

高齢者等ハイリスク者に対する長時間作用型ノイラミニダーゼ 阻害剤 laninamivir octanoate hydrate の予防投与における 安全性とインフルエンザ発症予防効果の検討

¹⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門, ²⁾ 日本臨床内科医会, ³⁾ 第一三共株式会社

渡辺 彰¹⁾ 柏木征三郎²⁾ 池松 秀之²⁾
山口 広貴³⁾ 關 静香³⁾ 塩境 一仁³⁾

(平成 29 年 10 月 16 日受付)

(平成 29 年 11 月 20 日受理)

Key words: laninamivir, long-acting neuraminidase inhibitor, influenza, prophylaxis, high-risk patient

要 旨

今回、我々は、高齢者施設入所者及び医療機関入院患者を対象とした特定使用成績調査を実施することにより、インフルエンザウイルス感染の本来の予防対象である高齢者等ハイリスク者に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物（以下、ラニナミビル）の安全性ならびに予防効果を検討した。安全性評価対象症例 479 例は、全例が 65 歳以上の高齢者で、ラニナミビルの予防投与に起因する副作用は認められなかった。有効性評価対象症例 440 例のうち、予防投与から 10 日間の間に何らかのインフルエンザ症状が認められた症例は 17 例（3.9%）であった。インフルエンザウイルス感染症（疑いを含む）の発症率は 2.5%（11 例/440 例）であり、若年の健常者が主な対象の開発治験の成績と比較しても、ハイリスク者に対するラニナミビルの安全性・予防効果に問題は認められなかった。

なお、予防投与時にインフルエンザ症状がない場合でも PCR 検査「陽性」例が 5.2%（23 例/440 例）認められ、「同一居室・病棟」で 7.4%（5 例/68 例）、「同一フロア・病棟」で 5.3%（18 例/341 例）であった。今回の成績より、高齢者等のハイリスク者が入所又は入院する施設内でのインフルエンザの予防に、ラニナミビルを投与した際の安全性が確認された。また、施設内でインフルエンザ感染症が発症した場合、既に周囲にインフルエンザウイルスが拡散している可能性もあるため、ラニナミビル 40mg 単回あるいは 20mg、1 日 1 回、2 日間吸入による早期からの予防投与を考慮する必要があると考えられた。

〔感染症誌 92: 51~60, 2018〕

序 文

インフルエンザウイルス感染症の予防はインフルエンザワクチン接種が基本であるが¹⁾²⁾、その年の流行株によって、ワクチン効果が低下することがある³⁾。また、感染を防御できるレベルの抗体が産生されるまでには数週間要する⁴⁾。特に高齢者や慢性呼吸器疾患等を合併するハイリスク者がインフルエンザウイルスに感染した場合は、重症化する確率が高いため、ワクチン接種や感染対策の一層の徹底に加えて、抗インフルエンザウイルス薬による積極的な予防対策が重要と考

えられている⁵⁾。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（以下、ラニナミビル）は第一三共株式会社が創製・開発した長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤であり、本邦では 2010 年 10 月に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療薬として発売されている⁶⁾⁷⁾。予防適応に関しては、2013 年 12 月に成人及び 10 歳以上の小児に対する 20mg、1 日 1 回、2 日間吸入投与の用法・用量にて製造販売承認が得られている⁸⁾。さらに、2016 年 8 月には 10 歳未満の小児に対して 20mg 単回吸入投与、成人及び 10 歳以上の小児に対して 40mg 単回吸入投与の製造販売承認が得られた⁹⁾¹⁰⁾。これにより、ラニナミビルは、インフルエンザウイルス感染症の治

別刷請求先：(〒103-8426) 東京都中央区日本橋本町 3-5-

1

第一三共株式会社安全管理推進部 關 静香

療・予防において同一用量による単回吸入投与が可能となった。

但し、ラニナミビルの予防適応に関する開発治験は、インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象としており、予防投与者の多くは30歳代から40歳代の若い健康者で、本来の予防投与の対象となる高齢者等のハイリスク者の検討例数は限られている。今回、我々は、2014年2月から2017年4月の4インフルエンザシーズンにかけて、高齢者等ハイリスク者を対象としたラニナミビル予防投与時の安全性の検討を主目的とした特定使用成績調査を実施したので、その成績を報告する。なお、本調査は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条の4第4項（再審査）及び「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年12月20日付厚生労働省令第171号）」に則り実施した。

対象と方法

1. 調査対象

初発患者は、高齢者施設入所者又は医療機関入院患者のうち、インフルエンザ迅速診断キットにて陽性と判定され、調査担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断し、周囲への感染拡大が疑われる患者とした。予防投与者は、初発患者と同一居室（病室）、同一フロア（同一病棟）又はリハビリやラウンジ等共同利用場所での接触の機会が多い入所者及び入院患者で、インフルエンザウイルス感染症を発症していないと調査担当医師が判断した65歳以上の高齢者とした。

2. 調査薬剤及び用法・用量

ラニナミビルオクタン酸エステルとし、40mg単回吸入投与又は20mgを1日1回、2日間吸入投与した。

3. 調査方法

中央登録方式により調査を実施した。なお、調査担当医師は対象となる初発患者及び予防投与者（必要に応じ介護者も含む）に対して、本調査の趣旨を説明した。有害事象、インフルエンザウイルス感染症発症予防効果の観察期間は、本剤初回吸入から10日間とした。

4. 調査項目

初発患者は、性別、年齢、インフルエンザ発症日時（発症の定義：発熱又は熱感を感じた日時）、インフルエンザ迅速診断キットによる判定日並びに判定結果、インフルエンザ発症時のウイルスPCR検査結果を調査した。

予防投与者の背景として、性別、年齢、初発患者との関係（同一居室（同一病室）、同一フロア（同一病棟）、同一フロア（同一病棟）外で接触機会が多い）、インフルエンザワクチン接種歴の有無、喫煙習慣の有

無、アレルギー歴の有無と内容、ラニナミビル初回吸入時の体温（腋窩）及びインフルエンザ症状（7項目：頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）の有無、基礎疾患・合併症の有無、ハイリスク者（慢性呼吸器疾患等）の該当の有無、ラニナミビル吸入状況（吸入日時、1日投与量）、ラニナミビル初回吸入時のウイルスPCR検査結果を調査した。

予防投与者に何らかのインフルエンザ症状が発現した場合は、体温（腋窩）、インフルエンザ症状（7項目：頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）の有無、インフルエンザ迅速診断キットによる判定日並びに判定結果、インフルエンザ症状発症時のウイルスPCR検査結果を調査した。

予防投与者に何らかの有害事象が発現した場合は、有害事象名、発現日、重篤性、症状に対する処置、転帰、転帰日、本剤との因果関係、および本剤以外に考えられる要因を調査した。

5. インフルエンザの発症の定義

インフルエンザの発症については、ウイルスPCR検査の結果、体温及び7つのインフルエンザ症状の有無に基づいて定義し、次のように分類した。

1) インフルエンザ様疾患

ウイルスPCR検査の結果如何に関わらず、体温37.5℃以上又は7つのインフルエンザ症状のうち1つ以上の症状が認められる場合、インフルエンザ様疾患と定義した。

2) インフルエンザウイルス感染症

1)の中で、ウイルスPCR検査で「陽性」と判定された場合、インフルエンザウイルス感染症の発症と定義した。

3) インフルエンザウイルス感染症疑い

1)の中で、ウイルスPCR検査が未実施の場合、インフルエンザウイルス感染症疑いと定義した。

6. ウイルス学的検査集中検査機関

ウイルスPCR検査は、LSIメディエンス株式会社で実施し、ウイルスの型・亜型を同定した。

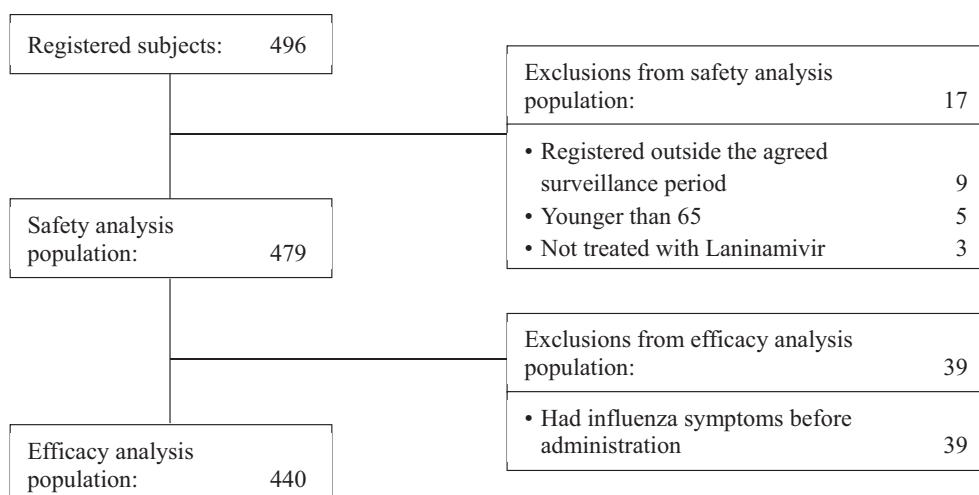
7. 統計解析

安全性評価対象例を対象に、副作用・感染症及び重篤な有害事象の発現状況に関する集計を行い、副作用発現率及び95%信頼区間を推定した。有効性評価対象例を対象に、インフルエンザウイルス感染症（疑いを含む）の発症割合、インフルエンザ様疾患の発症割合及び95%信頼区間を推定した。インフルエンザ発症予防効果に影響を与える要因についてはFisherの直接確率法を用い、有意水準を両側5%とした。

成 績

1. 症例構成

Fig. 1 Subject disposition



全国22施設（高齢者施設：11施設，医療機関11施設）において，2014年2月から2017年4月の4インフルエンザシーズンの間に，インフルエンザウイルス感染症の初発患者（全例が迅速診断キット陽性）81例と接触した496例にラニナミビルが予防投与された．解析対象の内訳をFig.1に示す．登録症例496例のうち，契約期間外症例9例，年齢が65歳未満の5例，ラニナミビル未投与症例3例の計17例を除いた479例を安全性評価対象症例とした．安全性評価対象症例479例のうち，ラニナミビル予防投与前に37.5℃以上の発熱又は7つのインフルエンザ症状うち1つ以上の症状が認められた39例を除いた440例を有効性評価対象症例とした．なお，安全性評価除外症例17例に有害事象・副作用は認められなかった．

2. 予防投与者の患者背景

安全性評価対象症例479例の患者背景をTable1に示す．平均年齢は82.2±7.9歳（平均±SD）であり，85歳以上の高齢者が43.8%（210例）であった．ラニナミビルの用法・用量については，20mg，1日1回，2日間吸入投与が56.4%（270例），40mg単回吸入投与が42.8%（205例）であった．

予防投与者479例が接触した初発患者は，迅速診断キットで全例陽性であったが，PCR検査によるウイルス型・亜型別に分けると，AH3N2型が68.9%（330例），AH1N1pdm型が15.9%（76例），B型が8.4%（40例），陰性が4.4%（21例），未実施が2.5%（12例）であった．インフルエンザワクチン接種率は86.8%（416例）であった．また，慢性呼吸器疾患，慢性心疾患等のハイリスク疾患合併例は44.7%（214例）であった．

3. 予防投与者における安全性

安全性評価対象症例479例中，ラニナミビルと因果

関係ありと判定された副作用は認められず，副作用発現率の95%信頼区間は0.00~0.77%と推定された．また，20mg，1日1回，2日間吸入投与（270例），40mg単回吸入投与（205例）の副作用発現率の95%信頼区間は，各々0.00~1.36%，0.00~1.78%と推定された．一方，有害事象は6例認められた．有害事象は，SpO₂低下，発熱性好中球減少症，尿路感染症・皮膚感染症，低酸素血症，急性気管支炎の悪化，喀痰増加であったが，転院のため転帰不明の1例（SpO₂低下）を除き，全例回復又は軽快した．

4. インフルエンザ様疾患の発症状況

有効性評価対象症例440例のうち，インフルエンザ様疾患の発症割合は3.9%（17例/440例）であった（Table2）．

No.1~5の5例は，発熱又はインフルエンザ症状発現時のPCR検査が陽性であり，インフルエンザウイルス感染症が発症したものと考えられ，その発症率は1.1%（5例/440例）であった．No.6~11の6例は，発熱又は症状発現時にPCR検査が実施されておらず，インフルエンザウイルスあるいは他の病原微生物の感染によるものか不明であった．No.12~17の6例は，PCR検査はいずれも陰性で，迅速診断キットも全て陰性であり，インフルエンザウイルス以外の感染によるものと考えられた．なお，これら17例について，発熱又は症状発症から30日以内の肺炎併発の有無を確認した結果，肺炎併発例は1例認められ，この症例はラニナミビル予防投与時のPCR検査が陽性（AH3N2）であった．残る16例のうち1例は，肺炎併発の有無が不明，15例では肺炎の併発はなかった．

5. インフルエンザ発症予防効果に影響を及ぼす要因

インフルエンザウイルス感染症の疑いを含む症例

Table 1 Background of subjects treated prophylactically

	Demographics	Number	(%)
Sex	Male	154	(32.2)
	Female	325	(67.8)
Age	≥65, <75	93	(19.4)
	≥75, <85	176	(36.7)
	≥85	210	(43.8)
	Mean ± SD	82.2 ± 7.9	
	Range	65-106	
Laninamivir dosage	20 mg × 2 doses	270	(56.4)
	40 mg once	205	(42.8)
	20 mg once	1	(0.2)
	Unknown	3	(0.6)
Virus type and subtype of the index patient	AH3N2	330	(68.9)
	AH1N1pdm	76	(15.9)
	B	40	(8.4)
	Not detected	21	(4.4)
	Not performed	12	(2.5)
Contact with the index patient	Same room (hospital/nursing home)	77	(16.1)
	Same floor/ward	370	(77.2)
	Others*	32	(6.7)
Time from the onset of influenza in the index patient to first prophylactic Laninamivir inhalation	<12 hours	287	(59.9)
	≥12 hours, <24 hours	33	(6.9)
	≥24 hours, <36 hours	99	(20.7)
	≥36 hours, <48 hours	14	(2.9)
	≥48 hours	46	(9.6)
Vaccinated in current season	No	27	(5.6)
	Yes	416	(86.8)
	Unknown	36	(7.5)
Smoking habit	Non-smoker	309	(64.5)
	Smoker	34	(7.1)
	Unknown	136	(28.4)
History of allergy	No	221	(46.1)
	Yes	35	(7.3)
	Unknown	223	(46.6)
PCR test result before prophylactic Laninamivir inhalation	Negative	440	(91.9)
	Positive	34	(7.1)
	Not performed	5	(1.0)
High-risk patient	No	265	(55.3)
	Yes	214	(44.7)
	Chronic respiratory disease	42	(8.8)
	Chronic heart disease	106	(22.1)
	Metabolic disease	93	(19.4)
	Chronic renal impairment	33	(6.9)

*Patients who have many contact opportunities except for the same room or the same floor

(No.1~11) 及びインフルエンザウイルス感染症 (No.1~5) のラニナミビルの予防効果に影響を及ぼす要因を検討した。

インフルエンザウイルス感染症患者5例とインフルエンザウイルス感染症疑い患者6例を合わせた11例における患者背景別の発症率を Table 3に示す。有意差が認められた項目は「初発患者との関係」(p=0.0011)と「予防投与時のPCR検査」(p=0.0161)であった。初発患者との接触が濃厚である「同一居室・

病室」の発症率は10.3% (7例/68例)であり、「同一フロア・病棟」の1.2% (4例/341例), 「同一フロア (同一病棟) 外で接触機会が多い」の0.0% (0例/31例) に比べて高かった。また, インフルエンザ症状はないものの「予防投与時のPCR検査」が「陽性」例の発症率は13.0% (3例/23例)と「陰性」例の1.9% (8例/413例) に比べて有意に高かった。なお, 「予防投与時のPCR検査」が「陽性」であった23例の内訳は, 5例が初発患者と「同一居室・病室」, 18例が「同

Table 2 List of subjects with influenza-like disease among those given prophylactic administration

No.	Sex	Age	Dosage	PCR test result for the index patient	Contact with the index patient	Vaccinated in current season	High-risk patient	PCR test result before prophylactic Laninamivir inhalation	Time from Laninamivir inhalation to onset	Rapid diagnostic test at onset	PCR test at onset
1	Female	86	20 mg ×2 doses	A/H3N2	Same floor	Yes	No	Positive	Day 2	A	A/H3N2
2	Female	82	20 mg ×2 doses	A/H3N2	Same floor	Yes	No	Negative	Day 7	A	A/H3N2
3	Male	87	20 mg ×2 doses	A/H1N1pdm	Same room	Yes	No	Negative	Day 2	Not performed	A/H1N1pdm
4	Male	75	20 mg ×2 doses	B	Same room	Unknown	Chronic respiratory disease Metabolic disease Chronic renal impairment	Negative	Day 2	Negative	B
5	Male	70	40 mg once	A/H3N2	Same room	Yes	Metabolic disease	Positive	Day 2	A	A/H3N2
6	Female	93	20 mg ×2 doses	A/H3N2	Same floor	Yes	No	Negative	Day 3	Negative	Not performed
7	Female	94	20 mg ×2 doses	A/H3N2	Same floor	Yes	Chronic heart disease	Negative	Day 5	Not performed	Not performed
8	Female	94	20 mg ×2 doses	A/H3N2	Same room	Yes	No	Negative	Day 3	Not performed	Not performed
9	Male	78	20 mg ×2 doses	B	Same room	No	No	Negative	Day 3	Negative	Not performed
10	Male	68	40 mg once	A/H3N2	Same room	Yes	Metabolic disease Chronic renal impairment	Negative	Day 4	Negative	Not performed
11	Male	74	40 mg once	A/H3N2	Same room	No	Chronic heart disease Metabolic disease	Positive	Day 1	Not performed	Not performed
12	Male	75	20 mg ×2 doses	A/H1N1pdm	Same floor	Unknown	Metabolic disease	Negative	Day 3	Negative	Not detected
13	Male	77	20 mg ×2 doses	A/H1N1pdm	Same room	No	Chronic heart disease Metabolic disease	Negative	Day 3	Negative	Not detected
14	Female	74	40 mg once	A/H3N2	Same floor	Yes	Metabolic disease	Negative	Day 4	Negative	Not detected
15	Female	102	20 mg ×2 doses	A/H3N2	Others*	Yes	Chronic heart disease	Negative	Day 7	Negative	Not detected
16	Female	91	20 mg ×2 doses	A/H3N2	Same room	Yes	No	Negative	Day 9	Negative	Not detected
17	Male	74	20 mg ×2 doses	A/H3N2	Same floor	Yes	No	Negative	Day 8	Negative	Not detected

*Patients who have many contact opportunities except for the same room or the same floor

一フロア・病棟」であった。

インフルエンザウイルス感染症5例における患者背景別の発症率を Table 4に示す。有意差が認められた項目は「初発患者との関係」(p=0.0473)と「予防投与時のPCR検査」(p=0.0242)であった。初発患者との接触が濃厚である「同一居室・病室」の発症率は4.4%(3例/68例)であり、「同一フロア・病棟」の0.6%(2例/341例)、「同一フロア(同一病棟)外で接触機会が多い」の0.0%(0例/31例)に比べて高かった。また、インフルエンザ症状はないものの「予防投与時のPCR検査」が「陽性」例の発症率は8.7%(2例/23例)と「陰性」例の0.7%(3例/413例)に比べて有意に高かった。なお、統計学的な有意差は認められなかったものの、初発患者と接触後、12時間未満でラニナミビルを予防投与した症例のインフルエンザ発症率は1.1%(3例/266例)、12時間以上24時間未満で

は0.0%(0例/30例)、24時間以上36時間未満では0.0%(0例/93例)、36時間以上48時間未満では0.0%(0例/14例)であり、48時間以上経過した症例5.4%(2例/37例)より低い値であった。また、用法・用量別のインフルエンザ発症率は、40mg単回吸入投与で0.5%(1例/204例)と20mg、1日1回、2日間吸入投与に比べ低い値であった。

6. インフルエンザウイルス感染症の発症時期

インフルエンザウイルス感染症(疑いを含む)の発症時期を Fig. 2に示す。ラニナミビル予防投与2日目の発症が4例と最も多く、5日まで10例(90.9%)が発症していた。

考 察

抗インフルエンザウイルス薬の予防投与は、原則として、インフルエンザウイルスに感染した場合、重症化する可能性が高い高齢者や慢性呼吸器疾患、慢性心

Table 3 Incidence of (suspected/confirmed) influenza virus infection by subject background

Demographics		Number	Suspected/ Confirmed infection	(%)	Test
Sex	Male	141	6	(4.3)	0.1143
	Female	299	5	(1.7)	
Age	≥65, <75	82	3	(3.7)	0.6134
	≥75, <85	169	3	(1.8)	
	≥85	189	5	(2.6)	
Laninamivir dosage	20 mg×2 doses	235	8	(3.4)	0.2336
	40 mg once	204	3	(1.5)	
	Unknown	1	0	(0.0)	
Virus type and subtype of the index patient	AH3N2	307	8	(2.6)	0.4885
	AH1N1pdm	67	1	(1.5)	
	B	33	2	(6.1)	
	Not detected	21	0	(0.0)	
	Not performed	12	0	(0.0)	
Contact with the index patient	Same room	68	7	(10.3)	0.0011
	Same floor	341	4	(1.2)	
	Others*	31	0	(0.0)	
Time from the onset of influenza in the index patient to first prophylactic Laninamivir inhalation	<12 hours	266	9	(3.4)	0.2181
	≥12 hours, <24 hours	30	0	(0.0)	
	≥24 hours, <36 hours	93	0	(0.0)	
	≥36 hours, <48 hours	14	0	(0.0)	
	≥48 hours	37	2	(5.4)	
Vaccinated in current season	No	26	2	(7.7)	0.1272
	Yes	384	8	(2.1)	
	Unknown	30	1	(3.3)	
PCR test result before prophylactic administration	Negative	413	8	(1.9)	0.0161
	Positive**	23	3	(13.0)	
	Not performed	4	0	(0.0)	
High-risk patient	No	248	6	(2.4)	1.0000
	Yes	192	5	(2.6)	
	Chronic respiratory disease	33	1	(3.0)	
	Chronic heart disease	99	2	(2.0)	
	Metabolic disease	87	4	(4.6)	
	Chronic renal impairment	32	2	(6.3)	
Smoking habit	Non-smoker	274	8	(2.9)	0.2813
	Smoker	32	2	(6.3)	
	Unknown	134	1	(0.7)	

*Patients who have many contact opportunities except for the same room or the same floor

**23 patients with a positive PCR test comprised 5 patients of "same room" and 18 patients of "same floor"

不全等のハイリスク者が対象となる⁵⁾。

一方、ラニナミビルの予防適応の開発治験⁹⁾は、インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象として実施しており、予防投与者の多くは30歳代から40歳代の若い健常者であった。従って、本来の予防投与の対象であるハイリスク者に対するラニナミビルの安全性・予防効果を早期に把握することは抗インフルエンザウイルス薬の適正使用の観点から重要な課題と考える。

今回、我々は、高齢者施設入所者及び医療機関入院患者を対象とした特定使用成績調査を実施することにより、ハイリスク者に対するラニナミビル予防投与例

496例を登録し、安全性・予防効果を検討した。安全性評価対象症例479例の患者背景は、全例65歳以上の高齢者で平均年齢は82.2±7.9歳(平均±SD)であり、かつ、慢性呼吸器疾患等のハイリスク疾患合併例が214例(44.7%)を占めていたが、ラニナミビルの予防投与に起因する副作用は認められなかった。本調査における副作用発現率の95%信頼区間は0.00~0.77%と推定された。また、ラニナミビルの10歳以上及び成人に対する予防適応の用法・用量は、20mg、1日1回、2日間吸入投与であったが、2016年8月以降、40mg単回吸入投与も可能となった。本調査における用法・用量別の副作用発現率の95%信頼区間は、

Table 4 Incidence of influenza virus infection by subject background

Demographics		Number	Confirmed infection	(%)	Test
Sex	Male	141	3	(2.1)	0.3334
	Female	299	2	(0.7)	
Age	≥65, <75	82	1	(1.2)	1.0000
	≥75, <85	169	2	(1.2)	
	≥85	189	2	(1.1)	
Laninamivir dosage	20 mg×2 doses	235	4	(1.7)	0.3784
	40 mg once	204	1	(0.5)	
	Unknown	1	0	(0.0)	
Virus type and subtype of the index patient	AH3N2	307	3	(1.0)	0.5014
	AH1N1pdm	67	1	(1.5)	
	B	33	1	(3.0)	
	Not detected	21	0	(0.0)	
	Not performed	12	0	(0.0)	
Contact with the index patient	Same room	68	3	(4.4)	0.0473
	Same floor	341	2	(0.6)	
	Others*	31	0	(0.0)	
Time from the onset of influenza in the index patient to first Prophylactic Laninamivir inhalation	<12 hours	266	3	(1.1)	0.1897
	≥12 hours, <24 hours	30	0	(0.0)	
	≥24 hours, <36 hours	93	0	(0.0)	
	≥36 hours, <48 hours	14	0	(0.0)	
	≥48 hours	37	2	(5.4)	
Vaccinated in current season	No	26	0	(0.0)	1.0000
	Yes	384	4	(1.0)	
	Unknown	30	1	(3.3)	
PCR test result before prophylactic administration	Negative	413	3	(0.7)	0.0242
	Positive**	23	2	(8.7)	
	Not performed	4	0	(0.0)	
High-risk patient	No	248	3	(1.2)	1.0000
	Yes	192	2	(1.0)	
	Chronic respiratory disease	33	1	(3.0)	
	Chronic heart disease	99	0	(0.0)	
	Metabolic disease	87	2	(2.3)	
	Chronic renal impairment	32	1	(3.1)	
Smoking habit	Non-smoker	274	3	(1.1)	0.3586
	Smoker	32	1	(3.1)	
	Unknown	134	1	(0.7)	

*Patients who have many contact opportunities except for the same room or the same floor

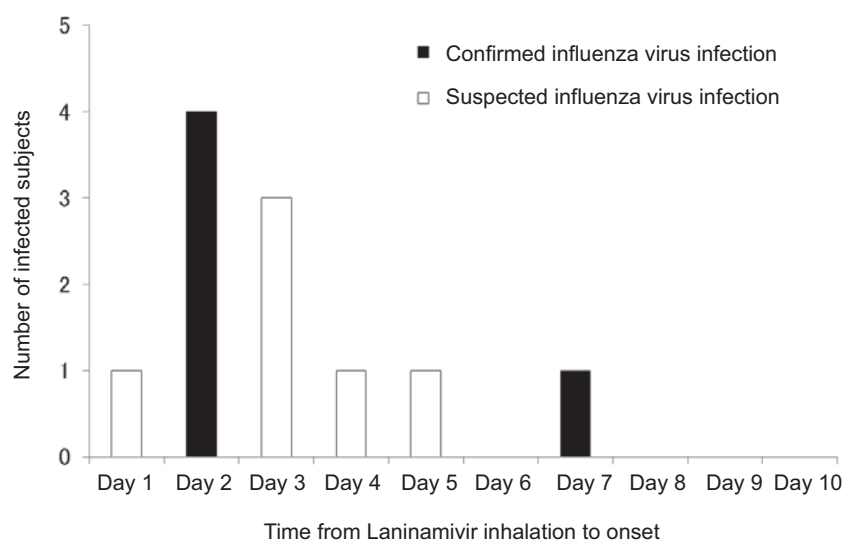
**23 patients with a positive PCR test comprised 5 patients of "same room" and 18 patients of "same floor"

20mg, 1日1回, 2日間吸入投与群で0.00~1.36%, 40mg単回吸入投与群で0.00~1.78%であった。ラニナミビルの予防適応の開発治験における副作用発現率は, J307試験⁸⁾では, 20mg, 1日1回, 2日間吸入投与群で3.1% (17例/552例), プラセボ群で2.7% (15例/559例), J309試験⁹⁾では, 20mg, 1日1回, 2日間吸入投与群で1.9% (5例/267例), 40mg単回吸入投与群で1.9% (5例/269例), プラセボ群で1.5% (4例/265例)であり, いずれの投与方法においても, プラセボ群と同程度であることが報告されている。

今回, 開発治験時に十分検討できなかった高齢者等ハイリスク者にラニナミビルを予防投与した際の安全性を検討したが, いずれの用法・用量においても安全

性上の問題は認められなかった。また, インフルエンザウイルス感染症発症予防効果について検討した結果, ラニナミビル予防投与から10日間の間のインフルエンザウイルス感染症の発症率は1.1% (5例/440例)であり, 発熱又はインフルエンザ症状発現時にPCR検査が未実施であった6例を含めたインフルエンザウイルス感染症(疑いを含む)の発症率は2.5% (11例/440例)であった。また, ラニナミビル吸入日から5日目までに90.9% (10例/11例)が発症していた。予防適応の開発治験のJ307試験⁸⁾における本調査と同様の基準によるインフルエンザウイルス感染症発症割合は, 20mg, 1日1回, 2日間吸入投与群で6.8% (33例/487例), プラセボ群で20.9% (100例/478例),

Fig. 2 Time of onset of suspected/confirmed influenza virus infection



J309 試験⁹⁾では、20mg、1日1回、2日間吸入投与群で9.3% (25例/269例)、40mg 単回吸入投与群で8.6% (23例/267例)、プラセボ群で18.9% (50例/265例)と報告されている。本調査におけるハイリスク者に対するインフルエンザウイルス感染症（疑いを含む）の発症率は2.5% (11例/440例)と開発治験に比べて低い値であった。本調査は、高齢者施設入所者等を対象としていることから、ワクチン接種率が約85%と開発治験の接種率(J307 試験：0%、J309 試験：約40%)より高かったこと、開発治験は、初発患者と濃厚接触である同居家族を対象としていることが影響していると考えられる。但し、高齢者施設入所者や医療機関入院患者は、インフルエンザに罹患した場合、重症化する可能性が高いため、ワクチン接種や感染対策の一層の徹底に加えて、抗インフルエンザウイルス薬による積極的な予防対策が重要とする日本感染症学会のインフルエンザ院内感染対策提言⁵⁾を支持する成績であるとする。

インフルエンザウイルス感染症（疑いを含む）及びインフルエンザウイルス感染症の発症予防効果に影響を及ぼす要因を検討した結果、初発患者と「同一居室・病室」の発症率は、各々10.3% (7例/68例)、4.4% (3例/68例)と高かった。従って、初発患者と濃厚接触が疑われる場合は、予防投与後も患者の容態を注意深く観察する必要があると考えられた。また、ラニナミビル予防投与時に発熱やインフルエンザ症状は認められなかったが、PCR検査が「陽性」であった症例の発症率は、インフルエンザウイルス感染症（疑いを含む）で13.0% (3例/23例)、インフルエンザウイルス感染症で8.7% (2例/23例)と有意に高かった(各々 $p=0.0161$, $p=0.0242$)。予防投与時のPCR検査が「陽

性」であった23例のうち、5例が初発患者と「同一居室・病室」、18例が「同一フロア・病棟」であった。従って、施設内でインフルエンザウイルス感染症患者が発症した場合には、既に周囲にインフルエンザウイルスが拡散している可能性もあるため、特に高齢者施設などではフロア全体の早期からの抗インフルエンザウイルス薬による予防投与を考慮する必要があると考えられた。実際、予防投与時のPCR検査が「陽性」であった23例中20例は、ラニナミビル予防投与後、発熱やインフルエンザ症状は認められなかった。なお、今回の初発患者の多くはA/H3N2型であり、インフルエンザウイルスの型・亜型による影響を評価することは困難であった。

本邦における抗インフルエンザウイルス薬の予防投与は、オセルタミビル¹¹⁾¹²⁾、ザナミビル¹³⁾、ラニナミビルの3薬剤が可能であるが、ラニナミビルについては、2016年8月に10歳以上及び成人に対して40mg 単回吸入投与による予防が可能となった。20mg、1日1回、2日間吸入投与と40mg 単回吸入投与の予防効果について、統計学的な有意差は認められなかったが、本調査で2016年8月以降に登録された安全性評価対象症例221例中205例(92.8%)が40mg 単回吸入投与であった。オセルタミビル、ザナミビルは7～10日間の予防投与が必要であるが、ラニナミビルは単回吸入投与で10日間の予防が可能であり、服薬の利便性とコンプライアンスの向上の観点から、インフルエンザウイルス感染症の予防に有用な薬剤であるとする。

謝辞：稿を終えるにあたり、ラニナミビルの特定使用成績調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反：本特定使用成績調査は、第一三共株式会社が実施した製造販売後調査であり、第一三共株式会社がデータ収集と統計解析を実施した。渡辺 彰、柏木征三郎、池松秀之は第一三共株式会社より本調査の医学アドバイザーとして委嘱費を受領している。山口広貴、關静香、塩境一仁は第一三共株式会社の社員である。

著者 渡辺 彰は、MSD 株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、ファイザー株式会社、小林製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、ユーシービージャパン株式会社、富山化学工業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社から講演料を受けている。

著者 渡辺 彰は、医薬ジャーナル社から原稿料を受けている。

著者 渡辺 彰は、アステラス製薬株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社から奨学寄附を受けている。

著者 渡辺 彰は杏林製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、大鵬薬品工業株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、富士フィルムファーマ株式会社が提供する寄附講座に所属している。

著者 柏木征三郎は第一三共株式会社から講演料を受けている。

著者 池松秀之は第一三共株式会社から講演料を受けている。

文 献

- Centers for Disease Control and Prevention : Influenza. In : Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease (12th ed). Public Health Foundation, 2012 ; p. 151—72.
- 神谷 齊, 鈴木 宏, 田代真人, 廣田良夫 : インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金総括研究報告, 2000.
- インフルエンザワクチンの有効性と安全性, 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編 : インフルエンザ診療マニュアル 2016~2017 年シーズン版 (第 11 版). 日臨内科医会誌 2016 ; 31 (2) : 13—9.
- 田代真人, 岡田晴恵 : インフルエンザワクチン, 日本ワクチン学会編, ワクチンの事典. 朝倉書店, 2004 ; p. 141—55.
- 社団法人日本感染症学会・インフルエンザ委員会 : 社団法人日本感染症学会提言 2012 : インフルエンザ病院内感染対策の考え方について (高齢者施設を含めて). http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/1208_teigen.pdf
- Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, Chu DW, Ohashi Y : Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza : a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. Clin Infect Dis 2010 ; 51 : 1167—75.
- Sugaya N, Ohashi Y : Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2010 ; 54 : 2575—82.
- Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, Awamura S, Okamoto T, Uemori M, *et al.* : Laninamivir octanoate for post-exposure prophylaxis of influenza in household contacts : a randomized double blind placebo controlled trial. J Infect Chemother 2013 ; 19 : 740—9.
- Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, Uemori M, Awamura S : Long-acting Neuraminidase Inhibitor Laninamivir Octanoate as post-exposure Prophylaxis for Influenza. Clin Infect Dis 2016 ; 63 (3) : 330—37.
- イナビル吸入粉末剤 20mg 医薬品インタビューフォーム 2016 年 8 月改訂 (第 10 版).
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, *et al.* : Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts : a randomized controlled trial. JAMA 2001 ; 285 : 758—4.
- Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, *et al.* : Management of influenza in households : a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with without postexposure prophylaxis. J Infect Dis 2004 ; 189 : 440—9.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM, *et al.* : Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1282—9.

Safety and Prophylactic Efficacy Against Influenza of Laninamivir Octanoate Hydrate,
A Long-acting Neuraminidase Inhibitor, in High-risk Patients Including the Elderly

Akira WATANABE¹⁾, Seizaburo KASHIWAGI²⁾, Hideyuki IKEMATSU²⁾, Hiroki YAMAGUCHI³⁾,
Shizuka SEKI³⁾ & Kazuhito SHIOSAKAI³⁾

¹⁾Research Division for Development of Anti-infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, ²⁾Japan Physicians Association, ³⁾Daiichi Sankyo Co., Ltd.

We conducted a surveillance study in nursing home residents and hospital inpatients to evaluate the safety and prophylactic efficacy of laninamivir octanoate hydrate (hereafter, laninamivir) in high-risk patients who need maximum protection from influenza virus infection, including the elderly. This study was done as part of post-marketing surveillance of laninamivir according to the rules of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The safety analysis population included 479 patients, and they were all aged 65 and older. No adverse drug reaction to laninamivir was reported. The efficacy analysis population (n = 440) included 17 patients (3.9%) who showed influenza symptoms within 10 days after prophylactic administration of laninamivir. The prevalence of influenza virus infection confirmed or suspected was 2.5% (11/440). These results were comparable to those obtained in the clinical trials for the prophylactic efficacy of laninamivir. These trials were carried out among healthy subjects. Patients with a positive PCR test result accounted for 5.2% (23/440) of the efficacy analysis population. A positive result was found in 7.4% (5/68) of "same room" and 5.3% (18/341) of "same floor." The results confirmed the safety profile of laninamivir for post-exposure prophylaxis for influenza among the elderly and indicated that influenza virus infection may have spread among residents/inpatients by the time the first influenza virus infection is confirmed. Early prophylactic use of a single administration of laninamivir 40mg or 20mg once daily for two days should be considered at such facilities.