

## 抗 HIV 薬 zidovudine の体内動態に関する研究 II

—食事および probenecid の影響—

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

松本 文夫・今井 健郎・桜井 馨

高橋 孝行・森田 雅之

神奈川県衛生看護専門学校付属病院\*

(平成4年12月9日受付・平成4年12月24日受理)

Zidovudine (AZT) の体内動態におよぼす食事, probenecid の影響を HIV-1 抗体陽性者で検討したところ, 次の結果をえた。

1. AZT の消化管吸収は食事により大きく影響を受けるものの, 食事前1時間使用ではその影響はほぼ解消された。
2. Probenecid の併用は AZT 使用前と同時使用がもっとも効果的であった。
3. Probenecid の併用により, AZT, glucuronide conjugated AZT (GAZT) とも,  $C_{max}$ , AUC,  $T_{1/2}$  が増大し, 尿中回収率は GAZT において減少した。
4. Probenecid の併用による AZT 連続使用では AZT の血中濃度推移は蓄積傾向を示した。

以上の成績から AZT の使用にあたっては食事前1時間使用が妥当であり, probenecid を併用する場合には使用回数を減らしうる可能性が示唆された。

**Key words:** zidovudine, 体内動態, 食事の影響

我々はすでに zidovudine (AZT) の体内動態におよぼす probenecid の影響を検討し, probenecid の併用による AZT の HIV 増殖阻止効果向上の可能性を示唆する成績を得ている<sup>1)</sup>。

今回は AZT の吸収におよぼす食事の影響と probenecid 併用による効果, すなわち AZT 単独および probenecid 併用連続使用の体内動態について検討した。

### I. 材料および方法

#### 1) 使用薬剤

AZT は日本ウェルカム社製レトロビル®を, probenecid は萬有製薬社製プロベネミド®を使用した。

#### 2) 濃度測定

血漿中および尿中の AZT および AZT の 5'-O-グルクロン酸包合体 (GAZT) 濃度を Good らの方法<sup>2)</sup>を一部改変した原らの方法<sup>3)</sup>で, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

#### 3) 対象

本試験に同意の得られた腎機能正常な HIV-1 抗体陽性患者1名を対象に, 各種使用方法を繰り返し行った。

#### 4) 試験方法

AZT の使用量は1回200 mg とし, 空腹時, 食後15分の食直後, 食前1時間に経口使用した。また, AZT に probenecid 1,000 mg (AZT 服用1時間前500 mg および同時に500 mg) を併用使用する試験, さらに空腹時 AZT 単独あるいは probenecid 併用使用した試験については, ひきつづき4時間毎(食前1時間)に3回使用し, 連続使用による検討も行った。

採血は原則として使用直前, 使用後15, 30, 45分, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 および4時間後に肘静脈よりヘパリン下で行い, 血漿サンプルを得た。なお, 連続使用の2回目以降は使用直前, 使用後45分の2点のみ採血した。尿は使用後0~2, 2~4時間で蓄尿し, 尿量を測定後その一部を尿サンプルとした。

血漿および尿サンプルは採取後56°C 30分処理によ

\* 横浜市磯子区汐見台1-6

り HIV-1 を不活化した後、 $-70^{\circ}\text{C}$  で測定まで凍結保存した。

## II. 成績

### 1) AZT の体内動態におよぼす食事の影響

AZT を空腹時、食直後、食前1時間に服用した時の4時間後までの血漿 AZT 濃度推移を Fig. 1 に、血漿 GAZT 濃度推移を Fig. 2 に、薬動学的パラメータを Table 1 に示した。

血漿 AZT 濃度の  $C_{\max}$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) は空腹時服用 0.84、食直後服用 0.42、食前1時間服用 0.73 であり、 $T_{\max}$  (h) は空腹時服用 0.50、食直後服用 2.50、食前1時間服用 0.75 であった。0~4 時間までの AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) は空腹時服用 1.28、食直後服用 0.80、食前1時間服用 0.92 と食直後服用で食事の影

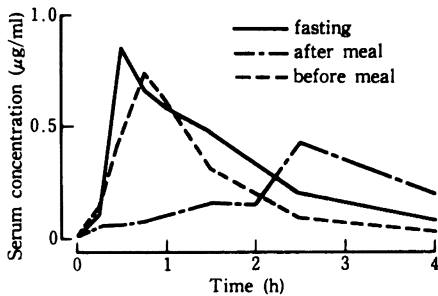


Fig. 1. Influence of a meal load on the serum concentration of zidovudine.

響が大きく、 $C_{\max}$  は空腹時服用の約 1/2 に低下し、 $T_{\max}$  は 5 倍に延長した。また、血漿 GAZT 濃度の推移についても同様の傾向であった。

服用後 4 時間までの尿中回収率は空腹時使用で AZT 12.9%、GAZT 70.4%、食直後使用で AZT 10.5%、GAZT 70.1%、食前1時間使用で AZT 10.0%、GAZT 89.3% であり、服用法による大きな差はみられなかった (Table 2)。

### 2) probenecid 併用による効果

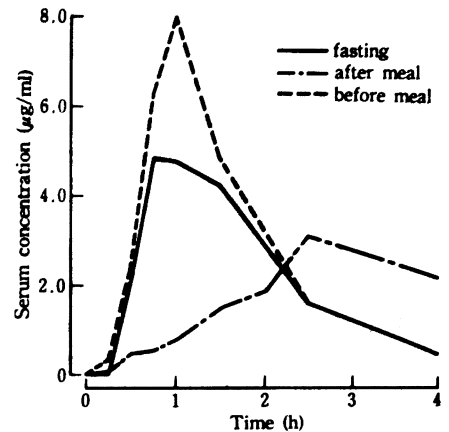


Fig. 2. Influence of a meal load on the serum concentration of glucuronide-conjugated zidovudine.

Table 1. Meal influence on the pharmacokinetics of zidovudine

|             | AZT        |            |             |           | GAZT       |            |             |           |
|-------------|------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|-----------|
|             | $T_{\max}$ | $C_{\max}$ | AUC (0-4 h) | $T_{1/2}$ | $T_{\max}$ | $C_{\max}$ | AUC (0-4 h) | $T_{1/2}$ |
| Fasting     | 0.50       | 0.84       | 1.28        | 0.95      | 0.75       | 4.83       | 9.04        | 0.75      |
| After meal  | 2.50       | 0.42       | 0.80        | 1.31      | 2.50       | 3.06       | 6.85        | 2.95      |
| Before meal | 0.75       | 0.73       | 0.92        | 0.69      | 1.00       | 7.97       | 11.11       | 0.71      |

AZT, zidovudine; GAZT, glucuronide-conjugated zidovudine.

Table 2. Meal influence on the urinary excretion of zidovudine

|             | AZT (UR%) |     |      | GAZT (UR%) |      |      |
|-------------|-----------|-----|------|------------|------|------|
|             | 0-2       | 2-4 | 0-4  | 0-2        | 2-4  | 0-4  |
| Fasting     | 10.5      | 2.4 | 12.9 | 50.0       | 20.4 | 70.4 |
| After meal  | 2.5       | 8.0 | 10.5 | 13.6       | 56.5 | 70.1 |
| Before meal | 7.6       | 2.4 | 10.0 | 52.5       | 36.8 | 89.3 |

UR: urinary recovery

AZT, zidovudine; GAZT, glucuronide-conjugated zidovudine.

空腹時または食前1時間にAZTとprobenecidを併用使用した時の4時間後までの血漿AZT濃度推移をFig. 3に、血漿GAZT濃度推移をFig. 4に、薬動学的パラメータをTable 3に示した。

Fig. 1のAZT単独服用時血漿AZT濃度と比較し、空腹時使用では $C_{max}$ が0.84から1.41に、AUC(0~4h)が1.28から2.93に、食前1時間使用では $C_{max}$ が0.73から1.03に、AUCが0.92から1.73にそれぞれ増大した。血漿GAZT濃度は空腹時使用では $C_{max}$ が4.83から5.92に、AUCが9.04から14.86にそれぞれ増加したものの、食前1時間使用ではAUCは11.11から17.61に増加したが、 $C_{max}$ は7.97から7.70に減少した。

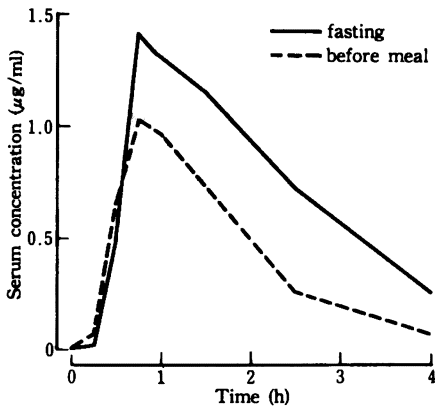


Fig. 3. Effect of probenecid on the serum concentration of zidovudine.

AZTの尿中回収率は空腹時使用では22.7%、食前1時間使用では14.4%とTable 2の単独服用時と比較し上昇し、GAZTの回収率は逆に減少した(Table 4)。

### 3) 連続使用時の体内動態

空腹時にAZT単独あるいはprobenecid併用使用した時の0~4時間の血漿AZT濃度を用い、one-compartment modelにあてはめてシミュレートし、さらに4回使用時の積み重ねを行ったグラフに、AZT濃度の実測値をプロットした結果はFig. 5のごとくで、probenecidを併用使用した場合、3回目以後において蓄積傾向が観察された。

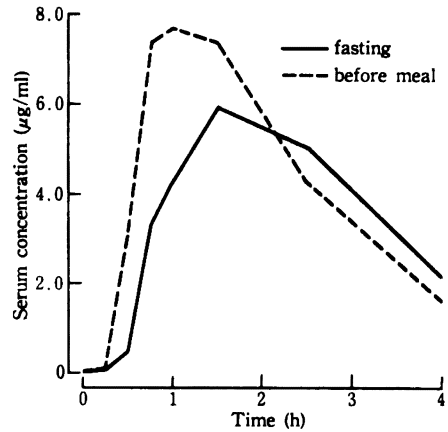


Fig. 4. Effect of probenecid on the serum concentration of glucuronide-conjugated zidovudine.

Table 3. Effect of probenecid on the pharmacokinetics of zidovudine

|             | AZT       |           |             |           | GAZT      |           |             |           |
|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|
|             | $T_{max}$ | $C_{max}$ | AUC (0-4 h) | $T_{1/2}$ | $T_{max}$ | $C_{max}$ | AUC (0-4 h) | $T_{1/2}$ |
| Fasting     | 0.75      | 1.41      | 2.93        | 1.12      | 1.50      | 5.92      | 14.86       | 1.24      |
| Before meal | 0.75      | 1.03      | 1.73        | 0.74      | 1.00      | 7.70      | 17.61       | 1.15      |

AZT, zidovudine; GAZT, glucuronide-conjugated zidovudine.

Table 4. Effect of probenecid on the urinary excretion of zidovudine

|             | AZT (UR%) |     |      | GAZT (UR%) |      |      |
|-------------|-----------|-----|------|------------|------|------|
|             | 0-2       | 2-4 | 0-4  | 0-2        | 2-4  | 0-4  |
| Fasting     | 15.3      | 7.4 | 22.7 | 23.0       | 26.1 | 49.1 |
| Before meal | 11.5      | 2.9 | 14.4 | 41.8       | 29.6 | 71.4 |

UR: urinary recovery

AZT, zidovudine; GAZT, glucuronide-conjugated zidovudine.

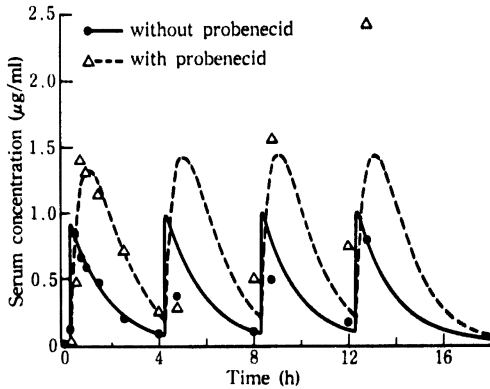


Fig. 5. Serum concentration of zidovudine, simulation curve and observed value.

### III. 考 察

AZT は HIV 感染症の延命薬として広く使用されているが<sup>4)</sup>、血液障害などの副作用の多発から使用方法、使用量に関する検討がなされている。

すでに我々は AZT の体内動態におよぼす probenecid の効果を検討し、 $T_{1/2}$  の延長、抗 HIV 作用の増強等について報告した<sup>1)</sup>が、今回はその一環として AZT の吸収におよぼす食事の影響と probenecid 併用による効果、AZT 単独および probenecid 併用連続使用時の体内動態の検討を行った。

AZT の体内動態におよぼす probenecid の併用効果については Kornhauser らによってすでに検討がなされ、cost effective であること、使用回数を減らし得ることによる副作用の軽減の可能性を指摘しているが、連続使用における probenecid 併用での AUC の増加率は 14~192% ときわめて変動が著しいと報告されている<sup>5)</sup>。今回の我々の検討では AZT の吸収におよぼす食事の影響が予想以上に大きく、空腹時に比較し食直後服用では血漿 AZT 濃度の  $C_{max}$ 、AUC の著しい低下 ( $0.84 \rightarrow 0.42 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.28 \rightarrow 0.80 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) とともに  $T_{max}$  の延長が認められ ( $0.5 \text{ h} \rightarrow 2.5 \text{ h}$ )、食事による AZT 吸収の遅延が示唆された。したがって、Kornhauser らの成績は、AZT の使用間隔を 8 時間毎と定め食事との関係を特に考慮しなかったためではないかと思われる。

食事の影響については、AZT 単独服用時の  $T_{max}$  が 1 時間程度であったこと<sup>1)</sup>を考慮し食前 1 時間に AZT を服用する実験系を組み立てたところ、空腹時服用に近似した体内動態が得られた。AZT 服用後少なくとも 1 時間以上食事を摂取しなければ空腹時服用

とほぼ同等の体内動態が得られることが示唆された。

Probenecid の効果についてはすでに報告したとおり AZT 服用と同時に併用あるいは AZT 服用 1 時間前に probenecid を投与する検討を行い、 $T_{1/2}$  の延長と抗 HIV 作用の増強を認めたものの  $C_{max}$  は低下し、明瞭な効果は確認できなかった<sup>1)</sup>。しかし、今回は probenecid を AZT 服用前だけでなく同時併用もあわせて行ったところ、空腹時併用使用では血漿 AZT 濃度の  $C_{max}$ 、AUC はそれぞれ  $1.41 \mu\text{g/ml}$ ,  $2.93 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であって、今回の検討項目のなかで最高値を示した。また食前 1 時間併用使用でも  $C_{max} 1.03 \mu\text{g/ml}$ , AUC  $1.73 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  の値が得られ、probenecid の効果は AZT 服用前・同時併用で顕著となることを確認しえた (Fig. 6)。

尿中 AZT 回収率は空腹時 AZT 単独服用では 12.9% であったが、probenecid 併用使用により 22.7% に増大し、食前 1 時間でも 10.0% から 14.4% と増大した。尿中 GAZT 回収率は AZT 単独服用時に比べ 20~30% の減少を示した。この成績は前回の報告<sup>2)</sup>と同等であって、その成績を再確認しえたものであり、生体内でアニオン化した GAZT に対する probenecid

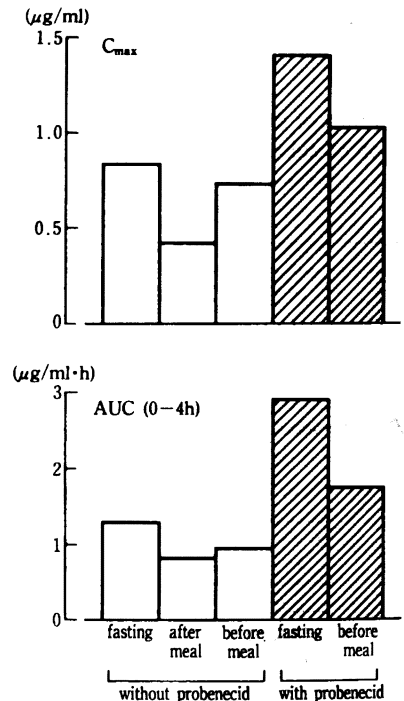


Fig. 6.  $C_{max}$  and AUC of serum zidovudine level.

の尿管分泌抑制を支持する結果と考えられる。

また、連続使用した場合の蓄積性をシミュレーションにより検討した結果では、probenecid 併用使用において3回目以後血漿中 AZT の蓄積傾向が示された。

以上の結果から、AZT の服用は食前1時間あるいは食後1~2時間服用が妥当であると考えられ、また、連続使用(4時間毎使用)で probenecid を併用する場合には3回目使用以降 AZT の蓄積傾向がみられるために、1日使用回数を2~3に減じうる可能性も示唆された。

#### 文 献

- 1) 上田 泰, 松本文夫, 今井健郎, 桜井 馨, 高橋孝行, 森田雅之, 斎藤 厚, 重野芳輝, 伊良部勇栄: 抗 HIV 薬 zidovudine の体内動態に関する研究—Probenecid 併用の影響—. *Chemotherapy* 39: 1046~

1051, 1991

- 2) Good S S, Reynolds D J, Miranda P D: Simultaneous quantification of zidovudine and its glucuronide in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatog.* 431: 123~133, 1988
- 3) 原 弘, 石田 孝, 河原 隆: 高速液体クロマトグラフィーによる血清, 尿中アジドチミジンおよびアジドチミジングルクロン酸包合体の測定. *医学と薬学* 24: 953~958, 1992
- 4) Fischl M A, Richman D D, Grieco M H, et. al.: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl J Med* 317: 185~191, 1987
- 5) Kornhauser D M, Petty B G, Hendrix C W, et. al.: Probenecid and zidovudine metabolism. *Lancet* August 29: 473~475, 1989

## Effect of probenecid and a meal load on the pharmacokinetics of zidovudine

Yasushi Ueda

Tokyo Jikei University School of Medicine

Fumio Matsumoto, Takeo Imai, Iwao Sakurai,

Takayuki Takahashi and Masayuki Morita

Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital, 1-6 Shiomidai,

Isogo-ku, Yokohama, Kanagawa 235, Japan

We investigated the effect of probenecid and the influence of a meal on the pharmacokinetics of zidovudine (AZT) in HIV-1 positive patients and obtained the following results.

1. The meal load had a large influence on the pharmacokinetics of zidovudine, but the effect was almost non-existent when the drug was administered 1 h before the meal.
2. Probenecid administered not only 'before' but also 'with' AZT was the most effective.
3. The maximum concentration, area under the curve and T-half of AZT and AZT's metabolite, glucuronide-conjugated AZT (GAZT) increased with the co-administration of probenecid, but the urinary excretion of GAZT was decreased.
4. Repeated dosing of AZT with probenecid co-administration seemed to cause an increase in the serum AZT level.

The above results suggest that AZT administered 1 h before a meal would be appropriate and probenecid co-administration would reduce the dosage of AZT.