

# CROI2017 at Seattle に参加して

新潟大学医歯学総合病院感染管理部

田邊嘉也

2月13日

## Workshop 1 : Program committee workshop for new investigators and trainees

最初の演者である Dr. Paul Bieniasz は分かりやすく HIV の構造やライフサイクルを提示しながら自身の最新のデータである新規のインテグラーゼ阻害剤であるアロステリックインテグラーゼ阻害剤の可能性について紹介された。

二人目の演者の Dr. Richard A. Koup は HIV の抗体療法の進歩について解説された。現状では種々の抗体療法が予防、治療の両面から検討されているが効果、長期的有効性等臨床的な実用化まではまだ時間を要すると感じた。しかし、多くの抗原候補や構造改変された抗体が作成され種々の動物実験が行われていることは把握していたが人に対する臨床試験が行われていることは勉強不足で、今回最新のデータを見ることができた。

続いて Dr. James A. McIntyre による HIV 予防対策のこれまでおよび今後の見通しに関する講演では PrEP および PEP といった抗 HIV 薬を用いた予防策から抗体療法の組み合わせ、そしてコンドーム配布、教育といった既存の予防対策を組み合わせる重要性や最期には地域的、政治的な面での問題まで言及された。そこで感じたことは世界における治療導入率の低さ（40%台）と治療導入患者の HIV 抑制率（30%台）の低さである。この二つの領域において日本は世界をリードしていることを実感した。

Dr. Judith S. Currier は ART 時代に入り AIDS 関連死亡の減少にともなって非 AIDS 関連疾患の問題について概説された。喫煙や生活習慣の改善の重要性について言及された。

この分野については翌火曜に行われる Themed Discussion4 (Obesity and fatty liver disease) の内容も興味深い。

このセッションの最期の演者である Nicolas Chomont は基礎的研究による潜伏細胞の存在による HIV の治癒の困難さおよびその解決のための研究の状況が紹介された。RAL、CCR5 といった新規薬剤を併用しても潜伏細胞を減少させにくいこと、超早期に治療開始することでリザーバーサイズが減少するが潜伏細胞を消退させることが困難であることが示され、現在の新たなアプローチが紹介された (Anti-IFN, Acitretin, PD-1, CTLA-4 等)。

ターゲットは HIV の臨床ならびに基礎研究を行う若手 (おおむね 3 年未満) ということであったが、演者はいずれもその分野では超一流のメンバーであった。会場はとても若手向けという雰囲気はなく、今回の CROI 全体のレビュー的な意味もこめた講演内容でとて

も充実したものであった。

### **Workshop 2 : Clinical trial design and analysis**

最初の演者である Dr. Deborah J. Donnell は PrEP の有効性や問題点から今後、別の薬剤単剤あるいは多剤の組み合わせによる PrEP 試験デザインを考慮したときの統計学的に必要なサンプルサイズや HR の設定法の解説という内容で、DTF/FTC による PrEP の成績から新たな PrEP 候補の設定には内服アドヒアランスの評価法の見直しも必要であること等が解説された。

二人目の Dr. James R. Hargreaves からは倫理的な面を考慮した RCT の計画について解説され日本でも翻訳されている CONSORT に準拠することが強調されていた。

最後の演者は Dr. Carl A. Latkin で RDS (respondent driven sampling) を用いた臨床試験デザインの講演でインセンティブが重要ということは腑に落ちた。

午前のセッションが入門者向けというのは驚きで、今回の CROI の全体像を把握するのに非常に有用なのではないかと感じた。本セッションは今後の無作為化割り付け試験の考え方を解説するセッションであり、新たな試験候補なりが紹介されるか期待をもって参加したが、基礎的 (入門者向き) な内容に感じた。

## **2 月 14 日**

### **Plenary session**

Dr. Jintanat Ananworanich による HIV cure に関する review。超早期での ART により reservoir が極少量の段階で治療することで ART 中断後の virus rebound を押さえることが可能であることが分かっており、新生児の感染予防ないし治療の戦略として考慮されている。ただ、ART のみでは効果が限定的であるため抗体療法も組み合わせる必要がある。一方で抗体療法についても単独の抗体ではやはり効果が不良なので、いくつもの抗体を組み合わせる戦略が採られていることが紹介された。今回の CROI での大きなテーマであることがうかがえた。午後にも Cure 関連のシンポジウムがあることが強調されていた。

続いて Dr. Carl H. June による HIV を利用した癌治療についての review。血液癌の患者に対して、キメラ抗原受容体発現 T 細胞 (CAR-T) による免疫療法の可能性について講演された。HIV がどのように CAR-T 細胞の作成に関与するかは専門的すぎて聞き取れず。おそらくレトロウイルスであることを利用したベクター的な役割であろうか？

### **Oral session 4 : New HIV Drugs, Formulations, Combinations, and Resistance**

演題 38 : Capsid 阻害薬は HIV が成熟する過程で Capsid core 形成を阻害し成熟ウイルス形成を阻害する新しい機序の薬剤。(発表中ではいくつかのウイルスの複製過程に作用するとしていたが・・・?) また 10 週以上にわたって EC95 を超える濃度を維持している

というデータが紹介されており、実用化されたときに患者の QOL 維持に有用な可能性が考えられた。

演題 39 : solid drug nanoparticle 技術を用いて EFV と LPV の dose reduction が可能か検討したもので、50%の減量が可能との健康ボランティアデータが紹介された。

演題 40、41 : とともに BICTEGRAVIR (BIC) に関する報告。ブースト不要で 1 日 1 回、多くの INSTI 耐性のウイルスにも効果がある。第 I 相試験 (演題 40) で PK 解析により dose を 75mg と決め、DDI についても検討した。演題 41 では第 II 層試験としてナイーブ症例に対してバックボーンを TAF/FTC とし BIC : DTG を 2 : 1 での割り付け比率で RCT を行った結果が有用であることを報告。(発表日の午後に Lancet から電子版が publish されるという紹介あり！)

演題 42 : DTG の monotherapy で耐性が形成された症例の解析。耐性獲得はまれであるが、以前 INSTI を使用したことがなくてもいくつかの INSTI 関連耐性が入ることが示され、かつ耐性獲得患者 11 例中 4 例がアドヒアランス 95%以下であったが、残りの 7 例はアドヒアランスが維持されながらの耐性獲得であったことから、DTG の monotherapy は危険であるという印象を受けた。

演題 44 (LB!) : DTG+RPV によるメンテナンス療法が 48 週時点で有効性、安全性ともに対象群 (通常治療群) と非劣性であることの報告。

演題 45 (LB!) : 新規 NNRTI (他の NNRTI 耐性でも有効) の報告。DRV/r との非劣性を証明した第 III 層試験。食事摂取に関係ない 1 日 1 回の NNRTI であり期待したい。

### **Symposium 1 : Visions of HIV Cure**

演題 46 : Daniel E. Kaufmann による HIV が潜伏している細胞をカウントする方法論の解説。細胞刺激により Gag 蛋白の標識、あるいは Gag Pol mRNA の PCR を行って確認する。

ART により潜伏細胞も減少し、LRA を PMA/iono によって刺激することで Gag 生成増加することや、その他 Nef mRNA との組み合わせ等で HIV の潜伏状態を確認することが可能。PD-1 発言は Chronic 感染患者で 5%⇒23%へ増加する。

演題 47 : Mary F. Kearney による reservoir や潜伏の仕組み、rebound 時のクローンの特徴について。ART 導入前、ウイルスは徐々に変異して感染力がなくなっていく。ART を導入すると replication によって CD4 潜伏細胞が増え Virus は結果として同じクローンのものが供給される。(参考文献 : Clonally expanded CD4+ T cells can produce infectious HIV-1 in vivo Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Feb 16;113(7):1883-8.)

演題 48 : Mirko Paiardini による炎症と HIV の増殖との関係について。腎移植後免疫抑制剤使用患者 (HIV 陽性) での移植前後の炎症改善効果。IL-21 が炎症を調節 (T 細胞の増

殖を抑制) することに加えて ART 中止後のウイルスの rebound を抑制する。IFN- $\alpha$  との併用がさらに効果を増強する。CTLA-4 と PD-1 両者をもつ細胞がウイルスの pool になっている。Cure に向けてはこの細胞群に着目するのが重要。

CTLA-4 と PD-1 の Dual antagonist による効果は？

演題 49 : Louis J. Picker によるワクチンを使った抗体療法の講演。

Key となるのはより早期に (リザーバーサイズが少ない内に) ART と組み合わせて抗体を使用すること。現状では実用的な抗体療法はできていないが、サルの実験で何匹か ART 中止しても rebound してこない個体がありその個体の LN を他のサルに移植しても SIV 感染が起こらない! (治癒?) サルの実験レベルでは感染後 4 から 5 日で ART を開始しなければならない。

本シンポジウムは基礎的な内容が中心でついていくのが非常に難しかった。

## 全体を通して

日本エイズ学会ではみられない最新の情報が提供されており、特に国内では行っていない (できない) RCT や新規薬剤関連の報告は新鮮で、内容的にもさらなる治療の進歩が感じられ、非常に刺激的であった。今回 NRTI sparing を維持療法として使用する DTG+RPV 療法の 48 週までの長期観察の結果が報告され、非常によい結果であった。今後は初期治療 (3 剤併用) とメンテナンス治療 (単剤ないし 2 剤) に分ける考え方が実用化されるのが近いと感じる。

聴衆は写真撮影が禁止されていたがらどんどん写真をとっていた。。。