

2

サルベージ療法に関する臨床研究

分担研究者：松下修三（熊本大学エイズ学研究センター 教授）

研究要旨

強力な抗ウイルス剤の多剤併用療法(highly active anti-retroviral therapy; HAART)施行症例における病状の指標として、また residual replication の新たな指標として、CD4⁺,8⁺T 細胞のターンオーバーと高感度の pDNA の定量系を確立した。これにより、従来に比べて正確かつ鋭敏に HAART の potency を評価でき、患者の病状把握がより詳細かつ正確に行うことができるようになった。サルベージ療法を含めた治療変更の際にこれらの測定系を用いることにより、個々の症例に適した治療が可能となると考える。加えて、治療の一つの目標と考えられる LTNP（長期非進行者）の症例を集め上記指標についての解析を現在進行中である。また、現在の HAART をこれからどのように考えていくべきかの提言をインターネットのホームページを通じて相談のあった症例ごとに行っている。サルベージ症例のみならず、広く HIV 感染者の治療に関する相談に答えるために、これまで以上にホームページの充実を力をつけていきたいと考えている。

A. 研究目的

前年度に引き続き我々は現在経過観察中の治療経過良好の症例とサルベージ療法が必要であった症例を検討し、治療不十分となる4つの要因を検討したうえでサルベージ治療を行い、一定の成果を得た。同時に我々は治療の最適化のための新たな指標として CD4, 8 陽性細胞のターンオーバーと proviral DNA の測定を行い、症例の臨床経過と照らし合わせながら有効な指標となり得るかどうかが、検討を行っている。また、治療変更の時期の決定のより詳細な基準作りのために、治療の一つの目標と考えられる LTNP（長期非進行者）の症例を集め上記指標についての解析を行う。

B. 研究方法

我々が、新たに開発した高感度 proviral DNA 測定と、末梢血の FACS 解析による生体内での CD4, 8 陽性細胞のターンオーバーを個々の症例につきモニターした。プロウイルス DNA (proviral DNA;

pDNA)の定量；末梢血単核球を分離精製し DNA を抽出した後、LTR 領域に設定した primer を用いて 1st PCR を行う。得られた増幅産物を template にして 2nd PCR を Real time PCR 法を用いて行った。これらを用いて測定した結果と臨床経過や HIV RNA 量、CD4, 8 数などとの相関を検討した。また、必要な症例には薬剤血中濃度の測定も合わせて行った。

(倫理面への配慮)

本研究を行うに当たり各症例には研究の概要を説明し同意を得た上で採血し、解析した。なお本研究の倫理的・科学的妥当性は熊本大学病院の先進医療審査委員会で審査され、了承されている。

C. 研究結果

HAART の potency の問題は、これまで必ずしも評価が十分でなかったが、前年度までに我々が確立したプロウイルス DNA(pDNA)の測定を行うこ

とにより、HIV RNA の測定よりも鋭敏にウイルスプールの増減の評価が可能となった。その結果、血漿中のウイルス量が測定感度以下 (50 コピー/ml 以下) の場合でも、pDNA の量が多いまま経過している症例があることがわかった。そして、従来慢性感染症例ではほとんど減少しないといわれてきた pDNA 量が、より強力な治療への変更によって明らかに減少する症例があることもわかってきた。しかも、強化療法を行った症例では pDNA の減少に伴いそれまで上昇しなかった CD4 陽性細胞の数が増加し始めた。このことは、現在の治療で充分ウイルスを抑制できてない (pDNA 量の多い) 症例でも、治療の変更 (強化) により、residual replication を減らすことができ、ウイルスの増殖をより完全に押さえ込む可能性があることを意味している。同時に、末梢血の FACS 解析により、CD4, 8 陽性細胞のターンオーバー (Ki67 陽性細胞の測定) を調べ、生体内での免疫担当細胞のターンオーバーをモニターした。ウイルスが活発に増殖していると、CD4, 8 陽性細胞のターンオーバーが激しくなると考えられており、ウイルスのリンパ臓器での増殖に対する生体反応の指標と考えられる。これまでの約 50 症例における検索の結果、pDNA と CD4+ 数、pDNA と CD4/8 比、CD4+Ki67+ (%) と CD4+ 数、そして CD4+Ki67+ (%) と CD4/8 比の間に有意な相関が認められた。

また、この班で行うもう一つの大きな柱として、これまでの敗戦処理的な後手にまわったサルベージ療法ではなく、より potent で完全なウイルスの増殖抑制を目指すために、現在の HAART をこれからどのように考えていくべきかの提言をインターネットのホームページを通じて各症例ごとに行っている。

D. 考察

近年みられる HAART 失敗の要因として、抗ウイルス剤の組み合わせの potency に対する評価が不足していることが考えられる。これまでの検討の結果から、pDNA の高感度で安定した測定と同時に CD4, 8 陽性細胞のターンオーバーを測定することにより従来に比べて正確かつ鋭敏に HAART の potency を評価でき、それと共に血中の薬剤濃度を測定することで、治療変更の時期の決定が容易になると考えられた。その基準作りのために、治療の一つの目標と考えられる LTNP (長期非進行者) の症

例を集め解析することが重要であると考えられ、ホームページ等を通じて他の施設にも協力していただき現在症例を集め検討している。Preliminary な結果であるが、pDNA が 31 copies/10⁶PBMC (n=25)、CD4+Ki67+ が 1.74%、CD8+Ki67+ が 1.37% (n=18) というのが、LTNP の平均値であり、少なくともこの値以下にすることが治療の目安となると考えている。

また、サルベージ症例のみならず、広く HIV 感染者の治療に関する相談に答えるために、これまで以上にホームページの充実を力をつけていきたいと考えている。

E. 結論

本研究は HAART 下における薬剤の potency の評価をプロウイルス DNA の量の測定、CD4, 8 陽性細胞のターンオーバーおよび、薬剤の血中濃度測定を行うことで可能とした。また、長期非進行者の検索により、新しい治療目標の設定を行っている。このような形の研究は海外においてもみられず、本研究から新しい HAART 最適化の提言が可能となるものと思われる。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

① 論文発表

1. Koito A, Kameyama Y, Cheng-Mayer C, Matsushita S. Susceptibility of mink (Mustela vison)-derived cells to replication by human immunodeficiency virus type-1. *J. Virol.*, 2003. (in press)
2. Koito, A., Shigekane, H., and Matsushita, S. Ability of small animal cells to support the postintegration phase of human immunodeficiency virus type-1 replication. *Virology* 305:181-191, 2003.
3. Wang, F.X., Kimura, T., Nishihara, K., Yoshimura, K., Koito, A., and Matsushita, S. Emergence of autologous neutralization-resistant variants from preexisting human immunodeficiency virus (HIV) quasi species during virus rebound in HIV type 1-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185:608-17, 2002.
4. Matsushita S, Kimura T, Wang FX, Kim JR, Koito A, and Yoshimura K. Reconstitution of autologous isolate neutralizing antibodies under HAART

and emergence of neutralization escape mutants in vivo. XIV International AIDS Conference 2002 (ed. Monduzzi Editore), 159-167, 2002.

5. Matsushita, S., and Kimura, T: Advance in treatment strategy and immune reconstruction against HIV-1 infection. *Microbiol. Immunol.* 46:231-9, 2002.
6. Kimura, T., Yoshimura, K., Nishihara, K., Maeda, Y., Matsumi, S., Koito, A., and Matsushita, S. Reconstitution of spontaneous neutralizing antibody response against autologous human immunodeficiency virus during highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185:53-60, 2002.

② 学会発表

1. Matsushita S, Wang FX, Kimura T, Nishihara K, Yoshimura K, Koito A: HIV quasispecies and neutralization escape in vivo. 14th Joint AIDS Panels Meeting, March 19-21, 2002. Seattle, U.S.A.
2. Matsushita S, Kimura T, Wang FX, Kim J, Koito A, Yoshimura K: Reconstitution of autologous isolate neutralizing antibody under HAART and emergence of neutralization escape mutants in vivo. XIV International AIDS Conference. 2002.7.7-12, Barcelona, Spain.
3. Yoshimura K, Wang FX, Kimura T, Koito A, Matsushita S: Detecting the residual replication level to potentiate HAART regimen for a salvage therapy. XIV International AIDS Conference.. 2002.7.7-12, Barcelona, Spain.
4. Kimura T, Yoshimura K, Koito A, Matsushita S: Antibody-mediated neutralization against dual tropic viruses depends on coreceptor usages. XIV International AIDS Conference. 2002.7-7-12, Barcelona.
5. 吉村和久、木村哲也、小糸 厚、松下修三:HIV感染症治療の最適化に関する研究 p-DNAとT-cell turnoverの測定. 第16回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2002. 11.28 - 11.30. 名古屋.
6. 松下修三: HIV感染症治療の最適化を目的としたプロテアーゼ阻害剤の血中濃度測定. 第16回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2002. 11.28 - 11.30. 名古屋.
7. 木村哲也、吉村和久、小糸 厚、松下修三: Dual tropic virusに対する中和抗体活性と coreceptor usage 第16回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2002. 11.28 - 11.30. 名古屋.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

3

HAART 治療後の患者の QoL 解析法の開発に関する臨床研究 – the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS (MQoL-HIV) 日本語版の反応性(感度)に関する研究

分担研究者：西村浩一 (京都桂病院呼吸器センター部長)

研究協力者：渡辺 恵 (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

わが国において使用することが可能な HIV/AIDS 患者における疾患特異的な健康関連 QoL 評価尺度の確立を目的として、これまでいくつかの尺度の日本語版を作成し、その信頼性と妥当性を検証してきた。しかし、医療介入のアウトカムに対する評価方法としては、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健康関連 QoL 評価尺度が必要である。約 18 か月間隔の the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS (MQoL-HIV) 日本語版による 2 回の調査の結果から、インデックス・スコアの変化量の頻度分布は正規分布に近い様式で分布することが確認された。また、NHP 日本語版よりも反応性(感度)は良好であった。インデックス・スコアの変化は、呼吸循環器症状の変化と精神心理学的評価の尺度である CES-D のスコアの変化によって 55 % が説明可能であった。MQoL-HIV 日本語版の反応性(感度)において、科学的評価に耐え得る検証が行われた。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 の反応性(感度)に関する検討である。

A. 研究目的

特定の疾患において、健康関連 QoL を評価する場合に、一般的または疾患特異的尺度のいずれを使用するかをその目的によって決定しなければならない。前者の最大の利点は、例えば HIV/AIDS 患者における健康関連 QoL の障害が他の疾患における健康関連 QoL の障害と比較することが可能であるという点にある。

さらに、医療介入の効果を検討する立場からは、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健康関連 QoL 評価尺度が必要である。いくつかの慢性疾患を対象とした研究の結果では、健康関連 QoL の変化を把握すること、即ち反応性(感度)については、一般的尺度よりも疾患特異的尺度の方が優れていると報告されている。

HIV 専門医が健康関連 QoL の評価から期待する結果を考えると、疾患特異的尺度の方が有用である。

したがって、わが国においても使用することが可能な HIV/AIDS 患者における疾患特異的な健康関連 QoL 評価尺度の確立が必要不可欠である。Quality of Life Research 誌では、1997 年に HIV/AIDS 患者の QoL に関する特集を組んでおり、そこに記載された疾患特異的尺度の中からいくつかの尺度について日本語版作成に関する研究を 1998 年に開始した。したがって、わが国においても使用することが可能な HIV/AIDS 患者における疾患特異的な健康関連 QoL 評価尺度の確立が必要不可欠である。我々は、わが国において使用することが可能な HIV/AIDS 患者における疾患特異的な健康関連 QoL 評価尺度の確立を目的として、これまでいく

つかの尺度の日本語版を作成し、その信頼性と妥当性を検証してきた。しかし、医療介入のアウトカムに対する評価方法としては、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健康関連 QoL 評価尺度が必要である。今回は、the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS (MQoL-HIV) の日本語版の反応性(感度)についての検証を行った。

B. 研究方法

MQoL-HIV の日本語版を作成し、信頼性と妥当性の検証のために横断的な検討を実施し、その結果を一昨年に報告した。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。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。

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、インフォームドコンセントが得られた HIV/AIDS 患者を対象として、2000 年 1 月から 3 月まで、および 2001 年 7 月から 8 月までの 2 回にわたって検討を実施した。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による回答を依頼された。同時に、医学的社会的背景と臨床症状の調査を実施した。反応性(感度)を検討することが目的であ

るため、約 18 か月をおいて 2 回の検討を終了した 202 名において結果を解析とした。

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 のインデックス・スコアの変化に対す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 治療の有無の変化の 12 の因子を投入して、多変量解析(multiple regression analysis)を実施した。臨床的变化を測定する指標(responsiveness)としては effect size と standardized response mean を使用した。

C. 研究結果

2 回の評価を終了した HIV/AIDS 患者 202 名から得られた情報を以後の解析の対象とした。202 名の臨床的背景を表 1 に示した。約 18 か月の間隔をおいて評価された MQoL-HIV 日本語版のスコアを表 2・図 1 に示した。これらのスコアの平均値にはほとんど差は認められなかった。2 回の評価における MQoL-HIV 日本語版のスコアの差の分布を表 3 に、またスコアの差に対する症例数の分布を図 2 に示した。スコアの差の平均値はほぼ±0 ではあるものの、個々の症例においてはスコアはかなり変化している症例が見られることが示され、スコアの差に対する症例数の分布は多少の凹凸はあるものの正規分布に類似した分布を示していることが明らかとなった。MQoL-HIV 日本語版におけるインデックス・スコアは 6 名(3%)の患者においてスコアには変化は認められず、その差は平均値で 1.6、中央値で 2.0、SD は 11 であった。スコアの変化量の最大は改善で 36、悪化で -33 であり(範囲は 69)、スコアの変化量の頻度分布は正規分布に近い様式で分布することが確認された。

一般的健康関連 QoL 評価尺度である NHP 日本語版の 2 回の調査におけるスコアの差の分布を表 4 に示した。同様にスコアの差の平均値はほぼ±0 であり、最大は改善で -19、悪化で 24 であり、MQoL-HIV 日本語版と比較するとその変化は小さいことが示唆された。NHP の 6 つの下位尺度の変化量と MQoL-HIV のインデックス・スコアの変化量との単相関係数(R)は(表 5)、最大で -0.38 であ

表1 解析の対象となった202名のHIV/AIDS患者の背景

	n (%)
年齢 (平均±SD)	38.3±10.5
女性	13 (6.4)
CD4/VL (mean)	443/5,116
感染経路	
血液製剤	63 (31.5)
男性同性間性的接触	106 (53.0)
異性間性的接触	31 (15.5)
他者へHIV感染を告白している	177 (88.1)
支援を受けている	180 (89.1)
就労している	151 (74.8)

表2 約18か月の間隔をおいて評価されたMQoL-HIV日本語版のスコアの比較

	2000年調査(Cases)	2001年調査(Cases)
インデックス・スコア (12-84)	57±11.7 (192)	58±11.9 (197)
精神的健康 (4-28)	19± 4.7 (197)	19± 4.6 (200)
身体的健康 (4-28)	22± 4.6 (195)	22± 4.2 (202)
身体的機能 (4-28)	19± 5.3 (194)	20± 5.6 (199)
社会的機能 (4-28)	20± 5.3 (194)	20± 5.0 (202)
社会的支援 (4-28)	18± 7.2 (191)	18± 7.6 (201)
認知機能 (4-28)	23± 4.4 (198)	23± 4.5 (200)
経済状態 (4-28)	23± 4.7 (196)	23± 4.8 (199)
パートナーとの親密度 (4-28)	19± 7.2 (164)	18± 7.3 (170)
性的機能 (4-28)	19± 4.5 (194)	19± 4.8 (176)
医療サービス (4-28)	23± 4.2 (185)	23± 4.7 (194)

図1 約18か月の間隔をおいて評価されたMQoL-HIV日本語版のスコアの比較

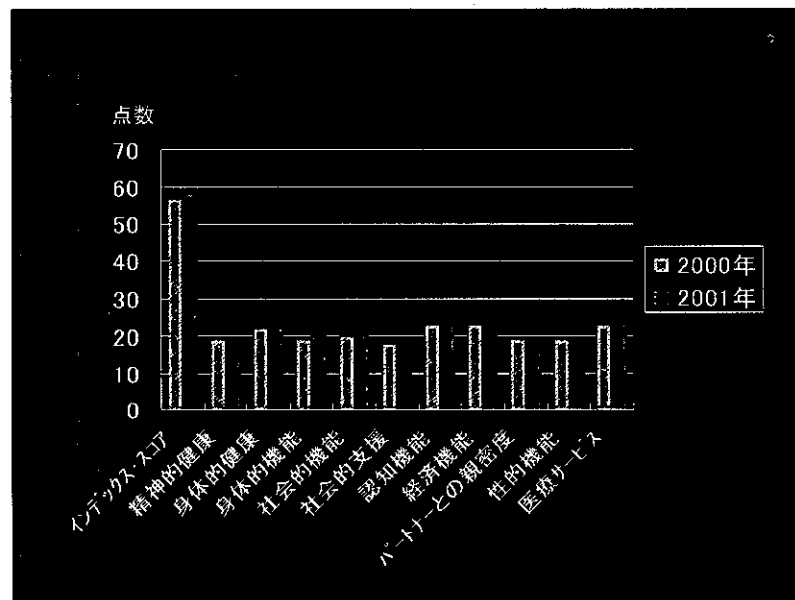


表 3 2 回の調査における MQoL-HIV 日本語版のスコア変化の分布

領域 (domain)	Δscore*	SD	min	max	cases
インデックス・スコア	1.60	11.0	-33	36	188
精神的健康	0.28	4.5	-16	16	195
身体的健康	0.19	4.2	-13	15	195
身体的機能	0.89	4.9	-16	14	192
社会的機能	-0.66	5.3	-18	18	194
社会的支援	0.12	6.5	-19	24	191
認知機能	-0.80	4.5	-18	16	196
経済状態	-0.47	4.8	-18	21	193
パートナーとの親密度	-1.00	6.4	-16	18	150
性的機能	0.21	4.6	-18	15	171
医療サービス	-0.43	4.5	-18	13	181

* possible Δscore range -24~24

図 2 2 回の調査における MQoL-HIV 日本語版のスコアの差に対する症例数の分布

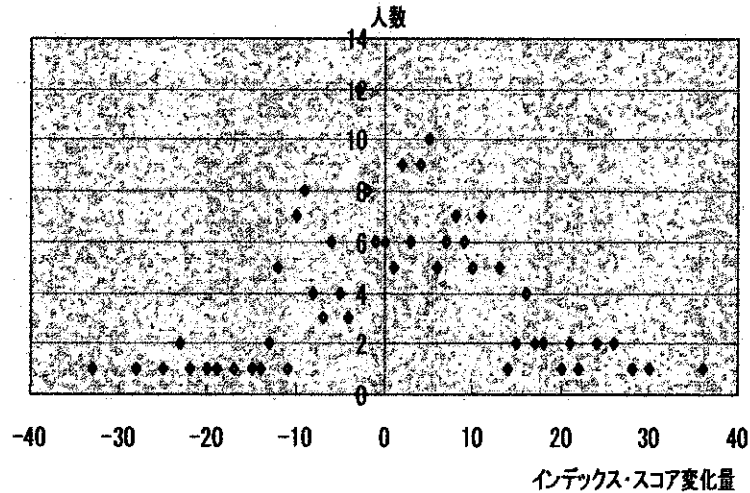


表 4 2 回の調査における NHP 日本語版のスコア変化の分布

	Δscore	SD	min	max	cases
Energy	0.28	4.5	-16	16	195
Pain	0.19	4.2	-13	15	195
Emotional reaction	0.89	4.9	-16	14	192
Sleep	-0.66	5.3	-18	18	194
Social isolation	0.12	6.5	-19	24	191
Physical mobility	-0.80	4.5	-18	16	196

表5 MQoL-HIVのインデックス・スコアの変化とNHPの6つの下位尺度の変化との相関 (Pearsonの相関係数)

NHP Δ下位尺度	MQoL-HIV	
	Δインデックス・スコア との相関係数(R)	P Value
Energy	-0.24	0.001
Pain	-0.07	0.374
Emotional reaction	-0.38	0.000
Sleep	-0.17	0.022
Social isolation	-0.23	0.001
Physical mobility	-0.33	0.000

図3 2回の調査の間でMQoL-HIV日本語版のインデックス・スコアと10の領域において増加(改善)、不変、減少(悪化)が見られた症例数

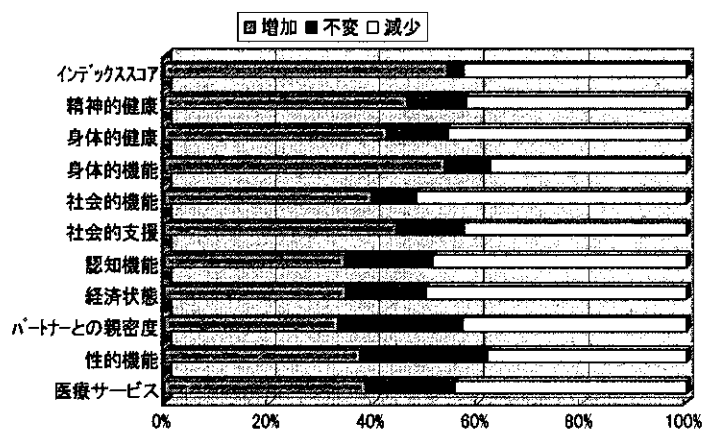


図4 2回の調査の間でNHP日本語版の6の下位尺度において増加(悪化)、不変、減少(改善)が見られた症例数

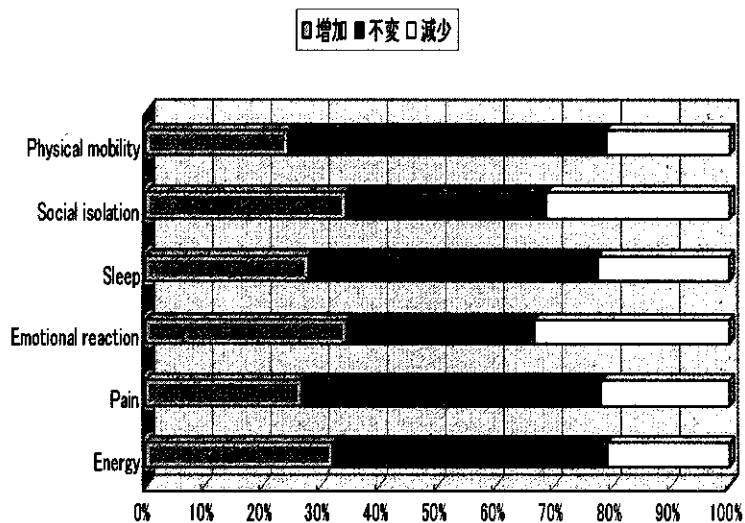


表6 MQoL-HIVとNHPにおけるEffect sizeとStandardized response mean

	Effect size	Standardized response mean
MQoL-HIV インデックス・スコア	0.135	0.145
精神的健康	0.059	0.061
身体的健康	0.041	0.046
身体的機能	0.168	0.183
社会的機能	-0.123	-0.124
社会的支援	0.016	0.018
認知機能	-0.180	-0.178
経済状態	-0.102	-0.090
パートナーとの親密度	-0.141	-0.156
性的機能	0.045	0.046
医療サービス	-0.100	-0.096
NHP		
Energy	0.140	0.150
Pain	0.085	0.103
Emotional reaction	-0.002	-0.002
Sleep	0.060	0.066
Social isolation	0.023	0.023
Physical mobility	-0.021	-0.030

表7 MQoL-HIVのインデックス・スコアにおける寄与因子の決定のため実施したMultiple Regression Analysisの結果

	P value
自覚症状 精神・神経系	0.08
上部消化器系	0.72
呼吸・循環器系	0.04
炎症・出血性	0.20
感覚器系	0.64
皮膚	0.93
下部消化器系	0.89
外観的病期	0.48
AC→AIDS	0.80
治療成績 CD4数	0.99
VL (log10)	0.82
ADL KPSS	0.35
合併症 なし→あり	0.87
抑鬱傾向 CES-D	0.00
抗HIV療法 なし→あり	0.29
HIV告白 なし→あり	0.59
支援者 なし→あり	0.56
就労 なし→あり	0.88

り、NHPの“Pain”の下位尺度との相関を除けば統計学的に有意ではあるもののその相関は弱いものであった。

2回の調査の間でMQoL-HIVのインデックス・スコアと10の領域のスコアにおいて増加(改善)、不変、減少(悪化)が見られた症例数を図3に、NHPの6つの下位尺度における増加(悪化)、不変、減少(改善)が見られた症例数を図4に示した。これを比較すると、NHPと比較してMQoL-HIVの方が、より鋭敏に変化を描出していることが示されている。表6にMQoL-HIVおよびNHPにおけ

るeffect sizeとstandardized response meanを示したが、いずれもMQoL-HIVの方が大きい数値を示していた。

MQoL-HIVのインデックス・スコアの変化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7)。呼吸循環器症状と精神心理学的評価の尺度であるCES-Dのスコアの変化量が統計学的に有意な寄与因子であったが、前者は逆の相関が有意な結果となっているため、臨床的な意味はないと考えられ、CES-Dのスコアの変化量のみが寄与因子として同定された。

D. 考察

医療サービスのアウトカムの指標としては、生命の量の指標である生命予後、生命の質の指標である健康関連 QoL がその代表としてあげられる。近年の優れた抗 HIV 治療薬の開発と臨床の場への登場により、わが国では死亡率が著しく低下しているため、生命予後の指標がどこまで重要性を持つものであるかについての疑問が浮かび上がってきた。この点からも、より生命の質の評価についての重要性が強調されるべきであろう。HIV/AIDS 患者の診療においても、実地診療における医療行為の多くは外来診療に向けられ、その指標として、健康関連 QoL の評価が重要であることは、広く認識されている。

近年、健康関連 QoL 評価尺度に期待される 3 つの役割として、対象を区別することが可能かという discriminative property、変化を把握することが可能かという evaluative property (反応性または感度)、将来の結果(予後など)を予測することが可能かという predictive property があげられるようになった。これらの役割は、QoL が評価される対象の疾患によっても異なることが予想される。HIV 感染者および AIDS 患者を対象としても、様々な視点から健康関連 QoL の評価が必要であり、実際に調査されるべきである。

我々は、わが国で使用可能なこの領域における疾患特異的な健康関連 QoL 評価尺度の確立を目的として研究に取り組んできた。MQoL-HIV の日本語版は、以前に我々により信頼性と妥当性が証明されたが、今回の検討によってその反応性に関して検証が行われたわが国での初めての HIV 感染者および AIDS 患者における疾患特異的尺度となった。

健康関連 QoL 評価尺度の反応性の検証は、容易なことではない。患者の健康関連 QoL に明らかな変化が予測される状況において、他の臨床所見の評価とともに複数回の調査を行うことが望ましいが、実際にはそのような調査を実施できる機会はきわめてまれである。他の慢性疾患における疾患特異的尺度の反応性の検証も、今回の検討と同様にある程度の期間をおいての再調査によって実施されている例が多いのが実情である。しかし、今回の検討にも見られるように対象となった患者群において臨床的変化もきわめて少ない場合には、どの程度の変化が期待されるものであるかの推察も困

難である。

今回の検討では、約 18 か月間隔の MQoL-HIV 日本語版による 2 回の調査の結果から、インデックス・スコアの変化量の頻度分布は正規分布に近い様式で分布することが確認された。また、NHP 日本語版よりも反応性(感度)は良好であった。インデックス・スコアの変化は、呼吸循環器症状の変化と精神心理学的評価の尺度である CES-D のスコアの変化によって 55 % が説明可能であった (Multiple Regression Analysis)。しかし、今回の調査の欠点として、対照として調査した NHP の反応性がきわめて不良であり、MQoL-HIV 日本語版の反応性(感度)がどの程度であるかの考察が困難であること、HIV/AIDS 患者におけるもっとも重要な臨床的な指標が何であるかが明らかでないことがあげられる。また、MQoL-HIV 日本語版が将来の結果を予測することが可能であるかという predictive property については、数年後に生存追跡調査を実施すればこの尺度の predictive property を明らかとすることが可能であろう。

E. 結論

MQoL-HIV 日本語版について縦走的検討を実施した。その反応性(感度)において、科学的評価に耐え得る検証が行われた。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 の反応性(感度)に関する検討である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

① 論文発表

1. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T on behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-1440.
2. Nakatsu M, Hatabu H, Morikawa K, Uematsu H, Ohno Y, Nishimura K, Nagai S, Izumi T, Konishi J, Itoh H. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: "sarcoid galaxy" sign. *AJR* 2002; 178: 1389-1393.
3. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M. Relationship between different indices of exercise capacity and clinical measures in patients with chronic obstructive pulmonary

- disease. *Heart Lung* 2002; 31: 374-81.
4. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Comparison of the responsiveness of different disease-specific health status measures in patients with asthma. *Chest* 2002; 122: 1228-1233
 5. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 1147-1151.
 6. Tsukino M, Nishimura K, McKenna SP, Ikeda A, Hajiro T, Zhang M, Izumi T. Change in generic and disease-specific health-related quality of life during a one year period in patients with newly-detected chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2002; 69: 513-520.
 7. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Sato S, Ikeda A, Hamada C, Mishima M. Longitudinal changes in airflow limitation and airway hyperresponsiveness in patients with stable asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 619-625.
 8. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in COPD: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544-549.
 9. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. A comparison of the responsiveness of different generic health status measures in patients with asthma. *Qual Life Res* [in press]
 10. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest* [in press]

② 学会発表

1. Nishimura K, Oga T, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Exercise capacity can be the best predictor of 5-year mortality in patients with COPD. COPD3: an international multidisciplinary meeting on chronic obstructive pulmonary disease. Birmingham, UK, 2002.
2. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Analysis of the ability of different health status and dyspnea measures to predict 5-year mortality in COPD. European Respiratory Society Annual Congress 2002, Stockholm, Sweden, 2002.

4

プロテアーゼ阻害薬の血中濃度測定に関する臨床研究

分担研究者： 栗原 健（国立大阪病院薬剤部）

研究協力者： 松下修三¹、高田寛治²、芝田信人²、白阪琢磨³、上平朝子³、吉野宗宏⁴、山本政弘⁵、西野隆⁶、平林義弘⁷、照屋勝治⁷、土屋亮人⁷、寺門浩之⁸、山中克郎⁹、中井正彦¹⁰、山元泰之¹¹、中村哲也¹²、味澤篤¹³、今村顕史¹¹、平島由香¹²

(¹熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野、²京都薬科大学薬物動態学教室、³国立大阪病院免疫感染症科、⁴国立大阪病院薬剤部、⁵国立九州医療センター内科、⁶国立九州医療センター薬剤部、⁷国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、⁸国立国際医療センター薬剤部、⁹国立名古屋病院内科、¹⁰国立名古屋病院薬剤科、¹¹東京医科大学病院臨床検査医学科、¹²東京大学医科学研究所感染免疫内科、¹³東京都立駒込病院感染症内科、¹⁴東京都立駒込病院薬剤科)

研究要旨

① 平成12年度に作成したプロトコールについて国立大阪病院、国立国際医療センターの2施設で承認を得、臨床試験を開始した。各施設での実施状況は、平成14年12月現在、23例27件であった。② 研究班ホームページの運用状況は、平成15年1月現在、アクセス数800、パスワード取得者数80名。平成13年4月～平成15年1月までに当研究班が（株）BMLに委託し測定した測定件数は525検体であった。③ 1998.4.1～2002.4.30迄の間、国立大阪病院においてHAARTを施行された症例で、NFVを含む処方投与された48例を対象に、NFV投与前値（朝の投薬前トラフ値）と投与4時間後の薬物血中濃度を測定し、データの解析を行ったところ、外国人に比べ日本人におけるNFVの血中濃度は高い傾向が見られた。1250mg BID群41例中、ウイルス学的失敗は5例に認められ、全例NFV未変化体の血中濃度は1400ng/ml以下であった。採血ポイントはNFV服薬前と服薬4時間後の2ポイントで評価が可能であると考えられた。治療をより確実なものとするためにも、M8代謝物を含めたNFVの血漿中濃度測定は重要である。④ 2001.8～2002.10迄の間、国立大阪病院においてLPV/rを含む処方投与された8例を対象に血中濃度を検討した結果、海外データに比べ血中濃度は高めに推移し、LPVの吸収には遅延傾向が認められた。投与数時間後にCminを示す症例が認められたことから、最低血中濃度を評価する際の、血中濃度測定のポイントはLPV/r投与前と投与2時間後の2ポイントを測定することが望ましい。⑤ 国立国際医療センターにおいて、LPV/r(400/100mg、BID)服用群10例とLPV/r(533/133mg、BID)+EFV(600mg、QD)服用群4例を対象に血中濃度を測定し検討した結果、海外データではEFV併用におけるLPV/rの増量の妥当性は認められるものの、日本人でのデータではAUCに差が認められたことから、EFV併用時のLPV/rの投与量について、今後検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

プロテアーゼ阻害剤 (PI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) は HIV 感染症治療薬として広く使われ、めざましい改善をもたらした薬剤である。しかし、プロテアーゼ阻害剤や非核酸系逆転写酵素阻害剤の体内動態は、主に海外から報告されたもので、日本人でのデータが限られていることが問題とされている。本研究ではこれら抗 HIV 薬の薬物動態について調査・検討し、日本人 HIV 感染症患者における抗 HIV 薬の血中濃度の推移について確認することで、血中濃度測定のポイントを明らかにし、治療効果に反映することを目的とする。血中濃度に関連するデータを収集・解析し臨床への応用を検討する。

1. 研究班のホームページ (HP) について研究班のホームページ (図1) を開設・公開し、国内で HIV 感染症治療を行う医師を対象として血中濃度測定が容易に測定できるシステムを開発し、血中濃度の臨床応用を可能にすると共に、血中濃度のデータを広く収集することを目的とした。

2. メシル酸ネルフィナビル (NFV) の血中濃度と臨床効果に関する検討 (国立大阪)

メシル酸ネルフィナビル (以下、NFV と略す) は 1998 年 3 月に、国内では 4 番目に承認されたプロテアーゼ阻害薬 (以下、PI と略す) である。本剤は、先に承認された PI に比べ、投与初期の消化器系副作用が比較的少なく、服薬も食後投与であったことから、多くの患者に投与されてきた。日本人における NFV 血漿中濃度についての報告は少

なく、副作用と血漿中濃度との関連について調査した報告は少ない。本研究では NFV 未変化体と、未変化体が CYP2C19 で代謝される活性代謝物 M8 の血漿中濃度を測定し、その比率の分布について調査するとともに、代謝活性の違いと治療成績について検討した。

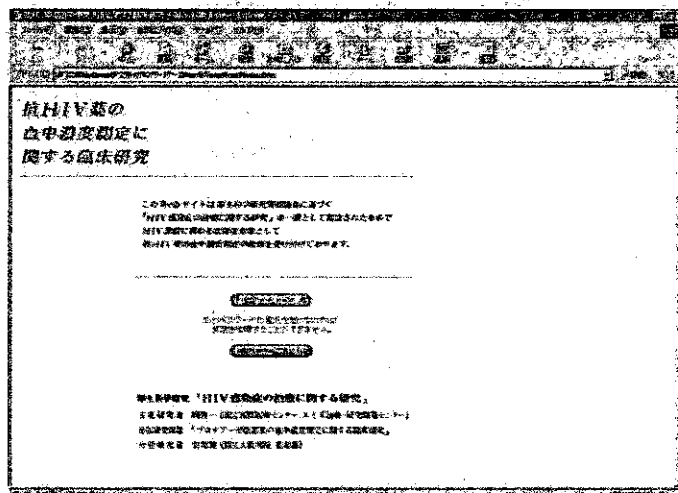
3. LPV/r の薬物動態についての検討 (国立大阪、京都薬科大学)

LPV/r は 2000 年 12 月に承認された PI である。他の PI と同様、日本人における血漿中濃度についての報告は少ない。本研究では本剤の血漿中濃度を測定し解析すると共に、配合されている RTV との関連についても検討した。

4. LPV/r+EFV 併用療法における LPV 血中濃度の検討 (国立国際医療センター)

抗 HIV 療法において、LPV/r を組み合わせる HAART が多用されているが、より強い抗ウイルス効果を得ること等を目的として、LPV/r と EFV を併用する例がある。しかしながら EFV は、CYP3A の発現を誘導するため、LPV 血中濃度が低下するとの報告がされており、海外では両剤を併用する場合 LPV/r を 533/133mg、BID に増量することが推奨されている。LPV/r と LPV/r+EFV 併用療法における LPV 血中濃度について検討を行った。

図 1



B. 研究方法

1. 研究班のホームページ (HP) について研究班の HP は平成 13 年 7 月から運用を開始した。システムは次の通り。血中濃度測定を希望する医師は氏名、所属施設等を HP に入力し ID、パスワードを取得する。測定希望薬剤名、本数等を入力し送信すると、(株) BML より測定依頼伝票、採血管等が送付される。研究班事務局からは調査用紙等が送付される。医師は患者血液を採取後検体を (株) BML に送る。同時に調査用紙を研究班事務局に郵送。結果は (株) BML より医師・研究班事務局あて郵送される (図 2)。

2. メシル酸ネルフィナビル (NFV) の血中濃度と臨床効果に関する検討 (国立大阪)

国立大阪病院免疫感染症科に 1998 年 4 月 1 日から 2002 年 4 月 30 日の間に受診し、NFV に非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 2 剤を加えた処方 HAART を行い、治療開始から 2 週間以上経過し、採血日前 1 週間の服薬率が問診により 100% と見込まれる患者で、血漿中濃度測定時に重大な副作用の発現していないことを確認した 48 例を対象とした。48 症例の血漿中濃度測定時における年齢は 35 ± 11 歳 (平均 \pm 標準偏差)、性別は男性 46 例、女性 2 例であった。採取した 99 検体のうち NFV 内服直前値 (trough 値) が 49 検体、投与 4 時間後値 (peak 値) が 50 検体であった。NFV の投与期間は 28 週から 252 週、平均 112 週であった。NFV 750 mg (3 錠) を 1 日 3 回毎食後に投与した群 (以下、TID 群と略す) は 9 症例であり、trough 値は 9 検体、peak 値は 8 検体の測定を行った。年

齢は 37 ± 7 歳 (平均 \pm 標準偏差)、性別は全例男性であった。NFV 1250 mg (5 錠) を 1 日 2 回食後に投与した群 (以下、BID 群と略す)

は 41 症例であり、trough 値、peak 値ともに 41 検体の測定を行った。年齢は 35 ± 12 歳 (平均 \pm 標準偏差)、性別は男性 39 例、女性 2 例であった。臨床評価は 2002 年 6 月 30 日までの成績で判定を行った。NFV 投与継続中に血中 HIV-RNA 量の再上昇を認めた症例をウイルス学的失敗例とした。

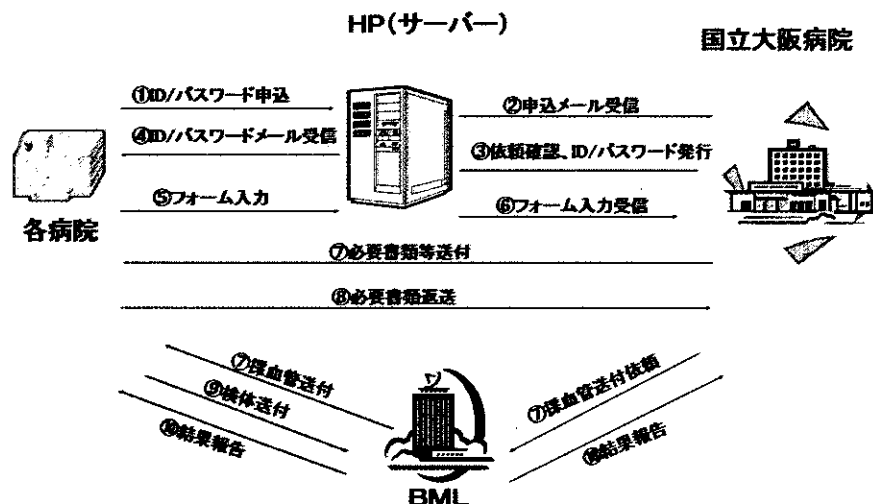
3. LPV/r の薬物動態についての検討 (国立大阪、京都薬科大学)

逆転写酵素阻害剤と LPV/r (400/100mg、BID) を服用し、投与開始 2 週間以上経過した患者で、LPV/r および EFV 血中濃度に影響を与える薬剤を服用していない 9 例を対象に、LPV/r 服用前、1、2、4、6 および 12 時間後の LPV 血中濃度を測定した。

4. LPV/r+EFV 併用療法における LPV 血中濃度の検討 (国立国際医療センター)

逆転写酵素阻害剤と LPV/r(400/100mg、BID) もしくは LPV/r(533/133mg、BID)+EFV(600mg、QD) を服用し、開始 4 週間以上経過した患者で、LPV/r および EFV 血中濃度に影響を与える薬剤を服用していない 14 例を対象に、LPV/r 服用前、1、2、3、4、6 および 8 時間後の LPV 血中濃度を測定した。薬物動態パラメーター解析はノンコンパートメント解析法を用い、AUC_{0-8h} は直線台形法にて算出した。患者群間の統計解析は Mann-Whitney の U 検定を用いた。

図 2 依頼から結果報告までの流れ



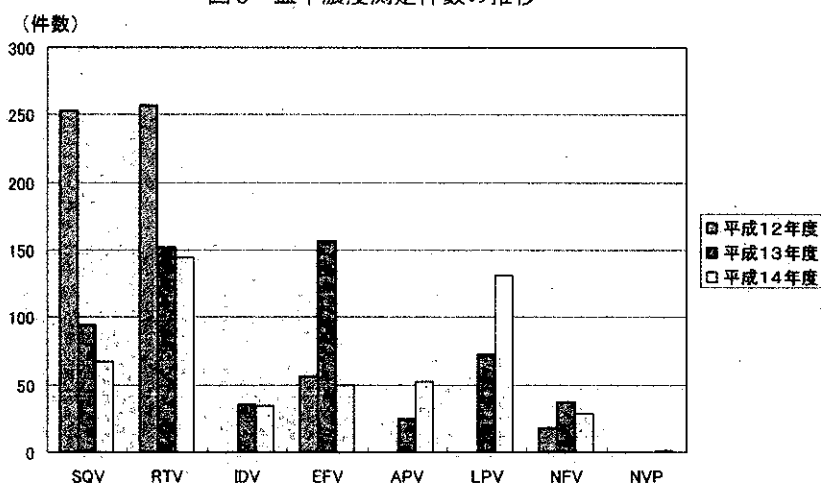
C. 研究結果

1. 研究班のホームページ (HP) について研究班ホームページの運用状況は、平成15年1月現在、アクセス数800、パスワード取得者数80名。平成13年4月～平成15年1月までに当研究班が(株)BMLに委託し測定した測定件数は525検体。件数の内訳はSQV : 68、RTV : 156、IDV : 36、EFV : 46、APV : 53、LPV : 151、NFV : 14、NVP : 1であった。年度別の測定推移は図3のとおり。平成12年度はRTV+SQVの測定件数が、平成13年度ではEFVが、平成14年度ではLPV、APVの測定件数の増加が認められ、HAARTの傾向によって血中濃度測定の測定頻度も影響を受けていた。

2. メシル酸ネルフィナビル (NFV) の血中濃度と臨床効果に関する検討 (国立大阪)

表1にTID群とBID群で得られたNFV未変化体およびM8の平均血漿中濃度を示す。両群間のtrough値とpeak値に有意な差は認められなかったが、いずれの用法・用量においても、米国でのデータに比べ高くなる傾向を認めた。48例中11例においてM8が血漿中に検出されず、M8/NFV比がゼロ%となる poor metabolizer (以下、PMと略す) と考えられた。M8未検出例のうちNFV未変化体の血漿中濃度が低値を示した1症例は、NFV投与中に血中HIV-RNA量の再上昇が認められたため、10週目に他剤に変更し、HIV-RNA量は検出限界以下となり良好なコントロールを得るに至った。本症例を除いた9例のNFV未変化体の血漿

図3 血中濃度測定件数の推移



註)平成14年度は平成14年12月までの件数
研究班システムを利用しない国立大阪データ(一部)を含む

表1 750mg TID群と1250mg BID群におけるNFVとM8の血漿中濃度と米国添付文書データとの比較

		trough			peak		
		n	mean ± S.D. (ng/mL)	測定開始から血漿中濃度測定までの時間	n	mean ± S.D. (ng/mL)	
750mg TID	NFV	8	2009 ± 974	12	9	4546 ± 1521	
	M8		381 ± 473			1136 ± 1034	
1250mg BID	NFV	41	2278 ± 1535	13	41	5001 ± 1237	
	M8		461 ± 527			1237 ± 1040	
< U.S. data* >			trough (morning)		Cmax		
750mg TID			1400 ± 600		3000 ± 1600		
1250mg BID	NFV		2200 ± 1300		4000 ± 800		

Table 1. a) 4回1250 mg, 1日2回の用法・用量は本邦で承認されていないが、米国では1999年11月に承認されている¹⁾

中濃度は、M8代謝物が検出された症例に比べ、高値を示す傾向が認められた。図4にBID群のpeak値におけるM8/NFV比の頻度分布(%)を示す。CYP2C19のPM(M8/NFV比=0%)は10例(24%)であった。M8検出群では、M8/NFV比<40%群が最も多く9例(22%)、次いで<50%群が6例(15%)であった。M8/NFV比の平均値は31%であった。次に、BID群をさらにM8/NFV比>40%群、1-39%群、PM群とに分類し、各群におけるNFV未変化体の血漿中濃度と、NFV未変化体に活性代謝物であるM8代謝物を加えた値(以下、NFV+M8と略す)を算出して、M8/NFV比との関係を詳細に調べた(表2)。各群間の統計的処理を行ったところ(図5・6)、NFV未変化体

trough値では、PM群は1-39%群、>40%群に比べ有意に高かった。また、1-39%群は>40%群に比べ有意に高かった。NFV未変化体peak値でも、PM群は1-39%群、>40%群に比べ有意に高かったが、1-39%群と>40%群では有意な差は認められなかった。NFV+M8群のtrough値のPM群は>40%群に比べ有意に高かったが、その他の比較で有意な差は認められなかった。治療効果と血漿中濃度との検討を行ったところ、BID群41例中、ウイルス学的失敗は5例に認められた(表3)。この内4例は、peak値の代謝比>40%群に含まれていた。治療開始から中止までの総投与日数は括弧内に示した。図7にNFV未変化体および、NFV+M8のtrough値と治療経過の関係をプロットした。海外

図4 BID群(peak値)について、M8/NFVの比を頻度別にグラフ化した

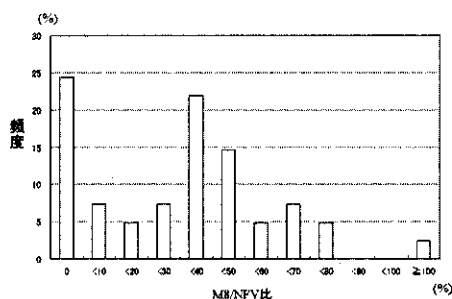


表2 BID群について、NFVとNFV+M8の血漿中濃度を代謝比の群別に比較した

M8/NFV比		trough			peak	
		n (%)	mean ± S. D. (ng/mL)	前回投与から血漿中濃度測定までの時間	n (%)	mean ± S. D. (ng/mL)
> 40%	NFV	11	1244 ± 728	13	13	3673 ± 1361
	NFV+M8	(27)	2056 ± 1422		(32)	5851 ± 2171
1-39%	NFV	20	2208 ± 1223	12	18	4492 ± 1746
	NFV+M8	(50)	2713 ± 1440		(45)	5651 ± 2043
0%	NFV(+M8)	10	3833 ± 1787	13	10	7510 ± 2858
		(24)			(24)	

表3 BID群について、NFV/M8比の群別にウイルス学的失敗例数を比較

NFV/M8比	trough			peak		
	n	ウイルス学的失敗例数 (%)	NFV中止までの平均投薬日数	n	ウイルス学的失敗例数 (%)	NFV中止までの平均投薬日数
>40%	11	2(18%)	467	13	4(31%)	441
1-39%	20	2(10%)	415	18	0(0%)	-
0%	10	1(10%)	68	10	1(10%)	68

図 5 BID 群について、NFV の trogh,peak 別に各代謝比群間を比較
Student's t-test にて統計学的処理を行った
(*: P<0.01、** :P<0.05、N.S.:有意差なし)

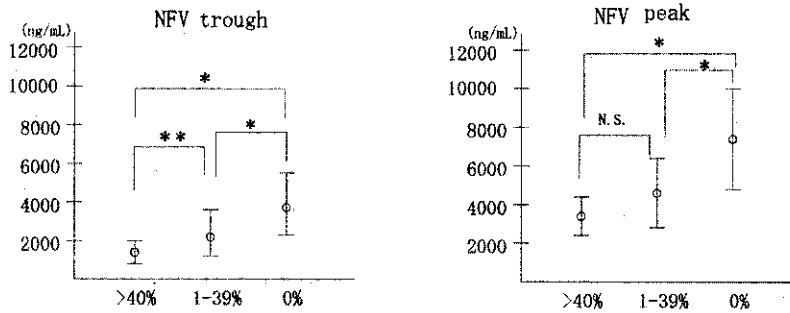


図 6 BID 群について、NFV+M8 の trogh,peak 別に各代謝比群間を比較
Student's t-test にて統計学的処理を行った
(*: P<0.01、** :P<0.05、N.S.:有意差なし)

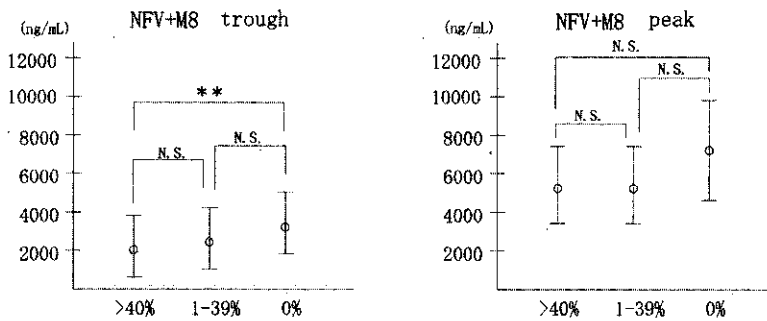
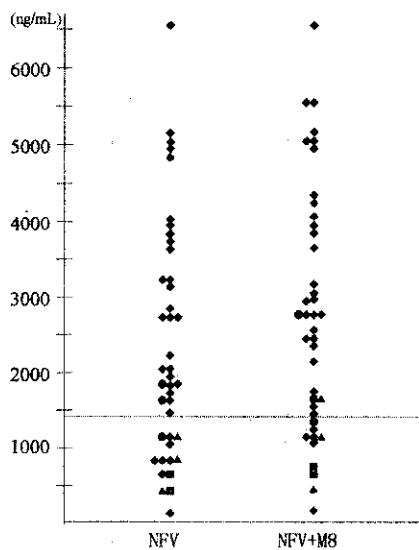


図 7 NFV、NFV+M8 の trogh 値と治療経過の関係をプロットした

◆ : 治療継続例, ▲ : 治療失敗例, ■ : 投与量を増量後治療失敗例, ● : 投与量増量後治療継続例



報告で推奨されている NFV の目標 trough 値 1400ng/mL を点線で示した。目標値以下の例数は 13 例。治療失敗例 5 例はすべて目標値以下であった。血漿中濃度の低い患者ほど早期に HIV-RNA 量の再上昇を見た。その他、血漿中濃度が低値であったため増量し、治療を継続した症例が 2 例。

投与量の変更なしに治療を継続した症例が 6 例であった。また、これら 13 例の患者群を NFV+M8 血漿中濃度で見ると、血漿中濃度はすべて 1620ng/mL 以下であった。治療失敗の時期は NFV 未変化体群と同様、血漿中濃度の低い患者ほど早期に HIV-RNA 量の上昇を認めた。

表 4 LPV 血中濃度測定結果

	C_0 mean±S. D. (ng/ml)	C_2 mean±S. D. (ng/ml)	C_6 mean±S. D. (ng/ml)
国立大阪病院	6890±2292	7308±3004	8789±2943
海外データ*	C_0 : 5490±4020	C_{min} : 3830±3440	C_{max} : 9580±4410

* Kaletra® Prescribing Information. Abbott Laboratories, January 2002.

図 8 LPV 血漿中濃度推移 (n=8)

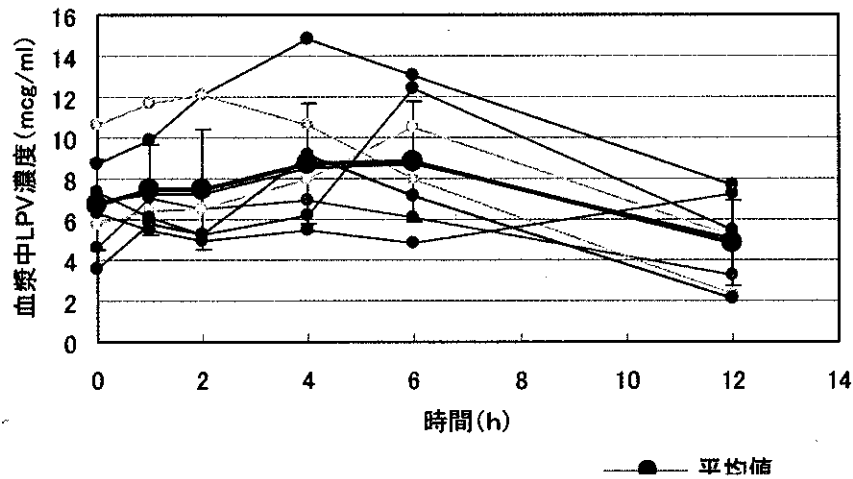
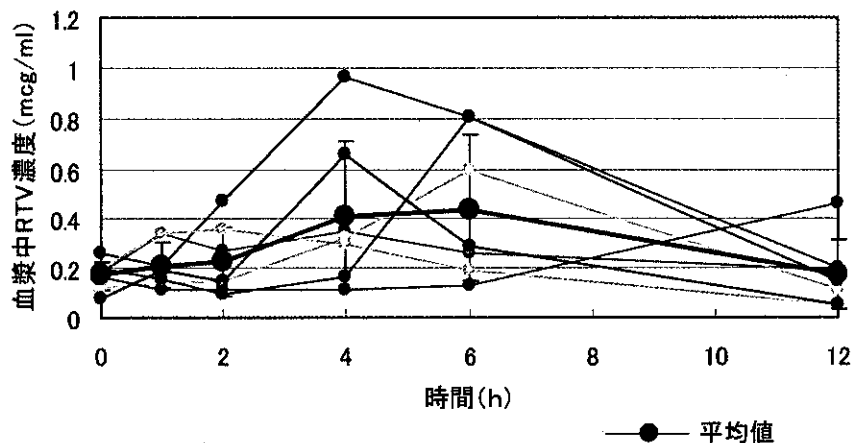


図 9 RTV 血漿中濃度推移 (n=7)



3. LPV/rの薬物動態についての検討 (国立大阪、京都薬科大学)

対象症例は8例。全例男性であった。年齢は34 ± 11歳 (平均±標準偏差)であった。LPV血漿中濃度は表4・図8のとおりであり、海外のデータに比べ高い値を示した。RTVの血漿中濃度の推移は図9のとおりであった。LPVとRTVの血漿中濃度の相関を検討したところ (図10)、LPVとRTVとの間に相関傾向が認められた。

4. LPV/r+EFV併用療法におけるLPV血中濃度の検討 (国立国際医療センター)

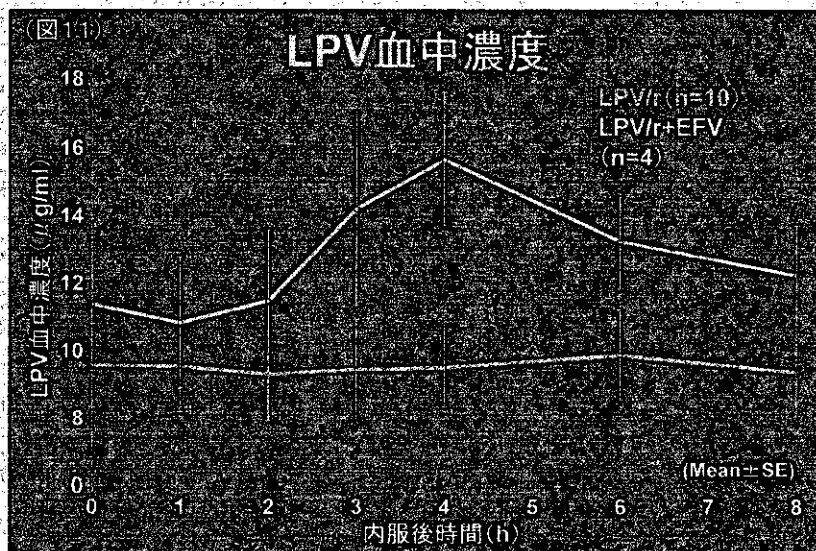
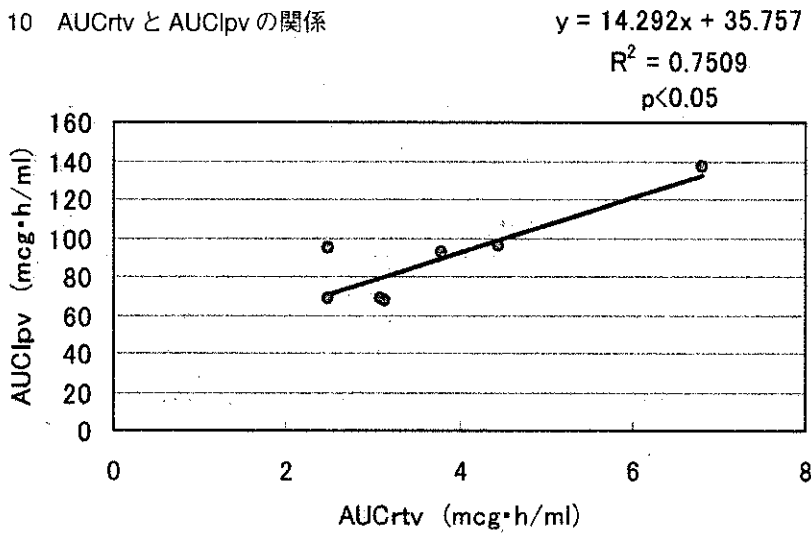
LPV/r : 400/100mg BID群 (LPV/r群) は10例 (男性9、女性1)。平均年齢 (歳) : 44.6 (24.6-63.7)、平均体重 (kg) : 57.8 (49.0-65.7)であった。LPV/r+EFV : 533/133mg BID +600mg QD群 (LPV/r+EFV群) は4例 (男性3、女性1)。平均

年齢 (歳) : 34.3 (19.0-45.3)、平均体重 (kg) : 63.3 (55.2-74.0)であった。LPV血中濃度の推移は図11のとおり、LPV/rに比べLPV/r+EFVにおいてLPV血中濃度は高値であり、LPV/r+EFV併用によるLPV血中濃度低下は、LPV/rの増量により補うことができているものと思われた。各群の薬物動態パラメータは表5のとおりであった。また、各パラメータの海外データとの比較を見ると (表6)、LPV/r+EFV群ではAUC0-8h、Cmax、Cpredose共に国内データに高い値を示した。一方、LPV/r群ではAUC0-8hは低い値を示したものの、Cmax、Cpredoseでは高い値を示した。

D. 考察

1. 研究班のホームページ (HP) についてHPを開設したことによって、国内で臨床に携わる医師が容易に血中濃度を測定することが可能となった

図10 AUCrtvとAUClpvの関係



だけではなく、症例数が少ない日本人の血中濃度データを幅広く収集することが可能となり、より適正な薬物療法に寄与できたものと考えられた。

2. メシル酸ネルフィナビル (NFV) の血中濃度と臨床効果に関する検討 (国立大阪)

日本人の CYP2C19 に対する PM の比率は 15% ~ 24% とされており、Caucasians の 2.1%、Black-Africans と Black-Americans の 3.9% に比べ高い。TID 群と、BID 群間の血漿中濃度に有意な差は認められなかったことから、後者の投与方法での血漿中濃度における問題はないものと思われた。NFV は食事の影響を受け、食後服用されないと AUC は約 50% 低下することが知られており、患者は服薬のための食事に意識を向けざるを得ない。服薬アドヒアランスの確保は抗 HIV 療法において重要であり、服薬回数の減少は患者の QOL にも

よい影響を与える。国内では未承認である 1 日 2 回の投与方法は有用であり、国内での早期承認が求められる。代謝比別に見た血漿中濃度で、>40% 群の NFV 未変化体 trough 値の平均は 1244 ± 728ng/mL であった。NFV 未変化体の目標値は朝の trough 値で 1400ng/mL、夕の trough 値で 700ng/mL とされており、>40% 群は朝の目標 trough 値をやや下回る結果を示した(表 2)ことと、治療失敗例のすべてが NFV 未変化体で 1400ng/mL を下回った症例であったこと (図 7) から、海外で報告されている朝の目標 trough 値は、日本人でも有用であると思われた。また、血漿中濃度の低い患者ほど早期に HIV-RNA 量の上昇を見たことから、投与開始 2 週間を経過した、なるべく早い時期に血漿中濃度測定を実施することが望ましいと思われた。図 5・6 に示した結果から、代謝比 >40% 群で投与 1 年を経過しウイルス学的に失敗し

(表5)

薬物動態パラメーター 平均値 (±SE)

LPV pharmacokinetic parameter	LPV/r (n=10)	LPV/r+EFV (n=4)
	400/100mg BID	533/133mg BID + 600mg QD
AUC _{0-8h} (h*µg/ml)	76.4 (±10.0)	104.3 (±13.3)
C _{max} (µg/ml)	11.9 (±1.3)	16.1 (±2.0)
C _{predose} (µg/ml)	9.6 (±1.2)	11.4 (±2.0)
t _{max} (h)	2.2 (±0.9)	3.3 (±0.5)
t _{1/2} (h)	13.6 (±3.4) ^a	12.3 (±1.9)

^an=5

(表6)

薬物動態パラメーターの比較

LPV pharmacokinetic parameter	LPV/r+EFV (n=4)	LPV/r+EFV (n=26) ^a
	533/133mg BID + 600mg QD	533/133mg BID + 600mg QD
AUC _{0-8h} (h*µg/ml)	104.3 (±13.3)	89.8 (±65.4) ^b
C _{max} (µg/ml)	16.1 (±2.0)	10.7 (±6.5)
C _{predose} (µg/ml)	11.4 (±2.0)	5.9 (±5.5)

^aHsu et al. AAC 2003;47:350-359 Mean (±SD); ^bAUC_{0-12h} (h*µg/ml)

LPV pharmacokinetic parameter	LPV/r (n=10)	LPV/r (n=21) ^c
	400/100mg BID	400/100mg BID
AUC _{0-8h} (h*µg/ml)	76.4 (±10.0)	82.8 (±44.5) ^b
C _{max} (µg/ml)	11.9 (±1.3)	9.6 (±4.4)
C _{predose} (µg/ml)	9.6 (±1.2)	5.5 (±4.0)

^cMurphy et al. AIDS 2001;15:F1-F9 Mean (±SD); ^bAUC_{0-12h} (h*µg/ml)