

## 特集：エイズ患者の抱える諸問題

## 抗 HIV 薬の副作用

## Adverse Effects of Antiretroviral Agents

栞原 健<sup>1)</sup>, 吉野 宗宏<sup>1)</sup>, 白阪 琢磨<sup>2)</sup>Takeshi KUWAHARA<sup>1)</sup>, Munehiro YOSHINO<sup>1)</sup> and Takuma SHIRASAKA<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 薬剤科<sup>2)</sup> 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<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Osaka National Hospital, National Hospital Organization<sup>2)</sup> AIDS Medical Center, Osaka National Hospital, National Hospital Organization

## 1. はじめに

抗 HIV 薬の副作用は、他疾患の治療薬に比べ、比較的高頻度に発現する。近年登場した新しい抗 HIV 薬の副作用は、様々な改良を経た結果、過去に登場した薬剤に比べ軽減されつつあるものの、抗 HIV 薬による副作用の発現は、患者の QOL を下げる要素の一つとなっている。抗 HIV 薬の副作用について情報を得る第一の情報源は、医薬品添付文書である。添付文書情報の入手先は、各医薬品のパッケージ以外にも、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページからすべての医薬品の検索が可能である ([http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html))。添付文書には多くの副作用情報が記載されている。抗 HIV 薬の臨床試験は、多剤併用によって実施されるため、ある薬剤の添付文書に書かれた副作用は、その薬剤で発現した副作用ではなく、その薬剤を含む臨床試験の結果、認められた副作用が記載される。添付文書から薬剤単独の副作用情報等、必要な情報を読み取ることは難しい。本稿では、独立行政法人国立病院機構大阪医療センターでの抗 HIV 薬の使用経験を元に、主な抗 HIV 薬の副作用と発現時期について紹介すると共に (表 1)、副作用発現頻度、患者に提供する情報、临床上注意が必要な副作用とその対処方法等について紹介する。

## 2. 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

NRTI は五炭糖の 3' 部分の水酸基を欠いた修飾ヌクレオシドである。本系統の薬剤は細胞内でリン酸化酵素によりリン酸基が付加され活性型であるヌクレオチド型となる。これが逆転写酵素により伸張しつつある HIV の DNA 鎖

内に正常のヌクレオチドの代わりに組み込まれるが、五炭糖の 3' 部分の水酸基を欠いているため、次に結合すべきヌクレオチドが結合出来ず、ウイルス DNA はそれ以上伸長することが出来なくなる<sup>1)</sup> (注: TDF はヌクレオチド)。核酸との競合的拮抗が原因で起こると考えられる代表的な副作用として貧血、乳酸アシドーシス、末梢神経障害があげられる。

投与初期に見られる副作用としては、TDF や TVD に見られる下痢、鼓腸 (表 2)。AZT に見られる食欲不振、嘔気、全身倦怠感、味覚倒錯、頭痛等があげられる。これら投与初期に見られる副作用によって中止に至る例は少なく、多くの場合数週間で軽減あるいは消失する。消化器症状に対し必要に応じて、制吐剤や止瀉剤等が処方される。AZT 投与開始数週間後に見られる貧血等の血液障害には注意を要する。また、ABC の過敏症は再投与による死亡例が報告されていることから、過敏症が原因で投与を中止した症例に対する再投与は禁忌とされている。ABC の過敏症はヒト組織適合抗原 HLA B-57 と関連があることが報告されている。HLA B-57 陽性率には人種差があることが知られており、日本人は白人に比して、HLA B-57 陽性率は低いことが報告されている<sup>2)</sup> (米国白人: ~8%, 日本人: 0.1%)。表 2 に大阪医療センター免疫感染症科を受診した患者を対象として、主な抗 HIV 薬の服薬開始後の副作用発現状況について調査した結果を示す。

NRTI 長期投与に見られる副作用として、乳酸アシドーシスがあげられる。乳酸アシドーシスの予防として、乳酸値上昇例に対し、ビタミン B1 が処方される例がある。いわゆる d ドラッグ (d4T, ddI, ddC) は他の NRTI に比べて、末梢神経障害、リポアトロフィー、膵炎の起こる可能性が高いとされており、近年処方される機会が減少している。副作用ではないものの、B 型肝炎に効果のある NRTI (TDF, 3TC, FTC, COM, EZC, TVD [配合剤を含む]) を中止した場合の B 型慢性肝炎の悪化には注意を要する。

著者連絡先: 栞原 健 (〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科)  
Fax: 06-6946-3536

2007 年 9 月 4 日受付

表 1 主な抗 HIV 薬の副作用と発現時期

逆転写酵素阻害薬			
	商 品 名	一般名・略名 (含有量)	主な副作用と発現時期
ヌクレオシド・ヌクレオチド系	コンビビル	ジドブジン+ラミブジン COM (300+150 mg)	服用開始直後： 食欲不振，嘔気，全身倦怠感，味覚倒錯，頭痛 服用開始数週間～数ヶ月後： 筋肉痛，貧血，血小板減少，乳酸アシドーシス その他： 中止による B 型慢性肝炎の悪化
	エプジコム	アバカビル+ラミブジン EZC (600+300 mg)	服用開始直後： 発疹，過敏症 服用開始数週間～数ヶ月後： 乳酸アシドーシス その他： 中止による B 型慢性肝炎の悪化 過敏症の発現により本剤の投与を中止した患者に再投与不可
	ツルバダ	エムトリシタピン +フマル酸テノホビルジソプロ キシル TVD (200+300 mg)	服用開始直後： 悪心，下痢，鼓腸 服用開始数週間～数ヶ月後： 腎機能障害，膵炎，皮膚変色，乳酸アシドーシス その他： 中止による B 型慢性肝炎の悪化
	レトロビル	ジドブジン ZDV (AZT) (100 mg)	服用開始直後： 食欲不振，嘔気，全身倦怠感，味覚倒錯，頭痛 服用開始数週間～数ヶ月後： 筋肉痛，貧血，血小板減少，乳酸アシドーシス
	ゼリット	サニルブジン d4T (20 mg, 15 mg)	服用開始直後： なし 服用開始数週間～数ヶ月後： 末梢神経障害，乳酸アシドーシス，膵炎，筋肉のやせ，頬がこける
	エピビル	ラミブジン 3TC (150 mg, 300 mg)	服用開始直後： なし 服用開始数週間～数ヶ月後： 乳酸アシドーシス その他： 中止による B 型慢性肝炎の悪化
	エムトリバ	エムトリシタピン FTC (200 mg)	服用開始直後： なし 服用開始数週間～数ヶ月後： 乳酸アシドーシス，皮膚変色 その他： 中止による B 型慢性肝炎の悪化
	ヴァイデックス EC	ジダノシン ddI (200 mg, 125 mg)	服用開始直後： なし 服用開始数週間～数ヶ月後： 末梢神経障害，乳酸アシドーシス，膵炎，筋肉のやせ，頬がこける
	ザイアジェン	アバカビル ABC (300 mg)	服用開始直後： 発疹，過敏症 服用開始数週間～数ヶ月後： 乳酸アシドーシス その他： 過敏症の発現により本剤の投与を中止した患者に再投与不可
	ビリアード	フマル酸テノホビルジソプロキ シル TDF (300 mg)	服用開始直後： 悪心，下痢，鼓腸 服用開始数週間～数ヶ月後： 腎機能障害，膵炎，乳酸アシドーシス その他： 中止による B 型慢性肝炎の悪化

非ヌクレオシド系	ビラミューン	ネビラピン NVP (200mg)	服用開始直後： 発疹（発疹には重症例あり注意）、眠気 その他：
	ストックリン	エファビレンツ EFV (200mg)	服用開始直後： めまい、ふらつき、発疹、異夢、熱感 服用開始数週間～数ヶ月後： うつ病（自殺願望及び自殺企図を含む）

プロテアーゼ阻害薬		
商 品 名	一般名・略名（含有量）	主な副作用と発現時期
レイアタツ	硫酸アタザナビル ATV (200mg, 150mg)	服用開始直後： 悪心、頭痛、発疹、腹痛、下痢、嘔気、黄疸 服用開始数週間～数ヶ月後： リポジストロフィー、腎機能障害 その他： 特発性出血（血友病患者）
レクシヴァ	ホスアンプレナビルカルシウム 水和物 FPV (700mg)	服用開始直後： 悪心・嘔吐、下痢、口周囲のしびれ、発疹 服用開始数週間～数ヶ月後： リポジストロフィー その他： 特発性出血（血友病患者）
カレトラ錠	ロピナビル+リトナビル LPV・RTV (200mg+50mg)	服用開始直後： 下痢、嘔気、異常便、腹痛、無力症、頭痛 服用開始数週間～数ヶ月後： 不整脈、リポジストロフィー その他： 特発性出血（血友病患者）
ビラセプト	メシル酸ネルフィナビル NFV (250mg)	服用開始直後： 水様性下痢、発疹 服用開始数週間～数ヶ月後： リポジストロフィー その他： 特発性出血（血友病患者）
ノービア・ソフトカプセル	リトナビル RTV (100mg)	服用開始直後： 悪心・嘔吐、下痢、熱感、全身倦怠感、口周囲のしびれ 服用開始数週間～数ヶ月後： リポジストロフィー その他： 特発性出血（血友病患者） （他のPIのブースターとして1～2カプセルを使用する場合、上記副作用の問題は少ない）
クリキシバン	硫酸インジナビル IDV (200mg)	服用開始直後： 腎結石、嘔気・嘔吐、全身倦怠感 服用開始数週間～数ヶ月後： リポジストロフィー その他： 特発性出血（血友病患者）
インビラーゼ	メシル酸サキナビル SQV (200mg : Cap) (500mg : 錠)	服用開始直後： なし 服用開始数週間～数ヶ月後： リポジストロフィー その他： 特発性出血（血友病患者）

表 2 主な抗 HIV 薬の副作用発現頻度

	エムトリシタビン＋ フマル酸テノホビル ジソプロキシル配合剤	エファビレンツ	硫酸アタザナビル	ロピナビル， リトナビル配合剤 (カプセル剤)
副作用評価対象症例数	52 例	113 例	32 例	19 例
発現症例数	25 例 (48%)	82 例 (73%)	19 例 (54%)	15 例 (79%)
投与中止症例数	1 例 (2%)	12 例 (11%)	2 例 (6%)	4 例 (21%)
主な副作用	膨満感 9 (17%) 放屁 8 (15%) 皮膚変色 5 (10%) 鼓腸 4 (8%) 倦怠感 4 (8%) 下痢 3 (6%) 嘔気 3 (6%) おくび 2 (4%) 胃部不快 2 (4%) 発疹 2 (4%)	ふらつき 61 (54%) 倦怠感 30 (27%) 熱感 25 (22%) 異夢 24 (21%) 発疹 21 (19%) 不眠 16 (14%) めまい 11 (10%) 傾眠 9 (8%) 食欲不振 9 (8%) 嘔気 9 (8%) 口渇 6 (5%) 異常感覚 5 (4%) 頭痛 5 (4%)	倦怠感 7 (22%) 黄疸・眼 5 (16%) 嘔気 5 (16%) 胃部不快感 4 (13%) 下痢 3 (9%) 味覚異常 3 (9%) 発疹 2 (6%) 口渇 2 (6%) 不眠 2 (6%) 熱感 2 (6%) 頭痛 2 (6%) 発熱 1 (3%) ふらつき 1 (3%) 腹痛 1 (3%) T-Bil 上昇 23 (72%)	倦怠感 10 (53%) 嘔気 10 (53%) 食欲不振 7 (37%) 膨満感 5 (26%) 味覚異常 4 (21%) 無力症 3 (16%) 下痢 3 (16%) 口腔にがみ 3 (16%) 熱感 2 (11%) 口渇 2 (11%) 口腔しびれ 2 (11%) 臭覚異常 2 (11%)

TDF の腎機能障害は多くの場合投与継続中に発現するが、まれに、急激に腎機能障害を来す症例も報告されていることから注意が必要である。TDF は腎機能不全、近位腎尿管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがある。特に、腎機能障害の既往がある患者や、腎機能障害の可能性のある薬剤を投与されている患者では併用に注意が必要である。

### 3. 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

NNRTI の作用機序は、一般的にウイルス逆転写酵素の活性部位に薬剤が直接結合することにより不活化するところにある。ネビラピン、エファビレンツは基本骨格にベンゾジアゼピン類似の骨格を有することから、精神神経系の副作用が見られる。

エファビレンツ投与初期に見られる副作用としては、ふらつき、不眠、現実的な夢を見る等の精神神経系副作用の他に、服薬後一過性に見られる熱感が特徴的である (表 2)。多くの場合、上腹部の熱感を訴えるが、まれに全身の発汗を訴える患者がある。上腹部の熱感は胃炎等の胃腸障害とは関連がないことを説明する。精神神経系副作用は特に、服用開始初期に強く出現する症例が見られることか

ら、投与は休日前夜から開始することが望ましい。多くの場合、数日の間に軽減する。服用を開始した翌朝、まれに強く精神神経系副作用の現れることがあるが、2 回目の服薬では軽減する場合もあることから、副作用が出現しても驚かず、少なくとも 3 日間は服用を続けるよう指導する。(但し、後述する CYP2B6 遺伝子の一部の遺伝子多型変異を持つ患者の場合、血中濃度が高く現れることがあるため、これらの患者の場合は精神神経系副作用が強く継続する可能性がある。) 精神神経疾患の既往のある患者に対する投与は慎重に行う必要がある。また、自動車の運転や高所での作業に従事する患者には処方避けることが望ましい。発疹は投与開始 10 日前後に約 20% の確率で出現する。多くの場合、一過性の軽微な症状であり、服薬継続が可能であることが多いが、まれに重症化する例もあることから、全身の発疹に高熱を伴う等の症状が出現した場合は、至急連絡するよう伝える。ネビラピンの場合、特に重症化する頻度が高いため注意を要する。

長期投与中に見られる副作用としては、EFV によるうつ症状 (自殺願望及び自殺企図を含む) に注意する必要がある。NVP の場合 CD4 値の高い患者 (女性 : 250/mm<sup>3</sup> 以上, 男性 : 400/mm<sup>3</sup> 以上) は、低い患者に比べて肝機能障害の発現率が高い。また、女性患者では、NVP による発疹



や発疹に伴う肝機能障害の発現率が高いことから注意が必要である<sup>3)</sup>。

EFVを主に代謝する酵素(CYP2B6)の遺伝子多型と、EFV血中濃度との関係について調査した結果、CYP2B6遺伝子の一部の遺伝子多型変異を持つ患者の血中濃度が高く現れることが知られている<sup>4)</sup>。予め患者の遺伝子多型変異を調べることで、EFVの投与量を減量することも可能である。遺伝子検査と減量投与に関する詳しい情報は「抗HIV薬の血中濃度に関する臨床研究ホームページ (<http://www.psaj.com/>)」を参照されたい。

#### 4. プロテアーゼ阻害薬 (PI)

PIはプロテアーゼにより切断を受ける複合タンパクに立体構造を似せた設計がされている。PIはプロテアーゼによる切断が起こらないよう修飾されているため、プロテアーゼとPIは結合したままとなり、プロテアーゼは活性を失う<sup>1)</sup>。

現在、よく使用されているPIについて以下に述べる。ATV投与初期に見られる副作用として、総ビリルビンの上昇があげられる。ATVがUDPグルクロニルトランスフェラーゼを阻害することにより、無症候性の非抱合型ビリルビンの上昇として認められるものであり、肝機能障害に基因するものではない。臨床症状としては眼球結膜黄染、黄疸が見られる(表2)。多くの場合、投与継続中に消失あるいは軽快するが、時に総ビリルビンの高値が継続し、外見上の問題などから中止する例もある。LPV/r投与初期に見られる副作用として、倦怠感、嘔気等がある(表2)。2006年に剤形がカプセル剤から錠剤に変更されたことで、下痢等の副作用発現率は低下したと思われる。FPV投与初期に見られる副作用としては、悪心、下痢、口周囲のしびれがある。PIによる発疹はNNRTIと同じく、投与開始10日前後に出現する。服用継続により一過性に軽微な症状で終わることが多いが、まれに重症化する例もあることから、NNRTIと同様注意が必要である。ATV、LPV/rの発疹の発現頻度はNFVに比べ低くまれである。

長期投与中に見られる副作用としては、脂質代謝異常、リポジストロフィー、糖尿病の発症や悪化、血友病患者に特有の出血傾向の増悪があげられる。糖尿病を合併する患者に投与する場合注意が必要であるが、既往歴のない患者にも糖尿病の新規発症の危険性があることに注意する。PI服用中の血友病患者に見られる出血の多くは、皮下出血等の軽微なものも多いが、まれに頭蓋内や胸腔内、消化管等の重篤な出血も見られる。薬剤に特異的な副作用として、LPV/rによる徐脈性不整脈等の心機能障害、ATVによる腎機能障害<sup>5)</sup>には注意が必要である。PIによる直接の副作用ではないものの、PIはP450を阻害する働きを持つため、

併用する薬剤によっては、併用薬の血中濃度を上昇させる可能性がある。

#### 5. おわりに

新しく発売される抗HIV薬の多くは、国内での臨床試験を行わずに承認されている。新しい抗HIV薬の副作用情報は、海外で実施された臨床試験の結果が元となっている。日本人でのデータが少ない抗HIV薬の副作用情報について、HIV診療を行う医療従事者は患者に対し情報を提供するだけでなく、副作用の第一発見者である患者から情報を得られるよう、副作用の早期発見方法を含め様々な情報を患者に提供し、相互の情報交換に努めなければならない。

抗HIV療法の進歩は著しく、副作用の問題も徐々にではあるが軽減されつつある。2002年と2006年に全国の主なブロック拠点病院・拠点病院・国立国際医療センターに通院する患者を対象にアンケート用紙を配布し、副作用等について調査した結果<sup>6)</sup>を見ると、服薬を困難にする理由の中で「副作用が強い」と答えた患者は11%低下していた。また、2002年の調査時には項目にあげていなかったため単純に比較することは出来ないものの、2006年の調査では、全患者のうち19%が、服薬を困難にする理由を「特になし」と回答していた。2006年の調査で、自覚している副作用若しくは医師から伝えられている副作用について聞いたところ、副作用があると答えた患者は67%。その副作用で、生活に支障があると答えた患者は42%であったことから、抗HIV薬が生活に及ぼす影響はまだまだ大きいものの、その一方で、あまり副作用の影響を感じていない患者も増えていることが伺われる。今後、新薬の登場により、さらに薬剤の副作用や剤型が改善され、患者の負担が軽減されることに期待したい。

#### 文 献

- 1) 中村哲也：平成18年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「抗HIV治療ガイドライン」2007。
- 2) Mallal S, *et al.* : Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *The Lancet* 359 (2), 727-732, 2002.
- 3) Baylor MS, *et al.* : Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35 (5) : 538-539, 2004.
- 4) Tsuchiya K, *et al.* : 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 Com-*

mun 319 : 1322-1326, 2004.

- 5) Kirk M, *et al.* : Atazanavir-associated nephrolithiasis : cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS* 21 (9) : 1215-

1218, 2007.

- 6) 栞原健 : 抗 HIV 薬の実施状況と副作用調査に関する研究. (主任研究者 白阪琢磨) 平成 18 年度厚生労働科学研究報告書, 39-50, 2007.