

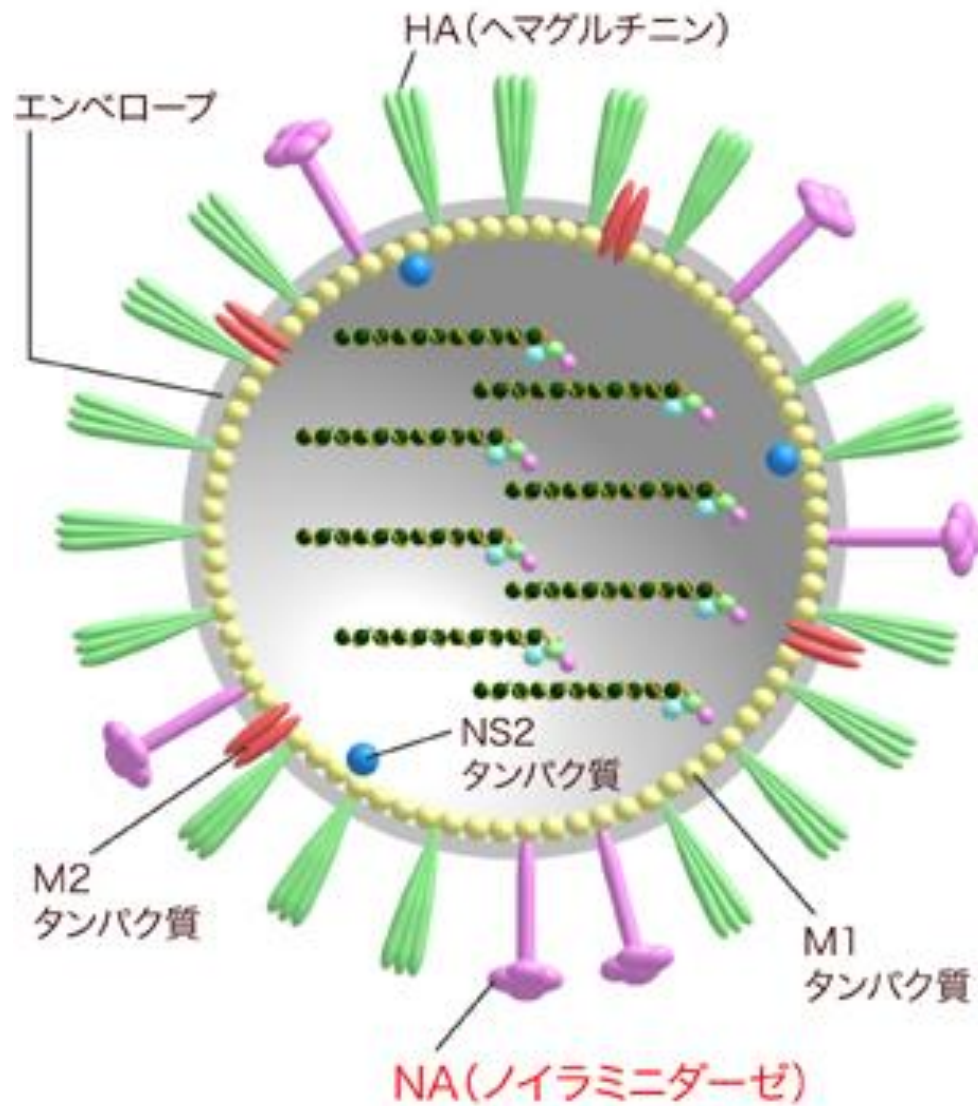
平成28年度新型インフルエンザの診療と対策に関する研修
平成28年11月6日 イイノホール&カンファレンスセンター

抗インフルエンザウイルス薬の薬剤耐性化 とその対応について

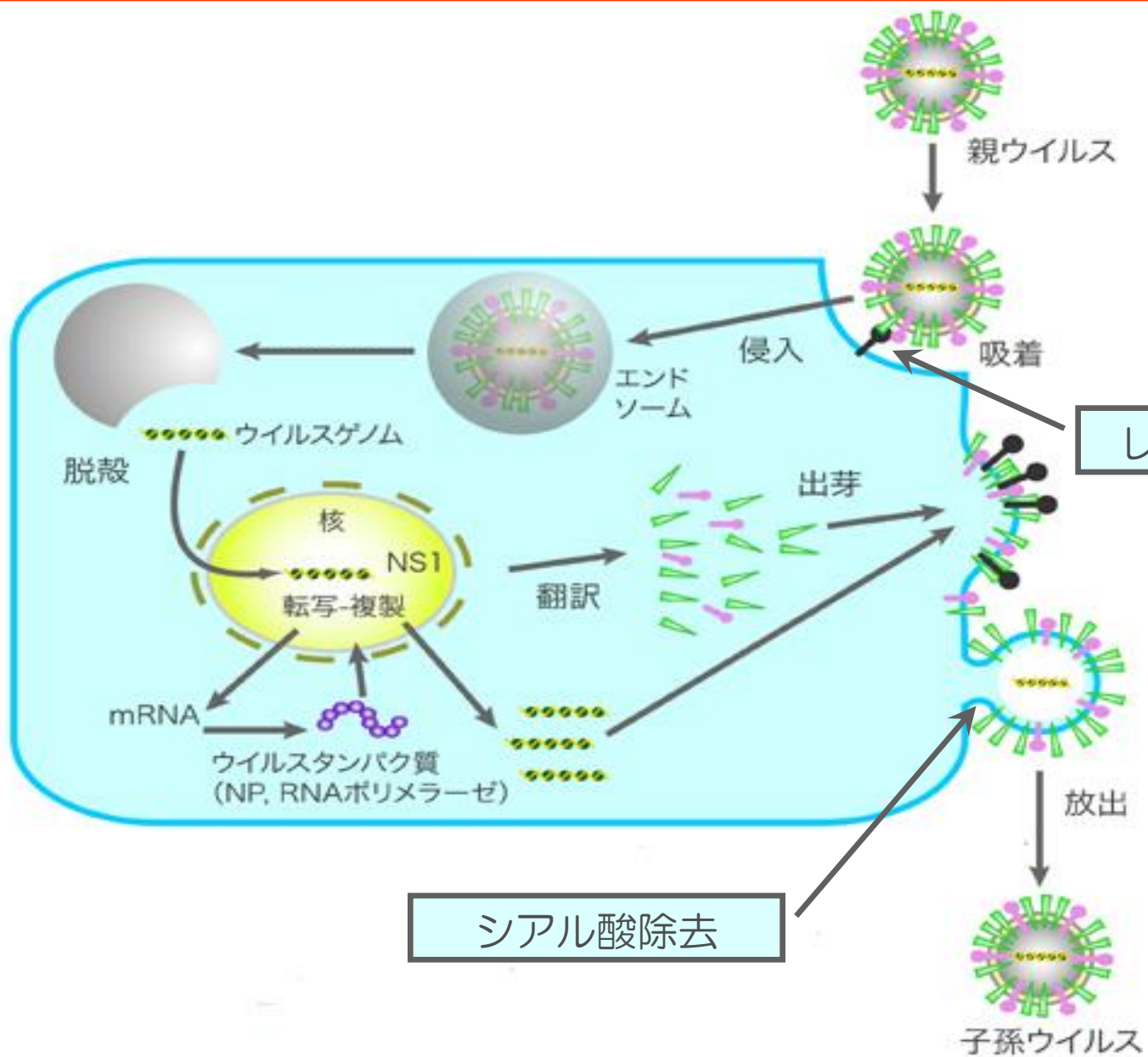


自治医科大学小児科学
田村大輔

A型インフルエンザウイルスの構造



A型インフルエンザウイルスの感染サイクル



A型インフルエンザウイルスの宿主の多様性

水鳥はすべてのインフルエンザウイルスの宿主となる

HA: H1-H16



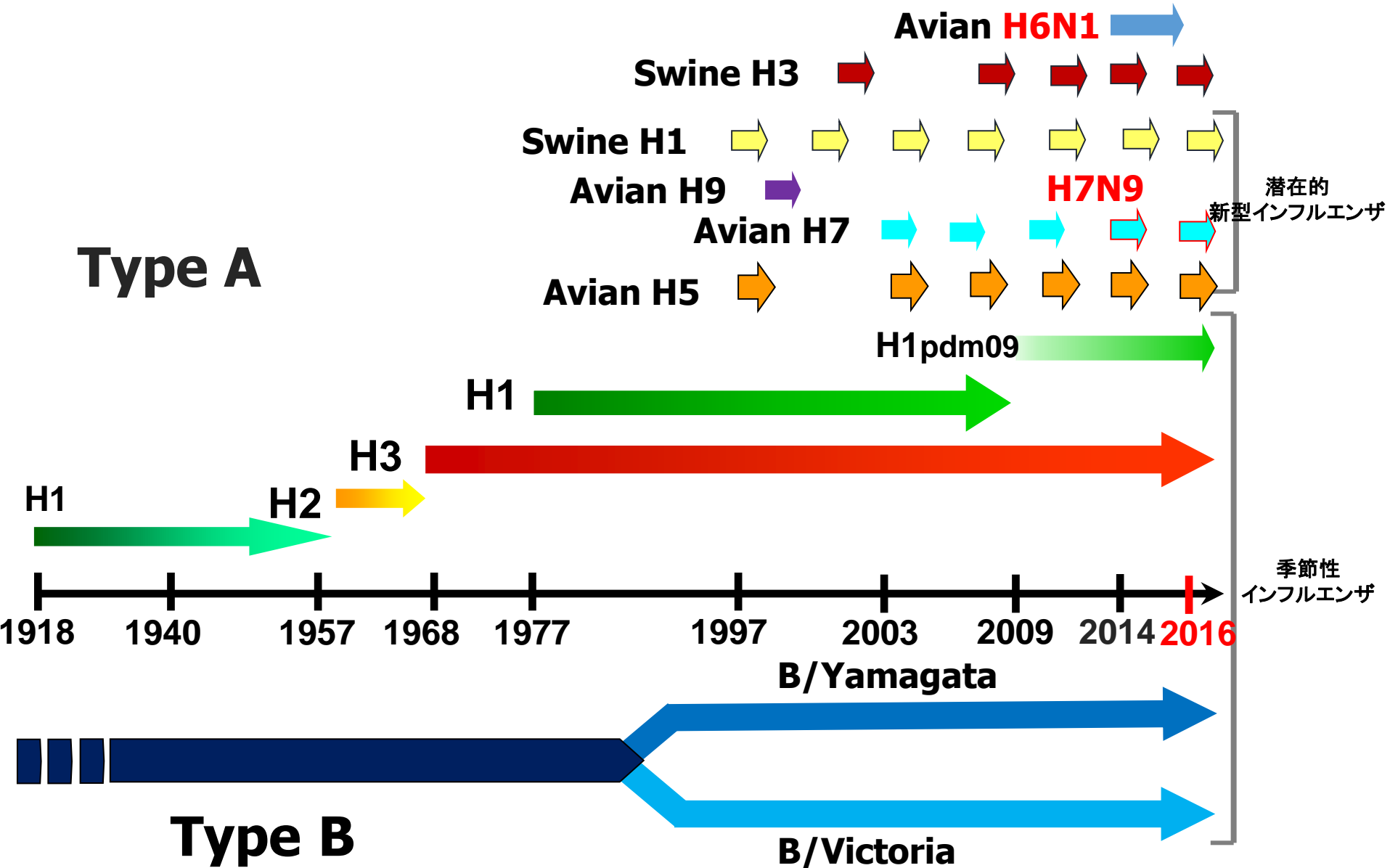
NA: N1-N9



H1N1	H5N1
H2N2	H6N1
H3N2	H7N2
H1N1pdm09	H7N3
H1N1v	H7N7
H1N2v	H7N9
H3N2v	H9N2



ヒトに感染するインフルエンザA型ウイルス



抗インフルエンザウイルス薬

M2タンパク阻害薬: 塩酸アマンタジン

- インフルエンザA型のみ
- PMDA-approved:
 - 多国で承認 (1998)

ノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬:

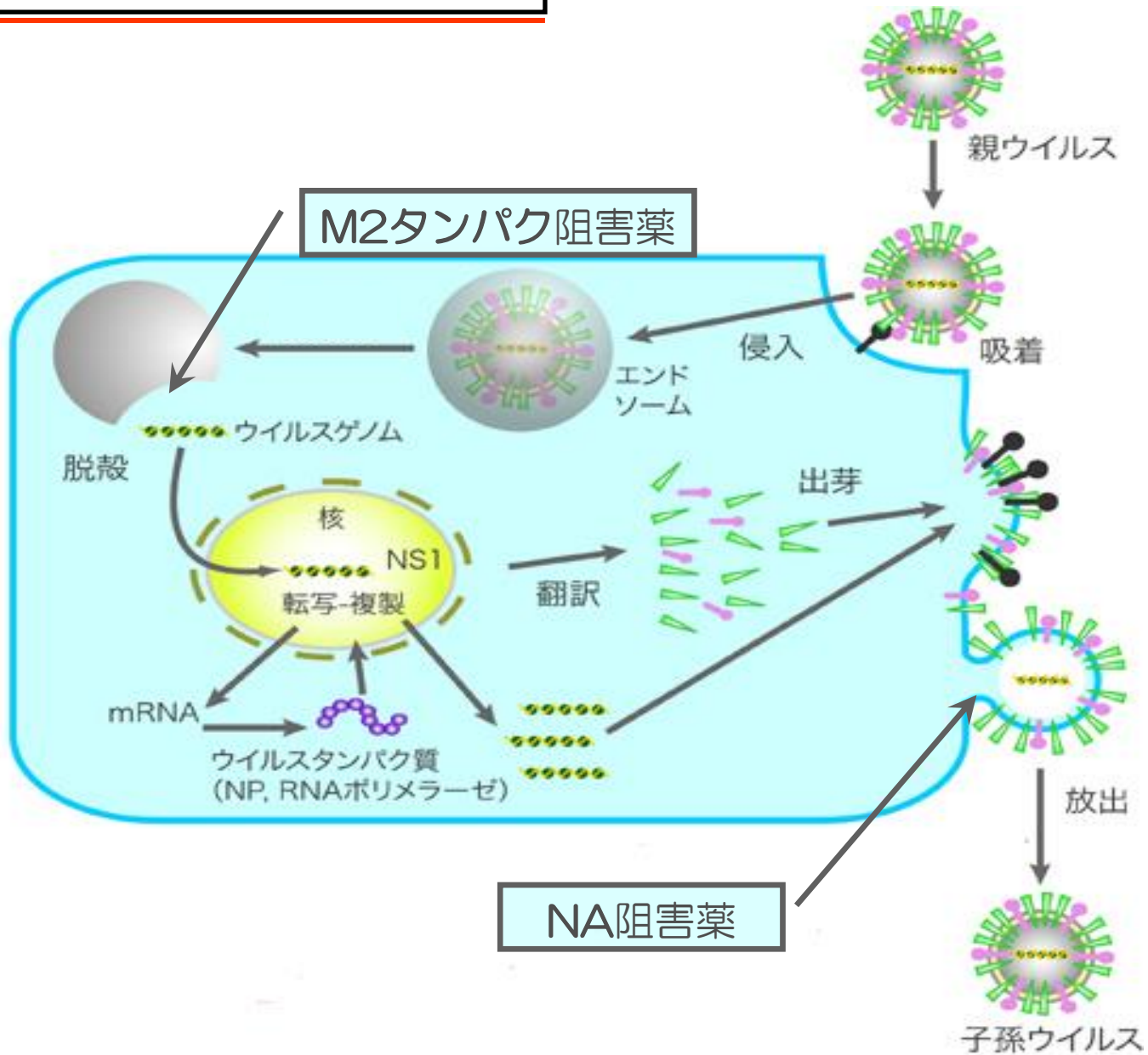
オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル

- インフルエンザA型 及び B型
- PMDA-approved:
 - オセルタミビル 経口 (2000)
 - ザナミビル 吸入 (2000)

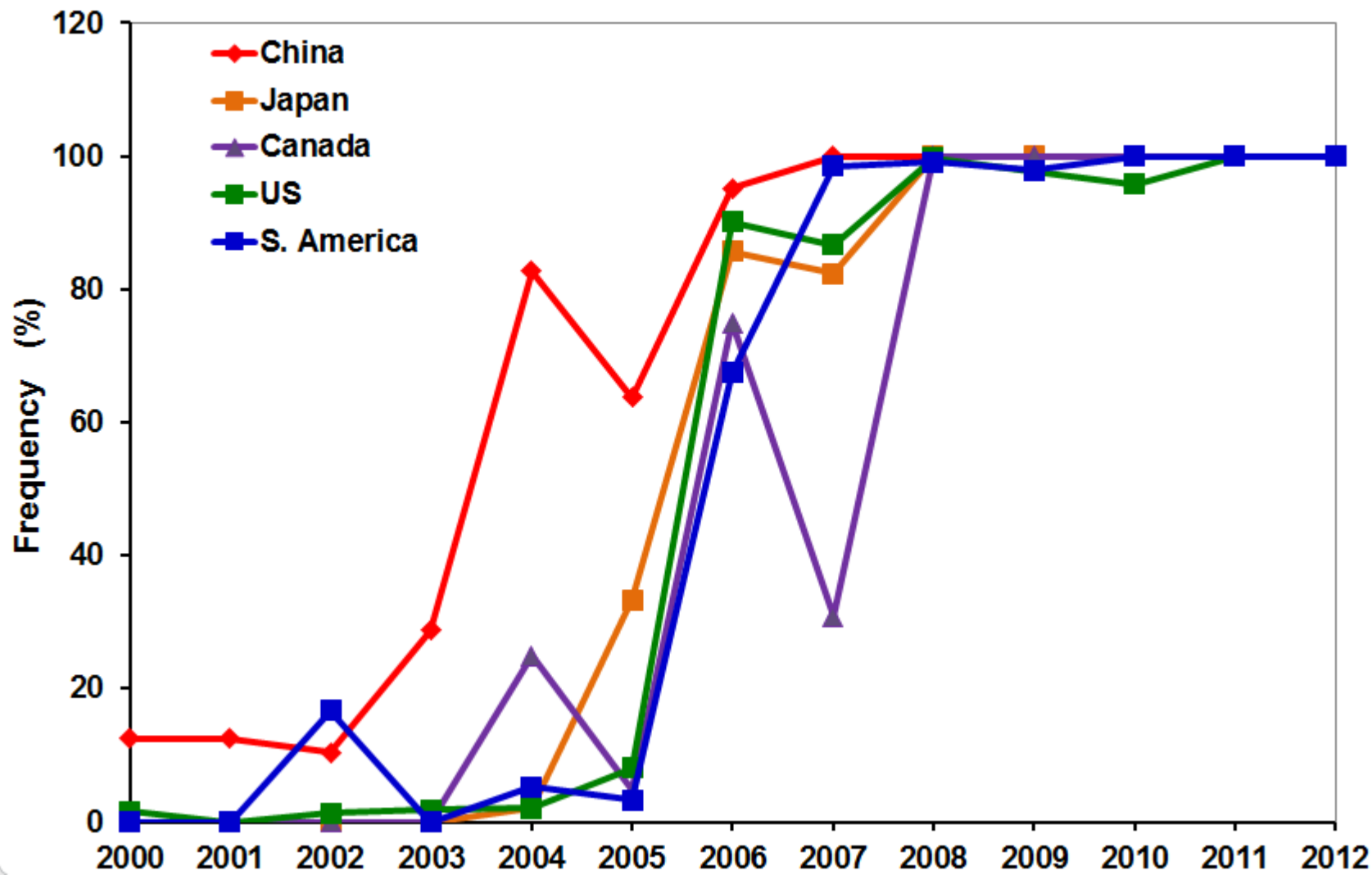
 - ペラミビル 静注
日本 (2010)、韓国 (2010)、米国 (2014)、台湾(2016)

 - ラニナミビル 吸入 長時間作用型
日本 (2010)

薬剤の細胞での作用部位



M2タンパク阻害薬耐性ウイルスの世界的流行



A(H3N2) viruses

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスの定義；

(Global Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network)

➤ 臨床所見に関わらない

➤ ノイラミニダーゼ遺伝子に特徴的な変異をもつ

➤ IC₅₀値の著しい上昇

以上を満たすインフルエンザウイルス

薬剤耐性ウイルスの特徴的な遺伝子変異

➤ ノイラミニダーゼ遺伝子に特徴的な遺伝子変異

NA遺伝子；119番、275番、292番、294番、
148番と151番、247～250番、245～248番・・・

1つのアミノ酸変異

or

2つのアミノ酸変異の組合わせ

or

4つのアミノ酸のdeletion 等

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルス

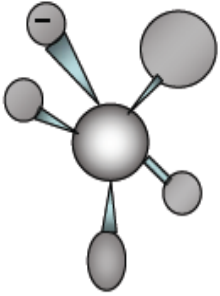
ノイラミニダーゼ遺伝子に
特徴的な遺伝子変異

ウイルス表面のノイラミニダーゼ
タンパクの立体構造が変化

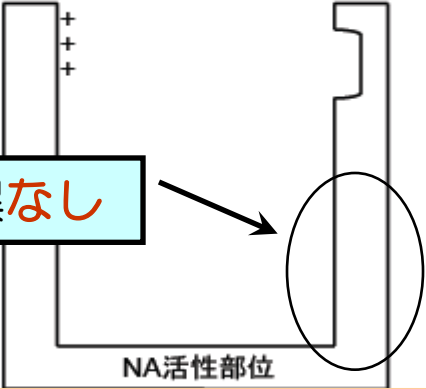
抗ウイルス薬が結合しづらくなる

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルス

ノイラミニダーゼ



耐性変異なし

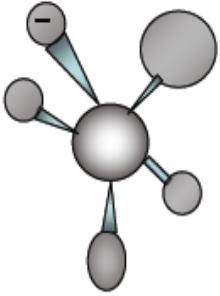


NA活性部位

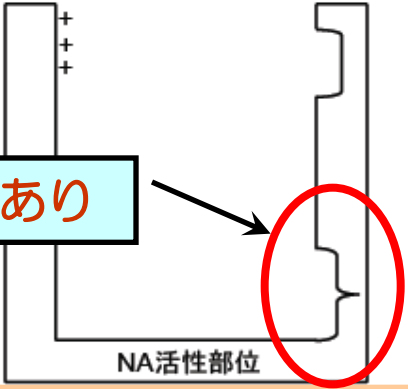
ウイルス膜表面

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルス

ノイラミニダーゼ



耐性変異あり



NA活性部位

ウイルス膜表面

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルス出現頻度

抗インフルエンザウイルス薬耐性株検出状況

過去数年、主にA(H1N1)pdm09ウイルスにおいて
タミフルとラピアクタ耐性が報告されている。

過去5年のインフルエンザウイルス 薬剤耐性サーベイランス（耐性株検出率）		
	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)
2013/14	タミフル4.1%, ラピアクタ4.1%	
2012/13	タミフル1.8%, ラピアクタ1.8%	
2011/12		タミフル0.3%, ラピアクタ0.3%
2010/11	タミフル2%, ラピアクタ2%	タミフル0.7%, ラピアクタ0.7%
2009/10	タミフル1%, ラピアクタ1%	

※アマンタジンは100%耐性

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスの感染伝播

- 遺伝子変異による耐性を獲得
 - ⇒薬剤耐性ウイルスの増殖スピードが遅くなる
 - ⇒感染伝播効率が悪くなる



- 薬剤耐性ウイルスが、ヒト→ヒト感染し、流行が拡大する可能性は少ない。

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルス出現頻度

2009年新型インフルエンザ発生時サーベイランスデータから

2009年9月～2011年1月

8364株；

➤ 86株(1.0%)にH275Y耐性株を検出

◆ オセルタミビル治療-----57株(66%)

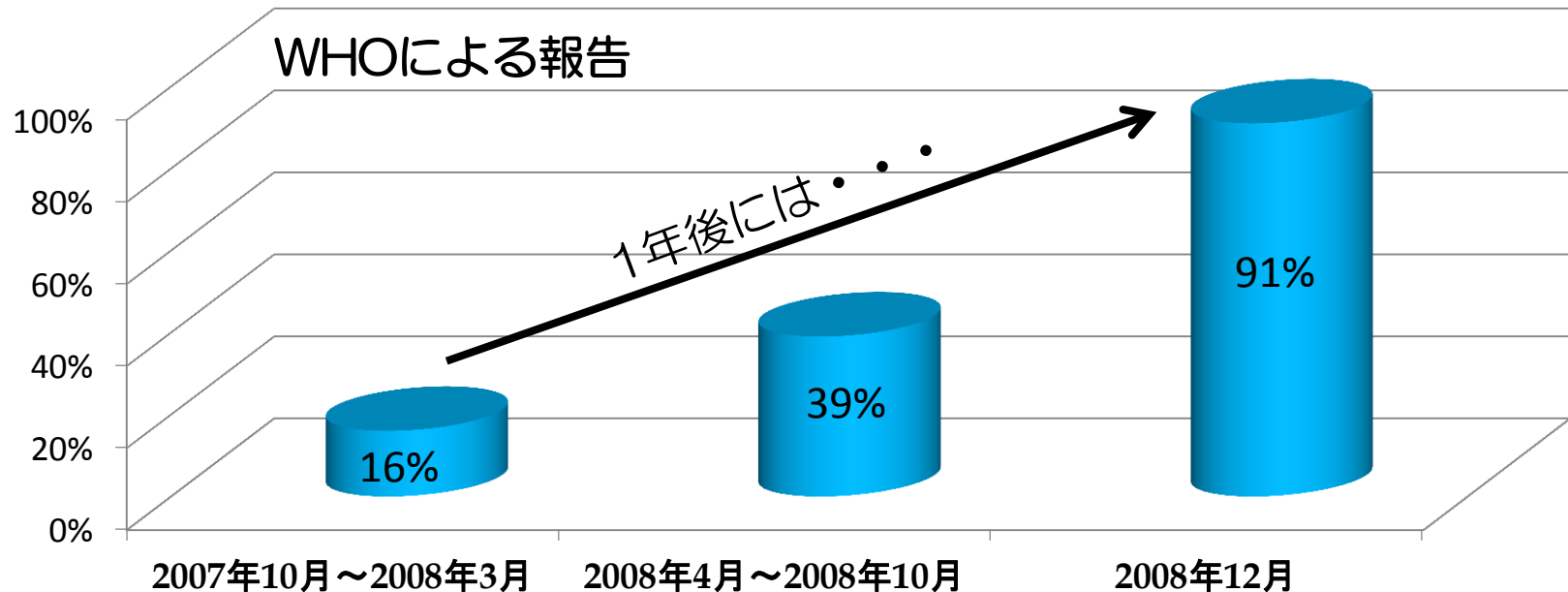
◆ オセルタミビル予防投与-----12株(14%)

◆ 未治療-----16株(19%)

◆ ペラミビル-----1株(1%)

2008年のオセルタミビル耐性ウイルス

- 2008年ノルウェーからオセルタミビル耐性ウイルスが世界中に流行
- 遺伝子変異はノイラミニダーゼ遺伝子275番目アミノ酸ヒスチジン→チロシン



- 将来的に、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスが世界中に蔓延する可能性を危惧している

なぜ、薬剤耐性ウイルスが拡散したのか？

➤ 遺伝子変異による耐性を獲得

⇒ウイルスの増殖スピードが遅くなる

⇒ヒトへの感染伝播効率が悪くなる

を代償する遺伝子変異を獲得

ノイラミニダーゼ遺伝子

222番 (アルギニンからグルタミン)

234番 (バリンからメチオニン)

回復期の解熱時期とウイルス排泄期間

➤ 抗ウイルス薬普及前

感染後抗体産生



ウイルス量減少



解熱

- ウイルスの消失には、薬剤と同時に体内の免疫応答が重要

免疫抑制患者のウイルス排泄期間

Tamura et al. JID 2015

Table 1. Characterization of A(H1N1)pdm09 Clinical Specimens Collected From an Immunocompromised Patient Treated With Oseltamivir and Zanamivir

Day Relative to CBT*	Influenza Type/ Subtype Detected in Clinical Specimen	NAI Treatment	Specimen Source	Viral Load by Quantitative PCR, Copies/mL	Changes at NA Residue (Frequency of Variant, %) ^b	
					275	119
-121	A ^c (H1N1)pdm09	Oseltamivir x5 d	NP
-72	A ^c (H1N1)pdm09	Oseltamivir x5 d	NP
-64	A	Oseltamivir restarted	NW	5.23 × 10 ⁶	H275Y (100)	E119
-60	A	Oseltamivir	NW	2.24 × 10 ⁶	H275Y (95)	E119
-57	...	Zanamivir started ^d
-53	Negative	Zanamivir	NP
-51	...	Zanamivir	NP	0.21 × 10 ⁶	H275Y (100)	E119
-49	A	Zanamivir	NP	0.31 × 10 ⁶
-46	...	Zanamivir	NP	...	H275Y (100)	E119
-39	A	Zanamivir	NP	...	H275Y (ND)	E119G (100)
-32	Negative	Zanamivir	NP
-32	A	Zanamivir	NP	0.28 × 10 ⁶	H275Y (100)	E119D (100)
-25	...	Zanamivir	NP	...	H275Y (16)	E119G (100)
-21	A	Zanamivir	BAL
-18	A	Zanamivir	NP	66.2 × 10 ⁶	H275Y (100)	E119G (100)
-10 ^{a,f}	A	Zanamivir	NP ^{g,j}	0.022 × 10 ⁶	H275Y (23)	E119G (100)
-9	...	Zanamivir	NP	...	H275Y (100)	E119G (40)/D (60)
-3 ^f	...	Zanamivir	NP ^f	0.015 × 10 ⁶	F ^g	E119G (71)/D (29)
0 (CBT)
+3	A	Zanamivir	NP	0.96 × 10 ⁶	H275Y (34)	E119G (39)/D (61)
+12	A	Zanamivir	NP
+17 ^f	A	Zanamivir stopped	NW, NP ^f	43.4 × 10 ⁶	H275Y (37)	E119G (74)/D (26)
+24	A	...	NP	27.0 × 10 ⁶	H275Y (7)	E119G (100)
+27 (engraftment)
+28	CSF	0
+31	A	...	BAL
+32	BAL	0
+34	BAL	...	F	E119G (100)
+39	ETT	...	F	F
+39	NP	0	F	F
+45	ETT	...	F	F
+59	Negative	...	ETT
+66	Negative	...	ETT

5か月間
ウイルスを
持続排泄

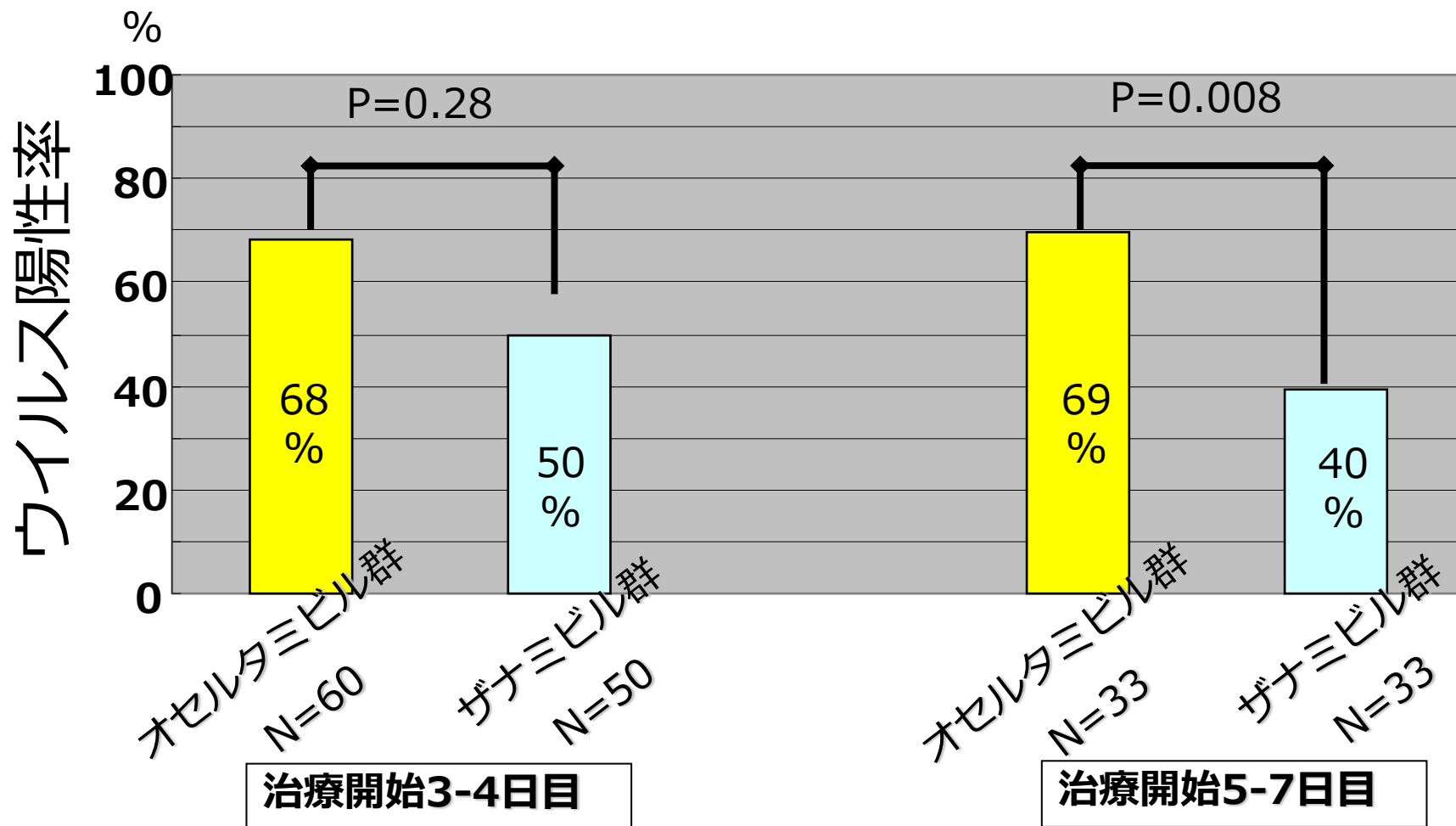
乳幼児のウイルス排泄期間

基礎疾患のない平均年齢3歳；
抗ウイルス治療後のウイルス
排泄期間

Patients without oseltamivir-resistant mutants			
Patient number (age)		Viral titre (PFU per mL)	
		Pre	Post
Day specimen obtained*			
3	31 (5 y)	3×10^4	7×10^3
	32 (2 y)	6×10^3	<10
	33 (1 y)	2×10^3	3.1×10^3
	41 (3 y 10 m)	10	<10
	45 (6 m)	1.8×10^5	<10
4	6 (1 y 6 m)	2.8×10^2	3×10^3
	7 (1 y 10 m)	<10	3×10^3
	12 (11 y)	2.4×10^4	6×10
	16 (10 y)	3×10^3	10
	19 (3 m)	5×10^6	1.5×10^3
	26 (2 y)	4.8×10^5	3.3×10^5
	29 (2 y 7 m)	1×10^4	1.2×10^4
	30 (3 y 5 m)	2×10^2	5×10^5
	46 (4 y 3 m)	2.3×10^2	<10
	5	1 (11 m)	1.5×10^5
2 (1 y 2 m)		5×10^5	1.5×10^4
3 (1 y 3 m)		8×10^5	1×10^3
15 (2 y)		9.8×10^4	1×10^3
17 (2 y)		3.2×10^5	2×10^4
18 (6 m)		2.1×10^5	3×10^3
20 (1 y)		1.2×10^6	5.5×10^2
22 (7 m)		2.3×10^3	5.2×10^2
24 (13 y 6 m)		1.3×10^3	3×10^4
27 (14 y)		1.3×10^5	2×10
28 (13 y)		4×10^3	4.8×10^2
36 (4 y 8 m)		2×10^3	<10
37 (2 y 4 m)		2×10^5	<10
39 (5 y 3 m)		4.7×10^3	<10
43 (2 y)		4×10^3	<10
44 (4 y 3 m)	1.7×10^3	<10	
48 (3 y)	5×10^4	<10	
50 (5 m)	6×10^3	<10	
6	21 (2 m)	6.5×10^3	1.5×10^2
7	42 (1 y 3 m)	3.2×10^2	<10
	49 (2 y)	3.5×10^4	<10
8	8 (1 y 9 m)	5×10^6	5×10^4

学童のウイルス排泄期間

平均年齢8歳の抗ウイルス薬治療後のウイルス排泄期間



ウイルス排泄期間と薬剤耐性化

➤ 長引くウイルス排泄

⇒体内（細胞内）でのウイルス増殖が持続

⇒変異ウイルスが一定頻度で出現

➤ 抗ウイルス薬耐性変異を持ったウイルスが存在

←--- 抗ウイルス薬

➤ 薬剤感受性ウイルスが増殖が抑制

➤ Drug selection bias で 薬剤耐性ウイルスが増殖し易くなる

▶ 感受性ウイルスが抑制されるため、薬剤耐性ウイルスの増殖スピードが遅くてもmajorなpopulationとなる

薬剤耐性ウイルスの体内での経時的変化

鼻腔での薬剤耐性・感受性ウイルスの割合

年齢	検体採取日
4歳	治療前
	5
	7

薬剤耐性ウイルス出現頻度の比較

オセルタミビルとザナミビル：薬剤耐性ウイルスの出現頻度の比較

オセルタミビル治療群

小児患者；72人

V.S.

ザナミビル治療群

小児患者；72人

○発症から同時に治療を開始

- どちらの薬剤が、薬剤耐性ウイルスを出しやすいのか？
- どちらの薬剤が、より長くウイルスを鼻水から出し続けるのか？

薬剤耐性ウイルス出現頻度の比較

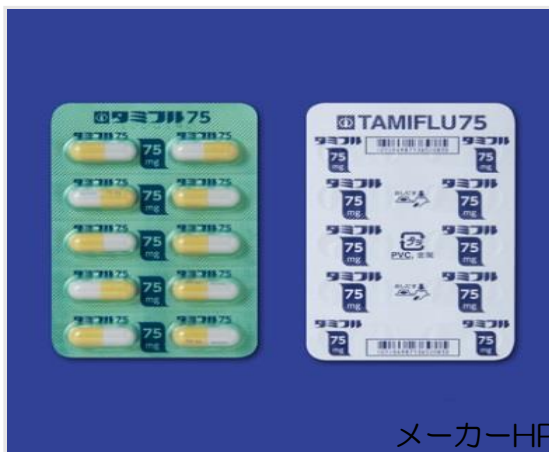
オセルタミビルとザナミビル：薬剤耐性ウイルスの出現頻度の比較

		オセルタミビル群 N=72	ザナミビル群 N=72	P value
年齢(歳)	平均値±SD Range	7.7±2.5 4-15	8.5±2.8 4-15	0.11
ウイルス	H1N1	21	26	0.41
	H3N2	39	31	
	B	12	15	
ワクチン接種率(%)		30(42%)	27(38%)	0.61

薬剤耐性ウイルス出現頻度の比較

オセルタミビルとザナミビル：薬剤耐性ウイルスの出現頻度の比較

オセルタミビル



メーカーHPより引用

ザナミビル



メーカーHPより引用

6/72
8.6%

P value
0.028

0/72
0%

薬剤耐性ウイルス出現頻度の比較

➤ ザナミビル ⇒ 吸入薬
中咽頭から気管支薬剤の局所濃度の違い

Cass L et al. Clin Pharmacokinet
1999



ウイルス増殖の抑制と排泄期間に影響



薬剤耐性ウイルス出現頻度の差
血液を介して上気道組織に分布するため局所濃度は低い

Charles Oo et al. Pharmacokinetics and Disposition
2003

ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスの定義；

(Global Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network)

➤ 臨床所見に関わらない

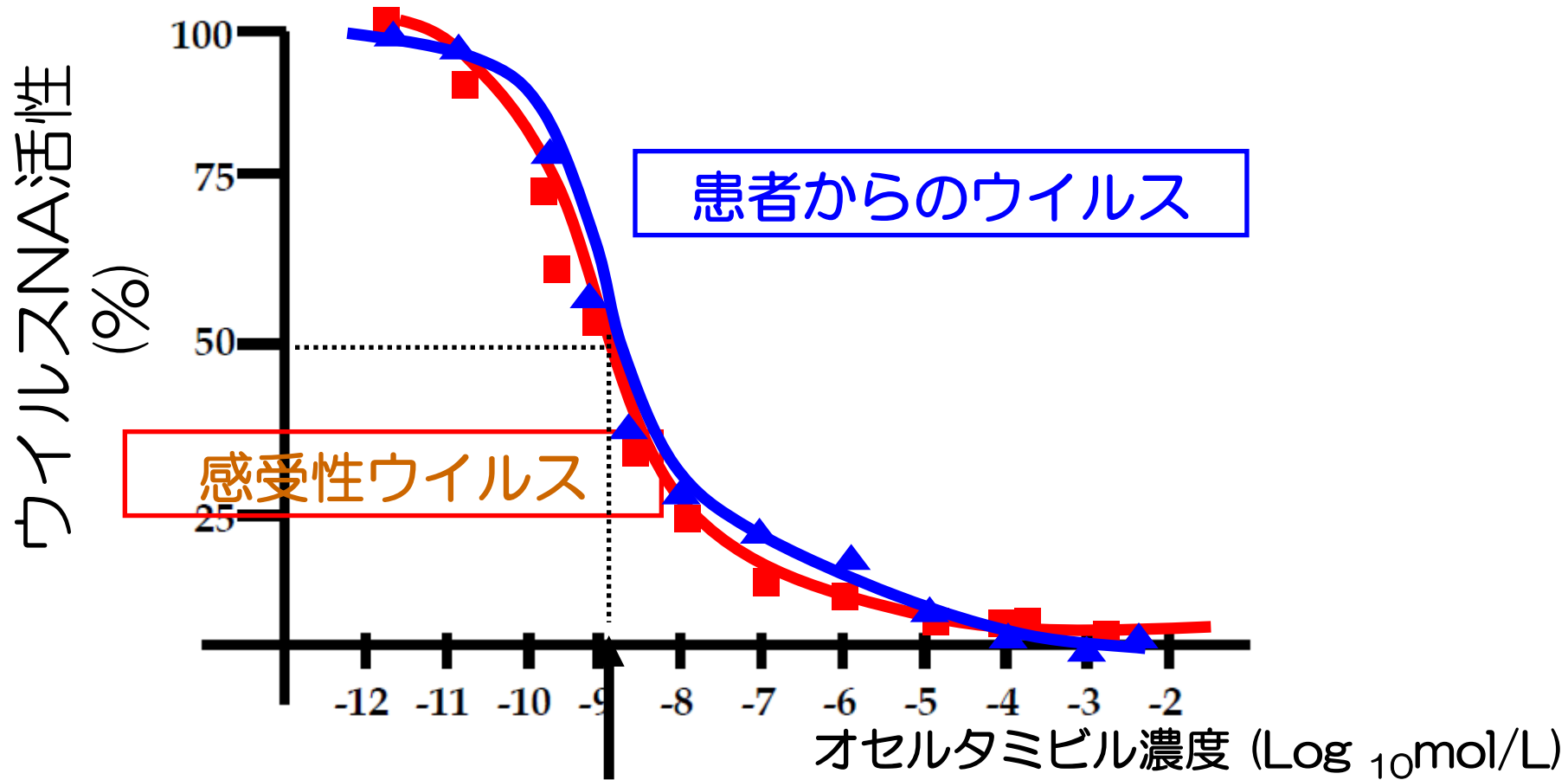
➤ ノイラミニダーゼ遺伝子に特徴的な変異をもつ

➤ IC₅₀値の著しい上昇

以上を満たすインフルエンザウイルス

薬剤耐性ウイルスの分子生物学的特徴

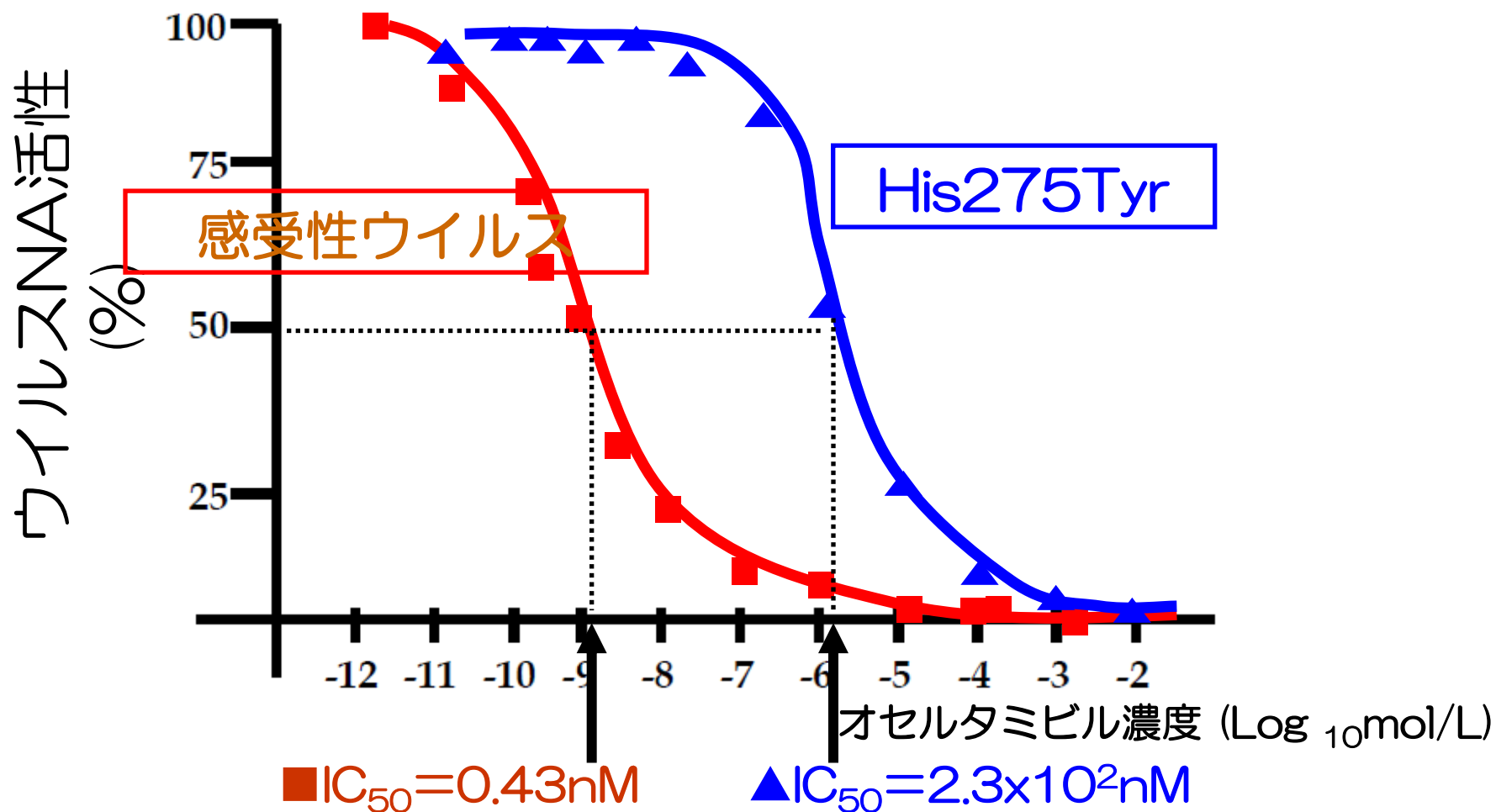
薬剤耐性ウイルス検査；ノイラミニダーゼ活性阻害試験



IC₅₀=0.43nM

薬剤耐性ウイルスの分子生物学的特徴

薬剤耐性ウイルス検査；ノイラミニダーゼ活性阻害試験



薬剤の血漿中濃度

2013年7月改訂(改訂第7版)

日本標準商品分類番号
87625

医薬品インタビューフォーム

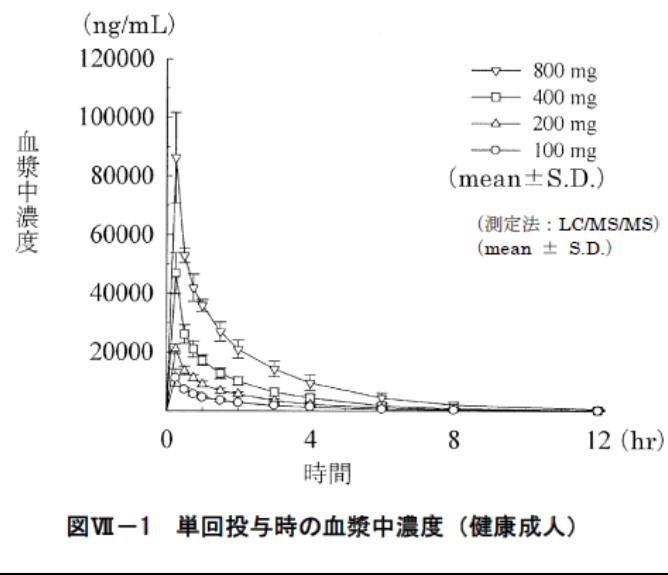
日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

抗インフルエンザウイルス剤
ペラミビル水和物注射液

ラピアクタ®点滴静注液バッグ300mg
ラピアクタ®点滴静注液バイアル150mg
RAPIACTA® for Intravenous Drip Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方せん医薬品※ 注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	点滴静注液バッグ300mg: 1袋(50mL)中 ペラミビル水和物540.4mg (ペラミビルとして300mgに相当) 点滴静注液バイアル150mg: 1瓶(15mL)中 ペラミビル水和物174.7mg (ペラミビルとして150mgに相当)
一般名	和名: ペラミビル水和物 (JAN) 洋名: Peramivir Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 2011年8月2日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2012年6月22日(販売名変更による) 発売年月日: 2010年1月27日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	提 携: BIO CRYST PHARMACEUTICALS, INC. 製造販売元: 塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本IFは2013年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。



表VII-1 薬物動態パラメータ (健康成人)

投与量 (mg)	n	単回投与				
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{*2} (L)
100	6	11200 ± 2900	17513 ± 2001	5.77 ± 0.61	2.64 ± 0.33	15.16 ± 2.14
200	6	21100 ± 1600	33695 ± 3622	5.99 ± 0.65	2.65 ± 0.27	15.77 ± 1.35
400	6	46800 ± 7000	63403 ± 8620	6.41 ± 0.90	2.44 ± 0.28	15.53 ± 1.71
800	6	86200 ± 15400	133795 ± 19972	6.10 ± 0.96	2.83 ± 0.49	16.96 ± 1.53

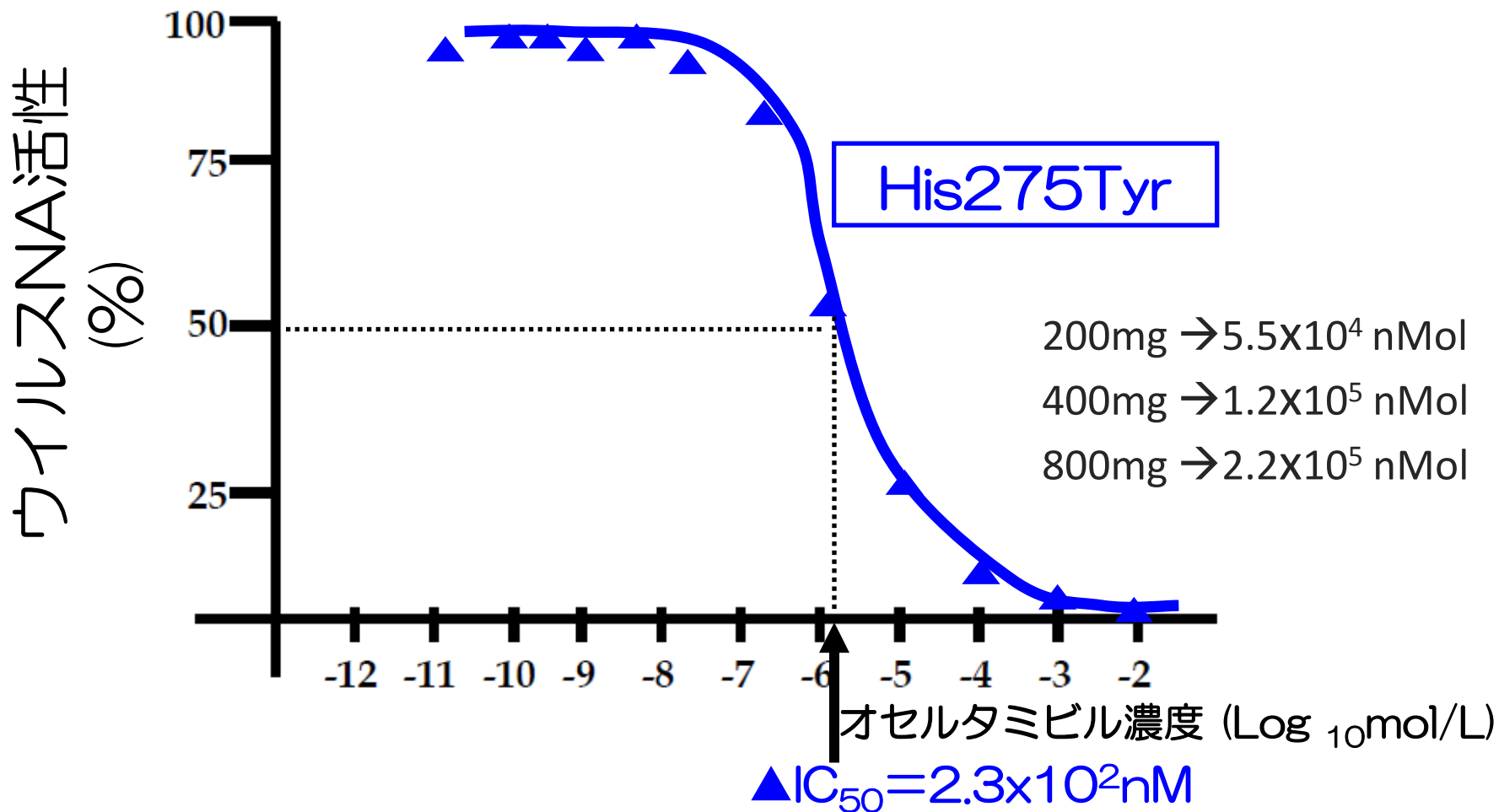
200mg → 5.5 × 10⁴ nMol

400mg → 1.2 × 10⁵ nMol

800mg → 2.2 × 10⁵ nMol

薬剤耐性ウイルスの増殖抑制

薬剤耐性ウイルス検査；ノイラミニダーゼ活性阻害試験



薬剤耐性ウイルスの注意すべき交差耐性

薬剤耐性ウイルスの交差耐性

➤ 薬剤耐性インフルエンザウイルスといえば??

➡ オセルタミビル耐性ウイルスの頻度が高いと考えられている



オセルタミビル（経口）



ペラミビル（点滴）

メーカーHPより引用



ザナミビル（吸入）



ラニナミビル（吸入）

メーカーHPより引用

➤ ウイルスのノイラミニダーゼ構造の薬剤に結合する部位が類似しているため、オセルタミビルに薬剤耐性を獲得すると、ペラミビルにも耐性化する

薬剤耐性ウイルスの疫学

薬剤耐性ウイルスの交差耐性

抗インフルエンザウイルス薬耐性株検出状況

過去数年、主にA(H1N1)pdm09ウイルスにおいて
タミフルとラピアクタ耐性が報告されている。

過去5年のインフルエンザウイルス 薬剤耐性サーベイランス（耐性株検出率）

	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)
2013/14	タミフル4.1%, ラピアクタ4.1%	
2012/13	タミフル1.8%, ラピアクタ1.8%	
2011/12		タミフル0.3%, ラピアクタ0.3%
2010/11	タミフル2%, ラピアクタ2%	タミフル0.7%, ラピアクタ0.7%
2009/10	タミフル1%, ラピアクタ1%	

オセルタミビルに
耐性を持つと、
同時にペラミビル
にも耐性を持つ

※アマンタジンは100%耐性

既存薬すべてへの高度耐性ウイルスの出現

Emergence of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Variants in an Immunocompromised Child Treated With Oseltamivir and Zanamivir

Tamura et al. JID 2015

Daisuke Tamura,^{1,2} Roberta L. DeBiasi,^{2,4,5*} Margaret Okomo-Adhiambo,¹ Vasily P. Michin,¹ Angela P. Campbell,¹ Brett Loecheit,^{3*} Bernhard L. Wiedemann,^{2,4} Alicia M. Fry,¹ and Larisa V. Gubareva¹

¹Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; Divisions of ²Pediatric Infectious Diseases, and ³Blood and Marrow Transplantation, Children's National Medical Center, Departments of ⁴Pediatrics and ⁵Microbiology, Immunology and Tropical Medicine, George Washington University School of Medicine, Washington D.C.

- 8カ月の免疫抑制状態の男児
- 骨髄移植を受ける前にインフルエンザA型に罹患
- オセルタミビル・ザナミビルの治療を受けたが、ウイルス排泄が約5か月間持続
- 治療中に、既存薬すべての（オセルタミビル・ペラミビル・ザナミビル・ラニナミビル）へ高度耐性化を示すウイルスが検出
- 遺伝子変異部位は、E119G+H275Y