猫伝染性腹膜炎の治療：オーストラリアの臨床試験結果

Sally J Coggins, BVSc (Hons I), MANZCVS (Feline Medicine), PhD Candidate,
Sydney School of Veterinary Science, The University of Sydney, Australia

セッションの目的

1）オーストラリアの獣医師が猫伝染性腹膜炎の治療に現在使用している抗ウイルス薬について、現在の治療プロトコールも含めた最新情報の提供。
2）治療が奏効した後、主要な臨床病理学的パラメータが正常化するまでの期間について。
3）抗ウイルス薬の増量や切り替えを検討するタイミングについて。
4）FIP症例を管理する際に「避けるべきこと」に関する重要な情報の提供。

背景

猫伝染性腹膜炎（FIP）は現在、治療可能な疾患になったと考えられており、新世代の抗ウイルス薬（主にヌクレオシドおよびヌクレオチド類似体）の投与による疾患の寛解および77～96％の長期生存率が得られることによって実証されている[1-9]。ヌクレオシドアナログGS-441524の治療効果について2018年までさかのぼるエビデンスが発表されているにもかかわらず、この治療法が当初は世界に広がらなかった理由は、動物用医薬品として登録されていなかったためである。COVID-19パンデミックの肯定的な結果の1つは、オーストラリア、そしてその後にイギリスやニュージーランドなどの他の国々の獣医師が、GS-441524とそのプロドラッグであるレムデシビル（GS-5734）を合法的に入手できるようになったことである。オーストラリアの獣医師は現在、モルヌピラビル（EIDD-2801）とその核酸アナログであるEIDD-1931を合法的に入手できる。

投与量

GS-441524とレムデシビル

GS-441524 は核酸アナログである。動物用医薬品としての剤形は、通常50mg錠であり、1/4錠分、または50mg/mlの経口懸濁液が利用できる。未登録製剤には、錠剤の他に様々な非経口剤形のものもある。未認可製品の使用は世界の多くの地域で違法であるが、飼い主がオンラインで容易に入手できることが多く、そのような未認可製品は何千頭ものFIPの猫の命を救っている[4, 10]。

レムデシビルはGS-441524のヌクレオチドプロドラッグであり、生体内でGS-441524に代謝される[11]。レムデシビルは主に非経口製剤［100mg/10mLバイアル（10mg/mL）］として供給されているが、ニュージーランドなどでは経口カプセル剤として入手可能である。ヒト用の登録製剤であるVeklury®は、一部の獣医師が合法的に入手できる可能性があるが、濃度［100mg/20mL（5mg/mL）］が動物用製剤の半分であるため、猫に繰り返し皮下注射するには困難になる場合が多いことに注意が必要である。

25mg/kgのGS-441524およびレムデシビルを経口投与した場合の、臨床的に健康な若齢猫における薬物動態は、24時間以上にわたってEC50値以上の血漿中濃度を示したことが最近報告されている[12]。しかし猫間でのばらつきが大きく、健康な猫およびFIPの猫におけるGS-441524およびレムデシビルの経口投与の有用性を十分に評価するためには、病態によって薬剤の吸収も影響を受ける可能性があるため、さらなる研究が必要である。なお、より低用量で定期的に投与された場合でも、治療効果が得られていることにも留意すべきであろう。オーストラリアと英国における治療方法では、レムデシビルの非経口投与からGS-441524の経口投与に移行する場合、ほぼ同じ投与量を使用することが一般的になっている。

推奨される投与方法はFIPの病型によって異なり、現在、滲出型の猫には非滲出型と比較して低い投与量での治療が推奨されている。

Table 1. 治療プロトコール（Coggins *et al* 2023 を参照）

FIP の病型 / 徴候	導入時用量 （最初の 3-5 回） レムデシビル slow IV* or SC	維持用量（84 日間の治療完了まで） レムデシビル SC or GS-441524 PO^
滲出型（神経・眼病変なし）	10-15 mg/kg q 24 h	10 mg/kg q 24 h
非滲出型（神経・眼病変なし）	15 mg/kg q 24 h	15 mg/kg q 24 h
眼病変	15 mg/kg q 24 h	12-15 mg/kg q 24 h
神経症状	20 mg/kg q 24 h	20 mg/kg SC or 20 mg/kg as divided dose PO（e.g., 10 mg/kg q 12 h PO）

* ゆっくり静脈内投与 - CRI として 20 ～ 30 分、またはそれ以上かけて投与する。生理食塩水で希釈可能。
^1/4 錠にする。絶食状態の猫に水またはウェットフード大さじ 1 杯とともに投与し、30 分後に食事を摂らせる。

初回治療時に静脈内投与を行うことで、活性型細胞内3リン酸の組織内濃度がより速やかに達成されると考えられているが、達成された組織内濃度は猫では測定されていない。また経口投与ができないような病状の猫でも、静脈内投与であれば容易に治療を開始することができる。しかし、経口療法は多くの場合、飼い主にとってより費用対効果の高い方法であり、皮下注射で比較的みられる注射部位の不快感などの有害事象の可能性から開放される。現在、多くの臨床医が非経口療法と同様の奏効率で、神経学的症例であっても単独療法としてGS-441524の経口投与を行っていることに注目すべき点である。GS-441524を含む未認可製剤の使用例も報告されており、経口療法が治療開始時から有効であることが示されている（Jones 2021, Krentz 2022）。

2023年、北米と南米のFIPの3頭の猫が、GS-441524またはRemdesivirの非正規製剤による治療後に尿石症を発症した[13,14]。ミネソタ尿石センターで行われた分析では、尿石は主にGS-441524から構成されていると結論づけられた。BOVA AusまたはBOVA UKの製品を使用した症例においては、同症の発症例は報告されていない。 レムデシビルまたはGS-441524の投与を受けている（または最近投与を終了した）猫に下部尿路徴候が認められた場合には、臨床獣医師は尿石の有無を検討し、見つかった結石は分析に供するべきである。また結石形成を最小限に抑える方法として、治療中の飲水量を増やすことが推奨されている。

EIDD-1931とモルヌピラビル（EIDD-2801）

EIDD-1931はプロドラッグであるモルヌピラビルのコアヌクレオシドである。モルヌピラビルはCOVID-19に罹患しているヒトに使用可能な経口抗ウイルス薬のひとつであり、オーストラリア、インド、日本、南アフリカでは獣医師が入手できるようになった。GS-441524と比較するとこの薬剤についてはあまり知られていないが、FIPの治療にこの薬剤を使用することに関する情報は収集されつつある。

オーストラリアでは、モルヌピラビルの投与量は 10～15 mg/kg BID PO 84 日間（12 週間）であり（Malik 2023）、これは Roy ら（2022）が発表した未承認であったモルヌピラビルの飼い主から報告された投与量と一致しており、平均投与量は 12.8～14.7 mg/kg BID PO である。EIDD 1931による治療を受けた猫には、モルヌピラビルと同様の投与量が投与された。この試験では、発表時点で92%の猫が臨床的寛解を維持していた。副作用としては、耳の先端の折れ曲がり、重度の白血球減少（主に高用量投与時の好中球減少症）、ひげの脆弱化、乾燥した皮膚、吐き気／嘔吐、食欲不振、筋肉の萎縮などが挙げられた[6]。その後2023年に日本のSase らによる症例報告では、FIPと推定診断された猫18頭中14頭でモルヌピラビルを用いた治療が成功したことが報告されている。この症例報告では、滲出性FIPの猫には10mg/kgの用量で1日2回、非滲出性FIPまたは化膿肉芽腫性病変の猫には15mg/kgの用量で1日2回、FIPの神経学的または眼球徴候の猫には20mg/kgの用量で1日2回投与した[15]。この症例報告では、副作用として4頭の猫でALT上昇（うち1頭は黄疸を発症し、3日間の入院を要した）が見られているが、すべて7～9日以内に消失した。白血球減少はこの症例報告では見られていない。

オーストラリアでは、シドニーのSASH Vetsの内科レジデントであるDr. Alex Kennedyが、FIPの猫の治療にEIDD-1931を使用し、9頭の猫の前向き臨床研究を実施した。原稿は現在準備中であるが、使用された用量は15～20mg/kg BID POであった。予備的な所見として、現在すべての猫が生存しており、良好な転帰を示唆されている。好中球減少、ALT上昇、食欲低下、ひげの脆弱化も認められた。

GS-441524とレムデシビルによる治療における予想される反応

Table 2は、FIP診断時に観察される一般的な臨床的異常と、猫が治療に良好に反応している場合、これらの異常が消失するまでの予想時間を示したものである[7]。このような異常が長引くようであれば、臨床獣医師は1日5mg/kgの増量を検討すべきである。投与開始10週目以降に増量が必要な場合は、正常化が少なくとも2週間続くまで､2週間ごとに投与を延長することが現在推奨されている。これらの期間はGS-441524/レムデシビル合剤に関するものであることに留意していただきたい。予備的な情報では、EIDD-1931 / molnupiravirの使用においてもこのような期間が適切な基準となる可能性が示唆されているが、安全域はそれほど広くない可能性があり、15 mg/kg BID POを超えると骨髄抑制などの副作用のリスクが高まる可能性がある。

Table 2. GS-441524 による FIP 治療中の臨床超高改善までの時間

異常所見	改善までの時間
発熱 / 食欲不振	2-7 日
滲出液	1-2 週間 *
白血球の異常	2-3 週間
高ビリルビン血症	2-3 週間
AG 比 > 0.6	6-10 週間
眼症状 / 神経症状	5 日までに改善し 2 週間で症状消失 ^

* 滲出液の消失は、一過性の体重減少、PCV の低下、グロブリン濃度の上昇と同時に見られることがある。猫が臨床的に改善している（発熱が消失し、食欲や行動が正常に戻る）場合、これらの変化が見られても投与量を増やす理由にはならない。
^ 例外として、脊髄に障害がある場合は、反応に時間がかかる（あるいは永続的である）。

非経口レムデシビルまたは経口GS-441524でFIPを治療する際の注意点

- 投与量を**10mg/kg未満にしない**ようにする（猫の成長とともに用量を算定する）。
- 体重減少に伴って**投与量を減らすことはせず**、体重の増加に伴って投与量を増加させる。
- たとえ猫が治療にすぐに反応した場合でも、**12週より前に治療を中止しない**。時間が経過し、より確実な試験が行われるようになれば、治療期間を短縮できるようになるかもしれないが、現段階では84日間の全治療期間を終了することを強く推奨する。

最小限のモニタリング実施時期

- 2週間ごとの身体検査（体重測定）と月1回の血液検査。
- 治療開始後6週間の臨床的な反応に注目。
- 6-8週と10-12週の血液検査（血液学的検査と血清生化学的検査）は極めて重要。
- 増量が必要な場合は、増量1～2週間後に再検査を行い、良好な反応が得られていることを確認。
- 投与期間の延長が必要な場合は、寛解が得られるまで2週間ごとに再検査。

モルヌピリビルおよびEIDD-1931による治療における期待される反応

このことをより明確にするためには、症例数の多い、より前向きな研究が必要であるが、演者の経験では、モルヌピラビルまたはEIDD-1931を投与された猫は、GS-441524を投与された猫に比べて、前述の臨床的中間目標地点に到達するのに若干時間がかかり、治療期間中に体重がそれほど増加しないようである。

結論

ヌクレオシドおよびヌクレオチドアナログの単剤あるいは他剤との併用療法は、FIPの猫に長期生存をもたらす高い有効性と忍容性が示されている。この領域は猫の臨床において急速に発展しているが、今後はこれらすべ

ての抗ウイルス剤に関する前向き無作為試験が必要である。臨床獣医師は、今後数年の間に出てくる新しい文献を定期的に見直すことが肝要である。薬剤の併用療法と投与法の継続的な見直しにより、生存率のさらなる改善と治療期間の短縮が可能になるかもしれない。

参考文献

1. Murphy BG, Perron M, Murakami E, et al. The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. Veterinary Microbiology 2018;219:226-233.
2. Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, et al. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. Journal of Feline Medicine and Surgery 2019;21:271-281.
3. Dickinson PJ, Bannasch M, Thomasy SM, et al. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. Journal of Veterinary Internal Medicine 2020;34:1587-1593.
4. Jones S, Novicoff W, Nadeau J, et al. Unlicensed GS-441524-Like Antiviral Therapy Can Be Effective for at-Home Treatment of Feline Infectious Peritonitis. Animals 2021;11:2257.
5. Krentz D, Zenger K, Alberer M, et al. Curing Cats with Feline Infectious Peritonitis with an Oral Multi-Component Drug Containing GS-441524. Viruses 2021;13:2228.
6. Roy M, Jacque N, Novicoff W, et al. Unlicensed Molnupiravir is an Effective Rescue Treatment Following Failure of Unlicensed GS-441524-like Therapy for Cats with Suspected Feline Infectious Peritonitis. Pathogens 2022;11:1209.
7. Coggins SJ, Norris JM, Malik R, et al. Outcomes of treatment of cats with feline infectious peritonitis using parenterally administered remdesivir, with or without transition to orally administered GS-441524. Journal of Veterinary Internal Medicine 2023;n/a.
8. Taylor SS, Coggins S, Barker EN, et al. Retrospective study and outcome of 307 cats with feline infectious peritonitis treated with legally sourced veterinary compounded preparations of remdesivir and GS-441524 (2020–2022). Journal of Feline Medicine and Surgery 2023;25:1098612X231194460.
9. Green J, Syme H, Tayler S. Thirty-two cats with effusive or non-effusive feline infectious peritonitis treated with a combination of remdesivir and GS-441524. Journal of Veterinary Internal Medicine 2023;n/a.
10. CZ/SK FW. Ongoing statistical analysis of GS-441524 treated cats in the Czech Republic and Slovakia. In: 2022.
11. Coggins Sally J KB, Malik R,Thompson MF, Norris JM, Govendir M,. Assessing in vitro stability of remdesivir (GS-5734) and conversion to GS-441524 in feline plasma and whole blood. Veterinary Quarterly 2024;0:8.
12. Cook S, Wittenburg L, Yan VC, et al. An Optimized Bioassay for Screening Combined Anticoronaviral Compounds for Efficacy against Feline Infectious Peritonitis Virus with Pharmacokinetic Analyses of GS-441524, Remdesivir, and Molnupiravir in Cats. Viruses 2022;14:2429.
13. Allinder M, Tynan B, Martin C, et al. Uroliths composed of antiviral compound GS-441524 in 2 cats undergoing treatment for feline infectious peritonitis. J Vet Intern Med 2023.
14. College of Veterinary Medicine MuC. Mysterious New Stone Type In Cats. In: 2023.
15. Sase O. Molnupiravir treatment of 18 cats with feline infectious peritonitis: A case series. Journal of Veterinary Internal Medicine 2023;37:1876-1880.

（翻訳：遠藤泰之）