



# 抗HIV薬に対する耐性

**Jonathan S. Appelbaum, MD, FACP, AAHIVS**

Laurie L. Dozier, Jr., MD, Education Director and Professor of Internal Medicine  
Chair, Department of Clinical Sciences, Florida State University College of Medicine, Tallahassee, FL

Adapted from *The Fundamentals of HIV Medicine*.

# 目標

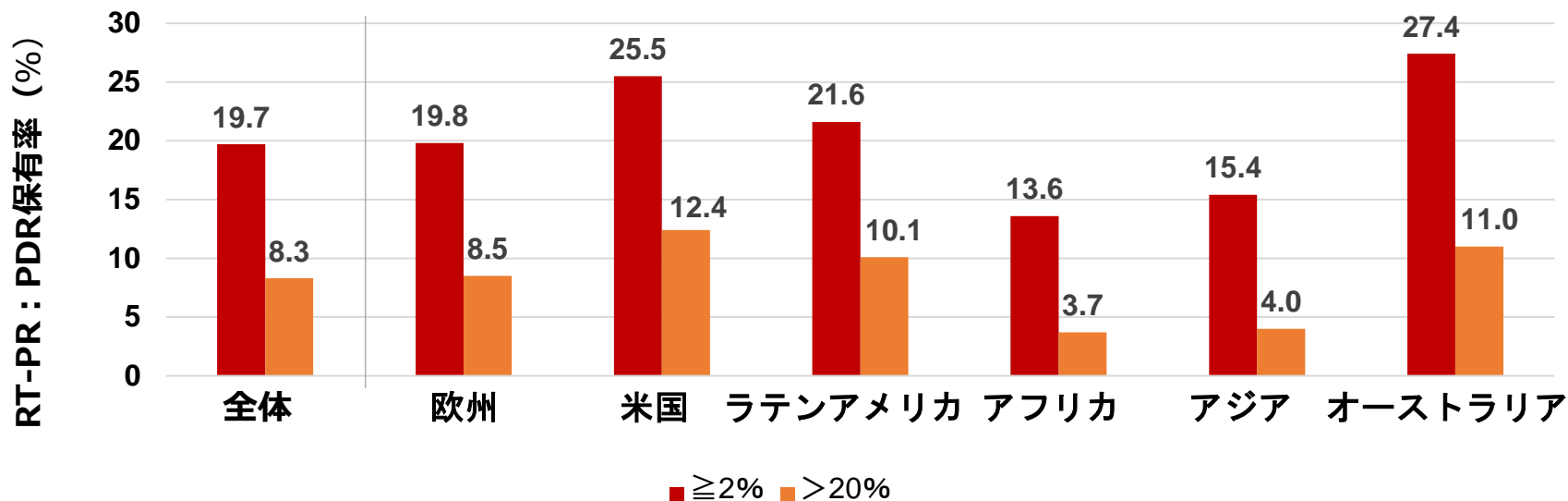
- 抗HIV薬（ARV）に対する伝播性薬剤耐性と獲得性薬剤耐性の違いについて説明する。
- 薬剤耐性の遺伝子型検査および表現型検査から得られた情報を比較して違いを示し、臨床的意義を理解する。
- その後のレジメンの選択に関わるARV耐性変異を解釈する。
- 薬剤クラス内の交差耐性パターンを評価する。

# 薬剤耐性は感染時の薬剤耐性HIVの伝播（伝播性薬剤耐性）、またはウイルス学的非抑制時に獲得（獲得性薬剤耐性）

- ARV耐性は、ART下でHIVを複製可能にする変異によりもたらされ、ARVの抗ウイルス効果を妨げる。
  - 未治療患者および治療歴のある患者にも認められる。
  - 薬剤耐性の発現は、ARVへの曝露歴、アドヒアランス、ARVレジメンの薬剤が十分な活性を持つかどうか/ARVレジメンの効力による。
  - NRTIの単剤療法または2剤併用療法（ウイルス学的抑制が不十分）の治療歴がある患者集団では、発現率が高いと考えられる。
- **伝播性薬剤耐性**：感染時（または重複感染時）に獲得
  - 患者は薬剤耐性HIVに感染する。
- **獲得性薬剤耐性**：ARVの存在下でのウイルスの複製
  - 通常、ARVの血中濃度が低下している状況で発現する。  
アドヒアランス不良、治療中断または薬物相互作用による。
  - 複製能を高める自然突然変異が生じる場合がある。  
このような変異を有するHIV株が優勢なHIV株になる。

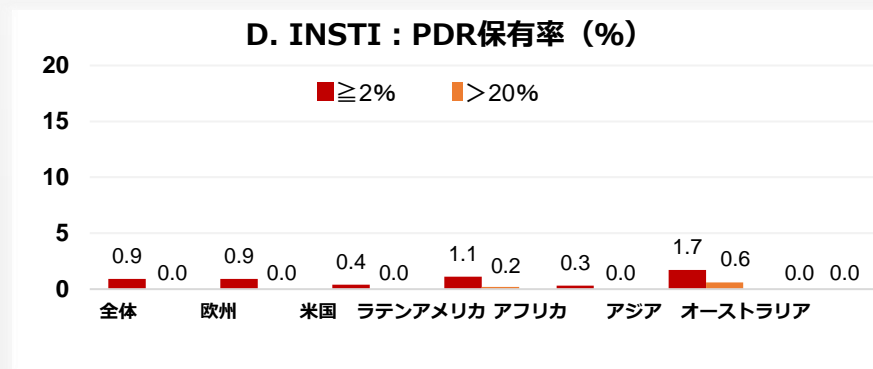
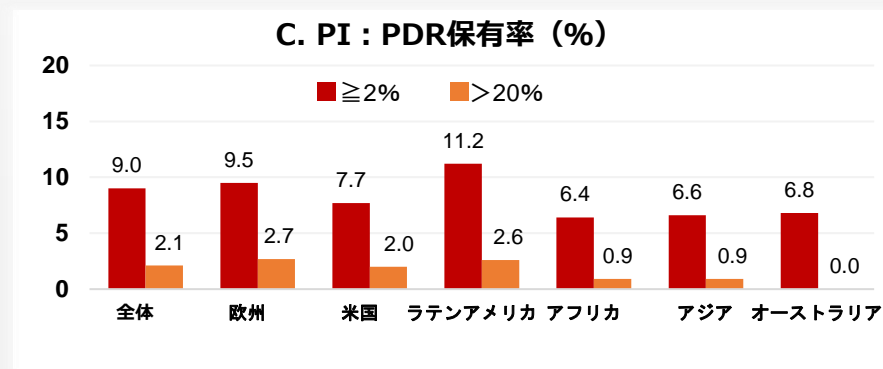
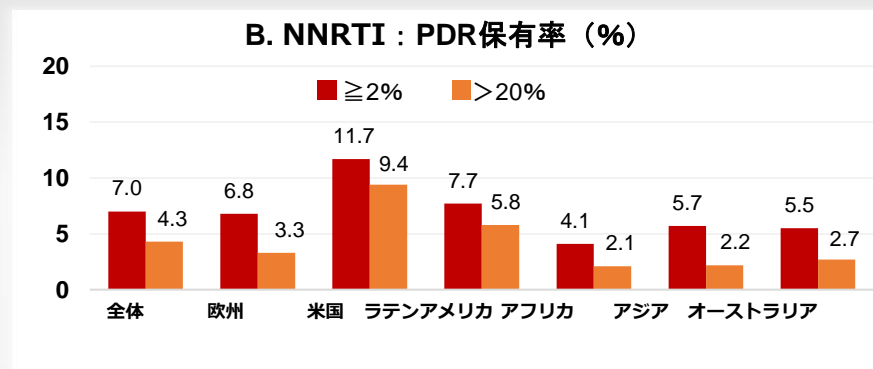
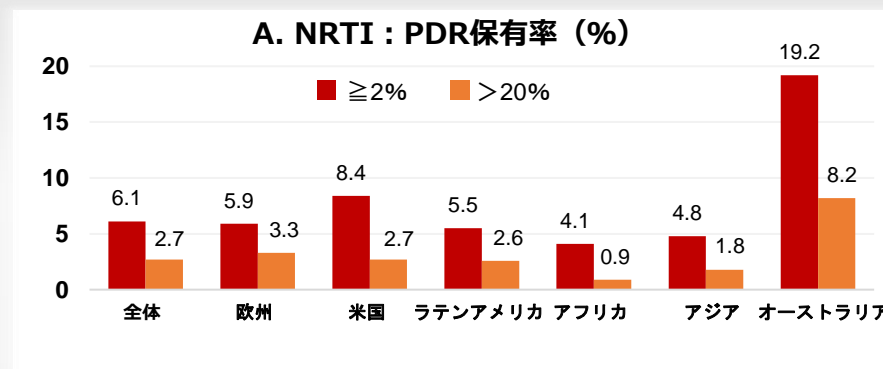
# START試験：NRTIとPIに対する治療前薬剤耐性（PRD）はオーストラリアと米国で最も高い

検出下限 $\geq 2\%$ および $> 20\%$ の場合の全体および地域別の  
逆転写酵素-プロテアーゼ（RT-PR）の薬剤耐性変異によるPRDの割合



分母はRT-PR NGSが成功した患者数：全体 n=2,803、欧州 n=1,080、米国 n=298、ラテンアメリカ n=690、アフリカ n=435、アジア n=227、オーストラリア n=73。

# START試験：薬剤クラス別および地域別のPDRの割合

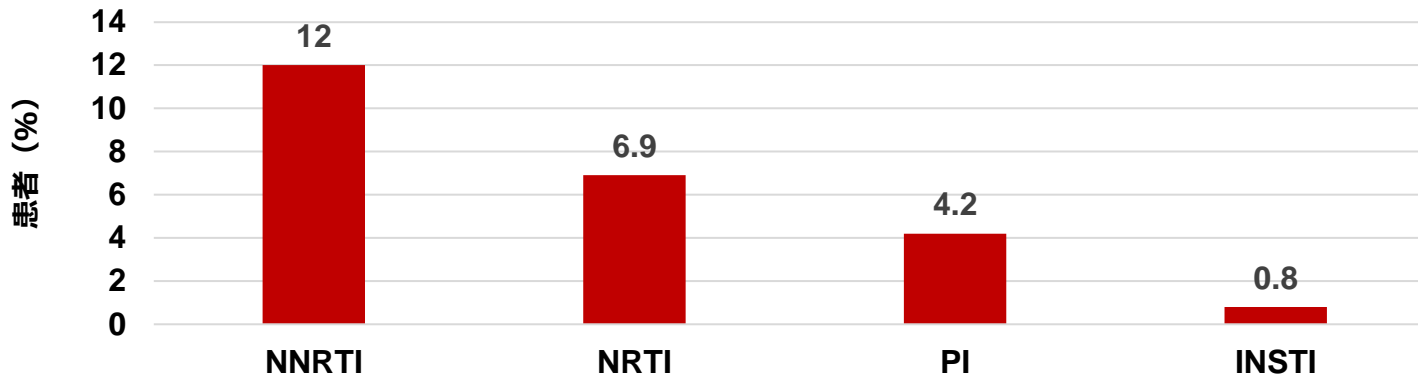


A~Cの分母はRT-PIの薬剤耐性変異を調べるNGSが成功した患者数：全体 n=2,803、欧州 n=1,080、米国 n=298、ラテンアメリカ n=690、アフリカ n=435、アジア n=227、オーストラリア n=73。Dの分母はインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) 耐性関連変異を調べるNGSが成功した患者数：全体 n=2194、欧州 n=861、米国 n=244、ラテンアメリカ n=563、アフリカ n=295、アジア n=174、オーストラリア n=74

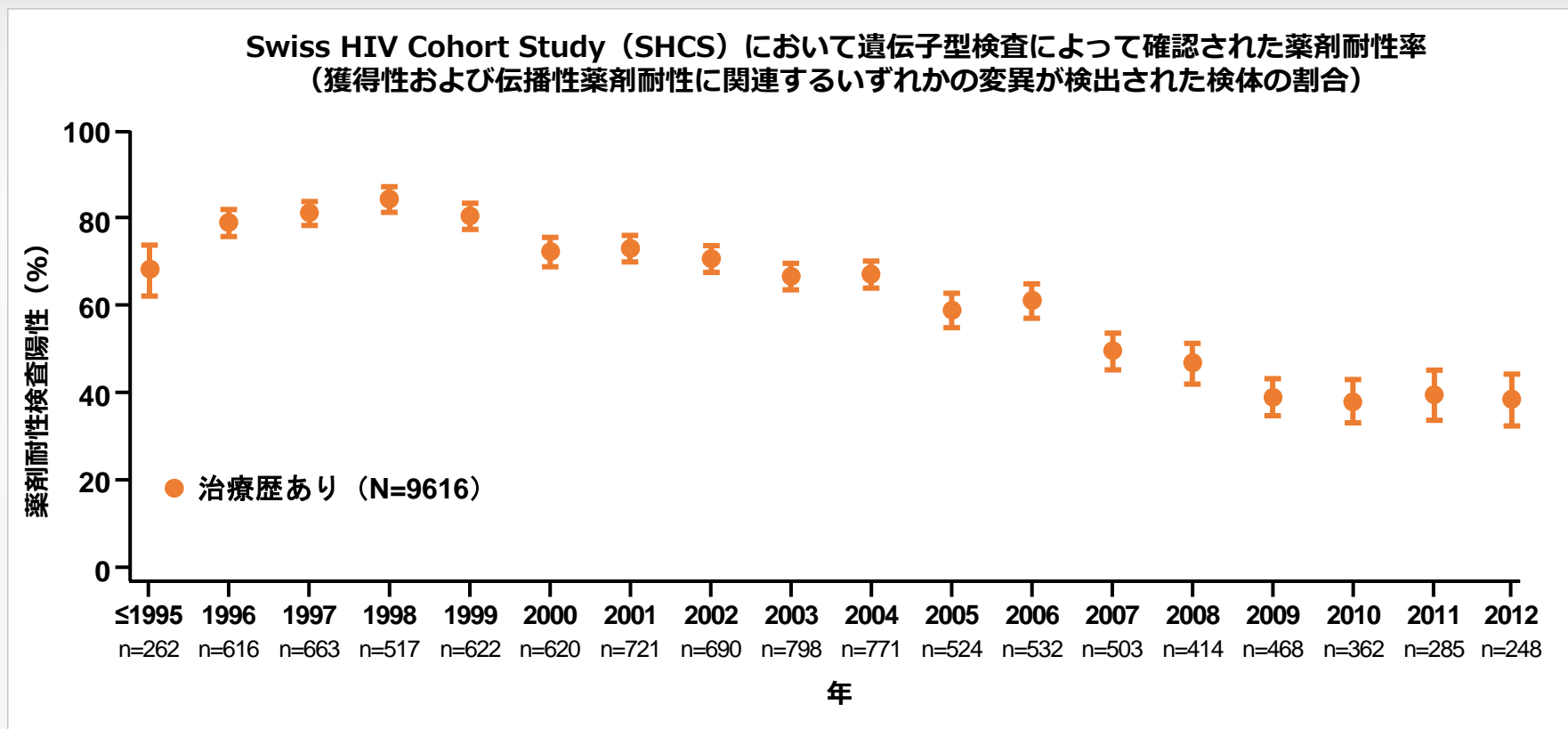
# 2014～2018年の伝播性薬剤耐性関連変異の保有率は一定

- 2014～2018年に米国疾病予防管理センター（CDC）のNational HIV Surveillance System（N=50,747）に報告された米国28管轄区域からのデータ（50,747例）より推定された伝播性薬剤耐性関連変異（TDRM）保有率
  - 9,616例（18.9%）に1つ以上のTDRMが認められた。
  - 2010～2014年の14.6%から増加

## TDRM保有率：2014～2018年



# 治療歴のある患者における獲得性薬剤耐性の割合は減少



# 欧州では1981～2019年にTDRの割合が減少

	伝播性薬剤耐性 (TDR)		
	n (%)	95% CI	傾向のP
合計	11581 (100)		
全DRM	1482 (12.8)	12.2-13.4	<0.001
NRTI耐性	944 (8.2)	7.7-8.7	<0.001
NNRTI耐性	644 (5.6)	5.2-6.0	<0.001
PI耐性	427 (3.7)	3.4-4.1	<0.001
1クラス耐性	1056 (9.1)	8.6-9.7	0.049
2クラス耐性	319 (2.8)	2.5-3.1	<0.001
3クラス耐性	107 (0.9)	0.8-1.1	<0.001
PI + NRTI耐性	115 (1.0)	0.8-1.2	<0.001
PI + NNRTI耐性	13 (0.1)	0.07-0.2	0.452
NRTI + NNRTI耐性	191 (1.6)	1.4-1.9	<0.001

- ART未経験のPWHでは、TDRの割合が全体で12.8%であった ( $p$  for trend < 0.001)。
- 1995～2019年にTDRの割合は全体で減少傾向を示した ( $p$  for trend < 0.001)。
- NRTI、NNRTIおよびPIに対するTDRの割合においても同様の減少傾向が認められた ( $p$  for trend < 0.001)。



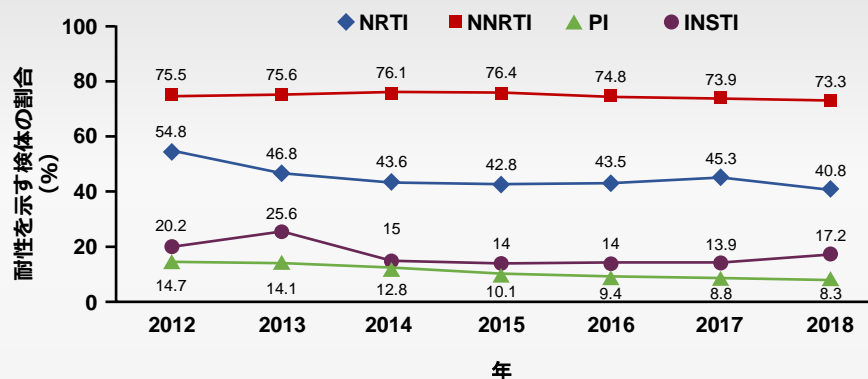
# 欧州では1991~2019年にADRの割合が減少

	獲得性薬剤耐性 (ADR)		
	n (%)	95% CI	傾向のP
合計	15392 (100)		
全DRM	10543 (68.5)	67.8-69.2	<0.001
NRTI耐性	9089 (59.1)	58.3-59.8	<0.001
NNRTI耐性	6499 (42.2)	41.4-43.0	<0.001
PI耐性	3727 (24.2)	23.5-24.9	<0.001
1クラス耐性	3616 (23.5)	22.8-24.4	<0.001
2クラス耐性	5080 (33.0)	32.3-33.8	<0.001
3クラス耐性	1846 (12.0)	11.5-12.5	<0.001
PI+NRTI耐性	1671 (10.9)	10.4-11.4	<0.001
PI+NNRTI耐性	63 (0.4)	0.3-0.5	0.179
NRTI+NNRTI耐性	3346 (21.7)	21.1-22.4	<0.001

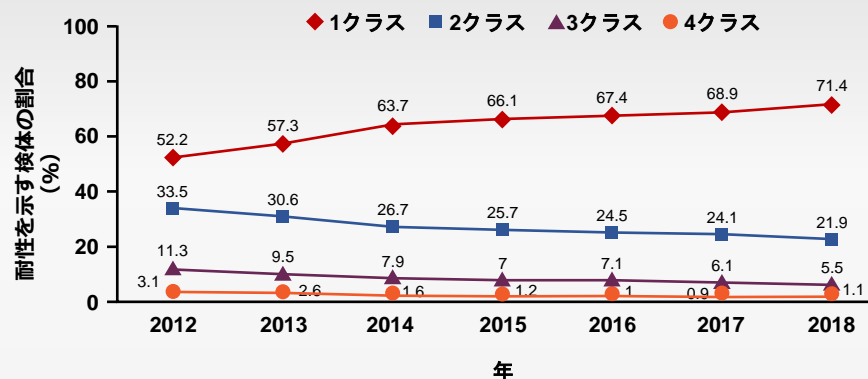
- 1981~2019年に、治療歴のあるPWHの68.5%にADRが認められた。
- 1995~2019年に、ADRの割合にも全体で減少傾向が認められた ( $p$  for trend < 0.001)。
- 保有率が高かったのはNRTI (59.1%) に対する薬剤耐性変異で、次いでNNRTI (42.2%)、2クラス耐性 (33%)、PI (24.2%) の順であった。

# 多剤耐性HIVの保有率は減少

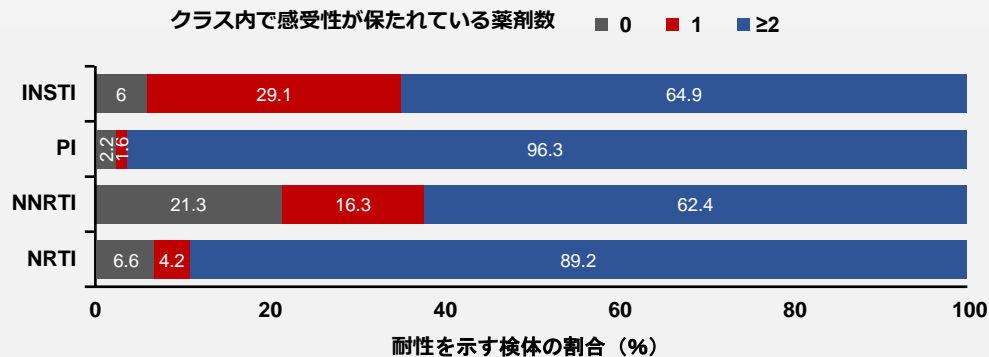
2012～2018年に採取、薬剤耐性HIVが検出された検体におけるクラス別の薬剤耐性HIVの検出率



2012～2018年に採取、薬剤耐性HIVが検出された検体における多剤耐性HIVの検出率

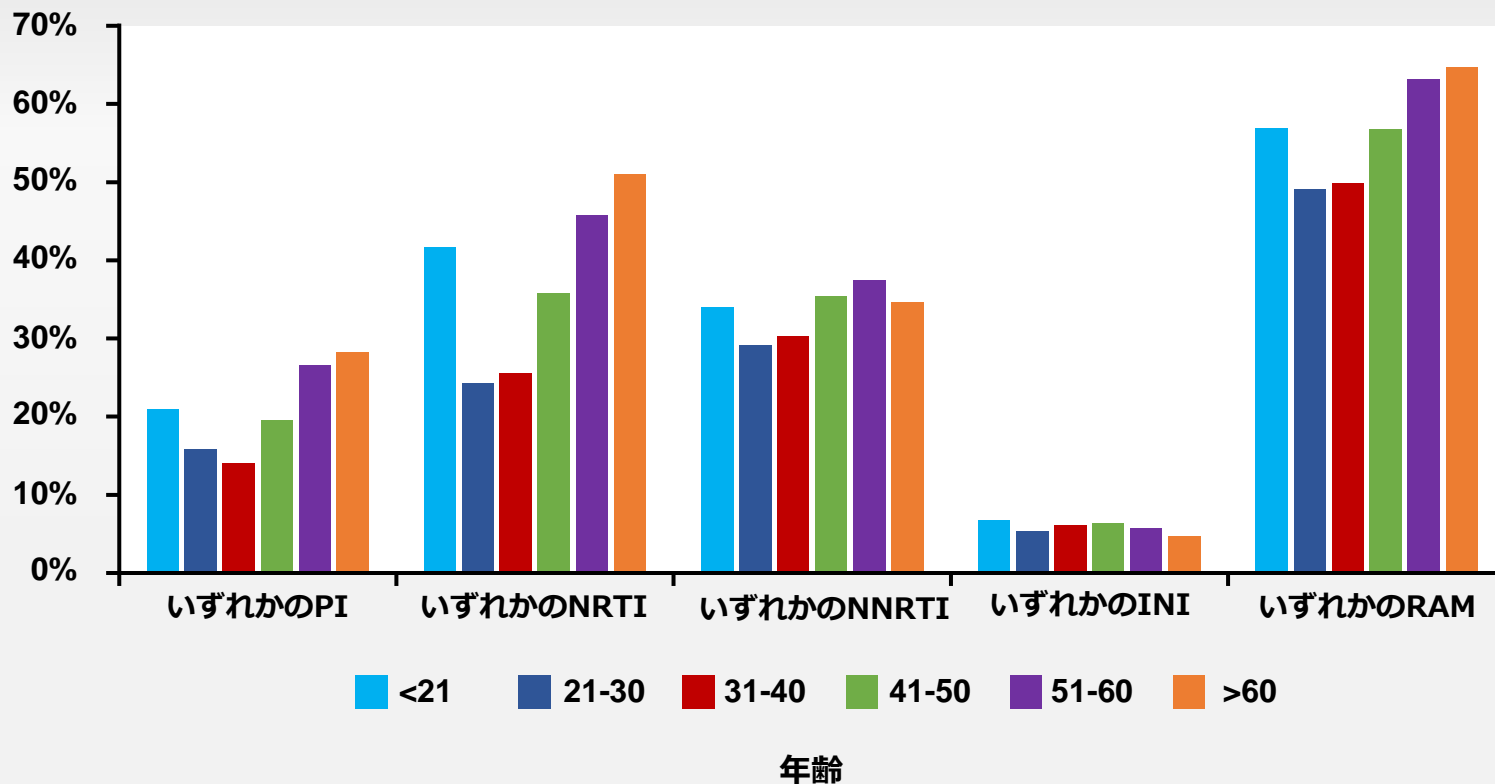


少なくとも2クラスのARVに耐性を示す検体のクラス内のARVに対する耐性の程度



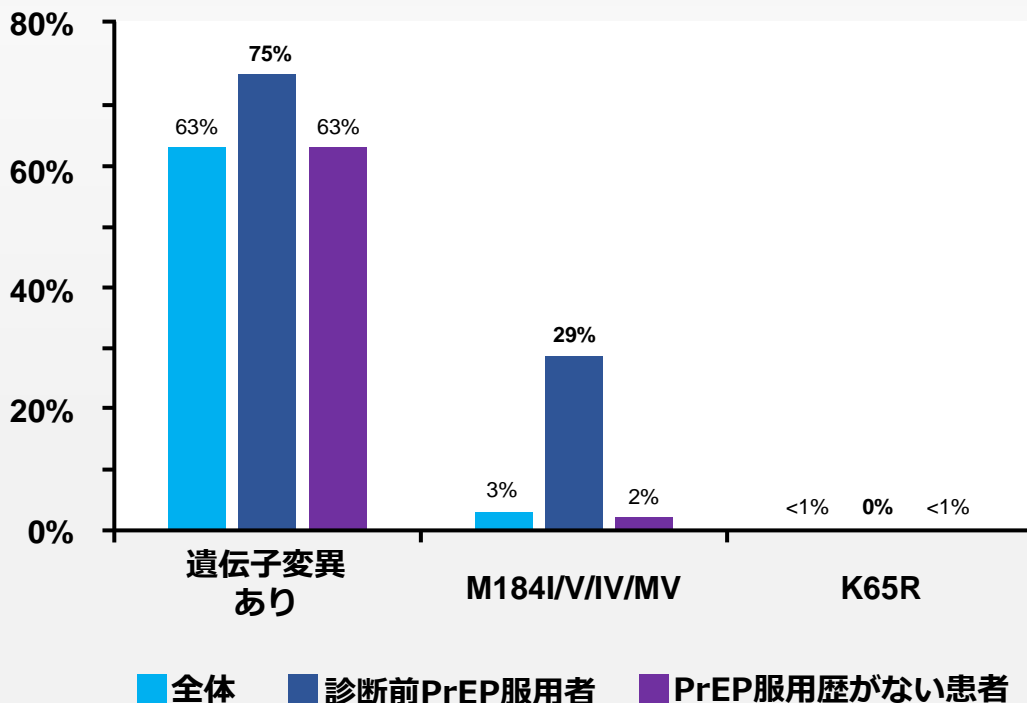
# 年齢によるRAM保有率の有意差

年齢別のRAM保有率



# 最近PrEPを服用し、HIVに感染した患者に対する診断時のルーチンの薬剤耐性検査の重要性

診断前のPrEP（曝露前感染予防薬）服用歴がある患者とPrEP服用歴がない患者に対する遺伝子型検査で認められるエムトリシタビン（FTC）およびTDF耐性に関連する遺伝子変異の比較




















- HIV感染症診断前のPrEP服用期間の中央値は3.4カ月、PrEP開始からHIV感染症診断までの期間の中央値は8.1カ月であった。
- 診断前のPrEP服用者は、白人、30歳未満、シスジェンダーの男性および男性間性交渉者（MSM）の割合が高かった。
- 両群の大半で遺伝子型検査の結果が入手可能であった。
- M184変異が検出されたのは、診断前PrEP服用者群で29%であったのに対し、PrEP服用歴がない患者群では2%であった。
- TDF耐性に関連するK65R変異が4例で認められたが、4例ともPrEP服用者ではなかった。



# 藥劑耐性試驗

# 先進国の専門家委員会は耐性試験の指針に一貫性がある

状況	DHHS <sup>1,5</sup>	IAS-USA <sup>2</sup>	BHIVA <sup>3</sup>	EACS <sup>4</sup>
初期HIV感染				
慢性感染期				
治療失敗				
妊娠				
小児		未対応	未対応	未対応

- WHO : <sup>6</sup> 低中所得国では耐性検査が日常的に実施されていない。
- 全国的な調査に基づいた抗HIV薬耐性データは、公衆衛生対策の際に情報提供のために使用可能。

# 薬剤耐性の遺伝子型検査はHIV突然変異の解釈に依存

## オンライン版Genotypic Interpretation System (GIS)

<ul style="list-style-type: none"> <li>International AIDS Society USA Mutation List<sup>1</sup></li> </ul>	<a href="http://www.iasusa.org/hiv-drug-resistance-mutations">http://www.iasusa.org/hiv-drug-resistance-mutations</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stanford University HIV Resistance Database</li> </ul>	<a href="http://hivdb.stanford.edu">http://hivdb.stanford.edu</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>geno2pheno [resistance]</li> </ul>	<a href="http://www.geno2pheno.org">http://www.geno2pheno.org</a>
<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV-1 Genotypic Drug Resistance Interpretation's Algorithms</li> </ul>	<a href="http://www.hivfrenchresistance.org">http://www.hivfrenchresistance.org</a>

- Genotypic interpretation systemは耐性検査結果の解析に利用可能である。
  - 初回レジメン失敗時の結果は、比較的単純で予測可能な場合がある。
  - その後のレジメン失敗時の結果は、複雑になる場合がある。
- サルベージ治療のレジメンを組むにあたり、薬剤耐性検査の結果に基づく熟練した専門医のアドバイスの有用性が研究で証明されている<sup>2</sup>。

# 薬剤耐性表現型検査は*in vitro*で特定の薬剤に対する感受性を評価

- 薬剤耐性表現型検査は、薬剤耐性遺伝子型検査の解釈を困難にする複数の耐性変異が存在する複雑な症例の遺伝子型検査を補完する場合がある。
- カットオフ値に基づく Monogram 社の市販の検査の解釈：
  - 下限カットオフ値：ARVの活性が一部残っている時のfold change（倍率変化）
  - 上限カットオフ値：活性が失われている時の倍率変化
  - 生物学的カットオフ値(biologic cutoff)：臨床的カットオフ値が定義されていない場合に用いる。野生型HIVの場合に認められる倍率変化の通常の変動範囲に基づく。

薬剤		PHENOSENSE™ 感受性の低下			評価	
一般名	商品名	カットオフ値 (下限-上限)	Fold Change	上昇 薬剤感受性 低下	薬剤	
アバカビル	ザイアジェン	(4.5 - 6.5)	4.88		ABC	部分的感受性あり
Didanosine	Videx	(1.3 - 2.2)	2.14		ddl	部分的感受性あり
エムトリシタビン	エムトリバ	(3.5)	>最大		FTC	耐性あり
ラミブジン	エピビル	(3.5)	>最大		3TC	耐性あり
Stavudine	Zerit	(1.7)	1.00		d4T	感受性あり
テノホビル	ビリアード	(1.4 - 4)	0.75		TFV	感受性あり
ジドブジン	レトロビル	(1.9)	1.69		ZDV	感受性あり

▶ 下限臨床的カットオフ値（太線）
   
 ◀ 上限臨床的カットオフ値（太線）
   
 ▭ 生物学的カットオフ値

このサンプルは  
デモンストレーション  
だけのために作成

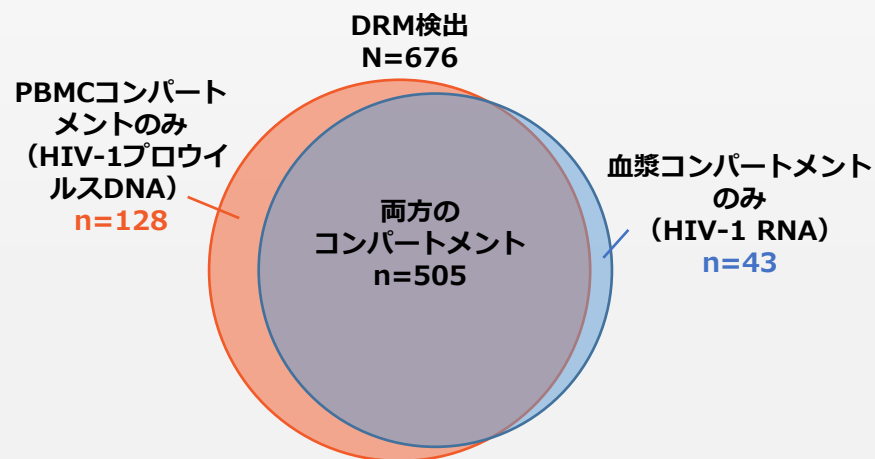


# ウイルス学的失敗が認められた患者の管理には薬剤耐性検査と患者の治療歴を含める

- ウイルス学的失敗（血中HIV RNA量 [VL] > 200コピー/mL）が認められた患者には、失敗しているARTレジメンを継続している間、またはレジメン中止後4週間以内に薬剤耐性検査を実施する。
- 患者の治療歴および過去のすべての薬剤耐性検査結果を考慮して、薬剤耐性の程度を評価する。
- 薬剤耐性検査（遺伝子型または表現型）は、NRTI、NNRTI、PIおよびINSTIの選択に関する情報が得られる。
  - 融合阻害薬が失敗した患者に対しては追加の薬剤耐性検査、CCR5阻害薬が失敗した患者に対してはウイルス指向性検査が必要になる場合がある。
- 新規レジメンには、耐性バリアが高い薬剤（DTGまたはブーストしたダルナビルなど）を1剤以上含む場合、十分な活性を有する薬剤2剤を含めることができる。

# 血漿中HIV-1RNA量が低値の場合、HIV-1プロウイルスDNAの検査で追加情報が得られることがある

- 血漿中HIVの薬剤耐性変異の検査は、過去のレジメンから治療の間に獲得された変異 (archived mutations) を見逃す場合がある。
- プロウイルスDNAを分析する薬剤耐性遺伝子型検査は、末梢血単核細胞 (PBMC) から薬剤耐性情報を得るため、血漿中HIV-1RNA量が検出限界未満の場合でも検査が可能である<sup>1,2</sup>。
  - ウイルス量が抑制されている患者に対して、レジメンの簡素化、薬物相互作用や毒性の回避、またはその他の理由から実施を考慮することができる。
  - 過去に複数のARVレジメンが失敗した患者、ARVレジメンの長期投与歴がある患者、および／または過去に薬剤耐性遺伝子型検査の結果が得られていない患者に対して行う場合、最も価値が高い。
- ウイルス量 > 500コピー/mLの患者において有用な場合がある<sup>3</sup>。
  - ウイルス量 > 500コピー/mLの患者89例において、HIV-1プロウイルスDNAの検査は、血漿中HIV-1 RNAの検査よりも薬剤耐性変異を高頻度に同定した。





# 薬剤耐性と交差耐性の機序

# 交差耐性はARTレジメンの変更を計画する際の重要課題

- 交差耐性とは、特定のARVで選択されるHIVの変異が、その薬剤だけでなく同じクラスの他の薬剤に対しても耐性を付与することである。
- 交差耐性が発現する割合とそれが同じクラスの他の薬剤に影響を及ぼす程度は、ARVによって異なる。
  - 第1世代のNNRTI（エファビレンツ [EFV] およびネビラピン [NVP]）間とINSTI（ラルテグラビル [RAL] およびエルビテグラビル [EVG]）間には、高度の交差耐性がある。
  - NRTI間で交差耐性が生じる可能性は異なる。
    - ラミブジン（3TC）とエムトリシタビン [FTC] 間には完全な交差耐性がある。
  - PI間と第2世代のNNRTI間では、VFの間に多くの薬剤耐性変異が蓄積するため、交差耐性の程度が高くなる。
- 交差耐性のパターンを理解することは、VFが認められた後の新しいARTレジメンを計画する際に重要である。

# レナカパビル：米国FDAに最近承認された多剤治療歴を有する患者に対する治療薬

- NRTI、NNRTI、INSTIまたはPIに耐性を示すHIV株に対して*in vitro*で活性を示す、強力かつ長時間作用型のファースト・イン・クラスのHIVカプシド阻害薬<sup>1,2</sup>
- 第II/III相CAPELLA試験において有効性と安全性が立証された<sup>1,2</sup>。
  - ARVレジメンを受けているがHIV-1 RNA量 $\geq 400$ コピー/mLで、4つの主要なARVクラスのうち3クラス以上で各2剤以上の薬剤に対する耐性が認められる患者36例を、レナカパビル+失敗しているレジメンまたはプラセボ+失敗しているレジメン（機能的単剤療法）を14日間投与する群に2：1の比で無作為に割り付けた。
  - レナカパビル経口投与群の88%とプラセボ投与群の17%が主要評価項目であるDay 15におけるHIV-1 RNA量のベースラインからの減少量 $\geq 0.5\text{-log}_{10}$ コピー/mLを達成した（ $p < 0.0001$ ）。
  - FDAのスナップショットアルゴリズムによる維持療法期のレナカパビル皮下投与群に関するWeek 26の結果
    - 患者の81%がHIV-1 RNA量 $< 50$ コピー/mL、89%が $< 200$ コピー/mLを達成した。
    - 患者の19%がHIV-1 RNA量 $\geq 50$ コピー/mL、11%が $\geq 200$ コピー/mLとなった。
  - 治療薬と関連性がある重篤な有害事象または中止は認められなかった。

# NRTI耐性は、停止されたウイルスDNA鎖が伸長を再開できることによって生じる

- 逆転写は酵素によって触媒され、その正反応でプライマーの3'-OH末端にデオキシヌクレオシド三リン酸が付加されプライマーが伸長する。
- プライマーは伸長反応が自然に停止するまで、または（NRTI存在下で）早期停止を引き起こす核酸アナログが組み込まれるまで伸長する。
- 逆反応により、末端のヌクレオシドリン酸がプライマーから切除される。末端塩基が核酸アナログである場合、切除されることで停止したプライマーの伸長が再開され、続行できるようになる。
- NRTI関連変異はいくつかの機序により耐性を引き起こす：
  - プライマー伸長の停止解除を促進する。
    - Thymidine analogue mutations (TAM) : M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/FおよびK219Q/E/N
    - T69挿入変異（特にTAM存在下）
  - 天然のデオキシヌクレオシド三リン酸よりも核酸アナログの取り込みを減少させる allosteric interference
    - M184V、Y115F、Q151M、L74V、V118I、K65R

# NRTI耐性関連変異にはいくつかの パターンがある

変異	選択	コメント
<b>TAM</b> (Loci 41、67、70、210、215、219)	ZDV、d4T	<ul style="list-style-type: none"> <li>2つの異なるクラスター：M41L、L210W、T215YとD67N、K70R、T215F、K219Q/E/N</li> </ul>
<b>Q151M+</b> (A62V、V75I、F77L、F116Y)	ddI+d4TまたはddI+ZDV	<ul style="list-style-type: none"> <li>TDF、3TCはある程度の活性を保持</li> </ul>
<b>69挿入</b> T69S+2つのアミノ酸（セリン、アラニンまたはグリシン）の挿入	NRTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>通常、TAMとともに認められる</li> </ul>
<b>K65R</b>	TDF、ABC、ddI	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下を除きほとんどのNRTIに対する感受性の低下を付与：</li> <li><i>In vitro</i>でZDVに対する感受性を高める</li> </ul>
<b>L74V</b>	ABC単剤療法、ddI単剤療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZDVに対するTAM関連耐性を低下させる</li> </ul>
<b>M184V/I</b>	3TC、FTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>最初にM184Iが発現し、高い適応度に関連するM184Vに置き換わる</li> <li>ZDV、d4T、TDFに対するTAM関連耐性の発現を遅延、または防ぐ可能性がある</li> </ul>

# NRTI耐性関連変異は交差耐性につながる ことが多い

変異	選択	耐性に関するコメント
<b>TAM</b> (Loci 41、67、70、210、215、219)	ZDV、d4T	<ul style="list-style-type: none"> <li>エムトリシタピンおよびラミブジンを除くすべてのNRTI</li> </ul>
<b>Q151M+</b> (A62V、V75I、F77L、F116Y)	ddI+d4TまたはddI+ZDV	<ul style="list-style-type: none"> <li>TDFを除くすべてのNRTI (TAM存在下)</li> </ul>
<b>69挿入変異</b> T69S+2つのアミノ酸 (セリン、アラニンまたはグリシン)	NRTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>すべてのNRTI</li> </ul>
<b>K65R</b>	TDF、ABC、ddI、NRTIのみのレジメン	<ul style="list-style-type: none"> <li>ABC、ddI、FTC、3TC、TDFに対する感受性の低下。ZDVに対する感受性の上昇</li> </ul>
<b>L74V</b>	ABC単剤療法、ddI単剤療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>ABC、ddI</li> </ul>
<b>M184V</b>	3TC、FTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>3TC、FTC</li> <li>ABC、ddIに対する軽度耐性</li> <li>(しかし、TDF、ZDVに対する感受性は上昇)</li> </ul>
<b>E44D/A、V118I</b>	NRTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>3TC、FTC、他のNRTI</li> </ul>



# NNRTI耐性関連変異はRTのNNRTI結合部位の形状を変化させる

- 逆転写の触媒ドメインは、しばしば右手に例えられる三元構造を取る。
- 多様な化学構造を持つにもかかわらず、NNRTIは全て、RTの活性ドメインと異なる部位であるHIV-1RTの疎水性ポケット内部の同じような位置に結合する。
- NNRTIが結合するとRTの構造が変化する。
- NNRTI耐性関連変異のほぼ全てがこのNNRTI結合ポケットの内部または近傍で認められ、NNRTIポケットの形状を変化させてNNRTIが結合できないようにする。

# NNRTI耐性関連変異は交差耐性を媒介する

- EFVとNVP間に交差耐性が多くみられる<sup>1</sup>。
  - コドン103、181、188の変異は高度耐性を付与する。
- ETRは、第1世代NNRTIに影響を及ぼすほとんどの変異（Y181C変異を除く）存在下でも活性を保持する<sup>2</sup>。
- RPVによる治療の失敗は、K101E/P、E138A/G/K/Q/R、V179L、Y181C/I/V、Y188L、H221Y、F227CおよびM230I/L変異と関連している<sup>1,4</sup>。
  - 第III相臨床試験のECHOおよびTHRIVE試験において、RPVに対する耐性がみられた患者の90%にETRに対する交差耐性がみられた<sup>3</sup>。
- DORによる治療の失敗／DORに対する感受性の低下はY188LまたはY318Fと関連している<sup>6,7</sup>。
  - 通常、DORに対する感受性を低下させるためには5つ以上のNNRTI RAMが必要である<sup>7</sup>。

変異 <sup>1,5</sup>	選択	コメント
K103N	EFV、NVP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV、NVPに対する耐性</li> <li>• ETR、RPV、DORに影響を及ぼさない</li> </ul>
V106A V106M	NVP、DOR NVP、EFV、DOR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感受性↓：DOR、EFV、NVP</li> <li>• 他の変異と共存する場合DORに対する耐性↑</li> </ul>
Y181C	NVP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV、NVP、RPVに対する耐性</li> <li>• EFVに対する耐性の程度は極めて少ない（NVP後にEFVを用いた場合のEFVに対する耐性↑を除く）</li> <li>• DORに影響を及ぼさない</li> </ul>
Y188L	NVP、EFV、DOR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV、NVP、DORに対する耐性</li> <li>• ETRは活性あり</li> </ul>
G190A/S	NVP、EFV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV、NVPに対する耐性</li> <li>• DOR、ETR、RPVは活性あり</li> </ul>
E138K	RPV、ETR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPV、ETR、NVP、EFVに対する感受性2～5倍低下</li> <li>• M184Iと共存するとRPVを含むレジメンの失敗を引き起こす</li> </ul>

1. Wensing AM, et al. *Top Antivir Med.* 2019;27:111-121. 2. Vingerhoets J, et al. *AIDS.* 2010;24:503-514.  
 3. Cohen CJ, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60:33-42. 4. Molina JM, et al. *Lancet.* 2011;378:238-246.  
 5. Stanford University HIV Drug Resistance Database. 2019. 6. Sterrantino G, et al. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53:515-519.  
 7. Martin EA, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85:635-642.

# PI耐性はプロテアーゼ結合部位内の変異によって引き起こされる

- プロテアーゼはホモ二量体として存在し、活性部位はクレフトである。
- PIはこの部位内で競合阻害剤として作用し、結合して基質を除外することにより酵素活性を阻害する。
- PIを除外するクレフト内の変異により耐性が生じる。

# PI耐性関連変異は一次（主要）変異と二次（副次）変異に分類される

- **一次変異（major mutations）**：1剤以上に対する感受性に大きく影響を及ぼし、高度耐性を付与する。
  - 交差耐性を付与する場合がある。
- **二次変異（minor mutations）**：一次変異の存在下で耐性の程度またはウイルスの適応度を高める。
- **Signature変異**：ある1つの薬剤に対して高度耐性を引き起こす。
  - I50L：アタザナビル
  - D30N：ネルフィナビル

# PIベースレジメン失敗後の耐性パターンは複雑である可能性

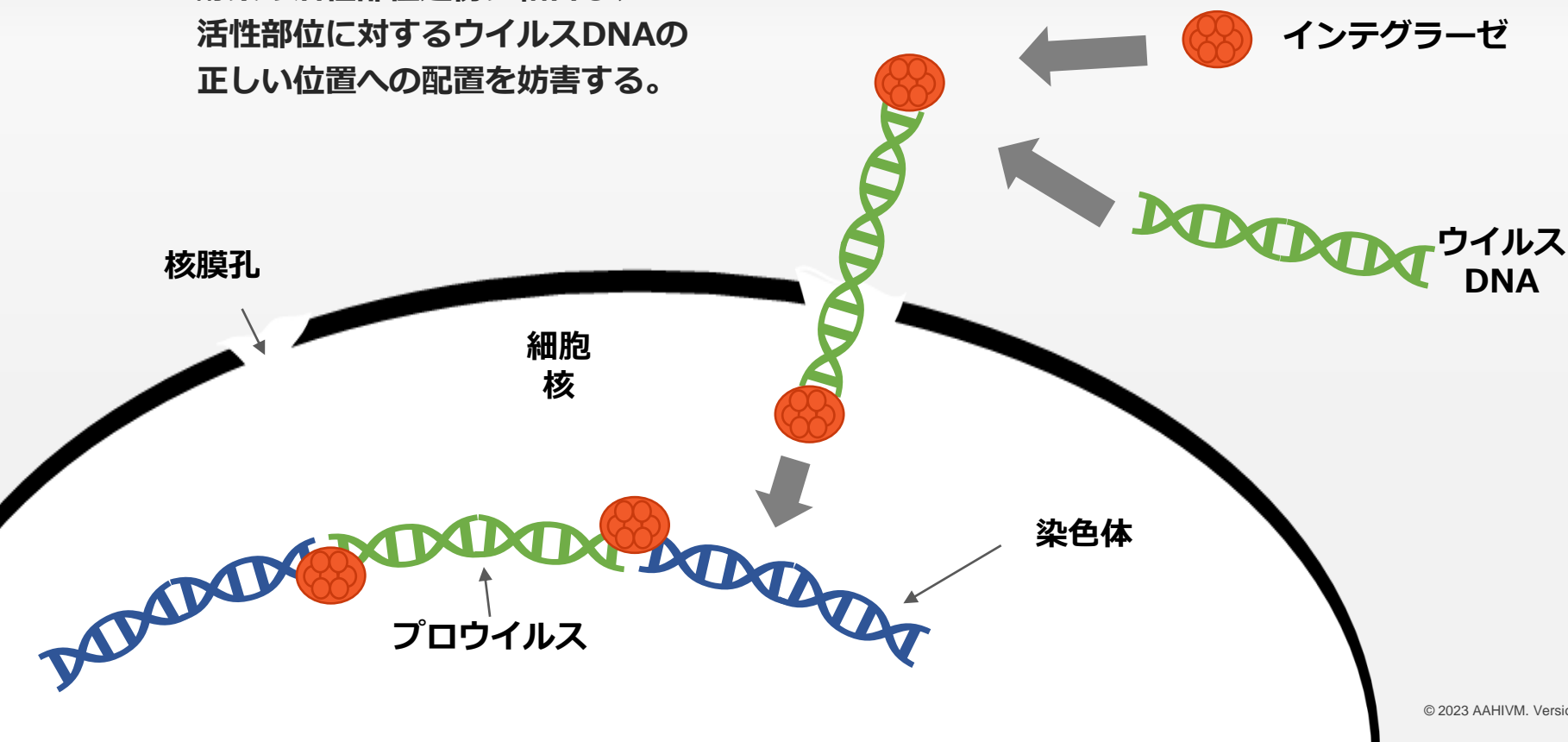
- PI、特にブースターを併用しないPIへの曝露中に、いくつかのプロテアーゼ変異が発現する。
- V32I、M46I/L、G48V/M、I50V、I54V/T/A/L/M、L76V、V82A/T/F/S、I84V、N88S、L90Mはある程度の交差耐性を引き起こす<sup>1</sup>。
  - 同じ位置の変異でも、異なるPIに異なる影響を及ぼすことがある。
- DRVおよびTPVは、従来のPIに耐性を示すウイルスに対して活性を保持していることが多い。
  - これらの新しいPIに関しては、多くの薬剤に耐性を有する患者で臨床的有用性が示されている。
  - DRV：変異数が3つ以上の場合、効果が減弱する：V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L/M、T74P、L76V、I84VおよびL89V<sup>2</sup>

1. Wensing AM, et al. *Top Antivir Med.* 2019;27:111-121.

2. De Meyer S, et al. 2008 European Drug Resistance Workshop. Abstract 54.

# INSTI耐性関連変異は経路を介して発現

- INSTIは、HIVゲノムが宿主のDNAに組み込まれる最終段階であるstrand transferの過程を阻害する。
- INSTIはウイルスDNAに結合したインテグラーゼにのみ結合する。
  - 酵素の活性部位近傍に結合し、活性部位に対するウイルスDNAの正しい位置への配置を妨害する。



# NNRTIと同様、第1世代INSTI間には 交差耐性が多く生じる

- **RAL耐性は3つの経路により生じる：**
  - N155Hとそれに続くE92Qおよびその他の副次変異
  - Q148H/R/K+G140S/Aおよびその他の副次変異
  - Y143C/R+T97Aおよびその他の副次変異
- **Y143C/Rを除き、ほとんどのRAL耐性関連変異はEVG耐性を付与する。**
  - EVG耐性関連変異であるE92QはRALに対する交差耐性をもたらす。

# INSTI耐性関連変異

- **N155H** : RALによる治療の失敗の早期に発現し、その後、より高度の耐性をもたらす他の変異が生じる<sup>1,2,6</sup>。
  - RALとEVG間の交差耐性に関連する。ベースライン時にN155Hを有し、DTGによる治療が失敗した症例がいくつか報告されている。
- **Q148H/R/K** : RALによる治療の失敗後に発現し、コドン140の変異と共存するとEVGに対する交差耐性を付与する<sup>1,2,6</sup>。
  - Q148変異のみの場合はDTGやBICに対する感受性が保持されるが、G140S、E138Kやその他の副次変異と共存すると感受性が10倍減少する<sup>3</sup>。
- **Y143C/R** : RALによる治療の失敗に関連するまれな変異<sup>1,2,6</sup>
  - EVG耐性につながらず、DTGやBICに対する感受性に影響を及ぼさない。
- **E92Q** : EVG投与中のウイルス学的失敗時に発現<sup>1,6</sup>
  - RALに対する交差耐性は少ない。DTGまたはBICに対する感受性に及ぼす影響は最小限／全くない。
- **Q148R/H、N155H、G118R、R263K** : DTG単剤療法の結果として生じる<sup>4,5</sup>。
  - R263K : DTG投与中のウイルス学的失敗時に発現し、RAL投与中でも認められることがある<sup>6</sup>。

1. Wensing AM, et al. *Top Antivir Med.* 2019;27:111-121. 2. Hatano H, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54:389-393.  
3. Castagna A, et al. *J. Infect Dis.* 2014;210:354-362. 4. Wijting I, et al. *Lancet HIV.* 2017;4(12):e547-e554.  
5. Blanco JL, et al. 2017 CROI. Abstract 42. 6. Stanford University HIV Drug Resistance Database. July 2020.



# 第2世代INSTI

- **第2世代INSTIは、第1世代INSTIによる治療の失敗時でも活性を保持している<sup>1-7</sup>。**
  - DTG 50 mg BID投与した場合、RAL、EVG耐性を示すほとんどのウイルス株に対して十分な活性を示す。
  - アドヒアランスが低い患者において、DTGとその他の活性のあるARV 2剤による治療では、RAL、NNRTIおよびブーストしたPIなどの従来ARVよりも高いウイルス抑制効果が達成される。
  - *In vitro*では、BICとCABは他のINSTIによる治療が失敗した患者から分離したHIV株に対して活性を保持しているようである。
  - しかし、Q148変異が1つ以上の副変異と共存すると、DTG、BICおよびCABに対する反応と感受性が大幅に低下する。
- **2剤併用のDTGベースレジメンでは薬剤耐性変異の発現は報告されていない<sup>8-10</sup>。**
  - 主要なRAMをarchived mutationsとして有する患者（4つの薬剤クラスのうちいずれかに対する耐性関連変異を有し、特に3TC耐性関連変異を有する患者）では、DTG/3TCに切り替え後にウイルス学的抑制が維持された。
- **BIC/FTC/TAFは、既存のNRTI耐性関連変異（M184V/Iなど）およびNNRTI耐性関連変異（archived resistance）を有する患者においても有効であることが示されている<sup>11,12</sup>。**

1. Castagna A, et al. *J Infect Dis.* 2014;210:354-362. 2. Santoro MM, et al. *Int J Antimicrob.* 2020;106:027. 3. Saladini F, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;64:e01717-19. 4. Hatano H, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54:389-393. 5. Stanford HIV Drug Database. 6. Cheung PK, et al. CROI 2021. Abstract 432. 7. Parienti JJ, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(7):ofab316. 8. Wang R, et al. CROI 2020. Abstract 59. 9. de Miguel, et al. CROI 2020. Abstract 146. 10. Deschanvres C, et al. CROI 2020. Abstract 191. 11. Sax PE, et al. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa988. 12. Acosta RK, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85:363-371.

# コレセプター転換またはCCR5への結合を可能にする変異によるMVC耐性

- マラビロク（MVC）耐性はコレセプター使用の変化、またはgp120のCCR5への結合を可能にする変異によって生じるMVC耐性の2つの機序
  - ウイルスが侵入するためにCXCR4コレセプターを使用し始める場合がある。
    - マイナーバリエントであるHIV株が体内で主流になることで生じる。
    - HIV指向性検査（遺伝子型または表現型検査のいずれか）で検出可能である<sup>1</sup>。
  - MVCが結合したCCR5受容体にgp120が結合することを可能にする変異が生じる。
    - 通常、変異はgp120のV3領域に生じる<sup>2</sup>。
    - gp41にも変異がみられる場合がある<sup>3</sup>。
    - envにさまざまな変異がみられる。
    - 遺伝子型に基づく予測ルールは作成されていない。

1. Raymond S, et al. *AIDS*. 2008;22:F11-F16. 2. McGovern RA, et al. *AIDS*. 2010;24:2517-2525.

3. Anastassopoulou CG, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:5318-5323.

# Ibalizumab : 抗CD4抗体である接着後阻害薬 (post attachment inhibitor)

- 多剤耐性HIV-1を有し、現在のレジメンに失敗している多剤治療歴を有する成人において、他のARVとの併用薬剤として承認されている。
- IBAと承認されているどのクラスのARVとの間にも交差耐性の証拠は認められていない<sup>1</sup>。
- IBAは多剤耐性HIV-1に対して活性を示す<sup>2</sup>。
- gp120に耐性変異が発現

# Fostemsavir (FTR) : gp120に結合する 接着阻害薬

- 多剤耐性HIV-1を有し、現在のレジメンに失敗している多剤治療歴を有する成人において、他のARVとの併用薬剤として承認されている<sup>1</sup>。
- 通常、FTRと他のクラスのARVとの交差耐性は認められない。
  - Ibalizumab耐性HIVの一部とマラビロク耐性を示すCCR5指向性HIVの一部では、temsavir (fostemsavirの活性部分) に対する感受性の低下が示されている<sup>1</sup>。
  - しかし、temsavirに対する感受性の低下とibalizumabまたはマラビロクに対する耐性とは関連していないことが示されており、 ibalizumabまたはマラビロクとFTRとの交差耐性はない<sup>2</sup>。
- gp120領域で同定されたFTR耐性関連変異のうち、最もよくみられたのはS375、M426、M434、M475であった<sup>3-6</sup>。
  - これらの変異の存在は、96週時のウイルス学的失敗やアウトカムを予測しなかった。

1. GSK. Rukobia PI. August 2020. 2. Rose B, et al. CROI 2021. Abstract 422. 3. Ray N, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:7-15.  
4. Zhou N, et al. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:573-581. 5. Lataillade M, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77:299-307.  
6. Kozal M, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:1232-1243.

# レナカパビル（LEN）：ファースト・イン・クラスのカプシド阻害薬

- 多剤耐性HIV-1を有し、現在のレジメンに失敗している多剤治療歴を有する成人において、他のARVとの併用薬として承認されている<sup>1</sup>。
- 通常、LENとFTR、MVCおよびIBAなど他のクラスのARVとの交差耐性は認められない<sup>1</sup>。
- CAPELLA試験に組み入れられ、LENを投与され、ウイルス学的失敗が認められたHIV感染者の27%に、カプシドタンパク（CA）のM66I置換変異が単独またはQ67Q/H、Q67Q/H/K/N、K70N/S、N74D、N74N/H、A105T、T107Aなど他のLEN耐性関連のCA領域の変異とともに認められた<sup>1-3</sup>。

# まとめ

- ARVに対する耐性は、重複感染を含む感染時に獲得されることもあれば、ART投与中に発現することもある。
- 薬剤耐性変異の同定は、ウイルス学的失敗（VL > 200コピー/mL）が認められた後の早い段階で、薬剤耐性遺伝子型検査または表現型検査を用いて行う必要がある。
  - 通常、治療法の決定には遺伝子型検査で十分である。
  - これらの検査は、治療変更時の最適なレジメンの決定にも役立つ。
- あるクラスの薬剤において、1つの薬剤で選択された耐性関連変異が、同じクラスの他の薬剤に対する耐性を付与する。
  - 交差耐性のパターンに関する知識は、新規レジメンの選択に不可欠である。
  - NRTI間、NNRTI間およびINSTI間には交差耐性がみられる。
- 初回治療のレジメンでのINSTIの使用の増加につれて、獲得性薬剤耐性の出現頻度はかなり低くなっている。

# 参考文献

- Abela IA, Scherrer AU, Böni J, et al. Emergence of drug resistance in the Swiss HIV Cohort Study under potent antiretroviral therapy is observed in socially disadvantaged patients. *Clin Infect Dis*. 2020;70(2):297-303.
- Acosta RK, Willkom M, Andreatta K, et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) From Dolutegravir (DTG)+F/TAF or DTG+F/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in the Presence of Pre-existing NRTI Resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(3):363-371.
- Alvarez M, Casas P, de Salazar A, et al. Surveillance of transmitted drug resistance to integrase inhibitors in Spain: Implications for clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1693-1700.
- Anastassopoulou CG, Ketas TJ, Klasse PJ, Moore JP. Resistance to CCR5 inhibitors caused by sequence changes in the fusion peptide of HIV-1 gp41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:5318-5323.
- Andreatta K, Willkom M, Martin R, et al. Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide maintained HIV-1 RNA suppression in participants with archived antiretroviral resistance including M184V/I. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(12):3555-3564.
- Baxter JD, Dunn D, Marvig RL, et al. Pretreatment HIV Drug Resistance in the START Study using Next Generation Sequencing. Program and abstracts of the 2018 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4-7, 2018. Boston, MA. Abstract 527.
- Baxter JD, Dunn D, White E, et al. Global HIV-1 transmitted drug resistance in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment Trial. *HIV Med*. 2015 Apr;16(1):77-87.
- Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS*. 2000;14:F83-F93.
- Blanco JL, Oldenbuettel C, Thomas R, et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 13-16, 2017. Seattle, WA. Abstract 42.
- British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals (2019 interim update). Available at: <https://www.bhiva.org/file/DqZbRxfzlytLg/Monitoring-Guidelines.pdf>. Accessed May 12, 2021.
- Carganico A, Dupke S, Ehret R, Berg T, Baumgarten A, Obermeier M, and Walter H. New dolutegravir resistance pattern identified in a patient failing antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19749.

# 参考文献 (続き)

- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis*. 2014;210:354-362.
- Chaix ML, Grude M, Delagreverie H, et al. High Prevalence of NNRTI and INI-resistant polymorphic virus in primary HIV infection. Program and abstracts of the 2018 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4-7, 2018. Boston, MA. Abstract 529.
- Cheung PK, Shahid A, Dong, WK, et al. Evaluation of combinations of clinical integrase mutations on InSTI Resistance. Program and abstracts of the 2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 6-10, 2021. Virtual. Abstract 432.
- Chohan B, Bosak E, Mukui I, et al. Monitoring of HIV drug resistance among seroconverters on PrEP in Kenya. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 6-10, 2021. Virtual. Abstract 427.
- Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16:579-588.
- Cohen CJ, Molina JM, Cahn P. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase III double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:33-42.
- Curanovic D, Martens S, Rodriguez M, et al. HIV-1 DNA Testing in Viremic Patients Demonstrates a Greater Ability to Detect Drug Resistance Compared to Plasma Virus Testing. Program and abstracts of the 23rd International AIDS Conference. July 6-10, 2020. Virtual. Abstract PDB0402.
- Das K, Arnold E. HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Part 2. *Curr Opin Virol*. 2013;3:119-128.
- De Meyer S, Dierynck I, Lathouwers E, et al. Identification of mutations predictive of a diminished response to darunavir/ritonavir: Analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3, and DUET-1 and DUET-2. Programs and abstracts of the 6th European HIV Drug Resistance Workshop; March 26-28, 2008; Budapest, Hungary. Abstract 54.
- de Miguel, Rial D, Dominguez-Dominguez L, et al. Long-term DTG+3TC switch efficacy in patients with archived 3TC resistance. Program and abstracts of the 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 8-11, 2020. Boston, Massachusetts (Virtual). Abstract 146.



## 参考文献 (続き)

- Deschanvres C, Raffi F, Reynes J, et al. Virologic failure and resistance in dolutegravir-based maintenance dual regimens. Program and abstracts of the 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 8-11, 2020. Boston, Massachusetts (Virtual). Abstract 490.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:2195-2199.
- Emu B, Lalezari J, Kumar P, et al. Ibalizumab: 96-week data and efficacy in patients resistant to common antiretrovirals. Program and abstracts of the 2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4-7, 2019. Seattle, WA. Abstract 485.
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines, version 10.1. October 2020. Available at: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed May 12, 2021.
- Gagliardini R, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Impact of the M184V Resistance Mutation on Virological Efficacy and Durability of Lamivudine-Based Dual Antiretroviral Regimens as Maintenance Therapy in Individuals With Suppressed HIV-1 RNA: A Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(6):ofy113.
- GlaxoSmithKline. Rukobia US prescribing information. Available at: [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/RUKOBIA/pdf/RUKOBIA-PI-PIL.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/RUKOBIA/pdf/RUKOBIA-PI-PIL.PDF). August 2020. Accessed May 12, 2021.
- Gilead Sciences. Sunlenca US prescribing information. Available at: [https://www.sunlencahcp.com/?gclid=CjwKCAjwolqhBhAGEiwArXT7K3T\\_5diMoR\\_TyxIthNjEle8OTGYo65VKz0vOhQp2JcFqUjUTwGIVQBoCMXQQAvD\\_BwE&gclid=aw.ds](https://www.sunlencahcp.com/?gclid=CjwKCAjwolqhBhAGEiwArXT7K3T_5diMoR_TyxIthNjEle8OTGYo65VKz0vOhQp2JcFqUjUTwGIVQBoCMXQQAvD_BwE&gclid=aw.ds)
- Goetz M, Leduc R, Kostman J, et al. HIV replicative capacity is an independent predictor of disease progression in persons with untreated chronic HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:472-479.
- Hardy I, Brenner B, Quashie P, Thomas R, Petropoulos C, Huang W, Moisi D, Wainberg MA, and Roger M. Evolution of a novel pathway leading to dolutegravir resistance in a patient harbouring N155H and multiclass drug resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):405-411.
- Hatano H, Lampiris H, Fransen S, et al. Evolution of integrase resistance during failure of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:389-393.

# 参考文献 (続き)

- Henegar C, Underwood M, Ragone L, et al. Trends and characteristics of HIV-1 drug resistance in the United States (2012-2018). Program and abstracts of the 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 8-11, 2020. Boston, MA (Virtual). Abstract 521.
- Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382:1232-1243.
- Lataillade M, Zhou N, Joshi SR, et al. Viral drug resistance through 48 weeks, in a phase 2b, randomized, controlled trial of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug, fostemsavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77:299-307.
- Li Z, Zhou N, Sun Y, et al. Activity of the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active component of the prodrug BMS-663068, against CD4-independent viruses and HIV-1 envelopes resistant to other entry inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4172-4180.
- Margot N, et al. AIDS 2022. Abstract 240
- Martin EA, Lai J, Ngo W, et al. Review of Doravirine Resistance Patterns Identified in Participants During Clinical Development. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(5):635-642.
- Mazzuti L, Melengu T, Falasca F, et al. Transmitted drug resistance mutations and trends of HIV-1 subtypes in treatment-naïve patients: A single-centre experience. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:298-303.
- McClung RP, Oster AM, Bañez Ocfemia MC, et al. Transmitted Drug Resistance Among HIV-1 Diagnoses in the United States, 2014-2018. *Clin Infect Dis*. 2021. Online ahead of print.
- McGee KS, Okeke NL, Hurt CB, et al. Canary in the Coal Mine? Transmitted Mutations Conferring Resistance to All Integrase Strand Transfer Inhibitors in a Treatment-Naïve Patient. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy294.
- McGovern RA, Thielen A, Mo T, et al. Population-based V3 genotypic tropism assay: A retrospective analysis using screening, samples from the A4001029 and MOTIVATE studies. *AIDS*. 2010;24:2517-2525.
- Miller V. International perspectives on antiretroviral resistance. Resistance to protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26 Suppl 1:S34-S50.
- Miranda MNS, Pingarilho M, Pimental V. et al. Resistance in Europe from 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-Late Presenters. *Frontiers in Microbiology*. 2022; 13 . 13:846943. doi: 10.3389/fmicb.2022.846943

# 参考文献 (続き)

- Misra K, Jamie Huang J, Daskalakis DC, Udeagu CC. Impact of PrEP on drug resistance and acute HIV infection, New York City, 2015-2017. Program and abstracts of the 2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4-7, 2019. Seattle. Abstract 107.
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase III randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:238-246.
- Monogram Biosciences. Phenosense HIV drug resistance assay. Available at: <https://www.monogrambio.com/resources/phenotyping/phenosense>. Accessed May 12, 2021.
- Nowicka-Sans B, Gong YF, McAuliffe B, et al. In vitro antiviral characteristics of HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active component of the prodrug BMS-663068. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3498-3507.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. June 3, 2021. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed August 2, 2021.
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PedARV\\_GL.pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PedARV_GL.pdf). Accessed May 13, 2021.
- Parienti JJ, Fournier AL, Cotte L, et al. Forgiveness of Dolutegravir-Based Triple Therapy Compared With Older Antiretroviral Regimens: A Prospective Multicenter Cohort of Adherence Patterns and HIV-RNA Replication. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab316.
- Ray N, Hwang C, Healy MD, et al. Prediction of virological response and assessment of resistance emergence to the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529 during 8-day monotherapy with its prodrug BMS-663068. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:7-15.
- Raymond S, Delobel P, Mavigner M, et al. Correlation between genotypic predictions based on V3 sequences and phenotypic determination of HIV-1 tropism. *AIDS*. 2008;22:F11-F16.
- Rose B, Gartland M, Stewart E, et al. Reduced susceptibility to temsavir is not linked to IBA or MVC resistance. Program and abstracts of the 2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 6-10, 2021. Virtual. Abstract 422.

# 参考文献 (続き)

- Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651-1669.
- Saladini F, Giannini A, Boccuto A, et al. Comparable In Vitro Activities of Second-Generation HIV-1 | Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) on HIV-1 Clinical Isolates with INSTI Resistance Mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;64:e01717-19.
- Santoro MM, Fornabaio C, Malena M, et al. Susceptibility to HIV-1 integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) in highly treatment-experienced patients who failed an INSTI-based regimen. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;106027.
- Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al. Switching to bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa988. [Online ahead of print]
- Scherrer AU, von Wyl V, Yan W, et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15-year prospective cohort analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1310-1317.
- Segal-Maurer S, Castagana A, Berhe M, et al. Potent antiviral activity of lenacapavir in Phase 2/3 in heavily ART-experienced PWH. CROI 2021. Abstract 127.
- Shafer RW, Hertogs K, Zolopa AR, et al. High degree of interlaboratory reproducibility of Human Immunodeficiency Virus type 1 protease and reverse transcriptase sequencing of plasma samples from heavily treated patients. *J Clin Microbiology*. 2001;39:1522-1529.
- Stanford University HIV Drug Resistance Database. Available at: <https://hivdb.stanford.edu>. Accessed July 14, 2020.
- Sterrantino G, Borghi V, Callegaro AP, et al. Prevalence of predicted resistance to doravirine in HIV-1 positive patients after exposure to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):515-519.
- Talbot A, Grant P, Taylor J, et al. Predicting tipranavir and darunavir resistance using genotypic, phenotypic, and virtual phenotypic resistance patterns: An independent cohort analysis of clinical isolates highly resistant to all other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2473-2479.
- Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: The Havana trial. *AIDS*. VancerVeen L, et al. *AIDS* 2022. Abstract EPB239
- Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: Combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled phase III clinical studies. *AIDS*. 2010;24:503-514.

# 参考文献 (続き)

- Visseaux B, Assoumou L, Mahjoub N, et al. Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: Toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(1):183-193.
- Wang R, Wright J, Khaled, et al. Assessing the virologic impact of archived resistance in an HIV-1 Switch Study TANGO Through Week 48. Program and abstracts of the 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 8-11, 2020. Boston, Massachusetts (Virtual). Abstract 59.
- Weinheimer S, Marsolais C, Cohen Z, et al. Ibalizumab susceptibility in patient HIV isolates resistant to Antiretrovirals. Program and abstracts of the 2018 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4-7, 2018. Boston, MA. Abstract 561.
- Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2019;27(3):111-121.
- Wijting I, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2017;4(12):e547-e554.
- World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017>. Accessed May 12, 2020.
- Yang W, Kouyos R, Scherrer A, et al. Assessing the paradox between transmitted and acquired HIV type 1 drug resistance mutations in the Swiss HIV cohort study from 1998 to 2012. *J Infect Dis.* 2015;212:28-38.
- Yang D, Lai J, Cal S, et al. HIV resistance-associated mutations observed in cell-associated DNA sequencing assay. Program and abstracts of the 2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. May 4-7, 2019. Seattle, WA. Abstract 543.
- Young, Fransen S, Greenberg KS, et al. Transmission of integrase strand-transfer inhibitor multidrug-resistant HIV-1: case report and response to raltegravir-containing antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2011;16:253-256.
- Zhou N, Nowicka-Sans B, McAuliffe B, et al. Genotypic correlates of susceptibility to HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active agent of the prodrug BMS-663068. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:573-581.