

シリーズ◎新興感染症

アビガン、「有効性が不明確」で継続審議に

単盲検による影響を指摘、企業側は異例の「恨み節」コメント

2020/12/22

野村和博 = 日経バイオテク

厚生労働省は2020年12月21日、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会を開催した。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する治療薬として効能効果の一部変更の申請を行っていた「アビガン」（ファビピラビル、富士フィルム富山化学）について、「現時点で有効性が明確に判断できない」として、継続審議となった。部会では単盲検試験による影響などが主に議論されたという。現在実施中の臨床試験の結果を待って、再審議される予定だ。富士フィルム側は審議結果に対して「試験デザインは当局の合意を得ていた。残念である」とする、「恨み節」とも受け取れる異例のコメントを発表した。

今回の審議で主に議論されたのは、富士フィルムが国内で行った国内の第3相臨床試験（登録番号：JapicCTI-205238）の結果だ。単盲検ランダム化多施設共同比較試験として行われており、主要評価項目は、体温、酸素飽和度、胸部画像所見の軽快およびSARS-CoV-2が陰性化するまでの期間。副次評価項目は、有害事象と7ポイントスケールによる患者状態推移とされた。アダプティブデザインとなっており、途中で症例が追加された。

同試験は画像所見が主要評価項目に入っており、単盲検であることからバイアスの影響が議論されやすかったと想像できる。試験の結果は、主要評価項目であるSARS-CoV-2が陰性化するまでの期間の中央値は、介入群では11.9日、対照群では14.7日であり、アビガンの投与によって有意に短縮された（ $p=0.0136$ 、調整後ハザード比：1.593、95%信頼区間：1.042-2.479）。

薬剤を評価するには単盲検より二重盲検が適することは言うまでもないが、二重盲検は参加する医師および医療機関の負担が大きい。また倫理的な問題も生じやすい。COVID-19に対応していた当時の各地の医療機関の事情を鑑みると、単盲検を選択したことに関しては致し方なかった部分もあるだろう。部会では、単盲検による影響と、主要評価項目以外も含めた各評価項目における臨床的意義について議論されたが、詳細は明かされなかった。

なお厚生労働省医薬品審査管理課は「有効性が否定されたものでも、承認が不可となったわけでもない。データを待って引き続き審議を続けていくという結論だ」と強調、ミスリードとなる報道を行わないようメディアに釘を刺した。

現在アビガンは米国およびクウェートでCOVID-19に対する第3相臨床試験が実施中で、二重盲検試験として行われている。富士フィルムはこれらのデータを待ち、改めて申請することになりそうだ。

なお、部会の結論を受けて、富士フィルムおよび富士フィルム富山化学は以下のようなコメントを発表した。部会の審議結果に対して企業がこのようなコメントを発表するのは異例のことだ。

富士フィルムおよび富士フィルム富山化学のコメント

本年3月に開始した、国内の企業治験にて、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者に対する「アビガン」の有効性を、主要評価項目において統計学的有意差をもって確認できたにもかかわらず、COVID-19に係る効能・効果などを追加する製造販売承認事項一部変更承認の可否が継続審議となったことは、非常に残念である。

企業治験を開始した本年3月は、COVID-19でみられる肺炎症状が急速に悪化する症例があるなど、病態解明がまだ進んでいない時期であった。急速に症状が悪化する患者さんへの救済措置を講じることは治験実施にあたっての倫理的課題でもあることから、医学専門家の意見を踏まえて治験のプロトコルを策定した。当該プロトコルは、適正プロセスに則ってPMDA（医薬品医療機器総合機構）に提示し、合意を得たものである。

これまで富士フイルム富山化学は、COVID-19の感染拡大の抑止や流行の終息に貢献すべく、厚労省の要請の下、薬剤提供などを通じて観察研究に協力するとともに、各企業と連携して「アビガン」の増産も進めてきた。観察研究では、既に1000近くの医療機関で、1万人を超える患者さんに「アビガン」が投与されている。

今後、早期承認取得に向けて、厚労省、PMDAと審議結果を踏まえた対応を協議していく。