

リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討 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 10 月 25 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)に対する強力で特異的な阻害作用を有するオセルタミビル・カルボン酸(Ro64 0802)のプロドラッグで、経口吸収後速やかに Ro64 0802 に変換される。今回、我々は 16 歳以上の健康志願者 308 例(プラセボ投与群 153 例, Ro64 0796 投与群 155 例)を対象に、リン酸オセルタミビル(Ro64 0796)75mg 1 日 1 回夕食後 6 週間経口投与時の A 型および B 型インフルエンザウイルスに対する発症抑制効果を検討するため、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。

試験の結果、有効性の主要評価項目であるインフルエンザウイルスの感染が確認され、37.5 以上の発熱および 2 つ以上のインフルエンザ症状がみられた患者(1 群; 臨床的インフルエンザ感染症)の発現率は、プラセボ投与群 8.5%(13/153), Ro64 0796 投与群 1.3%(2/155)であり、Ro64 0796 はプラセボに対して臨床的インフルエンザ感染症の発現を約 85% 抑制した ($p=0.00323$, フィッシャーの正確検定)。副次的評価として検討した、インフルエンザウイルスの感染が確認されたが、発熱あるいは 2 つ以

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

上のインフルエンザ症状のいずれかを欠く患者(2群;非臨床的インフルエンザ感染症)および感染が確認されたが発熱,インフルエンザ症状のいずれをも有さない患者(3群;無症候性インフルエンザ感染症)の発現率においても本剤投与群で発現率の減少が認められた。1+2群の累積発症抑制率は76%,1+2+3群では63%となり,インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の発症抑制効果が確認された。

一方,安全性評価では,因果関係が「なし」以外の有害事象の発現率はプラセボ投与群で28.1%,Ro64 0796投与群で26.5%であり,上腹部痛,嘔気および嘔吐などの胃腸障害が多くみられたが,そのほとんどが軽度であり,無処置にて消失・軽快し,安全性上問題はみられなかった。

以上の結果から,Ro64 0796はインフルエンザウイルス感染症の発症を抑制する薬剤として臨床的に有用であることが示された。

〔感染症誌 74:1062~1076,2000〕

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,ウイルス感染後2~3日の潜伏期間の後,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。インフルエンザ流行の2カ月で少なくとも国民の5%が感染し,我が国においても毎冬数百万人以上の人々が感染するといわれている¹⁾。

インフルエンザの予防としては,日本をはじめ欧米先進諸国では,乳幼児,高齢者などのハイリスク集団および医療従事者へのワクチン接種が勧められているが,ワクチンの有効率は60~90%といわれ²⁾,ワクチン供給・接種体制,接種後の免疫応答能および免疫獲得までの期間,ワクチン接種禁忌者に対する発症抑制,新型ウイルス出現時の対策などの問題もあり,これらを補うべく安全かつ有効な化学療法剤の開発が望まれてきた。

現在,海外ではアマンタジン(シメトレル[®])およびリマンタジン(フルマジン[®])がインフルエンザの治療および発症抑制の目的で使用されており,我が国では1998年に,パーキンソン症候群治療剤である塩酸アマンタジンにA型インフルエンザウイルス感染症の効能・効果が追加承認された。塩酸アマンタジンは,B型およびC型のインフルエンザウイルスに対しては効果が認められず,副作用として100mg/dayを超える用量で,興奮,記憶障害,集中力の低下,睡眠障害などの中枢神経系の副作用が報告されている^{3,4)}。

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の経口吸収を高めたエチルエステル型のプロドラッグで,吸収後速やかにRo64 0802に変換される^{5,6)}。本剤のインフルエンザ発症抑制効果は,海外におけるプラセボを対照とした大規模な二重盲検比較試験により確認され,1日1回75mg6週間投与での発症抑制効果が示された⁷⁾。また,国内においても,健康成人を対象とした第I相単回投与試験において本剤300mg投与までの忍容性が確認され⁸⁾,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⁹⁾。

今回,これらの成績を踏まえ,我が国においても16歳以上の健康志願者を対象として,本剤75mgカプセルをインフルエンザ流行期間中1日1回6週間経口投与した際のインフルエンザ発症抑制効果ならびに安全性について検討するために,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ブリッジング試験として実施したので,その結果について報告する。

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

Table 1 Institution and investigator

	Institution	Department	Investigator	
			Last Name	First Name
1	SENDAI KOUSEI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	NAKAI	YUUSHI
2	SENDAI RED CROSS HOSPITAL	FIRST DEPT. OF CIRCULATORY DEPT.	SAKAMOTO	MASAHIRO
3	INSTITUTE OF DEVELOPMENT, AGING AND CANCER, TOHOKU UNIVERSITY	RESPIRATORY MEDICINE	WATANABE	AKIRA
4	TSURUOKA KYOURITU HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	TAKAHASHI	MAKIROU
5	ASHIKAGA RED CROSS HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	TANI	GENICHI
6	NISHINOUCI HOSPITAL, OHTA GENERAL HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	OHTA	TAKASHI
7	GUNMA UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	FRIST DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	DOBASHI	KUNIO
8	JOUBU RESPIRATORY MEDICINE HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	FUEKI	NAOTO
9	KAWAGUCHI GENERAL HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	HOSAKA	KIMINORI
10	NIIZA SHIKI CENTRAL GENERAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	OHTAKE	TADAHIRO
11	TOKYO POLICE HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	HONMA	SEIKO
12	DOHAI MEMORIAL HOSPITAL	ALLERGY & RESPIRATORY DEPT.	SANO	YASUYUKI
13	OSAKI CLINIC		TANAKA	TAKANORI
14	KANAGAWA HYGIENIC NURSING VOCATIONAL SCHOOL	INTERNAL MEDICINE	SAKURAI	IWAO
15	KANAGAWA CIRCULATORY & RESPIRATORY MEDICINE CENTER	RESPIRATORY DEPT.	ODAGIRI	SHIGEKI
16	SHINRAKUEN HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	AOKI	NOBUKI
17	WESTERN HAMAMATSU MEDICAL CENTER, SHIZUOKA	INFECTIOUS DISEASE	YANO	KUNIO
18	KYORITU KIKUKAWA GENERAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	TSUKAMOTO	KATSUNORI
19	HAMAMATSU MEDICAL COLLEGE	SECOND DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	CHIDA	KINGO
20	NATIONAL SANATORIUM TENRYU HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	HAYAKAWA	KEISHI
21	OSAKA PHARMACOLOGY RESEARCH CLINIC		KANADA	SHIGETO
22	OSAKA CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION FOR MEDICAMENTS CLINIC		AOKI	TOSHIRO
23	OSAKA PREFECTURAL HABIKINO HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	KIMURA	KENTAROU
24	KINKI UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	FOURTH DEPT. OF INTERNAL MEDICINE	HIGASHIDA	ARITOMO
25	KAWASAKI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	OKIMOTO	JIROU
26	KURE KYOSAI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	SHIOTA	YUUTAROU
27	CHUGOKU ROSAI HOSPITAL	RESPIRATORY DEPT.	TSUYA	TAKASHI
28	HARADOI HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	IKEMATSU	HIDEYUKI
29	KYUSHU PHARMACOLOGY LABO RESEARCH CLINIC		IRIE	SHIN
30	KYUSHU UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE	GENERAL CLINIC DEPT.	KASHIWAGI	SEIZABURO
31	UNIVERSITY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL HEALTH, SCHOOL OF MEDICINE	RESPIRATORY DEPT.	KIDO	MASAMITSU
32	NAGASAKI UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE	INTERNAL MEDICINE	MASAKI	HIRONORI
33	ISAHAYA GENERAL HOSPITAL	INTERNAL MEDICINE	INOUE	YUUICHI

(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、1998年～1999年ならびに1999年～2000年の2期インフルエンザ流行時期に Table 1 に示す全国33医療機関による多施設共同試験として実施された。

2. 対象

本試験の対象は、治験開始時にインフルエンザ

様症状(37.5 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)を有さない16歳以上の健康志願者とした。なお、以下のいずれかに該当する志願者は除外した。

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)を有する志願者，2)呼吸器系の細菌感染症を併発している志願者，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志願者，4)試験期間中にインフルエンザワクチンの接種を予定している志願者，5)試験開始前4週間以内に塩酸アマタジン，もしくはRo64 0796以外のノイラミニダーゼ阻害剤の投与を受けた志願者，6)薬物アレルギーの既往を有する志願者，7)アルコール依存，薬物中毒の既往を有する志願者，8)試験開始前3カ月以内に他の治験薬が投与された志願者，9)既にRo64 0796の治験(治療または発症抑制試験)に参加した志願者，10)妊婦，授乳婦または妊娠している可能性のある志願者もしくは試験期間中避妊の意志のない志願者，11)移植を受けた志願者(角膜移植は除く)，12)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志願者，13)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)の志願者，14)その他，治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した志願者

本治験への被験者の登録に際し，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て中央登録方式による二重盲検並行群間比較法で実施された。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，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い，割付け表およびエマージェンシー・キーは封印して保管した。

投与方法は，海外で行われた発症抑制効果の検

討を目的とした第III相臨床試験の臨床推奨用量を参考にして⁷⁾，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日1回1カプセルを夕食後に6週間経口投与した。

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，治験期間を通して，併用を禁止した。有害事象に対する治療薬剤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治験期間中，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。

被験者は，治験薬服薬前から投与56日間または中止時までの毎日夕食後(服薬直後)に，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)の有無ならびに治験薬の服薬状況および他の薬剤の服用の有無，腋下体温について観察を行い，被験者記録カードへ記録した。また，Table 2に示したスケジュールに従って鼻・咽喉ぬぐい液のウイルス検査および血清ウイルス抗体(HAI法)の測定を実施した。

有効性の主要評価項目は，インフルエンザウイルス感染症患者(1群：37.5以上の発熱を伴う2つ以上のインフルエンザ症状を認め，インフルエンザウイルス感染が確認(ウイルスの検出または治験薬投与前に比較して4倍以上の抗体価上昇)された症例)の発現率とした。

一方，副次的評価項目として，非臨床的インフルエンザウイルス感染症患者(2群：インフルエ

Table 2 Observation and evaluation schedule

	Registration	Administration (day)								Post-administration	
		1	8	15	22	29	36	Day 43 or withdrawal	Symptoms (+)	50	57
Demographics											
Obtention of Informed consent											
Administration											
Influenza symptoms										1)	1)
Body temperature										1)	1)
Blood pressure											2)
Heart rate											2)
Respiratory rate											2)
Clinical laboratory findings											2)
Viral antibody titer											
Virological examination											
Subjective symptoms											3)
Objective symptoms											3)

Shadow boxes mean the visiting days.

In principle, the observations of days 8, 15, 29, 36 and 50 were carried out for the patients whose visit was possible, the patients not visited were followed by telephone.

1)In case that influenza symptoms were observed at day 43 or withdrawal.

2)In case that the follow-up examination was necessary at day 43 or withdrawal , observation was continued until the symptoms disappear or get well.

3)In case that the follow-up examination was necessary at day 57, observation was continued until the symptoms disappear or get well.

インフルエンザウイルスの感染が確認され、37.5 以上の発熱を認めるが、インフルエンザ症状が2つ以上認められない症例、もしくは、インフルエンザウイルス感染が確認され、インフルエンザ症状を認めるが、37.5 以上の発熱が認められない症例)の発現率、無症候性インフルエンザウイルス感染症患者(3群：インフルエンザウイルス感染が確認されたが、37.5 以上の発熱およびいずれのインフルエンザ症状も認められない症例)の発現率ならびにインフルエンザ様疾患患者(4群：来院時に37.5 以上の発熱あるいはいずれかのインフルエンザ症状が認められたものの、インフルエンザウイルスの感染が確認できなかった症例)の発現率について評価を行った。

安全性については、有害事象の発現、臨床検査ならびにバイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数)について観察を行った。治験薬投与後、新たに発現した有害事象、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および臨床検査値の異常変動は、治験薬との因果関

係を問わず有害事象として取り扱った。また、有害事象の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段階で評価した。

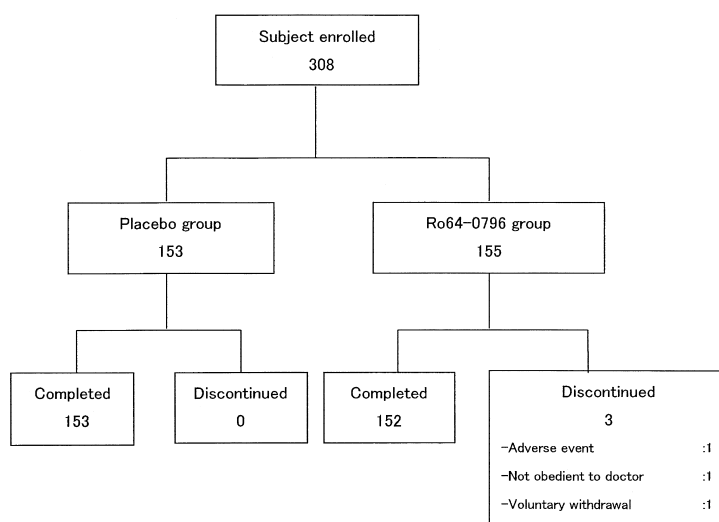
6. 効果判定

有効性の評価項目であるインフルエンザウイルス感染症患者(1群)、非臨床的インフルエンザウイルス感染症患者(2群)および無症候性インフルエンザウイルス感染症患者(3群)ならびにインフルエンザ様疾患患者(4群)の発現率について、両側有意水準5%で、フィッシャーの正確検定により群間比較を行った。

安全性の評価項目である有害事象については、器官別、項目ごとに群別で集計を行った。バイタルサイン、臨床検査については、投与群および時期毎に要約統計量(例数、平均値、標準偏差値、最大値、最小値)を算出した。

なお、本試験の主な解析対象集団として、有効性については、治験薬が1回でも投与されたすべての被験者(Intent-to-treat population, 以下ITT)

Fig. 1 Disposition of study participants



によるものとし、安全性については、治験薬が1回でも投与され、試験開始後に安全性に関する観察・検査が1回でも実施された症例によるものとした。

結 果

1. 被験者の内訳および背景

被験者の内訳を Fig. 1 に示した。症例登録センターに登録がなされた総登録被験者数は308例で、プラセボ投与群153例、Ro64-0796投与群155例であった。また、本試験の未完了例がRo64-0796投与群に計3例(有害事象発現、医師の指示に従わない(投与期間が不明)および同意撤回の各1例)みられ、試験完了症例は各々153例および152例となった。

有効性の主たる解析対象であるITT群308例の患者背景を Table 3 に示した。群間で偏りのみられた背景因子はなかった。なお、性別では両群とも男性が多くみられ、年齢はプラセボ投与群で19~83歳、Ro64-0796投与群で18~77歳であった。年齢の分布では、20~39歳の被験者が全体の約70%を占めており、65歳以上の高齢者は、プラセボ投与群およびRo64-0796投与群併せて21例認められた。

2. 有効性の結果

1) 主要評価項目

ITT群におけるインフルエンザウイルス感染症患者の発現率の結果を Table 4 に示した。インフルエンザウイルス感染症患者(1群)の発現率は、プラセボ投与群で8.5%(13/153)、Ro64-0796投与群で1.3%(2/155)であり、Ro64-0796はプラセボと比較して、インフルエンザウイルス感染の発現を85%抑制した($p=0.00323$, フィッシャーの正確検定)。なお、全体の感染率は4.9%(15/308)であった。

ウイルスタイプ別の感染例は、A-H1N1型でプラセボ投与群1例(0.7%)、Ro64-0796投与群では0例であり、A-H3N2型ではそれぞれ10例(6.5%)および0例、B型ではいずれも各2例(1.3%)であった。

2) 副次的評価項目

副次的評価項目である非臨床的インフルエンザウイルス感染症患者(2群)、無症候性インフルエンザウイルス感染症患者(3群)およびインフルエンザ様疾患患者(4群)の発現率の解析結果を Table 5 に示した。非臨床的インフルエンザウイルス感染症患者(2群)発現率、無症候性インフルエンザウイルス感染症患者(3群)発現率は、いずれもRo64-0796投与群で減少傾向を示した(プラセボ投与群 vs. Ro64-0796投与群: 5.2% vs. 1.9% および 5.2% vs. 3.9%)。一方、インフルエンザ様疾患

Table 3 Demographics(ITT)

		Placebo	Ro64-0796	test(a)	statistics / p value
Age(years-old)	N	153	155	F	0.0073 / 0.9319
	Mean	34.0	34.2		
	S.D.	15.5	14.8		
	Median	26.0	27.0		
	Min.-Max.	19.0-83.0	18.0-77.0		
Distribution of age	N	153	155	Wilcoxon	0.0006 / 0.9809
	16 ~ 19	2(1.3%)	2(1.3%)		
	20 ~ 29	83(54.2%)	87(56.1%)		
	30 ~ 39	29(19.0%)	16(10.3%)		
	40 ~ 49	11(7.2%)	26(16.8%)		
	50 ~ 59	15(9.8%)	10(6.5%)		
	60 ~ 69	4(2.6%)	7(4.5%)		
	70 ~ 79	8(5.2%)	7(4.5%)		
	80 ~ 89	1(<1%)			
	N	153	155		
Under 65	143(93.5%)	144(92.9%)			
65 ~ 74	8(3.9%)	10(6.5%)			
	75 ~ 84	4(2.6%)	1(<1%)		
Sex	N	153	155	Chisq	0.1240 / 0.7250
	Male	84(54.9%)	82(52.9%)		
	Female	69(45.1%)	73(47.1%)		
Smoking	N	153	155	Chisq	0.2340 / 0.6290
	Yes	61(39.9%)	66(42.6%)		
	No	92(60.1%)	89(57.4%)		
Inpatient/Outpatient	N	153	155		
	Inpatient Outpatient	153(100.0%)	155(100.0%)		

Virus types	Viral antibody titers	Placebo	Ro64-0796	test(a)	statistics / p value
A H1N1	Total	153(100.0%)	155(100.0%)	Wilcoxon	0.5257 / 0.4684
	Not detected(<1 : 16)	70(45.8%)	71(45.8%)		
	Detected(1 : 16 & <1 : 64)	55(35.9%)	68(43.9%)		
	Detected(1 : 64)	28(18.3%)	16(10.3%)		
A H3N2	Total	153(100.0%)	155(100.0%)	Wilcoxon	2.2804 / 0.1310
	Not detected(<1 : 16)	29(19.0%)	38(24.5%)		
	Detected(1 : 16 & <1 : 64)	55(35.9%)	59(38.1%)		
	Detected(1 : 64)	69(45.1%)	58(37.4%)		
B	Total	153(100.0%)	155(100.0%)	Wilcoxon	0.3961 / 0.5291
	Not detected(<1 : 16)	57(37.3%)	52(33.5%)		
	Detected(1 : 16 & <1 : 64)	48(31.4%)	51(32.9%)		
	Detected(1 : 64)	48(31.4%)	52(33.5%)		

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

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

患者(4群)発現率では,プラセボ投与群の9.8%と比較して,Ro64-0796投与群の発現率が18.7%と有意に高かった($p=0.034000$,フィッシャーの正確検定).

3) インフルエンザ発症抑制効果の比較

インフルエンザウイルス感染症発現群(1群),非臨床的インフルエンザウイルス感染症発現群(2群)無症候性インフルエンザウイルス感染症発現群(3群)はいずれもA型もしくはB型インフルエンザウイルスに感染が確認(ウイルスの分離も

Table 4 Incidence of laboratory-confirmed influenza virus infected subjects accompanied by both fever (≥ 37.5) and at least two symptoms (ITT)

		Placebo	Ro64-0796
Influenza virus infected subjects (Group 1)	N	153 (100.0%)	155 (100.0%)
	No	140 (91.5%)	153 (98.7%)
	Yes	13 (8.5%)	2 (1.3%)
Treatment effect		NA	85%
95% confidence interval (C.I.) of treatment effect		NA	44.88 - 97.02
p value (a)		NA	0.003230
95% C.I. of difference in risk		NA	2.4 - 12.0

Virus types	Placebo N = 153	Ro64-0796 N = 155	p value (a)	Treatment effect	95% confidence interval of treatment effect
H1N1	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0.497000	100%	*** **
H3N2	10 (6.5%)	0 (0.0%)	0.000785	100%	*** **
B	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1.000000	1%	- 299.00 - 121.34

(a) Fisher 's exact test

Table 5 Incidence of influenza virus infected/non-infected subjects as secondary variable (ITT)

		Placebo N = 153	Ro64-0796 N = 155
Incidence of influenza virus infected subjects accompanied by either fever (≥ 37.5) or at least two symptoms (Group 2)	N	153 (100.0%)	155 (100.0%)
	No	145 (94.8%)	152 (98.1%)
	Yes	8 (5.2%)	3 (1.9%)
	Treatment effect	NA	63%
	95% confidence interval (C.I.) of treatment effect	NA	- 11.99 - 93.49
	p value (a)	NA	0.137000
Incidence of asymptomatic influenza virus infected subjects (Group 3)	N	153 (100.0%)	155 (100.0%)
	No	145 (94.8%)	149 (96.1%)
	Yes	8 (5.2%)	6 (3.9%)
	Treatment effect	NA	26%
	95% confidence interval (C.I.) of treatment effect	NA	- 73.99 - 83.25
	p value (a)	NA	0.597000
Incidence of influenza-like illness not associated with evidence of influenza virus infection (Group 4)	N	153 (100.0%)	155 (100.0%)
	No	138 (90.2%)	126 (81.3%)
	Yes	15 (9.8%)	29 (18.7%)
	Treatment effect	NA	- 91%
	95% confidence interval (C.I.) of treatment effect	NA	- 208.54 - 11.42
	p value (a)	NA	0.034000
95% C.I. of difference in risk	NA	- 16.6 - 1.2	

(a) Fisher 's exact test

Table 6 Comparison of treatment effect by Ro64-0796 and placebo(ITT)

Category of subject	Items					Expressed cumulative number or inhibition rate					
	(a) Virus	(b) Fever	Symp- tom	Place- bo	Ro64- 0796	Placebo	(d) Ro64-0796	Inhibition rate	95% Confidence interval	p value(e)	
Incidence of laboratory-con- firmed influenza virus infected subjects accompanied by both fever (37.5) and at least two symptoms(Group 1)	+	+	2	13	2	13(8.5%)	2(1.3%)	85%	44.88 97.02	0.003230	
Incidence of influenza virus infected subjects accompa- nied by either fever(37.5) or at least two symptoms (Group 2)	+	+	1	8	3	21(13.7%)	5(3.2%)	76%	44.72 91.79	0.000891	
Incidence of asymptomatic influenza virus infect-ed sub- jects(Group 3)	+	-	-	8	6	29(19.0%)	11(7.1%)	63%	32.17 82.00	0.002150	
Incidence of influenza-like illness not associated with evidence of influenza virus infection(b) (Group 4)	-	+	0	15	29	44(28.8%)	40(25.8%)	10%	- 24.22 40.68	0.610000	
Others(c)	-	- *	- *	109	115	153	155				
Total				153	155						

(a) Virus isolation or elevation of viral antibody titers in 4 fold or more

(b) Fever and symptoms were evaluated when the episode was observed at visiting day.

* There was neither fever nor any symptoms at the visiting day.

(c) The cases without any episode correspondent

(d) 1 relative risk(expressed cumulative value)

(e) Fisher 's exact test for cumulative number of patients

しくは4倍以上の抗体価上昇)された集団であり、これらの部分集団に対するRo64-0796のインフルエンザ発症抑制率(累積発症抑制率)について検討を行った(Table 6)。その結果、1群での発症抑制率は85%、1+2群では76%、1+2+3群では63%であり、本剤はいずれもプラセボ投与群に比較して有意にインフルエンザの発症を抑制した。

3. 安全性の結果

1) 有害事象

治験薬投与開始から投与終了2日以内までに発現した器官別有害事象の発現率についてTable 7に示した。全有害事象の発現率はプラセボ投与群で67/153例(43.8%)156件、Ro64-0796投与群で76/155例(49.0%)155件で、両群に有意な差は認められなかった($p=0.356$, χ^2 検定)。これらの有害事象の程度は、軽度がプラセボ投与群112/156件(71.8%)、Ro64-0796投与群114/155件(73.5%)、中等度がプラセボ投与群8/156件(5.1%)、

Ro64-0796投与群10/155件(6.5%)で、高度がプラセボ投与群に1件(上腹部痛)認められ、ほとんどの症例が軽度であった。有害事象に対する処置はプラセボ投与群で40/156件(25.6%)、Ro64-0796投与群で43/155件(27.7%)と同程度であり、両群の70%以上が無処置であった。発現頻度の高かった有害事象は、Ro64-0796投与群では、上腹部痛15/155例(9.7%)、下痢13例(8.4%)、嘔気8例(5.2%)、嘔吐7例(4.5%)等の胃腸障害であった。一方、プラセボ投与群では下痢21/153例(13.7%)、上腹部痛10例(6.5%)、腹痛8例(5.2%)、嘔気および嘔吐各4例(2.6%)が認められた。これらの有害事象のうち、上腹部痛、嘔気および嘔吐はRo64-0796投与群で発現頻度が高かった。また、治験薬との因果関係が「なし」以外の副作用の発現率は、プラセボ投与群43/153例(28.1%)、Ro64-0796投与群41/155例(26.5%)であった。なお、重篤な有害事象として、「糖尿病の悪化」がRo

Table 7 Adverse events(1)

Organ classification	Adverse events	Placebo(%)	Ro64-0796(%)	
N		153	155	
Total subjects	Total number of subjects that adverse events were reported	67(43.8)	76(49.0)	
Total adverse events	Total number of adverse events reported	156	155	
Gastrointestinal disorders	Total number of subjects that adverse events were reported	38(24.8)	50(32.3)	
	Total number of adverse events reported	64	70	
	Diarrhoea NOS	21(13.7)	13(8.4)	
	Abdominal pain upper	10(6.5)	15(9.7)	
	Nausea	4(2.6)	8(5.2)	
	Abdominal pain NOS	8(5.2)	3(1.9)	
	Vomiting NOS	4(2.6)	7(4.5)	
	Abdominal distension	3(2.0)	6(3.9)	
	Stomatitis	4(2.6)	1(<1)	
	Loose stools	2(1.3)	3(1.9)	
	Retching	2(1.3)	1(<1)	
	Sore throat NOS	2(1.3)	1(<1)	
	Faecal abnormality NOS		3(1.9)	
	Gingivitis		2(1.3)	
	Constipation	1(<1)	1(<1)	
	Oral discomfort		1(<1)	
	Tooth loss	1(<1)		
	Toothache		1(<1)	
	Gingival oedema		1(<1)	
	Dyspepsia		1(<1)	
	Food poisoning NOS	1(<1)		
	Oesophagitis NOS		1(<1)	
	Glossitis	1(<1)		
	Enterocolitis		1(<1)	
	Investigations	Total number of subjects that adverse events were reported	21(13.7)	19(12.3)
		Total number of adverse events reported	36	31
		White blood cell increased	3(2.0)	4(2.6)
		Proteinuria present	2(1.3)	4(2.6)
		Albuminuria present	2(1.3)	3(1.9)
		Lymphocyte count decreased	2(1.3)	3(1.9)
		Blood glucose increased	1(<1)	4(2.6)
Neutrophil count increased		2(1.3)	3(1.9)	
Aspartate aminotransferase increased		3(2.0)	1(<1)	
Alanine aminotransferase increased		4(2.6)		
Eosinophil count increased		2(1.3)	2(1.3)	
White blood cell decreased		3(2.0)	1(<1)	
Haematocrit decreased		1(<1)	1(<1)	
Haemoglobin decreased		1(<1)	1(<1)	
Neutrophil count decreased		2(1.3)		
Glycosuria present		1(<1)	1(<1)	
Lymphocyte morphology NOS abnormal		1(<1)		
Gamma-glutamyltransferase increased		1(<1)		
Blood potassium increased		1(<1)		
Blood bilirubin increased		1(<1)		
Blood glucose decreased			1(<1)	
Blood uric acid increased			1(<1)	
Red blood cell count decreased			1(<1)	
Protein total increased		1(<1)		
Weight decreased		1(<1)		
Monocyte count increased		1(<1)		
Nervous system disorders		Total number of subjects that adverse events were reported	15(9.8)	14(9.0)
	Total number of adverse events reported	15	14	
	Headache NOS	9(5.9)	11(7.1)	
	Dizziness(exc vertigo)	3(2.0)	1(<1)	
	Somnolence	1(<1)	1(<1)	
	Insomnia NEC	2(1.3)		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Paraesthesia NEC		1(<1)	
	Total number of subjects that adverse events were reported	9(5.9)	7(4.5)	
	Total number of adverse events reported	13	8	
	Rhinorrhoea	3(2.0)	6(3.9)	
	Cough	4(2.6)		

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.

Table 7 Adverse events(2)

Organ classification	Adverse events	Placebo(%)	Ro64-0796(%)
N		153	155
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	2 (1.3)	
	Sneezing		1 (<1)
	Rhinitis allergic NOS	1 (<1)	
	Choking sensation	1 (<1)	
	Rhinitis NOS		1 (<1)
	Nasal passage irritation	1 (<1)	
	Nasal congestion	1 (<1)	
Infections and infestations	Total number of subjects that adverse events were reported	6 (3.9)	9 (5.8)
	Total number of adverse events reported	6	9
	Tonsillitis NOS	3 (2.0)	1 (<1)
	Tooth caries NOS	1 (<1)	2 (1.3)
	Diarrhoea infectious		2 (1.3)
	Gastroenteritis NOS	1 (<1)	
	Vulvovaginitis NOS		1 (<1)
	Upper respiratory tract infection NOS		1 (<1)
	Nasopharyngitis	1 (<1)	
	Cellulitis		1 (<1)
	Cystitis NOS		1 (<1)
	Total number of subjects that adverse events were reported	3 (2.0)	9 (5.8)
	Total number of adverse events reported	3	12
General disorders and administration site conditions	Rigors		4 (2.6)
	Malaise	2 (1.3)	2 (1.3)
	Fatigue		3 (1.9)
	Chest pain NEC		2 (1.3)
	Thirst	1 (<1)	
	Pyrexia		1 (<1)
	Total number of subjects that adverse events were reported	6 (3.9)	3 (1.9)
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	Total number of adverse events reported	6	3
	Joint stiffness	2 (1.3)	1 (<1)
	Arthralgia	3 (2.0)	
	Neck pain	1 (<1)	1 (<1)
	Tendonitis		1 (<1)
	Total number of subjects that adverse events were reported	4 (2.6)	1 (<1)
	Total number of adverse events reported	4	1
Reproductive system and breast disorders	Dysmenorrhoea	2 (1.3)	1 (<1)
	Menometrorrhagia	1 (<1)	
	Menses delayed	1 (<1)	
	Total number of subjects that adverse events were reported	2 (1.3)	3 (1.9)
Metabolism and nutrition disorders	Total number of adverse events reported	2	3
	Anorexia	2 (1.3)	2 (1.3)
	Diabetes mellitus aggravated		1 (<1)
	Total number of subjects that adverse events were reported	3 (2.0)	1 (<1)
Skin & subcutaneous tissue disorders	Total number of adverse events reported	3	1
	Dermatitis NOS	1 (<1)	1 (<1)
	Eczema NOS	1 (<1)	
	Night sweats	1 (<1)	
Injury and poisoning	Total number of subjects that adverse events were reported	1 (<1)	2 (1.3)
	Total number of adverse events reported	1	2
	Tooth injury	1 (<1)	
	Hand fracture		1 (<1)
Eye disorders	Burns NOS		1 (<1)
	Total number of subjects that adverse events were reported	1 (<1)	
	Total number of adverse events reported	1	
Vascular disorders	Conjunctivitis NEC	1 (<1)	
	Total number of subjects that adverse events were reported	1 (<1)	
	Total number of adverse events reported	1	
Ear and labyrinth disorders	Hot flushes NOS	1 (<1)	
	Total number of subjects that adverse events were reported		1 (<1)
	Total number of adverse events reported		1
Renal and urinary disorders	Earache		1 (<1)
	Total number of subjects that adverse events were reported	1 (<1)	
	Total number of adverse events reported	1	
	Nocturia	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.

64 0796 投与群で1例みられた。本件については、治験薬投与前より体重の減少もあり、糖尿病の悪化の徴候があったことは否定できないが、治験薬投与開始後に自覚症状が出現していることから、治験薬との因果関係は否定できなかった。なお、本例においては、エマージェンシー・キーの緊急開封が行われた。

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 21/153 例(13.7%) 36 件、Ro64 0796 投与群 19/155 例(12.3%) 31 件であった。いずれの投与群においても特に臨床的に問題となる異常変動および異常値は認められなかった。また、バイタルサインの異常変動も認められなかった。

考 察

インフルエンザ感染の予防にはワクチンの接種が第一選択薬となっており、本邦でも小児や高齢者での有効性が確認されているが^{10,11)}、抗原変異を繰り返すウイルス側の要因、被接種者の免疫応答能および免疫獲得までの期間、ワクチン生産量および供給・接種体制、ワクチン接種率、新型コロナウイルス出現時の対策など種々の問題があり、ワクチンの諸問題を補うべく安全で有効な化学療法剤が望まれてきた^{12,13)}。

リン酸オセルタミビル(Ro64 0796)は米国および欧州連合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が認められ^{14,15)}、1999年にスイス、米国、カナダなどにおいてA型およびB型インフルエンザ感染症の治療薬として承認された。一方、発症抑制効果についても海外におけるプラセボを対照とした大規模な二重盲検比較試験によりその効果が確認されている⁷⁾。

今回、我が国においても16歳以上の被験者を対象に、A型およびB型インフルエンザ発症抑制効果ならびに安全性について検討を行うことを目的に、本剤75mgカプセルを1日1回6週間経口投与するプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験をブリッジング試験として実施した。本試験における患者の組み入れ基準、観察・検査項目、評価方法などは既に実施されている海外臨床試験

の治験実施計画書の内容と同様のものを設定した¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。

その結果、有効性の主要評価項目である「臨床的インフルエンザウイルス感染症患者(インフルエンザウイルス感染が確認され、37.5以上の発熱を伴い、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うち2つ以上の症状を有する患者)の発現率は全登録症例で4.9%(15/308)であった。治療群別の感染率は、プラセボ投与群で8.5%(13/153)、Ro64 0796投与群で1.3%(2/155)であり、Ro64 0796はプラセボに比較してインフルエンザ発症を85%抑制した($p=0.00323$ 、フィッシャーの正確検定)。海外試験の成績⁷⁾では、インフルエンザウイルス感染患者の発現率は全体で2.4%(38/1559)、プラセボ投与群4.8%(25/519)、Ro64 0796投与群1.2%(6/520)であり、Ro64 0796投与群におけるインフルエンザ発症抑制率は76%であった。本試験では感染率、発症抑制率ともに海外臨床試験のそれより幾分高い値であったが、ほぼ同様の結果が得られたと考えられる。

副次的評価項目であるインフルエンザウイルス感染が確認されたが、37.5以上の発熱もしくは2つ以上の症状のいずれかが認められなかった「非臨床的インフルエンザウイルス感染症患者」の発現率および発熱を含めた自覚症状がまったく認められなかった「無症候性インフルエンザウイルス感染症患者」の発現率では、Ro64 0796投与群でそれぞれ1.9%(3/155)および3.9%(6/155)であり、プラセボ投与群の5.2%(8/153)と比較していずれもRo64 0796投与群での発現率の減少がみられた。これらの結果は、海外試験の成績⁷⁾とほぼ同様の傾向を示し、海外成績においてもRo64 0796投与群で発現率の減少傾向がみられた(プラセボ投与群 vs. Ro64 0796投与群で、非臨床的インフルエンザウイルス感染症患者発現率:2.1% vs. 1.7%、無症候性インフルエンザウイルス感染症患者発現率:3.7% vs. 2.5%)。

何らかのインフルエンザ症状を伴う「臨床的インフルエンザウイルス感染症発現群」と「非臨床的インフルエンザウイルス感染症発現群」の患者

は治療が必要とされる集団であり、これら2群における本剤の累積抑制率は76%と、プラセボと比較して有意($p=0.000891$, フィッシャーの正確検定)に発症を抑制したことから、これらの患者に対するRo64 0796の効果は臨床的に意味のあるものと考えられた。また、「無症候性インフルエンザウイルス感染症発現群」は、発熱およびインフルエンザ症状も発現しないため当該患者にとっては、臨床的な意義は少ないが、この群も含めインフルエンザウイルスの感染が確認された上記3群は、インフルエンザウイルス感染を有するウイルス学的に重要な集団であり、これら3群に対する本剤の累積抑制率は63%であり、プラセボと比較して有意($p=0.00215$, フィッシャーの正確検定)に感染を抑制したことから、ウイルス学的および臨床的にもその効果が確認され、本剤がインフルエンザウイルス感染症に対する優れた発症抑制効果を有する薬剤であると考えられた。

一方、インフルエンザウイルス感染が確認されなかったものの、治験薬投与期間中の来院時に医師により発熱(37.5 以上)または1つ以上のインフルエンザ様症状が観察された「インフルエンザ様疾患発現群」の発現率では、プラセボ投与群で9.8%(15/153)、Ro64 0796投与群で18.7%(29/155)と、本剤投与群に発現例が多くみられた。インフルエンザ様疾患発現例が本剤投与群で多くみられた点に関しては、同時期に流行した他のかぜ症候群患者が含まれていた可能性も否定できないと考えられ、また、本剤投与群においては早期よりウイルスの増殖を抑制したために、ウイルスの放出あるいは抗体価の上昇には至らず、軽度のインフルエンザ様初期症状のみを呈した患者が多くみられたことも想定された。

部分集団の検討として、性別、年齢などの背景因子で層別したサブグループ解析を実施した(データ未発表)。その結果、性別によるインフルエンザ感染発現率(主要評価項目)に差は認められず、また、年齢についても、今回、65歳以上の高齢者が21例登録されたが、いずれの治療群においてもこれらの高齢者におけるインフルエンザウイルス感染例は認められなかった。なお、海外で

は²⁰⁾、65歳以上の高齢者(被験者の約80%がインフルエンザシーズン前にワクチン接種を受けていた)を対象に発症抑制試験が実施され、主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症患者の発現率は、プラセボ投与群で4.4%(12/272)、本剤75mg、1日1回投与群で0.4%(1/276)であり、本剤はプラセボと比較して92%の有意な発症抑制効果を示した($p=0.0015$, フィッシャーの正確検定)。また、ワクチン接種者のインフルエンザウイルス感染症発現率は、プラセボ投与群で5.0%(11/218)、Ro64 0796投与群で0.5%(1/222)であり、本剤はプラセボと比較して91%の発症抑制効果を示した($p=0.0028$, フィッシャーの正確検定)。今回の試験では、高齢者における発症抑制効果について言及するための十分な情報が得られなかったが、海外試験の成績からワクチン接種者を含む高齢被験者においても本剤のインフルエンザ発症抑制効果が示されていることから、その医学的意味は大きく、高齢者にはワクチン接種にかかわらず、流行期の発症抑制効果についても検討すべきであると考えられた。

安全性については、有害事象の発現率は、プラセボ投与群で43.8%、Ro64 0796投与群で49.0%と両群間に差はみられなかった($p=0.356$, χ^2 検定)。Ro64 0796投与群でみられた主な症状は、上腹部痛9.7%、下痢8.4%、嘔気5.2%、嘔吐4.5%等の胃腸障害であった。特に、嘔気および嘔吐については、海外の治療試験および発症抑制試験においても高い頻度で報告されている有害事象ではあるが⁽⁷⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾、本治験でも海外試験の場合と同様、これらはそのほとんどが軽度であり、70%以上が無処置にて消失・軽快していることから、本剤投与に際し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。また、投与期間中の有害事象の発現率について、性、年齢、体重、推定クレアチニンクリアランス値、喫煙の有無などを共変量とした共分散分析を実施したが、有害事象の発現率に影響するものはなかった。なお、本試験中に、Ro64 0796投与群において医学的に重大な有害事象として「糖尿病の悪化」が1例報告された。治験薬投与開始前より体重の減少があり、糖尿病

の悪化の徴候があったことは否定できないが、治験薬投与開始後に自覚症状が出現していることから、糖尿病の悪化と治験薬との因果関係は否定できなかった。Ro64 0796 投与群において有害事象の発現により投与を中止した症例は、本件の1例(0.6%)のみであった。一方、臨床検査値およびバイタルサイン(血圧, 心拍数, 呼吸数)については、Ro64 0796 投与群およびプラセボ投与群で差がみられず、臨床的に問題となる異常値および異常変動は認められなかった。

以上の成績より、本剤は、安全性が高く、インフルエンザウイルス感染症の発症を抑制する薬剤として臨床的に有用であると考えられた。

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) 菅谷憲夫：インフルエンザ新型ウイルスの脅威。平成11年12月20日発行。丸善ライブラリー 308 p.38.
- 2) Hayden FG, Belshe RB, Clover RD *et al.* : Emergence and possible transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1696 1702.
- 3) 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.
- 4) Douglas RG : Drug therapy. Prophylaxis and treatment of influenza. *Am J Med* 1990 ; 322 : 433 450.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) P Ward, LW Huson, M Patel, R Mills, V Wade, Evans : Final Clinical Study Report / Protocols WV15673D (GS-97-804) and WV15697D (GS 97 805) / Double-blind, randomized placebo controlled studies of GS4104 (Ro64 0796) for prophylaxis against human influenza virus. 社内資料 Research Report W 144104/4 February 1999.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Sugaya N, Nerome K, Ishida M *et al.* : Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 1994 ; 272 : 1122 1126.
- 11) 池松秀之, 鍋島篤子, 鄭湧, 他：高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討：1996/97年流行期の成績。感染症学雑誌 2000 ; 74(1) : 17 23.
- 12) 柏木征三郎：高齢者のインフルエンザ対策。月刊保団連 1999 ; 639 : 41 44.
- 13) 柏木征三郎：新しい目でインフルエンザをみるインフルエンザとワクチン。臨床と微生物 1998 ; 25 増刊号 : 687 693.
- 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) Dolin R, Reichman RC, Madore PH *et al.* : A controlled trial of Amantidine and rimantidine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med.* 1983 ; 307 : 580 584.
- 17) Monto AS, Ohmit SE, Hornbuckle K *et al.* : Safety and Efficacy of Long-term use of Rimantidine for the Prophylaxis of Type A Influenza in Nursing Homes. *Antimicrob. Ag and Chemother* 1995 ; 39 : 2224 2228.
- 18) Hay AJ : The action of adamantanes against influenza A viruses : inhibition of the M2 ion channel protein. *Semin Virol* 1992 ; 3 : 21 30.
- 19) Hayden FG, Treanor JT, Betts RF *et al.* : Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *JAMA* 1995 ;

275 : 295-299.
 20) Hudson J *et al.* : Final Clinical Study Report/Protocol WV 15825C/A double-blind, randomized, placebo controlled study of GS 4104 (Ro 64

0796) used in elderly subjects for the prevention of clinical influenza during the influenza season .
 社内資料 Research Report W 144161/19 January 2000.

Efficacy and Safety of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor
 Oseltamivir for Prophylaxis against Influenza
 Placebo-controlled Double-blind Multicenter Phase III Trial

Seizaburo KASHIWAGI¹⁾, Shoji KUDOH²⁾, Akira WATANABE³⁾ & Isao YOSHIMURA⁴⁾

¹⁾Department of General Medicine, Kyushu University Hospital*

(* National Kyushu Medical Center)

²⁾4th Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

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

⁴⁾Department of Management Science, Faculty of Engineering, Science University of Tokyo

We have investigated the long-term prophylactic efficacy and safety of oseltamivir phosphate (Ro64 0796) an orally bioavailable prodrug of novel, potent and selective type A and type B influenza virus neuraminidase inhibitor, when Ro64 0796 was administered orally to the healthy volunteers. Participants older than 16 year-old were randomly assigned to either Ro64 0796 75mg once daily group or matching placebo group for six weeks. A total of 308 participants (Placebo group ; 153 and Ro64 0796 group ; 155) were enrolled in this trial.

The primary variable of efficacy, incidence of laboratory-confirmed influenza virus infected subjects accompanied by both fever of 37.5 °C or higher and at least two influenza symptoms (group 1) were 1.3% in Ro64 0796 group in contrast with 8.5% in placebo group, inducing 85% inhibition of infection ($p = 0.00323$, Fisher's exact test) As secondary variable, incidence of laboratory-confirmed influenza virus infected subjects who lack either fever (37.5 °C or higher) or at least two influenza symptoms (group 2) and incidence of asymptomatic infected subjects (group 3) were tend to decrease in Ro64 0796 group, and finally cumulative inhibition rate was 76% in group 1 + 2 combined ($p = 0.000891$, Fisher's exact test) and 63% in group 1 + 2 + 3 combined ($p = 0.002150$, Fisher's exact test) As for the safety evaluations, Ro64 0796 was well tolerated but was associated with gastrointestinal disorders such as nausea and vomiting which 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 results demonstrate that oseltamivir is safe and effective for the prevention of influenza.