

2. 抗ウイルス薬研究最近の進歩：抗エイズ薬を中心として

馬場 昌範

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
難治ウイルス病態制御研究センター
抗ウイルス化学療法研究分野

Highly active antiretroviral therapy (HAART) の確立により、HIV-1 感染症の予後は劇的に改善した。しかし、一方で HAART の問題点も明らかになってきている。その中の1つである薬剤耐性ウイルスの出現を克服する手段として、既存の薬剤とは異なる特性を有する新しい逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬、そして、これ以外の分子を標的とする抗エイズ薬について、今もなお世界中で活発な研究が続けられている。最近開発された新しい逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬は既存の耐性ウイルス株に対しても有効であり、さらに通常1日1回投与で十分である。さらに、初めてのウイルス侵入（膜融合）阻害薬も認可された。本薬剤はこれまでの薬剤とは標的が異なるため、逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬に高度耐性を示す HIV-1 にも同様な効果を発揮する。また、HIV-1 のコレセプターである CCR5 を標的とした抗 HIV-1 薬の臨床試験が行われており、さらにインテグラーゼやウイルスの遺伝子発現、そしてウイルス粒子のアセンブリーを阻害する薬剤も同定されている。

はじめに

3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine, AZT) の発見により本格的なスタートを迎えた抗エイズ化学療法は、その後、各種の誘導体を加えて、核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) へと発展し、抗エイズ薬の中心的存在となった。一方、それらとは化学構造や作用機序が異なる非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) やプロテアーゼ阻害薬 (PI) が開発された結果、種類の異なる複数の抗エイズ薬を併用する、いわゆる highly active antiretroviral therapy (HAART) の時代を迎えるに至った。HAART の導入により、HIV-1 感染者の死亡率や日和見感染症の発生率は著明に減少し、エイズは「死の病」から「制御可能な疾患」へと変貌を遂げている。一方で HAART が広く普及するに従って、いくつかの問題点も明らかとなってきた。本稿では紙面の制約上、それらの全てを解説することは不可能

なので、最近認可された抗 HIV-1 薬と、筆者ら研究の紹介を含め、現在研究開発中の新しい抗 HIV-1 薬について概説する。

最近認可された抗エイズ薬とその特徴

平成16年3月31日現在、米国 FDA により臨床使用が認可されている抗エイズ薬を表1に示す。剤形の違いだけによるものや、一部の合剤を除いて、現在20種類の薬剤が認可されているが、我が国ではその中の17種類にとどまっている。これらの薬剤の特徴については、既に多くの解説論文が出版されているので、それらを参考にして頂きたい。ここでは、最近我が国で認可された新しい PI と認可申請中である2種類の NRTI について述べる。これらの薬剤は全て通常1日1回投与で十分なことから、アドヒアランスの点からみて、これからの抗エイズ薬は概ねこの方向で開発が進むものと思われる。

1. Atazanavir

Atazanavir (ATV) 2003年6月に認可された新しい PI である。特徴として、本薬剤は400mg の1日1回投与で十分な血中濃度が維持でき、nelfinavir (NFV) の1日3回投与と同様の効果が得られる。一方で、他の PI にみら

連絡先

〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
TEL: +81-99-275-5930
FAX: +81-99-275-5932
E-mail: baba@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

表1 現在認可されている抗エイズ薬 (平成16年4月)

分類	一般名	商品名
侵入阻害薬	Enfuvirtide (T-20)	Fuzeon
NRTI	Zidovudine (AZT)	レトロビル
	Didanosine (ddI)	バイデックス
	Zalcitabine (ddC)	ハイビッド
	Stavudine (d4T)	ゼリット
	Lamivudine (3TC)	エビビル
	Abacavir (ABC)	ザイアジェン
	Tenofovir (PMPA)	ビリアード
	Emtricitabine (FTC)	Emtriva
NNRTI	Nevirapine (NVP)	ビラミューン
	Delavirdine (DLV)	レスクリプター
	Efavirenz (EFV)	ストックリン
PI	Saquinavir (SQV)	フォートベイズ
	Ritonavir (RTV)	ノービア
	Indinavir (IDV)	クリキシバン
	Nelfinavir (NFV)	ピラセプト
	Amprenavir (APV)	プロローゼ
	Lopinavir (LPV)	カレトラ
	Atazanavir (ATV)	レイアタッツ
	Fosamprenavir (FAPV)	Lexica

NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬，NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬，PI：プロテアーゼ阻害薬。

剤形により名称が異なるものや一部の合剤は省略した。

我が国で未認可のものは，商品名をアルファベットで示した。

カレトラは lopinavir と ritonavir の 4：1 の合剤。

れるような脂質代謝に対する悪影響が少ないという性質も有している。主な副作用として血中ビリルビンの上昇が報告されているが，これにより投与中止が必要となった例は希である。また，本薬剤に耐性を誘導するためには，少なくともプロテアーゼに5つ以上のアミノ酸変異が必要であると報告されている¹⁾。

2. Tenofovir

Tenofovir は化学構造から PMPA ともよばれる NRTI である。Tenofovir は核酸の糖に相当する部分にリンが1つ直接炭素と結合しているため (ホスホノ酸)，活性化型は tenofovir-2 リン酸となる。本薬剤は経口吸収性が非常に悪いため，実際の臨床ではこれをプロドラッグ化したものが使用されている。Tenofovir は細胞内での半減期が長く，このため服用は300mg の1日1回で良い²⁾。また，既存の NRTI に対する耐性ウイルスに対しても有効性を示す。従って長年 HAART を受けており，薬剤耐性ウイルスにより治療効果が減弱した患者においても有効性が期待できる。我が国では2004年4月に認可された。

3. Emtricitabine

Emtricitabine は2003年7月に認可された NRTI であ

表2 開発中の主な抗エイズ薬

分類	薬剤名	開発企業	開発状況
侵入阻害薬 (接着)	PRO542	Progenics	第II相
	BMS-488043	Bristol-Myers Squibb	第II相
(CCR5)	UK-427857	Pfizer	第II相
	SCH-D	Schering-Plough	第I相
	TAK-220	武田薬品	第I相
	GW873140	GlaxoSmithKline	第I相
(CXCR4)	AMD070	AnorMed	第I相
	NRTI	D-D 4 FC	Pharmasset
NRTI	Amdoxovir		開発中断中
	Alovudine	Medivir	第II相
	Elvucitabine	Achillion	第II相
NNRTI	Capravirine	Pfizer	第III相
	Calanolide A	Sarawak MediChem	第II相
	TMC125	Johnson and Johnson	第II相
	BMS-561390	Bristol-Myers Squibb	第II相
PI	Tipranavir	Boehringer Ingelheim	第III相
	TMC114	Johnson and Johnson	第II相

NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬，NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬，PI：プロテアーゼ阻害薬。

る。化学構造的には lamivudine (3TC) の誘導体であり，FTC とも呼ばれている。従って本薬剤は3TCと同様に，抗 HIV-1 効果と抗 B 型肝炎ウイルス (HBV) 効果の両方を有するが，一方で3TCに耐性を示す HIV-1 は，本薬剤に対しても耐性を有すること (交叉耐性) が明らかにされている。本薬剤は細胞内の半減期が長いこと，通常は200 mg の1日1回投与で良い³⁾。

開発中の主な抗エイズ薬

HARRT の問題点，特に薬剤耐性ウイルスの出現を克服する手段として，既存の薬剤とは性質の異なる新しい逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤，そして逆転写酵素やプロテアーゼとは別の分子を標的とする抗エイズ薬について，現在も研究開発が続けられている。表2にその主なものを示す。

1. 侵入 (膜融合) 阻害薬

PRO542はCD4をミミックすることにより，HIV-1のgp120と結合し，ウイルスの細胞への侵入を阻止する抗体様物質である。従って，本薬剤は観血的に投与されなければならないが，長く血中にとどまる性質を有するため，実際には週に1回のワンショット静脈内投与で十分である⁴⁾。進行した HIV-1 感染者による臨床試験で有効性が認められたので，HARRT に不応答となった患者におけるサルベージ療法薬の1つとして期待される⁵⁾。BMS-488043は HIV-1 の gp120に結合し，ウイルスの細胞への侵入を

阻止する低分子物質である。試験管内では数～数十 nM の濃度でウイルスの増殖を抑制する。また、既存の抗エイズ薬に耐性となった HIV-1 に対しても有効である⁶⁾。また、小規模な臨床試験では有効性が証明されている⁷⁾。経口吸収性もあり、目立った副作用も認められないが、生体内においては本薬剤に対する耐性ウイルスの早期出現が懸念される。

侵入阻害薬の中で、現在、CCR 5 を標的とした薬剤の研究開発が最も活発に行われている。1999年に筆者らと武田薬品工業が共同で発表した低分子 CCR 5 阻害薬の TAK-779 は、経口吸収性がなく、皮膚に対する刺激作用などから臨床試験に至らなかった。その後、経口吸収性を有し、より抗 HIV-1 活性の高い TAK-220 を同定し、第 I 相臨床試験が進行中である⁸⁾。CCR 5 阻害薬として、最も早く臨床試験に入った SCH-C は、抗 HIV-1 活性が強く、経口吸収性も優れているが、臨床試験において QT 延長などの心毒性が報告されたため、現在はさらに活性が強い SCH-D に開発の焦点が移っている。GW873140 (AK602) は熊本大学と小野薬品工業が共同で見いだした CCR 5 阻害薬であり、強い抗 HIV-1 活性を有しながらも、CCR 5 のリガンドである RANTES と MIP-1 β に対しては阻害効果が比較的弱いという特徴を有する⁹⁾。現在は開発が Glaxo SmithKline の手に委ねられている¹⁰⁾。UK-427,857 は Pfizer が開発を行っている CCR 5 阻害薬で、第 II 相臨床試験中と開発が最も進行している。QT 延長などの副作用はなく、他の CCR 5 阻害薬と同様に優れた経口吸収性を有している¹¹⁾。既に HIV-1 感染者による臨床試験で、R 5 HIV-1 に対する明らかな抑制効果が報告されている¹²⁾。

AMD070 は経口吸収が可能な CXCR 4 阻害薬で、以前 AnorMed によって臨床試験が行われた AMD3100 の後継薬である。AMD3100 には経口吸収性がないため、観血的投与によって臨床効果が検討されたが、残念ながら大部分の感染者において有効性を認めるには至らなかった。これは多分、投与の対照となった患者の体内に R 5 HIV-1 が存在したためであると考えられている。AMD070 は *in vitro* で他の抗 HIV-1 薬と併用すると相乗効果を示すと報告されており、第 I 相臨床試験が開始されている¹³⁾。

2. 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

D-D 4 FC は ReversetTM と呼ばれている NRTI で、Pharmasset が開発を行っている。最近報告された臨床試験では、50, 100, 200mg の単剤 1 日 1 回投与において、血清中の HIV-1 RNA が著明に減少したとの結果が報告され、期待が持たれている¹⁴⁾。これを受けて、今年中に他の抗エイズ薬との併用による、大規模な第 II 相が開始される予定である。Amdoxovir は化学構造から DAPD とよばれている NRTI である。体内で dioxolane guanine に変化する。また、抗 HBV 活性も有しており、既存の NRTI に対する

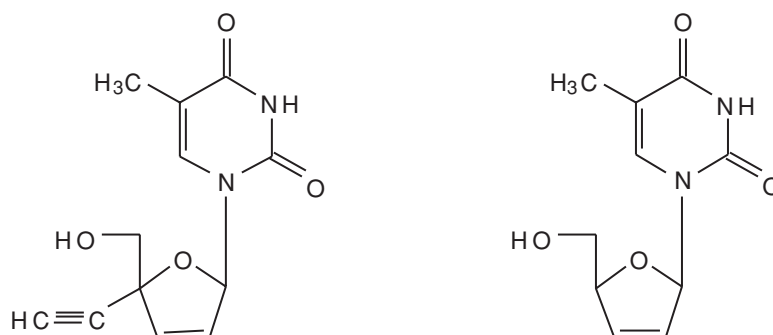
耐性 HIV-1 にも有効性を示す¹⁵⁾。過去に HAART の経験がある患者を用いた第 I/II 相臨床試験では、血中のウイルス RNA 量が有意に減少したと報告されている¹⁶⁾。副作用については、詳細な解析はなされていないものの、レンズの混濁を引き起こす可能性が示唆されている。Alovidine は別名 FLT とも呼ばれ、構造的に AZT に類似した比較的歴史の古い NRTI である。当初は AZT に対して優位性がないと見られていたが、その後 AZT に高度耐性を示す HIV-1 に対しても有効であることが明らかとなり、開発が再開された。1 日 1 回の投与で良く、現在 Medivir によって第 II 相臨床試験が行われている¹⁷⁾。Elvucitabine は Achillion が開発中の NRTI であり、化学構造から β -L-Fd 4 C とよばれている。3 TC に耐性となったウイルスにも有効とされており、細胞内での半減期が 20 時間以上と長いため、1 日 1 回の投与で良い。一方、本薬剤は HBV にも抗ウイルス効果を示し、抗 HBV 薬としての開発が先行している。

3. 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

Capravirine は塩野義により発見され、Agouron-Pfizer によって開発されている NNRTI である。Capravirine は抗 HIV-1 効果が非常に強く、また、これまでに知られている NNRTI 耐性 HIV-1 に対しても、強い抗ウイルス効果を示すことが証明されている¹⁸⁾。現時点で第 III 相臨床試験が進行中である。Calanolide A は植物由来の物質で、現在 Sarawak MediChem によって開発が進められている¹⁹⁾。TMC125 は Johnson and Johnson により開発されている NNRTI である。試験管内および臨床試験の何れにおいても、EFV を含む既存の NNRTI に対して耐性となった HIV-1 の増殖を抑制することができるという特徴を有し、次世代の NNRTI と言われている²⁰⁾。BMS-561390 は Bristol-Myers Squibb によって開発が進められている薬剤で、血中半減期が 90 時間以上と非常に長い。従って、本薬剤は 1 日 1 回、もしくはそれ以下の頻度で投与が可能であると考えられている²¹⁾。

4. プロテアーゼ阻害薬 (PI)

Tipranavir は非ペプチド系の PI であり、Boehringer Ingelheim によって第 III 相臨床試験が行われている。本薬剤は lopinavir (LPV) と同様に、血中濃度維持の目的で ritonavir (RTV) とともに投与される。本薬剤は独特の薬剤耐性変異のパターンを示しており、また多剤耐性臨床分離株に対しても、強い抗ウイルス効果を維持している。実際、第 II 相臨床試験では、既に既存の PI を投与されている患者においても、有効性を示したと報告されている²²⁾。TMC114 は化学構造的に amprenavir (APV) に類似した、非ペプチド系の PI である。本薬剤の特徴は、多くの PI に高度耐性になった変異株に対しても、高い抗ウイルス活性



2',3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine
(4'-ethynyl-d4T, 4'-Ed4T, TKD-4-114)

2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine
(d4T, stavudine, Zerit)

図1 4'-Ed4Tおよびd4Tの化学構造

表3 4'-Ed4Tの抗HIV-1(Ⅲ_B)活性

Compound	Cell	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
4'-Ed4T	MT-4	0.070 ± 0.041	>100
	MT-2	0.25 ± 0.14	>100
	PBMC	0.0019 ± 0.0002	>100
d4T	MT-4	0.31 ± 0.07	79 ± 19
	MT-2	1.3 ± 0.4	98.0 ± 10.8
	PBMC	0.022 ± 0.005	28 ± 7
3TC	MT-4	0.60 ± 0.03	>100

EC₅₀: 50% Effective concentration.

CC₅₀: 50% Cytotoxic concentration.

All data represent means ± SD for three separate experiments.

を保持していることである²³⁾。現在、第Ⅱ相臨床試験が進行中であり、数種類のPIが有効性を示さなかった患者においても、有意な血中ウイルスRNAの減少が見られたと報告されている²⁴⁾。また、本薬剤もRTVとともに投与される。

次世代の核酸系逆転写酵素阻害薬の開発研究

多くの作用機序が異なる新規薬剤が次々に開発される今もなお、NRTIは抗エイズ化学療法の中心的役割を果たしている。現在、米国では既に8種類ものNRTIが認可されており(表1)、数の上からは既に十分であると考えがちである。しかしながら、複数の薬剤に対して耐性となる「交叉耐性」あるいは「多剤耐性」HIV-1の出現により、ある薬剤に対して一旦耐性を獲得すると、次に効果の期待できる薬剤の選択肢が大きく制限されてしまうという現実が存在する。一方、既存のNRTIの副作用の大きな原因として、ミトコンドリアDNAの合成酵素であるDNAポリメラーゼγに対する阻害効果が指摘されており、より安全かつ有効なNRTIの創製のためには、出来る限りミトコンドリアDNAに対する影響が少ないNRTIを開発しな

ければならない。核酸誘導体は宿主細胞のDNAポリメラーゼによる認識を避けるために、その構造が正常の基質となる核酸から出来るだけ解離している方が望ましい。しかし、あまり解離し過ぎると、逆転写酵素から基質として認識されなかったり、宿主細胞のキナーゼに認識されないためにリン酸化されず、結局はNRTIとしての抗HIV-1効果を示すことが出来ない。そこで、筆者らはこれらのことを念頭におきながら、約2年前より、昭和大学薬学部の田中博道博士および米国エール大学医学部のYung-Chi Cheng博士と、新しい特徴を持つNRTIの開発研究を開始した。その結果、合成された新規核酸誘導体の中で2',3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine(4'-Ed4T)(図1)に既存の抗HIV-1薬2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine(d4T)を上回る抗HIV-1効果を見いだした²⁵⁾。

MT-4細胞における4'-Ed4Tの50%有効濃度(EC₅₀)は0.070μMであり、これはd4Tの0.31μMよりも勝っていた。また50%細胞毒性値(CC₅₀)は100μM以上であった(表3)。また、MT-2細胞においても、4'-Ed4Tの活性はd4Tのそれよりも5倍程度高かった。以上のこと

表4 核酸誘導体の CEM 細胞における毒性²⁶⁾

Compound	Cellular ^{a)}	Mitochondrial DNA Synthesis ^{b)}
	IC ₅₀ (μM)	
d 4 T	60.0 ± 18.0	9.3 ± 1.4
4'-Ed 4 T	>100	>100
ddC	5.5 ± 1.8	0.15 ± 0.12
3 TC	>200	>200

^{a)}Toxicity determined by cell counts compared to untreated controls.

^{b)}Mitochondrial DNA content determined by Southern Blot analysis.

IC₅₀ : 50 Inhibitory concentration.

All data represent means ± SD for multiple experiments.

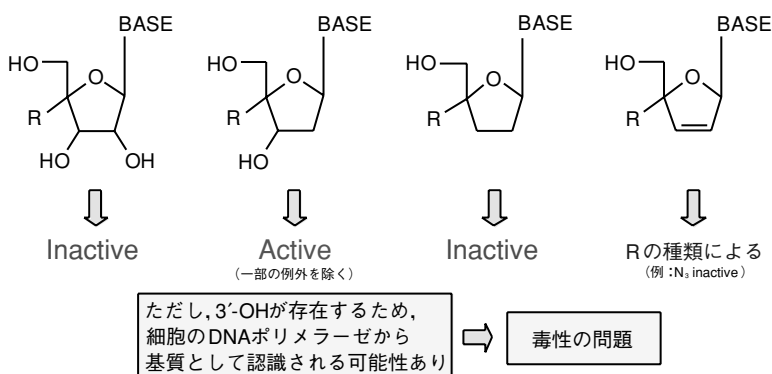


図2 4'位置換核酸誘導体の HIV-1 に対する構造活性相関

これまで4'位に置換基を有する核酸誘導体が抗 HIV-1 活性を示すためには、糖の部分は3'-deoxyタイプでなくてはならないとされてきた²⁷⁾。しかしながら、3'-OHが存在することにより、これらの薬剤は宿主細胞のDNAポリメラーゼから基質として認識される可能性があるため、毒性が問題となる。

から、4'-Ed 4 T は *in vitro* において非常に強力かつ選択的な抗 HIV-1 効果を示すことが明らかとなった。健常者より分離した末梢単核球細胞 (PBMC) を用いて抗 HIV-1 活性の評価を行ったところ、4'-Ed 4 T は PBMC においても強力で選択的な抗 HIV-1 効果を発揮することが明らかとなった。本薬剤の PBMC における EC₅₀ は 0.0019 μM であり、CC₅₀ は 100 μM 以上であったことから、選択係数は 50,000 以上を示した。一方、d 4 T を同時にテストしたところ、4'-Ed 4 T は d 4 T と比較して約 10 倍程度強い活性を有していると思われた。

4'-Ed 4 T の宿主細胞に与える影響についてさらに検討するため、薬剤の CEM 細胞の増殖に与える影響と、ミトコンドリア DNA の合成に対する抑制効果について検討した。その結果、4'-Ed 4 T は CEM 細胞の増殖に対しても、またミトコンドリア DNA 合成に対しても、100 μM の濃度まで影響を与えなかった (表 4)。一方、対照として用いた d 4 T はこの濃度において細胞増殖の遅延と、ミトコンドリア DNA 合成に対する明らかな抑制効果を示した。さらに、zalcitabine (ddC) はこのいずれに対しても非常

に強い毒性を示した。

現在、臨床的に使用されている NRTI は、2',3'-dideoxynucleoside (ddN) の誘導体を基本としており、それ以外のユニークな化学構造を有するものとしては、既にリンが 1 つ結合したアシクロ核酸誘導体 tenofovir が存在するのみである。核酸誘導体は化学的に修飾できる部分が限定されており、このことが NNRTI やプロテアーゼ阻害薬と異なり、新規薬剤のデザインを困難なものにしている。また、多くの NRTI に耐性を示す HIV-1 の出現は HAART における薬剤の選択の幅を狭めることになり、これらのことから、現在の抗 HIV-1 薬開発は膜融合阻害薬やインテグラーゼ阻害薬などに中心が移動しつつある。しかし、NRTI は今もなお HAART の中心となる薬剤であり、この種類の薬剤なくしては抗 HIV-1 化学療法は成立しないと言っても過言ではない。最近では、自然界に存在しない L 型の核酸誘導体が合成されているが、これらは B 型肝炎ウイルス (HBV) に対しては有効性を示すものの、HIV-1 に対しては一部の薬剤を除き、無効なものが多い。また、4'位置換核酸誘導体の抗 HIV-1 活性につ

いても研究が進められているが、これらは通常3'の水酸基が活性に必須である。さらに、何れの薬剤も細胞毒性が強く、実用化されるには至っていない(図2)。一方、本研究によって同定された4'-Ed 4 Tは、1) thymidine 誘導体であること、2) 2',3'-dideoxy 体であること、そして3) 2',3'-didehydro 体である点において、既知の薬剤とは明らかに異なっている新規の核酸誘導体である。

4'-Ed 4 Tは既存のNRTIに耐性を示す各種変異株に対して、非常にユニークな活性スペクトラムを示すことが分かっている(data not shown)。中でも、大部分のNRTIに対し耐性を賦与する多剤耐性株に対して、その抗ウイルス活性が全く低下しない。このことは本薬剤が既存のNRTIとは異なる機序で抗HIV-1効果を発揮している可能性もある。4'-Ed 4 Tは核酸誘導体であり、細胞のチミジンキナーゼによってリン酸化されることが明らかとなっているものの、それ以後の細胞内動態やHIV-1のRTに対する阻害効果は証明されていない。従って、本薬剤の詳細な作用機序の解明は、今後の重要な検討課題であると考えられる。

おわりに

以上、新しく認可された薬剤および現在開発中のものを中心として、主な抗HIV-1薬の現況について述べてみた。また、筆者らの抗エイズ薬に関する基礎研究の取り組みの中から、新しい核酸誘導体である4'-Ed 4 Tについて紹介させて頂いた。本薬剤に対する耐性ウイルスに関しても非常に重要な点であるが、本稿では解説できなかったため、その詳細は別の機会に述べることにする。

謝 辞

なお、オリジナルの研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業・エイズ医薬品開発研究・国際研究グラント事業(平成14-15年度)からの補助金により施行した。

文 献

- 1) Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. : Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* **47**. 1324-1333. 2003.
- 2) Antoniou T, Park-Wyllie LY, Tseng AL. : Tenofovir : a nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* **23**. 29-43. 2003.
- 3) Bang LM, Scott LJ. : Emtricitabine : an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs* **63**. 2413-2426. 2003.
- 4) Jacobson JM, Lowy I, Fletcher CV, O'Neill TJ, Tran DN, Ketas TJ, Trkola A, Klotman ME, Maddon PJ, Olson WC, Israel RJ. : Single-dose safety, pharmacology, and antiviral activity of the human immunodeficiency virus (HIV) type 1 entry inhibitor PRO 542 in HIV-infected adults. *J Infect Dis* **182**. 326-329. 2000.
- 5) Jacobson JM, Israel RJ, Lowy I, Ostrow NA, Vassilatos LS, Barish M, Tran DN, Sullivan BM, Ketas TJ, O'Neill TJ, Nagashima KA, Huang W, Petropoulos CJ, Moore JP, Maddon PJ, Olson WC. : Treatment of advanced human immunodeficiency virus type 1 disease with the viral entry inhibitor PRO 542. *Antimicrob Agents Chemother* **48**. 423-429. 2004.
- 6) Lin PF, Ho HT, Gong YF, Dicker I, Zhou N, Fan L, McAuliffe B, Kimmel B, Nowicka-Sans B, Wang T, Kadow J, Yamanaka G, Lin Z, Meanwell N, Colonna R. : Characterization of a small molecule HIV-1 attachment inhibitor BMS-488043 : Virology, resistance and mechanism of action. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 534. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
- 7) Hanna G, Lalezari J, Hellinger J, Wohl D, Masterson T, Fiske W, Kadow J, Lin P, Giordano M, Colonna R, Grasela D. : Antiviral activity, safety, and tolerability of a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 141. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
- 8) Iizawa Y, Kanzaki N, Takashima K, Miyake H, Tagawa Y, Sugihara Y, Baba M. : Anti-HIV-1 activity of TAK-220, a small molecule CCR 5 antagonist. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 11. February 10-14, 2003. Boston, MA.
- 9) Maeda K, Nakata H, Miyakawa T, Ogata H, Koh Y, Shibayama S, Sagawa K, Takaoka Y, Moravek J, Koyanagi Y, Mitsuya H. : AK602 : A novel HIV-specific spirodiketopiperazine CCR 5 inhibitor potent against a wide spectrum of R5-HIV. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 10. February 10-14, 2003. Boston, MA.
- 10) Demarest J, Adkison K, Sparks S, Shachoy-Clark A, Schell K, Reddy S, Fang L, O'Mara K, Shibayama S, Piscitelli S. : Single and multiple dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, and receptor binding of GW873140, a novel CCR 5 receptor antagonist, in healthy subjects. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 139. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
- 11) Dorr P, Macartney M, Rickett G, Smith-Burchnell C, Dobbs S, Mori J, Griffin P, Lok J, Irvine R, Westby M, Hitchcock C, Stammen B, Price D, Armour D, Wood A, Perros M. : UK-427, 857, a Novel Small Molecule HIV Entry Inhibitor is a Specific Antagonist of the Chemokine Receptor CCR5. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 12. February 10-14, 2003. Boston, MA.
- 12) Pozniak AL, Fätkenheuer G, Johnson M, Hoepelman IM, Rockstroh J, Goebel F, Abel S, James I, Rosario M, Medhurst C, Sullivan J, Youle M, Van Der Ryst E. : Effect of short-term monotherapy with UK-427, 857

- on viral load in HIV-infected patients. 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract H-443. September 14–17, 2003. Chicago, IL.
- 13) Schols D, Claes S, Hatse S, Princen K, Vermeire K, De Clercq E, Skerlj R, Bridger G, Calandra G. : Anti-HIV Activity Profile of AMD070, an Orally Bioavailable CXCR 4 Antagonist. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 563. February 10–14, 2003. Boston, MA.
 - 14) Murphy RL, Schürmann D, Beard A, Cartee L, Schinazi RF, Otto MJ. : Tolerance and potent anti-HIV-1 activity of Reverset following 10 days of monotherapy in treatment-naïve individuals. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 137. February 8–11, 2004. San Francisco, CA.
 - 15) Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, Hooper BJ, Harris JL, McCreedy B, Borroto-Esoda K. : Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. *J Acquir Immune Defic Syndr* **29**. 11–20. 2002.
 - 16) Thompson M, Richmond G, Kessler H, Bae A, Sorbel J, Sista N, Adda N, Rousseau F. : Preliminary results of dosing of amdoxovir in treatment-experienced patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 554. February 10–14, 2003. Boston, MA.
 - 17) Rusconi S : Alovudine Medivir. *Curr Opin Investig Drugs* **4**. 219–223. 2003.
 - 18) Fujiwara T, Sato A, el-Farrash M, Miki S, Abe K, Isaka Y, Kodama M, Wu Y, Chen LB, Harada H, Sugimoto H, Hatanaka M, Hinuma Y. : S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* **42**. 1340–1345. 1998.
 - 19) Creagh T, Ruckle JL, Tolbert DT, Giltner J, Eiznhamer DA, Dutta B, Flavin MT, Xu ZQ. : Safety and pharmacokinetics of single doses of (+)-calanolide A, a novel, naturally occurring nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy, human immunodeficiency virus-negative human subjects. *Antimicrob Agents Chemother* **45**. 1379–1386. 2001.
 - 20) Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, Yeni GP, Staszewski S, Arasteh K, De Dier K, Peeters M, Woodfall B, Stebbing J, Vant'Klooster GA. : An open-label assessment of TMC 125 – a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS* **17**. F49–F54. 2003.
 - 21) Gulick RM. : New antiretroviral drugs. *Clin Microbiol Infect* **9**. 186–193. 2003.
 - 22) Mehandru S, Markowitz M. : Tipranavir : a novel non-peptidic protease inhibitor for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Investig Drugs* **12**. 1821–1828. 2003.
 - 23) 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-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* **47**. 3123–3129. 2003.
 - 24) Peeters M, Van Baelen B, De Meyer S, de Bethune M-P, Muller H, Hoetelmans R, Lefebvre E, Delaporte E. TMC114/RTV Activity in Multiple PI-experienced Patients : Correlation of Baseline Genotype, Phenotype, Pharmacokinetics, and IQ with Antiviral Activity at Day 14. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 533. February 8–11, 2004. San Francisco, CA.
 - 25) Haraguchi K, Takeda S, Tanaka H, Nitanda T, Baba M, Dutschman G. F, Cheng Y-C. : Synthesis of a highly active new anti-HIV agent 2', 3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine. *Bioorg Med Chem Lett* **13**. 3775–3777. 2003.
 - 26) Dutschman GE, Grill SP, Gullen EA, Haraguchi K, Takeda S, Tanaka H, Baba M, Cheng Y-C. A novel 4'-substituted D 4 T analog with improved anti-HIV activity and decreased cytotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother* in press.
 - 27) Kodama EI, Kohgo S, Kitano K, Machida H, Gatanaga H, Shigeta S, Matsuoka M, Ohru H, Mitsuya H. : 4'-Ethynyl nucleoside analogs : potent inhibitors of multidrug-resistant human immunodeficiency virus variants in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* **45**. 1539–1546. 2001.

Recent progress of anti-HIV-1 research

Masanori Baba

Division of Antiviral Chemotherapy, Center for Chronic Viral Diseases,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University
8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan
E-mail : baba@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

Establishment of highly active antiretroviral therapy (HAART) has brought about dramatic improvement of the prognosis of HIV-1 infection. On the other hand, several drawbacks associated with long-term HAART have been demonstrated. Among them, emergence of drug-resistant viruses is a serious problem ; therefore compounds with novel mechanisms of action have been investigated to overcome the problem. Novel reverse transcriptase inhibitors (RTIs) and protease inhibitors (PIs) recently approved for clinical use are effective against existing resistant strains by once daily administration. In addition, the virus entry (fusion) inhibitor has also been licensed. Since this compound targets a molecule other than reverse transcriptase and protease for inhibition of HIV-1 replication, it is active against HIV-1 highly resistant to RTIs and PIs. Furthermore, clinical trials with CCR 5 (coreceptor of HIV-1) antagonists are in progress, and inhibitors of integrase, HIV-1 gene expression, and virion assembly have been identified.