

ファビピラビル観察研究中間報告（第4報） （2021年7月1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感染症(COVID-19)は世界で既に2億5千万人以上が罹患し、5百万人以上が死亡する事態となっている。国内ではこれまでに約170万人の感染が確認され、約1万8千人が死亡している。そのような環境下、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については、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を依頼している。これまでにファビピラビル観察研究の中間報告が3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4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3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7月1日時点で、869の医療施設からファビピラビル投与患者15,245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15,091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13,867例、14日目の経過まで入力されている症例が11,186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15,001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59.6%を占めており、また62.3%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47.8%を占めていた。女性の比率が1.1ポイント上昇したが、全体として第3報から大きな変化は見られなかった。

【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94.4%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3報から変化なかった。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0日で、これも前回から変わりがなかった。

【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9,789名(64.2%)、中等症に該当する患者が4,901名(32.1%)、重症に該当する患者が555名(3.6%)であった。第3報に比べ、軽症患者の割合が2.6ポイント増加し、中等症患者と重症患者の割合はそれぞれ1.5ポイント、1.1ポイント減少した。

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=15,244)	20 代未満	58	(0.4%)
	20 代	489	(3.2%)
	30 代	801	(5.3%)
	40 代	1,888	(12.4%)
	50 代	2,922	(19.2%)
	60 代	2,847	(18.7%)
	70 代	3,289	(21.6%)
	80 代	2,316	(15.2%)
	90 代以上	634	(4.2%)
性別(n=15,244)	女性	5,746	(37.7%)
	男性	9,498	(62.3%)
糖尿病(n=15,154)	あり	3,712	(24.5%)
	なし	11,442	(75.5%)
心血管疾患(n=15,159)	あり	3,704	(24.4%)
	なし	11,455	(75.6%)
糖尿病もしくは心血管疾患(n=15,176)	あり	6,085	(40.1%)
	なし	9,091	(59.9%)
慢性肺疾患(n=15,139)	あり	1,499	(9.9%)
	なし	13,640	(90.1%)
免疫抑制状態(n=15,133)	あり	809	(5.3%)
	なし	14,324	(94.7%)
いずれかの合併症(n=15,173)	あり	7,259	(47.8%)
	なし	7,914	(52.2%)
シクレソニド投与(n=14,338)	あり	4,441	(31.0%)
	なし	9,897	(69.0%)
ロピナビル・リトナビル投与(n=15,245)	あり	87	(0.6%)
	なし	15,158	(99.4%)
ヒドロキシクロロキン投与(n=15,245)	あり	218	(1.4%)
	なし	15,027	(98.6%)
ナファモスタット投与(n=15,245)	あり	1,073	(7.0%)
	なし	14,172	(93.0%)
カモスタット投与(n=15,245)	あり	579	(3.8%)
	なし	14,666	(96.2%)
レムデシビル投与(n=15,245)	あり	1,556	(10.2%)
	なし	13,689	(89.8%)
デキサメタゾン投与(n=15,245)	あり	5,738	(37.6%)
	なし	9,507	(62.4%)
メチルプレドニゾン投与(n=15,245)	あり	1,638	(10.7%)
	なし	13,607	(89.3%)
転帰(n=15,001)	死亡退院	1,012	(6.7%)
	転院 (増悪)	371	(2.5%)
	入院中 (生存)	1,288	(8.6%)
	転院 (軽快)	11,226	(74.4%)
	退院 (生存)	1,012	(6.7%)

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(%)	
15,183	1回 1,600 mg 2回の後、 600 mg 1日 2回	509 (3.4%)	
	1回 1,800 mg 2回の後、 800 mg 1日 2回	14,340 (94.4%)	
	その他	334 (2.2%)	

(b) ファビピラビルの投与期間			
n	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
14,487	9	6	12

(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)
15,148	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)
15,158	0	0	1

【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71.0%、14日目に86.2%、中等症例では7日目に61.3%、14日目に75.7%、重症例では7日目に46.1%、14日目に59.3%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15.0%、14日目に7.6%、中等症例では7日目に24.1%、14日目に16.8%、重症例では7日目に26.8%、14日目に25.7%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3.9%、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3報からはほぼ変化していない。

【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1.5%であるのに対し、60代で4.4%、70代で9.8%、80代で21.12%、90代以上で29.2%で、年代別の死亡率も第3報からはほとんど変化がみられなかった。

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=13,867)	軽症	6,420 (71.0%)	1,271 (14.1%)	1,355 (15.0%)	投与開始 14日目 (n=11,186)	軽症	6,156 (86.2%)	448 (6.3%)	540 (7.6%)
	中等症	2,650 (61.3%)	632 (14.6%)	1,042 (24.1%)		中等症	2,727 (75.7%)	269 (7.5%)	606 (16.8%)
	重症	229 (46.1%)	133 (26.8%)	135 (27.2%)		重症	261 (59.3%)	66 (15.0%)	113 (25.7%)

(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=15,001)	軽症	374 (3.9%)	490 (5.1%)	211 (2.2%)	606 (6.3%)	7,916 (82.5%)
	中等症	639 (13.2%)	493 (10.1%)	133 (2.7%)	528 (10.9%)	3,066 (63.1%)
	重症	151 (27.6%)	29 (5.3%)	27 (4.9%)	154 (28.1%)	187 (34.1%)

【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は 3,878 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 2,628 名 (17.2%)、肝障害または肝機能酵素上昇が 1,113 名

(7.3%)、皮疹等が 150 名 (1.0%) で報告された。有害事象の年齢別報告率を図 1 に示す。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点も第 3 報と変わっていない。

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=13,867)	20 代未満	48 (92.3%)	4 (7.8%)	0 (0%)	投与開始 14 日目 (n=11,186)	20 代未満	29 (90.6%)	3 (9.4%)	0 (0%)
	20 代	401 (88.7%)	38 (8.4%)	13 (2.9%)		20 代	316 (93.8%)	15 (4.5%)	6 (1.8%)
	30 代	627 (83.0%)	80 (10.6%)	48 (6.4%)		30 代	549 (94.0%)	20 (3.4%)	15 (2.6%)
	40 代	1,396 (79.6%)	200 (11.4%)	157 (9%)		40 代	1,247 (93.0%)	55 (4.1%)	39 (2.9%)
	50 代	2,019 (75.8%)	298 (11.2%)	348 (13.1%)		50 代	1,948 (90.6%)	107 (5.0%)	94 (4.4%)
	60 代	1,775 (68.9%)	344 (13.3%)	458 (17.8%)		60 代	1,745 (85.1%)	112 (5.5%)	193 (9.4%)
	70 代	1,737 (58.3%)	534 (17.9%)	707 (23.7%)		70 代	1,864 (76.1%)	218 (8.9%)	369 (15.1%)
	80 代	1,048 (50.8%)	399 (19.3%)	616 (29.9%)		80 代	1,174 (66.9%)	173 (9.9%)	409 (23.3%)
	90 代以上	248 (43.4%)	139 (24.3%)	185 (32.3%)		90 代以上	272 (56.0%)	80 (16.5%)	134 (27.6%)

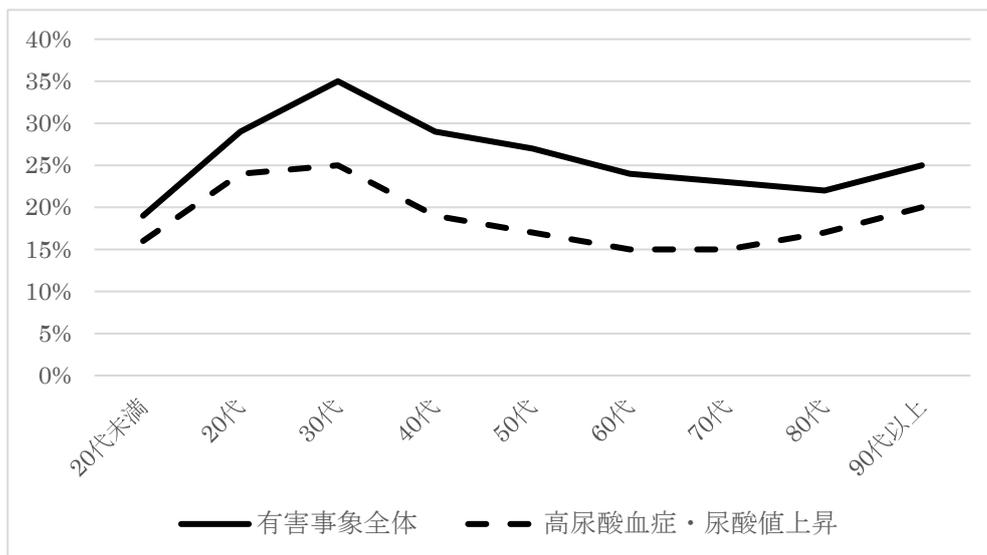
(c) 入院約 1 か月後の転帰						
		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)
転帰 (n=15,001)	20 代未満	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.6%)	2 (3.6%)	52 (92.9%)
	20 代	1 (0.2%)	8 (1.6%)	6 (1.2%)	29 (6.2%)	441 (90.9%)
	30 代	3 (0.4%)	27 (3.4%)	14 (1.8%)	36 (4.6%)	710 (89.9%)
	40 代	10 (0.5%)	92 (4.9%)	11 (0.6%)	88 (4.7%)	1,652 (89.2%)
	50 代	44 (1.5%)	188 (6.5%)	32 (1.1%)	139 (4.8%)	2,475 (86.0%)
	60 代	124 (4.4%)	248 (8.9%)	48 (1.7%)	190 (6.8%)	2,190 (78.2%)
	70 代	319 (9.8%)	306 (9.4%)	114 (3.5%)	331 (10.2%)	2,173 (67.0%)
	80 代	480 (21.1%)	131 (5.7%)	99 (4.3%)	358 (15.7%)	1,211 (53.1%)
	90 代以上	180 (29.2%)	12 (1.9%)	45 (7.3%)	115 (18.6%)	265 (42.9%)

Table 5 ファビピラビル投与に関連した有害事象

(2例以上のものを記載)

有害事象名	n	(%)		
ファビピラビルとの因果関係が疑われる有害事象	3,878	(25.4%)	アミラーゼ値上昇	6 (<0.1%)
高尿酸血症・尿酸値上昇	2,628	(17.2%)	ふらつき	5 (<0.1%)
肝機能障害・肝機能酵素上昇	1,113	(7.3%)	胃部不快感	5 (<0.1%)
皮疹・中毒疹・湿疹・膨隆疹	150	(1.0%)	掻痒感	5 (<0.1%)
発熱	135	(0.9%)	血小板増加	5 (<0.1%)
腎機能障害・クレアチニン値上昇	58	(0.4%)	BUN 値上昇	4 (<0.1%)
下痢・軟便	57	(0.4%)	めまい	4 (<0.1%)
嘔吐・嘔気・悪心	51	(0.3%)	好中球減少	4 (<0.1%)
徐脈	37	(0.2%)	頭痛	4 (<0.1%)
酸素化悪化・原疾患悪化	35	(0.2%)	発赤	4 (<0.1%)
食欲不振	18	(0.1%)	リンパ球減少	3 (<0.1%)
痛風	16	(0.1%)	口内炎	3 (<0.1%)
白血球減少	16	(0.1%)	高ナトリウム血症	3 (<0.1%)
原疾患の悪化	15	(<0.1%)	LDH 値上昇	3 (<0.1%)
凝固系検査値の異常	13	(<0.1%)	好酸球増加	3 (<0.1%)
脂質系臨床検査値上昇	12	(<0.1%)	下血	2 (<0.1%)
高カリウム血症	12	(<0.1%)	吃逆	2 (<0.1%)
横紋筋融解症・CK 値上昇	10	(<0.1%)	血圧上昇	2 (<0.1%)
CRP 値上昇	8	(<0.1%)	脳梗塞	2 (<0.1%)
便秘	8	(<0.1%)	不穏	2 (<0.1%)
胆道系酵素上昇	7	(<0.1%)	腹痛	2 (<0.1%)
倦怠感	7	(<0.1%)	痙攣	2 (<0.1%)
血小板減少	7	(<0.1%)	ヘモグロビン値低下	2 (<0.1%)
血糖値上昇	6	(<0.1%)	意識障害	2 (<0.1%)
			消化器症状	2 (<0.1%)
			血栓塞栓症	2 (<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いて、その安全性と有効性を俯瞰する目的で 2020 年 3 月から行われている。登録症例数は流行に合わせて増加しており、今回の第 4 報では登録症例が 1 万 5 千例を越えた。

今回の第 4 報での患者背景、重症度、臨床転帰、有害事象の報告率と種類などは、2021 年 2 月末時点までに登録された 10,986 例を報告した第 3 報からほとんど変化していない。

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。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。特に、投与開始前の妊娠検査で陰性が確認された患者において、投与後に本剤投与時に妊娠していた可能性があることが判明した症例がみられたことから、投与開始前に妊娠検査を行い陰性を確認することに加え、妊娠初期においては妊娠していても妊娠検査で陰性を示す場合があることを患者に説明し、同意を得てから投与を開始するよう、本観察研究や本剤に関するその他臨床研究への参加医療機関に対し、製造元から注意喚起が行われている。

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。

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 3 報）（2021 年 2 月 28 日現在）. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_210419.pdf. Published 2021. Accessed.
- 3) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 9 版（2021 年 10 月 11 日）. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_211011.pdf. Published 2021. Accessed.