



2019年2月6日放送

「インフルエンザの治療薬選択」

倉敷中央病院 呼吸器内科主任部長 石田 直

はじめに

毎年冬になると、インフルエンザの流行がみられます。高齢者やハイリスクの基礎疾患を持つ人では、インフルエンザに罹患すると、時に肺炎を併発して重症化し、超過死亡の原因となります。また、健康な若年者においても、まれに脳症や呼吸不全を呈するような症例がみられます。抗インフルエンザ薬は、発症早期に使用すれば、入院や死亡のリスクを減らすことが報告されています。

新抗インフルエンザ薬

昨シーズンまで、国内で使用できる抗インフルエンザ薬は4種類でした。経口薬のオセルタミビル（商品名タミフル）、吸入薬のザナミビル（商品名リレンザ）、ラニナミビル（商品名イナビル）と注射薬のペラミビル（商品名ラピアクタ）です。これらはいずれもノイラミニダーゼ阻害薬と呼ばれるものです。ノイラミニダーゼは、インフルエンザウイルスの表面に存在する酵素で、ウイルスが宿主細胞内で増殖して、細胞表面に出芽したときに、細胞表面のシアル酸とウイルス表面のヘマグルチニンの結合を切断する働きをしています。ノイラミニダーゼ阻害薬はこの働きをブロックして、ウイルスの宿主細胞からの遊離を妨げることによって、抗ウイルス作用を発揮します。

一方、2018年3月に新しい抗インフルエンザ薬のバロキサビル・マルボキシル（商品名ゾフルーザ）が発売となりました。これは、Cap依存性エンドヌクレアーゼ阻害という、新しい作用機序による抗ウイルス薬です。1回の服薬で治療が完遂するもので、錠剤と顆粒製剤が発売されています。

抗インフルエンザウイルス薬 一覧 【治療】

薬効分類	ミラミナーゼ阻害薬				キャップ依存性 エンドヌクレアーゼ阻害薬
製品名	タミフル®	リレンザ®	ラピアクタ®	イナビル®	ゾフルーザ®
一般名	オセルタミビルン酸塩	ザナミビル水和物	ペラミビル水和物	ラニナビルオクタン酸 エステル水和物	バロキサビル マルボキシール
製造販売元	中外	グラクソ・スミスクライン	塩野義	第一三共	塩野義
薬価収載 (治療)	カプセル：2001年2月 ドライシロップ：2002年4月	2001年2月	2010年1月	2010年10月	2018年3月
規格：薬価	75mg1カプセル：272.00 3%1g：200.20	5mg1プリスター：147.10	150mg15mL1瓶： 3338 300mg60mL1袋： 6216	20mg1キット：2139.90	10mg1錠：1507.50 20mg1錠：2394.50
効能 効果	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症				
投与方法	内服	吸入	点滴静注	吸入	内服
投与回数	1日2回	1日2回	1回（症状に応じて連日）	1回	1回
投与日数	5日間	5日間	1回（症状に応じて連日）	1回	1回
投与量	●カプセル 【成人・体重37.5kg以上の小児】 1回75mgを、1日2回5日間 ●ドライシロップ（DS） 【成人】 1回75mgを、1日2回5日間 【小児】1日2回5日間 幼小児：2mg/kg （DSとして66.7mg/kg） 新生児、乳児：3mg/kg （DSとして100mg/kg）	【成人・小児】 1回10mg（5mgプリスターを2 プリスター）を、1日2回5日間	【成人】 300mgを15分以上単回点滴静 注。合併症等により重症化するお それのある患者には、600mgを 15分以上 【小児】 10mg/kgを15分以上単回点 滴静注。上限1回600mg	【成人・10歳以上小児】 40mg（2容錠）を単回吸入 【10歳未満小児】 20mg（1容錠）を単回吸入	【成人・12歳以上小児】 通常：40mg（20mg錠2 錠） 体重80kg以上：80mg （20mg錠4錠） 【12歳未満小児】 40kg以上：40mg （20mg錠2錠） 20～40kg未満：20mg （20mg錠1錠） 10～20kg未満：10mg （10mg錠1錠）

【各製品添付文書（2018年3月現在）より作表】

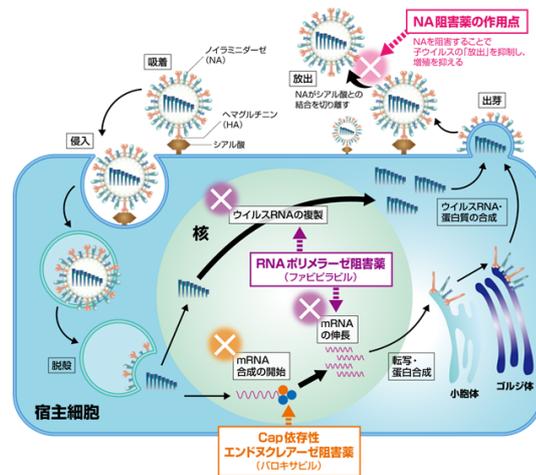
抗インフルエンザ薬の作用機序

インフルエンザウイルスは、エンベロープの表面の赤血球凝集素が、人の気道の細胞表面のレセプターに結合して感染し、ウイルスリボ蛋白複合体が細胞内で放出され、核内に移行します（これを脱殻と呼びます）。次いで、ウイルス RNA の転写によるメッセンジャーRNA の合成と、ウイルスゲノム RNA の複製が、別個におこなわれます。

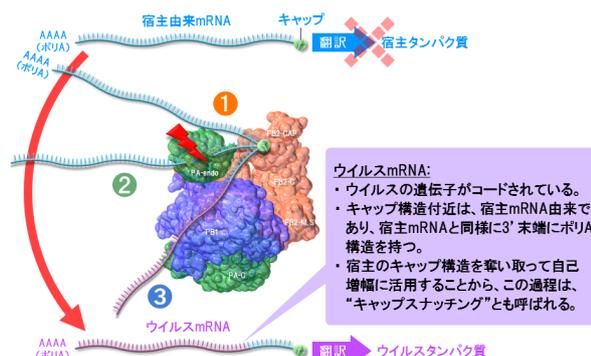
宿主由来のメッセンジャーRNA の末端には Cap 構造と呼ばれる部分があり、メッセンジャーRNA の安定性を高めています。ウイルスのポリメラーゼは、PA、PB1、PB2 から構成されていますが、このうち PB2 の部分が宿主由来のメッセンジャーRNA の Cap 部分を捕まえます。次いで PA にある Cap 依存性エンドヌクレアーゼが、宿主の遺伝子部分を切り捨

抗インフルエンザ薬の作用機序

NA阻害薬、Cap依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬、RNAポリメラーゼ阻害薬



ウイルス遺伝子の転写反応:6



ウイルスmRNA:

- ウイルスの遺伝子がコードされている。
- キャップ構造付近は、宿主mRNA由来であり、宿主mRNAと同様に5'末端にポリA構造を持つ。
- 宿主のキャップ構造を奪い取って自己増幅に活用することから、この過程は、「キャップスナッチング」とも呼ばれる。

てます。そこにPB1がウイルスの遺伝子部分を移し変えます。このようにして、ウイルスは宿主のメッセンジャーRNAを利用して、自己の増幅に活用するわけですが、この一連の過程を、キャップスナッチングと呼びます。

バロキサビルは、このPAのCap依存性エンドヌクレアーゼを阻害することにより、メッセンジャーRNA合成を阻止し、ウイルス増殖を抑える働きをします。このキャップスナッチング機構は、インフルエンザウイルスに特徴的な働きであるため、Cap依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬は、ウイルスだけに対して作用すると考えられています。

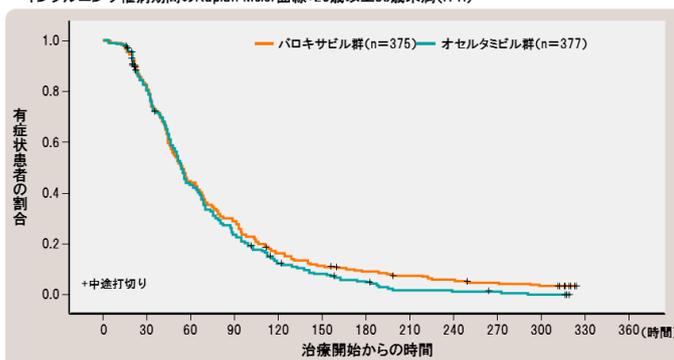
国際共同第Ⅲ相試験

バロキサビルは、A型、B型両方のインフルエンザに有効です。*In vitro*では、鳥インフルエンザH5N1やH7N9にも有効であることが確認されていますが、臨床試験で効果が確認されているのは、主にH1N1pdm09とA香港型(H3N2)です。発症前は健康であった成人を対象とした、日米での国際共同第Ⅲ相試験が行われており、その結果が報告されています。インフルエンザの罹病期間は、プラセボ群の80.2時間から、バロキサビル群では53.7時間と有意に短縮しました。オセルタミビルとの比較試験も実施されていますが、臨床症状の改善は同等であり、効果に差はみられませんでした。

また、ウイルス感染価は、プラセボ群やオセルタミビル群に比して、バロキサビル群では、投与翌日には大幅に低下が認められ、これは患者の鼻咽頭での、インフルエンザウイルスが激減したことを示しています。一方、臨床試験において、バロキサビル投与患者のうち、投与前後に塩基配列解析が可能であった症例の解析では、小児の23.3%、成人の9.7%にアミ

成人及び青少年患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(T0831試験) 主要評価項目：インフルエンザ罹病期間*

<副次解析：インフルエンザ罹病期間(対オセルタミビル群)>
インフルエンザ罹病期間のKaplan-Meier曲線：20歳以上65歳未満(ITTI)

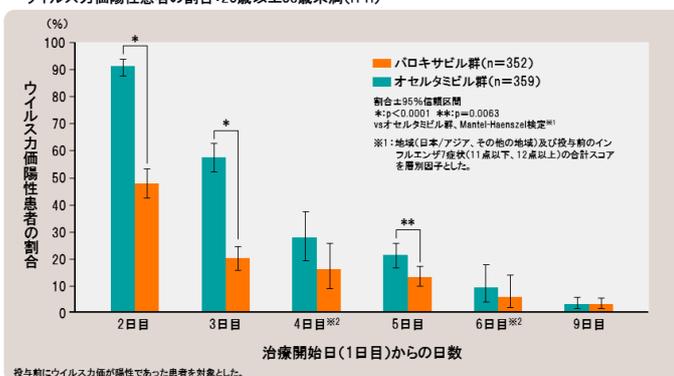


インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象とした。最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は、その時点で打ち切りとした。
※：インフルエンザ症状の消失は、インフルエンザ症状(咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感)が全て「0」(なし)又は「1」(軽症)となった時点を示し、その状態が少なくとも21.5時間(24時間-10%)持続していることとした。

塩野製薬社内資料(成人及び青少年患者を対象国際共同第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照試験)[承認申請資料]

成人及び青少年患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(T0831試験) 副次評価項目：ウイルス力価陽性患者の割合

<ウイルス力価陽性患者の割合(対オセルタミビル群)>
ウイルス力価陽性患者の割合：20歳以上65歳未満(ITTI)



投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした。

※2：任意の末検時点

塩野製薬社内資料(成人及び青少年患者を対象国際共同第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照試験)[承認申請資料]

ノ酸変異株が認められました。

PA 遺伝子の 38 番目のアミノ酸イソロイシンがスレオニンに置き換わるので、I38T と称しますが、他のアミノ酸に置き変わった株も検出されています。I38T 変異ウイルスの出現により、インフルエンザウイルスのバロキサビルに対する感受性は約 50 倍低下しました。I38 変異ウイルスが検出された患者では、バロキサビル投与から 4~5 日目にかけて、ウイルス感染価の再上昇が認められ、罹病期間が変異のない患者に比して延長しています。この変異ウイルスの臨床効果への影響や、周囲への感染性については現在のところ不明であり、今後の症例の蓄積を待つ必要があります。

安全性についてですが、臨床試験において、バロキサビル群の 4.4%に何らかの副作用がみられました。主なものは下痢ですが、その頻度はプラセボ群、オセルタミビル群と有意差はなく、重篤なものはみられませんでした。

以上のバロキサビルの特徴をまとめてみますと、一回の服薬で治療が完了するので、アドヒアランスに優れていること、臨床効果はオセルタミビルと同等であること、ウイルス力価を早期に減少させること、アミノ酸変異が比較的高率に出現するが、臨床効果に与える影響は不明であることが挙げられます。

ノイラミニダーゼ阻害薬とバロキサビルの使い分け

では、従来のノイラミニダーゼ阻害薬およびバロキサビルを、どのように使い分けていくのが良いでしょうか。

日本感染症学会インフルエンザ委員会では、2011 年 3 月に、抗インフルエンザ薬の使用適応についてと題する提言を発表しました。このなかでは、患者を入院と外来、重症度と肺炎合併の有無により 4 群に分けて、群別に抗インフルエンザ薬を推奨しています。

まず、入院管理が必要で、重症で生命の危機がある患者では、世界的に最もエビデンスのあるオセルタミビルと、注射薬のペラミビルを推奨しています。この群では、吸入は困難と考えられるため、吸入薬は奨めていません。

次に、生命に危険は迫っていないが、入院管理を必要とし、肺炎を合併している場合です。肺炎合併の場合、気道からの薬剤吸収が不安定のため、ここでも吸入薬は外して、オセルタミビルとペラミビルを推奨しています。

生命に危険は迫っていないが、入院管理が必要であり肺炎を合併していない群では、吸入も可能と考えられるため、ノイラミニダーゼ阻害薬 4 剤のすべてを挙げています。

最後に、外来治療が相当と判断される患者に対してですが、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルを薦めています。ただ、内服や吸入が困難な時や、その他の事情で静注治療が適当と判断した場合には、ペラミビルの投与も考慮できるとしています。

では、これに加えて、バロキサビルをどのように位置づけるかを考えてみたいと思います。

まず、ノイラミニダーゼ阻害薬と異なる作用機序の薬剤なので、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスが流行するような場合には、よい適応となります。また、重症例に対

しては、まだ認可された方法ではありませんが、ノイラミニダーゼ阻害薬と併用して使用することも考えられるかと思えます。

また、ウイルス力価を早期に減少させ、ウイルス排出期間を短くすることが特徴の1つですので、周囲へのウイルスの拡散を早期に防ぎたいシチュエーション、例えば病院内や高齢者施設内で発症したインフルエンザ症例には望ましい薬剤かと思えます。

1回の内服で済むので、おそらく多くの外来患者で使用されるのではないかと推測されますが、従来の薬剤のメリットもよく検討していただければと思います。オセルタミビルは、なんといっても、全世界的に一番使用されている薬剤であり、エビデンスも豊富です。また、2018年からは、ジェネリック薬も発売となり、医療コストを抑制することができます。ザナミビルおよびラニナミビルは、耐性が起こりにくいことが特徴であり、吸入が確実にできるならば、有用な薬剤と思われます。

前述したように、バロキサビル使用によるアミノ酸変異については、まだ不明な部分が多いのが現状です。アミノ酸変異が起こった株では、ウイルス増殖能が低下することが確認されており、周囲への拡散の程度についてはまだよくわかりません。一概に、耐性株と呼んでよいのかということについても定まっていません。また、基礎疾患のある人に対してのバロキサビルの効果についても、臨床検討が進んでいるところです。

日本感染症学会インフルエンザ委員会では、2018年から2019年シーズンの動向をみて、抗インフルエンザ薬の新たな使用指針の提言を行っていく予定です。実地臨床に即した指針とするために、また薬剤の適正な使用のために、臨床現場の先生方のご意見をぜひ集約していきたいと思っております。

A 群. 入院管理が必要とされる患者	
A-1 群: 重症で生命の危険がある患者	
オセルタミビル(タミフル [®]) ペラミビル(ラビアクタ [®])	重症例での治療経験はオセルタミビルがもっとも多い。経口投与が困難な場合や確実な投与が求められる場合、また、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。その際、1日1回600mgを投与し、重症度に応じて反復投与を考慮するが、副作用の発現等に十分留意しながら投与する(3日間以上反復投与した経験は限られている)。なお、A-1群では吸入の困難な患者が多いと考えられるため、吸入剤の投与は避けるべきである。
A-2-1 群: 生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併している患者	
オセルタミビル(タミフル [®]) ペラミビル(ラビアクタ [®])	オセルタミビルの使用を考慮するが、経静脈補液を行う場合、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。なお、肺炎を合併しているこの群の患者では吸入剤の効果は限定されると考えられるため、吸入用製剤を投与適応から除外した。また、前述したように、ペラミビルの増量例や反復投与例における安全性は慎重に観察すべきである。
A-2-2 群: 生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併していない患者	
オセルタミビル(タミフル [®]) ペラミビル(ラビアクタ [®]) ザナミビル(リレンザ [®]) ラニナミビル(イナビル [®])	オセルタミビルの使用を考慮するが、経静脈補液を行う場合、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。なお、吸入投与が可能な例ではザナミビル、ラニナミビルの投与も考慮する。また、前述したように、ペラミビルの増量例や反復投与例における安全性は慎重に観察すべきである
B 群. 外来治療が相当と判断される患者	
オセルタミビル(タミフル [®]) ラニナミビル(イナビル [®]) ザナミビル(リレンザ [®]) ペラミビル(ラビアクタ [®])	オセルタミビルやラニナミビルあるいはザナミビルの使用を考慮する。ラニナミビルは1回で治療が完結するので、医療機関で服用することにより確実なコンプライアンスが得られるが、吸入剤であるので吸入可能な患者に使用することを考慮する。経口や吸入が困難な場合や、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用も考慮できる。なお、外来での点滴静注や吸入投与に際しては患者の滞留時間も考慮し、特に診療所等で有効空間が狭い場合でも、飛沫感染予防策・空気感染予防策など他の患者等へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要である。