

日本野生動物医学会 フォローアップシンポジウム 「2020年に発生したHPAIの総括」 Webシンポジウム 29 May 2021

# ヒト用抗インフルエンザ薬の 鳥類における有効性について

Yoshihiro Sakoda, DVM, PhD

**OIE Reference Laboratory for HPAI** 

**Faculty of Veterinary Medicine** Hokkaido University, Sapporo, Japan

> 品名・ゾフルーザ)を感染 治療薬のバロキサビル(商 させ、4羽ずつ3グループ

に分類。①インフルエンザ

局インフルウイルスに感染 **教授らは、ニワトリ12羽を 育門誌に掲載された。迫田** 

く、症状が出てから投与し一の高い地域で予防的に投薬

ルスは体内での増殖が早

染が確認されるなどリスク

**晒文が8日付のスイスの** 

1

投与する量の2・5倍に当 る量のバロキサビルを投与 ープに分け、それぞれ異な 鳥インフルエンザに感染し ②でも3羽が生き残った。 過しても全羽が生き残り、 観察した。①では14日が経 間投与②同様にペラミビル ッ
ダ
以
上
で
、
治療
効果
が
確 たる体重1点当たり2・5 したところ、通常、人間に た直後のニワトリを6グル 効果的な投与量も調べた。 ③は3日以内に全て死ん 投与しない-の3条件で 直後から12時間おきに5日 (同ラピアクタ) を投与③ バロキサビルについては

北大院教授ら解明希少種保護に期待

第3社会 18

博教授らの研究グループが突き止めた。全国で鳥インフルエンザの野鳥や養鶏 ザに感染した鳥の治療に効果があることを、北大大学院獣医学研究院の迫田義 、の感染確認が相次ぐ中、希少鳥類などを守る基礎データとなる可能性がある。 人間に使われる季節性インフルエンザの治療薬が、高病原性鳥インフルエン みられなかった。 鳥インフルエンザのウイ い。迫田教授は「付近で感 ても十分な効果は得られな

52事例が確認されている。 出。国内での検出は201 ザは、鶏やアヒルなど家畜 全国17道県で野鳥と家禽計 た。以降、今月24日までに 8年3月の兵庫県以来だっ 鳥インフルウイルスを検 紋別市でカモ類のふんから いウイルス。国内では10月、 の鳥「家禽」の致死率が高 高病原性鳥インフルエン

には現状では高額だとい 場などで大規模に投与する 保護につながる」とする。 することで希少鳥種などの 方、バロキサビルは養鶏

#### オジロワシ 死亡個体からの鳥インフルエンザの緊急診断



- 1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスと野鳥
- 2. 鳥インフルエンザに対する具体策
- 3. 希少鳥種へのワクチン接種は可能か?
- 4. 抗インフルエンザ薬の種類と評価候補
- 5. ニワトリを用いた鳥への有効性評価
- 6. 感染実験なしに投与量を推定する
- 7. 抗ウイルス薬の応用に向けた今後の課題



イルスと韓国のウイルではインフルエンザウ

道内などで検出され

ぐが、完全なルート特

だ

春はカモが越冬を

定は難しそうだ。

専門家の間では「カ

から日本への移動は考

京都産業大の大槻公

プレスセンター棟の床下に設けられた鬱室。

家は「との時期に韓国

|た。環境省は解明を急|つしたとの見方だ。た

ウイルスが野付半島や

一任する鳥取大の伊藤寿

同チームの座長に就

はは同一であることは サロマ湖のウイルスと

|学)は「韓国から力モ||ことが確定している。||啓教授(獣医公衆衛生||のウイルスとは異なる

一のウイルスとは異なる

|アやベトナムで流行中 |ウイルスがインドネシ 調べる方針。とれまで きないとして、慎重に

たオオハクチョウのウ 同二十一日に秋田県の 検出したウイルスと、 西部の金堤市の鶏から で四月三日に最初の感

和田桐畔で死んでい

イルスの遺伝子がほぼ

う予定だ。

の遺伝子分析で今回の

ロマ湖の現地調査も行

動物衛生研究所(茨城県つくば市)の遺伝子分析で判明した。 同省はウイルスが韓国から侵入した可 ンフルエンザウイルスが、韓国の農場などで感染が拡大したウイルスとほぼ同一だったと発表した。 環境省は二十一日、北海道と秋田県のオオハクチョウの死骸から検出した強毒性のH5N1型鳥ノ 1111<del>11 - 1</del>11111 環境省 感染経路調査

milli

イタリア美術と ナポレオン 25日まで 元気からはじめます

22日は傘の手放せない天気。午前中は北部や南西部を中心に、午後は東部で雨か雷雨。 気温は平年より高め。

20 g 館 11 差 12 國 9 牧 8 河 8 川 8 爾 8 

2008年 5月22日都

札幌市中央区大通西3丁目6 〒060-8711 電路:011-221-2111

<u> 簡者センター</u> 011-210-5888

ご開競申し込み 0120-464-104

海外からの観光を

が靴などにウイルスを 付着させ、 土砂 持ち込んだ

避させる考えを示-娘の危険もあると 国・四川大地震で、 【北京21日共同】 場合は下流の住民を追 られてできた土砂ダム あり、大雨が降ればお が被災地に三十三力で 砂崩れで川がせき止め 川省水利庁幹部は二十 日の記者会見で、 ただ、今のところ 災害の恐れがある

能性があるとみて、専門家のワーキングチームで感染経路の解明を進める。

のため、ウイルスや野同省は感染経路解明

スを運んだ可能性が高

い」と指摘。ただ、第

三国から同じウイルス

ルスを保有し、 彼ってきたカモがウイ 究センター長は昨秋に などの残り鳥がウイル

|鳥インフルエンザ研|感染した可能性を挙げ

カモの大量死が見つか る。しかし、 っていないため、この

冬の間に

すでに判明している。

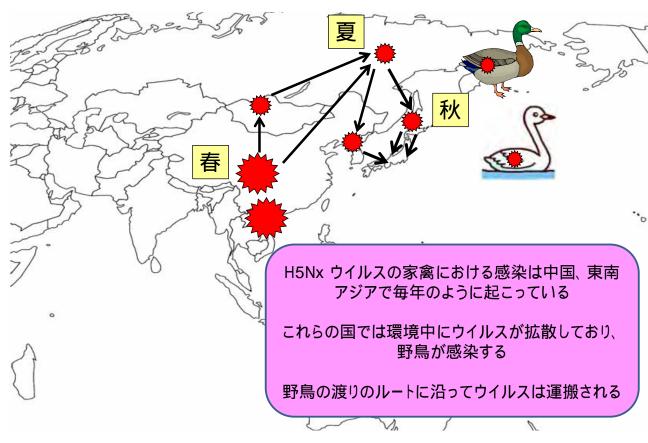
キングチームを新設 鳥の専門家によるワー

が日本、韓国に別々に

し、二十九日に初会合 | 入った可能性も否定で

5

#### 2010-2011冬の感染例から予想される野鳥による ウイルスの伝播経路



生鳥市場 (Live Poultry Market)ベトナム北部での調査風景



家禽を介さない野鳥だけによるウイルスの長距離伝搬



- 1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスと野鳥
- 2. 鳥インフルエンザに対する具体策
- 3. 希少鳥種へのワクチン接種は可能か?
- 4. 抗インフルエンザ薬の種類と評価候補
- 5. ニワトリを用いた鳥への有効性評価
- 6. 感染実験なしに投与量を推定する
- 7. 抗ウイルス薬の応用に向けた今後の課題

### そもそも、感染症対策の基本はバイオセキュリティー





## ヒトでは個の命を守るため発症を防ぐ



抗ウイルス薬 予防投与

不顕性感染

見えない ウイルス 感染 ヒトの世界

歓迎

家畜の世界

国まるごと汚染国

希少鳥種

歓迎では?

11

### インフルエンザの 予防 と 治療

ワクチン

抗ウイルス薬

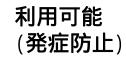
ヒト



利用可能 (発症防止)

利用可能

ウマ、プタ



競走馬で 有効性確認

家篱 (ニワトリなど)



日本:認めていない

常在国:乱用

非常に限られた成績、高価

希少鳥種



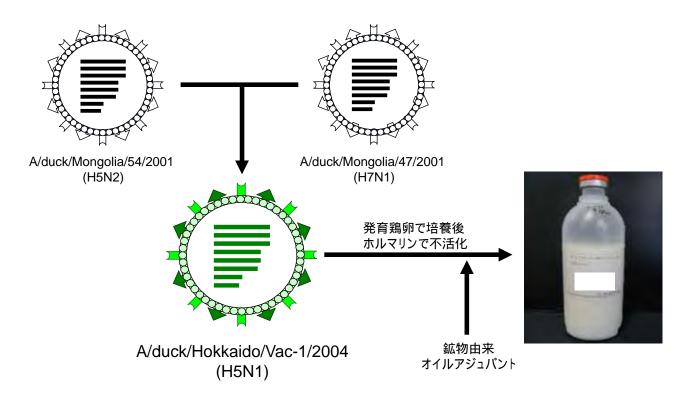
日本:認めていない

EUなど:緊急時

報告なし

- 1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスと野鳥
- 2. 鳥インフルエンザに対する具体策
- 3. 希少鳥種へのワクチン接種は可能か?
- 4. 抗インフルエンザ薬の種類と評価候補
- 5. ニワトリを用いた鳥への有効性評価
- 6. 感染実験なしに投与量を推定する
- 7. 抗ウイルス薬の応用に向けた今後の課題

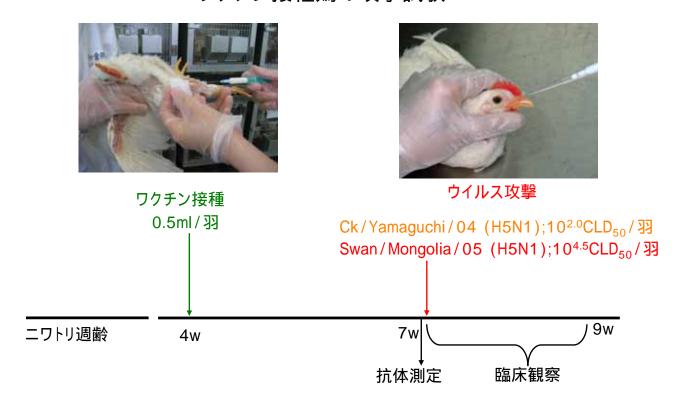
#### H5N1インフルエンザウイルスの作出とワクチンの作製



Soda, K., et al. (2008)

14

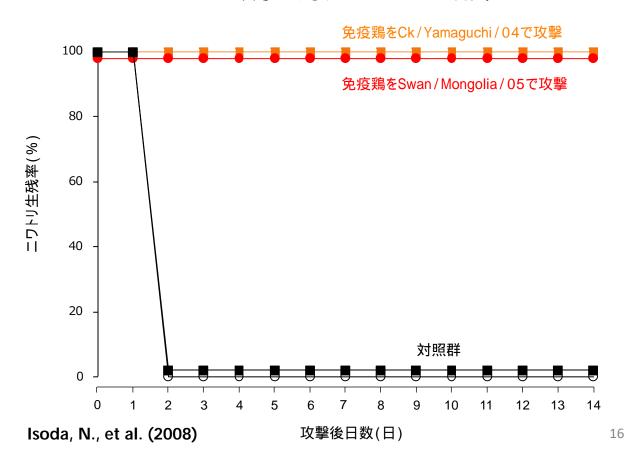
#### ワクチン接種鶏の攻撃試験



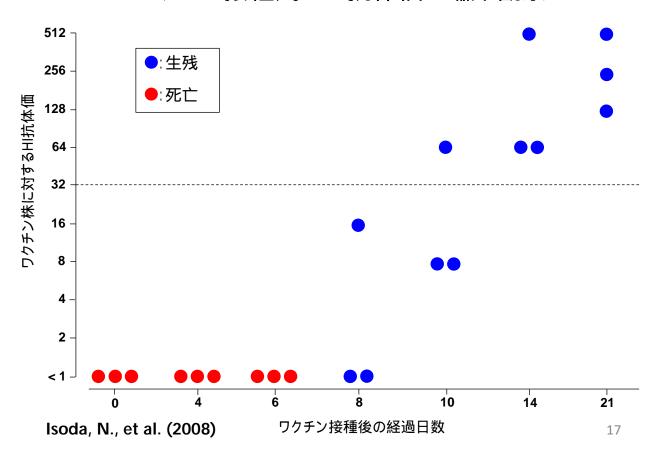
Isoda, N., et al. (2008)

15

#### ウイルス攻撃に対するワクチンの効果



#### ワクチン接種鶏のHI抗体価と臨床観察



# フランスの動物園におけるH5鳥インフルエンザワクチン接種 (2006年、n=25,000)

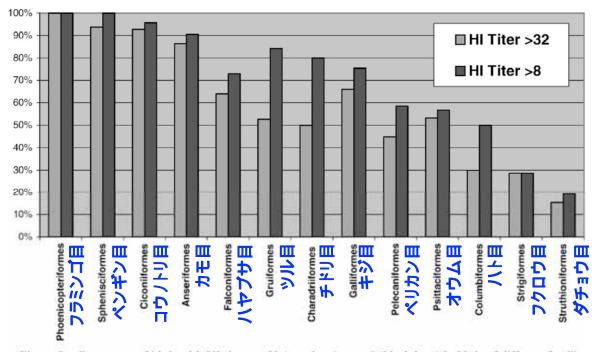
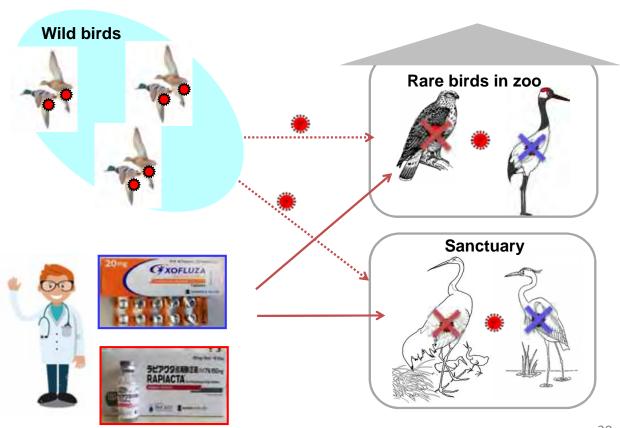


Figure 2. Percentage of birds with HI titers  $\geq$  32 (grey bars) or  $\geq$  8 (black bars) in birds of different families sampled 60 days after the initial vaccination.

- 1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスと野鳥
- 2. 鳥インフルエンザに対する具体策
- 3. 希少鳥種へのワクチン接種は可能か?
- 4. 抗インフルエンザ薬の種類と評価候補
- 5. ニワトリを用いた鳥への有効性評価
- 6. 感染実験なしに投与量を推定する
- 7. 抗ウイルス薬の応用に向けた今後の課題

#### 希少鳥種を抗ウイルス薬で守れないか?



#### 抗ウイルス薬 表IV-7-2. 主な抗ウイルス薬の作用と対象となるウイルス 対象ウイルス ワイルス生活塚において対応す 標的および作用機序 (左欄の一部もしくは 抗ウイルス薬 るステップ すべての薬剤) マラビロク\*(CCR5 阻害) HIV-1(CCR5を用い 細胞表面 coreceptor るウイルスのみ) レトロウイルス (エイズ) ヘルペスウイルス (帯状疱疹、単純ヘルペス) C型肝炎ウイルス (C型肝炎) インフルエンザAウイルス (A型インフルエンザ) インフルエンザBウイルス (B型インフルエンザ) タンパク成熟・ 修飾 サキナビル\*, リトナビル\*, インジナビル\*, ネルフィナビル\*, アンプレナビル\*, アタザナ ビル\*, ダルナビル\* プロテアーゼ

<u>ザナミビル\*</u>, <u>オセルタミビル</u>\*, ベラミビル\*, ラニナミビル\* \*日本で承認されている抗ウイルス薬(2012年5月現在).

ニューラミニダーゼ

粒子放出

21

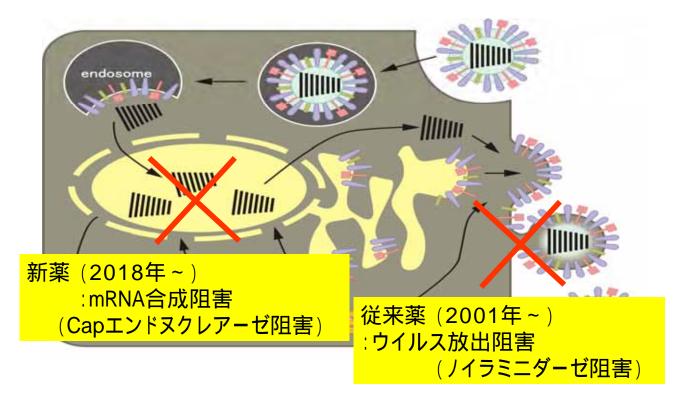
HCV

Influ A, Influ B

CMV:サイトメガロウイルス、HBV:B型肝炎ウイルス、HCV:C型肝炎ウイルス、HIV:ヒト免疫不全ウイル ス、HSV:単純ヘルペスウイルス、Influ:インフルエンザウイルス、VZV:水痘・帯状疱疹ウイルス 戸田新細菌学 34版、南山堂

## 抗インフルエンザ薬の作用点

テラプレビル\*



#### 抗インフルエンザウイルス薬

体に入ってから代謝されて 効く薬になる

= プロドラッグ

飲み薬





そのままで効く薬



注射薬



23

### 今回の研究のコンセプトに合う抗ウイルス薬は?

体に入ってから代謝されて

効く薬になる = プロドラッグ

飲み薬





そのままで効く薬」

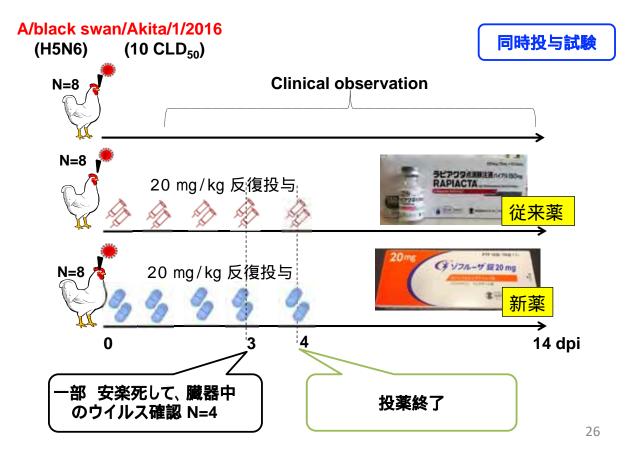


注射薬

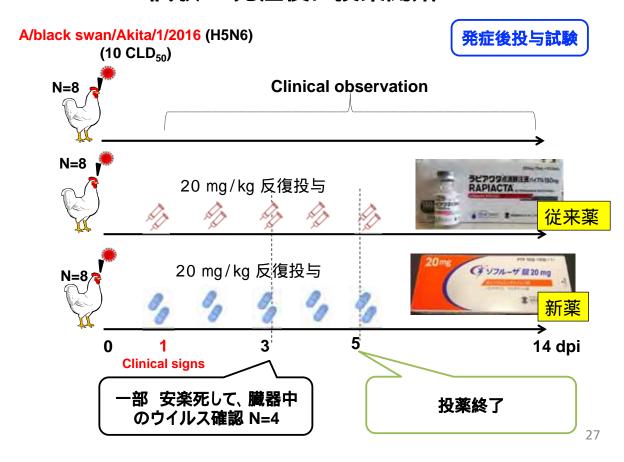


- 1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスと野鳥
- 2. 鳥インフルエンザに対する具体策
- 3. 希少鳥種へのワクチン接種は可能か?
- 4. 抗インフルエンザ薬の種類と評価候補
- 5. ニワトリを用いた鳥への有効性評価
- 6. 感染実験なしに投与量を推定する
- 7. 抗ウイルス薬の応用に向けた今後の課題

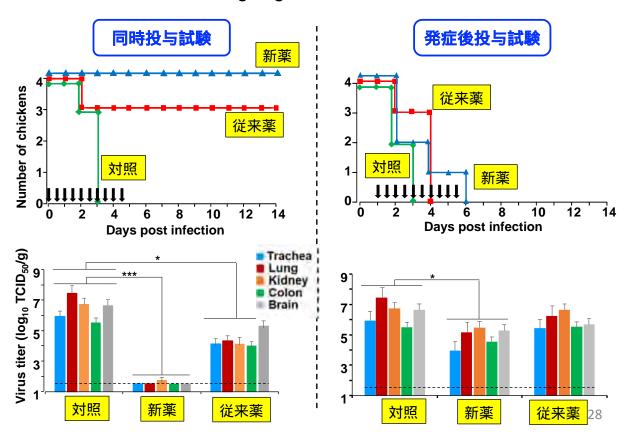
### 試験1 感染と同時に投薬開始



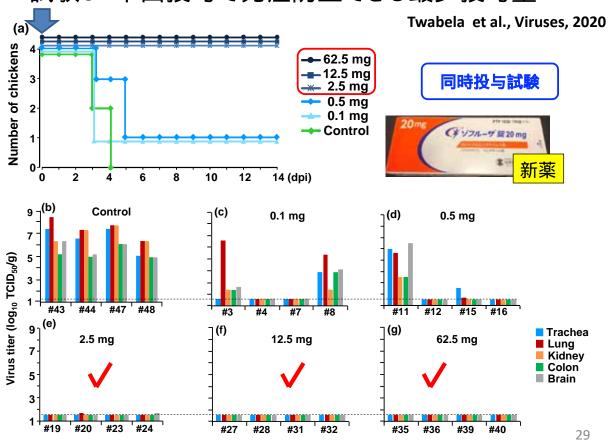
### 試験2 発症後に投薬開始



### 抗インフルエンザ薬のニワトリに対する効果 (20 mg/kg 反復投与) Twabela et al., Viruses, 2020



### 試験3 単回投与で発症防止できる最少投与量



試験3 単回投与で発症防止できる最少投与量(続き) Twabela et al., Viruses, 2020

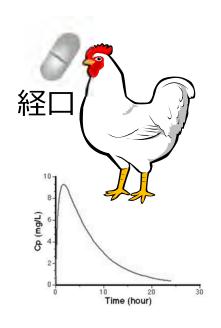
Treatment group (mg/kg)	Number of chicken	生残数 / スワブからのウイルス回収				
		0	3	5	7	14
Control	4	4 / –	4/+	0	0	0
0.1	4	4/-	1/-	1/-	1/-	1/-
0.5	4	4/-	1/-	1/-	1/-	1/-
2.5	4	4/-	4/-	4/-	4/-	4/-
12.5	4	4/-	4/-	4/-	4/-	4/-
62.5	4	4/-	4/-	4/-	4/-	4/-

- :スワブ中のウイルス陰性

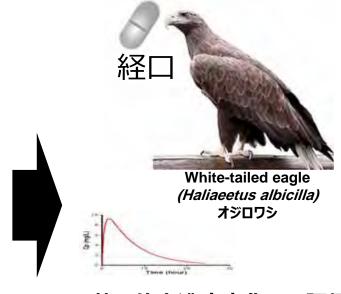
+ : スワブ中のウイルス陽性

- 1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスと野鳥
- 2. 鳥インフルエンザに対する具体策
- 3. 希少鳥種へのワクチン接種は可能か?
- 4. 抗インフルエンザ薬の種類と評価候補
- 5. ニワトリを用いた鳥への有効性評価
- 6. 感染実験なしに投与量を推定する
- 7. 抗ウイルス薬の応用に向けた今後の課題

### 実際に希少野鳥で効くの?必要な量は?



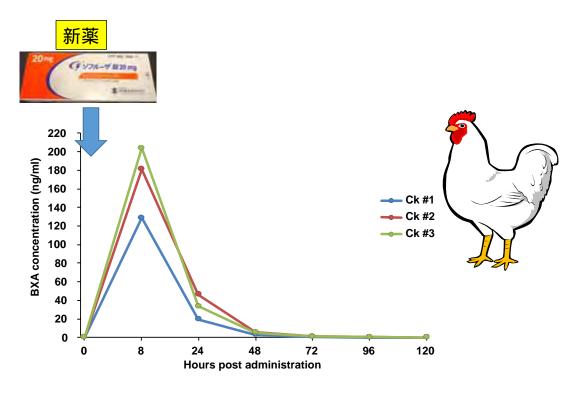
感染実験と 薬の体内濃度の 関係を解析



薬の体内濃度変化のみ評価

→効果を推察(感染実験必要なし)

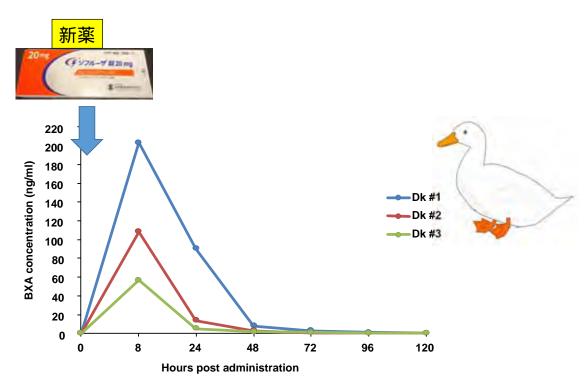
### 単回投与 (2.5 mg/kg) 後のニワトリの血中活性体濃度



Twabela et al., Viruses, 2020

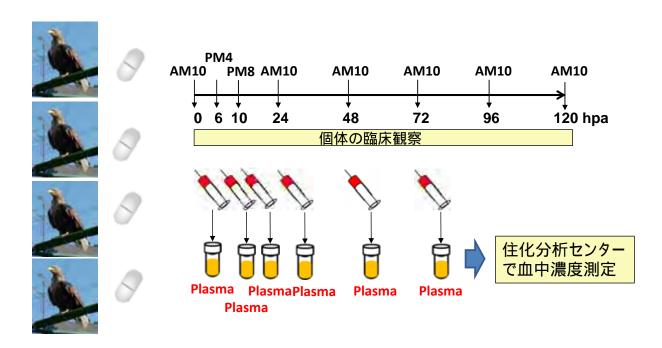
#### 33

### 単回投与 (2.5 mg/kg) 後のアヒルの血中活性体濃度



Twabela et al., Viruses, 2020

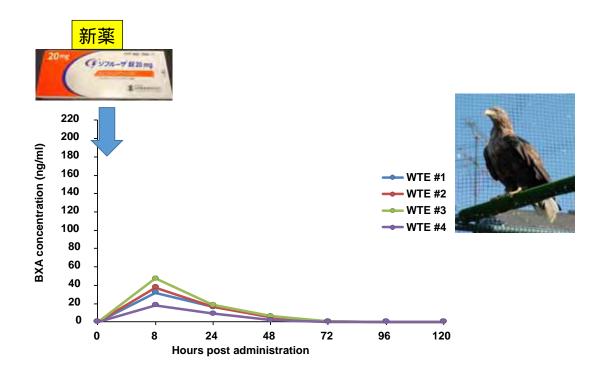
### 単回投与 (2.5 mg/kg) 後のオジロワシの血中活性体濃度



\* 猛禽類医学研究所へ試験委託

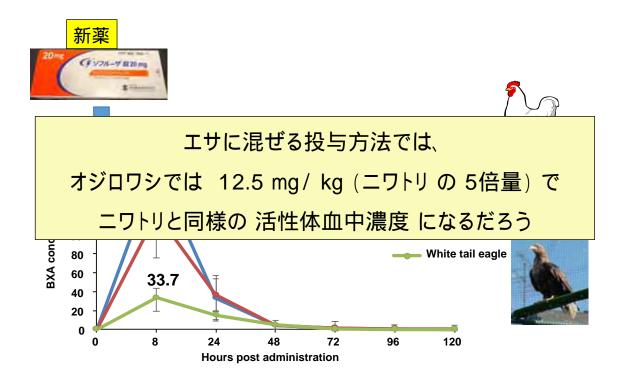
35

### 単回投与 (2.5 mg/kg) 後のオジロワシの血中活性体濃度



微生物学教室 未発表データ

#### 単回投与 (2.5 mg/kg) 試験のまとめ



微生物学教室 未発表データ

37

- 1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスと野鳥
- 2. 鳥インフルエンザに対する具体策
- 3. 希少鳥種へのワクチン接種は可能か?
- 4. 抗インフルエンザ薬の種類と評価候補
- 5. ニワトリを用いた鳥への有効性評価
- 6. 感染実験なしに投与量を推定する
- 7. 抗ウイルス薬の応用に向けた今後の課題

1.「発症後」投与では希少鳥種に本当に効かないのか?

あくまで <u>鳥で 一番ウイルスが良く増える ニワトリ</u>では間に合わない <u>増殖スピードが遅い他鳥種</u>では発症後投与で効果がある可能性(<mark>試験必要</mark>)

2. 予防にはどのぐらいの間隔で再投与が必要?

48時間後には、4.28~4.74 ng/mL (ヒトにおける最小有効濃度と同等) 群内で流行が継続ならば、最短で48時間間隔で再投与(試験必要)

3. 他の希少鳥種も 12.5 mg/kg が目安なのか?

今回の投与方法 (ニワトリ、アヒル:飲水、オジロワシ:魚に混ぜて) <u>実行可能な投与方法</u>による血中濃度の差がある? (<mark>試験必要</mark>) 鳥種ごとに血中濃度を測定して予測(試験必要)

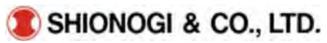
4. 副作用の心配は?

今後の検討課題(試験必要)

# 謝辞

環境省 自然環境局 野生生物課 鳥獣保護管理室 各位







猛禽類医学研究所 齊藤 慶輔 先生 渡邊 有希子 先生 小笠原浩平 先生

国際獣疫事務局(OIE) アジア太平洋事務所 釘田博文 先生

ベトナム農務省 Chu Đức Huy 先生

北海道大学 人獸共通感染症国際共同研究所 喜田 宏 先生

北海道大学 大学院獣医学研究院 微生物学教室各位

39