

米国政府のエイズ治療薬使用に対する警告

林 琢磨

ホワイトヘッド生物医学研究所/マサチューセッツ工科大学

U.S. Warns on Some Use of Anti-AIDS Drug

Takuma HAYASHI

Whitehead Institute for Biomedical Research/M.I.T., MGH-east, Building 149, Room #3503,
Immunobiology Lab., 13th Street, Charlestown, MA 02129, USA

(Received March 5, 2001; Accepted June 26, 2001)

The new way with nevirapine was reported to prevent mother-to-child transmission of the AIDS virus (HIV) that also is less costly and markedly more effective than the standard therapy with AZT in the third world. The more practical therapy comes from substituting one marketed drug, nevirapine, for the standard drug, AZT. It was proposed that wide-scale use of nevirapine in developing countries could potentially prevent 300000 to 400000 newborns each year from beginning life infected with HIV. But in September, 2000, the Center for Disease Control and Prevention (CDC) received reports of life-threatening hepatotoxicity (liver damage) among health care workers taking nevirapine for post-exposure prophylaxis (PEP) after occupational exposure to HIV. Furthermore, persons taking nevirapine regimens for PEP after HIV exposure also are at risk for serious and adverse events. The federal Food and Drug Administration (FDA) had identified 22 cases of severe liver, skin and muscle damage related to nevirapine taken after possible exposure to HIV from March 1997 through September 2000. Nevirapin has not been recommended for PEP use, and has previously been associated with instances of serious skin or muscle conditions, liver damage, and death when used for treating HIV-infected individuals. In most circumstances, the risks associated with nevirapine as part of an occupational PEP regimen might outweigh the anticipated benefits.

Key words—nevirapin; vertical-transmission; AZT; HIV; HAART; AIDS

はじめに

国連 AIDS プログラム (UNAIDS) は, “発展途上国では 1 日に推定 1800 人の HIV に感染している新生児が生まれてきており, アフリカのある地域では妊婦の約 40% がエイズに感染している”と報告した. 妊婦がエイズ治療を受けていない場合, 25—35% の確立で HIV に感染した新生児が誕生する.¹⁾ HIV 感染母体から垂直感染新生児が出産される割合は, 妊娠中に抗ウイルス剤 (単一薬剤) を服用している妊婦でも 20—25% と決して低くない.^{1,2)} 母子垂直感染の感染機構は不明だが, 妊娠中特に陣痛期間での薬剤服用が特に効果的とされている.^{3—5)} 米国の小児 HIV 感染者に対するエイズ治療指針が, 1999 年の 4 月に米国の National Pediatric and Family HIV Resource Center により改訂された.⁵⁾ これまで Zidovudine (AZT) 単独服用が小児 HIV 感染者に対する初期治療法とされていたが, 新しい指針では, 逆転写酵素阻害剤, プロテアーゼ阻害剤による

治療が小児 HIV 感染者でも適用されている.⁵⁾ つまり, この混合薬剤治療により, 小児 HIV 感染者において種々の症状が改善されている. しかし, AZT の 1 回の服用コストは, US\$134 と非常に高価で非実用的である. 2000 年末において 3610 万人がエイズに感染, 既に 2180 万人が死亡しており, 今日における最も深刻な問題の 1 つとされている (Fig. 1). そこで, より安価で効果のある薬剤の開発が急務とされている.

1. ネビラピンの持つ抗ウイルス効果と重篤な副作用

数週間に渡る AZT の服用によりエイズの母子垂直感染が阻害されることが '94 年に米国の研究チームにより報告されて以来,²⁾ 1 日 5 回, 陣痛までの約 14 週間 AZT を妊婦に服用させ, 新生児にもシロップ剤として 1 日 4 回 6 週間 AZT を服用させるのが基本的治療法とされていた. しかし, AZT は発展途上国には非常に高価な薬剤のため, より経済

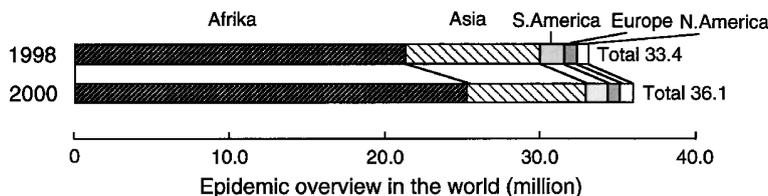


Fig. 1. Adults and Children Estimated to be Living with HIV/AIDS as of End 1998 and 2000

In December 2000, the joint United Nations programme on HIV/AIDS (UNAIDS) secretariat and the World Health Organization (WHO) reported that by the end of 2000, 36.1 million men, women and children around the world were living with HIV or AIDS.^{12,13} The number of people living with HIV or AIDS worldwide increased than the figure projected in 1998.^{12,13} It is vital to improve care for the 95 percent of people with HIV/AIDS living in developing countries. UNAIDS is taking innovative steps towards getting drugs to the people who need them through new partnership between the UN system and Governments, NGOs and the pharmaceutical industry. (North America, N. America; South America, S. America).

的に負担のかからない治療法が検討されていた。最近、ネビラピン^(注1)が、エイズの母子垂直感染をAZTの治療法よりも強く阻害することが明らかとされた。^{1,6,7}ネビラピンは逆転写酵素阻害剤でHAARTの1つの抗HIV剤として'96より米国において使用されていた。米国とウガンダとの共同研究グループは、ウガンダにおけるHIV感染の妊婦618人に対してネビラピンとAZTによるエイズの母子垂直感染の阻害効果を比較検討した。その結果、抗HIV剤での治療下における母子感染率は、AZT服用の236人中56人(25%)、ネビラピン服用の270人中35人(13%)で、HIV感染のリスクがネビラピンにより48%減少した。^{1,6,7}発展途上国での1回の服用コストは、AZT US\$134に対して、ネビラピン US\$2 ととても安価であることも注目すべき点である。

そこで現在、ネビラピンの安全性が、米国の医療チーム“**AIDS Clinical Trials Group (ACTG)**”により調査されている。^{8,9}米国防疫センター(The Center for Disease Control and Prevention=CDC)の報告によると、米国の医療機関での医療従事者へのHIV感染の危険性、つまり針刺し等による医療業務事故は、年間で36000件起っている。米国で初めてエイズ患者が報告された1981年から現在まで、56人の医療従事者が針刺し事故によってHIVに感染し、他の医療事故により138人の医療従事者がHIVに感染している。このような医療事故によるHIV感染の危険性や母子垂直感染の危険性の場合、HIV暴露後いかにHIV感染を阻止するかが、キー

注1：ネビラピン(商品名は“Viramune”)は、1996年6月に非ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害剤として初めてFDAの認可を受けた。単剤でのプラズマ細胞でのHIV-RNAの減少効果は著しいが早期に耐性HIVが出現することもある。他の逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤との併用が必要である。

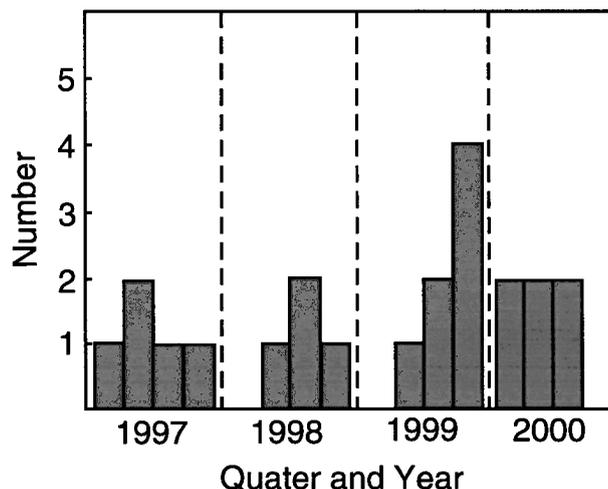


Fig. 2. Number of Cases of Serious Adverse Event Associated with Nevirapine (NVP) Regimens for HIV Post-exposure Prophylaxis, by Quarter and Year-Worldwide, 1997-2000

Nine persons took a maximum NVP dose of 200 mg per day, and 12 persons took a maximum dose of 200 mg twice per day for 3-14 days (the dose of NVP was not recorded for one person). Concomitant antiretroviral agents used with NVP for PEP included AZT and lamivudine (ten persons); stavudine and lamivudine (three persons); AZT and didanosine (two persons); stavudine and didanosine (one person); stavudine and indinavir (one person); stavudine, didanosine and ritonavir (one person); lamivudine, didanosine and nelfinavir (one person); stavudine, lamivudine, nelfinavir and saquinavir (one person); and none (one person). Among 12 persons with hepatotoxic reactions, one developed liver failure (requiring liver transplantation), seven had clinical hepatitis and four had elevations in serum liver enzymes (ALT, AST, bilirubin) without report of clinical hepatitis.

ポイントとなる。医療事故に対しては、1998年12月に改訂された暴露後感染予防法(Post-exposure Prophylaxis=PEP)により処置されるが、PEPではネビラピンの服用も指示されていた。しかし、1997年5月から2000年9月までの期間で、22件の非HIV感染者においてPEPでのネビラピン服用による重度の肝機能不全、皮膚や筋肉への重度の異常が確認されたことが、今年1月にFDAより報告された^{10,11}(Fig. 2)。その22名では、肝機能障害の指標である血漿内のアラニン-アミノ転移酵素

(ALT) の平均値が 215 U/L (正常値 10—43 U/L), アスパラテート—アミノ転移酵素 (AST) の平均値が 375 U/L (正常値 10—43 U/L), ビリルビンの平均値が 7.5 mg/dl (正常値 0.2—1.0 mg/dl) と, いずれも極めて高かった. この 22 名のネビラピン服用者では, A, B, C いずれの肝炎ウイルスは検出されず, これら肝機能障害は薬剤によると判断された. また, その内の 47 才の医療従事者は, 肝臓移植が必要とされるまでネビラピン服用による重度の肝機能障害となった. 妊婦におけるネビラピンの副作用は公式には報告されていないが, CDC はネビラピンを PEP におけるエイズ治療薬として推奨しない内容を各医療機関に到達した.^{10,11)} また, ネビラピンの製造販売元である Boehringer Ingelheim/Roxane Laboratories, Inc. は, ネビラピンの服用開始から 12 週間において肝機能障害や皮膚の異常が顕著に認められるので, ネビラピンを服用していた患者に対して定期的に肝機能検査等を行うよう警告している.

2. ネビラピンをめぐるエイズ治療法の見直し

今年 1 月 5 日に, PEP でのネビラピン服用による重度の肝機能不全, 皮膚や筋肉への重度の異常が ADF より報告された.¹¹⁾ そこで, 従来のエイズ治療薬の処方において見直しが検討され, CDC はネビラピンを PEP のためのエイズ治療薬としての使用を推奨しないことを報告した.^{10,11)} 米国政府は HIV 感染者に対する治療法を示した新たなガイドラインを今年 2 月 5 日に発表した.¹²⁾ このガイドラインでは, PEP での一般的な処方基準として, 2 種類の逆転写酵素阻害剤 AZT と Lamivudine の 4 週間に渡る服用法, また, HIV の感染リスクがかなり高い場合では AZT と Lamivudine とプロテアーゼ阻害剤である Indinavir あるいは Nelfinavir の同時服用が設定された.^{12,13)} だが, 現在まで, AZT を代表とする 9 種類の逆転写酵素阻害剤が臨床にて服用されているが (Table 1), その中でもネビラピンは他の薬剤と比較して有意に抗 HIV 作用が強いという利点を持っている. そこで, CDC は, 現在承認されているすべてのエイズ治療薬を用いた HAART に耐性とされた HIV に対してのみ, ネビラピンの使用を認めることとした.^{12,13)} ただし, ネビラピンの服用においては, 専門医の指導のもと副作用のモニターを行い, 定期的に肝機能検査

Table 1. Approved Antiretroviral Drugs

Nucleotide reverse-transcriptase inhibitor	
Abacavir (ABC)	Stavudine (d4T)
Danoside (ddl)	Zalcitabine (ddC)
Lamivudine (3TC)	Zidovudine (AZT)
Non-nucleotide reverse-transcriptase inhibitor	
Efavirenz	Nevirapine
Delavirdine	
Protease inhibitors	
Amprenavir*	Nelfinavir
Indinavir*	Ritonavir
Lopinavir*	Saquinavir*

* Ofen or usually used with low-dose ritonavir for pharmacological enhancement.

が行われることが義務づけられている.¹³⁾

HIV の母子垂直感染に対するネビラピンの服用に関しては, PEP として服用するのとは異なった判断が下された.^{12,13)} PEP としては, ネビラピンが他のエイズ治療薬と併用して服用されることが抗 HIV 作用として必須とされていた. しかし, HIV の母子垂直感染に対してはネビラピン単一薬剤の服用のみで, AZT によるこれまでの阻害効果よりもはるかに優れていることが確認されている.^{1,2)} 重要なのは, HIV の母子垂直感染に対してはネビラピン単一薬剤の服用で副作用もなく阻害効果が得られていることである. このネビラピンの服用における安全性は 3 ヲ所 (米国, 南アフリカ, ウガンダ) で個々に行った臨床試験, 総計 1000 以上の HIV 感染の妊婦を対象に行った結果によって確認されている. CDC, UNAIDS, 世界保健機構 (WHO) においても, 阻害効果と安全性を踏まえた上でネビラピン単一薬剤の服用が HIV の母子垂直感染に対する治療, 予防薬として推奨されている.¹³⁾

おわりに

昨年 7 月にアフリカで初めて開催された国際エイズ会議において, エイズ対策の必要性と HIV 感染者への差別や偏見をなくすよう訴えた南アフリカ在住のエイズ患児のヌコシ ジョンソン (11 歳) が, 病気の進行で旅立った. ヌコシ君はエイズ患者であった母親より母子感染により HIV に感染し, 脳障害に襲われて手の施しようのない状態であったが, 今年 6 月 1 日午前, 養母に見守られて安らかに息を引き取った. 昨年未現在 3610 万人がエイズに感染, 既に 2180 万人が死亡している¹⁴⁾ (Fig. 1).

1998年から2000年までの2年間に約270万人の感染者が増加し^{15,16)} (Fig. 1), 特にサハラ以南のアフリカで深刻化しており, 2000年だけで380万人が新たに感染し240万人が死亡した.^{14,16)} 国連児童基金(ユニセフ)は, 世界の子供達の現状に関する年次報告書『国々の前進』を発表した. エイズで母親又は両親を失った『エイズ孤児』が既に820万人に達するという危機的な状況を報告した. また, “エイズ孤児”は, 偏見などにより保護者や地域社会から放置される恐れが高く, 世界銀行の調査では半数近くが発育障害に陥っている. 1999年に, 母子垂直感染に対する治療法としてAZTにかわるネビラピンの効果が大きく評価された. しかも, 発展途上国でのAZT1回の服用コストUS\$134に対して, ネビラピン1回の服用コストはUS\$2の安価であることがより注目されていた. しかし, ネビラピンには, 肝機能障害, 皮膚や筋肉への重度の異常を起す副作用が認められており, FDAは, PEPに対するネビラピンの服用に関しては十分な医療管理と指導を義務付けるように警告している.¹²⁾ 今年6月25日から始まるエイズに関する国連特別総会で述べられるコフィ アナン国連事務総長の報告書では, エイズは経済, 教育や産業などに極めて深刻な影響を及ぼしていることが記載されている.¹⁴⁾ また, この国連特別総会を前に, アナン国連事務総長は, エイズ対策への協力を各国政府や医薬品メーカー, 民間活動団体(NGO)に呼びかけている. この呼びかけに応じて, 米国医薬品会社ファイザーのヘンリーマッキンネル最高経営責任者は, ニューヨークの国連本部において“エイズの広がり深刻な南部アフリカの5カ国にエイズ関連治療薬を無期限で無償供与し, 将来は対象国を計50カ国に拡大する計画”を発表した. つまり, エイズの感染を効果的に防ぐには副作用のない安価な抗ウイルス剤の早期開発と同時に指導力が要求されており, そのためには各国政府, 医薬品メーカー及びNGO間での相互協力が重要とされているのは明らかである.

REFERENCES

- 1) The New York Times (New England Final), A1 and A17 Vol. 51584, July 15 (1999).
- 2) Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., Kiselev P., Scott G., O'Sullivan M.J., Van

- Dyke R., Bey M., Shearer W., Jacobson R.L., Jimenez E., O'Neill E., Bazin B., Delfraissy J.F., Culnane M., Coombs R., Elkins M., Moye J., Stratton P., Balsley J., *N. Engl. J. Med.*, **331**, 1173-1180 (1994).
- 3) Public health service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis, *MMWR CDC USA*, May 15 (1998).
- 4) Richman D., *Scientific American*, July, 88-89 (1998).
- 5) Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, *NPHRC USA*, April 15 (1999).
- 6) Guay L.A., Musoke P., Fleming T., Bagenda D., Allen M., Nakabiito C., Sherman J., Bakaki P., Ducar C., Deseyve M., Emel L., Mirochnick M., Fowler M.G., Mofenson L., Miotti P., Dransfield K., Bray D., Mmiro F., Jackson J.B., *Lancet*, **354**, 795-802 (1999).
- 7) Hayashi T., *J. Pharm. Sco. Jap.*, **120**, 683-687 (2000).
- 8) Perry C. M., Noble S., *Drugs*, **58**, 1099-1135 (1999).
- 9) Fowler M. G., Simonds R.J., Roonpisuthipong A., *Pediatr. Clin. North. Am.*, **47**, 21-38 (2000).
- 10) US warns on use of a fighter against HIV. The New York Times (New England Final), January 5 (2001).
- 11) Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposure-worldwide, 1997 - 2000. *MMWR CDC USA*, January 5 (2001).
- 12) Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, *MMWR CDC USA*, February 5 (2001).
- 13) Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures, question and answer, *MMWR CDC USA*, June 1 (2001).
- 14) Special session of the general assembly on HIV/AIDS, reprot of the secretary-general, *United Nations General Assembly*, February 16 (2001).
- 15) HIV/AIDS more than a health crisis, *United Nations*, June 25 (1999).
- 16) Piot P., Bartos M., Ghys P.D., Walker N., Schwartlander B., *Nature (nature insight)*, **410**, 968-973 (2001).