



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.12 (2020/06/15)

——— 新型コロナウイルス関連情報 ———

目 次

[ファビピラビル](#)

- ファビピラビルによるCOVID-19の治療に関する非盲検非無作為化比較試験
【Engineering (Beijing). 2020 Mar 18】.....2

[レムデシビル](#)

- COVID-19治療薬としてのレムデシビル — 予備的報告
【N Engl J Med. 2020 May 22】.....4

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html> ←ウェブ公開の情報はこちら

新型コロナウイルス関連文献情報

[ファビピラビル](#)

Vol.18(2020) No.12(06/08)L01

●ファビピラビルによる COVID-19 の治療に関する非盲検非無作為化比較試験

[Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study](#)

Cai Q, Yang M, Liu D, et al.

【Engineering (Beijing). 2020 Mar 18】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19治療薬候補の探索を目的とした*in vitro*スクリーニング系で、ファビピラビルはVero E6細胞へのSARS-CoV-2感染抑制効果を有することが示されている*1。COVID-19治療薬としてのファビピラビルの有効性及び安全性の評価を目的として、ヒト臨床試験を実施した。

◇方法

◇試験デザイン、患者適格基準および除外基準

中国・深圳市の国立感染症臨床研究センター(深圳第三人民病院)にて、非盲検非無作為化前後比較試験を実施した。2020年1月30日～2月14日に、COVID-19確定例から適格患者^Aをスクリーニングし、ファビピラビル群に組み入れた。また、2020年1月24日～1月30日にロピナビル・リトナビルを用いた抗ウイルス療法を開始していた患者の中から適格患者をスクリーニングし、対照群に組み入れた。

◇試験薬の投与

ファビピラビル(200 mg錠)を、Day-1に1600 mgを1日2回、Day-2～14に600 mgを1日2回経口投与した。また対照群は、ロピナビル・リトナビル(200 mg/50 mg錠)を1回2錠、1日2回経口投与した。両試験薬の投与は、ウイルス除去が確認される^Bまで、またはDay-14に至るまで継続した。また、すべての被験者は、インターフェロン- α 1b 60 μ g(500万U)を1日2回エアロゾル吸入により投与された。標準治療として、酸素吸入、経口または点滴による水分補給、電解質補正液、解熱薬、鎮痛薬、および制吐薬の投与が行われた。

^A 適格基準は以下の通り:年齢16～75歳、鼻咽頭スワブ検体で新型コロナウイルスRNA陽性、発症から登録まで7日以内、研究期間中および治療後7日以内の避妊に同意、錠剤嚥下が困難でないこと。除外基準は以下の通り:臨床状態が重症[以下のいずれかに該当:安静時呼吸数:30回/分を超える、酸素飽和度:93%未満、酸素濃度指数(OI):300 mmHg未満、呼吸不全、他]、など。

^B 24時間の間隔で実施したqPCRで2回連続して陰性を示すこと。

◇評価項目

治療の有効性は、胸部CT画像 (Day-4, 9, 14に盲検下にて診断放射線技師2名が3段階の評定・5段階のスコア採点) およびウイルス除去までの日数により、また安全性は、有害事象に関するアンケート調査と臨床検査値により、2群間で比較し評価した。

◇結果

◇患者およびベースライン時の解析

2020年1月30日以降にCOVID-19と確定診断された56例のうち35例が適格基準を満たし、ファビピラビル群に組み入れられ、COVID-19と確定診断され1月24日～30日にロピナビル・リトナビルによる治療を開始された91例のうち45例が適格基準を満たし、対照群に組み入れられた。これらすべての患者について14日間の治療を完了し、Day-14まで追跡調査した。ベースライン時の患者特性は、すべての項目に関し、ファビピラビル群と対照群で有意な差はなかった。患者はすべて、中等症であった。

◇抗ウイルス薬によるウイルス除去

ウイルスが除去されるまでの日数をKaplan-Meier曲線により2群間で比較した。ファビピラビル群のウイルス除去までの日数の中央値は4日であり、対照群の11日に比べ、有意に短かった ($p < 0.001$)。ウイルス除去に関しては、多変量解析でTリンパ球数と抗ウイルス薬の種類が、有意な因子であった。

◇COVID-19患者の治療反応における胸部CTの変化

治療前後での胸部CT画像の変化について、Day-4およびDay-8では、2群間の改善率に有意な差は認められなかったが、Day-14では、ファビピラビル群の胸部CT画像の改善率は、対照群よりも有意に高かった (91.4%対62.2%, $p = 0.004$)。

さらに、ウイルス除去までの日数にもとづき患者を層別して解析したところ、Day-7までにウイルスが除去された患者集団では、Day-7以降にウイルスが除去された患者集団よりもDay-14での胸部CT画像の改善率が高かった。胸部CTの変化については、発熱と抗ウイルス薬の種類が、有意な因子であった。

◇有害事象

有害事象は、ファビピラビル群で11.4%に発現し、対照群の55.6%に比べ、有意に頻度が低かった ($p < 0.001$)。ファビピラビル群では、下痢2例、肝障害1例、食欲不振1例がみられた。

◇結論

非盲検非無作為化比較試験で、ファビピラビルは、COVID-19の疾患進行とウイルス除去に関して有意に高い治療効果を示した。

参考情報

*1:NIHS医薬品安全性情報 Vol.18 No.09 (2020/04/30)L02参照

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly18/09200430.pdf>

薬剤情報

◎Favipiravir〔ファビピラビル, 抗インフルエンザウイルス薬〕国内:発売済 海外:開発中 (Phase III)

※新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療薬として, 国内:開発中 (Phase. III/2020年5月現在) 海外:開発中 (Phase. II/2020年5月現在)

[レムデシビル](#)

Vol.18 (2020) No.12 (06/12) L02

●COVID-19 治療薬としてのレムデシビル — 予備的報告

[Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report](#)

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.

【N Engl J Med. 2020 May 22】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

レムデシビルは, SARS-CoV^AおよびMERS-CoV^Bに対する阻害効果を有するRNAポリメラーゼ阻害薬であり, *in vitro*でSARS-CoV-2に対する抑制効果が認められたことから, 早期よりCOVID-19^Cの有望な治療薬候補に挙げられてきた。

◇方法

◇試験デザイン

COVID-19で入院し, 下気道障害を呈した成人患者 (18歳以上) を対象に, レムデシビルの第III相二重盲検無作為化プラセボ対照試験 (ACTT-1試験^D) を実施した。患者登録は2020年2月21日～4月19日に, 計60の臨床試験登録サイトおよび13のサブサイト〔米国 (45カ所), デンマーク (8), 英国 (5), ギリシャ (4), ドイツ (3), 韓国 (2), メキシコ (2), スペイン (2), 日本 (1)^E, およびシンガ

^A Severe Acute respiratory syndrome coronavirus

^B Middle East respiratory syndrome coronavirus

^C coronavirus infectious disease 2019: 新型コロナウイルス感染症

^D Adaptive Covid-19 Treatment Trial-1 (ClinicalTrials.gov number: NCT04280705)

^E 国立国際医療研究センター

ポール(1)]で行われた。

適格患者を、レムデシビル群 (Day-1に200 mg, Day-2～Day-10に維持用量として100 mg/日を静脈内投与) またはプラセボ群のいずれかに1:1で無作為に割り付け、最大10日間^F投与を行い^G, 登録後29日間の臨床症状、重症度に関する8段階順序スケール^H, 有害事象について記録した。

◇統計解析

主要アウトカムは、入院後28日間における回復までの日数とし、回復の定義は、退院、または感染予防上の理由による入院継続 (COVID-19治療は継続しない) のいずれかへの移行 (重症度に関する8段階順序スケールの1～3に該当^H) とした。主解析は、プラセボ群を対照に、Day-1における重症度の8段階順序スケール (4～7) にもとづく層別化ログランク検定による評価とした。

副次アウトカムは、Day-15における重症度 (8段階順序スケール) の改善度 (比例オッズモデルによるオッズ比), およびDay-14までの死亡率 (Kaplan–Meier推定値) とし、安全性アウトカムは、すべての重篤有害事象, グレード3および4の有害事象等とした。

◇結果

◇患者のベースライン特性

本予備解析の対象集団は、無作為化割り付け後のデータが利用可能であった1059例 (レムデシビル群538例, プラセボ群521例) とした。

全患者の平均年齢は約60歳で、約60%が男性であった。患者の約80%は北米, 約15%は欧州, 約5%はアジアで登録された。全体として、患者の約50%は白人, 約20%は黒人, 約13%はアジア人であり、また約20%はヒスパニックまたはラティーノであった。患者の多くは、登録時に1種または2種以上の併存症があり、多い併存症は高血圧 (約50%), 肥満 (約40%), および2型糖尿病 (約30%) であった。

発症から無作為化までの日数の中央値は9日であった。約90%の症例は登録時に重症の呼吸器障害を呈しており、約26%は8段階順序スケールのカテゴリー7, 約20%はカテゴリー6, 約40%はカテゴリー5, 約12%はカテゴリー4に該当していた。患者のベースライン特性については、レムデシビル群とプラセボ群との間に不均衡はみられなかった。

◇主要アウトカム

レムデシビル群の患者は、プラセボ群に比べ、回復までの日数の短縮がみられ、中央値はレム

^F 退院および死亡により10日以前に打ち切った症例があるため

^G すべての患者は試験実施病院の標準治療にもとづく支持療法も受け、またその病院に、他のCOVID-19治療法の使用に関する文書化された方針やガイドラインがあれば、それらの治療法も受けられることとした。

^H 各カテゴリーの定義は次の通り。1) 入院なし, 活動制限なし, 2) 入院なし, 活動制限と在宅酸素療法のいずれかまたは両方が必要, 3) 入院, 酸素補充不要, 継続的治療は不要 (感染予防上の理由での入院延長), 4) 入院, 酸素補充は不要であるが, 継続的治療が必要, 5) 入院, 酸素補充が必要, 6) 入院, 非侵襲的人工換気または高流量酸素投与システムを使用, 7) 入院, 侵襲的人工換気またはECMOを使用, 8) 死亡

デシビル群で11日、プラセボ群では15日であり、回復率比は1.32 ($p<0.001$)であった。

◇副次アウトカム

Day-15時点の重症度(8段階順序スケール)の改善度は、レムデシビル群の方がプラセボ群に比べて高かった(オッズ比:1.50, $p=0.001$)。Day-14までの死亡率は、レムデシビル群(約7%)の方がプラセボ群(約12%)に比べ低かったが、有意な差ではなかった(ハザード比:0.70)。

◇安全性アウトカム

重篤有害事象については、レムデシビル群の約20%、プラセボ群の約30%で報告された。グレード3または4の有害事象は、レムデシビル群では30%近く、プラセボ群では30%をやや超えていた。

◇考察

本予備解析の結果から、COVID-19の入院患者に対し、レムデシビルがプラセボ群と比較し、回復までの日数短縮において有効であることが示唆された。この結果を受け、本試験は進行中ではあったが、データ・安全性モニタリング委員会から、NIAID¹の試験チームメンバーに対して結果を開示するよう勧告があり、これによりNIAIDは結果の公表を決定した。本結果は、試験に参加中の患者、および試験に参加していない患者の治療においても、緊急性のある重要な知見と考えられる。引き続き、最終解析では症状改善に要する時間についての解析が予定されている。また、死亡率を考慮すると抗ウイルス薬単剤の効果は十分とは言えず、他の薬剤との併用療法に関する検討も必要と考えられる。

薬剤情報

◎Remdesivir[レムデシビル, SARS-CoV-2による感染症治療薬, 抗ウイルス薬]国内:特例承認済
海外:緊急時使用許可済(承認のため開発中/Phase III/2020/06/01現在;米国)

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室 青木 良子

¹ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (米国国立アレルギー・感染症研究所)