

抗 HIV 薬の開発

塩野義製薬株式会社 コア疾患創薬研究所

新興感染症チームリーダー

佐藤 彰彦

1988年に、日沼頼夫 京都大学名誉教授を所長に迎え、塩野義製薬 医科学研究所が発足し、抗ウイルス薬の研究を開始した。創薬研究の成果として、抗 HIV 薬として臨床試験入りした化合物として、NNRTI（非核酸系逆転写酵素阻害剤）の S-1153（Capravirine）、INI（インテグラーゼ阻害剤）の S-1360, S/GSK364735, S/GSK1349572（Dolutegravir, Tivicay として承認済）、S/GSK1265744（PhaseII）を見出した。

HIV 感染症は、多剤併用療法の進歩によりエイズ発症・死亡が飛躍的に抑えられ、死に至る病からコントロール可能な慢性感染症となった。大きな進歩としては、①副作用が少ない、②薬剤耐性が出難い、③服用しやすい用法、用量の薬剤が開発され、薬剤の選択肢が増えたことである。最近では、新しいメカニズムの薬剤として、インテグラーゼ阻害剤（Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir）が、相次いで承認された。現在、抗 HIV 薬は米国では 20 種類以上の単剤が承認されているが、上記問題点の更なる改善が必要である。服薬の容易な点から、1日1回1錠で多剤併用療法を可能にする合剤が主流になってきた。

次世代 HIV インテグラーゼ阻害薬創薬を開始した当時は、第 1 世代のインテグラーゼ阻害薬が開発中であり、我々は将来の抗 HIV 治療の姿を予想し、また既存薬との差別化を考えて次世代 HIV インテグラーゼ阻害薬創薬のターゲットプロファイルとして、1日1回投与が可能で、第 1 世代のインテグラーゼ阻害薬とは交差耐性が低く、耐性ウイルスの出難い薬剤の創製を目標として SAR（structure-activity relationship）を行い、Dolutegravir 及び S/GSK1265744 を見出した。

本講演では、塩野義の第一世代のインテグラーゼ阻害剤、S-1360, S/GSK364735 から、Dolutegravir の研究・開発に至るまでの耐性ウイルスプロファイルの向上についての研究結果を中心に紹介し、今後の抗 HIV 薬治療薬の目標についても議論したい。

略歴

- 1980年 3月 東京大学農学部畜産獣医学科卒業
- 1980年 4月 塩野義製薬株式会社入社（臨床検査部，診断薬部）
- 1986年 4月 京都大学ウイルス研究所（畑中正一教授）に長期出張
- 1987年 4月 塩野義製薬 医科学研究所に異動，日沼頼夫所長の下で HIV 研究開始
- 1995年 4月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校（J. A. Levy 教授）へ留学
- 1996年 4月 塩野義製薬 医科学研究所に復帰
- 1998年 4月 塩野義製薬 創薬研究所 抗ウイルスグループ長
- 2010年 4月 塩野義製薬 創薬疾患研究所 感染症部門長
- 2013年 4月 塩野義製薬 創薬疾患研究所 新興感染症チームリーダー
- 2013年 10月 北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンターに長期出張

所属学会

- 日本ウイルス学会
日本エイズ学会