

日本小児感染症学会若手会員研修会第6回瀬戸内セミナー

小児におけるノイラミニダーゼ阻害薬の選択

グループワーク：グループF

手塚 宜行¹⁾ 小林 優²⁾ 青砥 悠哉²⁾

森下 むつみ³⁾ 加藤 宏樹⁴⁾

Jr チューター

佐藤 晶論⁵⁾

チューター

坂田 宏⁶⁾

要旨 現在、日本ではインフルエンザに対し、内服薬のオセルタミビル、吸入薬のザナミビルとラニナミビル、静注薬のペラミビルによる治療が可能であるが、これら4種類の薬剤の特徴については広く知られていない。今回、われわれは、これらノイラミニダーゼ阻害薬の基礎および臨床的な特徴について検討し、小児におけるノイラミニダーゼ阻害薬の選択について推奨案を作成した。

まず、外来治療の基本はオセルタミビルとし、本剤と異常行動との因果関係が明確でない10歳以上の小児や内服困難例などでは吸入薬を選択する。さらに、オセルタミビルのB型インフルエンザに対する臨床効果はA型と比較して劣るため、吸入薬による治療が可能な児では吸入薬を選択する。しかし、吸入薬を処方する場合、より低年齢層では不十分な吸入により再発熱をきたしやすいため、ザナミビルとラニナミビルの選択にあたっては、十分に吸入コンプライアンスを検討する必要がある。内服困難例や吸入薬による治療困難例に対しては、ペラミビルを投与することを推奨する。特に入院例では静脈路を確保されている場合が多いため、目標投与量を確実に投与するためペラミビルを第一選択薬とすることができる。

はじめに

インフルエンザは毎年12～3月にかけて、小児を中心とした全年齢層で流行がみられる急性熱性呼吸器疾患で、インフルエンザウイルスに感染することにより、38°C以上の発熱、頭痛、関節痛な

どの全身症状をきたし、合併症として肺炎、急性脳症などを引き起こす。日本ではインフルエンザの治療に際し4種類のノイラミニダーゼ阻害薬（NAI）が治療薬として保険適用が認められており、広く処方されている。米国小児科学会や米国疾病予防管理センターなどから抗インフルエンザ

Key words：インフルエンザ、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル

- 1) 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部 2) 北九州市立八幡病院小児科
3) 埼玉県立小児医療センター小児科 4) 神戸市立医療センター中央市民病院小児科
5) 福島県立医科大学医学部小児科学講座 6) 旭川厚生病院小児科

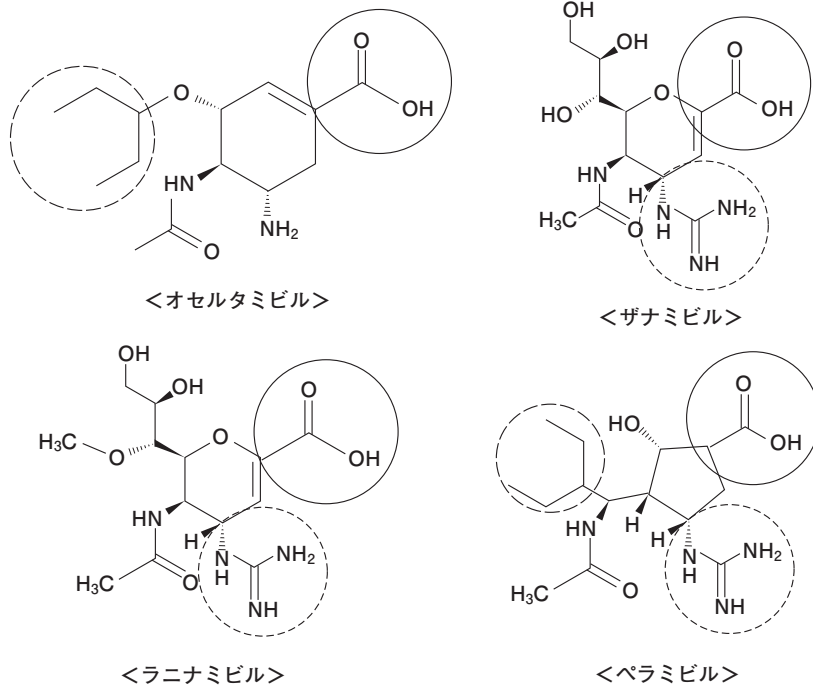


図1 オセルタミビル, ザナミビル, ラニナミビルおよびペラミビルの構造式
 すべてのNA阻害薬にはカルボキシル基(実線円)が共通して存在する。オセルタミビルとペラミビルには疎水性基(破線円)が, ザナミビルとラニナミビル, さらにペラミビルにはグアニジノ基(点線円)が共通して存在している。なお, 吸入薬であるザナミビルとラニナミビルの構造は類似している。

薬の投与適応についての推奨はあるが^{1,2)}, NAIの選択について明確な推奨はない。そこでわれわれは, NAIの作用機序, 臨床的効果, ウイルス学的効果を踏まえた小児におけるNAIの選択について考察した。

I. インフルエンザウイルスとNAIの基礎

インフルエンザウイルスの表面には, ヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という2つの蛋白が存在する。インフルエンザウイルスの感染は, HAが細胞膜表面に表出されたシアル酸をレセプターとして認識し吸着するところから始まる。宿主細胞内で複製された仔ウイルスは細胞表面まで移動し, NAの作用により仔ウイルスのHAとシアル酸との結合が切り離されることにより細胞外へ放出される。つまり, NAはシアル酸を分解しHAとの結合を切り離す酵素である。

NAIは, 酵素阻害薬としてNA活性を阻害することでHAとシアル酸の分離を抑制し, 仔インフルエンザウイルスが細胞外へ放出されるのを阻害することでその作用を発揮する。つまり, NAIは静ウイルス的活性を示すにすぎない。

現在投与可能な4種類のNAIの構造式と類似性について図1に示すが, 特記すべきは, すべてのNAIはカルボキシル基を有し, さらにペラミビルは他の3つのNAIがおのこのウイルスNAと結合するために必要な構造をすべて有するという特徴がある。

II. NAIのウイルス学的効果

NAIによるウイルス学的な効果の指標として, 50%NA活性阻害濃度(IC₅₀)が用いられる。これはウイルスNAの活性を50%阻害するのに要するNAI濃度を示す指標である。つまり, IC₅₀の値が

表 1 各ウイルスの NAI に対する感受性

ウイルス	IC ₅₀ (nM)			
	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミビル
H1N1pdm09 (感受性株) ³⁾	0.22±0.08	0.23±0.05	0.18±0.03	0.06±0.02
H1N1pdm09 (H275Y 変異株) ⁴⁾	214.49±31.94	0.46±0.03	0.62±0.11	25.53±5.48
H3N2 ³⁾	0.13±0.04	0.37±0.13	0.37±0.05	0.11±0.04
B 型 ³⁾	10.43±5.24	1.34±0.53	1.50±0.49	0.77±0.44
Victoria 系	11.01±5.33	1.23±0.44	1.52±0.52	0.83±0.49
Yamagata 系	6.57±2.02	1.86±0.53	1.35±0.16	0.54±0.14

平均±標準偏差

NAI: ノイラミニダーゼ阻害薬, IC₅₀: 50% ノイラミニダーゼ活性阻害濃度

低いほど、その薬剤の NA 活性阻害効果が高いといえる。

表 1 にウイルスの型による NAI の IC₅₀ 値をまとめた^{3,4)}。NAI に感受性のある A 型ウイルスに対し、すべての NAI の IC₅₀ 値は 0.2 nM 前後であるが、B 型に対する IC₅₀ 値は A 型と比較して全体的に高く、特にオセルタミビルの B 型に対する IC₅₀ 値は他の NAI と比較して高い。また NAI 耐性株の代表株である H1N1pdm09H275Y 変異株をみると、オセルタミビルの IC₅₀ 値は高値であるが、ザナミビルとラニナミビルの IC₅₀ 値は低く保たれている。これは H275Y 変異により、オセルタミビルに特有な疎水性基と NA との結合部位に変異が誘導されるためであるが、この変異はザナミビルとラニナミビルの NA 結合には影響しないため、これらの薬剤に対する感受性は保たれる。一方、ペラミビルはオセルタミビルと同様の疎水性基を有していることから、H1N1pdm09H275Y 変異株に対して IC₅₀ 値は高値となる。しかし、ペラミビルはザナミビルとラニナミビルに共通したグアニジン基を有しているため、オセルタミビルよりは IC₅₀ 値が低く保たれるという、NAI の構造の特異性に一致した結果となる。

以上の薬理的、ウイルス学的結果から、感受性が保たれている A 型ウイルスに対して、すべての NAI で良好な抗ウイルス効果を期待できるが、B 型ウイルスに対するオセルタミビルの効果は吸入薬のザナミビルとラニナミビルより劣ることが予想される。また、H1N1pdm09H275Y 変異株に対しては、吸入薬への感受性は保たれることから

臨床的な効果が期待できる。

インフルエンザウイルスは気道で感染・増殖するため、気道での薬剤濃度を考察することが重要である。しかし、ヒト気道でのオセルタミビル、ザナミビルおよびラニナミビルの薬物動態についての報告はなく、唯一、ペラミビルについては小児での血中および気道中の薬物動態が検討されているが⁵⁾、血中および気道中のペラミビルは投与後急速に排泄され、投与約 35 時間後には気道中のペラミビルは検出されなくなるため、ウイルス学的なウイルス増殖抑制効果は比較的早期に失われることが考えられる。

III. NAI の臨床的効果

小児において、薬剤非投与群と比較してオセルタミビル投与により有熱期間が 20~25 時間短縮することが示されている^{6,7)}。また、ザナミビルについても、プラセボ群より薬剤投与群で有病期間を有意に短縮することができると報告されたが⁸⁾、その報告のなかで、ザナミビルの効果は A 型で高かった⁸⁾。小児におけるオセルタミビルとザナミビルの A 型および B 型に対する臨床効果を比較すると、それぞれの発症からの発熱期間、治療開始後の発熱期間について、オセルタミビルとザナミビルの間で有意差を認めなかった^{7,9)}。しかしながら、年少者における B 型のウイルス排泄期間については、薬剤非投与群やオセルタミビル投与群と比較しザナミビル投与群で短縮される傾向がある⁷⁾。また Sugaya らは、オセルタミビル投与により治療した A 型インフルエンザ (H3N2) と

B型インフルエンザを比較した場合、11歳以上の小児では有熱期間に有意差はないが、10歳以下の小児ではA型(H3N2)のほうがB型より有熱期間が有意に短かったと報告している¹⁰⁾。つまり、低年齢層でのB型インフルエンザに対する臨床効果はA型インフルエンザ(H3N2)と比較して低いと考えられる。これらは、低年齢層の小児ではウイルス学的な各薬剤のIC₅₀値の差^{3,4)}が臨床効果の差として現れやすいため^{7,10)}と推察される。

ラニナミビルについて、吸入する前駆体は脂溶性のため細胞内へ移行し、活性体へと転換された後、比較的長時間細胞内にとどまり抗ウイルス作用を持続させることが可能であるため¹¹⁾、1日1回の吸入で治療が完了する。ザナミビルとラニナミビルの比較においては、解熱までの時間に有意差を認めなかったとの報告がある一方¹²⁾、ザナミビルよりラニナミビルで二峰性発熱のリスクが高いと報告され¹³⁾、このリスクは年齢が1歳下がるごとに1.19倍上昇すると報告されている¹³⁾。つまり、吸入が不十分で終わる可能性がある年少児では、ラニナミビルの効果が十分に得られない可能性がある。

ペラミビルについて、小児でもその有効性が報告されているが^{5,14)}、前述したように、ペラミビルは投与後急速に気道から排泄されてしまうため、A型インフルエンザでは投与翌日にはウイルス量を十分に減少させることができるものの、投与72時間後からウイルス量の再増加をみる例が多く、実際、ウイルス量が再増加した例の半数で、投与3日目以降であっても感染性ウイルスが分離される⁵⁾。特に6歳未満での感染性ウイルス残存率は、6歳以上の児の場合よりも高い¹¹⁾。また、B型ウイルスについては、IC₅₀値がA型よりも約10倍高いこともあり(表1)、ペラミビル投与翌日であってもウイルス量を十分には減少させることはできない⁵⁾。

IV. アンケート結果

NAIの選択について考察するに先立ち、臨床の現場でNAIがどのように選択されているかを把握するため、日本小児感染症学会第6回若手会員研修会開催前に、同研修会参加者を対象としてア

ンケート調査(表2)を行った。事前に返答が得られなかった対象者には、同研修会中にアンケートを記入していただき回収した。

NAIの理解度については卒後年数とともに深まっていく傾向がみられ、卒後16年以上の参加者では、ほぼ半分の人が完全に理解していると回答していたが、卒後15年未満の参加者で完全に理解しているという回答はなかった(図2)。年齢、重症度および基礎疾患を考慮しNAIを使い分けているのは、それぞれ43人(86%)、35人(70%)および33人(66%)であったのに対して、ウイルスの型によってNAIを使い分けていると回答したのは15人(30%)にとどまった(図3)。ウイルスの型別にNAIを使い分けている人が少ない理由として、ウイルス学的な裏付けや、これまでの臨床研究の結果を理解したうえでの処方が行われていない可能性が考えられた。

次に各年齢層について、外来・入院別でのNAIの選択についてアンケートを行った。

1歳未満の患者を対象とした場合、外来治療対象患者に対しては20人(40%)が処方しないと回答していた。外来治療薬としては、19人(38%)がオセルタミビルを選択し、ペラミビルを選択したのは3人(6%)であった(図4)。入院治療対象患者について、逆に31人(62%)がペラミビルを選択し、オセルタミビルによる治療を選択したのは11人(22%)にとどまった(図4)。また外来、入院ともザナミビルやラニナビルなどの吸入NAIの選択は、年齢的に吸入が難しいため少数であった。1歳未満においては、使用できる薬剤がオセルタミビルとペラミビルにほぼ限られているため、より軽症の外来治療対象患者に対しては内服NAIであるオセルタミビル、より重症の入院症例に対しては静注NAIであるペラミビルが選択される傾向にあると思われる。

1~5歳未満の患者を対象症例とした場合、外来治療対象患者に対してはほとんどがオセルタミビルを選択していた(図5)。入院治療対象患者に対しては31人(62%)がペラミビルを選択し、11人(22%)がオセルタミビルによる治療を選択した(図5)。この年齢層でも1歳未満と同様に、年齢的に吸入が難しいため、外来、入院治療対象患

表 2 インフルエンザに対する NA 阻害薬使用に関するアンケート用紙

質問	回答	質問	回答
医師年数を教えてください	1~2年 初期研修医 3~5年 後期研修医 6~10年 11~15年 16年以上	インフルエンザの外来治療の 第一選択薬は？ 患者が1歳未満の場合	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® 使用しない その他
勤務している医療機関を教えてください	診療所/クリニック 総合病院 大学病院 こども病院 その他	インフルエンザの外来治療の 第一選択薬は？ 患者が1~5歳未満の場合	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® 使用しない その他
NA 阻害薬の作用機序について、理解していますか？	完璧に理解している ある程度は理解している 少しは理解している 全く理解していない その他	インフルエンザの外来治療の 第一選択薬は？ 患者が5~10歳未満の場合	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® 使用しない その他
NA 阻害剤を使用したことがありますか？	ある ない その他	インフルエンザの外来治療の 第一選択薬は？ 患者が10歳以上の場合	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® 使用しない その他
NA 阻害剤を患者の年齢に応じて使い分けていますか？	使い分けている 使い分けていない その他	インフルエンザの入院治療の 第一選択薬は？ 患者が1歳未満の場合	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® 使用しない その他
NA 阻害剤を患者の重症度に応じて使い分けていますか？	使い分けている 使い分けていない その他	インフルエンザの入院治療の 第一選択薬は？ 患者が1~5歳未満の場合	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® 使用しない その他
NA 阻害剤を患者の基礎疾患に応じて使い分けていますか？	使い分けている 使い分けていない その他	インフルエンザの入院治療の 第一選択薬は？ 患者が5~10歳未満の場合	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® 使用しない その他
NA 阻害剤をインフルエンザの型(A型/B型など)に応じて使い分けていますか？	使い分けている 使い分けていない その他	インフルエンザの入院治療の 第一選択薬は？ 患者が10歳以上の場合	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® 使用しない その他
インフルエンザの流行状況やウイルスの型などの情報を確認していますか？	日々、確認している ときどき、確認している 確認していない その他	昨シーズンに最も使用した NA 阻害薬は？	タミフル® リレンザ® イナビル® ラピアクタ® その他
インフルエンザの治療に難渋した経験がありますか？	ある ない	インフルエンザの治療に難渋した 経験のある先生に質問です 具体的にどのような点で治療に 難渋したか教えてください	<自由記載>

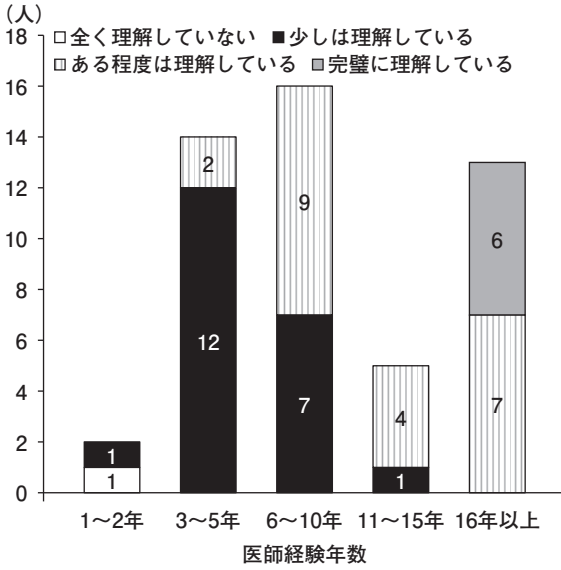


図2 医師経験年数別NAIへの理解度

NAIの薬理作用、薬物動態および臨床効果について、医師経験10年未満ではその理解度が浅い傾向であった。

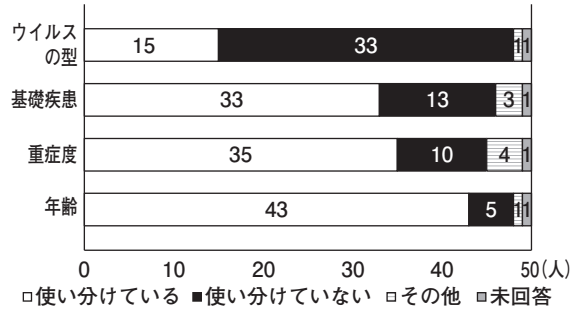


図3 NAIの選択背景

A型もしくはB型インフルエンザを基準としたNAIの選択がなされている割合は15人(30%)であった。

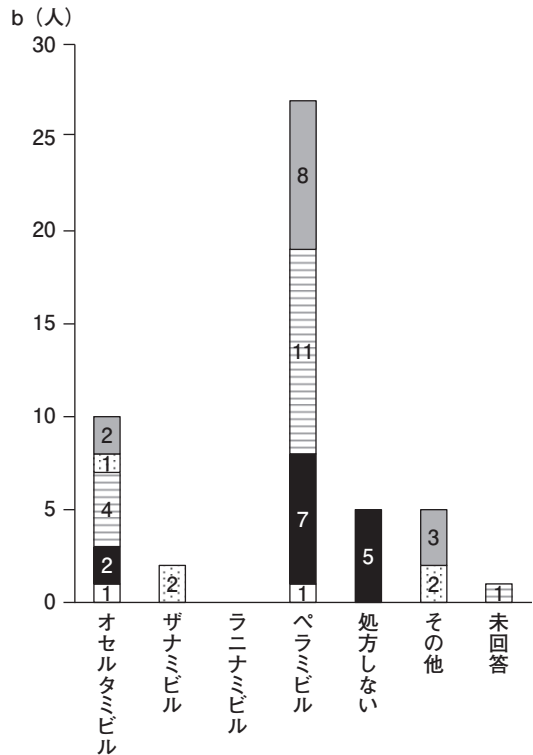
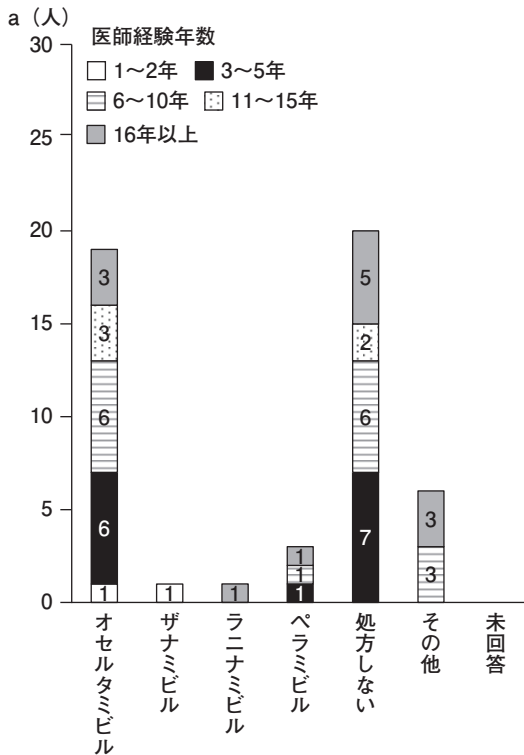


図4 1歳未満を対象としたNAIの選択

a: 外来治療 b: 入院治療

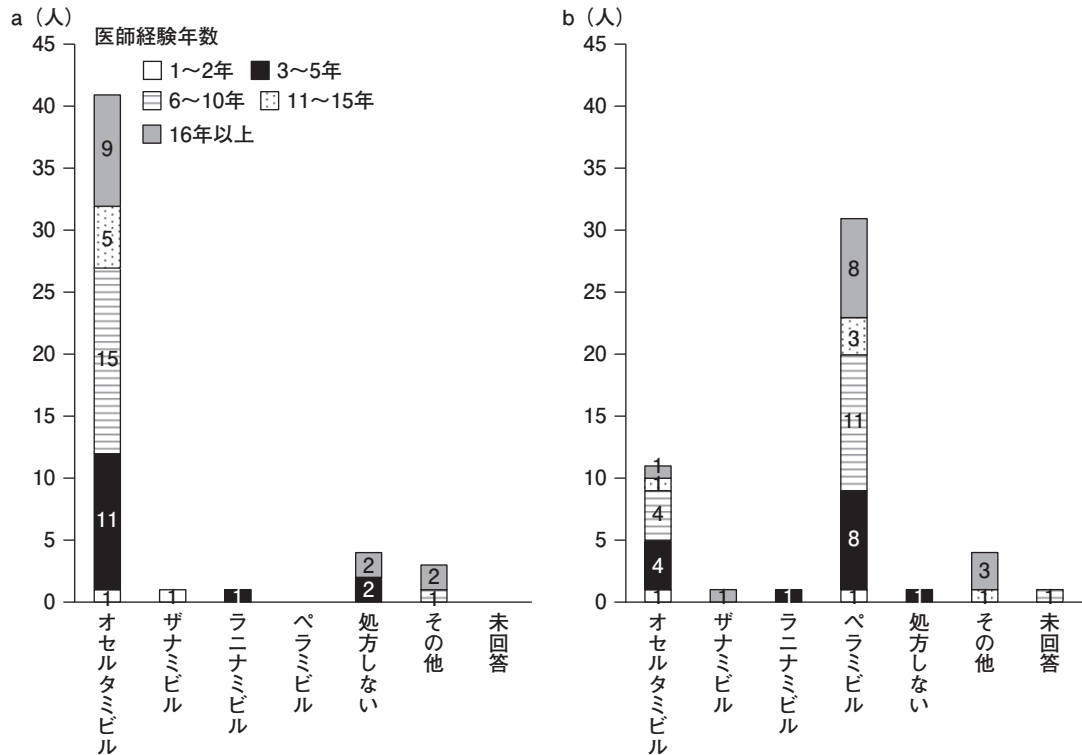


図 5 1~5 歳未満を対象とした NAI の選択

a : 外来治療 b : 入院治療

者に対して吸入 NAI の選択は少数であった。1~5 歳未満においては、1 歳未満と比較して、外来治療対象患者に対する NAI を処方しない割合が減ったものの、使用できる薬剤がオセルタミビルとペラミビルにほぼ限られているため、より軽症の外来治療対象患者に対しては内服 NAI であるオセルタミビル、より重症の入院治療対象患者に対しては静注 NAI であるペラミビルが選択される傾向にある様子が見えてきた。

5~10 歳未満の患者を対象とした場合、外来治療対象患者に対してはオセルタミビル、ラニナミビルおよびザナミビルによる治療を選択したのは、それぞれ 18 人 (36%)、15 人 (30%) および 8 人 (16%) で、ばらつきがみられるようになった。また外来でペラミビルによる治療を行っている人は 0 人であった (図 6)。入院治療対象患者に対しては、31 人 (62%) がペラミビルを選択し、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルを選

択すると回答したのがそれぞれ 9 人 (18%)、3 人 (6%)、1 人 (2%) であった (図 6)。5~10 歳未満の患者では、児によっては吸入 NAI を選択することが可能となり、外来治療の幅が広がっていると考えられた。より軽症の外来治療対象患者に対しては内服、吸入 NAI が選択される傾向にあり、より重症の入院治療対象患者に対しては静注 NAI であるペラミビルが選択される傾向にあった。

10 歳以上の患者を対象とした場合、外来治療対象患者に対しては 25 人 (50%) がラニナミビル、14 人 (28%) がザナミビルを選択し、合計では 39 人 (78%) が吸入 NAI を選択すると回答した。一方、オセルタミビルを選択すると回答したのは 3 人 (6%) で、ペラミビルを選択すると回答したのが 0 人であった (図 7)。入院治療対象患者に対しては 32 人 (64%) がペラミビルを選択し、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルを選

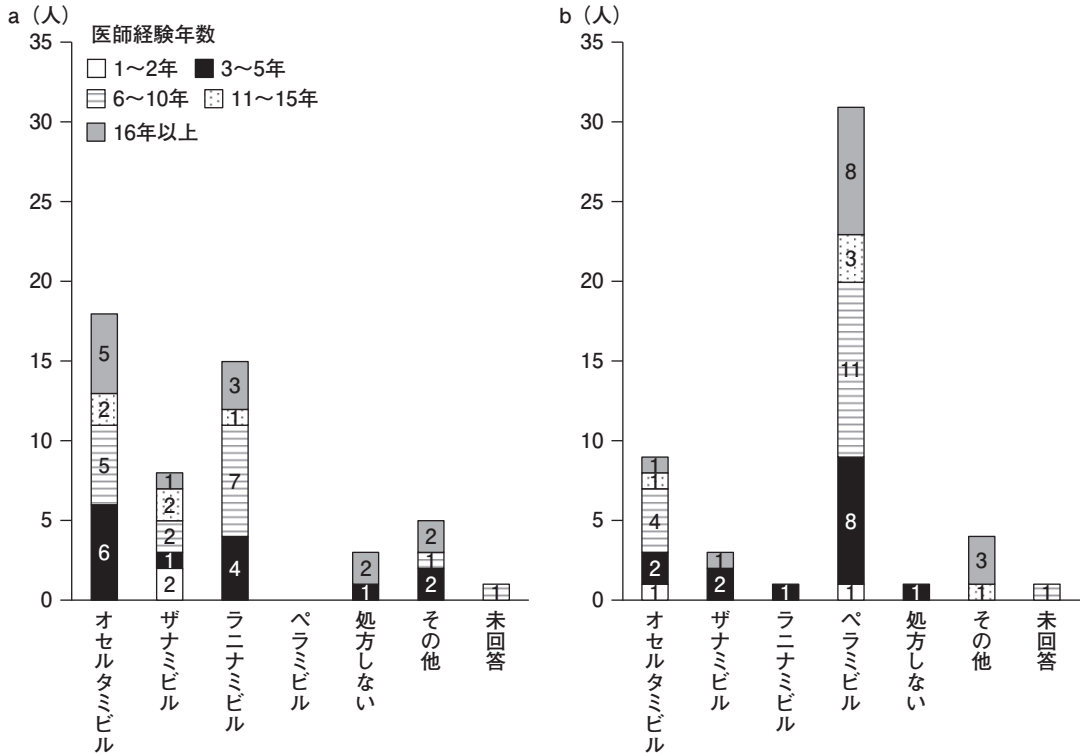


図 6 6~10 歳未満を対象とした NAI の選択

a: 外来治療 b: 入院治療

と回答したのは、いずれも 5 人程度であった (図 7)。10 歳以上の患者では、因果関係は不明であるものの、オセルタミビルの服用後に異常行動をきたし、転落などの事故に至った例が報告されており、合併症、既往歴などからオセルタミビルの投与が必要と判断されるハイリスク患者以外では、原則として投与が推奨されていないことから投与を控える傾向があると思われる。外来で治療する場合には吸入 NAI が選択される傾向にあった。より重症の入院治療対象患者に対しては、静注 NAI であるペラミビルが選択される傾向にあった。

V. 考察および NAI 選択の提案

今回のアンケートの結果から、卒後 10 年目未満の医師の間では NAI の基礎医学的な知識、特に薬理作用やウイルス学的な抗ウイルス効果についての知識が深まっていないと思われる。その傾向は、インフルエンザウイルスの型の違いが NAI 選

択の基準に及んでいないことから推察される。確かに、感受性試験の結果や実際の臨床研究報告からオセルタミビルの B 型インフルエンザに対する治療効果は A 型と比較しやや劣るが^{7,10)}、薬剤非投与例と比較した場合には有効であり^{6,7)}、臨床的には大きな問題点としては現れにくい。しかし、実際には 4 種類の NAI には構造の違いに由来するウイルス NA との結合様式に相違がみられること、さらに A 型と B 型ウイルスに対する感受性に大きな違いがみられる^{3,4)}。そして、いわゆるオセルタミビル耐性ウイルスと呼ばれる H1N1pdm09 H275Y 変異株に対する実際の治療戦略を考えるうえで、各 NAI の薬理学的、ウイルス学的背景を学ぶことは重要である。

そこで、われわれは今回、これまで報告されてきた NAI のウイルス学的効果と臨床的効果の双方を踏まえ、NAI 選択について推奨フローチャート検討した (図 8)。なお大前提として、各 NAI

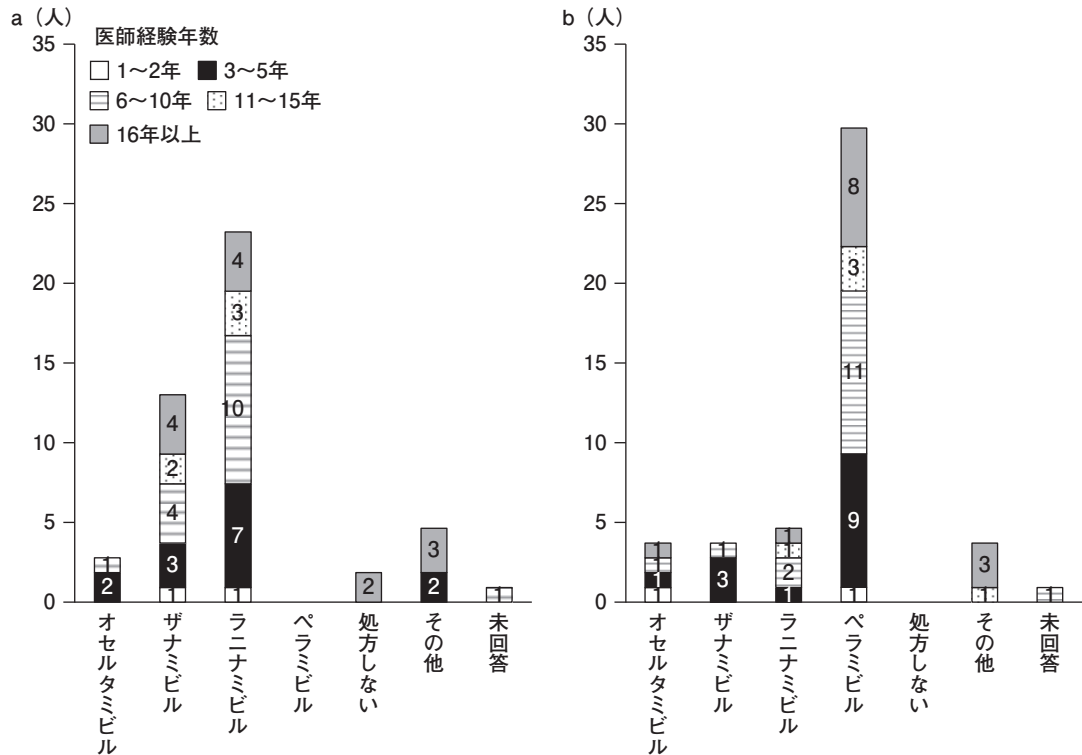


図 7 10歳以上を対象としたNAIの選択
a: 外来治療 b: 入院治療

に対する1型アレルギーの既往がある場合は、投与は回避すべきであろう。

まず、インフルエンザ患者の多くが外来治療対象患者であることを考え、オセルタミビルを第一選択候補薬剤としてあげた。オセルタミビルが投与可能な場合は、オセルタミビルを選択する。その際に考慮すべき点を2点あげた。1点目は、1歳未満乳児への投与についてである。米国では、生後2週以降の乳児を含む2歳未満の乳幼児はハイリスクグループに分類されており、抗インフルエンザ薬の絶対的投与適応であるが、日本では日本小児科学会から提示された2013/14シーズンのインフルエンザ治療方針によれば¹⁵⁾、1歳未満の乳児では安全性の観点から慎重投与となっており、1歳未満の乳児に対してオセルタミビルを投与する場合は、より慎重に投与後の経過を観察する必要がある。もう一つの点として、B型インフルエンザに対する臨床効果について考慮する必要があ

る。B型インフルエンザに対してはオセルタミビルよりザナミビルやラニナミビルのほうが有効である可能性が高く^{7,10)}、10歳未満であっても吸入可能な児であれば、ザナミビルやラニナミビルの使用を考慮する必要がある。しかし、低年齢層に対し、ザナミビルもしくはラニナミビルを投与する場合には、吸入コンプライアスを十分に検討する必要がある。特にラニナミビルに関しては、低年齢層では不十分な吸入のために二峰性発熱をきたしやすいことに留意する必要がある¹³⁾。また、ラニナミビル吸入が失敗に終わった場合、他のNAIによる治療は減額査定される場合があることや、NAIによる治療については感染早期の治療介入によって最大の効果を期待できるため、医療者は最大の効果を患者に提供できるよう、年少者ではより慎重に内服薬と吸入薬を選択する必要がある。

オセルタミビルが使用できない状況として、10

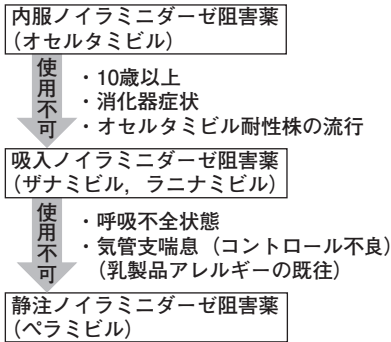


図 8 外来および入院インフルエンザ患者に対する NAI 選択フローチャート

1 歳未満の乳児に対するオセルタミビルは慎重に投与する。さらに、B 型インフルエンザウイルスのオセルタミビルに対する感受性は低いため、比較的年長児では吸入 NAI を選択することができる。年長児であっても、嘔吐などの消化器症状を有するなど、オセルタミビルの内服が困難な症例に対しては吸入薬による治療を考慮する。さらに、内服薬や吸入薬による治療も困難と考えられる場合には、外来治療対象症例であってもペラミビルによる治療を考慮する。

歳以上の児であることや薬剤吸収が期待できないほどの消化器症状を有する場合をあげた。10 歳以上の児については、因果関係は不明であるものの、オセルタミビルの服用後に異常行動をきたし、転落などの事故に至った例が報告されており、合併症、既往歴などからオセルタミビルの投与が必要と判断されるハイリスク患者以外では、原則として投与が推奨されていない¹⁵⁾。腸管からのオセルタミビル吸収が期待できない状況として、集中治療が必要な状況でかつ循環動態が不安定な場合、激しい嘔吐・下痢を繰り返すような消化器症状のある場合を想定し、内服でのインフルエンザ治療は有効性が期待できないと考えられる。またインフルエンザウイルスで、明らかにオセルタミビルへの感受性が低下した変異株の流行がある場合には、患者の背景によってはザナミビルやラニナミビルを選択することを検討する。オセルタミビルは使用できないが外来で治療可能な場合は、吸入 NAI を選択する。吸入 NAI には、

ザナミビルとラニナミビルがある。これらの選択として、ザナミビルと比較して、ラニナミビルでの治療では、治療開始後の二峰性発熱をきたしやすいうことを理解しておく必要がある。吸入 NAI が使用できない状況としては、ザナミビルとラニナミビルのいずれも気道刺激性があるため、コントロール不良の気管支喘息の病歴がある場合やすで呼吸不全状態にある場合には投与回避を考慮する。また乳製品に対するアレルギーを有する患者において、ザナミビル、ラニナミビルともに投与後のアナフィラキシー関連症例が報告され、平成 27 年 8 月 6 日付で医薬品医療機器総合機構より、乳製品アレルギー患者に対するザナミビルとラニナミビルの慎重投与が勧奨された¹⁶⁾。禁忌ではなく、慎重投与のため、臨床現場での判断になるが、乳製品に対するアレルギーがある場合は、ザナミビルとラニナミビルの投与を慎重に判断する必要がある。

オセルタミビル内服困難でさらに吸入 NAI が使用できない場合は、静注 NAI であるペラミビルを選択する。ペラミビルには年齢制限が設けられていないため、オセルタミビルの慎重投与が求められる 1 歳未満の患者にはよい適応であると考えられる。また、入院を要する例では静脈路が確保されたうえで入院している場合がほとんどであるため、確実に目標量を投与できるペラミビルを第一選択としてもよい。ただし、ペラミビルは急速に血中およびウイルスが感染・増殖する気道中から排泄されてしまうため⁵⁾、年少児ではウイルス残存率が高くなることに注意する必要がある¹⁴⁾。

おわりに

NAI のウイルス学的効果、臨床的効果をもとに、NAI の選択について考察した。この順序で NAI の選択を考えていくと、外来治療であっても、入院治療の場合であってもこのフローチャートにあてはめることができる。インフルエンザ治療における NAI 選択の一つの方法として、このフローチャートを参考にいただければ幸いである。

利益相反

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する事項はありません。

文 献

- 1) Committee on Infectious Diseases : Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2015–2016. *Pediatrics* 136 (4) : 792–808, 2015 doi : 10.1542/peds. 2015–2920 [Epub Sep 7, 2015]
- 2) Fiore AE, et al ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 60 : 1–24, 2011
- 3) Okomo-Adhiambo M, et al : Neuraminidase inhibitor susceptibility surveillance of influenza viruses circulating worldwide during the 2011 Southern Hemisphere season. *Influenza Other Respir Viruses* 7 : 645–658, 2013
- 4) Takashita E, 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* 19. pii : 20666, 2014
- 5) Sato M, et al : Influenza viral load and peramivir kinetics after single administration and proposal of regimens for peramivir administration against resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother* 59 : 1643–1649, 2015
- 6) Whitley RJ, et al : Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 20 : 127–133, 2001
- 7) Sato M, et al : Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 24 : 931–932, 2005
- 8) Hedrick JA, et al : Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age : a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 410–417, 2000
- 9) Sugaya N, et al : Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *Clin Infect Dis* 47 : 339–345, 2008
- 10) Sugaya N, et al : Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 44 : 197–202, 2007
- 11) Koyama K, et al : CS-8958, a prodrug of the novel neuraminidase inhibitor R-125489, demonstrates a favorable long-retention profile in the mouse respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemother* 53 : 4845–4851, 2009
- 12) Katsumi Y, et al : Effect of a single inhalation of laninamivir octanoate in children with influenza. *Pediatrics* 129 : e1431–1436, 2012
- 13) Koseki N, et al : Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A (H3N2) and B in the 2011–2012 season. *Influenza Other Respir Viruses* 8 : 151–158, 2014
- 14) Sugaya N, et al : Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 56 : 369–377, 2012
- 15) 森島恒雄, 他 : 日本小児科学会インフルエンザ対策ワーキンググループ : “2013/2014 シーズンのインフルエンザ治療指針”. (http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2013_2014_influenza_all.pdf) (2015年9月30日参照)
- 16) 医薬品医療機器総合機構 : ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びザナミビル水和物の「使用上の注意」の改訂について. (<http://www.pmda.go.jp/files/000206588.pdf>) (2015年9月30日参照)