

新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価のエビデンスの検討

研究分担者 氏名 田辺正樹 三重大学医学部附属病院 感染制御部 准教授
研究協力者 氏名 西村秀一 仙台医療センター 臨床研究部 ウイルスセンター長
田村大輔 自治医科大学 小児科学 講師

研究要旨

国及び都道府県は、新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を行っており、その備蓄量の算定根拠の一つに、重症患者への倍量・倍期間投与治療がある。本研究では、（１）新型インフルエンザを季節性インフルエンザに置き換え、重症患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関して、平成28年度実施したペラミビルに続いて、オセルタミビルに関してliterature reviewを行い、同治療法についての有効性の評価を行った。

また、（２）レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）および販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なった。

A. 研究の目的及び背景

本年度の研究目的は、（１）新型インフルエンザを季節性インフルエンザに置き換え重症患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関するliterature reviewを行うこと、（２）レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）および販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なうことである。

（１）抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関する検討にあたっては、以下の背景がある。

平成17年度から、国は新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を開始した。備蓄薬はタミフル®であり、目標量は、国民の23%に相当する2500万人分とした。その後も議論が重ねられ、平成20年度、備蓄目標量を国民の45%に相当する量に変更した。また、新型インフルエンザ発生時、タミフル®に耐性化したウイルスの流行の懸念もあったことから、備蓄量の一部にリレンザ®の導入を決定した。平成24年度にはリレンザ®の割合を全体の備蓄量の20%まで引き上げ、タミフルに耐性化したウイルスへの対応とした。

平成25年4月に新型インフルエンザ等対策特別措置法（以下、「特措法」）が施行され、また、同年6月に新型インフルエンザ等対策政府行動計画（以下、「政府行動計画」）及び、新型インフルエンザ等対策ガイドライン（以下、「ガイドライン」）が策定され、新型インフルエンザ等（新型インフルエンザ及び新感染症）

が発生した場合の、新たな対応方針が示された。

国及び都道府県で備蓄している一部の抗インフルエンザウイルス薬の有効期限が平成28年度に切れることから、国民の45%相当量を下回ることとなった。そのため、平成27年4月、厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会において、（１）備蓄薬の多様性の議論と（２）備蓄目標量の考え方の整理が行われた。現行の備蓄量の算定根拠は、以下の通りである。

国民の45%相当量の抗インフルエンザウイルス薬の備蓄目標量の試算根拠

[1]患者の治療

①人口の25%が新型インフルエンザウイルスに罹患し、その全員が受診
→3200万人分

②新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性
→750万人分（※患者の1割250万人が重症化すると想定）

[2]予防投与

発生早期には、感染拡大防止のため、同じ職場の者などに投与する可能性
十分な感染防止策を行わずに患者に濃厚接触した医療従事者等に投与する可能性
→300万人分

[3]季節性インフルエンザウイルスの同時流行

季節性インフルエンザが同時流行し、全患者に投与した場合
→1270万人分

多様性に関わる議論の結果、小児患者への治療及び投与経路の異なる薬剤の備蓄の重要性が確認され、「タミフルDS®は迅速に備蓄」、「ラピアクタ®は優先的に備蓄」、「イナビル®は、既存の備蓄薬の期限切れのタイミング時に備蓄」との、結論が得られた。一方、備蓄目標量の考え方の整理では、試算根拠となっている[1]～[3]の項目ごとに検討がなされ、すべてにおいて、最新の科学的根拠に基づき考える必要があるとされた。特に、[1]患者の治療 ② 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性については、以下の通り整理された。

○明らかな有効性を示す科学的エビデンスは乏しい。理由の一つとして、重症化の原因が基礎疾患の有無等多岐にわたり、重症患者の評価が難しいことが挙げられる。そのため、引き続き季節性インフルエンザの重症例での有効性を参考にしつつ、倍量・倍期間治療のあり方について情報収集を行う。

本研究の目的は、備蓄量45%の試算根拠の一つである、[1] ② 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与の有効性について、季節性インフルエンザにおけるタミフル®及びラピアクタ®での治療成績や治療の有効性の、文献学的な検討を行うことである。

厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会第1回医療医薬品作業班（平成27年5月20日開催）では、倍量・倍期間投与の議論がなされているが、その議論の中で「現在の臨床医は、季節性インフルエンザの重症患者の治療を行う際、一般的に点滴静注薬であるラピアクタ®を使用する。内服薬であるタミフル®をNGチューブ等を使用し内服させるのは現実的に難しい」との意見があった。厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会第2回医療医薬品作業班（平成27年6月9日開催）では、「季節性インフルエンザの重症患者に対する倍期間投与治療では、タミフル®内服で倍期間の10日間にするよりも、ラピアクタ®の点滴静注治療で通常の初日単回治療よりは、2日もしくは3日間の連続投与治療が主流である」といった意見があった。

2009年に新型インフルエンザが発生した際、日本感染症学会は新型インフルエンザ治療における提言「抗インフルエンザ薬の使用適応について（改訂版）」を発出した。その中で、重症インフルエンザ患者における治療については、タミフル®もしくはラピアクタ®が推奨されると示された一方で、吸入薬であるリレンザ®及びイナビル®は推奨されない、とされた。

よって、平成28年度は、厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研

究」分担研究「新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する検討」（研究分担者：田辺正樹、研究協力者：西村秀一、田村大輔）において対象薬剤をラピアクタ®に絞り、新型インフルエンザの重症患者における抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者における倍量・倍期間投与の効果を検討した。結果、ラピアクタ®における倍量・倍期間治療の有効性を示唆する科学的根拠は見つからなかった。

そのため、本年度の研究では新型インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性についてRCT (Randomised-Control Trial)、Double-Blind (DB) をベースとした介入研究にて報告された文献学的な検討を行うこととした。

(2) 季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄について検討する上では、年齢階級別・使用薬剤別の季節性インフルエンザに対する実臨床での使用量の調査や予防投与の使用割合に関する推計も必要である。そこで、医薬品販売量とレセプト情報を用いて、患者数の推計が可能かどうか、また推計方法について検討を行うこととした。

B. 研究方法

(1) 抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関して検討するため、米国国立医学図書館 (National Library of Medicine) 内の、国立生物科学情報センター (National Center for Biotechnology Information) が作成しているデータベース、いわゆるPubMedにて、2017年4月1日～2017年4月8日に、以下の4つの検索単語「oseltamivir」「high dose」「longer」「treatment」「severe influenza」を用いて、文献検索を行い英文の文献を抽出した。また、同時に、和文論文の検索として、特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会が作成しているデータベース、いわゆる医中誌を使用し、以下の3つの検索単語「タミフル」「倍量」「倍期間」を用いて文献検索を行い、和文の文献を抽出した。

文献の抽出・解析については、仙台医療センター臨床研究部西村秀一氏及び自治医科大学小児科学田村大輔氏の協力を得て実施した。

<添付文書によるタミフル®カプセルの使用方法について>

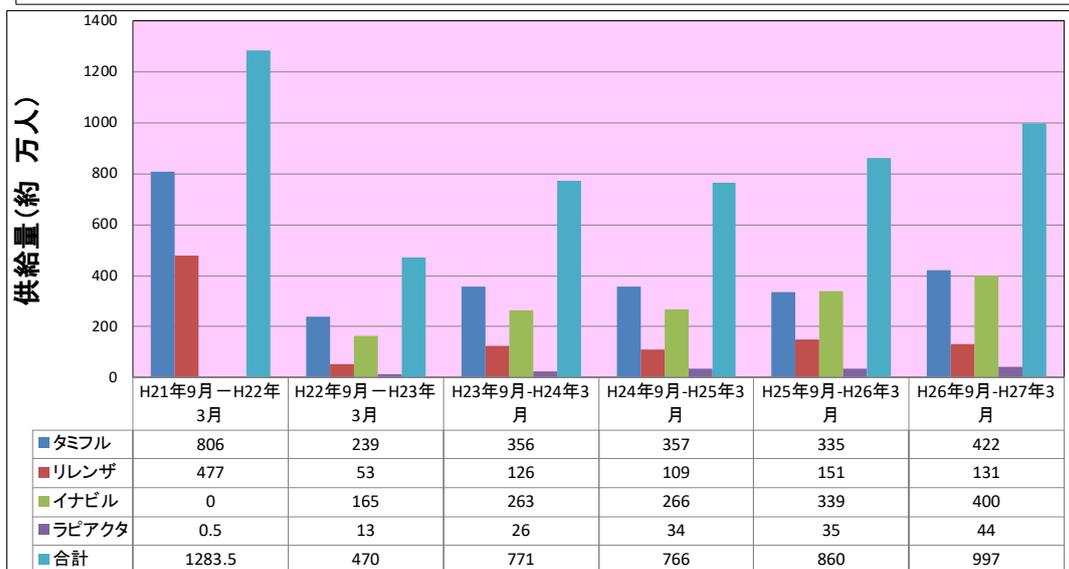
タミフル®は、2000年に、薬事承認された経口内服薬である。現在、日本国内には、本剤を含め4種類のノイラミニダーゼ阻害薬が存在する。2014年～2015年の季節性インフルエンザシーズンでは、本剤の日本国内での使用量（卸から医療機関等への納入量）は、約422万人分であ

り、4種類のノイラミニダーゼ阻害薬の中では使用頻度が最も高い。外来患者から、入院患者の治療まで広く使用されている。下図参照（厚生労働省健康局結核感染症課新型インフルエンザ対策推進室作成）

ノイラミニダーゼ阻害薬の使用量の推移

厚生労働省新型インフルエンザに関する小委員会 第2回医療医薬品作業班会議資料

抗インフルエンザウイルス薬の市場流通(卸→医療機関等)の推移 (H21年-H26年 シーズン中(9-3月))



各社からの回答を基に結核感染症課で作成

タミフル®の添付文書におけるインフルエンザ感染症への効能・効果は、以下のとおりである。

A型及びB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザ感染症のすべての患者に対しては、必須ではないことを踏まえ、患者の状態を慎重に検討すること、特に、乳児及び高齢者に比べて、その他の年代では、インフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
- 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 - (1) 高齢者（65歳以上）
 - (2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
 - (3) 代謝疾患患者（糖尿病等）
 - (4) 腎機能障害患者
- 1歳未満の患者（低出生体重時、新生児、乳

児）に対する安全性及び有効性は確立していない（「小児等への投与」の項参照）

- 本剤は、A型及びB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には、効果がない。
- 本剤は、細菌感染症には効果がない。（「重要な基本的注意」の項参照）

タミフル®の用法・用量、および用法・用量に関連する使用上の注意は、以下のとおりである。

＜用法・用量＞

- 治療に用いる場合
通常、成人及び体重37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間経口投与する。
- 予防に用いる場合
 - (1) 成人の場合
通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7～10日間経口投与する。
 - (2) 体重37.5kg以上の小児
通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、10日間経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること（症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない）。
- 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。（1）インフルエンザ感染症患者に接触後2日以内に投与を開始すること（接触後48時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。）（2）インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
- 成人の腎機能障害患者では血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること（外国人における成績による）。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

タミフル®カプセルの添付文書では、基本的には成人に対する使用基準であるため、小児を対象としているタミフル®DSの添付文書における、用法・用量および用法・用量に関連する使用上の注意については、以下の通りである。

＜用法・用量＞

- 治療に用いる場合

(2) 小児

通常、オセルタミビルとして以下の1回用量を1日2回、5日間、用事懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。

幼小児の場合：2mg/kg（ドライシロップ（DS）剤として66.7mg/kg）

新生児、乳児の場合：3mg/kg（DS剤として100mg/kg）

腎機能不全の患者の薬物量については、成人の項でも述べたが、DSでは小児の国外の使用量が参考までに掲載されている。

＜参考＞

国外では、幼小児における本剤のクリアランス能を考慮し、以下に示す体重群別固定用量が用いられている（「小児における薬物動態」の項参照）

体 重	固定用量*
15kg以下	1回30mg
15kgを超え23kg以下	1回45mg
23kgを超え40kg以下	1回60mg
40kgを超える	1回75mg

タミフル®カプセル及びDSの使用上の注意の項目においては、倍量・倍期間投与の記載はないが、過量投与についてはカプセル及びDSともに以下の報告がある。

○過量投与

過量投与時に、嘔吐、傾眠、浮腫性めまい等が発現することがある。このような場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

さらに、その他の注意の項には、通常用量を超えた投与における副反応が記載されている。

○ 非臨床試験において、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。

○ 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビルリン酸塩を394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットでは、薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット（42日齢）では死亡は認められなかった。

○ 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルの脳/血漿中AUC比は、7日齢ラットで0.31(394mg/kg)、成熟ラット（42日齢）で0.22（1314mg/kg）であった。

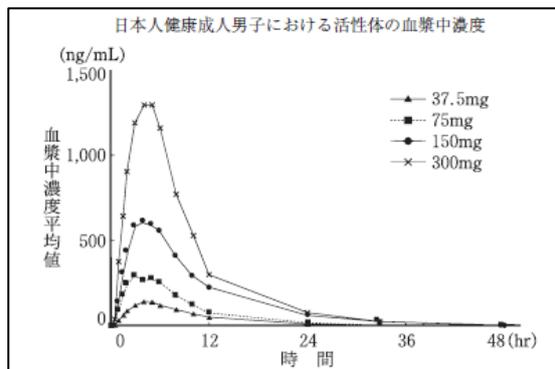
薬物動態におけるタミフル®カプセル及びDS報告は以下の通りである。

＜タミフル®カプセルにおける薬物動態＞

- 血中濃度

(1) 日本人健康成人における成績
健康成人男性28例に、オセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与（絶食時）したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメーターを表1に示した。これらからは、AUC_{0-∞}およびC_{max}は用量比例的に増加することが示された。

＜図1＞



＜表1＞

活性体の薬物動態パラメーター				
投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
37.5	1,652 ± 203	150 ± 35	4.3 ± 0.8	7.0 ± 2.4
75	3,152 ± 702	360 ± 85	4.1 ± 1.2	6.4 ± 3.7
150	7,235 ± 515	662 ± 165	4.3 ± 1.1	6.6 ± 1.5
300	12,918 ± 1,564	1,377 ± 153	4.3 ± 1.0	5.1 ± 0.4

mean ± SD

<タミフル®DSにおける薬物動態>

1. 小児における薬物動態

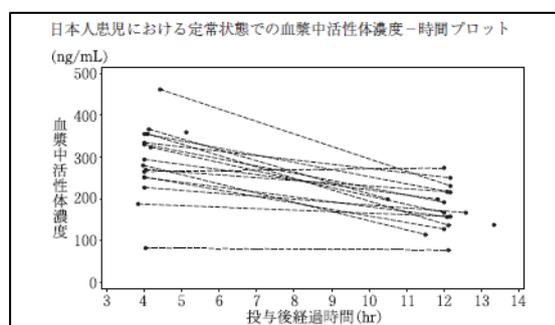
(1) 日本人における成績

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤2mg/kg1日2回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後4時間及び12時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した(表2)。その結果、トラフに相当する血漿中活性体濃度12hr値はいずれの年齢層においても115ng/mL以上(図2)であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

<表 2>

日本人患児における血漿中活性体濃度4hr値及び12hr値					
血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	1~4歳	5~8歳	9~12歳	全体
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	264.0	328.6	354.8	306.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
	90%信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
12hr	例数	8	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
	中央値	162.5	167.0	240.5	167.0
	最小-最大	128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0
	CV	18.6	24.6	5.6	22.7
	90%信頼区間	149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4

<図 2>



タミフル®カプセル及びDSにおける薬効薬理は、以下の通りである。

1. *In vitro*抗ウイルス作用

オセルタミビルリン酸塩はプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス効果を示す。

オセルタミビルリン酸塩の活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度(実験室株IC₅₀: 0.6~155 nM、臨床分離株IC₅₀: <0.35 μM)で阻害した。

2. *In vivo*抗ウイルス作用

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、オセルタミビルリン酸塩の経口投与(0.1~100m

g/kg/日)により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与(10、100mg/kg、1日2回)で生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序

オセルタミビルリン酸塩の活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀:0.1~0.3nM)、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

国外及び国内の臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は、成人及び青年(13歳以上)では0.67%(15/2、253例)、幼小児(1-12歳)では、4.24%(72/1、698例)、新生児、乳児(1歳未満)では、18.31%(13/71例)であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、のノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

(2) 季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

<データソース>

抗インフルエンザウイルス薬の使用動向について、販売量データとレセプトデータを用いて検討を行った。販売量データは、IMSジャパン株式会社(IQVIA™)より全国データを購入した。レセプトデータについては、NDBオープンデータ(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsu/bunya/0000177182.html>)の処方薬から抽出した。なお、現在、日本で使用されているノイラミニダーゼ阻害薬(タミフルドライシロップ3%、タミフルカプセル75mg、リレンザ5mg、イナビル吸入粉末剤20mg、ラピアクタ点滴注射用バッグ300mg/60ml、バイアル150mg/15ml)はすべて先発品であり、第1回オープンデータ(上位30位)、第2回オープンデータ(上位100位)ともに含まれていることを確認した。また、処方患者人数(レセプト件数)については、平成28年7月27日厚生労働省発保0727第1号による「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に係る全国的な動向に関する研究」(研究代表者: 岡部信彦 2016年10月)を参照した。

<検討方法>

①販売量データとNDBオープンデータとの比較

2015年4月~2016年3月にかけて販売量データ

と第2回NDBオープンデータ(性年齢別)を直接比較した。

②NDBオープンデータ(処方量)を用いた患者数の推計

添付文章をベースに使用人数の推計を行った。各薬剤の使用人数は、以下より推計した。

■タミフルカプセル(75mg)

・大人1回1カプセル1日2回・5日間より、1処方あたり10カプセル使用として推計

・小児は脱カプセルする前提で、1回2mg/Kgより、0-4歳については、2.5歳の平均体重12.7kgより、1回25mg程度使用として、1処方あたり、250mg(4カプセル)。5-9歳については、7.5歳の平均体重24.4kgより、1回50mg使用として、1処方あたり、500mg(7カプセル)として推計

■タミフルドライシロップ3%

NDBオープンデータでは、ドライシロップ1g(オセルタミビル成分量として30mg)あたり薬価244円で、製剤量1gあたりの処方件数で提示されている

・小児1回量(成分量)2mg/kgであり、0-4歳については、オセルタミビル1回25mg程度使用として、1処方あたり250mg(成分量)、ドライシロップ(製剤量)として8.33g。5-9歳については、オセルタミビル1回50mg程度使用として、1処方あたり500mg(成分量)、ドライシロップ(製剤量)として16.67g。10歳以上は、1回75mgとして、1処方あたり、750mg(成分量)、ドライシロップ(製剤量)として25gとして計算。

■リレンザ(5mg)

・1回10mgを1日2回・5日間より、1処方あたり20ブリスター使用として推計。

■イナビル(20mg)

・10歳未満については、20mg単回使用より、1処方あたり、1個(20mg)使用、10歳以上については、40mg単回使用より、1処方あたり、2個(40mg)使用として推計。

■ラピアクタ

・300mg/60mlと150mg/15mlの製剤があり、通常300mg単回投与、小児は10mg/kg単回投与であるが、1回量を600mgまで増量、連日反復投与もできる一方で、腎機能低下時は減量となっているため、それぞれ1処方あたり、1バッグまたは1バイアル使用として推計。

③NDBオープンデータ(処方量)からの推計患者数と処方患者人数(レセプト件数)との比較

2014年4月~2015年3月にかけてNDB集計表データによる処方患者数(レセプト件数)と第1回NDBオープンデータ(処方量)を直接比較した。

(倫理面への配慮)

公表されているデータおよび販売量データを用いた検討であり、個人が識別可能なデータは取り扱わないが、データの漏洩等のセキュリティ対策に配慮した。

C. 研究結果

(1)抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

①和文報告での倍量・倍期間治療のRandomised Control Studyの介入研究について

「タミフル」を基本検索単語として、さらにほかの単語「倍量」「倍期間」を掛け合わせて文献検索を行ったところ、得られたのはいずれも同様の4文献であった。それらの文献内容は、化学物質とインフルエンザA型(H1N1)ウイルスとのinteractionを評価したもの、A/H1N1pdm09に罹患した内分泌疾患患者の症例報告、漢方薬の有効性の比較研究報告及びマウスを使った薬剤の相互関係を評価したものであり、倍量・倍期間での治療法に関してRCT、DBをベースとした介入研究はなかった。

以上、和文検索においては倍量・倍期間投与についてのRCT・DBの介入研究は確認されなかった。

②英文報告での倍量・倍期間治療のRCT、DBの介入研究について

英文検索で抽出された計644文献について、倍量・倍期間治療のRCT、DBでの介入研究の分析を行った。内訳は以下の通りである(表3)なお、本検索では、季節性インフルエンザ以外の文献も含まれているが、後の解析にて振り分けている。

表3

Words	Number of Publications
「Oseltamivir」 「high dose」	110
「Oseltamivir」 「longer」	71
「Oseltamivir」 「treatment」 「severe influenza」	463

「oseltamivir」「high dose」で検索された110文献について評価する。110文献のうち、臨床的な症例報告や介入もしくは観察研究等は、25文献、動物実験を含む基礎研究は30文献、薬剤の研究としてPKデータ解析や薬剤の投与方法の研究、副作用及び他剤との比較研究を含む薬剤開発については33文献、臨床的な総説や解説が10文献、ワクチン研究について4文献、母乳中のタミフル分泌量の研究が1文献、予防内服について1文献、インフルエンザの流行と医療経済について2文献が確認された。最終的に、

表4 「Oseltamivir」 「high dose」 で検索された候補文献		
Authors	Year	Summary
Flannery AH, ら ¹⁾	2014	重症インフルエンザ患者に対するタミフル®high-doseとstandard dose治療をliterature reviewで評価。19歳以上の成人感染者を研究対象とした文献を抽出。結果は、臨床的なoutcomeの違いはない。結論として、重症インフルエンザ患者におけるタミフル®の増量治療の有効性はない。
Noel ZR, ら ²⁾	2016	ICUに入室した57名を対象。臨床症状を中心とした重症度を統計処理しタミフル®high-dose治療とstandard dose治療を選択。臨床的なoutcomeの違いはない。結論として、high-dose治療は地域のタミフル®の枯渇を悪化させるだけ。
Welch SC, ら ³⁾	2015	文献の形態は、letters to the editorであり、2011年Centers for Disease Control and Preventionが重症インフルエンザ患者にタミフル®high-dose治療を提言したことに対する反論。タミフル®high-dose (N=77) とstandard dose (N=46) 治療で評価。結果、臨床的なoutcomeの違いはなし。high-doseは、血漿濃度が高いためウイルス量を減らすことには貢献（マウスの実験で証明）するが、臨床的な有効性は期待できない。
Lee N, ら ⁴⁾	2013	インフルエンザで入院した成人を対象。タミフル®high-dose (N=41) とstandard dose (N=114) 治療。結果、インフルエンザB型患者のウイルス消失時期はhigh-dose群で早かった。インフルエンザA型患者では変わりなし。臨床的にhigh-dose群での有効性はなし。

RCT DBの文献の可能性のあるものが、4文献確認された(表4)。

Flanneryら¹⁾は、重症インフルエンザ患者に対する、タミフル®治療のhigh-dose群とstandard dose群に関して、literature reviewで評価を行った。対象となった症例は、19歳以上の成人研究である。結果として、high-dose群とstandard dose群において臨床的なoutcomesの違いはないことが明らかであり、Flanneryらは、結論として重症インフルエンザ患者におけるタミフル®の増量治療の有効性はないとしている。

Noelら²⁾は、retrospective cohort studyとして、ICU病棟に入院したインフルエンザ患者で、high-dose群とstandard dose群の臨床的な結果を比較した。臨床的な重症度、たとえば、年齢、治療期間、ECMOの使用状況等を考慮に入れて、2群の臨床的な有効性を比較してみると、人工呼吸器の使用期間、酸素使用期間、ICUの入院期間、病院の入院期間等は、high-dose群とstandard dose群の間で、有意な差がなかった。そのためNoelらは、タミフル®をhigh-dose量使用しても臨床的な有効性を導き出す結果は得られないと結論付け、さらに、このhigh-dose治療はインフルエンザシーズンでの薬不足を悪化させるだけである、と警告している。

Welchら³⁾は、CDCが発出しているMMWRに掲載されたコメント「higher doses (300mg/day)の治療は、重症インフルエンザ患者へ有効かも

しれない」についてletters to the Editor形式で反論している。Welchらは、retrospective cohort studyで、タミフル®high-dose群 (N=77) とstandard dose群 (N=46) 治療の計123人で、タミフル®high-dose治療の評価を行った。評価項目としては、まず第一にICU非入院期間、第二に臓器障害の評価、非人工呼吸器期間、発症後28日目までの死亡率としている。結果としては、第一評価項目、第二評価項目ともにタミフル®high-dose群での有効性は証明されなかった。そのため、WelchらはCDCは、重症インフルエンザ感染者に対しタミフル®high-dose治療を提言しているが、この研究からは、なにも臨床的な有効性を後押しできるものはない、と結論付けている。

Leeら⁴⁾は、香港での4回のインフルエンザシーズンで、インフルエンザで入院した18歳以上のインフルエンザ患者を対象とした研究を報告している。治療をタミフル®high-dose群 (N=41) とstandard dose群 (N=114) に分け、臨床的な有効性を研究した。その結果、A型では発症後5日目の体内でのインフルエンザRNA量、ウイルス分離率、ウイルスRNA消失率及び有熱期間、酸素使用、入院期間については、有意な差はなかった。インフルエンザB型でRNA消失率だけはhigh-dose群が有意に早かった。Leeらは、本研究が一部randomised controlled として振り分けられていない患者も存在することをlimitationとしている。しかし、結論としては、イン

表5 「Oseltamivir」 「treatment」 「severe influenza」 で検索された候補文献		
Authors	Year	Summary
Welch SC、ら ³⁾	2015	この文献は、前項の「oseltamivir」 「high dose」 で記載された同様の文献である。
Flannery AH、ら ¹⁾	2014	この文献は、前項の「oseltamivir」 「high dose」 で記載された同様の文献である。
South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network ⁵⁾	2013	Randomized Control Trial, Double Blindで評価された文献。本論文の趣旨は、重症インフルエンザ患者に対し、High-doseでのタミフル治療が有効か否かを解析することである。インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究である。対象患者は、重症インフルエンザ感染症にて入院した1歳以上の患者。介入方法は、タミフル®high-dose (150mg 1日2回 (小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量)) と、standard dose (75mg 1日2回 (小児であれば、成人のstandard doseと同等の換算量)) の2群での比較検討。総計326名 (15歳以下は246名、全体の75.5%)。165名:high-dose群、161名がstandard dose群に、無作為に振り分け。発症後5日目のウイルスRNA消失率は、high-dose群で72.3%、standard dose群で68.2%であり、有意差はなし。致死率及び酸素使用期間、集中治療期間、人工呼吸器使用期間においても、2群間では有意差なし。以上より、RCT DBによる、high-dose群、standard dose群での介入研究では、high dose治療の臨床的、基礎的な有用性を見出すことはできない。

フルエンザB型感染の場合には、ウイルス消失はhigh-doseの方が有意に早期であったものの、それ以外は、high-dose群とstandard dose群で臨床的な有効性はないとしている。

「oseltamivir」 「treatment」 「severe influenza」 の検索wordsでは463文献が確認された。臨床的な症例報告や介入もしくは観察研究等が281文献あり、動物実験を含む基礎研究は33文献であり、薬剤の研究としてのPKデータ解析や薬剤の投与方法の研究、副作用及び他剤との比較研究を含む薬剤開発について37文献あった。臨床的な総説や解説は72文献、病態や臨床経過に関するsystematic reviewが2文献確認されワクチン研究について5文献あった。薬剤の備蓄やタミフル治療の現状、各国の薬剤治療に関するpolicy、薬剤治療への提言等、医療経済や保険制度に言及する内容が20文献あり、疫学研究に関する内容が10文献あった。最終的に、RCT DBに関連すると思われる文献は、3報確認された。(表5)

Welchら³⁾及びFlanneryら¹⁾の文献は、前項の「oseltamivir」 「high dose」 で検索された文献と同様である。

South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network⁵⁾により報告された文献は、重症インフルエンザ患者に対しHigh-doseのタミフル治療が有効か否かを解析するRandomized Control Trial, Double Blindで行われた介入研究である。インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究

である。対象患者は、重症インフルエンザ感染症で入院した1歳以上の患者である。タミフル®high-dose (150mg 1日2回 (小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量を使用)) と、standard dose (75mg 1日2回 (小児であれば、成人のstandard doseと同等の換算量を使用)) の2群での比較検討である。総計326名 (15歳以下は246名、全体の75.5%) が本研究対象として組み込まれた。165名がhigh-dose群、161名がstandard dose群に、無作為に振り分けられた。

全患者のうち、260名は、インフルエンザA型 (133名 (40.8%) はA/H3N2、72名 (22.1%) はA/H1N1-pdm09、38名 (11.7%) はseasonal A/H1N1、17名 (5.2%) はA/H5N1) であり、53名はB型であった。

発症後5日目のウイルスRNA消失率では、high-dose群で72.3%、standard dose群で68.2%であり有意差はなかった。2群間において病期期間において有意差はなく、さらに、致死率及び酸素使用期間、集中治療期間及び人工呼吸器使用期間においても、2群間では差がなかった。以上より、RCT DBによる、high-dose群、standard dose群での介入研究では、high dose治療における臨床的、基礎的な有効性を見出すことはできなかった。

「oseltamivir」 「longer」 で検索された71文献について評価した結果、RCT DBの文献の可能性があるものは、1文献も確認されなかった。

<参考文献>

1. Flannery AH, et al. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. *Ann Pharmacother* 2014
2. Noel ZR, et al. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med* 2016
3. Welch SC, et al. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2015
4. Lee N, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis* 2015
5. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013.

(2) 季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

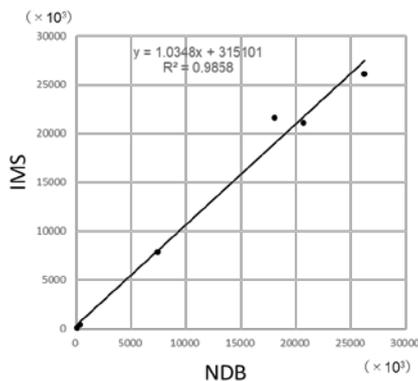
①販売量データとNDBオープンデータとの比較

2015年4月～2016年3月にかけて販売量データ(IMS)と処方量データ(NDB)は、表6・図3のとおりで、IMSとNDBは正の相関関係を認めた。薬剤別では、タミフルカプセル75において最も相違を認めた。次いで、ラピアクタでの相違が大きかった。

表6 抗インフルエンザ薬の販売量と処方量

医薬品名	薬価(円)	販売量(IMS)	処方量(NDB)	卸売に占めるレセプト請求の割合
タミフルカプセル75	317.9	21,644,160	18,029,213	83.3%
タミフルドライシロップ3%	244	21,103,590	20,654,350	97.9%
リレンザ5mg	173.5	26,112,700	26,211,079	100.4%
イナビル吸入粉末剤20mg	2139.9	7,850,698	7,434,940	94.7%
ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg	6216	378,693	345,327	91.2%
ラピアクタ点滴静注液バイアル150mg	3338	68,770	58,766	85.5%

図3



②NDBオープンデータ(処方量)を用いた患者数の推計

2015年4月～2016年3月にかけての抗インフルエンザウイルス薬の使用患者数について、添付文章を参考に計算した患者数は、771万人と推計された(表7)。薬剤別では、タミフル(45.5%)、イナビル(37.1%)、リレンザ(12.6%)、ラピアクタ(4.8%)の順に使用量が多かった。タミフル全体に占めるカプセルの割合は52.7%とおよ半数であったものの、入院患者に限ってみるとカプセルの割合が高値であった。入院/外来の比較では、全体の99%以上が外来での使用であった。入院での使用の中では、ラピアクタが最も多かった。一方、ラピアクタ全体でみた場合、入院での使用は、9.17%であり、91%の症例は外来で使用されていることが分かった。

表7 処方量から推計した薬剤別患者数

	外来	入院 (薬剤別入院での 使用割合, %)	合計 (全体に占める 各薬剤の使用割合, %)
タミフル	3,485,281	24,065 (0.69%)	3,509,345 (45.5%)
カプセル	1,830,929	21,851	1,852,780
ドライシロップ	1,654,351	2,243	1,656,565
リレンザ	972,093	818 (0.08%)	972,911 (12.6%)
イナビル	2,858,481	2,243 (0.08%)	2,860,723 (37.1%)
ラピアクタ	336,741	34,003 (9.17%)	370,744 (4.8%)
合計	7,652,595	61,129 (0.79%)	7,713,724

年齢階級別の患者数については、絶対数(図4)人口あたりの罹患割合(図5)ともに、0-14歳の小児で高率であった。20歳以上については、40-44歳群をピークとした山型の傾向を示した。また男女差はみられなかった。

図4

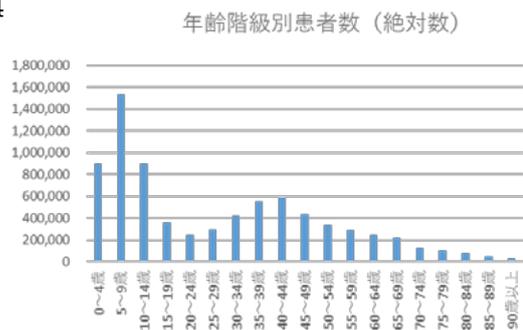
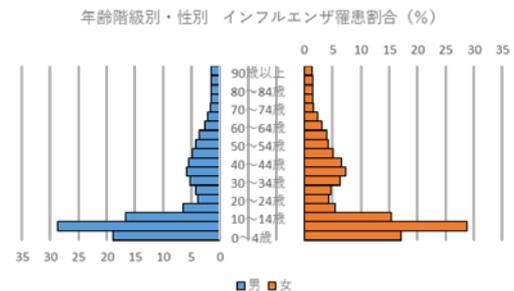


図5

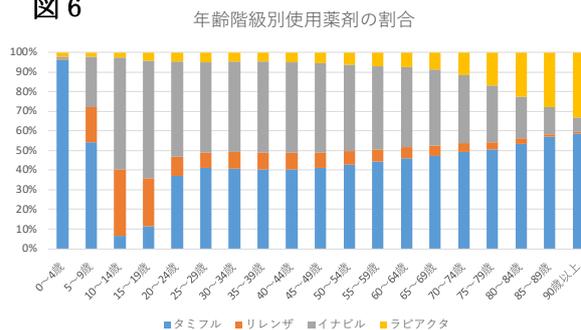


年齢階級別の使用薬剤の割合については、0-4歳については95%以上がタミフル。5-9歳については、タミフルがおよそ半数、リレンザ/イナビルでおよそ半数。10-19歳については、タミフルが6.7%，11.4%程度まで低下し、大半がリレンザ、イナビル。20歳以上については、年齢が上がるごとに徐々にタミフルとラピアクタが増加、吸入薬であるイナビル/リレンザが減少傾向を示した（図6）。

③NDBオープンデータ（処方量）からの推計患者数と処方患者人数（レセプト件数）との比較

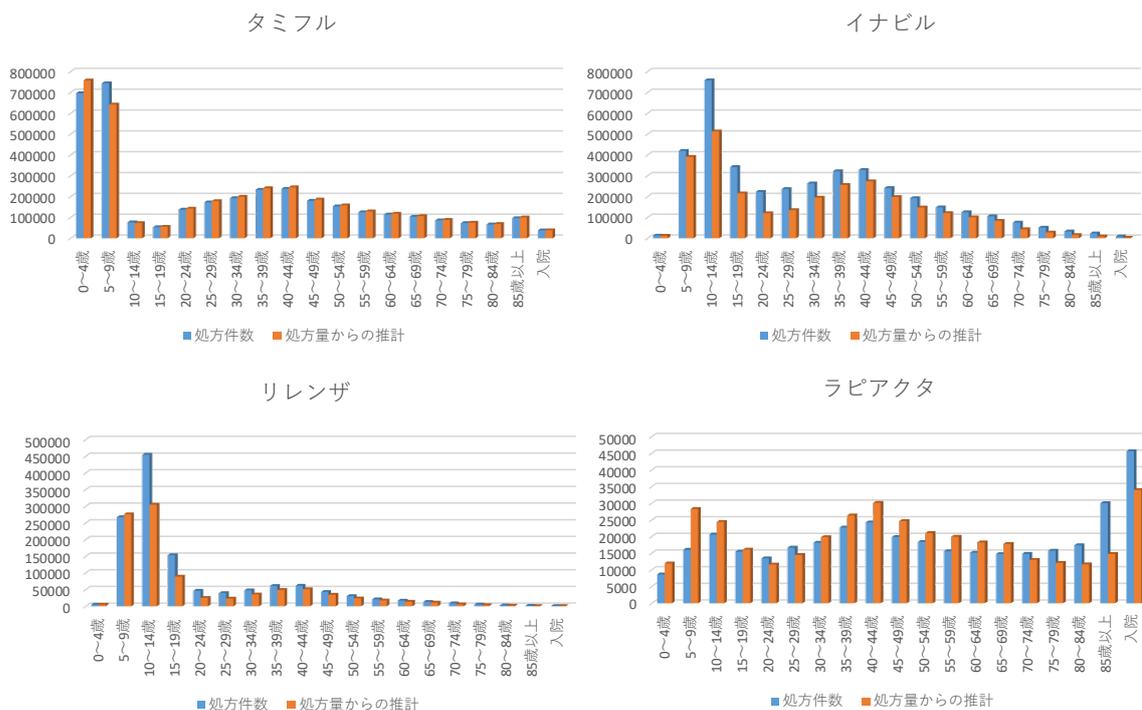
2014年4月～2015年3月にかけてNDB集計表データによる処方患者数（レセプト件数）と第1回NDBオープンデータ（処方量）からの推計患者数との比較では、年齢階級別の推計値は類似する傾向を示したが、10～14歳のイナビル・リレ

図6



ンザでは、処方量からの推計では過小評価する（添付文書通りに処方されていない）可能性が示唆された。また、ラピアクタは、2剤型あり、処方量から処方患者数の推計が難しいことがわかった（採用品に依存する上、腎機能にて減量がある一方、倍量投与もあるため）（図7）。

図7



D. 考察

(1) 抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

新型インフルエンザの発生を予測することは不可能であり、2009年に発生したパンデミックの亜型、重症度、薬剤の治療効果等を正確に予測した文献はない。いつ、どの亜型ウイルスが新型インフルエンザとなるかの予想はできない上、将来起こる可能性のある新型インフルエンザの亜型を推測して人に感染させ、その感染者を対象とした治験を行う事も事実上不可

能である。そのため、本研究では、新型インフルエンザを対象とした研究の代用として季節性インフルエンザによる重症化患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性を調査した。

現在、インフルエンザ患者への特異的治療薬としては、日本国内では、タミフル®、リレンザ®、イナビル®、ラピアクタ®の4種類の抗インフルエンザウイルス薬が使用されている。4種類ともすべてインフルエンザウイルスの表面に存在する糖タンパクであるノイラミニダーゼ

を阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮する。

昨年度、本研究班では、「季節性インフルエンザ感染により重症化した患者へのラピアクタ®治療 (RCT, DB) の倍量・倍期間での有効性」の解析評価を行ったが、ラピアクタ®の倍量倍期間治療を推奨する根拠を確認することはできなかった。

今回、本研究班では、新型インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の効果を文献学的な検討を行った。医中誌を使用した和文の文献検索の結果は、4つの文献が確認されたが、本研究内容に合致する文献、もしくは本研究内容に沿う研究を行っている文献は確認できなかった。また、英文の文献検索では、PubMedを使用し和文同様各種key wordsにて検索を行った結果、644の文献が確認された。そのうち、5つの文献が、RCT DBの候補として挙げられたが、最終的には、South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Networkが報告した文献が、本研究内容に合致したものであった。結論として、タミフル®の倍量倍期間治療の有効性は証明されなかった。また、完全なRCT DBではないものの臨床研究として、high-dose群とstandard dose群でそれぞれの臨床的及び基礎的な有効性のoutcomesを評価した論文もあったが、それでも、同様にhigh-dose群での有効性は証明されなかった。以上より、本研究のliterature review (2017年4月時点) では、重症季節性インフルエンザ患者に対するタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性は確認できなかった。

(2) 季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

抗インフルエンザウイルス薬の販売量データとNDBオープンデータとの比較では、薬剤別では、タミフルにおいて、最も相違があった。これは、販売・使用されたが、予防投与や高齢者施設での使用など、レセプト請求されていない分について、NDBが過小評価している可能性が考えられた。一方で、点滴静注薬であるラピアクタにおいても相違が大きかった。ラピアクタは、予防投与される可能性は乏しいため、破棄など使用されなかった分について、販売量データが過大評価している可能性が考えられた。

次いで、NDBオープンデータ (処方量) から患者数の推計を行った。販売量データにおいては、誰に使用したかが不明であるため、年齢階級別の患者数の推計ができないが、NDBはレセプトデータを用いているため、年齢階級ごとの使用量を出せる点が利点である。今回用いた2014年4月～2015年3月 (第1回NDBオープンデータ)、2015年4月～2016年3月 (第2回オープンデータ) においては、抗インフルエンザウイルス薬は、すべて先発品で、公開データに含まれているた

め、オープンデータを用いても図4～図6のような年齢階級別の患者数・使用薬剤の推計が可能であった。

一方、販売用データ、NDBオープンデータのいずれも処方された薬剤件数であり、患者数はあくまで推計となる。そこで、NDB集計表データを用いた処方患者数データとの比較を行った。図7で示すとおり、処方量からの患者数の推計と処方件数は概ね合致する傾向はみられたものの、年齢階級や剤型により差も見られることが分かった。

NDBオープンデータでは、0～4歳、5～9歳など5歳刻みでデータが提示されているため、0～4歳など、年齢ごとに体重が大きく異なり、体重別に処方量が異なる小児における推計には限界がある。また、イナビル、リレンザなど吸入薬については、添付文書にて処方量は明確であるが、処方量からの推計では過小評価する傾向が見られており、添付文書どおりに処方されていない状況がうかがわれた。また、ラピアクタについては、150mg/15mlバイアルは、本来1処方あたり2本として計算すべきところを、今回の検討では、300mg/60ml, 150mg/15mlとも1処方あたり1本使用で計算した。この影響のほか、重症の場合は1回600mgまで、また連日反復投与可能とされていることや、腎機能低下例では減量も必要であることなど、処方本数からの患者推計は困難であることが分かった。

パンデミック対策として抗インフルエンザウイルス薬の備蓄量を検討する際、被害想定として罹患患者数がまず推計されるが、一方で、薬の備蓄を検討するには、薬剤ごとの備蓄量 (本数) が必要となる。また季節性インフルエンザ、新型インフルエンザとも流行期においては、発生動向調査から得られる患者数のほか、抗インフルエンザウイルス薬の使用量として、販売量、レセプト請求量など様々なデータソースが使用可能となるが、得られる情報や得られる時期は異なる (NDBはタイムリーに入手できない等)。これら、患者数 (人数) のデータと処方量 (薬の本数) のデータとの相関性をみた本研究は、パンデミック対策を検討していく上での一手法として参考になるデータと思われる。

E. 結論

抗インフルエンザウイルス薬の調査に関しては、新型インフルエンザ患者を季節性インフルエンザ患者に置き換え、また、抗インフルエンザウイルス薬をタミフル®として、現在までに報告されている和文・英文の文献検索を行い、計600以上の文献をもとに調査研究を行った。結果、タミフル®による倍量・倍期間治療は無効との文献は存在したものの、有効性を確認できる文献は確認できず、2017年4月の調査時点において、重症インフルエンザ患者へのタミフル®の倍量・倍期間治療の有効性の証拠は現在までのところないと結論付けら

れた。本検討結果については、平成29年5月29日開催の第9回新型インフルエンザ対策に関する小委員会において報告した（別添資料参照）。

抗インフルエンザの销售量・処方量との関係性、また処方量（レセプト請求量）と処方人数との関係性について検討を行った。销售量データは比較的迅速に入手可能であるが、誰に使用したかわからない点が欠点である。同じく処方量データではあるが、公開されているレセプトデータ（NDBオープンデータ）を用いることで、患者数の推計が可能であることが示された。また、销售量とレセプト請求量との間には薬剤により差異があることが分かったため、予防投与量などの推計を行う上でも、2つのデータベースの差異の検討は有用と考えられた。また、NDBを用いて、処方量と処方患者数との推計も行った。剤型や年齢階級により差異がみられる場合はあるも

のの、添付文書の用量を参考に、処方量から処方患者数の推計を行うことは概ね可能と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし