

第3版

抗HIV薬 血中濃度測定マニュアル

TDM

日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業
「国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班



研究分担者 **増田 純一** 国立国際医療研究センター病院

研究代表者 **菊地 正** 国立感染症研究所 エイズ研究センター

目次

はじめに	1
第1章 抗HIV薬の血中濃度測定について	2
1. どのような時に血中濃度測定を考慮するのか	2
2. 適正な血中濃度とは	2
3. 測定のタイミングは	4
4. 測定時期は	4
5. 目標濃度は	5
第2章 測定の実際について	6
1. 測定方法	6
2. 依頼から測定結果報告までの流れ	6
3. 測定できる薬剤は	7
第3章 血中濃度測定 活用事例	8
(活用事例1)	8
(活用事例2)	9
第4章 血中濃度測定 Q&A	10
(参考1) 薬物相互作用のデータベースの紹介	14
(参考2) 抗HIV薬のPK・PDパラメータ	15
参考文献	17

はじめに

HIV感染症治療の成功は、患者の服薬アドヒアランスに大きく依存します。近年は服用回数・錠数が少ない抗HIV薬が承認され、患者の服薬アドヒアランスの向上が期待されるようになりました。しかしながら、有効な抗HIV療法も様々な副作用や薬物相互作用が出現すると、服薬アドヒアランスが低下し、やがて服薬の中断あるいは治療失敗につながる可能性があります。

また、治療失敗などにより薬剤耐性を獲得すると、抗HIV薬の変更を余儀なくされ、結果として選択肢が狭まってしまうこととなります。従って、抗HIV薬の有効性を保ちつつ、副作用・薬物相互作用の出現を最小限度に留めることは臨床的意義があります。

薬物動態学的観点から抗HIV薬の有効性を維持するためには、抗HIV薬の血中濃度を一定値以上に保つことと、副作用が発現した場合でも有効血中濃度内でのコントロールが求められます。抗HIV療法は、多剤併用療法が行われることに加え、抗HIV薬以外の薬剤を併用する機会も数多くみられます。個々の薬物動態を十分に把握し、薬物相互作用を理解するとともに、有効性・安全性の最適な管理を実現するためにも治療薬物モニタリング(TDM)は重要です。

今回、日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業「国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班で「抗HIV薬血中濃度測定マニュアル」のアップデートを行いました。臨床現場において、抗HIV薬の血中濃度測定を検討する際の資料としてご活用いただければ幸いです。

2022年3月

研究分担者 増田 純一

国立国際医療研究センター病院 薬剤部

抗HIV薬血中濃度測定マニュアル 第3版 2022年3月発行

日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業

「国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班

作成 増田 純一(研究分担者)国立国際医療研究センター病院 薬剤部
矢倉 裕輝(研究協力者)国立病院機構大阪医療センター 薬剤部
平野 淳 (研究協力者)国立病院機構名古屋医療センター 薬剤部

発行者 菊地 正 (研究代表者)国立感染症研究所 エイズ研究センター

第1章

抗HIV薬の血中濃度測定について

1. どのような時に血中濃度測定を考慮するのか

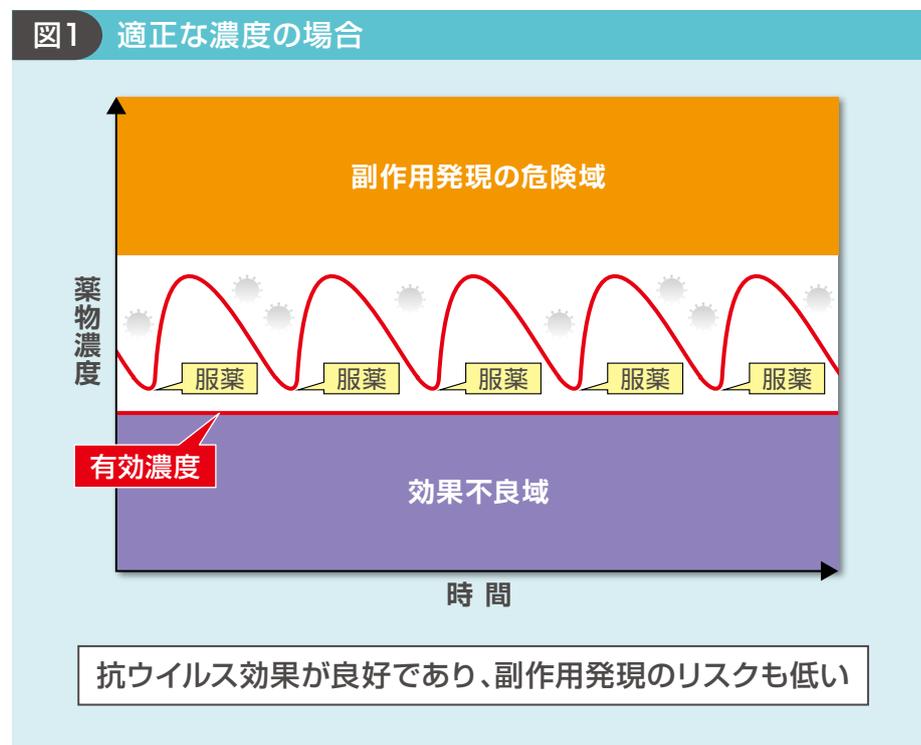
血中濃度の測定の目的は以下のようなものが挙げられます。

- 1) 服薬アドヒアランスの確認
- 2) 治療効果の確認
- 3) 薬物相互作用の確認
- 4) 副作用が発現した場合
- 5) 耐性ウイルス発現の可能性が疑われる場合 など

2. 適正な血中濃度とは

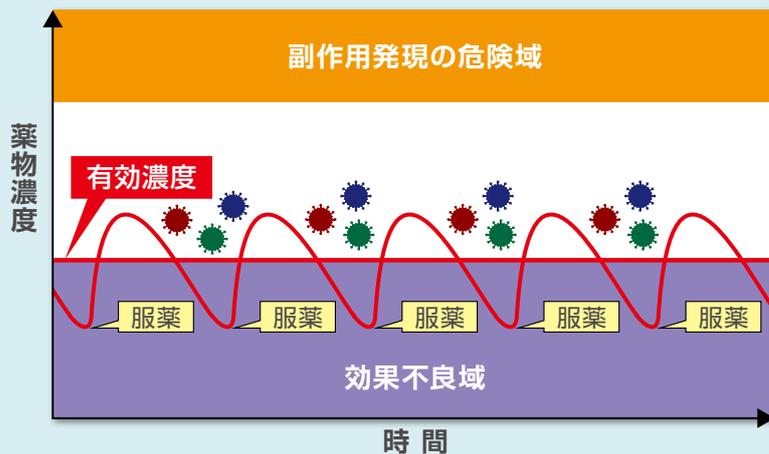
抗HIV薬は、**薬剤ごとに定められている有効血中濃度以上の濃度を常に保つことが重要**です(図1)。

図1 適正な濃度の場合



濃度が低くなりすぎると、抗ウイルス効果の不良、
耐性ウイルスを誘導してしまうことが懸念されます(図2)。

図2 濃度が低い場合



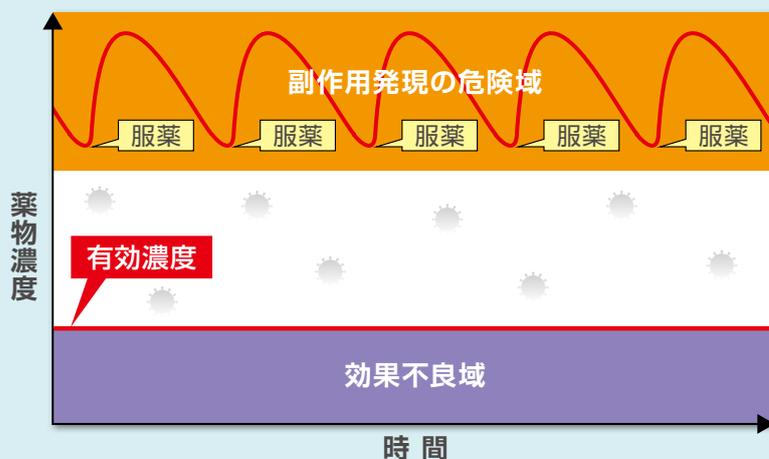
抗ウイルス効果が不良であり、耐性ウイルス誘導のリスク

想定される状況

- ①服薬アドヒアランス不良
 - ②薬物相互作用
 - ③吸収不良
- など

濃度が高くなりすぎると、副作用の発現が懸念されます(図3)。

図3 濃度が高い場合



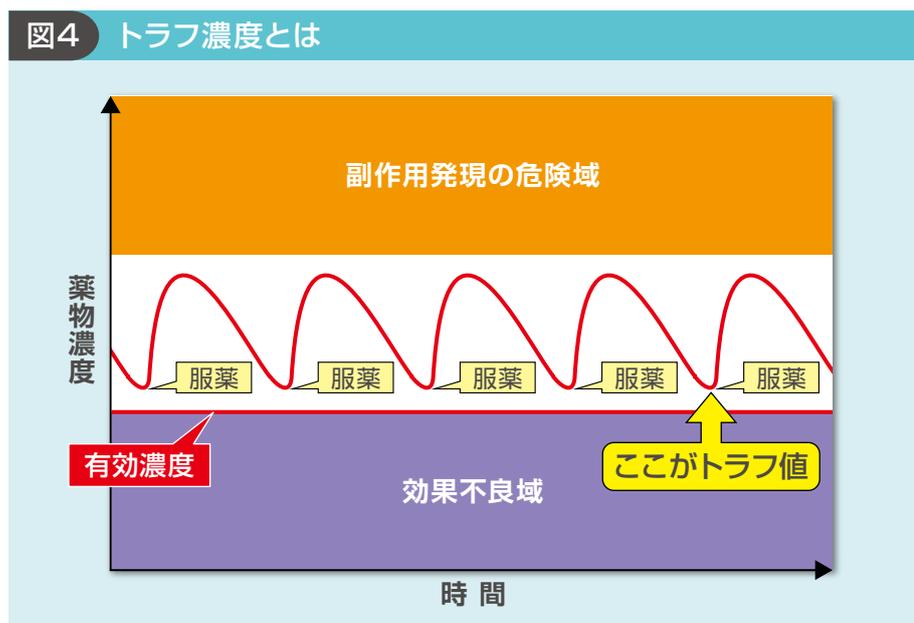
抗ウイルス効果は問題なし、副作用の発現のリスク

想定される状況

- ①薬物相互作用
 - ②過量服薬
- など

3. 測定のコイミングは

最も重要な血中濃度測定ポイントハ投与直前の値、血中濃度の山が続いていて、谷間(トラフ)という意味で**トラフ値**ともいいます(図4)。



血中濃度測定では、トラフ値の測定を基本とします。最高血中濃度(ピーク)については、効果及び副作用との関連を示すデータは十分に報告されていません。抗HIV薬の薬物動態は、個人差が大きく、PK-PD理論も確立していないことから、現時点においては、薬剤ごとに目標濃度が定められているトラフ値を測定し、評価することをお勧めします。

4. 測定時期は

測定時期については、薬剤の半減期、代謝酵素や誘導・阻害作用によっても異なりますが、一般的には、酵素誘導等が行われ、体内の血中濃度の推移が定常状態に落ち着いた時期(投与開始14日目以降)での測定が望ましいとされています。投与開始直後に副作用が発生し、血中濃度測定を行っても、血中濃度が定常状態に達していない可能性もあることから、投与開始14日目以降に再度、血中濃度を確認していただくとよいと思います。

5. 目標濃度は

以前のDHHSガイドライン¹⁾にHIV-1野生株に対する目標トラフ濃度が示されていました(表1)。厚生労働省抗HIV治療ガイドライン²⁾に日本人を対象とした検討で報告されているトラフ値の中央値が示されていますのでご参照ください(表2)。

表1 HIV-1野生株に対する目標トラフ濃度

薬剤名*	濃度 (ng/mL)
APV (FPV)	400
IDV	100 (130nM)
LPV	1,000
NFV	800
RTV	2,100
SQV	100–250
ATV	150
EFV	1,000 (3,170nM)
NVP	3,000
MVC	>50

厚生労働省抗HIV治療ガイドライン²⁾より抜粋

※APV:アンブレナビル、FPV:ホスアンブレナビル、IDV:インジナビル、LPV:ロピナビル、NFV:ネルフィナビル、RTV:リトナビル、SQV:サキナビル、ATV:アタザナビル、EFV:エファビレンツ、NVP:ネビラピン、MVC:マラビロク

表2 日本人を対象とした検討で報告されているトラフ値の中央値

薬剤名*	症例数	中央値 (ng/mL)
RPV	33	66
DOR	11	626
DRV(800mg/分1)	70	1,587
RAL	114	170
EVG	50	410
DTG(50mg/分1)	107	1,060
BIC	44	3,750

厚生労働省抗HIV治療ガイドライン²⁾より抜粋

※RPV:リルピビルン、DOR:ドラビリン、DRV:ダルナビル、RAL:ラルテグラビル、EVG:エルビテグラビル、DTG:ドルテグラビル、BIC:ビクテグラビル

第2章

測定の実際について

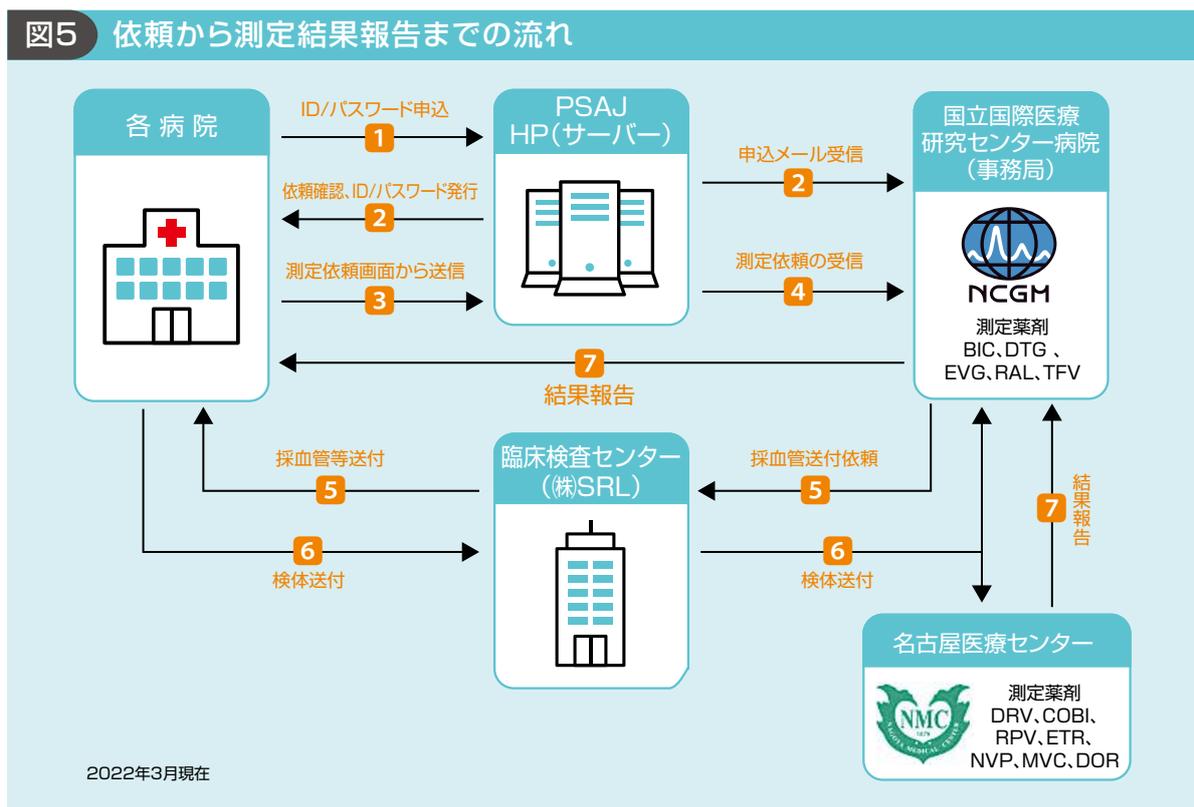
1. 測定方法

抗HIV薬の血中濃度測定については、日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業「抗HIV薬の使用動向が薬剤耐性動向に与える影響についての研究(<http://www.psaj.com/>)」研究班を經由して費用の負担なしで測定を依頼することができます。

ホームページにアクセスし、ID・パスワードを取得後、必要事項と測定希望薬剤を入力すれば、測定資材(伝票・スピッツセット)が各施設宛に送付されます。

2. 依頼から測定結果報告までの流れ

図5 依頼から測定結果報告までの流れ



- 1 2 血中濃度測定を希望する施設は、氏名、所属施設等を研究班のホームページに入力しID、パスワードを取得する。
- 3 4 PSAJホームページより測定希望薬剤名、本数等を入力し事務局へ送信する。
- 5 事務局より、臨床検査センター(株SRL)へ採血管の郵送を依頼。臨床検査センター(株SRL)より、測定依頼伝票、採血管等が申し込み施設へ郵送される。
- 6 検体採取後、申し込み施設は臨床検査センター(株SRL)にて検体回収を行う。臨床検査センター(株SRL)にてアルブミンを測定し、測定結果が各施設へ報告される。
臨床検査センター(株SRL)より、測定薬剤に応じて国立国際医療研究センター病院(NCGM)、名古屋医療センター(NMC)へ検体が搬送され、各薬剤の測定を実施する。
- 7 測定結果は、事務局より申し込み施設へ報告される。

3. 測定できる薬剤は

測定可能薬剤は以下に示す通りです*1,2,3(表3)。

表3 測定可能な薬剤一覧(2022年3月現在)²⁾

薬剤のカテゴリー	薬剤名*
NRTI	TFV(TDF、TAF:テノホビルとして)
NNRTI	DOR、RPV、ETR、NVP
PI	DRV、(COBI)
INSTI	BIC、DTG、EVG ^{注)} 、RAL
CCR5I	MVC

※TFV:テノホビル、TDF:テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、
TAF:テノホビル アラフェナミド、DOR:ドラビリン、RPV:リルピビリン、
ETR:エトラビリン、NVP:ネビラピン、DRV:ダルナビル、COBI:コビススタット、
BIC:ビクテグラビル、DTG:ドルテグラビル、EVG:エルピテグラビル、RAL:ラルテグラビル、
MVC:マラビロク

注) DRV、EVGのブースターとして併用するCOBIの測定も可能です。

*1 測定を希望する1薬剤ごとに、依頼書と検体採取をお願いします(2薬剤希望の場合は、依頼書2枚・検体2本をご提出ください)。
提出検体は血漿量2.0mL以上です。

*2 匿名符号欄(血中濃度測定依頼伝票):『患者イニシャル』と『薬剤名(略称)』をハイフンで区切ってご記入ください。その後に測定理由番号(①効果の確認 ②効果不十分 ③副作用 ④相互作用 ⑤その他)を記載してください。またブースター剤(RTV、COBI)や酵素誘導剤(RFPなど)の併用薬剤がある場合は、ハイフンの後に続けてご記入ください。

例)「国際太郎:KT」-「薬剤:DRV」-「測定理由:①」-「併用薬:リファンピシン(RFP)」
記載例 『KT-DRV-①-RFP』

*3 併用薬情報:依頼伝票の匿名符号欄に併用薬情報として、血中濃度測定時の高値、低値を予測するために下記の薬剤が使用されている場合は記載のご協力をお願い致します。
酵素阻害薬(ブースター剤):RTV、COBI、イトラコナゾール(ICTZ)
酵素誘導薬:リファンピシン(RFP)、フェノバルビタール(PB)、フェニトイン(PHT)、
カルバマゼピン(CBZ)、バルプロ酸(VPA)

第3章

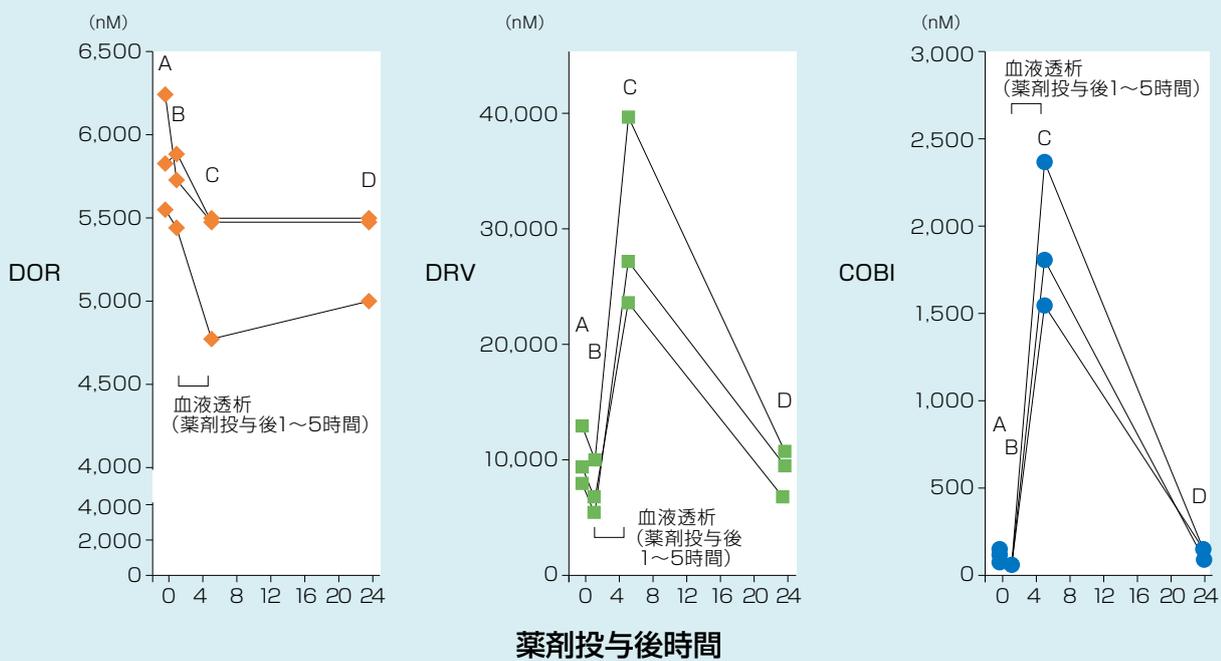
血中濃度測定 活用事例

(活用事例 1)

血液透析による薬剤の除去は、薬剤の分子の大きさ、水に対する溶解性、蛋白結合率、分布容積、透析膜の種類によって、その影響は大きく異なります。そのため、透析によって抗HIV薬の血中濃度に影響が出る場合があり、治療効果などを確認するために血中濃度測定は有用となります。

末期腎不全における血液透析下でのダルナビル/コビスタットブーストを併用したドラビリンの血中濃度測定事例を示します(図6)³⁾。本症例では、各薬剤の血中濃度を測定することで、透析及び薬物相互作用による治療効果への影響を確認しています。

図6 透析及び薬物相互作用による各薬剤の血中濃度への影響



	血中濃度 (n = 3) 中央値 ± 標準偏差 (nM)				p 値 (paired t-test)		
	A	B	C	D	A vs D	B vs C	C vs D
DOR	5,839 ± 283	5,743 ± 187	5,480 ± 333	5,482 ± 226	* (p = 0.046)	NS (p = 0.065)	NS (p = 0.43)
DRV	9,528 ± 2,101	6,657 ± 1,715	27,265 ± 6,976	9,552 ± 1,575	NS (p = 0.44)	* (p = 0.027)	* (p = 0.034)
COBI	99 ± 28	40 ± 8	1,826 ± 338	121 ± 23	NS (p = 0.96)	* (p = 0.016)	* (p = 0.019)

A: 血液透析実施日、B: 血液透析実施前、C: 血液透析実施後、D: 血液透析実施翌日

Kobayashi M, et al; J Antimicrob Chemother. 76(5):1370-1372.2021

※DOR:ドラビリン、DRV:ダルナビル、COBI:コビスタット

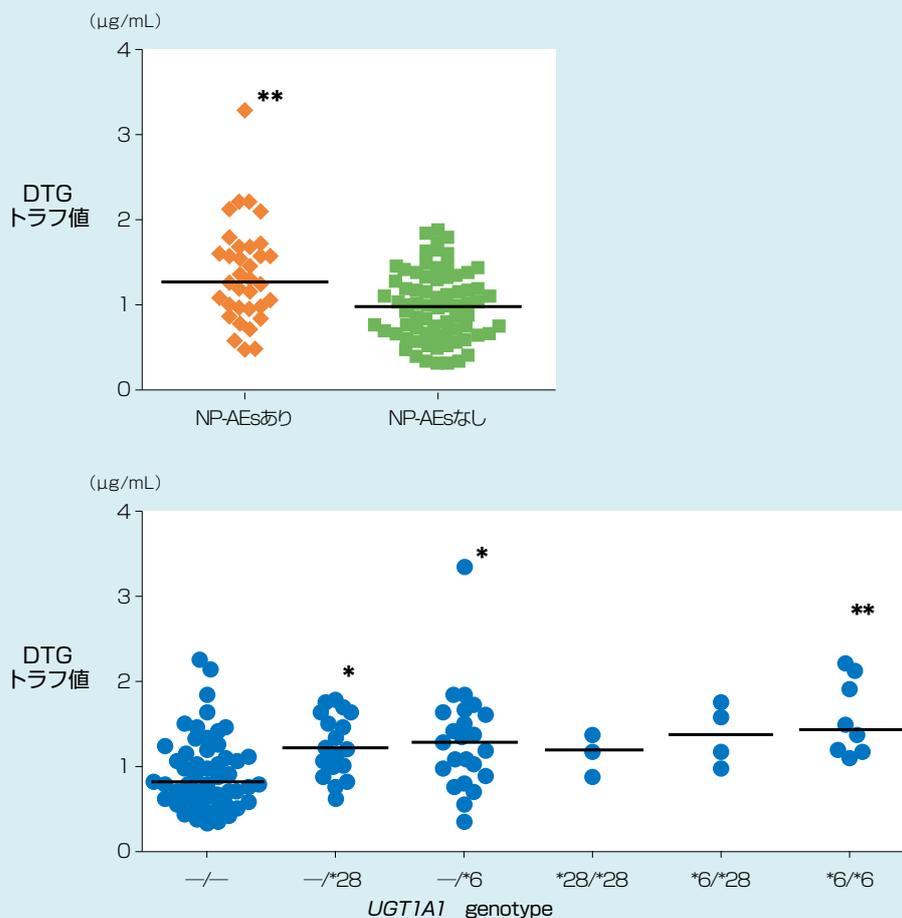
(活用事例 2)

インテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビル(DTG)は不眠等の精神神経系の有害事象(NP-AEs)を発現することがあります。DTGのNP-AEsはトラフレベルの血中濃度が比較的高値において発現頻度が高いことが示唆されていることから、DTGによる症状発現が疑われる際に、血中濃度測定は有用となります(図7)⁴⁾。

また、DTGは肝臓においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)1A1によって代謝されます。UGT1A1には遺伝子多型が存在し、遺伝子変異を有することで、同酵素の活性もしくは産生が低下するため、DTG血中濃度が高値を示す可能性が示唆されています。

このように、血中濃度測定と薬物代謝酵素の遺伝子多型を組み合わせることで、薬剤を投与する前に有害事象発現の可能性を予測することが可能となります。

図7 NP-AEs及びUGT1A1遺伝子変異とDTG血中濃度の関係



Yagura H et al; BMC Infect Dis. 17(1):622.2017

第4章

血中濃度測定



Q₁

測定資材の入手はどの位の期間がかかりますか？

A₁

初めての申し込みの際は、採血方法や回収手順等について臨床検査センター(株SRL)よりご連絡させていただく場合があります。またご依頼のあった日から1週間前後で測定資材(伝票・スピッツセット)を臨床検査センター(株SRL)よりお届けします。

一度に多数(5検体以上)の血中濃度測定がある場合は、臨床検査センター(株SRL)より測定資材(伝票・スピッツセット)を配置させていただきます。医療機関名、所属部署(診療科名など)、ご担当者氏名(Dr名など)、必要資材数(国際医療分、名古屋医療分)をご記入の上、事務局までご連絡ください(血中濃度測定依頼は別途必要になります)。

Q₂

結果報告までどの位の期間がかかりますか？

A₂

臨床検査センター(株SRL)にてアルブミンを測定後、測定施設にて検体が集まり次第に随時測定を実施します。結果報告は検体提出後、概ね1か月後となります。血中濃度測定結果については、事務局より測定依頼者へ直接メール等にてご報告いたします。

Q₃

採血した検体はどのように保存して提出すればよいのでしょうか？

A₃

採血した検体を速やかに遠心分離(3,000rpm、10分間)し、血漿を分取後、原則として-80℃で凍結保管して提出してください。

Q 4 測定資材(伝票・スピッツセット)の送付が採血予定日に間に合わない場合はどうすればよいですか？

A 4 測定資材はご依頼のあった日から1週間前後でお届けしますが、急な測定が必要な場合は、自施設にて採血管・クライオバイアル(凍結保存用チューブ)をご用意ください。採血管はヘパリン入り10mL用でお願いします。遠心分離後に血漿2mL以上を提出用クライオバイアルへ入れて、後日に送付された測定依頼伝票と一緒に提出してください。

Q 5 血中濃度が高い・低い場合は、投与量を調整するのでしょうか？

A 5 血中濃度が高い場合は副作用発現に、低い場合は治療効果に注意を払うための指標となりますが、治療効果判定は血中濃度のデータだけではなく、他の情報と合わせて行う必要があります。抗HIV薬は薬剤によって、血中濃度の評価は定まっていないのが現状です。血中濃度が高い場合や低い場合には、専門家にご相談ください。

Q 6 テノホビルの濃度はどのように評価すればよいのでしょうか？

A 6 テノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害剤は細胞内でリン酸化された上で、抗HIV作用を発揮し、細胞内濃度が治療効果に影響するとされていますので、血中濃度は治療効果の指標には適しないとされています。しかし、腎機能障害を発現した症例において、血中テノホビルのトラフ値が高かったとの報告⁵⁾もあるため、多くの場合、服薬アドヒアランスの確認と腎機能障害発現の指標に利用されています。

Q7 ガイドラインに目標トラフ濃度が定められていない薬剤の評価は？

A7 ガイドラインに目標濃度が定められていない薬剤であっても、インタビューフォームに目標濃度(例:DRV)が記載されているものや、EC₅₀やIC₉₅が記載されています。それらの値を参考にすることをお勧めします。また、厚生労働省抗HIV治療ガイドラインでは過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値が示されている薬剤(DRV、ETR、RAL)もあります(表4)。

表4 過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値(範囲)^{2,6-8)}

薬剤名*	濃度 (ng/mL)
DRV(1,200mg/分2)	3,539(1,255-7,368)
ETR	275(81-2,980)
RAL	72(29-118)

厚生労働省抗HIV治療ガイドライン²⁾より抜粋

※DRV:ダルナビル、ETR:エトラビルン、RAL:ラルテグラビル

Q8 表3の測定可能な薬剤以外の抗HIV薬の血中濃度の測定は可能ですか？

A8 表1に記載されている抗HIV薬であれば、測定が可能な場合があります。測定依頼については事務局へご相談ください。

Q9 血液中以外の生体サンプル(髄液など)の濃度測定は可能ですか？

A9 各施設での抗HIV薬の濃度測定は血液(血漿)を対象としています。血液以外の生体サンプルの測定については、事務局へご相談ください。

Q10 PSAJに登録(または測定依頼)を行ったが何も連絡が来なかった。

A10 PSAJに登録(または測定依頼)を行うと、事務局からメールにてID、PWをお知らせします。ご入力いただいたメールアドレス、迷惑メール等へ受信、施設メール受信設定(セキュリティ)をご確認ください。ご不明な場合は事務局へご連絡ください。

Q11 倫理委員会で審議する必要がありますか？

A11 血中濃度測定が治療上必要な場合は、倫理委員会で検討する必要性がない可能性もありますが、測定は保険適応となっておりませんので、倫理性の検討については、施設ごとでご判断いただき、必要に応じて倫理委員会にご相談いただいております。

(参考1) 薬物相互作用のデータベースの紹介

抗HIV薬の薬物相互作用の確認は、添付文書や国内外の薬物相互作用情報をご活用ください。

表5 HIV治療で有用な薬物相互作用情報

(国内)

検索サイト	備考	使用・登録	モバイル
添付文書 (PMDA)	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による添付文書情報	無料	○
中四国エイズセンター 飲み合わせチェック! HIV 関連薬の相互作用 Ver.6.2	HIV 感染症の関連薬の相互作用表	無料	—
国立国際医療研究センター薬剤部 NCGM 薬物相互作用検索 (肝炎治療薬) NDIC	リバプール大学の肝炎治療薬の相互作用データベースの日本語訳版。日本の代表的な商品名で検索も可能。	無料	○
SAFE-DI(アルフレッサ株式会社)	アルフレッサ株式会社が提供する医療・医薬品の情報サイト	無料・登録	—
Click-MI2 (株式会社スズケン)	株式会社スズケンが提供する医療・医薬品の情報サイト	無料・登録	—
医薬情報 QLifePro	株式会社 QLife が提供する医療・医薬品の情報サイト	無料	—
KEGG(KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)	京都大学化学研究所の金久研究室のデータベース。添付文書、ゲノム情報が検索可能。	無料	—

(海外)

検索サイト	備考	使用・登録	モバイル
The University of Liverpool (HIV)	リバプール大学の Web サイト。抗 HIV 薬、肝炎治療薬、抗がん薬、COVID-19 領域の相互作用が検索可能。	無料	○
HIV/HCV Medication Guide	モントリオール大学病院の Web サイト。抗 HIV 薬、抗 HCV 薬との相互作用検索。	無料	○
University Health Network	トロント総合病院の Web サイト。抗 HIV 薬、抗 HCV 薬との相互作用検索。	無料	○
The Body Pro	HIV 関連情報 Web サイト。抗 HIV 薬との相互作用検索。	無料	—
WebMD	アメリカのヘルスケア情報サイト。4 段階の相互作用カテゴリー。	無料	○
Medscape	First Databank、ASHP による医療情報サイト。処方薬、OTC 薬、ハーブサプリメントの検索が可能。	無料	○
RxList	薬剤師によって設立されたオンライン医療情報。米国の医療用医薬品検索が可能。	無料	—
Drugs.com	医薬品情報 Web サイト。4 段階の相互作用カテゴリー。	無料	○
DrugBank	医薬品や化合物のデータベース。薬物相互作用と食品の相互作用検索が可能。	無料	—
epocrates.com	モバイル医療情報。最大 30 の相互作用検索が可能。	無料・登録	○
University Hospitals	クリーブランドの大学病院。4 段階の相互作用カテゴリー。	無料	—
St. Luke's Hospital	処方薬と市販薬、ビタミン、ハーブの相互作用検索。	無料	—
Micromedex	医療情報データベース	有料・登録	○
Lexicomp	総合医薬品データベース	有料・登録	○

(参考2) 抗HIV薬のPK・PDパラメータ

抗HIV薬の血中濃度の評価の際にご参考ください。

表6 主な抗HIV薬のPK・PDパラメータ

一般名	略号	分子量	生物学的利用率	血漿中半減期	細胞内半減期	C _{max}	トラフ値	蛋白結合率
ジドブジン	AZT (ZDV)	267.24	65(52 ~ 75)% (HIV患者・AZT単独 250-1250mg 4h毎・反復)	1.1 ± 0.1h (HIV患者・ AZT100mg 1日4回・反復)	—	0.549 ± 0.261 μg/mL (HIV患者・ AZT100mg 1日4回・反復)	—	34 ~ 38%
ラミブジン	3TC	229.26	約82%(HIV患者・ 0.25 ~ 8mg/kg・ 単回)	2.49 ± 0.55h (HIV患者・ EPZ・単回)	約12h (3TC-TP)	3.58 ± 0.61 μg/mL (HIV患者・ EPZ・単回)	—	< 36%
アバカビル	ABC	286.33	約83% (HIV患者・300mg 1日2回)	1.50 ± 0.16h (HIV患者・ EPZ・単回)	20.6h(カルボ ビル三リン酸 (CBV-TP))	5.68 ± 2.04 μg/ mL(HIV患者・ EPZ・単回)	—	49%
テノホビル	TFV	287.21 (TFV)	約25% (TDF単独・ 空腹時・単回)	TFV : 40.0 ± 3.4h TAF : 0.35 ± 0.04h (健康成人・ DVY-HT・単回)	約50h (TFV-DP)	TFV : 0.01 ± 0.00 μg/mL TAF : 0.15 ± 0.07 μg/mL (健康成人・ DVY-HT・単回)	—	TFV : 0.7% 未満 TAF : 77 ~ 86%
エムトリシ タピン	FTC	247.25	92%(HIV患者・ FTC単独・反復)	13.9 ± 3.2h (健康成人・ DVY-HT・単回)	39h (FTC5'-TP) (健康成人・ 反復)	2.6 ± 0.6 μg/mL (健康成人・ DVY-HT・単回)	0.09 μg/mL (C ₂₄) (HIV患者・ FTC単独・ 反復)	4%未満
ネビラピン	NVP	266.30	93 ± 9.2% (健康成人・単回)	39.6 ~ 47.1h (健康成人・50、 100、200、 400mg・単回)	—	0.7 ~ 3.9 μg/mL (健康成人・50、 100、200、 400mg・単回)	4.7 ± 1.2 μg/mL (HIV患者・ 400mg/日・ 反復)	61.5%
エファビレン ツ	EFV	315.67	—	78.21 ± 27.74h (健康成人・ 600mg錠・ 単回)	—	12.9 μM [4,072 ng/mL] (HIV患者・ 600mgCap・ 反復)	5.6 μM [1,768 ng/mL] (C _{min}) (HIV患者・ 600mgCap・ 反復)	約99.5 ~ 99.75%
エトラピリ ン	ETR	435.28	—	63.5h (健康成人・ 200mg・単回)	—	0.500 μg/mL (健康成人・ 200mg・単回)	0.297、 0.299 μg/mL (C ₀)(HIV患者・ 反復)	約99.9%
リルピピリ ン	RPV	366.42	—	43h (健康成人・ 食後・単回)	—	144.3 ng/mL (健康成人・食後・ 単回)	78 ng/mL (C ₀)(HIV 患者・反復)	約99.7%
ドラビリン	DOR	425.75	約64%	15.03h (健康成人・単回)	—	2.08 μM [885.6 ng/mL] (健康成人・単回)	930 nM [395.9 ng/mL] (C ₂₄) (HIV患者・反復)	約76%
リトナビル	RTV	720.95	—	4.8h(健康成人・ Cap・100mg・ 単回)	—	0.63 μg/mL (健康成人・Cap・ 100mg・単回)	—	99.3 ~ 99.5%
ロピナビル	LPV	628.81	—	5 ~ 6h (HIV患者・ LPV400mg・ RTV100mg・ 反復)	—	9.58 ± 4.41 μg/mL (HIV患者・ LPV400mg・ RTV100mg・ 反復)	3.83 ± 3.44 μg/mL (C _{min})(HIV患者・ LPV400mg・ RTV100mg・ 反復)	97.4 ~ 99.7%

一般名	略号	分子量	生物学的利用率	血漿中半減期	細胞内半減期	C _{max}	トラフ値	蛋白結合率
ホスアンブレナビル	FPV	505.63 (APV)	-	6.16 ± 1.16h (健康成人・FPV700mg+RTV100mg・単回) 7.19 ± 1.86h (健康成人・FPV1,400mg+RTV200mg・単回)	-	6.69 ± 1.89µg/mL (健康成人・FPV700mg+RTV100mg・単回) 11.12 ± 2.64µg/mL (健康成人・FPV1,400mg+RTV200mg・単回)	2.33 ± 1.13µg/mL (C _{min}) (健康成人・FPV700mg+RTV100mg・反復) 1.33 ± 0.57µg/mL (C _{min}) (健康成人・FPV1,400mg+RTV200mg・反復)	約 90%
アタザナビル	ATV	704.86	-	8.6h(HIV患者・ATV300mg+RTV100mg・反復)	-	4,422ng/mL (HIV患者・ATV300mg+RTV100mg・反復)	636ng/mL (C _{min}) (HIV患者・ATV300mg+RTV100mg・反復)	86%
ダルナビル	DRV	547.67	37%(健康成人・600mg・単回) 82%(健康成人・DRV600mg+RTV100mg・単回)	17.8 ± 10.3h (健康成人・DRV600mg+RTV100mg・単回) 9.42h(HIV患者・SMT・反復)	-	5.96µg/mL (健康成人・DRV600mg+RTV100mg・単回) 8,826.2ng/mL (HIV患者・SMT・反復)	-	約 95%
(参考) 治療上有効な血中濃度・野生型 HIV-1 : 0.055µg/mL・プロテアーゼ阻害剤耐性 HIV-1 : 0.55µg/mL(IF)								
コピシタット	COBI	776.02	-	3.2 ± 0.7h (GEN・HIV患者・反復)	-	1.5 ± 0.4µg/mL (GEN・HIV患者・反復)	0.02 ± 0.02µg/mL (C _{trough}) (GEN・HIV患者・反復)	97 ~ 98%
ラルテグラビル	RAL	444.42	32% 以上	7.3h(健康成人・400mg・単回) 7.5h (健康成人・600mg錠×2・単回)	-	3.1µM [1,378ng/mL] (健康成人・400mg・単回) 20.2µM [8,977ng/mL] (健康成人・600mg錠×2・単回)	137.5nM [61.1ng/mL] (C ₁₂) (健康成人・400mg・単回) 74.5nM [33.1ng/mL] (C ₂₄) (健康成人・600mg錠×2・単回)	約 83%
エルビテグラビル	EVG	447.88	-	6.9 ± 1.2h (HIV患者・反復)	-	2.1 ± 0.7µg/mL (HIV患者・反復)	0.29 ± 0.18µg/mL (C _{trough}) (HIV患者・反復)	98 ~ 99%
ドルテグラビル	DTG	419.38	-	14.7 ± 1.56h (健康成人・50mg・単回)	-	2.37 ± 1.23µg/mL (健康成人・50mg・単回)	0.73 ± 0.36µg/mL (C ₂₄) (健康成人・50mg・単回)	約 99.3%
(参考)EC ₉₀ : 0.32µg/mL(IF)								
ビクテグラビル	BIC	449.38	-	16.11h (成人 HIV患者・反復)	-	6.80µg/mL (成人 HIV患者・反復)	2.26µg/mL (C _{trough}) (成人 HIV患者・反復)	> 99%
マラビロク	MVC	513.67	33%(300mg)	13h (健康成人・300mg・単回)	-	736ng/mL (健康成人・300mg・単回)	40 ~ 55ng/mL (C _{trough}) (300mg・1日2回・定常状態)	76%

(参考)各薬剤インタビューフォーム
抗HIV治療ガイドライン, 2022年3月

参考文献

- 1) The Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, revised on May 1, 2014.
- 2) 令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業, HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究(研究代表者 渡邊 大):抗HIV治療ガイドライン, 2022年3月
- 3) Kobayashi M, Chinen M, Hirano A, Hayashida T, Watanabe K, Masuda J. Successful treatment by doravirine with cobicistat-boosted darunavir for end-stage renal failure under chronic haemodialysis. *J Antimicrob Chemother.* 76(5):1370-1372.2021
- 4) Yagura H, Watanabe D, Kushida H, Tomishima K, Togami H, Hirano A, Takahashi M, Hirota K, Ikuma M, Kasai D, Nishida Y, Yoshino M, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. *BMC Infect Dis.* 17(1):622.2017
- 5) Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, Solera C, Siccardi M, Bonora S, Di Perri G, Soriano V. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS.* 24(7):1064-1066.2010
- 6) Food and Drug Administration (FDA). Prezista (package insert). 2010.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021976s016lbl.pdf.
- 7) Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther.* 88(5):695-703. 2010.
- 8) Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 43(5):509-515. 2006.

