

特集：with コロナ時代の持続可能なエイズ対策—新規感染ゼロへの挑戦—

<総説>

日本における HIV 診療の現状と課題

渡邊大

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部

HIV therapy in Japan: Present status and challenges

WATANABE Dai

Department of Advanced Medicine for HIV Infection, Institute for Clinical Research,
National Hospital Organization Osaka National Hospital

抄録

HIV感染者の予後は大きく改善した。国内ではすでに抗HIV療法（antiretroviral therapy：ART）による高い治療成功率と治療継続率が得られている。この予後の改善には、日和見感染症の管理の向上、HIV診療に関する医療体制の整備や抗HIV治療ガイドラインの作成、研修会の実施や診療に関する情報発信などさまざまな要因が貢献してきた。さらに、強力で安全性の高い新規抗HIV薬の登場は、治療成功率を向上させただけでなく、新しい概念と治療のオプションをもたらした。有効なARTを継続し血中HIV-1-RNA量が検出限界未満の症例は、性交渉を通じてパートナーにHIVを感染させないことが明らかになった。これはUndetectable=Untransmittable（U=U）と呼ばれ、これまでの常識を刷新するメッセージである。また、2剤療法や持効性注射剤といった新しい治療法も登場した。このような成功にも関わらず、HIV感染症の診断からARTの開始、ART後のプライマリケアまでのすべてステップが成功しているわけではない。本総説では、ARTについて最新の知見も踏まえつつ、HIV診療の現状と課題について概説する。

キーワード：抗HIV療法、Undetectable=Untransmittable、2剤療法、持効性注射剤

Abstract

The prognosis for persons living with HIV has improved significantly. Antiretroviral therapy (ART) has previously been used successfully in Japan, with excellent treatment success rates and retention rates. Several factors have contributed to these improved prognoses, including improved management of opportunistic infections, establishment of health systems for HIV care, publication of the ART guidelines, provision of training, and dissemination of HIV care information. Furthermore, the emergence of new, effective, and safe anti-HIV drugs has not only improved treatment success rates, but has also resulted in the introduction of novel concepts and treatment options. It has been proven that patients on effective ART who have undetectable blood levels of HIV-1-RNA do not transmit HIV to their partners through sexual intercourse. This is known as Undetectable = Untransmittable (U=U), a concept that challenges commonly held beliefs about HIV infection. There has also been an emergence of innovative therapies, such as two-drug therapy and long-acting injectable regimens. However, not all steps from HIV infection diagnosis to primary care

連絡先：渡邊大

〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂2-1-14

2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka City, Osaka, 540-0006, Japan.

Fax: 06-6946-3652

E-mail: watanabe.dai.pg@mail.hosp.go.jp

[令和5年3月20日受理]

after ART introduction have been successful. This review summarizes the current status and challenges of HIV therapy in Japan, taking into account the latest findings on ART.

keywords: antiretroviral therapy, Undetectable=Untransmittable, two-drug regimens, long-acting injectable regimen

(accepted for publication, March 20, 2023)

I. はじめに

HIV感染者の予後は大きく改善した。国内ではすでに抗HIV療法 (antiretroviral therapy : ART) による高い治療成功率と治療継続率が得られている。この予後の改善には、日和見感染症の管理の向上、HIV診療に関する医療体制の整備や抗HIV治療ガイドラインの作成、研修会の実施や診療に関する情報発信などさまざまな要因が貢献してきた。さらに、強力で安全性の高い新規抗HIV薬の登場は、治療成功率を向上させただけでなく、新しい概念と治療のオプションをもたらした。Withコロナ時代においても、以前と同様な高い治療成功率が求められる。本総説では、ARTについて最新の知見も踏まえつつ、HIV診療の現状と課題について概説する。

II. HIV 感染症の診断と初期の治療方針

1. HIV感染症の診断

国内ではHIV感染者はさまざまな施設、契機によってHIV感染症と診断されている。医療機関でもHIV検査が実施されており、担当医がAIDSやHIV感染症を疑って検査を行う場合に加え、輸血等の血液製剤の使用後、妊婦健診、手術前の検査などが医療従事者主導の検査としてあげられる。全国のエイズ診療拠点病院に対して実施した2015年から2017年の新規診断患者3529例の診断の契機に関する調査[1]では、31%が自発検査 (行政検査)、50%が医療機関における診断目的の検査、13%が医療機関における診断を目的としないルーチンで実施された検査で診断されていた。医療機関で多くの陽性者が診断されているが、医療機関の検査は十分ではない。レセプト情報・特定健診等情報データベース (National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan : NDB) を用いた研究では、HIV感染が判明する前に梅毒と診断された100例のうち HIV検査が実施されたのはわずか17%であった[2]。HIV感染症の早期発見のためには、行政検査を推進させるとともに、医療機関における検査も推進させていく必要がある。

2. 診断後の対応

HIV感染者が医療機関を最初に受診した時、HIV感染症の評価としてCD4陽性Tリンパ球数 (CD4数) と血中HIV-1-RNA量が測定される。免疫能に相当するCD4数により、日和見感染症の検索や予防が行われる。また、性感染症の有無、精神科通院歴を含めた既往歴やメンタルへ

ルスの状況も確認される。HIV感染者の早期予後を考慮するうえで重要なものの1つが日和見感染症の治療である。全国のエイズ診療拠点病院において1995年から2017年にAIDSを発症した7215例に関する調査結果が報告された[3]。1995年ではAIDS患者の死亡率は25%以上であったが、年々死亡率は低下し2016年と2017年は5%未満であった。このように、AIDS患者の生存率は大きく改善した。しかし、AIDSの診断の遅れが予後に直結することは当然であり、この点においても早期診断が重要である。

III. ART

1. ARTとガイドライン等

ARTは、HIVの増殖を複数の抗HIV薬で抑制することにより、CD4陽性Tリンパ球の破壊を抑え、免疫能の回復をもたらすことである。その第一の目標は、血中HIV-1-RNA量を検出限界未満に維持続けることである。国内では抗HIV治療ガイドライン[4]やHIV感染症「治療の手引き」[5]が毎年改訂されており、実臨床に活用されている。また、米国[6,7]や欧州[8]のARTに関するガイドラインについても日常診療の参考となっている。

2. 全員治療

ARTに関して、いつ治療を開始するか、そしてどの薬剤を用いて治療するかは、長年の課題であった。いつ治療を開始するかについては、CD4数が指標となっていた。2006年頃はCD4数が200/ μ L未満か、AIDSを発症した時に治療開始が推奨されていた。しかし、さまざまなエビデンスの蓄積とともに、治療開始基準となるCD4数は年々高くなり、現在ではCD4数に関わらず治療が推奨されるようになった。つまり、HIV感染症は全員治療の時代となった。HPTN052試験はHIV陽性者とHIV陰性者のカップル1763組を対象とした臨床試験である[9,10]。すぐにARTを開始する群と、CD4数が250/ μ Lまで低下するかAIDS指標疾患を発症した後にARTを開始する群に無作為に割り付けられた。そして、早期にARTを開始することによりHIV陽性者における肺結核や重篤な細菌感染症といった臨床的イベントは38%低下したことが報告された。この早期ARTの有効性は、その後の大規模臨床試験[11,12]でCD4数が500/ μ L以上の患者でも確認され、全員治療のエビデンスが確立された。

3. Same-day ARTとrapid ART

海外ではHIV感染症の診断日もしくは初診日に治療

を開始するsame-day ARTが試みられている。Same-day ARTは受診継続率や治療成功率につながる可能性がある。しかし、国内でsame-day ARTを実施することは難しい。ARTを開始するにはいくつかの条件がある。まずはHIV陽性者自身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開始すること、次に日和見感染症を合併している場合や免疫再構築症候群が危惧される場合は、日和見感染症の治療を先行させること、最後に医療費助成制度の申請状況によって、ARTの開始時期を決定することである[4]。この中で、医療費助成制度がsame-day ARTを実施するためのバリアになっている可能性がある。全国の拠点病院を対象とした調査では、AIDSもしくはCD4数が200/μL未満の症例の36%が診断からARTの開始までの期間が6週以上であった[13]。国内では診断からART開始までの期間が長く、rapid ARTを実施するための対策が求められる。

4. TasPとU=U

上述のHPTN052試験では、早期ARTはHIV感染者の予後を改善させただけでなく、パートナーへのHIV感染を93%も低下させた[9,10]。さらに、ARTによってウイルス抑制が得られた症例からの感染は0であった。この結果から予防としての治療（Treatment as Prevention; TasP）という概念が確立し、Science誌のBreakthrough of the yearにも選出された。ただし、この臨床試験ではHIV感染予防のためにコンドームの使用が推奨されていた。そこでコンドームレスの性交渉を行った時のARTの予防効果を検証する臨床試験が実施された。PARTNER1/2試験[14]とOpposites Attract試験[15]の両試験で1831組の約13万回のコンドームレスの性交渉が行われた。HIV陽性パートナーから陰性パートナーへのカップル間感染は0であった。ウイルス抑制であれば、コンドームレスであったとしてもHIVは感染しなかったのである。U=U（Undetectable=Untransmittable）は、この科学的知見をわかりやすく伝えるメッセージであり、HIV感染者の生活の質の向上や差別・偏見の解消につながる可能性がある。U=Uは日本エイズ学会を含め世界のいろいろな団体からの支持が表明された。

5. 推奨薬の変遷

1990年代の後半に核酸系逆転写酵素阻害剤2剤とキードラッグ1剤を組み合わせた3剤療法が確立されて以後、ARTの進歩は目覚ましい。治療未経験者を対象とした114の臨床試験の治療成功率を検討した研究[16]では、1995年には推定43%であった治療成功率が、2010年には推定78%まで上昇した。この改善には、核酸系逆転写酵素阻害剤であるテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（tenofovir disoproxil fumarate：TDF）とキードラッグに分類されるインテグラーゼ阻害剤（integrase strand transfer inhibitor：INSTI）が関与したと推測された。その後の進歩に貢献した薬剤がテノホビルアラフェナミ

ド（tenofovir alafenamide：TAF）と第2世代INSTIである。これらの薬剤が登場することにより、現在の臨床試験の治療成功率は90%前後まで到達した。表1に日本の抗HIV治療ガイドラインにおける最も高いカテゴリーに位置する推奨レジメンの変遷を示す[4]。この8年間に推奨レジメンは大きく変わり、最新のガイドラインでは、TAFと第2世代INSTIが中心となった。NDBを用いた研究では、TAFとINSTIの2019年の処方割合はそれぞれ70%と90%を超えており、これらの薬剤が実臨床の主要な薬剤であった[17]。

表1 2014年3月から2022年3月までの抗HIV治療ガイドライン[4]の初回治療における推奨薬の変遷（最も高いカテゴリー）

			2014	2016	2018	2020	2022
3剤療法	核酸系逆転写酵素阻害剤	TDF/FTC	○	○	○	○	
		TAF/FTC			○	○	○
		ABC/3TC*	○	○			
		ABC/3TC**	○	○	○	○	○
	キードラッグ	NNRTI	EFV	○	○		
			RPV		○	○	○
		PI	ATV	○	○		
			DRV	○	○	○	○
		第1世代INSTI	RAL	○	○	○	○
			EVG	○	○	○	○
第2世代INSTI	DTG	○	○	○	○		
	BIC			○	○		
2剤療法		DTG/3TC				○	

*: DTG以外と併用した場合, **: DTGと併用した場合

NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (非核酸系逆転写酵素阻害剤), PI: protease inhibitor (プロテアーゼ阻害剤), ATV: atazanavir (アタザナビル)

6. TAF：新しいテノホビルのプロドラッグ

TAF登場以前の抗HIV治療ガイドラインでは、TDF/エムトリシタピン（emtricitabine：FTC）がアバカビル（abacavir：ABC）/ラミブジン（lamivudine：3TC）よりもより強い推奨度であった。しかし、慢性腎臓病や高齢、低体重などでは腎障害の副作用のためにTDFの投与が困難であった。TDFはABCよりも腎機能の目安である推定糸球体濾過量を低下させること[18]が報告され、HIV感染者における慢性腎臓病の高い有病率[19]が危惧されていた。2016年にテノホビルの新しいプロドラッグであるTAFが登場し、その状況は改善した。TAFは血中でも安定であり、経口投与後に効率的に細胞内に移行する。そのため、TAFの投与量はTDFの約1/10以下で、テノホビルの血中濃度も約1/10に抑えられる。このような薬物動態の違いから、抗ウイルス効果には大きな違いはないものの、腎および骨関連の副作用は大きく軽減した[20,21]。投与量が少ないため、より小型の1日1回1錠（single-tablet regimen：STR）製剤が可能になり、内服アドヒアランス向上にも寄与した。

7. 第2世代INSTI

もう1つの進歩が第2世代INSTIの登場である。第1世代のINSTIであるラルテグラビル（raltegravir：

RAL) やエルビテグラビル (elvitegravir : EVG) は、他のクラスの抗HIV薬と比較して速やかに血中HIV-1-RNA量を低下させ、高い安全性を示した。しかし、1日2回の内服、薬物動態学的ブースターの必要性、食後の内服など利便性については制限があった。さらには、耐性バリアは高くなく、治療失敗に伴う薬剤耐性獲得のリスクがあった。これらの問題点を克服したのが、第2世代のINSTIであるドルテグラビル (dolutegravir : DTG) とビクテグラビル (bictegravir : BIC) である。DTGは1日1回、食事に関係なく内服でき、直径9.1mmと抗HIV薬の中では小型な円形の錠剤である。また、薬物動態学的ブースターが不要のため、薬剤相互作用も少ない。第III相臨床試験において、DTGはエファビレンツ (efavirenz : EFV, 販売中止) やダルナビル (darunavir : DRV) よりも優れた治療成功率を示した[22,23]。耐性バリアも高く、治療未経験者を対象とした大規模第III相臨床試験で約2000例がDTG群に割り付けられたが、治療失敗に伴い薬剤耐性を獲得したのはわずか1例のみであった[22-25]。現在では初回治療だけではなく、初回治療失敗時のセカンドライン、多剤耐性、妊婦などさまざまな状況で推奨される。

もう1つの第2世代INSTIがBICである。DTGと似た構造式を持ち、臨床的特徴も類似している。BIC/TAF/FTCの合剤でのみ使用可能であり、TAFと第2世代INSTIを含む唯一のSTR製剤でもある。初回治療、ウイルス抑制後のスイッチ、高齢者、HIV/HBV重複感染者など複数の臨床試験が行われ、その有効性が示された。DTGと同様に治療未経験者を対象として第III相臨床試験で、治療失敗に伴い薬剤耐性を獲得した症例は皆無であり、高い耐性バリアを示した[24,25]。残念ながら、妊婦やサルベージ療法などのエビデンスについては不十分である。

IV. 新しい治療概念

1. 2剤療法

ARTは3剤療法、つまり、HIVに対する抗ウイルス活性を有する薬剤を3つ使用する治療法が基本であった。しかし、耐性バリアの高いキードラッグの登場とともに、2剤療法を使用する症例が増加した。2剤療法にはキードラッグ1剤と核酸系逆転写酵素阻害剤1剤を併用する場合と、キードラッグ2剤を併用する場合がある。この項ではキードラッグ1剤と核酸系逆転写酵素阻害剤1剤による2剤療法について概説する。

3剤療法は1996年に発表されたIAS-USAのガイドラインに初めて登場した[26]。このガイドラインでは、2つの核酸系逆転写酵素阻害剤の併用療法を推奨するとともに、それらにプロテアーゼ阻害剤を追加する3剤療法の可能性を示した。そして、1997年のガイドラインで、キードラッグ(プロテアーゼ阻害剤もしくは非核酸系逆転写酵素阻害剤)と2つの核酸系逆転写酵素阻害剤によ

る3剤療法が推奨薬として初めて確立された[27]。3剤療法が標準治療となった背景には、臨床試験における優れた有効性を示したことがあげられる。インジナビル (indinavir : IDV, 販売中止) +ジドブジン (zidovudine : ZDV) +3TCの3剤療法の有効性を、IDV単剤療法およびZDV+3TCの2剤療法と比較した臨床試験[28]では、IDV単剤療法やZDV+3TCでは、わずかな症例でしか現在の臨床試験の治療成功の指標である治療48週後における血中HIV-1-RNA量50コピー/mL未満を達成できなかった。しかし、IDV+ZDV+3TCの3剤療法は多くの症例で治療成功となった。さらに、2剤療法や4剤療法についても数々の臨床試験が行われたが、3剤療法を上回る有効性や安全性を示すことができなかった。これらの臨床試験の経験則から、大部分のHIV感染者の初回治療として、1つのキードラッグと2つの核酸系逆転写酵素阻害剤の3剤療法が必要かつ十分であったと考えられた。

3剤療法の転換期となったのが、耐性バリアの高いキードラッグの登場である。アルゼンチンのDr. Pedro Cahnらは、ロピナビル/リトナビルと3TC、DRV/リトナビルと3TCの2剤療法は、治療未経験者に対して3剤療法と同等の治療効果を示すことを報告した[29,30]。DTGと3TCについてもシングルアームの試験[31]で良好な治療成績を収め、その結果はACTG A5353試験[32]でも確認された。DTGと3TCの2剤療法による大規模第III相臨床試験には、初回治療のGEMINI試験[33]、ウイルス抑制後のスイッチであるTANGO試験[34]とSALSA試験[35]が報告されている。いずれも3剤療法に対して非劣性が示された。今では数千人単位のシステムティックレビュー [36,37]も報告され、リアルワールドデータにおいても臨床試験と同様の有効性が確認された。このような背景から、DTG+3TCはガイドライン等において最も高いカテゴリーの推奨薬となった[4-8]。

2. 持続性注射剤

抗HIV薬は経口薬による治療が中心であった。2022年5月に国内で承認されたカボテグラビル注射剤 (cabotegravir : CAB注) とリルピビリン注射剤 (rilpivirine : RPV注) は、持続性注射剤とも呼ばれ、これまでの経口薬とは異なる特徴を持つ薬剤として登場した。CABは新しいINSTIであり、これまでのINSTIと異なり約40時間という長い血中半減期を持つ[6]。RPVは非核酸系逆転写酵素阻害剤の1つであり、経口薬としては2012年に国内で承認されていた。これらの薬剤の懸濁液を筋肉注射製剤とすることにより、血中半減期はさらに延長し、1ヶ月ないし2ヶ月間隔の注射による治療が可能になった。この2つの薬剤を、通常は左右の臀部に1薬剤ずつに筋肉注射する。CAB注とRPV注については4つの第III相臨床試験が実施された[38-41]。いずれの試験も経口抗HIV薬によってウイルス抑制になった症例に対してスイッチとしてCAB注とRPV注が投与された。治療成績は経口抗HIV薬に対して非劣性を示したものの、少数例で

治療失敗に伴う薬剤耐性が出現した。定期的に医療機関を受診し薬剤の投与を行う必要があること、抗ウイルス効果は決して経口治療を超えるものではなく、薬剤耐性リスクが存在することを意味している。しかし、毎日の服薬が不要という利便性に加え、薬を飲むたびに自分がHIV陽性者であることを意識することからの解放、薬を人前で内服する必要がない、薬を持ち運ぶ必要がない、薬を自宅に保管する必要がないなどのプライバシーやスティグマの観点からこの治療法を選択するHIV陽性者も存在する。

経口による治療は1日1回1錠が国内に登場してから約10年が経過した。持効性注射剤の登場により、ARTは次のステージに入った。米国と欧州では、first in classであるカプシド阻害剤のlenacapavirが多剤耐性例に対して承認された[42]。経口投与に加え26週ごとの皮下注射も可能で、治療未経験者に対する適応追加も期待される[43]。残念ながらlenacapavirと組み合わせる抗HIV薬がないため、26週間隔のARTの実現には至っていない。また、CAB注とRPV注については、自己注射を考慮した投与方法（例えば大腿部への筋肉注射）も検討されている。このように、ここからの10年は持効性注射剤による治療の進歩が期待され、HIV陽性者の治療スタイルは大きく変化することが予測される。

V. プライマリケアと長期的な診療の課題

上述した通り、ARTの進歩によりHIV陽性者の予後は改善したため、新たな診療の課題も出現した。HIV感染症は消耗性疾患であり、本来はやせる病気である。今ではART中のHIV陽性者の体重増加が問題となり、TAFや第2世代INSTIによる副作用の懸念もでてくる。一方で、体重増加は年齢との関連が強く、薬剤の副作用か否かは慎重に解釈すべきという国内の研究報告もある[44]。HIV陽性者のプライマリケアについても、性感染症やメンタルヘルスの問題が中心であった。高齢化に伴い、肥満や生活習慣病、ポリファーマシー、悪性疾患といった問題にシフトし、アドバンス・ケア・プランニングといった新たな課題も出始めている。また、withコロナ時代における新しい生活様式への対応にも考慮する必要がある。オンライン診療や薬の宅配だけではなく、行動制限や心理的負担によりコロナ太りとなった症例やメンタルヘルスが悪化した症例への対応も求められる。幸いにして、withコロナ時代であっても多くの症例でARTはつづがなく継続可能である。確かにウイルス抑制は、withコロナ時代においても重要な治療のゴールの1つである。しかし、医療従事者は血中HIV-1-RNA量だけではなく、HIV陽性者に対する全人的な医療が求められる。

利益相反

2020年4月～2023年2月にヴィーブヘルスケア株式会

社から講演料、ギリアド・サイエンシズ株式会社から講演料と原稿料、MSD株式会社から講演料と原稿料、ヤンセンファーマ株式会社から講演料を受けた。

引用文献

- [1] 塚田訓久. 拠点病院を中心としたHIV検査の実態と検査体制向上に関する研究. 厚生労働科学研究費エイズ対策政策研究事業「HIV検査受診勧奨に関する研究」(研究代表者: 今村顕史. H28-エイズ一般-001)平成30年度総括・分担研究報告書. 2019. p.87-89. Tsukada K. [Kyoten byoin o chushin to shita HIV kensa no jittai to kensa taisei kojo ni kansuru kenkyu. HIV kensa juken kansho ni kansuru kenkyu. Research on HIV / AIDS, Health, Labour and Welfare. (Kenkyu daihyosha: Imamura A. H28-AIDS-Ippan-001) Report on Fiscal Year Heisei 30.] 2019. p.87-89. (in Japanese)
- [2] Naito T, Fujibayashi K, Mori H, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, et al. Delayed diagnosis of human immunodeficiency virus infection in people diagnosed with syphilis: A nationwide cohort study from 2011 to 2018 in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(2):333-335. doi: 10.1016/j.jiac.2021.10.006.
- [3] Tanaka T, Oshima K, Kawano K, Tashiro M, Tanaka A, Fujita A, et al. Nationwide surveillance of AIDS-defining illnesses among HIV patients in Japan from 1995 to 2017. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256452. doi: 10.1371/journal.pone.0256452.
- [4] HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班. 抗HIV治療ガイドライン. 2022年3月. HIV Kansensho oyobi Ketsuyubyo ni okeru Team Iryo no Kochiku to Iryo Suijun no Kojo o mezashita Kenkyu han. [Ko HIV chiryo guideline.] <https://hiv-guidelines.jp/index.htm> (in Japanese) (accessed 2023-03-10)
- [5] 日本エイズ学会HIV感染症治療委員会事務局. HIV感染症「治療の手引き」. 第26版. Research group for therapy of HIV infection. [HIV kansensho chiryo no tebiki]. <http://www.hivjp.org/guidebook/> (in Japanese)(accessed 2023-03-10)
- [6] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. (Department of Health and Human Services. Sep 21, 2022.) <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. (accessed 2023-03-10)
- [7] Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel.

- JAMA. 2023;329(1):63-84. doi: 10.1001/jama.2022.22246.
- [8] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.1. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/> (accessed 2023-03-10)
- [9] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243.
- [10] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 2016;375(9):830-839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693.
- [11] The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
- [12] The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-822. doi: 10.1056/NEJMoa1507198.
- [13] 四本美保子, 木内英, 渡邊秀裕, 渡邊大, 白阪琢磨. 早期治療開始が必要なHIV感染症患者に対する抗HIV療法開始までの期間. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会: 2022.11.18; 静岡.
Yotsumoto M, Kinai E, Watanabe H, Watanabe D, Shirasaka T. [Soki chiryo kaishi ga hitsuyo na HIV kansensho kanja ni taisuru ko HIV ryoho kaishi made no kikan.] *Dai 36 kai Nihon AIDS Gakkai Gakujutsu Shukai Sokai*: 2022.11.18; Shizuoka. (in Japanese)
- [14] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;316(2):171-181. doi: 10.1001/jama.2016.5148.
- [15] Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(8):e438-e447. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30132-2.
- [16] Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One*. 2014;9(5):e97482. doi: 10.1371/journal.pone.0097482.
- [17] Naito T, Mori H, Fujibayashi K, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, et al. Analysis of antiretroviral therapy switch rate and switching pattern for people living with HIV from a national database in Japan. *Sci Rep*. 2022;12(1):1732. doi: 10.1038/s41598-022-05816-5.
- [18] Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS*. 2014;28(13):1903-1910. doi: 10.1097/QAD.0000000000000347.
- [19] 村松崇, 柳澤如樹, 近澤悠志, 清田育男, 四本美保子, 大瀧学, 他. 本邦のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率—2施設での調査結果—. *感染症学雑誌*. 2013;87(1):14-21.
Muramatsu T, Yanagisawa N, Chikasawa Y, Seita I, Yotsumoto M, Otaki M, et al. [Prevalence of chronic kidney disease among HIV-infected individuals in Japan--a report from two tertiary hospitals.] *Kansenshogaku Zasshi*. 2013;87(1):14-21. doi: 10.11150/kansenshogaku-zasshi.87.14. (in Japanese)
- [20] Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606-2615. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60616-X.
- [21] Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(2):211-218. doi: 10.1097/QAI.0000000000001350.
- [22] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med*. 2013;369(19):1807-1818. doi: 10.1056/NEJMoa1215541.
- [23] Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383(9936):2222-2231. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2.
- [24] Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-2072. doi: 10.1016/S0140-

- 6736(17)32299-7.
- [25] Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073-2082. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32340-1.
- [26] Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *International AIDS Society-USA. JAMA*. 1996;276(2):146-154.
- [27] Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 1997;277(24):1962-1969.
- [28] Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337(11):734-739. doi: 10.1056/NEJM199709113371102.
- [29] Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):572-580. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70736-4.
- [30] Figueroa MI, Camiro-Zuñiga A, Belaunzaran-Zamudio PF, Sierra Madero J, Andrade Villanueva J, Arribas JR, et al. The effect of protease inhibitor-based dual antiretroviral regimens on CD4/CD8 ratio during the first year of therapy in ART-naïve patients with HIV-infection. *HIV Med*. 2021;22(4):254-261. doi: 10.1111/hiv.13008.
- [31] Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):21678. doi: 10.7448/IAS.20.01.21678.
- [32] Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, Nyaku A, Bezins B, Wallis CL, et al. ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1689-1697. doi: 10.1093/cid/cix1083.
- [33] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0.
- [34] van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1920-1929. doi: 10.1093/cid/ciz1243.
- [35] Libre JM, Brites C, Cheng CY, Osiyemi O, Galera C, Hocqueloux L, et al. Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1): Week 48 Results From the Phase 3, Noninferiority SALSA Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):720-729. doi: 10.1093/cid/ciac130.
- [36] Punekar YS, Parks D, Joshi M, Kaur S, Evitt L, Chounta V, et al. Effectiveness and safety of dolutegravir two-drug regimens in virologically suppressed people living with HIV: a systematic literature review and meta-analysis of real-world evidence. *HIV Med*. 2021;22(6):423-433. doi: 10.1111/hiv.13050.
- [37] Patel R, Evitt L, Mariolis I, Di Giambenedetto S, d'Arminio Monforte A, Casado J, et al. HIV Treatment with the Two-Drug Regimen Dolutegravir Plus Lamivudine in Real-world Clinical Practice: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2051-2070. doi: 10.1007/s40121-021-00522-7.
- [38] Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512.
- [39] Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1112-1123. doi: 10.1056/NEJMoa1904398.
- [40] Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1

- infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021;396(10267):1994-2005. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0.
- [41] Ramgopal M, Castagna A, Cazanave C, Diaz-Brito V, Dretler R, Oka S, et al. SOLAR 12-Month Results - Randomized Switch Trial of CAB + RPV LA vs. Oral BIC/FTC/TAF. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2023.2.19-22; Seattle, WA.
- [42] Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1793-1803. doi: 10.1056/NEJ-Moa2115542.
- [43] Gupta SK, Berhe M, Crofoot G, Benson P, Ramgopal M, Sims J, et al. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet HIV*. 2023;10(1):e15-e23. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00291-0.
- [44] Sekiya R, Muramatsu T, Ichiki A, Chikasawa Y, Bingo M, Yotsumoto M, et al. Young age is a key determinant of body weight gain after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in Japanese people living with HIV. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2023;29(2):171-178. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.014.