

7. 有害事象

本研究中に発生した重篤な有害事象は分担研究者に報告する。

報告先：〒 540-0006

大阪市中央区法円坂 2-1-14

国立大阪病院 薬剤部

桑原健

TEL 06-6942-1331 内 7334

FAX 06-6946-3536

(参考)

C D C分類 (1993)

CD4 陽性 リンパ球数	臨床所見カテゴリー		
	A 無症候 急性期 PGL	B 症候性で (A) 又は (C) 以外	C AIDS 指標 疾患を有する 状態
$\geq 500/\text{mm}^3$	A - 1	B - 1	C - 1
200-499/ mm^3	A - 2	B - 2	C - 2
$< 200/\text{mm}^3$	A - 3	B - 3	C - 3

Karnofsky's Performance status

- 100% 正常 異常なし。
- 90% 疾患の軽い症状または兆候はあるが正常の生活を維持できる。
- 80% 努力をして正常の生活を維持している。
- 70% 正常の生活や活動的な労働はできないが、自分の事はできる。
- 60% 時々、介助を必要とするが、大体は自分でできる。
- 50% かなりの介助と頻繁な医療が必要。
- 40% 動けない。特別な医療看護と介助を必要とする。
- 30% 重症 入院を勧めるが死亡の危険性なし。
- 20% 重症 入院が必要。積極的医療、看護を必要とする。
- 10% 瀕死
- 0% 死亡

(別表)

併用禁止薬一覧

鎮痛剤	アンピロキシカム(フルカム)
抗不整脈薬	硫酸キニジン、塩酸フレカイト(タンホコール)、塩酸アミオダロン(アンカロン)、 塩酸プロパフェノンプロロン
降圧剤	塩酸ベプリジル(ベプリコール)
抗結核薬	リファンピシン、リファブチン
血管収縮薬	メシル酸エルゴタミン(ジヒテルゴット)、酒石酸エルゴタミン(カフェルゴット)
抗ヒスタミン薬	テルフェナジン(トリルタン)、アステミザール(ヒスマナール)
精神神経系用薬	ジアセパム(セルシン、ホリゾン)、クロラゼパ酸二カリウム(メントン)、アルプラザラム(コンスタン) エスタゾラム(ユーロジン)、フルラゼパム(タルメート、インスミン)、ミダゾラム(トルミカム) トリアゾラム(ハルシオン)、ピモジド(オーラップ)
抗うつ剤	イミプラミン(トフラニール)、アミトリプチン(トリプタノール)
抗てんかん剤	フェニバルビタール(フェノバル)、フェニトイン(アレビアチン)、カルバマゼピン(テグレート)
抗真菌剤	フルコナゾール(ジフルカン)、イトラコナゾール(イトリゾール)
抗生物質	クラリスロマイシン(クラリス)、
その他	ワーファリンカリウム(ワーファリン)、クエン酸シルデナフィル(バイグラ)、テオフィリン(テオドール) エチニルエストラジオール、セントジョーンズワート含有健康食品、100%グレープフルーツジュース

患者さんへ

「抗HIV薬の血中濃度測定に関する臨床研究」についての説明文書

1. はじめに

この研究は厚生省エイズ対策推進事業の厚生科学研究の一環として行われます。

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意志です。研究の目的、方法などを十分に理解した上で参加してもよいと思われた場合には、本研究参加同意書に署名をお願いします。

2. 研究の目的

プロテアーゼ阻害剤は HIV 感染症に対する治療薬として近年広く使われ、めざましい予後の改善をもたらした薬剤です。最近、よりよい治療効果を目指して、プロテアーゼ阻害剤 2 剤を用いた、いわゆるダブルプロテアーゼ阻害剤や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の新しい治療の試みが行われるようになってきました。この治療法の臨床成績や薬の体内での動きは主に海外から報告されたもので、日本人でのデータが少ないことが問題になっています。

今回、私たちはこれら抗 HIV 薬の薬物動態がどのようなものかについて調査することにいたしました。これから、これらの薬と試験の内容について担当の医師から説明があります。説明をよくお聞きになった上で、この試験に参加するかどうかをあなたの自由な意志で決めて下さい。もし、同意が得られれば、検査をさせていただき、みなさんの病気の治療に役立てていきたいと考えています。また、今回の結果からあなたの体の中で、薬がどのように吸収されているかについて、詳しい情報が得られます。あなたの今後の治療にも、この結果を役立てていきたいと考えています。

3. 研究の方法

医師の指示通りに定期的に抗 HIV 薬を服用していただきます。採血量は対象 1 薬剤あたり 1 回 3ml です。採血する時間は、服薬直前、1、2、4、6、12 時間後の合計 6 回を予定していますが、12 間後の採血は行わないこともあります。(但し、ストックリンの場合は服薬直前、1、4、6、12、24 時間後の合計 6 回を予定していますが、4、6、24 時間後の採血は行わないこともあります)。あなたの全身状態を知るために臨床検査の採血を、お薬を服薬する前の血中濃度の採血と同時に 1 度行います。また、服薬時間や食事の内容等、記録についてご協力をお願いいたします。

4. 研究の危険性

この研究では抗 HIV 薬の服薬が良好な状態で採血を行い、抗 HIV 薬の血中濃度を測定します。特に採血により危険性が増大することはありません。もし、何かご質問があれば、担当医師：

あるいは担当薬剤師： _____ にご相談ください。

5. 人権の保護

この研究の参加をお断りになった場合にも、治療上の不利益を被ることは一切ありません。さらに、いったん参加を決めて採血を開始しても、その後どのような理由であれ、ご本人の意思で中止することもできます。あなたのプライバシーを守ることに十分注意を払います。この研究の結果の一部が医学論文などに公表されることがありますが、氏名、住所などの個人情報を公表することはありません。

6. 費用負担

本研究班では薬物血中濃度測定にかかる費用について負担いたします。その他、入院費用及び薬と一般的な検査についてはご本人の負担となります。

同意書

1-1

平成 年 月 日

(所属長) _____ 殿

私は「抗HIV薬の血中濃度測定に関する臨床研究」の、以下の内容について説明を受け、説明文書を受領し、了承いたしましたので、この研究に参加することに同意いたします。

- 1. 試験の目的および方法
- 2. 予測される危険性
- 3. この試験に参加しないことで私が不利益を被ることはなく、参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回することができること
- 4. プライバシーの保護及び研究結果の公表
- 5. 薬物血中濃度測定については研究班の負担となり、その他入院費用及び薬と一般的な検査については私の負担とすること

本人署名 _____

上記研究につき、私が内容説明を行い、参加に同意されたことを確認します。

同意取得日：平成 年 月 日 同意取得医師

_____ 科 _____ 印

説明日：平成 年 月 日 説明補助者

_____ (部) 科 _____ 印

患者ケースカード

施設名： _____

識別コード： _____

1. 患者背景

患者名(仁シル) 姓： _____ 名： _____ 年齢 _____ 歳 性別 男・女

身長： _____ cm 体重： _____ kg 体温： _____ °C (国籍： _____)

感染経路：血液製剤・性感染・その他

CDC分類： A・B・C・P - 1・2・3 P.S.(カル/フスキ-)： _____ %

既往歴： _____

合併症： _____

現病歴病名： _____

自覚症状： _____ 身体所見： _____

2. 薬剤使用状況

薬剤名	剤型	経路	1回量(単位)×回/日	投与開始日	投与終了日
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日~	年 月 日
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日~	年 月 日
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日~	年 月 日
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日~	年 月 日
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日~	年 月 日
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日~	年 月 日
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日~	年 月 日

(継続の場合は終了日の記入不要)

3. 薬剤服薬状況の確認 (□にチェック)

 採血前1週間間に飲み忘れはなかった 採血前1週間間に飲み忘れが1回あった(いつ： _____) 採血前1週間間に飲み忘れが2回以上あった(いつ： _____)

4. 投与薬剤情報 (患者記入シートから転記)

①採血前日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 投与時間 _____ 投与前の食事の内容・量 _____ 食事終了時間 _____

AM/PM _____ : _____ AM/PM _____ : _____
 (Kcal, 蛋白質: _____ g, 糖質: _____ g, 脂質: _____ g)

②採血当日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 投与時間 _____ 投与前の食事の内容・量 _____ 食事終了時間 _____

AM/PM _____ : _____ AM/PM _____ : _____
 (Kcal, 蛋白質: _____ g, 糖質: _____ g, 脂質: _____ g)

(注: 投薬後2時間は禁食とする)

5. 採血情報

①服薬前採血時間	AM/PM _____ :	(EFV)	①服薬前採血時間	AM/PM _____ :
②服薬1時間後	AM/PM _____ :		②服薬1時間後	AM/PM _____ :
③服薬2時間後	AM/PM _____ :		③服薬4時間後	AM/PM _____ : _____)
④服薬4時間後	AM/PM _____ :		④服薬6時間後	AM/PM _____ : _____)
⑤服薬6時間後	AM/PM _____ :		⑤服薬12時間後	AM/PM _____ :
⑥服薬12時間後	AM/PM _____ : _____)		⑥服薬24時間後	AM/PM _____ : _____)

6. 採血時に発現していた副作用 あり なし

・副作用: _____

発現日	程度	転帰	転帰日
_____年 _____月 _____日	_____	_____	_____年 _____月 _____日

・副作用: _____

発現日	程度	転帰	転帰日
_____年 _____月 _____日	_____	_____	_____年 _____月 _____日

7. 臨床検査値（測定日：平成 年 月 日） <検査結果の添付可>

RBC	$\times 10^4/\text{mm}^3$	Alb	g/dl
Hb	g/dl	T-Bil	mg/dl
Ht	%	D-Bil	mg/dl
WBC	/mm ³	AST	IU/l
Neut	%	ALT	IU/l
Lymp	%	Al-P	()
Mono	%	LDH	()
Eos	%	T-Cho	mg/dl
Baso	%	TG	mg/dl
PLT	$\times 10^4/\text{mm}^3$	BUN	mg/dl
血糖	mg/dl	Cr	mg/dl
CRP	mg/dl	Na	mEq/l
		K	mEq/l
		Cl	mEq/l
CD4 数	/mm ³	尿糖	- ± + ++ +++
CD8 数	/mm ³	尿蛋白	- ± + ++ +++
CD4/8 比		潜血	- ± + ++ +++
HIV-RNA 比 [°] -数	/ml		

8. 抗HIV薬血中濃度測定結果（事務局にて記入）

薬剤名	()	()	()
投与前			
投与1時間後			
投与2時間後			
投与4時間後			
投与6時間後			
投与12時間後			
投与24時間後			
	(単位：)	(単位：)	(単位：)

患者さん用記入シート

1. お名前（イナル）姓： _____ 名： _____

2. 飲まれているお薬の服薬状況についてお書き下さい

- 採血前1週間の間に飲み忘れはなかった
- 採血前1週間の間に飲み忘れが1回あった（いつ： _____ ）
- 採血前1週間の間に飲み忘れが2回以上あった（いつ： _____ ）

3. 服用薬剤について

①採血日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

②採血前日の服薬について

一回目の服薬時間	服薬前の食事の内容・量	食事が終了した時間
AM/PM _____ :	_____	AM/PM _____ :

二回目の服薬時間	服薬前の食事の内容・量	食事が終了した時間
AM/PM _____ :	_____	AM/PM _____ :

③採血当日の服薬について

一回目の服薬時間	服薬前の食事の内容・量	食事が終了した時間
AM/PM _____ :	_____	AM/PM _____ :

（注：服薬後2時間は食事をとらないで下さい）

4. 採血時間について

- ①服薬前採血時間 AM/PM _____ :
- ②服薬1時間後 AM/PM _____ :
- ③服薬2時間後 AM/PM _____ :
- ④服薬4時間後 AM/PM _____ :
- ⑤服薬6時間後 AM/PM _____ :
- ⑥服薬12時間後 AM/PM _____ :

(EFV)

- ①服薬前採血時間 AM/PM _____ :
- ②服薬1時間後 AM/PM _____ :
- ③服薬4時間後 AM/PM _____)
- ④服薬6時間後 AM/PM _____)
- ⑤服薬12時間後 AM/PM _____ :
- ⑥服薬24時間後 AM/PM _____)

(別添2) 抗HIV薬血中濃度測定について (案)

1. 目的

HIV 感染症患者に対する抗 HIV 薬の薬物血中濃度を測定し、広範囲なデータを収集することにより、抗 HIV 薬の薬物動態について検討する。

2. 対象

日本の医療機関において抗 HIV 薬の投薬を受けた患者

3. 除外対象

抗 HIV 薬投与開始後、2 週間に満たない患者

4. 参考採血ポイント (今後のデータをもとに変更される可能性があるため参考値とした)

- ・原則として服用前トラフと服用4時間後ピークの2点を採取する薬剤
APV、LPV、NFV、RTV、SQV、EFV
RTV+他剤 (APV、IDV、LPV、NFV、RTV、SQV、EFV、NVP)
- ・原則として服用前トラフと服用2時間後ピークの2点を採取する薬剤
NVP
- ・原則として服用前トラフと服用1時間後ピークの2点を採取する薬剤
IDV
- ・原則として服用前トラフと服用12時間後の2点を採取する薬剤
EFV

採血スケジュール例

20:00	21:00		9:00	9:00	9:30	13:30
夕食	服薬		採血	朝食	服薬	採血
○	↓		☆	○	↓	☆

5. 記録

別紙様式に必要事項を記録

6. 採血方法

緑色の採血管に静脈血を採取し遠心分離 (10分、3000 rpm) を行う。

添付のヌンクチューブ (小) に移し、さらにポリスピッツに入れる。

検体は凍結保存 (-20℃)。

7. 検体回収方法

採血後BML各支店に連絡。(連絡先: 別紙一覧参照)

8. 報告等

別紙様式を国立大阪病院に郵送

9. 患者への説明

血中濃度を測定した結果等、個人のプライバシーには十分注意を払う。また、データの一部が医学論文などに公表されることがあるが、氏名、住所等の個人情報が公表されることのない旨患者に伝え、口頭で了承の得られなかった場合は、別紙様式にその旨記載すること。また、同意の取得についてはカルテに記載すること。

10. 結果の連絡方法

BMLから主治医宛に結果が郵送される。

11. その他

- ・各抗HIV薬は、以下の数値を越えた場合レンジオーバーとなり、次回再検査となる。
- ・測定結果が判明するまで、約1ヶ月を要する場合がある。
- ・報告された内容について後日、分担研究者からデータの照会をする場合がある。

患者ケースカード

施設名： _____

主治医名： _____

1. 患者背景

患者名(仁シカ) 姓： _____ 名： _____ 年齢 _____ 歳 性別 男・女 国籍 _____

疾患名： _____

2. 薬剤使用状況 (投与中の薬剤をすべてご記入ください)

薬剤名	剤型	経路	1回量(単位)×回/日	投与開始日
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日～
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日～
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日～
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日～
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日～
_____	_____	_____	()× 回/日	年 月 日～

3. 採血時情報

①採血前日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

投与時間 _____ 投与前の食事の内容(量) _____ 食事終了時間 _____

AM/PM : _____ AM/PM : _____

②採血当日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

・投与前採血時間 AM/PM _____ :

投与前の食事の内容(量) _____ 食事終了時間 _____ 投与時間 _____

AM/PM _____ : _____ AM/PM _____ :

(注：投薬後2時間は禁食とする)

・投与後採血時間 AM/PM _____ :

4. 臨床検査値 (採血時に最も近いデータをご記入ください)

AST	IU/l	CD4 数	/mm ³
ALT	IU/l	HIV-RNA 北 ^o -数	/ml

5. 測定理由 効果の確認 効果不十分 副作用
 相互作用 その他 (_____)

6. 研究への使用 可 不可

(別添3)

研究結果

国立大阪病院 薬剤部 栗原健

1. メシル酸ネルフィナビル

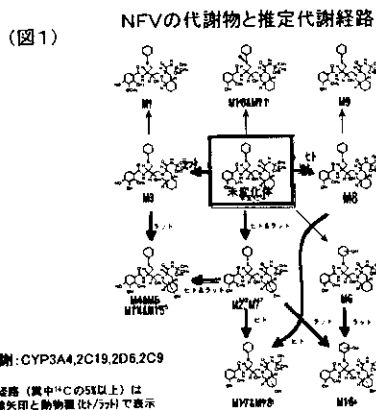
① NFV の薬物動態

NFV 投与後に検出される血漿中 NFV 主要代謝物は、t-ブチル基の水酸化物 (M8) であり、抗ウイルス活性 (in vitro) は未変化体と同程度であったとされている。NFV は肝代謝酵素 P-450 で代謝され、その代謝活性は CYP3A4 で最も高く、次いで 2C19、2D6 及び 2C9 の順と考えられている (図1)。国内第 I 相臨床試験では、24 例中 7 例 (29.2%) に主代謝物の M8 が検出されない被験者が見られた。

NFV 未変化体から M8 代謝物への代謝酵素は 2C19 であり、これらの被験者は 2C19 を遺伝的に欠損している PM (poor metabolizer) であったと考えられる。日本人の PM は約 20% とされており、欧米人の 2 ~ 4% に比べ高い¹⁾。P-450 分子種による遺伝的多形性を表1に示す。

②測定結果

表2に当院での結果と米国での結果²⁾、日本における第 I 相臨床試験結果³⁾を示す。当院で得られたトラフ・ピークの各血中濃度が、米国での結果に比べ共に高い傾向を認めたことは、日本人の PM 比率が高かったことに要因があると推測される。つまり、CYP2C19 が遺伝的に欠損している患者は、NFV 未変化体の血中濃度が高く推移し、結果的に平均値を押し上げたものと考えられる。図2はM-8代謝比と薬物血中濃度の関係についてプロットしたものである。M-8代謝比の低い患者の血中濃度は高い傾向にあることが伺えた。表3は当院で測定した患者群を PM 群、代謝比 40%未満の群、代謝比 40%以上の3群に分類し血中濃度を比較したものであるが、この表に示したよ



(表1)

CYP分子種	遺伝的多形性
3A4	なし
2C19	PM日本人20%、PM欧米人2~4%
2D6	PM日本人0.5%、PM欧米人5~10%
2C9	PM日本人20%、PM欧米人2~4%

(表2)

NFV血中濃度 代謝: CYP3A4, 2C19, 2D6, 2C9

投与量	用法	投与後4時間		トラフ値	
		n	平均値±S.D.	n	平均値±S.D.
750mg	TID	10	4340±1574	9	1999±912
1250mg	BID	24	4543±2211	24	2122±1340
米国542試験					
750mg	TID	10	2400(概算)	10	900(C ₂)
1250mg	BID	11	3800(概算)	11	700(C ₁₂)
国内第I相試験(投与6日後データ、健康成人男性)					
750mg	TID			6	2940±2044 (番号12例隠蔽)

うに、CYP2C19のEM (extensive metabolizer) 患者群のピーク値は、米国試験の結果により近い結果が得られた。

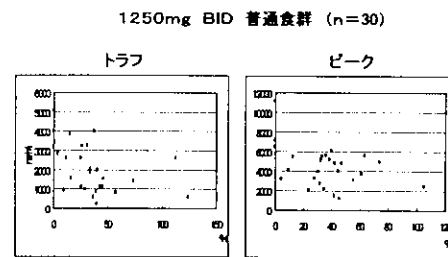
PM 群は血中濃度が高く推移することから臨床効果は高いと考えられるが、NFVの臨床効果には血中濃度だけではなく、患者のウイルス量、アドヒアランスや食事の影響等が複雑に関与しており、現在のところ血中濃度と臨床効果、また副作用発現率についても明確な相関は得られておらず今後の検討課題と思われる。

しかし、血中濃度が低い患者群では早期に治療効果の消失する例が見られていることから、モニタリングを行い、十分な血中濃度が得られない場合は増量を検討するなどの措置を講ずる必要があると思われる。NFVのin vitroで得られているHIVに対するEC₅₀値は7-196nMである。生体内では薬剤のタンパク結合などの影響もあり、トラフ値がこの数値をクリアしているだけでは十分とは言い難いと考えられ、少なくともNFV未変化体の値は、米国542試験のトラフ値を上回る濃度を保ちたい(表2)。

③食事がNFVの血中濃度に及ぼす影響⁹⁾

日本で実施された第I相臨床試験によると、NFVは空腹時に投与すると、食後投与に比べAUC及びC_{max}は各々50%、40%程度減少することが確認されている⁹⁾。空腹時の服薬を避けることは理解できるものの、実際服薬を行う患者からは、どの程度の食事をとる必要があるのかと言った質問を受けることが多い。

(図2) M-8代謝比と薬物血中濃度の関係



(表3) M 8代謝比とNFV未変化体の関係
(1250mg bid n=30)

代謝比	投与後4時間値		トラフ値	
	n	平均値±S. D.	n	平均値±S. D.
PM	6	8876±1770	6	3769±1244
<40	13	4156±1409	15	2156±1180
40≤	11	3596±1436	9	1264±735

(表4)

NFVの吸収に対する食事の影響

	脂肪(g)	脂肪(Kcal)	総熱量(Kcal)	AUC比(食後/空腹)
日本	17	153	514	3.5±1.7
英国	35	313	759	3.4±2.8

(Phase I)

日本データにおける食事の内容(メランダー食)

野菜サラダ: 小皿、オレンジジュース: 200ml、半熟卵: 1個、ロ-パン: 2個、マーガリン5g、オレンジマ-レード: 15g、
D-スナ: 20g

この試験における食事の内容は、表4のとおりである。本データと英国で実施された同様の試験データを比較して示す⁹⁾。この結果を見ると、英国での試験では脂肪分で約2倍、カロリーで約1.5倍の食事をとっているにもかかわらず、空腹時と比較したAUC等の増加率に差がなかったことから、NFVは食事を多くとればとるほど吸収の良くなる薬剤ではないと言える。当院の入院患者で実施した入院食による血中濃度測定結果でも、表5に示すとおり第I相臨床試験とほぼ同等の結果が得られている。

当院に通院する患者の中で、朝食に特定の食事をとった患者9名の結果を報告する。特定食の内容はカレーパン1個とコーヒー牛乳200mlで、総カロリー288.0Kcal、蛋白質7.3g、脂質11.1g、炭水化物38.2gであった。表6にその結果を示す。特定食においても、表7に示した結果とほぼ同等の良好な吸収を得た。

一方、朝食を牛乳だけで済ませた場合のNFVの吸収についても検討した(表7)。当院に通院する患者5名を対象に、通常の朝食をとった後の血中濃度と、牛乳のみで服薬した結果とを比較したところ、血中濃度の立ち上がり量の平均値は有意に減少した。これらの結果を総合すると、NFVを服用する際は、特に高カロリー食の摂取は必要ないものの、少なくともパンなど何らかの固形物を牛乳と共に摂取する必要があると考えられた。

(表5)

病院食群と国内第1相試験との比較 (NFV未変化体)

	病院食 1250mg:QID	国内Phase I 750mg:TID
C24hr (ng/ml)	1441±152	2940±2044
C4hr (ng/ml)	4366±649	—
C6hr (ng/ml)	—	3640±2358

—:測定せず, Mean±S.D., (n=6)

未変化体の立ち上がり:2925±1516(ng/ml)

病院食栄養価(1ヶ月)平均:730.3Kcal P:27.8g F:20.8g C:104.5g
(7ヶ月)平均:556.5Kcal P:15.9g F:23.2g C:71.1g

平均服薬期間 約10ヶ月(1999.11現在 n=5) VL<50を継続

(表6)

普通食群と特定食群との比較 (NFV未変化体)

	普通食(n=17)	特定食(n=9)
TROUGH(ng/ml)	1960±1382	1926±1188
PEAK (ng/ml)	4330±2187	4649±2010
立ち上がり(ng/ml)	2371±1477	2723±1104

Mean±S.D.

☆特定食栄養価(カレーパン1個、コーヒー牛乳200ml)

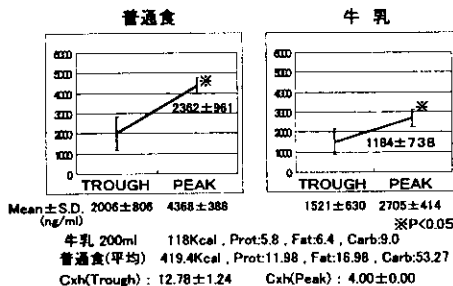
288Kcal 蛋白質7.26g 脂質11.06g 炭水化物38.15g

☆病院食栄養価(朝食)

556.5Kcal 蛋白質15.9g 脂質23.2g 炭水化物71.1g

(表7)

普通食・牛乳 吸収の比較 (n=5)



2. リトナビル、サキナビル併用療法の薬物動態について

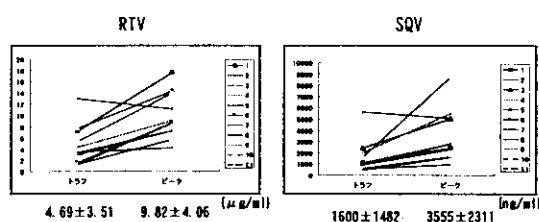
①国立大阪病院での結果

RTV/SQV (400mg/400mg) 1日2回投与時の血中濃度の推移について、当院患者11例を対象に薬物血中濃度の測定を行い検討を行った。RTVトラフ値の平均値±S.D.は4.69±3.51(μg/ml)であった。ピーク値の平均値±S.D.は9.82±4.06(μg/ml)であった。一方、SQVトラフ値の平均値±S.D.は1600±1482(ng/ml)であった。ピーク値の平均値±S.D.は

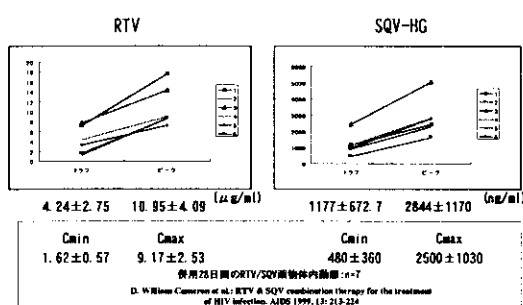
3555 ± 2311 (ng/ml)であった(表8)。11例に使用したSQVの内訳はハードカプセルを使用した症例が6例、ソフトカプセルを使用した患者が5例であった。SQVの剤型別に血中濃度を分析すると、ハードカプセルを使用した群のRTVトラフ値の平均値±S.D.は4.24 ± 2.75 (μg/ml)であった。ピーク値の平均値±S.D.は10.95 ± 4.09 (μg/ml)であった。一方、SQVトラフ値の平均値±S.D.は1177 ± 672.7 (ng/ml)であった。ピーク値の平均値±S.D.は2844 ± 1170 (ng/ml)であった(表9)。海外での報告ではRTVトラフ値の平均値±S.D.は1.62 ± 0.57 (μg/ml)であった。ピーク値の平均値±S.D.は9.17 ± 2.53 (μg/ml)であった。一方、SQVトラフ値の平均値±S.D.は480 ± 360 (ng/ml)であった。ピーク値の平均値±S.D.は2500 ± 1030 (ng/ml)であった。当院でのデータと比較するとピーク値に差はないものの、当院のトラフ値の方がRTV, SQV共に高い傾向が伺われた。海外データに比べ当院で調査した日本人のトラフ値が高かったことから、外国人は日本人に比べ、P450の代謝が亢進している可能性が考えられた。

ソフトカプセルを使用した群のRTVトラフ値の平均値±S.D.は5.22 ± 4.58 (μg/ml)であった。ピーク値の平均値±S.D.は8.47 ± 4.01 (μg/ml)であった。一方、SQVトラフ値の平均値±S.D.は2109 ± 2081 (ng/ml)であった。ピーク値の平均値±S.D.は4408 ± 3158 (ng/ml)であった(表10)。海外での報告ではRTVのデータはなく、SQVのみの報告であるが、トラフ値の平均値は840 (ng/ml)であった。ピ

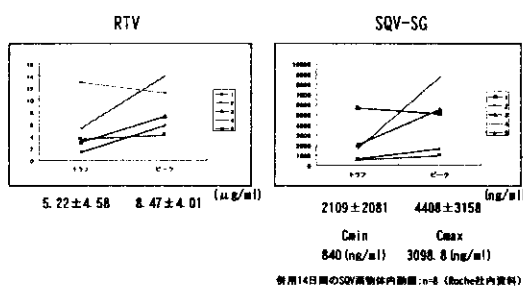
(表8) RTV/SQV(400/400)投与時の血中濃度の推移 (n=11)



(表9) RTV/SQV-HG(400/400)投与時の血中濃度の推移 (n=6)



(表10) RTV/SQV-SG(400/400)投与時の血中濃度の推移 (n=5)



ーク値の平均値は 3098.8 (ng/ml) であり、当院のトラフ、ピーク値共に高い数値を示した。

表 1 1 に RTV/SQV 併用療法のまとめを示した。SQV の剤型別の比較を行った結果、トラフ、ピーク値共に SQV-SGC に高い傾向を認めた。現在のデータからは SGC は HGC に比べトラフ、ピーク共に約 2 倍の上昇を見たが、症例数が少ないため、今後の症例の蓄積を待って評価を行うこととする。

(表 11)

RTV/SQV(400/400)投与時の血中濃度の推移
SQV-HG/SG比較 (Mean±S.D.)

	RTV トラフ	RTV ピーク	SQV トラフ	SQV ピーク
SQV-HG _{トラフ}	4.24±2.75	10.95±4.09	1177±672.7	2844±1170
SQV-SG _{トラフ}	5.22±4.58	8.47±4.01	2109±2081	4408±3158
計 _(n=11)	4.69±3.51 (μg/ml)	9.82±4.06 (μg/ml)	1600±1482 (ng/ml)	3555±2311 (ng/ml)

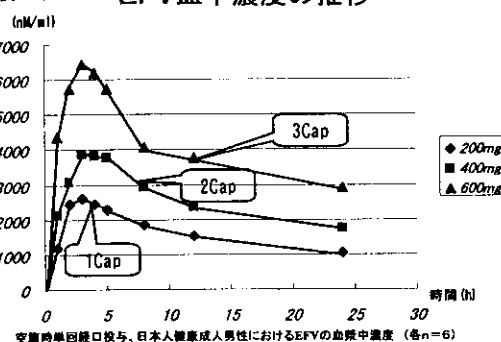
3. エファビレンツの薬物動態と副作用

① EFV の薬物動態

EFV は P-450 により代謝を受ける。CYP3A4 を誘導し、CYP2C9・2C19・3A4 を阻害することが知られている。つまり、本剤を PI 等 P-450 によって代謝される薬剤と併用した場合、薬剤によっては組み合わせた相手の薬剤の血中濃度を低下させたり、反対に上昇させる可能性がある。国内で行われた健常成人男子に本剤を単回投与した結果は表 1 2 のとおりである。600mg 単回経口投与における AUC は 317.0 ± 69.8 μM・h、Cmax は 6.8 ± 2.3 μM であった。また、血漿中濃度は投与後 2.5 ~ 3.5 時間にピークに達し、半減期は 56.4 ~ 58.3 時間であった。

(表 12)

EFV血中濃度の推移



空腹時単回経口投与、日本人健康成人男性におけるEFVの血漿中濃度 (各n=6)

② 国立大阪病院での結果⁷⁾

平成 11 年 10 月から平成 12 年 8 月までに当院で EFV を投薬された患者 31 名を対象に調査を行った。原則として服薬 12 時間後に採血し、その時点での副作用を観察した。精神神経系の副作用を認めた 8 例の EFV 血中濃度の平均は 13167 nM、副作用を認めなかった患者 23 例の血中濃度の平均値は 6943 nM と、両群間に有意な差を認めた。精神神経系の副作用の主な症状はめまい・ふらつきであった。

(表 13) 精神神経系の副作用と薬物血中濃度との関係

対象:平成11年10月~平成12年8月
当院でEFVを投薬された患者31名
方法:原則として服薬12時間後に採血し、副作用を観察

	n	Mean ± S.D. (nM)
症状あり	8	13,167 ± 4,428
症状なし	23	6,943 ± 2,336
(P < 0.01)		

参考文献)

- 1) 大橋京一,藤村昭夫編. 疾患から見た臨床薬理学. 東京: 薬業時報社; 1999. P23-39
- 2) M.Johnson, et al. : Abstract I-216.38th ICAAC,1998
- 3) 木村哲 他: 臨床医薬 1998,14 (11):2005
- 4) 榎原健, 他. 東京: 第13回日本エイズ学会総会; 12月. 1999. 抄録番号 195.
- 5) 木村哲 他: 臨床医薬 1998,14 (11):1989
- 6) BD Quart, et al. : Abstract LB3.2nd CROI,1995
- 7) 榎原健. 京都: 第10回日本病院薬学会; 10月. 2000. 抄録番号 O-15.

6

HIV/AIDS患者における疾患特異的な健康関連QoL評価尺度である the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS (MQoL-HIV)日本語版の信頼性と妥当性に関する研究

分担研究者：西村浩一 (京都大学大学院医学研究科呼吸器病態学講師)

研究協力者：渡辺 恵、石原美和 (国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター)

研究要旨

HIV感染者およびAIDS患者における疾患特異的な健康関連QoL評価尺度として、the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS(MQoL-HIV)の日本語版を作成し、378名のHIV/AIDS患者を対象として、横断的検討を実施した。本研究は、わが国ではじめて行われたHIV/AIDS患者における健康関連QoLに関する検討である。MQoL-HIV日本語版において、信頼性と妥当性について、科学的評価に耐え得る検証が行われた。スコアの分布は、概ね正規分布を示し、ceiling effectやfloor effectは認められなかった。10の領域の中で8つの領域において、クロンバッハ α 係数は0.7以上を示したが、“身体的機能”の領域および“性的機能”の領域ではクロンバッハ α 係数は低値を示し、信頼性に問題を残した。MQoL-HIVのスコアを決定する要因の中では、精神心理学的因子がもっとも大きく貢献することが明らかとされた。

A. 研究目的

健康の指標、特に慢性疾患に対象とした医療サービスのアウトカム(outcome)の指標として、生命予後の評価と並んで、健康関連QoL(health-related quality of life)の評価の重要性が強調されるようになって久しい。しかし、HIV/AIDS患者を対象とした健康関連QoLに関する検討は、わが国では行われていないのが現状である。

健康関連QoLを評価する尺度は、一般的(generic)または疾患特異的(disease-specific)尺度に大別され、評価の目的によって使用するべき尺度が選択される。薬物治療を含めた医療介入の効果の指標としては、重要でかつ小さな変化を把握することが可能な反応性に優れた尺度が望まれ、この立場からは疾患特異的な尺度が必要である。したがって、わが国で使用可能なHIV/AIDS患者における疾患特異的な健康関連QoL評価尺度を確立

することが課題である。

我々は、欧米の文献において報告されているHIV/AIDS患者における疾患特異的な健康関連QoL評価尺度の原著者に対して、日本語版作成の許可を求めた。5つの尺度についてその許可が得られたが、今回はthe Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS(MQoL-HIV)日本語版の信頼性および妥当性について検証を行ったので、その結果について報告する。

B. 研究方法

MQoL-HIVは、米国New England Research Instituteにより1994年に作成された疾患特異的な尺度であり、“精神的健康(Mental health)”、“身体的健康(Physical health)”、“身体的機能(Physical functioning)”、“社会的機能(Social functioning)”、“社会的支援(Social support)”、“認知機能(Cognitive

functioning)、“経済状態(Financial status)”、“パートナーとの親密度(Partner intimacy)”、“性的機能(Sexual functioning)”、“医療サービス(Medical service)”の10の領域(domain)から成る合計40アイテムの自己記入式の質問票である(表1)。各々の領域は、4つのアイテムで構成され、4~28のスコアが与えられ、スコアが低値であるほど、QoLが障害されていることを示している。また、“精神的健康×2+身体的機能”による12~84のスコアをインデックス・スコアとして、総合的なQoLのスコアとして使用している。

原著者から、日本語版作成の許可を得た後に、AIDS患者診療に十分な臨床経験を有する研究者2名により別々に初回の英文和訳を作成、QoL研究の専門家により上記和訳を調節して日本語訳を作成、英語を母国語とするバイリンガルの一般人による和文英訳を、これを再び英文和訳して検討した後、AIDS患者診療に従事する10人の医師によりレビュー、これを基本にしてQoL研究の専門家により日本語訳を決定した。

この日本語訳について、HIV/AIDS患者を対象にパイロット・テストを実施した。対象者は、1999年11月に国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター(ACC)を定期受診したHIV/AIDS患者で、インフォームドコンセントが得られた30名とした。パイロット・テストで得られたスコアと、スコアリングマニュアルに示されたオリジナル質問票を使用して米国で調査された結果と比較して、ほぼ類似したスコアの分布が確認されたため、こ

れをMQoL-HIV日本語版として、以後の検討に使用した。

次に、MQoL-HIV日本語版を使用して横断的検討を行い、信頼性と妥当性の検証を行った。2000年1月から3月までに、国立国際医療センターACCおよび日本の8か所ブロック拠点病院(北海道大学医学部附属病院、国立仙台病院、新潟大学医学部附属病院、石川県立中央病院、国立名古屋病院、国立大阪病院、広島大学医学部附属病院、国立病院九州医療センター)を受診したHIV/AIDS患者で、インフォームドコンセントが得られた402名を対象とした。被験者は、MQoL-HIV日本語版および一般的健康関連QoL評価尺度である Nottingham Health Profile(NHP)公式日本語版、精神心理学的評価の尺度として Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D)の日本語版に自己記入方式で回答することを依頼された。同時に、医学的社会的背景と臨床症状の調査を実施した。

内的整合性の指標であるクロンバッハ α 係数を使用して、信頼性を検証した。スコアは平均±SDで記載し、2つの指標の相関関係の検証には、Pearsonの相関係数(R)を使用して、 $p < 0.05$ を統計学的に有意な相関とした。また、MQoL-HIVの10の領域における寄与因子の決定のため、性別、年齢、CD4陽性リンパ球数、HIV-RNA量、感染経路、合併症の有無、HIV告白の有無、支援者の有無、就労状況、CES-Dスコア(抑鬱の指標)、罹病期間、抗HIV治療の有無の12の因子を投入して、多変量解析(multiple regression analysis)を実施した。

表1. MQoL-HIVの10の領域別のスコア分布と内的整合性

領域 (domain)	score*		Cronbach's α coefficient
	mean	SD	
“精神的健康”	17.9	5.2	0.76
“身体的健康”	21.6	4.9	0.76
“身体的機能”	19.0	5.5	0.61
“社会的機能”	19.5	5.7	0.74
“社会的支援”	16.7	7.4	0.85
“認知機能”	23.1	4.6	0.84
“経済状態”	22.5	4.9	0.73
“パートナーとの親密度”	18.4	7.2	0.82
“性的機能”	18.5	5.1	0.47
“医療サービス”	22.4	4.8	0.67

* possible score range 4-28

C. 研究結果

インフォームドコンセントが得られた HIV/AIDS 患者402名の中で、378名において有効な回答が得られ、以後の解析の対象とした(有効回答数87.5%)。378名の臨床的背景を表2に示した。

MQoL-HIV日本語版におけるインデックス・スコアは55.1±12.7であり、10の領域別のスコアとクロンバッハα係数を表3に示した。10の領域の中で8つの領域において、クロンバッハα係数は0.7以上であったが、“身体的機能”の領域では0.61、“性的機能”の領域では0.47とクロンバッハα係数は低値を示した。スコアの分布に関しては、概ね正規分布を示し、ceiling effectやfloor effectは認められなかった(図1)。

精神心理学的評価の尺度であるCES-DのスコアとMQoL-HIVのインデックス・スコアと10の領域別のスコアとの相関を表3に示した。CES-DのスコアとMQoL-HIVのインデックス・スコアの相関

係数は-0.73と強い相関が認められ、10の領域の中では“精神的健康”の領域との相関係数がもっとも高値を示し、-0.73であった。

MQoL-HIVのインデックス・スコアと一般的健康関連QoL評価尺度であるNHP日本語版の6つの下位尺度のスコアとの相関を表4に示した。NHPの“Emotional reaction”との相関は-0.69ともっとも相関が強く、“Pain”との相関は-0.33ともっとも相関は低かった。

MQoL-HIVの10の領域別のスコアに対する寄与因子を同定するため、多変量解析を実施した(表4)。10の全ての領域において、CES-Dが有意な寄与因子であった。“精神的健康”の領域では、年齢とCES-Dにより55%が説明可能であったが、一方、“性的機能”の領域では、今回多変量解析に投入した変数では14%のみしか説明可能とはいええず、この領域に関与する未知の因子が多く存在すると考えられた。

表2. 解析の対象となった378名のHIV/AIDS患者の背景

	n	(%)
年齢(平均±SD)	37.3 ± 10.3	
女性	31	(8.2)
CD4/VL (mean)	399/7,246	
感染経路		
血液製剤	122	(32.3)
男性同性間性的接触	175	(46.3)
異性間性的接触	68	(3.2)
他者へHIV感染を告白している	314	(83.1)
支援を受けている	340	(89.9)
就労している	265	(70.1)

表3. MQoL-HIVのインデックス・スコアおよび各領域のスコアとCES-Dで評価した抑鬱状態のスコアとの相関(Pearsonの相関係数)

MQoL-HIV	vs.CES-D
インデックス・スコア	-0.73
“精神的健康”	-0.73
“身体的健康”	-0.57
“身体的機能”	-0.34
“社会的機能”	-0.61
“社会的支援”	-0.30
“認知機能”	-0.50
“経済状態”	-0.44
“パートナーとの親密度”	-0.33
“性的機能”	-0.23
“医療サービス”	-0.41

図1. MQoL-HIVのインデックス・スコアの症例数の分布

