

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）
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）
村松 崇（東京医科大学 臨床検査医学講座）
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も研究班 HP 内に広く公開し、閲覧利便性を充実させている。また印刷物の配布（全国のエイズ診療拠点病院の診療スタッフに配布、および研修会での配布などを想定）をしている。

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 上で広く公開し、また印刷物の配布（全国のエイズ診療拠点病院の診療スタッフに配布、および研修会での配布などを想定）をすることにより、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

2023 年 8 月、カプシド阻害剤である「シュンレンカ®皮下注 463.5mg」(レナカパビル (LEN) 注射剤) 及び「シュンレンカ®錠 300mg」(レナカパビル (LEN) 錠剤) が「多剤耐性 HIV-1 感染症」を効能又は効果として承認されたため、10 月に途中改訂を行った。LEN はカプシド阻害剤として初の薬剤であり、「過去の治療において、LEN を含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行なってもウイルス学的抑制が得られなかつた患者」かつ「薬剤耐性検査を実施し、LEN を含まない複数の抗 HIV 薬に耐性を示す患者」が対象の長期作用型抗 HIV 薬である。

改訂について 抗HIV治療ガイドライン改訂委員会 2023.10.20.
シュンレンカ®の承認による追記

2023年8月、・・・(略)シュンレンカはカプシド阻害剤として初の薬剤であり、「過去の治療において、LENを含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行なってもウイルス学的抑制が得られなかつた患者」かつ「薬剤耐性検査を実施し、LENを含まない複数の抗HIV薬に耐性を示す患者」が対象の長期作用型抗HIV薬である。・・・(略)このことから、強力なOBRを選択すること、およびその服薬アドヒアランス維持の支援が重要である。・・・(略)これらの結果から、レナカパビルは、日本においても、多剤耐性HIV-1 感染症患者における有力な選択肢となりうる薬剤であり、他に有効な抗HIV薬の選択肢が少ない場合のサルベージ療法においては選択を考慮すべき薬剤である。ただし未知の有害事象が今後明らかとなる可能性があること、高価な薬剤であることに配慮が必要である。

図 1 2023 年 8 月 中途改訂文書

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)。

CD4数に関わらず、すべてのHIV感染者に治療開始を推奨する(AI)

注1: 抗HIV療法は健康保険の適応のみでは自己負担は高額であり、医療費助成制度(身体障害者手帳)を利用する場合が多い。主治医は医療費助成制度(身体障害者手帳)の適応を念頭に置き、必要であれば治療開始前にソーシャルワーカー等に相談するなど、十分な準備を行なことが求められる。

注2: エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する場合がある。

注3: 免疫再構築症候群が危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を優先させる。

図 2 2024 年 3 月版抗 HIV 薬治療の開始時期の目安

2024 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、今回は初回治療推奨薬についての変更点はないという結論に達した。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。

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 + cobi を併用した PI 1 剤」、「NRTI 2 剤 + NNRTI 1 剤」のいずれかとなる。エムトリバカプセル、ストックリン錠、インテレンス錠、レイアタツカプセルおよびレクシビア錠は販売中止のため削除した。

INSTI	状況によって推奨される組み合わせ
BIC/TAF/FTC (AI)	INSTI
DTG/ABC ⁴ /3TC ² (AI)	RAL ⁴ * + TAF/FTC (HT) (BII)
DTG + TAF/FTC (HT) (AI)	DRV/cobi/TAF/FTC(BI)
DTG/3TC ³ (AI)	NNRTI
☆キーワードが同じクラス内では推奨とし、推奨レベルが同じ場合は、アリ/アンド既定とした。	
☆薬剤の略称は表 1-1 を参照。	
注1) RAL 400mg錠以外はすべて QD(1日1回)。 RAL 600mg錠は、1200mgを1日1回。 注2) cobi は CYP阻害作用を有するので、薬物相互作用に注意が必要(詳細は添付文書を参照)。 注3) 配合剤が入手困難な場合は個別の薬剤の組み合わせでもよい。 注4) RAL 600mg錠の添付(1200mg)を1日1回内服か、RAL400mg 1錠を1日2回内服が可能。 注5) RPVは血中HIV RNA量が10万コピーわず未満の患者にはのみ推奨。 RPVはプロトバンポン阻害剤内服者には使用しない。	

図 3 2024 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	GT1
DTG/ABC/3TC	1	制限なし	1	DTG TR
DTG + TAF/FTC	1	制限なし	2	DTG GT1 (HT)
DTG/3TC	1	制限なし	1	DTG

図 4 2024 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

被災時など抗 HIV 薬がどうしても手に入らない場合には、通常通りの内服後、一定期間休薬した方が 1 日おきなど飛び飛びに内服して長持ちさせるよりも薬剤耐性ウイルスを誘導しにくいことをあらかじめ患者に伝えておくことが重要であることを追記した。

2024 年 2 月現在、TDF/FTC や TAF/FTC は HIV の予防を目的としての薬事承認が得られていないが、PrEP 開始前の HIV スクリーニング検査を適切に受検していない場合、開始時にウインドウ期でスクリーニング検査陰性の場合、PrEP のアドヒアランス不良などの場合には、HIV に感染後も TDF/FTC や TAF/FTC などの治療としては不十分な 2 剤を気付かずに内服していることとなり、それによる抗 HIV 治療開始前の薬剤耐性変異獲得が本邦でも報告されている。PrEP を内服していて HIV に感染した場合には、抗 HIV 治療開始前に薬剤耐性検査を迅速に必ず行う、結果が判明する前に医療費助成の制度が取得できて抗 HIV 治療を開始する場合には、サルベージ療法を考慮するなどの注意を昨年に引き続き記載している。

多剤耐性症例に対してはレナカパビルの併用も選択肢になりうるが、機能的単剤療法（レナカパビル以外に有効な薬剤がレジメンに含まれていない、あるいは併用薬の内服アドヒアランスが不良）となった場合は、レナカパビルの耐性化により将来の治療選択肢をさらに狭める可能性があることに注意が必要である。



図 5 カプシド阻害剤

曝露後予防の第 1 推奨薬は RAL (400mg を 1 日 2 回) + TAF/FTC or TDF/FTC である。飲みやすさや耐性バリアの高さなどを考慮して、DTG + TAF/FTC or TDF/FTC、BIC/TAF/FTC も第 2 推奨薬として位置づける。

(1) 第1推奨
1) アイセントレス [®] (RAL) + デシコビ [®] 配合錠 HT (TAF/FTC)
2) アイセントレス [®] (RAL) + ツルバダ [®] 配合錠 (TDF/FTC)
● アイセントレス [®] は 400mg を 1 日 2 回内服する (1 日 2 錠)。 なお、アイセントレス [®] は 600mg の錠剤もあり、1 日 1 回 2 錠 (1200mg) 内服という選択肢もあるが、基本は 400mg 錠の 1 日 2 回内服とする。
● ツルバダ [®] 配合錠、デシコビ [®] 配合錠 HT は 1 日 1 回 1 錠を内服する。
● 上記薬剤は食事とは無関係に開始可能である。
(2) 第2推奨
1) テビケイ (DTG) + デシコビ [®] 配合錠 HT (TAF/FTC)
2) テビケイ (DTG) + ツルバダ [®] 配合錠 (TDF/FTC)
3) ピクタルビ [®] 配合錠 (BIC/TAF/FTC)
● テビケイ、ツルバダ [®] 配合錠、デシコビ [®] 配合錠 HT、ピクタルビ [®] 配合錠は 1 日 1 回 1 錠を内服する。
● 上記薬剤は食事とは無関係に開始可能である。

図 6 HIV 曝露後予防のレジメン

2024 年 3 月改訂版を WEB 上で公開予定である。

研究班 HP (<https://osaka-hiv.jp/>) にはこのガイドラインのみならず「推奨治療のエビデンスとなる臨床試験」という項目を設けており、各薬剤の臨床試験のデザイン、結果（抗ウイルス抑制効果や有害事象など）や

結論を視覚的に見やすく掲載している。

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。

カプシド阻害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改訂が必要であった。今後も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に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

Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, Nagao A, Mita E, Yotsumoto M, Amano K, Ito T, Yokomaku Y, Ukita M, Suzuki T, Watanabe T, Kinai E, Fukutake K: Pan-genotypic DAA therapy for HCV genotypes not covered by health insurance for hemophilia patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi-Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs. 日本エイズ学会誌 (in press)

Yotsumoto M, Kinai E, Watanabe H, Watanabe D, Shirasaka T: Latency to initiation of antiretroviral therapy in people living with HIV in Japan. *J Infect Chemother.* 29:997-1000. 2023

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

四本美保子、大北全俊、柏崎正雄、貞升健志、高久陽介、日高庸晴、平賀紀行、白阪琢磨: エイズ予防指針改正に向けた検討。第37回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023年12月

四本美保子:シンポジウム「エイズ予防指針」新時代の課題 エイズ医療体制のこれまでとこれから 治療の進歩とこれからの医療体制。第37回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023年12月

関谷綾子、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、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、木内英:当院におけるビクテグラビルへのスイッチの体重変化の後方視学的検討。第37回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023年12月

池谷健一、関根祐介、古屋裕理、竹内裕紀、天野景裕、四本美保子、萩原剛、村松崇、備

備後真登、近澤悠志、関谷綾子、中村造、渡邊秀裕、木内英:当院におけるドルテグラビル・ラミブジン (DTG/3TC) の使用状況について。第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 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、萩原剛、天野景裕、木内英:第 2 世代インテグラーゼ阻害剤使用前後の血清クレアチンと血清シスタチン C の評価。第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月

古屋裕理、池谷健一、関根祐介、竹内裕紀、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、木内英:診断されて 25 年以上経過している HIV 感染者の現状。第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月

村松崇、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 感染者における B 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体価の経過。第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 71 回日本化学療法学会学術集会 合同学会、神奈川、2023 年 4 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