

## 研究計画書

ファビピラビル等の抗ウイルス薬が投与された COVID-19 患者の背景因子と治療効果の検討（観察研究）

研究代表者：

土井洋平（藤田医科大学 微生物学講座・感染症科 教授）

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98

TEL：0562-93-9241、FAX：0562-93-3576

研究事務局：

（藤田医科大学 研究支援推進本部）

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98

TEL：0562-93-9241、FAX：0562-93-3576

令和2年3月8日作成 第0.1版

令和2年3月10日作成 第1.0版

## 0. 概要

### 試験名

ファビピラビル等の抗ウイルス薬が投与された COVID-19 患者の背景因子と治療効果の検討（後ろ向き観察研究）

### 試験予定期間

倫理審査承認日から 2020 年 12 月 31 日

### 目的

COVID-19 に対してファビピラビル等の抗ウイルス薬治療がなされた患者の背景因子と治療効果を多施設で迅速に収集することにより、それらの薬剤の効果を推定し、今後の臨床研究に役立てる。

### 研究実施体制

#### （1）研究形態

藤田医科大学のみで行われる研究

ただし、情報は、多施設から収集する（既存情報の提供のみ）。

#### （2）藤田医科大学内の研究組織

##### 研究責任者

医学部 微生物学講座・感染症科

教授 土井 洋平

##### 研究協力者

研究支援推進本部 治験・臨床研究支援センター

センター長 近藤 征史

##### 研究事務局

研究支援推進本部

医学部医学科 再生医療学講座

講座教授 松山 晃文

TEL：0562-93-9241、FAX:0562-93-3576

#### （3）関連機関

既存情報の提供を行う各施設

別紙リスト（随時更新予定※）

※本研究においては、既存試料・情報の提供のみを行う者をあらかじめ特定することが困難であって、提供を行う者が極めて多数となることが想定される。そのため施設リストの更新についての変更申請は行わず、研究責任者が研究機関の長に行う定期報告の際にリストを添付して報告することとする。

### 主要評価項目

薬剤投与後の患者の状態の改善

### 副次評価項目

患者の背景因子や重症度と薬剤投与後の患者の状態との相関  
ウイルス陰性化の有無、生存、退院などの予後情報

### 試験シエーマ

COVID-19 に対しファビピラビル等の抗ウイルス薬投与を受けた患者  
医療機関より臨床情報を提供  
↓  
研究事務局で集計・解析

### 対象

COVID-19 患者

### 目標症例数

200 例、ただし 2020 年 12 月までに投与される患者であり、SARS-CoV-2 の流行の状況により変動が予想される

## 1. 研究の背景及び目的

### 1-1. 背景

ファビピラビルは、富山化学工業株式会社（現・富士フイルム富山化学株式会社）が創製した抗ウイルス薬であり、効能・効果を「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（但し、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る）」に限定して、2014年3月に厚生労働省の承認を受けている。その作用機序は、生体内で変換された三リン酸化体（T-705RTP）がウイルスのRNAポリメラーゼを選択的に阻害するものであることから、インフルエンザウイルス以外のRNAウイルスへも有効性が期待されている。実際、*in vitro* 又は *in vivo* でフィロウイルス科、アレナウイルス科やブニヤウイルス科のウイルスへ効果を示すことが報告されている（19. 文献 1, 2, 3）。SARS-CoV-2 ウイルスに対しても増殖阻害効果があることから、COVID-19 に対して適応外使用されている。投与対象としては、感染症学会の「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版」により、重症度の高い症例への投与が示唆されている。また、催奇性を有する可能性から、妊婦、妊娠の可能性のある患者には禁忌とされている。

しかしながら、COVID-19 に対するファビピラビルをはじめとする抗ウイルス薬の実際の治療効果や、それに関連する背景因子などは不明であり、投与症例の詳細な解析が必要である。そのために、レジストリー研究を開始する計画である。一方、実際にどのような症例（患者背景、重篤度）で抗ウイルス薬が投与され、その効果が見られるかどうかを迅速に集計、公表することが期待されている。そこで、本研究は、ファビピラビル投与患者を中心に、COVID-19 に対し抗ウイルス薬を投与された患者の臨床症状を集計する。

### 1-2. 研究の目的

ファビピラビルなど抗ウイルス薬が投与された COVID-19 症例の背景と重症度とその反応性、安全性を迅速に集計して、逐次公表することを目的とする。

### 1-3. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は、COVID-19 患者の診療上得られた情報の後方視的な解析であり、本研究自体に、研究目的の介入や侵襲性はない。特に、ファビピラビル投与症例の患者背景とその反応性、安全性を迅速に集計して、逐次公表することにより、医師の適応外使用の判断の一助、またファビピラビルに関連した種々の臨床研究の立案する上での有用な情報になることが期待される。詳細なレジストリー研究は、国立国際医療研究センターを共同で実施する予定である。

## 2. 研究の種類及びデザイン

## 2-1. 研究の種類

観察研究

介入の有無：無

対照群の有無：無

侵襲の有無：無

検証するレベル：探索的

未承認・適応外の医薬品・医療機器の使用：有

ファビピラビルなどは適応外薬剤であるが、投与の決定は既に診療上の必要性から各医療施設で判断されているため、本研究には含まれない。投与された患者のカルテ情報を使用するため、介入の有無については、無と判断する。

製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究該当：無

研究結果の広告利用の可能性：無

## 2-2. 研究予定期間

倫理審査承認日より 2020 年 12 月 31 日

### 2-3. 試験シエーマ

COVID-19 に対しファビピラビル等の抗ウイルス薬投与を受けた患者

医療機関より臨床情報を提供

↓

研究事務局で集計・解析

## 2-4. 対象

COVID-19 患者

## 2-5. 評価項目

患者転帰情報

臨床経過、生存/死亡、転院/無増悪生存期間（PFS）など

安全性情報

## 2-6. 症例数

研究対象者数

予定登録患者数 約 200 例

設定根拠

COVID-19 の流行状態に依存するものの、レジストリー研究が実施可能となる時期まで、探索的に効果、安全性を検討するには、約 200 例の登録、解析が必要と考え得る。観察研究であることから、適宜中間結果を公表する予定である。

## 3. 本研究で用いる基準、定義

ウイルス検査

咽頭ぬぐい液または鼻咽頭ぬぐい液からの核酸増幅法による SARS-CoV2 の検出  
**ファビピラビル投与後の臨床経過**

改善、増悪、不変、不明は、熱型、酸素投与量などから担当医の全般的な評価で判断する。

**Performance Status (ECOG)**

Scale	内容
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に厳しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座 っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はで きない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない、自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

**有害事象の判定基準**

有害事象の評価は，“National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver 5.0(CTCAE) [日本語訳 JCOG 版]” に準じて行う。

**4. 症例・除外選択基準**

**選択基準**

下記の全ての基準を満たす

- 1) 咽頭ぬぐい液または鼻咽頭ぬぐい液を検体として、核酸増幅法で SARS-CoV-2 陽性であることが確認されている症例
- 2) ファビピラビル、シクレソニド、インターフェロン製剤、Remdesivir、クロロキシン、カレトラ配合錠などの抗ウイルス薬、または抗ウイルス効果が示されている薬剤が投与された症例
- 3) 各施設が臨床情報を研究事務局に提供が可能な場合

**除外基準**

- 1) 介入研究としてファビピラビルが投与されている患者
- 2) 本研究に関して研究事務局に情報提供を拒否した患者
- 3) 情報提供施設が患者情報の提供を拒否した場合

## 5. 登録の手順

研究責任者は、COVID-19 に対しファビピラビルを適応外使用している施設に研究の協力を依頼する。提供施設のファビピラビル投与医師は、必要なデータを研究事務局に報告する。

## 6. 観察項目

### 6-1. 対象となる治療

抗ウイルス薬を使用した患者を対象とするが、薬剤治療が適応外使用として、施設、担当医師の判断で、医療行為として行われた後に行われる観察研究である。本研究では、投与後の効果や安全に関する情報を診療録より抽出する。

以下の薬の投与は、本試験の治療とは考えないが、参考に記載する。

さらに詳細な情報は、最新の添付文書とインタビューフォームを参照のこと。

使用薬名：アビガン®(ファビピラビル)

製造元：富士フイルム富山化学株式会社

対象疾患：新型インフルエンザ

適応の範囲内     適応の範囲外

用法・容量：ファビピラビルとして 1 日目は 1 回 1600mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600mg を 1 日 2 回経口投与する。総投与期間は 5 日間とすること（COVID-19 には、これ以上の用量が投与されることがある）

### 6-2. 観察項目

情報用紙参照（添付）

#### 1) 患者基本情報

施設名 患者の性別、生年月、入院日、退院日など

ウイルス検査の結果、既存疾患、入院時の状態

#### 2) 投薬時の状態

患者の状態、治療内容、検査値、薬剤の名称、投与量および投与期間

## 7. データ収集と記載

FAX、郵送または電子的にデータを収集する。

## 8. 個人情報等の取扱い

### 8-1. 匿名化の方法

症例登録には登録症例の氏名、診療録 ID 等は使用しない。患者情報は、研究事務局で発行される施設番号と登録番号を用いて報告される。情報のやりとりはこれらの番号を用いて行われる。氏名等の登録症例の個人情報と登録番号に関しては、各研究

施設で対応表を作成して管理し、対応表は各施設における研究責任者が厳重に施錠管理する。また研究の発表・報告に際しても個人情報は一切公表しない。

### 8-2. 情報の管理・保管

本研究における患者情報は「8-1. 匿名化の方法」に記載した方法により匿名化される。対応表は各施設において厳重に施錠管理する。匿名化後のデータに関しては、研究結果を公表した後に少なくとも5年間の情報保存後、個人情報の取り扱いに十分注意して破棄される。施設外への対応表の持ち出しを禁止する。学会発表・論文執筆などで解析されたデータが公になることはあるが、個人情報が開示されることはない。

### 8-3. 既存情報の提供に関する記録

既存情報の提供を受ける研究機関（藤田医科大学）においては、①提供機関のリスト②提供元の機関における取得の経緯③試料・情報の項目の記載された研究計画書を、情報の提供に関する記録として代用し、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間保管する。

また、既存情報の提供をいただく各機関においては、各機関における提供に関する手続きに従い、機関の長への届出等を保管していただく等により提供の記録を残していただく。各機関で提供に関する記録が適切になされるよう、提供を求める際や受領の際に案内を行う。

## 9. インフォームド・コンセント等について

研究責任者は、インフォームド・コンセントに代わる手続きとして、藤田医科大学研究支援推進本部ホームページ内に以下の事項を記載する（掲載期間：倫理審査委員会承認日～2020年12月31日）※。

- ① 研究の概要、試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

※COVID-19の疾患としての性質を鑑み、情報提供施設の情報の公開は研究責任者が社会情勢を判断して決定することとする。

## 10. 研究対象から得られた情報の将来活用



本試験で得られたデータを二次利用することが有益であると判断した場合は、個人情報保護に細心の注意を払い、データの二次利用をすることがあり得る。また、国立国際医療研究センター等研究機関と必要な手続きを経た上でデータを共有する可能性がある。いずれの場合も、関係法令・指針等を遵守し、適切な手続きを経て行う。

## 1 1. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク

### 1 1-1. 予測される利益

本研究により、参加者個人に対する直接の利益は生じない。解析結果により、COVID-19の治療の進歩に貢献できる可能性がある。

### 1 1-2. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク

本研究は観察研究であり、この試験に参加することで生じる侵襲や検査等の負担はない。個人情報は匿名化し、細心の注意をもって取り扱うため、漏洩等のリスクは低いと考える。全体として、研究の不利益より利益が上回ると考える。

## 1 2. 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応

研究対象者等から本研究に関する相談等があった場合は、研究事務局を通して、研究責任者が誠意を持って対応する。

## 1 3. 研究実施後における医療の提供に関する対応、有害事象発生時の取扱い

本研究は、観察研究であり、該当しない。

## 1 4. 研究に関する情報の公開

本研究は、観察研究であり、速報を目的するものであり、データベースなどに公開しない。研究の概要や中間解析などは研究事務局より適宜、ホームページ等で公表する。

## 1 5. 研究機関の長への報告内容および方法

研究責任者は、本研究の進捗状況、終了について、また適正性・信頼性・継続性に影響を与える事実を把握した場合、自施設の手順に従い研究機関の長へ報告する。

## 1 6. 研究に関する業務委託

なし

## 1 7. 本研究実施に係る利益相反および資金源

本研究には、AMED 研究課題（①SARS-CoV2 感染無症状・軽症患者におけるウイルス量低減効果の検討を目的としたファビピラビルの多施設非盲検ランダム化臨床試験、②ファビピラビルを投与された中等症・重症患者における臨床経過の検討を目的とした

多施設観察研究)の資金を使用する。本研究において、企業・団体等から資金提供はない。また研究者個人について、本研究に関して開示すべき利益相反関係はない。

上記AMED研究課題①において、富士フイルム富山化学株式会社から薬剤の無償提供を受けている。しかし、本研究の実施に関して同社は一切関与しない。研究者は研究の公正さが損なわれないよう十分に留意しつつ研究を遂行する。また、藤田医科大学利益相反委員会へ申請を行い、適切な利益相反マネジメントを受けて研究を実施する。

## 18. モニタリング・監査

本研究では、モニタリング及び監査は行わない。

## 19. 文献

1. Gowen BB, Wong MH, Jung KH, Sanders AB, Mendenhall M, Bailey KW, et al. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3168-76.
2. Mendenhall M, Russell A, Smee DF, Hall JO, Skirpstunas R, Furuta Y, et al. Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic Fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1342
3. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Rieger T, Muñoz-Fontela C, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 2014;105:17-21.