

201124016A・B

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と 評価に関する研究

平成23年度総括研究報告書
平成21-23年度総合研究報告書

研究代表者

木村 哲

東京逋信病院 病院長

平成24年3月

目 次

H23 総括研究報告書	1
参考資料1：エイズ対策研究事業研究計画ヒアリング会プログラム	7
参考資料2：エイズ対策研究事業研究成果発表会プログラム	9
H23 研究成果の刊行に関する一覧表	13
H23 研究成果の刊行物・別刷	
論文別刷り4編	15
研究成果刊行物：エイズ対策研究事業研究成果抄録集	37
H21-23 総合研究報告書	187
H21-23 研究成果の刊行に関する一覧表	193
H21-23 研究成果の刊行物・別刷	
論文別刷り14編	195

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業） H23 総括研究報告書

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

研究代表者 木村 哲（東京通信病院 病院長）

研究要旨

本研究は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業として我が国で必要とされる事業と研究課題などにつき検討し提案すると共に、現在、エイズ対策研究事業として行われている研究の評価の支援と調整を行い、エイズ対策研究事業が適正且つ円滑に実施されるよう支援することを目的とした。

エイズ研究の方向性については、我が国のみならず世界的視野から把握する必要がある、広く基礎的、臨床的、疫学的、社会医学的立場までふまえて検討し、厚生労働省健康局疾病対策課（以下、疾病対策課）に提言した。また、今年度も6月に1年目、2年目の研究班を対象とし、「エイズ対策研究事業研究代表者会議」（研究計画ヒアリング会）を開催し、評価委員のコメントに対する対応を協議すると共に、研究者同士の情報と意見の交換をする場とした。このことは研究の重複や間隙の発生防止につながり有益である。この「研究計画ヒアリング会」については、次年度より1年目の研究班のみを対象として開催することとなった。年度末の2月には2年目、3年目の研究班を対象とし「研究成果発表会」を開催し、各研究代表者からの研究成果報告を聴取し、必要な助言・支援と意見調整を行った（1年目の研究班は文書で評価）。

また、事前評価、中間・事後評価に係わる作業の効率化を図るため電子化データによる評価方法で実施した。それぞれの評価は評価委員の負担軽減と評価の適正化をはかるため、評価委員の専門性を考慮した分担制とした。

非加熱血液凝固因子製剤の輸注により HIV、HCV に感染した血友病患者等においては、感染後約 30 年が経過し、健康状態が懸念される事例が増えている。そこで昨年度に引き続き、当班が中心となり関連する諸研究班（他事業による研究班を含む）と東京原告団代表、大阪原告団代表等による「合同会議」を6月に開催し、重症者等の実態を把握し、医療連携・支援について協議した。

今年度は新たに、医療機関における的確な HIV 抗体検査促進に向けた戦略や抗 HIV 療法の長期化にかかわる医療体制・医療連携・地域医療の現状の評価と今後の在り方などを検討する「検査・医療体制検討会議」を2回、MSM の感染予防のための「MSM 普及啓発検討会議」を1回開催し、協議内容を疾病対策課に報告した。また、「エイズ対策研究事業」にかかる研究報告書等の電子ライブラリーを作成・可視化し、多くの関係者が研究成果を共有し、活用できるようにした。

このように本研究は一般の研究班と異なり、研究班間の調整、評価の支援、新規研究の方向性の呈示、研究成果の可視化などを検討・実践するものであり、独自性の高い研究である。併せて、各研究班の倫理性を監視することとしている。

研究協力者

山本 暖子（東京通信病院 経営管理課）

A. 研究目的

世界の HIV 感染者、エイズ発症者は現在までに累積で 7,000 万人にも上ると言われており、医学的にも社会的にも大きな問題となっている。HIV 感染症とエイズを克服し、また新たな感染を防止することは医学研究者の使命である。このためには、基礎医学、臨床医学、疫学、更には社会医学の立場から幅の広い分野において研究を行い、限られた研究リソースを有効に使い成果を挙げることが必要である。本研究は幅広い立場からエイズ対策研究のあり方と方向性を検討・企画し、成果を評価し、エイズ対策研究事業が有効、適正かつ円滑に実施されるように支援することを目的とする。個別研究課題に止まらず、研究事業の枠組みと方向性も検討することで、我が国のエイズ対策全般の推進に寄与していく。また、「エイズ対策研究事業」による研究成果報告書等のライブラリーを作成しを広く社会に還元する。血液製剤による HIV 感染者等の医療連携を促進するため、重症者、特殊治療を必要とする患者に対する医療連携・支援体制を構築する。

B. 研究方法

本研究代表者は HIV 感染症とエイズの臨床と基礎研究の経験を生かし、事前評価委員会、中間・事後評価委員会の 2 委員会および厚生労働省健康局疾病対策課（以下、疾病対策課と略す）と連携し、また国内外の有識者の意見を聴取し、以下の項目を実施した。

- 1) 世界の HIV 研究の動向や、有識者の意見を参考に日本における研究の方向性、施策の方向性を検討し、そこから得られた方向性に基づき次年度の新規課題などにつき提案する。
- 2) 平成 23 年 6 月にエイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）を開き、研究計画について評価委員ならびに各研究代表者間の意見交換を行う。1 年目及び 2 年目の研究課題を対象とし、各研究班の研究の範囲と方向性を吟味し、エイズ対策研究事業の総合的發展を目指したアドバイスをする。併せて、各研究班に関する評価委員のコメントに対する研究代表者の対応策を確認する。
- 3) 平成 24 年 2 月に研究成果発表会を開き評価委

員による評価の取りまとめを支援する。口頭発表は 2 年目及び 3 年目の研究課題に限るが、研究成果発表会に際しては全研究班の成果の抄録集を作成し、拠点病院等関係者に配布する。

- 4) 研究計画や研究成果の事前評価、中間・事後評価では評価委員の専門性を考慮しつつ、評価の分担（割振）を疾病対策課と協議し決定する。
- 5) 関連諸研究班間の調整を行い、血液製剤による HIV 感染者等の医療連携を促進するため、重症者、特殊治療を必要とする患者に係わる医療連携を推進する。このために「合同会議」を年 2 回開催する。
- 6) 医療機関における的確な HIV 抗体検査促進に向けた戦略の企画、ならびに抗 HIV 療法の長期化にかかわる医療体制・医療連携・地域医療の現状の評価と今後の在り方などを検討する「検査・医療体制検討会議」を 2 回、MSM の感染予防のための「MSM 普及啓発検討会議」を 1 回開催し、検討結果を疾病対策課に報告する。
- 7) 「エイズ対策研究事業」に関わる研究班の報告書等の電子ライブラリーを作成し、広く閲覧・活用できるようにする。

倫理面への配慮

各研究計画が個人のプライバシーが保護される形で実施されるよう監視し、指導・支援する。

C. 研究結果

- 1) 国内外の有識者によるエイズ対策研究事業に関する意見の収集・整理

現在及び過去の研究代表者経験者、NGO 代表者などから意見を聴取し、エイズ対策研究事業の今後の研究の方向性、及びその成果の評価方法に関する情報、意見を収集した。これら有識者の意見で一致していたのは MSM 対策の重要性、緊急性であった。特に抗体検査の普及・促進による早期発見と早期治療の重要性が強調されていた。

海外の情報では、2011 年 8 月に NEJM 365 (6) ; 493-505 に掲載された、“Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy” では抗 HIV 療法により、性行為による HIV 伝播が 96% 阻止できるとの報告（HPTN 052 Study）は非常に注目された。

これらの意見・知見をできるだけ取り入れる方向で、疾病対策課と協議した。

- 2) エイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリン

グ会)の開催・運営

エイズ対策研究事業研究代表者会議(ヒアリング会)を平成23年6月17日、東京通信病院講堂にて開催した。3年目の研究課題は既に2回ヒアリングを受けており、研究の方向性は定まっているものと考えられたため、ヒアリングの対象は1年目及び2年目の研究課題(計17課題)とし、エイズ対策研究事業の研究代表者、分担研究者、研究協力者と事前評価委員、中間・事後評価委員の参加を得て実施した。当日のプログラムは参考資料1の通りである。尚、評価委員と協議の結果、次年度からは更に簡素化し、1年目の研究班のみをヒアリングの対象とすることとなった。

3) 研究成果発表会の開催・運営

各研究班の中間・事後評価のため「研究成果発表会」を平成24年2月17日～18日の2日間にわたり東京通信病院講堂において開催した。1年目の研究課題については研究成果がまだ十分に得られていないことも考えられたため、口頭発表は2年目及び3年目の研究課題とし、1年目の研究課題の評価は文書での評価とした。両日合わせて35課題の研究成果が発表され、評価委員及び参加研究者との討議が行われた。当日のプログラムは参考資料2の通りである。1年目の研究課題を含めた全課題の研究成果を収録した抄録集は研究成果刊行物1に示す通りである。抄録集は成果発表会当日、資料として活用すると共に、評価委員、全国拠点病院等に配布した。

4) 評価委員による研究課題の評価分担案

研究課題の事前評価、中間・事後評価の分担(割振)案を評価委員の専門性を考慮し、疾病対策課と共に作成した。

5) 血液製剤によるHIV感染症者等の医療連携促進(合同会議の開催)

血液凝固因子製剤によるHIV感染者の健康状態の悪化が懸念されており、重症者や特殊な治療を要する患者に対する医療連携は喫緊の課題となってきた。平成22年11月に当班の新たな取り組みとして、エイズ対策研究事業による「医療体制の整備に関する研究班」や「兼松班」、「山下班」、他事業による研究班、薬害エイズ原告団代表を交えた「合同会議」を主催し、HIV/HCV重複感染者への医療連携・支援体制を構築する計画をスタートさせた。本年度の第1回目(通算3回目)は平成23年6月17日の「ヒアリング会」終了後に開催した。兼松班の研究成果から、HIV/HCV重

複感染例ではC型慢性肝炎の進行が速いので、脳死肝移植の適応ポイントに加算が必要であること、肝硬変が無いにもかかわらず食道静脈瘤を合併する例があることなどが報告された。また、重症例、問題症例の検討を行ったが、患者側の生活上の制約などの生活実態、抱えている不安などが医療者に十分伝わっていない状況が窺われた。患者側が遠慮から訴えていない状況や医療側の説明が正確に理解されていない可能性が示唆された。相互のコミュニケーション不足を解消する必要がある。

なお、本年度第2回目の合同会議は、山下班が今年度で終了となること、後継の班に医療連携の仕組みが盛り込まれる予定となったことから、中止となった。

6) 検査・医療体制検討会議およびMSM普及啓発検討会議の開催

「検査・医療体制検討会議」を2回開催し(平成24年3月14日および3月26日)し、医療機関、特に、STDクリニック等におけるHIV抗体検査を促進すべきこと、抗HIV療法の長期化にかかわる医療体制・医療連携・地域医療の今後の在り方などを検討した。「MSM普及啓発検討会議」を平成24年3月15日に開催した。各自治体のエイズ予防対策費が年々削減されてゆく中、MSMや若者などハイリスクの個別施策層に着目した予防啓発活動、検査促進戦略が重要であることが議論された。

これらの検討会の議事録を作成し、疾病対策課に提出した。

7) エイズ対策研究事業に関わる研究班の報告書等の電子ライブラリーの作成

厚生労働科学研究費補助金による研究班の研究成果概要/報告書は「厚生労働科学研究成果データベース」として厚生労働省/国立保健医療科学院により公表されているが、年間2,000前後の課題を扱っていることから掲載が遅れており、平成22年度のエイズ対策研究では、50課題程度ある研究班の内、平成24年3月の段階でも概要が3課題掲載されているのみで、報告書本文の掲載はまだゼロである。また、掲載されている報告書本文は、こま切れとなっていて、どのファイルにどの部分が記載されているか全くわからない状況で掲載されているため、実用には程遠い。

本研究班ではエイズ対策研究事業による研究成果報告書、ガイドライン、マニュアル等の見やすい・探しやすい電子ライブラリー作成を目指し、エイズ予防財団に委託し、現在、公表されている上記

「研究成果データベース」で掲載の遅れている新しい報告書から作業をスタートした。エイズ予防財団 HP / API-Net に掲載する予定である。

D. 考 察

有識者、HIV 研究者等の協力を得て、エイズ対策研究事業の今後の研究の方向性、及びその成果の評価方法に関する意見を収集した。これらの意見を参考に今後エイズ対策研究事業として我が国で必要とされる研究課題のとりまとめを行い、候補として考えられる新規課題の例を提案できた。

研究計画と研究成果の評価に事前評価委員、中間・事後評価委員の専門性に応じた分担制を導入したことにより、以前より適正な評価結果が得られるようになり、評価委員の負担も軽減できた。今後もこの方式を継続するのが効率的であると考えられる。

エイズ対策研究事業による研究の方向性や内容について、評価委員と研究代表者が共通の認識を持ち、一体となって推進してゆくことが望ましい形と考えられる。この意味において、平成 23 年 6 月に開催したエイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）は相互理解を深めることに役立ち、大変有意義であったと思われる。ヒアリング会は従来、全ての研究班を対象として行っていたが、平成 21 年度以降は研究の方向性を定める必要性の高い 1 年目及び 2 年目の研究課題を対象として行ってきた。これにより、密度の高い討論が可能となったが、更に集中的に議論するため、次年度からはヒアリングの対象を 1 年目の研究班の研究計画に限る方式を試行することとなった。

平成 24 年 2 月には研究成果発表会を開催・運営し意見交換すると共に、成果評価の場とした。6 月のヒアリング会同様、評価委員と研究代表者との相互理解が深まり、研究成果の正しい評価に繋がり、大変有意義であった。1 年目の研究課題については紙上発表のみとし、口頭発表は 2 年目、3 年目の研究課題を対象とした。これにより成果について充実した議論ができた。今後の発表時間の長さについては、評価委員の方からは 15 分を 10 分に短縮してはどうかとの意見があったが、発表者側からは 1 年の成果を 10 分でまとめるのは困難、特に班員の多い研究班では困難などの意見があり、研究班の規模により 10 分または 15 分とする選択肢も考えられた。

日本では HIV 抗体検査の普及率が低く、感染者

の 8 割は検査を受けていないと推定されている。アメリカでは医療者主導型検査・カウンセリング（PITC）や在宅検査が受け入れられ、受検率は感染者の 80% にまで上昇した。HIV 感染症の多い国々で、この PITC を取り入れる国が増えている。日本においても、保健所の検査体制を新型インフルエンザなどの影響を受けない、もっと強固な VCT 体制とすると共に、STD を扱う診療科やクリニックを中心に、ハイリスクの個別層を診療する医療機関や診療科における PITC が更に進むような施策が必要と思われる。研究班や学会の働きかけにより、平成 24 年 4 月の診療報酬改定で、HIV 抗体検査が現に STD があり、HIV 感染症を疑わせる何らかの症状がある場合だけでなく、HIV 感染症の症状が無くても STD がある、または既往があれば認められるようになったことは、一歩前進である。

血液凝固因子製剤による HIV 感染者の健康状態の悪化が懸念されており、孤立している重症者や特殊な治療を要する患者に対する医療連携は喫緊の課題であることから、平成 22 年 11 月に新たな研究としてスタートした「合同会議」を平成 23 年 6 月にも開催し、療養生活が長期となった HIV / HCV 重複感染者への医療連携・支援体制について協議した。重複感染における C 型慢性肝炎の進行が速いことが再確認されたことから、重複感染者の「肝炎進行度評価」を早期に全国展開すべきであると思われる。これは山下班または兼松班の後継班で早急に取り組むべき課題と考えられた。また、患者・医療従事者間のコミュニケーション不足を是正する必要性が認識された。

エイズ対策研究事業による研究班が作成した報告書や各種ガイドライン、マニュアル等の電子ライブラリー化は、厚生労働省／国立保健医療科学院による「厚生労働科学研究成果データベース」と異なり、API-Net から容易にアクセスでき、報告書本文も目次から閲覧したいページに飛べる形式であるため、利便性が高い。今後、広く活用されるものと期待される。

E. 結 論

- 1) 国内外の有識者によるエイズ対策研究事業に関する意見を収集・整理し、提言した。
- 2) 年度初めにエイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）を開催・運営した。
- 3) 年度末に研究成果発表会を開催・運営し、評価委員会の運営を支援した。

- 4) 評価委員による研究課題の評価分担案作成を支援した。
- 5) 血液製剤による HIV 感染症者等の医療連携促進のため合同会議を開催した。
- 6) 検査・医療体制検討会議および MSM 普及啓発検討会議を開催し、意見をまとめた。
- 7) エイズ対策研究事業に関わる研究班の報告書等の電子ライブラリーを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) M. Honda, M. Ishisaka, N. Ishizuka, S. Kimura, S. Oka and Behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group; Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir-boosted atazanavir to efavirenz with fixed-dose abacavir and lamivudine. Intern Med 50: 699-705, 2011
- (2) 木村哲（座長），岡慎一；HIV 感染者における早期治療介入の重要性～ウイルスの変異を見据えて～。（第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー）医薬ジャーナル 47（7）：1904-1911, 2011.
- (3) 木村哲；日本における HIV 感染症の動向と現状 シリーズを始めるにあたって－日本における HIV/AIDS 診療の変遷－. 医薬の門 51：310 - 314, 2011
- (4) 木村哲；エイズの発見から 30 年. Bio Clinica 27（3）：217, 2012

2. 学会 発表

- (1) 木村哲；共催シンポジウム エイズ予防のための戦略研究－その目標と取り組み－. 第 25 回 日本エイズ学会 2011.12.1（東京）
- (2) 木村哲；イブニングセミナー HIV 感染症治療の手引き第 15 版 解説. 第 25 回 日本エイズ学会 2011.11.30（東京）
- (3) 高野操，塩野徳史，石塚直樹，金子典代，市川誠一，岡慎一，木村哲；首都圏の男性同性愛者を対象とした HIV 抗体検査の普及強化プログラムの結果報告－エイズ予防のための戦略研究 MSM 首都圏グループ-. 第 25 回 日本エイズ

学会 2011.11.30（東京）

- (4) 塩野徳史，高野操，木村哲，岡慎一，市川誠一，金子典代，コーナジェーン，鬼塚哲郎，川畑拓也，辻宏幸，後藤大輔，岳中美江；阪神圏における医療機関、保健所などの検査機関における受検者動向と介入評価に関する研究（2009 年～2010 年）－エイズ予防のための戦略研究 MSM 京阪神グループ-. 第 25 回 日本エイズ学会 2011.11.30（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成23年度 研究計画ヒアリング会

プログラム

日時) 平成23年6月17日(金) 9:30-16:00

場所) 東京逋信病院 管理棟 7階 講堂
東京都千代田区富士見2-14-23
電話:03(5214)7000

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究
研究代表者:木村 哲

事務局: 〒102-8798 東京都千代田区富士見2-14-23
東京逋信病院 病院長室 山本暖子
TEL: 03-5214-7000 FAX:03-5214-7600
E-mail: hayamamoto@tth-japanpost.jp

平成23年度 エイズ対策研究事業 研究計画ヒアリング会 プログラム

6月17日(金)

9:30-9:40 挨拶 倉田 毅、木村 哲、厚生労働省健康局疾病対策課

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(1)	9:40-10:00 佐藤 裕徳	HIVの構造、増殖、変異に関する研究	22-24
(2)	10:00-10:20 竹村 太地郎	HIV-1複製におけるサイクロフィリンAの機能の解明ー異性化酵素活性欠失変異体を用いた機能解析ー	23-23
(3)	10:20-10:40 鳴海 哲夫	HIV侵入の動的超分子機構を標的とするケミカルバイオロジー創薬研究	22-24
(4)	10:40-11:00 杉浦 互	国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究	22-24
(5)	11:00-11:20 湯永 博之	安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究	23-25
(6)	11:20-11:40 宮澤 正顕	APOBEC3分子のタンパク質レベルの機能性多型を基礎としたHIV-1複製抑制機構の分子基盤の解明	23-25
(7)	11:40-12:00 武内 寛明	霊長類ゲノム情報を利用した抗エイズウイルス自然免疫因子の検索およびその新規エイズ治療法への応用	22-24
(8)	12:00-12:20 明里 宏文	HIV-1感染・発症霊長類モデル研究:宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく前臨床評価システムの最適化	23-25
	12:20-12:50	昼食	
(9)	12:50-13:10 斎藤 益満	HLA発現ヒト免疫構築マウスにおけるHIV-1特異的CTLの誘導とその機能解析	23-25
(10)	13:10-13:30 日高 庸晴	HIV感染予防対策の個別施策層を対象にしたインターネットによるモニタリング調査・認知行動理論による予防介入と多職種対人援助職による支援体制構築に関する研究	23-25
(11)	13:30-13:50 仲尾 唯治	外国人のHIV予防対策とその介入効果に関する研究	22-24
(12)	13:50-14:10 市川 誠一	MSMのHIV感染対策の企画、実施、評価の体制整備に関する研究	23-25
	14:10-14:20	休憩	
(13)	14:20-14:40 山本 政弘	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	22-24
(14)	14:40-15:00 山下 俊一	HIV・HCV重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究	22-24
(15)	15:00-15:20 岡 慎一	多施設共同研究を通じた新規治療戦略作成に関する研究	22-24
(16)	15:20-15:40 片野 晴隆	エイズ患者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスが原因となる疾患の発症機構の解明と予防および治療法に関する研究	23-25
(17)	15:40-16:00 岡田 誠治	HIV感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた全国規模多施設共同研究の展開	22-24

※ 発表15分、質疑応答 5分 計20分

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成23年度 研究成果発表会
プログラム

日時) 1日目:平成24年2月17日(金) 10:00—15:40
2日目:平成24年2月18日(土) 10:00—15:20

場所) 東京逡信病院 管理棟 7階 講堂
東京都千代田区富士見2-14-23
電話:03(5214)7000

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究
研究代表者:木村 哲

事務局: 〒102-8798 東京都千代田区富士見2-14-23
東京逡信病院 病院長室 山本暖子
TEL: 03-5214-7000 FAX:03-5214-7600
E-mail: hayamamoto@tth-japanpost.jp

平成23年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 プログラム

2月17日(金)

10:00-10:10 挨拶 倉田 毅、満屋 裕明、木村 哲、厚生労働省健康局疾病対策課

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(1)	10:10-10:30 竹村 太地郎	HIV-1複製におけるサイクロフィリンAの機能の解明ー異性化酵素活性欠失変異体を用いた機能解析ー	23-23
(2)	10:30-10:50 佐藤 裕徳	HIVの構造、増殖、変異に関する研究	22-24
(3)	10:50-11:10 森 一泰	HIVの感染防止、AIDS発症防止に関する免疫学的基礎研究	21-23
(4)	11:10-11:30 横田 恭子	HIV感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明	21-23
(5)	11:30-11:50 俣野 哲朗	HIV感染防御免疫誘導に関する研究	21-23
(6)	11:50-12:10 和田 裕一	HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究	21-23
(7)	12:10-12:30 田中 憲一	安全な生殖補助医療を行うための精液よりのHIVウイルス分離法の確立	21-23
	12:30-13:00	昼食	
(8)	13:00-13:20 岡 慎一	多施設共同研究を通じた新規治療戦略作成に関する研究	22-24
(9)	13:20-13:40 岡田 誠治	HIV感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた全国規模多施設共同研究の展開	22-24
(10)	13:40-14:00 山本 政弘	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	22-24
(11)	14:00-14:20 白阪 琢磨	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究	21-23
(12)	14:20-14:40 坂田 洋一	血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究	21-23
(13)	14:40-15:00 山下 俊一	HIV・HCV重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究	22-24
(14)	15:00-15:20 兼松 隆之	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築	21-23
(15)	15:20-15:40 斎藤 益満	HLA発現ヒト免疫構築マウスにおけるHIV-1特異的CTLの誘導とその機能解析	23-23

※ 発表15分、質疑応答 5分 計20分

平成23年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 プログラム

2月18日(土)

10:00-10:10 挨拶 倉田 毅、満屋 裕明、木村 哲、厚生労働省健康局疾病対策課

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(16)	10:10-10:30 渋谷 健司	HIV感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究	21-23
(17)	10:30-10:50 加藤 真吾	HIV検査相談体制の充実と活用に関する研究	21-23
(18)	10:50-11:10 嶋田 憲司	地方公共団体-NPO連携による個別施策層を含めたHIV対策に関する研究	21-23
(19)	11:10-11:30 東 優子	個別施策層(とくに性風俗に係る人々・移住労働者)のHIV感染予防対策とその介入効果に関する研究	21-23
(20)	11:30-11:50 仲尾 唯治	外国人のHIV予防対策とその介入効果に関する研究	22-24
(21)	11:50-12:10 木原 正博	国内外のHIV感染症の流行動向及びリスク関連情報の戦略的収集と統合的分析に関する研究	21-23
(22)	12:10-12:30 木原 雅子	ポピュレーション戦略及びハイリスク戦略による若者に対するHIV予防啓発手法の開発と普及に関する社会疫学的研究	21-23
	12:30-13:00	昼食	
(23)	13:00-13:20 安岡 彰	日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究	21-23
(24)	13:20-13:40 西澤 雅子	高感度薬剤耐性HIV検出法を用いた微小集簇薬剤耐性HIVの動態とHAART治療効果との相関についての研究	21-23
(25)	13:40-14:00 杉浦 互	国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究	22-24
(26)	14:00-14:20 武内 寛明	霊長類ゲノム情報を利用した抗エイズウイルス自然免疫因子の検索およびその新規エイズ治療法への応用	22-24
(27)	14:20-14:40 高宗 暢暁	HIV-1ゲノム産物の翻訳後修飾とその機能に関する研究	21-23
(28)	14:40-15:00 鳴海 哲夫	HIV侵入の動的超分子機構を標的とするケミカルバイオロジー創薬研究	22-24
(29)	15:00-15:20 滝口 雅文	難治性HIV感染症に対する治療法開発の基礎的研究	21-23

※ 発表15分、質疑応答 5分 計20分

研究成果の刊行に関する一覧表

a. 論文

- (1) M. Honda, M. Ishisaka, N. Ishizuka, S. Kimura, S. Oka and Behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group; Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir-boosted atazanavir to efavirenz with fixed-dose abacavir and lamivudine. Intern Med 50: 699-705, 2011
- (2) 木村哲(座長), 岡慎一; HIV 感染者における早期治療介入の重要性～ウイルスの変異を見据えて～. (第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー) 医薬ジャーナル 47 (7): 1904-1911, 2011.
- (3) 木村哲; 日本における HIV 感染症の動向と現状 シリーズを始めるにあたって－日本における HIV/AIDS 診療の変遷－. 医薬の門 51: 310 - 314, 2011
- (4) 木村哲; エイズの発見から 30 年. Bio Clinica 27 (3): 217, 2012

b. 研究成果刊行物

- (1) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 研究成果抄録集

Open-Label Randomized Multicenter Selection Study of Once Daily Antiretroviral Treatment Regimen Comparing Ritonavir-Boosted Atazanavir to Efavirenz with Fixed-Dose Abacavir and Lamivudine

Miwako Honda¹, Michiyo Ishisaka¹, Naoki Ishizuka², Satoshi Kimura³, Shinichi Oka¹ and behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group

Abstract

Background The side-effects of anti-retroviral drugs are different between Japanese and Caucasian patients. Severe central nerve system (CNS) side-effects to efavirenz and low rate of hypersensitivity against abacavir characterize the Japanese.

Objective The objective of this study was to select a once daily regimen for further non-inferior study comparing the virological efficacy and safety of the first line once daily antiretroviral treatment regimens in the current HIV/AIDS guideline.

Methods The study design was a randomized, open label, multicenter, selection study. One arm was treated with efavirenz and the other with ritonavir-boosted atazanavir. A fixed-dose lamivudine plus abacavir were used in both arms. The primary endpoint was virologic success (viral load less than 50 copies/mL) rate at 48 weeks. Patients were followed-up to 96 weeks with safety as the secondary endpoint. Clinicaltrials.gov (NCT 00280969) and the University hospital Medical Information Network (UMIN000000243).

Results A total of 71 participants were enrolled. Virologic success rates in both arms were similar at week 48 [efavirenz arm 28/36 (77.8%); atazanavir arm 27/35 (77.1%)], but were decreased at week 96 to 55.6% in the efavirenz arm and 68.8% in the atazanavir arm ($p=0.33$). At the 96-week follow-up, 52.8% of the EFV arm and 34.3% of the ATV/r arm reached total cholesterol more than 220 mg/dL and required treatment. None of the patients developed cardiovascular complications in this study by week 96.

Conclusion There was no significant difference in the efficacy of efavirenz and ritonavir-boosted atazanavir combined with lamivudine plus abacavir at 48 weeks. The evaluation of safety was extended to 96 weeks, which also showed no significant difference in both arms.

Key words: HIV, antiretroviral treatment, efavirenz, atazanavir, abacavir, lamivudine

(Intern Med 50: 699-705, 2011)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4572)

Introduction

The use of a non-nucleoside transcriptase inhibitor (NNRTI) or ritonavir-boosted protease inhibitor as the key drug, combined with two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTI), as the backbone drugs, is recommended as an initial therapy in human immunodeficiency virus type 1

(HIV-1) infection. For the key drug, when efavirenz (EFV) or ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) is selected, once daily therapy is possible. EFV is a widely used NNRTI, however, in some clinical studies conducted in Asia, a higher rate of adverse events, especially central nervous system-related symptoms, has been noted (1-3).

In terms of backbone drugs, didanosine (ddI), stavudine (d4T) and zidovudine (ZDV) were widely used NRTIs.

¹AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Japan, ²Division of Preventive Medicine, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, Japan and ³Tokyo Teishin Hospital, Japan

Received for publication September 22, 2010; Accepted for publication December 6, 2010

Correspondence to Dr. Miwako Honda, honda-1@umin.ac.jp

However, their mitochondrial toxicity made long-term use difficult (4-7). Due to HLA-B*5701-related hypersensitivity, abacavir (ABC) is listed as the second line drug under the United States Department of Health and Human Services (DHHS) guidelines. However, HLA-B*5701 is quite rare among Japanese, and thus the incidence of hypersensitivity to ABC in Japanese patients is lower than that of Caucasians (8-10). Although tenofovir (TDF) is widely used as the first line drug, the dose-dependent nephrotoxicity is a major concern in Japanese because Japanese body weight is lighter than that of Caucasians (11, 12).

The present study was designed in 2006, when the combination of TDF, lamivudine (3TC) or entricitabine (FTC), and EFV was the first line regimen of antiretroviral treatment (13). To explore the optimal antiretroviral combination for the best clinical outcome among Japanese HIV-1 patients (14), a selection study was designed to compare the efficacy and safety of once daily treatment with EFV or ATV/r combined with a fixed-dose ABC and 3TC (ABC/3TC).

Objective

The objective of this study was to select a once daily regimen for further non-inferior study comparing the virological efficacy and safety of the first line once daily antiretroviral treatment regimens in the current HIV/AIDS guideline.

Subjects and Methods

Study design

The study was designed as a randomized, open label, multicenter selection study, which means the superior regimen at the end point is to be selected as alternate arm to compare with the current first line regimen in the next step. Therefore, this study was not to compare superiority or non-inferiority of both arms. As the selection study, the main objective is to select a treatment regimen for further pivotal study and the secondary objective is safety. The primary endpoint was the proportion of patients in each arm who achieved virologic success (HIV-1 RNA less than 50 copies/mL in plasma) at week 48. The secondary endpoints were death, AIDS and serious non-AIDS events, non-AIDS defining cancer, treatment-related serious or grade 3 to 4 adverse events, and discontinuation of antiretroviral treatment before week 96.

The inclusion criteria of this study were those who were treatment-naïve, HIV-1 positive Japanese men with a CD4+ count ranging from 100 to 300 cell/mm³. The exclusion criteria included current active AIDS, acute retroviral syndrome and persistent active hepatitis B infection (HBs-Ag positive). Patients with a history of 3TC treatment for hepatitis B infection were also excluded. After obtaining informed consent, eligible participants were randomized into once daily

600 mg EFV or 100 mg RTV and 300 mg ATV (EFV arm vs ATV/r arm). All participants received a fixed dose of 600 mg of ABC and 300 mg 3TC (ABC/3TC).

At baseline, the demographic characteristics and a complete medical history were recorded, physical examination was performed, and various laboratory tests were obtained (CD4+ count, HIV-1 RNA, complete blood count, biochemistry, liver and renal function tests, and total cholesterol). Participants were examined at baseline, then every 4 weeks until week 96. Careful clinical examination was provided at each visit, including history taking of any adverse event, adherence to treatment, and physical examination. Furthermore, blood tests were obtained including complete blood count, biochemistry, liver and renal function tests, CD4+ count and HIV-1 RNA. When HIV-1 RNA became less than 50 copies/mL, participants were rescheduled to be seen every 4 to 12 weeks. All participants underwent clinical examination at week 48 as the primary endpoint, then every 12 weeks until week 96 as the secondary follow-up period for evaluation of safety.

The study recruitment period was started on September 1st of 2005 for 2 years. The study protocol was originally designed to follow patients for 48 weeks, however, during the study period, cardiovascular adverse events of ABC-containing regimen were reported (15, 16). Considering the importance of adherence to safety, the follow-up period was extended to 96 weeks.

Independent data and safety monitoring board reviewed virology and safety data by treatment allocation were obtained when all participants had completed 24 weeks of the study. A total of 18 academic medical institutions in Japan participated in this study. The study protocol was approved by the ethics committee of each site and was registered at Clinicaltrials. Gov (NCT00280969) and the University Hospital Medical Information Network (UMIN000000243).

Statistical analyses

The estimated proportion of virologic failure, representing HIV-1 RNA of more than 50 copies/mL at 48 weeks of treatment, was 30% over one year. To choose one treatment group with a probability of 0.90, if it is superior to another treatment by >10%, if any, a sample size of 40 participants per group was necessary according to the selection design (17).

To assess differences in proportions, we used Fisher's exact test and calculated exact confidence intervals (CIs). We conducted intent-to-treat analysis and used the T test to compare the efavirenz arm and the ritonavir boosted atazanavir arm, unless the data showed skewed distribution, in which case the Wilcoxon's test was used. All analyses used a two-sided alpha of 0.05. No adjustment for each test was made for multiple comparisons due to the fact that we have several tests to compare the efficacies and safeties of two groups. All analyses, unless otherwise specified, were determined a priori and were hypothesis driven. Statistical analyses were performed using SAS version 9.1.

Table 1. Baseline Characteristics of Participants

Variable	efavirenz	atazanavir/r	p
Number of patients	36	35	NS
Age (yrs) median	35	36	NS
HIV-RNA (log ₁₀ copies/mL)			
median	4.6	4.4	NS
range	2.8–5.4	3.0–5.3	
CD4 count (cells/mm ³)			
median	220	226	NS
range	121–323	103–324	
Total Cholesterol (mg/dL)			
median	155.5	159.5	NS
range	122–208	112–215	
Total bilirubin (mg/dL)			
median	0.6	0.5	NS
range	0.3–1.7	0.3–1.5	
ALT (IU/L)			
median	24	20	NS
range	8–71	8–78	
Creatinine (mg/dL)			
median	0.80	0.75	NS
range	0.6–1.03	0.6–1.02	

Results

Participants

In the study recruitment period, 71 participants were randomly assigned to two groups (36 in EFV arm and 35 in ATV/r arm). The baseline characteristics of the subjects are listed in Table 1. Among the 71 participants, 62 (87.3%) for the primary endpoint and 58 (80.6%) for the secondary endpoint completed the study protocol. By week 96, 9 participants had withdrawn due to clinical events, 2 declined to continue the study for personal reasons, one died by accident and 3 were transferred to other non-participating institutions.

Primary endpoint

At week 48, by intent-to-treat, missing-equals-failure analysis, 28 of 36 participants (77.8%, 95% CI: 60.9–89.9) in the EFV arm and 27 of 35 (77.1%, 95% CI: 59.9–89.9) in the ATV/r arm achieved the goal of HIV-1 RNA less than 50 copies/mL. There was no significant difference between the two arms ($p=0.95$).

Virologic success over time

Figure 1 shows the intent-to-treat analysis of participants who reached virologic success. At week 96, the rates of virologic success in the EFV arm were 55.6% (20 of 36) and 68.6% (24 of 35) in the ATV/r arm ($p=0.33$). The number of participants with a baseline HIV-1 RNA level of more than 100,000 copies/mL was 5 in the EFV arm and 2 in the ATV/r arm. One participant in each arm withdrew from the study at week 4 due to skin rash. The rest of the participants achieved virologic success in the EFV arm (4 out of 4) and in ATV/r arm (1 out of 1).

Secondary endpoints

In the EFV arm, 7 of 36 participants did not complete the study; 5 of the 7 developed psychiatric symptoms, including suicidal idealization, insomnia and irritation, 2 developed skin rashes and the remaining 2 were lost to follow-up because they were transferred to non-affiliated hospitals. In the ATV/r arm, 6 of 35 patients could not complete the study; one died by accident for unknown reason (the cause of death according to the coroner's report was not related to the cardiovascular system), 2 participants required treatment change (this was due to suicidal idealization in one and to skin rash in the other), one participant withdrew by own wish, one enrolled into another study, and one was transferred to another non-affiliated medical care facility.

Figure 2 shows the change of total cholesterol, liver function and total bilirubin from the baseline. At enrollment in the study, the median total cholesterol in the EFV arm was 155.5 mg/dL (range: 122–208) and in the ATV/r arm was 159.5 mg/dL (range: 112–215). The total cholesterol was not more than 220 mg/dL in any of the participants of both arms at baseline, and there was no significant difference between the two arms. During the study period, the total cholesterol increased to more than 220 mg/dL and required treatment with hypolipidemic agents in 52.8% of the EFV arm and 34.3% of the ATV/r arm. There was a significant increase in total cholesterol from the baseline in both arms ($p < 0.05$). There was no significant change in liver function tests during the study. New onset grade 3 hyperbilirubinemia was noted in 27 of 35 (77.1%) of the ATV/r arm but in none of the EFV arm. None of the hyperbilirubinemia in the ATV/r arm was associated with altered liver function, altered renal function, nephrolithiasis, or cholelithiasis.

Discussion

This study was designed as selection study, which means the superior regimen at the endpoint is to be selected as an alternate arm to compare with the current first line treatment in the next step. By definition of the selection study, the superior arm does not require statistical significance (17). At week 48, 77.8% of ATV/r arm and 77.1% of EFV arm reached HIV-VL of less than 50 copies/mL. Based on the definition of the selection study, the combination ABC/3TC/EFV was selected to compare the current first line treatment while the efficacy of each arm was almost even in this study.

In this clinical trial of 71 participants over a period of 96 weeks, no cardiovascular events or severe hypersensitivity reaction against ABC was observed. In this study, the efficacy of EFV combined with ABC/3TC and ATV/r combined with ABC/3TC was similar. Therefore, ABC based regimen can be selected as a safe combination to compare the efficacy of the first line combinations, such as EFV plus TDF/FTC or ATV/r plus TDF/FTC (18–20), in the next step for the best clinical benefits in Japanese patients.

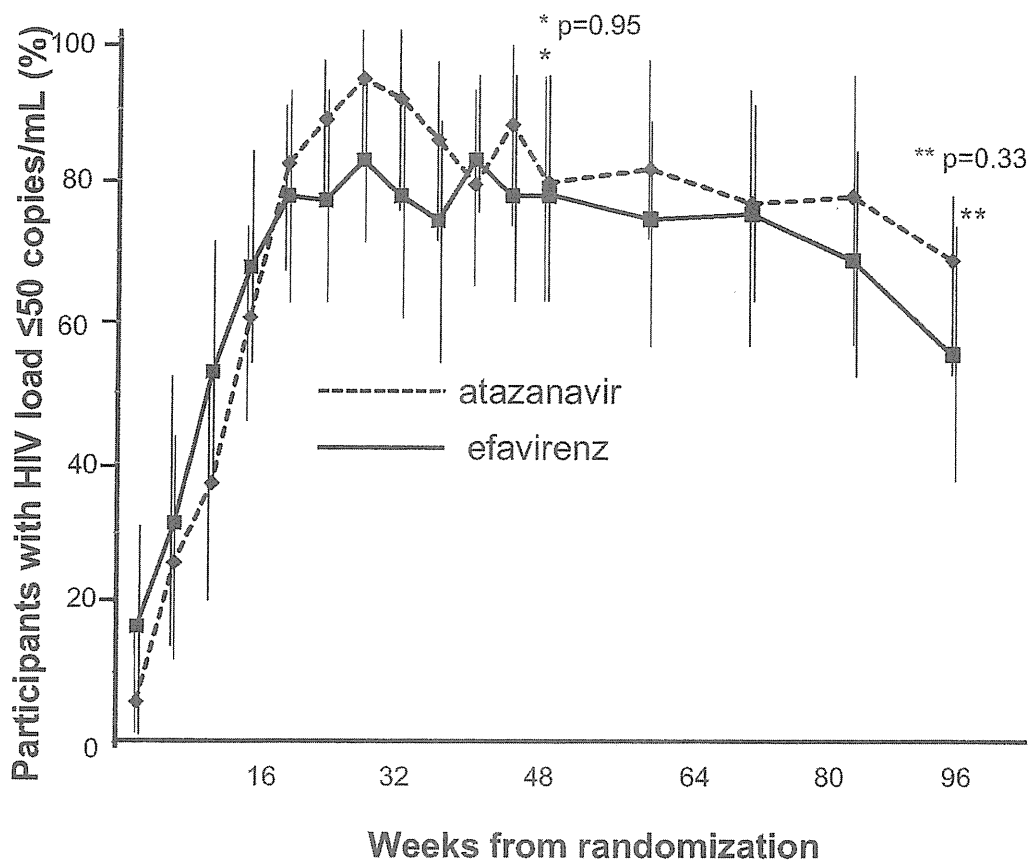


Figure 1. Proportions of participants with HIV-RNA less than 50 copies/mL. The efficacies of the efavirenz arm and ritonavir-boosted atazanavir arm were compared with intent-to-treat analysis. There were no significant difference between arms at both week 48 ($p=0.95$) and week 96 ($p=0.33$).

In February 2008, the United States National Institution of Allergy and Infectious Disease announced that the data and safety monitoring board of ACTG 5202 recommended a modification of the study design because they found that among participants with high viral loads (100,000 or more copies/mL) at the time of screening, treatment combinations that included ABC/3TC were not as effective in controlling the virus as those of regimens containing TDF/FTC (19, 21). At that point, all of the present 71 participants were already enrolled in the study and the baseline HIV-1 RNA of 7 participants was more than 100,000 copies/mL. Of these 7 participants, 2 had already withdrawn from the study by week 4, and the rest of participants had reached HIV-1 RNA of less than 50 copies/mL. The safety monitor board made no recommendation to amend the protocol.

As a primary endpoint, 77.8% of the EFV arm and 77.1% of the ATV/r had reached virological success, however, total cholesterol in 58.1% of the EFV arm and 46.9% of the ATV/r arm increased to more than 220 mg/dL, which required treatment. Thus, the overall proportion of participants with good viral suppression and without severe adverse events or treatment modification was 39.6% for the EFV arm and 62.3% for the ATV/r arm. Considering the reasons

for treatment modification, the neuro-psychiatric side effects required a regimen change in the EFV arm. Although several studies concluded that the neuro-psychiatric side effects are transient in nature, one study reported that treatment had to be changed in 16% of patients on EFV due to neuro-psychiatric side effects (22-24). Although there was no significant difference even with the small sample size, 5 out of 36 (13.9%) participants on EFV in our study required treatment change, compared with only 1 out of 35 (2.9%) of the ATV/r arm. This aspect of our study was similar to that reported in the Euro SIDA study (24). In the Swiss Cohort study, the treatment-limiting CNS adverse events was 3.8 (95% CI 2.7-5.2) per 100 person-years and it was clearly related to EFV (25). Considered together, these results emphasize the need for close observation of patients treated with EFV.

The incidence of hyperbilirubinemia in the present study was 77.1% in the ATV/r arm but none of these patients was above grade 4. Furthermore, none of the patients in this study developed liver function abnormality, altered renal function, renal stones, or cholelithiasis. As reported by Torti et al and Josephson et al, such clinical outcome can be used as a marker of adherence to ATV therapy (26, 27).

Limitations of this study include a small sample size.

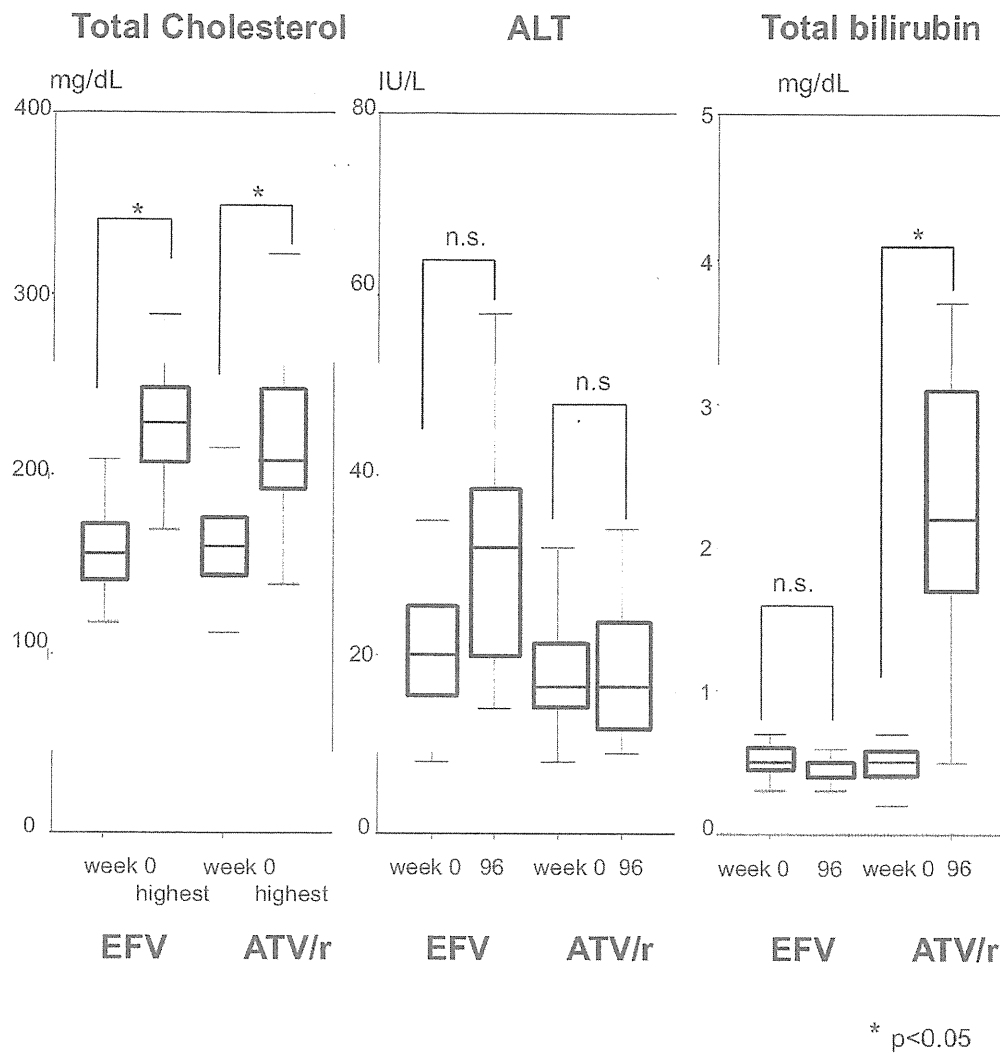


Figure 2. Changes from baseline in total cholesterol, ALT and total bilirubin.

ALT and total cholesterol at week 96 were compared with the baseline values. Since participants who developed hyperlipidemia were treated with lipid-lowering agents during the study period, the highest levels registered in each participant during the follow-up were collected for analysis. There were no significant differences in total cholesterol and ALT between the two arms, while hyperbilirubinemia was significantly higher in the ATV/r arm. Modification of treatment due to hyperbilirubinemia was not required in any of the patients of the ATV/r arm. In these box-and-whisker plots, the lines within the boxes represent median values; the upper and lower lines of the boxes represent the 25th and 75th percentiles, respectively; and the upper and lower bars outside the boxes represent the 90th and 10th percentiles, respectively.

Considering many studies on HIV treatment held in western countries that enrolled few Asian HIV-1 patients, it is important to collect data from Asian population. The current United States Department of Health and Human Services guidelines recommend TDF/FTC as the first line regimen, while the European AIDS Clinical Society recommends 3TC and ABC addition to TDF and FTC alone (28, 29). TDF/FTC is a known potent antiretroviral agent, however, its long-term efficacy and safety remain unclear (11, 12). Considering that the combinations of NRTI are limited, the efficacy and safety of ABC in the low HLA-B*5701 population need to be evaluated for wider treatment options for HIV-1

patients (9, 10).

Conclusion

This study was designed as a selection study to compare the virologic efficacy and treatment safety of EFV and ATV/r, both with ABC/3TC, in Japanese patients. The results showed no significant differences in efficacy between the two regimens at week 48. The evaluation of safety was extended to 96 weeks, which also showed no significant difference in both arms. The results of the present study have already been applied as the basis of a follow-up study that is

currently being conducted in Japan to compare NRTI combinations of ABC/3TC and TDF/FTC with ATV/r as key drugs.

The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).

Members of the Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group: Koji Watanabe¹, Tamayo Watanabe¹, Yasuhisa Abe¹, Ikumi Genka¹, Haruhito Honda¹, Hirohisa Yazaki¹, Junko Tanuma¹, Kunihisa Tsukada¹, Hiroyuki Gatanaga¹, Katsuji Teruya¹, Yoshimi Kikuchi¹, Misao Takano¹, Mikiko Ogata¹, Mizue Saida², Toshio Naito², Yoshiyuki Yokomaku³, Motohiro Hamaguchi³, Keiko Ido⁴, Kiyonori Takada⁴, Toshikazu Miyagawa⁵, Shuzo Matsushita⁵, Takeyuki Sato⁶, Masaki Yoshida⁷, Takafumi Tezuka⁸, Yoshiya Tanabe⁸, Isao Sato⁹, Toshihiro Ito⁹, Masahide Horiba¹⁰, Mieko Yamada¹¹, Mikio Ueda¹¹, Kazufumi Matsumoto¹², Takeshi Fujii¹², Mariko Sano¹³, Shin Kawai¹³, Munehiro Yoshino¹⁴, Takuma Shirasaka¹⁴, Satoshi Higasa¹⁵, Tomoyuki Endo¹⁶, Norihiro Sato¹⁶, Katsuya Fujimoto¹⁶, Rumi Minami¹⁷, Masahiro Yamamoto¹⁷, Yukiko Nakajima¹⁸

¹National Center for Global Health and Medicine, ²Juntendo University, ³National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, ⁴Ehime University, ⁵Kumamoto University, ⁶Chiba University, ⁷The Jikei University, ⁸Niigata University, ⁹National Hospital Organization, Sendai Medical Center ¹⁰East Saitama National Hospital, ¹¹Ishikawa Prefectural Hospital, ¹²Institute of Medical Science, The University of Tokyo, ¹³Kyorin University, ¹⁴National Hospital Organization, Osaka Medical Center, ¹⁵Hyogo College of Medicine, ¹⁶Hokkaido University, ¹⁷National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, ¹⁸Kawasaki City Hospital

Acknowledgement

This study was supported in part by a grant from the Japanese Foundation for the Promotion of International Medical Research Cooperation and National Center for Global Health and Medicine.

References

- Laphra K, Vanprapar N, Chearskul S, et al. Efficacy and tolerability of nevirapine-versus efavirenz-containing regimens in HIV-infected Thai Children. *Int J Infect Dis* **12**: e33-e38, 2008.
- Laureillard D, Prak N, Fernandez M, et al. Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med* **9**: 514-518, 2008.
- Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *AIDS* **19**: 185-192, 2005.
- Côté HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* **346**: 811-820, 2002.
- Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **29**: 779-786, 2010.
- Maggiolo F, Roat E, Pinti M, et al. Mitochondrial changes during D-drug-containing once-daily therapy in HIV-positive treatment-naïve patients. *Antivir Ther* **15**: 51-59, 2010.
- Tanuma J, Gatanaga H, Oka S, et al. Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* **37**: e109-e111, 2003.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* **359**: 727-732, 2002.
- Sun HY, Hung CC, Lin PH, et al. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* **60**: 599-604, 2007.
- Park WB, Choe PG, Song KH, et al. Should HLA-B*5701 screening be performed in every ethnic group before starting abacavir? *Clin Infect Dis* **48**: 365-367, 2009.
- Rodriguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf* **9**: 545-559, 2010.
- Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Feb 19 (Epub), DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181d05579
- United States Department of Health and Human Services. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents, May 2006. .
- Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses* **22**: 744-748, 2006.
- Friis-Møller Nina, Reiss P, El-Sadr W, et al; D:A:D Study Group. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: Results from the D:A:D Study, 13th conference on retrovirus and opportunistic infections. 2006 abstract 144.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al; D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* **371**: 1417-1426, 2008.
- Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treatment Reports* **69**: 1375-1381, 1985.
- Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. ESS30009 Study. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis* **192**: 1921-1930, 2005.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* **361**: 2230-2240, 2009.
- Smith KY, Patel P, Fine D, et al. HEAT Study Team. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* **23**: 1547-1556, 2009.
- BULLETIN NIAID Modifies HIV Antiretroviral treatment study combination therapy that includes ABC/3TC found less effective in subgroup of antiretroviral-naïve individuals. <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2008/Pages/actg5202bulletin.aspx> (accessed on July 15 2010).
- Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med* **43**: 714-721, 2005.
- Hawkins T, Geist C, Young B, et al. Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz and protease inhibitor-treated patients. *HIV Clin Trials* **6**: 187-196, 2005.
- van Luin M, Bannister WP, Mocroft A, et al; EuroSIDA Study Group. Absence of a relation between efavirenz plasma concentrations and toxicity-driven efavirenz discontinuations in the