

特集：HAART 治療の光と影

HAART と副作用
HAART and Side Effects

千田 昌之

Masayuki CHIDA

国立国際医療研究センター病院 薬剤部

National Center for Global Health and Medicine

近年、HAART 服用で HIV のコントロールは確実に改善している。一方、抗 HIV 薬の長期服用等でいろいろな問題が発生している。その一つが副作用である。また、最近新しい抗 HIV 薬が使用できるようになり、HAART による副作用も様々となっている。このような副作用の情報を入手し、判断することが、患者の長期 HAART 服用に有効であり、薬剤師も服薬指導等で適切な情報提供ができると考えている。今回、それぞれのカテゴリーの最近問題になっている事項を整理したいと思う。

1. NRTI (核酸系逆転写阻害剤)

抗 HIV 剤の中ではもっとも歴史の古い薬剤であり、単剤使用のみしか行えなかった 1980 年代後半から使用実績がある。国内外のガイドラインの変遷により、現在では、表 1 中の再下段の 2 剤、ツルバダ®【TDF/FTC】やエプジコム®【ABC/3TC】が汎用されており、それ以外の薬剤は、乳酸アシドーシスや貧血等で使われなくなっている。この 2 剤にも副作用があり、注意深く使用を継続しなければならない現実がある。

★合剤の副作用 → ツルバダ®【TDF/FTC】がいいのか。
エプジコム®【ABC/3TC】は問題があるのか??

●TDF

腎機能障害が大きな副作用として挙げられている。腎機能に問題がある患者では、選択されることは少ないが、腎機能に多少問題があっても HBV (+) などで使用しなければならない場合がある。腎機能障害が起きてしまえば、TDF (あるいはツルバダ®) を中止し、他の NRTI 剤に変更することになる。

TDF (あるいはツルバダ®) の中止により、腎機能回復を待つが、最近、腎機能が TDF (あるいはツルバダ®) 服用前

著者連絡先：〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 独立行政法人 国立国際医療研究センター病院 薬剤部

2010 年 9 月 24 日受付

の数値に戻らない場合が見られている。これは、この副作用が非可逆的要因を含んでいることを示しているのかもしれない。したがって、腎機能が悪化する、あるいは悪化傾向が見られる場合、無理してある程度まで服用を続けるよりは、早めに中止を検討すべきではないかという意見が出されている。服薬指導においても、その情報から不安があったならば早めに相談するように話すべきである。腎機能障害に関する情報はメーカーから出されている。

本剤投与中、血中クレアチニン、血中リン酸塩等の変動にご注意ください。

腎機能に異常のある患者や腎障害の既往、合併又はリスクを有する患者に本剤を投与する場合には、血中クレアチニン、血中リン酸塩等の腎機能検査値の変動を注意深く観察し、異常が認められた場合には、投与法の調節、あるいは投与を中止するなどの適切な処置を行うようお願いします。また、血中クレアチニン値に変動が見られた場合には、再度クレアチニンクリアランスを算出のうえ、上記の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に従って用法・用量を調節していただくようお願いします。

また、腎機能障害が起こった患者には次頁に示す投与法が使われる。

●ABC

過敏症についての話が有名であるが、日本人には少ないとされているが、心血管系の副作用にも注意すべきである。虚血性心疾患について、欧米で行われた D:A:D study では ABC の使用は、非使用に対して 4 倍以上の心筋梗塞のリスクが認められている。幸い、本邦の患者にはそれほどまでに高い頻度で発症している印象は無いようであるが、欧米での HIV 感染者の母数と遺伝的素因の差にもよる可能性があるが、今後とも本邦の患者での注意深い観察が必要である。

さらに過敏症については、この副作用と関係のある HLA-

表 1 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

| 一般名 | 商品名 | 略号 | コメント |
|----------------|------------|-----------|--------------|
| ジドブジン | レトロビル | AZT (ZDV) | 初回治療では使われない |
| ジダノシン | ヴァイデックス | ddI | ほとんど使用されていない |
| | ヴァイデックス EC | ddI-EC | 初回治療では使われない |
| サニルブジン | ゼリット | d4T | 初回治療では使われない |
| ラミブジン | エピビル | 3TC | |
| アバカビル | ザイアジェン | ABC | |
| テノホビル | ビリアード | TDF | |
| エムトリシタビン | エムトリバ | FTC | |
| ジドブジン/ラミブジン | コンビビル | AZT/3TC | 合剤, 使用は減っている |
| ラミブジン/アバカビル | エプジコム | 3TC/ABC | 合剤 |
| エムトリシタビン/テノホビル | ツルバダ | FTC/TDF | 合剤 |

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するので、腎機能の低下に応じて、次の投与方法を目安とする(外国人における薬物動態試験成績による)。

| クレアチンクリアランス (CLcr) | 投与方法 |
|--------------------|--|
| 50 mL/min 以上 | 本剤 1 錠を 1 日 1 回投与 |
| 30~49 mL/min | 本剤 1 錠を 2 日間に 1 回投与 |
| 10~29 mL/min | 本剤 1 錠を 1 週間に 2 回投与 |
| 血液透析患者 | 本剤 1 錠を 1 週間に 1 回投与 ^{注)} 又は累積約 12 時間の透析終了後に本剤 1 錠を投与 |

注) 血液透析実施後

なお、CLcr が 10 mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

なお、クレアチンクリアランス (CLcr) の計算方法として、海外では Cockcroft-Gault 式を用いています。

B5701 の発現率は日本人ではかなり低いとされており、説明を大げさにする必要はないと考えられる。ただし、過敏症がまったく起こらないわけではないこと、外国人に投与する場合には、やはり検査をすることなどを認識すべきである。薬剤交付の際に、この過敏症についてのメーカー添付の説明書を渡すことが多いが、患者にも現状を説明して、副作用の恐れは少ないが、注意を要すると説明すべきである。

★遅れてくる副作用 → 過去に服薬した薬の情報は不要なのか？

●d-drug

d4T, ddI, ddC 等を指す。乳酸アシドーシスを引き起こす可能性が高いということで最近では TDF, ABC, 3TC, FTC が選択されるようになってきていて、それほど乳酸アシドーシスの副作用は気にならなくなってきている。しかし、これら最近使用している NRTI にもミトコンドリア障害によると考えられている乳酸アシドーシスの副作用がありうることを肝に銘じなければならない。

d-drug を服用したことがある患者で、現状でツルバダ[®]【TDF/FTC】、エプジコム[®]【ABC/3TC】を使用している患者において、乳酸アシドーシスが起る場合が見受けられる。服用歴と副作用の発現には、特に関連性がなく、中止後数年経ってから起きている場合もあることから、服薬歴

に注目し、過去に d-drug を服用している場合は常に乳酸アシドーシスの副作用を念頭に置き、検査等を行うべきである。また、服薬指導の際も、乳酸アシドーシスの初期症状である、疲労感、嘔気、嘔吐、消耗、腹痛、呼吸困難、下痢、食欲不振、筋肉痛、ピリピリ感やヒリヒリ感や灼熱感などの異常感覚が見られた場合は、すぐに主治医に連絡するように指導する。乳酸値は 4~17 mg/dL 程度が基準値で、40 mg/dL を超えている場合には要注意というメーカー側から説明がされている。

●d4T

乳酸アシドーシスの他、リポアトロフィーの副作用も有名である。この副作用も一旦起きてしまうと、中止してもなかなか元に戻らない患者がいるとの報告がある。対処法はいまのところ有効なものがないため、d4T を使用している患者でリポアトロフィーの副作用がまだ見られていなくとも、他の NRTI 剤等に変更することを早期に検討すべきである。服薬指導時にも、それらの可能性を話し、主治医と相談する必要性を伝えることも大事である。

●AZT およびコンビビル®【AZT/3TC】

AZT を含む組み合わせを使用している患者はまだ多いようである。副作用としての貧血はいまだに問題であり、変更の検討と検査値の確認が必須である。

●ddI

乳酸アシドーシスの他、門脈圧亢進症を起こす可能性があり、変更を検討するべきである。

2. NNRTI (非核酸系逆転写阻害剤)

EFV は、現在も Key Drug の第一選択として使われている。

●EFV

もっとも頻度の高い副作用の一つとして、精神症状が挙げられる。投与初期から 50% 以上の症例で何らかの精神神経系症状が見られる。症状としては、眠気、傾眠、不

眠、異夢、めまい、集中力低下、うつ、幻覚、精神障害・精神病の悪化、自殺念慮などが挙げられる(治療の手引きより)。これは一部の患者で血中濃度が上昇することで、副作用が発現することが言われている。

しかし、EFV の長期服用で精神症状が悪化するのではないかという懸念は消えてはいない。ウイルスのコントロールできている患者での Key Drug の変更は非常に難しいが、常に精神症状の悪化に気を付ける必要があると考えられる。数年服用している患者では、薬剤師は患者との面談の際に時々、言動等を注意深く聞き、例えば、EFV に異様に固執する、新しい情報や HAART 変更を極端に拒否することなどが EFV 服用前と違う面が見られるようになったことなど、周りの人の情報を含め、主治医に相談することも検討すべき場合があることを頭に入れておくべきである。血中濃度の測定は、投与後に副作用のモニターとともに検討し、また、精神症状の副作用の発現などに応じ、行うべきである。NRTI の変更の際にも記したが、医薬連携で必要な変更は行うべきである。

3. PI (プロテアーゼ阻害剤)

Key Drug の第一選択として使われている。脂質代謝異常は、このクラスに属する薬剤に少なからず認められる副作用であり、長期間の内服の際には注意のいる問題となる。

●LPV/r

PI 剤では、脂質の上昇はやむを得ないと言われてきたが、原因の一つとして RTV の量が挙げられる。したがって、現在では LPV/r 4T/day よりは DRV (400 mg) 2T+RTV 1C/day が脂質異常の点からも好まれるようである。抗高脂血症剤と PI 剤の相互作用で最近まで頭を悩ましてきたが、DRV+RTV の出現で、多少コントロールができるようになってきている。

また、もともと脂質に問題がある患者では、RAL を選択できることもあり、患者にとってはいい方向に向かっていくといえる。但し、現在 LPV/r から DRV (400 mg 一ブリジスタナタイプ) への変更が正式に認められていないと

表 2 非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

| 一般名 | 商品名 | 略号 | コメント |
|---------|---------|-----|-----------|
| ネビラピン | ビラミューン | NVP | |
| エファビレンツ | ストックリン | EFV | |
| デラビルジン | レスクリプター | DLV | 使用されていない |
| エトラピリン | インテレンス | ETR | 初回治療の適応なし |

表 3 プロテアーゼ阻害薬 (PI)

| 一般名 | 商品名 | 略号 | コメント |
|-------------|--------|---------|-------------|
| インジナビル | クリキシパン | IDV | 初回治療では使われない |
| サキナビル | インビラーゼ | SQV-HGC | 初回治療では使われない |
| リトナビル | ノービア | RTV | ブースター時のみ使用 |
| ネルフィナビル | ビラセプト | NFV | 初回治療では使われない |
| ロピナビル・リトナビル | カレトラ | LPV・RTV | |
| アタザナビル | レイアタツ | ATV | ブースト必要 |
| ホスアンブレナビル | レクシヴァ | FPV | ブースト必要 |
| ダルナビル | プリジスタ | DRV | ブースト必須 |

の情報もあり、注意が必要である。

●ATV

ビリルビン上昇に伴う、見た目の変化が有名であるが、尿路結石の副作用が意外と多い。あまり大きな痛みを伴わない場合もある。血尿の原因でもあることから、患者にもこの副作用について説明することが必要である。

4. INST (インテグラーゼ阻害剤)

最近注目のインテグラーゼ阻害剤である。RAL は特に重篤な副作用が見られていないと言われている。

●RAL

海外の添付文書では副作用報告は軽度で少ない。悪心、頭痛、下痢、発熱、CPK 上昇が報告されている。ACC では昨年エイズ学会で報告したように消化器症状や肺炎の副作用が見られている。これは日本人独自であるのか不明であるが、数多くの服用により未知の副作用が見られることは当然であると考えてもいい。

RAL については、投与量と血中濃度の関係がはっきりしていない。血中濃度上昇（過量投与）の状態での副作用増強についてもほとんど報告がされていない状況であるが、最近の RAL の使用量の増加では、血中濃度における問題があるのではないかと指摘もある。RAL に限った話しではないが、抗 HIV 剤はどれでもたかだか 20 年の使用経験しかないわけであり、その意味では常に副作用情報へは情報網を張り巡らしておく必要がある。そして、副作用について正しく判断することが必要で、チームでの患者への説明を統一し、薬剤師だけの判断で患者に情報提供をしないようにすることが大事である。

表 4 インテグラーゼ阻害薬

| 一般名 | 商品名 | 略号 | コメント |
|---------|---------|-----|------|
| ラルテグラビル | アイセントレス | RAL | |

表 5 侵入阻害薬 (CCR5 阻害薬)

| 一般名 | 商品名 | 略号 | コメント |
|-------|----------|-----|---------|
| マラビロク | シーエルセントリ | MVC | 使用経験少ない |

5. CCR5

日本ではまだ服用患者数は少ない。

●MVC

日本人での使用経験が少ないため、日本人としての副作用の情報はほとんどない状態である。腹痛、咳、めまい、筋骨格症候群、発熱、発疹、上気道感染、肝毒性、起立性貧血が主な副作用と言われている（治療の手引きより）。併用薬により、3段階の投与量が設定されており、血中濃度との関係にも注意が必要と考えられる。

そして、さらなる今後の情報に注目が必要である。患者への服薬指導では、情報が少ないことを話すが、患者が不安にならないように注意をすべきである。そして、普段と違ったことが感じられたならば、すぐに主治医に連絡するように指導する。

6. 全体的な抗 HIV 薬の副作用

薬剤師が知ることができる抗 HIV 薬の副作用の情報は非常に少ない。日本語になっている副作用の資料は添付文書が中心であり、インターネット検索でも同様である。したがって、自分関わった患者での経験が主となるが、患

者数の少ない病院等ではなかなか最新情報を得ることは難しい。学会、勉強会、研修会などを通じて最新の情報を得て、医療チームの中で正しく患者に伝えることが HIV 担当薬剤師の役割だと考える。そのため、HIV 感染症薬物療法薬剤師及びそれに準ずる薬剤師が服薬指導等を担当する HIV 診療チームの一員となる必要がある。

ま と め

抗 HIV の副作用は、まだまだ未知なものが多く、さらに最近発売した薬剤は長期の副作用が全く不明である。患者のアドヒアランスに配慮して、副作用で中断しないように現時点で明らかになっている副作用は薬剤師からも患者に説明するが、その後の情報に注意すること、また、飲む前や普段と違った身体の変調は必ず知らせるように話すことが大事である。また、安定している患者では年 4 回の受診となる場合もあるため、重大な副作用等の情報伝達につ

いても準備する必要があると思われる。

その一方、意外に大きな問題にならず、忘れられているというか、医師にはなかなか言い出せない軽い下痢などの副作用は内服者の多くに見られるようであり、薬を手渡す最後の医療従事者として薬剤師が聞き出して分かることもある。知っている副作用を羅列して、無用の不安を煽る必要はもちろんあってはならないことであるが、軽度の下痢が止痢剤の併用により患者の QOL を改善することもある。

さらに多少の副作用（例えば AZT による軽度の貧血など）は本人の自覚症状も少なく、変更を持ちかけても愛着のある薬剤を変更することをためらう患者も少なくないが、長期的に見て問題のある副作用を見かけた場合には、医師にも報告して、医薬連携をして地道に薬剤変更の努力をする時代にきており、かつてのように、薬剤選択肢が少なく変更が厳しかった時代から、各種薬剤の特性を生かして変更する時代になってきている。