

J Feline Med Surg. 2019 Apr

Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis

【ヌクレオチド類似体GS-441524を用いた猫伝染性腹膜炎治療の有効性及び安全性】

Niels C Pedersen, Michel Perron, Michael Bannasch, Elizabeth Montgomery, Eisuke Murakami, Molly Liepnieks and Hongwei Liu

Introduction

- ・猫伝染性腹膜炎(FIP)はFIPウイルスによる感染症で極めて致死性が高く、有効な治療が確立されていない
- ・最近ヒトのいくつかのRNAウイルス感染症の抗ウイルス療法がFIPに効果を示すことが報告された
- ・レムデシビルの前駆物質であるGS-441524 (GS) がin vivo及びin vitro研究でFIPに有効だと報告された

<目的>

自然発生のFIP症例に対してGS-441524を用いた治療を実施し、有効性及び安全性を評価すること

Materials and Methods

<組み入れ基準>

▷カリフォルニア大学デイビス校にて病歴、臨床症状、臨床検査、胸水/腹水検査によりFIPと診断

▷明らかな眼科疾患及び神経疾患を有する症例は除外

- ・初期投与量は2.0 mg/kg SC SID、悪化もしくは再発の場合は4.0 mg/kg SC SIDに増量
- ・不要な投薬は全て中止
- ・1日2回体重体温測定、1-3日毎に右の項目を測定
- ・数日おきに胸水サンプルを採取し定量RT-PCRを実施

白血球数	リンパ球数	白血球数	
総蛋白	グロブリン	アルブミン	A/G比

Results

- ・31頭（平均年齢13.6ヶ月齢、ドライ型：5頭, ウェット型及びドライウェット移行型：26頭）を組み入れ
- ・31頭中4頭は2~5日以内に死亡、1頭は治療に反応せず26日目に死亡
- ・26頭は寛解状態となり、うち8頭は再発を認めるも投薬量増量により寛解状態を維持（Figure 1）
- ・発熱改善、体重増加、白血球数増多及び貧血の改善、血清蛋白量の正常化が認められた（Figure 2）
- ・ウイルスRNA量は8頭中7頭において減少を認めた（Table 1）
- ・投薬治療中死亡した5頭中3頭では死後剖検においてウイルスRNAが検出されなかった
- ・副作用として26頭中16頭で注射部位における皮膚病変や痛み、注射痕などが認められた

Discussion

- ・過去に報告されたプロテアーゼ阻害薬「GC-376」とGSはそれぞれ異なる作用でウイルス増殖を抑制する
- ・過去の報告ではin vivo及びin vitroにおけるそれぞれの治療成績に差はなかった
- ・自然発生FIPの治療におけるGSの有効性はGC-376よりも高いと考えられる
- ・剖検でウイルスRNAが検出されなかった症例は投薬の効果を示したが治療開始が遅かったと考えられる
- ・ウイルスRNA量が減少しなかった1頭は、薬に抵抗を示すノンレスポonderが存在する可能性
- ・GSを用いたFIP治療は安全かつ効果的で、4.0 mg/kg SC SID最低12週間投薬の実施を推奨する

Review

- ・プラセボ対照試験がない小規模研究なので薬の開発としてはまだ初期の段階と言わざるを得ない
- ・これまでのFIP治療と比較して非常に効果の期待できる研究であり、更なる研究が期待される
- ・この治療薬が日本で承認されるまでにはかなり時間を要すると考えられる
- ・個人輸入での入手が可能であるため、オーナーからの質問に対応出来る様にすべき

Figure1 : 投薬量及び期間と再発時期

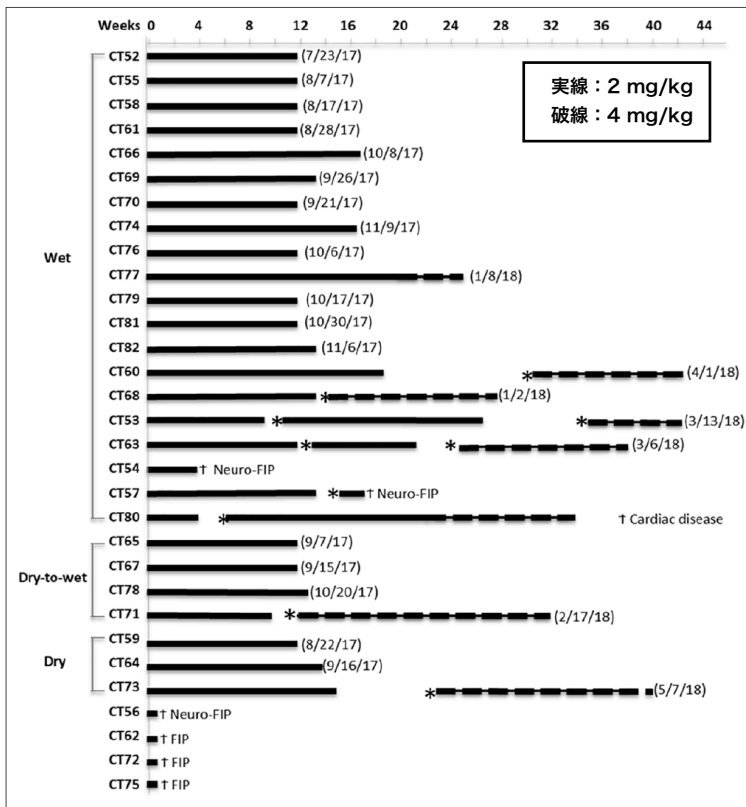


Figure 2 : 治療後の各バイオマーカーの変動

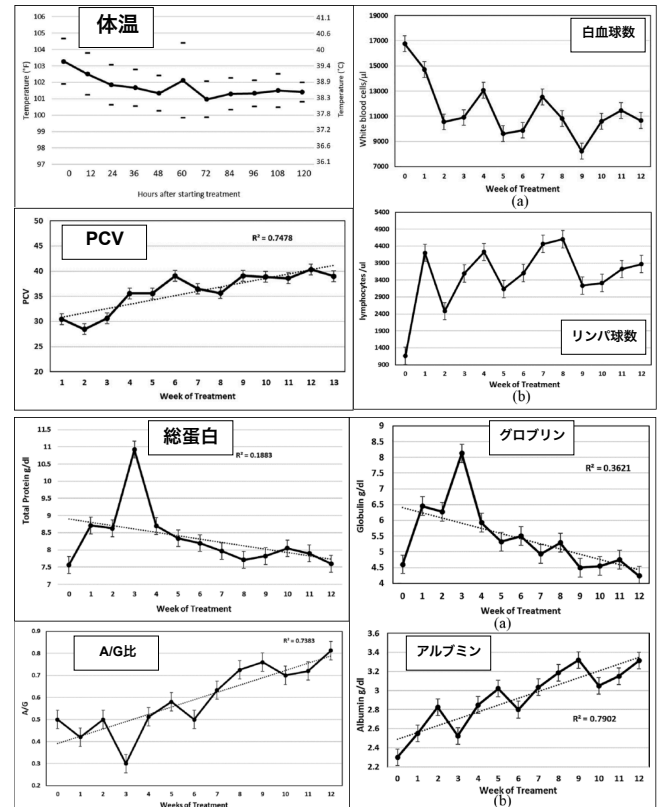


Table1 : 腹水中のFIPウイルス 7b RNA転写物レベル

Sample ID	Days of treatment	Sample type	Copies of viral RNA/ml
CT52	0	Ascites	9.44×10^4
	3	Ascites	UND
	4	Ascites	2.44×10^3
CT54	0	Ascites	8.49×10^5
	2	Ascites	6.97×10^4
	7	Ascites	2.07×10^3
CT62	0	Ascites	6.46×10^4
	2	Ascites	1.53×10^3
	8	Ascites	UND
CT74	0	Cells	6.51×10^6
	2	Cells	3.39×10^5
CT75	0	Cells	9.08×10^6
	3	Cells	4.75×10^5
CT77	0	Ascites	5.47×10^4
	2	Ascites	3.93×10^3
CT80	0	Ascites	4.10×10^3
	2	Ascites	UND
CT82	0	Ascites	1.13×10^4
	5	Ascites	UND

GS-441524の現状について

Gilead Sciences社が開発

- ・ FIP治療薬として承認されるまでは時間を要する
- ・ エボラ出血熱治療薬としてFDA認可がおりるまでライセンスを他社に与えないと表明

正規ルートでの入手が困難

- ・ ブラックマーケットで主に中国製品が出回っている
- ・ 非正規品でも効果が認められる場合が多い
→当然リスクがあり、しかも非常に高価である

MUTIAN II : 1瓶 5ml (85mg)で379ドル

→4 mg/kg SC SID の場合54ドル/日

→12週間のプロトコールで約50万円

※MUTIAN IIはGS-441524と同等



<GC-376に関して>

- ・ n=20
- ・ 長期生存は20頭中6頭
- ・ 治療から1~7週間で症状が再発した
- ・ 再投薬に反応しなかったのは20頭中14頭
- ・ 14頭中8頭では神経症状に発展した
- ・ 8頭は投薬量を増やしても改善しなかった
- ・ 子猫では永久歯の成長と発育を阻害する

Murphy BG et al, *Vet Microbiol.* 2018