

健全な成人・小児のインフルエンザ予防と治療の ためのノイラミニダーゼ阻害剤

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ.
Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD008965. DOI:
10.1002/14651858. D008965.pub3.
<http://www.thecochranelibrary.com/details/file/1440293/CD008965.html>

要旨

1.背景

各国政府にとって、インフルエンザ流行に対する対策は、公衆衛生上最優先の課題である。ノイラミニダーゼ抑制剤（NI）は、インフルエンザ症状の抑制に寄与すると考えられており、その機序に関していくつか提唱されている。

パンデミックで広範に用いられることを想定してノイラミニダーゼ阻害剤が備蓄されている。しかしながら、この種の薬剤の有効性の証拠についての議論には決着がついていない。

以前のレビューでは、インフルエンザに対するノイラミニダーゼ阻害剤の臨床試験には相当大きな出版バイアス（オセルタミビル第III相治療試験の対象患者の60%分が出版されていない）と、報告バイアスのリスクが存在することを報告した。（しかし）本レビューの以前の版の結論の信頼性は低下してきている。インフルエンザ治療・予防に関するノイラミニダーゼ阻害剤を用いた未発表の臨床試験が多数あることに気づいたので、ここに、この領域に関する既存のレビューを更新し併合する。

2.目的

すべての年齢層（小児、成人、高齢者）を対象としたノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビルとザナミビル）のインフルエンザに対するプラセボ対照無作為化臨床試験、規制当局の検討結果とそのコメント（規制当局情報）、個別の研究ではなく臨床研究計画全体の評価を行うことを目的とする。

臨床研究報告とは、プロトコル（研究計画）の必要性、方法・分析計画、臨床試験結果、組織関連文書（例えば契約）に関する説明などが非常に詳細に記載された未発表の臨床試験の文書である。ここでいう、一連の臨床研究とは、あるスポンサーが設計し実施した、ある適応症（例えばインフルエンザの治療）に対する臨床試験計画のことを意味している。

3.検索方法

臨床試験登録、出版物、非出版物を相互参照し、製薬メーカーならびに規制当局ともやり取りをした。米国食品医薬品局（FDA）をはじめ、ヨーロッパおよび日本の規制当局の過去の記録を検索した。このレビューで採用した証拠は、2011年4月12日までに検索して得たものが反映されている。

4. 選択基準

規制当局の情報について、インフルエンザ確認例や疑い例、あるいは、ある地域や住所地でインフルエンザに曝露されたと考えられる全年齢の人を対象にした無作為化比較対照試験（RCT）との評価を受けたものを含めた。最終期限までに利用可能となった情報を含めた。

5. データ収集と分析

規制当局の情報を、CONSORT 声明の基本チェックリスト（template）を用いて特別の表を作成し、臨床試験を再構築した。Stage 2（すなわち、完全な分析）へ進むための準備段階として、データ内部の不一致に関して製薬メーカーに対して説明を求めた。

個々の患者データ提供を求めた我々の要求に対して、グラクソ・スミスクライン（GSK）は提供すると答えた。しかしながらロシュ社は、完全な臨床研究報告書を提供しなかった。

Stage 2 においてわれわれは、適切なデータを有する臨床試験の解析をすることを意図していた。すなわち、削除されたり矛盾したりしていたことは、質問をすることによって解決されるだろうと考えていた。（しかし）Stage 2 へ進むことができた試験はなかった。

そこで我々は、オセルタミビルの効果について、intention-to-treat（ITT）解析集団を使用して、症状緩和までの時間と入院について解析し、プロトコル作成後に設定した5つの仮説の検証を行った。

6. 主要な結果

25 件の研究（オセルタミビル 15 件、ザナミビル 10 件）からのデータを分析した。

このほか 42 件の研究が存在するが、情報が不十分かデータに未解決の矛盾があるため、これらのデータを使用することはできなかった。

解析対象となった臨床試験は、インフルエンザの季節に北半球および南半球で実施された成人を対象にした臨床試験が多かった。ケア施設入所の高齢者や呼吸器疾患など基礎疾患を有する人を対象とした試験も少数ながらあった。

ランダム化と遮蔽の手続きは適切になされていた。しかしながら、解析対象となった ITTI 解析集団（intention-to-treat infected）、すなわち、ITT 患者中インフルエンザ感染が認められた患者にはアンバランスが認められたため、多数の研究で減衰バイアス（attrition bias）の危険があった。

すべて、ノイラミニダーゼ阻害剤の製薬企業がスポンサーとなった研究であった。インフルエンザ様疾患としての症状がある対象者（つまり ITT 集団）において、症状が緩和するまでの時間についてみると、プラセボ群の中央値は 160 時間（範囲 125～192 時間）であった。オセルタミビル群では、約 21 時間これを短縮した（95%信頼区間（CI）：12.9-29.5 時間、 $P < 0.001$ ：試験数 5 件）であった。

しかし、入院に対する効果を示す証拠はなかった。7 件の研究のプラセボ群におけるイベント（入院）発生率の中央値は 0.84%（範囲 0%～11%）であり、オッズ比（OR）

は 0.95 (95%CI : 0.57~1.61、P = 0.86) であった。これらの結果は、ITT 解析集団を集計した結果であるため、偏りの可能性は小さい。

プロトコル確定後に設定した仮説について分析した結果、オセルタミビルに割り付けられた患者で、インフルエンザと診断された患者が少なかったことが判明した (オッズ比: 0.83、95%CI : 0.73~0.94、P = 0.003; 8 件を解析した結果: 図 2)。これは、おそらく、抗体産生が抑制された結果であると考えられた。ザナミビルの臨床試験では、このような知見は得られなかった。

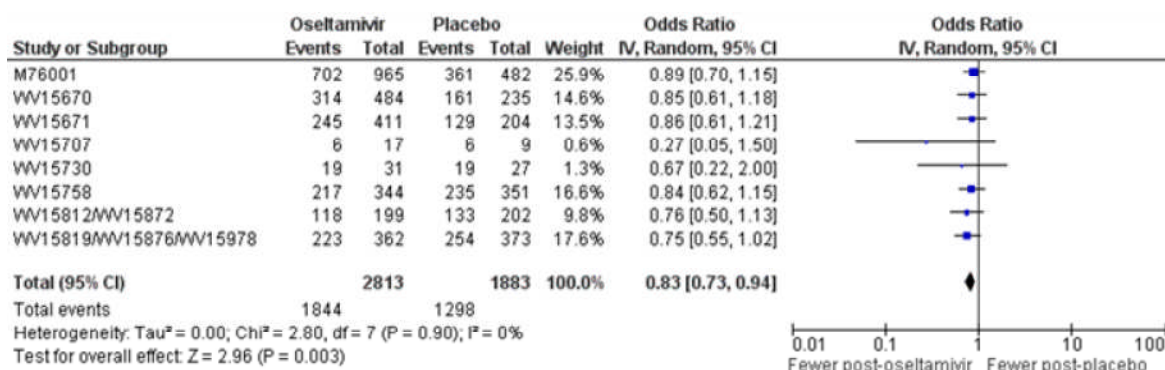
臨床試験計画に関して、設計そのもの、その実施ならびに報告に限界があるため、利用できたデータには、合併症に関して、またウイルス感染に関するオセルタミビルの影響を適切に評価するための詳細な情報は欠如していた。

ザナミビルに関して、個々の患者データ (IPD) の提供の申し出が製薬企業からあったので、分析を延期した。

2010 年 6 月から 2011 年 2 月にかけてオセルタミビルの製薬企業 (ロシュ社) に対して著者らは、臨床研究報告のフルセットを得ることや、(不明) データについて解明するよう、5 回にわたって要請を繰り返したが、データを得ることができなかった。

我々のコクラン Review のプロトコルは、2010 年 12 月から一般公開されているが、それに対する相応のコメントをロシュはしていない。

図 2 : ITT 解析集団中のインフルエンザ感染確認者 : タミフル群 vs プラセボ群



全体でインフルエンザ感染患者のオッズ比=0.83 (95%信頼区間 : 0.73-0.91、p=0.003)

7.結論

オセルタミビルの臨床試験に、著しく大きな出版バイアスと報告バイアスが発見された。オセルタミビルの臨床試験において、インフルエンザ感染者を部分解析することは適切でない。なぜなら、オセルタミビルが抗体産生に影響すると考えられるため、両群 (オセルタミビル群とプラセボ群) の比較性がないからである。

症状に対しては、オセルタミビルの作用機序が直接関係していることを示している。しかし、合併症や伝染に対しては、その効果について結論を出すことができない。

未解決の問題を明らかにするために必要な、分析計画や統計解析計画が書かれた臨床研究プロトコルをはじめ、個々の患者データをも含んでいる臨床試験報告書の全体が提供されることを期待している。現在のところ、これら完全な臨床研究報告は入手できていない。

附：平易なことばによる要旨

インフルエンザのためのノイラミニダーゼ阻害剤（タミフル=オセルタミビル、リレンザ=ザナミビル）の臨床試験に関して国の規制当局が保有している未発表データの総合調査結果

抗ウイルス剤であるザナミビルとオセルタミビルによるインフルエンザ治療に関して製造業者が規制当局に報告したもの（臨床研究報告）と、それに関する規制当局のコメント（規制当局情報とする）を元にしたレビューを改訂し、結合することとしました。

「臨床研究報告」というのは、臨床試験の計画書（プロトコル）、方法と結果などを網羅した詳細な文書です。

検討対象とした分野において、出版された臨床試験の報告には、そのままでは解決できない矛盾があり、大きな出版バイアス（研究の多くが出版されていないという問題）があるため、学術雑誌の記事からのデータは使用しないこととしました。

英国、米国、欧州大陸および日本の規制当局から、ならびに、オセルタミビルの製造メーカーから（一部文書）、さらには、EUの規制当局（**European Medicines Agency: EMA**）からも入手可能であったため、臨床試験からの情報の妥当性を検討することができました。

2010年6月から2011年2月の間にオセルタミビルの製造業者（ロシュ）に対して著者らから、臨床研究報告をフルセットで提供するよう、5回にわたって要請してきましたが、得ることはできず、また、データの不明確な点に関する適切な回答をも得ることができませんでした。

2010年12月から、本研究のプロトコル（研究計画）を一般公開しましたが、ロシュ社はこのプロトコルに対して実質的なコメントを何もしてきませんでした。

得ることができた文書を評価したところ、多くの臨床試験において、その設計（デザイン）や実施そのもの、情報の記載などに重大な問題があるという結論に達しました。

このような問題点があったため、当初に計画していた、オセルタミビルに関する全データのメタ解析を実施するという段階には進めないことになりました。

その代わりに、オセルタミビルの治療試験に登録されたインフルエンザ様疾患（『インフルエンザ』）にかかった人を全て対象として、症状と入院に対する効果について分析しました。その結果、症状は21時間程度の短縮が認められましたが、入院に関しては（入院患者を減らす）効果は認められませんでした。

他の結果については、オセルタミビルの治療試験に登録されたすべての人々のデータが入手不能であったため、評価できませんでした。私達が独立して分析した結果は、どちらの薬剤についても、米国食品医薬品局（FDA）によってなされた控えめの結論を支持するものでした。

FDAは、予防についても治療についても、インフルエンザの症状の軽減効果を認めているだけで、他の効果、例えばインフルエンザウイルスの人から人への伝播を中断したり、肺炎を予防する効果などに関しては、認めていないのです。

有害性に関しては、オセルタミビルは嘔気や嘔吐、ザナミビルはおそらく喘息の発

症と関係している可能性を示唆する証拠がありました。FDAは両薬剤の全体的な効果は「軽度」としています。

未解決の問題を明らかにするために私達は、臨床試験のプロトコル（研究計画書）や分析計画、統計解析計画、ならびに個々の患者のデータが提供されるよう期待しています。

これら完全な臨床研究報告は現在まだ入手できていないのです。