

概要

| |
|---|
| 治験の標題：ファビピラビルの臨床第 III 相試験 インフルエンザを対象としたオセルタミビルリン酸塩との非劣性検証 ～多施設共同，動的割付，二重盲検試験～ |
| 実施医療機関：153 施設 |
| 公表論文：なし |
| 開発のフェーズ：フェーズ 3 |
| 目的：インフルエンザ患者を対象にファビピラビルを 5 日間反復経口投与し，ファビピラビルのオセルタミビルリン酸塩に対する非劣性を，インフルエンザ主要症状罹病期間を指標に検証することを主要目的とする。また，安全性指標及びその他の有効性指標を用いて，ファビピラビルとオセルタミビルリン酸塩を比較することを副次目的とする。 |
| 治験方法：投与群はファビピラビル群 (T 群)，オセルタミビル群 (O 群) の 2 群とした。本治験は 5 日間の治療期間と 10 日間の観察期間で構成した。 |
| 患者数 (計画時及び解析時)： 計画時：組入れ患者数：750 名 (評価可能患者数として T 群 330 名，O 群 330 名，合計 660 名) 解析時：組入れ患者数：762 名 (T 群 379 名，O 群 383 名) |
| 診断及び主要な組入れ基準： 選択基準： 1) 年齢：20 歳以上，75 歳未満 (同意取得日) 2) 鼻腔又は咽頭ぬぐい液を検体として，インフルエンザウイルス抗原測定キットで陽性反応を示した患者 3) 組入れ時の体温 (腋下温) が 38.0°C 以上の患者 4) 組入れ時に以下の症状のうち，中等度以上の症状を 2 つ以上有する患者 咳嗽，咽喉頭痛，頭痛，鼻閉，熱感，筋肉痛，全身倦怠感 除外基準： (1) 被験薬の有効性及び安全性評価に影響する特異的事項 1) インフルエンザによる症状 (発熱又は選択基準に示した症状のうち，いずれか 1 つ) が開始してから，組入れ時まで既に 48 時間以上を経過している患者 2) 組入れ前 4 週間以内に抗インフルエンザ薬 (アマンタジン塩酸塩，オセルタミビルリン酸塩又はザナミビル水和物) の投与を受けた患者 (2) 患者の安全性にかかわる一般的配慮 1) 妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 閉経前の女性患者は治験薬投与前 48 時間以内の血清又は尿による妊娠検査 (β -HCG の測定限界が 25 IU/L) が陰性であることを確認すること。 2) 治験薬投与開始から治験薬投与終了 90 日後まで，経口避妊薬，子宮内装具あるいはバリア法 (ペッサリー，コンドーム，殺精子薬) 等の機械的避妊具を使用，及びそれらを組み合わせる等の方法で避妊することが困難な患者 3) 痛風の既往歴又は痛風あるいは高尿酸血症の治療中の患者 (3) その他 治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断した患者 |

被験薬, ロット番号:

T-705a錠 [200]: 1錠中にファビピラビルを 200 mg 含有

T-705a錠 [プラセボ (100)]: T-705a錠 [200] に対応するプラセボ錠

対照治療, ロット番号:

タミフルカプセル 75: 1カプセル中にオセルタミビルを 75 mg 含有するタミフルカプセル 75 をオーバーカプセル化した製剤

タミフルプラセボカプセル: オセルタミビルを含有しない外観上識別不能なプラセボカプセル

用量及び投与方法:

T群: ファビピラビルを 1日目初回は 1200 mg, 1日目2回目は 400 mg, 2日目から5日目は 1回 400 mg を 1日2回投与

O群: オセルタミビルを 1回 75 mg を 1日2回5日間投与

治療期間: 5日間 (10回)

評価基準:

(1) 有効性:

1) インフルエンザ主要症状罹病期間 (治験薬投与開始から 7つの主要症状が改善するまでの時間)

インフルエンザ主要症状罹病期間は, 治験薬投与開始後から 7つのインフルエンザ主要症状 [咳嗽 (咳), 咽喉頭痛 (喉の痛み), 頭痛, 鼻閉 (鼻づまり), 熱感 (熱っぽい), 筋肉痛 (身体の痛み), 全身倦怠感 (だるさ)] がすべて「改善」するまでの時間とし, 主要評価項目とする。

2) 発熱持続期間 (治験薬投与開始から体温が解熱するまでの時間)

治験薬投与開始後から解熱 (腋下温が 36.9°C 以下に復した時点) の時間を発熱持続期間として評価した。

3) 主要評価項目に対する非劣性の評価基準

推定された O群に対する T群のハザード比の 95%信頼区間下限値が 0.784 を上回っていれば, オセルタミビルリン酸塩に対するファビピラビルの非劣性が認められたとした。

安全性：

治験責任医師又は治験分担医師は、治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。症状の程度は、「症状の程度の判定基準」に示した基準を参考に「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。症状のグレードは有害事象共通用語規準 v3.0 (CTCAE v3.0) を参考に「グレード1」～「グレード5」までの5段階で判定した。

なお、グレード基準に該当する項目が無い場合は、「症状の程度の判定基準」に示した症状の程度の判定基準を参考として判定した結果をもとに、グレード分類した。グレード分類は、「軽度」を「グレード1」、「中等度」を「グレード2」、「重度」を「グレード3」、「生命を脅かす又は機能不全となる」を「グレード4」、「死亡」を「グレード5」とした。

治験薬との因果関係は、「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に「1. 明らかに関係あり」、「2. 多分関係あり」、「3. 関係あるかもしれない」、「4. 関係ないらしい」、「5. 関係なし」の5段階で判定した。なお、治験薬との因果関係が1～4のものを治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

統計手法：

有効性：

(1) インフルエンザ罹病期間

1) インフルエンザ主要症状 (咳嗽, 咽喉頭痛, 頭痛, 鼻閉, 熱感, 筋肉痛, 全身倦怠感) の罹病期間について, Cox 比例ハザードモデルを用いて, O 群に対する T 群のハザード比とその 95%信頼区間を算出した。ハザード比の 95%信頼区間下限値が非劣性マージンを上回っていれば, オセルタミビルリン酸塩に対するファビピラビルの非劣性が認められたとした。なお, 15 日目までに改善していないデータを打ち切りデータとした。

2) インフルエンザ主要症状罹病期間の生存関数を Kaplan-Meier 法を用いて群別にグラフ表示するとともに, 中央値, 中央値の 95%信頼区間を算出した。

(2) 発熱持続期間

1) Cox 比例ハザードモデルを用いて, O 群に対する T 群のハザード比とその 95%信頼区間を算出した。なお, 15 日目までに解熱していないデータを打ち切りデータとした。

2) 発熱持続期間の生存関数を Kaplan-Meier 法を用いて群別にグラフ表示するとともに, 中央値, 中央値の 95%信頼区間を算出した。

安全性：

(1) 有害事象

治験責任医師及び治験分担医師によって電子症例報告書に入力された有害事象名を

1) MedDRA Ver.12.1 により読み替えた。

2)発現頻度について群別, 因果関係別に集計した。

要約・結論：

有効性の結果：

(1) インフルエンザ罹病期間

PPS 採用患者のオセルタミビルリン酸塩に対するファビピラビルのインフルエンザ主要症状罹病期間のハザード比の 95%信頼区間の下限値はあらかじめ定めた非劣性マージンを上回り、オセルタミビルリン酸塩に対するファビピラビルの非劣性が検証された。

(2) 抗ウイルス効果

PPS 採用患者のファビピラビルのウイルス力価陰性化率はオセルタミビルリン酸塩と同程度以上であり、ウイルス亜型によっても変わらなかった。ウイルス力価陰性化率は、組入れ時のウイルス力価が高くなるほど低下したが、低下の程度はオセルタミビルリン酸塩の方が顕著であった。そのため、ファビピラビルはウイルス亜型又は投与前のウイルス力価にかかわらず、抗ウイルス効果を示すと考えた。また、ファビピラビル投与によって 5 日目以降、鼻腔からウイルスが分離された患者はいなかった。

安全性の結果：

安全性解析対象集団 758 名のうち、死亡はなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、ファビピラビルで 1 名に 1 件 (蜂巣炎)、オセルタミビルリン酸塩で 1 名に 1 件 (自然流産) 発現した。治験薬との因果関係はいずれも関係なしであった。

有害事象の発現率はファビピラビルで 31.7% (120/378 名, 163 件)、オセルタミビルリン酸塩で 25.3% (96/380 名, 135 件) であった。程度はいずれも中等度以下であった。比較的好くみられた有害事象は、ファビピラビルで下痢 (24 件) 及び血中尿酸増加 (21 件) であり、オセルタミビルリン酸塩で下痢 (23 件)、嘔吐 (10 件)、悪心 (9 件) 及び血中トリグリセリド増加 (8 件) であった。ファビピラビルで最も多くみられた下痢は、オセルタミビルリン酸塩でも多くみられたことから、ファビピラビルに特異的な有害事象は血中尿酸増加であると考えた。

結論：ファビピラビルはインフルエンザ患者に対してウイルス亜型に関わらず投与後 2~3 日間以内で症状の改善を期待できた。一過性の血中尿酸値の上昇に伴う医学的な所見や兆候は見られなかった。また、臨床的に重要と判断した有害事象もなかった。これらのことから、新規な RNA ポリメラーゼ阻害作用を有するファビピラビルは、インフルエンザ治療薬として新たな選択肢となりうると考えた。