

2024年10月27日  
2024年12月1日改訂

## 2024/25 シーズンのインフルエンザ治療・予防指針

—2024/25 シーズンの流行期を迎えるにあたり—

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会

2024/25 シーズンの流行期を迎えるにあたり、治療指針を更新し、治療・予防指針といたしましたのでお知らせいたします。

2023/24 シーズンのインフルエンザ治療・予防指針からの主な改訂点は以下になります。

- 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、バロキサビル マルボキシル、ラニナミビル吸入懸濁液に関する知見と推奨について、追記し更新しています。
- ② インフルエンザワクチンに関して、今シーズンの選定株および流通状況を踏まえて記載を更新しました。また、今シーズンより使用可能になった経鼻弱毒生ワクチンについて追記しました。
- ③ 2024年12月1日の改訂では、バロキサビル マルボキシルには10 kg未満の小児に適用がないことを表1に反映しました。また、引用文献の修正を行いました。

なお、手指衛生、咳エチケット、マスクの適時使用等の感染対策の徹底はインフルエンザの予防において重要で、引き続きその実施を推奨します。

## 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<sup>1-3</sup>。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、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、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 *	バロキサビル マルボキシル **	ザナミビル ***	ラニナミビル ***	ペラミビル
新生児・乳児(1歳未満)	推奨	推奨しない (10 kg未満に適応なし)	推奨しない (吸入困難)	懸濁液は吸入可能、推奨については本文参照	左記4剤の使用が困難な時に考慮する
幼児(1歳から5歳)		積極的には推奨しない(B型については本文参照)	多くの場合は吸入困難		
小児(6歳から11歳)		B型には使用を考慮する(詳細は本文を参照)	吸入可能な場合に限り推奨		
小児・思春期小児(12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		重症例についてはエビデンスが不足している	要注意 (重症例についてはエビデンスが不足している)		

\*) 2017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2,500 g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<sup>4</sup>。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：2 mg/kgを1日1回、10日間内服）を検討する<sup>4</sup>。

\*\*\*) 2024年10月27日時点では20 kg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。5歳未満においては錠剤の服薬が困難と考えるため現時点では積極的には推奨しない。

\*\*\*\*) 吸入薬（ザナミビルやラニナミビル）使用時はせき込みなどが想定される。吸入指導を行う際は適切な感染対策が必要である。ザナミビルについては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。

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、使用可能である（（注）ラニナミビル吸入粉末薬とは異なる製剤）。同薬は、吸入粉末薬を吸入できない乳幼児に投与が可能というメリットはある。国内において4歳未満の小児1,104人を対象とした市販後調査の結果が報告され、特段の安全性の懸念を認めていない<sup>5</sup>。エアロゾルが発生するため、感染対策には注意する必要がある。

\*\*\*\*\*) 抗インフルエンザ薬投与の有無に関わらず、就学期以降の小児・未成年者には、異常行動など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。2018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重要な基本的注意として「抗インフルエンザウイルス薬の服薬の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。」と追記している。

#### <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。パロキサビル マルボキシル、ザナミビル、ラニナミビルの重症例に対する効果に関するエビデンスは成人を対象とした検討に限られている。

## 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（ゾフルーザ®）

## <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 月から製造販売承認を受けている<sup>6</sup>。

## 有効性に関する情報

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ランダム化比較試験が 2018 年に報告され、同薬はプラセボと比べて有熱期間の短縮が確認されている<sup>6</sup>。以降、12 歳未満の小児に関する治験や臨床研究の結果が報告され、国内外で概ねノイラミニダーゼ阻害薬と同程度以上の効果や安全性が示されている<sup>7-11</sup>。

小児および成人を対象とした 26 の試験（11,897 例）を検討としたシステマティックレビューおよびネットワークメタアナリシスによると、インフルエンザ罹病期間についてはザナミビル投与群が最も短かったものの、同薬はインフルエンザ関連合併症（肺炎、気管支炎、中耳炎、その他）の発生率および有害事象（嘔気、嘔吐）の発生率が最も低かったことが示されている<sup>12</sup>。更に小児を含む 339,007 人の健康保険組合のデータベースを用いた検討では、同薬投与群はオセルタミビルやザナミビル投与群より入院の頻度が低いことが確認されている<sup>13</sup>。また、B 型インフルエンザウイルスに対する同薬の効果については、ノイラミニダーゼ阻害薬に比べて、有熱期間が比較的短いとの報告も複数存在する<sup>8,14,15</sup>。更に、予防投与は小児を含む家族内感染を減らす効果も示されている<sup>16</sup>。上記のデータは、同薬についてはノイラミニダーゼ阻害薬と同等以上の臨床的有用性を示唆するものであり、費用対効果に優れている可能性が米国、オランダ、中国など複数の国の分析からは報告されている<sup>17-19</sup>。また、家庭内伝播に関する検討では、同薬投与

群はオセルタミビル投与群に比べて 2 次伝播発生率が 41.8%低く、12 歳未満児が発端者であった場合も 45.8%低いことが確認された<sup>20</sup>。

### 低感受性ウイルスについて

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 変異を有する低感受性ウイルスが出現することは繰り返し確認されている<sup>7,21-23</sup>。変異ウイルスは主として A(H3N2)、A(H1N1)で検出されている。2016/17 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<sup>23</sup>。変異ウイルスが出現する割合は年齢との関連が認められ、6 歳未満では 52.2%、6~11 歳で 18.9%、12 歳以上の思春期小児と成人では 10.3%、65 歳未満の成人で 7.1%、65 歳以上の成人では 14.6%と報告されている<sup>24-26</sup>。また、治療中に出現した変異ウイルス RNA 量は、感染後 5 日時点でも高値で持続していることが確認されている<sup>27</sup>。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<sup>28</sup>。フェレット感染モデルを用いた検討で、増殖能は劣るものの伝播能は保たれることが確認されている<sup>29</sup>。また治療歴のない小児患者からの検出が報告され<sup>22</sup>、変異ウイルスの家族内伝播例も国内より報告されている<sup>30</sup>。2022/23 シーズンには国内で未治療の患者群から PA サブユニットの異なる変異 (E199G) により、同薬に対する感受性が低下した株の検出が報告され、地域内での伝播を示唆する報告もある<sup>31</sup>

2019/20 シーズンにインフルエンザに罹患した 15 歳未満の患者における検討で、同薬投与を行った 20 例中の 5 例から変異ウイルスが検出された。有熱期間は変異ウイルス検出の有無で有意差はなかったものの (変異なし 23.0hr vs 変異あり 32.5hr)、ウイルス排泄の遷延や症状スコア改善までの時間は長い傾向にあった (変異なし 29.5hr vs 変異あり 75.0hr, p=0.106)<sup>32</sup>。同報告は少数例の検討であり、変異ウイルスが全体の疫学に与える影響は不明である。

2018/19 および 2019/20 の 2 シーズンに WHO が行った分析によると、同薬に対する感受性の低下に関連するアミノ酸置換を有するインフルエンザウイルスの検出頻度はそれぞれ 0.5% (72/15,692)、0.1% (18/15,692) と低く、変異株の約 68% (61/90) が PA サブユニットのアミノ酸置換であったと報告されている。一方、同薬の使用が最も多かった日本においては、2018/19 シーズンにおける PAI38X 変異株の割合が 4.5% (41/919) と相対的に高く、今後も同薬の感受性を綿密に監視する必要があるとされている<sup>33</sup>。なお、耐性変異を認めた 41 検体中の多くは抗ウイルス薬投与中の検出例であった。

2024 年の WHO によるサーベイランス報告検討では、同薬に対する感受性の低下に関連するアミノ酸置換を有するインフルエンザウイルスの検出頻度は A(H3N2)、A(H1N1)、B 型でそれぞれ 0.3% (4/1450)、0.06% (1/1656)、0% (0/951) であった 276。なお、ノイラミニダーゼ阻害薬に対する耐性変異は 0% (0/3046)、1.1% (22/2089)、0.2% (4/2614) に確認されている<sup>34</sup>。国内では、2019/20 シーズンにおける A(H1N1)の耐性変異株は 0.1% (1/949)、2022/23 シーズンにおける A(H3N2)の耐性変異株は 9/518 (1.7%)、うち薬剤未投与例は 6 例、薬剤投与例は 3 例であった<sup>35</sup>。2022/23 シーズンにおける他の報告でも同様の報告がなされている<sup>36</sup>。

ノイラミニダーゼ阻害薬との併用効果について

ノイラミニダーゼ阻害薬と同薬の併用効果については、2019/20 シーズンに 25 カ国の 124 施設で 12 歳以上のインフルエンザ入院患者を対象としたランダム化比較試験が行われ、両剤併用群における臨床症状回復までの時間が 97.5 時間（95%信頼区間:75.9～117.2）であったのに対し、ノイラミニダーゼ阻害薬のみを用いた対照群では 100.2 時間（95%信頼区間:75.9～144.4）であり、有意差を認めなかったとされている<sup>37</sup>。

### 総合的判断

上記のように、同薬の使用経験と有効性は集積され、小児を含めて他の薬剤に対する優位性を示唆するデータが蓄積されつつある。特に B 型インフルエンザについてはオセルタミビルと比べ有熱期間が短いことが複数の報告で確認されている。一方、治験の段階から、治療中に変異ウイルスが出現することは明らかとなっており、特に若年の小児ではその傾向は顕著であった。また、2018/19 シーズンにおいては使用頻度の多い国内を中心に薬剤耐性ウイルスの出現も報告されていたため、当委員会では更なるデータの蓄積と検証まで、同薬の積極的推奨を控えてきた。その後、世界的にインフルエンザの流行を認める中で同薬が使用されてきたが、サーベイランスでは薬剤耐性ウイルスの明らかな増加を認めず、濃厚接触が想定される家庭内でも 2 次伝播のリスクは高くはないと考えられた。また、B 型インフルエンザウイルスについては低感受性ウイルスの出現は稀である。

上記の事を踏まえて、

- ・ 12 歳以上の小児のインフルエンザに対して抗インフルエンザを投与する場合は、同薬を他剤と同様に推奨する。特に B 型インフルエンザに対しては使用を考慮する。
- ・ 6 歳から 11 歳の小児については、B 型インフルエンザに対しての使用を考慮する。情報の蓄積を行いながら慎重に適応を検討することを提案する。
- ・ 5 歳以下の小児では耐性変異を有するウイルスの排泄が遷延する可能性があり、また、2024 年 10 月 27 日時点では 20 kg 未満の小児に対する顆粒剤の使用は承認されておらず、錠剤の服薬は困難と考えるため、同薬の積極的な使用を推奨しない。B 型インフルエンザウイルス感染例については、剤型適応の可否を判断した上での使用も考慮する。

ただし、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性株が疑われる状況では、使用が考慮される。2023/24 シーズンはオセルタミビルへの感受性が低下した I223V+S247N の二重変異ウイルスの多国間での発生が報告されている<sup>38</sup>。しかし、その発生は稀であり、現時点でこれまでの治療方針を変更する必要はないと考える。なお、オセルタミビル以外のノイラミニダーゼ阻害薬やパロキサビルマルボキシルに対する感受性は維持されている。

重症例・肺炎例については単剤治療の有効性に関するデータの蓄積が少ない。他剤との併用療法も考慮されるが、一部の報告ではノイラミニダーゼ阻害薬との併用効果はなかったとの報告が

なされている<sup>37</sup>。以上より、同薬と他の抗インフルエンザ薬の併用効果に関しては更なるエビデンスの蓄積が必要である。

前述の通り、国内における使用頻度増加に伴う薬剤耐性ウイルス出現頻度の変化にも十分注意する必要がある。

## 2. 抗インフルエンザ薬による予防投与に関する考え方

インフルエンザの予防については、あくまでもワクチン接種やマスク着用・手洗いなどの対策が基本である。抗インフルエンザ薬による予防投与については、病院内における集団発生やインフルエンザ重症化リスクのある基礎疾患のある患者が曝露を受けた状況においてのみ考慮される。やむを得ず使用する場合は、原則としてノイラミニダーゼ阻害薬を使用する。バロキサビルマルボキシルの使用はノイラミニダーゼ阻害薬耐性株が疑われる状況に限定される。

## 3. ノイラミニダーゼ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

現時点においてはノイラミニダーゼ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 A(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、A(H1N1)pdm09 分離株の 1~4%を占める<sup>35</sup>。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<sup>39</sup>。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。「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」を基にしたシミュレーションの結果から、「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と推定されている（<ペラミビル投与設計と血中濃度の検討について>を参照）。

バロキサビル マルボキシ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）。また、オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスによるアウトブレイク事例で成人患者に対してバロキサビル マルボキシルを投与し、オセルタミビル投与群に比べて早期に解熱が得られたとの報告がある<sup>40</sup>。

\* H274Y の表記もみられるが、これは、A(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、A(H1N1)亜型ウイルスの 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.gov/iasr/30/348/pr3483.html>)

#### (2) R292K 変異を有する A(H7N9)亜型ウイルス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 A(H7N9)亜型ウイルスのなかには、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<sup>41,42</sup>。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<sup>42</sup>。各 NA 阻害薬の R292K 変異株に対する IC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> 値は 100 ~250 nM 前後と高く<sup>42,43</sup>、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<sup>43</sup>。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 IC<sub>50</sub> 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、A(H7N9)亜型の 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 A(H7N9)亜型の 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、A(H7N9)亜型の 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)。

#### 4. 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<sup>44</sup>。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<sup>45</sup>もある。

2019/20 シーズン以降は、2020/21、2021/22 シーズンにおいて国内では大規模な流行がなかったが、2023/24 シーズンからはインフルエンザ患者が増えており、日本小児科学会はインフルエンザワクチンの接種を推奨する。

#### 今冬のインフルエンザワクチン

##### (1) 国内の不活化インフルエンザ HA ワクチン製剤について

2018 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及び新型コロナ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。

#### 2024/25 シーズンのワクチン株

A/Victoria(ビクトリア)/4897/2022(IVR-238)(H1N1)pdm09

A/California(カリフォルニア)/122/2022 (SAN-022)(H3N2)

B/Phuket (プーケット)/3073/2013 (山形系統)

B/Austria(オーストリア)/1359417/2021 (BVR-26)(ビクトリア系統)

2024/25 シーズンの不活化インフルエンザ HA ワクチンの供給量に関しては、2,734 万本（成人量では 5,468 万回分に相当）となり、通常年の使用量を超える供給量となる見込み（ワクチンの例年の接種率からは、小児で供給量を確保できる見込み）であり、2023 年度と同様にワクチンの出荷が早い状況である。2023/24 シーズンは早期から流行が起こったこと、新型コロナウイルス感染症との同時流行も懸念されることから、速やかな接種が求められる。なお、昨年同様に 13 歳以上は原則 1 回接種となる。

6 か月以上の小児が新型コロナワクチンと不活化インフルエンザ HA ワクチンを接種する場合、同時接種を含めて、接種間隔の制限はない。成人患者を対象とした検討で、単独で接種した場合と比較して、有効性及び安全性が劣らないとの報告があること等を踏まえ、厚生労働省の 2022 年 7 月 22 日開催の審議会において議論された結果、実施が可能となった。また、その他のワクチンとの接種間隔 2 週間の制限も撤廃された。

#### (2) 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン(live attenuated influenza vaccine: LAIV)について

2003 年に初めて米国で承認され、2023 年 4 月時点で 36 の国と地域で承認されている。小児にとって、ワクチンに伴う痛みは重大な懸念事項であり、経鼻接種による痛みの軽減には重要な意義がある。国内においては長年に渡り未承認のままであったが、2023 年 3 月 27 日に LAIV (商品名：フルミスト®点鼻液) の製造販売承認がなされ、実際の接種が 2024/25 シーズンから開始される。B 山形系統を含まない 3 価ワクチンである。使用方針については、[https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=607](https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=607) を参照のこと。

接種対象者は、2 歳～19 歳未満で、0.2 mL を 1 回（左右の鼻腔内に各 0.1 mL を 1 噴霧ずつ、合計 2 噴霧）投与する。注射は厳禁である。

以下に日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会の LAIV の使用方針を示す。

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会の推奨

不活化インフルエンザ HA ワクチン (inactivated influenza vaccine: IIV) と LAIV の間にインフルエンザ罹患予防効果に対する明確な優位性は確認されていない。

① 2 歳～19 歳未満に対して、不活化インフルエンザ HA ワクチンまたは経鼻弱毒生インフルエンザワクチンのいずれかのワクチンを用いたインフルエンザ予防を同等に推奨するが、特に喘息患者には不活化インフルエンザ HA ワクチンの使用を推奨する。LAIV は飛沫又は接触に

よりワクチンウイルスの水平伝播の可能性があるため、授乳婦、周囲に免疫不全患者がいる場合は不活化インフルエンザ HA ワクチンの使用を推奨する。

② 生後 6 か月～2 歳未満、19 歳以上、免疫不全患者、無脾症患者、妊婦、ゼラチンアレルギーを有する者に対しては不活化インフルエンザ HA ワクチンのみを推奨する。

## 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（75 mg）

用量・用法：

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

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

投与対象：体重 2,500 g 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

2020/21 シーズンからオセルタミビルに特化した 10 代の副作用の記載は削除されている。

2019/20 シーズンから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：10 mg 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 20 mg 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 40 mg 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。

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

## 参考

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現れるおそれがある（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 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。一般的な成人量は 1 回 300 mg。投与量の上限は、1 回量として 600 mg 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。

作用機序：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：10 mg錠：素錠、20 mg錠：フィルムコーティング錠

顆粒：2%分包（1 包 500 mg 中に 10 mg 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、20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包（バロキサビル マルボキシルとして 40 mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包（バロキサビル マルボキシルとして 80 mg）を単回経口投与する。

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

## 参考

10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠 (パロキサビル マルボキシルとして 10 mg) *
----------------------	--

\*2020年10月1日時点では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に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全てのインフルエンザ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）]。

### <ペラミビル投与設計と血中濃度の検討について>

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<sup>46</sup>。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IC<sub>50</sub> (28±7nM)<sup>47</sup>より、Mean+3SDの50 nM、さらに、IC<sub>50</sub>を大きく上回る濃度である100 nM、200 nM、300 nMに設定した (表3)。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

## 参考

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と考えられる。**より確実な効果を得るには、⑤の「5 mg/kg、1日2回、連日5日間投与」、さらには④の「10 mg/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60 mg までとする。

参考

表 3. 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) <sup>a)</sup>	% time > IC (予測値) <sup>av)</sup>			
		設定鼻腔中濃度			
		50 nM	100 nM	200 nM	300 nM
<b>5 mg/kg/回</b>					
1 日 2 回 x 5 日間連続 (12 時間毎)	109104	100 %	100 %	90.7 % (108.9 h) <sup>b)</sup>	76.8 % (92.2h)
<b>10 mg/kg/回</b>					
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)
<b>20 mg/kg/回</b>					
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, et al. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics* 2013;132:e1539-45.
2. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, et al. 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;66:1492-500.
3. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;1:Cd002744.
4. インフルエンザにおける新生児への対応案.  
<https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20170924influenca.pdf> (参照 2024-9-11)
5. Nakano T, Yamaguchi H, Chiba T, et al. The safety and efficacy of the long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate hydrate for Inhalation Suspension Set in children under the age of 5 in a post-marketing surveillance. *J Infect Chemother.* 2021;27:1436-1446.
6. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *The New England journal of medicine* 2018;379:913-23.
7. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, et al. 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.
8. Kakuya F, Haga S, Okubo H, et al. Effectiveness of baloxavir marboxil against influenza in children. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2019;61:616-8.
9. Nezu K, Hayashida S, Nagano N, et al. Early Fever Resolution in Early Childhood Influenza Treated with Baloxavir Marboxil: A Retrospective Study Compared to Those with Oseltamivir. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59:1543.
10. Baker JB, Block SL, Cagas SE, et al. Safety and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Influenza-infected Children 5-11 Years of Age: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Study (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42:983-989.
11. Ge X, Chen Y, Wu W, et al. Safety and effectiveness of baloxavir marboxil and oseltamivir for influenza in children: a real-world retrospective study in China. *Front Pediatr.* 2024;12:1418321.

## 参考

12. Liu JW, Lin SH, Wang LC, et al. Comparison of Antiviral Agents for Seasonal Influenza Outcomes in Healthy Adults and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA network open* 2021;4:e2119151.
13. Komeda T, Takazono T, Hosogaya N, et al. Comparison of Hospitalization Incidence in Influenza Outpatients Treated With Baloxavir Marboxil or Neuraminidase Inhibitors: A Health Insurance Claims Database Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;73:e1181-e90.
14. Sun Y, Wagatsuma K, Saito R, et al. Duration of fever in children infected with influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) or B virus and treated with baloxavir marboxil, oseltamivir, laninamivir, or zanamivir in Japan during the 2012-2013 and 2019-2020 influenza seasons. *Antiviral Res.* 2024;228:105938.
15. Takazono T, Ito G, Hosogaya N, et al. Comparison of the Effectiveness of Baloxavir and Oseltamivir in Outpatients With Influenza B. *Influenza Other Respir Viruses.* 2024;18:e70002.
16. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *The New England journal of medicine* 2020;383:309-20.
17. Kommandantvold SA, Chang SC, Surinach A, et al. Cost-Effectiveness of Baloxavir Marboxil Versus Oseltamivir or no Treatment for the Management of Influenza in the United States. *Infect Dis Ther.* 2024;13:2071-2087.
18. Jiang Y, Wen J, Sun J, et al. Evaluating the Public Health and Health Economic Impacts of Baloxavir Marboxil and Oseltamivir for Influenza Pandemic Control in China: A Cost-Effectiveness Analysis Using a Linked Dynamic Transmission-Economic Evaluation Model. *Pharmacoeconomics.* 2024;42:1111-1125.
19. van der Pol S, Postma MJ, Boersma C. Antivirals to prepare for surges in influenza cases: an economic evaluation of baloxavir marboxil for the Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2024 Mar 14. doi: 10.1007/s10198-024-01683-1.
20. Ikematsu H, Baba T, Saito MM, et al. Comparative Effectiveness of Baloxavir Marboxil and Oseltamivir Treatment in Reducing Household Transmission of Influenza: A Post Hoc Analysis of the BLOCKSTONE Trial. *Influenza Other Respir Viruses.* 2024 May;18(5):e13302.
21. Gubareva LV, Fry AM. Baloxavir and Treatment-Emergent Resistance: Public Health Insights and Next Steps. *The Journal of infectious diseases* 2020;221:337-339.
22. Takashita E, Kawakami C, Morita H, et al. Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of influenza A(H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to the novel cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir in Japan, December 2018. *Euro*

## 参考

Surveill. 2019;24:1800698. PMC6344841.

23. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *J Infect Dis.* 2020;221:346-355.
24. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, 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;20:1204-1214.
25. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, et al. Baloxavir Marboxil in Japanese Pediatric Patients With Influenza: Safety and Clinical and Virologic Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2020 14;71:971-981.
26. Yokoyama T, Sakaguchi H, Ishibashi T, et al. Baloxavir Marboxil 2% Granules in Japanese Children With Influenza: An Open-label Phase 3 Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:706-712.
27. Li J, Wagatsuma K, Sun Y, et al. Factors associated with viral RNA shedding and evaluation of potential viral infectivity at returning to school in influenza outpatients after treatment with baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors during 2013/2014-2019/2020 seasons in Japan: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2023 ;23:188.
28. Checkmahomed L, M'hamdi Z, Carbonneau J, et al. Impact of the Baloxavir-Resistant Polymerase Acid I38T Substitution on the Fitness of Contemporary Influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) Strains. *J Infect Dis.* 2020;221(1):63-70.
29. Jones JC, Pascua PNQ, Fabrizio TP, et al. Influenza A and B viruses with reduced baloxavir susceptibility display attenuated in vitro fitness but retain ferret transmissibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2020;117:8593-601.
30. Takashita E, Ichikawa M, Morita H, et al. Human-to-Human Transmission of Influenza A(H3N2) Virus with Reduced Susceptibility to Baloxavir, Japan, February 2019. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:2108-2111. .
31. Takashita E, Fujisaki S, Morita H, et al. A community cluster of influenza A(H3N2) virus infection with reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E199G substitution in Japan, February to March 2023. *Euro Surveill.* 2023;28:2300501.
32. Sato M, Takashita E, Katayose M, 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;224:1735-1741.
33. Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, et al. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018-2020. *Antiviral research* 2022; 200: 105281.

## 参考

34. World health organization; [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season.pdf?sfvrsn=2e9d2194\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season.pdf?sfvrsn=2e9d2194_7&download=true) (参照 2024-9-11)
35. 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; <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>. (参照 2024-9-11)
36. Chon I, Wagatsuma K, Saito R, et al. Detection of influenza A(H3N2) viruses with polymerase acidic subunit substitutions after and prior to baloxavir marboxil treatment during the 2022-2023 influenza season in Japan. *Antiviral Res.* 2024;229:105956.
37. Kumar D, Ison MG, Mira JP, et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(5): 718-30
38. Patel MC, Nguyen HT, Pascua PNQ, et al. Multicountry Spread of Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses with Reduced Oseltamivir Inhibition, May 2023–February 2024. *Emerg Infect Dis.* 2024;30:1410-1415.
39. Gubareva LV, Besselaar TG, Daniels RS, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2015-2016. *Antiviral research* 2017;146:12-20.
40. Fujita M, Matsumoto H, Inafuku Y, et al. A retrospective observational study of the treatment of a nosocomial infection caused by oseltamivir-resistant influenza virus A with baloxavir marboxil. *Respiratory investigation* 2020;58:403-8.
41. Ke C, Mok CKP, Zhu W, et al. Human Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H7N9) Virus, China. *Emerging infectious diseases* 2017;23:1332-40.
42. Zhu W, Zhou J, Li Z, et al. 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;22.34.
43. Zhang X, Song Z, He J, et al. Drug susceptibility profile and pathogenicity of H7N9 influenza virus (Anhui1 lineage) with R292K substitution. *Emerging microbes & infections* 2014;3:e78.
44. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;2:Cd004879.
45. Talbot HK, Zhu Y, Chen Q, et al. Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations in adults, 2011-2012 influenza season.

## 参考

Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013;56:1774-7.

46. Sato M, Ito M, Suzuki S, et al. Influenza viral load and peramivir kinetics after single administration and proposal of regimens for peramivir administration against resistant variants. Antimicrobial agents and chemotherapy 2015;59:1643-9.

47. Takashita E, Ejima M, Itoh R, et al. 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.