

新型インフルエンザ～最新情報とその対策

提供: 塩野義製薬株式会社

2010年1月25日放送

第4回放送「新しいインフルエンザ治療薬 ペラミビル」

長崎大学病院長
河野 茂 先生

現在、国内で使用されている抗インフルエンザ薬には「アマンダジン塩酸塩、販売名：シンメトリル」、「オセルタミビルリン酸塩、販売名：タミフル」、「ザナミビル水和物、販売名：リレンザ」の3種類があります。

それぞれの薬剤の作用機序を説明します。

まず「アマンダジン塩酸塩」はA型インフルエンザウイルスが宿主細胞内に入るために必要なイオンチャンネル、M2 タンパク質の作用を阻害することで薬効が得られ、「オセルタミビルリン酸塩」、「ザナミビル水和物」は、いずれもインフルエンザウイルス表面に局在するノイラミニダーゼを選択的に阻害することで、感染細胞が新しく子孫ウイルスを放出することを阻害し、ウイルスの増殖を抑制することを薬効としています。

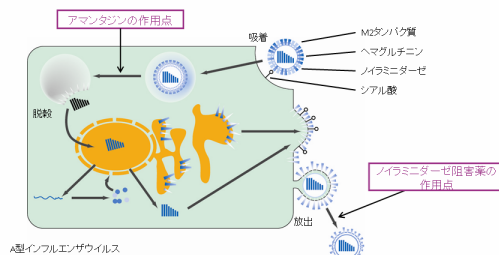
次に、それぞれの薬剤の特徴を見ていきたいと思います。

「アマンダジン塩酸塩」は、作用点となるM2 タンパク質がB型インフルエンザウイルスには存在しないため、A型インフルエンザにのみ有効な経口剤です。安価ですが、耐性ウイルスが出現しやすいと言われています。

「オセルタミビルリン酸塩」は国内で最

薬剤と作用機序

現在、インフルエンザの治療に使用される抗ウイルス薬には、アマンダジン塩酸塩とノイラミニダーゼ阻害薬(ザナミビル水和物、オセルタミビルリン酸塩)がある



A型インフルエンザウイルス

北野院生(塩野)マナブ443(1)95-09, 2007.01引用

薬剤の比較



	アマンダジン塩酸塩 (シンメトリル®など)	ザナミビル水和物 (リレンザ®)	オセルタミビルリン酸塩 (タミフル®)
作用	M2チャネル阻害	ノイラミニダーゼ (NA) 阻害	ノイラミニダーゼ (NA) 阻害
剤形	錠剤、散剤	吸入	カプセル、ドロップ
効能・効果	A型インフルエンザウイルス感染症	A型またはB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防 (予防はカプセル剤のみ)	A型またはB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防 (予防はカプセル剤のみ)
小児への適応	なし	5歳以上	1歳以上
妊婦・産婦・授乳婦への投与	禁忌	・妊婦、妊娠している可能性のある人は有益性投与 ・授乳婦では授乳を避ける	・妊婦、妊娠している可能性のある人は有益性投与 ・授乳婦では授乳を避ける
用法・用量(治療)	1日100mgを1~2回に分けて経口投与 最長1週間	成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(6mgプラスターを2回分)を、1日2回、5日間吸入	成人及び体重37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回76mgを、小児児は1回2mg/kg(カプセル剤として66.7mg/kg)を1日2回、5日間経口投与
投与開始	可能な限り速やかに投与(発症48時間以内の開始は十分な効果が得られない)	症状発現から2日以内に投与開始	症状発現から2日以内に投与開始

各製薬会社の資料より引用

も高頻度で使用されている抗インフルエンザ薬で、剤形にはカプセルとドライシロップがあります。

また、「ザナミビル水和物」は吸入型の抗インフルエンザ薬であり、インフルエンザ感染の気道粘膜に迅速に到達させることができ、患部へ直接働くため、全身への影響が少なく、副作用や耐性ウイルスが少ないと考えられています。

しかし、吸入に慣れていない小児や寝たきりの高齢者への投与は困難な場合があります。

「オセルタミビルリン酸塩」、「ザナミビル水和物」は、ともにA型・B型インフルエンザ感染症に有効であり、一部には予防投与の適応も認められています。

ノイラミニダーゼ阻害薬の臨床での特徴として、比較的速やかに解熱しますが、ウイルスが体内に残存する 경우가少なくなく、周囲への感染を防ぐには 5 日間の投薬が望ましいとされています。また、症状が出てから 2 日以内に投与しないと有効性が保証されないということも知っておくべきでしょう。

2009 年、世界的に大流行した新型インフルエンザパンデミーへの対応には様々な議論がありますが、これら既存薬による治療においても、いくつかの問題点が指摘されています。

最も留意すべき問題点として挙げられているのが、耐性ウイルスの出現です。

2007/2008 シーズンの後半から、ノイラミ

ニダーゼ (NA) 蛋白の 275 番目のアミノ酸がヒスチジンからチロシン(H275Y)に置換し、オセルタミビルリン酸塩 (タミフル) に対して耐性となる A/H1N1 亜型ウイルスが、世界各地で高頻度に検出されるようになりました。

その結果、医療機関における抗インフルエンザ薬の選択に大きな影響が出ています。

2008~09 年のシーズンには、米国で 97%、EU 諸国で 98%、豪州、中米、アフリカ諸国で 80~100%、韓国で 99%、台湾で 100%の A/H1N1 ウイルス (A ソ連型ウイルス) がオセルタミビル耐性ウイルスであることが判明しました。

日本でも同様に A/H1N1 ウイルスのほとんどが耐性を示したと言われており、具体的には 42 都道府県から分離された 1239 株中 1234 株の 99.6%が耐性を示したと報告されています。(2009 年 3 月 14 日時点) このような背景から、耐性ウイルスによるインフルエンザ感染症に対する新たな治療薬が求められています。

2 つ目の問題点は、重症患者に対し治療を行う際、既存薬では十分な有効性が得られない可能性があるということです。高齢者、呼吸器疾患や糖尿病などの基礎疾患をもつ患者、さらには免疫能低下状態の患者がインフルエンザ感染症に罹患した場合、重症化する危険



何故今新薬が望まれているのか

- タミフル耐性株 (H275Y株) が2007/2008シーズン後半より高頻度に出現しており、2008/2009シーズンには1239株中1234株の99.6%が耐性株であった
- 重症患者の治療には薬剤の高い血中濃度が必要であり、経口剤、吸入剤では不十分な場合もある
- 今までは経口接種不能の患者への対応策が無かった

性が高いとされています。このようなハイリスク患者に対する治療では、抗インフルエンザ薬の高い血中濃度を必要とし、経口薬や吸入薬では効果が不十分となる場合が考えられます。

3つ目の問題点としては、現在の抗インフルエンザ薬には経口あるいは吸入の2つの投与経路しか選択肢がなく、小児や高齢者、あるいは重症化によりこれらの投与が困難な患者に苦慮するという事です。

このような問題点を受け、インフルエンザ治療に対する新薬への期待は非常に高まっています。

現在、抗インフルエンザ薬の新薬は、開発中の薬剤も含めると3種類あります。

今回、新たに承認された薬剤「ペラミビル」と、現在開発中の「ラニナミビル」はともにノイラミニダーゼ阻害薬であり、A型およびB型インフルエンザ感染症に有効です。

「ファビピラビル」もA型およびB型インフルエンザ感染症に有効ですが、これまでのインフルエンザ治療薬と作用メカニズムが異なるRNAポリメラーゼ阻害薬であることが大きな特徴です。

それでは、各新薬の特徴を見てみましょう。

「ラニナミビル」は「ザナミビル水和物」と同様、吸入型の抗インフルエンザ薬であり、ドライパウダー吸入器やネブライザーを用いて吸入します。

「ザナミビル水和物」が通常1日2回、5日間の投与が必要であるのに対し、「ラニナミビル」は1回の投与で長時間作用が持続することが特徴です。

また、週1回の投与で、予防効果が得られる可能性も示されています。

現在、国内では製造販売承認に向け準備中であり、米国/欧州では、Biota社と共同で導出活動を実施しているとのことです。

新薬(開発中含む)の薬剤比較

	ペラミビル	ラニナミビル	ファビピラビル
販売会社	塩野義製薬	第一三共	大正製薬
作用	ノイラミニダーゼ(NA)阻害	ノイラミニダーゼ(NA)阻害	RNAポリメラーゼ阻害
投与経路	点滴静注	ドライパウダー吸入 ネブライザー	経口投与
効能・効果	A型またはB型インフルエンザウイルス感染症	A型またはB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防	A型またはB型インフルエンザウイルス感染症
小児への適応	なし(現在試験中)	あり	
妊婦・産婦・授乳婦への投与	妊娠、妊娠している可能性のある人は有益性投与・授乳婦では授乳避ける		
用法・用量(治療)	通常300mgを1回投与する。重症化の恐れのある患者には1日600mgを最大6日間反復投与が可能である	1回投与(20mg or 40mg)	1日2回5日間投与
投与開始	可能な限り速やかに投与(発症48時間以内の開始有効性を裏付けるデータは無し)		

開発中のインフルエンザ治療薬 Laninamivir (第一三共)

- ノイラミニダーゼ阻害による抗インフルエンザ薬
- 長時間作用持続型
Long Acting Neuraminidase Inhibitor
- 吸入製剤(ドライパウダー吸入器およびネブライザー)
- 目標適応症: インフルエンザ治療および予防
- 治療: 1回投与
予防: 週に1回の投与で効果が得られる可能性
- 国内自社開発
製造販売承認(治療適応)に向け準備中
- 米国/欧州: Biota社と共同で導出活動を実施中

一方、「ファビピラビル」は、インフルエンザウイルス由来のRNAポリメラーゼを阻害する抗インフルエンザ薬です。

経口剤で1日2回、5日間の投与を必要とします。

国内では2009年10月に第3相試験を開始しており、米国/欧州では、第1相試験を実施中とのことです。



開発中のインフルエンザ治療薬 Favipiravir(大正富山)

- ウイルス由来RNAポリメラーゼ阻害による抗インフルエンザ薬
- 経口製剤
- 目標適応症: インフルエンザ治療
- 治療: 1日2回5日間投与
- 国内自社開発
- 2009年10月第3相試験を開始
- 米国/欧州: 第1相試験を実施中

次に、この度、新たに承認された薬剤「ペラミビル」について述べたいと思います。

「ペラミビル」は、既にインフルエンザ治療薬として使われている「オセルタミビルリン酸塩」や「ザナミビル水和物」と同じタイプのノイラミニダーゼ阻害薬です。



新たに承認された薬剤 Peramivir

- ノイラミニダーゼ阻害による抗インフルエンザ薬
- 静脈内投与製剤(既存薬とは異なる投与経路)
- 適応症: インフルエンザ治療
- 国内2010年1月承認
- アジア各国での発売準備中
- 米国/欧州: BioCryst社が開発中
- 2009年10月重症患者に限定してEmergency Use Authorizationが認められた

初の静脈内投与による抗インフルエンザ薬で、通常インフルエンザ感染に対しては1回投与で長時間の有効性が得られることが特徴です。

静脈内投与であるため、経口や吸入投与が不可能な重症患者にも投与しやすく、流行期にも高い治療効果が期待することができます。

なお、重症化の恐れのある患者には、反復投与が可能となっています。

「ペラミビル」は、米国の製薬会社バイオクリスト社を起源とし、我が国においては塩野義製薬が開発を行い、世界に先駆けて正式に新薬承認を取得いたしました。

それでは、「ペラミビル」の臨床試験の結果を見ていきたいと思います。

第2相臨床試験は、ハイリスク因子となる基礎疾患を有さない季節性のインフルエンザ患者を対象に、ペラミビルの単回投与の有効性を評価しています。

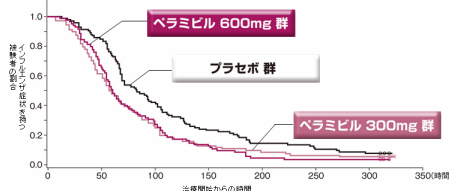
ペラミビル300mgまたは600mgを静脈内単回投与し、主要評価項目である「インフルエンザの罹病期間」をプラセボ群と比較しました。



単回静脈内投与第2相臨床試験の結果

- ペラミビル投与群は1回投与で治療効果が認められた

主要評価項目: インフルエンザ罹病期間



ペラミビル併合群、および各用量群のインフルエンザ罹病期間は、プラセボ群よりも有意に短縮した。

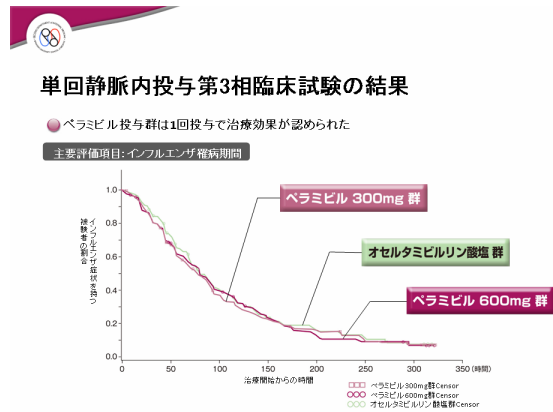
その結果、ペラミビル 300 mg 群および 600 mg 群のインフルエンザの罹病期間は、ともにプラセボ群よりも有意に短縮することが認められました。

すなわち、ペラミビル投与群は1回の投与で治療効果が得られることが確認されました。

次に「ペラミビル」の「オセルタミビルリン酸塩」に対する非劣性を検証した第3相臨床試験の結果を見ていきたいと思ひます。

通常のインフルエンザウイルス感染症の患者を対象に、ペラミビル 300 mg の単回投与または 600 mg の単回投与、またはオセルタミビルリン酸塩 75 mg を1日2回5日間投与し、各群におけるインフルエンザ罹病期間を比較しました。

その結果、第2相臨床試験と同様、ペラミビル投与群は1回の投与で治療効果が得られることが確認されました。



単回静脈内投与第3相臨床試験の結果

この非劣性試験で得られたインフルエンザ罹病期間をさらに解析した結果を見てみます。オセルタミビルリン酸塩群に対するペラミビル群のハザード比は1より小さく、さらに

その97.5%信頼区間の上限値が、予め設定された非劣性マージン1.170を下回ったことから、ペラミビル群はいずれの用量群においても、オセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が示されました。

すなわち、ペラミビルは1回の投与で、オセルタミビルリン酸塩を5日間服用したのと同程度の効果があることが明らかとなったわけです。

● ペラミビル投与群は1回投与で治療効果が認められた

主要評価項目: インフルエンザ罹病期間

	ペラミビル 300mg群 N=364	ペラミビル 600mg群 N=362	オセルタミビルリン酸塩群 N=365
中央値(時間)	78.0	81.0	81.8
(95%信頼区間)	(68.4, 88.6)	(72.7, 91.5)	(73.2, 91.1)
オセルタミビルリン酸塩群との差(時間)	-3.8	-0.8	-
Cox 比例ハザードモデル			
ハザード比	0.946	0.970	-
(97.5%信頼区間)	(0.793, 1.129)	(0.814, 1.157)	-
P値(両側)	0.4836	0.7015	-

ペラミビル300mg群および600mg群のいずれにおいても、オセルタミビルリン酸塩群との非劣性を示した。

単回静脈内投与第3相臨床試験の結果

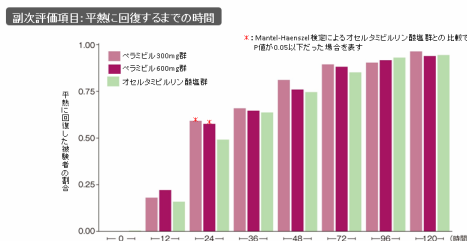
同じくこの非劣性試験では、副次評価項目として「平熱に回復するまでの時間」を評価しています。

ペラミビル 300 mg 投与群および 600 mg 投与群の 24 時間後の有熱患者数は、ともにオセルタミビルリン酸塩投与群に比べ有意に少なく、早期の効果発現が認められました。

36 時間以降においては、統計学的な有意差は認められなかったものの、ペラミビルの投与によって短期間で平熱に回復する傾向がみられました。



単回静脈内投与第3相臨床試験の結果



24時間後の有熱患者数は、オセルタミビルリン酸塩に比べて有意に少なく、早期の効果発現が認められた。

次に、ハイリスク因子を有するインフルエンザ患者を対象に、ペラミビルの反復投与の有効性を検証した第3相臨床試験の結果を見ていきたいと思います。

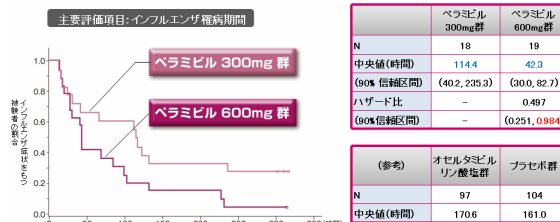
ここでのハイリスク患者とは、コントロール不良の糖尿病を有する患者、または薬物治療中の慢性呼吸器疾患を有する患者、または免疫機能を抑制する薬剤を使用している患者、を差指しています。

さらにこの結果を投与量別にみると、300 mg 反復投与群のインフルエンザ罹病期間の中央値が 114.4 時間であるのに対し、600 mg 反復投与群はその半分以下の 42.3 時間と、有意に早期回復していることがわかります。



反復静脈内投与第3相臨床試験の結果

ハイリスク患者に対する有効性・増量効果



ハイリスク因子を有する患者において、ペラミビル600mg群ではペラミビル300mg群より有意に罹病期間を短縮した。

これより、ハイリスク因子があり、重症化するおそれのある患者においては、ペラミビル 600mg の反復投与が有用であることが示唆されました。

ここで、単回静脈内投与試験の副作用概要よりペラミビルの安全性を評価していきたいと思います。

副作用の発現例数については、ペラミビル群はオセルタミビルリン酸塩群より少ないという結果でした。

とくに、ペラミビル 300mg 群における副作用の発現率においては、オセルタミビルリン酸塩群に対して有意に低いと認められました。



副作用の概要 単回静脈内投与第3相臨床試験

	ペラミビル 300mg 群 N=364	ペラミビル 600mg 群 N=362	オセルタミビルリン酸塩群 N=365
副作用発現率			
発現例数	51	66	73
(発現件数)	(80)	(99)	(104)
発現率(%)	14.0	18.1	20.0
発現率の95%信頼区間(%)	(10.6, 18.0)	(14.3, 22.5)	(16.0, 24.5)
P値(vs. オセルタミビル)	0.0382	0.5718	

ペラミビル群の有害事象・副作用発現例数はオセルタミビルリン酸塩群より少なく、ペラミビル300mg群における副作用発現率はオセルタミビルリン酸塩群に対して有意に低かった。異常行動につながる精神・神経症状の副作用の発現は認められていない。

なお、これらの副作用の報告には、異常行動につながる精神・神経症状は含まれていませんでした。

また、ごく最近検討されましたペラミビルの小児患者における有用性と安全性の検討をご報告します。

2-15歳までの小児 103 例においてペラミビルが 10 mg/kg 投与され、インフルエンザの罹病期間中央値が 27.7 と極めて短い、すなわち有効であるという結果が得られています。

また、その安全性についても特段の変わったものは求められていません。

ペラミビル 小児患者における安全性（速報）

	全例 2~15歳 N=105	2~5歳 N=21	6~11歳 N=47	12~15歳 N=37
有害事象				
発現例数 (件数)	62 (93)	14 (21)	30 (50)	18 (22)
発現率 (%)	59.0	66.7	63.8	48.6
副作用				
発現例数 (件数)	29 (38)	8 (9)	12 (17)	9 (12)
発現率 (%)	27.6	38.1	25.5	24.3
主な副作用(全例で5%以上) 例数(件数)発現率%				
下痢	10 (10) 9.5%	3 (3) 14.3%	3 (3) 6.4%	4 (4) 10.8%
嘔吐	6 (6) 5.7%	2 (2) 9.5%	3 (3) 6.4%	1 (1) 2.7%
好中球数減少	7 (7) 6.7%	—	5 (5) 10.6%	2 (2) 5.4%

(菅谷 憲夫:第52回日本感染症学会中日本地方会学術集会シンポジウム, 2009.11.27より)

最後に、まとめを示します。本日は新しい抗インフルエンザ薬を紹介いたしました。

その中でも特にペラミビルについてまとめたいと思います。

ペラミビルは、既存薬と同等もしくはそれ以上の有効性および安全性が確認されていることから、外来のインフルエンザ治療に対して第1選択薬となりうる薬剤と思われる。

なにより、投与経路が点滴静注であることから、投与後すみやかに高い血中濃度を得ることができ、同時に比較的長時間にわたってノイラミニターゼ活性を阻害する可能性が示されています。そのことから 1 回の点滴静注で高い臨床効果が得られるのではと期待されています。

また、これまで十分な治療効果を上げられなかった、ハイリスク因子を有する重症化の恐れのある患者に対しても、600mg 反復投与が可能であり、このことは医師にとっても貴重な選択肢となると思われます。

以上より、ペラミビルは今後インフルエンザ治療において、広い患者層に対し、高い有効性を発揮することが期待されます。



まとめ

- タミフル、リレンザ同様に外来のインフルエンザ治療に対して第1選択薬となりえる
- 重症化の恐れのある患者(ハイリスク因子を持つ患者)には600mg反復投与が可能である
- 1回限り15分の点滴静注でタミフルと同等の効果を示す
- 経口投与不能な患者さんへも確実な効果が期待でき、目の前で治療出来るので服薬コンプライアンスが向上する