

概要

治験の標題：ファビピラビルの臨床第 III 相試験 インフルエンザ患者を対象とした薬物動態と安全性の検討～オープンラベル，多施設共同試験～
実施医療機関：16 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反復経口投与し，ファビピラビルの薬物動態及び安全性を評価し，必要に応じて 312 試験（比較試験）に反映させる。
治験方法： ファビピラビルを 1 日目 1 回目 1200 mg，2 回目 400 mg，2 日目以降 400 mg を朝夕 2 回 4 日間経口投与した。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：12 名 解析時：組入れ患者数：16 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）が出始めてから，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 1) 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

用量及び投与方法：

1 日目 1 回目 1200 mg, 2 回目 400 mg, 翌日から 400 mg×2 回/日×4 日間投与とした。

治療期間：5 日間 (10 回)

評価基準：

(1) 有効性：

1) インフルエンザ罹病期間

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て評価した。

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)

腋下温が 36.9°C 以下に復してから 21.5 時間以上 36.9°C 以下を維持した場合を「解熱」と定義し、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。

(2) 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 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」を参考として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：

(1) 薬物動態の解析

- 1) ファビピラビル及び M1 の血漿中濃度推移
- 2) ファビピラビル及び M1 の血漿中濃度の経時的推移を示した。

(2) 有効性の解析

1) インフルエンザ罹病期間の解析

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, 中央値及びその 95%信頼区間を算出した。

2) 発熱持続期間の解析

発熱持続期間の中央値及びその 95%信頼区間を算出した。

3) 鼻腔ぬぐい液中インフルエンザウイルス力価の解析

各測定時点のウイルス力価及び投与前値からの変化量の要約統計量を算出した。

(3) 安全性の解析

1) 有害事象

有害事象名を MedDRA/J Ver. 12.1 により読み替え, 有害事象別発現頻度を集計した。

要約・結論：

薬物動態及び有効性の結果：

- (1) 本治験のインフルエンザ患者の血漿中濃度は, ファビピラビル, M1 とともに健康成人を対象とした JP111 試験の被験者ごとの血漿中濃度のほぼ範囲内であった。15 日目には健康成人と同様にファビピラビル, M1 とともにすべての患者で血漿中から消失した。また, 併用薬剤によってファビピラビル及び M1 の血漿中濃度は変わらなかった。
- (2) インフルエンザ主要症状罹病期間の中央値 (95%信頼区間)の中央値 (95%信頼区間) は 48.5 時間 (20.3~89.1 時間)であった。また, 発熱持続時間の中央値 (95%信頼区間) は 45.6 時間 (37.5~68.2 時間) であった。ウイルス力価の平均±標準偏差は, ベースライン (組入れ時) が 5.49 ± 1.52 , 2 日目が 2.79 ± 2.14 , 3 日目が 0.41 ± 0.84 , 8 日目が $0.00 \pm 0.00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$ であり, 3 日目に測定下限値 (1.5 未満) まで低下した。ウイルス残存率は 3 日目に低下し, 4 日目以降に検査したすべての患者でウイルスが消失した。

安全性の結果：

死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。有害事象発現率は 25.0% (4/16 名, 5 件) であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現率は 18.8% (3/16 名, 4 件) であり, その内訳は高尿酸血症及び血中尿酸増加が各 1 名 1 件, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 名に各 1 件であった。発現した有害事象はすべて軽度であった。

内分泌系検査では問題となる変動は認められなかった。

結論：

本治験のインフルエンザ患者の血漿中濃度は、ファビピラビル，M1ともに，健康成人を対象としたJP111試験のグループ1の被験者ごとの血漿中濃度のほぼ範囲内であった。また，本治験ではJP205試験の高用量群の用法・用量（600 mg 1日2回1日間投与後1日1回4日間投与）から増量して実施したが，有害事象発現率は25.0%（4/16名，5件）で，高用量群の有害事象発現率40.0%（22/55名，34件）より増加することはなかった。更に，JP111試験のグループ1の健康成人の有害事象発現率66.7%（4/6名，4件）と比較しても有害事象発現率は増加することはなかった。臨床検査値やバイタルサイン及び内分泌検査でも臨床的に重要な異常と判断されるものはなく，本治験で設定した用法・用量での薬物動態及び安全性は確認できたと考えた。