



日本における
HIV感染予防のための
曝露前予防 (PrEP)

利用の手引き

【第1版 ver.2.0】



日本におけるHIV感染予防のための 曝露前予防 (PrEP) 利用の手引き

【第1版 ver.2.0】

本手引き(第1版)は、2022年10月1日現在の情報をもとに作成しました。

今後の知見に応じて、内容に修正が必要となる場合があります。

日本エイズ学会、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(ACC)などのウェブサイトから最新の情報を得るようにしてください。

【執筆協力者(五十音順)】

生島嗣(認定NPO法人 ぶれいす東京) *

市川誠一(金城学院大学 消費生活科学研究所) **

岩橋恒太(特定非営利活動法人 akta) *

岡慎一(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) **

岡本学(大阪医療センター 医療福祉相談室) **

翁長祐太(カラフル@はーと) ***

金子典代(名古屋市立大学 看護学部 国際保健看護学) *

栞原健(大阪医科薬科大学 薬学部 臨床薬学教育研究センター) **

塩野徳史(大阪青山大学 健康科学部 看護学科) *

白阪琢磨(大阪医療センター 臨床研究センター) **

高野操(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) *

○ 谷口俊文(千葉大学医学部附属病院 感染制御部・感染症内科) *

仲村秀太(琉球大学医学部感染症・呼吸器・消化器内科学講座) *

松下修三(熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター) **

水島大輔(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) *

山口正純(一般財団法人博慈会 長寿リハビリセンター病院) ***

- | | |
|-----|----------------------|
| ○ | … 主執筆者 |
| * | … PrEP 導入準備委員会委員 |
| ** | … PrEP 導入準備委員会オブザーバー |
| *** | … 外部協力者 |

日本における HIV 感染予防のための曝露前予防(PreExposure Prophylaxis)利用の手引き

【第1版 ver.2.0】発行日：2023年12月1日

令和2～4年度厚生労働省科学研究費補助金(エイズ対策政策研究事業)

「HIV感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究」

研究分担者：谷口俊文、研究代表者：水島大輔

目次

01.	はじめに	04
02.	用語集	05
03.	「PrEP 利用の手引」の要旨	06
04.	PrEP の適応	08
05.	PrEP 開始前の評価	11
06.	PrEP の提供の仕方	14
07.	PrEP の効果・有効性	18
08.	PrEP 服用者のフォロー	20
09.	PrEP の中止と再開	22
10.	特別な配慮が必要な状況	24
11.	非職業的曝露後予防内服 (nPEP) の必要性の検討	28
12.	アドヒアランスを向上するためポイント	30
13.	リスクを低減させるためのカウンセリング	32
14.	日本国内における PrEP の実施体制	33
15.	PrEP に関する情報提供	35
16.	引用文献	36

はじめに

HIV の曝露前予防薬(PrEP)の普及と利用は、世界的にも HIV 感染を大幅に減少させる可能性がある。PrEP として使用するテノホビルとエムトリシタピンは、現在、米国、欧州、豪州などの臨床ガイドラインで予防薬として推奨されており、また世界保健機関(WHO)のガイドラインでも世界的に推奨されている。

服薬アドヒアランスが守られていれば、デイリー PrEP は、HIV 感染リスクのある男性(MSM)、ヘテロセクシャルの男性・女性、トランスジェンダー、薬物を注射する人々にとって非常に有効な HIV 予防策となる科学的根拠が揃っている。また、オンデマンド PrEP は MSM において高い効果を発揮し、MSM の選択肢として推奨されている。

日本では PrEP に使用される TDF/FTC (ツルバダ配合錠) や TAF/FTC (デシコピ配合錠) が HIV の予防を目的としての薬事承認が得られていない。しかしながら、世界的な PrEP の普及に伴い、ジェネリックの輸入薬を使用している人が急増中である。輸入薬の入手方法などは様々であるが、インターネットのサイトで購入、または性感感染症の診療を行うクリニックで処方されることが多いと考えられる。

本手引きでは、輸入薬による PrEP を使用している人が増加傾向にあり、また将来的な PrEP の薬事承認などを見込んで、PrEP に関する正確な情報を提供して、安全かつ有効性の高い HIV 感染の予防を実践することを目的としている。

PrEP は HIV 感染予防のために抗 HIV 薬を服用するだけでなく、服薬開始時の評価、HIV や性感感染症の検査、腎機能など副作用のチェック、他の HIV 感染予防行動との組み合わせることなど総合的な医療の元で実践しなければならない。

本手引きは、PrEP を処方する医療者または個人輸入で PrEP を利用している者に関わる医療者が以下の内容を理解するためのガイダンスである；

- PrEP 希望者に対する HIV 感染リスクの評価
- 妊娠中や慢性 B 型肝炎感染症における PrEP の使用など、より複雑な状況の認識と対応
- PrEP 希望者に対する医療者による PrEP 開始支援
- 自費による個人輸入で入手可能な PrEP 服用者へのガイダンス
- PrEP の投与スケジュール
- PrEP 服用者のモニタリング(検査の必要性、副作用や毒性の管理など)
- PrEP を安全に中止する方法

手引きの利用を想定しているのは以下の通り；

- HIV 感染リスクを抱える人々に関わる医療従事者
(医師、看護師、薬剤師、検査技師、ソーシャルワーカー、カウンセラーなど)
- 総合診療科および性感感染症に関わる医療従事者および HIV 検査を提供する関係者
- コミュニティで活動を行っている方々
- PrEP に関心のある人

本手引きを共有して、皆様と一緒に改訂していきながら、よりよい PrEP のガイダンスができればと考えている。

令和 4 年 11 月 PrEP 導入準備委員会 一同

用語集

3TC	……	ラミブジンという抗 HIV 薬(B 型肝炎にも一部効果あり)
BMD	……	骨密度
CDC	……	米国疾病対策センター
DEXA	……	骨密度検査
eCrCl	……	推定クレアチニンクリアランス
EFV	……	エファビレンツという抗 HIV 薬
FTC	……	エムトリシタビンという抗 HIV 薬(B 型肝炎にも一部効果あり)
HAV	……	A 型肝炎ウイルス
HBV	……	B 型肝炎ウイルス
HCV	……	C 型肝炎ウイルス
HDL	……	High Density Lipoprotein(HDL) コレステロール
HIV	……	Human Immunodeficiency Virus の略でエイズを引き起こすウイルス
IDU	……	Injection Drug User(注射薬物を使用する人々)
LDL	……	Low Density Lipoprotein(LDL) コレステロール
MSM	……	Men who have Sex with Men(男性とセックスをする男性)
NAAT	……	核酸増幅検査
nPEP	……	non-occupational Post Exposure Prophylaxis(非職業曝露後内服予防)
PnP	……	Party and Play
PrEP	……	Pre-Exposure Prophylaxis の略(曝露前予防)
PWID	……	People who inject drugs(注射薬物を使用する人々)
STI	……	Sexually Transmitted Infections(性感染症)
TAF	……	テノホビル・アラフェナミドフマル酸塩という抗 HIV 薬(B 型肝炎にも効果あり)
TAF/FTC	……	デシコビ配合錠 HT およびそのジェネリック医薬品
TasP	……	Treatment as Prevention (HIV 感染者を治療することで HIV 感染を予防すること)
TDF	……	テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩という抗 HIV 薬(B 型肝炎にも効果あり)
TDF/FTC	……	ツルバダ配合錠およびそのジェネリック医薬品
TDM	……	Therapeutic Drug Monitoring(薬物血中濃度測定)
U=U	……	Undetectable=Untransmittable (HIV 感染者が治療を受けてウイルスが検出感度以下の場合、他人に HIV を感染させることがなくなる)
UNAIDS	……	国連エイズ合同計画
VCT	……	Voluntary Counselling and Testing (検査前後のカウンセリングによる自発的 HIV 検査)
WHO	……	World Health Organization(世界保健機関)

「PrEP 利用の手引」の要旨

本手引きは成人におけるHIV感染リスクを低減するために、経口抗HIV薬による曝露前予防（PrEP）を使用するための包括的な情報の提供を目的としている。

● テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩(TDF)300mg およびエムトリシタビン(FTC)200mgの合剤(男性および女性)もしくはテノホビル・アラフェナミドフマル酸塩(TAF)25mg およびエムトリシタビン(FTC)200mg(男性およびトランスジェンダー女性)による毎日の経口PrEP(デイリーPrEP)は、成人の性行為によるHIV感染リスクの低減に安全かつ有効である

● TDF/FTCに関しては、HIV感染リスクの高い性行為を行う24時間～2時間前までに2錠服用して、最初の服用から24時間後に1錠、さらに48時間後に1錠服用することを基本としたオンデマンド方式(2-1-1)によるPrEP(オンデマンドPrEP)もHIV感染リスクの低減に安全かつ有効である

- オンデマンドPrEPはシスジェンダー男性およびホルモン療法を行っていない、トランスジェンダー女性にのみ推奨される
- オンデマンドPrEPは慢性B型肝炎の患者には推奨しない

● すべてのセックスをしている成人に対してPrEPに関する情報提供をすべきである

● PrEPは、HIV感染リスクが高い性行為を行う成人のMSM(男性と性行為を行う男性)およびトランスジェンダー女性の予防手段の一つとして推奨される

● PrEPは、HIV感染の実質的なリスクがある成人の異性間の性行為を行う男女に対して、予防手段の一つとして推奨される

● PrEPはHIV感染のリスクがあるセックスワーカーに対する予防手段の一つとして推奨される

● PrEPは、HIV感染のリスクが高い成人の注射薬物を使用する人々の予防手段の一つとして推奨される

● PrEPは、パートナーがHIVに感染していることがわかっている異性間の性行為を行う男女に対して、受胎および妊娠中に感染していないパートナーを保護するためのいくつかの選択肢の一つとして議論されるべきであり、母体および胎児に対する影響に関してPrEPのベネフィットとリスクについて、明らかになっている事と明らかになっていない事を認識した上で、十分な情報に基づいた意思決定ができるようにすべきである

● 現在、思春期の若者に対するPrEPの有効性と安全性に関するデータは十分ではない

したがって、思春期の若者に対するPrEPのリスクとベネフィットは、未成年者の医療意思決定の自律性に関する法律や規制と照らし合わせて、慎重に検討する必要がある

● PrEPが処方される直前(1週間以内)に、急性および慢性のHIV感染が問診とHIV検査によって除外されている必要がある

● 現在、日本ではPrEPを目的としたTDF/FTCおよびTAF/FTCは承認されていないが、自己責任に基づいて輸入品によるPrEPの普及が拡大しており、PrEPを安全に使用するためガイダンスが必要である

● PrEPのために、TDF/FTC(またはTAF/FTC)の代わりに、またはTDFに加えて、他の抗HIV薬を使用することは推奨されない

- PrEP を服用している間は、少なくとも 3 ヶ月ごとに HIV 感染を評価する必要がある
 - PrEP 開始時には、すべての PrEP 希望者に対して、STI のスクリーニング検査を行うことを推奨する。その後のフォローアップではリスクに応じて定期的に検査を行う
 - HIV に感染している人が継続して服用しないようにする
- TDF/FTC もしくは TAF/FTC の 2 剤併用療法は、確立された HIV 感染症に対する治療としては不十分であり、その使用はいずれかまたは両方の薬剤に対する耐性を生じさせる可能性がある
- PrEP に TDF/FTC を使用する場合、腎機能をベースラインで評価した後、腎機能低下のリスクに応じて少なくとも 6 ～ 12 ヶ月ごとにモニタリングして腎不全を発症している患者が服用を継続しないようにする
 - PrEP の効果には高いアドヒアランスが不可欠であるが、臨床試験参加者の間ではこのようなアドヒアランスは一様に達成されなかったため、カウンセリングを行い、他の効果的な予防法と組み合わせて PrEP を使用することを推奨すべきである

PrEP の適応

PrEP は HIV 感染のリスクが高い性行為を行う成人と、
注射薬物を使用する人々の予防手段の一つとして推奨されている。

すべてのセックスをしている成人に対して、PrEP についての情報提供の機会が必要と考えられる。
これにより PrEP に関する認知度を上げて、HIV やその他の性感染症の検査や PrEP を服用したいという行動の妨げになるような恥ずかしさやスティグマを乗り越えることができるかもしれないからである。
PrEP の処方や検査を行う医療者は、HIV の感染リスクや PrEP がその服用者に適しているか評価するために性や薬物使用について丁寧に問診する必要がある。

PrEP の適応を判断するためには過去 3 ヶ月間と今後 3 ヶ月間の HIV 感染リスクを評価する。
過去の一定期間内には HIV 感染リスクがなくても、これから生じるだろうリスクに対して PrEP 服用希望者がいることを考慮に入れるべきである。
以下、適応基準を示すが、これは PrEP の処方や検査を提供する医療者が服用希望者の性および薬物行動についての話し合いの参考にすべきである。PrEP の処方経験が少ない医療者は、PrEP 適応が不明な服用希望者について、PrEP の経験豊富な医師と相談することが推奨される。

妊娠中や授乳が必要になった場合、慢性 B 型肝炎の患者、慢性腎臓病、思春期の若年者、nPEP 終了後の PrEP への移行に関しては「特別な配慮が必要な状況」を参照のこと。

【性行為によるHIV感染リスクがある人へのPrEP適応基準】

過去3ヶ月間と今後3ヶ月間のHIV感染リスクの評価

PrEP 利用を希望する者が過去 3 ヶ月間に以下のような HIV 感染リスクがあり、また今後 3 ヶ月間に同様の感染リスクがあると考えられる場合、PrEP を処方すべきである。

- 治療を受けていない、または治療を受けているが HIV ウイルス量が検出可能(> 200 コピー /mL)な HIV 陽性の決まったパートナーとのコンドームなしの肛門または膣性交*を少なくとも 1 回経験していること
- 任意のカジュアルな男性パートナーとの少なくとも 1 回のコンドームなしの肛門性交*
- セックスワーカーで少なくとも 1 回のコンドームなしの肛門または膣性交*があること
- 「ケムセックス」、「パーティーアンドプレイ(PnP)」、「キメセク」と呼ばれることもある性的な薬物使用を行ったエピソードが 1 回以上あること
- 直腸における淋病・クラミジア、また梅毒の 1 回以上の発症(PrEP のスクリーニングで診断された STI を含む)
- パートナーの HIV ステータスが不明な場合、またはパートナーが HIV 陽性で治療を受けていないか、治療を受けても検出可能なウイルス量(> 200 コピー /mL)であった場合に、コンドームがずれたり破れたりした肛門または膣性交*のエピソードが 1 回以上あること
- HIV 陽性のパートナーと HIV ウイルス量に関わらず、妊娠を目的とした計画的なコンドームなしの膣性交*のエピソードがあること

*挿入型性交に関しては PrEP の有効性に関するデータはまだ乏しいが、HIV 感染リスクが挿入型性交でなくなるわけではないため、受容型・挿入型を問わずに PrEP の適応とした。

将来のHIV感染リスク 3ヶ月

PrEP 利用を希望する者が過去 3 ヶ月間に HIV 感染リスクがなかったにもかかわらず、今後 3 ヶ月間に HIV 感染リスクが発生すると予測した場合、PrEP を処方すべきである。

注：以下のリストはすべてを網羅しているわけではなく、将来的に HIV の感染リスクが限定的な人々に PrEP を提供するのに適したシナリオは他にもたくさんあると思われる。

- 旅行を予定している人が、その間にカジュアルなパートナーとコンドームなしのセックスをすることが予想される場合
- HIV が蔓延している国に渡航予定で、その間、カジュアルなパートナーとコンドームなしのセックスをすることが予想される場合
- 1 対 1 の関係を最近解消し、今後はカジュアルな相手とコンドームなしでセックスをする予定だと報告した場合
- 精神状態の悪化が懸念され、以前に HIV 感染のリスク行動を増加させたことがある場合
- アルコールの摂取や薬物使用により、HIV 感染のリスク行動が高まったことがある場合

以下の状況でも PrEP の処方を検討すべきである。

- 陽性パートナーが治療によりウイルスを抑制しているにもかかわらず、HIV ステータス陽性者・陰性者カップルが HIV 感染について過度の苦痛と不安を感じている場合
- HIV 感染に対する不安のため定期的な HIV 検査や肛門性交ができないと報告された場合
- 繰り返す性器の潰瘍や皮膚病変(乾癬など)がある場合は、HIV 感染のリスクが高まる可能性があるため適応を検討しても良い

米国では過去 6 ヶ月の HIV 感染リスクを評価して適応を判断する(図 1.)

性に関して医療従事者に告知しない人が多いので、フローチャートから適応がないことが考えられる場合でも、希望に応じて PrEP を処方する

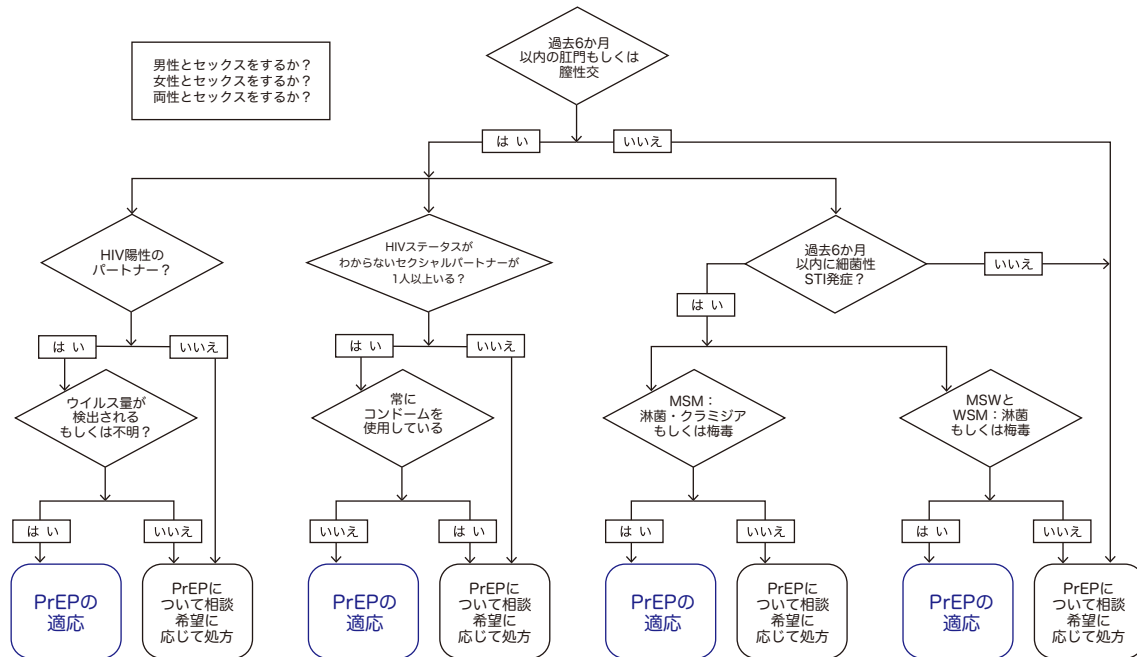


図1. セックスをしている人におけるPrEPの適応の評価 (米国CDCのガイドライン₂より抜粋)

【注射薬物を使用する人々のためのPrEP適応基準】

*薬物使用歴については特に個人情報の取扱(守秘義務の遵守)に注意することが推奨される

過去3ヶ月間と今後3ヶ月間のHIV感染リスク

PrEP 利用を希望する者が過去 3 ヶ月間に以下のような HIV 感染リスクがあると説明し、今後 3 ヶ月間に同様の感染リスクがあると考えられる場合、PrEP を処方すべきである

- HIV 陽性者または HIV ステータスが不明な人と注射器器具を共有した場合
- 治療を受けていない、または治療を受けているが HIV ウイルス量が検出可能 (> 200 コピー /mL) な HIV 陽性の決まったパートナーとのコンドームを使用しない肛門または膣性交が少なくとも 1 回あること
- HIV 陽性のカジュアルなパートナー、または HIV ステータスが不明の男性ホモセクシャルやバイセクシャルのパートナーと、肛門または膣のコンドームなしの性交を少なくとも 1 回行っていること

将来のHIV感染リスク3ヶ月

PrEP 利用を希望する者が過去 3 ヶ月間に HIV 感染リスクがなかったにもかかわらず、今後 3 ヶ月間に HIV 感染リスクが発生すると考えられる場合、PrEP を処方すべきである。

- 最近(再び)薬物注射を始めた人が、HIV 陽性の人、または HIV ステータスが不明な人と一緒に注射をしている
- HIV 感染率の高い国への渡航を予定しており、その際に、HIV 陽性または HIV ステータスが不明の他の人々と薬物を注射することが予想される場合

米国では過去 6 ヶ月の HIV 感染リスクを評価して適応を判断する(図 2.)

薬物使用を医療従事者に告知しない人が多いので、フローチャートから適応がないことが考えられる場合でも、希望に応じて PrEP を処方する

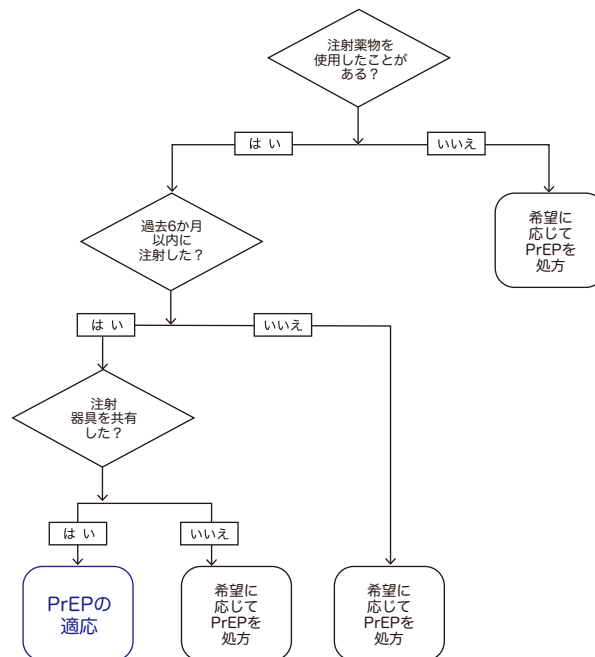


図2. 注射薬物使用者におけるPrEPの適応の評価 (米国CDCのガイドライン₂より抜粋)

PrEP 開始前の評価

PrEP により健康が損なわれる恐れのある人や、より緻密なモニタリングが必要な人を特定するために、PrEP が必要と判断されたすべての PrEP 服用希望者は、PrEP 開始前の評価を受けなければならない。

PrEP 提供者は PrEP を開始（または再開）する前の 1 週間以内に HIV の抗原・抗体検査が陰性であることを確認すべきである。その他、開始前に B 型肝炎(HBs 抗原)、腎機能の検査が必須である。性感染症(STI)検査(淋菌、クラミジア、梅毒)および C 型肝炎(HCV)検査を行うことを強く推奨する。女性とトランスジェンダー男性は妊娠検査、また TAF/FTC を服用希望の場合には脂質代謝検査が推奨される。

急性HIV感染症

iPrEx 試験³では、登録時に急性 HIV 感染症が判明しておらずに PrEP(TDF/FTC)が処方されてしまい、2 名に薬剤耐性 HIV ウイルスが発現した。これらの参加者は、PrEP の服用を開始する前の抗体検査では陰性であったが、その後の試験の受診時に陽性となり、初診時の保存検体を用いた PCR 検査でウイルスが検出された。

また同試験で急性 HIV 感染症を発症した 10 名（うち 8 名は無作為にプラセボ群に割り付けられていた）のほとんどは、質問を受けた際に、急性 HIV 感染症と一致する徴候や症状を報告していた。TDF/FTC が処方された急性 HIV 感染者はいずれも、エムトリシタピン (FTC) 耐性に関連する M184V/I 変異を有していたが、テノホビル (TDF) 耐性に関連する K65R 変異はなかった。また他の PrEP の臨床試験⁴⁻⁷の参加者で、M184V 変異は急性 HIV 感染を認識せずに服用を開始してしまった複数人に発現したが、K65R は 1 人にしか発現しなかった⁶。このように急性 HIV 感染症に気づかず PrEP を服用することで、特定の抗 HIV 薬に対する耐性である M184V/I を獲得するリスクがあり、K65R を獲得するリスクも低いが存在する。

PrEP を処方（提供）する医療者は急性 HIV 感染症を見落としていないか気をつける必要がある。HIV 感染者との性交渉中にコンドームが破損した、注射器を共有して薬物を使用したなどリスク行為が問診で得られた場合には、急性 HIV 感染症を疑うべきである。また HIV 抗原・抗体検査で陰性または判定保留のようなグレーな結果が得られたすべての PrEP 希望者に、評価日から前 1 か月以内に急性ウイルス感染症の徴候・症状を確認すべきである(表 3.)

急性（初発）HIV感染症の臨床的徴候・症状（表3.）

徴候・症状	全体% (n=375)	性別%		感染経路%	
		男性 (n=355)	女性 (n=23)	性行為 (n=324)	薬物注射 (n=34)
発熱	75	74	83	77	50
倦怠感	68	67	78	71	50
筋肉痛	49	50	26	52	29
発疹	48	48	48	51	21
頭痛	45	45	44	47	30
咽頭炎	40	40	48	43	18
頸部リンパ節主張	39	39	39	41	27
関節痛	30	30	26	28	26
寝汗	28	28	22	30	27
下痢	27	27	21	28	23

(Daarら⁸引用・改変)

性感染症の検査

すべてのPrEP希望者に対して、開始前にSTIのスクリーニングを実施する。またセーフアセックスカウンセリングを提供する（「リスクを低減させるためのカウンセリング」を参照）

梅毒および淋病とクラミジアのスクリーニング検査は感染のリスクが高いMSMおよびトランスジェンダー女性に対して、PrEP開始前のスクリーニング時と3ヶ月ごとの診察時に行うことが推奨されている。また、PrEPを使用しているすべての人に対してはスクリーニング時と6ヶ月ごとの検査が推奨されている。MSMにおける淋病やクラミジアの検査には、感度の高さからNAAT検査が望ましい。咽頭、直腸、尿を採取することで、性行為の際に感染する可能性のある部位を最大限に特定することができる（「3部位検査」）。自己採取した検体は、臨床医が採取した検体と同等の性能を有しており、患者の診察の流れを効率化することができる。また3部位の検体をひとつにまとめて（プールして）検査する方法（3 in 1）もそれぞれ1箇所ずつ検査することと比較してほぼ感度と特異度が変わらないことが報告されている^{9,10}。日本におけるPrEP服用者のMSMにおいてSTI罹患率に関して、国立国際医療研究センター病院のデータでは、細菌性STI48.1%/人年（内訳：クラミジア29.8%/人年、淋菌12%/人年、梅毒6.3%/人年）と高く、特に顕著なクラミジア、淋菌は直腸感染が多い。

女性の淋病とクラミジアの検査では、NAAT検査用の膣内検体が望ましい。また、自分で採取してもよい。肛門性交を行ったと報告している女性に対しては、膣内検体に加えて、淋病とクラミジア検査のための直腸内検体を採取すべきである。女性のHIV感染の29%がMSM（バイセクシャル男性）との性交渉に関連しているとする研究や、女性の1/3以上が肛門性交渉の経験があると報告している研究がある。HIV感染リスクの高い女性を対象としたHPTN 064試験¹¹では、38%が登録前の6ヶ月間にコンドームを使用しないアナルセックスを報告していた。HIV感染のリスクが高い女性に無症状の直腸性淋病やクラミジアを発見・治療することは、健康上大切であり、また迅速にパートナーを治療できる場合には、性的ネットワークにおける感染拡大を低減するのに役立つ。

注）PrEPを使用するMSMに直腸淋菌・クラミジア感染症が多いが、「淋菌およびクラミジア・トラコマチス同時核酸検出検査」は「泌尿器、生殖器または咽頭からの検体（尿検体を含む）によるもの」しか承認が出ていない。

腎機能

PrEPを開始する人がHIVに感染していないことを確認することに加えて、腎機能を測定する必要がある。TDFおよびTAFは、HIV感染症の治療において、抗HIV薬の併用療法に広く用いられている。TDFを含むPrEPを服用する臨床試験^{12,13}の参加者では若干の腎機能低下がみられたが、服用中止でもとに戻った。TDFを含むPrEP服用中の参加者で腎機能低下のリスクがあるのは年齢が50歳以上、eCrClが90ml/min未満であった¹⁴。一方でTAFを含むPrEPを服用する臨床試験^{15,16}の参加者には腎機能低下はみられなかった。健康でHIVに感染していない成人を対象とした他のPrEP試験では、eCrClが60ml/min以上であることが適格基準とされていた。腎機能が低下している人に処方されたTDF/FTCの安全性データはない。

PrEPの対象となるすべての人について、血清クレアチニン検査を実施して、eCrCLは、Cockcroft-Gault式を用いて算出すべきである。eCrClが60ml/min以上の人は、TDF/FTCを用いたPrEPを安全に服用することができる。eCrClが60ml/min未満だが30ml/min以上の場合にはTAF/FTCを安全に服用することができる。

Cockcroft-GaultのCcr計算式*

男性：Ccr = {(140-年齢)×体重(kg)}/{72×血清クレアチニン値(mg/dL)}

女性：Ccr = 0.85×{(140-年齢)×体重(kg)}/{72×血清クレアチニン値(mg/dL)}

*ホルモン療法を6か月以上実施しているトランスジェンダーの場合は、移行後の性を入力すること¹⁷⁻¹⁹

肝炎の血清検査

セックスをしている成人（特にMSM）や違法薬物を注射する人は、A型肝炎ウイルス（HAV）、B型肝炎ウイルス（HBV）とC型肝炎ウイルス（HCV）感染のリスクがある。

HBVに対するワクチン接種は、HIV感染の実質的なリスクがあるすべての成人、特にMSMに推奨される。TDF/FTCもしくはTAF/FTCをPrEPとして処方する前に、HBV感染状況（HBs抗原）をスクリーニング検査で確認する必要がある。HBs抗原が陽性であることが判明した患者は、PrEPを提供する医師またはB型肝炎の専門医へ紹介することにより、治療の評価をすべきである。

HBV感染は、PrEP使用の禁忌ではない。TDF・TAFとFTCはどちらもHBVに対して有効である。PrEPとしてであれば、HBV感染の治療のためであれば、TDF・TAFやFTCを服用しているHBV単感染の患者が、これらの薬の服用を中止した場合は、重度の肝障害を引き起こす可能性があるため、HBV複製の再活性化に備えて、肝機能を注意深くモニターする必要がある。スクリーニング検査としてHBs抗体を確認した場合、HBs抗体陰性の患者には、ワクチン接種を推奨すべきである。

薬物を注射したことのある人には、HCVの血清学的検査が推奨されている。またPrEPを開始したHIV感染リスクの高いMSMは、HCVの感染率が高いことが示されている²⁰⁻²³。したがって、PrEPを開始するMSMは、ベースラインの検査評価の一環として、HCV感染の検査が推奨される。HCVにさらされるリスクが継続している人も年1回の検査を検討すべきである。しかしながら、HCVの検査をしなければPrEPの処方をしてはならないというわけではない。HCVの感染リスクについてPrEP利用者と相談の上、検査を決定すべきである。TDF/FTCはHCV感染を治療するものではないので、活動性HCV感染（HCV RNA+、抗HCV血清陽性の有無を問わない）の患者は、治療について評価されるべきである。PrEPを提供する医師がHCVの治療を提供できない場合は、C型肝炎の治療をできる施設に紹介すべきである。

HAVはその時々で流行する感染症で、性行為の他、食べ物から感染する。予防接種が有効であり、血清学的にHAV抗体を調べて、陰性の場合にはHAVワクチンを接種することが望ましい。

脂質代謝（TAF/FTC）

MSMおよびトランスジェンダー女性のPrEPとしてTDF/FTCとTAF/FTCを比較したDISCOVER臨床試験において、TDF/FTC服用者に比べTAF/FTC服用者は中性脂肪上昇および体重増加の割合が高いことが確認されている。TDF/FTCは、DISCOVER試験15において、TAF/FTCでは見られないHDLおよびLDLコレステロールの低下と関連していることが指摘されている。

既存の心血管リスク因子（例：肥満、年齢、脂質異常症）がある男性およびトランスジェンダー女性にTAF/FTCによるPrEPを提供する場合、長期の安全リスクを考慮に入れなければならない。PrEPのためにTAF/FTCを処方されたすべての人は、12か月ごとに脂質代謝値のモニタリングが推奨される。脂質異常症の治療は必要に応じて開始されるべきである。

PrEP の提供の仕方

PrEPの目的

HIV の曝露前予防(PrEP)の最終的な目的は、HIV 感染拡大を減少させることであり、その結果、個人や社会が被る罹患率や死亡率、関連コストを削減することである。

- PrEP は、HIV 感染のリスクを低下させるために、HIV に感染していない人に安全かつ有効であることが証明されている薬物を処方する。テノビルとエムトリシタビン (TDF/FTC もしくは TAF/FTC) の配合錠が一般的に PrEP として用いられている。
- PrEP 提供時は、最も予防効果が高く、安全な使用方法を、薬物と投薬方法(すべての利用者が使用できる デイリー PrEP、もしくはシスジェンダー男性およびホルモン療法を行っていないトランスジェンダー女性が使用できるオンデマンド PrEP)について説明する
- PrEP 提供時には、性感染症(STI)とそれらの予防に関してカウンセリングを行う
- 服用者が予防効果を発揮できるレベルを達成・維持できるよう、服薬アドヒアランスのサポートやカウンセリングを行う
- 服用者が HIV、B 型・C 型肝炎、STI に感染するリスクを最小限に抑えるために、HIV リスク軽減のサポートを提供し、ハーム・リダクションを行う
- PrEP を服用している女性・トランスジェンダー男性で、妊娠を望まない人には、効果的な避妊法を提供する
- 3 ヶ月ごとに服用者をモニターし、HIV 感染、STI、副作用のスクリーニングを行い、PrEP が引き続き必要かどうかを判断する

デイリーPrEP (図3.)

本手引きでは毎日服用する「デイリー PrEP」を推奨する。TDF/FTC (もしくは対象は限定されるが TAF/FTC)を毎日使用することで、服薬アドヒアランスが高い状況下で、MSM、ヘテロセクシャル、トランスジェンダー女性、注射薬物を使用する人々(PWID)の HIV 感染を防ぐことができる高い有効性が示されている。デイリー PrEP は、HIV 感染のリスクがあるすべての人に適している。デイリー PrEP は、シスジェンダーおよびトランスジェンダーの女性、膣内セックスをするトランスジェンダーの男性、女性との肛門または膣内セックスをする男性、PWID、および慢性 B 型肝炎の人に推奨される唯一の PrEP レジメンである。TDF/FTC はすべてのデイリー PrEP 服用者に適しているが、TAF/FTC はシスジェンダー男性とトランスジェンダー女性へのデイリー PrEP のみ有効性が確立している。

デイリーPrEPの予防効果が得られるタイミング

シスジェンダー男性およびホルモン療法を行っていないトランスジェンダー女性において、セックスの 2 ~ 24 時間前までに TDF/FTC を 2 錠服用すること、もしくはセックスをする 7 日前から PrEP(TDF/FTC もしくは TAF/FTC) を開始することで HIV 感染の予防効果が得られる。シスジェンダー男性およびホルモン療法を行っていないトランスジェンダー女性以外ではセックスをする 7 日前から PrEP(TDF/FTC)を開始することで HIV 感染の予防効果が得られる。

オンデマンドPrEP (図4.)

「オンデマンド PrEP」では、HIV に感染する可能性のあるセックスの 2～24 時間前に TDF/FTC を 2 錠服用し、その後、1 錠目の服用から 24 時間後に 3 錠目、48 時間後に 4 錠目を服用する。

セックスが 1 日以上続く場合、オンデマンド PrEP 服用者は、24 時間ごとに 1 錠を飲み続けることで予防効果を維持できる。PrEP は、最後にセックスをした日から 2 日間は、毎日 1 錠ずつ服用する。オンデマンド PrEP では TAF/FTC の有効性が確立されておらず、TDF/FTC のみが使用できる。慢性 B 型肝炎の患者はオンデマンド PrEP の使用を推奨しない。間欠的な TDF の使用は肝炎が増悪 (hepatic flare) する可能性が指摘されている。

オンデマンド PrEP はシスジェンダー男性およびエストラジオールなどホルモン療法を行っていないトランスジェンダー女性に推奨される。オンデマンド PrEP は、TAF/FTC を用いた場合や、HIV 感染のリスクがある他のすべての集団(ホルモン療法を行っているトランスジェンダー女性、シスジェンダー女性、PWID)における有効性がまだ明らかになっていないため推奨されない。

デイリーPrEPとオンデマンドPrEPの選択

シスジェンダー男性およびホルモン療法を行っていないトランスジェンダー女性は、デイリー PrEP とオンデマンド PrEP のどちらかを選択することができる。デイリー PrEP は、セックスがいつ起こるか予測できない場合や、セックスを 2 時間以上遅らせることができない場合、そして HIV に曝される可能性が週に 2 回以上ある場合に優先的に適用される。デイリー PrEP は、慢性 B 型肝炎の感染者にとって、ウイルス学的抑制を維持し、薬剤耐性や肝炎の再燃を防ぐための唯一の適切なレジメンである。

オンデマンド PrEP は、オンデマンド・レジメンを好むシスジェンダー男性およびホルモン療法を行っていないトランスジェンダー女性で、セックスの回数が週 1 回以下で、セックスの計画を少なくとも 2 時間前に立てられる人に適している。オンデマンド PrEP を選択するメリットとしては、毎日の PrEP による副作用、腎機能の低下、経済的な負担を軽減できる可能性がある。

PrEPに使用してはいけないもの

TDF/FTC もしくは TAF/FTC に代えて、あるいは追加して、他の抗 HIV 薬を使用すべきではない。

PrEPの服用スケジュール

【デイリー PrEP】

1 日 1 錠を毎日ほぼ同じ時間に服用する。いつもより何時間か早く飲んだり、遅く飲んだりしても、薬の濃度に悪影響を及ぼすことはない。1 日に 1 錠を飲み忘れても、翌日に 2 錠を飲む必要はない。

【オンデマンド PrEP】

2 錠の PrEP(TDF/FTC)をセックスの 24 時間前から、遅くとも 2 時間前までに服用する。最初の服用から 24 時間後もう 1 錠の PrEP を服用し 48 時間後に最後の 1 錠を服用する。この 2-1-1 法は、単独のセックスに対してオンデマンドで PrEP を使用するためのものである。

- セックスが複数日に及ぶ場合には、最後のセックスから 48 時間後までは 1 日 1 錠の PrEP を継続する
- 最後に服用した PrEP と次のセックスまでの間が 7 日未満の場合には、1 日 1 錠で PrEP 服用を開始する
- 最後に服用した PrEP と次のセックスまでの間が 7 日以上の場合には、振り出しに戻り、オンデマンド PrEP の 2-1-1 法の 2 錠を服用するところからまた PrEP を開始する

PrEPによる副作用の管理

PrEPの服用者は、服用している薬物の副作用について知っておく必要がある。臨床試験では、副作用はまれで、通常はPrEP服用後1ヶ月以内に消失した(「スタートアップ症候群^{3,6,21,24,25}」)。頭痛、吐き気、膨満感などの副作用が発生した場合には、市販薬の使用を検討してもよい。また、緊急の評価が必要な兆候や症状(例えば、急性腎障害や急性HIV感染の可能性を示唆するもの)についても、患者に説明しておく必要がある。

PrEPの処方日数

クリニックでPrEPの処方を行うときには、原則90日以上は提供すべきではない。PrEP服用開始後1ヶ月でHIV検査が推奨されているため、これに合わせて初回は30日分の処方が望ましい。その後、PrEP服用者は3ヶ月ごとの定期的な検査を受けることが推奨されており、その受診時に提供すべきである。オンデマンドPrEPの利用者は、90日分の提供を受けていても、おそらくは3ヶ月以上の期間をカバーするだけのPrEPがあるはずだが、3ヶ月おきの検査を受けることが強く推奨される。

一般的なクリニックにおける処方例

- 初回：HIV、STI(梅毒・淋菌・クラミジア等)、B型肝炎、腎機能検査、(血液検査に関しては即日検査の実施施設も多い)の確認後、問題なければ、1ヶ月分(30日分)の処方
- 1ヶ月後：HIV検査、腎機能検査で問題なければ、以降3か月ごとに前回同様の検査±STI検査を施行しつつ、問題なければ3か月分(90日分)処方

 = PrEP  = HIV曝露リスク

日曜日	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
	1	2	3	4	5	6 
7 	8 	9 	10 	11 	12 	13  
14 	15 	16 	17 	18 	19 	20  
21 	22 	23  	24 	25 	26  	27  
28  	29 	30 	31 	1 	2 	3 

図3. デイリーPrEP

 = PrEP  = HIV曝露リスク

日曜日	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
	1  18:00  18:00 21:00 	2  18:00	3  18:00	4	5	6
7	8	9	10	11  19:00  19:00 (24時間前)	12  19:00 19:00 	13  19:00
14  19:00	15	16	17	18	19	20
21	22	23  20:00  20:00 22:00 	24  20:00 21:00 	25  20:00	26  20:00 22:00 	27  20:00
28  20:00	29	30	31	1	2	3

図4. オンデマンドPrEP

PrEP の効果・有効性

HIV 感染症に対する効果的な予防戦略は、公衆衛生上の重要事項である。曝露前予防薬(PrEP)は、HIV 感染リスクを低減するために、抗レトロウイルス療法を定期的に(例えば、毎日「デイリー」PrEPとして知られる)または HIV 曝露イベントの前後に(「オンデマンド」PrEPとして知られる)使用することが有効である。

デイリーPrEPの有効性

米国医師会雑誌のシステマティックレビュー²⁶によると、PrEP に関するランダム化比較試験にて PrEP はプラセボまたは PrEP なしに対して HIV 感染リスクの低下と関連していたが(11 試験^{3-7,24,25,27-30} [n=18 172] ; RR、0.46 [95%CI、0.33-0.66])、統計的異質性が存在した (I²=67%)。絶対リスク差 (ARD; absoluterisk difference) は -2.0% (95% CI, -2.8% to -1.2%) であった。

試験ごとにアドヒアランスを層別化解析した結果では、アドヒアランスのレベル(40%以下、40%超 70%以下、70%以上)と PrEP の有効性の間に有意な相互作用 (P< .001) が認められた。アドヒアランス 70%以上の 6 試験^{4-6,27-29} (n=7328) において、RR は 0.27 (95%CI、0.19-0.39、I²=0%) であった。すなわちアドヒアランスが 70%以上であった試験では、リスクの減少は約 75%であり、治療必要数は約 33 であるということになる。

連続変数として分析した有効性とアドヒアランスの間にも強い関連があり (P< .001)、これは研究間の異質性をすべて説明するものであった(図 5)。

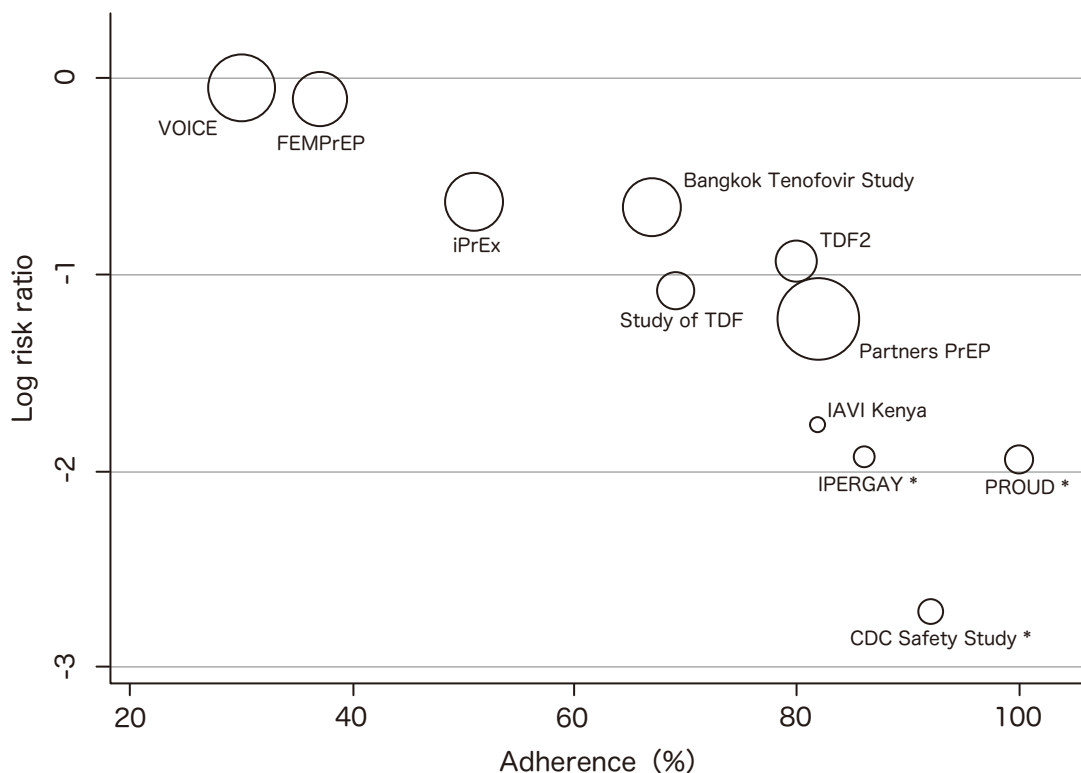


図5. Meta-regression-PrEPの有効性とアドヒアランスの関係²⁶

PrEPは、HIVリスクカテゴリー（ヘテロセクシュアルでリスクのある人、MSM、または注射薬物を使用する人々；相互作用のP=0.43）全体で有効であった。

3つの試験^{5,6,25}は、男性と女性で同様の有効性を示した。リスク行動の有無とPrEPの有効性の相互作用を検討した試験は少なく、これらの試験で検討されたリスク行動はさまざまであり（受容性肛門性交、コンドームなしセックス、薬物注射器具の共有）、リスク行動の有無によってPrEPの有効性が一貫して変化することはなかった^{3,5,25}。

トランスジェンダーにおけるPrEPの有効性に関しては「特別な配慮が必要な状況」を参照のこと。
TAF/FTCにおけるデイリーPrEPの有効性はDISCOVER試験¹⁵で示された。

オンデマンドPrEPの有効性

オンデマンドPrEPに関する臨床試験ではMSMにおいて、PrEPを使用しない場合と比較して、HIV感染のリスクを大幅に減少させることに関連することが示された²⁸。しかしながら女性や注射薬物を使用する人々におけるオンデマンドPrEPの有効性を評価した研究は現時点ではない。

日本におけるPrEPの有効性に関するデータ

日本においては国立国際医療研究センターにおいてPrEPのフィジビリティ・スタディ(feasibility study)が行われた³¹。対象はセクシャルヘルス外来に1年間以上通院できたMSM124人を対象にTDF/FTCによるデイリーPrEPが行われた。2年間（235.5人年）の追跡でPrEP利用者にHIV感染者は出なかったが、比較対象となったMSM177人の2年間（318.9人年）では11例の新規HIV感染者が認められた（ $p=0.01$ ）。本研究におけるアドヒアランスは95%以上あり、継続通院率は80%程度であった。

PrEP 服用者のフォロー

臨床的フォローアップとモニタリング

PrEP を開始後 1 ヶ月、以降は 3 ヶ月ごとにフォローアップを行うべきである(表 4.)

表4. PrEP開始時とフォロー中の検査スケジュール

	開始時	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後	12ヶ月後
HIV検査	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
STI検査	<input checked="" type="checkbox"/> †		<input checked="" type="checkbox"/> *	<input checked="" type="checkbox"/> §	
eCrCl	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/> 50歳以上 eCrCl < 90	<input checked="" type="checkbox"/> 全員
HBV	<input checked="" type="checkbox"/>				
HCV	<input checked="" type="checkbox"/> †				<input checked="" type="checkbox"/>
妊娠	<input checked="" type="checkbox"/> †		<input checked="" type="checkbox"/>		
脂質代謝 (TAF)	<input checked="" type="checkbox"/> †				<input checked="" type="checkbox"/>

† 「PrEP開始前の評価」を参照のこと

PrEPの開始1ヵ月後

HIV 検査(抗原・抗体検査)および HIV 感染症の徴候・症状の確認、初期の副作用、服薬アドヒアランスについての相談、および PrEP に対する疑問を解決するためにフォローが必要である

少なくとも3ヶ月おきに

- HIV 検査を繰り返し、急性 HIV 感染症の兆候や症状を評価し、服用者が HIV 陰性であることを確認・記録する
- *MSM およびトランスジェンダー女性で感染リスクが高いと判断される場合には 3 ヶ月ごとの STI 検査(梅毒、淋菌・クラミジア)が必要とされ、その他、セックスをしている誰でも、STI の症状があれば検査を行う
- STI の症状、感染経路と予防について説明する
- 女性・トランスジェンダー男性のための妊娠検査
- 副作用、アドヒアランス、HIV 感染のリスク行動の評価
- 服薬アドヒアランスとリスク低減行動のサポート
- PrEP 使用に関する新たな質問への対応や、新たな情報の提供

少なくとも6ヶ月おきに

- PrEP 開始時に 50 歳以上もしくは eCrCl が 90mL/min 未満の場合、eCrCl のモニタリング
 - 腎臓の安全性を脅かす他の要因(例：高血圧、糖尿病)がある場合、腎機能をより頻繁にモニターもしくは追加の検査(例：蛋白尿検査)を検討する
 - 血清クレアチニンが上昇しても、eCrCl が 60ml/min 以上であれば TDF/FTC の PrEP を継続しても良いし、30ml/min 以上であれば TAF/FTC の PrEP を継続しても良い
 - eCrCl が着実に低下している(それでも TDF/FTC 服用中で 60ml/min 以上、TAF/FTC 服用中で 30mL/min 以上)場合は、解熱鎮痛剤(ロキソプロフェンなどの NSAIDs)やプロテイン・パウダーを使用していないか確認する；その上で腎臓内科専門医への相談も検討する
- §セックスをしている人は無症状であっても STI スクリーニング(梅毒・淋菌・クラミジア)を推奨する
- PrEP を継続するか、中止したいか確認する

少なくとも12ヶ月おきに

- すべてのPrEP服用者に対してeCrClをモニタリングする
- TAF/FTCの服用者は脂質代謝と体重を測定する
- HCV抗体

HIV検査が陽性もしくは判定保留となった場合

HIV検査が陽性になった場合には、ただちにPrEPを中止し確認検査を実施する必要がある。すみやかにエイズ拠点病院など専門医に紹介する必要がある。PrEP服用中にHIV感染することは非常に稀であるが、海外では症例として報告されている。大切なのは、感染がどのように成立したか、ではなく、HIV感染してしまった本人の健康やメンタルのサポートに重点を置くことである。

HIVに感染している人が継続してPrEPを服用しないように十分に注意する。TDF/FTCおよびTAF/FTCによる2剤療法は確立されたHIV感染症に対する治療としては不十分であり、PrEPを継続していると薬剤に対する耐性を生じさせる可能性がある。

eCrClが低下してきた場合

TDF/FTCはeCrClが60ml/minを下回ったときには、PrEPを継続することは難しくなる。より詳しい専門家へのアドバイスが必要となる。PrEP (TDF/FTC) を1ヶ月間中止してeCrClが60ml/min以上となり回復することがある。そのような場合には、注意深くモニタリングしながらPrEPを継続することができるかもしれない。一方で、TAF/FTCはeCrClが30ml/min以上あればよいので、デイリーPrEPでTAF/FTCが入手可能であれば、こちらに切り替えることは可能である。eCrClが30ml/min未満である場合には、TDF/FTCとTAF/FTCはPrEPとして使用できない。また腎機能に合わせて投与量を調節することは推奨されない。

任意の評価

【骨密度の計測】

TDFを含む抗HIV薬の併用療法を受けているHIV感染者では、骨密度 (BMD) の低下が観察されている。しかしPrEPのためにTDF/FTCを服用しているHIV未感染者にも見られるかどうかは不明である。iPrEx試験³² (TDF/FTC) およびMSMにおけるCDC PrEP安全性試験 (TDF)³³ では、試験に参加したMSMのサブセットを対象に二重放射X線吸収計 (DEXA) スキャンを連続的に実施し、PrEPの最初の数か月間に発生したBMDのわずかな (~1%) 減少が安定するか、正常に戻ったと判断された。これらの試験では、PrEP投与群とプラセボ投与群を比較したところ、1~2年の観察期間中に脆弱性骨折 (外傷性骨折) の増加は見られなかった。

したがって、DEXA検査やその他の骨の健康状態の評価は、PrEPの開始前やPrEP服用中のモニタリングには推奨されない。しかし、PrEPの使用を検討している人の中で、病的骨折や脆弱性骨折の既往歴がある人、または骨粗鬆症の重大な危険因子を持つ人は、専門医に相談すべきである。

【薬物血中濃度モニタリング】

HIV感染症の治療における薬物血中濃度モニタリング (TDM) の使用が限られているのと同様に、PrEPにおけるTDMのルーチン使用にはいくつかの問題点がある。(1)成人の陰茎直腸性交または陰茎膣性交によるHIV感染を予防するためのTDFまたはFTCの有効性を示す血中濃度が確立されていない、(2)厳格な品質保証および品質管理基準に基づいて抗HIV薬の濃度を定量化する臨床検査機関が限られている、などから現時点ではTDMを行うことは一部の研究機関に限られている。

PrEP の中止と再開の方法

PrEPの中止

服用者は、個人的な選択、生活環境の変化による HIV 感染リスクの低下、耐えられない副作用、毎日の服薬を改善する努力にもかかわらず処方された服用法を慢性的に守ることができない、または HIV 感染など、いくつかの理由で PrEP の服薬を中止することがある。安全に PrEP の使用を中止し、再開する方法は、PrEP の開始時と中止時の両方で服用者と話し合う必要がある。毎日の PrEP の使用を中止した後、7～10 日で HIV 感染からの予防効果が低くなる。PrEP の使用を中止した直後に HIV に感染した服用者もいるため、PEP の適応や必要に応じて迅速にアクセスする方法など、HIV 感染のリスクを減らすための代替手段について話し合う必要がある。

いかなる理由であっても中止する場合は、次のことを記録すべきである。

- 投与中止時の HIV 感染状況
- PrEP 中止の理由
- 最近の服薬アドヒアランスと報告された性リスク行動

シスジェンダー男性、ホルモン製剤を使用していないトランスジェンダー女性が PrEP (TDF/FTC) を中止する場合

シスジェンダー男性、ホルモン製剤を使用していないトランスジェンダー女性は、リスクのあるセックスを最後に行ってから 2 日間、24 時間後と 48 時間後に 1 錠ずつ PrEP を服用することで、PrEP を安全に中止することができる³⁴。

その他PrEP服用者における中止方法

TAF/FTC をデイリー PrEP で使用している人や、シスジェンダー女性、その他に出生時の性が女性で多様な性別の人、薬物注射による HIV 曝露リスクがある人、ホルモン製剤を使用中の人は、最後のセックスから 7 日間デイリー PrEP を服用することで安全に中止できる³⁴。

PrEPの再開

PrEP を中止した利用者に対して、安全に PrEP を再開する方法をアドバイスする必要がある。利用者が PrEP を再開することを決めた場合には、PrEP を服用していなかった期間に HIV に感染した可能性を考えて、まず HIV 検査を繰り返し受ける必要があることを伝える必要がある。利用者が PrEP を再開する際には、他のすべてのベースライン臨床検査および評価を繰り返し行う必要があり、その後は 3 ヶ月ごとに PrEP の処方と継続的な評価を行う必要がある。

以下のような場合に、PrEP を再開することを望むかもしれないことを心得ておく；

- コンドームなしのセックスをする期間に入ったこと
- 長く付き合った相手との別れ
- 抗 HIV 薬による治療を受けていない HIV 陽性のパートナー、または HIV ステータスが不明なパートナーと新たな関係を築いている

- HIV の感染率が高い、あるいは不明な地域や国への旅行や移住で、その間にカジュアルなパートナーとコンドームなしのセックスをしたり、注射薬を使用したりすることが予想される
- セックスワークを始める、または再開する
- HIV 感染率の高い海外に帰国する際に、抗 HIV 薬による治療を受けていない HIV 陽性のパートナーや HIV 感染の有無が不明なパートナーとコンドームなしのセックスや注射薬の使用をする可能性があることが予想される

特別な配慮が必要な状況

PrEP使用中に妊娠もしくは授乳が必要となった場合

妊娠を希望する女性・トランスジェンダー男性がコンドームなしのセックスを行う場合や、セクシャルパートナーが HIV に感染している妊娠中または授乳中の女性、特に現在のパートナーのウイルス量が不明、または検出限界以下と記録できない場合に、**TDF/FTC による PrEP を提供すべきとされている**。

TAF/FTC は、女性に対する PrEP として承認されていない。

HIV に感染しているセクシャルパートナーが HIV-1 ウイルス量 < 200 コピー /ml を達成し維持している女性・トランスジェンダー男性は、セックスによる HIV の感染リスクがない³⁵。U=U (Undetectable=Untransmittable) が示されてからは、パートナーが持続的に HIV-RNA 量が検出感度以下となっている場合、HIV 感染のリスクがないとされている。このような状況下で PrEP の使用が HIV 感染リスクをどの程度減少させるかは不明である。

すなわち男性パートナーのウイルス量が最近検出されなかったことが記録されている場合に PrEP の使用が HIV 感染のリスクをどの程度さらに減らすかは不明だが、ウイルス抑制が持続しないか、女性・トランスジェンダー男性に他のパートナーがいる場合には利益がある可能性がある。パートナーが HIV に感染していると報告している女性・トランスジェンダー男性に妊娠前および妊娠中のケアを提供している医療者は、HIV に感染しているパートナーの直近の HIV-RNA 量の記録にアクセスできない可能性がある。男性パートナーの HIV 感染状況が不明な場合、医療者はパートナーの HIV 検査を提案すべきである。

アメリカの FDA では妊娠中および授乳中の女性における PrEP のための TDF/FTC の使用が承認されている。同国の周産期抗レトロウイルス治療ガイドラインでは、**TDF/FTC による PrEP を推奨している**³⁶。ヘテロセクシャルの女性を対象とした TDF/FTC の PrEP の試験では、妊娠した女性には速やかに投薬が中止されたため、TDF/FTC に曝露した胎児に対する安全性を十分に評価することはできなかった。しかし、出生前に PrEP を使用したケニア人女性 206 人と使用しなかった 1,324 人の最近の研究の結果では、妊娠の結果（低体重児早産）には差がなく、産後 6 週間の乳児の成長も同様であった^{37,38}。同研究では HIV 陽性のパートナーのいる妊娠または産後の女性 193 人のうち 153 人が PrEP を始め、誰も HIV を発症しなかった。

医療者は、より安全な妊娠のために利用できるすべての選択肢の潜在的なリスクと利益について話し合い、適応があれば生殖補助医療を紹介する必要がある。医療提供者は、妊娠中および授乳中に PrEP を開始または継続することの潜在的なリスクと利益について話し合い、十分な情報を提供した上で決定できるようにすべきである。PrEP を選択するかどうかにかかわらず、HIV に感染しているパートナーは、妊娠を試みる前に最大限の効果のある抗 HIV 薬による治療を受けるべきである。

授乳中に曝露される乳児に対する TDF/FTC または TAF/FTC による PrEP の安全性は、十分に検討されていない。しかし、HIV に感染した母親から生まれ、母乳を通して TDF または FTC に曝露された乳児の研究から得られたデータは、薬物曝露が限定的であることを示唆している³⁹⁻⁴¹。**世界保健機関 (WHO) は、周産期および産後の母子感染を防ぐために、すべての HIV 感染妊娠・授乳婦に TDF/FTC (または 3TC/EFV) の使用を推奨している**⁴²。したがって、医療者は授乳中に PrEP を開始または継続することの潜在リスクと利点に関する現時点でのエビデンスについて話し合い、科学的根拠に基づいた決定ができるようにする必要がある。

慢性活動性B型肝炎ウイルス感染症患者

TDFもしくはTAFとFTCは、いずれもHIV感染とHBV感染の両方に有効である。HBVの複製を抑制することで重大な肝疾患の発症を防ぐことができる。したがって、HIVとHBVの両方の感染リスクが高い人には、TDF/FTCもしくはTAF/FTCの連日投与が有効であると考えられる。

PrEPを開始するためのスクリーニングでHBs抗原が陽性となったすべての人は、HBV感染症の専門医によって評価されるべきである。PrEPが処方される前、およびPrEP服用中は6～12ヵ月ごとに、HBV複製のレベルを決定するために、HBV-DNAの定量検査を受けるべきである。

HBVはTDFおよびTAFに対して、耐性が発現しにくい。しかし、肝障害のリスクを伴うHBV感染の再活性化を防ぎ、TDFもしくはTAF耐性HBV感染の可能性リスクを最小限に抑えるために、TDF/FTCもしくはTAF/FTCの毎日の用量を一貫して遵守する必要性を十分に説明する必要がある。これらの理由から、オンデマンドPrEPは、慢性B型肝炎感染症の患者には禁忌である。

B型肝炎患者のHIV感染予防のためにPrEPが必要でなくなった場合、その患者がHBV感染の治療を継続する必要があるかどうかを別途判断する必要がある。HIV感染を予防するためのPrEPが不要になった場合、HBV感染を治療するためのTDFもしくはTAFを提供する手段として、TDF/FTCもしくはTAF/FTCを継続するかどうかについては、別途判断する必要がある。HBV感染の再活性化に起因する急性増悪は、HIV感染の有無にかかわらず、TDFもしくはTAFやHBV感染の治療に用いられる他の薬剤を中止した後に見られている。慢性B型肝炎患者がPrEPの中止を選択した場合、まずHBV感染の専門医による評価を受け、継続的なHBV治療の必要性を確認し、PrEPを中止した場合に生じる肝炎の再燃をモニタリングする必要がある。

慢性腎臓病の患者

eCrClが60ml/分以上の場合には、デイリーPrEPのために毎日TDF/FTCを服用してもよい；eCrClが30～60ml/分の場合には、デイリーPrEPのために毎日TAF/FTC（TDF/FTCではない）を服用してもよい。eCrClが30ml/分未満の患者は、臨床試験において、その患者に対するテノホビル含有レジメンの安全性は評価されていないので、PrEPにTDF/FTC又はTAF/FTCを服用してはならない。また腎機能が著しく低下している場合にTDF/FTCまたはTAF/FTCのいずれかの投与量を減らしてPrEPを服用することは推奨されない。

未成年に対するPrEP

プライマリー・ヘルスケアの一環として、セックスをしている、もしくは薬物注射を使用した経験のあるすべての未成年者に対して、HIVスクリーニングについて話し合うべきである。思春期の健康管理に親や保護者が関与することは望ましいことが多いが、思春期の安全のために禁忌とされることもある。法的成人年齢に達していない人（未成年者）にPrEPを提供することを検討している医師は、適用される可能性のある法律、規制、方針を認識しておく必要がある。

18歳未満がデイリーPrEPを服用することの安全性と有効性に関するデータを慎重に検討する必要がある。それらの中には成長過程にある若者の骨密度の低下やその他の毒性が出現する可能性も含まれる。しかしながら、若年者のHIV感染者の治療にTDF/FTCやTAF/FTCを使用した場合の安全性についてのデータは十分にある⁴³。

HIVに感染する短期的なリスクは、PrEPの毒性による短期的な、あるいはまだ確定されていない長期的なリスクを大幅に上回ると考えられている。もし判断に悩むような複雑な状況である場合には、専門医の助言を求めることが推奨される。

青年におけるPrEPのアドヒアランスは低い可能性が指摘されている。18～22歳のHIV陰性のMSMに対するデイリーPrEPを含むPrEP実証プログラムでは、PrEPアドヒアランスの指標として使用されていたテノホビルニリン酸細胞内濃度が、1カ月目に56%でピークに達したが、その後は低下したことが報告されている⁴⁴。別の臨床試験であるProject PrEPareでは78人の青年MSMがPrEPを開始して、4週目に54%の青年でPrEPの高い有効性と考えられるレベルが観察されたが、その後低下した。

最初の4週目の診察後にPrEPレベルが著しく低下するというこの発見を受けて、青年のPrEPアドヒアランスを高めるために、**より頻繁にモニタリングを提供することが推奨**されている。

トランスジェンダー

トランスジェンダーとは、性自認や性表現が出生時の性別と異なる人のことをいう。

・トランスジェンダー女性（出生時に男性と割り当てられたが、性自認が女性）
トランスジェンダー女性は諸外国においてHIV感染の有病率が高く、トランスジェンダーではない男性や女性と比較して高いHIV発症率を認めている。しかしながらPrEPの臨床試験における参加者は少なく、有効性を十分に示すことができていない。一応、iPrEX試験⁴⁵はトランスジェンダー女性の参加者がもっとも多い臨床試験となっており、週4回以上の服薬ができていだろう血中濃度を維持している被験者にはHIV感染は認められなかった。
しかしながら層別解析の結果ではトランスジェンダー女性におけるPrEPの有効性は認められなかった。ただし、検出力不足が問題となる臨床試験結果であり、有効性に関して結論づけることはできない。他の懸念点としては、女性ホルモンが直腸組織中の活性化テノホビル濃度を低下させる可能性が指摘されてる⁴⁶⁻⁴⁸。一方でドライスポット採血で解析した血中濃度では、ホルモン製剤の影響を受けないとするデータも存在する⁴⁹。トランスジェンダー女性におけるPrEPの有効性への影響はまだわかっていない。
以上のことをまとめると、トランスジェンダー女性のPrEPで現時点で大切なのはデイリーPrEPのアドヒアランスであるとされる。

・トランスジェンダー男性（出生時に女性と割り当てられたが、性自認が男性）
トランスジェンダー男性におけるPrEPの有効性、知識や受容および使用に関するデータは少ない。またホルモン製剤がPrEPに与える影響もデータが少なく結論づけることはできない。それでもHIV感染予防のために、PrEPに関する情報提供を行うことが推奨される。ひとつの注意点として、妊娠の可能性があるため、必要に応じて妊娠検査などを相談するべきである。

セックスワーカー

UNAIDSのHUMAN RIGHTS FACT SHEET SERIES 2021の中の“HIV AND SEX WORK”⁵⁰によると、2019年女性のセックスワーカーのHIV感染リスクは一般女性の約30倍高く、またセックスワーカーの32.8%は自らのHIV感染を知らないとされている。また世界における成人の新規HIV感染者の約8%がすべてのジェンダーのセックスワーカーで占められているとも報告された。

セックスワーカーが PrEP を服用することにより、HIV 感染の予防のみならず、定期的に STI 検査を受けることにより、STI 罹患率が減少したと報告する研究⁵¹もあり、受診時における情報提供およびカウンセリングによる効果も期待できる。

PrEP が MSM およびトランスジェンダー女性にもっともニーズが高いことを理解しつつも、すべてのジェンダーのセックスワーカーに対して正しい HIV 感染予防の情報を提供して、そのひとつの手段が PrEP であることを説明するべきである。

非職業的曝露後予防内服(nPEP)の必要性の検討

PrEP を服用していない人で、単発の性的または薬物注射による HIV 曝露後 72 時間以内に受診した人は「**非職業的曝露後予防薬(nPEP)の必要性**」について評価する必要がある。

単発の曝露と継続的な曝露を区別するために、性に関する問診をしっかりと取るべきである。曝露が単発である場合(例：単発的にコンドーム着用を失敗してしまった、性的暴行を受けた、など)、nPEP が処方されるべきであるが、28 日間の nPEP 終了後、継続的な抗 HIV 薬の投与は特に必要ない。また、単発な曝露で、曝露源の人が抗 HIV 治療を受けておりウイルス量が継続的に検出限界以下の場合、必ずしも nPEP は必要ではない。

評価の仕方

以下の項目が評価・記録されるべきである

1. 曝露の情報

- 曝露の日時
- 曝露の種類(血液や体液、外傷、応急処置などを受けたか、他に感染リスクに寄与する要因)

2. 曝露を受けた人の情報

- 直近の HIV 検査とその結果
- 過去 3 ヶ月以内の曝露の可能性(最後の HIV 検査が 3 ヶ月以上前の場合は、それ以前)
- PEP または PrEP の使用歴
- 現在の性感染症の評価
- B 型肝炎(HBV)および C 型肝炎(HCV)感染症
- 妊娠のリスク、避妊、授乳の有無(緊急避妊を考慮する)
- 現病歴
 - すべての薬物および薬物アレルギー
 - 現在および過去の病歴(例：腎機能障害など)
 - 精神科の病歴
 - 薬物・アルコール歴

3. 感染源となった人物に関する情報(この情報を得るために、PEP を遅らせてはならない)

- HIV 感染の有無
- HIV 陽性の場合
 - 血漿中の HIV-RNA 量、最終検査日、服薬アドヒアランス
 - 抗レトロウイルス剤の治療歴
(耐性が問題になったことがあるか、もしあればどの抗 HIV 薬で問題になったのか)
 - 最近の HIV 耐性検査
 - 現在の性感染症、B 型肝炎および C 型肝炎の状態
 - 過去に PrEP を服用していたか

4. PEP についての説明

● PEP に関する説明とその適応、有効性、リスクとベネフィット、副作用の可能性、薬物相互作用の可能性、服用を 100% 遵守することの重要性、服用を忘れた場合の対処法

5. HIV に関する説明とリスク評価

6. PrEP に関する説明と評価

● 曝露が単発ではなく、継続的である場合、PrEP を提供することを検討すべきである。3 剤併用した nPEP が必要な場合は、まず nPEP を処方し、その後 PrEP への移行をサポートする。PrEP への移行を決定するには、PrEP への適合性(HIV 検査の陰性確認結果を含む)と、PrEP(TDF/FTC もしくは TAF/FTC)を毎日服用する意思と、PrEP 服用中に 3 ヶ月ごとのフォローを受ける意思があるか次第となる。

● すでに PrEP を使用している人の場合、72 時間以内に高リスクの曝露を受け、高リスクの曝露が起こった期間に PrEP を服用しなかった場合、nPEP が必要になることがある。nPEP 後に PrEP を再開するかどうかは、個人の PrEP の継続的な PrEP への適合性(HIV 検査の陰性確認結果を含む)と、PrEP(TDF/FTC もしくは TAF/FTC)を毎日服用する意思があるか次第となる。

7. 検査とフォローアップ

● HIV およびその他の感染症の検査(曝露リスク次第)をベースライン(0 週)で受け、その後はフォローアップの検査を受けるべきである。

検査項目	受診時 (0週)	4~6週	3ヶ月
HIV 抗原・抗体検査	○	○	○
HBs 抗原 (HBs 抗体、HBc 抗体)*	○		○
HCV 抗体 [§]	○		○
性感染症スクリーニング [§]	○		○
血清Cr、AST/ALT	○	○	
妊娠検査 [§]	○	○	

* HBV に対する免疫が確実にある場合 (HBs 抗体陽性) には検査の必要はない

§ リスクに応じて判断する

n PEP の具体的な処方例

● テビケイ錠 (50mg) を 1 錠 + ツルバダ配合錠を 1 錠、1 日 1 回 28 日間

● テビケイ錠 (50mg) を 1 錠 + デシコビ配合錠 HT を 1 錠、1 日 1 回 28 日間

● ビクトルビ配合錠を 1 錠、1 日 1 回 28 日間^{s2}

● アイセントレス 400mg 錠を 1 錠 1 日 2 回、ツルバダ配合錠を 1 錠 1 日 1 回 28 日間

● アイセントレス 400mg 錠を 1 錠 1 日 2 回、デシコビ配合錠 HT を 1 錠 1 日 1 回 28 日間

* デシコビ配合錠 HT の妊娠 14 週未満の安全性は厳密には確立していない

アドヒアランスを向上するためポイント

アドヒアランスが重要である理由

毎日経口投与の PrEP に関する発表された研究のデータによると、最大の予防効果を得るためには服薬アドヒアランスが重要であり、服薬アドヒアランスが得られずに HIV 感染に至った場合、薬剤耐性ウイルスを選択するリスクがある。

MSM における TDF の直接観察による投与の薬物動態を調べたところ、TDF の活性型（テノビルニリン酸）の細胞内濃度から推定される HIV 感染リスク減少の有効性は、週 7 回投与で 99%、週 4 回投与で 96%、週 2 回投与で 76%となることが報告されている^{53,54}。

この結果は、MSM の場合、たまに飲み忘れがあってもある程度は「許容」されるにもかかわらず、高いレベルの予防効果を得るためには、毎日の服薬に高いレベルのアドヒアランスが必要であることを示す根拠となった。しかし、TDF と FTC の活性代謝物の膣組織と大腸組織のレベルを比較した実験では、HIV 感染を有意に防ぐことができる薬物レベルは、膣下部組織では週に 6～7 回の投与（～85%のアドヒアランス）が必要だったが、大腸組織では週に 2 回（28%のアドヒアランス）しか必要ではなかった⁵⁵。このことは、MSM よりも女性の方が、「許容」されにくいことを示している。

アドヒアランスが低下する理由

アドヒアランスが低下する一般的な理由としては、HIV 感染リスクが低いと認識してしまうこと、「スタートアップ症候群」や長期的な副作用に関する懸念、記憶（忘れる、服用したかどうかわからない）や投薬管理などの日常生活の要因、PrEP の対象であることから発生するスティグマ、パートナー、家族、友人からの社会的支援の欠如があげられる。

PrEP のアドヒアランスに対する一般的な課題、特に MSM の場合は、薬物使用とアルコールの使用である。薬物使用は、当日だけでなく翌日も服用をできなくなる可能性を高めることが知られており、したがってオンデマンド PrEP の効果に影響を与える可能性がある。また、精神疾患のある人は、PrEP を自己中断する可能性が高くなることが知られている。

その他、PrEP に関連した検査費用や PrEP そのものの費用がアドヒアランスを低下させる原因になっている。PrEP を使用している青年 MSM の研究では、試験参加者の約 55%が 4 週目にもっともアドヒアランスがよいが、最初の 1 カ月を過ぎるとアドヒアランスは著しく低下する。

どのようにアドヒアランスのカウンセリングに臨むか

PrEP を開始する際には、服用者が薬の飲み方（いつ飲むか、1 回の服用で何錠飲むか）や、問題が生じた場合の対処法（飲み忘れとは何か[予定していた薬を服用しなかった後の経過時間]、飲み忘れた場合の対処法）を明確に理解できるように伝えておかなければならない。

服用者には、次の服用の時間が迫っていない限り、1 回の服用を忘れてしまっても、忘れたことを思い出したらすぐに服用するように伝えるべきである。

次の投与時間が迫っている場合、飲み忘れた分をスキップし、通常の投与スケジュールを継続してもらう。PrEP の中止や再開の方法を伝えておくのも重要である。

副作用はアドヒアランス低下の原因となるため、副作用に対処するための計画を立てる必要がある。医療者は最も一般的な副作用について服用者に伝え、症状を和らげることができる特定の市販薬の使用など、副作用に対処するための具体的な計画を一緒に立てるべきである。特に、薬の服用をやめることを決めた場合には、セックスの際にコンドームを使用することの重要性を改めて伝える必要がある。

服薬アドヒアランス・カウンセリングの主要要素

- 信頼関係の構築と双方向のコミュニケーション・簡単な説明と教育の提供
 - 薬の投与量とスケジュール
 - 一般的な副作用の管理
 - アドヒアランスと PrEP の有効性の関係
 - 急性 HIV 感染症の徴候・症状と、その際取るべき行動
- 良好なアドヒアランスをサポートする
 - 服用者の日常生活に合わせた 1 日の投与量
 - 投与忘れを最小限に抑えるためのリマインダーやデバイスの確認
 - アドヒアランスを阻害する要因の特定と対策
- 偏見のない方法で服薬状況を監視する
 - 時折見過ごされていた服用を正常化すると同時に、最適な予防効果のために毎日服用することの重要性を服用者に理解してもらう
 - 成功体験に基づき、自信をつける
 - アドヒアランスを阻害する要因を特定し、それに対処するための計画を服用者とともに立てる。
 - 副作用の評価とその管理方法の検討

幅広い医療専門家(医師、看護師、ケースマネージャー、医師アシスタント、クリニックベースの薬剤師、地域の薬剤師など)が協力し合うことで、服薬アドヒアランスが大幅に改善され、個々の医療従事者の時間的な制約を軽減できる可能性が示唆されている。幅広いチームでのアプローチは、服用者の行動リスクの自己管理についてカウンセリングを行う提供者の数を増やすことにもつながる。日本でも PrEP の薬事承認が得られれば、このような多職種連携を取りやすくなる可能性がある。

受診継続率

PrEP のアドヒアランス率と受診継続率がリアルワールドでの PrEP の普及とともに懸念される。国立国際医療研究センター病院における無料のデイリー PrEP の実証研究における 124 名の MSM を対象とした 2 年間の臨床研究によると、各自の平均アドヒアランス率は 2 年間を通じて 95%以上を維持しているが、受診継続率は、1 年後 91%、2 年後約 80%で、1 年後以降の 10%の低下は、COVID-19 に対する緊急事態宣言が影響している。

一方、受益者負担による都内クリニックでの PrEP 利用者の再診率は 2020 年 5 月から 2021 年 10 月の間で、73.6%(内訳：直接来院 68.8%、オンライン診察 90.7%)となっている(2021 年 10 月時点の PrEP 利用者数 1166 人(直接来院 865 人、オンライン診療 301 人))。オンデマンド PrEP 使用者では薬が足りているため、まだ来院していない利用者もあり、再診率は低く見積もられている可能性があるため、より長期間のデータが必要である。

とはいえオンライン診察の再診率の高さは、COVID-19 流行下の影響や地方在住者の利便性を反映していると考えられ、オンライン診察による PrEP の実施体制の拡充は、今後の PrEP の実効性のある普及に貢献する可能性がある。

リスクを低減させるためのカウンセリング

HIV 感染の予防として PrEP と Treatment as Prevention(TasP) の時代においても、リスク低減の行動的方法 - コンドームの使用、清潔な注射器具、HIV 検査、パートナーとの安全セックスを行うことの交渉 - は HIV 感染を予防する上で重要である。

一部の社会的立場が弱い人々、特にシスジェンダーもしくはトランスジェンダー女性の中には、これらの予防戦略、特にコンドームの使用を、通常のパートナーやカジュアルなパートナーと効果的に交渉することができない場合がある。PrEP の開始は簡単であるが、場合によっては、複雑なニーズを持つ特に社会的立場が弱い人々を、HIV 予防と性の健康に精通した医療者と相談できる環境を整備することが望ましい。

PrEP の効果は、PrEP と同時にコンドームを使用しているかどうかではなく、服薬アドヒアランスに直接関係する。PrEP のアドヒアランスが最適でない場合、コンドームやその他の予防戦略が HIV 予防に果たす役割や、性感染症(STI)予防に果たす役割について継続的に情報を提供しなければならない。

すなわちセーフセックスに関するカウンセリングを行うことが推奨される。

HIVおよびSTI感染リスクの行動的low減に関する相談のポイント

性生活や薬物使用の問診にて判明した HIV 危険因子についてフィードバックする：

- 一貫したコンドーム使用や他のより安全な性行為、また清潔な注射器具を使用するなど安全に薬物を使用するために何が困難なのか、実践するためにはどのようにすべきか話し合う
- 注射薬物の使用を減らすために何が困難なのか、実践するためにはどのようにすべきか話し合う
- エビデンスに基づく薬物治療が必要な場合、何が困難なのか、実践するためにはどのようにすべきか話し合う

リスク軽減のための努力を支援：

- リスク低減に向けた実現可能で受容可能な段階的ステップを 1 つか 2 つ特定できるようにする
- リスク低減のための計画的行動を達成するために予想される障害を特定し、対処する

断定的ではない方法で服薬アドヒアランスをモニターする：

- 行動変容に必要な努力を認める
- 成功体験を振り返り、今後につなげる

完全に成功しなかった場合、計画された行動の完了を妨げる要因を評価し、次のステップ(PrEP の開始の検討を含む)を特定できるようにする

日本国内における PrEP の実施体制

PrEPを必要とする人々にどのように伝えるか？

現状では、多くの PrEP 使用者はネットによる情報または口コミで情報を得ていることが多いが、PrEP が未承認であり、公的な PrEP 情報の不在から、特にネット情報では玉石混交の情報の中から適切な情報へのアクセスとリテラシーの涵養が困難となっていることが問題となっている。PrEP が承認されれば、厚生労働省や日本エイズ学会からの情報提供という形で、情報提供を行うことも可能であり、情報提供先としては検査場・保健所、コミュニティ(商業施設や出会い系アプリなど)で、効率よく HIV 感染のリスクがある人に適切な情報の普及を進め、PrEP 使用の有無に関わらず、認知度を高められることが考えられる。また PrEP 使用が、使用者にとって一過性のものであり、他の性感染症への罹患を予防するものではないことを考えると、前向きに PrEP 使用を促しつつも、より汎用性の高いセーフターセックスへの情報提供が重要であり、検査場・保健所と医療機関、コミュニティが連携して支援体制やプログラムを整備・強化する必要がある。

日本では検査をどこで受けるべきか？コストはどうするのか？

PrEP に関する MSM に対する大規模アンケートでは、クリニック・病院での医師からの PrEP サービス提供を希望する者が約半数を占める。定期検査の提供場所としては、性感染症クリニック、他疾患で通院中の、かかりつけ医療機関や保健所・検査場等を、各自の経済的状況によって、組み合わせて検査を受ける体制が望ましい。

具体的には、クリニックなどの医療機関では検査は自費となることが想定されるため、経済的に PrEP への支出が困難であれば、性感染症検査(HIV(・梅毒))は無料の保健所・検査場で、腎機能は健康診断やかかりつけ医で測定していれば、これを活用するなど考慮される。また、感染リスクの高い者には、経済的弱者や性行動を容易に開示しにくい状況にある者も多く含まれるので、そのような対象者に対しては、医療機関と当事者 CBO(Community-based Organization)が連携して、処方・検査・支援を含めた補助的な体制を構築する必要がある。

PrEPの実施体制における地域差

PrEP の実施体制は、医療体制の違いから、大都市圏と地方都市とで異なることが想定される。PrEP の診療に関しては、STI の検査・治療の経験のある医師が好ましく、特に、MSM の PrEP 利用者数が多いことから、MSM の受け入れを行う施設が増加することが PrEP 普及に寄与する。大都市圏では、MSM の受け入れを行う STI クリニックが充実しており、PrEP 提供施設の中心となる。一方、地方都市では、STI に対応する施設は限られており、地域外の施設からのオンライン診療の役割が重要となり、これと地域の HIV 予防・検査のネットワークで共同した体制を構築することが必要となる。以下に、地域による実施体制案と整備すべき点を示す。

【大都市での PrEP 実施体制】

HIV/STI の検査や副作用チェックも同時に提供できる内科や STI クリニックなどの現在 PrEP 診療の主体となっている施設を中心として、自費診療を前提とした PrEP 実施体制を拡充する必要がある。経済状況により検査費用の捻出が困難なケースによっては、大都市圏ではキャパシティも比較的大きい VCT や HIV・STI の検査事業および健康診断における HIV/STI/腎機能の検査結果の活用が考慮される。

【地方都市での PrEP 実施体制】

地方都市では、HIV/STI 検査を提供する施設はそれほど多くない一方、PrEP 利用者も大都市ほど多くはないため、すでに STI や HIV 診療をしているクリニックが担い手になることは可能かもしれないが、大部分の地方の PrEP 利用者は 3 か月毎に大都市圏の PrEP 提供施設に来院するか、地域外の施設からのオンライン診療を受けるという選択肢がある。大都市圏への受診が困難なケースでは、オンライン診療の良好な適応となる。大都市圏と同様に、地域の VCT や保健所、健康診断などとの併用も想定される。VCT 等の柔軟な活用が大都市圏同様、地方の PrEP 普及に重要である。各地で培ってきた HIV 予防・検査のネットワークを活用して PrEP 提供体制を構築することも想定すべきである。

【整備すべき点】

大都市圏での実施体制の整備は民間によりすでに進んでおり、これを補強するために、PrEP のガイドラインの早期策定と正しい PrEP 情報の提供が必要である。大都市圏、地方都市に関わらず、厚生労働省や日本エイズ学会から、検査場・保健所、コミュニティ(ハッテン場や出会い系アプリなども含む)に向けた情報提供を行うことが喫緊の課題である。特に、セーフターセックスへの行動変容を促す介入は変わらず重要であり、検査場・保健所と医療機関、コミュニティ・センター、NGO が連携して支援体制のネットワークやプログラムを整備・強化するとともに、PrEP の正しい情報提供のプラットフォームを構築する必要がある。

さらに、経済状況に応じた VCT や検査事業の柔軟な活用が PrEP 普及に大きく寄与する。従来、VCT などの HIV/STI 検査結果は本人が紙媒体・データとして受領しない慣例となっており、医師への陰性証明の提示ができないのが現状である。各国のガイドラインでは氏名・日時が確認できる陰性結果をもとに PrEP を処方することが原則となっており、経済的にクリニックでの自費検査の施行が困難なケースでは、VCT などでの陰性結果の利用に関する柔軟な運用が PrEP の普及と STI の予防に大きく寄与する。

地域によっては、コミュニティ・センター、NGO や医療者による検査事業・研究の取り組みで STI 検査の補完をしていくことも考慮すべきである。また、大都市圏・地方都市にかかわらず、HIV 感染に備えたブロック拠点病院・中核拠点病院とのネットワークの構築が必要である。

日本における PrEP の入手方法と必要な経費について

日本において PrEP に対する TDF/FTC も TAF/FTC も薬事承認されておらず、個人輸入薬に頼らざるを得ない。また薬事承認を得たとしても、諸外国では費用対効果の観点から PrEP を保険適応とする国もあるが、日本では自費にならざるを得ない可能性が高い。現行の治療薬としてのツルバダ配合錠やデンコビ配合錠 HT の薬価を自己負担するのは、PrEP の日本での社会実装を検討する上での大きな障壁となっている。デイリー PrEP を行うことを考えると、TDF/FTC の薬価はできるだけ安価である必要がある。MSM に対する大規模アンケート調査では、PrEP に支出できる金額の範囲は最も多いもので 5,000 円～ 10,000 円/月であり、現実的な PrEP の社会実装のためには、TDF/FTC のより安価なジェネリック薬の追加承認が必須である。また、諸外国が適応しているような、ジェネリック薬の輸入・処方も現実的な社会実装のためには必要になるとと思われる。PrEP の入手に関しては「PrEP に関する情報提供」を参照のこと。

ツルバダ配合錠の薬事承認によって得られるものは何か？

コミュニティや公的な検査機関、医療機関では、公的に承認されていない PrEP の積極的な情報提供に二の足を踏むことが多いのが現状である。そのため、ネット上の不正確な情報に影響されて、誤った知識で PrEP を行う者が散見され、HIV 感染者が自らの感染を知らず、PrEP を行い、薬剤耐性ウイルスが事後的に判明する症例が出始めている。薬事承認により、ツルバダの PrEP 適応が認められること自体が、HIV 感染症予防に極めて大きく寄与するが、それだけに留まらず、PrEP に対する適切な情報提供が促進されることにより、PrEP の認知度と信頼性も格段に向上し、安全な HIV 予防の普及に大きく貢献することが期待される。

PrEP に関する情報提供

PrEP に関する情報を提供しているサイトなどを紹介する

【日本語サイト】

●PrEP@TOKYO

PrEP に関する包括的な情報を提供している

<https://hiv-prep.tokyo/>

●国立国際医療研究センター SH(Sexual Health)外来

<http://shclinic.ncgm.go.jp/>

●PrEP in JAPAN

特定非営利活動法人ぶれいす東京が運営する PrEP を含む性の健康について情報発信している

<https://prep.ptokyo.org/>

【英語サイト】

●WHO(世界保健機関)の PrEP 特設サイト

PrEP Implementation Tool(実装のためのガイダンス)など充実している

<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/prevention/pre-exposure-prophylaxis>

●米国疾病対策センター(CDC;Centers for Disease Control and Prevention)

<https://www.cdc.gov/hiv/risk/prep/index.html>

●豪州(オーストラリア)

ASHM(Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine)

<https://ashm.org.au/hiv/prep/>

●英国 i-base

<https://i-base.info/guides/prep>

●英国 PrEPster

イギリスを中心とする PrEP の情報提供サイト

<https://prepster.info/>

●PrEP Facts Group による PrEP に関する FAQ

<http://prep-faq.com>

引用文献

1. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet* 2019;393(10189):2428–38.
2. US Public Health Service: PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE UNITED STATES – 2021 UPDATE, A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. 2021;108.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363(27):2587–99.
4. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64(1):79–86.
5. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367(5):399–410.
6. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367(5):423–34.
7. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372(6):509–18.
8. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3(1):10–5.
9. Almeria J, Pham J, Paris KS, Heskett KM, Romyco I, Bristow CC. Pooled 3-Anatomic-Site Testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2021;48(12):e215–22.
10. Aboud L, Xu Y, Chow EPF, et al. Diagnostic accuracy of pooling urine, anorectal, and oropharyngeal specimens for the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2021;19(1):285.
11. Hodder SL, Justman J, Hughes JP, et al. HIV Acquisition Among Women From Selected Areas of the United States. *Ann Intern Med* 2013;158(1):10–8.
12. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Changes in Glomerular Kidney Function Among HIV-1-Uninfected Men and Women Receiving Emtricitabine–Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2015;175(2):246–54.
13. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study--Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis* 2014;59(5):716–24.
14. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73(5):540–6.
15. Mayer KH, Molina J-M, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;396(10246):239–54.
16. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczek D, et al. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV* 2021;8(7):e397–407.
17. Maheshwari A, Dines V, Saul D, Nippoldt T, Kattah A, Davidge-Pitts C. The Effect of Gender-Affirming Hormone Therapy on Serum Creatinine in Transgender Individuals. *Endocr Pract* 2022;28(1):52–7.

18. Jue JS, Alameddine M. Evaluation of Renal Function in Transgender Patients After Gender-Affirming Hormone Therapy. *Endocrine Practice* 2022;28(4):449.
19. Webb AJ, McManus D, Rouse GE, Vonderheyde R, Topal JE. Implications for medication dosing for transgender patients: A review of the literature and recommendations for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77(6):427–33.
20. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2017;31(11):1603–10.
21. van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS* 2011;25(8):1083–91.
22. Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007;21(8):983–91.
23. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):395–402.
24. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367(5):411–22.
25. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. 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* 2013;381(9883):2083–90.
26. Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019;321(22):2214–30.
27. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. 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* 2016;387(10013):53–60.
28. Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015;373(23):2237–46.
29. Mutua G, Sanders E, Mugo P, et al. Safety and adherence to intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African men who have sex with men and female sex workers. *PLoS One* 2012;7(4):e33103.
30. Peterson L, Taylor D, Roddy R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2007;2(5):e27.
31. Mizushima D, Takano M, Ando N, et al. A four-year observation of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men before and during pre-exposure prophylaxis in Tokyo. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2022;28(6):762–6.
32. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, et al. Recovery of Bone Mineral Density Following Discontinuation of Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76(2):177–82.
33. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One* 2011;6(8):e23688.
34. World Health Organization. Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention. Update to WHO implementation guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2022 Sep 6]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/362227>
35. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23(11):1397–404.
36. Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) to Prevent HIV During Periconception, Antepartum, and Postpartum Periods | NIH [Internet]. [cited 2022 Jun 18]; Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/prep>

37. Kinuthia J, Pintye J, Abuna F, et al. Pre-exposure prophylaxis uptake and early continuation among pregnant and post-partum women within maternal and child health clinics in Kenya: results from an implementation programme. *Lancet HIV* 2020;7(1):e38–48.
38. Dettinger JC, Kinuthia J, Pintye J, et al. Perinatal outcomes following maternal pre-exposure prophylaxis (PrEP) use during pregnancy: results from a large PrEP implementation program in Kenya. *J Int AIDS Soc* 2019;22(9):e25378.
39. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d' Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(3):1315–7.
40. Waitt C, Olagunju A, Nakalema S, et al. Plasma and breast milk pharmacokinetics of emtricitabine, tenofovir and lamivudine using dried blood and breast milk spots in nursing African mother-infant pairs. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(4):1013–9.
41. Mugwanya KK, John-Stewart G, Baeten J. Safety of oral tenofovir disoproxil fumarate-based HIV pre-exposure prophylaxis use in lactating HIV-uninfected women. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(7):867–71.
42. World Health Organization. Programmatic update: use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: executive summary [Internet]. World Health Organization; 2012 [cited 2022 Jun 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70892>
43. Purswani M, Patel K, Kopp JB, et al. Tenofovir treatment duration predicts proteinuria in a multiethnic United States Cohort of children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(5):495–500.
44. Hosek SG, Rudy B, Landovitz R, et al. An HIV Preexposure Prophylaxis Demonstration Project and Safety Study for Young MSM. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74(1):21–9.
45. Deutsch MB, Glidden DV, Sevelius J, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. *Lancet HIV* 2015;2(12):e512–519.
46. Shieh E, Marzinke MA, Fuchs EJ, et al. Transgender women on oral HIV pre - exposure prophylaxis have significantly lower tenofovir and emtricitabine concentrations when also taking oestrogen when compared to cisgender men. *J Int AIDS Soc* 2019;22(11):e25405.
47. Hiransuthikul A, Janamnuaysook R, Himmad K, et al. Drug-drug interactions between feminizing hormone therapy and pre-exposure prophylaxis among transgender women: the iFACT study. *J Int AIDS Soc* 2019;22(7):e25338.
48. Cottrell ML, Prince HMA, Schauer AP, et al. Decreased Tenofovir Diphosphate Concentrations in a Transgender Female Cohort: Implications for Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2019;69(12):2201–4.
49. Grant RM, Pellegrini M, Defechereux PA, et al. Sex Hormone Therapy and Tenofovir Diphosphate Concentration in Dried Blood Spots: Primary Results of the Interactions Between Antiretrovirals And Transgender Hormones Study. *Clinical Infectious Diseases* 2021;73(7):e2117–23.
50. HIV criminalization — Human rights fact sheet series 2021 [Internet]. [cited 2022 Jun 18]; Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/01-hiv-human-rights-factsheet-criminalization>
51. Giguère K, Béhanzin L, Guédou FA, et al. PrEP Use Among Female Sex Workers: No Evidence for Risk Compensation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;82(3):257–64.
52. Mayer KH, Gelman M, Holmes J, Kraft J, Melbourne K, Mimiaga MJ. Safety and Tolerability of Once Daily Coformulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide for Postexposure Prophylaxis After Sexual Exposure. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2022;90(1):27–32.
53. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(9):820–9.
54. Castillo-Mancilla JR, Zheng J-H, Rower JE, et al. Tenofovir, emtricitabine, and tenofovir diphosphate in dried blood spots for determining recent and cumulative drug exposure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29(2):384–90.

55. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, et al. A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without
36. Emtricitabine. *J Infect Dis* 2016;214(1):55–64.

日本における HIV 感染予防のための曝露前予防 (PreExposure Prophylaxis) 利用の手引き
【第1版 ver.2.0】発行日：2023年12月1日

令和2～4年度厚生労働省科学研究費補助金 (エイズ対策政策研究事業)
「HIV感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究」
研究分担者：谷口俊文、研究代表者：水島大輔

