

研究ノート

ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) の 1 日 2 回から
1 日 1 回投与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⁾, 西田 恭治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 南京都病院 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: LPV/r を BID で治療を開始し, LPV のトラフ濃度が 6.00 µg/mL 以上であった患者を対象に, 服薬方法を QD に変更した後の有効性と安全性について検討することを目的に臨床試験を実施した。

対象および方法: 当院で LPV/r を BID で服薬し, LPV のトラフ血中濃度が 6.00 µg/mL 以上の患者 8 例を対象とした。QD 変更後 4, 8, 12, 16, 20, 24 週目に有害事象, トラフ濃度, HIV-RNA 量, CD4 細胞数, T-Cho, HDL-Cho, TG を確認し, BID 服用時と比較検討した。

結果: 対象患者 8 例の LPV のトラフ濃度 (mean ± S.D.) は, 10.99 ± 2.75 µg/mL (range : 7.46–14.94) であった。QD スイッチ 4 週後, LPV トラフ濃度の平均値は 2.28 ± 1.72 µg/mL (range : 0.41–5.85) 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, 全例感度未満を維持した。CD4 細胞数, T-Cho, HDL-Cho, TG の変動は認められなかった。新たな有害事象として, 便秘, 嘔気等の消化器症状が出現したが, 下痢の増加は軽微であった。

考察: LPV の血中濃度が比較的高く, 臨床経過が安定している患者を QD に変更した場合の 24 週間における安全性と有効性を確認することができた。今回の試験結果が, 本邦における QD 投与の有用性確認の第一歩となったものと考えられる。

キーワード: HAART, LPV, RTV, 血中濃度, QD

日本エイズ学会誌 11 : 250–254, 2009

序 文

ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) は, 米国で 2000 年 9 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) である。米国において承認された LPV/r の用法・用量は, 1 回 2 錠の 1 日 2 回投与 (BID) に加え, 未治療患者または初回治療の LPV/r 服薬患者に限り, 1 回 4 錠の 1 日 1 回投与 (QD) が認められている¹⁾。2008 年 11 月 3 日付で改訂された米国 DHHS (Department of Health and Human Services) ガイドラインは, LPV/r の QD 投与を代替処方から推奨処方に変更した²⁾。

QD 承認の基礎となった試験では, BID 群と QD 群を投与期間 48 週で比較し, HIV-RNA 量が感度未満となった割合に有意な差を認めず, QD 群では下痢の頻度が高かったとしている³⁾。この臨床試験における薬物動態では, BID

群のトラフにおける LPV の血中濃度 (トラフ濃度) は約 6 µg/mL で, QD 群では約 3 µg/mL に減少したものの^{3,4)}, 米国 DHHS ガイドラインが推奨する LPV の目標トラフ濃度 1.00 µg/mL を上回っていた²⁾。

我々は LPV/r を BID で治療を開始し, 治療効果が安定し, LPV のトラフ濃度が 6.00 µg/mL 以上であった患者を対象に, 服薬方法を QD に変更した後の, 有効性と安全性について検討するための臨床試験を実施した。なお本試験は, 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 : 0724)。

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, LPV/r を含む HAART で治療を開始し, HIV-RNA 量が 12 週以上感度未満を維持し, LPV のトラフ濃度が 6.00 µg/mL 以上で, 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て, 本試験の趣旨説明を行い, 試験参加の同意を文書で得た。同意取得後, LPV/r を BID から QD に変更した。LPV の血中濃度に影響を及ぼ

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)

2009 年 4 月 17 日受付 ; 2009 年 7 月 3 日受理

すと考えられる高脂血症治療剤等の投与を受けた患者は本試験の対象外とした。調査期間は2008年3月1日から2009年2月28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BMLにて実施した。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。

LPV/rをQDへ変更後4, 8, 12, 16, 20, 24週目に採血を実施し、LPVのトラフ濃度、HIV-RNA量、CD4細胞数、T-Cho, HDL-Cho, TGを測定し、有害事象発現の有無を問診にて確認した。QD変更前後の24週間について比較し、T-Cho, HDL-Cho, TGについては、一元配置分散分析法を用いて解析した。

結 果

LPVのトラフ濃度が6.00 µg/mL以上の患者は18例であった。そのうち、選択基準を満たし同意が得られた8例をBIDからQDに変更した。平均年齢 (mean±S.D.) は

43±12歳 (range: 27-60) で、男性7例、女性1例であった。併用した核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) は、テノビル/エムトリシタビン合剤 (TVD) 4例、アバカビル/ラミブジン合剤 (EZC) 3例、ジドブジン/ラミブジン合剤 (COM) 1例であった。試験期間を通じて中止例は認められなかった。

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。LPV平均トラフ濃度 (mean±S.D.) は10.99±2.75 µg/mL (range: 7.46-14.94) であった。QDへの変更後4週目に、患者のLPV血中濃度は2.28±1.72 µg/mL (range: 0.41-5.85) 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、CD4細胞数は、24週まではほぼ一定の値を示した。変更後のT-Cho, HDL-Cho, TGの変動には有意差を認めなかった (p=0.933, p=0.607, p=0.954)。

QD変更後の新たな有害事象として、嘔気、胃部不快感、便秘などの消化器症状が認められた。下痢の回数の変化について確認したところ、軽微な増加は認めしたが、グレード2以上の症状は認められなかった (表3)。

表1 LPV trough plasma concentration (µg/mL)

patient	Baseline	week 4	week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
#1	9.23	2.10	1.73	0.80	1.34	1.68	1.43
#2	14.94	2.43	3.94	1.65	2.78	2.62	2.49
#3	14.86	0.80	1.09	1.09	1.67	1.07	1.18
#4	9.63	1.10	0.41	0.40	0.40	0.41	0.40
#5	11.19	5.85	4.63	3.17	4.24	3.04	5.47
#6	7.46	2.32	2.89	2.71	3.46	3.41	3.36
#7	11.75	0.41	0.70	0.49	0.33	1.37	1.14
#8	8.89	3.24	6.58	6.22	7.08	6.02	6.28
Mean (S.D.)	10.99 (2.75)	2.28 (1.72)	2.75 (2.17)	2.07 (1.96)	2.66 (2.27)	2.45 (1.77)	2.72 (2.16)

表2 Laboratory parameters

Parameter	n	Baseline	week 4	week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
T-Cho (mg/dL)	8	197.3 (33.5)	185.6 (26.6)	191.1 (15.6)	186.5 (15.3)	189.0 (21.8)	190.6 (20.9)	193.6 (24.7)
HDL-Cho (mg/dL)	8	56.2 (9.9)	50.0 (6.7)	54.8 (7.7)	53.8 (7.8)	55.3 (8.1)	59.3 (11.5)	60.4 (9.8)
TG (mg/dL)	8	207.5 (115.0)	174.6 (50.6)	206.4 (110.8)	201.1 (105.6)	230.8 (139.6)	201.1 (114.9)	170.1 (63.6)
CD4 (cells/mm ³)	8	360 (156.4)	340 (140.9)	340 (132.3)	382 (157.1)	375 (163.5)	348 (164.5)	358 (165.7)
HIV-RNA (copies/mL)	8	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50

Data expressed as Mean (S.D.)

考 察

LPV/r は、大きな IQ (C_{\min}/IC_{50} : Inhibitory Quotient) 値を示すことで強力な抗ウイルス作用を示し⁵⁾、高い認容性、持続的なウイルス抑制作用⁶⁾を併せ持つ PI である。PI のウイルス学的効果は血中濃度と相関することから^{7,8)}、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は有用であると考えられる。しかし、血中濃度が高いと副作用の発現率が増加することから⁹⁾、すべての PI の血中濃度を高く保つことは不可能である。また、有効な抗 HIV 薬も服薬アドヒアランスが低下すれば、服薬の中断あるいは耐性獲得による治療失敗となる¹⁰⁾。近年、抗 HIV 薬の改良が重ねられ、QD が可能な抗 HIV 薬が複数承認されたことにより、QD は HAART の主流となりつつある。患者は、服薬方法を QD にすることで、BID に比べ服薬回数や服薬時間等の制約が軽減され、服薬アドヒアランスや QOL の向上が期待できる¹¹⁾。従って、LPV/r の QD と BID

が同等の安全性と有効性を持つことを示すことができれば、臨床的な意義は大きいものと考えられる。

今回我々は、国内で承認されていない用法用量である QD による臨床試験を行うにあたり、臨床試験の安全性を担保するために、初回治療から LPV/r を BID で服用患者において、HIV-RNA 量が 12 週以上感度未満を維持し、さらに LPV のトラフ濃度が $6.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す患者を QD 変更の対象とした。対象患者のトラフ濃度を $6.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定根拠は、海外臨床試験において、BID のトラフ濃度が $6.56 \pm 3.71 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、QD では $3.22 \pm 2.07 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした報告に基づき³⁾、DHHS のガイドラインが推奨する²⁾ LPV 目標トラフ濃度 $1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ を維持するためには、トラフ濃度が $6.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が必要であると仮定した。また、当院で LPV/r を BID で服用した患者 36 例の平均トラフ濃度が $6.85 \pm 4.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったことから、日本人におけるトラフ濃度は先の海外報告と同様であると考え、今回の臨床試験の設定根拠とした (図 1)。

LPV/r を BID から QD へ変更 4 週後の平均トラフ濃度は $2.28 \pm 1.72 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。トラフ濃度の平均値は今回の試験期間 24 週間を通じて $1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持したことから、対象患者のトラフ濃度を $6.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定したことは適切であったと考えられた。しかし、本臨床試験における QD の平均トラフ濃度は、海外報告³⁾ よりも低値であり、表 1 に示したように、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った。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、QD へ変更するための LPV トラフ濃度の設定に関しては、今後さらに検討が必要と考える。また目標トラフ濃度を複数回、下回った症

表 3 下痢回数の変化/日

患者	変更前 (BID)	変更後 (QD)
#1	5 回	3 回
#2	2-3 回	3-4 回
#3	無	2-3 回
#4	4-5 回	4-5 回
#5	無	無
#6	3 回	1-2 回
#7	無	無
#8	2-3 回	2-3 回

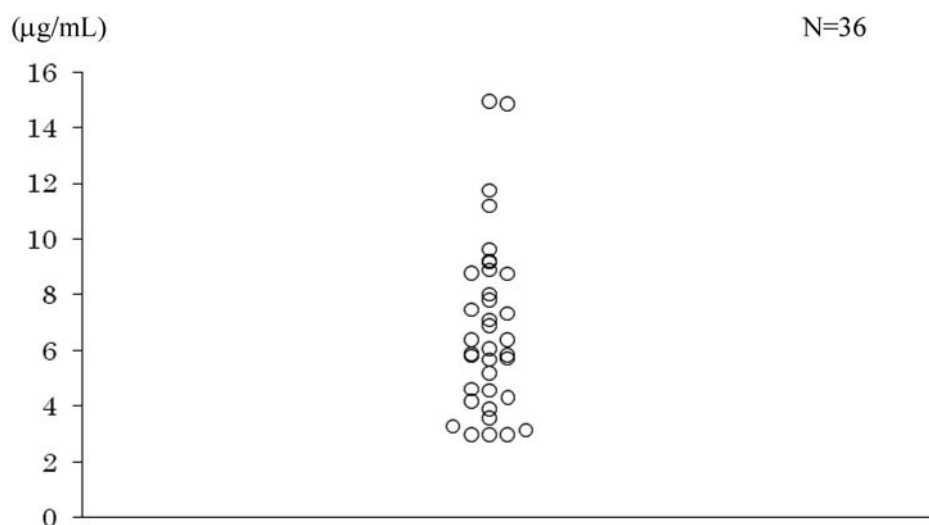


図 1 LPV BID trough plasma concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

例 #4, #7 に関しては、試験終了後も観察を継続しており、HIV-RNA 量の変動により、**BID** への変更も検討している。

試験期間に発現した有害事象はいずれも軽微であり、嘔気、胃部不快感などの消化器症状は服薬後数時間で発現し、時間経過とともに消失する例が多かった。これは、**QD** への変更で服用後の血中濃度が **BID** に比べ上昇したことによって発現した症状であると考えられた。また、これらの症状が時間経過と共に消失したことから、血中濃度の上昇による副作用は、時間経過とともに軽減できる症状であったと考えられた。予想された下痢の頻度が海外報告に比べ少なかったことから、今回の試験における **QD** の忍容性を確認することができた。本試験の対象となった患者は、すでに **LPV/r** を **BID** で服用した経験を有していたことが、下痢の頻度の少なかった要因の一つであると推測された。

本試験を実施した結果、**QD** は **BID** と同等のウイルス抑制効果を持ち、**CD4** 細胞数の維持が可能であることが確認され、試験期間中に脂質代謝パラメータの変動、重篤な有害事象が認められなかったことから、24 週間における安全性と有効性を確認することができた。日本では現在 **QD** の適応はないものの、今回の結果が日本における **QD** 投与の有用性確認の第一歩となったものとする。

文 献

- 1) Kaletra [patient information] Chicago, Illinois Abbott Laboratories. November, 2007. Available at : <http://www.rxabbott.com/pdf/kaletratabpi.pdf> June, 2008.
- 2) 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.
- 3) Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczek D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL, King MS, Podsadecki TJ, Hanna GJ, Brun SC : A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 153-160, 2006.
- 4) Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, Wheeler DA, Ruane P, Mildvan D, Yangco BG, Bertz R, Bernstein B, King MS, Sun E : Once-Daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients : A 48-week randomized clinical trial. *The Journal of Infectious Diseases* 189 : 265-272, 2004.
- 5) Stryker R, Brun S, King M, Marsh T, Murphy R, Hicks C, Eron JJ, Thommes J, Glesby M, Thompson M, White C, Benson C, Albrecht M, Kessler H, Real K, Japour A, Perrin L, Sun E : ABT-378/ritonavir in atinretroviral-naive HIV+Patients : Follow-up beyond two years and viral load suppression below 3 copies/mL. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK : October 22-26, 2000.
- 6) Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, McMillan F, King MS, Hanna GJ, Brun SC : Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV Clinical Trials* 9 : 1-10, 2008.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R, Kurowski M, Luber A, Merry C, Perno CF : Therapeutic drug monitoring in HIV infection : current status and future directions. *AIDS* 16 : 5-37, 2002.
- 10) Maggiolo F, Airoidi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C, Bombana E, Suter F : Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients. *HIV Clinical Trials* 8 : 282-292, 2007.
- 11) Schrader S, Chuck SK, Rahn LW, Parekh PS, Emrich KG : Significant improvements in self-reported gastrointestinal tolerability, quality of life, patient satisfaction, and adherence with lopinavir/ritonavir tablet formulation compared with soft gel capsules. *AIDS Research and Therapy* 17 : 5-21, 2008

Results of Switching Lopinavir/Ritonavir from Twice Daily to Once Daily Dosing

Munehiro YOSHINO¹⁾, Hiroki YAGURA¹⁾, Takeshi KUWAHARA²⁾, Hiroki BANDO³⁾,
Yoshihiko OGAWA³⁾, Keishiro YAJIMA³⁾, Tomohiro TANIGUCHI³⁾, Naruhito OTANI³⁾,
Shinjiro TOMINARI³⁾, Dai WATANABE³⁾, Yasuharu NISHIDA³⁾,
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 efficacy and safety of switching patients with lopinavir (LPV) trough concentrations of $6.00\mu\text{g/mL}$ or more on twice daily (bid) lopinavir/ritonavir (LPV/r) dosing to once daily.

Subjects and Methods : Eight patients at our hospital treated with LPV/r bid with LPV trough concentrations over $6.00\mu\text{g/mL}$ were enrolled in this study. Adverse events, trough concentrations, HIV-RNA loads, CD4 cell counts, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides were examined 4, 8, 12, 16, 20, and 24 weeks after switching to once daily dosing and compared to the levels during bid dosing.

Results : The LPV trough concentration of the eight enrolled patients before the switch was $10.99 \pm 2.75\mu\text{g/mL}$ (mean \pm SD, range 7.46–5.85). Although the mean LPV trough concentration declined to $2.28 \pm 1.72\mu\text{g/mL}$ (range 0.41–5.85) 4 weeks after the switch, the HIV-RNA load remained undetectable for all subjects throughout the 24-week study. No changes in CD4 cell counts, total cholesterol, HDL cholesterol, or triglycerides were observed. Gastrointestinal symptoms, such as constipation and nausea, emerged as new adverse events, but the increase in diarrhea was minimal.

Conclusions : Switching patients with relatively high LPV blood concentrations and a stable clinical course to once daily dosing was confirmed to be safe and effective for 24 weeks. We consider the results to be the first step in confirming the efficacy of once daily dosing in Japan.

Key words : HAART, lopinavir, ritonavir, pharmacokinetics, once daily