

日本臨牀 第68巻・第3号（平成22年3月号）別刷

特集：HIV/AIDS

薬剤耐性 HIV の現状と対策

伊部史朗 杉浦 互

薬剤耐性 HIV の現状と対策

伊部 史朗 杉浦 互

Current topics on drug-resistant HIV in Japan

Shiro Ibe, Wataru Sugiura

Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Abstract

The prevalence of drug-resistant HIV among newly diagnosed HIV/AIDS cases in Japan increased from 4.9% (14/288) to 9.1% (43/473) in recent five years. This strengthens the importance of continuous surveillance to understand the epidemiological nature of transmitted drug-resistant HIV in our country. Regarding multi-drug-resistance among on-treated cases, the prevalence was estimated to be less than 1.9% (51/2,715). Both an increased mortality rate (26%) and a high rate of uncontrolled viremia (26%) were observed in three-class-resistant cases. However, 26% of three-class-resistant cases were successful in their salvage therapies containing new antiretrovirals, darunavir, raltegravir, maraviroc, and etravirine.

Key words: drug-resistant HIV, Japan, surveillance

はじめに

本稿では、我が国の新規 HIV/AIDS 診断例と抗 HIV 治療症例における薬剤耐性 HIV の現状について最近の知見を紹介し、最後にその対策について述べたい。

1. 新規 HIV/AIDS 診断例における薬剤耐性 HIV の現状

a. 上昇傾向にある薬剤耐性 HIV 感染例の頻度

抗 HIV 治療歴のない新規 HIV/AIDS 診断例であるにもかかわらず、既にウイルスが薬剤耐性変異を保有している場合がある。このような事例は、薬剤耐性 HIV による感染例であると推測

される。我が国では、厚生労働科学研究班(研究代表者：杉浦 互)が、全国規模のネットワークを構築し、新規 HIV/AIDS 感染例における薬剤耐性 HIV の発生状況を 2003 年から継続的に調査している。2003 年と 2004 年を調査した時点では、薬剤耐性 HIV 感染例の頻度に有意な増減は観察されなかったが¹⁾、その後、2007 年までの 5 年間のデータを解析した結果、薬剤耐性 HIV 感染例の頻度が上昇傾向にあることが判明した²⁾。図 1 に示しているように、薬剤耐性 HIV 全体の検出頻度は、2003 年では 4.9% (14/288) であったが、その後、一度も減少に転ずることなく、2007 年には 2 倍近い 9.1% (43/473) まで上昇している。今後も引き続き上昇するのかが非常に気掛かりな点であり、注意深く調

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 感染免疫研究部

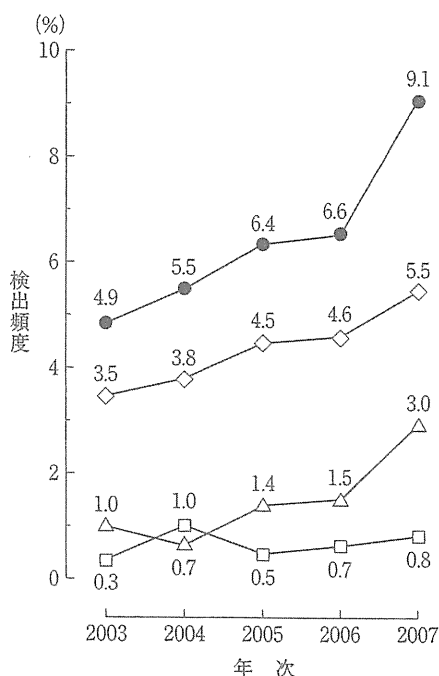


図1 新規 HIV/AIDS 診断例における薬剤耐性 HIV 検出頻度の推移

●: 薬剤耐性 HIV, ◇: NRTI 耐性 HIV, △: PI 耐性 HIV, □: NNRTI 耐性 HIV.

査を継続していく必要がある。薬剤クラス別にみると、核酸系逆転写酵素阻害剤 (nucleotide reverse-transcriptase inhibitor: NRTI) 耐性ウイルスが最も頻繁に検出され (平均 4.5%, 87/1,931), 次いで、プロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor: PI) 耐性ウイルス (平均 1.7%, 32/1,931), 非核酸系逆転写酵素阻害剤 (non-nucleotide reverse-transcriptase inhibitor: NNRTI) 耐性ウイルス (平均 0.7%, 13/1,931) と続いており、この順位は 2004 年を除き同様であった。

b. 検出された主な薬剤耐性変異の特徴

各薬剤耐性変異に着目すると、47.7% (62/130) に逆転写酵素 215 番目アミノ酸の NRTI 耐性関連変異が観察された。その多くは、耐性への寄与が大きい T215Y/F (スレオニンから、チロシンまたはフェニルアラニンへの変異) ではなく、チロシンまたはフェニルアラニンが野生型に近い残基に更に変異したりバリエーション変異 (T215X) であった³⁻⁶⁾。また、特記すべき事例と

して、1 例だけではあるが、逆転写酵素の 69 番目アミノ酸位置に挿入変異をもった、多剤 NRTI 耐性 HIV による感染例が 2007 年に検出されたことを挙げておきたい。

次に、18.5% (24/130) の薬剤耐性ウイルスがプロテアーゼ内に M46I 変異を保有していた。この変異は、International AIDS Society (IAS)-USA パネル⁷⁾では、インジナビル (IDV) 耐性の主要変異 (major mutation) と定義されているが、現在ではインジナビルが初回治療に用いる薬剤としてほとんど考慮されないことを考えると、臨床上大きな問題はないと推察される。

更に、6.2% (8/130) の薬剤耐性ウイルスが逆転写酵素内に NNRTI 耐性を付与する K103N 変異を保有していた。この変異は、初回治療の推奨薬剤⁸⁾の選択肢に挙げられているエファビレンツ (EFV) やネビラピン (NVP) に対して高い耐性を示すため、検出された際にはこれらの薬剤の使用を避けた方がよい。

c. 薬剤耐性 HIV 流行株の存在

前述したように、調査では逆転写酵素の T215X や K103N 変異、プロテアーゼの M46I 変異が高頻度に検出されており、特定の薬剤耐性 HIV 株が伝播している可能性が危惧される。このことを検証するために、402 例の新規 HIV/AIDS 診断例において、系統樹解析によるウイルス間の近縁関係を解析した。その結果、これらの薬剤耐性変異を保有する 3 つのウイルス集団が観察された⁹⁾。この結果は、特定の薬剤耐性 HIV 株が有意に拡大してきたことを示している。今後、このような薬剤耐性 HIV 流行株の特性を解明することにより、薬剤耐性 HIV の伝播に関するウイルス側の要因が明らかになることが期待される。

2. 抗 HIV 治療症例における薬剤耐性 HIV の現状

a. 抗 HIV 治療症例における薬剤耐性ウイルスの検出頻度の推移

国立感染症研究所エイズ研究センターでは、HIV/AIDS 診療支援の一環として 1996 年から HIV 薬剤耐性検査が保険収載された 2006 年ま

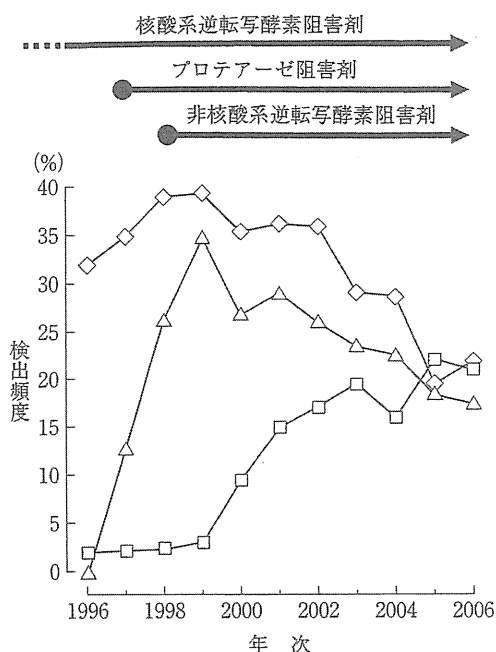


図2 抗HIV治療症例における薬剤耐性HIVの検出頻度の推移

◇: NRTI耐性HIV, △: PI耐性HIV, □: NNRTI耐性HIV.

上部に各クラスの薬剤の使用時期を記した。

での11年間にわたり、全国の医療施設から計1,659症例7,396検体を受け付け、検査を実施してきた。図2に薬剤耐性HIVの出現が疑われた抗HIV治療症例における、薬剤耐性HIVの検出頻度の推移を示した。NRTI耐性ウイルスは、当該薬剤が1987年から使用されていたこともあり、1996年の時点で既に約1/3の症例に検出される状況にあった。PI耐性ウイルスは、1997年に当該薬剤の使用が開始されるとともに速やかに出現し、検出頻度は1999年にピークに達するまで急激に増加した。NNRTI耐性ウイルスは、2000年から検出頻度が増加し始め、2006年には約20%の症例に検出されるまでになった。興味深い点は、NRTI耐性ウイルスとPI耐性ウイルスの検出頻度が、1999年にピークに達した後、減少し続けてきた点である。この理由としては、NRTI合剤(ジドブジン/ラミブジン: AZT/3TC, 1999年)の開発、強力なPI合剤(ロピナビル/リトナビル: LPV/r, 2000年)の

登場、そして、NNRTIの実用化によるキードラッグの選択肢の増加などにより、治療成績が向上し、治療不成功の主たる原因が薬剤耐性以外のものに移行したためであると推察される。

b. 最近の抗HIV治療症例における

薬剤耐性ウイルスの現状

前述した厚生労働科学研究班では、2007年より‘治療患者における薬剤耐性サーベイランス’を進めており、詳細な結果が報告されている¹⁰⁾。この報告によると、2007年9月の時点で、我が国で承認されている薬剤ではウイルス増殖の制御が困難な多剤耐性症例数は、51症例(25施設)であり、現在の服薬者数2,715症例(27施設)で割ると1.9%以下であると推察されている。これら多剤耐性症例の半数は、多剤併用療法(highly active antiretroviral therapy: HAART)が導入される以前に治療を開始した症例であった。また、薬剤耐性を示すクラス数と転帰を120症例において解析した結果、1クラス耐性群と2クラス耐性群との間には明らかな転帰の差異はみられないが、3クラス耐性群ではウイルス増殖を制御できていない症例、および、死亡例がそれぞれ26%まで増加しており、予後不良となる重要な示唆が報告されている。

おわりに

これまで薬剤耐性HIVの現状について述べてきたが、最後にその対策について考えてみたい。まず、新規HIV/AIDS診断例における薬剤耐性HIVについてであるが、最初の感染源となる薬剤耐性HIVは十分な抗ウイルス効果が得られていない治療中患者群で発生し、その後、感染リスクのある行為を介して伝播すると推察できる。インテグラーゼ阻害剤(ラルテグラビル: RAL)や接着融合阻害剤(マラビロク: MVC)など新たなクラスの新薬が利用できるようになった今、新たな薬剤耐性HIVの伝播を防ぐためにも、医療の現場では新規診断症例に薬剤耐性HIVが検出される事実に向き合い、HIV感染防止の意義とその方法について再確認することが重要であろう。また、診断に至っていない感染者においては、早期にHIV検査を受検す

ることや、感染症から自他を防御するための知識を広く深く啓発し、実践できるように行動の変容を促すことも、薬剤耐性ウイルスも含めたHIVの伝播防止に重要であろう。

次に、抗HIV治療症例における薬剤耐性HIVの対策についてであるが、この数年間に登場した新たな抗ウイルス機序をもつ新薬や、既存の薬剤耐性HIVに対しても抗ウイルス効果を発揮する新薬を複数組み合わせることにより、これまでウイルス増殖の制御が困難であった多剤

耐性症例においても良好な治療効果が得られたという心強い報告が散見されるようになった。その一方で、これら新薬に対してもHIVが薬剤耐性を獲得することは否定できない事実であり、実際、ウイルスがインテグラーゼ阻害剤耐性を獲得した症例を著者らの施設でも経験している。適切な新薬の導入と、高いアドヒアランスが維持できるような十分なサポートが今後も同様に必要とされる。

■ 文 献

- 1) Gatanaga H, et al: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 75: 75-82, 2007.
- 2) Hattori J, et al: Increasing prevalence of drug-resistance mutations among treatment-naïve HIV-infected patients in Japan, 2003 to 2007. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 667, Montréal, 2009.
- 3) Yerly S, et al: Switch to unusual amino acids at codon 215 of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase gene in seroconvertors infected with zidovudine-resistant variants. *J Virol* 72: 3520-3523, 1998.
- 4) de Ronde A, et al: Establishment of new transmissible and drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 wild types due to transmission of nucleoside analogue-resistant virus. *J Virol* 75: 595-602, 2001.
- 5) Garcia-Lerma JG, et al: Increased ability for selection of zidovudine resistance in a distinct class of wild-type HIV-1 from drug-naïve persons. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 13907-13912, 2001.
- 6) Violin M, et al: Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 18: 227-235, 2004.
- 7) Johnson VA, et al: Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top HIV Med* 16: 138-145, 2008.
- 8) HIV感染症治療研究会: 抗HIV療法をどうおこなうか. HIV感染症 治療の手引き第12版, p10-17, 2008.
- 9) Ibe S, et al: Trend of drug-resistant HIV type 1 emergence among therapy-naïve patients in Nagoya, Japan: an 8-year surveillance from 1999 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24: 7-14, 2008.
- 10) 宮崎菜穂子ほか: 抗HIV療法を受けている患者における薬剤耐性HIVの現状と問題点. *日エイズ会誌* 11: 146-151, 2009.

我が国における薬剤耐性HIVの 現状

*名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部
**財団法人エイズ予防財団
***名古屋大学大学院医学系研究科 免疫不全統御学講座
****国立感染症研究所 エイズ研究センター

服部 純子*, ** 杉浦 亙*, ***, ****

感染・炎症・免疫 第39巻 第4号 別刷

平成22年1月15日発行

東京 医薬の門社

我が国における薬剤耐性 HIV の現状

*名古屋医療センター
臨床研究センター感染・免疫研究部
**財団法人エイズ予防財団
***名古屋大学大学院医学系研究科
免疫不全統御学講座

****国立感染症研究所
エイズ研究センター

服部純子*,**

杉浦 互*,***,****

はじめに

多剤併用療法 (HAART ; highly active antiretroviral therapy) が導入されてから AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome) の発症や死亡が激減し HIV (Human Immunodeficiency Virus) 感染症の予後は大きく改善された。これにより今日、HIV 感染症は「死に至る病」から「慢性感染症」として認識が変わりつつある。しかしその一方で、抗 HIV 薬に抵抗性を示す薬剤耐性 HIV が出現し、それまで服用していた抗 HIV 薬の効果が期待できなくなる症例が、過去に単剤療法や 2 剤併用療法を受けていた症例やアドヒアランスが低い症例に高い頻度で見られ問題となっている^{1, 2)}。抗 HIV 療法を受けている症例において薬剤耐性 HIV が観察されるようになるにつれて、薬剤耐性 HIV による新たな感染が発生するようになり、近年では抗 HIV 薬服用歴の無い未治療症例においても薬剤耐性 HIV に感染している症例が報告されている^{3~9)}。このような薬剤耐性 HIV 感染の拡大は、現在使用されている抗 HIV 薬の効果を無力化するため、世界各国において

大きな関心のもとで、その実態調査が行われている。

1. 抗 HIV 薬の進展

HIV 感染症の治療は 1987 年に承認された核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI ; nucleoside reverse transcriptase inhibitor) の AZT を皮切りに、1997 年にはプロテアーゼ阻害剤 (PI ; protease inhibitor)、その翌年 1998 年には非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI ; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) が次々と開発・実用化され、2006 年の時点で 3 クラスの薬剤 18 剤が HAART に使用されるようになった。その後も新薬の開発は続き、既存の薬剤に対し耐性を獲得した HIV にも効果を示すダルナビル (2007 年 11 月) やエトラピリン (2008 年 12 月) が登場した。さらに、これまでとは異なる作用機序を持つ薬剤も開発に成功し、HIV 複製に必須の酵素であるインテグラーゼを標的としたラルテグラビル (2008 年 6 月)、HIV が宿主細胞に感染する際に結合する CCR5 受容体をブロックする侵入阻害剤のマラビロク (2008 年 12 月) が実用化された。したがって、本稿執

筆の 2009 年 9 月現在までに、5 クラス 23 剤が実用化されており、抗 HIV 薬の選択肢が広がりつつある。

次々と新薬が開発・承認される背景には、冒頭で述べたように薬剤耐性 HIV の出現が理由の 1 つに挙げられるが、この問題を改善すべく最近実用化される新薬は体内における薬物動態が改善され服薬錠剤数・回数が少なく、また副作用が軽減されており、それによりアドヒアランスの向上に繋がっていると思われる。さらに薬剤耐性を獲得しにくいよう設計されるなど、抗 HIV 薬は近年大きく進展してきている。

2. 未治療症例における薬剤耐性 HIV の出現頻度

既存の抗 HIV 薬に耐性を獲得した症例にも有効な新薬の登場、薬物動態の改善などにより有効血中濃度の維持が容易になったことなどから、薬剤耐性 HIV が出現し治療失敗となる症例の割合は近年減少傾向にあるが、薬剤耐性 HIV による新たな感染症例の現状はどうであろうか？

我々は 2003 年より HIV/AIDS の治療に関わる医療機関および検査

* 〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1
E-mail wsugiura@nih.go.jp

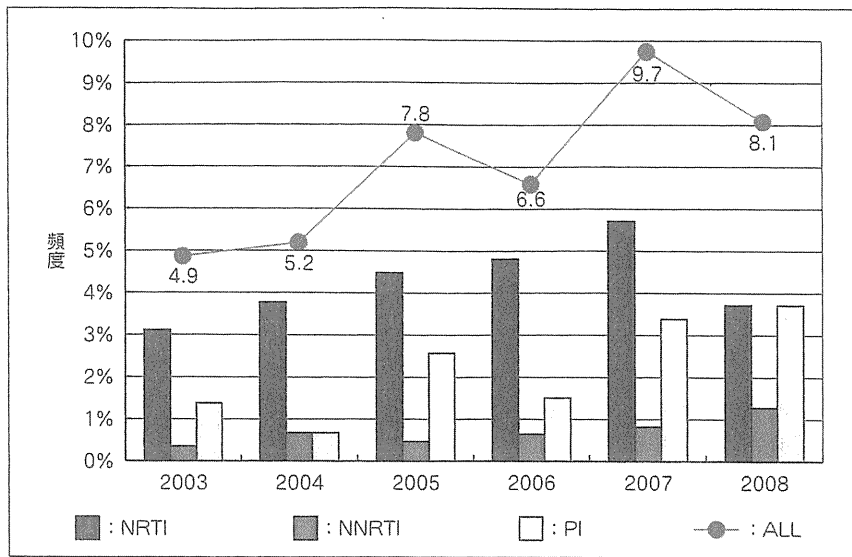


図1 新規HIV/AIDS症例に検出された薬剤耐性HIV-1の年次推移

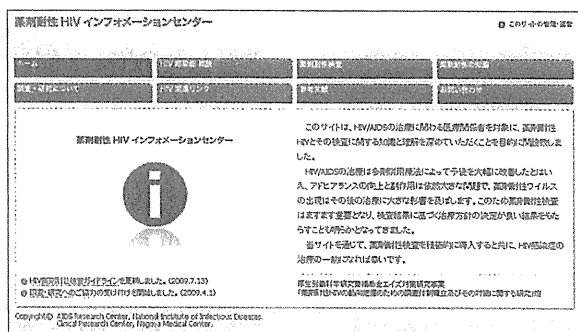


図2 HP:薬剤耐性HIVインフォメーションセンター トップページ

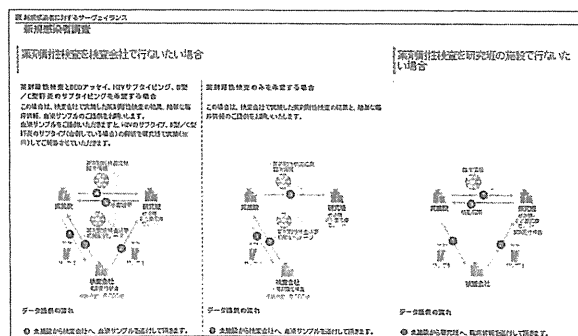


図3 HP:薬剤耐性検査へのアクセス方法のご案内 (要ユーザー登録)

性HIV-1の年次推移を図1に示す。過去5年間の検出頻度は、2003年：4.9%、2004年：5.2%、2005年：7.8%、2006年：6.6%、2007年：9.7%であり、若干の増減はあるが、この5年間で約2倍近くに増加していることが明らかとなった。

検出された薬剤耐性アミノ酸変異を薬剤クラス別にみると、どの年においてもNRTI耐性HIV-1が最も高い頻度で観察された(3.1~5.7%)。特に顕著に検出された変異はAZT耐性に関連したものであり、これはHIV感染症治療の歴史が一番古く、単剤療法として使用されていた時期もあることから蓄積・蔓延したと考えられる。同様の理由でPI耐性HIV-1が次に高い頻度で検出された(0.7~3.4%)。今回提示した調査結果はラルテグラビルを始めとする新薬が承認されるより前の調査のためインテグラーゼ領域に関する情報は無い。今後も引き続き調査を行い、新薬が登場した2008年以降の未治療症例における薬剤耐性HIVの出現頻度に今回の結果と違いが出るのかといった動向を把握することでHIV感染症治療に貢献していきたいと考えている。

に関わる研究機関と調査ネットワークを組み、新規にHIV/AIDSと診断された未治療症例における薬剤耐性HIV-1の検出頻度とそのパターンの変遷について調査を行っ

ている^{10, 11)}。2003年1月から2007年12月の5年間に1,931名の新規HIV/AIDS診断症例について薬剤耐性検査を施行した結果、検出された薬剤耐

3. ホームページ:「薬剤耐性 HIV インフォメーションセンター」

私たちの調査ネットワークでは現在複数の調査を進めているが、調査に関する有益な情報を発信することを目的に、「薬剤耐性 HIV インフォメーションセンター」(<http://www.hiv-resistance.jp>)と表したホームページを2008年12月に開設した(図2,3)。ここでは、薬剤耐性検査の方法や有用性、検査施行のタイミングなど薬剤耐性検査に関する情報、本邦において承認されている抗 HIV 薬、海外も含め現在開発中の薬剤の最新情報、そして私たちの調査ネットワークで実施している調査のご案内や薬剤耐性 HIV-1 検査へのアクセス方法についても紹介している。また、将来的には薬剤耐性検査の受付自体を本 HP で行うことを計画している。本稿をお読みになり興味を持たれた方は、是非訪問していただきたい。

参 考 文 献

- 1) García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, *et al.* Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 105-10.
- 2) Martin M, Del Cacho E, Codina C, *et al.* Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 1263-8.
- 3) Sprinz E, Netto EM, Lima MP, *et al.* Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1-infected individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25: 861-7.
- 4) Santoro MM, Ciccozzi M, Alteri C, *et al.* Characterization of drug-resistance mutations in HIV type 1 isolates from drug-naïve and ARV-treated patients in Bulgaria. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 1133-8.
- 5) Madsen TV, Lohse N, Jensen ES, *et al.* Short communication: high prevalence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in treatment-naïve patients in Greenland. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 1073-7.
- 6) Parker MM, Gordon D, Reilly A, *et al.* Prevalence of drug-resistant and nonsubtype B HIV strains in antiretroviral-naïve, HIV-infected individuals in New York State. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21: 644-52.
- 7) Fox J, Hill S, Kaye S, *et al.* Prevalence of primary genotypic resistance in a UK centre: Comparison of primary HIV-1 and newly diagnosed treatment-naïve individuals. *AIDS* 2007; 21: 237-9.
- 8) Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, *et al.* The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis* 2004; 189: 2174-80.
- 9) Ristig MB, Arens MQ, Kennedy M, *et al.* Increasing prevalence of resistance mutations in antiretroviral-naïve individuals with established HIV-1 infection from 1996-2001 in St. Louis. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 155-60.
- 10) Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, *et al.* Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 2007; 75: 75-82.
- 11) Hattori J, Yoshida S, Gatanaga H, *et al.* Increasing prevalence of drug-resistance mutations among treatment-naïve HIV-infected patients in Japan from 2003 to 2008. *Antiviral Therapy* 2009; 14 Suppl 1: A78.

小特集 1 HIV 感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ

3. ラルテグラビルの耐性

吉居 廣朗*¹⁾・杉浦 亘*²⁾

ラルテグラビルは、核酸系逆転写酵素阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬耐性変異獲得ウイルスに対しても効果のある新規作用機序を持つ薬剤である。本邦では 2008 年に承認され、治療薬選択肢の少ない HIV (human immunodeficiency virus) 感染者に対する新しい治療戦略の一つとして期待されている。

臨床試験において、ラルテグラビル服用後のウイルス学的失敗例としてインテグラーゼの活性中心付近においていくつか耐性変異が確認された。ここでは、ラルテグラビルによって誘導され得る耐性変異とその特徴について解説する。

1. はじめに

逆転写酵素阻害薬 (Reverse Transcriptase Inhibitor ; RTI) とプロテアーゼ阻害薬 (Protease Inhibitor ; PI) を組み合わせた HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) の導入により、HIV (human immunodeficiency virus) 感染症は病態進行を抑制することができるようになり、慢性感染症として位置づけられるようになった。HAART の目標は血中 HIV-RNA (ribonucleic acid) コピー数を長期にわたって検出限界以下に抑え続けることであり、これを達成するためには患者の服薬アドヒアランスを高く保つことが非常に重要である。しかしながら、副作用の発現や複雑な治療レジメン、患者の生活スタイルに合わない服薬スケジュールなどから服用を中止してしまう症例も多く見られ、治療効果の低下だけでなく薬剤耐性 HIV の出現に関わって、その後の治療の障害となることが問題とされている。

治療効果が十分に得られないために抗 HIV 薬

を変更する際には、薬剤耐性遺伝子検査の結果が有効な薬剤を選択する指標の一つとして行われるが、RTI および PI の同一クラス薬物間では交叉耐性が著しいため、薬剤耐性 HIV に対する治療薬の選択が制限されて治療を困難にしている。

このような薬剤耐性 HIV 出現による治療選択肢の少ない患者に対して新規な作用機序を持つ治療薬の開発が望まれている中、2007 年に米国で世界初のインテグラーゼ阻害薬 (Integrase inhibitor ; INI) ラルテグラビルが承認され、本邦においても 2008 年に薬剤耐性 HIV に対するサルベージ治療として既治療患者を対象に承認された。なお、初回治療患者を対象にした臨床試験 (STARTMRK)¹⁾ による安全性・有効性が確認され、2009 年 10 月より未治療成人患者の治療にも使用可能となった。

2. ラルテグラビルの作用機序

インテグラーゼは HIV の複製に必須な酵素の一つであり、プロウイルス DNA (deoxyribonu-

* 独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 感染・免疫研究部

¹⁾ (よしい・ひろあき) ²⁾ 部長 (すぎうら・わたる)

cleic acid) を宿主の染色体に組み込む働きをしている。インテグラーゼは、逆転写後のプロウイルス DNA 3' 末端の 2 塩基 GT を切断する 3' プロセッシング活性と、宿主染色体への組み込みを担う組み込み酵素活性の少なくとも 2 つの酵素活性を有していることが知られている²⁾。2000 年に Merck の研究グループによって、diketo acid 構造を持つ化合物がインテグラーゼの組み込み活性を阻害することが初めて報告された³⁾。Diketo acid は、酵素活性に必須の Mg^{2+} のキレートとして働くことで酵素活性を失活させると考えられている⁴⁾。その後 10 年の研究開発を経て、ラルテグラビルが完成した。ラルテグラビルはインテグラーゼとウイルス DNA の複合体へ結合し、ウイルス DNA の 3' 末端に近づいて選択的に組み込み活性を阻害する⁵⁾。

なお、現在までにインテグラーゼとウイルス DNA との結合を競合的に阻害する 3' プロセッシング阻害薬で抗ウイルス活性を示したものは見つかっていない。

3. ラルテグラビルの耐性変異

ラルテグラビルの耐性変異はその結合部であるインテグラーゼ活性中心近傍に誘導され、主要なものとして Q148H/K/R, N155H, Y143C/H/R が報告されている。抗 HIV 治療経験患者を対象にした第 II 相臨床試験 (005 試験) の結果によると、ラルテグラビルを含む治療に失敗した症例では Q148H/K/R の耐性変異を獲得したものが多く観察されている⁶⁾。また第 III 相臨床試験 (BENCHMRK 1&2⁷⁾⁻⁹⁾, STARTMRK, SWITCHMRK 1&2¹⁰⁾ においても、Q148H/K/R, N155H, Y143C/H/R が主要な変異として多く見受けられる。(表 1)。しかしながら、その他のアミノ酸変異なども見られることから、さらに *in vitro* を含めた薬剤耐性研究が必要と考えられる。また、サブタイプ B とそれ以外による耐性変異の違いは未だ不明であるので、今後の研究による解明が待たれている。以下に各耐性変異について説明する。

1) Q148H/K/R

148 番目のグルタミン(Q)が、ヒスチジン(H)、リジン(K)またはアルギニン(R)へ置換する経路。この変異単独ではウイルス複製能の低下が見られ

るが、Q148H/K/R に 140 番目のグリシン (G) がセリン (S) に置換した G140S が加わると、ウイルス複製能が回復したラルテグラビル耐性ウイルスが増殖すると報告されている¹¹⁾。

2) N155H

155 番目のアスパラギン (N) が、H へ置換する経路。この変異も単独ではウイルス複製能の低下が見られるが、2 次変異として 74 番目のロイシン (L) のメチオニン (M) への置換 (L74M)、92 番目のグルタミン酸 (E) から Q への置換 (E92Q) などが加わって複製能を回復する。興味深いことに N155H 変異を獲得したウイルスと Q148H/K/R 変異を獲得したウイルスが混在する場合、その後の経過において Q148H/K/R + G140S 変異を獲得したウイルスが有意に増殖する症例が報告されている¹²⁾。

3) Y143R/H/C

143 番目のチロシン (Y) が、R, H またはシステイン (C) へ置換する経路。上述の耐性獲得経路とは別と考えられている。培養細胞を用いた実験では、Y143R/C 変異を導入したウイルスは Q148H + G140S 変異を導入したウイルスよりも高度耐性であるとの報告もある¹³⁾。

4) その他の変異

フランスの ANRS (The Agence Nationale de Recherces sur le SIDA) が公開している薬剤耐性評価アルゴリズムでは、上述以外に E92Q, E157Q 等の変異もラルテグラビル耐性変異として記述している。

4. 開発中のインテグラーゼ阻害薬

1) エルビテグラビル

現在 Gilead Sciences 社が臨床試験をしているエルビテグラビル (GS-9137/JTK-303) は、キノロン骨格を有し Mg^{2+} と結合することによって組み込み反応を阻害する。エルビテグラビルは CYP3A4 の代謝を受けるので、血中濃度を維持させるためにチトクロム P450 (CYP) 3A4 を阻害する必要がある。強力な CYP3A4 阻害剤としてはリトナビルが知られており、PI 使用時はリトナビルを併用 (リトナビルブースト) することが多いが、エルビテグラビルの場合は異なるクラスであることから、リトナビルを併用することは耐性誘

— 小特集 1・HIV 感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ —

表 1 第三相臨床試験のウイルス学的失敗例におけるラルテグラビル薬剤耐性変異の発生頻度

各臨床試験において認められた耐性変異の発生頻度にバラつきがあるものの、いずれも高頻度に Q148H/K/R, N155H 変異が見受けられる。

臨床試験	対象	ウイルス学的失敗例数	ウイルス学的失敗例におけるラルテグラビル耐性変異	%
BENCHMRK1 (n = 232)	3クラスの抗 HIV 薬のおおのどで1剤以上に耐性が確認されている HIV 感染者 (ヨーロッパ, アジア / 太平洋沿岸諸国, ペルー)	50 (49* ¹) 21.6%	Q148H Q148K Q148R N155H その他 アミノ酸変化なし	18 6 12 39 24 18
BENCHMRK2 (n = 230)	3クラスの抗 HIV 薬のおおのどで1剤以上に耐性が確認されている HIV 感染者 (南北アメリカ)	48 (45* ¹) 20.9%	Q148H Q148K Q148R N155H その他 アミノ酸変化なし	9 4 20 42 7 29
STARTMRK (n = 281)	HIV 未治療で EFV, TDF, FTC に耐性のない HIV 感染者	27 (9)* ² 9.6%	G120S, Q148H/R Y143R Y143H, L47M, E92, T97A 耐性変異なし 未検査	22 11 11 44 11
SWITCHMRK1 (n = 174)	LPV/RTV + 2NRTI 服用中で3か月以上血中ウイルス RNA 量が検出限界以下の HIV 感染者 (ヨーロッパ, 北米, オーストラリア)	16 (3)* ² 9.2%	N155H T97T/A 耐性変異なし	33 33 33
SWITCHMRK2 (n = 176)	LPV/RTV + 2NRTI 服用中で3か月以上血中ウイルス RNA 量が検出限界以下の HIV 感染者 (ラテンアメリカ, アフリカ, 東南アジア)	28 (9)* ² 15.9%	Q148Q/H/R Q148Q/R Q148H N155N/H N155H Y143Y/C Y143Y/S その他 耐性変異なし 未検査	22 22 11 33 22 11 11 56 11 11

* 1 : 48 週目において服薬前後のインテグラーゼ配列が比較できた症例数。

* 2 : 括弧内は血中 HIV-RNA が 400 コピー/mL 以上の症例数。耐性変異は 400 コピー/mL 以上の患者由来のものを掲載。

HIV : human immunodeficiency virus, EFV : エファビレンツ, TDF : テノホビル

FTC : エムトリシタピン, LPV : ロピナビル, RTV : リトナビル

NRTI : スクレオンド系逆転写酵素阻害薬, RNA : ribonucleic acid

(筆者ら作成)

導の視点から問題である。このため、Gilead Sciences社はHIV-1プロテアーゼに影響を及ぼさないCYP3A4阻害薬を開発しており(PK-enhancer GS-9350)、エルビテグラビルとの合剤開発に取り組んでいる。エルビテグラビルはY143R, 66番目のスレオニン(T)からイソロイシン(I)への置換(T66I), E92Qの獲得により耐性を獲得することが知られており、ラルテグラビル耐性ウイルスに対して交叉耐性を示すことが報告されている¹⁴⁾。

2) S/GSK1349572

塩野義製薬が開発中のINI「S/GSK1349572」は、*in vitro*の条件においてラルテグラビルやエルビテグラビルの耐性変異株に対しても抗ウイルス活性を示し、交叉耐性が少ないことからラルテグラビル脱落症例の救済に期待が持たれている¹⁵⁾。*In vitro*におけるS/GSK1349572耐性誘導実験では124番目のTからアラニン(A)への置換(T124A), 153番目のセリン(S)からYへの置換(S153Y), T124A + S153Y, L101I + T124A + 153番目のSからフェニルアラニン(F)への置換(S153F)変異が確認されたが、変異株に対して1.2～4.1倍の薬剤濃度でHIV複製を抑えられると報告されている¹⁶⁾。

5. おわりに

本稿では、INIラルテグラビルの耐性変異とその特徴について解説した。RTIおよびPIに対する耐性ウイルスにも、ラルテグラビルは大変有効な薬剤である。しかし、ラルテグラビルに対する耐性は1アミノ酸変異によっても起こり、かつ高度耐性を獲得する事からその使用にあたっては有効な併用薬剤を選択・使用し耐性獲得を抑えることが必要である。第一選択薬としても使用できるようになって治療薬の選択肢が増えたが、漫然と使用するのではなく、それぞれの患者にあった治療戦略の一つとして使用することが望ましいと考える。

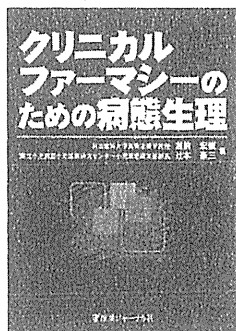
文 献

1) Lennox JL, et al : Safety and efficacy of ral-

- tegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection : a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 374 (9692) : 796-806, 2009.
- 2) Engelman A, et al : HIV-1 DNA integration : mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. *Cell* 67 (6) : 1211-1221, 1991.
- 3) Hazuda DJ, et al : Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 287 (5453) : 646-650, 2000.
- 4) Grobler JA, et al : Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase : implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (10) : 6661-6666, 2002.
- 5) Malet I, et al : Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 52 (4) : 1351-1358, 2008.
- 6) Hazuda DJ, et al : Resistance to the HIV-Integrase Inhibitor raltegravir : Analysis of Protocol 005, a Phase 2 Study in Patients with Triple-Class Resistant HIV-1 Infection. 16th Intl HIV Drug Resistance Workshop, Barbados. June 12-16, 2007.
- 7) Cooper D, et al : 48-Week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston. February 3-6, 2008.
- 8) Steigbigel R, et al : 48-Week results from BENCHMRK-2, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston. February 3-6, 2008.
- 9) Cooper DA, et al : Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 359 (4) : 355-365, 2008.
- 10) Eron JJ, et al : Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-

— 小特集1・HIV感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ —

- blind, randomised controlled trials. Lancet 375 (9712) : 396-407, 2010.
- 11) Delelis O, et al: The G140S mutation in HIV integrases from raltegravir-resistant patients rescues catalytic defect due to the resistance Q148H mutation. Nucleic Acids Res 37 (4) : 1193-1201, 2009.
- 12) Malet I, et al: Quasispecies variant dynamics during emergence of resistance to raltegravir in HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother 63 (4) : 795-804, 2009.
- 13) Delelis O, et al: Impact of Y143 HIV-1 integrase mutations on resistance to raltegravir *in vitro* and *in vivo*. Antimicrob Agents Chemother 54 (1) : 491-501, 2010.
- 14) Shimura K, et al: Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). J Virol 82 (2) : 764-774, 2008.
- 15) Seki T, et al: S/GSK1349572 is a potent next generation HIV integrase inhibitor and demonstrates a superior resistance profile substantiated with 60 integrase mutant molecular clones. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco. February 16-19, 2010.
- 16) Sato A, et al: S/GSK1349572 is a potent next generation HIV integrase inhibitor. 5th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa. July 19-22, 2009.



クリニカルファーマシー のための病態生理

明治薬科大学薬物治療学教授 越前 宏俊 編
 国立小児病院小児医療研究センター小児薬理研究部部長 辻本 豪三

B 5 判 312頁 定価 5,040円(本体 4,800円+税 5%) 送料実費
 ISBN 4-7532-1825-2 C3047

◎主要疾患56項目の病態・病因・薬物治療などを簡潔に解説！
 ◎薬剤師の病棟活動のために必要な病態生理の知識を網羅。

おもな内容

- | | |
|-------------------|-----------------------------|
| 第1章 精神・神経系疾患 | 第8章 消化管疾患 |
| 第2章 骨・関節疾患 | 第9章 血液および造血器疾患 |
| 第3章 免疫疾患/アレルギー性疾患 | 第10章 感覚器疾患 |
| 第4章 心臓・血管系疾患 | 第11章 内分泌・代謝疾患 |
| 第5章 腎・泌尿器疾患 | 第12章 感染症の薬物治療 |
| 第6章 婦人科疾患(腫瘍) | 第13章 薬物血中濃度測定(TDM)の必要な薬剤一覧表 |
| 第7章 呼吸器疾患 | |

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)

<http://www.ryakujournal.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

<Special Article>

HIV 感染

— 最新の疫学・臨床・治療 —

杉浦 互

特集 日常診療で診る感染症 — この疾患を見落とすな

臨床雑誌「内 科」第106巻 第5号〔2010年11月号〕別 刷

南 江 堂

<Special Article>

HIV 感染——最新の疫学・臨床・治療

杉浦 瓦*

要 旨

- 厚生労働省エイズ動向委員会の最新の報告によれば、現在 16,879 人の HIV/AIDS 症例が報告されている。
- わが国の HIV 感染流行の主体は「日本人」、「男性」、「男性同性間性的接触 (MSM)」そして「サブタイプ B」である。
- 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性変異の保有率は 8.5% 前後を推移している。
- 今日薬剤耐性による多剤併用療法 (HAART) の失敗は少なく、1.54% にとどまっている。
- 抗 HIV 薬の進歩に伴い、治療レジメも変わりつつある。
- ワクチンに替わって抗 HIV 薬による感染予防戦略が検討されつつある。

はじめに○

1982 年に米国ロサンゼルスにおいて最初の acquired immune deficiency syndrome (AIDS) 症例が報告され、その原因ウイルスである human immunodeficiency virus (HIV) が Montagnier 博士らにより発見されてから¹⁾およそ 30 年がすぎた今日、HIV/AIDS は世界的規模で拡散し、最大の感染禍となり人類の健康を脅かしている。残念ながら、いまだにこの感染症を予防する策をわれわれは有していないが、一方で優れた治療薬が多数開発され、AIDS 発症を遅らせることには成功をしている。本稿では HIV 感染症の最近の動向と治

療の進歩と現状について概説したい。

今日の HIV/AIDS の疫学状況○

国連合同エイズ計画 (UNAIDS) / 世界保健機関 (WHO) の報告によれば、今日世界には 3,300 万人の HIV/AIDS 患者がいるとされる。その 85% 以上はサハラ以南のアフリカ、南～東南アジアに集中しており、その地域の医療、経済に多大な負担を課している。先進諸国内においても経済水準・人種により HIV/AIDS の罹患率には大きな隔たりが出てきており、米国では黒人男性と女性の感染率は白人男性と女性のそれぞれ 6 倍と 15 倍という深刻な調査結果が報告されている²⁾。

ウイルス学的視点からは HIV はますますその多様性を拡大しており、世界各地において新たな

* W. Sugiura (部長) : 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター感染免疫研究部エイズ治療開発センター/名古屋大学医学部大学院医学系研究科免疫不全統御学講座。

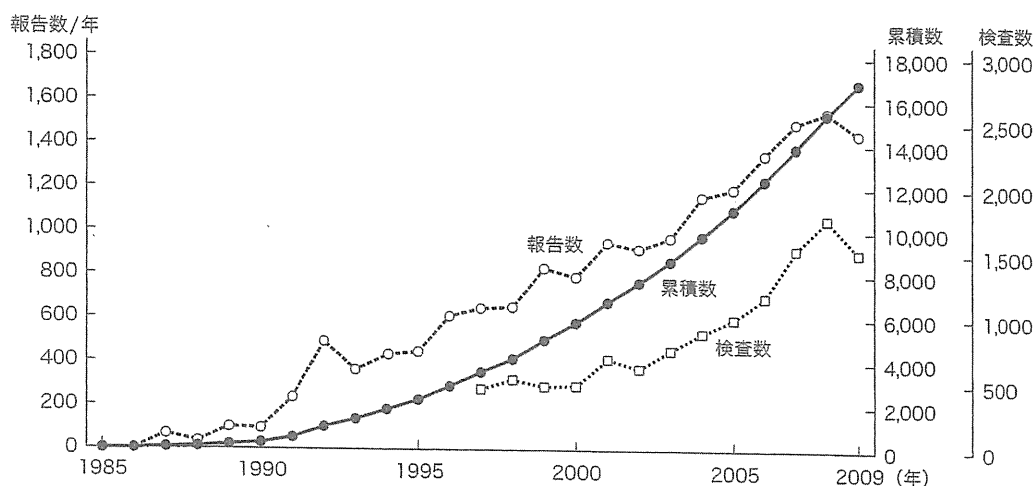


Fig. 1. HIV/AIDS 報告数(年間報告数と累積数)および HIV 抗体検査実施数の推移

[文献 8)より引用]

組換えウイルスが確認・報告されている。Los Alamos HIV database (<http://www.hiv.lanl.gov/content/index>) が認定した組換え流行株 (circulating recombinant form: CRF) の数は本原稿執筆時点で 48 種類にも上っており、その数は今後も増加していくと予想される。HIV-1 の遺伝子型には、世界的感染拡大を起こしている Group M 以外に Group O³⁾ と N⁴⁾ の 2 つの遺伝子型が知られていたが、昨年新たにカメルーン出身の女性より Group P が同定された⁵⁾。これらの異なる遺伝子型が今後どれだけ感染を拡大していくか定かではないが、スクリーニングや診断検査をすり抜ける可能性もあり、十分な注意が必要である。

AIDS のもう一つの原因ウイルスである HIV-2 は HIV-1 に比べると感染性、病原性ともに弱く感染者の 75% は生涯無症候で経過するとされている⁶⁾。感染は主に西アフリカに限局しているが、近年感染拡大の予兆を思わせる疫学的変化が報告されている。本邦では HIV-2 感染症例の報告はほとんどなかったが、東海地域において最近 AIDS を発症した HIV-2 感染症例が 4 例報告された。興味深いことに、このうちの 3 例は HIV-2 のグループ A とグループ B の組換え体であり CRF01_AB と名付けられた⁷⁾。HIV-2 の流行地域

ではないわが国において新型の組換え HIV-2 が 3 例も短期間に発見されたことは奇異なことであり、この組換え体がすでに世界各地に拡散していることが危惧される。今後この新型 HIV-2 の動向には注意が必要である。

日本の現状○

わが国においては 1984 年に最初の感染例が報告されてから、増加の一途をたどっており、厚生労働省エイズ動向委員会の最新の報告によれば、現在 16,879 人の HIV/AIDS 症例が報告されている。Fig. 1 に示すように 2007 年以降は毎年約 1,500 名の新規診断症例が報告されてきたが、2009 年になりはじめて前年より減少に転じている。しかしこの減少は 2009 年以内に全国で実施された HIV 検査数の減少と同期しており、検査数あたりの抗体陽性率は変化していないことから、HIV 検査実施数の減少によるものと推測される⁸⁾。HIV 検査数の減少の理由としては、当初新型インフルエンザによる匿名検査会等の中止が相次いだ事態があげられたが、その後も HIV 検査数の減少は続いており、その要因は複数あると推測される。いずれにせよ本邦において HIV-1 の感染拡大が一段落したと考えるのは早計であろう。

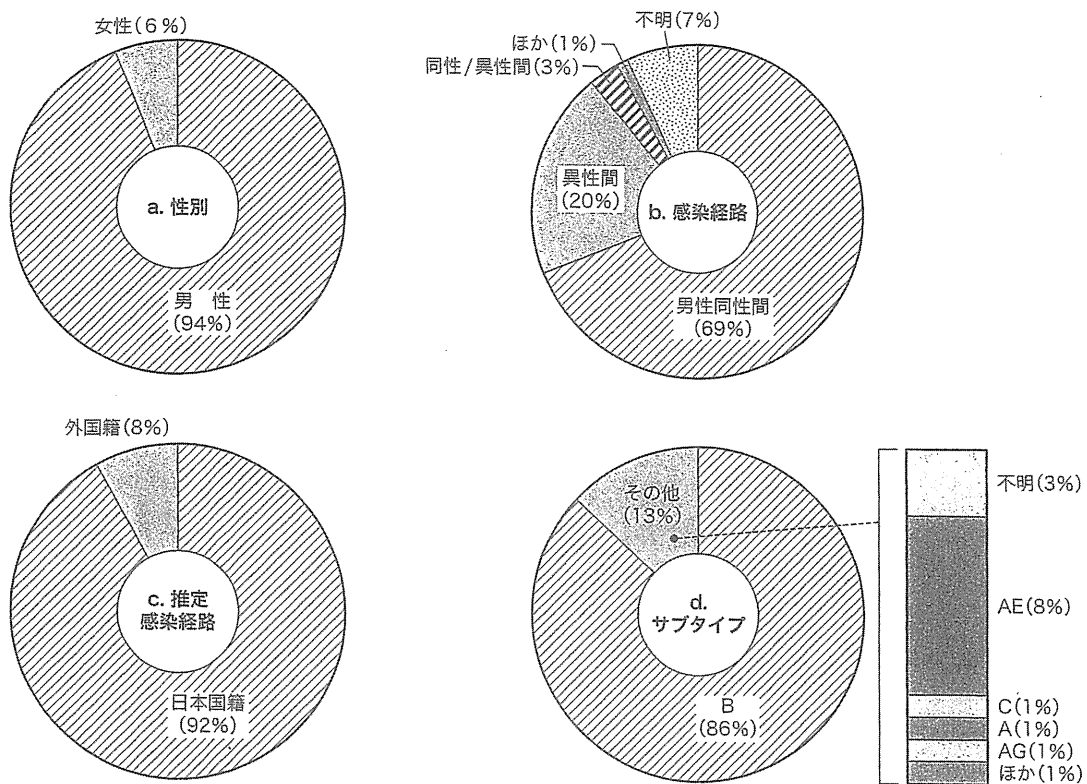


Fig. 2. 日本における HIV 感染の動向

厚生労働省研究班「薬剤耐性 HIV の動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究（以下薬剤耐性班）」では 2003 年より新規 HIV/AIDS 診断症例を対象に疫学調査を実施しているが、調査報告によればわが国の HIV 感染流行の主体は「日本人」, 「男性」, 「男性同性間性的接触 (MSM)」そして「サブタイプ B」であり (Fig. 2), この傾向は調査を開始してからの 7 年間変わっていない。一方、異性間性的接触による感染は動向委員会の報告をみても多くなく、本邦では HIV-1 感染症が MSM における疾病となりつつあるといえる。

また薬剤耐性班では新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の保有率を調査しているが、Fig. 3 に示すように 2003 年の 5.9% 以降徐々に検出率は増加しており 2007 年には約 1 割に達している。その後 2008~2009 年は顕著な増減は

なく 8.5% 前後を推移している⁹⁾。観察される薬剤耐性変異の種類としては核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside analogue RT inhibitor : NRTI) に関するものがもっとも多く、次いでプロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor : PI), そして非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside RT inhibitor : NNRTI) となっている。2008 年からは PI に対する耐性が増加し、NRTI に対する変異は減少の傾向を示している。個別の変異についてみていくとその種類は多いが、毎年必ず検出される変異が存在する。NRTI 耐性の T215X, NNRTI 耐性の K103N, そして PI 耐性の M46I/L は毎年必ず検出されており、これらの変異を有する株はすでに流行株として定着していると危惧される。このように薬剤耐性 HIV の拡散が懸念されるが、幸いなことに多くの場合耐性変異は他の変異を伴わない単一の変異として発見されており、いくつかの高度耐性変

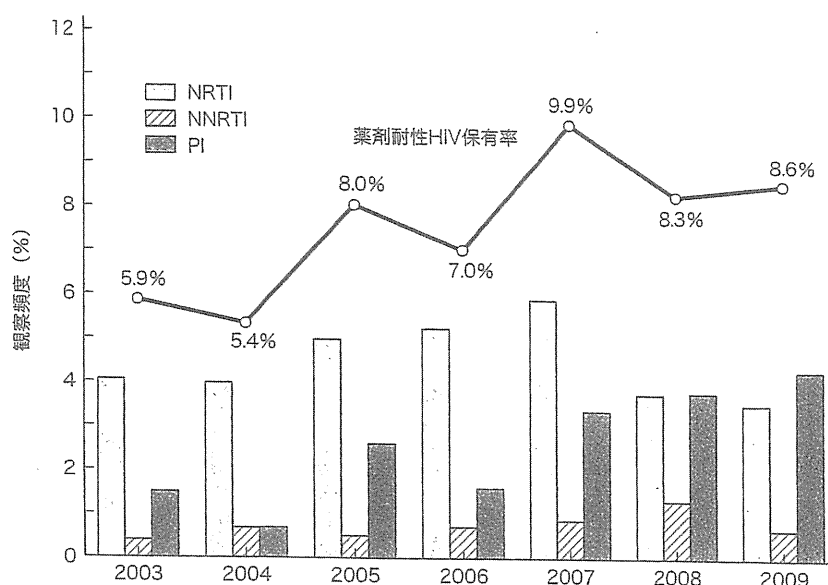


Fig. 3. 新規 HIV/AIDS 診断症例に観察される薬剤耐性変異獲得症例の頻度
 NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬，NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬，PI：プロテアーゼ阻害薬。
 [文献9)より引用]

異を除き治療の妨げになるものではないと思われる。

治療の現状

HIV/AIDS の治療は 1996 年以來多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) が基本となっているが、抗 HIV 薬剤 (anti-retroviral: ARV) の抗ウイルス活性の増強、薬物体内動態の改善、剤型の改良などに伴い大きく進歩している。近年登場した ARV としては、薬剤耐性を獲得しにくい PI darunavir (2007)、既存の NNRTI である nevirapine と efavirenz 耐性株にも有効な elvitegravir、最初のインテグラーゼ阻害薬 (integrase inhibitor: INI) raltegravir (2008)、そして宿主因子 CCR5 を狙った最初の薬剤である maraviroc (2008) があげられる (Table 1)。これらの新薬は当初既存の ARV では治療が困難な症例に対するサルベージ薬として承認された。薬剤耐性班ではこれらの新薬の処方動向と HIV/AIDS 患者の治療状況を把握するために 2009 年に全国 377 の施設に対してアンケート調査を行った。その結果、回

答を得た 211 施設 (56.0%) における通院症例数は 9,040 名、総服薬症例数 6,296 名 (69.6%)、そのうち新規 ARV 使用症例数は 280 症例 (4.4%) だった。この 280 症例における新規 ARV の使用理由は、副作用による変更が 125 症例 (125/280 = 44.6%)、ウイルス学的失敗による変更が 97 症例 (97/280 = 34.6%) であり、治療集団全体に対してみた場合はウイルス学的失敗の頻度は (97/6296 = 1.54%) となる¹⁰⁾。

現在日本で推奨されている HAART のレジメは 2 種類の NRTI に PI/NNRTI/INI のいずれか 1 剤を加えることとなっている。2 種類の NRTI としては、2 種類が合剤となっている tenofovir + emtricitabine (FTC) もしくは abacavir + lamivudine (3TC) の組み合わせが推奨されている¹¹⁾。

抗 HIV 治療を巡る今後の動向

zidovudine (AZT) 開発以来 20 年にわたる治療経験の蓄積、そして ARV の進歩により、治療戦略は変貌しつつある。大きな変化は治療の開始時期であり、従来慢性毒性のリスクを下げるために末

Table 1. 2007 年以降承認された新成分を含む抗 HIV 薬 (2010 年 8 月現在)

分類/商品名/一般名	適応症	使用条件
プロテアーゼ阻害薬 darunavir (DRV) プリシスタナイーブ錠 400 mg (2009 年 9 月承認)	HIV 感染症	治療経験のない HIV 感染患者に使用すること (治療経験のない HIV 感染患者以外に対する有効性及び安全性は確立していない) 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない
プリシスタ錠 300 mg (2007 年 11 月承認)	HIV 感染症	本剤は抗 HIV 薬の治療経験がある HIV 感染患者に使用すること 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴および可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析および表現型解析) を参考にする 初回治療の成人 HIV 感染症および小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない
インテグラーゼ阻害薬 raltegravir (RAL) アイセントレス錠 400 mg (2008 年 6 月承認)	HIV 感染症	本剤による治療にあたっては、患者の治療歴および薬剤耐性検査結果を参考にする
非核酸系逆転写酵素阻害薬 etravirine (ETV) インテレンス錠 100 mg (2009 年 1 月承認)	HIV-1 感染症	本剤は、NNRTI を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合等に使用すること NNRTI および NRTI を含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤と NRTI のみの併用はしないこと 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴および可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を参考にする 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症および小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない
CCR-5 阻害薬 maraviroc (MVC) シーエルセントリ錠 150 mg (2009 年 1 月承認)	CCR5 指向性 HIV-1 感染症	他の抗 HIV 薬にて十分な効果が期待できない場合、または忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること 本剤による治療にあたっては、指向性検査を実施すること CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重または混合指向性 HIV-1 感染患者には、投与しないこと。なお、急性期および無症候期の患者では主に CCR5 指向性ウイルスが検出されるが、進行した HIV-1 感染症では CXCR4 指向性および二重/混合指向性ウイルスが検出される患者の割合が増加することが知られている 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症および小児 HIV-1 感染症に対する有効性及び安全性は確立していない

稍血中 CD4⁺T 細胞数値が 250 個/ μ l を切るまで治療を保留していたが、最近そこまで疾病の進行を許すと、ウイルス自体の有害性及び種々の合併症の発生率が高くなり予後が増悪することが明らかになり、350 個/ μ l の時点まで開始を早めることが推奨されている。一部ではさらに早く、500

個/ μ l ではじめるべきだという意見もあるが、その有益性に関してはまだ十分なデータはなく、今後の議論の推移と結論を待ちたい¹²⁾。

治療のプロトコルも 1996 年の HAART 導入時の NRTI 2 剤 + PI/NNRTI 1 剤という基本からの見直しの動きが出はじめている。興味深いのは