

表3. プールされた治験データにみる有害事象の健常被験者、「ハイリスク」被験者間の比較（ロシュ社内資料）

有害事象	健常被験者 [n (%)]		「ハイリスク」被験者 [n (%)]	
	プラセボ (n=466)	タミフル (n=479)	プラセボ (n=250)	タミフル (n=245)
嘔吐	15 (3.2)	57 (11.9)	6 (2.4)	11 (4.5)
悪心	29 (6.2)	70 (14.6)	19 (7.6)	27 (11.0)
不眠	3 (0.6)	7 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.4)
回転性めまい	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)
頭痛	11 (2.4)	13 (2.7)	3 (1.2)	0 (0.0)
腹痛	11 (2.4)	12 (2.5)	5 (2.0)	4 (1.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (6.0)	17 (6.9)
疲労	7 (1.5)	6 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
咳	10 (2.1)	7 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.8)
浮動性めまい	16 (3.4)	11 (2.3)	9 (3.6)	4 (1.6)
下痢	40 (8.6)	35 (7.3)	30 (12.0)	13 (5.3)

Kaiser ら (14) は、インフルエンザ様疾患を有する患者 3,564 例における下気道合併症 (LRTC) ならびに抗生剤の使用に関するデータの前向き分析を実施した。登録患者は予防接種を受けていない健常な成人と青少年 (13~64 歳)、および相当数の有リスク患者である。有リスク患者の構成は、予防接種を受けた、または受けていない 65 歳以上の高齢者、ならびに慢性閉塞性気道疾患および/または慢性心疾患のある成人と青少年であった。患者はプラセボ (n=401) またはオセルタミビル 75 mg BID を 5 日間 (n=368) 投与された。1 次エンドポイントは、インフルエンザに後続して試験治療開始後 48 時間以上、28 日未満の期間に発症した抗生剤治療を必要とする LRTC の発生であった。プラセボと比較して、オセルタミビルによる治療は有リスク患者において、抗生剤の使用を必要とする LRTC の発生率を 34% 減少させた (95%CI: 19.6%~47.9%) [インフルエンザが確定した患者のみ (プラセボ群 18.5% vs. オセルタミビル群 12.2%; p=0.02)]。オセルタミビル治療を受けた有リスクのインフルエンザ感染患者では、プラセボ群の患者と比較して、入院加療を要した症例の割合が 50% 減少した (1.6% vs. 3.2%; p=0.17) (14)。

Singh ら (15) は、10 の無作為化試験の対象患者、合計 4,015 例についての後ろ向き分析を実施した。2,690 例の患者が検査によってインフルエンザと確定し、うち 2,413 例が、プラセボ (n=1,063) またはオセルタミビル 75 mg (n=1,350) を 1 回以上投与された。患者の約 30% がハイリスク患者、20% が健常な高齢者 (n=488)、10% が慢性呼吸器疾患および/または慢性心疾患のある患者 (n=251) であった。オセルタミビル療法は、慢性併存疾患のある患者サブグループにおいても、同程度に罹患期間を短縮させた。オセルタミビル

投与を受けた患者では、急性熱性疾患の持続期間が有意に短縮された。短縮時間は、心疾患のある患者で 20.7 時間 ($p=0.026$)、慢性閉塞性気道疾患 (COAD) のある患者で 15.9 時間 ($p=0.005$) であった。心臓または呼吸器の基礎疾患を有する患者へのオセルタミビル投与は、インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間を、プラセボとの比較で 70 時間短縮させた ($p=0.0569$)。さらに、オセルタミビルの有効性は予防接種を受けたかどうかには無関係であった(15)。

Martin ら (16) の研究では、高齢患者または心臓/肺の基礎疾患がある患者 (有リスク患者) を対象とした 2 つの試験で、経口オセルタミビル療法の安全性と有効性が評価された。インフルエンザ様症状が発現して 36 時間以内に受診したハイリスク患者 1,138 例 (13~97 歳) が、オセルタミビル 75 mg またはプラセボのいずれかの BID 5 日間投与に無作為に割り付けられた。主たる有効性評価項目は、熱性疾患・発熱およびその他の症状の持続期間、ウイルスの排出、ならびに合併症である。オセルタミビルはプラセボとの比較で、発熱持続期間の中央値を有リスク患者において 37%、高齢患者において 25%短縮させた。急性熱性疾患および呼吸器系合併症は、オセルタミビル療法を行った場合、いずれの患者集団においても約 30%減少した。ウイルスの排出は、オセルタミビル投与を受けた有リスク患者で 70%減少した(16)。

Lin ら (17) の文献が記述している無作為化、オープンラベル、多施設共同対照試験では、2002~2003 年の中国でのインフルエンザシーズン中に、ハイリスク患者におけるオセルタミビル 75 mg BID 5 日間投与と、標準的な症候性インフルエンザ治療法 (対照群) とが比較された。選択基準を満たすハイリスク患者は、慢性呼吸器疾患 (気管支喘息、気管支拡張症、閉塞性肺気腫) または慢性心疾患 (冠動脈疾患、慢性心不全) を有し、インフルエンザ様症状を発現してから 2 日以内に受診した患者であった。1 次エンドポイントは疾患の持続期間、すなわち症状発現から、発熱および 7 つの症状すべて (咽頭痛、咳、鼻閉、筋痛、疲労、頭痛、悪寒/発汗) が寛解するまでの期間であった。その他のエンドポイントは、疾患の重症度 (合計症状スコア曲線の下側の面積によって評価)、回復、合併症の発生、抗生剤の使用、入院・回復期間、および医療費総額であった。対照群と比較してオセルタミビルは、インフルエンザ様症状の持続期間を有意に 36.8% ($p=0.0479$) 短縮させ、重症度を有意に 43.1% ($p=0.0002$) 低下させた。また、オセルタミビルは発熱期間を 45.2% ($p=0.0051$)、ベースライン時の健康状態に戻るまでの期間を 5 日間 ($p=0.0011$)、それぞれ有意に短縮させた。合併症の発症率 (11% vs. 45%, $p=0.0053$) および抗生剤の使用率 (37% vs. 69%, $p=0.0167$) も、オセルタミビル群では対照群と比較してそれぞれ有意に低下した(17)。

後ろ向きの群間比較試験で、Casscells ら (18) は、2003 年 10 月 1 日から 2007 年 9 月 30 日の間に心臓血管系疾患の既往があり、それに続いてインフルエンザと診断された 18 歳以上の成人における心臓血管系疾患の予後を調べた。対象者はインフルエンザの診断後 2 日以

内にタミフルを処方されたか否かによってグループ分けされた。インフルエンザと診断されてから 30 日以内に心臓血管系疾患を再発した割合は、抗ウイルス薬なし群に比べてタミフル服用群のほうが有意に低かった (8.5 vs. 21.2%; $P < 0.005$)。治療群および非治療群の患者背景の相違を調整した後では、統計学的に有意な予防効果がタミフルによる治療と関連していた (オッズ比: 0.417; 95%信頼区間 0.349–0.498) (18)。

保険会社 MarketScan 社提供のデータベースに関するもうひとつの後ろ向き試験で、Orzeck ら (19) は、6 回のインフルエンザシーズン (2000 年から 2006 年) にわたり、インフルエンザと糖尿病に罹患していてタミフルを処方された患者 ($n = 2919$) と抗ウイルス薬なしの患者 ($n = 6171$) のうち 18 歳以上の成人インフルエンザ患者について解析した。診断後 14 日間で、タミフルを服用した患者群は呼吸器疾患のリスク (抗ウイルス薬なしに比べて 17% の減少)、または何らかの疾患による入院のリスク (抗ウイルス薬なしに比べて 30% の減少) が有意に減った (19)。

その他の患者集団

入院患者

前向き群間比較試験で、McGeer ら (20) はカナダの南オンタリオ地区において重症のインフルエンザに罹患して入院した患者の予後に対する抗ウイルス療法の効果を評価した。彼らの試験には、トロント侵襲性細菌感染症網 (TIBDN: Toronto Invasive Bacterial Diseases Network) に属する病院に 2005 年 1 月 1 日から 2006 年 5 月 31 日の間に LCI として入院した 327 名の成人が登録された。それらのうち、227 名は 65 歳以上で、245 名は慢性の基礎疾患を持っていた。52 名は集中治療室での治療が必要であり、27 名は症状が発現して 15 日以内に死亡した。全体で、106 名の患者はタミフル (103 名) またはアマンタジン (3 名) による抗ウイルス治療薬が処方された。抗ウイルス薬の投与を受けなかった患者と比べて、タミフルは全患者 (オッズ比: 0.21; 95%信頼区間 0.06–0.80; $P = 0.02$) と 65 歳以上の患者 (オッズ比: 0.24; 95%信頼区間 0.06–0.92) における 15 日間の死亡率の有意な減少と関連していた (20)。同じグループによる 2 回目の調査研究で、タミフルによる治療の有無は TIBDN 内の集中治療室に搬送された患者のうち LCI だった患者の生存を有意に予測しうることが示された (オッズ比: 3.2; 95%信頼区間 1.5–7.0) (21)。

1 年間の前向き観察試験で、Lee ら (22) は、重症の A 型インフルエンザ (H3N2) で入院した 147 名について、ウイルス量とウイルスの除去に影響を及ぼす因子を調べた。症状発現時あるいは症状が発現してから 4 日目以前に開始したタミフルによる治療は、それぞれ別個に、1 週間後のウイルス RNA 濃度減少とウイルス RNA の除去の促進に関連していた。ウ

ウイルス RNA の除去はまた、より短期間の入院期間とも有意に関連していた (22)。Lee ら (23) は、2007 年から 2008 年の間に香港の 2 箇所の総合病院でも前向き観察試験を実施した。対象患者は全て 18 歳以上で LCI の入院患者であった。合計で 760 名の患者が試験の対象となり、それらの殆どが高齢者 (平均 70 歳) で、基礎疾患 (60%) を抱えていて、合併症 (78%) による入院であった。それらのうち、395 名 (52%) はタミフルによる治療を受けた (77.7% が症状を発現してから 2 日以内)。抗ウイルス薬の使用は、入院までの時間と合併症に関する補正を加えると、入院中の死亡率減少 (抗ウイルス薬なしの患者の死亡率 6.0% に対し 3.8%) と関連していた (23)。

免疫抑制状態にある患者

Chik ら (24) は 2001 年のインフルエンザシーズン中、化学療法または骨髄移植による免疫不全状態にあった患者 (6.3~23.4 歳) 32 例を対象とした前向き観察研究を実施した。基礎疾患は悪性腫瘍 (n=29) およびその他の血液疾患 (n=3) であった。主たる評価項目は、検査で確定したインフルエンザ感染、各種のインフルエンザ様症状、服薬遵守、オセルタミビル投与に起因するすべての副作用であった。この研究結果を、1998~2000 年の間に彼らのセンターで確認された、検査によるインフルエンザ感染確定例に関する後ろ向きレビューの結果と比較した。

結果として、観察期間全体を通じて対象患者中、検査によるインフルエンザ感染確定症例は 1 例も認められなかった。これを 1998~2000 年のインフルエンザ感染確定例に関する後ろ向きレビューの結果と比較すると、オセルタミビルは入院加療および抗生剤の使用に影響を与えることが示唆された。後ろ向きレビューの対象患者は、33 例中 4 例が経験的に発熱性好中球減少症として管理され、25 例がインフルエンザ感染と記録されて全身性の抗生剤療法を受けていた (24)。

Torres ら (25) は、固形臓器移植または骨髄移植を受けた後の免疫不全状態の患者 6 例におけるタミフルの安全性と有効性を評価した。インフルエンザ下気道感染 (LRI) を生じた患者 (A 型 4 例、B 型 2 例) に、タミフル 75 mg BID の 10 日間投与治療を行った (クレアチニンクリアランス < 20 mL/min の場合は、75 mg/日)。A 型インフルエンザ LRI の 3 例 (グループ 1) には、臨床にてリマンタジンが奏効しなかった後にタミフルを投与した。他の 3 例 (グループ 2) には治療開始時からタミフルを投与した。全例が細気管支炎に対してプレドニゾン 1 mg の投与を受けた。鼻洗浄を 2 日に 1 回、ウイルスが除去されるまで行った。ウイルス除去までの期間はグループ 1 が 3.0 ± 0.6 日 (範囲: 2~4 日)、グループ 2 が 3.7 ± 1.7 日 (範囲: 2~7 日) であった。グループ 1 では、感染確認からタミフル治療開始までの期間の中央値は 14.7 ± 5.2 日 (範囲: 8~25 日) であり、器械的人工呼吸が必要だった 3 例の患者は治療開始後、抜管された (25)。

Machado ら(26)は、前向きコホート研究により、骨髄移植 (BMT) を受けた患者におけるオセルタミビル療法の有用性を評価した。追跡した患者 319 例中 179 例が呼吸器症状を発現し、68 例がアッセイによって呼吸器ウイルス陽性を得た (2 例は BMT の移植前処置の直前に呼吸器ウイルスに感染したため、研究対象から除外された)。対象患者 66 例中 39 例が A 型 (18 例) または B 型 (23 例) インフルエンザ陽性であった。A 型インフルエンザに感染した患者 3 例は、必要時にオセルタミビルが入手できなかったため、アマンタジン (100 mg BID、5 日間) 投与を受けた。それ以外の全患者は、呼吸器症状発現後 48 時間以内にオセルタミビル (75 mg BID、5 日間) を投与された(26)。

39 例中 2 例は間質性肺炎を発症し、1 例は B 型インフルエンザ/RS ウイルス (RSV) 同時感染例であり、1 例は上気道 RSV 感染の症状を認めた 4 ヶ月後に A 型インフルエンザ肺炎を発症した。オセルタミビルまたはアマンタジンによる治療中に、重大な有害事象や中等度の有害事象の報告はなかった。また、インフルエンザ肺炎による死亡例はなかった(26)。

表 4. BMT 患者 39 例におけるインフルエンザ発症の臨床的特性(26)

BMT の種別		インフルエンザ発症までの期間中央値 日	患者数の内訳		
同種移植	自家移植		A 型インフルエンザ	B 型インフルエンザ	A+B 型インフルエンザ
31	8	105	16	21	2
臨床的特徴					
39°C を超える発熱	悪寒・戦慄	罹病期間 7 日以上	インフルエンザによる入院加療		肺炎
3	0	17	4		2

Nichols ら (27) は、1 つの移植センターで初回の造血幹細胞移植 (HSCT) を受けた患者 4,797 例の、12 回の連続した呼吸器ウイルス感染集団発生時におけるデータについて、前向き分析を実施した。移植後の最初の 120 日間に感染した場合のみを検討対象とした。

4,797 例中 62 例 (1.3%) がインフルエンザウイルスに感染した (A 型 41 例、B 型 21 例)。感染した 62 例中 44 例は上気道感染のみであり、18 例は肺炎を発症した。肺炎は、移植後早期に感染した患者や、リンパ球減少症が併存する患者に比較的多く発生した。

肺炎を発症した 18 例のうち、8 例に抗ウイルス療法を行った (リマンタジン 5 例、オセルタミビル 3 例)。この治療を受けた患者の 30 日後の死亡率は、リマンタジン群 40%、オセ

ルタミビル群 0%であった。治療を受けなかった 10 例の 30 日後の死亡率は 30%であった。ウイルス排出持続期間の中央値は、抗ウイルス療法を受けなかったグループで 11.3 日、M2 阻害薬で治療を受けたグループで 9.7 日、ノイラミニダーゼ阻害薬で治療を受けたグループで 7.5 日であった。オセルタミビルを投与された患者では、ウイルス排出期間がより短かった ($p < 0.08$) (27)。

Ison ら (28) は、移植患者における季節性インフルエンザ予防に対するタミフルの効果と安全性を調べた。インフルエンザが流行している時期に、固形臓器 (SOT: 肝臓、腎臓、あるいは両方) または同種造血幹細胞移植を受けたインフルエンザの簡易検査陰性で試験開始前に ILI ではなかった 1 歳以上の移植患者が登録された。被験者は、タミフル (13 歳以上は 75 mg、1 歳から 12 歳の小児には体重換算の推奨用量) またはプラセボを 1 日 1 回 12 週間にわたって、カプセルまたは懸濁液で服用した。主要評価項目は LCCI の発症率であった。臨床症状は、 37.2°C を超える発熱、咳および/または鼻づまりとした。

登録された 477 名の被験者の多くが男性 (66%)、成人 (96%)、ワクチン未接種 (60%) および SOT 移植患者 (81%) であった。包括解析集団全体では、タミフル服用患者の LCI 発症率は低かった (1.7% [4/237] vs. プラセボ群の 2.9% [7/238]; $P = 0.544$)。有意に少ない数のタミフル治療患者が RT-PCR による LCI であり (2.1% vs. プラセボ群の 8.4%; 95% 信頼区間: 2.3%, 10.7%)、これは 75%の防御効果に該当する。重篤な副作用の割合 (タミフル投与群で 8%、プラセボ投与群で 10%) および有害事象の割合 (タミフル投与群で 55%、プラセボ投与群で 58%) は同程度であった。消化管障害 (タミフル投与群で 21%、プラセボ投与群で 22%) は最も多く報告された治療中の有害事象であった。プラセボ投与群のほうがタミフル投与群よりも多くの患者が有害事象のために服薬を中止した (6% vs. 3%)。移植片拒絶は 4 例あった (全てプラセボ投与群の SOT 移植患者)。2 例の死亡例があり、両方ともプラセボ投与群であった。オセルタミビル耐性ウイルスは検出されなかった (28)。

長期治療施設に入所している患者

Bowles ら (29) は、オンタリオ州の長期治療施設における 1999/2000 年の 11 回のインフルエンザ集団発生 (10 の施設) 時に、オセルタミビルを治療投与または予防投与した経験について報告した。評価項目は、集団発生の制御、およびオセルタミビルを予防投与された入所者の有害事象発生率であった。対象施設の 1 つでは、治療薬としてオセルタミビル、予防薬としてアマンタジンを使用することが選択された。残る 9 施設 (10 回の集団発生) では、治療薬および予防薬としてタミフルが推奨された (5 施設ではアマンタジン非奏効後の使用、5 施設では第一選択予防薬としての使用)。

評価可能な 8 回の集団発生のすべてにおいて、オセルタミビルの使用は集団発生の終息との間に関連性が認められた。全体で 185 例中 178 例 (96%) の入所者についてインフルエン

ザの症例定義が満たされ、かつ、評価可能な完全なデータが取得された。そのうち、63例 (35%) が抗生剤治療を受け、37例 (21%) が肺炎を診断され、19例 (11%) が入院加療を受け、16例 (9%) が死亡した。治療を受けなかった入所者またはアマンタジン投与中に罹患した入所者と比較すると、症状発現後48時間以内にオセルタミビルを投与した入所者では、抗生剤使用率、入院加療率、および死亡率が低かった (いずれも $p < 0.05$) (29)。

参考資料

1. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-8):1-52
2. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends updating the product information for Tamiflu. Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm> (accessed 1 September 2009)
3. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):575-576
4. Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005;47(4):484
5. Shalabi M, Abughali M, Abzug M, et al. Safety of oseltamivir vs. amantadine or rimantadine in children under 1 year of age. 45th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Diego, CA, USA, 4-7 October 2007 2007;Abstract 1225
6. Skopnik H, Siedler K. Influenza in infants - experience with oseltamivir. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Austria 2008;
7. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, on novel influenza (H1N1) outbreak; Tamiflu (oseltamivir), Relenza (zanamivir). Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/27883809en.pdf> (accessed 1 September 2009)
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency use authorization of Tamiflu: fact sheet for health care providers. Available at: