

REPORT

寄稿◎今シーズンのインフルエンザ診療の要点

幼児のインフルエンザ治療に新たな選択肢が登場

2019/12/05 河合 直樹（河合内科医院〔岐阜市〕院長、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班（班長）、池松 秀之（日本臨床内科医会インフルエンザ研究班リサーチディレクター）

今冬は、ラニナミビルにネブライザ製剤が登場する。昨シーズンから本格使用が始まったパロキサビルマルボキシルは耐性変異ウイルスの出現が懸念され、今冬は特に12歳未満での積極的な投与は推奨されていない。

インフルエンザの流行（亜）型は毎年のように変化しており、2017/18シーズンはB型がシーズン当初から大流行したのに対して、2018/19シーズン（昨シーズン）はB型がほぼ見られず、A香港（H3N2）型（以下、A〔H3〕）とA（H1N1）pdm09（以下、AH1pdm09）の両A亜型が流行した。

抗インフルエンザ薬のノイラミニダーゼ（NA）阻害薬では、吸入器の使用が困難な4～5歳以下の乳幼児において、オセルタミビル（商品名タミフル他）の独壇上となっていた。しかし今シーズンからは、4～5歳以下の乳幼児でも使えるラニナミビルのネブライザ製剤（イナビル吸入懸濁用160mgセット）が使用可能になり、治療選択肢が増える。また、昨シーズンからは従来のNA阻害薬とは作用機序の異なるパロキサビルマルボキシル（ゾフルーザ）が本格使用されている。ただし本薬は昨シーズン、特にA（H3）で耐性化率が高かったことが報告された。



かわい なおき氏
●1975年北海道大学卒。国立名古屋病院内科、名古屋大学病院第一内科を経て、85年に河合内科医院を開業。日本臨床内科医会理事、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班班長などを務める。

ここでは昨シーズンの日本臨床内科医会インフルエンザ研究（日臨内研究）のデータ¹⁾を紹介するとともに、新しいネブライザ製剤やパロキサビルを含めた、今冬のインフルエンザ治療について考えてみたい。

昨シーズンの流行状況

昨シーズンは年明けとともにA型が一気に大流行したが、2月に入ると患者数は顕著に減少した（図1左）。A亜型は、2014/15シーズンから2016/17シーズンまでの3シーズンは、毎年ほぼ交互にA（H3）とAH1pdm09が流行してきた。しかし、2017/18シーズンと昨シーズンは、A（H3）とAH1pdm09の両亜型が流行した（図1右）。ただし昨シーズンは、2017/18シーズンに大流行したB型は見られなかった点、そして2017/18シーズンに流行した山形系統ではなく、ほとんどがビクトリア系統であった点において、2017/18シーズンと異なっていた。



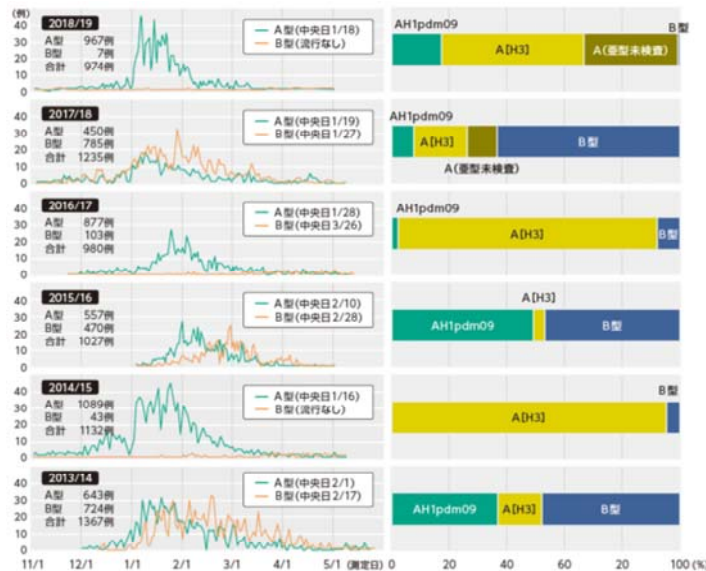


図1 過去6シーズンにおける発症週(日)別の罹患患者数(日本臨床内科医会データ¹⁾、図2~5、表1も)
 ※亜型決定は2016/17シーズン以前は全例培養、2017/18シーズン以降は培養または亜型鑑別キットを使用

ワクチンの有効性と今後

ワクチンは長年、エーテル処理で不活化したスプリットワクチンが使われ、かつ2015/16シーズン用からは4価(B型が山形系統とビクトリア系統の両方を含む)に変更された。日臨内のワクチン接種群と非接種群におけるインフルエンザ発生率を前向き試験で検証する研究(図2)では、昨シーズン、全年齢におけるMantel-Haenszel検定にて一定の有効性が認められた(P=0.0512)。また9歳以下と30歳代ではχ²検定で統計学的に有意な予防効果が確認された(各々P<0.001、P<0.05)。



図2 昨シーズンのワクチン接種群と非接種群におけるインフルエンザ発生率(前向き研究)

なお今シーズン用のワクチンは、B型の両系統は同じだがAH1pdm09はA/ブリスベン/02/2018、またA(H3)はA/カンザス/14/2017に変更された。

わが国でも4価スプリットワクチン以外に、鼻腔噴霧ワクチンの開発が進んでいる。鼻腔ワクチンは、ウイルス侵入部位の鼻腔粘膜で分泌型IgAも誘導するため高い発症予防効果が期待される。痛みや目立った副反応がないため、承認されれば小児のワクチン接種率の向上に寄与する可能性が高い。国内で開発中の鼻腔ワクチンには2種類あり、弱毒生ワクチン(米国での商品名はフルミスト)は既に2016年に国内で承認申請が行われている。また、国産の不活化ワクチンが今年7月に治験を終えており、近々承認申請が行われ

る。この他に、高齢者向け高用量ワクチンなどの開発も国内で行われている。

抗インフルエンザ薬の使用率

昨シーズンから実用化されたキャップ依存性エンドヌクレアーゼ（EN）阻害薬のバロキサビルはウイルスのmRNAの合成開始を阻害し、ウイルス増殖に必要な蛋白質の合成を妨げ、ウイルス増殖を強く阻害する。同薬は塩野義製薬が開発した、単回経口投与で治療が完結する世界初の抗インフルエンザ薬である。なお、昨シーズンはオセルタミビルも10歳代での使用制限の撤廃と、後発品登場による使用状況の変化がシーズン前から予想されていた。

日臨内インフルエンザ研究班における抗インフルエンザ薬の使用状況を昨シーズンの年齢層別（上段）および直近3シーズンの全年齢（下段）について示す（図3）。昨シーズンも9歳以下ではオセルタミビルの使用率が圧倒的に高かった。オセルタミビルの使用率は使用解禁された10歳代（約30%）および成人（20～59歳）でも最も高く、バロキサビル、ラニナミビルがこれに続いた。60歳以上の使用率はバロキサビル、オセルタミビル、ラニナミビルの順で、ペラミビル（商品名ラピアクタ）も9.1%に使用された。

全体としてはオセルタミビルの使用割合がいずれの年齢層でも約30%以上を占め、後発品も多く使用された。本格使用が始まったバロキサビルも、10歳代から成人、高齢者で20%以上の患者に使用されたが、10歳未満の使用率は低かった。過去3シーズンの全年齢層の抗インフルエンザ薬の使用状況を見ると（図3下段）、オセルタミビルの使用割合は常に40%以上を占め、昨シーズンはバロキサビルの割合が増えた分、ラニナミビルとザナミビル（商品名リレンザ）の使用割合が減った。

抗インフルエンザ薬の有効性

昨シーズンにおいてA型と迅速診断された患者年齢と解熱時間（薬剤の投与開始後体温が37.5℃を切るまでの時間）の平均値と中央値を表1に示す。解熱時間は平均値ではバロキサビルが最も短く、ザナミビルが最も長い傾向にあった。中央値では、ザナミビル以外はいずれも21～22時間と大きな差はなかった。ちなみに、使用患者の年齢は平均値、中央値ともにザナミビルが最も低く、次いでオセルタミビル、ラニナミビル、バロキサビルの順でペラミビルが最も高かった。

| | n | 年齢（歳） | | 解熱時間（時間） | |
|---------|-----|-------|------|----------|------|
| | | 平均値 | 中央値 | 平均値 | 中央値 |
| オセルタミビル | 425 | 26.8 | 21.0 | 27.7 | 22.0 |
| ザナミビル | 50 | 18.9 | 14.0 | 32.8 | 25.5 |
| ラニナミビル | 154 | 35.6 | 36.5 | 27.4 | 22.0 |
| ペラミビル | 24 | 56.2 | 64.5 | 30.5 | 22.0 |
| バロキサビル | 212 | 44.0 | 46.0 | 24.5 | 21.0 |

表1 迅速診断A型における抗インフルエンザ薬の使用年齢と解熱時間（昨シーズンの平均値と中央値）

昨シーズン多く使用された3剤について、A亜型別の箱ひげ図（BoxPlot図）を図4に示す。オセルタミビルではA（H3）に比し、AH1pdm09で解熱時間が長い傾向が見られたが、ラニナミビルとバロキサビルでは両亜型間の中央値に大きな差はなかった。また、A（H3）では3剤間で中央値にほとんど差はないと考えられた。

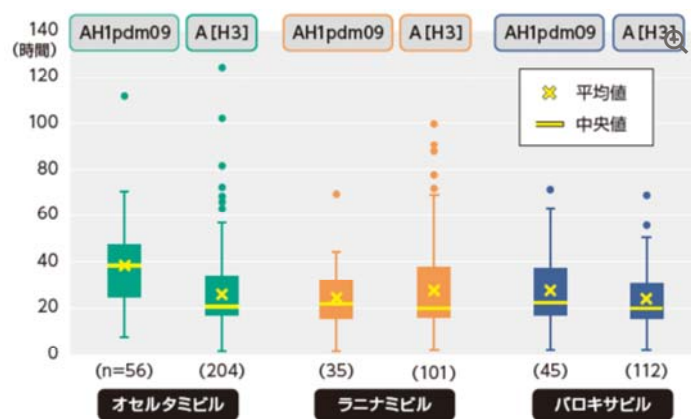


図4 A 亜型における抗インフルエンザ薬3剤の解熱時間（昨シーズン）

図5は、ウイルス培養法を用いて行った抗インフルエンザ薬投与3～7日（平均5日）目におけるA（H3）のウイルス残存率を示す¹⁾。抗インフルエンザ薬5剤の中では、パロキサビル投与後のウイルス残存率が最も低く、NA阻害薬に比較してEN阻害薬の強力な抗ウイルス作用が示唆された。

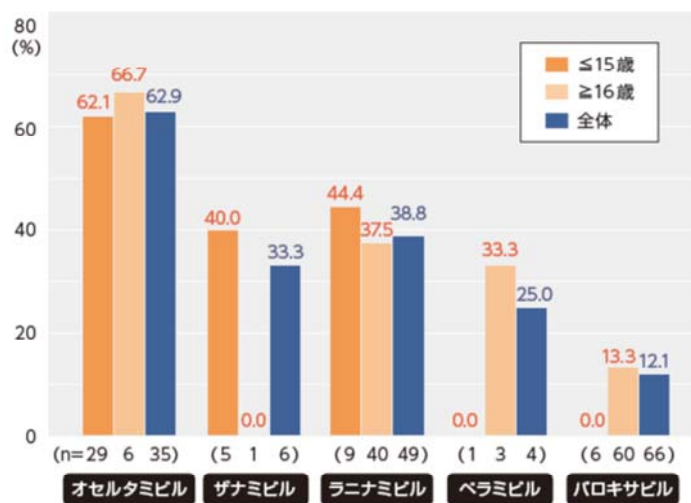


図5 抗インフルエンザ薬投与4～6病日におけるA（H3）ウイルス残存率（昨シーズン）

抗インフルエンザ薬の耐性

次に、国立感染症研究所（感染研）がまとめた抗インフルエンザ薬の直近の耐性株（低感受性株）の検出状況を見る。NA阻害薬の耐性化率は、AH1pdm09ではオセルタミビルとペラミビルが1%以下、ラニナミビルとザナミビルが0%だった。A（H3）とB型では、耐性化率はB型に対するペラミビル（0.6%）以外は全て0%だった²⁾。ちなみに、アマンタジン（商品名シメトレル他）はAH1pdm09もA（H3）も耐性化率が100%であり、インフルエンザ治療には使用できない。

添付文書によれば、パロキサビル開発時の第3相試験（12～65歳対象）で、投与前後に塩基配列が解析できた370例中36例（9.7%、全てA型）でPA（RNAポリメラーゼαサブユニット）のI38部位のアミノ酸変異（主にI38T変異）が認められ、変異群では投与3日目以降に一過性にウイルス力価が上昇した^{4, 5)}。変異は、12歳未満でより高率（23.

4%) だった。A、B型の分離株を用いた*in vitro*耐性分離試験でも、A型ではパロキサビル活性体に対する感受性が50倍程度低下したウイルス株が得られ、同株ではPAのI38部位のアミノ酸変異を認めた。

感染研がまとめた昨シーズンのパロキサビルの耐性化（PAのI38変異）率を、型・亜型別、年齢群別で表2に示す³⁾。耐性化率は、AH1pdm09で1.5%、A（H3）で9.5%と、特にA（H3）で高く、B型は0%だった。年齢群別では、20歳以上のAH1pdm09は0%、12～19歳は2.9%だった。A（H3）では、20～64歳の成人層は1.9%と低いものの、19歳以下で10%以上と高かった。

| 型・亜型 | 検出率 | 年齢群 | | | | |
|----------|------------------|-------------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|
| | | 0～11歳 | 12～19歳 | 20～64歳 | 65歳～ | 不明 |
| AH1pdm09 | 1.5% (5/323) | 1.7% (4/230) | 2.9% (1/35) | 0% (0/41) | 0% (0/14) | 0% (0/3) |
| A (H3) | 9.5% (32/337) | 12.1% (26/215) | 11.1% (5/45) | 1.9% (1/54) | 0% (0/16) | 0% (0/7) |
| B型 | 0% (0/36) | 0% (0/21) | 0% (0/7) | 0% (0/6) | 0% (0/1) | 0% (0/1) |

(変異例数/検査例数) (出典: Emerg Infect Dis.2019;25:2108-11.)

表2 パロキサビル投与例における年齢群別のPAのI38変異ウイルス検出状況 (昨シーズン)³⁾

パロキサビルの米国での適応年齢は現在12歳以上となっているが、A型、特に幼児では今後もウイルスの耐性化に留意が必要と思われる。

ネブライザ製剤が登場

今シーズンからラニナミビルのネブライザ製剤が使用できる。本製剤の登場で、従来はオセルタミビルドライシロップの独壇場であった幼児や、吸入器をうまく使用できない高齢者などを含めた全年齢層で、単回吸入治療が可能になった。






「ネブライザ」を用いて、自然呼吸に合わせてながら、霧化されたイナビルを口から吸う


【用法および用量】

成人および小児
 ラニナミビルオクタン酸エステルとして
 160mgを生理食塩液2mLで懸濁し、ネ
 ブライザを用いて単回吸入投与

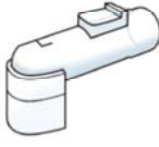
箱の中に梱包されているもの




バイアル
イナビルの
凍結乾燥製剤



ネブライザ
吸入器本体



吸入マスク用
アダプタ



吸入マスク

(注)これらの資材は単回使用で、使用後は廃棄

適合性が確認されたコンプレッサー
 (注)国内で販売されている全ての機器で使用できるわけではない

- PARI: ボーイ SX、イブシータ
- オムロン コンプレッサー式ネブライザ: NE-C28、NE-C29、NE-C30
- ミリコン: Cube、Pro ● ボヤージ
- イノスパイアミニ コンプレッサー ● ソフィオ

(「イナビル吸入懸濁用160mgセット インタビューフォーム」より作成)

**図6 ラニナミビルのネブライザ製剤（イナビル懸濁用160mgセット）の使用
 方法**

本製剤は、図6のように「ネブライザ吸入器」を用いて、自然呼吸に合わせてながら霧化されたラニナミビルを1回分、口から吸うだけで治療が完結する。本製剤セットはバイアルの他にネブライザ吸入器本体、吸入マスク用アダプタ、吸入マスクが梱包され、いずれも単回使用後には破棄する。なお、本製剤で使用できるのはジェット式ネブライザのコンプレッサーであり、超音波式やメッシュ式のネブライザは使用できない。具体的に現時点で添付のネブライザ吸入器と適合性が確認されたコンプレッサー名を図6の中に示す。

消耗品セット以外のチューブ（ホース・蛇管）をインフルエンザ以外の患者と共用することは感染対策上問題となる可能性もあるが、ジェット式ネブライザのコンプレッサーは、エアーが出ている状態で使用すれば逆流しないため、チューブは感染源にならないと考えられる。そのため、マスクを患者から離れた状態で、ネブライザ吸入器を外して電源を切れば、チューブ交換せずに一般患者と共用することは可能である。ただし、マスクを患者に当てた状態で電源を切るとチューブにウイルスが入る懸念があるので、その場合は消毒やチューブ交換が必要になるだろう。あらかじめチューブを2本用意してインフルエンザ患者用とそれ以外の患者用に使い分けるか、ジェット式ネブライザのコンプレッサー装置自体を複数台用意して、インフルエンザ患者用の装置を他の患者用と使い分けることが理想的だろう。

今冬のインフルエンザ治療



| 薬効分類 | ノイラミニダーゼ阻害薬 | | | | キャップ依存性 エンドヌクレアーゼ阻害薬 |
|------------------------|--|-------------------------------|--|--|--|
| | オセルタミビル リン酸塩 | ザナミビル水和物 | ペラミビル水和物 | ラニナミビル オクタノ酸エステル | パロキサビル マルボキシル |
| 一般名 | タミフル他 | リレンザ | ラビアクタ | イナビル | ゾフルーザ |
| 投与経路 | 内服(プロドラッグ) | 吸入 | 点滴静注 | 吸入(プロドラッグ) | 内服(プロドラッグ) |
| 剤形 | カプセル75mg ドライシロップ3% | 1ブリスター5mg | 点滴静注バッグ 300mg バイアル150mg | 吸入粉末剤20mg 吸入懸濁液160mg | 錠剤10mg/20mg 顆粒2%分袋* |
| 用法・用量 | 1日2回 5日間 | 1日2回 5日間 | 単回点滴(複数回可) | 単回吸入 | 単回 |
| | (成人・体重37.5kg 以上の小児) 1回75mg (カプセル・ドライ シロップ) (小児) 1回2mg/kg (ドライシロップ) (最高75mgまで) (新生児・乳児) 1回3mg/kg (ドライシロップ) | (成人・小児) 1回10mg (2ブリスター) | (成人) 300mg (小児) 10mg/kg (600mgまで増量可) | (吸入粉末剤10歳以上) 40mg(2回) (吸入粉末剤10歳未満) 20mg(1回) (吸入懸濁液 成人・小児) 160mgを日別生食2mL で懸濁しネブライザで単 回吸入 | (12歳以上) 通常 40mg 体重80kg以上:80mg (12歳未満) 体重40kg以上:40mg 同20kg~40kg未満:20mg 同10kg~20kg未満:10mg* (*20kg未満は顆粒不可) |
| 予防投薬の 適用 (保険適用外) | (成人・小児) 1日1回 成人75mg 7~10日 隔、小 児2mg/kg(最 高75mgまで)10日間 | (成人・小児) 1日1回10mg 10日間 | 未承認 | (吸入粉末剤10歳以上) 40mg1回または 20mg1日1回2日間 (吸入粉末剤10歳未満) 20mg1回 吸入懸濁液 未承認 | 未承認 |

赤字は今シーズンから使用可能となった薬剤 (※顆粒は承認済みだが未発売)

表3 抗インフルエンザ薬の種類 (添付文書を基に筆者作成)

このネブライザ製剤を含め、今冬使用可能な抗インフルエンザ薬の製剤一覧を表3にまとめた。前述のラニナミビル・ネブライザ製剤は小児、成人の用量設定は同じであり、予防投薬は未承認である。また昨年製造が承認されたパロキサビルの顆粒製剤は発売日が未定であり、今冬に使用できる可能性は低いと思われる。

今冬のパロキサビルの使用について、日本感染症学会のインフルエンザ委員会は2019年10月に提言「抗インフルエンザ薬の使用について」を公開した⁶⁾。具体的には、12歳以上の小児を含む成人は臨床データが乏しいことから「現時点では推奨/非推奨は決められない」とし、12歳未満の小児については「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」、さらに「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」とした。ただし「パ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はある」とし、明確な提言にはデータの蓄積が必要と結論した⁶⁾。

また日本小児科学会の新興・再興感染症対策小委員会、予防接種・感染症対策委員会は、2019年10月に「2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針」を発表し⁷⁾、パロキサビルは薬剤耐性ウイルスの出現が認められることから、「12歳未満の小児に対する同薬の積極的な投与を推奨しない。現時点では同薬に対する使用制限は設けないが、使用に当たっては耐性ウイルスの出現や伝播について注意深く観察する必要がある。免疫不全患者では耐性ウイルスの排泄が遷延する可能性があり単剤で使用すべきではない。重症例・肺炎例では他剤との併用療法も考慮されるが、現時点では検討中」とした。

これら両学会の提言、指針などと添付文書を考慮し、著者らが考える現時点での各抗インフルエンザ薬の適応年齢(体重)などを図7に示す。

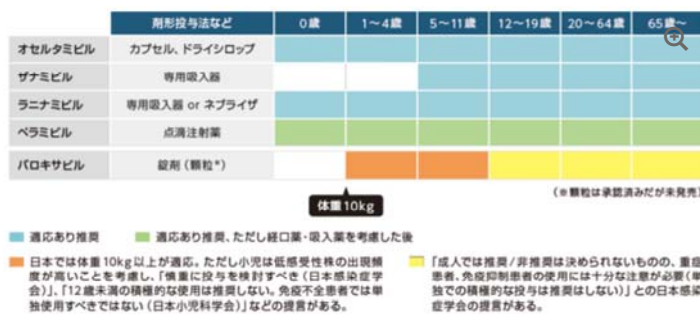


図7 添付文書および学会提言などを考慮した今シーズンの抗インフルエンザ薬の使用（私案）**おわりに**

昨シーズンはB型の報告があまりなかったものの、両A亜型が流行し、バロキサピルの本格使用開始とも相まって抗インフルエンザ薬の評価において興味深い結果が得られた。従来のNA阻害薬は依然として耐性化率が低くて有効性も高く安心して使用でき、かつ各薬剤間の差も比較的少ないことが示唆された。

一方、バロキサピルは単回経口投与で簡便なことから急速に使用率が高まってきたが、昨シーズンに耐性変異ウイルスの検出が問題視され、12歳未満への使用は慎重に、あるいはすべきではないとの意見もある。今シーズンに向けてラニナミビルのネブライザ製剤が登場したことは、従来限られていた乳幼児の治療薬の選択肢拡大に寄与すると思われる、期待される。

【参考文献】

- 1) 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編『インフルエンザ診療マニュアル2019-20年シーズン版（第14版）』（一般社団法人日本臨床内科医会、2019年）
- 2) 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](#)」
- 3) Takashita E, et al. [Emerg Infect Dis.2019;25:2108-11.](#)
- 4) 「[ゾフルーザ](#)」添付文書
- 5) [Frederick G. et al. N Engl J Med.2018;379:913-23.](#)
- 6) 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～](#)」
- 7) 日本小児科学会「[2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針](#)」