

HIV感染症 「治療の手引き」

第12版

2008年12月発行

HIV感染症治療研究会

<http://www.hivjp.org/>

利用される皆様へ

この「治療の手引き」は、欧米で公表されたガイドラインや2008年11月までに得られた臨床知見をもとに、国内のHIV診療医師がそれぞれの経験を加えてまとめたものです。HIV感染症の治療は確立されたものではなく、治療成績や新しい知見とともに今後さらに変わっていくと考えられるため、本手引きの内容も順次改訂する予定です。

HIV感染症治療の理解のために

HIV感染症の治療は、抗HIV薬の開発、そしてそれらの薬剤を用いた多剤併用療法(HAART: highly active antiretroviral therapy)によって、大きな進歩を遂げ、ウイルスの増殖と免疫細胞(CD4陽性リンパ球)の破壊を抑制することにより、AIDSによる死亡数とAIDS関連日和見感染症の発現頻度は著しく減少した。

現在利用可能な抗HIV薬は20種類を越え、服薬が簡便な薬剤(1日1回投与、剤数の軽減、配合剤、食事の影響なし等)や耐性ウイルスにも有効な新薬など、さまざまな改善が行われているが、いずれもHIV複製を抑制するもののHIVの排除は出来ない。高いアドヒアランスを維持することが必須であるばかりでなく、早期(CD4 < 350)の治療開始が予後の改善につながることや、計画的であれ治療の中断は予後を悪化させることなどが明らかとなり、近年治療は早期化・長期化している。このように最適と考えられる治療方針はいまだに年々変化しており、流動的である。

そうしたなかであって、この「治療の手引き」は、HIV診療の経験が少ない、もしくは経験のない医療者のために、HIV感染症治療の原則となる事項の全体像の把握を目的として編集されている。実際のHIV診療を行う場合には、その時点における最良の治療や情報を医療者と患者が共有する必要がある。そのため、診療経験豊富な医療者の助言を求めるとも決して忘れてはならない。巻末(47ページ)に参考資料として、主要文献とダウンロード可能なホームページアドレスを示した。

今回の第12版は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイドライン¹⁾2008年1月29日やIAS-USAの抗HIV療法のガイドライン²⁾2008年8月6日などを踏まえ更新した。

この「治療の手引き」がHIV感染症治療について理解を深める一助となれば幸いである。

2008年11月

1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents(<http://aidsinfo.nih.gov/>)

2) Scott M. Hammer et al.: Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2008 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA. 300(5) 555-570, 2008(<http://www.iasusa.org/>)

下記ホームページでも、HIV感染症「治療の手引き」をご覧ください。

<http://www.hivjp.org/>

HIV感染症治療研究会 RESEARCH GROUP for THERAPY of HIV INFECTION

代表幹事

木村 哲 東京通信病院 病院長
満屋 裕明 熊本大学大学院 医学薬学研究部 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部 教授
白阪 琢磨 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター センター長

会員(50音順)

味澤 篤 東京都立駒込病院 感染症科 部長
伊藤 章 国際医療福祉大学病院 臨床検査部 教授
岩本 愛吉 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症研究分野 教授
内海 眞 国立病院機構名古屋医療センター 副院長
岡 慎一 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター センター長
小池 隆夫 北海道大学大学院 医学研究科 内科学講座・第二内科 教授
高田 昇 広島大学病院 エイズ医療対策室 室長
高松 純樹 名古屋大学医学部 附属病院 輸血部 教授
塚田 弘樹 新潟市民病院 呼吸・感染症科 部長
根岸 昌功 ねぎし内科診療所 院長

日笠 聡 兵庫医科大学 血液内科 講師
福武 勝幸 東京医科大学 臨床検査医学講座 教授
松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター 病態制御分野 教授
安岡 彰 長崎大学医学部・歯学部 附属病院 感染制御教育センター 教授
山本 直樹 国立感染症研究所 エイズ研究センター センター長
山本 政弘 国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 室長
山元 泰之 東京医科大学 臨床検査医学講座 講師

編集協力(50音順)

赤城 邦彦 神奈川県立こども医療センター 母子保健室長
伊賀 陽子 兵庫医科大学病院 地域医療・総合相談センター
今井 光信 神奈川県衛生研究所 所長
杉浦 亙 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2研究グループ長
永井 英明 国立病院機構東京病院 臨床研究部細菌免疫研究室 室長
宮澤 豊 東京都立大塚病院 副院長(産婦人科)

HIV感染症治療の原則

- 治療目標は血中ウイルス量(HIV RNA量)を検出限界以下に抑え続けることである
- 治療は原則として3剤以上を投与する強力な多剤併用療法で開始すべきである
- 治療により免疫能のいくつかの指標が改善しても治療を中止してはならない

HIV感染症治療の留意点

- 患者個々の状態や環境に応じた治療戦略をたてる
- 抗HIV療法の効果維持にはアドヒアランスが重要である
- 安易な治療開始や薬剤選択・変更・中止を行ってはならない
- 現在の抗HIV療法はHIVの増殖を抑制するだけで体内から排除するものではない
- その時点での最新の情報を提供する
- 治療開始にあたっては医療費助成制度の活用を画る

CONTENTS

| | |
|-------------------------------|----|
| HIV感染症治療の理解のために | 2 |
| HIV感染症治療の原則 | |
| HIV感染症治療の留意点 | |
| HIV感染症の経過、指標とその検査 | 4 |
| HIV感染症の経過(病期) | |
| HIV感染症の指標 | |
| HIV感染症の検査 | |
| 早期発見の重要性 | |
| 感染予防カウンセリングの必要性 | |
| スクリーニング検査で陽性となった被験者への十分な配慮が必要 | |
| 抗HIV療法の目標 | 6 |
| 多剤併用療法(HAART) | |
| 治療戦略のあらまし | |
| 抗HIV療法をいつ開始するか | 8 |
| 治療開始基準 | |
| 急性HIV感染症の診断と管理 | |
| 日和見感染症合併時の抗HIV療法開始時期 | |
| 免疫再構築症候群 | |
| 抗HIV療法をどう行うか | 10 |
| 3剤以上を併用する多剤併用療法(HAART) | |
| 抗HIV薬の主な副作用 | |
| 効果が不十分な場合 | 18 |
| 効果不十分と判定される基準 | |
| 薬剤変更をどう行うか | |
| 治療効果が不十分と考えられたときの対応 | |

| | |
|------------------------------|----|
| アドヒアランスが治療の決め手 | 21 |
| 抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査 | 22 |
| 薬剤耐性とは何か | |
| 薬剤耐性検査の種類 | |
| 薬剤耐性検査をいつ行うか | |
| 既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異 | |
| 治療に注意すべき患者層 | 25 |
| HBV重複感染症 | |
| HCV重複感染症 | |
| 結核合併例 | |
| 悪性腫瘍合併例 | |
| 思春期・青年期 | |
| 妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防 | 29 |
| 妊産婦に対する治療の基本 | |
| 妊産婦に対して使用する抗HIV薬および注意点 | |
| 母子感染予防のための分娩時の母体へのAZTプロトコール | |
| 計画的帝王切開 | |
| HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理 | 31 |
| 母子感染予防のための分娩時の新生児へのAZTプロトコール | |
| 出生児の感染の有無の検査 | |
| HIV感染児のモニター | |
| HIV感染児の治療 | |
| 医療費助成制度 | 33 |
| 付録 抗HIV薬一覧 | 34 |
| 参考資料 | 47 |

HIV感染症の経過、指標とその検査

HIV感染症の経過(病期)

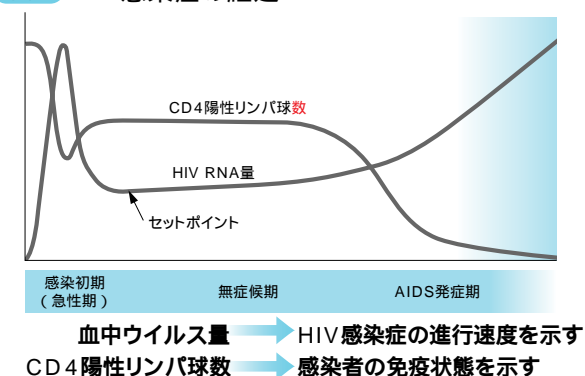
HIV感染症は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV: human immunodeficiency virus)がリンパ球(主としてCD4陽性リンパ球)に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行

性の疾患である。無治療例では、感染初期(急性期)、無症候期、AIDS発症期の経過をたどる(図1)。

感染初期(急性期): 初感染したHIVは、急激に増殖する。患者には発熱、倦怠感、筋肉痛、リンパ節腫脹、発疹といったインフルエンザ様の症状がみられることがあるが、数週間で消失する。
無症候期: 急性症状消失後もウイルスは増殖を繰り返しているが、宿主の免疫応答により症状の無い平衡状態が長期間続くことが多い。この無症候期でもHIVは著しい速度(毎日100億個前後)で増殖しており、CD4陽性リンパ球は次々とHIVに感染して、平均2.2日で死滅する。

AIDS発症期: ウイルスの増殖と宿主の免疫応答による平衡状態もやがて破綻し、血中ウイルス量(HIV RNA量)が増加し、CD4陽性リンパ球数も減少し、免疫不全状態となって、後天性免疫不全症候群(AIDS: acquired immunodeficiency syndrome)を発症する。

図1 HIV感染症の経過



HIV感染症の指標

HIV感染症では、血中ウイルス量(HIV RNA量)とCD4陽性リンパ球数が病態の程度や経過を把握する指標となる。

そのほか、治療の開始や変更の際に参考となる検査や他の感染症を確認する検査なども重要である。

CD4陽性リンパ球数

CD4陽性リンパ球数は、HIVによって破壊された宿主の免疫力の残存量を示し、その時点における病態の程度を把握する指標となる。健康成人では500~1,000/mm³であり、HIVに感染し200/mm³未満になると免疫不全状態となり、種々の日和見疾患を発症しやすくなる。CD4陽性リンパ球数は、抗HIV療法開始を考慮する際の最も重要な指標である。測定値は変動があるため、数回の検査による判定が必要である。

血中ウイルス量(HIV RNA量)^{注)}

血中ウイルス量はHIV感染症の進行予測の指標となる。感染成立後急激に増加した後、宿主の免疫応答が発動すると減少し、感染約6カ月後にはある一定レベルに保たれる。この値をセットポイントと呼び、高値であるほど病気の進行が早い。男性に比べ女性のほうが低値との報告がある。血中ウイルス量は、血中のHIV RNAコピー数で表され、治療開始の判断や抗HIV薬の効果判定、治療変更の判断などに利用される。測定誤差があり、その変動を考慮したうえで評価すべきである(表1)。

注) 2007年第4四半期よりHIV-1 RNAの測定法が、従来のAmplifire法から感度の高いTaqMan法(リアルタイムPCR法)に切り替わりつつあるが、TaqMan法は従来の方法より高値に測定される傾向があると指摘されている。東京医科大学臨床検査医学講座の検討によると、Amplifire法とTaqMan法により同一検体を同時測定した結果、Amplifire法で50コピー/mL未満となった58検体のうち31検体(53%)は50コピー/mL未満を示したが、その他は50~290コピー/mLまでの間にほぼ均等に分布していた。現時点では、TaqMan法により測定されたHIV-1 RNAが400コピー/mLを越えて、増加を続けるような事態が発生しない限り、病気の悪化や治療の変更を考慮する必要はないと考えられているが、原因の究明と対処法の検討が行われており、今後の動向に注意が必要である。

表1 血中ウイルス量の測定時期と検査意義

| 測定時期の目安 | 測定の目的 | 抗HIV療法施行への活用 |
|---------------------------------|----------------------------|---------------------|
| 急性HIV感染症症状がみられる時 | HIV抗体検査陰性もしくは不確定例の診断 | HIV感染の診断 |
| HIV感染症と診断された時(急性期を除く) | 血中ウイルス量により予後判定の参考とする | 治療の開始 または延期の決定 |
| 無治療の場合でも3~4カ月に1度は必ず測定 | 血中ウイルス量の変動を観察(症状の安定もしくは悪化) | |
| 治療開始2~8週後 | 治療薬剤の初期効果判定 | |
| 治療開始3~4カ月後 | 治療薬剤の最大効果を判定 | 治療の継続 または薬剤変更の決定 |
| 治療継続中も3~4カ月に1度は必ず測定 | 治療薬剤の継続的効果判定 | |
| 臨床的变化もしくは著しいCD4陽性リンパ球数の低下がみられる時 | 治療効果をウイルス学的に判定 | 治療の開始、継続、 変更の決定 |

ここに示した血中ウイルス量の測定時期は最低限確保しなければならない測定間隔であり、治療の有無・血中ウイルス量にかかわらず、定期的(継続的)に測定する必要がある。

HIV感染症の検査

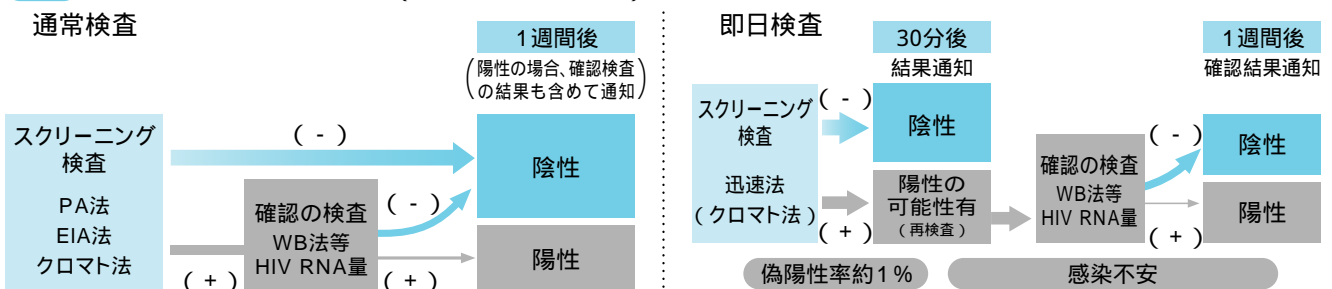
HIV感染症の診断には、血清中の抗HIV抗体やHIV(抗原や遺伝子)の検査が行われる。まず粒子凝集反応(PA法)、ELISA法などの高感度のスクリーニング検査を行う。スクリーニング検査には偽陽性が0.3%ほど認められるため、陽性の場合にはウエスタンブロット(WB)法等とHIV RNA量の確認の検査を行い、診断を確定する。イムノクロマトグラフ法を用いた15分で結果が得られる簡易迅速抗体検査キット(ダイナスクリン[®]・HIV-1/2、インバネス・メディカル・ジャパン社)

によるスクリーニング検査もあり、一部の保健所や医療機関で即日検査が行われている(図2)。即日検査導入により検査の利便性が高まり、自発的検査の増加を促し、感染者の早期発見に寄与する可能性が大きいと期待されるが、この場合偽陽性は約1%である。

即日検査ガイドラインや関連資料は、「HIV検査・相談マップ」ホームページ¹⁾上に掲載・随時更新される。

1) HIV検査・相談マップ(<http://www.hivkensa.com>)

図2 通常検査と即日検査の流れ(保健所などの場合)



スクリーニング検査で陽性となった被験者への十分な配慮が必要

上述の通りスクリーニング検査には偽陽性が認められるため、検査実施前にこの点を十分説明し、スクリーニング検査で陽性を示した場合は、被験者の心理状態に十分配慮し、陰性である可能性の方が高いことなどを十分説明した上で確認検査を実施することが大切である。

特に妊婦では本人のみならず家族やパートナーへの影響も大きく、慎重な対応が求められる。国内の調査¹⁾によると、妊婦における真のHIV陽性率は0.02%、スクリーニング検査陽性の妊婦のうちの真の陽性は約13人に1人であったという。

1) 嶋 貴子(神奈川県衛生研究所)ら、第80回日本感染症学会総会・学術講演会(2006.4.20-21)、#337

早期発見の重要性

HIV感染症治療開始の遅れは、予後やQOLの悪化につながる(治療開始基準は8ページを参照)が、長い無症候期には自主的検査以外には感染症発見の機会が少ない。種々の合併症で医療機関を受診したにも関わらずHIV感染症が見逃され、AIDS発症に至る例はまだまだ多い。全ての医療者は、受診者の疑わしい症状やリスクに注意を払い、積極的に早期発見に努める必要がある。AIDS指標疾患*以外では、次のような症状がHIV感染症発見の契機となることが多い;

性感染症の現病・既往歴、繰り返す帯状疱疹、A型肝炎、B型肝炎、赤痢アメーバ症、脂漏性皮膚炎、口腔内カンジダ症、乾癬、掻痒性丘疹、不明熱・下痢等。なお、間質性肺炎等のAIDSと鑑別が難しい疾病や性感染症がありHIV感染を疑わせる自他覚症状がある場合のHIV検査は保険適応となる。急性HIV感染症の症状については8ページを参照。

*AIDS指標疾患:現在次の23疾患が規定されている;カンジダ症(食道、気道、気管支、肺)、クリプトコッカス症(肺以外)、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、ニューモシスチス肺炎、トキソプラズマ脳症(生後1ヶ月以後)、クリプトスポリジウム症(1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)、イソスポラ症(1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)、化膿性細菌感染症(13歳未満)、サルモネラ菌血症(再発を繰り返すものでチフス菌によるものを除く)、活動性結核(肺結核または肺外結核)、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症(生後1ヶ月以後で、肝・脾・リンパ節以外)、単純ヘルペスウイルス感染症、進行性多巣性白質脳症、カポジ肉腫、原発性脳リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性子宮頸癌、反復性肺炎、リンパ性間質性肺炎・肺リンパ過形成(13歳未満)、HIV脳症、HIV消耗性症候群

感染予防カウンセリングの必要性

HIV患者への予防カウンセリングは、治療中であっても必ず行わなければならない。抗HIV療法により血中ウイルス量が検出限界以下に抑えられていても、二次感染の危険性があるからである。パートナーへの二次感染の予防、またパートナーからの別のHIVやSTD感染の予防の必要性(下記参照)やセーフセックスについて十分理解してもらうために、患者やパートナーと繰り返し話し合う必要がある。感染予防

カウンセリングや拳児希望への対応などについては、医師、看護師、カウンセラーなど多職種連携が必要となる。

| | |
|-----------|--|
| パートナーへの影響 | HIVの二次感染 |
| 自分の健康への影響 | 別のHIVによる重複感染(治療失敗のリスク)、別のSTDに感染(免疫機能への悪影響、STDの重症化・難治化のリスク) |

抗HIV療法の目標

多剤併用療法(HAART)

HIV感染症に対して治療開始を決定したら、原則として、血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けることを目標に、強力な多剤併用療法(HAART)を行う。それにより、HIV感染症の進行を抑え免疫能を保持し、QOLを改善し、HIV感染に関連した臨床症状を改善し、死亡を減らすことを目指す。

この目標を達成するには、抗HIV療法に対する服薬アドヒアランスが重要である(21ページ参照)。アドヒアランスが不良になると薬剤の血中濃度が維持できず、ウイルス増殖が十分に抑制されなくなり、耐性ウイルス出現が加速されることとなる(図3)。そのほか、表2に示したような点に注意を払う必要がある。

表2 抗HIV療法の目標とその達成のために

抗HIV療法の目標

血中ウイルス量を最大限かつ長期にわたって検出限界¹⁾以下に抑え続ける
免疫能を回復 / 維持する
QOLを改善する
HIV関連疾患および死亡を減らす

目標達成のために

抗HIV薬の服薬アドヒアランスを最大限維持する²⁾
最も適切な治療戦略をたてる
CD4陽性リンパ球数が低下しすぎる前に治療を開始する(8ページ参照)³⁾
将来の治療の選択肢(抗HIV薬)を考慮する
必要に応じて、薬剤耐性検査を実施する⁴⁾

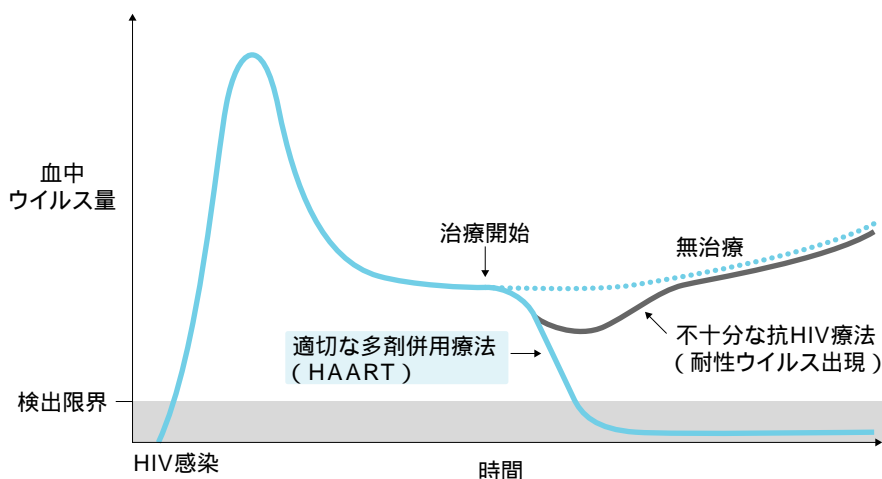
1) 検出限界: 40コピー/mL(TaqMan法)。HIV RNAコピー数の測定範囲は、40 ~ 1×10^7 コピー/mL(TaqMan法)。

2) 95%以上の服薬率が必要。

3) CD4陽性リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満に低下するまで待って治療を開始した場合、 $200/\text{mm}^3$ 以上で開始した場合と比べて、予後が悪いという成績がある。

4) 22ページ参照。

図3 抗HIV療法による血中ウイルス量の変化



治療戦略のあらまし

治療開始時期

これまでより治療開始時期が早まり、CD4陽性リンパ球数350/μL未満となったら治療を開始することが推奨されるようになった。アドヒアランスは治療効果に大きな影響を与えるため、アドヒアランスを意識しつつ、その時期に最適と考えられるレジメンで治療を開始することが重要である。

治療開始前の耐性検査

我が国でも未治療患者の5%程度に耐性変異が認められている。耐性変異は薬剤の効果に関連するので、治療開始前に耐性検査を行い、適切な治療薬を選択することが重要である。(22ページ参照)

初回治療レジメンの選択

10ページに初回治療に推奨される多剤併用療法を示した。より利便性の高い薬剤や新薬の登場、安全性の問題などから、初回治療に推奨される併用療法の内容は年々変化している。必ず最新のガイドラインを参照し、その時点で最適と考えられる抗HIV薬を用いて、個々の患者に適した併用療法を選択する必要がある。

アドヒアランスの改善

アドヒアランス低下は治療効果の低下を引き起こす。複

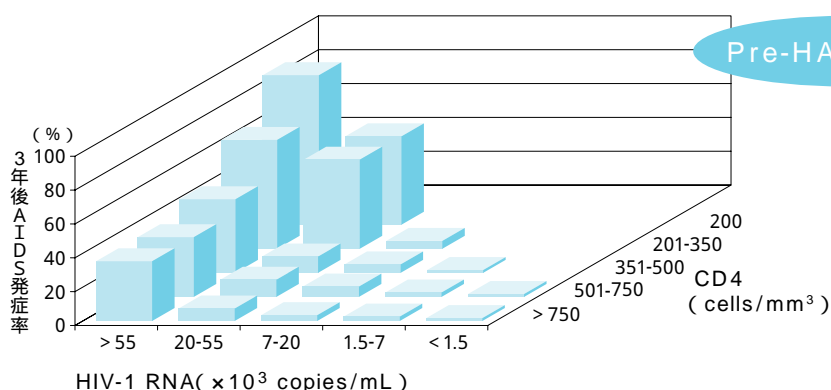
雑な服薬レジメンやその患者のライフスタイルに合っていない服薬スケジュール、薬物依存・うつといった患者の要因、受診の中断、疾患・治療の教育やサポートの不足などによりアドヒアランス低下が起こる。治療を開始する前に、アドヒアランスを最大化できる状況を整える必要がある。

長期継続可能な治療法の選択

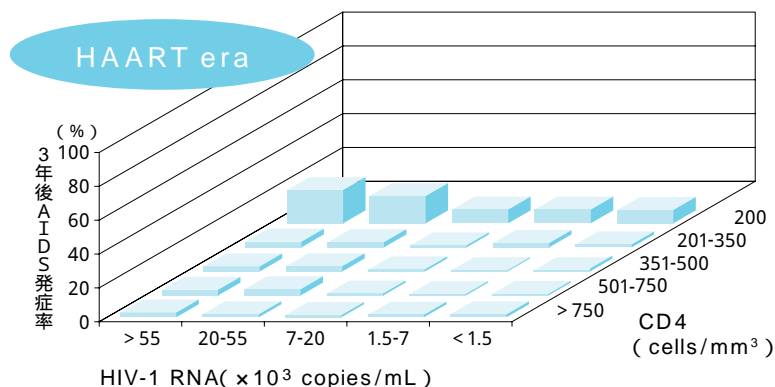
計画的であれ、治療を中断することで予後が悪化し、予後の悪化は治療を再開しても元のレベルには戻らないことが、大規模試験で明らかとなった(SMARTスタディ¹⁾)。このことから、長期継続可能な治療法の必要性がこれまで以上に求められるようになった。長期継続可能な治療法の条件としては、服薬回数や剤数が少ないこと、ライフスタイルに合わせやすいこと、副作用(特に長期投与による副作用)が少ないことが挙げられる。近年、製剤学的工夫などによる配合剤や服薬剤数・回数の少ない薬剤、食事の影響を受けない薬剤などが登場してきた。医療者は、患者のライフスタイルなどを十分に吟味し、服薬負担がより少ない組み合わせを提案していく必要がある。

1) SMART Study Group, N. Eng J Med 355(22): 2283-2296, 2006

図4 CD4陽性リンパ球数および血中ウイルス量による3年後AIDS発症率



HAART治療が行われるようになってCD4陽性リンパ球数が200以上であればHIV-1 RNAコピー数が多くてもAIDS発症率が効果的に抑制されるようになった。



抗HIV療法をいつ開始するか

抗HIV療法が始まった当初は、可能な限り早期の治療開始が推奨されたが、その後煩雑な服薬や副作用がアドヒアランスの障害となることが明らかとなり、2001年以降は治療開始を遅らせる傾向となった。しかし近年、大規模長期観察コホート試験でCD4陽性リンパ球数を高く維持できる、HIV増殖により発症・増悪する可能性のある心血管疾患や腎・肝疾患のリスクを減らせる、CD4陽性リンパ球数が高くても発症する可能性のあるHIV関連疾患のリスクを減らせるなどの早期治療が予後をより改善することが示され、飲みやすく副作用も少ない薬剤が増えたことなどの理由から、「CD4陽性リンパ球数 < 350」の患者で治療開始が推奨されることとなった。さらに早期治療開始について検討

する大規模試験が開始されており、将来治療開始が早期化される可能性がある。妊婦や心・腎・肝疾患を有する患者では、CD4陽性リンパ球数の値に関わらず治療開始が推奨される。なお、治療中断は予後を悪化することが大規模無作為試験で明らかとなっており、治療を一旦開始したら、重篤な副作用や服薬不能な状態など特別な場合を除き、治療を中断してはならない。

一方、治療効果はアドヒアランスに大きく影響を受ける。従って、治療に伴う副作用その他のリスク、QOLなどについて医療者と患者が十分に検討し、十分な服薬準備を行った上で治療を開始する必要がある。

治療開始基準

無症状でもCD4陽性リンパ球数 < 350で治療開始が推奨されるだけでなく、妊婦、HIV腎症患者、HBV重複感染患者で肝炎の治療を必要とする患者では、CD4陽性リンパ球数の値に拘らず治療開始が推奨される(表3)。

治療開始前にはアドヒアランスを最大化するための指導や環境作りが重要である。CD4陽性リンパ球数や血中ウイルス量は複数回の血液検査で確認する必要がある。

また、治療早期化に伴うベネフィットとリスクを表4に示す。

表3 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準(推奨)

(CD4陽性リンパ球数の単位: /mm³)

| 臨床症状, CD4数 | 推奨 |
|---|---|
| エイズ発症 ¹⁾ CD4 < 200 ¹⁾ CD4 200 ~ 350 ¹⁾ | 妊婦 ²⁾³⁾ HIV腎症の患者 ²⁾ HBV重複感染患者でHBV感染治療を必要とする場合 ²⁾⁴⁾ HIV療法開始を推奨 |
| CD4 > 350で上記以外の場合 | 結論が出ていない ⁵⁾ |

1) エイズ発症およびCD4 < 200の患者に対しては、CD4が200 ~ 350の患者に対してよりも治療開始の推奨度が強い。

2) 妊婦、HIV腎症の患者、HBV治療を必要とする重複感染患者では、CD4の値にかかわらず治療開始を推奨する。

3) 妊婦に対する抗HIV療法については、29-30ページを参照。

4) HBV重複感染患者に対する抗HIV療法については、25ページを参照。

5) CD4 > 350で無症状の患者に対する治療開始の妥当性については、結論が出ていない。これらの患者に対して治療を開始するかどうかは治療に伴うリスクとベネフィット、合併症および長期治療に対するアドヒアランスへの患者の準備状況や意思を考慮に入れるべきである。

注) HIV患者の治療における経済的負担軽減のための社会資源のひとつとして「重度心身障害者医療費助成制度」がある。この制度の利用のためには身体障害者手帳(免疫機能障害)を取得する必要があり、その手帳の等級により助成の範囲や受けられるサービスの内容が異なる。医療費助成制度については33ページを参照。

表4 CD4 > 350の無症候性HIV感染者に対する早期治療開始のベネフィットとリスク

| ベネフィット | リスク |
|---|---|
| CD4がより高く維持でき、免疫の不可逆的な障害を避けることが出来る。 CD4 > 350でも発症する可能性のあるHIV関連合併症(結核や非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、末梢神経障害、HPV関連悪性腫瘍、HIV関連認識機能障害等)のリスクを減らすことが出来る。 HIV複製により発症・増悪する可能性のある疾患(心血管系疾患、腎疾患、肝疾患、非AIDS関連悪性腫瘍・感染症等)のリスクを減らすことが出来る。 | 副作用の期間が長くなるかもしれない。 治療長期化で飲み疲れが起こる可能性が高くなる。 治療長期化で薬剤耐性出現の機会が増えるかもしれない。 アドヒアランス維持のために必要な服薬開始前の準備期間が短くなる。 |

早期治療開始でウイルス量が検出限界以下に押さえられていれば二次感染が減る、という社会的ベネフィットもあるが、治療長期化で薬剤耐性出現の機会が増えたとすれば、薬剤耐性ウイルスの二次感染が増加する可能性もある。

早期治療のベネフィットを生かすためにも、長期治療に伴うリスクを考慮し、今まで以上に服薬維持のための配慮が必要である。

急性HIV感染症の診断と管理

HIVに感染してから2～6週間(急性期)には、50～90%に何らかの症状が見られる(表5)。いずれもHIV感染に特異的な症状ではないが、感染を疑わせるエピソードが最近あったような患者では、早期発見のためにHIV検査を行うことが望ましい。感染初期ではEIA法等スクリーニング検査、

WB等確認検査が陰性の場合もあるので、その場合HIV RNA検査を行うべきである。HIV RNA検査陽性の場合には、その後の抗体検査で確認すべきである。急性HIV感染症でも治療が開始される場合もあるが、診断後の患者の管理については専門家に意見を求めることが望ましい。

表5 急性HIV感染症の症状

急性HIV感染症を疑う：最近(2-6週間以内)あった危険度の高いHIV暴露に引き続く急性HIV感染症の兆候あるいは症状以下の兆候・症状・臨床検査所見が単独あるいは複数でみられる；
発熱(96%)、リンパ節腫脹(74%)、咽頭炎(70%)、皮疹(70%)、筋肉痛/関節痛(54%)、頭痛(32%)、下痢(32%)、口頭痛(32%)、嘔気・嘔吐(27%)など¹⁾

危険度の高いHIV暴露とは、HIV感染者あるいはHIV感染のリスクを有する人との性的接触、麻薬静注などの注射器などの共有、粘膜などへのHIVが含まれる可能性のある体液の暴露が挙げられる。

鑑別診断：EBVおよび非EBV(CMVなど)感染による伝染性単核症候群、インフルエンザ、ウイルス性肝炎、連鎖球菌感染症、梅毒

1) Ann Intern Med 2002;137:381

日和見感染症合併時の抗HIV療法開始時期

どちらの治療から開始するか

日和見感染症を合併している場合は、それに対する治療と抗HIV療法のどちらをまず開始するかを、患者の状態によって決定する。合併症の経過が急性の場合、通常、合併症の治療を優先する。

日和見感染症に対する治療から始めたときは、その症状の改善のほか、薬剤の副作用や相互作用、臨床検査値、アドヒアランスの維持が可能かどうかなどを考慮したうえで、抗HIV療法の開始時期を決定する必要がある場合がある(結核合併例については27ページ参照)。

免疫再構築症候群

抗HIV療法開始後から16週程度までにみられる炎症を主体とした病態。日和見感染症、あるいはAIDS関連悪性腫瘍、肝炎などの増悪症状を示すが、症状は非典型的であることが多い。血中HIVコピー数の著減とCD4陽性リンパ数の増加に伴うことが多く、免疫応答能の改善に関連して

いると思われる。抗HIV療法を続行して軽快することもあるが、ステロイドや抗炎症薬、抗菌薬、抗ウイルス薬の投与を必要とすることもある。抗HIV療法は極力継続すべきであるが、場合によっては中止を必要とすることもある。

抗HIV療法をどう行うか

3剤以上を併用する多剤併用療法(HAART)

HIV感染症の治療では、抗HIV薬3剤以上を併用した強力な多剤併用療法(HAART)を行う。初回治療では、NNRTI+NRTIあるいはPI+NRTIのいずれかの組合せを選択する。未治療患者に推奨される初回療法の組合せを表6に、日本で現在承認されている抗HIV薬を表7に示す。

日本では抗HIV薬の大規模臨床試験が行われていないため、ここでは米国DHHSガイドラインを参考にして作成している。近年、NRTIバックボーンとしては、高いアドヒアランスの期待できる1日1回投与の合剤(ABC/3TC、TDF/FTC)が第一選択となっている。ABC / 3TCとTDF / FTCは二重盲

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

表6 初回療法として推奨される多剤併用療法と1日投与剤数

カラムAおよびカラムBから1つずつを選択する。

各薬剤の()内の数字は標準的な1日投与剤数(合剤がある場合はそれをを用いた場合の数を記載)であり、必要に応じて増減を検討する。AZT / 3TCについてはコンビル®(1日2錠)、ABC / 3TCについてはエブジコム®(1日1錠)、TDF / FTCについてはツルバグ®(1日1錠)といった合剤を用いると、服薬剤数を減らすことができる。

治療開始に関する患者の考え、アドヒアランス、服用薬剤数・服薬頻度・食事などの条件、HIV感染症の重症度、副作用、合併症、妊娠、薬物相互作用などを考慮し、個々の患者に応じて選択する。

QD : 1日1回投与、 BID : 1日2回投与
アルファベット順、 / (スラッシュ) : 合剤のある組合せ
()内は1日服用剤数

| | | カラムA : NNRTI or PI ¹⁾ | | + | カラムB : NRTI |
|--------------------|-------|--|--|---|--|
| 好ましい 薬剤 | NNRTI | EFV ²⁾ [QD] (1 or 3) * | | | ABC / 3TC ⁷⁾ [QD] (1) TDF / FTC ⁷⁾ [QD] (1) |
| | PI | ATV ** + RTV [QD] (2 + 1) FPV + RTV [BID] (2 + 2) LPV / RTV [BID] ³⁾ (4) DRV + RTV [BID] ⁴⁾ (6) | | | |
| その他の 好ましい 薬剤 | NNRTI | NVP ⁵⁾ [BID] (2) *** | | | AZT / 3TC ⁷⁾ [BID] (2) ddl + 3TC ⁷⁾ [QD] (3 ~ 4) ***** (ddlは汎用されているECカプセル[QD]を) (前提として投与回数と錠数を記載) |
| | PI | ATV ⁶⁾ ** [QD] (2) FPV [BID] (4) FPV + RTV [QD] (2 + 1 ~ 2) ***** SQV + RTV [BID] (4 or 10 + 2) ***** | | | |

- 1) PI 1剤または2剤(PIの血中濃度を上げるために低用量RTVを併用)
- 2) EFVは妊娠第一期または避妊薬を服用していない妊娠の可能性のある女性には推奨されない。
- 3) LPV / RTVを好ましいと位置づけている主要な臨床試験はBIDである(注 : LPV / RTVのQD処方米国でのみ初回治療に認められている)
- 4) IAS-USAでは初回療法の好ましい薬剤として推奨されているが、本邦で承認されているのは「他の抗HIV薬にて十分な効果が期待できない場合、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」である。
- 5) NVPは症候性肝障害のリスクが高くなるのでCD4 > 250 / mm³の成人女性またはCD4 > 400 / mm³の成人男性には使用すべきではない。
- 6) DHHSガイドラインではATVはTDFとの併用時にはRTVでブーストしなくてはならないとされているが、他のNRTIとの併用でもATV単独では血中濃度のばらつきが大きいので、実際には低用量RTVを併用することが多い。
- 7) 3TCとFTCは代替できる。

ABC / 3TC投与はDHHSガイドラインでHLA-B*5701が陰性の患者に対してのみ⁶⁾好ましい薬剤¹⁾に位置づけられている。日本人ではHLA-B*5701陽性率は0.1%と極めて稀である。

TDFとPIとの組合せは、以前は「好ましい組合せ」ではなかったが前回新たに加えられた。しかしいくつかのPIとは併用することでTDFのAUCが増加することが報告されており、腎障害等のTDFの副作用が増強される可能性があるため注意が必要である。TDF投与前には腎障害のリスクを検討し、投与後は腎機能のモニタリングを行うことが望ましい。

- * EFV : 錠剤の場合は1T、カプセルの場合は3Cap。
- ** ATV : RTV併用時は150mgカプセル、非併用時は200mgカプセル。
- *** NVP : 最初の2週間は1T、その後2T [BID]

- **** FPV + RTV [QD] (2 + 1) は承認申請中。
- ***** SQV : 錠剤の場合は4T、カプセルの場合は10Cap。
- ***** 3TC : 300mg錠の場合は1T、150mg錠の場合は2T。

検比較試験で同等性が確認されている(HEATスタディ、2008年CROI)¹⁾。しかし現在進行中のスタディの中間解析で、高ウイルス量(10万コピー/mL以上)の患者ではABC / 3TCより先TDF / FTCの方が効果が優れるとの報告もあり、最終結果が待たれる(ACTG5202スタディ)。なお、日本でも両剤を比較する無作為試験が進行中である(ETスタディ)。

ABCで問題視されている過敏反応(HSR)はHLA-B*5701と相関性が高いことが示されており、その陽性率の高い欧米人を対象としているDHHSガイドラインでは、ABC処方前にHLA検査を行いHLA-B*5701陰性を確認することが推奨されている。HLA-B*5701陽性率には人種差が認められ、欧米人で8%程度に対し日本人では0.1%と極めて稀である。実際のHSR発現率も、欧米人で約8%(2~9%)であるのに対し、日本人では1.3%(7/536)と報告されている²⁾。

ABCやddlと心血管系障害との関連性を示唆する報告³⁾があるが、否定的な報告もあり、今後の情報が待たれる。

一方TDFでは長期投与で腎機能が悪化する場合があります、特に腎障害リスクの高い合併症(糖尿病等)や併用薬のある患者、高齢者では注意が必要である。

体内動態に人種差が認められているものに、EFV代謝酵素の遺伝子(CYP2B6 *6 / *6)SNPsが挙げられる。日本人では、このため代謝が不十分でEFVの血中濃度が上昇する

患者が確認されている。副作用が見られた場合はEFVの血中濃度を測定し、高い場合は減量により副作用が軽減することがある⁴⁾。

多剤併用療法では、初回レジメンが最も高い抗ウイルス効果を期待できる治療であり、薬剤変更の度に治療効果が減弱する場合もあることを認識すべきである。

それぞれの抗HIV薬の利点と欠点を表8に、推奨されない抗HIV療法を表9に示した。ただし、妊婦に対しては、AZT単独投与の有用性が臨床試験で示されており、選択肢となり得る(詳細は29~30ページ参照)。妊婦に対する抗HIV療法については30ページを参照されたい。

本書ではDHHSガイドラインとIAS-USA⁵⁾を主体に紹介しているが、評価の高いガイドラインとしてJohns Hopkins大学⁶⁾、英国BHIVA⁷⁾などで作成されているものがある。基本的な考え方は同様であるが、改訂時期や記載内容に若干違いが見られるので、それらも参考にされたい。

1)Smith KY et al, 15th CROI, Boston, 2008, Poster 774

2)Honda H (ACC) et al, 4th IAS Conference, Sydney, 2007, MOPEB005

3)The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups, AIDS 2008, 22:F17-F24

4)Gatanaga H (ACC) et al, Clin. Infect. Dis. 45 (1) :1230-1237, 2007

5)IAS-USA <http://www.iasusa.org/>

6)Johns Hopkins AIDS Service <http://www.hopkins-aids.edu/>

7)BHIVA <http://www.bhiva.org/>

表7 日本で承認されている抗HIV薬(2008年11月現在)

| 一般名 | 略号 | 商品名 | 一般名 | 略号 | 商品名 |
|-----------------------|------------|-----------------------|-------------------------|-----------|---------------------|
| NRTI | | | PI | | |
| ジドブジン | AZT(ZDV) | レトロビル | インジナビル | IDV | クリキシバン |
| ジダノシン | ddl | ヴァイデックス/ ヴァイデックスEC | サキナビル | SQV | インビラーゼ |
| ラミブジン | 3TC | エビビル | リトナビル | RTV | ノーピア |
| サニルブジン | d4T | ゼリット | ネルフィナビル | NFV | ピラセプト |
| ジドブジン・ ラミブジン配合剤 | AZT / 3TC | コンビビル | ロピナビル・ リトナビル配合剤 | LPV / RTV | カレトラ |
| アバカビル | ABC | ザイアジェン | アタザナビル | ATV | レイアタッツ |
| アバカビル・ ラミブジン配合剤 | ABC / 3TC | エブジコム | ホスアンプレナビル | FPV | レクシヴァ |
| テノホビル | TDF | ピリアード | ダルナビル | DRV | ブリジスタ |
| エムトリシタピン | FTC | エムトリバ | インテグラーゼ阻害薬 | | |
| テノホビル・ エムトリシタピン配合剤 | TDF / FTC | ツルバダ | ラルテグラビル | RAL | アイセントレス |
| NNRTI | | | 侵入阻害薬(CCR5阻害薬) | | |
| ネビラピン | NVP | ピラミューン | マラビロク | MVC | シーエルセントリ (申請中) |
| エファビレンツ | EFV | ストックリン | | | |
| デラビルジン | DLV | レスクリプター | | | |
| エトラビルン | ETV | インテレンス (申請中) | | | |

表8 初回療法として推奨される抗HIV薬の利点と欠点

| 系統 | 抗HIV薬 | 利点 | 欠点 |
|-------|----------------------|---|--|
| NNRTI | 全般 | PI併用療法に比べて脂肪分布異常や血中脂質異常が少ない PIを将来の治療選択肢として温存できる | 1アミノ酸変異により耐性を生じる NNRTI間に交叉耐性がある 発疹 CYP450による薬物相互作用の可能性 がある |
| | EFV | 抗HIV活性が強い 1日1回投与 食事の影響がない | 精神神経系の副作用がある 就寝前の投与が勧められる カニクイザルで催奇形性が認められ、妊娠 第1期には使用すべきでなく、妊娠の予 定がある、および避妊をしていない女性 では使用を避ける |
| | NVP | 周産期投与で児に対して比較的安全性が 認められている 3歳以下にも投与可 | 他のNNRTIに比べて発疹の頻度が高く、 まれに重篤な過敏反応を起こすことがある 他のNNRTIに比べて肝毒性の頻度が高く、 重篤な肝壊死を起こすことがある NVPは症候性肝障害のリスクが高くなる のでCD4 > 250/mm ³ の成人女性また はCD4 > 400/mm ³ の成人男性には使 用すべきではない |
| PI | 全般 | NNRTIを将来の治療選択肢として温存 できる | 代謝合併症がある 脂肪分布異常、血中 脂質異常、インスリン抵抗性 CYP3A4阻害薬および基質 薬物相互 作用の可能性(特に、RTV併用療 法の場合) |
| | LPV / RTV (カレトラ錠) | 抗HIV活性が強い 食事の影響がない 配合剤である(カレトラ®) | 胃腸障害 高脂血症 妊婦で薬剤血中濃度低下(カプセル剤 のデータ) TDFとの併用でTDFの血中濃度・AUCが 上昇する(腎障害等のTDF副作用の増強 に注意が必要) |
| | ATV + RTV | 1日1回投与 薬剤数が3C/日と少ない ATV単剤では脂質代謝への影響が少ない 低用量RTVによりATVの効果が増す | 高ビリルビン血症 PR間隔延長(一般には同じ作用を有する 薬剤との併用がなければ問題ない) ATVはTDFおよびEFVとの併用で薬剤 血中濃度が低下するので、必ずRTVを併 用する TDFとの併用でTDFの血中濃度・AUCが 上昇する(腎障害等のTDF副作用の増強 に注意が必要) |
| | FPV + RTV | 1日1回投与が可能 食事の影響がない | 発疹 |
| | FPV | 食事の影響がない | 発疹 |

| 系 統 | 抗HIV薬 | 利 点 | 欠 点 |
|-----------------------------|------------------------|---|---|
| NRTI | 全般 | 抗HIV薬併用時の基本療法として確立されている | ほとんどのNRTIで、まれではあるが、脂肪肝を伴う重篤な乳酸アシドーシスが報告されている |
| 3剤以上の併用療法におけるNRTI 2剤の基本的組合せ | AZT / 3TC (コンビビル錠) | 良好なウイルス学的効果が最も広く認められている 3TCは副作用が非常に少ない 食事の影響がない 配合剤あり(コンビビル®) | AZTでは骨髄抑制がみられる 胃腸障害 |
| | ABC / 3TC (エブジコム錠) | 食事の影響がない AZT / 3TCに対する非劣性が認められている 1日1回投与 配合剤あり(エブジコム®) | ABCによる全身性の過敏反応が発現する可能性がある(ただし過敏反応の発現率には人種差が認められ、日本人では1.3% ¹⁾ と、欧米人に比べて少ないことが報告されている) 1つの試験において重度の過敏反応の発現率が1日2回投与群より1日1回投与群で高かったと報告されている |
| | TDF + 3TC | AZT / 3TCに対する非劣性が認められている 食事の影響がない 1日1回投与 | TDFでは腎障害の報告がある 相互作用: 1.ATV TDFによりATVの血中濃度が低下する(RTVとの併用が必要) 2.LPV/r、ATV、DRVによりTDFの血中濃度・AUCが上昇する(腎障害等のTDF副作用の増強に注意が必要) |
| | TDF / FTC (ツルバダ錠) | AZT / 3TCに対する非劣性が認められている FTCは3TCより半減期が長い 食事の影響がない 1日1回投与 配合剤あり(ツルバダ®) | TDFでは腎障害の報告がある 相互作用: 1.ATV TDFによりATVの血中濃度が低下する(RTVとの併用が必要) 2.LPV/r、ATV、DRVによりTDFの血中濃度・AUCが上昇する(腎障害等のTDF副作用の増強に注意が必要) FTCは3TCより臨床データが少ない |
| | ddl + 3TC | 1日1回投与 | ddlでは末梢神経障害、膵炎がみられる 食事の影響 空腹時に服用する必要がある リバビリン、TDF、ヒドロキシウレアと併用時には毒性が増加する可能性がある |
| | NRTI + FTC (3TCの代替) | FTCは3TCより半減期が長い 1日1回投与 | FTCは3TCより臨床データが少ない |

1)Honda H et al, 4th IAS Conference, Sydney, 2007, MOPEB005

表9 原則として推奨されない抗HIV療法

| | 推奨されない理由 | 例外的に使用が認められる場合 |
|---|--|--|
| NRTIまたはNNRTIの単剤療法 | 耐性獲得が急速 3剤以上の抗HIV薬併用と比べて抗HIV活性が劣る | 周産期のHIV感染防止にAZT単剤を使用している血中ウイルス量 < 1,000コピー/mLの妊産婦* |
| NRTI2剤併用療法 | 耐性獲得が急速 3剤以上の抗HIV薬併用と比べて抗HIV活性が劣る | 2剤併用を現在行っている患者では、ウイルス学的目標が達成されていれば、そのまま継続する |
| ABC / AZT / 3TCまたは場合によりTDF + AZT / 3TCを除く3-NRTI | TDF + ABC / 3TCまたはTDF + ddl + 3TCを含む3-NRTIを未治療患者に初回治療として使用した場合、ウイルス学的効果が早期に認められなくなる率が高い 他の3-NRTIは評価されていない | ABC / AZT / 3TCおよび場合によりTDF + AZT / 3TC |
| d4T + ddl (16ページ参照) | 副作用の発現頻度が高い - 末梢神経障害、肺炎、高乳酸血症 妊婦で、脂肪肝、場合によっては肺炎も伴い、致命的ともなる重篤な乳酸アシドーシスが報告されている* | 他に抗HIV薬の選択肢がなく、得られる有用性がリスクを上回る場合 |
| AZT + d4T | 拮抗しあう | 例外なし |
| FTC + 3TC | 耐性プロフィールが近似 併用効果なし | 例外なし |
| RTVを併用せず、PIとしてSQV 1剤を使う | 経口バイオアベイラビリティが低い(4%) 他のPIと比べて抗HIV活性が劣る | 例外なし |
| ATV + IDV | 高ビリルビン血症 | 例外なし |
| 妊娠第一期および妊娠可能な女性に対するEFV* | ヒト以外の霊長類で催奇形性が認められている | 他に抗HIV薬の選択肢がなく、得られる有用性がリスクを上回る場合* |
| CD4 > 250/mm ³ の成人女性またはCD4 > 400/mm ³ の成人男性におけるNVPによる治療開始 | 症候性の肝障害の発現率が高い | 有益性が上回ることが明らかな場合 |

* 妊婦に対する抗HIV療法については、29 ~ 30ページを参照。

d4T+ddC
ddl+ddC
削除

3TC+ddC
削除

1日1回療法

抗HIV療法の成功には、アドヒアランスの維持が重要である。近年では、アドヒアランスの向上を目的とした1日1回投与の可能な薬剤が多数登場してきている(表10)。これらの薬剤は、血中あるいは細胞内半減期が長いという薬物動態学的特徴を有している。

1日1回投与が可能な薬剤の増加に伴い、1日1回投与のHAARTの組合せも増えた(表11)。また、合剤の開発が服薬剤数の軽減に貢献している。1日1回錠のNRTI合剤(ABC/3TC、TDF/FTC)と1日1回のキードラッグ(ATV、ATV+RTV、FPV+RTV、EFV)との組み合わせは、1日

の服薬剤数も2~5剤と少なく、服薬が簡便である。

これらの1日1回投与HAARTは、アドヒアランスを向上させるだけでなく、患者のQOLにも好影響を与えることが予想され、今後、さらなる組合せの追加により選択肢が広がっていくと思われる。

なお、1日2回療法と比較した長期臨床試験はまだ十分に行われていない。本療法では1日1回の服薬を完全に忘れた場合、次の服薬までの時間が長く、抗ウイルス効果が失われ、耐性が発現するなどのリスクが懸念されるため、服薬指導は従来以上に重要となる。

表10 1日1回投与が可能な抗HIV薬(2008年11月現在)

| 一般名 | 略号 | 商品名 |
|-------------------|---------|------------|
| NRTI | | |
| ジダノシン | ddI | ヴァイデックスEC* |
| ラミブジン | 3TC | エビビル |
| テノホビル | TDF | ピリアード |
| アバカビル | ABC | ザイアジェン |
| エムトリシタピン | FTC | エムトリバ |
| アバカビル・ラミブジン配合剤 | ABC/3TC | エブジコム |
| テノホビル・エムトリシタピン配合剤 | TDF/FTC | ツルバダ |
| NNRTI | | |
| エファビレンツ | EFV | ストックリン |
| PI | | |
| アタザナビル | ATV | レイアタツツ |
| ホスアンブレナビル | FPV | レクシヴァ |

* 錠剤は1日2回投与

なお、ロピナビビル・リトナビル配合剤(カレトラ)は、米国でのみ初回療法で1日1回投与が可能とされている。

表11 初回療法として推奨される1日1回投与が可能な組合せ(2008年11月現在)

各薬剤の()内の数字は標準的な投与剤数(合剤がある場合はそれを用いた場合の数を記載)であり、必要に応じて増減を検討する。

| | NNRTI+NRTI | PI+NRTI |
|-------------|--|---|
| 好ましい組合せ | EFV + ABC/3TC ¹⁾ (2 or 4) EFV + TDF/FTC ¹⁾ (2 or 4) | ATV+RTV + ABC/3TC ¹⁾ (4) ATV+RTV ²⁾ + TDF ³⁾ /FTC ¹⁾ (4) |
| その他の好ましい組合せ | EFV + ddI+3TC ¹⁾ (4~7) | ATV + ABC/3TC ¹⁾ (3) FPV+RTV + ABC/3TC ¹⁾ (4* or 5) FPV+RTV + TDF/FTC ¹⁾ (4* or 5) FPV+RTV + ddI+3TC ¹⁾ (6*~8) |

1) 3TCとFTCは代替可。

2) ATVはTDFとの併用でAUCが低下するので、少量のRTVの併用が必要。

3) TDFはATVとの併用でAUCが増加し、腎毒性等のTDFの副作用が増強される可能性がある。

投与前に腎障害リスクを検討し、投与後は腎機能のモニタリングを行うこと。

* FPV+RTV[QD](2+1)は承認申請中。

薬物相互作用

抗HIV薬の選択に当たっては、起こりうる薬物相互作用について考慮しておく必要がある。相互作用(併用禁忌、併用注意)に関しては、抗HIV薬一覧(34~46ページ)を参照のうえ、相互作用を起こす可能性の最も低い組み合わせを選ぶ。

こうした相互作用のほとんどは、肝代謝を介するものである。PIおよびNNRTIはすべて、肝でチクロームP450(CYP)による代謝を受ける。そのため、同じCYPによる代謝を受ける抗HIV薬同士、あるいはHIV感染者に処方されることの多い他の薬剤と相互作用を起こす危険性がある。

一方、NRTIや**インテグラーゼ阻害薬**、融合阻害薬(FI)は、CYPによる代謝を受けない。ただし、NRTIについては

ddIとリバビリン、AZTとガンシクロピルの併用による毒性の増強が知られている。機序は明らかでないものの、ガンシクロピルやTDFとの併用でddIの濃度上昇、TDFとの併用でATVの濃度低下、ATVやLPV/RTV、DRVとの併用でTDFの濃度、AUCの上昇がみられるとの報告もあり、注意が必要である。最近では、こうした薬物動態学的相互作用だけでは説明がつかず、耐性変異部位による相互作用といった新しい概念が出てくるなど、より一層の注意が必要である。また薬剤だけでなく、セントジョーンズワート(CYP3A4を誘導してHAARTの効果の減弱を招く)などのハーブや種々の市販のサプリメントとの相互作用についても、注意すべきである。

薬物相互作用については、以下のホームページが詳しい。

抗HIV薬の血中濃度に関する臨床研究(厚生労働科学研究「薬物耐性HIV発生動向のための検査方法・調査確立に関する研究」)
分担研究者 栗原 健:国立病院機構京都病院長薬科「抗HIV薬の相互作用」<http://www.psj.com/interaction.html>
中四国エイズセンター「飲み合わせチェック」<http://www.aids-chushi.or.jp/c4/drug4/drugtabl04.htm>

抗HIV薬の主な副作用

抗HIV薬はさまざまな副作用を招来することが多く、そのために薬剤の変更を余儀なくされることが少なくない。副作用発現によるアドヒアランスの低下を防ぐためにも、抗HIV薬の副作用について、患者に十分に説明することが重要である。

重大な副作用については以下に解説し、各薬剤の代表的な副作用を表12に示した(各薬剤の副作用の詳細については34~46ページを参照)。

乳酸アシドーシス・脂肪肝・ギラン-バレー症候群様症状(NRTI)
NRTIでは、慢性代償性高乳酸血症がみられることがある。肝腫脹や脂肪肝を伴う重度の非代償性乳酸アシドーシスを起こすことはまれ(1.3件/1,000例・年:DHHSガイドラインによる)であるが、一旦発症すると死亡率は高い。妊娠後期または分娩後にd4T+ddIを含む抗HIV療法を行った妊婦で、死亡例3例を含む重度の乳酸アシドーシスの報告がある。そのほか、女性、肥満、NRTIの長期使用が危険因子とされている。機序としては、ミトコンドリア障害によるものと考えられている。乳酸アシドーシスを疑わせる臨床症状(胃腸症状、疲労感、呼吸困難、ギラン-バレー症候群様症状など)や臨床検査値異常(高乳酸血症^{注1)}、アニオンギャップ>16など)があれば、急激に病態が進行することがあるので、観察を十分に行い、タイミングを逃さず抗HIV療法を中止すべきである。

肝機能障害

HAARTを行っている患者では、肝炎症状の有無にか

かわらず、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPなどが施設基準値上限の3~5倍以上を示す肝機能障害が起きることがある。現在のNNRTIおよびPIでは、すべての薬剤に肝機能障害の報告がみられるものの、無症候性的場合が多く、中止や変更をせずに解消することが多い。NRTIでは、まれだが重篤な乳酸アシドーシスを伴う脂肪肝を起こすことがある。NNRTIではNVPで肝炎症状を起こす危険性が高く、致死性的となる場合もある。PIではRTVやSQV+RTVで検査値異常が多い。HCVの重複感染などは危険因子である。

高血糖・糖尿病(PI)

HAARTを受けている患者で、高血糖、糖尿病の新規発症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病の悪化が報告されている。これらの副作用は、PIとの関連が強い。糖尿病の有無にかかわらず、血糖値上昇は3~17%に報告されている。糖尿病の悪化や新規発症があっても、重篤でなければ、HAARTの継続を推奨する専門医が多い。

リポジストロフィー/体脂肪分布異常・高脂血症

HAARTの導入に伴って、リポジストロフィーといわれる体脂肪分布異常が起こる(頻度22~75%)。脂肪萎縮または蓄積がみられ、インスリン抵抗性、高血糖や高脂血症のような代謝異常と合わせて、リポジストロフィー症候群と呼ばれる。PIとの関連性が指摘されているが、NRTIの長期投与でも増加するとの報告がある。

総コレステロールおよび低比重リポ蛋白(LDL)空腹時トリグリセリドの上昇も報告されている。高脂血症は主とし

注1)血清乳酸値2~5mmol/L(18~45mg/dL)なら慎重に観察も可、>5mmol/L(>45mg/dL)なら全ての抗HIV薬の投与中止を考慮する。

てPIでみられ、RTVで増加するが、影響の認められない薬剤もある。動脈硬化や心血管障害を促す恐れがある。

腎機能障害

TDF服用で腎機能検査値異常が認められることがある。TDF投与前に腎障害の既往歴や腎毒性のある薬剤の併用などのリスクを評価し、治療開始後も定期的に腎機能をモニタリングする必要がある。また腎機能の低下に応じて用量を調節する必要があるため、添付文書〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を参照すること。IDVの長期服用で腎結石が高頻度で起こることが知られていたがATVでも報告されており、注意が必要である。

出血傾向(PI)

PI投与により、血友病患者の出血傾向が亢進することがある。関節内や軟組織の出血がほとんどであるが、頭蓋内や消化管の重篤な出血の報告もみられる。

骨壊死・骨減少症・骨粗鬆症

阻血性骨壊死や骨減少症・骨粗鬆症が、HAARTを行っている成人および小児患者で最近報告されている。大腿骨などの壊死は、無症候性のものがHIV患者の5%にあるとされるが、特定の抗HIV療法との関係は明らかでない。高脂血症による間接的な影響のほか、ステロイドの使用との関係が疑われている。骨密度の減少は、HAART導入前のHIV患者でも報告がある。HAART患者では、PI使用群で50%、非使用群で20%の発生率などが報告されている。

発疹

発疹(薬疹)はNNRTIで最も多くみられる。ほとんどは軽度から中等度で、投与開始後2~3週間以内に起きる。

重度の場合は直ちに投与を中止すべきである。全身症状が現れる場合もある。NVPでは頻度・重症度とも高く、女性ではグレード3~4の発疹を起こす危険性が男性の7倍とされている。ステロイドによる予防効果は認められず、推奨されない。発疹はPIでも報告されているが、ほとんどが軽度から中等度である。ATVやFPVで発現頻度が比較的高い。

NRTIではABCによる過敏反応(HSR)の一症状として発疹の出現が見られる。ABCによるHSRはヒト組織適合抗原HLA-B*5701と関連があることが報告されている。HLA-B*5701陽性率には人種差があることが知られており(米国白人:~8%¹⁾、日本人:0.1%²⁾)、HSRの発現率も人種によって異なる(米国白人主体の臨床試験:約8%(2~9%)³⁾、日本人:1.3%⁴⁾)。

精神神経系症状

EFVにより投与初期から50%以上の症例で何らかの精神神経系症状が見られる。症状としては、眠気、傾眠、不眠、異夢、めまい、集中力低下、うつ、幻覚、精神障害・精神病の悪化、自殺念慮などが挙げられる。そのため、就寝前や空腹時の投与が勧められる。多くは投与開始2~4週で減弱するが、長期にわたる場合もある。精神疾患の既往歴や不安定な精神状態を有する患者、中枢神経系に作用する薬剤を併用している患者への処方には注意が必要である。

1) Nolan D et al.: J HIV Therapy 8 (2), 36-41, 2003

2) Tanaka H et al.: Clinical Transplants, 139-144, 1996

3) ABC, 3TC/ABC 米国添付文書

4) Honda H et al, 4th IAS Conference, Sydney, 2007, MOPEB005

表12 抗HIV薬の重要な副作用(16ページに示した副作用を除く)

| NRTI | | PI | |
|------------------|--|------------------------|----------------------------|
| ジドブジン AZT/ZDV | 食欲不振、貧血、骨髓抑制(汎血球減少、白血球減少など)、嘔気・嘔吐、倦怠感、頭痛 | インジナビル IDV | 腎結石症、嘔気・嘔吐、腎不全、皮膚乾燥症 |
| ジダノシン ddI | 肺炎、下痢、悪心・嘔吐、末梢神経障害、食欲不振 | サキナビル SQV | 消化管障害、頭痛、肝機能障害 |
| ラミブジン 3TC | 食欲不振 | リトナビル RTV | 嘔気・嘔吐、下痢、食欲不振、口周囲感覚異常、味覚異常 |
| ザニルブジン d4T | 末梢神経障害、肺炎 | ネルフィナビル NFV | 下痢、発疹、脱力感 |
| アバカビル ABC | 過敏症(発疹、発熱、嘔気・嘔吐、下痢、腹痛、眠気、倦怠感、筋痛・関節痛、息切れ、のどの痛み、咳など) | ロピナビル/リトナビル LPV/RTV | 下痢、嘔気・嘔吐、肝機能障害 |
| テノホビル TDF | 消化器系症状(下痢、悪心、鼓腸など) 腎機能障害、腎不全 | アタザナビル ATV | 間接ビリルビン血症、発疹、PR間隔延長 |
| エムトリシタピン FTC | 下痢、浮動性めまい、不眠症、頭痛 | ホスアンプレナビル FPV | 発疹、下痢、嘔気・嘔吐、頭痛 |
| | | ダルナビル DRV | 発疹、下痢 |
| NRTI | | インテグラーゼ阻害薬 | |
| ネビラピン NVP | 発疹、中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、発熱、肝機能障害 | ラルテグラビル RAL | 嘔気、頭痛、下痢、発熱、CPK上昇 |
| エファビレンツ EFV | 発疹、眩暈、集中力障害、不眠、悪夢 | | |
| デラビルジン DLV | 発疹、頭痛、肝機能障害 | | |

上記以外の副作用も各薬剤で認められているため、各薬剤の使用に際しては必ず製品添付文書等を確認すること(参考:巻末の抗HIV薬一覧を参照)。

効果が不十分な場合

効果不十分と判定される基準

HAARTの効果判定は、治療前の患者の状態によって大きく異なるが、標準的には以下の場合を効果不十分と考える。

ただし、薬剤変更には慎重でなければならない。現状では、薬剤耐性ウイルスの出現と抗HIV薬剤間の交差耐性により、将来の薬剤選択にさらに制限が加えられることを十分考慮

する必要がある。

抗HIV療法を十分に行ったにもかかわらず効果不十分な場合の判定と対応は難しく、専門医に意見を求めるべきである。

血中ウイルス量*による判定

治療開始24週後の血中ウイルス量 > 400コピー/mLの場合

ウイルス血症抑制後に再び2回以上連続して血中ウイルス量 > 400コピー/mLとなった場合

DHHSガイドラインでは「治療開始48週後の血中ウイルス量 > 50コピー/mLの場合」も判定基準のひとつとしている。

* 血中ウイルス量については4ページ参照。

CD4陽性リンパ球による判定

治療開始1年間でCD4陽性リンパ球数が治療前と比べて25～50/mm³の上昇を示さない場合*

治療を行ってもCD4陽性リンパ球数が治療前より低下した場合

* 治療開始後、CD4陽性リンパ球数が上昇し、その後の上昇が鈍化する患者もみられる。

臨床的判定

免疫再構築症候群*を除き、少なくとも3カ月の治療実施後に、HIV関連症状が出現または再発した場合

* 免疫再構築症候群については9ページ参照。

薬剤変更をどう行うか

選択した抗HIV薬が効果不十分な場合、薬剤変更を検討する必要がある。変更の決定や変更する薬剤の組み合わせは、現在使っている薬剤、過去に使った薬剤、さらに副作用や相互作用、薬剤耐性検査(22ページ参照)結果、アドヒアランス(21ページ参照)など、さまざまな面から検討しなくてはならない。

現在の抗HIV療法では、初回治療群の抗ウイルス効果が最大であり、薬剤変更のたびにその効果が減弱することを

認識すべきである。そのため、初回治療群については十分に検討し、できる限りその抗ウイルス効果を維持することが重要となる。一方、治療歴群に対して薬剤を変更する場合は、残された治療の選択肢が少なくなること、初回治療群に比べて抗ウイルス効果も劣ることなどから、より慎重に行わなくてはならない。実際の変更にあたっては、専門医に意見を求めるべきである。薬剤変更の考え方を表13にまとめた。

表13 薬剤変更の考え方

- 薬剤変更により、将来の治療の選択肢がさらに少なくなることを考慮すべきである
- 血中ウイルス量やCD4陽性リンパ球数の短期的な変動だけで安易に薬剤を変更してはならない
- アドヒアランスが維持されない限り治療薬剤を変更しても効果は期待できない
- 薬剤を変更する場合には、軽/中度治療歴群と重度治療歴群で異なる対応をする(次項参照)
- 変更する薬剤は、過去に使用したことがない薬剤で、かつ過去に使用した薬剤と交叉耐性を示さない薬剤を優先する
- 薬剤耐性検査結果に基づいた薬剤変更を行う場合には専門医に意見を求めるべきである
- 副作用などのため薬剤の投与を中止する場合は、すべての薬剤を同時に中止し(EFVを除く^{*})耐性ウイルスの出現を最小限に抑える

薬剤を変更する場合は患者への十分な説明と患者自身による検討が必要であり、薬剤変更の意義とアドヒアランスの重要性、将来の治療の選択肢が少なくなることを患者と医療者の双方で認識すべきである。

* EFVは血中半減期が長いので、すべての薬剤を同時に中止すると数日間はEFVのみ血中に残存し、その間にEFVの耐性が出現したとの報告がある。EFV中止後数日は併用薬の投与を続けた方がよいとの考え方がある。投与継続日数については明らかではない。

治療効果が不十分と考えられたときの対応

効果不十分の原因がアドヒアランス、忍容性、薬物動態にある場合は、それぞれ適切に対処し、その結果をみたくうえで薬剤の変更を考慮する。その際、治療歴をまず確認する。

薬剤耐性の再検査を早めに行うように心がける。治療法の選択に当たっては、専門医の意見を求めることが推奨される。

初回治療群もしくは軽/中度治療歴群(参考1参照;次ページ)

血中ウイルス量は低い(1,000コピー/mL)が、完全には抑制されていない場合
アドヒアランスを再確認し、不十分であれば徹底する
1剤追加により治療を増強(TDFなど)する
RTVを併用する
 完全に新しい治療法に変更する
 同じ治療法を続ける場合、血中ウイルス量のフォローアップを頻回に実施する

血中ウイルス量が1,000コピー/mL以下に抑えられない場合あるいは抑制後に再び1,000コピー/mLとなった場合アドヒアランスを徹底し、耐性検査を行う
薬剤耐性が認められなかった場合
1,000コピー/mL未満の場合に準ずる
1剤のみに薬剤耐性がある場合
その1剤を変更する
 完全に新しい治療法に変更する
2剤以上に薬剤耐性がある場合
薬剤クラスの変更、交叉耐性のない薬剤の追加も考慮する(表14参照)

表14 初回治療でウイルス学的効果不十分な場合の治療選択肢

| 初回治療 | 推奨される変更 |
|-----------------------------------|---|
| NNRTI 1剤 + NRTI 2剤 | PI 1剤または2剤 [*] + NRTI 2剤 (耐性検査の結果に基づいて) |
| PI 1剤または2剤 [*] + NRTI 2剤 | NNRTI 1剤 + NRTI 2剤(耐性検査の結果に基づいて) 代替のPI 2剤 [*] (耐性検査の結果に基づいて) + NRTI 2剤(耐性検査の結果に基づいて) NNRTI 1剤 + 代替のPI 2剤 [*] (耐性検査の結果に基づいて) + NRTI 1剤以上(耐性検査の結果に基づいて) |

左のような変更の他に、RALなどの新規作用機序の薬剤の使用も検討する

NRTI 3剤
削除

* 少量RTVによるブースト療法

重度治療歴群(参考1、2参照)

効果が期待される抗HIV薬があつて、まだそれらを使っていない患者での治療のゴールはウイルス血症の再抑制を図る事である。投与できる抗HIV薬が既になく、ウイルス血症が持続している患者では免疫応答能の維持と病態進行の抑止が肝要である。選択肢が少ないか、まったくない場合には、現行の治療法を継続する。一般に1剤だけの追加は避けるが、専門医に意見を求めるべきである。

免疫学的治療失敗(ウイルス増殖抑制効果は認められるが、CD4陽性リンパ球数の反応が悪い)群

免疫学的治療失敗(CD4陽性リンパ球数の反応が悪い)例でもウイルス量がコントロールされていれば、治療の変更を要しない場合がある。HIV-2、HTLV-1、HTLV-2の重複感染や薬剤毒性等の有無の評価も必要である。ddlと

TDFの併用例ではCD4陽性リンパ球数の反応が悪かったり、細胞数が減少するとされており、この場合はddIとTDFのうち1つを変更するのが適当と考えられる。抗ウイルス薬の追加や免疫賦活療法(インターロイキン-2など)の効果は実証されておらず推奨されない。

新薬の処方検討

近年、既存の耐性ウイルスに有効性を示すダルナビル(PI)、新規作用機序のラルテグラビル(インテグラーゼ阻害薬)が登場し、またエトラビル(NNRTI)やマラピロック(CCR5阻害薬)も現在申請中である。必要に応じこれらの薬剤の処方も考慮すべきであるが、最適な使い方、併用薬の選択等についてはまだ確立されておらず、専門家に意見を求めることが望ましい。

[参考1]

効果不十分と判定された患者群をDHHSのガイドラインに沿って2群に分けた。いずれの治療歴群でも将来の薬剤選択にさらに制限が加わることになるので薬剤変更には十分な配慮が必要である。

| 患者群 カテゴリー名称 | 定義 |
|---|--|
| 1. 軽 / 中等度治療歴群 (limited prior treatment group) | 抗HIV薬の治療変更歴が1 ~ 2回あつて、薬剤変更による治療効果がある程度期待できる患者群 |
| 2. 重度治療歴群 (extensive prior treatment group) | 抗HIV薬の治療変更歴が数回以上あつて、薬剤変更による治療効果があまり期待できない患者群 |

[参考2] 治療選択肢の少ない治療経験患者に考慮する新しい治療戦略

RTV併用によるPIの効果増強(血中濃度を上昇させる)

TDM([参考3]参照)

以前に使用した薬剤による再治療(特に副作用のため投与中止となつたが、現在は対処法がある場合)

経験に基づく多剤併用療法(PI 3剤および / またはNNRTI 2剤までの併用。ただし、患者への負担、忍容性、薬物相互作用の点から、一般的な使い方ではない。またデータが少ないので専門医に意見を求めるべきである)

交差耐性の少ない新世代の薬剤(PIのダルナビル、NNRTIのエトラビル)または新たな作用機序の薬剤(インテグラーゼ阻害薬のラルテグラビル RAL 、侵入阻害薬(CCR5阻害薬)のマラピロック MVC 、enfuvirtide T-20 :1日2回の皮下注が必要なため、治療選択肢が極めて少ない場合にのみ使用されることもある)

[参考3] 薬物血中濃度モニタリング(TDM)

抗HIV薬のTDMは今のところ、ルーチンに行う検査としては推奨されていない。抗HIV療法には薬物相互作用、薬物動態に悪影響を及ぼす病態(妊娠などでも悪影響がある)、薬剤耐性、有効性と安全性が確認されていない代替療法、薬物濃度に依存する副作用、薬物動態の個人差、初回治療患者で期待した効果が得られない、などの問題がある場合に限りTDMを行う。TDMによる臨床的な改善を示すプロスペクティブ試験はなく、検査方法や検査結果の解釈の難しさもある。治療効果判定はTDMのデータだけではなく、他の情報と合わせて行なう必要がある。抗HIV薬の血中濃度測定については、厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「抗HIV薬の血中濃度に関する臨床研究」班(ホームページ <http://www.psj.com>)を参照。

アドヒアランスが治療の決め手

抗HIV療法では、その開始を決定したら、強力なHAARTによって、血中ウイルス量をできる限り長期に検出限界以下に抑え続けることが目標となる。この目標は、患者が規則正しい服薬を続けることによってはじめて達成することができる。

抗HIV療法の決め手となるのはすなわち、服薬アドヒアランス*であるといっても過言ではない。

HIV感染者では、自覚症状がないため、治療による症状改善もあまりみられない、にもかかわらず副作用だけが現れる

ことも多い。感染の事実を知らない人の前で服薬しにくい、経済的負担が大きい、定期通院がしにくいといった問題もある。そのため、服薬を続ける意志を維持するのが難しい。

定期的な服薬の維持ができなければ、治療効果が落ちるだけでなく、薬剤耐性ウイルスの出現を招き、交叉耐性により将来の治療の選択肢を減らすことにもなりかねない。

患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの意志で服薬を続ける現在の抗HIV療法では、アドヒアランスの維持こそ、治療成功の鍵といって良い(表15)。

* 同じ「服薬遵守」を意味する用語でも、従来用いられてきた「コンプライアンス」には、患者が医療提供者の決定に従って服薬するとの印象がある。これに対し、「アドヒアランス」は、患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの決定に従って治療を実行(服薬)し、それを続けていく姿勢を重視した用語であるとする考えがある。

表15 アドヒアランスの維持

1. 処方に関して

- 予想される副作用と対処をあらかじめ説明し、副作用が出現した場合は適切に対処する
- 服薬と食事の条件を単純なものにする(例えば食前や食後がまちまちでないようにする)
- 薬物相互作用に注意する
- 可能であれば、服薬回数、錠数の少ない処方にする

2. 患者に対して

- 患者が理解し、受け入れられる服薬計画をたてる
- 治療の意義・目標とアドヒアランスの重要性を説明し理解してもらう
- 最初の処方箋を書く前に、患者が服薬のできる環境を整える時間を設ける
- 家族や友人の支援を求める
- 患者の食事時間、日々のスケジュール、副作用に合わせた処方を作成する

3. 医療者に関して

- 患者との信頼関係を確立する
- 患者にとって良い相談相手、教育者、情報源となり、継続的な援助と観察を行う
- 医療者が休暇中などにも患者の問題に対して対応できるよう連絡体制を整える
- アドヒアランスの状況を観察し、維持が困難な場合は、来院回数を増やす、家族・友人の支援を求める、医療者チームの中の専門職を紹介するなどの対策をとる
- 新たな疾患(うつ状態、肝臓病、衰弱、薬物依存など)が出現した場合にアドヒアランスへの影響を考慮し、対処する
- 医師、看護師、薬剤師、カウンセラー、ソーシャルワーカーなどがチームとなり、アドヒアランスを維持するための対策を考え、互いに患者と密接に連絡を取りながら支援を行う

抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査

薬剤耐性とは何か

HIVは増殖速度が非常に早く、高頻度に変異を起こすウイルスである。そのため、十分な抗HIV療法が行われなければ、薬剤耐性ウイルスが出現する危険性が高い。抗HIV薬の標的酵素(逆転写酵素、プロテアーゼ)に対する作用機序が同じ薬剤(NRTI間、NNRTI間、PI間)では、**交差耐性**を示すことも多い。

こうした点を考えると、実際の抗HIV薬の組み合わせの選択肢は決して多くない。初回治療開始時に、将来の薬剤耐性ウイルス出現を視野に入れ、アドヒアランスの維持や効果の持続性、将来の治療選択肢などについて熟慮したうえで、適切な選択をすることが重要である。

薬剤耐性検査の種類

抗HIV薬に対する耐性検査には、genotype検査(遺伝子型解析)とphenotype検査(表現型解析)の2種類が臨床で使用されている(表16)。

長期治療歴群での検討では、これらの検査による薬剤耐性の同定と治療の失敗との間に強い相関が認められている。

ただし、いずれの検査でも、血漿などの検体を採取した時点で検体中に多く(優勢に)存在しているHIV株しか検出できない。そのため、抗HIV薬投与中止後に時間が経過

し、野生株が増殖した時点で検査を実施すると、薬剤耐性HIV株の割合が減少しているため、正確な結果が得られない。また、治療継続中であってもかつて投与したことがある抗HIV薬に対する耐性株は検出できないことがあるので、注意が必要である。

薬剤耐性検査を臨床で使用する際には、その限界を念頭において、抗HIV薬の処方変更や選択を判断しなくてはならない。実際には、専門医に助言を求めるべきである。

表16 genotype検査とphenotype検査の特徴

| genotype検査(遺伝子型解析) | |
|---|--|
| HIVの遺伝子の塩基配列を決定し、薬剤の標的酵素である逆転写酵素やプロテアーゼなどのアミノ酸配列の変異の有無から薬剤耐性を推定する(表19)。 | phenotype検査に比べ検査法が簡便で、より短い期間で結果が得られる。 標的酵素のアミノ酸変異から耐性を推定するには専門的な知識・経験が必要である。 データ蓄積の少ない新薬などの未知の耐性変異は判定できない。 |
| phenotype検査(表現型解析) | |
| 患者から分離したHIVを培養・増殖させ、そのウイルスの増殖を阻止するのに必要な抗HIV薬の濃度を測定する方法で、通常、薬剤に対する感受性はウイルス増殖を50%阻止する濃度(IC ₅₀)等で表される。 | 細菌に対する感受性に類似した判定が行える。 交差耐性 が確認できる。 検査方法が複雑で検査に長時間を要する。 |

なお、genotype検査に対しては、2006年4月1日より保険適用となり、抗HIV薬の選択および再選択の目的で行った場合に、3カ月に1回を限度として6,000点が算定できるようになった。

薬剤耐性検査をいつ行うか

DHHSガイドラインにおける薬剤耐性検査の実施の推奨
DHHSガイドラインでは、表17に示す時期に薬剤耐性検査の実施を推奨している。抗HIV療法開始や治療変更を考慮するときのみならず、急性HIV感染症で治療を延期する場合も、早期の検査実施を推奨している。これは無治療期間中に野生株が優勢となり、耐性ウイルスが検出限界以下に減少する可能性があるため、耐性ウイルスが検出可能な

なできるだけ早期に耐性検査を実施し、その結果をその後の治療開始に活用すべきとの考えである。妊婦では全例に対し治療開始前の耐性検査実施が推奨されている。なお、我が国では抗HIV薬の選択および再選択の目的で行った場合に、3カ月に1度を限度に保険適応が認められている。

表17 薬剤耐性検査のタイミング(DHHSガイドライン)

| | |
|-----|--|
| 推奨 | <p>急性HIV感染症：治療開始如何に関わらず耐性検査が推奨される。一般にジェノタイプ検査が好ましい。治療を延期する場合は、抗ウイルス薬を開始するときに再度耐性検査を行うべきである。</p> <p>慢性HIV感染症：治療開始如何に関わらず、HIV診療開始時に耐性検査が推奨される。一般にジェノタイプ検査が好ましい。治療を延期する場合は、抗ウイルス薬を開始するときに再度耐性検査を行うべきである。</p> <p>抗HIV療法中にウイルス学的効果が失われた場合 治療開始後のウイルス抑制が不十分な場合</p> |
| 非推奨 | <p>薬剤中止後(中止4週以後) 血中ウイルス量 < 1,000コピー/mLの場合</p> |

(DHHSガイドライン, Jan 29, 2008)

我が国における薬剤耐性検査
我が国では2007年3月にHIV薬剤耐性検査ガイドライン

が発表され、表18に示す事例において、薬剤耐性検査の実施が望ましいとされている。

表18 薬剤耐性検査の実施が望ましい事例(我が国の薬剤耐性検査ガイドライン)

- (1) HIV感染の新規診断時¹⁾(急性感染症例を含む²⁾)
- (2) 治療開始時
- (3) 治療開始後十分な治療効果が認められない時³⁾
- (4) 治療中薬剤耐性の出現が疑われた時⁴⁾
- (5) 治療の中断と再開時
- (6) 母子感染において予防投与を行う時
- (補足) 針刺し事故など感染者血液への曝露があった場合の予防的措置⁵⁾

1) 我が国での全国調査(2003-2004年)では、新規未治療症例の約4%に耐性変異が報告された。

2) 急性感染の患者にとっては診断確定時の薬剤耐性検査に緊急性があるとは言えないことから、薬剤耐性検査を実施の際は費用やその意義について患者に十分な説明を行い、了承を得ることが必須である。

3) 治療開始後、血中HIV RNAコピー数の低下が認められないか、3ヵ月から6ヵ月を経過してもコピー数が1000未満に到達していない場合。

4) 血中HIV RNAコピー数が検出限界以下に到達していたが、治療中に増加して1000コピー/mL以上となった場合。安定していた血中HIV RNAコピー数が突然増加した場合。治療中であっても血中HIV RNAが検出限界以下を達成できない状態(> 1000コピー/mL)が一定期間続く場合。

5) この事例は検査の主目的がHIV薬剤耐性遺伝子検査被験者の診断・治療でないことから補足とした。

HIV薬剤耐性検査ガイドライン(2007年3月)HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班(分担研究者 杉浦 互)

既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異

表19 抗HIV薬の使用時にみられる標的酵素のアミノ酸変異部位¹⁾²⁾

| 薬品名 | 逆転写酵素に起こる変異部位 | | | | | | | | | | | | | | |
|------|---------------|--|----|--|----|--|--|-----------------|--|--|--|-----|---------|-----|-------------|
| ABC | | | 65 | | | | | 74 | | | | | 115 | | 184 |
| ddl | | | 65 | | | | | 74 | | | | | | | |
| FTC | | | 65 | | | | | | | | | | | | 184 |
| 3TC | | | 65 | | | | | | | | | | | | 184 |
| d4T | 41 | | | | 67 | | | 70 | | | | | | | 210 215 219 |
| TDF | | | 65 | | | | | 70 | | | | | | | |
| AZT | 41 | | | | 67 | | | 70 | | | | | | | 210 215 219 |
| DLV* | | | | | | | | 103 106 | | | | | 181 | 188 | 236 |
| EFV | | | | | | | | 100 103 106 108 | | | | 181 | 188 190 | | 225 |
| NVP | | | | | | | | 100 103 106 108 | | | | 181 | 188 190 | | |

ddC
削除

| 薬品名 | プロテアーゼに起こる変異部位 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|----------------|----|----------|--|----|--|----------------|--|--|-------|-------------------|----------|----------|----|----|-------------------|-------------|----------|-------|----|--|--|--|--|
| ATV±RTV | 10 | | 16 20 24 | | | | 32 33 34 36 46 | | | | 48 50 53 54 60 62 | | 64 71 73 | | | | 82 84 85 88 | | 90 93 | | | | | |
| FPV+RTV | 10 | | | | | | 32 | | | 46 47 | | 50 | 54 | | | 73 76 | | 82 84 | | 90 | | | | |
| DRV+RTV | | 11 | | | | | 32 33 | | | 47 | | 50 | 54 | | | 73 76 | | 84 | | 89 | | | | |
| IDV+RTV | 10 | | 20 24 | | | | 32 | | | 36 46 | | | 54 | | | 71 73 76 77 82 84 | | | | 90 | | | | |
| LPV/RTV | 10 | | 20 24 | | | | 32 33 | | | 46 47 | | 50 53 54 | | 63 | | 71 73 76 | | 82 84 | | 90 | | | | |
| NFV | 10 | | | | 30 | | | | | 36 46 | | | | | 71 | | 77 82 84 | | 88 | 90 | | | | |
| SQV+RTV | 10 | | 24 | | | | | | | | 48 | | 54 | 62 | | 71 73 | | 77 82 84 | | 90 | | | | |

* DLVはTopic in HIV Medicine 14(3), 125-130, 2006より抜粋

| 薬品名 | インテグラーゼに起こる変異部位 | | | |
|-----|-----------------|--|-----|-----|
| RAL | | | 148 | 155 |

数字 : 主要変異 major mutation(最初に選択されやすい部位)

数字 : 副次変異 minor mutation(主要変異より影響は少ないが薬剤耐性とみなすべき部位)

1) HIVで最初に出現する一群のアミノ酸置換は、投与された阻害薬に特異的なものが多い。そうしたアミノ酸の置換は「主要変異」と呼ばれる。主要変異はウイルス酵素の構造を変えて阻害薬と酵素の結合が起こらないようにするなどしてウイルスに耐性を付与すると思われるが、その構造変化のために酵素本来の活性が低下して増殖能などが損なわれることがある。この構造変化を修復、補正するために起こってくる一連のアミノ酸置換が「副次変異」と呼ばれる。複数の副次変異が加わってくると、HIVは増殖能を取り戻し、また高度の**交差耐性**を獲得するようになる。多くの副次変異は単独ではウイルスに耐性を付与せず、主要変異と共存して初めて耐性発現に関与する。

2) NRTI多剤耐性を発現する変異として62/75/77/116/151変異の組み合わせや69近傍へのアミノ酸挿入が知られている。

- ・ 41/62/69/70/210/215/219の複数の箇所での置換の蓄積はAZTとd4Tの投与で起こるが、一旦これらの置換が揃うと、そのような変異株は他のNRTIについても耐性を示す。
- ・ NNRTIは耐性変異部位の重複が多く、薬剤間の交叉耐性が著しい。
- ・ PIに対する耐性発現では、主要変異は薬剤に特異的であるが、副次変異まで含めると変異部位の重複が多く、**交差耐性**となることが多い。

治療に注意すべき患者層

HBV重複感染症

わが国でのHBVの感染経路はHIVと同様に性的接触が多く、特に性的接触によるHIV感染例での合併例が多いので消化器科などとの連携が欠かせない。また、HBV感染症治療がHIV感染症治療に影響を及ぼすことがあるため、HBV感染患者でHIV重複感染の有無を確認することが推奨される。

重複感染例における抗ウイルス療法の盲点と副作用の影響
HBV感染症治療がHIV感染症の予後を、あるいはHIV感染症治療がHBV感染症の予後を、それぞれ改善するかについては明確ではない。しかし、HBV / HIV重複感染患者におけるHBVの増殖や抗ウイルス薬による副作用発現などはHIV感染症治療に影響を及ぼす。

- FTC、3TC、TDFは、HIVとHBVの両者に抗ウイルス効果を発揮するのでこれらの薬剤の投与中止は、HBVの再増殖により重篤な肝細胞障害を起こす可能性がある。
- **耐性HBVの発現頻度が高くなるので、抗HBV活性を有する3TC、FTC、TDFは何れも、単剤投与は避けなければならない。**
- HBV / HIV重複感染患者にB型慢性肝炎の治療で3TC単剤投与を行った場合、HBVの耐性化率は投与開始2年後で約50%、4年後で約90%である¹⁾。
- **B型慢性肝炎に対する第一選択薬であるエンテカビル(ETV)はHIVに対する活性も有し、重複感染者に単独で使用するとM184Vを誘導する可能性がある。重複感染者に使用する場合、十分な効果を有するHAARTと併用すること。**

• **免疫再構築によりトランスアミナーゼが上昇することがある。これは恐らく、HBV感染症による肝障害が免疫を介した病態であるためと考えられる。**

• **多くの抗HIV薬はトランスアミナーゼ上昇をきたす確率が高く、HBV / HIV重複感染時にその程度も頻度も高まる。検査値は治療継続により改善するため、検査値異常の原因や因果関係については、明らかにすることが難しい。一般に、ALTが正常上限の5～10倍を示した場合は、被疑薬を中止する。ただし、トランスアミナーゼの上昇はHBeセロコンバージョンの予兆のこともあり、投与中止前に肝機能検査値上昇の原因を探る必要がある。**

重複感染患者の治療

• 重複感染者は、禁酒、HAVワクチン接種、HBV伝播予防、HBV感染状態のモニターを行うべきである。

• **HBVの治療が必要な場合は、TDF+FTC(3TC)を含むHAARTを、CD4陽性リンパ球数に関わらず開始する。**

• **HBVの治療は不要だがHIVの治療を開始する場合も、TDF+FTC(3TC)を含むHAARTを行う。**

1) Marina N et al.: Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. Lancet Infect Dis 5, 374-382, 2005

<参考> B型慢性肝炎の治療法¹⁾(HBV単独感染の場合)

B型慢性肝炎治療に使用される抗ウイルス薬

イントロン・スミフェロンなど(IFN- α)、ペガシス・ペグイントロン(Peg-IFN α)^{*}
ヘブセラ(アデホビル、ADV)^{**}、バラクルード(エンテカビル、ETV)、ゼフィックス(ラミブジン、3TC100mg)

^{*} 国内ではHBV治療の承認は取得していない。

^{**} ADVのB型慢性肝炎に対する使用は、3TCとの併用にて承認されている。

B型慢性肝炎治療ガイドライン

| 年齢 | 35歳未満 | | 35歳以上 | |
|---------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | 7 log copies/mL | < 7 log copies/mL | 7 log copies/mL | < 7 log copies/mL |
| HBV-DNA | 7 log copies/mL | < 7 log copies/mL | 7 log copies/mL | < 7 log copies/mL |
| e抗原陽性 | IFN長期間歇 | IFN長期間歇 | ETV IFN長期間歇 | ETV |
| e抗原陰性 | 経過観察 | 経過観察 | ETV | ETV |

進行例はETV

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法開始基準

ALT値が正常値上限の1.5倍以上を持続する場合に考慮する。ALT値が正常値上限の1.5倍以内の場合も異常値が持続する場合は抗ウイルス薬の投与が望ましい。

1) 熊田博光「B型慢性肝炎に対する治療の標準化のガイドライン」平成19年3月

HCV重複感染症

米国のデータベース解析によると、HAART導入後のHIV感染者の死亡原因は、AIDS関連と非AIDS関連が半々で、非AIDS関連死の約9割が慢性HCV感染症によると報告されている。HIVとHCVの主な感染経路は血液を媒介するもので、静注薬物使用者や血液製剤による感染例で重複感染が多い。他科との連携、HCV感染症治療のHIV感染症治療への影響を考慮すべきことはHBV重複感染症と同様である。

HCV感染症の臨床経過

HCV感染症は急性感染後、20～40%は自然治癒するが、残りは慢性肝炎となる。慢性HCV感染患者は20年で2～20%が活動期を経て肝硬変を発症し、その多くが肝癌を合併する。

HIV感染とHCV感染の相互作用

HIV感染はHCV感染症の進行を早める。メタアナリシスによると、重複感染例の肝硬変への進行率は、HIV非感染患者の約3倍に達する。CD4陽性リンパ球数が少ない患者では、進行率はさらに高くなる。

HCV感染がHIV感染症の進行に与える影響は、まだ明らかではない。

重複感染のHIV感染症治療開始の基準

活動性のHCV感染症を合併する場合は、CD4陽性リンパ球数に関わらずHIV治療を開始する。

重複感染のHIV感染症治療

HAARTの内容は10ページ表6に準じるが、抗HIV薬による肝毒性等副作用に注意が必要である。

重複感染のHCV感染症治療開始の基準

HIV感染合併の場合も、HCV感染症治療の標準ガイドラインに準じる。HCV単独感染の場合、血漿中にHCV RNAを認め、肝生検で架橋もしくは門脈線維化がある場合が標準適応である。ALT値はHCV感染の進行(重症度)を反映するが、HIV感染症合併の場合は必ずしも反映しない。

CD4陽性リンパ球数が200/mm³以上の患者には推奨されるが、それより少ない患者にはまずHIVの治療を先行し、その後HCVの治療を開始することが望ましい。同時治療も

可能だが、服薬剤数や薬剤の毒性、相互作用の点から複雑になることがある。

重複感染のHCV感染症治療

HCV重複感染例におけるHCV治療は、HCV単独感染の標準ガイドラインに従って行われる。HCV感染症の治療の基本はIFNであり、近年ではリバビリンを併用することが多い。

HIV/HCV重複感染患者(CD4陽性リンパ球数 200/mm³)にPEG-IFN+リバビリン併用療法を48週行った臨床試験では、genotype 2/3型のHCVには60～70%の持続性ウイルス学的著効率が認められたが、genotype 1型では15～28%と低かった。

重複感染がある場合のHCV治療の注意点

- リバビリンはddIと併用するとddIの細胞内濃度を増大させて肝炎や乳酸アシドーシスを起こす危険があるので併用してはならない。他のNRTIとの併用でも同様の注意が必要である。
- 一部のNRTI及び全てのNNRTI、PIには肝毒性の危険性があり、血清トランスアミナーゼのモニタリングが特に重要である。
- AZTとリバビリンの併用は貧血を起こすことが多いため、できれば避けたい。
- IFN投与に伴う好中球減少やリバビリン投与に伴う貧血に対しては、G-CSFやエリスロポエチンの投与を考慮する。
- IFNとEFVの併用は精神神経系症状の増悪を来すことがあるので、できれば避けたい。

結核合併例

HIV感染と結核は相互に悪影響を及ぼす。HIV感染により、潜伏結核が活動性結核に進行するリスクは約100倍増加する。また結核も、HIVのウイルス量増加と疾患進行の加速に関与する。結核合併例に抗HIV療法を行う場合は、治療の順序や薬物相互作用、肝毒性、免疫再構築による結核発症や悪化に注意をする必要がある。肺結核発症例では、HIV感染の有無の評価が必要である。CD4陽性リンパ球数 < 200/mm³でまだ抗HIV療法を受けていない時に結核菌感染が陰性とされた患者では、治療によりCD4陽性リンパ球数 > 200/mm³に改善した後、結核菌潜伏感染を発見するためにQFTなどの検査を行なうことを推奨する。

HIV感染者における結核治療

HIV感染症に合併した結核の治療も、標準的な結核治療法に準ずるが、治療期間が長くなることがある。活動性結核があれば、直ちに治療を開始する必要がある。標準的には、RFP / INH / PZA / EBまたはSMの4剤で2ヵ月治療後、RFP / INHで4～7ヵ月治療する。

薬物相互作用

RFPはPI、NNRTIの血中濃度を下げるので、一部を除き併用禁忌とされている。リファブチン(RBT)は日本でも結核症に対する適応が承認され、RFPの代替としてHAARTとの併用が容易となった。RBTの血中濃度はPI、NNRTI併用によって変化するので用量調節を要する(表21)。薬物相互作用があるとは言え、リファマイシン系薬は結核治療に欠かせない薬剤であり、抗HIV療法を受けている患者では、抗結核薬の投与量の調節や抗HIV薬の変更を考慮する。また、抗HIV薬、抗結核薬はともに肝毒性があるため、併用の際は特に注意が必要である。

抗HIV療法を行っている患者に対する抗結核治療

リファマイシン系薬との相互作用に特に注意し、最適な結核治療が行えるよう、抗HIV薬の変更も考慮に入れ治療計画を組立てる。

結核合併例に対する抗HIV療法の開始時期

抗結核療法開始後、早期の抗HIV療法開始は免疫再構

築症候群を合併しやすいこととHIV感染症では薬剤による副作用が多いので、HIVと結核に対する治療の同時開始は勧められない。抗結核療法開始後の抗HIV療法の開始期間については議論が多く、ガイドラインの内容を表にまとめた。

表20 結核合併例に対する抗HIV療法の開始時期

| | CD4値 | 抗結核治療開始から抗HIV治療開始までの期間 |
|--------|---------|------------------------|
| DHHS* | 0～100 | 2週後 |
| | 100～200 | 8週後 |
| | 200～350 | 8週後** |
| | >350 | 8～24週後または抗結核治療終了後** |
| BHIVA | 0～100 | 可能な限り早期に開始 |
| | 100～200 | 2ヵ月後 |
| | >200 | 6ヵ月後 |
| WHO*** | 0～200 | 2～8週後 |
| | 200～350 | 8週後 |
| | >350 | 抗結核治療後(8週後に再評価) |

* 専門家の意見

** 症例ごとに医師が判断。

*** WHOガイドラインは、リソースの限られた国向けのガイドラインである。

結核の免疫再構築症候群*

結核は免疫再構築症候群として発症・増悪しやすい疾患のひとつであり、特に結核治療中にHAARTを開始した場合に多くみられる。重篤でなければ、非ステロイド系抗炎症薬の併用で対処できることもあるが、重篤な場合は高用量プレドニゾロン(1mg/kg)の併用を考慮する。このような処置でもコントロールが困難な場合は、HAARTの一時中断もやむを得ない。

* 免疫構築症候群については9ページ参照

表21 抗HIV薬と抗結核薬(RFP、RBT)の併用可否と投与量

| 抗HIV薬 | | PI | | | | | | | NNRTI | | インテグラーゼ阻害薬 |
|--------------|-----------|-------|---------|-------|-------|----------------|---------|---------|-------|-----|------------|
| 一般名 | 商品名 | IDV | SQV+RTV | NFV | LPV/r | ATV+RTV ATV | FPV+RTV | DRV+RTV | EFV | NVP | RAL |
| リファンピシン(RFP) | リファジンほか | x | x | x | x | x | x | x | 1) | * | |
| リファブチン(RBT) | ミコブチンカプセル | 2) 3) | 4) | 5) 3) | 4) | 4) | 3) | 6) | 7) | | |

: 併用可

: 併用可だが、抗HIV薬の用量調節が必要

: 併用可だが、抗結核薬の用量調節が必要

x: 併用不可

通常投与用量 リファンピシン 450mg 連日

リファブチン 300mg 連日

1) 体重50kg未満は通常用量、800mg連日も考慮

2) IDV 1000mg 8時間毎

3) RBT 150mg 連日または300mg 週3回

4) RBT 150mg 隔日または週3回

5) NFV 1,250mg 1日2回

6) RBT 150mg 隔日

7) RBT 450～600mg 連日または600mg 週3回

*日本の添付文書では併用注意、DHHSガイドラインでは併用不可。

悪性腫瘍合併例

HIV感染症では非感染者と比較して、AIDS指標疾患であるカポジ肉腫(KS)、脳原発リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、子宮頸癌以外の悪性腫瘍、例えば直腸癌(肛門癌を含む)、ホジキン病、多発性骨髄腫、白血病、肺癌、口唇・口腔・咽頭癌、肝癌などでも発症率が高い。これらの悪性腫瘍の多くはHHV-8やEBV、HPV、HBV、HCVなどのウイルスのHIVとの重複感染が関与していると考えられている。

HAART導入でKSやNHLは減少したが、ホジキン病や肛門癌は増加しているとの報告があり、このような悪性腫瘍は今後も増加すると懸念される。悪性腫瘍に対する抗癌化学療法の際は抗HIV薬との相互作用や副作用の重複に注意する必要がある。悪性腫瘍合併例での抗癌化学療法、抗HIV療法については、専門家に意見を求めるのが望ましい。

思春期・青年期

治療以外の介入の必要性

近年わが国でも、STDの増加に伴い、青年期のHIV感染症の増加が懸念されている。青年期は性的に活発な時期であり、また青年期のHIV感染患者は感染の早期にあるため、単に治療だけでなく、STD全般を含めた感染予防カウンセリングや正しい知識の啓発等の早期介入が非常に重要である。

STDとHIV感染症

STDに罹患しているとHIVの感染を受けやすくなり、特に潰瘍病変がある場合は、HIVの感染リスクが男性では10～50倍、女性では50～300倍に高まる。また逆にHIV感染症/AIDSがあるとSTDによってはその進行が早く、重症・難治化する傾向を示すものがある。

特に性的に活発な青年期においては複数のSTDとHIV感染症を合併するリスクが高いことが予想されるので、総合的な検査を考慮すべである。

思春期・青年期における抗HIV療法

思春期・青年期における抗HIV療法では、年齢ではなく思春期発達度(Tanner stage)で判断すべきで、早期思春期(Tanner stage1、2)には小児のガイドライン、それ以降の青少年には成人のガイドラインに従った治療を行う。急成長

期や移行期には、効果や毒性のモニタリングを十分に行う必要がある。周産期感染の児では思春期到来が遅れることがある。

思春期以降は成人と同様の臨床経過をたどるので、通常成人のガイドラインに従って抗HIV療法を行う。

青年期におけるアドヒアランスの問題

青年期HIV感染患者は自己のHIV感染に対する拒絶と恐怖、誤解、医療制度に対する不信、治療効果への不信、自尊心の低さ、未確立のライフスタイル、家族や社会的サポートの不足などの特有の問題を抱えており、アドヒアランスの維持を画するため医学的側面のみならず心理社会的側面も含めた総合的なケアが必要である。青年期は特に**アドヒアランス**が不良になることがあるので、注意が必要である。

青年期女性に対する注意点

わが国ではまだ患者数は少ないが、今後増加が懸念されている。青年期は性的に活発であり、女性の場合はさらに避妊と感染予防について十分に話し合う必要がある。抗HIV薬と経口避妊薬との相互作用についても、情報提供が必要である。また、EFVなどの妊娠に対して悪影響を与える可能性のある薬剤についても注意が必要である。

妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防

妊産婦に対する治療の基本

妊娠・出産前のカウンセリングやHIV検査、抗HIV薬による母子感染予防、計画的帝王切開、母乳の禁止などにより、母子感染は劇的に減少した。妊娠可能な年齢のHIV感染女性には、避妊および計画的妊娠についてのカウンセリングが重要である。母子感染予防のためには、妊娠期間、出産時および新生児に適切な予防を行う必要がある。母体に対する治療と母子感染予防の観点から、CD4陽性リンパ球数に関わらず全てのHIV感染妊婦に抗HIV療法が推奨される。多剤併用療法が標準的であるが、治療薬選択に当っては

母子に対するリスクとベネフィットを考慮することが必要である。また抗HIV療法を行う上で、リスクやベネフィットを十分に説明した上で、妊産婦やその配偶者、家族の意思を尊重しなくてはならない。妊娠可能あるいは妊娠しているHIV感染女性に対する抗HIV療法の基本的な考え方を表22に示す。

ただし、次ページに詳述するように、HAARTのバックボーン薬剤としてはAZTを含むレジメンが好ましい。また、キードラッグではEFVやDLVは妊婦には推奨できず、特に第一トリメスターでの使用は避けるべきである。

表22 妊娠可能あるいは妊娠しているHIV感染女性に対する抗HIV療法の基本的な考え方

| 対象 | 推奨 |
|-------------------------------|--|
| 妊娠していないが妊娠可能年齢で治療適応のあるHIV感染女性 | 成人ガイドラインに準じたHAARTを行う。 |
| 抗HIV療法中に妊娠したHIV感染女性 | 一般的に第1トリメスターでも抗HIV療法を中止すべきではない。十分な効果が得られていればそれまでの抗HIV療法を継続する。ウイルス抑制が不十分なら、耐性検査を行う。分娩中や出産後も抗HIV療法を継続する。 |
| 未治療だが治療適応のあるHIV感染妊婦 | 緊急に治療が必要な場合は、第1トリメスターでも開始することもあるが、可能であるならば第2トリメスターまで治療の延期を考慮する。分娩中や出産後も抗HIV療法を継続する。 |
| 未治療で治療適応のないHIV感染妊婦 | 母体には抗HIV療法が不要でも、母子感染予防の観点から抗HIV療法は必要である。治療開始は第2トリメスターまでの延期を考慮してもよい。分娩時は抗HIV療法を継続するが、出産後は継続の必要性を再検討する。 |
| 既治療だが治療を行っていないHIV感染妊婦の場合 | 過去の治療歴、耐性検査の結果に基づき選択した抗HIV療法を開始する。分娩時は抗HIV療法を継続するが、出産後は継続の必要性を再検討する。 |

なお、分娩前や分娩中にHIV感染妊婦に抗HIV療法が行われなかった場合の母子への対応については、専門家に相談すること。

妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点

表23に妊婦に対する抗HIV薬の推奨度を示す。AZTは試験データおよび臨床経験が豊富であり、可能な限り妊婦に対するHAARTに加えるべきである。多剤併用療法が標準的だが、開発途上国では母体に治療適応がなく、HIV RNA < 1,000コピー/mLの場合はAZT単独投与が考慮される場合もある。ddl、d4Tは妊婦では副作用のリスクが高くなるので可能な限り投与は避けたい方がよい。第1トリメスターの妊婦あるいは避妊が確実でない妊娠可能年齢の女性には、EFVなどの催奇形性の可能性がある抗HIV薬は避けるべきであり、妊娠可能年齢の女性にEFVを投与する場合は、妊娠していないことを確認する必要がある。NVPはCD4 > 250/mm³であれば投与可能だが、CD4 > 250/mm³の女性で重篤な肝毒性のリスクが上昇するため、有益性が明らかに上回ると判断される場合のみ使用すべきである。NVP服用中に妊娠した場合は、副作用などの問題がなければCD4陽性リンパ球数に関わらず継続可能である。LPV / RTV(カプセル)は第3トリメスターで血中濃度が低くなることが報告されており、増量が必要とされている。錠剤についてはまだデータがない。IDV+RTVも妊娠中に血中濃度が低くなるとの報告がある。NFVには

製造過程で副生する不純物(ethyl methane sulfonate: EMS)が微量含まれているが、FDAが設定した規格に適合しており、妊婦への投与は禁止するほどの問題ではなく、第二選択に位置づけられている。

表23 妊婦に対する抗HIV薬の推奨度

| 推奨度 | NRTI | NNRTI | PI | その他 |
|--------|--------------------------|------------|----------------------------------|--------------------------|
| 第一選択 | AZT 3TC | NVP | LPV / RTV ¹⁾ | |
| 第二選択 | ddl FTC d4T ABC | | IDV+RTV NFV RTV SQV+RTV | |
| データ不十分 | TDF | | ATV DRV FPV | RAL MVC ²⁾ |
| 推奨できない | | EFV DLV | | |

1) 錠剤についてはまだデータがない(本文参照)

2) 海外ではすでに承認されているが、日本では承認申請中

ddC
削除

母子感染予防のための分娩時の母体へのAZT*プロトコール

母子感染予防の目的で、分娩時に母体にはAZTの持続静注が行われる。2mg/kgを分娩開始から1時間かけて投与し、出産まで1mg/kg/hrの持続静注を続ける。

また、新生児にも分娩後速やかなAZTの投与が推奨される。プロトコールについては31ページ参照。

* AZT注射剤はエイズ治療薬研究班(主任研究者 東京医科大学臨床検査医学講座 福武勝幸、<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmh/>)より入手可能

計画的帝王切開

陣痛(子宮収縮)によって母体血が胎児へ移行しやすくなり、また分娩中は児は産道でHIV暴露を受けやすい。米国では妊娠後期に母体のHIV RNA > 1,000コピー/mLの場合は38週での計画的帝王切開を行うとされるが、我が国

ではウイルス量に関わらずほぼ全例で帝王切開が行われている。AZT投与と計画的帝王切開により、血中ウイルス量に関わらず母子感染率は1~2%との報告がある。

HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理

母子感染予防のための分娩時の新生児へのAZT*プロトコール

母子感染予防の目的で、新生児にもAZT投与が行われる。投与法は出生時の週齢によって異なり、35週齢以上では2mg/kgの経口投与あるいは1.5mg/kgの静注を出生後なるべく速やかに(6~12時間以内に)投与し、その後6時間ごとに投与する。30~35週齢では同量を12時間ごと、出生2週後には8時間ごとに増量する。30週齢未満では同量を12時間ごと、出生4週後には8時間ごとに増量する。いずれも6週まで継続する。貧血や顆粒球減少などの副作用に注意が必要である。我が国でHIV感染妊婦と新生児の両者に

予防投与を実施した場合の母子感染は、170分娩中1例のみである(平成19年度HIV母子感染全国調査)。

* AZTシロップ、注射剤はエイズ治療薬研究班(主任研究者 東京医科大学臨床検査医学講座 福武勝幸、<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmh/>)より入手可能

母乳の禁止

母乳にはウイルスやウイルス感染細胞が含まれる可能性があるため、授乳は行ってはならない。

出生児の感染の有無の検査

生後18ヶ月までは、HIV感染母体由来の移行抗体が児に認められることがあるため、HIVの診断にはウイルス学的検査(HIV DNA PCRまたはHIV RNAアッセイ)を行う。HIV感染母体から生まれた児には、生後48時間以内、生後14-21日、1-2ヶ月および4-6ヶ月の4ポイントでウイルス学的検査を行うことが推奨される。陽性の時は、できるだけ早い

時期に2回目の検査を行い、2回連続陽性で感染ありと確定できる。12-18週でのウイルス学的検査でHIVが検出されない場合は、児への感染がないと判断されることが多い。ウイルス学的検査が陰性で、(6)~12ヶ月以降のHIV抗体が陰性なら、感染がないことが確定される。

HIV感染児のモニター

5歳以下ではCD4陽性リンパ球数が成人と異なるため、年齢に関係ないCD4の比率(%)のモニターが好ましい。CD4

比率(%), CD4陽性リンパ球数およびHIV RNAを、HIV診断時およびその後少なくとも3-4ヶ月ごとに測定すべきである。

HIV感染児の治療

HIV感染児への治療開始に際し、年齢に応じた疾患の重症度の判断や剤形、年齢に応じた薬物動態、効果、服用しやすさ、短期・長期副作用、将来の治療選択肢、合併症、薬物相互作用、そして養育者および患児のアドヒアランス

の受容度など、成人以上に考慮しなくてはならないことが多いため、専門医に相談することが望ましい。HIV感染児に対する治療開始基準を表24に示す。欧州では、異なる開始基準もある。

表24 HIV感染児に対する抗HIV療法開始基準

| 年齢 | 推奨 |
|------|--|
| 1歳未満 | 病期やCD4比率に関わらず治療開始が推奨される |
| 1歳以上 | 5歳未満でCD4 < 25%、5歳以上でCD4 < 350/mm ³ の場合には、症状やHIV RNAに関わらず治療開始が推奨される。 症状がないか軽度で、5歳未満でCD4 < 25%、5歳以上でCD4 < 350/mm ³ かつHIV RNA < 100,000コピー/mLの場合は、治療開始を考慮する。 症状がないか軽度で、5歳未満でCD4 < 25%、5歳以上でCD4 < 350/mm ³ かつHIV RNA < 100,000コピー/mLの場合は治療を延期できる可能性がある。 |

抗HIV療法としては、NRTI2剤とPIもしくはNNRTIの3剤以上の併用療法が推奨される。HIV感染児の初回治療に推奨される併用療法を表25に示す。母子感染予防のためにAZTを投与したにも関わらず生後6週までにHIV感染

が認められた場合は、AZTを中止し、耐性検査結果およびアドヒアランスを考慮した3剤以上の併用療法を行うべきである。小児での使用経験の少ない薬剤もあり、専門医に相談することが望ましい。

表25 HIV感染児の初回治療に推奨される併用療法
キードラッグからひとつ、NRTIバックボーンからひとつを選んで組み合わせる。

| | 好ましい薬剤 | その他の好ましい薬剤 | 特別な場合 |
|------------------------|---|--|--|
| キードラッグ (NNRTIまたはPI) | EFV (3歳以上) NVP (3歳未満あるいは液剤が必要な場合) LPV / RTV | NVP (3歳以上) ATV+RTV (6歳以上) FPV+RTV (6歳以上) NFV (2歳以上) | ATV (未治療で13歳以上かつ 体重が39kgより重くRTV 服用不能の場合。TDF併用 ならRTVブーストが必要) FPV (2歳以上) SQV+RTV (思春期以降で成人用量服用 可能な体重の場合) |
| NRTIバックボーン (2NRTI) | ABC / 3TC (またはFTC) (投与前にHLA B*5701 検査実施) ddI+FTC AZT / 3TC (またはFTC) TDF / FTC (または3TC) (思春期以降あるいは Tanner Stage4) | AZT+ABC AZT+ddI | d4T+ABC d4T+ddI |

NNRTIやPIが投与できない場合は、AZT+3TC+ABCも可能である。

医療費助成制度

HIVの治療の基本は、継続的に服薬を続けることであるが、抗HIV薬は高価であり、健康保険だけでは患者負担が大きく、治療の継続が困難となる場合も多い。患者の経済的負担を軽減するためには、社会保障制度を積極的に利用する必要がある。医療者としてはそのような制度があることを患者に説明する必要がある。概ね以下のような制度が存在するが、自治体によって利用条件が異なる。

身体障害者手帳、高額療養費制度、自立支援医療費制度(旧更生医療)等

詳しい利用法等については、各制度の申請窓口、施設内・地域・近くの拠点病院のソーシャルワーカーや医療相談担当者に相談するのが良い。

参考サイト:

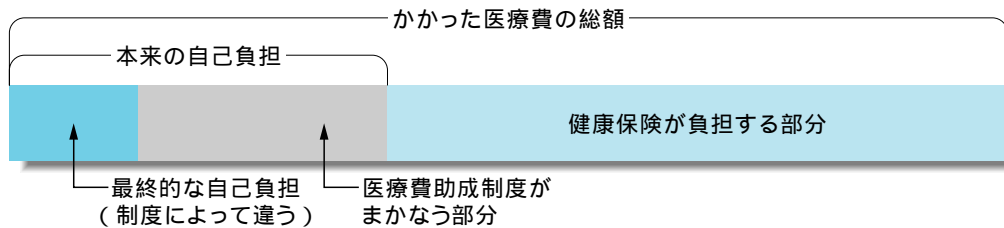
「制度のてびき」HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班(分担研究者 下条文武)

<http://kkse-net.jp/tebiki.html> (関東甲信越HIV/AIDS情報ネット)

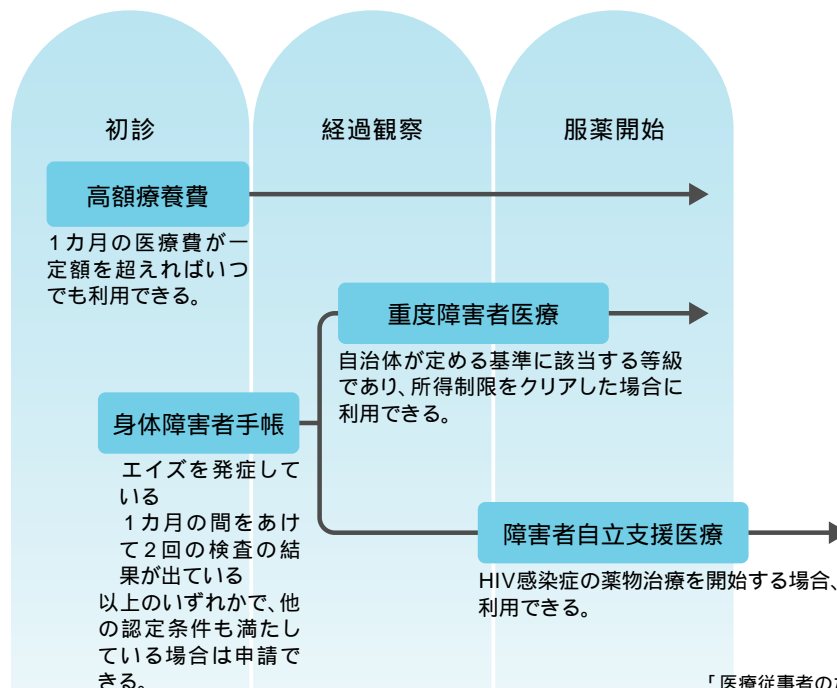
「ワムネット」(福祉・保険・医療の総合情報サイト)独立行政法人福祉医療機構

<http://www.wam.go.jp/>

医療費を助成するしくみ



利用できる制度と申請時期



「医療従事者のための制度の手引き」より引用

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

| 一般名(略号) | ジドブジン(AZT ZDV) | ジダノシン(ddl) | |
|-----------------|--|---|---|
| 商品名 | レトロビル | ヴァイデックス | ヴァイデックスEC |
| 販売会社(承認年月) | グラクソ・スミスクライン (1987年10月) | ブリistol・マイヤーズ (1992年6月) | ブリistol・マイヤーズ (2001年3月) |
| 規格単位 | 100mg(カプセル) | 25/50/100mg(錠剤) | 125/200mg(ECカプセル) |
| 用法・用量 | 500~600mg 分2~6 | 250~400mg 分2(錠剤) 食間(12時間ごと) | 体重60kg以上:400mg 分1 体重60kg未満:250mg 分1(ECカプセル) 食間 |
| 警告 | <ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること | <ul style="list-style-type: none"> 肺炎があらわれることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること | |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 好中球数750/mm³未満またはヘモグロビン値が7.5g/dL未満に減少した患者 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 イブプロフェン投与中の患者 | <ul style="list-style-type: none"> 肺炎の患者 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 テトラサイクリン系薬剤、キノロン系抗菌剤を投与中の患者(錠剤のみ)(原則禁忌) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 | |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 好中球数1,000/mm³未満またはヘモグロビン値が9.5g/dL未満の患者では、好中球数、ヘモグロビン値がさらに減少することがある 腎または肝機能障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれがある ビタミンB₁₂欠乏患者では貧血が発現するおそれがある 高齢者 | <ul style="list-style-type: none"> 肺炎の既往歴のある患者では再発することがある 末梢神経障害またはその既往歴のある患者では症状を増悪または再発させることがあるので、減量、休薬もしくは中止を考慮すること 腎障害のある患者では、本剤の消失半減期が延長し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること 肝障害のある患者では肝障害を増強することがある | |
| 相互作用(併用禁忌/併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 出血傾向が増強;イブプロフェン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の毒性作用が増強;ペンタミジン、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロン、ピンクリスチン、ピンプラスチン、ドキシロピシン 投与間隔を適宜あける;プロベネシド 本剤の最高血中濃度が84%上昇する;フルコナゾール、ホスフルコナゾール 本剤の最高血中濃度が27%減少しAUCが25%減少;リトナビル 本剤の全身クリアランスが約2.5倍増加し、AUCが約1/2減少;リファンピシン 血中フェニトイン濃度が約1/2に減少;フェニトイン サニルブジンの効果が減弱;サニルブジン <i>in vitro</i>において本剤の効果が減弱;リバピリン 本剤のAUCが33%上昇;atovaquone | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗菌剤の効果が減弱;テトラサイクリン系抗菌剤、キノロン系抗菌剤(錠剤のみ) <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用を増強することがある;ペンタミジン、アルコール、スルホンアミド、ザルシタピン、抗結核抗生物質、H₂受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド剤など 薬剤の吸収に影響を及ぼす;インジナビル、リトナビルなど(錠剤のみ) 制酸剤の副作用を起こしやすくすることがある;アルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸剤(錠剤のみ) 本剤のAUCが増加し、副作用を増強することがある;ガンシクロビル、アロプリノール 本剤のリン酸化を促進し、副作用を増強する可能性がある;リバピリン 本剤のAUCとC_{max}が上昇し、副作用が増強する可能性がある;テノホビル 胃内のpHが上昇し、硫酸アタザナビルの吸収が抑制されるおそれがある;アタザナビル | <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用を増強することがある;ペンタミジン、アルコール、スルホンアミド、ザルシタピン、抗結核抗生物質、H₂受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド剤など 本剤のAUCが増加し、副作用を増強することがある;ガンシクロビル、アロプリノール 本剤のリン酸化を促進し、副作用を増強する可能性がある;リバピリン 本剤のAUCとC_{max}が上昇し、副作用が増強する可能性がある;テノホビル <p>(その他の注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤とヒドロキシウレアが併用されたHIV感染患者で、死亡を含む重篤な肺炎、肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある |
| 主な副作用 | 再生不良性貧血、赤芽球瘻、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、うつ血性心不全、乳酸アシドーシス・脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、てんかん様発作、肺炎、食欲不振、腹痛、嘔気、頭痛など | 肺炎、乳酸アシドーシス、肝障害、網膜色素脱失・視神経炎、発作・痙攣、錯乱、ミオパシー、低換気症、アナフィラキシー様反応、皮膚粘膜眼症候群、急性腎不全、汎血球減少症、横紋筋融解、脳血管障害・脳出血、下痢、悪心、血清アミラーゼ上昇、体脂肪の再分布/蓄積 | |

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

| 一般名(略号) | ラミブジン(3TC) | サニルブジン(d4T) |
|--------------------------|---|--|
| 商品名 | エピビル | ゼリット |
| 販売会社 (承認年月) | グラクソ・スミスクライン (150mg錠(1997年2月) 300mg錠(2003年9月)) | Bristol・マイヤーズ (1997年7月) |
| 規格単位 | 150mg/300mg(錠剤) | 15/20mg(カプセル) |
| 用法・用量 | 300mg 分1 または 分2 | 体重60kg以上80mg 分2 体重60kg未満60mg 分2 (12時間ごと) |
| 警告 | <ul style="list-style-type: none"> ・肺炎を発症する可能性のある小児の患者(肺炎の既往歴のある小児、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児)では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合のみ十分注意して行うこと。これらの患者で肺炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止すること ・B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の投与を受けた患者で、急性の四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難、呼吸困難等のギラン・バレー症候群に類似した経過及び症状が認められており、これらの多くの症例は乳酸アシドーシス発現例に認められ、死亡例の報告もある。本剤投与中は、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難等の乳酸アシドーシスが疑われる症状、あるいはギランバレー症候群に類似した症状に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと ・末梢神経障害があらわれることがあるので、四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者(原則禁忌) ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> ・肺炎を発症する可能性のある小児の患者 ・腎機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するので、減量するかまたは投与間隔を延長すること ・高齢者 ・妊婦・授乳婦 ・小児等 | <ul style="list-style-type: none"> ・末梢神経障害またはその既往歴のある患者 ・肝障害のある患者 ・腎障害のある患者では半減期が延長し副作用が強くあらわれるおそれがあるので、投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること ・肺炎またはその既往歴のある患者 ・抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがある |
| 相互作用 (併用禁忌) (併用注意) | <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤のAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある；スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 ・本剤とザルシタピン両剤の効果が減弱；ザルシタピン | <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の効果が減弱するおそれ；ジドブジン |
| 主な副作用 | 赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、肺炎、乳酸アシドーシス・脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、心不全、下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、食欲不振、体脂肪の再分布/蓄積、肝機能検査値異常、末梢神経障害、血中尿酸上昇、高乳酸血症、発疹など | 乳酸アシドーシス、末梢神経障害、肺炎、急性腎不全、錯乱、失神、痙攣、皮膚粘膜眼症候群、肝不全、下痢、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ上昇、LDH上昇、糖尿病、高脂血症、高血糖、尿酸上昇、体脂肪の再分布/蓄積、脂肪肝、AST上昇、ALT上昇、AI-P上昇、ビリルビン上昇、肝腫大、血清クレアチニン上昇、感染、悪寒・発熱、頭痛、白血球減少、好中球減少、貧血、ヘモグロビン減少、血小板減少、大赤血球症 |

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

| 一般名(略号) | AZT/3TC | 一般名(略号) | アバカビル(ABC) |
|--------------------------|--|--------------------------|---|
| 商品名 | コンビビル | 商品名 | ザイアジェン |
| 販売会社 (承認年月) | グラクソ・スミスクライン (1999年6月) | 販売会社 (承認年月) | グラクソ・スミスクライン (1999年9月) |
| 規格単位 | ジドブジン300mg・ラミブジン150mg (錠剤) | 規格単位 | 300mg(錠剤) |
| 用法・用量 | ジドブジン600mg/ラミブジン300mg 分2 | 用法・用量 | 600mg 分1 または 分2 |
| 警告 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の有効成分の1つであるジドブジンにより、骨髄抑制があらわれるので、頻りに血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること | 警告 | <p>過敏症：</p> <ol style="list-style-type: none"> 海外の臨床試験において、本剤投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。本剤による過敏症は、通常、本剤による治療開始6週以内(中央値11日)に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。 本剤による過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、本剤による過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。 <ul style="list-style-type: none"> 皮疹 発熱 胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等) 疲労感、倦怠感 呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等 過敏症が発現した場合には、決してアバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)を再投与しないこと。本剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。 呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、または併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異常(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場合でも、本剤による過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル製剤(本剤又はエブジコム錠)を二度と服用しないよう十分指導すること。 |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 好中球数750/mm³未満またはヘモグロビン値7.5g/dL未満に減少した患者 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 イブプロフェン投与中の患者 | 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。本剤の投与に際しては、本剤の服用経験を必ず確認し、本剤による過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと 重度の肝障害患者では副作用が発現するおそれがある |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 好中球数1,000/mm³未満またはヘモグロビン値9.5g/dL未満の患者では、好中球数、ヘモグロビン値がさらに減少することがある ビタミンB₁₂欠乏患者では貧血が発現するおそれがある 肺炎を発症する可能性のある患者 肝機能障害のある患者では、ジドブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある 高齢者・妊婦・妊娠している可能性のある婦人 | 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 肝障害患者 高齢者 妊婦・妊娠している可能性のある婦人 |
| 相互作用 (併用禁忌) (併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ジドブジンと併用した場合、血友病患者において出血傾向が増強することがある；イブプロフェン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ジドブジンの毒性作用が増強されることがある；ペンタミジン、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロン、ピンクリスチン、ピンラスチン、ドキシソルピジン ジドブジンの全身クリアランスが約1/3に減少し、半減期が約1.5倍延長；プロベネシド ジドブジンの最高血中濃度が84%上昇；フルコナゾール、ホスフルコナゾール ジドブジンの最高血中濃度が27%減少し、AUCが25%減少；リトナビル ジドブジンの全身クリアランスが約2.5倍増加し、AUCが約1/2減少；リファンピジン 血中フェニトイン濃度が約1/2に減少、または上昇するとの報告；フェニトイン サニルブジンの効果が減弱；サニルブジン <i>in vitro</i>において本剤の効果が減弱；リバビリン ジドブジンのAUCが33%上昇；atovaquone ラミブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少；スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 ラミブジンとザルシタピン両剤の効果が減弱；ザルシタピン | 相互作用 (併用禁忌) (併用注意) | <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の代謝はエタノールによる影響を受ける。本剤のAUCが約41%増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告あり。本剤の安全性の観点から、臨床的に重要な相互作用とは考えられていない。 methadoneのクリアランスが22%増加したことから、併用する際にはmethadoneの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった。 |
| 主な副作用 | 再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、乳酸アシドーシス・脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、肺炎、横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、てんかん様発作、心不全、平均赤血球容積(MCV)増加、嘔気、頭痛、倦怠感・疲労、肝機能検査値異常、高血糖、重炭酸塩低下、CK上昇、トリグリセライド上昇など | 主な副作用 | 過敏症(皮疹、多形紅斑、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、口腔潰瘍、呼吸困難、咳、咽頭痛、急性呼吸促進症候群、呼吸不全、頭痛、感覚異常、リンパ球減少、肝機能検査値異常、肝不全、筋痛、筋変性、関節痛、CK(CPK)上昇、クレアチニン上昇、腎不全、結膜炎、発熱、嗜眠、倦怠感、疲労感、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、粘膜障害、アナフィラキシー) 肺炎、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝) など |

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

| 一般名(略号) | ABC/3TC | 一般名(略号) | テノホビル(TDF) |
|-----------------|---|------------|--|
| 商品名 | エブジコム | 商品名 | ピリアード |
| 販売会社(承認年月) | グラクソ・スミスクライン (2005年1月) | 販売会社(承認年月) | 日本たばこ産業(製造販売元)/鳥居薬品(販売元) (2004年3月) |
| 規格単位 | アバカビル600mg・ラミブジン300mg (錠剤) | 規格単位 | 300mg(錠剤) |
| 用法・用量 | アバカビル600mg/ラミブジン300mg 分1 | 用法・用量 | 300mg 分1 |
| 警 告 | <p>1.過敏症:</p> <p>1)海外の臨床試験において、アバカビル投与患者の約5%に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが示されている。アバカビルによる過敏症は、通常、アバカビル製剤による治療開始6週以内(中央値11日)に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。</p> <p>2)アバカビルによる過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・皮疹 ・発熱 ・胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等) ・疲労感、倦怠感 ・呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等 <p>このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。</p> <p>3)アバカビルによる過敏症が発現した場合には、決してアバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)を再投与しないこと。本製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。</p> <p>4)呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合あるいは胸部X線像異常(主に浸潤影を呈し、限局する場合もある)が認められた場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。</p> <p>5)患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、アバカビル製剤(本剤又はザイアジェン錠)を二度と服用しないよう十分指導すること。</p> <p>2.B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。</p> | 警 告 | <p>・B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。</p> |
| | | 禁 忌 | <p>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> |
| | | 注 意 | <p>・腎障害のある患者(中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する)</p> <p>・高齢者</p> <p>・妊婦、産婦、授乳婦等</p> <p>・小児等</p> |
| 禁 忌 | <p>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者(特に、本剤の投与に際しては、アバカビル製剤【本剤又はザイアジェン錠】の服用経験を必ず確認し、アバカビルによる過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと)</p> <p>・重度の肝障害患者(アバカビルの血中濃度が上昇することにより、副作用が発現するおそれがある)</p> | 注 意 | <p>・腎障害のある患者(中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する)</p> <p>・高齢者</p> <p>・妊婦、産婦、授乳婦等</p> <p>・小児等</p> |
| 注 意 | <p>・肺炎を発症する可能性のある患者</p> <p>・肝障害患者</p> <p>・高齢者</p> <p>・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</p> | 相互作用 | <p>(併用注意)</p> <p>・併用剤による有害事象を増強するおそれ、併用剤の減量考慮示唆;ジダノシン</p> <p>・併用剤の治療効果が減弱するおそれ、また、本剤による有害事象を増強するおそれ;硫酸アザナビル</p> <p>・本剤による有害事象を増強するおそれ;ロピナビル/リトナビル</p> <p>・併用剤又は本剤による有害事象を増強するおそれ;アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等</p> |
| 相互作用(併用禁忌/併用注意) | <p>(併用注意)</p> <p>・ラミブジンのAUCが増加し、全身クリアランス・腎クリアランスが減少したとの報告がある;スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤</p> <p>・両剤の効果が減弱するとの報告がある;ザルシタピン</p> <p>・アバカビルのAUCが増加し、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある</p> <p>・methadoneのクリアランスが22%増加したことから、併用する際にはmethadoneの増量が必要となる場合があると考えられる。なお、アバカビルの血中動態は臨床的意義のある影響を受けなかった</p> | 併用禁忌(併用注意) | <p>(併用注意)</p> <p>・併用剤による有害事象を増強するおそれ、併用剤の減量考慮示唆;ジダノシン</p> <p>・併用剤の治療効果が減弱するおそれ、また、本剤による有害事象を増強するおそれ;硫酸アザナビル</p> <p>・本剤による有害事象を増強するおそれ;ロピナビル/リトナビル</p> <p>・併用剤又は本剤による有害事象を増強するおそれ;アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等</p> |
| 主な副作用 | <p>過敏症、赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、肺炎、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、心不全、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、食欲不振、体脂肪の再分布/蓄積、肝機能検査値異常、末梢神経障害、血中尿酸上昇、高乳酸塩血症、発疹、トリグリセライド上昇・血清コレステロール上昇、血糖値上昇など</p> | 主な副作用 | <p>腎不全又は重度の腎機能障害(腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は肺炎等の重度の腎機能障害)肺炎、乳酸アシドーシス、悪心、下痢、無力症、頭痛、腹痛、嘔吐、錯感覚、浮動性めまい、CK(CPK)増加、血中トリグリセリド増加、血中アミラーゼ増加など</p> |

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

| 一般名(略号) | エムトリシタピン(FTC) | 一般名(略号) | TDF/FTC |
|------------------------|--|------------------------|--|
| 商品名 | エムトリバ | 商品名 | ツルバダ |
| 販売会社 (承認年月) | 日本たばこ産業(製造販売元)/鳥居薬品(販売元) (2005年3月) | 販売会社 (承認年月) | 日本たばこ産業(製造販売元)/鳥居薬品(販売元) (2005年3月) |
| 規格単位 | 200mg(カプセル) | 規格単位 | エムトリシタピン200mg・ フマル酸テノホビル ジソプロキシシル300mg (錠剤) |
| 用法・用量 | 200mg 分1 | 用法・用量 | エムトリシタピン200mg/ フマル酸テノホビル ジソプロキシシル300mg 分1 |
| 警告 | <ul style="list-style-type: none"> ・ B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。 | 警告 | <ul style="list-style-type: none"> ・ B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。 |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎障害のある患者(中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する) ・ 高齢者 ・ 妊婦、産婦、授乳婦等 ・ 小児等 | 注意 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎障害のある患者(中等度及び重篤な腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する) ・ 高齢者 ・ 妊婦、産婦、授乳婦等 ・ 小児等 |
| 相互作用 (併用禁忌) 併用注意 | | 相互作用 (併用禁忌) 併用注意 | (併用注意) <ul style="list-style-type: none"> ・ 併用剤による有害事象を増強するおそれ、併用剤の減量考慮示唆；ジダノシン ・ 併用剤の治療効果が減弱するおそれ、また、本剤による有害事象を増強するおそれ；硫酸アタザナビル ・ 本剤による有害事象を増強するおそれ；ロピナビル/リトナビル ・ 併用剤又は本剤による有害事象を増強するおそれ；アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等 |
| 主な副作用 | 乳酸アシドーシス、下痢、浮動性めまい、悪心、腹痛、頭痛、不眠症、無力症など | 主な副作用 | 腎不全又は重度の腎機能障害(腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害)、膵炎、乳酸アシドーシス、悪心、下痢、疲労、血中アミラーゼ増加、CK(CPK)増加、血中トリグリセリド増加など |

非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)

| 一般名(略号) | ネビラピン(NVP) | 一般名(略号) | エファビレンツ(EFV) |
|-----------------------------|---|-----------------------------|--|
| 商品名 | ピラミューン | 商品名 | ストックリン |
| 販売会社 (承認年月) | 日本ペーリンガーインゲルハイム (1998年11月) | 販売会社 (承認年月) | 万有製薬 カプセル(1999年9月)、錠剤(2008年4月) |
| 規格単位 | 200mg(錠剤) | 規格単位 | 200mg(カプセル) 600mg(錠剤) |
| 用法・用量 | 200mg 分1を2週間、 その後400mg 分2 | 用法・用量 | 600mg 分1 食事の有無にかかわらず |
| 警 告 | <p>(1)皮膚障害 本剤の投与により、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)過敏症候群を含め、重篤で致死的な皮膚障害が現れることがあるので、次の事項に注意すること。</p> <p>1)本剤による発疹は、投与開始後概ね18週までに(重篤な発疹は投与開始後概ね6週までに)発現する機会が多いので、当該期間中は特に観察を十分に行うこと。</p> <p>2)重篤な発疹、又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 発熱、水疱、口内病変、結膜炎、顔面や四肢等の腫脹、筋肉痛、関節痛、又は全身倦怠感 なお、必要に応じ、専門医を受診させるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3)投与中止後も症状が増悪するおそれがあるので、患者の状態を十分観察すること。</p> <p>4)本剤の投与により重篤な発疹、又は全身症状を伴う発疹が発現した患者には、再投与しないこと。</p> <p>(2)肝機能障害 本剤の投与により、肝不全などの重篤で致死的な肝機能障害が発現することがあるので、次の事項に注意すること。</p> <p>1)投与開始に際しては肝機能検査を含む臨床検査を実施し、更に投与開始後6カ月間は少なくとも1カ月に1回、定期的かつ必要に応じて肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>2)異常が認められた場合(-GTPを除く)には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3)投与中止後も症状が増悪するおそれがあるので、患者の状態を十分観察すること。</p> <p>4)本剤の投与により肝機能障害が発現した患者には再投与しないこと。</p> | 警 告 | |
| 禁 忌 | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・本剤の投与により重篤な発疹、又は全身症状を伴う発疹が発現した患者 ・重篤な肝機能障害のある患者 ・本剤の投与により肝機能障害が発現した患者 ・ケトコナゾールを投与中の患者 ・経口避妊薬を投与中の患者(避妊を目的とするホルモン療法も含む) | 禁 忌 | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸メチルエルゴメトリン及びマレイン酸エルゴメトリンを投与中の患者 ・ポリコナゾールを投与中の患者 |
| 注 意 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害又はその既往歴のある患者 ・腎障害又はその既往歴のある患者 ・HIVプロテアーゼ阻害薬を投与中の患者 ・CD4値の高い患者(女性; 250/mm³以上、男性; 400/mm³以上) ・女性の患者 ・小児等 | 注 意 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝障害のある患者 ・B型、C型肝炎感染の既往のある患者あるいはその疑いのある患者 ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦、授乳婦 ・アルコール又は中枢神経作用薬との併用 ・自動車の運転や機械の操作等 ・精神病あるいは薬物乱用の既往歴のある患者 ・高齢者 |
| 相 互 作 用 (併用禁忌) (併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <p>・次の薬剤の血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇;ケトコナゾール</p> <p>・本剤が次の薬剤の血中濃度を低下させることがある(併用により、エチニルエストラジオールのAUCが20%低下、また、ノルエチンドロンのAUCが19%低下したとの報告がある。);経口避妊薬 1)エチニルエストラジオール 2)ノルエチンドロン</p> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤の血中濃度が低下; HIVプロテアーゼ阻害薬(インジナビル、サキナビル、リトナビル) ・本剤の定常状態における最低血中濃度が上昇; CYP3A酵素阻害剤(シメチジン、マクロライド系抗生物質、イトラコナゾール) ・リファンピシンの併用で定常状態における本剤の、リファブチンとの併用で定常状態における併用剤の薬物動態が変化する; CYP3A酵素誘導剤(リファンピシン、リファブチン) ・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれ; セイヨウオトギリソウ含有食品 ・併用薬剤の血中濃度又は本剤の血中濃度が変動するおそれ; 他のCYP3A酵素で代謝を受ける薬剤 ・血液凝固時間が変化することがある; ワルファリン | 相 互 作 用 (併用禁忌) (併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次の薬剤の代謝が抑制され、重篤または生命に危険を及ぼす可能性; シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸メチルエルゴメトリン、マレイン酸エルゴメトリン ・ポリコナゾール <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤のAUC及びC_{max}が減少; インジナビル ・併用時高頻度の臨床的有害事象及び臨床検査値異常; リトナビル ・併用剤のAUC及びC_{max}が減少。併用するプロテアーゼ阻害剤がサキナビルのみの場合、本剤との併用は推奨されない; サキナビル ・本剤のAUC及びC_{max}が減少。本剤の用量を増量; リファンピシン類 ・本剤が併用剤の薬物動態に有意な影響を及ぼす; クラリスロマイシン ・併用剤との相互作用の可能性は十分に検討されていない; 経口避妊薬 ・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下; セイヨウオトギリソウ含有食品 ・併用剤のAUC、C_{min}が減少; ホスアンプレナビル ・併用剤の曝露量が減少; アタザナビル ・併用剤のAUC、C_{max}が減少; アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン ・本剤と併用剤のAUC、C_{max}及びC_{min}が減少; カルバマゼピン ・併用剤のAUC、C_{max}及びC_{min}が減少; イトラコナゾール、ジルチアゼム |
| 副 作 用 | <p>【重大な副作用】中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、過敏症候群、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、顆粒球減少、うつ病、幻覚、錯乱、脱水症、心筋梗塞、出血性食道潰瘍、全身痙攣、髄膜炎、アナフィラキシー様症状</p> <p>【その他の副作用】発疹、嘔気、傾眠、疲労など</p> | 主 な 副 作 用 | <p>皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、肝不全、頭痛、インフルエンザ様症候群、疼痛、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、めまい、不眠、集中力障害、疲労、発疹、斑状丘疹性皮膚疹、紅斑など</p> |

非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)

| | |
|--------------------------|--|
| 一般名(略号) | デラビルジンメシル酸塩(DLV) |
| 商品名 | レスクリプター |
| 販売会社 (承認年月) | ファイザー(製造販売元)/第一三共(販売元) (2000年2月) |
| 規格単位 | 200mg(錠剤) |
| 用法・用量 | 1,200mg 分3 |
| 警告 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤は他の抗HIV薬との併用でHIV-1感染症の治療に用いられるが、治療を実施する根拠がある場合に限られる 本剤を単独投与すると、急速に耐性ウイルスが出現するので、必ず他の抗HIV薬と併用投与すること |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦または妊娠している可能性のある婦人 リファンピシン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、ミダゾラムを投与中の患者 |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれがある 高齢者 小児等 |
| 相互作用 (併用禁忌) (併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤のAUCが約100%低下;リファンピシン(リマクタン、リファジン、アプテシン等) 併用剤の血中濃度が著しく上昇し、重篤あるいは生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性;ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(ジヒデルゴット)、エルゴタミン酒石酸塩(カフェルゴット、クリアミン)、ミダゾラム(ドルミカム) <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用剤の血中濃度が上昇し、本剤の血中濃度が低下。安全性、有効性及び薬物動態に基づく併用投与時の投与量の目安は確立されていない; HIVプロテアーゼ阻害剤(アンブレナビル、ネルフィナビル) 併用剤の血中濃度が上昇;インジナビル 併用剤の血中濃度が上昇。安全性、有効性及び薬物動態に基づく併用投与時の投与量の目安は確立されていない;リトナビル ロピナビル・リトナビルの血中濃度が上昇するおそれ。安全性、有効性及び薬物動態に基づく併用投与時の投与量の目安は確立されていない;ロピナビル・リトナビル 併用剤の血中濃度が上昇。安全性、有効性及び薬物動態に基づく併用投与時の投与量の目安は確立されていない;サキナビル 併用剤の血中濃度が著しく上昇するので、併用剤を減量するなど用量に注意すること;クラリスロマイシン 併用剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあるので、併用剤を減量するなど用量に注意すること;ジアフェニルスルホン、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、アルブラゾラム、トリアゾラム、抗不整脈薬(キニジン等)、カルシウム拮抗剤(ジヒドロピリジン、ニフェジピン)、アンフェタミン系製剤(メタンフェタミン) 併用剤の血中濃度が著しく上昇するおそれ。INRのモニタリングを行いながら、併用剤を減量するなど用量に注意すること;ワルファリン 併用剤の血中濃度を上昇させるおそれ;シルデナフィル 併用剤及び本剤の血中濃度が上昇するおそれ。併用剤の血中濃度が低下するおそれもある;ポリコナゾール 本剤の血中濃度が著しく低下し、併用剤の血中濃度が著しく上昇する;リファブチン 併用剤は本剤の血中濃度を著しく下げおそれ;抗痙攣剤(カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン) 本剤の作用が減弱するおそれ。1時間以上の間隔をあけて投与すること;アルミニウム又はマグネシウムを含有する制酸剤 本剤の作用が減弱するおそれ。本剤との長期併用投与は推奨できない;H₂受容体拮抗剤(シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、ラニチジン)、プロトンポンプ阻害剤 両剤のAUCが約20%減少するため、両剤の投与間隔は1時間以上あけること;ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(ジダノシン) 本剤の血中濃度が上昇;フルオキセチン(国内未発売)、ケトコナゾール(経口剤国内未発売) 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること;セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート含有食品) |
| 主な副作用 | Stevens-Johnson症候群、皮疹、食道炎、胃腸出血、非特異性肝炎、肺炎、貧血、好中球減少、汎血球減少、血小板減少、錯乱、ニューロパシー、テタニー、嘔気、下痢、嘔吐、頭痛、疲労、ALT増加、AST増加、斑状丘疹状皮疹、痒疹など |

プロテアーゼ阻害薬(PI)

| 一般名(略号) | インジナビル(IDV) | サキナビル(SQV) | リトナビル(RTV) |
|-----------------|--|---|--|
| 商品名 | クリキシバン | インブラーゼ | ノーピア |
| 販売会社(承認年月) | 万有製薬 (1997年3月) | 中外製薬 カプセル(1997年9月)、錠剤(2006年9月) | アボットジャパン リキッド(1998年9月)、ソフトカプセル(1999年8月) |
| 規格単位 | 200mg(カプセル) | 200mg(カプセル)、500mg(錠剤) | 100mg(ソフトカプセル)、80mg(リキッド) |
| 用法・用量 | 2,400mg 分3 空腹時(8時間ごと) | 2,000mg 分2 食後2時間以内 | 初日は1回300mgを1日2回、 2日目、3日目は1回400mgを1日2回、 4日目は1回500mgを1日2回、 5日目以降は1回600mgを1日2回 食後 |
| 警告 | | | |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 塩酸アミオダロン、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸メチルエルゴメトリン及びマレイン酸エルゴメトリンを投与中の患者 リファンピシンを投与中の患者 臭化水素酸エトトリプタン、アゼルニジピン、プロナセリン及びシルデナフィル(レバチオ)を投与中の患者 アタザナビルを投与中の患者 バルデナフィルを投与中の患者 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤又はリトナビル製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 重度の肝機能障害のある患者 アミオダロン、フレカイニド、プロパフェノン、ペプリリル、キニジン、ピモジド、エルゴタミン製剤、シンバスタチン、ミダゾラム、トリアゾラム、リファンピシン、バルデナフィル、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドを投与中の患者 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 硫酸キニジン、塩酸ペプリリル、酢酸フレカイニド、塩酸プロパフェノン、塩酸アミオダロン、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸エルゴメトリン、マレイン酸メチルエルゴメトリン、臭化水素酸エトトリプタン、塩酸バルデナフィル、アゼルニジピン、リファブチン、ジアゼパム、エスタゾラム、クロラゼパム、フルラゼパム、塩酸フルラゼパム、トリアゾラム、ミダゾラム、ボリコナゾールを投与中の患者 |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 肝硬変による肝機能不全患者 腎機能異常のある患者 血友病及び著しい出血傾向を有する患者 腎結石症の発現を抑えるため、十分な水分補給(1.5L/日)を指導する 本剤は吸湿性がある。専用の容器にて保存 高齢者、妊婦・産婦・授乳婦、小児 | <ul style="list-style-type: none"> 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者では突発性の皮下血腫や出血性関節症等が増加したとの報告 中等度の肝機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれ 重度の腎機能障害のある患者 本剤とリトナビルは食後2時間以内に同時に服用すること 高齢者 妊婦・産婦・授乳婦 小児 | <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。B型肝炎、C型肝炎、トランスアミラーゼ上昇を合併している患者では、肝機能障害を増悪させるおそれがある 血友病及び著しい出血傾向を有する患者では、突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている 高齢者 妊婦・産婦・授乳婦 小児 2~8 (冷蔵庫)保存(ソフトカプセル) 20~25 保存(リキッド) |
| 相互作用(併用禁忌、併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 次の薬剤の代謝が抑制され、重篤または生命に危険を及ぼす可能性；塩酸アミオダロン、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸メチルエルゴメトリン、マレイン酸エルゴメトリン 本剤の代謝が促進され、血中濃度が1/10以下に低下する；リファンピシン 次の薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇するおそれがある；臭化水素酸エトトリプタン、アゼルニジピン、バルデナフィル、プロナセリン、シルデナフィル(レバチオ) 本剤と併用剤ともに高ビリルビン血症が関連；アタザナビル <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 2時間以上の間隔あけて投与する；ジダノシン(カプセル剤を除く) 本剤の血中濃度が上昇；ケトコナゾール、ミコナゾール、デラビルジン 本剤の血中濃度が低下し併用剤の血中濃度が上昇；リファブチン 本剤もしくは併用剤の血中濃度が上昇；HIVプロテアーゼ阻害剤(サキナビル、リトナビル、ネルフィナビル)、イトラコナゾール 本剤の血中濃度が低下；デキサメタゾン、フェニバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、エファビレンツ、ネビラピン 併用剤のAUC及びCmaxが上昇；シルデナフィル(バイアグラ) 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ含有食品 併用剤の血中濃度が上昇；カルシウム拮抗剤(フェロジピン、シルチアゼム、ベラパミル)、塩酸トラゾドン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン 併用剤の代謝が抑制される；シンバスタチン、アトルバスタチン | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤又は生命に危険を及ぼすような心血管系の副作用のおそれ；アミオダロン、フレカイニド、プロパフェノン、ペプリリル、キニジン、ピモジド、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド 併用剤の血中濃度が増加し、急性変角中毒を起こすおそれ；エルゴタミン製剤 併用剤の血中濃度が増加し、横紋筋融解症等のミオパシーを起こすおそれ；シンバスタチン 代謝酵素(CYP3A4)を誘導するため、本剤のAUCが80%減少したとの報告がある；リファンピシン 持続的な鎮静を起こすおそれ；ミダゾラム、トリアゾラム 併用剤の血中濃度が上昇するおそれ；バルデナフィル <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の血中濃度が増加する可能性がある；ストレプトグラミン系抗生物質(キヌプリスチン・ダルホリスチン) 本剤(600mg)を食事とともにこの薬剤(150mg 1日2回)と併用した場合に、食事のみの増量と比較して、AUCが67%、Cmaxが74%増加したとの報告がある；ラニチジン 本剤の血中濃度上昇；ロピナビル・リトナビル配合剤 本剤又は併用剤の血中濃度上昇；インジナビル、ネルフィナビル 本剤又は併用剤の血中濃度が変化；アンブレナビル、ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ケトコナゾール、シルデナフィルなど 併用剤の血中濃度が上昇するおそれ；CYP3A4の基質となる薬剤(Ca拮抗剤など) 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ 本剤の血中濃度を低下させる；フェニトイン、フェニバルビタール、カルバマゼピン、デキサメタゾンなど グレープフルーツジュース ニニク成分含有製品 併用剤の血中濃度が上昇するおそれ；P糖蛋白の基質となる薬剤(アジスロマイシンなど) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 不整脈、血液障害、血管痙攣など重篤又は生命に危険を及ぼす可能性；硫酸キニジン、塩酸ペプリリル、酢酸フレカイニド、塩酸プロパフェノン、塩酸アミオダロン、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸エルゴメトリン、マレイン酸メチルエルゴメトリン、臭化水素酸エトトリプタン、塩酸バルデナフィル、アゼルニジピン、リファブチン 過度の鎮静や呼吸抑制の可能性；ジアゼパム、クロラゼパム、フルラゼパム、フルラゼパム、塩酸フルラゼパム、トリアゾラム、ミダゾラム 併用剤の血中濃度が低下したとの報告がある；ボリコナゾール <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用剤の血中濃度上昇のおそれ；クエン酸フェンタニル、リドカイン、エリスロマイシン、カルバマゼピン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、キニネ、カルシウム拮抗剤、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、メシル酸プロモクリプタン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン(国内未発売)、クラリスロマイシン、シクロスポリン、タクロリムス水和物、デキサメタゾン、クエン酸シルデナフィル、ゲフィチニブ、塩酸イリリチナド、アルプラゾラム、プロピオン酸フルチカソン、ブデソニド、塩酸ロベラミド、ジゴキシン、塩酸トラゾドン、他のHIVプロテアーゼ阻害剤 併用剤の血中濃度に影響；ワルファリンカリウム 併用剤の血中濃度低下のおそれ；テオフィリン、エチルエストラジオール、エストラジオール 併用剤のCmax及びAUC低下のおそれ；ジドブジン 本剤の血中濃度上昇のおそれ；フルコナゾール、ホスフルコナゾール、キヌプリスチン・ダルホリスチン、デラビルジン 本剤の血中濃度減少のおそれ；リファンピシン、セイヨウオトギリソウ含有食品、ネビラピン 本剤のAUC低下のおそれ；タバコ 本剤及び併用剤の血中濃度上昇のおそれ；エファビレンツ アレルギー反応を起こすおそれ；ジスルフィラム、シアナミド、メトロニダゾール等 本剤の溶出性が低下；ジダノシン(腸溶性カプセル剤を除く) |
| 主な副作用 | 腎結石症、出血傾向、肝炎・肝不全、貧血、溶血性貧血、腎不全、水腎症、間質性腎炎、腎盂腎炎、アナフィラキシー様反応、皮膚粘膜眼症候群、血値の上昇、糖尿病、肺炎、狭心症、心筋梗塞等の冠動脈疾患、アシドーシス、白血球減少、脳硬塞、一過性脳虚血発作、嘔気、嘔吐、肝機能検査異常、血尿、尿沈渣上皮細胞増加、腎機能障害、不眠、末梢神経障害、背部痛、紅斑、爪障害、脱水、血管炎など | 自殺企図、痙攣、灰白髄炎、多発性脊髄神経根炎、白質脳症、幻覚、錯乱、肺炎、腸管閉塞、肝機能障害、黄疸、腹痛、門脈圧亢進、硬化性胆管炎、血栓性静脈炎、チアノーゼ、末梢血管収縮、急性骨髄芽球性白血病、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少症、頭蓋内出血、嗜血、出血傾向、糖尿病、高血糖、ケトアシドーシス、皮膚粘膜眼症候群、急性腎不全、腎結石、腫瘍、多発性関節炎、末梢神経障害、頭痛、めまい、異常感覚、しびれ、下痢、嘔気、腹痛、潰瘍性口内炎、アミラーゼ上昇、発疹、痒疹、筋骨痛、CK(CPK)上昇、無力症など | 【重大な副作用】錯乱、痙攣発作、脱水、高血糖、糖尿病、肝炎、肝不全、過敏症、出血傾向【その他の主な副作用】悪心、下痢、嘔吐、腹痛、異常感覚、頭痛、口周囲感覚異常、味覚倒錯、無力症など |

プロテアーゼ阻害薬(PI)

| 一般名(略号) | ネルフィナビル(NFV) | 一般名(略号) | ロピナビル・リトナビル配合剤(LPV/RTV) |
|-----------------|---|-----------------|--|
| 商品名 | ビラセプト | 商品名 | カレトラ |
| 販売会社(承認年月) | 日本たばこ産業(製造販売元) /中外製薬、鳥居薬品(販売元) (1998年3月) | 販売会社(承認年月) | アボットジャパン リキッド(2000年12月) 錠剤(2006年9月) |
| 規格単位 | 250mg(錠剤) | 規格単位 | ロピナビル80mg・リトナビル20mg(リキッド) ロピナビル200mg・リトナビル50mg(錠剤) |
| 用法・用量 | 2,500mg 分2 または 2,250mg 分3 食後 | 用法・用量 | 1回ロピナビル400mg・リトナビル100mg を1日2回 食後(リキッド) 食事の有無にかかわらず(錠剤) |
| 警告 | | 警告 | |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 テルフェナジン、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、バクカク誘導体、アミオダロン及び硫酸キニジンを投与中の患者 リファンピシンを投与中の患者 臭化水素酸エレクトリプタンを投与中の患者 エブレレノンを投与中の患者 | 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ピモジド、シサプリド(国内承認整理済)、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸エルゴメトリン、マレイン酸メチルエルゴメトリン、ミダゾラム、トリアゾラム、塩酸バルデナフィル水和物、ポリコナゾールを投与中の患者 |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれ 血友病及び著しい出血傾向を有する患者 必ず食後に服用 高齢者 妊婦・産婦・授乳婦等 小児等 2時間以上の間隔あける；ジダノシン | 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。また、B型肝炎、C型肝炎、トランスアミラーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある 血友病および著しい出血傾向を有する患者では突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている 高齢者 妊婦・産婦・授乳婦 小児 2～8 (冷蔵庫)保存(リキッド) |
| 相互作用(併用禁忌、併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 次の薬剤の代謝が抑制され、重篤または生命に危険を及ぼす可能性；テルフェナジン、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、バクカク誘導体、アミオダロン、硫酸キニジン 本剤の血中濃度が20～30%に低下；リファンピシン エレクトリプタンの血中濃度が上昇する可能性；臭化水素酸エレクトリプタン エブレレノンの血中濃度が上昇する可能性；エブレレノン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤及び併用剤の血中濃度が上昇；インジナビル、サキナビル、ポリコナゾール 本剤の血中濃度が上昇；リトナビル 本剤の血中濃度上昇、併用剤の血中濃度が変動；アンブレナビル 本剤の血中濃度が上昇し併用剤の血中濃度が低下；デラビルジン 本剤の血中濃度が低下；オメプラゾール 本剤の血中濃度が低下し、併用剤の血中濃度が上昇するため、併用剤を半量以下に減量する；リファブチン 併用剤の血中濃度が低下；エチニルエストラジオール又はノルエチステロンを含む経口避妊薬 本剤の血中濃度低下、併用剤の血中濃度が変動；フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン 併用剤の血中濃度が上昇する可能性；シルデナフィル、シンバスタチン、アトルバスタチン、タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス、フルチカゾン、トラゾドン 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ含有食品 併用剤の血中濃度が約2倍に上昇との報告がある；アジスロマイシン | 相互作用(併用禁忌、併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 不整脈のような重篤なまたは生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれ；ピモジド、シサプリド(国内承認整理済) 末梢血管攣縮などの重篤なまたは生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれ；酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、マレイン酸エルゴメトリン、マレイン酸メチルエルゴメトリン 過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれ；ミダゾラム、トリアゾラム 低血圧などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれ；塩酸バルデナフィル水和物 リトナビルとの併用で併用剤の血中濃度が低下したとのデータあり；ポリコナゾール <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用剤の血中濃度上昇のおそれ；シルデナフィル、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、リファブチン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、タクロリムス水和物、トラゾドン、フルチカゾン、ブデソニド、アミオダロン、ペプリジル、リドカイン、キニジン、フレカイニド、プロパフェノン、ジゴキシシン、テノホビル、インジナビル、サキナビル 併用剤の血中濃度低下のおそれ；エチニルエストラジオール、エストラジオール、ジドブジン、アバカビル、ホスアンブレナビル 併用剤の血中濃度に影響を与える可能性；ワルファリンカリウム 併用剤の血中濃度上昇、本剤の血中濃度低下のおそれ；ネルフィナビル、アンブレナビル 本剤の血中濃度低下のおそれ；セイヨウオトギリソウ含有食品、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、デキサメタゾン、ネビラピン、エファビレンツ 本剤の血中濃度上昇のおそれ；デラビルジン 本剤の吸収に影響を与えるおそれ；ジダノシン(腸溶性カプセル剤を除く)(リキッド) アルコール反応を起こすおそれ(リキッド服用時)；ジスルフィラム、シアナミド、メトロニダゾール等 |
| 主な副作用 | 糖尿病、血糖値の上昇、出血傾向、下痢、嘔気、腹部膨満感、後天性リポジストロフィー、頭痛、脱力感、腹痛、発疹、痒痒感など | 主な副作用 | <p>【重大な副作用】高血糖、糖尿病、肺炎、出血傾向、肝機能障害、肝炎、徐脈性不整脈、多形紅斑、皮膚粘膜眼症候群</p> <p>【その他の主な副作用】無力症、頭痛、下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、アミラーゼ上昇、消化不良、肝機能検査異常、ビリルビン値上昇、血小板減少、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、ナトリウム低下、ナトリウム上昇、リポジストロフィーなど</p> |

プロテアーゼ阻害薬(PI)

| 一般名(略号) | アタザナビル(ATV) | 一般名(略号) | ホスアンブレナビル(FPV) |
|--------------------------|--|--------------------------|--|
| 商品名 | レイアタツツ | 商品名 | レクシヴァ |
| 販売会社 (承認年月) | Bristol・マイヤーズ (2003年12月) | 販売会社 (承認年月) | グラクソ・スミスクライン (2005年1月) |
| 規格単位 | 150mg/200mg(カプセル) | 規格単位 | 700mg(錠剤) |
| 用法・用量 | 400mg 分1 300mg 分1(中等度の肝障害患者) 食中または食直後に服用 | 用法・用量 | ホスアンブレナビル1400mg・リトナビル200mg 分1(未治療患者)または分2(未治療及び既治療患者) ホスアンブレナビル2800mg 分2(未治療患者) |
| 警告 | | 警告 | |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 重度の肝障害のある患者 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、イリノテカン塩酸塩水和物、ミダゾラム、トリアゾラム、ペプリジル塩酸塩水和物、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シサプリド、ピモジド、シンバスタチン、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、バルデナフィル塩酸塩水和物、プロトンポンプ阻害剤 (原則禁忌) ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 | 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分、アンブレナビルあるいはリトナビルに対して過敏症の既往歴のある患者 重度の肝障害患者 肝代謝酵素チトクロームP450(CYP)3A4で代謝される薬剤で治療域が狭い薬剤(ペプリジル塩酸塩水和物、シサプリド、ピモジド、トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン等)を投与中の患者 バルデナフィル塩酸塩水和物を投与中の患者 リファンピシンを投与中の患者 リトナビルを併用する場合、CYP2D6で主に代謝される薬剤(フレカイニド、プロパフェノン等)を投与中の患者 |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 心伝導障害(房室ブロック)のある患者 軽度～中等度の肝障害のある患者 血友病及び著しい出血傾向を有する患者 高齢者 著しい低胃酸状態が持続すると本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある | 注意 | <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害のある患者 血友病患者 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者 高齢者 |
| 相互作用 (併用禁忌) (併用注意) | (併用禁忌) ・本剤の血中濃度が低下するおそれ；リファンピシン、プロトンポンプ阻害剤 ・併用薬剤の副作用を増強するおそれ；イリノテカン塩酸塩水和物 ・過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれ；ミダゾラム、トリアゾラム ・重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれ；ペプリジル塩酸塩水和物、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シサプリド、ピモジド ・有害事象が増強するおそれ；バルデナフィル塩酸塩水和物 ・ミオパシー等が起こる可能性；シンバスタチン ・併用での非抱合型高ビリルビン血症に関する試験が行われていない；インジナビル硫酸塩エタノール付加物 (併用注意) ・併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれ；アミオダロン、キニジン、リドカイン、三環系抗うつ薬、ジルチアゼム ・本剤の血中濃度が低下し、併用剤の血中濃度上昇のおそれ；テノホビル ジンプロキシシルフマル酸塩、エファビレンツ ・併用薬剤の血中濃度上昇のおそれ；サキナビル、フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、ペラパミル、シルデナフィル、タダラフィル、アトルバスタチン、シクロスポリン、タクロリムス、エチニルエストラジオール、ノルエチステロンを含む避妊薬 ・本剤及び併用薬剤の血中濃度上昇のおそれ；クラリスロマイシン ・本剤の代謝が促進され血中濃度低下のおそれ；セイヨウオトギリソウ含有食品 ・本剤の吸収が抑制される可能性がある；ジダノシン(緩衝剤が処方されている錠剤)、制酸剤、緩衝作用を有する薬剤、H ₂ 受容体拮抗剤 | 相互作用 (併用禁忌) (併用注意) | (併用禁忌) ・併用剤の血中濃度が上昇し、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある；シサプリド、ピモジド ・併用剤の血中濃度が上昇し、生命に危険を及ぼす不整脈が起こる可能性がある；ペプリジル塩酸塩水和物 ・併用剤の血中濃度が上昇し、末梢血管痙攣、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある；ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 ・併用剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある；ミダゾラム、トリアゾラム ・併用剤の血中濃度が上昇し、併用剤に関連する事象(低血圧、失神、視覚障害、持続勃起症等)の発現が増加する可能性がある；バルデナフィル塩酸塩水和物 ・アンブレナビルのC _{min} 及びAUCを低下させるため、本剤の作用が減弱する；リファンピシン ・併用剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある；主にCYP2D6で代謝される薬剤(フレカイニド、プロパフェノン等) (併用注意) ・併用剤のAUCが193%上昇；rifabutin ・本剤の血中濃度が低下；CYP3A4酵素誘導剤(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、エファビレンツ、ネビラピン) ・併用剤の血中濃度が上昇；リドカイン、アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、三環系抗うつ剤、シクロスポリン、タクロリムス、rapamycin、ワルファリン、カルシウム拮抗剤、シンバスタチン、アトルバスタチン、lovasatin、ジアゼパム、フルゼパム、アルプラゾラム、クロラゼパ酸二カリウム、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン ・本剤及び併用剤の血中濃度が変化；HIVプロテアーゼ阻害薬(インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、ロピナビル・リトナビル)、デラビルジン ・併用剤の血中濃度が上昇し、併用剤に関連する有害事象の危険性が増加する可能性；シルデナフィルクエン酸塩 ・併用剤の血中濃度が低下；methadone、避妊薬(エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等) パロキセチン塩酸塩水和物 ・本剤の血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ、デキサメタゾン ・リトナビルと併用した場合、併用剤の代謝が阻害；フルチゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド |
| 主な副作用 | 肝機能障害、肝炎、糖尿病、高血糖、出血傾向、頭痛、背部痛、発熱、疼痛、疲労、悪心、腹痛、嘔吐、下痢、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、黄疸・黄疸眼、総ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇、好中球減少、ヘモグロビン減少、体脂肪の再分布/蓄積、CK/CPK上昇、関節痛、うつ病、末梢神経障害、不眠症、浮動性めまい、咳嗽、発疹 | 主な副作用 | 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、高血糖、糖尿病、出血傾向、横紋筋融解症、筋炎、筋痛、CK/CPK上昇、発疹、痒疹、頭痛、下痢、悪心、嘔吐、腹痛、肝機能検査値異常、高脂血症、疲労など |

プロテアーゼ阻害薬(PI)

| | |
|--------------------------|---|
| 一般名(略号) | ダルナビル(DRV) |
| 商品名 | ブリジスタ |
| 販売会社 | ヤンセンファーマ (2007年11月) |
| 規格単位 | 300mg(錠剤) |
| 用法・用量 | ダルナビルとして1回600mgとリトナビル1回100mgをそれぞれ1日2回食事中又は食直後に併用投与 |
| 警告 | |
| 禁忌 | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルデナフィル、プロナセリン、シルデナフィル(レバチオ)、ergonovine、methylegonovineを投与中の患者 |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝障害のある患者 慢性活動性肝炎など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある 軽度及び中等度肝障害患者に本剤/リトナビルを投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること ・血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者 ・高齢者 ・スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者 |
| 相互作用 (併用禁忌) (併用注意) | <p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性：トリアゾラム、ミダゾラム ・併用剤の血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性：ピモジド、アステミゾール注、テルフェナジン、シサプリド ・併用剤の血中濃度上昇により、末梢血管痙縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性：エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルデナフィル、プロナセリン、シルデナフィル(レバチオ)、ergonovine、methylegonovine <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがある：リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート(含有食品、フェノバルビタール、フェニトイン、デキサメタゾン) ・併用剤の血中濃度を上昇させることがある：シンバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、シルデナフィル(バイアグラ)、タダラフィル、バルデナフィル、クラリスロマイシン、カルバマゼピン、アミオダロン、ペプリジル、リドカイン(全身投与)、キニジン、シクロスポリン、タクロリムス、Ca拮抗剤(フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等)、プロピオン酸フルチカゾン、ジゴキシン ・併用剤の血中濃度を低下させることがある：経口避妊剤(エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)、セルトラリン、パロキセチン ・併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがある：イトラコナゾール、ケトコナゾール、ポリコナゾール、ワルファリン |
| 主な副作用 | 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、 肝機能障害 、 黄疸 、多形紅斑、高トリグリセリド血症、頭痛、下痢、嘔吐、悪心、腹痛、便秘 |

インテグラーゼ阻害薬

| | |
|--------------------------|---|
| 一般名(略号) | ラルテグラビルカリウム(RAL) |
| 商品名 | アイセントレス |
| 販売会社 | 万有製薬 (2008年6月) |
| 規格単位 | 400mg(錠剤) |
| 用法・用量 | ラルテグラビルとして400mgを 1日、食事の有無にかかわらず2回経口投与 |
| 警告 | |
| 禁忌 | ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |
| 注意 | ・小児 ・高齢者 ・妊婦・産婦・授乳婦等 |
| 相互作用 (併用禁忌) (併用注意) | (併用注意) ・併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性：リファンピシン等 |
| 重大な副作用 | Stevens-Johnson症候群、過敏症、腎不全、肝炎、胃炎、陰部ヘルペス |
| その他の副作用 | 下痢、悪心、頭痛 |

侵入阻害薬(CCR5阻害薬)

| | | |
|---------|--|------------|
| 一般名(略号) | マラビロク(MVC) | |
| 商品名 | シーエルセントリ(承認申請中) | |
| 販売会社 | ファイザー | |
| 規格単位 | 150mg(錠剤) | |
| 用法・用量 | PIs (tipranavir/リトナビルを除く)、デラビルジンを含む強力なCYP3A阻害剤(CYP3A誘導剤の有無を問わない)を併用する場合 | 150mg 1日2回 |
| | NRTIs、tipranavir/リトナビル、ネビラピン、その他強力でないCYP3A阻害剤や強力でないCYP3A誘導剤を併用する場合 | 300mg 1日2回 |
| | エファビレンツを含むCYP3A誘導剤を併用する場合 (強力なCYP3A阻害剤を併用しない場合) | 600mg 1日2回 |
| 警告 | <p>肝毒性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝毒性が報告されている。 ・全身性アレルギー反応(そう痒性皮疹、好酸球増加、IgE上昇等)の兆候が先行することがある。 ・肝炎又はアレルギー反応の症状又は徴候を生じた場合には、直ちに評価を行うこと。 | |
| 禁忌 | | |
| 注意 | <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の使用に際しては、ウイルスの指向性を確認すること。 ・肝機能障害を有している患者あるいはB型又はC型肝炎に同時感染している患者に本剤を投与する際には、注意が必要である。 ・本剤を投与した患者には、より多くの心筋虚血及び(又は)梗塞などの心血管事象が観察された。心血管事象のリスクが高い患者では、使用の際に注意を払うこと。 | |
| 相互作用 | <p>MaravirocはCYP3A及びP糖蛋白質(Pgp)の基質であり、したがってその薬物動態はこれらの酵素/トランスポーターを阻害する薬剤及び誘導する薬剤により変化する可能性がある。CYP3A/Pgp阻害剤であるケトコナゾール、ロピナビル/リトナビル、リトナビル、サキナビル、アタザナビルは、いずれもmaravirocのC_{max}及びAUCを増大させた。CYP3A誘導剤であるリファンピン及びエファビレンツは、maravirocのC_{max}及びAUCを低下させた。tipranavir/リトナビル(実質はCYP3A阻害剤/Pgp誘導剤)は、maravirocの定常状態の薬物動態には影響を及ぼさなかった。co-trimoxazole及びテノホビルは、maravirocの薬物動態には影響を及ぼさなかった。</p> | |
| 主な副作用 | <p>咳嗽、発熱、上気道感染、発疹、筋骨格系症状、腹痛、浮動性めまいなど</p> | |

本邦では承認申請中につき、以上の情報は2007年8月発行の米国添付文書に基づいている。

参考資料

〔治療ガイドライン〕

- 1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: **January 29, 2008** (<http://aidsinfo.nih.gov/>)
- 2) Scott M. Hammer et al.: **Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2008 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 300(5) 555-570, 2008**
- 3) British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy: **2008** (<http://www.bhiva.org/>)
- 4) 抗HIV治療ガイドライン(2008年3月 平成19年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班

〔小児の治療〕

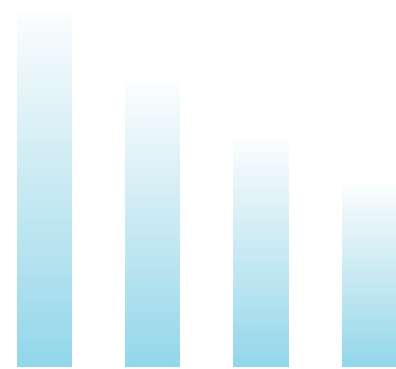
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: **July 29, 2008** (<http://aidsinfo.nih.gov/>)
- 6) **PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004** (<http://www.pentatrials.org>)

〔妊婦の治療〕

- 7) Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States: **July 8, 2008** (<http://aidsinfo.nih.gov/>)

〔薬剤耐性〕

- 8) Johnson VA et al.: Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1 **Spring 2008. Topics in HIV. Medicine 16(1) 62-68, 2008** (http://www.iasusa.org/resistance_mutations/resistance.pdf)



RESEARCH GROUP FOR
THERAPY OF HIV INFECTION



HIV感染症「治療の手引き」は、HIV感染症治療に関する理解の普及を目的に、1998年10月、「暫定版」を発行しました。そして日本エイズ学会学術集会における公開シンポジウムや最新の知見に基づいて1999年春以降順次改訂を重ね、今回、第12版を発行する運びとなりました。

HIV感染症治療研究会では、HIV感染症

の治療に関する新しい知見に基づいた有益な情報を提供するため、本手引きを順次改訂する予定です。ご利用いただいております皆様のご意見は、何より貴重なものとなります。皆様の率直なご意見をお待ちしております。

なお、個々の症例に関するお問い合わせにはお答え致しかねますので、ご了承いただきますようお願い申し上げます。

HIV感染症治療研究会事務局

〒107-0062 東京都港区南青山1-1-1 新青山ビル東館
(マツキャン・ヘルスケア内)
FAX: 03-3746-9147
<http://www.hivjp.org/>