

### 3. A(H1N1) pdm09 耐性株による重症例の治療

#### インフルエンザ重症例に対するペラミビルの投与方法について

乳幼児のインフルエンザ重症例においては内服や吸入が困難になりますので、静注製剤のペラミビルを使用する機会が多くなると思われれます。そこで、福島県立医科大学小児科において調べた「小児にペラミビル 10 mg/kgを 1 回投与した場合の血液中ペラミビル濃度の推移」を基にして、ペラミビル 2 倍量 1 回投与、通常量連日 5 日間投与、2 倍量（通常量を 1 日 2 回）連日 5 日間投与、2 倍量（1 日 1 回）連日 5 日間投与した場合の血液中濃度のシミュレーションを行い、オセルタミビル/ペラミビル耐性ウイルスに対して効果が期待されるペラミビルの投与方法を検討しました。縦軸は nM で示したペラミビルの濃度、横軸は投与後の時間を示し、time above IC を算出しました。基準とする IC は、①A(H1N1) pdm09 耐性株に対するペラミビルの IC<sub>50</sub> (28±7nM) より 30 nM、②Mean+3SD の 50 nM、③鼻腔中濃度が血液中濃度の 47–64%になる（塩野義製薬社内資料）ことより鼻腔中濃度が②に達すると考えられる血液中濃度 100 nM、④耐性ウイルスであっても確実に抑制できると考えられる③の 3 倍濃度である 300 nM に設定しました。

その結果、以下のことがわかりました（表）。

1. 10 mg/kg/回の単回投与では、十分な血中濃度が維持されない。
2. 20 mg/kg/回の単回投与では、十分な血中濃度が維持されない。
3. 10 mg/kg/回の連日投与では、100 nM 以上を維持するのは 90 時間（75%）、300 nM 以上を維持するのは 60 時間（50%）である。
4. 10 mg/kg/回の 1 日 2 回の連日投与では、100 nM 以上、あるいは 300 nM 以上を維持するのはほぼ 120 時間（100%）である。
5. 20 mg/kg/回の連日投与では、100 nM 以上を維持するのはほぼ 120 時間（100%）、300 nM 以上を維持するのは 70 時間（58.3%）である。

ペラミビルは、添付文書によると、「小児に対し、通常、1 日 1 回 10 mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与出来る。投与量の上限は、1 回量として 600 mg までとする」とされています。「10 mg/kg/回、1 日 1 回、連日 5 日間投与」により、ペラミビルはオセルタミビル/ペラミビル耐性インフルエンザウイルスに対しても有効な濃度がほぼ維持されると考えられます。より確実な効果を得るには「10 mg/kg/回、1 日 2 回、連日 5 日間投与」が良いと考えられますが、添付文書には記載のない投与方法（成人では重症例において通常量の倍量の使用が可能ですが、小児ではその記載がなく、また 1 日 2 回の用法がありません）ですので、家族および所属施設の倫理委員会等の承認が必要と思われれます。

**表 ペラミビル投与による予想PK/PD**

投与量 投与方法	AUC (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	% Time>IC50(予測値) <sup>a)</sup>			
		設定IC50血中濃度			
		30 nM	50 nM	100 nM	300 nM
<b>10 mg/kg/回</b>					
1日1回単回のみ	84,683	30% (36 h) <sup>b)</sup>	21.7% (26 h)	15% (18 h)	10% (12 h)
1日1回 x 5日間連続 (24時間毎)	423,290	100%	ほぼ100%	75% (90 h)	50% (60 h)
1日2回 x 5日間連続 (12時間毎)	831,349	100%	100%	100%	ほぼ100%
<b>20 mg/kg/回</b>					
1日1回単回のみ	169,366	48.3% (58 h)	31.7% (38 h)	20% (24 h)	11.7% (14 h)
1日1回 x 5日間連続 (24時間毎)	846,580	100%	100%	ほぼ100%	58.3% (70 h)

a) AUC (ng·hr/mL), %Time>IC50 : 投与直後(0時間)から120時間までの値を示す。

b) 上段:% Time>IC50、下段:IC50を上回ることができる時間を示す。

(文責 細矢光亮)