

(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およ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。

◇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

^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。

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: 新型コロナウイルス感染症治療薬候補の臨床試験/研究に関する文献情報(国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部)「in vitro試験」参照

https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/2020/covid19_200422-1.pdf