

検査異常で頻度の高いのは、「好中球減少」「血小板減少」「ヘモグロビン低下」「高尿酸血症」、ときにみられるものとして「高ビリルビン血症」「高アミラーゼ血症」「CPK 上昇」がある。図3に HIV 陽性症例の CD4 リンパ球数の推移を示した。「CD4 リンパ球数の減少」は白血球減少にともなってみられているが極端な低下は見られておらず日和見感染症の報告もない。

56 症例中 22 例で治療薬の減量ないしは中止が報告された。減量および中止の理由を表8に示した。22 症例中 14 例が HIV 陽性患者であった。

表8 薬剤の減量・中止例

	HIV 感染	治療薬減量／中止	理由
1	P	PEG 減量	好中球減少
2	P	PEG 減量	動悸・息切れ
3	P	PEG 減量	血小板減少
4	P	リバビリン減量	ヘモグロビン低下
5	P	リバビリン減量	ヘモグロビン低下
6	P	PEG・リバビリン両剤減量	ヘモグロビン低下・好中球減少・血小板減少
7	P	PEG・リバビリン両剤減量	ヘモグロビン低下・好中球減少
8	P	PEG・リバビリン両剤減量	倦怠感・嘔気
9	P	PEG 減量・リバビリン中止	ヘモグロビン低下・好中球減少
10	P	PEG 減量・リバビリン中止	倦怠感・嘔気・頭痛・食欲低下・体重減少
11	P	PEG・リバビリン両剤中止	ヘモグロビン低下・好中球減少
12	P	PEG・リバビリン両剤中止	好中球減少
13	P	PEG・リバビリン両剤中止	腭炎
14	P	PEG・リバビリン両剤中止	敗血症
15	N	PEG 減量	好中球減少
16	N	PEG 減量	好中球減少
17	N	PEG 減量	好中球減少
18	N	PEG・リバビリン両剤減量	ヘモグロビン低下・好中球減少
19	N	PEG 休薬・リバビリン中止	全身薬疹
20	N	PEG・リバビリン両剤中止	視力障害
21	N	PEG・リバビリン両剤中止	重症皮疹
22	N	PEG・リバビリン両剤中止	ヘモグロビン低下

*P：HIV 陽性、N：HIV 陰性

治療経過中に治療薬の減量・中止が報告された有害事象としては、「好中球減少」によって PEG-IFN α -2b を規定に従って減量した症例は 10 例、そのうち中止した症例は 2 例あった。「血小板減少」によって PEG-IFN α -2b を減量したのは 2 例。また、「ヘモグロビン低下」によってリバビリンを減量した症例は 8 例あり、そのうち 3 例は中止になった。そのほか「嘔気・倦怠感・頭痛・食欲低下・体重減少」などの全身症状のため PEG-IFN α -2b を減量・リバビリンを中止している症例が 1 例、「全身薬疹」によって PEG-IFN α -2b を休薬・リバビリンを中止している症例が 1 例ある。また眼科的異常はないが「視覚異常」があり本人希望で治療中止した症例が 1 例ある。

重篤な有害事象として入院加療を必要とした「膵炎」が1例、「重症皮疹」が1例報告されている。ともにPEG-IFN α -2bとリバビリンによる治療は中止し、当該事象に対する治療によって軽快した。いずれの有害事象とも治療薬との「関連は否定できない」ものであった。HIV陽性症例で死亡報告が1例あった。「ブドウ球菌性敗血症」を発症したためPEG-IFN α -2b・リバビリン両剤中止し、敗血症の治療をおこなったが間もなく多臓器不全で死亡した。治療前の白血球数は7000/ μ l、CD4リンパ球数は337/ μ l、PEG-IFN α -2bを2回投与した後に発症しており、治療薬との因果関係は「不明」と判断されている。

5. PEG-IFN α -2b 自己注射

注射手技、管理に関し十分理解できると判断され、本人の同意を得た患者を対象に、PEG-IFN α -2bを自己注射法で投与し、リバビリンとの併用療法をおこなっている。42例中35例(83%)の患者が自己注射を希望して実施している。担当医師は自己注射の手技、注射剤の保管方法、注射器具の処理方法について患者に、別冊「薬剤投与状況：PEGインターフェロン自己注射方法」と「PEGインターフェロン自己注射写真説明書」を利用して十分に指導した。現在のところ自己注射による問題発生は起きていない。

D. 考察

欧米でおこなわれたC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)とリバビリンを併用療法の大規模臨床試験の結果が1998年に報告された。IFN α -2b 300万単位を週3回の24週間投与の単独群での著効率は、genotype 1では2%、それ以外のタイプでは16%であったのに対し、リバビリン併用群ではそれぞれ16%と69%で高率であった。日本国内でもIFN α -2b 600~1000万単位を週6回2週間投与後、600万単位を週3回22週間投与してリバビリン(600~800mg)を併用し、IFN単独投与との二重盲検試験がおこなわれた。結果はgenotype 1bで100キロコピー以上の高ウィルス量群の著効率は、IFN単独群が2.3%に対して、併用群では18.5%と高率であった。IFN α -2bとリバビリン併用療法は2001年11月に保険適応が承認されている。

PEG-IFN α -2bは遺伝子組換え型IFN α -2bのアミノ酸残基とmonomethoxypolyethylene glycol(PEG)をウレタン結合することにより、IFN α -2bよりも体内での長時間作用化を目的として作製された。これによって従来のIFNの投与が連日ないしは週3回であったのに対し、週1回の投与に間隔を延ばすことが可能となった。欧米でおこなわれたIFN α -2bとリバビリンの併用療法との比較臨床試験を表9に示した。PEG-IFN α -2bの有効性が幾分高い結果であったが、IFN α -2bの投与量は1回300万単位と少量であったことが理由とも考えられる。日本で使用されているIFNの量は通常600万単位以上であり、300万単位投与より有効性が高くなることが予想される。日本国内臨床試験ではIFN α -2b 600万単位との比較試験がおこなわれている途中である。

国外臨床試験での安全性評価では、IFN α -2bとリバビリン併用群と比較してPEG-IFN α -2bとリバビリン併用群では「インフルエンザ様症状」や「好中球減少」の頻度はわずかに高くなった。また「注射部位の局所反応」が高頻度となった。その他では両者間ではほぼ同様の副作用発現であり、新しい副作用の出現は認めなかったと報告している。

今回の研究では途中経過であるが、有害事象としては「発熱」「関節痛」「全身倦怠感」などの「インフルエンザ様症状」、「脱毛」、「消化器症状」が高頻度みられた。検査異常としては「白血球減少(好中球減少)」「血小板減少」「ヘモグロビン低下」がみられており、規定により投与量の減量をおこなったのが57症例の治療経過中に「好中球減少」によってPEG-IFN α -2bを減量・

中止した症例は 10 例、そのうち中止した症例は 2 例あった。HIV 陽性群 29 例中 6 例 (21%)、HIV 陰性群 26 例中 4 例 (15%) であり、「血小板減少」によって PEG-IFN α -2b を減量した 2 例はいずれも HIV 陽性患者であった。また「ヘモグロビン低下」によってリバビリンを減量・中止した症例は 8 例あり、そのうち HIV 陽性患者が 6 例を占めていた。これら血球系の減少は HIV 陽性患者により高頻度に出現していると思われ、それは HIV 感染者ではすでに白血球数が減少しており、また抗 HIV 剤によって骨髄抑制がすでに合併している患者が多いことが影響していると考えられる。

表 9 PEG-IFN α -2b + リバビリン群および IFN α -2b + リバビリン群の投与終了後 24 週間における HCV-RNA 持続陰性化率 (%)

	PEG インターフェロン α -2b 1.5 μ g/kg (1 回/週 x 48 週) +リバビリン (48 週間)	インターフェロン α -2b 300 万 IU (3 回/週 x 48 週) +リバビリン (48 週間)
全症例	54 % (274/511)	47 % (235/505)
HCV genotype		
1	42 % (145/348)	33 % (114/343)
2/3	82 % (121/147)	79 % (115/146)
4/5/6	50 % (8/16)	38% (6/16)
HCV-RNA		
>2x10 ⁶ /ml	42 % (149/351)	42 % (145/344)
\leq 2x10 ⁶ /ml	78 % (125/160)	56 % (90/161)

Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of hepatitis C: a randomized trial. Lancet 358:958-65, 2001

IFN とリバビリン併用療法は、現在欧米では C 型慢性肝炎の標準治療方法として位置している。2000 年に HIV 合併の患者に対して行われたオープン・プロスペクティブ・トライアルの結果が欧米で報告された。20 名の患者に対して IFN α 2b とリバビリン併用療法が行われ、半数に HCV 陰性化が示された。但し、その後の持続陰性化はそのうちの 3 名であった。副作用としては白血球減少にともなう CD4 数の低下がみられたが、CD4% は変化せず、また日和見感染もなかったと報告された。HAART 施行中に核酸系逆転写酵素阻害剤のミトコンドリア毒性による乳酸アシドーシスの発生が問題になるが、同じヌクレオシドアナログの抗ウイルス剤であるリバビリンとの併用に関して、2001 年の報告がある。すなわち、HAART 施行中の HIV/HCV 共感染の患者に対して IFN とリバビリンの併用療法をおこなった 15 症例中 2 例に乳酸アシドーシスが発生したと報告した。リバビリン併用によってミトコンドリア障害が出現した可能性を指摘し、併用による乳酸アシドーシスの発症には十分注意が必要であると述べた。今回「膵炎」の発生で HIV 感染者 1 例が治療中止となっている。ミトコンドリア毒性の関与も考慮される症例である。また治療薬との因果関係は不明だが HIV 感染者で「敗血症」を発症し死亡に至っており、今後も治療に際しては副作用の発現に対し十分な観察が必要と思われる。

IFN α -2b の自己注射を 8 割以上の患者が希望し実施している。自己注射指導にあたっては写真

付き指導書等を利用し効果的かつ安全に指導がおこなわれている。症例本人に IFN α -2b の自己注射投与およびリバビリン内服の状況を、「薬剤投与状況」に毎日記録してもらうことで本人の注射管理に自覚をもたせることができ、また注意点、問題点などの抽出もより容易になる。担当医師が患者に事前の自己注射指導を十分におこない、患者が注射手技、管理を十分理解することができれば、IFN の自己注射は安全に実施できるものと思われる。

E. 参考文献

1. McHutchison JG et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 39:1483-1492, 1998
2. Reichard O et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 351:83-87, 1998
3. 飯野四郎: C型肝炎の治療と今後の展望—インターフェロンとリバビリン併用療法—. *臨床病理* 49:747-753, 2001
4. 豊田成司ほか: インターフェロン無効または再燃したC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとSCH18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b単独投与との比較.—二重盲検群間比較法を用いた併用効果の検討— *臨床医薬* 18:539-563, 2002
5. 飯野四郎ほか: Genotype1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとSCH18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b単独投与との比較.—二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討— *臨床医薬* 18:565-591, 2002
6. 熊田博光ほか: Genotype1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するSCH18908(リバビリン)とインターフェロン α -2b併用投与時の薬物動態の検討. *臨床医薬* 18:593-614, 2002
7. Manns MP et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 358:958-65, 2001
8. Landau A et al: Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alfa2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 14:839-844, 2000
9. Morsica G et al: Ribavirin therapy for chronic hepatitis C dose not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. *AIDS* 14:1656-1658, 2000
10. Landau A et al: Lack of interference between ribavirin and nucleosidic analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 14:1857-1858, 2000
11. Lefeuvre A et al: Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 357:280-281, 2001

抗HIV治療における薬剤耐性発現状況と耐性検査の意義

主任研究者	福武 勝幸	東京医科大学 臨床検査医学講座
分担研究者	青木 眞	感染症コンサルタント
分担研究者	味沢 篤	東京都立駒込病院 感染症科
分担研究者	岡 慎一	国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター
分担研究者	木村 哲	東京大学医学部附属病院 第1内科、感染制御部
分担研究者	白阪 琢磨	国立大阪病院 総合内科・ウイルス研究室
分担研究者	高田 昇	広島大学医学部 輸血部
分担研究者	花房 秀次	荻窪病院 血液科
分担研究者	三間屋 純一	静岡県立こども病院 血液腫瘍科
分担研究者	山元 泰之	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	内田 佳子	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	西田 恭治	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	永泉 圭子	東京医科大学 臨床検査医学講座

要 旨

国内未承認エイズ治療薬等を用いた HIV 感染症治療薬及び HIV 感染症至適治療法の開発に係る応用研究に関する研究課題に関し、特に、抗 HIV 治療における薬剤耐性発現状況の調査と、薬剤耐性検査による薬剤選用法を用いた治療についての検討に関する研究を開始した。

着手後、抗 HIV 治療における薬剤耐性検査を、臨床上有用性が高い投薬内容を検討する手段とし、有効な治療薬を選択して適切な治療を行なう指標とする目的で、対象者に対して遺伝子型解析 (Genotype Assay) と表現型解析 (Phenotype Assay) を組み合わせた薬剤耐性の発現状況の調査を開始した。また、国内における未治療（未投薬：Naive）症例における未治療時および治療開始後の薬剤耐性発現状況と薬剤耐性検査の意義の検討を行った。

東京医科大学病院臨床検査医学科他 18 施設における HIV 感染患者計 132 症例（延べ数 229 例）、及び当科通院中の血友病患者 25 症例（延べ数 43 例）を調査対象とした。調査対象期間は、2000 年 12 月から 2002 年 12 月までと設定した。また、他施設の研究参加基準は、研究開始時施行している抗 HIV 療法がウイルス学的に失敗したため薬剤の変更が必要と考えられる症例で、血中 HIV-RNA 量が 1000 コピー/ml 以上ある症例とした。

抗 HIV 薬剤のうち薬剤耐性を示した薬剤は、Antivirogram® と Virtual Phenotype™ の両検査において、ともに 3TC に最も多く認められた。これは、RT 領域の M184V は、今までにも数多く報告がされている代表的な 3TC の耐性変異であり、特に単独で 3TC 耐性を獲得してしまう特性を有する。それゆえに最も頻度が高く検出されたと考えられた。また、NVP、DLV、EFV の 3 種類の非核酸誘導体 (NNRTI) がほぼ同等の陽性率を示したことは、これらの薬剤が同様の遺伝子変異部位にて、交叉耐性を獲得する特性を有しているためであると考えられた。

Genotype では、HIV 感染患者全体と血友病患者ともに約 90% の陽性率（変異検出率）を有していた。そして、患者全症例と血友病患者症例ともに、同様な傾向で、RT 領域の 71 と 77 番、Protease 領域の 184 と 211 番に、多くの遺伝子変異が検出された。

Naive 症例患者の治療開始前の薬剤耐性発現状況では、Virtual Phenotype™ においては全く陽性を示すものはなかったが、Antivirogram® で 2 症例に NNRTI の薬剤耐性が認められた。欧米では、Naive 症例の約 20% 以上に薬剤耐性が検出されたという報告もある。我々の検出した 5.6% は、欧米の報告に比べて低かった。Genotype の陽性率は約 83% と、薬剤耐性獲得率よりも顕著に高率であった。しかしながら、Phenotype に影響を与える変異点は認められず、また、検出された遺伝子

変異部位も既治療症例と同様に、Protease 領域の 77 番と、RT 領域の 211 番に多く検出された。

今後、我が国においても耐性ウイルスの増加は予想される。したがって、抗 HIV 治療における薬剤耐性発現状況と耐性検査の意義に関する検討を行なうとともに、本研究班から供給した治療薬を使用した個々の各症例についても、治療成績の情報と耐性検査結果の推移と意義について、引き続き調査解析を続けていきたいと考える。

A. 研究目的

抗 HIV 治療における薬剤耐性を獲得した感染者の治療を充実させることを目的に、保険診療が認められていない薬剤耐性検査による薬剤選択法について解析する。国内の抗 HIV 治療薬剤耐性を獲得していると考えられる多数の症例において、薬剤耐性の発現状況を正確に調査する。また、Naïve 症例の未治療時および治療開始後の薬剤耐性発現状況を解析し、Naïve 症例における耐性検査の意義の検討した。

B. 研究方法

[対象]

① (HIV 感染及び血友病患者における薬剤耐性発現状況) 東京医科大学病院臨床検査医学科と表 1 に示した 18 施設における HIV 感染患者計 132 症例 (延べ数 229 例)、及び当科通院中の血友病患者 25 症例 (延べ数 43 例) を調査対象とした。調査対象期間は、2000 年 12 月から 2002 年 12 月までと設定した。また、他施設の研究参加基準は、研究開始時施行している抗 HIV 療法がウイルス学的に失敗したため薬剤の変更が必要と考えられる症例で、血中 HIV-RNA 量が 1000 コピー/ml 以上ある症例とした。

表 1 薬剤耐性検査臨床研究参加施設

国立千葉病院	愛媛大学医学部病院	東京大学附属医科研究所病院
国立宇都宮病院	旭中央病院	総合病院太田病院
国立松本病院	都立駒込病院	大田病院鶴の木診療所
国立名古屋病院	日本医科大学付属病院	昭和大学病院
東京女子医科大学病院	山梨県立中央病院	北里大学病院
東京女子医科大学第二病院	飯田市立病院	晴嵐荘病院

(順不同)

② (Naïve 症例における薬剤耐性発現状況) 当科通院中の Naïve 症例患者 36 例を解析対象とした。

[試験方法]

① (HIV 感染及び血友病患者における薬剤耐性発現状況) 感染者から得たウイルスの増殖を各薬剤が抑制する効果を試験管内で調べる表現型解析 (Phenotype Assay) としては、The Antivirogram®Phenotype (Antivirogram®: VIRCO 社) を用いた。ウイルスの遺伝子変異を検出し、過去に専門研究施設で行なわれた類似のウイルスへの薬剤効力から耐性を推測する方法には、The Virtual Phenotype™ (Virtual Phenotype™: VIRCO 社) を用いた。また、ウイルスの遺伝子変異を同定する遺伝子型解析 (Genotype assay) は、VircoGEN II™ (VIRCO 社) を用いた。

② (Naïve 症例における薬剤耐性発現状況) 各症例において、1) 治療開始前、2) 治療開始後 2 週間、3) 4 週間、4) 8 週間において、薬剤耐性検査を上記の 3 つの方法で解析した。HIV-RNA 量と CD4 数測定は、1) 治療開始後 1 ヶ月、2) 2 ヶ月、3) 3 ヶ月、4) 6 ヶ月で測定した。

[倫理面への配慮]

本研究に参加する場合は当研究班の研究協力者である医師とし、患者への十分な説明により同意が得られたことを確認するために、専用の同意書等の書式を用意し事務局で署名を確認している。

患者の個人情報の保護には万全を期しており、同意書以外には氏名が記載されることは無く、委託業者もパレクセルインターナショナル社というCROを継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画となっている。患者のプライバシーを保護するため、症例の登録は連結可能な匿名化により行った。

C. 研究結果

① (HIV 感染及び血友病患者における薬剤耐性発現状況)

(1) Antivirogram®と Virtual Phenotype™施行症例における薬剤耐性発現症例数

延べ症例における Antivirogram®の陽性率は、HIV 感染患者全体 176 症例中 65 症例で 37%、血友病患者 28 症例中 18 症例で 64%であった (表 2)。また、延べ症例における Virtual Phenotype™の陽性率は、HIV 感染患者全体 196 症例中 81 症例で 41%、血友病患者 30 症例中 21 症例で 70%であった (表 3)。

16 種類の抗 HIV 薬剤のうち薬剤耐性を最も多く示した薬剤は、Antivirogram®と Virtual Phenotype™の両検査において、エピビル (3TC : EpiVir) が最も多かった。また、患者全症例と血友病患者症例を比較した結果、各薬剤に対する耐性症例数の割合は両グループにおいて、同じ傾向を示した。

表 2 Antivirogram®施行症例における薬剤耐性発現症例数

	NRTI						NtRTI	NNRTI			PI					
	ZDV	3TC	ddI	ddC	d4T	ABC	TFV	NVP	DLV	EFV	IDV	RTV	NFV	SQV	APV	LPV
患者全体 (n=176)	1 4	3 7	7	9	6	9	8	2 1	2 2	1 7	1 9	2 2	2 7	1 1	1 1	1 5
血友病患者 (n=28)	5	1 3	1	1	1	2	3	5	5	4	7	8	6	3	5	5

表 3 Virtual Phenotype™施行症例における薬剤耐性発現症例数

	NRTI						NtRTI	NNRTI			PI					
	ZDV	3TC	ddI	ddC	d4T	ABC	TFV	NVP	DLV	EFV	IDV	RTV	NFV	SQV	APV	LPV
患者全体 (n=196)	3 0	4 9	1 4	1 5	1 6	1 7	6	3 1	2 7	2 8	2 8	2 9	3 8	1 9	2 0	1 8
血友病患者 (n=30)	9	1 5	2	3	2	3	0	5	5	5	7	7	1 0	4	4	3

(2) Genotype assay 施行症例におけるアミノ酸変異部位と例数

延べ症例における Genotype assay の陽性率 (変異検出率) は、HIV 感染患者全体 204 症例中 186 症例で 91%、血友病患者 34 症例中 32 症例で 94%であった (表 4)。

遺伝子変異部位は、患者全症例と血友病患者症例とともに、Protease 領域では 71 と 77 番、RT 領域では 184 と 211 番のアミノ酸において、変異が多く検出された。

表4 Genotype assay 施行症例におけるアミノ酸変異部位と症例数

<Protease 領域>

変異のアミノ酸 number	10	20	24	30	32	33	36	46	47	48	50	53	54	58	63
患者全体 (n=204)	51	15	9	7	1	13	38	18	0	0	0	2	24	1	0
血友病患者 (n=34)	4	1	2	2	0	0	1	9	0	0	0	1	3	0	0

変異のアミノ酸 number	71	73	74	77	82	84	88	90
患者全体 (n=204)	52	8	8	72	21	4	13	22
血友病患者 (n=34)	7	2	1	14	3	2	6	4

<RT 領域>

変異のアミノ酸 number	41	44	62	65	67	69	70	74	75	98	100	101	103	106	108	115
患者全体 (n=204)	26	7	1	1	29	16	19	12	6	14	4	7	25	4	1	1
血友病患者 (n=34)	6	1	0	0	11	6	10	0	0	0	1	1	6	0	0	0

変異のアミノ酸 number	116	118	119	127	128	134	138	139	140	149	151	155	159	162	165
患者全体 (n=204)	0	19	0	15	6	38	3	3	2	10	23	6	37	3	10
血友病患者 (n=34)	0	4	0	4	0	11	0	2	0	3	11	9	9	0	0

変異のアミノ酸 number	225	230	233	238	333
患者全体 (n=204)	1	0	0	4	10
血友病患者 (n=34)	1	0	0	0	3

② (Naive 症例における薬剤耐性発現状況)

Naive 症例における薬剤耐性発現状況は、「治療中に耐性が出現する症例の中には、野生型 (wild type) に覆われているものの (masking)、既に耐性を獲得しているウイルスを有する症例もあり、それらが治療経過中に耐性ウイルスとして出現してくるのではないか」という仮説のもとに解析を

施行した。

(1) 治療開始前の薬剤耐性発現状況

Naïve 症例患者 36 例について、治療開始前の薬剤耐性発現状況を Antivirogram[®]、Virtual Phenotype[™]、Genotype assay の測定結果を、表 5 に示した。Antivirogram[®] では、36 症例中 2 症例に各々レスクリプター (DLV: Rescriptor[®])、DLV とピラミューン (NVP: VIRAMUNE[®]) の薬剤耐性が認められた。Virtual Phenotype[™]では 36 症例中全く陽性を示したものはなかった。Genotype では、36 症例中 30 症例にアミノ酸変異部位が検出され、その陽性率 (変異検出率) は 83%であった。

表 5 治療開始前の薬剤耐性

症例	Antivirogram	Virtual	Genotype	症例	Antivirogram	Virtual	Genotype
1	-	-	2 1 1 K、2 1 1 Q	1	-	-	3 3 I、7 1 V、 7 1 T、7 1 I
2	-	-	/9 8 S、2 1 1 K	2	-	-	
3	-	-	3 6 I	2	-	-	
4	-	-	/9 8 S、2 1 1 K	2	-	-	7 7 I/2 1 1 K
5	-	-	3 6 I/1 0 3 R	2	-	-	
6	-	-	7 7 I	2	-	-	
7	-	-		2	-	-	1 0 I、 7 7 I/2 1 1 K
8	DLV	-	/1 7 9 D、2 1 1 K	2	NVP, DLV	-	7 7 I/2 1 1 K
9	-	-	7 1 V、 7 7 I/2 1 1 K	2	-	-	7 1 T
1	-	-		2	-	-	3 6 I/1 0 3 R、 2 1 1 K
1	-	-	7 7 I/2 1 1 K	2	-	-	3 6 I/2 1 1 K
1	-	-	3 3 3 E	3	-	-	7 7 I/2 1 1 K
1	-	-	7 7 T/3 3 3 E	3	-	-	2 1 1 K
1	-	-	/4 1 L、2 1 0 W	3	-	-	7 7 I
1	-	-	7 7 I	3	-	-	1 0 I、7 1 T、 7 7 I/1 0 6 I、2 1 1 K
1	-	-	1 7 9 D、3 3 3 E	3	-	-	7 7 I/2 1 1 K
1	-	-	7 7 I/1 8 9 I	3	-	-	1 0 V、 7 1 T、7 7 I
1	-	-	2 1 1 K	3	-	-	3 6 I、7 7 I/2 1 1 Q

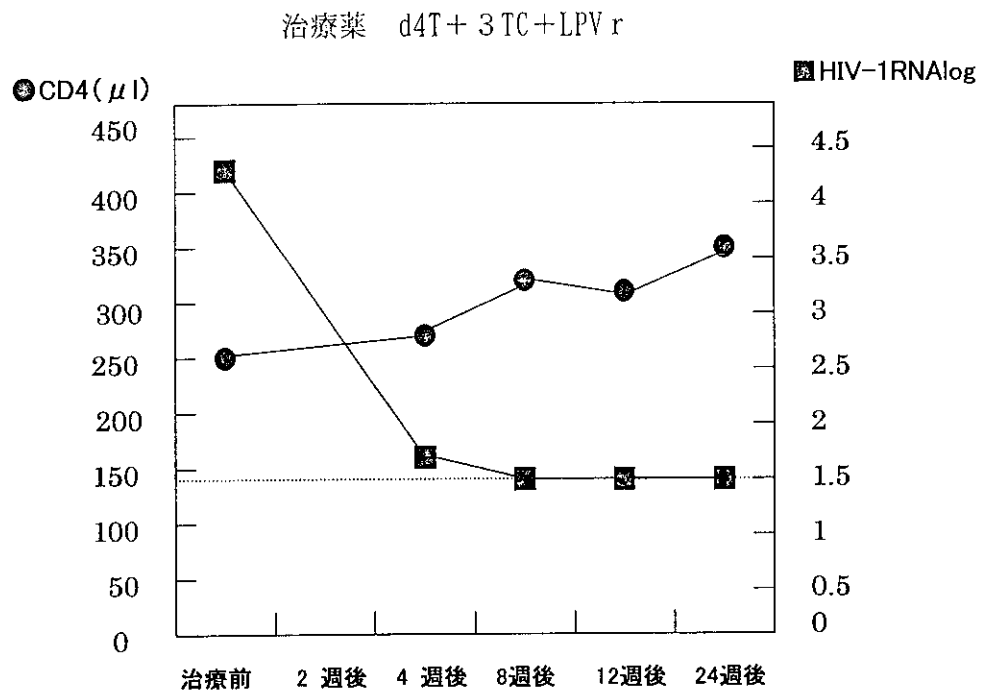
* (-:無し)

(2) 治療開始後の薬剤耐性発現状況

治療開始6ヵ月後まで経過調査可能であった12例の患者について、薬剤耐性発現を解析した(表6)。治療開始後、PhenotypeとGenotypeの変化を検討しながら薬剤耐性結果に従い治療を行なった12症例では、ほぼ全例でウイルス学的治療効果が認められた。しかし、症例10において、Phenotypeで治療開始8週後にストックリン(EFV:STOCRIN®)に対する耐性が新たに出現した。

8症例においてGenotypeは治療開始後から顕著な変化を示さなかったが、症例6において、治療開始2週後からGenotypeの耐性変化が観察された

治療開始後Genotypeのみ変化を認めた症例6では、ウイルス学的には治療の成功が認められた(図1)。Naïve症例として治療開始前にはPhenotypeとGenotypeにおいても遺伝子変異は認められなかったにもかかわらず、治療開始後2週目にはRT領域の179E、4週目には103Rと211Kのアミノ酸変異を検出した。しかし、Phenotypeとしての薬剤耐性は認められなかった。



	治療前	治療2週後	治療4週後	治療8週後
Genotype	-	179E	103R, 211K	解析不能(検出限界以下)
Phenotype	-	-	-	解析不能(検出限界以下)

図1 治療開始後 Genotype の変化した1症例

D. 考察

Antivirogram®とVirtual Phenotype™を比較した結果、HIV感染患者全体症例においても、また血友病患者症例においても、陽性率は同程度を示した。このことは、in vitroで直接薬剤耐性を調べるAntivirogram®と、遺伝子変異から薬剤耐性を推測するVirtual Phenotype™は同程度の感度や信頼性などを有する可能性を推測させた。Virtual Phenotype™は、Antivirogram®に比べて、測定結果を出すまでの時間が短く、また検査費用が安いという利点がある。今後臨床研究の検体数を更に増加させ調査結果を出し、2つの方法の良い相関関係を得ることにより、Virtual Phenotype™がAntivirogram®の代行となりうる可能性もあると考えられる。

また、全体症例と血友病患者症例の両グループを比較した結果、各薬剤に対する耐性症例数の割合は、両グループにおいてほぼ同じ傾向を示していた。これらのことから、各患者に耐性検査を施行する場合に、基礎疾患としての血友病を耐性検査結果に対してはあまり考慮する必要はないと考えられる。

症例	治療薬剤	治療経過(週)	Phenotype	Genotype
1	d4T+3TC+LPVr	0	-	36I
		2	-	36I
		4	-	36I
		8	-	36I
2	COM+ LPVr	0	DLV	211K
		2	DLV	179D, 211K
		4	DLV	211K
		8	DLV	179D, 211K
3	COM+ LPVr	0	-	-
		2	-	-
		4	-	-
		8	-	-
4	d4T+3TC+LPVr	0	-	-
		2	-	174E
		4	-	103R, 211K
		8	解析不能	解析不能
5	COM+ LPVr	0	-	33I, 71V, 71T, 77I
		2	-	33I, 71V
		4	-	33I, 71V
		8	-	33I, 71V
6	d4T+ddI+EFV	0	-	-
		2	-	-
		4	-	-
		8	解析不能	解析不能
7	d4T+3TC+LPVr	0	-	71T
		2	-	71T/179D
		4	-	71T
		8	-	71T
8	COM+ LPVr	0	-	211K, 211Q
		2	-	211K, 211Q
		4	-	211K, 211Q
		8	解析不能	解析不能
9	COM+ LPVr	0	-	-
		2	-	-
		4	-	-
		8	-	-
10	COM+ LPVr	0	NVP, DLV	77I, 211K
		2	-	77I, 211K
		4	-	77I, 211K
		8	NVP, DLV, EFV	77I, 211K
11	COM+EFV	0	-	98S, 211K
		2	-	98S, 211K
		4	解析不能	解析不能
		8	解析不能	解析不能
12	COM+ LPVr	0	-	36I, 211K
		2	-	36I, 211K
		4	-	36I, 211K
		8	解析不能	解析不能

表 6 Naïve 12 症例の治療後の薬剤耐性結果

抗 HIV 薬剤のうち薬剤耐性を示した薬剤は、Antivirogram[®] と Virtual Phenotype[™]の両検査において、ともに 3TC に最も多く認められた。これは、RT 領域の M184V は、今までにも数多く報告がされている代表的な 3TC の耐性変異であり、特に単独で 3TC 耐性を獲得してしまう特性を有する。それゆえに最も頻度が高く検出されたと考えられた。また、NVP、DLV、EFV の 3 種類の非核酸誘導体 (NNRTI) がほぼ同等の陽性率を示したことは、これらの薬剤が同様の遺伝子変異部位にて、交叉耐性を獲得する特性を有しているためであると考えられた。

Genotype では、HIV 感染患者全体と血友病患者ともに約 90% の陽性率 (変異検出率) を有していた。そして、患者全症例と血友病患者症例ともに、同様な傾向で、RT 領域の 71 と 77 番、Protease 領域の 184 と 211 番に、多くの遺伝子変異が検出された。

Naïve 症例患者の治療開始前の薬剤耐性発現状況では、Virtual Phenotype[™]においては全く陽性を示すものはなかったが、Antivirogram[®]で 2 症例に NNRTI の薬剤耐性が認められた。欧米では、Naïve 症例の約 20% 以上に薬剤耐性が検出されたという報告もある。我々の検出した 5.6% は、欧米の報告に比べて低かった。Genotype の陽性率は約 83% と、薬剤耐性獲得率よりも顕著に高率であった。しかしながら、Phenotype に影響を与える変異点は認められず、また、検出された遺伝子変異部位も既治療症例と同様に、Protease 領域の 77 番と、RT 領域の 211 番に多く検出された。

治療開始後、Phenotype による薬剤耐性の変化が認められた症例 10 では、治療開始前に既に NVP と DLV に対する耐性を有しており、治療 2 週目と 4 週目には耐性が認められなかったにもかかわらず、治療 8 週目で NVP、DLV、EFV の耐性が出現した。これらはすべて NNRTI であり、これは上記と同様の交叉耐性があること、もしくは NNRTI 耐性の検出されるまでの期間が他種の薬剤に比べて長いということが原因ではないかと考えられた。この Phenotype が変化した Naïve 症例の 1 例から、治療前に NNRTI の耐性を有している場合には、治療開始後同種の NNRTI の耐性を獲得する可能性があることを注意する必要があると思われる。また、このことは Naïve 症例において、未治療時に耐性検査を行って、患者が有している耐性の情報を得る必要性がうかがえると思われる。

症例 4 では、治療経過中、Genotype による遺伝子変異部位が変化したことが観察された。開始前には Genotype と Phenotype ともに耐性を有していなかったにもかかわらず、治療 2 週目 (I79E) と 4 週目 (I03R、211K) を出現した Genotype の耐性は 8 週目で検出限界以下のため解析不能になってしまった。これは、治療開始前より獲得していた治療効果の相対的に低かったウイルスが、治療薬剤により効果の高いウイルスが抑えられることにより検出されたという可能性が推測された。またこのことは、未治療段階において異なる遺伝子型を持つ 2 種類以上のウイルスに感染していた可能性も示唆された。

Naïve 症例において、治療開始後薬剤耐性結果に従い治療を開始した 12 症例ではほぼ全例でウイルス学的治療の成功が認められた。しかし、Naïve 症例において、耐性検査による投薬内容の検討の臨床上有用性は少なくとも 2002 年時点の本邦では不明である。

E. 結論

今後、我が国においても耐性ウイルスの増加は予想される。したがって、抗 HIV 治療における薬剤耐性発現状況と耐性検査の意義に関する検討を行なうとともに、本研究班から供給した治療薬を使用した個々の各症例についても、治療成績の情報と耐性検査結果の推移と意義について、引き続き調査解析を続けていきたいと考える。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版 年	ページ
	該当 無し						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	該当無し				

IV 資料

1. ホームページの基本内容

2. 治療研究プロトコール

- HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対するインターフェロン α -2b とリバビリン併用投与による治療研究
- HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対するPEGインターフェロン α -2b とリバビリン併用投与による治療研究

3. 研究班各種書式



- ◆新着・改訂情報
- ◆厚生労働省からの情報
- ◆目的と概要
- ◆研究班の組織
- ◆活動内容
 - a. 研究班の薬剤供給と情報提供システムの説明
 - b. 研究班が供給する薬剤リスト
 - c. 疾患別治療薬リストと研究班供給薬剤の適応
 - d. 研究班供給薬剤の入手方法と治療成績の報告方法
 - e. 研究班供給薬剤の説明
- ◆エイズ治療薬情報
 - f. 抗HIV薬の種類と用法治療ガイドライン
 - g. FDAに承認されているエイズ関連治療薬薬剤名イニシャル(A~D) (E~G) (I~N) (P~S) (S~Z)
 - h. HIV治療薬の紹介
- ◆リンク
- ◆ご意見・ご要望



The Clinical Study Group for AIDS Drugs

This project is supported by The Japan Health Sciences Foundation.

1996/10/4 から

あなたは **0247088** 番目の閲覧者です。

この研究班は不特定多数を対象に薬剤を配布しているのではなく、薬事法の定める事項を遵守し、研究班の目的と規定にもとづき国内未承認薬(海外の承認薬)を用いた臨床研究を行なっています。詳しくはこのホームページの本文をご覧ください。このホームページに掲載されている内容は、予告無しに変更される場合がありますので、あらかじめご了承下さい。

— 主任研究者 福武勝幸 東京医科大学 臨床検査医学講座 —

お知らせ

● 薬剤耐性検査臨床研究のフェノタイプ測定中止のお知らせ
 薬剤耐性検査臨床研究のお知らせ(PDF版)
 2月10日受付分以降はジェノタイプ(バーチャルフェノタイプ)のみとなります。今年度の研究費が約10%削減となり、来年度も同等以下との連絡がありましたため、フェノタイプの継続は困難になりました。ご了承ください。

TOPICS

- 原因不明の異型肺炎についてはWHOのホームページを参照してください。
 原因不明の異型肺炎について、厚生労働省のホームページにも整理されています。
- DHHSの治療ガイドライン2002/02/04 日本語版(PDF file)
- 「針事故対応見直しのすすめ」(東京HIV診療ネットワーク)
- 医師賠償責任保険のご案内(PDF file)
- 新着・改訂情報には過去のTOPICSも掲載しています。

NEW STUDY

2003/03/20
 原因不明の異型肺炎について、厚生労働省のホームページにも整理されています。

2003/03/19
 原因不明の異型肺炎についてはWHOのホームページを参照してください。

2003/02/04
 薬剤耐性検査臨床研究のフェノタイプ測定中止のお知らせ
 薬剤耐性検査臨床研究のお知らせ(PDF版)
 2月10日受付分以降はジェノタイプ(バーチャルフェノタイプ)のみとなります。今年度の研究費が約10%削減となり、来年度も同等以下との連絡がありましたため、フェノタイプの継続は困難になりました。ご了承ください。

2003/01/25
 HCV+HIVあるいはHCV併発血友病患者に対するPEGインターフェロンa-2bとリバビリン併用投与によるC型慢性肝炎治療研究の登録受付は終了しました。

2002/12/28
 日本エイズ学会からお知らせ「HIV-1/2感染症診断法(日本エイズ学会推奨法)」日本エイズ学会では、「HIV-1/2感染症診断法(日本エイズ学会推奨法)」を作成しました。皆さまからご意見を頂きたく思い公開いたしますので、本学会ホームページをご参照ください。

2002/12/28

HIV感染症治療研究会のホームページにHIV感染症「治療の手引き」第6版が公表されています。欧米で公表されたガイドラインや2002年8月までに得られた臨床知見をもとに、国内のHIV診療医師がそれぞれの経験に基づいてまとめたものです。

2002/12/26

DHHSの治療ガイドライン2002/02/04 日本語版(PDF file)を掲載しました。三菱ウエルファーマ株式会社からご提供いただきました本編の冊子(191ページ)をご希望の方(医療従事者に限る)は勤務先の住所と所属を明記して班長へFAXでご請求ください。勤務先の住所へ無償でお届けいたします。

2002/12/24

HCV+HIVあるいはHCV併発血友病患者に対するPEGインターフェロン α -2bとリバビリン併用投与によるC型慢性肝炎治療研究の登録受付は1月24日(金)までといたします。また、1月31日(金)までに治療を開始していただくようお願いいたします。HCV+HIVあるいはHCV併発血友病患者に対するPEGインターフェロン α -2bとリバビリン併用投与によるC型慢性肝炎治療研究のご案内(PDF file)

2002/09/14

「インターフェロンとリバビリン併用治療中の患者様における脳出血と死亡例についての情報」を一部訂正させていただきました。

2002/09/12

「インターフェロンとリバビリン併用治療中の患者様における脳出血と死亡例についての情報」

●[リンク](#)

●[ご意見・ご要望](#)



- ◆ [新着・改訂情報](#)
- ◆ [厚生労働省からの情報](#)
- ◆ [目的と概要](#)
- ◆ [研究班の組織](#)
- ◆ [活動内容](#)
 - a. [研究班の薬剤供給と情報提供システムの説明](#)
 - b. [研究班が供給する薬剤リスト](#)
 - c. [疾患別治療薬リストと研究班供給薬剤の適応](#)
 - d. [研究班供給薬剤の入手方法と治療成績の報告方法](#)
 - e. [研究班供給薬剤の説明](#)
- ◆ [エイズ治療薬情報](#)
 - f. [抗HIV薬の種類と用法](#)
 - g. [FDAに承認されているエイズ関連治療薬薬剤名イニシャル \(A～D\) \(E～G\) \(I～N\) \(P～S\) \(S～Z\)](#)
 - h. [HIV治療薬の紹介](#)
- ◆ [リンク](#)
- ◆ [ご意見・ご要望](#)

厚生労働省からの情報

厚生労働省健康政策局研究開発振興課からの情報

- a. [エイズ拠点病院リスト](#)
- b. [日本で承認されている治療薬 エイズ治療薬](#)
[日本で承認されている治療薬 エイズ随伴症状治療薬](#)
- c. [エイズ/HIV感染症に関する行政通知等](#)

1. HIV感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて

平成10年11月12日付けで発表された、厚生労働省の文書を掲載します。なお、フローチャートの部分が今のところ掲載できませんことをお詫び申し上げます。

- (1) [HIV感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて 医薬審第1015号](#)
- (2) [HIV感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて 医薬審第1016号](#)

2. 日本におけるHIV感染症治療薬共同使用成績調査結果

国立医薬品食品衛生研究所のホームページの厚生労働省関連情報、医薬安全局審査管理課関連情報に掲載されています。本件の詳細は 審査管理課関連情報をご覧ください。



エイズ治療薬研究班の活動内容

- ◆ [新着・改訂情報](#)
- ◆ [厚生労働省からの情報](#)
- ◆ [目的と概要](#)
- ◆ [研究班の組織](#)
- ◆ [活動内容](#)

- a. [研究班の薬剤供給と情報提供システムの説明](#)
- b. [研究班が供給する薬剤リスト](#)
- c. [疾患別治療薬リストと研究班供給薬剤の適応](#)
- d. [研究班供給薬剤の入手方法と治療成績の報告方法\(書式のダウンロード\)](#)
- e. [研究班供給薬剤の説明](#)

◆ [エイズ治療薬情報](#)

- f. [抗HIV薬の種類と用法](#)
- g. [FDAに承認されているエイズ関連治療薬薬剤名イニシャル\(A~D\) \(E~G\) \(I~N\) \(P~S\) \(S~Z\)](#)
- h. [HIV治療薬の紹介](#)

◆ [リンク](#)

◆ [ご意見・ご要望](#)

- d. 研究班供給薬剤の入手方法と治療成績の報告方法(各種書式)
(a. 研究班の薬剤供給と情報提供システムの説明を合わせてご参照ください。)

下記(1)～(9)をブラウザでご覧になるにはAdobe Acrobat Readerが必要になります。インストールされていない方は右のアイコンをクリックし、ダウンロードして下さい。



1. この研究班が取り扱う薬剤の供給を受けることを希望する医師は、必ずFAXサービスまたはインターネットを通じて治療薬ごとに資料と文書の書式を取得し、当該患者がこの研究班からの薬剤供給の対象となることを確認して下さい。
2. 当該患者が研究班供給薬剤の適応疾患に罹患していて、他の薬剤による治療が困難であるか、他に有効な治療薬がないことを確認した上で、必要事項を(1)患者登録確認書、治療薬供給申請書に記載して班長へFAXにて送付してください。初めて患者登録を行う場合は同時に(2)研究班班員登録書を班長へFAXし、(3)施設長承諾書の原本を事務局へ郵送してください。
3. 班長は送付された書類の内容を確認の上、薬剤を担当医師へ宛てて発送します。
4. 薬剤を受領後、直ちに(4)患者同意書と(5)薬剤の受領書および念書を書留郵便(プライバシー保護のため)にて事務局へ返送してください。
5. 治療を開始したら(6)臨床研究使用成績調査票(1)と(7)臨床研究使用成績調査票(2)「臨床経過と臨床検査値の推移」について、開始時に記入できる範囲で記入しコピーを事務局へお送りください。
6. 治療が継続される場合は、治療開始から少なくとも約1ヶ月毎に臨床検査などを行い、経過を観察し、(7)臨床研究使用成績調査票(2)「臨床経過と臨床検査値の推移」の表に記載してください。治療が終了したら、全ての臨床研究使用成績調査票の記載可能に記載の上事務局へ郵送してください。なお、事務局は定期的集計のために臨床研究使用成績調査票の送付をお願いすることがあります。ご協力をお願いいたします。
7. その他の臨床検査を行った際は(8)臨床研究使用成績調査票(3)「その他の重要な臨床検査成績」に記載し、事務局へ郵送にてご報告下さい。
8. 治療経過中に有害事象が発生した場合には、薬剤に起因する副作用を疑わない事象であっても、直ちに(9)有害事象発生報告書を作成し、FAXにて事務局へ送付してください。
9. 書式(1)から(9)の一式が必要な方はこちらをご利用ください。書式一式

研究班事務局連絡先

パレクセル・インターナショナル株式会社 エイズ治療薬研究班事務局
担当者
〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-20 錦町安田ビル
TEL 03-3518-6022 FAX 03-3518-6014
研究班 班長 連絡先
東京医科大学病院臨床検査医学科 内
エイズ治療薬研究班 主任研究者 福武 勝幸
東京都新宿区西新宿6-7-1
TEL 03-3342-6111 Ex.5086 FAX 03-3340-5448

担当医師へのお願い

この研究班は、日本で未承認もしくは該当する適応症が未承認であるが、海外では目的とする疾患の治療のために既に承認されている薬剤を、主任研究者(班長)が医師個人輸入として輸入し、当該薬剤を必要とする患者の担当医師の要請に応じて治療研究のために無償で交付し、治療効果、安全性、副作用などを明確にするのと同時に、将来、国内での薬剤の入手難を緩和することを目的としています。従って、研究班の円滑な運営と存続のために各種報告書の返送をお願いいたします。また、当該薬剤はわが国の薬事法上の承認を有しておらず、担当医師による患者への

十分な説明による同意を得た上で、担当医師の責任のもとに用いるものであることを承知してください。研究班では、研究班の薬剤を用いて賠償責任が生じた場合を想定して、担当医師が研究班薬剤の使用した際に生じた事故をカバーする班員に対する条項を加えた医師賠償責任保険に加入することをお勧めしています。

書式一覧
(1)患者登録確認書、治療薬供給申請書
(2) 研究班班員登録書
(3) 施設長承諾書
(4) 患者同意書
(5) 薬剤の受領書
(6)臨床研究使用成績調査票(1)
(7) 臨床研究使用成績調査票(2)「臨床経過と臨床検査値の推移」
(8)臨床研究使用成績調査票(3)「その他の重要な臨床検査成績」
(9)有害事象発生報告書

HCV+HIVあるいはHCV併発血友病患者に対する インターフェロン α -2bと リバビリン併用投与による治療研究

実施計画書 Ver 1.0

2001年4月
厚生労働省エイズ治療薬研究班

治療担当医師へのお願い

この研究班は日本では未承認・適応症が未承認であるが、海外では目的疾患の治療のために既に承認されている薬剤を、当該薬剤を必要とする患者の担当医師の要請に応じて治療研究のために無償で交付し、治療効果、安全性、副作用などを明確にするとともに、将来、国内での薬剤の入手難を緩和することを目的としています。薬剤は主任研究者があらかじめ医師個人輸入として輸入していますが、実際には個々の医師が個人輸入したものと同等に扱い、個々の医師からも厚生労働大臣へ医師個人輸入のための念書を提出していただきます。研究班の円滑な運営と存続のために全ての報告書等を必ず返送していただかなければなりません。また、当該薬剤はわが国の薬事法上の承認を有しておらず、医薬品副作用被害救済制度の適応はありません。担当医師による患者への十分な説明による同意を得た上で、担当医師の責任のもとに用いるものであることを承知してください。研究班では班員としての医師賠償責任保険への加入をお勧めしています。