

201319001A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成25年度総括・分担研究報告書

安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究



研究代表者 湯永 博之

(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26(2014)年3月

平成25年度
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究

－平成25年度 総括・分担研究報告書－

安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究

分担	研究者名	所属	職名
研究代表者	湯永 博之	(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	治療開発室 医長
研究分担者	太田 康男	帝京大学医学部内科学講座	教 授
研究分担者	杉浦 互	(独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部	部 長
研究分担者	吉村 和久	国立感染症研究所エイズ研究センター第一室	室 長
研究分担者	川村 龍吉	山梨大学医学部附属病院皮膚科	講 師
研究分担者	児玉 栄一	東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座	講 師
研究分担者	横幕 能行	(独) 国立病院機構名古屋医療センター感染症科	医 長
研究分担者	本田 元人	(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
研究分担者	塚田 訓久	(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	医療情報室長

目 次

◆総括研究報告書

安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究.....	2
渦永 博之 (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 治療開発室 医長	

◆分担研究報告書

抗HIV薬の効果と毒性の解析.....	6
渦永 博之 (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 治療開発室 医長	

抗HIV薬の毒性メカニズムの解明.....	10
太田 康男 帝京大学医学部 内科学講座 感染症内科 教授	

抗HIV薬の耐性メカニズムの研究.....	16
杉浦 互 (独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部 部長	

侵入阻害薬に対する耐性機構の解明.....	22
吉村 和久 国立感染症研究所エイズ研究センター第一室 室長	

抗HIV薬の感染予防効果の解析.....	26
川村 龍吉 山梨大学医学部附属病院 皮膚科 講師	

耐性HIVを克服する新規薬剤の開発.....	30
児玉 栄一 東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座 講師	

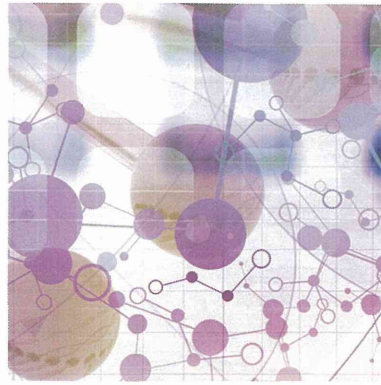
薬剤耐性症例に対する治療の研究.....	36
横幕 能行 (独) 国立病院機構名古屋医療センター感染症科 医長	

抗HIV薬の心血管系への影響の解析.....	44
本田 元人 (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	

新規薬剤の臨床効果の解析.....	48
塚田 訓久 (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 医療情報室長	

刊行物一覧.....	51
------------	----

I. 総括研究報告書



安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究

研究代表者

潟永 博之

(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
治療開発室 医長

研究分担者

太田 康男

帝京大学医学部 内科学講座 感染症内科 教授

杉浦 亘

(独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
感染・免疫研究部 部長

吉村 和久

国立感染症研究所 エイズ研究センター 第一室 室長

川村 龍吉

山梨大学医学部附属病院 皮膚科 講師

児玉 栄一

東北大学大学院医学系研究科 宮城地域医療支援寄附講座 講師

横幕 能行

(独) 国立病院機構名古屋医療センター 感染症科 医長

本田 元人

(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

塚田 訓久

(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
医療情報室長

研究要旨

安全で効果的な日本人のための抗HIV療法を開発し実践可能にするため、「柱1：副作用回避のための研究」、「柱2：薬剤耐性克服のための研究」、「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」を行った。「柱1：副作用回避のための研究」テノホビルによる腎障害早期発見のためのマーカー検索として、尿中 β 2ミクログロブリン (b2M)、尿中 α 1ミクログロブリン (a1M)、尿中Nアセチル β Dグルコサミナーゼ (NAG)、尿中リン排泄率 (FEip)、尿中尿酸排泄率 (FEua) の感度・得意度曲線のAUCを比較したところ、b2Mとa1MのAUCは他の3つのパラメーターのAUCよりも大きかった。抗HIV薬の骨代謝への毒性メカニズムの解明のため、骨芽細胞に対するリトナビルの影響を解析したところ、分化抑制作用が認められた。抗HIV薬の心血管系への影響を解析したところ、日本人HIV感染者においては、古典的な心血管危険因子の他、CD4数低値が動脈硬化のリスク因子となり得ることが示唆された。エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate配合錠 (スタリビルド) の使用成績と有害事象について後方視的解析を行った。初回治療例、他剤からの変更例のいずれにおいても治療成績は良好であった。治療開始後4週以内に腎障害がみられたが、観察期間中のさらなる進行はみられなかった。「柱2：薬剤耐性克服のための研究」抗HIV薬耐性獲得機序を理解するために、逆転写酵素阻害薬の耐性を評価できる新規*in vitro*アッセイを構築し、非核酸系逆転写酵素阻害薬耐性変異を持つ臨床検体11例の評価を行い、新規アッセイの有用性を確認した。また、*in vitro*で誘導したマラビロク高度耐性HIVのEnv組換えHIVを作成したところ、V3中和抗体を含むすべての中和抗体に対して高度感受性になっていた。マラビロクのみをキードラッグとする初回治療でウイルス学的治療失敗に至った2症例のHIV Envを解析したところ、治療開始前にCCR3/CCR5両指向性HIVが存在していたことが明らかとなった。薬剤耐性克服のために新薬のスクリーニング法として、細胞変成効果の酵素法とカウント法でほぼ同等の感受性結果が得られた。「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」単球由来ランゲルハンス細胞への*in vitro* HIV感染実験系によって、新規核酸系逆転写酵素阻害薬であるEFdA、およびマラビロクは、ランゲルハンス細胞へのHIV感染を強力に抑制することが明らかとなった。HBV未曝露状態と考えられる354人のHIV感染者を血清学的にフォローしたところ、43人(12.1%)がHBVの曝露を受けたと考えられた。ラミブジンまたはテノホビルを含む治療を受けている期間のHBV曝露頻度は、抗HIV療法を受けていない期間や、抗HBV作用のある薬剤を含まない抗HIV療法を受けている期間のHBV曝露頻度に比較し、有意に低かった。

A. 研究目的

抗HIV療法は様々な新規薬剤の登場により複雑化している。感染者一人一人のHIVの薬剤感受性状況に基づいて抗HIV効果を予測し、生じ得る副作用・併用薬との相互作用などを考慮しながら、最適と思われる組み合わせを選び出すこととなる。複数存在する治療ガイドラインは、主に欧米で行われた臨床試験の結果に基づいており、小柄な日本人にそのまま当てはめられるものではない。本研究の目的は、日本人における副作用症例・薬剤耐性症例などの臨床症例を解析し、その原因となる機序の解明・新たな治療法を開発し、安全で効果的な日本人のための抗HIV療法を開発し実践可能にすることである。この目的を達成するため、「柱1：副作用回避のための研究」、「柱2：薬剤耐性克服のための研究」を行った。これらの抗HIV薬の研究とともに、日本における新規感染者の一方的な増加に歯止めをかけるため、また、現在臨床的に問題となっているHIV感染者のB型肝炎ウイルス（HBV）の重複感染を防ぐため、「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」を行った。

B. 研究方法

「柱1：副作用回避のための研究」

日本人感染者における副作用の解析・毒性回避法の探索のために、抗HIV薬による腎毒性の解析（潟永）、抗HIV薬の骨代謝への毒性メカニズムの解明（太田）、抗HIV薬の心血管系への影響の解析（本田）、副作用回避のために新規薬剤に治療変更した症例の解析（塚田）に課題を分割して遂行した。

「柱2：薬剤耐性克服のための研究」

インテグラーゼ阻害薬などの新規薬剤に対する薬剤耐性の解析（杉浦）、マラビロクなどの侵入阻害薬に対する薬剤耐性の解析（吉村）、多剤耐性症例に対する実際の治療戦略の開発（横幕）、耐性HIVを克服する新薬の開発（児玉）に課題を分割して遂行した。

「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」

日本における新規HIV感染者の増加に歯止めをかけることを目指して、抗HIV薬による非感染者のHIV感染予防効果の解析を行った（川村）。また、現在臨床的に問題となっているHIV感染者のHBV重複感染を防ぐため、抗HIV薬によるHBV感染予防効果を解析した（潟永）。

（倫理面への配慮）

国立国際医療研究センター、国立病院機構名古屋医療センター、帝京大学医学部付属病院の患者の臨床経過やHIVを解析することとなる。いずれも、それぞれの施設で倫理委員会の承認を得た。患者の理解と協力を得るため、研究の必要性和意義について十分に説明し、それぞれの施設の倫理規定に従い同意書に自筆のサインを得た。サインされた同意文書はカルテに綴じ込み保存した。また、研究への参加の同意・不同意に関わらず、診療上の不利益は被らないように配慮した。個人情報保護のため、個人を特定できるような情報は外部には出さないこととした。HIV感染実験のための健常者からの表皮水疱蓋の採取については、山梨大学の倫理委員会で承認を得た。表皮を提供する健常者の理解と協力を得るため、研究の必要性和意義について十分に説明し、山梨大学の倫理規定に従い同意書に自筆のサインを得た。

C. 研究結果

「柱1：副作用回避のための研究」

テノホビルによる腎障害早期発見のためのマーカー検索として、尿中 β 2ミクログロブリン（b2M）、尿中 α 1ミクログロブリン（a1M）、尿中Nアセチル β Dグルコサミナーゼ（NAG）、尿中リン排泄率（FEip）、尿中尿酸排泄率（FEua）の感度・得意度曲線のAUCを比較したところ、b2Mとa1MのAUCは他の3つのパラメーターのAUCよりも大きかった。抗HIV薬の骨代謝への毒性メカニズムの解明のため、骨芽細胞に対するリトナビルの影響を解析したところ、分化抑制作用が認められた。抗HIV薬の心血管系への影響を解析したところ、日本人HIV感染者においては、古典的な心血管危険因子の他、CD4数低値が動脈硬化のリスク因子となり得ることが示唆された。エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタピン/テノホビルジソプロキシル fumarate塩配合錠（スタリビルド）の使用成績と有害事象について後方視的解析を行った。初回治療例、他剤からの変更例のいずれにおいても治療成績は良好であった。治療開始後4週以内に腎障害がみられたが、観察期間中のさらなる進行はみられなかった。

「柱2：薬剤耐性克服のための研究」

抗HIV薬耐性獲得機序を理解するために、逆転写酵素阻害薬の耐性を評価できる新規*in vitro*アッセイを構築し、非核酸系逆転写酵素阻害薬耐性変異を持つ臨床検体11例の評価を行い、新規アッセイの有用性を確認した。また、*in vitro*で誘導したマラビロク高度耐性HIVのEnv組換えHIVを作成したところ、

V3中和抗体を含むすべての中和抗体に対して高度感受性になっていた。マラビロクのみをキードラッグとする初回治療でウイルス学的治療失敗に至った2症例のHIV Envを解析したところ、治療開始前にCCR3/CCR5両指向性HIVが存在していたことが明らかとなった。薬剤耐性克服のために新薬のスクリーニング法として、細胞変成効果の酵素法とカウント法でほぼ同等の感受性結果が得られた。

〔柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析〕

単球由来ランゲルハンス細胞への*in vitro* HIV感染実験系によって、新規核酸系逆転写酵素阻害薬であるEFdA、およびマラビロクは、ランゲルハンス細胞へのHIV感染を強力に抑制することが明らかとなった。HBV未曝露状態と考えられる354人のHIV感染者を血清学的にフォローしたところ、43人(12.1%)がHBVの曝露を受けたと考えられた。ラミブジンまたはテノホビルを含む治療を受けている期間のHBV曝露頻度(0.669/100 person-year)は、抗HIV療法を受けていない期間(6.726/100 person-year)や、抗HBV作用のある薬剤を含まない抗HIV療法を受けている期間(5.263/100 person-year)のHBV曝露頻度に比較し、有意に低かった。

D. 考察

テノホビル投与中の尿細管障害のモニタリングマーカーとして適切なパラメーターは、b2Mとa1Mであると考えられた。プロテアーゼ阻害薬の使用が骨密度の悪化に関連していると言われていたが、その原因はリトナビルが骨芽細胞の分化を抑制しているのが一因と考えられた。CD4数の低下が、HIV感染者の心血管病変の増悪と関連している可能性が示唆された。スタリビルドは、軽度の腎障害の悪化を伴うことがあるが、投与4週目以降の更なる悪化は認めなかった。抗HIV薬に対する感受性の新規アッセイ系が開発されつつあり期待される。マラビロクに対する耐性化は、中和抗体への感受性を高めている可能性が認められた。また、マラビロクは、CCR3とCCR5の両指向性HIVには無効であり、治療失敗に結びつくことが示唆された。EFdA、およびマラビロクは、感染予防薬として局所的に使用できる可能性がある。抗HBV作用のあるラミブジンやテノホビルを含む抗HIV療法は、新たなHBV感染を防ぐ作用があると考えられた。

E. 結論

テノホビルによる尿細管障害が予想される患者では、b2Mやa1Mの測定が推奨される。骨密度が低い患者ではリトナビルの投与を控えた方がよいと考え

られる。抗HIV療法の早期導入は、心血管病変を抑えるためにも有用と思われる。スタリビルドは、日本人感染者においても有用な薬剤であると考えられる。中和抗体の感受性から考慮しても、マラビロクは有用な薬剤と考えられる。しかし、マラビロク投与前には、CCR3指向性をも検査できたほうがよい可能性がある。局所に塗布する感染予防薬として、EFdAとマラビロクが有用である。抗HBV作用のある薬剤を含む抗HIV療法は、HBV感染予防効果があり、この点でも早期抗HIV療法の導入が推奨される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

各研究分担者の頁参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担研究報告書

抗HIV薬の効果と毒性の解析

研究分担者

瀧永 博之 (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
治療開発室 医長

研究協力者

林田 庸総 (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

中野 彰子 (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

研究要旨

安全で効果的な日本人のための抗HIV療法を開発し実践可能にすることを目的とし、「テノホビルによる腎障害早期発見のためのマーカー検索」、現在HIVの臨床現場で問題となっているHIV感染者のB型肝炎ウイルス(HBV)の重複感染を防ぐため、「抗HIV薬によるHBV感染予防効果の解析」を行った。「テノホビルによる腎障害早期発見のためのマーカー検索」として、尿中 β 2ミクログロブリン(b2M)、尿中 α 1ミクログロブリン(a1M)、尿中Nアセチル β Dグルコサミナーゼ(NAG)、尿中リン排泄率(FEip)、尿中尿酸排泄率(FEua)の有用性を比較する目的で、テノホビルを内服中のHIV感染者でこれらの5つのマーカーを測定し解析した。5つのパラメーターの感度・得意度曲線のarea under the curves (AUC)は、b2M 0.970 (95%CI 0.947-0.992)、a1M 0.968 (0.944-0.992)、NAG 0.901 (0.828-0.974)、FEip 0.757 (0.607-0.907)、FEua 0.762 (0.653-0.872)であった。b2Mとa1MのAUCには統計的な有意差はなく、これらは他の3つのパラメーターのAUCよりも大きかった。テノホビル投与中の尿細管障害のモニタリングマーカーとして適切なパラメーターは、b2Mとa1Mであると考えられた。「抗HIV薬によるHBV感染予防効果の解析」では、1434人のHBVワクチンを受けていないMSMのHIV感染者の最も古い保存血清を調べたところ、354人(24.7%)がHBV未曝露状態と考えられた。その354人の最も新しい保存血清を調べたところ、43人(12.1%)でいずれかのHBV血清マーカーが陽転化しており、HBVの曝露を受けたと考えられた。ラミブジンまたはテノホビルを含む治療を受けている期間のHBV曝露頻度(0.669/100 person-year)は、抗HIV療法を受けていない期間(6.726/100 person-year)や抗HBV作用のある薬剤を含まない抗HIV療法を受けている期間(5.263/100 person-year)のHBV曝露頻度に比較し、有意に低かった。ラミブジン耐性変異は、ラミブジンを含む治療を受けている期間に感染したHBV(50.0%)に、他のHBV(7.1%)よりも高頻度に認められた。抗HBV作用のあるラミブジンやテノホビルを含む抗HIV療法は、新たなHBV感染を防ぐ作用があると考えられた。ただし、ラミブジンによるHBV感染予防作用は、ラミブジン耐性変異を持つHBVに対しては無効であると思われた。

A. 研究目的

抗HIV療法は様々な新規薬剤の登場により複雑化している。感染者一人一人のHIVの薬剤感受性状況に基づいて抗HIV効果を予測し、生じ得る副作用・併用薬との相互作用などを考慮しながら、最適と思われる組み合わせを選び出すこととなる。複数存在する治療ガイドラインは、主に欧米で行われた臨床

試験の結果に基づいており、小柄な日本人にそのまま当てはめられるものではない。本研究の目的は、日本人における副作用症例・薬剤耐性症例などの臨床症例を解析し、その原因となる機序の解明・新たな治療法を開発し、安全で効果的な日本人のための抗HIV療法を開発し実践可能にすることである。この目的を達成するため、今年度は、「テノホビルによる腎障害早期発見のためのマーカー検索」を行っ