

ゾフルーザを投与したインフルエンザBについて

山辺こどもクリニック 板垣 勉

山形県衛生研究所微生物部 水田 克巳
山形大学医学部感染症学講座 松寄 葉子

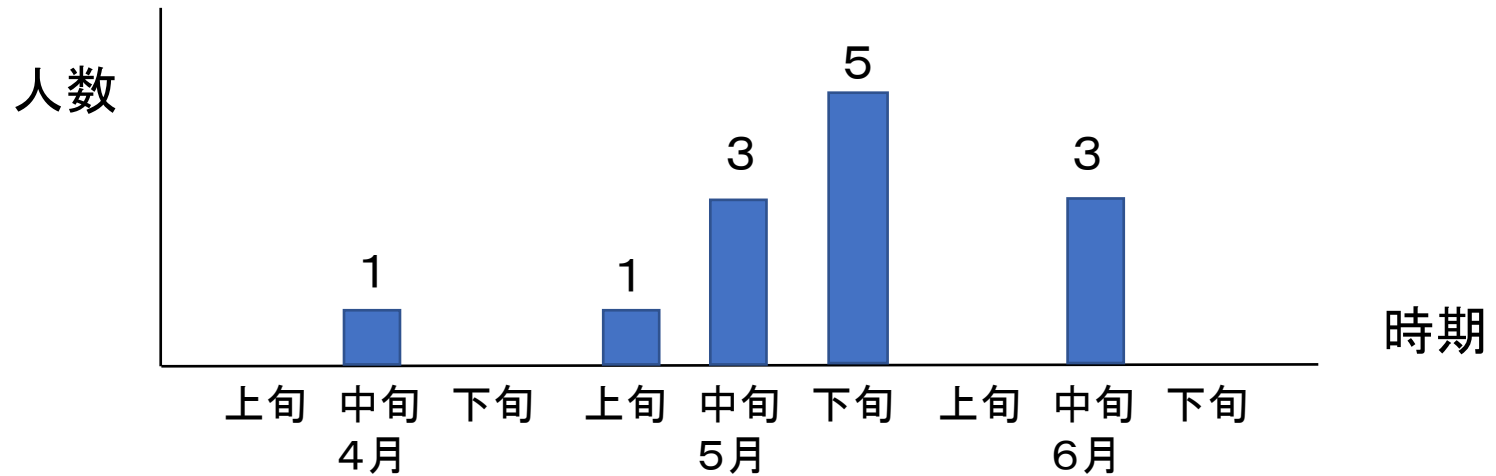
感染免疫懇話会 in Machida 2019.08.04

【目的】抗Flu薬はFluAに対し非常に有効な薬剤であるがFluBに対しては二峰性発熱をよく経験していた。新抗Flu薬**ゾフルーザ**は作用機序が異なりFluBにどのように反応するのかを調査する。

【対象】2019年4月から6月まで当院を受診したFluBの患者さん13例(男8例,女5例)(年齢2歳～34歳,中央値6歳)の鼻咽頭吸引液を検体として用いた。検体はゾフルーザ服薬前と服薬後5日目に2回採取した11例,他医療機関処方服薬後2日目検体1例と診断が6日後と遅れ服薬しなかった1例である。

この研究は山形県医師会,山形県衛生研究所,山形大学の倫理委員会で認定済み

FluB vict.の診断時期と流行



年齢・施設	4月 中旬	5月 中旬	5月 下旬	6月 中旬
A高	1			
B高		1		
C小		1		
D幼		1	2	
E小			3	1
F保				1
自宅		1		
成人				1

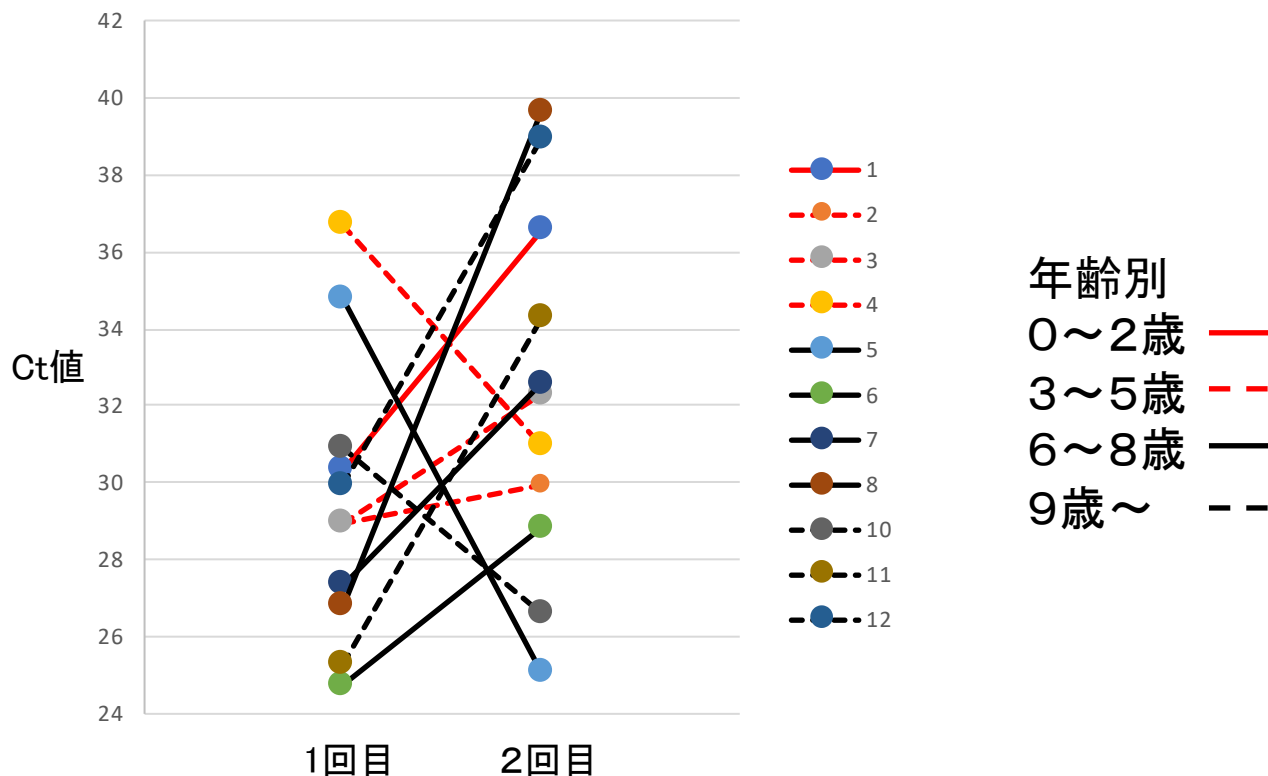
感染源 通園通学施設6施設 13名 家族 2家族 4名 不明1名

ゾフルーザ服薬による リアルタイムPCR Ct値変化と培養結果

Case	年齢	服薬日	投与量 (mg/kg)	服薬	Ct値1	Ct値2	2回目培養	家族内感染
1	2	2	1.0	○	30.32	36.54	M1	対象外
2	3	1	1.1	○	28.94	29.94	M2	対象外
3	5	2	0.6	○	28.94	32.3	M2	—(AMPC)
4	5	1	1.0	○	36.68	30.96	M1	—
5	6	1	1.0	○	34.78	25.08	M1	—
6	6	2	0.9	○	24.75	28.83	×	—
7	6	1	1.1	○	27.33	32.58	M2	対象外
8	7	5	0.9	○	26.77	39.64	×	—(AMPC)
9	7	—	—	—	20.39	—	—	母親罹患
		6日目医院診断			(2日目検体)			
10	9	2	0.6	○	30.9	26.61	M1	対象外
11	15	1	0.6	○	25.28	34.26	M1	—
12	16	2	0.73	○	29.94	38.93	×	—
13	34	1	0.52	○	24.97(検体採取2日目)		—	—
		(他院処方服薬例)			1回目検体分離できず			

Case3 翌日嘔吐あり

Ct値の変化



2回測定できたCt値11例中3例で低下(ウイルス量が増加)

2回目の分離培養で3例が分離できず

3例で2代継代

5例初代で分離可能

服薬翌日にはCt値が低いが分離できない例があった

ゾフルーザ服薬による臨床症状の変化

年齢別臨床経過

Case	年齢 (歳)	診断日	投与量 (mg/kg)	有熱期間 (日)	咳	鼻汁	Ct値 2回目	分離 2回目
1	2	2	1.0	2	↓	(-)	36.5 ↑	M1
2	3	1	1.1	2	↑	↑	29.9 ↑	M2
3	5	2	0.6	4	↑	↑	32.3 ↑	M2(AM-PC)
4	5	1	1.0	3	↗↘	↑	30.9 ↓	M1
5	6	1	1.0	2	↑	↑	25.8 ↓	M1
6	6	2	0.9	2	↓	↓	28.8 ↑	×
7	6	2	0.7	1	→	↑	32.57 ↑	M2
8	7	5	0.9	1	↑	↑	39.6 ↑	×(AM-PC)
9	7	6	—	4	(-)	↑	—	—
10	9	2	0.6	2	(-)	(-)	26.6 ↓	M1
11	15	1	0.6	2	↓	(-)	34.2 ↑	M1
12	16	2	0.7	1	↓	(-)	38.9 ↑	×
13	34	1	0.5	2	↗↘	(-)	—	—

服薬コンプライアンスはいずれも良好だったが、
発熱が遷延したCase3は服薬翌日に嘔吐1回あり
体重当たり服薬量は相対的に7歳以上で少なくなる

(-): 症状なし ↑: 症状悪化 ↓: 症状軽快
↑: Ct値増加(遺伝子数減少) ↓: Ct値減少(遺伝子数増加)
M1: 初代培養分離 M2: 2台継代分離 ×: 分離不可

症状の変化

- 1) 咳は年齢が小さいと悪化している
7歳以下8例中4例50% 悪化
8歳以上3例中0例0.0% 悪化

塩野義の資料では12歳以下でも軽快すると記載
年齢区分の問題
(免疫状態の差)

- 2) 鼻汁も鼻腔スペースの影響か7歳まで悪化しやすい
7歳以下8例中6例75.0%で悪化
8歳以上4例中4例 0.0%で悪化なし

- 3) 有熱期間は平均2日

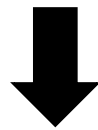
有熱期間

	1日	2日	3日	4日	%
服薬日	1日	1	4	1	50.0
	2日	1	3	1	41.7
	5日	1			8.3
	%	25	58.3	8.3	8.3

有熱期間: 2 ± 1.3 日

92%が発熱翌日までに診断され
服薬後翌日までに83%解熱

咳や鼻汁の悪化は**年齢依存性**の可能性
(7歳までは悪化しやすいが9歳以上は寛解する)
二峰性発熱は起きなかった
抗菌薬は咳のひどくなった2例(18.2%)で
AM-PC使用した
家族内発症は認められなかった



アミノ酸変異による低反応性の検討が必要

ソフルーザの特徴

空腹時、食後投与で異なる血中濃度
(排泄は胆道・糞便から84%)

	最高血中濃度 Cmax(ng/ml)	到達時間 Tmax(h)	半減期 T1/2(h)	血漿中濃度一時間曲線下面積 AUC(ng・h/ml)
空腹時	133 ± 26.5	4(3-5)	95.8 ± 18.2	7206 ± 1325
食後	72.5 ± 28.3	4(0.5~5)	99.6 ± 19.6	4846 ± 1814

塩野義製薬HP 薬物動態 食事の影響より

空腹時投与がよさそうだ

ゾフルーザ服薬によるウイルスカ価の変化量

ゾフルーザ服薬後翌日までに激減しそのカ価で維持される

塩野義製薬HP 製品基本情報 ウイルスカ価より

👉 家族内発症が起こりにくい理由

予防薬として申請予定のようだが
予防薬としてのゾフルーザの価値は少ない？

ゾフルーザ投与後の138アミノ酸変異による 低感受性株発生

成人では10%弱,小児では23.4%で認められた

138アミノ酸変異ありでも服薬後1~3日は通常の反応
4日目以降に一過性のウイルスカ価の上昇がみられた

塩野義製薬HP 製品基本情報 アミノ酸変異ウイルスについて

ゾフルーザ感受性株と低感受性株(アミノ酸変異株)
増殖スピードの違い？

インフルエンザ感染時のウイルスは？

感受性株と低感受性株が混合している状態で感染し

ゾフルーザの服薬によって感受性株が激減する。

その後低感受性株が増加してくると考えるべき

(感染時の感受性株と低感受性株比率が大切)

原因として低年齢児の服薬コンプライアンスが考えられる

(肺炎マイコプラズマのMLs耐性株の出現に類似)

まとめ

当院で経験した2019年FluBに対する新抗Flu薬ゾフルーザの効果
特に年齢別臨床症状と服薬後5日目に採取した鼻咽腔吸引液の分離
状況について検討した

症状の改善は年齢依存性を認めるが有効性が低いときに見られる
2峰性発熱を認めず、家族内感染も認められなかった

製品情報によれば**アミノ酸変異・アナフィラキシー**といったものが
起こりうるので各自が使用基準を決めて使用することが大切

感染免疫懇話会 in Machida 2019.8.4

山辺こどもクリニック 板垣 勉