

## 中間報告

### ファビピラビル観察研究中間報告（第2報）

（2020年6月26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

抗インフルエンザ薬であるファビピラビル（商品名アビガン）は同じく RNA ウイルスである新型コロナウイルス(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<sup>1)</sup>。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する臨床研究としては、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 $\alpha$ 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 $\alpha$ を14日間投与された患者でPCRの陰性化がより早かったことが報告されている<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。さらに本邦で行われた無症状・軽症のCOVID-19患者を対象としたファビピラビルの早期投与、遅延投与の無作為化試験で、PCRの陰性化率、発熱期間について遅延投与群に比べ早期投与群でより改善傾向があったことが発表されているほか<sup>4)</sup>、ロシアで行われているCOVID-19患者の非無作為化試験の中間報告で、5日までのウイルス陰性化率がファビピラビル投与群で62.5%、非投与群で30.0%と前者で有意に高かったことが報告されている<sup>5)</sup>。

本邦では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compassionate useとして投与することが2020年2月より可能となっている。この投与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」（最新版は第6版）<sup>6)</sup>を参照することが推奨されている。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。本稿は後者（抗ウイルス薬観察研究）の第2報である。

#### 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入院患者への投与のため医療機関に提供されている<sup>7)</sup>。本研究は、上記の手順により医療行為の一環としてファビピラビルの投与が行われた場合に、その臨床情報の一部を収集する後ろ向き研究として行われているものである。具体的には、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か月を経過した時点で、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、入院後の転帰の入力を依頼している。

なお、本研究は藤田医科大学の倫理審査委員会の承認を得て実施されている。また、ファビピラビルの投与に当たっては、各医療機関において、医療安全の観点から求められている医薬品の適用外使用に係る手続を実施した上で、患者からの同意取得を行うこととされており、重大な副作用の発生があれば観察研究として情報を収集することとされている。

本報告での予後に関する解析にはKaplan-Meier推定およびCox比例ハザードモデルを用いた。ファビピラビル投与開始日をベースライン日として設定し、転帰入力日までの期間をフォローアップ期間として取り扱った。転帰として死亡退院と入力された場合のみ死亡とし、増悪転院もしくは死亡退院を増悪として取り扱った。死亡または増悪に影響を与える要因として年齢、性別、重症度、基礎疾患(糖尿病、心血管疾患、慢性肺疾患、免疫抑制状態)が考えられたため、それぞれをCox比例ハザードモデルの説明変数とした。各変数同士に多重共線性が疑われる程度の相関は確認できなかった。年齢は連続変数として取り扱い、その他の変数はカテゴリ変数として取り扱った。

#### 結 果

##### 【概観】

2020年6月28日24時時点で、497の医療施設からファビピラビル投与患者2,970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2,951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2,670例、14日目の経過まで入力されている症例が

2,256 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 2,913 例であった。本観察研究は報告の迅速性と医療施設における入力 of 簡便性を優先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。

【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

薬剤の投与の有無について Table 1 に示す。60 歳以上が 55% を占めており、また 65.4% 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 49.8% 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<sup>8)</sup>シクレソニドが 42.1% に投与されていた。これらの比率は第 1 報からほとんど変化していない。

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

項目	カテゴリ	n	(%)
年齢群(n=2,969)	10 代未満	1	(0%)
	10 代	3	(0.1%)
	20 代	99	(3.3%)
	30 代	168	(5.7%)
	40 代	392	(13.2%)
	50 代	673	(22.7%)
	60 代	593	(20%)
	70 代	567	(19.1%)
	80 代	370	(12.5%)
	90 代以上	103	(3.5%)
性別(n=2,970)	男性	1,942	(67.1%)
	女性	1,028	(65.4%)
糖尿病(n=2,959)	あり	731	(24.7%)
	なし	1,028	(75.3%)
心血管疾患(n=2,959)	あり	755	(25.5%)
	なし	2,204	(74.5%)
糖尿病もしくは心血管疾患(n=2,964)	あり	1,209	(40.8%)
	なし	1,755	(59.2%)
慢性肺疾患(n=2,961)	あり	328	(11.1%)
	なし	2,633	(88.9%)
免疫抑制状態(n=2,965)	あり	1,478	(49.8%)
	なし	1,487	(50.2%)
いずれかの合併症(n=2,140)	あり	1,053	(49.2%)
	なし	1,087	(50.8%)
シクレソニド投与(n=2,899)	あり	1,220	(42.1%)
	なし	1,679	(57.9%)
ロピナビル・リトナビル投与(n=2,841)	あり	81	(2.9%)
	なし	2,760	(97.1%)
ナファモスタット投与(n=2,970)	あり	256	(8.6%)
	なし	2,714	(91.4%)
トシリズマブ投与(n=2,970)	あり	45	(1.5%)
	なし	2,925	(98.5%)
全身ステロイド投与(n=2,970)	あり	91	(3.1%)
	なし	2,879	(96.9%)
その他 COVID-19 の治療に関連した薬剤(n=2,870)	あり	702	(24.5%)
	なし	2,168	(75.5%)
転帰(n=2,913)	死亡退院	348	(11.9%)
	転院 (増悪)	155	(5.3%)
	入院中 (生存)	286	(9.8%)
	転院 (軽快)	345	(11.8%)
	退院 (生存)	1,799	(61.1%)

【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 93.6% 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 12 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 日で、これも第 1 報とほぼ変わっていない。

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(%)
2,957	1 回 1,600 mg 2 回の後、600 mg 1 日 2 回				136 (4.6%)
	1 回 1,800 mg 2 回の後、800 mg 1 日 2 回				2,769 (93.6%)
	その他				52 (1.8%)
(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)
2,665	10.6	5.6	12	7	13
(c) 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)
2,937	2.9	3.3	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)
2,948	3.1	10.5	1	0	2

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=2,670)	軽 症	921 (74.3%)	168 (13.5%)	151 (12.2%)	投与開始 14 日目 (n=2,256)	軽 症	871 (86%)	81 (8%)	61 (6%)	
	中等症	735 (65.6%)	128 (11.4%)	257 (22.9%)		中等症	783 (81.2%)	54 (5.6%)	127 (13.2%)	
	重 症	138 (44.5%)	89 (28.7%)	83 (26.8%)		重 症	162 (58.1%)	44 (15.8%)	73 (26.2%)	
(c) 入院約 1 か月後の転帰										
		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)				
転帰 (n=2,913)	軽 症	56 (4.3%)	50 (3.8%)	84 (6.4%)	143 (10.9%)	973 (74.5%)				
	中等症	189 (14.9%)	86 (6.8%)	149 (11.8%)	132 (10.4%)	710 (56.1%)				
	重 症	103 (30.2%)	19 (5.6%)	53 (15.5%)	70 (20.5%)	96 (28.2%)				

【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、本研究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ている。この定義に準ずると、軽症に該当する患者が 1,342 名 (45.2%)、中等症に該当する患者が 1,284 名 (43.2%)、重症に該当する患者が 344 名 (11.6%) であった。なお、この重症度は酸素要求度のみによる分類であり、総合的な重症度を必ずしも反映していない。

【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、改善と判定されたのは軽症例では 7 日目に 74.3%、14 日目に 86%、中等症例では 7 日目に 65.6%、14 日目に 81.2%、重症例では 7 日目に 44.5%、14 日目に 58.1% 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 12.2%、14 日目に 6%、中等症例では 7 日目に 22.9%、14 日目に 13.2%、重症例では 7 日目に 26.8%、14 日目に 26.2% 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 4.3%、中等症例で 14.9%、重症例で 30.2% だった。第 1 報から大きな変化はみられていない。

【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。臨床経過、転帰共に高齢者で悪く、死亡退院率は 50 代で 2.7%であるのに対し、60 代で 10.1%、

70 代で 19.1%、80 代で 34.6%、90 代以上で 33.3%と、年齢と共に急激に上昇している。これは海外からの報告と一致する傾向である<sup>9)</sup>。

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=2,670)	10 代未満	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	投与開始 14 日目 (n=2,256)	10 代未満	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	10 代	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)		10 代	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)
	20 代	78 (84.8%)	8 (8.7%)	6 (6.5%)		20 代	61 (91%)	3 (4.5%)	3 (4.5%)
	30 代	129 (81.6%)	22 (13.9%)	7 (4.4%)		30 代	113 (94.2%)	6 (5%)	1 (0.8%)
	40 代	272 (77.1%)	49 (13.9%)	32 (9.1%)		40 代	255 (90.4%)	19 (6.7%)	8 (2.8%)
	50 代	487 (78%)	64 (10.3%)	73 (11.7%)		50 代	492 (90.3%)	31 (5.7%)	22 (4%)
	60 代	350 (66.3%)	72 (13.6%)	106 (20.1%)		60 代	357 (80.4%)	33 (7.4%)	54 (12.2%)
	70 代	292 (57.3%)	93 (18.2%)	125 (24.5%)		70 代	331 (73.6%)	45 (10%)	74 (16.4%)
	80 代	145 (46.5%)	58 (18.6%)	109 (34.9%)		80 代	163 (61%)	25 (9.4%)	79 (29.6%)
	90 代以上	38 (42.7%)	18 (20.2%)	33 (37.1%)		90 代以上	41 (53.2%)	16 (20.8%)	20 (26%)

(c) 入院約 1 か月後の転帰						
		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)
転帰(n=2,913)	10 代未満	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	10 代	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
	20 代	1 (1%)	0 (0%)	3 (3.1%)	15 (15.3%)	79 (80.6%)
	30 代	0 (0%)	5 (3%)	13 (7.8%)	21 (12.6%)	128 (76.6%)
	40 代	5 (1.3%)	23 (6%)	14 (3.6%)	47 (12.2%)	295 (76.8%)
	50 代	18 (2.7%)	34 (5.2%)	34 (5.2%)	70 (10.6%)	504 (76.4%)
	60 代	58 (10.1%)	41 (7.1%)	70 (12.1%)	70 (12.1%)	338 (58.6%)
	70 代	107 (19.1%)	36 (6.4%)	70 (12.5%)	58 (10.4%)	289 (51.6%)
	80 代	12 6(34.6%)	16 (4.4%)	57 (15.7%)	44 (12.1%)	121 (33.2%)
	90 代以上	33 (33.3%)	0 (0%)	24 (24.2%)	20 (20.2%)	22 (22.2%)

Table 5 死亡退院の予測因子（単変量解析）

項目(n=2,892)	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P 値
年齢	1.07	1.06	1.08	<0.001
（女性に対する）男性	1.2	0.95	1.51	0.12
（軽症に対する）中等症	3.51	2.6	4.74	<0.001
（軽症に対する）重症	5.52	3.97	7.68	<0.001
糖尿病	1.78	1.43	2.2	<0.001
心血管疾患	2.48	2.01	3.07	<0.001
慢性肺疾患	1.46	1.09	1.94	0.01
免疫抑制状態	2.38	1.8	3.15	<0.001

Table 6 死亡退院の予測因子（多変量解析）

項目(n=2,892)	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P 値
年齢	1.07	1.06	1.09	<0.001
（女性に対する）男性	1.56	1.22	1.99	<0.001
（軽症に対する）中等症	2.7	1.99	3.66	<0.001
（軽症に対する）重症	5.31	3.78	7.44	<0.001
糖尿病	1.33	1.07	1.65	0.01
心血管疾患	1.31	1.05	1.63	0.015
慢性肺疾患	1.04	0.78	1.39	0.798
免疫抑制状態	2.2	1.66	2.92	<0.001

Table 7 死亡退院または増悪退院の予測因子（単変量解析）

項目(n=2,892)	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P 値
年齢	1.04	1.04	1.05	<0.001
（女性に対する）男性	1.31	1.08	1.59	0.006
（軽症に対する）中等症	2.71	2.16	3.39	<0.001
（軽症に対する）重症	3.67	2.82	4.77	<0.001
糖尿病	1.5	1.25	1.81	<0.001
心血管疾患	2.03	1.7	2.43	<0.001
慢性肺疾患	1.39	1.09	1.77	0.009
免疫抑制状態	2.09	1.64	2.68	<0.001

Table 8 死亡退院または増悪退院の予測因子（多変量解析）

項目(n=2,892)	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P 値
年齢	1.04	1.03	1.05	<0.001
（女性に対する）男性	1.48	1.21	1.82	<0.001
（軽症に対する）中等症	2.19	1.74	2.75	<0.001
（軽症に対する）重症	3.15	2.41	4.13	<0.001
糖尿病	1.13	0.93	1.36	0.215
心血管疾患	1.28	1.06	1.55	0.009
慢性肺疾患	1.02	0.79	1.31	0.903
免疫抑制状態	1.89	1.47	2.42	<0.001

## 【予後因子】

死亡退院に対し、単変量解析では高齢、中等症、重症、糖尿病、心血管疾患、慢性肺疾患、免疫抑制状態が有意な相関を示した（Table 5）。多変量解析では高齢、男性、中等症、重症、糖尿病、心血管疾患、免疫抑制状態が有意な相関を示した（Table 6）。

死亡退院または増悪退院に対しては、単変量解析では高齢、男性、中等症、重症、糖尿病、心血管疾患、

慢性肺疾患、免疫抑制状態が有意な相関を示した（Table 7）。多変量解析では高齢、男性、中等症、重症、心血管疾患、免疫抑制状態が有意な相関を示した（Table 8）。

Fig.1-8に死亡に関する全体および各因子で層別化した生存曲線を、Fig.9-16に増悪に関する全体および各因子で層別化した生存曲線を示す。

Fig.1-8. ファビピラビル投与患者の 30 日累積死亡率（死亡退院）

Kaplan-Meier 推定により打ち切りデータを考慮した累積イベント率を算出しているため、打ち切り及びフォローアップ期間を考慮していない死亡退院割合とは必ずしも一致しない。

Fig.1

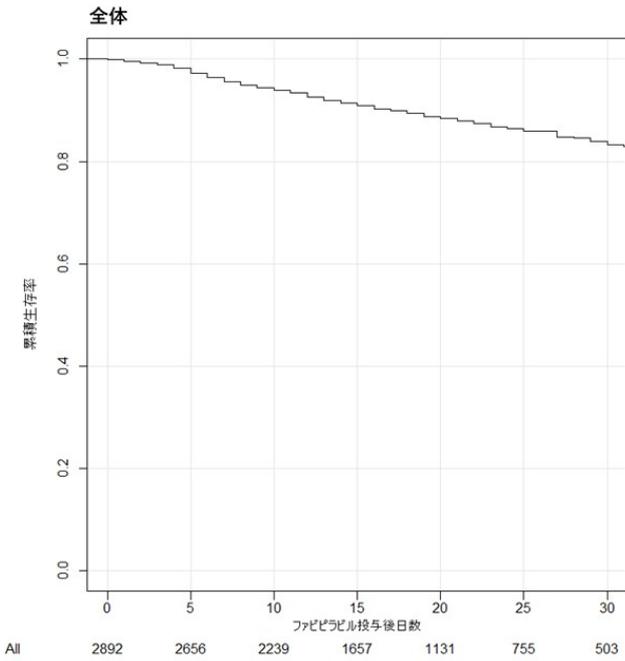


Fig.2

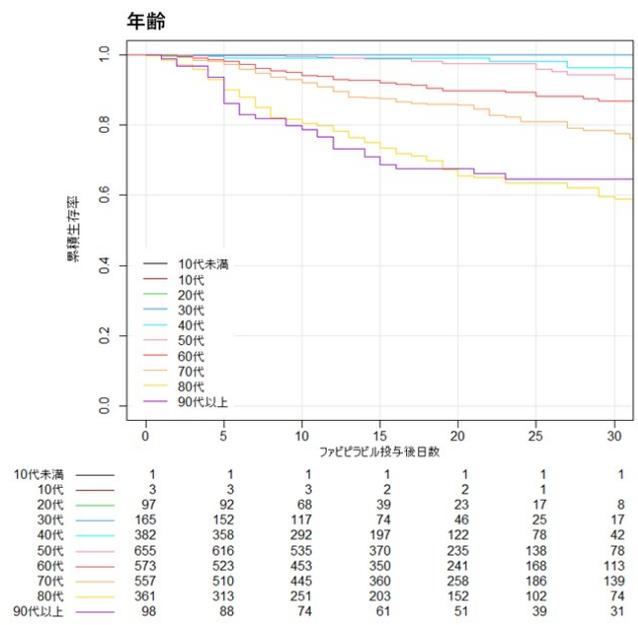


Fig.3

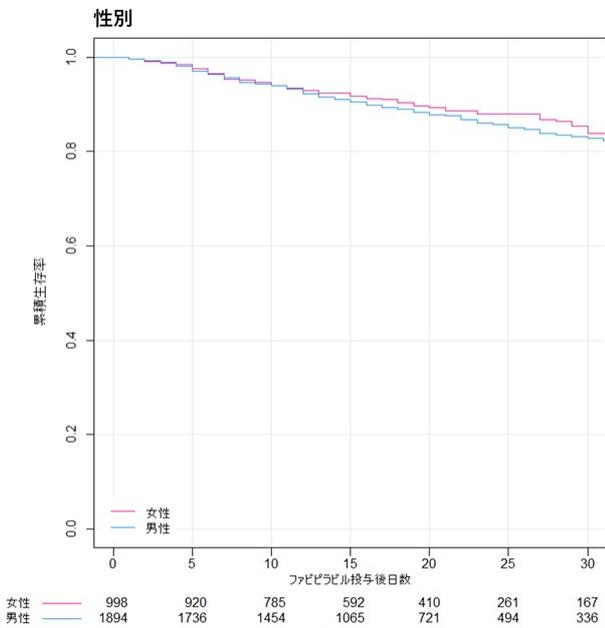


Fig.4

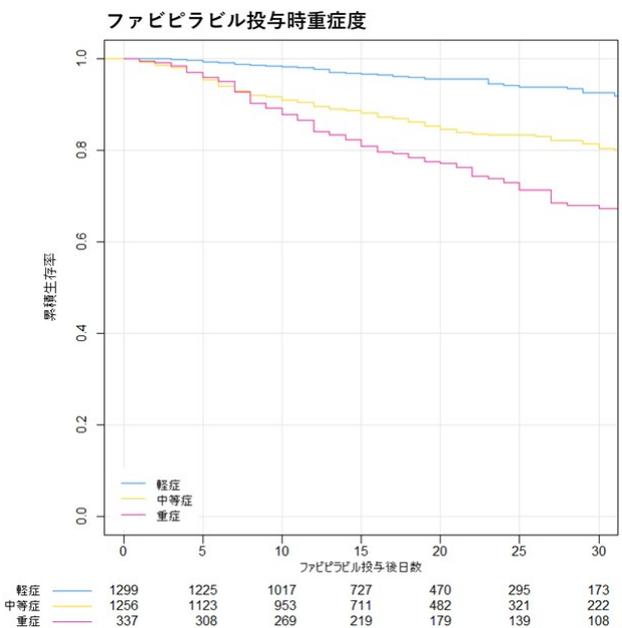


Fig.5

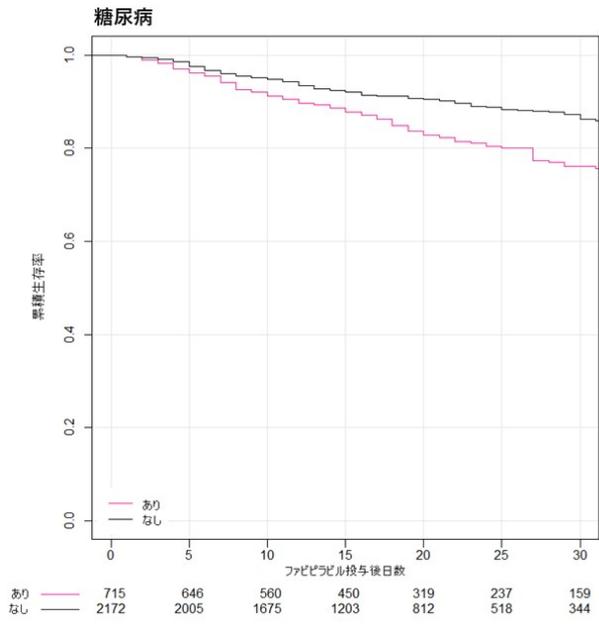


Fig.6

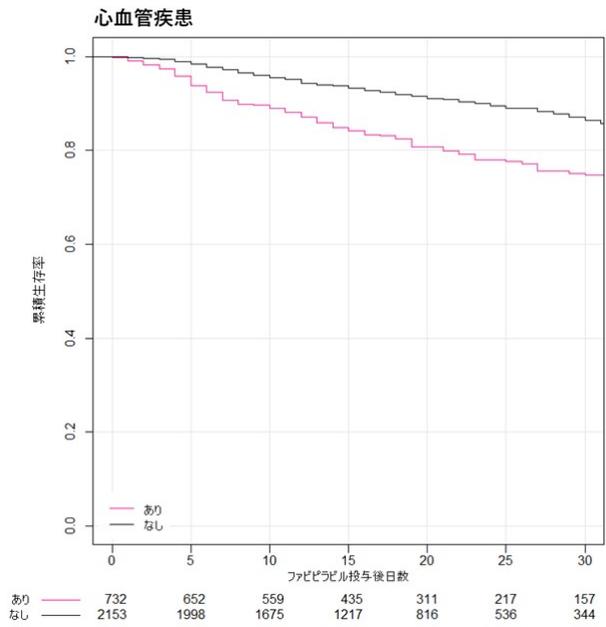


Fig.7

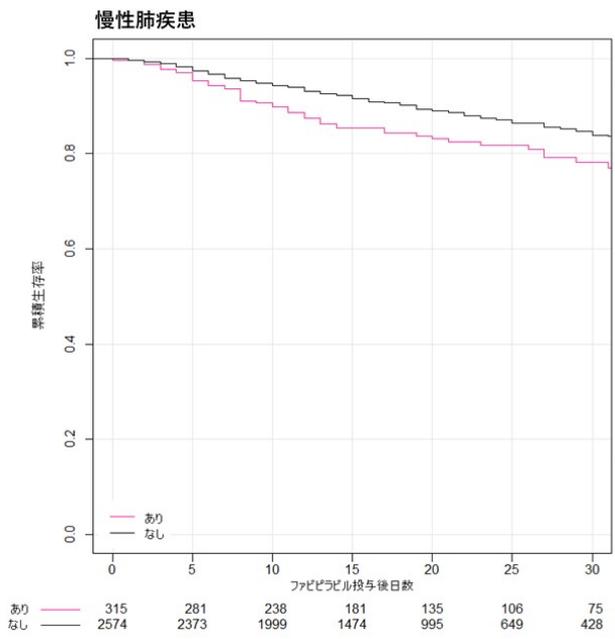


Fig.8

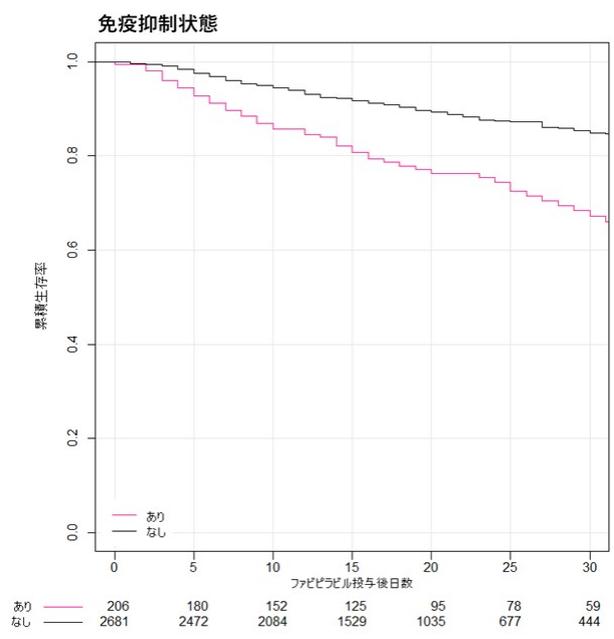


Fig.9-16. ファビピラビル投与患者の 30 日累積増悪率（死亡退院+増悪退院）

Kaplan-Meier 推定により打ち切りデータを考慮した累積イベント率を算出しているため、打ち切り及びフォローアップ期間を考慮していない死亡退院および増悪退院割合とは必ずしも一致しない。

Fig.9

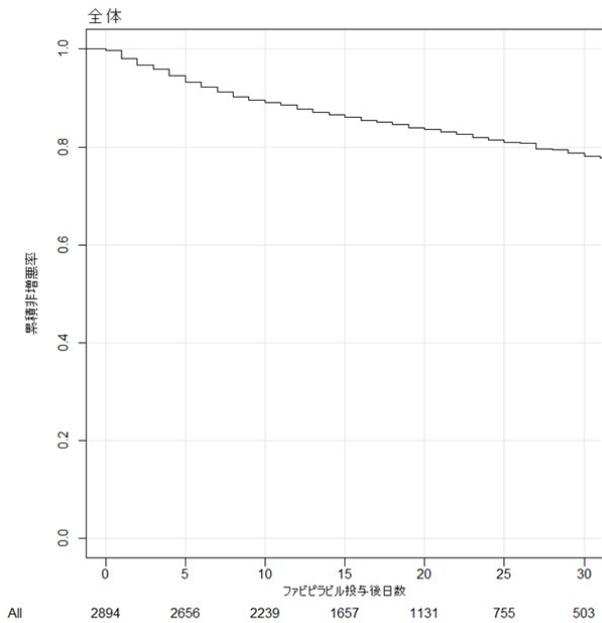


Fig.10

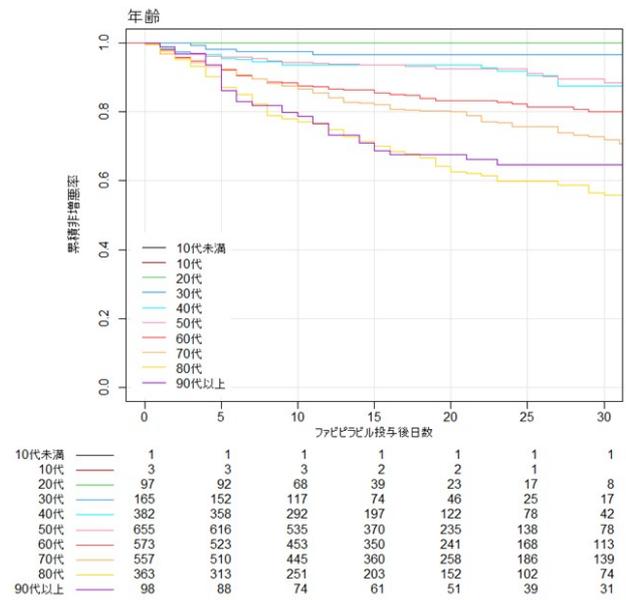


Fig.11

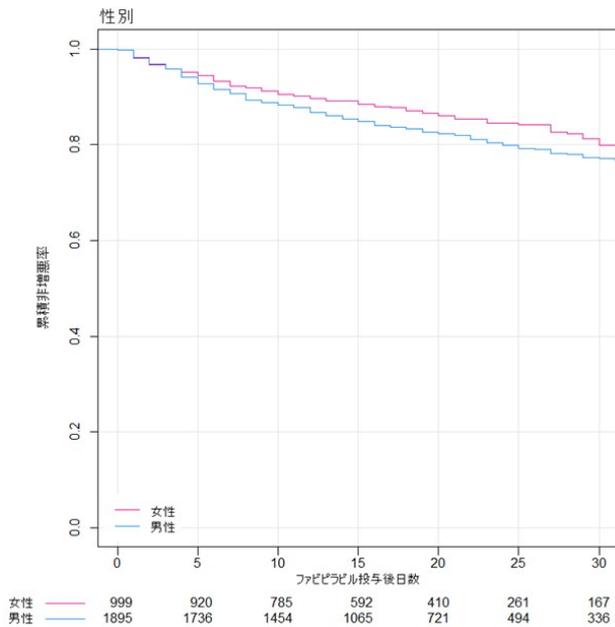


Fig.12

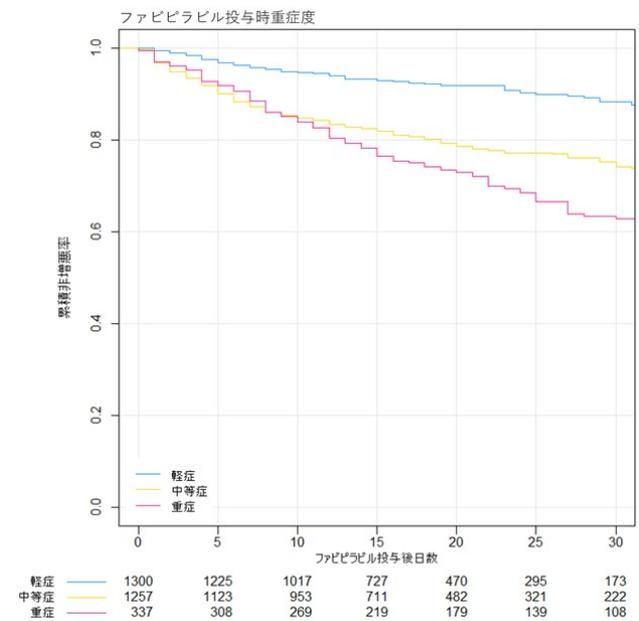


Fig.13

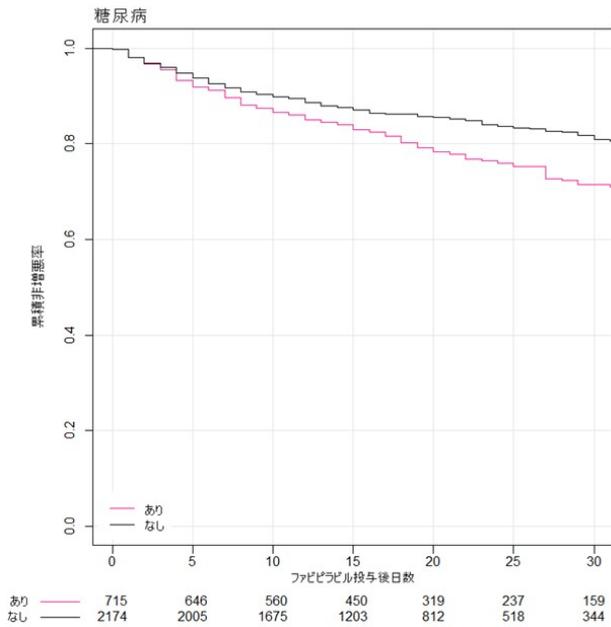


Fig.14

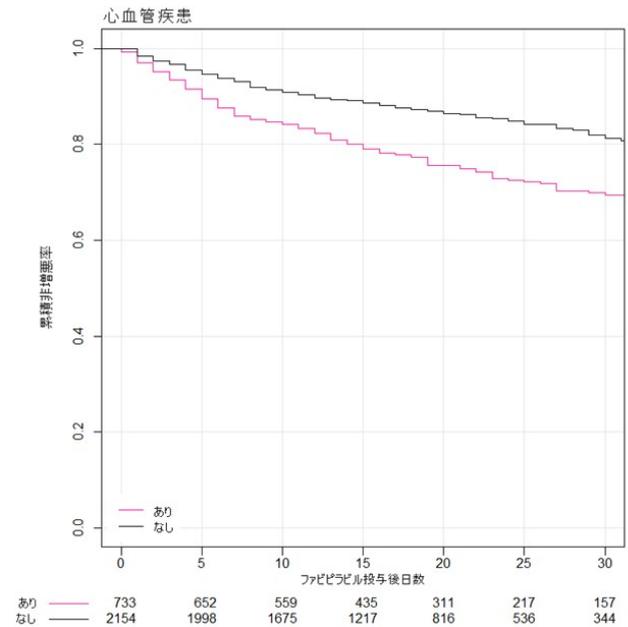


Fig.15

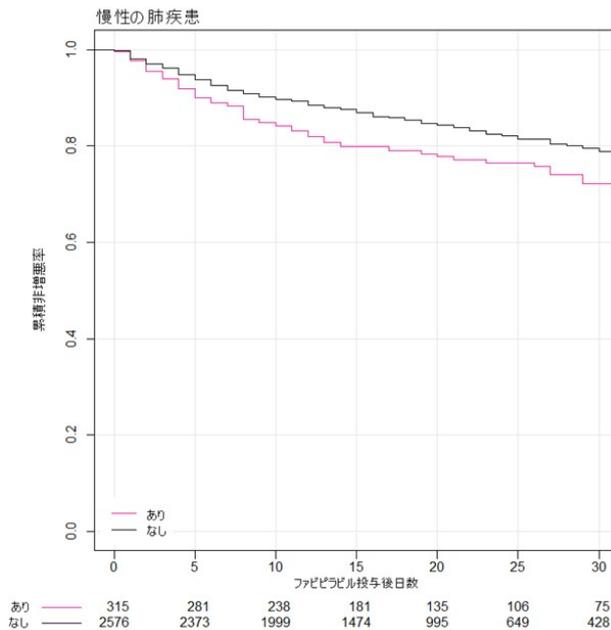
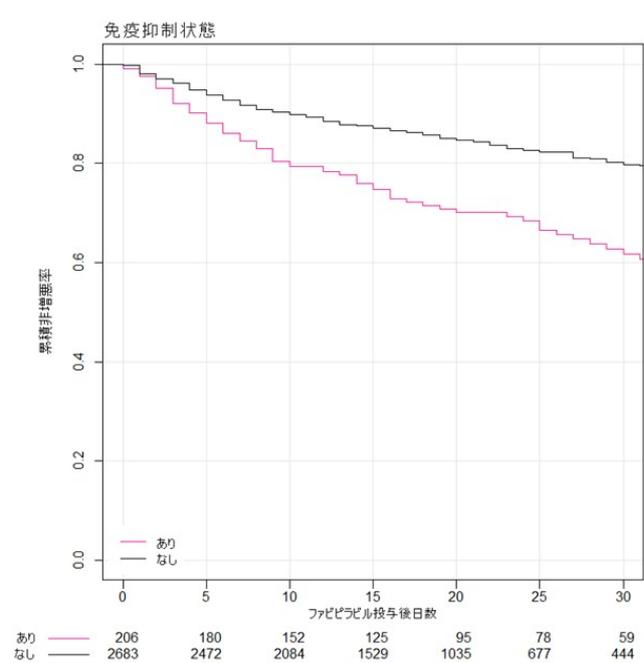


Fig.16



【有害事象】

ファビピラビルの投与に伴う有害事象の有無は2,970名中826名で1,005件が報告された (Table 9)。1%を越えるものとしては尿酸値上昇または高尿酸血症が524名(17.6%)、肝障害または肝機能酵素上昇が240名(8.1%)、皮疹・中毒疹が56名(1.9%)で報告された。有害事象の傾向についても第

1報から変化は見られなかった。また、ファビピラビル投与が直接の死亡につながった報告は確認されなかった。

Table 9 ファビピラビル投与に関連した有害事象

n=2,970		
有害事象が報告された人数	826	(28.5%)
有害事象の入力数 (内訳)	1,005	
高尿酸血症・尿酸値上昇	524	(17.6%)
肝機能障害・肝機能酵素上昇	240	(8.1%)
皮疹・中毒疹	56	(1.9%)
腎機能障害・クレアチニン値上昇	25	(0.8%)
下痢・軟便	20	(0.7%)
発熱	19	(0.6%)
嘔吐・嘔気・悪心	16	(0.5%)
痛風	9	(0.3%)
横紋筋融解症・CK値上昇	5	(0.2%)
高カリウム血症	5	(0.2%)*
徐脈	4	(0.1%)
掻痒感	4	(0.1%)
白血球減少	4	(0.1%)
凝固系検査値異常	4	(0.1%)
血小板減少	3	(0.1%)
食欲不振	3	(0.1%)
肺炎増悪	3	(0.1%)
めまい	2	(0.1%)
リンパ球減少	2	(0.1%)
原疾患の悪化	2	(0.1%)
高ナトリウム血症	2	(0.1%)
高ビリルビン血症	2	(0.1%)
血栓塞栓症	2	(0.1%)
痙攣	2	(0.1%)
血糖高値	2	(0.1%)
倦怠感	2	(0.1%)
腹痛・胃部不快感	2	(0.1%)
BUN上昇	1	(0%)
炎症反応上昇	1	(0%)
黄疸	1	(0%)
下肢しびれ	1	(0%)
関節炎、付着部炎	1	(0%)
関節痛	1	(0%)
顔面発赤	1	(0%)
血圧上昇	1	(0%)
血小板増加	1	(0%)
血便	1	(0%)
呼吸不全悪化	1	(0%)
口腔内カンジダ症	1	(0%)
口周囲腫脹	1	(0%)
口内炎	1	(0%)
好酸球上昇	1	(0%)
高アマラーゼ血症	1	(0%)
視野欠損	1	(0%)
食思不振	1	(0%)
低ナトリウム血症	1	(0%)
脳梗塞	1	(0%)
敗血症	1	(0%)
発赤	1	(0%)
汎血球減少	1	(0%)
貧血	1	(0%)
不穏	1	(0%)
便秘	1	(0%)

\*高カリウム血症については第1報では「K上昇」2例が重複してカウントされていたため7例となっていた

## 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もので、今回の第2報では第1報から800例余り症例が増加しているが、患者背景、治療成績などについての全体の傾向は大きく変化していない。

今回行った予後因子の多変量解析では、高齢、男性、中等症、重症、糖尿病、心血管疾患、免疫抑制状態が死亡退院率と有意の相関を示した。高齢者における顕著な致死率の上昇は世界的に共通して見られている現象であり<sup>9)</sup>、後述するように高齢者が多く登録されている本研究全体の死亡退院率にも影響を及ぼしている。また、糖尿病、心血管疾患、免疫抑制状態などの基礎疾患が予後不良因子となっている点も既報と合致している<sup>10-12)</sup>。

なお、新型コロナウイルス感染症は無症状から重症まで幅広い臨床像を示すことから、致死率を推定するにあたっては分母となる感染者数がどのような属性を持つかを吟味する必要がある。また、新型コロナウイルス感染症では感染者数と死亡者数の増加に2-4週間程度のずれが生じ、分子となる死亡者数が遅れて集計される点にも留意すべきである。

本邦で悉皆的に COVID-19 症例を把握・集計している「新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について（令和2年7月27日版）」では患者・無症状病原体保有者・陽性確定者計29,989名、死者996名であり、致死率が3.3%と算定される。一方、国外での COVID-19 の致死率についてはイタリアにおける9.3%からドイツにおける0.7%まで大きく開きがあるが、この差異の大部分は患者の年齢分布によって説明可能であるとされる<sup>9)</sup>。本観察研究における60歳以上の比率(55%)は前述研究のイタリアにおける60歳以上の比率(55.7%)とほぼ同等となっている。本観察研究は医療施設の判断によりファビピラビルが compassionate use として適応外使用された症例について医療施設に情報提供を依頼し集計しているが、この compassionate use を行うかどうかについては日本感染症学会が公開している「COVID-19 に対する薬物治療の考え方」を参照の上判断することが推奨されており、現時点での最新版では具体的には以下の通りである。

1. 酸素吸入・侵襲的人工呼吸器管理・体外式膜型人工肺（ECMO）を要する低酸素血症、酸素飽和度 94%（室内気）以下、等の症例では薬物治療の開始を検討する。
2. 高齢（およそ 60 歳以上）・糖尿病・心血管疾患・慢性肺疾患・悪性腫瘍、喫煙による慢性閉塞性肺疾患、免疫抑制状態等のある患者においては、特に重症化や死亡のリスクが高いため慎重な経過観察を行いながら開始時期につき検討する。
3. 無症状者や低酸素血症を伴わない軽症者では薬物治療は推奨しない。
4. PCR などにより COVID-19 の確定診断がついていない患者は薬物治療の適応とはならない。

以上より、compassionate use の対象となる患者は医療現場において最善の支持療法を行っても予後が不良である場合が多いと考えられ、ファビピラビルの適応外使用が倫理的にも適切であると判断された高齢者、あるいは基礎疾患を持つ患者に偏っているため、疫学研究などから悉皆的に感染者の致死率を推定する場合の対象患者とは異なっている。なお、本邦で新型コロナウイルス感染症の治療薬として緊急承認されたレムデシビルで行われた compassionate use の致死率は 13%であった<sup>13)</sup>。このレムデシビルの compassionate use は製造元であるギリアド社に承認を得られた患者につき限定的に行われたものであるが、本観察研究と同等の致死率を示している。レムデシビルについてはプラセボを対照群とした無作為化比較臨床試験が軽症患者も含めた幅広い患者層を対象に行われ、その予備的解析が発表されているが<sup>14)</sup>、酸素投与不要だったプラセボ群患者の 14 日致死率は 2.5%（1 名）だった。ただし、1 か月ではなく 14 日目で判定していること、イベント数が 1 のため 95% 信頼区間の上限が 16.5%に達していることに注意する必要がある。また、このレムデシビル研究では 3 日以上生存すると見込まれる患者のみが選択されている。一般に無作為化比較臨床試験では選択基準・除外基準・説明と同意のプロセスの困難さなどから高リスク患者が除外される傾向があることが知られている<sup>15)</sup>。藤田医科大学が中心となって実施した無症状・軽症患者のファビピラビル無作為化比較臨床試験は両

群の患者共にファビピラビルを内服するデザインで行われたが、28 日目までに全員が軽快し死亡例は見られなかった<sup>4)</sup>。以上より、疫学調査や無作為化比較臨床試験における致死率と compassionate use における致死率を直接比較することはできない。

なお、本観察研究の重症度分類は、収集情報が限られることから酸素投与が不要（軽症）、酸素投与が必要（中等症）と機械換気が必要（重症）のみで定義しているが、ガイドラインや文献等では症状や肺炎の有無、血中酸素飽和度を加味して定義しており<sup>16,17)</sup>、特に画像上肺炎像が見られればその時点で中等症以上と扱われることが多い。すなわち本観察研究で軽症と定義される症例の多くが他研究では中等症と定義される点にも留意されたい。

ファビピラビル投与に伴う有害事象としては引き続き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の、投与量が多く、また投与期間も長くなることから、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、「薬物治療の考え方」を参考として、妊娠を除外すること、また投与期間中および投与期間後に患者本人、パートナー共に有効な避妊を行う必要がある。

## 謝 辞

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

土井洋平、近藤征史（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（岐阜大学医学部付属病院先端医療・臨床研究センター）

本研究は、AMED の課題番号 JP19fk0108150 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) Doi Y, Hibino M, Hase R, *et al.* A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020.
- 5) Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, *et al.* AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2020.
- 6) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 4 版 (2020 年 5 月 28 日)  
[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_drug\\_200605.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200605.pdf). Published 2020. Accessed.
- 7) 厚生労働省. 新型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/000627594.pdf>.
- 8) Matsuyama S, Kawase M, Nao N, *et al.* The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020.
- 9) Sudharsanan N, Didzun O, Barnighausen T, Geldsetzer P. The Contribution of the Age Distribution of Cases to COVID-19 Case Fatality Across Countries: A 9-Country Demographic Study. *Ann Intern Med.* 2020.
- 10) Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020.
- 11) Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020.
- 12) Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis.* 2020.
- 13) Grein J, Ohmagari N, Shin D, *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-2336.
- 14) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020.
- 15) Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials.* 2015;16:495.
- 16) National Institutes of Health. Management of Persons with COVID-19.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>.
- 17) World Health Organization. Clinical management of COVID-19. 2020