



レジメンの切り替えおよび 簡素化の管理

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, Florida

Adapted from The Fundamentals of HIV Medicine.

目標

- ウイルス学的失敗が起きていないかを判定するためのウイルス量の検査結果を評価する。
- 薬剤耐性検査結果の正しい使用と応用について理解する。
- 一次治療でウイルス学的失敗が認められた、または多剤耐性HIV感染患者に対して、抗レトロウイルス療法（ART）レジメンを構築する際に、ベストプラクティスを適用する。
- ウイルス学的抑制が得られ、ARTの変更または簡素化を必要とするかを希望する患者の臨床管理について説明する。



ウイルス学的失敗の 患者の特定

治療歴のある患者に対する治療目標は、 HIV-RNA量の最大限の抑制の維持

- 忍容性が良好で、1日1回投与の強力な多剤併用ARTにより、一次治療レジメンでのウイルス学的失敗率が減少
- ARTの主要な目標は、治療期間中、ウイルス量が検出限界値未満に抑制され、その状態が維持されること
- 更なる目標は、ART関連の毒性および副作用を最小限にすること
- 強力な新規薬剤の登場により、高度耐性ウイルス感染患者に対してもレジメンの簡素化および／またはHIV-RNA量の再抑制が可能

ウイルス学的失敗（VF）の定義

ガイドライン	
DHHS ¹	HIV-1 RNA量<200コピー/mLまでウイルス複製の抑制を達成または維持できない場合
EACS ²	不完全な抑制：ART治療歴のない患者において、6カ月時のHIV-VLが>200コピー/mLの場合 ウイルス学的リバウンド：これまでHIV-VLが検出限界値未満に抑制されていた患者において、HIV-VL>50コピー/mLが認められた場合
IAS-USA ³	血漿中HIV-1 RNA量>200コピー/mLが認められた場合
WHO ⁴	新たなARTレジメンを開始後6カ月以上経過した後にHIV-1 RNA量>1,000コピー/mLが連続して検出された場合（アドヒアランスに関するサポートを受けている患者では3カ月以内に2回連続測定したウイルス量が>1,000コピー/mLとなった場合）

抗HIV治療が失敗する原因

患者／アドヒアランスに関する因子

- 併存疾患
- 予定通り来院できない。
- ARTを中断、またはARTへの継続的なアクセスがない。
- 有害作用
- 錠剤数の負担が大きい、および／または服用頻度が高い。

HIVに関する因子

- 伝播性または獲得性薬剤耐性
- 前治療の失敗
- 治療前のHIV-RNA量が多い。
- 指向性またはHIV-2感染／重感染によるARVに対する自然耐性

ARVレジメンに関する因子

- 不十分な薬物動態学的効果
- 抗ウイルス力が不十分
- 耐性に対する遺伝的障壁が低い薬剤の使用
- 過去に十分な効果が得られないレジメンを使用したことによる有効性の低下
- 食事摂取の条件
- 併用薬との有害な薬物相互作用
- 処方ミス



ウイルス学的失敗が 認められた患者に対する ARVレジメンの構築

耐性検査結果とART治療歴に基づく 新たなレジメンの選択の必要性

- ウイルス学的失敗（VF）後の次のレジメンの選択の際に、耐性検査結果および患者のART治療歴を考慮³⁻⁵
- 抗HIV治療ガイドラインは、VF歴のある患者に対するレジメンには完全な活性を有する薬剤を少なくとも2剤、できれば3剤含める必要があると強調^{1,2,9}
- レジメンに含まれる一部のARV（NRTI、PI）は部分的な活性を有する場合があります、サルベージレジメンに残すことが可能⁶
- 新しい有効なレジメンに対するウイルス学的反応は、レジメン変更時にHIV-RNA量が少ない、および／またはCD4陽性細胞数が多い患者の方が良好^{7,8}

1. US DHHS. Adult ART Guidelines. 2019. 2. EACS Guidelines v10.1 2020. 3. Durant J, et al. *Lancet*. 1999;353:2195-2199.
4. Baxter JD, et al. *AIDS*. 2000;14:F83-F93. 5. Cohen CJ, et al. *AIDS*. 2002;16:579-588. 6. Deeks S, et al. *N Engl J Med*. 2001;344(7):472-480. 7. Eron JJ, et al. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):587-596. 8. Castagna A, et al. *J Infect Dis*. 2014;210(3):354-62 9. Saag MS, et al. *JAMA*. 2020;324(16):1651-1669

VFが疑われる患者には速やかに耐性検査を実施

- **US DHHS¹** : 患者の血漿中HIV-1-RNA量が $> 1,000$ コピー/mLとなった場合、また場合により $500 \sim 1,000$ コピー/mLであっても、患者が失敗したレジメンを継続している間またはそのレジメンを中止してから4週間以内に耐性検査を実施
 - (累積的) 薬剤耐性の程度を評価
 - 可能な限り、患者のこれまでの治療歴およびすべての耐性検査結果を評価
- **EACS²** : 失敗したレジメンを継続している間に耐性検査を実施し、これまでに獲得した耐性変異 (archived mutations) に関しては過去の検査結果を入手
- **IAS-USA³** : 耐性検査は、失敗した抗レトロウイルス療法 (ART) を受けている間または中止後4週間以内に実施することを推奨。HIV-RNA量 $< 1,000$ コピー/mLの場合は、ディープシーケンシング法を用いたプロウイルスDNA解析の実施が可能。検体採取時に、ARTを中止してから1ヵ月以上経過している患者の耐性検査の信頼性は低下

広範な耐性を示す患者に対するレジメンの選択は耐性プロファイルに依存

- 新たなレジメンでは活性を有する薬剤を2剤以上（できれば3剤）使用
- 耐性検査および／または指向性検査により活性を有すると判断された場合は、完全な活性を有するrtvを併用するPI1剤以上＋これまで使用したことがないクラスの薬剤（例えば、INSTI、FIまたはCCR5阻害剤）1剤またはNNRTI（例えば、ETV）1剤を使用
 - あるいは、DTG（完全な活性を有する場合）＋NRTI 2剤（うち1剤は完全な活性を有するNRTIとする）によるレジメンを処方することも可能
- CD4+細胞数＜100細胞/mm³または臨床的悪化のリスクが高い患者を除き、活性を有する使用可能な薬剤が2剤未満（耐性検査データに基づく）の場合はレジメンの変更を延期
- 投与の中断は推奨されない。
- M184V/I変異が認められた場合でも、3TCまたはFTCの継続を検討
- 選択肢が限られている場合は、新規薬剤または治験薬の使用（すなわち、臨床試験への参加）を検討
- 使用可能な選択肢が多い場合、好ましい選択肢の基準には次の項目が含まれる：錠剤数の負担、毒性リスク、薬物相互作用の軽減、将来サルベージ治療を受ける可能性の検討

高度耐性ウイルス感染患者のレジメンを簡素化する新薬の使用

- 治療レジメンの簡素化のために、治療歴および耐性検査結果を確認する必要がある^{1,2}。
 - マラビロク使用を検討する場合、過去の指向性検査結果は有効ではない場合があるため、指向性検査を依頼すべきである（R5ウイルス vs X4ウイルス）。
 - 多剤耐性HIV感染患者については、HIV薬剤耐性の専門家への相談を検討する。
- 活性が高いと予測されるレジメンを選択すべきである。
- 同じ薬剤クラス内のARVへの変更は簡単であり、VFのリスクも低い^{3,4}。
 - これまでに獲得した耐性が、切り替え後のレジメンの効果に影響を与えないようにするため、現在および過去の耐性検査結果を考慮する。
 - 錠剤数の負担を減らす配合剤や忍容性が良好、または強力な新規薬剤の使用を検討する。
 - rtvを併用するPIが含まれるレジメン使用患者には、コビシスタットとPIの配合剤が適切である。
- クラス外への変更は慎重に検討しないと、特に新しいレジメンで耐性バリアが高いARV（すなわち、rtvを併用するPI、ドルテグラビルまたはビクテグラビル）を使用しない場合には、失敗のリスクが高くなる可能性がある^{5,6}。

一次治療でVFとなった患者に対する新たなレジメンの選択は一次治療レジメン次第⁸

一次治療レジメンの種類	一次治療レジメンのVF時に認められた耐性	推奨される二次治療レジメンの種類
NNRTI + NRTI 2剤	• NNRTIおよび3TCまたはFTC	• rtvを併用するPI + NRTI 2～3剤²⁻³ • DTG + NRTI 2剤^{10,11,12} • rtvを併用するPI + INSTI¹
rtvを併用するPI + NRTI 2剤	• PI、NRTI、3TC、FTCに対する耐性なし^{4,5}	• 同じレジメンでアドヒアランスに関するサポートを実施 • 他のPI + 同じNRTI 2剤 • INSTI + NRTI 2剤 • 他のPI + INSTI
INSTI + NRTI 2剤	• RALまたはEVGに対する耐性あり、DTGに対する感受性あり⁶	• DTG BID + rtvを併用するPI • DTG BID + NRTI 2剤⁷ • rtvを併用するPI + NRTI 2剤
	• INSTIに対する耐性なし	• rtvを併用するPI + NRTI 2剤 • DTG + NRTI 2剤 • rtvを併用するPI + INSTI

- いずれの場合も、可能であればジェノタイプ耐性検査結果を入手すること⁸⁻¹⁰

1. Second-Line Study Group. *Lancet*. 2013;381:2091-2099. 2. Bunupuradah T, et al. *Antivir Ther*. 2012;17:1351-1361.
 3. Paton NI, et al. *N Engl J Med*. 2014;371:234-247. 4. Lathouwers E, et al. *Antivir Ther*. 2011;16:99-108. 5. Stebbing J, et al. *AIDS*. 2007;21:1826-1828. 6. White KL, et al. *Viruses*. 2014;6:2858-2879. 7. Castagna A, et al. *J Infect Dis*. 2014;210: 354-362.
 8. US DHHS. Adult ART Guidelines. 2019. 9. EACS Guidelines v10.1 2020. 10. Saag MS, et al. *JAMA*. 2020;324(16):1651-1669.
 11. Aboud M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):253-264. 12. WHO. Updated Guidelines 2018.

NNRTI+NRTI 2剤に失敗後の切り替え RTVを併用するPI vs DTG

DAWNING試験：国際共同非盲検無作為化第IIIb相非劣性試験

完全な活性を有するNRTI剤数
(2剤 vs <2剤)、HIV-1 RNA量
($\leq$ vs $> 100,000$ コピー/mL)で層別化

主要評価項目
48週目

52週目

NNRTI+NRTI 2剤による一次治療レジメンでVF (HIV-1 RNA量 ≥ 400 コピー/mLが2回認められた場合) となったHIV感染患者、一次治療レジメンの投与期間 ≥ 6 カ月、INSTIおよびPIに対する一次耐性変異なし (N=624、ITT)

DTG+NRTI 2剤^a
(n=312)

LPV/RTV+NRTI 2剤^{a,b}
(n=312)

DTG+NRTI 2剤
継続投与期間

- **主要評価項目：** 48週目のFDA スナップショットアルゴリズムによるHIV-1 RNA量 < 50 コピー/mL、非劣性マージン12%

^a 治験責任医師が選択したNRTI、スクリーニング時のHIVジェノタイプ耐性検査に基づき完全な活性を有するNRTI ≥ 1 剤を含む。

^b モニタリング委員会の推奨に基づき、LPV/RTVによる治療の中止およびDTG群へのクロスオーバーを認めるよう試験実施計画書を改訂した。

DAWNING試験：ベースライン時のNRTI RAMS にかかわらずDTG+NRTI 2剤による 高い奏効率

48週目のHIV-1 RNA量 < 50コピー/mL、ITT-E解析、% (n/N)	DTG+NRTI 2剤	LPV/RTV+NRTI 2剤	治療差、%
全体 ^{1,2}	84% (261/312)	70% (219/312)	13.8
M184V/I*変異あり、 3TCまたはFTC使用 ²	85% (187/220)	72% (152/210)	12.6
K65R変異の存在下で TDF使用 ²	86% (6/7)	88% (7/8)	-1.8
TAM $\geq$ 1の存在下で ZDV使用 ²	86% (30/35)	78% (40/51)	7.3

- データは、NNRTIベースの一次治療に失敗した患者に対する二次治療の選択肢としてのDTG+NRTI 2剤の推奨を支持している。

INSTI耐性が認められる患者に対する治療選択肢

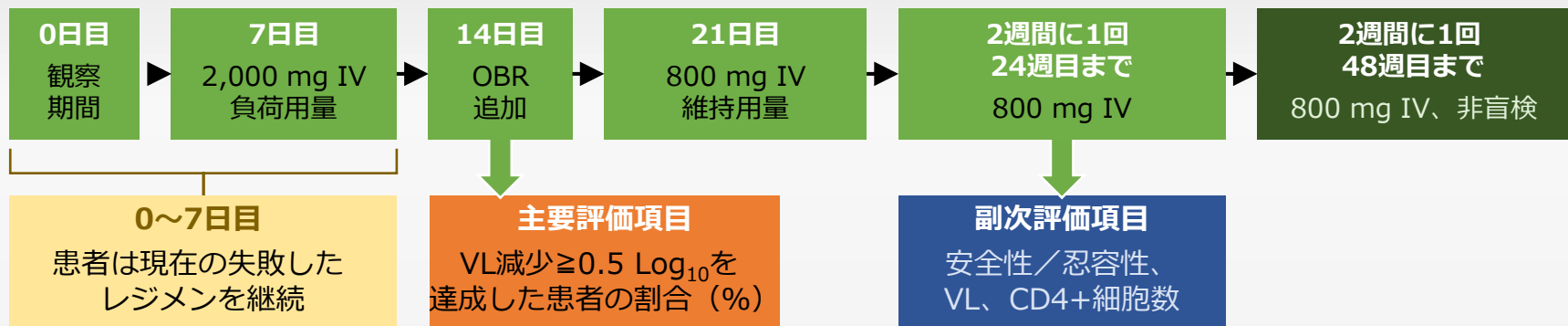
- INSTIによる一次治療失敗後の治療に関する試験データは限られている。治療戦略は耐性検査結果と次のレジメンの潜在的効果に基づいて検討すべきである。
 - EVGまたはRAL耐性ウイルスは、DTGに対する感受性が残っていることが多い^{1,2}。
 - BICまたはDTG+NRTI 2剤による治療後に失敗となった場合、BICやDTGに対するフェノタイプ耐性が生じる可能性は低い³⁻⁵。
- VIKING-3試験では、治療歴がありINSTI耐性が認められる患者の大部分に対してドルテグラビルBID+最適化された併用薬の投与レジメンが有効であることが示された。
 - 24週目に69% (129/183例) ¹および48週目に56% (64/114例) ²がHIV-1 RNA量<50コピー/mLを達成した。
 - 24週目におけるDTGの奏効率の低下が、インテグラーゼ阻害剤に対する耐性の増加とともに認められた¹。
 - Q148H/K/R変異が認められない患者における奏効率79%
 - Q148変異+二次変異が1つの患者における奏効率58%
 - Q148変異+二次変異が ≥ 2 の患者における奏効率24%

1. Castagna A, et al. *J Infect Dis.* 2014;210: 354-362. 2. Nichols G, et al. IAS 2013 Poster TULBPE19. 3. White KL, et al. *Viruses.* 2014;6(7):2858-2879. 4. Sax PE, et al. *Lancet.* 2017;390(10107):2073-2082. 5. Gallant J, et al. *Lancet.* 2017;390(10107):2063-2072.

抗HIV薬による治療歴の多い 患者に対する治療選択肢

TMB-301試験：ARVに対する高度耐性を有するウイルス感染患者へのibalizumab (IBA)

試験デザイン



患者特性	N = 40
年齢の中央値、歳	53
男性、%	85
HIV感染期間の中央値、年	23
ウイルス量の中央値、コピー/mL	35,350
CD4+数の中央値、細胞/mm ³	73
これまでに使用したARV ≥ 10、%	28
OBRとしてfostemsavirの使用を必要とした（他に活性を有するARVがないため）、%	43

IBAに関するTMB-301試験：結果

	7日目	14日目	24週目
$\geq 0.5 \log_{10}$ 減少、%	3	83*	
$\geq 1.0 \log_{10}$ 減少、%	0	60*	55
$\geq 2.0 \log_{10}$ 減少、%			48
ウイルス量 < 50コピー/mL、%			43
ウイルス量 < 200コピー/mL、%			50
ウイルス量の減少、Log ₁₀ 、平均値		1.1	1.6

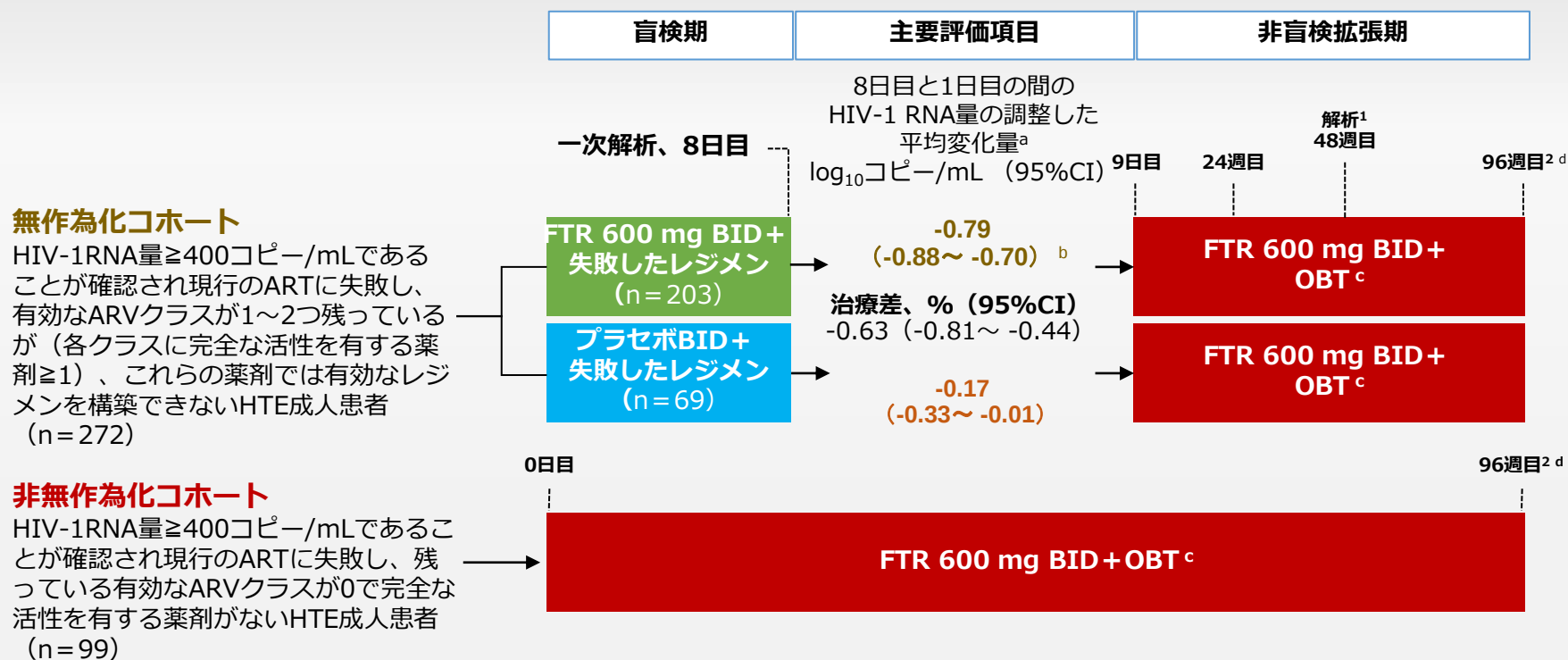
* $P < 0.001$

24週間の非盲検期間（24週目～48週目）：

- 非盲検期間に組み入れられた患者27例は、最初の24週間にウイルス量が $2.5 \log_{10}$ 減少し、48週目まで維持された。
- 24週目にHIV-RNA量 < 50コピー/mLであった患者15例全例がウイルス学的抑制を維持した。さらに1例が48週目までにこの閾値に達した。

BRIGHTE試験：治療歴の多い成人患者に対するfostemsavir96週間投与

多施設共同一部無作為化第III相試験



24~96週目は、FTR + OBTの非盲検投与の開始から起算する。

^a 平均値は1日目のHIV-1 RNA量（log₁₀コピー/mL）で調整した。^b データ入力ミスが認められた2例を除外した。^c OBTに治験薬を含めることを認めた。^d 試験は、他の選択肢、ロールオーバー試験または販売承認が得られるまで継続する。

BRIGHTE試験：96週目の結果

	無作為化コホート (n = 272)	非無作為化コホート (n = 99)
96週目の奏効		
HIV-RNA量 <40コピー/mL、ITT-E [n (%)]	163 (60)	37 (37)
CD4+細胞数のベースラインからの変化量 の平均値 (細胞/mm ³)	205 (n = 213)	119 (n = 65)
96週目の安全性、n (%)		
全イベント	249 (92)	98 (99)
Grade 3/4のすべてのAE	78 (29)	49 (49)
Grade 2~4の治療関連AE	57 (21)	22 (22)
治療関連の重篤なAE	9 (3)	3 (3)



治療の簡素化または切り替えを希望する患者の管理

ウイルス学的抑制が得られている患者に対する治療の切り替えまたは簡素化の理由¹

- 薬剤の毒性の管理または予防²⁻⁴
- 有害事象の管理^{2,4}
- レジメンの簡素化（服用回数または錠数）^{2,3}
- 食事制限への対処
- 薬物相互作用²
- 現在妊娠しているまたは妊娠の予定²
- 重感染（HCV、HBV、OI）または併存疾患への対処^{2,4}
- コスト削減

1. US DHHS. Adult ART Guidelines. 2019. 2. EACS Guidelines v10.1 2020.
3. Tasiias M, et al. *JIAS*. 2012;15(Suppl4):1835. 4. Saag MS, et al. *JAMA*. 2020;324(16):1651-1669.

ウイルス学的抑制が得られている患者に対する切り替え戦略に関する原則^{1,2}

- 目標は、将来の治療選択肢を脅かすことなくウイルス学的抑制を維持すること
- これまでに投与されたすべてのARVによる治療歴をレビュー（ウイルス学的反応、耐性検査結果およびARVの忍容性、毒性、有害反応）
 - 多剤耐性HIV感染の既往歴がある患者の場合は専門家に相談する。
- 新しいARVとの薬物相互作用の可能性を評価
- HBV重感染および妊娠の可能性を考慮
 - TDFまたはTAFの中止によりHBVの再活性化が生じる場合がある。
- 切り替え後、最初の3カ月間は慎重にモニターする。
 - 4週目にウイルス量を確認することが推奨されている。

耐性歴のないウイルス学的抑制が得られている患者に対する切り替えの選択肢に関する研究^{1,2}

3剤レジメン、クラス内の切り替え

- TDFまたはABCをTAFへ
- RALをDTGへ
- DTG、EVG/cまたはRALをBICへ
- EFVをRPVへ、またはDORへ
- ATV/cまたはATV/rをブースターを用いないATVへ
(ABC/3TCと併用する場合)

2剤レジメン

- DTG/RPV
- DTG + 3TC
- PI/r + 3TC

検討された臨床試験のサンプルサイズが小さい選択肢：

- rtvを併用するDRV + DTG
- DRV/r + RPV

*VL < 50コピー/mLが> 6カ月、耐性歴なし、HBV重感染なしの場合

3剤レジメン、クラス間の切り替え

- rtvを併用するPIをINSTI（例えば、DTG、BICまたはEVG）へ変更
- rtvを併用するPIをRPVまたはDORへ変更
- NNRTIをINSTIへ変更
- rtvを併用するPIをマラビロクへ変更

ウイルス学的抑制が得られている患者における テノビルアラフェナミドフマル酸塩（TAF）への 切り替えに関する試験の要約

試験：

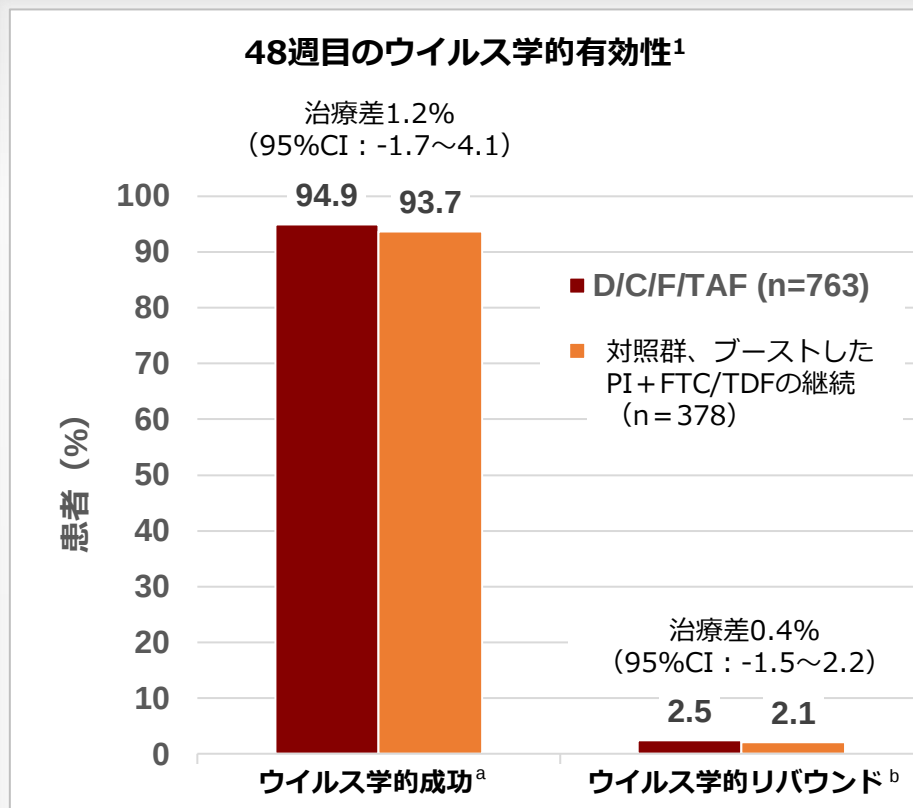
- GS-109：TDF含有レジメンをEVG/c/FTC/TAFへ^{1,8}
- GS-112：腎機能障害を有する患者におけるEVG/c/FTC/TAFへの切り替え²
- GS-119：ART治療歴のある患者におけるART + DRV/rをEVG/c/FTC/TAF + DRVへ³
- GS-1089：FTC/TDFをFTC/TAFへ⁴
- GS-1160：EFV/FTC/TDFをRPV/FTC/TAFへ^{5,7}
- GS-1216：RPV/FTC/TDFをRPV/FTC/TAFへ^{6,7}
- OPERA：TDF含有レジメンをTAF含有レジメンへ⁹

結果：

- 非劣性あり、優越性あり：
- GS-109：EFV/FTC/TDFまたはATV/RTV + FTC/TDFからEVG/c/FTC/TAFへの切り替え
- GS-119：ART + DRV/rからEVG/c/FTC/TAF + DRVへの切り替え
- 骨密度増加^{4,7,8}
- eGFRが一定に保たれ（GS-1089試験⁴およびGS-112試験では増加）、尿細管毒性が認められず、タンパク尿（尿中総タンパク、アルブミン尿、尿細管性タンパク尿）の減少
- TAFへ切り替え後、初期に顕著な体重増加が認められた（0～9カ月）⁹

1. Mills A, et al. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jan;16(1):43-52. 2. Pozniak A, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:540-537.
3. Huhn GD, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74:193-200. 4. Raffi F, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:226-31.
5. DeJesus E, et al. *Lancet HIV*. 2017;4(5):e205-e213. 6. Orkin C, et al. *Lancet HIV*. 2017;4(5):e195-e204.
7. Hagins D, et al. *HIV Med*. 2018; 19(10):724-733. 8. DeJesus E, et al. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(4):337-342.
9. Mallon P, et al. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(suppl 4):25-26. Abstract OAB0604.

EMERALD試験：ウイルス学的抑制が得られている患者におけるブーストしたPI+ FTC/TDFからDRV/COBI/FTC/TAFへの切り替え^{1,2}



- PIおよびNRTI耐性変異なし
(耐性に関するデータがあるウイルス学的リバウンド：DRV/COBI/FTC/TAF群n=1、対照群n=3)
- 両群におけるgrade 3/4のAE、AEによる中止率は同程度に低い。
- 対照群と比較してDRV/COBI/FTC/TAF群では股関節／脊椎BMDの有意な改善がみられた。
- シスタチンC値から算出したeGFRに群間差はなく (P=0.092)、DRV/COBI/FTC/TAF群において血清中クレアチニンから算出したeGFRは低下 (P=0.034)
- 事後サブ解析では、骨および腎機能パラメータは、性別、年齢、糖尿病またはHTNの既往に関係なく、切り替えにより改善した²。

a. HIV-1 RNA量<50コピー/mL (FDAスナップショット) 、

b. 主要評価項目：HIV-1 RNA量≥50コピー/mLの確認、またはHIV-1 RNA量≥50コピー/mL持続による早期d/c

DRIVE-SHIFT試験：ウイルス学的抑制が得られている成人患者におけるDOR/3TC/TDFへの切り替え vs ベースラインARTの継続

- 多施設共同無作為化非盲検第III相非劣性試験

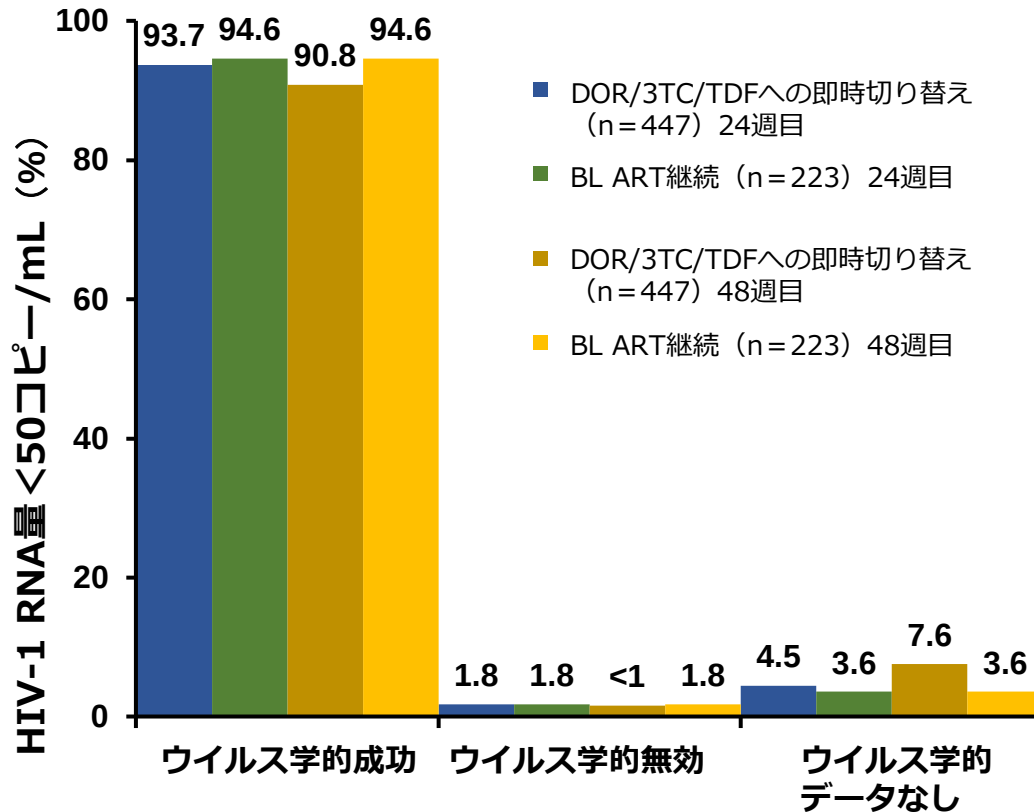


主要評価項目： HIV-1 RNA量 < 50 コピー/mL (FDAスナップショット)

- 非劣性マージン：95%CIの下限 > -8%
- 比較が行われた時点：即時切り替え群の48週目 vs ベースラインART継続群の24週目（主要）、各群の24週目（副次）

DRIVE-SHIFT試験の結果： 有効性および安全性

- 非劣性の確立
(90.8% vs 94.6%)¹
 - 治療差：3.8%
(95%CI：-7.9~0.3%)
- DOR/3TC/TDFの投与を受けた患者では投与期間中に発現した耐性のエビデンスはなかった。
- DOR/3TC/TDFへの切り替えは以下と関連している：
- 24週目のLDL-Cおよびnon-HDL-Cの有意に大幅な減少
- 144週間にわたるわずかな体重増加（多くは<5%の増加）²



*ITT-E解析

1. Johnson M, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;81(4):463-472.
2. Kumar P, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021 Jun 1; 87(2): 801-805..

380-1878試験：リトナビルを併用するPIベースのARTによりウイルス学的抑制が得られている患者におけるBIC/FTC/TAFへの切り替え

48週目 ↘

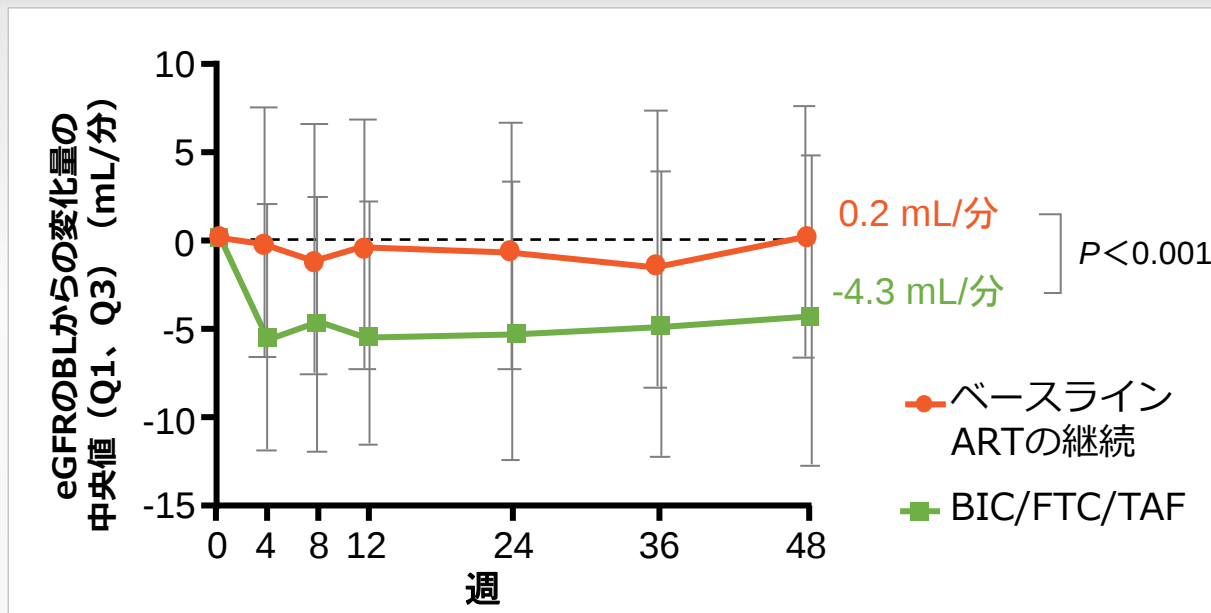
患者：

- リトナビル (rtv) を併用するDRVまたはATV+NRTI 2剤 (ABC/3TCまたはFTC/TDF) 投与中に6か月以上HIV-1 RNA量<50コピー/mL
- eGFR $\geq$ 50 mL/分
- N = 577

BIC/FTC/TAFへ切り替え
(n = 290)**rtvを併用するPI+NRTI 2剤レジメンを継続**
(n = 287)

- 多施設共同非盲検無作為化第III相試験
- 48週目のHIV-1 RNA量 $\geq$ 50コピー/mL（主要評価項目、FDAスナップショット）：
両群ともに1.7%、48週目の治療差は切り替えが非劣性であることを示した。
- 48週目のHIV-1 RNA量<50コピー/mL（副次評価項目）：
BIC/FTC/TAF 群 92.1%、ベースラインART継続群 88.9%
（差：3.2%、95%CI：-1.6~8.2%）

380-1878試験：耐性および安全性の結果



- BIC/FTC/TAF 群で投与期間中に発現した耐性はなかった。
- BIC/FTC/TAF群は、ベースラインART継続群よりも脂質パラメータが有意に改善した。
- ベースラインから48週目までの変化量：
 - TG : -6 vs +4 mg/dL ($P = 0.002$)
 - 総コレステロール/HDL コレステロール比 : -0.2 vs 0 ($P = 0.033$)

中止に至ったAE、n	BIC/FTC/TAF (n=290)	ベースラインART 継続 (n=287)
すべての有害事象	2	1
寛骨臼骨折／急性腎障害	0	1
発疹	1	0
統合失調症	1	0

NEAT022試験：CVリスクの高いウイルス学的抑制が得られている患者におけるPI/r からDTGベースのレジメンへの切り替え

48週目 ↘

患者：

- 6カ月以上HIV-1 RNA量 < 50コピー/mL
- PI/r + NRTI 2剤の投与を6カ月超継続している（一次耐性変異の証拠なし）
- ≥50歳または≥18歳でフラミンガムリスクスコアによる10年リスク > 10%
- N = 415

**DTG + NRTI 2剤へ切り替え
(n = 205)****リトナビルを併用するPI +
NRTI 2剤レジメン継続
(n = 210)**

- 多施設共同非盲検無作為化非劣性試験
- 主要評価項目
 - 48週目のHIV-1 RNA量 ≥ 50コピー/mLの患者の割合
 - 48週目の総コレステロールの変化率

NEAT022試験：CVリスクの高いウイルス学的抑制が得られている患者におけるPI/r からDTGベースのレジメンへの切り替え

- 48週目の結果より、DTGへの切り替えはPI/rの継続に対して非劣性
 - ITT集団：VL<50コピー/mL 93.1% vs 95.2%（差：-2.1%、95%CI：-6.6～2.4）
- ウイルス学的失敗：DTG群4例、PI/r群1例（投与期間中に発現した耐性変異なし）
- DTG群では脂質プロファイルの有意な改善がみられ、ベースライン時のPI/rで層別化した解析でも同程度の改善がみられた。

48週目のベースライン からの変化量の平均値	DTG+NRTI 2剤 へ切り替え	リトナビルを併用 するPI+NRTI 2剤を継続	P値
総コレステロール	-8.7%	+0.7%	<.001
非HDLコレステロール	-11.3%	+0.5%	<.001
トリグリセリド	-18.4%	+4.2%	<.001
LDLコレステロール	-7.7%	+2.0%	<.001
HDLコレステロール	+1.1%	+2.5%	.286
TC:HDL比	-7.0%	+0.4%	<.001

2剤レジメンの選択肢

ART治療歴のある患者コホートにおける2剤および3剤レジメンのウイルス学的アウトカムは類似

切り替え時にウイルス血症が認められた患者のウイルス学的抑制が得られるまでの期間における2剤レジメンと3剤レジメンの比較、未調整および調整HR

	ウイルス学的抑制イベント／ ウイルス血症が認められる患者 (%)	未調整HR (95%CI)	調整*HR (95%CI)
2-DR	318/518 (61.4)	1.02 (0.91～1.15)	1.00 (0.88～1.13)
3-DR	2116/3141 (67.4)	1.0	1.0

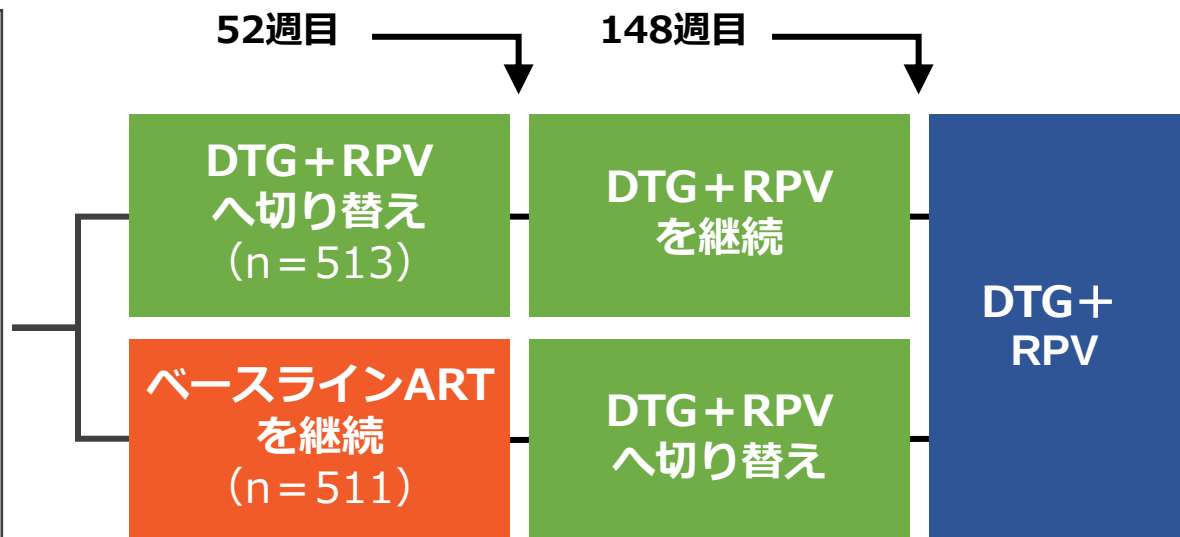
切り替え時にウイルス学的抑制が得られていた患者のウイルス学的失敗までの期間における2剤レジメンと3剤レジメンの比較、未調整および調整HR

	ウイルス学的失敗イベント／ ウイルス学的抑制が得られている患者 (%)	未調整HR (95%CI)	調整*HR (95%CI)
2-DR	74/724 (10.2)	1.26 (0.99～1.61)	1.15 (0.90～1.48)
3-DR	589/5286 (11.1)	1.0	1.0

* 年齢、人種、性別、薬物乱用、ART投与期間、併存疾患、これまでのARTレジメン数で調整した。
ウイルス学的失敗までの期間に関するモデルではさらにベースラインCD4+細胞数で調整した。
2-DR : 2剤レジメン、3-DR : 3剤レジメン

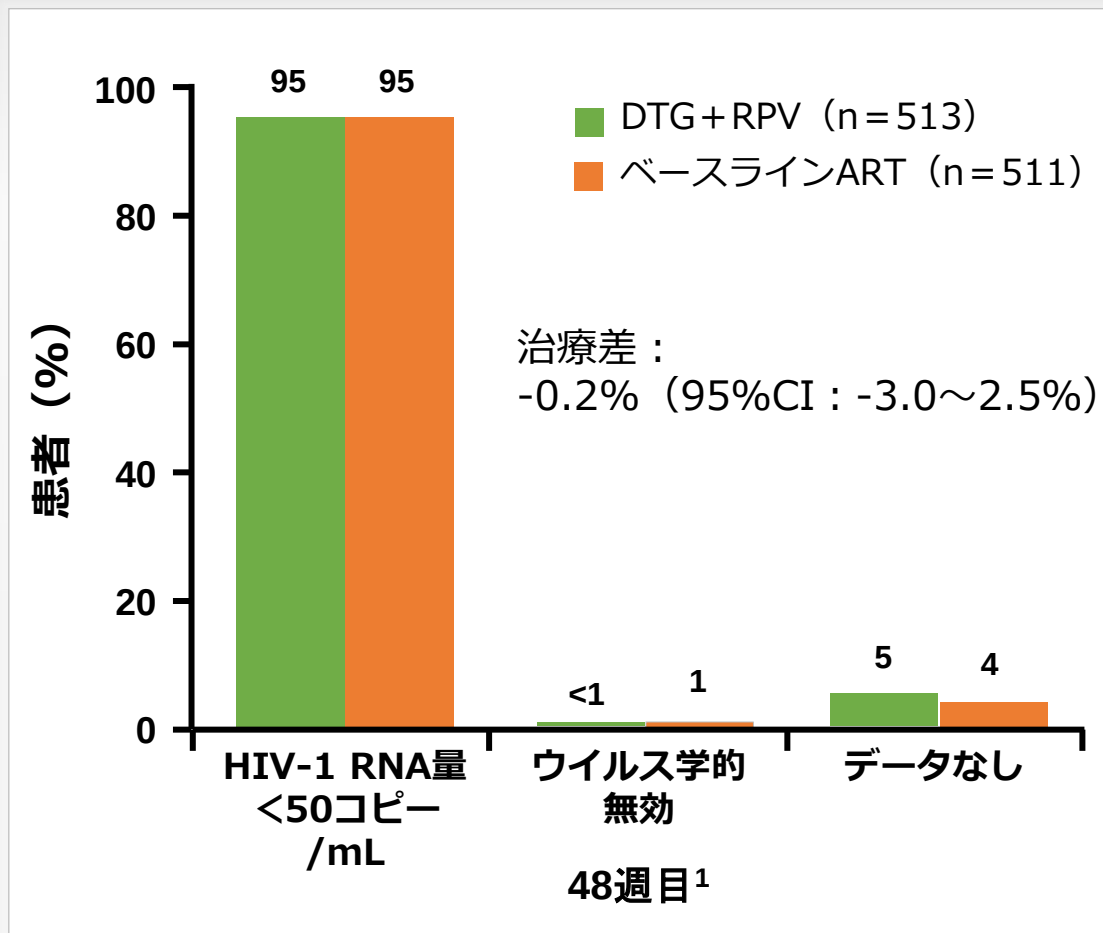
SWORD-1および2試験：これまでのARTでウイルス学的抑制が得られている患者におけるDTG+RPVの2剤レジメンへの切り替え

- HIV感染患者
- NRTI 2剤 + INSTI、NNRTI
またはPIによる一次または二次治療としてのART投与中で6カ月以上HIV-1 RNA量<50コピー/mL
- VF歴なし
- HBV未感染
- (N = 1,024)



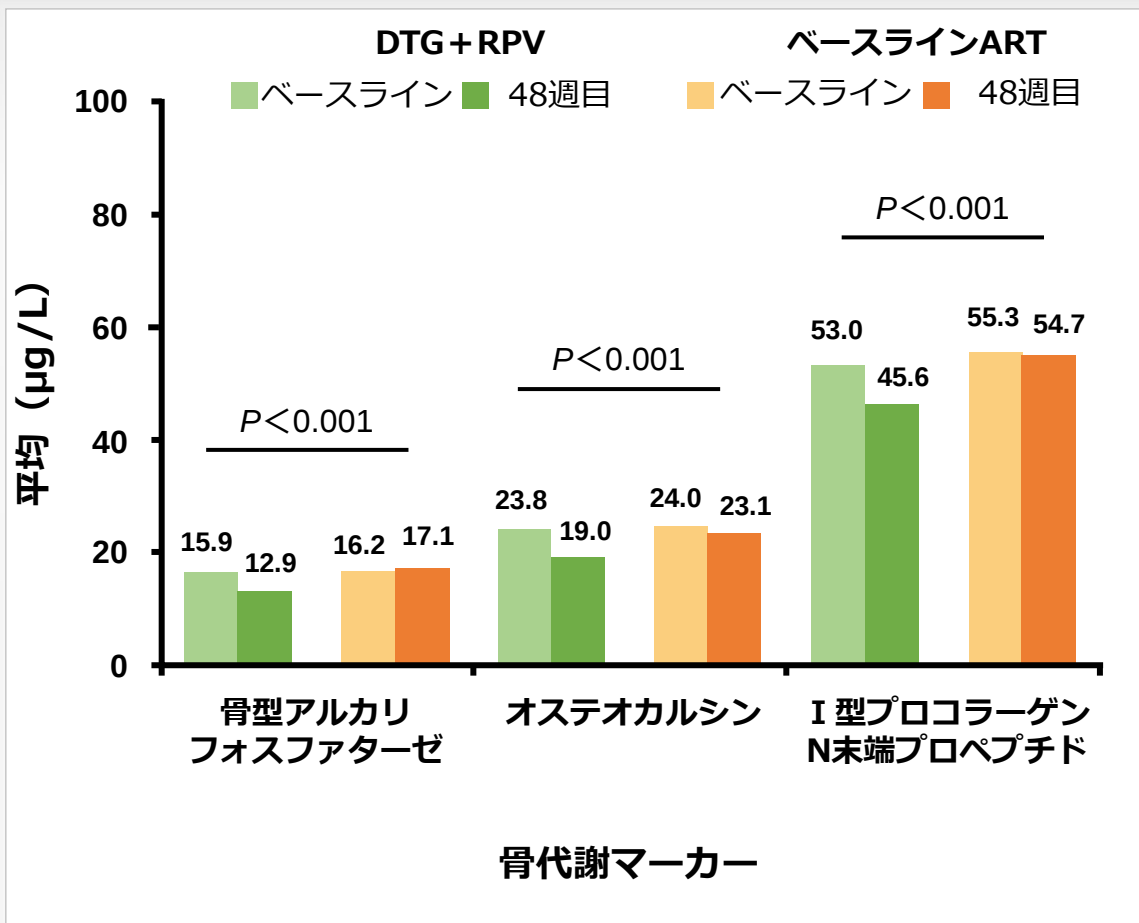
- 多施設共同非盲検無作為化第III相試験
- ベースライン時にTDFの投与を受けていた患者の割合70~73%
- 主要評価項目：48週目のHIV-1 RNA量<50コピー/mLである患者の割合（ITT-E解析、スナップショット）

SWORD-1および2試験：投与48週目時点、DTG + RPVへの切り替えはベースラインARTの継続に対して非劣性



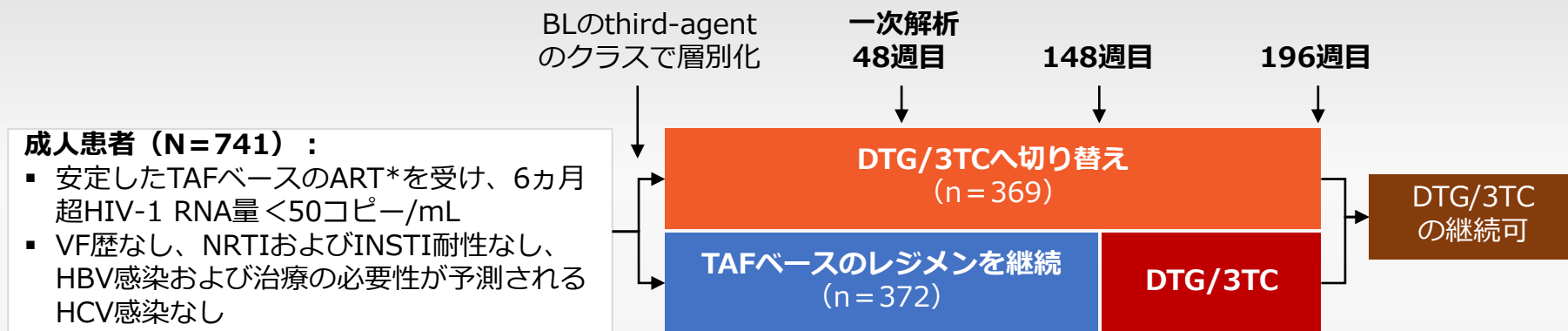
- 36週目にウイルス学的中止の基準を満たしたDTG+RPV群の患者1例では、K101K/E混合変異が認められた。
- VF時にアドヒアランス不良が認められた。
- DTG+RPVの継続により再抑制が得られた。
- INSTI耐性なし
- 100週目：ウイルス学的中止1%、投与期間中に発現したNNRTI耐性3/10例、すべて早期切り替え群²

SWORD-1および2試験：これまでのARTでウイルス学的抑制が得られている患者におけるDTG+RPVへの切り替え：安全性アウトカム



- 48週目までのAEの発現率は両群ともに概ね同程度であった。
- Grade1/2の薬剤関連AEの発現率が切り替え群で数値的に高かった：17% vs 2%
- AEによる中止率が切り替え群で数値的に高かった：3% vs <1%
- 両群ともに、ベースラインから48週目までの血清脂質値に顕著な変化はみられなかった。

TANGO試験：DTG/3TCへの切り替え vs TAFベースの3剤レジメンを継続



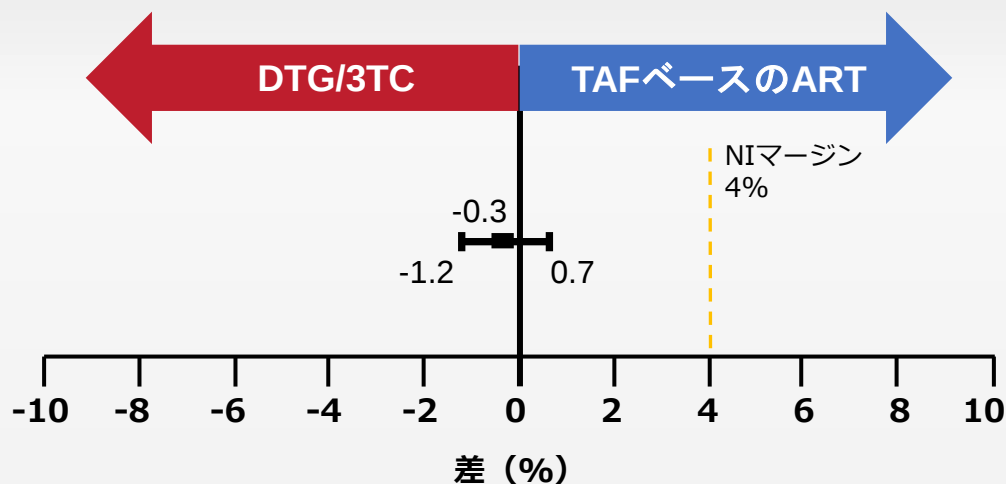
*FTC/TAF+PI、NNRTIまたはINSTIの一次レジメン（スクリーニングの3か月以上前にTDFからTAFに切り替え、その他のレジメンの変更がない患者も適格であった）。

- 国際共同非盲検無作為化第III相非劣性試験
- 主要評価項目：
 - 48週目のFDAスナップショット解析によるウイルス学的失敗（VL $\geq$ 50コピー/mL、ITT-E解析）
 - 非劣性マージン：4%
- 副次評価項目：安全性

TANGO試験：48週目の結果

48週目のFDAスナップショットによるウイルス学的アウトカム（ITT-E）

BLのthird-agentクラスで調整した治療差（95%CI）



主要評価項目： HIV-1 RNA量 ≥ 50 コピー/mLの患者の割合

- DTG/3TCへの切り替えはTAFベースのARTの継続に対して非劣性

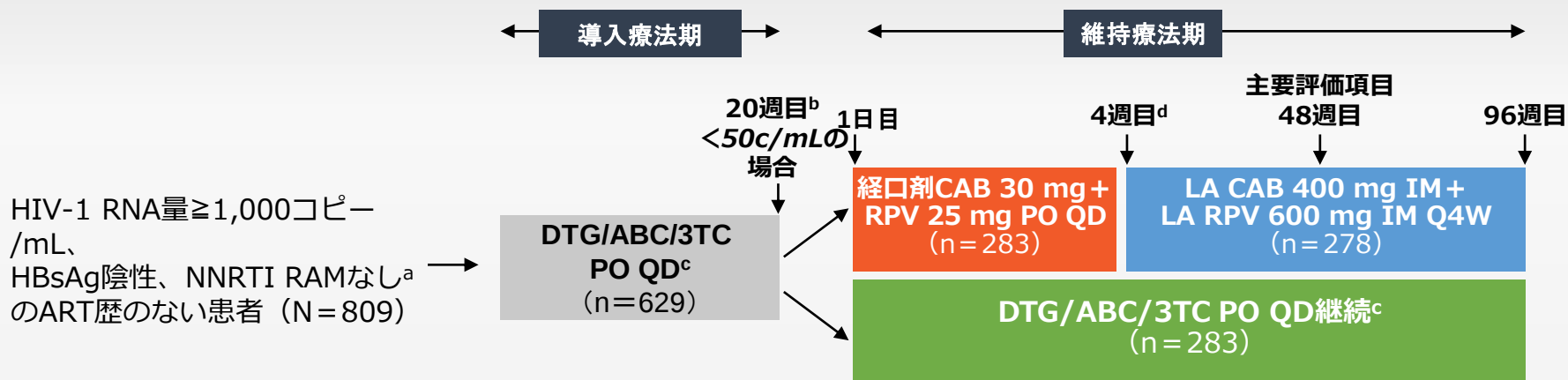
安全性：

- 有害事象に群間差はなかった。
- 薬剤関連AEはDTG/3TC群でより多くみられたが（5% vs <1%）、すべてgrade 2であった。
- 両群の体重増加量の平均値および体重増加がみられた頻度は同程度であった。
- DTG/3TC群では脂質とインスリン抵抗性の指標における有意な改善がみられた。

長時間作用型抗HIV薬の研究

FLAIR試験：DTG/ABC/3TC導入療法後の長時間作用型CAB+RPV維持療法

多施設共同非盲検無作為化第III相非劣性試験



- **主要評価項目：** 48週目のFDAスナップショットによるHIV-1 RNA量 ≥ 50 コピー/mLの患者の割合 (非劣性マージン6%)
- **副次評価項目：** 48週目のFDAスナップショットによるHIV-1 RNA量 < 50 コピー/mLの患者の割合、ウイルス学的失敗時の耐性、安全性および忍容性、患者報告アウトカム

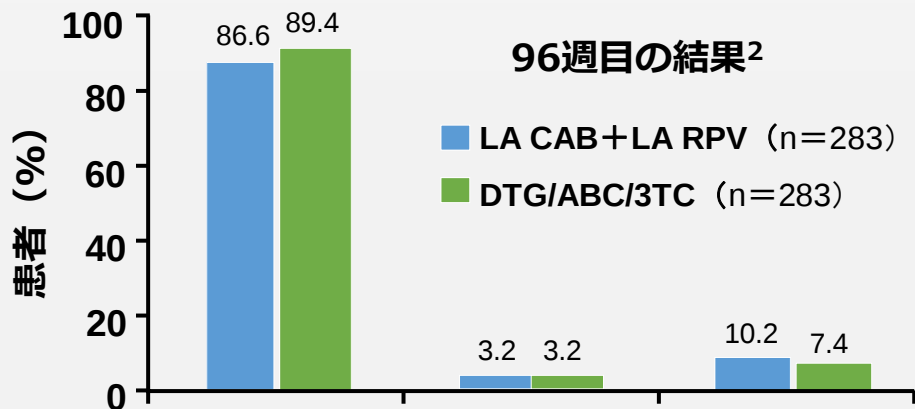
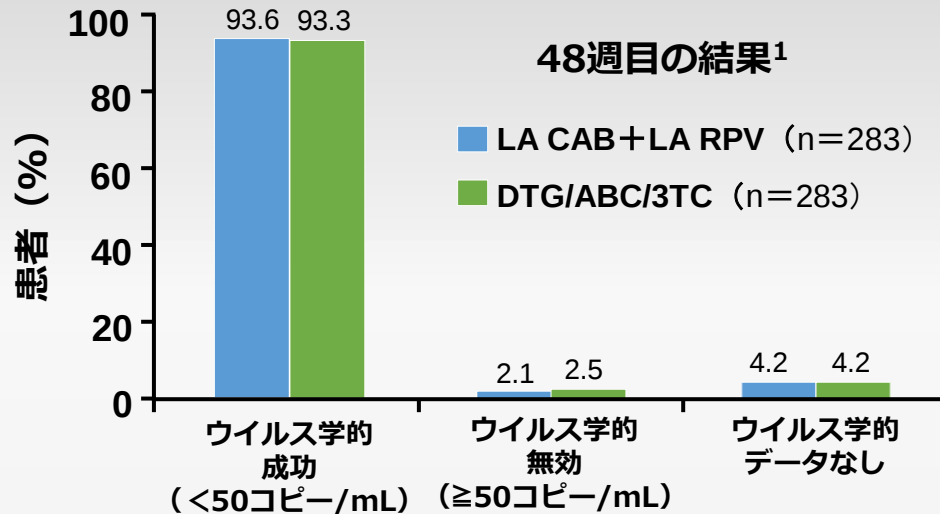
^a K103N変異を有する患者は組み入れ可能

^b 16週目から20週目まで HIV-1 RNA量 < 50 コピー/mLの患者は維持療法期へ移行した。

^c ABC不耐容またはHLA-B*5701陽性の場合、代わりにABC以外のNRTIを使用可能とした。

^d 負荷用量：LA CAB 600 mg IM + LA RPV 900 mg IM、通常用量の投与は8週目から開始した。

FLAIR試験：48週目および96週目の有効性 (ITT-E集団)

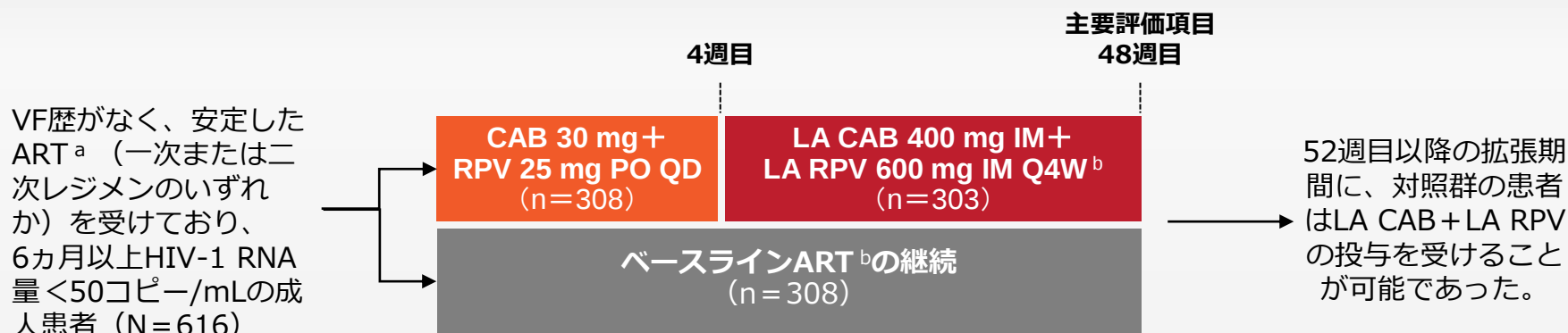


96週目の副次アウトカム

- CAB + RPV群の薬剤関連AEの大部分 (96%) は、grade 1/2であった (ISRを除く)。
- 最もよくみられたAEは発熱と頭痛であった。
- CAB + RPV注射全体のうち25%は注射部位反応 (ISR) がみられた。
- 99%がgrade 1/2で、持続期間の中央値は3日であった。
- 6例がISRまたは注射に対する不耐性のため投与を中止した。
- 治療満足度の増加は、CAB + RPV群で有意に高かった。

ATLAS試験：ウイルス学的抑制が得られている成人患者における長時間作用型CAB+RPV (IM) への切り替え vs 3剤ARTの継続

多施設共同非盲検無作為化第III相非劣性試験



- ・ **主要評価項目：** 48週目のFDAスナップショットによるHIV-1 RNA量 $\geq$ 50コピー/mLの患者の割合（非劣性マージン6%）
- ・ **副次評価項目：** 48週目のFDAスナップショットによるHIV-1 RNA量<50コピー/mLの患者の割合、ウイルス学的失敗時の耐性、安全性および忍容性、患者報告アウトカム

^a 容認されたベースラインレジメン：NRTI 2剤+INSTI（DTG/ABC/3TCは除く）、NNRTIまたはrtv（リトナビル）を併用するPI [またはrtv（リトナビル）を併用しないATV]

^b 負荷用量：LA CAB 600 mg IM+LA RPV 900 mg IM、通常の用量の投与は8週目より開始した。

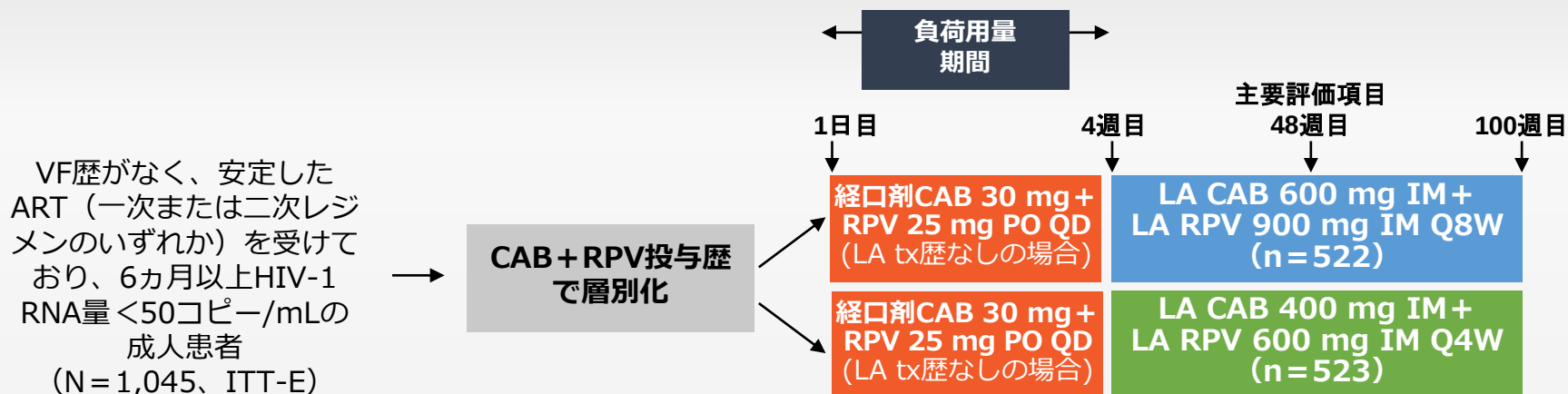
ATLASおよびFLAIR試験：LA CAB+LA RPV投与期間中に発現した耐性

試験	性別	国	HIV-1 サブタイプ	失敗が 認められた週	NNRTI RAM		INSTI RAM	
					ベースライン時	失敗時	ベースライン時	失敗時
ATLAS ¹	女	ロシア	A/A1	8	E138E/A	E138A	L74I	L74I
	女	フランス	AG	12	V108V/I, E138K	V108I, E138K	None	None
	男	ロシア	A/A1	20	None	E138E/K	L74I	L74I, N155H
FLAIR* ^{2,3}	女	ロシア	A1	20	None	E138E/A/K/T	L74I	L74I, Q148R
	男	ロシア	A1	28	None	K101E	L74I	L74I, G140R
	女	ロシア	A1	48	None	E138K	L74I	L74I, Q148R

* FLAIR試験では、48週目から96週目までの投与期間中に新たに発現した耐性は認められなかった。³

ATLAS-2M試験：ウイルス学的抑制が得られている成人患者における長時間作用型CAB+RPV（IM）の2カ月ごと投与 vs 1カ月ごと投与への切り替え

多施設共同非盲検無作為化第III相非劣性試験

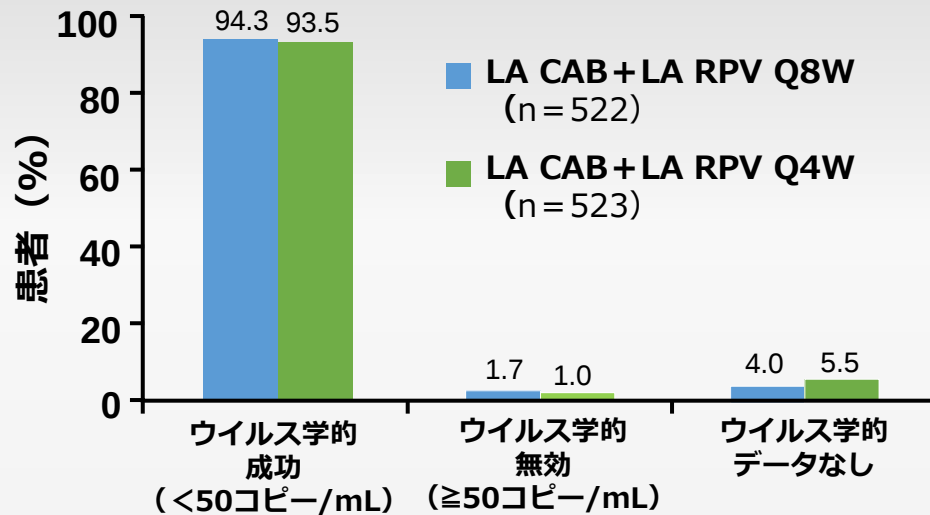


- **主要評価項目：** 48週目のFDAスナップショットによるHIV-1 RNA量 ≥ 50 コピー/mLの患者の割合
- **副次評価項目：** 48週目のFDAスナップショットによるHIV-1 RNA量<50コピー/mLの患者の割合、ウイルス学的失敗、ウイルス学的失敗時の耐性、安全性および忍容性、治療の好みに関する患者報告アウトカム

* ATLAS試験でCAB LA+RPV LA Q4WまたはSoC ARTのいずれかの投与を受けていた患者と、ATLAS試験に登録されておらず、SoC ARTの投与を受けていた患者（選択基準の補足説明はスライドノートを参照）

ATLAS-2M試験：CAB+RPV（IM）Q8WはQ4Wに対して非劣性

48週目の結果（ITT-E）



- Q8W群ではVFが8例で認められた。
- 5例は既存の主要なRPV RAMを有し、1例は既存の主要なINSTI RAMを有し、5例はL74I遺伝子多型を有していた。
- CVFの全例において、ウイルスはDTGに対する感受性が残っていた。
- 両群におけるAEは同様
- CAB+RPV注射の23%にISRがみられた（Q8W群30% vs Q4W群20%）。
- 98%がgrade 1/2であり、持続期間の中央値は3日であった。
- 注射部位反応または注射に対する不耐性により<2%が試験を中止した。
- Q4W投与歴のあるQ8W群の患者の94%がQ8W投与の方を好んだ。

ウイルス学的失敗例における耐性	CAB LA+RPV LA Q8W (n=522)	CAB LA+RPV LA Q4W (n=523)
CVF例、n (%)	8 (1.5)	2 (0.4)
RPV RAM*を有するCVF例、n/N	6/8 K101E、E138E/K、E138A、Y188L	1/2 K101E、M230L
INSTI RAM*を有するCVF例、n/N	5/8 Q148R、N155H†	2/2 E138E/K、Q148R、N155N/H

*BL時の末梢血単核球を用いた事後のHIV-1 DNA検査。†または混合変異

Overton ET, et al. CROI 2020. Abstract 34.

まとめ

- ガイドラインには、治療歴のあるHIV感染患者の治療管理に関する具体的な推奨と、患者のレジメン変更を考慮する際の具体的な推奨が記載されている。
- 新たなレジメンの選択の際には、患者の治療歴と現在およびこれまでの耐性検査の結果を考慮すべきである。
- ウイルス学的失敗が認められた患者に対しては、患者が失敗したレジメンを継続している間、またはARTを中止してから4週間以内に耐性検査を実施しなければならない。
- 臨床試験で得られたエビデンスに基づいて、一次治療でウイルス学的失敗後のレジメンや、ウイルス学的抑制が得られている患者がレジメンの変更を希望した場合のレジメンを選択することが可能である。
- 新しい強力な薬剤が利用可能であり、次のレジメンの薬剤は、耐性プロファイルとウイルスの抑制が期待できる薬剤の利用可能性に基づいて選ぶべきである。
- 患者のレジメンの簡素化は慎重に行う必要があり、新規薬剤の非劣性あるいは優越性が示されている場合は、これらの新しい忍容性の高い薬剤を取り入れることが可能である。

参考文献

- Aboud M, et al. Dolutegravir Versus Ritonavir-Boosted Lopinavir Both With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy in Adults With HIV-1 Infection in Whom First-Line Therapy Has Failed (DAWNING): An Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3b Trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Mar;19(3):253-264.
- Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, et al. Durable suppression 2 years after switch to DTG + RPV 2-drug regimen: SWORD 1&2 studies. 22nd IAS Conference: July 23-27, 2018. Amsterdam, The Netherlands. Abstract THPEB047.
- Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV*. 2019;6(9):e576-e587.
- Arribas JR, DeJesus E, van Lunzen J, et al. Simplification to single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF from multi-tablet ritonavir-boosted protease inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: week 96 results of STRATEGY-PI. *HIV Clin Trials*. 2017;18(3):118-125.
- Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):785-792.
- Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):581-589.
- 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.
- Borghetti A, Baldin G, Lombardi F, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication. *HIV Med*. 2018;19(7):452-454.

参考文献

- Brown D, Wang R, Underwood M, et al. DTG vs LPV/R (DAWNING): Efficacy by Baseline NRTI Resistance and Second-line NRTI Use. CROI 2018. CROI 2019. Abstract 144.
- Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: The HIV STAR study. *Antivir Ther.* 2012;17:1351-1361.
- 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.
- 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.
- Daar E, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 weeks results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018 Jul;5(7):e347-e356.
- Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med.* 2001;344(7):472-480.
- DeJesus, et al. Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety After Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate- To a Tenofovir Alafenamide-Based Regimen Through 96 Weeks of Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018 Apr;34(4):337-342.
- DeJesus, et al. Switching From Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Coformulated With Rilpivirine and Emtricitabine in Virally Suppressed Adults With HIV-1 Infection: A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3b, Non-Inferiority Study. *Lancet HIV.* 2017 May;4(5):e205-e213.
- Derrick C, Ostermann J, Weissmann SB, et al. Who wants to switch? Gauging interest in potential new antiretroviral therapies. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Oct 22;5(10):ofy247.

参考文献

- Doyle T, Dunn D, Ceccherini-Silberstein F, et al. Integrase inhibitor (INI) genotypic resistance in treatment-naïve and raltegravir-experienced patients infected with diverse HIV-1 clades. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:3080-3086.
- 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, DeJesus E, Berhe M, et al. Ibalizumab efficacy and safety through 48 weeks of treatment: results of an expanded access protocol (TMB-311). ID Week 2019. October 2-6; Washington, DC. Abstract 661.
- Emu B, Fessel WJ, Schrader S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379(7):645-654.
- Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(7):587-596
- Eron JJ, Orkin C, Cunningham D, et al. Week 96 Efficacy and Safety Results of the Phase 3, Randomized EMERALD Trial to Evaluate Switching From Boosted-Protease Inhibitors Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Regimens to the Once Daily, Single-Tablet Regimen of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) in Treatment-Experienced, Virologically-Suppressed Adults Living With HIV-1. *Antiviral Res.* 2019;170:104543.
- Eron JJ, Orkin C, Molina JM, et al. Analysis of HIV patients switching to D/C/F/T by prior ARV treatment experience. CROI 2018. March 4-7, 2018. Boston, MA. Abstract 502.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viremia (SWITCHMRK 1 and 2): Two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;375:396-407.
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines, version 10.0. November 2019. Available at: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed April 13, 2020.
- Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N, et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(7):1955-1964.

参考文献

- Gallant J, Lazzarin A, Mills A, 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.
- Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2016;3(4):e158-165.
- Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching From a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor to a Dolutegravir-Based Regimen for Maintenance of HIV Viral Suppression in Patients With High Cardiovascular Risk. *AIDS*. 2017;31(18):2503-2514.
- Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther*. 2010;15(7):993-1002.
- Hagins D, Orkin C, Daar ES, et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Med*. 2018;19(10):724-733.
- Hodder S, Squires K, Kityo C, et al. Brief Report: Efficacy and safety of switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) in virologically suppressed women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78(2):209-213.
- Huhn GD, Eron JJ, Girard P-M, et al. Darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir Alafenamide in Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Patients With HIV-1: Subgroup Analyses of the Phase 3 EMERALD Study. *AIDS Res Ther*. 2019 Aug 29;16(1):23.
- Huhn GD, Tebas, P, Gallant J, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74:193-200.
- Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF) maintains HIV-1 virologic suppression through 48 weeks: results of the DRIVE-SHIFT trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;81(4):463-472.

参考文献

- Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):739-745.
- Kityo C, Hagins D, Koenig E, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in virologically suppressed HIV-1 infected women: a randomized, open-label, multicenter, active-controlled, phase 3, noninferiority trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82(3):321-328.
- Kozal M, et al. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1232-1243.
- Kumar P, Johnson M, Xu ZJ, et al. Weight changes after switch to doravirine/lamivudine/TDF in the DRIVE-SHIFT trial. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(suppl 4):26-27. Abstract OAB0605.
- Lataillade M, Lalezari J, Aberg J, et al. Week 96 safety and efficacy of the novel HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced participants infected with multi-drug resistant HIV-1 (BRIGHT study). 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), July 21-24, 2019, Mexico City. Abstract MOAB0102.
- Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, et al. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther*. 2011;16:99-108.
- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018 Mar 3;391(10123):839-849.
- Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):215.
- Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: The ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:29-36.
- Mallon P, Brunet L, Hsu R, et al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(suppl 4):25-26. Abstract OAB0604.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: A randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1591-1601.

参考文献

- Martinez E. The NEFA study: Results at three years. *AIDS Rev.* 2007; 9:62.
- 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;24:2517-25.
- Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from a tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jan;16(1):43-52.
- Mills AM, Cohen C, Dejesus E, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials.* 2013;14(5):216-223.
- Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018 Jul;5(7):e357-e365.
- Nichols G, Lazzarin A, Maggiolo F, et al. Phase III assessment of dolutegravir (DTG) 50 mg twice daily (BID) in HIV-1 infected subjects with raltegravir (RAL) and/or elvitegravir (EVG) resistance in VIKING-3: Week 24 results of all 183 subjects enrolled. IAS 2013, Kuala Lumpur, Malaysia. Poster TULBPE19.
- Orkin C, Arastéh K, Hernández-Mora MG, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine After Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.
- Orkin C, Arastéh K, Hernández-Mora MG, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: FLAIR week 48 results. 2019 CROI. March 4-7, 2019. Seattle, WA. Abstract 140.
- Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Coformulated With Rilpivirine and Emtricitabine in Virologically Suppressed Adults With HIV-1 Infection: A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3b, Non-Inferiority Study. *Lancet HIV.* 2017 May;4(5):e195-e204.
- Orkin C, Molina J-M, Negredo E, et al. Efficacy and Safety of Switching From Boosted Protease Inhibitors Plus Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Regimens to Single-Tablet Darunavir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide at 48 Weeks in Adults With Virologically Suppressed HIV-1 (EMERALD): A Phase 3, Randomised, Non-Inferiority Trial. *Lancet HIV.* 2018 Jan;5(1):e23-e34.

参考文献

- Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV treatment: FLAIR week 96 results. CROI 2020. March 8-11, 2020. Boston, Massachusetts. Abstract 482.
- Overton ET, Richmond G, Rizzardni G, et al. Cabotegravir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2m study. CROI 2020. March 8-11, 2020. Boston, Massachusetts. Abstract 34.
- Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS*. 2014;28(3):335-344.
- 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. December 18, 2019. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed April 13, 2020.
- Paton NI, Kityo C, Hoppe A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):234-47.
- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):775-784.
- Pett SL, Amin J, Horban A, et al. Week 96 results of the randomized, multicentre Maraviroc Switch (MARCH) study. *HIV Med*. 2018;19(1):65-71.
- Pierone G, Henegar C, Fusco J, et al. Two-drug Antiretroviral Regimens: An Assessment of Virologic Response and Durability Among Treatment-Experienced Persons Living With HIV in the OPERA® Observational Database. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(12):e25418.
- Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to tenofovir, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase III study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:530-537.

参考文献

- Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):590-599.
- Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2112-2118.
- Raffi F, Orkin C, Clarke A, et al. Brief report: long-term (96-week) efficacy and safety after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-infected, virologically suppressed adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75: 226–231.
- Ramgopal M, Maggiolo M, Ward F, et al. Pooled analysis of 4 international trials of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in adults aged >65 or older demonstrating safety and efficacy: week 48 results. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(suppl 4):18. Abstract OAB0403.
- Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2018;320(4):379-396.
- Santoro M, et al. Susceptibility to Bictegravir in Highly ARV-Experienced Patients After INSTI Failure. CROI 2019. March 4-7, 2019. Seattle, Washington. Abstract 550.
- Sax PE, Pozniak A, Montes ML, 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.

参考文献

- Second-Line Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2013;381:2091-2099.
- Spinner C, Kümmerle T, Schneider J, et al. A switch to dolutegravir in combination with boosted darunavir is safe and effective in suppressed patients with HIV—a subanalysis of the dualis study. Presented at: IAS Conference on HIV Science. 2019. Mexico City, Mexico. Abstract MOPEB269.
- Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials*. 2012;13(5):233-244.
- Stebbing J, Nathan B, Jones R, et al. Virological failure and subsequent resistance profiles in individuals exposed to atazanavir. *AIDS*. 2007;21:1826-1828.
- Swindells S, Andrade-Vallanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1112-1123.
- Swindells S, Andrade-Vallanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results. CROI 2019. March 4-7, 2019. Seattle, WA. Abstract 139.
- Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through Week 48 in a pilot randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1794-1797.
- Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV salvage therapy does not require nucleoside reverse transcriptase inhibitors: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:908-917.
- Tacias M, Viciano P, Deig E, et al. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCHAUDIT study. *J of the Intl AIDS Soc*. 2012; 15(Suppl 4):18345.

参考文献

- vanWyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- Or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 6;ciz1243. Online ahead of print.
- White KL, Raffi F, Miller MD. Resistance analyses of integrase strand transfer inhibitors within phase III clinical trials of treatment-naïve patients. *Viruses*. 2014;6:2858-2879.
- Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2018;5(4):e162-e171.
- Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. *HIV Med*. 2016;17(2):106-117.
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2nd Edition. 2016. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1. Accessed May 25, 2020.
- World Health Organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>. Accessed July 26, 2019.