

Fig. 1. Plasma Concentration versus Time Curves of LPV and RTV after a Single Oral Administration of Kaletra in 8 Healthy Japanese Fasting Volunteers

Four hundred milligrams of LPV and 100 mg of RTV was administered by the taking three capsules of Kaletra. The drug concentrations were measured by an HPLC method.<sup>7)</sup>

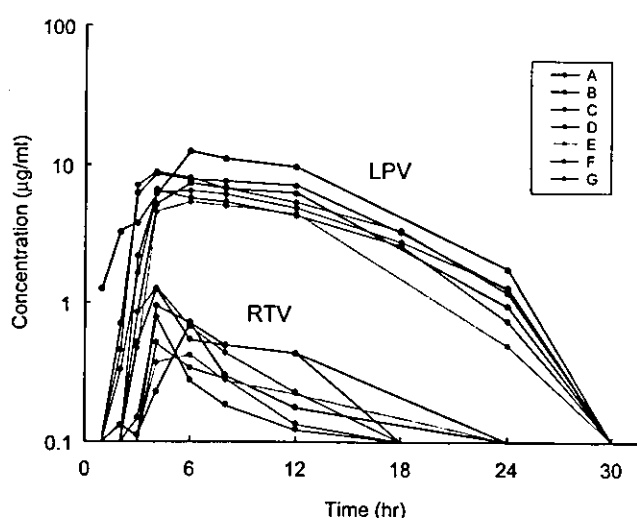


Fig. 2. Plasma Concentration versus Time Curves of LPV and RTV after a Single Oral Administration of Kaletra in 7 Healthy Japanese Postprandial Volunteers

Four hundred milligrams of LPV and 100 mg of RTV was administered by the taking three capsules of Kaletra. The drug concentrations were measured by an HPLC method.<sup>7)</sup>

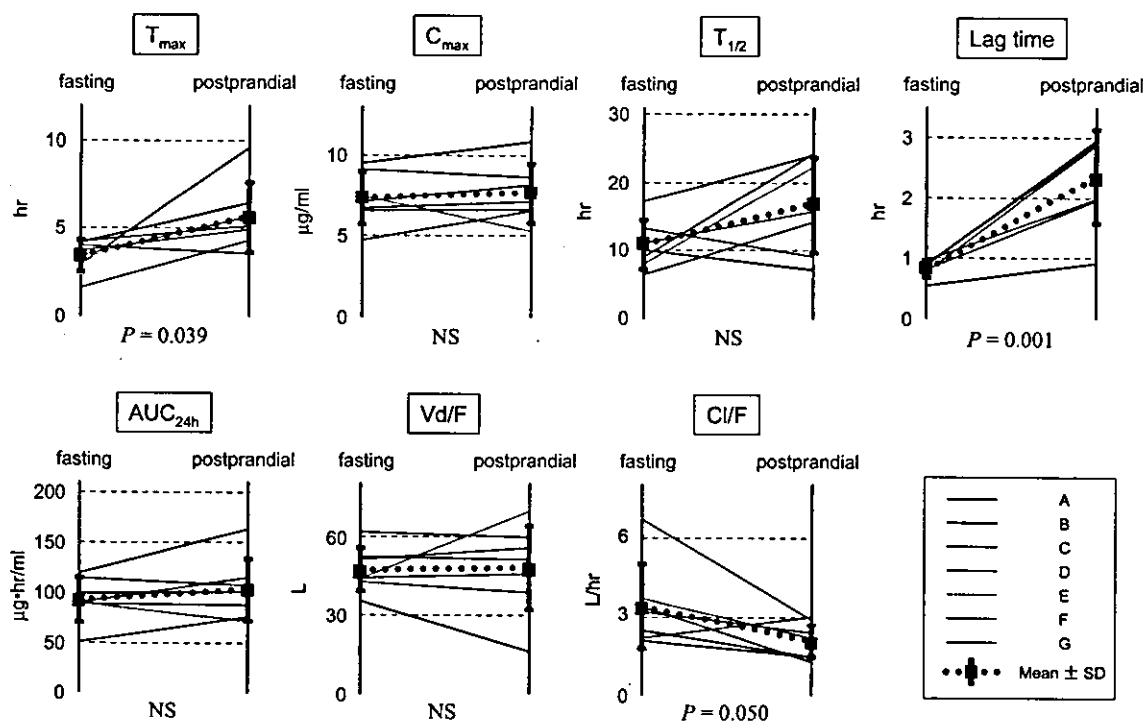


Fig. 4. Changes in Pharmacokinetic Parameters of LPV after Drug Administration in Fasting and Postprandial Subjects

The left vertical axis is for the fasting study and the right vertical axis is for the postprandial study. The mean and S.D. values are illustrated by the purple squares and bold lines, respectively. NS=not significant.

DISCUSSION

In this report, a single dose of Kaletra was administered to 8 Japanese volunteers under fasting and postprandial conditions, and plasma concentrations were longitudinally measured. LPV showed a biphasic decline from the plasma after reaching  $C_{max}$ . The decline in the initial phase was slow and was followed by a relatively rapid decline in the later phase. This behavior might be due to a disappearance of RTV from

the plasma that led to a more rapid decline of LPV in the later phase.

There were no models that were able to fit the entire concentration versus time curve profiles of LPV, but the behavior observed until 12 h after administration could be adequately modeled using a one-compartment model with first-order absorption. Among the calculated pharmacokinetic parameters of LPV, the  $T_{max}$ , the lag time and the  $Cl/F$  were significantly different between the fasting and the postprandial studies

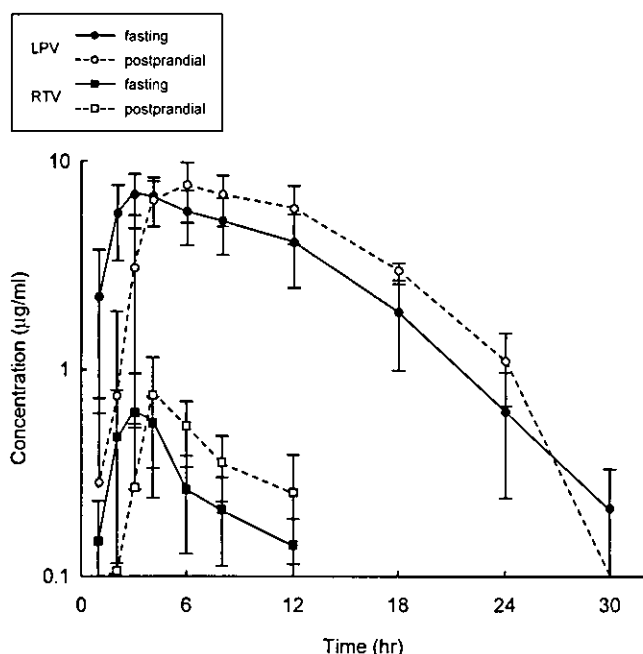


Fig. 3. Mean Plasma Concentration versus Time Curves of LPV and RTV after a Single Oral Administration of Kaletra

Four hundred milligrams of LPV and 100 mg of RTV was administered by the taking of three capsules of Kaletra in both fasting and postprandial conditions. Data below the detection limit were assigned a value of 0.1 µg/ml when mean values were calculated.

(Fig. 4). The mean  $T_{max}$  in the postprandial study was prolonged, taking 5.6 h to reach a maximum in contrast to 3.2 h in the fasting study. This is in accordance with the prolongation of lag time and is simply due to the delay effect of LPV absorption caused by food intake.

The effect of food intake on  $T_{1/2}$  varied from person to person; it was shortened by 3–4 h in two cases but prolonged by 4.5–15 h in five cases. In the individuals who showed a longer  $T_{1/2}$  due to food intake, effective levels of LPV were maintained for a long time. In such cases, the longer  $T_{1/2}$  might have an associated risk of a resulting higher accumulation of the drug in the body, and the presence of a higher trough level with subsequent drug administrations. Overall this will make the  $C_{max}$  higher and lead to possible side effects. Gustavson *et al.*<sup>10)</sup> reported increased  $AUC$  and  $C_{max}$  of LPV in healthy subjects after food intake, and Bertz *et al.*<sup>11)</sup> also reported an increased  $AUC$ ,  $C_{trough}$  and  $C_{min}$  after food intake in antiretroviral-naive HIV-infected adult subjects. Although a clear statistical significance was not demonstrated, the same trend of food intake-related increases of the  $AUC$  was also observed in our study. This means, in turn, that the bioavailability of LPV slightly increased due to food intake.

The  $T_{1/2}$  and  $Cl/F$  in both the fasting and postprandial studies and the  $AUC_{24h}$  in the fasting study were significantly different from the data presented by Abbott Laboratories in 2000<sup>5)</sup> when Kaletra was approved in Japan. The longer  $T_{1/2}$

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of LPV after a Single Oral Administration of Kaletra

	Fasting								
	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (µg/ml)	$T_{1/2}$ (h)	Lag time (h)	$AUC_{24h}$ (µg·h/ml)	$Vd/F$ (l)	$Cl/F$ (l/h)	$ke$ (h <sup>-1</sup> )	$ka$ (h <sup>-1</sup> )
A	2.9	9.5	10.0	0.55	118.8	35.7	2.5	0.069	1.30
B	4.1	6.7	17.0	0.89	98.7	52.1	2.1	0.041	1.04
C	4.2	7.1	9.0	0.82	89.5	43.8	3.4	0.077	0.76
D	4.0	4.7	6.3	0.88	50.5	61.5	6.7	0.109	0.73
E	3.4	7.4	8.0	0.89	89.1	43.4	3.7	0.086	1.11
F	1.6	9.1	13.2	0.96	113.7	42.5	2.2	0.053	7.50
G	3.7	6.5	11.1	0.76	87.3	51.2	3.2	0.063	1.01
H	1.9	4.1	5.7	0.00	40.3	77.5	10.1	0.130	1.45
Mean	3.2	6.9	10.0	0.71	86.0	51.0	4.2	0.079	1.86
S.D.	1.0	1.9	3.7	0.32	27.7	12.4	2.6	0.028	2.14
American test subjects									
Mean	3.5	5.5	2.7	No data	56.5	No data	9.0	No data	No data
S.D.	0.9	2.0	0.6	No data	27.8	No data	4.9	No data	No data
	Postprandial								
	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (µg/ml)	$T_{1/2}$ (h)	Lag time (h)	$AUC_{24h}$ (µg·h/ml)	$Vd/F$ (l)	$Cl/F$ (l/h)	$ke$ (h <sup>-1</sup> )	$ka$ (h <sup>-1</sup> )
A	9.6	10.8	7.2	0.91	162.1	16.1	1.5	0.096	0.14
B	6.4	7.1	24.0	2.89	99.2	51.0	1.5	0.029	1.04
C	5.1	8.1	24.3	1.94	114.8	45.3	1.3	0.028	1.23
D	3.5	6.5	14.1	2.96	74.2	59.7	2.9	0.049	9.35
E	5.6	5.3	22.2	2.94	71.2	69.6	2.2	0.031	1.52
F	4.3	8.6	9.0	1.97	106.6	38.7	3.0	0.077	1.26
G	4.9	6.6	15.7	2.87	86.4	55.6	2.4	0.044	1.90
H									
No participation									
Mean	5.6	7.6	16.7	2.35	102.1	48.0	2.1	0.051	2.35
S.D.	2.0	1.8	7.0	0.78	31.0	15.9	0.6	0.024	2.90
American test subjects									
Mean	5.6	7.6	3.0	No data	97.0	No data	4.6	0.26	No data
S.D.	1.4	1.6	0.6	No data	33.0	No data	1.5	No data	No data

we found as compared to Abbott's data may result from the decreased *Cl/F* in Japanese. Further comparison cannot be done because of Abbott's unclear analytical methods, however our data suggests that the accumulation of LPV occurs more commonly in Japanese than in American test subjects. There are two plausible factors that may explain this  $T_{1/2}$  difference, body weight and metabolic differences. Bertz *et al.*<sup>6)</sup> reported that patients with low body weight tended to have higher  $C_{max}$  and *AUC* but no changes in the  $T_{1/2}$ . Because the  $C_{max}$  in both the fasting and postprandial conditions and the  $AUC_{24h}$  in the postprandial condition did not show significant differences in our data, the difference of  $T_{1/2}$  cannot be explained by the difference of body weight only. As an alternative explanation, we believe differences in cytochrome P-450 (CYP) activity are more plausible. CYP which is a LPV metabolic enzyme has known racial or personal differences in the gene polymorphisms as has been reported by Fellay *et al.*<sup>12)</sup> Therefore we speculate that the  $T_{1/2}$  difference is caused by metabolic differences between the subjects.

Pharmacokinetic data for LPV in Japanese have not been reported so far. This is the first study on the pharmacokinetics of LPV in healthy Japanese. Our data found almost the same  $C_{max}$  values but there was a lower clearance for the single oral administration of Kaletra in healthy Japanese as compared to the test data reported in the United States. This suggests the possibility that values of  $C_{max}$  will be higher in Japanese in the steady states that occur after multiple dosing. Thus there is a risk that  $C_{max}$  can largely exceed the maximum effective blood level and will be followed by the appearance of adverse effects in HIV-1 infected patients. When the therapeutic adverse events appear, we had better monitor a blood LPV concentration to check the level is much higher than the adequate level.

**Acknowledgements** YU is a research resident of the Japanese Foundation for AIDS Prevention. This study was

supported in part by a Health Science Research Grant for Research on HIV/AIDS from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (No. H13-AIDS-001 to TK).

## REFERENCES

- 1) Sham H. L., Kempf D. J., Molla A., Marsh K. C., Kumar G. N., Chen C. M., Kati W., Stewart K., Lal R., Hsu A., Betebenner D., Korneyeva M., Vasavanonda S., McDonald E., Saldivar A., Wideburg N., Chen X., Niu P., Park C., Jayanti V., Grabowski B., Granneman G. R., Sun E., Japour A. J., Leonard J. M., Plattner J. J., Norbeck D. W., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 3218–3224 (1998).
- 2) Kumar G. N., Jayanti V., Lee R. D., Whittern D. N., Uchic J., Thomas S., Johnson P., Grabowski B., Sham H., Betebenner D., Kempf D. J., Denissen J. F., *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 86–91 (1999).
- 3) Kumar G. N., Dykstra J., Roberts E. M., Jayanti V. K., Hickman D., Uchic J., Yao Y., Surber B., Thomas S., Granneman G. R., *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 902–908 (1999).
- 4) Corbett A. H., Lim M. L., Kashuba A. D. M., *Ann. Pharmacother.*, **36**, 1193–1203 (2002).
- 5) Product information (in Japanese), Kaletra (lopinavir/ritonavir), Abbott Park, IL: Abbott Laboratories, 2000.
- 6) Bertz R., Lam W., Hsu A., Granneman G. R., Sun E., 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, The Netherlands, on 2–4 April 2001.
- 7) Usami Y., Oki T., Nakai M., Sagisaka M., Kaneda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 715–718 (2003).
- 8) Yamaoka K., Tanigawara Y., Nakagawa T., Uno T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, 879–885 (1981).
- 9) Akaike H., *IEEE Trans. Automat. Contr.*, **19**, 716–723 (1974).
- 10) Gustavson L., Lam W., Bertz R., Hsu A., Rynkiewicz K., Qi J., Ghosh S., Facey I., Bernstein B., Sun E., 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, on 17–20 September 2000.
- 11) Bertz R., Renz C., Foit C., Swerdlow J., Ye X., Jasinsky O., Hsu A., Granneman G. R., Sun E., 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, The Netherlands, on 2–4 April 2001.
- 12) Fellay J., Marzolini C., Meaden E. R., Back D. J., Buclin T., Chave J.-P., Decosterd L. A., Furrer H., Opravil M., Pantaleo G., Retelska D., Ruiz L., Schinkel A. H., Vernazza P., Eap C. B., Telenti A., *Lancet*, **359**, 30–36 (2002).

# 未治療 HIV-1 感染者における 薬剤耐性ウイルスの検出頻度とその特徴

伊部 史朗, 金田 次弘\*

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 血液免疫研究部 (\*部長)

## はじめに

最近, 未治療 HIV-1 感染患者に検出された薬剤耐性ウイルスが治療上の問題としてクローズアップされてきた。いうまでもなく, 問題に遇上した薬剤耐性ウイルスとは, 現在の主要な治療法である多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy; HAART) に用いられている逆転写酵素阻害薬<sup>注)</sup>とプロテアーゼ阻害薬<sup>注)</sup>に対する耐性を獲得したウイルスである。したがって, 感染源は HAART を受けている患者であり, 患者体内で誘導された耐性ウイルスが性的接触等を通じて新たな個体へと伝播されたと考えてよい。この問題は, HIV-1 感染患者のセーフセックスの在り方をはじめとする社会的問題や薬剤耐性ウイルス伝播に関する疫学上の重要問題も包含するが, 本稿では未治療患者に現在拡がり始めた薬剤耐性 HIV-1 の検出頻度, ウイルス学的特性と未治療患者を対象にした薬剤耐性検査実施の意義を中心にして論じたい。

## HAART に抵抗する薬剤耐性 HIV-1

2004年5月現在, 日本で承認された抗 HIV-1 薬は, 核酸系逆転写酵素阻害薬が 7 剤, 非核酸系逆転写酵素阻害薬が 3 剤, プロテアーゼ阻害薬が 7 剤であり, 合わせて 17 剤にのぼる。治療法に関しては, これら薬剤の 3 剤以上を組み合わせて同時投与する HAART が主流となっている。HAART は強力なウイルス増殖抑制効

### 注) HIV-1 逆転写酵素阻害薬の阻害様式:

逆転写酵素阻害薬は, 核酸系逆転写酵素阻害薬と非核酸系逆転写酵素阻害薬に分類される。前者は, テオキシリボースの 3' 位の水酸基が修飾された核酸アナログであり, 逆転写酵素により DNA 合成が行われる際に新生 DNA 鎖に取り込まれるとターミネーターとして働き, 以降の DNA 伸長反応を停止させる。後者は, 逆転写酵素の活性中心近傍のポケットにはまり込むことにより酵素活性を阻害する。

### 注) HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の阻害様式:

HIV-1 の gag, pol 遺伝子産物は, ウイルス自身のプロテアーゼにより切断され, ウイルス構成に必須の個々の成熟した蛋白質へと変換される。プロテアーゼ阻害薬は, プロテアーゼ蛋白質の構造解析の結果に基づいて設計された薬剤で, プロテアーゼの活性中心にはまり込んで酵素活性を阻害する。

□ Hirsh MS *et al* (文献5)により主要変異と定義されていた変異。最近、これらの変異は主要変異や副次変異という区分がされなくなつた。  
 ■ プロテアーゼ阻害薬に対する主要薬剤耐性アミノ酸変異。  
 (International AIDS Society-USA のデータベース ([www.iasusa.org](http://www.iasusa.org)), 2003年10月改訂)を改変して記載

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)	41	44	62	65	67	69	70	74	75	77	115	116	118	151	184	210	215	219	
野生株のアミノ酸	M	E	A	K	D	T	K	L	V	F	Y	F	V	Q	M	L	T	K	
ジドブジン (AZT, ZDV)	L	D			N	R							I				W	Y/FQ/E	
スタブジン (d4T)	L	D			R	R							I				W	Y/FQ/E	
ジダラジン (ddI)					R														
ザリシタジン (ddC)					R			V										V	
アバカビル (ABC)					R			V		F								V	
ラミブジン (3TC)					R			V										V/I	
テノホビル (TDF)					R														
多剤耐性 1					V				I	L		Y		M					
多剤耐性 2	L		V															W	Y/FQ/E
多剤耐性 3	L	D			N	挿入	R											W	Y/FQ/E

非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

アミノ酸番号	100	103	106	108	181	188	190	225	230	236
野生株のアミノ酸	L	K	V	V	Y	Y	G	P	M	P
ネビラピン (NVP)	I	N	A/M	I	C/I	C/L/H	A			
アラビルジン (DLV)					C	L				L
エファゼレンツ (EFV)	I	N	M	I	C/I	L	A/S	H		
多剤耐性 1						L				
多剤耐性 2	I		A		C/I		A/S			L

プロテアーゼ阻害薬 (PI)

アミノ酸番号	10	20	24	30	32	33	36	46	47	48	50	53	54	63	71	73	77	82	84	88	90
野生株のアミノ酸	L	K	L	D	V	L	M	M	I	G	I	F	I	L	A	G	V	V	I	N	L
インジナビル (IDV)	I/R/V	M/R	I				I	I/L							T/V	A/S	I	A/F/T	V		M
リトナビル (RTV)	F/I/R/V	M/R					I	F	I	I/L					T/V		I	A/F/T/S	V		M
サキナビル (SQV)	I/R/V										V				T/V	S	I	A	V		M
ネルフイナビル (NFV)	F/I										I	I/L			T/V		I	A/F/T/S	V	D/S	M
アンプレナビル (APV)	F/I/R/V										I	I/L	V			S			V		M
ロキサビル (LPV/r)	F/I/R/V	M/R	I								I	F			T/V	S			A/F/T/S	V	M
アサナビル (ATV)	F/I/V	I/M/R	I								I	F/I/V	I/L/V		V	A/C/S/T		A	V	S	M

図 1. 薬剤耐性アミノ酸変異

表 1. 名古屋医療センターの未治療患者から検出された薬剤耐性 HIV-1

年	検査例数	検出例数	薬剤耐性アミノ酸変異	
			プロテアーゼ領域	逆転写酵素領域
1999	15	1	—	M184V
2000	17	1	M46I	—
2001	43	1	L90M	—
		1	M36I	E44D
2002	41	1	L101, V77I	M41L, E44D, D67N, V118I, L210W, T215Y
		2	M46I, V77I	—
		4	A71V, V77I	V118I
2003	34	1	M46I	—
		1	K20K/R, L90L/M	—
		1	—	K103N
2004 (6月現在)	15	1	A71V, V77I	V118I
		1	—	K103N

主要薬剤耐性アミノ酸変異を青太字で示した。変異不検出は—で示した。

A: アラニン, D: アスパラギン酸, E: グルタミン酸, I: イソロイシン, K: リジン, L: ロイシン, M: メチオニン, N: アスパラギン, R: アルギニン, T: スレオニン, V: バリン, W: トリプトファン, Y: チロシン

果を発揮し、患者の血中ウイルス量を検出限度以下に抑制・維持することを可能とした。しかし、HAART 施行下にもかかわらず、HIV-1 はウイルスの持つ特性と宿主側の要因を有効に利用し、生き延びを図ろうとする。薬剤耐性ウイルス出現のメカニズムについては優れた総説があるので参照されたい<sup>1-3)</sup>。図1に各種抗 HIV-1 薬に対する耐性アミノ酸変異を網羅した。

#### 未治療患者からの薬剤耐性 HIV-1 の 検出が何故問題になるのか

HAART 施行中患者において、一度薬剤耐性ウイルスが出現すると、HAART の抗ウイルス効果は減弱し、ウイルス増殖を十分に抑制できなくなる。そして、出現した薬剤耐性ウイルスの増殖抑制に有効な薬剤に変更しない限り、ウイルスは薬剤耐性を高度化させ、HAART の治療効果はさらに減弱する。これにより HIV-1

感染症が再び進行する。

以上は、HAART 施行中に出現した薬剤耐性ウイルスによる治療効果の減弱化のストーリーであるが、未治療患者に薬剤耐性ウイルスが伝播していた場合には、治療初期から同じ問題を抱えることになる。現状では、この問題を回避する簡単な方策は薬剤耐性検査の実施以外には見当たらない。そこで我々は、実際にどの程度の頻度で未治療患者から薬剤耐性ウイルスが検出されるのか、そして、どのような薬剤耐性アミノ酸変異を保有しているのかを把握するために、未治療患者に薬剤耐性遺伝子型検査<sup>4)</sup>を実施した。

#### 名古屋医療センターにおける 検出頻度とその特徴

1999年1月から2004年6月の5年半に名古屋医療センター(旧称、国立名古屋病院)を受診

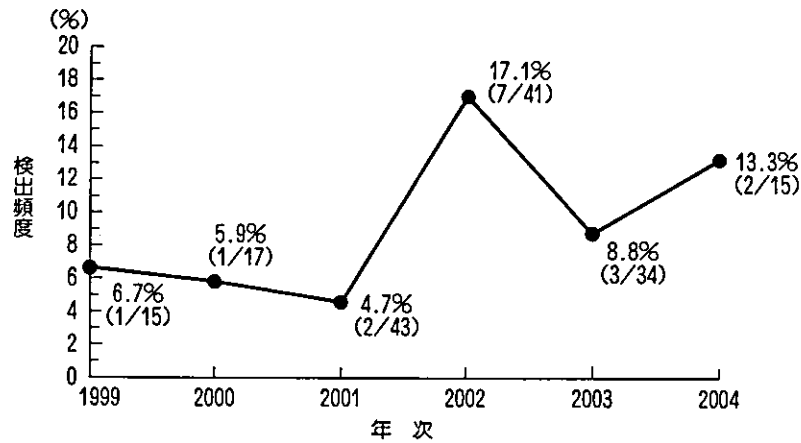


図 2. 名古屋医療センターにおける薬剤耐性 HIV-1 検出頻度の年次推移

した未治療 HIV 感染症患者 165 名を対象とした。研究の詳細については、原著を参照されたい<sup>4)</sup>。表 1 にプロテアーゼ領域と逆転写酵素領域に検出された薬剤耐性アミノ酸変異を示した。以下、「主要薬剤耐性アミノ酸変異を有するウイルス」を薬剤耐性ウイルスと記述する。

まず、薬剤耐性ウイルス検出頻度の年次推移について、1999 年では 6.7% (1/15)、2000 年では 5.9% (1/17)、2001 年では 4.7% (2/43) であり、この期間に大きな変化は観察されなかったが、2002 年に 17.1% (7/41) と急激な上昇が観察された。しかし、その翌年には、8.8% (3/34 例) と低下した。2004 年の検出頻度は、6 月現在、13.3% (2/15) である (図 2)。5 年半を総合すると、名古屋医療センターにおける検出頻度は、9.7% (16/165) であった。

次に、検出された薬剤耐性変異の種類と特徴について、プロテアーゼ阻害薬に対する耐性ウイルスは 6 例で検出された (表 1)。そのうち 4 例はインジナビル耐性を付与する M46I 変異 (46 番目のアミノ酸がメチオニンからイソロイシンに変異したと読む) を保有し、残りの 2 例はサキナビルとネルフィナビルの両剤への耐性を

付与する L90M 変異 (90 番目のアミノ酸がロイシンからメチオニンに変異) を保有していた。逆転写酵素阻害薬に対する耐性ウイルスは 10 例で検出された。アミノ酸変異で分類してみると、ラミブジンに対する変異が顕著で、V118I 変異が 6 件、E44D 変異が 2 件、M184V 変異が 1 件検出された。V118I 変異と E44D 変異は単独では強度な耐性を示さず<sup>6)</sup>、最近では核酸系逆転写酵素阻害薬に対する多剤耐性関連変異の一つとして考えられるようになった。M184V 変異はラミブジン、ザルシタピン、アバカビルに対する交叉主要変異であり、とくにラミブジンに対して強度な耐性を付与する。これら以外にジドブジン耐性を付与する主要変異である

注) HIV-1 薬剤耐性遺伝子型検査:

HIV 薬剤耐性検査には遺伝子型検査と感受性検査の 2 種の検査が利用されている。迅速性、簡便性の点から遺伝子型検査は現時点で主要な検査法となっている。具体的には、抗 HIV-1 薬の標的分子であるプロテアーゼと逆転写酵素の遺伝子塩基配列を決定し、アミノ酸配列に変換して、薬剤耐性アミノ酸変異の有無を調べる。この塩基配列決定法のほかにも、ジーンチップ法やラインプローブ法など、新しいタイプの遺伝子型検査法の開発とその実用化も進展している。

表 2. 諸外国における未治療 HIV-1 感染者における薬剤耐性ウイルスの検出頻度

国	検体採取時期	検体数 <sup>a)</sup>	薬剤耐性ウイルスの検出頻度(%) <sup>b)</sup>				文献
			NRTIs	NNRTIs	PIs	いずれかの薬剤	
スイス	1996.1-1998.7	70(PR), 82(RT)	8.5	2.4	4.3	8.5-9.8	14
フランス	1995-1998	48	16.7	0.0	2.1	16.7	15
米国	1995.7-1999.4	80	10.0	3.8	2.5	12.5	16
ドイツ	1996-1999	64	4.7	0.0	0.0	4.7	17
英国	1994.6-2000.8	69	2.9	4.3	1.4	7.2	18
フランス	1999-2000	249	6.8	4.0	5.6	10.0	8
米国, カナダ	1995.5-1998.12	213(PR), 176(RT)	8.5 <sup>c)</sup>	1.7	0.9	8.0	10
	1999.1-2000.6	88(PR), 82(RT)	15.9 <sup>c)</sup>	7.3	9.1	22.7	
日本(名古屋)	1999.1-2004.6	165	4.8	1.2	3.6	9.7	4

a) : PR はプロテアーゼ領域, RT は逆転写酵素領域を検索した検体数を示した。両者の検体数が異なる場合に記載した。

b) : 薬剤耐性アミノ酸変異を Hirsh MS *et al* (文献 5) の報告に基づいて分類した。

NRTI : 核酸系逆転写酵素阻害薬, NNRTI : 非核酸系逆転写酵素阻害薬, PI : プロテアーゼ阻害薬。

c) : T215D/S/E を含む。

T215Y 変異が 1 例で、非核酸系逆転写酵素阻害薬 3 剤(エファビレンツ, ネビラピン, テラビルジン)のすべてに強度な耐性を示す K103N 変異が 2 例で検出された。

現状では 20 種類を超える主要薬剤耐性アミノ酸変異のパラエティを反映した耐性ウイルスが未治療患者で発見されたわけではない。今後さらに多様性を持った耐性ウイルスが検出されるのか、それとも特定のアミノ酸変異を有する耐性ウイルスが主として伝播するかは、今後の研究課題である。

#### 日本国内における研究

2001 年から 2002 年にかけて、日本国内の未治療 HIV 感染症患者におけるウイルス学的性状の動向解析を目的とする研究が、国立国際医療センターを中心に国立仙台病院、国立名古屋病院、国立病院九州医療センターが参加して計

228 名を対象に実施された。その報告は、我々の単独の結果と類似しているが、特徴的なこととして、プロテアーゼと逆転写酵素の両領域に主要薬剤耐性アミノ酸変異を有した多剤耐性ウイルスが 2 例、国立国際医療センターで検出されたことが挙げられる<sup>7)</sup>。

#### 諸外国における検出頻度とその推移

日本よりも早く HAART を開始した欧米では、1990 年代後半から、未治療 HIV-1 感染症患者における薬剤耐性ウイルス検出の研究が実施されてきた。欧米の主要な研究結果を我々の結果と比較整理した<sup>4,5,8,10,14-18)</sup>(表 2)。欧米の検出頻度に関しては、いずれかの薬剤に対する耐性ウイルスの検出頻度は中央値 9.6%であった。一方、多剤耐性ウイルスの検出頻度は中央値 3.6%であった。欧州と北米の結果を比較すると、検出頻度の年次変化に関しては、フラン



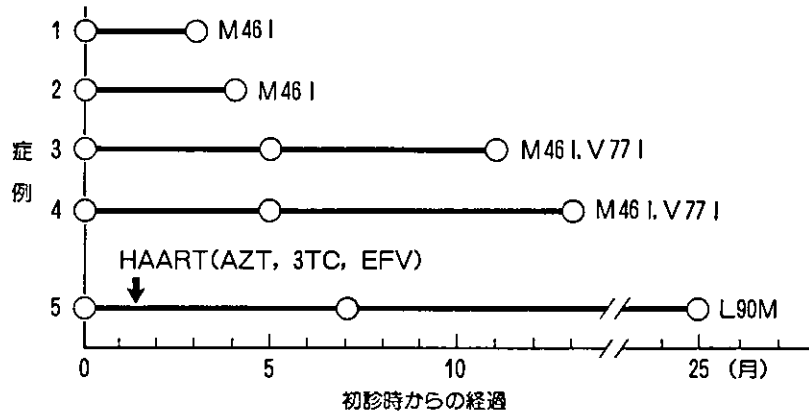


図 3. プロテアーゼ阻害薬耐性ウイルス保有症例の経時的遺伝子型検査

ス<sup>8,15)</sup> やスイス<sup>9,14)</sup> では変化なし、または減少傾向にあったと報告されたが、米国・カナダ<sup>10)</sup> では、近年、いずれかの薬剤に対して耐性化したウイルスの検出頻度は8.0%から22.7%に上昇し、多剤耐性ウイルスの検出頻度も3.8%から10.2%に上昇したと報告されている。

#### 治療開始前薬剤耐性検査の臨床的意義

薬剤耐性ウイルスを保有した未治療患者の場合、耐性ウイルスの増殖抑制に効果的な薬剤を選択してHAARTを開始することが、早期に血中ウイルス量を検出感度以下に抑制するための基本命題と考えられる。この命題の重要性を明らかにした研究が最近報告された。Grantらは、HAARTに用いた薬剤に対する耐性ウイルスを保有していたグループA(30名)と、保有していなかったグループB(111名)の2群に分類し、治療開始後に血中ウイルス量が500 copies/mL未満になるまでに要する時間をレトロスペクティブに比較した。その結果、グループAとグループBの中央値は、それぞれ12週と5週であり、耐性ウイルス保有群に顕著なウイルス増殖抑制の遅延が認められた<sup>11)</sup>。また、耐性ウイルス保有群ではHAARTによる初回血中ウ

イルス量抑制に長期間を要し、かつ、その後の血中ウイルス量再上昇惹起への経過期間が短縮されていたとの報告もある<sup>10)</sup>。

#### 未治療患者に検出される薬剤耐性 HIV 問題の新たな視点

HAART 施行中に薬剤耐性ウイルスを保有した患者が治療を中断した場合、一般には、2~13週間の早期に薬剤耐性ウイルスは検出されなくなり、野生型ウイルスが主要な準種(quasi species)として置き換わることが知られている<sup>12,13)</sup>。これは、薬剤が存在しない条件下では、耐性ウイルスは野生型ウイルスよりも増殖能が劣る(viral fitnessが低下した)ことに起因すると考えられている。我々は、野生型 HIV-1 と、M46I や L90M 変異のみを有した組み換え薬剤耐性 HIV-1 を等量加えて共培養し、どちらのタイプが優勢に増殖し主要なコンポーネントになるかを *in vitro* で観察した。その結果、10 継代後に優勢に増殖している HIV-1 は野生型であり、ごくわずかの比率で薬剤耐性 HIV-1 が生き延びていたにすぎなかった。この結果は *in vivo* の結果とよく一致したものであった。さらに、未治療のプロテアーゼ阻害薬耐

性ウイルス感染症例4例について、3ヵ月から13ヵ月間の経過観察中に、プロテアーゼ遺伝子を解析して耐性ウイルスの消長を検索する機会を得た。意外なことに、いずれの症例においても野生型ウイルスの主要準種化はみられず、耐性ウイルスのみが主要な準種として検出され続けたという結果であった(図3)。これら一見すると矛盾する結果を総合的に考察すると、感染当初に野生型 HIV-1 はまったく感染せず、耐性ウイルスだけが感染し、その後、野生型に復帰することなく増殖し続けているのか、または従来の常識では説明できない薬剤なしの条件下でも野生型に匹敵するかそれ以上の増殖能を有した薬剤耐性ウイルスが出現したのか、という解明すべき疑問点も浮上してきた。最近、逆転写酵素阻害薬に対する二次変異と定義されてきた D67N や K219Q/E 変異を有する HIV-1 が一定の割合で未治療患者より検出され、かつそのウイルスは野生型 HIV-1 に比して、短期間でジドブジンに対する薬剤耐性を獲得する性質があるとの報告もなされた<sup>19)</sup>。この報告の重要なポイントは、未治療患者に伝播されて増殖している薬剤耐性 HIV-1 は、HAART 施行中の患者で主要準種として検出される薬剤耐性ウイルスとは若干性質の異なるウイルスではないかという問題提起にあると考えてよい。このような新しい視点からの研究が、今後とも活発に展開されることが期待される。

#### 今後の展望

エイズ発症率やエイズによる死亡率が急速に減少したことに示されるように、HAART の優れた治療効果はいかなく発揮されている。一方、HAART は HIV-1 プロウイルス保持細胞を排除する効力は持たないので、残存 HIV-1 リザーバーともいうべきプロウイルス保有細胞を除去する治療法の開発も積極的に展開されると考えられる。しかし、これらの治療法も、現状では HAART を基礎にした付加的治療法と

しての位置づけは免れ得ない。したがって、薬剤耐性 HIV-1 との戦いは今後とも一層の重要性を持つことは必至であろう。HIV-1 の薬剤耐性の獲得は、抗 HIV-1 薬の標的遺伝子内の耐性関連アミノ酸変異の獲得そのものである。したがって、薬剤存在下で生き延びるために獲得したアミノ酸変異により HIV-1 の増殖に対して負担が強えられる。ところが、我々の最近の研究によれば、未治療患者に見いだされた薬剤耐性ウイルスの中には、抗 HIV-1 薬が存在しない状態でも“生き”が失われていないウイルスが存在することが明らかになってきた。これらの意外性に富んだ疑問点解明の研究の展開が期待され、我々は薬剤標的遺伝子以外の HIV-1 遺伝子の変異にその謎を解く鍵が潜んでいると推測している。

最後に、これら基礎的研究の活発な展開に加え、薬剤耐性 HIV-1 の広がりとその質に対するサーベイランスの全国的展開とその感染拡大阻止を目指す予防・啓発活動の一層の強化も忘れてはならない重要課題であることを強調して筆を置きたい。

#### 文 献

- 1) 満屋裕明：HIV-1 の薬剤耐性発現機構とその対応、最新医学 53：2031, 1998.
- 2) 杉浦 互：HIV/AIDS 多剤併用療法と薬剤耐性の現状、日本醫事新報 4177：1, 2004.
- 3) 金田次弘, 内海 眞：ウイルス耐性検査の方法と読み方、治療学 35：34, 2001.
- 4) Ibe S, Kaneda T *et al* : Prevalence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in therapy-naïve patients and usefulness of genotype testing. *Microbiol Immunol* 47：499, 2003.
- 5) Hirsch MS *et al* : Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection : recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 283：2417, 2000.
- 6) Hertogs K *et al* : A novel human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutational pattern confers phenotypic lamivudine resistance in the absence of muta-

- tion 184V. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 568, 2000.
- 7) 井田節子：日本国内の HIV 感染者における HIV のウイルス学的性状の動向解析と連絡体制の整備に関する研究。「平成 14 年度厚生労働省エイズ医療共同研究 研究報告集 2002」1 頁, 国立国際医療センター, 東京, 2004.
  - 8) Chaix ML *et al* : Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS* 17 : 2635, 2003.
  - 9) Yerly S *et al* : Acute HIV infection : impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS* 15 : 2287, 2001.
  - 10) Little SJ *et al* : Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 347 : 385, 2002.
  - 11) Grant RM *et al* : Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA* 288 : 181, 2002.
  - 12) Devereux HL *et al* : Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 13 : F123, 1999.
  - 13) Verhofstede C *et al* : Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. *AIDS* 13 : 2541, 1999.
  - 14) Yerly S *et al* : Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 354 : 729, 1999.
  - 15) Tamalet C *et al* : Prevalence of drug resistant mutants and virological response to combination therapy in patients with primary HIV-1 infection. *J Med Virol* 61 : 181, 2000.
  - 16) Boden D *et al* : HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 282 : 1135, 1999.
  - 17) Duwe S *et al* : Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Serococonverter Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26 : 266, 2001.
  - 18) UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV Drug Resistance : Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom. *BMJ* 322 : 1087, 2001.
  - 19) Garcia - Lerma JG *et al* : Transmitted human immunodeficiency virus type 1 carrying the D67N or K219Q/E mutation evolves rapidly to zidovudine resistance in vitro and shows a high replicative fitness in the presence of zidovudine. *J Virol* 78 : 7545, 2004.

# ロピナビルの血中濃度測定：エファビレンツとの 同時測定法の確立，健常人における体内動態 および臨床応用への展望

国立名古屋病院

宇佐美	好	子 <sup>1</sup>
間 宮	均	人 <sup>2</sup>
大 木		剛 <sup>3</sup>
中 井	正	彦 <sup>3</sup>
金 田	次	弘 <sup>1</sup>

## 要 旨

高速液体クロマトグラフィーを用いて，プロテアーゼ阻害剤ロピナビル（LPV）とリトナビル（RTV）および非核酸系逆転写酵素阻害剤エファビレンツ（EFV），3剤の血中濃度を同時に測定する方法を確立した。本測定法はグラジエント溶離を行う必要がなく，1検体25分でHPLC分析が終了する非常に簡便な測定法であり，臨床の場で多検体を測定するのに有用である。これを臨床に適用して，カレトラ<sup>®</sup>（LPV/RTV）とEFV併用患者のEFV血中濃度の高値を検出，EFVの投与量を適正化し，副作用を改善させることができた。このような臨床研究を行う上での重要な基礎データとして，LPVの日本人における体内動態とそれに及ぼす食事の影響を知るため，健常人8名において，カレトラの空腹時および摂食後単回投与試験を行い，薬物動態パラメータを求めた。その結果，食事により，血中にLPVが検出されるまでの服薬後遅延時間は延長し，それに伴って最高血中濃度に到達するまでの時間も延長した。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は長くなる傾向にあった。海外における臨床試験データと比べると， $T_{1/2}$ は長くなり，見かけのクリアランスは減少した。今後もこの方法を用いて測定を行い，正確な血中モニタリング濃度にもとづく適切な投与を行うことが大切だと考えられる。

1：臨床研究センター 2：総合内科 3：薬剤科

連絡先：〒461-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1 国立名古屋病院臨床研究センター 金田次弘

## Study on Clinical Significance of Plasma Concentration Determination of Lopinavir

Yoshiko Usami<sup>1</sup>, Naoto Mamiya<sup>2</sup>, Tsuyoshi Oki<sup>3</sup>,

Masahiko Nakai<sup>3</sup>, Tsuguhiro Kaneda<sup>1</sup>

*Nagoya National Hospital*

1 : *Clinical Research Center*    2 : *Department of Internal Medicine*

3 : *Department of Pharmacy*

### Summary

We developed a simple and conventional HPLC method for the simultaneous determination of lopinavir (LPV), ritonavir (RTV) and efavirenz (EFV). This method uses an isocratic condition that requires only 25 minutes per sample for the analysis, thus contributing to the convenience of serial runs for the measurement of patients' plasma samples. Using this method, we monitored plasma concentrations of LPV and EFV in an HIV-1-infected patient who had adverse effects. The EFV concentration was significantly higher than that seen for EFV in other HIV-1-infected patients. On the basis of this result, the dose of EFV was decreased in order to achieve an ordinal plasma level of the drug that resulted in improvement of the adverse effects.

As pharmacokinetic parameters for LPV in healthy Japanese have not been previously available, pharmacokinetic studies were subsequently performed by administering Kaletra<sup>®</sup>. To examine both fasting and postprandial conditions, eight and seven healthy Japanese volunteers were enrolled, respectively. Food intake prolonged the lag time resulting in the lengthening of the postprandial  $T_{max}$ . There was also a tendency for  $T_{1/2}$  to be prolonged after food intake. Compared with data obtained in the United States, the  $T_{1/2}$  was longer and oral clearance decreased in Japanese subjects.

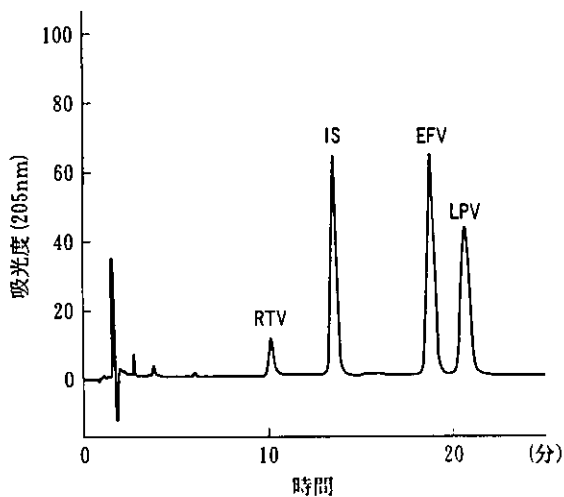
Adequate amounts of drugs can be administered through the monitoring of plasma levels. Our method, which can simultaneously determine LPV, RTV and EFV concentrations, is very valuable in helping to determine correct dosages and therapeutic regimens.

### I はじめに

カレトラ<sup>®</sup>は、HIV プロテアーゼ阻害剤であるロピナビル (LPV) とリトナビル (RTV) が4 : 1の比率で配合された薬剤である。有効成分はロピナビルであり、配合されている

RTVがLPVと同じ肝臓の薬物代謝酵素、チトクローム P-450 (CYP) 3A4で代謝を受けることによりLPVの代謝が阻害され、その血中濃度が維持される<sup>1)</sup>。抗HIV療法において、このカレトラと非核酸系逆転写酵素阻害剤であるエファビレンツ (EFV) の併用は強力な効果を

図1 ロピナビル, リトナビル, エファビレンツ  
同時測定法のクロマトグラム



RTV : リトナビル, IS : 内部標準物質,  
EFV : エファビレンツ, LPV : ロピナビル

有することから, 薬剤耐性 HIV-1 感染症患者に対するサルベージ療法として使用の増加が予想される。EFV もまた CYP3A4 で代謝され<sup>2)</sup>, EFV による CYP3A 誘導が LPV の血中濃度低下を引き起こすことが海外では報告<sup>3)</sup> されている。したがって Abbott 社は, EFV 併用時は非併用時よりカレトラを増量して投与することを推奨している<sup>4)</sup>。

カレトラは 2000 年 9 月に米国食品医薬品局で承認された後, その年の 12 月に日本でも使用が開始されたため, 日本人の薬物動態データはなく, 現在得られるデータは, 米国で行われた非臨床および臨床試験にもとづいたものである。したがって, EFV との併用に関する日本人のデータもない。現在, LPV/RTV と EFV 併用後のこれら薬剤の血中濃度, およびそれら濃度と効果の関係を評価するための臨床試験が開始されており, これら 3 剤を同時に測定する簡便な方法が求められた。そこで, 当院ですでに確立した LPV, RTV の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた同時測定法をもとに, LPV, RTV および EFV の血中濃度を同時に測定する方法について検討を行い, 測定法を確立した。

そしてこの測定法を用い, 副作用を訴えるカレトラと EFV 併用患者の血中薬物濃度をモニタリングしながら, 投与量の適正化を試みた。また, 日本人健常人における LPV と RTV の血中動態に関する各種パラメータを求めるためボランティアを募り, 空腹時と摂食後においてカレトラ単回投与試験を実施した。

## II 方 法

### 高速液体クロマトグラフィーを用いた血中濃度測定法

Waters 社の Radial-Pak Cartridge type Nova-Pak C<sub>18</sub> (4 μm, 8×100mm) カラム, アセトニトリル : メタノール : 0.2% トリフルオロ酢酸を含んだ 0.02M 過塩素酸テトラメチルアンモニウム水溶液 = 45 : 5 : 50 (v/v/v) の移動相, 流速 1.8 mL/min, 検出波長 205 nm, カラム温度 30℃ の HPLC 条件で, LPV, RTV, EFV および内部標準物質を良好に分離することができた<sup>5)</sup> (図 1)。

## III 結 果

### 1. 測定法のバリデーション

測定法のバリデーションを検討するために, 日内変動については各濃度 5 回ずつ, 日差変動については各濃度 5 回ずつ 3 日測定を行った。変動係数 (CV%) は, LPV (0.06~24.06 μg/mL), EFV (0.047~18.72 μg/mL) および RTV の 1.04 μg/mL 以上の条件下で, いずれも 8% 以下の値となり, 精度は良好であった。RTV の 0.021 μg/mL および 0.208 μg/mL では, 日内, 日差変動いずれの測定においても 10% 以上とやや高い値を示したが, Poirier ら<sup>6)</sup>, Titier ら<sup>7)</sup> および Tribut ら<sup>8)</sup> が報告した測定法における CV 値と遜色はなかった。LPV と EFV における真度は, 全測定濃度領域で 99.3±4.9~109.4±3.5% であり, 高い真度で測定できることが示された。しかし RTV では, 0.021 μg/mL 濃度において 146.7% であり, この濃度領域ではやや正確性を欠く測定とならざるを得ない。

また、血清からの回収率は、LPVで77~87%、RTVで77~83%、EFVで81~91%であった。

本測定法は、患者血清を測定して得られると思われる血中濃度 (LPV: 1~10 µg/mL, RTV: 0.5~1 µg/mL, EFV: 1~5 µg/mL)<sup>49)</sup> の範囲で直線性を示し、再現性、精度も良好であったことから、これら薬物の血中濃度測定に有用であることが示された。この測定法はPoirierら<sup>9)</sup>、Titierら<sup>7)</sup>の方法とは異なりグラジエント溶離を行う必要がなく、1検体25分でHPLC分析が終了する非常に簡便な測定法である。したがって、臨床の場で多検体を測定するのに有用であるといえる。

## 2. 患者血中薬物濃度モニタリング

### 1) 患者および経過

39歳、男性。d4T、カレトラ、EFVを服用中。2001年4月21日よりカレトラとEFVの併用が開始された。これまでに経験した抗HIV薬は、逆転写酵素阻害剤が、AZT、ddI、アバカビル、ネビラピン、プロテアーゼ阻害剤が、インジナビル、サキナビル、RTV、ネルフィナビルである。

カレトラとEFV併用後の経過は以下のとおりである。カレトラ6カプセルとEFV3カプセルの通常用量で投薬が開始された。海外での報告<sup>34)</sup>にもとづき、同年5月にカレトラが8カプセルに増量された。この頃すでに副作用として、胸やけ、眠気を訴えており、以後継続する。同年6月に、軟便、および女性型乳房のため、カレトラを7カプセルに減量し、1年近くこの量で経過した。ウイルス量は同年10月に50コピー/mL以下になり、その状態を維持していた。2002年5月に自己判断でカレトラを6カプセルに減量、8月頃より、周囲から集中力の欠如を指摘されるようになった。

### 2) 血中濃度モニタリング

カレトラおよびEFV服用約12時間後に採血を行い、血中薬物濃度をモニタリングした(図2)。初めての測定は2002年9月5日に行われた。この時の血中濃度は、EFVが約16 µg/mL、

LPVが約6 µg/mLであった。海外のデータでは、HIV感染症患者の定常状態でのEFVの血中濃度は約1.7~4 µg/mLであり<sup>9)</sup>、当患者の場合はその4倍以上であった。したがって、9月9日にEFVを3から2カプセルに減量した。9月19日の来院時には、眠気、だるさ、胸やけが減り、生活しやすくなった、集中力も増してきた、とのことであった。EFV減量1カ月後の10月8日の血中濃度測定では、EFVは約13.5 µg/mL、10月28日には約8 µg/mLと低下してきた。それに伴ってLPVの血中濃度が上昇してきたことは、EFVによる薬物代謝酵素誘導との関係から予想されたことであった。10月28日時点でウイルス量は50コピー以下を維持していた。

当患者については、血中薬物濃度を測定することにより、抗ウイルス効果を保ちつつ薬物を減量して副作用を改善でき、薬物治療における血中濃度測定の重要性を示唆する結果となった。また、海外のデータをそのまま日本人に適用することの危険性を示唆する結果ともなった。

## 3. ロピナビルの日本人健康人における体内動態

### 1) カレトラ単回投与試験概要

ボランティアを募り、本人より直接同意を得られた者を被験者とした。貧血の者、薬物代謝に影響を及ぼすと思われる食品の常用者、薬物を服用中の者は除外した。被験者は男性6名、女性2名の計8名であり、年齢は28~52歳であった。Body Mass Indexが、やせ、あるいは肥満に相当する被験者はいなかった。8名のうち全員が空腹時試験に、7名が摂食後試験に参加した。被験者全員からインフォームドコンセントを得た。

カレトラソフトカプセル3カプセル(400mg LPV/100mg RTV)を空腹時、および摂食30分後に投与した。空腹時試験では、前日21時より絶食とし、12時間以上空腹状態での服薬とした。摂食後試験における食事は、総カロリー約530kcal、脂質約20gの統一メニューとした。空

図2 LPV および EFV の血中濃度変化

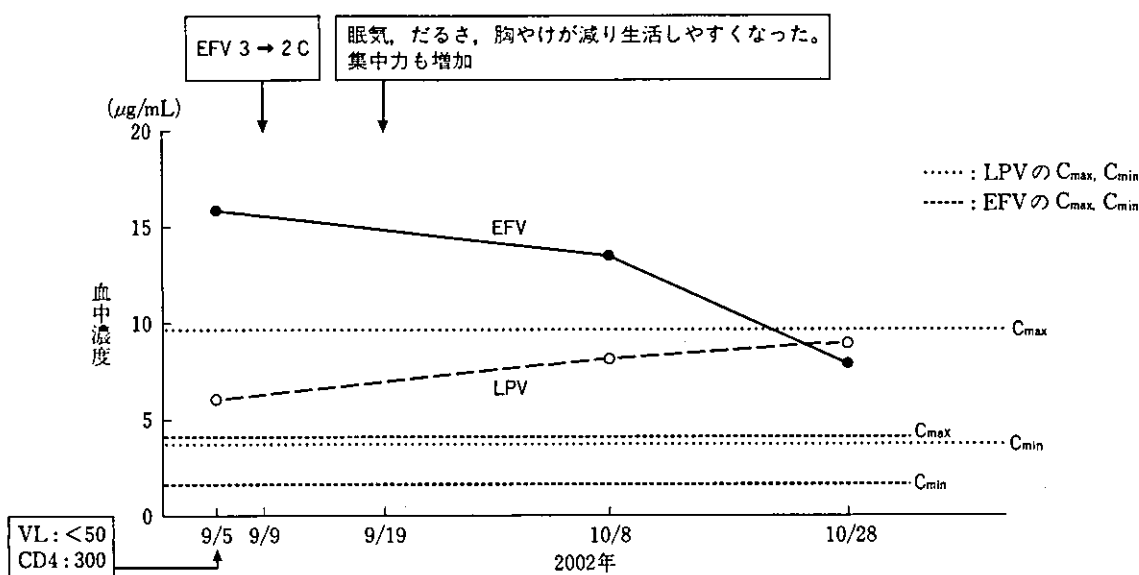
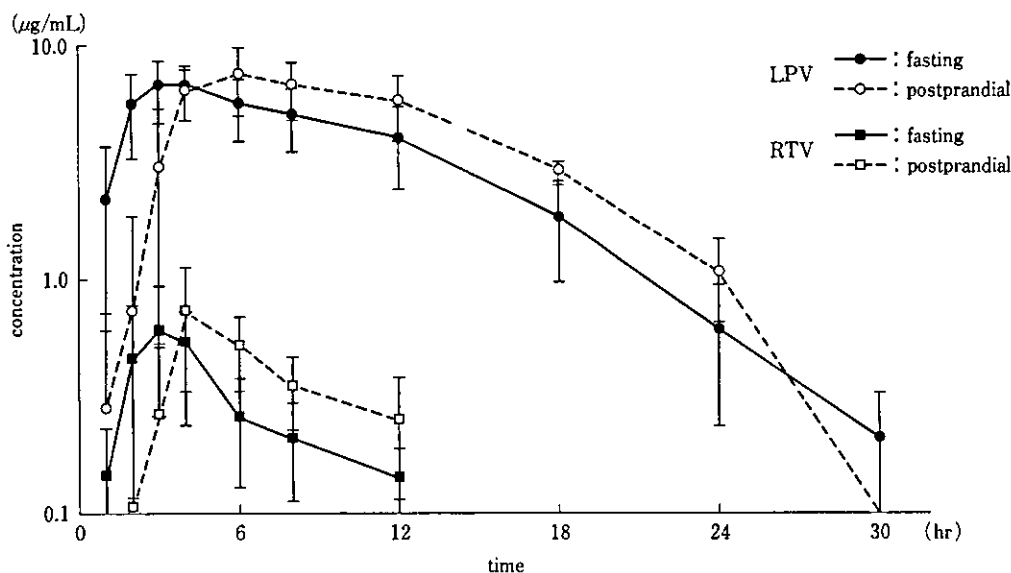


図3 カレトラ空腹時および摂食後投与におけるロピナビル平均血中濃度の時間推移



腹時試験と摂食後試験の間には1カ月以上の間隔を設けた。服薬1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 30時間後に採血を行い、可能であれば18時間後の採血を追加した。採血後直ちに2800×gで5分間遠心分離し、血漿を-80℃で保存した。

2) LPVの動態

図3に、空腹時および摂食後試験における各時間の血中濃度の平均値と標準偏差値を示した。摂食後投与におけるLPVの平均血中濃度-時

間曲線は、空腹時試験の結果より2時間右方にシフトしたが、24時間以降のLPVの消失は空腹時試験の結果と比べて急速であった。空腹時および摂食後ともにLPVの血中からの消失は2相性を示したが、通常の2-コンパートメントモデルで見られる2相性とは異なっていた。つまり、服薬後12時間以降の消失は、12時間までの消失に比べて速やかであった。RTVの血中からの消失が、後相のより速いLPV消失を引



表1 カレトラ空腹時投与におけるロピナビルの薬物動態パラメータ

	fasting						
	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	lag time (hr)	$AUC_{24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Vd/F (L)	Cl/F (L/hr)
A	2.9	9.5	10.0	0.55	118.8	35.7	2.5
B	4.1	6.7	17.0	0.89	98.7	52.1	2.1
C	4.2	7.1	9.0	0.82	89.5	43.8	3.4
D	4.0	4.7	6.3	0.88	50.5	61.5	6.7
E	3.4	7.4	8.0	0.89	89.1	43.4	3.7
F	1.6	9.1	13.2	0.96	113.7	42.5	2.2
G	3.7	6.5	11.1	0.76	87.3	51.2	3.2
H	1.9	4.1	5.7	0.00	40.3	77.5	10.1
mean	3.2	6.9	10.0	0.71	86.0	51.0	4.2
S.D.	1.0	1.9	3.7	0.32	27.7	12.4	2.6
American test subjects							
mean	3.5	5.5	2.7	no data	56.5	no data	9.0
S.D.	0.9	2.0	0.6	no data	27.8	no data	4.9

き起こしたと推察される。

薬物動態パラメータを求めるため、Yamaokaら<sup>10)</sup>の非線形最小二乗法プログラム MULTI プログラムを用い、得られた血中濃度-時間曲線に適合する薬物動態モデルを検索した。適合度の指標として Akaike<sup>11)</sup>の情報量規準を用いた。その結果、全データに適合するモデルはなかったが、服薬12時間後までのデータは、一次吸収過程を含んだ1-コンパートメントモデルによく適合した。したがって、服薬12時間後までのデータをこのモデルにあてはめ、服薬後最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) に到達するまでの時間 ( $T_{max}$ ),  $C_{max}$ , 消失半減期 ( $T_{1/2}$ ), 血中に薬物が検出されるまでの服薬後遅延時間 (lag time), 見かけの分布容積 (Vd/F), 経口クリアランス (Cl/F) を算出した。血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は台形法により、0~24時間までの値 ( $AUC_{24h}$ )

として算出した。こうして算出した各被験者の LPV に関する各パラメータを表1および表2に示した。

LPV の空腹時投与における各薬物動態パラメータの平均±S.D. は、 $T_{max}=3.2\pm 1.0\text{hr}$ ,  $C_{max}=6.9\pm 1.9\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $T_{1/2}=10.0\pm 3.7\text{hr}$ , lag time= $0.71\pm 0.32\text{hr}$ , Vd/F= $51.0\pm 12.4\text{L}$  および Cl/F= $4.2\pm 2.6\text{L}/\text{hr}$  であった (表1)。 $AUC_{24h}$  は $86.0\pm 27.7\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった。一方、摂食後投与における各薬物動態パラメータの平均±S.D. は、 $T_{max}=5.6\pm 2.0\text{hr}$ ,  $C_{max}=7.6\pm 1.8\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $T_{1/2}=16.7\pm 7.0\text{hr}$ , lag time= $2.35\pm 0.78\text{hr}$ , Vd/F= $48.0\pm 15.9\text{L}$  および Cl/F= $2.1\pm 0.6\text{L}/\text{hr}$  であった (表2)。 $AUC_{24h}$  は $102.1\pm 31.0\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった。

求めた各パラメータの値について空腹時と摂食後で比較し、図4に示した。 $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,

表2 カレトラ摂食後投与におけるロピナビルの薬物動態パラメータ

	postprandial						
	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (hr)	lag time (hr)	AUC <sub>24h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Vd/F (L)	Cl/F (L/hr)
A	9.6	10.8	7.2	0.91	162.1	16.1	1.5
B	6.4	7.1	24.0	2.89	99.2	51.0	1.5
C	5.1	8.1	24.3	1.94	114.8	45.3	1.3
D	3.5	6.5	14.1	2.96	74.2	59.7	2.9
E	5.6	5.3	22.2	2.94	71.2	69.6	2.2
F	4.3	8.6	9.0	1.97	106.6	38.7	3.0
G	4.9	6.6	15.7	2.87	86.4	55.6	2.4
H	no participation						
mean	5.6	7.6	16.7	2.35	102.1	48.0	2.1
S.D.	2.0	1.8	7.0	0.78	31.0	15.9	0.6
American test subjects							
mean	5.6	7.6	3.0	no data	97.0	no data	4.6
S.D.	1.4	1.6	0.6	no data	33.0	no data	1.5

AUC<sub>24h</sub>, Vd/Fについては有意差は認められなかったが、T<sub>1/2</sub>は摂食により2例で減少し、5例で増加した。Lag timeはすべての例で摂食により延長し(p=0.001)、その結果T<sub>max</sub>が延長した(p=0.039)。Cl/Fは1例を除き、摂食により減少した(p=0.050)。この摂食によるlag timeの延長は、LPVの吸収が摂食により遅延したためであると推察された。

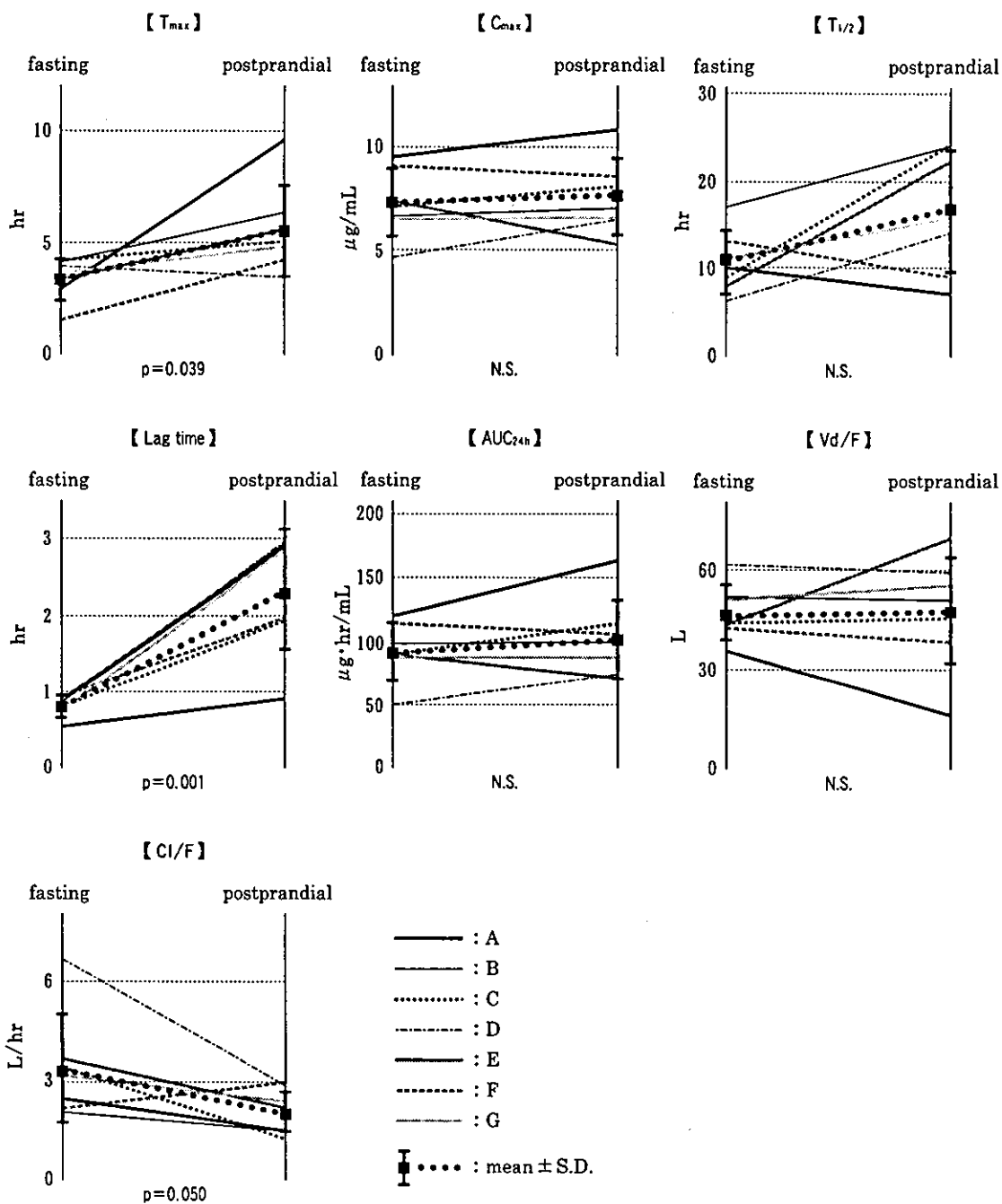
また、得られたデータを、アボット社が提供しているアメリカにおける臨床試験の結果<sup>4)</sup>と比較すると、有意差が認められたパラメータは、空腹時、摂食後投与におけるT<sub>1/2</sub>(空腹時:p=0.001, 摂食後:p<0.001)、Cl/F(空腹時:p=0.018, 摂食後:p=0.0003)、空腹時投与におけるAUC<sub>24h</sub>(p=0.016)であった。より長いT<sub>1/2</sub>は、より低いCl/Fの結果であると考えられた。その理由として、日本人被験者とアメリカにお

ける被験者の間の体重差および代謝の相違が考えられるが、C<sub>max</sub>, 摂食後のAUC<sub>24h</sub>は両者で有意差を示さなかったことから、この結果は両者の体重の違いによるものではなく、薬物代謝酵素の差異によるものと推測した。ここで得られた結果は、日本人ではLPVが蓄積しやすいこと、つまり、日本人にカレトラを連続投与すると、定常状態における血中濃度が最高有効血中濃度を超え、副作用を引き起こすリスクが高くなる可能性があることを示唆している。したがって、副作用が現れたときにはLPVの血中濃度が適正レベルにあるかどうかをチェックすることが望ましい。

#### IV 考 察

ほとんどの薬物を経験してしまい、次の選択の余地が非常に限られる患者がいる。そのよう

図4 薬物動態パラメータの変化



な患者が薬物治療を継続していくためには、抗ウイルス効果を維持しながら耐性獲得を抑制し、副作用の出現を阻止しなければならない。そのためには血中薬物濃度を有効濃度域に保つことが必須であり、モニタリングは欠かせない。今回開発した HPLC を用いた簡便な測定法は、病院内部で適宜利用することができる。これに

より患者に応じた治療指針の立案も可能となった。

◎本研究は、厚生労働科学研究「薬剤耐性のモニタリングに関する技術開発研究（杉浦班），平成13～15年」の研究助成を受けた。

## 参 考 文 献

- 1) Sham, H. L., Kempf, D. J., Molla, A., Marsh, K. C., Kumar, G. N., Chen, C. M., Kati, W., Stewart, K., Lal, R., Hsu, A., Betebenner, D., Korneyeva, M., Vasavanonda, S., McDonald, E., Saldivar, A., Wideburg, N., Chen, X., Niu, P., Park, C., Jayanti, V., Grabowski, B., Granneman, G. R., Sun, E., Japour, A. J., Leonard, J. M., Plattner, J. J., Norbeck, D. W. : ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42** (12) 3218~3224, 1998.
- 2) Adkins, J. C., Noble, S. : Efavirenz, *Drugs* **56** (6) 1055~1064, 1998.
- 3) Clumeck, N., Brun, S., Sylte, J., Isaacson, J., Chen, S., Lazzarin, A., Girard, P. M., Rockstroh, J., Becker, S., Telenti, A., Bergmann, F., Danner, S., Ho, D., Tubiana, R., Carosi, G., Bertz, R., Hsu, A., King, M., Kempf, D., Sun, E. : Kaletra (ABT-378/ritonavir) and efavirenz : 48-week safety/efficacy/pharmacokinetic evaluation in multiple PI-experienced patients, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, on 4~8 February, 2001.
- 4) Product information (in Japanese), Kaletra (lopinavir/ritonavir), Abbott Park, IL : Abbott Laboratories, 2000.
- 5) Usami, Y., Oki, T., Nakai, M., Sagisaka, M., Kaneda, T. : A simple HPLC method for simultaneous determination of lopinavir, ritonavir, and efavirenz, *Chem. Pharm. Bull.* **51** (6) 715~718, 2003.
- 6) Poirier, J.-M., Robidou, P., Jaillon, P. : Simultaneous determination of the six HIV protease inhibitors (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir) plus M8 nelfinavir metabolite and the nonnucleoside reverse transcription inhibitor efavirenz in human plasma by solid-phase extraction and column liquid chromatography, *Ther. Drug Monit.* **24** (2) 302~309, 2002.
- 7) Titier, K., Lagrange, F., Pehourcq, F., Edno-Mcheik, L., Moore, N., Molimard, M. : High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of the six HIV-protease inhibitors and two non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in human plasma, *Ther. Drug Monit.* **24** (3) 417~424, 2002.
- 8) Tribut, O., Arvieux, C., Michelet, C., Chapplain, J.-M., Allain, H., Bentué-Ferrer, D. : Simultaneous quantitative assay of six HIV protease inhibitors, one metabolite, and two non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in human plasma by isocratic reversed-phase liquid chromatography, *Ther. Drug Monit.* **24** (4) 554~562, 2002.
- 9) Product information, Sustiva (efavirenz), Wilmington, DE. : DuPont Pharmaceuticals Company, 2001.
- 10) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T., Uno, T. : A pharmacokinetic analysis program (multi) for microcomputer, *J. Pharmacobiodyn.* **4** (11) 879~885, 1981.
- 11) Akaike, H. : A new look at the statistical model identification, *IEEE Trans. Automat. Contr.* **19** (6) 716~723, 1974.