



2020年1月20日放送

## 「バロキサビル耐性ウイルスの最新情報と対策」

新潟大学大学院 国際保健学分野教授 齋藤 玲子

### はじめに

私はこれまで約20年間日本でどのようなインフルエンザが流行っているのか調査し、特に薬剤耐性インフルエンザウイルスについての研究を行ってきました。今日は、「バロキサビル耐性ウイルスの最新情報と対策」について調査の結果を交えてお話ししたいと思います。

### バロキサビルの作用機序と耐性株

日本ではインフルエンザの治療に主に5種類の薬が使われています。オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルそしてバロキサビルです(図1)。この中で最も新しいお薬がバロキサビル、商標名がゾフルーザです。バロキサビルは、人のA型、B型インフルエンザに対して有効です。飲み薬で、1回の内服で治療が終わることが最大の特徴です。日本では2018年3月に承認され、成人および高齢者と10kg以上の小児に処方可能です。

図1. 本邦で使用される抗インフルエンザ剤

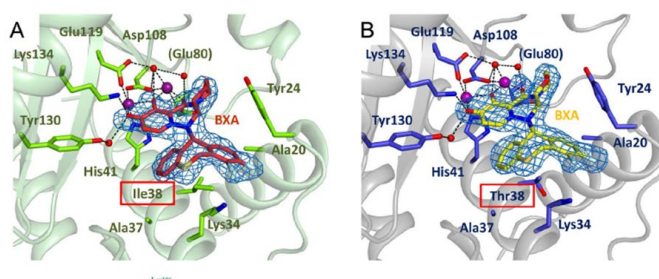
	Osetamivir タミフル	Zanamivir リレンザ	Peramivir ラビアクタ	Lanamivir イナビル	Baloxavir ゾフルーザ
製品					
作用箇所	ノイラミニダーゼ蛋白	ノイラミニダーゼ蛋白	ノイラミニダーゼ蛋白	ノイラミニダーゼ蛋白	ポリメラーゼ蛋白
投与経路	経口	吸入	静注	吸入	経口
投与方法	1日2回5日間	1日2回5日間	単回	単回	単回
化学式					

バロキサビルは、これまでのインフルエンザの薬とは作用機序が異なり、ウイルスのポリメラーゼタンパクを直接阻害することで、ウイルスの複製を強力に抑えます。臨床試験では、成人に投与した場合、A型インフルエンザウイルスの消失はプラセボに比べて中央値で三日早く、タミフルに比べて2日早い結果となりました。その一方、症状の消失はプラセボと比べ1日早かったのですが、タミフルと比べた場合には症状期間に

差はありませんでした。ゾフルーザは 1 回の内服で治療が終わるという簡便さから、2018-19 年シーズンには、500 万人以上に処方されたと推定されています。

その一方でバロキサビルに対して薬剤感受性が低下しているインフルエンザウイルスの出現が問題となっています。いわゆるゾフルーザ耐性株がです。これは薬の投与後、インフルエンザのポリメラーゼにアミノ酸変異が起ることで、薬がドッキングしづらくなり感受性が低下することで生じると考えられています。その変異の中でも PA 蛋白 38 位がイ

図2. バロキサビル投与後 PA蛋白 38位イソロイシン→スレオニン変異株 PA/I38T



50-100倍バロキサビルへの感受性低下

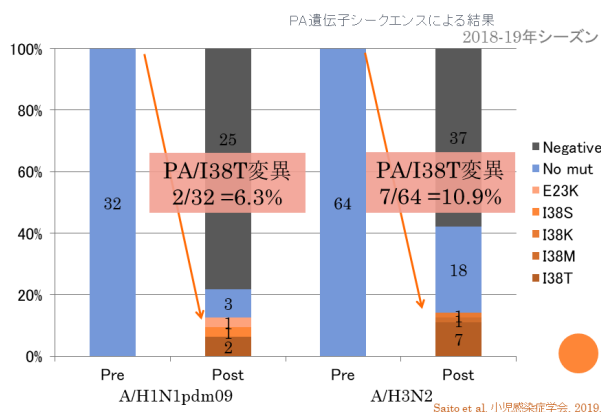
Omoto et al., Sci Rep, 2018

ソロイシンからスレオニンに変わる変異が最も出現頻度が高く、かつバロキサビルに対する感受性が50倍から100倍低下することが知られています(図2)。この変異を、PAI38T変異と呼びます。特に、A型インフルエンザに変異株が出やすく、治験の段階では成人では2~10%に、子供ではAH3N2の約20%に変異株が出現していました。さらに治験では変異株が出現すると、症状消失が半日から1日半ほど長くなることが観察されました。国立感染症研究所の報告によると12歳未満のA型インフルエンザ患者ではPAI38T変異の出現が成人に比べて多く、薬を飲んでない人にも家族内や学校で変異株が感染したと思われる例が報告されています。しかしながら発売間もないこともあり、このゾフルーザ耐性株に関する臨床的な情報はほとんどありません。またこの変異株がどのくらい、人から人へ移りやすいかについてもまだよくわかりません。

### 耐性株の出現率と臨床経過

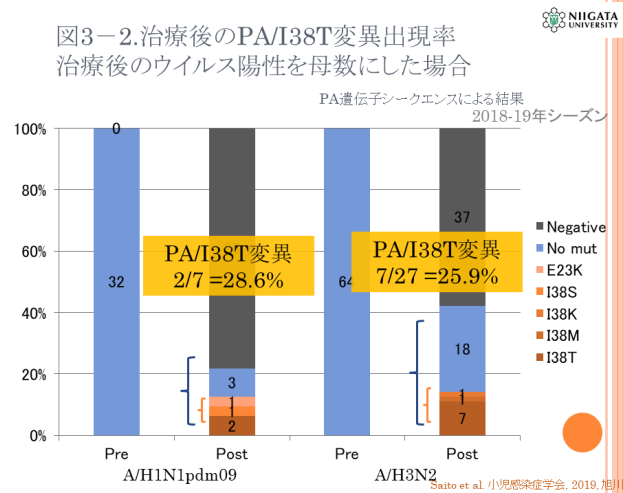
そこで私たちはバロキサビル耐性株の出現率や臨床症状について、北海道～沖縄まで多くの臨床医の先生方に協力いただき 2018-2019 年シーズンに調査をしました。新潟大学で遺伝子シーケンスを行い、ポリメラーゼタンパクの変異を検出して、PAI38T 変異がある患者とない患者でバロキサビルを投与した場合の熱や咳などの症状を

図3-1. 治療後のPA/I38T変異出現率 治療群全体を母数にした場合

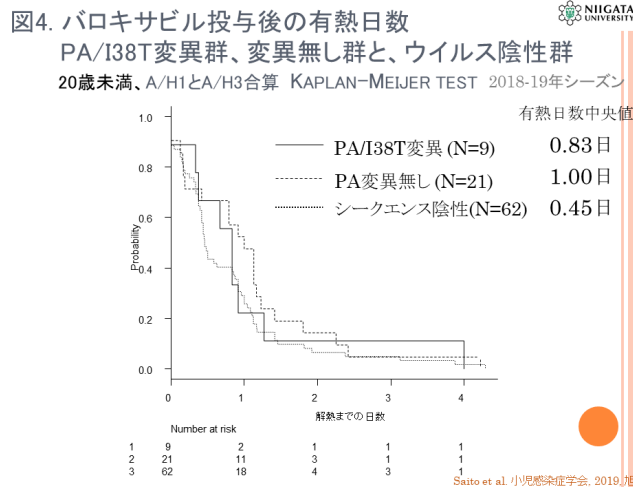


見てみました。

結果です。十歳前後のA型インフルエンザ患者103名に、バロキサビルを投与したところ、A/H1N1pdm09では患者全体の6%に、AH3N2では患者全体の10%にPAI38T変異が出現していました(図3-1)。インフルエンザは、一般的に発症後1から2日をピークにウイルス量がどんどん減っていきます。そのため2回目の検体採取の時にウイルス陽性になった患者さんだけを母数にするとA/H1N1pdm09では28%、AH3N2では26%にPAI 38T変異が見られる結果となりました(図3-2)。どちらが正しい計算の仕方なのか、まだ議論があるところですが、いずれにしろA型インフルエンザではバロキサビルの投与後、1~3割と高い割合で変異株が出現することがわかりました。



次に、PAI38T変異株の臨床経過について検討しました。患者様に自宅で熱を測ってもらい、37.5度以上の熱が出ている日数を調べました。そうしたところ、バロキサビルを投与した後にPAI 38T変異株がでていた患者と、変異がなかった患者、ウイルスが陰性だったものでは、解熱までの時間に統計的な差はありませんでした。単変量と多変量解析を両方しましたが同じ結果でした(図4)。

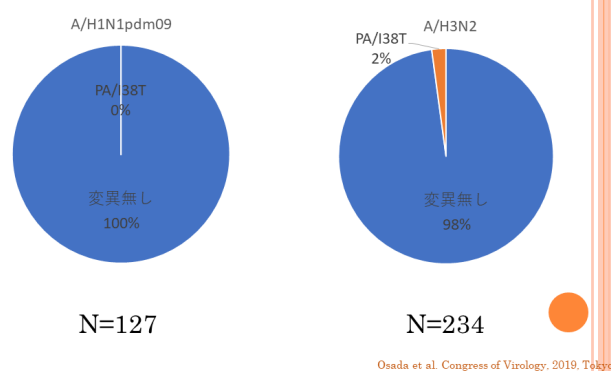


ちなみに、変異株の解熱時間の中央値は0.81日、変異無しは1日、ウイルス陰性群では0.45日でした。熱の期間は変異がある、無しで変わらない、という結果になりました。症状についても解析しましたが全体として差がありませんでした。しかし、変異有り群で2名だけ、咳の症状が長く続いたかたがおり、今後、変異株で咳が残る可能性を検討する余地があります。二峰性の発熱についても検討しました。変異群では二峰性発熱の頻度が11.1%、変異無し群では9.5%、ウイルス陰性群では4.8%の頻度であり、この中で特に有意差はみられませんでした。こちらも、二峰性発熱の出現率はPA変異あるなしで特に大きな差はない結果になりました。しかし、これも数がまだ少ないので数を増やして検討する必要があります。以上のように私たちの調査の結果か

らは、十歳前後の小児の患者さんを対象にした場合、PAI38T 変異があってもバロキサビルを投与した後の臨床症状に、変異無しの患者さんと大きな違いは無いという結果になりました。

次にこの PAI38T 変異が、流行するのか、薬で治療する前の患者さんの検体で検討しました。結果として、A/H1N1pdm09 には 127 例中、変異株はゼロで見つかりませんでした。しかし、AH3N2 では 234 名中 5 名に PAI38T 変異株が見つかり、2%の頻度となりました。(図 5) この 5 名の患者さんは学校や家庭で、変異ウイルスがうつったと考えられます。十歳以下の小さいお子さんでみられていることが特徴です。うち 2 名はバロキサビルで治療されておりますが、解熱までの日数は 1 日または 2 日で、特に問題なく熱が下がっております。

図5. 治療前のPAI38T変異頻度  
合計361例



### バロキサビルの使用について

バロキサビルの使用に関しては 2019 年 10 月に 日本感染症学会と日本小児科学会の二つの学会から相次いで提言が出されました。12 歳以上の成人を含む患者では臨床データが乏しい中で、現時点では推奨・非推奨は決められない、しかしながら 12 歳未満の小児では感受性低下株の出現頻度が高いことを考慮し、慎重に投与を検討する。免疫不全患者や重症患者ではバロキサビル単独での積極的な投与は推奨しないという内容でした。ただ、エビデンスに乏しいので今後の臨床研究の結果によっては提言の内容は変更することがあり得るということです。

私はインフルエンザの耐性ウイルスについて、アマンタジンやオセルタミビルでも臨床調査をしてきました。その中でわかったことはインフルエンザの耐性株は普通の健康な人がかかった場合に、通常のインフルエンザと変わらず、それほど悪さをするものではないということです。耐性ウイルスにかかっただけで、熱が長引いたり、重症化したりはしません。そこが、一般の人には誤解されている点だと思います。インフルエンザは急性感染症であり、発症して約一週間で自分の体の免疫によってウイルスが体からいなくなります。薬は免疫によるウイルスの排除を助けるものです。免疫によるウイルスの排除の過程が、本来は薬で早くなるどころが、耐性ウイルスがでることで少し遅くなるかどうかの違いです。その影響がはっきり出るのは、インフルエンザに対する免疫があまりない、未就学児、小さな子供です。小児の治験でも、抗体価が低い患者では耐性株が出現した時に症状の治りが悪いことが報告されています。また、気をつけなければ

ならないのは重症の免疫不全を煩っている方、非常に重症者で自分の免疫の力が弱っている方です。免疫不全や重症者では、ウイルスの排除が遅くなり耐性株がずっと体の中に残りいつまでも治らないということがあるので注意が必要です。

これらを踏まえ、私の意見では、現時点では6歳未満では耐性株の出現を考えるとバロキサビルは慎重投与となります。しかし、変異株が出やすく、人にうつる可能性があるのは、A/H3N2です。A/H1N1pdmやB型インフルエンザでは変異株は人から人へほとんどうつらないと考えられます。今年は全国的にA/H1N1pdmが流行っています。また、これからBビクトリア系も流行すると思います。一部のマスメディアではバロキサビル耐性株が人から人へどんどん流行して悪さをするというようなことがまことしやかに流れています。しかしこれまでの我々の調査から見れば少なくとも現時点でPAI38T変異株が流行するようなことはありません。確かに長い将来見てみた場合に変異株が流行を起こしてしまう可能性はゼロではありません。しかし、今年は、A/H1N1pdmとB型の流行ですので、バロキサビルを処方選択肢に加えて問題ありません。また、今年は逆にオセルタミビル耐性株A/H1N1pdmにも注意が必要です。いろいろな薬が使えるようになったことで、薬剤耐性サーベイランスはますます重要になってきています。日本で色々な研究者や臨床医が協力して、世界に発信するエビデンスを出して行く必要があると思います。