

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究

研究分担者 遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科 診療准教授  
HIV 診療支援センター 副センター長

研究要旨 新規抗 HIV のレナカパビル (LEN) は 6 か月に 1 回の皮下投与の薬剤であるが、外科手術や事故などで大量出血を伴った際の LEN の血中濃度の推移に関してはこれまで報告がない。今回、レナカパビル投与中の多剤耐性 HIV 保有血友病 A 患者における肝移植時の本剤の血中濃度の推移を検討した。手術直前の LEN の血中濃度は、59.9ng/mL で、手術時の出血量は 7046g (循環血液量の約 1.5 倍) であったが、手術翌日の LEN 血中濃度は 57.3ng/mL に維持されていた。LEN によると思われる有害事象は認められず、経過中 HIV-RNA 量は検出限界未満を維持していた。今回の検討においては、大量の出血を伴う肝移植時においても、皮下投与された LEN は、追加投与をすることなく有効血中濃度が維持されており、安全性にも問題がなかったことから、多剤耐性 HIV を有する肝移植症例においても LEN は治療選択肢の一つになり得るものと考えられた。

共同研究者

嶋村 剛 (北海道大学病院 臓器移植医療部)  
後藤 了一 (北海道大学病院 消化器外科 I)

A. 研究目的

抗 HIV 薬のレナカパビル (LEN) は、6 か月に 1 回の皮下投与でよい持効性注射剤である。しかしながら、本剤投与中の患者において、外科手術や事故などで大量出血を伴った際の LEN の血中濃度の推移に関してはこれまで報告がない。今回、生体肝移植を施行した LEN 投与中の多剤耐性 HIV 保有血友病 A 患者における肝移植時の本剤の血中濃度の推移を検討し、肝移植時の LEN の有効性と安全性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

北海道大学病院に定期通院中の多剤耐性 HIV 保有の HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者において、長崎大学病院で生体肝移植を施行した際に、手術前から手術後 1 年間の LEN の血中濃度を経時的に検討した。な

お、LEN の血中濃度は、日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班の分担研究課題である「抗 HIV 薬が薬剤耐性に与える影響についての研究」に参加し、国立国際医療研究センター病院に測定を依頼した。

(倫理面への配慮)

データの収集に際しては、被検者の不利益にならないように万全の対策を立てた。データ解析の際には匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

症例は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 60 歳代男性。HCV は自然排除されているが、2013 年に肝細胞癌を発症した。これまで肝動脈化学塞栓術 (TACE) やラジオ波焼灼療法 (RFA) や重粒

子線治療を受けてきたが再発を繰り返しており、息子をドナーとした生体肝移植を施行することとなった。血友病 A に対しては、半減期延長第 VIII 因子製剤（ルリオクトコグ アルファペゴル）の定期輸注療法にて大きな出血エピソードはなく経過は良好であり、肝移植の周術期には半減期標準型第 VIII 因子製剤（ルリオクトコグ アルファ）の持続輸注で止血管理をする方針とした。HIV 感染症に関しては、長期の治療歴により多数の薬剤耐性変異を獲得していた（図 1）。生体肝移植施行が決定する以前は、TAF/FTC+DOR+DRV+RTV+DTG の 5 剤併用療法を行っており、血中の HIV-RNA 量は、ほぼ測定感度未満に抑制できていた。本レジメンは強力な CYP 阻害剤である RTV が入ったレジメンであるため、肝移植の際には免疫抑制剤や抗菌薬など、各種薬剤との相互作用が問題となることが考えられたため、移植に先立ち治療内容を TAF/FTC/BIC+DOR+LEN に変更した。LEN 内服でのローディングの後、2024 年 2 月に 1 回目の LEN 皮下注（927mg）を行い、その 26 日後に長崎大学病院において息子をドナーとした生体肝移植を施行した。本症例の LEN の血中濃度の推移を図 2 に示す。手術直前の LEN の血中濃度は、59.9ng/mL で、手術時の出血量は 7046g であったが、手術翌日の LEN 血中濃度は 57.3ng/mL に維持されていた。2024 年 7 月に 2 回目の LEN 皮下注（927mg）を行い、その後の血中濃度は想定よりも高値であったが、LEN によると思われる有害事象は認められず、経過中 HIV-RNA 量は検出限界未満を維持していた。

#### D. 考察

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者は、HIV の罹病期間が長く、十分な抗 HIV 薬がない時代に単剤治療や 2 剤治療をおこなってきた患者が少なくない。そのため、HIV が多剤耐性を獲得している症例も多い。

LEN は、2023 年 9 月に本邦で発売となっ

た新規の抗 HIV 薬であり、既存の抗 HIV 薬とは異なるカプシド阻害剤という新たな機序の抗 HIV 薬である。既存の抗 HIV 薬に耐性をもっていても、それらに本剤を追加することにより抗 HIV 作用が得られると報告されている。LEN は 6 か月に 1 回投与の皮下注射製剤であり、投与後皮下から緩徐に血中に移行し、最高血中濃度は投与後約 85 日とされている。しかしながら、大量出血の際やその後の LEN の血中濃度の推移に関しては報告がなく不明であった。今回検討した症例においては、1 回目の LEN 皮下投与後 26 日目に肝移植が施行され、その際に 7046g の出血があり、術中に赤血球輸血 12 単位（1680mL）、血小板輸血 20 単位（200mL）、新鮮凍結血漿 28 単位（3360mL）が投与された。患者体重 58.8kg から換算すると循環血液量は約 4500g となるため、循環血液量の約 1.5 倍の失血があったことになる。大量の出血の際には、血液中の薬物も同時に失われるため、LEN の血中濃度が不十分となる可能性が懸念されたが、手術後も LEN の血中濃度は目標血中濃度を上回り十分に維持されていた。大量出血後も LEN 投与部位の皮下から持続的に LEN が供給され、十分な血中濃度が維持できたものと考えられる。

今回の検討で、2 回目の LEN 皮下投与後の血中濃度が投与 4 か月後まで持続的に上昇していた。ヒトにおける LEN の排泄経路は、主に P-gp による胆汁中排泄及び腸内分泌によって未変化体として糞中に排泄される（シュンレンカ インタビューフォームより）。本症例は、肝移植後に胆管炎を繰り返しており、胆汁からの LEN の排泄遅延により血中濃度が上昇した可能性が考えられる。いずれにしても LEN による有害事象を認めず安全に投与が可能であった。

#### E. 結論

今後、さらなる症例の蓄積が必要であるが、今回の検討においては、大量の出血を

伴う肝移植時においても、皮下投与された LEN は、追加投与をすることなく有効血中濃度が維持されており、安全性にも問題がなかったことから、多剤耐性 HIV を有する肝移植症例においても LEN は治療選択肢の一つになり得るものと考えられた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 英文

- 1) Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, Endo T, Nagao A, Mita E, Yotsumoto M, Amano K, Ito T, Tokomatsu Y, Ukita M, Suzuki T, Watanabe T, Kinai E, Fukutake K. Pan-Genotypic DAA Therapy for HCV Genotypes Not Covered by Health Insurance for Hemophilia Patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs. *The Journal of AIDS Research*. 26:7-13, 2024.
- 2) Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi H, Gatanaga H. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study. *BMJ Open Gastroenterol*. 11: e001341, 2024.
- 3) Koga M, Fukuda A, Nojima M, Ishizaka A, Itoh T, Eguchi S, Endo T, Kakinuma A, Kinai E, Goto T, Takahashi S, Takeda H, Tanaka T, Teruya K, Hanai J, Fujii T, Fujitani J, Hosaka T, Mita E, Minami R, Moro H, Yokomaku Y,

Watanabe D, Watanabe T, Yotsuyanagi H. Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies in people living with haemophilia and human immunodeficiency virus after direct-acting antiviral era. *Glob Health Med*. 6:316-323, 2024.

- 4) Yokomaku Y, Teruya K, Watanabe D, Endo T, Minami R, Taguchi N, Cassidy T, Marongiu A, Thorpe D, Shirasaka T, Oka S. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in treatment-naïve and treatment-experienced people with HIV: 12-month virologic effectiveness and safety outcomes in the BICSTaR Japan cohort. *PLOS ONE*. 20: e0313338. doi: 10.1371, 2025

###### 和文

- 1) 田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満: dolutegravir/lamivudine への薬剤変更における薬剤師介入の効果、*日本エイズ学会誌* 26:77-84, 2024.
  - 2) 松川敏大、遠藤知之、永井惇、宮島徹、須藤啓斗、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳: HIV 陽性者における性感染症の実態、*日本エイズ学会誌* 26:132-138, 2024.
  - 3) 遠藤知之、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、須藤啓斗、宮島徹、永井惇、豊嶋崇徳: 2 剤療法施行中の HIV 陽性者における Blip および Target Not Detected (TND) 維持率の検討、*日本エイズ学会誌* (in press)
- ##### 2. 学会発表
- 1) 遠藤知之、渡部恵子、原田裕子、由利真、千田尊子、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、宮島徹、長井惇、森木朝子、藤谷順子、豊嶋崇徳: HIV 感染合併血友病患者の運動機能評価およびリハビリテーションの有用性 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日
  - 2) 松川敏大、遠藤知之、森木朝子、長井惇、宮島徹、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳: AIDS 患者の髄液病

- 原体網羅的解析を目的としたマルチプレックスPCRの有用性についての検討  
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 3) 長谷川祐太、遠藤知之、宮島徹、長井惇、森木朝子、松川敏大、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳：ARTが奏効した難治性サイトメガロウイルス腸炎の1例  
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 4) 田澤佑基、松川敏大、新井崇之、遠藤知之、武隈洋、菅原満：簡易懸濁法でドラビリンとドルテグラビルを投与後に血漿中薬物濃度を測定した一例  
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 5) 新井崇之、田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満：持続性注射薬カボテグラビル+リルピビリン(CAB+RPV)使用患者の臨床的特徴  
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 6) 渡部恵子、センチノ田村恵子、遠藤知之、武内阿味、熊谷泰恵、石田陽子、尾谷ゆか、山口みなみ、北村未季、松川敏大、長谷川祐太、後藤秀樹、豊嶋崇徳：北海道ブロック「HIV/AIDS出張研修」12年間の実践報告  
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 7) 横山翔大、鈴木陶磨、山川知宏、金澤沙衣、佐々木育子、濱名かおる、田中亜里紗、小川健一郎、築田昌明、菊地慶介、遠藤知之、若狭健太郎：B細胞性リンパ腫とT細胞性リンパ腫の同時発症を認め診断、治療に難渋したAIDSリンパ腫の剖検例  
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 8) Boffito M, Brunetta J, Levy I, Yang CJ, Portilla J, Barra E, Vogelmann R, Endo T, Robineau O, Sarmati L, Thorpe D, Marongiu A, Cassidy T, Welzen B. Real-world effectiveness in treatment-experienced (TE) people with HIV (PWH) switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovi

r alafenamide (B/F/TAF) with distinct patterns of self-reported adherence. HIV drug therapy Glasgow, Glasgow, November 10-13, 2024

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

