

コクラン共同計画システマティックレビュー

ノイラミニダーゼ阻害剤：

健康成人、小児インフルエンザの予防と治療
用

[Intervention Review]

Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children

Tom Jefferson¹, Mark A Jones², Peter Doshi³, Chris B Del Mar⁴, Rokuro Hama⁵, Matthew J Thompson⁶, Elizabeth A Spencer⁷, Igho Onakpoya⁸, Kamal R Mahtani⁸, David Nunan⁸, Jeremy Howick⁹, Carl J Heneghan⁸

1 The Cochrane Collaboration, Roma, Italy.

2 School of Population Health, The University of Queensland, Brisbane, Australia.

3 Department of Pharmaceutical Health Services Research, University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, Maryland, USA.

4 Centre for Research in Evidence-Based Practice (CREBP), Bond University, Gold Coast, Australia.

5 Japan Institute of Pharmacovigilance, Osaka, Japan.

6 Department of Family Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA.

7 Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK.

8 Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK.

9 Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

Contact address: Tom Jefferson, The Cochrane Collaboration, Via Puglie 23, Roma, 00187, Italy.
jefferson.tom@gmail.com. jefferson@assr.it.

要約

背景

ノイラミニダーゼ阻害剤は、季節性インフルエンザやパンデミックインフルエンザの治療および予防のために、公衆衛生機関によって推奨され、備蓄され、世界中で臨床使用されている。

目的

公開および未公開のプラセボを対照としたランダム化比較試験の臨床試験総括報告書と規制当局のコメントをすべてレビューすることにより、すべての年齢層におけるノイラミニダーゼ阻害剤のインフルエンザに対する利点と有害性を検討する。

検索方法

試験登録簿や電子データベース、規制当局のアーカイブ（公文書）を検索し、また、メーカーに対して、存在するすべての試験を問い合わせ、そして、臨床試験総括報告書の提供を求めた。われわれは（存在しうる試験

の) データソースとして、まず、メーカーからのものを第一義的に考えたが、以下のデータベースを検索することで、メーカーのデータソース以外には公表されたランダム化比較試験 (RCTs) は存在しないことを確認した。すなわち、コクラン比較試験中央登録 (C オセルタミビルカルボキシレート hrane Central Register of Controlled Trials: CENTRAL)、MEDLINE、MEDLINE (Ovid) 、EMBASE、Embase.com、PubMed (MEDLINE とは別)、効果に関するレビューのデータベース (Database of Reviews of Effect)、NHS 経済評価データベース (Economic Evaluation Database) と健康経済評価データベース (Health Economic Evaluations Database)。

選択基準

自然発生したインフルエンザへの曝露が確認された、または曝露が疑われる、成人と小児を対象としたランダム化プラセボ対照比較試験。

データ収集と分析

我々は、(上記選択基準に合致する) 臨床試験総括報告書を選択し、今回開発した評価手段を用いてバイアス危険度評価を行った。そして、ザナミビルとオセルタミビルの影響 (効果と害) に関する分析を、Intention-to-treat (ITT) 集団を用いて以下の評価項目について実施した。すなわち、評価項目は、最初の症状緩和までの時間、インフルエンザの予後、合併症、入院、有害事象である。臨床試験はすべて、(それぞれの) メーカーが資金提供を行っていた。

主要な結果

欧州医薬品庁 (EMA) をはじめ、グラクソ・スミスクライン社およびロシュ社から得た 107 件の臨床試験総括報告書を手に入れた。また、FDA や EMA、日本の規制当局のコメントも入手した。ステージ 1 (適切な研究計画の判定) においては 53 件の臨床試験、ステージ 2 (正式の分析) においては 46 件を検討した。これには、オセルタミビルの試験が 20 件 (対象者合計 9623 人)、ザナミビルの試験が 26 件 (対象者合計は 14628 人) 含まれている。ザナミビルではほとんどが不適切な報告であり、オセルタミビルでは約半数の報告で選択バイアスが高リスクであった。プラセボの (オセルタミビルとの) 同一性が欠けているためにパフォーマンスバイアスの危険性がある臨床試験が 11 件あった。減衰バイアス (attrition bias) が高リスクである試験がオセルタミビルのどの試験にも広く存在し、選択的報告のエビデンスが、ザナミビルの臨床試験にもオセルタミビルの臨床試

験にも存在した。どちらの臨床試験でも、プラセボ介入であるのに、活性物質が含まれていた。

最初の症状緩和までの時間：成人の治療では、オセルタミビルは最初の症状緩和までの時間を 16.8 時間 (95%信頼区間 (CI) 8.4~25.1 時間, $P < 0.0001$) 減少させた。言い換えると、症状の最初の緩和までの時間が 7 日から 6.3 日に減少したことになる。喘息を有する小児では効果がなく、普段健康な小児の場合には、最初の症状緩和までの時間が 29 時間 (95%CI 12~47 時間, $p=0.001$) 減少した。ザナミビルは、成人の最初の症状緩和までの時間を 0.60 日 (95%CI 0.39~0.81 日, $P < 0.00001$) 短縮した。すなわち、症状の平均持続期間が 6.6 日から 6.0 日に減少したということである。小児への効果は有意ではなかった。サブグループ解析では、インフルエンザに感染した成人と非感染のサブグループで、症状緩和の時間におけるザナミビルの治療効果の違いを示すエビデンスは見られなかった ($P = 0.53$)。

入院：成人のオセルタミビル治療は、入院に有意な効果はなかった。すなわちリスク差 (RD) は 0.15% (95%CI -0.78~0.91)。また、小児においても、また (成人の) 予防の試験でも、有意な効果はなかった。ザナミビルの試験では、入院に関するデータは報告されていなかった)。

インフルエンザの重篤または試験からの脱落につながる合併症：成人のオセルタミビル治療では、重篤または試験からの脱落につながると分類される合併症の有意な減少は見られなかった (RD 0.07%, 95%CI -0.78~0.44)。小児のオセルタミビル治療、成人のザナミビル治療、ザナミビルの予防的使用についても、これら合併症の有意な減少はなかった。オセルタミビルの予防的使用と小児のザナミビル治療については、このアウトカムの比較に十分な数のイベントがなかった。

肺炎：オセルタミビルは、自己報告-研究者介入-未検証の肺炎を治療群で有意に減少させた (RD 1.00%, 95%CI 0.22~1.49) ; NNTB (number needed to treat to benefit) は 100 (95%CI 67-451)。詳細な様式を用いて肺炎が診断されていた試験 5 件では、有意な効果はなかった。いずれの試験でも、肺炎 (または他の合併症) についての定義はなかった。レントゲンで確認された肺炎での効果を報告したオセルタミビルの治療試験はなかった。小児の肺炎については、未検証の肺炎に対する有意な効果は認められなかった。ザナミビルについては、自己報告でも、レントゲンで確認された肺炎のいずれにおいても、有意な効果は認められなかった。予防的使用で、ザナミビルでは、(成人の) の予防で、自己報告-研究者介入-未検証の肺炎を

有意に低減した (RD 0.32%, 95% CI 0.09~0.41); NNTB = 311 (95% CI 244~1086) が、オセルタミビルは同様の効果を示さなかった。

気管支炎、副鼻腔炎、中耳炎：ザナミビルは、成人治療試験で気管支炎のリスクを有意に低減したが (RD 1.80%、95% CI 0.65~2.80) ;NNTB = 56 (95% CI 36~155)、オセルタミビルでは有意な効果は認められなかった。いずれのノイラミニダーゼ阻害剤も、成人と小児の中耳炎および副鼻腔炎のリスクを有意に低減しなかった。

治療における害：成人のオセルタミビル治療では、吐き気 (RD 3.66%、95% CI 0.90~7.39) ; NNTB = 28 (95% CI 14~112) と嘔吐 (RD 4.56%、95% CI 2.39~7.58) ; NNTB = 22 (95% CI 14~42) のリスクを増加させた。抗体価が4倍増加した被験者の割合は、対照群よりもオセルタミビル群で有意に低かった (リスク比 (RR) 0.92、95% CI 0.86~0.97) ; $I^2 = 0%$ 、群間の絶対リスク差 5%)。オセルタミビルは、治療期間中プラセボと比較して、下痢 (RD 2.33%、95% CI 0.14~3.81) ; NNTB = 43 (95% CI 27~709) と心イベント (RD 0.68%、95% CI 0.04~1.0) ; NNTB = 148 (101~2509) のリスクを有意に低減した。オセルタミビルの主要2試験 (WV15670 と WV15671) で、150mg/日 (標準用量) および 300mg/日 (高用量) で精神イベントの用量-反応関係が認められた ($P = 0.038$)。小児の治療では、オセルタミビルは嘔吐を誘発した (RD 5.34%、95% CI 1.75~10.29) ; number needed to treat to harm (NNTB) = 19 (95% CI 10~57)。抗体価が4倍増加した小児の割合は、オセルタミビル群で有意に低かった (RR 0.90、95% CI 0.80~1.00) $I^2 = 0%$)。

予防：予防試験において、オセルタミビルおよびザナミビルは、個人や家庭で、(研究者の定義による) 症状を伴うインフルエンザを減少させた (注)。オセルタミビルでは、RD 3.05% (95% CI 1.83~3.88) ; NNTB = 33 (26~55)。ザナミビルでは、RD 1.98 (95% CI 0.98 ~ 2.54) ; NNTB = 51 (40~103)。家族内感染予防試験では、オセルタミビルは RD 13.6% (95% CI 9.52~15.47) ; NNTB = 7 (6 to 11)、ザナミビルは: RD 14.84% (95% CI 12.18 ~ 16.55) ; NNTB = 7 (7 to 9)であった。無症候性インフルエンザまたは、(検査による陽性が確認されていない) 症状を伴うインフルエンザ様疾患 (注) に対する効果は、データが不足しており評価が不能であった。

注：元々のプロトコルの主要評価項目である「インフルエンザ様疾患 (検査の陽性かどうかは問わない)」については、ザナミビルでは1件の臨床試験しか報告がなく、その試験の結果では差がなかった。タミフルの試験では、

日本以外の臨床試験では報告がなく、日本の臨床試験では、差が認められなかった。

オセルタミビル予防研究では、治療期間と治療終了後期間を合わせて、オセルタミビル群で精神系の有害事象が増加した (RD 1.06%、95%CI 0.07~2.76) ; NNTH= 94 (95%CI 36-1538) 。オセルタミビルは、治療期間中に頭痛 (RD 3.15、95%CI 0.88~5.78) ; NNTH = 32 (95%CI 18~115) 、治療期間中の腎イベント (RD 0.67% (95%CI -2.93~0.01) ; NNTH = 150 (95%CI NNTH35~NNTB>1000) 、治療期間中の吐き気 (RD 4.15%、95%CI 0.86~9.51) ; NNTH= 25 (95%CI 11~116) のリスクを増加させた。

筆者の結論：

オセルタミビルおよびザナミビルは、成人でのインフルエンザ症状の緩和にかかる時間を短縮する非特異的効果をわずかに有するが、喘息の小児には同様の効果は認められなかった。薬剤を予防的に使用した場合には、(研究者の定義による) 症候性インフルエンザの発症リスクを減少させたが、主要評価項目である「インフルエンザ様症状には効果がなかった。オセルタミビルまたはザナミビルによる治療試験における肺炎等、インフルエンザ合併症への効果については、診断が定義されていないため、効力の有無の判定が不可能である。オセルタミビルの使用は、成人で嘔吐、吐き気、精神症状、腎イベント、また小児で嘔吐の有害反応リスクを増大させる。オセルタミビルと比べてザナミビルの生体利用率が低いことが、ザナミビルの毒性が低い理由であるかもしれない。インフルエンザの予防または治療のいずれかのために、上記ノイラミニダーゼ阻害剤の使用に関して意思決定を行う際には、利益と害のバランスを考慮すべきである。インフルエンザウイルスに対する特異的な作用機序を製造メーカーが(有効性の根拠として) 提示しているが、これは、臨床的エビデンスには合致しない。

平易な言葉による要約

成人と小児のインフルエンザへのタミフルおよびリレンザ使用の臨床試験に関する規制当局の情報

オセルタミビルとザナミビルは多くの国で備蓄されています。これは、流行が拡大しつつあるウイルスに適合したワクチンが利用可能になるまでの(季節性ならびに) パンデミックとなったインフルエンザの治療および

予防のためとされています。オセルタミビルは、世界保健機関（WHO）の必須薬剤に分類されています。

本レビューのアプローチ

このレビューは、抗ウイルス剤のザナミビルとオセルタミビルのこれまでのレビューを更新し、成人と小児の報告を併合したものです。用いた情報は、メーカーが規制当局に提出した臨床試験の報告書（臨床試験総括報告書）と規制当局のコメントです。規制当局のコメントや報告を「規制情報」と呼ぶことにしています。

臨床試験総括報告書は、その薬剤の販売の承認を得るための根拠となるもので、非常に詳細な内容を含む未公開の膨大な報告書です。プロトコル（臨床試験計画書）や、詳細な方法、結果が含まれています。現在のところ、臨床試験総括報告書は、メーカーと規制当局のみが閲覧することができる機密情報です。

なぜこのアプローチが必要だったのか？

このレビューの以前のバージョンでは、（レビュー対象とした）出版された臨床試験の報告データに矛盾を認め、それが未解決のままであり、かなりの程度の出版バイアスが認められたのです。

その結果、私たちは雑誌記事に掲載されたデータを使用せずに、当該薬剤が承認を取得する過程で作成された文書を用いることに決めました。英国、米国、欧州医薬品庁（EMA）、日本などの規制当局に文書の公開を求め、（長期にわたるメディアキャンペーンの結果）、メーカーが規制当局に提出した臨床試験総括報告書を入手できました。このようにして、通常のインフルエンザに罹患した成人や小児を対象にしたプラセボ対照ランダム化比較試験の情報を検証することができたのです。

私たちがこれらの規制当局の合計で16万ページを超える資料を検証した結果、これら試験の多くに、計画、試験の実施、報告、情報の入手可能性という様々な点において重大な問題があると結論付けました。

私たちが発見したこと

私たちは、合計 46 件のランダム化比較試験（オセルタミビル 20 件、ザナミビル 26 件）のデータを検討しました。その結果、試験計画そのものに、試験結果の信頼性に関わるような多くの問題点が見つかりました。

両薬剤とも、インフルエンザ様疾患（検査で確認あるいは未確認の例を含む）の症状の持続時間を 1 日未満短縮することが分かりました。オセルタミビルの治療試験に登録したすべての被験者のデータによると、オセルタミビルは入院には影響を与えませんでした。ザナミビルの試験では入院に関して報告がありませんでした。肺炎や気管支炎、中耳炎や副鼻腔炎などのインフルエンザの合併症については、試験文書の症例報告フォームをみると、その報告は信頼性に欠けていました。報告様式には、肺炎の診断基準がきちんとしていませんでした。

規制当局のコメントによれば、試験対象者の追跡日誌が欠落しているという問題点が指摘されていました。喘息の小児では、症状軽減までの時間短縮の明らかな効果は認められませんでした。

予防を目的とした試験では、オセルタミビルとザナミビルは、個人や家庭における（見かけ上の）症候性インフルエンザのリスクを減少させました。無症候性インフルエンザまたはインフルエンザ以外のインフルエンザ様疾患では、効果を示すエビデンスは認められませんでした。しかしながら、これらの結果は、試験の実施方法に問題があったため、確実な結論を導くことは不可能です。

オセルタミビルを使用すると、吐き気や嘔吐、頭痛、腎障害、精神症状などが多く生じていました。頭痛や腎障害、精神症状は予防の試験で認められたものです。心臓への影響は微妙で、心臓関連の一般的症状を軽減するかもしれない一方、心臓の拍動に重大な問題を誘発する可能性があります（注）。

ザナミビルの成人を対象にした治療の試験では、有害事象リスクの増加は認められませんでした。小児を対象にしたザナミビル治療試験では、害についての証拠は乏しいものでした。

他の調査結果との一致点

合併症に対する効果を示す十分な証拠がないことは、米国食品医薬品局（FDA）による両薬剤への評価が思わしくないという結果と合致していません。

FDA は、両薬剤の（添付文書上での）効能について、予防についても治療についても、インフルエンザに伴う症状の緩和効果に関する主張のみを承認していて、ヒト-ヒト間のインフルエンザウイルスの伝染や肺炎予防効果などの他の効果については許可していません。FDA は、両剤の全体的な効能は「modest:控えめ、軽度」と記載しています。

作用の仕組みについて

臨床試験結果やその他種々の知見を合わせると、インフルエンザに伴う症状の改善は、インフルエンザウイルスの複製を阻害するオセルタミビル
の作用とは関係がなく、むしろ（抗ウイルス作用をもつ）オセルタミビル
カルボキシレートが（ウイルスではなく、用いた人の細胞に作用して）免疫
反応を抑制し、炎症性サイトカインの誘導が抑制された結果であることが
示されています。

中枢神経系の抑制剤としてのオセルタミビルによる低体温（解熱）を起
こす作用も、使用した人の症状の軽減に役立っているかもしれません。ウ
イルスの伝染を阻害したり、合併症を減らしたりするというオセルタミビ
ルの効能に関する（メーカーの）主張は、私たちが入手できたデータのい
ずれによっても、裏づけることはできませんでした。

メーカーが主張する「インフルエンザウイルスに対する特異的」との作
用機序は、臨床的な証拠とは一致していません。

注：タミフルが心臓関連の一般的症状を軽減したというのは、心臓系の有害事象とし
て、頻脈や動悸などといった自覚症状が少なかったからです。しか一方、致死的不整
脈につながる心電図の変化（QT 延長）が認められました。これは、タミフルが心筋
の活動性を抑制することによると考えられます。発熱をした場合には通常頻脈になり
ますが、それは必要があつてのことで、その際に脈拍が少ないのは、都合がよいとは
いえません。むしろ、自覚症状の減少も、心電図の変化も、どちらも人にとっては不
都合な害反応と考えられます。

（中略）

筆者らの結論：

臨床実践上の意義

このレビューの結論に基づいて、臨床医と医療関係行政当局者は、インフルエンザに罹患した人へのノイラミニダーゼ阻害剤を勧める現在の勧告を直ちに改定すべきである。われわれの結果は、オセルタミビルとザナミビルの両剤が、インフルエンザ様疾患の成人の症状緩和までの時間を短縮することを確認した（喘息小児への同様の効果はない）。この効果は小さく、約半日の短縮である。これが一般的に使用されている解熱剤による治療よりも優れているかどうかは不明である。しかしながら、オセルタミビルとザナミビルのいずれかが、特に肺炎のようなインフルエンザ合併症および入院や死亡のリスクを低減することを示す信頼できるエビデンスは得られなかった。また、喘息小児や高齢者のように合併症のリスクが高い患者であっても、合併症のリスクを減少させる有益な効果を示すエビデンスは見つからなかった。

これらの結果に基づくと、毎年のインフルエンザおよびパンデミックインフルエンザ両方の発生において重篤なアウトカムを防ぐために、患者や臨床医、行政当局者がこれらの薬剤を使用することを支持するエビデンスは存在しないようである。臨床使用における推奨事項と薬剤添付文書の表示は、これらの結果を反映させるように変更する必要がある。

個人または家族でインフルエンザの発生を防止する予防薬剤として使用する場合、われわれの結果は、改めて予防への効果はわずかしかないと示唆している。これに基づくと、例えばインフルエンザの流行に際して、予防薬剤としてこれら薬剤を使用することに裏づけはあまりない。現在オセルタミビルが重病患者や高リスクの患者の治療における必須薬として推奨されていることを考えると（2013a；WHO 2013b）、これは懸念すべき問題である。

予防的に使用することに意味がない理由は、以下のごとくである。1)モデル研究によれば、予防的な使用が有効であるためには、その地域の人口の80%のヒトが最低でも8週間使用し続ける必要があるが、このような試みは実施されていない（Longini 2004）。2)モデルでは、低リスクのヒトで相対的リスク低減が得られていることが前提となっていて、それを高リスクのヒトに適用している（たとえば、絶対治療効果を31%としている（Longini 2004）が、これはわれわれが予防の臨床試験から得た絶対的効果の15倍も大きい）。

3)相当高い割合で、すなわち少なくとも3分の2に、インフルエンザの症状がなければならない（注：つまり無症状のインフルエンザ患者は3分の1以上いてはいけない、ということの意味する）。4)予防的に使用した場合に、感染者のうち症状がない場合でも、症状がある場合でも有効でなければならない（しかしそのようなことは認められなかった）。そしてモデル研究では、無症状感染者は、症状のある感染者の約50%の感染力があると想定されている（Longini 2004）。5)インフルエンザのシーズンは、4～5か月間持続する。二次的な戦略として（例えばワクチンは）、8週間の治療期間の最後の時点では広範囲に使用が可能となる。そして、6)予防的な使用に関して、全体像は判明していない。これは、検査で陽性が確認されていない、症候性インフルエンザ様疾患がきちんと報告されていた臨床試験は一つしかなかったからである。この臨床試験（NAI30034）

では、症候性インフルエンザ様疾患（検査による確認の有無を問わない）の割合には差がなかった（RR0.90, 95%CI 0.73 ~1.11）。

症状の緩和においてわれわれが認めたわずかな有益性と重篤な合併症に対する効果の信頼できるエビデンスの欠如は、WHOが使用を推奨するすべての人々において、これら薬剤の、特に糖尿病/高血糖、腎臓、神経精神への影響などの有害事象のメタ分析と合わせて、相殺される必要がある。

われわれの結果は、免疫不全や他の治療選択肢がほとんどない場合の特別な例など、特定の状況下の個人にザナミビルおよびオセルタミビルを使用することの潜在的な有益性を考慮していないわけではない。しかしノイラミニダーゼ阻害剤そのものが免疫抑制剤でありうる。われわれの知見は、ノイラミニダーゼ阻害剤を備蓄することやWHO必須薬リストへ含めることを支持しない。

現在のレビューとこれら薬剤のエビデンスを入手し評価するために必要な手法と圧力を実践する理論的根拠は、新薬が広く臨床で使用される前に受ける綿密な調査の強固さについての重要な示唆を含んでいる。われわれは今、患者や臨床医、行政当局者に対して、きわめて透明性の高い（情報による）新薬の益と害に関する評価結果を提供するために、いくつかのステップを整えるべきであると考えている。

第一に、われわれの知見からは、数多くの国家機関および国際機関が、偏った不完全な試験報告を、どうやら額面どおりに意図的に受け入れようとしているのではないかということが暗示される。この意図的ともいうべ

き受け入れ態度は、彼らが推奨する内容を変更するのに非常な時間と努力を要することとは対照的である。

第二に、公表される試験は、薬剤の試験結果が適切に評価され、危険性が提示できるのに十分なレベルの詳細さを欠いている。すなわち、試験の実施（方法）や知見（結果）に関して、部分的で偏った報告しかしていない。これは、（実施された）臨床試験が報告されるかどうか、という問題だけでなく、公表された個々の研究内容について、報告の重み付け、という点についても言えることである。

第三に、臨床医や行政当局者は、公表された研究のシステマティックレビューに基づいて意思決定を行うことを避けるべきである。特に、薬剤の臨床試験プログラム全体の一部しか含んでいないもの、試験結果の一部だけしか含んでいないようなシステマティックレビューは避けるべきである。今まで多くのノイラミニダーゼ阻害剤のレビューがあったが、完全な試験プログラムや試験結果を評価したものではなく、そのため正当性に限界があった。われわれは、他の薬剤も同様の状況であると疑っている。

第四に、国家または国際レベルの臨床政策に関係する行政当局者は、無症候性であったり、インフルエンザのように短期間で自然治癒する疾患に罹った大勢の人が使用する可能性の高い薬剤（つまり「公衆衛生用の薬剤」）の場合で、しかも利益（や害）が重大な意味を持つ場合には、必要とされる調査のレベルを上げるべきである。これら決定の重要性（正しい、または誤った決定の両方が持つ深刻な意義も含めて）を考えると、行政当局者は、資金提供者であるメーカーが商業機密情報とみなす情報の入手を拒否する障壁となるべきでない。

上記の措置を整えるための複数の利害関係者による協力と努力がなければ、新薬の益とリスクの客観的な評価を行うことは不可能である。このことは、患者が効果のある治療を受け損ねる可能性だけでなく、効果がないまたは有害な治療に曝される危険性も含む。

研究における意義

われわれの調査結果は、特にオセルタミビル直接の中枢作用や、様々な臓器や系統における宿主体内のノイラミニダーゼに対する阻害作用に特に焦点を当て、ノイラミニダーゼ阻害剤の作用機序に関して研究が展開されるべき意義を示唆している。われわれは、さらなる試験を実施すべきか、または現在実施されている試験を中止すべきなのか、という点については、合意に達することができなかった。

本レビューに含められた RCT から得られた相当な量のエビデンスは、合併症に対して効果がないこと、または（あったとしても）比較的小さな絶対効果しか示していない。このような効果は、統計的に有意であったとしても、特に（肺炎などについては）稀な合併症があったとしてもそれに対しては効果的な診断と治療が存在するため、プライマリーケアの場でノイラミニダーゼ阻害剤による治療の必要性を腫脹するには小さすぎる。入院に対する効果のエビデンスが欠如していたのは、恐らく、まずは重篤性についても欠如していたことを意味しよう。（オセルタミビル臨床試験の対照群と同様に）インフルエンザ患者の入院率を 2%と仮定すると、肺炎の臨床的に有意な 25%減少を検出するためには、21,500 人の試験対象者が臨床試験に登録されなければならない。

2%という入院率は、強化されたサーベイランスシステムを使用した臨床試験から得られたため、われわれの上記計算による必要人数は過小評価の可能性がある。いかなる試験デザインであっても、合併症の存在は、客観的な診断基準を用いて確認されていること（例えば肺炎では画像や臨床検査によって確認されていること）が保証されていなければならない。またこのような臨床試験を実施する際に考慮しなければならない倫理的な問題点は、(RCT11 件に基づく) ふだん健康な人で得られる少ない有益性と、ノイラミニダーゼ阻害剤の明らかな有害作用リスクとのバランスを考慮しなければならない。われわれは、研究を実施するなら、（現在のノイラミニダーゼ阻害剤よりも）効果のある予防措置、あるいは合併症の早期発見を目的として行われるべきだと考える。

ノイラミニダーゼ阻害剤の有効性に関する決定的な答えを提供するために要した長い時間、完全な情報を得るための苦労、そしてエビデンスを総合するために新たな手法を開発しなければならなかったという事実をふまえると、われわれは、本レビューが、主に、研究開発、規制、評価における、新薬承認にいたる過程を構成する、様々な要素を改革する必要があることを示唆していると考える。

薬剤の試験を実施する製薬企業（スポンサー）は、欧州共同体医薬品局（EMA）と同様、データアクセスと情報共有の手順に従うべきであり、規制当局の判断が下されれば、完全な臨床試験総括報告書がそのウェブサイトからダウンロードして入手でき、自由に共有できるようにすべきである。省略は最小限にとどめられるべきである。試験の不完全なセットが評価されることを避けるため、この過程の一部には、薬剤開発プログラム全体の完全なリストが含まれる必要がある。試験書類のリストに記されている

研究者と製薬業界の従業員は、試験の実施と報告に対して法的な責任があると見なされるべきである。

規制当局は、各ファイルの主な内容とサイズを簡単に説明したうえで、所有している情報の一覧をウェブサイト上に掲載すべきである。規制当局は、薬剤の登録の決定が行われてすぐ、合理的な期間内にすべての情報を利用できるようにすべきである。情報は、電子形式で匿名化されるべきである（各参加者が識別されることを防ぐため、参加者の詳細は削除されるが、それ以上の省略はされるべきでない）。

臨床試験登録システムの採用によって、新しい試験の報告状況は改善された。しかし、それだけでは、われわれが直面した問題を解決するためには不十分である。臨床試験登録システムが完全に実施されているかどうかは、ランダムサンプリングの手順によって検証される必要がある。内容の報告と更新を義務づける明確な指示が公布され、これらの手順の違反には罰則が課されるべきである。試験登録システムでは、試験プロトコルの原本と、修正を日付入りで完全に公表した最終版を収載すべきである。試験の遮蔽解除の手順および遮蔽を解除した日付を常に報告すべきである。ヒトを対象にしたすべてのランダム割付け実験で、この登録システムを義務化すべきである。すべての研究の倫理的および同意の手続きには、試験のスポンサーが研究結果を必ず公表するという義務を含むべきである。ヒトにおける試験の存在を報告せず、結果を利用可能にしなければ、倫理的な違反とみなされ、適切な罰則の対象とされるべきである。

われわれがエビデンスの統合を行うために使用した方法は、さらに別の介入手段（薬剤）を用いて、他の研究者によって繰り返され、より洗練される必要がある。これらの手法を使用するにあたって用いた大量のリソースを考えると、重要な薬剤のレビューを優先するためのシステムが必要である。そうすることで、このような手法を一定の条件を満たしている薬剤のために備えておくことができる。おそらく、新規の系統に属する最初の薬剤、革新的だと考えられる薬剤、市場に大きな影響を与える可能性のある薬剤を優先的に扱うのがよいと思われる。このようなレビューは公的な資金提供を受け、規制当局と製造業者の両者から独立しているべきである。これらの「非常に綿密な精査」のレビューを実施する研究者は、政府や製薬業者のいずれとも、最近は関係していないことが必要である。コクラン共同計画のようなシステマティック・レビュー・グループは、他の薬剤についても、この手法を採用し、恐らく優先順位の高い薬剤のすでに公表されたレビューを精査するかどうか検討すべきである。

最後に、ヒトでの臨床試験に関連するすべての証拠書類（臨床試験総括報告書、規制文書、統合されたエビデンスを含む）は、時効なしで電子的に過去にさかのぼって保管する必要がある。

筆者ら注：2GB を超えるデータを見直すと、誤りがある可能性がある。読者がこれらを識別してくれれば有難い。われわれは意見が一致すれば、適切に記録を修正することを約束する。