

序にかえて 新規抗インフルエンザ薬の展望

渡辺 彰

本書改訂の意義

本書も第4版を迎えるに至った。初版の序では、2009年のインフルエンザA (H1N1) pdm09を振り返ったが、我々はその時、我々が行ってきたわが国のインフルエンザ医療が世界のトップにあることを知った。わが国の死亡率は世界最少(人口10万対0.16人、実数で200名)であり、一方、世界で最大の被害を出したのが、医学では一番進んでいる米国だった(同10万対3.96、2010年2月までに12,000名が死亡)。このことから、医学と医療とが同時並行では進歩しないことも我々は知った。医学の成果を最も効率よく医療に生かしているのが日本であり、米国がその対極にいるようである。日本でのその実現に大きな力となったのは、半世紀以上前に確立して均質・公平・安価で医療へのアクセスが容易な国民皆保険体制であり、コメディカルを含めた医療者の高いモラルである。我々は自信を持つと同時に、もっと誇りを持ってよい。

我々がインフルエンザ医療で世界の最先端にいるのであれば、遅れている世界に倣ってはいけない。遅れている世界のガイドライン等に盲従してはならないのであり、我々自身で考え、対処しなければいけない。本書は毎年、前シーズンの経験を踏まえて改訂を重ねる方針であり、今回も2015～2016年シーズンに得られた新しい知見を踏まえつつ、2016～2017年シーズンへの備えを構築したい。

抗インフルエンザ薬の早期投与は、世界ではどうなっているのか？

インフルエンザ医療の最大の要点は、発症後48時間以内の抗インフルエンザ薬投与であるが、わが国では概ね90%以上のインフルエンザ患者でこれが実現されている。しかし、世界の状況はまだ悲観的である。Muthuriら¹⁾が、2009～2010年のインフルエンザA (H1N1) pdm09に罹患して入院した世界の10,791例の30日予後を解析したところ、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与開始日が発症後2日以内の群の生存率が最も高く、3日目、4日目、5日目、5日目以降と投与開始が遅くなるに連れて生存率が有意に低下し、早期投与開始の意義は明確であった(図1)。しかしながら同報告では、発症後2日以内の投与開始例が約半数(5,192例/10,791例)

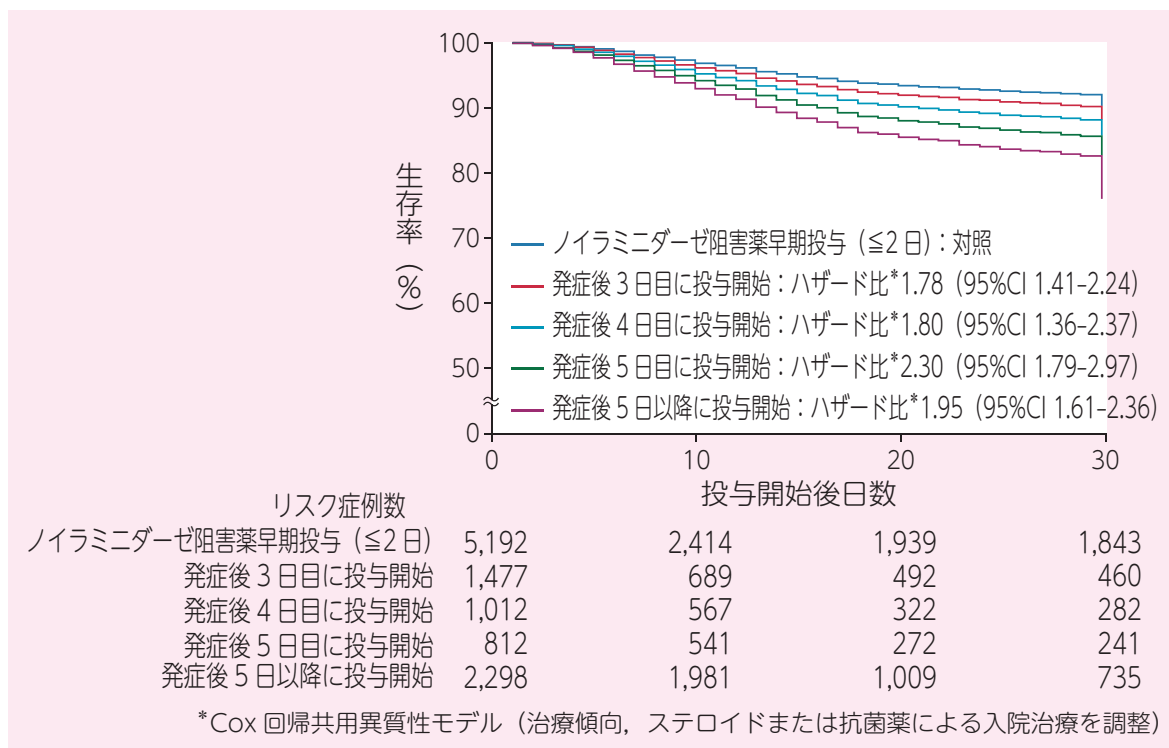


図1 2009~2010年にインフルエンザA(H1N1)pdm09感染が確定した世界の入院10,791例のノイラミニダーゼ阻害薬開始日別の生存率曲線

上から順に投与開始日が発症後2日以内, 3日目, 4日目, 5日目, 5日目以降であるが, その順に生存率が有意に低下している。

(文献1より引用改変)

と少なく, 世界では抗インフルエンザ薬の早期投与が実現されているとは言い難い。

2013年に中国で出現した鳥インフルエンザA(H7N9)に関しては, 初期の患者131名中111名に関する詳細な臨床報告²⁾がある。111名中30名が死亡して死亡率は27%と高いが, 抗ウイルス薬(オセルタミビルあるいはペラミビル)は97.3%の患者に投与されていた。然るに, それら抗インフルエンザウイルス薬の投与開始は, 発症後48時間以内が11名(10%), 120時間以内が32名, 120時間超が65名であり, 中国での抗インフルエンザ薬の早期投与も困難なようである。このように, 日本とは異なって抗インフルエンザ薬の早期投与は世界では実現していない。

わが国が使える抗インフルエンザ薬は世界で最も多い!

それでは, 世界で使える/日本で使える抗インフルエンザ薬はどのくらいあるのでしょうか? 薬剤耐性が進行していてWHOもその使用を推奨していないアマンタジンを除外すると, 世界の多くの国ではオセルタミビル1剤だけか, あるいはザナ

ミビルを加えた2剤どまり、という国がほとんどである。しかも、国によってはその保険制度上、これらの薬剤の使用には制限があり、例えば米国の医療保険では、オセルタミビルやザナミビルは入院した場合にしか使えないという保険が多い。早期投与を妨げる要因でもある。

さて、ペラミビルとラニナミビルはわが国で開発された原則1回投与の抗インフルエンザ薬であるが、ペラミビルが使える国は日本とアメリカ、中国の3カ国だけであり、ラニナミビルは日本だけである。また、以上の4剤はいずれもノイラミニダーゼ阻害薬であるが、わが国ではさらに、RNAポリメラーゼ阻害薬のファビピラビルが世界で1カ国のみ承認されている。同薬は、新型インフルエンザの出現等で日本政府の判断によって初めて使用が可能となる薬剤ではあるが、他のRNAウイルスによるエボラ感染症やSFTS (severe fever with thrombocytopenia syndrome : 重症熱性血小板減少症候群)への使用も検討されている。いずれにしてもわが国は、世界で最も多くの抗インフルエンザ薬を早期から効果的に使える国なのである。恵まれていると言ってよい。

新規の抗インフルエンザ薬は？

世界で開発中の抗インフルエンザ薬は幾つかあるが、わが国で開発が進んでいる薬剤を2つ紹介する。

1つは、現在は吸入薬として使われているザナミビルの剤型を変えた注射薬である。同注射薬はインフルエンザ感染症による入院患者を対象としてグローバルな開発が進められているが、わが国でも重症の入院例を対象としたオープンラベル試験が行われ、安全性、臨床効果およびウイルス学的効果が検討された³⁾。この試験では、入院治療が必要な21例に本薬が投与されたが、その内6例は他の抗インフルエンザ薬の無効例であった。また、症例の8割はインフルエンザA/H3N2の患者であった。有害事象は21例中13例、重篤な有害事象は4例に認められたが、未知の新たな有害事象は認められなかった。臨床効果(バイタルサイン5項目のうち4項目以上の改善が24時間持続または退院)が発現するまでの時間は85時間(中央値)、定量PCRで評価したウイルス学的効果(ウイルス量の100分の1以下への減少または検出不可)が得られるまでの時間は3日(中央値)であった。国内での評価対象例数は限定的ではあるが、入院患者に対する新たな治療の選択肢と思われる。

2つ目は、わが国の塩野義製薬が開発している経口抗インフルエンザ薬S-033188であり、新規の作用を有する。同薬は、既存の抗インフルエンザ薬とは異なり、インフルエンザウイルス特有の酵素のキャップ依存的エンドヌクレアーゼ[cap-dependent endonuclease (CEN)]に作用し、ウイルスの転写反応を阻害することで

その増殖を強力に抑制する。*In vitro* 試験では、他の抗インフルエンザ薬より優れたインフルエンザウイルス放出抑制効果を示し、インフルエンザウイルス感染マウスモデルにおける肺内ウイルス抑制効果も既存薬より優れていた⁴⁾。同様に感染マウスモデルにおける致死抑制効果も既存薬より優れていた⁵⁾。

ヒトの臨床第Ⅰ相試験で、単回の内服投与で既存薬を上回る効果が期待できる血中濃度に到達したため⁵⁾、2015～2016年シーズンのわが国で単回投与によるプラセボ対照の第Ⅱ相二重盲検比較試験が行われた。その結果、主要評価項目であるインフルエンザ7症状が消失するまでの時間（インフルエンザ罹病期間）において、Cox 比例ハザードモデルではプラセボに対する有意差を認めなかったが、一般化 Wilcoxon 検定ではプラセボに対する有意差を認めた。また、ウイルス力価の推移ならびに平熱に回復するまでの時間においてもプラセボに対する有意差を認め、本薬の有効性が確認された。安全性についてもプラセボと同様の良好な忍容性が確認されている⁶⁾。

現在、2016～2017年シーズンの第Ⅲ相試験に向けて準備中であり、単回経口投与が可能で、新規の作用機序を持つ薬剤として期待されている。

おわりに

わが国が世界でもトップのインフルエンザ医療の環境を構築していることは明らかであるが、それを可能にしているのは国民皆保険体制や医療者の高いモラルとともに、効果的に使える抗インフルエンザ薬の種類の多さである。また、新規の抗インフルエンザ薬が後ろに複数控えていることは大きな希望であり、我々はインフルエンザ医療をさらに充実させていくことが出来よう。

文 献

- 1) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al : Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection : a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2 (5) : 395-404, 2014.
- 2) Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al : Clinical findings in 111 cases of Influenza A (H7N9) virus infection. *New Engl J Med* 368 (24) : 2277-2285, 2013.
- 3) Watanabe A, Yates PJ, Murayama M, et al : Evaluation of safety and efficacy of intravenous zanamivir in the treatment of hospitalized Japanese patients with influenza : an open-label, single-arm study. *Antivir Ther* 20 (4) : 415-423, 2015.
- 4) 塩野義製薬株式会社 R&D 説明会資料 (2014年3月19日).
<http://www.shionogi.co.jp/ir/pdf/p140319.pdf>
- 5) 塩野義製薬株式会社 R&D 説明会資料 (2016年3月18日).
<http://www.shionogi.co.jp/ir/pdf/p160318.pdf>
- 6) 塩野義製薬株式会社 2015年度決算説明会資料 (2016年5月12日).
<http://www.shionogi.co.jp/ir/pdf/p160512.pdf>