

4. 抗 HIV 治療薬

鯉 淵 智 彦

東京大学医科学研究所 附属病院 感染免疫内科

抗 HIV 治療薬は、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬 (PI: protease inhibitor)、インテグラーゼ阻害薬 (INSTI: integrase strand transfer inhibitor)、侵入阻害薬 (CCR5 阻害薬) に大別され、さらに逆転写酵素阻害薬はヌクレオシド系 (NRTI: nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor) と非ヌクレオシド系 (NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) に分けられる。異なる作用機序の薬剤を適切に組み合わせれば長期的に HIV の増殖を抑制できる。近年の抗 HIV 薬は強力かつ副作用も少ないため、CD4 数に関わらず無症候期の早い時期から治療を開始することが世界的に推奨されている。しかし、現在の治療薬では潜伏感染状態にある HIV を排除することはできず、生涯に渡る治療継続が必要である。HIV reservoir と呼ばれるこれらの潜伏感染細胞を標的とした治療法など、新たな治療戦略が求められている。

(1) HIV の増殖サイクル

抗 HIV 治療薬を理解するには HIV の増殖サイクルの概略¹⁾を知る必要がある。まず HIV 粒子は細胞表面の CD4 をレセプターとして細胞内に侵入する。CD4 以外に、補助レセプターとしてケモカインレセプター (CXCR4: CXC chemokine receptor 4 と CCR5: C-C chemokine receptor 5) も結合に重要な役割を果たす²⁾。主な感染細胞は CD4 陽性 T リンパ球とマクロファージである。細胞内に侵入したウイルス由来の RNA は、HIV 自身の逆転写酵素により DNA に逆転写される。逆転写された DNA は感染細胞の核内で HIV 自身のインテグラーゼによって宿主 DNA に組み込まれる。転写・翻訳を経て複合タンパクが形成され、最後にこの複合タンパクが HIV 自身のプロテアーゼ (タンパク分解酵素) により切断されて HIV の機能的タンパクが完成する。RNA とタンパクが合わさってウイルスを

構成し感染細胞膜から出芽することにより新たな HIV 粒子が形成される。増殖機構の模式図を図 1 に示す。

HIV の増殖サイクルを中断させる薬剤はすべて抗 HIV 作用を持つことになるが、正常細胞の増殖に必須のステップ (転写・翻訳など) に影響を与える薬剤は治療薬として使用することはできない。前述の増殖サイクル中で、阻害しても正常の細胞増殖に理論上影響を与えないステップとしては、① HIV 粒子と細胞表面レセプターとの結合・膜融合、② 逆転写酵素による RNA から DNA への逆転写、③ インテグラーゼによる逆転写産物の宿主 DNA への組み込み、④ プロテアーゼによる切断、が挙げられる。すでにそれぞれのステップを阻害する薬剤が実用化され、例えば①のステップを阻害する薬剤としては補助レセプター CCR5 の阻害剤がある。②のステップを阻害する逆転写酵素阻害剤は、さらにヌクレオシド系と非ヌクレオシド系に大別される。最初に実用化された抗 HIV 治療薬はヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬で (日本での承認は 1987 年)、次いでプロテアーゼ阻害薬、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬が開発された。インテグラーゼ阻害薬と CCR5 阻害薬が最も新しく開発され、日本での承認時期はそれぞれ 2008 年と 2009 年である。

(2) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤: NRTI

最初に実用化された抗 HIV 治療薬であり、五炭糖の 3' 部分の水酸基を欠いた修飾ヌクレオシドである。細胞内で

連絡先

〒 108-8639

東京都港区白金台 4-6-1

東京大学医科学研究所 附属病院 感染免疫内科

TEL: 03-5449-5338

FAX: 03-5449-5427

E-mail: tkoibuch@ims.u-tokyo.ac.jp

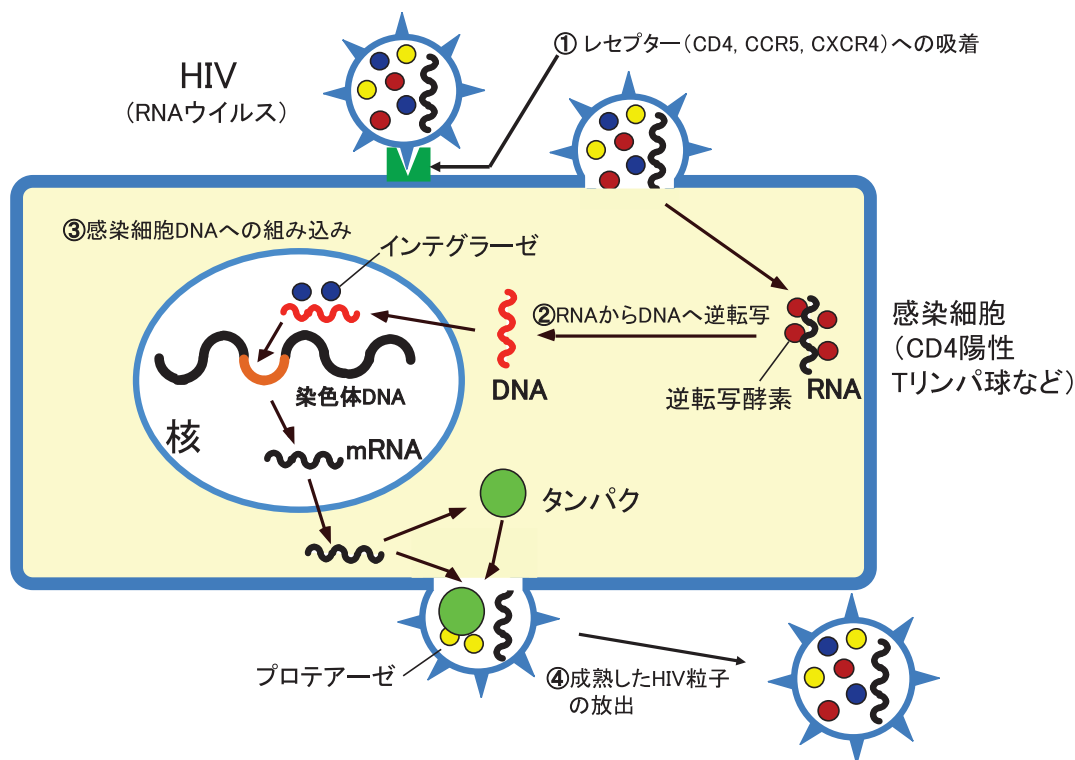


図1 HIVの増殖サイクル

リン酸化酵素によりリン酸基が付加され、活性型であるヌクレオチド型となる。これが逆転写酵素により伸張しつつあるHIVのDNA鎖内に正常のヌクレオチドの代わりに組み込まれるが、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いているため、次に結合すべきヌクレオチドが結合できなくなり、ウイルスDNAはそれ以上伸長することができない。AZTを例として作用機序の仕組みを図2に示す³⁾。2013年10月現在、ジドブジン (Zidovudine: AZT (ZDV), レトロビル®), ラミブジン (Lamivudine: 3TC, エピビル®), サニルブジン (sanilvudine: d4T, ゼリット®), ジダノシン (Didanosine: ddI, ヴァイデックス®), アバカビル (Abacavir: ABC, ザイアジェン®), テノホビル (Tenofovir disoproxil fumarate: TDF, ビリアード®), エムトリシタピン (Emtricitabine: FTC, エムトリバ®), の7剤が国内において承認されている。また、ジドブジン/ラミブジンの合剤 (AZT/3TC; コンビビル®), アバカビル/ラミブジンの合剤 (ABC/3TC; エプジコム®), テノホビル/エムトリシタピンの合剤 (TDF/FTC; ツルバダ®) も承認されている。現在は、特別な理由のない限り合剤を用いるのが一般的である。ただしAZTとd4Tは、代謝されると同じチミジン系代謝産物となり臨床効果が劣るため併用してはならない。

宿主のミトコンドリアDNA合成を担当するDNAポリメラーゼは、NRTIを基質として取り込む傾向を持つ

で、ミトコンドリアの増殖が障害されることがある⁴⁾。NRTIの代表的な副作用である貧血や末梢神経障害 (しびれなど) は、ミトコンドリア障害によるものと考えられる。

(3) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤: NNRTI

自然界に存在する物質や合成化合物の中には、上記とは異なるメカニズムで逆転写酵素阻害活性を持つものがある。化学構造や作用機序に共通点があり、一括して非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤: NNRTIと呼ばれている。本系統の薬剤はヌクレオシドの基本骨格を持たず、逆転写酵素の活性中心の近傍に結合してアロステリックに酵素活性を阻害するという共通の特徴がある。2013年10月現在、ネビラピン (Nevirapine: NVP, ビラミューン®), エファビレンツ (Efavirenz: EFV, ストックリン®), エトラビリン (Etravirine: ETR, インテレンス®), リルピビリン (Rilpivirine: RPV, エジュラント®) の4剤が承認されている。NVP, EFVの化学構造は異なるが、逆転写酵素に結合する部位はほぼ同じである。そのためNVPに対して耐性を獲得したHIVは、EFVに対しても交叉耐性を示すことが多い⁵⁾。一方、ETRは既存のNNRTIと交叉耐性が少ない。これはETRがflexibilityを有しているために、HIV-1の逆転写酵素に複数箇所て結合し、その活性を阻害するためであるとされている⁶⁾。最も新しく開発されたRPVも、EFVやNVPとの交叉耐性は少ない。

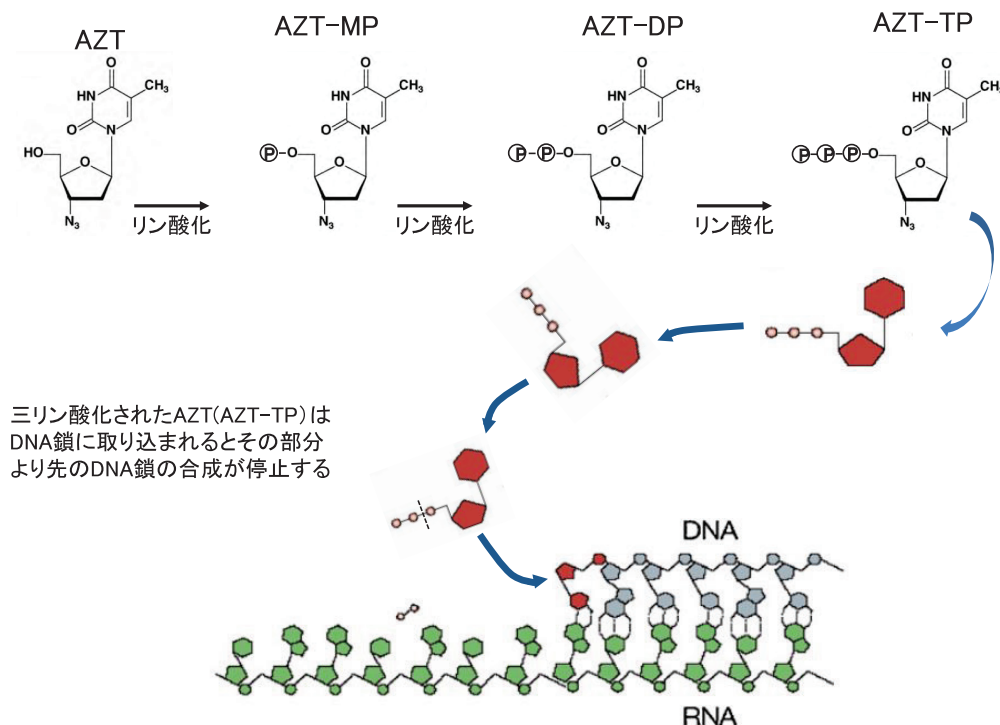


図2 AZTの作用機序 (文献3)を一部改変)

NNRTIの中でNVP, EFV, ETRは薬物代謝酵素であるCYP3A4を誘導する。従って併用薬の血中濃度を低下(もしくは上昇)させるので、注意を要する。

(4) プロテアーゼ阻害剤:PI

HIVの機能タンパクは、まず複合タンパクとして産生され、HIV自身のプロテアーゼによって特定の部位で切断されてはじめて機能を発揮する。プロテアーゼ阻害剤:PIは、プロテアーゼの酵素活性部位に結合しその活性を消失させる。その結果ウイルスは完成型となれず、感染力を失う。2013年10月現在、サキナビル(Saquinavir: SQV, インビラーゼ®)、インジナビル(Indinavir: IDV, クリキシバン®)、ネルフィナビル(Nelfinavir: NFV, ビラセプト®)、ロピナビル/リトナビル合剤(Lopinavir/Ritonavir: LPV/r, カレトラ®)、アタザナビル(Atazanavir: ATV, レイアタッツ®)、ホスアンプレナビル(Fosamprenavir: FPV, レクシヴァ®)、ダルナビル(Darunavir: DRV, プリジスタ®, プリジスタナイーブ®)、リトナビル(Ritonavir: rttv, ノービア®)の8剤が承認されている。PIはチトクロームP450を阻害する働きを持ち、その主な対象となる分子種はCYP3A4である。PIの中で最も強くCYP3Aを阻害する働きを持つ薬剤はrtvである。主なPIの半減期はAPVが7.7時間、LPVが5~6時間、ATVが7時間と短いため、rtvの強力なCYP3A4阻害作用を利用し高い血中

濃度を保つことで、一日一回投与を可能としている(boosted PI)⁷⁾(Rtvは抗HIV薬として開発されたが、そのHIV抑制効果は弱かったため、現在はPIの血中濃度を上昇させる目的で使用されている)。また、CYP3A4はイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ニフェジピン、カルバマゼピン、ジアゼパムなど多くの薬剤の酸化的代謝に関与する。PIを使用した場合、これらの併用薬の血中濃度が上昇する可能性があるため、健康食品などを含め、患者の服用しているすべての薬剤を把握しなければならない。

(5) インテグラーゼ阻害剤:INSTI

HIVインテグラーゼはHIV遺伝子にコードされたウイルス複製に必要な酵素であり、インテグラーゼ阻害剤は、この酵素の触媒活性を阻害する⁸⁾。インテグラーゼはHIVの複製に欠かせない酵素の一つであり、HIV遺伝子断端を組み込み反応の基質として活性化処理する3'プロセッシング活性と組み込み酵素活性の、少なくとも2つの酵素活性があるとされている⁹⁾。2013年10月現在、ラルテグラビル(Raltegravir: RAL, アイセントレス®)とエルビテグラビル(Elvitegravir: EVG)が承認されている。RALはチトクロームP450により代謝を受ける可能性は低く(*in vitro*)、主にUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)1A1により代謝を受ける(*in vitro, in vivo*)¹⁰⁾。PIやNNRTIとは異なり薬物相互作用の問題が少ないことがRALの大きな特徴である。

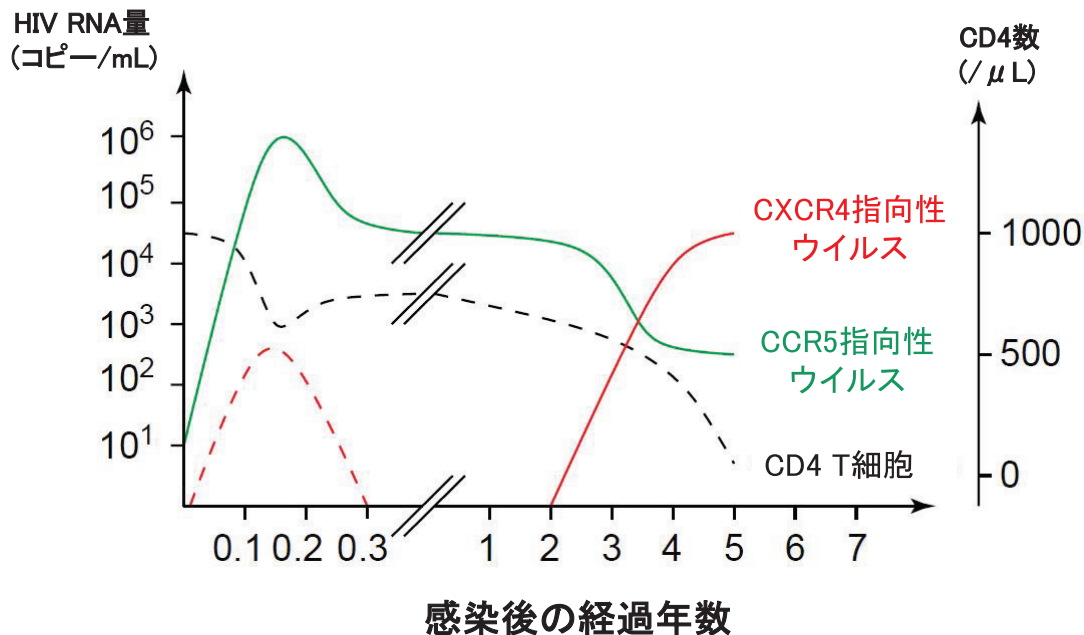


図3 CCR5 および CXCR4 指向性ウイルスの動態（無治療で経過した場合の典型例）（文献15）を一部改変）

エルビテグラビルは、逆転写酵素阻害薬のTDF・FTCと、エルビテグラビルの血中濃度を上昇させる働きをもつコピシタット（Cobicistat: COBI）との合剤として発売された（スタリビルド®）。PIおよびNNRTIを含む抗HIV治療薬との比較試験で、臨床効果は劣らないことが示されている^{11~14}。4種類の薬剤の合剤であり、1日1回1錠の内服でよい抗HIV治療薬としては日本で初めて承認された薬剤である。

(6) CCR5 阻害剤

HIVが細胞に侵入する際に利用する補助レセプターのC-Cケモカイン受容体5（CCR5）を阻害する薬剤である。HIVがCD4陽性細胞に侵入する際、まずHIVエンベロープ糖蛋白のgp120がCD4と結合する。続いて、gp120-CD4複合体がCD4陽性細胞の細胞膜上にあるヒトケモカインレセプターのCCR5またはCXCR4に選択的に結合し、それによってHIVエンベロープ糖蛋白のgp41の反応を引き起こす。その結果、HIVエンベロープとCD4陽性細胞の細胞膜が融合し、HIV内容物がCD4陽性細胞に侵入する²。HIVが補助レセプターとしてCXCR4を使用するか、CCR5を使用するかを決めるのはgp120のV3領域と呼ばれる部分である（頻度は多くないが両方の補助レセプターを使用するHIVも存在する。これを二重指向性ウイルスと呼ぶ）。典型的にはR5ウイルスが感染初期から末期まで優位である。しかし、およそ50%の患者では感染後数年経ってからX4ウイルスが出現しR5ウイルスを凌駕する（図3）¹⁵。ウイルスの指向性（tropism）の変化は病態

の進行と関係していると考えられている。

CCR5阻害剤はCCR5に選択的に結合してその立体構造を変化させ、gp120-CD4複合体とCCR5の結合を阻害することで、CCR5指向性HIVの細胞内への侵入を阻害する。2013年10月現在、マラビロク（Maraviroc:MVC、シーエルセントリ®）が承認されている。MVCはCXCR4指向性およびCCR5/CXCR4二重指向性HIVの細胞内への侵入は阻害しないので¹⁶、患者の持つウイルスの指向性を検査したうえで使用する必要がある。

(7) 抗HIV治療薬の使用法

2013年10月の時点で日本で承認されている抗HIV薬の総数は20種類以上あるが、副作用の問題などから近年はあまり使用されていないものもある。現在、使用される頻度の高い主な抗HIV治療薬を表1に示す。これらの抗ウイルス薬を3剤（以上）組み合わせる併用療法（ART: Antiretroviral therapy）が標準的である。1剤もしくは2剤での治療は効果が長続きせず、耐性ウイルスを出現させるため行ってはならない。結核などに対する多剤併用療法と同じ考え方である。抗HIV薬の中でHIVを抑制する効果がより強力な薬剤を「キードラッグ」、キードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める役割をもつ薬剤を「バックボーン」と呼ぶが、それぞれの分類に関して明確な定義はない。現在は、バックボーンをNRTI2剤とし、キードラッグを1剤（PIにはブースターとしてrtvを併用）とする組み合わせが一般的である。しかし、今後新たな作用機序を有する薬剤が開発されたり、

表1 主な抗 HIV 薬

| 分類 | 一般名 | アルファベット表記 | 商品名 | 抗ウイルス機序 |
|----------|-----------|------------------------------|---------|-----------------------------|
| バックボーン | ジドブジン | AZT | レトロビル | 逆転写酵素を阻害する (ヌクレオシド系) 注1) |
| | ラミブジン | 3TC | エピビル | |
| | アパカビル | ABC | ザイアジェン | |
| | 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 | |
| キードラッグ | エファビレンツ | EFV | ストックリン | 逆転写酵素を阻害する (非ヌクレオシド系) |
| | リルピビルン | RPV | エジュラント | |
| | ロピナビル | LPV | カレトラ | |
| | アタザナビル | ATV | レイアタツツ | プロテアーゼを阻害する 注2) |
| | 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 | インテグラーゼを阻害する |
| | ラルテグラビル | RAL | アイセントレス | |
| エルビテグラビル | EVG | スタリビルド (TDF、FTC、COBIとの合剤) | | |

注1) AZTと3TC、ABCと3TC、TDFとFTCにはそれぞれ合剤が存在する。

注2) プロテアーゼ阻害薬には、リトナビル (rtv) というブースターを加えて血中濃度を高める投与方法が一般的である。ロピナビルには、すでにリトナビルを合剤化した製剤が存在する。

表2 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組合せ (文献17) より)

| A欄、B欄から1つずつ選んで組み合わせる | | | |
|----------------------|------------------------------|--|---|
| | A欄 (キードラッグ) | | B欄 (バックボーン) |
| | NNRTIかPI (rtv-boosted)かINSTI | | NRTI 2剤 |
| 推奨 | NNRTI | EFV | TDF/FTC ABC/3TC 注1) 血中HIV RNA量が10万コピー/mlを超える症例ではTDF/FTCをより強く推奨する。 注2) ABC/3TCと、DRV+rtvまたはRALを組み合わせた場合は、現時点では十分なデータがないため推奨度はやや劣る。 |
| | PI | ATV+rtv DRV+rtv | |
| | INSTI | RAL (BID) | |
| 代替 | PI | LPV/r (QDまたはBID) FPV+rtv (QDまたはBID) | |
| | NNRTI | RPV (QD) | |

◎ 妊婦では、LPV/r(BID) + AZT/3TC が推奨される

薬剤の略称は表1を参照。+rtv: 少量のRTVを併用、/rtv: 少量rtvを含む合剤。BID: 1日2回内服。QD: 1日1回内服。BIDと表記していないものはQD。

既存薬剤の新たな組み合わせの効果が認められたりすれば、このような分類が変化する可能性がある。海外の大規模な臨床試験などから、現時点で初回治療として推奨される組み合わせは「NRTI 2剤 + NNRTI 1剤」, 「NRTI 2剤 + 少量のrtvを併用したPI 1剤」, 「NRTI 2剤 + INSTI 1剤」のいずれかである。表2に厚生省研究班作成のガイドライ

ンが提唱する「初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ」を示す¹⁷⁾。推奨薬の組み合わせは2段階に分類され、効果・安全性・認容性などのエビデンスがより明確な「推奨療法」と、それに準じる「代替療法」よりなる。表3に推奨される組み合わせのイメージを示す¹⁷⁾。内服する薬剤数は、最小では1日2錠、最大でも1日4錠である。















表3 初回治療推奨療法のイメージ (文献17) より)





| 組み合わせ | 服薬回数 | 服薬のタイミング | 1日の錠剤数 | 1日に内服する錠剤 |
|-------------------|------|----------|--------|---|
| EFV + TDF/FTC | 1 | 制限なし | 2 |  |
| EFV + ABC/3TC | 1 | 制限なし | 2 |  |
| ATV rtv + TDF/FTC | 1 | 食直後 | 4 |  |
| ATV rtv + ABC/3TC | 1 | 食直後 | 4 |  |
| DRV rtv + TDF/FTC | 1 | 食直後 | 4 |  |
| RAL + FTC/TDF | 2 | 制限なし | 3 |  |

(薬剤の略称は表1を参照)

表4 RALとDRV/rの薬剤耐性変異

スタンフォード大学薬剤耐性データベース (<http://hivdb.stanford.edu/>) をもとに作成

| アミノ酸変異部位 (インテグラーゼ領域) | RAL | アミノ酸変異部位 (プロテアーゼ領域) | DRV/r |
|-------------------------|---|------------------------|---|
| L74M |  | I47V |  |
| E92Q |  | I50V |  |
| T97A |  | I54ML |  |
| E138AK |  | L76V |  |
| G140AS |  | I84V |  |
| Y143H |  | | |
| Y143RC |  | | |
| Q148HKR |  | | |
| N155H |  | | |

 高度耐性
 中等度耐性
 軽度耐性
 耐性に寄与

(8) 薬剤耐性ウイルスの問題

抗HIV治療薬は100%の内服を目指すことが重要である。もし、抗HIV薬が80～90%しか内服できず、血中の薬物濃度が目的トラフ値を下回った場合、ウイルスの増殖が起き、耐性ウイルスが出現するリスクが増加する。HIVの逆転写酵素は逆転写の精度が低く、他のレトロウイルスのエラー発生率よりも約10～100倍以上も高いためである。薬剤の標的部分のアミノ酸に変異が生じるとどの程度の耐性をもたらすのかは薬剤ごとに異なる。例とし

て、キードラッグであるRALとDRV/rの薬剤耐性アミノ酸変異を表4に示す¹⁸⁾。これによるとRALでは一つのアミノ酸変異で高度耐性をもたらすものがあるが(Y143RCなど)、DRV/rでは一つのアミノ酸変異では高度耐性を生じないことが分かる。DRV/rでは、アミノ酸変異が2つ以上蓄積しないと治療失敗に結びつくような耐性を生じにくいことが予想される。一般的に、治療失敗に直結する高度耐性をもたらすのに必要なアミノ酸変異の数をgenetic barrierと表現する。RALはgenetic barrierがあまり高くなく、DRV/rは高いと言える。各薬剤の

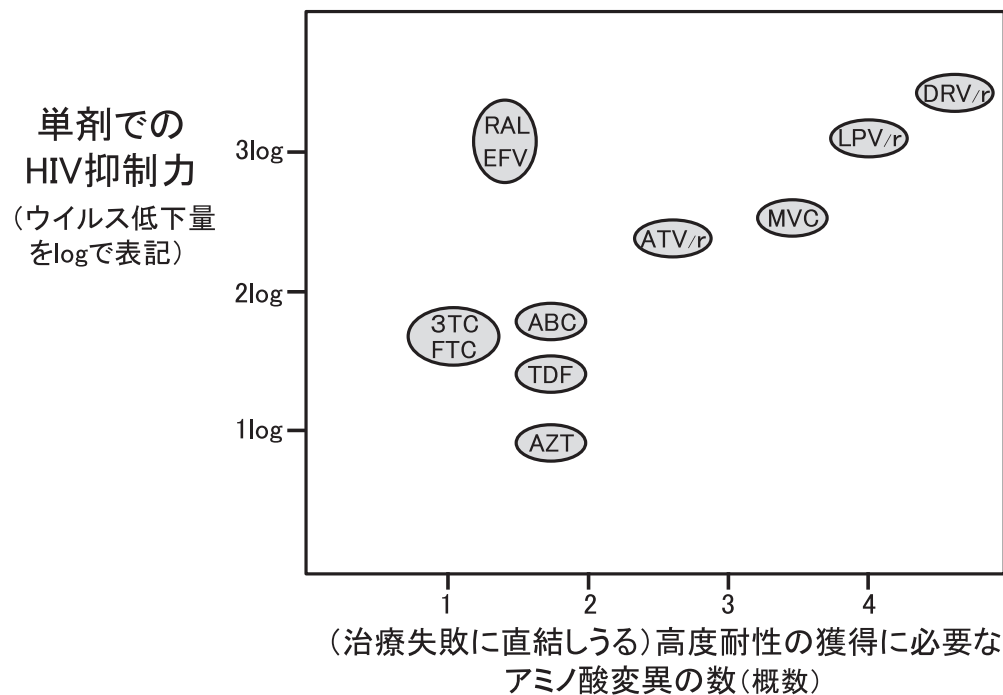


図4 各治療薬の HIV 抑制力と genetic barrier (文献 19) を一部改変)

genetic barrier と単剤での HIV 抑制効果を図5に示す¹⁹⁾。

国内の耐性ウイルスの頻度は増加傾向にあり、厚生労働科学研究「国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」班で行った調査によると、2003年1月～2008年12月の間に診断された未治療2573例の薬剤耐性変異保有率は6年間平均すると7.7%であるが、徐々に増加傾向を示していた²⁰⁾。薬剤のクラス別では、NRTI関連が5.5%と最も多く、次いでNNRTI関連が0.8%、PI関連が2.5%であった。耐性ウイルスの出現および蔓延を防ぐためには、100%の内服を続けられるよう薬剤選択に十分注意すること、患者に内服継続の重要性をよく理解してもらうこと、そして他者への感染を防ぐために十分な教育をすることが大切である。

(9) 抗 HIV 治療薬による予後の改善と今後の展望

近年の抗 HIV 治療薬は効果も優れ副作用も少ないので、CD4 数が保たれていてもなるべく早期に治療開始をするのが世界的な傾向である。無症候期に発見して早期に治療を開始することが予後の改善につながる。適切な薬剤の選択をすればウイルス量を極めて低値に抑制し続けることが可能である。それに伴い HIV 感染者の平均余命は大きく延長した。先進国だけでなく、南アフリカの非都市部でも、治療が普及した2003年以降に HIV 感染者の平均余命は11.3年延長したという(49.2歳→60.5歳)²¹⁾。しかし、現状の抗 HIV 薬では体内から HIV を排除することはできず、ほぼ一生薬剤を内服しなければならない。排除できない原

因の一つは、感染後の極めて早い時期に HIV がメモリー T 細胞などの長期に安定した細胞内に潜伏感染 (latent infection) するためである²²⁻²⁴⁾。HIV reservoirs と呼ばれるこれらの潜伏感染細胞をどのように治療していくかが現在の大きな課題となっている。最近、感染後6か月以内という早期に ART を開始すると HIV reservoir size が減少したという報告がある²⁵⁾。HIV reservoir を標的とする新たな治療薬の開発も急務だが、現状の治療薬でも開始期時期を早めることで大きな利点をもたらす可能性が示唆されている。

文 献

- 1) Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nature Rev Microbiol.* 10: 279-290. 2012.
- 2) Levy J. Infection by Human Immunodeficiency Virus - CD4 is not enough. *N Engl J Med.* 335: 1528-1530, 1996.
- 3) Clerq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents.* 33: 307-320. 2009.
- 4) McComsey G, Lonergan JT. Mitochondrial Dysfunction: Patient Monitoring and Toxicity Management. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 37: 30-35, 2004.
- 5) Clavel F, Hance AJ. HIV Drug Resistance. *N Engl J Med.* 350: 1023-1035. 2004.
- 6) Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, Heeres J, De Jonge MR, Koymans LM, Vinkers HM, Daeyaert F, Ludovici DW, Kukla MJ, De Corte B, Kavash RW, Ho CY, Ye H, Lich-

- tenstein MA, Andries K, Pauwels R, De Béthune MP, Boyer PL, Clark P, Hughes SH, Janssen PA, Arnold E. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J. Med. Chem.* 47: 2550-2560, 2004.
- 7) Hull MW, Montaner JS. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med.* 43:375-88.2011.
 - 8) Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4:236-48, 2005.
 - 9) Engelman A, Mizuuchi K, Craigie R. HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. *Cell.* 67:1211-21, 1991.
 - 10) Kassahun K, McIntosh I, Cui D, Hreniuk D, Merschman S, Lasseter K, Azrolan N, Iwamoto M, Wagner JA, Wenning LA. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab. Dispos.* 35: 1657-63, 2007.
 - 11) Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK; GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet.*379:2439-2448, 2012.
 - 12) Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Plummer A, White KL, Cheng AK, Rhee MS, Szwarcberg J; GS-US-236-0102 Study Team. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 63(1):96-100, 2013
 - 13) DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP; GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 379(9835):2429-2438, 2012
 - 14) Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Plummer A, Abram M, Cheng AK, Fordyce MW, Szwarcberg J; GS-236-0103 Study Team. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 62(5):483-486.2013
 - 15) Regoes R, Bonhoeffer S. The HIV coreceptor switch: a population dynamical perspective. *Trends in Microbiology* 13: 269-277, 2005.
 - 16) シーエルセントリ®錠インタビューフォーム (2009年1月作成第1版), ファイザー株式会社.
 - 17) 抗HIV治療ガイドライン2013年3月版 (厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班」): <http://www.haart-support.jp/>
 - 18) スタンフォード大学薬剤耐性データベース (<http://hivdb.stanford.edu/>)
 - 19) Tang M, Shafer R. HIV-1 Antiretroviral Resistance. *Drugs.*72: e1-e25, 2012.
 - 20) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.*88:72-79, 2010.
 - 21) Bor J, Herbst AJ, Newell ML, Barnighausen T. Increases in Adult Life Expectancy in Rural South Africa: Valuing the Scale-Up of HIV Treatment. *Science.* 339; 961-965, 2013.
 - 22) Chun TW, Finzi D, Margolick J, Chadwick K, Schwartz D, Siliciano RF. In vivo fate of HIV-1-infected T cells: quantitative analysis of the transition to stable latency. *Nat. Med.* 1;1284-1290, 1995.
 - 23) Strain MC, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Smith DM, Leigh-Brown AJ, Macaranas TR, Lam RY, Daly OA, Fischer M, Opravil M, Levine H, Bachelier L, Spina CA, Richman DD, Wong JL. Heterogeneous clearance rates of long-lived lymphocytes infected with HIV: intrinsic stability predicts lifelong persistence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 4819-4824.2003
 - 24) Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, Kovacs C, Gange SJ, Siliciano RF. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med.* 9; 727-728.2003.
 - 25) Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, Epling L, Lee TH, Busch MP, McCune JM, Pilcher CD, Hecht FM, Deeks SG. Antiretroviral Therapy Initiated Within 6 Months of HIV Infection Is Associated With Lower T-Cell Activation and Smaller HIV Reservoir Size. *J Infect Dis.*208; 1202-1211, 2013.

Anti-HIV drugs

Tomohiko KOIBUCHI, MD

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology
IMSUT Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Anti-HIV drugs are fall into the following 5 categories: nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PIs), integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), and C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) inhibitors. An appropriate combination of anti-HIV drugs, which is called ART (anti-retroviral therapy), can suppress HIV replication for prolonged periods. Since many anti-HIV drugs with relatively few side effects as well as high-potency have been developed recently, early initiation of ART is recommended regardless of the patients' CD4⁺ T-cell counts. However, ART does not lead to eradication or cure of HIV because of latent infection. Interruption of ART leads to a rapid rebound of viremia, necessitating life-long treatment. Thus, strategies to eradicate HIV from latently infected cells are urgently needed.

