

研究ノート

結核を合併した日本人 HIV 感染症例に対するラルテグラビルカリウムとリファンピシン併用に関する検討

平野 淳^{1,4)}, 高橋 昌明²⁾, 柴田 雅章²⁾, 野村 敏治²⁾, 横幕 能行³⁾, 杉浦 亙³⁾¹⁾ 国立病院機構東名古屋病院薬剤科, ²⁾ 国立病院機構名古屋医療センター薬剤科,³⁾ 同 臨床研究センター, ⁴⁾ 金沢大学大学院医学系研究科医薬情報統御学

目的: ラルテグラビルカリウム (RAL) は, リファンピシン (RFP) と併用可能な抗 HIV 薬であるが, 併用により RAL の血中濃度が低下する恐れがある。そのため結核合併 HIV 感染症例に対して, ガイドラインでは RFP 併用下での RAL 増量を推奨している。しかし RAL 増量に伴う治療効果やその血中濃度に関する検討はほとんどなされていない。そこで RFP 450 mg/day 併用下において RAL 800 mg/day 投与した症例と 1,600 mg/day 投与した症例を対象に, RAL の有効性と血中濃度に関する検討を行った。

対象および方法: 対象症例は 6 名であり, RAL 800 mg/day 投与症例が 3 名, 1,600 mg/day 投与症例が 3 名であった。これらの症例に対して RAL トラフ値, HIV-RNA 量の推移, CD4 陽性細胞数の推移を比較検討した。

結果: いずれの症例も RAL 服用開始 4 週後に顕著な HIV-RNA 量の減少が認められ, CD4 陽性細胞数も徐々に増加した。RAL トラフ値は, 非結核症例に比べ低くなる傾向が認められた。また 1,600 mg/day 投与症例のトラフ値は, 800 mg/day 投与症例に比べてやや低く, 用量依存的な増加も認められなかった。

結論: 今回検討した症例において, RFP 併用下において 800 mg/day 投与でも RAL は有効であった。しかし RAL 1,600 mg/day 投与にもかかわらず, IC₉₅ 値に近い症例が認められたことから, 800 mg/day 投与では IC₉₅ 値を下回る可能性も考えられる。そのため RFP と RAL を併用する際には, ガイドラインに従い RAL を増量 (1,600 mg/day 投与) し, 治療効果を綿密に確認するとともに RAL の血中濃度測定を有効に活用していくことが望ましい。

キーワード: リファンピシン, ラルテグラビルカリウム, 結核, HIV

日本エイズ学会誌 15: 36-39, 2013

緒言

ラルテグラビルカリウム (RAL) は, HIV-1 のインテグラーゼを阻害しウイルスの複製を抑制する新しいクラスの抗 HIV 薬である。RAL は, 既存の抗 HIV 薬に比べて効果に遜色がないうえに, 有害事象や副作用が少なく, 他の薬剤との薬物相互作用も少ない¹⁾。それゆえ, 最新の米国保健福祉省 (DHHS) のガイドラインでは, 初回療法におけるキードラッグの一つとして推奨されている²⁾。HIV-1 野生株に対する *in vitro* での RAL の 95% 阻害濃度 (IC₉₅) 値は 33 nM (0.0146 μg/mL) であり, 治療においてはこれより高い血中濃度を維持することが望ましい³⁾。また細胞性免疫機能は, 結核の感染防御に重要な役割を果たしており, この機能が著しく低下する HIV 感染症では結核の発症リスクがさわめて高い⁴⁾。結核合併 HIV 感染症例に対して有効な抗 HIV 療法を行った場合には, 行わなかった場合に比べ

て生存率が著明に改善することが知られている⁵⁾。一方, 標準的な結核治療法にはリファンピシン (RFP) が含まれている。RFP は CYP3A4 の誘導作用が非常に強いいため, 既存の抗 HIV 薬であるプロテアーゼ阻害剤や一部の非核酸系逆転写酵素阻害剤との併用は禁忌である。RAL は, UDP グルクロン酸転移酵素 1A1 (UGT1A1) により代謝されることから, UGT1A1 の誘導能も有する RFP との併用は, 禁忌ではないものの血中濃度が低下する恐れがある⁶⁾。そのため, DHHS ガイドラインでは, RFP 併用下での RAL 増量を推奨している。しかし, わが国では, 結核を合併した HIV 感染症例は少なく, RFP 併用下で RAL を増量した場合としない場合の治療効果や血中濃度に関する検討はほとんどなされていない。そこで今回, 名古屋医療センターを受診した結核合併 HIV 感染症例のうち, RFP 450 mg/day 併用下において RAL 800 mg/day 投与症例と 1,600 mg/day 投与症例を対象に, RAL の有効性と血中濃度に関する検討を行ったので報告する。

著者連絡先: 平野 淳 (〒465-8620 名古屋市名東区梅森坂 5-101 国立病院機構東名古屋病院薬剤科)

2012 年 8 月 24 日受付; 2012 年 10 月 12 日受理

対象および方法

2008年6月～2010年10月において名古屋医療センター外来を受診したHIV-1感染症例のうち、結核に対してRFPを処方された症例で、かつRALを含む抗HIV療法を開始した初回治療症例を対象とした。また期間中にRALのトラフレベルの血中濃度(トラフ値)を測定した初回治療の非結核症例(RAL 800mg/day投与症例)15例を対照とした。期間内において対象となった症例は6名であり、RFP 450mg/day併用下においてRAL 800mg/dayを投与された症例が3名、1,600mg/dayを投与された症例が3名であった。それぞれの症例に対して併用された抗HIV薬、RALのトラフ値、血中HIV-RNA量の推移、CD4陽性細胞数の推移を比較検討した。副作用の調査項目としては、臨床検査値(肝機能、腎機能、クレアチンキナーゼ値)および、頭痛、皮膚症状、筋肉痛、腹部症状の有無を受診時にインタビュー方式で聴取し、CTCAE version 3.0 (common terminology criteria for adverse events)を用いて評価した。また対照としてRALを服用している非結核症例(RAL 800mg/day投与症例)15名のトラフ値も測定した。RALの血中濃度測定は、LC-MS法⁷⁾を用いて行い、2回以上の平均値を算出した。

なお本研究は、当センター倫理審査委員会での承認を得ており、対象となる症例からは文書による同意を得た。

結 果

1. 対象症例の背景と併用薬

RAL 800mg/day投与症例3名、1,600mg/day投与症例3名、対照として非結核症例(RAL 800mg/day投与症例)15

名の症例背景と併用薬の組合せを表1に示す。対象症例6名はすべて男性であり、いずれの症例も初診時のCD4陽性細胞数は低値、またHIV-RNAが検出されていた。RALとの併用薬の組合せで最も多かったのは、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビンであった。

2. HIV-RNA量の推移

対象症例6名と対照となる非結核症例(RAL 800mg/day投与症例)15名の平均のHIV-RNA量の推移を図1に示す。投与開始後24週において、いずれの症例もHIV-RNA量は検出限界未満となった。

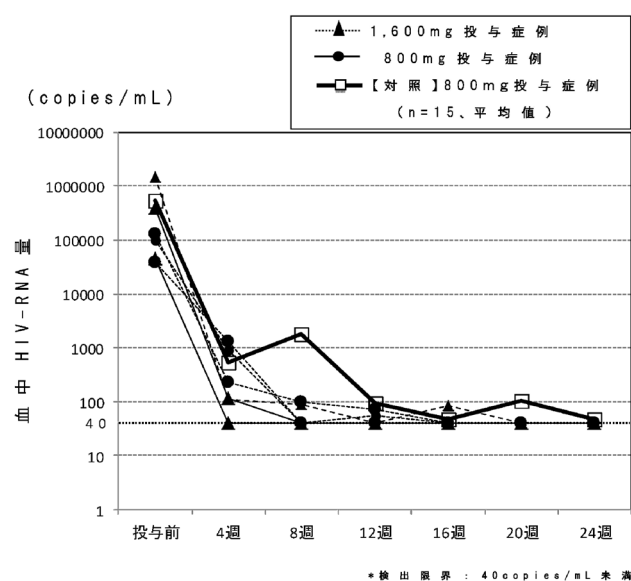


図1 HIV-RNA量の推移

表1 対象症例の背景と併用した抗HIV薬

| | 800mg投与症例 (mg/day) RFP有 | 1,600mg投与症例 (mg/day) RFP有 | 【対照】800mg投与症例 (mg/day) RFP無 |
|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
| 症例数(人) | 3 | 3 | 15 |
| 男/女(人) | 3/0 | 3/0 | 14/1 |
| 年齢(歳) | 46±14 | 49±12 | 48±14 |
| 体重(kg) | 70±17 | 58±7 | 56±9 |
| 初診時CD4陽性細胞数(細胞/mm ³) | 31±15 | 23±11 | 233±182 |
| 初診時HIV-RNA量(copies/mL) | (8.5±3.7)×10 ⁴ | (4.1±2.5)×10 ⁵ | (2.5±4.0)×10 ⁵ |
| 併用した抗HIV薬 | TDF/FTC: 2人 ABC/3TC: 1人 | TDF/FTC: 3人 | TDF/FTC: 10人 ABC/3TC: 3人 ETR: 1人 AZT/3TC: 1人 |

mean±S.D. TDF: テノホビルジソプロキシルフマル酸塩, FTC: エムトリシタビン, ABC: アバカビル, 3TC: ラミブジン, ETR: エトラビリン, AZT: ジドブジン。

3. CD4 陽性細胞数の推移

対象症例 6 名と対照となる非結核症例 (RAL 800 mg/day 投与症例) 15 名の平均の CD4 陽性細胞数の推移を図 2 に示す。RAL 800 mg/day 投与症例の 1 名と 1,600 mg/day 投与症例の 1 名は、投与開始後 8 週で CD4 陽性細胞が急激に増加した。残りの症例は、RAL 服用開始後、徐々にではあるが CD4 陽性細胞数が増加した。非結核症例では、治療開始前の CD4 陽性細胞数は対象症例 6 名と比較して多く、RAL 服用開始後 CD4 陽性細胞数は対象症例同様増加傾向を示した。

4. RAL の血中濃度値 (トラフ値)

RAL 800 mg/day 投与症例 3 名, 1,600 mg/day 投与症例 3

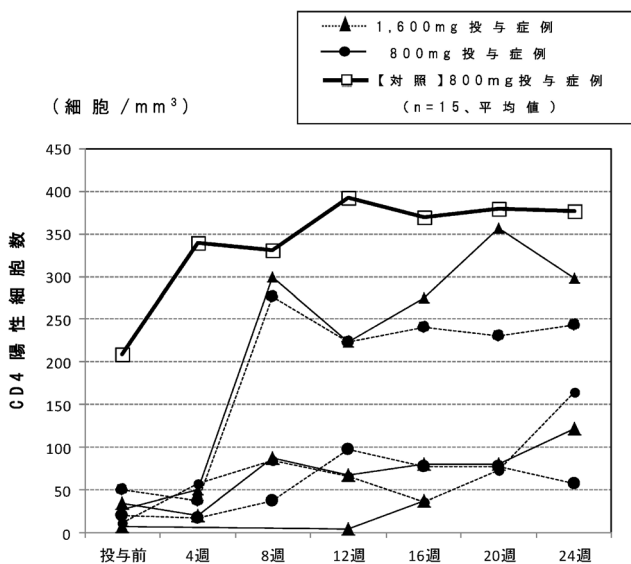


図 2 CD4 陽性細胞数の推移

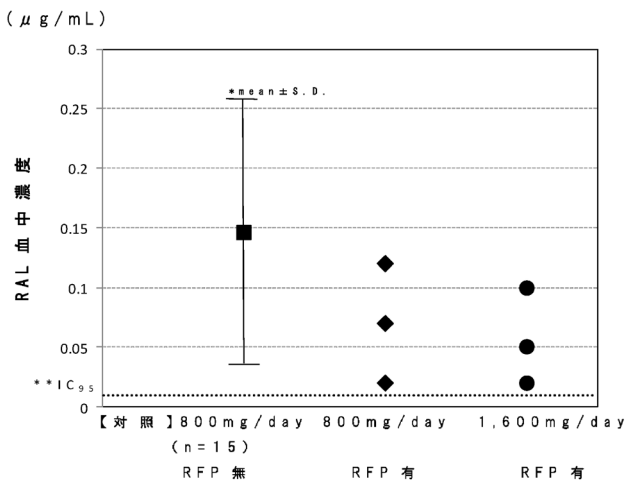


図 3 ラルテグラビルカリウムのトラフ値

名のトラフ値と、対照となる非結核症例 (RAL 800 mg/day 投与症例) 15 名のトラフ値を図 3 に示す。対象症例のトラフ値は、RAL 800 mg/day 投与症例でそれぞれ 0.02 µg/mL, 0.07 µg/mL, 0.12 µg/mL, RAL 1,600 mg/day 投与症例でそれぞれ 0.02 µg/mL, 0.05 µg/mL, 0.10 µg/mL であり、非結核症例の平均値 (mean ± S.D. : 0.15 ± 0.11 µg/mL) と比べると RAL 800 mg/day 投与症例, 1,600 mg/day 投与症例ともにトラフ値は、低くなる傾向が認められた。また 1,600 mg/day 投与症例のトラフ値は、800 mg/day 投与症例に比べてやや低く、用量依存的な増加も認められなかった。

5. RAL の安全性

RAL 800 mg/day 投与症例 3 名, 1,600 mg/day 投与症例 3 名, および非結核症例 15 名, いずれの症例も、グレード 2 以上の症状を認めなかった。

考 察

RFP 併用下で RAL 800 mg/day 投与症例 3 名と 1,600 mg/day 投与症例 3 名の HIV 感染症例を対象に RAL の有効性に関する検討を行った結果、いずれの症例も、対照である非結核症例と比較して遜色ない HIV-RNA 量の減少が認められた。しかし、RAL の血中濃度は個人差が大きいことが報告されており⁸⁾、今回、1,600 mg/day 投与にもかかわらず RAL のトラフ値は用量依存的に増加しなかった。この要因として、RFP による UGT1A1 の誘導作用により RAL のクリアランスが増加したこと、および消失半減期が短くなった可能性が考えられる。今回 RAL 1,600 mg 投与症例においても、なお IC₉₅ 値に近い症例が認められたため、これらの症例に RAL を通常量 (800 mg/day) 投与した場合、IC₉₅ 値を下回る可能性も考えられる。また、最新の DHHS のガイドラインでは、RAL のトラフ値の中央値 (範囲) を 0.072 µg/mL (0.029~0.118)²⁾ としており、今回の検討では、この下限とほぼ同じ値の症例が RAL 800 mg/day 投与症例と 1,600 mg/day 投与症例でそれぞれ 1 名ずつ認められたことから、これらの症例では十分な治療効果が得られない可能性もある。以上より、RFP と RAL を併用する際には、ガイドラインどおりに RAL を増量 (1,600 mg/day 投与) して治療効果を綿密に確認するとともに、RAL の血中濃度測定を有効に活用していくことが望ましいと考える。

今後、さらに結核合併 HIV 感染症例のデータを蓄積し、RAL の RFP 併用時における有効性、安全性について更なる検討を加えていく必要があると考える。

文 献

- 1) アイセントレス錠[®]400 mg 医薬品インタビューフォーム (2012 年 4 月)。
- 2) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-

- infected adults and Adolescents. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the office of AIDS Research Advisory Council (OARAC); March 27, 2012.
- 3) 高橋昌明, 金田次弘: 抗 HIV 薬の薬剤モニタリング. *Pharma Medica* 27 : 6-17, 2009.
- 4) Lawn SD, Zumla AI : Tuberculosis. *Lancet* 378 : 57-72, 2011.
- 5) Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, Zinzi D, De Luca A, Antinori A, Ippolito G : Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26 : 326-331, 2001.
- 6) Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, Mangin E, Marbury TC, Berg JK, Chodakewitz JA, Stone JA, Gottesdiener KM, Wagner JA, Iwamoto M : Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 53 : 2852-2856, 2009.
- 7) Takahashi M, Konishi M, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Terahata N, Banno K, Kaneda T : A conventional LC-MS method developed for the determination of plasma raltegravir concentrations. *Biol Pharm Bull* 31 : 1601-1604, 2008.
- 8) Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem M, De Smet M, Kost JT, Merschman SA, Strohmaier KM, Ramael S, Lasseter KC, Stone JA, Gottesdiener KM, Wagner JA : Safety, tolerability, and pharmacokinetics of raltegravir after single and multiple doses in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 83 : 293-299, 2008.

Co-administration of Raltegravir Potassium and Rifampicin in Japanese HIV-1-Infected Patients with Tuberculosis

Atsushi HIRANO^{1,4)}, Masaaki TAKAHASHI²⁾, Masaaki SHIBATA²⁾, Toshiharu NOMURA²⁾, Yoshiyuki YOKOMAKU³⁾, and Wataru SUGIURA³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital

²⁾ Department of Pharmacy, ³⁾ Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center,

⁴⁾ Department of Medicinal Informatics, Graduate School of Medicine, Kanazawa University

Objective : Raltegravir potassium (RAL) co-administered with rifampicin, a potent inducer of UGT1A1, results in lower plasma RAL concentrations. Therefore, increased dosage of the RAL is generally recommended in the guidelines. In this study, we aimed to assess clinical data on the co-administration of rifampicin and RAL at 800 mg versus 1,600 mg.

Materials and Methods : The subjects were 6 patients co-infected with tuberculosis ; 3 patients were administered 800 mg RAL and 3 patients were administered 1,600 mg RAL, twice daily in combination with rifampicin. In these patients, we assessed RAL trough concentrations, and the change of viral load and CD4 cell counts.

Results : In all subjects, viral load decreased at 4 weeks after RAL administration, and CD4 cell counts increased gradually. RAL concentrations of all patients were low as compared with the mean RAL concentration of 15 patients administered 800 mg RAL without rifampicin. Furthermore, trough concentrations of 1,600 mg RAL with rifampicin were lower than that of 800 μ mg RAL.

Conclusion : In this study, viral load of all patients decreased to less than 40 copies/mL. However, trough concentration of one patient administered 1,600 mg RAL with rifampicin was almost the same as the IC₉₅ value of RAL. Therefore, trough plasma concentrations of 800 mg RAL with rifampicin are likely to be at the lower limit of clinical experience. We propose that co-administration of 1,600 mg RAL and rifampicin for HIV-1-infected patients with tuberculosis, according to the guidelines.

Key words : rifampicin, raltegravir, tuberculosis, HIV