

一般社団法人日本感染症学会提言
～抗インフルエンザ薬の使用について～

はじめに

日本感染症学会では、2009年にA(H1N1)pdm09による新型インフルエンザ発生の際に、新型インフルエンザ対策委員会・診療ガイドラインワーキンググループを組織して幾つかの提言を行って参りました。「新型インフルエンザ診療ガイドライン（第1版）、2009年9月15日」¹⁾では、「原則として、すべての病院と診療所がインフルエンザ患者の診療にあたることが新型インフルエンザ対策の要諦であり、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与により、重症化を防ぎ入院や死亡を減らすことが最大の目標となる」旨を提言し、更に「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について（第2版）、2009年12月25日」²⁾において発病早期からの抗インフルエンザ薬による治療開始の重要性を強調いたしました。実際にA(H1N1)pdm09によるパンデミックにおいて、日本は世界で最も致死率の低い国であると考えられる結果となりました^{3,4)}。これについては、WHOの2017年度のPublic Health Research Agenda for Influenzaのなかで、「日本では、医療機関を受診したほとんどのインフルエンザ様疾患患者は早期に迅速診断検査を受け、陽性の場合、全例がノイラミニダーゼ阻害薬による治療を受けている。2009年のパンデミックで、日本では多くの患者が出たにもかかわらず致死率が低かったが、早期のノイラミニダーゼ阻害薬治療を全例に実施したことによるものであった」と述べられています⁵⁾。ワクチンの効果が期待できず、健康な若年者においても重症化が認められた新型インフルエンザにおいては、この早期受診、早期治療の方針が有効に作用したものと思われま

す。当委員会は、2010年1月25日には、新規抗インフルエンザ薬ペラミビル（ラピアクタ[®]）がわが国で発売されるにあたって、「新規薬剤を含めた抗インフルエンザ薬の使用適応について」の提言⁶⁾を発表いたしました。さらに引き続いて、2010年10月に新規抗インフルエンザ薬ラニナミビル（イナビル[®]）が発売されたことや、ファビピラビル（アビガン[®]）が承認申請の段階に入ったことを受けて、2011年3月に「抗インフルエンザ薬の使用適応について：改訂版」⁷⁾を発表し、現在に至っています。この間A(H1N1)pdm09は季節性インフルエンザに変容し、当委員会の名称も、インフルエンザ委員会に変わりました。その後、2018年3月には、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害という新しい作用機序を有するバロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ[®]）が、また2019年6月にはラニナミビルの吸入懸濁用であるネブライザー製剤（イナビル[®]吸入懸濁用）が発売となり、抗インフルエンザ薬の選択肢が増えました。また、前回の提言発表後より、国内外で抗インフルエンザ薬について多くの知見が報告されるようになってきました。このような状況を鑑み、当委員会では、抗インフルエンザ薬の適正な使用が行われることを考慮して、以下のような提言を改めて行いたいと思います。なお、新規薬剤に関しては、得られる情報は限定的であり、今後の新たな情報・成績の報告により、提言が修正・変更される可能性があることをお断りいたします。また、本提言は季節性インフルエンザの治療についてのものであり、今後発生する可能性のある新型インフルエンザについては別の対応となることを申し添えます。

なお、抗インフルエンザ薬としては、ファビピラビル（アビガン[®]）が2014年3月に認可されていますが、動物実験において胎児に対する催奇形性がみられたために、現在、「新型又は再興型インフルエンザ感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なもの

に限る)」に適用とされているため、本提言では取り上げていません。

抗インフルエンザ薬は専門性や勤務形態に関わらず、臨床医であれば誰もが処方する機会がある薬剤です。本提言は、現時点で判明している情報を伝えることが目的であり、個々の医師の処方を規定するものではありませんが、この提言を参考にして裁量していただければと思います。

I. 基本的な考え方

インフルエンザは、自然軽快傾向のみられる上気道炎様症状から生命の危機におよぶ呼吸不全や脳症まで、幅広い臨床像を呈する疾患です。特に、高齢者や幼児、妊婦、基礎疾患を有する人は、重症化のリスクを有しており、続発性の細菌性肺炎による高齢者の超過死亡も問題となっています。

2009年のパンデミック後より、ノイラミニダーゼ阻害薬の有効性について多くの報告がなされてきました。中国での観察研究では、A(H1N1)pdm09 罹患患者において、オセルタミビル投与は肺炎への進行を抑え、発熱期間とウイルス排出期間の短縮を認め⁸⁾、48時間以降の投与であっても肺炎による致死率を抑制したと報告されています⁹⁾。また、重症A(H1N1)pdm09感染によるICU入室患者における検討では、ノイラミニダーゼ阻害薬を早期投与することにより、有意に致死率の低下、ICU在室期間および入院期間の短縮を認めました^{10,11)}。A(H1N1)pdm09による入院患者症例のメタアナリシスで、ノイラミニダーゼ阻害薬は致死率を低下させ、投与開始が早いほど効果がよいことが証明されました¹²⁾。また、米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)がバングラディッシュで行った小児患者を対象としたRCTでは、オセルタミビルは、罹病期間とウイルス排出を有意に減少させ、その効果は48時間を超えて投与されても認められたことが報告されました¹³⁾。

一方、リスクを持たない成人および若年患者において、ノイラミニダーゼ阻害薬は、有症状期間を短縮させるも、インフルエンザの重症化を抑制しないとのメタアナリシスがCochrane Collaborationより報告されました¹⁴⁾。このグループは他の論文にて、ノイラミニダーゼ阻害薬の臨床効果は限定的であり、副反応を惹起するため、その使用は慎重に行うべきであるとしています^{15,16)}。また、英国での観察研究の解析で、ノイラミニダーゼ阻害薬の効果は、致死率低下よりも入院期間の短縮であることが示唆されました¹⁷⁾。WHOはこれらの結果を受けて、オセルタミビルを推奨必須薬のリストから外し、重症入院患者に投与する補助的な薬剤に位置付けました¹⁸⁾。

しかしながら、DobsonらはCochrane Collaborationによる論文とほぼ同じ症例のRCTを解析し、オセルタミビル投与群はプラセボ群に比して、罹病期間が短縮され、下気道感染や入院が有意に減少したことを報告しました¹⁹⁾。この論文の特記すべき点は、先述のCochrane Collaborationの報告がintention to treat (ITT) 症例（インフルエンザ様症状を呈してオセルタミビル投与を受けたもの）の解析であり、インフルエンザ以外の疾患が含まれているのに対して、intention to treat infected (ITTI) 症例の解析であり、インフルエンザと確定した症例において、オセルタミビルの有用性が証明されたことです。

その後、ハイリスクの外来患者において、ノイラミニダーゼ阻害薬は入院を抑制すること²⁰⁾、ノイラミニダーゼ阻害薬は入院患者の致死率を抑制し、予防投与はインフルエンザ伝播を有意に

減少させるとするシステマティックレビューとメタアナリシス²¹⁾が発表されています。2018年には、小児のメタアナリシスにおいて、オセルタミビル投与はインフルエンザ罹病期間を短縮させ、中耳炎発症のリスクを低下させることが報告されました²²⁾。

以上の報告等をもとにして、2018年12月に米国感染症学会（IDSA）が、季節性インフルエンザの臨床ガイドラインを改訂しました²³⁾。この中で、ノイラミニダーゼ阻害薬による治療について、以下のような推奨がなされています。なお、インフルエンザ罹患時に合併症のリスクの高い患者は表1のように規定されています。

表1 インフルエンザ合併症のリスクの高い患者

<ul style="list-style-type: none">・5歳未満（とりわけ2歳未満）の幼児・65歳以上の高齢者・慢性の、肺疾患（気管支喘息を含む）・心血管疾患・腎疾患・肝疾患・血液疾患・代謝性疾患（糖尿病を含む）・神経疾患（脳脊髄障害、末梢神経障害、筋障害、てんかん、脳卒中、精神遅滞、中等度以上の発達異常、筋萎縮、脊髄外傷を含む）・免疫抑制状態の患者（免疫抑制治療を受けているあるいはHIV感染を含む）・妊婦および出産後2週以内の産褥婦・アスピリンまたはサリチル酸を含む薬物治療を受け、ライ症候群のリスクのある18歳以下・BMI 40以上の肥満者・ナーシングホーム等の長期療養施設入居者
--

●下記の患者については、インフルエンザが確定あるいは疑われたならば、ワクチン接種の有無に関わらず、可及的早期に抗ウイルス治療を開始する。

- ・入院までの期間に関わらず、インフルエンザで入院したすべての患者
- ・罹病期間に関わらず、重症あるいは症状の進行する外来患者
- ・慢性疾患及び免疫抑制患者を含む、インフルエンザの合併症のリスクが高い外来患者
- ・2歳未満の小児および65歳以上の高齢者
- ・妊婦および産後2週以内の患者

●下記のインフルエンザの合併症のリスクのない患者については、インフルエンザが確定あるいは疑われたならば、ワクチン接種の有無に関わらず、抗ウイルス治療を検討してよい。

- ・発症後2日以内の外来患者
- ・インフルエンザの合併症のリスクの高い人、とりわけ重症の免疫抑制患者と家庭内で接触のある症状を呈した外来患者
- ・インフルエンザの合併症のリスクの高い人、とりわけ重症の免疫抑制患者を日常的にケアする医療従事者の患者。

CDCのInfluenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians²⁴⁾でも、同様の方針となっています。

インフルエンザはself-limitedな疾患であり、対症療法のみで軽快することもしばしば認められます。リスクを持たない若年者では、全ての患者に抗ウイルス薬を投与する必要はないとする考えもあり、発症後の日数が経過している場合や、既に症状が軽快傾向であるならば、経過観察

となる場合もあると思われます。しかしながら、リスクを持たない人においても重症化することが認められ、病初期の段階でそれを判断することは困難です。以前より当委員会は、インフルエンザの治療については、原則として早期診断、早期治療を推奨してきました。海外では、従来、ノイラミニダーゼ阻害薬は重症例や入院例において、致死率を抑制する目的で投与されてきましたが、留意すべき点は、海外では、医療コストと政策上の制約のために早期治療が行えず、多くの場合、重症例への投与に限定されているという点です⁵⁾。

オセルタミビルを含めたノイラミニダーゼ阻害薬の早期治療による、症状緩和、罹病期間の短縮は、これまでの報告により確認されています。それに従い、オセルタミビルの適用は、合併症のないインフルエンザ感染症患者における48時間以内の投与となっています。わが国では、この適用に従う形で、症状緩和の目的で軽症の外来患者から投与され、それが結果として、重症化や入院の必要性の抑制につながってきたという背景があります。早期治療が、入院防止、下気道感染症合併防止に有効なことも報告されています。

医療機関へのアクセスが容易で、迅速診断法が普及しているわが国の状況を鑑みると、インフルエンザが確定あるいは疑われる患者について、発症後48時間以内に抗ウイルス薬の投与を開始して症状の緩和を試みることは、ノイラミニダーゼ阻害薬の適応に沿った治療です。繰り返しますが、発症早期に重症化するかどうかの判断は困難です。もし、医師の判断により抗ウイルス薬の投与を行わない場合でも、症状の増悪があればすぐに受診するように指導することが必要です。

一方、ハイリスクの患者に対してはRCTが行われにくく、エビデンスは限られますが、アジアでのインフルエンザが確定した成人入院患者を対象としたコホート研究²⁵⁾にて、ノイラミニダーゼ阻害薬の効果は48時間以内の投与で最大でしたが、それを超えても有効性が認められています。

II. バロキサビル マルボキシビルについて

2018年3月に新しい抗インフルエンザ薬のバロキサビル マルボキシビル (Xofluza ゴフルーザ[®]) (以下、バロキサビル) が発売されました。これは従来のノイラミニダーゼ阻害薬と異なり、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ (Cap-Dependent Endonuclease) 阻害によりウイルスの増殖を抑制する新しい作用機序の薬剤です。日米で行われた12歳以上65歳未満の健康人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の成績では、臨床的な有効性、罹病期間の短縮はオセルタミビルと同等でしたが、ウイルス感染価を早期に大幅に低下させることが示されました²⁶⁾。日本人成人患者における第Ⅱ相用量設定試験でも、各ウイルス型において有効性が示されています²⁷⁾。また、12歳以上のハイリスクを有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、プラセボ群に対して有意なインフルエンザ罹病期間の短縮を認めています²⁸⁾。

一方、臨床試験の段階から、高率でアミノ酸変異が生じることが判明しており、変異ウイルスは、バロキサビルに対する感受性が低下し、健常者において、罹病期間の延長とウイルス排泄の遷延化が認められました^{26,29)}。当委員会では、2018年10月に、「キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬について」と題する提言を発表し、上述の知見を紹介したうえで、臨床成績を蓄積したうえで、当薬剤の位置づけを示す必要があることを述べました³⁰⁾。

バロキサビルは単回経口投与で治療が完遂するという簡便性もあり、臨床現場で広く使用されるようになり、2018-2019年シーズンにおいて、全国で約550万人に投与されたと推定されてい

ます³¹⁾。臨床例における検討はまだ少ないですが、北海道からの0-18歳の患者における報告では、解熱までの時間短縮効果は、インフルエンザAではノイラミニダーゼ阻害薬と同等であり、インフルエンザBではパロキサビルが優れていたとしています³²⁾。

その一方で、臨床例から検出されたウイルスでアミノ酸変異が認められ、パロキサビル低感受性株が報告されるようになりました³³⁾ (パロキサビルについては、耐性の基準がまだ定まっておらず、本提言では「低感受性」と表記します)。また、パロキサビルの投与を受けていない患者からも、低感受性ウイルスが検出されており、ヒト-ヒト間で伝播している可能性が示されています^{34,35)}。

12歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、パロキサビル投与前後に塩基配列解析が可能であったA型インフルエンザ患者77例中18例(23.4%)にアミノ酸変異が認められました²⁹⁾。また、成人及び12歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、同様にA型インフルエンザ患者370例中36例(9.7%)にアミノ酸変異が認められました²⁶⁾。国立感染症研究所の、2018-2019年シーズンにおける抗インフルエンザ薬耐性サーベイランスによると、パロキサビル低感受性株は、A(H1N1)pdm2009で1.5%(0-11歳で1.7%, 12-19歳で2.9%, 20歳以上で0%), A(H3N2)で9.4%(0-11歳で12.1%, 12-19歳で11.1%, 20-64歳で1.9%, 65歳以上で0%), B型で0%となっています³⁵⁾。

パロキサビルの国際共同第Ⅲ相試験にて認められたパロキサビル低感受性株についての解析がなされています³⁶⁾が、低感受性株出現の予測因子として、基礎のインフルエンザ中和抗体が低値であることが有意であり、このことから、インフルエンザに対する免疫能の低い幼児や免疫不全患者では、パロキサビル使用後に低感受性ウイルスの出現リスクが高くなるものと思われます。

しかしながら、パロキサビル低感受性ウイルスが、臨床経過に与える影響については、エビデンスが十分ではありません。先述したように、健常者における治験では、アミノ酸変異を生じた例では、罹病期間の延長とウイルス感染価の再上昇が認められました。小児では、変異のない患者では罹病期間が43.0時間であるのに対して、変異が認められた患者では79.6時間と1.8倍延長しています²⁹⁾。一方、成人では、変異のない患者での罹病期間49.6時間が、変異が出ると63.1時間まで延長しましたが、プラセボ群の80.2時間と比べると短縮していました²⁶⁾。対照的に、オセルタミビルで耐性が認められた患者では、罹病期間は延長していません³⁷⁾。同じアミノ酸変異を人工的に加え作成した実験室ウイルス(laboratory strain)は増殖性が低いことが報告されています³⁸⁾が、これは1970年代に分離されたウイルスを使用しています。2010年前後に分離された実験室ウイルスでは、増殖性と感染性は野生株と変わらないと報告されています³⁹⁾。また、2018-2019年シーズンの臨床例から得られた低感受性ウイルスは、伝播能や増殖能が野生株と同等であることが示唆されています³⁴⁾。

パロキサビルは、ノイラミニダーゼ阻害薬とは異なる作用機序を有するため、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスには有効性が期待でき、新型インフルエンザ出現時での使用も期待されています。また、パロキサビルとノイラミニダーゼ阻害薬の併用については非臨床のエビデンスに限られるものの、抗ウイルス効果の相乗効果が報告されています⁴⁰⁾。重症例では、保険診療上認められた方法ではなく、臨床的なエビデンスもないですが、ノイラミニダーゼ阻害薬との併用の可能性も検討されています^{41,42)}。ただ、薬剤相互作用や副作用については未知であり、その安全性は確定されていません。

以上の点を鑑みて、当委員会では、バロキサビルの使用に関し、現在までに得られたエビデンスを検討した結果、以下のような提言を行います(バロキサビルの単独使用を前提としています)。

- (1) 12-19 歳および成人：臨床データが乏しい中で、現時点では、推奨/非推奨は決められない。
- (2) 12 歳未満の小児：低感受性株の出現頻度が高いことを考慮し、慎重に投与を検討する。
- (3) 免疫不全患者や重症患者では、単独での積極的な投与は推奨しない。

(註釈)

現時点で、委員(10名)の中には以下のような意見もあります。

- ・成人、小児ともに単独での使用は非推奨とする 2名
- ・12歳未満で単独でのバロキサビル使用を非推奨とする 3名
- ・免疫能の低いと考えられる5歳以下で単独でのバロキサビル使用を非推奨とする 2名
- ・免疫不全患者や重症者にこそ使用すべきである 3名

以上みてきたように、バロキサビルについては、まだ十分なエビデンスに乏しく、今後の基礎および臨床のデータの蓄積と解析により、その使用方針に変更の可能性があります。

Ⅲ. ノイラミニダーゼ阻害薬について(発売順に記載)

●ザナミビル(リレンザ®)

ザナミビルは、外来で48時間以内に治療を開始した場合には、成人でのRCTにより、罹病期間の短縮、症状の軽快が証明されています⁴³⁾。健康な小児では、罹病期間の短縮を認めました⁴⁴⁾が、合併症防止の有効性は証明されていません。なお、B型インフルエンザには、ザナミビルの効果が高いとする報告があります⁴⁵⁾。重症例や肺炎や気管支喘息の合併例では、吸入の効果は限定的あるいは気管支攣縮を惹起する可能性が考えられるため避けるべきです。

ザナミビルは、現在まで耐性の報告はほとんど見られません。

●オセルタミビル(タミフル®, オセルタミビル®)

全世界で使用され、最もエビデンスのある薬剤です。前述した、海外での成人及び小児におけるRCT^{19,21)}で、罹病期間短縮、合併症防止が証明されています。オセルタミビルの内服により、消化器症状として下痢は減少しますが、嘔気、嘔吐が増加します。

低年齢小児のB型インフルエンザでは、オセルタミビルの効果が減少したことが報告されています^{46,47)}。一方、10歳前後の小児では、オセルタミビルとザナミビルの効果について、H1N1、H3N2、B型で有意差は見られませんでした⁴⁸⁾。

国立感染症研究所の抗インフルエンザ薬耐性サーベイランス⁴⁹⁾によると、耐性株の出現率は、A(H1N1)pdm09で0.8%であり、A(H3N2)およびB型では検出されていませんが、5歳以下ではA型の11.8%に耐性(H275YあるいはR292K変異)が認められたとする海外の報告もあります³⁷⁾。

オセルタミビルとザナミビルの併用も検討されましたが、単独よりもウイルス学および臨床的に効果が低下することが報告されています⁵⁰⁾。原則としてノイラミニダーゼ阻害薬同士の併用

は避けるべきです。

●ペラミビル（ラピアクタ[®]）

ペラミビルは、健康成人において、プラセボ群に比して季節性インフルエンザの罹病期間の短縮と日常生活復帰までの時間を短縮させ⁵¹⁾、オセルタミビルとの比較試験で非劣性が示されています⁵²⁾が、肺炎、気管支炎、副鼻腔炎、中耳炎などのインフルエンザ合併症の予防効果は証明されていません。静注薬であるので、経口摂取が困難な患者や入院症例では有用と思われますが、インフルエンザ入院患者において、プラセボ群に対する有意な有効性は確認されませんでした⁵³⁾。小児では、2009年のH1N1パンデミックの際に実施されたオープンラベル試験で、臨床的、ウイルス学的に有効と考えられました⁵⁴⁾。また、ペラミビルはインフルエンザA型に対しては伝播抑制効果に優れていたことが報告されています⁵⁵⁾。

ペラミビルを外来患者に対して使用する場合は、経口薬や吸入薬等の他の抗インフルエンザ薬の適応を十分考慮したうえで、静注治療が適用と医師が判断した場合に行います。外来での点滴静注に際しては、患者の滞在時間を考慮し、特に診療所等で有効空間が狭い場合では、飛沫感染予防策など、他の患者へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要です。

国立感染症研究所の抗インフルエンザ薬耐性サーベイランス⁴⁸⁾によると、耐性株の出現率は、オセルタミビルと同様に、A(H1N1)pdm2009で0.8%であり、A(H3N2)およびB型では検出されていません。しかしながら、カナダからの報告では、抗ウイルス治療を受けていない免疫不全者から、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビルに耐性のB型ウイルスが検出されています⁵⁶⁾。

●ラニナミビル（イナビル[®]）

ラニナミビルについては、H1N1ソ連型の流行時に、成人でオセルタミビルへの非劣性が確認されています⁵⁷⁾。この流行では、大部分のH1N1ウイルスは、オセルタミビルに耐性でしたが（H275Y変異）、ラニナミビルで治療した患者群とオセルタミビルで治療した患者群との間で、罹病期間に有意差は見られませんでした。しかし、小児では、ラニナミビル治療群の罹病期間はオセルタミビル治療群に比して、60時間以上短縮して有効性が著明に高い結果が得られました（44.3時間 vs. 110.5時間, $P < 0.001$ ）⁵⁸⁾。A(H3N2)とB型インフルエンザでは、少数例の解析ではありますが、オセルタミビルと比較して罹病期間に有意差はありませんでした。小児での治験結果は、H275Y変異のある季節性H1N1ウイルスが流行した場合は、ラニナミビルの使用が有用であることを示しています。

ラニナミビルは、海外での第Ⅱ相試験においてプラセボと有意な有効性が得られなかったことにより海外での発売が中止となり、使用できるのはわが国のみとなっています。その後のわが国でのサーベイランス⁵⁹⁾では、臨床的有効性が継続していることが報告されています。

確実に吸入ができれば、1回の治療で完結できます。また、ザナミビル同様、耐性は報告されていません。吸入薬なので、重症例や肺炎、気管支喘息合併例では使用すべきではないと思われます。

2019年6月にイナビル吸入懸濁用160mgセットが発売となりました。臨床試験において、プラセボ群に比して、インフルエンザ罹病期間の短縮が報告されています⁶⁰⁾。

表2. 抗インフルエンザ薬の一覧

製品名	投与経路	用法・用量
リレンザ®	吸入	1回 10mg (5mg ブリスターを2ブリスター) を 1日2回, 5日間吸入
タミフル® オセルタミビル® 75mg カプセル 3%ドライシロップ	経口	<u>成人及び体重 37.5kg 以上の小児</u> 1回 75mg を 1日2回, 5日間経口投与 <u>幼小児</u> 2mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7mg/kg) を 1日2回, 5日間, 用時懸濁して経口投与 <u>新生児, 乳児</u> 3mg/kg (ドライシロップ剤として 100mg/kg) を 1日2回, 5日間, 用時懸濁して経口投与
ラピアクタ® 300mg バッグ	点滴静注	<u>成人</u> 300mg を 15分以上かけて単回点滴静注 重症化するおそれのある場合は, 1日1回 600mg を 15分以上かけて点滴静注, 症状に応じて連日反復投与 <u>小児</u> 10mg/kg を 15分以上かけて単回点滴静注 症状に応じて連日反復投与 投与量の上限は 1回量 600mg まで
イナビル® 20mg 吸入粉末剤 160mg 吸入懸濁用	吸入	<u>吸入粉末剤</u> <u>成人及び 10 歳以上の小児</u> 単回投与の場合 2 容器 2 日間投与の場合 1 回あたり 1 容器 <u>10 歳未満の小児</u> 1 容器 <u>吸入懸濁用</u> 160mg を生理食塩水 2mL で懸濁し, ネブライザーを用いて単回吸入
ゾフルーザ® 10mg 錠 20mg 錠 2%顆粒	経口	<u>成人及び 12 歳以上の小児</u> 20mg 錠 2 錠または顆粒 4 包を単回経口投与 体重 80kg 以上の患者には, 20mg 錠 4 錠または顆粒 8 包を単回経口投与 <u>12 歳未満の小児</u> ・ 体重 40kg 以上 20mg 錠 2 錠または顆粒 4 包を単回経口投与 ・ 体重 20kg 以上 40kg 未満 20mg 錠 1 錠または顆粒 2 包を単回経口投与 ・ 10kg 以上 20kg 未満 10mg 錠 1 錠を単回経口投与

文献

- 1) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会. 新型インフルエンザ診療ガイドライン.
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=11 2009年9月15日
- 2) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会. 日本感染症学会緊急提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」第2版
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=28 2009年12月25日
- 3) Sugaya N, Shinjoh M, Mitamura K, Takahashi T. Very low pandemic influenza A (H1N1) 2009 mortality associated with early neuraminidase inhibitor treatment in Japan: analysis of 1000 hospitalized children. *J Infect* 2011; 63: 288-94.
- 4) Sugaya N. Widespread use of neuraminidase inhibitors in Japan. *J Infect Chemother*. 2011; 17: 595-601.
- 5) WHO Public Health Research Agenda for Influenza. Optimizing treatment 2017 update.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259887/WHO-IHM-GIP-2017.7-eng.pdf?sequence=1>
- 6) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会. 日本感染症学会提言「新規薬剤を含めた抗インフルエンザ薬の使用適応について」
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=27 2010年1月25日
- 7) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会. 日本感染症学会提言「抗インフルエンザの使用適応について(改訂版)」
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=25 2011年3月1日
- 8) Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y, *et al*. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ* 2010; 341: c4779.
- 9) Yang SG, Cao B, Liang LR, Li XL, Xiao YH, Cao ZX, *et al*. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012; 7: e29652.
- 10) Rodriguez A, Diaz E, Martin-Loches I, Canadell L, Díaz JJ, Figueira JC, *et al*. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1140-9.
- 11) Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, *et al*. Treatment with neuraminidase inhibitor for critically ill patients with influenza A (H1N1) pdm09. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1198-204.
- 12) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, *et al*. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 395-404.
- 13) Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, *et al*. Efficacy of oseltamivir treatment started with 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 109-18.
- 14) Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, *et al*. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 10; (4):CD008965.
- 15) Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Elizabeth AS, Igho O, Carl JH. Oseltamivir for influenza in adults and

- children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2545.
- 16) Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, *et al*. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1-242.
 - 17) Wolkewitz M, Schumacher M. Neuraminidase inhibitors and hospital mortality in British patients with H1N1 influenza A: a re-analysis of observational data. *PLoS One* 2016 Sep 1; 11(9): e0160430. doi: 10.1371/journal.pone.0160430
 - 18) World Health Organization. Executive summary: the selection and use of essential medicines. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2017_EC21_Unedited_Full_Report.pdf
 - 19) Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729-37.
 - 20) Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Muthuri SG, Al Masri M, Andrews N, *et al*. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1) pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1328-34.
 - 21) Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2990-3007.
 - 22) Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1492-500.
 - 23) Uyeki TM, Bernstein HH, Bladley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, *et al*. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 895-902.
 - 24) Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinician. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> 2018年12月27日
 - 25) Lee N, Leo YS, Cao B, Chan PK, Kyaw WM, Uyeki TM, *et al*. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J* 2015; 45: 1642-52.
 - 26) Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, *et al*. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Eng J Med* 2018; 379: 913-23.
 - 27) Watanabe A, Ishida T, Hirotsu N, Kawaguchi K, Ishibashi T, Shishido T, *et al*. Baloxavir marboxil in Japanese patients with seasonal influenza: Dose response and virus type/subtype outcomes from a randomized phase 2 study. *Antiviral Res* 2019; 163: 75-81.
 - 28) ゴフルーザ添付文書
http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340018_6250047F1022_1_07
 - 29) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) . ゴフルーザ錠審査報告書.
http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180312001/340018000_23000AMX00434000_A102_1.pdf

2018年1月17日

- 30) 日本感染症学会インフルエンザ委員会. キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬について.
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=14 2018年10月11日
- 31) 厚生労働省. 通常流通用抗インフルエンザ薬の供給状況について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou01/jichitai.html 2019年4月22日
- 32) Kakuya F, Haga S, Okubo H, Fujiyasu H, Kinebuchi T. Effectiveness of baloxavir marboxil against influenza in children. *Pediatr Int* 2019 Jun; 61(6):616-618. doi: 10.1111/ped.13855.
- 33) Takashita E, Kawakami C, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, *et al*. Detection of influenza A (H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to the novel cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir in Japan, December 2018. *Eur Surveill* 2019; Jan; 24(3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.3.1800698.
- 34) Takashita E, Kawakami C, Ogawa R, Morita H, Fujisaki S, Shirakura M, *et al*. Influenza A(H3N2) virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a polymerase acidic subunit I38T substitution detected from a hospitalized child without prior baloxavir treatment, Japan, January 2019. *Eur Surveill* 2019; Mar; 24(12). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.12.1900170.
- 35) Takashita E, Ichikawa M, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, *et al*. Human-to-human transmission of influenza A(H3N2) virus with reduced susceptibility to baloxavir, Japan February 2019. *Emerg Infect Dis* 2019 Nov 17; 25(11). doi: 10.3201/eid2511.190757.
- 36) Ueraha T, Hayden FG, Kawaguchi K, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, *et al*. Treatment-emergent influenza variant viruses with reduced baloxavir susceptibility: impact on clinical and virologic outcomes in uncomplicated influenza. *J Infect Dis* 2019; Jul 16. pii: jiz244. doi: 10.1093/infdis/jiz244.
- 37) Lina B, Boucher C, Osterhaus A, Monto AS, Schutten M, Whitley RJ, *et al*. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. *Influenza Other Respir Viruses* 2018; 12: 267-78.
- 38) Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, Noshi T, Yamaguchi H, Kawai M, *et al*. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep* 2018; 8: 9633. doi: 10.1038/s41598-018-27890-4.
- 39) Checkmahomed L, M'hamdi Z, Carbonneau J, Venable MC, Baz M, Abed Y, *et al*. Impact of the baloxavir-resistant polymerase acid (PA) I38T substitution on the fitness of contemporary influenza A(H1N1) pdm09 and A(H3N2) strains. *J Infect Dis*. 2019; Aug 16. pii: jiz418. doi: 10.1093/infdis/jiz418.
- 40) Kitano M, Yamamoto A, Noshi A, Kawai M, Yoshida R, Sato A, *et al*. Synergistic antiviral activity of S-033188/S-033447, a novel inhibitor of influenza virus cap-dependent endonuclease, in combination with neuraminidase inhibitors *in vitro*. *Open Forum Infect Dis* 2017; Fall; 4 (Suppl 1): S371.
- 41) Gubareva LV, Fry AM. Baloxavir and treatment-emergent resistance: public health insights and next step. *J Infect Dis* 2019; July 16. pii: jiz245. doi: 10.1093/infdis/jiz245.
- 42) Mifsud EJ, Hayden FG, Hurt AC. Antivirals targeting the polymerase complex of influenza viruses. *Antiviral Res* 2019; Jun 25. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104545.
- 43) Mäkelä MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene ON, *et al*. Clinical efficacy and safety of

- the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000; 40: 42-8.
- 44) Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, Keene O. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410-7.
 - 45) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kanazawa H, Kawashima T, *et al*. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect* 2008; 56: 51-7.
 - 46) Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M, Tamura D, Ichikawa M, Kimura K, *et al*. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 197-202.
 - 47) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, *et al*. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA*. 2007; 297: 1435-42.
 - 48) Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, Ichikawa M, Kawakami C, Kawaoka Y, *et al*. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 339-45.
 - 49) 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター第一室. 抗インフルエンザ薬耐性サーベイランス. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html> 2019年9月9日
 - 50) Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, Tibi A, *et al*. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2010; 7 (11): e1000362
 - 51) Kohno S, Kida H, Mizuguchi, M, Shimada J, Seki M, Sugawara Y, *et al*. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4568-74.
 - 52) Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, *et al*. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5267-76.
 - 53) de Jong MD, Ison MG, Monto AS, Metev H, Clark C, O'Neil B, *et al*. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e172-85.
 - 54) Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, Wajima T, Takahashi T. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 369-77.
 - 55) Hirotsu N, Saisy Y, Hasegawa T. The effect of neuraminidase inhibitors on household transmission in Japanese patients with influenza A and B infection: a prospective observational study. *Influenza Other Resp Viruses* 2019; 13: 123-32.
 - 56) Abed Y, Fage C, Lagüe P, Carbonneau J, Papenburg J, Vinh DC, *et al*. Reduced susceptibility to neuraminidase inhibitors in influenza B isolate, Canada. *Emerg Infect Dis* 2019 Apr; 25(4):838-840. doi: 10.3201/eid2504.181554.
 - 57) Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, Chu DW, Ohashi Y, MARVEL Study Group. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a

double-blind, randomized, non-inferiority clinical trial. Clin Infect Dis 2010; 51: 1167-75.

- 58) Sugaya N, Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2575-82.
- 59) Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S, Ishikawa Y, Yamaguchi H, *et al.* Duration of fever and other symptoms after the inhalation of laninamivir octanoate hydrate in the 2016/17 Japanese influenza season: comparison with the 2011/12 to 2015/16 seasons. J Infect Chemother 2018; 24: 718-24.
- 60) イナビル医薬品インタビューフォーム 2019年9月改訂(第2版)
http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_62507A1G1027_1_IN2_1F.pdf

2019年10月19日

一般社団法人日本感染症学会 インフルエンザ委員会

青木洋介, 川名明彦, 國島広之, 新庄正宜, 菅谷憲夫, 永井英明, 廣津伸夫, 藤田次郎,
三嶋廣繁, 石田直(委員長)

利益相反自己申告

青木洋介はMSD(株), ファイザー(株)から講演料を受けている。

青木洋介は塩野義製薬(株), MSD(株)から奨学(奨励)寄付金を受けている。

國島広之はMSD(株), ミヤリサン製薬(株), 塩野義製薬(株), アリーアメディカル(株), アステラス製薬(株), 第一三共(株), 大正富山医薬品(株), 富山化学工業(株)から講演料を受けている。

國島広之は日本ベクトン・ディッキンソン(株)より研究費を受けている。

菅谷憲夫はアステラス製薬(株), 塩野義製薬(株), 第一三共(株), 中外製薬(株)から講演料を受けている。

永井英明はMSD(株), サノフィ(株)から講演料を受けている。

廣津伸夫は塩野義製薬(株)から講演料を受けている。

藤田次郎はMSD(株), 杏林製薬(株), 塩野義製薬(株), 第一三共(株), 大正富山医薬品(株), ファイザー(株), 日本ベーリンガーインゲルハイム(株)から講演料を受けている。

藤田次郎は杏林製薬(株)から研究費を受けている。

藤田次郎はMSD(株), 大塚製薬(株), 小野薬品工業(株), 第一三共(株), 大日本住友製薬(株), 大鵬薬品(株), 富山化学工業(株), ファイザー(株), 日本ベーリンガーインゲルハイム(株), Meiji Seika ファルマ(株)から奨学(奨励)寄付金を受けている。

三嶋廣繁は富山化学工業(株)からメディカル・アドバイザーとして報酬を受けている。

三嶋廣繁は旭化成ファーマ(株), アステラス製薬(株), MSD(株), 杏林製薬(株), 塩野義製薬(株), 第一三共(株), 大正富山医薬品(株), 大日本住友製薬(株), 富山化学工業(株), 日本ベクトン・ディッキンソン(株), ファイザー(株), ミヤリサン製薬(株), Meiji Seika ファルマ(株)から講演料を受けている。

三嶋廣繁はエーディア(株), (株)大塚製薬工場, 杏林製薬(株), サラヤ(株), 積水メディカル(株), (株)ティ・アシスト, 東ソー(株), 富山化学工業(株), ニットーボーメディカル(株), 日本ベクトン・ディッキンソン(株), バイエル薬品(株), プレシジョン・システム・サイエンス(株), ミヤリサン製薬(株), ロシュ・ダイアグノスティクス(株)から研究費を受けている。

三嶋廣繁は旭化成ファーマ(株), アステラス製薬(株), エネフォレスト(株), MSD(株), (株)大塚製薬工場, 塩野義製薬(株), 積水メディカル(株), 第一三共(株), 大正富山医薬品(株), 大日本住友製薬(株), (株)ティ・アシスト, 東ソー(株), 富山化学工業(株), ファイザー(株), 富士フィルムファーマ(株), ミヤリサン製薬(株), Meiji Seika ファルマ(株), ロシュ・ダイアグノスティクス(株)から奨学(奨励)寄付金を受けている。

石田直はMSD(株)から講演料を受けている。