

■ Review article

HIV 感染症の治療法と今後の展望

安達英輔

東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科

Anti-HIV Therapy : Current and Future Directions

Eisuke Adachi, M.D., Ph.D.

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

Key words : 抗 HIV 療法、PrEP、暴露後予防、長時間作用型抗 HIV 薬

HIV 療法は 1990 年代後半に 3 剤併用療法による抗 HIV 療法が確立し、予後は劇的に改善したが、現在も HIV 感染者の生活の制限と健康の維持を非感染者と同じにするために進化を続けている。近年、抗 HIV 療法は感染の予防や感染拡大防止にも応用されるようになっていくが、本稿では、近年の話題と今後の方向性についてまとめている。

1. これまでの抗 HIV 療法

1.1 3 剤併用療法の確立

1987 年に AZT (ジドブシン) という初めて抗 HIV 薬

が開発された。しかしながら、ウイルスの薬剤耐性変異により、臨床現場では長期的なウイルス抑制に成功することはできず、免疫不全の進行をおさえることができなかった。また、1994 年に ddI (ジダノシン) が開発され、2 剤の NRTI (核酸系逆転写酵素阻害薬) による抗 HIV 療法が行われたが、これも同様の結果であった。その後 1996 年に IDV (インジナビル) という PI (プロテアーゼインヒビター) が開発され、2NRTI+PI による 3 剤併用療法が行われるようになった。図 1 は、米国の若年男性の死因の推移であるが、1996 年を境に HIV/AIDS による死亡が劇的に減少しているのがわかる。

Trends in Annual Rates of Death due to the 6 Leading Causes among Men
25–44 Years Old, 1987–2016 — United States

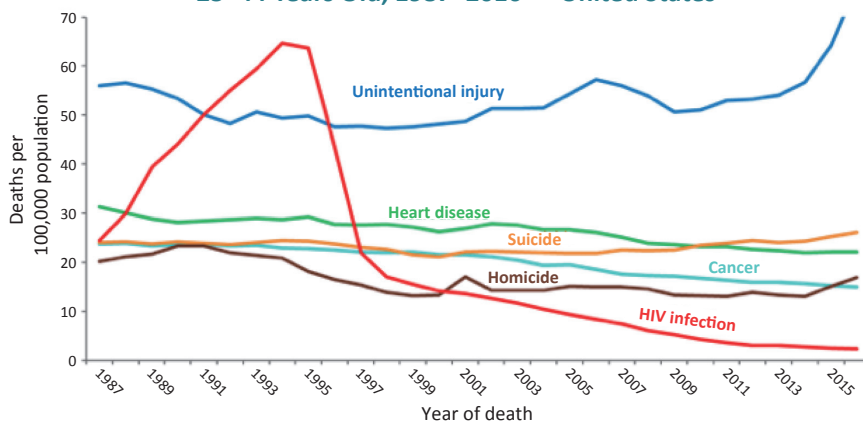


図 1 米国の 25-44 歳の男性の推移 (https://www.cdc.gov/hiv/library/slideSets/)

1.2 “3” =magic number?

長く抗 HIV 療法は 3 剤併用療法として行われてきたが、歴史を振り返ると、科学的な根拠というよりも、薬の開発の歴史から生まれてきたものということがわかる。1 剤でも 2 剤でもなく 3 剤なら成功したため “3” がまるで魔法の数字のように世界中の臨床現場で行われるようになった。抗 HIV 薬はかつて、安全な薬が少なかったことがあり、副作用や薬剤耐性で選択肢を失うことがあったが、我々は、あくまで 3 剤を基本として戦略を立ててきた。この抗 HIV 療法は 3 剤で行うという原則が診療現場に大きな影響を与えてきた。2000 年代後半にはダルナビル (DRV) が登場すると、すぐれた抗ウイルス効果と薬剤耐性変異の障壁の高さから、2 剤、あるいは単剤による抗 HIV 療法が試みられた。NEAT001 (bDRV + RAL vs. bDRV + TDF/FTC) ではウイルス学的効果の非劣性が証明されており¹⁾、MONET study (DRV の単剤療法) では 1 年以上わたり、薬剤変異の出現なくウイルス抑制が可能であることが示された²⁾。

1.3 2 剤療法、単剤療法の試み

第 2 世代のインテグラーゼ阻害薬が開発され、抗 HIV 療法は新しい段階に進んだ。DTG (ドルテグラビル) により、薬物相互作用や食事との相互作用が日常生活にほぼ影響しないレベルとなり、1 日 1 回の内服で治療ができるようになった。これを期に、合剤の開発も進み現在は 1 日 1 錠での治療 (STR: single tablet regimen) が主流となるようになった。優れた抗ウイルス効果と薬剤耐性変異の障壁の高さから、2 剤療法の有効性も確立されており、すでに臨床現場で広く使われている。2 剤による抗 HIV 療法は、臨床現場に選択肢を与えるだけでなく、薬の組み合わせの幅を広げるため、将来の薬の開発という点でも大きな意味があると考えられる。

1.4 感染拡大防止のための治療

HIV 感染症は、できるかぎり早期の治療が患者の予後を改善するのに寄与することがわかっているが、近年、早期に有効な治療を行うことが感染拡大の防止につながることが臨床研究により示されている。HPTN052 は象徴的なスタディで、9 カ国 13 施設から 1,763 組のセロディスクーダント・カップル (一方が HIV に感染しておりもう一方が感染していない) を対象として実施された国際共同臨床研究である。ここでは CD4 数が 350 ～

550/ μ L の HIV 感染者を、直ちに治療する群と、CD4 < 250/ μ L に低下もしくは AIDS 発症まで ART 開始を待つ群に無作為割り付けし、パートナーへの二次感染有無を比較した。その結果、早期治療群では治療待機群に比べて感染率が、96% 減少するという結果になった³⁾。また、ヨーロッパ 14 カ国 75 カ所の医療機関が行われた普段コンドームを使わないセックスをしているセロディスクーダントカップルを対象とした PARTNER study ではウイルス量が < 200 コピー/mL 以下を維持している 888 組のカップルで一例もパートナーの感染が確認できなかった。この結果は限られた期間でおこなった臨床研究であり、コンドームが不要であることを意味しないが、確実な治療こそが感染伝播の防止に最も重要であることが明らかとなっている⁴⁾。現在まで、早期発見早期治療の取り組みにより、すでに国レベルでの有病率の低下が報告されているクラミジア・トラコマティス、淋菌、梅毒では診断され次第、即治療が必要であることは感染症診療の場では常識となっているが、HIV においてもスクリーニング + 治療といった戦略によって有病率を減らすことができると考えられている。

1.5 もうひとつの抗 HIV 療法 --- 予防内服 (曝露後、曝露前)

非感染者は抗 HIV 薬の内服により感染を予防することができる。暴露前予防投薬 (PrEP: Pre-Exposure Prophylaxis) の有効性は確立されており、米国では国家的な戦略のひとつとして実施されている。また、アフリカなどの有病率の高い途上国でも試験的に実施されている。PrEP の有効性は極めて高く、多くのスタディがある中、感染したのは有効な投与がなされていなかった例がほとんどで、服薬アドヒアランスが良好で、薬剤耐性ウイルス以外に感染した例はほとんどない。懸念されていた薬剤耐性ウイルス流行への影響も現在のところ問題となっていない。現在、対象は成人の MSM でツルバダ (TDF/FTC) を用いたものに留まっているが、今後は若年者や女性、他の LGBT への応用、また他の有望な薬剤の適応が期待され臨床研究が行われている。PrEP のスタディの一つである PROUD study はイングランドで MSM を対象とした無作為割り付け試験で、86% と極めて高い有効率を示した⁵⁾。この理由はイギリス各地のセクシャルヘルスクリニックに感染症予防の相談に来る人を対象にしており、予防意識の高い人を対象としたためと

考えられており、オープンラベルの試験で被験者は予防的な内服をしていることを理解していることからリアルワールドを反映していると評価されている。後述するが、現在開発が進んでいる長時間作用型薬剤も PrEP への応用が期待されている。

1.6 抗 HIV 療法の現在

図 2 は 2021 年 3 月に改定された本邦の抗 HIV 療法ガイドラインで、図 3 は米国のガイドラインである^{6,7)}。HIV のガイドラインは一般的に recommended regimen と alternative regimen にわけて記載することが一般的で、日

表V-2 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	状況によって推奨される組み合わせ
INSTI	INSTI
BIC/TAF/FTC (AI)	DTG/3TC ^{*4} (BI)
DTG/ABC ^{*1} /3TC ^{*2} (AI)	PI
DTG + TAF/FTC (HT) (AI)	DRV/cobi/TAF/FTC(AI) DRV + rlv + TAF/FTC (LT) ^{*5} (AI)
RAL ^{*3} + TAF/FTC (HT) (BII)	NNRTI
	DOR+TAF/FTC(HT)(BIII)
	RPV ^{*6} /TAF/FTC (BI)

☆キードラッグが同じクラス内では推奨順とし、推奨レベルが同じ場合は、アルファベット順とした。

☆薬剤の略称は表V-1を参照。

図 2 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ

(厚生労働行政推進調査事業費補助金 (エイズ対策政策研究事業) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班)

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV
Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.
INSTI plus 2 NRTIs:
Note: For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.
• BIC/TAF/FTC (AI)
• DTG/ABC/3TC (AI)—if HLA-B*5701 negative
• DTG plus (TAF or TDF) ^a plus (FTC or 3TC) (AI)
• RAL plus (TAF or TDF) ^a plus (FTC or 3TC) (BI for TDF/[FTC or 3TC], BII for TAF/FTC)
INSTI plus 1 NRTI:
• DTG/3TC (AI), except for individuals with HIV RNA >500,000 copies/mL, HBV coinfection, or in whom ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available
Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations
These regimens are effective and tolerable but have some disadvantages when compared with the regimens listed above or have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred (see Table 7 for examples).
INSTI plus 2 NRTIs:
Note: For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.
• EVG/c(TAF or TDF) ^a /FTC (BI)
Boosted PI plus 2 NRTIs:
• In general, boosted DRV is preferred over boosted ATV
• (DRV/c or DRV/r) plus (TAF or TDF) ^a plus (FTC or 3TC) (AI)
• (ATV/c or ATV/r) plus (TAF or TDF) ^a plus (FTC or 3TC) (BI)
• (DRV/c or DRV/r) plus ABC/3TC —if HLA-B*5701 negative (BII)
NNRTI plus 2 NRTIs:
• DOR/TDF/3TC (BI) or DOR plus TAF ^a /FTC (BIII)
• EFV plus (TAF or TDF) ^a plus (FTC or 3TC)
• EFV 600 mg plus TDF plus (FTC or 3TC) (BI)
• EFV 400 mg/TDF/3TC (BI)
• EFV 600 mg plus TAF/FTC (BII)
• RPV/(TAF or TDF)/FTC (BI)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 count >200 cells/mm ³
Regimens to Consider when ABC, TAF, and TDF Cannot be Used or Are Not Optimal:
• DTG/3TC (AI), except for individuals with HIV RNA >500,000 copies/mL, HBV coinfection, or in whom ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available
• DRV/r plus RAL twice a day (CI)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 count >200 cells/mm ³
• DRV/r once daily plus 3TC ^a (CI)
Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional
Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion

^a TAF and TDF are two forms of TFV approved by FDA. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

図 3 Recommended Antiretroviral Regimens for Initial Therapy

(Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV)

本の場合もほぼ同じ意味で、最も推奨されるものとその他推奨されるものとなっている。米国のガイドラインは3年前より recommended regimen はインテグラーゼ阻害薬をキードラッグとするもののみとなっているが、日本のガイドラインは、基本的にすべてのクラスの薬が含まれているのが特徴であった。しかしながら、2021年度より大部分の HIV 感染者に推奨される薬としてはインテグラーゼ阻害薬をキードラッグとする組み合わせのみとなった。この理由としては、日本人のエビデンスとしては治験が行われておらず、海外のガイドラインと同じような評価はできていないことも理由のひとつであった。例えば、NNRTI に注目すると、RPV (リルピピリン) が最も推奨にふくまれていて、DOR (ドラビリン) がその他の推奨となっているが、この理由としては、RPV/FTC/TAF については日本人での使用歴がながいこと、日本では既に TDF がほぼ使われていないので、ガイドラインから外れているが、DOR に関しては FTC/TAF との組み合わせのエビデンスが乏しいことであると考えられる。

1.7 医療従事者における HIV の職業感染対策

医療者における HIV 感染血液による針刺し・切創などの職業上曝露から HIV の感染が成立するリスクは、経皮的曝露では 0.3% (95% 信頼区間 = 0.2% ~ 0.5%)、粘膜曝露では約 0.09% (95% 信頼区間 = 0.006% ~ 0.5%) と報告されている^{7,8)}。この感染危険率は HBV や HCV に比べると明らかに低い。また、抗 HIV 療法の経験の蓄積により、HIV 感染者の血漿 HIV RNA 量が他者への感染性の重要なマーカーになり得ることわかっている。血漿 HIV RNA 量が高い場合には HIV 伝播のリスクは高まり、血漿 HIV RNA 量が低い場合には HIV 伝播のリスクは低いと考えられている。

抗 HIV 薬を内服中であり、血漿 HIV RNA 量が連続して 50 コピー/mL 未満である患者から曝露した場合には、多くの専門家は感染の可能性は限りなく少ないと推定している。しかし複数の報告において血漿 HIV RNA 量が検出感度未満になった状態でも、細胞内にウイルスが存在することが報告されている。そのため米国・疾病管理予防センター (米国 CDC : Centers for Disease Control and Prevention) のガイドラインは、可能性がゼロではないことより、「由来患者の血漿 HIV RNA 量が検出感度未満に維持されている場合でも、曝露後予防を推奨する」

ことを選択している¹⁰⁾。

以上より、血漿 HIV RNA 量が検出感度未満の場合でも、曝露後予防を考慮することは基本であるといえる。2013 年の米国 CDC ガイドラインは、HIV 感染のリスクが高い場合には曝露後に抗 HIV 薬の多剤併用投与を開始し、4 週間 (28 日間) は予防内服を継続することを推奨している⁹⁾。現在、曝露後の予防内服は労災保険の保険給付として認められる。最適な予防効果を得るためには曝露から予防内服までの時間的間隔を出来るだけ短くすべきである。可能であれば 2 時間以内の開始が重要と考えられているが、24 時間以上の時間が立っている場合でも投与を制限すべきではない。

曝露後予防に 3 剤以上の併用療法が実施されるようになってからは、職業上曝露による HIV 感染はほとんど報告されていない。ガイドラインに示した曝露後予防対策が徹底されれば、職業的 HIV 罹患は「ゼロ」と言える可能性が高い。米国では毎年 HIV 罹患の経路が検討されているが、職業的 HIV 罹患は 1999 年以降報告されていない。曝露者は精神的に動揺すること多いが、感染のリスクはほとんどないため、過剰な心配は不要であることを説明する必要がある。東京大学医科学研究所附属病院では HIV 診療ガイドラインを参考に、図 4 のような事項を院内感染対策マニュアルに記載し、利用している。

暴露後に内服する抗 HIV 薬を図 5 に示す。米国のガイドラインでは 2013 年以降、RAL 400mg 1 日 2 回 + TDF/FTC 1 日 1 回となっている。現在、日本の抗 HIV の療法では、TAF/FTC が TDF/FTC と置き換わっており、また RAL 600mg 錠 2T 1 日 1 回の投与が主流となっているが、米国のガイドラインでは現在も TAF が TDF に置き換える事が可能であることや RAL を 1 日 1 回投与とすることの見解を示していない。また RAL は製薬メーカーの添付文書でも予防投与として 1 日 1 回投与することを推奨していない。しかしながら、曝露投与は速やかに行うことが原則であることから、医療機関での採用薬などのため推奨薬の入手が困難である場合、TAF/FTC を使用することは認められると思われる。また、妊婦や慢性 B 型肝炎患者など、専門家に相談すべき状況もありえるが、専門家への相談のため、投与を遅らせることもさけるべきであり、医療機関において、曝露が起こった場合のマニュアルを確認しておく必要がある。参考として、東京大学医科学研究所附属病院でのマニュアルを

医療スタッフへの説明
(1)針に含まれる血液量は1μL前後である(文献*1*2)。(2)患者の血漿HIV RNA量が10万コピー/mLでは1μLに含まれるウイルス量は100個であり、血漿HIV RNA量が20コピー/mLでは1μLに含まれるウイルス量は0.02個である。(3)HIVウイルス粒子で感染が可能な粒子の頻度は1,000個に1個程度である(文献*3)。(4)以上より針刺し事故時に医療者が曝露した感染性粒子の数は、患者の血漿HIV RNA量が10万コピー/mLでは0.1個、20コピー/mLでは0.00002個と推定される。 *1. Bennett NT, Howard RJ. Quantity of blood inoculated in a needlestick injury from suture needles. J Am Coll Surg. 1994 Feb;178(2):107-10. *2. Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. J Infect Dis. 1993 Dec;168(6):1589-92. *3. Thomas JA, Ott DE, Gorelick RJ. Efficiency of human immunodeficiency virus type 1 postentry infection processes: evidence against disproportionate numbers of defective virions. J Virol. 2007 Apr;81(8):4367-70.

図4 曝露者への説明(東京大学医科学研究所附属病院感染対策マニュアルより抜粋)
(HIV診療ガイドライン(厚生労働行政推進調査事業費補助金(エイズ対策政策研究事業)
HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班)より改変)

第1推奨
ラルテグラビル(RAL)+テノホビル/エムトリシタビン配合錠(TDF/FTC) ※RAL+TAF/FTC(妊娠が否定できる場合、妊婦や妊娠の可能性がある場合でもTDF/FTCがすぐに入手できない場合) ● RALは400mgを1日2回内服する(1日2錠)。なお、RALは600mgの錠剤もあり、1日1回2錠(1200mg)内服という選択肢もあるが、基本は400mg錠の1日2回内服とする。
第2推奨
ドルテグラビル(DTG)+TDF/FTC ● ツルバダ®配合錠、デジコビ®配合錠HT(※1)は1日1回1錠を内服する。● 上記薬剤は食事とは無関係に開始可能である。 DTGよりRALが妊娠の可能性のある場合には望ましいが、RALがすぐに入手できない場合にはデビケイも可能。

図5 曝露後に内服する抗HIV薬
(HIV診療ガイドライン(厚生労働行政推進調査事業費補助金(エイズ対策政策研究事業)
HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班)より改変、著者作成)

図6に示す。当院では院内の薬剤の使用状況から2021年現在、TAF/FTC+RALを薬剤部に常備しており、専門医不在時においても、曝露後予防を速やかに開始する体制をつくっている。

なお、HIV感染症に慣れない医療機関では曝露事象は大事件になるが、曝露者のプライバシーを保持することも非常に重要である。医学的な対応に必要な範囲を超えて曝露事象を伝える必要はない。「不必要に多数の管理者が集まって相談する」対策ということがないよう、マニュアルを整備し確認しておく必要がある。

2. 来るべき未来の抗HIV療法

2.1 長時間作用型薬剤(Long acting/extended release drugs)

上述のように抗HIV薬はウイルス学的効果や安全性などに優れた薬が登場しているが、現在も変わらない問題となっているのは服薬アドヒアランスの問題であり、

HIV感染者から曝露事故を受けた場合の、
曝露後感染成立予防(PEP)フローチャート

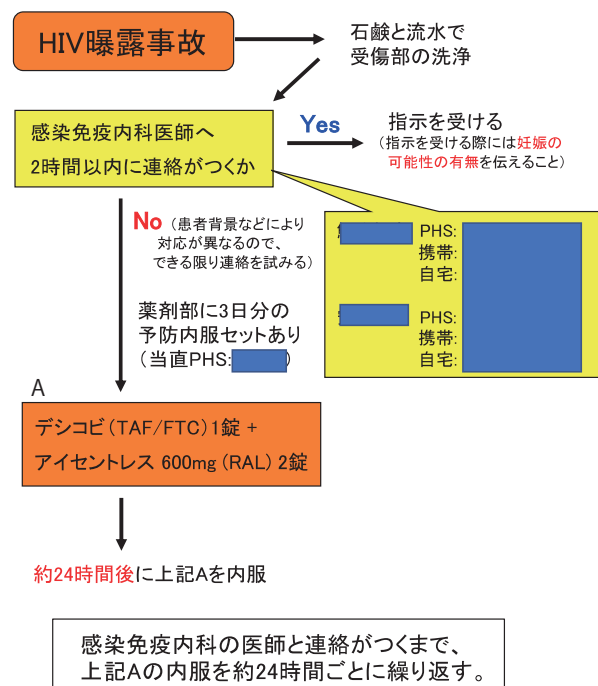


図6 東京大学医科学研究所附属病院でのHIV曝露事故後の対応

第3相臨床試験終了(海外)	カボテグラビル-LA リルビピリン-LA イバリズマブ(entry inhibitor) fostemsavir (entry inhibitor)
第3相臨床試験	Broadly neutralizing antibody (VRC 01, VRC 01LS, 3BNC117, 10-1174) イストラビル(NRTTI)
その他開発中	PRO-140 (CCR5 antagonist) alburtide(entry inhibitor) lenacapavir (GS-6207) (capsid inhibitor)

図7 開発中の長時間作用型薬剤 (著者作成)

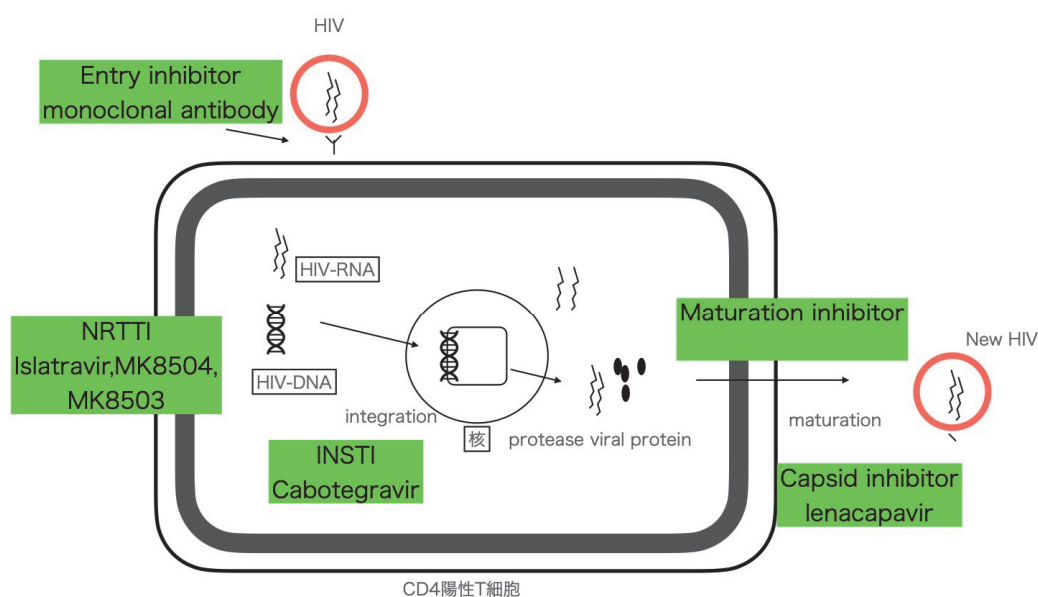


図8 HIVの生活環に応じた薬の開発 (著者作成)

毎日の服用が必要という点が、現在も HIV 感染者の日常生活の制限となっている。近年、この問題を克服するために長時間作用型薬剤の開発が期待されている。主なものは、筋肉内注射や皮下注射の薬剤で数カ月に一度投与するタイプのもの、また中和抗体を静脈内注射するもの、あるいは皮下に埋め込み型の装置を用いて、持続的なリリースを行うものなどがあり、図7に主要なものをまとめた。これらの薬は毎日の内服が不要となることや、新規の作用機序であるものもあり、薬剤耐性ウイルスの流行を抑制が期待できることに加え、予防投与にも応用できる。また、日々の服用がなくなり、医療機関へのアクセスの問題もある程度回避できることから、おそらくスティグマの問題にも良い影響を与えると考えられている。すでに欧米では承認されている国もあるカボテグラビル (Cabotegravir) の注射製剤は、アドヒアランスが重要な PrEP において、現在、米国で保険適応のあ

る TAF/FTC を上回る効果を示している。

2.2 作用機序に応じた薬の開発

HIV の生活環を図8示す。抗 HIV 薬のような抗ウイルス薬は、ウイルス独自の生活環の中で人間にはないタンパク質を標的としてきた。これまで、主要であったのは逆転写酵素阻害薬である NRTI や NNRTI、プロテアーゼ阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、CD4 陽性 T 細胞への受容体を阻害する CCR5 阻害薬などが臨床現場で使われてきた。現在、開発中の薬にはこれまでにない作用機序である、entry inhibitor, maturation inhibitor, NRTTI (逆転写酵素トランスロケーション阻害剤)、capsid inhibitor などがある。これらの薬のメリットは従来の薬に対する薬剤耐性ウイルスにも効果が期待できるところである。また、抗 HIV 療法の基本は3剤であっても2剤であっても異なる作用機序の薬を組み合わせるということである。

る。毎日の内服が必要がない長時間作用型のみで完結する治療法を開発するためには、使用可能な長時間作用型の薬が複数存在する必要がある。この中で Cabotegravir はすでに第3相試験が終了しており、従来の内服による抗 HIV 療法と非劣性であることが示されており、すでに長時間作用型の抗 HIV 療法は可能な時代になっていると言える。

利益相反

講演料等：ヴィーヴヘルスケア株式会社、MSD 株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

受託研究・共同研究費：ヴィーヴヘルスケア株式会社
奨学寄付金：なし

引用文献

- 1) Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, Arribas JR, Grarup J, Hudson F, Schwimmer C, Saillard J, Wallet C, Jansson PO, Allavena C, Van Leeuwen R, Delfraissy JF, Vella S, Chêne G, Pozniak A; NEAT001/ANRS143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Nov 29;384 (9958) :1942-5
- 2) Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, Pulido F, Hill A, van Delft Y, Stark T, Moocklinghoff C The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010 Jan 16;24 (2) :223-30.
- 3) 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) :830-9.
- 4) 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*. 2016;316 (2) :171-81.
- 5) McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD) : effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387 (10013) :53-60.
- 6) HIV 診療ガイドライン (厚生労働行政推進調査事業費補助金 (エイズ対策政策研究事業))
- 7) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV
- 8) Bell DM: Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med*. 102 (Suppl. 5B) : 9-15, 1997.
- 9) Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. *Arch Intern Med*. 153: 1451-8, 1993.
- 10) Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 34 (9) :875-92. 2013