



TMG

インフルエンザ患者への
抗インフルエンザ薬の選択

2020/9/10

TMG 薬剤部

フォーミュラリー検討 WG

TOPICS

1. 概要

- A) 緒言
- B) 治療の必要性
- C) 治療目標値
- D) 薬物治療

2. フォーマュラリー

- A) 検索式
- B) 検索結果（評価論文）
- C) 評価論文の患者背景
- D) 評価論文の結果
- E) その他の評価項目
- F) 同等量設定
- G) 優先順位

- 1) 有効性
- 2) 安全性
- 3) 不足情報

3. 薬物治療管理

- ・フォローアップ・モニタリング項目

4. その他

5. まとめ

6. 参考文献

1. 概要

A) 緒言

「インフルエンザは、自然軽快傾向のみられる上気道炎様症状から生命の危機におよぶ呼吸不全や脳症まで、幅広い臨床像を呈する疾患です。特に、高齢者や幼児、妊婦、基礎疾患を有する人は、重症化のリスクを有しており、続発性の細菌性肺炎による高齢者の超過死亡も問題となっています¹⁻³⁾。」

B) 治療の必要性

1. 抗インフルエンザ薬

日本においては、発症早期に患者が重症するかどうかの判断は困難であるため、医療機関へのアクセスが容易で、迅速診断法が普及しています。インフルエンザが確定あるいは疑われる患者について、発症後 48 時間以内に抗ウイルス薬の投与を開始して症状の緩和を試みることは、ノイラミニダーゼ阻害薬の適応に沿った治療となります¹⁻³⁾。

C) 治療目標値

1. 症状改善の有無
2. 解熱の程度 ($\leq 37^{\circ}\text{C}$)

D) 薬物治療

抗インフルエンザ薬としてオセルタミビル、ザナミビル、バロキサビル、ファビピラビル、ペラミビル、ラニナミビルが上市されている（五十音順）

2. フォーマュラリー

表1 抗インフルエンザ薬のフォーマュラリー

推奨順	成分名	規格 (mg)	薬価 (円)	用法・用量 (日)	投与経路 投与回数	上段：1日量 (mg) [下段：5日間薬価 (円)]					
1	オセルタミビル	75	128.1	1回 75mg 1日 2回	内服 5日間 10回			150			
								1281			
2	ザナミビル	5	144.1	1回 10 mg 1日 2回	吸入 5日間 10回			20			
								2882			
2	ラニナミビル	20	吸入粉末	1回 40 mg	吸入 単回			20	40		
			2179.5					2179.5	4359		
		160	吸入懸濁用	1回 160mg				160			
			4241.5					4241.5			
4	バロキサビル	10	1535.4	1回 40 mg	内服 単回			10	20	40	80
		20						2438.8	1535.4	2438.8	4877.6
5	ペラミビル	150	3400.0	1回 300 mg	経静脈 単回			300			
		300						6331.0		6331	

A) 検索式

①CDSR

influenza[title abstract keyword] (2020/5/1)

②PubMed

①にて抽出されなかった、バロキサビル、ファビピラビル、ペラミビル、ラニナミビルは追加で検索した。

ファビピラビル (2020/5/1)

(influenza[Title/Abstract]) AND favipiravir [Title/Abstract]

バロキサビル (2020/5/1)

(influenza[Title/Abstract]) AND baloxavir[Title/Abstract]

ペラミビル (2020/7/14)

((influenza[Title/Abstract]) AND (peramivir [Title/Abstract])) AND (((random*[Title/Abstract]) OR (observation*[Title/Abstract])) NOT (review[Title/Abstract]))

ラニナミビル (2020/6/18)

((influenza[Title/Abstract]) AND (laninamivir [Title/Abstract])) AND (((random*[Title/Abstract]) OR (observation*[Title/Abstract])) NOT (review[Title/Abstract]))

B) 検索結果 (評価論文)

検索期間：～2020年7月14日

検索結果：

①CDSR 52報検索され、そのうち1報を評価対象とした。

②PubMed

バロキサビルは91報中3報、ファビピラビルは102報中0報（審査報告書の評価）、ペラミビルは30報中10報、ラニナミビルは21報中7報を対象とした。

C) 評価論文の患者背景

表2 評価論文の患者背景

オセルタミビル (Os)、ザナミビル(Za)、バロキサビル (Ba)、ファビピラビル (Fa)、ペラミビル (Pe)、ラニナミビル (La)、
プラセボ (P)

試験名/PMID	方法	主な組み入れ基準	主な除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
M76001 ⁴⁾	RCT 二重盲検 並行群間 多施設 アメリカ 研究期間： 21±4 日間	1. 13～80歳の外来患者 2. インフルエンザ様症状 3. 37.7℃以上の発熱と、少なくとも1つの呼吸器症状、少なくとも1つの身体所見（悪寒/汗、頭痛、筋肉痛、倦怠感） など	1. コントロールできていない腎、心臓、肺、血管、神経、代謝疾患、肝炎、肝硬変 2. 移植患者 3. 全身ステロイド剤または免疫抑制剤服用患者 4. 活動性の癌 5. HIV 感染症 6. 妊婦授乳婦、妊娠可能性のある女性	平均年齢、歳: 35 男性：女性,%(44:56) 人種、白%(81)	Os 1回 75 mg 1 日 2回	P

試験名/ PMID	方法	主な組み入れ基準	主な除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
WV15670 ⁴⁾	RCT 二重盲検 多施設 多国籍 研究期間： 21±4 日間	1. 発熱 38°C 2. 少なくとも 1 つの呼吸器 症状 3. 少なくとも 1 つの身体所 見（頭痛、筋肉痛、発汗 ／悪寒、倦怠感） 4. 気分が悪くなってから 36 時間以内 5. 18 歳以上 65 歳以下	1. 腎、心臓、肺、血管、神 経、代謝または免疫不全 障害、癌、肝炎または肝 硬変 2. 移植患者 3. ステロイドまたは免疫抑 制療法の使用 4. 妊婦授乳婦 5. HIV 感染 6. 喘息患者	平均年齢, 歳: 37.4 男性 : 女性%(51:49)	Os 1. 1 回 75 mg 1 日 2 回 2. 1 回 150 mg 1 日 2 回	P
WV15671 ⁴⁾	RCT 並行群間 多施設 アメリカ 研究期間： 12±4 日間	体温 37.7°C 以上に加え以下の 基準 1. 咳、咽頭痛、鼻症状の 1 つ に加えて、2. 身体所見（頭 痛、倦怠感、気分不快、筋肉 痛、発汗/悪寒、衰弱） 3. 初期症状から 36 時間以内 4. 年齢 18 歳以上 65 歳以下	1. 腎、心臓、肺、血管、神 経、代謝性疾患、免疫不 全などの疾患 2. 移植患者 3. ステロイド・免疫抑制剤 の投与 4. 妊婦授乳婦 5. HIV 感染症 6. 喘息の慢性治療中	平均年齢, 歳: 32.6 男性 : 女性%(49:51)	Os 1. 1 回 75 mg 1 日 2 回 2. 1 回 150 mg 1 日 2 回	P

試験名/ PMID	方法	主な組み入れ基準	主な除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
WV15707 ⁴⁾	RCT 並行群間 多施設 多国籍 研究期間： 21±4 日間	1. 65 歳以上 2. 体温 37.5°C以上のインフルエンザ様症状 4. 少なくとも 1つの呼吸器症状 5. 少なくとも 1つの身体所見（悪寒 /汗、頭痛、筋肉痛、倦怠感）	記載なし	平均年齢, 歳: 71.5 男性 : 女性%(59:41)	Os 1 回 75 mg 1 日 2 回	P
WV15730 ⁴⁾	RCT 並行群間 多施設 多国籍 研究期間： 21±4 日間	1. 体温 38°C以上 2. 1つ以上の呼吸器症状 3. 1つ以上の身体所見（頭痛、筋肉痛、汗/悪寒、倦怠感） 4. 年齢 18 歳から 65 歳	1. 腎、心臓、肺、血管、神経などの疾患、代謝性疾患、免疫不全症、がん、肝炎、肝硬変 2. 移植患者 3. ステロイドまたは免疫抑制療法 4. 妊婦乳婦 5. HIV 感染症 6. 喘息慢性治療中	平均年齢, 歳: 35 男性 : 女性%(52:48) 人種、白%(93) 喫煙歴、%(21)	Os 1 回 75 mg 1 日 2 回	P

試験名/ PMID	方法	主な組み入れ基準	主な除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
WV15812/ WV15872 ⁴⁾	RCT 二重盲検 並行群間 多施設 多国籍 研究期間： 21±4 日間	1. 年齢 13 歳以上 2. 慢性心臓疾患または肺障害 3. インフルエンザと一致する症状	1. 腎、心血管、神経、代謝疾患、肝炎または肝硬変 2. 移植患者 3. 免疫抑制剤治療 4. 妊婦、授乳婦 5. 活動性の癌 6. HIV 感染症	平均年齢, 歳:52 男性：女性%(44:56) ワクチン接種歴、% (28) 喫煙歴、%(22)	Os 1 回 75 mg 1 日 2 回	P
WV15819/W V15876/WV 15978 ⁴⁾	RCT 二重盲検 多施設 多国籍 研究期間： 21±4 日間	1. 65 歳以上 2. インフルエンザ症状 3. 初期症状から 36 時間以内 など	1. コントロール不良な腎、心臓、肺、血管、神経、代謝性疾患、肝炎、肝硬変 2. 移植患者 3. 活動性の癌 4. HIV 感染症	平均年齢, 歳: 73 男性：女性%(43:57) ワクチン接種歴、% (28) 喫煙歴、%(22)	Os 1 回 75 mg 1 日 2 回	P

試験名/ PMID	方法	主な組み入れ基準	主な除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
WV15758 ⁴⁾	RCT 二重盲検 多施設 多国籍 (アメリカ・カナダ)	1. 体温 37.8°C以上と、少なくとも1つの呼吸器症状 2. 年齢 1~12 歳 3. 初期症状から最初の試験薬投与まで 48 時間未満	1. 腎・血管・神経・代謝疾患、肝炎、肝硬変、肺疾患 2. ステロイドまたは免疫抑制両方 3. HIV 感染症 4. 活動性のがん	平均年齢, 歳: 5.34 男性: 女性%(50:50) 人種、白%(65)	Os 1 回 2 mg/kg (最大 100 mg) 1 日 2 回 bid	P
NAIB2005 ⁴⁾	RCT 二重盲検 プラセボ対照 並行群間試験 多施設 多国籍	1. 18 歳以上 2. インフルエンザ様症状の持続時間が 48 時間未満 3. ディスクヘラーおよび鼻腔用スプレーを使用できる	1. 腎・血管・神経・代謝疾患、肝炎、肝硬変、肺疾患 2. 鼻炎等の治療薬に影響を与える状態 3. 経鼻・吸入治療薬実施中 4. 妊婦授乳婦 5. 乳糖不耐症	平均年齢, 歳: 34 男性: 女性%(53:47) 人種、白%(96) 喫煙歴、%(24)	Za 1 回 10 mg 1 日 2 回吸入 + Za (16 mg/mL) 1 日 2 回 1 回 2 鼻腔内噴霧 Za1 回 10 mg 1 日 2 回吸入 + P 1 日 2 回 1 回 2 鼻腔内噴霧	P 吸入 + P 鼻腔内スプレー

試験名/ PMID	方法	主な組み入れ基準	主な除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
NAIB2007 ⁴⁾	RCT 二重盲検 プラセボ対 照試験 多施設 多国籍	1. 13歳以上（地域によっ ては16歳や18歳以上） 2. インフルエンザ症状	記載なし	平均年齢, 歳: 30 男性: 女性%(52:48)	Za 1回 10mg 1日2回吸入 + Za (1 mg/mL) 1 日2回 鼻腔内 噴霧 Za 1回 10mg 1日2回吸入 + P 1日2回 鼻腔 内噴霧	P 吸入 + P 噴霧

バロキサビル

試験名/ PMID	方法	主な組み入れ基準	主な除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
30184455 ⁵⁾	無作為化 二重盲検	1. 12歳以上64歳以下の男女 2. インフルエンザ患者 3. 発症から48時間以内	1. 重篤なインフルエンザウイルス感染症患者 2. 慢性呼吸器疾患、心疾患、血液疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、代謝性疾患、免疫不全、病的肥満など	・発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ・20～64歳	第2相： Ba (10・20・40 mg) 単回 第3相： Ba 80kg未満: 40 mg 80kg以上: 80 mg 単回	第2相：P 第3相 Os 75 mg 1日2回 5日間 P
31538644 ⁶⁾ ※安全性のみ	前向き 非盲検 多施設共同 試験 (2016–17)	1. 日本の外来患者 2. 1から12歳未満 3. 体重5kg以上 4. 体温 38°C 以上 5. インフルエンザ陽性 6. 発症48時間以内	1. 入院加療が必要 2. 慢性呼吸器疾患のリスク 3. 免疫低下 4. $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ 5. 30日以内に他の抗インフルエンザ薬服用 6. バロキサビルの服用歴	N=104 年齢、歳 試験薬群 (7.4 \pm 2.6歳) 体温、 $^{\circ}\text{C}$ 、平均 \pm SD 38.8 \pm 0.6	単回経口投与 5～10kg未満：5 mg 10～20kg未満：10 mg 20～40kg未満：20mg 40kg以上：40mg	
30684563 ⁷⁾	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対象、 多施設	1. インフルエンザウイルス感染症 2. 20歳以上65歳未満	入院治療が必要	/10/20/40/P 平均年齢(SD) 37.7 (11.3)/ 37.9 (10.8)/ 37.3 (10.6)/ 37.4 (10.6) 女性, n/32/42/40/39	Ba 10/ 20/ 40 mg 単回	P



ファビピラビル

試験名/PMID	方法	組み入れ基準	除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
第III相試験 ⁸⁾	実薬対象 二重盲検 並行群間比較試験	インフルエンザ感染症患者	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザと確定診断できない場合、他のウイルスあるいは細菌性の呼吸器系感染症の合併が疑われる場合など 	全例 762 例 日本人:540 例、台湾人:140 例、韓国人:82 例 安全性解析対象集団： 758 例 (Fa : 378 例、Os 380 例)	Fa ; (初回) 1200mg 単回 (2 回目) 400mg 単回 (2~5 日目) 400 mg1 日 2 回	Os ; 75 mg 1 日 2 回 5 日間



ペラミビル

試験名/PMID	方法	組み入れ基準	除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
28761899 ⁹⁾	多施設、 無作為化	1. 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 2. 発症 48 時間 以内 3. インフルエンザ 感染症 4. ハイリスク 因子	1. 妊婦授乳婦 2. 肺炎	Pe/ Os 女性, n/ 25 / 24 平均年齢, 歳 (SD) / 72.2 (14.1)/ 70.1 (11.1) 体重, kg 平均 \pm SD/ 55.0 (10.4) /55.6 (12.3)	Pe 1 日 1 回 600mg 単回投与	Os 1 回 75mg 1 日 2 回 5 日間
21464252 ¹⁰⁾	二重盲検、 多施設 (日本)	1. インフルエンザ 感染症 2. 20 歳以上		/Pe 300 mg (n = 18) / Pe 600 mg (n = 19) 女性[n (%)]/11 (61.1) /11 (57.9) 平均年齢, 歳 (SD) 51.5 (16.2) /50.4 (16.7)	Pe 1 日 300 mg	Pe 1 日 600 mg
20713668 ¹¹⁾	無作為化 二重盲検 国内単施設	1. 健康成人 2. 20–64 歳 3. 発症 48 時間 以内	呼吸器障害、腎 障害、免疫障 害、他の感染 症、免疫抑制薬 など	/Pe 300 mg /Pe 600 mg /P 男性 [n (%)] /46 (46.5) /53 (54.6) /51 (51.0) 平均年齢, 歳 (SD) /34.2 \pm 9.8 /33.9 \pm 10.4 /34.4 \pm 9.6	Pe 1 日 300 mg Pe 1 日 600 mg	P
29284320 ¹²⁾	無作為化 非盲検 実薬対照 単施設 日本	1. 4–12 歳 2. インフルエンザ 患者 3. 発症 48 時間 以内 4. 37.5°C 以上	1. 気管支喘息	年齢, n (7 歳未満, 7 歳以上) 試験薬群 (10, 18) 対照薬群 1 (11, 19) 対照薬群 2 (7, 19) 対照薬群 3 (10, 20) 男性 : 女性 % 試験薬群 (53.6 : 46.4) 対象薬群 1 (73.3 : 26.7) 対象薬群 2 (34.6 : 65.4) 対象薬群 3 (43.3 : 56.7)	Pe 単回点滴 (10 mg / kg、 最大 600 mg)	1. Os 2 mg/ kg 1 日 2 回 (最大 1 回 75mg) 2. Za 1 回 10 mg 3. La 10 歳以上: 40 mg 10 歳未満: 20 mg



試験名/ PMID	方法	組み入れ基準	除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
25115871 ¹³⁾	二重盲検 RCT 多施設 21カ国 ※日本組み入れなし	1. 男性/非妊娠女性 2. 成人、 青年期(11-12歳)、 小児(6-11歳) 3. インフルエンザの 診断		全体(n = 405) 年齢, 平均 (範囲) 歳; 46 (6-92) 女性;199 (49%) 人種; 白人; 240 (59%) 黒人;51 (13%) その他;114 (28%)	Pe 10 mg/kg 1日1回 最大 600 mg/日 用量調整 CCR 10-29: 1回 100mg CCR 30-49: 1回 150mg	P
21825298 ¹⁴⁾	多施設、 二重盲検、 無作為化	1. 20歳以上 2. インフルエンザ A/B型		/Pe 300 (n = 364)/Pe 600 (n = 362)/O (n = 365) 日本、n(%) /247 (67.9) /249 (68.8) /246 (67.4) 男性、n(%) /180 (49.5) /198 (54.7) /184 (50.4) 年齢(歳)平均 ± SD /34.9 ± 11.7 /35.9 ± 12.0 /34.6 ± 11.7	Pe 300 または 600 mg	Os
23985625 ¹⁵⁾	非盲検 無作為化 盲検化評価 項目 6カ国 (日 本なし)	1. 男性と非妊娠女性 2. 6歳以上 3. インフルエンザの 診断	1. 24時間以上入院 が必要 2. 血小板減少症、 肝障害、腎障 害、妊婦授乳婦	/Pe 300mg /Pe 600mg 平均年齢 (範囲)/48.3 (14 to 93)/48.4(15 to 92) 女性、 n /74/65 人種,n: 白人/78/84 アジア人,/5/5	Pe 1回 300 mg 1日 2回	Pe 1回 600 mg 1日 1回

ラニナミビル

試験名/ PMID	方法	組み入れ基準	除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
20368393 ¹⁶⁾	RCT 二重盲検 実薬対照 多施設（43 施設） 日本 研究期間：2008 年 12 月－2009 年 3 月	1. 9 歳以下 2. インフルエンザ症状発現から 36 時間以内 3. 体温：38.0℃以上 4. 試験薬の吸入可能	1. 慢性呼吸器疾患、心血管疾患、中枢神経障害、腎機能障害、代謝性疾患、免疫機能障害、その他の重篤な障害 2. インフルエンザウイルス感染中の異常行動歴 3. 過去 4 週間以内にアマンタジン、Za、Os 治療歴	年齢、歳（平均） 試験薬群 1（6.8±1.4） 試験薬群 2（6.9±1.5） 対照薬群（6.7±1.5） 性別、男性：女性％ 試験薬群 1（47.5：52.5） 試験薬群 2（41.0：59.0） 対照薬群（45.2：54.8）	1. La 40 mg 単回吸入 2. La 20 mg 単回吸入	Os 75 mg 1 日 2 回 5 日間 経口投与 37.5 kg 未満 1 回量：2 mg/kg （最大 75 mg）
20936975 ¹⁷⁾	RCT 二重盲検 多施設（117 施設） 多国籍（日本、台湾、韓国、香港） 研究期間：2008 年 11 月－2009 年 3 月	1. 20 歳以上 2. 症状発現から 36 時間以内 3. 体温：37.5℃以上 4. インフルエンザ迅速診断陽性	1. 発症前 1 週間以内のインフルエンザ様症状の発現 2. 慢性呼吸器疾患、腎機能障害、アルコールまたは薬物乱用の既往 3. 4 週間以内にアマンタジン、Za、Os による治療歴 4. 妊婦授乳婦・妊娠希望女性	年齢、歳（平均） 試験薬群 1（34.9±11.5） 試験薬群 2（35.6±11.7） 対照薬群（34.7±11.3） 性別、男性：女性％ 試験薬群 1（53.6：46.4） 試験薬群 2（49.7：50.3） 対照薬群（53.0：47.0） 体温℃：平均±SD （38.54±0.72、38.56±0.72、38.47±0.78）	1. La 40 mg 単回吸入 2. La 20 mg 単回吸入	Os 75 mg 1 日 2 回 5 日間 経口投与



試験名/ PMID	方法	組み入れ基準	除外基準	投与された患者	試験薬	対照薬
22614774 ¹⁸⁾	RCT 単盲検（患者） 実薬対照 単施設 日本 研究期間：2011年1月－5月	1. 15歳まで 2. 体温：38.0°C以上 3. 呼吸器症状（咳や喉の痛み）あり	1. 臨床症状のみで診断された場合 2. 慢性呼吸器、心血管、中枢神経疾患、腎機能障害、代謝性疾患、免疫機能障害、喘息を除く他の慢性合併症がある場合 3. 発症時から48時間以上の発熱 4. NAIをうまく吸入できない	年齢、歳（平均±SD） 試験薬群（10.3±3.43） 対照薬群（9.68±3.03） 性別、男性：女性% 試験薬群（54.5：45.5） 対象薬群（60.0：40.0）	La 単回吸入 10歳未満：20mg 10歳以上：40mg	Za 10mg 1日2回、5日間吸入
22907567 ¹⁹⁾	RCT 二重盲検 多施設（53施設） 日本 研究期間：2009年11月－2011年3月	1. インフルエンザ感染 2. 20歳以上 3. 発症から36時間以内	1. インフルエンザ様症状の 2. プレドニゾロン換算で10mg以上のステロイド剤の継続使用 3. 中等度以上の気管支喘息発作 4. 慢性呼吸不全、腎機能障害、アルコールまたは薬物乱用の既往歴 5. 妊婦、授乳婦、妊娠希望女性	試験薬群/対象薬群 年齢、歳（平均±SD） 42.7±13.9/40.4±11.1 性別、男性：女性% /41.6：58.4/47.0：53.0 体温°C（平均±SD） 35.28±0.61/38.32±0.63	La 1日目：40mg 単回吸入 Os 75mg 1日2回 5日間 内服	P 1日目：単回吸入 Os 75mg 1日2回 5日間 内服
23953886 ²⁰⁾	前向き多施設観察研究 非盲検 実薬対照 多施設 日本研究期間：2012年1月－4月	年齢：5～18歳の外来患者 体温：37.5°C以上 インフルエンザウイルス確定診断	1. 発熱から投与開始までが48時間以上の場合 2. 投与開始前に体温が37.5°C以下に低下した場合	年齢、歳（平均±SD） 試験薬群（9.4±2.7） 対照薬群（9.8±2.7） 性別、男性：女性% 試験薬群（48.8：51.2） 対象薬群（44.6：55.4）	Za 1日2回 5日間吸入 20mg/日	La 単回吸入 10歳未満：20mg、10歳以上：40mg

評価論文の結果

1) 有効性

a) (大人) 有効性 1 症状緩和時間

表 3 (大人) 有効性 1 症状緩和時間

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 N	平均値(SD)	対照群 N	平均値(SD)	平均差 [95% CI]
M76001 ⁴⁾	Os	P	933	140.6 (125.2)	473	165.5 (156.5)	-24.9 [-41.13,-8.67]
WV15670 ⁴⁾	Os	P	240	129 (114.6)	235	144.5 (118)	-15.5 [-36.42,5.42]
WV15671 ⁴⁾	Os	P	204	102.4(89.9)	200	125.3 (98.9)	-22.9[-41.34,-4.46]
WV15707 ⁴⁾	Os	P	17	154(166.5)	9	93.6 (134.4)	60.4[-57.81,178.61]
WV15730 ⁴⁾	Os	P	31	107.6 (104.6)	27	171 (177.1)	-63.4[-139.68,12.88]
WV15812/ WV15872 ⁴⁾	Os	P	199	193.7 (152.3)	202	203.9 (146.3)	-10.2[-39.44,19.04]
WV15819/ WV15876/ WV15978 ⁴⁾	Os	P	358	185 (145.6)	375	192.4 (145.2)	-7.4[-28.46,13.66]
NAIB2005 ⁴⁾	Za	P	64	122.4 (55.2)	63	141.6 (64.8)	-20.16[-41.28,0.96]

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 N	中央値[95% CI], 時間	対照群 N	中央値[95% CI], 時間	P 値
30184455 ⁵⁾	Ba	P	455	53.7 [49.5-58.5]	230	80.2 [72.6-87.1]	<0.001
30184455 ⁵⁾	Ba	Os	507	53.5 [48.0-58.5]	514	53.8 [50.2-56.4]	<0.001
30684563 ⁷⁾	Ba 10mg	P	100	54.2 [47.7-66.8]	100	77.7 [67.6-88.7]	<0.009
30684563 ⁷⁾	Ba 20mg	P	100	51.0 [44.5-62.4]	100	77.7 [67.6-88.7]	<0.018
30684563 ⁷⁾	Ba 40mg	P	100	49.5 [44.5-64.4]	100	77.7 [67.6-88.7]	<0.005

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 N	中央値[95% CI]時間	対照群 N	中央値[95% CI]時間	ハザード比 [95% CI]
第III相試験 ⁸⁾	Fa	Os	306	55.4 [50.4-62.5]	334	47.8 [44.4-55.8]	0.955 [0.815-1.118]

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 N	平均値[95% CI]	対照群 N	平均値[95% CI]	平均差[95% CI]	P 値
20368393 ¹⁶⁾	La 40 mg	Os	61	55.4	62	87.3	-31.9 [-43.4 to 0.5]	0.059
20368393 ¹⁶⁾	La 20 mg	Os	61	56.4	62	87.3	-31.0 [-50.3 to -5.5]	0.009
20936975 ¹⁷⁾	La 20 mg	Os	326	85.8	336	73.6	12.2 [-1.5 to 17.2]	0.104
20936975 ¹⁷⁾	La 40 mg	Os	334	73	336	73.6	-0.6 [-9.9 to 6.9]	0.748
22614774 ¹⁸⁾	La	Za	44	36 [32.0 to 47.2]	41	37 [34.6 to 51.8]	-1	0.58
22907567 ¹⁹⁾	La	Os	86	60.7 [47.4 to 83.0]	90	62.6 [50.4 to 78.4]	-1.9	0.954
23953886 ²⁰⁾	Za	La	338	29.5	314	28.8	0.7	0.117

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 N	平均値[95% CI]	対照群 N	平均値[95% CI]	平均差もしくはハザード比[95% CI]	P値
29284320 ¹²⁾	Pe	Os	28	—	30	—	—	有意差なし
29284320 ¹²⁾	Pe	Za	28	—	26	—	—	有意差なし
29284320 ¹²⁾	Pe	La	28	—	30	—	—	有意差なし
28761899 ⁹⁾	Pe	Os	46	40.0 [23.3 to 64.5]	43	37.8 [26.3 to 45.3]	[0.88 to 2.48]	有意差なし
21464252 ¹⁰⁾	Pe 300mg	Pe 600mg	18	114.4 [40.2 to 235.3] ※90%CI	19	42.3 [30.0 to 82.7] ※90%CI	0.497[0.251 to 0.984] ※90%CI	—
20713668 ¹¹⁾	Pe 300mg	P	99	59.1 [50.9 to 72.4]	100	81.8 [68.0 to 101.5]	0.681 [0.511 to 0.909]	0.0092
20713668 ¹¹⁾	Pe 600mg	P	97	59.9 [54.4 to 68.1]	100	81.8 [68.0 to 101.5]	0.666 [0.499 to 0.890]	0.0092
25115871 ¹³⁾	Pe	P	78	67.0 [59.0–78.8]	43	68.2 [63.0 to 86.0]	—	—
21825298 ¹⁴⁾	Pe 300mg	Os	364	78.0 [68.4 to 88.6]	365	81.8 [73.2 to 91.1]	0.946 [0.793 to 1.129]	非劣性

21825298 ¹⁴⁾	Pe 600mg	Os	362	81.0 [72.7 to 91.5]	365	81.8 [73.2 to 91.1]	0.970 [0.814 to 1.157]	非劣性
23985625 ¹⁵⁾	Pe 300 mg	Pe 600 mg	57	135 [89 to 184]	70	158 [103 to 306]	—	—

TMG formulary

b) (子供) 有効性 1 症状緩和時間

表 4 (子供) 有効性 1 症状緩和時間

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 N	平均値(SD)	対照群 N	平均値(SD)	平均差[95% CI]
WV15758 ⁴⁾	Os	P	331	130.2 (107.3)	338	159.6 (125)	-29.4[-47.04,-11.76]

患者背景記載なく NAI30009 と NAI30028 は除外した。

2) 安全性

a) 重大な副作用

表 5 (大人)

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 n/N	対照群 n /N	リスク比
M76001 ⁴⁾	Os	P	7/965	3/482	1.17[0.3,4.49]
WV15670 ⁴⁾	Os	P	1/484	3/235	0.16[0.02,1.55]
WV15671 ⁴⁾	Os	P	5/411	1/204	2.48[0.29,21.1]
WV15707 ⁴⁾	Os	P	2/17	0/9	2.78[0.15,52.35]
WV15812/ WV15872 ⁴⁾	Os	P	5/199	6/202	0.85[0.26,2.73]
30184455 ⁵⁾	Ba	P	2/610	0	—
30184455 ⁵⁾	Ba	Os	2/610	0	—
第III相試験 ⁸⁾	Fa	Os	1/378	1/380	—
22907567 ¹⁹⁾	La	Os	0/86	1/90	—
21825298 ¹⁴⁾	Pe 300mg	Os	4/364	2/365	—
21825298 ¹⁴⁾	Pe 600mg	Os	0/364	2/365	—
23985625 ¹⁵⁾	Pe 300 mg 1 日 2 回	Pe 600 mg 1 日 1 回	21/114	26/116	—

表 6 (子供)

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 n/N	対照群 n/N	リスク比
WV15758 ⁴⁾	Os	P	3/342	2/353	1.55[0.26,9.21]
WV15759 /WV15871 ⁴⁾	Os	P	5/170	2/164	2.41[0.47,12.26]
31538644 ⁶⁾	Ba	—	0/107	—	—

b) 呼吸障害

表 7 (大人)

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 n/N	対照群 n/N	リスク比
M76001 ⁴⁾	Os	P	102/965	67/482	0.76[0.57,1.01]
WV15670 ⁴⁾	Os	P	16/484	8/235	0.97[0.42,2.24]
WV15671 ⁴⁾	Os	P	37/411	17/204	1.08[0.62,1.87]
WV15707 ⁴⁾	Os	P	3/17	1/9	1.59[0.19,13.15]
WV15730 ⁴⁾	Os	P	1/31	1/27	0.87[0.06,13.27]
WV15812/ WV15872 ⁴⁾	Os	P	14/199	21/202	0.68[0.35,1.29]
WV15819/ WV15876/ WV15978 ⁴⁾	Os	P	11/362	13/373	0.87[0.4,1.92]
WV16277 ⁴⁾	Os	P	1/225	8/226	0.13[0.02,1]
NAIB2005 ⁴⁾	Za	P	3/134	3/62	0.46[0.1,2.23]
NAIB2007 ⁴⁾	Za	P	26/369	20/180	0.63[0.36,1.1]
30184455 ⁵⁾	Ba	P	16/610	17/309	—
30184455 ⁵⁾	Ba	Os	16/610	18/513	—
第III相試験 ⁸⁾	Fa	Os	0	0	—
22907567 ¹⁹⁾	La	Os	10/102	10/100	—
21464252 ¹⁰⁾	Pe 300mg	Pe 600mg	0	0	—
25115871 ¹³⁾	Pe	P	4/43	8/10	—
23985625 ¹⁵⁾	Pe 300 mg 1 日 2 回	Pe 600 mg1 日 2 回	2/114	0/116	—
23985625 ¹⁵⁾	Pe 300 mg 1 日 2 回	Pe 600 mg 1 日 1 回	1/114	1/116	—

表 8 (子供)

試験名/ PMID	治療薬	対照薬	治療群 n/N	対照群 n/N	リスク比
WV15758 ⁴⁾	Os	P	28/342	24/353	1.2[0.71,2.03]
WV15759/ WV15871 ⁴⁾	Os	P	25/170	29/164	0.83[0.51,1.36]
31538644 ⁶⁾	Ba	—	2/107	—	—

c) 消化器症状

全日本民医連の副作用モニター情報によると、オセルタミビル 141 例、ザナミビル 20 例での副作用のまとめでは、オセルタミビル投与群の約 50%、ザナミビル群の約 20%に「吐き気・嘔吐、下痢・腹痛」などの消化器症状が発現したと報告している²⁾。

d) 異常行動

日本民医連の副作用モニター情報によると、オセルタミビル 141 例、ザナミビル 20 例での副作用のまとめでは、オセルタミビル投与群の約 30%、ザナミビル群の約 30%に「おかしな発言、幻覚・幻聴、異常行動」などの精神神経症状とみられる症状が発現したと報告している²⁾。

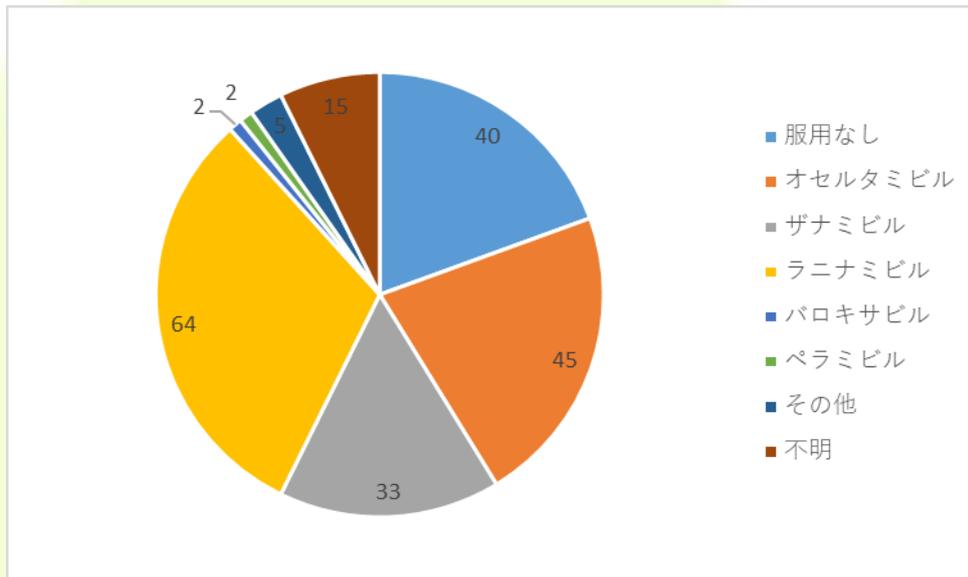


図1 2015年から2018年までの薬剤別異常行動者数, n=206 平均年齢 9.5歳
(引用22より改変)

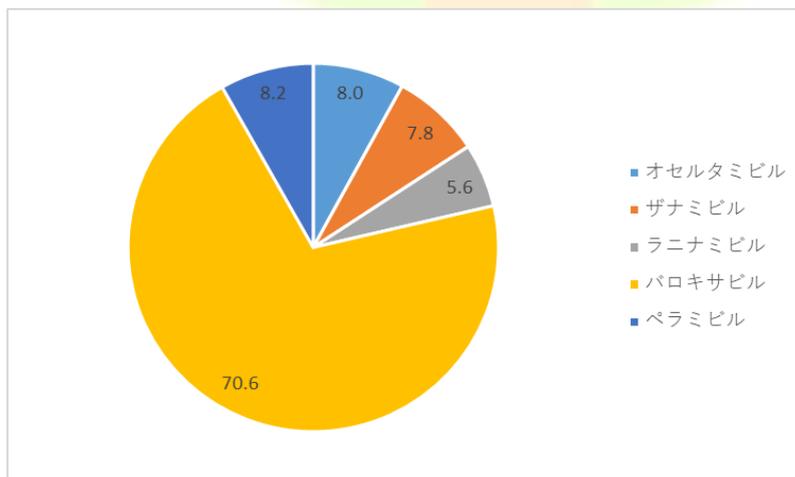


図2 2017/2018シーズンでの薬剤別異常行動発生割合(%, 行動者数/推定処方数)の分布, n=95

2017/2018シーズンの抗インフルエンザ薬の処方患者の推計²³⁾、オセルタミビル(約377万人)、ザナミビル(約270万人)、ラニナミビル(約612万人)、パロキサビル(約3.7万人)、ペラミビル(約32万人)を用いて算出

3) 不足情報

妊婦授乳婦

状態が安定していない患者、透析患者

ステロイド・免疫抑制薬投与患者

D) その他の評価項目

1) 高齢者への投与

高齢者への投与は、「成人」に対する使用指針に準ずる。

2) 小児への投与

新生児・乳児（1歳未満）、幼児（1歳から4歳）、小児（5歳から9歳）、10歳以上の全年代でオセルタミビルが推奨される。ザナミビルやラニナミビルは10歳以上の場合に推奨される²⁴⁾。なお、就学期以降の小児や未成年者には、異常行動などの有害事象について注意を行ったうえで投与を考慮する。また、ラニナミビルには吸入懸濁用があるが、発売してからまだ時間が経過しておらずデータが乏しいため、今回は評価対象外とした。

3) 耐性率

表9 2019/2020 シーズン（A(H1N1)pdm09）²⁵⁾

抗インフルエンザ薬	解析株数	耐性株数 (%)
オセルタミビル	2489	40 (1.6)
ザナミビル	357	0
ラニナミビル	357	0
バロキサビル	831	1 (0.12)
ペラミビル	2489	40 (1.6)

E) 同等量設定

- インフルエンザ治療中での薬剤切り替え（例えば、効果不十分のため投与開始2日目にザナミビルからオセルタミビルへ薬剤変更された。など）は一般的ではないため、今回は未評価とした。
- 状態や投薬により変更が必要な場合は治療量換算とする。

F) 優先順位

1) 総合的評価

1. オセルタミビル
2. ザナミビル
2. ラニナミビル
4. バロキサビル
5. ペラミビル

2) 薬価

オセルタミビル 75mg << ザナミビル 10mg <<< ラニナミビル 40mg < バロキサビル 40mg << ペラミビル 300mg

3. 薬物治療管理

・フォローアップ・モニタリング項目

1) 効果

体温、呼吸器症状、身体所見、意識状態

2) 安全性

呼吸器症状、精神症状、消化器症状

4. その他

- ・ 米国感染症学会が投与を推奨している患者を以下に示します²⁶⁾。

インフルエンザが確定あるいは疑い症例

- ワクチン接種の有無に関わらず、可及的早期に抗ウイルス治療を開始する対象。

- ・ 入院までの期間に関わらず、インフルエンザで入院したすべての患者
- ・ 罹病期間に関わらず、重症あるいは症状の進行する外来患者
- ・ 慢性疾患及び免疫抑制患者を含む、インフルエンザの合併症のリスクが高い外来患者
- ・ 2歳未満の小児および65歳以上の高齢者
- ・ 妊婦および産後2週以内の患者

- ワクチン接種の有無に関わらず、抗ウイルス治療を検討してよい。

[インフルエンザの合併症のリスクのない患者]

- ・ 発症後2日以内の外来患者
- ・ インフルエンザの合併症のリスクの高い人、とりわけ重症の免疫抑制患者と家庭内で接触のある症状を呈した外来患者
- ・ インフルエンザの合併症のリスクの高い人、とりわけ重症の免疫抑制患者を日常的にケアする医療従事者の患者

5. まとめ

抗インフルエンザ薬の投与が必要と判断された場合、抗インフルエンザ薬の選択はオセルタミビルを優先的に検討してください。ただし、消化管の活動性や嚥下能力の問題、コンプライアンス上の問題、集中治療管理が必要な状態や、手指の機能不全など重症度に応じて 他の薬剤や剤形も考慮して検討してください。

6. 参考文献

1. 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～、2019年10月24日、http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/191024_teigen.pdf (2020年7月14日アクセス)
2. 厚生労働省、成人の新型インフルエンザ 治療ガイドライン 第2版、2017年11月、<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000190793.pdf> (2020年7月14日アクセス)
3. 日本感染症学会、新型インフルエンザ 診療ガイドライン (第1版)、2009年9月、http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/influenza_guideline.pdf (2020年7月14日アクセス)
4. Jefferson T、Jones MA、Doshi P、et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children, *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD008965. Published 2014 Apr 10. doi:10.1002/14651858.CD008965.pub4
5. Frederick G Hayden, Norio Sugaya, Nobuo Hirotsu, Nelson Lee, Menno D de Jong, Aeron C Hurt, Tadashi Ishida, Hisakuni Sekino, Kota Yamada, Simon Portsmouth, Keiko Kawaguchi, Takao Shishido, Masatsugu Arai, Kenji Tsuchiya, Takeki Uehara, Akira Watanabe, Baloxavir Marboxil Investigators Group Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. 2018 Sep 6;379(10):913-923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197.
6. Nobuo Hirotsu, Hiroki Sakaguchi, Chisako Sato, Toru Ishibashi, Keiko Baba, Shinya Omoto, Takao Shishido, Kenji Tsuchiya, Frederick G Hayden, Takeki Uehara, Akira Watanabe, Baloxavir marboxil in Japanese pediatric patients with influenza: safety and clinical and virologic outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 4, 15 August 2020, Pages 971–981, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz908>
7. Akira Watanabe, Tadashi Ishida, Nobuo Hirotsu, Keiko Kawaguchi, Toru Ishibashi, Takao Shishido, Chisako Sato, Simon Portsmouth, Kenji Tsuchiya, Takeki Uehara, Baloxavir marboxil in Japanese patients with seasonal influenza: Dose response and virus type/subtype outcomes from a randomized phase 2 study. PMID:30684563 DOI:10.1016/j.antiviral.2019.01.012
8. ファビピラビル審査報告書
9. Shigeki Nakamura, Taiga Miyazaki, Koichi Izumikawa, Hiroshi Kakeya, Yutaka Saisho, Katsunori Yanagihara, Yoshitsugu Miyazaki, Hiroshi Mukae, Shigeru Kohno, Efficacy



and Safety of Intravenous Peramivir Compared With Oseltamivir in High-Risk Patients Infected With Influenza A and B Viruses: A Multicenter Randomized Controlled Study. PMID: 28761899
PMCID: PMC5534217 DOI: 10.1093/ofid/ofx129

10. Shigeru Kohno, Hiroshi Kida, Masashi Mizuguchi, Nobuo Hirotsu, Tadashi Ishida, Junichi Kadota, Jingoro Shimada, S-021812 Clinical Study Group, Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. PMID: 21464252
PMCID: PMC3101422 DOI: 10.1128/AAC.01718-10
11. Shigeru Kohno, Hiroshi Kida, Masashi Mizuguchi, Jingoro Shimada, S-021812 Clinical Study Group, Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. PMID: 20713668 PMCID: PMC2976170 DOI: 10.1128/AAC.00474-10
12. Nobuo Hirotsu, Yutaka Saisho, Takahiro Hasegawa, Takao Shishido, Clinical and virologic effects of four neuraminidase inhibitors in influenza A virus-infected children (aged 4-12 years): an open-label, randomized study in Japan. PMID: 29284320
DOI: 10.1080/14787210.2018.1421945
13. Menno D de Jong, Michael G Ison, Arnold S Monto, Hristo Metev, Carol Clark, Brian O'Neil, Jenna Elder, Amy McCullough, Phil Collis, William P Sheridan, Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. PMID: 25115871 DOI: 10.1093/cid/ciu632
14. Shigeru Kohno, Muh-Yong Yen, Hee-Jin Cheong, Nobuo Hirotsu, Tadashi Ishida, Jun-ichi Kadota, Masashi Mizuguchi, Hiroshi Kida, Jingoro Shimada, S-021812 Clinical Study Group, Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. PMID: 21825298
PMCID: PMC3195028 DOI: 10.1128/AAC.00360-11
15. Michael G Ison, Joseph Fraiz, Barry Heller, Luis Jauregui, Graham Mills, William O'Riordan, Brian O'Neil, E Geoffrey Playford, J Douglass Rolf, Eduardo Sada-Diaz, Jenna Elder, Phil Collis, Jaime E Hernandez, William P Sheridan, Intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. PMID: 23985625 DOI: 10.3851/IMP2680
16. Norio Sugaya, Yasuo Ohashi, Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. PMID: 20368393
PMCID: PMC2876358 DOI: 10.1128/AAC.01755-09
17. Akira Watanabe, Shan-Chwen Chang, Min Ja Kim, Daniel Wai-Sing Chu, ohashi, MARVEL Study Group: Long-acting Neuraminidase Inhibitor Laninamivir Octanoate Versus Oseltamivir for Treatment of Influenza: A Double-Blind, Randomized, Noninferiority Clinical Trial. 2010 Nov 15;51(10):1167-75. doi:10.1086/656802. Epub 2010 Oct 11. PMID: 20936975
DOI: 10.1086/656802



18. Yoshiki Katsumi, Osamu Otabe, Fumihiro Matsui, Satoshi Kidowaki, Akiko Mibayashi, Yusuke Tsuma, Hisato Ito, Effect of a single inhalation of laninamivir octanoate in children with influenza. PMID: 22614774 DOI: 10.1542/peds.2011-2054
19. Akira Watanabe, A randomized double-blind controlled study of laninamivir compared with oseltamivir for the treatment of influenza in patients with chronic respiratory diseases. PMID: 22907567 DOI: 10.1007/s10156-012-0460-1
20. Naoko Koseki, Miki Kaiho, Hideaki Kikuta, Koji Oba, Takehiro Togashi, Tadashi Ariga, Nobuhisa Ishiguro, Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A(H3N2) and B in the 2011-2012 season. PMID: 23953886 PMCID: PMC4186462 DOI: 10.1111/irv.12147
21. 全日本民医連 副作用モニター情報 41. 抗インフルエンザ薬の副作用 <https://www.min-iren.gr.jp/?p=34122> (2021年1月25日アクセス)
22. 厚生労働省 インフルエンザ罹患に伴う異常行動研究 <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000378863.pdf> (2021年1月31日アクセス)
23. 厚生労働省 2017/2018 シーズンの抗インフルエンザ薬の処方患者の推計 <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000377869.pdf> (2021年1月31日アクセス)
24. 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、
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf(2021年2月2日アクセス)
25. 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 2019/2020 シーズン <https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/resistance/20200811/dr19-20j20200811-1.pdf> (2021年2月2日アクセス)
26. 米国感染症学会、季節性インフルエンザの臨床ガイドライン、2018年12月、
<https://academic.oup.com/cid/article/68/6/895/5369363> (2021年1月31日アクセス)