

HIV-1, HBV 共感染血液透析症例におけるテノホビル血中濃度 推移を測定した1症例

¹⁾ 国立病院機構大阪医療センター薬剤部, ²⁾ 同 感染症内科

櫛田 宏幸¹⁾ 中内 崇夫¹⁾ 矢倉 裕輝¹⁾
渡邊 大²⁾ 上平 朝子²⁾ 白阪 琢磨²⁾

(令和2年11月4日受付)

(令和3年1月18日受理)

Key words: tenofovir, hemodialysis, pharmacokinetics

序 文

テノホビルジソプロキシマール酸塩 (TDF) は, B 型肝炎及び HIV-1 感染症の治療で使用されるテノホビル (TFV) の腸管からの吸収効率を改善したプロドラッグである. TFV は糸球体からの濾過と尿細管からの分泌による腎排泄型の薬剤であるため, 腎機能低下時には用量調節が必要となる¹⁾. また, 蛋白結合率は7.2%未満と低く, 300未満の低分子量であることから, 血液透析療法 (HD) で除去される. 適応上 HD 時には TDF 週1回300mg 投与が推奨されている²⁾. しかし, この投与方法は HIV-1, HBV 非感染の外国人の単回投与時の薬物動態から算出されたものであり¹⁾, 日本人 HIV-1 もしくは HBV 感染者へ投与した際の薬物動態に関する報告は僅かである³⁾. 今回, HIV-1, HBV 共感染 HD 症例において, TDF を投与した際の TFV の血中濃度を継時的に測定した症例を経験したので報告する.

1. 症 例

患者: 80歳代, 日本人男性.

主訴: 特になし, 既往歴: 糖尿病

現病歴: 2006年に他院で HIV-1 感染症が判明し, ジダノシン 200mg, ラミブジン 150mg を1日1回, ロピナビル 400mg/リトナビル 100mg を1日2回で開始し, HIV-RNA 量: 20 copies/mL 未満となった. また, 2009年には SCr: 3.38mg/dL であった. 2010年,

抗 HIV 薬がリスク要因の一つと考えられる腎機能障害や脂質異常が発現したため, 大阪医療センターが紹介を受け, 外来通院を開始した. リスクを最小限に軽減するためにダルナビル 600mg, リトナビル 100mg, ラルテグラビル 400mg を1日2回に変更し, 変更後も HIV-RNA 量は 20copies/mL 未満を継続していた. その後も腎機能の低下を認め, 2012年には末期腎不全 (ESRD) となり, HD の導入が検討され週3回実施することとなった. 2015年1月に血液検査を行ったところ HBs 抗原は陰性であった. 同年7月外来通院時に肝機能の検査値異常 (AST: 97U/L, ALT: 177U/L, ChE: 167U/L, γ -GTP: 57U/L) が発現し, 精査の結果, HBs 抗原陽性が確認された. B 型急性肝炎と診断され, 治療目的に入院となった.

常用薬: セベラマー塩酸塩, フロセミド, レボチロキシナトリウム, ポラプレジンク, ランソプラゾール, ロサルタンカリウム, 麻子仁丸エキス.

健康食品・サプリメント: なし.

海外渡航歴・性的接触歴: 半年以内になし

入院時現症: 身長: 165.7cm, 体重: 57.0kg, BMI: 20.8kg/m², 体温 36.4°C, 血圧 173/58mmHg, 脈拍 67/分, また浮腫・胸腹水の所見は見られなかった.

入院後経過: B 型急性肝炎であったが, 高齢であること, 透析症例であること及び急速に AST, ALT の悪化を認めたため, 重症化の危険性を考慮し, 早期の核酸アナログによる B 型急性肝炎治療を行うことになった. 入院後2日目より TDF 300mg/エムトリシタピン (FTC) 200mg 配合剤の投与を開始した. 抗 HIV 治療ガイドラインにおける HIV/HBV 共感染患者に対する推奨治療に準じ⁴⁾, 核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤 TDF と FTC を投与することとした. 透析時

責任著者: (〒540-0006) 大阪府大阪市中央区法田坂2丁目1-14

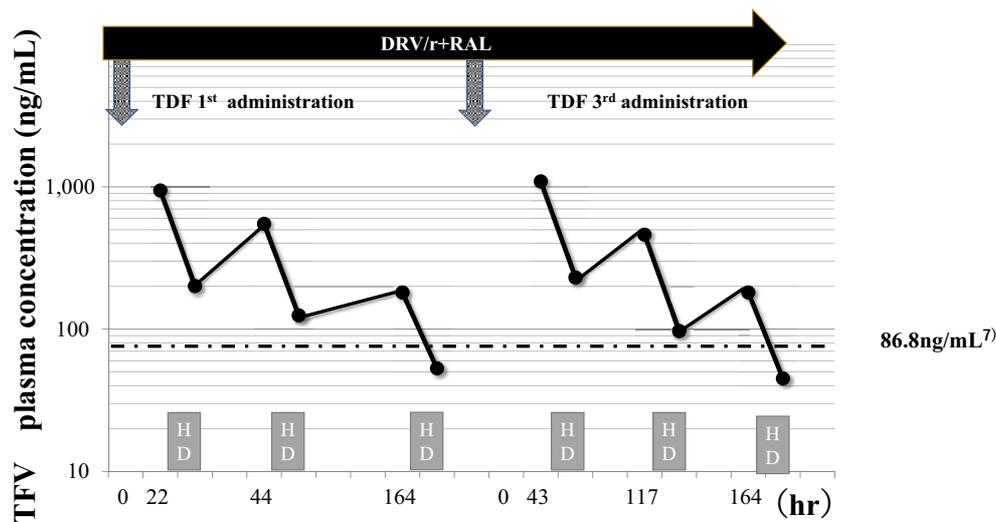
国立病院機構大阪医療センター薬剤部

櫛田 宏幸

E-mail: kushida.hiroyuki.qw@mail.hosp.go.jp

令和3年5月20日

Fig. 1 Course of TFV plasma concentration



における FTC の推奨投与方法は 4 日おきに 200mg となっているが、アドヒアランス維持のため TDF/FTC 週 1 回の透析終了直後の投与を行った。透析時のドライウエイト (DW) は 54.8kg とした。浄化前の体重増加率の中央値は 3.8% (1.3~4.8) であった。透析後は 0.1kg の間で DW を達成しており、またその後も浮腫の所見は見られなかった。入院時の臨床検査値は AST : 498U/L, ALT : 731U/L, ChE : 191U/L, γ -GTP : 100U/L, SCr : 6.71mg/dL, CCr (Cockcroft & Gault 式) : 7mL/min, CD4 : 348/ μ L, HIV-RNA 量 : 20copies/mL 未満であった。また、HBs-Ag : 247.24 IU/mL, HBV-DNA : 6.2 log copies/mL, HBV genotype : B であった。入院後、14 日目は AST : 449U/L, ALT : 769U/L, 16 日目が AST : 310U/L, ALT : 574U/L, 27 日目は AST : 24U/L, ALT : 54U/L であり、同日の HBV-DNA 量は 3.7log copies/mL まで回復し、30 日目に軽快退院となった。TDF/FTC 開始 3 カ月後に HBV-DNA 量は 2.1log copies/mL 未満, HBs-Ag : 0.00IU/mL, AST : 14U/L, ALT : 5U/L となった。薬剤導入後、腹部膨満感などの自覚症状や検査値異常を認めなかった。また退院後 1 カ月後も CD4 : 435/ μ L, HIV-RNA 量 : 20copies/mL 未満であった。

2. 薬物動態の検討

1) 方法

TDF/FTC 導入後、第 1 週目と第 3 週目の血中 TFV 濃度を継時的に測定した。採血ポイントはそれぞれの週 3 回施行される HD 実施直前および直後を測定した。第 1 週目は TDF/FTC 投与後 22, 26, 44, 48, 164, 168 時間後、第 3 週目が TDF/FTC 投与後 43, 47, 117, 121, 164, 168 時間後であった。TFV

血中濃度測定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」により HPLC 法にて実施した⁵⁾。なお、TFV 血中濃度測定は大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た (承認番号 : 13058)。FTC は研究班での測定対象外薬剤であったため、測定は行っていなかった。HD は、流量 (Q_d) : 500mL/min, 血液流量 (Q_b) : 200mL/min で 4 時間行った。また、得られた結果より、HD による薬物の除去量の割合 (Elimination rate : ER) を算出した。ER は以下のように算出した⁶⁾。

$$ER (\%) = \Delta X / X_0 = (C_B - C_A) \cdot V_{dE} / C_B \cdot V_d \times 100.$$

上式で C_B : 透析前 TFV 血中濃度, C_A : 透析後 TFV 血中濃度, V_{dE} : 細胞外液容積, V_d : 分布容積, X_0 = HD 開始時の体内薬物量, ΔX = 体内薬物変化量である。

また、TDF における TFV の消失は二層性を示し、本症例の透析時は最終層にあたることから以下の式で半減期を算出した⁶⁾。

$$T_{1/2} (\text{hr}) = 0.693 \cdot (t_A - t_B) / \ln (C_B / C_A).$$

上式で $T_{1/2}$: 半減期, t_B : 投与後から透析前までの経過時間, t_A : 投与後から透析後までの経過時間である。

2) 結果

TFV 血中濃度の推移を Fig. 1 に、本症例と各報告の透析時の薬物動態パラメータを Table 1 に示す。第 1 週目の TDF/FTC 内服 22 時間後の HD 実施直前と第 3 週目の TDF/FTC 内服 43 時間後の HD 直前の TFV 濃度はそれぞれ 944, 1094 (ng/mL) であった。HD 後、TFV は著明に低下し、ER を算出すると中央値は 27.8% (25.2~28.2) であった。また 1 週間の透析による除去量は 1 週目と 3 週目それぞれ 61.2% と

Table 1 Pharmacokinetic parameters of tenofovir in a hemodialysis patient with HIV-1

		our HD patient	Reference values in HD patients reported from overseas ¹¹⁾	Reference values in Japanese HD patients ³⁾	Reference values in patients with normal renal function
T _{1/2}	(hr)	1.83 (1.78-2.26)	1.9	-	15.1 (2.3)* ²⁾
C _{trough}	(ng/mL)	54 (1st administration) 45 (3rd administration)	-	190.5 (183-199)	86.8 (15.7)* ⁷⁾
Membrane surface area	(m ²)	APS-15UA・polysulfone 1.5	F60・polysulfone 1.6	-	-
dialysate flow rate	(mL/min)	500	500	-	-
blood flow rate	(mL/min)	200	250	-	-

*: Mean (SD) Median (range)

62.3%であった。算出時はV_d:0.54L/kg¹⁾, V_{dE}:0.2L/kg⁶⁾とした。HD終了後と次のHD実施直前のTFV濃度を比較すると、HD実施直前の濃度に明らかな上昇を認めた。また、第1週目、第3週目の最後のHD終了直後(トラフ濃度)はそれぞれ54,45 (ng/mL)であった。透析中の半減期を算出すると中央値1.83hr (1.78~2.26)であった。

3) 考察

腎機能が正常のHIV-1感染症症例にTDF300mgを1日1回とダルナビル(DRV)300mg, リトナビル(RTV)100mgをそれぞれ1日2回連日投与した際のTFVトラフ濃度の平均値は86.8±15.7ng/mLとの報告がされている⁷⁾。また、築地らも³⁾、週2回のTDF投与では血中TFVトラフ濃度は742ng/mLと高値であり、週1回投与が適切と報告している。本検討結果では、これらの報告と大きな相違を認めなかったことから、TFVトラフ濃度からみた本症例に対するTDFの週1回投与の妥当性が確認できた。

中道⁸⁾は、日本人の健康成人にTDF単回経口投与した時、投与後24時間までのTFVの尿中排泄率はTFV投与量(135.6mg)の17.9%(24.1mg)であると報告している。また、イヌにおける薬物動態を検討した報告において⁹⁾、TFV胆汁排泄がわずかであり、TFV尿中排泄が主たる排泄経路であるとされている。本検討において、週3回のHDにより体内薬物量の60%以上が除去されており、TFV換算で約15mg除去されることが算出された。これは前述の報告の健康成人のTFV尿中排泄量の多くを占めており、週3回のHDが腎機能を代替していたと考えられた。一般的に、HDのQ_bの増加により小分子の除去率が上がることや、膜面積を大きくすることにより透析効率を増加させることが報告されているため¹⁰⁾、HDの条件によるクリアランスやERの違いに留意する必要がある。

海外報告と同様に本症例においても、HD終了後にTFV濃度が上昇するリバウンド現象が確認された¹¹⁾。リバウンド現象の原因は、組織からの再分布などが原

因であるとされている。TFVのV_dは大きく、動物における検討においてTDFを単回経口投与した際のTFVの66%以上が組織移行するとの報告がなされており²⁾、本検討において相当量がリバウンドしていることが推測された。また、他薬剤において個体差やHDの条件の違いによりリバウンドする量が異なるとされているため¹²⁾、正確なHD後の薬物動態を把握するためには継続的な血中濃度のモニタリングが必要であると考えられた。

本症例では、TDF投与開始後から投与終了までの530日間有害事象なく継続が可能であった。しかし、透析患者における非透析日TFVのAUC_{0-24hr}は、正常な腎機能患者のものと比較すると15.6倍高いことが報告されていることから(腎機能正常症例:3,020hr・ng/mL,透析症例:47,248hr・ng/mL)¹¹⁾、透析日を含めた1週間のTFV曝露量は正常時よりも超過することが予想される。そのため、長期投与の際には腎機能障害以外の有害事象の発現にも注意する必要があると考えられた。また、海外において新規TFV製剤のテノホビルアラフェナミド(TAF)は、透析症例に1日1回の投与が適応承認されている(透析日はTAFを透析後投与)¹³⁾。TAFにおける透析症例の非透析日のTFVのAUCは8,720hr・ng/mLと報告されており¹⁴⁾、TDF透析時よりもTFV曝露量が低い可能性があることから、今後は日本人におけるTAFにおける薬物動態の評価が重要であると考えられた。

本検討において、FTCは推奨されている投与間隔より長くなるため、期待されている薬物動態より低くなることが予想された。しかし、FTCはQ_b:400mL/min, Q_d:600mL/min, 3時間の透析の条件下で30%除去されるとの報告があるが¹⁵⁾、本検討の透析条件と異なるため薬物動態が変動している可能性が考えられた。本検討においては効果・有害事象について注意深く観察することで、問題無く投与を完遂することができたが、投与間隔や透析条件が異なる場合には慎重な対応が必要となると考えられた。

本症例の検討結果から、日本人HIV-1感染症症例

に対するHD時の週1回のTDF投与は、治療域濃度の維持の観点から妥当であることが確認できた。また、TDF/FTC投与後、血中の肝逸脱酵素が低下し、HBV-DNA量は検出限界未満で維持され、有害事象なく投与を完遂することができた。しかし、TFVのAUCは、腎正常時のものと比べて高く、また、HD時の条件によりクリアランスやERなどが変動することが予想される。そのため、HD症例においてTDFを投与する際には、HIV-1感染症、B型肝炎治療を確実にを行うために血中薬物濃度測定を実施し、有害事象を注意深くモニタリングする必要があると考えられた。

謝辞：本論文の作成にあたり、ご支援いただいた大阪医療センター腎臓内科 岩谷博次先生に深謝いたします。

利益相反自己申告：白阪琢磨はMSD株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、ヴァーブヘルスケア株式会社より講演料を受けている。白阪琢磨はシミック株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社より研究費を受けている。

文 献

- 1) 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*. 2006 ; 45 (11) : 1115-24.
- 2) 鳥居株式会社：ツルバダ®配合錠, インタビューフォーム, 第6版. (2013年1月改訂). Available from : https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/230867_6250103F1036_2_009_1F.pdf.
- 3) 築地茉莉子, 山崎伸吾, 谷口俊文, 中村貴子, 鈴木貴明, 猪狩英俊, 他：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. *日エイズ会誌* 2018 ; 20 (2) : 132-7.
- 4) 四本美保子, 白阪琢磨：HIV/HBV共感染者での抗HIV療法. *抗HIV治療ガイドライン2020年3月*. 2020 ; p. 112-8.
- 5) Dai W, Munehiro Y, Hiroki Y, Kazuyuki H, Hitoshi Y, Hiroki B, *et al.* : Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir Administration. *J Infect Chemother*. 2012 ; 18 (5) : 675-82.
- 6) 平田純生, 古久保拓：各種血液浄化法と薬物除去に影響する諸因子. 平田純生, 古久保拓編, 透析患者への投薬ガイドブック改訂3版. じほう, 2017 ; p. 93.
- 7) Hoetelmans RMW, Mariën K, De Pauw M, Hill A, Peeters M, Sekar V, *et al.* : Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 ; 64 (5) : 655-61.
- 8) 中道 昇：ピリアード®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* 2005 ; 54 : 941-8.
- 9) Cundy K, Sueoka C, Lynch G, Griffin L, Lee W, Shaw J : Pharmacokinetics and bioavailability of the anti-human immunodeficiency virus nucleotide analog 9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) in dogs. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 ; 42 (3) : 687-90.
- 10) 日本透析医学会統計調査委員会：2) 血液透析条件の現況 (4) 透析条件の実態4 (ダイアライザ膜種類). わが国の慢性透析療法の現況. (2008年12月31日現在) 2008 ; p. 39.
- 11) Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Ayraud G, Duvivier C, Deray G : Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 ; 18 (9) : 1931-3.
- 12) 中村英一, 生間敬博, 豊田高彰, 岡本峰夫, 諫見康弘, 藤井正博, 他：至適透析の指標に及ぼす尿素のリバウンド現象の影響. *日透析医学会誌* 1994 ; 27 (2) : 83-8.
- 13) GILEAD SCIENCES INC : DESCOPY, PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [cited 2019 Dec]; Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208215s011lbl.pdf
- 14) Eron JJ Jr, Lelievre JD, Kalayjian R, Slim J, Wurapa AK, Stephens JL, *et al.* : Safety of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-1-infected adults with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: an open-label, single-arm, multicentre, phase 3b trial. *Lancet HIV*. 2019 ; 6 : e15-24.
- 15) ギリアド・サイエンシズ株式会社：エムトリバ®カプセル200mg, インタビューフォーム, 第7版 (2019年12月改訂) [Internet]. Available from : https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/230867_6250028M1029_2_007_1F.pdf.

Changes in the Plasma Concentrations of Tenofovir in a Hemodialysis Patient with HIV-1 and HBV
Co-infection : A Case Report

Hiroyuki KUSHIDA¹⁾, Takao NAKAUCHI¹⁾, Hiroki YAGURA¹⁾, Dai WATANABE²⁾,
Tomoko UEHIRA²⁾ & Takuma SHIRASAKA²⁾

¹⁾Department of Pharmacy and ²⁾Department of Infectious
Diseases, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a prodrug of tenofovir (TFV), used in the treatment of hepatitis B (HBV) and HIV-1. TFV is a renally excreted drug : a weekly dose of 300mg is recommended for patients suffering from HIV/HBV co-infection and undergoing hemodialysis (HD) for renal failure. The pharmacokinetics of TFV in Japanese patients undergoing HD has not yet been thoroughly explored. Herein, we report a case of HD in which the plasma concentrations of TFV were measured serially after the start of treatment with TDF. An 80-year-old Japanese man with HIV-1 was undergoing HD thrice weekly for end-stage renal failure. Concomitantly, the patient was receiving treatment with darunavir ethanolate, ritonavir, and raltegravir potassium for HIV-1 infection. With the treatment, the blood HIV-RNA levels had decreased to below 20 copies/mL. However, the patient developed acute HBV while under follow-up as an outpatient. He was started on treatment with TDF/emtricitabine, administered once weekly after HD, as treatment for HBV. The 7-day TFV trough concentrations measured in two consecutive weeks were 54 and 45ng/mL. The values were comparable with those in the general Japanese population (non-HD subjects) and to other previous reports. The treatment resulted in suppression of both HIV-1 and HBV. However, based on the combination of drugs and HD conditions, the dialysis clearance and removal rates vary. In conclusion, measurement of the plasma drug concentrations is useful for appropriate and definitive treatment of HIV-1 and HBV in patients undergoing HD.

[J.J.A. Inf. D. 95 : 319~323, 2021]