

抗インフルエンザ薬の有効性を評価する 国際臨床研究の国内導入への取り組み

飯田康¹⁾、宮本恭兵²⁾、斎藤浩輝^{3,4)}、一原直昭⁵⁾、藤谷茂樹³⁾

1) 大阪市立総合医療センター 感染症内科

2) 和歌山県立医科大学 救急集中治療医学講座

3) 聖マリアンナ医科大学 救急医学

4) トロント大学 集中治療部

5) 東京慈恵会医科大学 心臓外科

第52回日本救急医学会総会・学術集会

The 52nd Annual Meeting of the Japanese Association for Acute Medicine C

利益相反(COI)開示

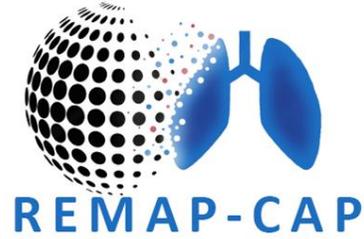
筆頭演者氏名：飯田 康

全ての項目において該当なし

背景

- インフルエンザ肺炎は、世界中で約65万人の死亡との関連が示唆される。
- 今後起こりうる世界的なインフルエンザのパンデミックに備え、インフルエンザ肺炎の治療法を確立しておくことは重要である。
- 重症インフルエンザ肺炎の死亡率低下を示した無作為化比較試験の報告はなく、本研究で抗ウイルス薬の有効性を実証する。

REMAP-CAP

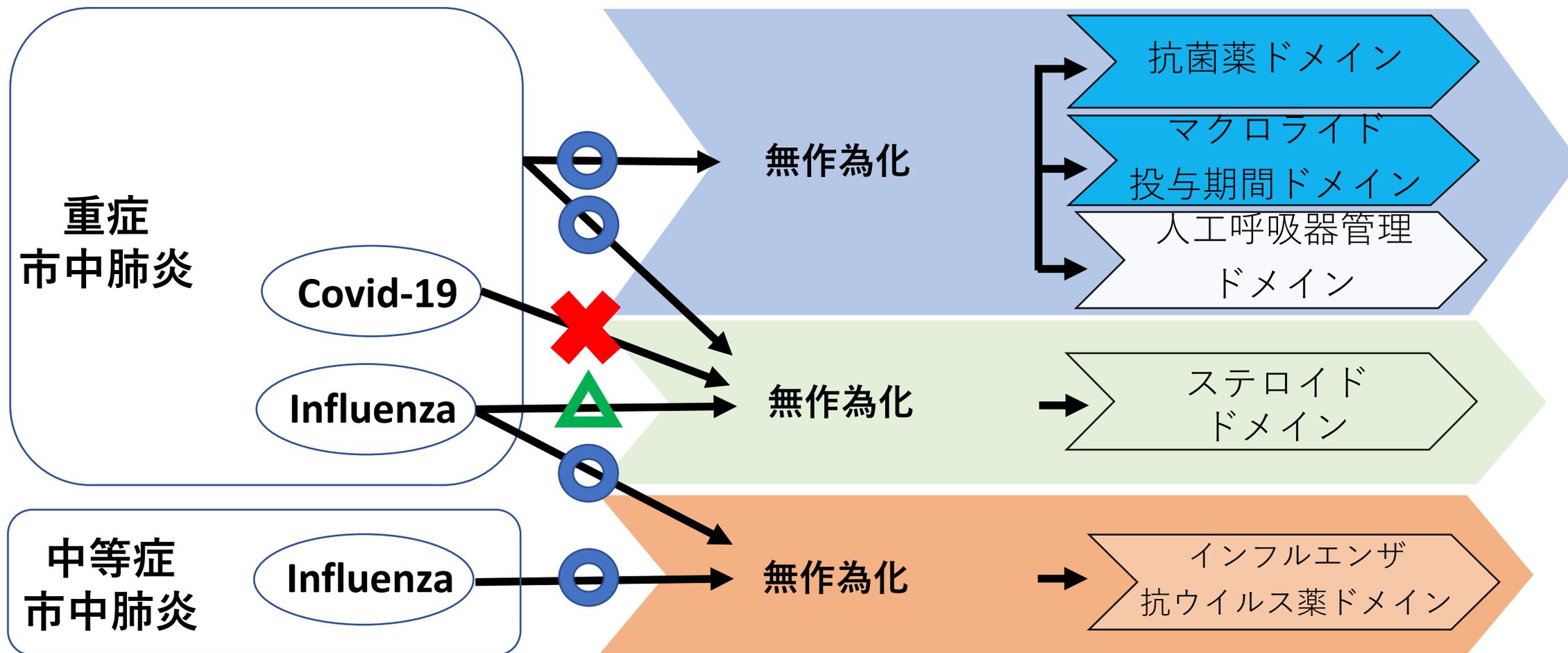


- REMAP-CAP: A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia
- REMAP-CAPは市中肺炎に対する多角的な治療戦略の同時評価が可能である。
- 全世界25か国で325施設、日本で32施設が参加。
- REMAP-CAPはこれまで、COVID-19治療に関して、抗凝固薬、トシリズマブ、サリルマブなどの重要な知見を発表してきた。1)2)3)

References

- 1) N Engl J Med 2021; 385: 777
- 2) N Engl J Med 2021; 385: 790
- 3) N Engl J Med 2021; 384: 1491

REMAP-CAP JAPANで扱う介入



本発表の目的

- パンデミックに備え、重症例に対する抗インフルエンザ薬の死亡率というハードアウトカムについてのエビデンスを構築しておく必要がある。
- REMAP-CAP抗インフルエンザウイルス薬ドメインの国内導入過程に際し、整合性をとる必要があった問題点について共有する。

抗ウイルス薬ドメイン概要

患者 入院を要するインフルエンザウイルス感染を有する市中肺炎

- 介入
- オセルタミビル5日間*
 - オセルタミビル5日間 + バロキサビル
 - オセルタミビル10日間
 - オセルタミビル10日間 + バロキサビル
 - 抗ウイルス薬投与なし**
 - バロキサビル

(* 「オセルタミビル5日間」を含めた2つ以上6つ以下の介入を施設ごとに選択し試験を実施する)

(** 「抗ウイルス薬投与なし」は診療慣行を鑑みて国内では実施しない)

主要評価項目：90日目の全死因死亡率

副次評価項目：ICU死亡率、ICU滞在期間、人工呼吸器未実施日数など

選択基準 **ICU入室を要するインフルエンザ陽性市中肺炎**

患者は以下の全ての基準を満たさなければならない。

- ① **インフルエンザ感染症を確定診断され、入院後48時間以内にインフルエンザ感染症のためICUに入室した。（18歳以上の患者）**

下気道感染（例えば、呼吸困難の急性発症、咳嗽、胸膜炎症状）と一致する症状または徴候、またはその両方かつ
感染性起源の新規発症浸潤影の画像診断（既存の病変を有する患者では、新たな浸潤影の出現）

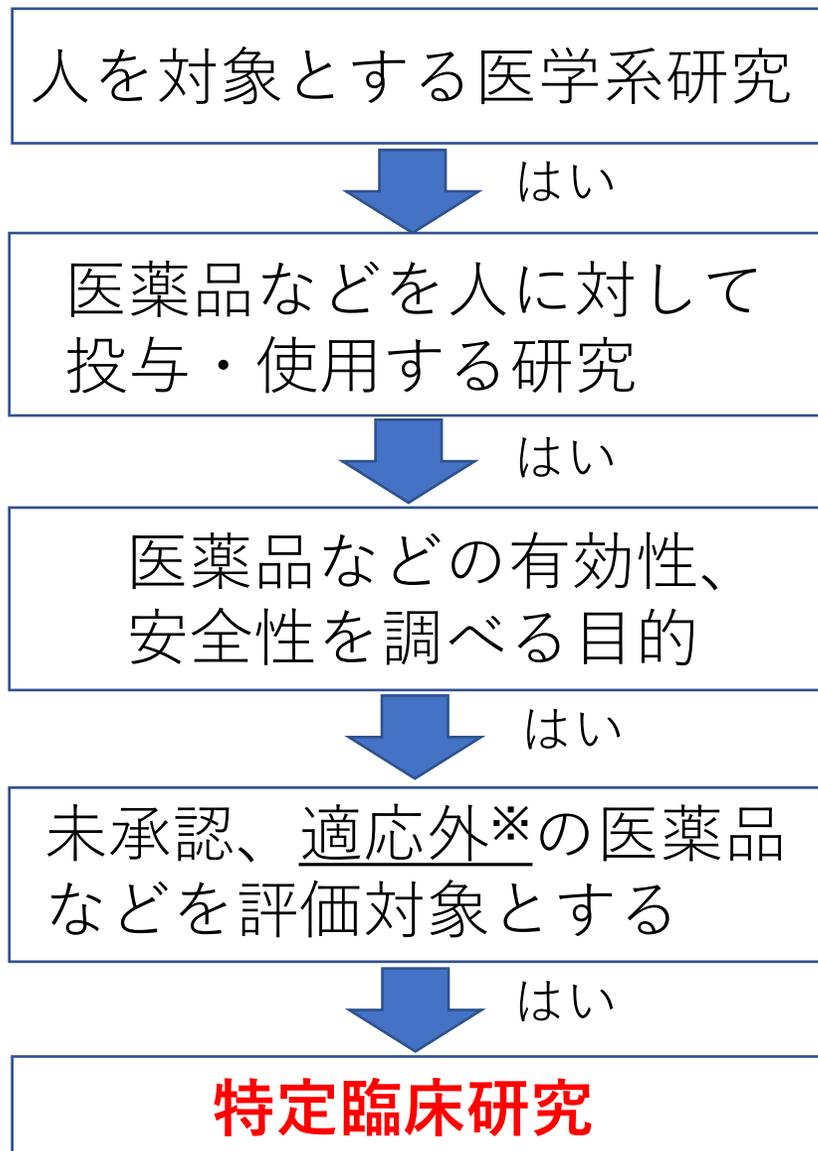
- ② **ICU入室後48時間までに、以下の臓器支持療法を1つ以上受ける：**

30L/min 40%以上のNHFC、NPPVまたは侵襲的人工呼吸管理
昇圧剤または強心薬、あるいはその両方の点滴静注

NHFC：ネーザルハイフロー。
高濃度酸素投与が可能な
鼻カニューラ
NPPV：非侵襲的陽圧換気。
鼻マスクや顔マスクを用いて
陽圧で肺泡換気を促す
人工呼吸療法。

- ③ **本研究の参加について、本人(または代諾者)から文書にて同意が得られている患者**

課題 1 : 臨床研究法の選択と対応



※添付文書の記載の有無

国内導入過程における問題点

- オセルタミビル、バロキサビルの用量について、Globalの投与量に合わせる場合、日本の添付文書を逸脱する。⇒**特定臨床研究**
- 特定臨床研究の場合、審査に時間と費用がかかる。⇒パンデミックへの即応力に欠け、今後、製薬会社などからの費用の支援が必要になることがあり得る。

課題 2：介入薬の用量調整と併用療法

基本路線として、グローバルでの介入薬の用量に合わせたい。

①オセルタミビル

課題

日本の添付文書では、 $eGFR \leq 10$ の高度腎機能障害がある患者での国内推奨用量は確立されていない



	オセルタミビル投与量と投与間隔
腎機能障害なし eGFR >30 ml/min	75 mgを12時間ごと
腎機能障害あり 10 <eGFR ≤30 ml/min	75 mgを24時間ごと
透析患者	75mgを5日に1回

日本透析医会・日本透析医学会ガイドライン*で記載されている透析患者での投与量は「発症時に75mgを投与し5日後に症状が残っている時に75mgを追加投与する」と記載あり

②バロキサビル

課題

日本の添付文書では、バロキサビルは単回投与。1日目、4日目の投与についての記載はない。

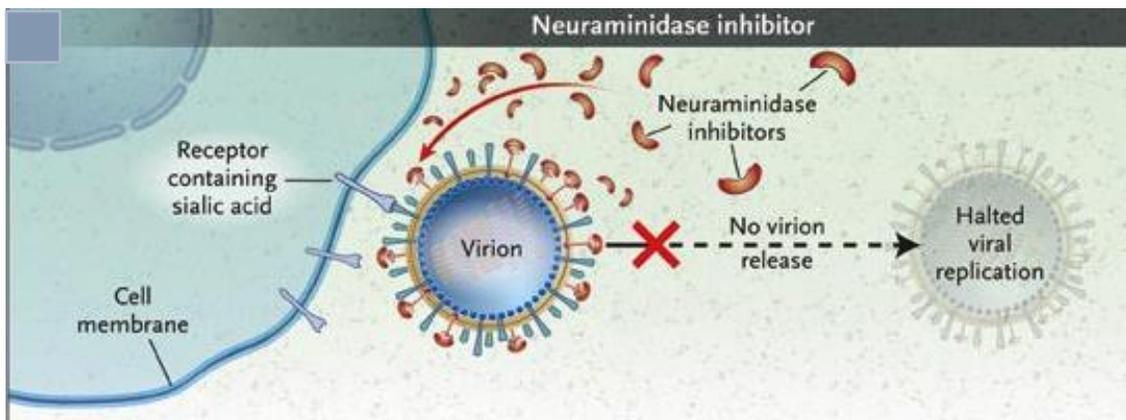


バロキサビルは**1日目と4日目の2回投与**
(臨床的な改善が不十分な場合、担当医の判断で7日目に3回目の投与を行うことができる)

*厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業.HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究 (H24-エイズ指定-002) .
HIV感染患者における透析医療の推進に関する研究.透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (四訂版) (2015年3月31日発行)

課題 2：介入薬の用量調整と併用療法

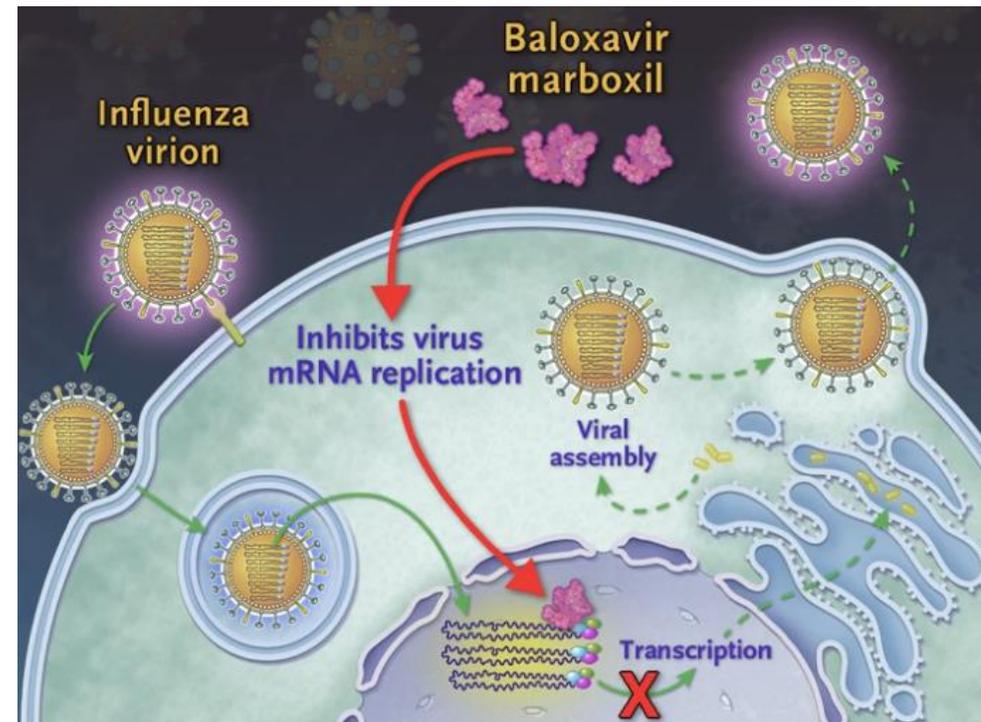
オセルタミビルの作用機序



ノイラミニダーゼ阻害作用による遊離を阻害

過去の研究⁵⁾では、両群で下痢、嘔気などの副作用の出現に有意差なし

バロキサビルの作用機序



mRNAの転写過程での複製を阻害

作用機序の異なる抗インフルエンザウイルス薬を併用することで、重症例の死亡率を下げる可能性がある。

4) N Engl J Med 2005;353:1363-1373

5) N Engl J Med 2018; 379: 913-23

考察

- REMAP-CAPはパンデミック時に迅速に患者登録できる。
- グローバルなネットワークでの臨床研究は、世界的なアウトブレイクに即応するために重要である。⁶⁾
- グローバルなプロトコルに合わせるために、国内の規制に整合性を保つよう、対応し続ける必要があるが、多大な時間と費用を要し、現状では即応は困難である。

結語

- パンデミックリスクのあるインフルエンザ肺炎に対する、抗ウイルス薬の有効性を実証する。
- REMAP-CAP抗インフルエンザウイルス薬ドメインの国内導入は、重要な課題である。
- 国内導入過程に際し、臨床研究法、薬剤投与量など、規則との整合性をとる必要があった。
- 本研究の推進が、今後のパンデミックの備えとなりえる可能性がある。

感染症の世界的流行で苦しむ世界を、
未来の子供たちに、残さないために、
これからも頑張っていきます。



REMAP-CAP
JAPAN

