

亀田感染症ガイドライン

抗インフルエンザ薬の使い方

2019年1月30日最終更新 作成：高橋芳徳・黒田浩一 監修：細川直登

(1) 外来患者におけるインフルエンザ治療¹⁾

- ・治療適応：合併症のリスクが高い患者 (表 1)
- ・タイミング：発症から 48 時間以内
- ・抗ウイルス薬：オセルタミビルまたはザナミビル (表 2, 3)
- ・投与期間：5 日間
- ・効果：症状の改善が約 1 日早まる、細菌性肺炎・入院が減少する可能性がある
- ・高リスクに該当しない患者を治療するメリットは少ないと考えられている

【補足】

- ・インフルエンザ様疾患の成人患者（高齢者や慢性疾患の一部を含む）を対象とした meta-analysis では、早期に治療を開始すると、オセルタミビルで 16.8 時間²⁾、ザナミビルで 14.4 時間³⁾、症状の改善が早まった。発症後 48 時間以上経過している段階で治療を開始しても治療効果はほとんどない¹⁾。どちらの薬剤も、2 次性肺炎と入院を減らさなかった^{2, 3)}。
- ・製薬会社がスポンサーとなって行われた meta-analysis では、検査でインフルエンザと確定診断された群では、オセルタミビルの使用によって、約 1 日症状の改善が早まり、入院も 1.1%減った⁴⁾。
- ・オセルタミビル内服によって、吐き気と嘔吐の増加が報告されている (5%弱)^{2, 4)}。
- ・以上から、小さい効果と副作用・コストを天秤にかけて、治療するかどうか最終決定する。

(2) 入院患者におけるインフルエンザ治療¹⁾

- ・治療適応：入院を必要とする患者全例（確診例・疑診例いずれも治療対象）
- ・タイミング：発症後 48 時間を越えても治療適応
- ・抗ウイルス薬：オセルタミビルまたはザナミビルまたはペラミビル (表 2, 3, 4)
- ・投与期間：5 日間（ペラミビルは単回投与が基本）
- ・効果：死亡率の低下、入院期間の短縮

【補足】

- ・ペラミビルは現在市販されている抗インフルエンザ薬の中で唯一の点滴製剤である。罹病期間を約 1 日短縮する効果があり⁵⁾、オセルタミビルと直接比較した RCT では効果は同等であった⁶⁾。ただし高価（2018 年度：300mg 6216 円、600mg 12532 円）でもあるため、内服が困難もしくは腸管吸収が低下している患者に限定して使用する。重症化リスクがある場合、300mg より 600mg のほうが治療効果が高いため⁷⁾、原則 600mg/回で使用。十分なエビデンスはないが^{7, 8)}、重症例などではペラミビルは連日投与（5 日間まで）することがあるため、重症例では、感染症科にコンサルトを検討。

(3) 妊婦・小児への対応^{1, 9, 10)}

- ・妊婦はインフルエンザの重症化、合併症併発の高リスク群であり、インフルエンザ確診例・疑診例ともに、速やかな抗ウイルス薬の投与を推奨する（発症から 48 時間以上経過していても治療対象）。
- ・妊娠中、授乳中のオセルタミビル、ザナミビルの使用は安全（1st trimester に関しては産婦人科と相談検討）。妊娠中は、安全性の data が多いことからオセルタミビルがより推奨される¹⁾。
- ・10 代の患者におけるオセルタミビル服用後の（因果関係不明の）異常行動が報告されたため、日本小児科学会は、10 代の患者に原則使用を差し控えることを推奨していたが¹⁰⁾、2018/2019 シーズンの指針からその記載は削除された²²⁾。投与する抗ウイルス薬に関わらず（または投薬しない場合でも）、特に就学期以降の小児・未成年者では、少なくとも発熱から 2 日間は、異常行動とそれに伴って生じる転落等の重大事故に注意する必要がある。そのため、そのリスクと防止対策について説明が必要である^{11, 22)}。

(4) 曝露後予防

- ・病棟内や透析室内等でインフルエンザ患者が出た場合、曝露後予防を考慮するが、適応や対象範囲は個々のケースで考慮する必要があり、感染症管理室または感染症科に連絡する。
- ・予防での投与量や投与期間は表 2, 3 に示す。

表 1：インフルエンザ合併症併発の高リスク患者¹⁾

5 歳未満の小児：特に 2 歳以下の乳幼児が高リスク

65 歳以上の成人

妊婦、産後 2 週間以内

基礎疾患を有するもの

- ・ 慢性呼吸器疾患：喘息，COPD，嚢胞性線維症など
- ・ 慢性心疾患：高血圧症のみは除く
- ・ 慢性腎疾患
- ・ 慢性肝疾患
- ・ 血液疾患
- ・ 慢性神経筋疾患・神経発達異常：脳卒中，てんかん，精神発達遅延，脊髄損傷など
- ・ 代謝異常：糖尿病を含む

免疫抑制状態にあるもの：免疫抑制薬投与中、担癌患者、HIV 感染者

19 歳未満で長期にアスピリンを内服しているもの

著明な肥満（BMI ≥ 40）

介護老人施設もしくは長期療養施設に入所しているもの

表 2：オセルタミビル(タミフル®)の治療量・予防量^{1, 11)}

年齢	体重	治療量(5 日間)	予防量(10 日間)
成人		75mg 1 日 2 回	75mg 1 日 1 回
幼児・学童(1 回 2mg/kg)	15kg 以下	30mg 1 日 2 回	30mg 1 日 1 回
	16～23kg	45mg 1 日 2 回	45mg 1 日 1 回
	24～40kg	60mg 1 日 2 回	60mg 1 日 1 回
	40kg 以上	75mg 1 日 2 回	75mg 1 日 1 回
新生児 ⁽¹⁾ ・乳児(1 回 3mg/kg)		3mg/kg 1 日 2 回	2 or 3mg/kg ⁽²⁾ 1 日 1 回 ⁽³⁾

(1) 生後 2 週以降の新生児が対象 (2) 日本の添付文書は 2 mg/kg、米国は 3 mg/kg

(2) 3 ヶ月未満の小児ではデータが少なく原則推奨しない(日本小児科学会は 1 歳未満で非推奨²²⁾)

表 3：ザナミビル(リレンザ®)の治療量・予防量^{1, 12)}

年齢	治療量(5 日間)	予防量(10 日間)
成人	10mg(2 ブリスター)を 2 回吸入	10mg(2 ブリスター)を 1 回吸入
小児	10mg(2 ブリスター)を 2 回吸入，7 歳以上※	10mg(2 ブリスター)を 1 回吸入，5 歳以上※

※日本の添付文書には小児の年齢制限の記載はないが、7 歳以上で吸入手技が可能と思われる

表 4：ペラミビル(ラピアクタ®)の治療量

年齢	治療量	予防量
成人	600mg 単回	推奨なし
小児(≤12 歳)	12mg/kg 単回	推奨なし

【補足：ラニナミビル（イナビル®）とバロキサビル（ゾフルーザ®）について】

・ラニナミビル（Laninamivir：商品名イナビル®、第一三共が開発）は、製薬会社から出資されたオセルタミビルとの非劣性試験で、生来健康な成人のインフルエンザにおいて、症状改善までの期間は同等であることが示された（ただし、オセルタミビル耐性遺伝子を持った H1N1 が約 65%を占めている研究であった）¹³。また、慢性性呼吸器疾患の成人（96%以上が気管支喘息）で、オセルタミビルと同等の治療効果が認められた¹⁴。健康な小児でも、オセルタミビル・ザナミビルと同等の効果が報告されている¹⁵。¹⁶。しかし、IGL00 試験（第 2 相試験、NCT01793883）で、placebo との差がなかったことが報告された（論文化されていない）¹⁷。また価格は 40mg 4280 円（2018 年度）と高価である。1 回投与（2 吸入）でコンプライアンスはよい可能性があるが、治療効果がはっきりしないこと・コストの問題から、亀田総合病院感染症科の立場は、ラニナミビルを使用しないことを推奨する。

・バロキサビル（baloxavir：商品名ゾフルーザ、塩野義が開発）は、2018 年 7 月 29 日現在、PubMed で検索しても 2 つの論文^{18, 19}しか検索できない。また、臨床試験（すべて開発した製薬会社がスポンサーとなっている）の結果は、論文上では報告されていない（学会発表まで）。生来健康なインフルエンザの成人・小児患者において、発症から 48 時間以内に内服した場合、placebo より約 1 日症状の改善が早かった。重症化リスクが高い患者群への効果を評価する試験は現在進行中である。単回投与であることは、コンプライアンスの改善につながると思われる。しかし、まだ臨床 data に乏しいこと、オセルタミビルより臨床効果が優れていることを示していないこと、コスト（2018 年度薬価：タミフル 2720 円、リレンザ 2940 円、ゾフルーザ 40mg 4789 円）の問題から、現段階では、亀田総合病院感染症科の立場は、バロキサビルの使用を推奨しない。

【追記 2019. 1】12-64 歳（日本人は 20-64 歳）の基礎疾患のないインフルエンザ患者に対する効果は、オセルタミビルと同等（症状の改善が約 1 日早くなる）という結果が発表された²⁰。また、ウイルスの排泄は、オセルタミビルより早いことが指摘されたが（day 2 と day 3）、感染性がどの程度抑制されるかは不明である。この第 3 相試験において、インフルエンザウイルス A/H3N2 の約 10%で、治療中に薬剤感受性が低下したことが報告されたことが懸念事項である。また、この研究の対象となった患者群は、もともと抗インフルエンザ薬の積極的適応ではないことにも注意する必要がある。

High risk と分類される 12 歳以上のインフルエンザ患者を対象とした試験は、米国の学会ではすでに報告されており、文献化が待たれる（効果は、基本的にオセルタミビルと同等だったが、B 型に対しては症状の改善はオセルタミビルより早かった）²¹。臨床的な効果は期待できると思われるが、オセルタミビルより明らかに優れていることが示されていないこと、耐性化の懸念があることと、コストが高いことから、現時点では、バロキサビルの使用を推奨しない。

参考文献

1. MMWR Recomm Rep. 2011;60(1):1-24.
2. BMJ. 2014;348:g2545.
3. BMJ. 2014;348:g2547.
4. Lancet 2015;385:1729-37
5. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(11):4568-4574.
6. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(11):5267-76.
7. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(6):2803-2812.
8. Clin Infect Dis. 2014;59(12):e172-85
9. CMAJ. 2009;181(1-2):55-8.
10. 日本小児科学会 2017/2018 シーズンのインフルエンザ治療指針
11. タミフルの添付文書（日本）
12. リレンザの添付文書（日本）
13. Clin Infect Dis. 2010;51(10):1167-1175.
14. J Infect Chemother. 2013;19:89-97.
15. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2575-2582.

16. Pediatrics 2012;129:e1431-e1436.
17. Lancet Infect Dis 2014;14:1136-49.
18. Drugs. 2018;78(6):693-697.
19. Sci Rep. 2018;8(1):9633.
20. N Engl J Med 2018;379:913-23
21. Phase 3 Trial of Baloxavir Marboxil in High Risk Influenza Patients (CAPSTONE-2 Study).
Presentation #LB16, IDWeek 2018. <https://idsa.confex.com/idsa/2018/webprogram/Paper74204.html>
[最終アクセス 2019. 1. 25]
22. 日本小児科学会 2018/2019 シーズンのインフルエンザ治療指針