HIV感染症「治療の手引き」

〈第11版〉

2007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2007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。

しかし、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が継続可能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。

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。

そうしたなかにあって、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こ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11版は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイドライン※2006年10月10日の改訂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。

2007年12月

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

下記ホームページでも、HIV感染症「治療の手引き」をご覧いただけます。
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　東京逓信病院 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 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／国立病院機構名古屋医療センター 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 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
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
抗HIV療法をいつ開始するか……8
治療開始基準
日和見感染症合併時の注意点
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
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
妊産婦に対する抗HIV療法とその問題点
選択的帝王切開
治療の目標ならびに指針
米国における妊婦に対する抗HIV療法
妊婦に対して使用される抗HIV薬
HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理……32
新生児の感染予防
感染の有無の検査
感染児の予後管理
医療費助成制度……35
付録　抗HIV薬一覧……36
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）●

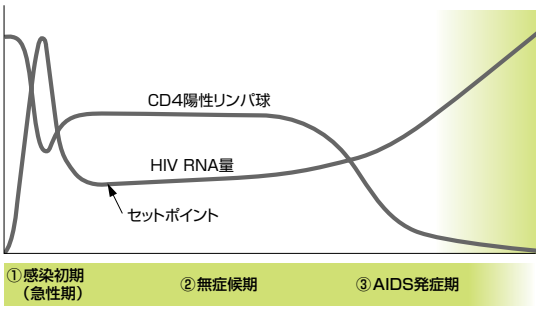
HIV感染症は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV：human immunodeficiency virus）がリンパ球（主としてCD4陽性リンパ球）に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行性の疾患である。無治療例では、①感染初期（急性期）、②無症候期、③AIDS発症期の経過をたどる（図1）。

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



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

●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/mm^{3}であり、HIVに感染し200/mm^{3}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）

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）。

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	治療の継続または薬剤変更の決定
治療開始3～4カ月後	治療薬剤の最大効果を判定	
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測定	
臨床的変化もしくは著しい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。

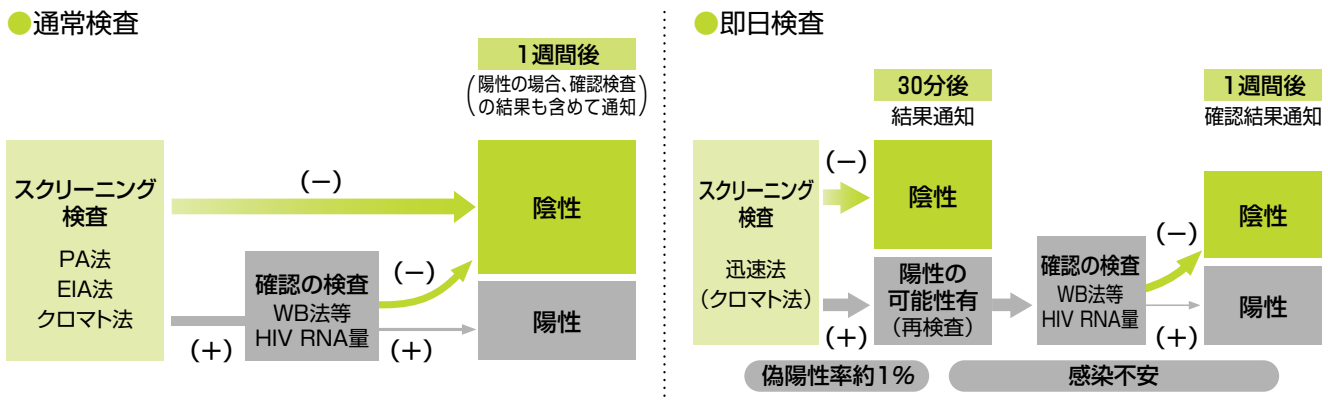
●HIV感染症の検査●

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。最近では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（ダイナスクリーン®・HIV-1／2、アボットジャパン社）によるスクリーニング検査が開発され、一部の保健所や医療機関で即日検査が可能となった（図2）。但し、この場合偽陽性は約1%である。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。また、種々の合併症で医療機関を受診したにもかかわらず、HIV感染が見落とされAIDS発症に至る例も多いことを考慮すると、疑わしい症例に対してはHIV検査を積極的に勧めることが医療従事者に求められる。

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。

※診断法は日本エイズ学会推奨法（http://jaids.umin.ac.jp/）や即日検査ガイドライン（http://www.hivkensa.com）を参照。

図2 通常検査と即日検査の流れ（保健所などの場合）



1）2001年9月に開設された情報サイトで、保健所などのHIV検査に関する最新情報をわかりやすく提供している（http://www.hivkensa.com）。

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、必ず治療と平行して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）やセーファー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挙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の連携が必要となる。

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感染（免疫機能への悪影響、HIV感染症の重症化・難治化のリスク）

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、慎重な対応が望まれる。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

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ず、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

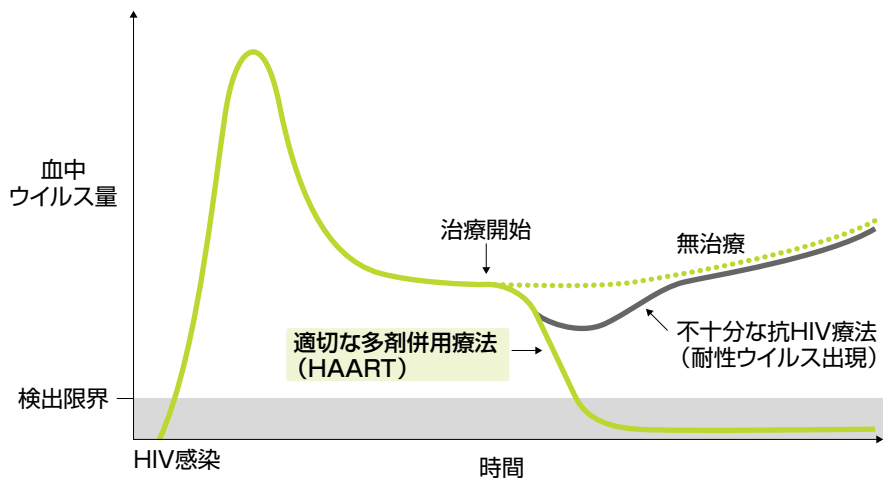
- 血中ウイルス量を最大限かつ長期にわたって検出限界[1)]以下に抑え続ける
- 免疫能を回復／維持する
- QOLを改善する
- HIV関連疾患および死亡を減らす

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）HIV RNAコピー数の測定範囲（検出限界）は、40～1×10^7コピー/mL。
2）95%以上の服薬率が必要。
3）CD4陽性リンパ球数が200/mm^3未満に低下するまで待って治療を開始した場合、200/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

●治療開始時期

HAART導入後は、それ以前と比べて、AIDS発症率とAIDS関連日和見疾患の発現頻度が著しく減少した（図4）。一時期は“Hit HIV early and hard”を合言葉に、早期から強力な抗ウイルス療法の開始が推奨された時があった。

しかし、治療の長期化に伴い、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害などの長期毒性による副作用の発現が報告され、さらにアドヒアランスの長期維持の困難さから薬剤耐性ウイルス出現が加速するなどの問題が明らかとなった。

さらに進行例でもHAARTによる免疫能の再構築が可能であることが明らかになり、2001年頃には、治療開始を延期する傾向が強くなった。

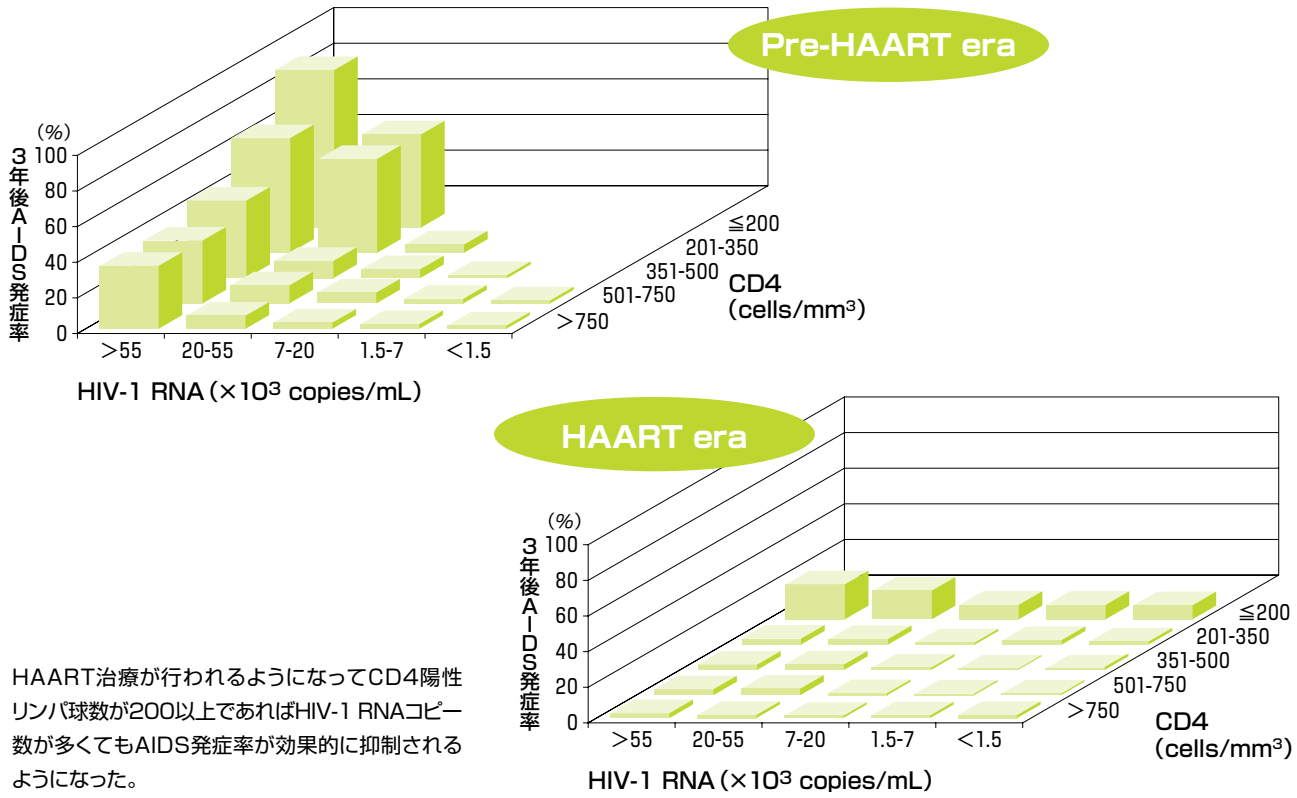
その後、患者予後の予測判定に、症状の有無、ウイルス量、CD4陽性リンパ球数が重要であることが明らかにされ、現在では、CD4陽性リンパ球数が200未満になる前に治療を開始するのが望ましく、CD4陽性リンパ球数が200～350の症例でも、ウイルス量が高い場合、あるいはCD4陽性リンパ球減少速度が速い場合は、治療開始が推奨されている。

●長期継続可能な治療法の重要性

宿主側の特異的免疫反応刺激、長期毒性の回避などを目標に、HAARTの中断と再開を繰り返す計画的治療中断法（STI：structured treatment interruptions）が試みられてきた。しかし、6,000例の登録を目標とした国際的な大規模スタディSMART（strategies for management of anti-retroviral therapy）studyの中間解析では、治療継続群がSTI群より統計学的に有意の差で優れていることが判明し、試験は中止された。本成績により、STIには臨床的有用性がないことがほぼ結論づけられた。この事実により、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、服薬回数や錠数が少ないこと、ライフスタイルに合わせやすいこと、副作用（特に長期の副作用）が少ないことなどが挙げられる。近年、アドヒアランスや患者のQOLへの影響に鑑み、製剤学的工夫により、配合剤や服薬剤数・服薬回数の少ない薬剤、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。

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

2001年以降は治療開始を遅らせる傾向となり、一部では、CD4＜200/mm^{3}まで治療を待つ医療者もみられる。しかし、症候の有無およびウイルス量とCD4陽性リンパ球数が患者の予後の予測判定に重要であることを示すコホート観察研究（図4）から、CD4陽性リンパ球数が200～350/mm^{3}でも、条件に応じて治療開始を推奨する方向となった。すなわち、ウイルス量が高い場合やCD4陽性リンパ球数減少速度が速い場合は、積極的に治療開始を考慮すべきで、必ずしもCD4＜200/mm^{3}まで治療開始を延期すべきではないとされるようになったのである。

一方、治療効果はアドヒアランスに大きく影響を受ける。つまり、最適な治療開始時期は各患者の個々の状況に大きく影響を受けるので、その時点での最良の治療情報や、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●

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

また、治療開始前の血液検査は1回だけでなく、2回ないし3回の結果をみた上で、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3）。

表3 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準（推奨）

臨床症状[1)]がある場合		
治療開始に際し考慮すべき項目		治 療
CD4陽性リンパ球数・血中ウイルス量の数値にかかわらず		開 始
臨床症状[1)]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	治 療
＜200		開 始
200～350	CD4陽性リンパ球数の減少速度が速い場合[2)]	積極的に開始を推奨[3)]
	血中ウイルス量が高い場合[2)]	
	上記以外の場合	開始を考慮[3)]
＞350		経過観察[4)]

1）AIDSおよびAIDSに関連する重篤な症状（2～4週以上続く発熱や下痢、口腔カンジダ症、10%以上の体重減少など）。
2）CD4陽性リンパ球数の減少速度：＞100/mm^3/年の場合を速いと考える。
　血中ウイルス量：10万コピー/mL以下を低い、それ以上を高いと考える。
3）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（21ページ「アドヒアランスが治療の決め手」参照）。
4）血中ウイルス量（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カ月に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カ月に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、抗体検査と血中ウイルス量の測定を行うことが望ましい。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、まだ限られた成績しかない。

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挙げられる（表4）。治療開始基準（表3）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充分に考慮する必要がある。

表4 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）
- 選択された治療法の効果がどれ程続くか不明
- 将来使える治療選択肢の範囲が狭まる

治療開始を遅らせた場合

利　点

- QOLの低下を避けられる
- 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。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）。

●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（免疫再構築症候群については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、副作用や日和見感染症の治療に大きな支障がない限り、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5**に、日本で現在承認されている抗HIV薬を**表6**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として作成しているが、近年服薬錠数の減少を目的としたNRTIの合剤が多くの患者に処方されるようになり、AZT／3TCやTDF／FTCと並んでABC／3TCも初回治療に用いられる傾向が

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5 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についてはコンビビル®（1日2錠）、ABC/3TCについてはエプジコム®（1日1錠）、TDF/FTCについてはツルバダ®（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。

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

		カラムA（NNRTI or PI）[1]	カラムB（NRTI）
好ましい薬剤	NNRTI	EFV[2]［QD］（3）	ABC★／3TC[6]［QD］（1） AZT／3TC[6]［BID］（2） TDF★★／FTC[6]［QD］（1）
	PI	ATV*+RTV［QD］（2+1） FPV+RTV［BID］（2+2） LPV／RTV［BID］[3]（4）	
その他の好ましい薬剤	NNRTI	NVP[4]［BID］（2）**	ddI+3TC[6]［QD］（3～4）*** （ddI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[5]*［QD］（2） FPV［BID］（4） FPV+RTV［QD］（2+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勧められない。
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処方は米国でのみ初回治療に認められている）。
4）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。
5）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ため、実際には低用量RTVを加えられることが多い。
6）3TCとFTCは代替できる。
★ ABC/3TCはDHHSガイドラインでは「その他の好ましい薬剤」に位置づけられている。
★★ 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ので注意が必要である。投与前に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。
＊ 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］。
*** 3TC：300mg錠の場合は1T、150mg錠の場合は2T。

●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。

ある。ABCは欧米で過敏反応（HSR）が問題視されているためにDHHSガイドラインでは「その他の好ましい薬剤」に位置付けられているが、HSR発現率はHLA-B*5701と相関性が高く、その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%と報告されている。実際に、HSR発現率は欧米人で約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[1]。また、IAS-USA[2]やBHIVA[3]、Sweden[4]のガイドラインでは、ABC／3TCは「好ましい薬剤」に位置付けられている。これらのことから、本手引きではABC／3TCを「好ましい薬剤」に位置付けた。今後、さらに臨床例を加えて、これらの合剤の有効性と安全性を検討していくことが望まれる。

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[5]。

多剤併用療法では、初回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7**に、推奨されない抗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ページ参照）。妊婦に対する抗HIV療法については31ページを参照されたい。

本書ではDHHSガイドライン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IAS-USAやJohns Hopkins大学[6]、英国BHIVA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。例えば2006年8月に改訂されたIAS-USAでは、従来の「Alternative」群が整理され、「Recommended」に一本化されている。NRTIではAZT／3TC、ABC／3TC、TDF／FTCが、NNRTIではEFV、NVP、PIでは少量RTVによるブースト療法（boosted-PI）としてFPV+RTV、LPV／RTV、ATV+RTV、SQV+RTVが推奨されている。

1）Honda H (ACC) et al, 4th IAS Conference, Sydney, 2007, MOPEB005
2）IAS-USA http://www.iasusa.org/
3）BHIVA http://www.bhiva.org/
4）Scan. J. Infect. Dis., 39, 486-507, 2007
5）Gatanaga H（ACC）et al, Clin. Infect. Dis. 45（1）:1230-1237, 2007
6）Johns Hopkins AIDS Service http://www.hopkins-aids.edu/

表6 日本で承認されている抗HIV薬（2007年11月現在）

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
ザルシタビン	ddC	ハイビッド
ラミブジン	3TC	エピビル
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	コンビビル
アバカビル	ABC	ザイアジェン
アバカビル・ラミブジン配合剤	ABC／3TC	エプジコム
テノホビル	TDF	ビリアード
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ
テノホビル・エムトリシタビン配合剤	TDF／FTC	ツルバダ

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	ビラミューン
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）		
インジナビル	IDV	クリキシバン
サキナビル	SQV	インビラーゼ
リトナビル	RTV	ノービア
ネルフィナビル	NFV	ビラセプト
ロピナビル・リトナビル配合剤	LPV／RTV	カレトラ
アタザナビル	ATV	レイアタッツ
ホスアンプレナビル	FPV	レクシヴァ
ダルナビル	DRV	プリジスタ*

*海外ではすでに承認されている。日本では承認申請中。

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　●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
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がある（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 ●妊婦で薬剤曝露量低下（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との併用で薬剤曝露量が低下するので、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剤の基本療法	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（エプジコム錠）	●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（エプジコム®）	●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
	ddI＋3TC	●1日1回投与	●ddI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 ●多くのPIとは服用時期をずらす必要がある ●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（ACC）et al, 4th IAS Conference, Sydney, 2007, MOPEB005

表8 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+ddI+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+ddI （16ページ参照）	●副作用の発現頻度が高い－末梢神経障害、膵炎、高乳酸血症 ●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
AZT+d4T	●拮抗しあう	●例外なし
d4T+ddC	●末梢神経障害	●例外なし
ddI+ddC	●末梢神経障害	●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
3TC+ddC	●*in vitro*で拮抗作用	●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、29～31ページを参照。

● 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9)**。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10)**。また、合剤の開発が服薬剤数の軽減に貢献している。現在、1日1回投与が可能で、かつ最も服薬剤数が少ないHAARTとして、EFV+3TC／ABC、EFV+FTC／TDF、ATV+RTV(ブースト)+3TC／ABC、ATV+RTV(ブースト)+FTC／TDFが挙げられる。いずれも1日4剤の服用となる。EFV+3TC+TDF、ATV+RTV(ブースト)+3TC+TDF、FPV+RTV(ブースト)+3TC／ABC、FPV+RTV(ブースト)+FTC／TDFの組合せも1日の服薬剤数は5剤と少ない。

これらの1日1回投与HAARTは、アドヒアランスを向上するだけでなく、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9 1日1回投与が可能な抗HIV薬(2007年11月現在)

一般名	略　号	商品名
核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)		
ジダノシン	ddI	ヴァイデックスEC*
ラミブジン	3TC	エピビル
テノホビル	TDF	ビリアード
アバカビル	ABC	ザイアジェン
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ
アバカビル・ラミブジン配合剤	ABC／3TC	エプジコム
テノホビル・エムトリシタビン配合剤	TDF／FTC	ツルバダ
非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)		
エファビレンツ	EFV	ストックリン
プロテアーゼ阻害薬(PI)		
アタザナビル	ATV	レイアタッツ
ホスアンプレナビル	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10 1日1回投与が可能な組合せ(2007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] (4) EFV ＋ TDF／FTC[1] (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] (6～7)	ATV ＋ ABC／3TC[1] (3) FPV+RTV ＋ ABC／3TC[1] (5) FPV+RTV ＋ TDF／FTC[1] (5) FPV+RTV ＋ ddI+3TC[1] (7～8)

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。

●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（36～46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、肝でチトクローム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とガンシクロビ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、ガンシクロビルや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。

●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11**に示した（各薬剤の副作用の詳細については36～46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。

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。

■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（ACC）et al, 4th IAS Conference, Sydney, 2007, MOPEB005

表11 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	サニルブジン d4T	末梢神経障害、膵炎
ジダノシン ddI	膵炎、下痢、悪心・嘔吐、末梢神経障害、食欲不振	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）
ザルシタビン ddC	末梢神経障害、膵炎、口内炎、悪心・嘔吐	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
ラミブジン 3TC	食欲不振	エムトリシタビン FTC	下痢、浮動性めまい、不眠症、頭痛

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	デラビルジン DLV	発疹、頭痛、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		

PI			
インジナビル IDV	腎結石症、嘔気・嘔吐、腎不全、皮膚乾燥症	ロピナビル/リトナビル LPV/RTV	下痢、嘔気・嘔吐、肝機能障害
サキナビル SQV	消化管障害、頭痛、肝機能障害	アタザナビル ATV	間接ビリルビン血症、発疹、PR間隔延長
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	ホスアンプレナビル FPV	発疹、下痢、嘔気・嘔吐、頭痛
ネルフィナビル NFV	下痢、発疹、脱力感	ダルナビル DRV	発疹、下痢

●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/mm^{3}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

＊HAART開始後の1週から場合によっては16週前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、HAARTの中止を必要とすることがある。

●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12にまとめた。

表12 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ため、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；次頁）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（表13参照）

表13 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）
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）

＊少量RTVによるブースト療法

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）の再検査を早期（2〜4週間後）に行う。

重度治療歴群（参考1、2参照）

効果が期待される抗HIV薬があって、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陽性細胞の反応が悪い）群

免疫学的治療失敗（CD4陽性細胞の反応が悪い）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。ddIとTDFの併用例ではCD4陽性細胞の反応が悪かったり、細胞数が減少するとされており、免疫学的治療失敗がみられる場合は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。

[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充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

[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。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）
- 交叉耐性の少ない新世代の薬剤（PIのダルナビル〈DRV〉）、または新たな作用機序の薬剤（侵入阻害剤の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.psaj.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14）。

＊ 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14 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15）。

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15 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17）。	●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。

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16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ので、耐性ウイルスが検出可能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16 薬剤耐性検査のタイミング（DHHSガイドライン）

推　奨	●急性HIV感染症に対して治療開始を決定した場合（genotype検査が好ましい） ●急性HIV感染症に対して治療を延期する場合も早期の検査実施を考慮すべきである ●慢性HIV感染症に対して治療を開始する場合（genotype検査が好ましい） ●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
非推奨	●薬剤中止後 ●血中ウイルス量＜1,000コピー/mLの場合

（DHHSガイドライン. Oct 10, 2006）

●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17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17 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）①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。②安定していた血中HIV RNAコピー数が突然増加した場合。③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 亙）

既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異

表18 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												
ddI						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					
ddC*						65			69		74													184												
DLV**																103	106					181			188											236
EFV															100	103	106	108				181			188	190						225				
NVP															100	103	106	108				181			188	190										

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	

＊ddCは Topic in HIV Medicine 13(1), 51-57, 2005より抜粋
＊＊DLVはTopic in HIV Medicine 14(3), 125-130, 2006より抜粋

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、また高度の交叉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、交叉耐性となることが多い。

Drug Resistance Mutations in HIV-1, International AIDS Society-USA. Topic in HIV Medicine 15(4), 119-125, 2007（http://www.iasusa.org/）
耐性変異の解釈については、Stanford大学のWEB"HIV Drug Resistance Database"が詳しい（http://hivdb.stanford.edu./）。

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。
- HBV／HIV重複感染患者にB型慢性肝炎の治療で3TC単独投与を行った場合、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)]。
- HAARTの効果があがると肝機能の悪化がみられることがある。HBVの排除が細胞傷害性キラーT細胞などを介していることによるものと思われる。
- 免疫再構築が起こった患者では、肝炎の再燃によりHBe抗原の早期消失が起きる可能性がある。
- 全てのPIとNNRTI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でもあり、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。
- 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の治療法はまだ確立されておらず、ガイドラインは適宜改訂される可能性がある。さらに性感染症としてのHBVは垂直感染のHBVとサブタイプが異なる場合があり、治療の必要性や治療反応性も異なることがあるため、今後の臨床試験の結果を待つ必要がある。これらのことから、HIV／HBV重複感染患者の治療については、専門家に相談すべきである。
- **表19**に、HIV/HBV重複感染でHBVの治療が必要な場合の現時点での治療法と、参考として重複感染を前提としていないB型慢性肝炎の一般的治療法を示す。
- エンテカビル（ETV）は現在B型慢性肝炎に対する第一選択薬であり、かつてはゼフィックス（3TC 100mg）の単剤投与も第一選択薬であったが、両剤ともHIV耐性誘導の危険性があるため、HIV感染がある場合はHIV感染症の同時治療なしの単剤投与は避けなければならない。HBV治療のためにETVあるいはゼフィックスを単剤投与する場合は、HIV感染症の除外診断が必要である。

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

表19 HBVの治療が必要な場合のHIV／HBV重複感染患者の治療方法

HIV感染症の治療の必要性	治療方法
○	TDF+3TC（またはFTC）を含むHAART
×	IFN-α、Peg-IFN

＜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）*
ヘプセラ（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	
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	①ETV ②IFN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値が正常値の1.5倍以上を持続する場合に考慮する。ALT値が正常値の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剤の投与が望ましい。

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/mm^{3}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/mm^3）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。

●HAARTとHCV感染症

HCVの治療を受けない症例で、HAARTが肝疾患の進行や死亡率を低下させるかどうかは、明らかではない。一方で、重複感染例では抗HIV薬による肝毒性の頻度が高まり、HIV治療は複雑になる。

●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膵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たすことがあるので、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。

●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／SMまたはEBの4剤で2カ月治療後、RFP／INHで4～7カ月治療する。

●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。併用できない場合はリファブチン(日本未承認)*で代用するが、リファブチンの血中濃度が高くなるので用量調節を要する(表21)。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。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。

●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、ガイドラインによって見解が異なる。

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	いくつでも	4～8週後 (CD4＜50では同時開始も可)
BHIVA	0～100 100～200 ＞200	可能な限り早期に開始 2カ月後 6カ月後
WHO＊	0～200 200～350 ＞350	2～8週後 8週後 抗結核治療後(8週後に再評価)

＊WHOガイドラインは、リソースの限られた国むけのガイドラインである。

●免疫再構築症候群

免疫再構築症候群とは、HAARTの開始により免疫力が回復し日和見感染症のリスクが軽減した状態で、逆説的に発症する日和見感染である。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剤を使用して結核及びHIV感染症の治療を継続する。重篤な場合は、高用量プレドニンで対応するという意見もある。

＊リファブチンは、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.iijnet.or.jp/aidsdrugmhw/

表21 抗HIV薬と抗結核薬(RFP、RFB)の併用可否と投与量

抗結核薬 一般名	抗結核薬 商品名	PI								NNRTI		
	抗HIV薬	インジナビル(クリキシバン) IDV	サキナビル(インビラーゼ) SQV 要RTVブースト	リトナビル(ノービア) RTV	ネルフィナビル(ビラセプト) NFV	ロピナビル/リトナビル(カレトラ) LPV/r	アタザナビル(レイアタッツ) ATV	ホスアンプレナビル(レクシヴァ) FPV	ダルナビル(プリジスタ) DRV 要RTVブースト	エファビレンツ(ストックリン) EFV	ネビラピン(ビラミューン) NVP	デラビルジン(レスクリプター) DLV
リファンピシン(RFP)	リファジンほか	×	×	△*	×	×	×	×	×	△1)	△*	×
リファブチン(RFB)	日本未発売	△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、抗結核薬の用量調整が必要
×：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)IDV1000mg8時間毎
3)RFB150mg連日または300mg週3回
4)RFB150mg隔日または週3回
5)NFV1,250mg1日2回
6)RFB150mg隔日
7)RFB450～600mg連日または600mg週3回

★RTVブーストならRFB150mg隔日または週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。
＊＊日本の添付文書では併用禁忌、DHHSガイドラインでは併用注意4)。
＊＊＊日本の添付文書では併用注意、DHHSガイドラインでは併用可(用量調節不要)。
＊＊＊＊日本の添付文書には特記なし。

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るため医学的側面のみならず心理社会学的側面も含めた総合的なケアが必要である。青年期は特にコンプライア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 ●

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る必要があると思われる。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、妊産婦やその配偶者（パートナー）や家族などが納得し、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22）[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HAARTも盛んに行われている。

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[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[3)、4)]。

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。

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、やむをえない場合を除き、妊婦や妊娠する可能性のある女性には使用するべきではない。

3）d4T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。

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22 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。 PACTG 076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、副作用の問題がなければ生後6週間まで続けるのが理想的。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.iijnet.or.jp/aidsdrugmhw/

選択的帝王切開[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。

選択的帝王切開は、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を静注するべきとしている専門医もいる[3)]。

欧米では陣痛発来前、破水前で、妊娠満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

HIV陽性の妊産婦に対しては、できるだけ妊娠初期から管理を行い、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必要がある。

母子に対する副作用を最小限に抑えるために、PACTG 076試験に基づきAZT単独療法が行われることがある。母親も治療する必要がある場合には、基本的には胎盤内において活性型3リン酸に代謝されるAZTを含むHAARTが行われる。しかし、妊娠判明前から抗HIV療法を行っていた場合には、治療変更・中断によるウイルスリバウンドが懸念されるため、そのまま治療を継続する場合が多い*。

妊娠初期に感染が判明した場合には、妊娠14週以降まで治療開始を遅らせるの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は妊産婦やその配偶者（パートナー）や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。「HIV母子感染予防対策マニュアル 第4版」（HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究班 分担研究者：塚原 優己）も参照されたい（http://api-net.jfap.or.jp/siryou/siryou_Frame.htm）。

＊ただし、EFVは妊娠が判明した時点で投与を中止し、専門医に相談すべきである。

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。**
- **血中ウイルス量が高い場合は、最初からHAARTを行うことを考慮する。**
- **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。**
- **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。**

（31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）

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1,000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。

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。

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。

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、2006年10月10日付）などによると、米国では現在、妊婦に対する抗HIV療法は、以下のように推奨されている。ただし、データがまだ十分とは言えないので、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（表23）。

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予定の女性や妊娠可能で避妊をしていない女性への投与は治療上の有用性が胎児への危険性を上回り、他の治療選択肢がない時のみの投与とするべきで、また、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出産する際には、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。妊婦がd4Tを含む多剤併用療法を受けている場合は他の抗HIV薬との併用禁忌や相互作用を十分に検討する。

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する必要があるが、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。

妊婦に対して使用される抗HIV薬

表23に妊婦に対する抗HIV薬の推奨度を示した。AZTは試験データ及び臨床経験が豊富であり、副作用等の事情がない限り妊婦に対するHAARTに加えるべきである。NVPはCD4＞250mm^{3}の女性で初回治療に用いた場合、肝障害のリスクが高まる。妊婦でリスクが高まるかは不明だが、CD4＞250mm^{3}の妊婦には利益が不利益を上回ると判定される場合のみ投与を開始する。NVP服用中に妊娠した場合で、副作用などがない場合はCD4陽性細胞数に拘らず服用を継続して良い。LPV／RTV（カプセル）は妊娠の第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。最新のDHHSガイドライン（2007年11月版）[1]で、NFVに、製造過程で副生する遺伝毒性のある不純物（ethyl methane sulfonate: EMS）が微量検出されたため、これまで蓄積されたデータではNFVの服用でも母児に異常が見られていないものの、妊婦や小児への投与は開始せず、また妊婦や小児へ投与中の場合は他剤への変更を考慮すべきとされている。しかし、他剤への変更が不可能な場合はNFVの投与継続の利益が不利益を上回るとされている。

表23 妊婦に対する抗HIV薬の推奨度

推奨度	NRTI	NNRTI	PI
第一選択	AZT 3TC	NVP	LPV／RTV[1]
第二選択	ddI FTC d4T ABC		IDV RTV SQV+RTV
データ不十分	TDF		ATV DRV FPV
推奨できない	ddC	EFV DLV	NFV[2]

1）錠剤についてはまだデータがない（本文参照）。
2）製造過程で副生する不純物が微量検出されたため、妊婦や小児への投与は避けるべき（本文参照）。

1）*Public Health Service Task Force*：Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, November 2, 2007（http://aidsinfo.nih.gov）

HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理

●新生児の感染予防●

HIV感染母親から生まれた新生児は、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を得て、経口投与によりAZTシロップの2mg/kg、6時間毎投与を出生8～12時間後より開始し、副作用の問題がなければ理想的には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。35週未満の未熟児は、1.5mg/kg/回の静注または経口を12時間毎に投与し、その後30週以上の未熟児は2週後から、30週未満の未熟児は4週後から8時間毎に投与する[1)]。

副作用は、貧血、顆粒球減少などである。血算と白血球分画の検査を、AZT投与開始前と投与終了後に、異常値が観察された場合はさらに6週後に行う。出生時異常または未熟児なら、より頻回に行う。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。

年次別母子感染予防効果について表24にまとめる。

■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、母乳を与えず、人工栄養とする。

表24 母子感染予防〈分娩形式と予防投薬〉とその効果の年次推移

		出生年	1995年以前	1996-2000年	2001年以降	合　計
		出生数	63(24)	102(16)	122(2)	287(42)
母児ともに投薬なし		予定帝王切開分娩	18(3)	8	0	26(3)
		緊急帝王切開分娩	4	6(4)	1	11(4)
		経膣分娩	25(14)	12(9)	2	39(23)
		分娩様式不明	4(4)	1(1)	0	5(5)
予防投薬	母のみ	予定帝王切開分娩	4(1)	8	1	13(1)
	児のみ	予定帝王切開分娩	0	6	3(1)	9(1)
		緊急帝王切開分娩	1	0	0	1
		経膣分娩	0	0	3(1)	3(1)
	母と児	予定帝王切開分娩	0	53(1)	101	154(1)
		緊急帝王切開分娩	0	0	7	7
		経膣分娩	0	1	3	4
		分娩様式不明	0	1	0	1
投薬不明		予定帝王切開分娩	4	5(1)	1	10(1)
		緊急帝王切開分娩	0	0	0	0
		経膣分娩	3(2)	1	0	4(2)
		分娩様式不明	0	0	0	0

(　)内はHIV陽性の児の数。感染妊婦と児に予防投与を実施した条件下では、166分娩中1例にしか母子感染が生じていない。

平成18年度　HIV母子感染全国調査　研究報告書より引用

●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15～18カ月までHIV感染母体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%[2]以上で、さらに生後6カ月までに全例で感染の有無が確定できる。

HIV感染母体から生まれた児のフォローアップ検査（表25）は、生後48時間以内、14日、1～2カ月、3～6カ月の4ポイントがある。少なくとも6週以内に1回、陰性ならその後も検査を繰り返す。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薬併用療法やニューモシスティス肺炎予防などが可能となる。6週間のAZT予防終了後、感染の有無が判明するまでHIV感染母親から生まれた全ての児にニューモシスティス肺炎予防を奨めている。

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。HIV母子感染予防を行った児のNRTI剤によるミトコンドリア異常に関して相反するデータがあるが、特に感染しなかった児で原因不明の神経学的所見や心所見がみられる時は、ミトコンドリア異常を疑って良い。母子感染予防を行った児の6歳までの長期フォローでは、免疫学的、神経学的、成長、悪性腫瘍に関して、特に有意差はみられていないが、思春期・成人まで薬剤による副作用がないか長期フォローが必要である。

表25 児の評価

検査時期	児の検索	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

●異なった血液検体でのウイルス学的検査が2回陽性:HIV感染あり。
●ウイルス学的検査が2回（1回は生後1カ月以上、1回は生後4カ月以降）以上陰性:HIV感染なし。
●生後6カ月以降で最低1カ月以上間隔をあけて、2回以上抗HIV抗体が陰性で、しかも感染の兆候がない時:HIV感染なし。
●生後18カ月以降。
- 低γ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。
- 抗HIV抗体陽性:HIV感染あり。

1) 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: November 2, 2007 (http://aidsinfo.nih.gov/)
2) 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 9, F7-11, 1995.

感染児の予後管理

感染児の予後因子は、CD4陽性リンパ球数（%）と血中ウイルス量（HIV RNA量）である[3]。

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26）**。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（%）がとくに重要である**（表26）**。

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[3]、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[4]。

CD4陽性リンパ球数と血中ウイルス量に関連して長期予後をみると、CD4陽性リンパ球15%未満・血中ウイルス量10^5コピー/mL以上が最も予後が悪く（死亡　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[3]。

感染児の予後は、

①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%）

②AIDS診断中央値が6歳である緩徐進行型（75～90%）

③8～10歳まで無症状である非進行型（5%未満）

に分けられる。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[5]。

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パーセンタイル（CD4数1900/mm^3未満、CD8数850/mm^3以下）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[6]。

しかし、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ってきた。「小児HIV治療ガイドライン（2006年10月）」[7]では12カ月未満、1～5歳、6～12歳、13歳以降に分けて治療開始時期基準を示してある。推奨初回治療法は、2NRTI+NNRTIまたは2NRTI+PIである。NNRTIは、3歳未満はNVP、3歳以上はEFVである。PIは、LPV／RTVである。NFVは新規治療レジメンからははずされた[9]。NRTIは、AZT+3TC、ddI+3TCなどである。HAARTは感染児にも有効であるが、厳密なアドヒアランスを必要とし短期・長期の副作用もあることから、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[8]ことから、ST合剤による日和見感染予防が重要である。

表26　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）

3) 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. JID175, 1029-1038, 1997
4) Shearer WT, et al.: Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1.NEJM 336, 1337-1342, 1997
5) Gray L, et al.: Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. Pediatrics 108, 116-122, 2001
6) Nahmias AJ, et al.: Thymic dysfunction and time of infection predict mortality in human immunodeficiency virus-infected infants. JID178, 680-685, 1998
7) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: October 26, 2006 (http://aidsinfo.nih.gov/)
8) Dunn D : HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 362, 1605-1611, 2003
9) DHHS Pediatric Panel Notice on Nelfinavir FDA-pfizer Letter-September 11, 2007

医療費助成制度

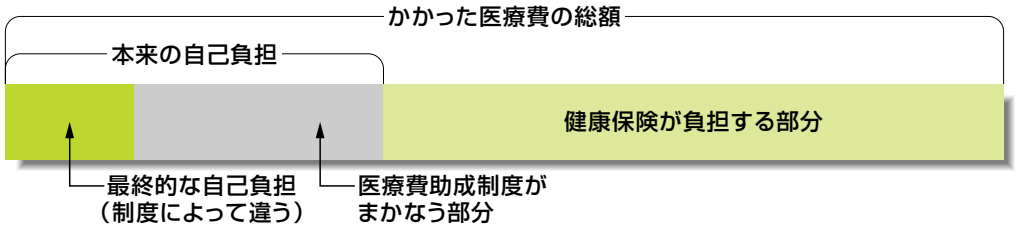
HIVの治療の基本は、継続的に服薬を続けることであるが、抗HIV薬は高価であり、健康保険だけでは患者負担が大きく、治療の継続が困難となる場合も多い。患者の経済的負担を軽減するためには、社会保障制度を積極的に利用する必要があり、医療者としてはそのような制度があることを患者に説明する必要がある。概ね以下のような制度が存在するが、自治体によって利用条件が異なる。

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

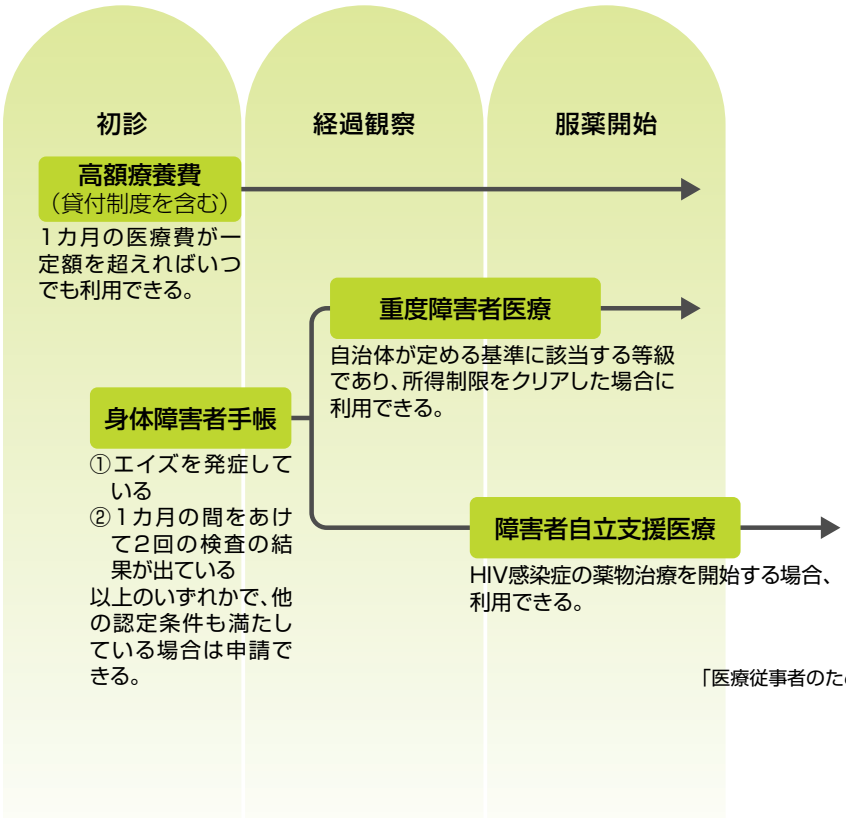
詳しい利用法等については、各制度の申請窓口、施設内・地域・近くの拠点病院のソーシャルワーカーや医療相談担当者に相談するのが良い。

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/
参考資料:
「医療従事者のための制度の手引き」HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班（分担研究者 小西加保留）

■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

抗HIV薬一覧

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

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（ddI）	
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）	ブリストル・マイヤーズ（1992年6月）	ブリストル・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（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	・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	・膵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	・好中球数750/mm^{3}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	・膵炎の患者 ・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、キノロン系抗菌製剤を投与中の患者（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	・好中球数1,000/mm^{3}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B_{12}欠乏患者では貧血が発現するおそれがある ・高齢者	・膵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 ・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ので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと	
相互作用（併用禁忌 併用注意）	（併用禁忌） ・出血傾向が増強；イブプロフェン （併用注意） ・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、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ドキソルビシン ・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 ・*in vitro* において本剤の効果が減弱；リバビリン ・本剤のAUCが33%上昇；atovaquone	（併用禁忌） ・抗菌製剤の効果が減弱；テトラサイクリン系抗菌製剤、キノロン系抗菌製剤（錠剤のみ） （併用注意） ・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、ザルシタビン、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 ・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	（併用注意） ・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、ザルシタビン、抗結核抗生物質、H_2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 ・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 （その他の注意） ・本剤とヒドロキシウレアが併用されたHIV感染患者で、死亡を含む重篤な膵炎、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、膵炎、食欲不振、腹痛、嘔気、頭痛など	膵炎、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	

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）

一般名（略号）	ザルシタビン（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
販売会社 （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））	ブリストル・マイヤーズ （1997年7月）
規格単位	0.375mg（錠剤）	150mg/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 （12時間ごと）
警　　告	・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	・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に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 ・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	・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。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	・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・イセチオ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	・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	・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	・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	・膵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	・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 ・膵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）	（併用禁忌） ・海外で本剤との併用により劇症膵炎による死亡例；イセチオン酸ペンタミジン （併用注意） ・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	（併用注意） ・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 ・本剤とザルシタビン両剤の効果が減弱；ザルシタビン	（併用注意） ・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にのみ投与すること ・本剤とヒドロキシウレアが併用されたHIV感染患者で、死亡を含む重篤な膵炎、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	末梢神経障害、自殺企図、てんかん発作、痙攣、失語症、麻痺、急性精神障害、痴呆、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、重篤な肝障害、心筋症、心不全、くも膜下出血、アナフィラキシー反応、急性腎不全、聴力喪失、頭痛、悪心・嘔吐、下痢、発疹、貧血など	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、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、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、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、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

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

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	・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 ・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	過敏症： 1. 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。 2. 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。 ・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 3. 過敏症が発現した場合には、決してアバカビル製剤（本剤又はエプジコム錠）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。 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、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。 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（本剤又はエプジコム錠）を二度と服用しないよう十分指導すること。
禁　　忌	・好中球数750/mm^{3}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	・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	・好中球数1,000/mm^{3}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B_{12}欠乏患者では貧血が発現するおそれがある ・膵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	・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）	（併用禁忌） ・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 （併用注意） ・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、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ドキソルビシン ・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 ・*in vitro* 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ビン両剤の効果が減弱；ザルシタビン	相互作用 （併用禁忌 併用注意）	（併用注意） ・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）、膵炎、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、急性呼吸促迫症候群、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）、膵炎、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
商 品 名	エプジコム
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	アバカビル600mg・ラミブジン300mg （錠剤）
用法・用量	アバカビル600mg/ラミブジン300mg 分1
警　　告	1. 過敏症： 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。 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。 ・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 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。 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。 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。 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。 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。
禁　　忌	・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） ・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）
注　　意	・膵炎を発症する可能性のある患者 ・肝障害患者 ・高齢者 ・妊婦又は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）	（併用注意） ・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 ・両剤の効果が減弱するとの報告がある；ザルシタビン ・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 ・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	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、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、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

一般名（略号）	テノホビル（TDF）
商 品 名	ビリアード
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	300mg（錠剤）
用法・用量	300mg 分1
警　　告	・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	・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
注　　意	・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）	（併用注意） ・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	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、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

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）

一般名（略号）	エムトリシタビン（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	エムトリシタビン200mg・フマル酸テノホビル ジソプロキシル300mg（錠剤）
用法・用量	200mg 分1	用法・用量	エムトリシタビン200mg/フマル酸テノホビル ジソプロキシル300mg 分1
警　告	・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	・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	・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁　忌	・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
注　意	・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	・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） ・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

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）

一般名（略号）	ネビラピン（NVP）
商品名	ビラミューン
販売会社（承認年月）	日本ベーリンガーインゲルハイム（1998年11月）
規格単位	200mg（錠剤）
用法・用量	200mg 分1を2週間、その後400mg 分2
警告	（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、次の事項に注意すること。 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）発現する場合が多いので、当該期間中は特に観察を十分に行うこと。 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。 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。 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。 （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。 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。 2）異常が認められた場合（γ−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。 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。 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。
禁忌	・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を含む）
注意	・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/mm^{3}以上、男性；400/mm^{3}以上） ・女性の患者　・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 ・小児等　・高齢者
相互作用（併用禁忌 併用注意）	（併用禁忌） ・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（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 （併用注意） ・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） ・リファンピシンと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
副作用	【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 【その他の副作用】発疹、嘔気、傾眠、疲労など

一般名（略号）	エファビレンツ（EFV）
商品名	ストックリン
販売会社（承認年月）	万有製薬（1999年9月）
規格単位	200mg（カプセル）
用法・用量	600mg 分1
警告	—
禁忌	・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 ・ボリコナゾールを投与中の患者
注意	・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）	（併用禁忌） ・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 ・ボリコナゾール （併用注意） ・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、ブラバスタチン、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
主な副作用	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、斑状丘疹性皮疹、紅斑など

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）

一般名（略号）	メシル酸デラビルジン（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	・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	・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、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、ミダゾラムを投与中の患者
注　　意	・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）	（併用禁忌） ・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；メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット)、酒石酸エルゴタミン(カフェルゴット、クリアミン)、ミダゾラム(ドルミカム) （併用注意） ・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(アンプレナビル、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、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、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、アルプラゾラム、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；ボリコナゾール ・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(国内未発売) ・併用剤は本剤の血中濃度を著しく下げるおそれ；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；H_2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	スティーブンス・ジョンソン症候群、皮疹、食道炎、胃腸出血、非特異性肝炎、膵炎、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、瘙痒症など

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

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	インビラーゼ	ノービア
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	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
警告	—	—	—
禁忌	・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 ・臭化水素酸エレトリプタン及びアゼルニジピンを投与中の患者 ・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	・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、ベプリジル、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 ・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	・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、塩酸ベプリジル、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、臭化水素酸エレトリプタン、塩酸バルデナフィル、アゼルニジピン、リファブチン（国内未発売）、ジアゼパム、エスタゾラム、クロラゼプ酸二カリウム、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、ポリコナゾールを投与中の患者
注意	・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	・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	・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）
相互作用 （併用禁忌 併用注意）	（併用禁忌） ・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；臭化水素酸エレトリプタン、アゼルニジピン、バルデナフィル ・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 （併用注意） ・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AUC及びCmaxが上昇；シルデナフィル ・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 ・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、ジルチアゼム、ベラパミル）、塩酸トラゾドン、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン ・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	（併用禁忌） ・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、ベプリジル、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、急性麦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増加するおそれ；バルデナフィル （併用注意） ・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・ダルホプリスチン） ・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、食事のみの増合と比較して、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；アンプレナビル、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）	（併用禁忌） ・不整脈、血液障害、血管攣縮など重篤又は生命に危険を及ぼす可能性；硫酸キニジン、塩酸ベプリジル、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、臭化水素酸エレトリプタン、塩酸バルデナフィル、アゼルニジピン、リファブチン（国内未発売） ・過度の鎮静や呼吸抑制の可能性；ジアゼパム、クロラゼプ酸二カリウム、エスタゾラム、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；ポリコナゾール （併用注意） ・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、キニーネ、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、メシル酸ブロモクリプチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、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、デキサメタゾン、クエン酸シルデナフィル、ワルファリンカリウム、ゲフィチニブ、塩酸イリノテカン、アルプラゾラム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、塩酸ロペラミド、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、エチニ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・ダルホプリスチン、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 ・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、血糖値の上昇、糖尿病、膵炎、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、脊髄神経根多発神経炎、白質脳症、幻覚、錯乱、膵炎、腸管閉塞、肝機能障害、黄疸、腹水、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、喀血、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、好中球減少、低血糖、発疹、瘙痒、筋骨格痛、CK（CPK）上昇、P低下、K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

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

プロテアーゼ阻害薬（PI）

一般名（略号）	ネルフィナビル（NFV）
商品名	ビラセプト
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）
規格単位	250mg（錠剤）
用法・用量	2,500mg 分2 または 2,250mg 分3 食後
警告	—
禁忌	・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 ・臭化水素酸エレトリプタンを投与中の患者
注意	・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
相互作用（併用禁忌 併用注意）	（併用禁忌） ・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 ・エレトリプタンの血中濃度が上昇する可能性；臭化水素酸エレトリプタン （併用注意） ・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、ボリコナゾール ・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；アンプレナビル ・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
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、瘙痒感など

一般名（略号）	ロピナビル・リトナビル配合剤（LPV/RTV）
商品名	カレトラ
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	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	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	—
禁忌	・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、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、ボリコナゾールを投与中の患者
注意	・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（リキッド）
相互作用（併用禁忌 併用注意）	（併用禁忌） ・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 ・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 ・併用薬の血中濃度が低下したとのデータあり；ボリコナゾール （併用注意） ・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、ベプリジル、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、ホスアンプレナビル ・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、アンプレナビル ・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	【重大な副作用】高血糖、糖尿病、膵炎、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 【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

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

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）	ホスアンプレナビル（FPV）
商品名	レイアタッツ	商品名	レクシヴァ
販売会社（承認年月）	ブリストル・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） 食事中または食直後に服用	用法・用量	ホスアンプレナビル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） ホスアンプレナビル2800mg 分2（未治療患者）
警告	—	警告	—
禁忌	・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、塩酸ベプリジル、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、塩酸バルデナフィル水和物、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	・本剤の成分、アンプ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（塩酸ベプリジル、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 ・塩酸バルデナフィル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	・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	・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；塩酸イリノテカン ・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 ・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；塩酸ベプリジル、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 ・有害事象が増強するおそれ；塩酸バルデナフィル水和物 ・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なわれていない；インジナビル （併用注意） ・併用に関する試験が行なわれていない；アミオダロン、キニジン、リドカイン、三環系抗うつ薬 ・本剤の血中濃度が低下し、併用剤の血中濃度上昇のおそれ；フマル酸テノホビル、ジソプロキシル、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、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 ・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、制酸剤、緩衝作用を有する薬剤、H_2受容体拮抗剤、ジルチアゼム	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；塩酸ベプリジル ・併用剤の血中濃度が上昇し、末梢血管攣縮、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がある；メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、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 ・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；塩酸バルデナフィル水和物 ・アンプレナビルのCmin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、塩酸アミオダロン、硫酸キニジン、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、lovastatin、ジアゼパム、フルラゼパム、アルプラゾラム、クロラゼプ酸二カリウム、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；クエン酸シルデナフィル ・併用剤の血中濃度が低下；methadone、経口避妊薬（エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等）、塩酸パロキセチン水和物 ・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；プロピオン酸フルチカゾン、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、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、瘙痒、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

※各薬剤の製品添付文書（2007年11月現在）より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

プロテアーゼ阻害薬（PI）

一般名（略号）	ダルナビル（DRV）
商 品 名	プリジスタ（承認申請中）
販売会社	ヤンセンファーマ
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	・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、ergonovine、methylergonovineを投与中の患者
注　　意	・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）	（併用禁忌） ・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、ergonovine、methylergonovine （併用注意） ・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、カルバマゼピン、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、バルデナフィル、クラリスロマイシン、アミオダロン、ベプリジル、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、ボリコナゾール、ワルファリン
主な副作用	皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、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

〈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: October 10, 2006 (http://aidsinfo.nih.gov/)

2) Scott M. Hammer et al.: Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 296(7), 827-843, 2006

3) British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy: 2006 (http://www.bhiva.org/)

4) 抗HIV治療ガイドライン(2007年3月)平成18年度 厚生労働省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: October 26, 2006 (http://aidsinfo.nih.gov/)

〔妊婦の治療〕

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: November 2, 2007 (http://aidsinfo.nih.gov/)

〔薬剤耐性〕

7) Johnson VA et al.: Update of the drug resistance mutations in HIV-1. Topics in HIV. Medicine 15(4), 119-125, 2007 (http://www.iasusa.org/resistance_mutations/resistance.pdf)

8) 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

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11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
（マッキャン・ヘルスケア内）
FAX:03-3746-9147
http://www.hivjp.org/

2007年12月作成