

3. 抗 HIV-1 薬剤の現状と薬剤開発の新たな展開

杉浦 亙

国立感染症研究所エイズ研究センター第二研究グループ

HIV-1 感染症は 1980 年代初頭に男性同性愛者の間で広がり、その後急速に感染が拡大し、今日世界には 4000 万人の感染者がいると推測されている。HIV/AIDS の薬剤治療の歴史は 1985 年の zidovudine の登場に始まる。以降今日まで抗 HIV-1 薬剤開発は積極的に行われており、平成 17 年現在 3 クラス 17 種類の抗 HIV-1 薬剤が認可され使用されている。ここでは抗 HIV-1 薬剤の開発史、治療薬の現状と問題点、そして今後の展望について簡単にまとめてみた。

はじめに

HIV/AIDS の薬剤治療の歴史は 1985 年の zidovudine の登場に始まる¹⁾。以降今日まで抗 HIV-1 薬剤開発は積極的に行われており、平成 17 年現在 3 クラス 17 種類の抗 HIV-1 薬剤が認可され使用されている (図 1)。開発された抗 HIV-1 薬剤の中でも治療戦略の転換ポイントとして重要なのは 1995 年末のプロテアーゼ阻害剤の登場である²⁾。プロテアーゼ阻害剤の登場により、異なる HIV-1 の酵素を標的とした薬剤を組み合わせた多剤併用療法が標準的な治療法として実施されるようになった。複数の抗 HIV 薬剤を組み合わせることで、感染者体内の HIV-1 増殖を強力に押さえ込むことに成功しただけでなく、個々の薬剤の減量による副作用リスクの軽減と薬剤耐性出現リスクの低下も合わせて実現した。多剤併用療法の治療効果は先進諸国において導入以後 AIDS 死亡者数が著しく低下したことが物語っている³⁾。

多剤併用療法の成功により HIV/AIDS の薬剤治療は一応の完成の域に到達したと言えよう。しかしながら初回治療から脱落する頻度は高く、まだ改善すべき課題が残されている。まず重要なことは薬理動態の改善である。血中薬物半減期の長い薬剤の開発による服薬回数減少は感染者の

負担を減らし、アドヒアランスと QOL の改善が期待される。そしてアドヒアランスの改善は当然のことながら薬剤耐性 HIV の出現抑制にも効果があると考えられる。次に重要なことは薬剤耐性 HIV-1 獲得症例の救済である。治療脱落の主要な原因に薬剤耐性の獲得があるが、既存の薬剤は同一クラスの薬剤間での交叉耐性が著しいため、薬剤耐性を獲得した後の薬剤の選択肢は大きく狭まってしまう。このような薬剤耐性症例の救済には既存の薬剤の耐性変異と交叉をしない新薬が必要であり、その開発が切望されている。抗 HIV-1 薬剤の現状と今後の展開について薬剤クラス毎にまとめてみた。

抗 HIV 薬剤の現状と新たな展開

(1) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitor : NRTI)

最初に実用化された抗 HIV-1 薬剤クラスであり、(a) zidovudine (AZT), (b) didanosine (ddI), (c) zalcitabine (ddC), (d) lamivudine (3TC), (e) stavudine (d4T), (f) abacavir (ABC) そして (g) tenofovir (TDF) の合計で 7 種類の薬剤が認可されている^{1,4-9)}。このクラスの薬剤は nucleoside を模倣したものであり、構造式をみるといずれの化合物も DNA 伸長の際の基質となる 2'-Deoxyribose 3'位の OH 基が欠損している (図 2)。阻害機序は細胞内で 3 リン酸を付与され逆転写の際に本来の 2'-deoxynucleotide-5'-triphosphate の代わりに DNA に取り込まれることによる伸長反応の停止 (chain termination) である。NRTI は多剤併用療法の柱となる重要な位置付けの薬剤であるが、多剤併用療法以前にも単剤もしくは 2 剤療法として用いられてきたために NRTI 耐性を獲得した症例が

連絡先

〒 208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1

TEL : 042-561-0771

FAX : 042-561-7746

E-mail : wsugiura@nih.go.jp

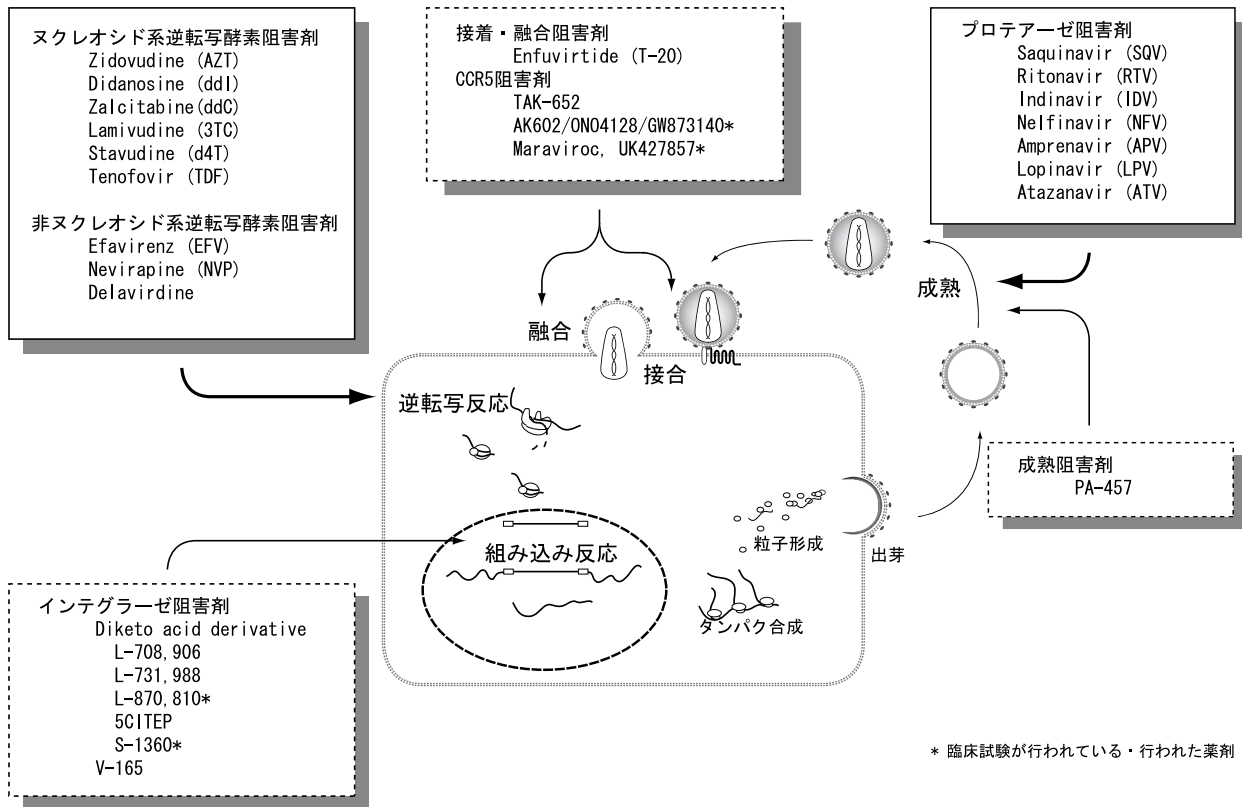


図1 HIV-1の複製サイクルと抗HIV-1薬剤の作用点

実線で囲まれたボックス内の薬剤は既に使用されているもの。破線で囲まれたボックス内の薬剤は現在開発中のものである。

多数認められている。特に AZT 耐性変異を獲得している症例の頻度は多く、このような症例を救済するために交叉耐性の無い新薬開発が求められてきた。その意味において 2004 年に認可された TDF は他の NRTI と一線を画す特徴を持っており、期待される新薬である。TDF は 2'-Deoxyribose が acyclic nucleoside phosphonate (ANP) に置換された構造を持つ (図 2-(g))。ANP 構造を持った抗ウイルス剤の歴史は意外と古く、1980 年代後半にはすでに EB に対する阻害効果が確認されている¹⁰⁾。その後この構造を持つ類縁化合物が多くの Herpes virus および retrovirus に対しても効果を示すことが明らかにされた¹¹⁾。特に [R]-9-[2-phosphonyl-methoxypropyl]adenine (PMPA) は retrovirus と hepadnavirus に作用する化合物として見出された^{9, 12)}。PMPA は SIV を用いた in vitro 実験で優れた阻害効果を実証したが^{13, 14)}、これは薬剤を注射により投与した場合の結果であり、PMPA は低い経口吸収性のために実用化されるまでに時間が費やされた。その後、経口吸収性を大幅に改善したプロドラッグ bis (isopropylloxycarbonyloxymethyl)-PMPA (bis[POC]-PMPA) が完成し、7 番目の NRTI として登場してきた (図 2-(h))¹⁵⁻¹⁷⁾。TDF には他の NRTI と異なる次のような特徴を持っている。① nucleotidase あるいは esterase 等により分解されなくなり、生体内において長

時間安定した血中濃度を維持することが可能となった¹⁸⁾。②他の NRTI と異なる機序で細胞内に取り込まれる。Dipyridamole で細胞内取り込みが阻害されないことから、TDF は nucleoside carrier pathway とは異なる別のルートで細胞内に取り込まれると推測される^{19, 20)}。③すでにリン酸が 1 つ付与された構造をしており (TDF は正確には nucleotide analogue である)、他の NRTI では薬理効果発現の律速となっている最初のリン酸化反応をスキップして 2 リン酸の付与だけで阻害活性を呈することが出来る。④さらにいったん取り込まれた TDF は AZT 耐性変異の機序として知られている excision の標的となりにくいことが明らかにされている。これは TDF が AZT 耐性とは交叉しにくいことを意味している^{17, 21)}。⑤さらに好都合なことに TDF で誘導される耐性変異 K65R は AZT 耐性変異 T215Y と基本的に排他的な関係にあることが報告されている²²⁾。このことから TDF は first line の薬剤としてだけでなく、AZT 耐性獲得症例のサルヴェージ療法の切り札としても期待されている。

(2) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor : NNRTI)

NNRTI もその名が示すとおり逆転写酵素を阻害する薬

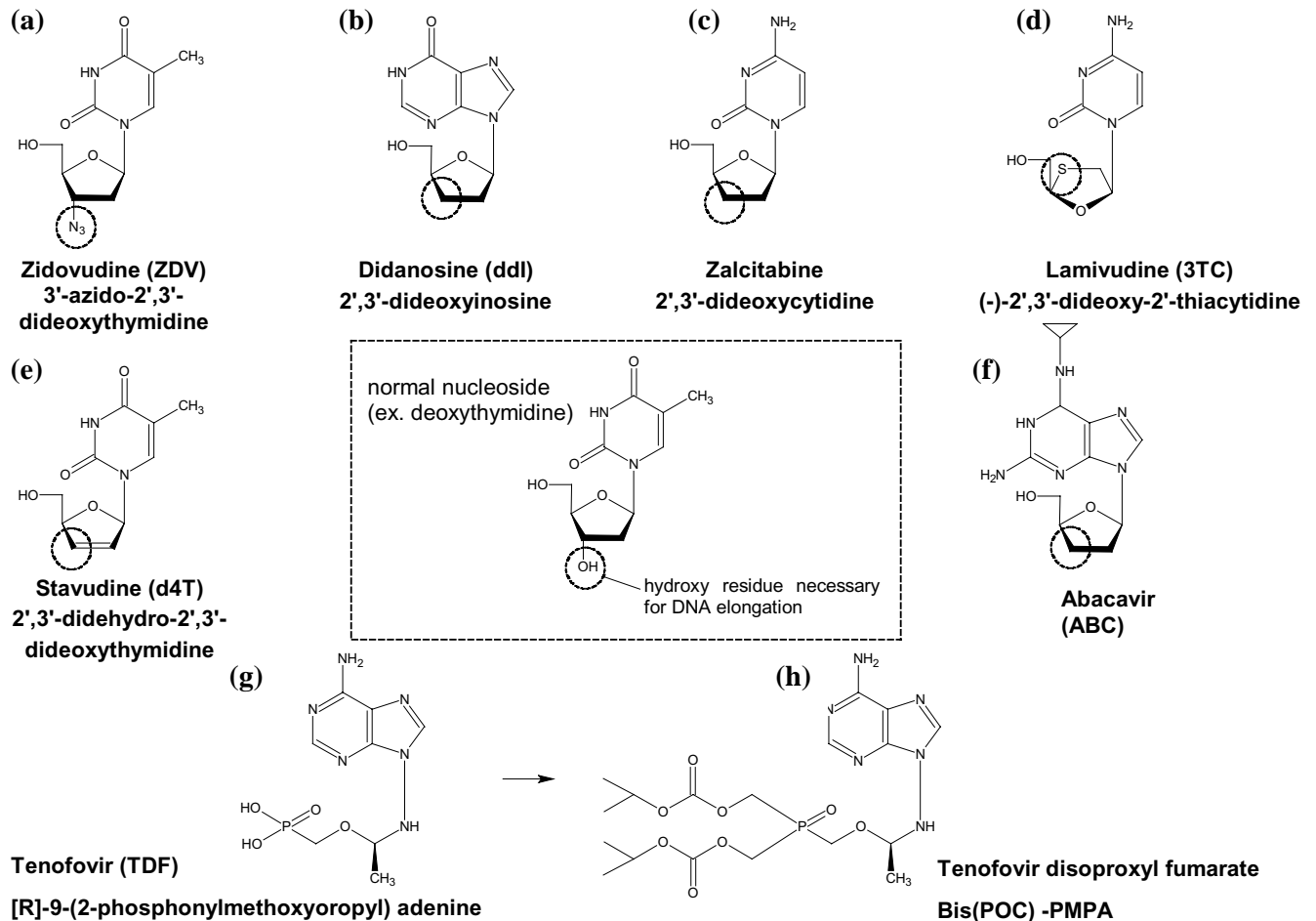


図2 ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

剤である。現在 (a) nevirapine (NVP), (b) efavirenz (EFV), (c) delavirdine (DLV) の3薬剤が認可され使用されているが、わが国では efavirenz が群を抜いて多く使用されている²³⁻²⁵。NNRTIの構造をみると先に記載したNRTIとは全く異なる構造をしており(図3)、逆転写酵素の阻害機序も大きく異なっている。NNRTIは逆転写酵素の活性中心部近傍に結合し、酵素活性中心である Asp110, Asp183 と Asp185 の位置をずらし、ひずみを作り出すことにより逆転写活性を失活させてしまう²⁶。現在使用されている薬剤の化合物は構造式ではかなり異なっているが、結合した状態では類似しており、蝶がはねを広げたような形にたとえられている²⁷。結合した形状が類似していることは、既存の3薬剤間の交叉耐性が著しいことを意味している。この3つのNNRTIはその結合形式から大きく次の二つのタイプに分けることが出来る²⁸。① tight-binding inhibitor: 薬剤がRTに結合すると外れない薬剤であり、efavirenzがこの対応に該当する。Tight-binding inhibitorは、HIVの感染予防に用いる殺菌剤としての使用することが検討されている²⁹。② rapid-equilibrium inhibitor: 薬剤

は可逆的にRTに結合しており、RTと薬剤が結合している側に極端に平衡が偏っているために抗HIV-1効果を呈するが、殺菌剤としては作用しない薬剤である。nevirapineとdelavirdineがこのタイプになる。

NNRTIも積極的な新薬開発が行われているが、既存薬との交叉耐性を回避することが大きな課題である。NNRTIは単剤で使用した場合、容易に高度耐性を獲得するために、使用され始めた当初は寿命の短い薬剤と予想されていたが、実際に使用されるようになると、長い血中半減期と大変優れた治療効果を発揮し、プロテアーゼ阻害剤に代わりうる多剤併用療法の要となっている。

(3) プロテアーゼ阻害剤 (Protease Inhibitor: PI)

プロテアーゼ阻害剤は1995年末に登場してから今日までに (a) saquinavir (SQV), (b) ritonavir (RTV), (c) indinavir (IDV), (d) nelfinavir (NFV), (e) amprenavir (APV), (f) lopinavir (LPV) そして (g) atazanavir (ATV) の7種類が認可され使用されている^{2, 30-34}(図4)。最初に登場した3つのプロテアーゼ阻害剤 SQV, RTV,

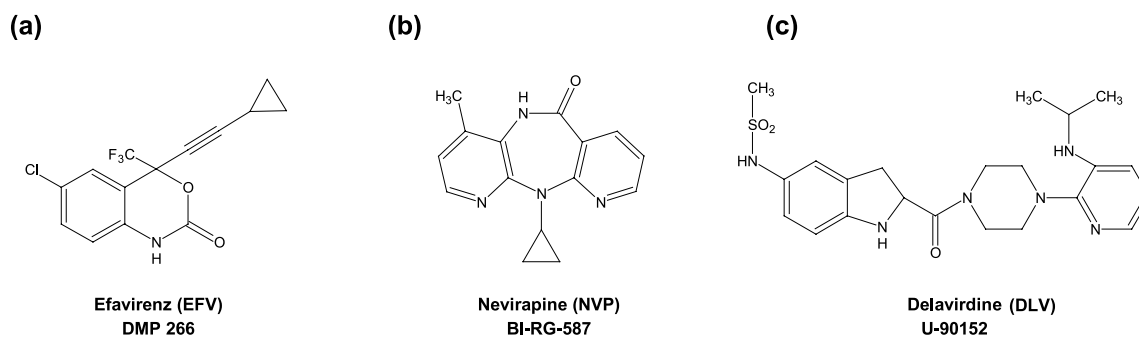


図3 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

Hydroxyethylamine isosteres 系

Symmetrical inhibitor 系

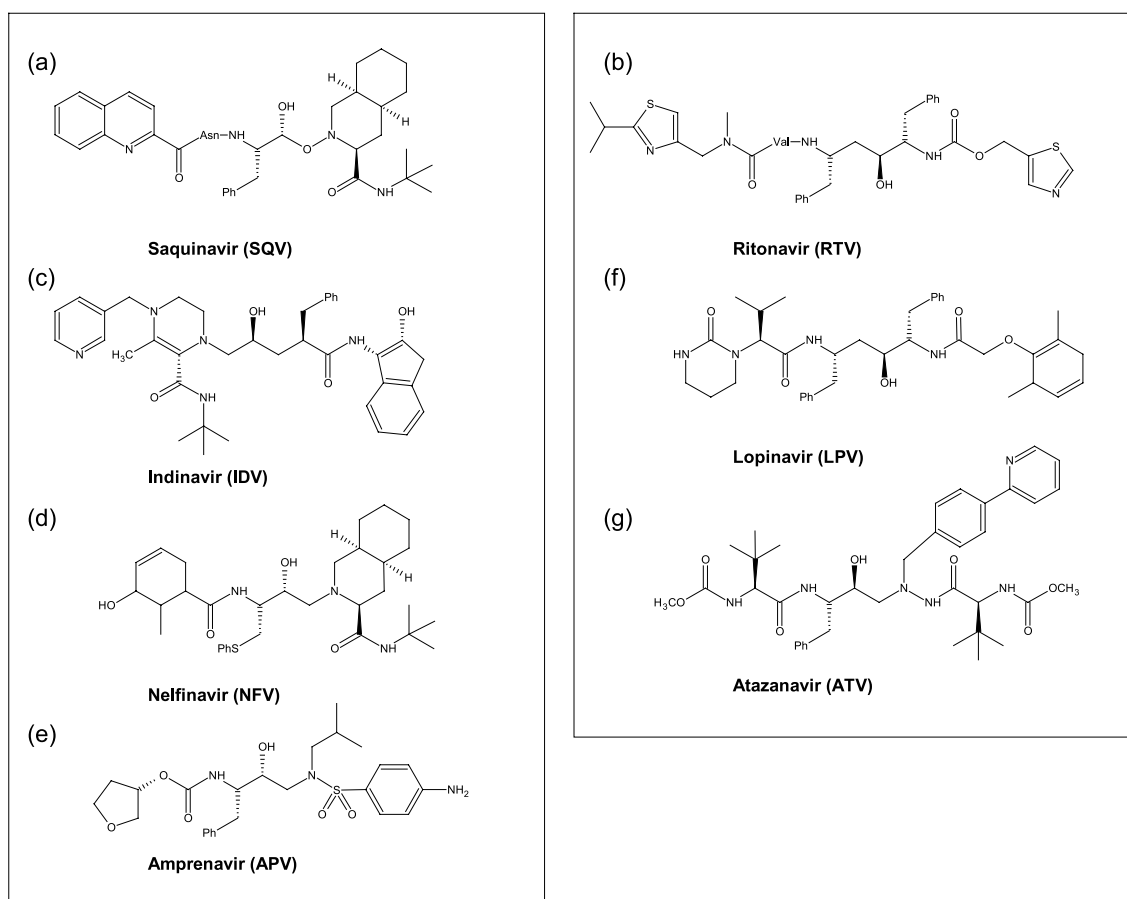


図4 プロテアーゼ阻害剤

IDV はそれぞれ異なる開発戦略から生み出された³⁵⁾. SQV は phenylalanine-proline を模倣した hydroxyethylamine isosteres 構造を持つ薬剤である. これは Gag p17-p24, Pol p6*-protease, proase-RT 間の切断部に見る Tyrosine/Phenylalanine-Proline 配列が HIV-1 プロテアーゼに特異的で, 哺乳類のアスパラティックプロテアーゼでは認識・切

断できないことを応用したものである²⁾. これに対して IDV 阻害剤開発の基盤となったのは, 同じアスパラティックプロテアーゼであるレニンに対する薬剤開発戦略である. レニン阻害剤開発では本来の基質を模倣した化合物を阻害剤の候補としたが, HIV-1 プロテアーゼにおいても同様に本来の基質である Gag タンパクの切断配列を模倣した化合物が

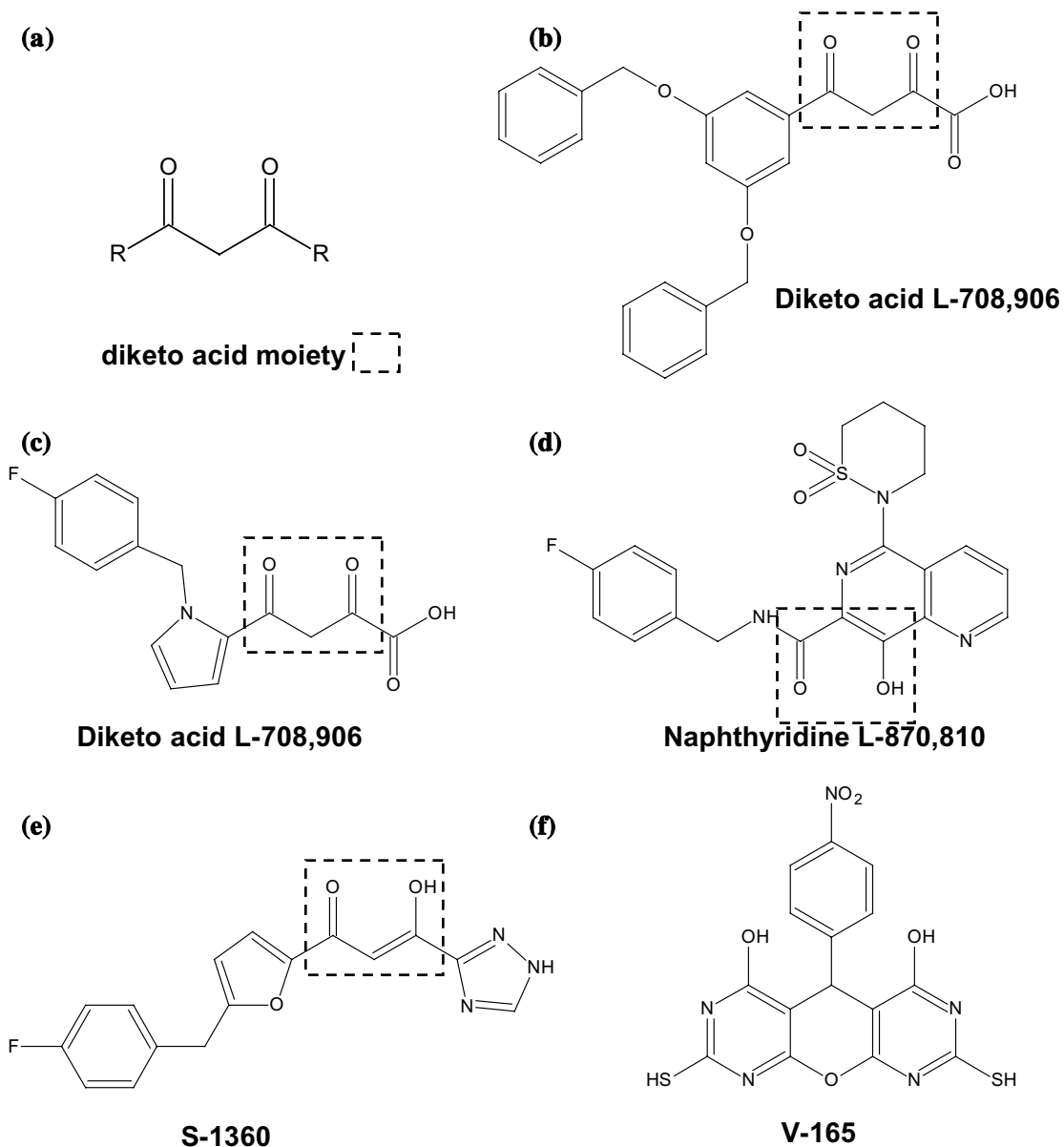


図5 現在までに報告されているインテグラーゼ阻害剤候補

取り上げられた。その結果 hydroxyethylamine isosteres 構造を持つ化合物 IDV が生み出された³⁶⁾。このように 1995 年末から 1996 年にかけて登場したプロテアーゼ阻害剤のうち SQV と IDV の 2 化合物は開発戦略が異なっていたにもかかわらず、いずれも hydroxyethylamine isosteres 構造をもつ化合物にたどり着いたことは興味深いことである。これに対して RTV は結晶構造解析から得られたプロテアーゼ活性中心部の構造を元に設計された薬剤である。プロテアーゼの基質を結合する S1-S1' が活性中心に対して対称構造をとっていることから、切断部を境に P1-P1' に相当する部位が対称になるように薬剤の設計が行われた³⁷⁾。これ以降のプロテアーゼ阻害剤は大まかに SQV・IDV の hydroxyethylamine isosteres 系と RTV の symmetrical

inhibitor 系の二つに分類することができる。初期の 3 剤の登場以降、新たなプロテアーゼ阻害剤の開発には①高い経口吸収性、②長い血中半減期、③低いタンパク結合率、そして④交叉耐性のない薬剤耐性プロファイルが求められるようになった。1997 年に登場した NFV は SQV と C 末側半分は全く同じ構造をもつ薬剤である。SQV との違いは N 末側の構造を小さくしたことであり、これにより経口吸収性の改善に成功した。また他のプロテアーゼ阻害剤とは異なる NFV に特有の耐性変異 D30N と N88D を誘導することとなった³⁸⁾。APV もまた hydroxyethylamine isostere を基本構造に持つ hydroxyethylamine isosteres 系列の薬剤である。1999 年に認可された時点では経口吸収性に問題があり、あまり使用されなかったが、2004 年になり経口吸収

性を改善させた pro-drug の fosamprenavir が認可された。Fosamprenavir は腸管上皮において alkaline phosphatase により APV に変換されて吸収される³⁹⁾。LPV は RTV が元になって作り出された薬剤である。開発に当たっては RTV の耐性変異である 82 番の変異誘導を回避する様に設計された。その結果 LPV は特異的な耐性変異を誘導せず、耐性変異の集積数が耐性度を左右するユニークな薬剤耐性プロファイルを持っている⁴⁰⁾。最近登場してきたのが ATV であり、この薬剤も RTV, LPV 同様に P1-P1' の対称性を念頭に開発された薬剤である。ATV は大変優れた経口吸収性を示し、血中の薬剤半減期も長いことから一日一回の服用が可能な薬剤である。また薬剤耐性 HIV-1 のプロファイルも既存の PI とは異なり、初回治療に失敗した症例では I50L が 100% の確立で認められた。I50L は ATV に特徴的な変異であり、他の PI に対しては殆ど影響しないことが知られている。また 1~2 剤の PI に対して耐性を獲得したウイルスであれば十分 ATV の効果が期待される^{41,42)}。

今後登場が見込まれる新しい薬剤

現在使用されている薬剤の標的である逆転写酵素とプロテアーゼ以外のウイルスタンパクあるいは宿主のレセプターを標的にした新薬開発も活発に行われている。図 1 に示したように HIV-1 複製過程の全てのステップが新薬開発の標的となりうる。その中でも実用化に近い下記薬剤について簡単に記す。

(1) 融合阻害剤

HIV-1 envelope の gp41 を標的にした T-20 (enfuvirtide) が米国では認可されている^{43,44)}。この薬剤は gp41 の leucine zipper like domain である heptad repeat 2 (HR2) の C 末 36 アミノ酸配列と相同のペプチドであり、HR2 の相方である HR1 に結合することによりウイルス粒子と宿主細胞の融合を阻害する。わが国ではまだ認可されていない薬剤である。T-20 はペプチドのため大量生産に適さないこと、高価であること、そして現段階では注射薬であることがその普及を妨げている。

(2) インテグラーゼ阻害剤 (図 5)

インテグラーゼは逆転写酵素、プロテアーゼと共に HIV-1 の増幅・複製に必須の酵素であり、新薬開発の有望な標的とされ活発な開発が行われてきた。数多くのスクリーニングが行われた中で最初に HIV-1 インテグラーゼに特異的な化合物として報告されたのが diketo acid 構造をもつ化合物である (図 5(a))。Diketo acid は組み換え酵素活性に必須の Mg^{2+} のキレートとして働くことにより酵素活性を失活させると考えられている⁴⁵⁾。2000 年に報告された L-708,906 と L-731,988 の二つは強い抗 HIV-1 効果を呈したが臨床試験にまでには至らなかった (図 5-(b)(c))⁴⁶⁾。その後、diketo 構造を持つ S-1360 が登場し、このクラスでは初めて臨床試験にまで駒を進めたが、その後実用化には至っ

ていない (図 5-(e))⁴⁷⁾。S-1360 の後、L-870,810 が臨床試験に入っている (図 5(d))⁴⁸⁾。Diketo acid とは異なるタイプのインテグラーゼ阻害剤としては pyrano dipyrimidine (V-165) が報告されている (図 5(f))⁴⁹⁾。ここ 1-2 年、臨床試験まで到達するインテグラーゼ阻害剤候補化合物が増えている。このことは薬剤開発とともにインテグラーゼの構造および機能への理解が深まり、化合物の開発が新たな段階に入りつつあることを反映しているであろう。近い将来インテグラーゼ阻害剤が登場してくることが大いに期待される状況である。

(3) ケモカインレセプター阻害剤 (CXCR4 阻害剤, CCR5 阻害剤)

HIV-1 のタンパクあるいは酵素ではなく、宿主細胞のケモカインレセプターを標的にした薬剤である。CXCR4 あるいは CCR5 を標的にしたものが開発されている。現在開発中の CCR5 阻害剤には TAK-652, AK602/ONO4128/GW873140 などがある。CCR5 阻害剤は現在開発が行われている様々な新薬候補の中で、最も実用化に近い薬剤である^{50,51)}。

(4) 成熟阻害剤

2003 年に PA-457 という HIV-1 阻害活性を呈する薬剤が報告された。その阻害機序は今まで開発が行われてきたいずれのクラスにも当てはまらない新しいものである。電子顕微鏡による解析、薬剤耐性変異の出現箇所から Gag の CA-p1 の基質領域に結合し、プロテアーゼによる加水分解を阻害すると考えられている。現在 Phase I/II 臨床試験が行われている⁵²⁾。

結 語

先進諸国における多剤併用療法の成功は HIV 感染症に“慢性感染症”という地位を与えることとなった。しかし HIV/AIDS が増加を続けている発展途上国では治療薬剤へのアクセスがないために、いまま死に至る感染症である。世界保健機構が推し進めてきた 3 by 5 戦略の成果として発展途上国にも抗 HIV-1 薬剤が普及しつつあるが、まだまだ先進国並みには至っていない。ここで述べてきたように抗 HIV-1 薬剤は確実に進歩をしている。より強力な、より簡単な、より安全な、そしてより安価な治療を目指し薬剤開発は続けられているが、その恩恵を先進諸国だけではなく発展途上国の感染者とも分かち合いたいものである。

文 献

- 1) Mitsuya, H., K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. St. Clair, S. N. Lehrman, R. C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry, and S. Broder. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in

- vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82: 7096-100, 1985.
- 2) Roberts, N. A., J. A. Martin, D. Kinchington, A. V. Broadhurst, J. C. Craig, I. B. Duncan, S. A. Galpin, B. K. Handa, J. Kay, A. Krohn, R. W. Lambert, J. H. Merrett, J. S. Mills, K. E. B. Parkes, S. Redshaw, A. J. Ritchie, D. L. Taylor, G. J. Thomas, and P. J. Machin. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 248: 358-61, 1990.
 - 3) CDC. 1999. HIV/AIDS Surveillance Report.
 - 4) Mitsuya, H., and B. Samuel. Inhibition of the in vivo infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotrophic virus type III/lymphadenopathy-associated virus(HTLV-III/LAV) by 2', 3'-dideoxynucleosides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83: 1911-1915, 1986.
 - 5) Baba, M., R. Pauwels, P. Herdewijn, E. De Clercq, J. Desmyter, and M. Vandeputte. Both 2', 3'-dideoxythymidine and its 2', 3'-unsaturated derivative (2', 3'-dideoxythymidinene) are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus replication in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 142: 128-34., 1987.
 - 6) Soudeyns, H., X. I. Yao, Q. Gao, B. Belleau, J. L. Kraus, N. Nguyen-Ba, B. Spira, and M. A. Wainberg. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and in vitro toxicity of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH-189), a novel heterocyclic nucleoside analog. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1386-90, 1991.
 - 7) Daluge, S. M., S. S. Good, M. B. Faletto, W. H. Miller, M. H. St Clair, L. R. Boone, M. Tisdale, N. R. Parry, J. E. Reardon, R. E. Dornsife, D. R. Averett, and T. A. Krenitsky. 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1082-93., 1997.
 - 8) Balzarini, J., L. Naesens, P. Herdewijn, I. Rosenberg, A. Holy, R. Pauwels, M. Baba, D. G. Johns, and E. De Clercq. Marked in vivo antiretrovirus activity of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine, a selective anti-human immunodeficiency virus agent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 332-6, 1989.
 - 9) Balzarini, J., A. Holy, J. Jindrich, L. Naesens, R. Snoeck, D. Schols, and E. De Clercq. Differential anti-herpesvirus and antiretrovirus effects of the (S) and (R) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates : potent and selective in vitro and in vivo antiretrovirus activities of (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2, 6-diaminopurine. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 332-8, 1993.
 - 10) Lin, J. C., E. DeClercq, J. S. Pagano, Y. M. Mul, R. T. van Miltenburg, E. De Clercq, P. C. van der Vliet, M. S. Smith, and E. L. Brian. Novel acyclic adenosine analogs inhibit Epstein-Barr virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1431-3, 1987.
 - 11) Clercq, E. D. Potential of acyclic nucleoside phosphonates in the treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 1: 21-42, 2003.
 - 12) Smeets, D. F., R. W. Sidwell, D. Kefauver, M. Bray, and J. W. Huggins. Characterization of wild-type and cidofovir-resistant strains of camelpox, cowpox, monkeypox, and vaccinia viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1329-35, 2002.
 - 13) Van Rompay, K. K., J. M. Cherrington, M. L. Marthas, P. D. Lamy, P. J. Dailey, D. R. Canfield, R. P. Tarara, N. Bischofberger, N. C. Pedersen, and N. L. Aguirre. 9-[2-(Phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) therapy prolongs survival of infant macaques inoculated with simian immunodeficiency virus with reduced susceptibility to PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 802-12, 1999.
 - 14) Van Rompay, K. K., J. M. Cherrington, M. L. Marthas, C. J. Berardi, A. S. Mulato, A. Spinner, R. P. Tarara, D. R. Canfield, S. Telm, N. Bischofberger, N. C. Pedersen, R. V. Srinivas, B. L. Robbins, M. C. Connelly, Y. F. Gong, A. Fridland, J. Balzarini, A. Holy, J. Jindrich, L. Naesens, R. Snoeck, D. Schols, and E. De Clercq. 9-[2-(Phosphonomethoxy)propyl]adenine therapy of established simian immunodeficiency virus infection in infant rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2586-91., 1996.
 - 15) Robbins, B. L., R. V. Srinivas, C. Kim, N. Bischofberger, and A. Fridland. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 612-7, 1998.
 - 16) Naesens, L., N. Bischofberger, P. Augustijns, P. Annaert, G. Van den Mooter, M. N. Arimilli, C. U. Kim, and E. De Clercq. Antiretroviral efficacy and pharmacokinetics of oral bis(isopropylloxycarbonyloxymethyl)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1568-73, 1998.
 - 17) Srinivas, R. V., and A. Fridland. Antiviral activities of 9-R-2-phosphonomethoxypropyl adenine (PMPA) and bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA against various drug-resistant human immunodeficiency virus strains. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1484-7, 1998.
 - 18) Balzarini, J., and E. De Clercq. Nucleoside and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. In E. De Clercq (ed.), *Antiretroviral therapy*. ASM press, Washington DC. 2001.
 - 19) Palu, G., S. Stefanelli, M. Rassa, C. Parolin, J. Balzarini, and E. De Clercq. Cellular uptake of phosphonylmethoxyalkylpurine derivatives. *Antiviral Res* 16: 115-9, 1991.
 - 20) Balzarini, J., Z. Hao, P. Herdewijn, D. G. Johns, and E. De Clercq. Intracellular metabolism and mechanism of anti-retrovirus action of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine, a potent anti-human immunodeficiency virus compound. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 1499-503, 1991.
 - 21) Naeger, L. K., N. A. Margot, and M. D. Miller. ATP-dependent removal of nucleoside reverse transcriptase inhibitors by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 2179-84, 2002.

- 22) Parikh, U., D. Barnas, C. Bixby, H. Faruki, and J. W. Mellors. Presented at the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston MA. 2005.
- 23) Merluzzi, V. J., K. D. Hargrave, M. Labadia, K. Grozinger, M. Skoog, J. C. Wu, C. K. Shih, K. Eckner, S. Hattox, J. Adams, and et al. Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 250: 1411-3., 1990.
- 24) Dueweke, T. J., S. M. Poppe, D. L. Romero, S. M. Swaney, A. G. So, K. M. Downey, I. W. Althaus, F. Reusser, M. Busso, L. Resnick, and et al. U-90152, a potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 replication. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1127-31., 1993.
- 25) Young, S. D., S. F. Britcher, L. O. Tran, L. S. Payne, W. C. Lumma, T. A. Lyle, J. R. Huff, P. S. Anderson, D. B. Olsen, S. S. Carroll, and et al. L-743, 726 (DMP-266): a novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2602-5., 1995.
- 26) Esnouf, R., J. Ren, C. Ross, Y. Jones, D. Stammers, and D. Stuart. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nat Struct Biol* 2: 303-8, 1995.
- 27) Ding, J., K. Das, H. Moereels, L. Koymans, K. Andries, P. A. Janssen, S. H. Hughes, and E. Arnold. Structure of HIV-1 RT/TIBO R 86183 complex reveals similarity in the binding of diverse nonnucleoside inhibitors. *Nat Struct Biol* 2: 407-15, 1995.
- 28) Motakis, D., and M. A. Parniak. A tight-binding mode of inhibition is essential for anti-human immunodeficiency virus type 1 virucidal activity of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1851-6, 2002.
- 29) Van Herrewewege, Y., J. Michiels, J. Van Roey, K. Fransen, L. Kestens, J. Balzarini, P. Lewi, G. Vanham, and P. Janssen. In vitro evaluation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors UC-781 and TMC120-R147681 as human immunodeficiency virus microbicides. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 337-9, 2004.
- 30) Kempf, D. J., K. C. Marsh, J. F. Denissen, E. McDonald, S. Vasavanonda, C. A. Flentge, B. E. Green, L. Fino, C. H. Park, X. P. Kong, and et al. ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 2484-8, 1995.
- 31) Dorsey, B. D., R. B. Levin, S. L. McDaniel, J. P. Vacca, J. P. Guare, P. L. Darke, J. A. Zugay, E. A. Emini, W. A. Schleif, J. C. Quintero, and et al. L-735, 524 : the design of a potent and orally bioavailable HIV protease inhibitor. *J Med Chem* 37: 3443-51, 1994.
- 32) Kaldor, S. W., V. J. Kalish, J. F. n. Davies, B. V. Shetty, J. E. Fritz, K. Appelt, J. A. Burgess, K. M. Campanale, N. Y. Chirgadze, D. K. Clawson, B. A. Dressman, S. D. Hatch, D. A. Khalil, M. B. Kosa, P. P. Lubbehusen, M. A. Muesing, A. K. Patick, S. H. Reich, K. S. Su, and J. H. Tatlock. Viracept (nelfinavir mesylate, AG1343) : a potent, orally bioavailable inhibitor of HIV-1 protease. *J Med Chem* 40: 3979-85, 1997.
- 33) Sham, H. L., D. J. Kempf, A. Molla, K. C. Marsh, G. N. Kumar, C. M. Chen, W. Kati, K. Stewart, R. Lal, A. Hsu, D. Betebenner, M. Korneyeva, S. Vasavanonda, E. McDonald, A. Saldivar, N. Wideburg, X. Chen, P. Niu, C. Park, V. Jayanti, B. Grabowski, G. R. Granneman, E. Sun, A. J. Japour, D. W. Norbeck, and et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 3218-24., 1998.
- 34) Robinson, B. S., K. A. Riccardi, Y. F. Gong, Q. Guo, D. A. Stock, W. S. Blair, B. J. Terry, C. A. Deminie, F. Djang, R. J. Colonno, and P. F. Lin. 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: 2093-9, 2000.
- 35) Redshaw, S., and G. J. Thomas. Inhibitor of protease, p. 151-180. In R. Unger, J. Kreuter, and H. Rubsamen-Waigmann (ed.), *Antivirals Against AIDS*. Marcel Dekker, Inc., NY. 2000.
- 36) Tomasselli, A. G., J. O. Hui, T. K. Sawyer, D. J. Staples, C. Bannow, I. M. Reardon, W. J. Howe, D. L. DeCamp, C. S. Craik, and R. L. Heinrikson. Specificity and inhibition of proteases from human immunodeficiency viruses 1 and 2. *J Biol Chem* 265: 14675-83, 1990.
- 37) Kempf, D. J. Protease Inhibitor as anti-human immunodeficiency virus agents. In E. De Clercq (ed.), *Antiretroviral Therapy*. ASM press, Washington DC. 2001.
- 38) Patick, A. K., M. Duran, Y. Cao, D. Shugarts, M. R. Keller, E. Mazabel, M. Knowles, S. Chapman, D. R. Kuritzkes, and M. Markowitz. Genotypic and phenotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from patients treated with the protease inhibitor nelfinavir [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2637-44, 1998.
- 39) Furfine, E. S., C. T. Baker, M. R. Hale, D. J. Reynolds, J. A. Salisbury, A. D. Searle, S. D. Studenberg, D. Todd, R. D. Tung, A. Spaltenstein, R. Wood, K. Arasteh, H. J. Stellbrink, E. Teofilo, F. Raffi, R. B. Pollard, J. Eron, J. Yeo, J. Millard, M. B. Wire, and O. J. Naderer. Preclinical pharmacology and pharmacokinetics of GW433908, a water-soluble prodrug of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 791-8, 2004.
- 40) Kempf, D. J., J. D. Isaacson, M. S. King, S. C. Brun, Y. Xu, K. Real, B. M. Bernstein, A. J. Japour, E. Sun, and R. A. Rode. 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: 7462-9, 2001.
- 41) Colonno, R. J., A. Thiry, K. Limoli, and N. Parkin. 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: 1324-33, 2003.
- 42) Colonna, R., R. Rose, C. McLaren, A. Thiry, N. Parkin, and J. Friborg. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis* 189: 1802-10, 2004.
 - 43) Lambert, D. M., S. Barney, A. L. Lambert, K. Guthrie, R. Medinas, D. E. Davis, T. Bucy, J. Erickson, G. Merutka, and S. R. Petteway, Jr. Peptides from conserved regions of paramyxovirus fusion (F) proteins are potent inhibitors of viral fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 2186-91, 1996.
 - 44) Cervia, J. S., and M. A. Smith. Enfuvirtide (T-20) : a novel human immunodeficiency virus type 1 fusion inhibitor. *Clin Infect Dis* 37: 1102-6, 2003.
 - 45) Grobler, J. A., K. Stillmock, B. Hu, M. Witmer, P. Felock, A. S. Espeseth, A. Wolfe, M. Egbertson, M. Bourgeois, J. Melamed, J. S. Wai, S. Young, J. Vacca, and D. J. Hazuda. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase : implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 6661-6, 2002.
 - 46) Hazuda, D. J., P. Felock, M. Witmer, A. Wolfe, K. Stillmock, J. A. Grobler, A. Espeseth, L. Gabryelski, W. Schleif, C. Blau, and M. D. Miller. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 287: 646-50, 2000.
 - 47) Yoshinaga, T., A. Sato, T. Fujishita, and T. Fujiwara. Presented at the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle WA. 2002.
 - 48) Hazuda, D. J., N. J. Anthony, R. P. Gomez, S. M. Jolly, J. S. Wai, L. Zhuang, T. E. Fisher, M. Embrey, J. P. Guare, Jr., M. S. Egbertson, J. P. Vacca, J. R. Huff, P. J. Felock, M. V. Witmer, K. A. Stillmock, R. Danovich, J. Grobler, M. D. Miller, A. S. Espeseth, L. Jin, I. W. Chen, J. H. Lin, K. Kassahun, J. D. Ellis, B. K. Wong, W. Xu, P. G. Pearson, W. A. Schleif, R. Cortese, E. Emini, V. Summa, M. K. Holloway, and S. D. Young. A naphthyridine carboxamide provides evidence for discordant resistance between mechanistically identical inhibitors of HIV-1 integrase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 11233-8, 2004.
 - 49) Pannecouque, C., W. Pluymers, B. Van Maele, V. Tetz, P. Cherepanov, E. De Clercq, M. Witvrouw, and Z. Debyser. New class of HIV integrase inhibitors that block viral replication in cell culture. *Curr Biol* 12: 1169-77, 2002.
 - 50) Baba, M., N. Kanzaki, H. Miyake, X. Wang, K. Takashima, K. Teshima, M. Shiraishi, and Y. Iizawa. Presented at the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2005.
 - 51) Maeda, K., H. Nakata, Y. Koh, T. Miyakawa, H. Ogata, Y. Takaoka, S. Shibayama, K. Sagawa, D. Fukushima, J. Moravek, Y. Koyanagi, and H. Mitsuya. Spirodiketopiperazine-based CCR5 inhibitor which preserves CC-chemokine/CCR5 interactions and exerts potent activity against R5 human immunodeficiency virus type 1 in vitro. *J Virol* 78: 8654-62, 2004.
 - 52) Li, F., R. Goila-Gaur, K. Salzwedel, N. R. Kilgore, M. Reddick, C. Matallana, A. Castillo, D. Zoumplis, D. E. Martin, J. M. Orenstein, G. P. Allaway, E. O. Freed, and C. T. Wild. PA-457 : a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 13555-60, 2003.

Progress in antiretroviral drugs

Wataru Sugiura

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

E-mail: wsugiura@nih.go.jp

HIV-1, causative agent of acquired immunodeficiency syndrome, was identified in the early 1980s. The plague quickly spread throughout the world and today 40 million people are living with HIV/AIDS. The first anti-HIV drug "zidovudine", was discovered in 1985, and many other inhibitory compounds have been developed successfully in the last decade. Today, three classes 17 antiretroviral drugs are available in Japan. This article overviews the history of anti-HIV drug discovery, present HIV-1 treatment, and on-going drug discovery.