



2018年9月26日放送

「臨床現場における新規抗インフルエンザ薬パロキサビル マルボキシルの位置づけ」

東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門特任教授 渡辺 彰

はじめに

2018年春、薬価並びに保険に収載された一般名パロキサビル マルボキシル、商品名ゾフルーザは、従来の抗インフルエンザ薬と比べると5つの新しい特徴があります。すなわち、1. 新しい作用機序を有し、2. 抗ウイルス活性が強く、3. 単回内服で治療が完了し、4. ウイルス抑制効果が強く、5. 安全性が高い、という特徴であり、臨床開発に関与した立場からご紹介申し上げますが、論文化された成績はまだ少ないので、以下、本剤を製造・販売する塩野義製薬の社内資料から多くを引用いたします。また、抗インフルエンザ薬の名称は、主に商品名でお話し申し上げます。

抗インフルエンザ薬の作用機序

さて、世界の殆どの国々では、使える抗インフルエンザ薬が一般名オセルタミビル、商品名タミフルと、一般名ザナミビル、同じく商品名リレンザの2剤だけですが、わが国ではさらにペラミビル、商品名ラピアクタと、ラニナミビル、商品名イナビル、ファビピラビル、すなわちアビガンが使えます。今回ゾフルーザが加わって、わが国は最も多くを持つだけでなく、ラピアクタからゾフルーザまでの4剤はわが国が開発した薬剤であり、抗インフルエンザ薬の開発でわが国は世界のトップにあるのです。剤型も経口薬、吸入薬、注射薬と

表1. 抗インフルエンザ薬の用法・用量(治療と予防/成人)

一般名 (製品名)	治療における 用法・用量	予防投与時の 用法・用量	備考
ザナミビル (リレンザ®)	1回10mg吸入、 1日2回、5日間	1回10mg吸入、 1日1回、10日間	治療では5日間の 吸入を励行する
オセルタミビル (タミフル®)	1回75mg内服、 1日2回、5日間	1回75mg内服、 1日1回、7~10日間	治療では5日間の 服用を励行する
ペラミビル (ラピアクタ®)	1回300mg点滴 静注 ¹⁾ 、単回*	適応(-)	*重症化予想例は 倍量・複数回投与
ラニナミビル (イナビル®)	1回40mg吸入、 1日1回、単回	1回20mg吸入、 1日1回、2日間	1回40mg吸入の単回 予防投与も可能
ファビピラビル (アビガン®)	初日1.6gを2回内服 2~5日は0.6gを2回	適応(-)	新型等で国が判断 した時のみ使用可
パロキサビル (ゾフルーザ®)	1回40mg/80mg内服 ²⁾ 、 1日1回、単回	適応検討予定	CEN(Cap-dependent endonuclease)阻害剤

1) 15分以上かけて投与する

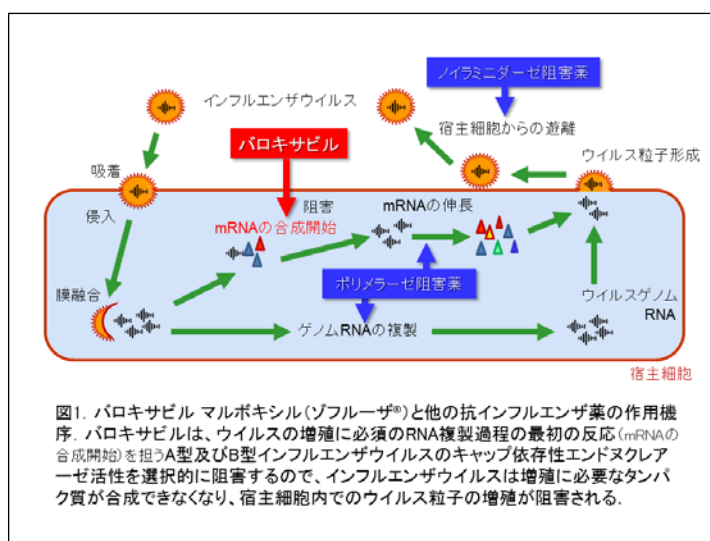
2) 体重80kg以上は80mg

日本感染症学会「抗インフルエンザ薬の使用適応について(改訂版)(2018年2月29日)
[http://www.kansensho.or.jp/infuenza/pdf/110001soliv.teigen.pdf] を基に筆者改稿

幅広く、1回投与で完結する薬剤も増えており、予防投与が承認された薬剤も多くなっています。

さて、従来の抗インフルエンザ薬の作用メカニズムには、感染して細胞内で増殖したインフルエンザウイルスが、細胞から出芽・遊離する過程を阻害するノイラミニダーゼ阻害薬、以下、NA阻害薬と、ヒト細胞内でのインフルエンザウイルスの複製過程を阻害するRNAポリメラーゼ阻害薬の二つの系統がありました。NA阻害薬にはタミフルと、リレンザ、ラピアクタ、イナビルの4剤が含まれ、RNAポリメラーゼ阻害薬にはアビガンがあります。今回登場した

ゾフルーザ、一般名バロキサビル マルボキシルは、プロドラッグ体ですが、内服吸収後に体内で活性体のバロキサビル アシドに変換され、これがA型及びB型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害することにより、インフルエンザウイルスのmRNAの合成開始を阻害し、ウイルスの増殖が抑制されるという全く新しい作用機序を有します。



ただ、ゾフルーザを含めて抗インフルエンザ薬は、インフルエンザ発症後できるだけ短時間で投与する必要があるが、タミフルなどのNA阻害薬では、症状発現後48時間を過ぎると効果が落ち始めます。作用機序の異なるアビガンやゾフルーザではもう少し遅くとも有効を示す可能性があります。だからと言って、NA阻害薬が無効の場合にこれらを投与する、というのは本末転倒であり、これらもできるだけ早く投与して本来の効力を発揮させる必要があります。

バロキサビル マルボキシルの基礎的な成績

ここで、少しだけ、バロキサビル マルボキシル=ゾフルーザの基礎的な成績を紹介いたします。A型及びB型インフルエンザウイルス実験室株に対して、各種抗インフルエンザ薬がウイルス放出をどれだけ抑制するか?という検討では、タミフルその他の抗インフルエンザ薬と比べてゾフルーザの抗ウイルス活性が最も強いという成績でした。また、A(H1N1)亜型、A(H3N2)亜型及びB型インフルエンザウイルスを感染させたマウスに対して、各種抗インフルエンザ薬を投与した後の肺内ウイルス力価の推移をみる検討でも、ウイルス力価の減少が最も大きいのはゾフルーザでした。一部のノイラミニダーゼ阻害薬にはB型インフルエンザウイルスに対する効果の弱いものがありますが、本剤

はB型インフルエンザウイルスに対しても強い抗ウイルス活性を示します。

次に、ヒトに投与した場合のゾフルーザの体内動態です。通常の用量のゾフルーザ 40mg を健康成人 14 名の空腹時に単回経口投与した際の、活性体の血漿中の最高濃度は平均で 133ng/ml であり、食後ではこれが約半分となりますが、先の抗ウイルス活性の値をはるかに凌駕する濃度であり、空腹・食後のいずれでも十分な抗ウイルス活性が期待される成績でした。さて、本剤の最大の特徴は、何と云っても血中濃度の長い持続であり、食後と空腹のいずれにおいても血中半減期が 100 時間弱という値です。これによって単回経口投与で治療目的が達成できることとなります。

表2. A型及びB型インフルエンザウイルス実験室株に対する各薬剤のウイルス放出抑制作用(EC90)

型/亜型	株	EC90(nmol/L)				
		パロキサビル マルボキシル活性体	オセルタミビル 活性体	ザナミビル水和物	ラニナミビル	ファビピラビル
A/H1N1	A/WSN/33	0.79±0.13	161.12±186.18	233.25±157.46	17.68±8.63	3,778.65±1,037.54
A/H1N1	A/WSN/33-NA/H274Y*	0.46±0.14	>400	197.64±33.19	19.08±9.51	3,137.46±859.44
A/H1N1	A/PR/8/34	0.79±0.12	180.50±73.86	169.77±54.22	9.03±7.92	3,943.76±1,812.06
A/H3N2	A/Victoria/3/75	0.98±0.20	64.61±44.97	202.28±162.43	45.02±35.78	4,808.71±1,039.81
A/H3N2	A/Hong Kong/8/68	0.64±0.30	44.15±25.68	98.12±72.68	23.16±18.95	2,944.21±1,136.46
B	B/Maryland/1/59	3.08±1.16	245.75±165.74	59.55±26.99	20.88±4.09	2,705.13±547.94
B	B/Hong Kong/5/72	2.21±0.65	537.50±211.21	178.36±66.88	40.53±14.61	1,800.32±1,043.52
B	B/Lee/40	3.40±1.27	371.77±152.75	249.27±206.39	45.98±14.41	3,727.46±478.15

平均値±標準偏差
* A/WSN/33から得られたナイラミニダーゼ阻害薬に対する耐性変異であるNA/H274Yを有する。

【方 法】5株のA型及びB型のインフルエンザウイルス実験室株をMDCK細胞に感染させ、種々の濃度の化合物存在下で培養し、翌日(A型及びB型ウイルスの培養期間それぞれ24及び30時間)の培養上清中に放出されたウイルス力価(50%組織培養感染量・TCID₅₀)を測定した。化合物非存在下の条件に比べ、ウイルス力価を1/10に抑制するために必要な各薬剤の濃度をEC₉₀として算出した。

出典：塩野義製薬社内資料

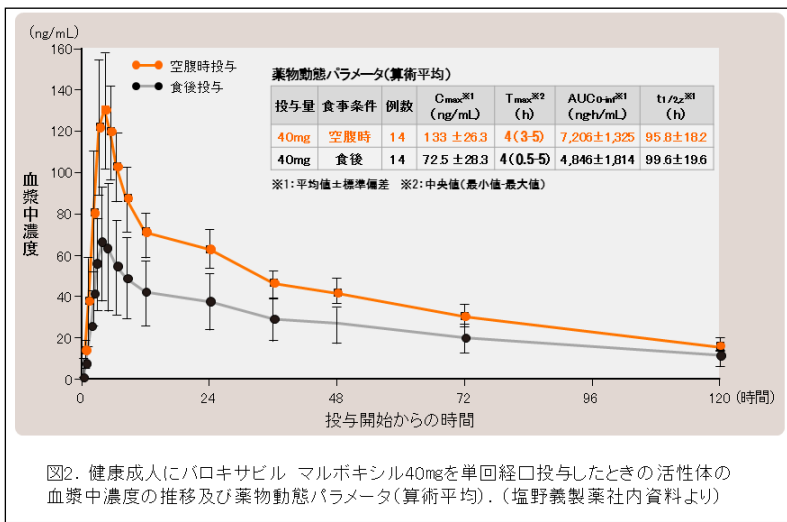


図2. 健康成人にパロキサビル マルボキシル40mgを単回経口投与したときの活性体の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータ(算術平均)。(塩野義製薬社内資料より)

開発時の臨床試験の成績

次に、開発時に行われた3つの臨床試験の成績を簡単にご紹介いたします。プラセボを対照に、インフルエンザ患者に投与する本剤の投与量を10、20及び40mgの3段階に変えて検討した臨床第Ⅱ相試験では、本剤投与群のいずれにおいてもインフルエンザの症状が消失するまでの時間、すなわちインフルエンザ罹病期間がプラセボ投与群より有意に短く、しかも、2日目と3日目の本剤投与群では用量に相関してウイルス力価陽性者の比率が低下していました。各群100例における副作用発現は、プラセボ群10例に対し、10mg投与群9例、20mg群7例、40mg群6例でした。

日本と米国で行った国際共同臨床第Ⅲ相試験では、タミフルの12回で5日間、計10

回の投与に対し、本剤を 40mg、一部、体重が 80kg 以上の患者には 80mg を単回投与し、その際のインフルエンザ罹病期間は同等、すなわち症状の改善速度は同等でしたが、2 日目から 5 日目にかけての本剤投与群におけるウイルス力価陽性者が、タミフル群より有意に低率を示しつつ推移しました。すなわち、インフルエンザウイルスが有意に早く減少するという成績です。本剤投与群における副作用発現頻度の 4.4%は、プラセボ投与群の 3.9%とほぼ同等で、タミフル投与群の 8.4%より有意に低く、副作用の内容は下痢や悪心など従来から知られているものでした。

12 歳未満の小児患者が対象のオープンラベル試験では、インフルエンザ罹病期間の中央値は 44.6 時間、解熱時間の中央値が 21.4 時間、ウイルス消失までの中央値は 24.0 時間であり、副作用は、3.7%に認められました。なお、小児では、体重 40kg 以上では 40mg、体重 20kg から 40kg 未満では 20mg、10kg から 20kg 未満では 10mg を単回経口投与しました。また、以上の 3 つの臨床試験で死亡例や重篤な副作用は認められませんでした。

さて、ゾフルーザに限らず、インフルエンザが疑われる患者ではインフルエンザウイルス抗原迅速検査が有用ですが、その感度と特異度はいずれも 100%ではありません。

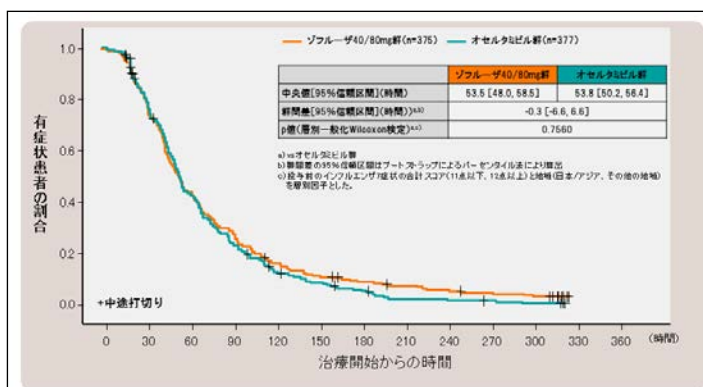


図3. 国際共同第Ⅲ相試験における実薬投与の2群中、20歳以上65歳未満のITTI集団におけるインフルエンザ罹病期間(Kaplan-Meier曲線)。インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とし、最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。インフルエンザ罹病期間は、インフルエンザ症状が消失するまでの時間とし、インフルエンザ7症状(咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感)が全て「0:なし」又は「1:軽症」となった時点を示し、その状態が少なくとも21.5時間(24時間-10%)持続していることとした。(塩野義製薬社内資料より)

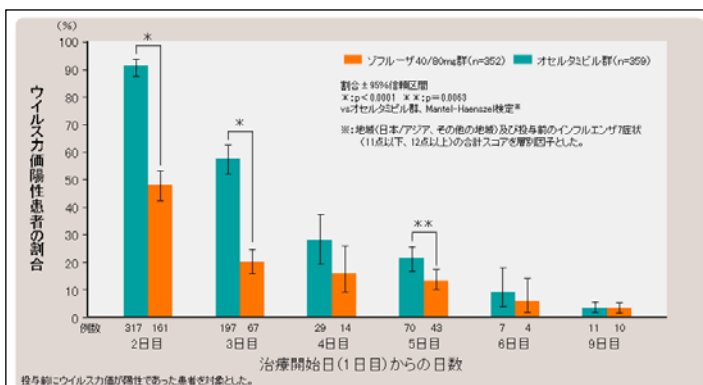


図4. 国際共同第Ⅲ相試験における実薬投与の2群中、20歳以上65歳未満のITTI症例におけるウイルス力価陽性者の推移。なお、4日目と6日目は任意の来院を指定した日であり、n数は少数であった。(塩野義製薬社内資料より)

表3. 国際共同第Ⅲ相試験における副作用発現率(いずれかの群における発現例2例以上)

	ゾフルーザ40/80mg群 (n=610)	プラセボ群 (n=308)	オセルタミビル群 (n=513)
全ての副作用発現例数	27(4.4)*	12(3.9)	43(8.4)
悪夢	0	2(0.6)	0
下痢	11(1.8)	4(1.3)	7(1.4)
悪心	2(0.3)	2(0.6)	8(1.6)
嘔吐	2(0.3)	1(0.3)	4(0.8)
肝機能異常	1(0.2)	0	2(0.4)
疲労	0	0	2(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(0.7)	1(0.3)	4(0.8)
白血球数減少	2(0.3)	0	4(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.2)	0	2(0.4)
尿中蛋白陽性	0	0	2(0.4)
肝機能検査値上昇	0	0	2(0.4)

副作用はゾフルーザ40/80mg群で610例中27例(4.4%)に37件、プラセボ群で308例中12例(3.9%)に19件、オセルタミビル群で513例中43例(8.4%)に53件発現した。主なものは、ゾフルーザ40/80mg群で下痢が11例(1.8%)、プラセボ群で下痢が4例(1.3%)、オセルタミビル群で悪心が8例(1.6%)、下痢が7例(1.4%)であった。本試験において死亡例、重篤な副作用は認められなかった。中止に至った副作用は、プラセボ群1例(悪心、関節痛、背部痛、頭痛の重複例)、オセルタミビル群1例(悪心)であった。(塩野義製薬社内資料より)

* P=0.0088 (vs オセルタミビル, フィッシャーの正確確率検定)

また、発症後 12 時間以内や 3 日以降では排出ウイルス量が少ないため偽陰性となり易いことも銘記すべきです。家族や学校、職場、地域など患者の周囲にインフルエンザが流行し、患者がそれらと接触したことが考えられ、臨床的にもインフルエンザに合致するような例では、たとえ迅速抗原検査が陰性でもインフルエンザを否定することは出来ません。臨床症状が既に改善し始めている患者を除いては、臨床診断を付与した上で抗インフルエンザ薬の投与を検討すべきです。なお、インフルエンザの本来の確定診断は、ペア血清を用いた抗体価の 4 倍以上の有意上昇の確認ですし、重症や難治化が予想されるような例ではさらに、適切な気道系の検体を用いてインフルエンザウイルスの分離を試みるべきと考えます。

臨床的位置づけ

最後になりましたが、本剤についてのまとめ、及び、臨床的位置づけについては、次のように考えています。本剤は、NA 阻害薬と異なる新しい機序で作用し、単回投与で NA 阻害薬と同等の効果が得られ、安全性は NA 阻害薬と同等～さらに安全と見込まれます。他剤が無効な例に対する「取って置き」の薬ではなく、経口や吸入の NA 阻害薬と同じく第一選択に位置する抗インフルエンザ薬であり、それが本剤の特徴を最大限に発揮し得る使い方であると考えます。最大の利点は、早期のウイルス減少によって患者周囲への二次感染が大きく抑制できると考えられる点であり、公衆衛生上の意義が大きいと考えられますが、この点の確認や、重症例や急速進行例に対して、作用機序の異なる NA 阻害薬と併用することの意義や適応については、今後、基礎と臨床での確認が急務であると考えます。