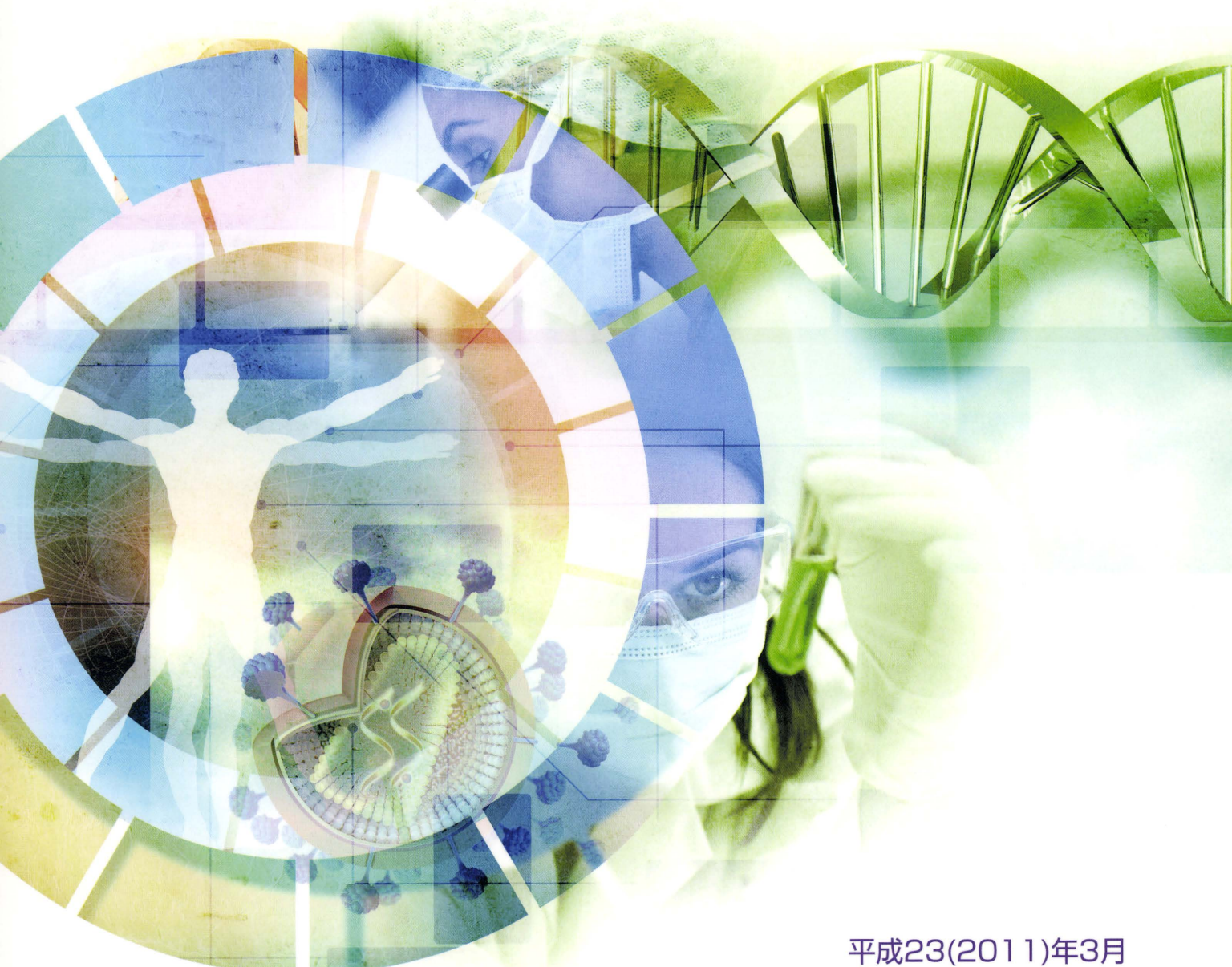


201029025A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成22年度総括・分担研究報告書

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



平成23(2011)年3月

研究代表者 岡 慎一

(独)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

平成22年度
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

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
—平成22年度 総括・分担研究報告書—

研究代表者 岡 慎一

平成23(2011)年3月

研究代表者 岡 慎一 (独) 国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター長

研究分担者 田邊 嘉也 新潟大学医歯学総合病院
第二内科 助教

田沼 順子 (独) 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 医師

目次

総括研究報告書

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	3
---------------------------------	---

研究代表者： 岡 慎一

((独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター長)

分担研究報告書

新しい治療法を目指した多施設共同臨床試験	9
----------------------------	---

研究分担者： 岡 慎一

((独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター長)

日本人に適したバックボーンを比較する多施設臨床試験 (ET Study) ～ HAART 関連腎障害 テノホビルによる尿細管障害のメカニズム～	14
--	----

研究分担者： 田邊 嘉也

(新潟大学医歯学総合病院第二科内科助教)

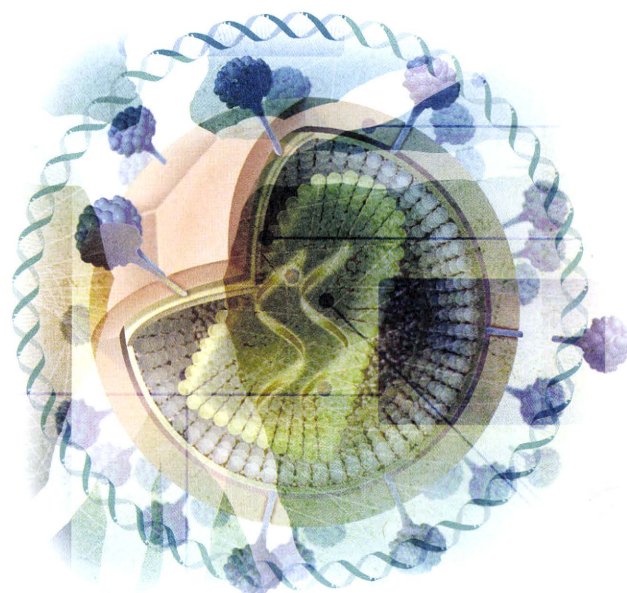
多施設による急性期患者病状進行解析研究	17
---------------------------	----

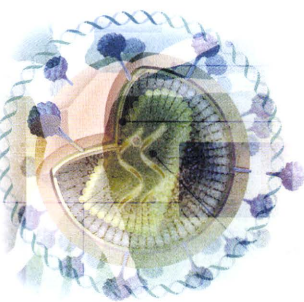
研究分担者： 田沼 順子

((独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター医師)

研究成果の刊行に関する一覧.....	25
--------------------	----

I. 総括研究報告書





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

研究代表者： 岡 慎一

((独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター長)

研究分担者： 田邊 嘉也

(新潟大学医歯学総合病院 第二内科助教)

田沼 順子

((独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター医師)

研究要旨

日本において、日本人による日本人のための治療法を開発するために、多施設での臨床研究を行う必要がある。本研究は、現在 ACC を中心として 3 つの多施設共同臨床研究が行われており、その研究を統括する班である。それらの研究は、先行研究班から引き継いだ臨床研究 (ET study) と新たに開始する 2 つの臨床研究 (EACH cohort, SPARE study) からなるが、新規研究も平成 23 年度に順調にスタートすることができた。

A. 研究目的

現在の治療ガイドラインは、すべて欧米による臨床試験の結果をもとに作られており、先進国でありながら日本の貢献度はゼロに近い。その原因の 1 つは、日本において多施設臨床試験を行う基盤が成熟していないことによる。そのような中、我々は、HIV に関する多施設臨床試験を行ってきた。今回の研究は、現在進行中の 1) 臨床研究 (ET study) と新たに開始する 2 つの臨床研究 (EACH cohort, SPARE study) からなる。国内で日本人による臨床研究を行わなければならない理由は、しばしば欧米のガイドラインに従うと、体格差や人種差などから予期せぬ副作用を経験することによる。また、新規の臨床研究では、2) 日本人の HIV 感染症の病状の進行を検証する臨床研究と、3) 長期治療を見据えもっとも安全な治療薬の組み合わせを探索するための臨床試験を計画している。この班による多施設臨床研究を通じて、日本からの成績を世界に向け発信することを目的としている。ET study は、米国 NIH の臨床試験登録が済んでおり、新しい臨床試験も登録予定である。また、主目的以外にも、日本国内で多施設前向き無作為割付け試験を継続的に行うこと

は、日本における臨床試験の基盤整備に貢献するところが大きい。

B. 研究方法

① ET study では、H22 年度末で 48 週の観察期間を終了、データの固定を行う。今回の臨床試験は、症例数が不足し有効性の非劣性を証明することができないため、H22 年度に報告した先行研究の QD study と併せ、副作用を重点にまとめる予定である。

②急性期の病状進行解析研究では、多施設のデータを収集するためのデータベース構築が終了した。この研究は、それぞれの協力施設がデータを収集するため、また、将来的には東アジアにも拡大していきたいために、East Asia Clinical HIV Cohort (EACH Cohort)と命名した。早期 HIV 感染者を対象とした多施設共同コホート研究を立ち上げ、体系的に臨床データを収集するシステムとデータベースを構築する。過去の成績より、年間 10 例以上の早期 HIV 感染者の登録を見込んでいる。最終的には慢性感染者も対象に含めてコホートの拡大を図る。

③新しい治療法を目指した臨床試験では、H22年に参加見込みのある多施設により3回の研究会を開催、プロトコルを固定した。今回の試験は、LPV/r+TVDで治療している患者を組み入れ、くじ引きにて、同じ治療継続群とDRV/r+RALのNRTI spare群に割り付け、腎機能の経過を観察することを主目的とした多施設共同のRCTである。副次目的としてNRTI spareによる治療成功率や、脂質代謝異常の経過なども検討する。本臨床試験は、本研究の主目的をとり、(Switch to Prizista And Raltegravir to Evaluate estimated glomerular filtration rate) SPARE studyとした。

(倫理面への配慮)

すべての施設で倫理委員会の承認を得ることを前提とし、「臨床試験に関する倫理指針」(平成15年7月30日制定、平成20年7月31日全部改正、厚生労働省)および「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日制定、平成19年8月16日全部改正、平成20年12月1日一部改正)文部科学省、厚生労働省に準拠して実施する。ET studyは、すべての参加施設の倫理委員会の承認済み。Each CohortとSPARE studyは、院内分については倫理委員会の承認済み。多施設への拡大に関しては、今年中に申請

予定。ET studyとSpare試験は、介入研究であり、臨床試験登録も行っている。

C. 研究結果

①ET studyでは、平成22年3月末までの組み入れ数が、109例であり、予定していた210例には届かなかった。このため、非劣性を証明することが不可能であり、副作用を中心に解析予定である。現在48週目までの症例固定を行った。さらに、副作用を中心に結果を見るため、96週まで経過観察中である。登録された109例中、48週目までの中止例は10例で、継続率は90.8%であった。また、96週までの中止例は19例、96週以降にも5例が中止になっており、最高132週までの経過観察で中止例は24例あった。48週までの中止理由は、薬剤に関連するものは4例で、それ以外は転院など社会的な理由によるものであった。すべての中止例24例を見ても、使用薬剤と関連するものは9例であった。また、中止率に、エプジコムとツルバダの差はなかった。

表1にグレード4の有害事象を示す。有害事象は12例あったが、使用薬剤と関連が否定できないものは免疫再構築によるPCP発症の1例のみであった。

表1 グレード4の有害事象

Ptコード	割付	発症時期	発症日	確認日	報告日	内容	ARV関連性
ACC-013	ツルバダ	Week28	08/10/17	08/10/24	08/11/18	急性鼻咽頭炎 耳管機能不全	関連なし
NGU-001	エプジコム	Week40	08/10/17	08/10/20	08/12/12	脳梗塞	関連なし
JNU-002	エプジコム	Week4	08/03/04	08/03/07	08/03/28	IRS (PCP)	否定できない
NGM-002	エプジコム	Week24	09/03/13	09/03/16	09/04/10	肛門周囲膿瘍	関連なし
NGM-002	エプジコム	Week20	09/04/26	09/04/26	09/05/22	右膝骨骨折	関連なし
NGU-002	ツルバダ	Week36	09/05/13	09/05/13	09/05/19	肺炎	関連なし
NGU-002	ツルバダ	Week36	09/05/24	09/05/24	09/06/01	肺炎	関連なし
KMC-002	エプジコム	Week84	09/9月頃	09/11/5	09/11/13	悪性リンパ腫	関連なし
HKU-003	ツルバダ	Week53	09/12/08	09/12/08	09/12/18	急性虫垂炎	関連なし
ACC-051	エプジコム	Week32	09/11/09	09/11/09	10/01/27	直腸周囲膿瘍	関連なし
ACC-004	エプジコム	Week108	09/12/23	09/12/23	10/02/04	大腸癌	関連なし
ACC-005	ツルバダ	Week126	10/5月上旬	10/06/28	10/06/29	膀胱癌 多発転移	不明

本研究は、前向き試験であり、CRFにより臨床経過が繊細に把握されている。以下に、4週目までに発生したグレード1の副作用を列挙する。これら

は、それぞれの薬剤の実際を示すものであり、服薬指導に有用であると思われる。

表2 4週目までに見られたグレード1の副作用

ア) 皮膚症状

症状	ツルバダ	エプジコム	合計
皮疹	6 (11.3%)	2 (3.8%)	8 (7.6%)
掻痒感	3 (5.7%)	3 (5.8%)	6 (5.7%)
皮膚の乾燥	0 (0%)	1 (1.6%)	1 (1%)
その他 黄疸 (眼球結膜含む)	5 (9.4%)	3 (5.8%)	8 (7.6%)
湿疹	0 (0%)	2 (3.8%)	2 (1.9%)

イ) 消化器症状

症状	ツルバダ	エプジコム	合計
吐き気	3 (5.7%)	3 (5.8%)	6 (5.7%)
嘔吐	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
下痢	2 (3.8%)	5 (9.6%)	7 (6.7%)
腹痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
腹部膨満感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
その他 胃もたれ	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (1%)
胃部不快	0 (0%)	1 (1.6%)	1 (1%)
腹部不快	0 (0%)	1 (1.6%)	1 (1%)
満腹感	1 (1.9%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)
二日酔い様	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (1%)

ウ) 精神・神経症状

症状	ツルバダ	エプジコム	合計
ねむけ	1 (1.9%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)
倦怠感	1 (1.9%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
疲労感	1 (1.9%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)
めまい	1 (1.9%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)
不眠	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (1%)
頭痛	3 (5.7%)	0 (0%)	3 (2.9%)
頭重感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
しびれ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
その他 ふらつき	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (1%)

エ) その他自覚症状

症状	ツルバダ	エプジコム	合計
リアルな夢	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (1%)
発熱	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (1%)

② EACH Cohort では、研究開始より平成 22 年 12 月現在までに、国立国際医療研究センターにおいて 24 例が早期 HIV 感染症と診断され、うち 12 例から研究参加の同意を得た。残りの 12 例中 6 例も、近日中に同意取得の見込みである。すべて男性同性間の性的接触により国内で感染した者であった。また、エイズ拠点病院を中心に参加を呼びかけ、新たに 2 施設が、今年度中または来年度から本研究に参加する見込みとなった。

③ SPARE study では、H22 年に参加見込みのある多施設により 3 回の研究会を開催、プロトコルを固定した。今回の試験は、LPV/r+TVD で治療している患者を組み入れ、くじ引きにて、同じ治療継続群と DRV/r+RAL の NRTI spare 群に割り付け、腎機能の経過を観察することを主目的とした多施設共同の RCT である。副次目的として NRTI spare による治療成功率や、脂質代謝異常の経過なども検討する。本臨床試験は、本研究の主目的をとり、(Switch to Prizista And Raltegravir to Evaluate estimated glomerular filtration rate) SPARE 試験とした。本年 1 月より、各施設順次倫理委員会に諮り、承認が得られた施設より臨床試験を開始していく。主目的を非劣性ではなく、腎機能の改善におくことにより、対象症例数を 54 例に絞ることができた。この数字は、今までの QD study, ET study などの組れ状況からしても達成可能と考えられる。平成 23 年 3 月現在 12 例の組み入れがある。

D. 考察

いずれの試験も、今年度は途中経過であり、結果が出てはいない。しかし、今回の 3 つの多施設共同研究が行われることにより、

1. 日本人に特徴的な NRTI の副作用を明らかにすることができる。
2. 最近の日本人の病状の進行が明らかになり、HIV 感染症の病態解明の大きな成果となる。
3. 新しい組み合わせによる治療法が可能となれば、長期治療を見据えた治療戦略が可能となる。

また、直接得られる研究成果以外にも、多施設共同臨床試験が継続的に行われることにより、日本の医療レベルの底上げが図られ、多施設 RCT を行う基盤整備にもつながると考えられる。

E. 結論

3 つの多施設共同研究は、予定通り進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

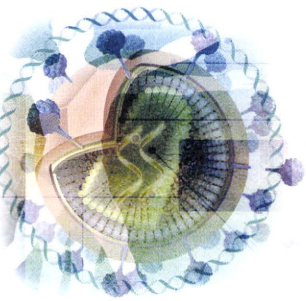
各分担研究者の報告書参照

H. 知的所有権の出願・登録状況

今回の内容に関するものはなし

I. 分担研究報告書





新しい治療法を目指した多施設共同臨床試験

研究分担者： 岡 慎一

((独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター長)

研究要旨

日本人に対し、より安全で長期治療に適した治療法を開発する目的で、無作為割付け多施設共同臨床試験を開始した。本試験では、LPV/r+TVD で治療している患者を組み入れ、くじ引きにて、同じ治療継続群と DRV/r+RAL の NRTI spare 群に割り付け、腎機能の経過を観察する。副次目的として NRTI spare による治療成功率や、脂質代謝異常の経過なども検討する。本臨床試験は、(Switch to Prizista And Raltegravir to Evaluate estimated glomerular filtration rate) SPARE 試験と命名した。

A. 研究目的

日本人に対し、より安全で長期治療に適した治療法を開発する目的で、日本国内 11 施設 (予定) 共同で行う無作為割付け多施設共同臨床試験を企画した。研究立案の背景は、我々が今までの臨床経験から得た以下のデータである。1) 欧米では安全と言われているテノホビル (以下 TDF : あるいはエムトリシタピンの合剤ツルバダ TVD) は、体重が少ない日本人では腎毒性がより強い可能性がある、2) 特に、ロピナビル/リトナビル合剤 (同 LPVr) との併用療法で、腎毒性が増強される可能性がある、3) 新規に開発されたダルナビル (DRV) とラルテグラビル (RAL) の併用は、非常に強力であり、NRTI を含まない治療法として有効な可能性がある。したがって、本臨床試験は、LPVr+TVD にて HIV が抑制されている日本人 HIV 感染者を、現行治療継続群と DRV/r+RAL 併用療法への治療変更群のいずれかに無作為割付けし、両群の推算糸球体濾過量の推移を比較することにより、TDF および他の逆転写酵素阻害薬を含まない抗 HIV 療法が、TDF を含む標準治療に対して腎機能の保護に有用であるかどうか、および標準治療と同等のウイルス学的効果を有するかの検討を行うこととした。

B. 研究方法

本研究の概略は、図 1 の通りである。研究プロトコールは、参加施設と 3 回にわたる検討会を開催し作成した。本試験は、国内 11 施設で行う予定であるが、その施設は、国立国際医療研究センター、北海道大学、新潟大学、広島大学、九州医療センター、東埼玉病院、東京大学医科学研究所、順天堂大学、佐久総合病院、愛媛大学、熊本大学である。これらの参加施設は、今まで行ってきた多施設共同臨床試験において、積極的に患者組み入れのあった実績のある施設である。研究組織は、臨床試験審査運営委員会 (委員長：岡慎一)、効果・安全性評価委

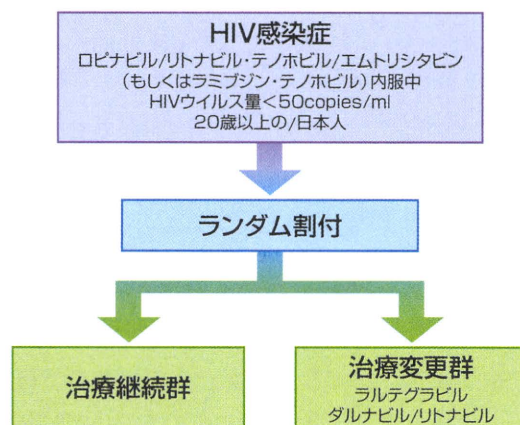


図 1 試験の概略図

員会（委員長：満屋裕明「熊本大学」、データセンター（データセンター長：新保卓郎「国立国際医療研究センター研究所、医療情報解析研究部長」、統計解析担当（石塚直樹「国立国際医療研究センター研究所 医療情報解析研究部（平成 23 年 1 月現在）」）からなる。

研究のプライマリーエンドポイントは、研究開始後 48 週の時点で RAL+DRV/r 群の推算糸球体濾過量が試験登録時と比較して 10 % 以上改善している割合が LPV/r+TVD 群のそれと比べて有意に高いかどうかであり、ITT 解析にて検討する。セカンダリーエンドポイントは、1. DRV/r+RAL 群のウイルス学的有効性（48 週および 96 週まで）、2. 2 群間の他の腎機能マーカーの比較（血清クレアチニン、尿 $\beta 2$ ミクログロブリン、尿細管リン再吸収率、尿微量アルブミン量、NAG、血清シスタチン C、尿蛋白定性、尿糖定性）（48 週および 96 週まで）、3. 2 群間の脂質マーカーの比較（TG、HDL-C、LDL-C、T-chol）（48 週および 96 週まで）、4. 96 週までのそれぞれの群における脱落率、治療が中止もしくは変更となった理由と時期、5. 96 週までのそれぞれの群における有害事象の内容およびその発生率、6. RAL、DRV の血中濃度（治療変更群のうち国立国際医療研究センターの症例で同意の得られた全例）である。予定症例数は、プライマリーエンドポイントの推定値より、有意水準 5 %（両側検定）で 48 週後において RAL+DRV/r 群で試験登録時の eGFR と比べ eGFR が改善する症例が 50 %、TVD+LPV/r 群で登録時の eGFR と比べ eGFR が改善する症例が 10 % と仮定し、検出力を 80 % と設定すると、一群 25 例の計 50 例が必要である。解析対象とならない逸脱例を各群最大 2 例として、一群 27 例、計 54 例とする。本試験に参加する施設の組み入れ基準に当てはまる症例数は、約 160 例と推定される。したがって、この試験の組み入れ条件に合う患者の 30 % から同意を得ることが出来れば達成可能である。無作為割付けは、データセンターにて行う。割り付けの詳しい方法は、試験参加者には知らされない。有害事象報告は、「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、有害事象報告票（CRF-4）を使用し、データセンターへ報告する。データセンターは研究代表者、研究事務局、効果・安全性評価委員会に対し、有害事象発生の第 1 報を速やかに行う。有害事象のグレードに関しては、プロトコールに定めるグレード表を用いて判定する。

また、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告は、それぞれの医療機関の規則に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行う。重篤な有害事象の報告後、試験継続の可否は、効果安全性委員会において検討する。その他、データの収集方法や、モニタリング等繊細については、プロトコールに定めるとおりである。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得ており、国内外の臨床試験登録も行っている（Umin ID: 000005116, ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT01294761）。今後、随時参加施設における倫理審査を行う予定である。

C. 研究結果

倫理委員会の承認、臨床試験への登録などすべての準備を整え、平成 23 年 2 月 21 日より組み入れを開始した。平成 23 年 3 月 23 日現在の組み入れ数は、同意取得率 50 % を超えており 12 例である。現在の開始施設は、国際医療研究センターのみであるが、平成 23 年度にかけて、他施設の組み入れが開始される。

D. 考察

日本において、無作為割付け多施設共同臨床試験を実施することは極めて困難である。理由にはいろいろあるが、米国と保険制度の異なる日本で、臨床研究への組み入れを促すことが非常に難しいことがまずあげられる。また、臨床研究に専従できる医療スタッフがほとんどいない日本では、患者への説明などをほとんど医師が行わなければならないが、多忙な外来のなかで時間を割く事には、臨床研究に対する非常に強いモチベーションが求められる。せめて、そのモチベーションに答えるインセンティブが取ればよいが、現状の研究費で行う規則のなかでは、それも困難である。われわれは、今までにも日本人に最も適した一日一回投与の治療法を検討する QD study（Intern Med: in press, 論文発表 24 参照）や日本人に適した backbone drug を検討する ET study を行ってきた。QD study は、新 GCP のもとエイズ分野における初めての無作為割付け他施設共同

臨床試験であり、症例数を 80 例に絞るために selection study という形をとった。ET study は、非劣性を目的とし 240 例の症例数を目標とした。しかし、経過中、対症薬であるエプジコムに対する有害事象報告や、ツルバダに比べ高ウイルス量にて抗ウイルス効果が弱い可能性があることなどが欧米から報告されたこともあり、組み入れ期間である 2 年間で 109 例しか組み入れが進まなかった。このような背景から、今回の臨床研究の primary endpoint は、2 つの治療法の非劣性を検証するものではなく NRTI を回避したときの腎機能の回復を検討するという設定し、目標症例数を 54 例に絞った。対象患者も、新規治療例ではなく、現在コントロールが付いている患者であり、組み入れの進捗は比較的早いものと推定される。今回、もう一つの endpoint である、NRTI Spare による抗ウイルス効果であるが、この組み合わせは非常に強力であり、これまで ACC にて経験してきた 20 例の患者の経過からも、治療効果や安全性に問題はないと考えている。この治療法は、NRTI Spare という従来の治療ガイドラインからは大きく異なる新しい治療法であるが、NRTI のミトコンドリア障害や腎毒性を考えたとき、新しい長期治療の組み合わせとして大きく期待できる。欧米でも、この組み合わせに関する治療法の報告は限られており、日本初の新しい治療法として発信できる可能性がある。

E. 結論

平成 22 年度開始を予定していた臨床試験を、予定通り開始することができた。スムーズに試験が経過することを期待したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsukada K, Teruya K, Tasato D, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Raltegravir-associated peri-hepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS* (correspondence) 24: 160-161, 2010.
- 2) Gatanaga H, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H, Takiguchi M, and **Oka S**. Impact of HLA-B*51-restricted CTL Pressure on Mutation Patterns of Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance. *AIDS* (Fast Track) 24: F15-22, 2010.
- 3) Sakai K, Gatanaga H, Takata H, **Oka S**, and Takiguchi M. Comparison of CD4+ T-cell-subset distribution in chronically infected HIV+ patients with various CD4 nadir counts. *Microb Infect* 12: 374-381, 2010.
- 4) Gatanaga H, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H, **Oka S**. Combination of V106I and V179D Polymorphic Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Confers Resistance to Efavirenz and Nevirapine but not to Etravirine. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 1596-1602, 2010.
- 5) Phan TT, Ishizaki A, Phung DC, Bi X, **Oka S**, and Ichimura H. Characterization of HIV type 1 genotypes and drug resistance mutations among drug-naive HIV type 1-infected patients in Northern Vietnam. *AIDS Res Hum Retroviruses* 26: 233-235, 2010.
- 6) Koizumi H, Hashimoto M, Fujiwara M, Chikata T, Borghan MA, Hachiya A, Kawashima Y, Takata H, Ueno T, **Oka S**, and Takiguchi M. Different *in vivo* effects of HIV-1 immunodominant epitope-specific CTLs on selection of escape mutant viruses. *J Virol* 84: 5508-5519, 2010.
- 7) Kawashima Y, Kuse N, Gatanaga H, Naruto T, Fujiwara M, Dohki S, Maenaka K, Goulder P, **Oka S**, and Takiguchi M. Long-term control of HIV-1 by HIV-1 pol-specific CTLs in hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B*5101. *J Virol* 84: 7151-7160, 2010.
- 8) Gatanaga H, Oowa M, and **Oka S**. Introduction of TaqMan HIV-1 assay increased unnecessary drug resistance testing. *AIDS Patient Care* (Letter to the Editor) 24: 1-2, 2010.
- 9) Tanimoto T, Nguyen HC, Ishizaki A, Chung PT, Hoang TT, Nguyen VT, Kageyama S, **Oka S**, Pham VT, Ichimura H. Multiple routes of hepatitis C virus transmission among injection drug users in Hai Phong, Northern Vietnam. *J Med Virol* 82: 1355-1363, 2010.
- 10) Takarabe D, Rokukawa Y, Takahashi Y, Goto A, Takaichi M, Okamoto M, Tsujimoto T, Noto H, Kishimoto M, Kaburagi Y, Yasuda K, Yamamoto-Honda R, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kajio H, Kikuchi Y, **Oka S**, Noda M. Autoimmune Diabetes in HIV-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4056-4060, 2010.
- 11) Tanuma J, Hachiya A, Ishigaki K, Gatanaga H, Lien TTM, Hien ND, Kin NV, Kaku M, and **Oka S**.

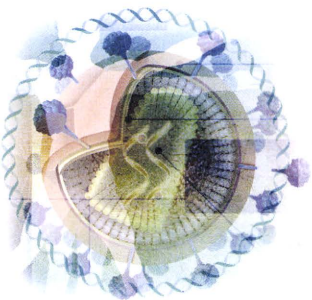
- Impact of CRF01_AE-specific polymorphic mutations G335D and A371V in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase (RT) on susceptibility to nucleoside RT inhibitors. *Microb Infect* 12: 1170-1177, 2010.
- 12) Watanabe K, Honda M, Watanabe T, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, **Oka S**, and Gatanaga H. Emergence of raltegravir-resistant HIV-1 in the central nerve system. *Int J STD AIDS* (case report) 21: 840-841, 2010.
 - 13) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, **Oka S**, and Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res* 88: 72-79, 2010.
 - 14) Watanabe T, and **Oka S**. Serum (1 → 3) β-D-Glucan as a Noninvasive Adjunct Marker for the Diagnosis and Follow-Up of Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Patients with HIV Infection. *Clin Infect Dis* (correspondence) 50: 451-452, 2010.
 - 15) Mwimanzu P, Hasan Z, Tokunaga M, Gatanaga H, **Oka S**, and Ueno T. Naturally arising HIV-1 Nef variants conferring escape from cytotoxic T lymphocytes influence viral entry co-receptor expression and susceptibility to superinfection. *Biochem Biophys Res Commun* 403: 422-427, 2010.
 - 16) Zhou J, Sirisanthana T, Kiertiburanakul S, Chen YM, Han N, Lim PL, Kumarasamy N, Choi JY, Merati TP, Yuniastuti E, **Oka S**, Kamarulzaman A, Phanuphak P, Lee CK, Li PC, Pujari S, Saphonn V, Law MG. Trends in CD4 counts in HIV-infected patients with HIV viral load monitoring while on combination antiretroviral treatment: results from The TREAT Asia HIV Observational Database. *BMC Infect Dis* 10: 361, 2010.
 - 17) Nakamura H, Teruya K, Takano M, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Honda M, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* 50: 95-101, 2011.
 - 18) Watanabe T, Murakoshi H, Gatanaga H, Koyanagi M, **Oka S**, and Takiguchi M. Effective recognition of HIV-1-infected cells by HIV-1 Integrase-specific HLA-B*4002-restricted T cells. *Microb Infect* 13: 160-166, 2011.
 - 19) Ishikawa N, Ishigaki K, Ghidinelli MN, Ikeda K, Honda M, Miyamoto H, Kakimoto K, and **Oka S**. Paediatric HIV and elimination of mother-to-child transmission of HIV in the ASEAN region: a call to action. *AIDS Care* 23: 413-416, 2011.
 - 20) Honda K, Zheng N, Murakoshi H, Hashimoto M, Sakai K, Borghan MA, Chikata T, Koyanagi M, Tamura Y, Gatanaga H, **Oka S**, and Takiguchi M. Selection of escape mutant by HLA-C-restricted HIV-1 Pol-specific cytotoxic T lymphocytes carrying strong ability to suppress HIV-1 replication. *Eur J Immunol* 41:97-106, 2011.
 - 21) Hachiya A, Kodama EN, Schuckmann MM, Kirby KA, Michailidis E, Sakagami Y, **Oka S**, Singh K, and Sarafianos SG. K70Q adds high-level tenofovir resistance to “Q151M complex” HIV reverse transcriptase through the enhanced discrimination mechanism. *PLoS One* 6, e16242, 2011.
 - 22) Morooka M, Ito K, Kubota K, Yanagisawa K, Teruya K, Hasuo K, Shida Y, Minamimoto R, Kikuchi Y, and **Oka S**. Usefulness of F-18 FDG PET/CT in a case of Kaposi sarcoma with an unexpected bone lesion. *Clin Nucl Med* 36:231-234, 2011.
 - 23) Davaalkham J, Unenchimeng P, Baigalmaa C, Erdenetuya G, Nyamkhuu D, Shiino T, Tsuchiya K, Hayashida T, Gatanaga H, and **Oka S**. Identification of a current hot spot of HIV-1 transmission in Mongolia by molecular epidemiological analysis. *AIDS Res Hum Retrovirus* (in press)
 - 24) Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, **Oka S** on behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD 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* (in press)
- ## 2. 学会発表 (シンポジウム、特別講演のみ)
- 1) 岡 慎一、HIV 感染症の進歩と変化、教育講演、第 84 回日本感染症学会総会、京都、4 月 6 日、2010 年。
 - 2) **Oka S**. The clinical guideline for HIV infection in Japan. The 4th Annual Symposium of the Korean Society for AIDS. Seoul, South Korea, Nov 12, 2010
 - 3) 岡 慎一、HIV 感染症との関わり：24 年間を振り返って、アルトマーク賞受賞講演、第 24 回日本エイズ学会学術集会、東京、11 月 25 日、2010 年

3. その他

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

今回の内容に関するものはなし



日本人に適したバックボーンを比較する多施設臨床試験 (ET Study) ～HAART 関連腎障害 テノホビルによる尿細管障害の メカニズム～

研究分担者： 田邊 嘉也 (新潟大学医歯学総合病院 第二内科助教)

研究協力者： 竹田 徹朗 (獨協医科大学越谷病院 腎臓内科教授)

影向 晃 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合地域医療学講座特任助教)

研究要旨

HAART 時代にはいって HIV 感染症患者の生命予後は改善したが、日本人における最適な治療薬選択に関して他施設共同研究によって証明されたエビデンスは少ない。HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究 (H19-エイズ一般-002) 班において多施設共同研究の基盤を構築したがさらに今回の研究班に引き継ぎエビデンス発信を目指した。

日本人に最も適した 1 日 1 回投与による治療法を検証するために、現在の治療ガイドラインにおいてバックボーン的第一選択薬であるツルバダ (TVD) の日本人における腎毒性に関する検証を ATV/RTV を固定しエプジコム (EPZ) もしくは TVD の無作為割付を行った他施設共同研究と腎尿細管由来細胞を用いた基礎的実験によっておこなった。代表的な尿細管障害を来すアミノグリコシド系抗菌薬と比較してテノフォビルは薬剤添加後の近位尿細管細胞特有膜担体の発現への影響の仕方は異なっていた。今後も継続して解析を行っていききたい。

A. 研究目的

分担課題として日本人に最も適した 1 日 1 回投与による治療法を検証することを最終目標としている。現在の治療ガイドラインにおいて、アタザナビル (ATV)+ツルバダ (TVD) の組み合わせは第一選択薬の一つであるが、TVD の日本人における腎毒性に関する情報は不足している。テノホビル (TDF) は重篤な腎 (尿細管) 障害を起し得るが、その機序についてはまだ不明な点が多い。とくに腎障害発症初期であれば可逆性が認められる。したがって、TDF の尿細管障害の機序を探るため近位尿細管由来培養細胞を用いて、特異的分子の発現変化など基礎的検討を行う。(図 1)

B. 研究方法

HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究 (H19-エイズ一般-002) 班において検討、開始した ATV/RTV を固定しエプジコム (EPZ) もしくは TVD の無作為割付を行い、EPZ+ATV/RTV 併用療法 (EPZ 群) の TVD+ATV/RTV 併用療法 (TVD 群) に対するウイルス学的効果と安全性の比較検討試験 (ET study) について継続して経過観察する。

さらに近位尿細管由来培養細胞を収集し、特有のトランスポーター (OAT1、OAT3、MRP4、NHE3、NaPi IIa、SGLT2、URAT1) やスカベンジャー受容体メガリンなど膜機能担体の有無を RT-PCR 実験で検討する。尿細管障害を来す代表的な薬剤であるアミノグリコシドとの比較でその機序の違いを検討す

る。TDFやアミノグリコシド（ゲンタマイシン：GM）を培養細胞に添加し、細胞毒性やミトコンドリア障害などを比較検討する。また、real-time RT-PCR 実験により、各膜担体の発現変動や回復性も比較検討する。

(倫理面への配慮)

臨床試験についてはヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従って実施する。基礎的研究に関しても遺伝子組み換え実験を行う予定はない。

C. 研究結果

以降は基礎的検討の結果および考察を中心に述べる。ヒト由来近位尿細管培養細胞のHK-2細胞、ACHN細胞の検討では、RT-PCR 実験で共にメガリンのmRNA発現を認めたが、近位尿細管特有の各種トランスポーターの発現は認めなかった。ラット由来IRPTC細胞にはメガリンのほかTFVの代謝に関与するOAT1、OAT3、MRP4の発現も認めたが、他のトランスポーターの発現は認めなかった。フクロネズミ由来OK細胞では各膜担体の発現がほぼ全て確認できた。(図2) OK細胞、IRPTC細胞にTDF及びGMを添加し、どちらもミトコンドリア障害や

細胞毒性が濃度依存的に起こることを確認した。real-time RT-PCRによる発現解析では、GM添加時には低濃度でメガリン、NaPi IIa、NHE3、SGLTの発現がいずれも上昇し、高濃度では濃度依存的に減少に転じたのに対し、TDF添加時には低濃度からこれらの発現が軽度低下したが、メガリンを除き高濃度でむしろ発現が上昇し、GMとは逆の傾向が示唆された。毒物排泄担体であるMRP4についてはどちらの薬剤負荷でも濃度依存的に発現の上昇傾向を認めた。

D. 考察

TDF及びGMは共に近位尿細管細胞障害を来すが、細胞内への取り込み経路、排泄経路などは異なっており、臨床的な毒性の違いも関わっていると思われる。近位尿細管細胞特有の各担体発現を有する細胞の選定に時間はかかったが、TDF薬剤負荷実験に着手し、細胞毒性評価、近位尿細管細胞機能変化、特異的膜担体の発現変動の解析を進めることができている。実際に添加後の近位尿細管細胞特有膜担体の発現への影響の仕方は異なっていた。今後も解析を継続し、これらの発現変動の可逆性や機能変化の比較検討も行う予定である。

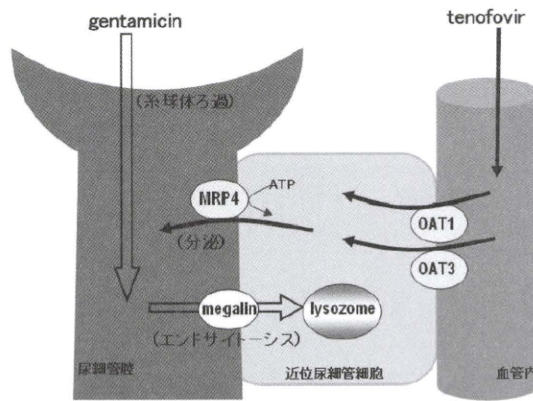
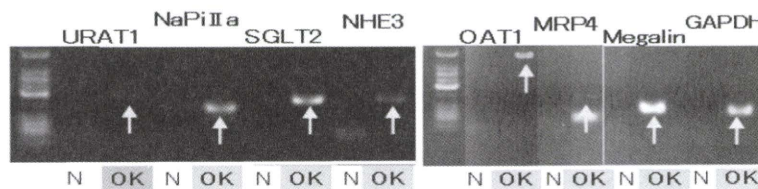


図1 tenofovirおよびgentamicinの腎尿細管での分泌と排泄の模式図



オオッサム由来近位尿細管OK細胞には薬剤入り口のOAT1、MRP4、メガリンだけでなく近位尿細管細胞に特徴的なURAT1、NaPiIIa、SGLT2、NHE3がすべて発現している。

図2 OK細胞における各種膜輸送担体の発現

E. 結論

臨床試験のエントリーは終了しており、継続的に臨床データを収集中である。重篤な有害事象は本年度、報告されておらず安全性データの蓄積ができており臨床的なエビデンスの構築が可能と考える。

基礎的解析についても、TDF による尿細管毒性の特徴や機序をより明確にできれば、投与方法の改善、阻害薬による副作用予防、新規薬剤開発などへの応用発展も期待される。今後も臨床的検討と基礎的検討を組み合わせより詳細なエビデンス構築を可能とするために継続的に解析を行う。今年度の基礎的解析から、TDF による尿細管細胞障害はアミノグリコシド系とは異なる機序、特性があることが分かった。

F. 研究発表

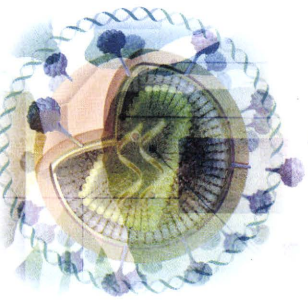
原著論文による発表

口頭発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし



多施設による急性期患者病状進行解析研究

研究分担者： 田沼 順子

((独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター医師)

研究要旨

多施設共同 HIV 感染者コホート研究において、本年度予定していた数の早期 HIV 感染症例の組み入れとデータベースの開発が完了した。その結果、本年度組み入れた患者においては、感染後早期にもかかわらず、診断時の CD4 がすでに 500/ μ l 未満である例が 73%、350/ μ l 未満は 40%と、CD4 が治療適応レベルまで低い症例が多いことが分かった。今後は、より多くの患者を組み入れつつ、長期予後（最低 5 年間）を評価する予定である。来年度は多施設に拡大し、運営規則等、マニュアルの整備を行う。

A. 研究目的

世界の HIV 治療ガイドラインは、欧米人を対象にした研究をもとにして作られてきたが、近年人種の違いが副作用や血中濃度等に影響することが分かってきた。本研究は、それらの知見を検証し本邦における最適な治療ガイドラインを作成するため、多施設共同の患者コホートを設立し臨床研究基盤を整備することを目標としている。

一方、最近ウイルス自体が宿主の免疫機構から効率的に逃避する変異を獲得し、病状を早く進行させるような進化を遂げたことが分かってきた¹⁾²⁾。病状の進行と HLA には相関があり、特に HLA-B*5101 などは病状の進行を遅らせることで知られているが、日本では HLA-B*51 拘束性の CTL から逃避したウイルスが蓄積し、初感染から 3 年程度で治療を必要とするレベルにまで病状が進行し、HLA-B*51 を持つ患者ほど病状の進行が早くなっていることが分かった¹⁻³⁾。CTL の逃避と病状の進行の関連を示した報告はまだ無く、このことが普遍的であれば HIV 感染症の病態を考える上で非常に重要な知見となる。このことを検証するためには、多施設での解析が不可欠である。

また、このような HIV に対する特異免疫やウイルスの免疫逃避機構の研究はワクチン開発に不可欠であるが、免疫能が HIV によって破壊されたり HIV が体内で変異を獲得したりする以前、つまり感染早期の段階で研究介入し評価しなければならないと考えられている。

一般に HIV に感染しても数年は無症状で感染に気付かないため、感染を起点にした予後の正確な評価のためにも、感染早期と判定された症例を対象にした研究が求められている。

このような背景をふまえ、コホート研究の最初の対象者を早期 HIV 感染症例と設定し、研究を開始するに至った。

B. 研究方法

① 研究デザイン

HIV 感染者を対象とした長期的な観察コホート研究である。

②対象

将来的には、慢性感染者を含め多数の参加を見込んでいるが、本年度は、前述のごとく早期 HIV 感

染症例を対象とした。「早期 HIV 感染」は、過去 6 ヶ月以内に以下の (a), (b), (c) いずれかが認められた者とした。

- (a) HIV 抗体陰性かつ HIV-RNA 陽性
- (b) WB における経時的な陽性バンドの増加
- (c) 6 ヶ月以内の HIV 抗体陽転化

③ 評価項目および Endpoint

CD4 数、ウイルス量、合併症、治療内容等の臨床データを、診断から 1、2、3、6、12 ヶ月後、以降 6 ヶ月毎に収集する。感染から治療適応である CD4 数 350/mm² 未満に達するまでの期間を primary endpoint とし、その他、エイズ発症までの期間、非エイズ関連合併症を発症するまでの期間につき、Kaplan-Meier 法で解析を行うとともに、CD4 の早期低下に寄与する背景因子について、多変量解析を行う。

目標例数は、過去の症例数をもとに、十分に記述統計解析が実施できる例数を設定した。すなわち、1997 年から 2007 年の 10 年間に、国立国際医療センターエイズ治療研究開発センターで経験した急性 HIV 感染者は 108 例で、年間平均 11 例である。感染早期は、他院への転院や、追跡不能となる症例が比較的少なく年間 0-1 例である。よって、本試験における患者集積見込みは、5 年間で 50 例とした。早期 HIV 感染者を対象とした多施設共同コホート研究を立ち上げ、体系的に臨床データを収集するシステムとデータベースを構築する。過去の成績より、年間 10 例以上の早期 HIV 感染者の登録を見込んでいる。最終的には慢性感染者も対象に含めてコホートの拡大を図る予定である。

(倫理面への配慮)

すべての施設で倫理委員会の承認を得ることを前提とし、「臨床試験に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省) および「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日制定、平成 19 年 8 月 16 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正) 文部科学省、厚生労働省」に準拠して実施する。

主たる研究施設である国立国際医療研究センターにおいては、2009 年 10 月 1 日の倫理委員会で承認を得た(申請番号 733)。

C. 研究結果

① 単施設での結果

研究開始より平成 23 年 1 月までに、国立国際医療研究センターにおいて 25 例が早期 HIV 感染症と診断され、うち 15 例から研究参加の同意を得た。すべて男性同性間の性的接触により国内で感染した者であった。

年齢は平均年齢 35 歳(中央値 32 歳: 27-68 歳)、すべて男性であった。感染経路は、13 名が男性同性間性的接触で、2 名が不明だった。CD4 数は中央値 394/μl (61-1049/μl)、HIV-RNA 中央値 5.78copy/ml であった。発症時の CD4 数がすでに 500/μl 未満の割合が 73% (11/15 名) に達し、350/μl 未満では 40% (6/15 名) であった。

② 多施設化の準備

エイズ拠点病院を中心に参加を呼びかけたところ、2011 年 1 月現在、3 施設から参加の申し入れがあった。当該施設の倫理委員会申請手続き等を経て、今年度中または来年度に正式な参加となる予定である。それ以外の施設からも情報提供を求められるなど、多くの反応があるため、来年度はコホートの拡大が見込まれる。

また、多施設化に先立ち、データベースのプログラム(ソフトウェア)を開発した。(図 1)。複数の人間が利用することを前提としているため、データにブレが出ないように、入力しやすい、入力ミスが少ない、データクリーニングがしやすい、という点を重視し、入力マスターや画面構成に工夫を加えた。

D. 考察

欧米には優れた研究成果を挙げている大規模な HIV 患者コホートが数多くある一方、本邦の観察研究は小規模な後向き試験が多かった。優れた研究成果を上げるためには、長期的な視点に立ち一定の規模をもつコホートを設立することが不可欠であり、本研究の社会的意義は高いと考えられる。

実際には、今年度、単施設の研究として患者登録を開始し、最終的に 15 例の登録症例を得た。単施設でも予想を上回る早期 HIV 感染症の登録があったことから、積極的な患者登録が行われた成果と考える。

一方、まだ 15 例という少数例での解析であったが、発症時の CD4 数 500/μl 未満の割合が 73% (11/15 名)、350/μl 未満では 40% (6/15 名) と、かなりの症例数が治療適応水準⁴⁾にあることが分かつ