

第18回日本エイズ学会学会賞（シミック賞）受賞研究

薬物血中濃度測定の臨床現場への定着

Establishment of TDM for Antiretroviral Drugs in Clinical Practice

栞 原 健

Takeshi KUWAHARA

大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター

Education and Research Center for Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy,
Osaka Medical and Pharmaceutical University

日本エイズ学会誌 24: 51-53, 2022

私は1981年3月に大学を卒業し、4月から病院薬剤師として最初の一步を踏み出した。1983年厚生省に出向し、担当ではなかったもののエイズ問題を身近に感じる環境であった。1987年病院に戻り1989年から病棟を担当し、臨床の道も歩み出した。1997年4月に国立大阪病院が近畿のエイズブロック拠点病院となり、同年7月からカンファレンスに参加しHIV/AIDSに関わることとなった。今回の受賞は、大阪医療センターの白阪琢磨先生のご指導あってのことと感謝申し上げる。2021年日本エイズ学会賞（シミック賞）を受賞したことを機に、これまでの研究の概要について紹介する。

1. 血中濃度測定のきっかけ

1998年4月ネルフィナビル（NFV）が承認され、同年10月より検査会社に委託する形で血中濃度測定を開始した。NFVはその吸収に食事の影響があり、食事量と薬剤の吸収に関する情報が少ないことから、入院患者に対しては病院食で、外来患者に対しては特定の食事メニューでそれぞれの吸収について血中濃度を測定し検討を行った。またNFVを代謝する酵素（2C19）には人種差があり、日本人では2C19を遺伝的に欠損しているPM（poor metabolizer）は約20%と報告されている。血中濃度を測定することによって、有効性を保つとともにその代謝比を確認し、日本人における薬物血中濃度分布に関して検討を行った。

2. 研究班の立ち上げから現在まで

1999～2000年にかけて海外ではプロテアーゼ阻害薬2剤を用いた、いわゆるデュアルプロテアーゼ療法が行われていた。この治療法の臨床成績や薬物動態は、主に海外から報告されたもので、日本人でのデータが限られていること

が問題となっており、さらに当時迅速承認されたエファビレンツ（EFV）は、日本人での治験を行わずに承認されたことから、抗HIV薬の薬物動態に関する情報の少ないことが問題であった。これらの問題を解決するため、厚生科学研究費補助金「HIV感染症の治療に関する研究班」（研究代表者：岡慎一先生）の分担研究として（2000～2002年）、日本人HIV感染症患者における抗HIV薬の血中濃度の推移について確認することで、血中濃度の測定ポイントを明らかにし、治療効果に反映することを目的とした研究「プロテアーゼ阻害薬の血中濃度測定に関する臨床研究」を開始するに至った。この分担研究では抗HIV薬の血中濃度を測定する際の採血ポイント、採血時間、調査項目等を検討しプロトコルの作成を行うこと、全国のデータを集積するためにホームページを立ち上げ収集・解析することを主な目的とした。2000年度に血中濃度測定に関する臨床研究実施計画書を作成し承認を得た後、2001年度に各研究協力施設での承認を得て、多施設共同の臨床試験を開始した。また研究班のホームページを利用し、全国の病院から血中濃度の測定依頼を受け、測定結果を病院に返送するとともに、測定データが収集できる体制を構築し、2001年7月から運用を開始した。日本人における抗HIV薬の適正な血中濃度を維持するための臨床情報の提供に貢献できたものと考えている。2003年からは厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「国内で流行するHIVとその薬剤耐性株の動向把握に関する研究」（主任研究者：杉浦互先生）の分担研究として研究を行い、2011年まで分担研究者を務め研究成果を得ることができた^{1)～11)}。研究班で集積した日本人を対象としたトラフ値の中央値については、抗HIV治療ガイドラインに掲載されている。研究班はその後厚生労働省からAMED研究に引き継がれ、2012～2015年は現在大阪医療センター薬剤部長の吉野宏宏先生が、2016～2018年は同センターの矢倉裕輝先生が、2019年からは国立国際医療研究センターの増田純一先生が分担研究者を務

著者連絡先：栞原 健（〒569-1094 高槻市奈佐原4-20-1 大阪医科薬科大学薬学部 臨床薬学教育研究センター）

2022年3月7日受付

めている。

2008 年 4 月から 2021 年 3 月までに血中濃度研究班で実施した抗 HIV 薬の測定件数、測定薬剤について集計した結果、抗 HIV 薬の血中濃度測定件数（総数）は 8,773 件、年間平均測定件数は 674 件であった。最も多く測定された抗 HIV 薬は TFV が 1,674 件であり、ついで RAL が 1,433 件、RTV が 1,153 件であった。作用機序別では PI が 3,113 件、INSTI が 2,786 件、NRTI が 1,674 件、NNRTI が 909 件、CCR5-I が 116 件であった。また、2001 年に開設した研究班ホームページの活用状況については、2021 年 3 月末で 30,322 件のアクセスがあり、血中濃度測定の依頼をするために研究班のホームページに登録のあった医師等は 251 名であった。

3. 最後 に

1997 年から入院・外来で抗 HIV 薬のお薬相談を開始した。当時、抗 HIV 薬は日本人での情報が少なく、また現在とは異なりインターネットも普及していない時代に、血中濃度測定と同様、知り得た情報を全国の医療従事者と共有することができるか模索し、抗 HIV 薬 Q & A、クスリカード、お薬の相談マニュアル等さまざまな情報提供ツールを作成した。2008 年には日本エイズ学会と連携し、日本病院薬剤師会において HIV 感染症専門・認定薬剤師制度が発足した。全国の薬剤師とのネットワーク構築のためのブロック拠点病院連絡会等や、ネットワークを利用してさまざまな多施設共同臨床研究を行うこともできた。今回、日本エイズ学会賞の受賞にあたり、賞を提供いただいたシミック株式会社様とは HRD 調査の副作用報告に関わり、改めてご縁を感じているしだいである。

薬の開発プロセスには、大きく分けると「創薬」と「育薬」があるとされており、創薬は新薬開発の基礎から治験を経て薬ができるまで、育薬は薬が市販後に得られた情報をもとに、薬の適正使用や新薬開発につながることを指すとされている。血中濃度測定に関する研究や日本エイズ学会での研究・交流を通じて、情報の少ない日本の抗 HIV 薬の育薬の一翼を担うことができたのではないかと考える。

謝辞：血中濃度測定にご協力いただいた患者さんに御礼申し上げます。また、研究班でご指導いただいた研究代表者の岡慎一先生、杉浦互先生、吉村和久先生、菊地正先生をはじめ、研究協力をいただいた先生方、大阪医療センター、国立国際医療研究センター、名古屋医療センターのスタッフの皆様心から感謝申し上げます。

利益相反：本研究において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Shibata N, Kageyama M, Kishida T, Kimura K, Yoshikawa Y, Kuwahara T, Toh J, Shirasaka T, Takada K : Pharmacokinetic characterization of a human immunodeficiency virus protease inhibitor, saquinavir, during ethanol intake in rats. *Biopharm Drug Dispos* 24 : 335-344, 2003.
- 2) Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, Kuwahara T, Shirasaka T, Kimura S, Oka S : Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun* 319 : 1322-1326, 2004.
- 3) 芝田信人, 西村亜佐子, 福本恭子, 榎原健, 吉野宗宏, 上平朝子, 白阪琢磨, 平島由香, 今村顕史, 味澤篤, 土屋亮人, 平林義弘, 岡慎一, 高田寛治 : HIV 感染症患者における HIV プロテアーゼ阻害薬の血漿中濃度—時間曲線下面積予測式の構築と予測性—. *医療薬学* 30 : 429-437, 2004.
- 4) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S : Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis* 45 : 1230-1237, 2007.
- 5) Makie T, Nagai S, Sasakawa A, Kawamura K, Kuwahara T : Predicting tenofovir concentration on the basis of renal factors determined by routine tests. *Am J Ther* 45 : 1230-1237, 2007.
- 6) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 榎原健, 板東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 笹川淳, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨 : 硫酸アタザナビル の血中濃度が高値の患者を対象とした, ATV/r から ATV400 へのスイッチ臨床試験結果. *日本エイズ学会誌* 11 : 50-53, 2009.
- 7) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 榎原健, 板東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 笹川淳, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨 : ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) の 1 日 2 回から 1 日 1 回投与へのスイッチ臨床試験結果. *日本エイズ学会誌* 11 : 250-254, 2009.
- 8) Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi D, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T : Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect*

- Chemother 18 : 169-174, 2012.
- 9) Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Odera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T : Increase in serum mitochondrial creatine kinase levels induced by tenofovir administration. J Infect Chemother 18 : 675-682, 2012.
- 10) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 櫛田宏幸, 米本仁史, 廣田和之, 板東裕基, 矢嶋敬史郎, 小泉祐介, 大寺博, 富成伸次郎, 渡邊大, 榎原健, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨 : 当院における1日1回投与ダルナビル/リトナビルの使用成績. 日本エイズ学会誌 14 : 141-145, 2012.
- 11) Shibata M, Takahashi M, Yoshino M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W : Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine (TMC-278) concentrations. J Med Invest 60 : 35-40, 2013.

著者寸描

榎原 健 (くわはら たけし)



1981年 北陸大学薬学部卒業
 1981年 国立療養所南京都病院採用
 1981年 国立京都病院
 1983年 厚生省薬務局安全課医薬品副作用情報室 (現: 医薬安全局 安全対策課)
 1985年 厚生省生活衛生局食品化学課
 1987年 国立京都病院 試験検査主任
 1995年 国立大阪病院 製剤主任
 2003年 独立行政法人国立病院機構宇多野病院 副薬剤科長
 2005年 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 副薬剤科長
 2008年 独立行政法人国立病院機構南京都病院 薬剤科長
 2012年 独立行政法人国立循環器病研究センター病院 薬剤部長
 2016年 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院 薬剤部長
 2018年 一般社団法人日本病院薬剤師会 専務理事
 2021年 大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター 特任教授