

## 〈原 著〉

病院職員に対するラニナミビル吸入による  
インフルエンザ予防対策の有効性

山形睦美<sup>#1)</sup>・孝田雅彦<sup>#2)</sup>・佐々木修一<sup>#2)</sup>・下坂拓矢<sup>#2)</sup>・李 英伊<sup>#2)</sup>・  
長尾孝夫<sup>#1)</sup>・池田清香<sup>#1)</sup>・木戸脇久美<sup>#1)</sup>・長尾加奈子<sup>#1)</sup>・三好妙子<sup>#1)</sup>・  
住田亜矢子<sup>#1)</sup>・李 瑛<sup>#3, #4)</sup>・朴大昊<sup>#3, #4)</sup>・紙本美菜子<sup>#3, #4)</sup>・  
井上和興<sup>#3, #4)</sup>・濱田紀宏<sup>#3, #4)</sup>・谷口晋一<sup>#3, #4)</sup>・千酌浩樹<sup>#5)</sup>

<sup>#1)</sup> 日野病院組合日野病院感染制御部

<sup>#2)</sup> 日野病院組合日野病院内科

<sup>#3)</sup> 日野病院組合日野病院総合診療科, 鳥取大学地域医療総合教育研修センター

<sup>#4)</sup> 鳥取大学医学部地域医療学

<sup>#5)</sup> 鳥取大学医学部附属病院感染制御部高次感染症センター／感染症内科

(2019年2月22日受付)

目的：インフルエンザの病院職員への感染は院内アウトブレイクや職員休職のため、診療への影響が大きい。感染予防対策として患者隔離、マスクの使用、手洗い、ワクチン接種が行われているが確実ではない。本研究の目的は職員に対する抗インフルエンザ薬（ラニナミビル）投与によるインフルエンザ発症予防効果を明らかにすることである。

対象：平成28年11月から職員に対してワクチン接種を行うとともに、平成29年1月より希望者にラニナミビルの予防投与を行った。希望によって20mgと40mgの投与を行った。職員におけるインフルエンザの発症数をラニナミビル予防投与の有無、さらにラニナミビル20mg群40mg群においてカイ二乗検定を用いて比較した。

結果：123名中オセルタミビルが投与された4名を除外した119名において、ラニナミビルの予防投与は83名（20mg群66名、40mg群17名）、非投与36名であった。ワクチン接種群118名中12例でインフルエンザを発症したのに対して非接種群5名中発症例はなかった。ラニナミビル予防投与群83名中発症例は4名（4.8%）、非予防投与群36名中発症例は8名（22.2%）と予防群で発症は有意に少なかった（ $p=0.005$ ）。一方、20mg群66名中3名（4.5%）、40mg群17名中1名（5.8%）にインフルエンザの発症を認めたが、両群間に有意差は認めなかった（ $p=0.685$ ）。予防投与群で発症した4名では2例は予防投与後数日以内に発症しており、すでに感染していたものと考えられる。もう2例は予防投与後3ヶ月後に発症しており、予防効果が消失していたと考えられる。

結論：ラニナミビル予防投与によって極めて高いインフルエンザ予防効果を認め、しかも20mg投与で充分である可能性が高い。

## 序文

インフルエンザは毎年流行し、多くの患者が発症している。特に小児や高齢者においては高率に重症化するため、入院治療を受けることが多い<sup>1-3)</sup>。医療機関においては患者から患者や職員、職員から患者への感染によって院内アウトブレイクが起こる可能性がある<sup>4,5)</sup>。さらに、職員は感染によって休業を余儀なくされるため、人員不足による診療業務への影響は中小病院にとっては大きな問題である。院内でのアウトブレイクを防ぐため、患者隔離、マスクの使用、手洗い、ワクチン接種など様々な予防対策が行われている<sup>4)</sup>が確実な効果は得られていない。本院でも以前より職員に対してワクチン接種を行ってきたが、毎年職員のインフルエンザ感染は起こっており、それによる職員の休業、人員不足は他の職員への大きな負担となっている。日本感染症学会提言2012<sup>4)</sup>では、「病院職員は本来健康で予防投与は原則として必要ではないが、抗原変異が予測されるようなシーズンや、現実に抗原変異が確認されたシーズンにはワクチンの効果が低下するので、病院へインフルエンザウイルスが持ち込まれる機会も高くなり、患者だけではなく、医師、看護師も予防投与が必要となる場合もある。施設内感染伝播が発生している場合には早期の抗ウイルス薬の予防投与を考慮すべきである」と述べている。しかし、抗ウイルス薬の病院職員に対する予防効果の報告はない。

ラニナミビルは長時間作動ノイラミニダーゼ阻害剤として開発され、2010年10月より日本において使用が可能となった<sup>6)</sup>。ラニナミビルはプロドラッグである Laninamivir octanoate の吸入後肺組織において加水分解され、活性型の Laninamivir になる<sup>6,7)</sup>。Laninamivir は肺胞上皮液中、または肺胞マクロファージ中で7~10日間にわたって高濃度で残留し、ノイラミニダーゼ阻害活性を示す

ことが報告されている<sup>8,9)</sup>。したがって、抗インフルエンザ作用は少なくとも10日間持続するが、それ以降の有効性については明らかではない。今回長期間の抗インフルエンザ作用を期待して2017年鳥取県西部地域でインフルエンザ感染が流行し始めた1月中旬から、希望する職員に対してラニナミビル予防投与を行った。本論文の目的はラニナミビルの予防投与を行った職員を後ろ向きに検討し、インフルエンザ発症の長期抑制効果、およびラニナミビルの至適投与量を明らかにすることである。

## 対象と方法

対象は本院職員の123名であり年齢21~80歳、中央値は48歳、男性25名女性98名、内訳は医師7名 看護師71名 理学療法士12名 検査技師3名 薬剤師2名 放射線技師3名 栄養士2名 事務職員12名 居宅支援事業部職員11名であった。

方法：本院では11月から12月の間に病院負担により職員に対してインフルエンザワクチン（インフルエンザHAワクチン“化血研”413B、デンカ生研(株)、東京）を希望者（118名）に行った。職員がインフルエンザを発症した場合5日以上自宅療養とした。鳥取県西部地区及び日野郡においてインフルエンザの発生が増加してきた2017年1月18日から2月19日の間において、職員に対して、ラニナミビル（イナビル<sup>®</sup>、第一三共株式会社、東京）の予防投与を行った。ラニナミビルの投与は希望した職員に対してのみに行き、投与量も希望によって20mg（1キット吸入）あるいは40mg（1キット吸入2日間）とした。また、妊娠中、気管支喘息の既往者、ステロイド投与中のもの、ラニナミビルに対するアレルギーの者は除外した。

インフルエンザの診断は、発熱（37.0℃以上）、

表1. 職種によるラニナミビル予防投与の有無とインフルエンザ発症者数

職種	ラニナミビル予防投与の有無		インフルエンザ発症者数	
	有 (20mg/40mg)	無	計	
医師	1 (1/0)	6	7名	0名
看護師	64 (51/13)	15	79名	8名
理学療法士	11(10/1)	1	12名	1名
検査技師	0	3	3名	1名
薬剤師	0	2	2名	0名
放射線技師	3 (1/2)	0	3名	0名
栄養士	1 (0/1)	1	2名	1名
事務職員	3 (3/0)	8	11名	1名
計	83 (66/17)	36	119名*	12名

\*妊娠、気管支喘息を有する4名は除外

鼻症状（鼻汁、鼻閉）、咽頭痛、咳、筋肉痛、倦怠感が出現した場合、鼻腔、咽頭ぬぐい液を用いてインフルエンザ抗原検査（イムノエースFlu®株式会社タウンズ、静岡）を行い、陽性であること、陰性の場合は翌日再検査を行って、陽性であることとした。全職員に対して上記症状が出現した場合は早急に所属長に報告し、当院にてインフルエンザ抗原検査を受けることとした。

調査期間は2016年11月～2017年5月31日における職員のインフルエンザ発症数をラニナミビル予防投与の有無、さらにラニナミビル20mg群と40mg群において比較した。予防投与によるインフルエンザ発症の抑制率は下記の計算式により算出した。

$$\text{抑制率} = 100 \times (\text{非予防投与群のインフルエンザ発症率} - \text{予防投与群のインフルエンザ発症率}) / \text{非予防投与群のインフルエンザ発症率}$$

統計はStatflex ver.6（株式会社アーテック、大阪、日本）を用い、カイ二乗検定によって比較し、 $p < 0.05$ を有意とした。本研究は、日野病院倫理委員会の承認を得て（承認番号2017-8）、ヘルシンキ

宣言の倫理基準に基づいて行われた。また本研究に関連して申告すべき利益相反はない。

## 結果

職員123名中ワクチン接種者は118名（96%）、非接種者は5名（4%）であった。ラニナミビル投与群83名（67.4%）で、非投与群は36名（29.3%）であった。妊娠、気管支喘息を有する4名（3.3%）においてインフルエンザ患者との接触があった時点でオセルタミビルが投与されたため、今回の統計解析より除外した。ラニナミビル投与群のうち20mgを投与されたもの（20mg群）は66名（79.5%）、40mgを投与されたもの（40mg群）は17名（20.5%）であった（表1）。

観察期間中インフルエンザの発症を12名認め、インフルエンザA型10名、B型2名であった。図1に示すように1月後半より2月に9名の発症者を認めた。3月、4月には発症は無かったが5月に2例の発症を認めた。職種別のインフルエンザの発症数では統計学的に差を認めなかった（表1）。ワクチン接種の有無で比較すると、ワクチン接種群118名中12名にインフルエンザが発

図1. 職員の期間別インフルエンザ発症数

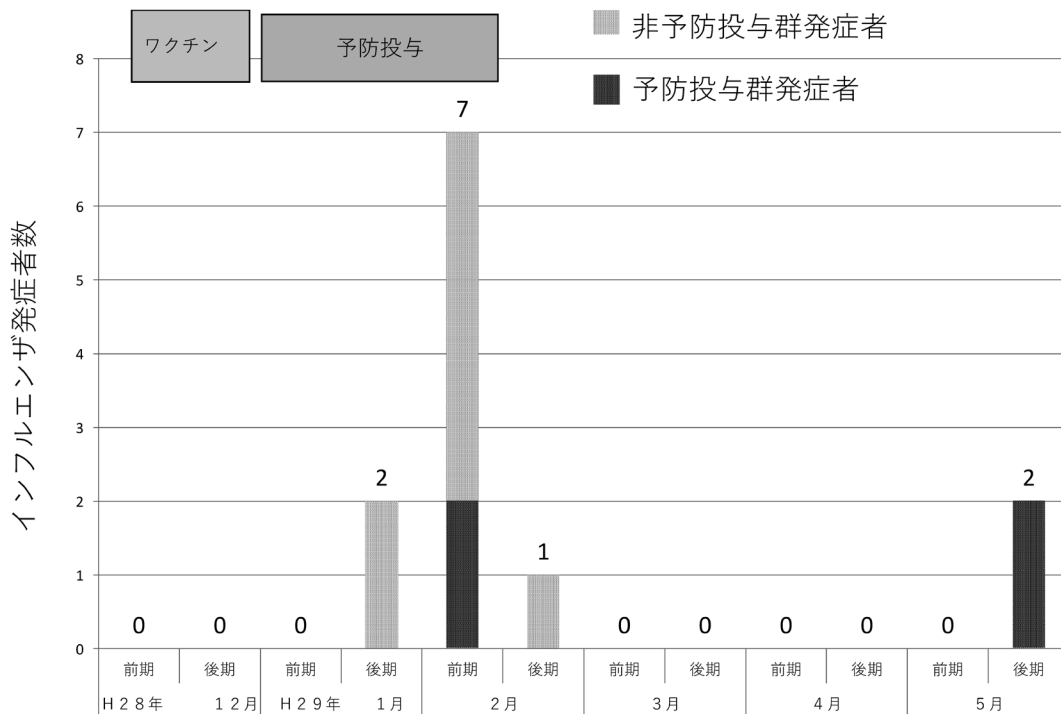


表2. 職員におけるラニナミビルのインフルエンザ予防効果

ラニナミビル	発症		非発症		計
	数	割合	数	割合	
無	8	22.2%	28	77.8%	36
有	4	4.8%	79	95.2%	83
計	12		107		119

$\chi^2$ 検定  $p = 0.005$

症したのに対して、ワクチン非接種群5名中に発症例はなかった。入院患者のインフルエンザ発症およびインフルエンザ患者の入院は12月2名、1月1名、2月15名、3月5名、4月0名、5月0名であった。

ラニナミビル非予防投与群36名中8名(22.2%)に、予防投与群83名中4名(4.8%)にインフルエンザの発症を認め、予防投与群でインフルエンザ

発症は有意に抑制され ( $p=0.005$ )、その抑制率は78%であった(表2)。ワクチン接種者のみで検討しても、ラニナミビル非予防投与群34名中8名(23.5%)に、予防投与群80名中4名(5.0%)にインフルエンザの発症を認め、同様に予防投与群で発症は抑制され ( $p=0.0061$ )、その抑制率は79%であった。また、ワクチン非接種群5名中3名は予防投与を受け、2名は受けず、両群にインフル

表3. 職員におけるラニナミビル投与量によるインフルエンザ予防効果

ラニナミビル	発症		非発症	計
	20mg	3 (4.5%)	63 (95.5%)	66
40mg	1 (5.8%)	16 (94.2%)	17	
計	4	79	83	

$\chi^2$ 検定  $p = 0.685$

表4. ラニナミビル予防投与群におけるインフルエンザ発症例

症例	年齢	性	職種	ワクチン接種	ラニナミビル 予防投与日	ラニナミビル 投与量	インフルエンザ 発症日	インフルエンザ 型
1	39	女性	看護師	有(12月9日)	2月8日	20mg	2月9日	A型
2	47	女性	看護補助者	有(11月29日)	2月8日	20mg	2月10日	A型
3	35	女性	看護師	有(12月20日)	2月7日	40mg	5月18日	B型
4	39	女性	看護師	有(11月21日)	2月10日	20mg	5月16日	B型

エンザの発症を認めなかった。

次にラニナミビル予防投与群において予防投与量の影響をみるために20mg群と40mg群を比較すると20mg群66名中3名(4.5%)に発症、40mg群17名中1名(5.8%)に発症し、両群間に差を認めなかった( $p=0.685$ ) (表3)。有害事象はラニナミビル20mg投与群において吸入後嘔吐が1例であった。

予防投与群においてインフルエンザを発症した4名について臨床経過を検討した(表4)。症例1は、2月8日にラニナミビル20mg吸入し、翌日2月9日に発症、症例2は、2月8日ラニナミビル20mg吸入、2日後の2月10日に発症、症例3は2月7日ラニナミビル40mg吸入、約3か月後の5月18日に発症した。症例4は、2月10日ラニナミビル20mg吸入したが、家族が5月12日にインフルエンザを発症し、4日後の5月16日に発症した。

## 考察

今回の我々の検討から以下の3つの事が示唆さ

れた。

1. ラニナミビルの予防投与はインフルエンザの発症を有意に減少させた。
2. ラニナミビルの予防投与では20mgと40mgの投与で予防効果に差を認めなかった。
3. ラニナミビルの予防効果は3か月以内である可能性が高かった。

第1にラニナミビルの予防投与は非投与群に比べてインフルエンザの発症を有意に減少させた。これまで予防投与の多くは感染者との接触があったものに対して抗ウイルス剤を投与し(暴露後予防投与)、その発症の抑制を期待するものであった。事実、オセルタミビル、ザナミビルは患者との曝露後に投与することによってそれぞれ84%、85%の発症抑制効果が報告されている<sup>10,11)</sup>。ラニナミビルにおいても家庭でのインフルエンザ感染者との接触後48時間以内にラニナミビルを吸入し、63~78%の発症抑制効果を示した<sup>12,13)</sup>。10歳以下の小児に対してもほぼ同様のプロトコールで45~80%の抑制効果が報告されている<sup>14)</sup>。しかし、これらの報告はラニナミビル吸入から約10

日間の観察しか行っておらず、その後も予防効果が持続するかについては明らかではない。インフルエンザウイルス暴露とは関係のない季節性の予防投与例ではオセルタミビル75mgまたは150mgをインフルエンザ流行時に6週間連日投与し、インフルエンザの発症をそれぞれ74%、82%抑制したことが報告された<sup>15)</sup>。また、ザナミビル10mgを一日一回4週間吸入した報告ではインフルエンザの発症を84%抑制した<sup>16)</sup>。しかし、ラニナミビルにおいては季節性の予防効果についての報告はない。

これまでの基礎的研究ではラニナミビルの肺組織での残量濃度は吸入後10日までは十分なノイラミダーゼ阻害作用を有することが報告されている<sup>8,9)</sup>。しかし、10日以降についての報告はなく、臨床研究においても10日以降の長期にわたる抗インフルエンザ効果についての報告はない。今回の研究は病院職員に対してインフルエンザの季節性流行が始まった時期に、インフルエンザ感染者との接触の有無とは関係なく、ラニナミビルの1-2キットの吸入を行い予防投与後長期間にわたってインフルエンザの発症を抑制できるかを検討した。その結果、非投与群に比べてラニナミビルの投与がインフルエンザの発症を有意に抑制することが明らかとなった。オセルタミビルやザナミビルは連日内服あるいは吸入投与する必要があるのに対してラニナミビルでは1キットまたは2キットの吸入によって長期間の予防が可能であった。このラニナミビルの吸入による長期予防効果の理由は明確ではない。しかし、Ishizukaら<sup>9)</sup>の報告では吸入後24時間から240時間の肺胞上皮液中、または肺胞マクロファージ中におけるラニナミビル濃度は極めて緩徐に減少しており、240時間以降も長期にわたって十分なノイラミダーゼ阻害作用が維持されている可能性がある。したがって、臨床的にも抗インフルエンザ抑制効果が10日以降も存在するものと推測される。今

回の検討では図1のように非投与群、予防投与群とも3月、4月の発症はなかったが、院内では3月にもインフルエンザ患者は入院しており、3月においても予防効果はあった可能性がある。少なくとも1月18日から2月17日までに行った予防投与によって2月末まで、つまり1.5ヶ月から0.5ヶ月の間、発症が抑制されていた可能性がある。一方、ラニナミビル投与後3ヶ月の時点で2名がインフルエンザBを発症した。この結果から投与後3ヶ月の時点では予防効果が消失している可能性が高い。今回は少数例での結果であり、今後の症例の蓄積が必要である。

次にラニナミビルの投与量は一日一回20mgと一日一回20mgを二日間計40mgの2群に分けたが20mg群で4.5%、40mgで5.8%の発症率と予防効果には差を認めなかった。上述のように20mgで1.5ヶ月以上の十分な予防効果が得られれば、流行期間中2キットの吸入を間隔を置いて行うことで3ヶ月間以上の予防効果が期待できる。ラニナミビル20mgから40mgの吸入によって冬季期間の院内アウトブレイクの抑制に極めて有用となる。コスト面でもラニナミビル20mg 2140円はオセルタミビル75mg 1錠272円の長期投与（8日以上）よりは安価である。10日以上長期予防効果が確立されれば安価な予防対策となる。

抗ウイルス薬の予防投与の問題点として薬物耐性株の出現が懸念される。事実、オセルタミビル耐性株が2016~2018年に1.1~1.9%出現しているとの報告がある<sup>17)</sup>。一方、ラニナミビルでは2016~2018年に耐性株の出現は見られていない<sup>17)</sup>。この点においてもラニナミビルはオセルタミビルよりも予防投与に適している。

予防投与群の発症4名をみると、症例1と2は予防投与後1~2日でインフルエンザを発症しており、予防投与時すでに潜伏期であったものと考えられる。症例3,4は、予防投与後3ヶ月経過しており、特に症例4は家族にインフルエンザが発

症し、その後発症していることからラニナミビルの予防効果は投与3ヶ月の時点ではすでに消失していた可能性が考えられる。

今回の研究の限界は対象がほぼ全員ワクチン接種を受けており、ラニナミビルの単独投与例が少ないため、単独での予防効果かどうかは証明できなかった。つまり、ラニナミビル単独の効果なのかワクチンとの併用効果なのか厳密には明らかではない。しかし、インフルエンザワクチンを病院職員に対して接種することは広く一般化しており、ラニナミビル単独群を作ることは倫理的に困難である。第二に今回の検討は実臨床のデータを後ろ向きに検討しており、今後、インフルエンザウイルスの曝露のない状態から、つまり季節性インフルエンザの予防や院内感染予防にラニナミビルを使用するためには多数例の前向き研究によって有効期間や有害事象についての検討が必要である。

## 結 語

ラニナミビルの予防投与によって極めて高いインフルエンザ発症抑制効果を認め、しかも20mg一回投与で充分であることが示唆された。

## 利益相反

申告すべきものなし

## 引用文献

- 1) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, *et al.*: Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 15: 292: 1333–40.
- 2) Punpanich W, Chotpitayasunondh T: A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis.* 2012; 16: e714–23.
- 3) Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N: Burden of paediatric influenza in Western Europe: A systematic review. *BMC Public Health* 2012; 12: 968.
- 4) 社団法人日本感染症学会提言2012。http://www.kansensho.or.jp/guidelines/teigen.html
- 5) Sugaya N, Kusumoto N, Suzuki Y, Nerome R, Nerome K.: Large sequential outbreaks caused by influenza A (H3N2) and B viruses in an institution for the mentally handicapped. *J Med Virol.* 1996; 50: 120–5.
- 6) Ikematsu H, Kawai N: Laninamivir octanoate: A new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9: 851–7.
- 7) Koyama K, Ogura Y, Nakai D, *et al.*: Identification of bioactivating enzymes involved in the hydrolysis of laninamivir octanoate, a long-acting neuraminidase inhibitor, in human pulmonary tissue. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42: 1031–8.
- 8) Toyama K, Furuie H, Ishizuka H.: Intrapulmonary pharmacokinetics of laninamivir, a neuraminidase inhibitor, after a single nebulized administration of laninamivir octanoate in healthy Japanese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 62: e01722–17.
- 9) Ishizuka H, Toyama K, Yoshida S, Okabe H, Furuie H: Intrapulmonary distribution and pharmacokinetics of laninamivir, a neuraminidase inhibitor, after a single inhaled administration of its prodrug, laninamivir octanoate, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3873–8.
- 10) Welliver R, Monto AS, Carewicz O, *et al.*: Oseltamivir post exposure prophylaxis investigator group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 748–54.
- 11) Ison MG: Clinical use of approved influenza antivirals: Therapy and prophylaxis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; 7 Suppl 1: 7–13.
- 12) Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, *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.
- 13) Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, Uemori M, Awamura S: Laninamivir Prophylaxis Study Group. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate as post-exposure prophylaxis for influenza. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 330–7.
- 14) Nakano T, Ishiwada N, Sumitani T, Uemori M, Isobe K: Laninamivir Prophylaxis Study Group. Inhaled laninamivir octanoate as prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics.* 2016; 138: e20160109.
- 15) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, *et al.*: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1336–43.
- 16) LaForce C, Man CY, Henderson FW, *et al.*: Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: A 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2007; 29: 1579–90.
17. 国立感染症研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス。 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist/8275-flu-r20180827.html>

## Prophylactic efficacy in influenza by inhalation of a long-acting neuraminidase inhibitor, laninamivir octanoate for hospital staffs

Mutsumi Yamagata<sup>#1)</sup>, Masahiko Koda<sup>#2)</sup>, Shuichi Sasaki<sup>#2)</sup>, Takuya Shimosaka<sup>#2)</sup>,  
Youngee Lee<sup>#2)</sup>, Takao Nagao<sup>#1)</sup>, Kiyoka Ikeda<sup>#1)</sup>, Kumi Kidowaki<sup>#1)</sup>,  
Kanakano Nagao<sup>#1)</sup>, Taeko Miyoshi<sup>#1)</sup>, Ayako Sumida<sup>#1)</sup>, Young Lee<sup>#3, #4)</sup>,  
Minako Kamimoto<sup>#3, #4)</sup>, Daeho Park<sup>#3, #4)</sup>, Kazuoki Inoue<sup>#3, #4)</sup>,  
Toshihiro Hamada<sup>#3, #4)</sup>, Shin-ichi Taniguchi<sup>#3, #4)</sup> and Hiroki Chikumi<sup>#5)</sup>

<sup>#1)</sup> Division of Infection Control, Hino Hospital

<sup>#2)</sup> Department of Internal Medicine, Hino Hospital

<sup>#3)</sup> Department of General Medicine, Hino Hospital,  
332 Nota, Hino Town, Hino, Tottori 689–4504, Japan

<sup>#4)</sup> Department of Community-Based Family Medicine, Tottori University,  
Faculty of Medicine, 86 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683–8503, Japan

<sup>#5)</sup> Department of Infection Control and Prevention,  
Tottori University Hospital, 36–1 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683–8504, Japan

In the hospital, nosocomial outbreak of influenza from patients to hospital staffs or from staffs to patients can cause significant morbidity and mortality in inpatients and hinder the medical care service. Effective prophylaxis may reduce nosocomial transmission of influenza. The aim of the present study is to investigate the prophylactic efficacy of laninamivir octanoate (LO) in preventing influenza for hospital staffs.

This was a retrospective study to determine whether the inhalation of LO was effective in the



prophylaxis of influenza for hospital staffs. Excluded 5 subjects, 118 were vaccinated for influenza on November 2016. These 123 subjects were assigned to receive LO (20 mg or 40 mg) or not according to their wishes and were inhaled LO between January and February 2017. The primary end point was the proportion of subjects who developed clinical influenza during a 5-month period.

A total of 119 subjects excluded 4 who received oseltamivir were enrolled. The proportion of participants with clinical influenza was 4.8% (4/83) in the LO group and 22.2% (8/36) in the no LO group ( $p=0.005$ ). The relative risk reduction compared with the no LO group were 78%. The proportion with clinical influenza was 4.5% (3/66) in the LO 20 mg group and 5.8% (1/17) in the LO 40 mg group. There was no significant difference between both groups ( $p=0.685$ ). Two of 4 subjects with clinical influenza in the LO group developed within 2 days after the inhalation of LO and remaining 2 subjects developed after 3 months. The inhalation of LO for hospital staffs effectively prevented the development of influenza. The prophylactic effect of LO 20 mg was equal to that of LO 40 mg.