

# 「新しい治療と長期療養に伴う合併症」



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. 新しい治療
2. 長期療養に伴う合併症

# 抗HIV治療ガイドライン 2024年3月

	組み合わせ	
INSTI + NRTI(s)	ビクタルビ	
	トリーメク	
	テビケイ+デシコビ(HT)	  (HT)
	ドウベイト	

新規治療薬

# ボカブリア(カボテグラビル)+リカムビス(リルピビリン)

- これまで、抗HIV療法薬は全て内服薬であったため、内服から逃れることはできなかった。
- ボカブリア(CAB;カボテグラビル)+リカムビス(RPV;リルピビリン)の2剤の注射薬で、2022年5月に日本で承認された。
- 月1回または2か月に1回臀部へ筋注するが、合剤ではないので1剤ずつ、月に1回の場合は各2mL、2か月に1回の場合は各3mLを筋注する。
- 初回治療には推奨されていない。半年ウイルスが良好に抑制されてから本剤に移行する。

# ボカブリア(カボテグラビル)+リカムビス(リルピビリン)



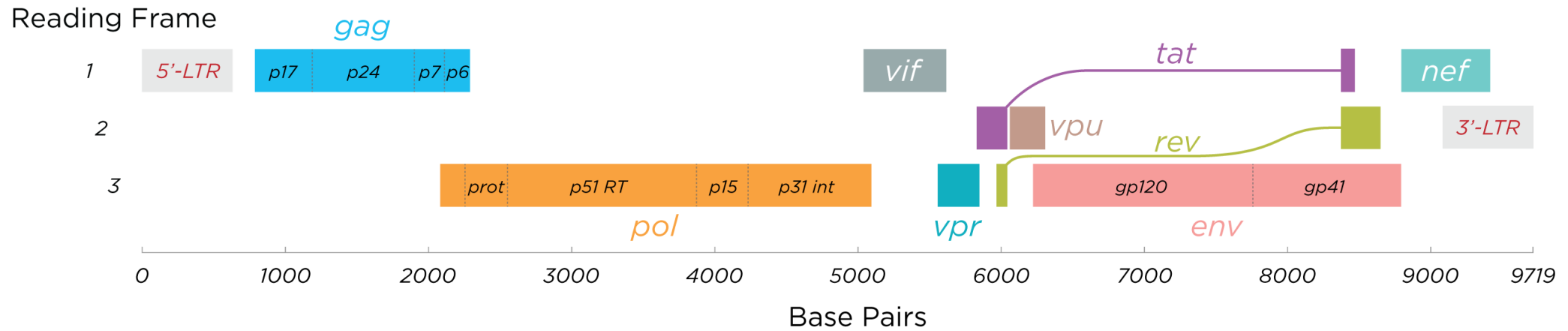
# 筋注薬の課題

- 他剤で半年ウイルスコントロール良好な期間が必要であるため、すぐは開始できない。
- 注射前に、注射剤と同じ薬を1か月内服する必要がある。
- 2か月に1回(年6回)の受診が必要で、前後1週間ずつしか余裕がない。
- 自験例では、内服から解放されてよかったと印象はよい。2か月間隔が嫌なのと筋注後の疼痛で内服に戻した症例も存在する。
- 自験例では、全患者の5%弱程度と選択した患者は少ないが、確実にニーズはある。

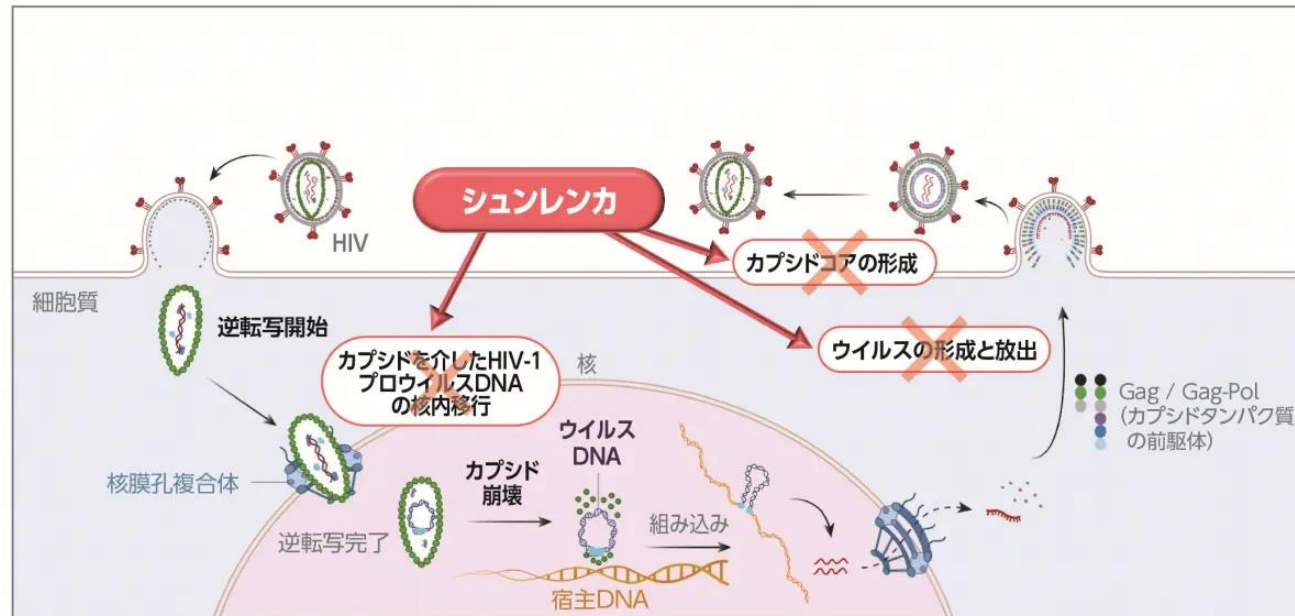
# シュンレンカ(レナカパビル) カプシド阻害剤

- シュンレンカは、HIV-1カプシド機能を多段階において選択的に阻害する薬剤。
- 多剤耐性HIV-1感染症に対する新規治療薬。
- 最初は、経口投与で、以後6か月に1回皮下投与。
- 必ず他の抗HIV薬と併用する。
- 多剤耐性HIVに対する治療薬であり、本邦に対象患者は少ない。





これまでの創薬は、pol領域のHIVの各ウイルス酵素の機能を阻害する薬剤であった。シュンレンカは、構造蛋白がコードされているgag領域のあるカプシド(p24、ウイルスゲノムを取り囲む殻)を対象とする薬剤である。



シュンレンカの作用機序  
左記の3つ

# Islatravir NRTTI

逆転写酵素を阻害する薬剤であるが、これまでのNRTIとは逆転写酵素阻害機序が異なる。

新しいクラス **核酸系逆転写酵素転移阻害剤**

Nucleoside reverse transcriptase **translocation** inhibitor (**NRTTI**)

と称される(作用機序の詳細は省略)。

**Merck to Initiate New Phase 3 Clinical Program with Lower Dose of Daily Oral Islatravir in Combination with Doravirine for Treatment of People with HIV-1 Infection**

2022/9/20

Islatravirの有害事象によりDOR/ISLの治験は一旦中断となり、2022年9月からIsratravirを1/3に減量して治験再開。今後、DOR/ISLが上市される可能性はある。

# 治験進行中の薬剤 Lenacapavir+Islatravir

**Gilead and Merck Announce Agreement to Jointly Develop and Commercialize Long-Acting, Investigational Treatment Combinations of Lenacapavir and Islatravir in HIV**

2021/3/15

**Gilead and Merck Announce Phase 2 Data Showing an Investigational Oral Once-Weekly Combination Regimen of Islatravir and Lenacapavir Maintained Viral Suppression at Week 24**

2024/3/6

ギリアド社とメルク社が、各社が開発中の長期作用する薬剤2剤 (Lenacapavir+Islatravir)併用で、3か月から6か月に1回程度の投与でHIVのコントロールを試みる治験を計画だったが、有害事象の懸念からIslatravirを減量して、経口薬で週1回内服での治験を実施。24週で効果が確認され、治験継続中。

# 新規または開発中薬剤のまとめ

- 筋注製剤(CAB+RPV)は、スイッチでしか使用できない2剤レジメン
- シュンレンカ(LEN)は対象患者が少ない。
- ISL/DORは治験中の2剤レジメン。
- LEN/ISLは治験中の2剤レジメン。

以上の通り、新規や開発中の抗HIV療法レジメンは、2剤レジメンである。

また、抗HBV活性を有していない組み合わせであるため、HBV感染の理解が、レジメン選択に大事である。

# 新規薬剤によるHIV予防の可能性

# PrEP (Pre-exposure prophylaxis: 暴露前予防)とは

- ・HIV未感染の高リスク者が、感染リスクを軽減するために抗HIV薬を予防的に内服すること
- ・抗HIV薬の一日一回一錠内服で、アドヒアランスが良好なら、99%以上の感染予防が可能
- ・HIV感染リスクの高い性行為および注射薬物を使用する人々の予防手段の一つ



## ツルバダ配合錠 (TDF/FTC)

○一日一回一錠内服 = daily PrEP

○性行為の2~24時間前に2錠、24、48時間後に1錠ずつ = on-demand PrEP



## デシコビ配合錠HT (TAF/FTC)

○一日一回一錠内服 = daily PrEPのみ。On demandは不可。

# 本邦でツルバダ配合錠がPrEP薬として承認された

- 2018年と2021年に日本エイズ学会がPrEPの公知申請に関わる要望書を厚生労働省に提出。
- 2024年8月28日に「HIV-1感染症の曝露前予防」の効能または効果が承認された。

## \*\*4. 効能又は効果

- HIV-1感染症
- HIV-1感染症の曝露前予防

## \*\*5. 効能又は効果に関連する注意

### （曝露前予防）

- 5.1 本剤は、HIV-1感染症の曝露前予防に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、HIV-1感染リスクの高い者における性的接触によるHIV-1感染の予防にのみ使用すること。
- 5.2 本剤はHIV-1感染症を完全に予防できるとは限らない。本剤を使用する場合は、他のHIV-1感染予防手段（コンドームの使用、パートナーのHIV-1感染状態の把握、性感染症の定期的な検査等）と併用して使用すること。
- 5.3 本剤単独ではHIV-1感染症に対する治療としては不十分であり、薬剤耐性変異を誘導する可能性があるため、本剤を使用する場合は、検査によりHIV-1陰性であることを確認すること。急性HIV-1感染症と一致する臨床症状がある場合は、本剤を投与しないこと。

## \*\*6. 用法及び用量

### ○HIV-1感染症

通常、成人には1回1錠（エムトリシタピンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

### ○HIV-1感染症の曝露前予防

通常、成人には1回1錠（エムトリシタピンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有）を1日1回経口投与する。

## 〔曝露前予防に用いる場合〕

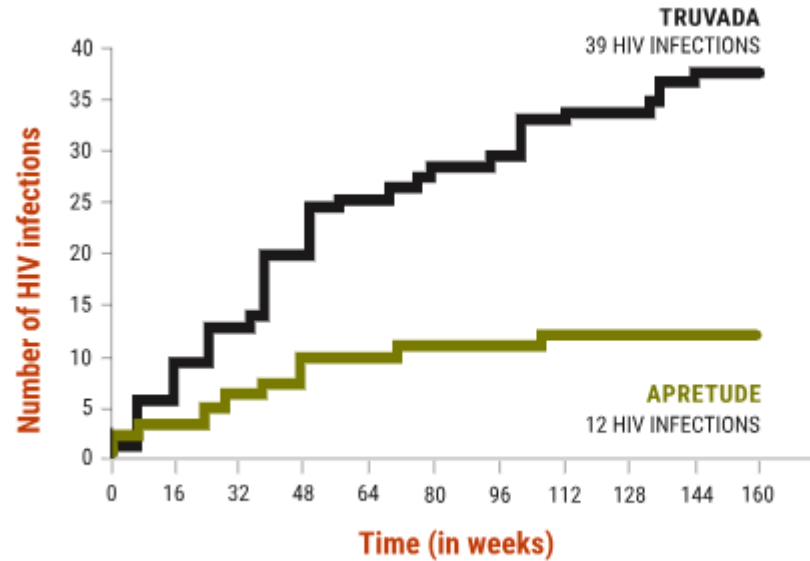
- HIV-1感染の危険性が高い人の性的接触によるHIV-1感染の予防にのみ処方されます。
- HIV-1感染を完全に予防できるとは限らないので、コンドームの使用、パートナーのHIV-1感染状態の把握、性感染症の定期的な検査などの他のHIV-1感染予防方法を必ず併用してください。
- この薬を使用する前に、HIV-1に感染していないことを確認する血液検査が行われます。
- この薬を飲んでいる間は少なくとも3カ月ごとに、HIV-1に感染していないことを確認する血液検査が行われます。
- この薬のHIV-1感染症の曝露前予防効果は毎日飲んだ場合に認められています。必ず毎日飲んでください。

ツルバダ配合錠 患者向け医薬品ガイドより引用  
<https://www.info.pmda.go.jp/>

# 注射剤によるHIV予防

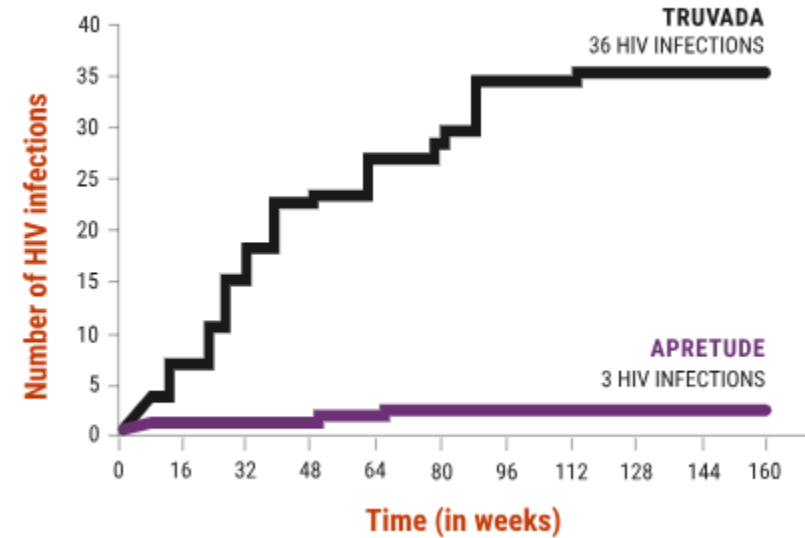


# カボテグラビル筋注によるPrEP



HIV TRANSMISSIONS  
OCCURRED ABOUT  
**3x**  
less often  
WITH APRETUDE  
COMPARED WITH  
TRUVADA

Which means  
better HIV protection



HIV TRANSMISSIONS  
OCCURRED  
**12x**  
less often  
WITH APRETUDE  
COMPARED TO  
TRUVADA

Which means  
better HIV protection

HTPN083  
Cisgender男性とTransgender女性  
F/TDF39 vs CAB12

HTPN084  
Cisgender女性  
F/TDF36 vs CAB3

# Lenacapavir皮下注によるPrEP PURPOSE1試験

ORIGINAL ARTICLE

## Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women

L.-G. Bekker, M. Das, Q. Abdool Karim, K. Ahmed, J. Batting, W. Brumskine, K. Gill, I. Harkoo, M. Jaggernath, G. Kigozi, N. Kiwanuka, P. Kotze, L. Lebina, C.E. Louw, M. Malahleha, M. Manentsa, L.E. Mansoor, D. Moodley, V. Naicker, L. Naidoo, M. Naidoo, G. Nair, N. Ndlovu, T. Palanee-Phillips, R. Panchia, S. Pillay, D. Potloane, P. Selepe, N. Singh, Y. Singh, E. Spooner, A.M. Ward, Z. Zwane, R. Ebrahimi, Y. Zhao, A. Kintu, C. Deaton, C.C. Carter, J.M. Baeten, and F. Matovu Kiweewa, for the PURPOSE 1 Study Team\*

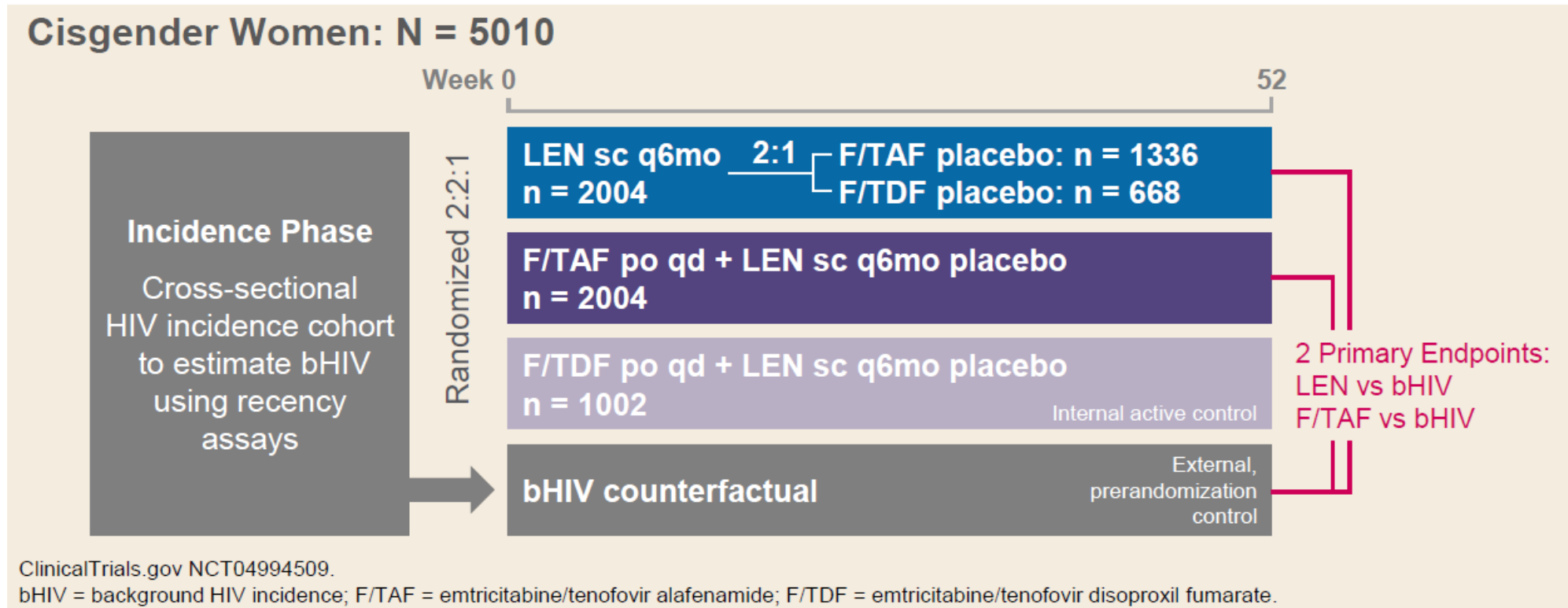
ABSTRACT

### BACKGROUND

There are gaps in uptake of, adherence to, and persistence in the use of preexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus (HIV) prevention among cisgender women.

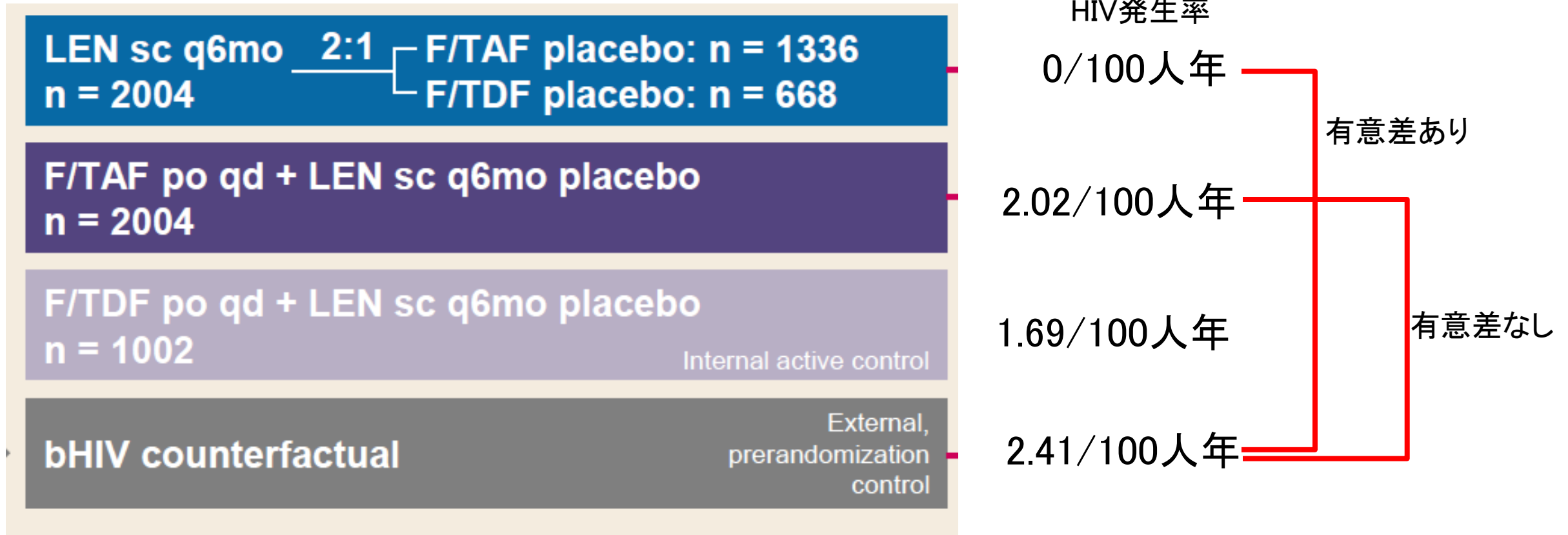
7/24 AIDS 2024で発表  
同日NEJM掲載

# Lenacapavir皮下注によるPrEP PURPOSE1試験



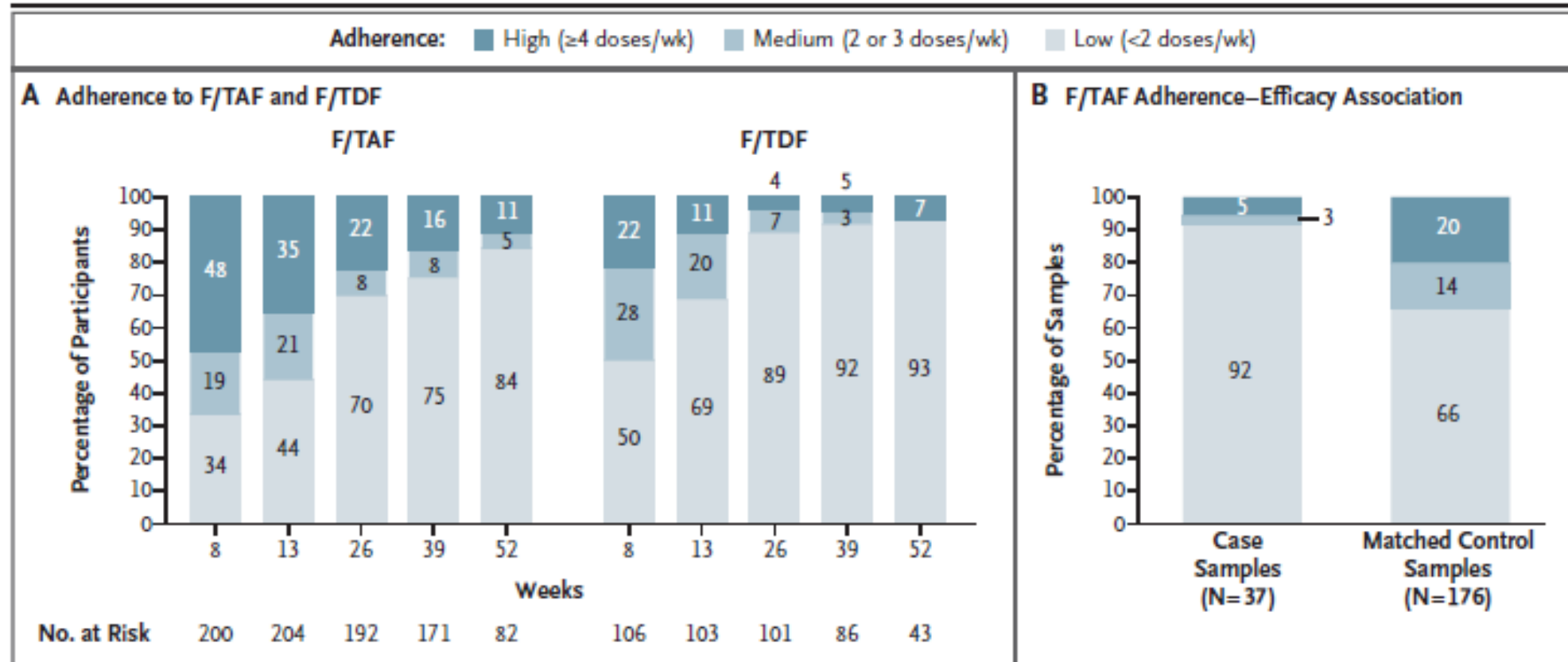
Cisgender女性を対象に、LEN:F/TAF:F/TDF=2:2:1でPrEP薬の効果を調べた治験  
Placebo群は倫理的に設定できないため、baselineHIV(bHIV)発生率を使用  
Primary Endpointは、bHIVとLEN、bHIVとF/TAFの比較

# Lenacapavir皮下注によるPrEP



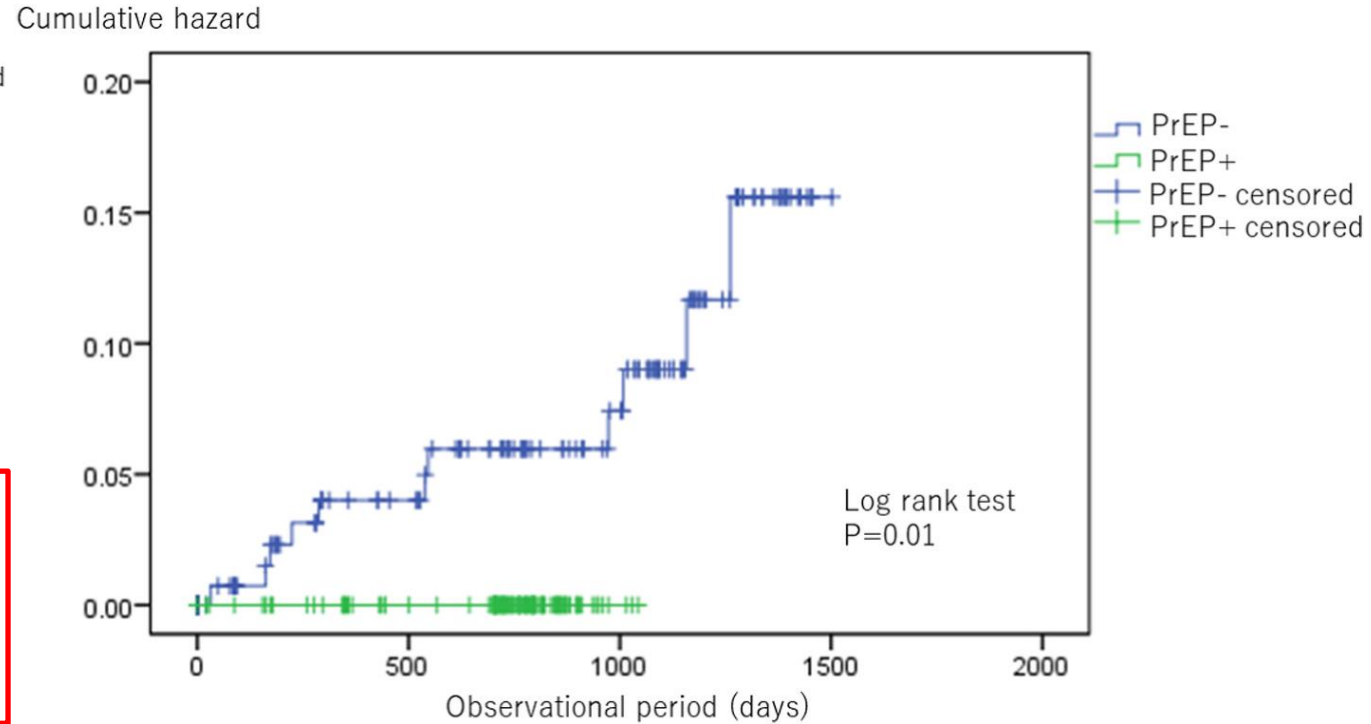
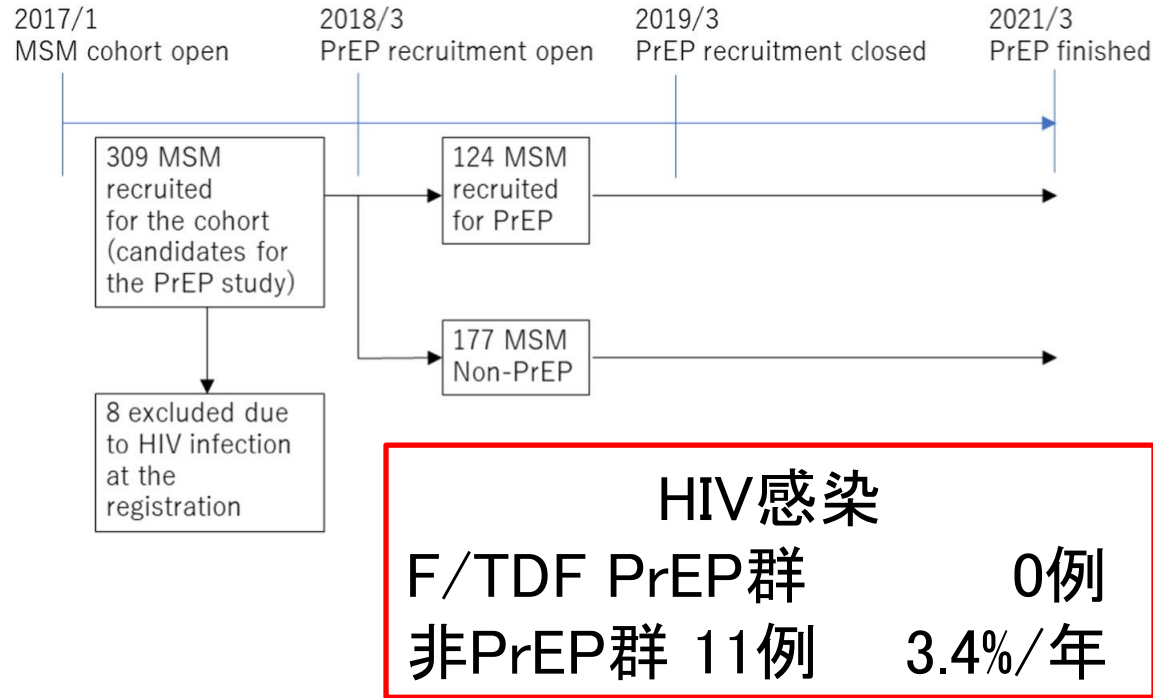
LENではHIV陽性なし

# Lenacapavir皮下注によるPrEP



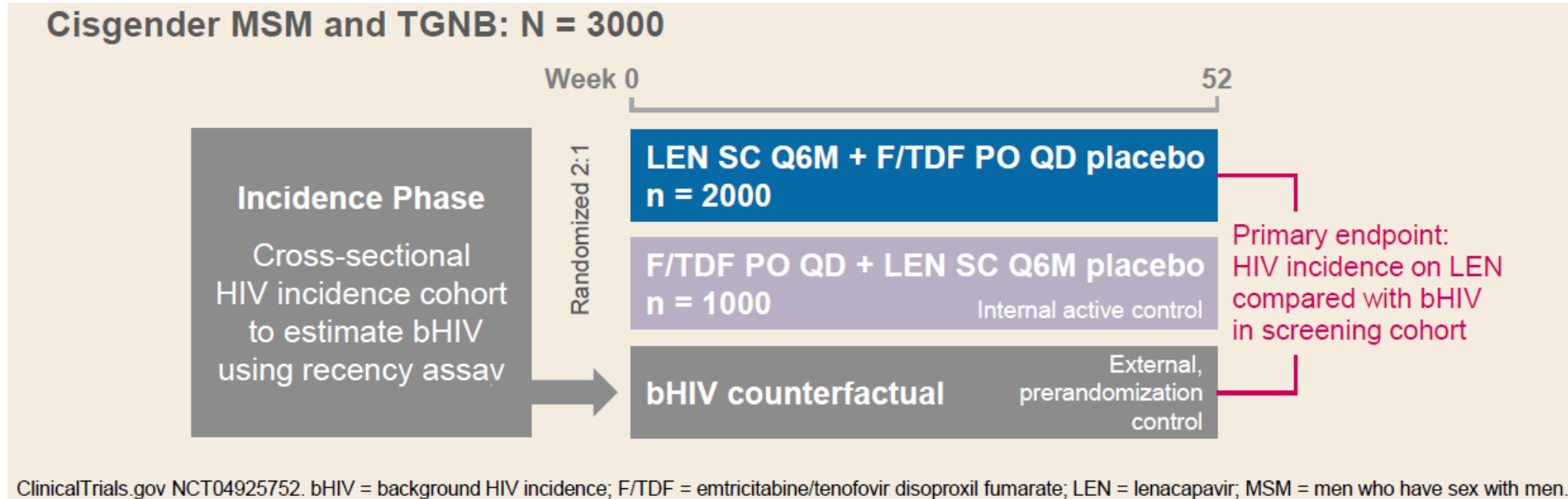
内服群のアドヒアランスが非常に悪い  
→飲んでない状態のため、内服群の被検者はHIVに罹患した。

# 日本におけるPrEPのデータ ACCデータ



アフリカと日本では内服薬によるPrEPでのHIV発症率が大きく異なる。  
 内服PrEP薬のアドヒアアランスの差が非常に明確に結果に反映されている。

# Lenacapavir皮下注によるPrEP PURPOSE2試験



CisgenderMSMとTGNBを対象に、LEN:F/TDF=2:1でPrEP薬の効果を調べた治験  
Primary Endpointは、bHIVとLENの比較  
2025年中に結果が出る予定

# これからのPrEP

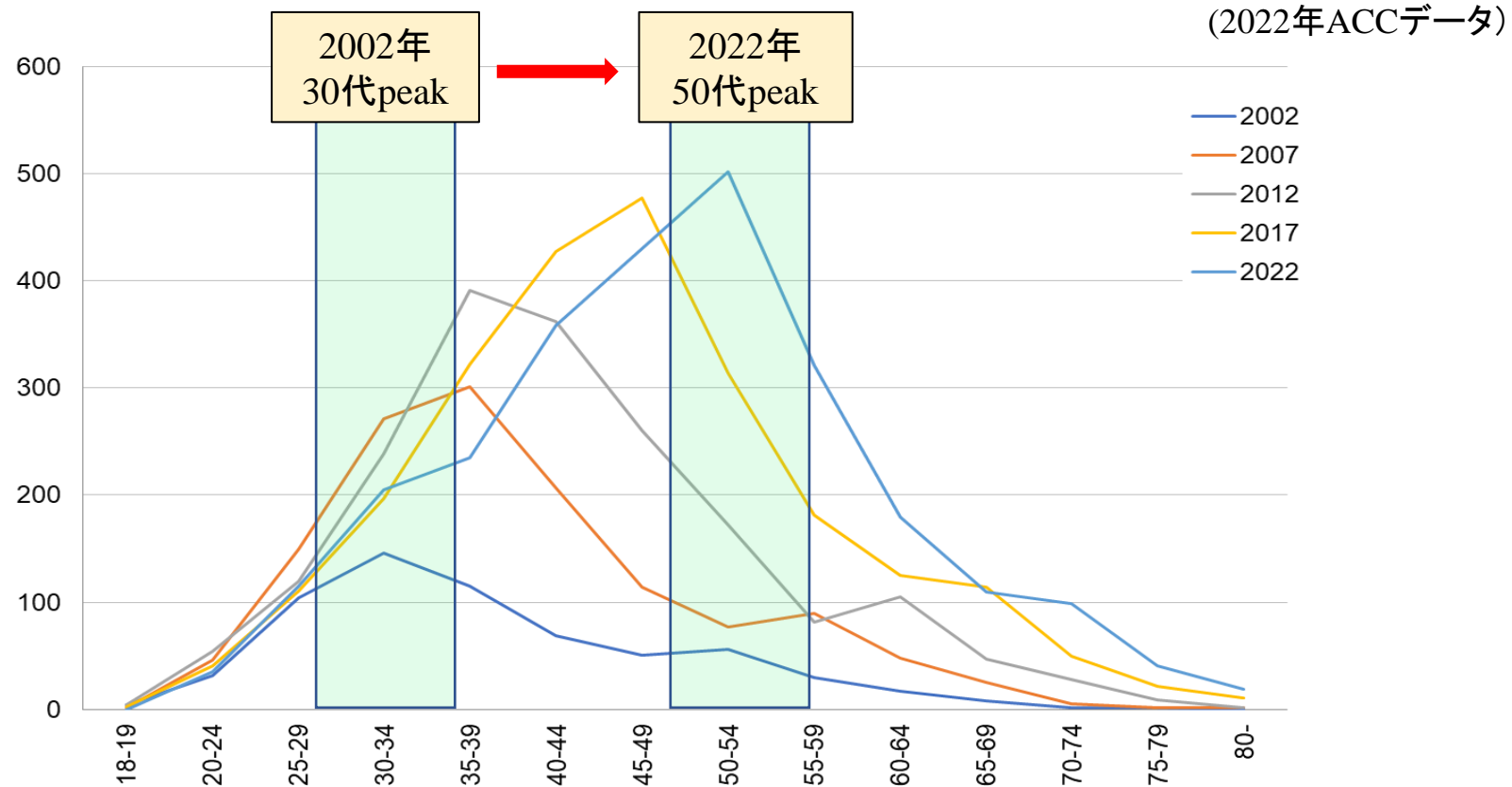
- 2021年のCDCガイドラインでは、F/TDFは全てに人に適応があるが、F/TAFはMSMのみである。PURPOSE1の結果より、女性へ推奨されることはないと予想され、ガイドラインは変わらないだろう。
- CABは内服に比較し有効性が高い。
- LENは、女性ではHIV感染はなく、非常に効果が高い可能性がある。MSMでのデータを受けて2025年中にUSで承認申請が行われる予定。
- 本邦では、2024年8月にツルバダ配合錠によるdaily PrEPが承認された。
- 日本では、自験例ではあるが内服でのPrEPでHIV感染の発生率を0にすることができており、アドヒアランスの差が有効性の差の理由と考える。日本では注射剤でなく内服でのPrEPでも十分ではないかと思われる。



# 本日の内容

1. 新しい治療
2. 長期療養に伴う合併症

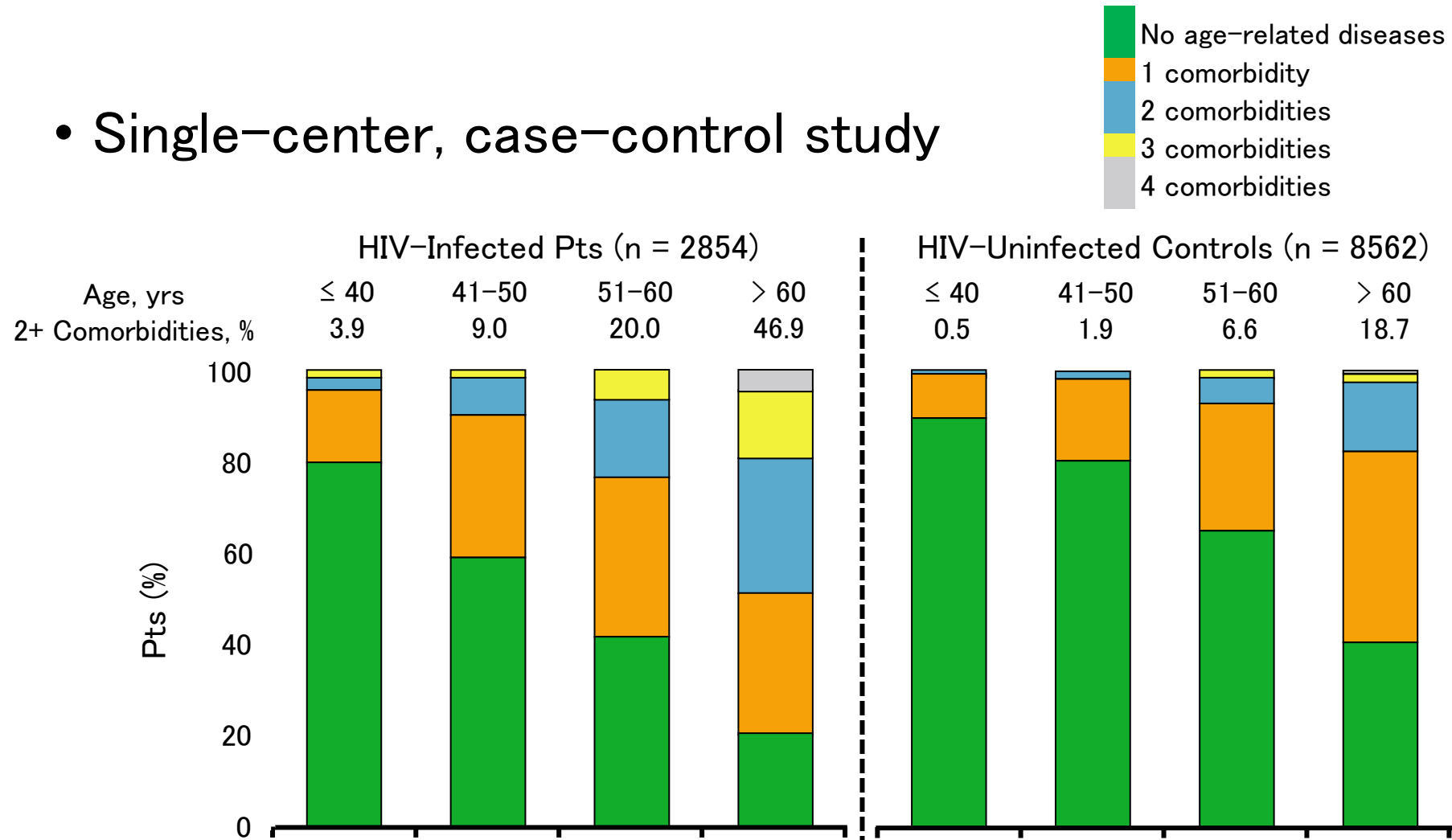
# 今後の課題：急速に進む患者の高齢化



2022年末時点で通院患者の48%が50歳以上、17%が60歳以上  
(n=2650)

# 今後の課題：他疾患合併率の増加

- Single-center, case-control study



\*Comorbidities: bone fractures, CVD, diabetes, HTN, hypothyroidism.

Guaraldi G, et al. Clin Infect Dis. 2011;53:1120-1126.



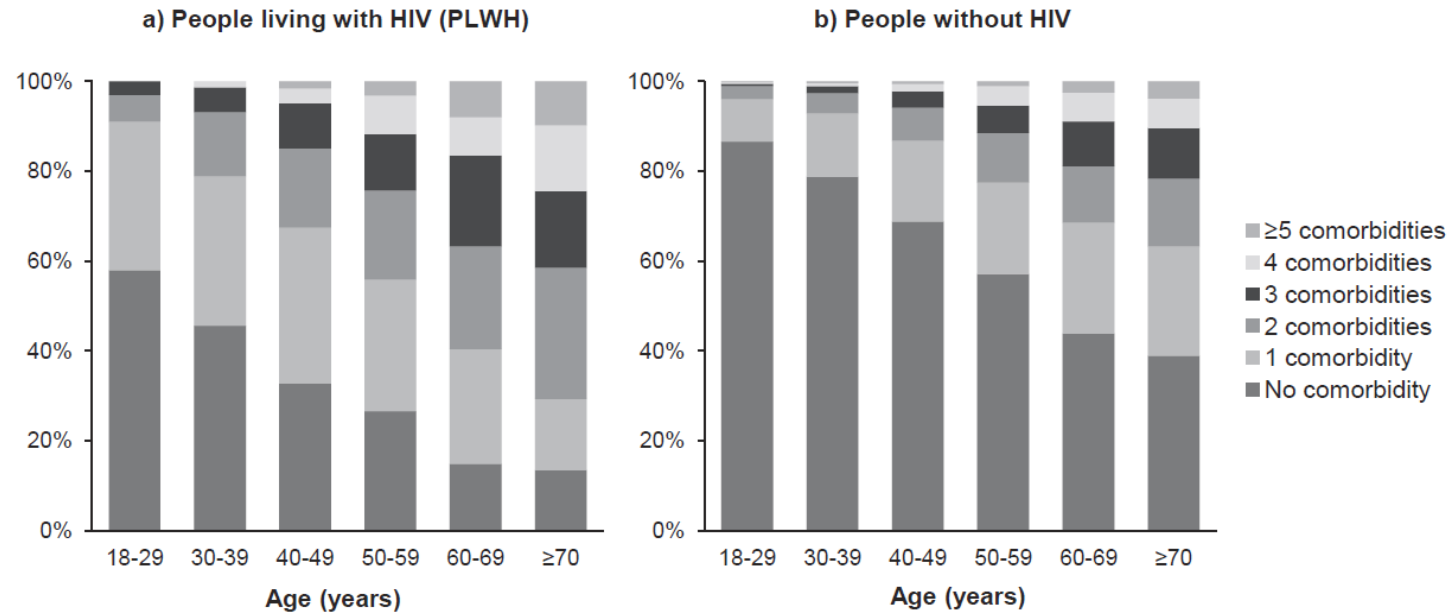
Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

# 今後の課題：他疾患合併率の増加

日本のデータ

(J Infect Chemother 25, 89-95)

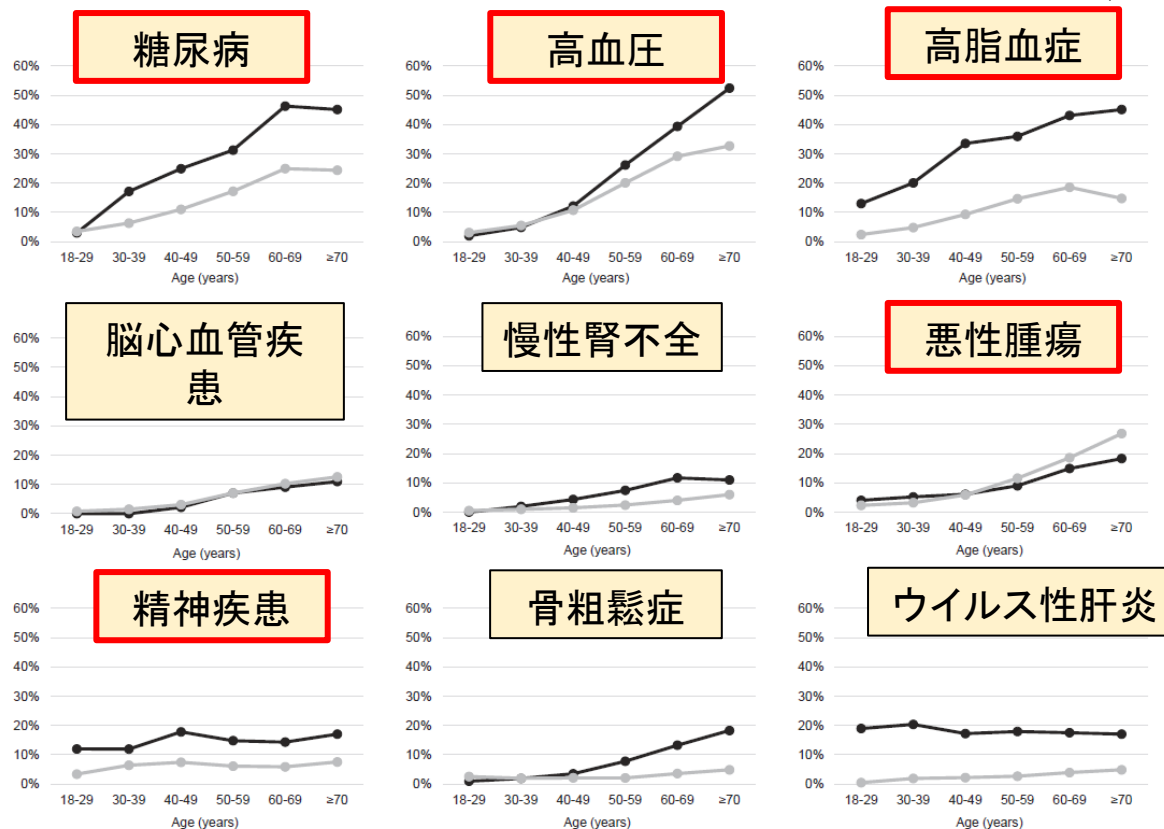
HIV患者1445例、hospital matched非HIV患者14450例の処方箋データを解析



HIV患者は非HIV患者に比べて各種合併症の有病率が高い

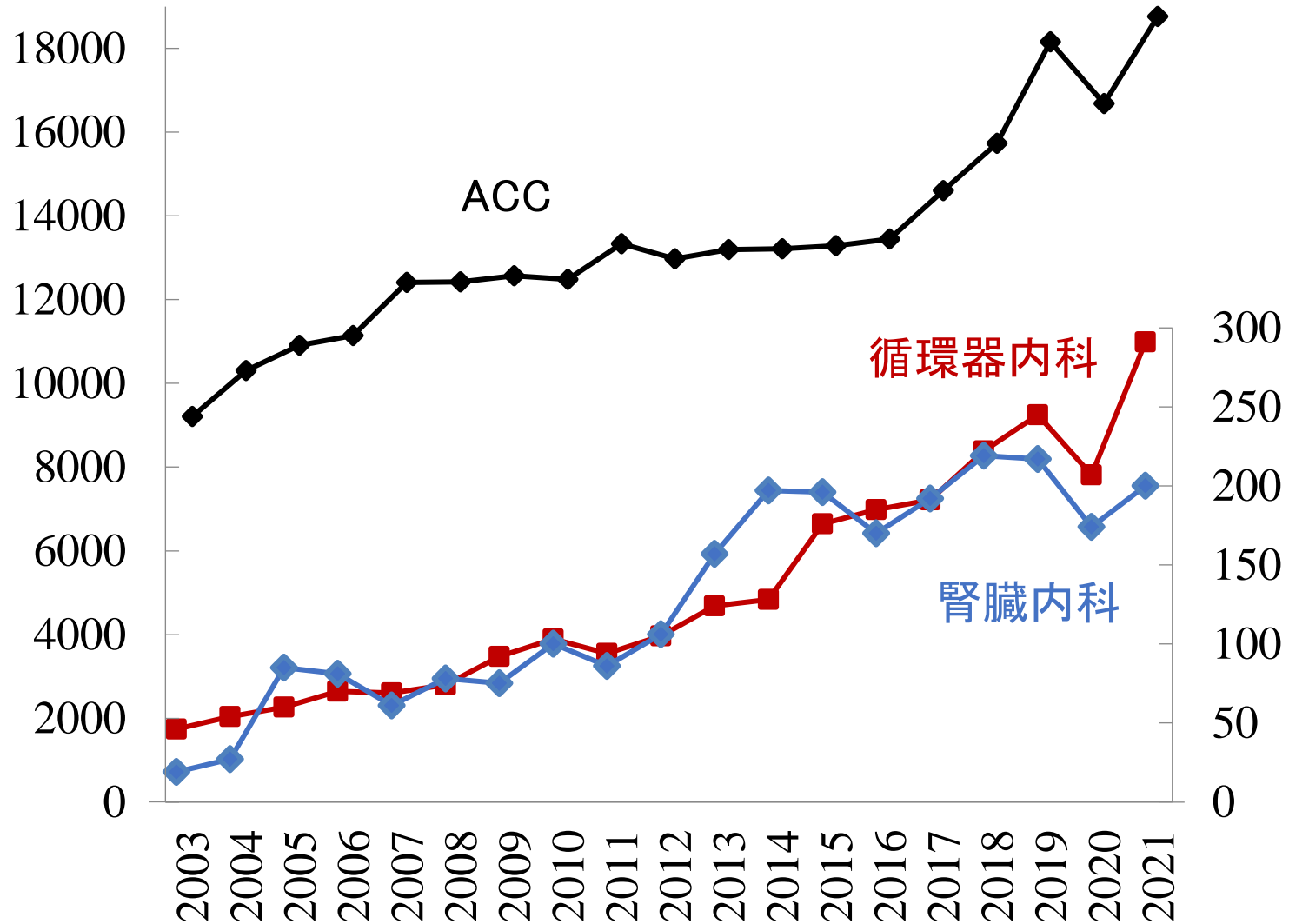
# 今後の課題：他疾患合併率の増加

(J Infect Chemother 25, 89-95)

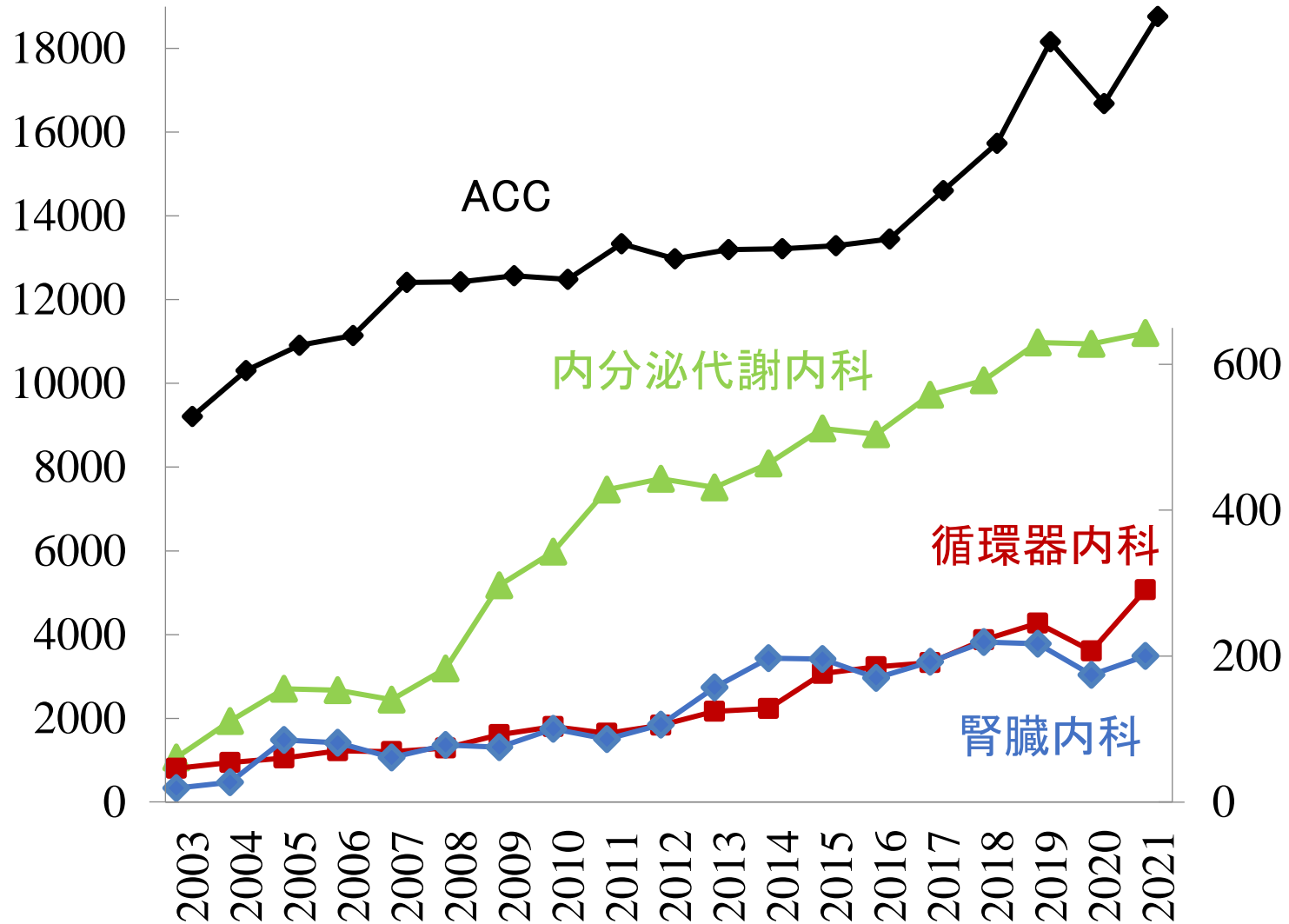


成人病予防、メンタルヘルス、悪性腫瘍の管理が重要

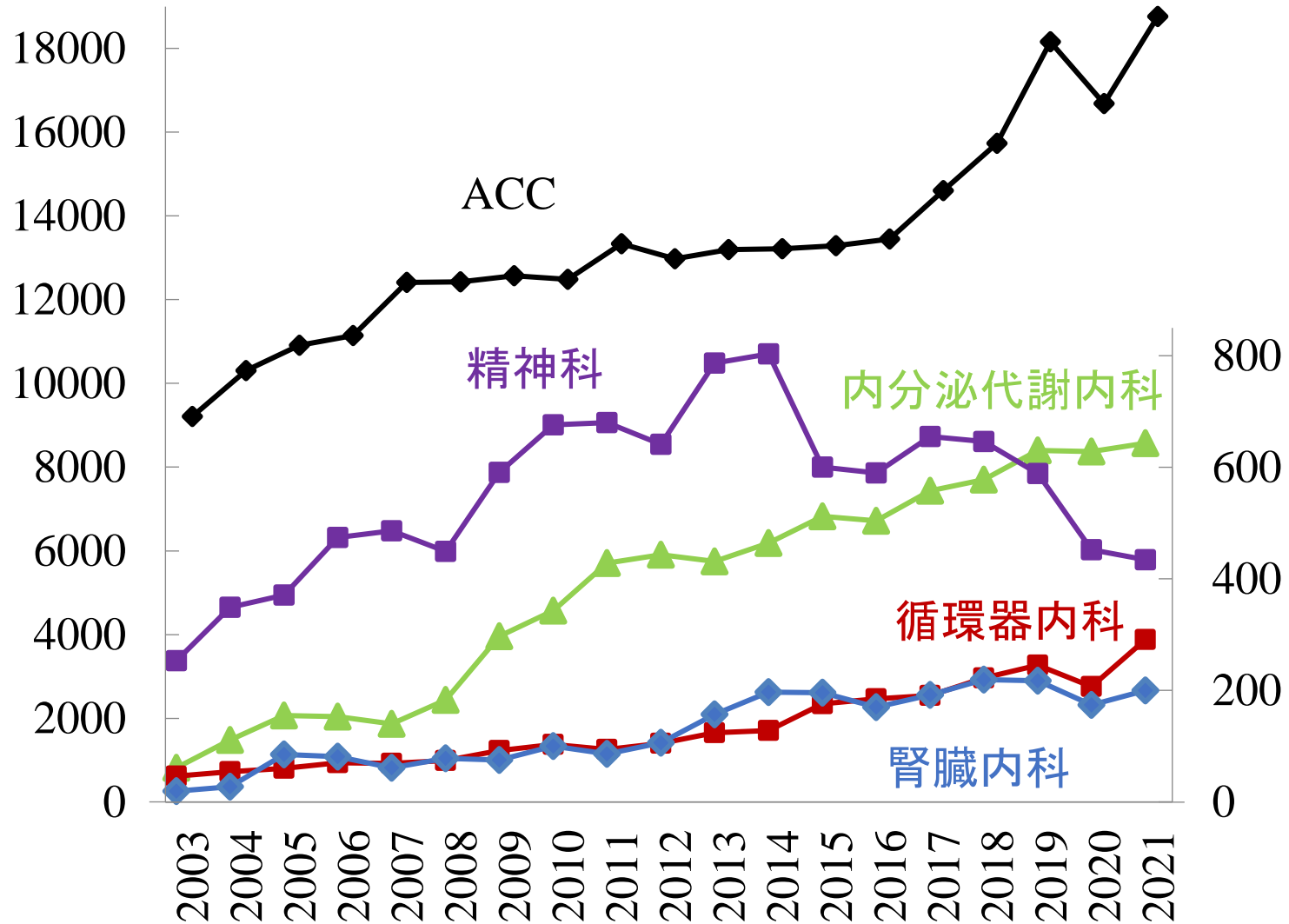
# 外来受診回数の年次推移



# 外来受診回数の年次推移



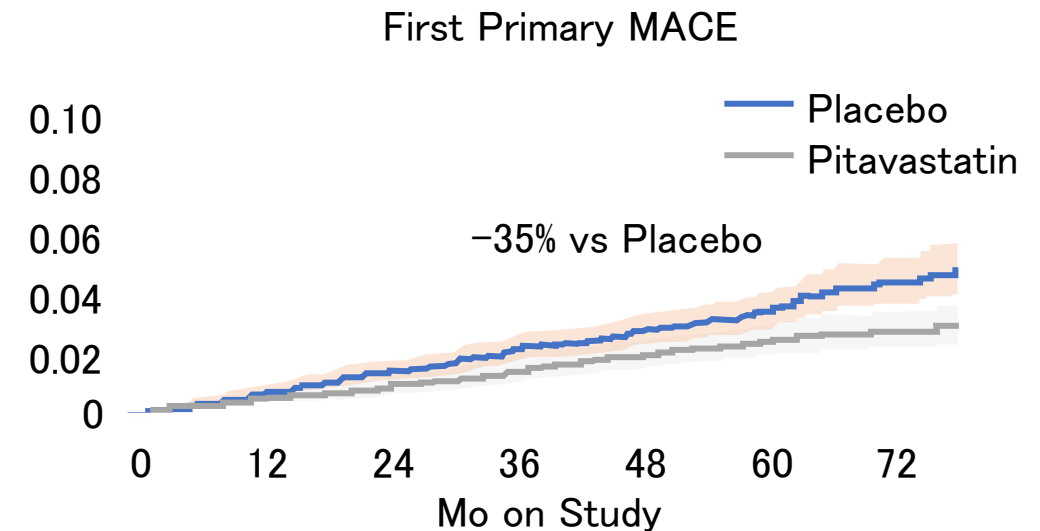
# 外来受診回数の年次推移





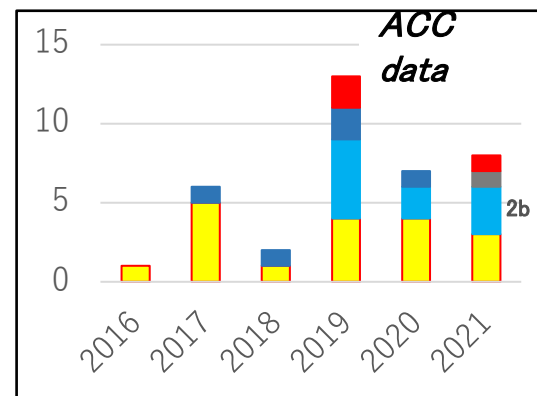
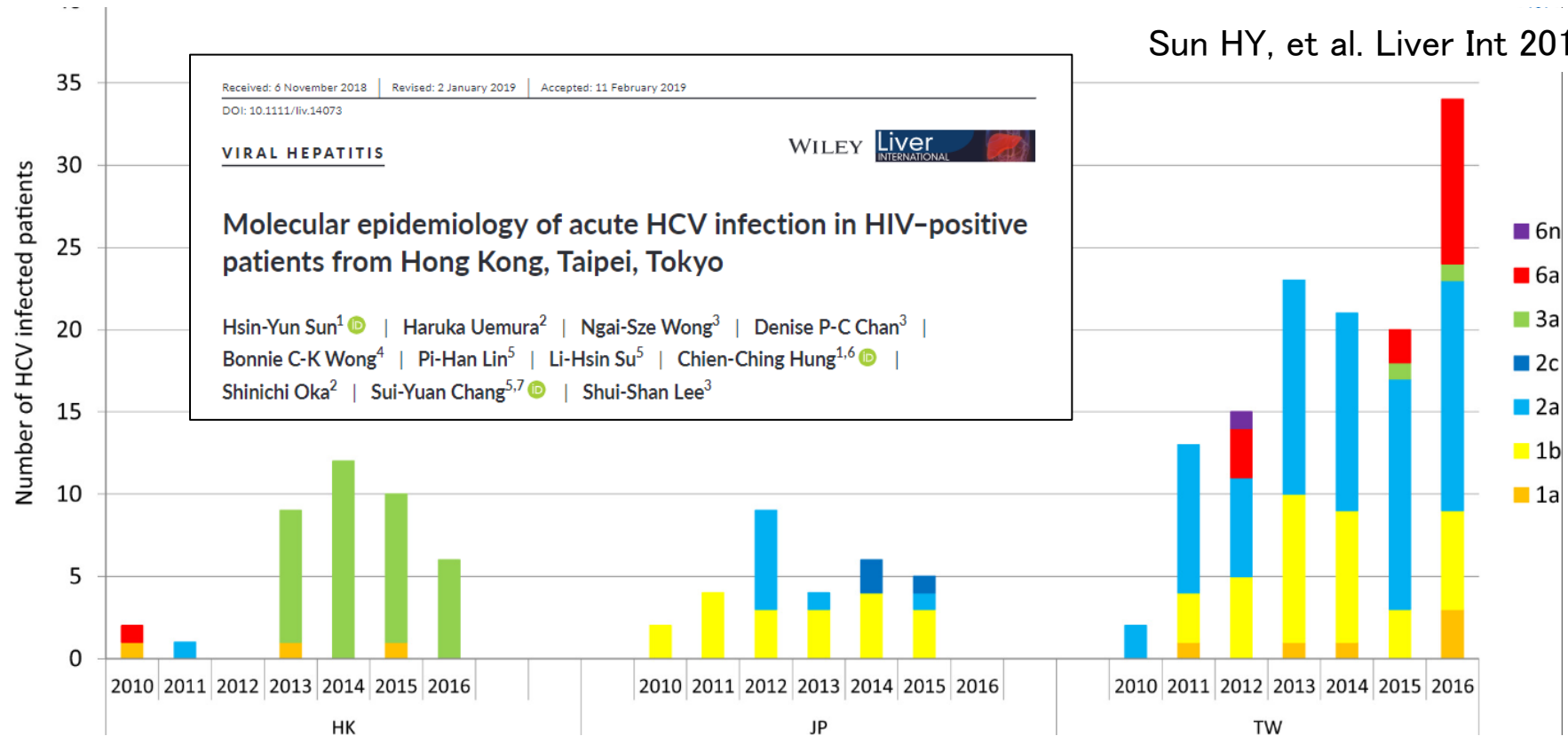
# HIV感染者でのスタチンによる心血管合併症予防

- Randomized prospective trial of persons living with HIV aged 40–75 yr on stable ART with low to moderate ASCVD risk receiving **pitavastatin** 4 mg QD (n = 3888) vs **placebo** (n = 3881)
  - Reduced MACE incidence with **pitavastatin arm (4.81 per 1000 PY)** vs **placebo arm (7.32 per 1000 PY)** (HR 0.65; 95% CI: 0.48–0.90)
  - 5-yr NNT of 106 (95% CI: 64–303)
    - Compares favorably with a range of 80–160 for HTN treatment in other studies
  - Event rates increased with increasing risk categories for ASCVD, suggesting greater benefit among the participants at higher CV risk at baseline
- DHHS guideline update recommends statins for people living with HIV aged 40–75 yr

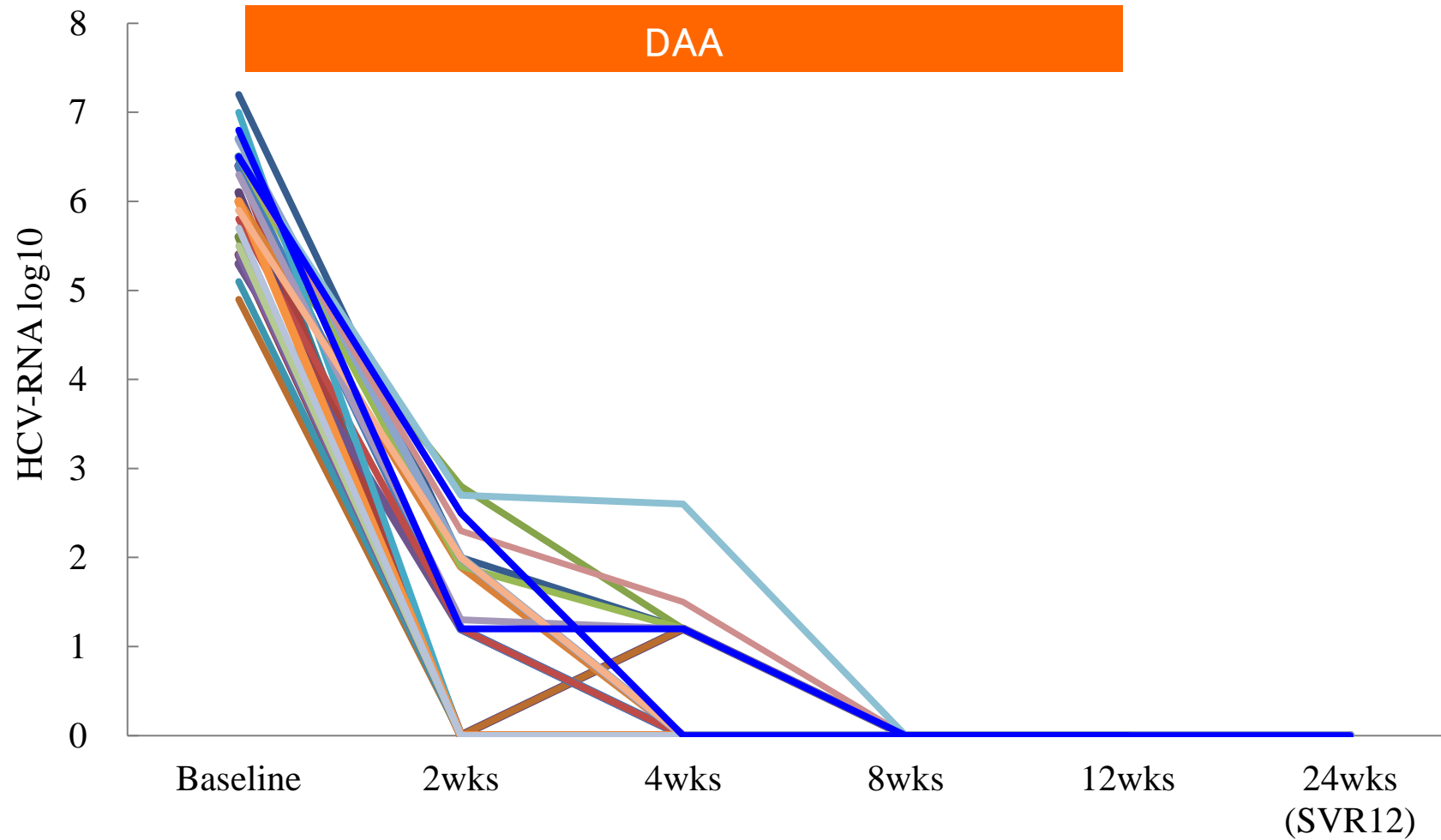


# HIV感染者の急性C型肝炎

Sun HY, et al. Liver Int 2019



# 経口C型肝炎薬の効果



# C型肝炎治療後の肝臓

---

SVR	hemophilia n=47	non-hemophilia n=76
anti-HCV Tx	IFN 15 DAA 32	IFN 1 DAA 75
HCC cases	4 (8.5%) IFN 2 DAA 2	1 (1.3%) IFN 0 DAA 1

---

# 「新しい治療と長期療養に伴う合併症」

## 1. 新しい治療

CAB+RPV, LEN, ISL/DOR, LEN/ISL

PrEP: CAB, LEN

## 2. 長期療養に伴う合併症

加齢に伴う生活習慣病

スタチンによる心血管合併症予防

HCV