

## (6) エファビレンツの薬物血中濃度の測定とその臨床的意義

吉野宗宏<sup>1)</sup> 栗原 健<sup>1)</sup> 北村良雄<sup>1)</sup>  
赤野威彦<sup>1)</sup> 織田幸子<sup>2)</sup> 大谷成人<sup>3)</sup>  
藤純一郎<sup>3)</sup> 上田千里<sup>3)</sup> 上平朝子<sup>3)</sup>  
白阪琢磨<sup>3)</sup>

### THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF PLASMA EFAVIRENZ LEVELS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Munehiro YOSHINO<sup>1)</sup>, Takeshi KUWAHARA<sup>1)</sup>, Yoshio KITAMURA<sup>1)</sup>,  
Takehiko AKANO<sup>1)</sup>, Sachiko ODA<sup>2)</sup>, Naruhito OTANI<sup>3)</sup>,  
Junichirou TOU<sup>3)</sup>, Chisato UETA<sup>3)</sup>, Tomoko UEHIRA<sup>3)</sup>,  
and Takuma SHIRASAKA<sup>3)</sup>

#### 目 的

HAART (highly active anti-retroviral therapy) 療法における薬剤の組み合わせは、抗ウイルス効果、服薬アドヒアランス、副作用を考慮して選択されている。当院における初回治療の組み合わせは、平成11年度まではプロテアーゼ阻害剤 (PI) が選択される例が多かったが、平成12年度以降、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) であるエファビレンツ (EFV) を含む組み合わせが多く選択される傾向にある。これまでに知られている EFV の臨床成績や薬物動態は、主に外国人でのデータであり日本人でのデータは少ない。今回、EFV を含む HAART 療法を中心に、薬物血中濃度測定とその臨床的意義について検討を行った。

#### 対象および方法

##### 1. 対象

平成11年9月-平成14年3月の期間に当院で EFV を投薬された患者のうち、薬物血中濃度測定について同意が得られた患者112検体を対象とした。

##### 2. 方法

原則として EFV 服薬12時間後に採血を行った。また、副作用の有無について問診を行い、下記の項目に

ついて検討した。

##### 1) 国内第1相試験結果との比較

健常成人を対象に行われた国内第1相試験と当院データ12時間値の比較を行った。

##### 2) 血中濃度と精神神経副作用との関係

採血時、精神神経系副作用を認めた群と認めなかった群について血中濃度を調査し、両群間の有意差検定 (unpaired-t-test) を行った。

##### 3) 血中濃度と EFV 耐性変異 HIV 株の遺伝子型解析

EFV 服薬中に耐性変異 HIV 株の出現した症例を対象に、血中濃度と耐性出現の要因について検討を行った。

#### 結 果

##### 1) 国内第1相試験結果との比較

図1に EFV 服用後の血中濃度の推移 (n=112) を示した。中央値 (Mean±S. E) は9,012±451 nM であった。図2に健常成人を対象に行われた国内第1相試験と当院データ12時間値の比較を示した。国内第1相試験12時間値3,767 nM に対し、当院データは (Mean±S. E) 9,078±632 nM であり、当院データは国内データに比べ高い傾向が認められた。

##### 2) 血中濃度と精神神経副作用との関係

国立大阪病院 (現: 国立病院大阪医療センター) Osaka National Hospital <sup>1)</sup> 薬剤科 <sup>2)</sup> 看護師 <sup>3)</sup> 免疫感染症科

Address for reprints: Munehiro Yoshino, Department of Pharmacy, Osaka National Hospital, 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka 540-0006 JAPAN

Received March 25, 2003

Accepted September 19, 2003

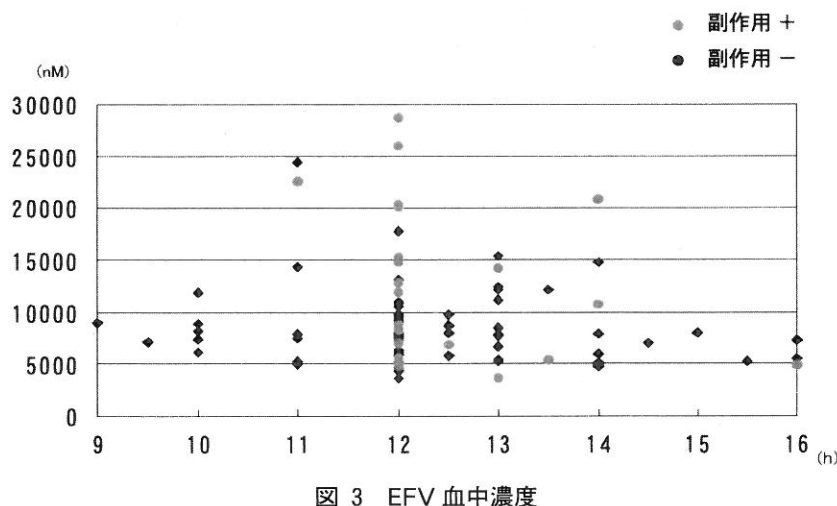
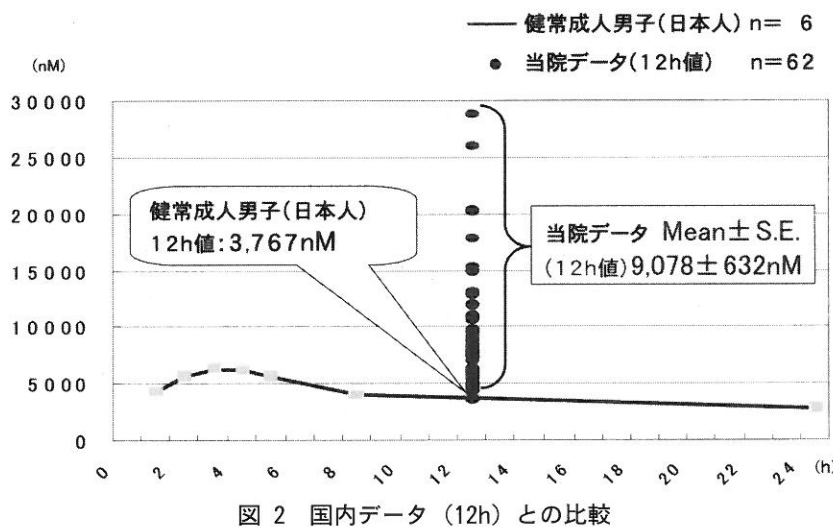
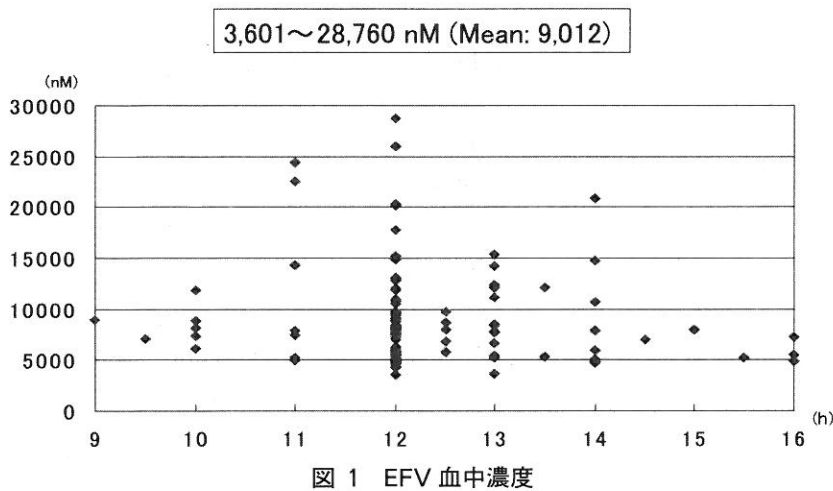


図 3 に採血時、精神神経系の副作用を認めた群 (n=23) と認めなかった群 (n=89) との血中濃度を示した。副作用を認めた群の血中濃度 (Mean±S.E) 12,541±1,547 nM に対し、副作用を認めなかった群 (Mean±S.E) は 8,100±350 nM であり、両群間に有意な差を認めた。(p<0.001)

3) 血中濃度と EFV 耐性変異 HIV 株の遺伝子型解析

EFV の副作用による全薬中断例 (n=6) と EFV のみ他剤変更例 (n=7) の平均血中濃度を示した (表 1)。全薬中断例のうち EFV 耐性を獲得した例 (n=3) の血中濃度 13,200 nM に対し、EFV 耐性を獲得しなかった例 (n=3) の血中濃度は 5,711 nM であり、K103N に変異を認め耐性を獲得した 3 例中 2 例の血中濃度は 1×10<sup>4</sup> nM 以上の高値であった。EFV のみを他剤に変更した症例の血中濃度は 11,458 nM と高値であったが、全例耐性を獲得しなかった。

考 察

抗 HIV 薬の薬物動態は、主に外国人でのデータであり日本人でのデータは少ない。当院における EFV の血中濃度データは国内データに比べ高い傾向が認められ、精神神経副作用を認めた群の血中濃度は認めなかった群に比べ有意に高値を示した。また EFV は血中濃度半減期が約 40-76 時間と長く、服薬を中断すると、血中濃度がゆるやかに減少するために、耐性を獲得しやすい環境になる可能性がある。今回、EFV の血中濃度が高値を示した症例が、本剤を中断した後に、薬剤耐性を獲得したこ

とから、血中濃度が高値を示す症例が本剤を中断する場合には、中断方法を工夫する必要のあることが示唆された。現在当院ではEFV中断後、併用中のNRTIのみを3-5日間継続服薬後中断する方法や、EFVをPIに変更後、中断する方法を採用している。血中濃度測定は有効性の最適管理を実現するためのみならず、薬剤耐性の獲得を防ぐためにも有効な検査であると思われる。

文 献

- 1) Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA et al : Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected. AIDS 15 : 71-75, 2001
- 2) Villani P, Pregnolato M, Banfo S et al : High-performance liquid chromatography method for

analyzing the antiretroviral agent efavirenz in human plasma. Ther Drug Monit 21 : 346-350, 1999

- 3) ストックリンカプセル200・医薬品インタビューフォーム(日本病院薬剤師会), p.13-14, 日本標準商品分類記号 : 87625, 2003年3月作成(新様式第2版)  
(平成15年3月25日受付)  
(平成15年9月19日受理)

表 1 EFV の副作用による HAART 中断および EFV 変更例の血中濃度の検討

全薬中断 n=6		EFV 服薬中の 血中濃度の平均	
EFV 耐性獲得の有無			
耐性 (n=3)		13,200 nM	*1例 未測定
耐性なし (n=3)		5,711 nM	
HAART 中断なしで EFV のみ他剤へ変更 n=7		EFV 服薬中の 血中濃度の平均	
EFV 耐性獲得の有無			
耐性なし (n=7)		11,458 nM	*1例 未測定