

特集：現在と将来の治療

治療ガイドラインの変遷と現状

Trends and Current Status of Antiretroviral Therapy

塚田 訓久

Kunihisa TSUKADA

国立研究開発法人国立国際医療研究センター，エイズ治療・研究開発センター
AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

日本エイズ学会誌 22: 13-18, 2020

1. はじめに

1990年代半ば，プロテアーゼ阻害薬（protease inhibitor, PI）と非核酸系逆転写酵素阻害薬（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI）の登場により，10年ほど先行していた核酸系逆転写酵素阻害薬（nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI）とあわせ，3クラスの抗HIV薬が使用可能となった。NRTIのみで治療を行っていた時代は，ウイルスの変異による耐性化のため多くの症例において治療効果は限定的なものであったが，複数クラスの薬剤を組み合わせた多剤併用戦略によりウイルスの耐性化を回避することで，より長期にわたるウイルス抑制を達成可能となり，HIV感染症は「死の病」から「生存可能な慢性疾患」となった。

当初はさまざまなパターンの組み合わせが試みられたが，最終的に「2剤のNRTI」（“バックボーン”と呼ばれる）と「その他のクラスから1剤（PIあるいはNNRTI）」（日本では“キードラッグ”と呼ばれる）の組み合わせが標準となった。2000年代後半にはインテグラーゼ阻害薬（integrase strand-transfer inhibitor, INSTI）がキードラッグに加わり，現在に至っている。

各クラスには複数の薬剤が存在するため，多剤併用療法の組み合わせ方は単純計算では膨大になるが，その中には，効果不十分なもの，併用により治療効果が減弱するもの，副作用が増強するもの，相互作用のため併用できないものがあり，すべてが実臨床で使用できるわけではない。さらに，新規薬剤や新たなエビデンスが次々に登場するため，専門家であっても知識をつねにアップデートするのは困難である。このため，HIV感染症の領域では治療ガイドラインが早期から整備され，頻繁に更新されてきた。

2. 代表的な治療ガイドライン

国内の治療ガイドラインには，厚生労働省研究班による「抗HIV治療ガイドライン」¹⁾と，日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会による「HIV 感染症『治療の手引き』」²⁾の2つがある。前者は，厚生科学研究（現：厚生労働科学研究）の一環として平成10年度に初めて発行され，その後も各年度に更新されてきた。後者は，国内の専門家からなる「HIV 感染症治療研究会」が1998年10月に「暫定版」を公表した後，当初は不定期に更新され，第6版（2002年11月）以降は毎年11～12月に更新されている。2014年より発行主体が「日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会」に変わってからも，同様の更新頻度を守りながら現在に至る。前者が記載の根拠となるエビデンスや現在の推奨に至る歴史的経緯にまで踏み込んだ詳細なものであるのに対して，後者は臨床に必要な最新情報に絞ったより簡潔な内容となっている。

当時の日本における感染者数の少なさから，国内の2つのガイドラインはいずれも，海外の治療ガイドラインを土台として，人種差や薬剤の承認状況など日本独自の問題に配慮した修正を加える形で成立した。この際に参照されたガイドラインの代表格は米国保健福祉省 Department of Health and Human Services (DHHS)³⁾（1998年～）および International Antiviral Society-USA (IAS-USA)⁴⁾（1996年～）のものであり，近年では European AIDS Clinical Society (EACS)⁵⁾（2003年～）のガイドラインもしばしば参照される。

3. いつ治療を始めるか

HIV 治療ガイドラインの要点は，「いつ治療を始めるか When to Start」「どの薬で治療を始めるか What to Start」の2点である。前者に関しては，「すべての HIV 感染者が抗 HIV 療法の適応」が標準的な考え方となって久しいが，ここに至るまでにはさまざまな紆余曲折があった。

初回治療の開始時期は，治療のメリットとデメリットの

著者連絡先：塚田訓久（〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
国立研究開発法人国立国際医療研究センター，エイズ治療・研究開発センター）

2020年1月8日受付

バランスにより決定される (表1)。症候性の HIV 感染者 (エイズ発症例や他の日和見疾患を発症した症例) においては、一貫して治療のメリットが上回ると考えられてきたが、無症候性の HIV 感染者に関する推奨は、時代とともに大きく揺れ動いてきた。最も頻繁に更新されてきた DHHS ガイドラインの、初回治療開始時期に関する推奨の変遷を表2に示す。

多剤併用療法が可能となった当初は、多剤併用療法による長期予後に関するエビデンスは存在しない状況であったが、治療により未感染細胞への感染を抑制し続けることで治癒 (体内からの HIV 排除) が期待できるのではないかと希望的観測⁶⁾もあり、無症候の感染者においても比較的早期からの治療が推奨されていた (表3, 4)。

しかしその後まもなく、強力な治療を長期間継続したとしても、長期生存する潜伏感染細胞の存在により、体内か

らの HIV 排除は困難であることが明らかとなった。服薬の長期化に伴い、消化器症状など服薬初期からみられる副作用に加え、NRTI によるミトコンドリア障害や PI に関連

表 3 IAS-USA ガイドライン (1996 年) における抗 HIV 療法開始基準

・症候性 HIV 感染者
—全例で治療を推奨
・無症候性 HIV 感染者 (CD4 数 500/μL 未満)
—治療を推奨
—ただし CD4 数 350~500/μL, かつ HIV-RNA 量が 5,000~10,000 copies/mL 未満で安定している場合には治療開始を見送る場合もある
・無症候性 HIV 感染者 (CD4 数 500/μL 以上)
—HIV-RNA 量 30,000~50,000 copies/mL 以上, あるいは CD4 数が急速に低下する例では治療を推奨
—HIV-RNA 量 5,000~10,000 copies/mL 以上の例では治療を考慮

表 1 抗 HIV 療法のメリットとデメリット

【メリット】
・細胞性免疫能の回復・維持による日和見合併症のリスク軽減
・非エイズ合併症のリスク軽減
・未感染者への感染リスク軽減
【デメリット】
・副作用
・服薬に伴う QOL の低下
・治療失敗による耐性変異の蓄積と伝播
・コスト

表 4 IAS-USA ガイドライン (1997 年) における抗 HIV 療法開始基準

・ HIV-RNA 量 5,000~10,000 copies/mL 以上の全例で治療を推奨
・ HIV-RNA が検出される全症例で治療開始を考慮
・進行リスクが低い症例 (HIV-RNA 量が低く CD4 数が高い症例) においては治療開始を遅らせることが可能かもしれない (この場合3~6か月ごとの再評価を推奨)

表 2 “When to Start ?” の変遷 (DHHS)

DHHS guideline	CD4 count (μL)			
	<200 or symptomatic	200~349	350~499	500~
1998/04/24	推奨 (AII)	推奨 (AII)	推奨 (AII)	VL>20,000 で推奨
2001/02/05	推奨 (AI)	通常は推奨 議論あり (AII)	VL>55,000 で考慮	非推奨
2004/10/29	推奨 (AI)	相談のうえ 決定 (BII)	VL>100,000 で考慮 (CII)	非推奨 (DII)
2007/12/01	推奨 (AI)	推奨 (AII)	有益性は 不明	有益性は 不明
2009/12/01	推奨 (AI)	推奨 (AI)	推奨 (A/B-II)	意見が分かれる (B/C-III)
2012/03/27	推奨 (AI)	推奨 (AI)	推奨 (AII)	推奨 (BIII)
2016/01/28	推奨 (AI)	推奨 (AI)	推奨 (AI)	推奨 (AI)

する脂質代謝異常、耐糖能異常など、長期毒性が問題とされるようになった。当時の薬剤は服薬の煩雑さと副作用のため良好な服薬アドヒアランスを長期に維持することが困難で、治療失敗による薬剤耐性ウイルスの出現も懸念された。EFV や LPV/RTV など「服薬を継続できれば確実にウイルスを抑制し免疫能の再構築を達成できる」薬剤の登場もあり、CD4 数が 200/μL を下回らない範囲で治療開始をできるだけ遅らせる考え方が 2001 年以降主流になった。

この流れを変えるきっかけになったのが、2006 年に報告された SMART 試験⁷⁾である。CD4 数 350/μL 以上と細胞性免疫能が比較的良好に保たれた HIV 感染者を 2 群にわけ、片群で (CD4 数 200/μL を下回らない範囲で) 抗 HIV 療法の計画的中断を試みるこの大規模前向き RCT で、治療中断群において予後が悪化すること、日和見疾患のみならず動脈硬化性疾患や悪性腫瘍などさまざまな合併症のリスクが増大することが明らかとなった。この「非エイズ合併症」の増加は体内での活発な HIV 複製に関連するものと考察され、服薬継続がより容易な新規薬剤の登場もあって、現在につながる「治療開始早期化」の流れが始まった。

感染者個人の予後改善以外に、新規感染抑制も抗 HIV 療法の重要な目標と考えられているが、これに関して最も大きなインパクトを与えたのが HPTN 052 試験⁸⁾である。細胞性免疫能が比較的良好に保たれた serodiscordant couple (性的パートナーの片方のみが HIV に感染している) を即時治療開始群と標準治療群 (CD4 数 250/μL を下回ったら治療開始) に振り分けて前向きに追跡したところ、1 年経過時点で即時治療開始群において未感染パートナーへの感染が 96% 低下したとする中間報告⁹⁾を受けて、DHHS ガイドラインは 2012 年 3 月の改訂で、初めて「CD4 数にかかわらず全員治療」を推奨することとなった。HPTN 052 試験は異性間性交渉に関するエビデンスであるが、男性間性交渉者 (Men who have sex with men, MSM) を対象者に含む PARTNER 試験^{10,11)}でも抗 HIV 療法による感染予防効果が実証され、「新規感染予防のための早期治療」が世界的な潮流となった。

前述の SMART 試験以降も、早期治療開始の予後改善への有用性を示す多くの報告がなされたが、なかでも重要と考えられるのが、ともに 2015 年に報告された 2 つの前向き研究、START 試験¹²⁾と TEMPRANO 試験¹³⁾である。CD4 数 500/μL 以上でも抗 HIV 療法が合併症や死亡を減らすことが明らかとなり、以後世界の主要なガイドラインが「全員治療」を最も強い推奨度で推奨するきっかけとなった。

4. どの薬で治療を始めるか

抗 HIV 療法の成否を握るのは服薬アドヒアランスであり、より服用しやすく副作用の少ない新規薬剤の登場ごと

に、ガイドラインの推奨薬は変化してきた。抗 HIV 薬に関しては、海外承認時のデータに基づく迅速承認制度¹⁴⁾や拡大治験の体制が早期に整えられたことから、新規薬剤は欧米での承認から 1 年以内に日本でも使用可能となる場合が多く、日本のガイドラインの推奨は、同時代の海外での推奨とほぼ同様である。「治療の手引き」において初回治療時の推奨薬に含まれる抗 HIV 薬の年次推移を図 1 に示す。

多剤併用療法が可能となった当初は、それまでの標準であった NRTI 2 剤併用療法と 3 剤以上の併用療法の優劣は確立しておらず、IAS-USA の 1996 年ガイドラインでは初回治療として NRTI 2 剤併用療法や ddI 単剤療法が推奨されている (表 5)。その後、AZT/3TC 併用にさらに IDV を加えた 3 剤併用療法が、ウイルス抑制効果、CD4 数回復の両面において AZT/3TC 併用より有意に優れることを示す報告¹⁵⁾など、複数クラス併用の優位性を示すエビデンスが増加し、ガイドラインでも推奨されるようになった。

キードラッグとしては当初 PI が推奨され、EFV 承認後は PI と EFV が併記される時期が長く続いた。初期の PI には副作用に加え服薬の煩雑さ (服用回数・錠数) の問題があったが、薬剤の改良や RTV によるブーストにより負荷は徐々に軽減され、INSTI の登場まで日本における治療の主役の座を担った。

2008 年には、RAL が INSTI として初めて承認された。当初は既存治療無効例や不耐例へのサルベージ治療薬としての位置付けで用いられたが、副作用や薬物相互作用の少なさから使用機会が増加し、初回治療における EFV との比較試験 (STARTMRK 試験)¹⁶⁾の良好な成績を受けて、2010 年以降初回治療の推奨薬に加わった。その後、STARTMRK 試験の最終報告¹⁷⁾や、RAL と DRV あるいは ATV との比較試験¹⁸⁾など、INSTI の良好な治療成績と有害事象による脱落の少なさを示す報告が相次ぎ、EVG や DTG など 1 日 1 回服用が可能な INSTI の登場もあって、現在では INSTI がキードラッグの第一推奨に位置付けられている (表 6)。

NRTI バックボーンに関しても薬剤の改良は進み、2004 年には、NRTI として初めて 1 日 1 回 1 錠投与が可能な TDF/FTC と ABC/3TC が承認された。TDF/FTC には強力な抗 HIV 作用と HBV をカバーできるメリットがあるが、副作用として尿細管障害や骨代謝障害があり、これは小柄な日本人でより問題となりやすい。欧米では数%の頻度で ABC 過敏症がみられ、投与前には重篤な過敏症との関連が知られている HLA-B*5701 のスクリーニングが必要となるのがデメリットであったが、ABC 過敏症の頻度が低い日本では、ABC/3TC は TDF/FTC と同等の位置付けで推奨されてきた。2015 年に承認された TAF/FTC は、TDF/FTC と同等の抗ウイルス作用を維持しつつ尿細管障害や骨代謝障害を大幅に軽減しているほか、錠剤サイズも小さく、最近のガイドラ

	薬剤	承認年		98 99 00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20																		
		FDA	日本																			
NRTI	AZT	1987	1987	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	ddC	1991	1992	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	ddI	1992	1996	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	ddI-EC	2000	2001				→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	d4T	1994	1997	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	3TC	1995	1997	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	FTC	2003	2004						→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	ABC	1998	1999		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	TDF	2001	2004						→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
TAF	2016	2016																				
NNRTI	NVP	1996	1998	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	EFV	1998	1999		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	ETR	2008	2009											→	→	→	→	→	→	→	→	
	RPV	2011	2012													→	→	→	→	→	→	
PI	SQV	1995	1997	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	RTV	1996	1999		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	IDV	1996	1997	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	NFV	1997	1998	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	LPV	2000	2000			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	ATV	2003	2004						→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	FPV	2003	2005							→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
	DRV	2006	2007								→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
INSTI	RAL	2007	2008											→	→	→	→	→	→	→	→	
	EVG	2012	2013													→	→	→	→	→	→	
	DTG	2013	2014													→	→	→	→	→	→	
	BIC	2018	2019																		→	→
	MVC	2007	2009																		→	→

図 1 初回治療における第一推奨薬の変遷（「治療の手引き」）

承認年は、配合錠の成分として承認されたものも含む。

矢印は、該当年に国内で承認されている薬剤を示す。

網掛けは、該当年の「治療の手引き」における推奨レジメン（2003年以降は「推奨される組み合わせ」のみ）に含まれる薬剤を示す。

第13版（2009年12月発行）までは「キードラッグ」「バックボンドラッグ」それぞれについて推奨薬が記載され、組み合わせ方（レジメン）は明示されていなかったが、第14版（2010年12月発行）以降は、臨床試験でのエビデンスに基づき、レジメンを明記する形での推奨となっている。

実際には LPV・ATV・FPV・DRV は RTV（あるいは COBI）でブーストされたものが推奨されている。

表 5 IAS-USA ガイドライン（1996年）における初回推奨レジメン

- ・ NRTI による治療を推奨
 - AZT + ddI
 - AZT + ddC
 - AZT + 3TC
 - ddI 単剤（進行期の症例では他より効果が低い可能性あり）
- ・ 進行リスクの高い例（症候性の症例、CD4 数低下が速い症例、HIV-RNA 量が高い症例）では、プロテアーゼ阻害薬の併用も妥当性あり
 - SQV の忍容性は高いが、経口吸収が悪く効果は限定的
 - IDV は効果・忍容性とも高いが、黄疸や尿路結石のリスクあり
 - RTV の効果は高いが、消化器症状や肝障害など副作用が高頻度であり、薬物相互作用も強い

インにおいて推奨の中心となっている。

5. 現状の課題

現在ではすべての HIV 感染者が抗 HIV 療法の適応とされており、これが今後変わることはないだろう。世界の関心はすでに「診断後どれだけ早く抗 HIV 療法を開始できるか」にシフトしている。厚生労働省研究班のガイドラインでも、2018年3月版以降「全員治療」が強く推奨されているが、身体障害者手帳（免疫機能障害）の認定基準を満たさないために金銭的問題から治療を開始できない症例が、少数ながら存在する。

HIV 感染者の身体障害者認定制度は、1996年3月の「薬害エイズ」訴訟の和解を受けて準備が進められ、1998年より運用されている。本制度の準備段階では、治療適応と考えられる感染者全員がカバーされることを目指して、当時の代表的な治療ガイドラインであった IAS-USA ガイドラインの治療開始基準にならい「CD4 数が 500/μL 未満、

表 6 HIV 感染症「治療の手引き」第 23 版における初回推奨レジメン

大部分の HIV 感染者に対し推奨される組み合わせ			
ベース	キードラッグ	バックボーン	投与回数 (錠剤数)
INSTI	BIC	/TAF/FTC	[QD] (1)
	DTG	/ABC/3TC	[QD] (1)
		+ TAF/FTC	[QD] (2)
RAL	+ TAF/FTC	[QD] (3) [BID] (3)	
臨床状況に応じて推奨される組み合わせ			
INSTI	DTG	+ TDF/FTC	[QD] (2)
	EVG/COBI	/TFV*/FTC	[QD] (1)
	RAL	+ ABC/3TC	[QD] (3) [BID] (3)
+ TDF/FTC		[QD] (3) [BID] (3)	
PI	ATV + RTV	+ TFV*/FTC	[QD] (4)
	DRV/COBI	+ ABC/3TC	[QD] (2)
		/TAF/FTC	[QD] (1)
		+ TFV*/FTC	[QD] (2)
DRV + RTV	+ ABC/3TC	[QD] (3)	
	+ TFV*/FTC	[QD] (3)	
NNRTI	EFV	+ TFV*/FTC	[QD] (2)
	RPV	/TFV*/FTC	[QD] (1)

* TFV : TAF or TDF.

あるいは HIV-RNA 量が 5,000 copies/mL 以上」が 4 級の認定基準とされた。

身体障害者手帳による医療費負担軽減のシステムは、治療を必要とする全員が安心して治療を受けられるという点で、開始時点ではおそらく世界で最も優れた医療費負担軽減制度の 1 つであったが、その後認定基準は見直されておらず、現在の治療開始基準との間に乖離が生じている。全例治療を日本でも現実のものとするために、早急な対応が必要と考えられる。

利益相反： 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班：抗 HIV 治療ガイドライン。 <http://www.haart-support.jp/guideline.htm>
- 2) 日本エイズ学会：HIV 感染症「治療の手引き」。 <http://www.hivjp.org/guidebook/>
- 3) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/>
- 4) IAS-USA Guidelines. <https://www.iasusa.org/resources/guidelines/>
- 5) The European Guidelines for Treatment of HIV Infected Adults in Europe. <https://www.eacsociety.org/>
- 6) Ho DD : Time to hit HIV, early and hard. N Engl J Med 333 : 450-451, 1995.
- 7) The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group : CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 355 : 2283-2296, 2006.
- 8) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Cottle L, Zhang XC, Makhema J, Mills LA, Panchia R, Faesen S, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano DD, Essex M, Hudelson SE, Redd AD, Fleming TR ; HPTN 052 Study Team : Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med 375 : 830-839, 2016.

- 9) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto J, Godbole SV, Mehendale S ; HPTN 052 Study Team : Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365 : 493-505, 2011.
- 10) 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, Stoeckle M, Kummerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krznanic 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.
- 11) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Raben D, Coll P, Antinori A, Nwokolo N, Rieger A, Prins JM, Blaxhult A, Weber R, Van Eeden A, Brockmeyer NH, Clarke A, Del Romero Guerrero J, Raffi F, Bogner JR, Wandeler G, Gerstoft J, Gutiérrez F, Brinkman K, Kitchen M, Ostergaard L, Leon A, Ristola M, Jessen H, Stellbrink HJ, Phillips AN, Lundgren J ; PARTNER Study Group : Risk of HIV transmission through condomless sex in sero-different gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER) : final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 393 : 2428-2438, 2019.
- 12) Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD ; INSIGHT START Study Group : Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 373 : 795-807, 2015.
- 13) Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, Ntakpé JB, Minga A, Kouame GM, Bouhoussou F, Emieme A, Kouamé A, Inwoley A, Toni TD, Ahiboh H, Kabran M, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Konan R, Gnokoro J, Gouesse P, Messou E, Dohoun L, Kamagate S, Yao A, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouamé E, Ndri Y, Ba-Gomis O, Daligou M, Ackoundzé S, Hawerlander D, Ani A, Dembélé F, Koné F, Guéhi C, Kanga C, Koule S, Séri J, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatounde N, Bleoué G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Assi R, Bakayoko A, Mahassadi A, Attia A, Oussou A, Mobio M, Bamba D, Koman M, Horo A, Deschamps N, Chenal H, Sassan-Morokro M, Konate S, Aka K, Aoussi E, Journot V, Nchot C, Karcher S, Chaix ML, Rouzioux C, Sow PS, Perronne C, Girard PM, Menan H, Bissagnene E, Kadio A, Ettiegne-Traore V, Moh-Semdé C, Kouame A, Massumbuko JM, Chêne G, Dosso M, Domoua SK, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Eholié SP, Anglaret X ; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group : A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 373 : 808-822, 2015.
- 14) HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて. 平成 10 年 11 月 12 日付 医薬審第 1015 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知.
- 15) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA ; AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team : A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 337 : 725-733, 1997.
- 16) Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P ; STARTMRK investigators : Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection : a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 374 : 796-806, 2009.
- 17) Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P ; STARTMRK Investigators : Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients : final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 63 : 77-85, 2013.
- 18) Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, Kuritzkes DR, Sagar M, Brown TT, Cohn SE, McCormsey GA, Aweeka F, Fichtenbaum CJ, Presti RM, Koletar SL, Haas DW, Patterson KB, Benson CA, Baugh BP, Leavitt RY, Rooney JF, Seekins D, Currier JS ; ACTG A5257 Team : Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure : ACTG 5257. *Ann Intern Med* 161 : 461-471, 2014.