

HIV感染症治療研究会
<http://www.hivjp.org/>

HIV感染症 「治療の手引き」

第7版
2003年11月発行

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2003年10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による多剤併用療法(HAART: highly active antiretroviral therapy)によって、大きな進歩を遂げた。“ Hit HIV early and hard ”の考えに基づき、早期から強力な治療で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頻度は著しく減少した。

しかし、その一方でHAARTの長期的実施における副作用や耐性ウイルスの出現が最近問題となってきている。早期の治療開始にもかかわらずHIVを除去できないこと、治療を早期に開始しなくても免疫系の再構築が可能であること、HAARTの成功の鍵が適切な服薬継続が出来るかどうかにあることなどがわかり、HIV感染症の治療は新たな局面を迎えている。

今回、米国のHIV感染症治療ガイドライン(DHHS) が改訂されたこともあり当研究会でもこの「治療の手引き」の改訂が検討された。今回の第7版では欧米の最新の動向をふまえ、わが国における現状も加味した。

アドヒアランスの改善を目的とした1日1回療法や耐性ウイルスにも有効な新薬の開発など、現在のHAARTの問題点を改善すべくいくつもの試みが行われている。その意味では、いまだに治療基準や方針などが確立されていないのが現状であるといえる。

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けっして忘れてはならない。巻末(P.39)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も示した。

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。

2003年11月

: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. July 14, 2003

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 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
満屋 裕明 熊本大学医学部 感染免疫診療部 免疫病態学・内科学第二 教授

会員(50音順)

味澤 篤 東京都立駒込病院 感染症科 医長
伊藤 章 国際医療福祉大学附属 熱海病院 内科 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 高山厚生病院 院長 / 国立名古屋病院 客員研究員
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 部長
小池 隆夫 北海道大学大学院 医学研究科 病態内科学講座・第二内科 教授
白阪 琢磨 国立病院大阪医療センター 臨床研究部 免疫感染研究室 室長(事務局長)
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 新潟大学医歯学総合病院 感染管理部 副部長
根岸 昌功 東京都立駒込病院 感染症科 部長
日笠 聡 兵庫医科大学 総合内科 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 富山医科薬科大学医学部 感染予防医学講座 助教授
山本 直樹 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 ウイルス制御学 教授
山本 政弘 国立病院九州医療センター 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
宮澤 豊 東京都立豊島病院 産婦人科 部長

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たからといって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

CONTENTS

HIV感染症治療の理解のために……………	2	抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査……………	22
HIV感染症治療の原則		薬剤耐性とは何か	
HIV感染症治療の留意点		薬剤耐性検査にはどんなものがあるか	
HIV感染症の経過とその指標……………	4	薬剤耐性検査をいつ行うか	
HIV感染症の経過(病期)		既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異	
HIV感染症の指標		HIV感染症患者におけるB・C型肝炎……………	25
抗HIV療法の目標……………	6	HCV感染症合併例における注意点	
多剤併用療法(HAART)		HBV感染症合併例における注意点	
現在の考え方		妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防……………	26
抗HIV療法をいつ開始するか……………	8	妊産婦に対する治療の基本	
治療開始基準		妊産婦に対する抗HIV療法とその問題点	
日和見感染症合併時の注意点		選択的帝王切開	
抗HIV療法をどう行うか……………	10	治療の目標ならびに指針	
3剤以上を併用する多剤併用療法(HAART)		米国における妊婦に対する抗HIV療法	
抗HIV薬の主な副作用		HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理……………	29
効果が不十分な場合……………	18	新生児の母子感染予防	
効果が不十分と判定される基準		感染の有無の検査	
薬剤変更をどう行うか		感染児の予後	
治療効果が不十分と考えられたときの対応		2次感染予防のために……………	31
アドヒアランスが治療の決め手……………	21	付録 抗HIV薬一覧……………	32
		参考資料……………	39

HIV感染症の経過とその指標

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。

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。

血中ウイルス量(HIV RNA量)

血中ウイルス量は、感染したHIVの増殖の度合いを示し、HIV感染症がどの程度の速さで進行していくかの指標となる。

測定時期と検査意義

感染成立後急激に増加した血中ウイルス量は、その後宿主の免疫応答によって減少し、感染約6カ月後にはある一定のレベルに保たれる。この値をセットポイントという(図1)。

血中ウイルス量の変化は、CD4陽性リンパ球数に先行した動きを示すため、病態の進行の速さや予後を予測したり、治療効果を判定したりするうえで、より客観的かつ重要な指標となる。

血中ウイルス量の測定は、表1のような時期に行うことが推奨される。

測定方法

血中ウイルス量は、血中のHIV RNAコピー数で表す。現在使用されている検査方法(表2)では結果が検出限界以下であっても、血中からウイルスが消失したことにはならないことを理解する必要がある。また、測定ごとの誤差も1/3~3倍程度あり、その変動を考慮したうえで、定期的に検査を実施し、病態をモニターすることが必要である。

女性における血中ウイルス量

HIV感染症の女性では、男性に比べて血中ウイルス量が低いとする報告がある。感染初期には低いものの、徐々に差がなくなり、数年後には差がないとの報告もみられる。ただし、

現在のところ確定的ではない。血中ウイルス量の性差は、CD4陽性リンパ球数が比較的保持されている時期に認められることが多い。そのため、CD4陽性リンパ球数が比較的高い($> 350/\text{mm}^3$)場合には性差を考慮する必要がある。

なお、CD4陽性リンパ球数とHIV感染症の進行速度の相関関係に性差は認められないとの報告が多い。

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。しかし、変動も大きいので、数回の検査による判定が必要である。

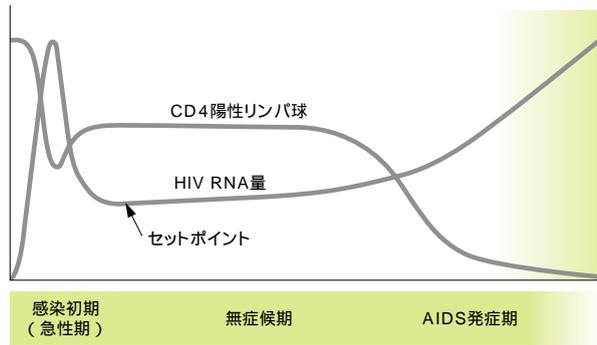
その他の検査

B型・C型肝炎ウイルス感染や各種STD(性感染症)をはじめとする感染症は、HIV感染によって重篤化する可能性があり、感染の有無の把握がHIV感染症の管理や治療を行ううえで重要となる。また、一般血液検査や生化学検査(肝機能・腎機能など)のような臨床検査も、HIV感染症の経過や抗HIV薬の影響の評価に重要である。

薬剤耐性検査

選択した治療の効果が不十分な場合、抗HIV薬に対する薬剤耐性が生じていることがあるため、薬剤の変更を念頭において、薬剤耐性検査が試みられている(22ページ参照)。

図1 HIV感染症の経過



血中ウイルス量
↓
HIV感染症の進行速度を示す

CD4陽性リンパ球数
↓
感染者の免疫状態を示す

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	抗HIV療法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	治療薬剤の継続的效果測定	
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	抗HIV療法の開始、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。

表2 アンプリコア® HIV-1 モニター バージョン1.5^{注1)}(ロシュ・ダイアグノスティックス)

測定範囲	標準法	高感度法
	400～750,000コピー/mL	50～100,000コピー/mL

注1)現在使われているアンプリコア®HIV-1モニター バージョン1.5は、サブタイプB以外のサブタイプに対する感度が改善され、わが国で通常認められるサブタイプではいずれも同等の感度・定量値で測定が可能となっている。このため、従来の測定法では十分に検出できなかった他のサブタイプ(サブタイプEなど)のHIV感染者の血中ウイルス量が、10～100倍高値となる可能性がある。米国ではこのほか、ヌクリセンス® HIV-1 QT(ピオメリュー)、ヴェルサント® HIV-1 RNA 3.0アッセイ(bDNA)が発売されている。アンプリコア®およびヌクリセンス®の検出限界は50コピー/mL、ヴェルサント®の検出限界は75コピー/mLである。

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)。そのほか、表3に示したような点に注意を払う必要がある。

表3 抗HIV療法の目標とその達成のために

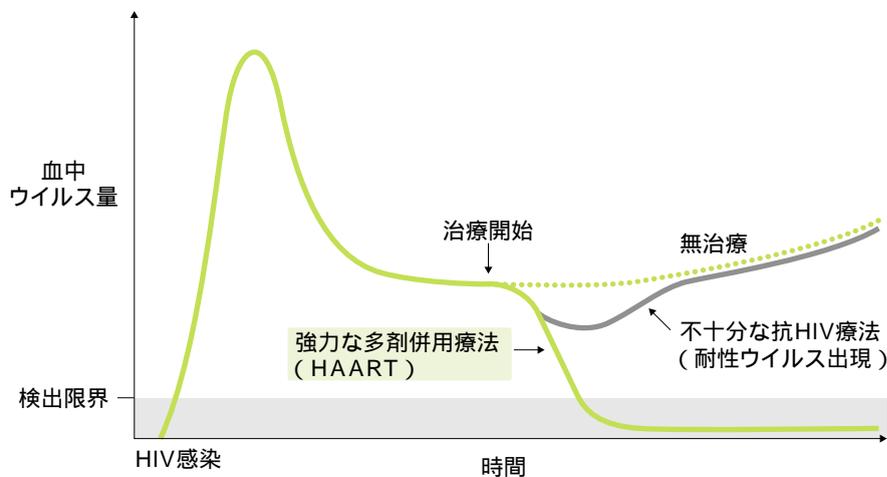
抗HIV療法の目標

- 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(95%以上の服薬率)
- 最も適切な治療戦略をたてる
- 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

図2 抗HIV療法による血中ウイルス量の変化



現在の考え方 “Hit HIV early and hard”から長期戦略へ

抗HIV療法は、この数年で大きな進歩を遂げた。プロテアーゼ阻害薬の登場によって、HAARTが可能となったためである。これまで、“Hit HIV early and hard”を合言葉に、早期から強力な治療でHIVの増殖を抑止する方法が取られ、米国をはじめとした先進工業国では1996年頃から

AIDSによる死亡数とAIDS関連日和見感染症の発現頻度の著しい減少をみた。しかし、早期に治療を始めてもHIVを完全には除去できないことがわかるとともに、治療がある程度遅らせても免疫系の再構築が可能であることが明らかにされ、治療開始時期を遅らせる傾向となっている。

HAARTの限界

HAARTの早期導入では、長期的な副作用や耐性ウイルスの出現が問題となってきた。服薬方法(服用時間、食事の有無など)にもさまざまな条件を伴う。そのため、治療目標の達成に欠かせないアドヒアランスを長期間良好に維持するのは非常に難しい。規則正しい服薬が継続されなければ、HIVを十分に抑え続けられなくなり、薬剤耐性ウイルスの出現を招きかねない。しかも、薬剤耐性ウイルスは、他の抗HIV薬にも耐性(交叉耐性)を示すことが多く、薬剤耐性が起きると効果のある残された薬剤の選択肢を狭めてしまう恐れがある。

HAARTが導入された当時、この強力な治療によってHIVは2~3年で排除できると期待された。ところが、HIVは静止状態にあるCD4陽性リンパ球などに潜伏感染してしまうため、現在の治療法ではたとえ血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けても、排除には60年以上もかかると考えられるようになった。

その一方で、HIVによって破壊された免疫系の再構築が可能であることが明らかになってきている。従来、免疫応答の再構築は不可能と考えられていたが、破壊の程度があまり進行していなければ(CD4陽性リンパ球数 $>200/\text{mm}^3$)抗HIV療法により再構築が可能であることが明らかになってきたのである。

より慎重な治療へ

治療時期を遅らせるようになったとはいえ、抗HIV療法は原則としてHAARTであり、治療の開始を決定したら、強力な治療を徹底して、血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けるという目標に変わりはない。それが耐性ウイルスの出現を防ぎ、HAARTの長期的な効果維持につながる。ただし、上記のような理由からこれまでより時期を少し遅らせ、しかも将来使うことのできる抗HIV薬を可能な限り温存しておくような考え方で、HIV感染症の治療は現在進められるようになってきている。

また最近HAARTの中断と再開を繰り返す計画的治療中断療法(STI: structured treatment interruptions)が試みられている*。HAARTの中断によってウイルスの複製を短期的に許し、増殖してくる自己のHIVに曝露されることを刺激として宿主側の特異的免疫反応を刺激しようというもので、かつアドヒアランスの改善、副作用の軽減、治療費の縮小なども得ようとする治療法であるが、現時点では臨床成績が限られ、予備的研究が報告されている実験的段階で一般的には推奨できない。

*急性感染症例では効果がみられたとの報告がある。

抗HIV療法をいつ開始するか

治療に対する考え方の変化に伴い、抗HIV療法は現在、時期をやや遅らせて開始するようになってきている。

以前の米国のHIV感染症治療ガイドライン(DHHS)では、強力な多剤併用療法(HAART)を早期に開始し、HIVの増殖を可能な限り抑制するように推奨されていた。

しかしその後、HAART施行に伴う種々の副作用の出現、服薬の煩雑さ、それらに伴うアドヒアランス維持の難しさ、さらに早期開始による薬剤耐性ウイルス出現といった問題点が認識され、現在では治療開始時期を遅らせる方向にある。治療開始によるHIV感染症の進行阻止や免疫能の保持といった利点とこれらの欠点を勘案して、現在のガイ

ドラインが提出されている。

本手引きでも、こうした変化を反映し、現在の米国における治療開始基準に準じて、現時点で推奨される治療開始基準を示した(表4)。なお、現在の抗HIV療法では、初回療法の抗ウイルス効果が最大であり、初回治療がきわめて重要となる。そのため、治療の開始に際しては慎重を期することが必要とされ、開始基準については専門医の間でも議論が続いている。

治療開始を検討するにあたっては、その時点で最良の治療や情報を医療者と患者が共有する必要があり、診療経験の豊富な医師の助言を求めることも考慮すべきである。

治療開始基準

抗HIV療法を開始するに当たっては、アドヒアランス(21ページ参照)を確実にするための服薬指導をまず行う。

また、血液検査は1回だけでなく、2回ないし3回の結果

をみたうえで、CD4陽性リンパ球数と血中ウイルス量の変動を考慮して開始を決定する。

表4 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準(推奨)

臨床症状*がある場合		
治療開始に際し考慮すべき項目		推奨
CD4陽性リンパ球数・血中ウイルス量の数値にかかわらず		治療開始
臨床症状*がない場合		
CD4陽性リンパ球数(/mm ³)	治療開始に際し考慮すべき項目	推奨
< 200		治療開始
200 ~ 350	CD4陽性リンパ球数の減少速度が速い場合**	積極的に治療開始を考慮***
	血中ウイルス量が高い場合**	
	上記以外の場合	治療開始を考慮***
> 350		経過観察****

*: AIDSおよびAIDSに関連する重篤な症状

** : CD4陽性リンパ球数の減少速度: > 100/mm³/年の場合を速いと考え

血中ウイルス量: 5 ~ 10万コピー/mL以下を低い、それ以上を高いと考える

*** : 患者の状態、服薬アドヒアランスへの意識理解度、副作用および薬物相互作用なども考慮する(参照P.21 アドヒアランスが治療の決め手)

**** : 血中ウイルス量(5 ~ 10万コピー/mL以下を低い、それ以上を高いと考える)が低ければ3 ~ 4か月に1回程度の検査で経過観察を行い、血中ウイルス量が高ければ頻回に(1 ~ 2か月に1回程度)検査を行う

参考) 急性HIV感染に対する注意

AIDS発症期、無症候期に先立つ感染初期(急性期)には、50 ~ 90%に急性HIV感染による症状がみられる。発熱(96%)、リンパ節腫脹(74%)、咽頭炎(70%)、発疹(70%)、筋肉痛・関節痛(54%)などであるが、インフルエンザ様であり、症状のない場合もあるため、見逃されやすい。症状を伴い、感染を疑わせるエピソードが最近あったような患者には、血中ウイル

ス量の測定を行うのが望ましい。HIV抗体検査が陰性もしくは不確定で、血中ウイルス量が検出可能であれば、急性感染が疑われる。

重篤な臨床症状(髄膜炎、ギラン-バレー症候群様症状、急性肝炎など)を呈する急性感染に対する抗HIV薬の投与も一部で行われているが、成績はまだ限られたものしかない。

治療開始を遅らせた場合と早期に開始した場合の利点と欠点があげられる(表5)。治療開始基準(表4)に照らしても治療を開始するかどうかに迷うとき、これらの利点と欠点

を判断材料とするとよい。医療者のみならず、実際に治療を受けている患者、そして治療開始を検討している患者においても、これらの利点と欠点を十分に考慮する必要がある。

表5 無症候性HIV感染患者に対する治療開始時期による利点と欠点

治療を早期に開始した場合

利点

ウイルスの増殖を早期に抑制できる
免疫機能を保持できる
無症候期間を延ばすことができる
他人へHIVを伝播させる危険性が低くなる可能性がある

欠点

服薬によるQOLへの悪影響がある
服薬による重篤な副作用が現れる
ウイルスの抑制が不十分な場合、耐性ウイルスが早期に出現する
他人へ耐性ウイルスを伝播させる危険性がある(抑制が不十分な場合)
将来使える治療選択肢の範囲が狭まる
現在使用できる治療法がいつまで有効かわかっていない

治療開始を遅らせた場合

利点

QOLの悪化を避けられる
抗HIV薬による副作用を避けられる
将来に備え、治療選択肢を温存できる
薬剤耐性ウイルスの出現を遅らせる

欠点

免疫系の不可逆な破綻が進む危険性がある
ウイルスの抑制が難しくなる危険性がある
他人へHIVを伝播させる危険性が高くなる

日和見感染症合併時の注意点

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。

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。

日和見感染症の再燃

抗HIV療法を開始したら、最大限のウイルス抑制を目標とすることには変わりはない。ただし、抗HIV療法開始後に免疫能が回復すると、日和見感染症の症状が再燃あるいは新たに出現することがある(免疫再構築症候群:18ページ参照)ため、注意を要する。

日和見感染症や悪性疾患を発症した際も、副作用や相互作用の懸念がない限り、抗HIV療法は中止すべきではない。

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感染症に対しては、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。初回治療としては、個々の患者に応じて、
 NNRTI+NRTI併用療法(PI温存)
 PI+NRTI併用療法(NNRTI温存)
 NRTI 3剤併用療法(PI および NNRTI温存)

のいずれかを選択する。それぞれの特徴および未治療患者に推奨される初回治療の組み合わせを表6に、それぞれの抗HIV薬の利点と欠点を表7に示す。

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

いずれの抗HIV薬も、単剤で投与してはならない。2剤併用でもウイルス抑制効果が不十分で、耐性株の出現を招き治療を失敗する危険性が高い。なお、未治療患者を含め、どのような場合も行っていない抗HIV療法を表8に示した。

ただし、妊婦に対しては、AZT単独投与による臨床試験(PACTG076)で母子感染率が1/3に減少したという報告があり、AZT単剤で使用されることがある。妊婦の母子感染予防に関しては臨床試験が進められており、今後さらに適切な多剤併用療法が選択されると思われる(26ページ参照)

表6 初回療法として推奨される多剤併用療法とその特徴^{注1)}

		NNRTI, PI または NRTI		NRTI ^{注5)}		1日の服用薬剤個数			
NNRTI + NRTI 併用療法 (NNRTI 1剤 + NRTI 2剤)									
利点	効果を裏付ける十分な検討が行われている。投与初期の副作用がなければ投与を継続しやすい	PIを後の治療の選択肢として温存できる。服薬錠・カプセル数が比較的少ない。アドヒアランスを維持しやすい	推奨	EFV (妊婦や妊娠の可能性のある女性を除く)	+	3TC	+	AZT または d4T または TDF ^{注6)}	5 ~ 11錠・カプセル/日
欠点	NNRTIの副作用(発疹・発熱・肝障害など)の発現頻度が投与初期に多い	NNRTIの高度交叉耐性(通常すべてのNNRTIと交叉耐性を示す)が発現する可能性が高い	代替	EFV (妊婦や妊娠の可能性のある女性を除く) NVP				ddl	6 ~ 9錠・カプセル/日
								AZT または d4T または ddl	4 ~ 10錠・カプセル/日
PI + NRTI 併用療法 (PI 1剤または2剤* + NRTI 2剤) * PI 1剤 + 低用量RTV									
利点	長期臨床試験が検討されている(最初に行われたHAARTであるため)	NNRTIを後の治療の選択肢として温存できる	推奨	LPV/RTV ^{注2)}	+	3TC	+	AZT または d4T	8 ~ 14錠・カプセル/日
欠点	PIの長期投与に伴う副作用(リポジトロフィー、高脂血症、糖尿病など)が出現することがある。PIが血友病患者の出血傾向を増強することがある。肝機能障害の強い症例には使用しにくい	服薬錠・カプセル数が多い組み合わせが多い。食事の影響を受ける薬剤があり、服薬が複雑な組み合わせがある。アドヒアランスを維持しにくい。治療効果不十分の場合、PIに対する交叉耐性発現の可能性が高い	代替	APV+RTV ^{注3)} IDV IDV+RTV ^{注3)} NFV SQV(SGCまたはHGC) ^{注4)} + RTV ^{注3)}				AZT または d4T	12 ~ 18錠・カプセル/日 14 ~ 20錠・カプセル/日 12 ~ 20錠・カプセル/日 11 ~ 17錠・カプセル/日 11 ~ 20錠・カプセル/日
NRTI 3剤 併用療法 (NNRTI併用、PI併用療法の代替療法として) <small>治療開始前の血中ウイルス量 > 100,000コピー/mL の患者で開始してはならない。</small>									
利点	一般にPI併用療法に比べて服薬しやすく、アドヒアランスを維持しやすい。初回療法が失敗しても、すべてのNRTI	に対する交叉耐性発現の可能性は低い。NNRTIおよびPIを後の治療の選択肢として温存できる	代替	ABC	+	3TC	+	AZT または d4T	4 ~ 10錠・カプセル/日
欠点	EFV併用療法に比べてウイルス学的効果が劣る								

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・服用頻度・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。

注1) 各組み合わせの利点と欠点は表7を、妊婦や妊娠の可能性のある女性への投与はP.26 - 28を参照のこと。
 注2) LPVの妊娠に関する影響については成績が少ない。
 注3) 低用量(100 - 400mg)RTV
 注4) SGC:軟カプセル剤、HGC:硬カプセル剤

注5) 併用するNRTI 2剤は、3TC + AZTを推奨する。3TC + TDF、3TC + d4Tは代替療法と考える。3TC + TDFと3TC + d4Tを比較した96週の予備成績では、d4T群でリポジトロフィーと脂質異常が高頻度に見られるとの報告がある。
 注6) 現在、国内承認申請中

参考1) 以下の抗HIV薬は推奨されない
 ・抗ウイルス活性が低い
 ・服薬錠・カプセル数が多いを併用しない
 ・副作用の頻度が高い
 参考2) 1200mg)

: DLV, AZT + ddC
 : RTVを併用しないAPV, RTV
 : SQV(SGC), NFV + SQV
 : 他のPIと併用しないIRTV(600-d4T + ddl

表7 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 皮疹 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 服薬錠数および服用頻度が低い(3カプセル/日)	精神神経系の副作用がある 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	他のNNRTIに比べて皮疹の頻度が高く、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
PI	全般	NNRTIを将来の治療選択肢として温存できる 延命効果を含め、最も長期のプロスペクティブ試験成績がある	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がある(特に、RTV併用療法の場合)
	LPV/RTV	抗HIV活性が強い 配合剤である(カレトラ®)	胃腸障害 高脂血症 妊婦での臨床データが少ない 食事の影響がある
	APV + RTV	食事の影響がない FDA承認の1日1回療法である	臨床データがやや少ない 皮疹の頻度が高い 服用薬剤数が多く、カプセルも大きい
	IDV	長期のウイルス学的および免疫学的効果が観察されている	1日3回投与と食事制限のため、アドヒアランスが低下する 大量の水分摂取が必要(1.5~2L/日) 腎結石症
	IDV + RTV	低用量RTVによりIDVのT _{1/2} およびC _{min} が上昇し、1日3回でなく2回の投与が可能 IDVに関する食事制限がなくなる	IDV単独に比べて腎結石症の頻度が高い 可能性がある 大量の水分摂取が必要(1.5~2L/日)
	NFV	他のPIに比べて妊婦で広範な使用経験がある	下痢 比較試験で他のPIに比べて高率にウイルス学的失敗が認められている 食事の条件がある
	SQV(SGCまたはHGC) + RTV	低用量RTVによりSQVの1日の投与量と投与回数が減る - C _{max} 、C _{min} 、T _{1/2} の上昇	胃腸障害(SGCでHGCより悪い ^{注1)})

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
NRTI 3剤併用療法	全般	薬物相互作用が非常に少ない NNRTIおよびPIを将来の治療選択肢として残せる ABC + 3TC + AZT 配合剤がある(コンビビル®) ^{注2)}	EFV併用療法に比べてウイルス学的効果が劣る ベースライン血中ウイルス量 > 100,000 コピー/mLの患者でAZT + 3TC + IDVに比べてウイルス学的効果が劣る ABCに対する過敏反応の可能性がある 他のNRTIと比べてd4Tではミトコンドリア毒性の頻度が高い可能性がある
3剤以上の併用療法におけるNRTI 2剤の基本療法	3TC + AZT	最も高く良好なウイルス学的効果が広く認められている 配合剤がある(コンビビル®) ^{注2)} 服用が容易 食事の影響がない 3TC 副作用が非常に少ない	AZTでは骨髄抑制がみられる 胃腸障害
	3TC + d4T	食事の影響がない	d4Tに伴う副作用 末梢神経障害、脂肪萎縮、高乳酸血症、乳酸アシドーシス;進行性上行性運動麻痺の報告;高脂血症の可能性
	3TC + TDF ^{注3)}	EFVとの併用で良好なウイルス学的効果 忍容性がよい 1日1回投与	腎不全患者におけるTDFの使用成績がない TDF 腎障害の報告がある TDF 食事の条件がある ^{注4)}
	3TC + ddl	1日1回投与	末梢神経障害、膵炎 ddlに伴う副作用 食事の影響 空腹時に服用する必要がある

注1) SGC:軟カプセル剤、HGC:硬カプセル剤。

注2) 国内でAZT + 3TCの配合剤(コンビビル®)が発売されている。

注3) 現在、国内承認申請中。

注4) 空腹時の服用は薬剤の吸収が悪く、高脂肪食後のAUCは40%、Cmaxは14%増加する。軽食時には空腹時と比較して有意な変化はない。
なお、食事はTDFのTmaxを1時間延長する。

表8 推奨されない抗HIV療法

	理 由	例 外
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
2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
RTVを併用せず、PIとしてSQV (HGC γ インビラーゼ®)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
妊娠中のd4T+ddl (16ページ参照)	妊婦で、脂肪肝、場合によっては膵炎も伴い、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 ^{注1)}
妊娠中の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 ^{注1)}
AZT + d4T	AZTがd4Tの効果を減弱する	例外なし
d4T+ddC	末梢神経障害の増悪	例外なし
ddl+ddC	末梢神経障害の増悪	例外なし
ヒドロキシウレア	CD4陽性リンパ球数低下 ddlに伴う副作用の増強 - 膵炎、末梢神経障害など ウイルス抑制の改善に関するエビデンスが一定でない 妊娠中には禁忌	例外なし

注1) 妊婦に対する抗HIV療法については、P.26～28を参照。

抗HIV療法の選択に当たって

1日1回療法

アドヒアランス不良が耐性の原因となることから、1日1回投与が可能な薬物動態をもつ薬剤(NRTI:3TC、TDF*、ddI ECカプセル、NNRTI:EFV、およびPI:ATV*)を用いた1日1回療法が検討されている。

これ以外にPIの1日1回の代替療法としては、SQV+RTV、APV+RTV、NVP等がある。

ただし、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回の服薬を忘れた場合、次の服薬までの時間が長いので抗ウイルス効果が失われたり、耐性が発現するなどのリスクも懸念される。

* 現在、国内承認申請中

薬物相互作用

起こりうる薬物相互作用についても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(32～38ページ)を参照されたい。

表9 日本で承認されている抗HIV薬(2003年10月末)

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)		
一般名	略号	商品名
ジドブジン	AZT(ZDV)	レトロビル
ジダノシン	ddI	ヴァイデックス ヴァイデックスEC
ザルシタピン	ddC	ハイビット
ラミブジン	3TC	エビビル
サニルブジン	d4T	ゼリット
ジドブジン・ラミブジン配合剤	AZT/3TC	コンビル
アバカビル	ABC	ザイアジェン
非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)		
一般名	略号	商品名
ネビラピン	NVP	ピラミューン
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
プロテアーゼ阻害薬(PI)		
一般名	略号	商品名
インジナビル	IDV	クリキシバン
サキナビル	SQV-HGC	インビラーゼ
	SQV-SGC	フォートベイス
リトナビル	RTV	ノーピア
ネルフィナビル	NFV	ピラセプト
アンブレナビル	APV	プローゼ
ロピナビル・リトナビル配合剤	LPV/RTV	カレトラ

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も少なくない。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。

HIV感染症治療研究会でまとめた重要と思われる抗HIV薬の各分類(NRTI、NNRTI、PI)特有の副作用の中から、重篤なものについて解説し、各薬剤の代表的な副作用を表10に示した(各薬剤の副作用の詳細については32～38ページを参照)。

各分類の複数の抗HIV薬に見られる副作用

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ため、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

多剤併用療法(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、無症候性の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、致死的となる場合もある。PIではRTVやRTV/SQV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)

多剤併用療法(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。新規の血糖値上昇は5年間で5%にみられ、PIは種類に関

係なく、その独立した危険因子と認められている。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。PIを含むHAARTを選択する場合、糖尿病のあるHIV感染患者には十分注意を払い、また既往歴のない患者にも糖尿病の新規発症の危険性があることに注意して経過を追う必要がある。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目立つようになっている(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。

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報告されている。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。

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。

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。NRTIではABC(ヒト組織適合抗原HLA-B57との関連が報告されている)、PIではAPVで最も発疹の頻度が高い。

表10 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	ジドブジン AZT/ZDV	食欲不振、貧血、骨髄抑制(汎血球減少、白血球減少など)、嘔気・嘔吐、倦怠感、頭痛
	ジダノシン ddI	膵炎、下痢、悪心・嘔吐、末梢神経障害、食欲不振
	ザルシタピン ddC	末梢神経障害、膵炎、口内炎、悪心・嘔吐
	ラミブジン 3TC	食欲不振
	サニルブジン d4T	末梢神経障害、膵炎
	アバカビル ABC	過敏症(皮疹、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)
NNRTI	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
	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
PI	インジナビル IDV	腎石症、嘔気・嘔吐、腎不全、皮膚乾燥症
	サキナビル SQV	消化管障害、頭痛、肝機能障害
	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
	ネルフィナビル NFV	下痢、発疹、脱力感
	アンブレナビル APV	悪心、下痢・軟便、発疹
	ロピナビル/リトナビル LPV/RTV	下痢、嘔気・嘔吐、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

多剤併用療法 (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薬剤間の交叉耐性により、

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

治療開始48週後の血中ウイルス量 > 50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

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^{注1)}

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

注1) 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^{注2)}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

注2) HAART開始後の1週から場合によっては16週間後程でみられる炎症を主体にした日和見感染症、AIDS関連悪性腫瘍、肝炎などの増悪症状。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陽性リンパ球の著増に伴うことが多く、免疫応答能の改善に関連していると思われる。多くの場合、HAARTを続行して軽快するが、抗炎症剤や抗生物質/抗ウイルス剤の投与を必要とすることがある。

効果が不十分と判定された患者群をDHHSのガイドラインにそって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/中度治療歴群 (limited prior treatment group)	抗HIV薬の治療変更歴が1~2回あって、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って、薬剤変更による治療効果があまり期待できない患者群

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、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、軽/中度治療歴群と重度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。

表11 薬剤変更の考え方

初回の抗HIV療法がもっとも高い抗ウイルス効果を期待できる治療であり
薬剤変更の度にその効果が減弱することを認識すべきである

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
なおかつ過去に使用した薬剤と交叉耐性を示さない薬剤を選択すべきである

薬剤耐性検査は薬剤変更に必要な検査であるが
その検査結果を正當に評価するには経験を要するため
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
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。

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。

再評価のポイント

- ・抗HIV療法治療歴の確認
- ・臨床経過の指標を評価するための理学検査実施
- ・アドヒアランス、忍容性および薬物動態の評価
- ・治療無効が初めてか否か、服用薬剤の複数の薬剤に耐性を獲得しているか否かの見極め
- ・既存薬剤の服用中に耐性検査を実施する
- ・感受性薬剤の確認

初回治療群もしくは軽/中度治療歴群で

血中ウイルス量は低い(例 5,000コピー/mL)が、
完全には抑制されていない場合
1剤追加による治療増強(TDF*など)
RTVの併用
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
1剤のみに薬剤耐性がある場合
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(次ページ:表12参照)

*現在、国内承認申請中

表12 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)
NRTI 3剤	NNRTI 1剤 または PI 1剤または2剤* + NRTI 2剤(耐性検査の結果に基づいて) NNRTI 1剤 + PI 1剤または2剤* NNRTI 1剤 + PI 1剤または2剤* + NRTI 1剤以上(耐性検査の結果に基づいて)

* PI 1剤 + 低用量RTV

初回治療群で薬剤耐性が認められなかった場合

アドヒアランスが良好であることが確認されれば、同じ治療法を続けるか、新しい治療法を開始し、薬剤耐性 (genotype) の再検査を早い時期(2~4週間後)に行う。

重度治療歴群(参考1参照)

選択肢が少ないか、まったくないなら、同じ治療法を続ける。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。

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、未治療患者で期待した効果が得られないなどの問題があり、こうした点からTDMは有用とされるが、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推奨されない理由の1つとなっている。TDMのデータだけではなく、他の情報と合わせて判断する必要がある。

[参考1] 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の併用

TDM

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ったが、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)

計画的治療中断療法(STI)(危険性が有用性を上回ると考えられ、推奨されない)

新しい抗HIV薬(耐性株に有効な既存のクラスの薬剤や新規の作用機序をもつ新しいクラスの薬剤。米国では最近、Enfuvirtide(T-20)が耐性ウイルス血症を有する患者に対して承認された)

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、強力な多剤併用療法(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^{注1)}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、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とい

ったことも多い。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、治療成功の鍵を握っているといつて良い。

注1)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。

表13 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

服薬の際の食事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)

有害な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させる

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は増殖能が非常に高く、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、交叉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広くない。初回療法開始時に、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。

薬剤耐性検査にはどんなものがあるか

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。

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14 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16)。	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能50%阻止濃度(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。 交叉耐性が確認できる。 検査方法が複雑で検査に長時間を要する。

薬剤耐性検査をいつ行うか

選択した抗HIV療法の効果が不十分で、抗HIV薬を変更する際、残された薬剤のなかからどれを選択するかの一いつの判断材料として、薬剤耐性検査(非保険適用)が臨床で試みられている。

抗HIV療法の効果が不十分な患者を対象に、薬剤耐性検査の結果を参考にして薬剤変更した群と検査をせず従来の臨床経験のみで薬剤変更した群とを比較した試験

では、前者で有意に血中ウイルス量が低下したとの報告がある。

米国では、表15のような場合に、薬剤耐性検査の実施が推奨されている。妊娠中は、母親での薬剤耐性検査も、同様に行う(28ページ参照)。

薬剤耐性検査の実施については、地域の拠点病院の専門医に照会する。

表15 薬剤耐性検査の適応

推奨	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 急性HIV感染で、治療開始を決定した場合 ^{注1)}
考慮	初回治療開始前 ^{注2)}
非推奨(通常)	薬剤中止後 血中ウイルス量 < 1,000コピー/mLの場合

注1) プロスペクティブな検討は行われていないが、抗HIV療法を行っている患者からの薬剤耐性ウイルス感染が強く疑われる場合に推奨される。

注2) 薬剤耐性変異株による初感染が疑われる場合には強く推奨される。しかし、無治療下では、野生株が優位となり、少数の薬剤耐性株は検出されにくいことがあるので、注意が必要である。

既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異

表16 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^{注1)2)}

薬品名	逆転写酵素に起こる変異部位																
AZT	41	44		67	70			118				210	215	219			
3TC		44					118		184								
ddC			65		69	74				184							
ddI			65			74											
d4T	41	44		67	70			118				210	215	219			
ABC			65			74		115		184							
TDF**			65														
NVP							100	103	106	108		181		188	190		
DLV								103	106		181		188				236
EFV							100	103	106	108		181		188	190		225

薬品名	プロテアーゼに起こる変異部位																			
IDV	10	20	24		32		36	46		54	71	73	77	82	84		90			
NFV	10			30			36	46			71		77	82	84	88	90			
RTV	10	20			32	33	36	46		54	71		77	82	84		90			
SQV	10							48		54	71	73	77	82	84		90			
APV	10				32		46	47		50	54		73		84		90			
LPV/RTV	10	20	24		32	33	46	47		50	53	54	*63	71	73		82	84		90
ATV**					32		46			50		54		71			82	84	88	90

数字：一次変異 primary mutation(または主要変異 major mutation)最初に選択されやすい部位

数字：二次変異 secondary mutation(または副次変異 minor mutation)一次変異より影響は少ないが薬剤耐性とみなすべき部位

数字：一次変異と二次変異の区別が十分にわかっていない部位

* L63P は HIV-1 の遺伝子多型の1つでプロテアーゼ阻害剤耐性株で高頻度に観察される。このアミノ酸置換は単独では耐性を付与しないが、他の置換と共存するとロピナビル/リトナビルに対する耐性発現に関与する。

** 現在、国内承認申請中。

注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「一次変異(または主要変異)」と呼ばれる。一次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「二次変異(または副次変異)」と呼ばれる。複数の二次変異が加わってくると、HIVは増殖能を取り戻し、また高度の交叉耐性を獲得するようになる。多くの二次変異は単独ではウイルスに耐性を付与せず、一次変異と共存して初めて耐性発現に関与する。

注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。

- ・41/44/67/70/118/210/215/219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。
- ・PIIに対する耐性発現では、一次変異は薬剤に特異的であるが、二次変異まで含めると変異部位の重複が多く、交叉耐性となることが多い。
- ・10/46/54/82/84/90の4箇所またはそれ以上の箇所でのアミノ酸置換が蓄積すると複数のプロテアーゼ阻害剤に対して交叉耐性を示す事が多い。

HIV感染症患者におけるB・C型肝炎

強力な多剤併用療法(HAART)によりHIV感染症患者の予後は改善されつつあるが、肝炎合併患者では肝炎や肝硬変、肝細胞癌が問題となり始めている。

肝炎合併患者でも、抗HIV療法は原則的に変わらない。しかし、抗HIV薬の副作用やHAARTによる急速な免疫

能の改善に伴う炎症反応の増強などが原因となって、こうした患者ではHBVやHCVの増加やトランスアミナーゼ値上昇などの肝機能の悪化がしばしばみられる。

そのため、抗HIV療法を開始する際には、必要に応じて肝庇護療法を行うなど、十分な経過観察を行うべきである。

HCV感染症合併例における注意点

非加熱血液製剤を投与されたHIV感染血友病患者では、ほぼ全例がHCVに重複感染している。こうしたHIV感染者のC型肝炎は、HCV単独感染者と比べ進行が速く、肝硬変、肝不全に移行しやすいと報告されている。

そのため、免疫能が保たれている患者であれば、インターフェロン^{注1} + リバビリン併用療法の早期開始を考慮することが望ましい。現在、半減期が54時間と長いPEGインターフェロンにリバビリンを併用する療法に関する研究が本邦でも進められており、血中濃度の変動が激しい通常のインターフェロン(半減期8時間)に比較して、安定した効果が期待される。特に、既存のインターフェロン+リバビリンで効

果が不十分なサブタイプ(1b)などに有効と考えられている。

一方、免疫能が保たれていない患者では、インターフェロンによる治療効果があまり期待できないことから、抗HIV療法による免疫能の改善に努めることが重要である。免疫能の回復が望めない場合には、肝庇護療法(グリチルリチン製剤など)を積極的に行うべきである。

また、インターフェロン療法の際には、血友病患者に対するPI投与時の出血傾向が増悪することがあるため、慎重に進める必要がある。リバビリンと併用する場合は、特にNRTIとの相互作用による副作用の発現に留意する必要がある。

注1) インターフェロン療法の適用を考慮するにあたっては、HCV RNA量の測定およびHCVサブタイプ(genotypeまたはserotype)を調べることが必要となる。HCV RNA量が1 Meq/mL以下(bDNAプローブ法)または100キロコピー/mL以下(RT-PCR法: アンプリコア®HCV)であれば著効の可能性が高い。また、HCVサブタイプがgenotype 2aまたは serotype 2群の場合にもインターフェロン療法を考慮する。しかし、非加熱製剤によるHCV感染血友病患者のHCVサブタイプは、genotype 1aまたは1bや複数のgenotypeの混在であることも多く、さらに免疫能が低下しているHIV感染症患者ではインターフェロンに反応しにくい場合、対応に苦慮することが少なくない。

HBV感染症合併例における注意点

C型肝炎合併患者と比べ少ないものの、B型肝炎の合併例もみられることから、こうした患者に対しても肝機能検査、HBV DNA量の測定、超音波検査、CT検査などを定期的に行いながら経過観察し、必要に応じてB型肝炎の治療を考慮しなければならない。

抗HIV薬である3TCは、B型肝炎に対する有効性も認められており、B型肝炎治療薬として承認されている。B型慢性肝炎に対する3TCの国内臨床試験において、投与開始1年後にHBVのYMDD変異株^{注2}が37%の症例に出現し

たことや、3TCを投与中止した場合にHBVが再度増殖し、ときに肝機能が急激に悪化すること^{注3}などが報告されている。

そのため、B型肝炎合併患者に対して3TCを含むHAARTを開始する場合には、これらのことを十分考慮する必要がある。また、重症肝障害へ進展する恐れのある症例などに対しては、3TCを使用することが望ましい。3TCを含むHAART開始後その効果が不十分となり抗HIV薬を変更する場合でも、HBVに対する3TCの投与は原則継続すべきである。

注2) YMDD変異株: 3TC耐性株であり、この変異株が出現した場合にHBV DNA量およびALT(GPT)の上昇がみられるが、B型肝炎治療に対する3TCの効果を著しく低下させるものではなく、投与開始前と比し症状の改善は持続している症例が多い。

注3) 3TC投与終了の目安: HBe抗原陽性例ではHBeセロコンバージョンの持続が投与中止のひとつの目安に、HBe抗原陰性例(pre-C変異株)では、ALT(GPT)正常化を伴うHBV DNAの持続陰性化(6カ月)が投与中止のひとつの目安とされているが、この目安に達していてもその後6カ月間の治療継続経過がそれぞれ40%と58%の症例で良好であったとされており、投与中止の絶対的基準は確立されていない。

谷川久一ほか: 本邦におけるB型慢性肝炎に対するGG714(lamivudine)の臨床試験 - 国内3試験の総括 - 肝胆膵 40(1):p171-190, 2000

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

常に、妊産婦自身のAIDS発症予防、母子感染の予防、ならびに母子に対する短期的・長期的影響を考慮して治療の計画をたてる必要がある。

その際、わが国の感染妊産婦や母子感染の現状に即

した対応や治療を考えたい。そして、治療を行う上での母子へのメリット、デメリットならびにリスクについて十分に説明し、妊産婦やその夫(家族)が納得し、希望する場合に治療を行う。

妊産婦に対する抗HIV療法とその問題点

妊婦に対する抗HIV療法には PACTG076(表17)^{注1)}の3つのレジメを基本にしたAZTによる治療があるが、近年、HIV RNA量を著明に減少させるため母子感染予防にも有効であろうという理由から米国などを中心に(AZTを含む)多剤併用療法 HAART 光盛んに行われつつある。

妊婦に対して、単独療法では耐性出現の問題を、また、

併用療法では催奇形性(特にEFVなど^{注2)})を始めとする母子のリスクを常に念頭において治療を行うことが重要である。

現在、妊婦や新生児に対してAZT以外の単独投与や併用療法の臨床試験が行われており、そのうちの一部については、母子感染予防の効果や重篤な副作用が報告されている^{注3)4)}。

注1) PACTG076の治療を受けた母子に対する影響は母子ともに中等度の貧血を認めたのみで、就学時までの児童では重大な副作用は認められていない。一方、AZT単独またはAZTと3TC、ddiなどの併用で8例の新生児にミトコンドリアの異常が報告されている。

注2) EFVは臨床用量(600mg/日)と同様の血中濃度によって動物実験で奇形が認められているため、妊娠第1期には使用するべきではない。

注3) ddIとddIを含む多剤併用療法を行った妊婦で乳酸アシドーシスによる死亡が3例報告され、そのうちの2例では児も死亡している。

注4) プロテアーゼ阻害薬については、動物実験では催奇形性は認められていないものの、母体のHELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)症候群や母子に対する耐糖能の低下や高脂血症、肝機能障害が起こることがある。

表17 AZTの周産期感染予防の処方

分娩前	妊娠14～34週に処方開始、全妊娠期間を通じて継続。 PACTG076処方:AZT100mg1日5回 代替処方:AZT200mg1日3回もしくはAZT300mg1日2回
分娩中	分娩開始と共にAZT2mg/kgを1時間静脈内投与し、引き続き出産まで1mg/kg/hrを持続的に静脈内投与する。
分娩後	出産後8～12時間までに、新生児に対しAZTの経口投与(AZTシロップ、2mg/kgを6時間毎)を開始し、生後6週間まで続ける。経口投与できない児には、1.5mg/kgを6時間毎に静脈内投与する。

AZTシロップと静注剤は、厚生労働省・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)より入手可能。
ホームページ:<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmhw/> FAX情報サービス:03-3342-6171

選択的帝王切開^{注1)2)}

陣痛(子宮収縮)時には母体血(HIV汚染血液)が児へ移行しやすくなり、児は分娩中に産道からのHIVの暴露を受けやすい。しかし、陣痛発来前、破水前に選択的帝王切開を施行することでこれらのリスクを減少させることができる。選択的帝王切開は、母子感染の70%を占めるとされている分娩時期周辺の感染を防ぐ手段として有効であると考えられる。さらに、抗HIV療法に比べ、児に対するリスクは極めて少ない。わが国においては、感染者の分娩が未だ少ないことや、母体の術後合併症の頻度も少なく、費用の点や出産後

の母子に対しても即座に十分な対応を取り易い点などから、有用な母子感染予防の手段といえる。

選択的帝王切開は、36～37週前後(陣痛発来前、破水前)に施行する。なお、帝王切開3時間前からAZTを静注するべきと考えている専門医もいる^{注3)}。

なお、欧米では陣痛発来前、破水前で、満妊娠38週での選択的帝王切開が推奨されているが、米国を中心に母体血中のウイルス量が低い場合には帝王切開は不要だとする考えもある。

治療の目標ならびに指針

インフォームドコンセントとともに、必要に応じて検査前カウンセリングを行った後に抗HIV抗体検査を実施し、できるだけ妊娠初期から管理を行う。

治療目標は、妊産婦の血中ウイルス量を極力低く抑え、妊産婦自身のAIDS発症予防ならびに母子感染予防を図ることにある。

母子に対してできるだけ悪影響を及ぼさない薬剤を選択し、使用することが肝要であり、その意味ではAZTの単独療法は、母子感染の予防を目的とした別個の治療と考えることができる。なお、多剤併用療法には基本的にAZTが含まれるべきだとする考えが一般的であるが、実際は行われている治療にAZTが含まれない場合も多い。

また、妊娠が判明する前から抗HIV療法を行っていた妊婦に対しては、治療を中止するとリバウンドによってウイルス量の上昇を招く恐れがあるため、そのまま治療を継続した方がよい場合が多い。一方、妊娠初期に感染が判明した場合には、臨界期を過ぎる妊娠14週以降まで治療開始を遅らせることが妥当だと思われる。

妊娠の時期や妊産婦の感染判明時期、抗HIV療法の

有無などにより、治療の開始や継続について妊産婦やその夫(家族など)と話し合いをした上で決定することが大切である(詳細は抗HIV治療ガイドライン(2003年3月)平成14年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業『HIV感染症の治療に関する研究』班参照)。

母体の血中のウイルス量が低くても、腔分泌物中にもHIVが存在する(必ずしも血中のHIV量と相関しない)ことや分娩時間が長くなると児へのHIV暴露量が増え、母子感染が起こることから、CDCではウイルス量が低い妊産婦にも抗HIV療法を勧めている。

上記の理由や、子宮収縮による母体から胎児への経胎盤的血液(HIV汚染血液)の移行や破水後の産道からの児へHIVの暴露量、暴露時間をできるだけ少なくするために、満36~37週前後後に選択的帝王切開を行う意義は大きいと思われる。

以上のような点から、現在のわが国における最も妥当な妊産婦(新生児を含む)の治療は以下のようなものではないかと考えられる。

AZT投与のプロトコール

血中ウイルス量が低い場合は、AZT単独療法を考慮する。AZTを投与しても血中ウイルス量が高値を持続する例や上昇する例には併用療法を行う。併用薬の選択には、特に母子に対する影響、胎盤への移行性、薬物相互作用などについても考慮する。

血中ウイルス量が高い場合は、AZT単独療法にかえて最初からHAARTを行うことを考慮する。

選択的帝王切開を施行する。

新生児には出生後なるべく早期(生後6時間)からAZTシロップを投与する。

(28ページ「米国における妊婦に対する抗HIV療法」、8ページ「抗HIV療法をいつ開始するか」の項参照)

注1) HIV量が極めて少ない例(例えば血中ウイルス量が検出限界以下)からは母子感染が成立しにくいことが示唆されている。一方、抗HIV療法の母子感染予防(効果)を検討した複数の臨床試験の解析(meta-analysis)では、母親のウイルス量が1000コピー/mL未満の症例において抗HIV薬の予防投与により、非実施群に比べ有意に感染率を低下させたとの報告がある。

注2) AZTの投与と選択的帝王切開を行うと、血中ウイルス量にかかわらず母子感染率は1~2%という報告がある。

注3) 分娩(帝王切開)時の産婦へのAZTの静注によって新生児の初期嘔吐がみられることが多く、児の厳重な管理が必要である。

[コラム]米国における妊婦に対する抗HIV療法

HIV感染症治療ガイドライン(DHHS、2003年7月14日付)などによると、米国では現在、妊婦に対する抗HIV療法について、以下のような推奨がなされている。ただし、データはまだ不十分であるので、十分なデータが得られるまで治療を進めるに当たっては慎重を期す必要がある。

妊婦に対しても、成人に対する標準的な多剤併用療法を考慮すべきである。

ただし、使用する抗HIV薬の選択は、妊婦の状態や薬剤の妊婦に及ぼす影響、周産期感染に対する効果、胎児および新生児に及ぼす影響を考慮し、患者と医療者がよく話し合って決定する必要がある。

出産年齢の女性に対する抗HIV療法
治療開始基準、治療目標とも、他の成人と同様に考える。

妊婦に対する抗HIV療法と母子感染予防

母体の血中ウイルス量が1,000コピー/mL以上の場合:

標準的な多剤併用療法が推奨される。多剤併用療法が選択された場合には、可能な限りAZTを含めた抗HIV療法を選択すべきである。この場合はAZTによる周産期予防投与(PACTG076)のプロトコールに準拠する。

母体の血中ウイルス量が1,000コピー/mL未満の場合:

抗HIV療法による予防は、周産期感染を防止するのに有効であることが示されている。また、選択的帝王切開の必要性も低くなる。これらの感染妊婦では標準的な多剤併用療法に加え、NRTI2剤併用(3TC+AZT) AZT単剤も選択肢となる。いずれの場合もAZTを加えた周産期予防投与(PACTG076)を行う。

AZTの単剤使用による耐性ウイルスの出現が懸念されているが、血中ウイルス量の少ないHIV感染妊婦ではウイルスの増殖速度が低く、期間限定の単剤使用であるために耐性出現の危険性が低いと考えられている。

抗HIV療法を受けている女性が妊娠した場合
抗HIV療法を受けている女性が妊娠した場合には、胎児への影響を考慮して妊娠第1期の服薬中断を考慮すべきであるが、多くの専門医は治療を継続している。なお、EFVは動物実験において催奇形性が報告されているので妊娠第1期の使用は避けるべきである。

継続して抗HIV療法を受けている妊婦が分娩する際には、可能な限りAZTの周産期予防投与(PACTG076)を組み込むべきである。その妊婦がd4Tを含む多剤併用療法を行っていた場合には他の抗HIV薬との併用禁忌や相互作用を十分に考慮し検討を要する。

妊婦における抗HIV療法の注意点

HIV感染妊婦に対する抗HIV療法では、妊娠による妊婦の生理学的変化や胎児への影響を考慮しなくてはならないが、特に核酸系逆転写酵素阻害薬によるミトコンドリア障害や乳酸アシドーシスには細心の注意が必要である。d4TとddIの併用を含む多剤併用療法を受けた妊婦で重篤な乳酸アシドーシスが報告されている。

HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理

新生児の母子感染予防

HIV感染母親から生まれた新生児で、インフォームドコンセントによって母子感染予防の了解が得られた場合は、経口投与によりAZTシロップ^{注1)}の2mg/kg、6時間毎投与を出生後なるべく早期より開始し、6週間継続する。経口投与ができないときは、1.5mg/kg/回を6時間毎に静注^{注1)}投与する。34週未満の未熟児は、初めの2週間は1.5mg/kg/回を12時間毎に経口または静注投与し、以後は2mg/kg/回を8時間毎に投与する。

副作用は、貧血、顆粒球減少などである。通常、予防投与を中止する必要はないが、貧血が強い時には4週間で中止することもある。

母乳は禁止し、人工栄養とする

母乳には、ウイルスやウイルス感染細胞が含まれている可能性があるため、新生児には母乳を与えず、人工栄養とする。

注1) AZTシロップと静注剤は、厚生労働省・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)より入手可能。
ホームページ<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmh/> FAX情報サービス:03-3342-6171

感染の有無の検査

フォローアップ

児の感染の有無については、生後18カ月までHIV感染母親由来の移行抗体を児に認めることがあるため、早期診断にはウイルス学的検査(RT-PCR法によるHIV RNAの検出など)が必須である。ウイルス学的検査を行うと、生後1カ月までに96%¹⁾以上、生後6カ月までに感染の有無が確定できる。

HIV感染母親から生まれた児のフォローアップ検査(表18)

は、生後48時間以内、14日、1~2カ月、3~6カ月の4ポイントで行う。生後48時間以内の陽性は子宮内感染と考えられる。ウイルス量は生後2週間で急上昇することから、14日目の検査は早期診断に役立つ。早期診断により、早期の抗HIV薬併用療法やカリニ肺炎予防などが可能となる。

陽性患児は、CD4陽性リンパ球数(%)とCD8陽性リンパ球数(%)を同時にチェックする。

表18 児の評価

検査時期	児の検査	コメント
出生48時間以内(臍帯血を除く)	PCRなど	陽性の場合子宮内感染と考えられる
生後14日目	PCRなど	生後2週間でウイルス量が急上昇するため、この時期の検査が必要
生後1~2カ月	PCRなど	陽性の場合早期の抗HIV併用療法が可能
生後3~6カ月	PCRなど	感染の有無の確定に重要

- 1) 異なった血液検体でなされた2回のウイルス学的検査が陽性:HIV感染あり
- 2) 2回(1回は生後1カ月以上、1回は生後4カ月以降)以上でウイルス学的検査がいずれも陰性:HIV感染なし
- 3) 生後6カ月以降で最低1カ月以上間隔を空けて、2回以上行った抗HIV抗体が陰性でしかも感染の兆候がない時:HIV感染なし
- 4) 生後18カ月以降
 - ・低グロブリン血症がなく、抗HIV抗体陰性:HIV感染なし
 - ・HIV感染の兆候がなく、ウイルス学的検査(PCRなど)が陰性:HIV感染なし

1) Dunn DT, et al : The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. AIDS 1995, 9 : F7-11.

感染児の予後

感染児の予後に関する因子は、CD4陽性リンパ球数(%)と血中ウイルス量(HIV RNA量)の両者である²⁾。

免疫能の指標であるCD4陽性リンパ球基準値は、6歳未満の小児では年齢により異なる(表19)。6歳未満の小児は、成人と異なりCD4陽性リンパ球数が多い。このため小児の免疫能の指標としては、年齢に関係のないCD4陽性リンパ球数の比率(%)がとくに有用である(表19)。

一方、乳幼児の血中ウイルス量は、1~2歳までは成人より10~100倍高く、その後4~5歳頃までゆっくり減少していくが²⁾急速進行型の感染児では血中ウイルス量が高いとの報告がある³⁾。

CD4陽性リンパ球数と血中ウイルス量の両者の関連で長期予後を見ると、CD4陽性リンパ球15%未満・血中ウイルス量 10^5 コピー/mL以上が最も予後(死亡)が悪く(81%)、次いでCD4陽性リンパ球15%未満・血中ウイルス量 10^5 コピー/mL以下が63%であった²⁾。

感染児の予後は、

生後数カ月~1歳までにAIDSを発症して4歳頃までに死亡する急速進行型(10~25%)

AIDS診断中央値が6歳である緩徐進行型(75~90%)
8~10歳まで無症状である非進行型(5%未満)

に分けられている。このうち1歳までに15%がAIDS発症または死亡するとされる⁴⁾。

特に6カ月未満の乳児で、CD4陽性リンパ球数とCD8陽性リンパ球数の両者とも5パーセントイル - 2SD: 概ねCD4数 $1800/\text{mm}^3$ 、CD8数 $900/\text{mm}^3$ 未満なら、胸腺障害を有しており、病勢の進行が早く、予後が悪いとされる⁵⁾。

しかし今後は、乳幼児の早期診断と抗HIV薬の併用療法により母子感染児の予後が変わる可能性がある。「小児HIV治療ガイドライン(2003年9月)」⁶⁾では12カ月未満感染児と1歳以後に分けて治療開始基準を示してある。HAARTが感染児でも非常に有効であるが、厳密なアドヒアランスを必要とし短期・長期の副作用も不明なことから、このガイドラインは、感染児の治療決定の際の一般的なガイダンスを与えるものであり、児の個別状況に応じて柔軟に対応することおよび小児専門医にコンサルトすることを奨めている。また、感染児ではCD4陽性リンパ球数が正常であっても日和見感染が起こりうる⁷⁾ことから、日和見感染予防が重要である。

表19 小児HIV感染症(13歳未満)の年齢別免疫学的分類(1994、CDC)

免疫能	CD4陽性リンパ球数/ mm^3 (%)		
	1歳未満	1~5歳	6~12歳
低下なし	1,500(25)	1,000(25)	500(25)
中等度低下	750~1,499 (15~24)	500~999 (15~24)	200~499 (15~24)
高度低下	<750(<15)	<500(<15)	<200(<15)

2) Mofenson LM, et al: The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. JID 175: p 1029-1038, 1997

3) Shearer WT, et al: Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. NEJM 336: p 1337-1342, 1997

4) Gray L, et al: Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. Pediatrics 2001, 108: 116-22.

5) Nahmias AJ, et al: Thymic dysfunction and time of infection predict mortality in human immunodeficiency virus-infected infants. JID 178: p 680-685, 1998

6) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: September 22, 2003 (<http://aidsinfo.nih.gov/>)

7) HIV Pediatric Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progress in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: estimates according to CD4 count, viral load, and age. Lancet 2003 (in press)

2次感染予防のために

HIV感染患者に対しては、治療と並行して、2次感染の予防にも留意する必要がある。米国のHIV感染症治療ガイドラインでも、最新版 DHHS 2003年7月14日付 で1章が設けられており、血中ウイルス量が検出限界以下であっても2次感染の危険性があることが強調され、注意が促されて

いる。薬剤(多剤)耐性ウイルスによる2次感染が多数例報告されていることも周知する必要がある。

2次感染予防に際しては、以下の点に特に配慮し、患者およびその家族と十分な話し合いをもつべきである。

耐性ウイルスを有しているか(耐性獲得に関する知識は十分か)

拳児希望、避妊に関する対応

パートナーへの告知

安全な性行動・性生活

感染予防については、医師、看護師、医療カウンセラーなど多職種の連携のもとに、患者およびその家族の自己決定を促すための支援を第一として行う。

[参考2] 妊婦に対する抗HIV薬の安全性

	FDA基準*	胎盤通過性 (児/母 血中濃度比)
核酸系逆転写酵素阻害薬		
ジドブジン	C	0.85
ザルシタピン	C	0.3 ~ 0.5
ジダノシン	B	0.5
サニルブジン	C	0.76
ラミブジン	C	~ 1.0
アバカビル	C	yes
テノフォビル**	B	yes
非核酸系逆転写酵素阻害薬		
ネビラピン	C	~ 1.0
デラビルジン	C	不明
エファビレンツ	C	~ 1.0
プロテアーゼ阻害薬		
インジナビル	C	minimal
リトナビル	B	minimal
サキナビル	B	minimal
ネルフィナビル	B	minimal
アンブレナビル	C	不明
ロピナビル・リトナビル配合剤	C	不明
アタザナビル	B	不明

* FDA基準

A: 妊娠第1期(妊娠0~16週)およびそれ以降に妊婦に投与しても胎児に危険がないことが、比較検討試験の結果から明らかなもの。

B: 動物実験で胎児に対する影響がないことがわかっているが、ヒトでの比較検討試験の情報がないもの。

C: ヒトでの妊娠期間中の安全性が不明で、かつ動物実験で胎児への影響が認められるまたは未実施のもの。

このカテゴリーの薬剤は、その有益性が危険性を上回る場合にしか使用してはならない。

D: ヒトでの胎児への危険性が明らかとなっているもの。

妊婦への使用による有益性が危険性を上回るなら、その使用を妨げるものではない。

X: ヒトでの妊娠期間中の使用による危険性が、どのような有益性よりも上回るもの。

** スクレオチド系逆転写酵素阻害薬

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
発売会社(承認年月)	グラクソ・スミスクライン(1987年9月)	プリストル・マイヤーズ(1992年6月)	プリストル・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	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"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 肺炎の患者 (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"> 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 ビタミンB₁₂欠乏患者では貧血が発現するおそれ 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、副作用が強くな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、インターフェロンなど 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 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;リバビリン 	<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;リバビリン 	<p>(併用禁忌)</p> <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;リバビリン
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、うっ血性心不全、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、下痢、嘔吐、便秘、鼓腸など	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	

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

一般名(略号)	ザルシタピン(ddC)	ラミブジン(3TC)	サニルブジン(d4T)
商品名	ハイビッド	エピビル	ゼリット
発売会社(承認年月)	中外製薬(1996年4月)	グラクソ・スミスクライン (150mg錠(1997年2月) 300mg錠(2003年9月))	プリストル・マイヤーズ(1997年7月)
規格単位	0.375mg(錠剤)	150mg(錠剤) 300mg(錠剤)	15/20mg(カプセル)
用法・用量	2.25mg 分3 (8時間ごと)	300mg 分1または分2	体重60kg以上80mg 分2 体重60kg未満60mg 分2
警告	<ul style="list-style-type: none"> 末梢神経障害があらわれることがある 膵炎があらわれることがある ウイルス性肝炎等の肝疾患の合併症の患者では、肝機能を著しく悪化させることがある 	<ul style="list-style-type: none"> 膵炎を発症する可能性のある小児の患者(膵炎の既往歴のある小児、膵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。これらの患者で膵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 	<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
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 イセオチン酸ペンタミジンを投与中の患者では海外で本剤との併用により劇症膵炎による死亡例が報告されている 	<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"> 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 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"> 末梢神経障害のある患者 CD4陽性リンパ球数が$50/mm^3$未満の患者では末梢神経障害が発現しやすいとの報告がある 膵炎またはその既往歴のある患者 肝機能障害、肝炎またはアルコール中毒歴のある患者 腎機能障害のある患者では副作用が強くあらわれるおそれがある 心筋症、うっ血性心不全及びその既往歴のある患者 	<ul style="list-style-type: none"> 膵炎を発症する可能性のある小児の患者では、膵炎を再発または発症する可能性 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では症状を増悪または再発させるおそれがある 肝障害のある患者では症状を増悪させるおそれがある 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 膵炎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おそれがある
相互作用(併用禁忌/併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 海外で本剤との併用により劇症膵炎による死亡例；イセオチン酸ペンタミジン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用が相互に増強され、末梢神経障害が発現するおそれ；クロラムフェニコール、シスプラチン、イソニアジド、メトロニダゾール、金製剤など 本剤の腎クリアランスを低下させ、末梢神経障害や他の副作用の発現を増加させる；アムホテリシンB、プロベネシド、アミノグリコシド系抗生物質など 本剤の吸収率低下；アルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸剤 副作用が相互に増強され、末梢神経障害、膵炎が発現するおそれ；ジダノシン 両剤の効果が減弱する可能性がある；ラミブジン含有製剤 	<p>(併用禁忌)</p> <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>(併用禁忌)</p> <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(その他の注意) 複数の妊婦において本剤とジダノシンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されているので、妊娠期間中の本剤とジダノシンの併用投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること
主な副作用	末梢神経障害、自殺企図、てんかん発作、痙攣、食道潰瘍、口腔内潰瘍、膵炎、乳酸アシドーシス、重度の脂肪肝、心筋症、頭痛、悪心・嘔吐、下痢、発疹、貧血など	赤芽球病、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、膵炎、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、嘔気、食欲不振、下痢、頭痛、倦怠感、疲労、血中尿酸上昇など	乳酸アシドーシス、末梢神経障害、膵炎、急性腎不全、錯乱、失神、痙攣、皮膚粘膜眼症候群、肝不全

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
発売会社 (承認年月)	グラクソ・スミスクライン(1999年6月)	発売会社 (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 	警 告	<p>過敏症： 海外の臨床試験において、本剤投与患者の約4%に過敏症の発現を認めており、通常、治療開始6週以内(中央値11日)に発現し、まれに致死性的となることが示されている。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。</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>過敏症の発現後は、本剤を決して再投与しないこと。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あるいは胸部X線異常が認められた場合でも本剤による可能性を考慮し、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、本剤を二度と服用しないよう十分指導すること。</p>
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 肺炎を発症する可能性のある患者では肺炎を再発または発症する可能性 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 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、インターフェロンなど 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 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；リファンピシン 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 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>(併用禁忌)</p> <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。
主な副作用	<p>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、高血糖など</p>	主な副作用	<p>過敏症(発熱、嘔吐、嘔気、下痢、腹痛、皮疹、嗜眠、倦怠感、疲労感、筋痛、呼吸困難、咳、頭痛、肝機能検査値異常など)肺炎、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、食欲不振、疲労感など</p>

非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)

一般名(略号)	ネビラピン(NVP)	エファビレンツ(EFV)	デラビルジン(DLV)
商品名	ビラミューン	ストックリン	レスクリプター
発売会社 (承認年月)	日本ベーリンガーインゲルハイム (1998年11月)	万有製薬(1999年9月)	ファイザー(輸入元)/三共(販売元) (2000年2月)
規格単位	200mg(錠剤)	200mg(カプセル)	200mg(錠剤)
用法・用量	200mg分1を2週間、 その後400mg分2	600mg分1	1,200mg分3
警告	<ul style="list-style-type: none"> ・中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群を含め重篤で致死的な皮膚障害が発現することがあるので、投与開始後概ね8週までは観察を十分に行い、発熱等を伴う、又は重篤な発疹が発現した場合には、投与を中止すること ・本剤の投与により重篤な、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 ・重篤で致死的な肝機能障害が発現することがあるので、定期的かつ必要に応じて肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること ・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 		<ul style="list-style-type: none"> ・本剤は他の抗HIV薬との併用でHIV感染症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 ・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 ・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 	<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、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム及びエルゴタミン製剤を投与中の患者 	<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 ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人
注意	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害またはその既往歴のある患者では肝機能障害を増悪させることがある。また本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。 ・腎障害また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 ・妊婦・産婦・授乳婦等 ・小児等 ・高齢者 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝障害のある患者 ・妊婦・産婦・授乳婦 	<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 ・高齢者 ・小児
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 ・本剤が次の薬剤の血中濃度を低下させることがある；経口避妊薬 <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酵素阻害薬(シメチジン、マクロライド系抗生物質、イトラコナゾール) ・本剤の定常状態における最低血中濃度が低下；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 ・併用により併用薬剤の血中濃度または本剤の血中濃度が変動するおそれ；他のCYP3酵素で代謝を受ける薬剤 	<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、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン製剤 <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤のAUC及びCmaxが減少。併用剤の用量を増量；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Cmaxが減少。本剤との併用は推奨されない；サキナビル ・本剤のAUC及びCmax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 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤のAUCが約100%低下する；リファンピシン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤の血中濃度が上昇；アンブレナビル、リトナビル、インジナビル、テルフェナジン、クラリスロマイシン、麦角アルカロイド製剤、アルプラゾラム、抗不整脈薬、ニフェジピン、シサプリド、キニジン、メタンフェタン、シルデナフィルなど ・併用剤の血漿中濃度が上昇するおそれ、肝細胞酵素値が上昇；サキナビル ・本剤のAUCが低下、併用剤のAUCが上昇；ネルフィナビル ・本剤の血漿中濃度低下、併用剤の血漿中濃度上昇；リファブチン ・本剤の血漿中濃度低下；カルバマゼピンなど ・間隔を1時間以上あける；ジダノシン、アルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸薬 ・本剤の吸収低下；H₂受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤
主な副作用	肝機能障害、発疹、嘔気、頭痛、傾眠、疲労、発熱など	皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、発疹、嘔気、めまい、下痢、頭痛、不眠、疲労、集中力障害、無力症、倦怠感、発熱、胃炎、腹痛、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇など	ステープルス・ジョンソン症候群、皮疹、食道炎、胃腸出血、非特異性肝炎、膀胱炎、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、頭痛、疲労など

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)	
商品名	クリキシバン	インビラーゼ	フォートベイス
発売会社 (承認年月)	万有製薬(1997年3月)	中外製薬(1997年9月)	中外製薬(2000年4月)
規格単位	200mg(カプセル)	200mg(硬カプセル)	200mg(軟カプセル)
用法・用量	2,400mg 分3 空腹時	1,800mg 分3 食後2時間以内	3,600mg分3 食事中または食後2時間以内
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、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム及びピモジドを投与中の患者 リファンピシンを投与中の患者 	<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 重度の肝不全のある患者 テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジドを投与中の患者 リファンピシンを投与中の患者 ミダゾラム、トリアゾラムを投与中の患者 	<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 重度の肝不全のある患者 テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジドを投与中の患者 リファンピシンを投与中の患者 ミダゾラム、トリアゾラムを投与中の患者
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"> 血友病及び著しい出血傾向を有する患者では突発性出血が発現したとの報告 肝不全のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれ 高齢者 妊婦・産婦・授乳婦 小児 	<ul style="list-style-type: none"> 血友病の患者及び著しい出血傾向を有する患者では突発性出血が発現したとの報告 肝不全のある患者では本剤の血中の濃度が上昇するおそれ 高齢者、妊婦・産婦・授乳婦、小児 2~8 保存
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、アステミゾール、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 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 <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 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、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、エファピレンツ、ネビラピン 併用剤のAUC及びCmaxが上昇;シルデナフィール 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 	<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;テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジド 本剤の代謝酵素を誘導するため、本剤のAUCを80%低下させる;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 <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の血中濃度上昇;リトナビル 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、エファピレンツ、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、フェノバルビタール、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 ニンニク成分含有製品 併用剤の血中濃度が増加するおそれ: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"> 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;テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジド 本剤のAUCが70%、Cmaxが65%減少;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 <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の血中濃度上昇;リトナビル 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、エファピレンツ、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、フェノバルビタール、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 ニンニク成分含有製品 併用剤の血中濃度が増加するおそれ:P糖蛋白の基質となる薬剤(インビラーゼ)
主な副作用	腎石症、出血傾向、肝炎・肝不全、貧血、溶血性貧血、腎不全、皮膚粘膜眼症候群、血糖値の上昇、糖尿病、体脂肪の再分布/蓄積、嘔気、嘔吐、下痢、頭痛など	自殺企図、痙攣、灰白髄炎、肺炎、腸管閉塞、血栓性静脈炎、急性骨髄芽球性白血病、皮膚粘膜眼症候群、黄疸、末梢神経障害、潰瘍性口内炎、下痢、腹痛など	自殺企図、痙攣、脊髄神経根多発神経炎、肺炎、腸管閉塞、重度の肝機能障害、血栓性静脈炎、急性骨髄芽球性白血病、糖尿病、皮膚粘膜眼症候群、急性腎不全、下痢、嘔気、腹痛、頭痛、疲労など

プロテアーゼ阻害薬(PI)

一般名(略号)	リトナビル(RTV)	ネルフィナビル(NFV)	アンブレナビル(APV)
商品名	ノービア	ビラセプト	プローゼ
発売会社(承認年月)	アボットジャパン(輸入元) (カプセル(1997年11月、2002年4月薬価削除)、 リキッド(1998年9月)、ソフトカプセル(1999年8月))	日本たばこ産業/中外製薬(1998年3月) 鳥居薬品	キッセイ薬品工業(1999年9月)
規格単位	100mg(軟カプセル)、80mg(リキッド)	250mg(錠剤)	150mg(カプセル)
用法・用量	投与初日600mg分2、2~3日目800mg分2、 4日目1,000mg分2、その後1,200mg分2 食後	2,250mg分3 食後	2,400mg分2
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 キニジン、ペブリジル、フレカイニド、プロパフェノン、アミオダロン、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、シサプリド、テルフェナジン、アステミゾール、リファブチンを投与中の患者 ジアゼパム、エスタゾラム、クロラゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム、トリアゾラム、ミダゾラムを投与中の患者 	<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 テルフェナジン、アステミゾール、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、パッカク誘導体、アミオダロン、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 	<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 リファンピシンを投与中の患者 ペブリジル、シサプリド、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、ミダゾラム、テルフェナジン及びトリアゾラム、ピモジドを投与中の患者
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、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) 	<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 小児 2時間以上の間隔あける;ジダノシン 	<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 高齢者 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者では、類薬で突発性出血が発現したとの報告
相互作用(併用禁忌、併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 次の薬剤の血中濃度が大幅に上昇し、重篤または生命に危険を及ぼす可能性;キニジン、ペブリジルなど 次の薬剤の血中濃度が大幅に上昇し、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、エスタゾラム、フルラゼパムなど <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用剤のAUCが3倍を超える;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、イトラコナゾールなど 併用剤のAUCが1.5倍を超える;ワルファリンカリウム 併用剤のAUC及びCmaxが上昇;HIVプロテアーゼ阻害薬(サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル) 併用剤のAUC減少;テオフィリン、エチニルエストラジオール 本剤のAUCが減少;リファンピシン 2.5時間以上あける;ジダノシン 併用剤のAUC及びCmaxが減少;ジドブジン 本剤のAUCが上昇;フルコナゾール 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など 	<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、アステミゾール、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、パッカク誘導体、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 <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 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し、併用剤の血中濃度が上昇;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ンド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;フェニバルブタール、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 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 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の最高血中濃度及びAUCをそれぞれ70%及び82%減少させる;リファンピシン 次の薬剤の代謝の競合的阻害が起き、重症または生命に危険を及ぼす可能性;ペブリジル、シサプリド、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、ミダゾラム、テルフェナジン、トリアゾラム、ピモジドなど <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用剤のAUCが193%上昇;リファブチン 本剤の血中濃度が低下;CYP3A酵素誘導剤(フェニバルブタール、フェニトイン、カルバマゼピン、エファピレンツ)、ホルモン性経口避妊薬(エチニルエストラジオール、ノルエチステロン)など 併用剤の血中濃度が上昇;Ca拮抗剤、塩酸アミオダロン、キニジン、ワルファリン、三環系抗うつ剤、シクロスポリン、タクロリムス、リドカイン、シンバスタチン、アトルバスタチンなど 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、リトナビルなど) 本剤の血中濃度が上昇;ケトコナゾール、イトラコナゾール、デラビルジン、クラリスロマイシンなど 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 本剤の吸収が抑制;ジダノシン、制酸剤 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
主な副作用	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、悪心、下痢、嘔吐、腹痛、口周囲感覚異常、味覚倒錯、無力症、異常感覚、頭痛など	糖尿病、血糖値の上昇、出血傾向、脱力感、頭痛、下痢、腹部膨満感、嘔気、嘔吐、腹痛、食欲不振、消化不良、眩暈、抑うつ、情緒不安、発疹、掻痒感、感覚異常など	皮膚粘膜眼症候群、糖尿病、血糖値の上昇、口/口周囲感覚異常、頭痛、めまい、睡眠障害、悪心、下痢、鼓腸放屁・おくび、嘔吐、軟便、腹部痛、腹部違和感、疲労、発疹など

プロテアーゼ阻害薬(PI)

一般名(略号)	ロピナビル・リトナビル配合剤(LPV/RTV)	アタザナビル(ATV)〔米国添付文書を参考に掲載〕
商品名	カレトラ	レイアタツツ
発売会社(承認年月)	アボットジャパン(輸入元) (2000年12月)	プリストル・マイヤーズ(国内未定)
規格単位	ロピナビル133.3mg・リトナビル33.3mg(ソフトカプセル) ロピナビル80mg・リトナビル20mg(リキッド)	150mg(カプセル)、200mg(カプセル)
用法・用量	ロピナビル800mg・リトナビル200mg 分2 食後	400mg 分1 300mg 分1(中等度の肝障害患者) 食事中または食直後に服用
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 酢酸フレカイニド、塩酸プロパフェノン、ピモジド、アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ミダゾラム、トリアゾラムを投与中の患者 	<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 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、塩酸イリノテカン、ミダゾラム、トリアゾラム、塩酸ペプリジル、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、シサプリド、ピモジド、シンバスタチン、インジナビル、プロトンポンプ阻害剤 <p>(原則禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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"> 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、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(ソフトカプセル、リキッド) 	<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 ヌクレオシドアナログとの併用投与で、妊婦を含む患者に致死性の乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の報告がある
相互作用(併用禁忌、併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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；酢酸フレカイニド、塩酸プロパフェノン、ピモジド、アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド 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 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 <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のシルデナフィルの副作用が発現するおそれ；シルデナフィル 併用剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれ；シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン 併用剤の血中濃度が上昇するおそれ；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、ニカルジピン等のジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤、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(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品など 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の血中濃度が低下し効果が減弱するおそれ；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；塩酸イリノテカン 重篤又は生命に危険を及ぼす可能性；ミダゾラム、トリアゾラム、塩酸ペプリジル、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、シサプリド、ピモジド、シンバスタチン 非抱合型高ビリルビン血症が関連するため推奨されない；インジナビル <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤又は生命に危険を及ぼす可能性；アミオダロン、キニジン、リドカイン、三環系抗うつ薬 本剤の血中濃度低下のおそれ；テノフォビル、エファビレンツ 本剤の血中濃度上昇のおそれ；リトナビル 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、ベラパミル、シルデナフィル、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経口避妊薬 重篤又は生命に危険を及ぼす出血の可能性；ワルファリン 本剤及び併用薬剤の血中濃度低下のおそれ；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
主な副作用	高血糖、糖尿病、肺炎、出血傾向、肝機能障害、肝炎、無力症、頭痛、下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、異常便、アミラーゼ上昇、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、ナトリウム低下など	重度の肝機能障害、肝炎、糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖、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(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、好中球減少、ヘモグロビン減少、リボジストロフィー、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

参考資料

- 1) Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents MMWR Vol.47 No.RR-5: April 24, 1998
(http://www.cdc.gov/mmwr/preview/ind98_rr.html)
- 2) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: July 14, 2003
(<http://aidsinfo.nih.gov/>)
- 3) Yeni PG et al.: Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 288(2) 222-235, 2002
- 4) British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy: July 2003 (<http://www.bhiva.org/guidelines/2003/hivguidelines/index.html>)
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: September 22, 2003 (<http://aidsinfo.nih.gov/>)
- 6) 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: September 22, 2003 (<http://aidsinfo.nih.gov/>)
- 7) Hirsch MS et al.: Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. JAMA 283(18) 2417-2426, 2000
- 8) D'Aquila RT et al.: Drug resistance mutations in HIV-1. Topics in HIV Medicine 11(3) 92-96, 2003
(http://www.iasusa.org/resistance_mutations/resistance.pdf)
- 9) 抗HIV 治療ガイドライン(2003年3月)平成14年度 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「 HIV感染症の治療に関する研究」班 (http://www.acc.go.jp/center/info_frame.htm)
- 10) Mallal S et al.: Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. The Lancet 359, 727-732, 2002



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7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、ご了承いただけ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

〒541-0041 大阪市中央区北浜2-6-11 北浜エクセルビル

(マツキャン・ヘルスクエア内)

FAX: 06-6222-5455

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

2003年11月作成