

	ヤグラ ヒロキ
氏名(本籍)	矢倉 裕輝 (大阪府)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博第 30 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 14 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	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
論文審査委員	主 査 教 授 北河 修治 副 査 教 授 岩川 精吾 副 査 教 授 向 高弘 副 査 准教授 竹内 敦子

## 論文内容の要旨

### 緒言

日本国内におけるヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus, 以下 HIV)感染症患者数の累積報告件数は 2012 年に 2 万件に達し、年間の HIV 感染者数および後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome, 以下 AIDS)患者数の新規報告総数は 1500 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。HIV 感染症に対する治療(highly active anti-retroviral therapy, 以下 HAART)は、1990 年代後半に確立され、長期間にわたるウイルス抑制が可能となり、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<sup>1)</sup>。しかし、用法および用量を厳守した服薬がほぼ一生涯必要であり、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な点がある。また、抗 HIV 薬は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。更に近年では、AIDS 発症による重篤な状態だけでなく、HAART 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り経管投与が必要となるケースも散見されている。しかし、殆どの薬剤の剤形が錠剤、カプセル剤であるため、簡易懸濁法等を用いて経管チューブ等からの薬剤の投与を考慮する際に粉碎、懸濁時の安定性、薬物動態の変化が問題となっている。これらの現状を鑑み、抗 HIV 薬の適正使用を目的として、現在日本において頻用されている抗 HIV 薬の安全性および有効性の確認、経管投与法の確立、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 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

国内外のガイドライン<sup>2,3)</sup> で初回治療に推奨されている、テノホビルジソプロキシル fumarate (tenofovir disoproxil fumarate, 以下 TDF)の長期投与における安全性およびダルナビルエタノール付加物(darunavir ethanolate, 以下 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。

#### (1)対象及び方法

2010 年 5 月までに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)感染症内科を受診し、TDF を含む HAART を開始した 766 症例を対象とした。この中で腎機能障害を理由に TDF の投与が中止された症例について、中止後 96 週までの推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate, 以下 eGFR)の改善率及び eGFR の改善率と TDF 投与期間の関連について検討した。また、2011 年 3 月までに医療センターを受診し、DRV 800 mg+リトナビル(ritonavir, 以下 RTV)100 mg(DRV+RTV)

を含む HAART 治療を開始した初回治療例及び処方変更例の患者を対象とし、DRV+RTV 開始後 24 週までの、HIV-1-RNA 量の推移と検出限界(40 copies/mL)未満の割合及び有害事象について診療録より調査を行った。

## (2)結果及び考察

### 1. 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

腎機能障害により TDF を中止した症例は 766 例中 21 例(2.7%)であった。TDF 中止後の eGFR は、12 週で速やかに有意に改善したが(Fig. 1)、TDF 中止後も eGFR の改善を認めない症例が散見され、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。

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。

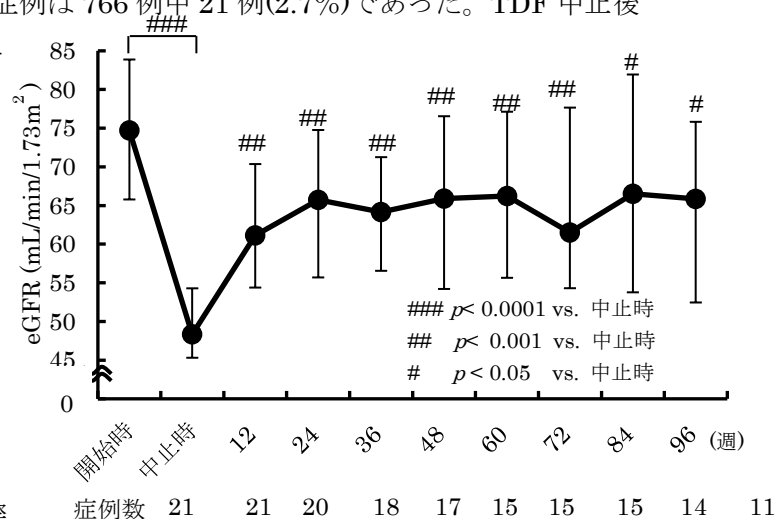


Fig. 1 TDF 中止症例における eGFR (中央値 ± 四分位範囲) の推移

### 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

対象症例は、133 例であり、初回治療例 98 例、処方変更例 35 例であった。初回治療例において、HAART 開始時の HIV-1-RNA 量が 100,000 copies/mL 以上の症例では 49.2%、100,000 copies/mL 未満の症例では、67.6%が開始後 24 週時点で検出限界未満に到達していた(Fig. 2)。また、処方変更例では 82.9%が検出限界未満を維持していた。

DRV+RTV は、1日1回投与が可能であり、併用薬である RTV の冷蔵保存が剤形変更により不要となったことから、患者の利便性が高い薬剤と思われる。しかし、医療センターの症例の 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<sup>4)</sup>で報告されている 80.0%に比べ低かった。このことから今後、より多くのデータを集積、解析し、長期の臨床効果について検討する必要がある。

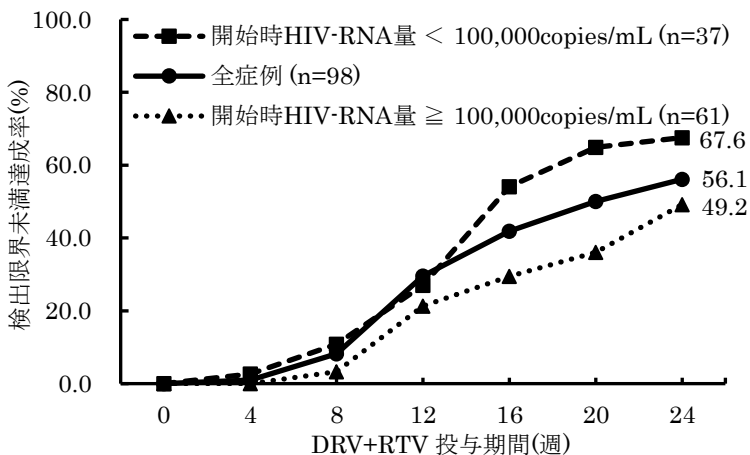


Fig. 2 DRV+RTV で HAART 開始時の HIV-1-RNA 量別ウイルス学的効果

## 第2章 簡易懸濁法の適用に向けた抗 HIV 薬の安定性

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、経管栄養の投与が必要な症例では、錠剤もしくはカプセル剤をそのまま 55°C の温湯で懸濁、投与する簡易懸濁法による薬剤の投与が検討される。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<sup>5)</sup>、簡易懸濁法の条件である 55°C の温湯に懸濁した際の有効成分の

安定性については検討されていない。懸濁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、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評価を行った。

### (1) 対象および方法

国内外のガイドラインで初回治療に推奨されている、TDF 単剤および TDF/エムトリシタビン (emtricitabine, 以下 FTC) 配合剤を懸濁した際の安定性について検討を行った。TDF については更に加速条件下での熱安定性についても検討を行った。また、TDF が腎機能障害等で投与できなくなった際に用いられる、アバカビル硫酸塩(abacavir sulfate, 以下 ABC)/ラミブジン(lamivudine, 以下 3TC)配合剤およびキードラッグとして頻用されるエファビレンツ(efavirenz, 以下 EFV)および DRV、更に HAART を実際に行う場合を想定し、複数の薬剤を同時懸濁した際の安定性についても検討を行った。

### (2) 結果及び考察

#### 1. テノ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

種々の温度の温湯を用いて懸濁を行い、20 分間室温放冷した後の TDF の残存率を Table 1 に示す。また 80°C の温湯で懸濁後、同温度の水浴中で 60 分間保存した後の残存率も示した。20 分間室温放冷した後の残存率は、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。簡易懸濁法の条件に従って 55°C 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、安定性の観点からも簡易懸濁法を適用しても問題のないことを確認できた。また、60°C から 80°C 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°C 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。一方、80°C で 60 分間保存した場合の残存率は、TDF 単剤では  $82.2 \pm 3.34\%$ 、TDF/FTC 中の TDF では  $79.4 \pm 2.17\%$  へ有意に低下した ( $p < 0.01$ )。

Table 1 種々の温度において懸濁した際の TDF および TDF/FTC の残存率

薬剤名	懸濁後 20 分放冷後の残存率 (%)				80°C、60 分間 保存後の残存率 (%)
	55°C	60°C	70°C	80°C	
TDF	$100.7 \pm 1.87$	$102.3 \pm 2.15$	$102.2 \pm 1.58$	$101.4 \pm 1.98$	$82.2 \pm 3.34^{**}$
<b>TDF/FTC</b>					
TDF	$100.4 \pm 2.46$	$102.5 \pm 2.05$	$98.0 \pm 2.73$	$102.3 \pm 2.14$	$79.4 \pm 2.17^{**}$
FTC	$95.9 \pm 2.10$	$96.7 \pm 1.01$	$98.7 \pm 2.23$	$99.2 \pm 0.21$	$95.3 \pm 3.20^{**}$

\*\*  $p < 0.01$

#### 2. テノビルジソプロキシルフマル酸塩の熱安定性

種々の温度下における TDF の残存率の経時的な変化を Fig. 3 に示す。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。Fig. 3 の直線回帰式より求めた反応速度定数について、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. 4)。この近似式より求めた、活性化エネルギーは  $78.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  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 ( $k$ ) を算出したところ、 $3.41 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$  と算出され、この反応速度定数を用いると、60 分経過後も約 98% の残存率を有していると推定された。また、90°C で 60 分間保存した試料の LC-MS の分析において、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。分解物の実測値は  $404.1328 \text{ [M+1]}(m/z)$  であり、 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}_5\text{P}$  の理論値は  $404.1330 \text{ [M+1]}(m/z)$  であることから、

分解物はTDFのインタビューフォーム(interview form, 以下IF)<sup>6)</sup>の長期保存試験および加速試験に示されているテノビルモノエステル体であると同定した(Fig. 5)。

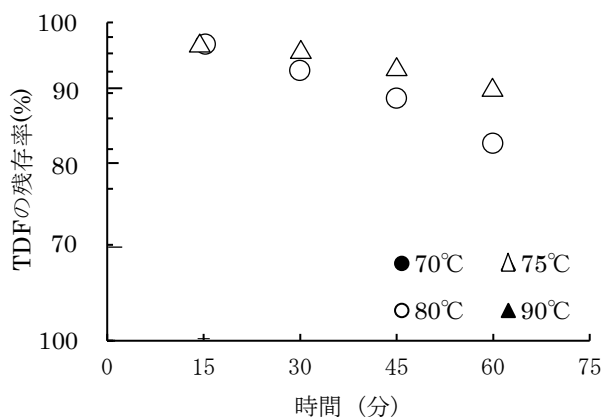


Fig.3 種々の温度条件下で保存した場合のTDF平均残存率の経時変化(n=3)  
各直線は1次反応速度式を適用した場合の近似直線を示す。

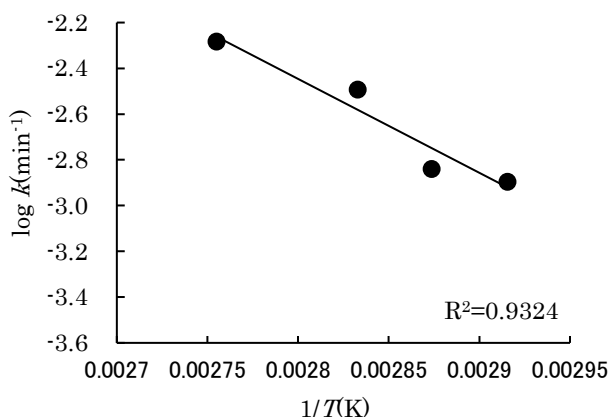


Fig.4 懸濁液中でのTDF分解反応のアレニウスプロット  
k:1次反応速度定数 T:絶対温度(K)

以上の結果から、現場で用いられる温湯の温度で懸濁した場合には安定性に問題のないことが確認できた。TDFはテノビル(tenofovir, 以下TFV)の経口吸収性を改善する目的で合成されたプロドラッグであるため、この分解が進行するとバイオアベイラビリティが低値を示す可能性がある。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について評価する必要がある。

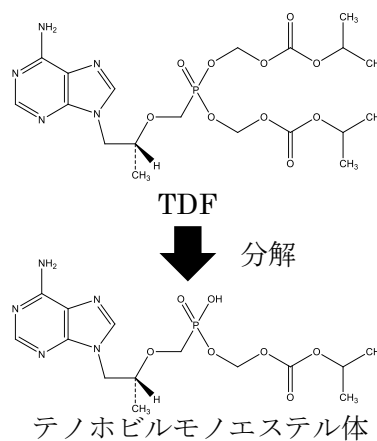


Fig. 5 TDFの熱分解

### 3. テノ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

Table 2 ABC/3TC および併用薬 EFV、DRV の懸濁後の薬物の安定性

薬剤名	懸濁後 20 分放冷後の残存率 (%)				80°C、60 分間 保存後の残存率(%)
	55°C	60°C	70°C	80°C	
<b>TDF/FTC,EFV</b>					
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
<b>ABC/3TC,EFV</b>					
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

Table 3 複数薬剤同時懸濁後の薬物の安定性

薬剤名	懸濁後 20 分放冷後の残存率 (%)				80℃、60 分間 保存後の残存率(%)
	55℃	60℃	70℃	80℃	
<b>TDF/FTC,EFV</b>					
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
<b>ABC/3TC,EFV</b>					
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

種々の温度の温湯で懸濁を行い、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 代替薬である ABC/3TC および EFV、DRV の残存率を Table 2 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。また、TDF/FTC もしくは ABC/3TC と EFV を同時に懸濁しても、いずれの薬剤についても残存率に有意な低下を認めなかった(Table 3)。この結果から、これらの薬剤を同時に懸濁しても、薬剤間に配合変化が起こらないことが示唆された。

### 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 2 章では、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、懸濁時の安定性を確認することができた。本章では粉碎法で薬剤投与を行っている患者から同意を取得した上で、簡易懸濁法による投与に変更し、薬物動態の観点から簡易懸濁法の適否について検討を行った。

#### (1)対象および方法

医療センターに入院している 20 歳以上の患者で抗 HIV 薬を粉碎し、経管栄養チューブより継続投与している症例で、HIV-1-RNA 量が 12 週間以上検出限界未満 (40 copies/mL 未満) であり、「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」について文書を用いて説明を行い、同意が得られた 2 症例を対象とした。症例 1 では TDF/FTC と EFV、症例 2 では TDF/FTC を粉碎法から簡易懸濁法に投与方法の変更を行い、血中に存在する TDF の加水分解物である TFV および EFV の体内動態について比較検討を行った。

#### (2) 結果および考察

症例 1 および症例 2 の TFV の薬物動態パラメータを Table 4 に示す。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、臨床上問題となるような低下を認めなかった。症例 1 では簡易懸濁法に変更後、高値を示した。これは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起因していると考えられる。症例 1 については併用した EFV についても同様の傾向を示した(Table 5)。

Table 4 症例 1 および症例 2 の TFV の薬物動態パラメータ比較

薬物動態 パラメータ	症例 1		症例 2		IF <sup>(6)</sup> (反復投与時)
	粉碎法	簡易懸濁法	粉碎法	簡易懸濁法	
C <sub>trough</sub> (ng/mL)	123	210	65	57	—
C <sub>max</sub> (ng/mL)	319	450	318	247	326
T <sub>max</sub> (hr)	2	4	2	2	2.3
t <sub>1/2</sub> (hr)	28.7	25.3	17.4	13.9	—
AUC <sub>0→24</sub> (ng・hr/mL)	4,275	7,740	3,003	2,705	3,020

Table 5 症例 1 の EFV の薬物動態パラメータ比較

薬物動態 パラメータ	粉碎法	簡易懸濁法	IF <sup>7)</sup> (反復投与時)
C <sub>12hr</sub> (ng/mL)	1,513	1,959	—
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,174	5,751	4,069
T <sub>max</sub> (hr)	2	2	—
t <sub>1/2</sub> (hr)	17.0	26.6	—
AUC <sub>0→24</sub> (ng・hr/mL)	55,611	72,720	58,044

以上の結果から、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。今後、更なる症例の集積が必要であるが、本結果は薬物血中濃度からみた抗 HIV 薬の簡易懸濁法の確立に向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

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は行われていなかった。近年、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、製剤学および薬物動態の観点から有効性、安全性について比較検討を行った。

##### (1)対象および方法

RTV の旧剤形であるソフトゼラチンカプセル(soft gelatin capsule, 以下 SGC)と新剤形である錠剤(tablet, 以下 Tab)について、剤形間の溶出挙動および服用時のトラフ値に関する比較検討を行った。また、EFV の旧剤形である 200 mg カプセル(capsule, 以下 Cap)と新剤形である 200 mg 錠剤(以下 200Tab)および 600 mg 錠剤(以下 600Tab)についても、血中濃度、崩壊時間および溶出挙動について比較検討を行った。

##### (2)結果および考察

#### 1. 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

第十六改正日本薬局方の溶出試験第 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. 6 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。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。

RTV の SGC 服薬時および Tab に変更後のトラフ値(n=11)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 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 ( $p<0.05$ )。

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、錠剤では崩壊過程が必要なことによるものと考えられる。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剤の溶出がなされるものと考えられた。SGC のトラフ値と比較して Tab はトラフ値の変動が小さい傾向を認めたことから、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。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 のトラフ値は、Tab 変更後、有意に低値を示したことが

ら今後、長期的に抗ウイルス効果について更に追跡する必要がある。

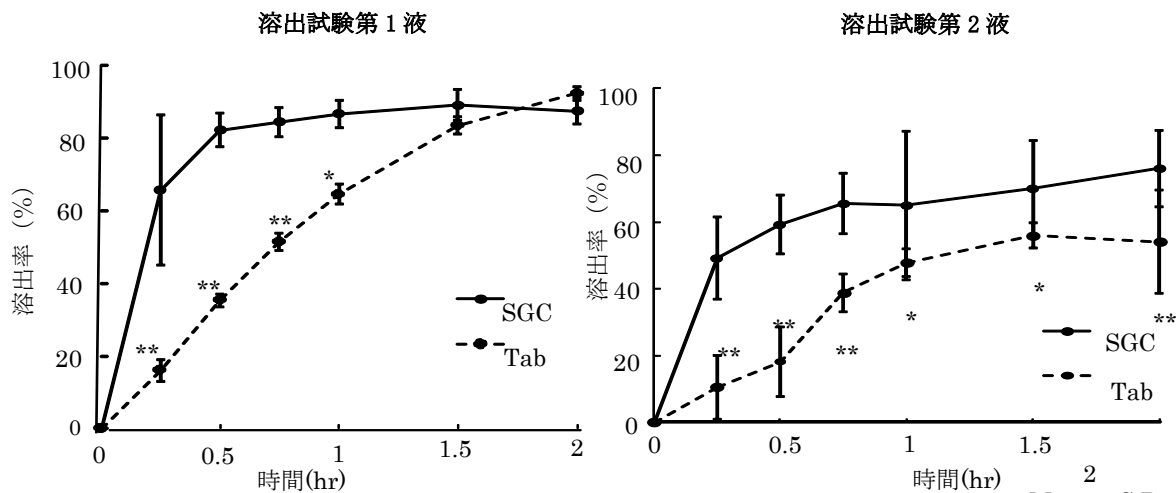


Fig. 6 RTV のカプセル剤と錠剤の溶出曲線

\*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$

## 2. 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

Cap から 600Tab へ処方変更され、両剤形を服用し、血中濃度測定(投与 14 時間後)が行われた 18 例中 16 例の EFV 血中濃度は Cap から 600Tab に変更後低下した。Cap 服薬時の中央値は 2,641 ng/mL (1,815 – 5,079)であったのに対し、600Tab に変更後は 2,230 ng/mL (1,649 – 3,852)と 600Tab 変更後に有意に低下した( $p < 0.01$ ) (Fig. 7)。

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、そのうち服薬数時間後のふらつきの発現が 10 例に認められた。

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<sup>3)</sup>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した場合の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。

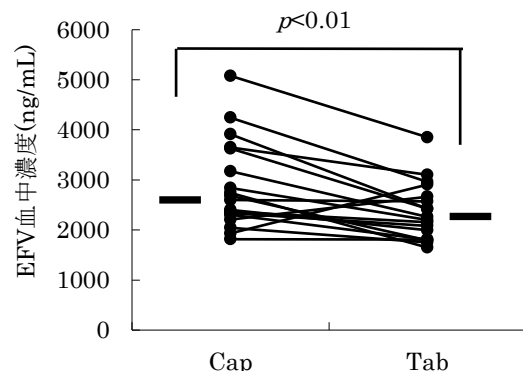


Fig. 7 同一症例における剤形変更前後の EFV 血中濃度の比較(n=18)

## 3. エファビレンツ製剤における剤形間の製剤特性の比較

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 の崩壊時間が短く、最も崩壊時間が長い剤形は 600Tab

であった。溶出試験第1液および第2液の経時的な溶出溶出挙動を Fig. 8 に示す。第1液の溶出時間 5、10 および15分において、

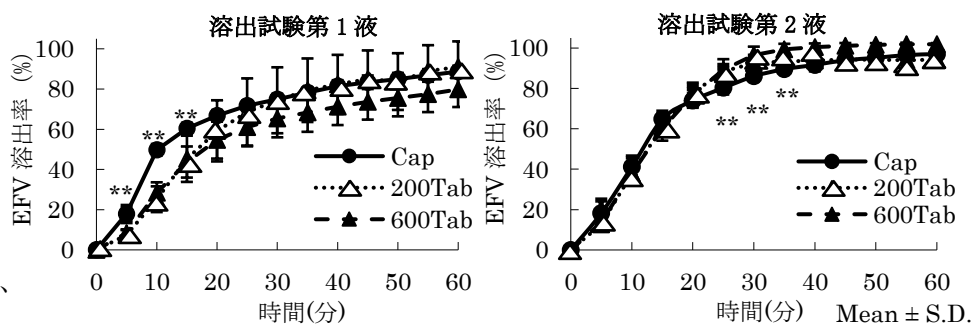


Fig. 8 EFV の Cap と Tab の溶出曲線

\*\* $p < 0.01$

Cap の溶出率は 200Tab および 600Tab と比較して有意に高値を示し、溶出初期に Tab と違いが認められた( $p<0.01$ )。一方、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。

EFV は食後に服薬すると吸収が増大するため、原則として空腹時に服薬する。空腹時の薬剤の胃内通過時間は比較的早く、錠剤から完全に溶出される前に薬剤は腸内に達していると考えられる。腸管内での pH を想定した溶出試験第 2 液での錠剤からの EFV の溶出が Cap に比べ速かったことが、前節において 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ではないかと推測された。

## 結論

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、抗 HIV 薬の粉碎投与を行った症例に対し、簡易懸濁法へ投与方法の変更を行い、問題となるような血中濃度低下を来さないことを確認したこと、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。

## 参考文献

- 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) 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 白坂琢磨), 2013 年 3 月.
- 3) 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.
- 4) 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).
- 5) 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).
- 6) 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(改訂第 5 版)
- 7) 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(改訂第 12 版)

## 論文審査の結果の要旨

抗 HIV 薬は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。また、AIDS 発症による重篤な状態だけでなく、治療開始後の偶発的な事故や合併症発症に伴い、経口投与が不可能となり、経管投与が必要となるケースがある。しかしながら、ほとんどの薬剤の剤形が錠剤、カプセル剤であるため、簡易懸濁法等を用いて経管チューブ等から薬剤投与を考えた場合、粉碎、懸濁時の薬剤の安定性、薬物動態の変化が問題となる。そこで、まず日本人において、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。また、これらの薬剤の懸濁時における安定性を示し、簡易懸濁法の適応が可能であることを示すとともに、粉碎法と比較して簡易懸濁法による投与が問題となるような血中濃度の低下を生じないことを確認した。さらに、剤形変更による溶出挙動の変化が、血中濃度および副作用の発現に影響している可能性を示した。これらの得られた知見は、現在の日本における抗 HIV 療法において不足している情報を提供するものであり、頻用されている薬剤や剤形変更された薬剤の適正使用の確立に繋がる第一歩を示すものである。

上記の論文は博士(薬学)論文として、適当と判定する。