

厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

○ 平成28年度

「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」(研究代表者:谷口清州)

分担研究「新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する検討」
(研究分担者:田辺正樹、研究協力者:西村秀一、田村大輔)

○ 平成29年度

「新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネージメントに資する感染症のリスク評価及び公衆衛生的対策の強化に関する研究」(研究代表者:谷口清州)

分担研究「新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価のエビデンスの検討」(研究分担者:田辺正樹、研究協力者:西村秀一、田村大輔)

【背景】抗インフルエンザウイルス薬の備蓄量算出にあたり、重症患者に対する倍量・倍期間投与のエビデンスの整理が必要

- ・平成17年度から、国は新型インフルエンザ対策として抗インフルエンザウイルス薬（タミフル®）の備蓄を国民の23%（2500万人分）を目標に開始した。
 - ・平成20年度、備蓄目標量を国民の45%に引き上げ、タミフル®に耐性化したウイルス流行に備え、備蓄薬の一部にリレンザ®を導入した。
 - ・平成27年4月の厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会において、備蓄薬の多様性の議論が行なわれ、タミフルDS（ドライシロップ）®、ラピアクタ®、イナビル®の備蓄についての検討が行なわれた。
 - ・同委員会において、備蓄目標量の検討も行なわれた。現在の45%の試算根拠は以下のようになっている。
 - ①患者の治療（国民の25%が罹患：3200万人分）
このうち1割程度（250万人）が重症化し、倍量・倍期間投与を行う（750万人分）。
 - ②予防投与（十分な感染防止策を行わずに患者に濃厚接触した医療従事者等：300万人分）
 - ③季節性インフルエンザウイルスの同時流行による患者の治療（1270万人分）
- ⇒ しかしながら、重症患者に対する抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関して、エビデンスが整理されていない。

【方法】文献検索を行ない、エビデンス（二重盲検ランダム化比較試験）の有無を検証する

- ・新型インフルエンザの重症患者の代替として、季節性インフルエンザの重症患者とした。
- ・重症患者に用いられる可能性が高い抗インフルエンザウイルス薬（ラピアクタ® および タミフル®）について、添付文書の確認、及び、「high dose」、「longer」、「treatment」、「severe influenza」の検索単語を用いた英文、並びに、「倍量」「倍期間」の検索単語を用いた和文の文献検索を行なった。

【結果1】オセルタミビル（タミフル®）の倍量・倍期間投与に関する文献

＜添付文書＞

- ・ 添付文書では、通常、成人には、オセルタミビル1回75mgを1日2回、5日間経口投与とされており、**倍量・倍期間投与については記載されていない。**
- ・ また、健康成人男性28名を対象に、37.5mg, 75mg, 150mg, 300mgを単回経口投与したとき、薬物動態パラメーターは用量比例的に増加することが示されている。

＜和文献＞

- ・ 検索単語「オセルタミビル（タミフル®）」に「倍量」「倍期間」を掛け合わせた検索にて4文献が確認されたが、倍量・倍期間での治療法に関してランダム化比較試験(Randomized-Control Trial; RCT)、二重盲検(Double-Blind; DB)をベースとした介入研究はなかった。

＜英文献＞

- ・ 「oseltamivir」を基本検索単語として、「high dose」との掛け合わせにて110文献、「longer」との掛け合わせにて71文献、「treatment」「severe influenza」との掛け合わせにて463文献確認された。
- ・ 「high dose」との掛け合わせ110文献中、RCT、DBの文献の可能性のあるものが4文献確認された。
- ・ 「longer」との掛け合わせ71文献中、RCT、DBの文献の可能性のあるものは確認されなかった。
- ・ 「treatment」「severe influenza」との掛け合わせ463文献中、RCT、DBの文献の可能性のあるものが3文献確認されたが、うち2件は、「high dose」で検索されたものと同じであった。

⇒ 検索された計5文献の精査を行なった。RCT、DBで行なわれた介入研究は1件のみ（文献1）であった。それ以外は1件はliterature review（文献2）、retrospective cohort study（文献3・4）、prospective study（ただし一部はrandomized controlledされていない：文献5）であった。

【文献1】重症インフルエンザ患者を対象としたオセルタミビル高用量又は標準用量を比較した二重盲検ランダム化比較試験

- ・ インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究。
- ・ 対象患者は、重症インフルエンザ感染症にて入院した1歳以上の患者。
- ・ 介入方法は、オセルタミビル高用量（150mg 1日2回（小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量））と、標準用量（75mg 1日2回（小児であれば、成人のstandard doseと同等の換算量））の2群での比較検討。
- ・ 総計326名（15歳以下は246名、全体の75.5%）で、高用量群（165名）、標準用量群（161名）に無作為に振り分けした。
- ・ 発症後5日目のウイルスRNA消失率は、高用量群で72.3%、標準用量群で68.2%であり、有意差はなく、致命率及び酸素使用期間、集中治療期間、人工呼吸器使用期間においても、2群間で有意差は認めなかった。

⇒ 二重盲検ランダム化比較試験による、高用量群、標準用量群での介入研究では、高用量の治療による有用性は見出されなかった。

South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. BMJ. 2013, 346:f3039.

【文献2】 オセルタミビル高用量又は標準用量治療をliterature reviewで評価。

- ・重症インフルエンザ患者に対するオセルタミビル高用量と標準用量のliterature reviewで評価。
- ・19歳以上の成人感染者を研究対象とした文献を抽出。
- ・結果は、臨床的なアウトカムに違いは認められなかった。

Flannery AH, et. al. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. Ann Pharmacother. 2014 48(8):1011-1018.

【文献3】 ICU入室患者を対象としたオセルタミビル高用量又は標準用量による治療の臨床的アウトカム評価

- ・ICUに入室した57名を対象としたretrospective cohort study。
- ・臨床症状を中心とした重症度を統計処理しオセルタミビル高用量治療と標準用量治療を選択。
- ・臨床的なアウトカムに違いは認められなかった。

Noel ZR, et. al. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. J Intensive Care Med. 2016 in press

【文献4】 オセルタミビル高用量又は標準用量による治療の臨床的アウトカム評価

- ・オセルタミビル高用量(N=77)と標準用量(N=46)により治療された患者123名を対象としたretrospective cohort study。
- ・評価項目として、第一にICU非入院期間、第二に、臓器障害評価、非人工呼吸器期間、発症28日以内の死亡割合とした。
- ・結果、第一評価項目、第二評価項目ともオセルタミビル高用量による治療による有効性は認められなかった。

Welch SC, et. al. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. Intensive Care Med. 2015 41(7):1365-6.

【文献5】 成人のインフルエンザ入院患者を対象としたオセルタミビル高用量と標準用量による治療の前向き介入研究

- ・インフルエンザで入院した18歳以上の患者を対象とした前向き介入研究。
- ・オセルタミビル高用量(N=41)と標準用量(N=114)に分け、ウイルス学的及び臨床的な有効性を検証した(一部の患者はランダム化されていない)。
- ・結果、インフルエンザB型では、患者のウイルス消失時期は高用量群で早かったが、インフルエンザA型では変わりがなかった。臨床的なアウトカムには、両群間に有意な差は認められなかった。

Lee N, et. al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. Clin Infect Dis. 2013, 57(11):1511-9.

【結果2】ペラミビル（ラピアクタ®）の倍量・倍期間投与に関する文献

<添付文書>

添付文書では、以下のように記載されている。

- ・成人に対して、通常ペラミビル300mgを単回点滴静脈注射する。
- ・合併症により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mgを単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。

<和文献>

- ・検索単語「ペラミビル（ラピアクタ®）」で検索し、457文献確認されたが、倍量・倍期間での治療法に関してランダム化(Randomized Control Trial; RCT)や二重盲検(Double Blind; DB)での介入研究はなかった。

<英文献>

- ・検索単語「peramivir」に「high dose」「longer」「treatment」「severe influenza」を掛け合わせた検索にて15文献確認された。
- ・精査の結果、RCT、DBにて、季節性インフルエンザ重症患者に対する倍量・倍期間での治療に関する介入研究は確認できなかったが、重症患者ではないものの、季節性インフルエンザにおける倍量・倍期間の有効性を評価した文献が2つ確認できた。

【文献6】 ペラミビル300mg, 600mg治療群とオセルタミビルとの比較 (PhaseⅢ 治験データ)

- ・日本、韓国、台湾における多施設共同試験
- ・1091名の季節性インフルエンザ患者を対象とし、ペラミビル300mg単回治療群が364名、600mg単回治療群が362名、比較対象のオセルタミビル治療群が365名。
- ・タミフルの投与群と比較して、インフルエンザ主要症状持続期間について、有意差は認められなかった(⇒ペラミビル300mgとオセルタミビル、ペラミビル600mgとオセルタミビル、それぞれの間での非劣性の検証)。
- ・オセルタミビル治療群に比し、ペラミビル600mgでも重篤な有害事象の出現は確認されなかった(⇒有害事象出現頻度は変わりなし)。

(※) 重症患者を対象としたものではないことに注意が必要。

Kohno S, et. al. PhaseⅢ randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother. 2011, 55(111):5267-76.

【文献7】 基礎疾患を有するhigh risk群を対象としたペラミビルの倍量・倍期間投与

- ・日本国内の多施設共同試験
- ・37名の季節性インフルエンザ患者を対象とし、ペラミビル300mg治療群が18名、600mg治療群が19名で、投与回数は単回から5日間の連続投与。
- ・インフルエンザの主要症状は、600mg治療群が有意に短かった。(注:統計的記述に90%信頼区間を使用。)
- ・全ペラミビル治療者の73.8%に有害事象が発生したが、速やかに改善した。
- ・連日投与した場合であっても、血液中薬物濃度は、蓄積傾向は見られなかった。

(※) 重症患者を対象としたものではないことに注意が必要。

Kohno S, et. al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011, 55(6):2803-12.