

日本において頻用されている抗 HIV 薬の
適正使用に関する研究

2014

製剤学

矢倉 裕輝

目 次

略語表	iv
用語解説	vii
序論	1
本論	12
第1章 日本において頻用されている抗 HIV 薬の臨床効果および副作用	
第1節 緒言	12
第2節 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩投与による腎機能障害	12
第1項 結果	13
第2項 考察	17
第3節 1日1回投与 リトナビル併用ダルナビルエタノール付加物の使用成績	19
第1項 結果	19
第2項 考察	23
第4節 小括	25
第2章 簡易懸濁法の適用に向けた抗 HIV 薬の安定性	
第1節 緒言	26
第2節 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩含有製剤の懸濁時における安定性	29
第1項 結果	29
第2項 考察	30
第3節 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩の熱安定性	31
第1項 結果	31
第2項 考察	35
第4節 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩の代替もしくは併用する薬剤の懸濁時 における安定性	37
第1項 結果	37
第2項 考察	39
第5節 小括	40

第3章	粉碎法と簡易懸濁法による抗 HIV 薬投与の場合の体内動態比較	
第1節	緒言	41
第2節	症例1	41
第1項	症例	41
第2項	血中濃度測定までの経過	41
第3項	結果	42
第3節	症例2	46
第1項	症例	46
第2項	血中濃度測定までの経過	46
第3項	結果	47
第4節	考察	49
第5節	小括	50
第4章	抗 HIV 薬の剤形変更が溶出特性と薬物動態に与える影響	
第1節	緒言	51
第2節	リトナビル製剤の剤形間の溶出挙動およびダルナビルエタノール付加物 併用時の薬物動態に関する比較検討	51
第1項	結果	52
第2項	考察	54
第3節	エファビレンツの剤形変更に伴う血中濃度および中枢神経系副作用の 変化	55
第1項	結果	56
第2項	考察	59
第4節	エファビレンツ製剤における剤形間の製剤特性の比較	60
第1項	結果	61
第2項	考察	63
第5節	小括	64
結論		65

謝辞	70
実験の部	71
第1章の実験	71
第2章の実験	73
第3章の実験	78
第4章の実験	84
文献	89

(略語表)

ABC	abacavir sulfate
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
ALB	albumin
ALP	alkaline phosphatase
ALT	<i>L</i> -alanine aminotransferase
AST	<i>L</i> -asparate aminotransferase
ATV	atazanavir sulfate
AUC	area under the blood concentration-time curve
AZT	azidothymidine
BA	bioavailability
BUN	blood urea nitrogen
Cap	capsule
CCR5	CC chemokine receptor 5
CMV	cytomegalovirus
CNS	central nervous system
COBI	cobicistat
CRP	C-reactive protein
ddI	didanosine
DHHS	United States Department of Health and Human Services
DRV	darunavir ethanolate
d4T	sanilvudine
Ea	activation energy
EC ₅₀	half maximal effective concentration
EFV	efavirenz
ETR	etravirine
EVG	elvitegravir
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FPV	fosamprenavir calcium hydrate
FTC	emtricitabine

HAART	highly active anti-retroviral therapy
HBV	hepatitis B virus
HDL-CHO	high-density lipoprotein cholesterol
HIV	human immuno deficiency virus
HLA	human leukocyte antigen
HPLC	high performance liquid chromatography
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
IDV	indinavir sulfate ethanolate
IF	interview form
INSTI	integrase strand transfer inhibitor
IQ	inhibitory quotient
LDH	lactate dehydrogenase
LDL-CHO	low-density lipoprotein cholesterol
LPV	lopinavir
MRP	multidrug resistance protein
MVC	maraviroc
NFV	nelfinavir mesilate
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI	nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor
NVP	nevirapine
OAT	organic anion transporter
PCP	pneumocystis pneumonia
PI	protease inhibitor
RAL	raltegravir potassium
RFB	rifabutin
RFP	rifampicin
RPV	rilpivirine hydrochloride
RTV	ritonavir
SCr	serum creatinine
SGC	soft gelatin capsule

SQV	saquinavir mesilate
ST	sulfamethoxazole/trimethoprim
Tab	tablet
TDF	tenofovir disoproxil fumarate
TFV	tenofovir
T-Bil	total bilirubin
T-CHO	total cholesterol
UV	ultraviolet
3TC	lamivudine

(用語解説)

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症；HIV 感染症は、CD4 陽性 T リンパ球(CD4)を破壊し、細胞性免疫を損なう 2 つの類似したレトロウイルス HIV-1(HIV)および HIV-2 の中のいずれか 1 つにより生じる。HIV-1 のほとんどの症例は西半球，ヨーロッパ，アジア，アフリカ中央部，南部，および東部において起きたものであり、HIV-2 のほとんどの症例はアフリカ西部地域において起きたものである。

アドヒアランス；直訳すると「固守」。内服薬による治療では患者が指示された薬を適切に服用しないと、有効な薬剤濃度が保てず治療失敗につながるだけでなく、耐性を獲得する可能性が高くなる。患者自身が病気を受容し、治療方針の決定に参加し、積極的に治療を行おうとする能動的な態度のことを「アドヒアランスが良い」という。これに対し、患者が医療者の指示によく従うことを「コンプライアンスが良い」という。

キードラッグ；抗 HIV 薬の中で HIV を抑制する効果がより強力な薬剤のこと。現在の国内外のガイドラインにおいて示されているキードラッグのカテゴリーは、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤である。

バックボーン；キードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める役割をもつ薬剤のこと。現在の国内外のガイドラインにおいて示されているバックボーンのカテゴリーは、核酸系逆転写酵素阻害剤である。

簡易懸濁法；経鼻胃管や胃瘻、腸瘻を使用している嚥下障害患者に投薬する際、錠剤をつぶしたり、カプセル剤を開封したりせずに、投与時に錠剤やカプセル剤をそのまま約 55°C の温湯に入れて崩壊・懸濁させて経管投与する方法。

崩壊懸濁試験；錠剤またはカプセル剤 1 個を注入器に入れ、55°C の温湯 20mL を吸い取り、蓋をして 5～10 分放置後攪拌し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁していない場合は、錠剤をシートの上から乳棒で叩いてフィルムを壊した状態にして、同様の方法で実験を行い、崩壊懸濁の状況を観察し、懸濁の可否について評価する。

チューブ通過性試験；崩壊懸濁試験で調製した懸濁液を実際に 8～18 フレンチ（直径 2.7mm～6mm）のチューブの端より注入して通過させ、その通過性を観察し、懸濁液の経管チューブの通過性について評価する。

ウイルス学的失敗；抗 HIV 薬の服薬を行っているにも関わらず、HIV の複製を抑制できない場合(HIV-1-RNA 量が 200 copies/mL 未満)、またはそのレベルを維持することができない場合のこと。

序 論

1. HIV 感染症の現状

世界におけるヒト免疫不全ウイルス (human immuno deficiency virus, 以下 HIV) 感染症患者数は、2011 年末時点で 3,400 万人と推定されている。日本国内では、2012 年 1 年間に報告された未発症の HIV 感染者報告数は 1,002 件、後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome, 以下 AIDS) 患者報告数は 447 件であり、両者を併せた新規報告数は 1,449 件であった。累積報告数は 2012 年に 2 万件に達し、2012 年末時点で、HIV 感染者 14,706 件、AIDS 患者 6,719 件で、計 21,425 件であった (エイズ予防情報ネット, エイズ予防財団, <http://api-net.jfap.or.jp/index.html>)。ここ数年、新規報告数は横ばいであるが、HIV 感染者数および AIDS 患者数の総数は、毎年 1,500 件程度報告されており、累積報告数は増加の一途をたどっている (Fig. 1)。

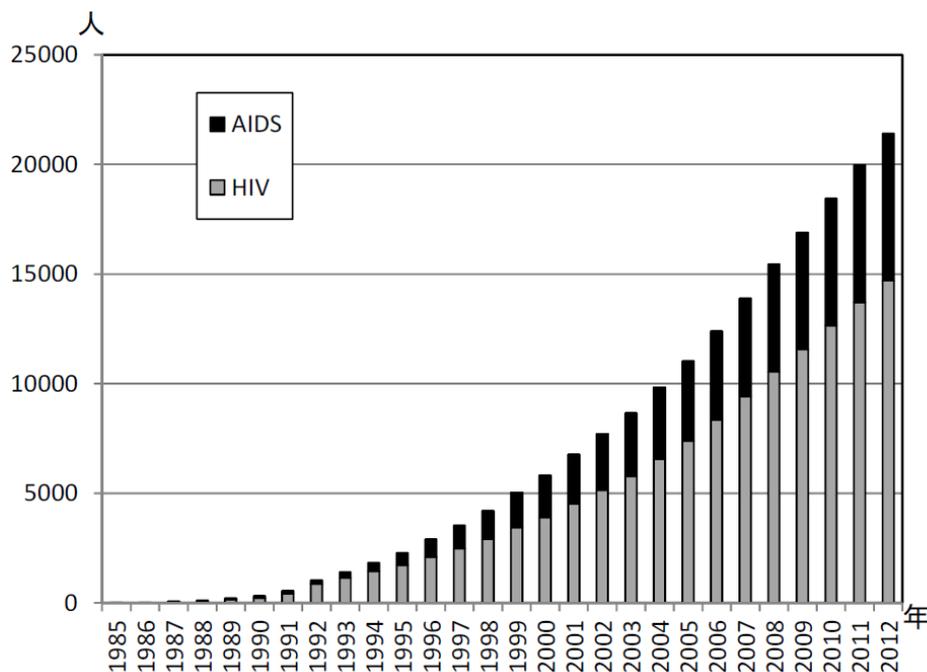


Fig. 1 2012 年末迄の日本国内の HIV/AIDS 累積報告数の年次推移

2. 抗 HIV 療法の確立と進歩

HIV 感染症に対する薬物治療としては、1990 年代後半に開発されたプロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor, 以下 PI) により、強力かつ積極的な抗レトロウイルス療法 (highly active anti-retroviral therapy, 以下 HAART) が確立された。HAART は HIV 感染症治療に劇的な変化をもたらし、それまで不可能であった長期間にわたる HIV の抑制が可能とな

り、その結果、免疫が再構築されることで日和見感染症発症率および死亡率は有意に減少した^{1,2)}。しかし、Fig. 2 にみられるように、アドヒアランスが 90～95%でもウイルス学的失敗率が 50%を超えるため、用法および用量を厳守した服薬がほぼ一生必要となる³⁾。

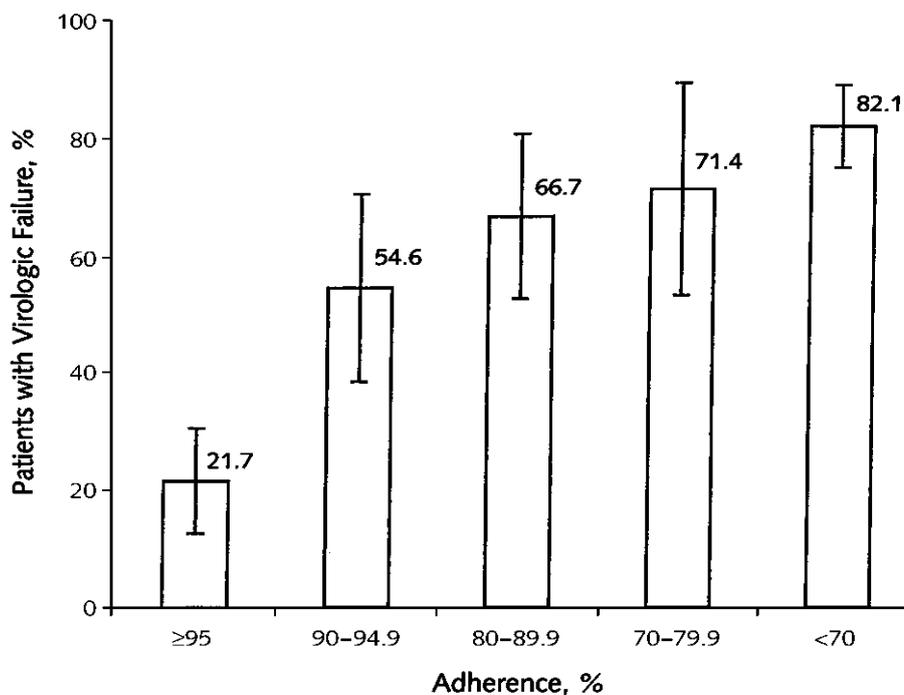


Fig. 2 服薬アドヒアランスとウイルス学的失敗率の関係³⁾

HAART の確立は患者予後に劇的な変化をもたらしたものの、確立当初の薬剤は製剤が大きく、1日の服薬回数や1回の服薬数も多く、また強い下痢等の副作用も高頻度に発現した。その後、服薬条件の簡素化された様々な薬剤が開発、発売され、継続して服薬を行う環境は改善されつつある。副作用についても以前と比較して発現頻度が低下し、症状も軽微なものとなりつつある。また、新規薬剤の開発により、従来薬剤を使用した場合と比較して予後についても著明な延長が認められることが示されている⁴⁾ (Fig. 3)。

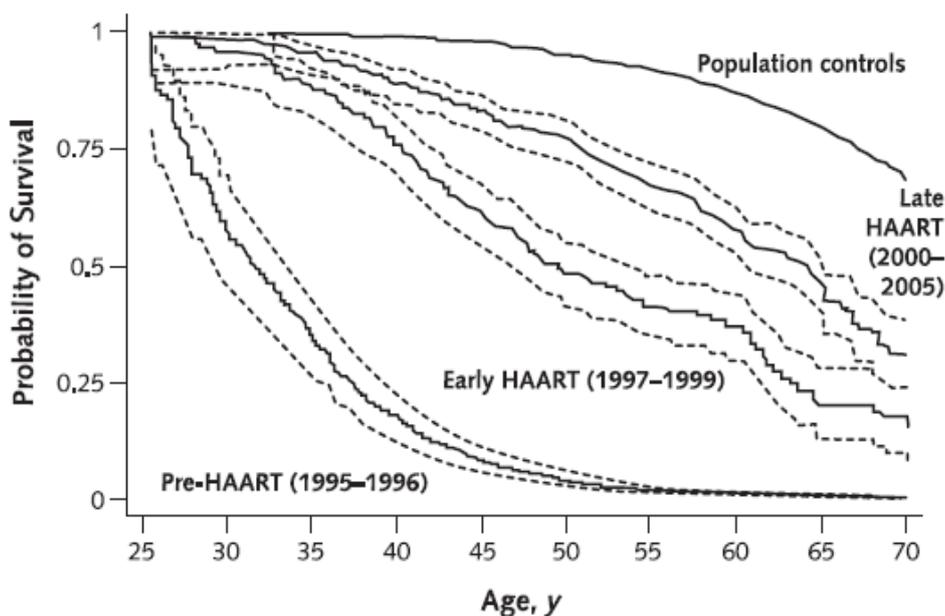


Fig. 3 HAART の確立、進化に伴う 25 歳の平均余命の変化⁴⁾

実線の上から HIV 非感染者、最近の HAART 導入患者(2000-2005 年)、初期 HAART 導入患者(1997-1999 年)、HAART 確立前(1995-1996 年)の患者。点線はそれぞれの 95%信頼区間を示す。

3. HIV のライフサイクルと抗 HIV 薬

抗 HIV 薬は HIV の増殖サイクルに作用することにより、新規の HIV 産生を抑制し、抗ウイルス作用を発揮する。現在、日本において発売されている薬剤は核酸系逆転写酵素阻害剤(nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor, 以下 NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 以下 NNRTI)、インテグラーゼ阻害剤(integrase strand transfer inhibitor, 以下 INSTI)、CC ケモカイン受容体 5 阻害剤(CC chemokine receptor 5 inhibitor, 以下 CCR5I)阻害剤および PI である (Fig. 4)。2014 年 1 月現在、日本では 22 成分の薬剤が承認、販売されている (Table 1-1, 1-2)。

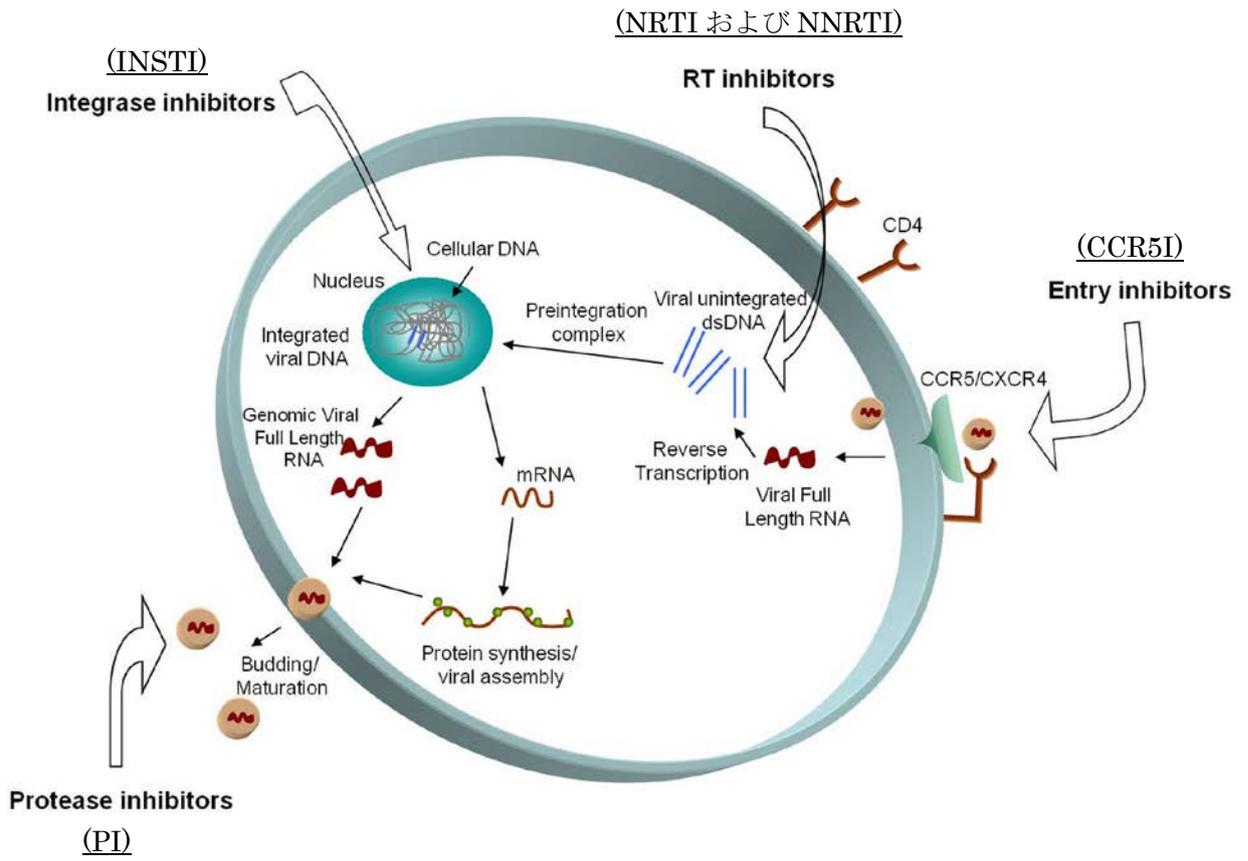


Fig. 4 HIV のライフサイクルと抗 HIV 薬の作用点⁵⁾

Table 1-1 日本で承認されている抗 HIV 薬一覧 (NRTI、NNRTI)

一般名	略称	承認時期	剤形	主な副作用
NRTI				
ジドブジン	AZT	1987年11月	カプセル	骨髄抑制、 乳酸アシドーシス
ジダノシン	ddI	1992年7月	カプセル	末梢神経障害、 乳酸アシドーシス
ラミブジン	3TC	1997年2月	錠剤	中止による B 型 肝炎の悪化
サニルブジン	d4T	1997年7月	カプセル	末梢神経障害、 乳酸アシドーシス
ジドブジン/ラミブジン 配合剤	AZT/3TC	1999年6月	錠剤	骨髄抑制、 乳酸アシドーシス、 中止による B 型 肝炎の悪化
アバカビル硫酸塩	ABC	1999年9月	錠剤	過敏症
テノビルジソプロキシル フマル酸塩	TDF	2004年4月	錠剤	腎機能障害、 中止による B 型 肝炎の悪化
アバカビル硫酸塩/ ラミブジン配合剤	ABC/3TC	2005年1月	錠剤	過敏症、 中止による B 型 肝炎の悪化
エムトリシタビン	FTC	2005年4月	カプセル	中止による B 型 肝炎の悪化
テノビルジソプロキシル フマル酸塩/エムトリシタビン 配合剤	TDF/FTC	2005年4月	錠剤	腎機能障害、 中止による B 型 肝炎の悪化
NNRTI				
ネビラピン	NVP	1998年12月	錠剤	過敏症、発疹、 肝機能障害
エファビレンツ	EFV	1999年9月	錠剤	発疹、不眠、 異常夢、抑うつ
エトラビルン	ETR	2009年1月	錠剤	発疹
リルピビルン塩酸塩	RPV	2012年5月	錠剤	発疹

AZT, azidothymidine ddI, didanosine 3TC, lamivudine d4T, sanilvudine

ABC, abacavir sulfate TDF, tenofovir disoproxil fumarate FTC, emtricitabine

NVP, nevirapine EFV, efavirenz ETR, etravirine RPV, rilpivirine hydrochloride

Table 1-2 日本で承認されている抗 HIV 薬一覧(PI、INSTI、CCR5I、STR^{a)})

一般名	略称	承認時期	剤形	主な副作用
PI				
インジナビル硫酸塩 エタノール付加物	IDV	1997年4月	カプセル	腎機能障害、 尿路結石症 脂質代謝異常
サキナビルメシル酸塩	SQV	1997年9月	カプセル 錠剤	脂質代謝異常
リトナビル	RTV	1997年10月	錠剤、 内用液剤	下痢、 脂質代謝異常
ネルフィナビルメシル酸塩	NFV	1998年3月	錠剤	下痢、 脂質代謝異常
ロピナビル/リトナビル配合剤	LPV/RTV	2000年12月	錠剤、 内用液剤	下痢、 脂質代謝異常
アタザナビル硫酸塩	ATV	2004年1月	カプセル	胆石症、 尿路結石症、 脂質代謝異常
ホスアンプレナビル カルシウム水和物	FPV	2005年1月	錠剤	発疹、 脂質代謝異常
ダルナビルエタノール付加物	DRV	2007年11月	錠剤	発疹、 脂質代謝異常
INSTI				
ラルテグラビルカリウム	RAL	2008年6月	錠剤	悪心、頭痛
CCR5I				
マラビロク	MVC	2009年1月	錠剤	浮動性めまい
STR				
エルビテグラビル/ コビシタット/ エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 配合剤	EVG/COBI/ FTC/TDF	2013年3月	錠剤	下痢、 腎機能障害、 中止によるB型 肝炎の悪化

a)1日1回1錠製剤 (single tablet regimen, STR)

IDV, indinavir sulfate ethanolate SQV, saquinavir mesilate RTV, ritonavir

NFV, nelfinavir mesilate LPV, lopinavir ATV, atazanavir sulfate

FPV, fosamprenavir calcium hydrate DRV, darunavir ethanolate

RAL, raltegravir potassium MVC, maraviroc EVG, elvitegravir COBI, cobicistat

4. 抗 HIV 療法の現状

HAART はバックボーンと呼ばれる NRTI を 2 剤と、NNRTI、PI もしくは INSTI を 1 剤組合せて、HIV のライフサイクルに作用することにより、ウイルスの増殖抑制による抗ウイルス効果を示す。国内外の主要なガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班」が作成した、抗 HIV 治療ガイドライン（厚生労働省ガイドライン）⁶⁾および米国保健福祉省（United States Department of Health and Human Services, 以下 DHHS）が作成した成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン（guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 以下 DHHS ガイドライン）である⁷⁾。厚生労働省ガイドラインに示されている初回治療における推奨および代替レジメンを Table 2 に示す。

Table 2 初回治療における推奨レジメン（厚生労働省ガイドライン）

A 欄、B 欄から 1 つずつ選んで組み合わせる		
A 欄（キードラッグ）		B 欄（バックボーン）
NNRTI か PI(RTV-boosted)か INSTI		NRTI 2 剤
NNRTI	EFV	TDF/FTC ABC/3TC
PI	DRV+RTV ATV+RTV	
	INSTI	
妊婦では、LPV/RTV(BID)+AZT/3TC が推奨される		

厚生労働省ガイドラインと DHHS ガイドライン間でキードラッグの推奨薬に相違は認めないが、バックボーンについては DHHS ガイドラインでは TDF/FTC のみが推奨されており、ABC/3TC は代替薬とされている。これは人種間における ABC による過敏症の発現頻度の相違によるものである。ABC の過敏症発現因子としては、ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen, 以下 HLA)-B*5701 の保有の有無が示されており⁸⁾、保有頻度は欧米人

と比較してアジア人において低いため、ABC は比較的安全に使用できることによる⁹⁾。一方で、TDF は腎機能障害のある患者や、腎機能障害をもたらす薬剤を併用しなければならない患者、腎機能障害をもたらす合併疾患を有する患者には注意を要する。

また、PI については DRV もしくは ATV に 100 mg の RTV を併用する。RTV を含む PI の主な代謝経路は CYP3A4 を介するものであるが、RTV は CYP3A の基質であることに加え、強力な CYP3A 阻害作用を併せ持つ¹⁰⁾。この作用を利用して、低用量の RTV は、他の PI と併用することにより、他の PI の絶対的バイオアベイラビリティ(bioavailability, 以下 BA)を増加させるブースターとして用いられる。

5. 抗 HIV 効果、副作用と血中濃度の相関

抗 HIV 効果および副作用については、血中濃度との関連が示唆されている^{11,12)}。EFV の場合、投与 14 時間後の血中濃度が 1,000 µg/L を下回ると、抗 HIV 効果が低下し、4000 µg/L を上回ると、EFV の主な副作用の 1 つである眩暈、ふらつきを主訴とする中枢神経 (central nervous system, 以下 CNS) 症状の発現頻度が高くなることが示されている (Fig. 5)。

また、PI の抗 HIV 効果の持続能は定常状態における投与直前の血中濃度 (以下トラフ値) を HIV に対する 50%阻害濃度(half maximal inhibitory concentration, 以下 IC₅₀)で除した阻害定数(inhibitory quotient, 以下 IQ)値に依存するとされている¹³⁾。現在最も頻用されている PI である DRV において、IQ 値が 1.5 以上の場合は、持続した抗 HIV 効果を認めるが、IQ 値が 1.5 未満の場合は、HIV-1-RNA 量の減少の程度は低く、その後再上昇を示すことが報告されている (Fig. 6)。

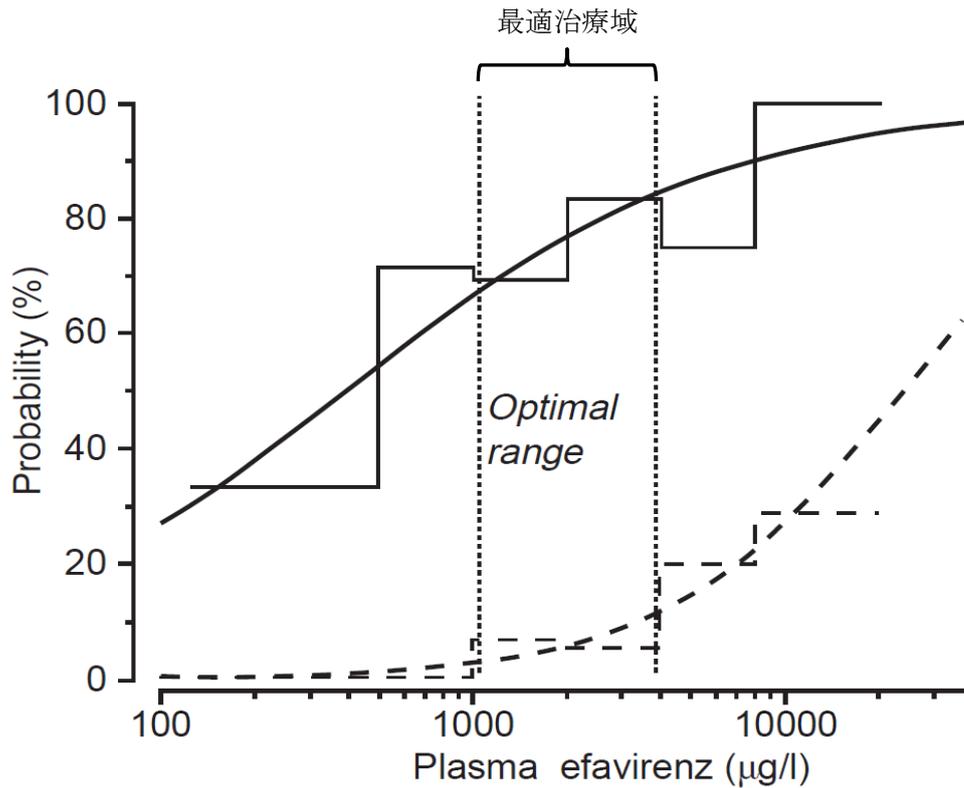


Fig. 5 EFV 血中濃度と抗 HIV 効果と副作用の関係¹¹⁾

実線は抗 HIV 効果、点線は中枢神経系の副作用発現の可能性を示している。階段状の線は各濃度範囲における検討対象データの抗 HIV 効果および中枢神経系の副作用発現頻度を示し、曲線はロジスティック回帰モデルを適応した際のそれぞれの可能性を示している。

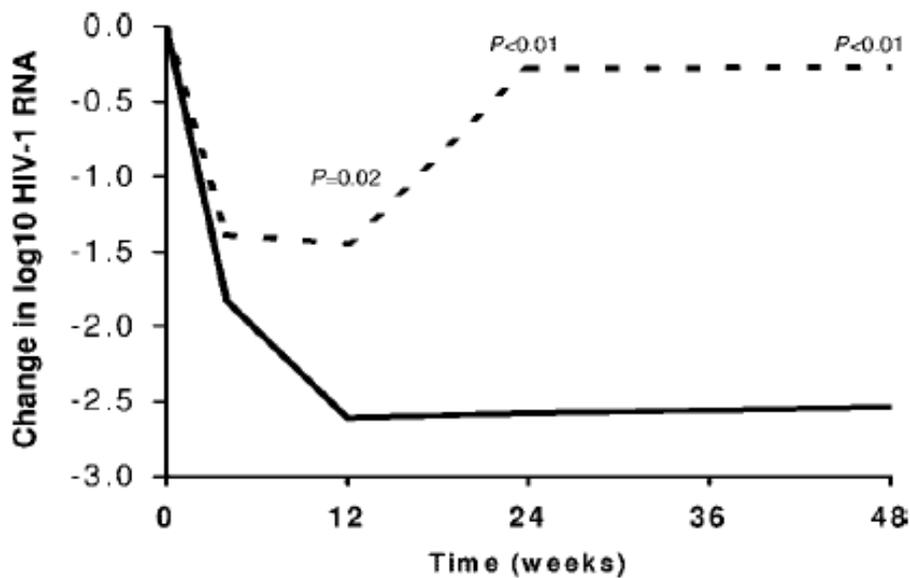


Fig. 6 DRV の IQ 値と抗 HIV 効果の持続能¹²⁾

実線は IQ 値 ≥ 1.5 、点線は IQ 値 < 1.5 を示す。

上述したように、HAART の確立により HIV 感染症患者の予後は劇的に改善したが、現在の抗 HIV 薬は忍容性、治療効果の点においてまだ不十分である。そのため、新規薬剤の開発が進められており、既存の薬剤については剤形変更等を行うことで、服薬環境の改善が図られている。しかし、抗 HIV 薬はオーファンドラッグのため迅速承認審査の対象であり、日本国内での治験を経ることなく、海外データのみで承認されるため、日本人に投与した際の副作用等に関するデータは皆無である。また、長期服薬を前提とした薬剤が多いため、Table 1-1, 1-2 に示したように、錠剤、カプセル剤といった剤形がほとんどである。そのため、脳症等の発症により長期療養を余儀なくされる症例や不慮の事故等で薬剤の嚥下が困難となる症例では錠剤やカプセルを粉砕、開封した上で経管チューブ等からの投与が必要がある。しかし、粉砕後の有効成分の安定性に関するデータが不足している。また、粉砕時における調剤者の薬剤の曝露等、様々な問題が生じている。このようなことを鑑み、現在日本において抗 HIV 薬として頻用されている薬剤の安全性および有効性の確認、抗 HIV 薬の簡易懸濁法を用いた経管投与法の確立、抗 HIV 薬の剤形変更が薬剤の溶出特性と薬物動態に与える影響について検討を行った。

第 1 章では、現在最も選択頻度が高く、有用性の高い NRTI である TDF の主な副作用である腎機能障害の発現頻度および TDF 中止後の腎機能の回復について検討を行った。また、PI の中で現在最も頻用されている DRV の使用成績について検討を行い、抗 HIV 効果について検討を行った。

第 2 章では簡易懸濁法に定義されている懸濁条件で TDF を懸濁した際の安定性について検討を行い、併せて熱安定性についても詳細に検討した。また、腎機能障害を来している症例では TDF を含むレジメンを使用し難く、ABC を含む薬剤が選択されることが多いことから、TDF の代替となる ABC を中心とした、懸濁時の安定性についても検討を加えた。さらに、抗 HIV 療法は 3 成分以上を組み合わせる多剤併用療法が基本となり、薬剤を同時に懸濁した際に配合変化の可能性も考えられることから、複数の薬剤を同時に懸濁した際の各成分の安定性についても検討を加えた。

第 3 章では、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(以下 医療センター)において、抗 HIV 薬を粉砕法によって投与されている症例に説明文書を用いて説明を行い、同意が得られた症例について、粉砕法から簡易懸濁法に変更し、投与方法間および医薬品インタビューフォーム(interview form, 以下 IF)等に記載されている薬物動態パラメータについて比較検討を行い、臨床投与における簡易懸濁法適用の適否について検討を行った。

第4章では、長期間にわたり選択されている EFV および RTV の剤形変更が行われたため、剤形間の血中濃度および剤形間の溶出特性の比較検討を行った。

最後に、第1章から第4章までの成果を総括して結論とし、検討薬剤についての薬剤学的観点からの適正使用に関する評価および日本人へ投与した際の安全性および有効性について評価を行った。

本研究の臨床における検討は、ヘルシンキ宣言の精神を遵守し、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ている。

本 論

第 1 章 日本において頻用されている抗 HIV 薬の臨床効果および副作用

第 1 節 緒言

抗 HIV 薬は迅速承認審査の対象医薬品であり、日本国内での治験を経ることなく、海外データのみで審査、承認されるため、発売時点で日本人 HIV 感染症症例に投与した際のデータは皆無である。また、海外で承認後、早期に国内承認申請がなされるため、長期投与を行った際の有効性および安全性情報についても乏しい状態である。本章では国内外のガイドラインで初回治療に推奨され、頻用されている TDF の長期投与における安全性および DRV を日本人 HIV 感染症患者に投与した際の抗 HIV 効果を明らかにすることを目的として調査を行った。

第 2 節 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩投与による腎機能障害

TDF は国内外の主要なガイドラインにおいて、初回治療の推奨薬に位置づけられている NRTI であり、優れた抗 HIV 効果、高い忍容性を示す^{14, 15)}。また、抗 B 型肝炎ウイルス作用も併せ持つため、B 型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, 以下 HBV)と HIV の共感染症例においても選択が推奨される。しかし、効果不良となれば HIV だけでなく HBV にも耐性を獲得する危険が生じる。TDF は、Fig. 7 の構造を有し、抗 HIV 作用を示すアデニンヌクレオチド誘導体である 9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (Tenofovir, 以下 TFV) の経口投与時における BA を向上させるために、ジエステル化された経口プロドラッグであり、エステラーゼ等によりモノエステル体を経て、TFV に変換される。その後、細胞内でリン酸化を受け、テノホビルリン酸となる。テノホビルリン酸は、HIV 逆転写酵素の基質である、デオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖の伸長を停止させることにより、HIV 逆転写酵素の活性を阻害する¹⁶⁾。

TDF の主な副作用の一つに腎機能障害があり (Table 1-1)、服用例において、軽度の腎機能低下や、稀に重篤な腎機能障害が報告されているが¹⁷⁻¹⁹⁾、中止に関する明確な基準は定義されていない。TDF による腎機能障害は、TDF 中止により可逆的に回復すると考えられているが、TDF 中止後も腎機能が回復しない例も散見される。従って、有用性の高い TDF の副作用発現頻度および副作用発現後の経過について把握しておくことは、長期にわ

たる継続服薬が必要な HAART において、患者のマネジメントを行う上で非常に重要であると考えられる。そこで、TDF 投与による腎機能障害について検討を行った。

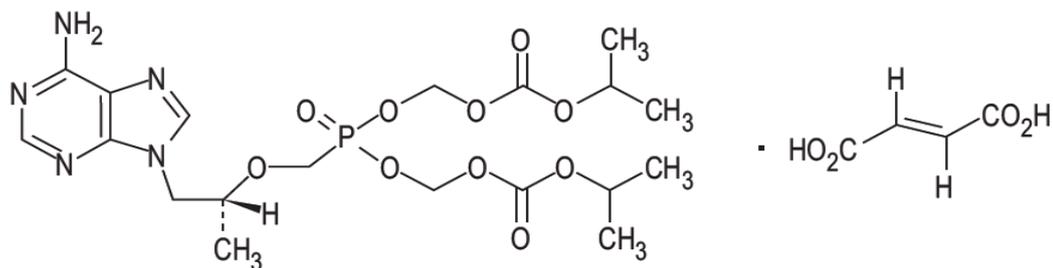


Fig. 7 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩の構造式

一般名 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩

化学名

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phosphonate monofumarate (IUPAC)

分子式 $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ 分子量 635.51

第1項 結果

患者背景を Table 3 に示す。TDF を含む HAART を開始した症例は 766 例であり、そのうち腎機能障害により TDF を中止した症例は 21 例 (2.7%) であった。TDF を中止した症例の年齢 (中央値) は 45 歳 (範囲 : 25-61)、男性 20 例、女性 1 例、初回治療症例 15 例、既治療症例 6 例で、このうち、AIDS 発症例は 13 例であった。TDF 投与開始時の推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate, 以下 eGFR) の中央値は 74.7 mL/min/1.73 m² (範囲 : 48.1-289.3)、TDF 投与期間の中央値は 57 週 (範囲 : 1-210)、TDF 中止後の観察期間の中央値は 131 週 (範囲 : 20-284) であった。

Table 3 患者背景

		症例数 [%]	
		全例 (n=766)	TDF 中止例 (n=21)
性別	男性	745 [97.3]	20 [95.2]
	女性	21 [2.7]	1 [4.8]
対象	初回治療	529 [69.1]	15 [71.4]
	既治療	237 [30.9]	6 [28.6]
AIDS 発症		167 [21.8]	13 [61.9]
併用薬	EFV	268 [35.0]	4 [19.0]
	ATV+RTV	240 [31.3]	7 [33.3]
	LPV/RTV	136 [17.8]	7 [33.3]
	その他	403 [52.6]	3 [14.3]
		中央値 [範囲]	
年齢 (歳)		37 [18-73]	45 [25-61]
HIV-1-RNA 量 (log copies/mL)		4.74 [< 1.60-7.50]	4.98 [< 1.60-6.54]
CD4 数 (cells/mm ³)		205 [0-1,700]	110 [6-647]
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		120.0 [37.4-326.7]	74.7 [48.1-289.3]
TDF 投与期間 (週)		107 [1-393]	57 [1-210]
TDF 中止後の観察期間 (週)		—	131 [20-284]

腎機能障害により TDF を中止した 21 例の eGFR (mL/min/1.73 m²) の推移を Fig. 8 に示した。TDF 開始時の 74.7 (四分位範囲 : 65.8–83.9) から中止時は 48.3 (四分位範囲 : 45.3–54.3) へ低下が認められた。TDF 中止後の eGFR は、12 週で速やかに改善し、その後 96 週まで有意な改善が認められた($p < 0.05$)。

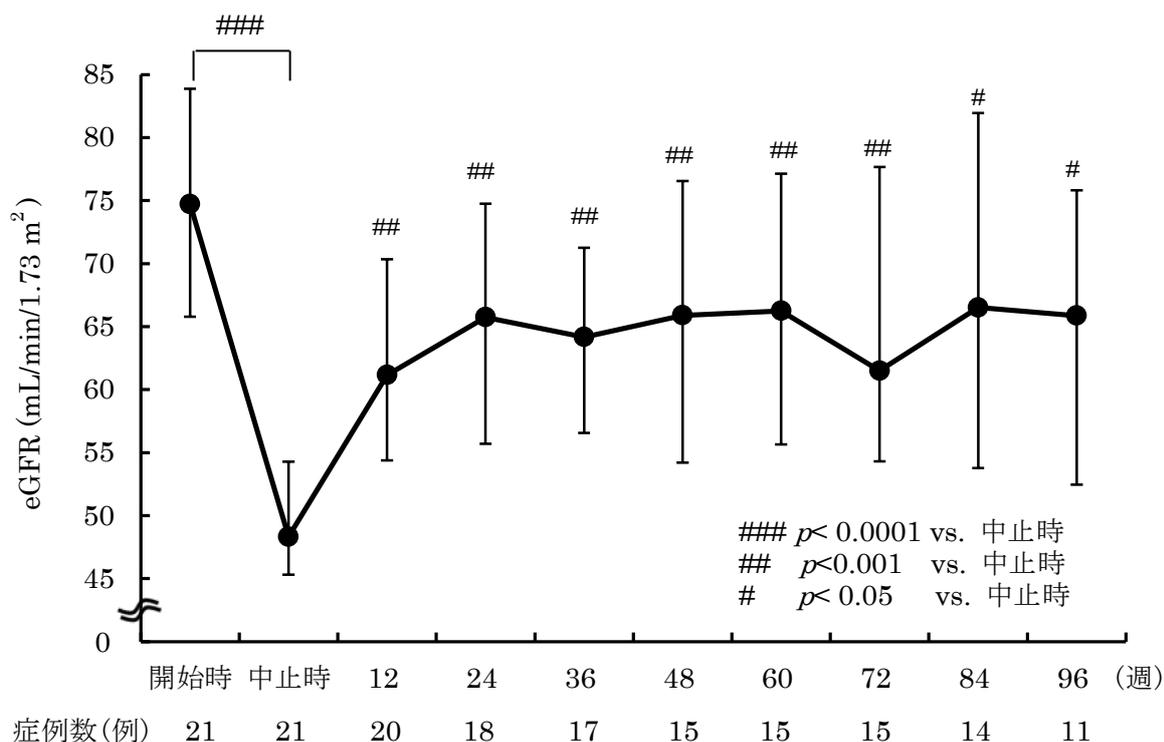


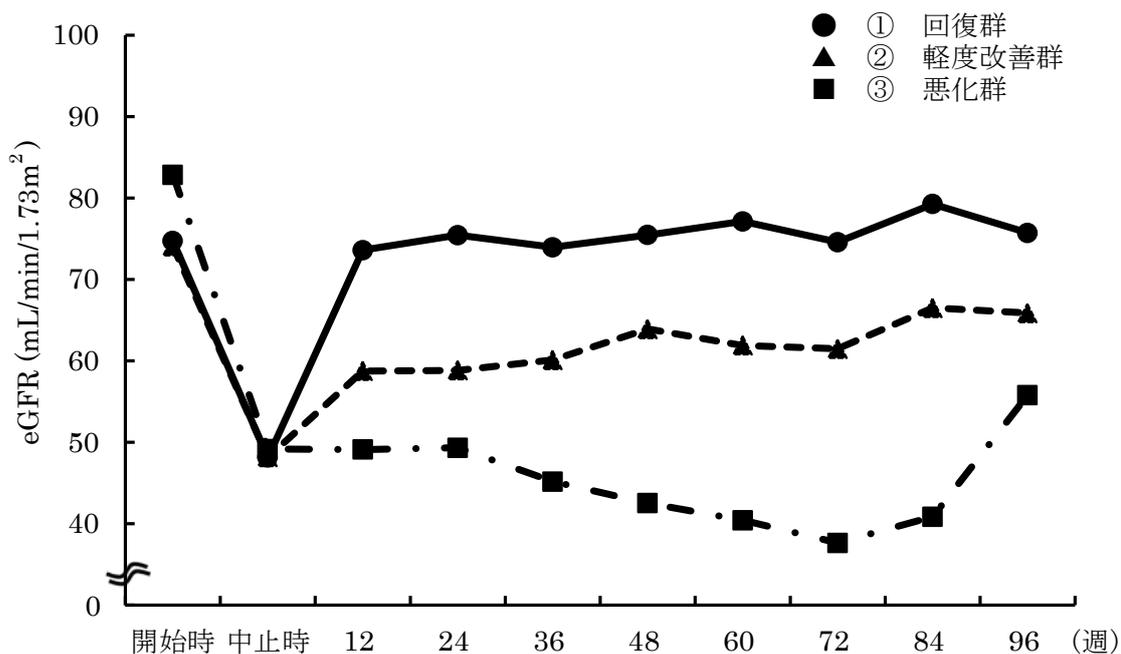
Fig. 8 TDF 中止症例における eGFR (中央値 ± 四分位範囲) の推移

TDF 中止後 96 週までの eGFR の改善率と TDF の投与期間を Table 4 に示した。TDF 中止後の eGFR が投与開始時の値まで 100%回復した症例 (①回復群) は 9 例 (42.9%)、中止後の eGFR が投与開始時に対して 20%以上改善した症例 (②軽度改善群) は 7 例 (33.3%)、中止時より改善を認めないまたは悪化した症例 (③悪化群) は 5 例 (23.8%) であった。

Table 4 TDF 中止症例における eGFR の改善率と TDF 投与期間

	症例数(例) [%]	TDF 中止時 eGFR (mL/min/1.73 mm ²) 中央値 [四分位範囲]	TDF 投与日数 中央値 [範囲]
①回復群	9 [42.9]	48.1 [46.6–57.7]	28 [6–941]
②軽度改善群	7 [33.3]	48.2 [41.4–51.7]	405 [250–1,379]
③悪化群	5 [23.8]	49.2 [48.3–52.3]	1,110 [421–1,470]

TDF 中止後の eGFR の推移(中央値)を上述したように 3 群に分類し、Fig. 9 に示した。eGFR の改善は TDF の投与期間が短いほど速やかであった。回復群の TDF の投与期間は 28 日(範囲：6 – 941)、軽度改善群は 405 日(範囲：250 – 1,379)、悪化群は 1,110 日(範囲：421 – 1,470)であり、悪化群の TDF 投与期間は、軽度改善、回復群と比較して長かった。



症例数(例) ①	9	9	9	9	8	8	8	7	7	6
②	7	7	6	6	6	4	4	5	4	3
③	5	5	5	3	3	3	3	3	3	2

Fig. 9 TDF 中止症例における eGFR 改善率別の eGFR (中央値) の推移

第2項 考察

TDF は、強力な抗 HIV 作用を有することと 1 日 1 回投与という服薬の簡便さから、国内外の主要なガイドラインで第一選択薬として推奨され、広く使用されているが、主な副作用として尿細管機能障害と考えられる腎機能障害が報告されている。TDF の活性成分である TFV はほとんどが未変化体のまま尿中に排泄されるが、一部は近位尿細管において主に有機アニオントランスポーター(organic anion transporter, 以下 OAT)1 および OAT3 を介して血中から尿細管細胞に取り込まれ、排出トランスポーターである多剤耐性関連蛋白(multidrug resistance protein, 以下 MRP)4 を介し尿中に排泄される²⁰⁾。腎機能障害の原因としては、この輸送の過程で、尿細管細胞における TFV のミトコンドリア毒性発現が関与していることが示唆されている^{21, 22)}。

また、海外においても TDF による腎機能障害を検討した調査研究が報告されている。Nelson らの検討では、2.2%の症例において、TDF 開始時からの血清クレアチニン値 (serum creatinine, 以下 SCr) が 0.5 mg/dL 以上の上昇を認めたことを報告²³⁾しており、

また、Madeddu らは、TDF 開始後に SCr が基準値上限より 1.4 倍以上に上昇した症例が 2.5% に認められたことを報告²⁴⁾している。これらの調査研究と今回得られた日本人の腎機能障害の発現頻度は同程度であった。また、本検討では、全症例に比べ TDF を中止した 21 例では、開始時の eGFR (mL/min/1.73 m²) が有意に低かった (全例の中央値 120.0 vs. 中止例 74.7; $p < 0.0001$)。このことから、腎機能が低下している症例に TDF を投与する際は、eGFR 等により十分に腎機能を評価した上で薬剤選択をすることが望ましいと考えられる。さらに、TDF を中止した 21 例のうち 13 例 (61.9%) が AIDS 発症例であり、腎毒性のある日和見感染症治療薬が投与されていた症例が含まれていた。AIDS 発症例では、AIDS の病態そのものや日和見感染症治療薬の併用によって腎機能低下を起こす可能性も考えられるため、TDF 選択の適否を十分考慮する必要がある。

TDF による腎機能障害は、TDF の中止により可逆的に回復すると考えられているが、TDF 中止後も十分な回復が認められない症例が報告されている²⁵⁾。今回の結果においては、eGFR は中止後 12 週で速やかに改善し、その後 96 週まで維持されたが、症例毎に検討すると、TDF 中止後 eGFR の改善が軽度、あるいは中止時より悪化した症例を認めた。実際に eGFR が開始時の値まで回復した症例は 42.9% であり、Wever らの報告の 42%²⁶⁾ と類似していた。中止後も腎機能が回復しない例も認められることから、TDF 中止による腎機能の回復が症例によっては不可逆的である可能性が示唆された。本節の検討では、限られた症例数の解析であったため、TDF 中止後の腎機能の改善が不可逆的であった要因について確定することは出来なかったが、TDF 中止後も eGFR の改善を認めない症例の TDF 投与期間は、軽度改善、回復症例と比較して長かった。DHHS ガイドラインでは、第一推奨の NRTI を TDF/FTC のみとしていることから、DHHS を標準ガイドラインとしている日本でも TDF を含む HAART を長期間継続する患者の増加が予想されるため、TDF の長期投与症例に対する腎機能の管理が重要である。元来、HIV 感染者の約 30% には腎機能異常があると報告されており、この腎疾患の要因には、抗 HIV 薬や日和見感染症治療薬による副作用および HIV 関連性腎炎、糖尿病、高血圧症などの合併疾患が関与すると報告されている^{27, 28)}。前述したように、TDF による腎機能障害の回復には、投与期間が影響している可能性があることから、併用薬を含めて薬剤による腎機能障害の回避に加え、患者の加齢による糖尿病、高血圧などの合併疾患のリスク因子増加を考慮した使用が望まれる。

第3節 1日1回投与 リトナビル併用ダルナビルエタノール付加物の使用成績

DRV は、米国で 2006 年 6 月に HIV 感染症の治療薬として承認された PI であり、優れた HIV 複製抑制効果と高い安全性を有し、NNRTI の ETR や INSTI である RAL とともに使用することで、多剤に耐性を示す HIV を獲得した症例に対しても高い有効性を示すことが報告されている²⁹⁾。2009 年 8 月には、未治療症例に対し DRV 800 mg に RTV 100 mg を併用する 1 日 1 回の投与方法が承認され、DHHS ガイドラインでは初回治療における推奨薬剤としている。本節では、医療センターにおいて DRV を服用している症例を対象に、臨床効果及び安全性について検討した。

第1項 結果

1. 患者背景

患者背景を Table 5 に示す。対象症例は 133 例であり、初回治療症例は 98 例、年齢（中央値）41 歳、男性 94 例、女性 4 例であった。変更症例は 35 例、年齢（中央値）39 歳、男性 33 例、女性 2 例であった。変更症例において、キードラッグである ATV+RTV、LPV/RTV からの変更例が多かった。DRV+RTV を選択した理由について調査したところ、初回治療症例では、1 日 1 回投与が可能であり、副作用の少ないことが主な選択理由であった。変更例では、副作用や相互作用を回避するために DRV+RTV を選択した症例が多かった。副作用が原因で変更された症例の主な症状は、結石、脂質異常、消化器症状、黄疸であった。

Table 5 患者背景

	症例数または中央値 [範囲]	
	初回治療症例 (n=98)	変更症例 (n=35)
性別 (男性 : 女性)	94 : 4	33 : 2
年齢 (歳)	41 [18 - 78]	39 [24 - 71]
HIV-1-RNA 量 (log copies/mL)	5.18 [3.30 - 6.79]	1.60 [< 1.60 - 4.84]
CD4 数 (cells/mm ³)	117 [3 - 453]	465 [133 - 906]
T-CHO (mg/dL)	158 [86 - 257]	204 [106 - 264]
HDL-CHO (mg/dL)	38 [21 - 89]	53 [34 - 101]
LDL-CHO (mg/dL)	84 [57 - 114]	136 [55 - 176]
TG (mg/dL)	128 [43 - 418]	190 [56 - 766]
併用薬 (バックボーン)	TDF/FTC: 68 ABC/3TC: 30	TDF/FTC: 24 ABC/3TC: 9 AZT/3TC: 2
変更前 (キードラッグ)	—	ATV+RTV: 18 LPV/RTV: 10 EFV: 3 FPV+RTV: 2 ATV: 1 RAL: 1

2. 臨床効果

検出限界未満の割合と HIV-1-RNA 量の推移を Fig. 10-1、10-2 に示す。初回治療例の HIV-1-RNA 量は、24 週時点において、初回治療例の 56.1%、変更例の 82.9%が検出限界 (40 copies/mL) 未満であった。また、投与開始後 4 週を経過した時点で、平均 2.30 log copies/mL 減少し、24 週を経過した時点では平均 4.04 log copies/mL 減少した。

HIV-1-RNA 量別の推移と検出限界未満の割合を Fig. 11 に示す。初回治療例において、HAART 開始時の HIV-1-RNA 量が 100,000 copies/mL 以上では、24 週時点で 49.2%、100,000 copies/mL 未満では、67.6%が検出限界未満に到達していた。

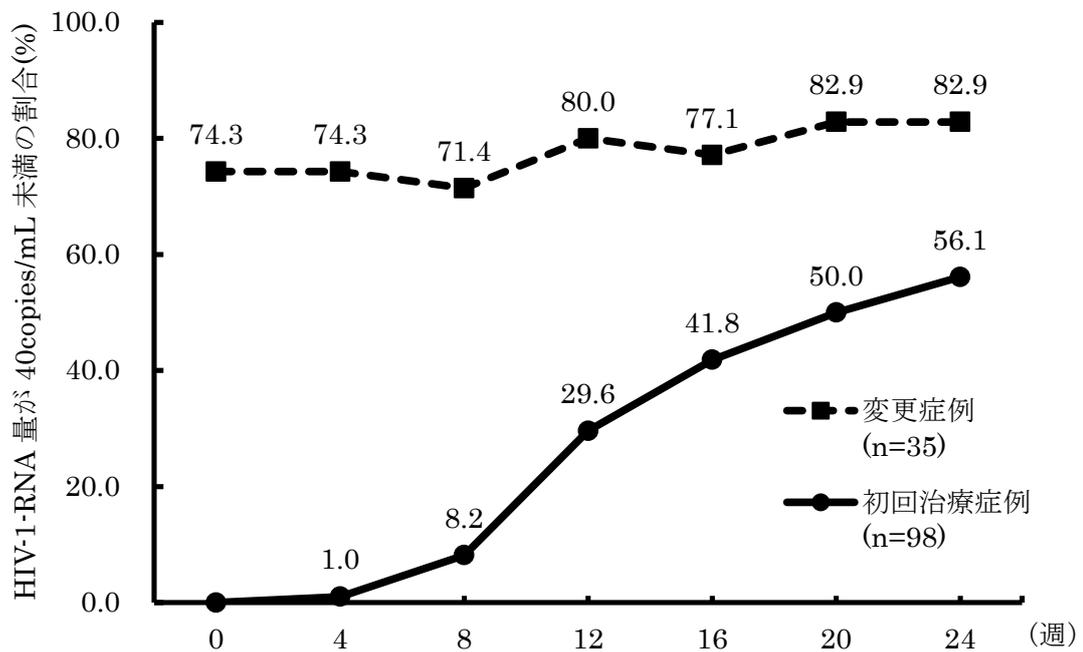


Fig. 10-1 変更症例および初回治療症例のウイルス学的効果

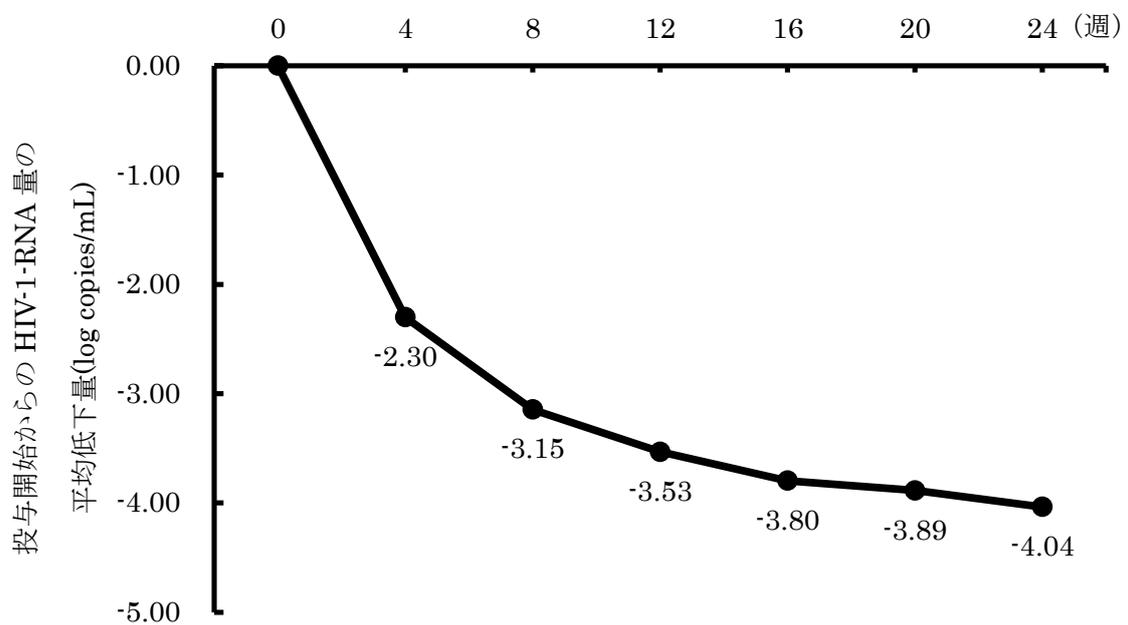


Fig. 10-2 初回治療症例における HIV-1-RNA 量のベースラインからの変化

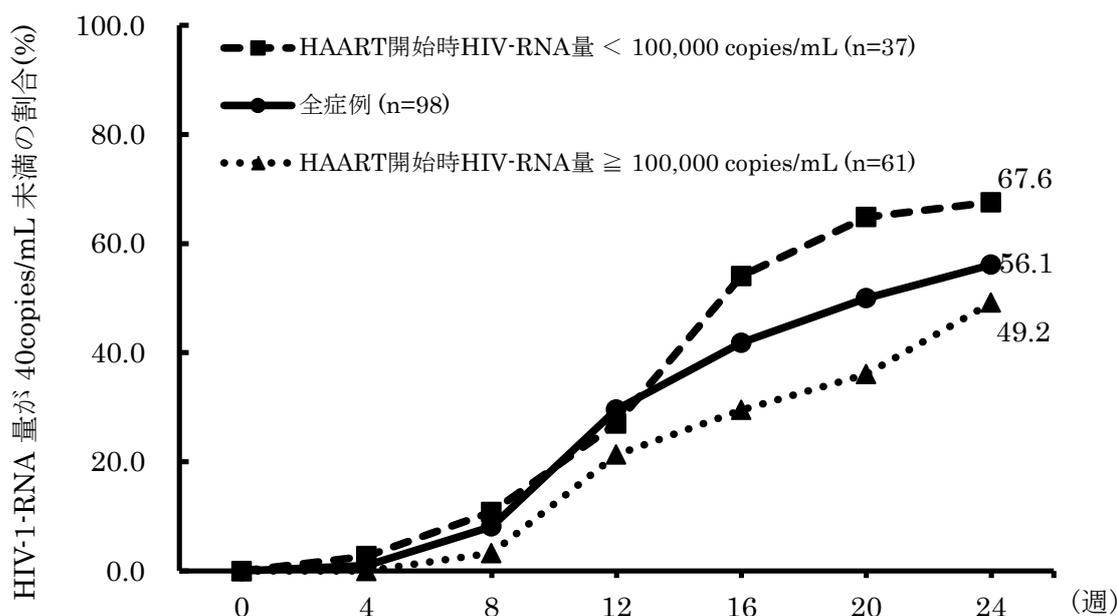


Fig. 11 HAART 開始時の HIV-1-RNA 量別ウイルス学的効果

3. 有害事象

全 133 例中、主な副作用症状は、下痢 37 例 (27.8%)、発疹 24 例(18.0%)、嘔気 18 例 (13.5%)であった (Table 6)。発疹、発熱、血小板減少の副作用により投与を中止したのは 3 例であった。

Table 6 有害事象および発現頻度

副作用	初回治療症例 (n=98)	変更症例 (n=35)	合計 (%)
下痢	26	11	37 (27.8)
発疹	19	5	24 (18.0)
嘔気	13	5	18 (13.5)
倦怠感	10	—	10 (7.5)
頭痛	3	—	3 (2.3)
ふらつき	2	1	3 (2.3)
めまい	2	—	2 (1.5)
搔痒感	2	—	2 (1.5)
その他	7	1	8 (6.0)

第 2 項 考察

DRV は、野生型 HIV および既存の抗 HIV 薬に耐性を示す臨床分離株に対して、強力な抗 HIV 活性を示し、PI の中で現在最も頻用されている。DRV は HIV プロテアーゼの活性中心で複数のアミノ酸と相互に作用することにより、他の PI と比較して強い結合親和性を示す³⁰⁾。また、DRV の bis-tetrahydrofuranylurethane 側鎖は主要活性部位のアミノ酸主鎖に結合するため、薬剤耐性変異による影響を受けにくいことが示されている³¹⁾ (Fig. 12)。

本症例で検討を行った症例のうち、初回治療症例で投与開始 24 週時点の HIV-1-RNA 量が検出限界 (40 copies/mL) 未満であったのは、56.1%であった。抗 HIV 薬の治療経験のない未治療患者を対象とした臨床試験における同様の検討では、24 週時点で 80%が検出限界 (50 copies/mL) 未満であったことが報告されている³²⁾。医療センターのデータを同様の基準で解析したところ、50 copies/mL 未満の割合は、63.3%であり、先の臨床試験よりも低値を示した。その要因として、医療センターの検討では症例数が少なかったことが考えられるが、その他の要因として、服薬アドヒアランス、HAART 開始時の HIV-1-RNA 量、HIV-1-RNA 量の測定方法などの違いが考えられる。そのため、投与開始後 24 週時点において、HIV-1-RNA 量が検出限界 (40 copies/mL) 未満とならなかった 44 症例 (初回治療 39 例、変更 5 例) について詳細な検討を行った。

まず、服薬状況を問診にて再度確認したが、調査期間中に服薬率が低下した例は認められなかった。HIV-1-RNA 量別の検討では、HAART 開始時、100,000 copies/mL 以上の症例は、100,000 copies/mL 未満の症例に比べ、検出限界未満となった症例数が少ない傾向にあったが有意差は認めなかった。DHHS ガイドラインでは、治療開始後 24 週以降に 2 回連続して HIV-1-RNA 量が 200 copies/mL とならない場合をウイルス学的失敗と明記している⁷⁾。検討症例の治療開始後 24 週時点の HIV-1-RNA 量の範囲は、41–281 copies/mL であり、HIV-1-RNA 量が 200 copies/mL 以上は、3 症例 (初回治療 2 例、変更 1 例) であった。DRV に対する耐性変異を示した症例は認めていないが、今後さらに症例数を増やし長期間の臨床効果について検討する必要があると考えられた。

DRV+RTV を服用している症例を対象に、臨床効果及び安全性について検討した。しかしながら、医療センターでの投与開始後 24 週時点における、初回治療群の検出限界未満達成率は、海外の臨床試験に比べ低かった。今後、長期の臨床効果について検討し、より多くのデータを集積、解析する必要がある。

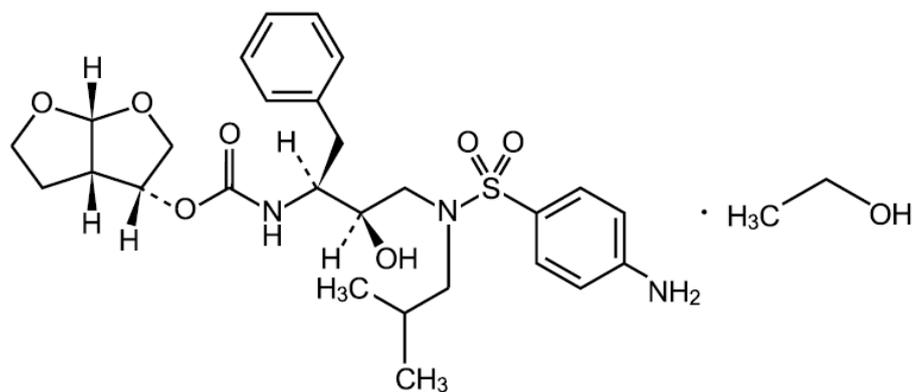


Fig.12 ダルナビルエタノール付加物の構造式

一般名 ダルナビルエタノール付加物

化学名

(3*R*,3a*S*,6a*R*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl [(1*S*,2*R*)-3-[(4-aminophenyl)sulfonyl]

(2-methylpropyl)amino}-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate mono ethanolate

(IUPAC)

分子式 $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_6O$ 分子量 593.73

第4節 小括

日本において頻用されている抗 HIV 薬の臨床効果および副作用に関する検討を行い、以下の結論を得た。

1. 腎機能障害により TDF を中止した症例は 2.7%であり、海外報告と同程度であった。
2. TDF を投与した全症例に比べ、中止した 21 例では、開始時の eGFR が有意に低かったことから、腎機能が低下している症例に TDF を投与する際は、eGFR 等を用い十分に腎機能を評価した上で薬剤選択をすることが望ましい。
3. eGFR の改善は TDF の投与期間が短いほど速やかであり、TDF 中止後も eGFR の改善を認めない症例の TDF 投与期間は、軽度改善、回復症例と比較して長かった。
4. AIDS 発症例では、AIDS の病態そのものや日和見感染症治療薬の併用によって腎機能低下を起こす可能性も考えられるため、TDF の投与には十分考慮する必要がある。
5. 1 日 1 回投与の DRV+RTV での初回治療例の HIV-1-RNA 量は、投与開始後 24 週時点において、初回治療例の 56.1%が検出限界（40 copies/mL）未満であったが、海外報告の 80%と比較すると低値を示した。
6. 1 日 1 回投与の DRV+RTV の主な副作用症状は、下痢、発疹、嘔気であった。

以上より、TDF は投与前の腎機能の評価を十分に行った上で選択すること、また、投与開始後も長期にわたる腎機能のモニタリングが重要であることが示された。特に長期投与症例では、TDF 投与中止後も腎機能の回復が認められない症例も散見されたことから、腎機能の低下傾向が認められた際は、早期に TDF を他剤へ変更する必要がある。

DRV+RTV については、1 日 1 回投与が可能であることから、患者の利便性は高い薬剤と思われる。一方、海外の臨床試験に比べ、本調査では投与開始後 24 週時点における初回治療群の検出限界未満達成率は低かった。今後、より多くのデータを集積、解析することで、長期の臨床効果および有害事象について検討する必要がある。

第2章 簡易懸濁法の適用に向けた抗 HIV 薬の安定性

第1節 緒言

厚生労働省エイズ動向委員会の平成23年第2四半期エイズ発生動向(平成23年3月28日～6月26日)では、新規 AIDS 患者の報告者数は過去最多であったことが報告されている(エイズ予防情報ネット, エイズ予防財団, <http://api-net.jfap.or.jp/index.html>)。それに伴い、AIDS 発症による重篤な状態だけでなく、HIV 脳症や進行性多巣性白質性脳症等の発症により嚥下困難もしくは経管栄養の投与が必要となり、長期療養が必要となるケースも増加傾向にある。また、抗 HIV 薬の投与開始後に偶発的な事故や合併症発症に伴い、急遽、経口投与が不可能となるケースも散見されるようになった。現在、日本で販売されている抗 HIV 薬の多くは、錠剤またはカプセル剤であるため(Table 1-1,1-2)、経管投与が必要な場合は、粉砕もしくは脱カプセルを行った上で白湯等に混合し、投与が行われてきた。粉砕法の問題点として、粉砕する際に乳鉢等に有効成分が付着するため、元の薬剤と比較すると投与量が減少することや、非臨床試験において胎児奇形が認められている薬剤を粉砕することにより調剤者等が飛散した有効成分を吸入するなどして曝露されることも懸念される^{33,34)}。また、粉砕品の長期間保存後の安定性に関するデータがない薬剤については、在宅等で長期療養を行う際に、処方を受けるための受診回数の増加もしくは介護者とその都度粉砕する必要があるが生じる。

簡易懸濁法は投与直前に錠剤もしくはカプセル剤をそのまま 55°C の温湯で懸濁、投与するため、調剤者の薬剤曝露を回避できること、長期間保存後の安定性に関するデータも不要であることが利点としてあげられる³⁵⁾(Fig. 13, 簡易懸濁法研究会, <http://kendaku.um.in.jp/index.html>)。また、簡易懸濁法は、与薬者や調剤者ばかりでなく、処方量の確実な投与という観点から患者にとっても有用な方法である。一方で 55°C の温湯に懸濁した際の有効成分の安定性については、一部薬剤では報告されているものの³⁶⁻³⁸⁾、殆どの薬剤で検討がなされていない。抗 HIV 薬の簡易懸濁法の適否については、崩壊懸濁試験およびチューブ通過性試験について報告されているが³⁹⁾(Table 7)、温湯に懸濁した際の安定性に関する検討は全く行われていない。HAART は抗 HIV 薬の正確かつ確実な服薬により持続的な抗 HIV 効果を示すため、温湯に懸濁することにより有効成分の残存率の低下を認めれば効果不良となるばかりでなく、耐性ウイルスを誘導する可能性も否定できない。

そこで、本章では崩壊懸濁試験およびチューブ通過性試験結果から簡易懸濁法の適応が

可能と評価されている薬剤の中で、現在頻用されているものについて、温湯に懸濁した際の有効成分の安定性について検討を行い、簡易懸濁法の適否について検討を行った。

簡易懸濁法実施例（倉田式経管投与法 ver.1）



簡易懸濁法実施例（倉田式経管投与法 ver.2）



Fig. 13 簡易懸濁法実施例

Table 7 抗 HIV 薬の簡易懸濁可否一覧表³⁹⁾

分類	薬剤名	剤形	適否	水				融点
				(約 55°C)		破壊→水		
				5分	10分	5分	10分	
NRTI	TDF 300mg	フィルム錠	適 1	○				114~118°C
	TDF/FTC	フィルム錠	適 2	×	×	×	○	TDF ; 上記 FTC ; 約 155°C
	ABC/3TC	フィルム錠	適 2	×	×	○		ABC ; 約 219°C 3TC ; 約 176°C
NNRTI	EFV 600mg	フィルム錠	不適	×	×	×	×	130~136°C
	EFV 200mg	フィルム錠	適 1	×	×	×	○	
	ETR 100mg	素錠	適 1	○				約 259°C
PI	FPV 700mg	フィルム錠	適 2	×	×	○		160°C
	DRV 300mg	フィルム錠	適 1	○				100~105°C
	DRV 400mg	フィルム錠	適 1	○				
INSTI	RAL 400mg	フィルム錠	不適	×	×	×	△	278.2~280°C
CCR5I	MVC 150mg	フィルム錠	適 1	○				不明

[適否] 適 1; 10 分以内に崩壊・懸濁し、8 フレンチのチューブを通過する。

適 2; 錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば 10 分以内に崩壊・懸濁し、8 フレンチのチューブを通過する。

不適; 簡易懸濁法では経管投与に適さない

[最小通過サイズ]; 通過する最小経管栄養チューブのサイズ、8, 12, 14, 16, 18 フレンチのチューブを通過させた時の通過可能な一番細いサイズ

[水(約 55°C)] ; 薬品を約 55°Cの温湯 20 mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌したときの崩壊状況

[破壊 → 水] ; 錠剤を破壊した後に、約 55°Cの温湯 20 mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌したときの崩壊状況。

○: 投与可能 ×: 投与困難 △: 時間をかければ完全崩壊しそうな状況

第2節 テノホビルジソプロキシルフェマル酸塩含有製剤の懸濁時における安定性

第1章では、現在最も頻用されている NRTI である、TDF の主な副作用である腎機能障害の発現リスクについて検討を行い、腎機能障害の発現に注意する必要があるものの、HAART を長期間継続するために選択可能な薬剤の1つであることを示した。また、DRV の使用成績に関する検討においても、バックボーン約7割の症例で TDF/FTC が選択されていた。本節では TDF および配合剤である TDF/FTC が経管投与可能か評価を行うため、温湯に懸濁した際の安定性について、高速液体クロマトグラフィー(high performance liquid chromatography, 以下 HPLC)を用いて評価した。

簡易懸濁法では1回投与分の錠剤やカプセル剤を 55℃の温湯に入れ、最長10分間自然放冷し、崩壊、懸濁させた上で、この懸濁液を経管投与する。そこで、最長10分間自然放冷後、入院患者や在宅患者に実際に投与するまでの準備、手技等の時間を考慮し、温湯を加えてから室温下で20分間放冷後の残存率について検討を行った。在宅で長期療養を行う際は、患者の家族等が電気ポット等の温湯を用いて懸濁液の調製を行うこととなる。現在市販されている電気ポットでは60、70および80℃のいずれかの温度に設定するものが多く、誤って55℃を超える高温で懸濁する可能性も考えられる。そこで、55℃に加えて60、70および80℃についても同様の検討を行うこととした。また、苛酷な条件下での安定性を把握するために、懸濁液の温度を80℃で60分間保持した際の安定性についても検討を行った。

第1項 結果

種々の温度の温湯を用いて懸濁を行い、20分間室温放冷後の TDF の残存率を Table 8 に示す。また80℃の温湯で懸濁後、60分間保存した後の残存率も示した。懸濁後20分間室温放冷した後の TDF の残存率は、いずれの温度条件下においても有意な低下を認めなかった。しかし、80℃で60分間保存した場合の残存率は、TDF 単剤では $82.2 \pm 3.34\%$ (Mean \pm S.D.) に有意な低下を認め ($p < 0.01$)、TDF とは異なる保持時間にピークを認め (Fig.14)。また、TDF/FTC 中の TDF についても、同様に $79.4 \pm 2.17\%$ へ有意な低下を認め、TDF および FTC とは異なる保持時間にピークを認めた ($p < 0.01$)。

Table 8 種々の温度の温湯で懸濁した際の TDF およびの TDF/FTC の安定性

薬剤名	懸濁後 20 分放冷後の平均残存率 (%)				80℃、60 分間 保存
	55℃	60℃	70℃	80℃	
TDF	100.7 ± 1.87	102.3 ± 2.15	102.2 ± 1.58	101.4 ± 1.98	82.2 ± 3.34**
TDF/FTC					
TDF	100.4 ± 2.46	102.5 ± 2.05	98.0 ± 2.73	102.3 ± 2.14	79.4 ± 2.17**
FTC	95.9 ± 2.10	96.7 ± 1.01	98.7 ± 2.23	99.2 ± 0.21	95.3 ± 3.20

Mean ± S.D.(n=3) ***p* < 0.01

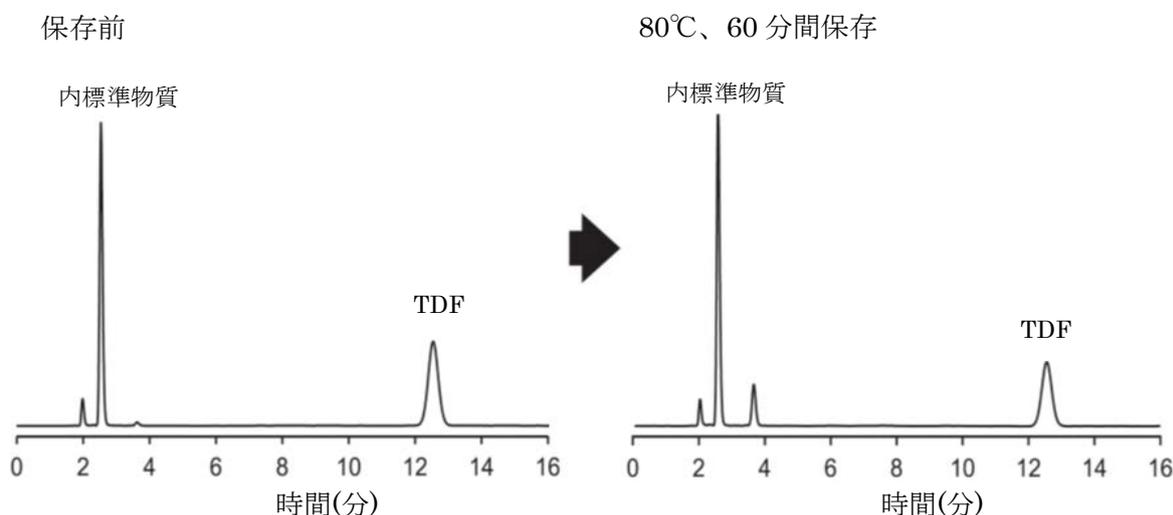


Fig. 14 TDF の HPLC クロマトグラム

第 2 項 考察

簡易懸濁法に従って 55℃の温湯を用いて崩壊、懸濁後、20 分間室温放冷しても、いずれの製剤中の TDF と FTC の残存率に有意な変化を認めなかったことから、簡易懸濁法に従って懸濁液を調製した場合の安定性を確認できた。また、60℃から 80℃において同様の検討を行った際も有効成分の残存率に低下を認めなかったことから、誤って 55℃を超えた温湯で懸濁した際も破棄、再度調製する必要がないことが確認できた。

温湯の温度を 80℃とし、同温度の温湯中で 60 分間保存した際、TDF 単剤、TDF/FTC 配合剤中の TDF 残存率は有意に低値を示し、有効成分のピーク面積の低下と共に、TDF とは異なる保持時間にピークを認めた。このピークは、標準試料にもわずかではあるが認

められたが、80℃で 20 分間室温放冷後にもピーク高さに変化が認められなかった。このことから、このピークは懸濁時に生成したものではなく、製剤中に含まれる不純物と考えられた。また、80℃の温湯で懸濁し更に同じ温度で 60 分間保存した際にのみ残存率の有意な低下および TDF と保持時間が異なるピークを認めたことから、高温下で長時間保存すると分解が進行すると考えられた。分解物と考えられるピークは、TDF の IF の長期保存試験および加速試験の項に主な分解物として記載されている、テノホビルモノエステル体ではないかと推測された⁴⁰。

第 3 節 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の熱安定性

第 2 節において、TDF および TDF/FTC の懸濁時における有効成分の安定性について検討を行い、簡易懸濁法導入の適否について評価を行った。その結果、80℃温湯で懸濁し、同じ温度の水浴中に 60 分間保存した際に、残存率の有意な低下を示し、分解物と考えられる新たなピークを認めた。本節では、TDF の懸濁時における熱安定性を詳細に評価することを目的として、TDF を加速条件下に保存し、有効成分の残存率の経時変化を追跡した。また、高温下の温湯に懸濁した際に認めた TDF の分解物と考えられるピークについて同定を行った。

第 1 項 結果

1. 70、75、80 および 90℃の温湯で懸濁後、同じ温度で保存した際の残存率の経時変化

種々の温度下における残存率の経時的な変化を Fig. 15 に示す。いずれの温度においても、経時的に残存率の低下を示し、70、75、80 および 90℃における 60 分後の残存率はそれぞれ、93.3、90.1、82.2 および 74.1%であり、残存率は懸濁温度に依存して低下した。また、いずれの温度条件下でも TDF の残存率の対数値と保存時間との間に良好な直線性が認められたことから、TDF の分解は 1 次反応速度式に従って進行することが明らかとなった。

なお、米国の添付文書に 25℃の蒸留水への TDF の溶解度は 13.4 mg/mL と記載されている⁴¹。TDF の錠剤には 1 錠あたり TDF を 300 mg 含有しており、本検討を行うにあたり、TDF を 70℃の温湯 20 mL で懸濁を行った際に、完全に溶解していることを確認した。

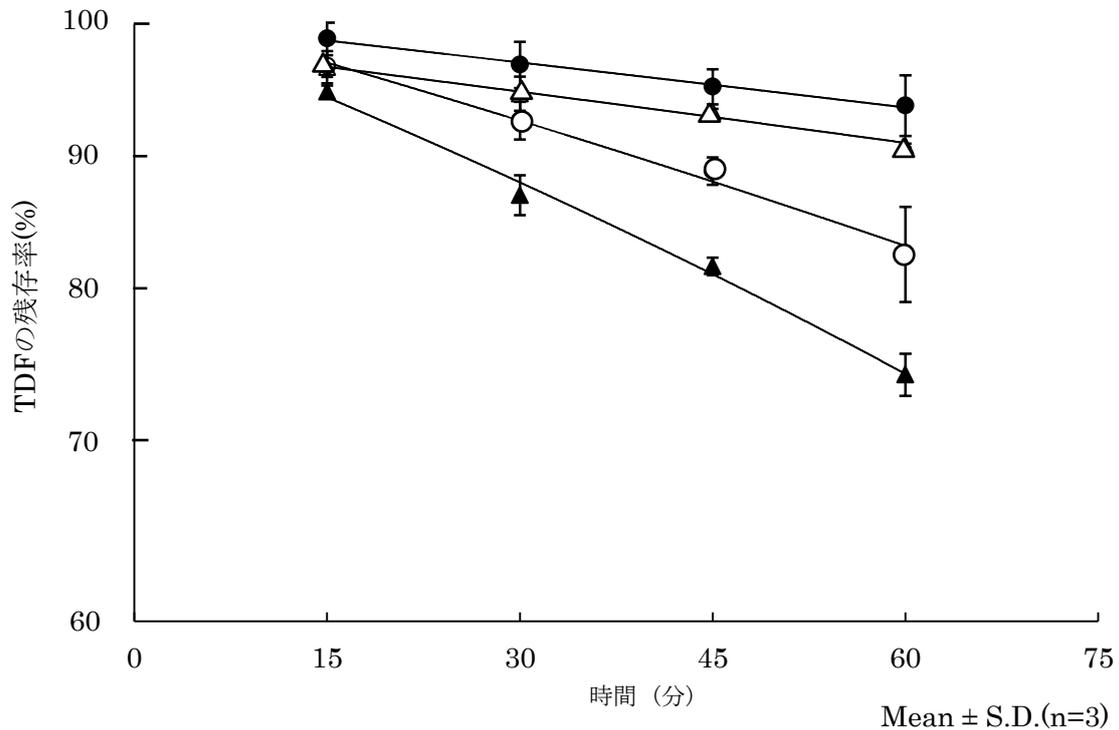


Fig. 15 種々の温度条件下で保存した場合の TDF 平均残存率の経時的変化

懸濁温度: ●, 70°C; △, 75°C; ○, 80°C; ▲, 90°C

各直線は 1 次反応速度式を適応した場合の近似直線を示す。

Fig. 15 の直線回帰式より求めた反応速度定数について (Table 9)、Arrhenius プロットを行ったところ、有意な相関を示す近似直線を得た ($p < 0.01$) (Fig. 16)。この近似式より求めた、活性化エネルギー (activation energy, 以下 E_a) は $78.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ であった。更に近似式より簡易懸濁法が適用される 55°C での 1 次反応速度定数 (k) は $3.41 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ と算出され、この反応速度定数を用いて残存率を算出したところ、60 分経過後も約 98% の残存率を有していると推定された。

Table 9 種々の懸濁温度における1次反応速度定数

温度 (°C)	1次反応速度定数 (min ⁻¹)
70	1.27×10 ⁻³
75	1.45×10 ⁻³
80	3.21×10 ⁻³
90	5.22×10 ⁻³

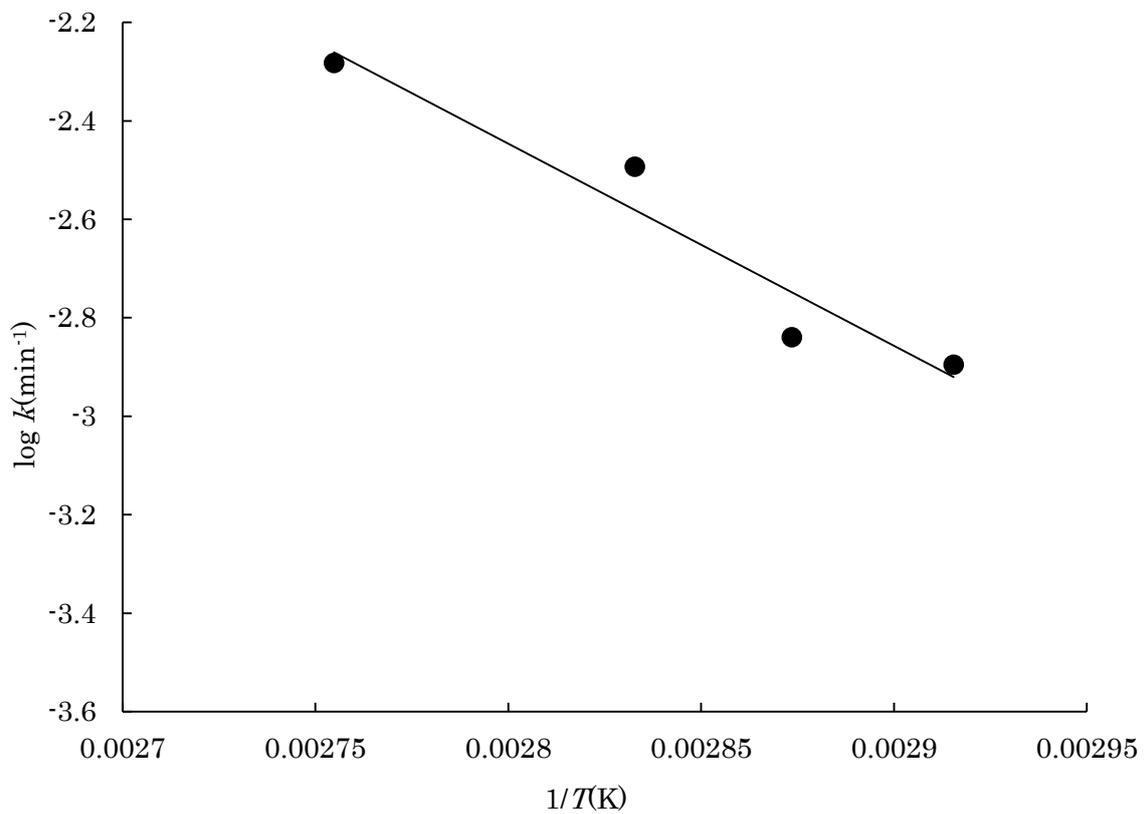


Fig. 16 TDF の分解反応のアレニウスプロット

近似式 $\log k = -4104(1/T) + 9.046$ ($R^2 = 0.9324$)

k : 1次反応速度定数 T : 絶対温度(K)

2. 分解物の同定

標準試料および 90°C で 60 分保存後の LC-MS の分析結果を示す。90°C で保存した試料のクロマトグラムでは保持時間 3.32 分に標準試料とは異なるピークが認められた (Fig. 17-1, 17-2)。溶出ピーク (3.32 分) の実測値は 404.1328 [M+1]⁺(m/z) であり、C₁₄H₂₃O₇N₅P の理論値は 404.1330 [M+1]⁺(m/z) であることから、分解物はテノヒビルモノエステル体であると同定した (Fig. 18)。

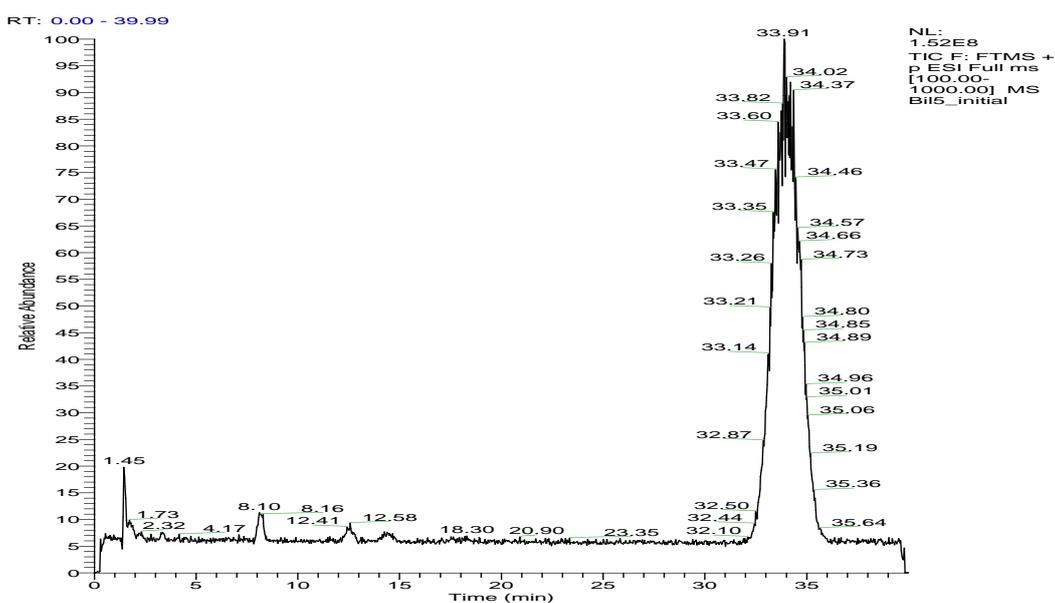


Fig. 17-1 マスクロマトグラム(標準試料)

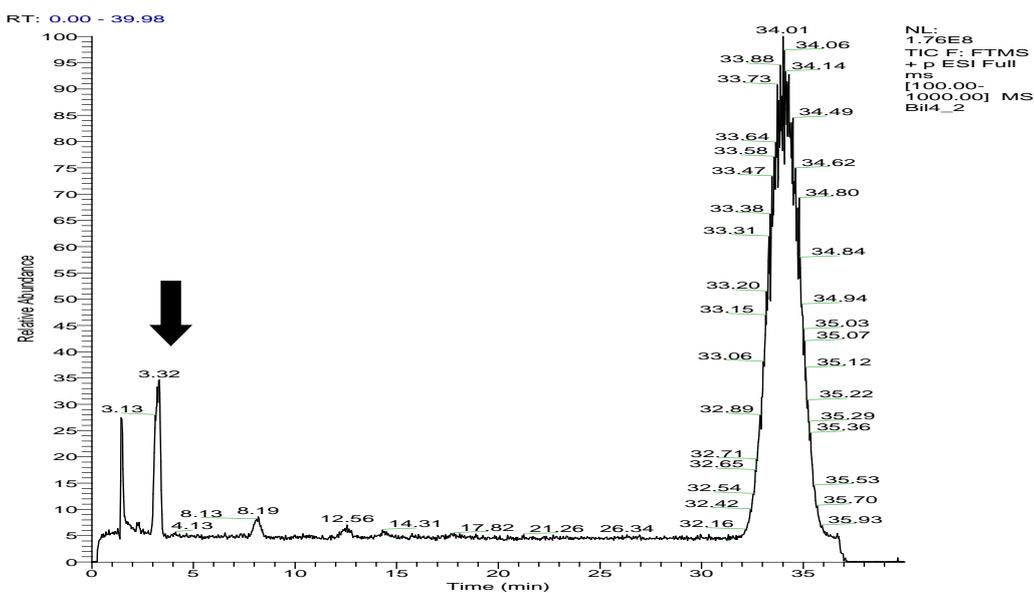


Fig. 17-2 90°C、60分保存後の試料のマスクロマトグラム

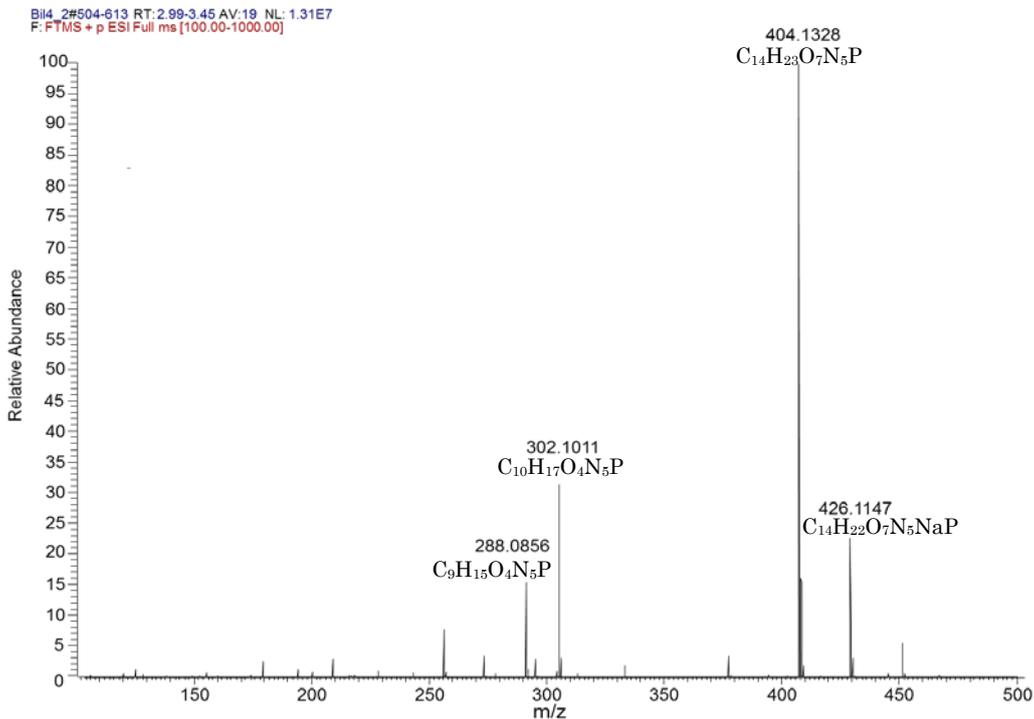


Fig. 18 溶出ピーク(3.32分)のマスペクトル

第2項 考察

TDFの分解は、1次反応で進行し、保存温度が上昇するに従って反応速度が増加した。活性化エネルギーが高値を示す場合は、反応速度に対する温度の依存が大きくなるため、簡易懸濁法に定義されている55°C以上の高温で誤って懸濁した場合にTDF含量が短時間で低下することが懸念された。アレニウスプロットより算出された E_a は $78.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ であったが、この値は薬物の分解反応で観察される $40 \sim 130 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ の範囲内であった⁴²⁻⁴⁴。アレニウスプロットより55°Cで懸濁し、その温度の温浴中で保存、放置した場合でも残存率が2%低下するのに、約1時間を要すること、また、懸濁後は速やかに投与することが望ましいが、80°Cで懸濁、同温度で放置した際も、15分後においても95%以上の残存率を有していることを考慮すると、現場で用いられている温湯の温度で懸濁した場合には含量低下がわずかであり、問題がないことを確認できた。

懸濁60分後に新たに検出された分解物ピークの精密質量からIFの長期保存試験および加速試験結果に示されているモノエステル体であると同定され、加水分解反応が起こっていることが明らかとなった(Fig. 19)。TDFは、抗HIV作用を示すアデニンヌクレオチド誘導体である、TFVの経口投与時におけるBAを向上させるために、ジエステル化された

経口プロドラッグであり、エステラーゼ等によりモノエステルに変換された上で、血中で TFV となる。モノエステル体の BA は報告されていないが、動物実験(イヌ)において TDF の BA は 37.8%であることに對し、代謝物である TFV の BA は 17.8%と低値を示すことが報告されている⁴⁵⁾。このことからモノエステル体の BA は TDF と比較して低値を示すと考えられる。

TFV の抗 HIV 効果は血中薬物濃度時間曲線下面積(area under the blood concentration-time curve, 以下 AUC)と関連することが示されており、温湯への懸濁により残存率の低下を来せば、血中濃度が低下し耐性を誘導する可能性が生じる。また、TFV は抗 HBV 作用も併せ持つことから⁴⁶⁾、HIV 合併、非合併を問わず、TFV の経口プロドラッグである TDF が HBV 治療薬として推奨されている⁴⁷⁻⁵⁰⁾。含量低下によって HIV/HBV 共感染症例において効果不良となれば HIV だけでなく HBV にも耐性を獲得する危険が生じる。

本研究で算出された活性化エネルギーは他の薬物の加水分解反応における活性化エネルギーと同程度であった。また、アレニウスプロットより高温で懸濁しても残存率が短時間で低下することはないと予測されるが、温度や懸濁から投与までの時間を守った方が良いと考えられる。臨床での簡易懸濁法を想定した場合、誤って 55℃以上の温湯で懸濁を実施することも考えられる。懸濁時の熱安定性が低下するおそれのある薬物については、加速条件下での安定性を検討し、分解速度や分解物について詳細な検討を行った上で簡易懸濁法の適否について評価する必要があることが示された。

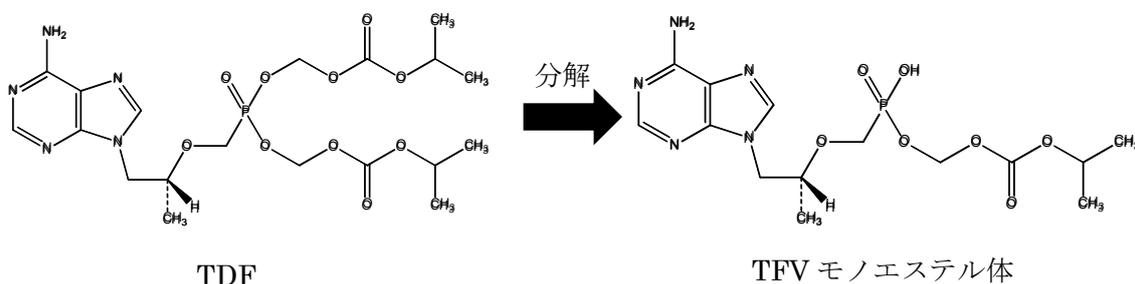


Fig. 19 TDF の分解

第 4 節 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の代替もしくは併用する薬剤の懸濁時における安定性

第 2 節および第 3 節において TDF の懸濁時および加速条件下での熱安定性について検討を行い、簡易懸濁法の導入が可能であることを確認できた。TDF は国内外の主要なガイドラインにおいて第 1 選択薬として推奨されており、第 1 章において腎機能障害の発現頻度は海外報告と比較しても相違を認めなかった。しかし、腎機能障害を来している症例もしくは TDF を導入することにより腎機能障害が発現するリスクが高い場合は他の代替薬が考慮される。DHHS ガイドラインでは TDF/FTC のみが推奨薬とされているが、日本では ABC/3TC も併せて推奨薬とされている。これは、序章でも述べているように、ABC 投与時に問題となる副作用の一つである、過敏症の発現頻度が日本人において低いとされているためである。そこで、本節では TDF の代替薬である ABC/3TC の温湯へ懸濁した際の安定性について検討を行うこととした。また、バックボーンである TDF/FTC および ABC/3TC と併用するキードラッグの中でも、ガイドラインで初回治療の推奨薬とされており、崩壊懸濁試験およびチューブ通過性試験で簡易懸濁法に適すると報告されている EFV および DRV についても同様の検討を行った。

更に、簡易懸濁法を適用する際は、複数の薬剤を同時に懸濁、投与することも考えられるが、これらを同時に崩壊、懸濁させた際に配合変化を来たす可能性が考えられる⁵¹⁾。このことから、複数の薬剤を同時に懸濁した際の有効成分の安定性についても検討を行った。

第 1 項 結果

1. TDF の代替もしくは併用する薬剤の懸濁時における安定性

第 2 節と同様の条件で懸濁後、20 分間室温で放冷後および 80℃で 60 分間保存した場合の TDF 代替薬および EFV、DRV の残存率を Table 10 に示す。懸濁後 20 分間室温放冷した試料については、いずれの温度条件下においても、残存率に有意な低下を認めなかった。

Table 10 TDF/FTC 代替薬およびキードラッグの安定性

薬剤名	懸濁後 20 分放冷後の残存率 (%)				80°C、60 分間 保存
	55°C	60°C	70°C	80°C	
ABC/3TC					
ABC	99.8 ± 1.34	100.0 ± 0.61	99.6 ± 0.62	99.9 ± 0.72	100.0 ± 0.38
3TC	98.9 ± 1.03	99.8 ± 0.53	100.1 ± 1.12	99.3 ± 1.26	101.4 ± 1.26
EFV	101.5 ± 0.66	102.3 ± 1.01	101.0 ± 1.83	100.9 ± 0.67	100.4 ± 0.96
DRV	99.9 ± 1.08	100.3 ± 0.61	98.8 ± 1.39	100.1 ± 0.85	101.3 ± 1.73

Mean ± S.D.(n=3)

2. 複数薬剤同時懸濁時の安定性

第 2 節と同様の条件で、バックボーンとキードラッグを同時に懸濁し、20 分間室温で放冷した場合および 80°C、60 分間保存した場合の抗 HIV 薬の残存率を Table 11 に示す。懸濁後室温で 20 分間放冷した場合については、いずれの薬剤の組み合わせにおいても、残存率に有意な低下を認めなかった。しかし、80°C の温湯で懸濁後、60 分間保存した場合の TDF の残存率は 91.9 ± 0.55 % (Mean ± S.D.) と有意に低下し ($p < 0.01$)、HPLC のクロマトグラムにおいて、TDF とは異なる保持時間にピークを認めた。

Table 11 バックボーンとキードラッグを同時に懸濁した場合の薬物の安定性

薬剤名	懸濁後 20 分放冷後の残存率 (%)				80°C、60 分間 保存
	55°C	60°C	70°C	80°C	
TDF/FTC, EFV 同時懸濁					
TDF	104.5 ± 2.63	103.8 ± 2.61	103.4 ± 0.93	104.0 ± 1.04	91.9 ± 0.55**
FTC	102.9 ± 2.07	100.9 ± 2.58	104.6 ± 1.03	105.1 ± 0.85	106.3 ± 1.72
EFV	99.6 ± 0.81	99.6 ± 0.81	98.4 ± 0.95	98.0 ± 0.14	99.2 ± 0.22
ABC/3TC, EFV 同時懸濁					
ABC	99.5 ± 0.51	99.2 ± 0.87	99.5 ± 0.09	97.9 ± 0.99	98.7 ± 0.79
3TC	99.2 ± 2.95	99.8 ± 0.74	101.1 ± 0.28	97.9 ± 0.62	99.9 ± 1.14
EFV	100.4 ± 1.21	98.7 ± 1.02	98.3 ± 0.84	99.9 ± 1.65	97.1 ± 0.56

Mean ± S.D.(n=3) ** $p < 0.01$

第2項 考察

第2節のTDFおよびTDF/FTC配合剤と同様の検討を代替の薬剤である、ABC/3TC合剤で行ったところ、薬剤の残存率に有意な変化を認めなかった。このことから、TDF含有製剤を経管から投与している症例で、腎機能障害等の要因で使用が難しくなった場合も含量低下を危惧することなくABC/3TC合剤の簡易懸濁法による投与への変更を考慮することが可能となった。

現在キードラッグで経管投与可能な薬剤にLPV/RTVの内用液があるが、難溶性であるため、添加剤としてエタノールを含有しており、アルコールに対し過敏症を有する症例には使用できない。また、下痢、嘔気等の消化器症状を高頻度に呈するため忍容性が低い⁵²⁾。本検討結果は、嚥下困難患者に対するキードラッグの選択肢を広げる可能性を示唆するものである。また、複数薬剤同時懸濁における残存率の検討では、ABC/3TCとEFVを同時懸濁した場合は、いずれの薬剤も残存率の低下を認めなかった。また80℃、60分間保持する条件下において、TDF/FTCとEFVを同時懸濁した際のTDFの残存率の有意な低下は、TDF/FTC懸濁時の残存率の低下よりも少なく、EFVを同時に懸濁してもTDF/FTCの安定性の低下を来さないことが確認できた。

抗HIV薬は薬価が高く、薬剤のロスによる経済的な負担が大きい。今後、在宅等での投与症例が増加することも考えられることから、様々な懸濁温度条件下での検討結果は、簡易懸濁法の安全性を担保する有用な情報となると考える。嚥下困難な症例に対し、長期間にわたり正確かつ確実な投与を行う上で、抗HIV薬の簡易懸濁法による投与が可能であることは、粉碎法と比較して投与量の誤差が少なく、催奇形性を有する薬剤の曝露から、調剤者や投薬する介護者を守ることができるため、有用性が高いと考えられる。本検討結果から対象薬剤について、簡易懸濁法に定義されている条件下で懸濁および投与を行っても有効成分の投与量を確保できることが示された。

第5節 小括

抗 HIV 薬の懸濁時における安定性を検討した結果、以下の結論を得た。

1. TDF、TDF/FTC とともに、簡易懸濁法の条件で用いる 55°C および 80°C までの種々の温湯を用いて崩壊、懸濁後、室温で 20 分間放冷しても、いずれの薬剤の残存率にも有意な低下を認めなかったことから、これらの薬剤に簡易懸濁法を適用できることが確認できた。
2. TDF、TDF/FTC の懸濁液を 80°C で長時間保存すると、TDF の残存率が有意に低下した。
3. TDF の残存率は保存温度に依存して低下した。また、TDF の加水分解反応は、1 次反応速度式に従って進行し、 E_a は $78.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ と他の薬物の加水分解反応の E_a と同程度であった。
4. 90°C で 60 分間保存した試料のクロマトグラムで認められた分解物の MS スペクトルから、組成は $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}_5\text{P}$ であり、テノホビルモノエステル体と確認できた。
5. TDF/FTC の代替薬である ABC/3TC およびベースドラッグと併用するキードラッグで頻用されている EFV および DRV について、種々の温度条件下で懸濁を行っても有効成分の安定性に問題はないことが示された。
6. TDF/FTC もしくは ABC/3TC と EFV を同時に懸濁しても、有効成分の残存率に有意な低下を認めなかったことから、これらの薬剤間で配合変化が起こらないことが示唆された。

第3章 粉砕法と簡易懸濁法による抗 HIV 薬投与の場合の体内動態比較

第1節 緒言

第2章では簡易懸濁法の適否の基準となる崩壊懸濁試験およびチューブ通過性試験をクリアしている薬剤を対象として、懸濁時の安定性について検討を行った。検討を行ったいずれの薬剤についても、簡易懸濁法に設定されている条件下において、有効成分の有意な低下を認めなかったことから、懸濁時の安定性について確認することができた。本章では、医療センターにおいて、「抗 HIV 薬の粉砕法と簡易懸濁法の体内動態に関する比較臨床研究」について文書を用いて説明を行い、同意が得られた2症例について、該当する抗 HIV 薬を粉砕法から簡易懸濁法へ投与方法の変更を行い、それぞれの体内動態について比較検討を行った。

第2節 症例 1

第1項 症例

患者；日本人 60歳代 男性

疾患名；HIV 感染症、蘇生後脳症

第2項 血中濃度測定までの経過

X年9月に医療センター以外の医療機関にて HIV 抗体検査を受け、HIV 陽性が判明し、紹介受診となった。初診時の CD4 数は 150 cells/mm³、HIV-1-RNA 量は 184,000 copies/mL であった。日和見感染症の検索が行われたが異常を認めず、CD4 数も低値であったことから、早期に HAART 導入が望ましいと判断され、X年10月より、ABC/3TC と DRV+RTV にて HAART 開始となった。HAART 導入2か月後である X年12月には CD4 数は 246 cells/mm³ まで上昇を認め、HIV-1-RNA 量についても 1,360 copies/mL まで減少し、良好な抗 HIV 効果が得られ、服薬アドヒアランスも保たれていた。その後、HAART 開始後である X+1年1月に自傷行為があり、心停止状態となった。蘇生処置により心拍再開するも、意識は回復せず蘇生後脳症との診断となり、人工呼吸器管理下で療養することとなった。HAART については、心肺停止直後より ABC/3TC および DRV は粉砕、RTV は内用液剤に変更し、経鼻チューブより投与することとなった。また、痙攣発作の予防のためバルプロ酸ナトリウムの投与も開始となった。X+1年2月には胃瘻が造設され、胃瘻チューブか

ら粉碎した抗 HIV 薬を投与することとなった。その後、長期療養可能な施設への転院が考慮されるようになり、HAART レジメンの簡便化についても検討がなされ、X+1 年 5 月に TDF/FTC+EFV に再度処方の変更された。X+2 年 3 月、HIV-1-RNA 量が 12 週間以上検出限界未満 (< 40 copies/mL) でコントロールされていたため、代諾人に文書を用いて説明を行い、同意が得られたため、本試験に参加することとなった。

X+2 年 4 月、粉碎法による投与時の TFV と EFV の血中濃度推移を確認するため、投与前、投与後 2、4、12 および 24 時間後の血中濃度測定を施行した。EFV 投与後 12 時間値が DHHS ガイドラインに記載されている目標濃度である、1,000 ng/mL をクリアしていることを確認し、X+2 年 7 月に投与方法を簡易懸濁法に変更した。変更 2 日後に発熱を認め、カテーテル尿より大腸菌が検出されたため、セファチアム塩酸塩の点滴静注を開始した。投与 7 日目に解熱し、投与 9 日目に投与終了となった。その後、変更 22 日目に簡易懸濁法による投与時の TFV と EFV の血中濃度推移を確認するため、粉碎法による投与時と同じ時間の血中濃度測定を施行した。

第 3 項 結果

粉碎法および簡易懸濁法に変更後の血中濃度測定日の主な検査値を Table 12 に示す。いずれの測定日においてもグレード 2 以上の検査値異常は認めず、HIV-1-RNA 量については変更後 12 週まで検出限界未満を維持できていた。

Table 12 粉砕法および簡易懸濁法に変更後の血中濃度測定日の主な臨床検査値

検査項目	投与方法			医療センター 基準値
	粉砕法	簡易懸濁法	簡易懸濁法に 変更後 12 週	
CD4 数 (cells/mm ³)	340	513	578	—
HIV-1-RNA 量 (copies/mL)	< 40	< 40	< 40	< 40
AST(U/L)	15	34	13	13–33
ALT(U/L)	17	33	16	8–42
SCr(mg/dL)	0.31	0.43	0.35	0.6 – 1.1
eGFR(mL/min)	210	146	183	—
BUN(mg/dL)	9	18	13	8–22
Alb(g/dL)	2.5	2.7	2.0	4–5

粉砕法および簡易懸濁法による投与時の薬物動態パラメータおよび血中濃度の推移を示す。粉砕法投与時の TFV のトラフ値および AUC_{0→24} はそれぞれ 123 ng/mL、4,275 ng·hr/mL であり、簡易懸濁法投与に変更後はそれぞれ 210 ng/mL、7,740 ng·hr/mL であった(Fig. 20, Table 13)。また、粉砕法投与時の EFV 投与後 12 時間値および AUC_{0→24} はそれぞれ 1,513 ng/mL、55,611 ng·hr/mL であり、簡易懸濁法投与に変更後はそれぞれ 1,959 ng/mL、72,720 ng·hr/mL であった(Fig. 21, Table 14)。

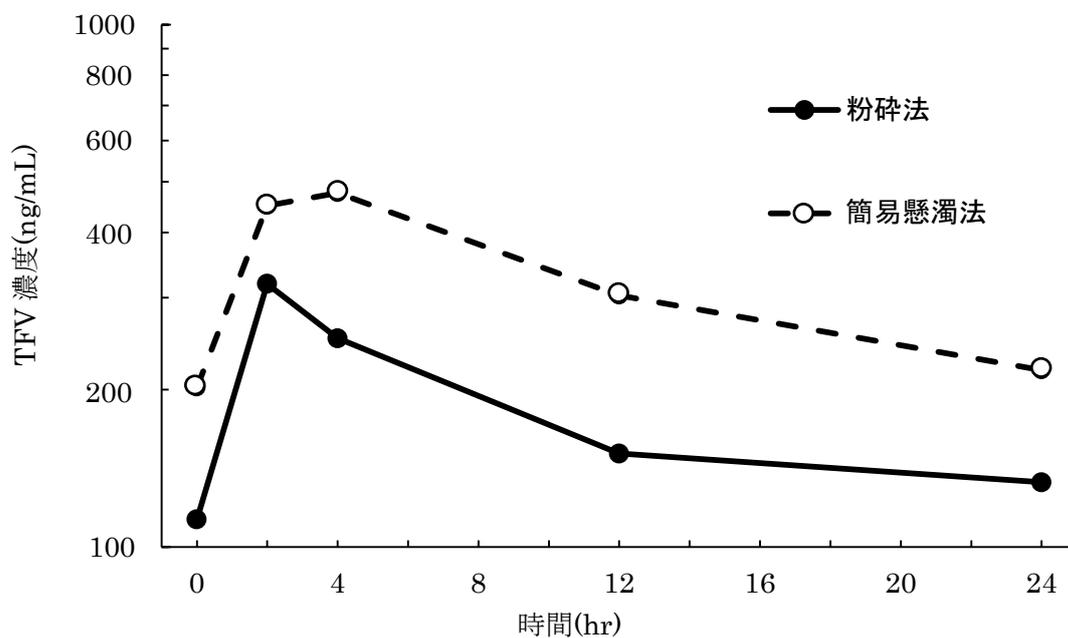


Fig. 20 粉碎法および簡易懸濁法による投与時のTFV血中濃度推移

Table 13 投与方法間の薬物動態パラメータの比較 (TFV)

パラメータ	粉碎法	簡易懸濁法	IF (反復投与時)
C_{trough} (ng/mL)	123	210	—
C_{max} (ng/mL)	319	450	326
T_{max} (hr)	2	4	2.3
$T_{1/2}$ (hr)	28.7	25.3	—
$AUC_{0 \rightarrow 24}$ (ng·hr/mL)	4,275	7,740	3,020

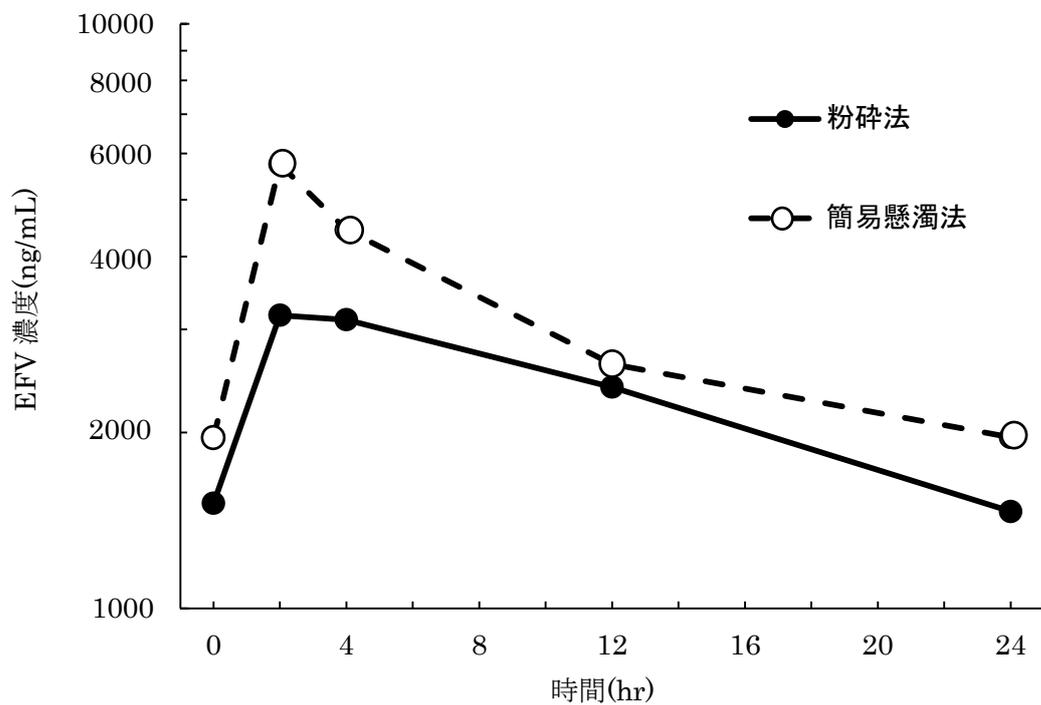


Fig. 21 粉碎法および簡易懸濁法による投与時の EFV 血中濃度推移

Table 14 投与方法間の薬物動態パラメータの比較 (EFV)

パラメータ	粉碎法	簡易懸濁法	IF (反復投与時)
C_{12hr} (ng/mL)	1,513	1,959	—
C_{max} (ng/mL)	3,174	5,751	4,069
T_{max} (hr)	2	2	—
$T_{1/2}$ (hr)	17.0	26.6	—
$AUC_{0 \rightarrow 24}$ (ng·hr/mL)	55,611	72,720	58,044

第3節 症例2

第1項 症例

患者；日本人 40歳代 男性

疾患名；HIV感染症、ニューモシテイス肺炎(pneumocystis pneumonia, 以下PCP)、
進行性多巣性白質脳症、てんかん、難治性食道炎

第2項 血中濃度測定までの経過

Y年3月、医療センター以外の医療機関にてPCPと診断。HIV感染症が疑われ抗体を検査したところ、HIV陽性が判明した。PCPおよびHIV感染症治療のため、医療センターに転院となった。転院時、CD4数は30 cells/mm³、HIV-1-RNA量は1,710,000 copies/mLであった。PCPについては、スルファメトキサゾール/トリメトプリム(sulfamethoxazole/trimethoprim, 以下ST)合剤で21日間の治療を行った。また、PCP以外の日和見感染症の検索を行ったところ、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus, 以下CMV)抗原が陽性を示し、食道炎を認めたため、ガンシクロビルの点滴静注にて15日間の治療を行った。その後、Y年4月よりTDF/FTCとLPV/RTVにてHAART開始となった。軽度の認知機能の低下を認めていたものの、意思疎通はでき、薬剤の服薬は可能であった。HAART開始後51日目であるY年5月、特に誘因なく、全身性のけいれん発作を発現した。フェニトインおよびジアゼパムの静脈投与にて痙攣発作は消失したが、脳症は増悪し、覚醒はしているものの、意思疎通が不可能となった。抗てんかん薬については、抗HIV薬と薬物間相互作用が生じるが、再発を予防する必要があるため、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウムの血中濃度モニタリングを行いながら投与量を調節し投与することとなった。HAARTについては、TDF/FTCは錠剤を粉砕法にて、LPV/RTVは内用液剤をそのまま経鼻チューブより投与することとなった。その後、紹介元と医療センターを行き来し、Y+2年10月に胃瘻が造設され、胃瘻チューブからの投与に変更になった。Y+4年1月にHIV-1-RNA量が12週間以上検出限界未満(<40 copies/mL)でコントロールされていたため、代諾人に文書を用いて説明を行い、同意が得られたため、本試験に参加することとなった。

Y+4年2月、粉砕法による投与時のTFVの血中濃度推移確認のため、投与直前、投与後2、4、12および24時間後の血中濃度測定を施行した。その後、Y+4年4月に投与方法を簡易懸濁法に変更し、変更後25日目に簡易懸濁法による投与時の血中濃度測定を粉

砕法による投与時と同じ時間に施行した。

第3項 結果

砕法および簡易懸濁法による投与時の TFV 血中濃度測定日の主な検査値を Table 15 に示す。いずれの測定日においてもグレード 2 以上の検査値異常は認めず、HIV-1-RNA 量については変更後 12 週まで検出限界未満を維持できていた。痙攣予防のための、併用薬であるフェニトインおよびバルプロ酸ナトリウムのトラフ値については、簡易懸濁法投与時は若干高値を示したものの、大きな相違は認めなかった。

Table 15 砕法および簡易懸濁法に変更後の血中濃度測定日の主な臨床検査値

検査項目	投与方法			医療センター 基準値
	砕法	簡易懸濁法	簡易懸濁法に 変更後 12 週	
CD4 数 (cells/mm ³)	798	790	1,028	—
HIV-1-RNA 量 (copies/mL)	< 40	< 40	< 40	< 40
AST(U/L)	34	38	43	13–33
ALT(U/L)	28	28	37	8–42
SCr(mg/dL)	0.35	0.44	0.43	0.6–1.1
eGFR(mL/min)	184	157	160	—
BUN(mg/dL)	4	5	4	8–22
ALB(g/dL)	3.7	3.7	4.0	4–5
フェニトイン トラフ値(μg/mL)	19.5	23.2	22.1	10–20
バルプロ酸ナトリウム トラフ値(μg/mL)	54	57	67	50–100

砕法および簡易懸濁法による TDF 投与時の血中濃度推移および薬物動態パラメータについて Fig. 22 および Table 16 に示す。砕法投与時の TFV のトラフ値および AUC_{0→24} はそれぞれ 65 ng/mL、3,003 ng·hr/mL であり、簡易懸濁法に投与方法を変更後はそれぞれ 57 ng/mL、2,705 ng·hr/mL であった。

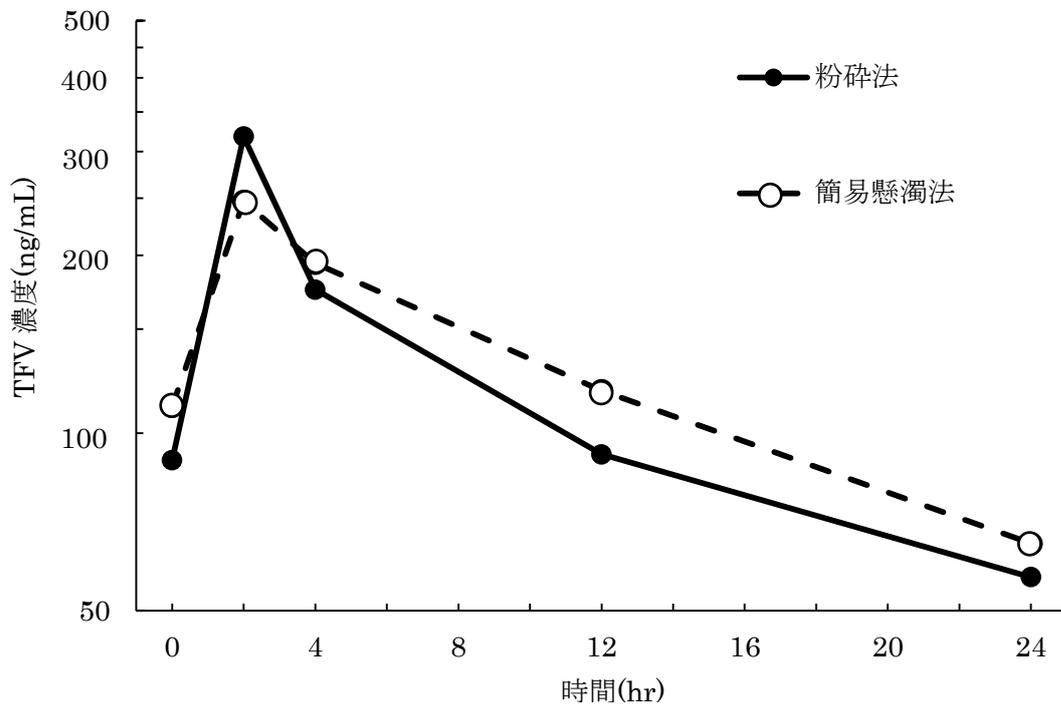


Fig. 22 粉碎法および簡易懸濁法による投与時の TFV 血中濃度推移

Table 16 投与方法間の薬物動態パラメータの比較 (TFV)

パラメータ	粉碎法	簡易懸濁法	IF (反復投与時)
C_{trough} (ng/mL)	65	57	—
C_{max} (ng/mL)	318	247	326
T_{max} (hr)	2	2	2.3
$T_{1/2}$ (hr)	17.4	13.9	—
$AUC_{0 \rightarrow 24}$ (ng·hr/mL)	3,003	2,705	3,020

第4節 考察

TFVについて、症例2では簡易懸濁法に変更後、若干低値を示したものの、インタビューフォームに記載されているパラメータと比較しても大きく乖離したのではなく、臨床問題となるような低下ではないと考えられた。症例1のTFVについては、粉碎法投与時においてAUCが添付文書に記載されている値と比較して40%程度高値を示しており、簡易懸濁法に変更後、更に高値を示した。この要因として簡易懸濁法変更後の血中濃度測定を行う前に、尿路感染症を起こしセフォチアム投与を行っていたことが考えられる。尿路感染自体によるものかセフォチアムによる薬剤性かは不明であるが、SCrを用いて算出されるeGFR値の低下を認めていることから、腎機能低下によるTFVのクリアランスの低下が考えられた。また、今回の検討ではSCrから算出したeGFRを腎機能の指標として用いたが、SCrは長期臥床等による筋肉量の低下に伴い低値を示すため、真の腎機能が反映されずGFRを過大評価している可能性が考えられた。このような症例については今後、SCrに代わる指標として、HIV感染者における早期腎障害の指標として有用であると報告されているシスタチンCの活用も考慮する必要がある^{53,54)}。また、EFVについても簡易懸濁法による投与に変更後に血中濃度の上昇を認めたが、AST、ALTが上昇していることからTFVと同様、尿路感染もしくはセフォチアム投与により肝機能の低下を来し、血中濃度が上昇した可能性が考えられる。

EFVの特徴的な副作用としてめまい、ふらつき等を主訴とする中枢性の副作用を高頻度に認める。DHHSガイドラインに記載されている、EFVの目標濃度の根拠となっている報告では、投与14時間後の最適な濃度範囲は1,000~4,000 ng/mLとされている¹¹⁾。本症例ではいずれの投与方法においてもこの範囲内であったことから、EFVの投与方法を変更しても、血中濃度からみた有効性および安全性について問題がないことが確認できた。しかし、EFVはCYP3A4の誘導作用を有しており、他剤においてCYP3A4の誘導作用は血中濃度に相関するとの報告がなされていることから⁵⁵⁾、CYP3A4を基質とする薬剤を併用する際は、併用する薬剤についてもモニタリングを行う必要があると考えられた。

本検討は2症例での検討であるため、症例の集積が必要であるが、少なくともいずれの症例においても、粉碎法から簡易懸濁法に投与方法を変更後、問題となるような血中濃度の低下を認めなかった。また、簡易懸濁法に変更後12週間経過後においても血中HIV-1-RNA量は検出限界未満を維持していたことから、抗HIV効果に影響を来さないことが示された。

第5節 小括

粉碎法と簡易懸濁法で抗 HIV 薬を投与した場合の体内動態を比較した結果、以下の結論を得た。

1. 症例 1 では TFV、EFV の薬物動態パラメータは粉碎法による投与時と比較して、簡易懸濁法に変更後に上昇を認めた。要因として、血中濃度測定を行う前に尿路感染症を起こしていたこと、臨床検査値から基準値の範囲内ではあるが、肝および腎機能が低下したことによると考えられた。EFV 血中濃度は、いずれの投与方法においても DHHS ガイドラインの目標濃度の範囲内であったことから、投与方法の変更に伴う EFV の有効性および安全性を確認できた。
2. 症例 2 において、TFV の血中濃度の推移は簡易懸濁法に変更後、若干低値を示したものの、IF に記載されているパラメータと比較しても大きく乖離したのではなく、臨床上問題となるような低下を認めなかった。
3. 検討した症例において簡易懸濁法に変更 12 週間経過後において血中 HIV-1-RNA 量は検出限界未満を維持していた。

以上より、TDF および EFV を粉碎法から簡易懸濁法に変更しても、問題となるような血中濃度の低下を認めず、IF に記載されているパラメータと比較しても大きく乖離したものではなかった。本検討は少ない症例での検討であったため、引き続き症例の集積を行っていく必要があるが、本結果は抗 HIV 薬の簡易懸濁法の確立にむけた第一歩を示すものである。

第4章 抗 HIV 薬の剤形変更が溶出特性と薬物動態に与える影響

第1節 緒言

HAART 確立以前は、持続的な HIV 抑制は不可能であったため、低下した免疫能の再構築はできなかったが、日本では 1997 年に初めての PI である IDV (Table 1-2) の登場により、持続的な HIV 抑制が可能となり予後は激変した。しかし、HAART 確立当初は抗 HIV 作用に対してのみ重点が置かれていたため、忍容性が低く、服薬負担軽減のための製剤的な工夫等を行われていなかった。そのため、強い自覚症状を伴う副作用を高頻度に認めたため、長期に服薬アドヒアランスを維持することは非常に困難であった。その後、様々な新薬が開発、発売され、近年では長期服薬を見据えて服薬アドヒアランス、抗 HIV 効果に重点が置かれた開発が行われている。また、患者の負担軽減を目的として、既存の薬剤についても製剤的な変更が行われている。

本章では、現在でも頻用されており、服薬環境の改善を目的として最近剤形変更がなされた、RTV および EFV について、製剤特性および臨床投与時の観点からの有効性、安全性について比較検討を行った。

第2節 リトナビル製剤の剤形間の溶出挙動およびダルナビルエタノール付加物併用時の薬物動態に関する比較検討

HAART 確立当初の PI は血中からの消失半減期が短く、1 日複数回の服薬が必須であった。日本において 1997 年に承認された PI である RTV も 1 日 2 回の食後服薬が必要であり、副作用として強い嘔吐、下痢等の消化器症状を高頻度に認めた。RTV を含む PI の主な代謝経路はいずれも CYP3A4 を介するが、RTV は CYP3A4 の基質であることに加え、強力な CYP3A4 阻害作用を併せ持つ。そこで近年では、その強力な CYP3A4 阻害作用を利用して、他の PI に低用量の RTV を併用することにより、他の PI の絶対的 BA を増加させるブースターとして頻用されている。DHHS ガイドラインにおける PI の推奨薬剤はいずれも RTV によるブースト PI である。

ところで、RTV は発売当初、硬カプセル剤として承認された。しかし、RTV には結晶多形が存在し、上市後に最安定形が出現し、溶出性が規格以下に低下したため販売中止となった⁵⁶⁾。そのため急遽、内服液剤として製剤化され、承認された。しかしながら、添加剤に大量のエタノールを含むため服用感が非常に悪く、また、温度変化により結晶が析出

するため、20°Cから 25°Cの条件下で保管する必要があった。その後も剤形変更が検討され、1999年にソフトゼラチンカプセル (soft gelatin capsule, 以下 SGC) が承認された。この SGC も高温になるとカプセルが溶融し、カプセル内に充填されている内容物が漏れ出すため冷所保存が必要であり、携帯に不向きであった。また、添加剤としてヒマシ油やオレイン酸が含まれていたため、添加剤由来の下痢症状の発現が認められていた⁵⁷⁾。このような保管条件の改善および副作用の低減を目的として、2011年3月に RTV の錠剤(tablet, 以下 Tab)が承認された。Tab は、RTV を高分子/界面活性剤マトリックスに溶解し、これを冷却して固溶体とし、マトリックス中の RTV を非晶質とすることで、溶解性の低下が起こらないように製剤的な工夫がされている^{58, 59)}。

しかし、製剤的な工夫による剤形変更により、薬剤の溶出挙動に変化を来す可能性が考えられる。そこで本研究では、剤形間の溶出挙動について比較検討を行うこととした。また、併用する PI の血中濃度は RTV 濃度と相関することが示されており⁶⁰⁾、剤形変更に伴い RTV の薬物動態に変化を来せば、併用する PI の薬物動態も変化を来す可能性が考えられる。しかし、現在汎用されている RTV でブーストされた PI の薬物動態に関する報告の多くは、SGC を用いたものである。このことから、剤形変更に伴う RTV および併用する PI の血中濃度についても比較検討を行うこととした。

第 1 項 結果

1. 溶出挙動に関する比較検討

第十六改正日本薬局方(以下 日局 16)の溶出試験第 1 液、第 2 液を用いた際の、SGC および Tab の 2 時間後までの溶出率の推移を Fig. 23 に示す。溶出試験第 1 液を用いた際の、0.25 時間後の溶出率の平均値は、SGC では 65.7%、Tab では 16.1%であり、以後 1 時間後までは Tab からの RTV の溶出率は SGC と比較して有意に低値を示した($p<0.01$)。

溶出試験第 2 液を用いた際の、0.25 時間後の溶出率の平均値は、SGC では 49.2%、Tab では 10.5%であり、以後 2 時間後までの Tab からの RTV の溶出率は SGC と比較して有意に低値を示した($p<0.05$)。また、溶出率はいずれの製剤も溶出試験第 1 液と比較して、第 2 液において低値を示した。溶出率の変動は、第 1 液では Tab の方が小さい傾向を示した。溶出液間の溶出率の変動については第 1 液と比較して第 2 液の方が大きい傾向を示した。

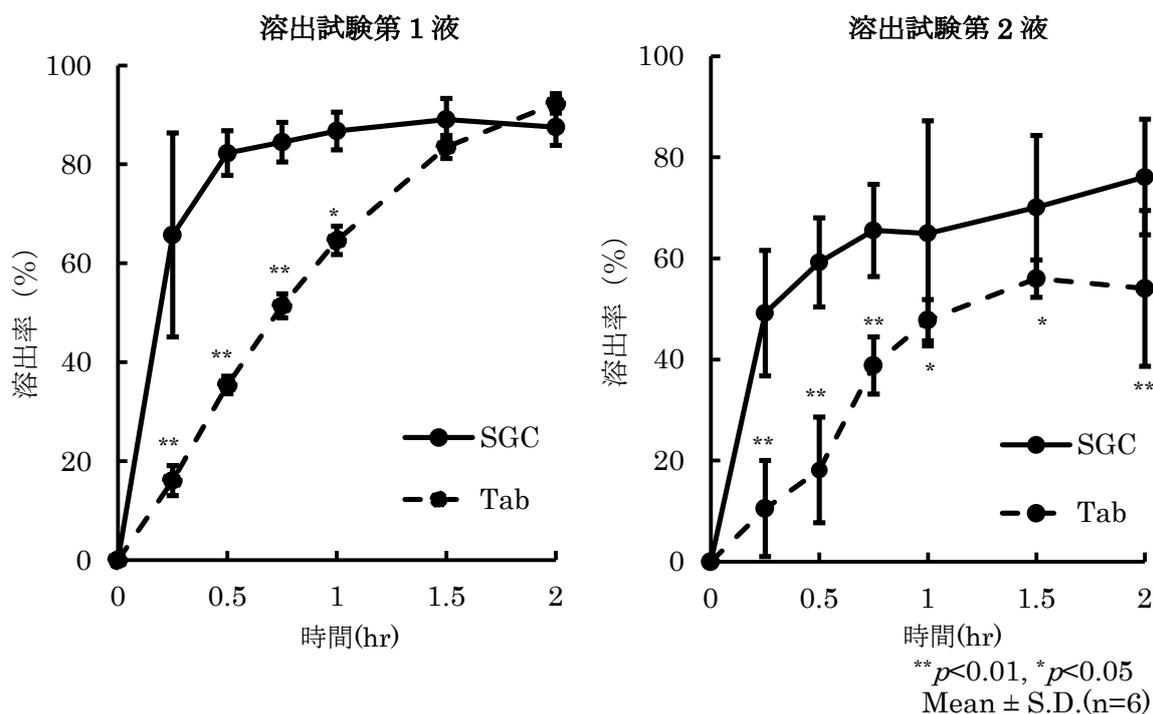


Fig. 23 RTV のカプセル剤と錠剤の溶出曲線

2. 剤形間のトラフ値の比較

対象症例は11例で、全症例男性であった。平均年齢は 40.2 ± 7.2 歳であり、併用していたNRTIはTDF/FTC 8例、ABC/3TC 3例であった。RTVのSGC服薬時およびTabに変更後のトラフ値はそれぞれ $0.07 \pm 0.07 \mu\text{g/mL}$ および $0.07 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$ であり有意差を認めなかった ($p=0.429$)。

併用PIのDRVのSGC服薬時およびTabに変更後のトラフ値の平均はそれぞれ $2.59 \pm 1.95 \mu\text{g/mL}$ および $1.88 \pm 1.39 \mu\text{g/mL}$ であり、Tabにおいて有意に低値を示した ($p < 0.05$)。また、変動についてはTabにおいて小さい傾向が見られた (Fig. 24)。

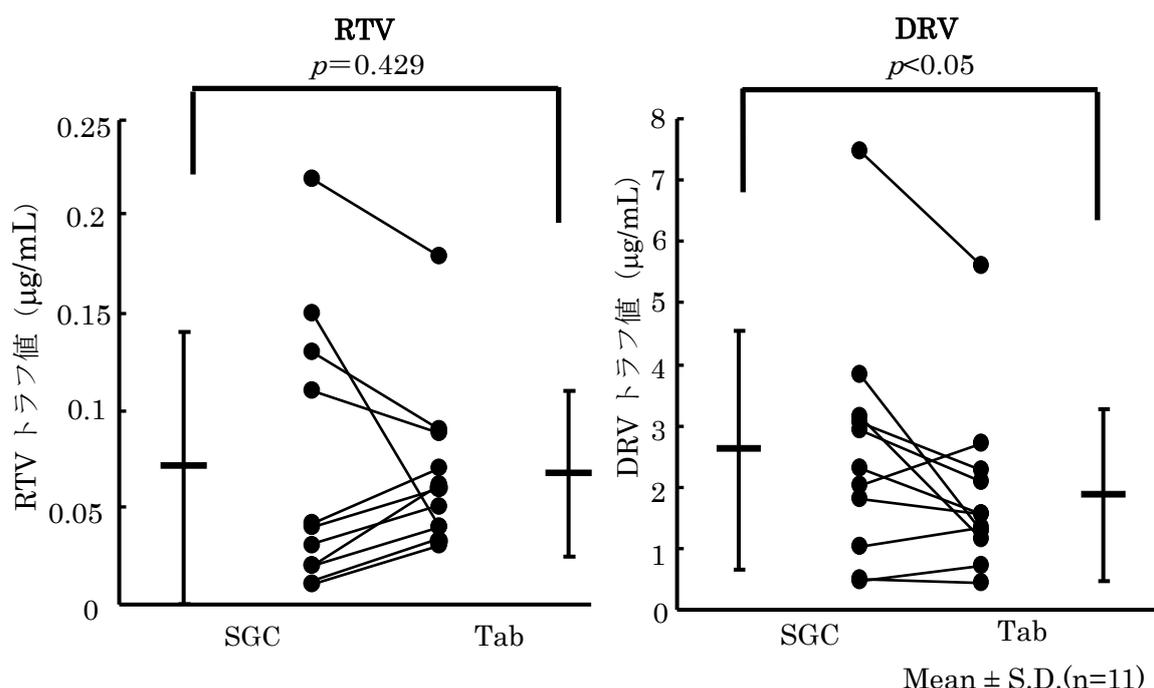


Fig. 24 SGC および Tab 服薬時の RTV、DRV トラフ値の変化

第2項 考察

SGC、Tab とともに胃内の pH を想定した溶出試験第 1 液において、1 時間後までの Tab からの RTV の溶出が SGC と比較して有意に遅延し、溶出挙動に相違を認めた。この溶出性の違いは、SGC では RTV 結晶がすべて溶解していること、錠剤は溶出までに崩壊過程が必要なことによるものと考えられる。Tab からの溶出速度が遅い結果は、胃内容物排泄時間が速い場合、胃内において Tab から RTV が十分に溶出することなく、腸管内に製剤が到達する可能性を示唆するものと考えられた。また、腸内の pH を想定した溶出試験第 2 液において、第 1 液と比較していずれの剤形においても溶出率が低値を示したことから、早期に製剤が腸管内に到達した際に、完全に RTV が溶出されない可能性が考えられた。同一製品間における溶出率の変動については、溶出試験第 1 液において、SGC と比較して Tab が小さくなったことから、胃内において安定した薬物の溶出がなされるものと考えられた。

また、Fig. 24 に示されているとおり、SGC 投与時のトラフ値が比較的低値を示した症例において、Tab 変更後はトラフ値の上昇を認め、変動についても Tab が小さい傾向を認め、RTV のトラフ値の標準偏差についても $0.07 \mu\text{g/mL}$ から $0.04 \mu\text{g/mL}$ に低下していた。このことから、剤形変更により薬剤吸収の個体差が小さくなり、安定した血中濃度が得ら

れるようになったものと考えられた。これは、溶出試験第1液を用いた錠剤の溶出試験で溶出率の変動が小さくなった結果と対応するものであった。剤形間のRTVのトラフ値に有意差を認めなかったが、併用するDRVのトラフ値については、Tab変更後、有意に低値を示した。DRVの野生株に対する50%効果濃度(half maximal effective concentration, 以下EC₅₀)である0.055 µg/mLを下回る症例は認めなかったが、抗HIV薬の抗ウイルス効果の持続能はIQ値に依存することを考慮すると、今後、長期的な抗ウイルス効果について追跡する必要がある。

本検討結果はRTVの剤形変更による溶出挙動の変化および薬剤間相互作用を有する併用薬の体内動態の変化の可能性を示唆している。HIV感染症患者は非感染者と比較して、結核等の抗酸菌症を発症するリスクが高く⁶¹⁾、抗酸菌治療の第1選択薬としてリファマイシン系薬剤が用いられる。この中でリファンピシン(rifampicin, 以下RFP)は強力なCYP3A4誘導作用を有し、PIの血中濃度低下を来すため、PIと併用する場合はRFPと比較してCYP3A4誘導作用の弱いリファブチン(rifabutin, 以下RFB)を選択する必要がある。しかし、RFBはCYP3A4の基質であり、PIを併用する場合、RFBの血中濃度の上昇を来すため、RFBの投与量を減量する必要がある。ところが、用量調節の根拠となっている報告⁶²⁾で用いられているRTVの剤形はSGCであり、Tabを併用してDRVを投与した際のRFBの血中濃度推移に関する報告はなされていない。剤形変更により、RTVおよびDRVの血中濃度が変化すれば、RFBの薬物動態も変化する可能性が考えられる。今後、併用する抗HIV薬以外のCYP3A4で代謝される薬物の血中濃度変化についても、検証する必要がある。

第3節 エファビレンツの剤形変更に伴う血中濃度および中枢神経系副作用の変化

EFVは主要なガイドラインにおいて、HAARTのキードラッグとして初回治療に推奨されるNNRTIである。血清中半減期は40-55時間と非常に長く、1日1回投与が可能な薬剤である。剤形については、海外では錠剤およびカプセル剤が製造、販売されてきたが、日本では1カプセルあたりEFVを200 mg含有するカプセル剤(Capsule, 以下Cap)のみが販売されてきた。EFVの通常の1日服用量は600 mgであるため、Capの場合は1回3カプセルを服薬する必要がある、TDF/FTCと組み合わせると同時に4個服薬する必要がある。2008年6月、海外において販売されていた600 mg錠(600Tab)の発売が開始され、1日1回1錠の服薬となりTDF/FTCと組み合わせれば、1日に服薬する錠数が2錠

に減少し、服薬が簡便化した。また、2009年11月には200 mg錠(200Tab)が発売され、剤形が小型化された。

IFには、外国人健康成人男子にカプセル製剤を単回投与した場合の体内動態のみが記載されている。EFVの主な副作用の1つに眩暈、ふらつきを主訴とするCNS症状があり、血中濃度とCNS症状の発現に相関を認められ、4,000 ng/mL以上になると発現頻度が増加すると報告されている¹¹⁾。EFV製剤においてもCapとTabで用いられている添加剤が異なることから、剤形変更により体内動態に変化を来す可能性がある。血中濃度が目標濃度を下回れば、HIVの耐性を誘導し、濃度が上昇すればCNS症状が再燃、増悪する可能性があるため、服薬アドヒアランスの低下に繋がる可能性がある。そこで、第3節ではEFVの剤形変更に伴う、血中濃度の変化およびCNS症状の変化について調査を行った。EFVは主に肝代謝酵素である、CYP3A4および2B6にて代謝される。また、CYP2B6 516TTの遺伝子変異を有する症例(以下CYP2B6 516TT変異症例)は代謝が遅延することにより、血中濃度が高値を示すことが報告されている⁶³⁾。そのような症例に対し、EFVの1日あたりの投与量を通常用量である600 mgから400 mgもしくは200 mgに安全に減量することができた臨床試験結果が報告されている⁶⁴⁾。医療センターでもEFVの投与量減量試験の参加について、文書を用いて説明を行い同意が得られた場合は減量を実施され、その場合は200Tabによって投与量が調整される。CYP2B6 516TT変異症例のうちEFVの1日あたりの投与量が400 mgもしくは200 mgに減量されている症例で、Capから200Tabへ剤形変更された症例の剤形間の血中濃度およびCNS症状の変化についても比較検討を行った。

第1項 結果

1. 剤形の違いによるEFV血中濃度の比較およびCNS症状の変化に関する比較

患者背景をTable 17に示す。Capで治療を開始した症例は73例、600Tabで治療を開始した症例は67例であった。調査を行った剤形間に年齢、性別、HAART開始前のCD4数、HIV-1-RNA量に有意差を認めなかった。

Table 17 患者背景

	Cap	600Tab	<i>p</i> 値
症例数	73	67	
男性 性別(%)	73(100)	67(100)	
平均年齢(Mean ± S.D.)	37.4 ± 9.1	38.3 ± 10.1	0.577
CD4 数の中央値 (cells/mm ³)	189(2-496)	227(3-401)	0.148
HIV-1-RNA 量の中央値 (log copies/mL)	4.92 (3.36-6.51)	4.88 (3.82-6.69)	0.302
併用した NRTIs の組み合わせ			
TDF/FTC	54	55	
TDF+3TC	2	0	
ABC/3TC	15	12	
AZT/3TC	2	0	

Cap で治療を開始した 73 例の EFV の血中濃度の中央値は 2,396 ng/mL(1,262 – 5,079)、Tab で治療開始した 67 例の中央値は 2,021 ng/mL (1,028 – 4,467)であり 600Tab を服用した症例において有意に低値を示した($p<0.05$)。

Cap から 600Tab へ処方変更され、両剤形を服薬後に血中濃度測定が行われた 18 例中 16 例の血中濃度は 600Tab へ変更後低下した。Cap 服薬時の中央値は 2,641 ng/mL(1,815 – 5,079)、Tab 変更後には 2,230 ng/mL (1,649 – 3,852)へ有意に低下した($p<0.01$) (Fig. 25)。しかし、変更後に HIV-1-RNA 量の再上昇を認めた症例はなかった。

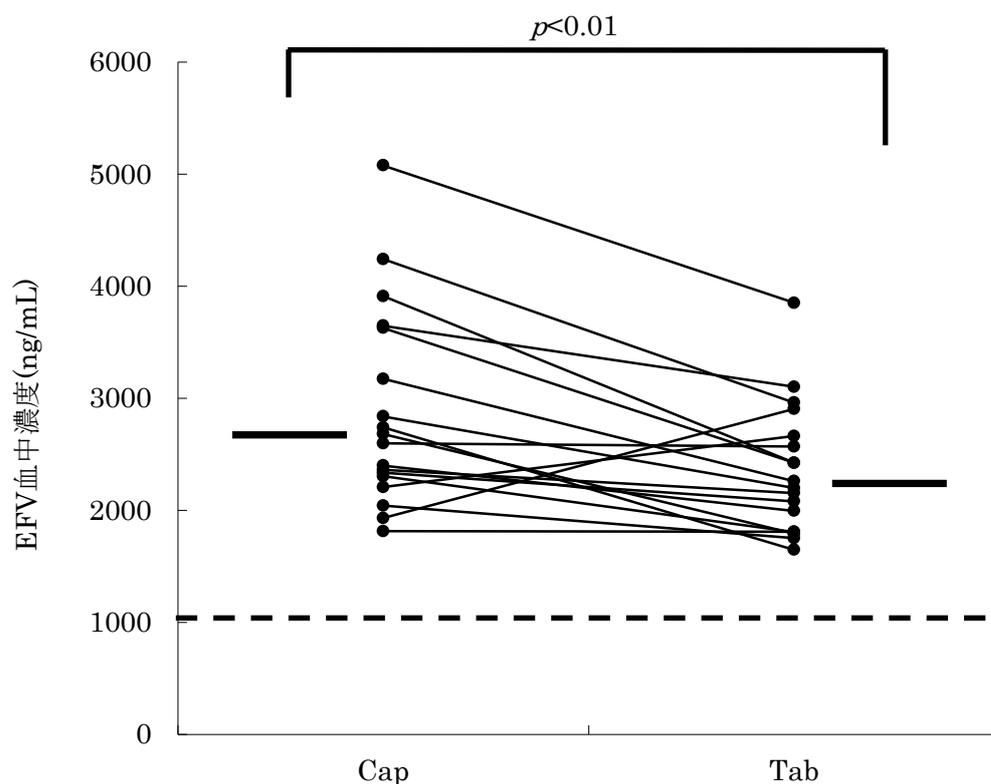


Fig. 25 同一症例における剤形変更前後の EFV 血中濃度の比較

太線は Cap および Tab のそれぞれの血中濃度の中央値を示し、
破線は DHHS ガイドラインに示されている目標血中濃度 (1,000 ng/mL) を示す。

また、Cap で治療を開始し引き続き 600Tab に剤形変更を行った 69 例に対し、剤形変更後の自覚症状の変化の有無について確認を行ったところ、15 例(21.7%)において変化を認めた。最も多かったのは服薬数時間後のふらつきが 10 例であり、次いで服薬数時間後の熱感が 2 例および翌日のふらつきの軽減が 1 例に認められた。

2. CYP2B6 516TT 変異症例で、EFV 投与量を減量した症例における剤形変更前後の EFV 血中濃度の比較および剤形変更に伴う CNS 症状の変化

1 日あたりの EFV の投与量を減量した症例は 7 例であり、400 mg に減量した症例は 4 例、200 mg に減量した症例は 3 例であった。また、すべての症例において、Cap 服薬時の HIV-1-RNA 量は検出限界未満に到達していた。Cap から 200Tab へ変更後、血中濃度が低下した症例数は 400 mg 投与症例では 4 例中 3 例、200 mg 投与症例では 3 例中 2 例であった(Table 18)。また、剤形変更後に CNS 症状の変化を認めた症例はなく、変更後に

HIV-1-RNA 量の上昇も認めなかった。

Table 18 CYP2B6 516TT 変異症例で EFV 投与量を減量した症例における
剤形変更前後の EFV 血中濃度の変化

症例 No.	EFV 投与量(mg)	血中濃度 (ng/mL)	
		Cap 投与時	Tab 投与時
1	400	3,940	4,091
2	400	5,565	5,445
3	400	4,785	4,240
4	400	7,274	4,615
5	200	4,552	2,716
6	200	3,505	2,299
7	200	2,259	2,299

第 2 項 考察

EFV は服薬後に CNS 症状が高頻度に発現するため、眠前に投与することが推奨されている⁶⁵⁾。Tab に剤形変更した場合の服薬 14 時間後における血中濃度は Cap と比較して低値を示した。しかしながら、Cap から Tab に剤形変更が行われた症例において、剤形変更後にふらつき症状の再燃を認めた症例がある。これは、Cap、600Tab 間において添加剤や剤形の相違があるため、溶出挙動および吸収速度に相違が生じたためではないかと考えられる。CYP2B6 516TT 変異症例で EFV の投与量を減量している症例では、Cap から 200Tab に変更後、血中濃度の低下を認めたものの有意差を認めず、CNS 症状の再燃は認められなかった。600Tab および 200Tab の添加剤に相違を認めないが、剤形の大きさ、1 錠あたりの有効成分量の違いから崩壊パターンおよび溶出速度に相違が生じている可能性が考えられる。

EFV 等の第 1 世代の NNRTI は遺伝的バリア能が低く、1 点の点変異により高度耐性を誘導することから⁶⁶⁾、服薬アドヒアランスの維持は HIV の長期抑制に不可欠である。剤形変更による服薬錠数の減少は患者の服薬の負担軽減に寄与するものであり、長期にわたる服薬アドヒアランスの維持、向上につながるものであると考えられる。Tab に剤形変更した場合の服薬 14 時間後の血中濃度は Cap と比較して低値を示したが、海外ガイドラインが推奨する目標濃度⁷⁾を下回る症例は認めなかった。このことから、薬物血中濃度からみ

た、剤形変更における有効性の確認ができた。一方で、剤形の変更によりふらつき症状が発現した症例も認めたことから、Cap、600Tab に用いられている添加剤や剤形の相違により、溶出挙動および吸収速度に相違が生じている可能性が考えられた。

第4節 エファビレンツ製剤における剤形間の製剤特性の比較

第3節の検討において、服薬後14時間におけるTabの血中濃度はCapと比較して低値を示し、CapからTabに剤形変更が行われた症例において、剤形変更後の服薬後にふらつき等のCNS症状の再燃を来した症例を認めた。添加剤は、錠剤間で相違は認めないが、カプセル剤と錠剤とでは大きく異なっていた(Table 19)。そこで本節では、3種類の製剤の崩壊および溶出挙動の比較検討を行い、製剤学的観点から剤形変更に伴う副作用発現の可能性について検討を行った。

Table 19 各剤形に含有されている添加剤の比較

商品名	ストックリン®カプセル 200 mg	ストックリン®錠 200 mg	ストックリン®錠 600 mg
IFに記載 されている 添加剤	・乳糖水和物	・クロスカルメロース Na	・クロスカルメロース Na
	・カルボキシメチル スターチ Na	・結晶セルロース	・結晶セルロース
	・ステアリン酸 Mg	・ラウリル硫酸 Na	・ラウリル硫酸 Na
	・ラウリル硫酸 Na	・ヒドロキシプロピル セルロース	・ヒドロキシプロピル セルロース
	・ゼラチン (カプセル本体)	・乳糖水和物	・乳糖水和物
		・ステアリン酸 Mg	・ステアリン酸 Mg
		・ヒプロメロース	・ヒプロメロース
		・酸化チタン	・酸化チタン
		・マクロゴール 400	・マクロゴール 400
		・黄色三二酸化鉄	・黄色三二酸化鉄
	・カルナウバロウ	・カルナウバロウ	

第1項 結果

1. 崩壊試験

崩壊試験結果を Table 20 に示す。崩壊試験第1液の Cap、200Tab、600Tab の平均崩壊時間はそれぞれ 7.29、9.68 および 12.5 分であり、Tab に比べ Cap の崩壊時間は短く、最も崩壊時間が長い剤形は 600Tab であった。また、崩壊試験第1液における Tab の崩壊時間は崩壊試験第2液および Cap と比較して変動が大きかった。

Table 20 EFV 製剤の崩壊時間

試料	崩壊時間 (分)	
	第1液	第2液
Cap	7.29 ± 0.58	7.39 ± 0.58
200Tab	9.68 ± 4.39	9.35 ± 0.36
600Tab	12.5 ± 1.63	12.8 ± 0.88

Mean ± S.D.(n=6)

2. 溶出試験

溶出試験第1液および第2液の経時的な溶出挙動を Fig. 26 および Fig. 27 に示す。第1液の溶出時間 5、10 および 15 分において、Cap の溶出率は 200Tab および 600Tab と比較して有意に高値を示し、特に溶出初期に Tab と違いが認められた($p<0.01$)。一方で第2液では溶出時間 25、30 および 35 分において、Cap の溶出率は 600Tab と比較して有意に低値を示した($p<0.01$)が、溶出試験第1液に比べて違いは小さかった。また、200Tab 及び 600Tab の第1液では、溶出率の変動が Cap に比較して錠剤間で大きくなった。

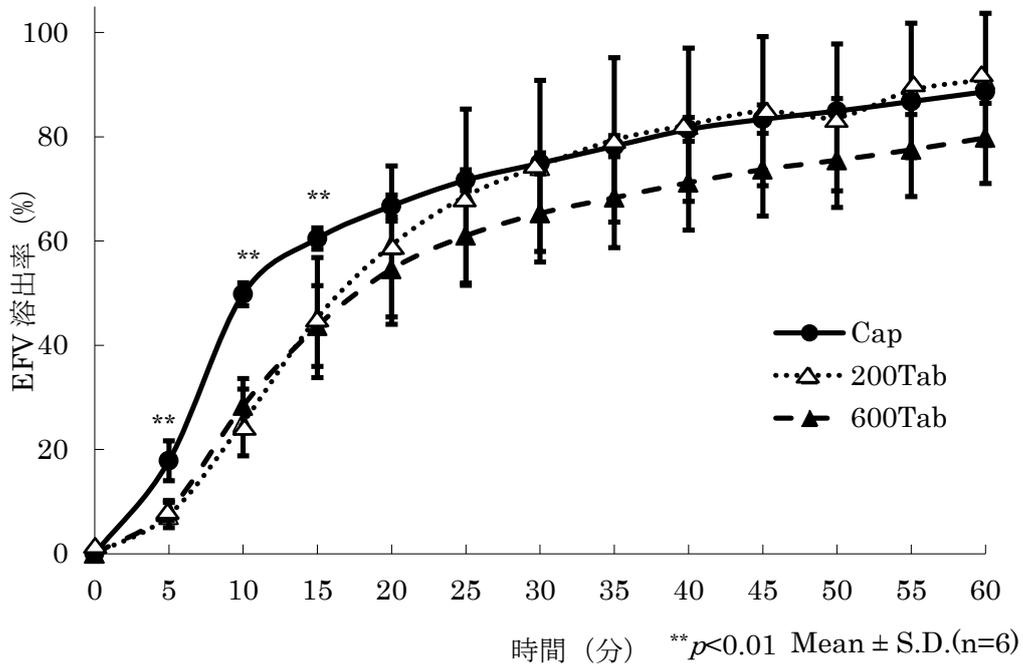


Fig. 26 EFV の Cap と Tab の溶出曲線 (溶出試験第 1 液)

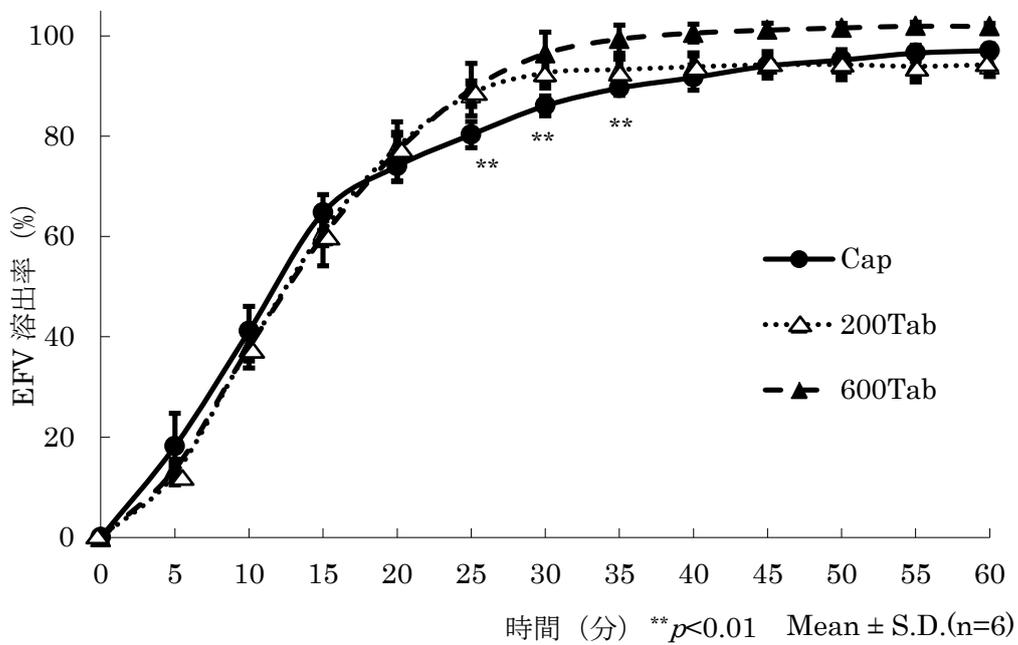


Fig. 27 EFV の Cap と Tab の溶出曲線 (溶出試験第 2 液)

第2項 考察

EFVは食後、特に高脂肪食摂取後に服薬するとAUCが増大することから、原則として空腹時に服薬する。空腹時の製剤の胃内通過時間は比較的早く、薬物が完全に溶出される前に錠剤は腸内に達していると考えられる。溶出試験第2液での錠剤の溶出率がCapに比べ高く、溶出速度についても早かったことが、第3節においてCapからTabに剤形変更が行われた症例において、剤形変更後にふらつき症状の再燃を認めた要因の一つと推測される。

本節での検討と剤形は異なるがEFVの錠剤にカルボキシスターチナトリウムを含有したものと、していないものについて比較検討を行っている報告がある⁶⁷⁾。その中で、カルボキシスターチナトリウムを含有した錠剤は、崩壊速度は早いですが最高血中濃度の低下および最高血中濃度到達時間の遅延が示されている。これは錠剤が崩壊した後に形成される凝集体の周囲にカルボキシスターチナトリウムが粘着性のゲル構造を形成することにより、拡散速度が低下したことによると考察されている。本節の血中濃度測定は投与後12時間付近のみではあるが、剤形の相違に加え、EFVではCapにのみ崩壊剤として含まれているカルボキシスターチナトリウムの有無による溶出速度の相違が、TabとCapを投与後のEFVの血中濃度に相違が生じた要因の1つと考えられる。

第5節 小括

1. 胃内の pH を想定した溶出試験第1液での試験開始1.5時間以降の RTV 溶出率は SGC、Tab いずれも 80%以上を示していたため、いずれの剤形も RTV の溶出性に剤形間で違いがないことが確認できた。
2. RTV の溶出速度については Tab が有意に遅く、Tab 併用時の DRV のトラフ値も有意な低下を認めたことから今後、更に症例の集積および長期服薬時における抗 HIV 効果の確認が必要であると考えられた。
3. EFV の Cap で治療を開始した 73 例と Tab で治療開始した 67 例の投与 14 時間後の血中濃度は Tab を服用した症例において有意に低値を示した。また、Cap から 600Tab へ処方変更された 18 例についても同様の傾向を示した。
4. EFV の剤形を変更しても HIV-1-RNA 量の上昇を来した症例は認めなかった。
5. EFV の Cap で治療を開始し、600Tab に剤形変更を行った症例において、剤形変更後の自覚症状の変化を認めたのは 21.7%で服薬数時間後のふらつきが最も多かった。
6. 溶出試験第1液において、EFV の Cap の溶出率は 200Tab および 600Tab と比較して有意に高値を示した。一方、溶出試験第2液では第1液に比べて Cap と Tab の違いは小さかった。

以上より、RTV の剤形変更により併用した PI のトラフ値は低下し、EFV の剤形変更についても血中濃度の低下を認めたため長期の抗 HIV 効果に注意する必要がある。しかし、RTV は冷所保存が不要となったこと、EFV は服薬錠数が減少したことから、剤形変更は長期服薬アドヒアランスの維持につながるものと考えられる。

結 論

1990年代後半に確立された HAART により、HIV 感染症患者の予後は劇的な改善を認め、長期予後が可能となった。しかし、HAART 確立当初の薬剤は服薬回数および1回の服薬量が非常に多く、強い自覚症状を伴う副作用も高頻度に認められたことから、長期の服薬アドヒアランスを維持することは難しいものであった。その後、服薬回数が少なく、副作用の発現頻度および症状が低減された様々な新薬が登場した。また、既存の薬剤についても患者の負担を減らすことを目的として製剤的な変更が行われた。特に TDF の登場により、有効性および忍容性に優れた1日1回の HAART が確立され、TDF を含むレジメンは唯一、国内外いずれの主要なガイドラインにおいても、バックボーンとして初回治療に推奨されている。一方、キードラッグと呼ばれる薬剤については、従来からある NNRTI、PI は剤形変更が行われ、また副作用が少ない新薬が次々と発売されている。更に最近では、INSTI と呼ばれる新しいカテゴリーの薬剤も登場し、従来からあるカテゴリーの薬剤と同等の抗 HIV 効果を示し、副作用の発現頻度が低いことから、更なる長期予後を見据えた薬剤選択の幅が広がった⁶⁸⁾。

ところで、抗 HIV 薬はオーファンドラッグのため迅速承認審査の対象であり、日本国内での治験を経ることなく海外データのみで承認されるため、発売時点において、新規薬剤を日本人に投与した際のデータが殆んど存在しない。患者の服薬環境の改善を目的とした剤形変更についても、日本人に投与した際の剤形変更前後の比較検討を行ったデータが存在しない。また、患者数の増加、治療の長期化に伴い、長期療養が必要となる症例や、偶発的な不慮の事故や合併症の併発により、錠剤やカプセルを元の剤形のままで服薬することが困難となる症例も散見されるようになった。そのような場合に、患者に薬剤を確実に全量投与し、与薬者や調剤者が薬剤に曝露されないようにするために簡易懸濁法を用いた薬剤の経管投与が考慮される。しかしながら、簡易懸濁法では薬剤を 55℃の温湯で崩壊、懸濁するため、懸濁後に有効成分の安定性に問題が生じる可能性が考えられ、懸濁により有効成分の含量が低下するようなことがあれば、HIV に投与薬剤が耐性を示す可能性が懸念される。

そこで、本研究ではこれらの様々な問題点を解決することを目的として、現在の治療ガイドラインにおいて初回治療に推奨される薬剤を日本人に投与した場合の有効性および安全性の確認、薬剤の嚥下が困難となった症例に対する簡易懸濁法による経管投与法の確立、

剤形変更が行われた薬剤の薬剤学的、薬物治療の観点からの有効性および安全性について評価を行った。本研究によって得られた成果は以下の通りである。

第1章では TDF を長期にわたって投与した際の腎機能障害の発現頻度について、766 例を対象として検討を行った。TDF による腎機能障害によって、TDF の投与中止となった症例は 2.7% であり、海外の観察研究と今回得られた日本人の腎機能障害の発現頻度は同程度であることを確認した。しかし、AIDS 発症例では、AIDS の病態そのものだけでなく、AIDS 発症の基準となる日和見感染症治療薬の併用によって腎機能低下を起こす可能性も考えられるため、TDF 使用の適否を十分考慮する必要がある。発症頻度の高い日和見感染症に PCP や CMV 感染症があるが、PCP の治療薬である ST 合剤、ペンタミジンイセチオン酸塩、CMV 感染症の治療薬であるガンシクロビルやホスカルネットはいずれも腎臓への障害を来す可能性がある⁶⁹⁻⁷²⁾。TDF は長期にわたり優れた抗 HIV 効果を示す薬剤であるが、長期投与症例では、TDF 投与中止後も腎機能の回復が認められない症例も散見されたことから、腎機能の低下傾向が認められた際は、早期に TDF を他剤へ変更する必要がある。

また、1 日 1 回投与の DRV+RTV の投与を行った 133 例を対象とし、開始後 24 週までの抗 HIV 効果、有害事象の発現状況について調査を行い、海外報告と比較して、初回治療群における HIV-1-RNA 量の検出限界未満の達成率が低かったことが確認された。今後、長期の臨床効果について検討し、より多くのデータを集積、解析する必要がある。

第2章では、抗 HIV 薬を簡易懸濁法に示されている条件下で懸濁した際の有効成分の残存率の変化について検討を行った。また、簡易懸濁法は病院だけでなく、長期療養施設や在宅においても用いられる可能性があるが、その際に誤って 55℃ より高い温湯で懸濁することが考えられる。そのため、80℃ までの温湯で懸濁した際の有効成分の残存率についても検討を行った。更に苛酷な条件での熱安定性を確認することを目的として、80℃ の温湯で懸濁後、同温度の温浴下にて 60 分間保存した残存率について検討を行った。また、HAART は複数の薬剤を投与することから、配合変化を生じる可能性も考えられるので、複数の薬剤を同時懸濁した際の残存率についても検討を加えた。検討を行ったすべての薬剤について、簡易懸濁法の条件である 55℃ の温湯を用いて崩壊、懸濁し、20 分間室温放冷後の薬剤の残存率に有意な低下を認めなかった。更に、60 から 80℃ において同様の検討を行った場合も同様の結果が得られたことから、簡易懸濁法に示されている 55℃ に加え、誤って 55℃ を超える温湯で懸濁した際も破棄、再度調製する必要がないことが確認できた。

しかし、懸濁温度を 80℃とし、同じ温度で 60 分間保存した際に TDF、TDF/FTC 配合剤中の TDF の残存率は有意に低値を示し、HPLC クロマトグラムにおいて、TDF のピーク面積の低下と共に、TDF とは異なる保持時間にピークを認めた。そのため、TDF の熱安定性について更に詳細な検討を行ったところ、TDF の分解は 1 次反応で進行し、保存温度が上昇するに従って反応速度が増加した。この TDF の分解反応のアレニウスプロットより算出された活性化エネルギーは他の薬物の加水分解反応における活性化エネルギーと同程度であった。また、アレニウスプロットより 55℃で懸濁し、その温度の温浴中で保存、放置した場合でも残存率が 2%低下するのに、約 1 時間を要すること、また、本検討では 80℃で懸濁、同温度で保存した際も、15 分後においても 95%以上の残存率を有していることを考慮すると、懸濁後は速やかに投与することが望ましいが、推奨されている温湯の温度で懸濁した場合には含量低下がわずかであり、問題のないことが確認できた。

懸濁 60 分後に新たに検出された分解物ピークは精密質量と分子式から、TFV モノエステル体であると同定され、加水分解反応が起こっていると考えられた。このモノエステル体は TDF の代謝過程で生じるものであるため、安全性には問題ないと思われる。しかし、TDF は TFV の経口投与時における BA を向上させるために、ジエステル化された経口プロドラッグであることから、モノエステル体は TDF と比較して BA が低値を示す可能性が考えられた。

以上より、懸濁時の熱安定性について検討を行う際は、加速条件下での安定性を検討し、分解速度や分解物について詳細な検討を行った上で簡易懸濁法の適否を評価する必要があることが示された。

第 3 章では実際に粉砕法で抗 HIV 薬の投与を行っている症例を対象とし、「抗 HIV 薬の粉砕法と簡易懸濁法の体内動態に関する比較臨床研究」に関する説明文書を用いて説明を行い、同意を得た上で、粉砕法および簡易懸濁法による投与時の薬物動態、抗 HIV 効果および臨床検査値の変動について比較検討を行った。症例 1 では TDF/FTC 配合剤および EFV を投与している症例で、簡易懸濁法による投与時の血中濃度測定を行う前に尿路感染症を起こしていたことや臨床検査値から基準値の範囲内ではあるが肝機能および腎機能が低下していたことから、粉砕法による投与時と比較して簡易懸濁法による投与時において高い血中濃度を示した可能性が考えられた。EFV の血中濃度については、DHHS ガイドラインに 14 時間値が目標レベルに示されており、症例 1 の EFV 濃度はいずれの投与方法においても目標レベルの範囲内であった。症例 2 は TDF/FTC 配合剤および LPV/RTV 内用

液を投与している症例で、投与方法間において血中濃度の大きな相違を認めなかった。抗 HIV 効果については、いずれの症例においても、簡易懸濁法に変更 12 週間後も HIV-1-RNA 量の増加を認めず、臨床検査値についても大きな変動を認めなかった。少なくともいずれの症例においても、粉碎法から簡易懸濁法に変更後、問題となるような血中濃度の低下を認めず、簡易懸濁法に変更後 12 週間経過後においても血中 HIV-1-RNA 量は検出限界未満を維持していたことから、抗 HIV 効果に影響を来さないことが示された。

第 2 および 3 章の結果から、簡易懸濁法に示されている条件で懸濁した際も有効成分の含量が低下しなかったこと、実際に粉碎法から簡易懸濁法に投与方法の変更を行っても、薬物動態、抗 HIV 効果の低下および有害事象の発現を来さなかったことから、抗 HIV 薬の簡易懸濁法による投与が可能であることが示された。

第 4 章では、従来より販売されている RTV および EFV が服薬環境の改善を目的として剤形変更が行われたため、製剤学的、薬物動態学的観点から有効性および安全性について評価を行った。RTV の剤形間の溶出挙動について比較検討を行ったところ、胃内の pH を想定した溶出試験第 1 液において、1 時間後までの Tab からの RTV の溶出速度が SGC と比較して有意に低く、溶出挙動に相違を認めた。また、剤形変更により溶出試験第 1 液を用いた際の溶出率およびトラフ値の変動が小さくなったことから、Tab への剤形変更により安定した血中濃度が得られるようになるものと考えられた。しかし、剤形間で RTV のトラフ値に有意差を認めなかったものの、併用した PI である DRV のトラフ値は、Tab 変更後に有意に低値を示したため、長期的な抗 HIV 効果について追跡する必要があると考えられた。EFV の剤形変更については、Cap で治療を開始した症例と Tab で治療開始した症例の投与後 14 時間の血中濃度は 600Tab 投与症例において有意に低値を示した。

さらに、EFV の Cap で治療を開始し、引き続き 600Tab に剤形変更を行った症例に対し、剤形変更後の自覚症状の変化の有無について確認を行ったところ、21.7%において変化を認めたとの回答を得た。最も多かったのは Cap から Tab への変更後の服薬数時間後のふらつき症状の発現であった。そのため、EFV の各剤形について崩壊および溶出試験を行ったところ、EFV の Cap は Tab に比べ崩壊時間が早く、第 1 液の溶出時間 5、10 および 15 分における、Cap からの EFV の溶出率は Tab と比較して有意に高値を示した。一方で、第 2 液では溶出時間 25、30 および 35 分において、Cap からの EFV の溶出率は 600Tab と比較して有意に低値を示した。このことから、剤形間の溶出挙動の相違が EFV の血中濃度およびふらつき等を主訴とする CNS 症状の発現の有無に関与している可能性が示唆

された。

長期服薬を前提とした新薬が次々と登場していることから、今後、HIV 感染症患者の服薬環境、予後は更に改善される可能性が高い。しかし、抗 HIV 薬は日本国内での治験を経ることなく海外データのみで承認されるため、新薬が発売されたときや剤形変更がなされたときに、日本人に投与した際のデータが不足していることには変わりはない。また、長期療養が必要となる症例や患者の高齢化、不慮の事故や合併症の併発により、錠剤やカプセルをそのままの剤形で服薬することが困難となる症例が増加していくことも予想されることから、そのような際の安全な投与方法の確立が必要である。

本研究の成果は、現在の日本における抗 HIV 療法に不足している、頻用されている薬剤や剤形変更された薬剤を投与した際の有効性、安全性および長期投与症例の注意点を示したこと、懸濁時における安定性の観点から抗 HIV 薬の簡易懸濁法の適応が可能であることを示したこと、剤形変更による薬剤の溶出挙動の変化が、血中濃度および自覚症状を呈する副作用の発現に影響している可能性を示したことである。これらの成果は、現在の日本における抗 HIV 療法において不足している必要な情報であり、適正使用の確立につながる第一歩を示すものである。

謝辞

終わりに鑑み、本研究の機会を与えていただき、終始御懇切なる御指導とご鞭撻を賜りました製剤学講座教授 北河修治先生に衷心より深甚たる謝意を表すとともに、直接のご指導と御助言を賜りました製剤学講座准教授 寺岡麗子先生に謹んで感謝申し上げます。

本研究の論文審査にあたり、貴重な御助言と御高閲を賜りました薬剤学講座教授 岩川精吾先生、薬品物理化学講座教授 向 高弘先生、同中央分析室准教授 竹内敦子先生に深く感謝いたします。

臨床研究を行うにあたり多大な御協力と御支援を頂きました独立行政法人国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター 白阪琢磨センター長、同感染症内科 上平朝子科長、同感染症内科 西田恭治医長、同 渡邊 大 HIV 感染制御研究室長、同 笠井大介医師、同 矢嶋敬史郎医師、同 小川吉彦医師、同 伊熊 素子医師、同 廣田 和之専修医、大阪薬科大学 臨床実践薬学教育研究室教授 小森勝也先生、独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科 中多 泉科長、国立循環器病研究センター 薬剤部 栗原 健部長、独立行政法人国立病院機構奈良医療センター 薬剤科 本田芳久科長、独立行政法人国立病院機構 和歌山病院 薬剤科 山内一恭科長、独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科 廣畑和弘副薬剤科長、同 山田雄久副薬剤科長、同 吉野宗宏主任、独立行政法人国立病院機構 東近江総合医療センター 薬剤科 永井聡子主任、独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科 榎田宏幸薬剤師ならびに独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科スタッフに深く感謝いたします。

第2章の研究において、多大な御協力と御支援を頂きました滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部准教授 森田真也先生、製剤学講座助手 湯谷玲子先生、製剤学講座 赤崎晶子学士、金子恵子学士、柴田麻由学士、大野靖子学士、大歳菜美子さんをはじめとする製剤学講座の諸氏に心より感謝いたします。

最後に、私を育ててくれた両親と、博士課程在籍中、あらゆる面で私を支えてくれた妻と子供達に感謝いたします。

実験の部

第1章の実験

1.1 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩投与による腎機能障害に関する検討

1.1.1 対象

2010年5月までに国立病院機構大阪医療センター感染症内科を受診し、HAARTを開始した症例を対象とした。

1.1.2 eGFRの算出方法および検定方法

TDF中止後96週までのeGFR^{注1}の推移はWilcoxon signed-ranks testを用い、危険率5%を有意水準として評価した。

注1) 日本人のeGFR推算式(2008年日本腎臓学会eGFR推算式)

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}\text{(女性の場合これに} \times 0.739\text{)}$$

1.1.3 カルテ調査

TDFを服薬している患者の、性別、年齢、臨床検査値(HAART開始前のHIV-1-RNA量、CD4数、SCr)の情報を診療録より収集した。

1.2 1日1回投与 リトナビル併用ダルナビルエタノール付加物の使用成績

1.2.1 対象および方法

対象は、2011年3月までに医療センター感染症内科を受診し、初回からDRV+RTVを含むHAART治療を開始した患者及び途中でこの処方に変更になった患者とした。なお変更例は、過去にウイルス学的失敗がない症例を対象とした。DRV+RTV開始から、24週後における、HIV-1-RNA量の推移と検出限界未満の割合、薬物血中濃度、有害事象について診療録より、レトロスペクティブに調査を行った。なお、ウイルス抑制後(HIV-1-RNA量が40 copies/mL未満)に2回以上連続してHIV-1-RNA量が40 copies/mL以上を示した場合をリバウンドと定義した。

1.2.2 カルテ調査

DRV+RTV を服薬している患者の、性別、年齢、臨床検査値（HAART 開始前の HIV-1-RNA 量、CD4 数、T-CHO、HDL-CHO、LDL-CHO、SCr）、併用したバックボーンおよび変更症例については DRV+RTV に変更前のキードラッグについての情報を診療録より収集した。

第2章の実験

2.1 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩含有製剤の懸濁時における安定性

2.1.1 薬剤

- ・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ビリアード®錠 300 mg）
- ・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩とエムトリシタビンの配合剤（ツルバダ®配合錠）

2.1.2 試薬

内標準物質として使用した、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチルはナカライテスク（株）から購入した。また、メタノール、リン酸二水素ナトリウムは和光純薬工業（株）から購入した。

2.1.3 標準試料

1 薬剤あたり 3 錠を用い、それぞれ 1 錠ずつ分包紙の上から乳棒で数回叩いて破壊した後、250 mL ポリプロピレン製メスフラスコに入れ、常水 20 mL を加え崩壊、懸濁させた。その後、メタノールを 80 mL 添加し、さらに内標準物質を 10 mL(6.0–24.0 mg/mL)入れ、その後メタノールで正確に 250 mL とした。この液 20 mL を分取し、メタノールで 100 mL とし、孔径 0.8 μm のセルロースアセテートタイプメンブランフィルター（東洋濾紙（株））でろ過したものを標準試料とした。

2.1.4 55、60、70 および 80°C の温湯で懸濁後、20 分間室温放冷後の薬物残存率の測定

3 錠を用い、それぞれ 1 錠ずつ分包紙の上から乳棒で数回叩いて破壊した後、250 mL ポリプロピレン製メスフラスコに入れ、55、60、70 および 80°C の温湯を 20 mL 加え、室温下で 5 分毎に 15 往復転倒混和し、崩壊、懸濁させた。20 分経過後に内標準物質を 10 mL 入れ、以後、第 2 章 2.1.3 標準試料の調製と同様の方法で分析試料の調製を行った。

2.1.5 80°C、60 分間保存後の残存率の測定

2.1.4 と同様に 80°C の温湯 20 mL を加え、その後 80°C の温浴中で保存した。保存中、5 分毎に 15 往復転倒混和し、崩壊、懸濁させた。60 分後に内標準物質 10 mL を入れ、以後、2.1.3 標準試料の調製と同様の方法で HPLC 分析用の試料を調製した。

2.1.6 HPLC-UV 条件

2.1.3 から 2.1.5 で調製した試料 10 μL を以下の条件で HPLC 分析を行った。測定条件を Table 21 に示す。HPLC 装置は 717 Autosampler(Waters)、1525 Binary HPLC Pump(Waters)、486 Tunable Absorbance Detector(Waters)を用いた。カラムは、Inertsil ODS-3 4.6 \times 250 mm (GL Science) を用い、カラム温度は 25 $^{\circ}\text{C}$ とした。測定したデータの記録および解析には解析用ソフトウェア Empower TM²(Waters)を用いた。

Table 21 HPLC 条件

薬剤名	分析時間 (min)	内標準物質	内標準物質濃度 (mg/mL)	移動相	流速 (mL/min)	検出波長 (nm)
TDF ⁷³⁾	16	<i>p</i> -ヒドロキシ 安息香酸エチル	12.8	メタノール - 0.025 M リン酸二水素 ナトリウム混液(85:15)	0 - 3.5(min) ; 1.5 3.5 - 16 (min) ; 1.8	265
TDF/FTC	16	<i>p</i> -ヒドロキシ 安息香酸エチル	6.0	メタノール - 0.025 M リン酸二水素 ナトリウム混液(85:15)	0 - 3.5(min) ; 1.5 3.5 - 16(min) ; 1.8	265

2.1.7 主薬の残存率の算出

主薬残存率は、内標準物質のピーク高さに対する、簡易懸濁法で調製した試料の成分ピーク高さ比 (A) および標準試料の成分ピーク高さ比 (B) を求め、 $A/B \times 100$ より残存率 (%) を求めた。

2.2 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の懸濁時における熱安定性

2.2.1 高温条件で懸濁後、同じ温度で保存した場合の残存率変化

各保存温度に対して 3 錠を用い、それぞれ 1 錠ずつ分包紙の上から乳棒で数回叩いて破壊した後、250 mL ポリプロピレン製メスフラスコに入れ、それぞれ 70、75、80 および 90 $^{\circ}\text{C}$ の温湯 20 mL を加え崩壊、懸濁させた。懸濁した試料溶液を用いた温湯と同じ温度条件下で温浴にて保存し、懸濁 15、30、45 および 60 分後に内標準物質を 10 mL(12.8 mg/mL)入れ、以後、2.1.3 と同様の方法で試料調製を行い HPLC-UV にて分析を行った。

2.2.2 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩の分解物の同定

2.2.1 の 90°C で実験を行った試料溶液について、HPLC-MS 分析を行った。

2.2.3 HPLC/MS 測定

HPLC システムは Ultimate 3000 HPLC システム (Thermo Fisher Scientific) を用いた。使用したカラムは 5C₁₈-MS-II 4.6 mm I.D.×50 mm (ナカライテスク(株)) を用いた。カラム温度は 25°C とした。移動相は、0.01M ギ酸アンモニウム-メタノール混液 (60:40) を 0.4 mL/min で送液した。MS システムとして、LTQ オービトラップディスクカバリー質量分析計 (Thermo Fisher Scientific) を用い、イオン化はエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) positive モードで行った。sheath gas は 50 (任意単位)、auxiliary gas は 10 (任意単位) に 330°C のキャピラリー温度で測定した。キャピラリー電圧およびスプレー電圧は、それぞれ、25 V および 5.0kV とした。機器は分解能 50,000 モード、*m/z*100-1000 でフルスキャンモードで動作させた。

2.2.4 統計処理

検定は全て両側検定とし、Peason's correlation coefficient test により行い、危険率 5 % を有意水準とした。

2.3 テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩の代替もしくは併用する薬剤および同時懸濁時における安定性

2.3.1 薬剤

- ・テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩 (ベリアード®錠 300 mg)
- ・テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩とエムトリシタビンの配合剤 (ツルバダ®配合錠)
- ・アバカビル硫酸塩とラミブジンの配合剤 (エプジコム®配合錠)
- ・エファビレンツ (ストックリン®錠 200 mg)
- ・ダルナビルエタノール付加物 (プリジスタナイーブ®錠 400 mg)

2.3.2 試薬

内標準物質として使用した、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチルはナカライテスク (株) から、*p*-ヒドロキシ安息香酸ブチルは和光純薬工業 (株) から購入した。また、アセトニト

リル、酢酸アンモニウムはナカライテスク（株）から、メタノールは和光純薬工業（株）から購入した。

2.3.3 標準試料

実験の部 第2章、2.1.3と同様の方法で調製を行った。

2.3.4 単剤および配合剤の懸濁安定性

55、60、70 および 80°Cの温湯で懸濁後、20 分間室温で放冷後および 80°Cで 60 分間保存した場合の抗 HIV 薬の残存率は、実験の部 第2章、2.1.4 および 2.1.5 と同様の方法で試料を調製し、測定した。

2.3.5 複数薬剤同時懸濁時の安定性

ABC/3TC もしくは TDF/FTC 1錠と EFV 1錠を用い、それぞれ1錠ずつ分包紙の上から乳棒で数回叩いて破壊した後、250 mL ポリプロピレン製メスフラスコに同時に入れ、以後、実験の部 第2章、2.1.4 および 2.1.5 と同様の方法で試料を調製した。

2.3.6 HPLC-UV 条件

測定条件を Table 22 に示す。HPLC 装置は実験の部 第2章、2.1.6 と同様の機器を用いた。カラムは、DRV は Intersil ODS-2 4.6×150 mm (GL Science) を、それ以外の薬剤は Inertsil ODS-3 4.6×250 mm (GL Science) を用い、カラム温度は 25°Cとした。単剤、配合剤および2薬剤同時懸濁において、成分ピークを完全に分離するために測定条件を Table 23 のように設定した。測定したデータの記録および解析には解析用ソフトウェア Empower TM²(Waters)を用いた。

Table 22 HPLC 条件

薬剤名	分析時間 (min)	内標準物質	内標準 物質濃度 (mg/mL)	移動相	流速 (mL/min)	検出波長 (nm)
EFV ⁷⁴⁾	10	<i>p</i> -ヒドロキシ 安息香酸エチル	12.0	アセトニトリル – 水混液(75:25)	1.6	235
DRV	10	<i>p</i> -ヒドロキシ 安息香酸エチル	12.0	25 mmol/L 酢酸アンモニウム – アセトニトリル 混液(1420:1080)	1.0	267
ABC/3TC ⁷⁵⁾	18	<i>p</i> -ヒドロキシ 安息香酸エチル	24.0	メタノール – 水 混液(70:30)	1.4	254
TDF/FTC+ EFV	20	<i>p</i> -ヒドロキシ 安息香酸ブチル	18.7	メタノール – 水 混液(70:30)	0 - 10(min); 1.5 10 - 20(min); 1.8	254
ABC/3TC+ EFV	20	<i>p</i> -ヒドロキシ 安息香酸ブチル	12.0	メタノール – 水 混液(70:30)	1.4	254

2.3.7 主薬の残存率の算出

実験の部 第2章、2.1.7と同様の方法で行った。

2.3.8 統計処理

検定は全て両側検定とし、Student-*t* testにより行い、危険率5%を有意水準とした。

第3章の実験

3.1 臨床研究名

「抗 HIV 薬の粉碎法と簡易懸濁法の体内動態に関する比較臨床研究」

3.2 研究対象

3.2.1 適格基準

対象は HIV 感染者で以下の項目を満たす入院症例とした。

- 1) 年齢 20 歳以上の症例
- 2) 対象となる抗 HIV 薬を粉碎法にて経管栄養チューブより、継続投与中の症例
- 3) HIV-1-RNA 量が 12 週間以上検出限界未満 (40 copies/mL 未満) である症例
- 4) インフォームドコンセント取得可能で、研究参加の意思を有する症例

但し、本人からのインフォームドコンセントが困難な場合は、代諾者 (配偶者および 2 親等以内の家族) または成年後見人から同意取得できる症例。

3.2.2 除外基準

- 1) 胃切除等の消化管の摘出を行っている症例
- 2) その他、主治医がこの臨床研究への参加が適切でないと判断する症例

3.2.3 対象薬剤 (商品名)

- ・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (ビリアード®錠 300 mg、ツルバダ配合錠®)
- ・エファビレンツ^{注2} (ストックリン®錠 200 mg)
- ・エトラビルン (インテレンス®錠 100 mg)
- ・ホスアンプレナビル (レクシヴァ®錠 700 mg)
- ・ダルナビルエタノール付加物 (プリジスタ®錠 300 mg、プリジスタナイーブ®錠 400 mg)
- ・マラビロク (シーエルセントリ®錠 150 mg)

注 2) スtockリン錠®600 mg は懸濁性が悪いため、200 mg 錠を用いた。

対象薬剤の根拠

「内服薬経管投与ハンドブック」³⁵⁾に定められた方法に従って、崩壊懸濁試験ならびにチ

チューブ通過性試験 (8, 12, 14 および 16 フレンチ) が行われ³⁹⁾、懸濁した際の薬剤の崩壊および経管チューブの通過については問題ないと考えられ、腸溶性コーティング等も施されていないため、胃酸等による力価の変動も問題ないと考えられるため、今回の対象薬剤を選定した。

3.3 研究方法

3.3.1 方法

1. 患者への説明

患者用説明文書を渡し、本研究についての参加同意を文書で得た。

2. 粉碎法による投与時の血中濃度測定

粉碎法にて投与中の対象薬剤の血中濃度測定を行った。

3. 簡易懸濁法による薬剤投与

粉碎法から簡易懸濁法に投与方法を変更した。

対象薬剤を 55°C の温湯 20 mL 中に入れ、崩壊、懸濁させ、直接注入器に吸い取った。

その後、注入器を経管栄養チューブの先端に取り付け、薬液を注入した。(なお、簡易懸濁法を用いて投与する薬剤は抗 HIV 薬のみとした。

4. 簡易懸濁法による投与時の血中濃度測定

簡易懸濁法に変更後、4 ± 2 週目に対象薬剤の血中濃度測定を行った。

その後も入院中であれば、12 ± 2 週目、24 ± 2 週目にも血中濃度測定を行った。

3.4 調査項目

調査項目、スケジュールを Table 23 に示す。

Table 23 検査計画

	変更日	4 ± 2W	12 ± 2W	24 ± 2W
抗 HIV 投与方法	粉碎法	簡易 懸濁法	簡易 懸濁法	簡易 懸濁法
血中濃度 ^{a)}	●	●	△	△
体重	●	●	●	●
HIV-1-RNA 量	●	●	●	●
CD4 数	●	●	●	●
血液生化学検査	●	●	●	●

△、可能であれば測定

a) 1 日 1 回投与の場合は投与直前、投与後 2、4、12 および 24 時間、1 日 2 回投与の場合は投与直前、投与後 2、4、8 および 12 時間の 5 ポイント

3.4.1 患者背景

年齢、性別、身長、体重、病態分類、感染経路、既往歴、合併症

3.4.2 血中濃度測定

3.4.2.1 粉碎法投与時の血中濃度測定

血中濃度測定ポイントは 1 日 1 回投与の場合は投与直前、投与後 2、4、12 および 24 時間、1 日 2 回投与の場合は投与直前、投与後 2、4、8 および 12 時間の 5 ポイントとした。

3.4.2.2 簡易懸濁法による投与時の血中濃度測定

血中濃度測定ポイントは第 3 章 3.4.2.1 粉碎法投与時の血中濃度測定と同じポイントとした。

3.4.2.3 血中濃度測定検体の採取方法

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°C 以下にて 3000

回転、10 分間の遠心分離し、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 分注し、分析開始まで-80℃で凍結保存した。

3.4.2.4. 測定施設

外部機関（株式会社 BML）にて測定を行った。

3.4.2.5. 測定条件

HPLC 法にて測定を行った、TDF および EFV の測定条件を Table 24 に示す。なお、TFV および EFV の定量下限値はそれぞれ 20 ng/mL および 100 ng/mL である。

Table 24 HPLC 条件

薬剤名	カラム	移動相	検出器	検出波長 (nm)
TFV ⁷⁶⁾	ChromSpher C8 4.6×150 mm	テトラブチルアンモニウムクロリド – アセトニトリル混液(85:15)	蛍光	励起波長: 236 蛍光波長: 420
EFV ⁷⁷⁾	Inertsil ODS-3 4.6×250 mm	アセトニトリル – 水混液(65:35)	UV	247

3.4.3 臨床検査値

以下の検査項目の推移を 4 週毎に変更後 24 週間まで観察した (Table 23)。

血液生化学検査 (ALB、AST、ALT、ALP、LDH、T-CHO、TG、T-Bil、BUN、SCr、Na、K、Cl、CRP)。測定は医療センター検査科にて行った。

3.4.4 免疫学的パラメータ

CD4 数。測定はサイトスタット Tetra CHROM シリーズ CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5(ベックマン・コールター(株))を試薬として用い、測定は医療センター検査科にて行った。

3.4.5 ウイルス学的パラメータ

HIV-1-RNA 量。測定は PCR 法で行い、コバス TaqMan® HIV-1「オート」(ロシュ・ダ

イアグノスティックス(株))を用い、測定は医療センター検査科にて行った。

3.4.6 服薬状況

HAART開始日から血中濃度測定日までに服用した抗HIV薬の名称、投与方法、投与量、投与開始日、投与終了日、継続の有無、服薬状態を記載した。

3.4.7 自覚症状

自覚症状を確認（有無、詳細、時期）した。

3.5 中止基準

1. 抗HIV薬の血中トラフ値がDHHSガイドラインの定めるもしくは薬剤のIFに記載されている目標濃度⁷⁸⁾を下回った場合には、ウイルス学的な治療効果に関わらず粉砕法に戻すこととした。
2. HIV-1-RNA量が投与方法の変更後に再上昇した場合には、粉砕法に戻すこととした。
3. その他、主治医がこの臨床研究の続行が適切でないと判断する場合。

3.6 評価項目

粉砕法と簡易懸濁法の薬物体内動態 (C_{\max} 、 C_{trough} 、 T_{\max} 、 $T_{1/2}$ 、AUC (1日1回投与方法の場合は $AUC_{0\rightarrow 24}$ 、1日2回投与方法の場合は $AUC_{0\rightarrow 12}$)) を比較した。抗HIV薬の服用方法を簡易懸濁法に変更後のHIV-1-RNA量の推移を比較した。

3.7 薬物動態パラメータの算出方法

C_{\max} : 採血ポイントのうち最も高値を示した実測値

C_{trough} : 抗HIV薬を連続投与した際の服薬直前値

T_{\max} : 採血ポイントのうち最も高値を示した採血時間

$T_{1/2}$: 消失相と考えられる2点 (1日1投与方法の場合は投与後12時間と24時間値、1日2回投与方法の場合は投与後8時間と12時間値) の2点から消失速度定数 (λ) を算出した上で $T_{1/2}$ を算出した。

AUC: 隣接する採血ポイントを結び、吸収相は台形法、消失相は対数台形法により算出し、その和を1日1回投与方法の場合は $AUC_{0\rightarrow 24}$ 、1日2回投与方法の場合は $AUC_{0\rightarrow 12}$ とした。

3.8 ケースカードと患者情報の保管、並びに検体の取り扱いについて

本研究では、症例ごとにケースカードを作成した。患者が、本比較研究の対象者となった段階から、研究終了まで、患者名をコード化した患者番号を用いて、ケースカードに患者情報を記載した。したがって、ケースカードには、患者の個人を特定できる情報は含まれていない。ケースカードは、症例ごとにファイルし、鍵のかかる場所で厳重に管理した。患者から採取した検体は測定後、直ちに廃棄する。解析にはインターネット回線に接続されていないコンピュータを使用した。

第4章の実験

4.1 リトナビル製剤の剤形間の溶出挙動

4.1.1 使用製剤

- ・リトナビル・ソフトゼラチンカプセル（ノービア®ソフトカプセル 100 mg、SGC）
- ・リトナビル錠（ノービア®錠 100 mg、Tab）

4.1.2 試薬

メタノール、アセトニトリルは関東化学（株）から、Tween80、塩化ナトリウムはナカライテスク（株）から、リン酸二水素ナトリウム、無水リン酸水素二ナトリウム、塩酸は和光純薬工業（株）から購入した。

4.1.3 標準試料

それぞれの剤形について6個用い、1カプセルおよび1錠ずつ100 mLのメスフラスコに入れ、超純水10 mLを加え完全に崩壊、懸濁させた上でメタノールを加え、正確に100 mLとした。この液10 mLをとり、メタノールで100 mLとし、孔径0.8 μm のセルロースアセテートタイプメンブランフィルター（東洋濾紙（株））でろ過した溶液を標準試料とした。

4.1.4 溶出試験方法

界面活性剤である Tween 80 を 0.08%添加した溶出試験第1液(pH1.2)および第2液(pH6.8)を試験液として用い、日局16の溶出試験法のパドル法で試験を行った。溶出試験器は NTR-3000(富山産業（株）)、オートサンプラーは PAS-615(富山産業（株）)を用いた。それぞれ6製剤について、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、パドル回転数 75 rpm にて試験を行い、15、30、45、60、90 および 120 分後における溶出率を HPLC により測定した。

4.1.5 HPLC-UV 条件

HPLC 装置は 2707 Autosampler(Waters)、PU-980 intelligent HPLC Pump(日本分光(株))、996 Photodiode Array Detector(Waters)を用いた。カラムは COSMOSIL 5C₁₈-MS-II 3.0×250 mm (ナカライテスク(株)) を用い、カラム温度は室温とした。移動相はアセ

トニトリル-超純水-メタノール混液(53 : 40 : 7)を用いた。一定時間毎に試験液 4 mL を採取し、直ちに 37 ± 0.5°C に加温した溶出液 4mL を補う。採取した溶出液は孔径 0.8 μm のセルロースアセテートタイプメンブランフィルター（東洋濾紙（株））でろ過した。この溶出液 10 μL を HPLC に注入し、検出波長 210 nm にて検出した。測定したデータの記録および解析には解析用ソフトウェア Empower TM²(Waters)を用いた。

4.1.6 主薬の溶出率の算出

主薬の溶出率は、標準試料に対する試料の成分ピーク高さ比より求めた。

4.1.7 統計処理

検定は全て両側検定とし、Student-*t* test により行い、危険率 5 % を有意水準とした。

4.2 剤形間のトラフ値の比較

4.2.1 対象

医療センター感染症内科を受診し、RTV の SGC を併用した、1 日 1 回の DRV を含むレジメンにて HAART を開始し、引き続き RTV の Tab に剤形変更となった症例で、両剤形のトラフ値の測定が行われた症例を対象とした。

4.2.2 方法

両剤形間のトラフ値について比較検討を行った。

4.2.3 血中濃度測定

第 3 章、3.4.2.3 と同様の方法で検体を採取し、測定は外部機関(株式会社 BML)にて HPLC 法にて測定を行った。なお、RTV および DRV の定量下限値はそれぞれ 10 ng/mL および 40 ng/mL であった。

4.2.4 HPLC 条件

DRV は第 2 章、2.3.6 HPLC-UV 条件と、RTV は第 4 章、4.1.5 HPLC-UV 条件と同様のカラム、移動相および検出波長で実施した。

4.2.5 除外症例

DRV および RTV と相互作用を示し薬物動態に変化を来す可能性のある、CYP3A の基質、誘導および阻害作用を有する薬剤を併用している症例については本検討から除外した。

4.2.6 統計処理

両側検定とし、Student-*t* test により行い、危険率 5 %を有意水準とした。

4.3 エファビレンツの剤形変更に伴う血中濃度および中枢神経系副作用の変化

4.3.1 対象

医療センター感染症内科を受診し、Cap もしくは 600Tab を含むレジメンにて HAART を開始した症例。その内、血中濃度が定常状態に達したと考えられる HAART 開始 2~4 週後に、空腹時服薬後 14 ± 2 時間の血中濃度測定が行われた HIV 感染症未治療症例を対象とした。

4.3.2 方法

対象症例について、Cap と 600Tab を服用した場合の血中濃度比較を行った。また、Cap から 600Tab へ処方変更され、両剤形服用後の血中濃度測定が行われた症例の血中濃度および剤形の変更前後における CNS 症状について調査を行った。

4.3.3 CYP2B6 516TT 変異症例で EFV 投与量を減量した症例における EFV 血中濃度測定および剤形変更に伴う CNS 症状の変化

4.3.3.1 CNS 症状の調査

CYP2B6 516TT 変異症例で Cap から 200Tab へ剤形変更された症例について、剤形の変更前後における CNS 症状について調査を行った。

4.3.3.2 血中濃度測定

第 3 章、3.4.2.3 と同様の方法で検体を採取し、測定は外部機関(株式会社 BML)にて HPLC で実施した。なお、EFV の定量下限値は 100 ng/mL であった。

4.3.3.3 HPLC 条件

第3章、3.3.1 方法7. 測定条件、Table 24 と同様の方法で行った。

4.3.3.4 CYP2B6 遺伝子多型の解析方法

EDTA2 カリウムを添加した、試験管に1回5 mLの血液を採取し、分析開始まで4°Cで冷蔵保存した。

4.3.3.5 測定施設

外部機関（株式会社 BML）にて測定を行った。

4.3.3.6 測定方法

PCR-Invader 法にて測定を行った^{79,80}。

4.3.4 統計学的処理

Unpaired-*t*-test、Mann-Whitney's U-test および Wilcoxon signed-ranked test を用いて危険率5%未満を有意水準とした。

4.4 エファビレンツ製剤における剤形間の溶出挙動に関する比較検討

4.4.1 薬剤

・エファビレンツ（ストックリン®カプセル 200 mg、ストックリン®錠 200 mg、ストックリン®錠 600 mg）

4.4.2 崩壊試験方法

Cap、200Tab および 600Tab を用いて、日局 16 の崩壊試験法にて試験を行った。試験には、各製剤を6つ用いて、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ にて測定を行った。試験液は崩壊試験第1液および崩壊試験第2液を用いた。

4.4.3 溶出試験方法

Cap、200Tab および 600Tab を用いて、日局 16 の溶出試験法パドル法にて試験を行った。6 製剤について、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、回転数 50 rpm にて試験を行い、60 分までの溶出率を

経時的に HPLC によって測定した。試験液は 2%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した溶出試験第 1 液(pH 1.2 液)および第 2 液(pH 6.8 液)を用いた。

4.4.4 HPLC 条件

HPLC 装置は第 4 章、4.1.5 HPLC-UV 条件と同様のものを用いた。カラムは Inertsil ODS-3 4.6×250 mm (GL Science) を使い、カラム温度は室温とした。移動相はアセトニトリル—超純水混液(65 : 35)を用いた。一定時間毎に試験液 4 mL を採取し、孔径 0.8 μm のセルロースアセテートタイプメンブランフィルター (東洋濾紙 (株)) でろ過したものを試料とした。試料 10 μL を HPLC に注入し、検出波長 235 nm で分析を行った。測定したデータの記録および解析には解析用ソフトウェア Empower TM²(Waters)を用いた。

文 献

- 1) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection, HIV Outpatient Study Investigators, *N Engl J Med*, **338**, 853-860(1998).
- 2) Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD, EuroSIDA study group. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study, *Lancet*, **362**, 22-29(2003).
- 3) Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N, Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection, *Ann Intern Med*, **133**, 21-30(2000).
- 4) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, Vaeth M, Obel N, Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005, *Ann Intern Med*, **146**, 87-95(2007).
- 5) Michaud V, Bar-Magen T, Turgeon J, Flockhart D, Desta Z, Wainberg MA, The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition, *Pharmacol Rev*, **64**, 803-833(2012).
- 6) 抗 HIV 治療ガイドライン,平成 24 年度厚生労働科学研究補助金エイズ対策研究事業, HIV 感染症およびその合併症の課題を克服する研究班(主任研究者 白阪琢磨), 2013 年 3 月.
- 7) The department of health and human services : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, revised on February 12, 2013.
- 8) Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT, Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir, *Lancet*, **359**, 727-732(2002).

- 9) Tanaka H, Akaza T, Juji T, Report of the Japanese central bone marrow data Center, *Clin Transpl*, 139-144(1996).
- 10) Hsu A, Granneman GR, Witt G, Locke C, Denissen J, Molla A, Valdes J, Smith J, Erdman K, Lyons N, Niu P, Decourt JP, Fourtillan JB, Girault J, Leonard JM, Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immuno deficiency virus-infected subjects, *Antimicrob Agents Chemother*, **5**, 898-905(1997).
- 11) Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin, T, Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients, *AIDS*, **15**, 71-75(2001).
- 12) Moltó J, Santos JR, Pérez-Alvarez N, Cedeño S, Miranda C, Khoo S, Else L, Llibre JM, Valle M, Clotet B, Darunavir inhibitory quotient predicts the 48-week virological response to darunavir-based salvage therapy in human immunodeficiency virus-infected protease inhibitor-experienced patients, *Antimicrob Agents Chemother*, **52**, 3928–3932(2008).
- 13) Hoefnagel JG, Koopmans PP, Burger DM, Schuurman R, Galama JM, Role of the inhibitory quotient in HIV therapy, *Antivir Ther*, **10**, 879-892(2005).
- 14) Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS, Hwang F, Cundy KC, Rooney JF, Hellmann NS, Safrin S, Kahn JO, Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(Phosphonomethoxy)propyl]adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults, *Antimicrob Agents Chemother*, **42**, 2380-2384(1998).
- 15) Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, Enejosa J; Study 903E Team. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients, *HIV Clin Trials*, **8**, 164-72(2007).
- 16) van Gelder J, Deferme S, Naesens L, De Clercq E, van den Mooter G, Kinget R, Augustijns P, Intestinal absorption enhancement of the ester prodrug tenofovir disoproxil fumarate through modulation of the biochemical barrier by defined ester mixtures, *Drug Metab Dispos*, **30**, 924-930(2002).
- 17) Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C,

- Martinez F, Molina JM. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus, *Clin Infect Dis*, **36**, 1070-1073 (2003).
- 18) Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK, Launay-Vacher V, Deray G, Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients, *AIDS*, **18**, 1074-1076(2004).
- 19) Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G, Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease : a case of multiple drug interactions, *Clin Infect Dis*, **42**, 283-290(2006).
- 20) Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, Wieman LM, Eisenberg EJ, Rhodes GR, Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir, *Antimicrob Agents Chemother*, **50**, 3297-3304(2006).
- 21) Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, Green E, Johnson DM, Russ R, Tran D, Raper CM, Santoianni R, Lewis W, Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules, *Lab Invest*, **89**, 513-519(2009).
- 22) Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA, Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats, *J AIDS*, **51**, 258-263(2009).
- 23) Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, Lazzarin A, Schewe K, Lange J, Wyatt C, Curtis S, Chen SS, Smith S, Bischofberger N, Rooney JF, The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults : the first 4 years, *AIDS*, **21**, 1273-1281(2007).
- 24) Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P, Penco G, Rosella E, Miccolis S, Melzi S, Mura MS, Landonio S, Ricci E, Quirino T, for the CISAI Group, Tenofovir renal safety in HIV-infected patients : Results from the SCOLTA project, *Biomed Pharmacother*, **62**, 6-11(2008).
- 25) Kinai E, Hanabusa H, Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF, *AIDS Res Hum Retroviruses*, **25**, 387-394(2009).
- 26) Wever K, van Agtmael MA, Carr A, Incomplete reversibility of tenofovir-related

- renal toxicity in HIV-infected men, *JAIDS*, **55**, 78-81(2010).
- 27) Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, Tashima KT, Roland M, Franceschini N, Palella FJ, Lennox JL, Klotman PE, Nachman SA, Hall SD, Szczech LA, Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients : Recommendations of the HIV medicine association of the infectious diseases society of america, *Clin Infect Dis*, **40**, 1559-1585(2005).
- 28) Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME, Acute renal failure in hospitalized patients with HIV : Risk factors and impact on in-hospital mortality, *AIDS*, **20**, 561-565(2006).
- 29) Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falcó V, Crespo M, Ocaña I, Diaz M, de Gopegui ER, Riera M, Ribera E, Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection, *J Acquir Immune Defic Syndr*, **52**, 382-386(2009).
- 30) Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, Hertogs K, Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier, *J Virol*, **81**, 13845-13851(2007).
- 31) Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, Kincaid JF, Boross P, Wang YF, Tie Y, Volarath P, Gaddis L, Harrison RW, Weber IT, Ghosh AK, Mitsuya H, Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro, *Antimicrob Agents Chemother*, **47**, 3123-3129(2003).
- 32) Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, Fourie J, De Meyer S, De Pauw M, Lefebvre E, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S, Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48, *AIDS*, **22**, 1389-1397(2008).
- 33) 緒方映子, 山田安彦, 伊賀立二, 脱カプセルの問題点と対策, *薬局*, **51**, 1342-1349(2000).

- 34) ストックリン錠®600 mg インタビューフォーム, MSD 株式会社, 2013 年 1 月(第 12 版)
- 35) 倉田なおみ, 内服薬経管投与ハンドブック第 2 版, じほう, 2006, pp.2-47.
- 36) 矢野勝子, 竹澤崇, 望月俊秀, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 杉山清, 簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討, 医療薬学, **32**, 1094-1099(2006).
- 37) 木村公美, 三橋真由美, 奈良輪知也, 尾鳥勝也, 矢後和夫, 伊藤智夫, 簡易懸濁法におけるカペシタビンの安定性 — 調製液の pH と熱の影響 —, 医療薬学, **38**, 751-756(2012).
- 38) 小川敦, 河崎陽一, 正岡康幸, 山路和彦, 名和秀起, 佐藤智昭, 松永尚, 千堂年昭, バルガンシクロビルの簡易懸濁法適応に向けての基礎的研究—他剤同時懸濁時の安定性の検討—, 医療薬学, **38**, 534-539(2012).
- 39) 吉田文, 宮崎菜穂子, 黒川陽介, 内服困難な HIV/AIDS 患者へ経管投与は可能か?, 薬局, **60**, 2948-2954(2009).
- 40) ビリアード®錠 300 mg インタビューフォーム, 鳥居薬品株式会社, 2013 年 1 月(第 5 版).
- 41) Viread®tablets full prescribing information, Gilead Sciences Inc, (2013).
- 42) Koshy KT, Lach JL, Stability of aqueous solutions of n – acetyl – p – aminophenol, *J Pharm Sci*, **50**, 113-118(1961).
- 43) Cruz JE, Maness DD, Yakatan JG, Kinetics and mechanism of hydrolysis of furosemide, *Int J Pharm*, **2**, 275-281(1979).
- 44) Zia H, Teharan M, Zargarbashi R, Kinetics of carbenicillin degradation in aqueous solutions, *Can J Pharm Sci*, **9**, 112-117(1974).
- 45) Shaw JP, Sueoko CM, Oliyai R, Lee WA, Arimilli MN, Kim CU, Cundy KC, Metabolism and pharmacokinetics of novel oral prodrugs of 9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) in dogs, *Pharm Res*, **14**, 1824-1829(1997).
- 46) Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, Lu B, Cheng AK; 903 Study Team; 907 Study Team, Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and

- hepatitis B virus, *J Infect Dis*, **189**, 1185-1192(2004).
- 47) Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DK, Pham B, Ungar WJ, Einarson TR, Heathcote EJ, Krahn M, Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and bayesian meta-analyses, *Gastroenterology*, **139**, 1218-1229(2010).
- 48) Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, Jacobson JM, Johnson VA, Pollard RB, Rooney JF, Sherman KE, Swindells S, Polsky B, ACTG Protocol A5127 Team, Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127, *Hepatology*, **44**, 1110-1116(2006).
- 49) Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, Bowden S, Lewin SR, Sasadeusz J, Marks P, Goodman Z, Philp FH, Tang Y, Locarnini S, Thio CL, Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals, *AIDS*, **23**, 1707-1715(2009).
- 50) de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, Schutten M, Hoepelman AI, Richter C, Mulder JW, de Man RA, Janssen HL, van der Ende ME, Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus, *Gastroenterology*, **139**, 1934-1941(2010).
- 51) 石田志朗, 岡野善郎, 経管投与時における内服薬の配合変化, 月刊薬事, **48**, 905-910(2006).
- 52) カレトラ®配合内服液インタビューフォーム, アヅヴィ合同会社, 2013年4月(新様式第1版)
- 53) Jones CY, Jones CA, Wilson IB, Knox TA, Levey AS, Spiegelman D, Gorbach SL, Van Lente F, Stevens LA, Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study, *Am J Kidney Dis*, **51**, 914-24(2008).
- 54) Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, Shlipak MG, Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study, *Arch Intern Med*, **167**, 2213-2219(2007).
- 55) Nallani SC, Glauser TA, Hariparsad N, Setchell K, Buckley DJ, Buckley AR, Desai

- PB, Dose-dependent induction of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and activation of pregnane X receptor by topiramate, *Epilepsia*, **44**, 1521-1528(2003).
- 56) Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, Morris J, Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism, *Pharm Res*, **18**, 859 - 866(2001).
- 57) ノービア®ソフトカプセル 100 mg インタビューフォーム, アボットジャパン株式会社, 2010年7月(第12版).
- 58) ノービア®錠 100 mg インタビューフォーム, アッヴィ合同会社, 2013年4月(新様式第1版).
- 59) Breitenbach J, Melt extrusion can bring new benefits to hiv therapy: the example of kaletra® tablets, *Am J. Drug Deliv*, **4**, 61-64(2006).
- 60) Sham HL, Kempf DJ, Molla A, Marsh KC, Kumar GN, Chen CM, Kati W, Stewart K, Lal R, Hsu A, Betebenner D, Korneyeva M, Vasavanonda S, McDonald E, Saldivar A, Wideburg N, Chen X, Niu P, Park C, Jayanti V, Grabowski B, Granneman GR, Sun E, Japour AJ, Leonard JM, Plattner JJ, Norbeck DW, ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother*, **42**, 3218-3224(1998).
- 61) Lawn SD, Zumla AI, Tuberculosis, *Lancet*, **378**, 57-72(2011).
- 62) Sekar V, Lavreys L, Van de Casteele T, Berckmans C, Spinosa-Guzman S, Vangeneugden T, De Pauw M, Hoetelmans R, Pharmacokinetics of darunavir /ritonavir and rifabutin coadministered in HIV-negative healthy volunteers, *Antimicrob Agents Chemother*, **54**, 4440-4445(2010).
- 63) Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, Kuwahara T, Shirasaka T, Kimura S, Oka S, Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens, *Biochem Biophys Res Commun*, **319**, 1322-1326(2004).
- 64) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S,

- Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26, *Clin Infect Dis*, **45**, 1230-1237(2007).
- 65) Sustiva® full prescribing information, Bristol - Myers Squibb Company, (2011).
- 66) Bacheler LT, Anton ED, Kudish P, Baker D, Bunville J, Krakowski K, Bolling L, Aujay M, Wang XV, Ellis D, Becker MF, Lasut AL, George HJ, Spalding DR, Hollis G, Abremski K, Human immunodeficiency virus type 1 mutations selected in patients failing efavirenz combination therapy, *Antimicrob Agents Chemother*, **44**, 2475 – 2484(2000).
- 67) Gao JZh, Hussain MA, Motheram R, Gray DA, Benedek IH, Fiske WD, Doll WJ, Sandefer E, Page RC, Digenis GA, Investigation of human pharmacoscintigraphic behavior of two tablets and a capsule formulation of a high dose, poorly water soluble/highly permeable drug (efavirenz), *J Pharm Sci*, **96**, 2970-2977(2007).
- 68) DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, Saag MS, Lazzarin A, Zhao J, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P, STARTMRK Investigators, Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK, *HIV Clin Trials*, **13**, 228-232(2012).
- 69) バクタ®配合錠インタビューフォーム, 塩野義製薬株式会社, 2012年10月(第11版).
- 70) ベナンボックス®注用インタビューフォーム, サノフィ株式会社, 2013年7月(第3版).
- 71) バリキサ®錠 450mg インタビューフォーム, 田辺三菱株式会社, 2009年5月(第4版).
- 72) 点滴静注用ホスカビル®注 24mg/mL インタビューフォーム, ノーベルファーマ株式会社, 2012年2月(第9版).
- 73) Rezk NL, Crutchley RD, Kashuba AD, Simultaneous quantification of emtricitabine and tenofovir in human plasma using high-performance liquid chromatography after solid phase extraction, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **822**, 201-208(2005).
- 74) Balani SK, Kauffman LR, deLuna FA, Lin JH, Nonlinear pharmacokinetics of efavirenz (DMP-266), a potent HIV-1 reverse transcriptase inhibitor, in rats and monkeys, *Drug Metab Dispos*, **27**, 41-45(1999).

- 75) Sudha T, Ravikumar VR, Hemalatha PV, RP-HPLC method for the simultaneous estimation of lamivudine and abacavir sulphate in tablet dosage form, *IJPBR*, **4**, 108-113(2010).
- 76) Jullien V, Tréluyer JM, Pons G, Rey E, Determination of tenofovir in human plasma by high-performance liquid chromatography with spectrofluorimetric detection, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **785**, 377-381(2003).
- 77) Villani P, Pregnotato M, Banfo S, Rettani M, Burrioni D, Seminari E, Maserati R, Regazzi MB, High-performance liquid chromatography method for analyzing the antiretroviral agent efavirenz in human plasma, *Ther Drug Monit*, **21**, 346-350(1999).
- 78) プリジスタナイーブ錠®400 mg インタビューフォーム, ヤンセンファーマ株式会社, 2013年11月(第11版).
- 79) Lang T, Klein K, Fischer J, Nüssler AK, Neuhaus P, Hofmann U, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM, Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver, *Pharmacogenetics*, **11**, 399-415(2001).
- 80) Lamba V, Lamba J, Yasuda K, Strom S, Davila J, Hancock ML, Fackenthal JD, Rogan PK, Ring B, Wrighton SA, Schuetz EG, Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression, *J Pharmacol Exp Ther*, **307**, 906-922(2003).