Vol.18(2020) No.08(04/17)L04

COVID-19の治療におけるファビピラビルとアルビドールの比較:無作為化臨床試験

[Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial](#)

Chen C, Huang J, Yin P, et al.

【medRxiv 2020 Mar 17^A】-unrefereed preprint (査読前論文)

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19に関し、臨床的有効性が証明された抗ウイルス療法はまだ存在しない。

日本でインフルエンザを適応として承認を受けているファビピラビルは、ウミフェノビル^Bと同様、RNA依存性RNAポリメラーゼを標的とする抗ウイルス薬である。インフルエンザA型に対する抗ウイルス作用はウミフェノビルよりもファビピラビルの方が強く、ファビピラビルはCOVID-19の治療薬候補となり得るのではないかと考えた。そこで、COVID-19治療におけるファビピラビルの臨床的有効性及び安全性を、ウミフェノビルと比較する前向き多施設共同オープンラベル無作為化試験(試験登録番号:ChiCTR2000030254)を実施した。

◇方法

◇参加者および試験デザイン

中国武漢市の3カ所の病院に入院していた、適格基準に合致した患者(18歳以上で、本研究に同意が得られ、最初の症候から12日以内であるCOVID-19肺炎と確定診断された患者)^C240名を、標準療法+ファビピラビル投与群(初日は1600 mgを1日2回、2日目からは600 mgを1日2回、7日間)と標準療法+ウミフェノビル投与群(200 mgを1日3回、7日間)に、無作為に割り付けた。医師の判断で10日目まで、投与は延長可能とした。標準療法としては、患者により、酸素療法、漢方薬、抗菌薬、追加の抗ウイルス薬等とした。

◇主要評価項目

主要評価項目はDay-7時点の臨床的回復率(72時間を超える平熱、呼吸数、酸素飽和度、咳の評価にもとづく)。副次評価項目は、解熱および咳嗽軽減までの期間、酸素補充療法もしくは非侵襲的人工換気療法の使用率、全死亡率、発熱率、呼吸不全の割合、およびICUにおける集中治療を要する患者の割合とした。安全性データは患者を治療期間中追跡することにより収集した。

◇結果

◇患者背景

ファビピラビル群とウミフェノビル群間で、患者背景因子に有意な差はみられなかった。しかし、ファビピラビル群で、重症/重篤患者の割合がウミフェノビル群に比して高い傾向にあった($p=0.0658$)。

^A April 15, 2020更新版

^B 販売名:アルビドール。ロシアと中国で使われている抗インフルエンザ薬。

^C 中国のCOVID-19診断基準(胸部CT検査で陰影あり、発熱・咳・呼吸困難その他の下気道のウイルス感染の症状あり、リンパ球減少あり)に合致していれば、PCR検査でSARS-CoV-2陽性と診断されていなくても適格とした。

◇臨床効果

ファビピラビル群に120人(116人を評価), ウミフェノビル群に120人(120人を評価)を割り付けた。フルコホート^D解析では, Day-7時点の臨床的回復率は, ファビピラビル群(約61%)とウミフェノビル群(約52%)との間に有意な差はみられなかった($p=0.1396$, 回復率差0.0954)。解熱および咳嗽軽減までの期間は, ファビピラビル群の方がウミフェノビル群に比べ有意に短かった(いずれも $p<0.0001$)。酸素補充療法または非侵襲的人工換気療法の使用率, 全死亡率, 発熱率, 呼吸困難の割合, およびICUにおける集中治療の割合には, 統計学的に有意な差はみられなかった(いずれも $p>0.05$)。

◇有害事象

ファビピラビル群では37名, ウミフェノビル群では28名に, 抗ウイルス薬関連の有害事象が認められた。ファビピラビルの使用に伴う有害事象でウミフェノビルに比べ有意に多かったのは血清尿酸値の上昇であった(ファビピラビル群で約14%, ウミフェノビル群で2.5%であり, $p=0.0014$)。

◇考察

◇本研究の限界と患者組み入れ基準について

- 1) 確立したCOVID-19治療薬がないため, ウミフェノビルを対照薬に選んだこと。ウミフェノビルは, *in vitro*でのエビデンスにもとづき, COVID-19流行の初期段階(2020年1月1~30日)に, 中国の医師によって広く使用されていたため, 実薬対照に選んだ。
- 2) COVID-19問題の緊急性のため, 観察期間が限定されたこと。同じ理由で再発を評価できなかったこと。
- 3) 組み入れ基準として, PCR検査陽性を必要条件とはしなかったこと(Day-0にPCR検査陽性であったのは, ファビピラビル群患者の約47%, ウミフェノビル群患者の約38%)。
- 4) 重度/重篤患者を完全に除外することは倫理上の懸念があったことから, 患者の組み入れ基準で, 臨床的分類を層別化要素として予め規定していなかったこと。

◇結論

COVID-19確定患者において, ファビピラビルはウミフェノビルに比べ, Day-7時点での有意な臨床的回復の改善効果はみられなかった。ファビピラビルは, 解熱および咳嗽軽減までの期間を有意に短縮した。ファビピラビルの使用に伴う抗ウイルス薬関連有害事象は軽度で, 管理可能なものであった。

^D FAS (full analysis set, 最大の解析対象集団)コホート