

小児におけるペラミビルの臨床成績

坂田 宏

旭川厚生病院小児科

(2011年10月4日受付)

2010年11月から2011年4月までに、発症後48時間以内に当院に入院したインフルエンザの生後23日目から8歳までの小児30例にペラミビルを投与し、臨床効果を後方視的に検討した。ペラミビルは10 mg/kg/回を15~30分かけて1回のみ点滴静注した。臨床効果は投与してから37.5°C未満に解熱するまでの時間で検討した。臨床効果を比較するために、外来でオセルタミビル4 mg/kg/日を投与して治療したインフルエンザの生後7か月から8歳までの小児30例について同様に解熱時間を調査した。インフルエンザ型別はペラミビル群ではA型が25例、B型が5例、オセルタミビル群ではA型26例、B型4例であった。

ペラミビル群は6時間以内に5例(16.7%)、12時間以内に16例(53.3%)、24時間以内に24例(80.0%)が解熱した。オセルタミビル群では6時間以内に解熱例はなく、12時間以内に3例(10.0%)、24時間以内に6例(20.0%)が解熱し、ペラミビル群と6時間以内($p<0.001$)と18時間以内($p<0.001$)の解熱患者の比率で有意差を認めた。有害事象は1例でAST、ALTの上昇を認めた。これらの成績からペラミビルは小児のインフルエンザに有効な薬剤と思われた。

インフルエンザは数日間の発熱で回復することも少なくないが、小児では脳症や重症肺炎の原因となりうる感染症である。したがって、抗インフルエンザウイルス薬は重要な薬剤である。本邦では2000年にザナミビル、2001年にオセルタミビルが販売開始されて以来、この2剤が使用されてきた。しかし、ザナミビルは吸入薬で乳幼児では使用困難であり、オセルタミビルは3%ドロキシロップ製剤があるが、味などの問題でけして内服しやすい製剤ではない。最もインフルエンザの侵襲から守らなければならない乳幼児に確実に投与できる抗インフルエンザウイルス薬がなかった。

ペラミビルは2010年1月に製造承認された、ザナミビル、オセルタミビルと同系統の抗ノイラミ

ニダーゼ作用を有する、静注用抗インフルエンザウイルス薬である。同年10月に小児の適応も承認され、確実に投与できることから、その有用性が期待されている。しかし、臨床投与成績に関する報告¹⁾は少ないため、当院での使用成績を報告する。

対象および方法

2010年11月から2011年4月までに、発症後48時間以内に当院に入院したインフルエンザの生後23日目から8歳までの小児30例にペラミビルを投与し、臨床効果を後方視的に検討した。インフルエンザの診断は鼻腔から採取した検体を用いて、

A型及びB型インフルエンザウイルス抗原検出試薬（エスプライン®インフルエンザA & B-N）で陽性を示した例とした。そのため、A香港型なのかAパンデミック型なのかの区別はできていない。

ペラミビルは原則的に10 mg/kg/回を15～30分かけて点滴静注した。投与は1回のみとして、ほかの抗インフルエンザ薬を使用した例は含まなかった。臨床効果は投与してからの解熱するまでの時間で検討した。投与後6時間ごとに症状の変化にあわせながら体温を測定した。37.5°C未満が12時間以上継続した際の最初に37.5°C未満に達した時間を解熱時間とした。解熱剤を使用せずに、37.5°C未満が6時間以上続いてから37.5°C以上に上昇した場合を二峰性発熱と定義した。

臨床効果を比較するために、外来でオセルタミビル4 mg/kg/日を投与して治療したインフルエンザの小児30例について保護者から情報を聴取し、内服開始後の解熱時間を調査した。

有意差の検定はStatMateIII for Macintosh（アトムス）により、数値はMann-Whitney検定、比率はカイ二乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

成績

図1にペラミビル治療群のインフルエンザウイルス型別と年齢分布を示した。ペラミビル治療群は生後23日の新生児が最年少で、8歳が最年長であった。オセルタミビル治療群は生後7か月から8歳までであった。ペラミビル治療群は入院例なので、生後6か月未満の児が8例と多かったが、ペラミビル治療群の平均年齢が1.8歳、オセルタミビル治療群が2.0歳で両群に有意差を認めなかった。

インフルエンザウイルス型別ではペラミビル治療群A型が25例、B型が5例、オセルタミビル治療群がA型26例、B型4例であった。入院治療した理由は生後6か月未満で哺乳困難が8例、熱性痙攣が7例、肺炎が7例、喘息発作が4例、脱水が2例、基礎疾患の治療中が2例（血管性紫斑病、てんかん）であった。

図2にペラミビル治療群とオセルタミビル治療群の6時間ごとの発熱患者数の推移を示した。ペラミビル治療群は6時間以内に5例（16.7%）、6～12時間11例（36.7%）が解熱し、投与後12時間で16例（53.3%）とほぼ半数で有効性が認められた。24時間以内には24例（80.0%）が解熱した。

図1. ペラミビルを投与したインフルエンザ患者の年齢分布

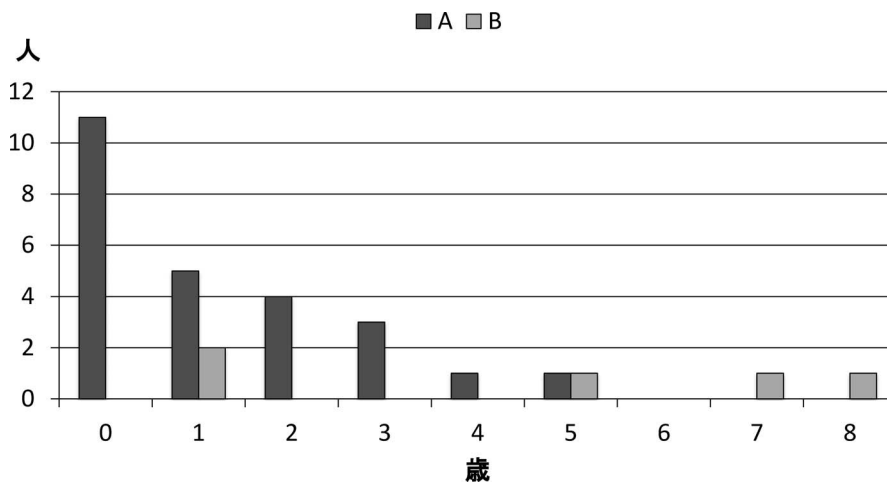
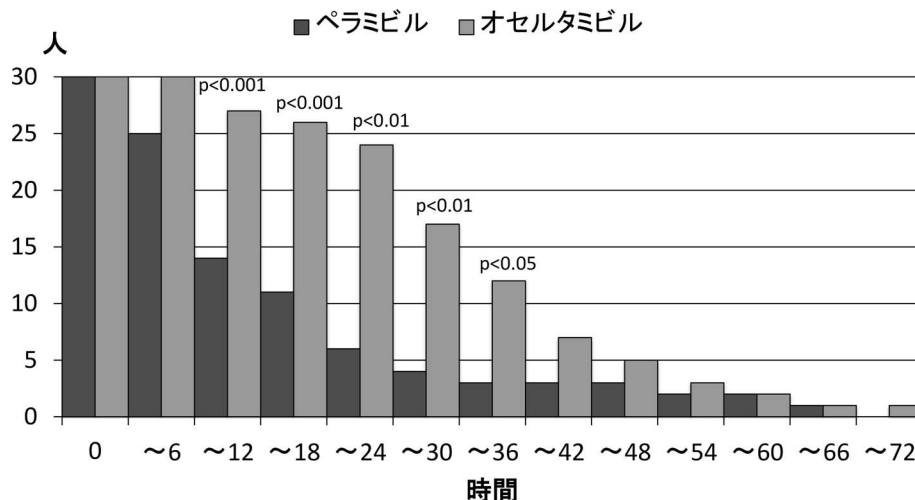


図2. ペラミビルとオセルタミビルの解熱時間の比較



24時間以上発熱が継続した6例は38.5°Cを超えることはなく、全身状態は良好で、2回目を投与する必要性を認めなかった。最も発熱が持続したのは2歳のA型による肺炎の児で、66時間であった。

オセルタミビル治療群では12時間以内に3例(10.0%)、24時間以内に6例(20.0%)が解熱した。最も発熱が持続したのは、5歳のB型の児で72時間であった。投与後6時間から36時間までは両群の有熱患者の比率は図2に示したように有意差が認められた。二峰性発熱はオセルタミビル群で2例に認めたが、ペラミビル群では認められなかった。

ペラミビル治療群で因子別に解熱時間を検討した。A型25例の平均値は16.7時間、B型5例の平均値は28.8時間で有意差を認めなかったが、5例中2例が24時間以上解熱しなかった。1歳未満11例の平均値は11.0時間、1歳以上の平均値は21.2時間で有意差を認めた($p<0.05$)。生後6か月未満の児はすべて24時間以内に解熱し、速やかに哺乳や活気は回復した。発症後24時間以内に投与した7例の解熱時間の平均値は21.1時間、発症後24時間経過して投与した23例の解熱時間の平均値は18.0時間で有意差を認めなかった。

すべての例において、脳症の発症、肺炎や喘息発作の重症化は認めなかった。血管性紫斑病の児での出血斑の増加、てんかんの児での痙攣の所見も得られなかった。

有害事象は1例にAST、ALTの上昇を認めた。この患者はB型の1歳の児で、発熱が出現した翌日に受診したが、嘔吐もあってNa 129 mEq/Lと低張性脱水所見が認められた。急速に補液を行うとともにペラミビルを投与した。入院時はAST 74 IU/L、ALT 33 IU/Lであったが、投与5日後の検査でAST 163 IU/L、ALT 114 IU/Lまで上昇した。全身状態は良好で、自覚症状はなく、治療せず1週間後に回復した。このAST、ALTの変動が本剤によるものかインフルエンザ自体によるものかは判定できなかった。

考察

ペラミビルはザナミビルやオセルタミビルと同様に、ノイラミニダーゼ阻害作用によって抗インフルエンザウイルス効果を発揮する薬剤であり、その効果は*in vitro*及び動物モデルで確認されている^{2,3)}。本剤は点滴静注薬であり、速やかに高い

血中濃度が得られ、即効性が期待されている。さらに、オセルタミビルなどと比較してノイラミニダーゼ阻害作用が強い特性を有している⁴⁾。

ヒトに対する臨床効果について成人では他の抗インフルエンザ薬と比較試験が行われ、非劣性であることが証明されている⁵⁾が、小児での報告は認められないので、臨床試験第III相の成績を紹介する⁶⁾。小児は115例において検討されたが、治験対象群の年齢層では2歳未満が12例、2~5歳が20例、6~11歳46例、12~15歳が37例と学童が多く、乳幼児が多い著者の成績における患者の年齢構成とは異なっていた。また、治験対象患者はAパンデミック型がほとんどでB型が含まれていないことも異なる点であった。

それでも、12時間以内に平熱(37.5°C未満)になったのは39.8%、24時間以内84.2%、48時間以内99.1%であり、平熱に回復するまでの中央値は20.4時間であった。これらの結果は著者の成績とほぼ同様であった。症例数は少ないが、乳幼児の比率が高い、特に生後6か月未満の児も含んでいる著者の患者群でも学童が多い臨床試験における成績と同様に優れた効果が得られた。しかし、B型では5例中2例で解熱に時間を有する患者があり、A型に比較して有効性が低い可能性があり、今後特にB型への使用成績の蓄積が必要と思われた。

安全性について、副作用は臨床試験における成績⁶⁾では117例中34例、発現率29.1%とされている。最も多かったのは胃腸障害で15.4%であった。臨床検査値異常は13.7%に認められたが、AST、ALTの上昇は含まれていない。薬剤による副作用かインフルエンザによる症状か判別することは困難な場合が多く、著者の症例におけるAST、ALTの上昇も原因を特定できなかった。その他に薬剤独自と思われる副作用はなく、安全性が高い薬剤と思われた。

しかし、実際にインフルエンザ流行期の繁忙な小児科外来で、インフルエンザ患者すべてに本剤

で治療することは、スタッフの人員、血管確保および抜針にかかる時間、点滴している間の観察する部屋を整備せねばならず現実的ではない。本剤は、インフルエンザの重症となる危険性が高い乳児、インフルエンザによって増悪が心配される基礎疾患がある児、痙攣、意識障害、呼吸障害があつて早期に回復の必要がある児が適応になると考えられる。さらにオセルタミビルの内服を拒絶する乳幼児、嘔吐により内服が難しい小児も投与の対象と思われる。

文献

- 1) HERNANDEZ, J. E.; R. ADIGA, R. ARMSTRONG, *et al.*: Clinical experience in adults and children treated with intravenous peramivir for 2009 influenza A (H1N1) under an emergency IND program in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 52: 695~706, 2011
- 2) BANTIA, S.; C. D. PARKER, S. L. ANANTH, *et al.*: Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1162~1167, 2001
- 3) BANTIA, S.; D. KELLOGG, C. PARKER, *et al.*: A single intramuscular injection of neuraminidase inhibitor peramivir demonstrates antiviral activity against novel pandemic A/California/04/2009 (H1N1) influenza virus infection in mice. *Antiviral. Res.* 90: 17~21, 2011
- 4) BANTIA, S.; C. S. ARNOLD, C. D. PARKER, *et al.*: Anti-influenza virus activity of peramivir in mice with single intramuscular injection. *Antiviral. Res.* 69: 39~45, 2006
- 5) KOHNO, S.; H. KIDA, M. MIZUGUCHI, *et al.*: Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 4568~4574, 2010
- 6) 塩野義製薬、医薬品インタビューフォーム。アピアクタ[®]点滴用バッグ300mg ラビアクタ[®]点滴用バイアル150mg。

Clinical efficiency in children treated with intravenous drip infusion of peramivir

HIROSHI SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

The clinical effect of peramivir was examined retrospectively in 30 children aged 23 days to 8 years; they had been treated with peramivir at our hospital within 48 hours after the onset of influenza from November 2010 to April 2011. Intravenous dripping of peramivir at a dose of 10 mg/kg was performed only once for 15 to 30 minutes. To examine the clinical effect of peramivir, the time from dosing to defervescence (body temperature $<37.5^{\circ}\text{C}$) was evaluated. To compare the clinical effects of peramivir and oseltamivir, the time required for the defervescence was evaluated in a similar manner in 30 children aged 7 months to 8 years who had been treated for influenza with oseltamivir at a dose of 4 mg/kg/day. The influenza type was type A ($n=25$) and type B ($n=5$) in the peramivir group and type A ($n=26$) and type B ($n=4$) in the oseltamivir group. In the peramivir group, 5 (16.7%), 16 (53.3%), and 24 (80.0%) patients achieved defervescence within 6, 12, and 24 hours, respectively. In the oseltamivir group, 3 (10.0%) and 6 (20.0%) patients had defervescence within 12 and 24 hours, respectively. The difference between these groups was statistically significant ($p<0.05$). An increase in the levels of AST and ALT was observed as an adverse reaction in 1 patient. Thus, peramivir was determined to be effective to influenza in children.