

新インフルエンザ薬 ゾフルーザ

(CAP 依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤、バロキサビル マルボキシル)

<https://l-hospitalier.github.io>

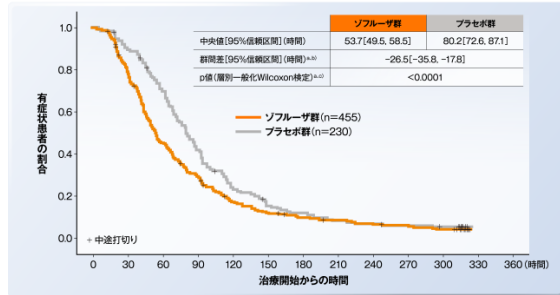
2018.11

感染対策の基礎知識

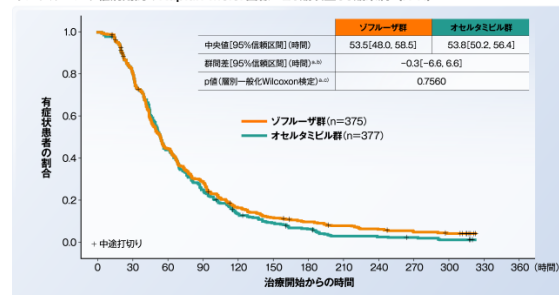
#165

2018/9 緊急薬価収載されたシオノギの **CAP 依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤**、バロキサビル マルボキシル。薬価は 12 歳以上 (80kg 以下) 1 日 40mg (20mg 2 錠) で **¥4789**/日。2018 年の春シーズンで最も使用された 10 歳以上 1 日 40mg のノイラミニダーゼ阻害剤イナビルは **¥4279**/日。【有効性】については罹患時間の短縮で評価。タミフルとイナビルはいずれもインフルエンザ・ウイルスが宿主細胞の中で増殖、細胞膜のエンベロープをかぶって外へ出るときに宿主の細胞膜を切断する酵素 (ノイラミニダーゼ) を阻害、細胞外に出られないようにする。CAP 依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤はインフルエンザ・ウイルスが自己を PCR で複製するとき、**宿主細胞の mRNA の CAP 構造を PCR のプライマーとして代用 (CAP snatching)** するのを防ぐため CAP 切離し酵素を阻害する (途中で切るのが **エンドヌクレアーゼ**、3'-あるいは 5'-端から削

インフルエンザ罹病期間のKaplan-Meier曲線: 12歳以上65歳未満 (ITT)



インフルエンザ罹病期間のKaplan-Meier曲線: 20歳以上65歳未満 (ITT)



りとするのが **エクソヌクレアーゼ** ^{*1}。上図はシオノギ発表の Kaplan-Meier 曲線。カプラン・マイヤーでは追跡不能例を考慮、通常は有症状の累積時間 (累積生存) 率 0.5 で product-limit 有意差検定。左図のプラセボ・コントロールの 80 時間に対しゾフルーザは 53.7 時間 (検定は他に簡単な Petro & Petro の log-rank 検定や層別一般化 Wilcoxon 検定など、本例は後者で $P < 0.0001$)、右図タミフルが 53.8 時間とゾフルーザ 53.5 時間と差はない。解熱までの時間は対照 42 時間に対し 24.5 時間。2018 春シーズンに間に合うように治験が行われたため II 相、III 相合わせて約 1 千名。治験に 12 歳以下の小児や 65 歳以上の高齢者は含まれない ^{*3}。一方タミフルなど **ノイラミニダーゼ阻害剤に対する耐性株** が報告されおり、新機序の抗インフル薬への要請は強い。本剤の耐性株への有用性は A 型 H1N1 のタミフル耐性 NA/H274Y 保有株に対しマウスを用いた動物実験で肺内ウイルス量の減少と生存率の改善が認められた。これも動物実験だが高病原性鳥インフルエンザ H5N1 亜型と H7N9 亜型に対しタミフルより生存期間が長かった。【耐性の発生】その後追加された 12 歳未満の小児に対する III 相試験で、本剤投与例 77 例中 18 例にウイルスのポリメラーゼ産生蛋白質 I38 のアミノ酸変異が認められ、耐性獲得が疑われる。【血中濃度の推移と食事の影響】左図は健康成人の血中濃度。食

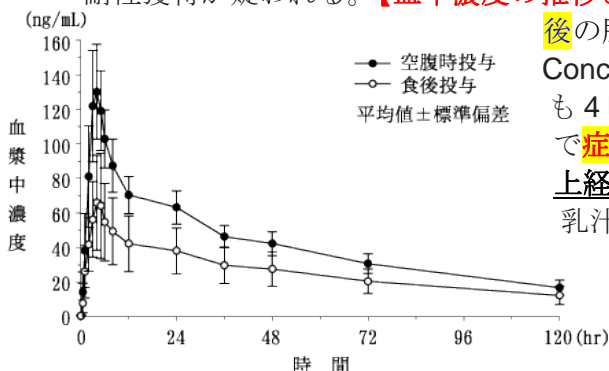


図1 単回経口投与時のバロキサビル マルボキシル活性体の平均血漿中濃度推移

後の服用では C_{max} は 48% 減少、AUC (Area Under Concentration Curve) は 36% 減少。 T_{max} はいずれも 4 時間。用法は一日 1 回 40mg (80Kg 以下成人) で **症状発現後可能な限り速やかに服用**。48 時間以上経過後の服用で有効性を裏付けるデータはない。乳汁へ分泌あり。副作用発生率は 5.4%。有効保存期間 2 年 (タミフルは 10 年)、肝代謝なので肝機能障害者は注意。禁忌は「本剤に過敏症の既往」。 **重大な基本的注意** に①服用の如何にかかわらず転落などに至る **異常行動** ② **細菌感染** の場合は適切に処置。

^{*1} mRNA の CAP 構造を切り離すウイルス酵素の阻害に起因する不都合の報告はまだない。 ^{*2} 1000 名では 0.1% の確率事象の場合 0 ないし 1 名で全く検出できないことがある。確率 0.1% の事故の検出は 10 倍の 1 万名の母集団が必要 (少なくとも 3-5 千名)。対照、ゾフルーザ群、タミフル群のワクチン接種率はいずれも約 25% (発病者の 1/3 はワクチン接種済) ^{*3} 2018/3-2019/3 の 13 か月間に 3000 例 (高齢者 150 例) の治験が進行中。