

ファビピラビル観察研究中間報告（第3報）

（2021年2月28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)のパンデミックが発生してから一年余りとなるが、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行は続いており、国内でこれまでに40万人以上が感染し、約9千名が死亡している。COVID-19の治療法が模索される中、抗ウイルス薬のファビピラビル（商品名アビガン）についても各種臨床試験による有効性の検討が行われている。

一方、入院中のCOVID-19患者に対し医療施設の判断によりファビピラビルを *compassionate use* として投与することが2020年2月より可能となっており、同剤の投与が行われた症例は、藤田医科大学が実施する抗ウイルス薬観察研究への登録が進んでいる。これまでにファビピラビル観察研究の中間報告が2回公表されており、COVID-19に対するファビピラビル投与の安全性および患者転帰についての知見の蓄積に寄与してきた。本稿はその第3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る¹⁾。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後ろ向き研究として収集しているものである。収集情報、解析方法等は第2報と同様である²⁾。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】

2021年2月28日時点で、765の医療施設からファビピラビル投与患者10,986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10,903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9,782例、14日目の経過まで入力されている症例が7,655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10,659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の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に行った。

【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59.5%を占めており、また63.4%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48.3%を占めていた。これらの比率については第2報から大きく変化していない。

【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93.7%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9日で、第2報での12日に比べ短縮している。本研究では入院期間は収集していないものの、これは退院基準の変更による入院期間の短縮傾向を反映している可能性がある。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0日だった。

【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6,772名(61.6%)、中等症に該当する患者が3,695名(33.6%)、重症に該当する患者が519名(4.7%)であった。第2報に比べ、軽症患者の割合が16.4ポイント増加した一方、中等症患者と重症患者の割合はそれぞれ9.6ポイント、6.9ポイント減少しており、より軽症の患者に投与される機会が増えていることが伺える。

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=10,985)	10代未満	5	(0.0%)
	10代	33	(0.3%)
	20代	319	(2.9%)
	30代	588	(5.4%)
	40代	1,359	(12.4%)
	50代	2,143	(19.5%)
	60代	2,137	(19.5%)
	70代	2,359	(21.5%)
	80代	1,597	(14.5%)
	90代以上	445	(4.1%)
性別(n=10,984)	女性	4,017	(36.6%)
	男性	6,967	(63.4%)
糖尿病(n=10,944)	あり	2,747	(25.1%)
	なし	8,197	(74.9%)
心血管疾患(n=10,937)	あり	2,587	(23.7%)
	なし	8,350	(76.3%)
糖尿病もしくは心血管疾患(n=10,952)	あり	4,378	(40.0%)
	なし	6,574	(60.0%)
慢性肺疾患(n=10,942)	あり	1,134	(10.4%)
	なし	9,808	(89.6%)
免疫抑制状態(n=10,933)	あり	642	(5.9%)
	なし	10,291	(94.1%)
いずれかの合併症(n=10,949)	あり	5,285	(48.3%)
	なし	5,664	(51.7%)
シクレソニド投与(n=10,645)	あり	4,211	(39.6%)
	なし	6,434	(60.4%)
ロピナビル・リトナビル投与(n=10,986)	あり	89	(0.8%)
	なし	10,897	(99.2%)
ヒドロキシクロロキン投与 (n=10,986)	あり	222	(2.0%)
	なし	10,764	(98.0%)
ナファモスタット投与(n=10,986)	あり	960	(8.7%)
	なし	10,026	(91.3%)
カモスタット投与 (n=10,986)	あり	389	(3.5%)
	なし	10,597	(96.5%)
レムデシビル投与 (n=10,986)	あり	855	(7.8%)
	なし	10,131	(92.2%)
デキサメタゾン投与 (n=10,986)	あり	3,420	(31.1%)
	なし	7,566	(68.9%)
メチルプレドニゾン投与 (n=10,986)	あり	833	(7.6%)
	なし	10,153	(92.4%)
トシリズマブ (n=10,986)	あり	444	(4.0%)
	なし	10,542	(96.0%)
転帰(n=10,659)	死亡退院	852	(8.0%)
	転院 (増悪)	683	(6.4%)
	入院中 (生存)	449	(4.2%)
	転院 (軽快)	962	(9.0%)
	退院 (生存)	7,713	(72.4%)

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(%)	
10,918	1回 1,600 mg 2回の後、600 mg 1日 2回	406	(3.7%)
	1回 1,800 mg 2回の後、800 mg 1日 2回	10,235	(93.7%)
	その他	277	(2.5%)

(b) ファビピラビルの投与期間			
n	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
10,210	9	6	13

(c) 陽性確認日から投与開始までの日数			
n	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
10,887	2	1	4

(d) 入院日から投与開始までの日数			
n	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
10,877	0	0	2

【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72.6%、14日目に86.5%、中等症例では7日目に63.4%、14日目に77.2%、重症例では7日目に46.6%、14日目に60.4%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13.8%、14日目に7.0%、中等症例では7日目に23.1%、14日目に16.1%、重症例では7日目に27.4%、14日目に25.1%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3.6%、中等症例で13.2%、重症例で27.6%だった。死亡退院の割合は第2報からやや低下している。

【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1.6%であるのに対し、60代で4.9%、70代で10.3%、80代で22.2%、90代以上で28.9%と、年齢と共に上昇している点は変わらないが、これら全ての年代で死亡退院の割合の低下傾向が見られている。

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=9,782)	軽症	4,436 (72.6%)	833 (13.6%)	841 (13.8%)	投与開始 14日目 (n=7,655)	軽症	4,010 (86.5%)	302 (6.5%)	325 (7.0%)
	中等症	2,034 (63.4%)	433 (13.5%)	741 (23.1%)		中等症	2,016 (77.2%)	175 (6.7%)	420 (16.1%)
	重症	216 (46.6%)	127 (27.4%)	121 (26.1%)		重症	246 (60.4%)	59 (14.5%)	102 (25.1%)

(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=10,659)	軽症	233 (3.6%)	324 (5%)	246 (3.8%)	423 (6.5%)	5,290 (81.2%)
	中等症	479 (13.2%)	335 (9.2%)	173 (4.8%)	396 (10.9%)	2,252 (62%)
	重症	140 (27.6%)	24 (4.7%)	30 (5.9%)	143 (28.1%)	171 (33.7%)

【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10,986名中2,841名で3,324件が報告された (Table 5)。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1,960名(17.8%)、肝障害または肝機能酵素上昇が834名(7.6%)、皮疹等の皮膚症状が129名

(1.2%)で報告された。有害事象の年齢別報告率をFig.1に示す。全体に若年者層で報告率が高く、特に高尿酸血症、尿酸値上昇については20代と30代の報告が多かった。

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	10代未満	2	0	0	投与開始	10代未満	1	0	0
7日目		(100%)	(0%)	(0%)	14日目		(100%)	(0%)	(0%)
(n=9,782)	10代	25	3	0	(n=7,655)	10代	15	3	0
		(89.3%)	(10.7%)	(0%)			(83.3%)	(16.7%)	(0%)
	20代	255	26	8		20代	193	12	5
		(88.2%)	(9%)	(2.8%)			(91.9%)	(5.7%)	(2.4%)
	30代	450	55	35		30代	382	15	11
		(83.3%)	(10.2%)	(6.5%)			(93.6%)	(3.7%)	(2.7%)
	40代	980	144	117		40代	839	45	30
		(79%)	(11.6%)	(9.4%)			(91.8%)	(4.9%)	(3.3%)
	50代	1508	201	238		50代	1394	73	63
		(77.5%)	(10.3%)	(12.2%)			(91.1%)	(4.8%)	(4.1%)
	60代	1324	253	324		60代	1258	88	137
		(69.6%)	(13.3%)	(17%)			(84.8%)	(5.9%)	(9.2%)
	70代	1253	354	465		70代	1261	137	251
		(60.5%)	(17.1%)	(22.4%)			(76.5%)	(8.3%)	(15.2%)
	80代	716	261	398		80代	755	108	265
		(52.1%)	(19%)	(28.9%)			(66.9%)	(9.6%)	(23.5%)
	90代以上	173	96	118		90代以上	174	55	85
		(44.7%)	(24.8%)	(30.5%)			(55.4%)	(17.5%)	(27.1%)

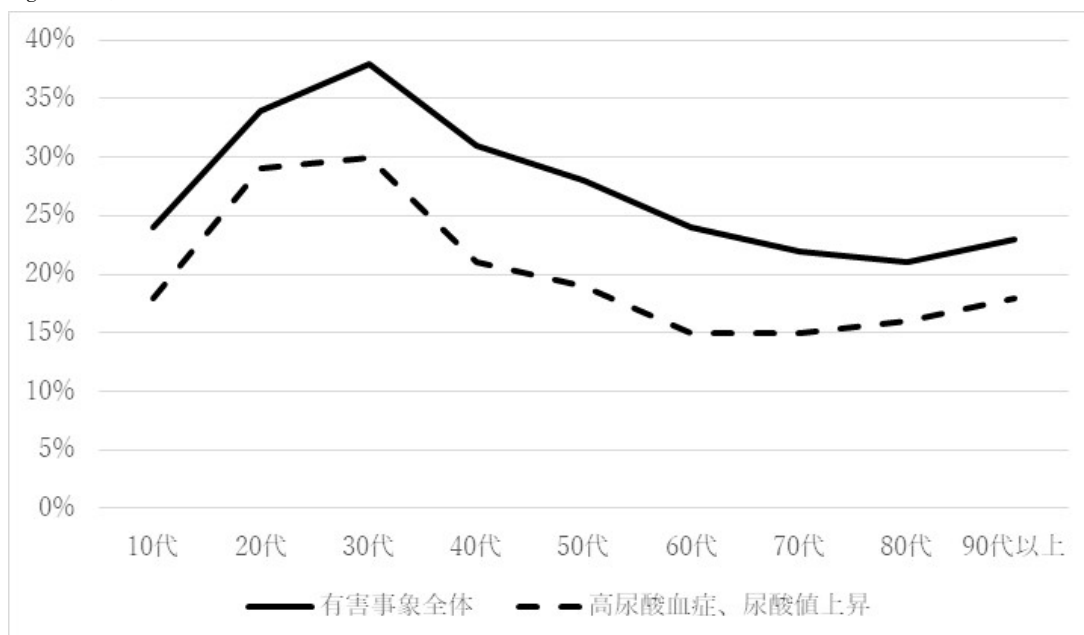
(c) 入院約 1 か月後の転帰

		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)
転帰(n=10,659)	10代未満	0	0	1	1	1
		(0%)	(0%)	(33.3%)	(33.3%)	(33.3%)
	10代	0	0	0	1	29
		(0%)	(0%)	(0%)	(3.3%)	(96.7%)
	20代	1	5	3	28	276
		(0.3%)	(1.6%)	(1%)	(8.9%)	(88.2%)
	30代	3	19	21	31	498
		(0.5%)	(3.3%)	(3.7%)	(5.4%)	(87.1%)
	40代	8	67	10	83	1,153
		(0.6%)	(5.1%)	(0.8%)	(6.3%)	(87.3%)
	50代	34	124	39	113	1,773
		(1.6%)	(6%)	(1.9%)	(5.4%)	(85.1%)
	60代	102	164	67	163	1,567
		(4.9%)	(7.9%)	(3.2%)	(7.9%)	(76%)
	70代	238	203	131	247	1,483
		(10.3%)	(8.8%)	(5.7%)	(10.7%)	(64.4%)
	80代	344	93	134	221	758
		(22.2%)	(6%)	(8.6%)	(14.3%)	(48.9%)
	90代以上	122	8	43	74	175
		(28.9%)	(1.9%)	(10.2%)	(17.5%)	(41.5%)

Table 5 ファビピラビル投与に関連した有害事象

n=10,986					
有害事象が報告された人数	2,841	(25.9%)	脳梗塞	2	(<0.1%)
有害事象の入力数	3,324		腹痛	2	(<0.1%)
(内訳)			胸焼け	2	(<0.1%)
高尿酸血症/尿酸値上昇	1,960	(17.8%)	血栓塞栓症	2	(<0.1%)
肝機能障害/肝機能酵素上昇	834	(7.6%)	脂質系臨床検査値上昇	2	(<0.1%)
皮疹/中毒疹/膨隆疹/湿疹/紫斑/紅斑/皮膚障害	129	(1.2%)	不穏/精神神経症状	2	(<0.1%)
発熱	67	(0.6%)	肺炎増悪	2	(<0.1%)
腎機能障害/クレアチニン値上昇	46	(0.4%)	汎血球減少	2	(<0.1%)
下痢/軟便	43	(0.4%)	消化器症状	2	(<0.1%)
嘔吐/嘔気/悪心	41	(0.4%)	ALD 値上昇	1	(<0.1%)
徐脈	17	(0.2%)	D ダイマー値上昇	1	(<0.1%)
痛風	14	(0.1%)	eGFR 値上昇	1	(<0.1%)
食欲不振	13	(0.1%)	TLC 値上昇	1	(<0.1%)
高カリウム血症	12	(0.1%)	ふらつき	1	(<0.1%)
横紋筋融解症/CK 値上昇	8	(0.1%)	リンパ節腫脹	1	(<0.1%)
白血球減少	8	(0.1%)	意識障害	1	(<0.1%)
PT/INR 延長/凝固系検査値の異常	7	(0.1%)	炎症反応上昇	1	(<0.1%)
便秘	7	(0.1%)	黄疸	1	(<0.1%)
掻痒感	6	(0.1%)	下肢しびれ	1	(<0.1%)
血小板減少	6	(0.1%)	関節炎	1	(<0.1%)
BUN 上昇	4	(<0.1%)	関節痛	1	(<0.1%)
めまい	4	(<0.1%)	偽膜性腸炎	1	(<0.1%)
胃部不快感	4	(<0.1%)	血圧上昇	1	(<0.1%)
血小板増加	4	(<0.1%)	血管攣縮性狭心症	1	(<0.1%)
倦怠感	4	(<0.1%)	呼吸苦	1	(<0.1%)
頭痛	4	(<0.1%)	呼吸不全悪化	1	(<0.1%)
リンパ球減少	3	(<0.1%)	口腔内カンジダ症	1	(<0.1%)
高ナトリウム血症	3	(<0.1%)	口周囲腫脹	1	(<0.1%)
痙攣	3	(<0.1%)	視野欠損	1	(<0.1%)
好酸球増加	3	(<0.1%)	歯周病から出血	1	(<0.1%)
高アマラーゼ血症/アマラーゼ値上昇	3	(<0.1%)	心窩部痛	1	(<0.1%)
血糖値上昇	3	(<0.1%)	脱水	1	(<0.1%)
下血/血便	3	(<0.1%)	低ナトリウム血症	1	(<0.1%)
LDH 値上昇	2	(<0.1%)	低酸素血症	1	(<0.1%)
吃逆	2	(<0.1%)	電解質異常	1	(<0.1%)
原疾患の悪化	2	(<0.1%)	敗血症	1	(<0.1%)
口内炎	2	(<0.1%)	肺障害の可能性	1	(<0.1%)
好中球減少	2	(<0.1%)	発汗	1	(<0.1%)
			飛蚊症	1	(<0.1%)
			貧血	1	(<0.1%)
			慢性心不全	1	(<0.1%)
			眠気	1	(<0.1%)

Fig.1. 有害事象の年代別報告率



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 2020 年 3 月より継続的に行われている。今回の第 3 報では登録症例が 1 万例を越えており、COVID-19 へのファビピラビルの投与経験の集積としては最大規模のデータとなる。

2020 年 6 月時点での登録症例を報告した第 2 報からの相違点として、今回の第 3 報では投与開始時点で酸素投与を必要としない軽症患者への投与割合が増加し、60%を越えている。また、それぞれの重症度別あるいは年代別でも、死亡退院率が低下傾向にある。これには支持療法やその他の薬物療法などがこの一年間で進歩してきたこと、また予後が比較的良好と判断された症例への投与も増加したことなどが要因として考えられる。

有害事象については引き続き尿酸値上昇、高尿酸血症の報告が最も多く、これに肝障害、肝機能酵素上昇、皮膚症状が続く点に変化は見られず、報告率もほぼ安定している。なお、原因は明らかでないが、高尿酸血症については高齢者よりも若年者で報告率が高くなっている。

なお、動物実験においてファビピラビル投与による初期胚の致死や催奇形性が認められていることから、患者へのファビピラビル投与にあたっては、日本感染症学会より発行されている「薬物治療の考え方」³⁾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³⁾。

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。

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（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・臨床研究センター）

本研究は、AMED の課題番号 JP19fk0108150、JP20fk0108510 の支援を受けた。

文 献

- 1) 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>. Published 2020. Accessed.
- 2) 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局. 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）. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_favip_0928.pdf. Published 2020. Accessed.
- 3) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 7 版（2021 年 2 月 1 日）. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_drug_210201.pdf. Published 2021. Accessed.