

2017/2018 シーズンのインフルエンザ治療指針
—2017/2018 シーズンの流行期を迎えるにあたり—

日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会
予防接種・感染症対策委員会

2017/2018 シーズンの流行期を迎えるにあたり、治療指針を更新いたしましたのでお知らせいたします。

飛沫感染対策としての咳エチケット（有症者自身がマスクを着用し、咳をする際にはティッシュやハンカチで口を覆う等の対応を行うこと）、接触感染対策としての手洗い等の手指衛生を徹底することの大切さは変わりません。

- ① 一般診療における治療を更新しました。新生児への対応および治療薬に関して、新たな情報を追記しています。
- ② ノイラミニダーゼ阻害薬耐性株への対応について更新しました。
- ③ インフルエンザワクチンに関しても、新しい情報を追記しました。
- ④ 今後は、流行終息後、今シーズンのまとめを発信する予定です。

1. 一般診療における治療

基本的な考え方

<現時点での外来治療における対応>

季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬の有効性に関する知見は、有熱期間の短縮のほか、抗インフルエンザ薬の早期投与による重症化予防効果が示されている^{1,2)}。引き続き、以下の考え方を継続する。

治療対象について

- ・ 幼児や基礎疾患があり、インフルエンザの重症化リスクが高い患者や呼吸器症状が強い患者には投与が推奨される。
- ・ 発症後 48 時間以内の使用が原則であるが、重症化のリスクが高く症状が遷延する場合は発症後 48 時間以上経過していても投与を考慮する。
- ・ 基礎疾患を有さない患者であっても、症状出現から 48 時間以内にインフルエンザと診断された場合は各医師の判断で投与を考慮する。
- ・ 一方で、多くは自然軽快する疾患でもあり、抗インフルエンザ薬の投与は必須ではない。

選択薬について

オセルタミビル（タミフル[®]）

ザナミビル（リレンザ[®]）

ラニナミビル（イナビル[®]）

ペラミビル（ラピアクタ[®]）

表 1. 抗インフルエンザ薬

	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミビル
新生児・乳児(1歳未満)	推奨*	推奨されない		左記3剤の使用が困難な時に考慮する。
幼児(1歳から4歳)	推奨	吸入困難と考える		
小児(5歳から9歳)	推奨	吸入が出来ると判断された場合に限る		
10歳以上	原則として使用を差し控える**	推奨		
呼吸器症状が強い・呼吸器疾患のある場合	推奨	要注意		

*) 平成29年3月24日に公知申請により承認されたオセルタミビルの投与は生後2週以降の新生児が対象である。体重2500g未満の児または生後2週未満の新生児は使用経験が得られていないため、投与する場合は、下痢や嘔吐の消化器症状やそのほかの副作用症状の発現に十分注意する³⁾。原則、予防投与としてのオセルタミビルは推奨しない(海外でも予防投与については1歳未満で検討されていない)。ただし、必要と認めた場合に限り、インフォームドコンセントを行い院内の規程に則り、予防投与(予防投与量: 2mg/kgを1日1回、10日間内服)を検討する³⁾。

***) ザナミビルあるいはラニナミビルの投与が困難と考えられる呼吸器疾患や乳アレルギーのある10歳以上の小児には、異常行動などの有害事象について注意を行った上で投与を考慮することが必要である。

<入院治療における対応>

原則として全例、抗インフルエンザ薬による治療を推奨する。経口投与が可能であれば幼児はオセルタミビルの投与が推奨されるが、経口投与が困難な場合はペラミビル点滴静注が考慮される。呼吸器の基礎疾患や肺炎のない年長児においては、確実に吸入投与が可能な場合に限りザナミビルやラニナミビルが選択される。集中治療管理が必要となるような重症例および肺炎例に対して使用経験の最も高い薬剤はオセルタミビルになるが、経口投与が困難な場合はペラミビルの静注投与が推奨される。

新生児・乳児

オセルタミビル（タミフル®）生後 2 週以降の新生児と乳児の適応あり

ペラミビル（ラピアクタ®）生後 1 か月以降の乳児の適応あり

重症例および肺炎合併例

オセルタミビル（タミフル®）

ペラミビル（ラピアクタ®）

それ以外の入院患者に対しては

オセルタミビル（タミフル®）

ザナミビル（リレンザ®）

ラニナミビル（イナビル®）

ペラミビル（ラピアクタ®）

<インフルエンザ A 型・B 型に適応のある薬剤の一般的な用量・用法>

作用機序：ノイラミニダーゼ阻害薬

① オセルタミビル 『タミフル®』

剤型：ドライシロップ（3%）、カプセル製剤（75mg）

用量・用法：

幼小児の場合：1 回量として 2mg/kg（最大量 75mg/回）1 日 2 回 計 5 日間

新生児、乳児の場合：1 回量として 3mg/kg 1 日 2 回 計 5 日間

投与対象：10 歳未満。体重 2500g 未満の児または生後 2 週未満の新生児に対する安全性は確立していない。

副作用・注意点：消化器症状（嘔気、嘔吐）、異常行動（因果関係は不明）

10 代の患者における服用後の異常行動が報告されており、10 代の患者には合併症や既往歴からハイリスクと判断される場合のみ使用を考慮する（添付文書より抜粋）。

② ザナミビル 『リレンザ®』

剤型：吸入粉末剤

用量・用法：投与量：10mg を 1 日 2 回吸入、計 5 日間（成人と同量）

投与対象：吸入可能な患者。ただし、低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

副作用・注意点：気管支の攣縮の報告があり、喘息など呼吸器系の基礎疾患がある児には推奨されない。また、本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、投与に際しては十分に注意する。（添付文書より）

③ ラニナミビル 『イナビル[®]』

剤型：吸入粉末剤

用法・用量：

10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を単回吸入投与する。

10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。

投与対象：吸入可能な患者。ただし、低出生体重児、新生児、乳児に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

副作用・注意点：同効の吸入薬のザナミビルにおいて、気管支喘息患者に使用した際に気管支攣縮の報告がみられているため気管支喘息の患者に対してこれらの吸入薬を使用するときは留意すること。また、本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、投与に際しては十分に注意する。（添付文書より）

吸入薬としての注意： 単回吸入にて治療が終了するため、確実な吸入が求められる。

特に小児については、医療従事者や保護者が吸入を確認するなど、服薬指導が必要である。

④ ペラミビル (『ラピアクタ[®]』)

剤型：静脈内投与製剤（点滴静注で用いる）

用法・用量：小児；通常、ペラミビルとして 1 日 1 回 10mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。一般的な成人量は 1 回 300mg。

投与量の上限は、1 回量として 600mg までとする。重症例に対しては連日投与が可能。

投与対象：年齢制限は特にないが、低出生体重児、新生児の安全性は確立していない。

2. ノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬に耐性を示すインフルエンザウイルスによる重症例への対応

現時点においては NA 阻害薬耐性株によるインフルエンザ重症例は問題になっていないが、今後発生した場合に備えて記載する。

(1) H275Y 変異を有する H1N1 pdm09 感染による重症例への対応

近年、わが国においては、H275Y 変異を有する株（以下 H275Y 変異株）が、H1N1 pdm09 分離株の 1～4 %を占める⁴⁾。この H275Y 変異では、吸入薬であるザナミビルとラニナミビルへの感受性は保たれているが、オセルタミビルとペラミビルへの感受性が低下している⁵⁾。乳幼児の重症例や人工呼吸管理下の患者においては吸入が困難であるので、静注製剤であるペラミビルが選択されるが、H275Y 変異株に対しては、通常の投与方法では効果が期待できない。

福島県立医科大学小児科において調べた「小児にペラミビル 10 mg/kg を 1 回投与した場合の血液中および気道中ペラミビル濃度の推移」⁶⁾を基にして、①ペラミビル通常量 (10

mg/kg) を単回投与、②ペラミビル 2 倍量 (20 mg/kg) を単回投与、③ペラミビル通常量 (10 mg/kg) を 1 日 1 回、連日 5 日間投与、④ペラミビル通常量 (10 mg/kg) を 1 日 2 回 (1 日量として 20 mg/kg)、連日 5 日間投与、⑤ペラミビル半量 (5 mg/kg) を 1 日 2 回 (1 日量として 10 mg/kg)、連日 5 日間投与、⑥ペラミビル 2 倍量 (20 mg/kg) 1 日 1 回、連日 5 日間投与した場合の投与後 5 日間の血液中および気道中濃度のシミュレーションを行い、H275Y 変異株に対して効果が期待されるペラミビルの投与方法を検討した。静注用抗ウイルス薬の PK/PD は % time above IC で表されるとの数理モデルがあることから、各投与シミュレーションにおける % time above IC を算出した。基準とする IC は、ペラミビルの H275Y 変異株に対する IC₅₀ (28±7nM)⁷⁾ より、Mean+3SD の 50 nM、さらに、IC₅₀ を大きく上回る濃度である 100 nM、200 nM、300 nM に設定した。

その結果、以下のことが明らかになった。

- ① 通常量 (10 mg/kg) を単回投与した場合、投与後速やかに血中および気道中の濃度が低下するため、有効な気道中濃度を維持できない。
- ② 2 倍量 (20 mg/kg) を単回投与した場合、投与後速やかに血中および気道中の濃度が低下するため、有効な気道中濃度を維持できない。
- ③ 通常量 (10 mg/kg) を 1 日 1 回、連日投与した場合、100 nM 以上の気道中濃度を維持するのは 80.5 時間 (67.1 %)、300 nM 以上を維持するのは 58.7 時間 (48.9 %) である。
- ④ 通常量 (10 mg/kg) を 1 日 2 回 (1 日量として 20 mg/kg)、連日投与した場合、100 nM 以上の気道中濃度を維持するのは 120 時間 (100 %)、300 nM 以上を維持するのは 117.4 時間 (97.8 %) である。
- ⑤ 半量 (5 mg/kg) を 1 日 2 回 (1 日量として 10 mg/kg)、連日投与した場合、100 nM 以上の気道中濃度を維持するのは 120 時間 (100 %)、300 nM 以上を維持するのは 92.2 時間 (76.8 %) である。
- ⑥ 2 倍量 (20 mg/kg) を 1 日 1 回 (1 日量として 20 mg/kg)、連日投与した場合、100 nM 以上の気道中濃度を維持するのは 91.5 時間 (76.3 %)、300 nM 以上を維持するのは 70.4 時間 (58.7 %) である。

これらのシミュレーションの結果から、**③の「10 mg/kg、1 日 1 回、連日 5 日間投与」により、H275Y 変異株に対する有効気道中濃度が概ね維持され则认为られる。**より確実な効果を得るには、⑤の「5mg/kg、1 日 2 回、連日 5 日間投与」、さらには④の「10mg/kg、1 日 2 回、連日 5 日間投与」が良いと認められるが、添付文書*には記載のない投与方法であるので、所属施設の倫理委員会等の承認と家族の同意が必要である。

*小児に対し、通常、1 日 1 回 10 mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1 回量として 600 mg までとする。

表 2. ペラミビル投与による予想気道中 PK/PD

投与量 投与方法	AUC(nM・hr) ^{a)}	% time > IC (予測値) ^{a)}			
		設定鼻腔中濃度			
		50 nM	100 nM	200 nM	300 nM
5 mg/kg/回					
1 日 2 回 x 5 日間連続 (12 時間毎)	109104	100 %	100 %	90.7 % (108.9 h) ^{b)}	76.8 % (92.2h)
10 mg/kg/回					
1 日 1 回単回のみ	22743	15.7 % (18.9 h)	13.4 % (16.1 h)	11.1 % (13.3 h)	9.8 % (11.7 h)
1 日 1 回 x 5 日間連続 (24 時間毎)	113439	78.6 % (94.3 h)	67.1 % (80.5 h)	55.6 % (66.7 h)	48.9 % (58.7 h)
1 日 2 回 x 5 日間連続 (12 時間毎)	216254	100 %	100 %	100 %	97.8 % (117.4 h)
20 mg/kg/回					
1 日 1 回単回のみ	44877	17.5 % (30.0 h)	15.3 % (18.3 h)	13.0 % (15.6 h)	11.7 % (14.0 h)
1 日 1 回 x 5 日間連続 (24 時間毎)	223946	87.4 % (104.9 h)	76.3 % (91.5 h)	65.2 % (78.2 h)	58.7 % (70.4 h)

a) AUC、% time>IC : 投与直後から 5 日 (120 時間) まで

b) 上段 : % time>IC 下段 (カッコ内) : IC を上回る時間

PK/PD: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic, AUC: the area under the curve, IC: 設定鼻腔中濃度

(2) R292K 変異を有する H7N9 感染による重症例への対応

2013 年以降、中国を中心にヒトへの感染が確認されている H7N9 ウイルスのなかには、ウイルスノイラミニダーゼ (NA) に R292K 変異を有するもの (以下 R292K 変異株) があり、NA 阻害薬への感受性が低下していると報告されている^{8, 9)}。この R292K 変異株は、全ての NA 阻害薬への感受性が低下するが、特にオセルタミビルへの感受性は高度に低下している⁹⁾。各 NA 阻害薬の R292K 変異株に対する IC₅₀ から考察すると、吸入薬であるザナミビルが有効である可能性はあるが、人工呼吸管理下にある重症肺炎例では吸入は困難である。静注製剤であるペラミビルが期待されるが、R292K 変異株に対するペラミビルの IC₅₀ 値は 100 ~250 nM 前後と高く^{9, 10)}、ウイルスの増殖を抑制するためには、高濃度のペラミビルを要することが示唆されている¹⁰⁾。前述のシミュレーションから、通常量 (10 mg/kg) を 1 日 2 回、連日投与しても IC₅₀ を維持するレベルであり、ウイルス増殖を十分に抑制する気道中濃度は維持されず、抗ウイルス効果を期待できない可能性がある。そのため、NA 阻害薬とは作用機序が異なる抗インフルエンザ薬の使用を考慮する必要がある。

現在、RNA ポリメラーゼ阻害薬に分類されるファビピラビルは、「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 (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。)」を効能又は効果として承認されている。したがって、H7N9 の R292K 変異株が流行した際には、国による使用についての迅速な判断がなされることを期待する。ただし、ファビピラビルは動物実験で催奇形性が認められたため、妊婦には使用出来ない。また、小児等に対する投与経験はない。キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬の S-033188 は、2015 年 10 月に厚生労働省より先駆け審査指定制度の対象品目に指定されている。S-033188 は、第 3 相臨床試験が終了し、成人および小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症を適応症として、2017 年 10 月 25 日付で日本国内における製造販売承認申請がなされた。S-033188 の製造販売が承認されれば、H7N9 の R292K 変異株に対する選択薬の 1 つになると思われる。

3. インフルエンザワクチンの推奨

インフルエンザワクチンは、インフルエンザの発症を予防する効果があり、学校での欠席日数を減らす効果も報告されている¹¹⁾。また、ワクチン接種により、インフルエンザによる入院を減らした報告¹²⁾もある。

今冬のインフルエンザワクチン

平成 29 年 8 月 25 日に開催された第 16 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会において、今冬のワクチン選定株の増殖性の問題により、製造量と使用量が逼迫する可能性があるとして報告された¹³⁾。このため、昨シーズンと同等の被接種者数を確保することを目的に、13 歳以上の者が接種を受ける場合、原則 1 回接種とすること (医師が特に 2 回接種が必要と認める場合を除く)、ワクチンの効率的な活用の徹底や返品への対応の強化などの対策が出されたことを本学会ホームページでお知らせしている。

2017/18 シーズンのワクチン

- ・ A/Singapore (シンガポール) /GP1908/2015(IVR-180)(H1N1)pdm09
- ・ A/Hong Kong (香港) /4801/2014(X-263)(H3N2)
- ・ B/Phuket (プーケット) /3073/2013 (山形系統)
- ・ B/Texas (テキサス) /2/2013 (ビクトリア系統)

文献

1. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1
2. Louie JK, Yang S, Samuel MC, et al. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1539-45.
3. 日本小児科学会、日本新生児成育医学会. インフルエンザにおける新生児への対応案. <http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20170924influenca.pdf>
4. 国立感染症研究所. 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>.
5. Gubareva LV, Besselaar TG, Daniels RS, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2015-2016. *Antiviral Res.* 2017 Oct;146:12-20.
6. Sato M, Ito M, Suzuki S, et al. Influenza viral load and peramivir kinetics after single administration and proposal of regimens for peramivir administration against resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1643-1649.
7. Takashita E, Ejima M, Itoh R, et al. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill.* 2014 Jan 9;19(1). pii: 20666.
8. Ke C, Mok CKP, Zhu W, et al. Human Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H7N9) Virus, China. *Emerg Infect Dis.* 2017 ;23:1332-1340.
9. Zhu W, Zhou J, Li Z, et al. Biological characterisation of the emerged highly pathogenic avian influenza (HPAI) A(H7N9) viruses in humans, in mainland China, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2017 May 11;22(19). pii: 30533.
10. Zhang X, Song Z, He J, et al. Drug susceptibility profile and pathogenicity of H7N9 influenza virus (Anhui1 lineage) with R292K substitution. *Emerg Microbes Infect.* 2014;3:e78.
11. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C., et al.: Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012 Aug 15; 8:CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub4.

12. Talbot H.K., Zhu Y., Chen Q., et al.: Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations in adults, 2011-2012 influenza season. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(12)1774-1777.
13. 第 16 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会資料 1 2017/18 シーズンにおけるインフルエンザワクチンについて
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagaku-ka-Kouseikagakuka/0000175510.pdf>