

## 特集：エイズ患者の抱える諸問題

## 薬剤耐性 HIV の抱える諸問題

## Considerable Issues of HIV Drug Resistance

西澤 雅子, 杉浦 亙

Masako NISHIZAWA and Wataru SUGIURA

国立感染症研究所エイズ研究センター

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

## 1. はじめに

本邦における HIV 感染症の治療は、1997年に導入された多剤併用療法 (Highly active antiretroviral treatment, HAART) によって大きく進展した。HAART によって HIV 感染患者の AIDS 発症率は低下し予後も改善された。しかし HAART をもってしても根治は不可能であり、患者は HAART を開始すると生涯にわたり 95% 以上のアドヒアランスで治療を継続しなければならない。

患者の負担を軽減するために、これまでにアドヒアランスの向上や薬剤耐性 HIV 克服のために様々な新薬が研究・開発されてきた。薬剤の剤形にも改良が加えられ、服薬が容易な 1 日 1 回服用の薬剤も登場し臨床で広く使用されるようになってきている。また既存の抗 HIV 薬剤に対して耐性を獲得した薬剤耐性 HIV に対して抗 HIV 効果が期待される新たな薬剤が登場し、薬剤耐性症例の救済に大きな期待が寄せられている。本稿では薬剤耐性 HIV の克服を目的として開発されたプロテアーゼ阻害剤であるカレトラ、レイアタッツ、プレジスタに焦点を当て、その薬剤耐性プロファイルと特徴について紹介する。また最近問題となっている B 型肝炎ウイルスと HIV の重感染や、未治療新規感染患者における薬剤耐性 HIV の伝播について薬剤耐性の観点からその問題点について論じる。

## 2. 薬剤耐性を獲得した症例を克服するための取り組み

薬剤耐性を獲得した HIV に対して最も有効な手段は、当然のことながら交叉耐性の無い薬剤を選択することであるが、これは言うほどには簡単ではない。ヌクレオシド型逆転写酵素阻害剤や非ヌクレオシド型逆転写酵素阻害剤では殆ど選択肢がないのが現実である。そのような中で、プロテアーゼ阻害剤に関しては *in silico* での化合物の設計によりサキナビル (SQV)、インジナビル (IDV) そしてネルフィナビル (NFV) 等に対して耐性を獲得した HIV に有

効な新たなプロテアーゼ阻害剤 (PI) の開発に成功している。

## a. カレトラ

カレトラはロピナビル (LPV) とリトナビル (RTV) の合剤 (LPV/r) である。2000 年からソフトカプセルとして、2006 年からは剤形を変更し錠剤として本邦で臨床使用されている。LPV は開発当初 CYP3A による代謝のため、抗 HIV 活性を発揮するために必要な血中濃度を維持できない点が問題であったが、その後 CYP3A を競争阻害する RTV と併用する事により有効血中濃度を維持する事が可能となった<sup>1,2)</sup>。LPV は RTV の化学構造を元に RTV の一次変異 V82A を回避するように開発され<sup>2)</sup>、報告によって変異の数は異なるが概ね 6 個以上の耐性変異が集積する事で初めて LPV への耐性を獲得するとされている<sup>3)</sup>。PI 投与経験の無い患者が LPV 投与を受けた場合には HIV が LPV に対する耐性を獲得することは稀だが、LPV 投与を受ける前にすでにプロテアーゼ遺伝子領域に I54V、あるいはこれに加えて V82A, M46I といった変異が存在した場合には LPV に対する耐性 HIV が出現する可能性が高くなる<sup>4,5)</sup>。これらの変異の他にも頻度は低いが I47A/V や V32I といった変異が出現すると LPV に対する耐性が上昇する<sup>6,8)</sup>。しかし LPV は既存の PI 服用によって薬剤耐性を獲得した薬剤耐性 HIV に対しても総じて高い抗 HIV 効果が期待できる事から、現在では第一選択の PI として広く臨床応用されている薬剤である。

## b. レイアタッツ

レイアタッツは主成分を硫酸アタザナビル (ATV)<sup>9,10)</sup> とする PI で、本邦では 2003 年に承認された。ATV も LPV/r と同様、効果的な血中濃度を保つために RTV を併用する。ATV は 1 日 1 回の投与で有効血中濃度の維持が可能であり、また LPV に比べて脂質代謝異常等の副作用が少ない事が大きな利点である。複数の HAART で治療失敗を経験した HIV 感染患者を対象として、LPV との 96 週間投与の比較試験を行った報告では、PI に対して耐性を獲

得した耐性 HIV にも LPV と同等かそれ以上の抗 HIV 効果が得られる事が示され<sup>11)</sup>, PI 耐性症例に対する有効性が確認された。過去に PI 投与を受けた患者に対して ATV を投与し, ATV の抗 HIV 効果と耐性変異を解析した報告によると, ATV 耐性変異は L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V 及び L90M の 8 変異とされている。これらの変異のうち, 3 つ以上獲得すると耐性の数に比例して ATV の抗 HIV 効果は低下した<sup>12)</sup>。この他に ATV に耐性を与える薬剤耐性変異には一次変異として I50L が知られているが<sup>13)</sup>, この I50L を持った HIV については興味深い報告がある。I50L を人工的に導入したりフェレンス株や臨床分離株について *in vitro* の培養細胞を用いた感受性検査を行った結果, ATV 以外の他の PI に対して高度感受性を獲得している事が示された<sup>14)</sup>。また I50L を持つ HIV は増殖能が低下していた。*In vitro* で確認された I50L によって誘導される PI への高度感受性が, 実際に臨床においてどのような意味を持つかについてはまだ明らかではないが, I50L を持つ ATV 耐性 HIV が出現しても, この HIV は他の PI に対して感受性を保っている事から第一選択候補の PI として HAART に用いる事は適当であると思われる。ホスアンプレナビル (FPV) を主成分とするレクシヴァは, ATV と同様に 50 番目のイソロイシンに変異を誘導するが, FPV によって誘導されるのは I50L ではなく I50V である。I50V はプロテアーゼの酵素活性や HIV の増殖能を低下させ, また I50L 変異とは異なり他の PI に対しても耐性を獲得する<sup>14)</sup>。ATV と FPV によって各々誘導される I50L と I50V の構造学的な違いはまだ明らかになっていないが, それぞれの変異が PI のプロテアーゼ結合に与える影響に違いがあると考えられる。

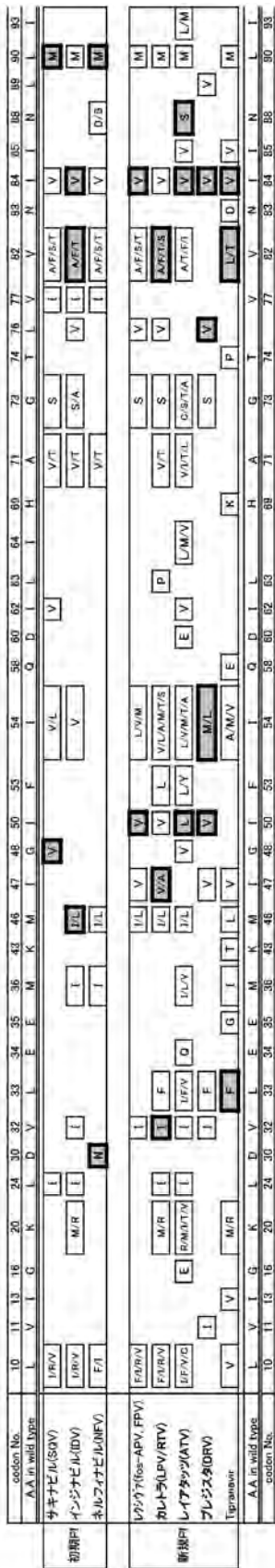
### c. プレジスタ

プレジスタは 2006 年米国 FDA で承認されたが本邦では現在承認申請中の新しい PI である。主成分はダルナビア (DRV) で, プロテアーゼの活性中心である 29 番目, 30 番目のアスパラギン酸を標的として設計された新しいコンセプトの抗 HIV 薬剤である<sup>15)</sup>。前述の LPV や ATV と同様に RTV ブーストを行う薬剤で, HAART 治療の経験のある患者を対象とし, LPV を対照薬剤として 48 週間の比較試験を行った結果からは, DRV 投与群では LPV を上回る抗 HIV 効果を得る事が出来た。また耐性 HIV の出現の比率も LPV に比べて低かった<sup>16)</sup>。DRV は SQV, IDV, NFV といった初期から用いられている PI に対して高度耐性を示す臨床分離株に対しても高い抗 HIV 活性を持ち, また既存の PI と比較して低い IC50 を示す。既存の PI を含む HAART 治療で治療失敗を経験した患者の HIV の耐性検査を行い DRV に対する耐性変異の頻度を調査した結果, DRV における一次変異の I50V, I54M, L76V, I84V, あるい

は二次変異の V11I, V32I, L33F, I47V, I54L, G73S, L89V を併せて 3 個以上持つ HIV の頻度は 6.7% と低く, PI を含む HAART 治療に失敗した患者に DRV を含む HAART が有効である事が示唆された<sup>17)</sup>。DRV は臨床で使用されるようになってから日が浅いため薬剤耐性に関する情報が十分ではないが, 研究開発段階における耐性変異誘導実験では R41T と K70E が誘導されたと報告されている。これらの耐性変異は DRV に対して 10 倍程度の耐性を与えたが, 他の PI に対する耐性度は 10 倍以下で感受性を保っていた<sup>18)</sup>。今後は LPV や ATV と同様に, HAART における Key drug として広く使用されると思われる。紹介した新規の PI 以外にも, やはり PI 耐性の HIV に対して抗 HIV 効果を持つ Tipranavir が米国ではすでに使用されている<sup>19)</sup>。2007 年 8/9 月版 IAS-USA 薬剤耐性リストを基にした各 PI に対する耐性変異リストを図 1 に示す。

### 3. HIV と B 型肝炎の重感染に関連する問題

このように HIV 感染症治療において薬剤耐性 HIV の出現は大きな問題であるが, それに加えて B 型肝炎 (HBV) の重感染も HIV 感染症治療において大きな問題となっている。米国では HIV 感染患者の約 10% が HBV にも感染していると報告されており<sup>20)</sup>, 日本でも HIV 感染症治療の上で HBV の重感染は考慮すべき問題である。HIV/HBV 重感染患者に薬剤治療を行う場合には, HIV のみあるいは HBV のみの感染の場合とは異なり投薬に注意を要する。これは HBV 治療に用いられる薬剤は抗 HIV 活性を併せもつ薬剤が多いからである。HBV に対してラミブジン (3TC) のみの単剤治療を行った場合, HIV が 3TC の耐性変異である M184V を獲得し将来の HAART に影響を与える可能性がある。またテノホビル (TDF) の誘導体であるアデホビル (ADF) も抗 HIV 活性を持ち, かつ HBV 治療に用いられる薬剤だが, HBV に対する投与量では HIV の増殖を完全に抑制できないため, やはり耐性 HIV が出現する可能性がある。このため HIV/HBV 重感染患者の場合には, HIV/HBV 双方に対して抗ウイルス効果のある 3TC や TDF を併用して使用する事がガイドラインで推奨されている。2005 年米国 FDA で承認されたバラクルド (エンテカビル, ETV) は, 抗 HIV 活性を持たず HBV に対してのみ抗ウイルス活性を発揮すると発表された事から注目を集めた<sup>21)</sup>。現在では HIV/HBV 重感染患者で HBV に対してのみ治療が必要な患者には ETV の使用が米国 Public Health Service のガイドラインでも推奨されている。これは ETV が, HIV の薬剤耐性を誘導しないため, 将来の HAART に影響しない事が期待されるからである。しかし最近の報告によると ETV も弱い抗 HIV 効果を患者体内で発揮している可能性が示唆された。また ETV によ



2007年9月版 IAS-USA薬剤耐性リストによる。  
 一次変異：黒箱投与後最初に出現することが多い変異であり、且つ薬剤感受性に大きく影響を及ぼすもの  
 二次変異：一次変異に続いて出現して行く変異であり、一次変異と組み合わさることにより耐性レベルを上げる

図 1

て誘導されたと思われる M184V を持つ HIV も患者血漿中から検出された<sup>22)</sup>。ETV を用いた抗 HBV 治療は、HIV/HBV 重感染患者については今後検討の余地があると思われる。

#### 4. 未治療新規感染者における薬剤耐性 HIV-1 の拡大

近年になって、先進諸国では HAART の経験が無い HIV 新規感染患者から薬剤耐性 HIV が検出される事が問題となっている。2003 年から 2004 年にかけて、国立感染症研究所エイズ研究センターが中心となって取りまとめた、日本の未治療新規感染者における薬剤耐性 HIV 検出頻度は約 4% で、ヨーロッパや北米国で報告されている比率よりも低い<sup>23)</sup>、地域によっては 10% 以上と報告された例もあり、今後薬剤耐性 HIV の伝播が懸念される。薬剤耐性 HIV に感染することは初回治療から使用可能な薬剤が制限される事を意味するとともに、HAART によって期待通りの効果を得られない可能性がある事を意味している。現在未治療新規感染者に対する薬剤耐性検査は保険適用外であるが、HIV 感染症治療研究会から発行されている 2006 年 12 月発行の第 10 版 HIV 感染症「治療の手引き」では、治療開始時の薬剤耐性検査が推奨されている。効果的な HAART を行う上で、薬剤耐性検査は重要であると思われる。

#### 5. おわりに

かつて薬剤耐性 HIV の出現は抗 HIV 治療の上で回避できない問題であり、また一度薬剤耐性 HIV が出現すると治療が困難であった。しかし現在では薬剤耐性に関する理解も進み、薬剤耐性 HIV に対して効果のある抗 HIV 薬剤を選択する事も可能になった。しかし HIV は新規薬剤に対してもいずれは耐性を獲得するのは明らかであり、今後も薬剤耐性は十分な関心を持って取り組む必要のある課題である。

#### 文 献

- 1) Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, Kukulka MJ, Hsu A, Graneman GR, Baroldi PA, Sun E, Pizzuti D, Plattner JJ, Norbeck DW, Leonard JM : Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 41 (3) : 654-660, 1997.
- 2) Sham HL, Kempf DJ, Molla A, Marsh KC, Kumar GN, Chen CM, Kati W, Stewart K, Lal R, Hsu A, Betebenner D, Korneyeva M, Vasavanonda S, McDonald E, Saldivar

- A, Wideburg N, Chen X, Niu P, Park C, Jayanti V, Grabowski B, Granneman GR, Sun E, Japour AJ, Leonard JM, Plattner JJ, Norbeck DW : ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother* 42 (12) : 3218–3224, 1998.
- 3) Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro, JM, Richman DD : Update of the drug resistance mutations in HIV-1 : 2007. *Top HIV Med* 15 (4) : 119–125, 2007.
  - 4) Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Xu Y, Real K, Bernstein BM, Japour AJ, Sun E, Rode RA : Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 75 (16) : 7462–7469, 2001.
  - 5) Masquelier B, Breilh D, Neau D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Ragnaud JM, Dupon M, Morlat P, Dabis F, Fleury H ; Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine : Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (9) : 2926–2932, 2002.
  - 6) Friend J, Parkin N, Liegler T, Martin JN, Deeks SG : Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 18 (14) : 1965–1966, 2004.
  - 7) Mo H, King MS, King K, Molla A, Brun S, Kempf DJ : Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, human immunodeficiency virus type 1-infected subjects failing lopinavir- and ritonavir-based therapy : mutation patterns and baseline correlates. *J Virol* 79 (6) : 3329–3338, 2005.
  - 8) Kagan RM, Shenderovich MD, Heseltine PN, Ramnarayan K : Structural analysis of an HIV-1 protease I47A mutant resistant to the protease inhibitor lopinavir. *Protein Sci* 14 (7) : 1870–1878, 2005.
  - 9) Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, Guo Q, Stock DA, Blair WS, Terry BJ, Deminie CA, Djang F, Colonno RJ, Lin PF : BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (8) : 2093–2099, 2000.
  - 10) Gong YF, Robinson BS, Rose RE, Deminie C, Spicer TP, Stock D, Colonno RJ, Lin PF : In vitro resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor BMS-232632. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (9) : 2319–2326, 2000.
  - 11) Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, Lichtenstein K, Wirtz V, Rightmire A, Odesho L, McLaren C : 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 20 (5) : 711–718, 2006.
  - 12) Vora S, Marcelin AG, Günthard HF, Flandre P, Hirsch HH, Masquelier B, Zinkernagel A, Peytavin G, Calvez V, Perrin L, Yerly S ; Swiss HIV Cohort Study : Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. *AIDS* 20 (1) : 35–40, 2006.
  - 13) Colonno R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J : Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis* 189 (10) : 1802–1810, 2004.
  - 14) Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, Yang H, Colonno R : Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 49 (9) : 3816–3824, 2005.
  - 15) Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, Kincaid JF, Boross P, Wang YF, Tie Y, Volarath P, Gaddis L, Harrison RW, Weber IT, Ghosh AK, Mitsuya H : Novel bis-tetrahydrofuranlyurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (10) : 3123–3129, 2003.
  - 16) Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, Norris D, Lefebvre E, de Bethune MP, Tomaka F, De Pauw M, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S ; TITAN study group : Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN : a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 370 (9581) : 49–58, 2007.
  - 17) Poveda E, de Mendoza C, Martin-Carbonero L, Corral

- A, Briz V, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V : Prevalence of darunavir resistance mutations in HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 60 (4) : 885-888, 2007.
- 18) De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R, Wigerinck P, de Bethune MP : TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 49 (6) : 2314-2321, 2005.
- 19) Temesgen Z, Feinberg J : Tipranavir : a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. *Clin Infect Dis* 45 (6) : 761-769, 2007.
- 20) Thio CL : Hepatitis B Virus Treatment in HIV-infected Patients. *Top HIV Med* 14 (5) : 170-175, 2007.
- 21) Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, Standring DN, Zahler R, Colonna RJ : Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 41 (7) : 1444-1448, 1997.
- 22) McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, Xing S, Bhat S, Hale B, Hegarty R, Chong CR, Liu JO, Siliciano RF, Thio CL : The HBV drug entecavir—effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 356 (25) : 2614-2621, 2007.
- 23) Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sadamasu K, Tsukada H, Masakane A, Mori H, Takata N, Minami R, Tateyama M, Koike T, Itoh T, Imai M, Nagashima M, Gejyo F, Ueda M, Hamaguchi M, Kojima Y, Shirasaka T, Kimura A, Yamamoto M, Fujita J, Oka S, Sugiura W : Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 75 (1) : 75-82, 2007.