

## 【市販後調査報告】

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤 laninamivir octanoate hydrate の  
市販後における吸入場所と吸入状況について柏木征三郎<sup>1)</sup>・吉田 早苗<sup>2)</sup>・山口 広貴<sup>2)</sup>・三井 典子<sup>2)</sup>・谷川 雅俊<sup>2)</sup>  
塩境 一仁<sup>3)</sup>・山之内直樹<sup>3)</sup>・塩澤 友男<sup>2)</sup>・山口 文恵<sup>2)</sup><sup>1)</sup> かしわぎクリニック<sup>2)</sup> 第一三共株式会社学術調査部\*<sup>3)</sup> 同 データサイエンス部

(平成 24 年 3 月 19 日受付・平成 24 年 7 月 18 日受理)

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、1回で治療が完結する抗インフルエンザウイルス薬であり、服薬の利便性、コンプライアンスの向上が期待される反面、患者が医師・薬剤師の指示どおり吸入できたかが重要となる。本剤の使用成績調査のなかで、吸入場所・吸入状況および有効性について調査し、2歳から94歳の3,524例について検討した結果、吸入場所は「医療機関」が39.9%と最も多く、次いで、「自宅」33.1%、「保険薬局」26.4%の順であった。また、「吸入できた+ほぼ吸入できた」と回答した割合は98.7%と良好な吸入状況であった。「吸入できた」と回答した割合は、「医療機関」93.8%、「保険薬局」86.8%、「自宅」81.9%の順に高かった。「あまり吸入できなかった」、「吸入できなかった」と回答した症例は、3歳16.7%、4歳8.8%、5歳4.9%と、5歳以下の小児において多く認められた。「吸入できた」、「ほぼ吸入できた」と回答した症例の主治医判定有効率は、おのおの98.0%、92.4%と高い有効性を示した。以上より、ラニナミビルは、臨床現場において、多くの症例で吸入可能であり、また、高い有効性を示したことから、服薬の利便性、コンプライアンスの向上の観点から、インフルエンザ感染症治療において有用な薬剤であることが確認された。また、ラニナミビルの有効性には吸入状況が影響し、吸入状況は自宅より医療機関や保険薬局において良好であったことから、医師・薬剤師等の医療従事者の指導のもと吸入することが重要であると考えられた。特に5歳以下の低年齢患者において服薬指導を充実させることで、本剤の有用性はさらに高まると考えられた。

**Key words:** long-acting neuraminidase inhibitor, laninamivir, inhalation status, postmarketing surveillance

近年、既存の抗インフルエンザウイルス薬に対する耐性ウイルスの報告<sup>1-3)</sup>や新型インフルエンザウイルスの世界的大流行(パンデミック)<sup>4)</sup>とインフルエンザウイルス感染症を取り巻く環境が変化してきている。また、既存の経口および吸入の抗インフルエンザウイルス薬は反復投与が必要であることから、症状改善による服薬中止など患者の服薬コンプライアンスが懸念されている<sup>5)</sup>。このような背景のなか、ラニナミビルは、第一三共株式会社がインフルエンザウイルス感染症治療に対して、新たな選択剤を増やすこと、1回の投与で効果を得ることを企図し、創製・開発した長時間作用型ノイラミニダーゼ(NA)阻害剤であり<sup>6-11)</sup>、世界に先駆け2010年10月に本邦で発売された。ラニナミビルは1回で治療が完結するため、服薬忘れや症状改善による服薬中止を懸念する必要がない反面、医師・薬剤師の指示どおり吸入できたかが重要となる。開発治験時は、医師もしくは治験協力者が、吸入前に被験

者へ吸入容器の使用方法を説明のうえ、吸入指導しており、さらに、吸入ごとに確実に吸入できたか否かを確認していた。一方、市販後においては、医療機関、保険薬局等さまざまな状況下で吸入されることが想定されるため、使用実態下におけるラニナミビルの吸入場所・吸入状況と有効性を早期に確認し、医療現場に情報提供することはラニナミビルの適正使用の観点からきわめて重要である。

今回、2010年11月から2011年4月にかけて実施したラニナミビルの使用成績調査のなかで、ラニナミビルの吸入場所・吸入状況を併せて調査したので、その成績を報告する。

なお、本調査は「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日厚生労働省令第171号)に則り実施した。

\*東京都中央区日本橋本町3-5-1

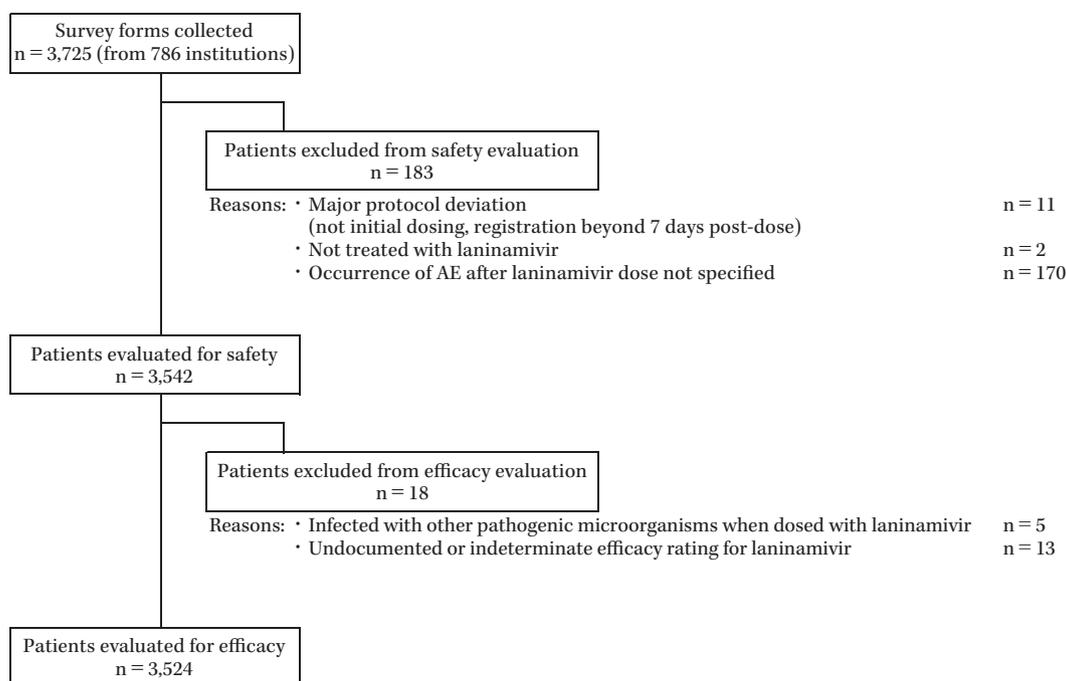


Fig. 1. Composition of patient population.

## I. 対象と方法

### 1. 調査期間および調査対象

2010年11月から2011年4月の間にインフルエンザ迅速診断キットにてA型またはB型インフルエンザウイルス感染症と判定され、ラニナミビルが新規に投与された患者を対象とした。なお、インフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等の病原微生物の感染が疑われる患者は除外した。

### 2. 調査方法

登録は中央登録方式を用い、ラニナミビル投与後、投与日を含めて7日以内に登録票を登録センターにFAXすることとした。なお、調査担当医師は、対象となる患者に対して、本剤の吸入場所ならびに吸入状況と有効性を確認するため患者日誌に下記の事項を記録し、調査担当医師まで郵送又は持参するよう依頼した。

- ①本剤吸入日時
- ②本剤吸入場所（医療機関，保険薬局，自宅）
- ③本剤吸入状況

使用説明書<sup>12)</sup>に従い本剤を吸入できたか否かについて、患者自身の主観的評価により、「吸入できた」、「ほぼ吸入できた」、「あまり吸入できなかった」、「吸入できなかった」の4段階で評価

- ④体温が平熱に下がった日付（平熱は患者申告による体温とした）
- ⑤すべてのインフルエンザの症状（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7項目）が「なし」または「軽度（症状がほとんど気にならなくなった）」になった日付

### 3. 調査項目

本剤の吸入場所ならびに吸入状況と有効性を検討するため、性別，年齢，インフルエンザウイルスキットの判定結果，インフルエンザ発症日時（発症日の定義：発熱又は熱感を感じた日時），来院時の体温，来院時のインフルエンザ症状の程度（0点～高度3点の4段階で評価），インフルエンザウイルスワクチン接種歴，アレルギー歴，基礎疾患・合併症，本剤の投与状況（吸入日時，吸入状況，1日投与量），併用薬剤，解熱日数（ラニナミビル吸入日を含め，何日目に平熱になったか），インフルエンザ症状の改善日数（ラニナミビル吸入日を含め，何日目にインフルエンザ症状が改善したか），主治医判定有効性を調査した。なお，主治医判定有効性は，解熱日数ならびにインフルエンザ症状の改善日数に基づく主治医評価による「有効」，「無効」の2段階で判定した。

## II. 結果

### 1. 症例構成

全国786の医療機関から3,725例の調査票が収集された。解析対象の内訳をFig. 1に示す。3,725例のうち，ラニナミビル未投与症例，ラニナミビル投与後の情報がない症例等の計201例を除いた3,524例を対象として吸入場所・吸入状況と有効性を評価した。

### 2. 患者背景

調査対象症例の患者背景をTable 1に示す。

男性が49.0%，女性が51.0%と男女比は1:1であり，90.2%がA型インフルエンザウイルス感染症であった。年齢別では，小児（15歳未満）が49.8%，成人（15歳以上）が50.2%と，小児・成人比も1:1であり，うち，添

Table 1. Baseline clinical profiles of patients

Variables		n = 3,524
Sex	Male	1,725 (49.0%)
	Female	1,799 (51.0%)
Age	< 4 yrs	8 ( 0.2%)
	≥ 4 yrs to < 7 yrs	272 ( 7.7%)
	≥ 7 yrs to < 10 yrs	675 (19.2%)
	≥ 10 yrs to < 15 yrs	800 (22.7%)
	≥ 15 yrs to < 65 yrs	1,705 (48.4%)
	≥ 65 yrs	64 ( 1.8%)
	Range	2-94 yrs
	Mean ± SD	22.1 ± 16.5
Testing with a rapid diagnosis kit	Type A	3,179 (90.2%)
	Type B	342 ( 9.7%)
	Combined type	3 ( 0.1%)
Body temperature on admission	< 38.5°C	1,847 (52.4%)
	≥ 38.5°C	1,676 (47.6%)
	Unspecified	1 ( 0.0%)
	Mean ± SD	38.4 ± 0.8
Flu symptom score on admission*	≤ 7 points	707 (20.1%)
	8-14 points	2,295 (65.1%)
	≥ 15 points	522 (14.8%)
	Mean ± SD	10.5 ± 3.9
Vaccination against influenza	No	2,068 (58.7%)
	Yes	1,039 (29.5%)
	Unspecified	417 (11.8%)
Pre-dose hours	≤ 12 h	1,068 (30.3%)
	> 12 h to ≤ 24 h	1,454 (41.3%)
	> 24 h to ≤ 36 h	536 (15.2%)
	> 36 h to ≤ 48 h	283 ( 8.0%)
	> 48 h	180 ( 5.1%)
	Unspecified	3 ( 0.1%)
	Mean ± SD	20.4 ± 14.8
Dosage of laninamivir	20 mg	977 (27.7%)
	30 mg	1 ( 0.0%)
	40 mg	2,546 (72.2%)
Underlying diseases	No	3,057 (86.7%)
	Yes	453 (12.9%)
	Unspecified	14 ( 0.4%)
History of allergy	No	3,195 (90.7%)
	Yes	279 ( 7.9%)
	Unspecified	50 ( 1.4%)
Concomitant medication	No	697 (19.8%)
	Yes	2,827 (80.2%)

\*Influenza symptoms (headache, muscle/joint pain, fatigue, chill/sweating, nasal symptoms, sore throat, cough) observed at the initial visit for medical consultation were scored using a 4-point scale (absent = 0, mild = 1, moderate = 2, severe = 3).

付文書にてラニナミビル 20 mg 投与とされている 10 歳未満の小児は 27.1%, また, 65 歳以上の高齢者は 1.8% であった。なお, 最小年齢は 2 歳, 最高年齢は 94 歳であり, 平均 22.1 ± 16.5 歳 (平均 ± SD) であった。インフルエンザ発症からラニナミビル吸入までの時間は, 48 時間以内の症例が 94.8% を占めており, 平均は 20.4 ± 14.8 時間であった。1 日投与量は, 調査対象症例の年齢分布にほぼ比

例し, 20 mg 投与例が 27.7%, 40 mg 投与例が 72.2% であった。

### 3. 吸入場所と吸入状況

吸入場所と吸入状況の調査結果を Table 2 に示す。吸入場所は, 「医療機関」 39.9%, 「自宅」 33.1%, 「保険薬局」 26.4% と, 「医療機関」が最も多く, 吸入状況は, 「吸入できた」 87.9%, 「ほぼ吸入できた」 10.8%, 「あまり吸入できなかった」 0.8%, 「吸入できなかった」 0.1% と, 98.7% の症例で「吸入できた」, 「ほぼ吸入できた」と回答していた。「吸入できた」と回答した割合は, 「医療機関」 93.8%, 「保険薬局」 86.8%, 「自宅」 81.9% の順に高かった。医療機関において, 「あまり吸入できなかった」, 「吸入できなかった」と回答した症例はなかった。

### 4. 年齢別吸入状況

年齢別の吸入状況を Table 3 に示す。「あまり吸入できなかった」, 「吸入できなかった」と回答した症例は, 6 歳~10 歳未満では 1.4%~1.9%, 10 歳~15 歳未満では 0.8%, 15 歳~65 歳未満では 0.1%, 65 歳以上では 1.6% であった。一方, 2 例とも「吸入できた」と回答した 2 歳を除き, 3 歳では 16.7%, 4 歳では 8.8%, 5 歳では 4.9% と, 5 歳以下の小児に多く認められた。

### 5. 吸入状況別有効性

吸入状況と主治医判定有効性を検討した結果, 「吸入できた」場合の有効率は 98.0%, 「ほぼ吸入できた」場合は 92.4%, 「あまり吸入できなかった」場合は 79.3%, 「吸入できなかった」場合は 0% であり, 「吸入できた」と回答した症例では「有効」と評価される割合が高かった (Table 4)。また, 「吸入できた」と回答した症例では, 年齢に関係なく 92% 以上の高い有効率であった。解熱日数およびインフルエンザの症状改善日数についても「吸入できた」と回答した症例において, 早期の解熱・インフルエンザ症状の改善が確認された (Figs. 2, 3)。

## III. 考 察

インフルエンザウイルス感染症は, インフルエンザウイルスが上気道から気管, 肺へと感染を拡大して起る呼吸器疾患である。したがって, 抗インフルエンザウイルス薬の吸入投与は患部へ直接高濃度の薬剤を瞬時に到達させることができ, また呼吸器以外の組織への不要な曝露を大幅に低減できるため, 効果的な治療法と考えられる。

ラニナミビルは「1 回で治療が完結する吸入剤」であり, インフルエンザウイルス増殖の場である気道の上皮細胞内に長時間にわたり貯留され, インフルエンザウイルスの NA に強力に結合しウイルスの増殖を長時間にわたって抑制するため, 1 回の治療で効果を示すことが確認されている<sup>6-11)</sup>。

反復投与が必要な薬剤は, 症状の改善に伴い服薬を中止するケースがある<sup>5)</sup>。しかし, 症状が改善されてもインフルエンザウイルスは体内に残存していることから<sup>13)</sup>,

Table 2. Inhalation settings and status of inhalation

		Status of inhalation					
		Successful inhalation	Fairly satisfactory inhalation	Unsatisfactory inhalation	Inhalation failure	Unspecified	Total
Place of inhalation	Hospitals	1,318 (93.8%)	87 ( 6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 ( 0.0%)	1,405 ( 39.9%)
	Pharmacies	809 (86.8%)	110 (11.8%)	11 (1.2%)	1 (0.1%)	1 ( 0.1%)	932 ( 26.4%)
	Home	956 (81.9%)	182 (15.6%)	18 (1.5%)	1 (0.1%)	10 ( 0.9%)	1,167 ( 33.1%)
	Pharmacy and home	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 ( 0.0%)	4 ( 0.1%)
	Unspecified	12 (75.0%)	1 ( 6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (18.8%)	16 ( 0.5%)
Total		3,097 (87.9%)	382 (10.8%)	29 (0.8%)	2 (0.1%)	14 ( 0.4%)	3,524 (100.0%)

Total population includes for all patients investigated, and subgroup populations account for the patients in the pertinent category.

Table 3. Status of inhalation stratified according to age

		Status of inhalation					
		Successful inhalation	Fairly satisfactory inhalation	Unsatisfactory inhalation	Inhalation failure	Unspecified	Total
Age	2 years	2 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 ( 0.2%)
	3 years	5 ( 83.3%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 ( 0.6%)
	4 years	22 ( 64.7%)	9 (26.5%)	2 ( 5.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	34 ( 3.6%)
	5 years	52 ( 64.2%)	23 (28.4%)	4 ( 4.9%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)	81 ( 8.5%)
	6 years	125 ( 79.6%)	29 (18.5%)	3 ( 1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	157 ( 16.4%)
	7 years	164 ( 78.9%)	39 (18.7%)	3 ( 1.4%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	208 ( 21.8%)
	8 years	175 ( 81.4%)	35 (16.3%)	4 ( 1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	215 ( 22.5%)
	9 years	198 ( 78.6%)	49 (19.4%)	3 ( 1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	252 ( 26.4%)
	≥10 yr to <15 yr	715 ( 89.4%)	76 ( 9.5%)	6 ( 0.8%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)	800 ( 22.7%)
	≥15 yr to <65 yr	1,579 ( 92.6%)	121 ( 7.1%)	2 ( 0.1%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)	1,705 ( 48.4%)
	≥65 yr	60 ( 93.8%)	1 ( 1.6%)	1 ( 1.6%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	64 ( 1.8%)
Total		3,097 ( 87.9%)	382 (10.8%)	29 ( 0.8%)	2 (0.1%)	14 (0.4%)	3,524 (100.0%)

Total population includes for all patients investigated, and subgroup populations account for the patients in the pertinent age category.

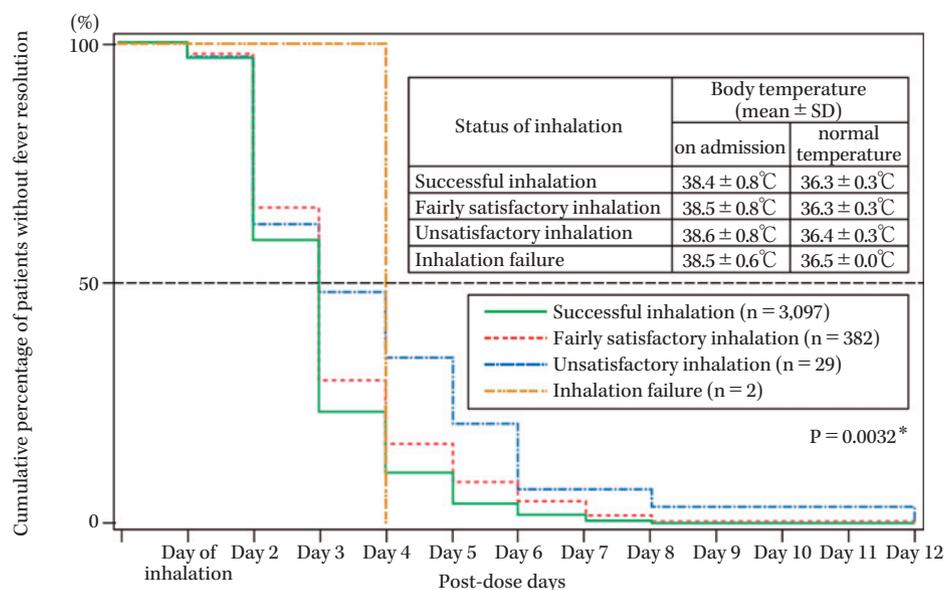
Table 4. Efficacy rates stratified according to inhalation status

		Efficacy rates (%)					
		Successful inhalation	Fairly satisfactory inhalation	Unsatisfactory inhalation	Inhalation failure	Unspecified	Total
Age	2 years	2/2 (100.0%)	0/0 ( 0.0%)	0/0 ( 0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 ( 0.0%)	2/2 (100.0%)
	3 years	5/5 (100.0%)	0/0 ( 0.0%)	1/1 (100.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 ( 0.0%)	6/6 (100.0%)
	4 years	22/22 (100.0%)	8/9 ( 88.9%)	2/2 (100.0%)	0/1 (0.0%)	0/0 ( 0.0%)	32/34 ( 94.1%)
	5 years	49/52 ( 94.2%)	20/23 ( 87.0%)	2/4 ( 50.0%)	0/0 (0.0%)	1/2 ( 50.0%)	72/81 ( 88.9%)
	6 years	116/125 ( 92.8%)	28/29 ( 96.6%)	2/3 ( 66.7%)	0/0 (0.0%)	0/0 ( 0.0%)	146/157 ( 93.0%)
	7 years	158/164 ( 96.3%)	33/39 ( 84.6%)	2/3 ( 66.7%)	0/0 (0.0%)	2/2 (100.0%)	195/208 ( 93.8%)
	8 years	171/175 ( 97.7%)	33/35 ( 94.3%)	4/4 (100.0%)	0/0 (0.0%)	1/1 (100.0%)	209/215 ( 97.2%)
	9 years	196/198 ( 99.0%)	43/49 ( 87.8%)	1/3 ( 33.3%)	0/1 (0.0%)	1/1 (100.0%)	241/252 ( 95.6%)
	≥10 yr to <15 yr	694/715 ( 97.1%)	69/76 ( 90.8%)	6/6 (100.0%)	0/0 (0.0%)	3/3 (100.0%)	772/800 ( 96.5%)
	≥15 yr to <65 yr	1,562/1,579 ( 98.9%)	118/121 ( 97.5%)	2/2 (100.0%)	0/0 (0.0%)	3/3 (100.0%)	1,685/1,705 ( 98.8%)
	≥65 yr	60/60 (100.0%)	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	0/0 (0.0%)	2/2 (100.0%)	64/64 (100.0%)
Total		3,035/3,097 ( 98.0%)	353/382 ( 92.4%)	23/29 ( 79.3%)	0/2 (0.0%)	13/14 ( 92.9%)	3,424/3,524 ( 97.2%)

Total population includes all patients investigated, and subgroup populations account for the patients in the pertinent age category.

不適切な服薬中止により周囲へのウイルス感染を拡大させることが懸念される。さらに、服薬中止や服薬忘れなど抗ウイルス薬の投与が不十分である場合には、ウイル

スの薬剤耐性化リスクが増大することも懸念されている。その点、ラニナミビルは1回の吸入でその活性体が長時間にわたり呼吸器に貯留し効果を発揮する薬剤であ

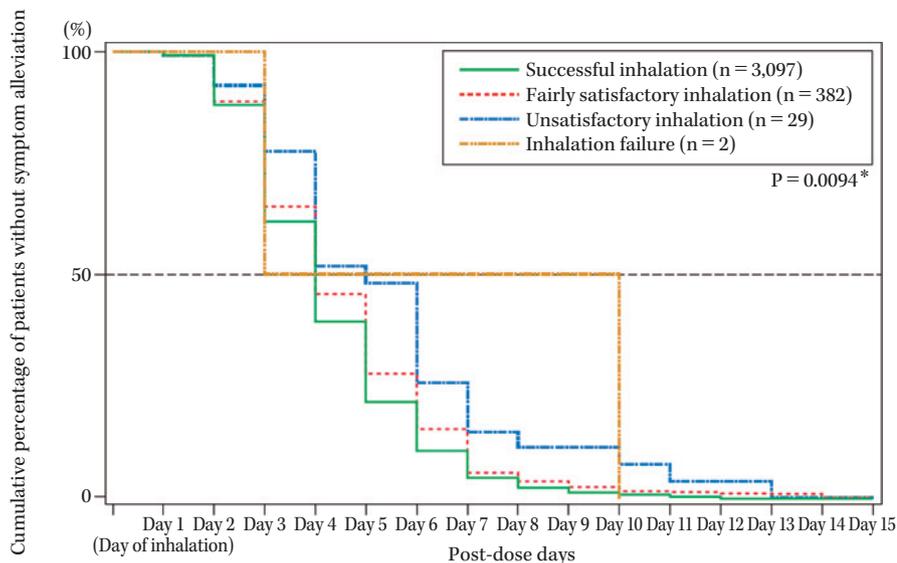


Cumulative percentage of patients with fever resolution (%)

Post-dose day	Day 1 (Day of inhalation)	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12
Successful inhalation	2.9	41.0	76.9	89.7	96.0	98.3	99.4	99.7	99.9	100.0	100.0	100.0
Fairly satisfactory inhalation	2.1	34.2	70.3	83.7	91.6	95.5	98.7	99.5	99.7	99.7	99.7	100.0
Unsatisfactory inhalation	3.4	37.9	51.7	65.5	79.3	93.1	93.1	96.6	96.6	96.6	96.6	100.0
Inhalation failure	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

\*Cox regression analysis

Fig. 2. Time (days) until fever resolution after laninamivir inhalation.



Cumulative percentage of patients with symptom alleviation(%)

Post-dose day	Day 1 (Day of inhalation)	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	Day 15
Successful inhalation	0.6	12.3	37.9	60.8	78.3	89.5	95.5	97.7	98.8	99.5	99.8	99.9	99.9	100.0	100.0
Fairly satisfactory inhalation	0.5	11.4	34.7	54.5	72.4	84.6	94.6	96.5	97.8	98.6	98.6	99.2	99.2	99.7	99.7
Unsatisfactory inhalation	0.0	7.4	22.2	48.1	51.9	74.1	85.2	88.9	88.9	92.6	96.3	96.3	100.0	100.0	100.0
Inhalation failure	0.0	0.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

\*Cox regression analysis

※All the patients obtained symptom resolution by Day 16

Fig. 3. Time (days) until symptom alleviation after laninamivir inhalation.

り、服薬中止の懸念がなく、公衆衛生的観点からもそのメリットは大きい。

しかし、一般的に吸入剤は、薬剤の呼吸器への沈着量により治療効果が大きく左右されるため、吸入操作が不適切であると十分な効果が期待できないという欠点がある。さらに、ラニナミビルは1回で治療が完結するがゆえ、患者が医師・薬剤師の指示どおり吸入できたかが本剤の有効性に大きな影響を与えると考えられる。

今回、ラニナミビルの吸入場所・吸入状況および有効性を検討した結果、吸入場所は「医療機関」、「自宅」、「保険薬局」の順に多く、「吸入できた」、「ほぼ吸入できた」と回答した割合は98.7%と良好な吸入状況であった。吸入場所別の吸入状況では、「吸入できた」と回答した症例の割合は「医療機関」、「保険薬局」、「自宅」の順に多く、「医療機関」で吸入した場合には、「あまり吸入できなかった」、「吸入できなかった」と回答した症例は認められなかった。しかし、年齢別に吸入状況を検討した結果、「あまり吸入できなかった」、「吸入できなかった」と回答した症例が、3歳では16.7%、4歳では8.8%、5歳では4.9%に認められた。ラニナミビルでは、【使用上の注意】の「小児等への投与」および「適用上の注意」の項に「小児に対してはラニナミビルを適切に吸入投与できると判断された場合のみ投与すること」と記載し、注意を喚起している。また、ラニナミビルの製造販売元である第一三共株式会社は、小児を含めた患者が確実に吸入するための方策として、医療従事者が患者に吸入方法を指導するための「使用説明書」および「空容器見本(デモ用容器)」や、患者も確認できる「使用説明書」ならびに「吸入方法解説動画(成人用・小児用)」を作成・提供<sup>12)</sup>しているが、特に5歳以下の低年齢層においては、より丁寧な服薬指導の必要があると考えられた。

吸入状況と有効性を検討した結果、主治医判定有効率は「吸入できた」場合98.0%、「ほぼ吸入できた」場合92.4%、「あまり吸入できなかった」場合79.3%、「吸入できなかった」場合0%と、「吸入できた」と回答した症例では、「有効」と評価される割合が高いという結果であり、解熱日数およびインフルエンザの症状改善日数についても同様に、早期に解熱・改善が得られることが確認された。また、「吸入できた」と回答した症例においては、年齢に関係なく92%以上の高い有効性を示すことが確認され、吸入状況が本剤の有効性に影響を与えることが明らかとなった。

現在、日本ではノイラミニダーゼ阻害剤として、経口剤であるオセルタミビルリン酸塩、吸入剤であるザナミビル、ラニナミビル、注射剤であるペラミビル<sup>14)</sup>と4種類の薬剤が使用可能となり、臨床の現場における選択肢が広がった。これら4種類の抗インフルエンザウイルス薬の使用に関して、個々の抗インフルエンザウイルス薬の特長と、患者の特性を考慮し、選択・使用することが重

要である。

ラニナミビルの特長は、「1回で治療が完結する吸入剤」であるが、今回の調査結果より、ラニナミビルは使用実態下において、多くの症例で吸入可能であり、また、高い有効性を示したことから、服薬の利便性、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治療において有用な薬剤であることが確認された。さらに、ラニナミビルの有効性には吸入状況が影響すること、自宅より医療機関や保険薬局において吸入状況が良好であったことから、医師・薬剤師等の医療従事者の指導のもと吸入することが重要であると考えられた。なお、「あまり吸入できなかった」、「吸入できなかった」と回答した症例が、3歳では16.7%、4歳では8.8%、5歳では4.9%に認められたことから、2011/2012年インフルエンザシーズンより、第一三共株式会社では、小児専用の使用説明書ならびに低年齢の小児患者の吸入力を確認するための笛を医療機関に提供している。医療従事者による服薬指導は非常に重要であり、5歳以下の小児等、吸入が不安な患者に対しては、笛を用いて吸入力を確認した後に、その場で吸入を行うなどの服薬指導を充実させることで、ラニナミビルの有用性はさらに高まると考えられた。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、ラニナミビルの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多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反自己申告：吉田早苗、山口広貴、三井典子、谷川雅俊、塩境一仁、山之内直樹、塩澤友男、山口文恵は、第一三共株式会社の社員である。

#### 文 献

- 1) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al: Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65
- 2) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, et al: Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* 2007; 297: 1435-42
- 3) Lackenby A, Hungnes O, Dudman S G, Meijer A, Paget W J, Hay A J, et al: Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A (H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13: pii: 8026
- 4) Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Weekly Epidemiological Record* 2009; 84: 481-4  
<http://www.who.int/wer/2009/wer8446.pdf>
- 5) 健康日本21推進フォーラム：インフルエンザに関する調査（よりよい服薬コンプライアンスのために）  
<http://www.kenko-nippon21forum.gr.jp/free/prerelease/contents031.pdf>
- 6) Yamashita M, Tomozawa T, Kakuta M, Tokumitsu A, Nasu H, Kubo S: CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting

- anti-influenza virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 186-92
- 7) Kubo S, Tomozawa T, Kakuta M, Tokumitsu A, Yamashita M: Laninamivir prodrug CS-8958, a long-acting neuraminidase inhibitor, shows superior anti-influenza virus activity after a single administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1256-64
  - 8) Kiso M, Kubo S, Ozawa M, Le Q M, Nidom C A, Yamashita M, et al: Efficacy of the new neuraminidase inhibitor CS-8958 against H5N1 influenza viruses. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000786
  - 9) 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
  - 10) 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
  - 11) 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
  - 12) <http://influ-news.info/>(第一三共株式会社ホームページ)
  - 13) Hirotsu N, Ikematsu H, Iwaki N, Kawai N, Shigematsu T, Kunishima O, et al: Effects of antiviral drugs on viral detection in influenza patients and on the sequential infection to their family members—serial examination by rapid diagnosis (Capilia) and virus culture. *Int Congr Ser* 2004; 1263: 105-8
  - 14) 岩田 敏: ノイラミニダーゼ阻害薬の治療効果と使い分け. *薬局* 2011; 62: 3663-8

### Administration setting and status of inhalation of the long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate hydrate in post-marketing surveillance

Seizaburo Kashiwagi<sup>1)</sup>, Sanae Yoshida<sup>2)</sup>, Hiroki Yamaguchi<sup>2)</sup>,  
Noriko Mitsui<sup>2)</sup>, Masatoshi Tanigawa<sup>2)</sup>, Kazuhiro Shiosakai<sup>3)</sup>,  
Naoki Yamanouchi<sup>3)</sup>, Tomoo Shiozawa<sup>2)</sup> and Fumie Yamaguchi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Kashiwagi Clinic

<sup>2)</sup> Post Marketing Studies Management Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd., 3-5-1 Nihonbashi honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan

<sup>3)</sup> Clinical Data and Biostatistics Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Laninamivir octanoate hydrate (laninamivir) is an anti-influenza medication that only requires a single administration. This drug is easy to use and should improve treatment compliance. However, it is crucial that patients completely inhale the drug in accordance with the instructions provided by doctors or pharmacists. As part of the post-marketing surveillance for laninamivir, we investigated the administration setting and status of inhalation in 3,524 patients ranging from 2 to 94 years in age. Laninamivir was most commonly inhaled in hospital settings (39.9%), followed by at home (33.1%) and at a pharmacy (26.4%). "Successful inhalation" or "Fairly satisfactory inhalation" was reported by 98.7% of the patient population, indicating a favorable status of laninamivir inhalation overall. "Successful inhalation" was reported by 93.8% of the patients who inhaled the drug at a hospital, by 86.8% among those who inhaled the drug at a pharmacy, and by 81.9% among those who inhaled the drug at home. "Unsatisfactory inhalation" or "Inhalation failure" was reported by a large percentage of pediatric patients under 5 years old (16.7% of 3-year-old patients, 8.8% of 4-year-old patients, and 4.9% of 5-year-old patients). The clinical efficacy of laninamivir was rated by the attending doctors as "effective" for as many as 98.0% of the patients who achieved "Successful inhalation" and 92.4% of those who achieved "Fairly satisfactory inhalation". Thus, laninamivir was successfully inhaled by most of the patients who underwent treatment in clinical settings and was associated with a high clinical efficacy rate. Therefore, laninamivir was confirmed to be a useful anti-influenza medication with respect to its convenience of use and the improvement of compliance. Patients should ideally inhale laninamivir at a hospital or pharmacy under the supervision of a doctor or pharmacist because the efficacy of laninamivir is correlated with the inhalation success and the inhalation status was better at the hospitals and pharmacies than at home. Laninamivir might be more effective among pediatric patients, especially for those who are 5 years of age or younger, if a detailed explanation is provided on how to use the inhaler.