

中間報告

ファビピラビル観察研究中間報告 (2020年5月15日現在)

藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局

はじめに

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、2019年12月に中華人民共和国(中国)湖北省で原因不明の肺炎患者から同定された。その後 SARS-CoV-2 は世界各地に拡散し、2020年5月15日現在、全世界で450万人余りが感染している。本邦ではこれまでに1万6千人余りが感染し、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)により700人余りの死亡が確認されている。

ファビピラビル(商品名アビガン®)は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新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ患者への投与が検討される医薬品として2014年に承認された。ファビピラビルは、そのリボシル三リン酸体が幅広いRNAウイルスの増殖を抑制するRNA依存性ポリメラーゼ阻害薬であり、RNAウイルスであるSARS-CoV-2に対しても増殖抑制活性を持つことが報告されている¹⁾。臨床研究としては、中国で行われた非無作為化試験で抗HIV薬であるロピナビル・リトナビル(商品名カレトラ®)及びインターフェロンαを14日間投与された患者に比べファビピラビル及びインターフェロンαを14日間投与された患者でSARS-CoV-2の陰性化がより早く、また14日目のCT画像所見がより改善していたことが報告されている²⁾。また、同じく中国でCOVID-19患者を対象に行われた無作為化試験で、抗インフルエンザ薬であるウミフェノビルを10日間投与された患者に比べファビピラビルを10日間投与された患者で、7日目の症状改善率が有意差はないものの高い傾向があったこと、また発熱期間と咳嗽期間が短かったことが未査読論文として報告されている³⁾。

このような予備的情報を踏まえ、医療施設の判断によりファビピラビルを入院中のCOVID-19患者に対し適応外のcompassionate useとして投与する観察

研究が2020年2月より開始されており、患者への投与が行われている。適応外使用に当たっては日本感染症学会の「COVID-19に対する薬物治療の考え方 第3版(2020年5月8日)」⁴⁾を参照することが推奨されている。そして実際にファビピラビルの投与が行われた症例については、国立国際医療研究センター(NCGM)が実施しているレジストリ研究(後ろ向きの観察研究)および藤田医科大学が実施している抗ウイルス薬観察研究への登録が依頼されている。

本稿では、2020年5月15日時点で抗ウイルス薬観察研究に登録されたファビピラビル投与症例の臨床情報を集計し報告する。

方 法

医療機関より厚生労働省にファビピラビルの適応外使用の依頼があり要件を満たしている場合、ファビピラビルが製造販売元の富士フィルム富山化学より本観察研究の対象となる入院患者への投与のため医療機関に提供されている⁵⁾。本研究では、参加医療機関に対し当該患者へのファビピラビル投与開始時および入院から約1か月を経過するまでに、患者背景、合併疾患、ファビピラビル投与開始時の重症度、薬剤の投与量と投与期間、併用薬、有害事象、入院から約1か月までの転帰の入力を依頼した。データの収集と解析にはオンラインデータ集積管理システムであるREDCapのサーベイ機能を用いた。本研究は藤田医科大学医学研究倫理審査委員会の許可を得て行われている。

結 果

【概観】

2020年5月15日18時時点で、407の医療施設からファビピラビル投与患者2,158例が登録された。このうち患者背景まで入力されている症例が2,127例、ファビピラビル投与開始7日目の経過まで入力されている症例が1,713例、14日目の経過まで入力され

ている症例が 1,282 例、入院から約 1 か月後までに生じた転帰が入力されている症例が 1,918 例であった。なお、本観察研究は迅速性と簡便性を重視する観点からサーベイ機能を使用しているためデータクリーニングは限定的であること、また転院元、転院先などの情報は得られていないため、転院患者でファビピラビルの投与が複数施設に及んだ場合に同一患者がそれぞれの医療施設から入力されている可能性などがあることに留意されたい。

【患者背景】

年代分布、性別、基礎疾患の有無（糖尿病、心血管疾患、慢性肺疾患、免疫抑制状態）、他の抗ウイルス作用のある薬剤の投与の有無（シクレソニド、ロピナビル・リトナビル、その他）について Table 1 に示す。60 歳以上が 52.3%を占めており、また 67.1%が男性だった。また、合併症として糖尿病、心血管疾患、慢性肺疾患、免疫抑制状態のうち少なくともひとつがある患者が 49.2%を占めていた。また、気管支喘息治療薬として既に承認されており、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が示されている⁶⁾シクレソニドが 41.6%に投与されていた。

Table 1. COVID-19 に対しファビピラビルの投与された患者の背景因子

項目	カテゴリ	n	(%)
年齢群(n=2,158)	10 代未満	0	(0%)
	10 代	2	(0.1%)
	20 代	71	(3.3%)
	30 代	133	(6.2%)
	40 代	313	(14.5%)
	50 代	511	(23.7%)
	60 代	437	(20.3%)
	70 代	380	(17.6%)
	80 代	249	(11.5%)
	90 代以上	62	(2.9%)
性別(n=2,158)	男性	1,447	(67.1%)
	女性	711	(32.9%)
糖尿病(n=2,135)	あり	521	(24.4%)
	なし	1,614	(75.6%)
心血管疾患(n=2,136)	あり	533	(25%)
	なし	1,603	(75%)
糖尿病もしくは心血管疾患(n=2,139)	あり	855	(40%)
	なし	1,284	(60%)
慢性肺疾患(n=2,136)	あり	248	(11.6%)
	なし	1,888	(88.4%)
免疫抑制状態(n=2,134)	あり	156	(7.3%)
	なし	1,978	(92.7%)
いずれかの合併症(n=2,140)	あり	1,053	(49.2%)
	なし	1,087	(50.8%)
シクレソニド(n=2,081)	あり	865	(41.6%)
	なし	1,216	(58.4%)
ロピナビル・リトナビル(n=2,017)	あり	69	(3.4%)
	なし	1,948	(96.6%)
その他 COVID-19 の治療に関連した薬剤(n=2,043)	あり	566	(27.7%)
	なし	1,477	(72.3%)
転帰(n=1,918)	死亡退院	223	(11.6%)
	転院 (増悪)	111	(5.8%)
	入院中 (生存)	490	(25.5%)
	転院 (軽快)	180	(9.4%)
	退院 (生存)	914	(47.7%)

【ファビピラビルの投与状況】

ファビピラビルの投与状況を Table 2 に示す。投与患者の 92.8% で 1 回 1,800 mg 2 回の後、800 mg 1 日 2 回投与の用量が用いられていた。投与期間の中央値は 11 日だった。陽性確認日および入院日から投与開始日までの中央値はそれぞれ 2 日と 1 日だった。

Table 2. ファビピラビルの投与状況

(a) ファビピラビルの投与量					
n	投与量		n(%)		
2,141	1 回 1,600 mg 2 回の後、600 mg 1 日 2 回		115 (5.4%)		
	1 回 1,800 mg 2 回の後、800 mg 1 日 2 回		1,986 (92.8%)		
	その他		40 (1.9%)		
(b) ファビピラビルの投与期間					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
1,672	10.4	5.6	11	7	13
(c) 投与期間陽性確認日から投与開始までの日数					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
2,114	3	3.4	2	1	4
(d) 入院日から投与開始までの日数					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
2,134	2.9	8.2	1	0	3

Table 3. ファビピラビルを投与された患者の重症度別臨床経過および転帰

(a) 投与開始後 7 日目					(b) 投与開始後 14 日目				
		改善	不変	増悪			改善	不変	増悪
投与開始 7 日目 (n=1,713)	軽 症	574 (73.8%)	102 (13.1%)	102 (13.1%)	投与開始 14 日目 (n=1,282)	軽 症	506 (87.8%)	36 (6.2%)	34 (5.9%)
	中等症	498 (66.6%)	91 (12.2%)	159 (21.3%)		中等症	469 (84.5%)	37 (6.7%)	49 (8.8%)
	重 症	75 (40.1%)	59 (31.6%)	53 (28.3%)		重 症	91 (60.3%)	22 (14.6%)	38 (25.2%)
(c) 入院約 1 か月後までの転帰									
		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)			
転帰 (n=1,918)	軽 症	42 (5.1%)	35 (4.2%)	160 (19.3%)	81 (9.8%)	512 (61.7%)			
	中等症	110 (12.7%)	66 (7.6%)	248 (28.7%)	71 (8.2%)	369 (42.7%)			
	重 症	71 (31.7%)	10 (4.5%)	82 (36.6%)	28 (12.5%)	33 (14.7%)			

【重症度】

ファビピラビル投与開始時点の重症度指標につき、酸素化の状態が最も欠損率が低かったため、本報告では酸素投与を必要としていなかった患者を軽症、自発呼吸だが酸素投与を必要としていた患者を中等症、人工呼吸や ECMO を必要としていた患者を重症と定義した。この定義に準ずると、軽症に該当する患者が 976 名 (45.2%)、中等症に該当する患者が 947 名 (43.9%)、重症に該当する患者が 235 名 (10.9%) であった。

【臨床経過と転帰 (重症度別)】

臨床経過については、ファビピラビル投与開始 7 日目および 14 日目において、初期症状が改善、増悪、不変のいずれかと評価されるかを収集した。その結果、軽快と判定されたのは軽症例では 7 日目に 73.8%、14 日目に 87.8%、中等症例では 7 日目に 66.6%、14 日目に 84.5%、重症例では 7 日目に 40.1%、14 日目に 60.3% だった (Table 3)。その一方で増悪と判定されたのは軽症例では 7 日目に 13.1%、14 日目に 5.9%、中等症例では 7 日目に 21.3%、14 日目に 8.8%、重症例では 7 日目に 28.3%、14 日目に 25.2% だった。

転帰は入院から 1 か月後までを目途に生存退院、死亡退院、軽快転院、増悪転院、入院中で評価した。転帰入力時点での死亡率は軽症例で 5.1%、中等症例で 12.7%、重症例で 31.7% だった。

Table 4. ファビピラビルを投与された患者の年齢群別臨床経過および転帰

(a) 投与開始後 7 日目					(b) 投与開始後 14 日目				
		改善	不変	増悪			改善	不変	増悪
投与開始 7 日目 (n=1,713)	10代未満	0	0	0	投与開始 14 日目 (n=1,282)	10代未満	0	0	0
	10代	0	0	0		10代	0	0	0
	20代	51 (86.4%)	4 (6.8%)	4 (6.8%)		20代	35 (94.6%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
	30代	95 (84.1%)	15 (13.3%)	3 (2.7%)		30代	78 (95.1%)	4 (4.9%)	0 (0%)
	40代	201 (77%)	38 (14.6%)	22 (8.4%)		40代	168 (89.4%)	15 (8%)	5 (2.7%)
	50代	327 (77.9%)	47 (11.2%)	46 (11%)		50代	314 (93.2%)	16 (4.7%)	7 (2.1%)
	60代	224 (64.7%)	50 (14.5%)	72 (20.8%)		60代	218 (83.8%)	19 (7.3%)	23 (8.8%)
	70代	160 (56.1%)	52 (18.2%)	73 (25.6%)		70代	169 (74.4%)	22 (9.7%)	36 (15.9%)
	80代	70 (38%)	39 (21.2%)	75 (40.8%)		80代	67 (54.5%)	13 (10.6%)	43 (35%)
	90代以上	19 (42.2%)	7 (15.6%)	19 (42.2%)		90代以上	17 (60.7%)	5 (17.9%)	6 (21.4%)

(c) 入院約 1 か月後までの転帰

		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)
転帰(n=1,918)	10代未満	0	0	0	0	0
	10代	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	20代	1 (1.4%)	0 (0%)	11 (15.9%)	10 (14.5%)	47 (68.1%)
	30代	0 (0%)	2 (1.6%)	24 (19.7%)	16 (13.1%)	80 (65.6%)
	40代	5 (1.8%)	16 (5.7%)	45 (16%)	34 (12.1%)	181 (64.4%)
	50代	11 (2.4%)	25 (5.5%)	99 (21.8%)	42 (9.3%)	277 (61%)
	60代	42 (10.7%)	31 (7.9%)	107 (27.3%)	37 (9.4%)	175 (44.6%)
	70代	65 (19.8%)	24 (7.3%)	100 (30.5%)	26 (7.9%)	113 (34.5%)
	80代	81 (36.7%)	13 (5.9%)	79 (35.7%)	11 (5%)	37 (16.7%)
	90代以上	18 (36%)	0 (0%)	24 (48%)	4 (8%)	4 (8%)

【臨床経過と転帰 (年齢群別)】

年齢群別の臨床経過および転帰を Table 4 に示す。年齢群が上昇するにつれ初期症状の改善率は低下し、59 歳以下では 7 日目で 79.0%、14 日目で 92.4%であったのに対し、60 歳以上では 7 日目で 55.0%、14 日目で 73.8%だった。転帰入力時点での死亡率についても年齢群の上昇に合わせて上昇し、59 歳以下では 1.8%、60 歳以上では 20.8%だった。

【有害事象】

ファビピラビルとの因果関係が疑われる有害事象の有無は 2,158 名で入力され、うち 532 名で 626 件が報告された (Table 5)。尿酸値上昇または高尿酸血症が 335 名(15.52%)で、肝障害または肝機能酵素上昇が 159 名(7.37%)で報告された。

Table 5 ファビピラビル投与との関連が疑われた有害事象

n=2,158	
因果関係が疑われる有害事象が報告された人数	532 (24.65%)
因果関係が疑われる有害事象の入力数 (内訳)	626
高尿酸血症・尿酸値上昇	335 (15.52%)
肝機能障害・肝機能酵素上昇	159 (7.37%)
皮疹・中毒疹	31 (1.44%)
下痢・軟便	16 (0.74%)
腎機能障害・クレアチニン値上昇	16 (0.74%)
嘔吐・嘔気・悪心	11 (0.51%)
発熱	9 (0.42%)
痛風	8 (0.37%)
高カリウム血症	7 (0.32%)
横紋筋融解症・CK値上昇	4 (0.19%)
血小板減少	3 (0.14%)
白血球減少	3 (0.14%)
徐脈	2 (0.09%)
掻痒感	2 (0.09%)
肺炎増悪	2 (0.09%)
凝固系検査値異常	2 (0.09%)
めまい	1 (0.05%)
食思不振	1 (0.05%)
不穏	1 (0.05%)
黄疸	1 (0.05%)
血圧上昇	1 (0.05%)
低ナトリウム血症	1 (0.05%)
貧血	1 (0.05%)
顔面発赤	1 (0.05%)
高血糖	1 (0.05%)
口周囲腫脹	1 (0.05%)
倦怠感	1 (0.05%)
関節炎・付着部炎	1 (0.05%)
血小板増加	1 (0.05%)
口内炎	1 (0.05%)
腹痛	1 (0.05%)
便秘	1 (0.05%)

考 察

本観察研究は COVID-19 に対しファビピラビルが適応外使用された症例につき、その安全性と有効性を俯瞰する目的で行われている。本研究から軽症患者にファビピラビルが投与された場合にほとんどの患者が回復している一方、重症患者では治療経過が思わしくないことも多いことが読み取れる。また、諸外国からの報告^{7,8)}と同じく、死亡率が高齢患者で顕著に高くなっている。ただし本研究ではファビピラビルなどの薬物療法が行われなかった症例は捕捉していないため、ファビピラビルが投与された場合と投与されなかった場合の直接比較を行うことはできない。大規模な疫学研究により、COVID-19 は 8 割以上が軽症で自然軽快することも多いことが示されていることから⁷⁾、慎重に結果を解釈することが必要である。

ファビピラビル投与に伴う有害事象としては血液検査における尿酸値と肝機能酵素値の高値が多く見られた。これらの有害事象は抗インフルエンザ薬としての開発時に行われた臨床試験や治験での知見から予測されるものである。ただし COVID-19 に対するファビピラビルの投与量（初日に 1,800mg を 2 回、2 日目から 800mg を 1 日 2 回）はインフルエンザに対する投与量（初日に 1,600mg を 2 回、2 日目から 600mg を 1 日 2 回）より多く、また投与期間も長くなることが多いことから、ファビピラビル投与時にはこれらの有害事象を注意深く観察することが薦められる。また、動物実験において初期胚の致死や催奇形性が認められていることから、妊娠を除外すること、また投与期間中および投与期間後 10 日間は患者本人、パートナー共に有効な避妊を行う必要がある⁴⁾。

謝 辞

本研究に対し症例情報をご提供いただいた全国の医療施設、医療従事者の皆様に深く感謝申し上げます。

藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局
土井洋平、近藤征史、松山晃文(藤田医科大学医学部)
安藤昌彦、鋤塚八千代(名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部)
石原拓磨(岐阜大学医学部附属病院先端医療・臨床研究推進センター)

本研究は、AMED の課題番号 19fk0108150s0001 の支援を受けた。

文 献

- 1) Wang M, Cao R, Zhang L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271.
- 2) Cai Q, Yang M, Liu D, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020.
- 3) Chen C, Zhang Y, Huang J, *et al.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020.
- 4) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第3版(2020年5月8日).
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200514.pdf. Published 2020. Accessed.
- 5) 厚生労働省. コロナウイルス感染症に対するアビガン(一般名:ファビピラビル)に係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供について.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000625757.pdf>. Accessed.
- 6) Matsuyama S, Kawase M, Nao N, *et al.* The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020.
- 7) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
- 8) Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020.