

## HIV・HCV Genotype 1 型重複感染の血友病患者に対する Sofosbuvir・Ledipasvir 併用療法 12 週の治療成績

研究分担者

三田 英治 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

研究協力者

石田 永 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

西尾公美子 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

石原 朗雄 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

### 研究要旨

血液製剤で HIV 及び genotype 1 型の HCV に重複感染した血友病患者 6 例に対し、Sofosbuvir 400mg と Ledipasvir 90mg の合剤で 12 週間加療した。6 例とも ART が施行されており、治療前の HCV-RNA の中央値は 6.25 log IU/mL であった。全例、8 週目には HCV-RNA が陰性化し、最終的に HCV 排除に成功した。目立った有害事象を認めず、抗てんかん薬の変更を行った症例が 1 例あった。HIV/HCV genotype 1 型の重複感染患者の C 型肝炎治療において、Sofosbuvir /Ledipasvir 併用療法は日本人においても安全で、効果的な治療法と考えられた。

### A. 研究目的

血液製剤で HIV (human immunodeficiency virus) 及び HCV (hepatitis C virus) に重複感染した血友病患者の長期予後を考えるとき、HCV 排除は重要な意味を持つ。HIV 感染者の死亡原因の第 2 位は肝疾患関連死であり、その原因の多くが HCV 感染であった (Lancet 377:1198-1209, 2011 ; Lancet 384:241-248, 2014)。

もともとインターフェロン (interferon、以下 IFN) 治療に対する genotype 1 型の反応性は他の genotype に比べ不良であった。しかし、IFN フリー治療が始まり、軽微な副作用でウイルス学的持続陰性化 (sustained virological response、以下 SVR) が期待でき、HIV 重複感染者に対する有効性と安全性の日本人での検証が待たれていた。本研究はその有効性と安全性を、他の疾患群と比較しながら検討することが目的である。

### B. 研究方法 (倫理面の配慮)

対象は当科に通院中で、HIV と HCV genotype 1 型に重複感染している血友病患者で、Sofosbuvir (SOF) 400mg + LDV (Ledipasvir) 90mg/日 (ハーボニー®

配合錠) を 1 日 1 回投与した。腎機能が保たれていることなど、投薬は添付文書を遵守し、併用禁忌薬及び併用注意薬の内服はないものとした。

HCV-RNA の測定は、投与前、1 週目、2 週目、4 週目、以降は 4 週毎とし、治療終了後は 4 週後、12 週後とした。研究計画書は当院の倫理委員会で承認を受けている。

比較の対象として、血液製剤で HCV genotype 1 型にのみ感染した血友病患者 7 例と、血液製剤以外の感染経路で HIV/HCV genotype 1 型に重複感染した患者 6 例も検討した。

### C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。HIV と HCV genotype 1 型に重複感染している血友病患者 6 例は全員が男性、血友病 A が 4 例、血友病 B が 2 例で、年齢中央値は 40 歳前半、他の群に比べ若い傾向を認めた。他群より既治療例が多く、内訳は (1) IFN + Ribavirin (RBV) 併用が 1 例 (治療効果は無効)、(2) Pegylated IFN + RBV 併用が 3 例 (治療効果は再燃 1 例、完遂無効 1 例、途中中止の無効が 1 例)、(3) Simeprevir + Pegylated IFN + RBV が 1 例 (治療効

果は再燃)であった。重篤な有害事象を認めず、全例 ART を受けていたが治療に影響はなかった。1例だけ抗てんかん薬の変更が必要であった。そして全例が12週目のSVR (SVR12)を達成した。

HIVには感染せず、HCV genotype 1型のみ単独感染している血友病患者7例(血友病A 5例、血友病B 2例)は全員男性、軽微な副作用のみで、7例とも治療を完遂しSVR12を得た。血液製剤でHCVに感染している両群は genotype 1aの症例も多く含まれた(表1)。

血液製剤以外でHIVとHCV genotype 1型に重複感染している6例は、全員が genotype 1b型で、年齢の中央値は50歳前半、他群と同じく軽微な副作用だけで治療を完遂しSVR12を得た。

## D. 考 察

本研究が開始された時、日本では genotype 1型のC型肝炎に対するIFNフリー治療として、(1)アスナプレビル(Asunaprevir、以下ASV)/ダクラタスビル(Daclatasvir、以下DCV)併用療法、(2)SOF/LDV併用療法、(3)パリタプレビル(Paritaprevir、以下PTV)/リトナビル(ritonavir、以下r)/オムビタスビル(Ombitasvir、以下OMV)併用療法が認可されていた。このうち、ASV/DCV併用療法はHIV感染合併C型肝炎に対する使用経験はなく、またHCV単独感染のSVR率が他の治療法に比べ低率で

あることから、選択肢とはならなかった。

またPTV/r/OMV併用療法も日本では genotype 1型に対し認可されている。しかし、海外では非核酸型ポリメラーゼ阻害剤であるdasabuvirと併用して治療することが一般的で、PTV/r/OMVでのHIV/HCV重複感染例のデータはないに等しく、選択肢に入れることはなかった。

したがってHIVとの重複感染例にはSOF/LDV併用療法を用いることが一般的である。

Osinusiらは、前治療歴がなく肝硬変を含まない genotype 1型50例(ART施行37例、74%)に対しSOF/LDV併用療法を行い、49例(98%)でSVRを得た(JAMA. 313:1232-1239, 2015)。最も一般的な有害事象は鼻閉(16%)と筋肉痛(14%)で、これはHCV単独感染例での治療と同じである。

またNaggieらは、 genotype 1および4型335例に対するSOF/LDV併用療法の成績をION-4として報告している(N Engl J Med 373:705-713, 2015)。患者の内訳は genotype 1a型250例(75%)、1b型77例(23%)、4型8例(2%)であり、ION-4の成績はほとんど genotype 1型の結果を反映しているといって差し支えない。前治療歴を有するものが185例(55%)、肝硬変症例が67例(20%)であった。全例がtenofovir disoproxil fumarate/emtricitabineの合剤と他剤を併用したARTを受けていた。他剤の内訳はefavirenz 160例(48%)、raltegravir 146例(44%)、

表1 患者背景因子

	血友病 (+) HIV (+) [ n=6 ]	血友病 (+) HIV (-) [ n=7 ]	血友病 (-) HIV (+) [ n=6 ]
性別 (M:F)	6:0	7:0	6:0
年齢 (歳)	41.5 [ 36-53 ]	47 [ 30-66 ]	51 [ 43-66 ]
臨床診断 (CH:LC)	5:1	7:0	6:0
肝細胞癌合併例	0	1	0
Genotype (1:1a:1b)	1:3:2	1:2:4	0:0:6
前治療 (無:有)	1:5	3:4	3:3
HCV-RNA (log IU/mL)	6.25 [ 5.5-6.9 ]	6.3 [ 4.1-6.9 ]	6.45 [ 5.4-6.9 ]
T-Bil (mg/dL)	1.3 ± 0.6	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4
AST (U/L)	57 ± 31	52 ± 23	51 ± 20
ALT (U/L)	50 ± 19	62 ± 35	89 ± 81
Alb (g/dL)	4.0 ± 0.8	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.3
Plt (x 10 <sup>4</sup> /μL)	11.3 ± 2.9	20.1 ± 6.9	19.2 ± 7.3
PT (%)	96 ± 15	109 ± 9	90 ± 12
SVR12 (%)	100	100	100

rilpivirine 29 例 (9%) で、全体で 322 例 (96%) が SVR を得た。ION-4 での一般的な有害事象は頭痛 (25%)、倦怠感 (21%)、下痢 (11%) であった。

このように HIV 感染合併の genotype 1 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF/LDV 併用療法の治療成績は極めて良好といえるが、日本人でのデータはほとんどなく、今回検証することとした。その結果、少数例の検討ながら、血液製剤で HIV/HCV (genotype 1 型) に重複感染した血友病患者だけでなく、血液製剤で HCV (genotype 1 型) に単独感染した血友病患者・血液製剤以外で HIV/HCV (genotype 1 型) に重複感染した患者を含め、すべてで SVR12 を得ることができ、重篤な副作用を認めなかった。以上、HIV/HCV 重複感染例に対する SOF/LDV 併用療法は日本人においても、安全に実施できる有効な治療法であった。

## E. 結論

HIV 感染合併 genotype 1 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF/LDV 併用 12 週治療は小規模の検討ながら、安全性に問題はなく、有効性の期待できるものであった。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

- 1) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioaka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepato Res.* 2016 Sep;46(10):1002-10.
- 2) Okanou T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- $\alpha$  -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepato Res.* 2016 Sep;46(10):992-1001.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol.* 2016 Oct;88(10):1776-84.
- 4) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016 Apr 19;6:24767.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし