

令和元年度 新型インフルエンザの診療と対策に関する研修

インフルエンザ治療薬 up to date

防衛医科大学校
感染症・呼吸器内科
川名明彦

季節性インフルエンザの治療

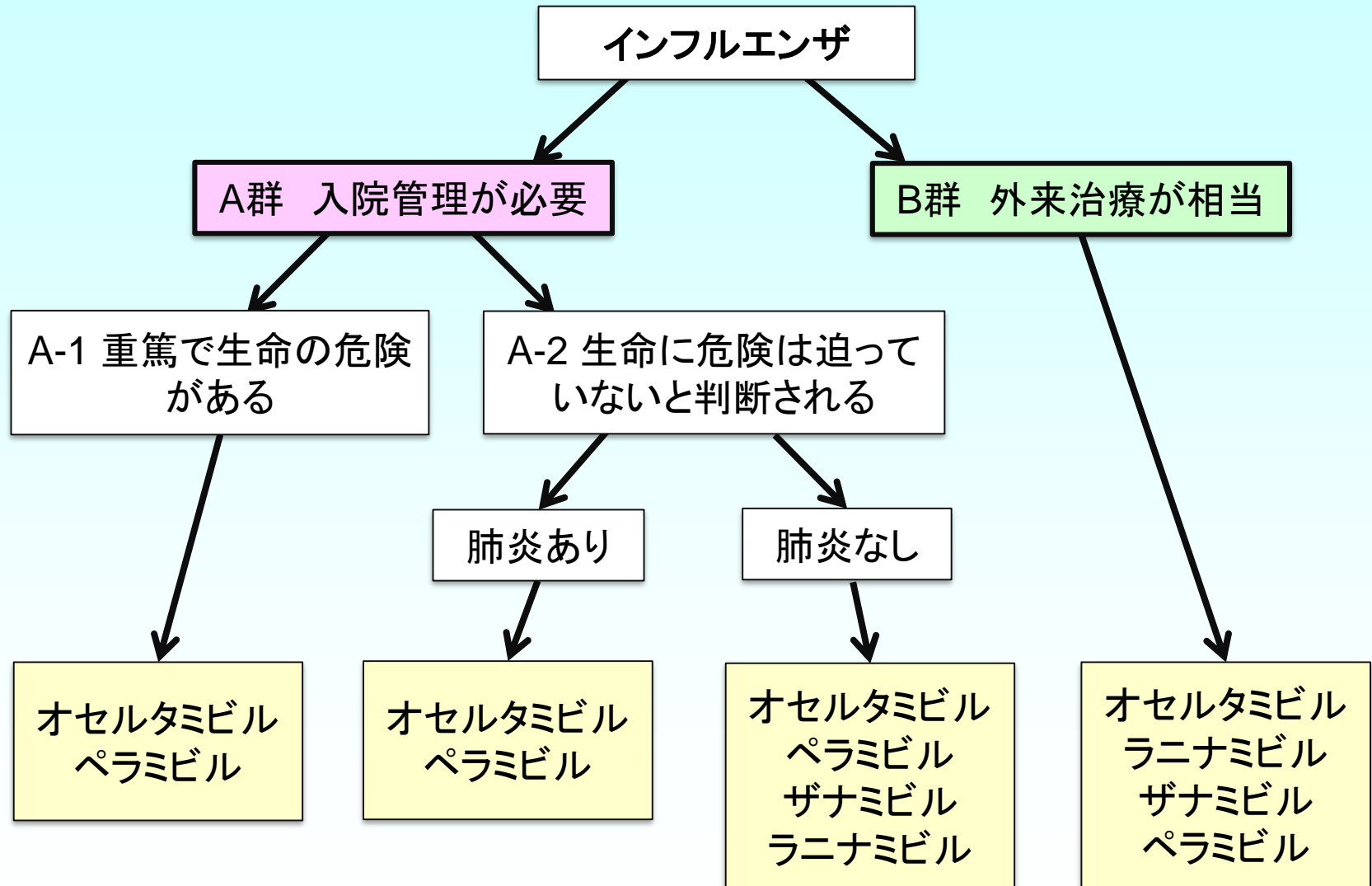


抗インフルエンザウイルス薬

商品名	作用機序	投与経路	対象
シンメトレル® (アマンタジン)	M2蛋白阻害薬	経口	A
リレンザ® (ザナミビル)	ノイラミニダーゼ阻害薬	吸入	A、B
タミフル® (オセルタミビル)		経口	A、B
ラピアクタ® (ペラミビル)		単回静注	A、B
イナビル® (ラニナミビル)		単回吸入	A、B
ゾフルーザ® (バロキサビル マルボキシル)		キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬	単回経口
アビガン® (ファビピラビル)	RNAポリメラーゼ阻害薬	経口	A、B

ノイラミニダーゼ阻害薬の使用アルゴリズム(季節性インフル)

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適応について(平成23年改訂版)をもとに作図



治療薬（抗インフルエンザウイルス薬）



タミフル®
(オセルタミビル)



リレンザ®
(ザナミビル)



イナビル®
(ラニナミビル)



ラピアクタ®
(ペラミビル)



ゾフルーザ®
(バロキサビルマルボキシル)

1. <https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/news/details/1402919214666/1.html>
2. https://www.triple-farm.com/sg/item/detail?item_prefix=TF&item_code=009131&item_branch=001
3. <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201801/554625.html>
4. https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug_ra/g0l2sg0000003rhz.html

治療薬（抗インフルエンザウイルス薬）



タミフル®
(オセルタミビル)



リレンザ®
(ザナミビル)



イナビル®
(ラニナミビル)



ラピアクタ®
(ペラミビル)

ノイラミニダーゼ阻害薬



ゾフルーザ®
(バロキサビルマルボキシル)

キャップエンドヌクレアーゼ阻害薬

1. <https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/news/details/1402919214666/1.html>
2. https://www.triple-farm.com/sg/item/detail?item_prefix=TF&item_code=009131&item_branch=001
3. <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201801/554625.html>
4. https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug_ra/g0l2sg0000003rhz.html

治療薬（抗インフルエンザウイルス薬）



タミフル®
(オセルタミビル)



リレンザ®
(ザナミビル)



イナビル®
(ラニナミビル)

吸入薬



ラピアクタ®
(ペラミビル)

点滴薬



ゾフルーザ®
(バロキサビルマルボキシル)

内服薬

1. <https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/news/details/1402919214666/1.html>
2. https://www.triple-farm.com/sg/item/detail?item_prefix=TF&item_code=009131&item_branch=001
3. <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201801/554625.html>
4. https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug_ra/g0l2sg0000003rhz.html

治療薬（抗インフルエンザウイルス薬）



タミフル®
(オセルタミビル)



リレンザ®
(ザナミビル)



イナビル®
(ラニナミビル)



ラピアクタ®
(ペラミビル)



ゾフルーザ®
(バロキサビルマルボキシル)

初回1回投与

1. <https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/news/details/1402919214666/1.html>
2. https://www.triple-farm.com/sg/item/detail?item_prefix=TF&item_code=009131&item_branch=001
3. <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201801/554625.html>
4. https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug_ra/g0l2sg0000003rhz.html

リレンザ®(ザナミビル)

- 外来で48時間以内に治療を開始した場合には、**罹病期間の短縮、症状の軽快**が証明されている。
- 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。
- **現在まで耐性の報告はほとんど見られない。**



タミフル®、オセルタミビル®(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。
- 罹病期間短縮、合併症防止が証明されている。
- 耐性株の出現率は、A(H1N1)pdm09で0.8%
- A(H3N2)およびB型では耐性株は検出されていない。



ラピアクタ® (ペラミビル)

- 罹病期間と日常生活復帰までの時間を短縮させる。
- 経口摂取が困難な患者や入院症例では有用。
- 静注治療が適用と医師が判断した場合に行いいる。
- 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ない。



イナビル[®](ラニナミビル)

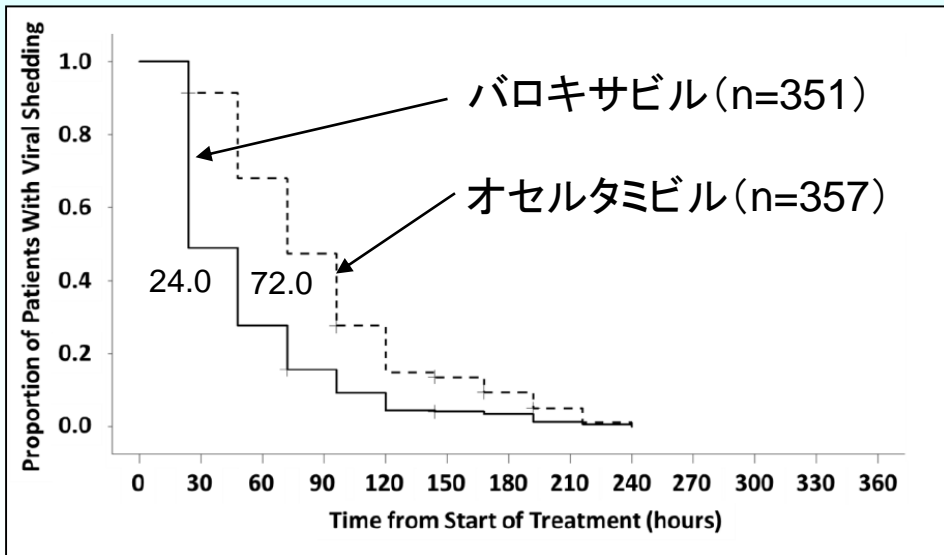
- 成人でオセルタミビルへの非劣性が確認されている。
- 使用できるのはわが国のみ。その後のわが国でのサーベイランスでは、臨床的有効性が継続していることが報告された。
- 確実に吸入ができれば、**1回の治療で完結**できる。
- 重症例や肺炎、気管支喘息合併例では使用すべきではない。
- **耐性は報告されていない。**
- 2019年6月にイナビル吸入懸濁用160mgセットが発売となった。



ゾフルーザ® (バロキサビル マルボキシル)

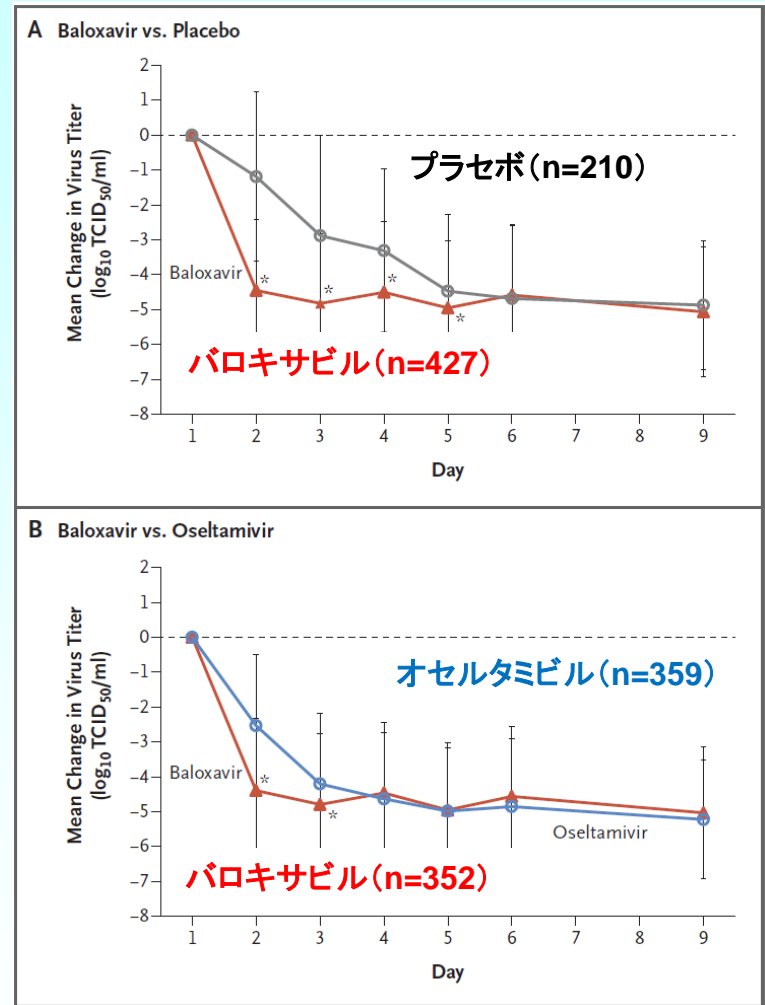
- 特徴

- ウイルス力価を早期から大幅に低下させる



ウイルス排出停止までの時間

Hayden FG, et al. N Engl J Med 2018; 379: 913-23



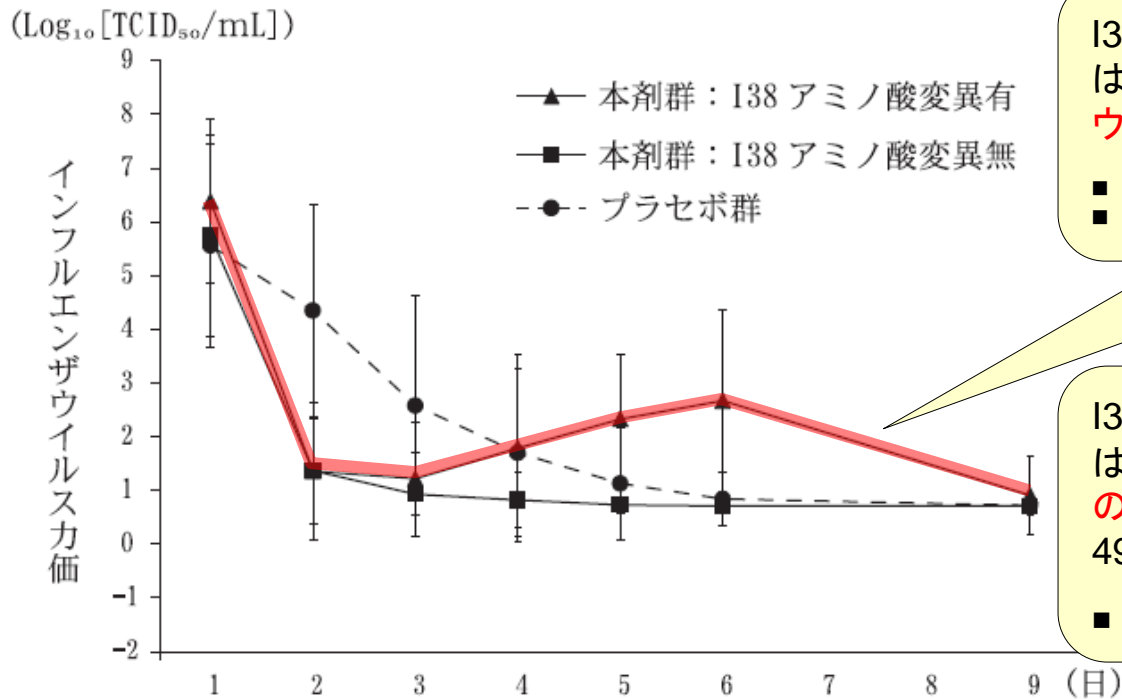
Change from baseline in influenza infectious viral load over time.

Hayden FG, et al. N Engl J Med 2018; 379: 913-23

ゾフルーザ® (バロキサビル マルボキシル)

特徴

- ウイルスのPAのI38領域の**アミノ酸変異** (I38T、F、M) が**高率に認められる** (成人:9.7%、小児:23.4%、ほぼ全てA型)
- これらの変異は本薬に対する**感受性を50~100倍低下させる**



I38アミノ酸変異を検出した患者集団では、本剤投与から3日目以降に**一過性のウイルス力価の上昇**が認められた。

- ゾフルーザ錠添付文書
- 塩野義製薬株式会社社内資料(201800022)

I38T/Mアミノ酸変異を検出した患者群では、検出しない群に比べ、**症状改善までの時間(中央値)が延長した**(63.1h vs 49.6h)。

- Hayden FG, et al. N Engl J Med 2018; 379: 913-23

国際共同試験第Ⅲ相臨床試験におけるPA領域のI38アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移(平均値±標準偏差)

ゾフルーザ添付文書より

ゾフルーザ®(バロキサビル マルボキシル)

利点

- 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
- ノイラミニダーゼ阻害薬と異なるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害
- 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る
- 新型インフルエンザ出現時での使用も期待される
- 重症例では、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る
- ウイルスを早期に大幅に低下させる
- 単回経口投与で治療が完遂する
- 2018-2019年シーズンにおいて、全国で500万人以上に投与された実績

欠点

- 高率にアミノ酸変異が生じ、バロキサビルに低感受性となる
- 低感受性株では、罹病期間の延長とウイルス排泄の遷延化が見られる
- 小児: 低感受性株では罹病期間が1.8倍延長(43.0h. vs 79.6h)
- 成人: 低感受性株では罹病期間が1.3倍延長(49.6h. vs 63.1h)
- 12歳未満の小児で、バ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18例/77例(23.4%)にアミノ酸変異が見られた
- 成人及び12歳以上の小児では、同様にA型インフルエンザ患者36例/370例(9.7%)にアミノ酸変異が認められた
- 低感受性株もヒト-ヒト間で感染する可能性が指摘されている
- 低感受性ウイルスの伝播能や増殖能は野生株と同等
- 幼児や免疫不全患者では、低感受性株の出現リスクが高くなる

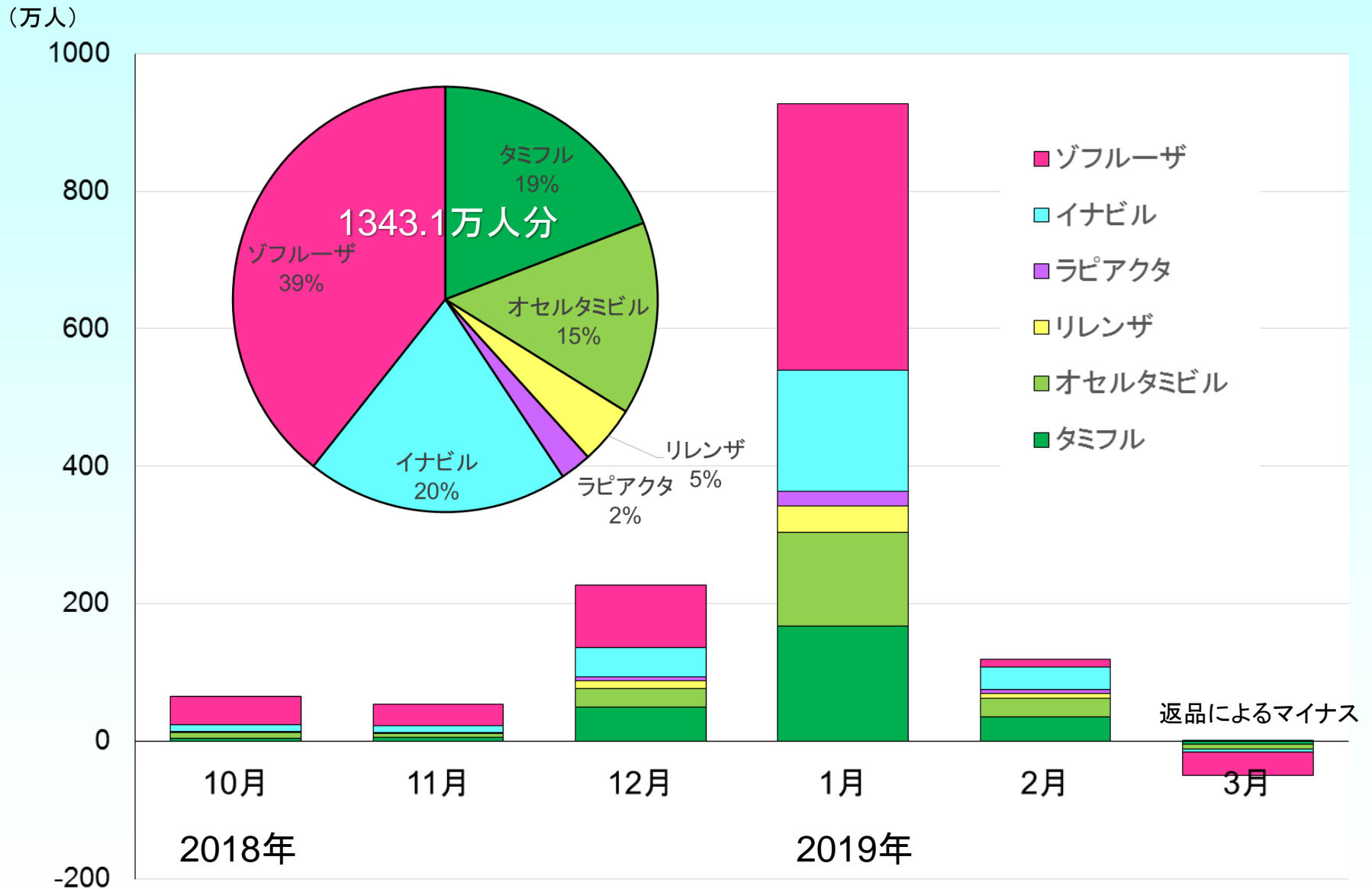
ゾフルーザ®(バロキサビル マルボキシル)

1. 12歳～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。

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～
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=37

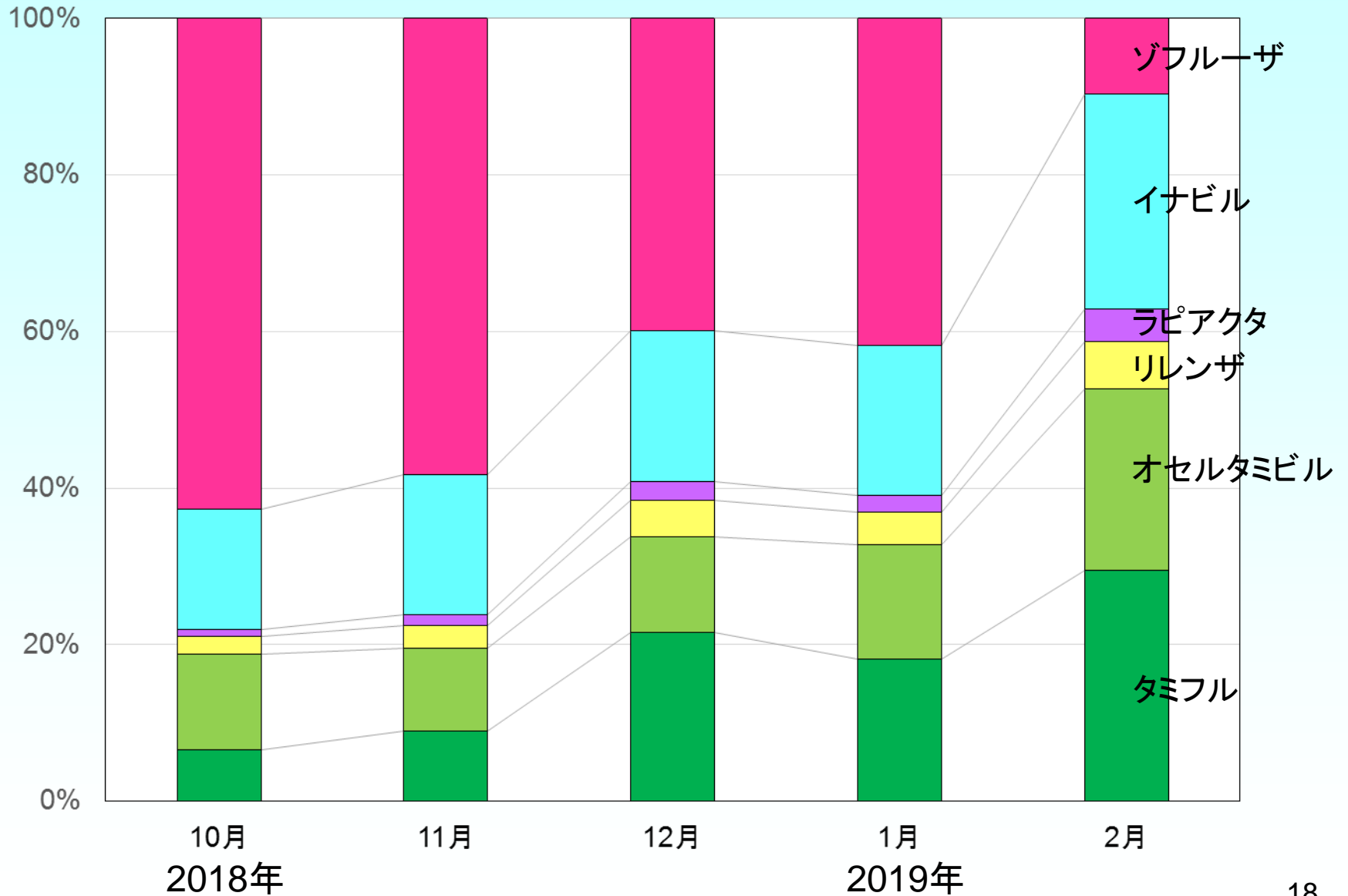
一般社団法人日本感染症学会 インフルエンザ委員会
青木洋介、川名明彦、國島広之、新庄正宜、菅谷憲夫、永井英明、廣津伸夫、藤田次郎、三嶋廣繁、石田 直(委員長)

卸売業者から医療機関への供給量の推移(2018/19シーズン)



卸売業者から医療機関への供給量の推移(2018/19シーズン)

(全体に占める各薬の割合)



季節性インフルエンザに関するIDSAガイドライン (10年ぶり改定)

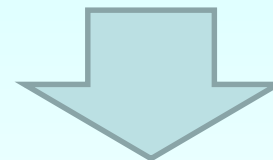
Seasonal Influenza in Adults and Children—
Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis,
and Institutional Outbreak Management: Clinical
Practice Guidelines of the Infectious Diseases
Society of America

Scott A. Harper,¹ John S. Bradley,^{2,3} Janet A. Englund,⁴ Thomas M. File,⁵ Stefan Gravenstein,^{7,8} Frederick G. Hayden,⁹
Allison J. McGeer,¹⁴ Kathleen M. Neuzil,^{4,5} Andrew T. Pavia,¹⁰ Michael L. Tapper,^{11,12} Timothy M. Uyeki,¹
and Richard K. Zimmerman¹³

¹Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ²Rady Children's Hospital and ³University of California San Diego School of Medicine, San Diego; ⁴University of Washington School of Medicine and ⁵PATH, Seattle, Washington; ⁶Summa Health System, Akron, Ohio; ⁷Alpert Medical School, Brown University, and ⁸Quality Partners of Rhode Island, Providence, Rhode Island; ⁹University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia; ¹⁰University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah; ¹¹Lenox Hill Hospital and ¹²New York University School of Medicine, New York; ¹³University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania; and ¹⁴University of Toronto, Ontario, Canada

成人と小児の季節性インフルエンザ—診断、
治療、化学予防および施設内アウトブレイク
の管理：IDSA臨床実践ガイドライン(2009)

Clinical Infectious Diseases 2009; 48: 1003-32



Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases
Society of America: 2018 Update on Diagnosis,
Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak
Management of Seasonal Influenza^a

Timothy M. Uyeki,¹ Henry H. Bernstein,² John S. Bradley,^{3,4} Janet A. Englund,⁵ Thomas M. File Jr,⁶ Alicia M. Fry,⁷ Stefan Gravenstein,⁷ Frederick G. Hayden,⁸
Scott A. Harper,⁹ Jon Mark Hirschon,¹⁰ Michael G. Ison,¹¹ B. Lynn Johnston,¹² Shandra L. Knight,¹³ Allison McGeer,¹⁴ Laura E. Riley,¹⁵ Cameron R. Wolfe,¹⁶
Paul E. Alexander,^{17,18} and Andrew T. Pavia¹⁹

¹Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ²Division of General Pediatrics, Cohen Children's Medical Center, New Hyde Park, New York; ³Division of Infectious Diseases, Rady Children's Hospital, and ⁴University of California, San Diego; ⁵Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle Children's Hospital; ⁶Division of Infectious Diseases, Summa Health, Northeast Ohio Medical University, Rootstown; ⁷Providence Veterans Affairs Medical Center and Center for Gerontology and Healthcare Research, Brown University, Providence, Rhode Island; ⁸Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia; ⁹Office of Public Health Preparedness and Response, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ¹⁰Department of Emergency Medicine, Department of Epidemiology and Public Health, University of Maryland School of Medicine, Baltimore; ¹¹Divisions of Infectious Diseases and Organ Transplantation, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; ¹²Department of Medicine, Dalhousie University, Nova Scotia Health Authority, Halifax, Canada; ¹³Library and Knowledge Services, National Jewish Health, Denver, Colorado; ¹⁴Division of Infection Prevention and Control, Sinai Health System, University of Toronto, Ontario, Canada; ¹⁵Department of Maternal-Fetal Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston; ¹⁶Division of Infectious Diseases, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ¹⁷McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ¹⁸Infectious Diseases Society of America, Arlington, Virginia; and ¹⁹Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Utah, Salt Lake City

IDSA臨床実践ガイドライン：季節性インフル
エンザの診断、治療、化学予防および施設
内アウトブレイクの管理の2018改定版
(2018年12月)

Clinical Infectious Diseases,
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>.
Published: 19 December 2018

抗インフルエンザウイルス薬による治療

改定IDSAガイドライン CID 2018; December 19

18. ワクチン接種歴や成人・小児に関わりなく、インフルエンザもしくはインフルエンザ疑いの以下の者には可及的速やかに抗インフルエンザウイルス薬治療を開始すべき
 - インフルエンザで入院を要する患者。(A-II)
 - 重症、進行性の外来患者。(A-III)
 - 合併症のハイリスク(慢性疾患や免疫抑制状態)の外来患者(A-II)
 - 2歳未満、65歳以上(A-III)
 - 妊婦と産後2週間以内の女性(A-III)
19. ワクチン接種歴や成人・小児に関わりなく、インフルエンザもしくはインフルエンザ疑いの以下の者に抗インフルエンザウイルス薬治療を検討して良い
 - 外来患者で発症後2日以内の者(C-I)
 - 合併症のハイリスク者と家庭で接触する外来患者(C-III)
 - 合併症のハイリスク者のケアをする医療従事者(C-III)

インフルエンザ重症化・合併症のハイリスク者

(CDCの勧告より)

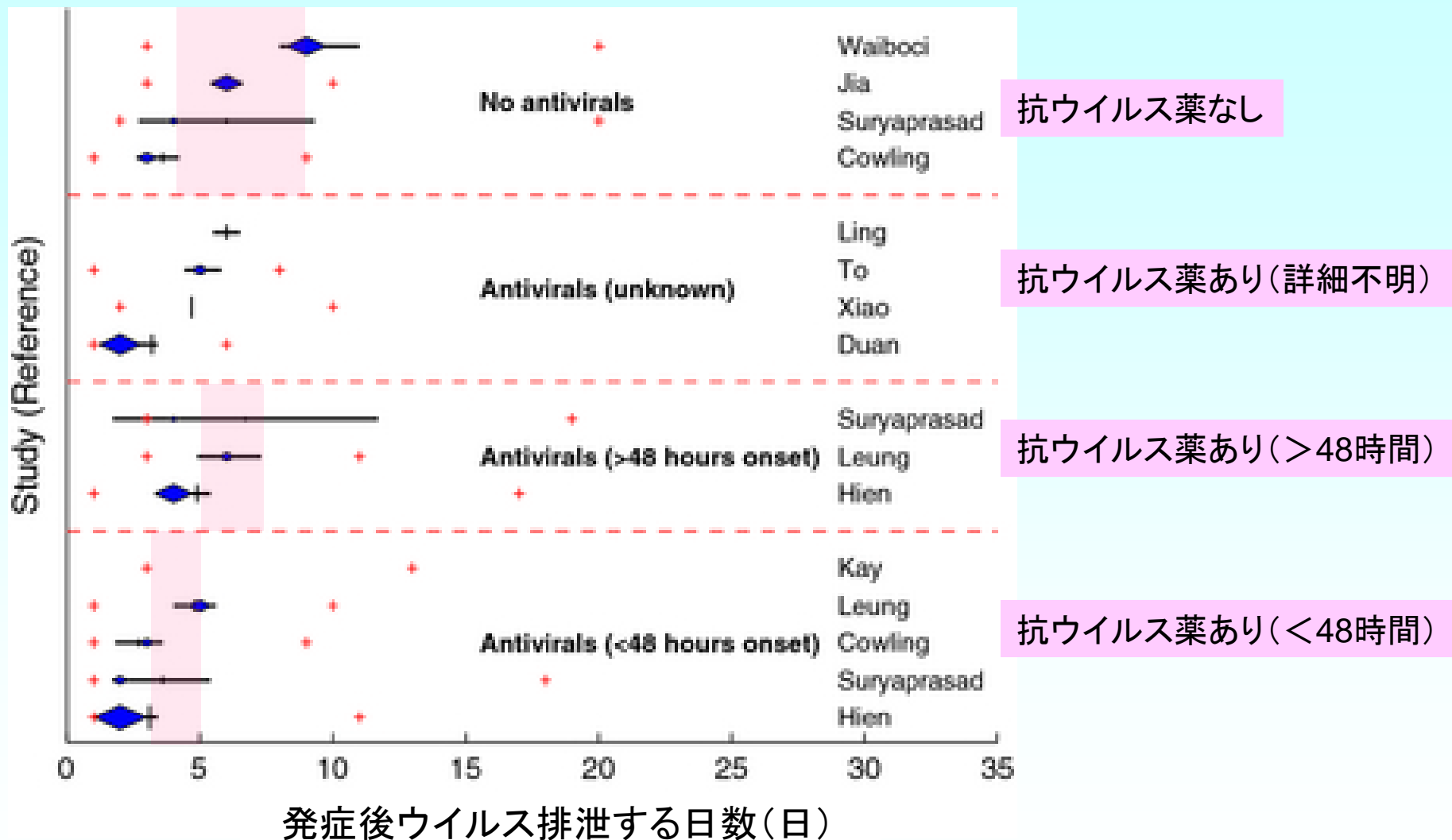
- 6ヶ月～5歳未満のすべての小児
- 50歳以上のすべての人(高齢者)
- 慢性肺疾患、慢性心疾患、腎臓、肝臓、神経、血液、代謝疾患を持つ人
- 免疫抑制状態(免疫抑制剤やHIV感染を含む)の人
- 妊婦、およびインフルエンザ流行中に妊娠する可能性のある人
- 長期間アスピリン治療を受けている小児と青年(6ヶ月～18歳)およびライ症候群のリスクのある人
- 介護施設や長期療養施設に入所している人
- 著しい肥満(BMI \geq 40)

適応となる患者に何をどのように処方するか

改定IDSAガイドライン CID 2018; December 19

20. ノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI) は併用せず単剤を使用すること (A-I)
21. 季節性インフルエンザに規定量以上の量を使用しないこと (A-II)
22. 合併症のない健常な外来患者であっても規定の回数 (オセルタミビル、ザナミビルは5日間、ペラミビルは単回静注) 処方すること (A-I)
23. 次の者は、ウイルス排出が遅延することがあるのでNAI治療期間の延長を検討して良い
 - 免疫抑制状態
 - 重症下気道疾患のため入院を要する者 (特に肺炎、ARDS)

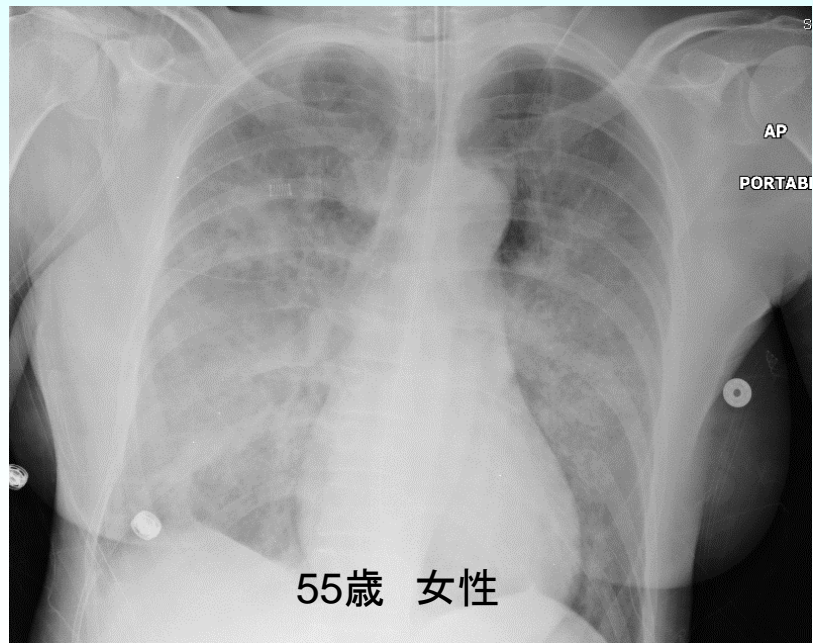
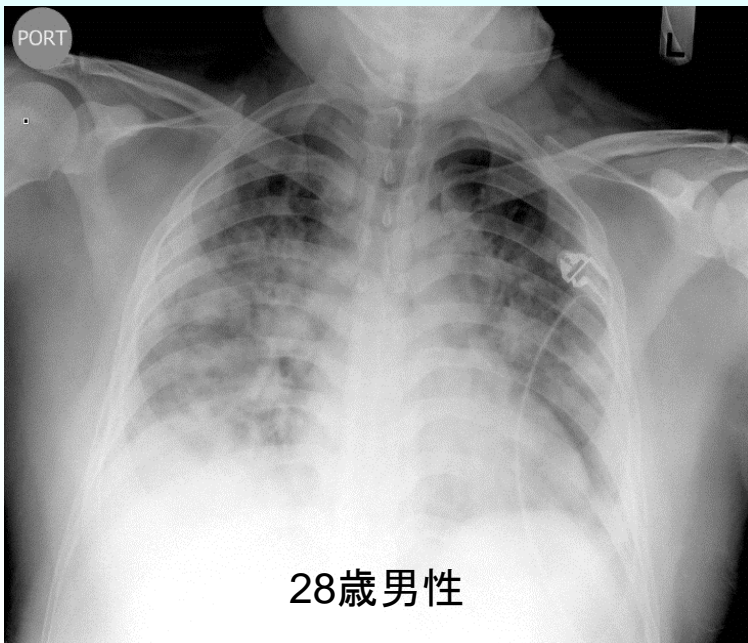
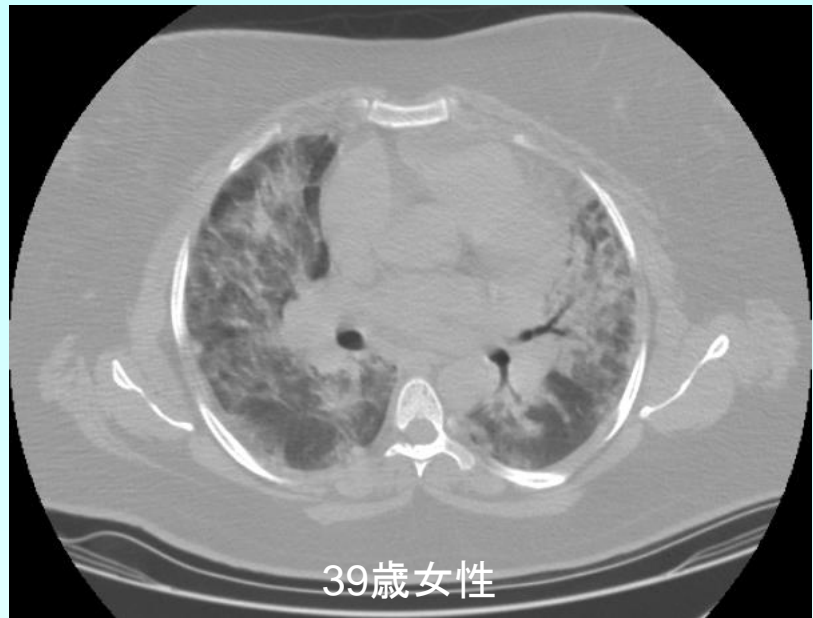
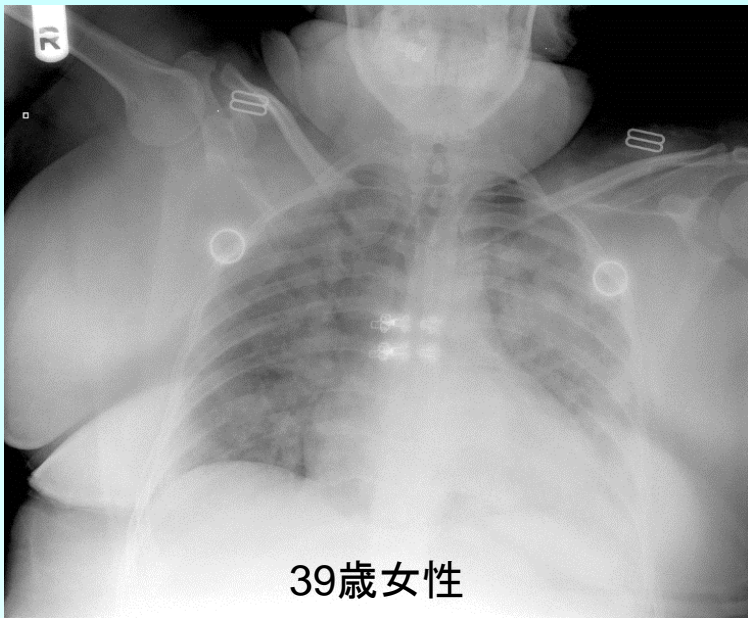
市中感染におけるA(H1N1)pdm09排泄期間に及ぼす 抗ウイルス薬治療の影響



早期に抗ウイルス薬を投与すると、ウイルス排泄期間は短縮する

新型インフルエンザの治療





重症インフルエンザをどう治療するか

エルムハースト病院, NY

抗インフルエンザウイルス薬

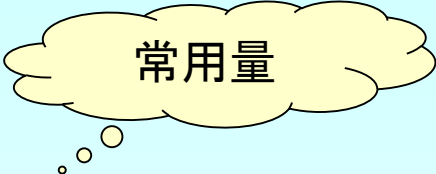
商品名	作用機序	投与経路	対象
シンメトレル® (アマンタジン)	M2蛋白阻害薬	経口	A
リレンザ® (ザナミビル)	ノイラミニダーゼ阻害薬	吸入	A、B
タミフル® (オセルタミビル)		経口	A、B
ラピアクタ® (ペラミビル)		単回静注	A、B
イナビル® (ラニナミビル)		単回吸入	A、B
ゾフルーザ® (バロキサビル マルボキシル)		キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬	単回経口
アビガン® (ファビピラビル)	RNAポリメラーゼ阻害薬	経口	A、B

抗インフルエンザウイルス薬

商品名	作用機序	投与経路	対象
シンメトレル® (アマンタジン)	M2蛋白阻害薬	経口	A
リレンザ® (ザナミビル)	ノイラミニダーゼ阻害薬	吸入	A、B
タミフル® (オセルタミビル)		経口	A、B
ラピアクタ® (ペラミビル)		単回静注	A、B
イナビル® (ラニナミビル)		単回吸入	A、B
ゾフルーザ® (バロキサビル マルボキシル)	キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬	単回経口	A、B
アビガン® (ファビピラビル)	RNAポリメラーゼ阻害薬	経口	A、B

新型インフルエンザの治療の例

生命に危険は迫っていないと判断される患者



常用量

- オセルタミビル(タミフル[®]): 1回75mgを1日2回、5日間、経口投与
または
- ペラミビル(ラピアクタ[®]): 300mgを15分以上かけ単回点滴静注
または
- ペラミビル(ラピアクタ[®]): 1日1回600mgを15分以上かけ単回点滴静注(合併症等により重症化するおそれがある患者に対して)

新型インフルエンザの治療の例

重症で生命の危険があると判断される患者

常用量

- オセルタミビル(タミフル[®]): 1回75mgを1日2回、5日間経口投与
または
- ペラミビル(ラピアクタ[®]): 1日1回600mg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

または

Special

- ファビピラビル(アビガン[®]): 1日目は1回1600mgを1日2回、2日
目～5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は
5日間とする
- (バロキサビル(ゾフルーザ[®])とノイラミニダーゼ阻害薬との併用
の可能性)

オセルタミビルの倍量・倍期間治療の有効性のエビデンスは無い

2017年4月時点のliterature reviewでは、重症インフルエンザ患者への
タミフル®の倍量・倍期間治療の有効性の証拠はないと結論。

厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネ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)

著者	報告	オセルタミビル増量の有用性
Lee N, et al.	Clin Infect Dis 2013; 57: 1511-9	なし
South East Asia Infect Dis Clin Res Network	BMJ. 2013; 346: f3039	なし
Flannery AH, et al	Ann Pharmacother 2014; 48: 1011-1018	なし
Welch SC, et al	Intensive Care Med 2015; 41: 1365-6	なし
Noel ZR, et al.	J Intensive Care Med 2016 DOI: 10.1177/0885066616638649	なし

ファビピラビル(アビガン®錠)

- ・ 製造承認：平成26年3月24日
- ・ 作用機序：RNAポリメラーゼ阻害
- ・ 効能または効果に関連する使用上の注意・警告(抜粋)
 - 動物実験において、本剤は**初期胚の致死および催奇形性**が確認されていることから、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
 - **他の抗インフルエンザウイルス薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザウイルス感染症**が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される
- ・ 国の方針
 - 新型インフルエンザ発生初期は、感染症指定医療機関(特定及び第1種)に入院した患者に限定使用



重症インフルエンザに特化した使用へ

- ・ 注射剤化

- ・ ノイラミニダーゼ阻害薬との併用

インフルエンザ以外への使用

- ・ エボラウイルス、SFTSウイルスなど

新型インフルエンザ対策における 抗インフルエンザウイルス薬備蓄方針

内閣官房新型インフルエンザ等対策有識者会議(第17回)配布資料より

- 全罹患者(全人口の25%と想定)の治療、その他の医療対応に必要な量
 - 備蓄目標量: **4,500万人分**
- 備蓄薬剤の種類: **多様性を持たせる**
 - オセルタミビル、ザナミビル、オセルタミビルドライシロップ、ラニナミビル、ペラミビル、ファビピラビルが備蓄対象
- バロキサビルの備蓄について
 - 直ちに備蓄することはせず、臨床現場における使用状況等を踏まえた上で引き続き検討する