

# インフルエンザウイルス感染症に対するリン酸オセルタミビルの 有効性および安全性の検討 プラセボを対照とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験成績

九州大学医学部附属病院総合診療部教授  
(現 国立九州医療センター院長)

柏木 征三郎

日本医科大学内科学第四講座主任教授

工藤 翔二

東北大学加齢医学研究所腫瘍制御研究部門呼吸器腫瘍研究分野助教授

渡辺 彰

東京理科大学工学部経営工学科教授

吉村 功

(平成 12 年 10 月 16 日受付)

(平成 12 年 11 月 6 日受理)

---

Key words : oseltamivir phosphate, neuraminidase inhibitor, influenza virus infection

---

## 要 旨

リン酸オセルタミビル(Ro64 0796)は、A 型および B 型インフルエンザウイルスの増殖に必須の酵素であるノイラミニダーゼ(NA)に対する強力で選択的な阻害剤オセルタミビル・カルボン酸(Ro64 0802)のプロドラッグで、経口投与後速やかに Ro64 0802 に変換される。今回、我々は、16 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に、リン酸オセルタミビル(Ro64 0796)を日 2 回朝・夕食後 5 日間経口投与時の本剤の有効性および安全性を検討する目的で、プラセボを対照とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験に登録された患者数は 316 例で、プラセボ投与群 162 例、Ro64 0796 投与群 154 例であった。このうち治験薬が投与され、かつインフルエンザウイルスの感染が確認された症例(ITTI: Intent-to-treat infected population)は、プラセボ投与群 130 例、Ro64 0796 投与群 122 例の計 252 例であった。

その結果、Ro64 0796 は、有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間を約 1 日(23.3 時間)

---

別刷請求先 : (〒812 8582)福岡市東区馬出 3 丁目 1 1  
九州大学医学部附属病院総合診療部  
柏木征三郎

短縮させ ( $p=0.0216$ , 一般化ウイルコクソン検定), 投与3日目の鼻・咽頭ぬぐい液中のウイルス力価を有意に低下させた ( $p=0.0009$ , 共分散分析). さらに, 平熱までの回復時間 (36.9 以下になるまでの期間) をプラセボに比べ約 45% 短縮させ, インフルエンザ症状の改善に要する時間の短縮ならびに症状の重症度軽減をもたらした. 一方, 安全性については, 有害事象として, 嘔気, 嘔吐, 腹痛などの胃腸障害が多くみられたが, 副作用の発現率は, プラセボ投与群 40.9%, Ro64 0796 投与群 33.1% と, 両群で有意な差は認められず ( $p=0.155$ ,  $\chi^2$  検定), 臨床的に問題となる臨床検査値異常変動およびバイタルサインの異常も認められなかった.

以上の成績から, Ro64 0796 は, 臨床的に有効かつ安全な経口インフルエンザ治療薬であると考えられた.

[感染症誌 74: 1044~1061, 2000]

## 序 文

インフルエンザは, インフルエンザウイルスの感染に起因する急性呼吸器感染症で, ウイルス粒子内の核蛋白複合体の抗原性の違いから A, B および C 型に分類され, A および B 型インフルエンザウイルスが流行的広がりを見せ, ヒトに感染する<sup>1,2)</sup>. インフルエンザの臨床症状は, ウイルス感染後, 2~3 日の潜伏期間を経て, 突然の発熱を伴う「頭痛, 倦怠感, 筋肉痛・関節痛, 悪寒・発汗」等の全身症状と「咳, 鼻汁・鼻詰まり, 喉の痛み」等の呼吸器症状が発現する. 発熱はインフルエンザの最も顕著な症状で, 通常 38 以上に達する. 発熱と全身症状は発病後 3 日でピークに達し, その後 7 日間程で回復に向かうが, 咳, 疲労感, 倦怠感は急性症状の回復後 1~2 週間続くこともある<sup>3,4)</sup>. 我が国においても, 毎冬数百万人からのインフルエンザ様患者の報告があり, インフルエンザは高い罹患率と死亡率を伴い, 健康上問題となる疾患で, 乳幼児, 高齢者および呼吸器や心臓の慢性疾患を持つハイリスク集団においては重要な疾患である<sup>5,6)</sup>. 特に高齢者では肺炎の合併率が高く<sup>7)</sup>, インフルエンザによる死亡の多くが高齢者で占められている<sup>8)</sup>. 現在, 我が国においては, 塩酸アマンタジン(シメトレル<sup>®</sup>)が A 型インフルエンザウイルスに対する治療に使用が認められているが, B 型インフルエンザウイルスに対しては効果を示さず, 中枢神経系副作用や耐性株の出現などの問題により, その使用は限られてきた<sup>9)-11)</sup>.

近年, インフルエンザウイルス基礎研究の成果

により, A 型および B 型ウイルスの表在酵素であるノイラミニダーゼ(NA)が抗インフルエンザ薬の有力なターゲットであることが明らかになってきた. ノイラミニダーゼ(NA)はインフルエンザウイルスの増殖に必須の酵素であり, その活性部位の遺伝子配列は異なる株間において高い確率で保存されている.

リン酸オセルタミビル(Ro64 0796)は, スイス F. Hoffmann-La Roche 社と米国 Gilead Sciences 社で共同開発された新規の経口抗インフルエンザ薬であり, A 型および B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ(NA)に対して選択的かつ強力な阻害作用を有する. 本剤は活性代謝物 Ro64 0802 の経口投与でのバイオアベイラビリティを高めたエチルエステル型プロドラッグで, 投与後速やかに吸収された後, Ro64 0802 に変換される<sup>12,13)</sup>. 海外における各種臨床試験成績から, 本剤の安全性, 忍容性, 抗インフルエンザウイルス活性およびインフルエンザ罹病期間の短縮効果等の有効性が確認されている<sup>14,15)</sup>. 国内においては, 第 I 相単回投与試験の成績より, 本剤 300mg 投与までの忍容性が確認され<sup>16)</sup>, さらに, 日本人と白人における 7 日間反復投与薬物動態直接比較試験の成績から, 本剤の薬物動態における民族的因子の影響がみられなかったことが確認された<sup>17)</sup>.

今回, これらの成績を踏まえ, 海外臨床試験成績を外挿するための第 III 相ブリッジング試験として, インフルエンザ感染症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を計画し, 本剤の海外推奨臨床用量(75mg, 1日2回投

与)<sup>14)</sup><sup>15)</sup>におけるインフルエンザウイルス感染症患者に対する罹病期間の短縮効果, 症状の重症度, ウイルス力価変化量, ならびに有害事象等の安全性について評価を行ったので, その結果を報告する.

## 対象と方法

### 1. 実施方法

本治験は, ヘルシンキ宣言, 薬事法 14 条第 3 項および第 80 条の 2 ならびに厚生省令第 28 号 (1997 年 3 月 27 日)「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」を遵守し, Table 1 に示す全国 79 医療機関による多施設共同試験として, 1998 ~ 1999 年および 1999 ~ 2000 年のインフルエンザ流行 2 シーズンにわたって実施された.

### 2. 対象

本治験の対象は, 来院時 38.0 以上の発熱があり, 咳, 喉の痛み, 鼻症状, 悪寒または発汗, 頭痛, 筋肉または関節等の痛み, 倦怠感または疲労感の 7 症状のうち 2 つ以上のインフルエンザ症状を有し, 治験責任医師または分担医師がインフルエンザウイルス感染症に罹患していると判断した患者で, 発症後 36 時間以内に登録可能な年齢 16 歳以上の男女とした.

なお, 以下のいずれかに該当する患者は対象から除外することとした. 1) 入院を必要とする様な重篤な疾患および生命徴候 (肝, 腎, 心, 肺, 血管, 神経, 内分泌 (糖尿病, 甲状腺機能, 副腎機能), 免疫不全, 癌) を有する患者, 2) 呼吸器系の細菌感染症の併発が疑われる患者, 3) 試験開始前 8 カ月以内にインフルエンザワクチンが接種された患者, 4) 試験開始前 4 週間以内に塩酸アマンタジンもしくは Ro64 0796 以外のノイラミニダーゼ阻害剤 (ザナミビル) の投与を受けた患者, 5) 薬物アレルギーの既往を有する患者, 6) アルコール依存, 薬物中毒の既往を有する患者, 7) 試験開始前 3 カ月以内に他の治験薬が投与された患者, 8) 既に Ro64 0796 の治験 (治療または発症抑制試験) に参加した患者, 9) 妊婦, 授乳婦または妊娠している可能性のある患者もしくは試験期間中避妊の意志のない患者, 10) 移植を受けた患者 (角膜移植は除く), 11) ステロイド (外用剤を

除く) または免疫抑制剤にて治療を受けている患者, 12) アセトアミノフェン禁忌 (消化性潰瘍, アスピリン喘息, アセトアミノフェン過敏症) の患者, 13) その他, 治験責任医師または分担医師が不適当と判断した患者

本治験への被験者の登録に際して, 治験責任医師または分担医師は, GCP に基づき被験者本人 (未成年者の場合は代諾者も) に各医療機関の IRB で審議・承認された同意説明文書を手渡して本治験内容について十分に説明を行い, 被験者本人 (未成年者の場合は代諾者も) から自由意思による文書同意を取得した.

### 3. 試験法

本治験は, プラセボを対照とした中央登録方式による二重盲検並行群間比較法により実施した. 治験薬 (Ro64 0796 カプセルおよびプラセボカプセル) の割付けは, 4 症例を 1 組として施設で層化した置換ブロック化無作為割付け法により実施した. なお, 割付けに先立って, コントローラーが薬剤の識別不能性ならびに各治療群 (Ro64 0796 投与群およびプラセボ投与群) の包装形態, ラベル表示等の識別不能性について確認を行った. また, 割付け表およびエマーゼンシー・キーは封印して保管した.

投与方法は, 海外で行われた第 III 相臨床試験の臨床推奨用量に基づき<sup>14)</sup><sup>15)</sup>, Ro64 0796 投与群は Ro64 0796 75mg カプセルを, プラセボ投与群はプラセボカプセルを, 各々 1 回 1 カプセルを 1 日 2 回朝・夕食後に, 5 日間経口投与した.

### 4. 併用療法

有効性および安全性に関する評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤 (アセトアミノフェンを除く解熱鎮痛薬, 鎮咳去痰薬, 総合感冒薬, 抗ヒスタミン薬, ステロイド剤 (外用剤を除く), 免疫抑制剤, 塩酸アマンタジン, Ro64 0796 以外のノイラミニダーゼ阻害剤, 他の治験薬) は, 試験期間を通して, 併用を禁止した. 有害事象に対する治療薬および併用禁止薬剤以外の薬剤については, 治験責任医師または分担医師の判断で試験期間中, 併用してもよいこととした. また, 治験薬投与期間中に発熱, 頭痛, 筋肉痛等のインフルエンザ症

Table 1 Institution and investigator

	Institution	Department	Investigator	
			Last Name	First Name
1	HIGASHI-SAPPORO HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	NOMURA	NAOHIRO
2	NATIONAL SANATORIUM DOUHOKU HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	MATSUMOTO	HIROYUKI
3	SENDAI KOUSEI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	NAKAI	HIROYUKI
4	SENDAI RED CROSS HOSPITAL	FIRST DEPT. OF CIRCULATORY DEPT.	SAKAMOTO	MASAHIRO
5	INSTITUTE OF DEVELOPMENT, AGING AND CANCER, TOHOKU UNIVERSITY	RESPIRATORY MEDICINE	WATANABE	AKIRA
6	IWATE MEDICAL UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE	THIRD DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	YAMAUCHI	KOHEI
7	YAMAGATA UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	FIRST DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	NAKAMURA	HIDENORI
8	SAISEIKAI YAMAGATA-SAISEI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	TAKEDA	HIROAKI
9	TSURUOKA KYOURITU HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	TAKAHASHI	MAKIROU
10	TSURUOKA CITY SHONAI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	ITOH	MINORU
11	NAGAI CITY GENERAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	IKEDA	HIDEKI
12	OOTAWARA RED CROSS HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	YAMADA	GORO
13	GUNMA UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	FIRST DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	DOBASHI	KUNIO
14	JOUBU RESPIRATORY MEDICINE HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	FUEKI	NAOTO
15	MAEBASHI RED CROSS HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	INAZAWA	SHOJI
16	KAWAGUCHI GENERAL HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	HOSAKA	KIMINORI
17	NIIZA SHIKI CENTRAL GENERAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	OHTAKE	TADAHIRO
18	SEIKO-KAI IKEBUKURO HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	HIDAKA	YASUO
19	MITSUI MEMORIAL HOSPITAL	RESPIRATORY CENTER INTERNAL MEDICINE	KINO	HIROSHI
20	NIPPON MEDICAL SCHOOL	FOURTH DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	KUDOH	SHOJI
21	DOHAI MEMORIAL HOSPITAL	ALLERGY & RESPIRATORY DEPT.	SANO	YASUYUKI
22	TOKYO METROPOLITAN EBARA HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	NAKAJIMA	HIROAKI
23	KANTO CENTRAL HOSPITAL	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	HORIUCHI	TADASHI
24	NATIONAL TOKYO MEDICAL CENTER	INTERNAL MEDICINE	AOKI	MAKOTO
25	OSAKI CLINIC		TANAKA	TAKANORI
26	TOKYO NATIONAL CHEST HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	BABA	MOTOO
27	KANAGAWA HYGIENIC NURSING VOCATIONAL SCHOOL	INTERNAL MEDICINE	SAKURAI	IWAO
28	KANAGAWA CIRCULATORY & RESPIRATORY MEDICINE CENTER	RESPIRATORY DEPT.	ODAGIRI	SHIGEKI
29	YOKOHAMA ROSAI HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	TAKEUCHI	KOICHIRO
30	KAWASAKI CITY KAWASAKI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	MATSUOKA	YASUO
31	YOKOSUKA KYOSAI HOSPITAL	DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	MIURA	HIROTARO
32	TOKAI UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	RESPIRATORY MEDICINE	KONDOH	TETSURI
33	OHFUNA CENTRAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	UENO	FUMIAKI
34	SHINRAKUEN HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	AOKI	NOBUKI
35	NIIGATA UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	IGARASHI	KENICHI
36	NATIONAL SANATORIUM NISHI-NIIGATA CENTRAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	WADA	KOICHI
37	YAMANASHI MEDICAL COLLEGE	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	ISHIHARA	HIROSHI
38	NATIONAL KOFU HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	MIZUMURA	TSUNEO
39	SHIZUOKA PREFECTURAL CHILDREN'S HOSPITAL	ALLERGY DEPT.	YOSHIDA	TAKAMI
40	WESTERN HAMAMATSU MEDICAL CENTER, SHIZUOKA	INFECTIOUS DISEASE	YANO	KUNIO

41	KYORITU KIKUKAWA GENERAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	TSUKAMOTO	KATSUNORI
42	HAMAMATSU MEDICAL COLLEGE	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	CHIDA	KINGO
43	NATIONAL SANATORIUM TENRYU HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	HAYAKAWA	KEISHI
44	SEIREI HAMAMATSU HOSPITAL	DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	YAMADA	HIROSHI
45	SEIREI MIKATAHARA HOSPITAL	RESPIRATORY MEDICINE	YANASE	KENJI
46	NAGOYA CITY JYOSAI HOSPITAL	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	NANJYO	KUNIO
47	NAGOYA CITY EAST HOSPITAL	FOURTH DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	HANAKI	HIDEKAZU
48	NAGOYA CITY KOSEI-IN HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	SUZUKI	KANZOU
49	TOSEI GENERAL HOSPITAL	RESPIRATORY & ALLERGY DEPT.	TANIGUCHI	HIROYUKI
50	MIE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	THIRD DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	TAGUCHI	OSAMU
51	MIE PREFECTURAL MEDICAL CENTER	RESPIRATORY DEPT.	TSUTSUI	KIYOYUKI
52	OSAKA PHARMACOLOGY RESEARCH CLINIC		KANDA	SHIGETO
53	NATIONAL SANATORIUM TONEYAMA HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	ITOH	MASAMI
54	KINKI UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	FOURTH DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	HIGASHIDA	ARITOMO
55	NATIONAL SANATORIUM KINKI CENTRAL HOSPITAL	THIRD DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	INOUE	GIICHI
56	KAIZUKA CITY KAIZUKA HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	KATOH	GENICHI
57	KAWASAKI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	OKIMOTO	JIROU
58	KAWASAKI MEDICAL SCHOOL	RESPIRATORY MEDICINE	NIKI	YOSHIHITO
59	OKAYAMA SAISEI-KAI GENERAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	MUGURUMA	MITSURU
60	KURE KYOSAI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	SHIOTA	YUTAROU
61	CHUGOKU ROSAI HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	TSUYA	TAKASHI
62	HIROSHIMA UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	ISHIOKA	SHINICHI
63	HARADOI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	IKEMATSU	HIDEYUKI
64	KYUSHU PHARMACOLOGY LABO RESEARCH CLINIC		IRIE	SHIN
65	KYUSHU UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE	GENERAL CLINIC DEPT.	KASHIWAGI	SEIZABURO
66	UNIVERSITY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL HEALTH SCHOOL OF MEDICINE	RESPIRATORY DEPT.	KIDO	MASAMITSU
67	NISHIFUKUOKA HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	HIROTA	NOBUO
68	FUKUYO HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	FUKUYO	KENSUKE
69	KURUME UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	FIRST DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	KINOSHITA	MASAHARU
70	KURUME UNIVERSITY MEDICAL CENTER	APOPLEXY	KACHI	MASAHIDE
71	NATIONAL SANATORIUM OHMUTA HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	HARADA	SUSUMU
72	OITA MEDICAL UNIVERSITY	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	NAGAI	HIROYUKI
73	MIYAZAKI SYAKAI-HOKEN HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	SAWANO	FUMITOSHI
74	KUMAMOTO UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	FIRST DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	ANDOH	MASAYUKI
75	NATIONAL SAGA HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	EISHIMA	KAZUYA
76	NATIONAL SANATORIUM HIGASHI-SAGA HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	OHE	TOSHIYUKI
77	NAGASAKI UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE	INTERNAL MEDICINE	WATANABE	HIROSHI
78	NAGASAKI UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	MAESAKI	SHIGEFUMI
79	ISAHAYA GENERAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	INOUE	YUUICHI

Table 2 Observation and evaluation schedule

	Registration	Administration					Post-administration period		
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6 or withdrawal	Day 7 to Day 20	Day 21
Demographics									
Obtention of Informed consent									
Administration							3)		
Influenza symptoms									
Body temperature									
Blood pressure									
Heart rate									
Respiratory rate									
Clinical laboratory findings									2)
Viral antibody titer									
Virological examination									
Subjective symptoms									2)
Objective symptoms									2)
Bacterial test <sup>1)</sup>									

Shadow boxes mean the visiting day. The observation of day 3 was carried out for the patients whose visit was possible.

1) In case that patients were administered antibiotics in doubt of secondary infection.

2) In case that the follow-up examination was necessary.

3) Final administration was carried out in the morning at day 6, if the first administration have been achieved after 5 p.m. at day 1.

状が激しく、患者がやむを得ずその治療を必要とした場合には、症状軽減のためにアセトアミノフェン(経口)を使用してもよいこととした。

5. 観察・検査項目および評価項目

本治験の観察・検査スケジュールを Table 2 に示した。

本治験の有効性の主要評価項目はインフルエンザ罹病期間(治験薬投与開始からすべてのインフルエンザ症状(鼻症状, 喉の痛み, 咳, 筋肉または関節等の痛み, 倦怠感または疲労感, 頭痛, 悪寒または発汗)が改善するまでの期間)とした。また, 副次的評価として, インフルエンザ臨床症状の程度を, なし=0, 軽度(ほとんど気にならない)=1, 中等度(かなり気になる)=2, 高度(がまんできない)=3 とスコア化し, 被験者毎に発現したすべての症状スコア(以下, 総症状スコアと定義)について観察を行った。これらは, 被験者が投与20日目または中止時までの毎日朝夕2回観察を行い, 治験薬およびその他の薬剤の服用状況と併せて被験者記録カードに記録することとした。さらに, 治験薬投与1日目に対する投与3日目の鼻・咽頭ぬぐい液中のウイルス力価の変化について

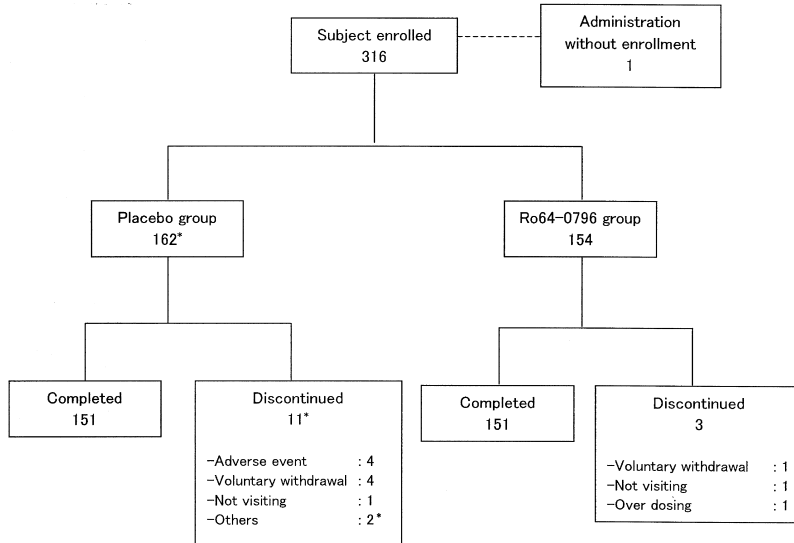
評価を行った。なお, インフルエンザ感染の確認として, Table 2 に示すスケジュールに従って, 鼻・咽頭ぬぐい液にてウイルス検査を, また, 血清ウイルス抗体検査(HAI法)を実施し, 投与1日目のウイルス検査においてウイルスが検出された症例あるいはHAI抗体価が薬剤投与前より4倍以上上昇した症例をインフルエンザウイルス感染と定義した。

安全性の評価は, 有害事象, 臨床検査およびバイタルサイン(血圧, 心拍数, 呼吸数)について行った。治験薬投与後, 新たに発現した自覚症状, 投与開始前からの症状(インフルエンザ症状を除く)が治験中に増悪したもの, 臨床検査値の異常変動およびバイタルサインの異常変動は, 治験薬との因果関係を問わず有害事象として取り扱い, 評価を行った。

6. 効果判定

有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間については, 一般化ウイルコクソン検定による群間比較を両側有意水準5%にて行った。インフルエンザ臨床症状は, 総症状スコアについて主要評価項目で求めたインフルエンザ症状改善ま

Fig. 1 Disposition of study participants



\*Including one subject who was assigned to placebo group and administered the study drug of Ro64-0796.

での AUC (Area under the curve) をウイルコクソン順位和検定により群間比較を行った。なお、AUC は総症状スコアと罹病期間 (時間) の積で定義し、台形法により算出した。鼻・咽頭ぬぐい液中のウイルス力価の変化については、投与 1 日目のウイルス力価を共変量として投与 3 日目のウイルス力価を共分散分析法により群間比較した。

有害事象については、治験薬との因果関係を「なし」「ほとんどない」「否定できない」「多分あり」「あり」「不明」の 6 段階に分類し、発現した有害事象のうち、因果関係が「なし」以外を副作用として扱った。また、発現した有害事象の程度は、軽度 (日常の活動に支障を及ぼさない程度)、中等度 (日常の活動に影響を与えるまたは活動を減少させる程度)、高度 (日常の活動または労働が不可能な程度)、重度 (生命を脅かすと考えられる程度) の 4 段階で判定した。

なお、本治験の主たる有効性解析対象例は、1 回でも治験薬が投与され、インフルエンザウイルス感染が確認された症例 (Intent-to-treat infected population, 以下 ITTI) とし、治験薬が投与された全例 (Intent-to-treat population, 以下 ITT) については副次的解析と位置づけた。また、安全性

解析対象例については、治験薬が 1 回でも投与され、投与開始後に安全性に関する観察・検査が 1 回でも実施されている症例を対象とした。

## 結 果

### 1. 患者の内訳および患者背景

患者の内訳を Fig. 1 に示した。本治験に登録された総登録患者数は 316 例であった (プラセボ投与群 162 例, Ro64 0796 投与群 154 例)。中止・脱落例は、プラセボ投与群に 11 例, Ro64 0796 投与群に 3 例みられ、本治験を完了した症例はいずれの治療群も 151 例となった。

主たる有効性解析対象である ITTI 解析対象例は、総登録症例 316 例中、感染が確認されなかった 61 例 (プラセボ投与群 30 例, Ro64 0796 投与群 31 例)、および感染が確認されたものの治験薬が 1 回も投与されなかった 3 例 (プラセボ投与群 2 例, Ro64 0796 投与群 1 例) を除外した 252 例 (プラセボ投与群 130 例, Ro64 0796 投与群 122 例) であった。ITT 解析対象例は、治験薬が 1 回も投与されなかった 3 例を除外した 313 例 (プラセボ投与群 160 例, Ro64 0796 投与群 153 例) であり、安全性解析対象例とした。

ITTI 解析対象例 252 例の患者背景を Table 3

Table 3 Demographics( ITTI )

		Placebo	Ro64-0796	test( a )	statistics / p value
Age( years-old )	N	130	122	F	1.1061 / 0.2939
	Mean	33.6	35.5		
	S.D.	13.9	14.6		
	Median	30.0	30.5		
	Min. Max.	16.0 80.0	18.0 79.0		
Category of age	N	130	122	Wilcoxon	1.6000 / 0.2059
	16 ~ 19	5( 3.8% )	2( 1.6% )		
	20 ~ 29	59( 45.4% )	53( 43.4% )		
	30 ~ 39	38( 29.2% )	28( 23.0% )		
	40 ~ 49	10( 7.7% )	16( 13.1% )		
	50 ~ 59	7( 5.4% )	13( 10.7% )		
	60 ~ 69	8( 6.2% )	6( 4.9% )		
	70 ~ 79	2( 1.5% )	4( 3.3% )		
	80 ~ 89	1( <1.0% )			
Sex	N	130	122	Chisq	5.3650 / 0.0210
	Male	69( 53.1% )	47( 38.5% )		
	Female	61( 46.9% )	75( 61.5% )		
Smoking	N	130	122	Chisq	4.4910 / 0.1060
	Yes	55( 42.3% )	38( 31.3% )		
	No	74( 56.9% )	84( 68.9% )		
	Unknown	1( <1.0% )			
Inpatient/Outpatient	N	130	122	Chisq	3.9660 / 0.0460
	Inpatient	4( 3.1% )	11( 9.0% )		
	Outpatient	126( 96.9% )	111( 91.0% )		
Influenza infection( b )	N	160	153	Chisq	0.7360
	Yes	130( 81.3% )	122( 79.7% )		
	A unknown	1( <1.0% )	1( <1.0% )		
	A-H1N1	31( 19.4% )	23( 15.0% )		
	A-H3N2	93( 58.1% )	91( 59.5% )		
	B	5( 3.1% )	6( 3.9% )		
	infection( unknown )		1( <1.0% )		
	No	30( 18.8% )	31( 20.3% )		
no infection	30( 18.8% )	31( 20.3% )			
Viral antibody titers before treatment initiation	N	130	122	Wilcoxon	0.9187 / 0.3378
	Not detected( < 1 : 16 )	66( 50.8% )	67( 55.4% )		
	Detected( 1 : 16 < = & < 1 : 64 )	40( 30.8% )	38( 31.4% )		
	Detected( > = 1 : 64 )	24( 18.5% )	16( 13.2% )		
	Total	130( 100.0% )	121( 100.0% )		
Time to first administration after onset of illness( hour )	N	130	122	F	3.9832 / 0.0470
	Mean	22.5	24.5		
	S.D.	8.4	7.7		
	Median	24.3	25.1		
	Min. Max.	4.7 43.0	4.9 38.5		
	N	130	122	Wilcoxon	0.7445 / 0.3882
	< 24 hours	61( 46.9% )	52( 42.6% )		
	24 hours < = & < 36 hours	64( 49.2% )	62( 50.8% )		
	> = 36 hours	5( 3.8% )	8( 6.6% )		

Percent means the proportion of the number of patients for that assigned to each treatment group.

( a ) F : F test, Wilcoxon : Wilcoxon rank sum test, Chisq : Chi square test

( b ) Influenza virus type was determined as follows : 1. Virus isolation type, 2. Virus type that increase of viral antibody titers was highest( in case of the category 1 was unknown ) 3. In order of A-H3N2, A-H1N1, B, in case of same order observed in the category 2.



Table 4 Time to resolution of illness in influenza-infected patients( ITTI )

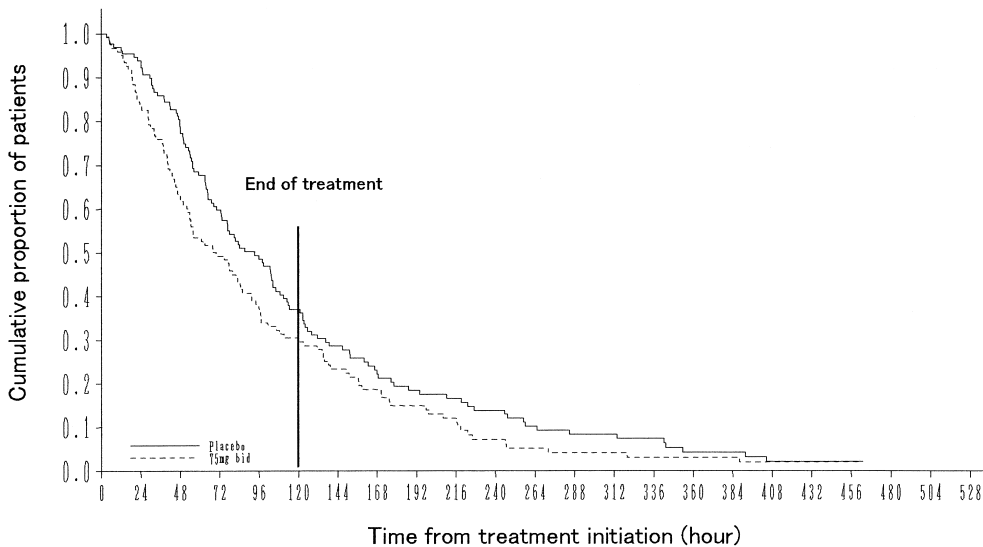
Time to resolution( hour ) ( a )	Placebo N = 130	Ro64-0796 N = 122
N	130	121*
Mean	120.9	97.8
S.E.	9.1	8.1
Median	93.3	70.0
95% confidence interval of median	73.2-106.2	53.8-85.9
p value( b )	NA	0.0216
95 % confidence interval of difference between two medians		- 5.1-48.5

( a ) Time to alleviation of all influenza symptoms from study drug initiation.

( b ) Comparison of each treatment group : generalized Wilcoxon test.

\* Missing value was observed in one subject that corresponded to alleviation at the initiation time.

Fig. 2 Time to resolution of illness in influenza-infected patients, Kaplan-Meier curve ( ITTI )



に示した。性別においては、プラセボ投与群で男性( 53.1% ) , Ro64-0796 投与群で女性( 61.5% ) が多く(  $p=0.0210$  ,  $\chi^2$  検定) , また、入院患者がプラセボ投与群では 3.1% , Ro64-0796 投与群で 9.0% と差がみられた(  $p=0.0460$  ,  $\chi^2$  検定) . 発病から投与開始までの時間が、プラセボ投与群で 22.5 時間、Ro64-0796 投与群で 24.5 時間であり、Ro64-0796 投与群でやや長かった(  $p=0.0470$  , F 検定) . その他の背景因子においては、群間で偏りは観察されなかった。なお、インフルエンザに対してハイリスク群といわれる高齢者( 65 歳以上) は、Ro

64-0796 投与群で 7 例( 5.7% ) , プラセボ投与群で 9 例( 6.9% ) と両群で差はみられなかった。また、インフルエンザウイルス感染が確認された 252 例のうち、A 型ウイルスによる感染例が 90% 以上を占め、B 型ウイルスによる感染例はプラセボ投与群 5 例、Ro64-0796 投与群 6 例の計 11 例であった。

## 2. 有効性の結果

### 1) インフルエンザ罹病期間

治験薬投与開始からすべてのインフルエンザ症状が改善するまでの時間をインフルエンザ罹病期

Table 5 ACU of total symptom scores in influenza-infected patients( ITTI )

AUC of total symptom scores( a ) ( score x time )	Placebo N = 130	Ro64-0796 N = 122
N	130	121*
Mean	949.4	727.7
S.D.	777.6	602.8
Median	750.8	551.0
Min.-Max.	29.3-5,203.0	0.0-3,174.0
Convert into logarithm( b )	2.835 ± 0.395	2.718 ± 0.387
p value( c )	NA	0.0056
95 % confidence interval of difference between two medians		48.3-303.8

( a ) Estimated by trapezium rule.

( b ) Mean ± S.D.( log<sub>10</sub> )

( c ) Comparison of each treatment group : Wilcoxon rank sum test.

\*Missing value was observed in one subject that corresponded to alleviation at the initiation time.

Table 6 Change of influenzavirus titer( ITTI )

Viral titers( a )		Placebo N = 130	Ro64-0796 N = 122
Day 1	N	129*	122
	Mean	2.95	3.14
	S.D.	1.44	1.38
Day 3	N	112	106
	Mean	1.10	0.66
	S.D.	1.20	1.03
N		112	106
Mean estimated( b )		1.13	0.63
95% confidence interval( b )		0.93-1.33	0.43-0.84
p value( c )		NA	0.0009
Difference of estimated means			0.50
95 % confidence interval of difference of estimated means			0.21-0.78

( a ) Log<sub>10</sub> tissue culture infection dose<sub>50</sub>( TCID<sub>50</sub> )/ml

( b ) Adjustment of viral titers of day 1 and day 3 by the date when samples were collected.

( c ) Analysis of covariance.

\*Missing value was observed in one subject at day 1.

間と定義し、その成績を Table 4 および Fig. 2 に示した。Ro64 0796 は、プラセボに比較して有意にインフルエンザ罹病期間(中央値)を短縮させた(プラセボ投与群 93.3 時間 vs. Ro64 0796 投与群 70.0 時間,  $p = 0.0216$ , 一般化ウイルコクソン検定)。また、検討例数は 11 例と少なかったが、この傾向は B 型インフルエンザウイルスに対しても同様であった(プラセボ投与群 113.6 時間 vs. Ro64 0796 投与群 52.2 時間,  $p = 0.0990$ , 一般化

ウイルコクソン検定)。

## 2) インフルエンザ総症状スコアの AUC

インフルエンザ罹病期間におけるインフルエンザ総症状スコアの AUC を Table 5 に示した。総症状スコアの AUC(中央値)は、Ro64 0796 投与群で 551.0 スコア・hr であり、プラセボ投与群の 750.8 スコア・hr と比較して有意に減少し( $p = 0.0056$ , ウイルコクソンの順位和検定), 罹病期間中の重症度を約 27% 抑制した。

Fig. 3 Proportion of subjects that influenza virus was isolated ( ITTI )

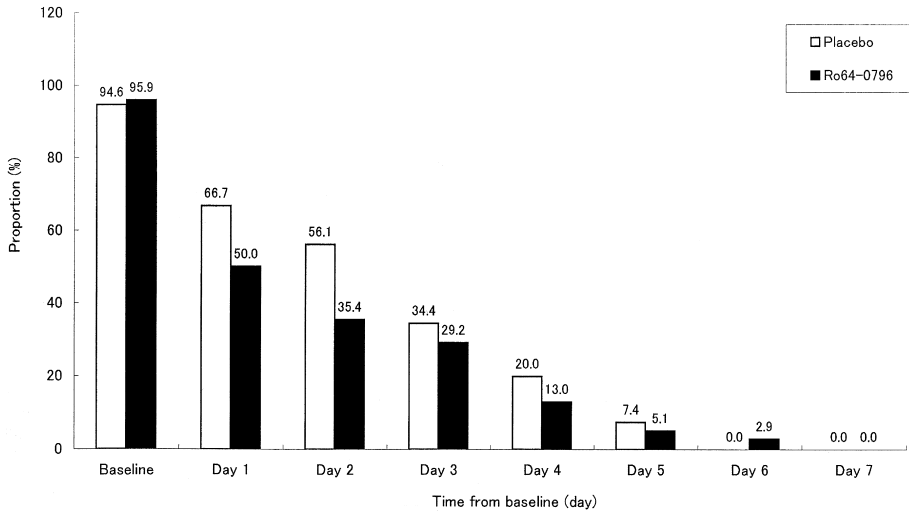
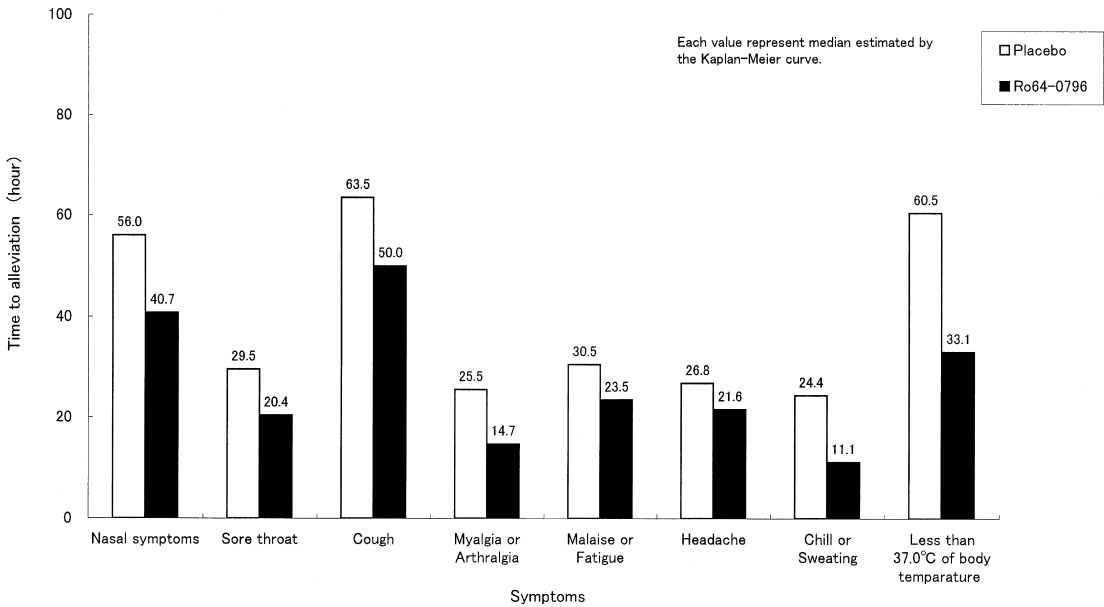


Fig. 4 Time to alleviation of symptoms in influenza-infected patients ( ITTI )



3) ウイルス力価

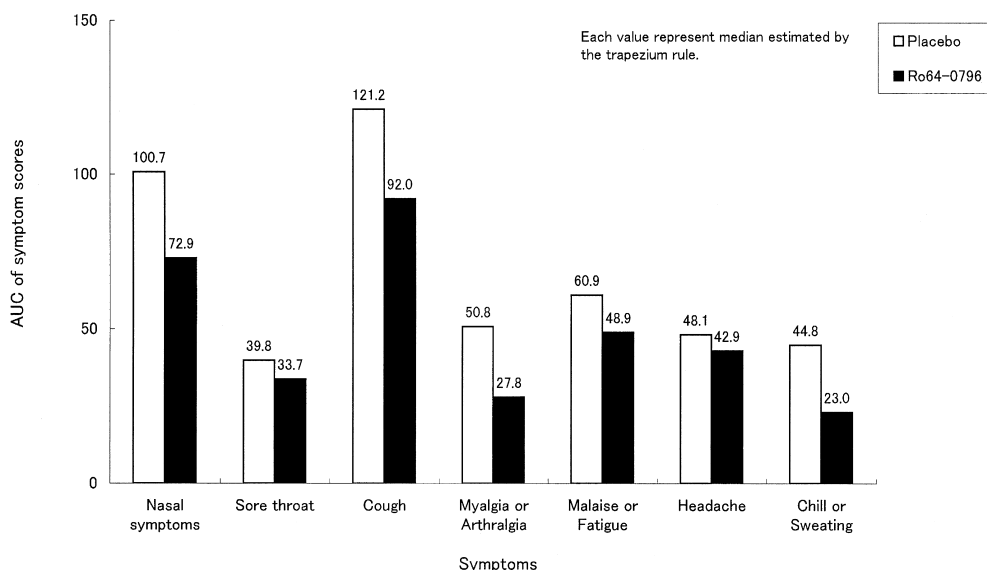
投与1日目の鼻・咽頭ぬぐい液中のウイルス力価を共変量とし、投与3日目のウイルス力価の共分散分析の解析結果を Table 6 に示した。鼻・咽頭ぬぐい液中のウイルス力価の推定平均値 (log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>/mL) は, Ro64-0796 投与群で 0.63 であり, プラセボ投与群の 1.13 と比較して有意な低下が

認められた (p = 0.0009, 共分散分析)。ウイルス分離症例の割合についても, 治験薬投与開始 1 日後ではプラセボ投与群が 66.7%, Ro64-0796 投与群が 50.0% 2 日後ではそれぞれ 56.1%, 35.4% と Ro64-0796 投与群で減少した (Fig. 3)。

4) 発熱および各インフルエンザ症状

発熱および各インフルエンザ症状の改善に要し

Fig. 5 AUC of symptoms scores in influenza-infected patients ( ITTI )



た時間を Fig. 4 に示した。平熱に回復するまでの時間(体温 36.9 以下になるまでに要した時間)は、プラセボ投与群で 60.5 時間(約 2.5 日)であったのに対し、Ro64 0796 投与群では 33.1 時間(約 1.4 日)と約 1 日短縮し、統計学的に有意な短縮が認められた( $p < 0.0001$ , 一般化ウイルコクソン検定)。また、各インフルエンザ症状のいずれの項目においても Ro64 0796 投与群は、プラセボ投与群と比較して改善までの時間の短縮が認められた。特に、発熱、悪寒・発汗、筋肉痛・関節痛はそれぞれ 45.2%, 54.5%, 42.4% 短縮した。

また、インフルエンザ症状スコアの AUC においても、すべての症状において、Ro64 0796 投与群はプラセボ投与群に比較して低値を示した (Fig. 5)。

### 3. 安全性の結果

#### 1) 有害事象

器官別有害事象の種類および発現率を Table 7 にまとめた。治験薬投与開始から投与終了後 2 日目までに発現した有害事象は、プラセボ投与群 89 例 (56.0%) 173 件, Ro64 0796 投与群 71 例 (46.1%) 124 件であり, Ro64 0796 投与群で低かった ( $p = 0.081$ ,  $\chi^2$  検定)。Ro64 0796 投与群における有害事象の主な内容は、下痢 (13 例), 上腹部痛

(9 例), 嘔吐 (9 例), 嘔気 (8 例), 腹痛 (8 例) などの胃腸障害であった。一方、プラセボ投与群においても、下痢 (24 例), 上腹部痛 (14 例), 嘔吐 (7 例), 腹痛 (5 例) などの胃腸障害であった。

発現した有害事象の程度は、いずれの治療群もその大部分が軽度のものであり、中等度と判定されたのはプラセボ投与群で 17 件, Ro64 0796 投与群で 15 件と同程度であった。また、高度もしくは重度と判定されたものはプラセボ投与群の 3 件 (倦怠感, 発熱, 肺炎の各 1 件) で, Ro64 0796 投与群ではなかった。また、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は、プラセボ投与群で 65 例 (40.9%) 115 件, Ro64 0796 投与群で 51 例 (33.1%) 82 件であり, 両群で有意な差は認められなかった ( $p = 0.155$ ,  $\chi^2$  検定)。有害事象の発現時期は、両群ともに投与 3 日目までの発現が多く、有害事象による投与中止例は、プラセボ投与群で 4 例みられた。また、本治験中に重篤な有害事象が 5 例 5 件 (意識消失を伴う痙攣, 倦怠感, 再発熱, 急性腸炎, 肺炎) 報告されたが、いずれもプラセボ投与群であった。

#### 2) 臨床検査値およびバイタルサイン

臨床検査値異常変動は、プラセボ投与群で 22 例 (13.8%) 39 件, Ro64 0796 投与群で 21 例 (13.6

Table 7 Adverse events(1)

Organ classification	Adverse events	Placebo(%)	Ro64-0796(%)
N		159	154
Total number of subjects	Total number of subjects that adverse events were observed	89(56.0)	71(46.1)
All adverse events reported	Total number of adverse events	173	124
Gastrointestinal disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	56(35.2)	45(29.2)
	Total number of adverse events	78	64
	Diarrhoea NOS	24(15.1)	13(8.4)
	Abdominal pain upper	14(8.8)	9(5.8)
	Vomiting NOS	7(4.4)	9(5.8)
	Abdominal pain NOS	5(3.1)	8(5.2)
	Nausea	5(3.1)	8(5.2)
	Loose stools	6(3.8)	
	Stomatitis	1(<1)	4(2.6)
	Retching	4(2.5)	
	Constipation	3(1.9)	1(<1)
	Toothache	2(1.3)	1(<1)
	Abdominal distension	2(1.3)	1(<1)
	Dry mouth	1(<1)	1(<1)
	Dyspepsia	1(<1)	1(<1)
	Gastrointestinal disorder NOS	1(<1)	
	Diarrhoea aggravated		1(<1)
	Flatulence		1(<1)
	Oral pain	1(<1)	
	Mouth ulceration		1(<1)
	Oral discomfort		1(<1)
	Gingivitis		1(<1)
	Gingival oedema		1(<1)
	Tongue coated	1(<1)	(<1)
	Nausea aggravated		1(<1)
	Vomiting aggravated		1(<1)
Investigations	Total number of subjects that adverse events were observed	22(13.8)	21(13.6)
	Total number of adverse events	39	37
	Alanine aminotransferase increased	6(3.8)	5(3.2)
	Gamma-glutamyltransferase increased	5(3.1)	4(2.6)
	White blood cell decreased	6(3.8)	2(1.3)
	Aspartate aminotransferase increased	5(3.1)	2(1.3)
	Blood alkaline phosphatase NOS increased	3(1.9)	4(2.6)
	Neutrophil count decreased	4(2.5)	3(1.9)
	Albuminuria present	2(1.3)	4(2.6)
	Lymphocyte count increased	2(1.3)	3(1.9)
	Blood glucose increased	2(1.3)	1(<1)
	Eosinophil count increased		3(1.9)
	Blood glucose decreased		2(1.3)
	Blood uric acid decreased	1(<1)	1(<1)
	Platelet count decreased	1(<1)	
	Protein total decreased		1(<1)
	Blood potassium increased		1(<1)
	Proteinuria present	1(<1)	
	Protein urine		1(<1)
	Increased white cell count	1(<1)	
Nervous system disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	15(9.4)	6(3.9)
	Total number of adverse events	17	7
	Insomnia NEC	4(2.5)	2(1.3)
	Somnolence	2(1.3)	1(<1)
	Headache NOS	2(1.3)	1(<1)
	Dizziness(exc vertigo)	1(<1)	2(1.3)
	Migraine NOS	2(1.3)	
	Taste disturbance	1(<1)	1(<1)
	Hypoesthesia	1(<1)	
	Dizziness postural	1(<1)	
	Grand mal convulsion	1(<1)	
	Hyperaesthesia	1(<1)	
	Insomnia exacerbated	1(<1)	

The highest degree of relation to study drug was selected, when 2 and more same adverse events were reported in one subject. When the relation was same in reported events, the highest degree one was selected.

% )37件であり、ほぼ同様の発現頻度であった。  
いずれの治療群においても投与前後で同様な変動

を示し、特に臨床的に問題となるような異常変動  
は認められなかった。

Table 7 Adverse events(2)

Organ classification	Adverse events	Placebo(%)	Ro64-0796(%)
N		159	154
Infections and infestations	Total number of subjects that adverse events were observed	3( 5.7)	3( 1.9)
	Total number of adverse events	9	3
	Herpes simplex	5( 3.1)	2( 1.3)
	Tonsillitis acute NOS	1( < 1)	
	Upper respiratory tract infection NOS		1( < 1)
	Pneumonia NOS	1( < 1)	
	Nasopharyngitis	1( < 1)	
Metabolism and nutrition disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	6( 3.8)	3( 1.9)
	Total number of adverse events	7	3
	Anorexia	5( 3.1)	3( 1.9)
	Appetite decreased NOS	1( < 1)	
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	4( 2.5)	5( 3.2)
	Total number of adverse events	4	5
	Back pain	2( 1.3)	3( 1.9)
	Arthralgia	1( < 1)	
	Myalgia aggravated		1( < 1)
	Neck stiffness		1( < 1)
	Neck pain	1( < 1)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	5( 3.1)	1( < 1)
	Total number of adverse events	5	1
	Epistaxis	3( 1.9)	
	Rhinitis seasonal		1( < 1)
	Nasal passage irritation	1( < 1)	
General disorders and administration site conditions	Total number of subjects that adverse events were observed	5( 3.1)	1( < 1)
	Total number of adverse events	5	1
	Chest pain NEC	1( < 1)	
	Malaise	1( < 1)	
	Thirst	1( < 1)	
	Feeling hot	1( < 1)	
	Pyrexia	1( < 1)	
Blood and lymphatic system disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	2( 1.3)	1( < 1)
	Total number of adverse events	3	
	Thrombocythaemia	2( 1.3)	
	Lymphadenopathy	1( < 1)	
Skin & subcutaneous tissue disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	3( 1.9)	
	Total number of adverse events	3	
Eye disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	3( 1.9)	
	Total number of adverse events	2	
	Dry eye NEC	1( < 1)	
Ear and labyrinth disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	1( < 1)	1( < 1)
	Total number of adverse events	1	1
	Tinnitus		1( < 1)
Injury and poisoning	Total number of subjects that adverse events were observed	1( < 1)	
	Total number of adverse events	1	
Cardiac disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	1( < 1)	1( < 1)
	Total number of adverse events	1	1
	Palpitations		1( < 1)
Renal and urinary disorders	Total number of subjects that adverse events were observed	1( < 1)	1( < 1)
	Total number of adverse events	1	1
	Anuria		1( < 1)

The highest degree of relation to study drug was selected, when 2 and more same adverse events were reported in one subject. When the relation was same in reported events, the highest degree one was selected.

考 察

インフルエンザは、強い伝播力と高い罹患率、死亡率を伴う疾患で、特に小児、高齢者、呼吸器や心臓の慢性疾患を有する患者などハイリスク集

団においては重大な疾患となる。現時点でのインフルエンザ対策として、ワクチンによる予防が推奨されている。インフルエンザ症状に対してはこれまで「かぜ症候群」として解熱剤、鎮咳剤など

による対症療法が一般的に行われてきた。

リン酸オセルタミビル (Ro64 0796) は、欧米を中心とした臨床試験において、インフルエンザ症状の罹病期間の短縮効果および症状改善効果などの有効性が認められており<sup>14)15)</sup>、1999年にスイス、米国、カナダなどでインフルエンザウイルス感染症の治療薬として既に承認・販売されている。今回、本邦においても本剤の有効性ならびに安全性を検証する目的で、海外推奨用量を用いた第III相ブリッジング試験を計画し、Ro64 0796 75mg、1日2回、5日間投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本試験における患者の組み入れ基準、観察・検査項目、評価方法などは海外臨床試験の治験実施計画書の内容と同様のものを採用した<sup>14)15)</sup>。

その結果、有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間については、Ro64 0796は、プラセボと比較してインフルエンザ罹病期間を有意に短縮させ( $p=0.0216$ 、一般化ウイルコクソン検定)、中央値で約1日(23.3時間)の短縮がみられた。Kaplan-Meier 曲線による解析から、Ro64 0796は投与開始初期(約12時間)から、いずれの時点においても症状の改善をもたらすことが示された。一方、副次的評価項目である総症状スコアのAUCにおいても、Ro64 0796は、プラセボに対して約27%の有意な低下をもたらした( $p=0.0056$ 、ウイルコクソンの順位和検定)、インフルエンザ症状の改善が認められた。これらの結果は、海外で行われたプラセボを対照とした二重盲検比較試験の成績、罹病期間で約1.2~1.3日の短縮、総症状スコアのAUCで約18~38%の減少とほぼ同様であった<sup>14)15)</sup>。なお、海外試験と今回の試験での総症状スコアのAUCの差については、その要因の一つとして日本人と外国人におけるインフルエンザ症状の重症度に対する評価の差に起因することが推察された。すなわち、日本人は外国人に比較して重症度をより軽度に評価する傾向が示唆され、これは海外試験における総症状スコアのAUCが今回の結果と比較していずれの治療群においても上回っていたことから裏付けられた。一方、発熱に対しても、平熱回復期間の有意な短縮(約1.1

日)が認められ( $p<0.0001$ 、一般化ウイルコクソン検定)、これは海外成績とほぼ同様の短縮(約1.0~1.2日)であった<sup>14)15)</sup>。インフルエンザウイルスは気道上皮細胞に感染し、その増殖によって感染細胞からIL-6、TNF- $\alpha$ などの発熱性サイトカインの産生を誘発し、これが急性期の発熱に深く関与している<sup>18)</sup>。Ro64 0796を投与したことによる発熱の抑制は、本剤がインフルエンザウイルス増殖を抑制することによりこれらのサイトカインの産生が抑制され、結果として早期に発熱が抑えられたと考えられ、海外第II相臨床試験においても、これらのサイトカインの産生が抑制されたことが確認されている<sup>19)</sup>。さらに、個々のインフルエンザ症状の罹病期間ならびに症状スコアAUCについても検討を加えたところ、いずれの症状においても、プラセボ投与群に比較してRo64 0796投与群で症状の早期改善が認められた。特に、呼吸器症状に比較して全身症状において早期の改善が認められ、悪寒または発汗で50%以上の、筋肉または関節の痛みで約40%、喉の痛みで約30%の早い改善が得られた。

一方、Ro64 0796のウイルス増殖抑制効果を検討するために、鼻・咽頭ぬぐい液中のウイルス力価を測定したところ、投与3日目のウイルス力価は、プラセボ投与群に比較してRo64 0796投与群で有意な低下を示した( $p=0.0009$ 、共分散分析)。ウイルス力価の低下は、投与5日目まで継続して認められ、Ro64 0796が継続してウイルスの増殖を抑制することが示唆された。

なお、今回行われた試験におけるインフルエンザウイルス感染の約73%がA-H3N2型であり、A-H1N1型は約21%、B型は約4%と少なかった。部分集団の検討において、これらのウイルスタイプが統計学的に共変量であることが示されたため、ウイルスタイプ別の評価を実施し、治療群との交互作用について検討を行った(データ未発表)。その結果、インフルエンザ罹病期間の短縮効果において、Ro64 0796投与群ではプラセボ投与群に対してA-H1N1型およびB型での短縮が早期にみられた。また、総症状スコアAUCにおいて、A-H3N2型については、他のウイルスタイプ

と比較して、Ro64 0796 投与群とプラセボ投与群の中央値の差が小さい値であった。一方、体温回復期間および投与3日目のウイルス力価変化量については、A-H3N2型はA-H1N1型と同程度の短縮および減少効果を示した。B型については、今回、治療効果を検証するだけの十分な症例が確保できなかったが、海外では2つの実験的B型インフルエンザ感染治療試験の成績<sup>20,21)</sup>より、本剤投与群ではプラセボと比較して、B型ウイルスの放出量の減少および放出時間の明らかな短縮がみられたことが報告されている。これらのことから、本剤はA型およびB型の両インフルエンザウイルスに対して治療効果を示すものと考えられる。

一方、部分集団を用いたことによるバイアスの影響について検討するために、ITT群についてもITT1群と同様の解析を行った(データ未発表)。その結果、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は、中央値がプラセボ投与群81.8時間、Ro64 0796投与群63.1時間であり、Ro64 0796投与群で同様に有意な短縮が認められた( $p=0.0180$ , 一般化ウイルコクソン検定)。

両解析対象集団における罹病期間の中央値の差について比較すると、ITT1群の23.3時間に比較してITT群では18.7時間であり、ITT群には、インフルエンザウイルス感染が確認できなかった症例(Ro64 0796投与群31例、プラセボ投与群30例)が含まれており、これらのインフルエンザウイルス非感染集団における両治療群の差が小さかったことが影響してITT解析対象例における罹病期間中央値の差の縮小につながったものと考えられる。これらの成績は、本剤が明らかにインフルエンザウイルスのNAを選択的に阻害し、実際に臨床の場において担当医がインフルエンザウイルスに罹患していると判断した患者に対する本剤の有効性を示す成績であると考えられる。また、Ro64 0796投与群では、アセトアミノフェンの使用量が少なかったことは臨床的に極めて必要な薬剤である重要な根拠となるであろう。

安全性評価においては、海外臨床試験の成績<sup>14,15)</sup>と同様に、本治療においても嘔気、嘔吐等の胃腸障害が多く報告された。今回の結果では、投与前

からみられた嘔気、嘔吐が増悪したのは各1例であり、本剤との因果関係が否定できなかった嘔気および嘔吐の発現は、プラセボ投与群で6件および5件、Ro64 0796投与群で6件および4件と両群で差がみられなかった。一般的に、下痢、腹痛、嘔気および嘔吐は、インフルエンザウイルス感染に伴ってみられる症状といわれている。海外臨床試験の成績から、嘔気および嘔吐の発現率がプラセボ投与群より高い頻度で報告されているため、これらはRo64 0796に特徴的な有害事象であると推察される。しかしながら、そのほとんどが軽度であることや、今回の試験でも治療を要したものは嘔気発現の1例のみであったことなどから、インフルエンザ感染症治療において、これらの有害事象が障壁となるものではないと考えられた。なお、部分集団の検討として、性別、年齢およびクレアチンクリアランスなどの背景因子による層別解析を実施した。その結果、65歳以上の高齢者および推定クレアチンクリアランス60ml/min未満の層において、本剤投与群でやや多くの有害事象が認められた(65歳以上およびクレアチンクリアランス60ml/min未満の層で各々、プラセボ投与群6/9例、6/10例、Ro64 0796投与群6/7例および9/13例)。一方、海外では、健康高齢者を対象とした薬物動態試験<sup>22)</sup>ならびにインフルエンザ様症状を有する高齢者における治療試験<sup>23)</sup>、さらに腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験<sup>24)</sup>が既に実施されているが、有害事象の発現において、本剤投与による影響が特に懸念されるようなものはみられなかった。また、今回の試験においても、報告された有害事象の種類に一定の傾向がみられず、すべて軽度であったことなどから、特に高齢者に対してはこれらの有害事象の発現が本剤の使用を制限するものにはならないと考えられた。また、腎機能障害患者においても、特に高度な障害(クレアチンクリアランス30ml/min未満)を合併していなければ、本剤の臨床使用は可能であると推察された。なお、臨床的に問題となる検査値の異常変動ならびにバイタルサインの異常値もみられなかった。

以上、今回の試験結果から、リン酸オセルタミ



ビル(Ro64 0796)は、A型およびB型インフルエンザウイルス感染症患者に対して感染早期に投与することにより、そのウイルス増殖抑制作用に基づき、インフルエンザ罹病期間ならびに発熱期間を短縮し、かつインフルエンザ症状を軽減させることが確認された。また、安全性についても危惧すべき特性を有しなかったことから、本剤は臨床的に極めて有用な経口インフルエンザ治療薬であると考えられた。また、近年、インフルエンザの迅速診断キットが臨床に用いられ、インフルエンザの早期診断が容易になってきていることから<sup>25)</sup>、本剤のようなインフルエンザ治療薬は臨床的に極めて有用なものと考えられる。

本治験を実施するにあたり、アドバイザー・コミッティーとしてご助言を賜りました日本鋼管病院小児科科長 菅谷憲夫先生、大阪市立大学医学部公衆衛生学教授 廣田良夫先生ならびに静岡県立大学薬学部生化学教授 鈴木康夫先生に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Smith W, Andrewers CH, Laidlaw PP *et al.* : A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933 ; ii : 66 68.
- 2) Francis T Jr : A new type of virus from epidemic influenza. *Science* 1940 ; 92 : 405 408.
- 3) Burch GE, Walsh JJ, Mogabgab WJ : Asian influenza-clinical picture. *AMA Archiv Intern Med* 1959 ; 103 : 696 707.
- 4) Gaydos JC, Hodder RA, Top FH *et al.* : Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey ( January to February 1976 ) I. Case finding and clinical study of cases. *J Infect Dis* 1977 ; 136 : S356 362.
- 5) 柏木征三郎 : あなどれないインフルエンザ インフルエンザ治療の実際 . 高齢者 . *Med Dig* 1999 ; 4( 5 ) : 10 12.
- 6) 柏木征三郎 : インフルエンザのすべて その臨床最前線 内科医のみるインフルエンザ . *Mod Phys* 1998 ; 18( 11 ) : 1315 1317.
- 7) 池松秀之, 柏木征三郎 : インフルエンザ肺炎 . 臨床と研究 2000.
- 8) Lui KJ, Kendal AP : Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987 ; 77 : 712 716.
- 9) Hayden FG : Amantadine and rimantadine-clinical aspects. In : Richman DD, ed. *Antiviral drug resistance*. J Wiley 1996 : 59 77.
- 10) Stange KC, Little DW, Blatnik B : Adverse reactions to amantadine prophylaxis of influenza in a retirement home. *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 : 700 705.
- 11) Douglas RG : Prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 443 450.
- 12) Li W, Escarpe PA, Eisenberg EJ *et al.* : Identification of GS4104 as an orally bioavailable prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 647 653.
- 13) Kim CU, Lew W, Williams MA *et al.* : Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site. : Design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *J Am Chem Soc* 1997 ; 119 : 681 690.
- 14) Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADM *et al.* : Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza. : A randomised controlled trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1845 1850.
- 15) Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS *et al.* : Efficacy and Safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000 ; 283 : 1016 1024.
- 16) 東 純一 : 治験総括報告書/Protocol JP15734/Ro 64 0796 の健康成人男子に対する第 I 相臨床試験 ( 単回経口投与試験 ) . 社内資料 PDN99 04F.
- 17) A Dorr, G He, J Massarella *et al.* : Final Clinical Study Report / Protocol JP 15735 / Multiple oral dose study of the tolerability, safety and pharmacokinetics of the neuraminidase inhibitor Ro64 0796 : direct PK comparison between Japanese and Caucasian subjects . 社内資料 Research Report W 144109 / February 1999.
- 18) Skoner DP, Gentile DA, Patel A *et al.* : Evidence for cytokine mediation of disease expression in adults experimentally infected with influenza A virus. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 10 14.
- 19) Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS *et al.* : Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. Randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999 ; 282 : 1240 1246.
- 20) Grosse M *et al.* : Clinical Study Report / Protocol NP15717 / Study of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the neuraminidase inhibitor Ro64 0796 ( GS4104 ) in the treatment of volunteers experimentally infected with human influenza B virus . 社内資料 Research Report W 144105 / February 1999.

- 21) Grosse M *et al.* : Clinical Study Report/Protocol NP15827/Study of the pharmacodynamics of the neuraminidase Inhibitor Ro64 0796 ( GS4104 ) in the Treatment of Volunteers Experimentally Inoculated with Human Influenza B Virus . 社内資料 Research Report W 144150/February 1999.
- 22) Rana B : Clinical Study Report/Protocol WP 15647/Multiple ascending oral dose study of the tolerability, safety and pharmacokinetics of the neuraminidase inhibitor Ro 64 0796 in healthy elderly volunteers .社内資料 Research Report W 144075.
- 23) Small I *et al.* : Protocol WV15812, WV15819/Information Amendment for Tamiflu TM 社内資料 .
- 24) He G *et al.* : Clinical Study Report/Protocol WP 15648/Multiple ascending oral dose study of the pharmacokinetics, tolerability and safety of the neuraminidase inhibitor Ro 64 0796 in subjects with renal impairment . 社内資料 Research Report W 144093.
- 25) 池松秀之, 鍋島篤子, 柏木征三郎, 他 : 一般成人及び高齢者におけるインフルエンザ迅速診断キットの有用性についての検討 . 感染症学雑誌 1999 ; 73 ( 11 ) : 1153 1158.

Clinical Efficacy and Safety of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor  
Oseltamivir in Treating Acute Influenza  
Placebo-controlled Double-blind Multicenter Phase III Trial

Seizaburo KASHIWAGI<sup>1)</sup>, Shoji KUDOH<sup>2)</sup>, Akira WATANABE<sup>3)</sup> & Isao YOSHIMURA<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of General Medicine, Kyushu University Hospital\*

( \*National Kyushu Medical Center )

<sup>2)</sup>4th Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

<sup>3)</sup>Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

<sup>4)</sup>Department of Management Science, Faculty of Engineering, Science University of Tokyo

We conducted the placebo-controlled double-blind multicenter Phase III trial of newly developed selective oral neuraminidase inhibitor, oseltamivir phosphate ( Ro64 0796 ), in order to evaluate the efficacy and safety, when Ro64 0796 was administered orally to both type A and type B influenza virus infected patients. Patients were randomly assigned to either Ro64 0796 75mg twice daily group or matching placebo group for five days. A total of 316 patients ( Ro64 0796 group ; 154 and placebo group ; 162 ) were recruited, and intent-to-treat infected population, which was defined as the patients that study drug was administered one or more and laboratory-confirmed influenza virus infection was demonstrated, were 122 and 130, respectively.

Ro64 0796 decreased significantly median viral titers after 72 hours (  $p = 0.0009$ , Analysis of covariance ), indicating the rapid inhibition of virus replication, and duration of illness which was primary variable of efficacy, was reduced statistically significant by one day (  $23.3\text{hours}$  ) (  $p = 0.0216$ , generalized Wilcoxon test ) . Ro64 0796 treatment also resulted in the reduction of the fever duration and severity of clinical symptoms. Concerning the safety evaluation, the main accompanied symptoms with Ro64 0796 application were gastrointestinal disorders such as bellyache, nausea and vomiting. Most of these events were mild and allowable for the clinical use. There was no abnormal change attributable to Ro64 0796 application in the clinical laboratory tests as well as the physiological tests.

Our data suggests that Ro64 0796 is useful in treating the acute influenza virus infection.