

系へのかく乱効果はほぼないものと評価し、今回この条件をATVのHPLC測定条件として確定した。

ATVの血中濃度は、外国人HIV感染患者を対象とした薬物動態において平均値でCmaxが $3.15 \pm 2.23 \mu\text{g/mL}$ 、Cminが $0.27 \pm 0.30 \mu\text{g/mL}$ と報告されている。今回、我々の測定では $0.1 \sim 10.0 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において再現性および正確性がともに高く、また相関係数も1.00と良好な直線が得られていることから、HPLCによるATVの血中濃度測定は十分可能であると思われる。実際、HIV感染患者血漿の3検体において服用直前で $0.79 \mu\text{g/mL}$ 、服用後2時間で $3.08 \mu\text{g/mL}$ 、5時間で $3.13 \mu\text{g/mL}$ の値が得られ、一方同じ検体を用いたLC-MSのデータはそれぞれ $0.86 \mu\text{g/mL}$ 、 $3.09 \mu\text{g/mL}$ 、 $3.22 \mu\text{g/mL}$ であり、HPLCの結果と非常によく一致していた。

ATVについては、外国人の投与結果において1日300mgとリトナビル100mgとの併用投与で、ブースト効果により単剤400mg投与時と比べAUCが238%増加し、トラフレベルも10倍近く上昇すると報告されている^{3,8)}。そこで現在までの測定結果のなかで、ATV300mg+リトナビル100mgのブースト症例26例とATV400mgの投与例8例について服用時間と血中濃度との関係を検索した。ATV400mgを投与した場合に比べ、ブースト症例ではピークレベルの血中濃度が高くでる傾向がみられ、ブーストによる効果が確認できた。しかしながら外国人HIV感染患者におけるブースト症例の薬物動態データ⁹⁾と比較するとピークレベルはほぼ同じであるが、トラフレベルについては日本人症例では $1 \mu\text{g/mL}$ を下回る患者が多くみられた。残念ながら、まだ測定検体数も少なく正確に議論することはできないため、今後さらに測定数を増やしていくとともに患者個々における薬物動態を解析していく必要があると考える。

現在までのところ、ATVについてはその承認の経緯から国内における臨床成績は得られておらず、日本人に関する薬物動学的パラメータ、有効治療濃度域等のデータなどない状態である。今後、血中濃度、ウィルス量、薬剤耐性出現、副作用等をモニタリングしてこれらのデータを総合的に蓄積し、ATVをベースに用いた有効で安全な治療方法を確立していくことが重要な課題であると考えられる。

謝 辞

LC-MS測定をしていただいたBristol-Myers Squibb社、第一化学薬品薬物動態研究所および内部標準物質を提供していただいたAbbott社に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) HIV感染症治療研究会：HIV感染症「治療の手引き」第8版、HIV感染症治療研究会事務局、大阪、2004、pp. 10-17.
- 2) S. F. Anthony, G. B. John *et al.* : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS), 2004, pp. 73.
- 3) G. B. John, E. G. Joel : Medical Management of HIV Infection, 2004 Edition, Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Maryland, 2004, pp. 268-271.
- 4) 高橋昌明, 伊藤洋貴ほか：HIVプロテアーゼ阻害剤の血中濃度測定の意義, 日本病院薬剤師会雑誌, 35, 943-946 (1999).
- 5) Y. Usami, T. Oki *et al.* : A simple HPLC method for simultaneous determination of lopinavir, ritonavir and efavirenz, *Chem. Pharm. Bull.*, 51, 715-718 (2003).
- 6) A. Schuster, S. Burzawa *et al.* : Quantitative determination of the HIV protease inhibitor atazanavir (BMS-232632) in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry following automated solid-phase extraction, *J. Chromatogr. B.*, 788, 377-386 (2003).
- 7) S. Kathleen, L. Adriano *et al.* : Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 36, 1011-1019 (2004).
- 8) C. Zala, A. Lazzarin *et al.* : Virologic determinants of 24-week efficacy of atazanavir with or without ritonavir in patients with prior failure on a protease inhibitor, 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, San Francisco, 2004, pp. 8-11.
- 9) T. Anne-Marie, P. Christophe *et al.* : Interactions between Atazanavir-Ritonavir and Tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48, 2091-2096 (2004).

カレトラ™投与外来HIV感染患者における 脂質異常とロピナビル血中濃度の評価

高橋昌明*^{1,2}, 吉田昌生¹, 大木 剛¹, 奥村直哉¹, 鈴木達男¹, 金田次弘²

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科¹, 臨床研究センター²

Evaluation of the Lopinavir Plasma Concentrations and Lipid Levels in HIV-1-infected Patients Treated by the KALETRA™-Containing Regimens

Masaaki Takahashi*^{1,2}, Masao Yoshida¹, Tsuyoshi Oki¹, Naoya Okumura¹,
Tatsuo Suzuki¹, Tsuguhiko Kaneda²

Department of Pharmacy¹, Clinical Research Center², National Hospital Organization Nagoya Medical Center

〔受付：2005年2月8日 受理：2005年4月19日〕

HIV感染症治療薬であるプロテアーゼ阻害剤カレトラ™は、ロピナビル(以下、LPV)／リトナビルの配合剤で、抗HIV活性が強い反面、食事の影響を受けやすく、副作用として高脂血症を起こしやすい。今回、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターでカレトラ™を投与されているHIV感染患者を対象に、LPVによる血液中の脂質の変化とその血中濃度の評価について検討した。総コレステロール値は投与4～8週後で約1.1倍上昇したが、その後48週まではほぼ正常値の範囲内で推移した。一方、トリグリセライド値は投与4～8週後には約1.6倍に上昇し、その後12～32週は1.2～1.4倍へと減少したが、36週で再び1.6倍、48週で1.7倍へと上昇した。また、HIV感染患者20例のLPV平均血中濃度値は $7.91 \pm 3.42 \mu\text{g/mL}$ であった。外来においてLPVの血中濃度を測定することは、アドヒアランスの確認と高脂血症等の副作用予防という観点から有益である。

キーワード—HIV, ロピナビル, トリグリセライド, コレステロール, 血中濃度

緒言

HIV感染症の治療は、抗HIV薬の開発とそれらの薬剤による多剤併用療法(以下、HAART: highly active antiretroviral therapy)によって大きな進歩を遂げている。実際、早期から強力な治療でウイルスの増殖と免疫担当細胞(CD4陽性リンパ球)の破壊を抑制することにより、AIDS関連日和見感染症発症の頻度は著しく減少し、それに伴いAIDSによる死亡数も激減してきている。その反面、HAARTの長期的実施による副作用や耐性ウイルスの出現が最近問題となってきた。なかでもプロテアーゼ阻害剤(以下、PI)は食事等によって吸収率に影響を受けやすく、また肝機能障害、高脂血症、高血糖等の副作用も高頻度に発現することが知られている¹⁻⁴⁾。現在、HAARTの推奨PIであるカレトラ™はロピナビル(以下、LPV)／リトナビルの配合剤で、抗HIV活性が強

い反面、食事の影響を受けやすく、副作用として特に高脂血症を起こしやすいと言われている。そこで今回、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター(以下、当センター)でカレトラ™を投与されている外来HIV感染患者を対象に、LPVによる血液中の脂質の変化を追跡調査するとともに、LPV血中濃度の評価について検討したので報告する。

対象および方法

2003年9月～2004年12月に当センター外来を受診し、カレトラ™を投与されたHIV-1感染患者のうち、投与開始前後の生化学検査値のある31例を対象に脂質の経時的変化(トリグリセライド、総コレステロール)について調査した。対象となった31例の患者背景を表1に示した。平均年齢は37.1歳、うち男性が24例であった。治療開始時のCD4細胞数は平均 $213.2 \pm 239.7 \text{ cells/mm}^3$ 、HIV

† 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1; 4-1-1 Sannomaru, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi, 460-0001 Japan

表1 患者背景 (n=31)

年齢 (年)	37.1±9.8 (23~59)
男性 (%)	77.4 (n=24)
CD4細胞数 (cells/mm ³)	213.2±239.7 (12~1,078)
HIV RNA (copies/mL plasma)	264,428±494,240 (50以下~2.3×10 ⁶)
総コレステロール (mg/dL)	174.3±31.9 (119~249)
>220mg/dLの患者数[n(%)]	2 (6.4)
トリグリセライド (mg/dL)	163.5±79.5 (73~434)
>150mg/dLの患者数[n(%)]	16 (51.6)
抗HIV薬の組み合わせ (HAART)	
+AZT+3TCn [(%)]	10 (32.3)
+AZT+ddi [(%)]	1 (3.2)
+ddi+ABCn [(%)]	2 (6.5)
+ddi+TDF [n(%)]	1 (3.2)
+ABC+TD [Fn(%)]	1 (3.2)
+3TC+d4T [n(%)]	6 (19.4)
+ddi+NVP [n(%)]	1 (3.2)
+3TC+TDF [n(%)]	1 (3.2)
+AZT+TDF [n(%)]	1 (3.2)
+d4T+NVP [n(%)]	1 (3.2)
+d4T+TDF+EFV [n(%)]	1 (3.2)
+AZT+3TC+ddi [n(%)]	1 (3.2)
+AZT+3TC+ABC [n(%)]	1 (3.2)
+3TC+ABC+TDF [n(%)]	1 (3.2)
+AZT+3TC+EFV [n(%)]	1 (3.2)
+なし [n(%)]	1 (3.2)

データは平均値±SD, () は, 範囲, %, 症例数を示す
 AZT:ジドブジン, 3TC:ラミブジン, ddi:ジダノシン
 ABC:アバカビル, TDF:テノホビル, d4T:サニルブジン
 EFV:エファビレンツ, NVP:ネビラピン

RNAは平均264,428±494,240copies/mL plasmaであった。総コレステロール値は平均174.3±31.9 mg/dLで、31例中2例が正常範囲内の220mg/dLを超えていた。また、トリグリセライド値は平均163.5±79.5mg/dLで、31例中16例が正常値の上限である150mg/dLを超えていた。HAARTについては、1例を除く30例が表1に示した2~3種類の逆転写酵素阻害剤をカレトラ™と組み合わせで投与されていた。

次に、この31例のうち患者の同意を得られた22例について、LPVの血中濃度を測定した。なお、LPVの血中濃度測定は宇佐美らの方法⁵⁾にて行った。

結果

血液中の脂質の経時的変化の指標として、対象となる31例について、カレトラ™の投与開始から48週までの総コレステロール、トリグリセライドの値を調査した(図1)。総コレステロール値は投与4~8週後で開始前の値と比べて約1.1倍に上昇したが、48週まではほぼ正常値(120~220mg/dL)の範囲内で推移した。一方、トリグリセライド値(正常値35~150mg/dL)は投与4~8週後には開始前の値と比べて約1.6倍にまで上昇し、その後12~32週は1.2~1.4倍へと減少したが、36週で再び1.6倍、48週で1.7倍へと上昇した。次に、血中濃度測定の同意が

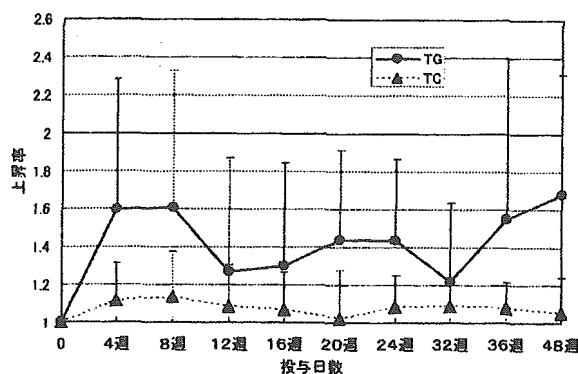


図1 トリグリセライド(TG)と総コレステロール(TC)の経時的変化 (n=31)

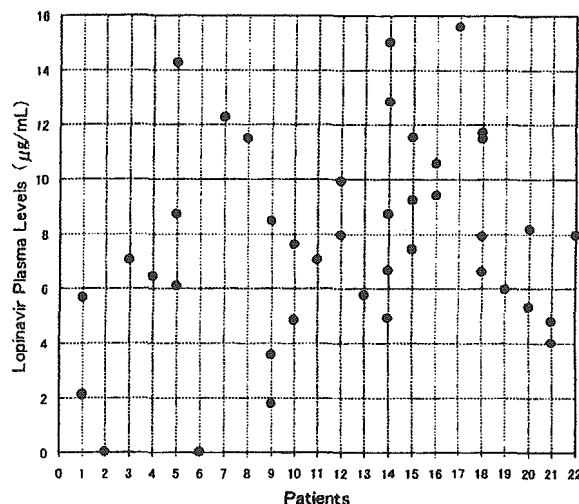


図2 カレトラ™服用HIV感染患者のロピナビル血中濃度測定値 (n=22)

得られた22例の患者のLPVの血中濃度値の分布を図2に示した。横軸は22例個々の患者ナンバー、縦軸はLPVの血中濃度値である。測定値が複数ある患者は、対象期間中に複数回、血中濃度を測定したことを示している。2番と6番の患者の血中濃度値は測定限界以下でほぼ0であった。また、2番と6番を除く20例のLPV平均血中濃度値は7.91±3.42(1.79~15.57)µg/mLであった。

考察

現在まで、PIの投与に伴う代謝異常すなわち、リポジストロフィー、高脂血症、高血糖などといった副作用のメカニズムはよくわかっていない。とりわけ、PIによる高脂血症は心血管病のリスクを増大させる可能性があり注意が必要であると言われている¹⁻³⁾。現在HAARTで使用されているPIのなかで、カレトラ™は特に高脂血症を起こしやすいことが知られており、海外の報告²⁾において、投与開始4週で開始前の値と比べて総コレステロールが約1.1倍、トリグリセライドが約1.7倍と特にトリグリセライドの急激な上昇が認められている。今回、当セ

ンターでもほぼ同様の結果が得られ、カレトラ™の投与開始4～8週後で、総コレステロールと比較して特にトリグリセライドの急激な上昇が認められた。これらの値を経時的にみた海外の報告²⁻⁴⁾においても、投与開始12週でトリグリセライドが約1.4～1.6倍、48週時点でも1.1～1.3倍上昇するとされており、当センターでの結果とほぼ一致している。従って日本人HIV感染患者に対しても外国人と同様、カレトラ™投与開始時には脂質異常、特にトリグリセライドの上昇に対して定期的な検査を行うなどの注意が必要と考える。しかしながら、調査期間は海外でも48週までとなっており、今後、更なる長期的な脂質レベルの調査が必要である。

現在までのところ、HAARTに起因する高脂血症による冠動脈疾患や動脈硬化の報告はほとんどなく、わずかにDAD Study Group⁶⁾により、HAARTにより心臓発作やバイパス手術のリスクが26%上昇すると報告されているのみである。HAARTが始まってからまだ10年も経っていないことや対象患者が全般的に若いことから、今後HAARTに起因する高脂血症等の代謝性疾患のコントロールが重要となってくる可能性が高いと考えられる。

現在、外来通院しているHIV感染患者は、当センターを午後を受診し採血を行っている。カレトラ™の服用時期は1日2回、朝・夕食後経口投与となっており、当センターの外来患者の血中濃度の採血ポイントは薬剤服用5～6時間後と推定される。大木ら⁷⁾の健常日本人ボランティアによるLPVの薬物動態のデータでは、Tmax (h)=5.6±2.0と報告されており、米国でも5.6±1.4とほぼ同様の結果が得られていることから、外来患者の採血時のLPVの血中濃度はピーク値にほぼ近いと考えられる。インタビューフォームによるとカレトラ™を1日2回、3～4週間にわたり投与した場合のHIV感染患者のLPV血中濃度は、Cmax=9.58±4.41μg/mL、Cmin=3.83±3.44μg/mLであり、治療に必要な最低血中濃度は約0.9μg/mL以上と推定されている。そこで図2の22例の患者のLPV血中濃度測定値の分布をみると、2番と6番の患者はLPVの血中濃度がピークレベルながらほぼ0であり、治療に必要な血中濃度が確保されていないことがわかる。このことから、この患者らはLPVを服薬していない、すなわちアドヒアランスが低い可能性が示唆される。このような患者に対しては、外来での服薬指導を徹底することが重要と思われる。2、6番以外の20例のLPV血中濃度値は平均7.91±3.42 (1.79～15.57) μg/mLであった。しかしながら、採血ポイントはあくまでもピークレベルであり、トラフレベルにおいて治療に必要な0.9μg/mLを超えているかどうかは不明である。また、

ウィルスの変異を抑制するのに必要なトラフレベルは臨床5.7μg/mL以上とする海外の報告⁸⁾もあり、ウィルスの耐性獲得を予防するうえでもトラフレベルでの血中濃度の確認が最も重要と考える。しかし、実際に外来患者においてピークとトラフの両方を測定することは現状では難しい。この点の克服が外来においてHIV感染患者の治療や服薬指導に血中濃度を1つの指標とする場合の課題であるといえる。また、LPVは食事等の影響を受けやすくトラフ値のバラツキが大きいことが知られている⁹⁾。今回、当センターでの測定においてもピークレベルながら、その血中濃度値は個人間のバラツキが大きく、同一人であっても測定日によって値がかなり異なっていた。また、LPVの血中濃度と高脂血症との間には相関があるという報告^{2,9)}もあるが、残念ながら我々のピークレベルでのデータではバラツキが大きく、血中濃度とトリグリセライドや総コレステロール値との間に相関は認められなかった。

現在までのところ、外来での1ポイント採血での血中濃度値だけでは、ピーク値に近いというだけで、高脂血症等の副作用予防とアドヒアランスの確認という指標にしかならない。外来での血中濃度測定値を臨床的に評価するには、治療に有効な最低血中濃度を確保するうえでトラフ値での測定が重要であり、加えてバラツキを補正するため食事等を含めた一定条件下での採血等を考慮していくことが今後の課題と考える。

謝 辞

LPVの原末および内部標準物質を提供していただいたAbbott社に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) HIV感染症治療研究会：HIV感染症「治療の手引き」第8版，HIV感染症治療研究会事務局，2004，pp.10-17.
- 2) F. Gutierrez, S. Padilla *et al.*: Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens, *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 33, 594-600 (2003).
- 3) D.G. DE Requena, F. Blanco *et al.*: Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir, *AIDS PATIENT CARE and STDs*, 17, 443-445 (2003).
- 4) E. DeJesus, B. Grinsztejn *et al.*: Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens, 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, San Francisco, CA February, 2004, pp.8-11.

- 5) Y. Usami, T. Oki *et al.* : A simple HPLC method for simultaneous determination of lopinavir, ritonavir and efavirenz, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 715-718 (2003).
- 6) DAD Study Group: Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, **349**, 1993-2003 (2003).
- 7) T. Oki, Y. Usami *et al.* : Pharmacokinetics of lopinavir after administration of Kaletra in healthy Japanese volunteers, *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 261-265 (2004).
- 8) M. Boffito, I. Arnaudo *et al.* : Clinical use of lopinavir /ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics, *AIDS*, **16**, 2081-2083 (2002).
- 9) M. Boffito, D. J. Back *et al.* : Intra-individual variability in lopinavir plasma trough concentrations supports therapeutic drug monitoring, *AIDS*, **17**, 1107-1108 (2003).