

日本小児感染症学会薬事委員会報告

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および3 mg/kg/dose 投与時の使用実態調査の結果報告書

佐藤吉壮¹⁾ 新庄正宜¹⁾ 森 雅亮¹⁾
尾内一信²⁾ 堤 裕幸³⁾

要旨 インフルエンザは、インフルエンザウイルスを病原とする気道感染症であり、重症化しやすい疾患である。特に小児のインフルエンザ感染においては、重度の合併症として脳症を発症する場合がある。わが国において、1歳未満の新生児、乳児を対象とした内服薬の使用が望まれていたなかで、オセルタミビルが米国で2012年に1歳未満を対象にした投与が承認された。わが国でも、2013年に日本小児感染症学会および他2学会と共同で厚生労働省の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に開発要望を提出し、2015～2016年にかけて使用実態調査を実施した。欧米で承認されているオセルタミビル3 mg/kgの用法用量で22例（1例は予防投与）のデータが集積された。オセルタミビル1回3 mg/kgを1日2回5日間投与で、21例中18例が90%以上のアドヒアランスを示し、18例で臨床的に有効であると判断された。また、有害事象は全22例の少数での検討ではあるが、海外で発現がみられた嘔吐、下痢などを含み1件も認められなかった。以上から、オセルタミビルは乳児のインフルエンザ治療において有用な手段であると考えられる。

I. 背景と目的

インフルエンザとは、インフルエンザウイルスを病原とする気道感染症であり、一般のかぜ症候群に比べて重症化しやすい疾患である。特に小児のインフルエンザ感染においては、重度の合併症として脳症を発症する場合があり、わが国では1年間に100～300人が罹患し、その死亡率は約30%とも報告されている¹⁾。日米欧のガイドラインにおいても、1～2歳未満の小児に対しては抗イ

ンフルエンザウイルス薬による治療が推奨されている²⁻⁴⁾。

わが国において、小児を対象とした抗インフルエンザ薬としては経口薬、吸入薬、点滴静脈注射薬が承認、販売されている。1歳未満の新生児、乳児を対象とした場合、患児自身が吸入しなければならぬ吸入薬は使用困難であり、点滴静脈注射薬は投与経路の確保が困難な場合も想定されることを考慮すると、簡便に投与可能な内服薬の使用が適していると考えられる。

Key words : インフルエンザウイルス, 新生児, 乳児, オセルタミビル

1) 日本小児感染症学会薬事委員 2) 日本小児感染症学会現理事長 3) 日本小児感染症学会前理事長

1歳未満での抗インフルエンザ薬の経口剤の使用を可能とするために、海外では、オセルタミビルリン酸（以下、オセルタミビル）に関して1歳未満の新生児、乳児を含む2つの臨床試験が実施され、活性代謝物であるオセルタミビルカルボキシレートの内動態や安全性が検討された^{5~7)}。その結果に基づき、米国では2012年、欧州および豪州では2015年に1歳未満の新生児、乳児における使用について追加承認を得た^{8~10)}。承認された用法・用量は、1回3 mg/kgを1日2回で、5日間投与であった。

以上を踏まえ日本小児感染症学会としては、平成25(2013)年に日本感染症学会、日本新生児成育医学会（旧名：日本未熟児新生児学会）より厚生労働省の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して、「オセルタミビルリン酸塩の1歳未満の新生児、乳児のインフルエンザ治療」の開発要望を提出した。一方、わが国において、過去に1歳未満に対する使用実態を調査した結果は報告されているものの^{11,12)}、当該調査においては、1回2 mg/kgでの使用例がほとんどであり、3 mg/kgでの使用に関する情報が十分ではない。

そこで今回、日本小児感染症学会で2015~2016年のシーズンにかけて、1歳未満のインフルエンザ患児を対象にオセルタミビルドライシロップ3%の3 mg/kg 1日2回投与の使用実態を調査した。

II. 方 法

調査は、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を送付し、乳児へのオセルタミビル投与の経験があるか、今後の予定があるかを調査した。

次に二次調査として、一次調査で投与経験のあるまたは投与予定であると回答のあった施設に対して、「乳児（1歳未満）オセルタミビル調査票（二次調査）」を送付した。調査期間は、2015~2016年シーズンとして、継続が必要な場合は2016~2017年シーズンにも実施することを可能とした。

調査内容としては、患者背景、インフルエンザ

表 1 一次調査結果

初回送付時		追加送付時	
投与せず	17	投与せず	2
投与するかどうか不明	12	投与するかどうか不明	4
検討中	3	検討中	6
2 mg/kg/dose	24	2 mg/kg/dose	1
3 mg/kg/dose	10	3 mg/kg/dose	5
非臨床施設	3	非臨床施設	2
回答率 59.0% (69/117)		回答率 62.5% (20/32)	

検査方法、用法用量、効果（解熱時間などの改善状況）、転帰、有害事象・副作用の有無などとし、二次調査の集計は3 mg/kgが投与された症例を対象に解析することとした。

なお、本調査の実施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た。投与にあたり、主治医より患児の代諾者に対する説明がなされた。

III. 結 果

日本小児感染症学会会員のうち、理事28名、評議員89名の合計117名に一次調査アンケートを送付した結果、69名(59.0%)から回答が得られた。さらに、投与せず(17施設)、不明(12施設)、検討中(3施設)を対象に2015~2016年のシーズンの投与予定について追加のアンケートを実施した。それぞれの調査結果を表1に示した。

一次調査の結果より、1回3 mg/kgでの投与の可能性のある16施設、さらに2施設を追加して計18施設に対して二次調査の依頼を送付した。

3 mg/kg/doseでの投与症例は、施設A:1例、施設B:4例、施設H:2例、施設I:10例、施設K:3例、施設M:2例の6施設から22例の回答が得られた。患者背景に関する情報を表2に示した。

月齢の範囲は、1~11カ月で、男児、女児ともにそれぞれ11例が登録された。インフルエンザ型については、A型、B型と判断された20例では迅速診断を用いており、不明の1例は臨床診断による判定であった。迅速診断の結果の内訳は、A型13例、B型7例であった。インフルエンザワクチン接種例は、11カ月の男児で1回のみ接種の1例

表 2 患者背景

測定項目	要約統計量または件数 (%)
月齢	6.9±3.04 カ月 (範囲: 1~11 カ月)
性別	男児 11 例, 女児 11 例
体重	7.6±1.57 kg (範囲: 4.5~9.5 kg)
基礎疾患	
あり	3 (13.6%)
なし	19 (86.3%)
インフルエンザ ワクチン接種状況	
あり	1 (4.5%)
なし	21 (95.5%)
インフルエンザ 型の状況	
A 型	13 (59.0%)
B 型	7 (32.0%)
不明	1 (4.5%)
予防投与	1 (4.5%)
合併症の有無 インフルエンザ に関連	
なし	3 (14.0%)
あり	19 (86.0%)
インフルエンザ に関連しない	
なし	22 (100%)
あり	0 (0%)

であった。本症例は迅速診断で A 型と判定されている。

投与開始時の合併症は、インフルエンザに関連した気管支炎 2 件、クループ 1 件の計 3 件であり、インフルエンザに関連しない合併症は観察されなかった。基礎疾患ありと判断された症例の詳細は、ペルオキシソーム形成異常症 1 件、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー 1 件、てんかん 1 件の計 3 件であった。

オセルタミビルの投与量、投与方法およびアドヒアランスに関する情報を表 3 に示した。

1 回投与量 (平均値±標準偏差, 以下同) は、 3.0 ± 0.05 mg/kg, 1 日投与回数は 2.0 ± 0.0 回, 投与期間は 4.7 ± 0.94 日であった。投与のアドヒアランスは良好で、80%未満は 3 例のみであった。ア

表 3 オセルタミビル投与量、投与方法およびアドヒアランスに関する情報

	要約統計量または件数 (%)
1 回当たりの投与量 (mg/kg)	3.0 ± 0.05
1 日当たりの投与回数 (回)	2.0 ± 0
投与期間 (日)	4.7 ± 0.94
投与方法	
内服	21 (95%)
注入	1 (4.5%)
アドヒアランス	$88.6 \pm 31.3\%$
80%未満	3 (14%)
80~90%未満	0 (0%)
90~100%未満	3 (14%)
100%	15 (68%)
不明	1 (4.5%)

ドヒアランス 80%未満の症例は、1 例目は 4 カ月齢で 50%程度の服用であったが諸症状が軽快したため 3 日間投与で中止, 2 例目は 7 カ月齢で 30%程度の服用であったが 2 日目に解熱しておらず家族の希望もありペラミビルへ変更, 3 例目は 9 カ月齢で 10%程度しか服用できず, 3 症例ともに転帰は軽快であるが, 臨床効果は 2 例目と 3 例目は判定不能とした。

有効性の判定に関連する受診時の体温、発症から投与開始時間、初回投与から解熱までの時間を表 4 に示した。22 例中 1 例は予防のための投与であったが、転帰は 21 例の全例で軽快と判断された。効果の印象としては 18 例で有効と判断され、判定不能と判断された 1 例は予防投与、前述したように 1 例はアドヒアランスが 50%未満, 1 例はペラミビルを追加処方, 不明の 1 例は処方後に来院せずであった。

また有害事象・副作用については、22 例すべての症例において報告は認められなかった。

IV. 考 察

わが国において、2003~2004 年および 2004~2005 年のシーズンに、1 歳未満の新生児、乳児を対象としたオセルタミビル投与の調査が実施された^{11,12)}。2003~2004 年は 157 施設 771 例 (日齢の平均値±標準偏差 272 ± 74.86 日), 2004~2005 年は 219 施設 1,663 例 (月齢の平均値±標準偏差 7.9

表 4 有効性に関連する情報

受診時の体温	
受診時	
受診時	38.4±1.12°C (N=21)
治療前最高	39.0±0.64°C (N=21)
発症から投与開始時間	
	20.4±15.98 (範囲：4～72 時間) (N=21)
初回投与から解熱までの時間	
	31.8±24.7 (範囲：0～90 時間) (N=19)
転帰	
軽快	21 (100%)
1 例は予防投与で解析から除外	
効果の印象	
有効	18 (82%)
無効	0 (0%)
判定不能	3 (14%)
不明	1 (4.5%)

±2.5 カ月)で安全性情報データ収集された。両調査において、オセルタミビルの1回投与量は1歳以上の幼小児の承認用量である2 mg/kgがほとんどであった。これらの調査で多くみられた有害事象は下痢、嘔吐などの消化器症状であった。

海外で実施されたCASG119試験でみられた副作用は嘔吐、発疹であり、1例に重篤な副作用としては過敏症がみられたが後遺症もなく回復し、死亡例も認められなかった。また、有害事象により服薬を中止した患者はみられなかった⁵⁾。

さらに、WP22849試験でみられた有害事象は嘔吐、下痢であり、月齢を問わず同様であった。6例で重篤な有害事象が確認されたが、死亡例は認められなかった。すべての重篤な有害事象は因果関係が否定され、後遺症もなく回復した。また、有害事象により服薬を中止した患者はいなかった⁶⁾。

今回の使用実態調査は3 mg/kgに限定して22例の情報が得られ、少数例ではあるものの、わが国の1歳未満の小児に対してオセルタミビル3 mg/kg 1日2回投与時の有効性に対して否定的な情報は得られておらず、有害事象もみられなかった。

わが国では、これまで1歳未満の新生児および乳児と10歳以上の学童に対してオセルタミビルの投与は原則として行われていなかった。10歳以上の学童ではザナミビル、ラニナミビルの吸入薬の投与が可能であるが、1歳未満の新生児および乳児に対しては経過観察と対症療法のみが行われていることが多かったと思われる。新生児がインフルエンザに罹患した際には、インフルエンザ迅速診断が陽性であっても新生児発熱と捉えた場合には入院加療となり、輸液、静脈ライン確保がなされるケースが多いと考えられ、乳児への適応はないがペラミビルの投与が可能である。

新生児期以降の乳児において外来での経過観察が可能である場合には、「I. 背景と目的」で記したように吸入薬は使用困難であり、点滴静脈注射薬は侵襲的で投与経路の確保が困難な場合も想定されることを考慮すると、簡便に投与可能な内服薬の使用が適していると考えられる。今回の調査において、欧米で承認されているオセルタミビル1回3 mg/kgを1日2回5日間投与で21例中18例(85.7%)が90%以上のアドヒアランスを示し、全22例の少数での検討ではあるが海外で発現がみられた嘔吐、下痢などを含む有害事象を認めなかったことは乳児のインフルエンザ治療において有用な手段であると考えられる。

以上の成績を厚生労働省に報告し、乳児への使用が平成28年11月24日に公知申請で承認され、保険適用の対象となった(2017年2月21日時点では薬事承認は未)ことから、オセルタミビルが乳児のインフルエンザ治療の選択肢となった。

2009年の新型インフルエンザ流行のときには1歳未満の乳児がインフルエンザに罹患するケースが増加していたが、今後のさらなる新型インフルエンザ流行においても有効な治療方法として考えられる。

COI

佐藤吉壮、新庄正宜、堤裕幸は、日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

森雅亮は、日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。

森雅亮は、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究

科生涯免疫難病学寄附講座の教授を務めており、この講座は日本化薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、アヅィ合同会社、中外製薬株式会社、東和薬品株式会社、ユーシービージャパン株式会社、あゆみ製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、CSL ベーリング株式会社、一般社団法人日本血液製剤機構から寄附金の支援を受けている。また、森雅亮は、MSD 株式会社から講演料を、第一三共製薬と大正製薬からコンサルト料を受けている。

尾内一信は、日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。

尾内一信の勤務する川崎医科大学小児科学講座は第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社から寄附金の支援を受けている。また尾内一信は、MSD 株式会社、ジャパンワクチンから講演料を受けている。

文 献

- 1) 厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班：「インフルエンザ脳症」の手引き。2003
- 2) Public Health England : PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza. (2015-16), Version 6.0, September 2015
- 3) Influenza Antiviral Medications : Summary for Clinicians [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30329-4027, USA [update May 26, 2016 ; cited 2016 Sep]. Available from : www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm
- 4) 厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班：インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】。2009
- 5) Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, et al : Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza. *J Infect Dis* 207 (5) : 709-720, 2013
- 6) Kamal MA : Oseltamivir pharmacology in young children : a commentary. *Infect Disord Drug Targets* 13 (1) : 2-5, 2013
- 7) Kamal MA, Acosta EP, Kimberlin DW, et al : The posology of oseltamivir in infants with influenza infection using a population pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacol Ther* 96 (3) : 380-389, 2014
- 8) 海外添付文書 (米国), 2016年6月版
- 9) 海外添付文書 (欧州), 2016年7月版
- 10) 海外添付文書 (豪州), 2016年9月版
- 11) Tahara T, et al : Investigation of the safety of oseltamivir in infants less than 1 year of age infected with influenza, 2033/2004 season in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 6 : 31-35, 2011
- 12) Tahara T, et al : Safety of oseltamivir in infants less than one year old : prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 8 : 71-81, 2013

Surveillance result for the oseltamivir dose and use of 3 mg/kg for patients less than 1 year of age with Influenza in Japan

Yoshitake SATO¹⁾, Masayoshi SHINJOH¹⁾, Masaaki MORI¹⁾,
Kazunobu OUCHI²⁾, Hiroyuki TSUSUMI³⁾

- 1) *members of the pharmaceutical affairs committee, Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases*
- 2) *President, Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases*
- 3) *former President, Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases*

Influenza is a respiratory infection caused by influenza virus. Infants are at especially high risk of developing severe encephalopathy. In Japan, medical doctors want to use medicine for internal use. In 2012, the Food and Drug Administration (FDA) approved oseltamivir for treatment of influenza in infants less than 1 year of age. Accordingly, in 2012, at the "Evaluation committee on unapproved or off-label-use drugs with high medical needs" of MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare), the Japanese Society

for Pediatric Infectious Diseases (JSPID) and two other societies requested the development of oseltamivir for infants. In 2015-2016, members of JSPID conducted a dose and use survey of oseltamivir 3 mg/kg in infants. As a result, 22 patients were dosed with oseltamivir 3 mg/kg (1 patient was administered for prophylactic use). Eighteen of the 21 patients were administered 3 mg/kg bid of oseltamivir for 5 days. It was judged to be effective in 18 patients. In this survey, no adverse events were reported such as vomiting and diarrhea as observed in EU and US. In summary, we think that oseltamivir is useful for the treatment of influenza in infants.

* * *