

【総説】

Laninamivir Octanoate によるインフルエンザ接触後予防について

柏木 征三郎

博多駅前かしわぎクリニック*

(平成 25 年 7 月 29 日受付・平成 25 年 9 月 10 日受理)

高齢者や、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患などを合併している者、あるいは免疫不全状態の者はインフルエンザハイリスクといわれ、インフルエンザの罹患によって基礎疾患の悪化を来したり、あるいは肺炎などの合併症を発症し、死亡にいたる場合がある。そのため、このようなハイリスク者に対してはインフルエンザ発症後の治療のみならず、発症前の予防対策についても積極的に行う必要がある。原則として、予防の基本はワクチン接種であり、その予防効果はシーズンをとおして期待できる。しかし、ワクチン株と流行株が異なったり、パンデミック発生時のような、ワクチンの予防効果が期待できないような状況下で、同居家族などにインフルエンザが発症した場合は、抗インフルエンザ薬を短期間使用し、発症リスクを低下させることが重要である。

Laninamivir Octanoate (イナビル[®]、以下、Laninamivir) は純国産の長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬である。治療薬としては 2010 年に製造販売承認を取得しているが、本稿執筆時点では予防薬としての適応はまだ有していない。しかし、先に実施された臨床試験結果から、Zanamivir (リレンザ[®])、Oseltamivir (タミフル[®]) 同様、予防薬としての効果が確認された。本総説では、2009/10 年シーズンおよび 2011/12 年シーズンに実施された Laninamivir の臨床試験成績を中心にまとめ、治療と予防の考え方の違いによる投与方法および投与量の違い、あるいは Laninamivir を予防に使用した時のベネフィットなどについて考察することとした。

Key words: laninamivir, influenza, prophylaxis, neuraminidase inhibitor

インフルエンザウイルス感染症(以下、インフルエンザ)はインフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる疾患であり、高熱と強い呼吸器症状や全身症状が発現し、時に重症化したり、あるいは肺炎などの合併症を併発する場合がある。ウイルスを含む気道分泌液などが、インフルエンザ患者から咳やくしゃみとなって放出され、周囲の人はこの飛沫や飛沫核を吸い込むことによってウイルスに曝露され、感染が成立する¹⁾。特に家庭内での濃厚接触や、集団生活の場である勤務先や学校などで、インフルエンザ患者と接触する機会が増加すると、ウイルスは急速に伝播し、全国的な流行へと拡大する。温帯地域では冬季に流行するのが特徴である。

一般的に、高齢者や、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患などを合併している者、あるいは免疫不全状態の者はインフルエンザハイリスクといわれ、特にインフルエンザに対する治療を積極的に行うことが重要で、それと同時に、発症を未然に防ぐ目的で発症予防対策を講じることも重要視されている²⁻⁴⁾。

通常、インフルエンザワクチン(以下、ワクチン)によるシーズンをとおしてのインフルエンザの予防はその対策の基本と言える。ワクチンは発症予防や重症化防止効果を有することが報告され^{5,6)}、一定の効果が認められていることは事実であ

る。しかし、インフルエンザウイルスの流行株は毎年異なることが多く、流行株とワクチン株が異なる場合があると、ワクチンの有効率が A 型で 20.5%~78.6%、B 型で 0%~64.8% と、シーズンで大きく異なったり⁷⁾、接種後に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程度の期間が必要とされる⁸⁾などの問題が指摘されている。また、パンデミックが発生するような場合、発生直後はウイルスに適合したワクチンの供給そのものが困難である。そのため、このようなワクチンの予防効果が期待できないような状況下で、同居家族などにインフルエンザが発症した場合などは、抗インフルエンザ薬を短期間使用し、発症リスクを低下させることが重要である。

わが国において、ノイラミニダーゼ阻害薬では Zanamivir および Oseltamivir が予防に使用することができる⁹⁻¹¹⁾。いずれも投与対象はハイリスク者に限定され、その適応はインフルエンザ患者との接触後予防のみである。ノイラミニダーゼ阻害薬による予防は流行するウイルス株によって効果が影響を受けることなく、投与期間中にわたりインフルエンザの発症を予防することができる。

Laninamivir は第一三共株式会社が創製した純国産の長時

*福岡県福岡市博多区博多駅前 3-21-15

Table 1. Summary of prophylaxis studies

Study	2009 Study	2011 Study
Objectives	<ul style="list-style-type: none"> To verify superiority to placebo To investigate the optimal clinical regimen 	<ul style="list-style-type: none"> To verify superiority to placebo To investigate the optimal clinical regimen
Subjects	<ul style="list-style-type: none"> Household members of patients with influenza A or B virus infection Persons who were judged as negative for influenza virus infection using an influenza rapid diagnostic test Within 48 hours after the initial onset of any influenza symptom in the index patient Persons who were able to use inhaler regardless of age 	<ul style="list-style-type: none"> Household members of patients with influenza A or B virus infection Persons who were judged not to have influenza virus infection Within 48 hours after the initial onset of any influenza symptom in the index patient Persons who were at least 10 years of age
Study design	A multicenter, placebo-controlled, randomized, 3-arm, parallel-group, double-blind, comparative study	A multicenter, placebo-controlled, randomized, 3-arm, parallel-group, double-blind, comparative study
Dosage	One inhaled treatment a week (a total of two inhaled treatments, one on day 1 and one on day 8) of CS-8958 20 mg, 40 mg, or placebo	<ul style="list-style-type: none"> CS-8958 20-mg 2-day group: CS-8958 20 mg or placebo was administered by inhalation once a day for 3 days (CS-8958 20 mg on Days 1 and 2 and placebo on Day 3). CS-8958 20-mg 3-day group: CS-8958 20 mg was administered by inhalation once a day for 3 days (on Days 1, 2, and 3). Placebo group: Placebo was administered by inhalation once a day for 3 days (on Days 1, 2, and 3).
Study period	10 days	10 days
Primary endpoint	Proportion of subjects with clinical influenza virus infection	Proportion of subjects with clinical influenza virus infection
Randomized subjects	610	1,711

^aFAS: full analysis set

^bFASINAB (FAS index infected virus negative at baseline): Subjects in the FAS who were negative and whose index patient was positive for the virus PCR test at registration were defined as the FASINAB.

間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬である。治療は1回吸入投与で完結し、医療上のベネフィットが高い薬剤である。2010年に治療薬として製造販売承認は取得していたが、本稿執筆時点では、予防薬としての適応は認められていない。著者は医学専門家としてLaninamivirの開発治験にかかわる機会を得た。2009/10年シーズンおよび2011/12年シーズンに実施された臨床試験の結果から、Zanamivir, Oseltamivir同様、予防薬としての効果が確認された。

そこで、この総説では、Laninamivirの臨床試験成績を中心にまとめ、治療と予防の考え方の違いによる投与方法および投与量の違い、あるいはLaninamivirを予防に使用した時のベネフィットなどについて考察することとした。なお、本稿で記述する予防は特に断りのない限り、すべて接触後予防を指す。

I. ノイラミニダーゼ阻害薬の予防

OseltamivirおよびZanamivirの予防試験は、家族内接触後予防について検討したそれぞれ2報の報告がある¹²⁻¹⁵。Oseltamivirを用いた検討のうち、Welliverらの報告¹²では、Oseltamivir 75 mgまたはプラセボを1日1回7日間経口投与し、7日間の発症予防効果を検討している。インフルエンザの発症率はプラセボ群が12.6% (26/206)であったのに対し、Oseltamivir群が

1.4% (3/209)であり、相対リスク減少率は89%であった。また、Haydenらの報告¹³では、Oseltamivir 75 mgまたはプラセボを10日間投与し、10日間の発症予防効果を検討している。インフルエンザの発症率はプラセボ群が11.3% (28/248)であったのに対し、Oseltamivir群が1.8% (4/228)であり、相対リスク減少率は84.5%であった。一方、Zanamivirを用いた検討のうち、Haydenらの報告¹⁴では、Zanamivir 10 mgまたはプラセボを1日1回10日間吸入し、10日間の発症予防効果を検討している。その結果、プラセボ群が28.7% (25/87)で、Zanamivirが7.7% (6/78)であり、相対リスク減少率は72%であった。Montoらの報告¹⁵も同様に10日間の予防効果を検討し、プラセボ群が12.8% (51/398)で、Zanamivirが2.4% (9/368)であり、相対リスク減少率は80%であった。

以上のことから、ノイラミニダーゼ阻害薬を予防に使用した場合、一概には言えないものの、70%以上の相対リスク減少率は期待できる。

II. Laninamivirの予防試験

1. 試験の概観

Laninamivirを予防で使用した時の臨床的有効性は2009/10年シーズンに実施した試験¹⁶(以下、2009試験、

2009 Study	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11
20 mg Once a Week	△							△			
40 mg Once a Week	△△							△△			
2011 Study	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11
20 mg 2-day dosage	△	△									
20 mg 3-day dosage	△	△	△								

Fig. 1. Dosage and regimen.
Day 1-11: Observation day, △: Laninamivir (dosage as shown)

Table 2. Definition of influenza virus infection for each efficacy endpoint

Endpoint	Virus PCR test	Body Temperature and Influenza Symptoms
Clinical influenza virus infection (the primary endpoint)	Positive	Body temperature was $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ and at least 2 moderate or severe symptoms of the 7 influenza symptoms ^a were observed on the same day ^b during the observation period.
Symptomatic influenza virus infection	Positive	Body temperature was $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ or at least 1 moderate or severe symptom of the 7 influenza symptoms ^a was observed on the same day ^b during the observation period.
Asymptomatic influenza virus infection	Positive	Body temperature was $< 37.5^{\circ}\text{C}$ and none of the 7 influenza symptoms ^a was moderate or severe throughout the observation period.
Influenza virus infection	Positive	—

^a)Headache, myalgia/arthritis, fatigue, chills/perspiration, nasal symptoms, sore throat, and cough

^b)When there were 1 or more results for the same observation day, the highest value was used for body temperature and the most severe result for each symptom was used for the severity of 7 influenza symptoms on the same day.

JapicCTI-090941), 2011/12年シーズンに実施した試験¹⁷⁾ (以下, 2011試験, JapicCTI-111647)に基づいて評価した。試験の要約を Table 1 に示す。2009試験および2011試験はいずれもプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験として実施した。

試験対象はいずれの試験とも, A型またはB型インフルエンザ患者 (以下, 初発患者) の同居家族または共同生活者とした。初発患者は迅速診断キットで陽性と判定され, インフルエンザ流行期に同居家族または共同生活者のなかで最初にインフルエンザウイルス感染症に罹患した者とし, 被験者は初発患者の同居家族または共同生活者で, インフルエンザを発症しておらず, 腋窩体温が 36.9°C 以下, インフルエンザと区別できない症状を有していない者とした。なお, 初発患者に何らかのインフルエンザ症状が発現してから48時間以内に治験薬投与を開始できない者は試験の対象から除外した。

Laninamivirの投与方法および投与量は, 2009試験では, 1回20mg (1容器) または40mg (2容器) を7日間隔投与とした。すなわち10日間の観察期間中の1日目と8日目にそれぞれを吸入投与した。それに対し, 2011試験では, 1回20mg (1容器) を1日1回, 10日間の観察期間中の最初の2日間または3日間に反復投与した (Fig. 1)。2011試験で投与方法および投与量を変更し

た理由などについては後述する。

有効性の評価は被験者のインフルエンザの発症を指標とし, 2009試験および2011試験は同じ主要評価項目および副次評価項目を設定した。Table 2に有効性評価項目のインフルエンザウイルス感染症発症の定義を示す。有効性の主要評価項目は「臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合」とした。「臨床的インフルエンザウイルス感染症」とはウイルスPCR検査が陽性で, 体温 37.5°C 以上かつ7つのインフルエンザ症状 (頭痛, 筋肉または関節痛, 疲労感, 悪寒または発汗, 鼻症状, 喉の痛み, 咳) のうち2つ以上の症状が認められた場合と定義した。その他, 副次評価項目として, 「症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合」, 「無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合」および「インフルエンザウイルス感染症の感染割合」を設定した。

なお, 2009試験および2011試験の解析では, 主要評価項目である「臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合」およびその他の副次評価項目について, プラセボ群を対照群としてFisherの正確検定によりLaninamivir各投与群との比較を行った。また, プラセボ群に対するLaninamivir各投与群の相対リスク減少率 ($100 \times [1 - \text{Laninamivir 投与群の割合} / \text{プラセボ群の割合}]$) およびそれらの95%信頼区間を算出した。

Table 3. Baseline characteristics of index patients

	Study	2009 Study		2011 Study	
	Number of index patients assessed ^{a)}	410		1,278	
		Number of Index Patients	(%)	Number of Index Patients	(%)
Age	≤ 4 years	50	(12.2)	262	(20.5)
	5 to 9 years	196	(47.8)	721	(56.4)
	10 to 14 years	95	(23.2)	267	(20.9)
	15 to 19 years	40	(9.8)	14	(1.1)
	20 to 29 years	17	(4.1)	6	(0.5)
	30 to 39 years	3	(0.7)	4	(0.3)
	40 to 49 years	5	(1.2)	2	(0.2)
	50 to 59 years	2	(0.5)	1	(0.1)
	≥ 60 years	2	(0.5)	1	(0.1)
	Mean ± SD	10.4 ± 8.1		7.4 ± 4.5	
Median (Minimum, Maximum)	9.0 (1, 68)		7.0 (0, 70)		
Sex	Male	211	(51.5)	683	(53.4)
	Female	199	(48.5)	595	(46.6)
Treatment	Oseltamivir	226	(55.1)	1,007	(78.8)
	Zanamivir	183	(44.6)	263	(20.6)
	Others	10	(2.4)	8	(0.6)
Virus type/subtype	Negative	0	(0.0)	0	(0.0)
	A (H1N1) pdm09	410	(100.0)	0	(0.0)
	A (H1N1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	A (H3N2)	0	(0.0)	1,161	(90.8)
	B	0	(0.0)	113	(8.8)
	Mixed	0	(0.0)	4	(0.3)
Number of cohabiting subjects ^{b)}	1	272	(66.3)	1,102	(86.2)
	2	105	(25.6)	141	(11.0)
	3	27	(6.6)	35	(2.7)
	4 and above	6	(1.5)	0	(0.0)

^{a)}Some index patients corresponded to multiple subjects and were counted more than once in this tabulation.

^{b)}Number of randomized subjects for the same index patient.

2. 臨床試験成績

無作為化された被験者数は 2009 試験が 610 名で、2011 試験が 1,711 名であった。これら登録された被験者のうち、重大な GCP 違反、治験薬が投与されなかった被験者、あるいは有効性データがない被験者を除いた被験者集団を FAS (Full analysis set) とし、FAS のなかで登録時ウイルス PCR 検査が陰性で、かつ接触した初発患者が陽性であった被験者を FASINAB (FAS index infected virus negative at baseline) と定義し、これを主たる解析対象とした。2009 試験では 568 名 (Laninamivir 20 mg 週 1 回投与群 197 名、Laninamivir 40 mg 週 1 回投与群 188 名、プラセボ群 183 名) で、2011 試験では 1,451 名 (Laninamivir 20 mg 2 回投与群 487 名、Laninamivir 20 mg 3 回投与群 486 名、プラセボ群 478 名) が FASINAB に該当した。なお、2009 試験は FAS を主たる解析対象としていたが、本稿では 2011 試験との比較のため FASINAB を解析対象とした。

まず、初発患者および被験者の背景因子の分布をそれぞれ Table 3 および Table 4 に示す。

初発患者の年齢の平均値は、2009 試験では 10.4 歳であったのに対し、2011 試験では 7.4 歳であった。これは 2011 試験の実施施設のうち、小児科施設の割合が 2009 試験より高かったこと、それぞれの試験を実施したシーズンに流行したウイルスによって、発症した年齢層に違いがあったことなどの影響と考えられた。また、初発患者に対する治療内容では、2009 試験は Oseltamivir が 55.1%、Zanamivir が 44.6% であったのに対し、2011 試験はそれぞれ 78.8%、20.6% であった。これは 2011 試験のみ、初発患者に対する治療は原則 Oseltamivir を使用し、10 歳代に限っては Zanamivir の使用を可とした規定を設けた影響があったためと考えられた。ウイルス型・亜型は、2009 試験では A (H1N1) pdm09 が 100% であったのに対し、2011 試験では A (H3N2) が 90.8%、B が 8.8% であり、大きな違いが認められた。一方、被験者の背景因子の分布では、試験間で大きな違いは認められなかった。

続いて、主要評価項目である「臨床的インフルエンザウイルス感染症 (以下、臨床的インフルエンザ) の発症

Table 4. Baseline characteristics of subjects

	Study	2009 Study		2011 Study	
	Number of subjects assessed	568		1,451	
		Number of Subjects	(%)	Number of Subjects	(%)
Age	≤ 4 years	7	(1.2)	0	(0.0)
	5 to 9 years	57	(10.0)	0	(0.0)
	10 to 14 years	46	(8.1)	144	(9.9)
	15 to 19 years	27	(4.8)	38	(2.6)
	20 to 29 years	32	(5.6)	115	(7.9)
	30 to 39 years	235	(41.4)	740	(51.0)
	40 to 49 years	129	(22.7)	398	(27.4)
	50 to 59 years	24	(4.2)	13	(0.9)
	≥ 60 years	11	(1.9)	3	(0.2)
	< 16 years	117	(20.6)	154	(10.6)
	≥ 16 years	451	(79.4)	1,297	(89.4)
	Mean ± SD	31.9 ± 14.1		34.1 ± 9.7	
	Median (Minimum, Maximum)	36.0 (3, 75)		36.0 (10, 65)	
Sex	Male	141	(24.8)	179	(12.3)
	Female	427	(75.2)	1,272	(87.7)
Time to the end of the first study treatment in the subject from the onset of influenza in the index patient	< 24 hours	288	(50.7)	878	(60.5)
	≥ 24 hours	280	(49.3)	573	(39.5)
	< 12 hours	68	(12.0)	301	(20.7)
	≥ 12 hours and < 24 hours	220	(38.7)	577	(39.8)
	≥ 24 hours and < 36 hours	183	(32.2)	362	(24.9)
	≥ 36 hours and < 48 hours	93	(16.4)	204	(14.1)
	≥ 48 hours	4	(0.7)	7	(0.5)
	Mean ± SD	24.73 ± 11.04		22.42 ± 12.22	
	Median (Minimum, Maximum)	23.80 (2.0, 49.7)		21.30 (1.7, 118.5)	
Relationship to the index patient	Parent	391	(68.8)	1,251	(86.2)
	Sibling	139	(24.5)	185	(12.7)
	Child	9	(1.6)	2	(0.1)
	Spouse	8	(1.4)	4	(0.3)
	Others	21	(3.7)	9	(0.6)
Influenza vaccination status	Unvaccinated	369	(65.0)	1,451	(100.0)
	Vaccinated	199	(35.0)	0	(0.0)
Smoking status	Non-smoker	466	(82.0)	1,185	(81.7)
	Smoker	102	(18.0)	266	(18.3)
Complication	Absent	424	(74.6)	1,077	(74.2)
	Present	144	(25.4)	374	(25.8)
	i) Immunodeficiency	0	(0.0)	0	(0.0)
	ii) Metabolic disorder	4	(0.7)	9	(0.6)
	iii) Chronic respiratory illness	19	(3.3)	31	(2.1)
	iv) Chronic renal impairment	2	(0.4)	4	(0.3)
	v) Chronic heart disease	1	(0.2)	3	(0.2)
Any of the above i) through v)	26	(4.6)	44	(3.0)	
High risk	Elderly subjects of those with a complication (immunodeficiency, metabolic disorder, chronic respiratory illness, chronic renal impairment, or chronic heart disease)	30	(5.3)	44	(3.0)

割合」をはじめ、その他の有効性成績を Table 5 に示す。

2009 試験では、Laninamivir 20 mg 週 1 回投与群、40 mg 週 1 回投与群、およびプラセボ群の臨床的インフルエンザの発症割合はそれぞれ 3.6% (7/197)、3.7% (7/188)、および 6.6% (12/183) であり、Laninamivir 各群はプラセボ群に対し臨床的インフルエンザの発症割合を

低下させる傾向を示したものの、統計的な有意差は認められなかった。また、Laninamivir 20 mg 週 1 回投与群および 40 mg 週 1 回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率はそれぞれ 45.8% および 43.2% であった。一方、2011 試験では、Laninamivir 20 mg 2 回投与群、20 mg 3 回投与群、およびプラセボ群の臨床的インフルエン

Table 5. Efficacy of 2009 study and 2011 study

2009 Study (FASINAB)				
Endpoint	Group	No./Total (%)	P value ^a	Protective efficacy ^b (%) (95%CI)
Clinical influenza virus infection	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	7/197 (3.6)	0.2393	45.8 (- 34.6 to 78.2)
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	7/188 (3.7)	0.2454	43.2 (- 41.0 to 77.1)
	Placebo Group	12/183 (6.6)	—	—
Symptomatic influenza virus infection	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	11/197 (5.6)	0.2391	36.1 (- 34.0 to 69.6)
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	7/188 (3.7)	0.0532	57.4 (- 11.1 to 82.1)
	Placebo Group	16/183 (8.7)	—	—
Asymptomatic influenza virus infection	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	0/197 (0.0)	0.2313	100.0 —
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	4/188 (2.1)	0.6851	- 94.7 (- 949.9 to 63.9)
	Placebo Group	2/183 (1.1)	—	—
Influenza virus infection	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	11/197 (5.6)	0.1267	43.2 (- 16.9 to 72.4)
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	11/188 (5.9)	0.1779	40.5 (- 22.4 to 71.1)
	Placebo Group	18/183 (9.8)	—	—
2011 Study (FASINAB)				
Endpoint	Group	No./Total (%)	P value ^a	Protective efficacy ^b (%) (95%CI)
Clinical influenza virus infection	Laninamivir 20 mg 2-day Group	19/487 (3.9)	<0.0001	77.0 (62.7 to 85.8)
	Laninamivir 20 mg 3-day Group	18/486 (3.7)	<0.0001	78.1 (64.1 to 86.7)
	Placebo Group	81/478 (16.9)	—	—
Symptomatic influenza virus infection	Laninamivir 20 mg 2-day Group	33/487 (6.8)	<0.0001	67.6 (53.0 to 77.7)
	Laninamivir 20 mg 3-day Group	32/486 (6.6)	<0.0001	68.5 (54.1 to 78.4)
	Placebo Group	100/478 (20.9)	—	—
Asymptomatic influenza virus infection	Laninamivir 20 mg 2-day Group	17/487 (3.5)	0.4165	24.2 (- 41.0 to 59.2)
	Laninamivir 20 mg 3-day Group	18/486 (3.7)	0.5211	19.5 (- 48.1 to 56.3)
	Placebo Group	22/478 (4.6)	—	—
Influenza virus infection	Laninamivir 20 mg 2-day Group	50/487 (10.3)	<0.0001	59.8 (45.5 to 70.3)
	Laninamivir 20 mg 3-day Group	50/486 (10.3)	<0.0001	59.7 (45.4 to 70.3)
	Placebo Group	122/478 (25.5)	—	—

^aFisher's exact test with the placebo group as a control

^bProtective efficacy (relative risk reduction) = 100 - (1 - Laninamivir Group/Placebo Group)

ザの発症割合は、それぞれ 3.9% (19/487)、3.7% (18/486)、および 16.9% (81/478) であり、Laninamivir 各群の臨床的インフルエンザの発症割合はプラセボ群に対して有意に低かった。また、Laninamivir 20 mg 2 回投与群

および 20 mg 3 回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率は、それぞれ 77.0% および 78.1% であり、2009 試験での Laninamivir 20 または 40 mg を週 1 回投与した時の相対リスク減少率を大きく上回った。

Table 6. Proportion of subjects with clinical influenza virus infection (Subgroup of age - 2009 study)

Age	Group	No./Total (%)	P value ^a	Protective efficacy ^b (%) (95%CI)
< 10 years	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	2/19 (10.5)	1.0000	8.8 (- 393.7 to 83.1)
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	1/19 (5.3)	0.6270	54.4 (- 305.3 to 94.9)
	Placebo Group	3/26 (11.5)	—	—
10 to 19 years	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	1/21 (4.8)	0.3830	65.5 (- 187.1 to 95.8)
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	1/23 (4.3)	0.3636	68.5 (- 163.1 to 96.2)
	Placebo Group	4/29 (13.8)	—	—
20 to 29 years	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	0/12 (0.0)	0.4545	100
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	0/10 (0.0)	1.0000	100
	Placebo Group	1/10 (10.0)	—	—
30 to 39 years	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	3/91 (3.3)	0.7011	39.8 (- 160.3 to 86.1)
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	4/71 (5.6)	1.0000	- 2.6 (- 295.4 to 73.3)
	Placebo Group	4/73 (5.5)	—	—
≥ 40 years	Laninamivir 20 mg Once a Week Group	1/54 (1.9)	1.0000	—
	Laninamivir 40 mg Once a Week Group	1/65 (1.5)	1.0000	—
	Placebo Group	0/45 (0.0)	—	—

^aFisher's exact test with the placebo group as a control

^bProtective efficacy (relative risk reduction) = 100 - (1 - Laninamivir Group/Placebo Group)

III. 2009 試験へのパンデミックの影響

インフルエンザウイルスは感染後、対数的に増殖するといわれており、インフルエンザ症状を発現する時点と比較し、感染初期のウイルス量は非常に少ないと考えられる。抗インフルエンザ薬による予防は感染前または感染初期の投与となることから、治療よりも少ない薬物量で効果を発揮すると考えた。そのため 2009 試験では 20 および 40 mg を Laninamivir の 1 回投与量とした。これは、Laninamivir の第 III 相試験¹⁸⁾で、治療薬として有効であることが Oseltamivir との非劣性により検証されている用量である。また、投与間隔は第 I 相試験での、Laninamivir 単回投与後の血漿中薬物濃度推移から¹⁹⁾、少なくとも投与後 7 日間はインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果が持続可能ではないかと考え、1 週間に 1 回 (Day 1 および Day 8) 投与とした。

ところが、この仮説に反して 2009 試験の結果、主要評価項目の「臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合」は、Laninamivir 各群でプラセボ群に比べて低い傾向を示したものの、統計的に有意ではなかった。また副次評価項目でも、プラセボ群と比較して Laninamivir 各群で統計的に有意な項目は認められなかった。

2009 試験を実施した 2009/10 年シーズンは、国立感染症研究所感染症情報センターの型別インフルエンザウイルス分離・検出状況によれば、A (H1N1) pdm09 が 98% であり、季節性 A (H1N1) は報告されず、A (H3N2) および B の報告数もきわめて少なかった²⁰⁾。また、2009 試験に組み入れられた初発患者のウイルス型・亜型は A (H1N1) pdm09 が 100% であった。今さら言うまでもないが、A (H1N1) pdm09 ウイルスによるパンデミックが発生したシーズンである。A (H1N1) pdm09 ウイルスの病原性は季節性インフルエンザウイルスと同程度であったため²¹⁾、過去のパンデミックほどの被害にはいたらず、また日本では、インフルエンザ発症例に対するノイラミニダーゼ阻害薬の積極的使用により世界最小の被害²²⁾で済んだとされている。この A (H1N1) pdm09 ウイルスが流行した 2009/10 年シーズンは、子から親世代への感染が少なく²³⁾、親世代の発症も少ない^{24, 25)}。その一方で、10 歳代の発症割合が高い²⁶⁾ことが報告されている。抗インフルエンザ薬の予防試験はプラセボ群のインフルエンザ発症割合に対する薬剤投与群のインフルエンザ発症割合を比較するため、臨床試験の特性上、著しくプラセボの発症割合が低く出るような場合、薬剤の効果が見

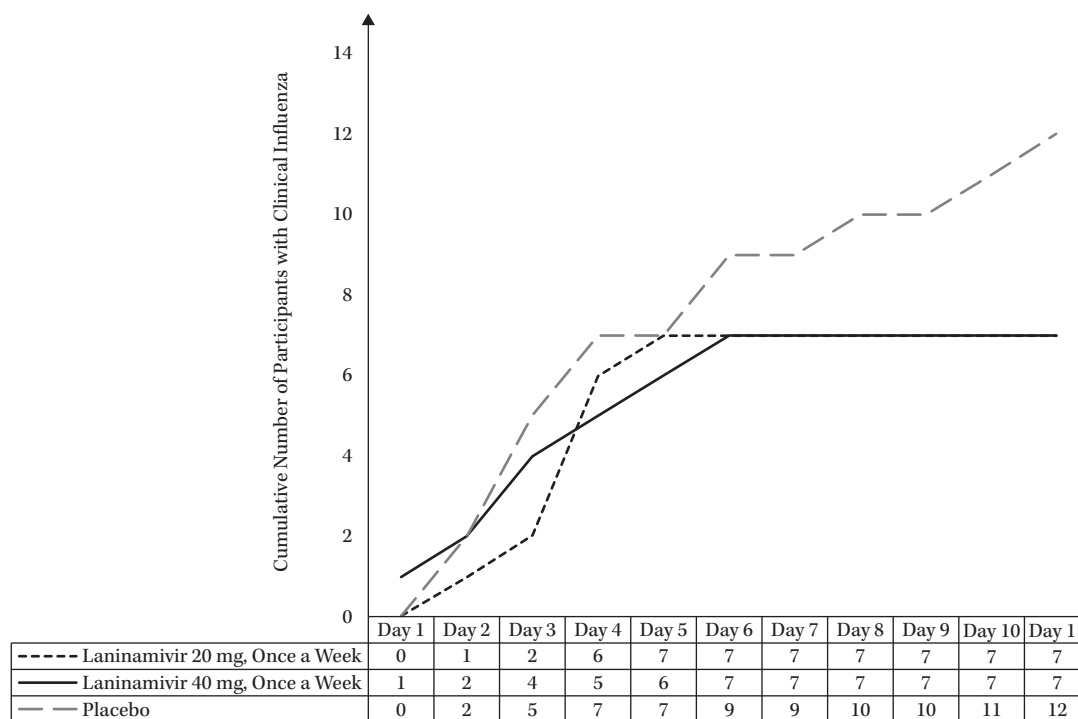


Fig. 2. Cumulative number of clinical influenza subjects according to the observation day (2009 study).

えにくくなることがある。実際、2009 試験のプラセボ群の発症割合は 6.6% (12/183) であり、過去の抗インフルエンザウイルス薬の予防試験¹²⁻¹⁵⁾でのプラセボ群の発症割合を大きく下回るものであった。

そこで、A (H1N1) pdm09 ウイルスが 2009 試験に及ぼした影響を評価するため、2009 試験での被験者の年齢別の臨床的インフルエンザの発症割合を検討した (Table 6)。親世代であり、かつ 2009 試験の被験者層の中心である 30~39 歳および 40 歳以上のプラセボ群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はそれぞれ 5.5% (4/73) および 0.0% (0/45) であり、親世代の発症が少ないという A (H1N1) pdm09 ウイルスの特徴が顕著に表れていた。一方、被験者数は少ないものの、A (H1N1) pdm09 ウイルスでの好発年齢である 10 歳代では、Laninamivir 20 mg 週 1 回投与群が 4.8% (1/21)、40 mg 週 1 回投与群が 4.3% (1/23) であったのに対し、プラセボ群が 13.8% (4/29) であり、Laninamivir 各投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率はそれぞれ 65.5% および 68.5% であった。統計的に有意ではないが、10 歳代の被験者では、全被験者集団と比較して、プラセボ群に対して Laninamivir 各投与群でインフルエンザの発症をより抑制する傾向が認められた。

以上より、2009 試験では A (H1N1) pdm09 ウイルスによって各群の発症割合を押し下げる結果となり、試験成績に影響を及ぼした可能性が考えられた。しかし、比較的有効であった 10 歳代でも、相対リスク減少率がノイラミニダーゼ阻害薬で期待される 70% には届かなか

たことから、今後発生する可能性のある未知のウイルスによるパンデミックで確実な効果を期待するなら、さらに安定した効果が必要であり、それを検証するためには 2009 年試験とは異なる投与方法および投与量を設定しなおす必要があると考えられた。なお、2009 試験と同時期に実施したインフルエンザ患者対象の治療試験の成績²⁷⁾、あるいは *in vitro* での A (H1N1) pdm09 ウイルスに対するノイラミニダーゼ阻害活性²⁸⁾などを考慮すると、A (H1N1) pdm09 ウイルスに対して、Laninamivir の予防効果がない、あるいは効果が減弱しているとは考えにくい。

IV. 予防効果を最大化する投与方法の検討

2011 試験における Laninamivir の新たな投与方法および投与量の設定にあたっては、まず 2009 試験での被験者の発症日の傾向を評価した。Fig. 2 に観察日ごとの累積発症被験者数の推移を示す。

2009 試験の観察日ごとの累積発症被験者数の推移では、Day 5 までを観察期の前半とすると、ここまでの累積発症被験者数は Laninamivir 20 mg 週 1 回投与群で 7 名、Laninamivir 40 mg 週 1 回投与群で 6 名、プラセボ群で 7 名であった。Laninamivir 20 および 40 mg の Day 1 のみの投与では、特に観察期間の前半の予防効果が十分とは言えなかった。つまり、この時期は初発患者が感染および発症してから数日しか経過しておらず、初発患者からのウイルス排出が続いていると考えられる。実際、実験的に健康成人に対してウイルスを感染させた場合のウイルス排出パターンでは、インフルエンザウイルスの

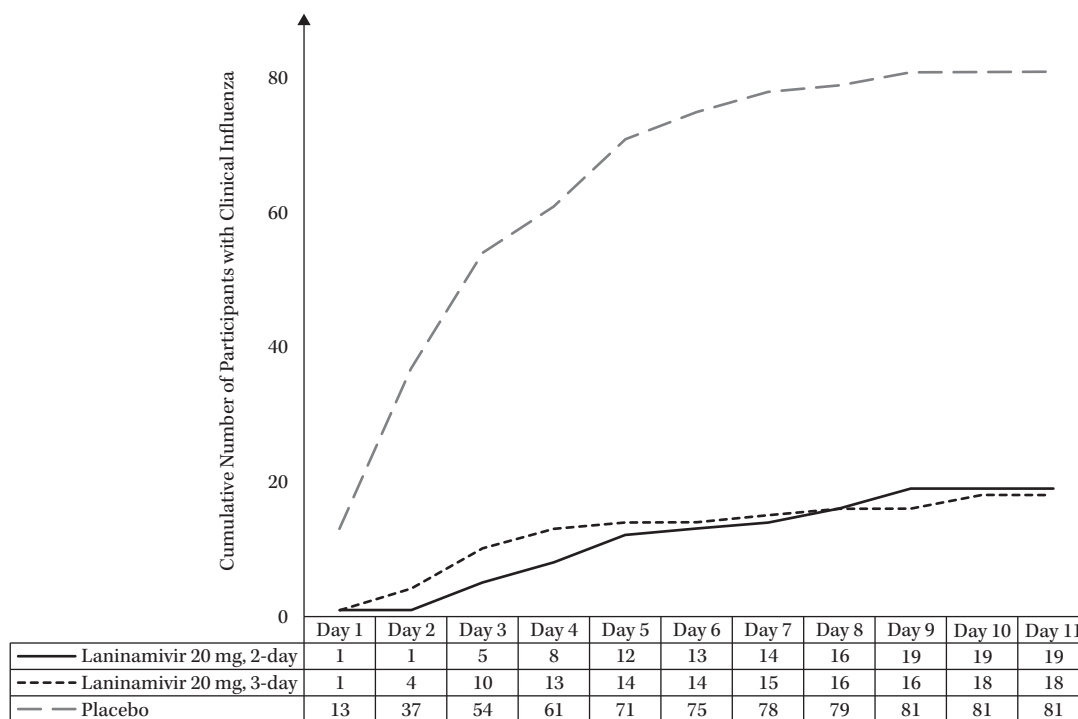


Fig. 3. Cumulative number of clinical influenza subjects according to the observation day (2011 study).

排出はウイルス接種後0.5~1日で増加し、接種後2日目にはピークとなり、平均ウイルス排出期間は4.8日であったとされている²⁹⁾。

これらの状況をふまえると、このウイルス曝露の多い時期はインフルエンザの接触後予防効果をさらに高めるために非常に重要な時期であると考えられた。したがって、この時期の予防効果を改善することがLaninamivirの有効性を向上させるために必要と判断した。その方法としては、Laninamivirの1回あたりの投与量を増やすか、投与回数を増やすかのいずれかの選択肢が考えられる。前者の場合、治療で有効性が検証されている用量を超えることになるため、その選択は慎重にならなければならない。しかし、2009試験で20 mgと40 mgとの間に明確な用量反応性が認められなかったため、1回投与量を増やすことで効果の向上が期待できるとは考えにくい。後者の場合、1回20 mgで3回以上の投与回数が必要ということであれば、やはり治療の用量を超えてしまうという問題はあるものの、40 mgのDay 1のみの投与と比べて、20 mgをDay 1およびDay 2に投与した場合はウイルスの感染部位や増殖部位に複数回薬剤が曝露されるという利点がある。これは薬剤投与後にウイルスが初発患者より排出され、再曝露される場合には有効と考えられた。なお、投与回数を増やす方法としては1日に2回あるいは3回投与する方法などもあるが、曝露後数日間が発症リスクの高い期間であることをふまえると、ある程度間隔を開けるのが妥当と考えられた。ちなみに2011試験の結果では、1回目の投与から2回目の投与ま

での時間を18時間未満と以上とで分けた場合、臨床的インフルエンザの発症割合は18時間未満が7.1% (7/98)、18時間以上が3.1% (12/389)となり、一定程度間隔を開けたほうが発症割合は低いという結果が得られている。

以上の検討結果に基づいて、2011試験では予防すべき時期にLaninamivirの投与回数を増やすことにした。結果として良好な成績を取ることができたわけだが、ウイルス曝露の多い時期の予防効果が向上しているかを確認するために、2011試験における観察日ごとの累積発症被験者数の推移をFig. 3に示した。Day 5時点の累積発症被験者数はLaninamivir 20 mg 2回投与群で12名、3回投与群で14名、プラセボ群で71名であり、2009試験と比較して、観察期前半の明確な予防効果が確認された。また、すべての観察期間をとおして、Laninamivir各投与群の累積発症被験者数はプラセボ群と比較して少なく、Laninamivir各投与群は全観察期間を通じて一貫してインフルエンザの発症を抑制していた。

V. 治療と予防の違い

先に述べたとおり、Laninamivirは治療薬としてすでにその有効性が検証されている。治療での成人に対する承認用法・用量は、2011試験で予防効果が検証された投与方法および投与量と異なり、40 mg単回吸入投与である。当然ながら、いくつかの開発治験の結果をふまえ、この用法・用量にいたったわけだが、単回投与の試験とは別に、反復投与の試験も実施していることは意外と知られていない事実である。成人での用法・用量は第III相国際共同試験²⁸⁾における20 mg単回吸入投与、40 mg

Table 7. Time to alleviation of influenza illness (Treatment studies)

	Phase III MARVEL Study (FAS)			Phase II Multiple Dose Study (PPS)	
	Laninamivir 20 mg single inhalation (N = 326)	Laninamivir 40 mg single inhalation (N = 334)	Oseltamivir (N = 336)	Laninamivir 20 mg QD, 2-day inhalation (N = 84)	Oseltamivir (N = 80)
Median ^a (h) (95% CI)	85.8 (76.5–92.8)	73.0 (68.4–80.8)	73.6 (68.5–83.3)	86.0 (69.2–93.5)	87.4 (77.1–103.1)
Median difference ^b (h) (95% CI)	12.2 (–1.5–17.2)	–0.6 (–9.9–6.9)	—	–1.4 (–27.6–7.3)	—
P value ^c	0.1043	0.7481	—	0.2652	—

^a)Median time to alleviation of influenza illness was estimated with the Kaplan-Meier method.

^b)Median time to alleviation of influenza illness for the Laninamivir group – median time for the Oseltamivir group.

^c)P values were determined with the generalized Wilcoxon test.

単回吸入投与、および第II相反復投与試験³⁰⁾における1回20 mg、1日1回2日間吸入投与の有効性を比較し、最も適切なものを選択している。治療試験では、有効性の主要評価項目は「インフルエンザ罹病時間」とされている。頭痛や悪寒、あるいは咳などの7つのインフルエンザ症状が改善するまでの時間である。

その結果、Table 7に示したとおり、Laninamivir 20 mg 2回吸入投与および40 mg 単回吸入投与はOseltamivir 1回75 mg、1日2回5日間投与との差において、いずれも有効と考えられた。最終的には服薬コンプライアンスの観点から40 mg 単回吸入投与が最適であると判断されたが、両者のOseltamivirとの差に大きな差は認められなかった。

治療で単回投与と反復投与の効果に差がなかったことと、予防では効果に差がみられたことについて、その違いを明確に説明することは難しい。しかし、得られた結果から考察するならば、治療では発症してしまったインフルエンザをいかに短時間で回復させるかということが目標となる。しかし治療においてはLaninamivirの反復投与が明確に投与群全体のインフルエンザ罹病時間を短縮させるような結果にはならず、単回投与と反復投与の重要性に差は認められなかった。それに対し、予防ではインフルエンザの発症リスクを下げ、1例も発症させないことが目標となる。確実な効果のためには反復投与の重要性が増したと考えられた。

VI. おわりに

ノイラミニダーゼ阻害薬を接触後予防に用いる場合、「患者からのウイルス放出期間」と「接触者の感染から発症までの期間」を考慮し、10日間にわたる予防効果が必要である。Zanamivirは1日1回10 mg(2プリスター)、Oseltamivirは1日1回75 mg(1カプセル)をそれぞれ10日間投与する。予防すべき対象のハイリスク者は基礎疾患の治療を行っている者も多く、予防期間の薬剤投与が増えることは大きな負担になる。Laninamivirが2または3日間の投与で10日間の予防効果が得られ、特に2日間投与での予防効果が得られたことは服薬の負担を大

きく軽減させ、コンプライアンスの向上に寄与できると考えられる。また、本稿では詳細を割愛したが、Laninamivirはインフルエンザ感染症の感染自体を有意に抑制させた結果を得ている(Table 5)。このような感染を防止する特長は周囲への感染拡大防止につながる。日本感染症学会では、高齢者施設あるいは入院施設でのインフルエンザ院内感染対策を積極的に行うよう提言している²⁾。これらのLaninamivirの特長は、このような施設での接触後予防に特に有効であると考えられた。

一方、抗インフルエンザ薬によるシーズンをとおしての予防投与は現在、耐性ウイルスを発生させる懸念などから推奨されていない。耐性ウイルスが細菌での薬剤耐性のメカニズムと混同され、ヒトからヒトへと感染し、ウイルスそのものの病原性が変化するかのような誤解を生んでいる。Oseltamivirに対する耐性として知られるH275Y変異株が流行した2008/09年シーズンには、特に15歳未満の小児での解熱時間の延長が15歳以上に比べて顕著であり、Oseltamivirの有効性が低下した^{31,32)}が、Oseltamivir耐性ウイルスによってインフルエンザが重症化する報告や合併症との関連を示す報告は見当たらない。耐性ウイルスは薬剤の曝露によって生じるものではなく、薬剤の投与にかかわらず一定の割合で出現するが、その増殖能は低く、ヒトからヒトへの感染はまれである。したがって、現時点においてはシーズンをとおしての予防投与で耐性ウイルス出現の懸念は少ないと言える。実際、著者らはOseltamivirをシーズンをとおしての予防に用い、良好な結果を得ている³³⁾。もちろん安全性についての問題もなく、耐性ウイルスの発生も確認されていない。しかしながら、Laninamivirのシーズンをとおしての予防効果を検討したデータはない。感染源の特定が困難なシーズンをとおしての予防におけるLaninamivirの使用については、現時点では、今回示した接触後予防に適した投与方法および投与量がそのまま適応可能であるとは言えない。したがって、今後はシーズンをとおしての予防効果について検討されることが望まれる。

謝 辞

本稿執筆にあたり、第一三共株式会社より2009試験および2011試験のデータおよび解析結果を提供いただいた。関係各位に感謝申し上げる。

利益相反自己申告：著者は第一三共株式会社およびグラクソ・スミスクライン株式会社より講演に対する報酬を受けている。

文 献

- 1) Tellier R: Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1657-62
- 2) 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）[internet]。2012 Aug (cited 2012 Aug) http://www.kansensho.or.jp/influenza/pdf/1208_teigen.pdf
- 3) Harper S A, Bradley J S, Englund J A, File T M, Gravenstein S, Hayden F G, et al: Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1003-32
- 4) Fiore A E, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresse J S, Uyeki T M: Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1-24
- 5) Centers for Disease Control and Prevention: Influenza. In Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S (eds.), *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 12th ed. Public Health Foundation, 2012; 151-72
- 6) 神谷 齊, 鈴木幹三, 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。厚生科学費補助金総括研究報告書, 2000
- 7) 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2011-2012年シーズン版(第6版)。日臨内科医会誌 2011; 26(Suppl 2): 15-21
- 8) 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; 141-55
- 9) リレンザ〔添付文書〕, グラクソ・スミスクライン, 2011 Oct
- 10) タミフルカプセル75〔添付文書〕, 中外製薬, 2010 Jul
- 11) タミフルドライシロップ3%〔添付文書〕, 中外製薬, 2012 May
- 12) Welliver R, Monto A S, 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: 748-54
- 13) Hayden F G, 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 or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440-9
- 14) Hayden F G, Gubareva L V, Monto A S, Klein T C, Elliott M J, Hammond J M, et al: Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9
- 15) Monto A S, Pichichero M E, Blanckenberg S J, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming D M, et al: Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002; 186: 1582-8
- 16) 柏木征三郎, 池松秀之：インフルエンザ患者の同居家族を対象としたラニナミビルオクタン酸エステル水和物のインフルエンザ発症抑制効果に関する検討(O-24-28)。日化療会誌 2011; 59(suppl A): 132
- 17) 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
- 18) Watanabe A, Chang S C, Kim M J, Chu D W, 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
- 19) Ishizuka H, Yoshida S, Okabe H, Yoshihara K: Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 1319-29
- 20) 国立感染症研究所感染症情報センター：インフルエンザ2009/10シーズン。IASR[serial on the Internet] 2010 Sep (cited 2010 Sep); 31: 248-50 <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/31/367/tpc367-j.html>
- 21) Fraser C, Donnelly C A, Cauchemez S, Hanage W P, Van Kerkhove M D, Hollingsworth T D, et al: Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557-61
- 22) World Health Organization: Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 477-84
- 23) Cauchemez S, Donnelly C A, Reed C, Ghani A C, Fraser C, Kent C K, et al: Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med* 2009; 361: 2619-27
- 24) Morgan O W, Parks S, Shim T, Blevins P A, Lucas P M, Sanchez R, et al: Household transmission of pandemic (H1N1) 2009, San Antonio, Texas, USA, April-May 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 631-7
- 25) Odaira F, Takahashi H, Toyokawa T, Tsuchihashi Y, Kodama T, Yahata Y, et al: Assessment of secondary attack rate and effectiveness of antiviral prophylaxis among household contacts in an influenza A (H1N1) v outbreak in Kobe, Japan, May-June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii 19320
- 26) Kawai N, Ikematsu H, Tanaka O, Matsuura S, Maeda T, Yamauchi S, et al: Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009 or seasonal H1N1 influenza in the 2007-2008 and 2008-2009 seasons. *J Infect Chemother* 2011; 17: 375-

- 81
- 27) Watanabe A: A randomized double-blind controlled study of laninamivir compared with oseltamivir for the treatment of influenza in patients with chronic respiratory diseases. *J Infect Chemother* 2013; 19: 89-97
- 28) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, et al: In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021-5
- 29) Carrat F, Vergu E, Ferguson N M, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al: Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 775-85
- 30) イナビル吸入粉末剤 20 mg〔インタビューフォーム〕, 第一三共, 2012 May
- 31) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Kondou K, Hirotsu N, Kawashima T, et al: Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* 2009; 59: 207-12
- 32) Kawai N, Ikematsu H, Hirotsu N, Maeda T, Kawashima T, Tanaka O, et al: Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation: a Japanese, multicenter study of the 2007-2008 and 2008-2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1828-35
- 33) 柏木征三郎, 工藤翔二, 渡辺 彰, 吉村 功: リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討—プラセボを対照とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験—. *感染症学雑誌* 2000; 74: 1062-76

Review of Laninamivir Octanoate for the postexposure prophylaxis against influenza

Seizaburo Kashiwagi

Hakata Ekimae Kashiwagi Clinic, 3-21-15 Hakataekimae, Hakata-ku, Fukuoka, Japan

Elderly persons, patients with chronic respiratory diseases or chronic heart diseases, and patients with immunodeficiency are at a high risk of development of complications associated with influenza: when these persons contract influenza, their underlying diseases may get worse or complications such as pneumonia may occur, which may lead to death in some cases. Therefore, in these high-risk persons, prevention, as well as early diagnosis after symptom onset and prompt treatment of influenza, are essential. The primary method for the prevention of influenza is influenza vaccination, which exerts a preventive effect during the influenza seasons. However, when an epidemic strain does not match the vaccine strain or during the period immediately after the onset of a pandemic, influenza vaccination would be either unavailable or expected to have low effectiveness. Under these circumstances, when one family member develops influenza and other family members are at a high risk of development of complications, antiviral chemoprophylaxis must be initiated for the high-risk persons within the household.

Laninamivir Octanoate (Inavir[®]) is a long-acting neuraminidase inhibitor that was developed by Daiichi Sankyo (Tokyo, Japan). Laninamivir Octanoate was approved in 2010 for the treatment of influenza, and is widely used in Japan. The efficacy for the prevention of influenza has been demonstrated in a recent clinical study. In this review, we introduce the results of clinical studies on Laninamivir Octanoate for the prevention of influenza and discuss the benefits of this drug as a prophylactic drug, and also the differences in the drug dosages for the treatment and prevention of influenza.