



2023年度ブロック連絡会議



新規薬剤とPrEPの現状



潟永 博之

エイズ治療・研究開発センター(ACC)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター(NCGM)

本日の内容

1. **新規抗HIV薬**
2. 治療薬による曝露前予防(PrEP)

初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ

大部分のHIV感染者に推奨される 組み合わせ

INSTI

BIC/TAF/FTC (AI)

DTG/ABC/3TC (AI)

DTG + TAF/FTC (HT) (AI)

DTG/3TC (AI)

赤字: HBV重複感染者にも投与可

状況によって推奨される 組み合わせ

INSTI

RAL + TAF/FTC (HT) (BII)

PI

DRV/cobi/TAF/FTC (BI)

NNRTI

DOR+TAF/FTC (HT) (BIII)

RPV/TAF/FTC (BI)

厚生労働省 抗HIV治療ガイドライン(2023年3月発行)

長時間作用型注射剤: Long-acting injectables

ポカプリア®水懸筋注 カボテグラビル CAB	リカムビス®水懸筋注 リルビピリン RPV
<ul style="list-style-type: none"> ・ INSTI + NNRTI ・ 導入時は経口剤による忍容性の確認が必要 ・ 1ヵ月あるいは2ヵ月に1回の投与 <ul style="list-style-type: none"> * 注射治療の実施期間がある (基準日の前後7日以内) * 投与できない場合は経口投与でブリッジング ・ 使用条件あり <ul style="list-style-type: none"> ウイルス学的失敗経験なし 切替前6ヶ月のVL < 50 コピー/mL 有効成分の耐性変異なし → スイッチ症例 ・ B型肝炎非合併例 ・ 通院アドヒアランス ・ 治療失敗リスクとなり得る要因 (BIM ≧ 30 など) 	

Lenacapavir (LEN)

- 多剤耐性HIV-1感染症治療薬
- 初の「カプシド阻害薬」
- 年2回投与の治療



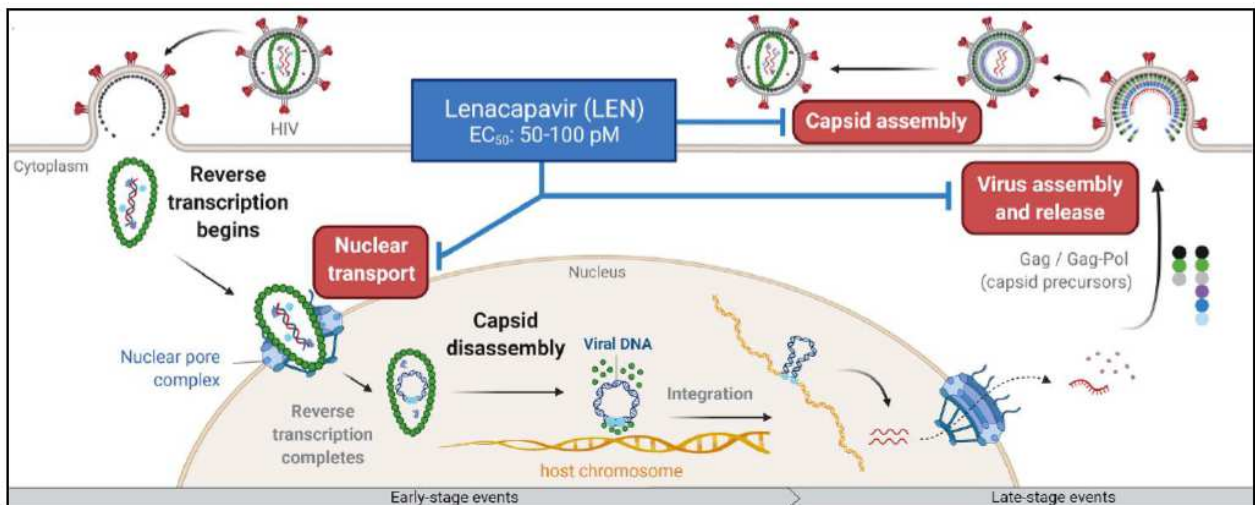
名 (略称) 商品名	配合	推奨用量	血清半減期	排泄/代謝経路	有害事象
レナカパビル (LEN) SUNLENCA®	•300mg錠 •単回用量 463.5 mg/1.5 mL 注射用バイ アル	開始オプション 1 •1日目: 927 mg SQ x 1 用量 + 600 mg PO x 1 用量 •2日目: 600 mg PO x 1回投与 開始オプション 2 •1日目: 600 mg PO x 1回投与 •2日目: 600 mg PO x 1回投与 •8日目: 300 mg PO x 1回投与 •15日目: 927 mg SQ x 1回投与 維持投与 •最後の注射日から6か月ごとにSQ 注射で927 mg (+/-2週間)	PO: 10 ~ 12 日 SQ: 8 ~ 12 週間	P-糖タンパク質の基 質、CYP3A (マイ ナー)、UGT1A1 (マ イナー) CYP3A4阻害剤(中 等度)	吐き気、下痢、 頭痛 注射部位の反 応

CYP = シトクロム P; LEN = レナカパビル; PO = 経口 SQ = 皮下

DHHS Guideline (March 23, 2023) より抜粋

Lenacapavir (LEN)

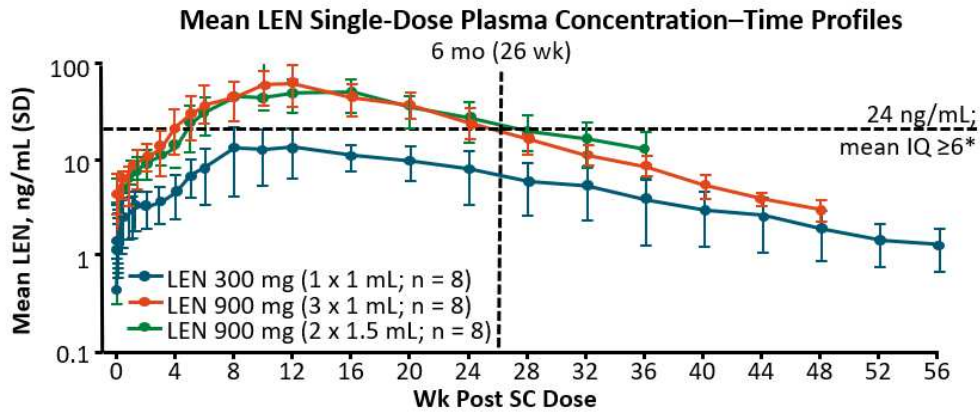
LEN Targets Multiple Stages of HIV Replication Cycle



Lenacapavir (LEN)

LEN PK Study: PK Profile

- Per antiviral activity, mean LEN target plasma concentration is 24 ng/mL, corresponding to mean inhibitory quotient ≥ 6 (range: 6.2-20.3)



*Protein-adjusted EC₉₅: macrophages, 1.16 ng/mL; CD4+ cells, 2.32 ng/mL; MT-4 cells, 3.87 ng/mL.

Begley. AIDS 2020. Abstr PEB0265.

Slide credit: clinicaloptions.com

カプシド阻害剤の耐性検査

MUTATIONS IN THE CAPSID GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO CAPSID INHIBITORS



IAS-USA2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1

Emergent LEN Resistance*

n (%)	Randomized Cohort: n=36 (presented at IAS 2021, EACS 2021) ³⁸	Nonrandomized Cohort: n=36
Participants meeting criteria for resistance testing	11 (31)	10 (28)
Emergent LEN resistance [†]	4 (11)	4 (11)
M66I	4	2
Q67H/K/N	1	2
K70H/N/R/S	1	3
N74D/H/S	3	0
A105S/T	3	1
T107A/C/N	1	3

*Capsid genotypic and phenotypic resistance testing performed on any participants with confirmed HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL and $< 1 \log_{10}$ HIV-1 RNA reduction from Day 1 at Week 4 visit, at any visit after achieving HIV-1 RNA < 50 c/mL and rebound to ≥ 50 c/mL, and at any visit with $> 1 \log_{10}$ increase from nadir; HIV-1, protease, reverse-transcriptase, and integrase genotypic and phenotypic testing were performed if rebound or suboptimal virologic response were confirmed; [†]Developed during maintenance period (Week 4 [n=5], Week 10 [n=2], and Week 26 [n=1]).

Long-Acting Lenacapavir in People With Multidrug-Resistant HIV-1:
(CAPRLLA study Week 52 Results) Margot 2022 J Infect Dis 1985, CROI2022_Poster_491

HIV薬剤耐性検査 結果報告書(見本) 1/2 【案4】

000-00 9999990
施設名: XXXXXXXXXXXX 殿
氏名: XXXXX XXXXX 様
カルテNo: 0000999999
科名: 外来
備考: 生年月日: 平成 xx 年 xx 月 xx 日
性・年齢: 男性 xx 歳
提出医: xxxxx先生
報告日: 23 年 07 月 07 日 親展
採取日時: 23 年 06 月 30 日
受付日: 23 年 07 月 01 日
依頼日: 23 年 06 月 30 日
No: 99999
検査材料: 全血
検体名:
依頼号: 202399999999999

Table with columns for codon No and amino acid positions (41-318). Rows include Wild type A.A, 23/06/30(HS), and RT領域薬剤耐性結果判定表 with various drug resistance mutations like M188V, K101N, etc.

この遺伝子検査のデータのみで、直ぐに薬剤の変更をうながすものではありません。結果の解釈については専門医にご相談下さい。

備考
RT領域: 報告箇所以外の変異
23/06/30(HS) D128E,H131L,S140C,D177E,T202E,Q307R,K211R,L1218H,V247D,E448D,K277R,A388S,I293V,E97A
It is HIV drug resistance interpretation by Stanford University, for your reference.
Potential low-level resistance: ddI, AZT, SQV, TPV
Low-level resistance: 4AT, ATV, DRV, IDV, LPV
Intermediate resistance: FPV, NFV

HIV薬剤耐性検査 結果報告書 2/2 【案4】

000-00 9999990
施設名: XXXXXXXXXXXX 殿
氏名: XXXXX XXXXX 様
カルテNo: 0000999999
科名: 外来
備考: 生年月日: 平成 xx 年 xx 月 xx 日
性・年齢: 男性 xx 歳
提出医: xxxxx先生
報告日: 23 年 07 月 07 日 親展
採取日時: 23 年 06 月 30 日
受付日: 23 年 07 月 01 日
依頼日: 23 年 06 月 30 日
No: 99999
検査材料: 全血
検体名:
依頼号: 202399999999999

Table with columns for codon No and amino acid positions (10-93). Rows include Wild type A.A, 23/06/30(HS), and Protease領域薬剤耐性結果判定表 with mutations like V82A, I84V, L76V, etc.

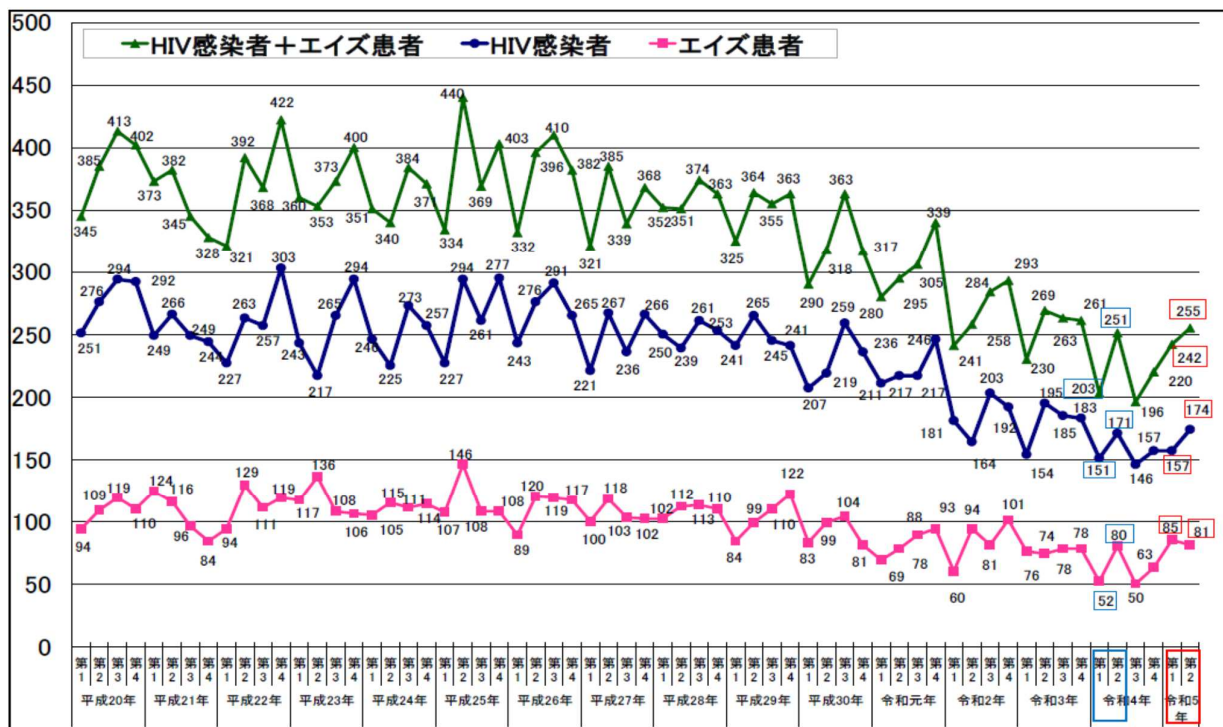
Table with columns for codon No and amino acid positions (66-263). Rows include Wild type A.A, 23/06/30(HS), and Integrase領域薬剤耐性結果判定表 with mutations like T66I, G140S, Y151H, etc.

この遺伝子検査のデータのみで、直ぐに薬剤の変更をうながすものではありません。結果の解釈については専門医にご相談下さい。
PR領域: 報告箇所以外の変異
23/06/30(HS) F99L,S60V,I27L,V7H
IN領域: 報告箇所以外の変異
23/06/30(HS) E11D,V311P,V110L,I111V,S119P,T14A,T125A,G134D,H137V,K136T,E182D,V201L,T206S,Y227F,L234L,S235T,D236E,S283G
CA領域: 報告箇所以外の変異
23/06/30(HS) N110H,A208G

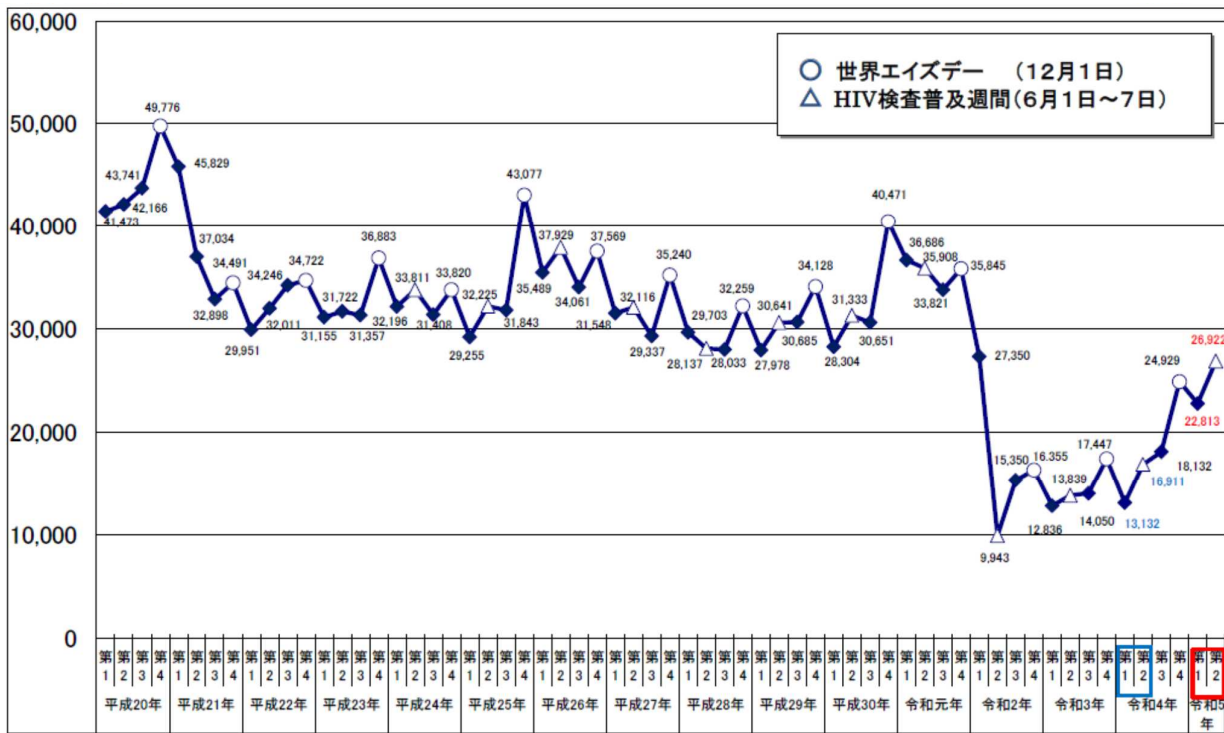
本日の内容

1. 新規抗HIV薬
2. 治療薬による曝露前予防(PrEP)

HIV感染者・エイズ患者報告件数の推移(H20年-R5年第2四半期)



保健所等におけるHIV抗体検査数の推移(H20年-R5年第2四半期)



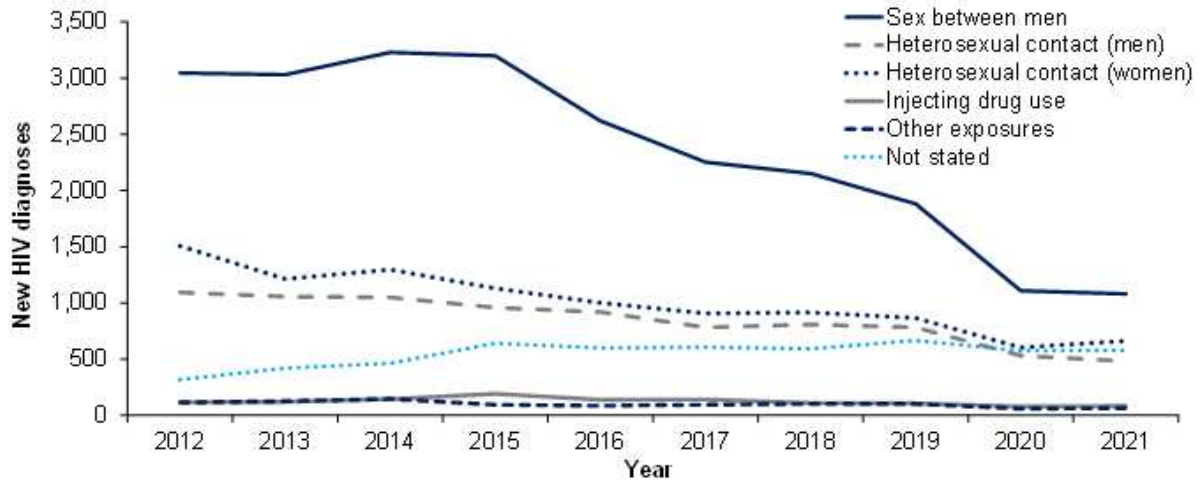
厚生労働省
エイズ動向委員会

HIV感染の予防

- Safer sex: コンドームの適正使用, パートナーの特定化, etc.
- Treatment as Prevention (TasP)
- Post-exposure prophylaxis (PEP)
- Pre-exposure prophylaxis (PrEP)

英国における包括的な感染予防の効果

New HIV diagnoses in the UK: all people by probable route of exposure and gender: 2012 to 2021



4 HIV in the United Kingdom: 2022 Slide Set (version 1.1, published 4 October 2022)

SH外来の取り組みについて

Sexual Health 外来



NCGM内に2017年1月～OPEN
月曜日・木曜日 8:30-15:00

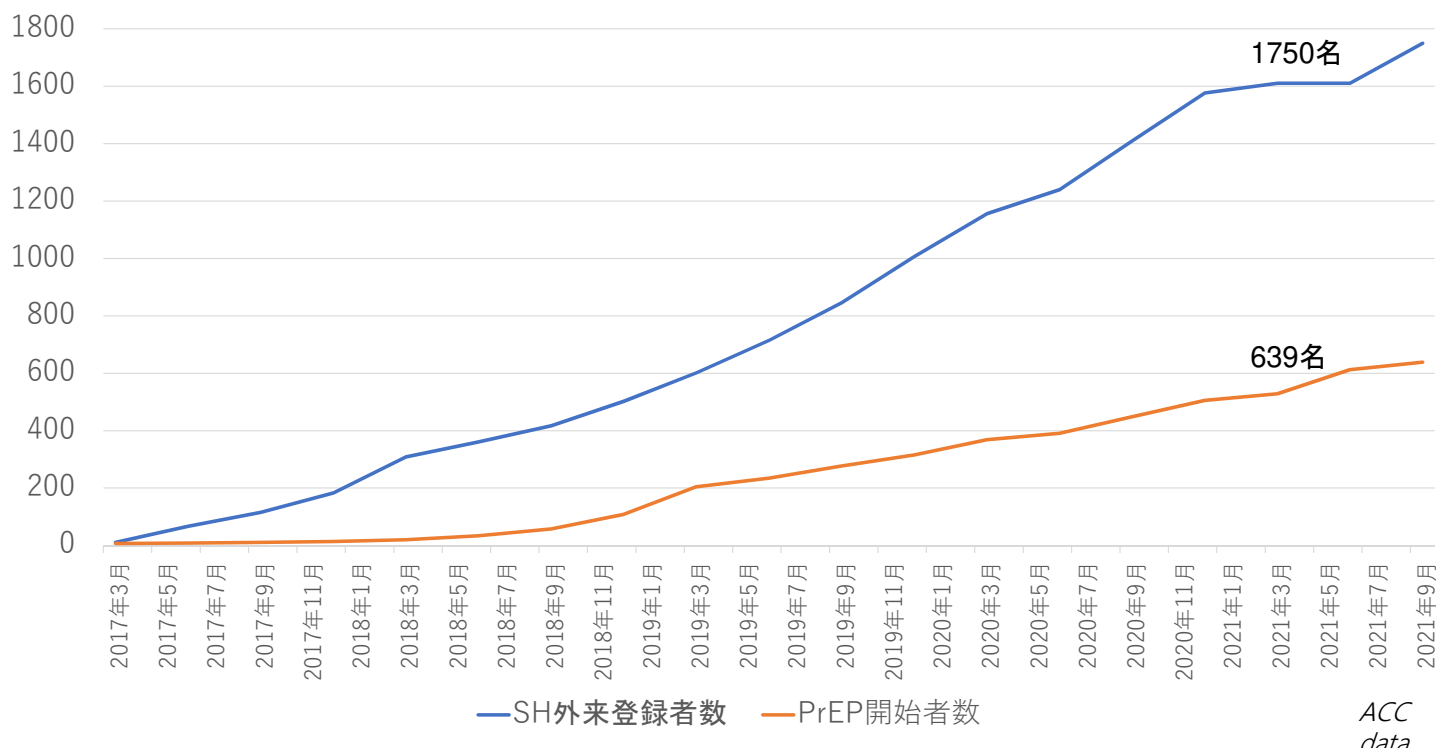


[皆様へ](#)

ご挨拶

SH外来の開設は、お陰様で多くの人が予防接種の機会を得られ、
この場を借りて御礼申し上げます。
2020年に新型コロナウイルスの影響で閉鎖されてしまった期間が、
皆様への信頼と責任を感じてお返しをいたします。

SH外来の新規登録者およびPrEP開始者数の推移(2017/1～2021/9)



インターネットで購入できるジェネリック薬

ジェネリック ツルバダ



TENVIR-EM Cipla社
31.67ドル



RICOVIR-EM Mylan社
25.16ドル



TAVIN-EM Emcure社
20.16ドル



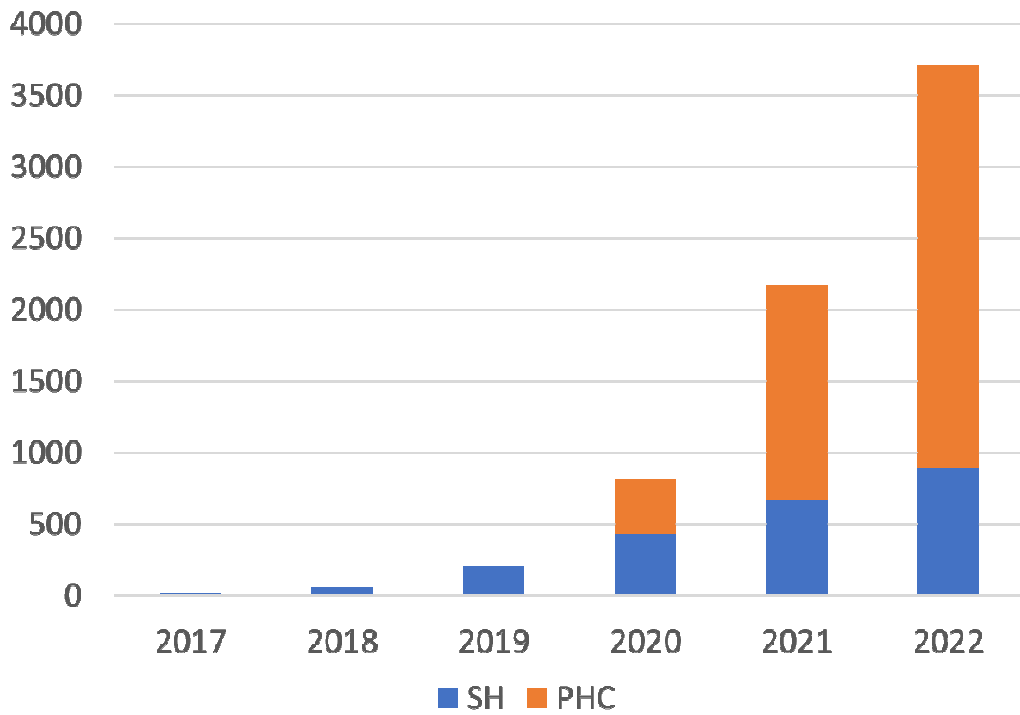
ジェネリック デシコビ

TAFICITA Mylan社
28ドル



TAFERO-EM Hetero Healthcare社
30ドル

首都圏近郊のPrEP user数の実態把握



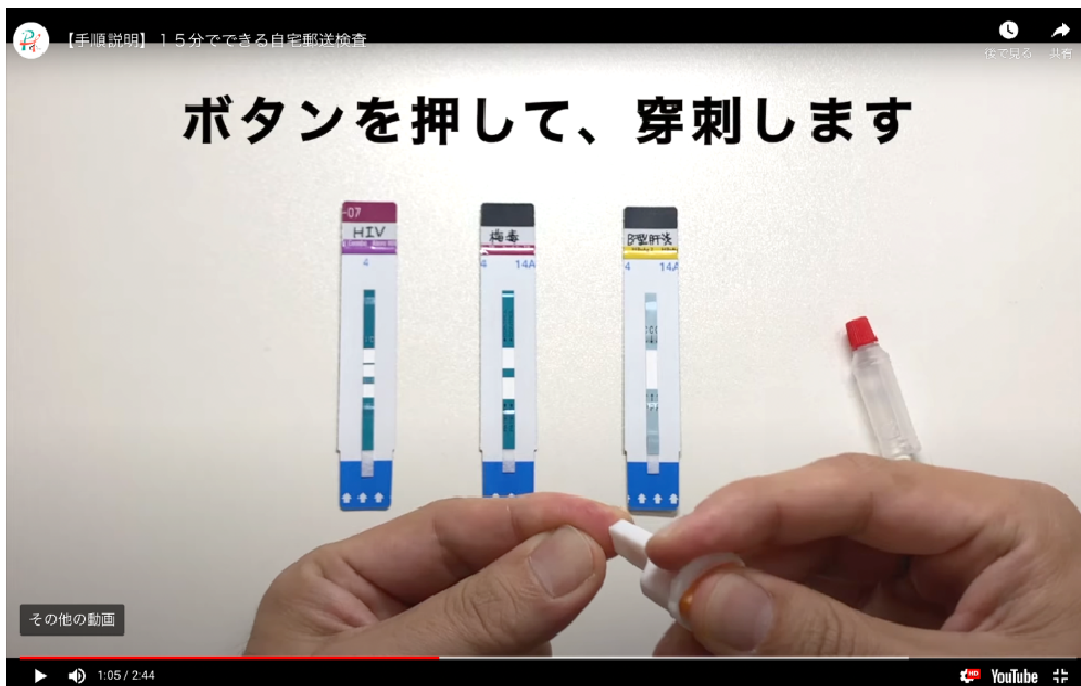
SH外来
PrEP user 892人

パーソナルヘルス
クリニック (PHC)
PrEP user 2818人

合計 3710名

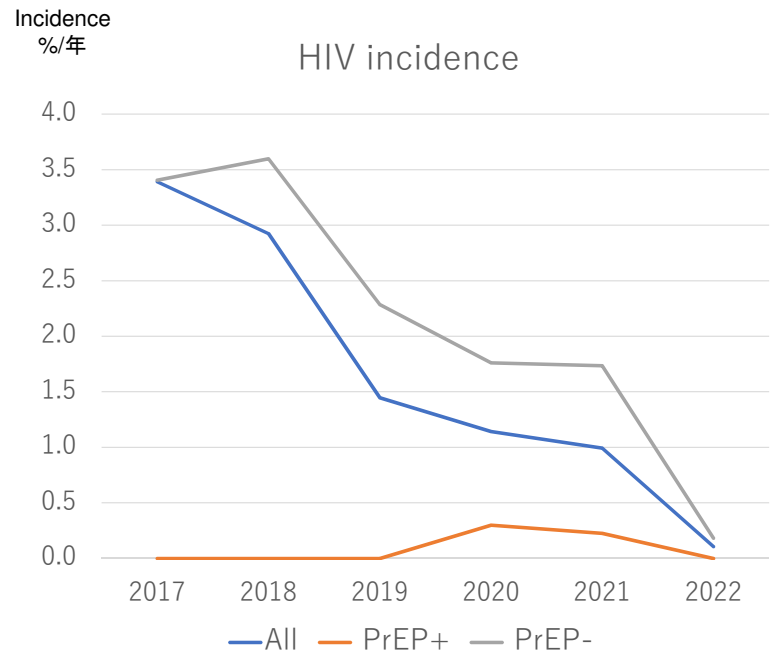
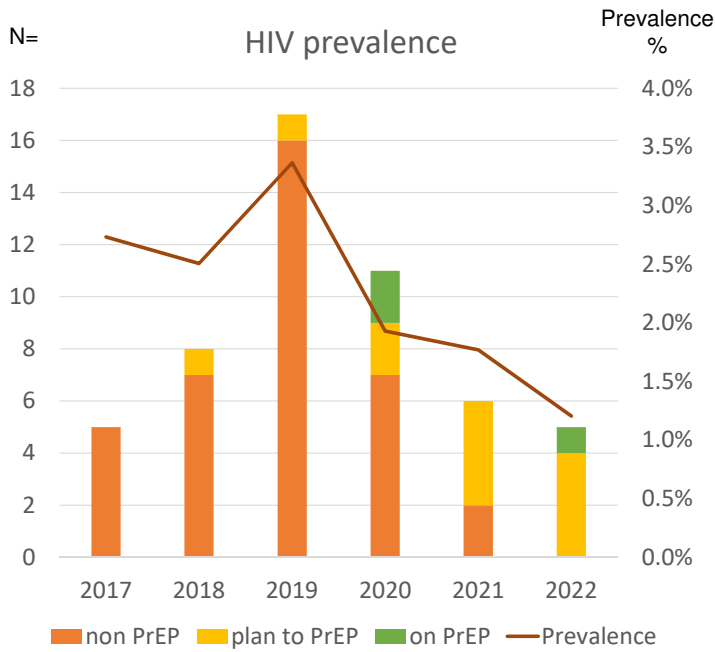
ACC & PHC
data

On the spot tests demonstration for HIV, HepB & Syphilis on YouTube



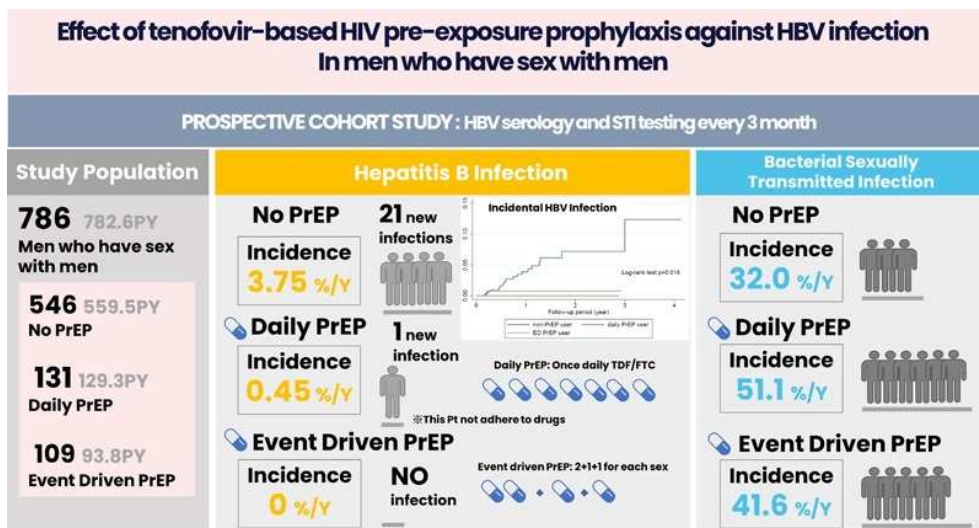
PHC.

HIVのPrEPの有無別の有病率(%)および罹患率(%/year)



ACC data

Tenofovir製剤によるPrEPのHBV感染予防効果



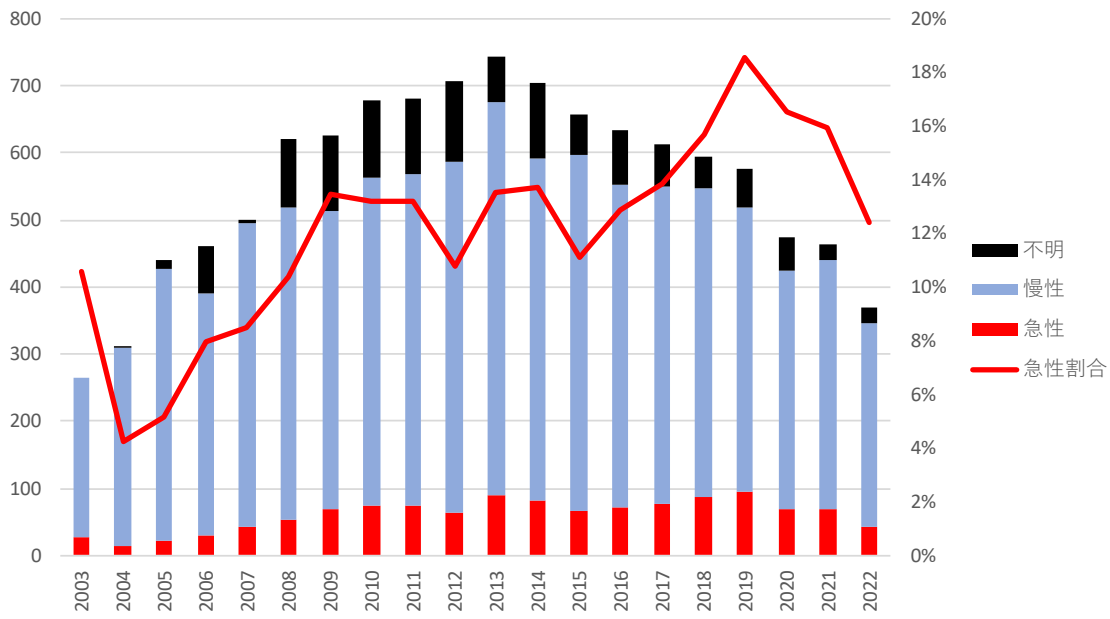
PrEP: Taking TDF/FTC for preventing HIV, Daily PrEP: Participants take drugs everyday, Event Driven PrEP: Participants take drugs on demand. ex) 2-1-1.

Mizushima, et al. *Hepatology*.

HEPATOLOGY

Hepatology. 2023 Jun 1;77(6):2084-2092.
Preventing 2 viral infections with 1 tablet. *Hepatology*. 2023 Jun 1;77(6):1846-1848.

耐性班登録例の急性感染の割合



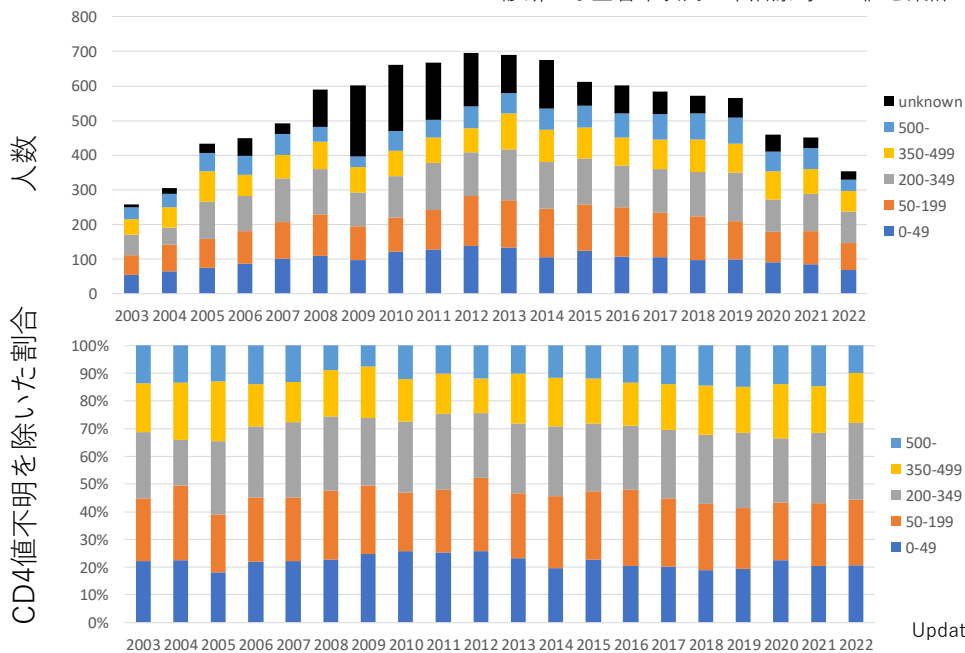
HIV急性感染の割合は12.4%

Updated 2023.6.9

国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究班

耐性班未治療登録時CD4値の分布

診断から翌暦年以内の未治療時CD4値を集計



Updated 2023.6.9

国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究班

未治療感染者に検出された伝播性薬剤耐性変異(TDR)

(年)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
n#	278	313	447	474	518	647	662	704	712	787	697	719	605	620	563	510	514	468	461	364	11063
PR (n)	277	308	446	463	514	630	655	695	709	782	695	708	600	614	562	509	514	468	461	364	10974
RT (n)	277	310	443	464	514	637	644	687	706	781	693	716	598	613	562	508	514	468	461	364	10960
IN (n)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	642	597	633	574	605	559	509	510	463	460	363	5935
NRNTI (%)																					
M41L	1.1	0.6	—	—	0.6	0.6	—	0.6	0.9	0.6	0.1	0.5	0.1	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	—	0.2	0.4
K65R	—	—	—	—	0.2	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	—	0.0
D67N/G/E	—	0.3	—	—	0.2	0.2	0.6	0.2	0.3	0.1	0.1	0.4	—	—	0.3	—	—	—	—	0.2	0.2
T69D	—	0.3	0.9	0.2	—	0.3	—	0.3	0.4	—	0.1	—	—	0.3	0.3	—	—	0.4	—	0.5	0.5
69NS	—	—	—	—	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
K70R/E	—	—	—	—	0.2	0.2	0.3	0.1	—	—	—	—	—	—	0.2	—	—	—	—	—	0.1
L74V/I	—	—	—	—	0.2	0.4	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
V75A/M	—	0.3	0.2	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.2
Y115F	—	—	—	—	0.2	0.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
F116Y	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
M184V/I	0.4	1	0.4	0.2	0.6	0.6	—	0.6	0.1	0.4	0.6	0.1	0.5	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.9	0.7	0.8
L210W	0.4	0.3	—	—	0.2	0.6	—	0.1	0.9	0.3	0.3	0.3	0.3	0.7	—	—	—	—	0.6	0.2	0.4
T215X	2.9	1.9	2.9	4.1	4.3	2.3	2.8	3.9	4.1	3.3	3	3.8	4.2	4.7	4.2	2.4	2.1	5.2	2.8	3.3	3.5
K219Q/E/N/R	—	0.3	—	—	0.3	0.5	0.7	—	0.4	0.6	0.1	0.2	0.5	0.2	—	—	—	—	0.4	—	1.4
NNRTI (%)																					
L100I	—	—	—	—	—	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
K101E	—	—	—	—	0.2	0.2	—	0.3	0.6	0.1	0.1	0.4	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	—	—	—	0.2
K103N	0.4	0.3	0.4	0.4	0.6	0.9	0.6	1.7	0.6	0.9	0.6	0.3	0.8	1	0.6	0.6	0.4	0.7	—	—	0.7
Y106A/M	—	0.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.5
Y181C/I/V	—	—	—	—	0.2	0.2	0.2	—	0.1	—	0.3	0.1	0.1	—	0.2	—	—	—	—	0.6	0.4
Y188L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.2
G190E/A	—	—	—	—	—	0.2	—	0.3	—	0.1	0.3	0.3	—	0.3	0.5	—	—	—	0.2	0.2	0.4
P225H	—	—	—	0.2	—	—	—	0.4	0.1	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	—
M230L	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
PI (%)																					
L23I	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
L24I	—	0.3	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—	0.2	—	—	—	—	—	0.0
D30N	—	—	0.4	—	0.2	0.3	—	1.1	0.1	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.5	—	—	—	—	—	0.3
V32I	—	—	—	—	0.2	0.3	—	—	—	0.3	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1
M46I/L	1.4	0.3	0.7	1.3	2.3	2.8	3.3	2.9	1.8	2.8	1.4	1.8	1.5	2.1	1.9	1.2	0.8	0.4	1.1	0.8	1.8
H7V/A	—	—	—	—	0.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
G48V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
I50V	—	—	—	—	—	—	—	0.1	—	0.1	—	—	—	0.2	—	0.2	—	—	—	—	0.0
I54V/T	—	—	—	—	0.2	—	0.2	0.1	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1
G73S	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
Y52A/L/C	—	—	0.2	—	—	—	—	—	—	—	0.3	0.7	0.1	—	—	0.2	—	—	—	—	0.1
N83D	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.3
I84V	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
I85V	—	—	1.6	—	—	—	0.8	—	0.4	0.1	—	—	—	—	0.5	0.2	—	—	0.6	—	0.4
N88D/S	—	—	0.4	—	0.2	0.6	—	1.1	0.1	0.3	0.1	—	—	0.3	0.2	0.5	—	—	—	0.2	—
L90M	—	—	—	0.4	0.4	—	—	—	—	0.1	0.1	—	—	—	—	0.2	—	—	—	—	0.3
IN (%)																					
T66I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	0.2	0.2	—	—	—	—	—	—	—	0.03
G140S	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.02
Q148H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.02
R263K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.02
E138AKT	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.5	0.2	0.5	1.2	0.2	0.2	—	—	—	—	—	0.5

TDR(2022)

NRNTI
 K65R: 0.0%(0例)
 K70R/E: 0.0%(0例)
M184V: 0.8%(3例)
 T215X: 3.3%(12例)

NNRTI
 Y181C: 0.5%(2例)

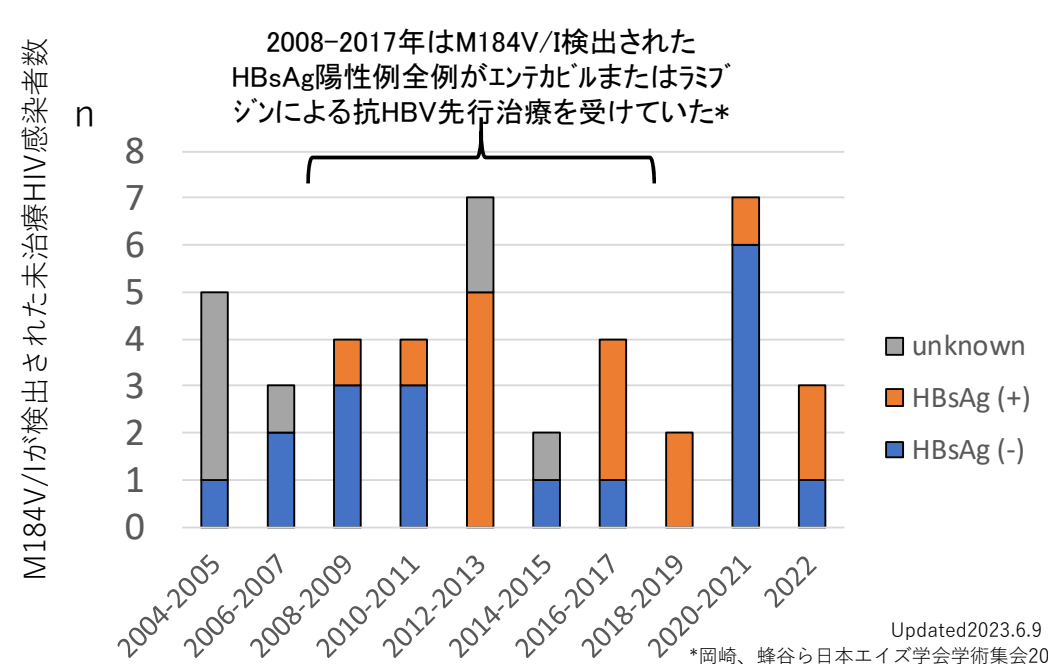
PI
 M46I/L: 0.8%(3例)

INSTI
 E138K: 1.4%(6例)

Updated 2023.6.9

国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究班

M184V/Iが検出された未治療HIV感染者数とHBsAgの内訳



Updated 2023.6.9

*岡崎、蜂谷ら日本エイズ学会学術集会2017年

国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究班

HBV先行治療・PrEPの影響

■ Anti HBV Therapy 2014年～TDF, 2017年～TAF

- HBV先行治療によるK65Rの症例

*青木ら 日本エイズ学会学術集会 2019年

■ PrEPによるM184Vの報告

- 自己判断でPrEPを開始したが、実際はHIV陽性であったため薬剤耐性となった症例

*水島ら 日本エイズ学会学術集会 2021年

治療薬による曝露前予防(PrEP)

- 予防効果: 本人+波及効果
- クリニックを中心に拡大
- 検査が重要 → 「検査なくして、PrEPなし」