



2015年5月6日放送

「今後の抗 HIV 薬の展望」

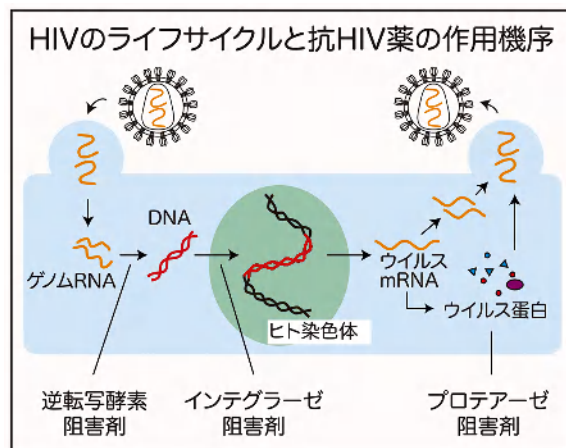
国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長
渡邊 大

はじめに

1990年代の後半に登場した抗 HIV 薬の多剤併用療法により、HIV 感染者の予後は大きく改善しました。2000 年以降も、生命予後はさらに改善しています。免疫能が低下する前に抗 HIV 療法を開始し、十分な治療効果が持続している症例では、HIV に感染していない人と同じぐらいの予後が期待できることが報告されるようになってきました。このように HIV 感染症は慢性疾患の一つとして考えることも可能です。この予後の改善には、HIV 感染者の早期診断や日和見疾患の治療の進歩、抗 HIV 療法の早期化などが関わっていますが、新しい抗 HIV 薬が登場したことも重要な一因です。すぐれた抗ウイルス効果と安全性の高い抗 HIV 薬の登場は、長期的な治療の成功をもたらしました。今日は、抗 HIV 薬について概説したのち、新たな展望としてインテグラーゼ阻害剤と 1 日 1 回 1 錠の配合剤について解説します。

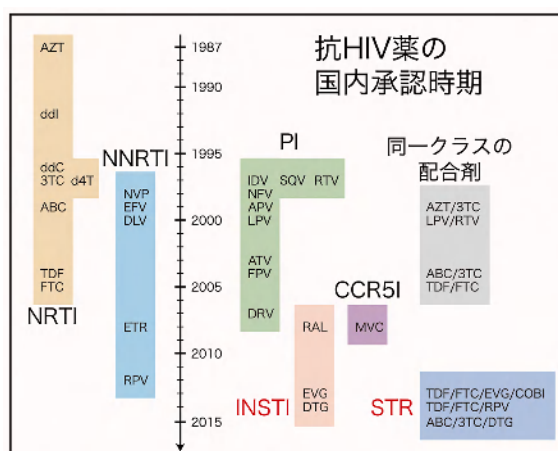
抗 HIV 薬とは

抗 HIV 薬は HIV のライフサイクルを阻害することにより薬理作用を発揮します。HIV は CD4 陽性細胞内に侵入した後、逆転写酵素によりウイルスゲノム RNA が DNA に変換されます。DNA の一部は核内に移行しインテグラーゼによりヒトの染色体内に組み込まれます。染色体に組み込まれた DNA から新規のウイルス粒子を形成するための RNA や、ウイルス蛋白が産生されます。ウイルス蛋白はプロテアーゼに



より完成した蛋白になります。日本で承認をうけている抗 HIV 薬のうち主力となるものは、逆転写酵素とプロテアーゼ、インテグラーゼに対する阻害剤です。逆転写酵素阻害剤は薬剤の構造から核酸系逆転写酵素阻害剤と非核酸系逆転写酵素阻害剤に分類されています。

最も古い抗 HIV 薬は 1987 年に国内で承認を受けたジドブジンです。これは核酸系逆転写酵素阻害剤の一つであります。ジドブジンを単剤として投与した場合、残念ながら薬剤耐性ウイルスが誘導されてしまい、抗ウイルス効果は通常一過性でしか認められませんでした。1990 年代の後半になると非核酸系逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤も登場し、複数の抗 HIV 薬を組み合わせる多剤併用療法が可能となりました。この多剤併用療法によって血中ウイルス量を長期間、検出限界未満に維持できるようになりました。しかし、1 日の服用回数や内服する錠剤の数が多く、副作用が高頻度に認められ、毒性の蓄積や内服率の低下に伴う薬剤耐性株の出現など、さまざまな課題が存在しました。その後、課題を克服するような多くの新しい抗 HIV 薬が登場しましたが、ここ数年のめざましい進歩が 2008 年に登場したインテグラーゼ阻害剤と 2013 年に登場した 1 日 1 回 1 錠の抗 HIV 薬です。



インテグラーゼ阻害剤の特徴

インテグラーゼ阻害剤にはラルテグラビル、エルビテクラビル、ドルテグラビルの3つが存在します。ラルテグラビルは最初に登場したインテグラーゼ阻害剤です。プロテアーゼ阻害剤や非核酸系逆転写酵素阻害剤と比較すると、血中ウイルス量の低下速度が速く、有害事象や薬物相互作用が少ないという利点を持ちます。1日2回の内服が必要で、内服率が低下すると容易に薬剤耐性を獲得する欠点がありますが、現在も多くの症例で使用されています。

エルビテクラビルは配合剤の一成分として登場した抗 HIV 薬です。エルビテグラビルに加え、核酸系逆転写酵素阻害剤であるテノホビルとエムトリシタビン、薬物動態学的ブースターであるコビシスタットの4剤が配合されています。ラルテグラビルと同様に、血中ウイルス量が速やかに低下し、有害事象も少ないという特徴を持ちます。一方で、国内ではエルビテクラビルは配合剤でしか使用できないこと、腎機能により使用の制限を受けること、複雑な薬物相互作用を有すること、内服には食事が必要なことといった問題点もあげられます。

2014年3月に承認を受けたドルテグラビルは第二世代のインテグラーゼ阻害剤と呼ばれることも多く、通常はドルテグラビル 50mg を 1日1回、食事の有無に関係なく内服します。錠剤の直径が1cm弱で、抗 HIV 薬の中では小型の薬剤という特徴も、アドヒアランスを考慮すると重要です。薬剤血中濃度を維持するためのブースターを併用する必要がないため、薬剤相互作用も限られたものしかありません。治療失敗に伴う薬剤耐性の獲得も稀で、既存のインテグラーゼ阻害剤に耐性となった症例にも効果が期待できます。ただし、耐性例にはドルテグラビル 50mg を 1日2回投与する必要があります。他のインテグラーゼ阻害剤と同様に、ドルテグラビルの投与により血中ウイルス量は速やかに低下します。当院のデータではドルテグラビルを投与した初回治療例の約半数で、投与開始わずか4週後に血中 HIV-RNA 量 50 コピー未満を達成しました。主要な副作用は悪心、頭痛、下痢です。内服を継続することにより軽減されることも多く、服薬中止まで至らないことが多いです。注意が必要な検査項目は血清クレアチニン値です。ドルテグラビルを治療未経験者に投与した場合、投与前と比較して血清クレアチニン値が平均で約 0.15mg/dL 上昇します。ドルテグラビルは腎臓の薬物トランスポーターを阻害することによりクレアチニンの分泌を低下させ、糸球体濾過量を変化させずに血中クレアチニン値を上昇させると考えられております。

成分名	RAL	EVG	DTG
商品名	アイセントレス®	国内では配合剤のみ	テビケイ®
長径×短径	15.8mm×8.8mm	国内では配合剤のみ	直径 9.1mm
厚さ	7mm	国内では配合剤のみ	4.7mm
1日の服用回数	2回	1回	1回
食事の制限	制限なし	食事中又は食直後	制限なし
ブースターの有無	不要	必要	不要
血中 HIV-RNA 量の低下速度	速い	速い	速い
薬剤耐性の獲得	稀ではない	稀ではない	稀
有害事象	少ない	少ない	少ない

1日1回1錠の抗 HIV 薬 ～STR～

現在の標準的な治療指針では、抗 HIV 薬を複数組み合わせ内服します。この組み合わせを配合剤として1錠にまとめ、1日1回1錠の内服を可能にした治療法のことを single tablet regimen の頭文字をとって STR と呼びます。STR の第一の目的は利便性にあり、STR の採用によって長期的なアドヒアランスの改善が期待できます。現在まで STR として使用可能な3つの薬剤が国内で登場いたしました。

最初に STR として登場した薬剤は商品名でスタリビルド®といい、テノホビルとエムトリシタビンの二つの核酸系逆転写酵素阻害剤にインテグラーゼ阻害剤であるエルビテグラビルとブースターであるコビススタットを含む配合剤です。次に登場した STR 製剤はコムプレラ®という商品名の薬剤です。コムプレラ®はテノホビルとエムトリシタビンに加え、第3の薬剤としてリルピビリンを含有しています。リルピビリンは非核酸系逆転写酵素の中で最も新しく、有害事象や脂質代謝への影響も少ないです。しかし、内服の際には食事の摂取が必要であり、プロトンポンプ阻害剤との併用は禁忌です。また、

ウイルス学的治療失敗に伴う薬剤耐性ウイルスの出現が危惧されるため、血中ウイルス量が高い場合や CD4 数が低い場合は投与が推奨されません。2015 年 3 月に承認を受けた STR 製剤がトリーメク®です。トリーメク®は、アバカビルとラミブジン、ドルテグラビルの 3 剤からなる配合剤です。他の STR 製剤とは異なり、食事に関係なく内服が可能です。これら三つの STR 製剤に共通した特徴として、薬剤の大きさがあげられます。いずれの薬剤も長径が 2cm 前後と大きめであり、内服を躊躇される症例も時に経験します。また、添付文書では使用上の注意が記載され、治療経験や血中ウイルス量によって推奨度が異なってきます。例えばトリーメク®を使用する条件として、抗 HIV 薬による治療経験のない患者、ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジンの組み合わせによりウイルス学的抑制が得られている患者、インテグラーゼ阻害剤以外の抗 HIV 薬による治療でウイルス学的抑制が得られていない患者の 3 項目が記載されています。すべての STR 製剤でこのような注意事項が付記されているため、保険診療で STR を使用される場合は、それぞれの薬剤の最新の添付文書に加えガイドラインなどをご参考ください。

1日1錠の抗HIV薬の特徴			
成分名	TDF/FTC/ EVG/COBI	TDF/FTCRPV	ABC/3TC/DTG
商品名 (配合錠)	スタリビルド*	コムプレラ*	トリーメク*
長径×短径	20mm×10mm	19mm×8.5mm	22mm×11mm
厚さ	8mm	8mm	7.6mm
重量	1390mg	1150mg	1721mg
食事の制限	食事中又は食直後	食事中又は食直後	制限なし
添付文書における使用上の注意			
治療未経験者	使用可	HIV-1 RNA 量 10 万コピー/mL 以下	使用可
ウイルス学的抑制が得られている既治療患者	有効性及び安全性は確立されていない (2015 年 3 月時点)	ウイルス学的失敗の経験がなく、6 ヶ月以上ウイルス学的抑制が得られ、有効成分に対する耐性関連変異がない患者	DTG・ABC・3TC の組み合わせの既治療患者
ウイルス学的抑制が得られていない既治療患者	有効性及び安全性は確立されていない (2015 年 3 月時点)	記載なし (2015 年 3 月時点)	インテグラーゼ阻害剤以外の抗 HIV 薬による既治療患者

おわりに

施設によって抗 HIV 薬の使用状況は大きく異なっていますが、大阪医療センターで初回抗 HIV 療法の時に最も多く選択された薬剤は、2013 年はテノホビル・エムトリシタビン・エルビテグラビル・コビシスタット配合錠でしたが、2014 年にはドルテグラビルに入れ替わりました。そして今年ドルテグラビルを含有する STR が登場しました。インテグラーゼ阻害剤の登場により HIV 診療は大きく進歩しましたが、1日に1回、1錠だけ内服すればいいという STR が今後どのような効果をもたらすかは大変興味深いと思います。

