

2018/2019 シーズンのインフルエンザ治療指針
—2018/2019 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

2018/2019 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。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

<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**	推奨	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⁵⁾。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⁵⁾。

**) 就学期以降の小児・未成年者には、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し、少なくとも発熱から2日間、保護者等は異常行動に伴って生じる転落等の重大事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うことが必要である。平成30年日本医療研究開発機構(AMED)研究班の検討によりインフルエンザ罹患後の異常行動がオセルタミビル使用者に限った現象ではないと判断し、全ての抗インフルエンザ薬の添付文書について副作用の項に「因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。」と追記している。

<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®）

<バロキサビル マルボキシルについて>

バロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ®）は、インフルエンザウイルス特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害する。ウイルスの mRNA 合成を阻害し、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する新しい作用機序の抗インフルエンザ薬として 2018 年 2 月より製造販売承認を受けている^{3,4)}。同薬の使用については当委員会では十分なデータを持たず、現時点では検討中である。

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⁶⁾。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⁷⁾。乳幼児の重症例や人工呼吸管理下の患者においてはザナミビルとラニナミビルの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。

バロキサビル マルボキシルは細胞培養あるいは動物モデルにおいて H275Y 変異株ウイルスの増殖を抑制する事が確認されており、代替え薬として検討される（医薬品インタビューフォームより）。

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」⁸⁾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)⁹⁾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ることが考えられる。**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」が良いと考えられるが、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。

(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^{10,11)}。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¹¹⁾。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^{11,12)}、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¹²⁾。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バロキサビル マルボキシルは細胞培養感染モデルにおいて H7N9 の R292K 変異株ウイルスの増殖を抑制する事が確認されており、H7N9 の R292K 変異株に対する選択薬の 1 つになると思われる。(医薬品インタビューフォームより)。

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¹³⁾。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¹⁴⁾もある。

今冬のインフルエンザワクチン

国内の製剤については、平成 30 年度から株選定プロセスに見直しがあり、国立感染症研究所インフルエンザワクチン株選定のための検討会議で検討された結果が厚生労働省に報告され、その結果をもとに、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・流通部会の基に設置された「季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会」で議論の結果、下記の 4 株に決定された¹⁵⁾。

A/Singapore (シンガポール) /GP1908/2015 (IVR-180)(H1N1)pdm09

A/Singapore (シンガポール) /INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186)(H3N2)

B/Phuket (プーケット) /3073/2013(山形系統)

B/Maryland (メリーランド) /15/2016 (NYMC BX-69A)(ビクトリア系統)

参考

<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：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り、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り、投与に際しては十分に注意する。（添付文書より）

参考

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。

キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤

⑤ バロキサビル マルボキシル (『ゾフルーザ[®]』)

剤型・規格：

錠剤： 10mg錠：素錠，20mg錠：フィルムコーティング錠

顆粒： 2%分包（1包500mg中に10mg含有）

用法・用量：（添付文書より）

- 通常，成人及び12歳以上の小児には，20mg錠2錠又は顆粒4包（バロキサビル マルボキシルとして40mg）を単回経口投与する。ただし，体重80kg以上の患者には20mg錠4錠又は顆粒8包（バロキサビル マルボキシルとして80mg）を単回経口投与する。
- 通常，12歳未満の小児には，以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40kg以上	20mg錠2錠又は顆粒4包（バロキサビル マルボキシルとして40mg）
20kg以上40kg未満	20mg錠1錠又は顆粒2包（バロキサビル マルボキシルとして20mg）
10kg以上20kg未満	10mg錠1錠（バロキサビル マルボキシルとして10mg）*

*2018.10.1.時点では20kg未満の小児に対する顆粒製剤の使用は承認されていない。

使用上の注意事項

本剤は低出生体重児、新生児または乳児に対する安全性は確立しておらず、適切に経口投与できると判断された場合のみ投与する事と添付文書に記載されている。また、他の抗

参考

インフルエンザ薬と同様に、添付文書上の使用注意事項として、抗ウイルス薬の投与がインフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること、本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない事、細菌感染症に無効である事、投与の有無にかかわらず異常行動に注意を要する事が記載されている。禁忌事項として、本剤に対して過敏症の既往のある者が挙げられ、慎重投与を要する対象として重度の肝障害のある者が挙げられている。

参考

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

参考

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. Hayden FG, et.al, Baloxavir Marboxil Investigators Group. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379:913-923.
4. 医薬品インタビューフォーム.
www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340018_62500B1F1028_1_001_1F
5. 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>
6. 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>.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Talbot H.K., Zhu Y., Chen Q., et al.: Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations in adults,

参考

- 2011-2012 influenza season. Clin. Infect. Dis. 2013;56(12)1774-1777.
15. 第18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 2018/19シーズンにおけるインフルエンザワクチンについて
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000210252.pdf>