

Vol.19(2021) No.12(06/10)L01

COVID-19 中等症患者におけるアビファビル(一般名:ファビピラビル)治療 — 第 II/III 相多施設共同無作為化試験の中間報告

[AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial](#)

Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al.

[Clin Infect Dis. 2020 Aug 9;ciaa1176]-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2に対して有効となりそうな抗ウイルス薬の転用はCOVID-19との闘いでよく用いられている戦略の1つであり、特に経口剤の開発が待ち望まれている。ファビピラビルはRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬であり、日本(販売名:アビガン)および中国(販売名:ファビラビル)で、新型または再興型インフルエンザ流行時の第二選択治療として承認されている。2020年の初めに、ファビピラビルがVero E6細胞で抗SARS-CoV-2ウイルス活性を示し、また、COVID-19患者のウイルスクリアランスまでの時間を短縮することが報告された。

ロシア保健省は、第II/III相臨床試験の中間結果にもとづき、ファビピラビルを条件付きで承認した。現時点で、中等症COVID-19治療における唯一の経口剤となっている。本稿では、パイロットステージである第II相臨床試験に登録された患者60人の中間結果を報告する。

◇方法

◇試験デザイン

本試験は、中等症COVID-19肺炎入院患者を対象とし、ファビピラビルと標準治療(SOC)を比較する、多施設共同オープンラベル無作為化アダプティブデザイン第II/III相臨床試験である。本試験のパイロットステージは2020年4~5月にロシアのモスクワ、スモレンスク、ニジニ・ノヴゴロドにある6カ所の病院で実施され、独立したデータモニタリング委員会が中間解析結果をレビューした。(ClinicalTrials.gov:NCT04434248)

◇適格患者および試験介入

インフォームド・コンセントに署名し、PCRでCOVID-19と確定した(スクリーニング時に陽性であった)中等症患者で、薬剤の経口投与が可能であり、試験期間中および試験終了後3カ月間、適切な避妊を行う意思のある18歳以上の男性および妊娠していない女性の入院患者を適格とした。患者はDay-1にファビピラビル1600 mgを1日2回、Day-2~14に600 mgを1日2回投与する群(1600/600 mg投与群)、Day-1にファビピラビル1800 mgを1日2回、Day-2~14に800 mgを1日2回投与する群(1800/800 mg投与群)、またはSOC(対照)群のいずれかに1:1:1の比率で無作為に割り付けられた。試験中、全患者に原因療法および対症療法の使用が許可された。ファビピラビル投与群の患者には、他の抗ウイルス薬または抗マalaria薬の使用は許可しないこととした。

◇評価項目

パイロットステージにおける有効性の主要評価項目は、Day-10までのSARS-CoV-2消失(24時間以上間隔をおいた2回のPCR検査で陰性と定義)とした。副次評価項目は、Day-5までのウイルスクリアランス率、臨床症状(体温)の正常化までの時間、Day-15までのCT画像上の変化、試験薬関連の有害事象の発生率と重症度とした。

◇結果

◇患者の特性

COVID-19肺炎入院患者60例を、ファビピラビル1600/600 mg投与群(20例)、ファビピラビル1800/800 mg投与群(20例)、またはSOC(対照)群(20例)のいずれかに無作為に割り付けた。無作為化したすべての患者を安全性およびITT(intent-to-treat)解析に含めた。

ファビピラビル投与群と対照群は、人口統計学的特性およびベースライン特性が全体的に同等であった。60例中28例(46.7%)が重症化リスク因子(年齢60歳以上および/または慢性疾患の併存)を有していた。45例(75.0%)は室内気呼吸であったが、15例(25.0%)はマスクまたは鼻カニューラによる酸素補充を要していた。15例(25.0%)では体温が38°Cを超え、42例(70.0%)ではCRPが10 mg/Lを超えていた。症状発現からベースライン時点までの平均罹患期間は6.7日であった。

◇有効性の主要評価項目

ファビピラビル投与レジメンはいずれの用量も類似したウイルス学的奏効を示し、Day-10までに、ファビピラビル投与群では40例中37例(92.5%)、SOC群では20例中16例(80.0%)がウイルスクリアランスを達成した($p=0.155$)。これにより、POC(proof of concept)を実証するために必要な奏効例数が達成された。

◇有効性の副次評価項目

Day-5には、ファビピラビル投与群40例中25例(62.5%)、SOC群20例中6例(30.0%)でウイルスクリアランスを達成した($p=0.018$)。体温正常化(37°C未満)までの日数の中央値は、ファビピラビル投与群で2日(IQR:1~3)、SOC群で4日(IQR:1~8)であった($p=0.007$)。Day-15までの胸部CT画像では、ファビピラビル投与群で40例中36例(90.0%)、SOC群20例中16例(80.0%)で改善がみられた($p=0.283$)。

◇安全性の評価項目

ファビピラビルに対する医薬品有害反応(ADR)は40例中7例(17.5%)で報告され、下痢、悪心、嘔吐、胸痛、肝トランスアミナーゼ値の上昇が含まれていた。ADRは軽症から中等症であり、40例中2例(5.0%)でADRのため試験薬の早期中止に至った。

◇結論

ファビピラビルは、第II/III相臨床試験のパイロットステージ(第II相)で、使用患者の62.5%において4日間以内にSARS-CoV-2ウイルスクリアランスを達成し、安全性および忍容性は良好であった。