

研究ノート

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

吉野 宗宏¹, 矢倉 裕輝¹, 榎原 健², 坂東 裕基³, 小川 吉彦³, 矢嶋 敬史郎³,
谷口 智宏³, 大谷 成人³, 富成 伸次郎³, 渡邊 大³, 上平 朝子³, 白阪 琢磨³

¹ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科

² 独立行政法人国立病院機構 東京都病院 薬剤科

³ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

目的: ATV/r 服用患者を対象に, ATV の血中濃度が高値を示す患者を ATV₄₀₀ へ変更することにより, 有効性を維持しつつ, 副作用の軽減を図ることを目的に臨床試験を実施した。

対象および方法: 2004年6月から2008年5月までの期間, 当院で ATV/r を服薬し, ATV のトラフ血中濃度が 1.50 μg/mL 以上の患者 5 例を対象とした。ATV₄₀₀ へ変更後 4, 8, 12, 16, 20, 24 週目にトラフ濃度, HIV-RNA 量, T-Bil, T-Cho, TG を測定し, Dunnett の多重分析法を用いて比較検討した。

結果: 対象患者 5 例の ATV トラフ濃度 (mean ± S.D.) は, 1.95 ± 0.39 μg/mL (range : 1.54–2.56) であった。変更後 4 週目 ATV トラフ濃度の平均値は 0.26 ± 0.18 μg/mL (range : 0.10–0.52) に低下したが, HIV-RNA 量は臨床試験を実施した 24 週間を通じて, 全例感度未満を継続した。変更前後で, T-Bil, T-Cho は有意に低下した ($p < 0.05$)。

結論: ATV トラフ濃度が 1.50 μg/mL 以上を示す患者が ATV₄₀₀ へ変更した場合の 24 週間における安全性と有効性が示唆された。T-Bil と T-Cho が変更後に有意に低下したことは, 黄疸の軽減と患者の QOL の向上につながり, 長期服用による副作用発現を未然に防止できたものと考えられた。

キーワード: HAART, ATV, RTV, 血中濃度, Bil

日本エイズ学会誌 11 : 50–53, 2009

緒言

硫酸アタザナビル (ATV) は, 米国で 2003 年 6 月に HIV 感染症の治療薬として承認されたプロテアーゼ阻害薬 (PI) であり, 1 日 1 回投与が可能な PI として, 米国 DHHS (Department of Health and Human Services) のガイドラインでは第一選択薬として推奨されている¹⁾。ATV のヒトにおける主な代謝経路は, 一酸化及び二酸化反応であり, ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験から, チトクローム P450 の分子種 CYP3A4 により代謝を受けることが確認されている²⁾。ATV と併用するリトナビル (RTV) は, CYP3A4 を強力に阻害することが知られており, 少量の RTV を併用することにより PI の効果を増強するブースト療法が一般的となっている³⁾。ブーストしない ATV 400 mg 投与 (ATV₄₀₀) は, RTV 100 mg でブーストした ATV 300 mg 投与 (ATV/r) に比べ, トラフレベルの血中濃度 (トラフ濃度) が 87%, AUC が 51% 低下することが報告されてい

る²⁾。ATV/r では症例によって ATV の血中濃度の上昇が, Total Bilirubin (T-Bil) の上昇を惹起している可能性が示唆される。RTV は冷蔵保存が必要であることから, 患者の利便性に支障があり, RTV の相互作用上の併用注意薬も多く, 併用を避けざるを得ない症例も経験する。今回, ATV/r 服用患者において ATV のトラフ濃度が高値を示す患者に対し, ATV₄₀₀ へ変更することにより, 有効性を維持しつつ, 副作用の軽減を図ることを目的に臨床試験を実施した。なお本研究は, 国立病院機構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 : 0710)。

対象および方法

国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科に通院し, 少なくとも 14 日間以上, ATV/r を含む HAART を施行し, ATV のトラフ濃度が 1.50 μg/mL 以上の患者で, 問診により血中濃度測定前 1 週間の服薬率が 100% と見込まれた患者に対し本研究の趣旨の説明を行い, 試験参加の同意を文書で得た 5 例を対象とした。併用した核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) は, 全例, アバカビル/ラミブジン合剤 (EZC) であった。同意取得後, ATV/r から ATV₄₀₀ へ変更

著者連絡先: 吉野宗宏 (〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂
2-1-14 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科)

2008 年 9 月 26 日受付; 2009 年 1 月 20 日受理

を行った。対象となった患者の平均年齢 (mean±S.D.) は 46±12 歳 (33–63 歳) で、すべて男性であった。

なお、テノホビル (TDF) 並びに TDF 配合剤、プロトンポンプ阻害剤 (PPI)、高脂血症剤等、ATV 血中濃度に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与を受けている患者は本臨床試験の対象外とした。調査期間は 2004 年 6 月 1 日から 2008 年 5 月 31 日までとした。

血中濃度測定は以下の方法で行った。ヘパリンナトリウムを添加した試験管に、1 回 5 mL の血液を採取し、10°C 以下 3000 回転 10 分間遠心分離し、ポリプロピレン製のスクリーキャップ付きチューブに血漿を 2 mL 分注し、分析開始まで -80°C で凍結保存した。測定は HPLC 法を用い、株式会社積水メディカルで実施した。また、血中濃度測定は、厚生労働科学研究費補助金「抗 HIV 薬の血中濃度に関する臨床研究」により実施した。

ATV₄₀₀へ変更後 4, 8, 12, 16, 20, 24 週目に採血を実施し、ATV のトラフ濃度、HIV-RNA 量、T-Bil、T-Cho、TG を測定し、ATV₄₀₀ への変更前後の 24 週間について比較検討を行った。T-Bil、T-Cho、TG については、変更前後の両群間の変動 (%) を Dunnett の多重分析法を用いて解析した。

結 果

対象患者の治療変更前後の血中濃度を表 1、臨床検査値を表 2 に示す。ATV トラフ濃度 (mean±S.D.) は 1.95±0.39 µg/mL (range : 1.54–2.56) であった。ATV₄₀₀ への変更

後 4 週目に、患者の ATV 血中濃度は 0.26±0.18 µg/mL (range : 0.10–0.52) に低下し、その後 24 週まではほぼ一定の値を示した。HIV-RNA 量は臨床試験を実施した 24 週間を通じて、全例感度未満を持続していた。変更後の T-Bil の変動 (%) において 4, 20, 24 週に変更前に比べ有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。また、T-Cho の変動 (%) は 12, 16, 20, 24 週に有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。TG については変更後 4 週以降、16 週を除き、有意差は認められないものの低下傾向を示した。

考 察

PI のウイルス学的効果は血中濃度と相関することから^{4,5)}、ウイルス学的有効性を考えれば、より高く血中濃度を維持することが出来る ATV/r の有効性は ATV₄₀₀ より勝っていると考えられる。しかし、ATV のトラフ濃度が高値となると T-Bil の上昇を惹起することが複数報告されている^{6,7)}。また、ATV による T-Bil の上昇は、一般に肝機能障害とは関係なく⁸⁾、安全性に問題はないとされているが、黄疸という副作用症状は患者の外観の変化を来すことから、その発現する症状を嫌い、服薬変更を希望する場合や、患者によっては服薬の自己中断を行った症例も経験している。ATV の血中濃度は、有効かつ黄疸等の副作用が発現しない濃度でコントロールすることが最も望ましい。ブースタとして使用する RTV は冷蔵庫での保存が必要であり、患者にとっては利便性を阻害する要因の一つとなり、さらに RTV は相互作用のある薬剤も多いため、併用を避けざ

表 1 ATV trough plasma concentration (µg/mL)

patient	Baseline	week 4	week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
1	1.54	0.10	0.10	0.16	0.15	0.17	0.41
2	1.72	0.23	0.16	0.15	0.16	0.16	0.13
3	2.03	0.35	0.23	0.29	0.24	0.31	0.15
4	1.90	0.11	0.42	0.20	0.28	0.10	0.10
5	2.56	0.52	0.59	0.20	0.36	0.69	0.35
Mean (S.D.)	1.95 (0.39)	0.26 (0.18)	0.30 (0.20)	0.20 (0.06)	0.24 (0.09)	0.29 (0.24)	0.23 (0.14)

表 2 Laboratory parameters

Parameter	n	Baseline	week 4	Week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
T-Bil (mg/dL)	5	3.46 (1.45)	1.56 (0.50)*	2.14 (0.58)	2.04 (0.63)	1.86 (0.57)	1.43 (0.87)*	1.72 (0.29)*
T-Cho (mg/dL)	5	205.6 (41.2)	194.4 (45.9)	185.2 (30.7)	172.6 (29.8)*	180.8 (39.6)*	187.5 (25.2)*	166.0 (35.0)*
TG (mg/dL)	5	259.4 (70.4)	122.2 (44.9)	134.2 (41.7)	128.8 (71.0)	228.0 (103.8)	128.8 (62.3)	120.2 (49.3)
HIV-RNA (copies/mL)	5	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50

Data expressed as Mean (S.D.)

*Significant difference from the baseline at $p < 0.05$ using parametric Dunnett's multiple comparison test.

るを得ない場合もある。従って、治療の有効性を高めるためには高い血中濃度を維持することは効果的であるが、高い血中濃度を示す患者に対し、ブースタである RTV の使用を中止し、ATV 400mg 投与に変更し、その有用性を検討することは臨床的意義があると考えられる。

今回我々は、ATV/r 服用患者において ATV のトラフ濃度が 1.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す患者に焦点を絞って、ATV₄₀₀へ変更することで、有効性の維持と、副作用の軽減について検討した。対象患者のトラフ濃度を 1.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上にした設定根拠は、ATV/r を服用した健常成人が、ブーストしない ATV₄₀₀へ変更した場合、トラフ濃度の幾何平均値が 1.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へ 87%、AUC が 57.0 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ から 28.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ へ 51% 低下する報告に基づき²⁾、DHHS のガイドラインが推奨する ATV 目標トラフ濃度 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁾ を維持するためには、トラフ濃度が 1.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上必要であると推定した。

ATV/r から ATV₄₀₀へ変更後、トラフ濃度の平均値は 1.95 \pm 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 4 週間後には 0.26 \pm 0.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで約 86% 低下した。変更後の低下率は先の報告²⁾と類似しており、トラフ濃度の平均値は 24 週間において 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持したことから、今回対象患者のトラフ濃度を 1.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上にした設定根拠は、妥当であると考えられる。しかし、表 1 に示すように、測定した患者の血中濃度には目標トラフ濃度を下回ったデータもあり、臨床試験を実施した 24 週間における患者の HIV-RNA 量は、全例検出限界未満を維持していたものの、長期の安全性を検討するための ATV/r 服用患者における ATV トラフ濃度の設定に関しては検討が必要と考える。

ATV₄₀₀へ変更後、T-Bil が有意に低下したことは、黄疸の軽減と患者の QOL の向上につながった。HAART による高脂血症は、主に PI が関与しており、服用期間が長いほど虚血性心疾患の頻度が増加し、1 年の HAART への暴露で年間発生率が 26% 増加することが報告されている^{9,10)} ことから、T-Cho、TG が変更後に低下したことは、長期服用による副作用発現を未然に防止できたものと考えられた。ATV のトラフ濃度が高値を示す患者に対し、ATV₄₀₀へ変更した 24 週間における安全性と有効性が示唆された。今後、ATV/r から ATV₄₀₀への変更について長期間の安全性と有効性を検討するためには、より多くの症例について長期間観察を行う臨床試験が必要である。

文 献

- 1) The Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, revised on November 3, 2008.
- 2) Reyataz [patient information]. Princeton, NJ : Bristol-Myers Squibb. March 2008. Available at : http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf. August, 2008.
- 3) Zeldin RK, Petruschke RA : Pharmacokinetic and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 53 : 4-9, 2004.
- 4) Acosta EP, Gerber JG and Adult Pharmacology Committee of the AIDS Clinical Trials Group : Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18 : 825-834, 2002.
- 5) Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P : Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy : pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 14 : 1333-1339, 2000.
- 6) Ray JE, Marriott D, Bloch MT, McLachlan AJ : Therapeutic drug monitoring of atazanavir : surveillance of pharmacotherapy in the clinic. *Br J Clin Pharmacol* 60 : 291-299, 2005.
- 7) Smith DE, Jeganathan S, Ray J : Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 7 : 34-38, 2006.
- 8) Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM : Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet* 44 : 1035-1050, 2005.
- 9) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiébaud R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD : Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 349 : 1993-2003, 2003.
- 10) d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El-Sadr W, De Wit S, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Moller N : Writing Committee of the D : A : D : Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 18 : 1811-1817, 2004.

Successful Switch from ATV/r to ATV 400 in HIV-infected Patients with High Plasma ATV Concentrations

Munehiro YOSHINO¹, Hiroki YAGURA¹, Takeshi KUWAHARA², Hiroki BANDO³, Yoshihiko OGAWA³, Keishiro YAJIMA³, Tomohiro TANIGUCHI³, Naruhito OTANI³, Shinjiro TOMINARI³, Dai WATANABE³, Tomoko UEHIRA³ and Takuma SHIRASAKA³

¹ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Osaka National Hospital

² Department of Pharmacy, National Hospital Organization Minami Kyoto National Hospital

³ AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Objectives : We examined the changeover to atazanavir 400 mg (ATV 400) in patients taking atazanavir/ritonavir (ATV/r) with high plasma ATV concentrations, with the goal of reducing adverse effects, while maintaining efficacy.

Subjects and Methods : The subjects were five patients taking ATV/r at our hospital between June 2004 and May 2008 who had ATV trough plasma concentrations of $1.50\mu\text{g/mL}$ or more. The trough plasma concentration, HIV-RNA level, total bilirubin (T-Bil), total cholesterol (T-Cho), and triglycerides (TG) were measured 4, 8, 12, 16, 20, and 24 weeks after switching to ATV 400 and the results were compared using Dunnett's multiple analysis.

Results : The ATV trough concentration of the five patients averaged $1.95\pm 0.39\mu\text{g/mL}$ (mean \pm S.D. ; range 1.54 to $2.56\mu\text{g/mL}$). Four weeks after the switchover, it had declined to $0.26\pm 0.18\mu\text{g/mL}$ (range 0.10 to $0.52\mu\text{g/mL}$), while the HIV-RNA levels in all cases were maintained below the detection level of 50 copies/mL at 24 weeks. After the switchover, T-Bil and T-Cho declined significantly ($p < 0.05$).

Conclusions : It appears safe and effective to switch patients with ATV trough concentrations of $1.50\mu\text{g/mL}$ and above to ATV 400. The significant declines in T-Bil and T-Cho after the switchover were linked to the decline in jaundice and improved quality of life (QOL) of the patients. It was thought that the adverse effects caused by taking ATV/r for a prolonged period were prevented.

Key words : HAART, atazanavir, ritonavir, pharmacokinetics, bilirubin