

## 〈短 報〉

### 生後4か月未満の児におけるペラミビルの臨床投与成績

坂田 宏

旭川厚生病院小児科

(2017年3月1日受付)

2010年11月から2016年12月までに、発症後24時間以内に入院した生後4か月未満のインフルエンザAウイルス感染の児24名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10mg/kg/回を15～30分かけて点滴静注した。臨床効果は投与後、37.5°C未満に解熱するまでの時間で検討した。ペラミビルを投与した児では投与後6時間以内に3名(12.5%)、6～12時間に8名(33.3%)、12～24時間に8名(33.3%)が解熱した。投与後24時間で解熱しなかった7名中2名に2回目の投与を行ったが、投与後48時間以内ですべての患者は解熱した。有害事象は認めなかった。投与にあたって保護者の承諾が得られず、抗ノイラミニダーゼ阻害薬を使用しなかった3名は発熱後59～71時間で解熱した。これらの成績からペラミビルは生後4か月未満のインフルエンザにも有効な薬剤と思われた。

#### はじめに

インフルエンザはインフルエンザウイルスによる感染症で、健常人にとってはself-limitedな疾患と考えられている。

しかし、基礎疾患がある患者、高齢者、小児では脳症や重症肺炎を引き起こし、死亡に至ることもある感染症でもある。その治療薬としてノイラミニダーゼ阻害薬が広く用いられている。近年は4種類が臨床の場で用いられているが、生後4か月未満の乳児では吸入を行うことが難しいため、治療にあたっては実質的にはオセルタミビルの内服かペラミビルの静注かの選択になる。ペラミビルは薬剤を内服できない児でも確実に投与できる

ので、有用性は高い。しかし、生後4か月未満の児におけるペラミビルの有効性、安全性に関する報告は極めて少ないので、当院における成績を報告する。

#### 対象および方法

2010年11月から2016年12月までに、発症後24時間以内に当院に入院し、ペラミビルを投与したインフルエンザの生後4か月未満の児24名について、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、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, 富士レリオ)で陽性を示した例とした。インフルエンザの診断が確定した後

に、保護者に、添付文書に基づいてペラミビルの有用性と安全性を説明し、同意を得られた児にペラミビルを10mg/kg/回を15～30分かけて点滴静注した。24時間が経過して、解熱しなかった児は、その状態から担当医が必要と判断した場合に同量の2回目のペラミビルを投与した。同意を得られなかった児は、ペラミビルを投与した児と同様に維持用電解質液を輸液し、対症療法で経過観察した。本剤の使用前に他の抗インフルエンザウイルス薬を使用した例は認めなかった。

臨床効果は発熱してから、ペラミビルを投与して解熱するまでの有熱時間で検討した。発熱の定義は38℃以上とした。看護師による6時間毎の検温のほかに、症状の変化にあわせて随時腋窩温を保護者に測定を依頼した。37.5℃未満が24時間以上継続した際の最初に37.5℃未満に達した時間を解熱時間とした。有熱時間の最小単位は時間として、30分未満は切り捨て、30分以上は切り上げた。

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

ペラミビルを投与した児は生後1か月未満が1名、1か月が5名、2か月が11名、3か月が7名であった。生後23日が最年少であった。経過観察した3名はいずれも生後1か月であった。インフルエンザの型別はすべてA型であった。1回投与が22名、2回投与が2名であった。

Fig. 1にペラミビル投与群24名と経過観察群3名の発熱後6時間毎の有熱患者数の推移を示した。ペラミビルを1回投与した22例の最短の有熱時間は8時間、最長時間は48時間、平均は27.2時間(95%信頼区間: 23.7～30.7時間)であった。2回投与した児はそれぞれ49時間と53時間であった。経過観察した3名の有熱時間はそれぞれ59時間、68時間、71時間であった。

Fig. 2にペラミビル投与開始から解熱までの有熱患者数の推移を示した。1回投与した児では最短時間は6時間、最長時間は42時間、平均18.3時間(95%信頼区間: 15.1～21.5時間)であった。12～18時間で発熱がある患者の比に有意差を認めた( $p < 0.001$ )。

Fig. 1. 生後4か月未満のインフルエンザ患者の有熱患者数の推移

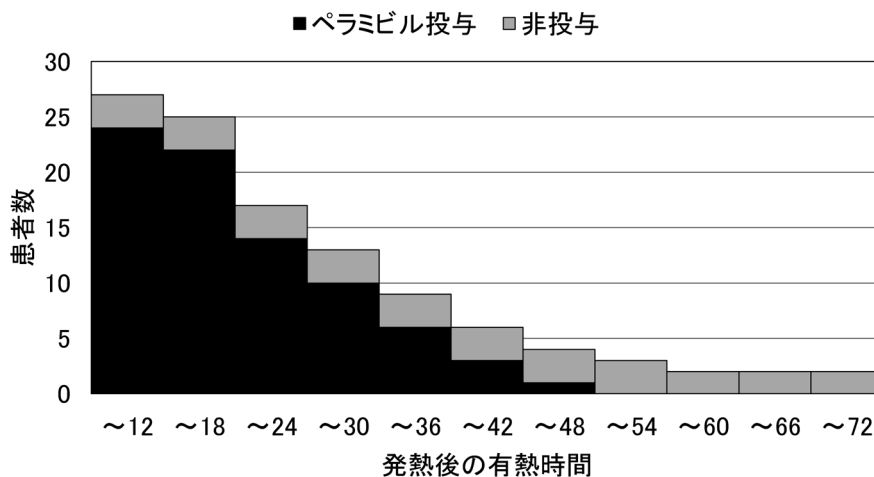
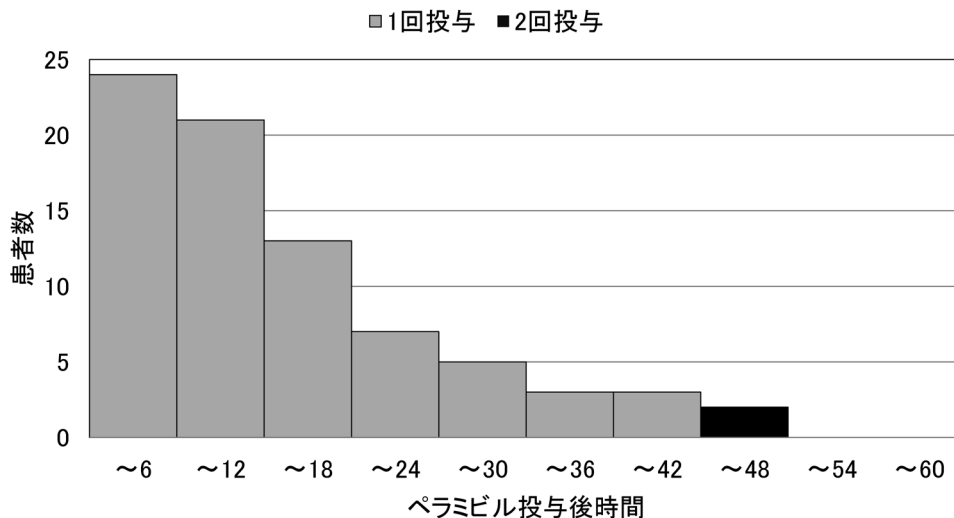


Fig. 2. ペラミビル投与後の有熱患者数の推移



ペラミビルを1回のみ投与した生後1か月以下の6名と生後2～3か月の16名の2群にわけて、有熱時間を検討した。生後1か月以下の群の平均有熱時間は21.5時間（95%信頼区間：14.1～28.9時間）、生後2～3か月の群の平均有熱時間は17.1時間（95%信頼区間：14.1～20.1時間）で有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）。

ペラミビルを投与した児および投与しなかった児ともに重篤な合併症は認められず、投与したすべての児で、副作用や検査値の異常も認めなかった。

## 考察

ペラミビルは、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る。本剤は抗インフルエンザウイルス薬の中で唯一の点滴静注できる薬剤であり、速やかに高い血中濃度が得られるため、即効性が期待されている<sup>1,2)</sup>。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に対する結合力が強いという特性を有している<sup>3)</sup>。

当院では生後4か月未満の児において、インフルエンザウイルス感染が確定した場合や家族内にインフルエンザ患者がいて高熱を認めた場合は全例、入院加療を原則としている。それは、生後4か月未満の児では高熱により哺乳低下をきたして脱水を生じたり、重症化して肺炎などの合併症をきたす危険性が高いことを考慮しているためである。今回検討した27名は、約6年間の対象患者すべての例である。当院はその年によって異なるが、対象期間内で約1400名のインフルエンザの小児を診療しており、生後4か月未満の児が占める割合は1.9%と、極めて少ない。生後4か月未満の児は、まだ家庭内で生育されている時間が多いため、インフルエンザウイルスに暴露される機会が少ないことが考えられる。しかし、家族がインフルエンザを発症すると感染してしまう。著者らの例でも18名は父母からの感染であった。

本剤の小児に対する臨床効果の報告は極めて少ない<sup>4-7)</sup>。SUGAYAら<sup>6)</sup>は本剤を115名に投与して臨床効果を検討した。そのうち106名はインフルエンザA（H1N1）pdm09であった。生後28日以上2歳未満の患者は9名にすぎないが、全例に効

果を認め、有熱時間の中央値は20.6時間であり、年齢層別では他の年齢区分と差はなかった。副作用としては評価した12名中4名に好中球減少、下痢が3名に認められたが、重症なものはなかった。

1199名の小児についてのペラミビル市販後調査の成績<sup>7)</sup>では、生後4週未満の新生児1名と生後4週から1歳未満の乳児53名が含まれているが、生後4か月未満の児の数は不明である。年齢層別の解析も行われていないが、1199名中1188名で有効であったとしている。副作用は92名に観察され、下痢と異常行動が多く認められたが、年齢層は不明である。ただ、乳児における異常行動は実質的に判別困難なことから、乳児の主たる副作用は下痢と思われる。

有熱時間はSUGAYAの成績<sup>6)</sup>では約20時間であったが、今回の検討では18.3時間であった。発熱の定義や解熱時間の定義が同一ではないので、単純な比較はできないが、生後4か月未満でも、効果には大きな差はないと思われた。しかし、生後1か月以下と2～3か月の児を比較すると、生後1か月の児の方が有意に時間を有した。これは、感染に対応する防御能が十分に発達していないためと考えられた。

生後4か月未満の児に限っての使用成績は、この報告が最初と思われる。患者数が少ないので限定した成績ではあるが、ノイラミニダーゼ阻害薬を使用しなかった3例は59～71時間発熱が持続したが、ペラミビルを投与した例はすべて投与後48時間以内、約2/3の例は24時間以内に解熱し、有効性を認めた。生後4か月未満の児では、健常な年長児に比較して発熱期間が1日でも短縮される意義は大きい。副作用、検査値の異常は認められなかったことから、安全性も高いと考えられ、本剤は生後4か月未満の児のインフルエンザに有用な薬剤と思われた。

ペラミビルは基礎疾患がある患者、小児、妊婦

にも有効性を示唆する事例的な成績は認められるが、質が良い臨床研究の報告が望まれる<sup>8)</sup>とされている。著者らの成績も後方視的な成績であり、今後前方視的な研究が望まれる。

## 利益相反自己申告

本論文の内容について利益相反はない。

## 文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 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) SUGAYA, N.; S. KOHNO, T. ISHIBASHI, *et al.*: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56: 369～377, 2012
- 7) KOMEDA, T.; S. ISHII, Y. ITOH, *et al.*: Post-marketing safety and effectiveness evaluation of the intravenous anti-influenza neuraminidase

inhibitor peramivir. II: a pediatric drug use investigation. *J. Infect. Chemother.* 21: 194~201, 2015

8) WESTER, A. & A. K. SHETTY: Peramivir injection

in the treatment of acute influenza: a review of the literature. *Infect. Drug Resist.* 9: 201~214, 2016

---

## 〈Brief Report〉

### Clinical evaluation of peramivir to influenza in infants younger than 4 months

HIROSHI SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

Peramivir was administered to 24 pediatric patients younger than 4 months with influenza A virus infection who were hospitalized within 24 hours of disease onset during the period from November 2010 to December 2016, and the clinical efficacy of the drug was retrospectively investigated. Peramivir 10 mg/kg/dose was drip-infused intravenously over a period of 15 to 30 minutes. Clinical evaluation was based on fever duration until body temperature decreased to  $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$  after the administration. The number of patients and the time taken for fever resolution after peramivir administration were as follows: 3 patients (12.5%),  $\leq 6$  hours; 8 (33.3%), 6–12 hours; and 8 (33.3%), 12–24 hours. A second administration of peramivir was given to 2 of 7 patients in whom fever resolution was not achieved 24 hours after the first administration. Body temperature decreased to the target temperature in all patients within 48 hours of the first drug administration. No adverse events were observed. In 3 patients of 1 month, in whom peramivir was not used because their guardians did not consent to use the drug, fever resolved 59–71 hours after the onset of fever. The result of this study suggests that peramivir is effective for the treatment of influenza even in patients younger than 4 months.