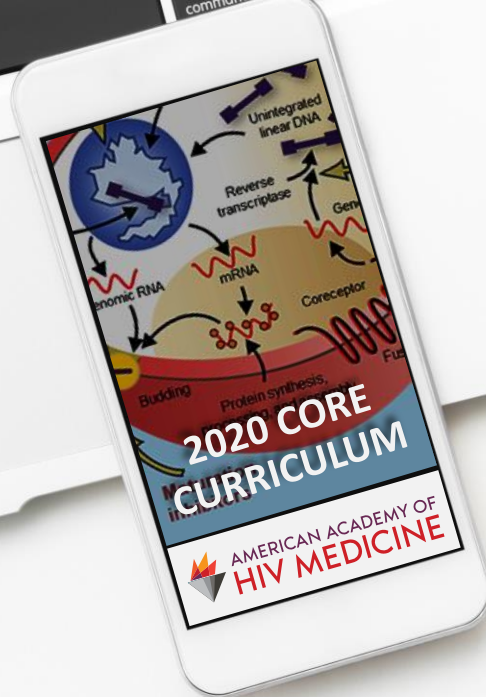




抗HIV療法の概要

William R. Short, MD, MPH, AAHIVS

Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania

Adapted from The Fundamentals of HIV Medicine.

目標

- 抗レトロウイルス療法（ART）の目標を理解する。
- HIV感染者に対するARTの開始時期を見きわめる。
- ART開始に関する現在のガイドラインを確認する。
- 未治療のHIV感染者に対する抗レトロウイルス療法の種類について理解する。
- ウイルス学的抑制が得られている患者に対するARTの切り替えまたは簡素化の原則について考える。

当プログラムの略語

- 3TC : ラミブジン
- ABC : アバカビル
- AE : 有害事象
- ART : 抗レトロウイルス療法
- ARV : 抗HIV薬
- ATV : アタザナビル
- C : コビシスタット
- DHHS : 米国保健福祉省
- DOR : ドラビリン
- DRV : ダルナビル
- DTG : ドルテグラビル
- EACS : 欧州エイズ臨床学会
- EFV : エファビレンツ
- eGFR : 推定糸球体濾過率
- EVG : エルビテグラビル
- FI : 融合阻害剤
- FTC : エムトリシタビン
- FTR : fostemsavir
- IBA : ibalizumab
- INSTI : インテグラーゼ阻害剤
- NNRTI : 非核酸系逆転写酵素阻害剤
- NRTI : 核酸（ヌクレオシド）系逆転写酵素阻害剤
- PI : プロテアーゼ阻害剤
- r : 低用量リトナビル
- RAL : ラルテグラビル
- RPV : リルピビル
- SAQ : サキナビル
- STR : 1日1回1錠レジメン
- T-20 : enfuvirtide
- TAF : テノホビルアラフェナミドフマル酸塩
- TDF : テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩
- TPR : tipranavir
- VF : ウイルス学的失敗

ART導入後30年、 その目標と提供方法における進歩

1987年

目標：疾患の進行を
遅らせる



2020年

目標：最大のウイルス
学的抑制を得る

ZDV単剤療法



3剤ART（複数錠服用）

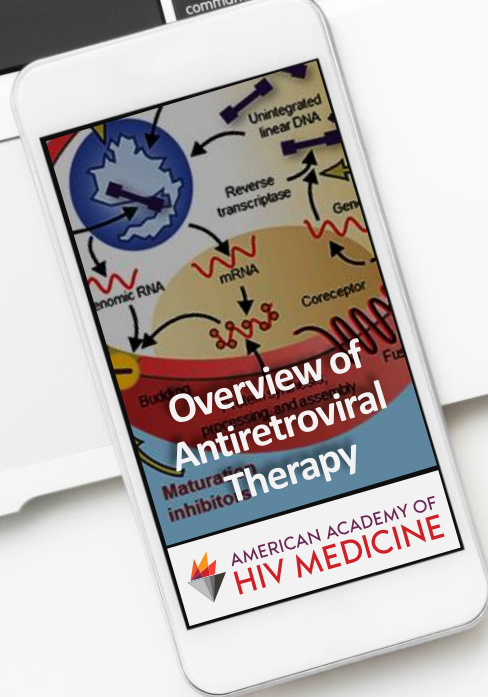


有効性および忍容性の高い
3剤ART（1日1回1錠レジメン）



ARTの有効性を制限する要因

- 医療およびARTへのアクセス
(特に資源が限られた地域において)
- 薬剤費
- HIV感染の告知に対する恐れなどの社会的要因
- 治療開始時のCD4+細胞数およびウイルス量
- 薬物相互作用
- 併存疾患
- 薬剤耐性HIV



抗レトロウイルス療法 (ART) の開始時期

ARTの早期開始を裏付けるコホート研究

Study	CD4+細胞数の比較 (cells/mm ³)	早期開始の利点
When to Start試験 ¹ 18 のコホート, N=21,247	251-350 vs 351-450	細胞数が低い群で AIDSおよび死亡のリスク が28%増加
NA-ACCORD試験 ² 22 のコホート, N=17,517	351-500 vs >500	細胞数が低い群で 死亡リスクが94%増加

1. Sterne JA, et al. *Lancet*. 2009;373:1352-1363.

2. Kitahata MM, et al. *N Engl J Med*. 2009;360:1815-1826.

早期ARTの有効性： 国際無作為化試験（START試験）

- HIV陽性
- ART歴なしの成人
- CD4+細胞数
>500 細胞/mm³
- N=4,685

ART即時開始

無作為化後すぐに開始
(n=2,326)

ART延期

CD4+細胞数が≤ 350 細胞/mm³、
AIDS発症、またはARTが必要となるイベントが発生するまで延期
(n=2,359)

- 重篤なAIDS関連イベント、非AIDS関連イベントまたは死亡が発生した割合は、延期群4.1% vs 即時開始群1.8%（HR: 0.43、95% CI: 0.30～0.62、P<0.001）
- 延期群では重篤なAIDS関連イベント、結核および数種の癌の発生率が増加した。

ART開始時期に関する世界的なコンセンサス

ガイドライン発行組織	ARTの対象となる患者
世界保健機構 ^{1*}	CD4+細胞数にかかわらず、HIVに感染しているすべての成人はARTを開始すべきである。
US DHHS ²	CD4+Tリンパ球数にかかわらず、すべてのHIV感染者にARTを推奨する。
IAS-USA ³	HIVに感染しているすべての成人にARTを推奨する。
EACS ^{4*}	現在、CD4+細胞数に関係なく、すべてのHIV陽性者にARTを推奨している。
英国HIV協会 ^{5*}	HIV感染者にART開始を推奨する。

*START試験の結果に基づく推奨事項の変更

1. World Health Organization Guidelines 2019.
 2. US DHHS Adult Guidelines 2019.
 3. Saag MS, et al. 2020.
 4. EACS Guidelines 10.1. 2020.
 5. BHVA Guidelines 2016.

ARTの早期開始によるリスク軽減

- 末端臓器障害につながるHIV関連免疫活性化のリスク¹
 - 肝疾患および腎疾患
- 併存疾患の発生および進行のリスク²
 - 心血管疾患
 - 非AIDS関連感染症および悪性腫瘍
 - CNS異常（神経認知障害）
- HIV感染のリスク³⁻⁵

1. Ferry T, et al. *J Acquir Immune Defic Syndro*. 2009;23:1743-1753. 2. Marin B, et al. *AIDS*. 2009;23:1743-1753. 3. Granich RM, et al. *Lancet*. 2009;373:48-57. 4. Dannell D, et al. *Lancet*. 2010;375:2092-2098. 5. Cohen MS, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.

HIVの性感染抑制には ウイルス学的コントロールが重要

HPTN-052試験

- HIV感染不一致のカップル
- HIV陽性パートナーの
CD4+細胞数：
350～550 細胞/mm³
- N=1,763組

ART即時開始

CD4+細胞数350-550 細胞/mm³ 時
(n=886組)

カップル内
感染3件

ART遅延

CD4+細胞数≤250 細胞/mm³ 時
(n=877組)

カップル内
感染43件

- HR: 0.07
- 95% CI: 0.4～0.7

- HIV陽性パートナーのウイルス量が抑制されている場合、早期ARTはカップル内感染の93%減少と関連することが示された¹。

1. Cohen MS, et al. *N Engl J Med*. 2016; 375:830-839. 2. Rodger A, et al. *JAMA*. 2016;316:171-181. 3. Rodger A, et al. *Lancet*. 2019;393(10189):2428-2438.

治療ガイドライン：ARTの開始について

	US DHHS ¹	IAS-USA ²
全般的な推奨事項	CD4+Tリンパ球数にかかわらず、すべてのHIV感染者にARTを推奨する。	CD4+細胞数にかかわらず、HIV感染の治療にはARTを推奨する。
感染	HIV感染を予防するためにも、HIV感染者に対してARTを推奨する。	HIV感染を予防するためにARTを推奨する。
優先される患者	• 妊婦 • HADやAIDS関連悪性腫瘍を含むAIDS指標疾患を有する患者 • 急性OIの患者 • CD4+細胞数<200 細胞/mm³の患者 • HIVANの患者 • HIV感染初期/急性期の患者 • HBV重感染の患者 • HCV重感染の患者	• 妊婦 • HIVANの患者 • HBV重感染の患者 • HIV感染急性期の患者 • OIやその他のAIDS指標疾患を有する患者（すべてのリンパ腫およびHPV関連癌を含む）

1. US DHHS Guideline 2019.

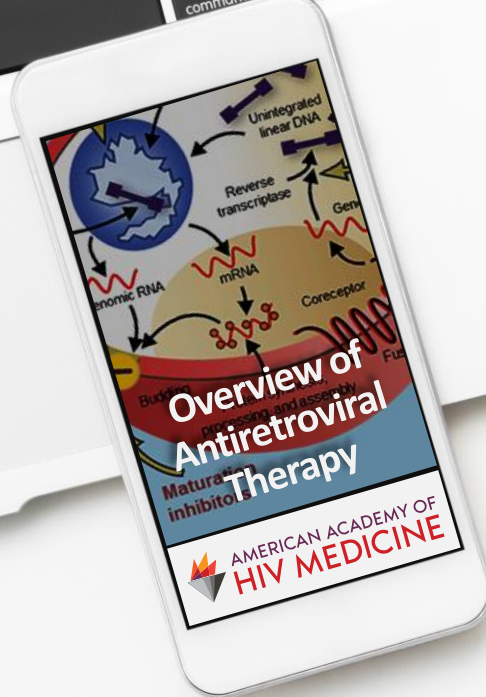
2. Saag M, et al. 2020.

EUと英国の治療ガイドライン： ARTの開始について

	EACS ¹	BHIVA ²
全般的な推奨事項	CD4+細胞数が多く、安定しているエリート・コントローラーを除き、CD4+細胞数に関係なくARTを常に推奨すべきである。	HIV感染者はARTを開始することを推奨する。
感染	HIV感染を予防するためにも、HIV感染者に対してARTを推奨する。	HIV感染を予防するためにARTを推奨する。
優先される患者	- CD4+細胞数が低い患者（CD4+細胞数が低いほど緊急性が高く、直ちにARTを開始する必要性が高くなる） - 妊婦	- AIDS関連感染症の患者 - 重篤な細菌感染症が認められ、かつ、CD4+細胞数が<200 細胞/mm³の患者 - HIV感染急性期の患者

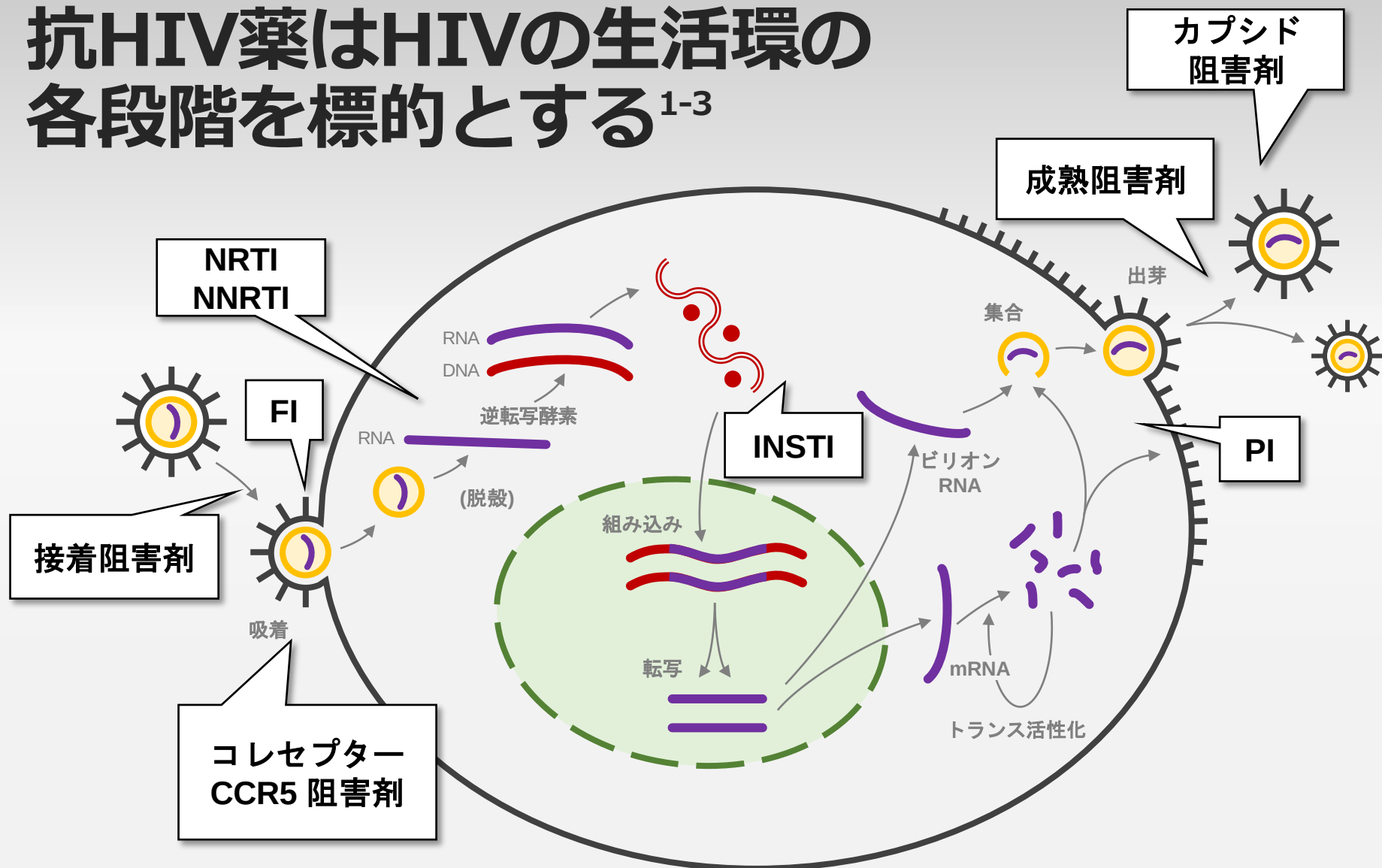
1. EACS Guidelines 10.1 2020.

2. BHVA Guidelines 2016.



一次治療としての ARTレジメンの選択

抗HIV薬はHIVの生活環の 各段階を標的とする¹⁻³



1. EMA. European public assessments report 2019. 2. AIDS info. FDA approved medicines. 2020.
3. WHO Consolidated guidelines on the use of ARV drugs for testing and preventing HIV infection. 2018.

利用可能な抗HIV薬

NRTI	NNRTI	PI	INSTI	CCR5	接着後 阻害剤	融合／ 侵入 阻害剤	併用薬	併用レジメン
ABC ^{1,2}	DOR ^{1,2}	ATV* ^{1,2}	RAL ^{1,2}	MVC ^{1,2}	IBA ^{1,2}	ENF ^{1,2}	ZDV/3TC ^{1,2}	DTG/ABC/3TC ^{1,2}
FTC ^{1,2}	EFV ^{1,2}	DRV ^{1,2}	DTG ^{1,2}		(ibalizumab)	FTR ¹	ABC/3TC ^{1,2}	EVG/c/FTC/TAF ^{1,2}
3TC ^{1,2}	ETR ^{1,2}	FPV* ^{1,2}					FTC/TDF ^{1,2}	EVG/c/FTC/TDF ^{1,2}
d4T ²	NVP ^{1,2}	IDV ²					FTC/TAF ^{1,2}	RPV/FTC/TDF ¹
TDF ^{1,2}	RPV ^{1,2}	LPV/r ^{1,2}					DRV/c ^{1,2}	RPV/FTC/TAF ^{1,2}
ZDV ^{1,2}		RTV ^{1,2}					ATV/c ^{1,2}	EFV/FTC/TDF ^{1,2}
		SQV ^{1,2}					3TC/TDF ¹	ABC/3TC/ZDV ^{1,2}
		TPV ^{1,2}						DTG/RPV ^{1,2}
								BIC/FTC/TAF ^{1,2}
								DRV/c/FTC/TAF ²
								DOR/3TC/TDF ^{1,2}
								EFV/3TC/TDF ¹
								DTG/3TC ^{1,2}

*rtv（リトナビル）を併用しないアタザナビルとfosamprenavirは欧州では承認されていない。

1. DHHS. FDA Approved HIV Medicines. 2019. 2. EMA EPAR. HIV Infections. 2018. <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines>. Accessed February 8, 2019.

一次治療としてのARTは 患者の特性に基づいて選択

- 患者の準備性とアドヒアランスに対する障壁
- 費用、薬物毒性および薬物相互作用の可能性
- ベースラインのCD4陽性細胞数、ウイルス量およびHLA-B*5701保有の有無
- 妊娠可能な年齢の女性における妊娠の有無と今後妊娠する可能性
- 併存疾患（心血管疾患、肝疾患、腎疾患、HBVやHCVの重感染、精神障害、薬物依存など）
- ウイルス耐性検査の結果（可能な場合）

DHHS、IAS-USA、EACSおよびWHOの成人HIV感染者のガイドライン： 推奨される一次治療としてのARTレジメン

	US DHHS ¹	IAS-USA ²	EACS ³	WHO ⁴
INSTI	• BIC/TAF/FTC* • DTG/3TC* • DTG/ABC/3TC* • DTG + TAF/FTC または TDF/FTC • RAL + TAF/FTC または TDF/FTC	• BIC/TAF/FTC* • DTG + TAF/FTC • DTG + TDF/FTC • DTG + TDF/3TC • DTG/3TC*	• BIC/TAF/FTC* • DTG + 3TC または DTG/3TC* • DTG/ABC/3TC* または DTG + ABC/3TC • DTG + TAF/FTC または TDF/FTC または TDF/3TC • RAL (QD または BID) + TAF/FTC または TDF/FTC または TDF/3TC	• DTG + TDF + 3TC (または FTC)
rtv (リトナビル) または コビシスタットを併用するPI				
NNRTI				

*1日1回1錠レジメン

- 推奨事項は、ベースラインのHIV-1-RNA量、CD4+細胞数、CrCl、eGFR、HLA-*5701保有の有無、HBsAg検査の結果、重感染の有無及び骨粗鬆症の有無に基づき変更される場合がある。

特定の臨床状況と代替レジメン

	US DHHS ¹	IAS-USA ²	EACS ³	WHO ⁴
INSTI	• EVG/c/TAF/FTC* • EVG/c/TDF/FTC*	• DTG/ABC/3TC • EVG/c/TAF (またはTDF)/FTC* • RAL + TAF (またはTDF)/FTC • RAL + TDF/3TC	• EVG/c/TAF/FTC* • EVG/c/TDF/FTC* • RAL (QDまたはBID) + ABC/3TC	• DTG + ABC + 3TC • DTG + TAF + 3TC (またはFTC) • RAL + TDF + 3TC (またはFTC)
rtv (リトナビル) またはコビシスタットを併用するPI	• DRV/cまたはDRV/r + TAF またはTDF + FTCまたは3TC • ATV/cまたはATV/r + TAF またはTDF + FTCまたは3TC • DRV/cまたはDRV/r + ABC/3TC • DRV/r QD + 3TC	• DRV/cまたはDRV/r + TAF (またはTDF)/FTC	• ATV/cまたはATV/r + ABC/3TC • ATV/cまたはATV/r + TAF/FTC またはTDF/FTCまたはTDF/3TC • DRV/cまたはDRV/r + ABC/3TC	• PI/r + TDF + 3TC (またはFTC)
NNRTI	• DOR/TDF/3TC*またはDOR + TAF/FTC • EFV (600) + TDF + (FTCまたは3TC) • EFV (400)/TDF/3TC* • EFV (600) + TAF/FTC • RPV/TDF/FTC* • RPV/TAF/FTC*	• DOR/TDF/3TC*またはDOR + TAF/FTCまたはDOR + TDF/FTC • EFV (400または600) + TDF/FTCまたはTAF/FTC • RPV/TAF (またはTDF)/FTC*	• DOR + TAF/FTCまたはTDF/FTCまたはTDF/3TC • DOR/TDF/3TC* • RPV + TAF/FTCまたはTDF/FTC またはTDF/3TC • RPV/TAF/FTC* • RPV/TDF/FTC*EFV + ABC/3TC • EFV/TDF/FTC* • EFV + TAF/FTCまたはTDF/FTC またはTDF/3TC • EFV + ABC/3TC	• EFV (600) + TDF + 3TC (またはFTC) • EFV (600) + AZT + 3TC
別のレジメン	• DRV/rまたはDRV/c + RAL BID		• DRV/rまたはDRV/c + RAL BID	

*1日1回1錠レジメン

- 推奨事項は、併存疾患、ベースラインのHIV-1-RNA量、CD4+細胞数、CrCl、eGFR、HLA-*5701保有の有無、HBsAg検査の結果、重感染の有無及び骨粗鬆症の有無に基づき変更される場合がある。



ウイルス学的抑制が得られている 患者に対するARTの切り替えや 簡素化の時期

一部のHIV感染者では ARTレジメンの変更が必要

ガイドラインには、ウイルス学的抑制が得られている患者に対してARTの変更を支持する理由が記載されている。

- 忍容性を改善する¹⁻⁵。
- 短期または長期毒性を軽減する¹⁻⁵。
- 食事または水分摂取の必要量条件を変える^{1,2}。
- 薬物相互作用を最低限に抑える¹⁻³。
- 妊娠中の胎児に対する安全性に関してARTレジメンを最適化する¹⁻³。
- 薬剤費を削減する¹。
- 服薬量または服薬頻度を減らす^{1,3}。

ARTの切り替え：クラス内の切り替えと別のクラスへの切り替え

切り替え戦略の例	
クラス内の切り替え	別のクラスへの切り替え
• NRTI ：チミジン類似体→ TAFおよび ABC	• PI を別のクラス：INSTI、MVC、RPV、DORへ
• NNRTI ：EFV→ RPVまたはDOR	• NNRTIベース レジメンをINSTIへ
• PI ：ATV/r → ATV	
• INSTI ：RAL → DTG、 DTG、EVG/cまたはRAL → BIC	

- 大半の切り替えは、忍容性の改善および／または投与頻度あるいは錠剤数の負担を減らすために行われる。
- 多くの切り替えは、古い薬剤から忍容性の高い新しい薬剤へ変更するために行われる。

まとめ

- ARTレジメンは、HIVの生活環の特定の段階を標的として、ウイルスの複製を阻害する。
- ARTは、毒性をもたらす可能性があり、多くの錠剤を服用しなければならないレジメンから、忍容性が高く1錠（または少ない錠数）服用すればよい一次治療レジメンへと進化してきた。
- 米国、WHO、欧州および英国のガイドラインでは、CD4陽性細胞数にかかわらず、すべてのHIV感染者にARTを推奨しており、一次治療のARTとして特定のレジメンを推奨している。
- ARTは患者ごとに個別化するべきであり、患者がいったんウイルス学的抑制を達成したら、毒性および／または好みに応じて変更することができる。
- ARTへのアドヒアランスは、ARTレジメンの有効性を発揮し、ウイルス学的抑制を維持するために極めて重要である。

参考文献

- AIDS-free HIV-1-infected patients: A collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373:1352-1363.
- British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2016. Available at: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Accessed May 3, 2017.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
- Cohen MS, et al. Final results of the HPTN 052 randomized controlled trial: Antiretroviral therapy prevents HIV transmission. Program and abstracts of the 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; July 19-22, 2015; Vancouver, Canada. Abstract MOAC0101LB.
- Dannell D, Baeten JM, Kiarie J, et al., and the Partners in prevention HSV/HIV transmission study team. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: A prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375:2092-2098.
- European European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines, version 10.1. October 2020. Available at: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed November 26, 2020.
- European Medicines Agency. European public assessment reports. HIV Infections. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/HIV%20Infections/ema_group_types/ema_smops/ema_group_types/ema_withdrawn_applications?sort=field_ema_med_date_of_opinion&order=asc. Accessed May 14, 2020.
- Ferry T, Raffi F, Collin-Filleul F, et al., and the ANRS CO8 (APROCO-COPILOTE) study group. Uncontrolled viral replication as a risk factor for non-AIDS severe clinical events in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy: APROCO/COPILOTE (ANRS CO8) cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndro*. 2009;23:1743-1753.
- Granich RM, Gilks GF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: A mathematical model. *Lancet*. 2009;373:48-57.

参考文献

- Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al., and the AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004;350:1850-1861.
- The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al., and the NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360:1815-1826.
- Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23:1743-1753.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. December 18, 2019. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed May 4, 2020.
- Rodger A, Cambiano V, Bruun T, et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study. Program and abstracts of the 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston, Massachusetts. Abstract 153LB.
- Sterne JA, May M, Costagliola D, et al., and the When to start consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373:1352-1363.
- Saag MS, Gandhi RT, Hoy Jf et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651-1669.
- US Department of Health and Human Services. HIV Treatment. FDA-Approved HIV Medicines. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines>. Accessed May 14, 2020.
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2nd Edition. 2016. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1. Accessed May 3, 2017.
- WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>. Accessed April 15, 2020.