

2013/9020A

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

HIV感染症とその合併症に対する 新規治療法の開発に関する研究



平成26(2014)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 25 年度
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HIV 感染症とその合併症に対する
新規治療法の開発に関する研究

－平成 25 年度 総括・分担研究報告書－

研究代表者 岡 慎一

平成 26(2014)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 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

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

HIV 感染症とその合併症に対する新規治療法の開発に関する研究2

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

HIV 感染症に対する新しい治療法開発に関する研究 (SPARE 試験).....8

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

HIV/HCV 重複感染者の肝硬変に対する自己骨髄を用いた肝再生療法12

研究分担者： 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

d4T を含んだ治療の副作用としての顔面のやせに対する治療法開発18

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

研究成果の刊行に関する一覧.....23

I. 総括研究報告書



HIV 感染症とその合併症に対する新規治療法の開発に関する研究

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： 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

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

HIV 感染症とその合併症に対する新規治療法の開発を目的として、① HIV 感染症に対する新しい治療法開発に関する研究 (SPARE 試験)、② HIV/HCV 重複感染者の肝硬変に対する自己骨髄を用いた肝再生療法、③ d4T を含んだ治療の副作用としての顔面のやせ (Facial Lipoatrophy: FL) に対する治療法開発を行った。SPARE 試験は、96 週までの研究を終了した。肝再生療法は、5 例目を実施した。FL 治療に関しては、当初の予定を変更、パイロット試験として準備中である。

A. 研究目的

HIV 感染症とその合併症に対する新規治療法の開発を目的として、次にあげる 3 つの研究を行った。
① HIV 感染症に対する新しい治療法開発に関する研究 (SPARE 試験)、② HIV/HCV 重複感染者の肝硬変に対する自己骨髄を用いた肝再生療法、③ d4T を含んだ治療の副作用としての顔面のやせ (Facial Lipoatrophy: FL) に対する治療法開発。

B. 研究方法

① SPARE 試験

本研究は全国 12 施設にて現在実施中である。本研究の概要は、カレトラ+ツルバダ服用中の安定期の患者で、無作為に同じ治療の継続群とダルナビル/リトナビル+ラルテグラビル群に割付け、48 週時点での腎機能の回復を 1 次評価項目として検討、2 次評価項目として、安定期の患者において NRTI を含まない治療の有効性についても検討する。この治療の安全性、有効性を 96 週まで経過観察する。48 週目の腎機能改善を主要評価項目としたため、一群 27 例合計 54 例で優位差が出ると推定されているが、

H23 年 12 月末までに 59 例を組み入れ、H24 年 12 月には 48 週での結果が得られ、H25 年末までに 96 週の結果が得られた。

② 肝再生療法

血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で行う。すなわち全身麻酔下に両腸骨より骨髄液約 400mL を採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血球分離装置を用いて単核球分離を行い、得られた細胞分画を経静脈的に投与する。定期的な経過観察により安全性と有効性を判定する。

③ FL に対する治療法開発

当初は、顔面への 2 種類の充填物の無作為割り付け試験 (RCT) の後、脂肪幹細胞注入との RCT という 2 段階での研究を計画していた。しかし、研究方法をパイロット試験に変更し、以下の通りとした。本研究は、HIV 関連顔面脂肪萎縮に対する形成外科的手法を用いた修復術の安全性と有効性を検索するための、非対照、探索的研究である。対象者から同意を取得したのち、腹部、腰背部、大腿部などの自

家脂肪が利用できる症例（一般的には BMI = 20 以上）においては、全身麻酔下に自家脂肪移植術を行う（A 群）。それ以外の症例においては、局所麻酔下に架橋ヒアルロン酸注射剤（Restylane SubQ[®]）注入術を行う（B 群）。いずれの群においても、処置は日本形成外科学会専門医の資格を有する医師が行う。血友病症例が対象となる場合には、周術期に適切な凝固因子製剤投与を行う。予定登録数は 10 例で、治療後約 48 週間を観察期間とし、安全性と有効性を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究①と③は、「臨床研究に関する倫理指針」、本研究②は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守し、倫理委員会の承認を得て実施する。データは、漏洩がないよう厳重に管理し、データ解析は連結可能匿名化された後に実施する。研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないように配慮する。研究に参加しない場合においても以後の治療を含むあらゆる事に関して不利益を被らないことを保証するとともに、一旦得られた同意に関しても、どの段階においても撤回できる事を保証する。

C. 研究結果

① SPARE 試験

ラルテグラビル・ダルナビルの NRTI スペアリングレジメンはウイルス学的効果・忍容性ともに良好であったが、一次評価項目として期待されていた 48 週時点でのテノホビル中止による腎機能の回復は認めなかった。48 週までの成果に関しては、論文報告した。さらに、長期安全性も含めた 96 週までの観察を 2013 年末で終了した。

② 肝再生療法

平成 24 年度までに実施した 4 例は、すべて経過観察期間を終えた。1 例は、種々のマーカーがその後 2 年間安定しており有効であった可能性はあるが、残り 3 例は肝障害の進行を止めるには至っていない。今年度は、平成 25 年 4 月 16 日に第 5 例の自己骨髄細胞採取・投与処置を施行した。前年度までに処置を終えた例も含め全例の経過を慎重に観察したが、研究参加に関連すると考えられる重篤な有害事象は確認されなかった。さらに、研究参加希望のあった新規 2 例に対して詳細な説明を行ったが、2

例とも本研究へ参加しなかった。

FL に対する治療法開発：本研究を開始するにあたり、形成外科の専門家 2 名と綿密な検討を行った。その結果、第一段階の PLLA とヒアルロン酸の比較は、物質の差よりも術者のテクニックの差の方が大きく、RCT にはなじまないという結論になった。また、当初予定していた自己脂肪注入両方も、脂肪幹細胞を使う必要は無く、採取した脂肪をそのまま戻すことでも十分な効果が期待できることがわかった。このため、研究の論点を、脂肪幹細胞注入の効果ではなく、HIV でミトコンドリア障害がある場合と HIV 非感染者の場合の脂肪注入の比較を行うこととした。また、予備的な検討から、対象患者には、極度に脂肪組織が退行し脂肪吸引の手技自体が危険を伴う可能性が高い方の含まれるため、このような場合には、ヒアルロン酸を注入する方法も選択できるようにした。

D. 考察

① SPARE 試験

SPARE 試験は、主目的であった 48 週のデータをまとめ、2013 年 8 月に論文発表した。（PLOS ONE 8(8): e73639）今年度で予定通り 96 週の観察期間で研究終了した。現在の HIV 感染症に対する治療法は、逆転写酵素阻害薬 2 剤(NRTI)と別のクラスの薬剤 1 剤の 3 剤併用療法が基本である。現在世界的に NRTI を使用しない治療法の検討は、新規治療で米国でのパイロット試験(CTG5262 試験：Taiwo et al. AIDS 2011)とヨーロッパでの NEAT study(大規模 RCT:2013 年終了)の 2 つと、スイッチ療法としての我々の SPARE 試験の 3 つである。CTG5262 試験では、治療失敗例が多く初回治療での有用性は否定されたが、大規模 RCT である NEAT study では、NRTI を使用しない群で RAL の薬剤耐性が一部見られていたが、非劣性が示されていた。一方我々の SPARE 試験では NRTI 中止による腎障害の回復を主目的とした RCT 試験であり、他の 2 つとは異なっている。治療安定期の患者において、NRTI を含まない治療法が可能となれば、安全性を重視しなければならない長期治療の観点からも意義は大きい。

② 肝再生療法

症例数が目標に達しておらず本療法の有効性に関しては判断できない状態であるが、血友病・HIV 感

感染症を合併する肝硬変例においても本処置を安全に遂行可能であることはある程度確立できたと考えている。今年度症例の組み入れが1例で計5例にとどまっているが、何とか10例まで症例数を増やしていきたい。

③ FL に対する治療法開発

この分野の技術の進歩は著しく、脂肪注入も幹細胞を使用する必要があることがわかった。このため、当初予定していた2段階のRCTではなく、自己脂肪注入療法になったが、HIVの場合と非HIVの場合の比較を行うことは病態の理解という観点からも意義深い。次年度は、スムーズに研究を開始し、症例数を積み重ねたい。

E. 結論

安定期の患者においては、NRTIを使用しない治療法も十分有効であることがわかった。自己骨髄細胞投与療法の有効性に関しては、今後さらに症例を集積して検討する必要がある。脂肪注入療法は、次年度に期待したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mistuya H, and **Oka S** on behalf of the Epzicom-Truvada study team. Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine with Atazanavir/Ritonavir for treatment naïve HIV-infected Japanese: a randomized multisite trial. *Intern Med* 52: 735-744, 2013.
- 2) **Gatanaga H**, Hayashida T, Tanuma J, and **Oka S**. Protective effect of antiretroviral treatment for HIV infection against HBV infection. *Clin Infect Dis* 56 (12): 1812-1819, 2013.
- 3) Hamada Y, Nagata N, Shimbo T, Igari T, Nakashima R, Asayama N, Nishimura S, Yazaki H, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, Akiyama J, Ohmagari N, Uemura N and **Oka S**. Assessment of the antigenemia assay for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal diseases in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STD* 27 (7): 387-391, 2013.
- 4) Tanuma J, Sano K, Teruya K, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, **Tsukada K**, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and **Oka S**. Pharmacokinetics of rifabutin in Japanese HIV-infected patients with or without antiretroviral therapy. *PLOS One* 8 (8): e70611, 2013.
- 5) Mizushima D, Nishijima T, **Gatanaga H**, **Tsukada K**, Teruya K, Kikuchi Y, **Oka S**. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 Infection in the HAART era. *PLOS One* 8 (5): e65348, 2013.
- 6) Tsuchiya K, Ode H, Hayashida T, Kakizawa J, Sato H, **Oka S**, and **Gatanaga H**. Arginine Insertion at Position 11 and Loss of N-linked Glycosylation Site in HIV-1 Env V3 Region Confer CXCR4-tropism. *Scientific Report* 3: 2389, 2013
- 7) **Gatanaga H**, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Ode H, Sugiura W, Takiguchi M, and **Oka S**. Rilpivirine-Resistant HIV-1 Naturally Selected by Host Cellular Immunity. *Clin Infect Dis* 57 (7): 1051-1055, 2013.
- 8) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and **Oka S**. Does ritonavir-boosted atazanavir increase the risk of complicated cholelithiasis compared to other protease inhibitors? *PLOS One* 8 (7): e69845, 2013.
- 9) Nishijima T, **Gatanaga H**, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, and **Oka S**. Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 infection at a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLOS One* 8 (8): e72310, 2013.
- 10) Nishijima T, **Gatanaga H**, Shimbo T, Komatsu H, Ishisaka M, **Tsukada K**, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, and **Oka S** on behalf of the SPARE study team. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus darunavir/r in patients with suppressed viral load does not result in recovery of renal function but could sustain viral suppression: A randomized multicenter trial. *PLOS One* 8 (8): e73639, 2013.
- 11) Watanabe K, Murakoshi H, Tamura Y, Koyanagi M, Chikata T, **Gatanaga H**, **Oka S**, and Takiguchi M. Identification of cross-clade CTL epitopes in HIV-1 clade A/E-infected individuals by using the clade B overlapping peptides. *Microb Infect* 15: 874-886, 2013.

- 12) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, Oka S. High prevalence of illicit drug use in men who have sex with men with HIV-1 infection in Japan. *PLOS One* 8 (12) e81960, 2013.
 - 13) Mizushima D, Tanuma J, Kanaya F, Watanabe K, Nishijima T, Gatanaga H, Lam NT, Dung NTH, Kinh NV, and Oka S. WHO antiretroviral therapy guidelines 2010 and impact of tenofovir on chronic kidney disease in Vietnamese HIV-infected patients. *PLOS One* 8 (11) e79885, 2013.
 - 14) Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, Komatsu H, Kinai E, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLOS One* 8 (10) e77268, 2013.
 - 15) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, and Oka S. Incidence and risk factors for incident hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large urban HIV clinic in Tokyo. *JAIDS* 65 (2): 213-217, 2014.
 - 16) Nishijima T, Gatanaga H, and Oka S. Traditional but not HIV-related factors are associated with non-alcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection. *PLOS One* 9 (1) e87596, 2014.
 - 17) Hamada Y, Nagata N, Nishijima T, Shinbo T, Asayama N, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Aoki T, Watanabe K, Akiyama J, Igari T, Mizokami M, Uemura N, and Oka S. Impact of HIV Infection on Colorectal Tumors, Prospective Colonoscopic Study in Asia. *JAIDS* 65 (3): 312-317, 2014.
 - 18) Matsunaga A, Hishima T, Tanaka N, Yamazaki M, Mochizuki M, Tanuma J, Oka S, Ishizaka Y, Shimura M and Hagiwara S. DNA methylation profiling can classify HIV-associated lymphomas. *AIDS* 28(4):503-510, 2014.
 - 19) Suzuki Y, Tachikawa N, Gatanaga H, and Oka S. Slow turnover of HIV-1 receptors on quiescent CD4+ T cells causes prolonged surface retention of gp120 immune complexes in vivo. *PLOS One* 9 (2): e86479, 2014.
 - 20) Watanabe K, Aoki T, Nagata N, Tanuma J, Kikuchi Y, Oka S and Gatanaga H. Clinical significance of high anti-Entamoeba histolytica antibody titer in asymptomatic HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2013, Dec 13. [Epub ahead of print]
 - 21) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, and Oka S. Cumulative exposure of ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis formation in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2013 Dec 29. [Epub ahead of print]
 - 22) Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Genka I, Tanuma J, Teruya K, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Prevalence and risk factors of bone mineral density abnormalities in Japanese HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retrovirol* (in press)
- H. 知的所有権の出願・取得状況（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

