

【資料：日本小児科学会宛の文書】

日本小児科学会殿

インフルエンザの季節が近づいてまいりました。

貴学会では、インフルエンザ治療指針として、タミフル・リレンザやその他の抗インフルエンザ薬を推奨されています。

ところで、今年 4 月にコクラン共同計画が発表しました、タミフル・リレンザに関するシステマティックレビューで、以下のような結論を出しました。

<効果>

1、入院について

タミフル：大人で減らす効果がない。子どもでデータ不足。

リレンザ：データが存在しない。

2、合併症

タミフル：減らす効果がない。

リレンザ：大人で減らす効果ほとんどない。子どもでも減らす証拠が不十分。

3、肺炎：タミフルもリレンザも減らすとの信頼できる証拠がない。

4、症状の期間短縮

タミフル、大人で平均 16.8 時間短縮、子どもで平均 29 時間短縮。ぜんそく児での効果なし。

リレンザ：大人で 0.6 日短縮。子どもで効果なし。

<副作用>

タミフル：大人で嘔気、嘔吐が増加。こどもで嘔吐が増加。抗体の産生が低下する。

リレンザ：大きな副作用不明。

これは、2009 年 12 月に出した結論を、さらに確実なものとするために、ロシュ社(タミフル)、GSK 社 (イレンザ) からの臨床試験に関する全ての元データの提出を得て、また欧州の規制当局へ出されたデータを得た上で、実に 16 万ページ以上のデータを分析して得た、もっとも詳しいレビューです。

したがって、現在の世界的にもっとも正確な結論がこのレビューの結論になるわけです。

科学に基づく医療を追求する、貴学会としては、

1) 備蓄の科学的根拠がないので、備蓄の中止を国・自治体に申し入れる。

2) インフルエンザ治療に関しては、肺炎などの合併症を防ぐ根拠がないこと、タミフルもリレンザも発熱を短縮するだけであることを明記し、発熱に対する薬物治療が必要な際はアセトアミノフェンなどより安全で安価な薬を使用するように、周知する。

また、日本独自に開発されている、イナビルやラピアクタに関してのデータの開示をもとめて、

1) 合併症に対する効果があるかどうか

2) どれほどインフルエンザの症状を軽減できるのかを、レビューすることを求めます。

<資料：レビューの本文は以下で入手可能>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/abstract>

Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children

Tom Jefferson¹, Mark A Jones², Peter Doshi³, Chris B Del Mar⁴, Rokuro Hama⁵, Matthew J

Thompson⁶, Elizabeth A Spencer⁷, Igho J Onakpoya⁸, Kamal R Mahtani⁹, David Nunan⁹, Jeremy

Howick⁹, Carl J Heneghan⁹

2014 年 11 月 5 日

日本小児科学会会員

林敬次 (連絡先: 536-0022 大阪市城東区永田 4-6-11 はやし小児科)

伊集院真知子、入江紀夫、高松勇、森国悦、山本英彦

日本小児科学会会員外

梅田忠斎、川崎恵子、小林真理子、寺岡 章雄、橋本健太郎、

20141105 に郵便にて送付した。

平成 26 年 12 月 22 日

はやし小児科
林 敬次 先生

公益社団法人日本小児科学会
会長 五十嵐 隆

予防接種・感染症対策委員会
担当理事 細矢光亮
有賀 正
森 雅亮
委員長 岡田賢司

抗インフルエンザ薬使用方法に関する要望書に対する回答書

平成 26 年 11 月 5 日付でご提出いただきました抗インフルエンザ薬使用方法に関する要望書について当学会のインフルエンザ対策 WG および予防接種・感染症対策委員会で検討しました。詳細については下記のように回答します。

記

本学会のインフルエンザ治療指針の趣旨

日本小児科学会の 2013/2014 インフルエンザ治療指針は、同シーズンに流行した A(H1N1)pdm09 による重症肺炎症例の発生と、オセルタミビル耐性株が一部地域において発生したことをうけ、重症例が多発することの危惧から治療指針の掲載に至った経緯があります。軽症例を中心とした季節性インフルエンザに対する治療指針ではないため、貴殿等の要望とは前提が異なります。

抗インフルエンザ薬の治療効果に関する学会の見解

ご指摘のように、2014 年 4 月に、抗インフルエンザ薬（オセルタミビル・ザナミビル）の治療効果に関するシステマチックレビュー（コクランレビュー）が報告されました。同報告は健常な成人および小児におけるインフルエンザ軽症例に対する抗インフルエンザ薬の効果を検証した 46 もの RCT データの検証であり、既報およびロッシュ・GSK の社内データを含むエビデンスレベルの高いものです。結果として、抗インフルエンザ薬の効果は有熱期間の短縮のみであり、肺炎などの合併症予防効果や入院予防効果は明らかにされませんでした。逆に嘔吐などの副作用が増加することも示されています。すなわち季節性インフルエンザ患者、軽症患者全例を対象とした、抗インフルエンザ薬の積極的推奨は当学会としても支持されないと考えます。

その一方でコクランレビューに含まれなかった、A(H1N1)pdm09 インフルエンザによる入院例を対象とした観察研究の多くで重症化予防効果が示されており、入院症例を対象としたメタアナ

リシス（Lancet Respir Med 2014;2:395-404）では治療による成人における致命率の低下、治療遅延による致命率の上昇が認められています。重症例における抗インフルエンザ薬の効果検証のために RCT を実施することは倫理的にも問題があり、現存する最良のエビデンスは重症例における抗インフルエンザ薬による治療を支持するものと考えます。

これらの知見より当学会の指針では、重症化のリスクのある患者に対する治療を原則全例推奨しています。健常児に対しては「基礎疾患を有さない患者であっても、症状出現から 48 時間以内にインフルエンザと診断された場合は各医師の判断で投与を考慮する」「一方で、多くは自然軽快する疾患でもあり、抗インフルエンザ薬の投与は必須ではない」としており、全例投与は推奨していません。その一方で、24 時間以内に治療を開始された幼児においては、解熱短縮期間が 3.5 日にも上ることが報告されており(Heinonen S, et al. Clin Infect Dis 2010;51:887-94)、本邦における診療を鑑み、健常児に対する抗インフルエンザ薬の使用法については医師の自由裁量権を尊重した推奨としています。

米国疾病管理予防センター（CDC）や米国感染症学会（IDSA）も同様にあらゆるエビデンスを踏まえ、ハイリスク患者に対する推奨と健常人に対しても抗ウイルス薬の投与を考慮する姿勢を 2014-2015 シーズンも保持しています。コクランレビューについては、重症化に至る割合が低い健常人を対象とした検討では、重症化予防効果を検討するための規模を満たさないと判断されています。

要望に対する回答

要望 1) 学会として備蓄の中止を行政に申し入れること

回答) 国・自治体による抗インフルエンザ薬の備蓄は、重篤な経過が想定される新型インフルエンザへの備えであり、軽症のインフルエンザ症例を対象としたレビューから得られる結論とは想定が大きく異なります。当学会として重症例の多発が想定される新型インフルエンザに対する備えは必要であると考えます。

要望 2) インフルエンザ治療の効果が有熱期間の短縮のみであり、肺炎などの合併症を防ぐ根拠がないことを明記すること。発熱に対する対処としては、アセトアミノフェンなどのより安全な薬の使用を推奨すること。

回答) 前述の抗インフルエンザ薬の治療効果に関する学会の見解を参照ください。

要望 3) 国内で開発されている、ラニナミビル、ペラミビルについてのデータ開示を求め、治療効果と合併症予防効果を検証すること。

回答) 国内で開発・販売されている抗インフルエンザ薬は解熱までの期間という観点からは、他剤との同等性が示されています。学会指針ではラニナミビルはオセルタミビル耐性株への対応、ペラミビルは重症例への治療を想定しています。

【資料：大阪小児科学会雑誌へ投稿したもの】

「季節性・軽症インフルエンザへの抗インフルエンザ薬は推奨しない」との日児見解の考察

はやし小児科 林 敬次

2014年12月22日の、日本小児科学会五十嵐隆会長と予防接種・感染症対策委員会からの「抗インフルエンザ薬使用方法に関する、私ども大阪小児科学会会員5人、他5人の要望者に対する回答書」1)は、エビデンスに基づいた画期的な内容を含んでいる。しかし、この回答書で示された日本小児科学会の抗インフルエンザ薬に関する見解は、大阪小児科学会会員には周知されていないと思われるので、内容について考察した。

回答内容の中心的部分は、インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬使用に関して、極めてエビデンスレベルの高いシステマティックレビュー(コクランレビュー)2)の結果に基づく見解として、以下のように記載している点である。

抗インフルエンザ薬の「効果は有熱期間の短縮のみであり、肺炎などの合併症予防効果や入院予防効果は明らかにされませんでした。逆に嘔吐などの副作用が増加することも示されています。すなわち季節性インフルエンザ患者、軽症患者全例を対象とした、抗インフルエンザ薬の積極的推奨は当学会としても支持されないと考えます。」と明言している。このことは、エビデンスに基づけば、日常診療での抗インフルエンザ薬の使用は、ほとんど必要ないことを示したものである。また、この明言は、抗インフルエンザ薬以外の分野でも日本小児科学会がエビデンスに基づく小児科学を推進してゆくとの決意の表れととれるものであり、大変期待される。

また、「回答」では、ラニナミビルはオセルタミビル耐性株への対応、ペラミビルは重症例への治療を想定しており、この指摘は、結果的に両剤の乱用に歯止めがかかるものと考えられた。

以上は、極めて画期的な内容かと考えられ、会員の皆さんにぜひ知っていただき、診療に役立てていただきたいと考える。

また、「回答」では、日児の「インフルエンザ治療指針(2013/2014)は、同シーズンに流行したA(H1N1)pdm09による重症肺炎症例の発生と、オセルタミビル耐性株が一部地域において発生したことをうけ、重症例が多発することの危惧から治療指針の掲載に至った経緯があります。軽症例を中心とした季節性インフルエンザに対する治療指針ではない」としている。同指針が、軽症例を中心とした季節性インフルエンザに対するものと誤解されている可能性もあり、今回の回答でより明確になった点かと考えられる。その上で、「抗インフルエンザ薬の治療効果に関する学会の見解」として、上記の内容を記していることも強調したい。以上は、エビデンスに基づいた見解かと思われた。

他方で、上記の学会の見解以外に、コクランレビューに含まれなかった、文献3)より、A(H1N1)pdm09による、「入院例を対象とした観察研究で成人における致命率の低下、治療遅延による致命率の上昇が認められています。」また、他の文献4)より「24時間以内に治療を開始された幼児では、解熱短縮期間が3.5日にも上る」、の報告があるとの紹介もしている。

しかし、私たちの再レビューではこれらの研究はいずれもタミフル製造販売元ロシュ社の資金で実施されたものであり、研究方法そのものに大きな問題があるので、コクランレビューにはincludeされなかったエビデンスレベルの低いものであった。まず、第一の文献3)は「観察研究」のため多くの交絡因子が入る研究であり、しかも大人では効果を示しているが、子どもでは効果を証明できていないものである。第二の文献4)では、発熱期間の短縮は「3.5日」ではなく、1日程度だった。など、日児の回答書には間違いが見られた。

さらに2014年8月1日、米国でラニナミビル(商品名、イナビル)の臨床治験をしていた「biota」社が、その効果を証明できないため、臨床試験を中断する由の、プレスリリース5)を行っていた。これにより、ラニナミビルは、世界的には効果が認められなくなっている。日本では最も使用されている抗ウイルス薬だけに、今後の検討が必要と思われた。

そのことを含めての私たちの2回目の要請に対して、2015年7月26日付の回答をいただいた。主な内容は「一部の患者では重症化を防いでいるものと考えられます。当学会ではリスクベネフィットを総合的に加味し、重症例に対しては抗インフルエンザ薬の投与を推奨する立場をとっています。」「Heinonenらの論文からの引用を解熱短縮期間と記載したのは病気の回復までの短縮期間の誤り」などであった。

以上より、日本小児科学会が示した、抗インフルエンザ薬の慎重な使用が期待される。

なお、このテーマは地域医療委員会でも課題に取り上げられ、議論を継続しているところである。

文献

- 1、公益社団法人日本小児科学会 会長 五十嵐隆、予防接種・感染症対策委員会 担当理事 細矢光亮、有賀正、森雅亮、委員長 岡田賢司。はやし小児科 林先生
抗インフルエンザ薬使用方法に関する要望書に対する回答書、平成26年12月22日、
- 2、Tom Jefferson et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. The Cochrane Library 2014, Issue 4
- 3、Muthuri SG et al. Lancet Respir Med 2014;2:395-404
- 4、Heinonen S et al. CID 2010;51:887-894
- 5、biota. Biota Reports Top-Line Data From Its Phase2 “IGLOO” Trial of Laninamivir Octanoate. August 1, 2014

合併症防ぐ「根拠ない」

抗インフルエンザ薬のタミフルとリレンザの効果について臨床試験に使われたデータを製薬会社から独立した研究チームが再評価した結果が公表された。「肺炎など合併症や入院を減らすという主張には十分な根拠がない」とする内容で、新型インフルエンザ対策にも影響を与えそうだ。

タミフルとリレンザ 管炎など(下気道炎)はいずれも「ノイラム」の合併を防ぐ」とする「ニターゼ阻害剤」の一種。インフルエンザウイルスが体内で増殖するのに必要な「ノイラム」ニターゼという酵素の働きを妨げ、症状を緩和するとされる。

疑問がきっかけ 今回、再評価をしたのは、いろいろな医療技術の評価に取り組み、非営利団体「コクラン共同計画」のチーム。

企業に開示請求 10件の研究を総合的に分析したとする内容だったが、そのうち論

文は2件だけで、合併症を防ぐ効果を裏付けるものではなかった。他の8件は会議録などで具体的なデータを確かめられなかった。

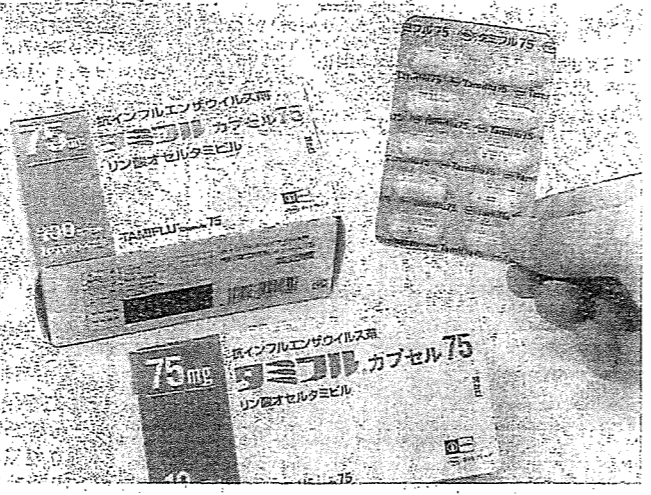
国際チーム 抗インフル薬を再評価

コクラン共同計画による
主な再評価結果

タミフル	リレンザ
リスク軽減効果は大人でみられず、子どもでデータ不足	入院 データが存在せず
大人も子どもも軽減効果みられず	合併症 大人でほとんど軽減効果なし。子どもでは証拠不十分
肺炎 どちらもリスク軽減効果について信頼できる証拠がない	
大人で平均16.8時間短縮	症状が短縮 大人で0.6日短縮
健康な子どもで平均29時間短縮	子どもでは効果みられず
ぜんそくの子どもの効果みられず	副作用 特になじ
大人で吐き気、嘔吐のリスクが増加	
子どもで嘔吐のリスクが増加	
抗体の産生が低下	

林さんの指摘を受け、チームは09年以降、入院を減らす効果はタミフルではみられず、リレンザでは効果が調べた試験そのものがな

予防についてはどちらの薬も若干の効果が見られた。タミフルでは頭痛や腎臓障害、攻撃的になるなど、精神障害のリスク増加がみられた。



「一方、英メディアによると、「この5年間に有益性を示すデータが多く得られている」(インベリアル・カレンシ・ロンドン呼吸器感染症センターのピーター・オペンシヨール)との反論が出るなど議論を呼んでいる。

喫煙や老化で肺に炎症、せきや呼吸困難徐々に進行

み 機シ億的 P.す難に