

## 症例報告

エファビレンツ，テノホビル/エムトリシタビンを  
大量服用した症例の血中濃度推移について大石 裕樹<sup>1,4)</sup>，安藤 仁<sup>2)</sup>，高橋 昌明<sup>3)</sup>，高濱宗一郎<sup>4)</sup>，  
喜安 純一<sup>4)</sup>，南 留美<sup>4)</sup>，石橋 誠<sup>1)</sup>，山本 政弘<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 国立病院機構九州医療センター薬剤科，<sup>2)</sup> 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター，  
<sup>3)</sup> 国立病院機構名古屋医療センター薬剤科，<sup>4)</sup> 国立病院機構九州医療センター臨床研究センター

**目的：**エファビレンツ (EFV)，テノホビル/エムトリシタビン (TDF/FTC) の大量服用後に血中濃度を経時的に測定した症例を経験したので報告する。

**症例：**29歳，男性。EFV (200mg) を90錠，TDF/FTC を30錠服用し，緊急入院となった。入院後，薬用炭の投与とハイドレーションを行いながら，EFV，TDF について経時的に血中濃度を測定した。EFV の血中濃度は，600mg を単回投与したときのトラフ値と比較して24時間値で約8倍まで上昇し，96時間値で同等の値まで低下した。TDF の血中濃度は，300mg を単回投与したときのトラフ値と比較して，48時間値で約12倍まで上昇し，同等の値まで減少するのに96時間を要した。検査値異常としてCK-MB 値の上昇が観察された。

**考察：**EFV は著しい消失時間の延長は観察されず，TDF は吸収過程の遷延が観察された。EFV は薬用炭に吸着されやすく，親水性の高いTDF にはハイドレーションが有効であったと考えられる。CK-MB 値の上昇は，心筋障害による可能性が高いと考えられた。

**キーワード：**ART，大量服用，EFV，TDF

日本エイズ学会誌 14: 42-45, 2012

## 緒言

エファビレンツ (EFV) は，非核酸系逆転写酵素阻害薬に分類される抗 HIV 薬である。EFV は優れた抗ウイルス効果を示し，1日1回の投与が可能で，吸収に食事の影響をうけない。またテノホビル/エムトリシタビン (TDF/FTC) は2種類の核酸系逆転写酵素阻害剤の合剤で，こちらも1日1回投与が可能である。これらの薬剤は抗 HIV 作用に優れることと服薬の簡便さから，さまざまなガイドラインにおいて初回治療に推奨される組合せとして設定され，Antiretroviral therapy (ART) のなかでも使用頻度の高い薬剤である。

両剤とも重篤な副作用発現は稀であるが，EFV では抑うつ状態，うつ症状の悪化，めまい，健忘，錯乱など，精神神経系の副作用が発現しやすいことが知られている<sup>1)</sup>。またTDF/FTC は，腎機能低下症例や大量服用でTDF による腎障害が発現しやすくなることが知られている<sup>2)</sup>。

今回われわれは，EFV + TDF/FTC によるART を継続中に大量服用した症例を経験し，大量服用後の血中薬物濃度を経時的に測定した。EFV とTDF/FTC を大量服用後に血中濃度を経時的に測定した報告は少なく，臨床上有用な

データであると考えたので報告する。

## 症例

**症例：**29歳，男性。体重51kg。2009年4月，HIV 感染症と診断。診断時，HIV-RNA 12,000 copies/mL，CD4+リンパ球数 (CD4 数) は209 cells/mm<sup>3</sup>であった。CD4 数の低下が顕著であったため，同年6月よりEFV + TDF/FTC によるART が開始となった。その他の併用薬はなかった。アドヒアランスは良好であり，HIV-RNA 検出感度以下，CD4 数600~700 cells/mm<sup>3</sup>で推移した。2010年1月，自殺企図にて自宅でEFV (200mg) を90錠，TDF/FTC を30錠服用後，下痢，嘔吐出現し，知人に連れられ当院を受診した。自殺企図・抗 HIV 薬の大量服用であることから，緊急入院となった。

薬剤の排泄促進と腎保護の目的で，大量服用から192時間までは生理食塩水によるハイドレーションを行った。白色便が続いていたため，薬剤が消化管内に残存している可能性を考え，大量服用から22時間後に薬用炭 (30g) を投与した。自殺企図の原因がEFV による精神神経系の副作用発現であった可能性も否定できず，TDF の血中濃度が上昇することによる腎機能障害も危惧されたため，EFV，TDF/FTC によるART の継続は困難であると判断し，代替薬として大量服用から24時間後にラルテグラビル，72時間後にアバカビル/ラミブジンを開始した。

著者連絡先：大石裕樹 (〒810-8563 福岡市中央区地行浜1-8-1 独立行政法人国立病院機構九州医療センター薬剤科)

2011年6月28日受付；2011年9月30日受理

EFV の血中濃度を大量服用後、24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間で測定したところ、それぞれの測定値は、6,860, 4,090, 1,960, 860, 510, 320, 180 ng/mL であった (図 1)。TDF の血中濃度は大量服用から 24, 48, 72, 96 時間で測定し、それぞれの測定値は、310, 370, 40, 30 ng/mL であった (図 2)。

EFV の血中濃度に影響する因子として代謝酵素 CYP2B6 の遺伝子多型 (G516T) が知られており、変異型ホモ (T/T) の保有者では EFV の代謝が減弱し、野生型 (G/G) の患者と比較して最高血中濃度が 2~4 倍に上昇し、消失半減期が約 2 倍となる<sup>3)</sup>。患者の同意を得て CYP2B6 (G516T) 遺伝子多型の解析を行ったところ、本症例は、野生型 (G/G) であり、EFV の薬物動態に遺伝子多型の影響はなかったと考えられる。遺伝子多型の解析については九州医療センター倫理審査委員会での承認を得ている (受付番号: 09-56)。

また、経過観察中、TDF による腎機能の低下が危惧されたが、大量服用後 120 時間まで Scr は 0.5~0.7 mg/dL で推移した。また、大量服用後 120 時間での Ccr は 72.9 mL/min

であった。本症例では腎機能の低下はなかったと考えられる。

検査値異常として一過性に CK-MB 値の上昇が観察され、CK-MB の測定値は大量服用後 19, 43, 67, 139, 187 時間で 71, 110, 76, 32, 20 U/L (基準値 10~21 U/L) であった。また、同時点での CK 値は、それぞれ 68, 83, 72, 59, 48 IU/L (基準値 62~287 IU/L) で、大きな変動はなかった。その他の検査値にも大きな変動は見られなかった。その後、有害事象は発現せず、2010 年 2 月に退院となった。

### 考 察

本症例で測定された EFV の血中濃度は、600 mg を単回投与したときのトラフ値 (900 ng/mL) と比較して 24 時間値で約 8 倍 (6,860 ng/mL) まで上昇したが、96 時間値では 860 ng/mL まで低下した。また EFV (600 mg) 服薬後の血中濃度の推移 (未発表データ) と比較しても 120 時間以降の血中濃度はほぼ同等であったことから、本症例では大量服用による消失時間の著しい延長はなかったと考える。

TDF の血中濃度は、300 mg を単回投与したときのトラフ

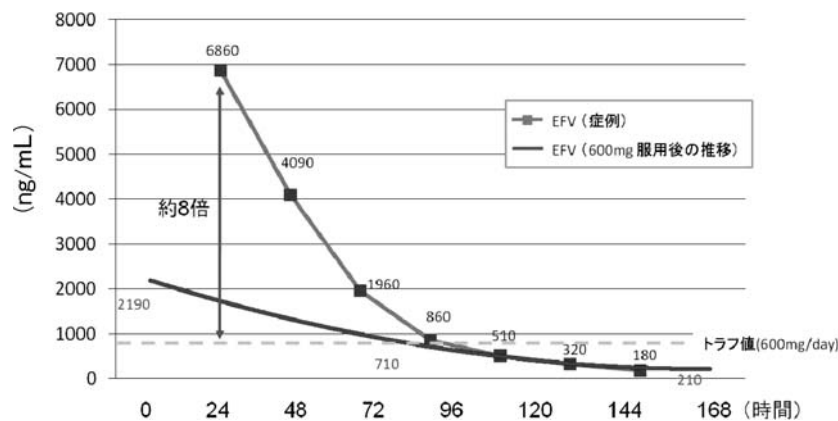


図 1 血中濃度の推移 (EFV)

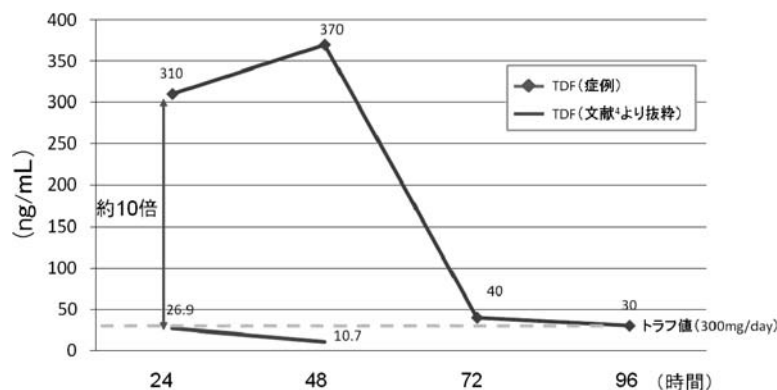


図 2 血中濃度の推移 (TDF)

値 (30 ng/mL) と比較して, 24 時間値で約 10 倍 (310 ng/mL), 48 時間値では約 12 倍 (370 ng/mL) まで上昇し, 30 ng/mL まで減少するのに 96 時間を要した。中道<sup>4)</sup>によって報告された TDF 300 mg 服用後の血中濃度の推移と比較しても, TDF の血中薬物動態には消失時間の延長がみられた。

EFV は脂溶性の高い薬剤で, 血中でのタンパク結合率は 99.5% と高く, 大部分が糞中へ排泄される<sup>5)</sup>。そのため, 透析では除去されないと考えられている。TDF は親水性が高く, 大部分が尿中へ排泄され, 透析によって除去される<sup>6)</sup>。本症例では透析は行っていないが, 薬剤の排泄促進と腎保護を目的としてハイドレーション, 薬用炭の投与を行った。現在までにハイドレーションや薬用炭の投与が EFV, TDF の排泄を促進したという報告はないが, 脂溶性の高い EFV は薬用炭によって吸着され, 親水性の高い TDF の排泄はハイドレーションにより促進されると推察される。前述のとおり, 本症例は大量服用から 22 時間まで白色便を呈しており, 薬用炭を投与した時点では大量服用された薬剤の多くが消化管内に残存していたと考えられる。消化管内に残存した EFV が薬用炭に吸着され, 吸収が抑制されたことで, EFV 消失時間の著しい延長を回避することができたと考える。また, TDF の  $T_{max}$  が約 1 時間であるにもかかわらず<sup>6)</sup>, 本症例の TDF 血中濃度は大量服用後 48 時間でピークとなった。この現象の一因として, 親水性である TDF が薬用炭によって十分には除去されず, 消化管に残存した TDF の吸収が遅延した可能性が考えられる。その後, TDF 血中濃度は速やかに低下しており, TDF の排泄促進という点で, ハイドレーションの有効性が示唆された。

経過観察中に一過性の上昇が観察された CK-MB 値は, 主に心筋の障害で上昇する。しかしながら, 現在までに EFV, TDF/FTC が副作用として心筋障害を招くという報告はなく, EFV や TDF/FTC の服用時に CK-MB 値の変動を観察した報告もない。CK-MB 値は, まれに骨格筋の障害により上昇するが, 同時点での CK 値が正常範囲であったことから, 本症例で観察された CK-MB 値の上昇が骨格筋由来であったとは考えにくい。したがって, 大量服用後の CK-MB 値の上昇は, 心筋障害によるものであった可能性が高く, EFV や TDF/FTC の大量服用が心筋障害を引き起こす可能性を示唆する。よって, EFV や TDF/FTC の大

量服用時には心筋障害のモニタリングが必要ではないかと考える。

## 結 語

EFV, TDF/FTC を大量服用した症例を経験し, 大量服用後の血中濃度を経時的に測定した。EFV の消失時間に大きな変化は見られず, TDF の消失時間は延長した。本症例においては, 薬用炭による EFV の吸収抑制と TDF の排泄促進を目的としたハイドレーションの有効性が示唆された。また EFV, TDF/FTC の大量服用に関連して心筋障害を疑う CK-MB 値の上昇が観察されたが, 重篤な有害事象は観察されなかった。

## 文 献

- 1) Haas DW, Ribaldo HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Hulgan T, Marzolini C, Acosta EP : Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects : An Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *AIDS* 18 : 2391-2400, 2004.
- 2) 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.
- 3) Ribaldo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Marzolini C, Fletcher CV, Tashima KT, Kuritzkes DR, Acosta EP : Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation : An Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis* 42 : 401-407, 2006.
- 4) 中道昇 : ビリアード<sup>®</sup>錠 300mg の日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験. *新薬と臨牀* 54 : 941-948, 2005.
- 5) ストックリン<sup>®</sup>錠 200mg 医薬品インタビューフォーム (2011 年 3 月).
- 6) ビリアード<sup>®</sup>錠 300mg 医薬品インタビューフォーム (2011 年 1 月).

## Plasma Concentrations of Efavirenz and Tenofovir in Overdose

Yuki OHISHI<sup>1,4)</sup>, Hitoshi ANDO<sup>2)</sup>, Masaaki TAKAHASHI<sup>3)</sup>, Soichiro TAKAHAMA<sup>4)</sup>,

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyusyu Medical Center,

<sup>2)</sup> Department of Rare Disease Research, Institute of Medical Science,  
St Marianna University School of Medicine,

<sup>3)</sup> Department of Pharmacy, National Hospital Organization Nagoya Medical Center,

<sup>4)</sup> Department of Clinical Research Center, National Hospital Organization Kyusyu Medical Center

**Case** : A 29-year-old Japanese male with HIV infection had been followed up at Kyusyu Medical Center under ART with Efavirenz (EFV) and Tenofovir (TDF)/Emtricitabine. He took 18,000 mg of EFV (90 tablets) and 9,000 mg of TDF (30 tablets) with suicidal intent. At 24 h, plasma EFV concentration was 6,860 ng/mL, which was 8-fold higher compared with trough value (900 ng/mL) at single-dose administration. After 96 h, plasma EFV concentration decreased to 860 ng/mL. The elimination half-life of EFV was not prolonged in this case. In contrast, plasma TDF concentration was 310 ng/mL at 24 h and then increased to 370 ng/mL after 48 h. This value was 12-fold higher compared with trough value (30 ng/mL) at single-dose administration. After 96 h, plasma TDF concentration decreased to 30 ng/mL. This data suggests that the elimination half-life of TDF will be prolonged in overdose.

**Conclusion** : In this case, activated charcoal was available for adsorption of EFV. However, it was not suitable for adsorption of TDF, because TDF has a strong affinity for water. To excrete TDF from the body, an intravenous saline hydration was effective. A temporary increase of CK-MB may be caused by an injury of cardiac muscle.

**Key words** : ART, EFV, TDF, overdose