

第13回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞研究

日本人感染者のための抗 HIV 療法の最適化を目指した研究

The Studies Aiming for the Optimization of Anti-HIV Therapy for the Japanese Patients with HIV-1 Infection

西 島 健

Takeshi NISHIJIMA

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター・熊本大学エイズ学研究センター

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine ·
Center for AIDS Research, Kumamoto University

日本エイズ学会誌 15: 102-108, 2013

はじめに

第13回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞の受賞内容は、日本人 HIV 感染者におけるよりよい治療を模索して行った一連の研究からなる。臨床研究は一人ではできない。上司・同僚、共同研究に参加くださった多くの医療機関の先生、疫学統計・遺伝統計や基礎研究の先生、リサーチナース・外来看護師、そして事務など、多くの方々のご協力なしにはこれらの研究をひとつとして行うことはできなかった。なによりも、これらの研究は多くの患者さんにご理解とご協力を頂いたからこそ、行うことができた。感謝とともに、以下、この誌面を借りて研究内容を概説させていただく。

研究背景

HIV 感染症における臨床研究は欧米発のものが多く、アジア、特に日本発のものは少ない。日本人と、たとえば欧米人の間には遺伝子、体格をはじめ異なる点が多く、他国で行われた研究結果をそのまま日本人 HIV 感染者に応用できるかどうかは必ずしも明らかではない。異なる分野ではあるが、たとえば肺癌の分子標的薬であるゲフィチニブ（商品名イレッサ®）が、米国人と比較し日本人で治療効果がより優れると同時に、有害事象の間質性肺疾患の発症も日本人でより多いことは広く知られる^{1,2)}。欧米人と比較し、日本人は体格も小さい。初回治療の HIV 感染例を対象としたランダム化比較試験の組入症例の体重を見ると、欧州の ASSERT 試験は平均体重 72 kg、日本発の ET 試験は 64 kg である^{3,4)}。したがって、用量依存性に有害事象

を起こす薬剤は、日本人感染者ではより有害事象が出やすい可能性もある。さらに、それぞれの国における治療指針には医療経済が大きく影響する点や、採用薬品が国によって異なる点も無視できない。たとえば、医療経済による制約が大きい米国では、治療中の感染者の 30% 以上がアトリプラ®（テノホビル/エムトリシタビン/エファビレンツの合剤で、1日1回1錠内服で治療が可能。日本では未承認）を内服しているが⁵⁾、その高い使用頻度の理由のひとつとして、アトリプラの薬価が米国では他の薬剤と比較して大幅に安いことがあげられる⁶⁾（図1）。また、隣の韓国ではつい最近まで主要薬のひとつであるテノホビルが認可されていなかったため、日本とは治療方針が大きく異なっていた（personal communication）。こうした点からそれぞれの国の違いを踏まえてその国や地域により適した治療方針を模索していくことが重要と考えられる。以下、日本人 HIV 感染者におけるよりよい治療を模索して行った3つの研究について述べる。

日本人 HIV 感染者におけるテノホビルの腎障害の検討

テノホビルは各種ガイドラインで推奨薬に挙げられる核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）であり、テノホビルとエムトリシタビン、もしくはラミブジンの組合せは、高い抗ウイルス効果・安全性を示す現在最も優れた NRTI といえる^{6,7)}（表1）。しかしながら、テノホビルは腎臓において糸球体からの濾過と尿細管からの分泌による2つの機序で排出され、軽度の腎障害を起こすことが知られている。テノホビルによる腎機能障害は欧米の知見では軽微とされているが⁸⁾、低体重がテノホビルによる腎障害のリスクの一つとされており⁹⁾、前述のように体格の比較的小さな日本人感染者で、どの程度問題となるかはわかっていない。

よって、当院単施設のコホートで、日本人感染者におけ

著者連絡先：西島 健（〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター）

2013 年 3 月 19 日受付

日本の薬価			米国の薬価		
30日当たりの薬価		リトナビルを加えた 30日当たりの薬価	30日当たりの薬価		リトナビルを加えた 30日当たりの薬価
Key drug			Key drug		
ストックリン®	55920円		ストックリン®	786\$	
レイアタッツ®	33120円	36810円	レイアタッツ®	1222\$	1531\$
プリジスタナイーブ®	55320円	58980円	プリジスタナイーブ®	1230\$	1539\$
アイセントレス®	90630円		アイセントレス®	1229\$	
Backbone			Backbone		
ツルバダ®	115890円		ツルバダ®	1468\$	
エブジコム®	116130円		エブジコム®	1119\$	

図 1 日米の抗 HIV 薬の薬価比較

標準的にはキードラッグのいずれか 1 剤とバックボーンのいずれか 1 剤の組合せで治療を行う。プロテアーゼ阻害薬はリトナビル 100mg とともに内服するため、薬価はリトナビルを加えた値段となる。日本での薬価はインテグラーゼ阻害薬（アイセントレス®を含む）が最も高く、プロテアーゼ阻害薬（レイアタッツ®, プリジスタナイーブ®を含む）と非核酸系逆転写酵素阻害薬（ストックリン®を含む）がほぼ同等であるが、米国ではプロテアーゼ阻害薬が最も高価で、最も安価なのは非核酸系逆転写酵素阻害薬である。

表 1 日米のガイドラインが定める初回治療における推奨薬

	キードラッグ	核酸系逆転写酵素阻害薬
日本厚生労働省研究班 ガイドラインにおける推奨薬	エファビレンツ アタザナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル ラルテグラビル	テノホビル/エムトリシタビン (A I) もしくはアバカビル/ラミブジン [†] (B II)
アメリカ保健省 ガイドラインにおける推奨薬	エファビレンツ アタザナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル ラルテグラビル	テノホビル/エムトリシタビン

[†] 血中 HIVRNA 量が 10 万コピー/mL をこえる症例では TDF/FTC をより強く奨励する、また ABC/3TC と、DRV+rtv または RAL を組み合わせる場合は、現時点では十分なデータがないため、推奨評価は B III となる。

推奨の強さ A：強く推奨、B：中程度の推奨、C：任意。

I：臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が 1 件以上。

II：長期的な臨床的エンドポイントを設定した適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が 1 件以上。

III：専門家の見解。

るテノホビルによる腎障害の程度を検討するため、以下の 2 つの後ろ向きの解析を行った。まずテノホビルを使用した日本人感染者 495 例においてテノホビル開始時からの腎機能の推移を検討したところ、97 例 (19.6 %) で腎機能がテノホビル開始時と比べて 25% 以上低下していた。全症例のテノホビル開始時の体重の中央値は 63 kg であった。対象例を体重で 59 kg 未満、59~67 kg、67 kg 以上の 3 群に分け、それぞれでどのくらい 25% 以上の腎機能低下が起

こったかを検討すると 59 kg 未満の群では 67 kg 以上の群に比較し、有意に 25% 以上の腎機能低下が起こりやすかった ($p=0.002$)¹⁰⁾ (図 2)。また、対象例の 5% がテノホビルの腎障害と臨床的に診断され、テノホビルを中止していた。よって、日本人のように体重の比較的軽い症例におけるテノホビル腎障害の程度は、欧米からの報告と比較するとやや重い、ということが示唆された。

しかしながら、テノホビルを使用した例だけを解析して

も、小柄な日本人症例においては他の薬剤を使用しても同様に腎機能が低下する可能性を否定できない。よって次に、臨床上テノホビルの対照薬として使われるアバカビルに着目し、日本人症例の初回治療において、テノホビルを使用した例とアバカビル使用例の腎機能の推移を比較した。結果、テノホビル使用群 (199 例) では、アバカビル使用群 (304 例) と比較して約 2 倍多く腎機能の 25% 以上の低下がみられた (表 2)。さらに体重ごとに解析すると、体重 60 kg 以下ではアバカビル使用群と比較してテノホビル使用群の方が約 2.7 倍腎機能低下が起りやすいのに対して、体重 68 kg 以上の群では腎機能低下の起りやすさは両群で同等であり、体重が低いほどテノホビルによる腎機能障害が起りやすいという量反応関係が明らかになった¹¹⁾ (表 2)。これら 2 つの検討から、テノホビルが非常に有用な薬剤であることに変わりはないものの、日本人のように体格が小さい症例におけるテノホビルによる腎障害は、欧米と比較すると、より念頭に置くべき有害事象と考えられた。

日本人 HIV 感染者におけるテノホビルとアバカビルの有効性・安全性の比較検討

上述した日本人症例の他国との差異を踏まえ、日本の厚生労働省研究班のガイドラインが初回治療で推奨する薬剤は、米国保健省の抗 HIV 治療ガイドラインとは異なっている^{6,7)} (表 1)。前者ではバックボーン (NRTI2 剤) として、テノホビル/エムトリシタビン合剤 (ツルバダ[®]) (TDF/FTC) もしくはアバカビル/ラミブジン合剤 (エプジコム[®]) (ABC/3TC) が推奨されている。一方、米国ガイドラインであげられているバックボーンの推奨薬は TDF/FTC のみである。そして、上記バックボーンに加え、両ガイドラインともに、以下のキードラッグのいずれかを推奨薬に挙げている：リトナビルブーストのダルナビル (プリジスタ[®])、リトナビルブーストのアタザナビル (レイアタッツ[®])、ラルテグラビル (アイセントレス[®])、エファビレンツ (ストックリン[®])。

米国の保健省ガイドラインで ABC/3TC が代替薬の位置づけとなっている理由はおもに 3 つあげられる。1) アバカビルによる過敏症、2) 治療前の HIV ウイルス量が 10 万コピー/mL 以上では TDF/FTC と比較して ABC/3TC は抗ウイルス効果が劣る、3) アバカビルが虚血性心疾患と関連するという報告がある、である⁶⁾。しかしながら、致死的となりうるアレルギーであるアバカビル過敏症は、日本人においてはアバカビル過敏症のリスクである HLA-B*57:01 を有する症例がほぼ存在しないこともあり、その頻度は 1.3% と低い¹²⁾。また、アバカビルと虚血性心疾患との関連については、欧米人と比較して日本人では虚血性心疾患の

発生率は低い^{13,14)}、日本人感染者において欧米と同じようにその関連を重視する必要があるかどうかは未知といえよう。上記の報告やデータを踏まえると、アバカビルは日本人症例において使用する場合には、米国での使用と比べて有用性が高い可能性がある^{15,16)}。

ET 試験

上記の仮説を検証し、ABC/3TC と TDF/FTC の有効性・有害事象を比較する目的で、治療前の HIV ウイルス量が 10 万コピー/mL 未満の未加療日本人 HIV 感染者をリトナビルブーストのアタザナビルをキードラッグとし、ABC/3TC と TDF/FTC を無作為割付するオープンラベル多施設共同臨床試験 (Epzicom/Truvada 試験 : ET 試験) を実施した⁴⁾。残念ながら組入症例が当初予定していた 240 例に届かず 109 例となったため、ABC/3TC が TDF/FTC に対してウイルス学的効果が劣らないかどうかを十分な検出力をもって解析する非劣性試験とはならなかった。しかし、組入症例を解析した限りにおいては全例を対象とした Intention-to-treat 解析で、割付後 48 週で ABC/3TC 群の 81.5%、TDF/FTC 群の 80% がウイルス量 50 コピー/mL 未満、96 週では ABC/3TC 群の 72.2%、TDF/FTC 群の 78.2% がウイルス量 50 コピー/mL 未満となり、両群で良好な抗ウイルス効果を示した (図 3)。安全性については、ABC/3TC 群で 10 例 (18.5%)、TDF/FTC 群で 7 例 (12.7%) が、割付薬との関連が疑われたのべ 23 件のグレード 3 もしくは 4 の有害事象を発症したが、重篤な有害事象はみられなかった。それらの有害事象の半数は脂質マーカーの異常であった。忍容性についても、96 週までに割付薬の変更に至ったのは両群ともに 6 例ずつであり、高い忍容性を示した (図 4)。割付薬変更例のうち、1 例 (1.9%) で臨床的に ABC 過敏症が疑われた。以上により、十分な検出力を伴う解析はできなかったものの、ET 試験の結果は、日本人においては ABC/3TC の有用性は欧米と比べると高いことを示唆するものであった。

日本人 HIV 感染者におけるテノホビルによる尿細管障害と腎尿細管薬剤トランスポーター蛋白の一塩基多型の関連の検討

テノホビルは大部分の症例には顕著な腎障害を来さない一方、非常に稀ではあるが、急性尿細管壊死による急性腎不全を来すという報告もあり¹⁷⁾、その程度については個体差が大きい。よって、遺伝子多型の関与が疑われてきた。腎臓の尿細管細胞でテノホビルの能動輸送に関わる薬剤トランスポーター蛋白として、尿細管細胞への取り込みに関与する organic anion transporter (OAT) 1 と、集合管へ排出する multidrug resistant protein (MRP) 4 と 2 が知られてい

る¹⁸⁾(図5)。それらの薬剤トランスポーター蛋白をコードする遺伝子の一塩基多型(ゲノム塩基配列中に一つの塩基が変異した多様性がみられ、その変異が集団内で1%以上の頻度で見られるもの)が同蛋白によるテノホビルの輸送能に影響し、その結果尿細管細胞内のテノホビル濃度が上昇して尿細管障害を起こすのではないか、という仮説は研究者の関心を呼び、いくつかの研究が報告されている^{19,20)}。しかしながら、研究によって相反する結果であったり、示された相関が軽度だったこともあって、結論を出すには至っていない。

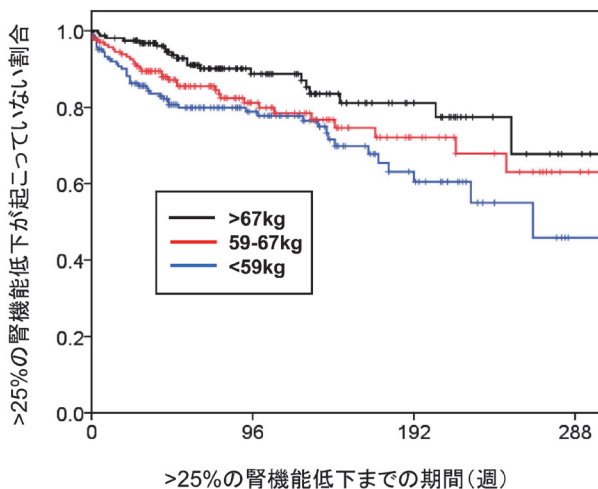


図2 体重群ごとの25%以上の腎機能低下の発生を示した Kaplan-Meier 曲線
59 kg 未満の群では 67 kg 以上の群と比較し、有意に 25% 以上の腎機能低下が起こった ($p=0.002$)。

それらの先行研究が明確な結果を示すことができなかった理由として、1) 尿細管障害にはテノホビル以外にも関連する因子が多く、テノホビルが尿細管に及ぼす影響を特異的に評価することが難しい、2) 先行研究の組み入れ症例数が少ない、の2点が考えられた。よって当研究では、HIV ウイルス量が抑制され、かつ同一の抗 HIV 治療薬を内服している症例を組み入れ、さらに尿細管障害のリスク因子となる糖尿病などの疾患をもつ症例を除外することで、テノホビル以外の尿細管障害のリスク因子を極力排除し、またこれまでの同じテーマの研究では最も多い 190 症例を組み入れた。組み入れ症例の末梢血単核細胞から DNA を抽出し、TaqMan 5' スクレアーゼアッセイを用いてテノホビル尿細管障害との関与が疑われた 14 カ所の塩基をタイピングした(図6)。結果、上記2つの課題を解決することに成功し、薬剤トランスポーター MRP2 の遺伝子である *ABCC2* の -24CC の遺伝子型、もしくは 1249AA の遺伝子型は、テノホビルの尿細管障害と非常に強い関連があることが示された (-24CC: 調整オッズ比 20.1, 95% 信頼区間 1.71-236; $p=0.017$) (1249AA: 調整オッズ比 16.2, 95% 信頼区間, 1.63-161; $p=0.017$)²¹⁾。よって、テノホビルによる尿細管障害は、薬剤トランスポーター蛋白の一塩基多型と関連することが判明した。この結果を受け、今後の課題は、1) 薬剤トランスポーターの遺伝子一塩基変異がテノホビルの輸送能に影響する機序の解明、2) テノホビル尿細管障害が将来的な腎機能低下にどの程度関与するかを検証、さらには、3) テノホビル腎障害を予防するためのオーダーメイド医療の確立、となるだろう。

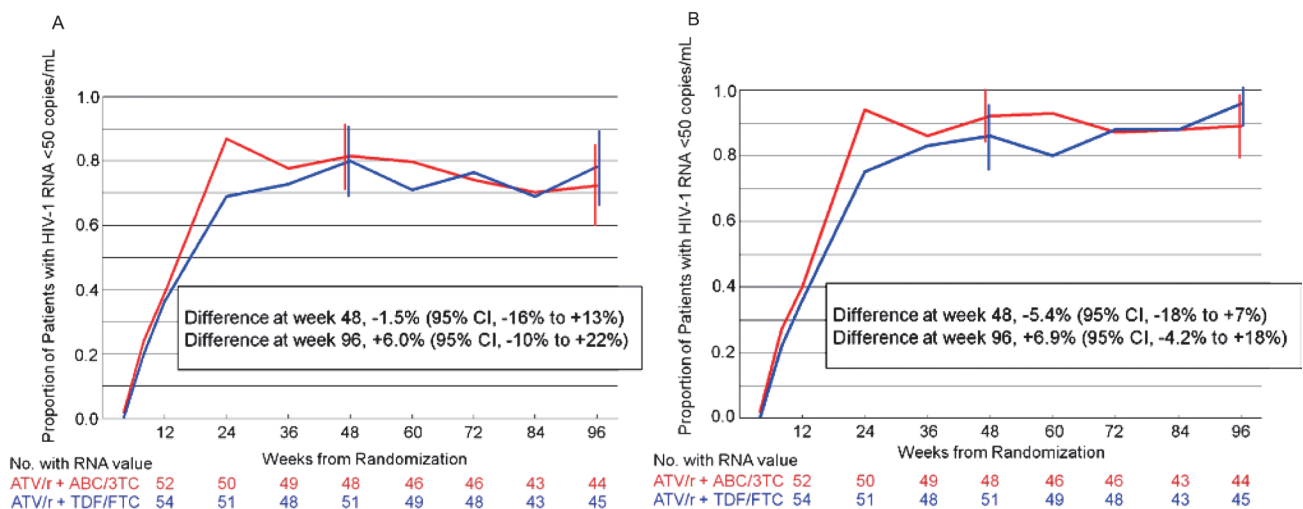


図3 ET 試験 48 週・96 週における抗ウイルス効果

48 週・96 週における HIV ウイルス量 50 コピー/mL 未満の割合。(A) Intention-to-treat 解析, (B) Per protocol 解析。

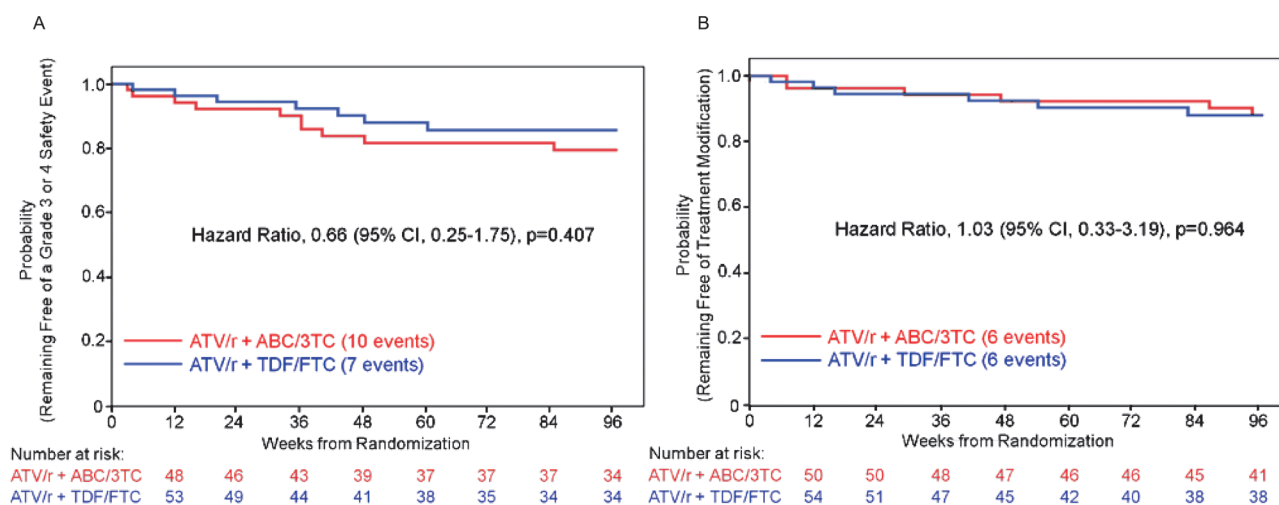


図 4 ET 試験 96 週までの安全性・忍容性

(A) グレード 3 もしくは 4 の有害事象の発生までの時間を示した Kaplan-Meier 曲線。
(B) 割付薬変更までの時間を示した Kaplan-Meier 曲線。

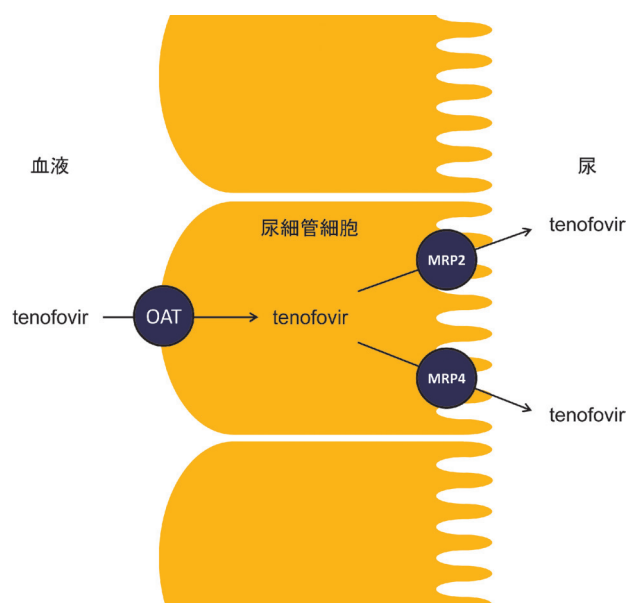


図 5 腎臓尿細管細胞におけるテノホビル輸送に関わるトランスポーター蛋白

Allelic Discrimination Plot

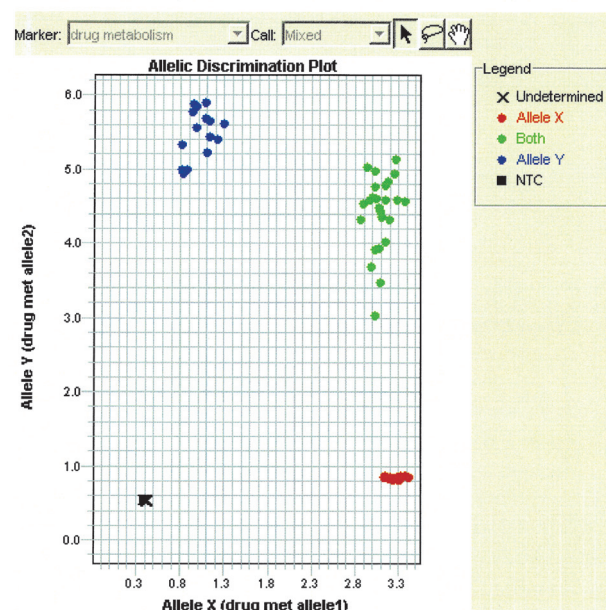


図 6 一塩基多型タイピング結果の例

青：遺伝子型 C/C，緑：遺伝子型 C/T，赤：遺伝子型 T/T，C：シトシン，T：チミン。

終わりに

医師として働きはじめた頃は、将来自分が大学院に進んだり、論文を書いたりするようになるなど考えたこともなかった。そんな私がなぜ研究に携わるようになったかというと、それは間違いなく HIV 感染症を専門にしたからである。15 年と少し前までは命を救うことが難しかったこの病気は、感染者の方々の献身的な研究への協力と、世界

中の研究者・医師、そして関わった多くの人々の努力で予後が飛躍的に改善し、慢性疾患と呼ばれるまでになった。しかしながら歴史の浅い病気であり、日本やアジアからの知見が乏しいこともあっていまだわかっていないことが数多く残されている。日本人の HIV 感染者において、各種

表 2 アバカビル群と比べたテノホビル群における腎機能 25%以上低下の
起こりやすさを示した多変量解析

		調整ハザード比	95%信頼区間	p 値
全例	n = 503			
TDF vs ABC		2.08	1.34~3.23	<0.01
≤60 kg	n = 171			
TDF vs ABC		2.77	1.49~5.14	<0.01
61~68 kg	n = 167			
TDF vs ABC		1.91	0.76~4.77	0.17
>68 kg	n = 165			
TDF vs ABC		1.00	0.32~3.12	1.00

全例、治療開始時の体重が 60 kg 以下、61~68 kg、68 kg 以上の群でそれぞれ解析した。

悪性腫瘍のスクリーニング検査は何を用いてどの程度の頻度で行うべきなのか。将来的に大きな問題となるだろう骨粗鬆症に備え、骨量をなるべく保つのに適した抗 HIV 薬はどれか。目の前の患者さんを前に悩むことばかりである。加えて、それらの疑問に答えていくための基盤となる日本の疫学データは、残念ながら非常に乏しい。臨床医の立場からそうした疑問を少しでも解決し、よりよい治療を日本の患者さんに提供するには、やはりこの地域、日本・アジアの感染者を対象にした研究を行い、地道によりよい治療を模索していくことが欠かせない、と感じている。

謝辞

第 13 回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞の受賞に当たり、研究にご協力くださいました患者の皆様へ厚く御礼申し上げます。一連のテノホビルについての研究課題を与えてくださり、つねに温かくご指導くださいました国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター岡慎一先生、熊本大学大学院の指導教官で当奨励賞にご推薦頂き、一連の研究に「日本人感染者のための抗 HIV 療法の最適化を目指した研究」と名付けてくださった潟永博之先生、そしていつもご指導くださり、また支えてくださっているエイズ治療・研究開発センターの皆様へ厚く御礼申し上げます。

また、多施設共同研究の ET 試験、SPARE 試験にご指導・ご協力いただいております北海道大学 遠藤知之先生、新潟大学 田邊嘉也先生、東埼玉病院 堀場昌英先生、千葉医療センター 金田暁先生、群馬大学 内海英貴先生、東京大学医科学研究所 鯉渕智彦先生、古賀道子先生、順天堂大学 内藤俊夫先生、東京慈恵会医科大学 吉田正樹先生、しらかば診療所 井戸田一朗先生、横浜市立市民病院 立川夏夫先生、石川県立中央病院 上田幹夫先生、佐久総合病院 鄭真徳先生、小松裕和先生、名古屋医療センター 横幕

能行先生、広島大学 藤井輝久先生、兵庫医科大学 日笠聡先生、愛媛大学 高田清式先生、九州医療センター 山本政弘先生、熊本大学 満屋裕明先生、松下修三先生、宮川寿一先生、琉球大学 健山正男先生（順不同）に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Jr., Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC : Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer : A randomized trial. JAMA 290 : 2149-2158, 2003.
- 2) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J : Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. J Clin Oncol 21 : 2237-2246, 2003.
- 3) Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczek D, Fisher M, Norden AG, Cavassini M, Rieger A, Khuong-Josses MA, Branco T, Pearce HC, Givens N, Vavro C, Lim ML : Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults : 48-week results from the ASSERT study. J Acquir Immune Defic Syndr 55 : 49-57, 2010.
- 4) Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, Gatanaga

- H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mitsuya M, Oka S ; On behalf of the Epzicom-Truvada study team : Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine with Atazanavir/Ritonavir for Treatment-naïve HIV-infected Japanese : A Randomized Multisite Trial. *Intern Med* 52 : 735-744, 2013.
- 5) Horberg MA, Klein DB : An update on the use of Atripla in the treatment of HIV in the United States. *HIV AIDS (Auckl)* 2 : 135-140, 2010.
- 6) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at [http : //aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf). Section accessed [28 Feb 2013].
- 7) 抗 HIV 治療ガイドライン 平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 [http : //www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf](http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf) (accessed 28 Feb 2013).
- 8) Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M : Systematic review and meta-analysis : Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 51 : 496-505, 2010.
- 9) 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.
- 10) Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S : Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients : A retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 6 : e22661, 2011.
- 11) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S : Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* 7 : e29977, 2012.
- 12) Gatanaga H, Honda H, Oka S : Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics* 9 : 207-214, 2008.
- 13) Hirobe K, Terai T, Fujioka S, Goto K, Dohi S : Morbidity of myocardial infarction multicenter study in Japan (3M Study) : Study design and event rates for myocardial infarction and coronary death by age category in Japanese workers. *Circ J* 69 : 767-773, 2005.
- 14) Saito I, Folsom AR, Aono H, Ozawa H, Ikebe T, Yamashita T : Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int J Epidemiol* 29 : 837-844, 2000.
- 15) Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S : Once-daily darunavir/ritonavir plus abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve patients with baseline viral load >100,000 copies/mL. *AIDS* (in press).
- 16) Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S : Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir and abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients : A pilot study. *AIDS* 26 : 649-651, 2012.
- 17) Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K : Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 37 : e41-43, 2003.
- 18) Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, Wieman LM, Eisenberg EJ, Rhodes GR : Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 50 : 3297-3304, 2006.
- 19) Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albaladejo M, Morello J, Cuenca L, Gonzalez-Pardo G, Khoo S, Back D, Owen A : Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir : A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 48 : e108-116, 2009.
- 20) Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvallée C, Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Lechat P, Deray AG : Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 194 : 1481-1491, 2006.
- 21) Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, Gatanaga H : Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection : A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 55 : 1558-1567, 2012.