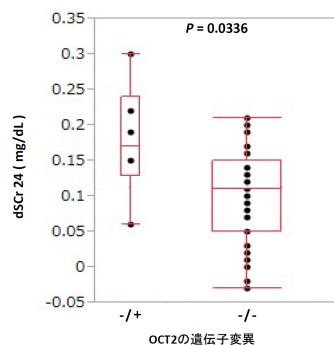


図1. OCT2の遺伝子多型とBIC 投与前後におけるSCrの変化量

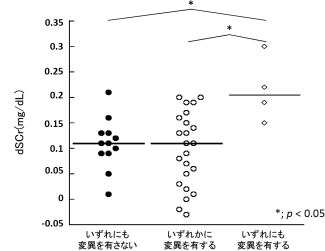


図2. OCT2およびMATE-1の遺伝子多型とBIC 投与前後における SCrの変化量

研究 2:新たに非核酸系逆転写酵素阻害剤の持効性懸濁注射剤であるリルピビリン、インテグラーゼ阻害剤の内服薬と持効性懸濁注射剤であるカボテグラビルを追記した。また、質問事項の確認が容易となるよう、質問事項の先頭にキーワードを追記した(図 3)。



図3. 質問事項の先頭にキーワードの追記

D. 考察

クレアチニンは体外に排泄される際に、OCT2 によって尿細管細胞に取り込まれ、MATE-1 によって排泄される。限られた症例であったため、更なる集積を行い、再検討を行う必要があるが、BIC 投与による SCr の上昇は、OCT2 のヘテロ変異を有する症例において有意な上昇を認めた。BIC 投与例に SCr を用いた腎機能評価を行う際に、同トランスポーターの遺伝子多型が活用できる可能性が考えられた。

近年、抗 HIV 薬は様々な新規薬剤が承認されているが、用法、用量、保管条件、薬物間相互作用等、様々な条件が薬剤毎に異なる。また、持効性注射剤の登場により、これまでとは違った注意点も新たに表出している。本研究で作成した Q&A は、医療者、患者双方が安心して、薬物治療を継続するために有益な情報をもたらすものと考えられた。

E. 結論

本研究を通じて、現在頻用されている抗 HIV 薬投与による臨床検査値の変化に薬物トランスポーターの遺伝子多型の関与している可能性が明らかとなった。また、薬物治療を継続するために有用な Q&A を作成することができた。研究を通じて、現在頻用されている抗 HIV 薬が投与されている HIV 感染者の抗 HIV 薬に関連する代謝酵素と薬

物トランスポーターの遺伝子多型の保有状況が明らかにすることを目的とした研究を実施することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著論文

Kushida H, Watanabe D, Yagura H, Nakauchi T, Hirota K, Ueji T, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M, Shirasaka T. Evaluation of plasma doravirine concentrations in patients with HIV-1 undergoing hemodialysis. J Infect Chemother. 2023 Feb 9:S1341-321X(23)00039-9.

2. 学会発表

矢倉裕輝、阿部憲介、増田純一、長島浩二、廣永竜太、平野淳、山梨領太、野村直幸、河野泰宏、濱砂 恵理香、小山朋子、合原嘉寿、内藤義博、澤田大介、西村富啓、吉田知由、田村浩二、引地正人、橋本雅司、吉野宗宏、山下大輔：第 76 回国立病院総合医学会、熊本、2022 年 10 月

矢倉裕輝、藤原綾乃、櫛田宏幸、吉野宗宏、渡邊大、白阪琢磨：HPLC 法を用いたヒト血漿中カボテグラビルおよびリルピビリンの同時定量に関する検討第 36 回日本エイズ学会学術集会、静岡、2022 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし