

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

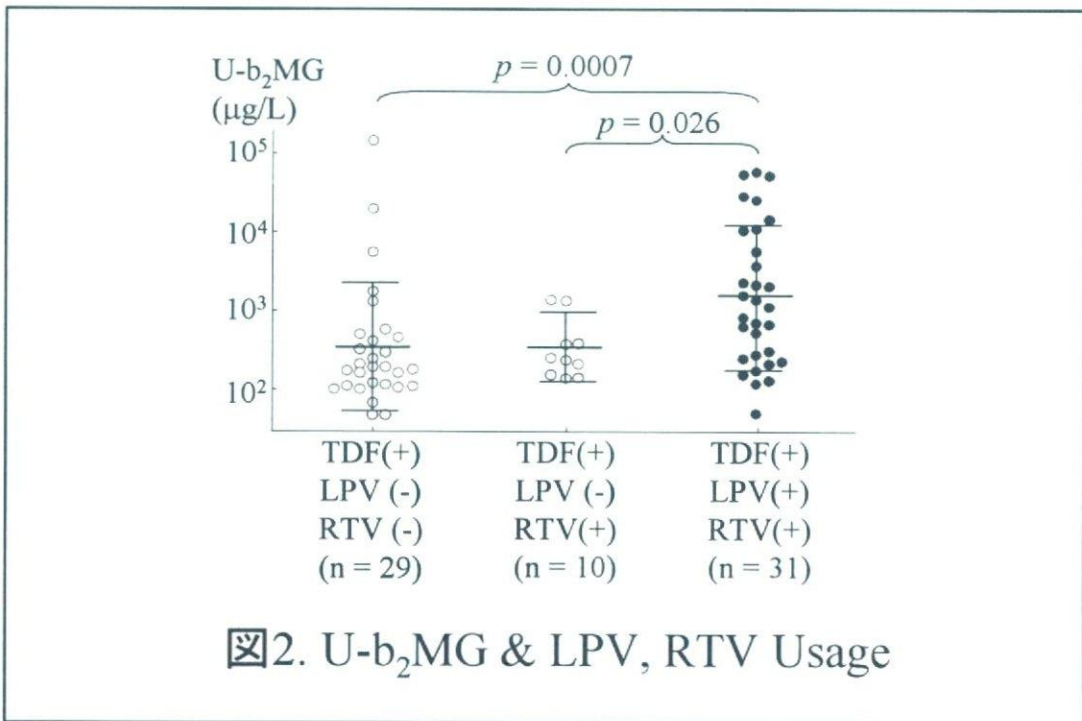
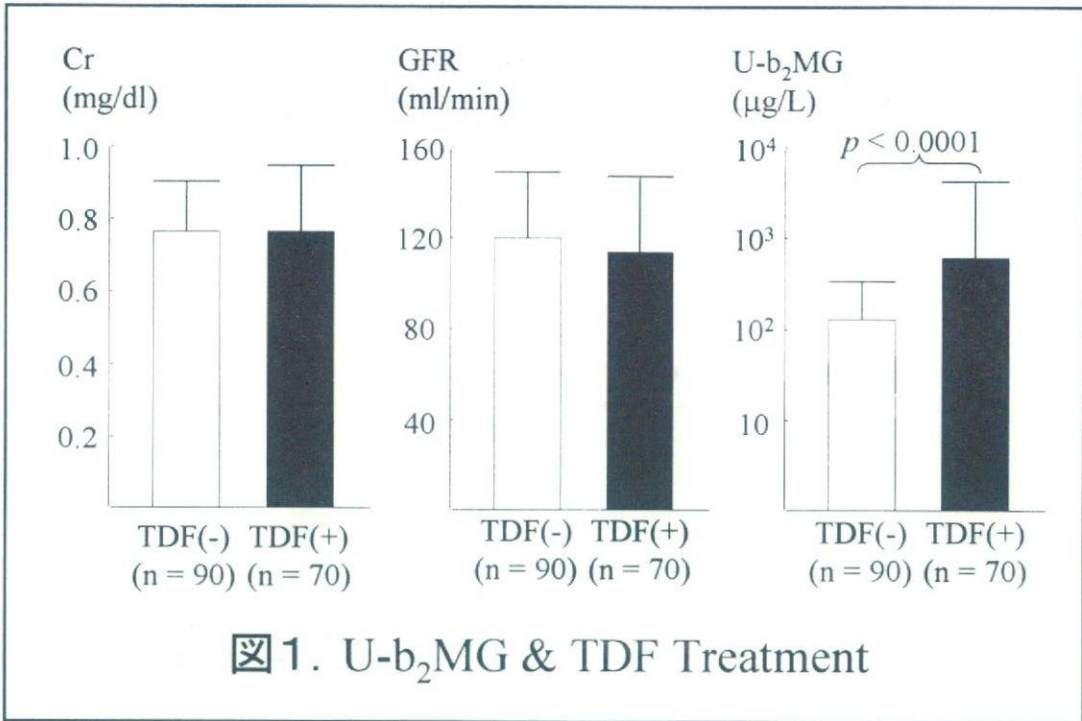
なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。



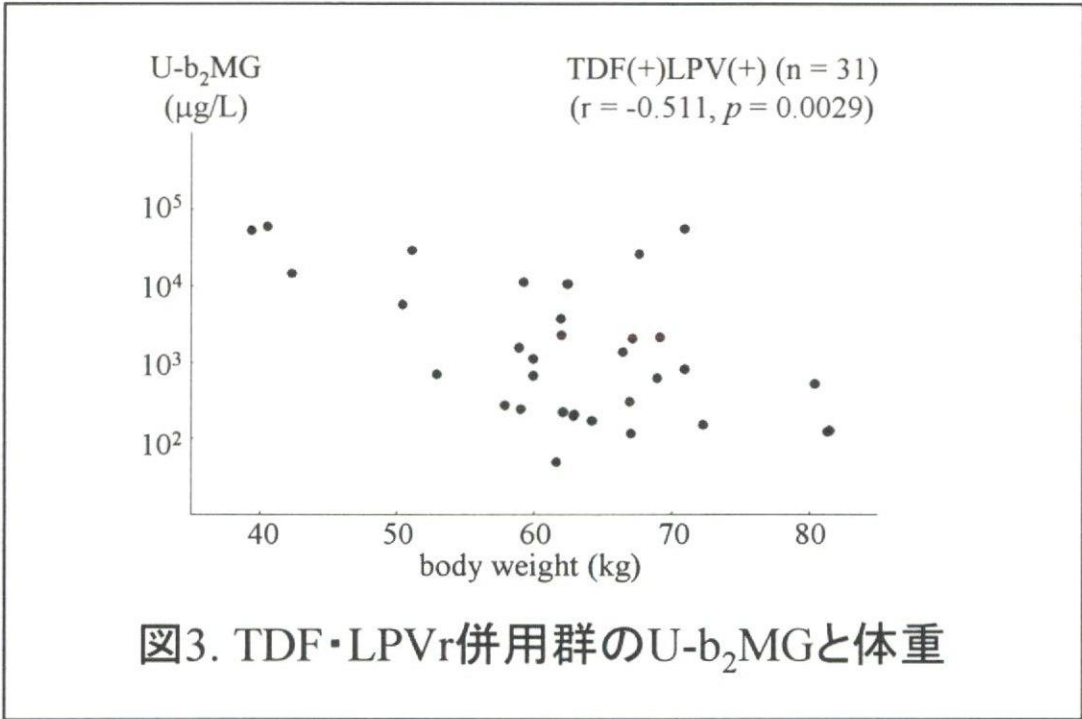


図3. TDF・LPV併用群のU-b₂MGと体重

分担研究者： 柴原健（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター薬剤科）

研究協力者名： 高田寛治¹、杉岡信幸¹、芝田信人²、加藤真吾³、上平朝子⁴、
白阪琢磨⁴、吉野宗宏⁵、矢倉裕輝⁵、平林義弘⁶、照屋勝治⁶、
林田庸総⁶、中村哲也⁷、味澤篤⁸、今村顕史⁸、平島由香⁹

（¹ 京都薬科大学薬物動態学教室、² 同志社女子大学薬学部生物薬剤学教室、³ 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室、⁴ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科、⁵ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤部、⁶ 国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター、⁷ 東京大学医科学研究所感染免疫内科、⁸ 東京都立駒込病院感染症内科、⁹ 東京都立駒込病院薬剤科）

研究要旨

① 研究班が開設したホームページは平成18年11月現在、通算アクセス数3690、パスワード取得者132名。平成18年4月～平成18年10月末までに研究班が(株)BML、(株)第一化学に委託し測定した検体の測定件数は735件、22施設からの利用があった。件数の内訳はTDF:198、ATV:183、RTV:143、LPV:84、EFV:77、APV/FPV:47、NFV:2、IDV:1であった。

② 新しく報告された抗HIV薬の相互作用データの調査を行い、ホームページで提供している相互作用検索システムにデータを追加した。

③ チトクロムP450 2B6の遺伝子多型検査の受託を開始した。先の研究で、非核酸系逆転写酵素阻害剤のエファビレンツ（EFV）を主に代謝する酵素の遺伝子多型とEFV血中濃度との関係を調査した結果、CYP2B6遺伝子の一部の遺伝子多型変異を持つ患者の血中濃度が高く現れることが知られている。治療開始前のCYP2B6遺伝子多型検査を当研究班が提供することで、最適な抗HIV療法の確立に貢献できた。

④ ATVを服用し7日間以上経過した患者94名を対象に、服用直前のトラフ値を測定し、血中濃度トラフ値の検討を行うと共に、ATV血中濃度と総ビリルビン値の関係について検討を行った。日本人におけるATV血中濃度トラフ値は、海外報告と類似していた。ATVはTDFと併用するとATV血中濃度の低下することが知られているが、我々の結果でも、併用群の方が非併用群に比べ低い傾向を示した。年齢、AST、ALTとATV血中濃度との関係を検討したところ、血中濃度との相関は得られなかった。ATV血中濃度とRTV血中濃度との間に有意な相関を認めた。ATV血中濃度はT-BILと有意な相関を認めた。海外の報告ではATV血中濃度が850ng/mL未満の低値群と850ng/mL以上の高値群との間で、T-BILに有意な差を認めているが、我々のデータを検討したところ、日本人では750ng/mLを境に、T-BIL値に有意な差を認めることが明らかになった。

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、PI や NNRTI 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。また、近年発売されている抗 HIV 薬は、すべて希少疾病用医薬品として迅速承認の対象とされており、国内での治験を行わずに承認されている。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し、より適切な治療が行えるよう血中濃度測定に必要なデータを収集することで、抗 HIV 療法の治療効果を高めることを目的とする。また、抗 HIV 薬の組み合わせは近年、多岐に渡っており、薬剤の組み合わせによる相互作用情報や血中濃度に関する情報は少ないことから、抗 HIV 薬の相互作用情報を収集し、データベースを作成し最新の情報を提供する必要がある。

抗 HIV 薬の血中濃度測定は、HPLC 等高度な専門機器や高度な専門知識を有する人材が必要であることから、一般診療を行う施設での測定が難しい。国内の臨床医が簡便に、かつ無料で血中濃度測定を行えるよう、ホームページを利用した血中濃度測定システムを構築・供給し、抗 HIV 療法の治療効果を高めることを目的とする。また、血中濃度に関連する遺伝子多型検査のシステム構築について検討した。

今年度は、1 日 1 回投与の中心的役割を担う新薬 ATV の、日本人における血中濃度データを解析することを目的とした。

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、血中濃度データを広く収集することを目的とした。

2. 相互作用血中濃度検索システムについて

抗 HIV 薬の組み合わせは近年多岐に渡っているものの、薬剤の組み合わせによる相互作用情報や血中濃度に関する情報は少ない。本研究班では、臨床現場により迅速な情報提供を行うことを目的とし、抗 HIV 薬の相互作用情報を収集し、データベースを作成した。今年度は、データベースのアップデートを目的とした。

3. チトクロム P450 2B6 の遺伝子多型検査について

EFV の代謝に関連する CYP2B6 の遺伝子多型検査システムの構築を検討した。EFV の血中濃度は CYP2B6 の遺伝子多型と関係することが示されており、*6/*6 の多型を持つ患者の血中濃度は Non-*6,*6 heterozygote と比較して 2~3 倍高値であったことが報告されている。

4. 硫酸アタザナビル (ATV) の至適血中濃度の検討について

ATV は 1 日 1 回投与が可能なプロテアーゼ阻害剤である。本剤は食事や薬物相互作用の影響を受けるため、血中濃度モニタリングが重要である。副作用や耐性獲得を防止するためにも至適領域の血中濃度を維持することが求められる。ATV のトラフ濃度に関する検討を行い、また ATV 血中濃度と総ビリルビン値等の関係について検討を行った。

B. 研究方法

1. 研究班のホームページ (HP) について
研究班のホームページ (図 1) を利用した血中濃度測定提供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、㈱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㈱BML に送る。同時に調査用紙を研究班事務局に郵送。結果は㈱BML より医師・研究班事務局あて郵送される。ATV は㈱第一化学薬品に委託し測定を行った。

2. 相互作用血中濃度検索システムについて

2006 年 11 月までに発表された学会発表・文献等から、抗 HIV 薬の相互作用に関連するデータを、雑誌・インターネット等を利用し収集した。

3. チトクロム P450 2B6 の遺伝子多型検査について

CYP2B6 の遺伝子多型検査システムの構築にあたっては、患者遺伝子を取り扱うことから、検体の取り扱い方法や結果の返送方法を含め、先に実施されている遺伝子検査システムを調査し、慎重に検討を行った。

4. 硫酸アタザナビル (ATV) の至適血中濃度の検討について

2004 年 6 月から 2006 年 5 月までに大阪医療センター免疫感染症科を受診した患者の内、ATV が投与され、7 日以上経過した患者 94 例 (男性: 91 例、女性: 3 例) を対象とした。服用直前の血中トラフ値を測定し検討を行った。また、年齢、GOT (AST)、GPT (ALT) 値との関係について、リトナ

ビル (RTV) 濃度との関係について、総ビリルビン値 (T-BIL) との関係について調査しそれぞれ検討を加えた。

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 18 年 11 月現在、通算アクセス数 3690、パスワード取得者 132 名。平成 18 年 4 月～平成 18 年 11 月までに研究班が㈱BML、㈱第一化学に委託し測定した検体の測定件数は 735 件であった。件数の内訳は TDF:198、ATV:183、RTV:143、EFV:77、LPV:84、APV/FPV:47、NFV:2、IDV:1 であった。今年度研究班のシステムを利用した施設は 22 施設であった (石川県立中央病院、愛媛大学病院、荻窪病院、九州医療センター、倉敷中央病院、公立南丹病院、国立国際医療センター、大阪医療センター、慈恵医大病院、市立堺病院、仙台医療センター、東大医科学研究所病院、鳥取県立中央病院、都立駒込病院、都立府中病院、長野赤十字病院、広島大学病院、福井大学病院、北海道大学病院、横浜市大病院、琉球大学病院、和歌山県立医大病院)。血中濃度測定件数の年度別推移と薬剤別血中濃度測定件数の年度別推移は図 2、3 の通り。

2. 相互作用血中濃度検索システムについて

検索し追加すべきと考えたデータは 95 件であった (参考資料 1)。

3. チトクロム P450 2B6 の遺伝子多型検査について

CYP2B6 の遺伝子多型検査システムは平成 18 年 10 月より運用を開始した (図 4)。遺伝子検査を希望する医師は HP にアクセス。本システムを利用するにあたり、臨床研究として倫理委員会等の承認を得ている

ことと、患者の同意を得ていることを確認した上で医師名、所属施設等を HP に入力し検査を依頼する（図 5）。必要事項を入力し送信すると、㈱BML より測定依頼伝票、採血管等が送付される。依頼伝票から ID、イニシャルは排除し、㈱BML が付与した匿名化番号で検体は取り扱われる。医師は患者血液を採取後検体を㈱BML に送り、結果は㈱BML より医師あてに親展として郵送される。この遺伝子検査の結果は研究班に送付されないシステムとした（参考資料 2 参照）。

4. 硫酸アタザナビル(ATV)の至適血中濃度の検討について

ATV のトラフ値は ATV300/RTV100 群 $851 \pm 556 \text{ng/mL}$ 、ATV400 群 $296 \pm 269 \text{ng/mL}$ と、RTV 併用群は非併用群に比べ高い値を示した（図 6）。TDF を併用した群の血中濃度は $807 \pm 555 \text{ng/mL}$ 、非併用群の血中濃度は $1072 \pm 644 \text{ng/mL}$ と、併用群は非併用群に比べ低い値を示した（図 7）。年齢と ATV 血中濃度との関係を検討したところ、血中濃度との相関は得られなかった（図 8）。同様に ATV 血中濃度と GOT (AST)、GPT (ALT) 値との関係について検討したところ、相関は得られなかった。ATV 血中濃度と併用する RTV 血中濃度とは有意な相関を認めた（図 9）。ATV 血中濃度は T-BIL と有意な相関を認めた（図 10）。海外の報告では ATV 血中濃度が 850ng/mL 未満の低値群と 850ng/mL 以上の高値群との間で、T-BIL に有意な差を認めているが、今回のデータを検討したところ、日本人では 750ng/mL を境に、T-BIL 値に有意な差を認めた（図 11）。

D. 考察

1. 研究班のホームページ (HP) について
今年度、研究班のホームページを利用した血中濃度測定は昨年と同様、1日1回タ

イプの新薬の登場を受けて増加傾向にあり、測定依頼は TDF・ATV が中心であった。新薬の治療効果を確実にするために、本研究班が提供する血中濃度測定システムは、有用な臨床データの提供を行ったものと思われた。複数の PI を組み合わせた HAART における血中濃度の確認等の利用も見られた。臨床医が容易に血中濃度測定にアクセスできたことで、抗 HIV 療法の治療効果を高め、副作用の軽減に寄与したものと思われた。

2. 相互作用血中濃度検索システムについて

抗 HIV 薬相互作用データベースは複雑化する抗 HIV 療法における適正な薬物療法への支援と、副作用を未然に防止する観点から貴重な情報を容易に提供できるシステムである。今後さらに、薬剤耐性 HIV-1 の出現や抗 HIV 薬の種類が増加すると共に、抗 HIV 薬の相互作用情報は重要な情報となる。今後もさらなるシステムの充実を検討し、データのアップデート・メンテナンスを行う必要がある。

3. チトクロム P450 2B6 の遺伝子多型検査について

CYP2B6 遺伝子多型検査を提供することによって、EFV を使用した HAART において、より副作用の少ない、最適な抗 HIV 療法の確立に貢献できると考える。

4. 硫酸アタザナビル(ATV)の至適血中濃度の検討について

ATV の血中濃度に影響する因子として、食事、胃内 pH、代謝、肝障害等が考えられている。年齢が血中濃度に影響する因子ではなかったが、高齢者は胃内 pH が上昇傾向であることから、今後も検討を加える必要がある。ATV 血中濃度と RTV 血中濃度に相関を認めたことから、代謝酵

素(CYP3A4)の個体間変動に起因していると考えられた。高ビリルビン血症の要因として、ATVがUGTの阻害や人種による遺伝子多型が影響すると報告されているが、今回の研究から先行研究と同じく、血中濃度との関係が認められた。ATVの血中濃度750ng/mL以下が、T-BILに影響を及ぼさない至適濃度であることが示唆された。

E. 結論

抗 HIV 薬の血中濃度を測定するシステムと、相互作用情報を含む薬剤情報の提供で、より適切で安全な HIV 診療に貢献できたものとする。今年度は新薬の血中濃度について検討した。今後さらに臨床データを蓄積し、日本人における薬物動態を検討し、臨床へのフィードバックを行うことが重要と考える。

F. 健康危険情報

該当なし

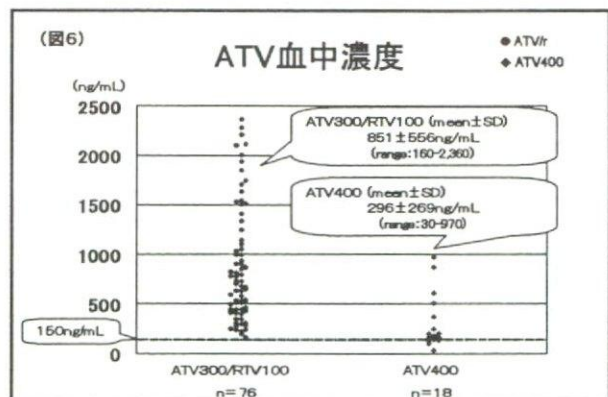
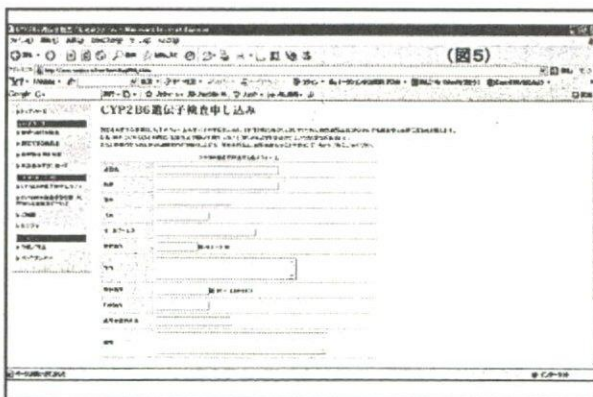
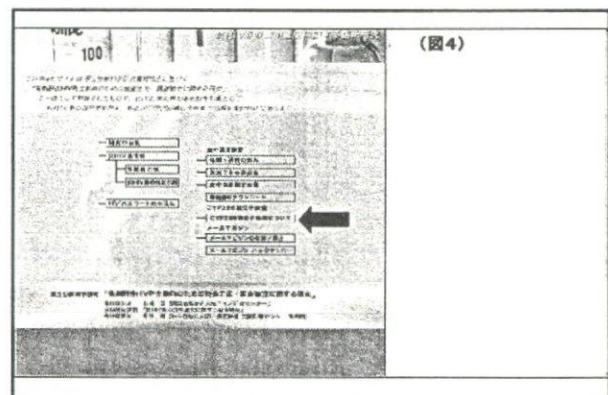
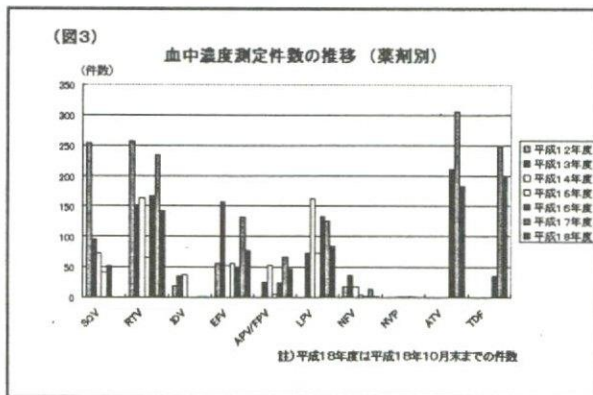
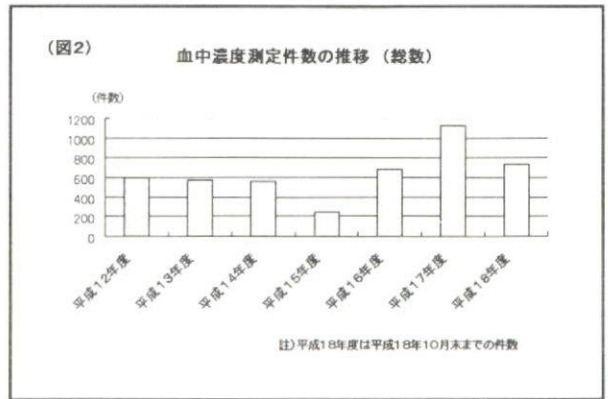
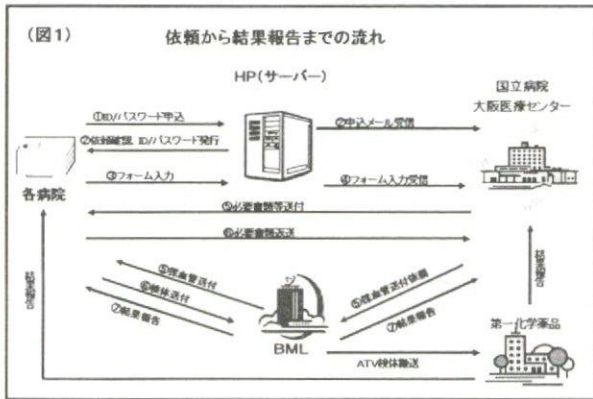
G. 研究発表

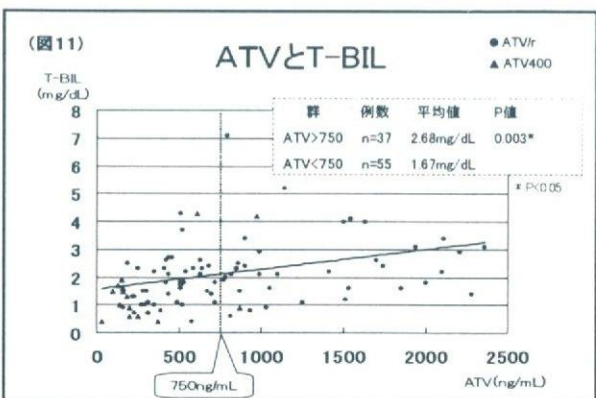
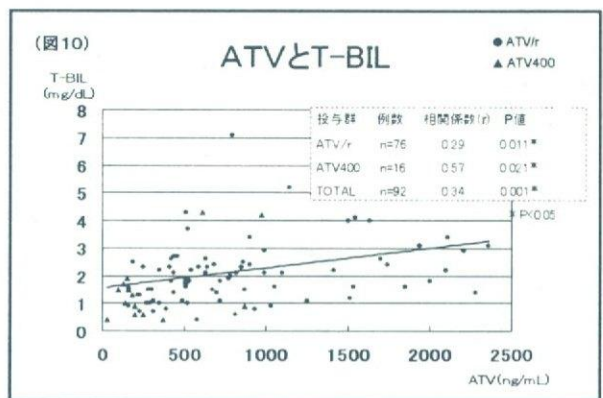
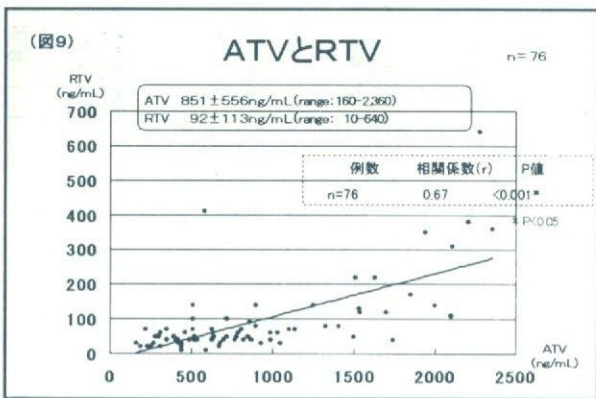
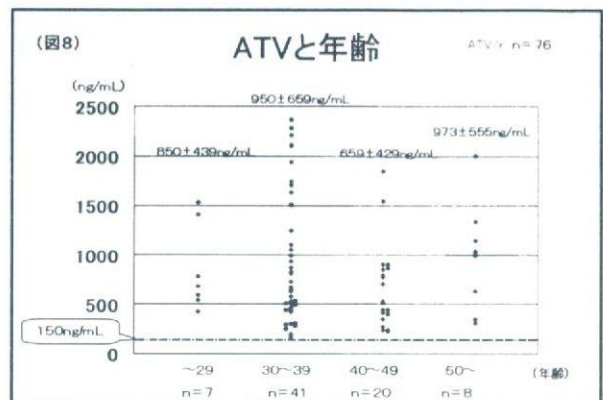
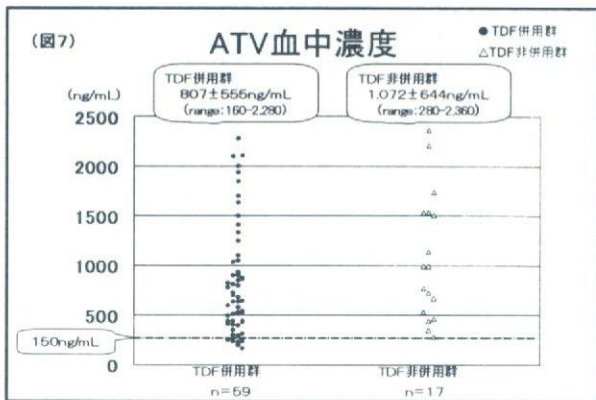
学会発表

○吉野宗宏, 他. 東京: 第20回日本エイズ学会学術集会・総会; 12月, 2006. 抄録番号 O-242

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし





(参考資料1)

No.	主体となる薬剤	対象薬	対象薬の投与量	本剤の投与量	対象薬の薬物動態	本剤の薬物動態	予想される相互作用	相互作用のメカニズム	投与方法	変更可能な副作用	参考文献
1	d6C(ハイビッド)	イニブジン(イスコラシオン等)	検討されていない	検討されていない	検討されていない	検討されていない	系神経障害の発現	副作用が相互に増強され、副作用とも系神経障害が報告されている。	系神経障害の発現に注意する。		<ul style="list-style-type: none"> ①HVID[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2002 ②Simpson D.M. et al. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro. 9: 153. 1995 ③Alpha International Coordinating Committee. The Alpha trial: European/Australian randomized double-blind trial of two doses of didanosine in zidovudine-intolerant patients with symptomatic HIV disease. AIDS. 10: 867. 1996 ④Pike IM and Nicalise C. The didanosine expanded access program: safety analysis. Clin Infect Dis. 16(Suppl): S63. 1993
2	d6C(ハイビッド)	ジダリン	検討されていない	検討されていない	検討されていない	検討されていない	薬剤の副作用の増強(系神経障害、悪臭)	薬剤の副作用の増強	副作用の発現に注意する。		<ul style="list-style-type: none"> ①HVID[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2002 ②VIDEX[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2002 ③Vial G.J. et al. Interaction between lamivudine(3TC) and other nucleoside analogues for intracellular phosphorylation. AIDS. 10(5): 548. 1996 ④Vial G.J. et al. In vitro screening of nucleoside analog combinations for potential use in anti-HIV therapy. ⑤Kwon S. et al. Lamivudine(3TC) phosphorylation and drug interactions in vitro. Biochem Pharmacol. 54: 589. 1997
3	d6C(ハイビッド)	ラモブジン含有薬剤	検討されていない	検討されていない	検討されていない	検討されていない	薬剤の副作用の増強	薬剤の副作用の増強	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①FORTOVASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2003 ②Moyle G. and Gazzard B. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. Drugs. 51: 701. 1998 ③McCrea J. et al. Indinavir, zalcitabine, zalcitabine, single dose pharmacokinetic study [abstract]. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 1996. Jan. 28-Feb. 1. Washington(DC) ④INVIRASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2004
4	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	IDV(クリキシル)	800mg 1日3回2日間	1200mg 1日1回	変化なし	AUC: 36%増加 Cmax: 299%増加	SOVの血中濃度の増加	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①INVIRASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2004
5	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	IDV(クリキシル)	800mg 1日3回2日間	インビラゼ 800mg 1回	検討されていない	AUC: 6倍増加 2434.6ng-hr/mL Cmax: 4.7倍増加 623.9ng/mL	SOVの血中濃度の増加	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①INVIRASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2004
6	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	IDV(クリキシル)	800mg 1日3回2日間	フォートベイス 800mg 1回	検討されていない	AUC: 7.2倍増加 5619.6ng-hr/mL Cmax: 6.9倍増加 1795.6ng/mL	SOVの血中濃度の増加	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①INVIRASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2004
7	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	IDV(クリキシル)	800mg 1日3回2日間	フォートベイス 1200mg 1回	検討されていない	AUC: 4.8倍増加 5796.4ng-hr/mL Cmax: 4.0倍増加 1789.7ng/mL	SOVの血中濃度の増加	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①INVIRASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2004
8	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	NVP(ビラミューン)	200mg 1日2回	インビラゼ 800mg 1日3回	AUC: 変化なし	AUC: 24%減少 1789.7ng/mL Cmax: 28%減少	SOVの血中濃度の減少	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①Caroline M. et al. SOVuinavir soft-gel capsule formation. a review of its patients with HIV infection. Drugs. 55(3): 461. 1998 ②Sahai J. et al. Drug interaction study between saquinavir and nevirapine [abstract no 614]. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 1996. Jan. 28-Feb. 1. Washington(DC)
9	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	DLV(レスクリブター)	400mg 1日3回 14日間	インビラゼ 800mg 1日3回 21日間	-	AUC: 448%増加 Cmax: 417%増加	SOVの血中濃度の増加	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①FORTOVASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2003 ②RESRIPTOR[Package Insert]Agoron pharmaceutical Inc. ③Cox SR. et al. Delavirdine and marketed protease inhibitors: Pharmacokinetic interaction studies in healthy volunteers [abstract no.327]. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 1996. Jan. 28-Feb. 1.
10	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	リアンペンシン(リファジン、リマクタン等)	600mg 1日1回 14日間	1200mg 1日3回 14日間	検討されていない	AUC: 70%減少 Cmax: 65%減少	SOVの血中濃度の減少	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①Grub S. et al. The interaction of saquinavir (SQG) with ketoconazole, erythromycin and rifampicin: comparison of the effect in healthy volunteers and in HIV-infected patients. Eur J Clin Pharmacol. 57: 115-121. 2001 ②FORTOVASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2003 ③INVIRASE[Package Insert] Roche Laboratories Inc. 2004
11	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	リアンペンシン(リファジン、リマクタン等)	600mg 1日1回 7日間	600mg 1日3回 14日間	検討されていない	AUC: 84%減少 Cmax: 79%減少	サネパル/リトナビル(1000mg/100mg 1日2回)とリアンペンシン(600mg 1日1回)を併用した17例中11例(65%)が28日目までに重症の肝機能障害性を発現したとの報告がある。	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①Grub S. et al. The interaction of saquinavir (SQG) with ketoconazole, erythromycin and rifampicin: comparison of the effect in healthy volunteers and in HIV-infected patients. Eur J Clin Pharmacol. 57: 115-121. 2001 ②FORTOVASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2003 ③INVIRASE[Package Insert] Roche Laboratories Inc. 2004
12	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	RTV(ノービア)	800mg 1日2回	100mg 1日2回	変化なし	AUC: 6143) µg·h/L Cmax: 4519 µg/L LCmin: 1417 µg/L	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	薬剤の薬物代謝酵素(CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	併用の適正用量は確立していない		<ul style="list-style-type: none"> ①Acosta, EP. et al. PK of saquinavir/ritonavir in HIV-infected pregnant women[abstract no. A-1405]. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. 2002. Sep 27-30. San Diego. 22 ②Greg. LP. et al. Saquinavir. A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs. 63(12): 1295. 2003

No.	主体となる薬剤	対象薬	対象薬の投与量	本剤の投与量	対象薬の薬物動態	本剤の薬物動態	予想される相互作用	相互作用のメカニズム/対処方法	医薬品名	参考文献
13	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	RTV(ノービア)	100mg 1日2回	1000mg 1日2回 回	変化なし	フォートベイス AUC: 1985 µg·h/L Cmin: 433 µg/L インビラゼ AUC: 14607 µg·h/L Cmin: 371 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	①Kuroski, M. et al. Comparative PK of twice daily Fortovase/ritonavir and Invirase/ritonavir [poster no. FOR0652]. 8th Deutscher AIDS Kongress, 2002, Juli 4-7, Berlin. ②Greg, LP. et al. Saquinavir: A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs, 63(12): 1299, 2003	
14	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	RTV(ノービア)	100mg 1日2回	1000mg 1日2回 回	変化なし	インビラゼ Cmax: 1389 µg/L Cmin: 468 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	①Pletky, C. et al. Efficacy of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple-drug regimen: Phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy. AIDS, 13(11): F71, 1999; ②Greg, LP. et al. Saquinavir: A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs, 63(12): 1299, 2003	
15	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	RTV(ノービア)	100mg 1日2回	1000mg 1日2回 回	変化なし	フォートベイス 濃度 AUC: 18840 µg·h/L Cmax: 3660 µg/L Cmin: 400 µg/L 高脂肪食 AUC: 23440 µg·h/L Cmax: 3890 µg/L Cmin: 450 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	③Vedkamp, AI. et al. Steady-state pharmacokinetics of twice-daily dosing of saquinavir plus ritonavir in HIV-1 infected individuals. J AIDS, 27: 344, 2001 ④Greg, LP. et al. Saquinavir: A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs, 63(12): 1299, 2003	
16	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	RTV(ノービア)	100mg 1日2回 10日間	1000mg 1日2回 10日間	変化なし	インビラゼ AUC: 28214ng·h/mL Cmax: 2623ng/mL Cmin: 371ng/mL フォートベイス AUC: 38170ng·h/mL Cmax: 3244ng/mL Cmin: 453ng/mL		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	⑤Hsu, A. et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther, 63: 453, 1998 ⑥Murry, C. et al. Ritonavir pharmacokinetics alone and in combination with saquinavir in HIV infected patients. AIDS, 12: 325, 1998	
17	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	RTV(ノービア)	100mg 1日1回	1600mg 1日1回 回	変化なし	フォートベイス AUC: 48147 µg·h/L Cmax: 6980 µg/L Cmin: 170 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	⑦Cardiello, PG. et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft gelatin capsules/ritonavir (1600/100mg) HYNAT 001.3 study. J Acquir Immune Defic Syndr, 23(5): 464, 2002 ⑧Greg, LP. et al. Saquinavir: A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs, 63(12): 1299, 2003	
18	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	RTV(ノービア)	100mg 1日1回	1600mg 1日1回 回	変化なし	フォートベイス AUC: 35500 µg·h/L Cmax: 5300 µg/L Cmin: 70 µg/L インビラゼ AUC: 50000 µg·h/L Cmax: 6300 µg/L Cmin: 210 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	⑨Cardiello, PG. et al. PK of once daily saquinavir+rtv and saquinavir+sgc boosted with ritonavir in HIV-1+ Thai patients [abstract no. MoPpB2007] XIV International AIDS Conference, 2002, Jul 7-12, Barcelona, 32 ⑩Greg, LP. et al. Saquinavir: A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs, 63(12): 1299, 2003	
19	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	RTV(ノービア)	100mg 1日1回	1600mg 1日1回 回	変化なし	フォートベイス AUC: 191191 µg·h/L Cmin: 210 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	⑪Landman R. et al. Saquinavir plasma and intracellular concentrations in a once daily dosing combination for twice-dose ritonavir in a prospective study (IMEA 015) in HIV infected patients [abstract no 179]. 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2001, Jul 8-11, Buenos Aires ⑫Greg, LP. et al. Saquinavir: A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs, 63(12): 1299, 2003	

No.	主体となる薬剤	対象薬	対象薬の投与量	本剤の投与量	対象薬の薬物動態	本剤の薬物動態	予想される相互作用	相互作用のメカニズム	対応方法	変更可能な 回投量	参考文献
20	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	RTV(ノーゾア)	100mg 1日1回	1200mg 1日1回	変化なし AUC: 19980 µg·h/L Cmax: 2490 µg/L Cmin: 240 µg/L	フォートベイス AUC: 19980 µg·h/L Cmax: 2490 µg/L Cmin: 240 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			①Loez-Cortes, L.F. et al. Once-daily saquinavir-sac plus low-dose ritonavir (1200/100mg) in combination with efavirenz: PK and efficacy in HIV infected patients with prior antiretroviral therapy[letter]. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003 Feb 1; 32(2): 240 ②Greg, L.P. et al. Saquinavir. A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs. 63(12): 1299, 2003
21	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	RTV(ノーゾア)	200mg 1日1回	1800mg 1日1回	変化なし AUC: 19802 µg·h/L Cmax: 2535 µg/L Cmin: 84 µg/L	フォートベイス AUC: 19802 µg·h/L Cmax: 2535 µg/L Cmin: 84 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			③Mallois J et al. Intensification therapy with saquinavir sac/ritonavir QD in patients failing on a saquinavir hcg containing HAART[abstract no 675]. 1st International AIDS Society Conference, 2001 Jul 8-11; Buenos Aires, 282 ④Greg, L.P. et al. Saquinavir. A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs. 63(12): 1299, 2003 ⑤van Heeswijk, R.P.C. et al. Once-daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1 infected individuals: A pharmacokinetic pilot study. AIDS. 14(9): F103, 2000 ⑥Greg, L.P. et al. Saquinavir. A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs. 63(12): 1299, 2003
22	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	RTV(ノーゾア)	200mg 1日1回	1800mg 1日1回	変化なし AUC: 19802 µg·h/L Cmax: 2535 µg/L Cmin: 84 µg/L	フォートベイス AUC: 19802 µg·h/L Cmax: 2535 µg/L Cmin: 84 µg/L		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			③Mallois J et al. Intensification therapy with saquinavir sac/ritonavir QD in patients failing on a saquinavir hcg containing HAART[abstract no 675]. 1st International AIDS Society Conference, 2001 Jul 8-11; Buenos Aires, 282 ④Greg, L.P. et al. Saquinavir. A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs. 63(12): 1299, 2003 ⑤van Heeswijk, R.P.C. et al. Once-daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1 infected individuals: A pharmacokinetic pilot study. AIDS. 14(9): F103, 2000 ⑥Greg, L.P. et al. Saquinavir. A Review of its Use in Boosted Regimens for Treating HIV Infection. Drugs. 63(12): 1299, 2003
23	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	LPV(r(カレトラ))	400/100mg 1日2回 15日間	フォートベイス 800mg 1日2回 10日間併用と 1200mg 1日3回5日間併用での比較	検討されていない AUC: 8800 ng·h/mL Cmax: 9900ng/mL Cmin: 4800ng/mL	SOVの血中濃度の上昇 AUC: 9.62倍増加 Cmax: 6.34倍増加		薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			⑦FORTOVASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2003 ⑧INVIRASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2004
24	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	LPV(r(カレトラ))	400/100mg 1日2回 20日間	フォートベイス 800mg 1日2回 10日間併用と 1200mg 1日3回5日間併用での比較	検討されていない AUC: 8800 ng·h/mL Cmax: 9900ng/mL Cmin: 4800ng/mL	SOVの血中濃度の上昇 AUC: 9.91倍増加 Cmax: 6.44倍増加		薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			⑦FORTOVASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2003 ⑧INVIRASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2004
25	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	LPV(r(カレトラ))	400/100mg 1日2回	フォートベイス 1000mg	ロズビル AUC: 8800 ng·h/mL Cmax: 9900ng/mL Cmin: 4800ng/mL	SOVの血中濃度の上昇 AUC: 9900ng·h/mL Cmax: 1600ng/mL Cmin: 400ng/mL		薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			⑨la Forte C et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy. pharmacokinetics, tolerability and efficacy[abstract 7.14]. Program and abstracts of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2002 Apr 11-13; Washington DC, Utrecht(NL). Virology Education BV. ⑩King, J.R. et al. Pharmacokinetic Enhancement of Protease Inhibitor Staszewski S et al. Pharmacokinetic profile monitoring as an augmentation to therapy evaluation in patients taking a simple boosted reverse protease inhibitor regimen of lopinavir/r plus saquinavir without double transacetylase inhibitors[abstract 2.4]. Program and abstracts of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2002 Apr 11-13; Washington DC Utrecht(NL). Virology Education BV. 2002 ⑪King, J.R. et al. Pharmacokinetic Enhancement of Protease Inhibitor Therapy. Clin Pharmacokinet. 43(5): 291, 2004 ⑫Stephan C. et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. AIDS. 18: 503, 2004
26	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	LPV(r(カレトラ))	400/100mg 1日2回 14日間	フォートベイス 1000mg 1日2回	検討されていない AUC: 8800 ng·h/mL Cmax: 9900ng/mL Cmin: 4800ng/mL	SOVの血中濃度の上昇 Cmin: 6.5倍増加 1300ng/mL		薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			⑨la Forte C et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy. pharmacokinetics, tolerability and efficacy[abstract 7.14]. Program and abstracts of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2002 Apr 11-13; Washington DC, Utrecht(NL). Virology Education BV. ⑩King, J.R. et al. Pharmacokinetic Enhancement of Protease Inhibitor Staszewski S et al. Pharmacokinetic profile monitoring as an augmentation to therapy evaluation in patients taking a simple boosted reverse protease inhibitor regimen of lopinavir/r plus saquinavir without double transacetylase inhibitors[abstract 2.4]. Program and abstracts of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2002 Apr 11-13; Washington DC Utrecht(NL). Virology Education BV. 2002 ⑪King, J.R. et al. Pharmacokinetic Enhancement of Protease Inhibitor Therapy. Clin Pharmacokinet. 43(5): 291, 2004 ⑫Stephan C. et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. AIDS. 18: 503, 2004
27	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	LPV(r(カレトラ))	400/100mg 1日2回	1000mg 1日2回 ロズビルとの併用	変化なし AUC: 15130→16977ng·h/mL Cmax: 2410→2300ng/mL Cmin: 427→543ng/mL	SOVの血中濃度の増加 AUC: 1000mg/100mg併用時と 比較して 変化なし AUC: 15130→16977ng·h/mL Cmax: 2410→2300ng/mL Cmin: 427→543ng/mL		薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			⑨la Forte C et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy. pharmacokinetics, tolerability and efficacy[abstract 7.14]. Program and abstracts of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2002 Apr 11-13; Washington DC, Utrecht(NL). Virology Education BV. ⑩King, J.R. et al. Pharmacokinetic Enhancement of Protease Inhibitor Staszewski S et al. Pharmacokinetic profile monitoring as an augmentation to therapy evaluation in patients taking a simple boosted reverse protease inhibitor regimen of lopinavir/r plus saquinavir without double transacetylase inhibitors[abstract 2.4]. Program and abstracts of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2002 Apr 11-13; Washington DC Utrecht(NL). Virology Education BV. 2002 ⑪King, J.R. et al. Pharmacokinetic Enhancement of Protease Inhibitor Therapy. Clin Pharmacokinet. 43(5): 291, 2004 ⑫Stephan C. et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. AIDS. 18: 503, 2004
28	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	NFV(ボラセプト)	750mg 1日3回 4日間	1200mg 1日1回	変化なし AUC: 392%増加 Cmax: 175%増加	SOVの血中濃度の増加 下剤の頻度が若干増加する		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			⑬FORTOVASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2003 ⑭Krawick S. et al. Nelfinavir Mesylate (NFV) Increases Saquinavir Soft Gel Capsule (SQV-SGC) Exposure in HIV+ Patients. Poster presented at the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, page 132, No 371 Washington DC, USA, January 22-26, 1997 ⑮Merry C. et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with nelfinavir in HIV infected patient. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, page 145, No 352, Chicago, February 1-5, 1998 ⑯Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. J AIDS. 23: 129-137, 2000 ⑰Merry, C. et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and combination with nelfinavir in HIV-infected patients. AIDS. 11: F17-120, 1997
29	SOV(インビラーゼ, フォートベイス)	NFV(ボラセプト)	750mg 1回	1200mg 1日3回 4日間	AUC: 31.0→36.3 µg·h/mL Cmax: 変化なし	対象薬の血中濃度の若干の増加		両剤の薬物代謝酵素 (CYP3A4) が同じであるため、総合的に拮抗する。			⑬FORTOVASE[Package Insert]Roche Laboratories Inc. 2003 ⑭Krawick S. et al. Nelfinavir Mesylate (NFV) Increases Saquinavir Soft Gel Capsule (SQV-SGC) Exposure in HIV+ Patients. Poster presented at the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, page 132, No 371 Washington DC, USA, January 22-26, 1997 ⑮Merry C. et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with nelfinavir in HIV infected patient. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, page 145, No 352, Chicago, February 1-5, 1998 ⑯Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. J AIDS. 23: 129-137, 2000 ⑰Merry, C. et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and combination with nelfinavir in HIV-infected patients. AIDS. 11: F17-120, 1997

No	主成分名	対症薬	対症薬の投与量	本剤の投与量	対症薬の薬物動態	本剤の薬物動態	予知される相互作用	相互作用のメカニズム	対症薬の投与量	参考文献
30	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	NFV(ビラセプト)	750mg 1日3回 2日間	600mg 1日3回 2日間	AUC: 1106→5472ng・h/mL Cmax: 253→1204ng/mL	対症薬の薬物動態 AUC: 1106→5472ng・h/mL Cmax: 253→1204ng/mL	予知される相互作用 対症薬の血中濃度減少	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 600mg 1日3回 2日間	参考文献 ①AMPRENAVIR(Package insert)GileadSmithKline 2004 ②Dicker C.J. et al. Metabolism of amprenavir in liver microsomes: Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharm Sci. 87(7): 803, 1998
31	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	APV(プロロゼ)	750 mg又は800mg 1日3回×14日間	800mg 1日3回 14日間	AUC: 32%減少 Cmax: 37%減少 Cmin: 14%減少	対症薬の薬物動態 AUC: 32%減少 Cmax: 37%減少 Cmin: 14%減少	予知される相互作用 対症薬の血中濃度減少	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 800mg 1日3回 14日間	参考文献 ①AMPRENAVIR(Package insert)GileadSmithKline 2004 ②Dicker C.J. et al. Metabolism of amprenavir in liver microsomes: Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharm Sci. 87(7): 803, 1998
32	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	FAPV(レクラングア)	700mg 1日2回 10日間	インビラゼ/ リトナビル 1000/100mg 1日2回 11日間	変化なし	対症薬の薬物動態 変化なし	予知される相互作用 SOVの血中濃度の若干の減少	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 1000/100mg 1日2回 11日間	参考文献 ③Bartito M. et al. Steady-State Pharmacokinetics of Saquinavir Hard-Cell/Ritonavir/Fosamprenavir in HIV-1-Infected Patients. Acquire Immune Defic Syndr. 37(3): 1376, 2004
33	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	EFV(ストックリン)	600mg 1回	1200mg 1日3回	AUC: 10%減少 Cmax: 50%減少	対症薬の薬物動態 AUC: 10%減少 Cmax: 50%減少	予知される相互作用 SOVの有効性の減少	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 1200mg 1日3回	参考文献 ④Matsuyama H. et al. Drug interactions of HIV protease inhibitors. Drug Safety. 20(2): 147, 1999 ⑤Piketty C. et al. Phenotypic resistance to protease inhibitors in patients who fail on highly active antiretroviral therapy predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. AIDS. 14(5): 626, 2000
34	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	TDF(ビリアート)	300mg 1日1回 13日間	インビラゼ/ リトナビル 1000/100mg 1日2回 14日間	変化なし 併用2日目のAUC: 1.16 併用13日目のAUC: 0.99 検出されていない	対症薬の薬物動態 変化なし 併用2日目のAUC: 1.16 併用13日目のAUC: 0.99 検出されていない	予知される相互作用 AZTの効果/作用が減少する可能性あり	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 1000/100mg 1日2回 14日間	参考文献 ⑥Brito M. et al. Pharmacokinetics of saquinavir hard gel/ritonavir(1000/100mg) when administered with tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1-infected subjects. Br J Clin Pharmacol. 59: 38, 2004
35	LPV/r(カレトラ)	AZT(リトロビル)	—	—	検出されていない AZTの血中濃度が低下する可能性あり	対症薬の薬物動態 検出されていない AZTの血中濃度が低下する可能性あり	予知される相互作用 AZTの効果/作用が減少する可能性あり	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 —	参考文献 ⑦Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005
36	LPV/r(カレトラ)	TDF(ビリアート)	300 mg 1日1回 14日間	400/100mgを1日2回×14日間	TDFのAUC 34%上昇、Cmax 31%上昇、Cmin 29%上昇	対症薬の薬物動態 TDFのAUC 34%上昇、Cmax 31%上昇、Cmin 29%上昇	予知される相互作用 TDFの効果/作用が増強	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400/100mgを1日2回×14日間	参考文献 ⑧Viread (package insert) Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2004 ⑨Fishery J. Kearney B. Wolf J. et al. A multiple-dose, randomized, crossover, drug interaction study between tenofovir DF and efavirenz, emtricitabine or lopinavir/ritonavir [abstract #336]. 1st International AIDS Society Conference on HIV Treatment and Pathogenesis, 2001 July 8-11th, Buenos Aires, Argentina
37	LPV/r(カレトラ)	TDF(ビリアート)	300 mg 1日1回 14日間	400/100mgを1日2回	TDFのAUC 32%上昇、Cmax 28%上昇、Cmin 29%上昇	対症薬の薬物動態 TDFのAUC 32%上昇、Cmax 28%上昇、Cmin 29%上昇	予知される相互作用 TDFの効果/作用が増強された可能性あり	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400/100mgを1日2回	参考文献 ⑩Viread (package insert) Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2004 ⑪Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005
38	LPV/r(カレトラ)	NVP(ビラミューン)	200 mg 1日1回 14日間、200 mgを1日2回×6日間	400mg/100mgを1日2回×20日間	NVP AUC 有意味な変化なし、Cmin 15%上昇	対症薬の薬物動態 NVP AUC 有意味な変化なし、Cmin 15%上昇	予知される相互作用 本試験ではLPV/rの用量の必要性は認められないが、他試験においてはLPV/rの効果/作用の低下の可能性が示唆されている	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400mg/100mgを1日2回×20日間	参考文献 ⑫Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005
39	LPV/r(カレトラ)	NVP(ビラミューン)	7mg/kgまたは4mg/kgを1日1回×2週間あるいは1日2回×1週間	300mg/75mg/4mg/kgを1日1回×2週間あるいは1日2回×1週間	LPV AUC 22%減少、Cmax 有意味な変化なし、Cmin 5%減少	対症薬の薬物動態 LPV AUC 22%減少、Cmax 有意味な変化なし、Cmin 5%減少	予知される相互作用 LPV/rの効果/作用の減少	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 300mg/75mg/4mg/kgを1日1回×2週間あるいは1日2回×1週間	参考文献 ⑬Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005
40	LPV/r(カレトラ)	EFV(ストックリン)	—	400/100mgを1日2回	LPV AUC 20-25%減少、Cmin 40-45%減少	対症薬の薬物動態 LPV AUC 20-25%減少、Cmin 40-45%減少	予知される相互作用 —	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400/100mgを1日2回	参考文献 ⑭Bertz R. Lam W. Hsu A. et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) and efavirenz (EFV) in healthy volunteers and in HIV+ subjects [abstract #424]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000 September 17-20, Toronto, Canada
41	LPV/r(カレトラ)	EFV(ストックリン)	600mgを1日1回×35日間	400/100mg 1日2回を初日-14日目、15日-35日目では533/133mg 1日2回に増量	LPV AUC 46%上昇、Cmax 35%上昇、Cmin 141%上昇、RTV AUC 48%上昇、Cmax 46%上昇、Cmin 63%上昇、400/100mg 1日2回に増量	対症薬の薬物動態 LPV AUC 46%上昇、Cmax 35%上昇、Cmin 141%上昇、RTV AUC 48%上昇、Cmax 46%上昇、Cmin 63%上昇、400/100mg 1日2回に増量	予知される相互作用 LPV/rの効果/作用の増加	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400/100mg 1日2回を初日-14日目、15日-35日目では533/133mg 1日2回に増量	参考文献 ⑯Hsu A. Isaacson J. Brun S. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:350-59
42	LPV/r(カレトラ)	EFV(ストックリン)	600mgを1日1回×9日間	400/100mgを1日2回×9日間	EFV AUC 16%減少、Cmax 有意味な変化なし、Cmin 16%減少	対症薬の薬物動態 EFV AUC 16%減少、Cmax 有意味な変化なし、Cmin 16%減少	予知される相互作用 LPV/rの効果/作用の低下	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400/100mgを1日2回×9日間	参考文献 ⑰Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005
43	LPV/r(カレトラ)	DLV(レスクリバター)	—	—	検出されていない	対症薬の薬物動態 検出されていない	予知される相互作用 —	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 —	参考文献 ⑱Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005
44	LPV/r(カレトラ)	IDV(クリキシンパン)	600mgを1回のみ	400/100mgを1日2回×10日間	IDV AUC 有意味な減少、Cmin 上昇	対症薬の薬物動態 IDV AUC 有意味な減少、Cmin 上昇	予知される相互作用 —	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400/100mgを1日2回×10日間	参考文献 ⑲Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005
45	LPV/r(カレトラ)	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	800mgを1日2回	400mg/100mgを1日2回×10日間	SOV AUC 有意味な変化なし、Cmin 上昇	対症薬の薬物動態 SOV AUC 有意味な変化なし、Cmin 上昇	予知される相互作用 SOVの効果/作用の増加	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400mg/100mgを1日2回×10日間	参考文献 ⑳Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005
46	LPV/r(カレトラ)	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	1000mg/ソフトカプセル1日2回	400/100mg 1日2回	SOV AUC、Cmax、Cmin 有意味な変化なし、Cmin 27%減少 (SOV/rの対照と比較して)	対症薬の薬物動態 SOV AUC、Cmax、Cmin 有意味な変化なし、Cmin 27%減少 (SOV/rの対照と比較して)	予知される相互作用 投与量を減らす必要なし	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400/100mg 1日2回	参考文献 ㉑Stephen C. von Herzig N. Kourbeti I. et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. AIDS 2004; 18: 503-8
47	LPV/r(カレトラ)	RTV(ノービア)	100mgを1日2回×3-4週間	400mg/100mgを1日2回×3-4週間	LPV AUC 46%上昇、Cmax 28%上昇、Cmin 11%上昇	対症薬の薬物動態 LPV AUC 46%上昇、Cmax 28%上昇、Cmin 11%上昇	予知される相互作用 LPV/rの効果/作用の増加	相互作用のメカニズム 両剤の薬物代謝経路 (CYP3A4)が同じであるため、競合的に拮抗する。	対症薬の投与量 400mg/100mgを1日2回×3-4週間	参考文献 ㉒Kaletra (package insert) North Chicago. IL: Abbott Laboratories, 2005

No	主体となる薬剤	併薬	併薬の投与量	本剤の投与量	併薬の薬物動態	本剤の薬物動態	予想される相互作用	相互作用のメカニズム	対処方法	変更可能な併効薬	参考文献
63	RTV(ノービア)	EPV(ストックリン)	600mgを10日間	500mgを12時間毎を8日間	EFV AUC 21%上昇, Cmax 有意な変化なし	RTV AUC 午前服用後に18%上昇, Cmax 午前服用後に24%上昇した。後には有意な変化がみられなかった。	RTVおよびEFVの効果が相乗作用を示す	RTVおよびEFVによるCYP450 3A4の阻害作用	投与量を変更する必要なし	—	Sustiva [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004.
64	RTV(ノービア)	IDV(クリキサン)	400mgを12時間毎を15日間	400mgを12時間毎を15日間	IDV Cmin 400%上昇	RTV AUC 有意な変化なし	—	RTVによるCYP450 3A4の阻害作用	IDV/RTVの組み合わせは以下が検討される。800/100, 800/200, 400/400	—	①CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Jan 28, 2000. [AIDS Treatment Information Service. Current Treatment]. Available at: http://www.hivats.org/ctg/dshc.htm . Accessed April 26, 2000. ②Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2003. ③Yan-Heeswijk RPG, Veldkamp AI, Hoeltemans RMW, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone or in combination with ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-infected patients. [abstract] AIDS 1998; 12 (suppl 4): S31. ④Burger DM, Hugen PPH, Prins J, et al. Pharmacokinetics of indinavir in a bid regimen with or without low-dose ritonavir. [abstract] AIDS 1998; 12 (suppl): S10. ⑤Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interaction between ritonavir and indinavir in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 2784-2791. ⑥van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, Hoeltemans RMW, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone or in combination with ritonavir. [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ⑦Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ⑧Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ⑨Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑩Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
65	RTV(ノービア)	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	200mg、または300mg、または400mg、または600mg	200mg、または300mg、または600mg	SOV AUC 500%上昇, Cmax 2100%上昇	RTV AUC 変化なし	SOVの効果/作用の増強	RTVによるCYP450 3A4の阻害作用	RTV投与によるSOVのプラズマ濃度が低下する	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
66	RTV(ノービア)	APV(プロローゼ)	—	—	APVの血中濃度の上昇	APVの効果/作用の増強	—	RTVによるCYP450 3A4の阻害作用	—	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
67	RTV(ノービア)	フルコナゾール(ジフルカン)	初日400mg×1, 2-5日目200mg×1	200mgを6時間毎を4日間	—	Cmax 14.5%上昇, AUC 12%上昇, Cmin 14%上昇	—	フルコナゾールによるCYP450 3A4の阻害作用	投与量を調整する必要なし	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
68	RTV(ノービア)	リアンペンシリン(リアファジン、リマクタン等)	300mgまたは600mgを10日間	300mgまたは600mgを12時間毎を20日間	—	RTV AUC 35%減少, Cmax 25%減少	RTVの効果/作用の低下	リアンペンシリンによるCYP450 3A4の阻害作用	併用を避ける	リアンペンシリンを併用	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
69	RTV(ノービア)	d4T(ゼリット)	—	—	—	—	—	—	—	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
70	RTV(ノービア)	ddI(グアイデキックス)	200mgを1日2回	800mgを1日2回	—	ddI AUC 15%減少, Cmax 15%減少	ddIの効果/作用の低下	—	—	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
71	RTV(ノービア)	ddI(グアイデキックス)	200mgを12時間毎を4日間	600mgを12時間毎を4日間	—	ddI AUC 有意な変化なし, Cmax 16%減少	—	—	—	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
72	RTV(ノービア)	NFV(ビラセプト)	初日-31日まで1250mgを1日2回	200mgを12時間毎を4日間	—	NFV AUC 17-27%上昇, M8 AUC 87%上昇 (RTV/100mg群)	—	RTVによるNFVによるCYP450 3A4の阻害作用	—	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
73	RTV(ノービア)	NFV(ビラセプト)	2000mg/RTV200mg、または2000mg/RTV400mg、または2500mg/200mgを1日1回、食後に15日間投与	200mgを12時間毎を4日間	—	NFV AUC 20-53%上昇, M8 AUC 69-87%上昇	—	RTVによるNFVによるCYP450 3A4の阻害作用	—	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
74	RTV(ノービア)	NFV(ビラセプト)	750mgを12時間毎を4日間	500mgを12時間毎を4日間	—	NFV AUC 152%上昇, Cmax 44%上昇	NFVの効果/作用の増強	RTVによるCYP450 3A4の阻害作用	投与量を調整する必要なし	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
75	RTV(ノービア)	NFV(ビラセプト)	400mg/100mgを1日1回を3-4週間	500mgを12時間毎を4日間	—	LPV AUC 46%上昇, Cmax 28%上昇, Cmin 118%上昇	LPV/RTVの効果/作用の増強	RTVによるCYP450 3A4の阻害作用	投与量を調整する必要なし	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
76	RTV(ノービア)	LPV(カレトラ)	400mg/100mgを1日1回を3-4週間	500mgを12時間毎を4日間	—	—	—	RTVによるCYP450 3A4の阻害作用	投与量を調整する必要なし	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.
77	RTV(ノービア)	APV(レクソング)	1400mg/1日1回を300mg/1日1回を600mg/1日1回を併用	300mgを12時間毎を4日間	—	APV AUC 有意な変化なし, Cmin 18%上昇, Cmax 有意な変化なし	—	RTVによるCYP450 3A4の阻害作用	投与量を調整する必要なし	—	①Norvir [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2005. ②Hsu A, Gramann GR, Cao G, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 453-64. ③Decker CJ, Latinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprevinavir in liver microsomes. Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. J Pharmacol Sci. 1998; 87: 803-7. ④Sadler BM, Pillero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction between amprevinavir (APV) and ritonavir (RTV) in HIV-seronegative subjects after multiple, oral dosing [abstract #77]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 Jan 30-Feb 2, San Francisco, California. ⑤Gao A, Cao G, Hsu A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1104-6.

No.	主体となる薬剤	対象薬	対象薬の投与量	本剤の投与量	対象薬の薬物動態	本剤の薬物動態	予想される相互作用	相互作用のメカニズム	対処方法	変更可能な 副効果	参考文献
78	EFV(ストックリン)	SOV(インビラゼ、フォートベイス)	1200mgを1日3回	600mgを1日1回	SOVのAUCは24%減少、Cmaxは45%減少	EFVのAUCは12%減少、Cmaxは13%減少	SOVの効果は減少	EFVによるCYP3A4の誘導	併用するプロナゼリドの場合にはSOVの使用は推奨されない。RTVを加えた組み合わせを考慮。		③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版) ④SUSTVA(Efavirenz)の米国商品名)添付文書2005.4 ⑤DHSガイドラインOctober 6.2005
79	EFV(ストックリン)	RTV(ノーボア)	500mgを2時間毎	600mgを1日1回、就寝時	午前投与後のRTVのAUCは18%増加、Cmaxは24%増加、午後投与後のRTVのAUCとCmaxは変化なし	EFVのAUCは21%増加、Cmaxは14%増加	EFVとRTVの効果が相加する。併用の必要性は良好ではない。高頻度の臨床的有害事象及び臨床検査値異常が認められた。	両剤によるCYP3A4の阻害	併用する場合は必要ない。RTVと併用する場合には肝酵素のモニタリングが推奨される。		③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版) ④SUSTVA(Efavirenz)の米国商品名)添付文書2005.4
80	EFV(ストックリン)	APV(プロローゼ)	1200mgを1日2回	600mgを1日1回	APVのAUCは24%減少、Cmaxは33%減少、Cminは43%減少	記載なし	臨床上の意義は確立されていない	EFVによるCYP3A4の阻害	APV投与速度低下については臨床上の意義は確立されていない。高頻度の臨床的有害事象及び臨床検査値異常を含む投与法を選択的に、相互作用の影響を考慮し、併用される。		③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版) ④Fallon, J. et al. Combination therapy with amprenavir, abacavir, and efavirenz in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients failing a protease-inhibitor regimen: pharmacokinetic drug interactions and antiviral activity Clin.Infect.Dis 30:313-318.2000
81	EFV(ストックリン)	LPV(カレトラ)	400mg/100mgを1日2回(13日間投与)、就寝時、533mg/133mgを1日2回(22日間投与)	600mgを1日1回、就寝時、35日間投与	400mg/100mg投与時に比較して、533mg/133mg投与時のLPVのAUCは46%増加、Cmaxは33%増加、Cminは141%増加、RTVのAUCは48%増加、Cmaxは46%増加、Cminは53%増加	記載なし	LPV/100mg投与時と比較して533mg/133mg投与時のLPV/RTVの効果が相加する	LPV/rによるCYP3A4の阻害	LPV/rの投与量を533mg/133mg/日2回へ増量、EFVの投与量は変更なし。		③Hsu, A. et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob. Agents Chemother. 47(1):359-359.2003 ④DHSガイドラインOctober 6.2005
82	EFV(ストックリン)	クラリスロマイシン(クラリスド、クラリス)	500mgを2時間毎	400mgを1日1回	クラリスロマイシンのAUCは35%減少、Cmaxは26%減少、クラリスロマイシンの水酸化代謝物のAUCは34%増加、Cmaxは49%増加	EFVのCmaxは11%増加、AUCは変化なし	臨床上の意義は不明	EFVによるCYP3A4の阻害	効果を観察する。またはクラリスロマイシンの代替薬を考慮する。		③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版) ④SUSTVA(Efavirenz)の米国商品名)添付文書2005.4
83	EFV(ストックリン)	リアンペンシリン(リアンジン、リマクタン等)	600mg	800mg	記載なし	EFVのAUCは26%減少、Cmaxは20%減少	EFVの効果は減少	リアンペンシリンによるCYP3A4の誘導	EFVの投与量を800mg/日に増量を考慮	リアンペンシリン(併用した場合)のCmaxを32%減少、AUCを38%減少させた。リアンペンシリンは本剤の薬物動態に対して、薬時差、影響を及ぼさ	③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版) ④SUSTVA(Efavirenz)の米国商品名)添付文書2005.4
84	EFV(ストックリン)	IDV(クリキシル)	800mgを8時間毎	600mgを1日1回	IDVのAUCは約31%減少、Cmaxは約16%減少	変化なし	IDVの効果は減少	EFVによるCYP3A4の誘導	IDVを使用する際のIDVの用量は明確となっていないが、投与量を減らす必要はない。		③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版) ④クリキシル製品添付文書(2005年5月改訂第5版)薬事法改正に伴う改訂を旨む
85	EFV(ストックリン)	NFV(ビラセプト)	750mgを8時間毎	600mgを1日1回、就寝時	NFVのAUCは20%増加、Cmaxは21%増加、代謝物AG-1402のAUCは37%減少、Cmaxは40%減少、Cminは39%減少、RTVを300mgに増量すると、APVの血中濃度は倍に増し、変化なし	変化なし	記載なし	記載なし			③DHSガイドラインOctober 6.2005 ④Vilani P. et al. Pharmacokinetics of efavirenz(EFV) alone and in combination therapy with nevirapin(NFV) in HIV-1 infected patients.Br.-J.Clin.Pharmacol 48:712-715.1999 ⑤SUSTVA(Efavirenz)の米国商品名)添付文書2005.4
86	EFV(ストックリン)	FAPV(レクシガタ)	1400mg/RTV200mgを1日1回	600mgを1日1回	APVのAUCは13%減少、Cminは38%減少、RTVを300mgに増量すると、APVの血中濃度は倍に増し、変化なし	記載なし	FPVの効果は減少	EFVによるCYP3A4の誘導	FAPV 400mg/RTV300mgを1日2回あるいはFAPV700mg/RTV100mgを1日1回あるいはFAPV 400mg/RTV300mgを1日1回あるいはFAPV700mg/RTV100mgを1日1回あるいはFAPV700mg/RTV100mgを併用しないこと。		③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版)
87	EFV(ストックリン)	FAPV(レクシガタ)	700mg/RTV100mgを1日2回	600mgを1日1回	記載なし	記載なし	FPVの効果は減少	EFVによるCYP3A4の誘導			③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版)
88	EFV(ストックリン)	ボリコナゾール(ブイフレンド)	400mgを12時間毎経口投与、1日300mgを12時間毎経口投与、8日間	400mgを9日間	ボリコナゾールのAUCは17%、Cmaxは61%減少	EFVのAUCは44%、Cmaxは38%増加	ボリコナゾールの効果が減少、EFVの効果が増加	EFVによるボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19及びCYP2C9)の誘導、ボリコナゾールによるEFVの代謝酵素(CYP3A4)の			③ストックリン製品添付文書(2005年10月改訂第7版) ④SUSTVA(Efavirenz)の米国商品名)添付文書2005.4 ⑤ボリコナゾール製品添付文書(2005年6月改訂第2版) ⑥DHSガイドラインOctober 6.2005

No	主体となる薬剤	対象薬	対象薬の投与量	本剤の投与量	対象薬の薬物動態	本剤の薬物動態	予想される相互作用	相互作用のメカニズム	投与方法	変更可能な 副作用	参考文献
89	EFV(ストックリン)	ATV(レイアタツ)							HIV治療のない患者に併用投与する場合、EFV600mg、ATV300mg、RTV100mgを1日1回投与することが推奨される。HIV治療のある患者におけるATV及びEFVの推奨用量は提示していません。		⑧ストックリン製品添付文書(2005年9月改訂第6版)
90	FTC(エムトリン)	AZT(レトロビル)	300mg 1日2回 x 7日間	200mg 1日1回 x 7日間	重要な変化なし	重要な変化なし					⑩Zong J, Blum et al. A steady-state evaluation of the potential pharmacokinetic interaction between emtricitabine and zidovudine in healthy volunteers [abstract #1620]. 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2003 September, 14-17, Chicago, Illinois.
91	FTC(エムトリン)	6AT(サニルズジン)	40mg x 1日	200mg 1日1回 x 1日	重要な変化なし	重要な変化なし					⑩Emtriva [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2003.
92	FTC(エムトリン)	TDI(ビリアード)	300mg 1日1回 x 7日間	200mg 1日1回 x 7日間	重要な変化なし	EmtricitabineのC _{max} が20%上昇する					⑩Emtriva [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2003.
93	FTC(エムトリン)	NVP(ビラヌエーン)					エムトリン/タビンはCYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) による in vitro 薬物代謝を阻害しない。エムトリン/タビンの相互作用を考慮すると、CYP450を介するエムトリン/タビンの他の薬剤との相互作用が生じる可能性は低い。				⑩Blum MR et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between emtricitabine and tenofovir DF when coadministered to steady state in healthy volunteers [abstract #1621]. 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2003 September, 14-17, Chicago, Illinois.
94	FTC(エムトリン)	EPV(ストックリン)					エムトリン/タビンはCYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) による in vitro 薬物代謝を阻害しない。エムトリン/タビンの相互作用を考慮すると、CYP450を介するエムトリン/タビンの他の薬剤との相互作用が生じる可能性は低い。				⑩Emtriva [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2003.
95	FTC(エムトリン)	IDV(クリキシル)	800mg x 1日	200mg x 1日	重要な変化なし	重要な変化なし	エムトリン/タビンはCYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) による in vitro 薬物代謝を阻害しない。エムトリン/タビンの相互作用を考慮すると、CYP450を介するエムトリン/タビンの他の薬剤との相互作用が生じる可能性は低い。				⑩Emtriva [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2003.

(参考資料 2)

CYP450 2B6 の遺伝子型に基づく EFV の減量投与について

背景

efavirenz (EFV) (商品名：ストックリン) は、現在の抗 HIV 療法のキードラッグですが、副作用としてふらつきや鬱傾向などの精神神経症状を伴うことがあります。EFV の投与量は 1 日 1 回 600mg ですが、その血中濃度は個人差が大きく、特に血中濃度の高い患者ほど副作用の出現率も高くなることがわかっております。EFV は肝酵素であるチトクローム P450 2B6 (CYP2B6) により代謝されますが、CYP2B6 遺伝子には多型があり、516 番目の核酸が G から T に置換する変異(G516T)をホモで保有する患者(日本人で 3-5%)では、EFV の血中濃度が他の遺伝子型の患者と比較して 2-4 倍に高くなることがわかりました。更に、国立国際医療センターを中心とする多施設共同研究で、これらの患者さんでは、EFV を 400mg、一部の患者さんでは 200mg まで減量しても、抗 HIV 効果は十分に保たれ、副作用を軽減できることが明らかになりました。

この件について学会などで報告したところ、複数のご施設からお問い合わせ・遺伝子検査のご依頼が寄せられ、このたび、厚生労働省エイズ対策事業「抗 HIV 薬の血中濃度に関する臨床研究班」主任研究者：国立感染症研究所 杉浦互先生、分担研究者：国立病院機構大阪医療センター薬剤科 桑原健先生のご厚意により、本遺伝子検査の申請登録と費用のご負担を、研究班にお願いすることが可能となりました。

倫理委員会

遺伝子検査については、各ご施設の倫理委員会による承認が必要になると思われます。倫理委員会提出用の文書の雛型を用意いたしましたので、ダウンロードして各ご施設のフォームにあわせてお使いください。

投与方法

多施設共同研究では、CYP2B6 G516T 変異をホモで持つ患者さんには、EFV 400mg で投与開始し、2 週間以上経ったところで、内服後 10-14 時間後の EFV 血中濃度を測定し、18,000nM 以上であった場合には、更に EFV を 200mg に減量しております。

初めは常用量である 600mg を投与し、血中濃度が高値になるのを確認してから減量したほうが安全だという考え方もあるかと思いますが、EFV の副作用が強く現れるのは投与開始後の数日間であるため、これを軽減するためには初めから減量することが必要になります。

注意点

現在まで、約 20 人の CYP2B6 G516T 変異をホモで持つ日本人患者さんの EFV 血中濃度を解析しておりますが、全員 600mg 投与では異常高値となり、例外は見つかっておりません。海外の報告でも同様の傾向が認められますが、外国人では例外も存在するようです。すなわち、CYP2B6 G516T 変異をホモで保有していても、EFV 600mg 投与で血中濃度が異常高値とならない方がわずかながらいるようです。従って、日本人でも例外が存在する可能性があり、EFV 減量投与後は、血中濃度が低くなりすぎないように、注意深く観察していく必要があると思われま

す。本遺伝子検査は、EFV 減量投与の安全性を保証するものではありません。減量による耐性ウイルス出現の可能性など、患者様に十分ご説明の上、主治医の責任の下で実施していただきますようお願いいたします。

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 鴻永博之
e-mail : higatana@imcj.acc.go.jp