

抗 HIV 療法 Update 2004

News Letter for HIV Infected Persons

2004年7月版

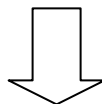
抗 HIV 療法の分野は、日夜進歩していますが、2002年～2003年の中盤にかけてはそれほど大きな変化がありませんでした。米国では、2001年11月にテノホビル、2003年中に、Enfuvirtide(T20)、アタザナビル、ホスアンプレナビル、FTC という薬剤が使用可能になりました。2004年になって、これらの薬剤のうちいくつかは日本でも使用可能になった、あるいはなりつつある状況です。

こうした新規薬剤の登場を受けて、米国の抗 HIV 療法ガイドラインも2003年に2回改訂され、2004年にも改訂されました。この冊子では、上記のような最近の変化についての概略をご紹介します。

使用可能な抗 HIV 薬

国内で使用可能な抗 HIV 薬(2002年3月現在)

種類	系統	一般名	略語	商標	薬価収載年月
逆転写酵素 阻害剤	核酸系	ジドブジン	ZDV(AZT)	レトロビル	1987/9
		ジダノシン	ddl	ヴァイデックス	1992/6
		ザルシタピン	ddC	ハイビッド	1996/4
		サニルブジン	d4T	ゼリット	1997/7
		ラミブジン	3TC	エビビル	1997/2
		ジドブジン+ラミブジン		コンビル	1999/6
		アバカビル	ABC	ザリアジェン	1999/9
	非核酸系	エファビレンツ	EFV	ストクリン	1999/9
		ネビラピン	NVP	ピラミューン	1998/11
		デラビルジン	DLV	レスクリプター	2000/1
ヌクレオチド系	テノホビル	TDF	ビリアード	未	
プロテアーゼ阻害剤	サキナビルHGC	SQV	インビラーゼ	1997/9	
	サキナビルSGC	FTV	フォートベイス	2000/5	
	リトナビルSGC	RTV	ノーピアソフト	1999/9	
	インジナビル	IDV	クリキシパン	1997/4	
	ネルフィナビル	NFV	ピラセプト	1998/3	
	アンブレナビル	APV	ブローゼ	1999/9	
	ロピナビル	LPV/r	カレトラ	2000/12	



国内で使用可能な抗 HIV 薬(2004年5月現在)

種類	系統	一般名	略語	商標	薬価収載年月
逆転写酵素 阻害剤	核酸系	ジドブジン	ZDV(AZT)	レトロビル	1987/9
		ジダノシン	ddl	ヴァイデックス	1992/6
		ザルシタピン	ddC	ハイビッド	1996/4
		サニルブジン	d4T	ゼリット	1997/7
		ラミブジン	3TC	エビビル	1997/2
		ジドブジン+ラミブジン		コンビル	1999/6
		アバカビル	ABC	ザリアジェン	1999/9
	ヌクレオチド系	テノホビル	TDF	ビリアード	2004/4
	非核酸系	エファビレンツ	EFV	ストクリン	1999/9
		ネビラピン	NVP	ピラミューン	1998/11
デラビルジン		DLV	レスクリプター	2000/1	
プロテアーゼ阻害剤	サキナビルHGC/SGC	SQV・FTV	インビラーゼ	1997/9・2000/5	
	リトナビルSGC	RTV	ノーピアソフト	1999/9	
	インジナビル	IDV	クリキシパン	1997/4	
	ネルフィナビル	NFV	ピラセプト	1998/3	
	アンブレナビル	APV	ブローゼ	1999/9	
	ロピナビルr	LPVr	カレトラ	2000/12	
	アタザナビル	ATV	レイアタツ	2003/12	

2004年の表では、テノホビル、アタザナビルが加わっています。

2004年の表には19薬剤型のものが載っていますが、実際にはザルシタピン(ddC)、デラビルジン(レスクリプター)、フォートベイスなどは殆ど使われません。またインジナビル、リトナビルも単独での使用は稀になっています。

ガイドラインの変化

1. 治療開始基準

「いつ抗 HIV 療法を始めるか」という基準は 2002 年前後と現在で変化はありません。

治療開始基準(DHHS: 米国保健省)

- ・ 症状のある場合: CD4, HIV RNAの値に関わらず治療を推奨
- ・ 症状のない場合

CD4	HIV RNA	推奨事項
200以下	数値に関わらず	治療を推奨
200 - 350	数値に関わらず	通常は治療を提案
350以上	55,000以上	専門家の多くは治療を推奨
	55,000未満	専門家の多くは経過観察

2004年3月

CD4 値が 200 を切る前に治療を開始すべきであるというのが抗 HIV 療法専門医の一致した見解です。特に最近では、CD4 値が 200 のギリギリの線まで待つのではなく、少し余裕を持って治療を開始する傾向が見られてきています。これは、新たに登場したいくつかの薬剤で副作用が軽減されていること、治療を中断する可能性も考慮にいれる、といった理由が考えられます。

「治療を中断する可能性」がなぜ治療開始時期に影響を与えるのか？それは一定期間の治療の後に、何らかの理由で治療を中断する場合、CD4 数が治療によってかなり増加していても、治療前の値に戻ることが多いとされているからです。治療前の CD4 値が 350 以上であれば、治療中断によって CD4 値が戻ってしまっても、次の治療再開に対する準備期間が確保できるかもしれません。

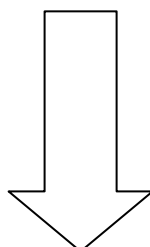
2. 治療開始薬剤の組み合わせ

昨年(2003年)、米国では、新規の抗 HIV 薬が何剤か利用可能となったこと、いくつかの実証データが得られたことから、抗 HIV 治療を始める時に使用する薬剤の組み合わせに若干の変更がありました。

表記の仕方も、非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)を中核とするもの、プロテアーゼインヒビター(PI)を中核とするもの等々、推奨する組み合わせが従来に比べ整理されて表記されるようになりました。

2002 年ごろまでの推奨薬剤組み合わせ

最も推奨される治療開始薬剤					
A欄とB欄からそれぞれ一つを選択し組み合わせる					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> • エファビレンツ • インジナビル • ネルフィナビル • リトナビル+サキナビル(SGC or HGC)* • リトナビル+ロピナビル** • リトナビル+インジナビル*** </td> </tr> </tbody> </table>	A	<ul style="list-style-type: none"> • エファビレンツ • インジナビル • ネルフィナビル • リトナビル+サキナビル(SGC or HGC)* • リトナビル+ロピナビル** • リトナビル+インジナビル*** 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> • d4T + 3TC • d4T + ddI • AZT(ZDV) + 3TC • AZT(ZDV) + ddI • ddI + 3TC </td> </tr> </tbody> </table>	B	<ul style="list-style-type: none"> • d4T + 3TC • d4T + ddI • AZT(ZDV) + 3TC • AZT(ZDV) + ddI • ddI + 3TC
A					
<ul style="list-style-type: none"> • エファビレンツ • インジナビル • ネルフィナビル • リトナビル+サキナビル(SGC or HGC)* • リトナビル+ロピナビル** • リトナビル+インジナビル*** 					
B					
<ul style="list-style-type: none"> • d4T + 3TC • d4T + ddI • AZT(ZDV) + 3TC • AZT(ZDV) + ddI • ddI + 3TC 					
<p>* サキナビル-SGC, ソフトゲルカプセル (フォートベース); サキナビル-HGC, ハードゲルカプセル (インビラーゼ) ** 合剤、商標はカレトラ *** 多数の専門家の意見に基づく</p>					



次ページへ

DHHS: 2004 ガイドライン
初回療法; 非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)
を含む組み合わせ

	NNRTI	NRTI	NRTI	#錠数/日
推奨レジメ	エファビレンツ (ストックリン [®])	3TC	ZDV or TDF or d4T	5-11
代替案	エファビレンツ	FTC	ZDV or TDF or d4T	5-9
	エファビレンツ	3TC or FTC	ddl or ABC	6-9
	ネビラピン	3TC or FTC	ZDV or d4T or ddl or ABC	5-10

#日本での剤型・常用量で換算

US Department of Health and Human Services. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection.
Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Washington, DC:
 US Department of Health and Human Services; March 23, 2004.

DHHS 2004 ガイドライン
初回療法; プロテアーゼ阻害剤(PI)を含む組み合わせ

	PI	NRTI	NRTI	錠数/日#
推奨レジメ	ロビナビル/リトナビル (カレトラ [®])	3TC	(ZDV or d4T)	11-14
代替案	アタザナビル (レイアタツツ [®])	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	5-10
	ホスアンプレナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	7-12
	ホスアンプレナビル /リトナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	7-12
	インジナビル/リトナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	13-20
	ロビナビル/リトナビル	FTC	ZDV or d4T or ABC	9-13
	ネルフィナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	12-16
	サキナビル (hard or soft gel cap)/リトナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	15-20

#日本で使用可能な剤型・常用量で換算

US Department of Health and Human Services. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection.
Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Washington, DC:
 US Department of Health and Human Services; March 23, 2004.

上記の表での主な変更点は、推奨の度合いの強弱が以前より明らかにされていること、TDF ; テノビル(ビリアード[®])、アタザナビル(レイアタツツ[®])、ホスアンプレナビルが加わったということです。FTC という薬は 3TC(エビビル[®])と非常に似た薬で、テノビルの製造元であるギリアド社の製品です。日本でもいずれ使用可能になるかもしれません。ギリアド社ではテノビルと FTC を一つの剤型にする予定であり、日本への導入はその完成後になるかもしれません。

ホスアンプレナビル(レキシバ[®])は、以前より使われていたアンプレナビルの改良型で、従来 16 カプセル/日の服用量であったものを4錠/日としたものです。日本でも現在申請中で、2004 年中には発売されると思われます。また、3TC(エビビル[®])、ABC(アバカビル[®])を発売しているグラクソ・スミス・クライン社は、この2剤を合剤にして1錠/日としたものを申請中であり、2004 年内には日本でも使用可能になると思います。

さまざまな組み合わせが呈示されていますが、これらの組み合わせはすべてここ数年内に臨床試験が行われたものに限られています。このためプロテアーゼ阻害剤を用いた組み合わせの中にテノホビルが含まれない、従来よく使用された ZDV + ddI といった組み合わせがないという状況が生じています。また新しいプロテアーゼ阻害剤であるレイアッツとリトナビルを併用する方法も含まれていません。実際の臨床場面では、こうしたガイドラインの表には示されていない方法を採用することもあります。

上記のことも考慮にいれ、ガイドラインにも準じた上で、2004 年中期中において治療開始薬剤の組み合わせとして最も使用されることが多いのは、

エファビレンツ(ストックリン[®]) + 3TC(エビビル[®]) + [TDF(ビリアード[®]) or ZDV(レトロビル[®])]
ロピナビル/r (カレトラ[®]) + 3TC(エビビル[®]) + [ZDV(レトロビル[®]) or TDF(ビリアード[®])]

の二通り(厳密には四通り)の組み合わせであろうと思います。エファビレンツのめまいに代表される中枢神経系副作用やカレトラ[®]の脂質代謝に与える影響・下痢などを嫌気して、新しいプロテアーゼ阻害剤のアタザナビル(レイアッツ[®]R)を選択する場合もあるでしょう。その場合は、

アタザナビル(レイアッツ[®]R)[400mg] + 3TC(エビビル[®]) + ZDV(レトロビル[®])
を使用するという選択肢があります。この組み合わせは より若干抗 HIV 効果が弱い可能性があります。

あるいは

アタザナビル(レイアッツ[®]R)[300mg] + リトナビル(ノービア[®]) + 3TC + ZDV
のようにアタザナビルにリトナビルを加え、アタザナビルの血中濃度を高くする方法もとられます。リトナビルを併用する方法のほうが抗 HIV 効果は強力です。

貧血が強い・あるいは貧血進行の可能性が高い、消化器症状があるなどの場合には、テノホビル(TDF)を選択する方がベターと思われます。

の組み合わせすなわちロピナビル/r (カレトラ[®]) + 3TC(エビビル[®]) + TDF(ビリアード[®])
では、テノホビル(TDF)の血中濃度が30%程度上昇します。このため、この組み合わせを選択する場合には、テノホビル(TDF)で起こり得る副作用(腎障害など)について綿密な注意が必要になります。

一方、アタザナビルとテノホビル(TDF)を組み合わせる場合には、アタザナビルの血中濃度が3割弱下がるため、アタザナビル(150mg, 2カプセル)にリトナビル1カプセルを加え、アタザナビルの血中濃度

を持ち上げる必要があります。すなわち のような組み合わせになります。

アタザナビル (150mg,2 カプセル) + リトナビル(1カプセル) + 3TC(エピビル[®]) + TDF(ビリアード[®])

ZDV(レトロビル[®]) + 3TC(エピビル[®]) は、両剤を合剤にしたコンビル[®]という製品があるので、欧米人と同程度の体格の方であれば、この2剤を2錠/日で飲むことができます。

貧血がある人、貧血になってしまった人、ZDVによる消化器症状(腹痛や吐き気)が強い人などでは、ZDVの代わりにd4T(ゼリット[®])を期間限定で使用することもあります。期間を区切るのはd4Tを長期間使用すると、ZDVよりも頬や四肢の脂肪萎縮や代謝異常を起こす頻度が多いためです。

今まで述べてきたことをまとめると、多剤併用療法に、どの核酸系逆転写酵素阻害剤2剤を用いるべきかについては下記の表のようになります。但し、併用薬によっては、3TC+テノビルの方が良い選択となるでしょう。

核酸系逆転写酵素阻害剤2剤の選択

推奨:

- 3TC(エピビル[®]) + ZDV(AZT,レトロビル[®])

代替:

- 3TC+ テノビル(ビリアード[®])
- 3TC + d4T(ゼリット[®])
- 3TC + ddl(ヴァイデックスE C[®])
- FTC(レキシール[®])+ NRTI (3TC以外)

DHHS 2004 ガイドライン

2004年7月現在の状況では、ZDV+3TC (コンビルを含む) あるいは TDF+3TC から選択するのが一般的です。もう一剤にEFV(エファビレンツ,ストックリン[®]) を選ぶのか、LPV/r (カレトラ[®]) あるいはATV(アタザナビル, レイアタツツ[®]) を選ぶのかによって選択の仕方が変わるという事です。

プロテアーゼ阻害剤を用いた多剤併用療法の代替案の中の記載には、他に従来、初回治療の組み合わせとして推奨され、広く使用されていた、ネルフィナビル、インジナビル+リトナビル、サキナビル+リトナビルが記載されています。[それぞれ逆転写酵素阻害剤 2 剤と併用、3TC+(ZDV or d4T or ABC)] 抗 HIV 効果の強さ、服薬のし易さ、副作用の多寡などの比較で、ロピナビル/r (カレトラ[®]) の方が優れているとされたため、代替案とされました。

既に記述したアタザナビルやホスアンプレナビル入りの組み合わせも含めた代替案の組み合わせは、服薬を開始する人の状況(肝障害や腎障害の有無)、副作用がその人に与える影響度、ウイルス量などによって第一選択になりうるものです。ガイドラインはこうした個々人の状況は加味せず一般論を述べているのであって、絶対的な優劣を示しているものではありません。

抗 HIV 療法の初回療法時に何らかの理由で、非核酸系逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の使用が不可能な場合にのみ、核酸系逆転写酵素阻害剤 3 剤を使用した組み合わせを使用することがあります。2004 年春現在、核酸系逆転写酵素阻害剤 3 剤による治療で、有効性が認められているのは次ページ表のアバカビル+3TC+ZDV(AZT)or d4T のみで、しかもウイルス量が低い場合以外は治療失敗のリスクが高くなります。

DHHS 2004 ガイドライン
初回療法: 核酸系逆転写酵素阻害剤のみ
による組み合わせ* #錠数/日

NNRTI- or PI-を 含むレジムの代替 として	ABC + 3TC + ZDV (or d4T)	4-8
--	---------------------------------	------------

*** 初回療法と使用するのは、NNRTI-あるいはPIを骨格とする組み合わせが何らかの理由で不可能あるいは禁忌の場合に限るべきである。!!**

DHHS 2004 ガイドライン

行うべきでない初回治療の組み合わせ

どのような場合でも使用してはいけない 抗HIV薬の組み合わせ		
	理由	除外
単一薬剤	速やかに耐性化 3剤以上の併用療法に比べ抗HIV効果微弱	母子感染予防時の使用法（ウイルス量 1000 c/ml未満で）
核酸系逆転写酵素阻 害剤(NRTI)2剤	速やかに耐性化 3剤以上の併用療法に比べ抗HIV効果微弱	2剤でウイルス量が 50 c/ml 未満を維持し ているのであれば継続 しても差し支えない。
ABC/TDF/3TC の3剤のみ	このNRTI3剤を初回治療に用いた試験で、治 療早期から、多数の症例で、抗ウイルス効果 の不良が認められた。	なし
ddl/TDF/ 3TC の3剤のみ	このNRTI3剤を初回治療に用いた試験で、治 療早期から、多数の症例で、抗ウイルス効果 の不良が認められた。	なし

DHHS 2004 ガイドライン






抗HIV療法の構成要素として使用すべきではないもの		
構成要素	理由	除外対象
サキナビル (Hard gel Capインビラ-ゼ'R)を 単独のPIとして使用	•経口剤としては吸収率が低い •他のPIより効果が弱い	なし
d4T + ddl	•末梢神経炎、肺炎、高乳酸血症が高 頻度 •妊婦で、肝不全を伴う致死的な乳酸 アシドーシスの報告がある。	他に適当な組み合わ せがなく、リスクを有 用性が上回る場合
妊娠時のエファピレンツ	動物実験で催奇性	他に適当な組み合わ せがなく、リスクを有 用性が上回る場合
d4T + ZDV(AZT)	競合阻害	なし
ddC + d4T	末梢神経炎多発	なし
ddC + ddl	末梢神経炎多発	なし
アタザナビル + インジナビル	高ビリルビン血症	なし
FTC + 3TC	耐性の重なり、併用による利益なし	なし




DHHS 2004 ガイドライン

一日一回療法の幕開け

- 米国では、以下の薬剤が一日一回薬として認可されている。: ddl, FTC, 3TC, テノビル, エファビレンツ, アンブレナビル+リトナビル, アタザナビル
- 他に一日一回処方が可能である可能性があるものとしては、: アバカビル, ネビラピン, サキナビル + リトナビルなどがある。
- 一日一回療法での有効性を示すデータはまだ少ないので使用にあたっては注意が必要である。

以下は現在処方可能な一日一回療法の代表的な組み合わせです。

ビリアード/エピビル/レイアタッツ/リトナビル(服薬見本)																									
行動予定	食事											食事											就寝		
	午前											午後													
時刻	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0	1	2	3
服薬																									
注意事項		テノビル: ビリアード [®] 300mg. 内服方法: 1回1錠を一日一回、食事に問わず内服可能。主な副作用: 悪心、下痢、鼓腸などの消化器症状が5-10%報告されているが本剤に特異的なものではない。ddl、アタザナビルと組み合わせる場合には用量調節を要する。																							
		3TC: エピビル [®] 150mg錠と300mg錠がある。上図は150mgでの例示、内服方法: 1回150mg錠を一錠1日2回(12時間毎)または150mg錠2錠が300mg錠一錠を一日一回、食前でも食後でも可。この薬剤に特異的な副作用はあまりない。																							
		アタザナビル: レイアタッツ [®] 1カプセル中150mg含有。(テノビルと併用する場合は150mgを使用する) 内服方法: 1回2カプセル1日1回 食中または食直後に内服。(高脂肪食は避け軽食後が良い) 主な副作用: 総ビリルビン上昇(47%)、黄疸(8%)、発疹(10%)が主なもの。黄疸、ビリルビンの上昇は最初の1ヶ月のみで解消することが多い。他に吐き気(16%)、腹痛(10%)、頭痛(14%)、ALT上昇(9%)、うつ病(8%)、白血球減少(7%)などがあるが本剤に特異的ではない。																							
		リトナビル: ノービアソフトカプセル [®] 内服方法: 1回1カプセル1日1回[アタザナビルの血中濃度上昇用] 食中食後にアタザナビルと同時に内服する。冷所保存だが、処方から30日以内の室温携帯程度は可。主な副作用: 吐き気、嘔吐、食欲不振などの消化器症状。																							

ビリアード/エピビル/ストックリン(服薬見本)																									
行動予定	食事											食事											就寝		
	午前											午後													
時刻	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0	1	2	3
服薬																									
注意事項		テノビル: ビリアード [®] 300mg. 内服方法: 1回1錠を一日一回、食事に問わず内服可能。主な副作用: 悪心、下痢、鼓腸などの消化器症状が5-10%報告されているが本剤に特異的なものではない。ddl、アタザナビルと組み合わせる場合には用量調節を要する。																							
		3TC: エピビル [®] 150mg錠と300mg錠がある。上図は150mgでの例示、内服方法: 1回150mg錠を一錠1日2回(12時間毎)または150mg錠2錠が300mg錠一錠を一日一回、食前でも食後でも可。この薬剤に特異的な副作用はあまりない。																							
		エファビレンツ: ストックリン [®] 内服方法: 1回3カプセル1日1回 食前から2時間以上あけてできれば就寝前に内服 主な副作用: めまい、幻覚などが約50%の人で起きるが、1-2ヶ月で治まる場合が多い。 皮膚発疹(約20%): 内服開始から10-14日目前後に尋麻疹用皮膚(ステロイド剤などで乗り切れる場合が多い)、肝機能障害																							

その他にもガイドラインにはさまざまな記述がありますが、改訂された部分の主な点を記載しました。今まで治療をされてきた方もガイドライン上に推奨されている初回療法の組み合わせ、あるいはそれに近い組み合わせに変更する場合も増えてくると思います。新しい薬それぞれの情報については別冊子を参照して下さい。

新しい薬剤・服用法に変更があった薬剤

■ 3TC、一般名：ラミブジン、商標：エビビル[®]

概要

米国では 1995 年 11 月に ZDV との併用療法薬として認可され、本邦では 1997 年 2 月 14 日に認可されました。3TC は、米国で 1991 年～1993 年にかけて単独使用での治験が行われましたが、速やかな耐性株の出現により期待された効果は得られませんでした。しかし試験管内での実験で、ZDV との併用により相乗効果を示すこと、3TC の存在下で出現する変異(M184V)がある種の ZDV 耐性株(41,215 番アミノ酸変異株)での感受性を高めることなどがわかりました。

臨床的には、ZDV と 3TC の併用療法による治験が 1993 年～1994 年にかけて北米、ヨーロッパで行われ、CD4 細胞数の上昇、HIV-RNA 量の減少などの指標でそれまでの逆転写酵素阻害剤単独による治療法に比べて良好な結果を示しました。北米で行われた治験では、開始 24 週後の時点で、CD4 細胞数は平均 55/mm³ の増加、HIV-RNA 量は 1.12 ログの減少を示し、開始 52 週後に至ってもほぼその状態を維持し得たという成績でした。このような成績をもとに、1995 年～1996 年初頭までは、ZDV + 3TC が抗 HIV 療法のスタンダードであるとまで言われました。その後プロテアーゼインヒビターの登場により治療のスタンダードが変化してきたことは総論に述べた通りです。現在は、他の逆転写酵素阻害剤と同様に、多剤併用療法の一翼を担う薬として使用するのが主流です。

また 1997 年には、d4T との併用でも ZDV+3TC と同等の効果を示すことが報告されました。d4T + 3TC の組み合わせでは、一日 2 回の投薬ですむこと、

貧血が少ないなどの利点があるため急速に処方数が増えました。

このように 1997 年以前は ZDV+3TC,d4T+3TC という逆転写酵素阻害剤 2 剤による治療を多くの患者さんが経験しました。これらの 2 剤による治療で良い状況のまま経過している方もいます。(ウイルス量が感度未満など)

現在では、3 剤以上を併用する方法が基本となっていますので、良好な状況を維持している方が治療法を変更するかどうかは迷うところです。個々人の状況により大きく異なりますので紙面でひとまとめに書ける内容ではありません。投与法を変更するかどうかは、主治医とよく相談してみてください。

これから治療を始められる方の場合には、3TC を 3 剤以上の強力な多剤併用療法の一つとして使用することが必須です。というのは 3TC はそれ自体強力な抗 HIV 効果を持ちますが、1 箇所の遺伝子変異のみで簡単に耐性化してしまうからです。HIV RNA 量を一気に測定感度以下にまで至らしめるような併用療法の一環として使用することが 3TC の抗 HIV 効果を長持ちさせるには一番良い方法なのです。

3TC に対する耐性化は(M184V 変異)、テノホビルの抗 HIV 効果を高めることがあります。このためテノホビルと 3TC の併用はよく行われます。

剤型 剤型はひし型で、白色の錠剤です。

150mg 錠と 300mg 錠があります。

保管 室温保存です。

内服法

3TC の細胞内半減期は 10～15 時間と長いため、
1錠(150mg)を一日 2 回、12 時間毎に投与

あるいは

2錠(150mg)または 1錠(300mg)を一日 1 回投与

します。

食事の影響はありません。

排泄経路は主として腎臓なので、腎機能の悪い人では量の調節や投与間隔の延長などの対策が必要です。またトリメトプリムとの併用で、3TC の腎臓を介した排泄が遅くなるため ST 合剤（バクタ®、セプテリン®など）によるカリニ肺炎の予防を行っている人は副作用を注意深く観察しなければなりません。

一般的使われ方

ZDV(AZT)+3TC+PI（プロテアーゼインヒビター）

テノホビル(TDF)+3TC+NNRTI(非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI), d4T+3TC+[PI あるいは NNRTI]

などが主な使われ方です。

副作用

ZDV と 3TC の併用療法で報告された副作用(972 例の集計)のうち頻度が高かったものは、頭痛(35%)、嘔気(33%)、不快・倦怠感(27%)、鼻症状(20%)、下痢(18%)、咳(18%)、末梢神経障害(12%)、骨格筋痛(12%)、不眠(11%)、めまい(10%)などでした。これらの症状はいままで ZDV の副作用として知られているものが殆どです。3TC の追加により新たに起きるものは非常に稀で、軽度のめまい、鼻(炎)症状程度とされています。少数ですが脱毛も報告されてい

ます。国内からは重症の口内炎が報告されています。

その他 ZDV+3TC+ の治療に加えてバクタを予防内服している人で重症の貧血に陥った例が国内でもみられています。バクタの内服に関わらず、動悸や息切れが強くなったと感じたら医療スタッフにすぐ知らせてください。

小児例では 14%に脾炎を認めています。臨床検査値異常としては、好中球減少、貧血、肝機能異常、アミラーゼ上昇、高カリウム血症などが認められましたが、ZDV 単独療法と頻度には差がありませんでした。

また、この薬剤は B 型慢性肝炎の治療薬としても用いられるのですが、それらの患者さんにおいて、**薬剤中止後に肝不全（肝臓が全く機能しなくなる）**を起こしたという事例が報告されています。このため投与前に B 型肝炎ウイルスの保有者かどうかを検査する必要があります。

B 型肝炎ウイルスキャリア（保有者）の人で 3TC をやめる場合には、中止時前後に慎重な肝機能の観察が必要です。無理に中止しないという選択もあります。

d4T+3TC 併用時に注意すべき副作用は、やはり d4T 固有の副作用がほとんどですので、d4T の項を参照してください。

核酸系逆転写酵素阻害剤共通の副作用

乳酸アシドーシス(前述)

併用してはいけない薬、注意すべき薬

現在のところ併用した場合に投与量の変更を要するような薬はありません。やや注意すべき薬として前述の ST 合剤（バクタ®、セプテリン®）があります。

■ エファビレンツ ， 商標：ストックリン®， 略名：EFV

初めて抗HIV療法を行う場合に最も多く選択される薬剤の一つです。1999年9月に認可されました。

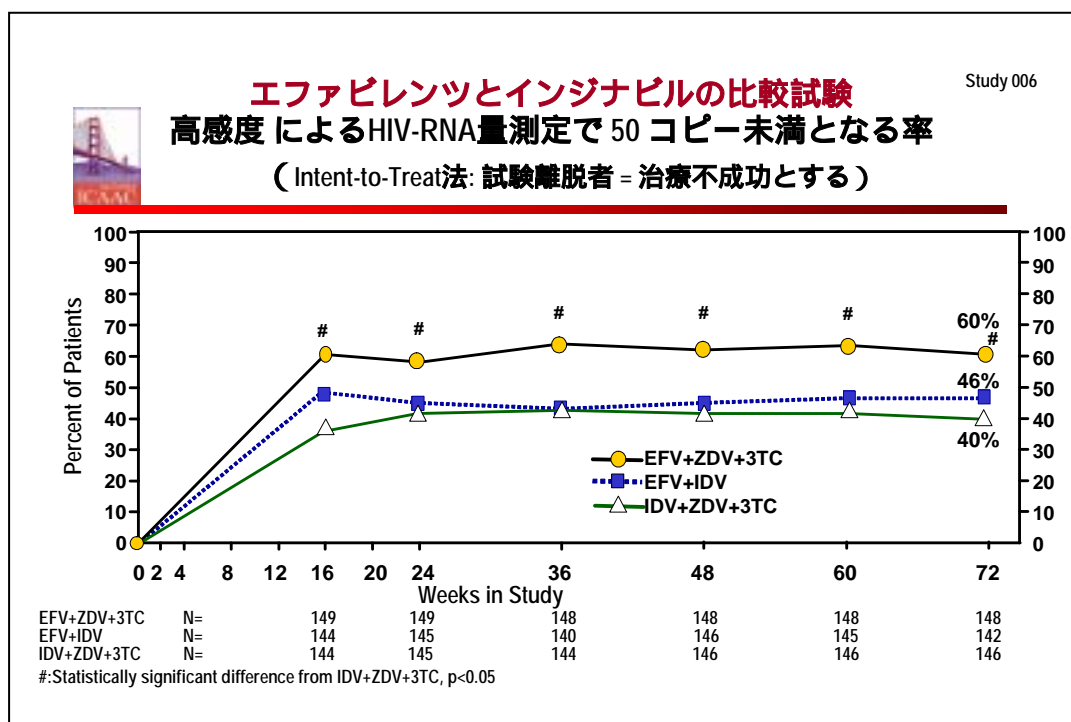
日本での商標はストックリンとありますが、米国ではサスティバ (Sustiva®) という名称です。

現在使用できる非核酸系逆転者酵素阻害剤の中では最も強力な抗 HIV 効果を持つ薬です。血中半減期が 40～55 時間と非常に長いため一日 1 回投与

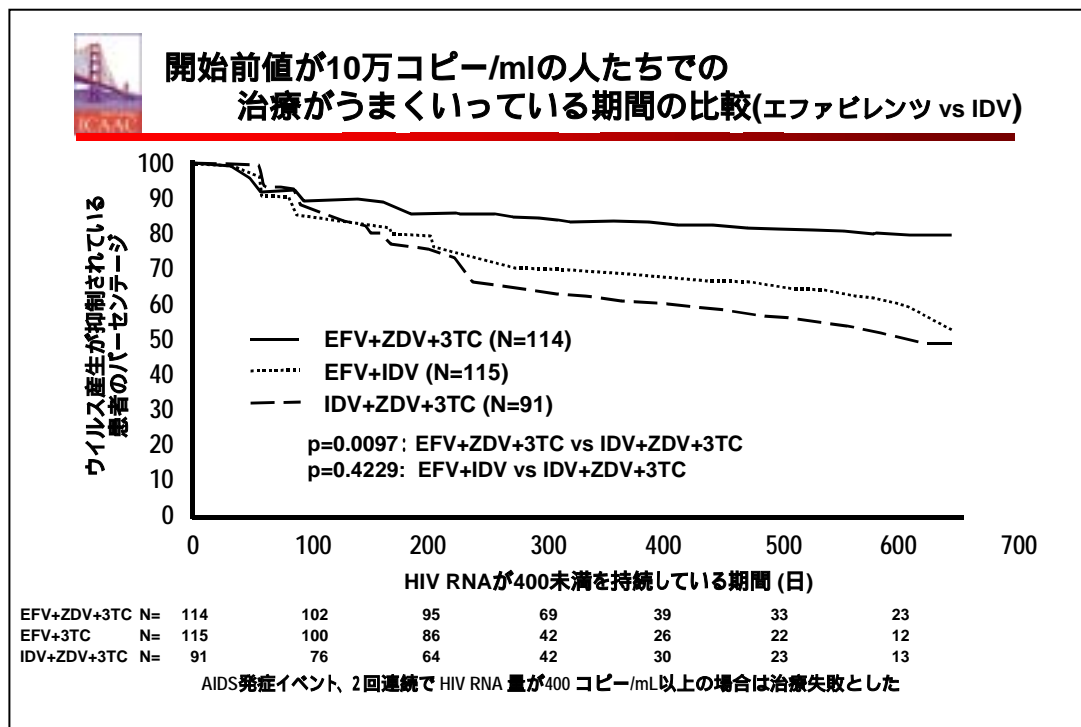
が可能です。抗 HIV 療法のガイドラインで、第一推奨に挙げられていることもあって、2004年6月現在、抗 HIV 療法開始時の組み合わせ薬剤として最も多く使用されています。

下図は 1999 年秋に報告されたものですが、当時、代表的なプロテアーゼインヒビターであったインジナビルを凌駕する成績が示されています。

効果



上図は、エファビレンツ(EFV) + ZDV(AZT)+3TCがインジナビル(IDV) + ZDV(AZT)+3TCを凌駕する成績を残しているという臨床試験結果の一部です。この試験には450人の患者が登録し、登録者は3TC及び非核酸系逆転写酵素阻害剤の使用経験の無い人に限定されています。治療前の平均HIV RNA量は約70000コピー/mL, CD4細胞数の平均は345個/mm³でした。追跡中断・服用中断例を治療の失敗と捉える臨床現場に近い比較法(Intent to treat法)でみると、72週時点でHIV RNA量が測定感度以下である割合は、EFV+ZDV+3TC群で60%、IDV+ZDV+3TCが40%であり、エファビレンツの優位が示されています。



また上図は、治療開始時に 10 万コピー/ml 以上であった人が、どれくらいの期間 400 コピー/ml 未満を維持できるかを見たものです。この形式でみても、10 万コピー/ml 以上のグループでもエファビレンツはインジナビルより総合的な効果が高いと判断できそうです。

剤型

カプセル剤です。成人は 200mg のカプセルを使用します。色は黄色で、数字で 3809 と記載されています。小児および低体重の人のために 100mg、50mg のカプセルも発売されています。

保存は室温保存です。(25 以下 : 15 ~ 30)

[米国では、600mg のカプセルも販売されています。]

● 服用法

一回 3 カプセルを一日 1 回、空腹時(食事から 2 時間あけて)に服用します。就寝前に内服することをお勧めします。

食後、食直後に内服するとエファビレンツの血中濃度が 50%程度上昇する可能性があり、副作用の発現率が高くなります。

エファビレンツを開始した日から 2~4 週間は、めまい、眠気、集中力の低下、不眠、鮮明な夢を見る(現実に起きていることのような夢)など中枢神経系の症状が約 60%の人におきます。このため最初の数週間は、朝、夜に分割して飲む方が楽な場合もあります。

これらの中枢神経症状はアルコールで増強されますので酒類と一緒に飲むのは避けましょう。ジュース、ソーダ、ミルクなどは特に影響がありません。

副作用

主な副作用 (重症度が中等度以上)

1. 斑状丘疹性皮疹・紅斑を含む発疹(13.1%)
2. 嘔気(10.4%)
3. めまい(9.2%)
4. 下痢(6.8%)
5. 頭痛(6.3%)
6. 不眠(6.1%)
7. 疲労(5.6%)
8. 集中力障害(5.3%)

上記は、海外での413例において、高頻度で報告された薬剤投与と関連のある有害事象の主なものです。

最も注意すべき有害事象は、発疹及び精神神経系症状です。

日本の市販後調査では、

めまいなど神経症状(8%)、発疹(7%)、嘔気(5%)、高脂血症(5%)などが主なものでした。

発疹

		エファビレンツ 600mg (N=455)	対照 (N=351)
発疹・発現患者		27.3	17.3
発疹の程度	軽度 (Grade 1)	9.9	9.4
	中等度 (Grade 2)	16.7	8.0
	重度 (Grade 3)	0.7	0.0
	重度 (Grade 4)	0.0	0.0
投与中止例		1.7	0.3

海外の臨床試験では、本剤 600 mg 投与患者群では 27.3%で新規発症の皮疹を経験しています。(対照群の患者では 17.3%) 0.7%で水疱、湿性落屑ないし

潰瘍形成を伴う Grade 3 の発疹が発生しました。本剤で治療した

2,000例を越す患者から得られたデータにおいては、Grade 4 の発疹 (多形紅斑やスティーブンス・ジョンソン症候群)の発生率は0.14%でした。臨床試験において**発疹のために中止した割合は1.7%**でした。

これらの発疹は通常、軽度～中等度の斑状丘疹性皮疹で、本剤による治療を開始2週間以内に発生しています。ほとんどの患者では、発疹は本剤による治療を継続しても1ヶ月以内に消失しました。

中枢神経系の副作用

前述したように中枢神経系・精神系の副作用 [めまい、眠気、集中力の低下、不眠、鮮明な夢を見る] が 3 割前後にみられます。「なんだかへんな感じがする：違和感」というような軽いものまで含めると 6 割に達すると言われていています。いずれも症状は中等度以下でありその多くは、2～4 週間前後でおさまります。中枢神経系の副作用のために治療を中断した人は約 2%程度です。しかし【めまい・ふらつき】等は、車やバイク、飛行機の運転、危険を伴う機器の操縦などに影響を与える恐れがあります。このためエファビレンツ入りの併用療法を始める場合には、最初の 1 ヶ月は、そうした作業を避けられるようにしておいて下さい。

また精神神経系の疾患を有する方の場合、特にうつ状態にある場合は、症状を増悪させることがありますので、よく主治医と相談の上で開始するようにしてください。急性うつ病(自殺願望及び自殺企図を含む)等の症状が発現した場合は、主治医や担当医に直ちに連絡するようにして下さい。

● 主な中枢神経系の副作用の頻度

症状	頻度
めまい	28.1%
不眠	16.3%
集中力低下	8.3%
眠気	7.0%
異夢	6.2%
幻覚	1.2%

めまいに対しては、トラベルミン®という薬剤の頓服での使用、不眠や夢に対してはワイパックス®という薬剤を使用して症状の軽減をみることもあります。

その他、B型、C型肝炎を合併している人では、1割前後の人で肝機能の増悪がみられることが知られています。(基準値の5倍程度までの上昇)この

ため肝炎のある方は、肝機能のチェックを毎月行った方が良いでしょう。

頻度は高くないが注意すべき副作用

● 乳腺腫脹

エファビレンツを服用している男性の数%に乳腺腫脹が認められることがあります。思春期に乳首の周囲が腫れ痛みを伴うことがありますが、その症状と似ています。一過性のことが多いのですが、数ヶ月以上に渡る場合には、腫れがひかなくなる場合もあります。医師・看護師が気づかないこともありますので、自覚した場合には申告して下さい。

● 脱毛

HIV感染症そのもの、あるいは多くの抗HIV薬で、報告があります。皮膚疾患との区別が必要な場合もありますので、気になる場合は申告して下さい。

薬物代謝

エファビレンツはプロテアーゼインヒビター、ネビラピン、デラビルジンなどと同様にp450 3A4という酵素が使われて代謝されます。エファビレンツはp450 3A4の誘導剤であることが判っています。(エファビレンツが体内に入ると、p450 3A4が産生誘導されます。)このため、EFVの血中濃度は、投与開始時に測定したものと10日前後経ってから測定したものを比較すると、投与開始時の方が約2~4割高くなります。このことは初期の副作用の多さに関連しているかもしれません。

他の抗HIV薬の血中濃度にも影響を与えます。投与量の変更が必要なもの、重要なものを次ページ

の表に記載しました。

併用禁止薬・その他の併用注意薬

ミダゾラム(ドルミカム®)、トリアゾラム(ハルシオン®)、酒石酸エルゴタミン(カフェルゴット®)、メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット®)などは毒性の増強が考えられるため併用禁忌です。

また抗うつ作用があるとして一般に売られている西洋オトギリ草エキス(St John's Wort)もEFVの血中濃度を低下させる可能性が高いので併用禁忌です。

禁忌(併用禁止)薬を下表にまとめました。

● エファピレンツとの併用禁止薬

一般名	商標
ミダゾラム	ドルミカム®
トリアゾラム	ハルシオン®
酒石酸エルゴタミン	カフェルゴット®
メシル酸ジヒドロエルゴタミン	ジヒデルゴット®
西洋オトギリ草 (St John's Wort)	種々の製品名で薬局等で市販されている。

● エファピレンツと併用する場合に注意が必要な薬剤・製品

併用する相手	併用する相手への影響	エファピレンツへの影響	対処
インジナビル(IDV)	31%	なし	インジナビルの投与量を増量する；IDV;1000mgを8時間毎
リトナビル(RTV)	18%	21%	特に変更なし、肝障害注意
ネルフィナビル(NFV)	20%	なし	投与量変更なし
サキナビル(SQV)	61%	12%	併用しない方が良い
アンブレナビル(AMP)	36%	なし	APV 1200mgを一日3回にするか、RTVを200mg併用してAPV 1200mgを一日2回にする。
サキナビル/リトナビル	なし	なし	標準量
ロピナビル/リトナビル(カレトラ®)	29%	なし	カレトラの一回投与量を4カプセル(533/133mg)とし1日2回投与
クラリスロマイシン	39%	皮疹が46%に発生したとの報告がある。	代替薬；アジスロマイシンの使用が望ましい。
リファンピシン(抗結核薬)	なし	25%	標準投与量で良いとガイドライン上ではされている。(本邦の能書ではEFVを800mg/回にすべきと記載。)
リファブチン(抗結核薬)(非定型抗酸菌症薬)	35%	なし	リファブチンの用量を450-600mg/日とする。あるいは600mg/回を週2-3回投与とする。
エチニルエストラジオール(経口避妊薬)	37%	なし	意義は不明、他の避妊法を併用・選択
シンバスタチン(リポバス®) ロバスタチン(未発売) アトルバスタチン(リピトール®) フルバスタチン(ローコール®) プラバスタチン(メバロチン®) セリバスタチン(発売中止)	データなし	データなし	プラバスタチン(メバロチン®) アトルバスタチン(リピトール®) の使用の方が望ましい。
ワーファリン	データなし	データなし	注意深いモニターが必要
抗けいれん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	下がる可能性が高い		抗けいれん薬の血中濃度モニターが重要
ニンニク補助剤		低下する可能性あり。	併用しない方が無難

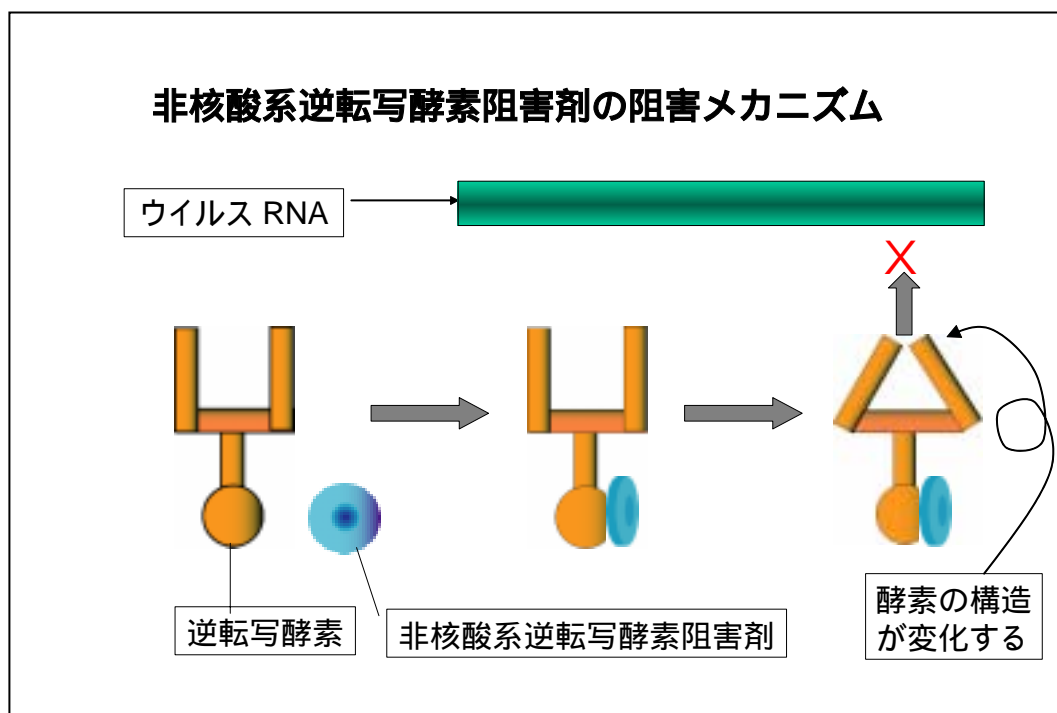
耐性

他の非核酸系逆転写酵素阻害剤と同様の部位の変異で耐性化します。最も一般的な変異部位はK103Nで、この変異が起きている場合他の非核酸系逆転写酵素阻害剤とほぼ 100%の交叉耐性を示します。

このためエファビレンツを単独薬として服用したり、効果の無くなったほかの併用薬剤にただ付け加えるとといった形で使用すると速やかな耐性化を生じるため絶対に行ってはいけない投与方法とされています

● 非核酸系逆転写酵素阻害剤の効く仕組みと耐性化

非核酸系の逆転写酵素阻害剤は、細胞内で逆転写酵素に直接接着し、逆転写酵素の立体構造を変化させます。立体構造の変化は、逆転写酵素の作用場所を失わせます。結果として HIV の増殖が不可能になります。



非核酸系逆転写酵素阻害剤は、細胞内でリン酸化という代謝過程を経ることなく、逆転写酵素の働きを直接止めるので、非常に強力な抗 HIV 活性をすばやく発揮することができます。しかし、HIV 側の非核酸系逆転写酵素阻害剤接着部位がわずかでも変化すれば効果が無くなってしまいます。

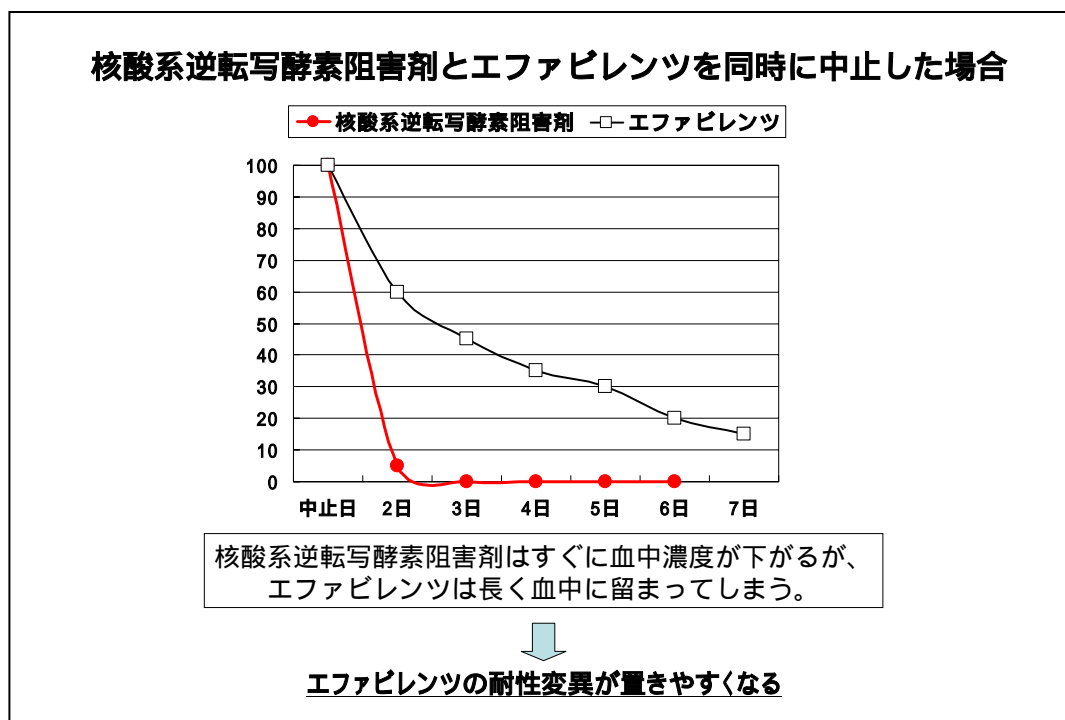
つまり **変異に弱く耐性化が起きやすい薬剤**なのです。

現在利用可能な非核酸系逆転写酵素阻害剤を単独で使用したり、効果の無い核酸系逆転写酵素阻害剤と組み合わせて飲んだりしていると、2~3 ヶ月

以内には、体内の HIV は非核酸系逆転写酵素阻害剤に耐性化する可能性が高くなります。(耐性化効果がなくなる) 特にアミノ酸番号で 103 番や 181 番での変異は非核酸系逆転写酵素阻害剤使用時に最初に起こることが多く、ほぼ完全な交叉耐性を獲得してしまいます。(同系の薬剤がみな効かなくなる。) このためこのクラスの薬剤使用時には、未使用であるもの同士、あるいは有効性が予想される薬剤同士を組み合わせることが必須です。その時点で利用可能な薬剤と将来の利用可能性などを慎重に検討した上で使用を決めるようにしてください。

◆ エファビレンツを中止する場合の注意

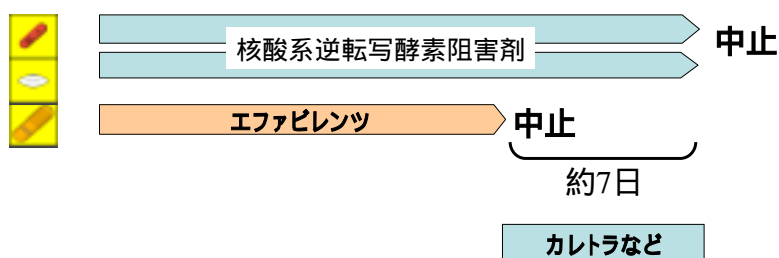
最初に述べましたように、エファビレンツは血液中に長く留まる薬です。このため一日 1 回投与が可能になっているわけです。しかし完全に血液中から消え去るのに 1 週間以上かかるため、たとえば、核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤とエファビレンツを同時に中止すると下記の図のようになってしまいます。



こうした血中濃度の推移を辿ると、実質的にエファビレンツの単独投与になってしまい、薬剤耐性変異が大変置きやすくなります。エファビレンツ入りの投薬を中止する場合には、下図のように段階を追って薬剤を中止していく方が安全と考えられます。

エファビレンツ入りの薬剤の服用を全て中止したい場合、
エファビレンツを先に中止し

併用している逆転写酵素阻害剤は約 1 週間(約 7 日)
服用を続けて下さい。この一週間カレトラあるいは
ネルフィナビルなどのプロテアーゼ阻害剤を使用する
場合もあります。



アタザナビル 商標 レイアタッツ® 略語 ATV

概略・特徴

日本では、2004年1月6日に発売されました。(米国では2003年6月20日)

- 1日1回投与が可能なHIVプロテアーゼ阻害剤である。
- 抗HIV効果はネルフィナビルと同程度、カレトラ、エファビレンツより少し弱い。
- 脂質(コレステロール、中性脂肪)代謝に対する影響が少ない。
- アタザナビルを使用中にHIVが耐性化した場合、最初に起きる変異はI50Lという他のプロテアーゼ阻害剤と交叉耐性を示さない部位であることが多く、治療変更の際の選択肢を残せる。
- リポジストロフィーによる体型的な変化は少ないようだ。
- 高ビリルビン血症、黄疸がみられることが多いが、一過性であることが多く継続可能である。
- 心伝導障害(房室ブロック)のある患者さんでは慎重投与。

剤型・用法

剤型：200mgと150mgのカプセル剤があります。

用法：200mgを2カプセル1日1回、食事中あるいは食直後に服用します。

肝障害が中等度にある場合には150mgを2カプセルに減量します。

テノホビルやエファビレンツと併用する場合、150mg 2カプセルにリトナビル(100mg) 1カプセルを追加し、血中濃度の低下を防ぎます。また、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異を有する可能性があるときには、必ずATV 150mg 2カプセルにリトナビル1カプセルを追加する服用法にします。

食事との関係：アタザナビルが食事中・食直後に服用する必要があるのは、本薬剤の吸収を良くするには、胃液の存在が不可欠であるからです。ただ、同じ食事でも軽食(357kcal、脂肪8.2g、蛋白質10.6g)後の吸収率が最も良く、高脂肪食では軽食に劣ります。ですから一般的には、朝食中・直後が適していると考えられます。併用するリトナビルで吐き気等を感じる場合はヨーグルトやチョコレートミルクなどと服用すると多少症状が軽減されるようです。

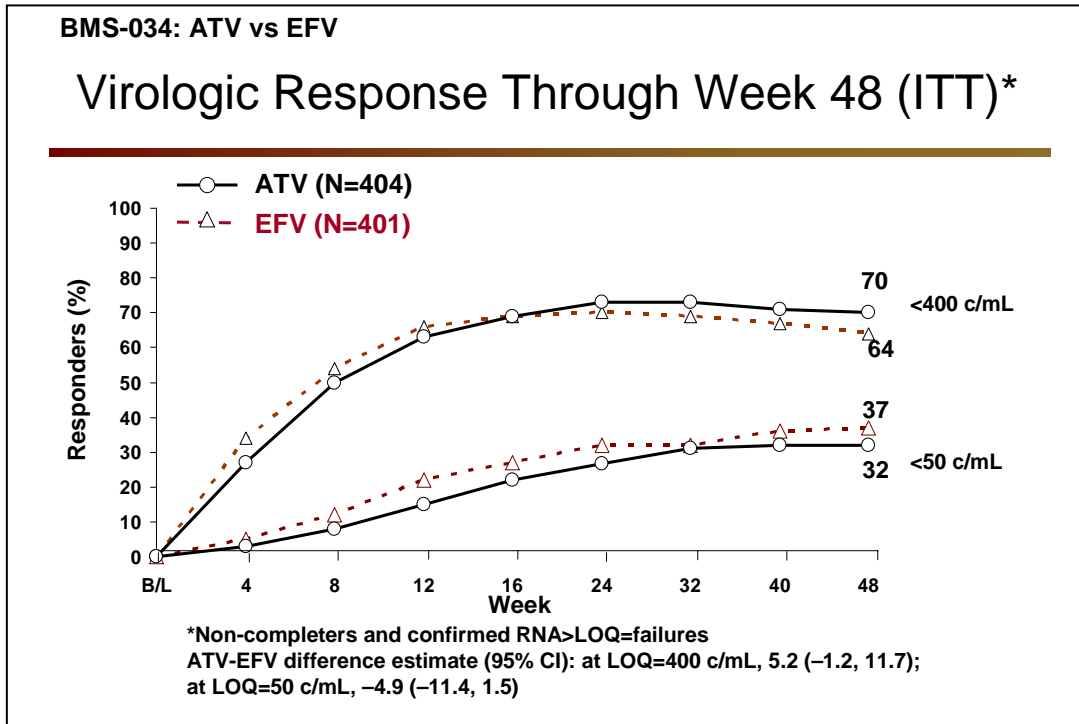
保存：室温保存。併用するリトナビルは冷蔵保存ですが、携帯用に数日間持つような場合には室温でも問題ありません。

効果

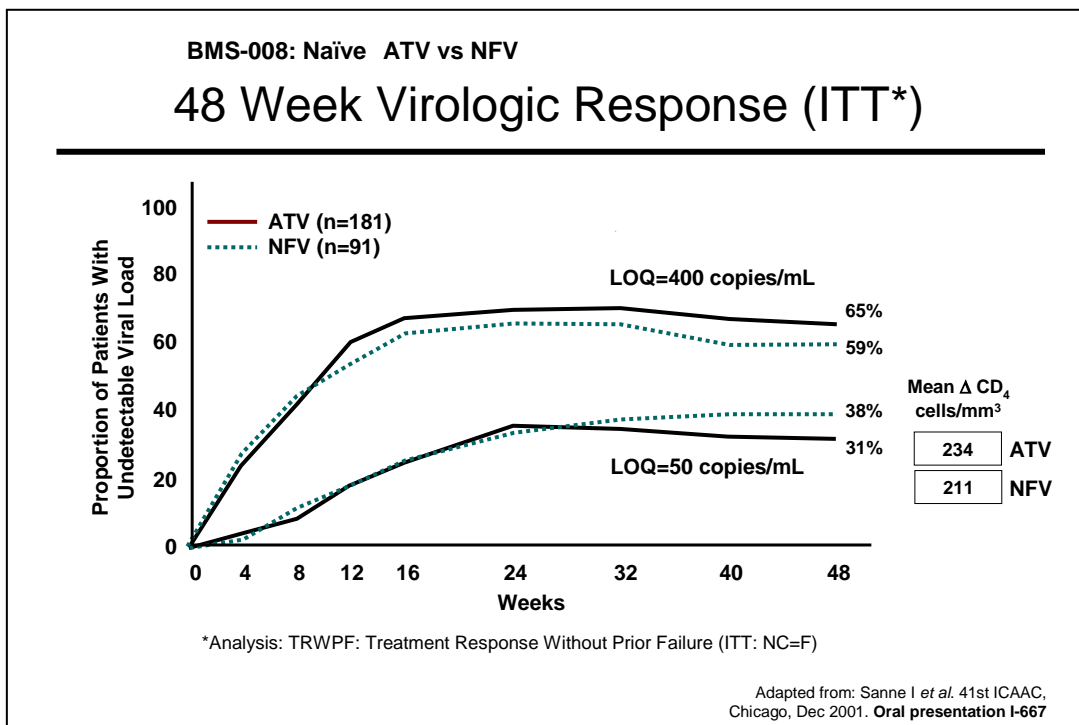
－ 初回治療

下図は、ATV/ZDV/3TCとEFV/ZDV/3TCを無作為二重盲検試験で比較したものです。

両群の治療前HIV RNA量は70000～80000c/ml CD4は280前後です。抗HIV効果はほぼエファビレンツに等しいあるいは少し弱い程度です。

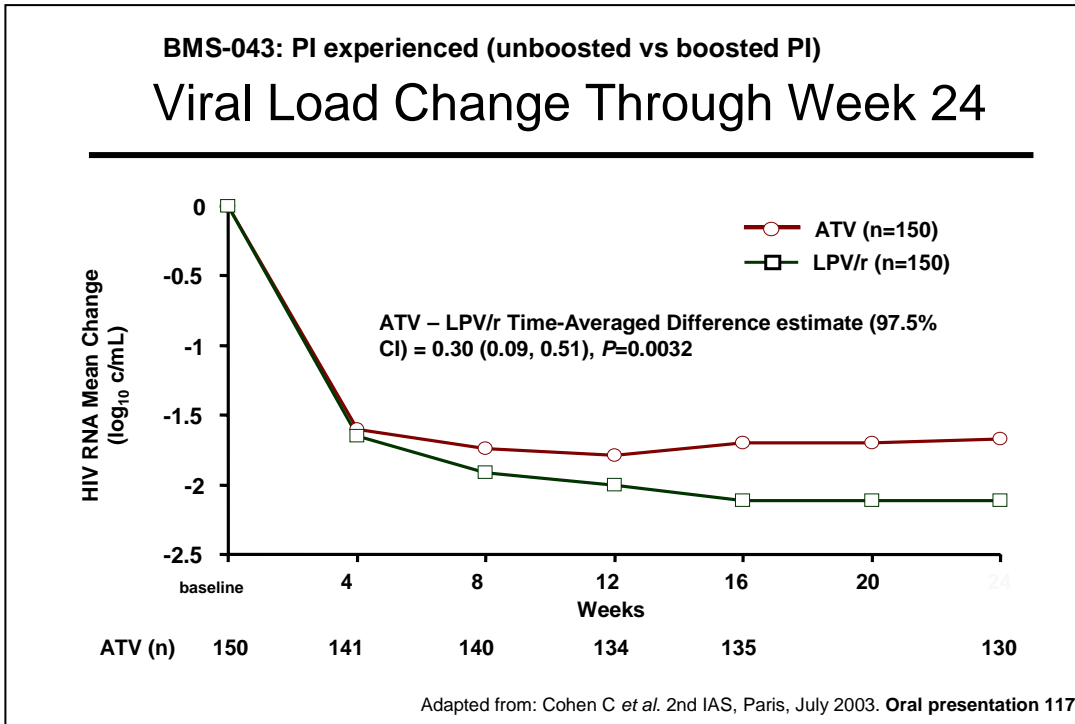


以下はATVとNFVの比較です。ATVの方がやや抗HIV効果が強いと考えられます。

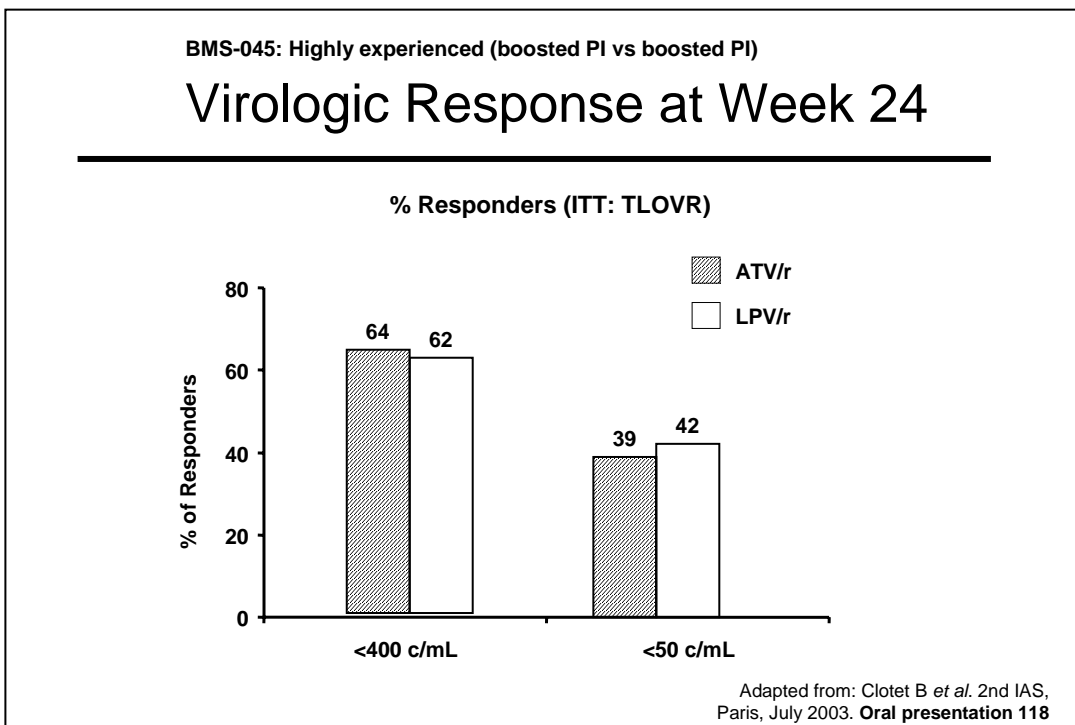


－ 非初回治療

以下の図は、プロテアーゼ阻害剤を平均2.6年、非核酸系逆転写酵素阻害剤を2年前後使用したことがあり治療に失敗している群でATV+NRTIs、LPVr+NRTIsの効果を比較したものです。LPVrの方が有効性は高いと言えます。

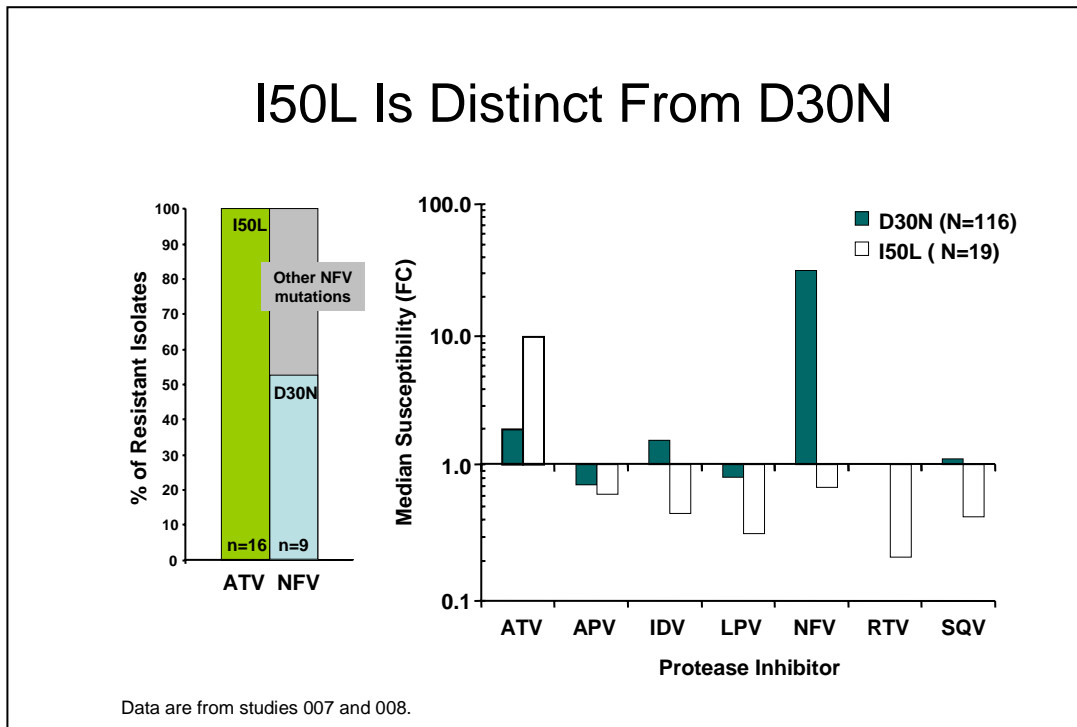


上記と同様に複数の治療で効果を得られなくなった患者で、ATVr+TDF+NRTI、LPVr+TDF+NRTIを比較したのが下図です。リトナビルでブーストしたATV群ではLPVr(カレトラ)に匹敵する結果が得られています。(その後の報告ではATVr群の方が良い成績でした。)



耐性

ATV を最初のプロテアーゼ阻害剤として使用し、ウイルス量が再上昇してしまった場合、耐性変異を獲得していると考えられます。その変異で最初に起き必発であるとされる変異が I50L という変異です。I50L 変異を獲得してしまった場合でも、他のプロテアーゼ阻害剤がまだ有効であるとされています。



他のプロテアーゼ阻害剤を使用し耐性化した場合、以下の図にあるようにkeyとなる14の変異のうち4つ以上変異があると効果が減弱します。また変更薬として使用する場合にはATV+リトナビルの形でリトナビルによるブーストが必須です。

ジェノタイプ耐性検査結果とATVの効き具合 PI既治療患者での場合

遺伝子変異

- I50L 未治療患者での頻度は少ない。
- 以下の14の変異のうち4つ以上の箇所に変異を有するとATVの効果は減弱する。

48V	10I/V/F
82A/F/S/T	20R/M/I
84V	24I
90M	33I/F/V
	36I/L/V
	46I/L
	54V/L
	63P
	71V/T/I
	73C/S/T/A

ATV を変更薬として使用する場合

PI

↓

ATV

← 20% I50L → Other substitutions

代謝と薬剤相互作用

本剤は、他のプロテアーゼ阻害剤と同様に肝臓のチトクロームP450 (CYP 3A4) の阻害作用、及びUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)の阻害作用を有します。UGT阻害作用は間接型ビリルビン上昇の原因となっています。

● アタザナビルと併用禁忌の薬剤

薬剤名	商標	何に対する薬剤か	起きうる事象
リファンピシン	リファジン、リマクタン	抗結核剤	ATVの血中濃度が低下し効果が減弱する恐れ。
塩酸イリノテカン	カンプト、トポテシン	抗ガン剤	UGT阻害により、イリノテカンの代謝が抑制される恐れがある。
ミダゾラム	ドルミカム	麻酔前投薬 全身麻酔の導入及び維持 集中治療における人工呼吸中の鎮静	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある 過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある
トリアゾラム	ハルシオン	睡眠導入剤	
塩酸ベプリジル	ベプリコール	抗不整脈剤	ベプリジルの血中濃度が異常に上昇し、有害事象を発生する恐れ。
酒石酸エルゴタミン類	カフェルゴット ジヒデルゴット エルゴメトリンF メテルギン	偏頭痛薬	エルゴタミン類の血中濃度が上昇し、重篤な副作用を呈する場合がある。 (末梢血管収縮、四肢の虚血。)
シサプリド	アセナリン、リサモール	逆流性食道炎 偽性腸閉塞の薬剤	不整脈の危険性
ピモジド	オーラップ	統合失調症 自閉症の薬剤	
シンバスタチン	リポバス	高脂血症薬	シンバスタチンの血中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパシー発症の可能性が高まる。
インジナビル	クリキシバン	抗HIV薬	間接ビリルビン上昇の副作用が重複する。
プロトンポンプ阻害剤	オメプラールなど	抗潰瘍剤	胃酸分泌抑制によりATVの吸収抑制の恐れ。

● アタザナビルと併用注意の薬剤

併用薬	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン(緩衝剤が添加されている錠剤)	本剤 400mg とジダノシン(錠剤) 200mg を同時に投与した場合に本剤の Cmax, AUC が約 1/10 に低下するとの報告がある。本剤とジダノシンの錠剤を併用する場合は、本剤を食事中又は食直後に投与後、2時間以上の間隔をあけてジダノシンを空腹時に投与すること。なお、 <u>ジダノシンのカプセル剤においても食間に投与することとされているので、本剤と同時に投与しないこと。</u>	ジダノシンの錠剤に処方されている緩衝剤により胃内の pH が上昇し、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
テノホビル	ATV の AUC, Cmin が低下するおそれがある。 <u>本剤とテノホビルを併用する場合、本剤 300mg、リトナビル 100mg、テノホビル 300mg をそれぞれ1日1回食事中又は食直後に投与することが推奨される。リトナビルを併用しない場合には、テノホビルの使用は推奨されない。</u>	本剤の血中濃度が低下するおそれがある
エファピレンツ	本剤 300mg, リトナビル 100mg, エファピレンツ 600mg をそれぞれ1日1回投与した場合と本剤 400mg を1日1回単剤投与した場合の曝露量がほぼ同じであるとの報告がある。リトナビルを併用しない場合には、エファピレンツの使用は推奨されない。	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
サキナビル	効果と安全性に関して、この併用の至適用量は確立されていない	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。
リトナビル	本剤とリトナビルを併用する場合、本剤 300mg とリトナビル 100mg をそれぞれ1日1回食事中又は食直後に投与することが推奨される。	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
制酸剤, 緩衝作用を有する薬剤	本剤はこれらの薬剤投与の2時間前又は1時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
H ₂ 受容体拮抗剤	本剤とこれら薬剤の併用により、血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。H ₂ 受容体拮抗剤の影響を減少させるために、本剤と H ₂ 受容体拮抗剤は可能な限り間隔をあけて投与することが推奨される。	胃内 pH の上昇により、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。

<p>アミオダロン キニジン リドカイン 三環系抗うつ薬</p>	<p>本剤とこれら薬剤の併用により重篤な又は生命に危険を及ぼすような有害事象があらわれるおそれがあり、この併用に関する試験は行われていない。併用する場合には、これらの薬剤の血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>ワルファリン</p>	<p>本剤との併用により重篤な又は生命に危険を及ぼすような出血があらわれるおそれがあり、この併用に関する試験は行われていない。併用する場合には、INR のモニタリングを行うことが望ましい。</p>	<p>ワルファリンの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>ジルチアゼム 商標：ヘルベッサ</p>	<p>本剤(400mg 1日1回)とジルチアゼム(180mg 1日1回)を併用した場合にジルチアゼム及びデスアセチル-ジルチアゼムの Cmax, AUC が約2~3倍に増加するとの報告がある。ジルチアゼムを半量に減量して投与することを考慮すること。併用する場合には心電図のモニタリングを行うことが望ましい。</p>	<p>本剤の投与により、心電図検査でPR間隔の延長を示すことがある。ジルチアゼム及びデスアセチル-ジルチアゼムの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>フェロジピン(スプレンジール®) ニフェジピン(アダラート®他) ニカルジピン(ペルジピン®他) ベラパミル(ワソラン®他)</p>	<p>フェロジピン, ニフェジピン, ニカルジピンあるいはベラパミルと本剤を併用する場合にはこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。併用する場合には心電図のモニタリングを行うことが望ましい。</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>シルデナフィル(バイアグラ®)</p>	<p>シルデナフィルに関連する有害事象(低血圧, 視覚異常, 持続勃起症等)を起こすおそれがあるので、シルデナフィルを併用する場合には、シルデナフィルの用量を48時間に1回25mgまで減量し、有害事象のモニタリングを行うなど注意すること。</p>	<p>シルデナフィルの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>バルデナフィル(レビトラ®)</p>	<p>バルデナフィルに関連する有害事象(低血圧, 視覚異常, 持続勃起症等)を起こすおそれがあるので、バルデナフィルを併用する場合には、バルデナフィルの用量を2.5mgから開始し24時間に1回2.5mgを越えないようにすること。リトナビルを併用する場合には、72時間に1回2.5mgを越えないようにすること。有害事象のモニタリングを行うなど注意すること。</p>	<p>バルデナフィルの血中濃度が上昇する恐れがある。</p>
<p>タダラフィル(シアリス®)</p>	<p>5mgで投与を開始し、72時間で10mgを超えないようにすること。</p>	<p>タダラフィルの血中濃度が上昇する恐れがある。</p>

<p>アトルバスタチン(リビートル®)</p>	<p>本剤を含む HIV プロテアーゼ阻害薬とアトルバスタチンを併用した場合、横紋筋融解症を含むミオパシー等の危険性が高くなるおそれがあるので、注意すること。</p>	<p>アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>シクロスポリン タクロリムス</p>	<p>併用する場合には、治療域のモニタリングを行うことが望ましい。</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>クラリスロマイシン</p>	<p>本剤(400mg 1日1回)とクラリスロマイシン(500mg 1日1回)を併用した場合にクラリスロマイシンの Cmax が約 1.5 倍、AUC が約 2 倍に増加するとの報告がある。クラリスロマイシンに関連する有害事象(QTc 延長等)を起こすおそれがあるので、クラリスロマイシンを半量に減量して投与することを考慮すること。また、活性代謝物である 14 位水酸化体の濃度が顕著に低下するとの報告があり、<i>Mycobacterium avium complex</i> による感染症以外の症状に対しては代替の治療法を考慮すること。</p>	<p>本剤及びクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>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</p>	<p>本剤(400mg 1日1回)とエチニルエストラジオール(0.035mg 1日1回)を併用した場合のエチニルエストラジオールの平均血中濃度は、0.035mg と 0.050mg 投与時の平均血中レベルの中間まで上昇するとの報告がある。また、ノルエチステロンの平均血中濃度の上昇に伴い、特に糖尿病の女性に併用した場合、HDL の減少、インスリン耐性の増加を起こすおそれがある。経口避妊薬の各成分の避妊に有効な最低用量を投与することが推奨される。</p>	<p>エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血中濃度が上昇するおそれがある。</p>
<p>セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョンズ・ワート)含有食品</p>	<p>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。</p>	<p>セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素(チトクローム P450)が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。</p>

副作用

能書に記載されている副作用の一覧は下表の通りです。

種類\頻度	3%以上a	3%未満b
全身症状	頭痛(14%), 背部痛(6%), 発熱(5%), 疼痛(3%), 疲労(3%)	アレルギー反応, 血管浮腫, 無力症, 灼熱感, 胸痛, 異形成, 浮腫, 脂肪萎縮(顔面), 全身浮腫, 熱過敏, 感染, 怠感, 蒼白, 末梢性浮腫, 光線過敏, 多汗
循環器		心停止, 心ブロック, 高血圧, 心筋炎, 動悸, 失神, 血管拡張
消化器	悪心(16%), 腹痛(10%), 嘔吐(8%), 下痢(8%), アミラーゼ上昇(14%), リパーゼ上昇(4%)	食欲不振, アフタ性口内炎, 大腸炎, 便秘, 歯痛, 消化不良, 腹部膨満, 食道潰瘍, 食道炎, 鼓腸, 胃炎, 胃腸炎, 胃腸障害, 食欲亢進, 口腔内潰瘍形成, 膵炎, 消化性潰瘍
肝臓	黄疸・黄疸眼(8%), 総ビリルビン上昇(47%), ALT(GPT)上昇(9%), AST(GOT)上昇(7%)	無胆汁症, 肝炎, 肝腫大, 肝脾腫大, 肝臓細胞障害, 脂肪肝
内分泌		男性生殖能低下
血液	好中球減少(7%), ヘモグロビン減少(5%)	斑状出血, 紫斑
代謝・栄養	リポジストロフィー(8%)	野牛肩, 脱水, 糖尿病, 異脂肪血症, 痛風, 乳酸アシドーシス, リポハイパトロフィー, 肥満, 体重減少, 体重増加
筋骨格	関節痛(4%)	骨痛, 四肢痛, 筋萎縮, 筋痛, 筋無力症, ミオパシー
精神神経系	うつ病(8%), 末梢神経障害(8%), 不眠症(3%), 浮動性めまい(3%)	異常な夢, 歩行異常, 激越, 健忘, 不安, 錯乱, 痙攣, リビドー減退, 情動不安定, 幻覚, 敵意, 運動過多, 感覚鈍麻, 反射亢進, 神経過敏, 精神病, 睡眠障害, 傾眠, 自殺企図, ビクビクした動き
呼吸器	咳嗽(5%)	呼吸困難, しゃっくり, 低酸素症
皮膚	発疹(10%)	脱毛症, 蜂巣炎, 皮膚糸状菌症, 皮膚乾燥, 湿疹, 爪の障害, そう痒症, 脂漏, 蕁麻疹, 水疱性皮膚炎
感覚器		耳炎, 味覚倒錯, 耳鳴
泌尿器・生殖系		尿異常, 無月経, 結晶尿, 女性化乳房, 血尿, インポテンス, 腎結石, 腎不全, 腎臓痛, 月経障害, 乏尿, 骨盤痛, 多尿, 蛋白尿, 頻尿, 尿路感染

a: 海外の治療経験のないHIV感染患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験において、本剤を含む併用群(以下に示す)において3%以上に報告された中等度又は高度な副作用及びグレード3-4の臨床検査値異常を「3%以上」の欄に示した。発現率(%)は、両試験での高値の発現率を記載した。

b: 海外で実施したすべての臨床第Ⅲ相試験における本剤を含む併用群(n = 1597)において3%未満に報告された重症度が中等度以上の副作用で上記「3%以上」にリストされないものを「3%未満」の欄に示した。

副作用:臨床試験での報告

以下の表のようにアタザナビルで特徴的な副作用は、黄疸(皮膚・球結膜の黄染)です。この黄疸は内服開始から1~2週でみられ始め8週前後で目立たなくなることが多いようです。

BMS-008: Naïve

ATV vs NFV: 副作用*

Grade 1-4 Related adverse events in %	ATV 400 mg QD	NFV 1250 mg BID	ATV 600 mg QD
	n=178	n=91	n=195
何らかの副作用	93	92	91
下痢	20	56**	15
感染症	42	48	55
頭痛	25	26	27
腹痛	19	13	22
末梢神経障害	18	21	22
皮疹: Rash	22	19	17
吐き気	21	18	18

*Reported with a frequency of >20% in any treatment group
**P>0.0001

Panteleo G et al. 8th ECCATHI, Athens, October 2001. Oral Presentation O-11.

BMS-034: Naïve

ATV vs EFV: 副作用

Grade 2-4 related adverse events in %	ATV	EFV
	n=404	n=401
Total	41	45
吐き気	14	13
皮疹: Rash*	6	10
頭痛	6	6
黄疸*	5	0
嘔吐	4	7
眩暈	2	6
球結膜黄染*	1	0
下痢	1	2
LAS/SHL	0	<1

*P<0.05, ATV vs. EFV

Adapted from: Squires K et al. 42nd ICAAC, San Diego, Sep 2002. Oral presentation H-1076

臨床検査値の変化:臨床試験での報告

総ビリルビン、間接ビリルビンの上昇はかなりの割合で見られます。これは、アタザナビルがビリルビンの代謝に影響を与えるからです。アタザナビル開始後まもなくから上昇します。間接ビリルビンの基準値は通常0.8mg/dL以下程度ですが、最高で5-7mg/dLまで上昇することがあります。3程度まで上昇すると球結膜が黄色くなるなどの黄疸症状が認められます。4-8週を過ぎると間接ビリルビン値は低下してくることが多いようです。この間接ビリルビン値の上昇は特に治療を要せず、このことだけでの薬剤の中止も必要ありません。

BMS-045: Highly experienced (boosted PI vs boosted PI)

ATV/r vs LPV/r: 検査値の変化

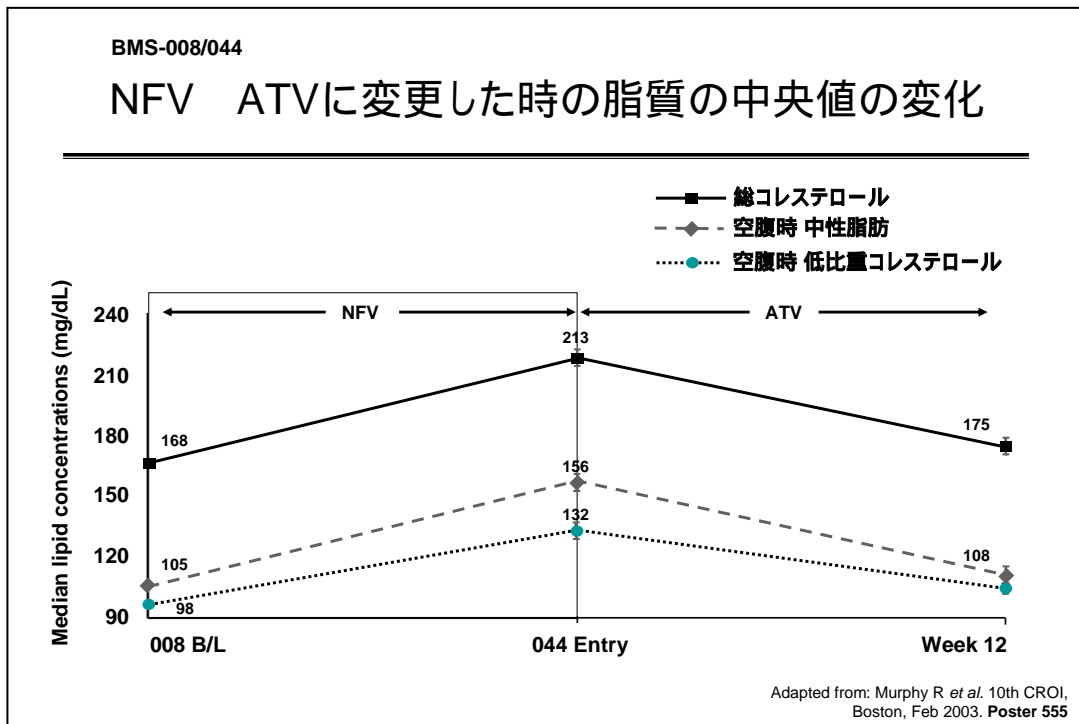
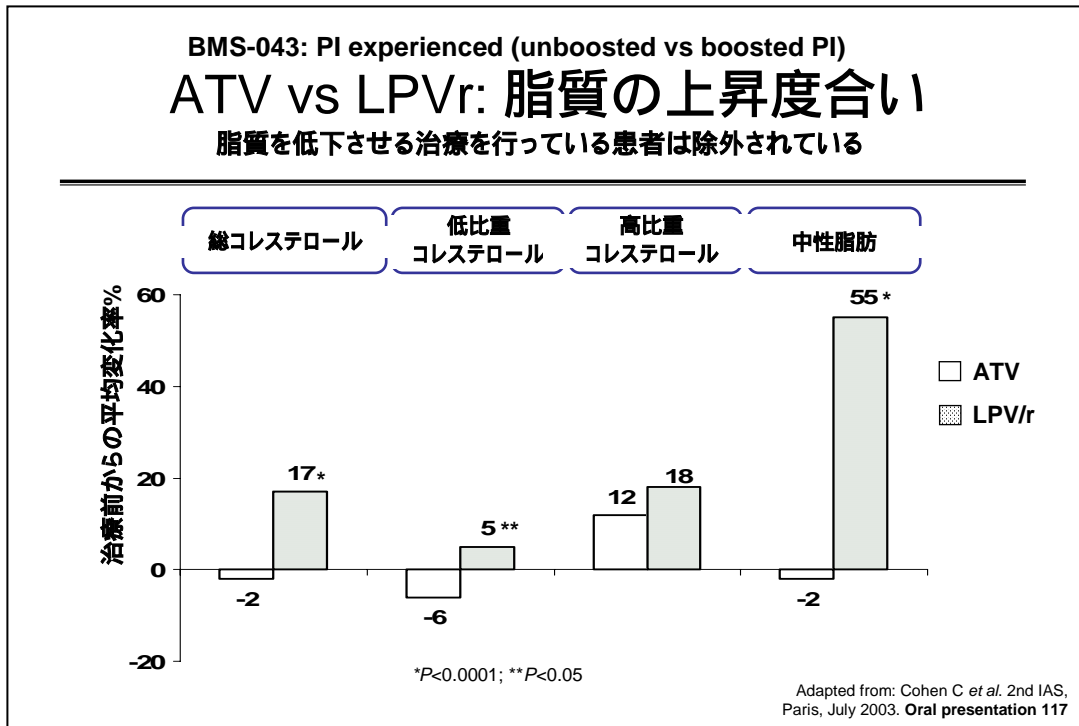
Laboratory parameter in %	ATV/r	LPV/r	ATV 400/SQV
	n=119	n=118	n=110
総ビリルビン*	45	<1	19
ALT/SGPT	3	3	4
AST/SGOT	3	<1	2

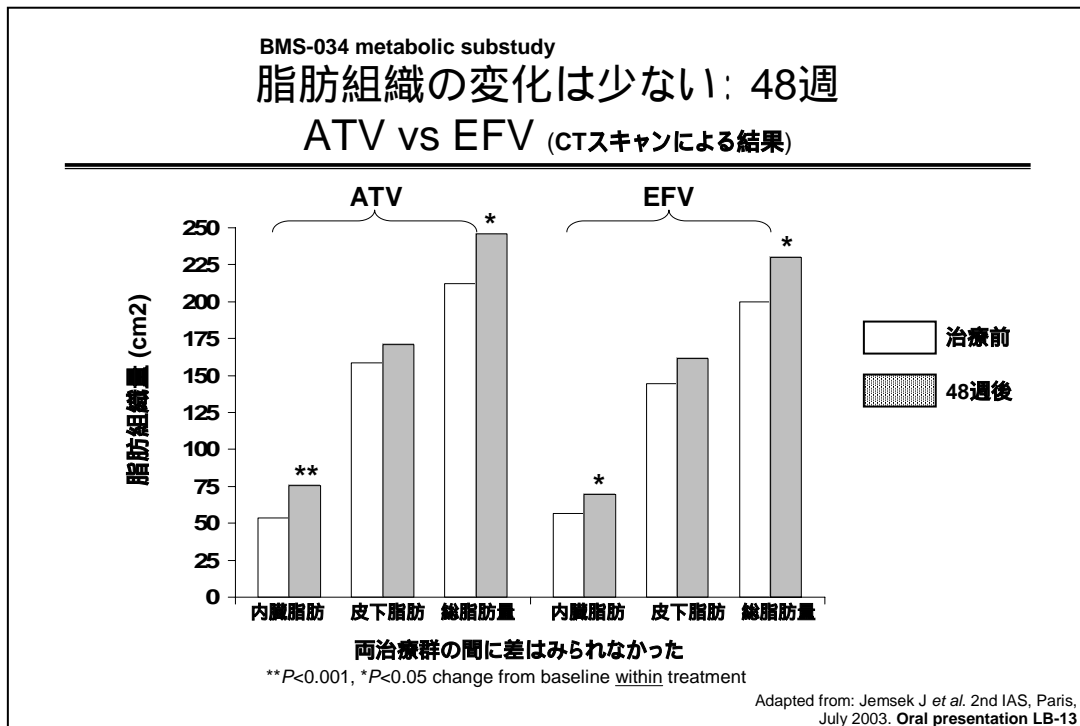
*No patients withdrew treatment due to bilirubin elevations

Adapted from: Clotet B *et al.* 2nd IAS, Paris, July 2003. Oral presentation 118

脂質の変化について

アタザナビルは、他のプロテアーゼ阻害剤に比べ、脂質代謝に与える影響が少なく、本剤に変更したのちに脂質異常の改善が認められたという報告もあります。また体型変化についても他のプロテアーゼ阻害剤に比べ脂肪組織の増加は少なく、エファビレンツと同程度とする報告があります。





■ テノホビル, 商標: ビリアード®, 略語:TDF

● ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤

ZDV(AZT)や ddI,3TC,d4T のような核酸系逆転写酵素阻害剤は、薬の成分が感染細胞内に取り込まれたあとリン酸化という段階を数段階経てからはじめて逆転写酵素を阻害するようになります。これに対しヌクレオチド(ヌクレオチド)系と呼ばれる薬剤は既に一回リン酸化された状態となっています。米国では、テノホビル(Viread®) が 2001 年 10 月に認可されました。日本では 2004 年 4 月にビリアード®という薬剤名で発売されました。

この薬剤の概要

- **細胞内半減期が長い 1日一回投与が可能**
活動期細胞では: 10 時間; 静止期細胞では: 50 時間
血中半減期およそ 17 時間
- **以下の薬剤と臨床的に問題となる相互作用がない:**
ABC, EFV, FOS-APV, IDV, 3TC, TPV, FTC, リバビリン, 経口避妊薬
- **但し以下の薬剤との相互作用には注意を要する。**
TDF は ddI の血中濃度(AUC)をおよそ 44-60% 上昇させる。
アタザナビル(ATV)の血中濃度を約 3 割低下させる。
ロピナビル LPV/r は TDF の血中濃度(AUC)を約 30%上昇させる。
- **腎排泄薬剤である。**
クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以下では投薬間隔の調整が必要。
- **バイオアベイラビリティ(投与された薬物が体循環血中に到達する割合とその際の速度)が高い。**
TDF の軽食後の AUC は空腹時投与とあまり変わらない。
食事の有無に関わらず投与することができる。
- **ミトコンドリア障害が少ない。**
脂肪萎縮、乳酸アシドーシスなどの代謝異常の発生率が低いと予測される。

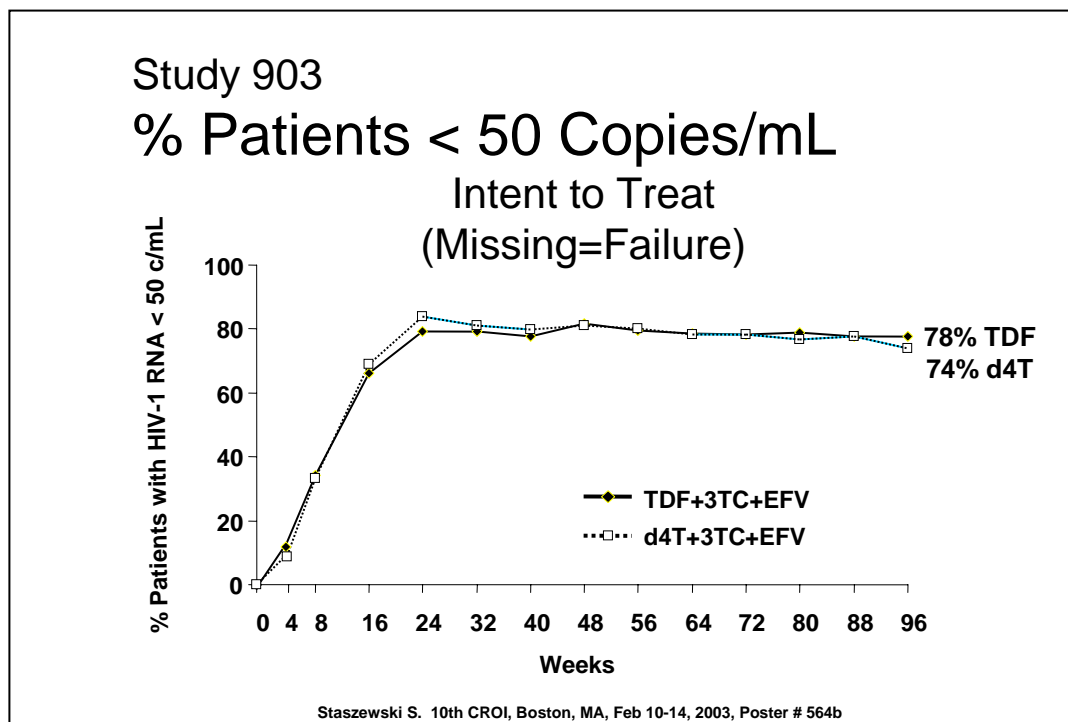
剤型・用法

薄いブルーの錠剤で、一錠中に 300mg を含みます。1日1回, 1錠, 食事には関係なく服用可能です。保存は室温です。

効果

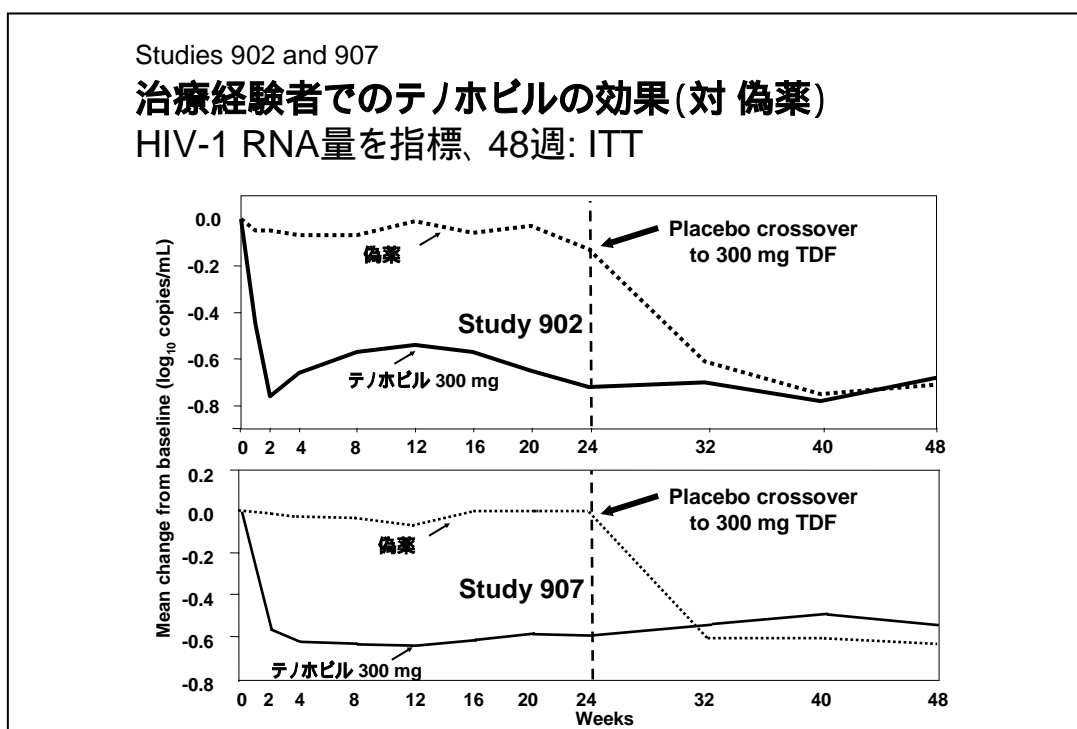
－ 初回治療

以下の Study903 は、抗 HIV 療法初回治療の患者を約 300 名ずつ、TDF/3TC/EFV の組み合わせと d4T/3TC/EFV の組み合わせに割り振り比較検討した臨床試験です。HIV RNA 量は 80000 c/ml 前後、CD4 数は約 280 個で、治療開始のタイミングとして平均的な状況で試験が行われています。受診しなくなった人(Missing)は治療不成功(Failure)とカウントされており、その比率は7%程度で不成功(Failure)の最も多い理由です。



－ 非初回治療

これまでさまざまな抗 HIV 療法を施行してきた耐性 HIV を保有している可能性の高い患者さんにテノビルを追加使用した場合、0.6 ログ(48 週)前後下がったというデータが出ています。この結果は耐性 HIV に対する若干の有効性を示し、長期に治療を行ってきた耐性 HIV 株を保有している人でもある程度有用であることを示しています。次ページ図。



耐性

K65R,L74Vに変異があるとTDFの効果が数倍下がること、ZDV(AZT)に対する耐性変異が多数あると感受性が下がり効果が減弱することがわかっています。下表参照。またT69SS も耐性に関わるとされています。

また3TCに対する耐性変異; M184V はテノホビルに対する感受性を上げると報告されており、TDFに3TCを併用するのは定法になっています。

HIV RNA Response at Week 24 by Number of Baseline Zidovudine-Associated Mutations in Studies 902 and 907 (Intent-To-Treat)

ZDV(AZT)に関連する変異の数 ¹	HIV RNA量(ログ値)の変化	
	Viread 300mg	偽薬
なし	-0.80	-0.11
いずれかがある	-0.50	0
1-2個	-0.66	-0.04
3個以上で M41LかL210Wを含む	-0.21	+0.01
3個以上で M41LかL210Wを含まない	-0.67	+0.07

¹ M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F or K219Q/E/N in RT

代謝と薬剤相互作用

肝臓にある酵素（CYP450 酵素）による代謝ではなく、「CYP450による他の薬剤の代謝」にほとんど影響を与えません。このため薬物相互作用に注意する必要のある薬は限られています。

腎排泄の薬剤なので、腎機能が悪化している場合（クレアチニンクリアランス 60ml/min以下）では、投与間隔を開けるなどの特別な方法をとる必要があります。

ddl EC(ヴァイデックス[®])との併用

TDFとddIを併用すると、ddIの血中濃度が44-60%増加するので、肺炎などddIによる副作用の発生頻度が高くなります。このためこの両者を併用する場合には、**体重60kg以上の場合には、ddIを通常使用量の400mgから250mgに減量します。**この場合、能書上両者は2時間以上あけて服用となっていますが、軽食後あるいは空腹時の同時服用であっても、ddIを単独で400mg飲んだ場合と血中濃度にそれほどの差はありません。(Gilead社のStudy984,2003報告) 60kg以下の人ではデータがなく併用はお勧めできません。

また、最近TDF + ddIにEFVあるいはプロテアーゼ阻害剤を加えて治療を行った場合に、CD4の上がりが悪い、HIV RNA量の下がりが悪い、といった報告もあるため、TDF + ddIの組み合わせは必要不可欠な時だけ行い、情報がそろえるのを待った方が良いでしょう。

アタザナビル(レイアタッツ[®])との併用

PK interactions with ATV and TDF ± RTV						
	ATV 400	ATV 400 TDF 300	% change	ATV 300 RTV 100	ATV 300 RTV 100 TDF 300	% change
C_{MAX} (ng/ml)	5785	4579	(↓21)	4422	3190	(↓28)
C_{MIN} (ng/ml)	118	70	(↓40)	636	491	(↓23)
AUC (ng*hr/ml)	29196	21,866	(↓25)	46,073	34,459	(↓25)

Data on file with BMS and Gilead
Taburet AM et al. 10CROI Feb 2003. Abstract # 537

上の表のようにアタザナビルの血中濃度が30%下がるので、アタザナビルは400mg 300mgとし、リトナビル100mgを併用します。

ロピナビル(カレトラ[®])

ロピナビル(カレトラ[®])はTDFの血中濃度を約30%上昇させます。腎機能が悪い可能性がある方では注意が必要です。

副作用

海外の臨床試験(912名)の48週までの調査で報告された副作用は(2%以上のもの)、

消化器系：吐き気 10.4%、下痢 9.2%、腹痛 4.9%、嘔吐 4.2%、鼓腸(お腹にガスが貯まる) 2.9%、
消化不良 2.1%

全身症状：脱力 5.8%、疼痛 2.2%

神経系：頭痛 5.2%、浮動性めまい 3.4%、錯感覚 3.2%、不眠症 1.6%

皮膚系：発疹 3.0%

代謝及び栄養障害：食欲不振 3.0%

などです。しかし以下の表で示すように、対照群との比較で差がなく、TDFに特徴的あるいは頻度の多い副作用はあまりありません。

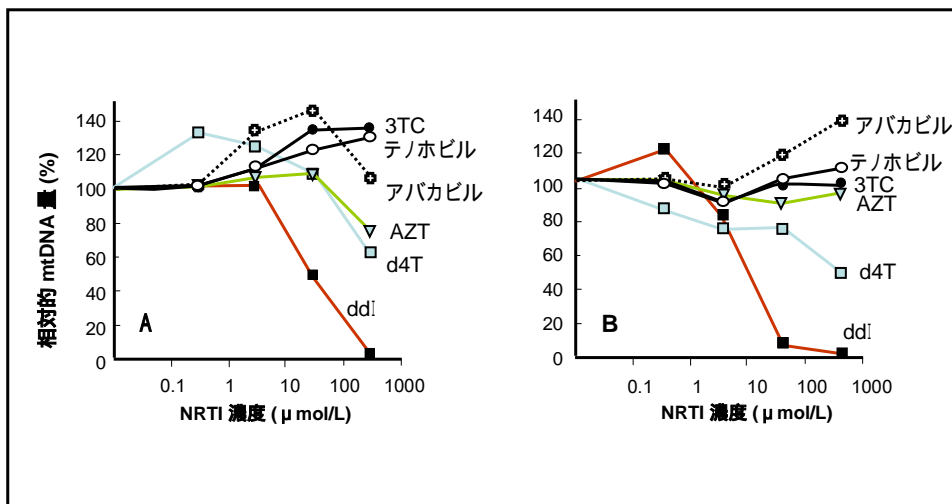
Study 903		
Grade 3/4 有害事象* 96週経過後		
	TDF+3TC+EFV (n=299)	d4T+3TC+EFV (n=301)
何らかの事象があった率 (%)	70 (23%)	67 (22%)
発疹	7 (2%)	6 (2%)
細菌感染症	7 (2%)	3 (1%)
うつ	6 (2%)	4 (1%)
発熱	5 (2%)	1 (<1%)
肺炎	4 (1%)	6 (2%)

* それぞれのグループで2%以上の事象

Staszewski S. 10th CROI, Boston, MA, Feb 10-14, 2003, Poster #564b

また、一般に核酸系逆転写酵素阻害剤では、乳酸アシドーシスなど細胞内のミトコンドリア障害に基づく有害事象が多く報告されています。本薬剤の能書にもその可能性が指摘されています。しかし、次ページの動物実験データに示すように、理論的には、TDFはABC、3TCとともにミトコンドリア障害を起こしにくいと考えられます。

核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)を9日間加えた培養細胞中の
ミトコンドリアDNA量 A:Hep G2 肝細胞 B:骨格筋細胞



9th CROI, POSTER708, Gabriel Birkus et al.

実際に臨床的にもこのミトコンドリア障害の少なさは確かめられています。(下表)

ミトコンドリア機能障害に関連した有害事象
(Study 903 96週)

	TDF+3TC+EFV (n=299)		d4T+3TC+EFV (n=301)	
	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
Patients (%) with Events	9 (3%)*	11 (4%)*	30 (10%)*	61 (20%)*
末梢神経炎/ ニューロパチー	6 (2%)**	8 (3%)*	20 (7%)**	29 (10%)*
リボジストロフィー+	3 (1%)	3 (1%)*	11 (4%)	35 (12%)*
乳酸アシドーシス+	0	0	3 (1%)	3 (1%)
肺炎	0	0	0	0

•毒性の観点での相対危険度 (95% CI) (d4T/TDF)

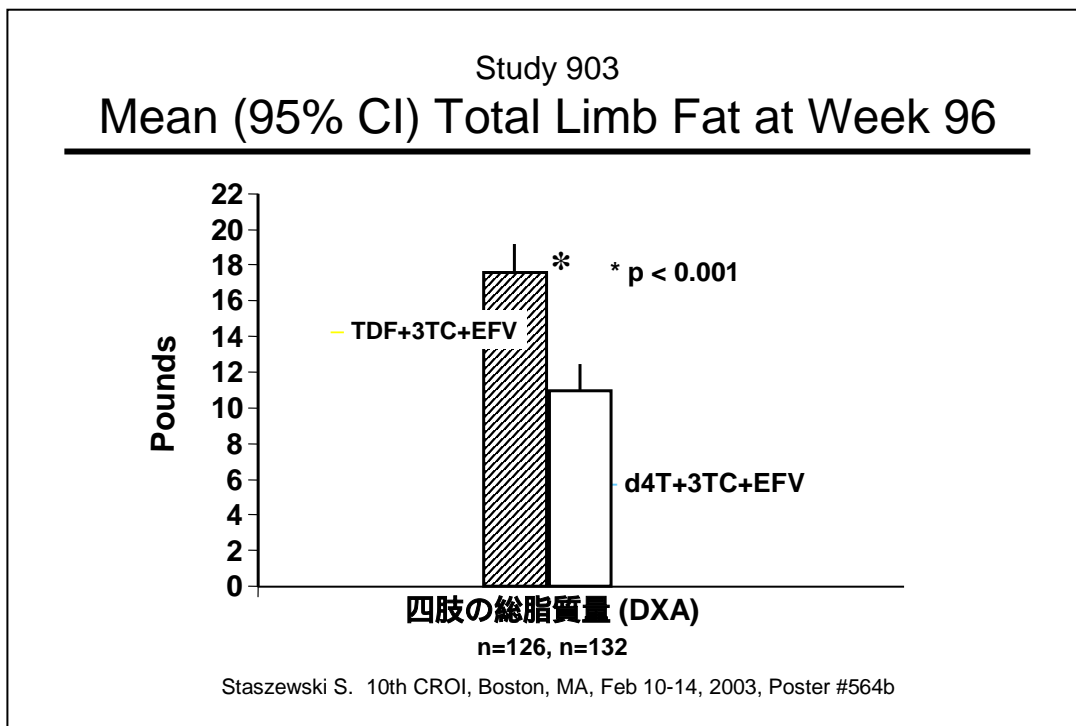
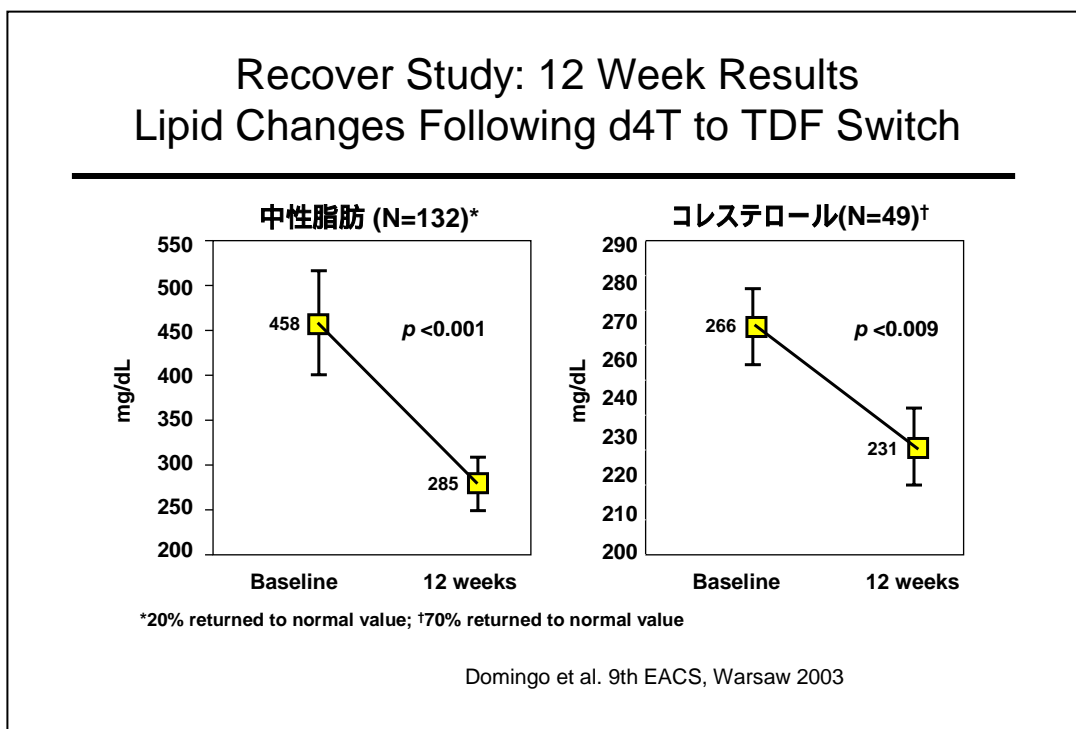
5.5 (3.0,10.3)

* 報告者の判断による

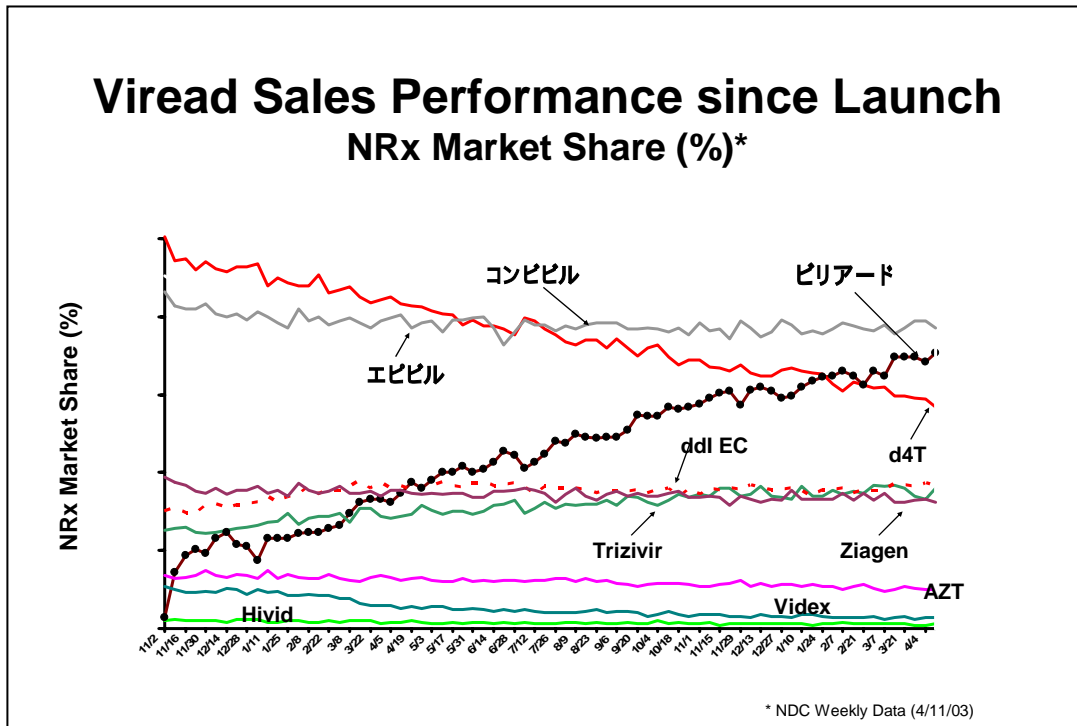
** p value < 0.001; * p = 0.013

Staszewski S. 10th CROI, Boston, MA, Feb 10-14, 2003, Abstract # 564b

ミトコンドリア障害の少なさは、d4T 等にみられる脂肪萎縮や脂質代謝異常も少ないことが推測され、d4T から TDF への薬剤変更も多く行われています。(下図参照)

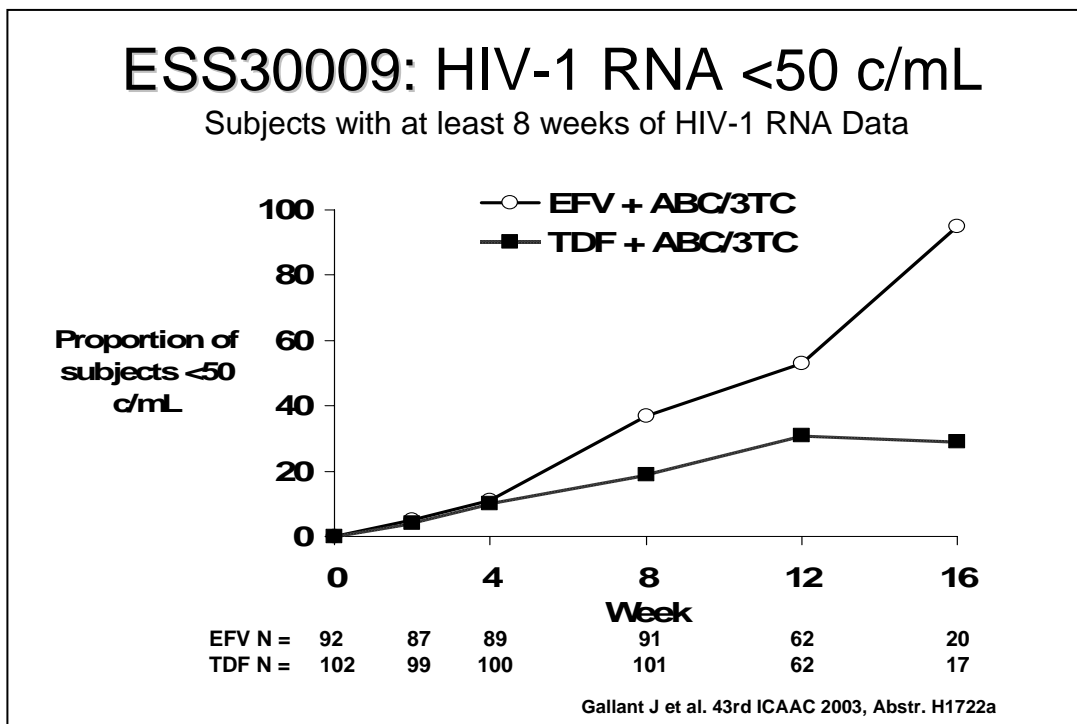


こうした TDF の特徴から、1年以上早く TDF が導入された米国では、TDF の使用量が非常に多くなってきています。(下図、2003年11月データ)



● TDF 入りの組み合わせとして使用してはならない組み合わせ

TDF が発売され、TDF/ABC/3TC、TDF/ddI/3TC などの、核酸系逆転写酵素阻害剤 3 剤による治療法が試されました。しかし下図にみられるようにこれらの組み合わせは効果が不良であることが判っている



ます。この原因は、TDF/ABC/3TC 3剤の効果が減弱する K65R という HIV の変異が起きやすいからと考えられています。TDF/ddI の組み合わせも、TDF/ABC よりも K65R を獲得し易いという報告があり、2004年3月の米国ガイドラインでは、下表に示すように、TDF/ABC/3TC、TDF/ddI/3TC といった組み合わせでの核酸系逆転写酵素阻害剤3剤のみによる治療は避けるべきとされています。

どのような場合でも使用してはいけない 抗HIV薬の組み合わせ		
	理由	除外
単一薬剤	速やかに耐性化 3剤以上の併用療法に比べ抗HIV効果微弱	母子感染予防時の使用法（ウイルス量 1000 c/ml未満で）
核酸系逆転写酵素阻 害剤(NRTI)2剤	速やかに耐性化 3剤以上の併用療法に比べ抗HIV効果微弱	2剤でウイルス量が 50 c/ml 未満を維持し ているのであれば継続 しても差し支えない。
ABC/TDF/3TC の3剤のみ	このNRTI3剤を初回治療に用いた試験で、治療早期から、多数の症例で、抗ウイルス効果の不良が認められた。	なし
ddI/TDF/ 3TC の3剤のみ	このNRTI3剤を初回治療に用いた試験で、治療早期から、多数の症例で、抗ウイルス効果の不良が認められた。	なし

DHHS 2004 ガイドライン

● **慢性 B 型肝炎(B 型肝炎ウイルスキャリア)で TDF を使用する場合の注意**

TDF は、HIV だけでなく HBV(B 型肝炎ウイルス)の増殖も抑制する効果があります。実際、HIV 感染症に慢性 B 型肝炎を合併している患者さんでの効果も調べられています。しかし、TDF を中止したのちに B 型肝炎が再燃し重篤な状態になることがあります。このため HIV/HBV 合併の方で TDF を開始する場合には慎重な見極めが必要です。また TDF を始める全ての患者さんは、B 型肝炎ウイルスの保有状態を確認する必要があります。

後記

この資料は、東京医科大学臨床検査医学科で患者さんに配布しているものです。第2部：抗HIV療法の各論個々の薬剤の説明の一部として作られています。

このupdate版は、2004年7月時点での情報をもとに追加・改訂を行った部分の抜粋です。

こうした医療情報は、更新の連続ですので、資料の発行・改訂日付にはご注意ください。

2004年7月

文責：東京医科大学臨床検査医学科 山元 泰之

〒160-0023

新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学臨床検査医学科