

オセルタミビルリン酸塩(タミフル)の小児 1 歳未満に対する投与量の使用実態調査の結果報告書

日本小児感染症学会

堤 裕幸(理事長)

実務責任者

佐藤 吉壮(薬事委員長)

分担者

新庄 正宜(薬事委員)

厚生労働省から日本小児感染症学会(以下、「本学会」)への依頼により実施いたしました「オセルタミビルリン酸塩(タミフル)の小児 1 歳未満に対する投与量の使用実態調査(実施期間:2015 年 12 月~2016 年 5 月)」にご協力頂きましてありがとうございました。

日本小児感染症学会の理事及び評議員 117 名に対する 1 次調査, 及び 1 次調査で 3 mg/kg を使用する可能性があると回答いただきました 18 施設に対する 2 次調査について, それぞれの結果を以下に纏めましたので報告致します。なお, 本調査は富士重工業保険組合太田記念病院倫理委員会により承認されております。

・背景および本研究の科学的合理性の根拠

現在、インフルエンザに使用できる薬剤は、オセルタミビル(タミフル®)内服薬、ザナミビル(リレンザ®)吸入薬、ラニナミビル(イナビル®)吸入薬、ペラミビル(ラピアクタ®)点滴静注薬の4種類である。

このうち、国内で乳児(1歳未満)に適応があるのはペラミビルのみである。しかし、ペラミビルは静脈確保が必要なこと、ペラミビルは欧米では広く使われていないこと、乳児(1歳未満)に対してオセルタミビルの使用が欧米で承認されていることから、国内でも内服薬であるオセルタミビルの乳児(1歳未満)適応取得は重要である。

オセルタミビルの小児 1 歳未満に対する適応追加については、2013 年に、厚生労働省「第 3 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000052798.html>)における要望として日本感染症学会、日本小児感染症学会、日本未熟児新生児学会の3学会から提出した。2015 年 11 月 17 日、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課より、日本小児感染症学会薬事委員長の佐藤吉壮宛に連絡があり、同薬の使用実態調査が必要と判断されたため日本小児感染症学会で行う運びとなった。

・目的・意義

オセルタミビルドライシロップ 3%の、1歳未満の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患児における安全性及び有効性を検討するため、国内における同薬剤の使用実態を調査する。

・方法

上記厚生労働省への要望書は日本感染症学会、日本未熟児新生児学会と共同で提出しているため、当該2学会と連絡を取りながら行う。

本調査は使用実態調査(前方視的)を行うだけで、侵襲・介入はない。

日本小児感染症学会会員(主に評議員)を対象に、一次調査(乳児(1歳未満)オセルタミビル調査票(一次調査)で乳児(1歳未満)へのオセルタミビル投与の経験があるか、今後予定があるかを聴取する。次に、一次調査で投与経験のある(あるいは投与予定のある)施設にのみ二次調査として「乳児(1歳未満)オセルタミビル調査票(二次調査)」を送付する。二次調査では、1歳未満の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患児に対して、2015-2016 年シーズン(二次調査依頼が届いた日から2016年4月10日)、継続が必要な場合は2016-2017年シーズン(2016年11月1日~2017年4月10日)にオセルタミビルを投与した症例において、投与月齢(週齢)、性別、基礎疾患、インフルエンザの型とその検出法、合併症、併発症、検査方法、投与量(体重当たりもしくは実質投与量)・期間・方法(内服、経鼻胃管注入など)、アドヒアランス、効果(解熱時間等の改善状況)、転帰、有害事象・副作用の有無などを記録したものを送付してもらう。

オセルタミビルについては、米国やEUでは乳児(1歳未満)への投与が承認されており、「2週齢以上 1歳未満:3mg/kg を 1日2回、5日間経口投与」となっている。上記厚生労働省への要望としても、「新生児、乳児(1歳未満)に、通常、オセルタミビルとして1回3mg/kg(ドライシロップ剤として100mg/kg)を1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。」という形で申請しているため、主にこの投与用量で実施される症例を中心に解析する。

・オセルタミビルアンケート調査成績

1] 2015年12月17日に一次調査アンケート送付。対象は日本小児感染症学会理事28名、評議員89名の合計117名。

投与せず	17
投与するかどうか不明	12
検討中	3
2mg/kg/dose	24
3mg/kg/dose	10
非臨床施設	3

回答 69/117= 59.0%

2] 2016年1月7日に再度一次調査アンケート送付。対象は投与せず17施設、不明12施設、検討中3施設の合計32施設。

投与せず	2
投与するかどうか不明	4
2mg/kg/dose	6
3mg/kg/dose	1
2 場合によっては 3mg/kg/dose	5
3 場合によっては 2mg/kg/dose	2

回答 20/32= 62.5%

2016年1月20日に3mg/kg/doseの可能性のある施設16施設(同一施設の評議員2名は1施設へ、3mg/kg/doseから場合によっては2mg/kg/doseへ変更があった施設が1施設)へ二次アンケートを送付。小児医療センター2施設を加えた18施設中13施設から回答あり。

3mg/kg/dose 投与症例 合計 22 例

施設	症例数	施設名	症例数
A	1	H	2
B	4	I	10
C	0	J	0
D	0	K	3
E	0	L	0
F	0	M	2
G	0		

3] 調査結果の概要

6 施設 22 症例分の調査票を回収した。

以下に結果の概要を示す。

1) 患者背景に関する情報

1)-1 月齢分布, 性別, 体重

月齢は 1 ヶ月～11 ヶ月に分布

平均値±標準偏差 6.9±3.04 ヶ月

男児 11 例、女児 11 例

オセルタミビル投与時の体重は 4.5～9.5kg に分布

平均値±標準偏差 7.6±1.57kg

1)-2 投与開始時点の基礎疾患状況

基礎疾患名称	例数
ペルオキシソーム形成異常症	1
アトピー性皮膚炎 食物アレルギー	1
てんかん	1

1)-3 インフルエンザワクチンの接種状況

インフルエンザワクチンの接種状況	例数
あり	1
なし	21

1 例は 1 回接種

1)-4 インフルエンザ型の状況

インフルエンザ型	例数	割合 (%)	判定方法			
			迅速診断	PCR	臨床診断	その他
A 型	13	59	13			
B 型	7	32	7			
不明	1	4.5			1	
予防投与	1	4.5				1

1)-5 インフルエンザに関連した合併症の状況

インフルエンザ合併症有無	例数
合併症なし	19
合併症あり	3
気管支炎	2
クループ	1

1)-6 インフルエンザに関連しない合併症の状況

インフルエンザ以外の合併症	例数
あり	0
なし	22

2) インフルエンザ治療に関する情報

2)-1 投与量

1 回あたりの投与量 (/kg) (平均値 ± 標準偏差)	1 日あたりの投与回数 (平均値 ± 標準偏差)	投与期間 (平均値 ± 標準偏差)
3.0±0.05	2±0	4.7±0.94

2)-2 投与方法

投与方法	症例数	割合(%)
内服	21	95
注入	1	4.5
注腸	0	
その他	0	

2)-3 アドヒアランス

アドヒアランス	症例数	割合(%)
80%未満	3	14
80-90%未満	0	0
90-100%未満	3	14
100%	15	68
服用率不明	1	4.5

アドヒアランス 平均 $88.6 \pm 31.28\%$

3) 併用薬剤に関連する情報

併用薬の有無	例数
なし	20
あり	2
セフジトレン ピボキシル	1
ペラミビル	1

1 例は、気管支炎合併のため 4 日目以降セフジトレン ピボキシルを併用

1 例は、翌日発熱持続しラピアクタへ変更

4) 倫理に関する情報

個別同意あり	20
個別同意なし	
不明	2

5) 有効性に関する情報

5)-1 受診時の体温に関する情報

体温	例数	平均値±標準偏差
受診時	21	$38.4 \pm 1.12^{\circ}\text{C}$
治療前最高	21	$39.0 \pm 0.64^{\circ}\text{C}$

5)-2 発症から投与開始時間

21 例 範囲 4-72 時間、平均±標準偏差 20.4 ± 15.98 時間

(1 例は予防投与で発熱なし。本症例は担当看護師がインフルエンザ B 型に罹患したための予防投与。)

5)-3 初回投与から解熱までの時間

19 例 範囲 0–90 時間、平均±標準偏差 31.8±24.70 時間

(1 例は予防投与で発熱なし、1 例は投与後来院せず、1 例は翌日ペラミビルへ変更)

5)-4 インフルエンザの転帰

21 例全例軽快(1 例は予防投与で除外)

5)-5 効果の印象

効果の印象	症例数	割合(%)
有効	18	82
無効	0	0
判定不能	3	14
不明	1	4.5

(判定不能:1 例は予防投与、1 例はほとんど服薬できず、1 例は翌日ペラミビルへ変更)

(不明:1 例は投与後来院せず)

6) 有害事象の有無及び重症度, 転帰

22 例すべての症例において報告なし

4] 二次調査の結論

・日本小児感染症学会理事 28 名、評議員 89 名の合計 117 名を対象としたアンケート調査において、1 歳未満の乳児に対し 3mg/kg/dose の可能性がある施設 16 施設および小児医療センター2 施設を加えた 18 施設へ二次アンケートを送付し、13 施設から回答を得た。

・3mg/kg/dose 投与症例は 22 例であり、3]の 1)から 6)に示したとおりである。

・効果判定では有効 82%、判定不能 14%、不明 4.5%であり、無効は 0%であった。

・有害事象の有無及び重症度については、22 例すべての症例において報告は認められなかった。