

II. 分担研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究

研究分担者 四本 美保子（東京医科大学 臨床検査医学講座）

研究協力者 遠藤 知之（北海道大学 血液内科）
古西 満（奈良県立医科大学 健康管理センター）
田中 瑞恵（国立国際医療研究センター病院 小児科）
塚田 訓久（国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部）
照屋 勝治（国立国際医療研究センター病院 エイズ治療開発センター）
永井 英明（国立病院機構東京病院 呼吸器科）
萩原 剛（東京医科大学 臨床検査医学講座）
増田 純一（国立国際医療研究センター病院 薬剤部）
南 留美（国立病院機構九州医療センター 免疫感染症内科）
四柳 宏（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）
渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

研究要旨 エビデンスに基づき、かつ日本の現状に即した HIV 治療の指針作成を目指して、毎年度末までに抗 HIV 治療ガイドラインの改訂版を発行している。今年度も改訂委員全員ですべての原稿を見直し、最新情報を加えた。広くガイドラインを活用してもらうために、スマートフォン・タブレット端末での閲覧に適したページを研究班 HP 内に掲載し、閲覧利便性を充実させている。

A. 研究目的

米国 DHHS (Department of Health and Human Services) などの海外のガイドラインは重要な拠り所であるが、薬剤の代謝や副作用の発現には人種差があり、また、薬剤の供給体制や承認時期も日本と諸外国では同じではない。したがって、わが国の状況に沿った「抗 HIV 治療ガイドライン」を作成することは、きわめて重要で意義のあることである。

国内の毎年の HIV 感染者数・AIDS 患者報告数はピークを越えたが、フォローアップの必要な HIV 陽性者総数は増加しており HIV 診療を行う医師および医療機関の不足も懸念される中、診療経験の少ない医師でも本ガイドラインを熟読することで、治療

法の進歩が著しく速い抗 HIV 治療の治療方針の意思決定が出来るように考慮して作成している。

毎年改訂したガイドラインを研究班の HP 上で広く公開することにより、日本の HIV 診療水準の向上に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

国内の施設で HIV 診療を担っている経験豊富な先生方により構成されるガイドライン改訂委員により、HIV 感染症の治療や病態に関する新たな知見を、主要英文誌や国内外の学会などから収集してディスカッションし、ガイドラインの改訂を行う。

（倫理面への配慮）

公表された情報のみを研究材料とするため、倫理面への特別な配慮は必要ない。

C. 研究結果

2022 年 5 月、持効性注射剤であるカボテグラビル (CAB) 注射剤、リルピビリン (RPV) 注射剤およびカボテグラビル (CAB) 錠剤が承認されたため、7 月に途中改訂を行った (図 1)。

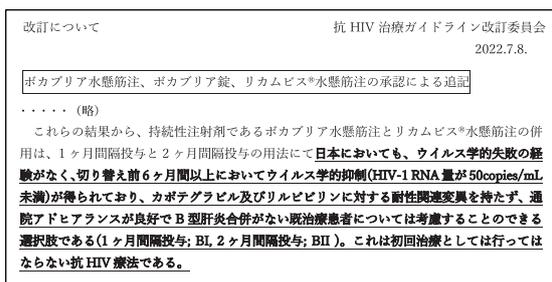


図 1 2022 年 7 月途中改訂文書

早期の治療開始を支持する複数の論文が発表され、CD4 数に関わらず早期に治療を開始することが現在の世界の標準である。本ガイドラインではこの世界の流れを十分に理解し、かつ国内の医療費助成制度等の事情を勘案したうえで、すべての HIV 感染者に CD4 数に関わらず強く治療開始を推奨することを 2018 年度版以降明記している (図 2)。開始の際には医療費助成に対する十分な理解をしておくことは極めて重要であり、注意を促す文章を記載した。

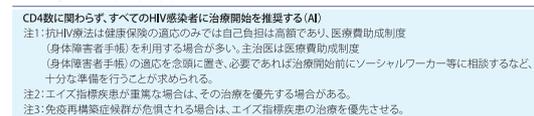


図 2 2023 年 3 月版

抗 HIV 薬治療の開始時期の目安

2023 年 3 月の改訂版ではガイドライン改訂委員で推奨薬についての議論を行い DTG/3TC と持効性注射剤のエビデンスな

らびに推奨度について重点をおいて検討を行った。日本における現時点の状況を踏まえた推奨薬および推奨度を決定した。

現時点の初回治療として推奨される ART は「NRTI 2 剤+INSTI 1 剤」、「NRTI 1 剤 (3TC)+INSTI 1 剤 (DTG)」の 2 剤療法、「NRTI 2 剤+rtv (cobi) を併用した PI 1 剤」、「NRTI 2 剤+NNRTI 1 剤」のいずれかとなる。プリジスタナイブ (800mg) 錠およびスタリビルド配合錠は販売中止のため削除した。

図 3 に本ガイドラインが提唱する初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせを示す。

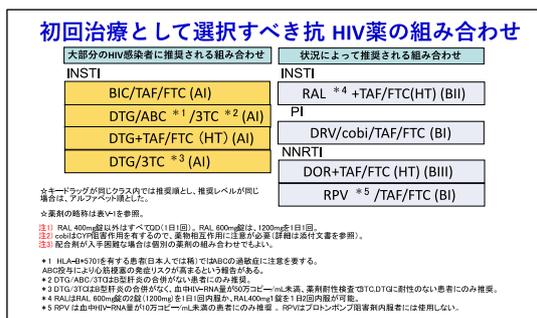


図 3 2023 年 3 月版初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ

「大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせ」と「状況によって推奨される組み合わせ」に分けて記載した。「大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせ」は、全て INSTI ベースの組み合わせのみとした。大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせの写真を示す (図 4)。1 日 1 回 1 錠の合剤 (STR) が 3 処方であり全てが 1 日 1 回で食事の制限のない組み合わせである。

組み合わせ	服薬回数	服薬のタイミング	1日の錠剤数	1日に内服する錠剤
BIC/TAF/FTC	1	制限なし	1	
DTG/ABC/3TC	1	制限なし	1	
DTG + TAF/FTC	1	制限なし	2	
DTG/3TC	1	制限なし	1	

図 4 2023 年 3 月版大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせのイメージ

DTG/3TC の 2 剤療法は海外において実臨床での報告が増えてきており、「大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせ」(AI) とし、B 型肝炎の合併がなく、血中 HIV RNA 量が 50 万コピー/mL 未満、薬剤耐性検査で DTG と 3TC に耐性のない患者にのみ推奨とした。アドヒアランス不良が予測される場合には積極的には推奨しない。

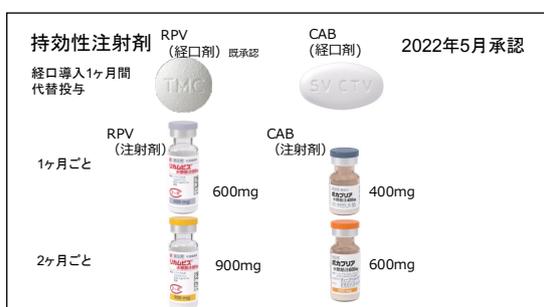


図 5 持続性注射剤

持続性注射剤であるカボテグラビル (CAB) 注射剤、リルピピリン (RPV) 注射剤については、経口 3 剤療法の継続群と CAB+RPV 注の 4 週間隔投与への変更群との比較、CAB+RPV 注の 4 週間隔投与と CAB+RPV 注の 8 週間隔投与の比較、経口 3 剤療法の継続群と CAB+RPV 注の 2 ヶ月間隔投与の比較の臨床試験が行われ、それぞれ対照群に対する非劣性が示された。これらの結果から、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 カ月間以上においてウイルス学的抑制が得られており、CAB 及び RPV に対する耐性変異を持たず、通院アドヒアランスが良好で B 型肝炎の合併のない既治療患者については考慮すべき選択肢である。1 カ月間隔投与、2 カ月間隔投与ともに AI で推奨する。上記の臨床試験では、通院スケジュールを守り薬剤血中濃度が保

たれていても少数例でウイルス学的失敗に伴う薬剤耐性が出現した。一方で、臨床試験の参加者はこの治療を希望しており、参加者の満足度は高かった。持続性注射剤への変更については、利便性の向上に加え、毎日の服薬に関連するスティグマやプライバシーなども変更理由としてあげられる。

2023 年 3 月改訂版を WEB 上で公開予定である。

D. 考察

スマートフォン版ページも含め、迅速な情報提供と閲覧利便性の向上の両面において十分な成果を上げることができた。

持続性注射剤という画期的な治療の登場やその他の抗 HIV 療法のエビデンスの蓄積により、本年度もガイドラインの推奨薬に変更が必要であった。今後も皮下注射製剤などの新薬の登場が見込まれ、最新情報を掲載したガイドラインの発行は重要性を増していくと考えられる。

E. 結論

必要に応じて年度途中で臨時改訂を行うなど、最新のエビデンスに基づいた迅速な情報提供を行うことができた。また、国内の多施設から経験豊富な先生方に改訂委員に参画していただき、国内の現状に即したガイドラインとして充実を図ることができた。今後も最新のエビデンスに基づいた迅速な情報提供を行っていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sekiya R, Muramatsu T, Ichiki A, Chikasawa Y, Bingo M, Yotsumoto M,

Hagiwara T, Amano K, Kinai E: Young age is a key determinant of body weight gain after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in Japanese people living with HIV. *J Infect Chemother* 29(2):171-178.2022

2. 学会発表

平賀紀行、白阪琢磨、四本美保子、鬼一衣里、原岡正志、小野誠之、エイズ予防指針の提唱する検査・相談体制下で現在認められている課題についての検討。日本性感染症学会第 35 回学術大会、北九州国際会議場、2022 年 12 月

一木昭人、金子竣、原田侑子、宮下竜伊、関谷綾子、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、木内英、当院における HIV 合併梅毒症例へのドキシサイクリンの臨床的検討。日本性感染症学会第 35 回学術大会、北九州国際会議場、2022 年 12 月

四本美保子、木内英、渡邊秀裕、渡邊大、白阪琢磨、早期治療開始が特に進められている HIV 感染症患者に対する抗 HIV 療法開始までの期間。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、アクトシティ浜松、2022 年 11 月

村松崇、金子竣、原田侑子、宮下竜伊、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、四本美保子、大瀧学、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、木内英、HIV 感染症における血清クレアチニンと血清シスタチン C を基にした生命予後リスク評価。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、アクトシティ浜松、2022 年 11 月

金子竣、山口知子、原田侑子、宮下竜伊、上

久保淑子、一木昭人、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、木内英、悪性リンパ腫治療 1 年後に梅毒性直腸炎・リンパ節炎を発症し、鑑別に苦慮した症例。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、アクトシティ浜松、2022 年 11 月

宮下竜伊、村松崇、金子竣、原田侑子、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、四本美保子、天野景裕、福武勝幸、木内英、当院における HIV 感染症に合併した進行性多巣性白質脳症 7 例の検討。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、アクトシティ浜松、2022 年 11 月

池谷健一、関谷祐介、古屋裕理、竹内裕紀、天野景裕、四本美保子、萩原剛、村松崇、備後真登、近澤悠志、関谷綾子、中村造、渡邊秀裕、笠松悠、木内英、当院におけるドルテグラビル・ラミブジンの使用状況について。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、アクトシティ浜松、2022 年 11 月

平賀紀行、白阪琢磨、四本美保子、川津友佳、原岡正志、小野誠之、エイズ予防指針の提唱する医療体制下で現在認められている臨床的課題についての検討。第 74 回西日本泌尿器化学会総会、北九州国際会議場、2022 年 11 月

関谷綾子、犬飼達也、金子竣、原田侑子、宮下竜伊、一木昭人、近澤悠志、備後真登、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、中村茂樹、木内英、アゾール低感受性 *Aspergillus tubingensis* による慢性進行性肺アスペルギルス症を合併した HIV 感染症の一例。第 92 回日本感染症学会西日本地方学術集会、2022 年 11 月

村松崇、原田侑子、宮下竜伊、一木昭人、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、横田和久、四本美保子、萩原剛、天野景裕、木内英、HIV 感染者における慢性腎臓病 10 年間の経過。第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会、埼玉(Web)、2022 年 4 月

四本美保子、HIV 陽性者の生活習慣について。第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、東京ドームホテル、2021 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし