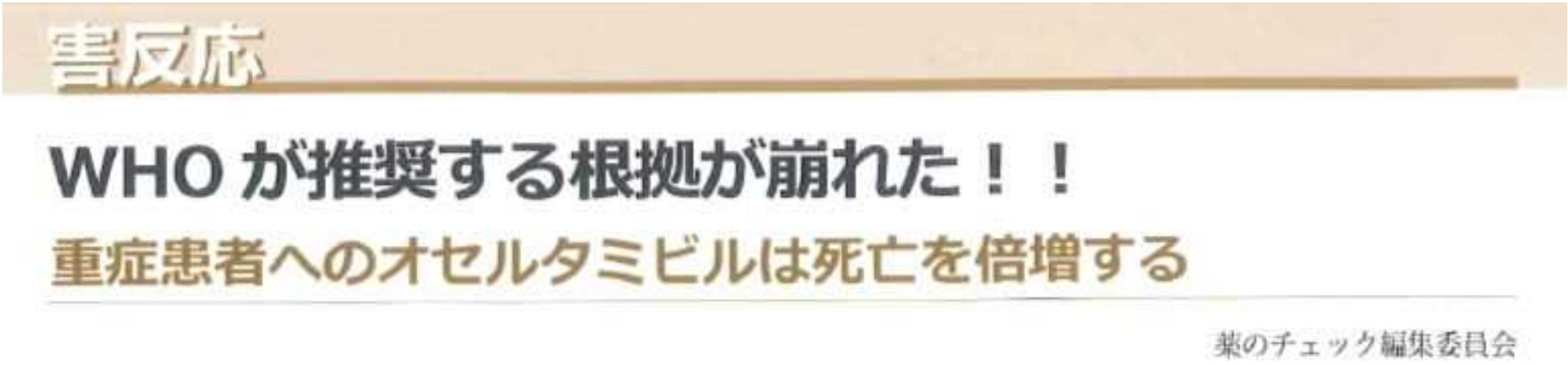


Web資料
（２）最新RCTの結果

2026-11-10

薬のチェック編集委員会

Oseltamivir for Critically Ill Patients with Influenza: A Randomised Trial

For the REMAP-CAP Investigators **Corresponding author:** Srinivas Murthy, MD

Abstract

Background: The antiviral oseltamivir is widely used for the treatment of critically ill patients with influenza. Evidence from randomised trials about its efficacy in the critically ill is lacking.

Methods: In an ongoing international, multifactorial, Bayesian adaptive platform randomised trial, we evaluated oseltamivir for 5 days, oseltamivir for 10 days, or no antiviral treatment in critically ill patients aged 12 years and older with confirmed influenza severe respiratory infection. The primary outcome was 90-day mortality. An odds ratio less than 1 indicates benefit from oseltamivir.

Findings: Between March 1, 2020 and March 13, 2026, 442 participants were randomised to receive 5 days of oseltamivir (n=162), 10 days of oseltamivir (n=156), or no antiviral (n=124). At a scheduled adaptive analysis, both oseltamivir durations met a predefined inferiority threshold (<0·2% probability of being the best treatment in the influenza antiviral domain), triggering cessation of recruitment. By day 90, 17 (13·7%) in the no antiviral group, 32 (19·8%) in the 5-day oseltamivir group, and 30 (19·4%) in the 10-day oseltamivir group had died. The median adjusted OR for 90-day mortality was 2·13 (95% CrI 1·03 to 4·52) for 5 days of oseltamivir and 2·17 (95% CrI 1·05 to 4·64) for 10 days of oseltamivir, favouring no antiviral. For the 5- and 10-day oseltamivir treatments, the posterior probabilities for harm, an adjusted OR >1, were 98·0% and 98·2%, respectively.

Interpretation: Treatment with oseltamivir is ineffective and highly likely to increase 90-day mortality in critically ill patients with influenza.

インフルエンザ重症患者に対するオセルタミビル：無作為化試験

要旨

背景：抗ウイルス剤のオセルタミビルは、インフルエンザ重症患者の治療に広く用いられている。しかし、重症患者におけるその有効性に関する無作為化試験のエビデンスは不足している。

方法：現在進行中の国際多因子ベイズ適応型プラットフォーム無作為化試験において、インフルエンザによる重症呼吸器感染症が確認された12歳以上の重症患者を対象に、オセルタミビル5日間使用、オセルタミビル10日間使用、または抗ウイルス剤不使用のいずれかを行う群を評価した。**主要評価項目は90日死亡率**とした。オッズ比が1未満であることは、オセルタミビルによる有益性を示す。

結果：2020年3月1日から2026年3月13日までの間に、442人の参加者がオセルタミビル5日間（n=162）、オセルタミビル10日間（n=156）、または抗ウイルス剤不使用（n=124）のいずれかに無作為に割り付けられた。予定された適応型解析において、オセルタミビルの両群とも、事前に設定された「劣性」閾値（インフルエンザ抗ウイルス剤が良い治療法である確率が0.2%未満）に達したため、症例登録が中止された。**90日目までに、抗ウイルス剤不使用群で17人（13.7%）、オセルタミビル5日間群で32人（19.8%）、オセルタミビル10日間群で30人（19.4%）が死亡した。**

90日死亡率に関する調整後**オッズ比**の中央値は、オセルタミビル5日間群で**2.13**（95%信頼区間：1.03～4.52）、10日間群で**2.17**（95%信頼区間：1.05～4.64）であり、いずれも抗ウイルス不使用の方が良好な結果を示した。オセルタミビル5日間および10日間群において、**有害性（調整後オッズ比＞1）を示す事後確率は、それぞれ98.0%および98.2%**であった。

解釈：インフルエンザ重症患者に対するオセルタミビルによる治療は有効ではなく、90日死亡率を上昇させる可能性が高い。

Table 1. Participant Characteristics at Baseline

	All patients randomised to oseltamivir or no antiviral			Subset randomised at sites offering no antiviral	
	5 days of oseltamivir (n=162)	10 days of oseltamivir (n=156)	No antiviral (n=124)	5 days of oseltamivir (n=69)	10 days of oseltamivir (n=55)
Age in years, median (IQR)	60 (49·0-70·0)	60·0 (51·0-70·0)	63·0 (51·0-71·0)	58·0 (46·0-68·0)	60·0 (52·0 -69·0)
Female sex at birth, n (%)	73 (45·1)	63 (40·4)	47 (37·9)	31 (44·9)	26 (47·3)
Body-mass index[a], median (IQR)	27 (24-34) (n=129)	27 (23-32) (n=129)	28 (23-31) (n=116)	27 (23-33) (n=64)	26 (23- 31) (n=52)
APACHE II score[b], median (IQR)	15·0 (11·0-21·0) (n=157)	18·0 (12·0-25·0) (n=148)	16·0 (11·0-24·0) (n=121)	15·0 (11 - 21) (n=67)	17·0 (10·0-25·0) (n=52)
Influenza A (%)[c]	144/162 (88·9)	138/156 (88·5)	111/124 (89·5)	62/69 (89·9)	45/55 (81·8)
Influenza B (%)[c]	10/162 (6·2)	15/156 (9·6)	8/124 (6·5)	3/69 (4·3)	8/55 (14·5)
SARS-CoV-2 co-infection	1/162 (0·6)	4/156 (2·6)	3/124 (2·4)	1/69 (1·4)	3/55 (5·5)
Days of symptoms prior to randomisation, Median (IQR)	5·0 (3·0-7·0) (n=143)	5·0 (3·0 – 7·0) (n=129)	5·0 (3·0 – 8·0) (n=101)	5·0 (4·0 – 8·0) (n=57)	5·0 (3·0 – 7·5) (n=44)
Received one dose of oseltamivir prior to randomisation (%)	81 (50·0)	64 (41·0)	40 (32·2)	25 (36·2)	16 (29·1)
Clinical Frailty Score[d], median (IQR)	3·0 (2·0-4·0) (n=162)	3·0 (2·0-4·0) (n=155)	3·0 (2·0-4·0) (n=122)	3·0 (2·0-4·0) (n=69)	3·0 (2·0-4·0) (n=54)
Preexisting condition[e], n / N (%)					
Diabetes	47/162 (29·0)	52/156(33·3)	33/124 (26·7)	17/69 (24·6)	14/55 (25·4)
Respiratory disease	59/162 (36·4)	39/156 (25·0)	50/124 (40·3)	26/69 (37·7)	15/55 (27·3)
Kidney disease	23/152 (15·1)	21/131(16·0)	12/107(11·2)	9/64 (14·1)	7/42(16·7)
Severe cardiovascular disease	14/162 (8·6)	9/155 (5·8)	13/122 (10·7)	10/69 (14·5)	5/54 (9·3)
Any immunosuppressive condition	15/162 (9·3)	13/156 (8·3)	13/124 (10·5)	6/69 (8·7)	4/55 (7·3)

Preview

Time to enrolment, median (IQR)					
From hospital admission, days	0·8 (0·5-1·0) (n=161)	0·8 (0·5-1·1) (n=156)	0·9 (0·5-1·2) (n=124)	0·9 (0·6-1·0) (n=68)	0·9 (0·4-1·1) (n=55)
From ICU admission, hours	10·1 (3·8-18·8) (n=161)	12·1 (4·9-17·8) (n=156)	12·1 (4·7-18·5) (n=124)	12·0 (4·4-19·0) (n=68)	11·7 (4·8-20·7) (n=55)
Acute respiratory support, n (%)					
None/supplemental oxygen	6 (3·7)	8 (5·1)	8 (6·5)	3 (4·3)	4 (7·3)
High-flow nasal cannula	49 (30·2)	50 (32·0)	45 (36·3)	22 (31·9)	14 (25·4)
Non-invasive ventilation	30 (18·5)	15 (9·6)	23 (18·5)	11 (15·9)	9 (16·4)
Invasive mechanical ventilation	77 (47·5)	83 (53·2)	48 (38·7)	33 (47·8)	28 (50·9)
PaO_2 / FiO_2, median (IQR)	166 (125-240) (n=138)	160 (110-228) (n=138)	178 (135-247) (n=112)	162 (127-242) (n=59)	150 (99-217) (n=53)
Vasopressor support, n (%)	70 (43·2)	86 (55·1)	47 (37·9)	29 (42·0)	30 (54·5)
ECMO	0/157 (0·0)	2/150 (1·3)	0/123 (0·0)	0/67 (0·0)	1/53 (1·9)
Extended Cardiovascular SOFA score, median (IQR)[f]	1·0 (0·0-3·0) (n=162)	3·0 (0·0-4·0) (n=155)	1·0 (0·0-3·0) (n=122)	2·0 (0·0-3·0) (n=69)	2·5 (0·0-3·0) (n=54)
Median laboratory values (IQR)[g]					
Lactate, mmol/L	1·5 (1·0-2·3) (n=149)	1·8 (1·2-3·1) (n=143)	1·5 (1·0-2·3) (n=118)	1·4 (1·0-2·1) (n=67)	1·6 (1·1-2·5) (n=54)
Creatinine, µmol/L	88 (71 -150) (n=157)	97 (71-168) (n=153)	9 (62-150) (n=119)	80 (62-133) (n=69)	97 (62 -186) (n=55)
eGFR, min/min/1·73m²	75·8 (41·8 - 100·2) (n=157)	71·2 (32·8-97·1) (n=153)	75·9 (38·4 - 100·8) (n=119)	92·0 (49·2 -103·8) (n=69)	76·8 (30·5 -97·1) (n=55)

rint not peer

Continent, n (%)					
Asia	28 (17·3)	26 (16·7)	3 (2·4)	3 (4·3)	5 (9·1)
Australia	42 (25·9)	43 (27·6)	36 (29·0)	18 (26·1)	14 (25·4)
Europe	69 (42·6)	67 (42·9)	72 (58·1)	38 (55·1)	32 (58·2)
North America	23 (14·2)	20 (12·8)	13 (10·5)	10 (14·5)	4 (7·3)

Percentages may not sum to 100 because of rounding. IQR denotes interquartile range.

[a] Body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

[b] Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores range 0 to 71, with higher scores indicating greater severity of illness.

[c] Influenza virus infection could be confirmed by available microbiologic testing, including rapid-antigen tests, which did not provide Influenza type.

[d] The Clinical Frailty Score is a global measure of fitness and frailty, with increasing scores – ranging from 1 (very fit) to 9 (terminally ill) – reflecting worse fitness and increasing frailty.

[e] Kidney disease was determined from the most recent serum creatinine level prior to this hospital admission, except in patients who were receiving dialysis. Abnormal kidney function was defined as a creatinine level of 130 µmol/L or greater for males or 100 µmol/L or greater for females not previously receiving dialysis. Cardiovascular disease was defined as New York Heart Association class IV symptoms· Immunosuppression was defined by the receipt of recent chemotherapy, radiation, high-dose or long-term steroid treatment, or presence of immunosuppressive disease.

[f] Extended Cardiovascular SOFA Score reflects criteria for blood pressure and inotropic or vasoactive support, with higher scores indicating worse cardiovascular organ failure.

[g] Laboratory results available when captured for clinical care.

Table 2. Primary outcome and sensitivity analyses

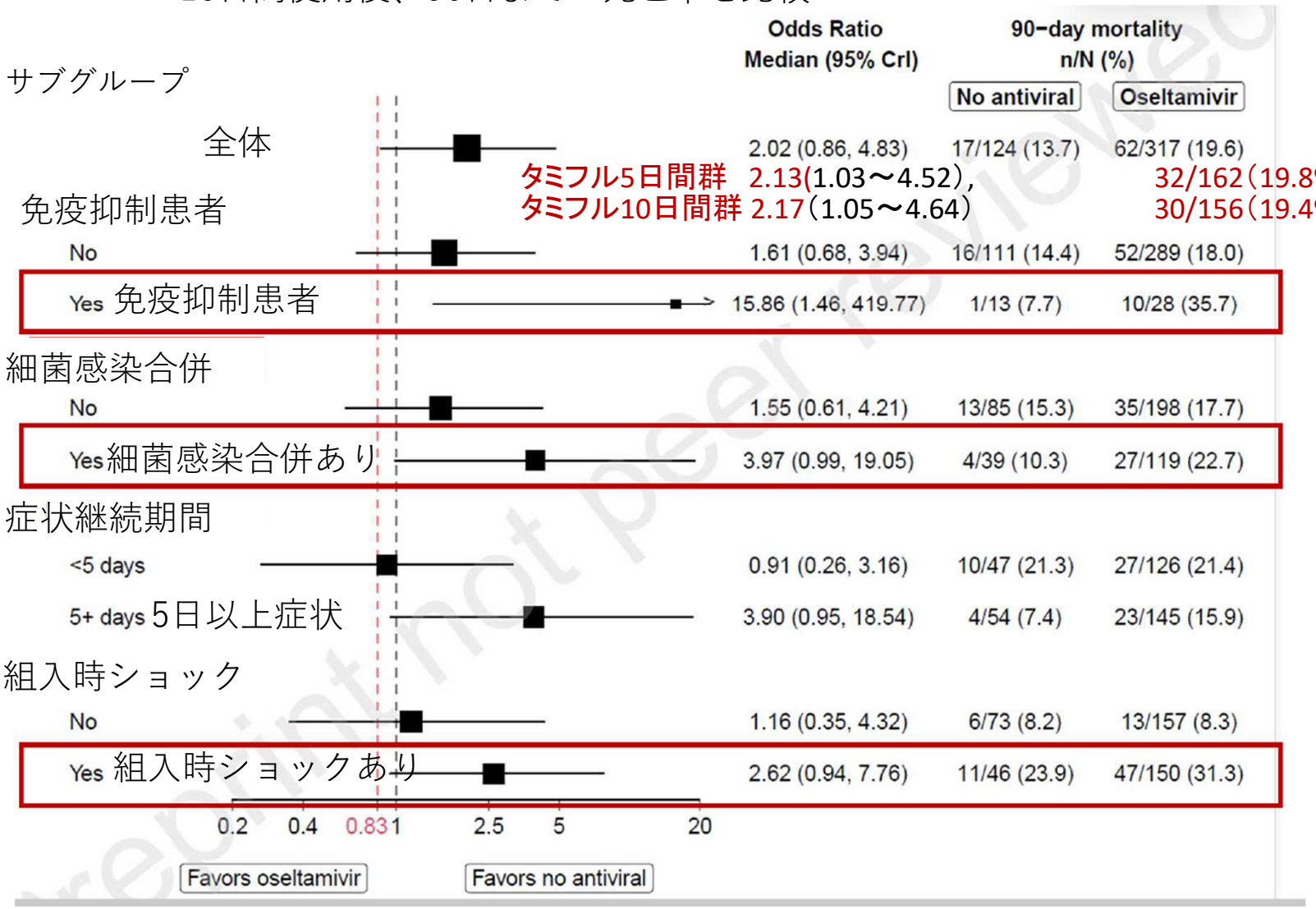
	All patients randomised to oseltamivir or no antiviral		
	5 days of oseltamivir (n=162)	**10 days of oseltamivir (n=156)**	**No antiviral (n=124)**
90-day Mortality - n (%)	32/162 (19·8)	30/155 (19·4)	17/124 (13·7)
Primary Analysis			
Median Adjusted Odds Ratio (95% CrI)	2·13 (1·03 – 4·52)	2·17 (1·05 – 4·64)	REF
Adjusted Risk Difference (percentage points) [a]	11·6 (0·4 - 28·1)	11·9 (0·6 - 28·7)	REF
Probability of futility (OR>0·83) (%)	99·5	99·5	-
Probability of harm (OR>1) (%)	98·3	98·9	-
Probability of efficacy (OR >1) (%)	1·7	1·1	-
Probability of equivalence (OR between 0·83 and 1·2) [b]	41·8		-
Pooled Treatment effects			
Median Adjusted Odds Ratio (95% CrI)	1·92 (1·00 – 3·81)		REF
Adjusted Risk Difference (percentage points) [a]	9·7 (0·0 - 24·0)		REF
Probability of futility (OR>0·83) (%)	99·4		-
Probability of harm (OR>1) (%)	97·4		-
Probability of efficacy (OR >1) (%)	2·6		-
Using Influenza-confirmed population for covariate adjustment			
Median Adjusted Odds Ratio (95% CrI)	2·06 (0·90 – 4·83)	2·05 (0·89 – 4·86)	REF
Probability of futility (OR>0·83) (%)	98·5	98·3	-
Probability of harm (OR>1) (%)	95·7	95·4	-
Probability of efficacy (OR >1) (%)	4·3	4·6	-

Table 3. Secondary outcomes

	All patients randomised to oseltamivir or no antiviral		
	5 days of oseltamivir (n=162)	**10 days of oseltamivir (n=156)**	**No antiviral (n=124)**
Organ Support Free Days, Median (IQR)	22 (0·5, 26)	21 (0, 25·5)	23 (12·75, 27)
Median Adjusted Odds Ratio (95% CrI)	1·28 (0·78 – 2·11)	1·33 (0·80 -2·21	REF
Probability of futility (OR >0·83) (%)	95·6	96·5	-
Probability of harm (OR >1) (%)	83·6	86·6	-
Probability of efficacy (OR <1) (%)	16·4	13·4	-
Disease progression among those not on invasive ventilation at baseline (%)	23/85 (27·1)	13/73 (17·8)	15/76 (19·7)
Median Adjusted Odds ratio (95% CrI)	2·53 (0·92 – 7·26)	1·65 (0·52 – 4·98)	REF
Probability of futility (OR >0·83(%)	98·4	87·6	-
Probability of harm (OR >1) (%)	96·3	80·4	-
Probability of efficacy (OR <1) (%)	3·7	19·6	-
ICU Free Days, Median Adjusted HR (95% CrI)	1·20 (0·88 – 1·65)	1·18 (0·85 – 1·64)	REF
Probability of futility (HR >0·83) (%)	99·0	98·2	-
Probability of harm (HR >1) (%)	87·2	84·3	-
Probability of efficacy (HR <1) (%)	12·8	15·7	-
Hospital Free Days, Median Adjusted HR (95% CrI)	1·12 (0·82 – 1·53)	1·07 (0·78 – 1·48)	REF
Probability of futility (HR >0·83) (%)	96·7	94·0	-
Probability of harm (HR >1) (%)	75·8	67·0	-
Probability of efficacy (HR <1) (%)	24·2	33·0	-

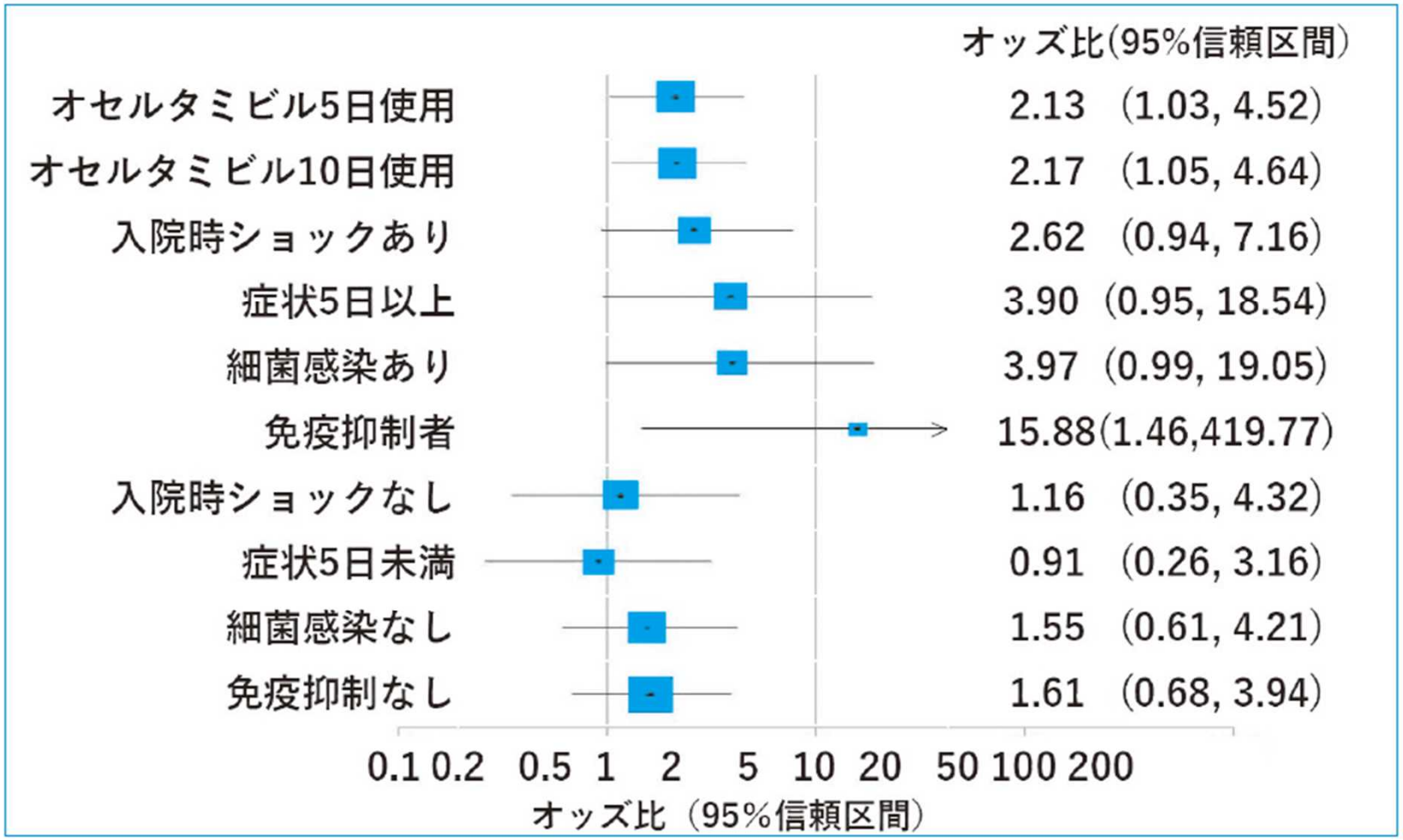
WHOが唯一推奨する重症例に対するオセルタミビルの効果が否定された

平均年齢60歳の重症インフルエンザ患者にオセルタミビル５日間または10日間使用後、90日までの死亡率を比較



Preprint not peer reviewed

図 1 ：重症者に対するオセルタミビルの死亡危険度（まとめとサブグループ解析）



文献 [5] データより、本誌で作成。

薬のチェック編集委員会の評価（まとめ）

【１】この国際共同試験であるREMAP-CAP試験は極めて重要。結果（90日死亡率のオッズ比の有意増加２倍）は公衆衛生上、極めて重要であり、著者らの結論（オセルタミビルによる治療は効果がなく、重症インフルエンザ患者における90日死亡率を著しく増加させる可能性が高い）は極めて妥当である。

【２】サブグループ解析（主要報告書の最終図）では、合併症の重症度が高いほど死亡リスクが高くなることが示されている。例えば、免疫不全患者ではオッズ比が15.86（1.46～419.77）と最も高く、細菌性合併感染、症状の持続期間が長い、およびベースラインでショック状態にある患者は、これらの合併症のない患者よりも危険度（オッズ比）が高かった（それぞれ、4.0倍、3.9倍，2.6倍）。

【３】これは驚くに足りない。理由：コクラン・ノイラミニダーゼ阻害剤グループにより以下の知見がある。

（1）オセルタミビルは宿主のノイラミニダーゼを阻害することで抗体産生を抑制する：成人と小児対象10件のインフルエンザ治療試験の統合で、抗体価が4倍以上上昇のオッズ比は0.81（95%CI：0.72～0.91）。これは、インフルエンザウイルスだけでなく、ウイルス、細菌、アスペルギルスなどのあらゆる微生物の抗体産生を抑制することを意味する。実際、国際共同試験REMAP-CAPで、侵襲性肺アスペルギルス症の報告件数は、オセルタミビル群（318例中12例＝3.7%）が無抗ウイルス剤群（124例中1例＝0.8%）よりも多かった。

(2)オセルタミビルは、３件の予防試験RCTでPetoオッズ比による腎機能障害の有意な増加（Petoオッズ比：2.93、95%信頼区間：1.16～7.43、P=0.02、I^2=0%）があり、高血糖性有害事象（糖尿病悪化または高血糖）の増加とも関連していた。しかも背景の腎障害者は有意にオセルタミビル群で少なかった（オッズ比0.3）

(3)これら腎機能障害および糖尿病関連事象は、宿主の内因性ノイラミニダーゼ阻害の結果である。

重篤インフルエンザへのオセルタミビル使用は死亡倍増Web資料（３）死亡倍増の機序参照

【４】バロキサビルの結果未報告だが、オセルタミビルよりも深刻である可能性があると浜は推測する。なぜなら、エンドヌクレアーゼ阻害剤であるバロキサビルは、宿主の腸粘膜細胞のエンドヌクレアーゼを阻害することで、細菌の血中への移行を引き起こし、特に重症インフルエンザ感染症患者において、菌血症、敗血症性ショック、そして死に至る頻度が高くなる可能性があるからである。