

アビガン臨床試験

健康長寿イノベーションセンター(HAIC) センター長 原田和昌
研究開発ユニット長 金井信雄, 専門副部長 吉岡まみ

ファビピラビル(商品名アビガン)は、富山化学工業株式会社が創製した抗ウイルス薬である。RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬であり、インフルエンザに有効性を持つ。日本でも抗インフルエンザ薬として2014年3月に承認されているが、催奇形性があることもあって一般流通はしておらず、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう、厳格な流通管理および十分に安全対策を実施すること等が承認条件とされている。また、エボラ出血熱(エボラウイルス病)や重症熱性血小板減少症候群(SFTS)などへの有効性も検証されているところであった。

ファビピラビルが新型コロナに有効な可能性があるという報告は、武漢ウイルス研究所が実験室でペロE6細胞にSARS-CoV-2を感染させた実験が最初である¹⁾。この研究では、レムデシビル、クロロキン、リバビリン、ナファモスタットなどと一緒にファビピラビルについても評価した。レムデシビルとクロロキンの高いウイルス阻害効果を認め、レムデシビルについてはACTT-1試験²⁾での有効性証明につながった。ファビピラビルについて、この論文では「ペロE6細胞でのEC50値が67 μ Mと高いものの、エボラウイルスからマウスを保護するのに100%有効であることが示されており、評価は保留」とした。

COVID-19に対して確立された治療法が存在しない中、患者数の拡大が懸念されることから、COVID-19に効果のある治療法の開発が急務であった。国立国際医療研究センターは国際共同試験であるレムデシビルのACTT-1試

験を優先するという方針となり、当センターには、ヒトにおいてファビピラビルのCOVID-19に対する効果を検証する臨床試験の依頼が来た。

そもそもアビガンは国産の抗ウイルス薬であることもあり、日本国内における期待は非常に大きく、この時期の新型コロナの致死率は約5%と非常に高かったこともあり、当時の安倍晋三首相の後押しもあって、アビガンは各医療施設の判断の下、compassionate useとして2020年2月から使用できるようになっていた。アビガン使用に関しては、IRBの承認と全例登録が必要な観察研究という形をとった。一方、タイの国民医療保障事務局(NHSO)は、国内のCOVID-19患者の治療に用いるためアビガンを購入していた。

パンデミック下においてはランダム化比較試験(RCT)のようなエビデンスレベルの高い臨床研究を実施するのは極めて困難なわけであるが、アメリカの全米アカデミーズ(National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine)は、「RCTは治験薬の相対的な利益とリスクを特定する最も信頼できる方法であり、流行時にはあらゆる努力を払って実施すべき」という結論に至っている。実際、アメリカやイギリスは、レムデシビルやデキサメタゾンという新型コロナの治療薬の有効性を、流行から半年も経過しない間にRCTというエビデンスレベルの高い形で示すことができた。

藤田医科大学がアビガンのランダム化比較試験を行った。対象は無症状ま

たは軽症の新型コロナウイルス感染症患者86人であり、介入群は1~10日目にアビガンを投与し、対象群は6~15日目にアビガンを投与して、6日目のウイルス消失患者割合を主要評価項目としたものであるが³⁾、有効性は示されなかった。

こうした状況下で、2020年3月より軽症~中等症のSARS-COV2感染者(COVID-19患者)を対象に、アビガン投与時の有効性が既存治療(対症療法)と比べて上回ることを、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)の経時的推移を主要評価項目として検証する、第III相、非盲検多施設共同ランダム化比較試験が開始された。当センターの役割としては、旧都立病院の組織化と患者リクルート、代表の倫理委員会を期待された。実際、当センターは多摩総合医療センター、豊島病院の倫理委員会として機能した。センターからの登録患者は、板橋保健所の鈴木眞美所長や近隣医師会との連携、さらには東京都庁調整本部の矢澤知子氏の協力を仰いだものの1例のみであった。パンデミック下で新型コロナの致死率が高い時期であったこと、アビガンは内服ということもあり、酸素療法を要する患者さんでは投与しにくいことから、PMDAとの治験相談の上、中等症Iに対する非盲検試験のデザインとなった経緯がある。その結果はInfectious Diseases and Therapy誌に掲載された⁴⁾。

中等症IのCOVID-19と診断された患者において、発症(体温37.5℃以上を記録)から10日以内に、プラセボ群またはアビガン(1日目に1800mgを1日2

回、その後800mgを1日2回、最大13日間)投与群に1対2の割合でランダムに割り付けた。主要評価項目は、体温、酸素飽和度、胸部画像所見の改善、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)PCR2回連続陰性が達成されるまでの期間の複合アウトカムであった。156人のCOVID-19患者がランダム化された。主要評価項目の中央値は、アビガン投与群で11.9日(95%CI, 10.0-13.1日)、プラセボ投与群で14.7日(95%CI, 10.5-17.9日)と、有意差が観察された(補正ハザード比1.59 [95%CI, 1.02-2.48], $p=0.0136$)。胸部画像所見が改善するまでの期間、SARS-

CoV-2 PCR 2回連続陰性を達成するまでの時間については有意差があったものの(それぞれ $p=0.0287$, $p=0.0405$)、体温や酸素飽和度といった臨床的に有用な指標には有意差はなかった。

その後、2020年10月16日にPMDAへ製造販売承認の申請を行ったが、盲検化されていないことから承認は保留となった。そのため、2021年4月より「重症化リスク因子をもつ発症早期COVID-19患者を対象としたファビピラビルの臨床第Ⅲ相試験—プラセボ対照、層別ランダム化、多施設共同、二重

盲検試験—」(企業治験)が開始された。当センターからの登録患者は2例であった。しかしながら、新しい新型コロナ治療薬の承認やワクチンの開発が進んだことから患者リクルートが困難となり、また、サウジアラビアの別の臨床試験(FACCT研究)や北米での臨床試験にて有意差が認められなかったことから、2022年10月に新型コロナ治療薬としてのアビガンの開発は中止された。アビガンの臨床試験ならびに企業治験に協力いただいた多くの方々、ならびに職員の方々にこの場を借りて心より御礼申し上げたい。

【文献】

1. Oestereich L, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 2014; 105:17-21.
2. Beigel JH, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383(19):1813-26.
3. Doi Y, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Nov 17; 64(12):e01897-20.
4. Shinkai M, et al. Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2021 Dec; 10(4):2489-509.