

概要

治験の標題：T-705a の臨床第 II 相試験 季節性インフルエンザウイルス感染症治療における T-705a の用量反応性の検討 ～ランダム化，多施設共同，二重盲検試験～
治験実施医療機関：75 施設
公表論文：なし
開発のフェーズ：フェーズ 2
目的：季節性インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，ファビピラビルを 5 日間反復経口投与し，主目的として治療効果に対するファビピラビルの 2 用量の反応性を，オセルタミビルリン酸塩を対照として比較検討する。また，副次目的として安全性を検討する。
治験方法： 投与群は高用量 (TH) 群，低用量 (TL) 群及び対照 (OC) 群の 3 群とした。 本試験は 5 日間の治療期間と 15 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 144 名 (評価可能患者として TH 群 40 名，TL 群 40 名，OC 群 40 名 合計 120 名) 解析時：組入れ患者数：160 名
診断及び主要な組入れ基準： 選択基準： (1) 年齢：45 歳以上 65 歳未満 (同意取得時) (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) 登録時の体温 (腋下温) が 38.0°C 以上の患者 (4) 以下の症状のうち，2 つ以上を有する患者 咳，咽喉頭痛，鼻閉又は鼻漏，頭痛，倦怠感又は疲労感，筋肉痛又は関節痛，悪寒又は発汗 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，登録時まで既に 36 時間以上を経過している患者 2) 登録時から起算して 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) 患者の安全性に関わる一般的配慮 1) 妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 閉経前の女性患者においては治験薬投与前 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) 今後，パートナーの妊娠を希望する男性患者 3) 治験薬投与中及び治験薬投与終了から 90 日後までの間，妊娠を避けることが困難な患者

被験薬，ロット番号：

T-705a錠 [100]：1錠中に T-705 を 100 mg 含有

T-705a プラセボ錠：T-705 を含有しない外観上識別不能なプラセボ錠

用量及び投与方法：

TH 群 (T-705a 600 mg×2 回/日×1 日間+600 mg ×1 回/日×4 日間)

TL 群 (T-705a 400 mg×2 回/日×2 日間+400 mg ×1 回/日×3 日間)

対照治療，ロット番号：

タミフルカプセル 75：1カプセル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：

OC 群 (オセルタミビル 75 mg×2 回/日×5 日間)

治療期間：5 日間 (10 回)

評価基準：

有効性：

(1) 主要評価項目

発熱持続期間 (治験薬投与開始から体温が 36.9°C 以下に復するまでの時間)

2) 副次評価項目

インフルエンザ罹病期間 (治験薬投与開始からすべての症状が改善するまでの時間)

本治験に組み入れられた患者は、インフルエンザによる症状について、治験薬投与開始時から改善に達した時点までの時間をインフルエンザ罹病期間として評価した。

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」を参考に「軽度」、「中等度」、「重度」の 3 段階及び有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を参考に「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」を参考に判定した結果をもとに、グレードを分類した。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) 主要評価項目の解析

1) TH 群, TL 群及び OC 群の中央値とその 95%信頼区間を算出した。また, 発熱持続期間の平均の差 (OC 群-TH 群及び OC 群-TL 群) とその 95%信頼区間を算出した。TH 群又は TL 群に対する OC 群の発熱持続期間の平均の差の 95%信頼区間の下限値が -28.9 時間を越えないことを効果判断の目安とした。

(2) 副次評価項目の解析

1) インフルエンザ罹病期間

a) TH 群, TL 群及び OC 群の中央値とその 95%信頼区間を算出した。また, インフルエンザ罹病期間の平均の差 (OC 群-TH 群及び OC 群-TL 群) とその 95%信頼区間を算出した。

安全性

(1) 有害事象

- 1) 有害事象の内訳を, MedDRA/J (Ver.10.1) により読み替えた。
- 2) 発現頻度を群別, 因果関係別に集計した。

要約・結論：

有効性の結果：

(1) 発熱持続期間

発熱持続期間の中央値 (95%信頼区間) は, PPS 採用患者では, TH 群で 40.2 (31.5~42.8) 時間, TL 群で 42.2 (37.3~62.1) 時間, OC 群で 28.8 (19.8~41.5) 時間であった。TH 群と OC 群との平均の差及びその 95%信頼区間は-6.6 (-15.7~2.5) 時間, TL 群と OC 群との平均の差及びその 95%信頼区間は-13.2 (-23.5~-2.9) 時間であり, OC 群との平均の差の 95%信頼区間の下限値は TH 群及び TL 群ともに-28.9 時間を下回らなかった。TH 群と TL 群とでは平均で 6.6 時間の差があり, 用量反応性に差がみられた。

(2) インフルエンザ罹病期間

インフルエンザ罹病期間の中央値 (95%信頼区間) は, TH 群で 54.2 (42.8~82.8) 時間, TL 群で 72.8 (65.2~94.0) 時間, OC 群で 47.4 (40.5~78.6) 時間であった。TH 群と OC 群との平均の差及びその 95%信頼区間は-6.9 (-31.8~18.1) 時間, TL 群と OC 群との平均の差及びその 95%信頼区間は-18.0 (-42.0~6.0) 時間であった。また, 共変量で調整してもハザード比に違いはみられなかった。

安全性の結果：

- (1) 安全性解析対象集団 160 名中, 重篤な有害事象は TH 群で 1 名に 1 件 (血便排泄による入院), TL 群で 1 名に 1 件 (肺炎による入院) 発現した。治験薬との因果関係は, それぞれ「関係あるかもしれない」, 及び「関係なし」であった。また, 死亡した患者はいなかった。
- (2) 有害事象の発現率は TH 群で 40.0% (22/55 名, 34 件), TL 群で 38.5% (20/52 名, 35 件), OC 群で 43.4% (23/53 名, 44 件) であり, 投与群間でほぼ同様の結果であった。いずれの投与群でも重度の有害事象はなく, 全体で最も多かった有害事象である下痢の発現率は, TH 群で 14.5% (8/55 名), TL 群で 7.7% (4/52 名), OC 群で 11.3% (6/53 名) であった。なお, T-705a の特異的な有害事象である血中尿酸増加の発現率は TH 群で 1.8% (1/55 名) であり, TL 群及び OC 群では発現しなかった。

結論：

主要評価項目である発熱持続期間について, OC 群との平均の差の 95%信頼区間の下限值は, TH 群及び TL 群ともに予め定めた閾値 (-28.9 時間) を下回らず, 季節性インフルエンザに対して TH 群及び TL 群とも薬効を確認することができた。また, TH 群と TL 群との間で発熱持続期間の平均の差は 6.6 時間であり, 薬効に対する用量反応性の差を検出することができた。副次評価項目であるインフルエンザ罹病期間でも, TH 群と TL 群との間で平均の差が 11.1 時間あり, 用量反応性の差を検出することができた。