

## 抗インフルエンザ薬耐性株の発生動向調査ならびに 薬剤耐性株検出系の精度管理による危機管理体制の強化

研究分担者 高下恵美

国立感染症研究所・インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター・主任研究官

### 研究要旨

日本を含む東アジア地域における抗インフルエンザ薬耐性株の発生動向の監視を目的として、日本、ネパール、ミャンマーおよびラオスの季節性インフルエンザウイルス分離株について、日本国内で承認されている4種類のノイラミニダーゼ（NA）阻害薬（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビル）ならびにエンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルに対する感受性を調べた。その結果、すべての分離株は国内承認薬に対して感受性を示した。

また、新型インフルエンザパンデミックの原因となり得る鳥インフルエンザウイルスの薬剤耐性株検出系について検査精度を確認し、国内分離株に対する承認薬の有効性を評価した。その結果、日本国内で鳥インフルエンザの感染事例が発生した場合、国内承認薬が有効であることが確認され、新型インフルエンザパンデミックへの危機管理体制が強化された。

### A. 研究目的

日本国内において、インフルエンザの治療あるいは予防には、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）蛋白質を標的とするNA阻害薬のオセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビル、ならびにPA蛋白質を標的とするエンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルが承認されている。日本は世界最大級の抗インフルエンザ薬使用国であり、薬剤耐性株の出現リスクが高い。したがって耐性株の発生動向の把握は公衆衛生上極めて重要である。そこで、本研究では、薬剤耐性株の監視を目的として、日本を含む東アジア地域における抗インフルエンザ薬耐性株の発生動向を調査した。

また、新型コロナウイルス感染症の流行により、季節性インフルエンザの流行は例年と比べて極めて限定的であり、患者報告数も非常に少なかったが、高病原性鳥インフルエンザの発生が国内外で多数報告され、世界的に新型インフルエンザの発生リスクが上昇した。そこで、本研究では、新型インフルエンザパンデミックの原因となり得る鳥インフルエンザウイルスの薬剤耐性株検出系について検査精度を確認し、国内分離株に対する承認薬の有効性を評価した。

### B. 研究方法

インフルエンザウイルス分離株について、MUNANA 基質を用いた蛍光法により、オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビルに対する感受性試験を実施し、IC<sub>50</sub> 値を算出した。また、Focus reduction assay により、バロキサビルに対する感受性試験を実施し、IC<sub>50</sub> 値を算出した。さらに次世代シーケンス解析により、既知の薬剤耐性マーカーの有無を検索した。

（倫理面への配慮）

該当なし

### C. 研究結果

日本、ネパール、ミャンマーおよびラオスの季節性インフルエンザウイルス分離株について解析を行った。その結果、すべての試験株は国内承認薬に対して感受性を示したが、今後も継続的に、薬剤耐性株の発生動向を監視する必要がある。国内株の解析結果は感染研ウェブサイト上で公表し、自治体や医療機関に広く情報提供を行った。また、海外株の解析結果は、各国のナショナルインフルエンザセンターに対

して随時報告した。

また、日本国内で分離された A(H5)、A(H7)および A(H9)鳥インフルエンザウイルス分離株について解析を行った。その結果、すべての試験株は国内承認薬に対して感受性を示した。したがって、日本国内で鳥インフルエンザの感染事例が発生した場合、国内承認薬が有効であることが確認され、新型インフルエンザパンデミックへの危機管理体制が強化された。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・ Takashita E, Morita H, Nagata S, Shirakura M, Fujisaki S, Miura H, Takayama I, Arita T, Suzuki Y, Yamaoka M, Tanikawa T, Tsunekuni R, Mine J, Sakuma S, Uchida Y, Shibata A, Iwanaka M, Kishida N, Nakamura K, Kageyama T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Antiviral susceptibilities of avian influenza A(H5), A(H7), and A(H9) viruses isolated in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Dec 28.
- ・ Ison MG, Hayden FG, Hay AJ, Gubareva LV, Govorkova EA, Takashita E, McKimm-Breschkin JL. Influenza polymerase inhibitor resistance: Assessment of the current state of the art - A report of the isirv Antiviral group. *Antiviral Res.* 2021 Oct;194:105158.
- ・ Sato M, Takashita E, Katayose M, Nemoto K, Sakai N, Fujisaki S, Hashimoto K, Hosoya M. Detection of variants with reduced baloxavir marboxil and oseltamivir susceptibility in children with influenza A during the 2019-2020

influenza season. *J Infect Dis.* 2021 Apr 10;jiab196.

##### 2. 学会発表

- ・ 高下恵美、川上千春、百木智子、七種美和子、清水耕平、小澤広規、熊崎真琴、宇宿秀三、田中伸子、大久保一郎、森田博子、永田志保、渡邊真治、長谷川秀樹、河岡義裕。新型コロナウイルス感染症流行下における小児のライノウイルス感染リスクの上昇。第 34 回インフルエンザ研究者交流会シンポジウム。2021 年 7 月。Web
- ・ 高下恵美、川上千春、百木智子、七種美和子、清水耕平、小澤広規、熊崎真琴、宇宿秀三、田中伸子、大久保一郎、森田博子、永田志保、渡邊真治、長谷川秀樹、河岡義裕。新型コロナウイルス感染症流行下における小児のライノウイルス感染リスクの上昇。第 53 回日本小児感染症学会。2021 年 10 月。東京、Web
- ・ Takashita E, Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Shimizu K, Ozawa H, Kumazaki M, Usuku S, Tanaka N, Okubo I, Morita H, Nagata S, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. ISIRV-WHO Virtual Conference: COVID-19, Influenza and RSV: Surveillance-Informed Prevention and Treatment. 2021 年 10 月。Web
- ・ 高下恵美、川上千春、百木智子、七種美和子、清水耕平、小澤広規、熊崎真琴、宇宿秀三、田中伸子、大久保一郎、森田博子、永田志保、渡邊真治、長谷川秀樹、河岡義裕。新型コロナウイルス感染症流行下における小児のライノウイルス感染リスクの上昇。2021 年 11 月。神戸、Web

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

- ・ なし