

総説

抗 HIV 薬の薬物動態と薬物相互作用

Pharmacokinetics and Drug Interactions of Anti-HIV Drugs

増田 純一

Junichi MASUDA

国立国際医療研究センター病院薬剤部

Department of Pharmacy, National Center for Global Health and Medicine

1. はじめに

1987年に本邦でレトロビル（AZT）が承認され、早37年が経過した。この間に多くの抗 HIV 薬が開発され、現在は早期に診断して抗 HIV 薬を2～3剤併用する抗 HIV 療法（ART：Antiretroviral Therapy）を実施することで、長期生存が可能な時代となった。

ARTは抗 HIV 効果が強力な「キードラッグ」とキードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める「バックボーン」の組み合わせが一般的である¹⁾。2000年代にキードラッグとして多用されたプロテアーゼ阻害剤（PI）や非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）は、代謝においてチトクロム P450（CYP）の阻害作用や誘導作用が強かったため、併用薬との相互作用が多く、HIV 治療において薬物相互作用の確認や併用薬の選択で難渋することが多くあった。近年は治療効果に優れ、薬物相互作用や副作用が少ないインテグラーゼ阻害剤（INSTI）がキードラッグとして使用されるようになった。PI や NNRTI に比べて、INSTI の併用禁忌の薬剤は少ないが、金属カチオンを含む製剤と併用注意があるなど、抗 HIV 治療を効果的に実施するためには、現在も相互作用の確認は欠かすことはできない。

本稿では薬物動態における抗 HIV 薬の影響を中心に解説する。

2. 薬物動態（Pharmacokinetics；PK）

通常、薬物を経口摂取すると、薬物は吸収（Absorption）されて体内循環血液に入り、生体内の各組織に分布（Distribution）される。その後に肝臓などで代謝（Metabolism）を受けて、糞中や尿中から排泄（Excretion）される。この一連の過程をそれぞれの頭文字をとって ADME と称される。ADME は体内に投与された薬物の挙動を把握する上

で重要であり、薬物動態（PK：Pharmacokinetics）を評価する指標となる。

2-1. 吸収（Absorption）

吸収過程における相互作用として、リルピビルン（RPV）とプロトンポンプインヒビター（PPI）や H₂ ブロッカーがある。RPV は吸収において胃酸が必要であり、PPI と併用すると胃内 pH が上昇し、十分に吸収されない。オメプラゾールを併用した場合、体内に取り込まれた薬物の量を示す指標として用いられる血中濃度-時間曲線下面積（AUC；area under the concentration-time curve）は単独で投与された場合に比べて RPV の AUC が約 40% 減少するため併用禁忌である。RPV 投与の 2 時間前に H₂ ブロッカーのファモチジンと併用した場合は、RPV の AUC は約 75% 減少するが、4 時間後または 12 時間前に投与した場合は単独投与時と比べて AUC はほとんど変化がない。そのため、RPV と H₂ ブロッカーを併用する場合は、RPV 投与の 12 時間以上前または 4 時間以上後に H₂ ブロッカーを投与する必要がある²⁾。また、RPV は食事の影響も考慮する必要がある。RPV の血漿中の AUC は、食直後（標準食 533 kcal）に経口投与したときと比較して、空腹時に単回経口投与で約 40% 低下、高蛋白質栄養飲料（Ensure HP[®] 240 mL, 300 kcal）摂取後でも 50% 低下する³⁾。軽食（390 kcal）の摂取後の投与では、標準食（540 kcal）と比較して同等の吸収が認められた⁴⁾。そのため、RPV は固形食で 390 kcal 以上の食事中または食後に服用する必要がある。RPV は持効性注射剤の場合は、吸収の過程が不要であるため、これらの胃酸分泌抑制薬との相互作用や食事の影響を回避することができる。

その他の吸収過程の相互作用として、INSTI は HIV インテグラーゼの活性部位の二価カチオンに結合するため、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄などの金属カチオンを含む製剤と併用した場合、金属キレートを形成して吸収が低下する⁵⁾。ドルテグラビル（DTG）は乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムと同時に併用する

著者連絡先：増田純一（〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター病院薬剤部）

2024 年 6 月 27 日受付

と、AUCは74%減少するため、DTGの服用前6時間または服用後2時間はカチオン製剤の服用を避ける必要がある⁶⁾。金属カチオンは経腸栄養剤にも含まれる。経腸栄養剤との相互作用として、ビクテグラビル/テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン（BIC/TAF/FTC）を粉砕してPEGチューブで投与、同時に持続的な経管栄養が実施されたところ、ウイルス量のリバウンドがあり、薬剤耐性変異が認められたため、ART変更や経腸栄養剤の間欠投与への変更などの対応が報告されている^{7,8)}。さらに、金属カチオンは医薬品だけでなく、サプリメントとしても多用されるため、服薬指導時にカチオン製剤の服用の有無を確認する必要がある。INSTIとカチオン製剤の相互作用は製剤によって異なるので、表1を参考にしていきたい。

2024年に内臓脂肪・腹囲減少薬としてオルリスタット（アライ[®]（要指導医薬品））が国内で販売された。オルリスタットはリパーゼ阻害剤であり、消化管管腔内で脂肪分解酵素であるリパーゼの活性を阻害することにより、食事由来の脂肪の吸収を抑制する。オルリスタットは抗HIV薬との相互作用と治療失敗が報告されている^{9,10)}。吸収抑制された脂肪は消化管内の滞留により脂溶性薬剤の吸収が低下し、また下痢の発現で消化管通過時間が短縮され、抗HIV薬の有効性が減弱する可能性があり、治療が失敗する恐れがある。オルリスタットは海外ではゼニカル[®]（XENICAL）でも発売されている。ART施行開始前、開始後は、これらの薬剤の使用の有無を確認することが推奨される。

2-2. 分布（Distribution）

INSTI, PI, NNRTIの薬剤の多くは、タンパク結合率が高い（80～99%）。一方で、NRTIはTAFが77～86%である

が、それ以外のNRTIは0.7～40%未満と低い。そのため、蛋白結合率の高いPIは透析でほとんど除去されないが、NRTIは透析によって除去される。

HIV感染者の高齢化に伴い薬物動態の変動も考慮する必要がある¹¹⁾。加齢に伴い、高齢者では血清アルブミンが10～20%程度低下する¹²⁾。このために遊離型薬物濃度が増加し、薬効が一時的に増強される可能性がある。また、体内の総水分量は減少し、脂肪組織の量が増加する。高齢者では脂肪組織が比較的多いため、脂溶性の薬は体内に多く蓄積される。体内に留まる時間が長くなることで、薬が長く作用し、副作用のリスクを高める可能性がある。

2-3. 代謝（Metabolism）

多くの薬物は疎水性であり、生体膜の脂質二分子層を通過して体内へ取り込まれる。体内へ取り込まれた薬物は、一般的に第Ⅰ相酸化、第Ⅱ相抱合を受けて代謝される。第Ⅰ相反応では、エステルなどの加水分解、CYPによる酸化反応、還元反応などにより親水性の物質へ変換される。第Ⅱ相反応は抱合反応であり、硫酸、酢酸、グルタチオン、グルクロン酸など内因性物質を付加し分子量が大きくなり、さらに極性が増すことで、腎（尿）や肝（胆汁）により排泄される。第Ⅰ相反応で最も重要な酵素は、ミクロソーム内のCYPであり、さまざまなアイソザイム（タンパク質の分子構造が異なる酵素）が存在する。臨床で使用される薬物の代謝はCYP3A4が50%以上と最も多く、ついでCYP2D6、CYP2C9となっている¹³⁾。

CYP代謝における相互作用としては、酵素誘導と酵素阻害がある。酵素誘導では併用薬の代謝が亢進して血中濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある。酵素阻害

表1 INSTIと多価カチオン（鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等））との相互作用

服用前 －6 時間	－4 時間	－2 時間	0 時間	＋2 時間	＋4 時間	＋6 時間	＋12 時間
RAL 投与前の多価カチオン 服用のデータなし			RAL (600)	投与不可：12 時間			
投与不可：6 時間			RAL (400)	投与不可：6 時間			
投与不可：6 時間			DTG・DTG/3TC・ TRI (ABC/3TC/DTG)	投与不可：2 時間			
投与不可：6 時間			DTG/RPV	投与不可：4 時間			
	投与不可：2 時間	BVY (BIC/TAF/FTC)	投与不可：2 時間				
	投与不可：2 時間	CAB	投与不可：4 時間				
	投与不可：2 時間	GEN (EVG/COBI/TAF/FTC)	投与不可：2 時間				

各薬剤の添付文書・IF・ガイドラインより作成。

*DTG, BIC：鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）と併用する場合には、投与間隔を空けるか、食後服用する等の注意が必要。

剤には可逆的および不可逆的なものがあり、さらに同じ酵素分子で代謝される複数の薬物の併用による競合阻害や薬物代謝酵素の活性中心近傍に不可逆的に共有結合して酵素を失活させる不可逆的阻害などがある^{14,15)}。

以前は CYP3A4 の酵素誘導薬として NNRT のエファビレンツ (EFV)、ネビラピン (NVP)、エトラビリン (ETR) があったが、この中で現在使用できる薬剤は NVP のみである。酵素誘導で考慮する必要があるのは、抗結核薬のリファマイシン系薬剤と抗 HIV 薬の併用である。リファンピシン (RFP) は CYP3A4 酵素誘導作用が強力であり、その他の肝薬物代謝酵素 (2C19, 1A1-4, 2B6, 2C9), UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT), P 糖蛋白 (P-gp; P-glycoprotein) を誘導する作用がある。また RFP はトランスポーター (OATP1B1, OATP1B3) 阻害作用がある。リファブチン (RBT) も CYP3A4 酵素誘導作用があるが、酵素阻害作用はない。PI や NNRTI は主に CYP で代謝されるため、多くは RFP との併用禁忌である。RBT は RFP ほど CYP3A4 の誘導作用が強くないため、抗 HIV 薬や RBT の用量を調節することで一部併用が可能である。INSTI のラルテグラビル (RAL), DTG は主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合で代謝されるため、RFP の UGT 誘導作用により血中濃度が低下する。そのため、両剤は 1 回投与量を 2 倍かつ 1 日 2 回に増量することで併用が可能である。RFP の CYP 誘導作用は、服用開始から一週間程度で最大となり、服用中止後も誘導作用の消失は 2 週間程度かかることが報告されている¹⁶⁾。そのため、RFP 服用中止後も酵素誘導の影響を考慮する必要がある。一方で RBT と RAL, DTG の併用では用量の調節は不要である。抗 HIV 薬とリファマイシン系薬剤の相互作用は抗 HIV 治療ガイドラインならびに DHHS ガイドラインを参照されたい^{1,17)}。

抗 HIV 薬において代表的な薬物代謝酵素阻害は、リトナビル (RTV) やコビススタット (COBI) による薬物動態学的増強因子 (ブースター) の使用である。RTV はプロテアーゼ阻害剤の 1 つとして開発されたが、消化器系の副

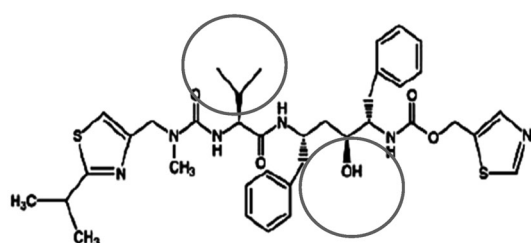
作用が多くあった。その後にサキナビル (SQV) と併用することで、SQV の血中濃度を大幅に上昇されることが見出だされ¹⁸⁾、その後は併用するプロテアーゼ阻害剤のブースターとして少量で用いられてきた。この RTV のブースター作用は、新型コロナ治療薬のパキロビッド[®] (ニルマトレルビル/リトナビル) でも使用されている。RTV の CYP 阻害作用は、阻害剤の開始後 48 時間で最大となり¹⁹⁾、投与中止後は 3 日後に 80% 以上の CYP3A4 阻害が消失する²⁰⁾。併用薬への影響については十分に注意が必要となる。また RTV は強力な CYP3A4 の酵素阻害薬であるが、CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 を誘導する作用もある。したがって、併用薬の代謝が CYP3A4 以外にも注意を要する (図 1, 表 2)。

COBI は RTV の構造類縁体として開発され、現在はダルナビル (DRV) エルビテグラビル (EVG) のブースターとして配合されている。COBI は RTV と異なり抗 HIV 活性はない。COBI は RTV と類似の構造であるが、酵素誘導はないため、RTV から COBI への変更も相互作用の変化を確認する必要がある。

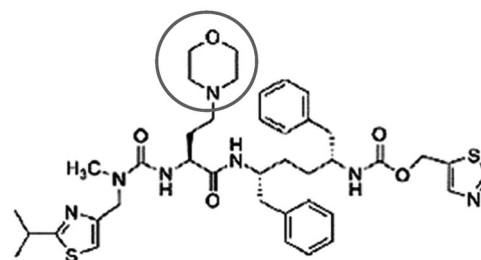
ダビガトラン (P-gp の基質) に対する RTV と COBI の相互作用の違いをみると、RTV との併用によりダビガトランの AUC の優位な変化は認めなかった。これは、RTV による P-gp の誘導と阻害が混在したためと考えられている。一方で、COBI (P-gp 阻害作用) との併用では、ダビガトランの AUC は約 2 倍になることから、RTV ブーストレジメンから COBI ブーストレジメンに変更する際は、ダビガトランの用量調節が必要となる。INSTI は P-gp への影響がないため、RTV ブーストレジメンから変更してもダビガトランへの影響はない²¹⁾。

2-4. 排泄 (Excretion)

アバカビル (ABC) は腎機能障害患者 (GFR: <10 mL/min) において、腎機能が正常な患者の薬物動態と同様であるため²²⁾、腎機能による用量調節は必要ないが、その他の 3TC, FTC, テノホビル (TFV), AZT などの NRTI は腎排泄のため、腎機能に応じた投与量の調節が必要となる。推



リトナビル (RTV)



コビススタット (COBI)

図 1 RTV と COBI の構造式

表 2 RTV と COBI の代謝

PK	RTV	COBI
Metabolic substrate	CYP3A4 (main) and 2D6 (to a lesser extent)	CYP3A4 (major) and 2D6 (minor)
Metabolic inducer	CYP1A2 and UGT (moderate); 2B6, 2C9 and 2C19 (weak)	—
Metabolic inhibitor	CYP3A4 (potent) and 2D6 (weak), P-gp, OATP1A2 and OATP1B1	CYP3A4 (strong) et 2D6 (moderate), P-gp, MATE1, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3

HIV/HCV Medication Guide より作成。

BCRP, Breast cancer resistance protein; CYP, チトクロム P450; METE, multidrug and toxin extrusion; OATP, 有機アニオントランスポーター; P-gp, P 糖タンパク; UGT, UDP-グルクロン酸転移酵素。

算糸球体濾過量 (eGFR) が 50 mL/min 未満では投与量や投与間隔を延長する。特に eGFR 30 mL/min 未満の腎障害のある患者では、NRTI の用量調節が必要となるため、Single Tablet Regimen (STR) を選択することができないので注意が必要である。

一般的に水溶性物質は腎臓で排泄されやすいが、脂溶性物質は水酸化や抱合などを受けて排泄される。肝臓や腎臓にはさまざまなトランスポーターが存在し、薬物の膜輸送に関与している²³⁾。細胞内への取込みとしては、有機カチオン系輸送体 (OCT ; organic cation transporter), 有機アニオン系輸送体 (OAT ; organic anion transporter) などがある。細胞外への分泌としては、P-gp, MATE (multidrug and toxin extrusion) などのトランスポーターによって、尿・胆汁中に分泌 (排泄) される。INSTI の DTG, EVG, BIC, カボテグラビル (CAB) は、有機カチオントランスポーター 2 (OCT2), Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) を阻害する作用がある。メトホルミンの腎排泄は OCT2 と MATE を介して行われる。そのため、これらの排泄阻害により、メトホルミンの血漿中濃度が上昇する。DTG 50 mg/日および 100 mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンの C_{max} がそれぞれ 66% および 111% 上昇し、AUC がそれぞれ 79% および 145% 増加した²⁴⁾。DTG とメトホルミンの併用を開始および中止する場合は、メトホルミンの用量調節を考慮する必要がある。メトホルミンは腎臓から排泄されるため、中等度の腎機能障害のある患者では、メトホルミン濃度の上昇により乳酸アシドーシスのリスクが高まる可能性がある。また、クレアチニンの腎排泄も OCT2 と MATE を介するため、DTG などと併用することにより、血清クレアチニン (SCr) 値の上昇が起こる。そのため、SCr 値だけでは腎機能の評価が難しい。腎機能の評価は、SCr や尿蛋白だけではなく、必要に応じてシスタチン C の測定を行うなど腎機能の評価することが有用である^{25,26)}。

3. HIV 感染症と薬物相互作用マネージメント

現在の抗 HIV 薬は、過去の薬剤に比べて消化器系や代謝系の副作用は軽減され、ウイルス量を長期的に抑制することが確立された。しかしながら、長期生存に伴い、生活習慣病、悪性腫瘍などのさまざまな疾患が問題となっている^{27,28)}。これらの治療薬を使用する際には相互作用を事前に確認する必要がある。たとえば、RTV または COBI を含むブースト ART レジメンからブーストなしのレジメンに切り替えた場合、CYP 阻害作用がなくなることでブーストされていた併用薬の血中濃度が低下し、併用薬の治療効果が低下する可能性がある。一方で、ブーストなしのレジメンからブーストレジメンに切り替えた場合、CYP 阻害剤が追加され、併用薬の治療効果または副作用が増加する可能性がある。そのため、HIV 感染症で相互作用に注意するタイミングとしては、以下があげられる。

- ・既存の治療に ART を導入する場合
- ・ART 治療中に併用薬を追加・削除する場合
- ・ART を変更する場合 (ブースターの変化)

抗 HIV 薬の相互作用は前述のように薬物動態のさまざまな過程で生じる。相互作用を確認する際は、最新の添付文書を確認するとともに、種々の情報源を活用することが重要である。特に海外の「The University of Liverpool²⁹⁾」, 「HIV/HCV Medication Guide³⁰⁾」, 「University Health Network³¹⁾」では多くの薬剤等との相互作用が確認できる。これらのツールを利用して、併用薬の相互作用を確認することが求められる。薬物相互作用マネージメントとしては、併用薬は必要か否か、併用薬は中断可能か、薬物相互作用は管理可能か、代替薬はあるかなど総合的に判断することが必要である (図 2)。

また、必要に応じて薬物血中濃度を測定することで、相互作用や治療効果・副作用などを評価することができる。抗 HIV 薬の測定のタイミングや目標 (参考) とする血中濃

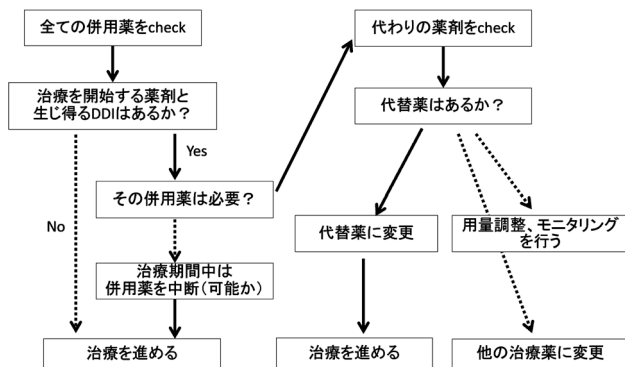


図 2 薬物相互作用 (DDI) 確認フローチャート
(国立国際医療研究センター病院 HIV 研修プログラム資料)

度は、「抗 HIV 薬血中濃度測定マニュアル³²⁾」や「抗 HIV 治療ガイドライン¹⁾」を参照していただきたい。

4. おわりに

本稿では薬物動態 (ADME) における抗 HIV 薬の影響を解説した。以前に比べて、抗 HIV 薬の併用禁忌などの薬物相互作用は少なくなったが、患者の高齢化や併存疾患により、併用薬の増加 (ポリファーマシー) など、薬物相互作用を確認する機会は増えている。薬物相互作用の仕組みを十分に理解して、HIV 治療を効果的に実施することが求められる。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 令和 5 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, 2024 年 3 月.
- 2) Crauwels H, van Heeswijk R, Kestens D, *et al*: The pharmacokinetic (PK) interaction between omeprazole and TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). *JIAS* 11 (Suppl 1): 239, 2008.
- 3) エジュラント[®]錠 25 mg インタビューフォーム (2023 年 9 月改訂 (第 13 版), ヤンセンファーマ株式会社.
- 4) Custodio JM, Yin X, Hepner M, *et al*: Effect of food on rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, an antiretroviral single-tablet regimen for the treatment of HIV infection. *J Clin Pharmacol* 54: 378-385, 2014.
- 5) Kiser JJ, Bumpass JB, Meditz AL, *et al*: Effect of antacids on the pharmacokinetics of raltegravir in human immunodeficiency virus-seronegative volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 4999-5003, 2010.
- 6) Patel P, Song I, Borland J, *et al*: Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrobial Chemother* 66: 1567-1572, 2011.
- 7) Lozano AB, Chueca N, de Salazar A, *et al*: Failure to bicitgravir and development of resistance mutations in an antiretroviral-experienced patient. *Antiviral Res* 179: 104717, 2020.
- 8) Rowe SM, Clary JC, Drummond M, *et al*: Increased viral load in a hospitalized patient on treatment with crushed bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide: a case report and review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 79: 1330-1336, 2022.
- 9) Kent SJ: Loss of control of HIV viremia associated with the fat malabsorption drug orlistat. *AIDS Res Hum Retroviruses* 28: 961-962, 2012.
- 10) Cattaneo D, Giacomelli A, Gervasoni C: Loss of control of HIV viremia with OTC weight-loss drugs: a call for Caution?. *Obesity (Silver Spring)* 26: 1251-1252, 2018.
- 11) Winston A, Underwood J. Emerging concepts on the use of antiretroviral therapy in older adults living with HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 28: 17-22, 2015.
- 12) 大西明弘: 1. 高齢者における薬物動態の特徴. *臨床薬理* 39: 2-5, 2008.
- 13) Goodman & Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics". 12th ed. (Brunton LL ed). McGraw-Hill Medical, Co. Ltd., 2023.
- 14) 一般社団法人日本医療薬学会 医療薬学学術第一小委員会: 医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド. <https://www.jsphcs.jp/news/2019/1114-1.html> (2024 年 6 月閲覧)
- 15) 吉成浩一: 薬物代謝酵素がかかわる薬物相互作用. *ファルマシア* 50: 654-658, 2014.
- 16) Niemi M, Backman JT, Fromm MF, *et al*: Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 42: 819-850, 2003.
- 17) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (Update, Feb 27, 2024). <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> (2024 年 6 月閲覧)
- 18) Hsu A, Granneman GR, Cao G, *et al*: Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus

- protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. Clin Pharmacol Ther 63 : 453-464, 1998.
- 19) Katzenmaier S, Markert C, Riedel KD, *et al* : Determining the time course of CYP3A inhibition by potent reversible and irreversible CYP3A inhibitors using A limited sampling strategy. Clin Pharmacol Ther 90 : 666-673, 2011.
- 20) Stader F, Khoo S, Stoeckle M, *et al* : Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect. J Antimicrob Chemother 75 : 3084-3086, 2020.
- 21) Kumar P, Gordon LA, Brooks KM, *et al* : Differential influence of the antiretroviral pharmacokinetic enhancers ritonavir and cobicistat on intestinal P-glycoprotein transport and the pharmacokinetic/pharmacodynamic disposition of dabigatran. Antimicrob Agents Chemother 24 ; 61, 2017.
- 22) Thompson M, Torres G, Enstrom T, *et al* : Abstracts of the 12th World AIDS Conference. Abstract 42278, 1998.
- 23) 水内博. 腎排泄とトランスポーター. 日本薬理学雑誌 135 : 30-33, 2010.
- 24) Song IH, Zong J, Borland J, *et al* : The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 72 : 400-407, 2016.
- 25) Yukawa S, Watanabe D, Uehira T, *et al* : Clinical benefits of using inulin clearance and cystatin C for determining glomerular filtration rate in HIV-1-infected individuals treated with dolutegravir. J Infect Chemother 24 : 199-205, 2018.
- 26) Mondesert E, Reynes J, Makinson A, *et al* : Cystatin C in addition to creatinine for better assessment of glomerular renal function decline in people with HIV receiving antiretroviral therapy. AIDS 37 : 447-454, 2023.
- 27) Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, *et al* : Greater burden of chronic comorbidities and co-medications among people living with HIV versus people without HIV in Japan: a hospital claims database study. J Infect Chemother 25 : 89-95, 2019.
- 28) Naito T, Suzuki M, Fukushima S, *et al* : Comorbidities and co-medications among 28 089 people living with HIV: a nationwide cohort study from 2009 to 2019 in Japan. HIV Med 23 : 485-493, 2022.
- 29) Liverpool HIV Drug Interactions Website. <https://www.hiv-druginteractions.org> (2024 年 6 月閲覧)
- 30) HIV/HCV Medication Guide. <https://www.hivmedicationguide.com/> (2024 年 6 月閲覧)
- 31) HIV/HCV DRUG THERAPY GUIDE. <https://hivclinic.ca/wp-content/plugins/php/app.php> (2024 年 6 月閲覧)
- 32) 増田純一, 矢倉裕輝, 平野淳, 菊地正 : 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 : 抗 HIV 薬血中濃度測定マニュアル第 3 版. (2024 年 6 月閲覧)