

G. 研究発表

1) 原著論文

1. 南留美、高濱宗一郎、中嶋恵理子、山本政弘、十二指腸乳頭部腫瘍が疑われた HIV 感染合併 CMV 感染症の一例：感染症学雑誌 . 87(4):441-5, 2013.
2. 末廣久美子、江内田寛、久富智朗、山本政弘、南留美、石橋達朗、HIV 感染患者に対するサイトメガロウイルス感染症の治療：臨床眼科 67(10):1763-1768, 2013.

2) 学会、講演会

1. Comparison of patient characteristics and trends of transmitted drug resistant HIV between recent and long-term infection among treatment-naive HIV-1-infected populations in Japan J Hattori1, H Gatanaga2, M Kondo3, K Sadamasu4, S Kato5, H Mori6, R Minami7, Kazue Uchida8, Yoshiyuki Yokomaku1, W Sugiura1,9 and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network, IAS 2013,30 June-0 July,2013,Kuala Lumpur, Malaysia
2. The inhibitory effect of CCR5 antagonist maraviroc on Fas and caspase dependent pathway of CD4+T cells. Minami R, Takahama S, Nakashima E, Yamamoto M, IAS 2013,30 June-0 July,2013,Kuala Lumpur, Malaysia
3. HBV/HIV 重複感染例に対する抗 HBV 療法についての検討,村田 昌之,古庄憲浩,南 留美,小川 栄一,光本富士子,永樂訓三,迎はる,豊田一弘,貝沼茂三郎,岡田亨子,山本政弘,林 純,第 6 回日本病院総合診療医学会,2013.03.03.
4. CCR5 阻害剤の使用症例と今後の可能性、南 留美、共催セミナー、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.21、熊本
5. アディポネクチン遺伝子、グルコキナーゼ調節タンパク遺伝子変異が抗 HIV 薬による脂質代謝異常に与える影響、南留美、高橋真梨子、高濱宗一郎、中嶋恵理子、郭悠、城崎真弓、長与由紀子、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.20、熊本
6. ART 導入による骨塩定量と骨代謝マーカーの推移、高濱宗一郎、南留美、郭悠、中嶋恵理子、長与由紀子、城崎真弓、山本政弘、安藤仁、喜安純一、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.20、熊本
7. HIV 患者の認知機能に関する因子の解析 その一、辻麻理子、郭悠、阪木淳子、曾我真千代、城崎真弓、長与由紀子、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南留美、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.20、熊本
8. HIV 患者の認知機能に関する因子の解析 その二、抑うつの影響、辻麻理子、郭悠、阪木淳子、曾我真千代、城崎真弓、長与由紀子、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南留美、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.20、熊本
9. HIV 患者の認知機能に関する因子の解析 その三、薬物濫用の影響、郭悠、阪木淳子、辻麻理子、曾我真千代、城崎真弓、長与由紀子、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南留美、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.20、熊本
10. ニューモシスチス肺炎の治療効果判定におけるガリウムシンチの有用性の検討、高濱宗一郎、郭悠、中嶋恵理子、南留美、喜安純一、長与由紀子、城崎真弓、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.20、熊本
11. HIV 患者におけるステロイド吸入および全身投与の影響、中嶋恵理子、郭悠、高濱宗一郎、南留美、長与由紀子、城崎真弓、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.20、熊本
12. 国内感染者集団の大規模塩基配列解析 4: サブタイプと感染リスクによる伝播効率の差異、椎野禎一郎、服部純子、瀧永博之、吉田繁、南留美、健山正男、杉浦互、他 9 名、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.21、熊本
13. 東アジアにおける HIV 感染者を対象とした多目的コホート East Asia Clinical HIV Cohort(EACH cohort-PHI) の設立、田沼順子、南留美、遠藤和之、岡芙久子、高野操、岡慎一、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.21、熊本
14. 早期 HIV 感染者の予後に関する国内初の他施設共同コホート研究 East Asia Clinical HIV Cohort(EACH cohort-PHI)、南留美、田沼順子、遠藤和之、岡芙久子、高野操、岡慎一、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.21、熊本
15. 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向、重見麗、服部純子、蜂谷敦子、南留美、山本政弘、杉浦互、他 37 名、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.21、熊本
16. HIV チーム医療における心理検査の運用の検討 その一、辻麻理子、阪木淳子、曾我真千代、城崎真弓、長与由紀子、首藤美奈子、郭悠、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南留美、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.22、熊本
17. HIV チーム医療における心理検査の運用の検討 その二 神経心理検査を応用したケアの実践、阪木淳子、辻麻理子、曾我真千代、城崎真弓、長与由紀子、首藤美奈子、郭悠、高濱宗一郎、中嶋恵理子、南留美、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.22、熊本
18. 門脈塞栓など多彩な病変分布で発症した AIDS 関連 intravascular large B-cell lymphoma(IVLBCL) の一例、喜安純一、高濱宗一郎、郭悠、中嶋恵理子、南留美、油布祐二、大島孝一、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.22、熊本
19. 九州医療センターにおける HIV/HBV 重複感染者の B 型肝炎ウイルス遺伝子の検討、高橋真梨子、南留美、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.22、熊本
20. HIV 医療と介護の連携を目指した取り組み：介

護支援専門員と介護従事者を対象とした HIV/AIDS 出前研修の報告、首藤美奈子、南留美、中嶋恵理子、高濱宗一郎、郭悠、城崎真弓、長与由紀子、吉用緑、山本政弘、第 27 回日本エイズ学会総会、2013.11.22、熊本

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

大阪市及び近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

研究分担者 森 治代 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員
 研究協力者 小島 洋子、川畑 拓也
 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課

研究要旨

2013 年に HIV-1 感染が判明し医療機関を受診した新規診断症例 21 例、および当所における HIV 検査で陽性が確認された 101 例中 95 例について、薬剤耐性遺伝子検査を実施した結果、医療機関受診症例 2 例および確認検査陽性検体 5 例において薬剤耐性に関連する一次変異が検出された。医療機関受診症例では逆転写酵素領域に E138A および L210W が 1 例ずつ、また確認検査陽性検体では逆転写酵素領域に V108I、E138A、L210W、T215D、T215S(+M184V) がそれぞれ 1 例ずつ認められた。確認検査陽性検体について pol および env 領域の塩基配列よりサブタイプ型別を行ったところ、4 例が CRF01_AE、1 例が CRF07_BC、1 例がサブタイプ B と CRF01_AE の重複感染、1 例がサブタイプ B と CRF01_AE のリコンビナントで、残りはすべてサブタイプ B による感染であった。

A. 研究目的

国内で流行する HIV 遺伝子型および新規診断症例における薬剤耐性 HIV の出現頻度の動向について全国規模での疫学調査を実施するにあたり、近畿ブロックとして調査に参加し、大阪府およびその近郊における新規 HIV 診断症例についてウイルスの遺伝子解析を行ない、今後のエイズ対策に有用な情報を集積することを目的とする。

B. 研究方法

2013 年に HIV-1 感染が判明し医療機関を受診した新規診断症例 21 例、および当所における HIV 確認検査の陽性検体 101 例について、血漿あるいは血清より HIV-1 RNA を抽出し、それを鋳型にして治療薬が標的とするプロテアーゼ (PR) 領域 (297bp)、逆転写酵素 (RT) 領域 (720bp) およびインテグラーゼ (IN) 領域 (864bp) を RT-nested PCR により増幅した。PCR 増幅産物について、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した後、IAS-USA パネル 2013 年版に基づいて薬剤耐性アミノ酸変異の有無を判定した。env-C2V3 領域 (351-

357bp) についてもシーケンスを行ない、得られた塩基配列をもとに系統樹を作成し HIV-1 のサブタイプを決定した。さらに、Geno2pheno coreceptor 解析プログラム (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/>) を利用して、env-V3 領域の塩基配列よりウイルスのコレセプター指向性を推定した (False Positive Rate のカットオフ値は 10% に設定)。

また、感染時期 (感染後 155 日以内 recent / 155 日以上 not recent) を推測する目的で、Calypte HIV-1 BED Incidence EIA アッセイ (CALYPTE BIOMEDICAL Co., OR USA) を添付のマニュアルに従って実施した。

(倫理面の配慮)

医療機関において主治医より研究内容について説明し、本人の同意を得た上で採血を行っている。また、確認検査検体については連結不可能な匿名検査であり、HIV 陽性検体を研究に用いることを当所ホームページ上で広報している。本研究は、大阪府立公衆衛生研究所の倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

医療機関受診症例 21 例は、異性間性的接触により感染した日本人女性 1 例を除きすべて日本人男性で、同性間性的接触による感染であった。薬剤耐性遺伝子検査の結果、major mutation として RT 領域に E138A と L210W が 1 例ずつ検出された(表 1)が、PR 領域および IN 領域には薬剤耐性に関与する major mutation は認められなかった。

一方、確認検査陽性検体は 101 例中 95 例で遺伝子解析が可能であり、そのうちの 5 例 (5.3%) の

RT 領域において薬剤耐性に関連する major mutation (V108I、E138A、L210W、T215D、T215S がそれぞれ 1 例ずつ) が認められた。PR 阻害剤および IN 阻害剤に対する major な耐性変異は検出されなかった(表 1)。T215S が検出された 1 例は塩基の混在が著しくダイレクトシーケンスでは解読が困難であったため TA クローニングを行ったところ、T215S を持たない野生型クローン、T215S クローン、および T215S に加えて M184V を持つクローンが混在していることが判明した。

表 1 薬剤耐性関連アミノ酸変異が認められた新規 HIV-1 診断症例 (2013 年)

	性別	国籍	感染リスク	薬剤耐性アミノ酸変異			サブタイプ	BED
				PR	RT	IN		
●医療機関受診例 (2/21例)								
1	男性	日本	同性間	M36I, I62V, L63P, I64M	E138A	-	01B	recent
2	男性	日本	同性間	I64M, A71V, I93L	V106IV, L210W	-	B	recent
●確認検査陽性検体 (5/95例)								
1	男性	日本	同性間	M36I, I62V, L63P, I64M	E138A	-	01B	recent
2	男性	日本	同性間	I64M, A71V, I93L	V106IV, L210W	-	B	recent
3	男性	日本	不明	I62V, V82I, I93L	T215D	-	B	not-recent
4	男性	日本	不明	D60E, L63P	T215S (+M184V*)	-	B	not-recent
5	男性	日本	不明	V77I, I93L	-	-	B	not-recent

注 医療機関受診症例の 1,2 と確認検査陽性検体の 1,2 はそれぞれ同一人物 *要クローニング

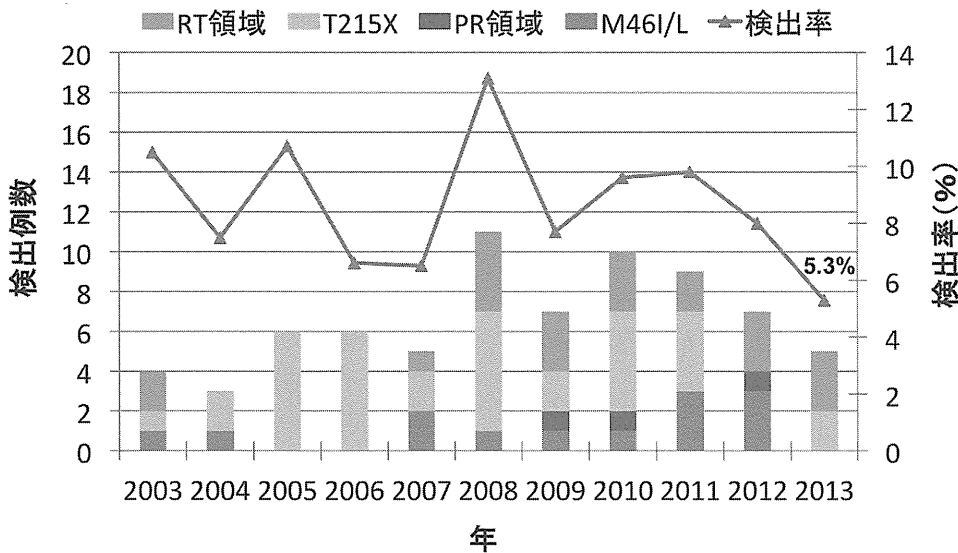


図 1 HIV 確認検査陽性検体における薬剤耐性アミノ酸変異の検出例数と検出率の年次推移

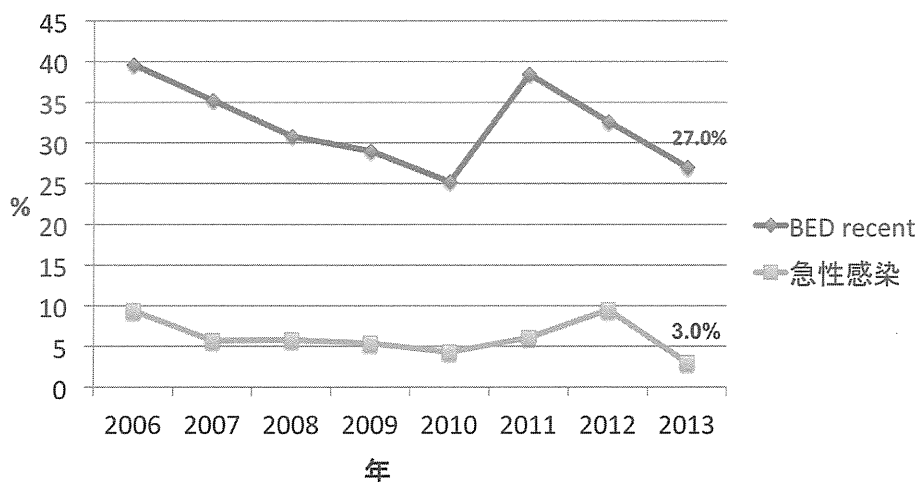


図 2 HIV 確認検査陽性検体における感染初期例率の推移

pol および env 領域の塩基配列を用いた系統樹解析によりサブタイプ型別を行ったところ、確認検査陽性検体のうち non-B サブタイプは 7 例(7.4%)で、その内訳は CRF01_AE が 4 例(日本人男性 3 名、外国人男性 1 名)、CRF07_BC が 1 例(外国人男性)、サブタイプ B と CRF01_AE の重複感染が 1 例(日本人男性)、サブタイプ B と CRF01_AE のリコンビナントが 1 例(日本人男性)であった。

Geno2pheno coreceptor サイトを利用して、env-V3 領域の塩基配列より新規診断症例に検出された HIV のコレセプター指向性を推定した。FPR のカットオフ値を 10% に設定した場合、医療機関受診例 21 例中 3 例(14.3%) および確認検査陽性検体 93 例中 15 例(16.1%) がコレセプターに CXCR4 を利用する X4 タイプであると判定された。

Calypte HIV-1 BED Incidence EIA kit (BED アッセイ) を用いて新規診断症例のおおよその感染時期を推測したところ、医療機関受診症例 21 例中 7 例(33%)、確認検査陽性検体 100 例中 27 例(27%) が感染初期(ODn<0.8、感染後 155 日以内)と推定された。

D. 考察

2013 年に HIV-1 感染が判明した新規診断症例(医療機関受診症例 21 例、確認検査陽性検体 95 例)について薬剤耐性遺伝子検査を実施したところ、医療機関受診症例の 2 例(9.5%、2 例とも確認検査検体と重複)、確認検査陽性検体の 5 例(5.3%)にお

いて major な薬剤耐性アミノ酸変異が検出された。確認検査陽性検体における薬剤耐性変異検出率は、2008 年の 13.1% をピークに減少傾向が続いているが、今年は 5.3% と昨年の 8.0% よりさらに大幅に減少した(図 1)。今回検出された耐性変異は、PR 領域の major mutation が 1 例もなく、ほとんどが RT 領域における 1 アミノ酸の単独変異であった。その中で、T215D リバータント株は従来から流行しているリバータント株と同じクラスターに属するものであったが、T215S を有する 1 例は野生型、T215S、T215S+M184V のクローンが混在していることから、薬剤耐性 HIV が感染者体内でリポートしつつある可能性が示唆された。

図 2 に示すように、BED アッセイにより推定される recent (感染初期)率は低下傾向にあり、確認検査陽性検体では 27% と 3 年振りに 30% を下回った。HIV 感染診断に NAT (核酸増幅検査)を必要とした急性感染例の割合も昨年の 9.5% から 3.0% にまで大きく減少しており、受検行動の遅れによる治療への影響や感染の拡大が懸念される。

サブタイプ型別では、例年と同様に B が流行の大部分を占めているが、今年は当所において初めて日本人 MSM 由来の検体に B と CRF01_AE のリコンビナントウイルスが検出された。今回見つかった O1B リコンビナントはこれまでに報告されているものとは組換え部位が異なっており、新しいパターンの O1B 組換え体である可能性が示唆された(図 3)。

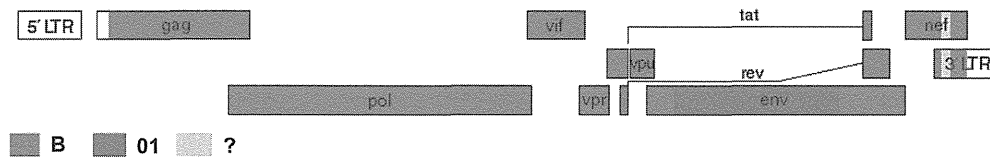


図3 日本人 MSM に見つかった O1B リコンビナント株

E. 結論

2013 年の HIV 新規診断症例について薬剤耐性遺伝子検査を実施した結果、医療機関受診症例 21 例中 2 例、確認検査陽性検体 95 例中 5 例に薬剤耐性 HIV の感染を示唆する major mutation が検出された。また、昨年日本人カップルにおいて見つかった CRF02_AG に引き続き、今年日本人 MSM において新しいタイプと思われる O1B 組換え体 HIV-1 が検出されたことから、日本人感染者において HIV サブタイプの多様化が徐々に進行しつつあると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文

1. Kojima Y, Kawahata T, Mori H, Furubayashi K, Taniguchi T, Iwasa A, Taniguchi K, H. Kimura H, Komano J. Prevalence and epidemiological traits of HIV infections in populations with high-risk behaviours as revealed by genetic analysis of HBV. *Epidemiol. Infect.* 141:2410-2417. 2013.
2. 川畑拓也、長島真美、貞升健志、小島洋子、森治代、HIV 急性感染期の診断における第 4 世代 HIV 迅速検査試薬の性能評価、*感染症学雑誌*、87:431-434. 2013.

2) 学会発表

1. 森治代、小島洋子、川畑拓也、駒野淳、松浦基夫、高ウイルス血症と急激な CD4 数の減少を呈する HIV-1 感染初期症例の地域的

集積とそのウイルス学的解析、熊本、2013 (抄録：日本エイズ学会誌 15:501、2013)

2. 川畑拓也、長島真美、貞升健志、小島洋子、森治代、HIV 急性感染期の診断における第 4 世代 HIV 迅速検査試薬エスプライン HIV Ag/Ab の性能評価、熊本、2013 (抄録：日本エイズ学会誌 15:513、2013)
3. 小島洋子、川畑拓也、森治代、駒野淳、古林敬一、谷口恭、岩佐厚、谷口幸一、木村博子、大阪府内の性感染症関連診療所 (STI クリニック) 受診者における HIV・HBV・梅毒の疫学調査と HIV 検査勧奨の効果、熊本、2013 (抄録：日本エイズ学会誌 15:556、2013)

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

東京医大における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

研究分担者 山元 泰之 東京医科大学臨床検査医学講座 准教授

研究要旨

東京医科大学病院臨床検査医学科において、平成 25 年に HIV-1 感染者で薬剤耐性検査を実施した症例について調査した。16 例が該当し、3 例（19%）において主要な薬剤耐性変異が認められた。

インテグラーゼ領域の変異を有した症例は認めなかった。サブタイプは全例 B であった。治療開始前の症例における耐性 HIV-1 感染の状態を把握し適切な抗ウイルス療法を実施するため、今後も引き続き薬剤耐性検査を実施する必要があると考えられる。

A. 研究目的

全国的な薬剤耐性 HIV-1 の動態把握のため、東京医科大学病院で新規に診断された HIV-1 感染者のサブタイプおよび薬剤耐性変異を調べることを目的とする。

（倫理面の配慮）

研究に参加する際に、すべて書面における同意を得ている。拒否は自由であり、拒否することで、診療面での不利益は生じないことを説明している。

B. 研究方法

治療開始前の HIV 感染者で薬剤耐性検査を行っていた症例につき、診療録を参照し後方視的に調査した。薬剤耐性検査は主治医の判断により、Virco 社の genotyping 検査あるいは独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターに依頼し検査を実施した。

C. 研究結果

平成 25 年において 16 例の未治療 HIV 感染者に対し耐性検査を実施していた。3 例（19%）におい

て主要な薬剤耐性変異が認められた。逆転写酵素領域では V179D が 1 例、M184V が 2 例で認められた。プロテアーゼ領域では L10V が 1 例、V11I が 1 例、I13V が 1 例、M36I が 2 例、L63P が 5 例、A71V が 2 例、A71T が 2 例、V77I が 5 例、I84V が 2 例、N88S/D が 3 例、L90M が 2 例、I93L が 2 例で認められた。インテグラーゼ領域の変異を有した症例は認めなかった。サブタイプは全例 B であった。

D. 考察

臨床上重要な耐性変異を示す症例は限られており、インテグラーゼ領域の耐性を示す症例は認めない。

E. 結論

治療開始前の症例における耐性 HIV-1 感染の状態を把握し適切な抗ウイルス療法を実施するため、今後も引き続き薬剤耐性検査を実施する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

抗 HIV 薬の薬物動態に関する臨床研究

～抗 HIV 薬血中濃度モニタリング～

研究分担者 吉野 宗宏 (独) 国立病院機構大阪医療センター薬剤科
 研究協力者 加藤 真吾¹、須藤 弘二¹、鯉淵 智彦²、矢倉 裕輝³、櫛田 宏幸³、
 照屋 勝治⁴、土屋 亮人⁴、林田 庸総⁴、柴田 雅章⁵、梶原 健⁶、
 味澤 篤⁷、今村 顕史⁷

¹ 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室

² 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

³ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科

⁴ 独立行政法人国立国際医療研究センターエイズ治療研究開発センター

⁵ 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科

⁶ 独立行政法人国立循環器病研究センター薬剤部

⁷ 東京都立駒込病院感染症内科

研究要旨

- ① 研究班のホームページは平成 25 年 12 月末現在、通算アクセス数 16864 件、ID、パスワード取得者 250 名。平成 25 年 4 月～平成 25 年 12 月末までに研究班で測定した検体の測定件数は 377 件、25 施設からの利用があった。
- ② 24 週間以上、RPV を投与している初回治療及び変更例患者を対象としてレトロスペクティブに調査を行った。RPV トラフレベルの血中濃度 (中央値) は、65 (ng/mL)。HIV-RNA < 40cp/mL を達成した初回治療の患者の割合は 80.0%、治療変更患者の割合は 88.9%。初回治療患者における投与開始からの HIV-RNA (log IU/mL) 低下は 4 週時点で、平均 1.95 log₁₀copies/mL 減少した。治療効果、副作用ともに血中濃度との関連性は認められなかった。RPV トラフ値は、ECHO, THRIVE study と同様の結果を示したことから、外国人と日本人の薬物動態は、ほぼ同じであると推察された。初回治療群は、海外試験と同等の臨床効果を確認できた。変更群は、現時点においてウイルス学的失敗は認めなかったものの、ベースラインの HIV-RNA 量が 100,000copies/mL 以上からの変更も含まれていたことから、今後より多くのデータを集積・解析することで、長期の臨床効果について検討する必要があると考えられた。
- ③ 粉砕法により投与を行っている症例において、粉砕法および簡易懸濁法投与時のトラフ値、投与後 2, 4, 12 および 24 時間値の血中濃度の測定を行い、変更前後の薬物動態パラメーターについて比較検討を行った。TDF、EFV を粉砕法から簡易懸濁法に変更を行っても、問題となるような血中濃度の低下を認めず、簡易懸濁法に変更後 12 週間経過後においても血中 HIV-RNA 量は検出感度未満を維持していたことから、抗ウイルス効果に影響を来さないことが示された。今後も引き続き症例の集積を行い、他の懸濁可能な薬剤についても検討を加えたい。

A. 研究目的

プロテアーゼ阻害剤 (PI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) は HIV 感染症治療薬として広く使われ、めざましい改善をもたらした薬剤である。しかし、PI、NNRTI、INSTI の体内動態は、主に海外から報告されたもので、日本人でのデータが限られていることが問題とされている。また、近年発売されている抗 HIV 薬は、すべて希少疾病用医薬品として迅速承認の対象とされており、国内での治験を行わずに承認されている。本研究では、これら抗 HIV 薬の薬物動態について調査・検討し、日本人 HIV 感染症患者における抗 HIV 薬の血中濃度の推移について確認し、より適切な治療が行えるよう血中濃度測定に必要なデータを収集することで、抗 HIV 療法の治療効果を高めることを目的とする。

抗 HIV 薬の血中濃度測定は、HPLC や LC-MS 等の高度な専門機器や専門知識を有する人材が必要であることから、一般診療を行う施設での測定が難しい。国内の臨床医が簡便に血中濃度測定を行えるよう、ホームページを利用した血中濃度測定システムを構築・供給し、提供を行うことで抗 HIV 薬を安全に使用し、治療の効果を高めることを目的とした。

1. 研究班のホームページ (HP) について

研究班のホームページを開設し、国内で HIV 感染症治療を行う医師を対象として血中濃度測定が容易に測定できるシステムを構築し、血中濃度の臨床応用を可能にすると共に、血中濃度データを広く収集することを目的とした。

2. リルピビリン (RPV) 血中濃度に関する検討

抗 HIV 薬は 1998 年 11 月 12 日医薬審発第 1015 号により、国内での治験は行わず、海外データのみで迅速承認申請が可能であることから、発売当初における日本人での体内動態や副作用発現率は不明である。

さらに Protease Inhibitor (PI) や Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) は、Cytochrome P450 (CYP) の基質であると同時に、その活性を阻害・誘導する作用があるため、CYP で代謝される併用薬との間で様々な相互作用の問題がある。承認直後の抗 HIV 薬は、国内での安全で有効な使用方法が十分検討されていない上に情報は少ない。国内における均質かつ良質な抗 HIV 薬による治療を提供するためには、抗 HIV 薬の医薬品情報を初めとする様々な情報の収集・提供・共有化が求められる。

本邦にて 2012 年 6 月に承認された Rilpivirine (RPV) は、既存の NNRTI に耐性を示す臨床分離株

に対して抗ウイルス活性を示す新規 NNRTI である。HIV 感染症症例に対する薬物動態は、海外の臨床試験結果が示されているものの、日本人の投与データは少ない。RPV 投与時における、日本人の薬物動態を明らかにすることを目的に検討を行った。

3. 抗 HIV 薬の簡易懸濁法適用に関する検討

抗 HIV 薬は 1 剤あたりの有効成分量が多いため、剤形が非常に大きい。最近では、AIDS 脳症や進行性多巣性白質脳症等により、長期療養が必要な症例も増加傾向にある。このような、嚥下困難もしくは経管栄養の投与を必要とする場合は、従来、粉砕法により白湯等に混合した上で薬剤の投与を行ってきた。粉砕法のデメリットは粉砕する際に乳鉢等に有効成分が付着するため、元の剤形と比較すると投与量にロスが生じることや、粉砕することにより調剤者が飛散した有効成分を吸入するなどして曝露されることなどが考えられる。このようなデメリットを解決すべく近年、簡易懸濁法による投与方法が考案され実施されている。これは、薬剤を粉砕せず 55℃ の温湯 20mL 中に入れ、10 分間放置することにより、崩壊・懸濁させた後、37℃ 付近になった懸濁液を経管投与する方法である。しかし、抗 HIV 薬において簡易懸濁法による有効成分の安定性および体内動態の変化の有無について検討がなされていない。

本研究は、粉砕法により抗 HIV 薬を服用している患者を対象に、服用法を簡易懸濁法に変更することにより、粉砕法との薬物体内動態について比較検討を行うことで、有効血中濃度を維持し、HIV-RNA 量を検出限界未満に抑制可能であることを確認することを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究班のホームページ (HP) について

研究班のホームページを利用した血中濃度測定提供システムは次の通り。血中濃度測定を希望する医師は氏名、所属施設等を HP に入力し ID、パスワードを取得する。測定希望薬剤名、本数等を入力し送信する。(株) BML より測定依頼伝票、採血管等が郵送される。同時に血中濃度測定に関するプロトコール、報告用ケースカードが電子メールにて自動送付される。医師は患者血液を採取後、検体を(株) BML に送る。同時に報告用ケースカードを研究班事務局に送信。結果は(株) BML より医師・研究班事務局あてに郵送される。なお、MVC、NVP、RPV、EVG は名古屋医療センターで測定を行った (図 1)。

2. リルピビリン血中濃度に関する検討

国立病院機構大阪医療センターに通院し、24 週間

以上、RPV を投与している初回治療及び変更例患者を対象に、臨床効果及び安全性についてレトロスペクティブに調査を行った。変更例は、過去にウイルス学的治療失敗がない症例を対象とし、24 週における、HIV-RNA 量推移、 $<40\text{cp/mL}$ の割合、並びに 24 週における安全性評価と RPV 薬物血中濃度について検討を行った。対象となった患者背景は表 1 のとおり。

3. 抗 HIV 薬の簡易懸濁法適用に関する検討

粉碎法により投与を行っている症例で、「抗 HIV 薬の粉碎法と簡易懸濁法の体内動態に関する比較臨床研究」について文書を用いて説明を行い、同意を得られた症例を対象とした。粉碎法および簡易懸濁法投与時のトラフ値、投与後 2,4,12 および 24 時間値の血中濃度の測定を行い、変更前後の薬物動態パラメーターについて比較検討を行った。

C. 研究結果

1. 研究班のホームページ (HP) について

研究班が開設したホームページは平成 25 年 12 月末現在、通算アクセス数 16864 件、ID、パスワード取得者 250 名 (図 2)。ホームページは、相互作用と情報掲示板の閲覧件数が多かった (表 2)。平成 25 年 4 月～平成 25 年 12 月末までに研究班が (株) BML に委託し測定した検体の測定件数は 377 件で、25 施設 (石川県立中央病院、大阪市立総合医療センター、鹿児島大学病院、亀田総合病院、北里大学病院、京都大学病院、慶應義塾大学病院、神戸市立医療中央市民病院、国立東京病院、札幌医大病院、慈恵医大病院、順天堂大学病院、仙台医療センター、多摩北部医療センター、東海大学病院、都立広尾病院、長崎大学病院、兵庫医大病院、兵庫県立尼崎病院、福井大学病院、北海道大学病院、横浜市立市民病院、横浜市立大学病院、国立国際医療研究センター、国立病院機構大阪医療センター) からの利用があった。件数の内訳は、RAL:106,DRV:64,TDF:53,RTV:31,ETR:26,RPV:24,MVC:23,EFV:19,LPV:14,EVG:10,ATV:5,FPV:1,NVP:1,であった。血中濃度測定件数の年度別推移と薬剤別血中濃度測定件数の年度別推移は図 3-5 の通りであった。

2. リルピビリン血中濃度に関する検討

RPV トラフレベルの血中濃度 (中央値) は、 65 (ng/mL) であった (図 6)。HIV-RNA 量の推移 (ITT 解析) は図 7 のとおり、HIV-RNA $<40\text{cp/mL}$ を達成した初回治療の患者の割合は 80.0%、治療変更患者の割合は 88.9% であった。また、初回治療患者における投与開始からの HIV-RNA ($\log\text{ IU/mL}$) 低下は 4 週時

点で、平均 $1.95\log_{10}\text{copies/mL}$ 減少した。

有害事象は、異夢、ふらつき、眠気など精神神経系障害関連の有害事象が 32% に認められたが、Grade1-2 レベルであった (表 3)。治療効果、副作用ともに血中濃度との関連性は認められなかった。RPV に対する耐性変異を示した症例は認められなかった。

3. 抗 HIV 薬の簡易懸濁法適用に関する検討

TVD と EFV の投与を行っていた症例において、粉碎法時の TDF トラフ値および AUC はそれぞれ 123 (ng/mL) 、 $4275\text{ (ng/mL}\cdot\text{hr)}$ であり、簡易懸濁法変更後はそれぞれ 210 (ng/mL) 、 $7740\text{ (ng/mL}\cdot\text{hr)}$ であった (図 8)。また、粉碎法時の EFV 投与後 12 時間値および AUC はそれぞれ 1513 (ng/mL) 、 55611 (ng/mL) であり、簡易懸濁法変更後はそれぞれ 1959 (ng/mL) 、 72720 (ng/mL) であった (図 9)。また、簡易懸濁法変更後の HIV-RNA 量の再上昇は認めなかった。

D. 考察

1. 研究班のホームページ (HP) について

今年度、研究班に血中濃度測定の依頼があった薬剤は主にラルテグラビル、リトナビル、ダルナビル、テノホビルであった。また、依頼件数は少ないものの、エトラビリン、マラビロク、リルピビリンの測定依頼が増加した。測定件数の多い薬剤は、国内における治療の中心となる薬剤であることから、治療効果の確認等に貢献できたものと思われた。HP へのアクセス数や血中濃度測定依頼のためのパスワード取得者も年々増加傾向にあり、抗 HIV 薬の血中濃度測定に関する関心の高さが伺えた。新薬の治療効果を確実にするために、本研究班が提供する血中濃度測定システムは、有用な臨床データの提供を行ったものと思われた。臨床医が容易に血中濃度測定にアクセスできたことで、抗 HIV 療法の治療効果を高め、副作用の軽減に寄与できたものと思われた。

2. リルピビリン血中濃度に関する検討

RPV トラフレベルの血中濃度 (中央値) は、ECHO,THRIVE study と同様の結果を示したことから、外国人と日本人の薬物動態は、ほぼ同じであると推察された。観察期間内で、DHHS ガイドラインが定義するウイルス学的治療失敗例はなく、耐性変異を示した症例も認めなかった。安全性において、精神神経系障害関連の有害事象が 32% に認められたが、Grade1-2 レベルであり、海外データと同様な結果を示した。初回治療群は、海外試験と同等の臨床

効果を確認できた。変更群は、現時点においてウイルス学的失敗は認めなかったものの、ベースラインの HIV-RNA 量が 100,000 copies/mL 以上からの変更も含まれていたことから、今後より多くのデータを集積・解析することで、長期の臨床効果について検討する必要があると考えられた。

3. 抗 HIV 薬の簡易懸濁法適用に関する検討

簡易懸濁法に変更後、いずれの薬剤についてもトラフ値、AUC 共に増加を認めた。要因として、粉碎法では調剤および与薬時に投与ロスを生じるが、簡易懸濁法では投与時に元剤形のまま懸濁を行うため投与ロスを生じないことが考えられた。TDF、EFV を粉碎法から簡易懸濁法に変更を行っても、少なくとも問題となるような血中濃度の低下を認めず、簡易懸濁法に変更後 12 週間経過後においても血中 HIV-RNA 量は検出感度未満を維持していたことから、抗ウイルス効果に影響を来さないことが示された。今後も引き続き症例の集積を行い、他の懸濁可能な薬剤についても検討を加えたい。

E. 結論

本研究では、国内の臨床医が簡便に血中濃度測定を行えるよう、ホームページを利用した血中濃度測定システムを構築・供給し、提供を行うことで抗 HIV 薬を安全に使用し、治療の効果を高めることを実施することができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 原著論文

1) Masaaki Shibata, Masaaki Takahashi, Munehiro Yoshino, Takeshi Kuwahara, Toshiharu Nomura, Yoshiyuki Yokomaku, and Wataru Sugiura. Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine concentrations. *The Journal of Medical Investigation* Vol.60, 2013.

2) 口頭発表

(国際学会)

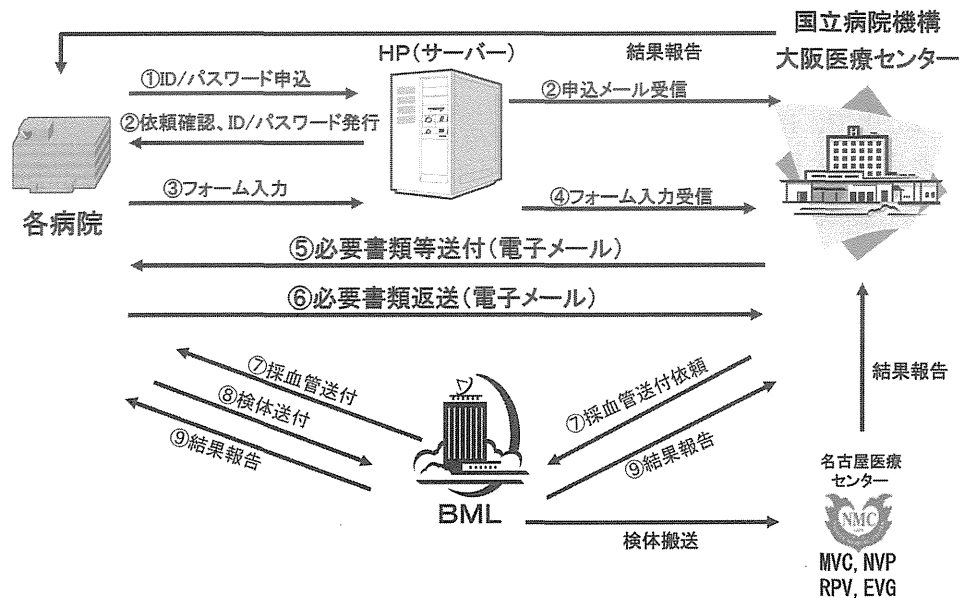
- 1) 吉野宗宏：HIV 感染症診療における 薬剤師の役割 第 133 回日本薬学会シンポジウム、横浜、2013 年 3 月
- 2) 吉野宗宏：HIV 診療におけるチーム医療（薬剤師外来常駐）第 63 回 日本病院学会 シンポジウム、新潟、2013 年 6 月
- 3) 吉野宗宏、植田孝介、國本雄介、井上正朝、佐藤麻希、山田徹、齋藤直美、丸山一郎、下川千賀子、柴

田雅章、畝井浩子、松本俊治、松浦清隆、大石裕樹、酒井真依、増田純一、千田昌之、三上二郎：抗 HIV 薬の院外処方発行における問題点とその取り組み 第 23 回日本医療薬学会、仙台、2013 年 9 月

- 4) 吉野宗宏：免疫機能低下時の感染症管理 第 23 回日本医療薬学会シンポジウム、仙台、2013 年 9 月
- 5) 矢倉裕輝、櫛田宏幸、服部雄司、河合実、吉野宗宏、山田雄久、廣畑和弘、中多泉：抗 HIV 薬の一包装調剤機器の分包時間に関する比較検討 第 23 回日本医療薬学会、仙台、2013 年 9 月
- 6) 吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院における Rilpivirine の使用成績 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月
- 7) 吉野宗宏：当院における RPV,STB の使用経験 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会 HIV 感染症薬物療法認定・専門薬剤師講習会、熊本、2013 年 11 月
- 8) 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、大寺博、矢嶋敬史郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗 HIV 薬の簡易懸濁法適用に関する検討 - 第 3 報 - 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月
- 9) 矢倉裕輝、坂根貞嗣、櫛田宏幸、吉野宗宏、上平朝子、三田英治、白阪琢磨：Etravirine の肝代謝酵素誘導作用により Telaprevir の血中濃度低下が疑われた 1 例 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月
- 10) 櫛田宏幸、吉野宗宏、矢倉裕輝、伊熊素子、廣田和之、矢嶋敬史郎、小川吉彦、大寺博、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院における Atovaquone の使用状況調 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月
- 11) 白阪琢磨、渡邊大、矢嶋敬史郎、吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、西本亜矢、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、笠井大介、西田恭治、上平朝子：国立大阪医療センターでのアイセントレス錠の長期処方例の検討 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月
- 12) 渡邊大、伊熊素子、矢倉裕輝、高橋昌明、柴田雅章、櫛田宏幸、吉野宗宏、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗 HIV 薬の血中濃度モニタリングを行った短腸症候群の一例 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月
- 13) 矢嶋敬史郎、井内亜紀子、黒田美和、安尾利彦、下司有加、仲倉高広、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：2012 年度における当科の新規受診患者の検討 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月

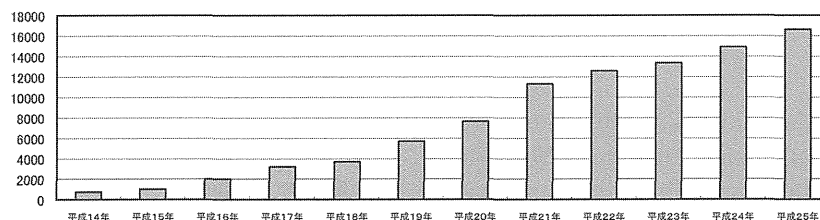
H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

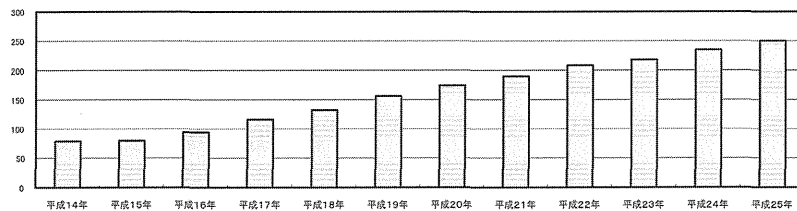


(図 1) 血中濃度測定運用方法

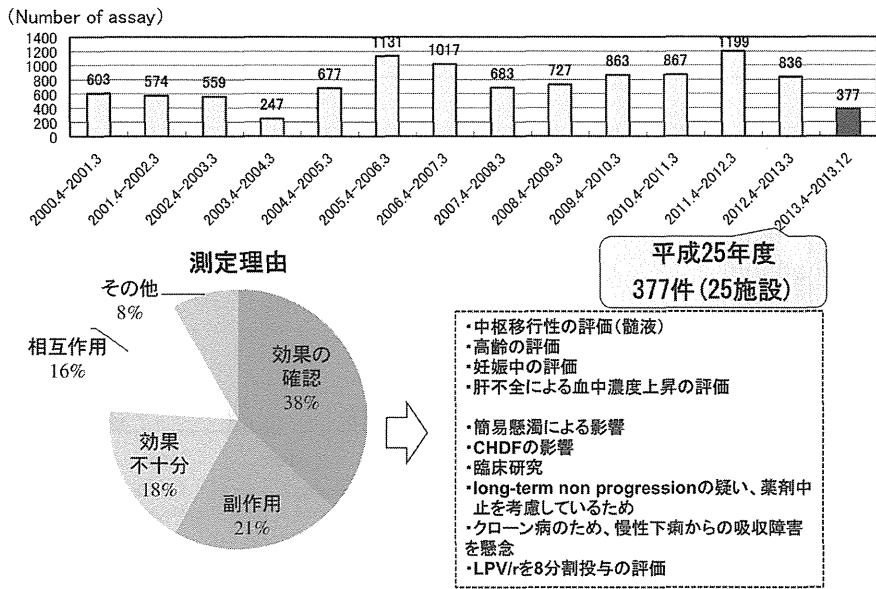
平成25年12月末現在 HPアクセス数 16,864



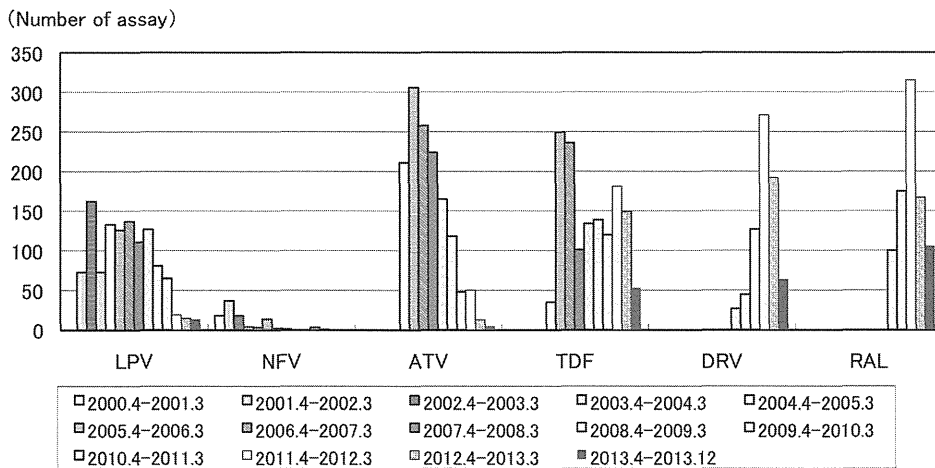
パスワード取得者数 : 250名



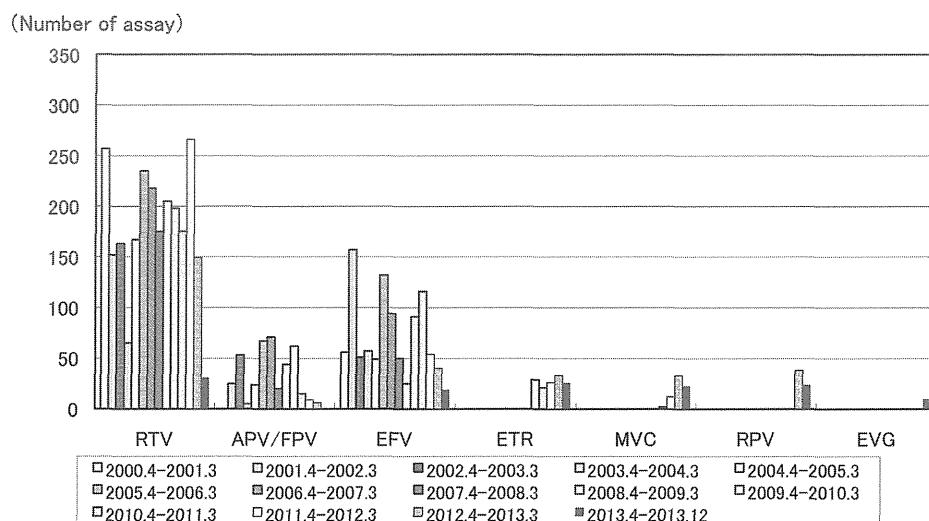
(図 2) 研究班で開設したホームページの運用状況



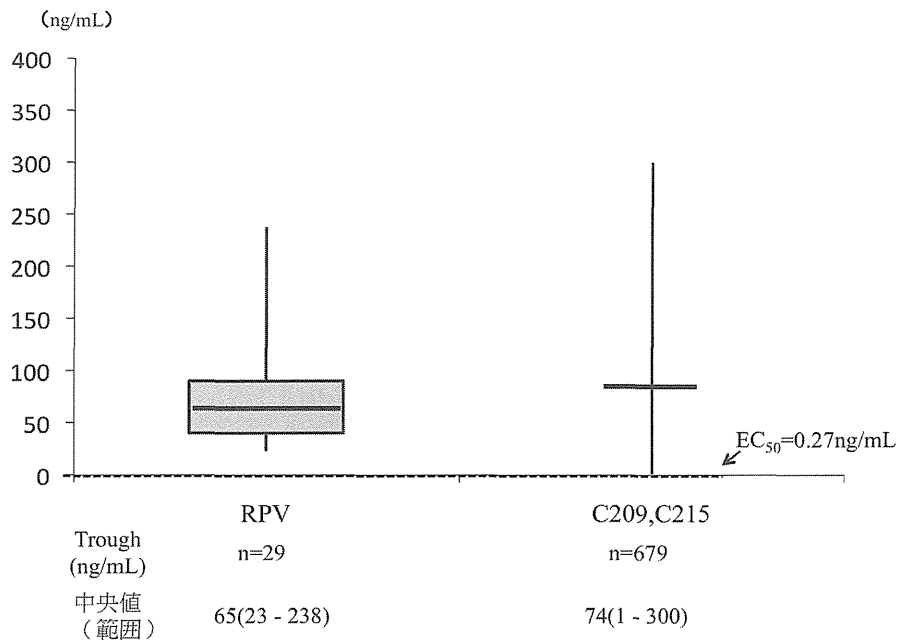
(図3) 血中濃度測定件数の推移 (総数)



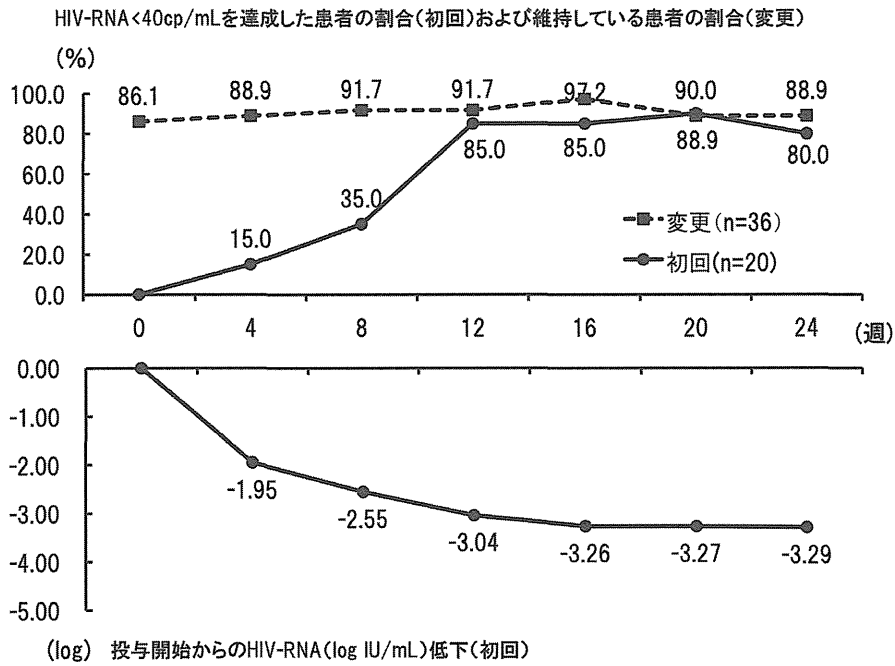
(図4) 血中濃度測定件数の推移 その1 (薬剤別)



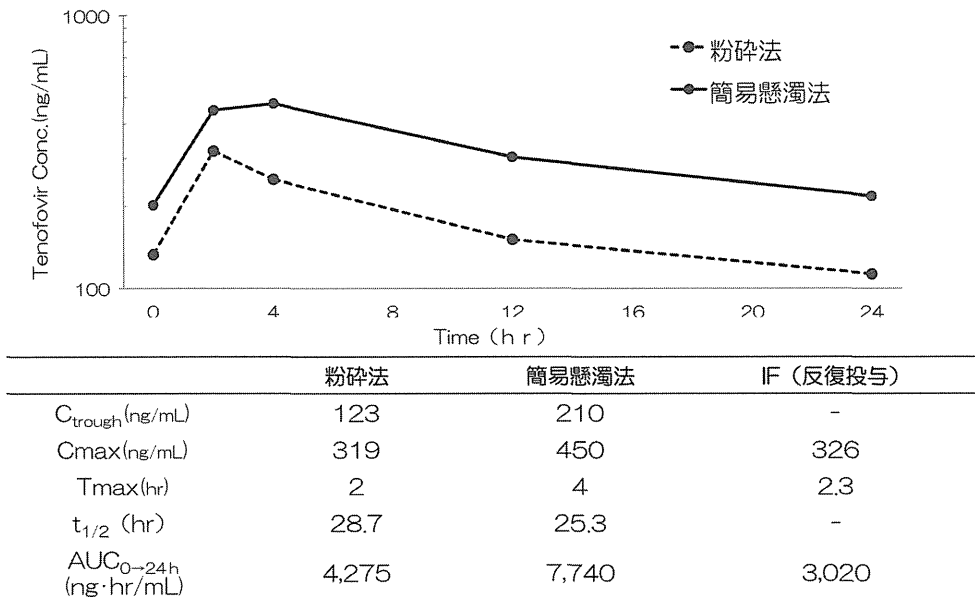
(図 5) 血中濃度測定件数の推移 その 2 (薬剤別)



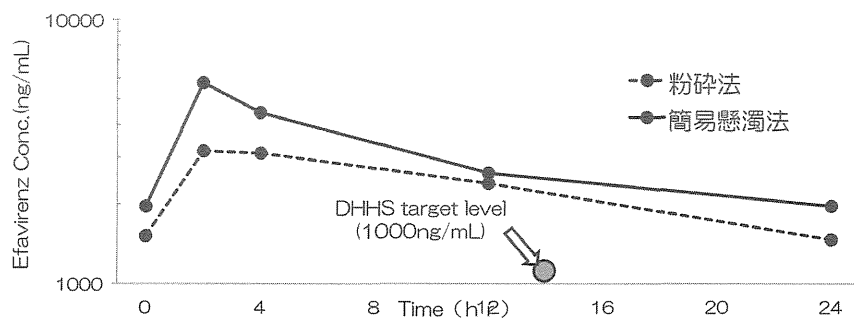
(図 6) RPV トラフレベルの血中濃度分布



(図7) HIV-RNA 量の推移 (ITT 解析)



(図8) 粉碎法および簡易懸濁法投与時の血中濃度推移 (TDF)



	粉碎法	簡易懸濁法	IF (反復投与)
C _{12hr} (ng/mL)	1,513	1,959	-
C _{max} (ng/mL)	3,174	5,751	4,069
T _{max} (hr)	2	2	-
t _{1/2} (hr)	17.0	26.6	-
AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	55,611	72,720	58,044

(図9) 粉碎法および簡易懸濁法投与時の血中濃度推移 (EFV)

(表1) 患者背景

症例数 or 中央値 (range)	初回 n=20	変更 n=36
性別 (男性:女性)	20 : 0	34 : 2
年齢 (歳)	41 (21 - 62)	44 (25 - 72)
HIV RNA (cp/mL)	21,600 (1,480 - 157,000)	20 (20 - 442)
≤ 100,000	19	36
> 100,000	1	0
CD4細胞数 (cells/mm ³)	309 (66 - 428)	508 (92 - 1084)
T-CHO (mg/dL)	155 (114 - 220)	172 (107 - 234)
TG (mg/dL)	110 (60 - 307)	126 (47 - 394)
AST (U/L)	25 (13 - 60)	23 (11 - 125)
ALT (U/L)	25 (6 - 77)	25 (6 - 189)
併用薬 (NRTI)	EZC:10, TVD:9, 他:1	TVD:24, EZC:9, 他:3
変更前 (Key-drug)	-	RAL:12, ATV:10, EFV:8, DRV/r:3, 他:3

(表2) ホームページへのアクセス状況

期間:2007年2月15日~2013年12月31日

ページ	備考	ページビュー	訪問者数
1トップページ		16864	10283
2抗HIV薬の相互作用		6491	3831
3情報掲示板	旧目次ページ	2103	1222
4研究の目的		1673	1151
5情報掲示板-抗HIV薬のTDMについて		1186	958
6ID/パスワードの申し込み		1183	833
7血中濃度測定依頼	メンバーのみ	1052	558
8依頼・送付の流れ	メンバーのみ	991	614
9抗HIV薬の相互作用-スタンダードアローン版ダウンロード		686	580
10血中濃度測定-申請書ダウンロード	メンバーのみ	620	390
11CYP2B6遺伝子検査について	メンバーのみ	544	349
12測定できる薬品名	メンバーのみ	831	542
13抗HIV薬の相互作用-Windows版プログラムのダウンロード		171	158
14CYP2B6の遺伝子型に基づくEFVの減量投与について	メンバーのみ	169	122
15抗HIV薬 体内動態一覽PDF	公開中止	164	148
16CYP2B6遺伝子検査-ご確認	メンバーのみ	114	80
17抗HIV薬 組み合わせ投与量一覽PDF	公開中止	110	106
18ケースカードのダウンロード	メンバーのみ	108	62
19CYP2B6遺伝子検査-お申し込み	メンバーのみ	106	70
20抗HIV薬 動態特性PDF	公開中止	102	94

訪問者数とは?: 閲覧者がWebサイトにアクセスした回数をページごとに集計。同じ閲覧者が一度の訪問でそのページを3回見ても、訪問者数は1。

ページビューとは?: そのページが何回見られたのかを示す指標。同じ閲覧者が一度の訪問でそのページを3回見れば、3になる。

(表3) 有害事象

副作用	初回 n=20	変更 n=36	合計件数(%)
異夢	2	2	4(7%)
ふらつき	4	0	4(7%)
眠気	1	3	4(7%)
傾眠	2	1	3(5%)
頭痛	1	1	2(4%)
その他 (関節痛、下痢、倦怠感、 集中力低下、熱感、不眠、 便秘、めまい)	5	3	8(14%)

近畿ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～近畿地区における薬剤耐性検査体制確立のための研究～

研究分担者	渡邊 大	国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長
研究協力者	白阪 琢磨	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	上平 朝子	国立病院機大阪医療センター・感染症内科
	鈴木佐知子	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	蘆田 美紗	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部

研究要旨

新規診断 HIV 感染者における薬剤耐性のサーベイランスを行った。また、2009 年 10 月から 2013 年 6 月に施行した HIV 耐性検査のうちプロテアーゼ阻害剤 (PI) 関連の耐性変異について検討した。2013 年に実施した耐性検査のうち未治療の状態での薬剤耐性検査が行われた 107 症例がサーベイランスの対象となった。WHO の 2009 年のリストに該当する耐性変異を 9 件に認めた。B 型慢性肝炎に対してエンテカビルが投与されていた 2 症例のうち 1 症例に M184V の出現を認めた。2009 年 10 月から 2013 年 6 月に 665 例に対して 814 件の耐性検査が施行されていた。PI 関連の耐性変異を 20 例・22 件認めた。14 例は伝搬性の薬剤耐性変異であり、6 例は PI レジメンによるウイルス学的治療失敗に関連して出現していた。5 例は先行の非ブースト PI レジメンによる治療失敗歴があった。薬剤耐性検査は診療に必須の検査であり、その動向調査は継続が必要である。

A. 研究目的

薬剤耐性ウイルスの出現は、抗 HIV 療法の成功を妨げる因子の一つである。そのため、適切な薬剤耐性検査の実施が必要とされる。また、その結果を臨床に反映させるノウハウも必要となる。このような背景から、当院における新規に診断された HIV 感染者における薬剤耐性変異の頻度の調査と、プロテアーゼ阻害剤 (PI) に対する耐性変異を認めた症例の調査を行った。

B. 研究方法

患者から採血後、血漿を分離し、ウイルス RNA を抽出した。その後特定のプライマーを用いて RT-PCR 法で HIV の逆転写酵素 (RT) およびプロテアーゼ (PR) 領域を増幅した。増幅された DNA を direct sequencing 法にて決定した。決定された塩基配列を既報告の薬剤耐性に関連する変異と照合した。これらの解析は Seqscape Ver 2.7 (Applied Biosystems) と Stanford University HIV drug

resistance database、WHO の 2009 年のリストを用いた。2013 年に独立行政法人国立病院機構大阪医療センターで薬剤耐性検査を実施した症例のうち、抗 HIV 療法の未経験者を対象とし、カルテから情報を収集し検討を行った。2009 年 10 月から 2013 年 6 月に施行した薬剤耐性検査のうち、PI 関連変異について後方視的解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究の遂行に関しては、当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認を得た。いずれも個人情報取り扱いについては厳重に行った。

C. 研究結果

国立病院機構大阪医療センターの年間初診患者数は、2009 年度に低下を示すも、以後は 240 例前後で推移していた (図 1)。累積患者数は約 2500 例となり、年間の CD4 数やウイルス量の検査数は 10000 件以上となった (図 2)。年間の耐性検査の

検査数は、変動を認めるものの、2012年度は過去最大の239件であった。2013年に未治療のまま薬剤耐性検査が実施された症例は107症例であった。その症例の患者背景を図3に示した。約半数が初回検査でHIV陽性が判明した。推定感染経路やサブタイプは例年通りであり、最も多く認めた項目はそれぞれ同性間性的接触とサブタイプBをであった。耐性変異のリストはWHOの2009年のリストを用いた。2010年から2013年の耐性変異の結果を図4に示す。2013年は耐性変異を9件に認めた。T215XやM46Iなど例年認められる変異を有する症例が存在した。また、B型慢性肝炎に対してエンテカビルが2症例に対して投与されていたが、1症例は逆転写酵素領域にM184Vの変異を認めた。

2009年10月から2013年6月までに665例・814件の薬剤耐性検査が実施された。そのうちPI関連変異は20例・22件存在した(図6)。PI関連変異の頻度は逆転写酵素領域のM184I/VやK103N/Sと同程度であった。次に変異の内容について詳細に検討した。M46I/Lの単独変異が最も多く9例であった。D30N・N88Dのネルフィナビルに対して高度耐性が推測されるPI関連変異を3例に認めた。これらは抗HIV療法の未経験者に認め、伝搬性薬剤耐性変異と考えられた。PIレジメンによる抗HIV療法のウイルス学的治療失敗に関連して薬剤耐性変異が出現した症例を6例に認めた。この6例の耐性検査実施時のPIは、ATVが1例、ATV/rが1例、LPV/rが4例であった。6例中5例は先行の非ブーストPIレジメンによる治療失敗歴を認めた。初回治療としてブーストPIが選択されPI関連変異が出現した症例は1例のみであった。その症例

の経過を図7に示す。抗HIV療法開始前の血中HIV-RNA量は100万コピー/mLを超えていたが、耐性変異を認めなかった。TVD、LPV/rで初回治療を開始し、血中HIV-RNA量は検出限界未満まで到達するも、その後も頻回に血中HIV-RNA量は100コピー/mL前後を示した。血清を採取し遠心してHIVを濃縮後、耐性検査を実施した。逆転写酵素領域にM184T、プロテアーゼ領域にV82Aを認めた。現在TVD、DRV/rに変更して経過フォロー中である。

D. 考察

抗HIV療法の開始前に薬剤耐性検査を行い、薬剤耐性の有無を確認することが、ガイドライン等で勧められている。また、治療開始前の薬剤耐性検査は保険適用ともなっている。2013年は107例の未治療症例の薬剤耐性検査を行った。1例に逆転写酵素領域のM184Vの変異を認めた。この症例はB型慢性肝炎に対してバラクルードが投与されていた。バラクルードはB型肝炎ウイルスに加え、HIVに対しても抗ウイルス効果を示すため、単独で投与するとM184Vの変異が効率に誘導されることが知られている。B型慢性肝炎に対してバラクルードの投与を行う前には必ずHIV検査を実施するという注意喚起は、今後も発信し続ける必要がある。また、もう1例バラクルードが投与されていた症例が存在した。その症例についてはメジャーシーケンスではM184Vは検出されなかった。しかし、マイナークローンとして存在している可能性も考慮して抗HIV療法を行う必要があると思われる。

日常の耐性検査で遭遇するPI関連変異の多くは、伝搬性の薬剤耐性変異であった。特にネルフィナビ

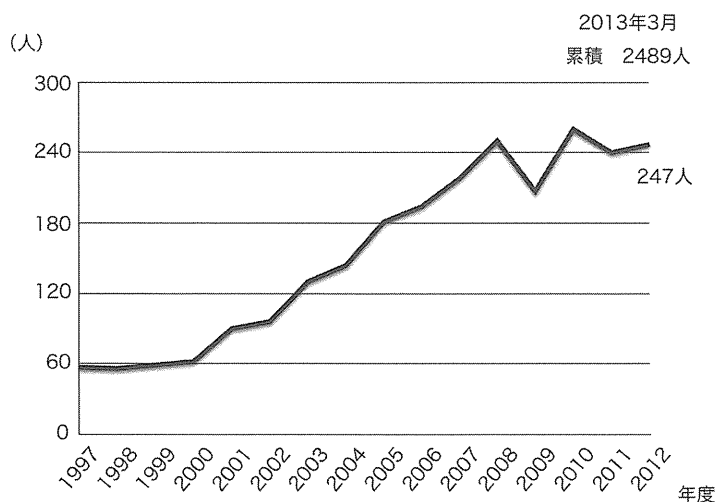


図1 年間新規患者数の推移