

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 HIV 感染制御研究室長

研究要旨 現在頻用されている抗 HIV 薬はその殆どが経口剤であるため、薬物動態に吸収、分布、代謝および排泄が関与する。抗 HIV 薬はこれらのプロセスで薬物トランスポーターや代謝酵素を介した上で体外へ排泄される。主に関与する薬物トランスポーターや代謝酵素には遺伝子多型の存在が報告されており、遺伝子多型の保有によりそれぞれの活性、産生能の相違が生じることで薬物動態に影響する。また、臨床検査値や自覚症状にも影響を及ぼす可能性が考えられる。本分担研究では、2020 年から 2022 年の 3 年間に於いて、現在頻用されている HIV インテグラーゼ阻害薬(INSTI)を投与している症例を対象として、関与する薬物トランスポーターや代謝酵素の遺伝子変異の保有頻度について調査を行なった。更に INSTI の中でも最も頻用されている BIC を投与している症例を対象として、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 の上昇および自覚症状の発現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 感染症は慢性のウイルス疾患であり、様々な身体および社会的変化の中でも継続した薬物治療を行なっていく必要がある。中でも薬剤の適正使用は有効性および安全性を長期的に維持することは、治療継続に必要不可欠である。そのためのリソースとして Q&A の作成を行った。更に、長期的な療養には多職種連携が重要であり、近年では併存疾患ならびに患者の長期療養および高齢化に対する対応が近年では重要性を増している。そのため、現在の患者ケアに必要な情報を加えた外来チーム医療マニュアルの改訂を行った。

A. 研究目的

長期にわたる HIV 感染症治療の成功には抗 HIV 薬の適正使用が重要となる。また、治療の個別適正化に、遺伝的要因との関連性を明らかにすることは必要不可欠である。更に、慢性のウイルス疾患であるため、様々な身体および社会的変化の中でも継続した薬物治療を行なっていくことが治療成功を維持するための鍵となる。長期的な療養を行っていく上で、多職種連携による患者支援は重要であり、近年では併存疾患ならびに高齢化に対する対応も重要性を増している。本分担研究では、2020 年から 2022 年の 3 年間に於いて、遺伝的要因から抗 HIV

薬の副作用および薬物動態に及ぼす影響について明らかにすること、抗 HIV 薬の適正使用およびチーム医療の均てん化を目的とした研究を実施した。

B. 研究方法

研究方法はそれぞれの研究結果の項に記載した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮についてはそれぞれの研究結果の項に記載した。

C. 研究結果

1) 抗 HIV 薬に関わる代謝酵素と薬物トラ

ンスポーターの遺伝子多型に関する研究方法

HIV インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) を含む抗 HIV 療法の治療経験者のうち、試験への参加に同意が得られ、薬物代謝酵素およびトランスポーターの遺伝子多型の解析を行った同意取得時に年齢が 20 歳以上の日本人 HIV-1 感染者を対象とした。

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した。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した。対象とする薬物トランスポーターは *ABCG2* (421C>A)、*OCT2* (808G>T)、*MATE-1* (rs2289669G>A)、薬物代謝酵素は *CYP3A5* (A6986>G)、*UGT1A1* (*6、*28) とした。

遺伝子変異の保有状況、自覚症状および血中濃度と薬物トランスポーターの遺伝子多型の関連について検討した。

(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。

結果

①遺伝子変異の保有頻度

同意を取得した 220 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は *ABCG2* は 32%、*CYP3A5* は 76%、*MATE-1* は 43%、*OCT2* は 10%、*UGT1A1**6 は 12%、*UGT1A1**28 は 10% であった。

また、遺伝子変異の保有状況については、

ABCG2 は野生型 48%、ヘテロ変異 39%、ホモ変異 13%、*CYP3A5* は野生型 4%、ヘテロ変異 41%、ホモ変異 55%、*MATE-1* は野生型 30%、ヘテロ変異 54%、ホモ変異 15%、*OCT2* は野生型 81%、ヘテロ変異 18%、ホモ変異 1%、*UGT1A1**6 は野生型 78%、ヘテロ変異 18%、ホモ変異 1%、*UGT1A1**28 は野生型 81%、ヘテロ変異 18%、ホモ変異 1% であった

②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)。

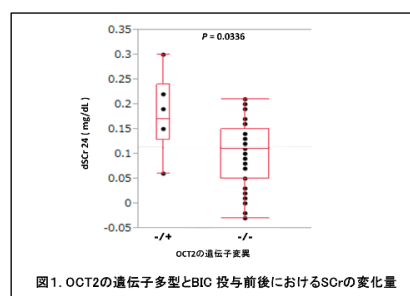


図1. OCT2の遺伝子多型とBIC投与前後におけるSCrの変化量

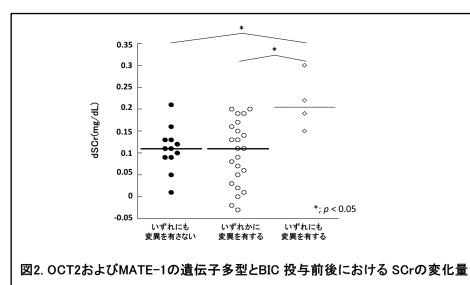


図2. OCT2およびMATE-1の遺伝子多型とBIC投与前後におけるSCrの変化量

③遺伝子多型と BIC 投与による自覚症状および血漿中 BIC 濃度に及ぼす影響

自覚症状 (食思不振、不眠、頭痛、異夢、

眠気)を認めた症例で *ABCG2* の遺伝子変異を有していた症例は 11 例(58%)、自覚症状を認めなかった症例では 6 例 (18%)であった ($p<0.01$) (表 1)。遺伝子変異の保有及び自覚症状と BIC 濃度及に関連は認められなかった。

表 1. BIC 投与開始後 24 週までの自覚症状発現状況 (n=52)

ジェノタイプ	Q/C		Q/A		A/A	
	変異無し		変異あり		変異あり	
自覚症状発現例数/症例数 (n, %)	8/35 (23%)		9/15 (60%)		2/2 (100%)	
			11/17** (65%)			
自覚症状						
食思亢進	4		5		1	
不眠	1		1		1	
頭痛	2					
悪夢	1		1			
眠気			2			

カイニ検定 **、 $p<0.001$

2) 抗 HIV 薬の適正使用のための Q&A 集の作成に関する研究

方法

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 (図 3)。



図 3. 抗 HIV 薬 Q&A Ver.12

結果

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 4)。

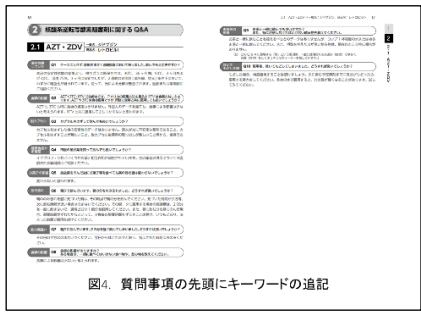


図 4. 質問事項の先頭にキーワードの追記

3) HIV 感染症外来チーム医療マニュアルに関する研究

方法

各職種から作成委員の編成し、各項目および内容のアップデートおよび長期療養に関わる項目の追加を行う (図 5)。



図 5. HIV 診療における外来チーム医療マニュアル 改訂第 4 版

結果

医師、看護師、薬剤師、心理士、ソーシャルワーカーがコアメンバーとなり、それぞれの担当項目についてアップデートを行っ

た。また、長期療養に関わる項目を新たに追加した。(図6)。

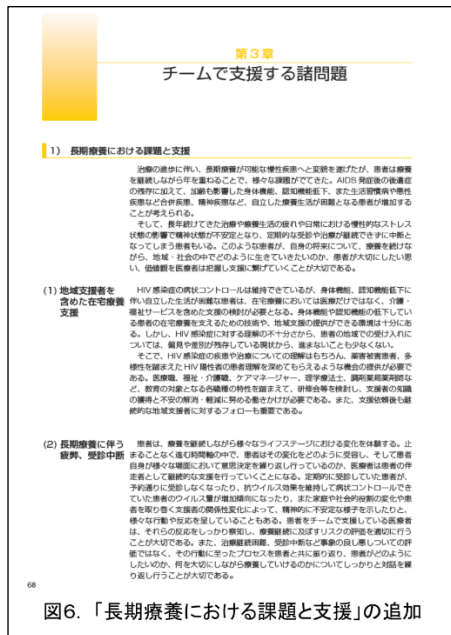


図6.「長期療養における課題と支援」の追加

D. 考察

今回の研究対象となったINSTIに関わるすべての代謝酵素および薬物トランスポーターにおいて、野生型、ヘテロ変異およびホモ変異保有症例が検出され、*ABCG2* や *UGT1A1*6* といったアジア人において特異的に保有頻度が高いものについても、概ね当初予定していたサンプル数を収集することができた。

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。

更に、アジア人において特異的に保有頻度が高い *ABCG2* (*421C>A*) と BIC 投与に

よる自覚症状の発現が関連する可能性が考えられた。このように、日本人に特有の遺伝的要因から抗 HIV 薬の副作用および薬物動態に及ぼす影響について明らかにすることで、副作用の回避、投与量の減量、用法の変更などの個別最適化された薬物治療の提供に繋が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。

外来チーム医療マニュアルについては、HIV 感染症の日常の外来診療をチームで実施するにあたり、様々な状況で各職種が行うべき情報が集約されているため、HIV 感染症診療の質の向上、均てん化に寄与する。今回のアップデートで追加した長期療養に関わる項目は高齢化、長期療養に伴う疲弊、在宅療養支援等であり、より現状に即した、様々な施設でこれから遭遇するであろう内容にアップデートできたものとする。

E. 結論

2020 年から 2022 年の 3 年間に、遺伝的要因が、INSTI 投与による臨床検査値および自覚症状に及ぼす影響について検討することができた。また、抗 HIV 薬の適正使用の促進および外来チーム医療の均てん化を目的としたマニュアルの作成を行うことができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著論文

矢倉裕輝、増田純一、平野淳、大石裕樹、田澤佑基、石井聡一郎、阿部憲介、成田綾香、國本雄介、外山聡、田中和行、西勇治、安井淳子、井上正朝、田川尚行、中内崇夫、長島浩二、松岡梨恵、合原嘉寿、藤井健司、神尾咲留未、安田明子、又村了輔、鈴木啓記、菅原隆文、井上千鶴、佐藤雄大、櫛田宏幸、吉野宗宏、山内一恭、横幕能行: エイズ診療ブロック拠点病院における抗 HIV 薬の処方動向調査、日本エイズ学会誌(23): 150-155、2021

櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨: HIV-1, HBV 共感染血液透析症例におけるテノホビル血中濃度推移を測定した 1 症例、感染症誌(95): 319-323、2021

中内崇夫、矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨: 抗 HIV 療法施行中患者のポリファーマシーに関する調査、日本エイズ学会誌(24): 21-28、2022

Hiroyuki Kushida, Dai Watanabe, Hiroki Yagura, Takao Nakauchi, Kazuyuki Hirota, Takashi Ueji, Yasuharu Nishida, Tomoko Uehira, Munehiro Yoshino, Takuma Shirasaka. Evaluation of plasma doravirine concentrations in patients with HIV-1 undergoing hemodialysis. J Infect Chemother. 29:558-561,2023.

2. 学会発表

中内崇夫、櫛田宏幸、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、山下大輔、井上敦介、上平朝子、吉野宗弘、白阪琢磨: 大

阪医療センターにおけるアバカビル/ラミブジン配合剤の後発品の使用状況に関する調査。第 75 回国立病院総合医学会、Web、2021 年 10 月

矢倉裕輝、中内崇夫、櫛田宏幸、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨: 日本人 HIV-1 感染者におけるドラビリンの血漿中濃度に関する検討 第 1 報。第 35 回日本エイズ学会学集会、東京、2021 年 11 月

櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨: HIV-1 感染血液透析症例におけるドラビリン血中濃度についての検討。第 35 回日本エイズ学会学術集会、東京、2021 年 11 月

中内崇夫、櫛田宏幸、矢倉裕輝、廣田和之上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨: 当院におけるドラビリン錠の使用状況に関する調査。第 35 回日本エイズ学会学術集会、東京、2021 年 11 月

石井聡一郎、阿部憲介、槇田崇志、大道淳二、近藤旭、藤井健司、田中まりの、大東敏和、藤井輝久、畝井浩子、矢倉裕輝、松尾裕彰: 学校薬剤師と連携した青少年に対する性感染症予防啓発活動を目指すための現状調査。第 35 回日本エイズ学会学術集会、東京、2021 年 11 月

長谷部茂、中内崇夫、櫛田宏幸、矢倉裕輝、井上敦介、山下大輔、吉野宗宏: 大阪医療センターにおける抗 HIV 薬の年代間の処方比較。第 43 回日本病院薬剤師会近畿学術大会、Web、2022 年 1 月

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

矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、松村拓朗、
上地隆史、西田恭治、上平朝子、吉野 宗宏、
白阪琢磨、渡邊大：カボテグラビル・リルピ
ビリンの持効性注射剤の投与初期におけ
る血中濃度に関する調査、第 36 回 近畿エ
イズ研究会学術集会、神戸、2023 年 6 月

矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、松村拓朗、
上地隆史、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、
白阪琢磨、渡邊大：ABCG2 の遺伝子多型が
ビクテグラビル投与症例の自覚症状および
血漿中薬物濃度に及ぼす影響、第 31 回日本
抗ウイルス療法学会学術集会、横浜、2023
年 9 月

平野淳、矢倉裕輝、増田純一、國本雄介、
田澤佑基、井上正朝、佐藤萌、安井淳子、
三枝祐美、田川尚行、成田綾香、田中和行、
西勇治、大東敏和、合原嘉寿、吉田知由：抗
HIV 薬を含む院外処方箋の受け入れ状況と
問題点に関する検討、第 33 回日本医療薬学
会年会、仙台、2023 年 11 月

矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、松村拓朗、
上地隆史、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、

白阪琢磨、渡邊大：カボテグラビル・リルピ
ビリンの持効性注射剤の血中濃度に関す
る検討 第 1 報、第 37 回日本エイズ学会
学術集会、京都、2023 年 12 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