

## 総 説

### HIV 感染症治療のガイドラインと抗 HIV 薬の処方状況の変遷

## The Change of the Guideline of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infected Patients and the Trend of the Pharmaceutical Prescription

日笠 聡<sup>1)</sup>, 小島 賢一<sup>2)</sup>, 榎原 健<sup>3)</sup>, 山元 泰之<sup>4)</sup>

Satoshi HIGASA, Ken-ichi KOJIMA, Takeshi KUWAHARA and Yasuyuki YAMAMOTO

<sup>1)</sup> 兵庫医科大学病院血液内科, <sup>2)</sup> 荻窪病院血液科, <sup>3)</sup> 国立循環器病研究センター薬剤部,

<sup>4)</sup> 東京医科大学臨床検査医学科

<sup>1)</sup> Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine,

<sup>2)</sup> Clinical Psychologist, Department of Hematology, Ogikubo Hospital,

<sup>3)</sup> Department of Pharmacy, National Cerebral and Cardiovascular Center,

<sup>4)</sup> Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University Hospital

HIV 感染症治療のガイドラインは、新薬の承認やその効果、あるいは副作用の報告などにより毎年改訂され続け、これに伴い抗 HIV 薬の処方状況も毎年変化し続けている。このため、抗 HIV 療法のレジメン選択は、非専門家にはわかりにくい傾向があった。そこで、東京 HIV 診療ネットワークと関西 HIV 臨床カンファレンスでは、多数ある抗 HIV 薬のなかでも特によく使用されているものを明らかにすることを目的に、各施設での処方状況を 1990 年代末から調査している。

抗 HIV 療法の back bone として用いられている核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) は、1990 年代後半から 2000 年代前半までスタブジン (d4T) またはジドブジン (AZT) と、ラミブジン (3TC) の組み合わせが多く使用されていたが、その後テノホビル (TDF) + 3TC を経て TDF + エムトリシタビン (FTC) またはアバカビル (ABC) + 3TC の組み合わせへと変化してきた。一方、key drug はインジナビル (IDV) やネルフィナビル (NFV) が最初に使用され、その後エファビレンツ (EFV)、ロピナビル/リトナビル合剤 (LPV/r)、アタザナビル (ATV) + リトナビル (RTV) などがおもに使用されるようになり、現在はダルナビル (DRV) + RTV、またはラルテグラビル (RAL) が多く使用されるようになっていく。

現在使用されている薬剤は、推奨されているいずれのレジメンを選択しても、十分な効果が得られる時代となった。このため、長期治療の成否は服薬アドヒアランスの維持にかかっているととても過言ではない。どの薬剤を選択するかは、患者のライフスタイルや希望を考慮し、最も無理なく服薬し続けることが可能な薬剤を選択するのが望ましいと考えられる。

### はじめに

本格的な抗 HIV 療法は、1995 年プロテアーゼ阻害剤 (PI) の登場と David Ho の “Hit HIV early and hard” の標語とともに幕を開け<sup>1)</sup>、3 種類以上の抗 HIV 薬併用による治療 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy : HAART) はそれまでにない著明な抗ウイルス効果をもたらした。以後、より効果が高く認容性の高い薬剤の開発によって (表 1)、HAART はより強力となり、時代とともに “Highly Active” は当たり前となった。このため、現在抗 HIV 療法は単に Anti-Retroviral Therapy (ART) あるいは combination ART (c-ART) と呼ばれるようになっていく。抗 HIV 療法の成功によ

て、薬物依存や合併症のない HIV 感染者の予後は非感染者とほぼ同等と推計されるようになり<sup>2)</sup>、どうすれば治療を目指すことができるのか<sup>3)</sup> が議論される時代を迎えている。

抗 HIV 療法に関するガイドラインは、米国の International AIDS Society-USA (IAS-USA)<sup>4)</sup> や DHHS<sup>5)</sup>、あるいは英国の British HIV Association<sup>6)</sup> や欧州の European AIDS Clinical Society<sup>7)</sup> から発表されており、標準的治療の指針として活用されている。

日本においても、HIV 感染症およびその合併症の課題を克服する研究班<sup>8)</sup> や HIV 感染症研究会がガイドラインや治療の手引き<sup>9)</sup> を作成している。

これらのガイドラインは、新薬の承認やその効果、あるいは副作用の報告などにより毎年改訂され続け、これに伴い抗 HIV 薬の処方状況も毎年変化し続けている。

著者連絡先：日笠 聡 (〒663-8501 西宮市武庫川町 1-1 兵庫医科大学血液内科)

2013 年 12 月 13 日受付

本稿では、わが国において最も参考にされていると思われる DHHS ガイドラインのこれまでの変遷と国内主要施設の抗 HIV 薬の処方状況の変化について述べる。

## 1. ガイドラインにおける推奨レジメン

抗 HIV 療法の選択薬剤について初めて記載したガイド

表 1 抗 HIV 薬と米国・日本における承認時期

薬剤			承認時期	
一般名	製品名	略号	米国	日本
逆転写酵素阻害剤：Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTIs)				
ジドブジン	レトロビル	AZT or ZDV	1987/3	1987/10
ジダノシン	ヴァイデックス <sup>*1)</sup>	ddI	1991/1	1992/6
ザルシタビン	ハイビット <sup>*2)</sup>	ddC	1992/6	1996/4
ラミブジン	エピビル <sup>*3)</sup>	3TC	1995/11	1997/2
サニルブジン	ゼリット	d4T	1994/6	1997/7
ジドブジン・ラミブジン配合剤	コンビビル	AZT/3TC or COM	1997/9	1999/6
アバカビル	ザイアジェン	ABC	1998/12	1999/9
テノホビル	ビリアード	TDF	2001/10	2004/3
アバカビル・ラミブジン配合剤	エプジコム	ABC/3TC or EZC	2004/8	2005/1
テノホビル・エムトリシタビン配合剤	ツルバダ	TDF/FTC or TVD	2004/8	2005/3
エムトリシタビン	エムトリバ	FTC	2003/7	2005/3
非核酸系逆転写酵素阻害剤：Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)				
ネビラピン	ビラミューン	NVP	1996/6	1998/11
エファビレンツ	ストックリン <sup>*4)</sup>	EFV	1998/9	1999/9
デラビルジン	レスクリプター <sup>*5)</sup>	DLV	1997/4	2000/2
エトラビリン	インテレンス	ETR	2008/1	2008/12
リルピビリン	エジュラント	RPV	2011/5	2012/5
プロテアーゼ阻害剤：Protease Inhibitor (PI)				
インジナビル	クリキシバン	IDV	1996/3	1997/3
サキナビル	インビラーゼ <sup>*6)</sup>	SQV-HGC	1995/12	1997/9
リトナビル	ノービア <sup>*7)</sup>	RTV	1996/3	1997/11
ネルフィナビル	ビラセプト	NFV	1997/3	1998/3
アンプレナビル	プローゼ <sup>*8)</sup>	APV	1999/4	1999/9
サキナビル	フォートベイス <sup>*9)</sup>	SQV-SGC or FTV	1997/11	2000/5
ロピナビル・リトナビル配合剤	カレトラ <sup>*10)</sup>	LPV/RTV or LPV/r	2000/9	2000/12
アタザナビル	レイアタツツ	ATV	2003/6	2003/12
ホスアンプレナビル	レクシヴァ	FPV	2003/1	2005/1
ダルナビル	プリジスタ	DRV	2006/6	2007/11
インテグラーゼ阻害剤：Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI)				
ラルテグラビル	アイセントレス	RAL	2007/10	2008/6
侵入阻害剤：Entry Inhibitor (EI)				
マラビロク	シーエルセントリ	MVC	2007/8	2008/12
単一錠剤処方：Single Tablet Regimen (STR)				
エルビテグラビル・コビスタット・テノホビル・エムトリシタビン配合剤	スタリビルド	EVG/cobi/TDF/FTC or STB	2012/8	2013/3

<sup>\*1)</sup> ヴァイデックス錠・ヴァイデックスドライシロップはヴァイデックス EC カプセルに剤型変更 (2001 年 3 月). <sup>\*2)</sup> ハイビット：すでに販売中止. <sup>\*3)</sup> エピビル錠 (150 mg) にエピビル錠 (300 mg) の剤型追加 (2003 年 9 月). <sup>\*4)</sup> スtockリンカプセルはストックリン錠に剤型変更 (2008 年 4 月). <sup>\*5)</sup> レスクリプター：すでに販売中止. <sup>\*6)</sup> インビラーゼカプセル (SQV-HGC) にインビラーゼ錠 (SQV) の剤型追加 (2006 年 9 月). <sup>\*7)</sup> ノービアカプセルはノービアソフトカプセルに剤型変更 (1999 年 8 月) 後、ノービア錠へ剤型変更 (2001 年 3 月). <sup>\*8)</sup> プローゼ：すでに販売中止. <sup>\*9)</sup> フォートベイス：すでに販売中止. <sup>\*10)</sup> カレトラソフトカプセルはカレトラ錠に剤型変更 (2009 年 9 月).

ラインは、1996年6月にIAS-USAから発行された“Anti-retroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA.”<sup>10)</sup>で、その推奨レジメンはジドブジン (AZT) + ジダノシン (ddI), AZT+ザルシタピン (ddC), AZT+ラミブジン (3TC), あるいは ddI 単剤治療の4種類で、病状進行のリスクの高い症例には、これらにプロテアーゼ阻害剤を主治医の判断で追加するというものであった。逆転写酵素阻害剤のみの治療を非推奨とし、プロテアーゼ阻害剤を含む3剤以上の併用療法が初めて推奨となったのは1997年5月に初めて発行されたDHHSガイドラインからであり、ここから本格的なc-ARTが始まったといえる。DHHSガイドラインにおける推奨レジメン (Preferred Regimens) の変遷を表2に示す。

以後、抗HIV療法は基本的に核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2剤をback boneとし、これにkey drugとしてPIあるいは非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI), またはインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) を併用する組み合わせが推奨

されてきた。次々と開発される新薬の登場によって、より優れた薬剤がぞくぞくと推奨レジメンに取り入れられ、逆に効果や忍容性の劣る薬剤は推奨から取り消されていく。このため、治療開始時の薬剤選択は頻繁に改訂を受けている。2000年代前半までは、各抗HIV薬の効果が現在のものと比較して劣っており、また各組み合わせによる長期的効果の比較検討も不十分であった。このため、新規に承認された抗HIV薬はすぐに推奨レジメンに取り入れられ、その結果推奨レジメンのなかに20~36個ものバリエーションが列記されることになった。しかも各レジメンの忍容性には大きな差があったため、推奨のなかでも多くの患者が服薬できた組み合わせと、少数の患者しか服薬できない組み合わせが混在することになった。このため当時の抗HIV療法は、推奨のなかからどれを選べばよいのか、専門家でもわかりにくい状態が続くことになった。

2000年以降、より効果が確実で忍容性の高い薬剤が次々と開発され、推奨レジメンは2003年以降大幅に整理された。レジメンのバリエーションは4~8個に収まるように

表2 米国 Department of Health and Human Services (DHHS) ガイドラインの推奨レジメンの推移

改訂年月日	back bone	key drug	組み合わせ数
1997年11月5日	ZDV+ddI, d4T+ddI, ZDV+ddC, ZDV+3TC, d4T+3TC	IDV, NFV, RTV, RTV+SQV	5×4=20とおり
1998年3月31日	ZDV+ddI, d4T+ddI, ZDV+ddC, ZDV+3TC, d4T+3TC	IDV, NFV, RTV, SQV-SGC, RTV+SQV	5×5=25とおり
1998年12月1日	ZDV+ddI, d4T+ddI, ZDV+ddC, ZDV+3TC, d4T+3TC	EFV, IDV, NFV, RTV, SQV-SGC, RTV+SQV	5×6=30とおり
1999年5月5日	ZDV+ddI, d4T+ddI, ZDV+ddC, ZDV+3TC, d4T+3TC, ddI+3TC	EFV, IDV, NFV, RTV, SQV-SGC, RTV+SQV	6×6=36とおり
2001年2月5日	ZDV+ddI, d4T+ddI, ZDV+3TC, d4T+3TC	EFV, IDV, NFV, RTV+IDV, LPV/r, RTV+SQV	4×6=24とおり
2001年8月13日	ZDV+ddI, d4T+ddI, ZDV+3TC, d4T+3TC, ddI+3TC	EFV, IDV, NFV, RTV+IDV, LPV/r, RTV+SQV	5×6=30とおり
2003年6月14日	ZDV+3TC, TDF+3TC, d4T+3TC	EFV	5とおり
	ZDV+3TC, d4T+3TC	LPV/r	
2004年10月29日	ZDV+3TC, TDF+3TC, ZDV+FTC, TDF+FTC	EFV	6とおり
	ZDV+3TC, ZDV+FTC	LPV/r	
2006年10月10日	ZDV+3TC, TDF+FTC	EFV, ATV+RTV, FPV+RTV, LPV/r	2×4=8とおり
2008年1月29日	ABC+3TC, TDF+FTC	EFV, ATV+RTV, FPV+RTV, LPV/r	2×4=8とおり
2008年11月3日	TDF+FTC	EFV, ATV+RTV, DRV+RTV, FPV+RTV, LPV/r	1×5=5とおり
2009年12月1日	TVD (TDF/FTC)	EFV, ATV+RTV, DRV+RTV, RAL	1×4=4とおり
2013年10月30日	TVD (TDF/FTC)	EFV, ATV+RTV, DRV+RTV, RAL, ELV/COBI, DTG	1×6=6とおり

なり、推奨されているレジメンのいずれを選択しても、ほとんどの患者は服薬の継続が可能となった。現在の推奨レジメンは海外で実施された臨床試験において、いずれも治療開始 96 週後の時点で 75% 以上の症例の HIV-RNA 量を <50 copies/μL に維持することが可能となっている。HIV-RNA 量が <50 copies/μL に維持できない症例は、臨床試験からの脱落や同意の撤回、服薬アドヒアランスの低下、あるいは副作用による治療薬変更が原因であり、服薬ができていないのにウイルス学的失敗に至る症例はほんの数%にすぎない。1 日の服薬錠数は多い組み合わせでも 4 錠程度、服薬回数は 1 日 1~2 回まで減少し、内服開始後の短期的・長期的副作用も大幅に減少している。2013 年 3 月にはわが国でも Single Tablet Regimen (STR) であるエルビテグラビル・コビシタット・テノホビル・エムトリシタビン (EVG/cobi/TDF/FTC) 配合剤が承認され、1 日 1 回 1 錠での治療も可能となった。

ただし現状では、服薬のタイミングが食後に限定される薬剤や、血中濃度を安定化させる目的のシトクロム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害剤の併用が必要なために、薬物相互作用が懸念される薬剤も多く、慎重なレジメン選択が必要となる場合もある。今後登場する予定の、食事や薬物相互作用の影響が少なく、かつ 1 日 1 回 1 錠の内服で優れた抗 HIV 効果を持つ薬剤に期待が持たれる。そして推奨レジメンのバリエーションがさらに絞り込まれれば、抗 HIV 療法はより一般的な医療へと前進すると思われる。

## 2. 抗 HIV 薬の処方状況調査

わが国では 1990 年代後半に、HIV 感染症治療薬については海外での臨床試験の成績を元に新薬の承認申請ができる制度が作られ、欧米と同じレベルの抗 HIV 療法が可能となった。しかし、初期の抗 HIV 薬は処方しても十分服薬できずに耐性ウイルスを誘導してしまう場合も多かった。このため初回にどのレジメンを選択するかは特に重要であったが、当時の日本ではまだまだ患者数も治療経験のある医療施設も少なく、推奨レジメンのなかでも使用しやすいものを見極めることができる医療施設は非常に限られていた。そこで、推奨レジメンのなかでも特によく使用されているもの・使用されないものを明らかにし、非専門家にも抗 HIV 薬の選択をやすくすることを目的として、HIV 感染症診療経験の多い東京 HIV 診療ネットワーク、関西 HIV 臨床カンファレンスの施設での処方状況を調査することになった。関西 HIV 臨床カンファレンスからは 1998 年に松浦ら、2000 年に栗原らが、東京 HIV 診療ネットワークからは 1999 年と 2000 年に乃村らが、処方状況を別々に日本エイズ学会学術集会・総会で報告したが、2001 年以降は合同での調査結果を報告している (2009 年から 2011 年の調査は厚生労働科学研究エイズ対策事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」の一環として全国の拠点病院を対象に調査が行われた)。

この調査は、各施設に毎年 5 月時点での処方薬剤をアンケート調査するもので、前年からの 1 年間に新規に開始さ

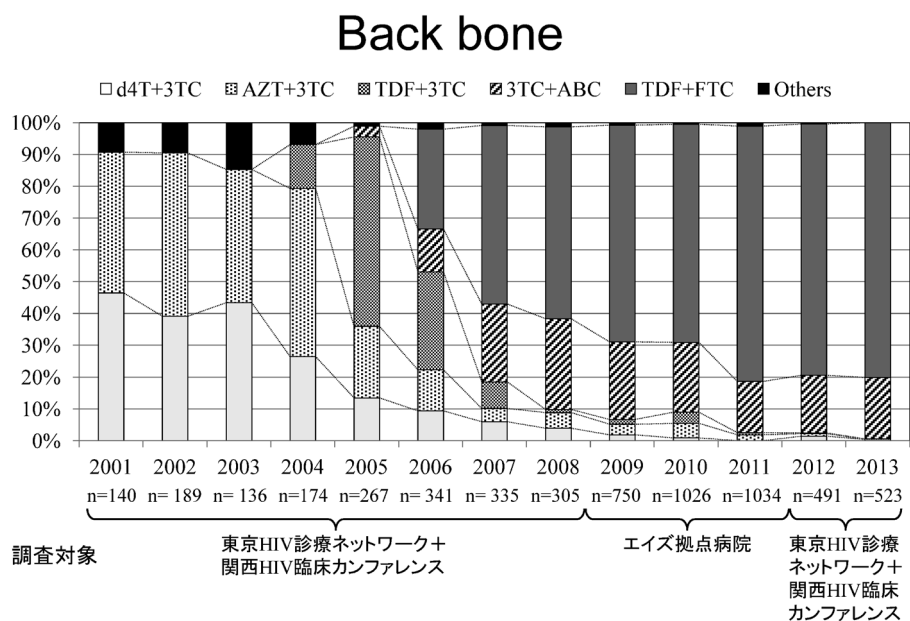


図 1 わが国の HIV 診療主要施設における back bone の変遷

## Key Drug

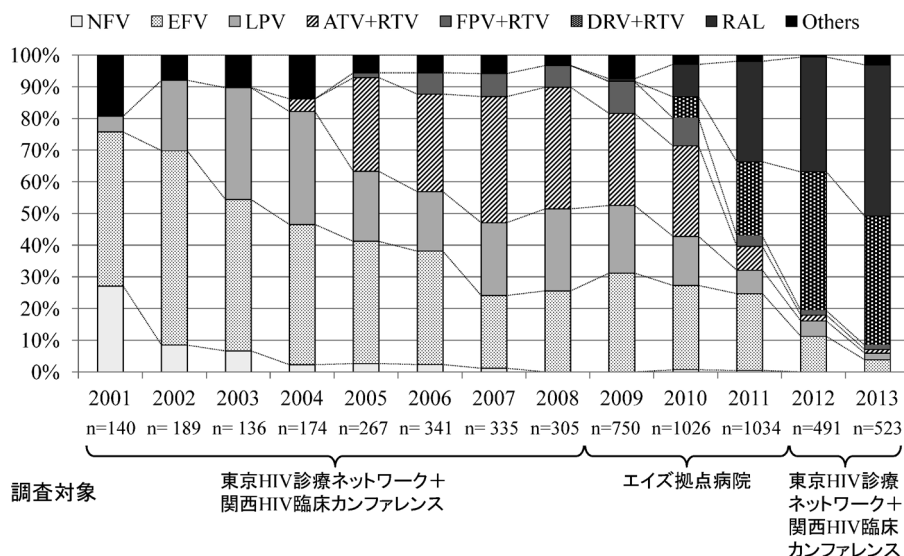


図 2 わが国の HIV 診療主要施設における key drug の変遷

れた処方, 変更された処方を中心に集計し, 報告している。2001 年以降に新規に開始された処方レジメンの back bone の変遷を図 1 に, key drug の変遷を図 2 に示す。

### 3. Back bone

Back bone の NRTI は, 1990 年代後半から 2000 年代前半まで d4T または AZT と 3TC の組み合わせが多く使用されていた。AZT は消化器症状や貧血などの副作用出現頻度が高いため, 2002 年頃まではそれに比較して短期的副作用の少ない d4T が好んで使用されていた。しかし, 2002 年前後からミトコンドリア障害に伴う乳酸アシドーシスが ddi, ddC, d4T などの d-drugs では多いことが報告された<sup>11)</sup> ことと, 2004 年に新規 NRTI の TDF が承認されたことにより, d4T は急速に使用されなくなった。

一方の AZT も, TDF 発売後の 2005 年から急速に処方されなくなり, 2005 年の back bone の NRTI は, 約 6 割を TDF+3TC が占めることになった。2005 年に FTC および TDF/FTC 合剤のツルバダ<sup>®</sup> (TVD) が承認され, その後は back bone の大部分を TVD が占めるようになった。

ABC は AZT よりも貧血や消化器症状の副作用も少ない NRTI として 1999 年に承認されたが, 欧米で重篤な過敏症状が報告されたことや, PI による脂質代謝異常を回避するために提案された “Triple NRTI regimens”<sup>12)</sup> において key drug 的な位置づけとされたことなどから, 当初はほとんど back bone としては用いられなかった。しかし 2002~2005 年にかけて, ABC による重篤な過敏症状は HLA-B\*5701 対立遺伝子と関連している<sup>13)</sup> ことや, “Triple NRTI regimens”

は PI を含んだレジメンよりも抗 HIV 効果が劣る<sup>12)</sup> ことが明らかとなったこと, あるいは 1 日 1 回の投与方法や 3TC との合剤であるエブジコム<sup>®</sup> (EZC) が承認となったこと, などがきっかけとなり, 2005 年頃からようやく back bone としての ABC が使われ始めた。しかしながら, その処方頻度は TDF/FTC 合剤に比較して少なく, TDF/FTC 合剤の約 1/4 程度にとどまっている。これは, ABC/3TC 合剤は過敏症状のリスクがあること, HIV-RNA 量 >10 万 copies/mL の症例で効果が TDF/FTC 合剤よりも劣る<sup>14)</sup> こと, 心血管イベントの増加の可能性<sup>15)</sup> が報告されていること等を根拠に, 欧米でのガイドラインにおいて代替レジメンにあげられていることが原因と思われる。

ただし, 日本のガイドラインにおいては, HLA-B\*5701 対立遺伝子が日本人においてはほとんど見られず<sup>16)</sup>, 過敏症状も少ないことを根拠に, 特に HIV-RNA 量 10 万 copies/mL 未満の症例では, ABC/3TC 合剤も TDF/FTC 合剤と同様, 推奨レジメンにあげられている。

### 4. Key drug

Key drug は 1997 年にプロテアーゼ阻害剤の IDV が初めてわが国で承認となったが, 服薬回数が多く空腹時に内服せねばならないうえ, 尿路結石予防のため 1 日 1.5 L 以上の水分摂取を必要とし, かつ消化器系の副作用頻度も高いことから, 2000 年頃にはほとんど処方されなくなった。同じく 1997 年に承認となった RTV は, 激しい消化器系の副作用のため大部分の患者が内服できず, 逆にサキナビル (SQV) は副作用は少ないながら, 治療効果も弱かったた

めに処方数は増加しなかった。一方、1998年に承認となったNFVは治療効果もまずまずであり、副作用も他の薬剤より少なかったため、1999年頃には約6割の患者に処方された。しかし、その後の新薬の登場によって、NFVの新規処方頻度は2001年以降急速に減少することとなった。

1998年には、初のNNRTIであるネビラピン(NVP)が承認となり、ついで1999年にはEFVが承認となった。EFVは、1日1回投与で食事の影響もない初めての抗HIV薬であり、内服開始初期の異夢やめまいを乗り越えれば、その後は非常に内服しやすい薬剤であった。治療効果もそれまでのPIと同等以上であり、1998年12月1日以降現在まで、15年以上の長きにわたってDHHSガイドラインの推奨レジメンにあげられている。EFVは2002年に新規処方の約60%を占め、2011年まで10年以上にわたり20%以上を維持した息の長い薬剤であった。

1990年代に登場した4種類のPIは、半減期も短く、抗HIV効果も弱かったことから、2000年前後にこれらに対する多剤耐性変異が大きな問題となった。耐性症例のサルベージ治療として、一時は5種類以上の抗HIV薬を併用して治療する“Mega-HAART”<sup>17)</sup>なども一時的に試みられたが、副作用と効果の観点から普及するには至らなかった。またこの頃、PIの半減期を延長させるため、強力なCYP3A4阻害剤であるRTVを他のPIと併用する方法が開発され、一時的にSQV+RTVあるいはIDV+RTVといった“Dual protease inhibitor therapy”<sup>18)</sup>が試みられた。SQVとの併用時のRTVの投与量は400mgを1日2回が推奨された<sup>19)</sup>が、RTVの併用によって他のPIの血中濃度がどのくらい変化するかは薬剤ごとに異なり、IDVではRTVの併用量が少なくても十分な薬物血中濃度が維持できることが判明したことから、IDVとの併用時は100mgを1日2回が使用されるようになった。以後、PIの血中濃度安定化のために、少量のRTVを併用する手法が定着し、“Dual protease inhibitor therapy”の名称は、しだいに“Ritonavir-boosted protease inhibitor therapy”<sup>20)</sup>へと変更された。最近では抗HIV作用をまったくもたず、他の薬剤の血中濃度を安定化させるだけの目的で使用するCYP3A4阻害剤(コビスタット:cobi)も開発されている。

2000年に承認されたLPV/rは、血中濃度の安定化のためのRTVをLPVとともに合剤化した初めての薬剤であったが、LPV/rの1日投与量中のRTV含有量が200mgであり、しばしば消化器系の副作用が出現する例があった。しかし、LPV/rはそれまでのPIと比較し耐性獲得の閾値が高く、数カ所の耐性変異獲得症例にも効果が認められることから、2002年から2009年まで新規処方の約20%以上に処方された。

2000年代中盤にさしかかると、c-ARTの長期的副作用

である脂質・糖質代謝異常が問題となり始め、代謝異常症の発症頻度の少ない薬剤が求められるようになった。2004年に承認となったATVは、効果の点ではEFVやLPV/rを上回るものではなく、ビリルビン上昇の副作用が発現しやすい薬剤であるが、代謝異常の発現頻度は低く、併用するRTVの投与量も100mg/日と少なめで、1日1回の投与が可能という大きなメリットがあったことから、2005年から2009年まで新規処方の約20%以上に処方された。

一方、2005年に承認されたホスアンプレナビル(FPV)も、代謝異常の発現頻度が低く1日1回の服薬が可能というATVと同じメリットに加え、食事の影響もなく、ビリルビン上昇の副作用もない優れた薬剤であるが、1日1回投与のためにはRTVを200mgと併用する必要があり、RTVの増量による副作用増加が懸念されたことから、新規処方にも占める割合はそれほど多くならなかった。

2007年には、さらに強力で耐性変異獲得が少なく、副作用の発現頻度も低いDRVが承認され、2008年から推奨レジメンに組み入れられた。DRVはATVと同じ1日1回の食後服用で、RTVの併用量も同じく100mg/日であることから、2011年以降ATVは急速に処方されなくなり、変わってDRVの処方頻度が急増した。

さらに2008年には、NRTI、NNRTI、PIとは異なったクラスの薬剤であるINSTIと侵入阻害剤(EI)が承認となった。INSTIで最初に承認されたRALは、強力な抗HIV効果と副作用および薬物相互作用の少なさから、2010年以降DRVとともに急速に使用頻度が増加し、2013年にはDRVとRALがそれぞれ新規処方の40%以上を占めるようになっていた。2013年度の調査が行われた2013年5月の時点のガイドラインでは、key drugとして推奨されているレジメンがEFV、ATV+RTV、DRV+RTV、RALの4とおりあるが、実際にはEFVとATV+RTVは新規処方として選択されなくなっており、90%近くの処方においてDRVまたはRALが選択されていることになる。

## おわりに

HIV感染症治療の進歩は非常に急速である。しかし、HIV感染症自体は非常に経過の長い疾患である。したがって今、推奨されている治療法は、現時点で最良と推測する根拠はあるものの、その予後改善効果の程度が証明されるまでには長い期間が必要である。さらにその期間中にも、治療はさらに進歩し続けるので、HIV感染症治療は今後も試行錯誤を続けながら前進し、ガイドラインや処方動向も次々と変更されていくことになる。

2013年の調査終了後も、10月30日にDHHSから新規処方の推奨レジメンについて、新しいステートメント<sup>21)</sup>が発表された。このステートメントには米国で2012年8月

(わが国では2013年3月)に承認となったEVG/cobi/TDF/FTC配合剤や、日本で未承認のドルテグラビル(DTG)が推奨レジメンに追加された。

抗HIV薬はこの15年間で徐々に洗練されてきており、最新のガイドラインでは推奨レジメンだけではなく、選択可能レジメンでもおおむね十分な効果が得られる時代である。今後はさらに錠数や服薬回数が少なく、忍容性が高い薬剤が開発されてくると予想される。今後の長期治療の成否はそれぞれの薬剤の効果ではなく、服薬アドヒアランスの維持に依存するといっても過言ではない。したがって、ガイドラインで推奨されている薬剤のいずれを選択するかは、患者のライフスタイルや希望を考慮し、最も無理なく服薬し続けることの可能な薬剤選択が望ましいと考えられる。

### 謝辞

毎年本調査にご協力いただいている各施設の皆様に、心より感謝を申し上げます。

### 文 献

- 1) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M : Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373 : 123-126, 1995.
- 2) Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Sorensen HT, Gerstoft J : Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART : A population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 6 : e22698, 2011.
- 3) Katlama C, Deeks SG, Autran B, Martinez-Picado J, van Lunzen J, Rouzioux C, Miller M, Vella S, Schmitz JE, Ahlers J, Richman DD, Sekaly RP : Barriers to a cure for HIV : New ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet* 381 : 2109-2117, 2013.
- 4) Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Gunthard HF, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA : Antiretroviral treatment of adult HIV infection : 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 308 : 387-402, 2012.
- 5) Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/0>.
- 6) Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, Cwynarski K, Edwards S, Fidler S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Gilleece Y, Horne R, Johnson M, Khoo S, Leen C, Marshall N, Nelson M, Orkin C, Paton N, Phillips A, Post F, Pozniak A, Sabin C, Trelivion R, Ustianowski A, Walsh J, Waters L, Wilkins E, Winston A, Youle M : British association guidelines for the treatment of positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med* 13 (Suppl 2) : 1-85, 2012.
- 7) European Guidelines for Treatment of HIV-Infected Adults in Europe. [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf).
- 8) 抗HIV治療ガイドライン. <http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2013.pdf>.
- 9) HIV感染症治療研究会. 感染症「治療の手引き」. <http://www.hivjp.org/guidebook/index.html>.
- 10) Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA : Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *International aids society-USA. JAMA* 276 : 146-154, 1996.
- 11) Walker UA, Setzer B, Venhoff N : Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS* 16 : 2165-2173, 2002.
- 12) Arribas JR : The rise and fall of triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor (nrti) regimens. *J Antimicrob Chemother* 54 : 587-592, 2004.
- 13) Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT : Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359 : 727-732, 2002.
- 14) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Koletar SL, Johnson VA, Geiseler PJ, Daar ES : Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 361 : 2230-2240, 2009.
- 15) Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, Monforte AD, Friis-Moller N, Kirk O, Fontas E, Weller I, Phillips A, Lundgren J : Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes : The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (d : A : D) study. *J Infect Dis* 201 : 318-330, 2010.

- 16) Tanaka H, Akaza T, Juji T : Report of the Japanese central bone marrow data center. Clin Transpl : 139-144, 1996.
- 17) Rottmann C, Miller V, Staszewski S : Mega-haart : Preliminary results and correlation with baseline resistance. Antivir Ther 4 (Suppl 3) : 93-94, 1999.
- 18) Flexner C : Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients : Pharmacologic rationale and clinical benefits. Annu Rev Pharmacol Toxicol 40 : 649-674, 2000.
- 19) Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, Hsu A, Mellors J, Farthing C, Cohen C, Poretz D, Markowitz M, Follansbee S, Angel JB, McMahon D, Ho D, Devanarayan V, Rode R, Salgo M, Kempf DJ, Granneman R, Leonard JM, Sun E : Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of infection. AIDS 13 : 213-224, 1999.
- 20) Zeldin RK, Petruschke RA : Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in infected patients. J Antimicrob Chemother 53 : 4-9, 2004.
- 21) Panel Statement on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-naive HIV Infected Individuals. [http : //aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultARV\\_INSTIREcommendations.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultARV_INSTIREcommendations.pdf).