

一般社団法人日本感染症学会提言  
今冬のインフルエンザに備えて  
治療編～前回の提言以降の新しいエビデンス～

インフルエンザの治療については、本学会はこれまで 2019 年 10 月の提言「抗インフルエンザ薬の使用について」、および、2020 年 8 月の「今冬のインフルエンザと COVID-19 に備えて」の提言を出してまいりました。治療法の推奨／非推奨につきましてはこれまでの提言と大きく変わる点はありませんが、以降に報告されたエビデンスを紹介することを主な目的として、インフルエンザ診療にかかわる医療従事者を対象として作成しました。従前の提言もご参照の上、ご裁量していただければと存じます。

● 抗インフルエンザ薬について

インフルエンザは早期診断に基づく、早期治療を行うことを推奨します。抗インフルエンザ薬に関するメタアナリシスでは、抗インフルエンザ薬の投与は、有熱期間の短縮、インフルエンザ関連合併症が減ること、抗菌薬投与の減少などに寄与することが示されています<sup>1-3)</sup>。バロキサビルに関するランダム化対照試験のメタアナリシスでは、オセルタミビルと比較した場合、臨床症状の改善効果は同等、バロキサビルによる有意なウイルス減少効果を認め、有害事象の発現リスクは低い (OR 0.82 95% CI 0.69-0.98) こと<sup>4)</sup>、またメタアナリシスにより、ノイラミニダーゼ阻害薬と比較して、バロキサビルは最も有害事象の発現率が低かったこと<sup>2)</sup>、などが報告されています。

B 型インフルエンザウイルスに対して、バロキサビルはオセルタミビル、プラセボの両方に比較し有意にインフルエンザ罹病期間を短縮させたという報告があります<sup>5)</sup>。

重症者を含めた検討では、フランスでの 755 名 (うち 188 名が入院) において、オセルタミビルの投与患者では有意に有熱期間の短縮 (中央値 24 vs 72 時間) がみられました<sup>6)</sup>。インフルエンザによる重症入院患者に関する検討では、早期のオセルタミビルによる治療は致死率の減少や入院期間の短縮に繋がることが報告されています<sup>7-9)</sup>。また、入院患者を対象とした後ろ向き研究では、バロキサビル群とオセルタミビル群の年齢差はあるものの (中央値 69 歳 vs 77 歳)、入院期間や致死率は同等でした。加えて、バロキサビルは低酸素状態からの改善は有意に短かった (中央値 47.0 vs 71.9 時間) と報告されています<sup>10)</sup>。何れにしても、重症患者においても抗インフルエンザ薬による早期の治療が重要です。またペラミビル耐性となった A(H3N2)ウイルスにより、症状が長引いた骨髄移植後患者の治療に、バロキサビル投与が有効であったことが報告されています<sup>11)</sup>。

現在、米国 CDC による抗インフルエンザ薬のリストには、ノイラミニダーゼ阻害薬に加えて、バロキサビルも併せて記載されており、その特性や留意点について記載されています<sup>12)</sup>。バロキサビルの臨床的知見が増えていることや薬剤感受性の考え方についても併せて総説があります<sup>13)</sup>。一

方で、オセルタミビル以外は、妊婦・授乳婦への抗インフルエンザ薬の投与については、まだ十分な臨床データが揃っていません<sup>14)</sup>。

今後も引き続きわが国において、抗インフルエンザ薬を適切に選択し、使用することが望まれます。

### ● 薬剤感受性について

2020年のCOVID-19パンデミック以降は全世界でインフルエンザの流行は乏しかったものの、WHO、米国CDC、わが国における2020/21シーズンの抗インフルエンザ薬の薬剤感受性に関する報告では、H1N1、H3N2、B型の何れにも、ノイラミニダーゼ阻害薬低感受性株(代表株としてH1N1 NA H275Y)ならびにバロキサビル低感受性株(PA I38X)の増加はみられませんでした<sup>12, 15, 16)</sup>。

近年、変異ウイルスを含めた臨床からの報告がいくつかあります。19歳未満を対象としたバロキサビルとオセルタミビルの前向き観察研究では、投与前を含むバロキサビル低感受性株がみられたものの、変異株と非変異株検出例との比較では、発熱ならびに罹病期間に差異はみられませんでした<sup>17)</sup>。また12歳から19歳までの症例でのプラセボ群との比較<sup>18)</sup>では、バロキサビル群で有意な臨床効果が証明されていますが、変異株検出例が少なかったことから、その臨床的意義を検証することは困難です。一方で、15歳以下の小児を対象とした観察研究では、バロキサビル投与後に変異株が検出された患者における有症状期間と感染性ウイルス排出期間は、非検出例と比較して延長したとする報告があります<sup>19-21)</sup>。なお、成人と小児のいずれにおいても、A/H1亜型と比較しA/H3亜型でバロキサビル投与後の変異株検出頻度が高いことが報告されています<sup>5, 19, 20)</sup>。また、バロキサビル治療を受けた成人と小児のいずれでも、PA I38X変異ウイルスの出現は、ウイルス力価の一時的な上昇(リバウンド)、症状緩和の初期遅延、そしてまれに症状のリバウンドと関連したとの報告もあります<sup>19-23)</sup>。

ウイルス変異による感受性低下株については、抗菌薬における選択圧とは異なる概念であること、必ずしも臨床症状の推移と一致しないことや、その検出率についても更なる評価が必要であるとする総説もあります<sup>24)</sup>。またノイラミニダーゼ阻害薬に対するNA R292K変異や<sup>25)</sup>、バロキサビルに対するPA E23K変異など<sup>26)</sup>、異なる機序による感受性低下がみられることもあります。PA I38X変異株のハムスター間での伝播性は野生株と同等という報告や<sup>27)</sup>、PA I38NやPA I38R変異では増殖性が低いとも報告されています<sup>28)</sup>。したがって、引き続き薬剤感受性サーベイランスを継続するとともに、臨床的な知見を併せて評価していくことも重要です。加えて重要な視点として、ノイラミニダーゼ阻害薬低感受性ウイルスにおいて、バロキサビル感受性が保たれていることから<sup>29)</sup>、何れかの薬剤の低感受性ウイルスが示唆された際には、作用機序の異なる薬剤が有用であることが示唆されています<sup>11, 30)</sup>。

● 予防投与について

インフルエンザの曝露後における発症予防を目的として、抗インフルエンザ薬の予防投与が行われることがあります。バロキサビルによる家庭内感染の伝播抑制効果は補正リスク比 0.14 (95% CI 0.06~0.30、 $P<0.001$ )でした<sup>31)</sup>。投与中あるいは後に PA I38T/M 変異が 2.7% (10/374)、PA E23K 変異が 1.3% (5/374) 検出されました<sup>31)</sup>。オセルタミビルとバロキサビルを比較した後ろ向き研究では、感染伝播抑制効果は同等と評価されています<sup>32)</sup>。予防投与については、発症が予測される個人におけるインフルエンザ罹患のリスク因子と、臨床的背景を確認するとともに、その後の経過についても併せて丁寧に評価する必要があります。

● 抗インフルエンザ薬に付随することについて

インフルエンザは家族内や社会など市中で伝播する疾患であり、インフルエンザの治療は、インフルエンザ患者の症状改善に加えて、周囲への伝播リスクを低減させることも期待されており<sup>33)</sup>、わが国でも家族内感染率に関する診療報酬請求レセプト等の administrative data を用いた研究が行われています<sup>34,35)</sup>。今後、インフルエンザ治療に伴う社会的な影響を評価するための新たな研究手法の進展が期待されます。

引用文献

1. Tejada S, Tejo AM, Peña-López Y, Forero CG, Corbella X, Rello J.: Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in uncomplicated influenza: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(7):901-18. doi: [10.1080/17512433.2021.1917378](https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917378).
2. Liu JW, Lin SH, Wang LC, Chiu HY, Lee JA.: Comparison of antiviral agents for seasonal influenza outcomes in healthy adults and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2119151. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.19151](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19151).
3. Tejada S, Jansson M, Solé-Lleonart C, Rello J.: Neuraminidase inhibitors are effective and safe in reducing influenza complications: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med.* 2021;86:54-65. doi: [10.1016/j.ejim.2020.12.010](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.010).
4. Kuo YC, Lai CC, Wang YH, Chen CH, Wang CY.: Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021; 54: 865-75. doi: [10.1016/j.jmii.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.04.002).
5. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K, *et al.*: Early treatment

- with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1204-14. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30004-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30004-9).
6. Cizeron A, Saunier F, Gagneux-Brunon A, Pillet S, Cantais A, Botelho-Nevers E.: Low rate of oseltamivir prescription among adults and children with confirmed influenza illness in France during the 2018-19 influenza season. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(4):1057-62. doi: [10.1093/jac/dkaa539](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa539).
  7. Groeneveld GH, Marbus SD, Ismail N, de Vries JJC, Schneeberger P, Oosterheert JJ, *et al.*: Effectiveness of oseltamivir in reduction of complications and 30-day mortality in severe seasonal influenza infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(5):106155. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2020.106155](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106155).
  8. Sharma Y, Horwood C, Hakendorf P, Thompson C.: Effectiveness of oseltamivir in reducing 30-day readmissions and mortality among patients with severe seasonal influenza in Australian hospitalized patients. *Int J Infect Dis.* 2021;104:232-8. doi: [10.1016/j.ijid.2021.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.011).
  9. Moreno G, Rodríguez A, Sole-Violán J, Martín-Loeches I, Díaz E, Bodí M, *et al.*: Early oseltamivir treatment improves survival in critically ill patients with influenza pneumonia. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00888-2020. doi: [10.1183/23120541.00888-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00888-2020).
  10. Shah S, McManus D, Bejou N, Tirmizi S, Rouse GE, Lemieux SM, *et al.*: Clinical outcomes of baloxavir versus oseltamivir in patients hospitalized with influenza A. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(10):3015-22. doi: [10.1093/jac/dkaa252](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa252).
  11. Harada N, Shibata W, Koh H, Takashita E, Fujisaki S, Okamura H, *et al.*: Successful treatment with baloxavir marboxil of a patient with peramivir-resistant influenza A/H3N2 with a dual E119D/R292K substitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020 Jul 6;20(1):478. doi: [10.1186/s12879-020-05205-1](https://doi.org/10.1186/s12879-020-05205-1).
  12. Centers for Disease Control and Prevention. FluView Summary ending on May 22, 2021, <https://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2020-2021/week20.htm>
  13. Ison MG, Hayden FG, Hay AJ, Gubareva LV, Govorkova EA, Takashita E, *et al.*: Influenza polymerase inhibitor resistance: Assessment of the current state of the art - a report of the isirv Antiviral group. *Antiviral Res.* 2021;194:105158. doi: [10.1016/j.antiviral.2021.105158](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105158).
  14. Chow EJ, Beigi RH, Riley LE, Uyeki TM.: Clinical effectiveness and safety of antivirals for influenza in pregnancy. *Open Forum Infect Dis.* 20;8(6):ofab138. doi: [10.1093/ofid/ofab138](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab138).
  15. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021-2022 northern hemisphere influenza season, 26 February 2021,

[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/202102\\_recommendation.pdf?sfvrsn=8639f6be\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/202102_recommendation.pdf?sfvrsn=8639f6be_3&download=true)

16. 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 2021 年 8 月 18 日, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>
17. Saito R, Osada H, Wagatsuma K, Chon I, Sato I, Kawashima T, *et al.*: Duration of fever and symptoms in children after treatment with baloxavir marboxil and oseltamivir during the 2018-2019 season and detection of variant influenza A viruses with polymerase acidic subunit substitutions. *Antiviral Res.* 2020;183:104951. doi: [10.1016/j.antiviral.2020.104951](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104951).
18. Portsmouth S, Hayden FG, Kawaguchi K, Ishibashi T, Kinoshita M, Shishido T, *et al.*: Baloxavir treatment in adolescents with acute influenza: subgroup analysis from the CAPSTONE-1 trial. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(4):477-84. doi: [10.1093/jpids/piaa145](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa145).
19. Sato M, Takashita E, Katayose M, Nemoto K, Sakai N, Fujisaki S, *et al.*: Detection of variants with reduced baloxavir marboxil and oseltamivir susceptibility in children with influenza A during the 2019-2020 influenza season. *J Infect Dis.* 2021; 224: 1735-41. doi: [10.1093/infdis/jiab196](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab196).
20. Sato M, Takashita E, Katayose M, Nemoto K, Sakai N, Hashimoto K, *et al.*: Detection of variants with reduced baloxavir marboxil susceptibility after treatment of children with influenza A during the 2018-2019 influenza season. *J Infect Dis.* 2020;222(1):121-5. doi: [10.1093/infdis/jiaa061](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa061).
21. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, Ishibashi T, Baba K, Omoto S, *et al.*: Baloxavir marboxil in Japanese pediatric patients with influenza: safety and clinical and virologic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):971-81. doi: [10.1093/cid/ciz908](https://doi.org/10.1093/cid/ciz908).
22. Ince WL, Smith FB, O'Rear JJ, Thomson M.: Treatment-emergent influenza virus polymerase acidic substitutions independent of those at I38 associated with reduced baloxavir susceptibility and virus rebound in trials of baloxavir marboxil. *J Infect Dis* 2020;222(6):957-61. doi: [10.1093/infdis/jiaa164](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa164).
23. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, Omoto S, Hurt AC, De Jong MD, *et al.*: Treatment-emergent influenza variant viruses with reduced baloxavir susceptibility: impact on clinical and virologic outcomes in uncomplicated influenza. *J Infect Dis* 2020;221(3):346-55. doi: [10.1093/infdis/jiz244](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz244).
24. Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, Clinch B, Oxford JS, Piedra PA.: Understanding the impact of resistance to influenza antivirals. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00224-20. doi: [10.1128/CMR.00224-20](https://doi.org/10.1128/CMR.00224-20).
25. Roosenhoff R, Schutten M, Reed V, Clinch B, van der Linden A, Fouchier RAM, *et al.*:

- Secondary substitutions in the hemagglutinin and neuraminidase genes associated with neuraminidase inhibitor resistance are rare in the Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Antiviral Res.* 2021;189:105060. doi: [10.1016/j.antiviral.2021.105060](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105060).
26. Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, *et al.*: Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. *Antiviral Res.* 2020;180:104828. doi: [10.1016/j.antiviral.2020.104828](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104828).
  27. Imai M, Yamashita M, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Murakami J, *et al.*: Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets. *Nat Microbiol.* 2020;5(1):27-33. doi: [10.1038/s41564-019-0609-0](https://doi.org/10.1038/s41564-019-0609-0).
  28. Hashimoto T, Baba K, Inoue K, Okane M, Hata S, Shishido T, *et al.*: Comprehensive assessment of amino acid substitutions in the trimeric RNA polymerase complex of influenza A virus detected in clinical trials of baloxavir marboxil. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021;15(3):389-95. doi: [10.1111/irv.12821](https://doi.org/10.1111/irv.12821).
  29. Takashita E, Fujisaki S, Yokoyama M, Shirakura M, Morita H, Nakamura K.: In vitro characterization of multidrug-resistant influenza A (H1N1) pdm09 viruses carrying a dual neuraminidase mutation isolated from immunocompromised patients. *Pathogens.* 2020;9(9):725. doi: [10.3390/pathogens9090725](https://doi.org/10.3390/pathogens9090725).
  30. Seki M, Sakai-Tagawa Y, Yasuhara A, Watanabe Y.: Adult influenza A (H3N2) with reduced susceptibility to baloxavir or peramivir cured after switching anti-influenza agents. *ID Cases.* 2019;18:e00650. doi: [10.1016/j.idcr.2019.e00650](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00650).
  31. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, de Jong MD, Lee N, *et al.*: Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts. *N Engl J Med.* 2020;383(4):309-20. doi: [10.1056/NEJMoa1915341](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915341).
  32. Umemura T, Mutoh Y, Kawamura T, Saito M, Mizuno T, Ota A.: Efficacy of baloxavir marboxil on household transmission of influenza infection. *J Pharm Health Care Sci.* 2020;6:21. doi: [10.1186/s40780-020-00178-4](https://doi.org/10.1186/s40780-020-00178-4).
  33. Hayden FG, Asher J, Cowling BJ, Hurt AC, Ikematsu H, Kuhlbusch K, *et al.*: Reducing influenza virus transmission: the value of antiviral treatment. *Clin Infect Dis.* 2021;ciab625. doi: [10.1093/cid/ciab625](https://doi.org/10.1093/cid/ciab625).
  34. Komeda T, Takazono T, Hosogaya N, Ogura E, Fujiwara M, Miyauchi H, *et al.*: Comparison of household transmission of influenza virus from index patients treated with baloxavir marboxil or

neuraminidase inhibitors: a health insurance claims database study. Clin Infect Dis. 2021;72(11):e859-67. doi: [10.1093/cid/ciaa1622](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1622).

35. Komeda T, Takazono T, Hosogaya N, Miyazaki T, Ogura E, Iwata S, *et al.*: Comparison of hospitalization incidence in influenza outpatients treated with baloxavir marboxil or neuraminidase inhibitors: a health insurance claims database study. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1181-90. doi: [10.1093/cid/ciaa1870](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1870).

2021年11月30日

一般社団法人日本感染症学会 インフルエンザ委員会

青木洋介、川名明彦、國島広之、佐藤晶論、新庄正宜、菅谷憲夫、関 雅文、永井英明、廣津伸夫、藤田次郎、三嶋廣繁、石田 直（委員長）

利益相反自己申告

青木洋介は MSD（株）、塩野義製薬（株）、ファイザー（株）から講演料を受けている。

青木洋介は塩野義製薬（株）から奨学（奨励）寄附金を受けている。

國島広之はアステラス製薬（株）、アリーアメディカル（株）、MSD（株）、塩野義製薬（株）、第一三共（株）、ミヤリサン製薬（株）から講演料を受けている。

菅谷憲夫は塩野義製薬（株）、第一三共（株）から講演料を受けている。

関 雅文は MSD（株）、サノフィ（株）、塩野製薬（株）、第一三共（株）、大正製薬（株）、大日本住友製薬（株）、ファイザー（株）、Meiji Seika ファルマ（株）から講演料を受けている。

関 雅文は扶桑薬品工業（株）から研究費を受けている。

永井英明はサノフィ（株）、塩野義製薬（株）から講演料を受けている。

廣津伸夫は塩野義製薬（株）から講演料を受けている。

藤田次郎は杏林製薬（株）、塩野義製薬（株）、第一三共（株）、ファイザー（株）から講演料を受けている。

藤田次郎は大塚製薬（株）、第一三共（株）から奨学（奨励）寄附金を受けている。

三嶋廣繁は旭化成ファーマ（株）、アステラス製薬（株）、MSD（株）、杏林製薬（株）、ギリアド・サイエンシズ（株）、サノフィ（株）、サラヤ（株）、塩野義製薬（株）、第一三共（株）、

大正医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、(株)ツムラ、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、ファイザー(株)、富士フイルム富山化学工業(株)、ミヤリサン製薬(株)、Meiji Seika ファルマ(株)から講演料を受けている。

三嶋廣繁はあすか製薬(株)、MSD(株)、(株)大塚製薬工場、サラヤ(株)、積水メディカル(株)、(株)ティ・アシスト、東ソー(株)、富山化学工業(株)、ニッポーメデイカル(株)、バイエル薬品(株)、ファイザー(株)、(株)フコク、ブルカー・ジャパン(株)、ミヤリサン製薬(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、ロシュ・ダイアグノスティクス(株)から研究費を受けている。

三嶋廣繁は旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、MSD(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、富士フイルム富山化学工業(株)、ミヤリサン製薬株式会社から奨学(奨励)寄附金を受けている。

石田 直は塩野義製薬(株)から講演料を受けている。