

HIV 感染合併結核の治療に於ける薬剤相互作用への対応

1 序文

2 結核治療におけるリファマイシンの役割

3 リファマイシンにかかわる薬剤相互作用の予測

4 リファンピシンと抗ウイルス療法

5 リファブチンと抗ウイルス薬

6 特別な対象患者への治療

7 このガイドラインの限界

参考文献

1 序文

世界的に、結核は HIV 感染者にとって最も多い日和見感染症である。その頻度に加えて、結核は重篤な病的状態や死亡とも関連している。2つの感染症を治療するのに多剤を同時に服用する複雑さはあるが、抗ウイルス治療は、結核症と進行した HIV 疾患を持つ者の生命予後を改善できる。様々な観察研究において、結核治療中の抗レトロウイルス治療は、結核症と進行した HIV 疾患を持つ者の死亡や他の日和見感染症のリスクを大きく改善させることが示されている（1, 2）。

結核治療と抗レトロウイルス治療の併用治療は、多剤投与に対する服薬遵守の難しさ、抗結核薬と抗ウイルス薬の副作用の重複、免疫再構築症候群、そして薬剤相互作用により、複雑になる（3）。主な相互作用、そしてこの文書の核心、は、リファマイシンと4種類の抗ウイルス薬（プロテアーゼ阻害薬、非ヌクレオチド逆転写酵素阻害薬、CCR-5受容体拮抗薬、インテグラーゼ拮抗薬）間の作用である（3）。現在利用可能な抗レトロウイルス治療薬のうちリファマイシンと相互作用がないのは、ヌクレオシド類似化合物（ジドブジン以外）とエンフビルチド（非経口の entry inhibitor）の2種類のみである。

この要約の目的は、臨床医に結核治療中の抗レトロウイルス治療を用いる場合の、薬剤間相互作用の管理に関する最新の勧告を提供することである。前の版からの改定内容は、結核治療中に抗レトロウイルス治療を行った場合の臨床経験の紹介と要約と主要抗レトロウイルス治療の治療経験の要約と治療方式の勧告を示した表（表1）、特別な対象（小児、妊婦、薬剤耐性結核患者）の治療の章である。現在米国で利用可能な抗レトロウイルス治療薬の薬剤相互作用に関する情報を含めた。今後の抗レトロウイルス治療の進歩に伴って、この勧告も更新されるであろう。

2 結核治療におけるリファマイシンの役割

これらの薬剤間相互作用の複雑さにかかわらず、結核治療を成功に導くのに、リファマイシンの役割は重大なので、リファマイシンと抗レトロウイルス治療薬の相互作用は克服す

べきであり、リファマイシンを除いた結核治療や、免疫不全が進行した事例において結核治療が終了するまでの抗レトロウイルス治療の回避により、薬剤間相互作用を避けるべきではない。

無作為試験では、リファンピシンを除いた治療や初期 2 ヶ月間のみでの使用では、結核の治療の失敗率や再発率が有意に高くなった (5, 6)。次善の結果を得た治療方式は、リファンピシン 2 ヶ月 (INH, PZA と EB を含む)、次いで INH と EB を 6 ヶ月間処方、HIV 合併感染者では特に有名であった (5)。よって、HIV 感染合併結核の治療では、リファマイシンを全治療期間使用すべきであり、例外はリファマイシン耐性例またはリファマイシンによる重症の副作用が明確な例である。

加えて、進行した HIV 疾患の患者 (CD4 細胞/mm³ が 100 以下) では、リファマイシンを含んだ週 1 または週 2 回法で治療すると、リファマイシン耐性獲得リスクが高くなる (1, 7)。進行した HIV 疾患患者では、少なくとも最初の 2 ヶ月間はリファマイシンを含んだ治療を週に 5-7 日間服用すべきである (8, 9)。

3 リファマイシンにかかわる薬剤相互作用の予測

薬剤の特定の組み合わせにおける相互作用について知見がなくとも、薬剤間相互作用の知見があれば相互作用の可能性を予測することができる。リファマイシン系は、複数の薬剤の輸送及び代謝酵素の産生を誘発する。産生の増加に加えて、酵素 (または酵素系) の総活性が向上し、代謝される薬剤の半減期と濃度が低下する。リファマイシンが影響する最も一般的な酵素系は、チトクローム P450 酵素系であり、特に CYP3A4 と CYP2C8/9 である。より作用は低い、リファンピシンは CYP2C19 と CYP2D6 の活性を誘導する。リファマイシン系は、CYP450 誘導活性にはばらつきがあり、リファンピシンが最も高く、リファペンチンは中間で、リファブチンははるかに低い。また、リファンピシンは、細胞質基質の薬剤代謝酵素 (ジドブジンやラルテグラヴィルの代謝に働く glucuronosyl transferase を含む) の産生を亢進させる。

4 リファンピシンと抗ウイルス療法

HIV 陽性結核における最も重要な薬剤間相互作用は、リファンピシンと NNRTI (エファヴィレンツとネビラピン) 間のものである。リファンピシンは、唯一世界のほとんどで用いられているリファマイシンであり、結核罹患率の高い地域で用いられている初回抗ウイルス治療方式にはエファビレンツとネビラピン (ヌクレオシド類似化合物の併用) が使われている。加えて、無作為臨床試験で示された効果と耐久性から、エファビレンツを主要薬とした治療が、先進国における適切な初回抗ウイルス治療になっている。

リファンピシンとエファヴィレンツ

リファンピシンは、大きくはないがエファビレンツの濃度を低下させる (11, 12) (表 2)。エファビレンツの 1 日投与量を 600mg から 800mg に増加させることにより、リファンピシンの影響を代償できる (11, 12) が、この投与量の増加が最適な抗ウイルス効果を得るのに必要かどうかは不明である (12)。エファビレンツのトラフ値 (抗ウイルス

効果の最適な予測指標)が、リファンピシンを併用している患者における HIV を抑制するのに必要な濃度以上を維持している (13)。

エファビレンツの抗 HIV 効果の知見では、エファビレンツの標準量を用いれば、患者間のトラフ値が 10 倍違うにもかかわらず、ウイルス抑制を完遂する率は非常に高い。よって、リファンピシンにより血中濃度が 20% 低下しても、抗ウイルス療法の臨床効果に影響する可能性は低い。複数のコホート研究において、標準量のエファビレンツと 2 種類のヌクレオシドによる抗ウイルス療法は、リファンピシンを併用した結核治療中の患者において、中止の必要なく高い有効率でウイルス抑制を達成した (14, 15)。加えて、ある無作為試験では、エファビレンツ 800mg 毎日服用の利点は示されず、ある小規模の観察研究では、エファビレンツ 800mg とリファンピシンを併用した 9 例中 7 例で、高い血中濃度と神経毒性が見られた (16)。よって、標準量によるエファビレンツを主要薬にした抗ウイルス療法とリファンピシンを主要薬にした抗結核療法の併用が、HIV 感染合併結核の良い治療法である (表 1)。体重が 60kg を越える場合にはエファビレンツ 800mg を勧める専門家もいる。

エファビレンツを主要薬とした抗ウイルス療法の代案

エファビレンツを主要薬とした抗ウイルス療法の代案が必要な患者は、妊娠 (少なくとも最初の 3 ヶ月間) によりエファビレンツが必要な者、副作用によりエファビレンツが服用できない者、NNRTI 耐性の HIV に感染した者である。

リファンピシンとネビラピン

リファンピシンはネビラピンの濃度を 20–55% 低下させる (表 1) (17, 18)。ネビラピンの主な副作用 (紅斑と肝炎) は、いくつかの一次抗結核薬の主な副作用と重複する。加えて、CD4 数が高い者 (男性では 350 個/mm³ 以上、女性では 250 個/mm³ 以上) 重症肝炎のリスクが高いので、ネビラピンを主要薬とした治療は勧告されていない。よって、リファンピシンを主要薬とした結核治療中に、ネビラピンを主要薬とした抗ウイルス治療を行うことの効果と安全性が検討事項となっている。今のところ、結核治療中の患者における、抗ウイルス治療におけるエファビレンツとネビラピンの比較研究はない。リファンピシンを併用している患者においてネビラピンのトラフ値は、しばしば HIV を抑制するのに必要な濃度を超える (17, 19)。いくつかのコホート研究において、ネビラピンを主要薬とした抗ウイルス療法を受けている患者において、ウイルス抑制が高率に観察されている (17, 20)。これらの患者の肝炎リスクは、抗ウイルス療法無しに 1 次抗結核薬を服用している患者の頻度に匹敵する (20)。リファンピシンとの相互作用があるにもかかわらず、結核治療中の患者に対するネビラピンを主要薬とした抗ウイルス治療は、効果的で服用可能である。

これらの研究は、結核治療中のネビラピンを主要薬とした抗ウイルス療法の効果や安全性に関する検討事項を解明するのに、十分な例数も詳細な報告ももたらしはしていない。しかし、経験の集積は、ネビラピンをエファビレンツが服用出来ない者やリファブチンが利用できない者における、代案とするには充分である。リファンピシン服用中の者では、ネビ

ラピンを増量することを勧告する専門家もいる(18)。しかし、最近の無作為試験(リファンピシン服用中の患者について、ネビラピン標準量群(200mg 1日2回)と増量群(300mg 1日2回))の結果では、増量群においてネビラピン過敏症が高率に出現するとしている(21)。よって、リファンピシンを服用している者では、標準量のネビラピン(200mg 毎日を2週間、次いで200mg 1日2回)を用いるべきである。

リファンピシン服用時の他の抗ウイルス療法方式

NNRTI 耐性 HIV に感染した患者では、エファビレンツもネビラピンも無効であろう。不運にも、リファンピシン服用中の患者に対する NNRTI を主要薬とした治療の代案に関する臨床知見はほとんどない。プロテアーゼ阻害薬の標準量は、リファンピシン併用時は得られない(表1)：プロテアーゼ阻害薬のトラフ値が90%以上低下するので、無効で有ることは明らかである(22-24)。多くのプロテアーゼ阻害薬は、少量のリトナビルと併用(他のプロテアーゼ阻害薬の量に対して100-200mg)される。しかし、低量のリトナビルはリファンピシンの影響を解決できず、リファンピシン存在下ではブースト目的でリトナビル少量投与(100mg)を行っても、インディナビル、ロピナビル、アタザナビルの血中濃度は90%以上低下する。また、リトナビルーサキナビル1日1回投与(サキナビル1600mg+リトナビル200mg)では、サキナビルの血中濃度は不十分である(26, 27)。よって、プロテアーゼ阻害薬の標準療法は、ブーストであってもなくても、リファンピシンと併用は出来ない。

リファンピシンによる他のプロテアーゼ阻害薬の血中濃度への激しい影響は、大量のリトナビル(400mg 1日2回：超増量プロテアーゼ阻害薬)またはロピナビル/リトナビル合剤の2倍量により、解決できる(23)。しかし、リファンピシンとリトナビルでブーストしたサキナビル(サキナビル1000mg+リトナビル100mg 1日2回)やリファンピシンとロピナビル/リトナビル(ロピナビル400mg+リトナビル400mg 1日2回、またはロピナビル800mg+リトナビル200mg 1日2回)を服用した健康ボランティアでは、肝障害が高率に生じた(23, 29)。

HIV 感染合併結核患者について、超押し上げプロテアーゼ阻害薬投与とロピナビル/リトナビル2倍量投与間で肝障害頻度が同じか否かは、十分検討は行われていない。リファンピシンを主要薬とした治療を受けている患者では、リトナビルとブーストしたサキナビル(それぞれ400mgを1日2回)は、耐えられない(30)。小児において超増量ロピナビルに関する有益な知見では、少なくとも一部の HIV 感染合併結核患者において、これらの治療法は服用可能で効果的である。しかし、これらの治療法は、抗ウイルス療法を開始する必要性がさし迫った時に、肝障害について臨床症状および生化学的検査で注意深く評価しながら用いるべきである。

ヌクレオシド類似化合物のみで構成した治療方式は、2種類の抗ウイルス薬(例 NNRTI +ヌクレオシド)の併用より効果が劣る(31)。ジドブジン、ラミブジンとヌクレオチド化合物、テノフォビルによる治療方式は、リファンピシンを主要薬とした患者において効

果が報告されている（32）。しかし、この治療方式は、標準的な一次抗ウイルス療法（例 エファビレンツ+2つのヌクレオチド）との比較は行われていない。最後に、初期の小規模研究だが4剤（ジドブジン、ラミブジン、アバカビル、テノフォビル）併用療法は、エファビレンツを主要薬とする治療方式と、同等の効果があると報告されている（33）。ヌクレオシドとヌクレオチドによる治療方式は、リファンピシン服用中の患者に対して、適切な治療法としては勧告できない一方で、臨床的には予測されたリファンピシンとの相互作用がないために、NNRTIが服用できない者やNNRTI耐性ウイルスの治療に、利用可能な代案となっている（32, 34）。

リファンピシンは、最近認可されたCCR5受容体拮抗薬であるマラビロックと相互作用を有する（35）。リファンピシンとマラビロックを併用する時には、マラビロックを増量することが報告されているが、この併用に関する臨床報告はない。リファンピシンは、ラルテグラビル（最近認可されたインテグラーゼ阻害薬）のトラフ濃度を60%まで低下させる（36）。ラルテグラビル 200mg 1日2回の抗ウイルス効果は、認可された投与量（400mg 1日2回）とほとんど同じなので、現在の勧告ではリファンピシンとの併用でもラルテグラビルは標準量の投与となっている。しかし、この組み合わせは注意して使用すべきである。ラルテグラビルとリファンピシンの併用については、臨床知見が殆どない。最後に、リファンピシンはエトラヴィリン（NNRTIの第2世代で現在普及プログラム実施中）の濃度を下げると推測されている。リファンピシンを結核治療の主要薬として用いている患者に対するこれらの新しい薬剤の利用可能性について、薬剤相互作用のさらなる研究が必要であろう。

5 リファブチンと抗ウイルス薬

リファブチンはリファンピシンと同様の結核治療効果があるが、CYP3Aにより代謝される薬剤への影響ははるかに少ない。しかし、HIV感染合併結核が多い国では、リファブチンは利用できないか非常に高価である。加えて、抗ウイルス薬の一部はリファブチンの濃度に影響を与え、抗ウイルス療法下におけるリファブチンの投与量のガイドラインをやや複雑にする必要がある（表3）。その複雑さに加えて、結核治療にリファブチンを用いる場合には別の問題も生じる。もし、抗ウイルス療法への対応として、リファブチンの投与量を減らしておくこと、相互作用を及ぼす薬剤（例 リトナビル）の服用をやめると、リファブチンの濃度が有効域以下になる可能性がある。これらの因子が、この薬剤の入手の困難性に加えて、HIV感染合併結核におけるリファブチンの使用を制限している。

リファブチンとプロテアーゼ阻害剤

リファブチンは、プロテアーゼ阻害薬（増量していないサキナビルを除く）の血中濃度への影響はほとんどない（22）。コホート研究では、リファブチンを主要薬とした結核治療下において、プロテアーゼ阻害薬を主要薬とした治療により、良好なウイルス量及び免疫学的な結果が得られている（1, 41）。比較研究は行われていないが、リファブチン（もし利用可能ならば）とプロテアーゼ阻害薬を合わせた治療は、NNRTIを用いた治療が出来ない者に対しては、適切な治療方式である（表1）。前述したように、リファブチンを主

要薬とした結核治療下において、プロテアーゼ阻害薬を増量した場合の安全性やヌクレオシドのみによる治療方式の効果が検討事項である。プロテアーゼ阻害薬（特にリトナビルと併用して薬理的に増量させた場合）は、リファブチンの濃度と毒性を増加させる（42）。よって、プロテアーゼ阻害薬と併用する時には、リファブチンは減量すべきである（表3）。前述したように、患者がプロテアーゼ阻害薬の服用を中止すると、減量したリファブチンでは治療効果域に達しないかもしれない。よって、プロテアーゼ阻害薬の服用のアドヒアランスは、結核のDOT時に評価すべきである。結核治療のDOT時に同時にプロテアーゼ阻害薬も対面服薬すると簡便である。

6 特別な対象患者への治療

妊婦

HIV感染した女性で妊娠しかつ活動性結核があると、治療は多くの問題を抱える。エファビレンツは、少なくとも第1-2トリメスター（計6ヶ月間）は禁忌である。加えて妊婦は、ジダノシンとスタブジンの重症毒性のリスクが上昇し（43）、CD4が $250/\text{mm}^3$ 以上ではネビラピン関連肝障害のリスクが上昇する（44）。よって、妊婦では抗ウイルス薬の選択域が限られている。

妊娠により、多くの薬剤（抗ウイルス薬を含む）の体内分布や代謝が変化する（妊娠中の抗結核薬の代謝については知見が非常に乏しい）。プロテアーゼ阻害薬の濃度は、妊娠後半期に著しく低下する（46, 47）。妊婦における抗結核薬と抗ウイルス薬の相互作用に関する報告はない。しかし、妊娠中はリファンピシンのプロテアーゼ阻害薬への影響は憎悪する可能性が高い。

薬物動態のデータや臨床知見がないので、妊婦のHIV感染合併結核の治療に関するガイドラインを作成することは難しい。肝障害に対する臨床症状と生化学的検査による経過観察が可能ならば、リファンピシンを主要薬として結核治療中の女性に対して、ネビラピンを主要薬とする治療を用いることができる。エファヴィレンツを主要薬とする治療は、妊娠後半期には選択肢になる。ヌクレオシド/ヌクレオチドの4剤併用（ジドブジン、ラミブジン、アバカビル、そしてテノフォビル）は、さらなる知見（特に妊娠中について）の集積が必要だが、選択肢になる。最後に、効果は最適ではないが、3種類のヌクレオシド/ヌクレオチドによる治療は、妊娠中の選択肢になる。リファブチンが利用可能ならば、プロテアーゼ阻害薬による抗ウイルス療法が勧められる。

小児

HIV蔓延国におけるHIV感染小児は、高率に結核を合併しており、臨床状態も重症で生命の危機にある（例 粟粒結核、髄膜炎）。そのような小児は進行しており急性憎悪するHIV疾患を有しているため、結核とAIDSの両方の有効な治療を行う意義がある。前述の薬剤間相互作用による治療の困難性に加えて、小児のHIV感染合併結核では別の困難がある。小児（特に2歳未満）における抗結核薬の吸収、代謝、排出については知見は非常に限られている。

抗ウイルス薬の一部は、水薬が利用できない。また、小児における全ての抗ウイルス薬の薬物動態については知見が乏しい。ネビラピンの単剤使用は、周産期予防内服したにもかかわらず感染した小児において、NNRTI 耐性ウイルスが選択選択されてしまい、ネビラピンを主要薬剤とした治療をその後に行っても、治療結果は落ちる(48)。よって、ネビラピン単剤で治療した周産期に感染した乳児に、NNRTI を主要薬とした治療を行いたくないことは理解できる。前述したように、NNRTI を主要薬とした治療ができないと、リファンピシン投与中の小児における抗ウイルス療法は選択肢が少ない。

HIV 感染合併した結核症の小児(5歳未満)に対する、プロテアーゼ阻害薬を主要薬とした抗ウイルス治療に関する薬物動態と臨床的知見が、(未発表だが)集まりつつある。特に増量したロピナビル(ロピナビル/リトナビルの合剤に加えてリトナビル)を、リファンピシン服用中に投与すると、ロピナビルの血中濃度は、リファンピシンなしで標準量のロピナビル/リトナビルを服用した場合に達する(49)。加えて、コホート研究では、リファンピシンを主要薬とした治療中に、特に増量したロピナビルを用いると、標準量のロピナビル/リトナビルを服用した小児に比して、同等のウイルス学・免疫学的な効果が得られた(50)。よって、特に増量したロピナビルに適切なヌクレオシド剤が、リファンピシンを主要薬とした治療中の小児における、適切な抗ウイルス治療方式である。

ヌクレオシド3剤(ジドブジン、ラミブジン、アバカビル)による治療方式が、リファンピシンを主要薬とした結核治療中の小児に勧告されてきた(51)。しかし、小児の結核合併例または非合併例におけるこの治療方式の臨床経験について知見は限られている。加えて、小児では HIV RNA レベルが非常に高いことが多いので、有効性の高い抗ウイルス療法が必要である。今後の研究成果を待つ間は、ヌクレオシド3剤による治療が、リファンピシンを主要薬とする結核治療を受けている小児における代案である。

初期の薬物動態に関する研究では、エファビレンツの血中濃度は、リファンピシン服用中の小児と結核症ではない小児では相違がなかった(49)。しかし、エファビレンツの濃度は両群とも最適値より低く、小児におけるエファビレンツの使用量に関する現在の勧告が議論になっている(52)。しかし、エファビレンツを主要薬とした抗ウイルス治療、年長児では有効であり(53, 54)、リファンピシンを主要薬とした治療に併用できる。

多剤耐性結核症の患者

HIV 感染者中における多剤耐性結核の集団感染は、1980年代から報告されてきた。最近では南アフリカで、致死性の高い多剤耐性結核の集団感染が報告され、HIV 感染者も最初に被害を受けている(55)。抗ウイルス療法を迅速的に始めることが、多剤耐性結核症になった HIV 感染者の非常に高い致死率を改善する方法かもしれない。

多剤耐性結核の治療に用いる薬剤の多く(2次薬:フルオロキノロン薬、エチオナマイド、サイクロセリン、カナマイシン、アミカシン、カプレオマイシン、PAS)は約40年前(薬物動態に関する最新の検査方法の開発以前)に開発承認されている。加えて、二次抗結核

薬と抗ウイルス薬の薬剤相互作用に関する論文がない。不完全だが、現在有る二次抗結核薬の薬物動態に関する知見は、エチオナマイドが抗ウイルス薬と相互作用がありうる（エチオナマイドは CYP450 系で代謝されると考えられているが、CYPm p どの酵素が関与しているかは不明である。）。HIV 症と多剤耐性結核の治療を併用する時に、エチオナマイドそして/または抗ウイルス薬の容量を変更すべきか否かは、全く不明である。

このガイドラインの限界

このガイドラインの情報の限界を、正しく認識すべきである。最初に、薬剤間相互作用は、健康ボランティアで行われることが大半である。そのような研究は、薬剤間相互作用（例 リファンピシンはエファビレンツの血中濃度を低下させる）を予測するには信頼できるが、HIV 感染合併結核における相互作用に関する最適な調整方法は決して示さない（極端な相互作用の例としては、リファンピシンと増量していないプロテアーゼ阻害薬がある。健康ボランティアに関するデータは限定的である）。この更新したガイドラインでは、HIV 感染合併結核患者の研究（特に 2 疾患の治療結果を評価したもの）を重視した。しかし、そのような研究は対象者数が少なく、知見の一般化には限界がある。第二に、薬剤代謝には大きな個人差があり、ばらつきの一部は薬剤代謝酵素にかかわる遺伝子多形性に依るかもしれない。よって、薬剤相互作用とその影響は、集団によって異なるかもしれない。第 3 に、国際会議で報告される最も新しい知見を盛り込もうという取り組みをしたが、それらの知見はまだ同業者による評価や掲載はされていない。第 4 に、複雑な薬剤相互作用を予想することは大変難しいとすることである。例えば、CYP3A が関与する 3 剤（例 リファブチン、アタザナビル、そしてエファビレンツ）を併用した場合の薬剤相互作用である。そのような場合は、可能ならば血中濃度のモニタリングが有用である。最後に、特定の対象患者の章では、HIV 感染合併結核患者のうち 2 つの重要な患者群（妊婦と小児）について、薬物動態に関する知見がないことを強調した。これらの患者群に対する勧告を示したが、それらは薬物動態に関する知見がないので、専門家の意見を元に行っている。

著者一覧

この文書は William Burman MD(Denver Public Health)が著し、以下の者により監修とコメント追加を行った。

（著者一覧は省略）

表 1：結核と HIV 感染合併症例に於ける治療方式の勧告

治療内容	リファンピシンによる薬物動態への影響	投与状況/毒性	リファンピシン併用時の抗レトロウイルス治療ウイルス作用	勧告（コメント）
エファビレンツとリファンピシンを主要薬とした治療方式	十分解明されており、中等度の影響がある。	中断率は低い	優良	勧告される（妊娠第 1 期の 3 ヶ月はエファビレンツは禁忌）
プロテアーゼ阻害薬とリファブチンを主要薬とした治療方式	リファブチンのプロテアーゼ阻害薬へのえいきょうは少ないが、リファブチン濃度が非常に高値になる。	中断率は低い（リファブチンの容量を適切に減量できた場合）	良、ただし報告された臨床経験数は不十分	エファビレンツが服用できない患者に適する
ネビラピンとリファンピシンを主要薬とした治療方式	中等度の影響	HRZ と併用した場合の肝毒性が検討事項	良	エファビレンツが服用できず、リファブチンが利用できない場合の選択肢
ジドブジン/ラミブジン/アバカビル/テノフォビルとリファンピシンの併用	ジドブジンが 50%低下する。アバカビルへの影響の可能性はあるが未検討。	貧血	臨床報告はない。	エファビレンツが服用できず、リファブチンが利用できない場合の選択肢
ジドブジン/ラミブジン/テノフォビルとリファンピシンの併用	ジドブジンの 50%の低下、他の影響は予想されていない。	貧血	良、しかし無作為試験での評価はない。	エファビレンツが服用できず、リファブチンが利用できない場合の選択肢
ジドブジン/ラミブジン/アバカビルとリファンピシンの併用	ジドブジンの 50%の低下、アバカビルへの影響は未評価。	貧血	最初は良好との報告あり。しかし、リファンピシンを服用しない場合のエファビレンツより効果が劣る。	エファビレンツが服用できず、リファブチンが利用できない場合の選択肢
強力に増量したロピナビルとリファンピシンお併用	影響は少ない	成人では肝炎、しかし小児では良好（3 歳未満）	優良、小児において（3 歳未満）	リファブチンが利用できない場合の選択肢、小児に適する。

表 2 リファンピシンと併用する抗ウイルス薬に関する勧告—2007

非核酸逆転写酵素阻害剤			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
エファビレンツ	なし (60kg 以上には 800mg 推奨する 専門家あり)	不変 (毎日 600mg)	エファビレンツ AUC は 22% 低下、リファンピシンは不変、エファビレンツは妊娠第 1 期 (3 ヶ月) は禁忌。
ネビラピン	不変	不変 (毎日 600mg)	ネビラピン AUC は 37-58% 低下し、Cmax は 68% 低下する (200mg 2×/日)。
デラビルゲン	リファンピシンとデラビルゲンは併用すべきではない。		デラビルゲン AUC は 95% 低下する。
エトラビリン	エトラビリンとリファンピシンは併用すべきではない。		リファブチンとの相互作用のデータより、エトラビリンの大幅な減少が予測される。
プロテアーゼ阻害薬 (単剤)			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
リトナビル	不変	不変 (毎日 600mg)	注意して用いる。リトナビル AUC は 35% 低下する。リファンピシン濃度は不変。リトナビルの濃度をモニターする。
Fos-アンプレナビル	リファンピシンとは併用しない。		
アタザナビル	リファンピシンとは併用しない。		アタザナビル AUC は 95% 以上低下する。
インデナビル	リファンピシンとは併用しない。		インデナビル AUC は 89% 低下する。
ネルフィナビル	リファンピシンとは併用しない。		ネルフィナビル AUC は 82% 低下する。
サキナビル	リファンピシンとは併用しない。		サキナビル AUC は 84% 低下する。
プロテアーゼ阻害薬 (2 剤の合剤)			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
サキナビル/リトナビル	サキナビル 400mg + リトナビル 400mg 毎日 2 回	不変 (毎日 600mg)	注意して用いる。サキナビル (1000mg 毎日 2 回) とリトナビル (100mg 毎日 2 回) とリファンピシンの併用では、肝障害の頻度が高すぎた (健常ボランティア)。
ロピナビル/リトナビル (カレトラ)	ロピナビル/リトナビル (カレトラ) — 4 錠 (200mg ロピナビル + 50mg リトナビル) 毎日 2 回	不変 (毎日 600mg)	注意して用いる。初期研究では、全ての健常ボランティアに肝障害が生じた。

“超ブースト”ロピナビル/リトナビル(カレトラ)	ロピナビル/リトナビル (カレトラ) ー 2錠 (200m g ロピナビル+50m g リトナビル) +300m g リトナビル 毎日 2回	不変 (毎日 600m g)	注意して用いる。成人の健常ボランティアでは肝障害が生じた。しかし、小児では適切な薬物動態と臨床データが得られている。
CCR-5受容体拮抗薬			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
マラビロック	マラビロックを 600m g 毎日 2回に増量する。	不変 (毎日 600m g)	マラビロック Cmin は 78%低下する。増量したマラビロックとリファンピシンの臨床経験の報告はない。
インテグラーゼ阻害薬			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
ラルテグラビル	不変	不変 (毎日 600m g)	臨床知見はない。ラルテグラビルは 40-61%低下する。

AUC:血中濃度曲線下面積

表 3：リファブチンと併用する抗ウイルス薬に関する勧告－2007

非核酸逆転写酵素阻害剤			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファブチンの容量の調整に関する勧告	コメント
エファビレンツ	不変	450－600mg(毎日または間欠)に増量	エファビレンツ AUC は 38%低下する。エファビレンツ+プロテアーゼ阻害薬のリファブチン濃度への影響は研究されていない。エファビレンツは妊娠第 1 期（3ヶ月）は禁忌。
ネビラピン	不変	不変（300mg 毎日か週 3 回）	リファブチンとネビラピン AUC は有意に変化はしない。
デラビルゲン	リファンピシンとデラビルジンは併用すべきではない。		デラビルゲン AUC は 80%低下する。リファブチン AUC は 100%増加する。
エトラビリン	不変	不変（300mg 毎日か週 3 回）	臨床知見なし。エトラビリン Cmin は 45%低下するが、容量の変化は不要と考えられている。
プロテアーゼ阻害薬（単剤）			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
Fos-アンプレナビル	不変	毎日 150m g に減量するか、300m g 週 3 回	臨床知見なし。
アタザナビル	不変	隔日 150mg に減量か、週 3 回	臨床知見なし。リファブチン AUC は 250%増加する。
インジナビル	1000mg を 8 時間毎。	毎日 150m g に減量するか、300m g 週 3 回	インジナビル濃度は 34%低下する。リファブチン AUC は 170%増加する。
ネルフィナビル	不変	毎日 150m g に減量するか、300m g 週 3 回	リファブチン AUC は 207%増加する。ネルフィナビル濃度に有意な変化はない。
プロテアーゼ阻害薬（2 剤の合剤）			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
ロピナビル/リトナビル（カレトラ）	不変	隔日 150mg に減量か、週 3 回	リファブチン AUC は 303%増加し、25-O-des-アセチルリファブチン AUC は 47.5 倍増加する。
リトナビルと下記のいずれかの併用 サキナビル、インジナビル、アンプレナビ	不変	隔日 150mg に減量か、週 3 回	リファブチン AUC と 25-O-des-アセチルリファブチン AUC は増加する。

ル、fos-アンプレナビル、アタザナビル、チプラナビル、ダルナビル			
CCR-5 受容体拮抗薬			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
マラビロック	不変	不変	臨床知見なし。相互作用は考えにくいですが、未研究である。
インテグラーゼ阻害薬			
	抗ウイルス薬の調整に関する勧告	リファンピシンの容量の調整に関する勧告	コメント
ラルテグラビル	不変	不変	臨床知見なし。相互作用は考えにくいですが、未研究である。