

## 症例報告

テノホビルの血中濃度モニタリングにより血液透析導入 HIV 感染者への  
ツルバダ配合錠至適用量を検討した 2 症例

築地茉莉子<sup>1)</sup>, 山崎 伸吾<sup>1)</sup>, 谷口 俊文<sup>2)</sup>, 中村 貴子<sup>1)</sup>,  
鈴木 貴明<sup>1)</sup>, 猪狩 英俊<sup>2)</sup>, 石井伊都子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉大学医学部附属病院 薬剤部, <sup>2)</sup> 同 感染症内科

**背景:** ツルバダ<sup>®</sup> 配合錠 (TVD) は, テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) とエムトリシタビン (FTC) が配合されている抗 HIV/HBV 薬である。TDF と FTC はいずれも腎排泄型のため, 血液透析患者への使用には細心の注意を有する。今回われわれはテノホビル (TFV) の薬物治療モニタリング (TDM) を行いながら HIV/HBV 共感染の血液透析患者への TVD 至適用量を検討し, 良好な臨床経過を得たので報告する。

**症例:** 症例 1 は糖尿病性腎症の進行により血液透析が導入されていた 40 歳代男性, 内服自己中断や不定期通院により HIV-RNA 量コントロールは不良であった。症例 2 は 70 歳代男性, 慢性腎不全の進行により血液透析が導入された。

**考察:** 血液透析患者に残存している腎機能は個々多様であり, また血液透析の条件もさまざまであるため一律に投与量を決めることはできない。本症例でも TFV の血中濃度はおのおの異なっていたが, 薬学的管理により良好な臨床経過を得た。TFV の TDM は血液透析患者や腎機能低下患者への TVD 使用において有用であると考えられる。

**キーワード:** テノホビル, 血液透析, TDM, HIV, ツルバダ配合錠

日本エイズ学会誌 20: 132-137, 2018

## はじめに

ツルバダ<sup>®</sup> 配合錠 (Truvada<sup>®</sup> Combination Tab.; TVD) は, テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (tenofovir disoproxil fumarate; TDF) とエムトリシタビン (emtricitabine; FTC) を 1 剤に配合した核酸系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor; NRTI) である。FTC と TDF はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) と B 型肝炎ウイルス (hepatitis B Virus; HBV) に対し抗ウイルス効果を示す。HIV 感染者は HBV 感染のみの患者に比べて慢性 HBV 感染から肝硬変, 末期肝疾患, 肝細胞がんへの進行が速く, 肝臓関連疾患での死亡率が高い<sup>1)</sup>。また HIV/HBV 共感染者に対して NRTI を単独使用すると, 単独使用した NRTI に対する HIV ならびに HBV の耐性変異が短期間で高率に生じる<sup>2)</sup>。このため, HIV/HBV 共感染者の抗レトロウイルス療法 (combination anti-retroviral therapy; cART) のうち十分な抑制効果のある NRTI として, HIV ならびに HBV 両者に有効である TVD, あるいは TDF とラミブジン (lamivudine; 3TC) の使用が強く推奨されている。なお日本では 2017 年 1 月からテノホビルアラフェナミド (tenofovir alafenamide; TAF) の使用も推奨されて

いる<sup>3)</sup>。1 回の服用錠数は服薬アドヒアランス, ひいては治療成績に影響する可能性があり, 合剤である TVD は HIV/ HBV 共感染者の服薬アドヒアランスの維持に貢献している。

一方で, TVD に含まれる TDF の代謝産物であるテノホビル (tenofovir; TFV) と FTC はともに腎臓から排泄される薬物動態学的特性をもつため, 特にクレアチニンクリアランス (creatinine clearance; Ccr) 30 mL/min 未満または血液透析患者には TVD の投与はせず, TDF 製剤および FTC 製剤により個別に用法・用量調節を行うこととなっている<sup>4)</sup>。血液透析患者に対する TDF と FTC の用法・用量は, TDF と FTC の腎排泄率が異なることから TDF は 300 mg を週に 1 回, FTC は 200 mg を 4 日間に 1 回, 投与することとなっている<sup>5,6)</sup>。したがって HIV/HBV 共感染の腎不全患者や血液透析患者に TDF と FTC を使用する場合, これらの投与スケジュールがきわめて複雑となり, 服薬アドヒアランスの維持が困難な状況となることが臨床上問題となっている。

これまでに HIV/HBV 共感染の血液透析患者に TDF を使用し, TFV の血中濃度をモニタリングした報告は散見される<sup>7-9)</sup> が, TVD を使用した報告はない。今回, われわれは HIV/HBV 共感染の血液透析患者に対し TFV の TDM (therapeutic drug monitoring; 治療薬物モニタリング) を行い, TVD の至適用量を検討した。この薬学的管理により, 良好な臨床経過が得られた 2 症例を経験したため報告す

著者連絡先: 築地茉莉子 (〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 千葉大学医学部附属病院薬剤部)

2017 年 11 月 1 日受付; 2018 年 1 月 9 日受理

る。なお本症例の TFV 血中濃度測定については、千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の承認（受付番号：2379）を得て実施した。

## 症 例 1

患者：40 歳代，男性。

合併症：糖尿病，糖尿病性腎症，高血圧症。

嗜好歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：X-7 年，糖尿病性腎症による慢性腎不全の精査中に HIV 感染症が判明し，千葉大学医学部附属病院（以下，当院）にてアバカビル（abacavir；ABC）300 mg/日，3TC 150 mg/日，ロピナビル/リトナビル（lopinavir/ritonavir；LPV/r）4 錠/日による cART が開始された。X-6 年，週 3 回の維持透析が導入された。X-5 年，LPV/r による強い吐き気で内服自己中断があり，cART をダルナビル 800 mg/日，リトナビル 100 mg/日，ラルテグラビル（raltegravir；RAL）800 mg/日へ変更した。その後の通院は不定期で，服薬アドヒアランスおよび HIV-RNA 量のコントロールも不良であった。X 年，B 型肝炎を発症して当院消化器内科を受診した。

消化器内科受診時所見：身長 185 cm，体重 95 kg，CD4 数 330/ $\mu$ L，HIV-RNA 量 <20 コピー/mL，Cre 9.29 mg/dL，AST 75 U/L，ALT 62 U/L，HBs 抗原陽性，HBs 抗体陰性，HBe 抗原陽性，HBe 抗体陰性，HBc 抗体陰性，HBV-DNA 量 >9.0 Log コピー/mL。

投与計画：消化器内科医と協議の結果，これまでの過程で副作用のために変更した cART が抗 HBV 作用を持たな

い NRTI スペアリングレジメンとなっていたこと，これまでのアドヒアランス不良の経緯から複雑な服用方法はさらなる治療効果の低下を引き起こすと考えられたこと，透析がすでに導入されていたことから，cART を TVD を用いた NRTI レジメンへ変更することが検討された。血液透析患者に対する TVD 投与量の既知報告がなかったことから，TDF の腎機能障害患者のクリアランスが通常腎機能患者の 1/6 であり透析による除去率が 54% であること<sup>4)</sup>，FTC の透析患者のクリアランスが通常腎機能患者の 1/5 程度であり透析による除去率が約 30% であることを根拠とし<sup>4)</sup>，TVD（TDF 300 mg/FTC 200 mg）を週 3 回実施されている血液透析のうち 2 回の血液透析後に 1 回 1 錠，投与する計画とした（図 1）。また同時に TFV の血中濃度を測定し，その後の投与量を設計する方針とした。TFV の血中濃度は，日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「抗 HIV 薬の薬物動態に関する臨床研究」研究班に委託し高速液体クロマトグラフィーで測定した。一方で FTC は研究班での測定対象外薬剤であったため，測定は行わなかった。なお RAL は肝代謝薬のため減量基準はなく，800 mg/日とした。

臨床経過：TVD を使用開始 1 カ月後の血中 TFV トラフ濃度は 742 ng/mL であり，推定していた濃度よりも，また治療域として報告のある 50~300 ng/mL<sup>10)</sup> よりも高値であった。FTC は TFV よりも透析除去率が低いこと<sup>4)</sup> から FTC も高濃度で推移していると推測され，したがって TVD の投与量は週 1 回血液透析後へ変更した。その 3 カ月後の血中 TFV トラフ濃度は 183 ng/mL で治療域内を推移，HIV-RNA 量は検出限界以下を維持するとともに CD4 数の上昇

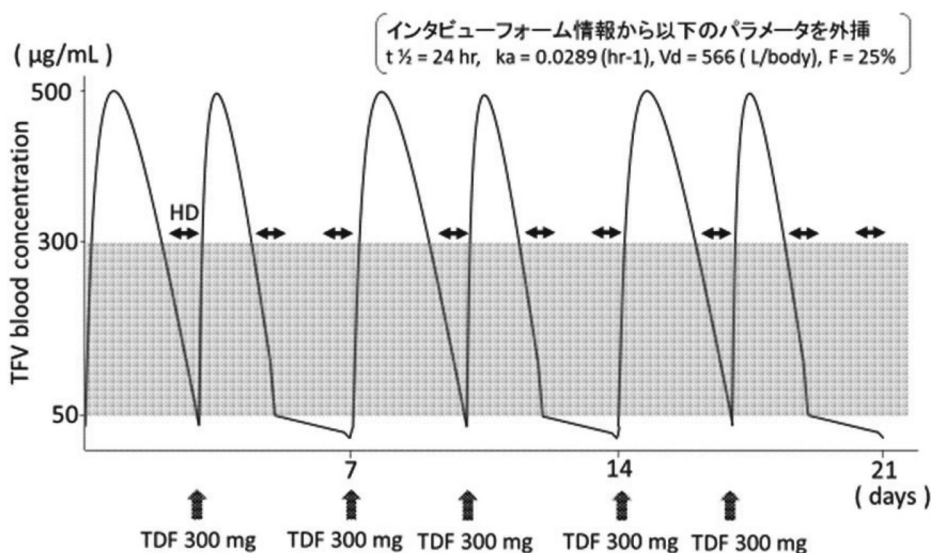


図 1 血液透析週 3 回施行患者における，TDF 300 mg 週 2 回投与時の TFV 血中濃度推移シミュレーション  
HD, hemodialysis.

を認めた。なお、最終的に HBV-DNA 量は 3.0 Log コピー/mL 以下を維持, AST および ALT は一貫して正常値を維持した (表 1, 図 2)。

## 症例 2

患者：70 歳代, 男性。

既往歴：慢性腎不全, 肺がん, 洞不全症候群, 僧帽弁閉鎖不全症。

嗜好歴：X-3 年から禁煙, 禁酒。

現病歴：X-9 年, カンジダ食道炎の診断をきっかけに HIV 感染症が判明し, 当院にて cART (3TC 300mg/日, スタブジン 20mg/日, LPV/r 6 カプセル/日) が開始された。HIV-RNA 量ならびに CD4 数のコントロールは良好であったが, 腎機能低下が認められていたため X-8 年に cART は ABC/3TC 合剤, LPV/r へ変更され, さらに X-1 年には ABC 600mg, 3TC 75mg, RAL 800mg/日 へ変更された。X 年,

表 1 TDF 投与量と TFV 血中濃度の関係

	Dose of TDF (mg/week)	TFV blood concentration (ng/mL)
Case 1		
X + 1M (服薬前)		742
X + 1M (服薬 3 時間後)	600	1,250
X + 4M (服薬前)		183
X + 4M (服薬 3 時間後)	300	1,142
X + 10M (服薬前)		199
X + 10M (服薬 3 時間後)	300	1,110
Case 2		
X + 1M (服薬前)		188
X + 1M (服薬 3 時間後)	300	927
X + 6M (服薬前)		193
X + 6M (服薬 3 時間後)	300	1,089

M, month ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate ; TFV, tenofovir.

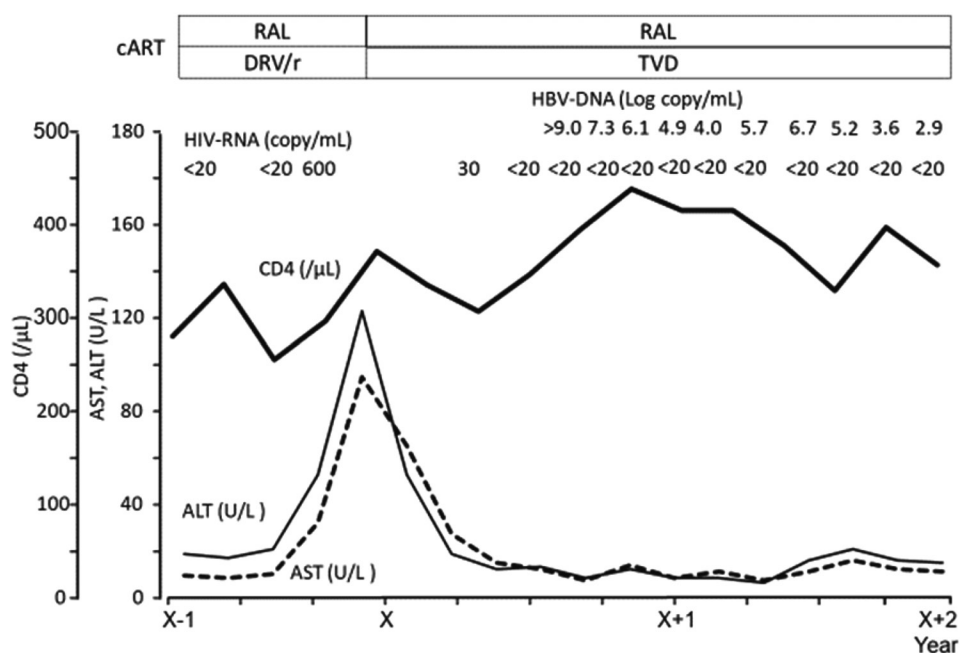


図 2 症例 1 の臨床経過

慢性腎不全の進行により血液透析が導入されることとなった。

血液透析導入時所見：身長 170 cm, 体重 47 kg, CD4 数 210/ $\mu$ L, HIV-RNA 量検出せず, Cre 6.57 mg/dL (Ccr 5.9 mL/min : Cockcroft-Gault の式), AST 10 U/L, ALT 15 U/L, HBs 抗原陰性, HBs 抗体陽性, HBV-DNA 量検出限界以下。

投与計画：本症例では HBs 抗体陽性であることを考慮して NRTI を合剤の TVD へ変更する方針となり, 症例 1 の腎機能と症例 1 で検討した投与スケジュールを参考に, 血液透析導入後の cART は TVD を 1 回 1 錠, 週 1 回血液透析後, RAL は 800 mg/日とした。また症例 1 と同様に TFV の血中濃度測定を行いながら投与量を設計する方針とした。

臨床経過：TVD 服用開始 1 カ月後の血中 TFV 濃度は 188 ng/mL であり, 治療域内を推移していることが確認されたため当初の投与スケジュールを継続した。その 3 カ月後の血中 TFV 濃度は 192 ng/mL であり, 濃度が再現されていることを確認した (表 1)。CD4 数は上昇を認め, HIV 量は検出限界以下を維持した。

## 考 察

今回われわれは HIV/HBV 共感染の血液透析患者に対して TVD の使用を試み, TFV の TDM によって TVD の至適用量を検討した。この薬学的管理によって, 有害事象の発現なく HIV-RNA 量を制御するとともに CD4 数を上昇させることができた。HIV/HBV 共感染者においては抗 HBV 薬の使用によっても HBV-DNA 量が数年間検出可能な状態が続くことがあり<sup>11)</sup>, 症例 1 で HBV-DNA 量が陰転化しないものの最終的に 3.0 Log コピー/mL 以下を維持したことは, TVD により HBV も効果的に抑制できたものと考えられる。

血液透析患者に残存している腎機能は個々多様であり, また血液透析の条件もさまざまであるため一律に投与量を決めることはできない。本症例 1 では定常状態に至っていても, 投与量の変化に比し非線形的な服薬前血中濃度変化を示した。このことから, 投与量を概算で決定した後に実際の血中濃度を測定して薬物動態を評価し, 投与量調整を行う繰り返しが必要であると言える。本症例ではこの TDM を行ったことが重要でありまた有用であったと考える。

本症例では TVD 投与日の経時的な血中濃度の多回測定を行わなかったため, 個々の症例について詳細な TFV クリアランスなどは算出できなかった。しかし症例 1 では, 投与スケジュール設計当初の血清 Cre 値から FTC と TDF の自己クリアランスは多少残存しているのではないかと予測していたが, トラフ濃度が高濃度であったことから自己クリアランスはほぼなく, 血液透析のみによって排泄され

ているものと考えられた。一方, 症例 2 は症例 1 よりも高齢であり Ccr も低値であったことから FTC と TDF の自己クリアランスは乏しいと予測していたが, 血中濃度の結果から血液透析導入直後であったためか自己クリアランスは残存していることが推測された。このように採血ポイントが少なくても期間を空けて複数回血中濃度を測定し, 生化学検査値のみではわからない個々の患者の薬物クリアランス能力を予測することにより, FTC と TDF のクリアランスの差異があることを見出すことができたことは, 抗 HIV 薬においても TDM に基づいて投与スケジュールの妥当性を含めた投与設計を行うことの有用性を示唆するものと考えられる。

近年, HIV 感染者の高齢化が新規報告患者でも進んでおり, 厚生労働省エイズ動向委員会は 70 歳以上の HIV 感染者および AIDS 患者数の増加に対し早急な対策が必要であるとコメントしている<sup>12)</sup>。一般人口では高齢化とともに慢性腎臓病の有病率が高くなることが知られている<sup>13)</sup>。そのため HIV 感染者の高齢化は, 慢性腎臓病を合併する患者数が増加することを意味する。そもそも HIV 感染者は, 抗 HIV 薬や日和見感染症治療薬による副作用および HIV 関連性腎炎, 糖尿病, 高血圧症などの合併疾患により腎機能の低下をもたらすことが報告されている<sup>14,15)</sup>。これらのことから, 今後は高度な腎機能障害を有するあるいは血液透析が導入される HIV 感染者が増加する可能性がある。本症例のような腎機能低下患者に腎排泄型薬剤を使用する場合には, 個々の投与量を調整するために血中濃度のモニタリングが非常に有用であり, またアドヒアランスの不良, 認知機能の低下などに伴う理解力の低下などによる服薬行為の困難を理由としてよりシンプルな用法が求められる場合にも, TDM は有用であると考えられる。

TDF の主な副作用に腎機能障害があり, 使用例において軽度の腎機能低下あるいはまれに重篤な腎機能障害が報告されている<sup>16-18)</sup>。欧米人に比し体格の小さい日本人では TDF による腎機能障害の割合が高いとの報告があるように<sup>19)</sup>, 日本人が欧米人と同量の TDF を使用していると TFV の血中濃度が高くなっている可能性が示唆される。HIV/HBV 共感染者では TFV を含む cART を長期間継続することが推測されるが, TFV が血中に高濃度維持されることは腎障害や他の副作用を惹起する面から望ましいことではない。そのため本症例のような血液透析導入患者以外においても, 副作用を軽減する目的で TDM により TDF の投与量を設計することは有用であると考えられる。近年上市された TFV 新規プロドラッグ製剤の TAF は血中 TFV 濃度が低いため腎障害の発現が少なくなることが期待されているが, 一方で投与量を設定する目的としての TFV 血中濃度測定は有用ではない。したがって本症例のように TAF

を血液透析患者に使用しなくてはならない場合、TAFの用量決定根拠やモニタリング指標がなくTAFの用量が不明となることが懸念される。

TDMを行うためには正確なトラフ濃度を測定する必要があり、外来で血中濃度を測定する場合は服薬をせずに来院する必要がある。しかし、通常と異なる服薬方法の変更についての説明が十分に伝わらない場合がある。また定常状態に達していることが血中濃度評価の原則であるため、確実な服薬アドヒアランスが確保されていない場合は濃度の再現性が低くなることも外来患者のTDMの課題である。さらに現在の日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「抗HIV薬の薬物動態に関する臨床研究」研究班による血中濃度測定では、検体の提出から結果の返答には数カ月かかることがあり、実臨床として機能的に活用することが困難な状況である。本症例のように予測値と実測値が大きく乖離していた場合、有効濃度への到達あるいは副作用回避のための迅速な処方再設計が必要である。より適切な抗HIV薬物療法を速やかに提供するため、血中濃度測定がより迅速に実施される体制が構築されることが望まれる。

## ま と め

今回われわれは、TFVのTDMが血液透析患者へのTVD至適用量の検討に有用であることを示した。今後はTFV血中濃度測定が迅速に実施される体制の構築が望まれる。

## 謝辞

日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「抗HIV薬の薬物動態に関する臨床研究」研究班におけるTFVの血中濃度測定を統轄いただいた、国立病院機構大阪医療センター薬剤部の吉野宗宏薬剤師、矢倉裕輝薬剤師に感謝申し上げます。

**利益相反**：本研究において利益相反に相当する事項はない。

## 文 献

- 1) Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL : HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort study (MACS). *Lancet* 360 : 1921-1936, 2002.
- 2) Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T : Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 30 : 1302-1306, 1999.
- 3) Guidelines for the Use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, DHHS Panel on Antiviral Guidelines Adults and Adolescents. January 28, 2016.
- 4) ツルバダ<sup>®</sup> 配合錠インタビューフォーム. 2013年1月改訂 (第6版).
- 5) エムトリバ<sup>®</sup> カプセル 200mg インタビューフォーム. 2013年1月改訂 (第4版).
- 6) ビリアード<sup>®</sup> 錠 300mg インタビューフォーム. 2017年1月改訂 (第6版).
- 7) Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G : Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1931-1933, 2003.
- 8) Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF : Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 45 : 1115-1124, 2006.
- 9) Aleman J, van den Berk GE, Franssen EJ, de Fijter CW : Tenofovir disoproxil treatment for a HIV-hepatitis B virus coinfecting patient undergoing peritoneal dialysis: which dose do we need?. *AIDS* 29 : 1579-1580, 2015.
- 10) Kearney BP, Flaherty JF, Shah J : Tenofovir disoproxil fumarate : clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 43 : 595-612, 2004.
- 11) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, DHHS Panel on Antiviral Guidelines Adults and Adolescents. August 3, 2017.
- 12) 厚生労働省エイズ動向委員会 : 平成 27 (2015) 年エイズ発生動向年報. Available for <http://api-net.jfap.or.jp/status/2015/15nenpo/h27gaiyo.pdf>
- 13) Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW : Screening strategies for chronic kidney disease in the general population : follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333 : 1047, 2006.
- 14) Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME : Acute renal failure in hospitalized patients with HIV : risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 20 : 561-565, 2006.
- 15) Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA, Lennox JL, Ray P, Kalayjian RC : HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV : 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 59 : e96-138, 2014.

- 16) Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM : Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients : three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 36 : 1070–1073, 2003.
- 17) Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK, Launay-Vacher V, Deray G : Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 18 : 1074–1076, 2004.
- 18) Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G : Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease : a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 42 : 283–290, 2006.
- 19) 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.

## Adjusted for Optimal Truvada<sup>®</sup> Dosage by Tenofovir Therapeutic Drug Monitoring

### — Two Cases of HIV-Infected Patients Who Were Undergoing Hemodialysis —

Mariko TSUKIJI<sup>1)</sup>, Shingo YAMAZAKI<sup>1)</sup>, Toshibumi TANIGUCHI<sup>2)</sup>, Takako NAKAMURA<sup>1)</sup>,  
Takaaki SUZUKI<sup>1)</sup>, Hidetoshi IGARI<sup>2)</sup> and Itsuko ISHII<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Pharmacy, and <sup>2)</sup> Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital

**Objective** : Truvada<sup>®</sup> (TVD) contains emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, which are effective for both human immunodeficiency (HIV) and hepatitis B virus (HBV). TVD is generally used with meticulous care for patients on hemodialysis, because they are eliminated by the function of the kidney. We report two cases of HIV/HBV co-infection patients on hemodialysis who were effectively and safely treated with TVD schedule adjustment of tenofovir by therapeutic drug monitoring (TDM).

**Patients** : [Case 1] Male aged mid-40s on hemodialysis by diabetic kidney disease, HIV-RNA was not controlled due to poor adherence to anti-retroviral therapy and irregular hospital visits. [Case 2] Male aged mid-70s with end stage renal disease who were just started on hemodialysis.

**Discussion** : The dosage of TVD for patients on hemodialysis cannot be universally fixed because of the difference in each patient's kidney function and conditions of hemodialysis. We adjusted the drug administration schedule to control serum tenofovir concentration by using TDM data and pharmaceutical care. These results indicate that TVD can be administered effectively and safely to HIV-infected patients with kidney dysfunction or on hemodialysis using TDM.

**Key words** : tenofovir, hemodialysis, TDM, HIV, Truvada<sup>®</sup>