

## 総 説

## HIV 予防の最前線

## New Frontiers in HIV Prevention

畠 山 修 司

Shuji HATAKEYAMA

自治医科大学附属病院総合診療内科/感染症科

Division of General Internal Medicine/Division of Infectious Diseases, Jichi Medical University Hospital

## はじめに

1981年に初めて確認されて以来、世界中に広まったヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) 感染症および後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) は、現在もお公衆衛生上の大きな問題である。治療は著しく進歩したが、依然として完治は困難で、有効なワクチンの開発にも成功していない。母子感染予防、違法薬物使用防止、安全な性行為 (safer sex) の啓発と実行はもちろん重要だが、それだけでは世界的な流行を十分にコントロールすることはできずにいた。一方で、抗レトロウイルス療法の進歩は、患者個人の予後を劇的に改善するにとどまらず、感染者を十分に治療することが新規感染者の抑制につながるという報告が2011年になされた。これはまさにエポックメイキングであり、その後の世界的な HIV 予防戦略を大きく転換させた。HIV/AIDS の流行の終息に向け、最新かつ包括的な HIV 予防法とその課題を把握し、対応を加速させる必要がある。

## 1. “90-90-90” 目標

国際連合エイズ合同計画 (Joint United Nations Programme on HIV and AIDS, UNAIDS) は2014年に、HIV/AIDS 流行の終息に向けたカスケード対策として、“90-90-90” 目標を掲げた<sup>1)</sup>。すなわち2020年までに、HIV感染者の90%が自身の感染をしり、そのうちの90%が抗レトロウイルス療法を受け、さらにそのうちの90%が治療によって HIV が検出感度未満に抑制されている状態を目指す、という挑戦的な目標である。米国もこれとほぼ同じ目標に向けて強く推進する方針を明確にした、HIV/AIDS に対する国家戦略の改定版を発表した<sup>2)</sup>。

2020年までにこの3つのカスケードにおいて目標が達

成された場合、すなわち全世界の HIV 感染者の少なくとも73%がウイルスの抑制がなされた状態になれば、2030年までに HIV/AIDS の流行を終息させることができると、疫学モデルによって推定されている。しかしそのためには優先的な迅速対応 (fast-track) が不可欠であり、2020年までに“90-90-90”を、2020~2030年は“95-95-95”を達成することによって、新規感染者数が2020年時点で50万人、2030年時点で20万人に減少すると見込まれている。つまり、2030年の新規 HIV 感染者数は90%の減少に相当する。同様に AIDS 関連死亡は80%の減少が見込まれているが、もし診断や治療の技術が今後も想定どおりに発達することを考慮すれば、90%以上の減少になるとされる<sup>1,3)</sup>。

これは、HIV/AIDS の流行を最も効果的に予防する方策の1つを示すものといえる。なお、2016年4月に発表された国連の報告書では、向こう5年間の優先迅速対応 (fast-track) がとりわけ重要であり、公衆衛生上の脅威としての HIV/AIDS の流行を2030年までに終息させるためには、2020年までに確実に“90-90-90”を達成する必要があるとし、各国に対策や投資の強化と前倒しを求めた<sup>4)</sup>。

## 2. 予防としての治療 (Treatment as prevention, TasP)

“90-90-90” 目標が提唱された背景には、治療が新たな感染を予防することが知られてきたことがあり、それは現時点での HIV 感染予防戦略の中心に位置づけられている。HIV 感染者と非感染者のカップル (serodiscordant couples) において、感染者に対して抗レトロウイルス療法を早期に開始することにより、非感染パートナーへの HIV 伝播が劇的に減少することが示された。HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 試験は、9カ国、1,763組の serodiscordant カップル (97%が異性間) を、ただちに抗レトロウイルス療法を開始する群 (早期治療群) と CD4 陽性 T リンパ球数が  $250/\mu\text{L}$  以下または HIV 関連症状の出現まで治療を遅らせる群 (治療遅延群) に無作為に割り付け、中央値1.7年間追跡した。パートナー由来の HIV 伝播は28例発生した

著者連絡先：畠山修司 (〒329-0498 下野市薬師寺 3311-1 自治医科大学附属病院総合診療内科/感染症科)

2016年7月11日受付

が<sup>5)</sup> (incidence rate : 0.9/100 person-years, 95% confidence interval [CI] : 0.6-1.3), うち早期治療群は1例のみであった (hazard ratio [HR] : 0.04, 95% CI : 0.01-0.27)。すなわち, 早期治療によってカップル間での HIV の伝播が 96% 減少した<sup>5)</sup>。

HIV 感染者を治療することが新規感染の予防につながることから, 予防としての治療 (treatment as prevention, TasP) と称され, その後の HIV の治療・予防戦略に非常に大きなインパクトを与えた。サイエンス誌は HPTN 052 試験をその年の最も発展的な研究であったとして, ブレイクスルー・オブ・ザ・イヤー 2011 に選出した。“現実世界”である南アフリカの郊外地域において, 抗レトロウイルス療法を拡大した場合, HIV の新規感染リスクが有意に低下することも示された。抗レトロウイルス療法が拡大された 2004 年から 2011 年まで, 南アフリカ東南部クワズール・ナタール州の HIV 非感染者 16,667 人を追跡したところ, HIV 感染者の 30~40% が治療を受けている地域では, 10% 未満の地域と比べて, 非感染者が感染を受ける割合が 38% 少なかった<sup>6)</sup>。

もう一つの“現実世界”である, 男性カップルが多く含まれる検討も進行している。PARTNER 試験は, 欧州 14 カ国 75 施設で行われた serodiscordant カップルの多施設観察研究である<sup>7)</sup>。感染者は抗レトロウイルス療法によりウイルスの抑制がなされており (<200 copies/mL), 非感染パートナーとの性行為では大部分がコンドームを使用していなかった。888 組の serodiscordant カップル (男性同士 : 38.3%, 女性が陽性のヘテロセクシャル・カップル : 31.4%, 男性が陽性のヘテロセクシャル・カップル : 30.3%) を 1,238 couple-years (中央値 1.3 年) 追跡した。11 人の HIV 非感染者が HIV に感染したが (10 人が男性と性行為をする男性 [men who have sex with men, MSM], 1 人がヘテロセクシャルで, うち 8 人はパートナー以外とも性行為があったと申告), 系統樹解析によって, いずれもそれぞれのパートナー由来の株ではないことが判明した。すなわち, コンドームなしの性行為であっても, 抗レトロウイルス療法により陽性パートナーの HIV が十分抑制されている状況では, パートナー間での HIV の伝播はゼロであった。ただし 95% CI の上限値は, 全体で 0.30/100 couple-years, 経肛門性交で 0.71/100 couple-years, 被挿入 (receptive) 経肛門性交で 2.23/100 couple-years であり, 感染の可能性がまったくないとは言いきれない。コンドームの不使用を勧めるものではけっしてないが, これも“予防としての治療”の有効性を示唆するものであり, 450 組の男性カップルを追加した PARTNER 2 試験 (2014~2017) の結果も待たれる。

### 3. 経口薬による曝露前予防 (pre-exposure prophylaxis, PrEP)

Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) を連日内服することによる HIV 曝露前予防の効果が, MSM<sup>8,9)</sup>, serodiscordant ヘテロセクシャル・カップル (Partners PrEP 試験)<sup>10)</sup>, ヘテロセクシャルの男女<sup>11)</sup> において示された (表 1)。Tenofovir 単剤を連日内服することによる PrEP も, serodiscordant ヘテロセクシャル・カップル<sup>10)</sup> と違法静脈注射薬使用者<sup>12)</sup> において効果が示されている (表 1)。これらの試験では, TDF/FTC または TDF の連日内服により, HIV 感染率は 44~86% 減少した。もっとも最近報告されたのは, 90 日以内にコンドームなしの経肛門性交のある 544 人の MSM を対象とした英国における PROUD 試験である。ただちに TDF/FTC による PrEP を行う群と, 1 年間遅延させる群に 1 : 1 にランダム化したところ, 約 250 person-years の追跡期間において, PrEP 開始群は遅延群より感染率が 86% (90% CI : 64-96,  $p=0.0001$ ) 少なかった<sup>9)</sup>。PROUD 試験は, “現実世界”にかなり近い, 1 つの高リスク群における PrEP の有効性を示したものと見える (表 1)。

一方で, アフリカの女性を対象とした 2 つの大規模試験では<sup>13,14)</sup>, TDF/FTC 連日内服<sup>13,14)</sup> あるいは TDF 連日内服<sup>14)</sup> による曝露前予防の有意な効果は証明されなかった (表 1)。ケニア, 南アフリカ, タンザニアの女性 2,120 人を対象とした FEM-PrEP 試験では<sup>13)</sup>, 1,407 person-years の観察期間中に 68 人の HIV 抗体陽転者がみられ, TDF/FTC 群ではプラセボ群よりも相対的に 6% 少なかったが統計学的に有意差はなかった (HR : 0.94, 95% CI : 0.59-1.52,  $p=0.81$ )。南アフリカ, ウガンダ, ジンバブエの女性を対象とした VOICE 試験でも<sup>14)</sup>, TDF の効果は -49% (HR : 1.49, 95% CI : 0.97-2.29), TDF/FTC の効果は -4.4% (HR : 1.04, 95% CI : 0.73-1.49) と, 予防にはつながらなかった。試験薬に対するアドヒアランスは薬剤の血中濃度等によって判断されているが, この 2 つの試験におけるアドヒアランスは低かったと考えられている (表 1)。

Partners PrEP 試験<sup>10)</sup> の概略は表 1 に示すとおりだが, Partners PrEP 試験の再ランダム化後の検討 (当初のプラセボ群が TDF または TDF/FTC 群に再ランダム化された) では, TDF/FTC は TDF 単独と比較して予防効果に有意差はみられなかったものの (HR : 0.67, 95% CI : 0.39-1.17,  $p=0.16$ )<sup>15)</sup>, TDF/FTC と TDF 単独のいずれが望ましいかについてはさらに検討が必要である (表 1)。また副反応に関して, Partners PrEP 試験のサブ解析では (追跡期間中央値 18 カ月, 最大 36 カ月), TDF または TDF/FTC の連日内服による eGFR (estimated glomerular filtration rate) の低下は, プラセボと比較してごくわずかであった (TDF 群 : -1.23

mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [ $p=0.004$ ], TDF/FTC 群:  $-1.59$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [ $p<0.001$ ]). 12 カ月または 24 カ月の時点までにベースラインより 25% 以上の eGFR の低下がみられた割合は, TDF 群では 1.3% (12 カ月)・1.8% (24 カ月), TDF/FTC 群では 1.2% (12 カ月)・2.5% (24 カ月), プラセボ群では 0.9% (12 カ月)・1.3% (24 カ月) であり, 各群で有意差はなかった<sup>16)</sup>。

このような PrEP の有効性を示唆する研究結果を受け, 2012 年に世界保健機関 (World Health Organization, WHO) は, serodiscordant couples の非感染者に対する連日経口 PrEP (TDF/FTC または TDF) と, MSM に対する連日経口 PrEP (TDF/FTC) を, 他の予防策とともに考慮してよいとするガイダンスを発表した<sup>17)</sup>。また, 2013 年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) は TDF/FTC の連日投与を HIV 予防に対して承認し, 2014 年に疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) は HIV 感染リスクの高い人に対する PrEP のガイダンスを発表した<sup>18)</sup>。

TDF を含むレジメンの連日内服による PrEP には, アドヒアランス, コスト, 長期的副反応 (骨代謝や腎機能) などの問題もある。フランスとカナダの, コンドームなしに経肛門性交をする MSM 400 人を対象とした IPERGAY 試験では<sup>19)</sup>, TDF/FTC またはプラセボを性交前後のみ (on-demand) 使用することによる PrEP の効果が確認された。431 person-years の観察期間中に TDF/FTC 群で 2 人 (0.9/100 person-years), プラセボ群で 14 人 (6.6/100 person-years) の HIV 抗体陽転者が生じ, TDF/FTC 群で 86% (95% CI: 40–98%,  $p=0.002$ ) のリスク減少がみられた。使用された TDF/FTC は 1 カ月あたり中央値 15 錠 (interquartile range [IQR]: 15–21), プラセボは同じく中央値 15 錠 (IQR: 9–21) であった (表 1)。なお, 子宮頸部や膣では, 直腸と比較して tenofovir の組織濃度が低く, 防御レベルに達するのに時間がかかるため, この投与方法は女性には不向きである可能性がある。また, 新たに承認された tenofovir alafenamide fumarate (TAF) は, TDF と比較して末梢血単核球内での tenofovir diphosphate 濃度がきわめて高い一方で, 子宮頸部, 膣, 直腸組織における濃度は著しく低いいため, PrEP には適さない可能性もある<sup>20)</sup>。

このように, 感染様式や薬剤特性にも配慮が必要であり, 今後のさまざまな検討が待たれる。最近では長時間作用型の薬剤による PrEP の検討が多くなっており, たとえば長時間作用型インテグラーゼ阻害薬である cabotegravir の筋注 (8 週毎) や, 長時間作用型 rilpivirine の筋注 (8 週毎) による試験なども進められている<sup>21)</sup>。

#### 4. 経膣/経直腸化学予防

抗 HIV 薬の局所投与による感染予防も研究が進められているが, 現在のところ効果は研究によってさまざまである。2010 年に発表された CAPRISA 004 試験では, 南アフリカの HIV 陰性・性的活発な女性を対象に, tenofovir 1% ゲル ( $n=455$  人) またはプラセボ ( $n=444$  人) を性交の 12 時間前と性交後 12 時間以内のできるだけ早くに膣内挿入し, 1,341 person-years (平均 18 カ月) 追跡した。HIV 感染率は tenofovir ゲル群で 5.6/100 person-years, プラセボ・ゲル群で 9.1/100 person-years であり, 39% の減少効果がみられた ( $p=0.017$ )。アドヒアランスが高い (>80%) ほど, 予防効果と関連が強かった<sup>22)</sup>。しかし, 同じく南アフリカの女性 2,059 人を対象とした FACTS 001 試験では, tenofovir 1% ゲルを性交前後に使用することによる予防効果は確認されなかった<sup>23)</sup>。また先述の VOICE 試験<sup>14)</sup>でも, tenofovir 1% ゲルの連日膣内塗布は, プラセボ・ゲルと比較して, 有意な HIV 感染予防効果は認められなかった (HR: 0.85, 95% CI: 0.61–1.21) (表 1)。

非核酸系逆転写酵素阻害薬 dapivirine を含有する膣リングの感染予防効果を示した ASPIRE 試験の結果が最近発表された<sup>24)</sup>。マラウィ, 南アフリカ, ウガンダ, ジンバブエの 18 歳から 45 歳までの女性 2,629 人を対象に, dapivirine 膣リング群およびプラセボ群に 1:1 で割り付け, 4,280 person-years (中央値: 1.6 年, IQR: 1.1–2.3) 追跡した。膣リングは 1 カ月毎に交換した。試験期間中に 168 人の HIV-1 感染者が確認され, dapivirine 群で 71 人 (3.3/100 person-years), プラセボ群で 97 人 (4.5/100 person-years) と, dapivirine 群のほうが 27% (95% CI: 1–46,  $p=0.05$ ) 発生率が低かった。副反応に有意差はなかった。アドヒアランスやプロトコル順守が予想以上に悪かった試験地区 (15 地区中の 2 地区) の結果を除いた場合, dapivirine 群の発生率が 37% 低かった (95% CI: 12–56,  $p=0.007$ )。同様の結果は, 1 カ月毎の dapivirine 膣リングを用いた別の試験でも得られている。南アフリカとウガンダの HIV 陰性女性 1,959 人を, dapivirine 膣リング群およびプラセボ群に 2:1 で割り付けた Ring 試験では, dapivirine 群で 31% (95% CI: 0.9–52,  $p=0.04$ ) の感染予防効果がみられた<sup>25)</sup>。アフリカの女性に対する抗ウイルス薬による予防の有効性を示した試験は限られているなかで, これらは重要な知見の 1 つであるといえる。

MSM とトランスジェンダーの女性を対象として, tenofovir 1% ゲル (reduced-glycerin formulation, RG) の直腸局所投与の第 2 相試験 (MTN-017) が行われている。直腸 RG-tenofovir 1% ゲルの ① 連日投与, ② 経肛門 (receptive) 性交前後 (on-demand) 投与と ③ 経口 TDF/FTC 連日投与の比

表 1 曝露前予防 (PrEP) の大規模臨床試験

研究・発表年	実施(参加)国	試験薬	対象者・数	追跡期間	PrEP の効果	試験薬副反応	コメント <sup>a</sup>
連日経口レジメン							
iPrEX <sup>8)</sup> (2010)	ベルー、エクアドル、南ア、ブラジル、タイ、米国	TDF/FTC placebo (1:1 RCT)	MSM 2,499 人	3,324 person-years (中央値 1.2 年, 最大 2.8 年)	44% 減少 (95% CI: 15-63%, $p=0.005$ )	HIV 陽転群: 9% で検出 HIV 非感染群: 51% で検出 ( $p<0.001$ )	初期 4 週間の嘔気 ( $p<0.001$ )。重篤なものは有意差なし ( $p=0.57$ )
Partners PrEP <sup>10)</sup> (2012)	ケニア、ウガンダ	TDF placebo (1:1 RCT)	serodiscordant heterosexual couple 4,747 組の非感染者 (男性 62%)	7,830 person-years (中央値 23 カ月, 最大 36 カ月)	TDF: 67% 減少 (95% CI: 44-81%, $p<0.001$ ) TDF/FTC: 75% 減少 (95% CI: 55-87%, $p<0.001$ ) TDF 単独と TDF/FTC の効果に有意差なし ( $p=0.23$ )	HIV 陽転群: 31% で検出 HIV 非感染群: 82% で検出 TDF が検出可能な場合、HIV 感染リスクは $\geq 85\%$ 減少	ランダム化以降に HIV 感染を生じたものの耐性獲得は稀 (多くは TDF 濃度検出不可)
TDF2 <sup>11)</sup> (2012)	ボツワナ	TDF/FTC placebo (1:1 RCT)	heterosexual couple 1,219 組 (女性 46%)	1,563 person-years (中央値 1.1 年, 最大 3.7 年)	62% 減少 (95% CI: 22-83%, $p=0.03$ )	HIV 陽転群: 50% で検出 HIV 非感染群: 80% で検出	嘔気 (19% vs 7%, $p<0.001$ ) 有意に減少 耐性ウイルスの検出は、ランダム化以前に感染していた TDF/FTC 群の 1 人 (K65R, M184V, A62V)
FEM-PrEP <sup>13)</sup> (2012)	ケニア、南ア、タンザニア	TDF/FTC placebo (1:1 RCT)	女性 2,120 人	1,407 person-years	6% 減少 [有意差なし] (HR: 0.94, 95% CI: 0.59-1.52, $p=0.81$ )	HIV 陽転群: 26% で検出* HIV 非感染群: 35% で検出 ( $p=0.70$ ) *TDF $\geq 10$ ng/mL	有効性を示せず早期に試験中止 耐性ウイルスの検出は TDF/FTC 群: 4 人 (M184V/I) placebo 群: 1 人
Bangkok Tenofovir <sup>12)</sup> (2013)	タイ	TDF placebo (1:1 RCT)	injecting drug user 2,413 人 (男性 80%)	9,665 person-years (平均 4 年, 最大 6.9 年)	49% 減少 (95% CI: 9.6-72%, $p=0.01$ )	NA	嘔気 ( $p=0.002$ ) 重篤なものは有意差なし ( $p=0.35$ )
Partners PrEP(2) <sup>15)</sup> (2014)	ケニア、ウガンダ	TDF/FTC (RCT)	serodiscordant heterosexual couple 4,410 組の非感染者 (男性 63%)	8,791 person-years (中央値 36 カ月, IQR 30-36 カ月)	TDF/FTC の予防効果は TDF 単独と比較して違いはわずか (HR: 0.67, 95% CI: 0.39-1.17, $p=0.16$ )	TDF が検出可能な場合、HIV 感染リスクは TDF 群で 85% (HR: 0.15, 95% CI: 0.06-0.37, $p<0.0001$ ) TDF/FTC 群で 93% (HR: 0.07, 95% CI: 0.02-0.23, $p<0.0001$ ) 減少	プラセボ群 <sup>10)</sup> を TDF または TDF/FTC 群に再ランダム化した 12 カ月間追跡
VOICE <sup>14)</sup> (2015)	南ア、ウガンダ、ジンバブエ	TDF/FTC placebo (1:1 RCT)	女性 5,029 人 (うち 2,010 人は TFV gel または placebo gel 群)	5,509 person-years	[「いずれも効果なし」] TDF: -49% (HR: 1.49, 95% CI: 0.97-2.29) TFV gel 群: 61 人, 6.0/100 py placebo gel 群: 60 人, 4.6/100 py TFV gel 群: 70 人, 6.8/100 py CI: 0.61-1.21	[TDF/FTC vs placebo] Cre 上昇 ( $p=0.004$ ) それ以外、有意なものなし *TFV が検出されるほうが感染率が低い ( $p=0.029$ )	試験薬に対するアドヒアランスは低かった *TFV が検出されるほうが感染率が低い ( $p=0.029$ )

PROUD <sup>9)</sup> (2016)	英国	TDF/FTC 運延 (1年間) (1:1 RCT)	90日以内にコンドームなしの経肛門性交歴のあるMSM 544人	TDF/FTC群: 259 person-years 1年運延群: 245 person-years	23人 TDF/FTC群: 3人, 1.2/100 py 1年運延群: 0人, 9.0/100 py	86%減少 (90% CI: 64-96%, p=0.0001)	内服していると申告し、血中濃度検査を受けた52人全員で検出 (38-549 ng/mL)	28人が軽い副反応(嘔気、頭痛、関節)のため内服中断	ただちにTDF/FTCを開始する群と1年間運延させる群にランダム化 (1:1)
間欠的 (on-demand) 経口レジメン									運延群には174処方のPEPが行われた試験途中 (23カ月目) で、1年運延群にもTDF/FTCを開始するよう勧告

IPERGAY <sup>10)</sup> (2015)	フランス、カナダ	[性交前後のみ] TDF/FTC placebo	コンドームなしの経肛門性交をするMSM 400人	431 person-years (中央値9.3カ月, IQR 5-21カ月)	16人 TDF群: 2人, 0.9/100 py placebo群: 14人, 6.6/100 py	86%減少 (95% CI: 40-98%, p=0.002)	TDF/FTC群の最初の113人で検出 86%でTDFが検出	[TDF/FTC vs placebo] 消化器症状 (14% vs 5%, p=0.002) 腎障害 (18% vs 10%, p=0.03)	TDF/FTC2錠を性交2〜24時間前に、1錠をその24時間後と48時間後に (計4錠) 内服 1カ月あたり中央値15錠のTDF/FTCまたはプラセボが使用された (p=0.57)
----------------------------------	----------	--------------------------	--------------------------	---	--	------------------------------------	--------------------------------	---	--

<sup>9)</sup>ほとんどの試験で、PEP以外の予防法も包括的に提供されている (HIV抗体検査とカウンセリング、性感染症のスクリーニングと治療、コンドーム使用、男性の治癒的副乳など)。  
<sup>10)</sup> PEP, pre-exposure prophylaxis; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; FTC, emtricitabine; TFV, tenofovir; MSM, men who have sex with men; py, person-years; IQR, interquartile range; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; HIV, human immunodeficiency virus; ALT, alanine aminotransferase; Cre, creatinine; PEP, post-exposure prophylaxis; NA, not applicable.

表 2 資源の限られた国 (resource limited settings) での抗 HIV 薬による母子感染予防<sup>4)</sup>

対象		抗 HIV 薬
妊娠・授乳中の女性		抗レトロウイルス療法を開始し、終生治療する
HIVに曝露した高リスク乳児*	母乳栄養・人工栄養 いずれも 母乳栄養	zidovudine (1日2回) + nevirapine (1日1回) による予防を6週 [推奨度: 強, エビデンスの質: 中等度] 上記6週の後、下記いずれかによる予防をさらに6週 (計12週) zidovudine (1日2回) + nevirapine (1日1回) または nevirapine (1日1回) [推奨度: 状況に応じる, エビデンスの質: 低]
母体が抗レトロウイルス療法中の乳児	母乳栄養 人工栄養	nevirapine (1日1回) による予防を6週 [推奨度: 強, エビデンスの質: 中等度] nevirapine (1日1回) [または zidovudine (1日2回)] による予防を4〜6週 [推奨度: 強, エビデンスの質: 低]

\* 高リスク乳児: 次のいずれか。① 出産時に母体の抗レトロウイルス療法が4週未満。② 出産前4週以内に母体の HIV-RNA > 1,000 copies/mL が確認されている。③ 母体の HIV 感染症が妊娠または授乳中に判明した。④ 産褥期に初めて曝露したことが判明した。

較試験である。結果が待たれるが、直腸ゲルの連日投与による PrEP は、アドヒアランスに問題が多いようである<sup>26)</sup>。

## 5. 曝露後予防 (post-exposure prophylaxis, PEP)

HIV の曝露後予防には、性行為や違法静脈注射薬の使用などに伴う非職業的 (nonoccupational) 曝露後予防と、医療従事者の針刺しなどに伴う職業的曝露後予防がある。米国 CDC は 2005 年に非職業的曝露後予防に対するガイドランスを発表し、その改定を 2016 年に行った<sup>27)</sup>。非職業的曝露後予防に関するランダム化プラセボ対照試験はもちろん存在しないのだが、動物における伝播モデル研究、母子感染予防の試験、職業的および非職業的曝露後予防の観察研究やケースシリーズ研究の比較的最近の結果を参考にしてもなお、ひきつづき非職業的曝露後予防は速やかに行われることが推奨されている。MSM における 6 つの非職業的曝露後予防の研究<sup>28-33)</sup> をまとめると、研究に登録された MSM 1,535 人中 48 人 (31.3/1,000 人) が曝露後予防にもかかわらず HIV 抗体の陽転化がみられたが、そのうち少なくとも 40 人は曝露後予防を終了した後の高リスク行為による感染である可能性が高いと考えられた。残りの 8 人 (5.2/1,000 人) は、いわゆる曝露後予防失敗群にあたる可能性があるが、曝露後予防終了から HIV 抗体陽転化までの間の高リスク行為の有無に関する記述がないものも多い、とされている<sup>27)</sup>。

たとえば、ブラジルにおける 2 年間のプロスペクティブ試験では<sup>30)</sup>、200 人の MSM に対して、高リスク行為があった後に曝露後予防を指示した。うち 68 人が曝露後予防を開始し、89% が 28 日間の内服を完遂した。観察期間中に 11 人で HIV 抗体の陽転化がみられたが、10 人は曝露後予防をしていなかった。一方、アムステルダムにおける 2000~2009 年のレトロスペクティブ研究では<sup>34)</sup>、曝露後予防を受けた MSM 355 人の HIV 抗体陽転化は 6.4/100 person-years (95% CI : 3.4-11.2) でみられたのに対し、予防を受けなかった同時期の MSM コホート 782 人では 1.6/100 person-years (95% CI : 1.3-2.1) と、曝露後予防を受けた MSM のほうが HIV 感染率が有意に高かった ( $p < 0.01$ )。曝露後予防群 11 人中 8 人は、曝露後予防終了 3 カ月以上あとに HIV 抗体が陽転化していたことから、予防失敗よりも予防後の高リスク行為が原因であると推測された。このことは、曝露後予防を受ける MSM は高リスク行為も多いことを意味し、曝露後予防だけでは十分でなく、包括的な予防が重要であることを示唆する。

2016 年のガイドラインで示されている腎機能正常の成人に対する非職業的曝露後予防レジメンは、3 剤 (TDF/FTC + raltegravir または dolutegravir など) を 28 日間である<sup>27)</sup>。対象は、①膣、直腸、眼、口腔、その他の粘膜面や健常でない皮膚を介し、② HIV 感染者由来の、③ 血液、精液、膣直腸分泌物、乳汁、視認できる血液が含まれている体液に曝露し、④ 72 時間以内に曝露後予防が開始できる場合、とされている。曝露した体液等が HIV 感染者由来であるかが不明な場合は、ケース・バイ・ケースで判断する<sup>27)</sup>。

医療従事者の職業的 (occupational) 曝露後予防は、ガイドラインに則って一般的に行われている<sup>35)</sup>。医療従事者の曝露後予防に関する臨床的エビデンスには、米国および欧州での 1987~1994 年のケースコントロール研究がある<sup>36)</sup>。鋭利物による受傷によって HIV 陽性の血液に曝露した医療従事者のうち、HIV に感染した 33 人と、感染しなかった 665 人を解析した。感染した群はしなかった群と比較して、zidovudine による曝露後予防を受けた割合が有意に低かった (odds ratio : 0.19, 95% CI : 0.06-0.52)。その後の母子感染予防の研究で、母体の治療<sup>37,38)</sup> および母体の治療がされていない出産 48 時間以内の児の治療<sup>39)</sup> いずれにおいても、多剤併用のほうが zidovudine 単剤よりも感染率が低いことが示された。米国 CDC は 2013 年に職業的曝露後予防のガイドラインを改定し、HIV 感染のリスクのある血液や特定の体液への曝露後予防の適応がある場合は、針刺しや鋭利物による受傷、粘膜面や健常でない皮膚への曝露のいずれにおいても、3 剤レジメンの使用を基本とした。副反応や相互作用が少なく、アドヒアランスが良い組み合わせがとりわけ望ましいため、TDF/FTC + raltegravir が第一推奨とされた<sup>35)</sup>。より最近のガイドラインや専門家の意見として、TDF/FTC + raltegravir と並んで TDF/FTC + dolutegravir を推奨するものもある<sup>40)</sup>。

米国では、1996 年から職業的曝露後予防が推奨されるようになった。職業的に HIV に感染したことが確定的な米国の医療従事者は、1985 年から 2013 年までの間に 58 人報告されているが、そのうち 1999 年以降に発生したのは 1 人だけ (2008 年に HIV の培養業務の際に針刺しした研究室のテクニシャン) である<sup>41)</sup>。

6. 母子感染予防

## 6. 母子感染予防

母子感染を予防することは重要であり、とりわけ資源の限られた国々において大きな課題である。UNAIDS は、子どもの新規 HIV 感染の根絶と、子どもたちの母親を失わせないためのグローバル・プランを提唱し、2009 年より子どもの新規 HIV 感染を 90% 減少させることを目標の 1 つとした。サハラ以南のアフリカの国々における子どもの新規 HIV 感染者は、2009 年の 27 万人から 2015 年には 11 万人と、60% 減少した。2000 年から 2008 年までの減少率 (24%) と比べて大きく進歩したものの、目標には到達していない<sup>42)</sup>。もう 1 つの目標は、対策を講じなければ 15~45% とされる母子感染の発生率を、5% にまで減らすこと

である。2015年時点で、母乳栄養の場合での感染率が、サハラ以南の4カ国では5%を、8カ国では10%を下回るようになっている<sup>42)</sup>。

母体を早期に抗レトロウイルス薬で治療しHIVを抑制することが、母子感染の最大の防御である。2000年から2011年にフランスで行われた、HIV陽性の母体(抗レトロウイルス療法を受け、母乳栄養はしない)とその子どものプロスペクティブ・コホート研究では、全体での母子感染発生率は0.7% (56/8,075組)であったが、妊娠前から抗レトロウイルス療法を受け、かつ出産時の血漿HIV-RNA <50 copies/mLの母体から生まれた子ども2,651人では感染はみられなかった。ウイルス量によらず、抗レトロウイルス療法が妊娠前から行われていた場合の母子感染率は0.2% (6/3,505組)、妊娠第1三半期で開始されていた場合は0.4% (3/709組)、妊娠第2三半期で0.9% (24/2,810組)、妊娠第3三半期で2.2% (23/1,051組)と、母体の治療開始時期が早いほど、母子感染率は有意に低かった<sup>43)</sup>。

しかし、資源の限られた国においては、抗レトロウイルス療法の提供以外にも多くの乗り越えるべき制限がある。母乳栄養は母子感染のリスクになるが、抗レトロウイルス薬以上に人工栄養の入手が困難である地域もある。十分な人工栄養や安全な水が確保できない開発途上国で母乳栄養を中止した場合、下痢、肺炎、その他の感染症などによる乳児死亡がかえって増加することも知られている。WHOは2015年にHIV感染症の治療と予防のガイドラインを改定し<sup>44)</sup>、妊娠・授乳中の女性を含むすべての感染者は、CD4陽性Tリンパ球数によらず、終生の抗レトロウイルス療法を開始することを推奨した。また乳児に対する予防の項目も改訂がなされ、HIV陽性の母から生まれた高リスクの乳児は、母乳・人工栄養にかかわらず、zidovudine (1日2回)およびnevirapine (1日1回)2剤による予防を6週間行うことを推奨した。高リスクの乳児で母乳栄養の場合には、さらに6週(計12週)の予防を行うべきであるとした(表2)。曝露を受けた子どもに対する出生後早期の検査についても推奨している<sup>44)</sup>。

## 7. 男性の自発的医学的割礼 (voluntary medical male circumcision, VMMC)

割礼を受けていない男性は、受けている男性よりもHIVに感染する率が高い。HIVの標的細胞であるランゲルハンス細胞やマクロファージが包皮に多く存在することがその一因とされている<sup>45)</sup>。アフリカにおけるランダム化対照試験では、男性の自発的医学的割礼 (voluntary medical male circumcision, VMMC) によって、女性から男性へのHIV感染率は51~60%減少し<sup>46~48)</sup>、その効果は持続的である<sup>49,50)</sup>ことが示されている。一方、HIV陽性男性の割礼によって、

女性パートナーへの感染リスクは減少しない<sup>51)</sup>。MSMでの検討は限られているが、MSMのなかでも原則的にinsertive anal intercourseをする男性は、割礼によって感染リスクが下がる可能性を示唆する疫学解析がある<sup>52)</sup>。

WHOは2012~2016年にアフリカ東部および南部において、VMMCの実施を加速させるための支援を行っており、2016年末には1,400万人に達する(目標としていた2,000万人の70%)と推定している。5年後の2021年に向けたVMMCの新たな戦略的方向性の草案が2016年5月に提示された。サハラ以南のアフリカの重点地域において、2021年までに10~29歳の男性の90%がVMMCを受けることが目標の1つになっている<sup>53)</sup>。

## おわりに

多くの感染症で予防や排除にワクチンが重要であるが、HIVに対する有効なワクチンは現在のところ存在しない。タイで16,402人の男女を対象に行われたRV144試験では、リコンビナント・カナリボックスベクターワクチン(ALVAC-HIV)とリコンビナント2価gp120サブユニットワクチンが用いられ、前者はプライミングとして4回(day 0, 4週, 12週, 24週)、後者はブースティングとして2回(12週, 24週)接種された。試験開始時にHIV-1に感染していた7人を除いた16,395人の修正ITT(intention-to-treat)解析の結果、ワクチン接種後3.5年間のHIV-1感染予防効果(efficacy)は31.2% (95% CI: 1.1-52.1,  $p=0.04$ )であった<sup>54)</sup>。この2種のワクチンをプロトコルを改良したうえで、安全性と有効性を確認する大規模臨床試験(HVTN 702)が、2016年秋から南アフリカで開始される予定になっている<sup>55)</sup>。主な変更点は、ワクチン株をアフリカで優勢なサブタイプCに変更すること、gp120サブユニットワクチンに含まれるアジュバントをMF59(以前のものより強い免疫誘導効果が期待される)に変更すること、RV144試験の接種後1年時点でのワクチン効果は60%と推定されたことから、48週にブースター接種を追加すること、などである<sup>55)</sup>。

2030年に公衆衛生上問題となるHIV/AIDSの流行を終息させることを目指し、さまざまな努力を、“fast-track”で実行していかなければならない。日本の場合、2020年までに“90-90-90”目標を達成するためには、特に最初の90、すなわち感染者の90%以上を見つけ出すことが課題である。また、近年の日本における梅毒の増加を鑑みれば、包括的な性感染症予防、すなわちコンドームの使用を含む感染リスク減少のための啓発やカウンセリング、他の性感染症のスクリーニングや治療なども強力に推進していくことが必要だろう。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

## 文 献

- 1) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) : 90-90-90—An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Available at : [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_en\\_0.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf) (Accessed June 18, 2016)
- 2) Office of National AIDS Policy : National HIV/AIDS Strategy for the United States. Updated to 2020. 2015. Available at : <https://www.aids.gov/federal-resources/national-hiv-aids-strategy/nhas-update.pdf> (Accessed June 18, 2016)
- 3) UNAIDS : Fast-Track : ending the AIDS epidemic by 2030. 2014. Available at : [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2686\\_WAD2014report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf) (Accessed June 18, 2016)
- 4) United Nations : On the fast track to ending the AIDS epidemic. 2016. Available at : [http://www.hlm2016aids.unaids.org/wp-content/uploads/2016/05/20160423\\_SGreport\\_HLM\\_en-1.pdf](http://www.hlm2016aids.unaids.org/wp-content/uploads/2016/05/20160423_SGreport_HLM_en-1.pdf) (Accessed June 18, 2016)
- 5) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR ; HPTN 052 Study Team : Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365 : 493-505, 2011.
- 6) Tanser F1, Barnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell ML : High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science* 339 : 966-971, 2013.
- 7) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciano P, Gutiérrez F, Clotet B, Pradier C, Gerstoft J, Weber R, Westling K, Wandeler G, Prins JM, Rieger A, Stoockle M, Kümmerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krznaric I, Ristola M, Zangerle R, Handberg P, Antela A, Allan S, Phillips AN, Lundgren J ; PARTNER Study Group : Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 316 : 171-181, 2016.
- 8) Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapia M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME, Montoya-Herrera O, Fernández T, Veloso VG, Buchbinder SP, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV ; iPrEx Study Team : Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 363 : 2587-2599, 2010.
- 9) McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Mackie N, Bowman C, Lacey CJ, Apea V, Brady M, Fox J, Taylor S, Antonucci S, Khoo SH, Rooney J, Nardone A, Fisher M, McOwan A, Phillips AN, Johnson AM, Gazzard B, Gill ON : Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD) : effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 387 : 53-60, 2016.
- 10) Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kakia A, Odoyo J, Mucunguzi A, Nakku-Joloba E, Twesigye R, Ngunjiri K, Apaka C, Tamooh H, Gabona F, Mujugira A, Panteleeff D, Thomas KK, Kidoguchi L, Krows M, Revall J, Morrison S, Haugen H, Emmanuel-Ogier M, Ondrejcek L, Coombs RW, Frenkel L, Hendrix C, Bumpus NN, Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C ; Partners PrEP Study Team : Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 367 : 399-410, 2012.
- 11) Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL, Mutanhaurwa R, Chirwa LI, Kasonde M, Abebe D, Buliva E, Gvetadze RJ, Johnson S, Sukalac T, Thomas VT, Hart C, Johnson JA, Malotte CK, Hendrix CW, Brooks JT ; TDF2 Study Group : Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 367 : 423-434, 2012.
- 12) Choopanya K1, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, Chiamwongpaet S, Kitisin P, Natrujiro P, Kittimunkong S, Chuachoowong R, Gvetadze RJ, McNicholl JM, Paxton LA, Curlin ME, Hendrix CW, Vanichseni S; Bangkok Tenofovir Study Group : Antiretroviral

- prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 381 : 2083–2090, 2013.
- 13) Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, Malahleha M, Owino F, Manongi R, Onyango J, Temu L, Monedi MC, Mak'Oketch P, Makanda M, Reblin I, Makatu SE, Saylor L, Kiernan H, Kirkendale S, Wong C, Grant R, Kashuba A, Nanda K, Mandala J, Fransen K, Deese J, Crucitti T, Mastro TD, Taylor D ; FEM-PrEP Study Group : Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 367 : 411–422, 2012.
  - 14) Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, Palanee T, Nakabiito C, van der Straten A, Noguchi L, Hendrix CW, Dai JY, Ganesh S, Mkhize B, Taljaard M, Parikh UM, Piper J, Mâsse B, Grossman C, Rooney J, Schwartz JL, Watts H, Marzinke MA, Hillier SL, McGowan IM, Chirenje ZM ; VOICE Study Team : Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 372 : 509–518, 2015.
  - 15) Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kidoguchi L, Coombs RW, Hendrix C, Marzinke MA, Frenkel L, Haberer JE, Bangsberg D, Celum C ; Partners PrEP Study Team : Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition : an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 14 : 1055–1064, 2014.
  - 16) Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Mugo NR, Tappero J, Kiarie J, Ronald A, Baeten JM ; Partners PrEP Study Team : Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis : a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 175 : 246–254, 2015.
  - 17) World Health Organization. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV. 2012. Available at : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884_eng.pdf?ua=1) (Accessed June 18, 2016)
  - 18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States—2014 : A Clinical Practice Guideline. Available at : <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf> (Accessed June 18, 2016)
  - 19) Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, Raffi F, Pintado C, Chidiac C, Chas J, Charbonneau P, Delaugerre C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Préau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Doré V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF ; ANRS IPERGAY Study Group : On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 373 : 2237–2246, 2015.
  - 20) Garrett KL, Cottrell ML, Prince HM, et al : Concentrations of TFV and TFVdp in female mucosal tissues after a single dose of TAF. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 22–25, 2016. Abstract# 102LB.
  - 21) Markowitz M, Frank I, Grant R, et al : ECLAIR : Phase 2A safety and PK study of cabotegravir LA in HIV-uninfected men. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 22–25, 2016. Abstract# 106.
  - 22) Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, Kharsany AB, Sibeko S, Mlisana KP, Omar Z, Gengiah TN, Maarschalk S, Arulappan N, Mlotshwa M, Morris L, Taylor D ; CAPRISA 004 Trial Group : Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 329 : 1168–1174, 2010.
  - 23) Rees H, Delany-Moretlwe SA, Lombard C, et al : FACTS 001 phase III trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 23–26, 2015. Abstract# 26LB.
  - 24) Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, Mgodhi NM, Matovu Kiweewa F, Nair G, Mhlanga F, Siva S, Bekker LG, Jeenarain N, Gaffoor Z, Martinson F, Makanani B, Pather A, Naidoo L, Husnik M, Richardson BA, Parikh UM, Mellors JW, Marzinke MA, Hendrix CW, van der Straten A, Ramjee G, Chirenje ZM, Nakabiito C, Taha TE, Jones J, Mayo A, Scheckter R, Berthiaume J, Livant E, Jacobson C, Ndase P, White R, Patterson K, Germuga D, Galaska B, Bunge K, Singh D, Szydlo DW, Montgomery ET, Mensch BS, Torjesen K, Grossman CI, Chakhtoura N, Nel A, Rosenberg

- Z, McGowan I, Hillier S; MTN-020-ASPIRE Study Team : Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med* 2016 Feb 22. [Epub ahead of print]
- 25) Nel A, Kapiga S, Bekker LG, et al : Safety and efficacy of dapivirine vaginal ring for HIV-1 prevention in African women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 22–25, 2016, Boston, MA. Abstract 110LB.
- 26) Javier Lama J, Richardson BA, Carballo-Díéguez A, et al : MTN-017 : Rectal phase 2 extended safety and acceptability study of 1% tenofovir gel. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 22–25, 2016, Boston, MA. Abstract 108LB.
- 27) Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services : Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV—United States, 2016. Available at : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856> (Accessed June 18, 2016)
- 28) Donnell D, Mimiaga MJ, Mayer K, Chesney M, Koblin B, Coates T : Use of non-occupational post-exposure prophylaxis does not lead to an increase in high risk sex behaviors in men who have sex with men participating in the EXPLORE trial. *AIDS Behav* 14 : 1182–1189, 2010.
- 29) Sonder GJ, Prins JM, Regez RM, Brinkman K, Mulder JW, Veenstra J, Claessen FA, van den Hoek A : Comparison of two HIV postexposure prophylaxis regimens among men who have sex with men in Amsterdam: adverse effects do not influence compliance. *Sex Transm Dis* 37 : 681–686, 2010.
- 30) Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH ; Praca Onze Study Team : Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35 : 519–525, 2004.
- 31) McAllister J, Read P, McNulty A, Tong WW, Ingersoll A, Carr A : Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men : safety, tolerability and adherence. *HIV Med* 15 : 13–22, 2014.
- 32) Jain S, Oldenburg CE, Mimiaga MJ, Mayer KH : Subsequent HIV infection among men who have sex with men who used non-occupational post-exposure prophylaxis at a Boston community health center : 1997–2013. *AIDS Patient Care STDS* 29 : 20–25, 2015.
- 33) Foster R, McAllister J, Read TR, Pierce AB, Richardson R, McNulty A, Carr A : Single-tablet emtricitabine- rilpivirine-tenofovir as HIV postexposure prophylaxis in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 61 : 1336–1341, 2015.
- 34) Heuker J, Sonder GJ, Stolte I, Geskus R, van den Hoek A : High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000–2009 : indications for ongoing sexual risk behaviour. *AIDS* 26 : 505–512, 2012.
- 35) Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, Gomaa A, Panlilio AL ; US Public Health Service Working Group : Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34 : 875–892, 2013.
- 36) Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM ; Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group : A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 337 : 1485–1490, 1997.
- 37) Watts DH : Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 346 : 1879–1891, 2002.
- 38) Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT : Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 7 : CD003510, 2011.
- 39) Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, Gray G, Theron G, Santos B, Fonseca R, Kreitchmann R, Pinto J, Mussi-Pinhata MM, Ceriotta M, Machado D, Bethel J, Morgado MG, Dickover R, Camarca M, Mirochnick M, Siberry G, Grinsztejn B, Moreira RI, Bastos FI, Xu J, Moye J, Mofenson LM ; NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team : Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 366 : 2368–2379, 2012.
- 40) New York State Department of Health AIDS Institute : HIV prophylaxis following occupational exposure (October 2014 update). Available at : [http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2016/03/HIV-Prophylaxis-Following-Occupational-Exposure\\_3-28-16.pdf](http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2016/03/HIV-Prophylaxis-Following-Occupational-Exposure_3-28-16.pdf) (Accessed June 18, 2016)
- 41) Joyce MP, Kuhar D, Brooks JT : Notes from the field : occupationally acquired HIV infection among health care

- workers—United States, 1985–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63 : 1245–1246, 2015.
- 42) UNIADS : On the fast-track to an AIDS-free generation. 2016. Available at : [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/GlobalPlan2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/GlobalPlan2016_en.pdf) (Accessed June 18, 2016)
- 43) Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, Matheron S, Khuong MA, Garrait V, Reliquet V, Devidas A, Berrebi A, Allisy C, Elleau C, Arvieux C, Rouzioux C, Warszawski J, Blanche S ; ANRS-EPF Study Group : No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 61 : 1715–1725, 2015.
- 44) World Health Organization : Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach—Second edition. June 2016. Available at : <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (Accessed June 18, 2016)
- 45) Donoval BA, Landay AL, Moses S, Agot K, Ndinya-Achola JO, Nyagaya EA, MacLean I, Bailey RC : HIV-1 target cells in foreskins of African men with varying histories of sexually transmitted infections. *Am J Clin Pathol* 125 : 386–391, 2006.
- 46) Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A : Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk : the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2 : e298, 2005.
- 47) Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, Williams CF, Campbell RT, Ndinya-Achola JO : Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya : a randomised controlled trial. *Lancet* 369 : 643–656, 2007.
- 48) Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, Kiwanuka N, Moulton LH, Chaudhary MA, Chen MZ, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Bacon MC, Williams CF, Opendi P, Reynolds SJ, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ : Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda : a randomised trial. *Lancet* 369 : 657–666, 2007.
- 49) Gray R, Kigozi G, Kong X, Ssempiija V, Makumbi F, Watya S, Serwadda D, Nalugoda F, Sewankambo NK, Wawer MJ : The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS* 26 : 609–615, 2012.
- 50) Mehta SD, Moses S, Agot K, Odoyo-June E, Li H, Maclean I, Hedeker D, Bailey RC : The long-term efficacy of medical male circumcision against HIV acquisition. *AIDS* 27 : 2899–2907, 2013.
- 51) Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, Buwembo D, Ssempiija V, Kiwanuka N, Moulton LH, Sewankambo NK, Reynolds SJ, Quinn TC, Opendi P, Iga B, Ridzon R, Laeyendecker O, Gray RH : Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda : a randomised controlled trial. *Lancet* 374 : 229–237, 2009.
- 52) Sánchez J, Sal Y Rosas VG, Hughes JP, Baeten JM, Fuchs J, Buchbinder SP, Koblin BA, Casapia M, Ortiz A, Celum C : Male circumcision and risk of HIV acquisition among MSM. *AIDS* 25 : 519–523, 2011.
- 53) Voluntary Medical Male Circumcision 2021 : A gateway to adolescent boys' and young men's health (draft 0-please do not quote), May 2016. Available at : <http://www.who.int/hiv/topics/malecircumcision/VMMCstrategy2021-13May16-draftforinputs.pdf?ua=1> (Accessed June 18, 2016)
- 54) Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Premrsri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, Benenson M, Gurunathan S, Tartaglia J, McNeil JG, Francis DP, Stablein D, Birx DL, Chunsuttiwat S, Khamboonruang C, Thongcharoen P, Robb ML, Michael NL, Kunasol P, Kim JH ; MOPH-TAVEG Investigators : Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 361 : 2209–2220, 2009.
- 55) National Institutes of Health : News Releases. Large-scale HIV vaccine trial to launch in South Africa. NIH-funded study will test safety, efficacy of vaccine regimen. May 2016. Available at : <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/large-scale-hiv-vaccine-trial-launch-south-africa> (Accessed June 18, 2016)