

20122600/B

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成22-24年度総合研究報告書

# 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25(2013)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

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 22-24 年度 総合研究報告書—

研究代表者 岡 慎一

平成 25(2013)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  
感染管理部副部長

田沼 順子 (独) 国立国際医療研究センター  
エイズ治療・研究開発センター専門外来医長

# 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

～テノホビル、エムトリシタビン（あるいはラミブジン）とロピナビル/リトナビル合剤を併用している HIV 感染者を対象に、  
現行レジメン継続とラルテグラビル・プリジスタ/リトナビル併用とを無作為割付するオープンラベル多施設共同臨床試験  
(SPARE 試験) ～ .....

13

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)

～テノホビルによる尿細管障害のメカニズム～ .....

20

研究分担者： 田邊 嘉也

(新潟大学医歯学総合病院 感染管理部副部長)

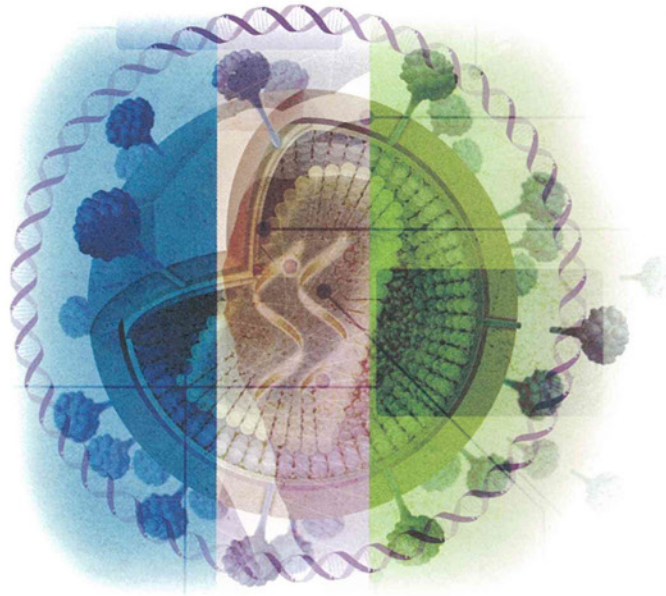
多施設による急性期患者病状進行解析研究 .....	26
---------------------------	----

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・研究開発センター専門外来医長)

研究成果の刊行に関する一覧.....	35
--------------------	----

# 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感染管理部副部長

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  
専門外来医長

### 研究要旨

3年間を通じ、ET試験は、96週までの結果を解析、日本人においてABCは安全に使用できるという結論を得て論文化、研究を終了した。EACHコホート研究では、早期HIV感染者を対象にデータベースの開発が完了し、海外も含め5施設においてデータ収集が開始された。SPARE試験は、H22年度に開始された研究であるが、第一目標である48週でのデータ解析が終了した。予想していた腎機能の回復は得られなかったが、安定期患者においてはNRTIを含まない治療でも治療効果は維持されており、現在これらをまとめて論文化し投稿中である。

### A.研究目的

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。今回の研究は、H19年より開始している多施設共同無作為割り付け試験(RCT)(ET試験)の継続と、H22年から新たに開始したHIV感染症の病状の進行を検証する臨床研究(EACH Cohort研究)と多施設共同RCT(SPARE試験)からなる(図1)。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。今回の研究では、多施設共同研究を主体としているが、ET試験もSPARE試験も基本的な問題点は、日本人におけるテノホビル(TFV)の腎障害にある。TDFの代替えとしてはアバカビル(ABC)があるが、H23年度は、副次的な研究としてTFVの腎障害に関する基礎的な検討、H24年度はABCとTFVのその安全性、治療効果に関しretrospectiveな解析も加えた。

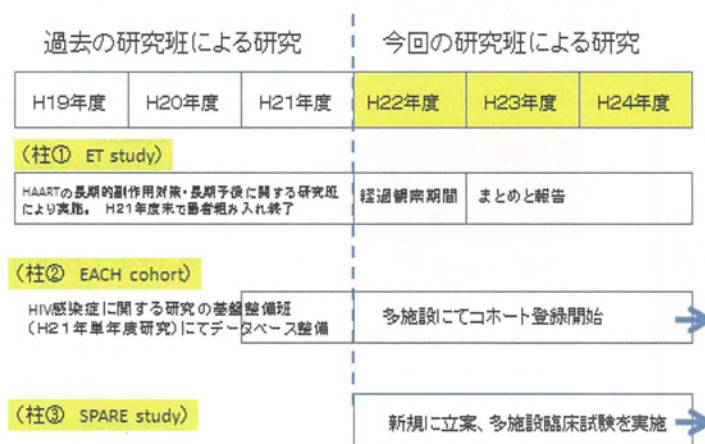


図1 本研究の概略

## B.研究方法

### ① ET 試験 (図 2)

アタザナビルを固定し、エブジコム (EPZ) とツルバダ (TVD) をランダム割り付けする多施設共同 RCT である。田邊分担研究者と ACC データセンターにより、96 週までの治療効果、安全性の解析を行い論文化する。

### ② 急性期患者の病状の進行解析研究 (EACH コホート研究) (図 3)

病状の進行が早まっているという仮説を検証するため、田沼分担研究者が、多施設および多国間で利用できるデータベースを完成させる。このデータベースは、東アジアにも拡大するために、East Asia Clinical HIV Cohort (EACH Cohort) と命名した。

EPZ と TVD の 48 週における有効性・安全性を非劣性で比較する

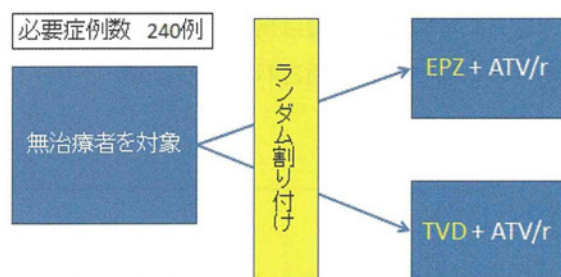


図 2 ET 試験の概要

感染早期 (12ヶ月以内) の患者データを収集

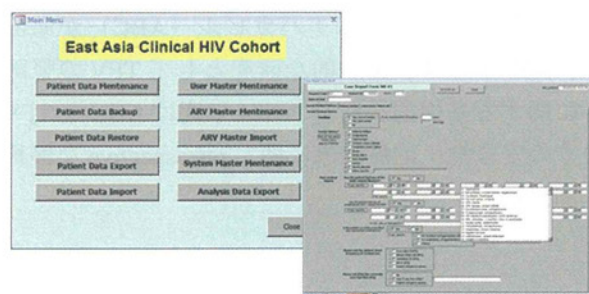


図 3 EACH Cohort の入力画面

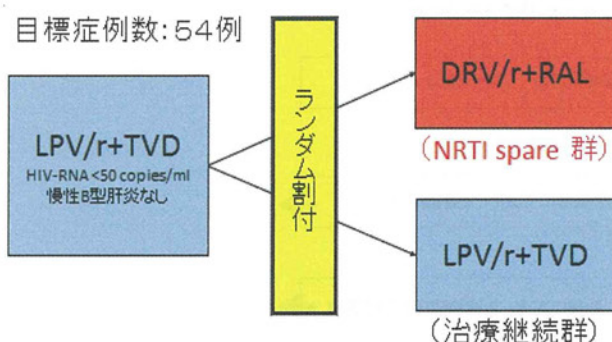


図 4 SPARE 試験の概略

### ③ 新しい治療法を目指した多施設共同 RCT (SPARE 試験) (図 4)

この試験は、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。主目的を腎機能の改善とポイントを絞ることにより、症例数は 1 群 27 例の合計 54 例で有意差が出せる予定である。

### ④ TFV の腎障害に関する基礎的検討 (H23 年度の副次的研究)

TFV は重篤な腎 (尿管) 障害を起こし得るが、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ともいわれている。したがって、TFV の尿管障害の機序を探るため近位尿管由来培養細胞を用いて、特異的膜機能分子の発現変化など基礎的検討を行った。

### ⑤ ウイルス量 (VL) >100,000c/ml の初回治療患者におけるダルナビル (DRV) +ABC/3TC と DRV+TDF/FTC の安全性、有効性を比較する retrospective study (H24 年度年度の副次的研究)

今回の ET 試験の組み入れが進まなかった原因の一つとして、ET 試験の開始直後に ACTG5202 試験にて、VL>100,000c/ml の患者においては、ATV を key drug とし ABC と TDF の治療効果を比較すると ABC 群の治療効果が劣るという報告があったためである。今回は、key drug を DRV に固定しこの両者の治療効果を比較するとどうなるかを検証する目的で、ACC における 80 例のデータを retrospective に解析した。

### (倫理面への配慮)

多施設共同研究に参加するすべての施設で倫理委員会の承認を得ており、「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。

## C. 研究結果

① ET study では、H23 年度報告でも記したように、予定症例数の 240 例に到達できず、2 群間の非劣性を証明することはできなかったが、最終的に 109 例 (EPZ 群 54 例、TVD 群 55 例) の組み入れを行い、96 週におけるデータの固定を行った。Kaplan-Meier 解析による 96 週までの治療失敗までの期間は両郡で有意差はなかった (HR, 2.09; 95% CI, 0.72-6.13;  $p=0.178$ )。96 週における intent-to-treat (ITT) 解析によるウイルス学的効果の比較において 72.2% (EPZ 群) と 78.2% (TVD 群) の有効率を示した。G3 もしくは 4 の重篤な有害事象発現まで、および治療変更までの期間に関する比較においても両郡に差はなかった (有害事象: HR 0.66; 95% CI, 0.25-1.75,  $p=0.407$ ) (治療変更: HR 1.03; 95% CI, 0.33-3.19,  $p=0.964$ )。これらの結果より、日本人においては ATV を key drug とした場合 EPZ も TVD も初回治療として有効と考えられた。この結果は、論文としてまとめられ、現在 In press となっている。

② EACH コホート研究では、国内 4 施設 (国立国際医療研究センター、九州医療センター、北海道大学病院、順天堂大学) に韓国ヨンセイ大学 (ソウル) を加えた 5 施設において早期 HIV 感染者コホートを立ち上げた。2012 年 9 月に国内 4 施設の第 1 回のデータ収集を終え、計 253 名の登録を得た。また、このデータベースに関する、運用規程を定めた。

③ SPARE 試験は、各施設において倫理委員会の承認を得たのち H23 年 2 月に組み入れ開始、組み入れた 59 例 (治療継続群 30 例、NRTI SPARE 群 29 例) 全例に関し H24 年 12 月末で 48 週までの経過観察を行った。最終データ固定はまだであるが、現在までのデータでは、48 週まで到達できたのは継続群 29 例 (97%)、SPARE 群 24 例 (86%) であった。主要評価項目である 48 週時点における 10% 以上腎機能が改善した患者比率に関しては、事前の予想に反し、eGFR にて継続群 10%、SPARE 群 17% ( $P=0.688$ )、CrCl でみても継続群 10%、SPARE 群 25% ( $P=0.271$ ) と両郡に有意差を認めなかった。副次評価項目であるウイルス学的効果に関しては、per protocol 解析にてともに 100% と SPARE 群にて治療効果が維持されることが明らかとなった。尿細管マーカーなどの解析では、SPARE 群で微量アルブミン尿と  $\beta$ -2 ミクログロブリン尿の有意な改善をみたが、リン再吸収率と NAG に関しては、有意差はなかった。

④ TFV の腎障害に関する基礎的検討では、ヒト由来近位尿細管培養細胞の HK-2 細胞、ACHN 細胞などの細胞を用い、RT-PCR 実験で近位尿細管細胞特異的膜機能分子メガリンの mRNA 発現を認めたが、ほか各種の特異的膜機能分子類の発現は認めなかった。フクロネズミ由来 OK 細胞においてはこれらの各膜機能分子の発現がほぼ全て確認できた。OK 細胞に TFV もしくは GM を添加し、どちらもミトコンドリア障害やリソゾーム障害などが濃度依存的に起こることを確認したが、その細胞毒性の傾向には有意な差は認めなかった。メガリンに関してはどちらも濃度依存性に、発現レベル及び蛋白レベルでの低下傾向を認め、GM 添加除去後にはその回復性は認めないのに対し、TFV 添加除去後には回復傾向が認められるようであったが、その変動の程度は軽度であった。一方でメガリンのリガンドである  $\beta$ 2-ミクログロブリン ( $\beta$ 2-MG) を 125I で標識し、そのエンドサイトーシス機能レベルの変動を検討したところ、TFV 添加時には GM 添加時に比較して著明な機能低下を認め、また TFV 添加除去後においてのみ、エンドサイトーシス機能の回復傾向が認められた。メガリンを結合した水晶振動子に GM を投与すると、メガリンと GM の反応により振動数の低下が認められる。一方、TFV を投与した際には、振動数の変化は認められず、メガリンと TFV では相互作用が見られないことを示している。

⑤ ウイルス量 (VL)  $>100,000$  c/ml の初回治療患者におけるダルナビル (DRV) +ABC/3TC と DRV+TDF/FTC の安全性、有効性を比較する retrospective study (H24 年度単年度の追加研究)

80 例の内訳は、ABC 群 21 例、TDF 群 59 例であった。ABC 群の患者の方が治療開始時の CD4 が低く ( $46/\mu\text{l}$  versus  $100$ ,  $p=0.031$ )、VL が高く ( $5.75$   $\log_{10}/\text{ml}$  versus  $5.58$ ,  $p=0.044$ )、AIDS 患者の比率が多い ( $71.4\%$  versus  $37.3$ ,  $p=0.010$ ) というバイアスのかかった集団の比較ではあるが、48 週までの失敗率は、ABC 群 14.3%、TDF 群 6.8% で、CD4 と VL で補正しても両郡に有意差を認めなかった (adjusted HR, 1.589; 95% CI, 0.341-7.401;  $p=0.555$ )。一方、ウイルス学的な有効率では、ITT 解析 (ABC/3TC: 38.1%, TDF/FTC: 64.4%,  $p=0.043$ ) にて TDF 群が有意に優れていたが、per protocol 解析 (ABC/3TC: 57.1%, TDF/FTC: 73.1%,  $p=0.328$ ) では有意差はなかった。高ウイルス量における患者に対する治療として、retrospective 解析ではあるが、



TDF が使用できない状況において ABC は有効な治療法であることが示唆された。この結果は、AIDS に報告した。

#### D. 考察

ET 試験は、開始直後に欧米から ABC は TDF に比べ副作用、治療効果とも劣るという報告が出たため、一度安全性委員会の判断で組み入れが中断された。しかし、日本人に対する研究意義は大きいという判断で再開された経緯がある。このため、思い通りの患者組み入れができなかった。しかし、日本人においては安全に使用できることを示すことができた。また、この結果を補完する意味で H23 年度、H24 年度と 2 つの retrospective 解析を追加したが、同様の結果であった。EACH コホート研究などコホート研究では、長期観察期間が必要であり重要である。今後もコホートの拡大に努めるとともに、データ利用規程や運営組織を盤石にしてゆく必要がある。SPARE 試験では、腎機能の回復が予想していたより悪かった。この原因に関し、例えば組み入れまでの治療期間などポストホックな解析を加え、しっかりとした考察をしていきたい。また、米国におけるシングルアームのパイロット試験において、初回治療では DRV+RAL は、予想を下回る治療効果であったが、我々の SPARE 試験は安定期の患者に対するスイッチ試験であり、新しい治療戦略を提示しているといえる。

#### E. 結論

ET 試験は、96 週までの結果を解析、日本人において ABC は安全に使用できるという結論を得て論文化した。EACH コホート研究では、早期 HIV 感染者を対象にデータベースの開発が完了し、データ収集が開始された。SPARE 試験も第一目標である 48 週でのデータ解析が終了、予想していた腎機能の回復は得られなかったが、安定期患者においては NRTI を含まない治療でも治療効果は維持されており、これらをまとめて論文化し投稿中である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

- 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<sup>+</sup> 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) 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.
- 12) 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.
- 13) Watanabe T, and **Oka S**. Serum (1 → 3) β-D-Glucan as a Noninvasive Adjunct Marker for the Diagnosis and Follow-Up of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients with HIV Infection. *Clin Infect Dis* (correspondence) 50: 451-452, 2010.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) **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.
- 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) 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* 50: 6998-705, 2011.
- 24) 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* 27: 1073-80, 2011. Mar 18. [Epub ahead of print]
- 25) Nagata N, Kobayashi M, Shimbo T, Hoshimoto K, Yada T, Gotoda T, Akiyama J, **Oka S**, and Uemura N. Diagnostic value of antigenemia assay for CMV gastrointestinal disease in immunocompromised

- patients. *World J Gastroenterol* 17: 1185-1191, 2011.
- 26) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, Okugawa S, Kikuchi Y, **Oka S**, Kimura S, Yatomi Y, Makuuchi M, Kokudo N, Koike K. Living Donor Liver Transplantations in HIV- and Hepatitis C Virus- Coinfected Hemophiliacs: Experience in a Single Center. *Transplantation* 91: 1261- 1264, 2011. May 17 [Epub ahead of print]
- 27) Nishijima T, Tsukada K, Nataga, N, Watanabe K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Antiretroviral therapy alone resulted in successful resolution of large idiopathic esophageal ulcers in a patient with acute retroviral syndrome. *AIDS* (Correspondence) 25: 1677-1679, 2011.
- 28) Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, **Tanuma J**, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y and **Oka S**. Impact of small body weight on Tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: A retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 6: e22661, 2011.
- 29) Han SH, Zhou J, Saghayam S, Vanar S, Phanuphak N, Chen YM, Sirisanthana T, Sungkanuparph S, Lee CK, Pujari S, Li PC, **Oka S**, Saphonn V, Zhang F, Merati TP, Law MG, Choi JY. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Endocr J* 58: 475-484, 2011.
- 30) Watanabe K, Gatanaga H, Cadiz A, **Tanuma J**, Nozaki T, and **Oka S**. Amebiasis in HIV-infected Japanese men: Clinical features and response to therapy. *PLoS Neglect Trop Dis* 5: e1318, 2011.
- 31) Hamada Y, Watanabe K, Aoki T, Arai N, Honda M, Kikuchi Y, **Oka S**. Primary HIV Infection with Acute Transverse Myelitis. *Intern Med* 50(15):1615-1617, 2011.
- 32) Nishijima T, Tsukada K, Takeuchi S, Chiba A, Honda M, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y and **Oka S**. Antiretroviral Therapy for Treatment-naïve Chronic HIV-1 Infection with an Axonal Variant of Guillain-Barre Syndrome Positive for Anti-ganglioside Antibody: A Case Report. *Intern Med* 50: 2427-2429, 2011.
- 33) Goto N and **Oka S**. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Infect Dis* (review) 13: 551-558, 2011.
- 34) Hayashida T, Gatanaga H, Takahashi Y, Negishi F, Kikuchi Y, and **Oka S**. Trends in early identification of HIV-1 infection in Tokyo from 2002 to 2009 analyzed with BED assay. *Int J Infect Dis* 16: e172-e177, 2012.
- 35) Hamada Y, Nagata N, Honda H, Asayama N, Teruya K, Ikari T, Kikuchi Y, and **Oka S**. Epstein – Barr virus associated colitis in an HIV-infected patient. *AIDS* (Correspondence) 26: 400-402, 2012.
- 36) Akahoshi T, Chikata T, Tamura Y, Gatanaga H, **Oka S**, and Takiguchi M. Selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by three types of HIV-1-specific CTLs recognizing wild-type and/or escape mutant epitopes. *J Virol* 86: 1971-1981, 2012.
- 37) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, **Tanuma J**, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and **Oka S**. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* 7: e29977, 2012.
- 38) Takano M, Okada M, **Oka S**, and Wagastuma Y. The relationship between HIV testing and CD4 counts at HIV diagnosis among newly diagnosed HIV-1 patients in Japan. *Int J STD AIDS* 23:262-266, 2012.
- 39) Sassi M, Ripamonti C, Muller NJ, Yazaki H, Kutty G, Ma L, Huber C, Gogineni E, **Oka S**, Goto N, Fehr T, Gianella S, Konrad R, Sing A, and Kovacs JA. Outbreaks of *Pneumocystis* pneumonia in two renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: Implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis* 54: 1437-1444, 2012.
- 40) Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir plus abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: A pilot study. *AIDS* (Research letter) 26: 649-651, 2012.
- 41) Nagata N, Shimbo T, Nakashima R, Niikura R, Nishimura S, Yada T, Akiyama A, Watanabe K, **Oka S**, and Uemura N. Risk factors for intestinal invasive amebiasis from a 7-year endoscopic study in Japan. *Emerg Infect Dis* 18: 717-724, 2012.
- 42) Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N, Chen YM, Phanuphak P, Lee CK, Saphonn V, **Oka S**, Zhang F, Choi JY, Pujari S, Kamarulzaman A, Li PC, Merati TP, Yunihastuti E, Messerschmidt L, Sungkanuparph S. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: results from the Treat Asia

- HIV Observational Database. *J Int AIDS Soc* 15: 1, 2012.
- 43) Hasan Z, Carlson JM, Gatanaga H, Le AQ, Brumme CJ, Oka S, Brumme ZL, Ueno T. Minor contribution of HLA class I-associated selective pressure to the variability of HIV-1 accessory protein Vpu. *Biochem Biophys Res Commun* 421: 291-295, 2012.
- 44) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. High incidence of renal stones in HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those on other protease inhibitors-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 55 (9): 1262-1269, 2012.
- 45) Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, and Gatanaga H. Single nucleotide polymorphisms in *ABCC2* associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 55 (11): 1558-1567, 2012.
- 46) Nishijima T, Yazaki H, Hinoshita F, Tasato D, Hoshimoto K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Drug-induced acute interstitial nephritis mimicking acute tubular necrosis after initiation of tenofovir-containing antiretroviral therapy in patient with HIV-1 infection. *Intern Med* (Case report) 51(17): 2469-2471, 2012.
- 47) Yashiro S, Fujino Y, Tachikawa N, Inamochi K, Oka S. Long-term control of CMV retinitis in a patient with idiopathic CD4(+) T lymphocytopenia. *J Infect Chemother* 2012 Aug 31. [Epub ahead of print]
- 48) Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, Miyazaki Y, Yoshinari T, Kartsonis NA, and Niki Y. A double blind comparative study of the safety and efficacy of Caspofungin versus Micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis* 2012 Oct 3. [Epub ahead of print]
- 49) Nishijima T, Teruya K, Yanase M, Tamori Y, Mezaki K, and Oka S. Infectious endocarditis caused by *Lactobacillus acidophilus* in a patient with mistreated dental caries. *Intern Med* 51: 1619-1621, 2012.
- 50) Iriki T, Ishii S, Takeda Y, Nishijima T, Teruya K, Oka S, Mochizuki M, Sugiyama H, and Kobayashi N. Successful Treatment of Thymic Carcinoma in an Adult Patient with HIV Infection. *Int Cancer Conf J* (case report) 1: 142-146, 2012.
- 51) Nishijima T, Teruya K, Komatsu H, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Efficacy and safety of once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine with ritonavir-boosted darunavir for treatment-naïve patients with baseline HIV-1 viral load >100,000 copies/mL. *AIDS* (Research Letter) 24: e32835, 2012.
- 52) Hamada Y, Nagata N, Honda H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Idiopathic pharyngeal and esophageal ulcers which showed rapid resolution by antiretroviral therapy alone in patients with HIV infection. *Intern Med* (case report) 52: 393-395, 2013.
- 53) Minamimoto R, Tanuma J, Morooka M, Ito K, Okasaki M, Miyata Y, Shimbo T, Oka S, and Kubota K. Interim FDG-PET/CT as a predictor of prognosis for HIV-related malignant lymphoma: Preliminary study. *Journal of Solid Tumors* 3(2): e1-9, 2013.
- 54) Yagita Y, Kuse N, Kuroki K, Gatanaga H, Carlson J, Chikata T, Brumme Z, Akahoshi T, Pfeifer N, Mallal S, John M, Ose T, Matsubara H, Kanda R, Fukunaga Y, Kawashima Y, Ariumi Y, Oka S, Maenaka K, and Takiguchi M. Distinct HIV-1 Escape Selected by CTLs with Identical Epitope Specificity. *J Virol* 52: 393-395, 2013.
- 55) Kinai E, Hosokawa S, Gomibuchi H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Blunted fetal growth by tenofovir in late pregnancy. *AIDS* (correspondence) (in press)
- 56) Yanagisawa K, Tanuma J, Hagiwara S, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Epstein-Barr viral load in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker of central nervous system involvement of AIDS-related lymphoma. *Internal Medicine* (in press)

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

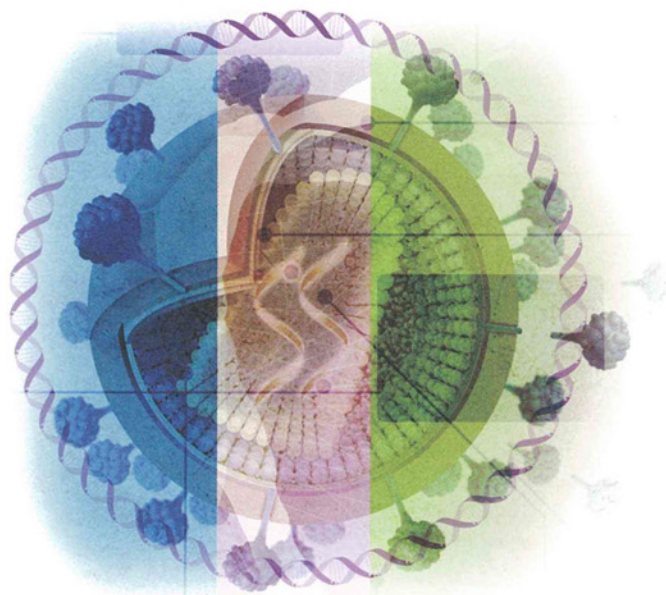
なし

##### 3. その他

なし



## II. 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

～テノホビル、エムトリシタビン（あるいはラミブジン）とロピナビル/リトナビル合剤を併用している HIV 感染者を対象に、現行レジメン継続とラルテグラビル・プリジスタ/リトナビル併用とを無作為割付するオープンラベル多施設共同臨床試験（SPARE 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

### 研究要旨

SPARE 試験は、H22 年度に開始された研究であるが、第一目標である 48 週でのデータ解析が終了した。予想していた腎機能の回復は得られなかったが、安定期患者においては NRTI を含まない治療でも治療効果は維持されており、現在これらをまとめて論文化し投稿中である。

### A. 研究目的

今回の研究では、現在の治療ガイドラインのスタンダードである 2 剤の核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) を含んだ 3 剤併用療法概念にとらわれない治療法を検討する。これは、現在のガイドラインでは常に NRTI が用いられているが、これでは 2 回目以降の治療の弱点となるばかりでなく、NRTI によるミトコンドリア障害が今後の長期治療における問題となる可能性があるからである。NRTI spare による治療が可能になれば独創的な治用法であり HIV 医療に対する貢献度は大きい。今回、テノホビル (TFV)、エムトリシタビン (あるいはラミブジン) とロピナビル/リトナビル (LPV/r) を併用している HIV 感染者を対象に、現行レジメン継続とラルテグラビル (RAL) ・プリジスタ/リトナビル (DRV/r) 併用とを無作為割付するオープンラベル多施設共同臨床試験を計画したが、今回の研究では、2 つのことを目的としている。一つは、TFV+LPV/r で低下した腎機能が、新しい治療法に変更することにより改善するかどうかを検討することであり (主目的)、もう一つが、逆転写酵素阻害薬を含まない治療でウイルス学的に失敗せず安全に治療できるかどうかである (副次目的)。

### B. 研究方法

この試験は、LPV/r+TVD (TDF と FTC の合剤) 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。本研究の研究仮説は、「TVD+LPV/r を内服中の症例は、登録時の eGFR と比較して 10% 以上改善する割合において TVD+LPV/r を継続する群より RAL+DRV/r に変更する群が上回る」ことを統計的有意性で証明する検証的試験である。したがってプライマリーエンドポイントは、試験登録後 48 週の時点での、2 群における推算糸球体濾過量が治療開始時と比較して 10% 以上改善している割合であり、ITT 解析による検定結果から有意差ありの場合には RAL+DRV/r に変更を推奨すると判断する。この仮説を証明するための症例数は、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。組み入れ期間は、最初の施設で倫理委員会の承認が得られ試験が開始されてから 1 年とする。

(倫理面への配慮)

多施設共同研究に参加するすべての施設で倫理委員会の承認を得ており、「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) に準拠して実施している。

C. 研究結果

SPARE 試験 3 年間の実施状況を図 1 に示す。本試験は、各施設において倫理委員会の承認を得たのち H23 年 2 月に組み入れ開始、組み入れた 59 例(治療継続群 30 例、NRTI SPARE 群 29 例) 全例に関し H24 年 12 月末で 48 週までの経過観察を行っ

SPARE試験の進捗状況



図 1 SPARE 試験の 3 年間の進捗状況

	施設名	予定	同意	継続群	変更群	脱落
1	国立国際医療研究センター	40	36	20	16	2
2	北海道大学病院	2	1	1		
3	新潟大学医学総合病院	2	0			
4	広島大学病院	2	1	1		
5	九州医療センター	2	2		2	
6	東埼玉病院	4	1		1	
7	東京大学医学研究所附属病院	4	2	2		
8	順天堂大学医学部附属順天堂医院	4	3	1	2	1
9	佐久総合病院	2	4	2	2	
10	愛媛大学医学部附属病院	2	2		2	
11	熊本大学医学部附属病院	2	2	2		
12	しらかば診療所	4	5	1	4	1
	計	72	59	30	29	4

59例で組み入れ終了

図 2 各参加施設の組み入れ状況

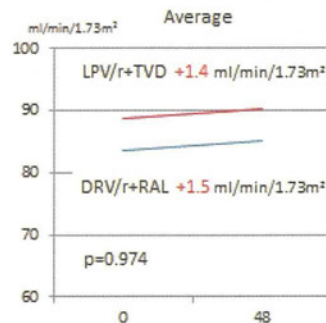
Change in renal function at week 48

1) % of >10% improvement

-eGFR  
 DRV/r+RAL: 4/24 (17%)  
 LPV/r+TDF/FTC: 3/29 (10%)  
 p=0.688

-CrCl  
 DRV/r+RAL: 6/24 (25%)  
 LPV/r+TDF/FTC: 3/29 (10%)  
 p=0.271

2) change in renal function



→No difference between LPV/r+TDF/FTC and DRV/r+RAL

図 3 48 週での腎機能の改善率



た。各施設における組み入れ状況は図2の通りである。最終データ固定はまだであるが、現在までのデータでは、48週まで到達できたのは継続群29例(97%)、SPARE群24例(86%)であった。主要評価項目である48週時点における10%以上腎機能が改善した患者比率に関しては、事前の予想に反し、eGFRにて継続群10%、SPARE群17%( $P=0.688$ )、CrClでも継続群10%、SPARE群25%( $P=0.271$ )と両群に有意差を認めなかった(図3)。尿細管マーカーなどの解析では、SPARE群で微量アルブミン尿と $\beta$ -2ミクログロブリン尿の有意な改善をみたが、リン再吸収率とNAGに関しては、有意差はなかった(図4)。副次評価項目であるウイルス学的効果に関しては、per protocol解析にてともに100%とSPARE群にても治療効果が維持されることが明らかとなった(図5)。

#### D. 考察

現在の治療ガイドラインは、3系統の薬剤から選択するkey drugとNRTIのみ2剤使用するbackboneの組み合わせからなりbackboneではTVDがほぼ独占的に使用されている。このため、現在治療を受けているすべてのHIV患者がNRTI共通の副作用であるミトコンドリア障害にさらされることになる。しかし、インテグラーゼ阻害薬など新しい系統の薬剤が開発されたことや、DRVのように非常に薬剤耐性の出にくい薬剤が開発されたことから、NRTIを含まない新しい治療薬の組み合わせによる治療法に大きな期待がかかっている。そのような中、今回我々が検討したDRV+rALは世界的にも注目されている組み合わせである。米国ではパイロット試験としてDRV/r+rALの臨床試験(ACTG5262)が初回治療の患者100例を対象に行われた。しかし、ウイルス量が多い患者では治療失敗例が多く、期待を裏

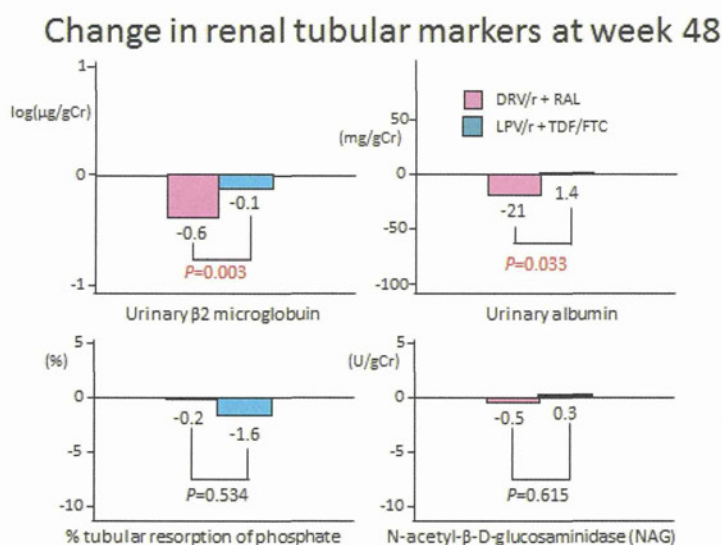
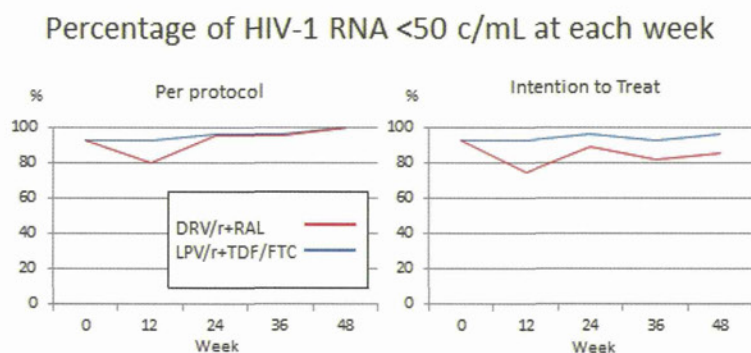


図4 48週での尿細管障害マーカーの変化



At 48 weeks

- DRV/r+RAL: excluding censored 4 cases, all cases (24/24) were of HIV RNA <50 c/mL
- LPV/r+TDF/FTC: excluding censored 1 case, 29/29 were of HIV-1 RNA < 50 c/mL

図5 48週におけるウイルス学的効果

切る結果となっている。フランスでは、やはり初回治療患者 800 例を対象にした DRV/r+TVD vs DRV/r+RAL の RCT が進行中で 2013 年に終了予定である。この大規模 RCT により初回治療における NRTI Spare の評価は決まるであろう。これに対し、我々が行っている SPARE 試験は、治療が安定している患者に対する治療変更の試験であり、他の 2 つより治療失敗は少なく安全であるといえる。長期的にも安全な治療法の重要性が高まっており、ミトコンドリア障害を回避できる我々の治療法の有効性が示されれば、世界的にもインパクトは大きいと思われる。

## E. 結論

SPARE 試験は、H22 年度に開始された研究であるが、H24 年度に第一目標である 48 週でのデータ解析が終了した。予想していた腎機能の回復は得られなかったが、安定期患者においては NRTI を含まない治療でも治療効果は維持されていた。安定期患者のスイッチ例では NRTI を SPARE する治療法は、長期治療法の一つとして魅力的であることが示された。

## F. 発表論文

- 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<sup>+</sup> 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) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Mwimanzi 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.
  - 15) 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.
  - 16) **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.
  - 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) 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* 50: 6998-705, 2011.
  - 24) 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* 27: 1073-80, 2011. Mar 18. [Epub ahead of print]
  - 25) Nagata N, Kobayashi M, Shimbo T, Hoshimoto K, Yada T, Gotoda T, Akiyama J, **Oka S**, and Uemura N. Diagnostic value of antigenemia assay for CMV gastrointestinal disease in immunocompromised patients. *World J Gastroenterol* 17: 1185-1191, 2011.
  - 26) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, Okugawa S, Kikuchi Y, **Oka S**, Kimura S, Yatomi Y, Makuuchi M, Kokudo N, Koike K. Living Donor Liver Transplantations in HIV- and Hepatitis C Virus- Coinfected Hemophiliacs: Experience in a Single Center. *Transplantation* 91: 1261- 1264, 2011. May 17 [Epub ahead of print]
  - 27) Nishijima T, Tsukada K, Nataga, N, Watanabe K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Antiretroviral therapy alone resulted in successful resolution of large idiopathic esophageal ulcers in a patient with acute retroviral syndrome. *AIDS* (Correspondence) 25: 1677-1679, 2011.
  - 28) Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, **Tanuma J**, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y and **Oka S**. Impact of small body weight on Tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: A retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 6: e22661, 2011.
  - 29) Han SH, Zhou J, Saghayam S, Vanar S, Phanuphak N, Chen YM, Sirisanthana T, Sungkanuparph S, Lee CK, Pujari S, Li PC, **Oka S**, Saphonn V, Zhang F,

- Merati TP, Law MG, Choi JY. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Endocr J* 58: 475-484, 2011.
- 30) Watanabe K, Gatanaga H, Cadiz A, Tanuma J, Nozaki T, and Oka S. Amebiasis in HIV-infected Japanese men: Clinical features and response to therapy. *PLoS Neglect Trop Dis* 5: e1318, 2011.
- 31) Hamada Y, Watanabe K, Aoki T, Arai N, Honda M, Kikuchi Y, Oka S. Primary HIV Infection with Acute Transverse Myelitis. *Intern Med* 50(15):1615-1617, 2011.
- 32) Nishijima T, Tsukada K, Takeuchi S, Chiba A, Honda M, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y and Oka S. Antiretroviral Therapy for Treatment-naive Chronic HIV-1 Infection with an Axonal Variant of Guillain-Barre Syndrome Positive for Anti-ganglioside Antibody: A Case Report. *Intern Med* 50: 2427-2429, 2011.
- 33) Goto N and Oka S. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Infect Dis* (review) 13: 551-558, 2011.
- 34) Hayashida T, Gatanaga H, Takahashi Y, Negishi F, Kikuchi Y, and Oka S. Trends in early identification of HIV-1 infection in Tokyo from 2002 to 2009 analyzed with BED assay. *Int J Infect Dis* 16: e172-e177, 2012.
- 35) Hamada Y, Nagata N, Honda H, Asayama N, Teruya K, Ikari T, Kikuchi Y, and Oka S. Epstein - Barr virus associated colitis in an HIV-infected patient. *AIDS* (Correspondence) 26: 400-402, 2012.
- 36) Akahoshi T, Chikata T, Tamura Y, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M. Selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by three types of HIV-1-specific CTLs recognizing wild-type and/or escape mutant epitopes. *J Virol* 86: 1971-1981, 2012.
- 37) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* 7: e29977, 2012.
- 38) Takano M, Okada M, Oka S, and Wagastuma Y. The relationship between HIV testing and CD4 counts at HIV diagnosis among newly diagnosed HIV-1 patients in Japan. *Int J STD AIDS* 23:262-266, 2012.
- 39) Sassi M, Ripamonti C, Muller NJ, Yazaki H, Kutty G, Ma L, Huber C, Gogineni E, Oka S, Goto N, Fehr T, Gianella S, Konrad R, Sing A, and Kovacs JA. Outbreaks of *Pneumocystis* pneumonia in two renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: Implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis* 54: 1437-1444, 2012.
- 40) Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir plus abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: A pilot study. *AIDS* (Research letter) 26: 649-651, 2012.
- 41) Nagata N, Shimbo T, Nakashima R, Niikura R, Nishimura S, Yada T, Akiyama A, Watanabe K, Oka S, and Uemura N. Risk factors for intestinal invasive amebiasis from a 7-year endoscopic study in Japan. *Emerg Infect Dis* 18: 717-724, 2012.
- 42) Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N, Chen YM, Phanuphak P, Lee CK, Saphonn V, Oka S, Zhang F, Choi JY, Pujari S, Kamarulzaman A, Li PC, Merati TP, Yunihastuti E, Messerschmidt L, Sungkanuparph S. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: results from the Treat Asia HIV Observational Database. *J Int AIDS Soc* 15: 1, 2012.
- 43) Hasan Z, Carlson JM, Gatanaga H, Le AQ, Brumme CJ, Oka S, Brumme ZL, Ueno T. Minor contribution of HLA class I-associated selective pressure to the variability of HIV-1 accessory protein Vpu. *Biochem Biophys Res Commun* 421: 291-295, 2012.
- 44) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. High incidence of renal stones in HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir- than in those on other protease inhibitors-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 55 (9): 1262-1269, 2012.
- 45) Nishijima T, Komastu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, and Gatanaga H. Single nucleotide polymorphisms in *ABCC2* associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 55 (11): 1558-1567, 2012.
- 46) Nishijima T, Yazaki H, Hinoshita F, Tasato D, Hoshimoto K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Drug-induced acute interstitial nephritis mimicking acute tubular necrosis after initiation of