

2019/2020 シーズンのインフルエンザ治療指針
—2019/2020 シーズンの流行期を迎えるにあたり—

日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会
予防接種・感染症対策委員会

2019/2020 シーズンの流行期を迎えるにあたり、治療指針を更新いたしましたのでお知らせいたします。

飛沫感染対策としての咳エチケット（有症者自身がマスクを着用し、咳をする際にはティッシュやハンカチで口を覆う等の対応を行うこと）、接触感染対策としての手洗い等の手指衛生を徹底することの大切さは変わりません。

- ① 一般診療における治療を更新しました。治療薬に関して、新たな情報を追記しています。
- ② インフルエンザワクチンに関して、新しい情報を追記しました。

1. 一般診療における治療

＜現時点での外来治療における対応＞

季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬の有効性に関する知見は、有熱期間の短縮のほか、抗インフルエンザ薬の早期投与による重症化予防効果が示されている^{1)~3)}。引き続き、以下の考え方を継続する。

治療対象について

- ・ 幼児や基礎疾患があり、インフルエンザの重症化リスクが高い患者や呼吸器症状が強い患者には投与が推奨される。
- ・ 発症後 48 時間以内の使用が原則であるが、重症化のリスクが高く症状が遷延する場合は発症後 48 時間以上経過していても投与を考慮する。
- ・ 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。

選択薬について

- オセルタミビル（タミフル[®]）
- ザナミビル（リレンザ[®]）
- ラニナミビル（イナビル[®]）
- ペラミビル（ラピアクタ[®]）
- バロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ[®]）

表1. 抗インフルエンザ薬

	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル ***	ペラミビル	バロキサビル マルボキシル
新生児・乳児(1歳未満)	推奨*	推奨されない		左記3剤の使用が困難な時に考慮する。	推奨については本文を参照
幼児(1歳から4歳)	推奨	吸入困難と考える			
小児(5歳から9歳)	推奨	吸入が出来るかと判断された場合に限る			
10歳以上**	推奨	推奨			
呼吸器症状が強い・呼吸器疾患のある場合	推奨	要注意			

*) 平成29年3月24日に公知申請により承認されたオセルタミビルの投与は生後2週以降の新生児が対象である。体重2500g未満の児または生後2週未満の新生児は使用経験が得られていないため、投与する場合は、下痢や嘔吐の消化器症状やそのほかの副作用症状の発現に十分注意する⁴⁾。原則、予防投与としてのオセルタミビルは推奨しない(海外でも予防投与については1歳未満で検討されていない)。ただし、必要と認めた場合に限り、インフォームドコンセントのもと予防投与(予防投与量:2mg/kgを1日1回、10日間内服)を検討する⁴⁾。

***) 就学期以降の小児・未成年者には、異常行動などの有害事象について注意を行った上で投与を考慮し、少なくとも発熱から2日間、保護者等は異常行動に伴って生じる転落等の重大事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うことが必要である。平成30年日本医療研究開発機構(AMED)研究班の検討によりインフルエンザ罹患後の異常行動がオセルタミビル使用者に限った現象ではないと判断し、全ての抗インフルエンザ薬の添付文書について副作用の項に「因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。」と追記している。

****) ラニナミビル懸濁液「イナビル吸入懸濁用160mgセット」が2019年6月に承認され、使用可能となる見込みである。同薬の使用については当委員会では十分なデータを持たず、現時点では検討中である。

<入院治療における対応>

原則として全例、抗インフルエンザ薬による治療を推奨する。経口投与が可能であれば幼児はオセルタミビル[®]の投与が推奨されるが、経口投与が困難な場合はペラミビル点滴静注が考慮される。呼吸器の基礎疾患や肺炎のない年長児においては、確実に吸入投与が可能な場合に限りザナミビルやラニナミビルが選択される。集中治療管理が必要となるような重症例および肺炎例に対して使用経験の最も高い薬剤はオセルタミビル[®]になるが、経口投与が困難な場合はペラミビルの静注投与が推奨される。

新生児・乳児

オセルタミビル（タミフル[®]）生後 2 週以降の新生児と乳児の適応あり

ペラミビル（ラピアクタ[®]）生後 1 か月以降の乳児の適応あり

重症例および肺炎合併例

オセルタミビル（タミフル[®]）

ペラミビル（ラピアクタ[®]）

それ以外の入院患者に対しては

オセルタミビル（タミフル[®]）

ザナミビル（リレンザ[®]）

ラニナミビル（イナビル[®]）

ペラミビル（ラピアクタ[®]）

<バロキサビル マルボキシルについて>

バロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ[®]）は、インフルエンザウイルス特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害する。ウイルスの mRNA 合成を阻害し、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する新しい作用機序の抗インフルエンザ薬として 2018 年 2 月より製造販売承認を受けている⁵⁾。

バロキサビル マルボキシル（以下同薬）の抗ウイルス作用や臨床的効果については、インフルエンザに罹患した 12 歳以上の健常な小児および成人を対象とした、同薬、オセルタミビル、プラセボの 3 群によるランダム化比較試験が報告されている。この報告では、同薬はオセルタミビルと同様な有効性と安全性が報告されている⁵⁾。

しかしながら、同薬を小児患者に広く使用するにあたっては、現時点で懸案事項が 2 つある。まずは小児における使用経験の報告が乏しいことが挙げられる。ランダム化比較試験の報告の対象は 12 歳以上の小児と成人であり、製造販売承認前の時点における 12 歳未満小児における検証は体重 10kg 以上の小児 107 人のオープンラベル第 III 相試験で対照群のない検討に限られる⁶⁾。この群におけるインフルエンザ罹病期間（中央値）は 44.6 時間と報告され、特に重篤な副作用を認めていない。北海道における使用経験報告からは、同薬を発熱 48 時間以内に使用した小児 17 例において、A 型インフルエンザに罹患した患者はオセルタミビル投与群と比べ解熱までの時間に差はなかったが、B 型インフルエンザ患者に

においては同薬が投与された患者の解熱までの時間の方が短いことが示されている⁷⁾。したがって同薬は小児においても有用であると想定されるものの、幅広く推奨を行うだけのデータ集積がない状況である。

2つめの懸案は、治療中にインフルエンザウイルスのポリメラーゼのPAサブユニットにおけるI38X変異を有する耐性ウイルスが出現することである^{6),8)-10)}。変異ウイルスは主としてA(H3N2)、A(H1N1)で検出されている。2016/2017シーズンに行われた治験における検討では治療後3-9日に9.7%の患者検体で変異ウイルスが検出され、85.3%はウイルス量の一過性の増加が認められ、症状の増悪も10%前後に認められている¹⁰⁾。販売前の変異ウイルスによる検討や野生株との競合実験では増殖能が低下しているため理論上は広く伝播するリスクは低いと考えられていたが、その後のマウスの競合感染実験においては、野生株と同等であることも報告されている¹¹⁾。また治療歴のない小児患者からの検出が報告され⁹⁾、変異ウイルスの家族内伝播例も国内より報告されるなど不安材料が残る状況である¹²⁾。

上記のように、同薬の使用経験に関する報告が少ない事や薬剤耐性ウイルスの出現が認められることから、当委員会では12歳未満の小児に対する同薬の積極的な投与を推奨しない。一方で現時点においては同薬に対する使用制限は設けないが、使用に当たっては耐性ウイルスの出現や伝播について注意深く観察する必要があると考える。

なお、免疫不全患者では耐性ウイルスの排泄が遷延する可能性があり同薬を単剤で使用すべきではないと考える。また重症例・肺炎例については他剤との併用療法も考慮されるが、当委員会では十分なデータを持たず、現時点では検討中である。

2. ノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬に耐性を示すインフルエンザウイルスによる重症例への対応

現時点においてはNA阻害薬耐性株によるインフルエンザ重症例は問題になっていないが、今後発生した場合に備えて記載する。

(1) H275Y*変異を有するH1N1 pdm09感染による重症例への対応

近年、わが国においては、H275Y変異を有する株(以下H275Y変異株)が、H1N1 pdm09分離株の1~4%を占める¹³⁾。このH275Y変異では、吸入薬であるザナミビルとラニナミビルへの感受性は保たれているが、オセルタミビルとペラミビルへの感受性が低下している¹⁴⁾。乳幼児の重症例や人工呼吸管理下の患者においてはザナミビルとラニナミビルの吸入が困難であるので、静注製剤であるペラミビルが選択されるが、H275Y変異株に対しては、通常の投与方法では効果が期待できない。

バロキサビル マルボキシビルは細胞培養あるいは動物モデルにおいてH275Y変異株ウイルスの増殖を抑制する事が確認されており、代替薬として検討される(医薬品インタビューフォームより)。

* H274Yの表記もみられるが、これは、H3N2亜型ウイルスのNA蛋白質のアミノ酸番号を

もとにした表記法 (N2 表記法) であり、H1N1 の NA 蛋白質の場合は、耐性マーカーのアミノ酸番号はメチオニンから数えて 275 番目となる。よって、本文では耐性マーカーのアミノ酸番号を H275Y で統一する。<http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/348/pr3483.html>

福島県立医科大学小児科において調べた「小児にペラミビル 10 mg/kg を 1 回投与した場合の血液中および気道中ペラミビル濃度の推移」¹⁵⁾を基にして、①ペラミビル通常量 (10 mg/kg) を単回投与、②ペラミビル 2 倍量 (20 mg/kg) を単回投与、③ペラミビル通常量 (10 mg/kg) を 1 日 1 回、連日 5 日間投与、④ペラミビル通常量 (10 mg/kg) を 1 日 2 回 (1 日量として 20 mg/kg)、連日 5 日間投与、⑤ペラミビル半量 (5 mg/kg) を 1 日 2 回 (1 日量として 10 mg/kg)、連日 5 日間投与、⑥ペラミビル 2 倍量 (20 mg/kg) 1 日 1 回、連日 5 日間投与した場合の投与後 5 日間の血液中および気道中濃度のシミュレーションを行い、H275Y 変異株に対して効果が期待されるペラミビルの投与方法を検討した。静注用抗ウイルス薬の PK/PD は % time above IC で表されるとの数理モデルがあることから、各投与シミュレーションにおける % time above IC を算出した。基準とする IC は、ペラミビルの H275Y 変異株に対する IC₅₀ (28±7nM)¹⁶⁾より、Mean+3SD の 50 nM、さらに、IC₅₀を大きく上回る濃度である 100 nM、200 nM、300 nM に設定した。

その結果、以下のことが明らかになった。

- ① 通常量 (10 mg/kg) を単回投与した場合、投与後速やかに血中および気道中の濃度が低下するため、有効な気道中濃度を維持できない。
- ② 2 倍量 (20 mg/kg) を単回投与した場合、投与後速やかに血中および気道中の濃度が低下するため、有効な気道中濃度を維持できない。
- ③ 通常量 (10 mg/kg) を 1 日 1 回、連日投与した場合、100 nM 以上の気道中濃度を維持するのは 80.5 時間 (67.1 %)、300 nM 以上を維持するのは 58.7 時間 (48.9 %) である。
- ④ 通常量 (10 mg/kg) を 1 日 2 回 (1 日量として 20 mg/kg)、連日投与した場合、100 nM 以上の気道中濃度を維持するのは 120 時間 (100 %)、300 nM 以上を維持するのは 117.4 時間 (97.8 %) である。
- ⑤ 半量 (5 mg/kg) を 1 日 2 回 (1 日量として 10 mg/kg)、連日投与した場合、100 nM 以上の気道中濃度を維持するのは 120 時間 (100 %)、300 nM 以上を維持するのは 92.2 時間 (76.8 %) である。
- ⑥ 2 倍量 (20 mg/kg) を 1 日 1 回 (1 日量として 20 mg/kg)、連日投与した場合、100 nM 以上の気道中濃度を維持するのは 91.5 時間 (76.3 %)、300 nM 以上を維持するのは 70.4 時間 (58.7 %) である。

これらのシミュレーションの結果から、③の「10 mg/kg、1 日 1 回、連日 5 日間投与」により、H275Y 変異株に対する有効気道中濃度が概ね維持されることが考えられる。より確実な効果を得るには、⑤の「5mg/kg、1 日 2 回、連日 5 日間投与」、さらには④の「10mg/kg、1 日 2 回、連日 5 日間投与」が良いと考えられるが、添付文書*には記載のない投与方法である

ので、所属施設の倫理委員会等の承認と家族の同意が必要である。

*＜小児＞通常、ペラミビルとして 1 日 1 回 10 mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は、1 回量として 600 mg までとする。

(2) R292K 変異を有する H7N9 感染による重症例への対応

2013 年以降、中国を中心にヒトへの感染が確認されている H7N9 ウイルスのなかには、ウイルスノイラミニダーゼ (NA) に R292K 変異を有するもの (以下 R292K 変異株) があり、NA 阻害薬への感受性が低下していると報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。この R292K 変異株は、全ての NA 阻害薬への感受性が低下するが、特にオセルタミビルへの感受性は高度に低下している¹⁸⁾。各 NA 阻害薬の R292K 変異株に対する IC₅₀ から考察すると、吸入薬であるザナミビルが有効である可能性はあるが、人工呼吸管理下にある重症肺炎例では吸入は困難である。静注製剤であるペラミビルが期待されるが、R292K 変異株に対するペラミビルの IC₅₀ 値は 100 ~ 250 nM 前後と高く¹⁸⁾¹⁹⁾、ウイルスの増殖を抑制するためには、高濃度のペラミビルを要することが示唆されている¹⁹⁾。前述のシミュレーションから、通常量 (10 mg/kg) を 1 日 2 回、連日投与しても IC₅₀ を維持するレベルであり、ウイルス増殖を十分に抑制する気道中濃度は維持されず、抗ウイルス効果を期待できない可能性がある。そのため、NA 阻害薬とは作用機序が異なる抗インフルエンザ薬の使用を考慮する必要がある。

現在、RNA ポリメラーゼ阻害薬に分類されるファビピラビルは、「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 (ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)」を効能又は効果として承認されている。したがって、H7N9 の R292K 変異株が流行した際には、国による使用についての迅速な判断がなされることを期待する。ただし、ファビピラビルは動物実験で催奇形性が認められたため、妊婦には使用出来ない。また、小児等に対する投与経験はない。キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬のバロキサビル マルボキシルは細胞培養感染モデルにおいて H7N9 の R292K 変異株ウイルスの増殖を抑制する事が確認されており、H7N9 の R292K 変異株に対する選択薬の 1 つになると思われる。(医薬品インタビューフォームより)。

3. インフルエンザワクチンの推奨

インフルエンザワクチンは、インフルエンザの発症を予防する効果があり、学校での欠席日数を減らす効果も報告されている²⁰⁾。また、ワクチン接種により、インフルエンザによる入院を減らした報告²¹⁾もある。

今冬のインフルエンザワクチン

国内の製剤については、平成 30 年度から株選定プロセスに見直しがあり、国立感染症研究所インフルエンザワクチン株選定のための検討会議で検討された結果が厚生労働省に報告され、その結果をもとに、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生

産・流通部会の下に設置された「季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会」で議論の結果、下記の4株に決定された。

2019/20 シーズンのワクチン

A/Brisbane (ブリスベン) /02/2018 (IVR-190)(H1N1)pdm09

A/Kansas (カンザス) /14/2017 (X-327)(H3N2)

B/Phuket (プーケット) /3073/2013(山形系統)

B/Maryland (メリーランド) /15/2016 (NYMC BX-69A)(ビクトリア系統)

参考

<インフルエンザ A 型・B 型に適応のある薬剤の一般的な用量・用法>

作用機序：ノイラミニダーゼ阻害薬

① オセルタミビル 『タミフル[®]』

剤型：ドライシロップ (3%)、カプセル製剤 (75mg)

用量・用法：

幼小児の場合：1 回量として 2mg/kg (最大量 75mg/回) 1 日 2 回 計 5 日間

新生児、乳児の場合：1 回量として 3mg/kg 1 日 2 回 計 5 日間

投与対象：体重 2500g 未満の児または生後 2 週未満の新生児に対する安全性は確立していない。

副作用・注意点：消化器症状（嘔気、嘔吐）、異常行動（因果関係は不明）

10 代の患者における服用後の異常行動が報告されており、10 代の患者には合併症や既往歴からハイリスクと判断される場合のみ使用を考慮する（添付文書より抜粋）。

なお添付文書に以下が追記された：出血が現れることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状が現れた場合には医師に連絡するよう説明する。（相互作用）併用注意：ワルファリン [併用後にプロトロンビン時間が延長した報告があるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意する（機序不明）]。

② ザナミビル 『リレンザ[®]』

剤型：吸入粉末剤

用量・用法：投与量: 10mg を 1 日 2 回吸入、計 5 日間（成人と同量）

投与対象：吸入可能な患者。ただし、低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

副作用・注意点：気管支の攣縮の報告があり、喘息など呼吸器系の基礎疾患がある児には推奨されない。また、本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があり、投与に際しては十分に注意する。（添付文書より）

③ ラニナミビル 『イナビル[®]』

剤型：吸入粉末剤

用法・用量：

10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を単回吸入投与する。

10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。

投与対象：吸入可能な患者。ただし、低出生体重児、新生児、乳児に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

参考

副作用・注意点：同効の吸入薬のザナミビルにおいて、気管支喘息患者に使用した際に気管支攣縮の報告がみられているため気管支喘息の患者に対してこれらの吸入薬を使用するときは留意すること。また、本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があり、投与に際しては十分に注意する。（添付文書より）
吸入薬としての注意：単回吸入にて治療が終了するため、確実な吸入が求められる。特に小児については、医療従事者や保護者が吸入を確認するなど、服薬指導が必要である。

剤型：吸入懸濁用 160 mgセット

用法・用量：成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mgを日本薬局方生理食塩液 2 ml で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

副作用：慢性呼吸器疾患（喘息等）においてインフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、気管支攣縮や呼吸機能低下があらわれるおそれがある。（添付文書より）なお、本剤は乳糖水和物を使用しておらず、乳製品に過敏症の既往のある患者でも使用可能である。

④ ペラミビル 『ラピアクタ®』

剤型：静脈内投与製剤（点滴静注で用いる）

用法・用量：小児；通常、ペラミビルとして 1 日 1 回 10mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。一般的な成人量は 1 回 300mg。投与量の上限は、1 回量として 600mg までとする。重症例に対しては連日投与が可能。

投与対象：年齢制限は特にないが、低出生体重児、新生児の安全性は確立していない。

キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤

⑤ バロキサビル マルボキシル 『ゾフルーザ®』

剤型・規格：

錠剤： 10mg錠：素錠、20mg錠：フィルムコーティング錠

顆粒： 2%分包（1 包 500mg 中に 10mg 含有）

用法・用量：（添付文書より）

1. 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（バロキサビル マルボキシルとして 40mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80kg 以上の患者には 20mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（バロキサビル マルボキシルとして 80mg）を単回経口投与する。

参考

2. 通常、12歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40kg 以上	20mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (バロキサビル マルボキシルとして 40mg)
20kg 以上 40kg 未満	20mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包 (バロキサビル マルボキシルとして 20mg)
10kg 以上 20kg 未満	10mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシルとして 10mg) *

*2018.10.1.時点では 20kg 未満の小児に対する顆粒製剤の使用は承認されていない。

使用上の注意事項

本剤は低出生体重児、新生児または乳児に対する安全性は確立しておらず、適切に経口投与できると判断された場合のみ投与することと添付文書に記載されている。また、他の抗インフルエンザ薬と同様に、添付文書上の使用注意事項として、抗ウイルス薬の投与がインフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること、本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していないこと、細菌感染症に無効であること、投与の有無にかかわらず異常行動に注意を要することが記載されている。禁忌事項として、本剤に対して過敏症の既往のある者が挙げられ、慎重投与を要する対象として重度の肝障害のある者が挙げられている。

なお添付文書に以下が追記された：出血が現れることがあるので、患者及びその家族に次を説明する：1) 血便、鼻出血、血尿等が現れた場合には医師に連絡する、2) 投与数日後にも現れることがある。(相互作用) 併用注意：ワルファリン [併用後にプロトロンビン時間が延長した報告があるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意する (機序不明)]。

表 2. ペラミビル投与による予想気道中 PK/PD

投与量 投与方法	AUC(nM・hr) ^{a)}	% time > IC (予測値) ^{a)}			
		設定鼻腔中濃度			
		50 nM	100 nM	200 nM	300 nM
5 mg/kg/回					
1 日 2 回 x 5 日間連続 (12 時間毎)	109104	100 %	100 %	90.7 % (108.9 h) ^{b)}	76.8 % (92.2h)
10 mg/kg/回					
1 日 1 回単回のみ	22743	15.7 % (18.9 h)	13.4 % (16.1 h)	11.1 % (13.3 h)	9.8 % (11.7 h)
1 日 1 回 x 5 日間連続 (24 時間毎)	113439	78.6 % (94.3 h)	67.1 % (80.5 h)	55.6 % (66.7 h)	48.9 % (58.7 h)
1 日 2 回 x 5 日間連続 (12 時間毎)	216254	100 %	100 %	100 %	97.8 % (117.4 h)
20 mg/kg/回					
1 日 1 回単回のみ	44877	17.5 % (30.0 h)	15.3 % (18.3 h)	13.0 % (15.6 h)	11.7 % (14.0 h)
1 日 1 回 x 5 日間連続 (24 時間毎)	223946	87.4 % (104.9 h)	76.3 % (91.5 h)	65.2 % (78.2 h)	58.7 % (70.4 h)

a) AUC、% time>IC: 投与直後から 5 日 (120 時間) まで

b) 上段: % time>IC 下段 (カッコ内): IC を上回る時間

PK/PD: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic, AUC: the area under the curve, IC: 設定鼻腔中濃度

参考

文献

1. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1539-45.
2. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;66(10):1492-500.
3. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:Cd002744.
4. 日本小児科学会, 日本新生児成育医学会. インフルエンザにおける新生児への対応案 [Available from: <http://jsnhd.or.jp/pdf/20170925theflu.pdf>.]
5. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, Ishida T, Sekino H, Yamada K, Portsmouth S, Kawaguchi K, Shishido T, Arai M, Tsuchiya K, Uehara T, Watanabe A. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *The New England journal of medicine*. 2018;379(10):913-23.
6. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, Ishibashi T, Baba K, Omoto S, Shishido T, Tsuchiya K, Hayden FG, Uehara T, Watanabe A. Baloxavir marboxil in Japanese pediatric patients with influenza: safety and clinical and virologic outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.
7. Kakuya F, Haga S, Okubo H, Fujiyasu H, Kinebuchi T. Effectiveness of baloxavir marboxil against influenza in children. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2019;61(6):616-8.
8. Gubareva LV, Fry AM. Baloxavir and Treatment-Emergent Resistance: Public Health Insights and Next Steps. *The Journal of infectious diseases*. 2019.
9. Takashita E, Kawakami C, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, Miura H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Mitamura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Odagiri T, On Behalf Of The Influenza Virus Surveillance Group Of J. Detection of influenza A(H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to the novel cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir in Japan, December 2018. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2019;24(3).
10. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, Omoto S, Hurt AC, De Jong MD, Hirotsu N, Sugaya N, Lee N, Baba K, Shishido T, Tsuchiya K, Portsmouth S, Kida H. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility:

参考

Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *The Journal of infectious diseases*. 2019.

11. Checkmahomed L, M'Hamdi Z, Carbonneau J, Venable MC, Baz M, Abed Y, Boivin G. Impact of the baloxavir-resistant polymerase acid (PA) I38T substitution on the fitness of contemporary influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) strains. *The Journal of infectious diseases*. 2019.

12. Takashita E, Ichikawa M, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, Miura H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Mitamura K, Abe T, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Odagiri T. Human-to-Human Transmission of Influenza A(H3N2) Virus with Reduced Susceptibility to Baloxavir, Japan, February 2019. *Emerging infectious diseases*. 2019;25(11).

13. 国立感染症研究所. 抗インフルエンザ薬剤耐性株サーベイランス [Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>.]

14. Gubareva LV, Besselaar TG, Daniels RS, Fry A, Gregory V, Huang W, Hurt AC, Jorquera PA, Lackenby A, Leang SK, Lo J, Pereyaslov D, Rebelo-de-Andrade H, Siqueira MM, Takashita E, Odagiri T, Wang D, Zhang W, Meijer A. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2015-2016. *Antiviral research*. 2017;146:12-20.

15. Sato M, Ito M, Suzuki S, Sakuma H, Takeyama A, Oda S, Watanabe M, Hashimoto K, Miyazaki K, Kawasaki Y, Hosoya M. Influenza viral load and peramivir kinetics after single administration and proposal of regimens for peramivir administration against resistant variants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(3):1643-9.

16. Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;19(1).

17. Ke C, Mok CKP, Zhu W, Zhou H, He J, Guan W, Wu J, Song W, Wang D, Liu J, Lin Q, Chu DKW, Yang L, Zhong N, Yang Z, Shu Y, Peiris JSM. Human Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H7N9) Virus, China. *Emerging infectious diseases*. 2017;23(8):1332-40.

18. Zhu W, Zhou J, Li Z, Yang L, Li X, Huang W, Zou S, Chen W, Wei H, Tang J, Liu L, Dong J, Wang D, Shu Y. Biological characterisation of the emerged highly pathogenic avian influenza (HPAI) A(H7N9) viruses in humans, in mainland China, 2016 to 2017. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2017;22(19).

参考

19. Zhang X, Song Z, He J, Yen HL, Li J, Zhu Z, Tian D, Wang W, Xu L, Guan W, Liu Y, Wang S, Shi B, Zhang W, Qin B, Cai J, Wan Y, Xu C, Ren X, Chen H, Liu L, Yang Y, Zhou X, Zhou W, Xu J, Zhang X, Peiris M, Hu Y, Yuan Z. Drug susceptibility profile and pathogenicity of H7N9 influenza virus (Anhui1 lineage) with R292K substitution. *Emerging microbes & infections*. 2014;3(11):e78.
20. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;2:Cd004879.
21. Talbot HK, Zhu Y, Chen Q, Williams JV, Thompson MG, Griffin MR. Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations in adults, 2011-2012 influenza season. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(12):1774-7.