

厚生労働大臣 加藤 勝信 殿

2020年5月1日

アビガンに関する意見書（新型コロナウイルス感染症に関して）

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4

AM ビル 4 階

TEL. 03-3350-0607 FAX. 03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

第1 要望の趣旨

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）の臨床試験以外の使用（「観察研究」として行われている適応外使用）や承認申請された場合の対応については、慎重に行うことを求める。

第2 要望の理由

1 はじめに一極めて異例の手続で承認されたアビガンへの過剰な期待

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬としてアビガンに対する期待が報じられている。

アビガン錠 200mg（一般名：ファビピラビル）は、富山化学工業株式会社（現：富士フィルム富山化学株式会社）が製造し、2014年3月に承認された抗インフルエンザウイルス薬である¹。

しかし、承認薬とはいえ、以下のとおり極めて異例の手続で承認された薬剤である。

アビガンは、季節性インフルエンザの治療薬として申請されたが、タミフルとの比較で非劣性が示せなかったばかりか、プラセボと比較した堅固な有効性の証明にも失敗した²。

にもかかわらず、「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であることから、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施する」という極めて特殊な承認条件のもとに承認された³。

アビガンの薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における審議に際しては、審査に当たった独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から、本剤は、タミフル等の「既存の抗インフルエンザウイルス薬に耐性を有し、かつ高病原性のインフルエンザウイルス感染症の蔓延に備える医薬品」であると説明されたが、審議会委員からは、高病原性のインフルエンザウイルス感染症に有効だとする理由が不明であるとする指摘が相次いだ。これに対し、PMDAは「御指摘の部分はまだ明確にはなっていない」と回答するなど、普通であれば承認などありえない状況であった。しかし、部会長が「保留という手も考えていたのですけれども、いつまで保留したらデータが出るか分からない」「一般に流通するわけではないので」などと述べて押し切って承認に至ったのである⁴。

2017年に追加で2つの臨床試験結果が提出されたが、結局、プラセボに対する優越性を示すことができたのは、このうちの1つのみであった⁵。

それが、今度は、新型コロナウイルス感染症に対する治療薬として過剰ともいえる期待を集めており、この状況について、当会議は強い危惧を抱いている。

理由は以下のとおりである。

2 有効性について

(1) 臨床試験

現時点で、アビガンの新型コロナウイルス感染症に対する有効性をランダム化比較臨床試験で検討し、その結果が論文として公表されているのは、当会議が把握する限り、中国の武漢大学病院におけるアビガンとアルビドール（中国やロシアで使われている抗インフルエンザウイルス薬）との比較試験が唯一のものである⁶。この試験は、二重盲検法をとらないオープンラベルのランダム化比較臨床試験で、副次評価項目である発熱と咳の継続期間は有意

差をもって若干短縮されたが、主要評価項目である 7 日目の臨床回復率では有意差が得られていない。

他に、ランダム化試験ではないが比較臨床試験の結果が公表されている論文としては、中国深圳市第三人民病院におけるアビガンとロビナビル・リトナビル(抗 HIV 薬)を比較した試験がある⁷。しかし、この試験は入院・投与時期の異なる 2 群を比較した試験で、ランダム化割り付けも二重盲検も行われていない。

一方、国内の新型コロナウイルス感染症に対する比較臨床試験は、いずれも開始されたばかりで、結果が出ていない。アビガンを製造販売する富士フイルム富山化学による、非重篤な肺炎を有する COVID-19 患者を対象に、肺炎の標準治療にアビガンを追加した時の治療効果が追加しない場合と比べて上回るかどうかを調べる単盲検ランダム化多施設共同比較試験(JapicCTI-205238、予定試験期間 2020.3.31-2020.6.30)⁸、藤田医科大学を中心とした AMED 研究による、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二重盲検でないオープンラベルの多施設ランダム化臨床試験(特定臨床研究 CRB180003、第 1 症例登録日 2020.3.2)などである⁹。

現時点ではアビガンの新型コロナウイルス感染症に対する有効性は明らかでない。

なお、2020年4月11日付の米国感染症学会の新型コロナウイルス感染症患者の治療・管理ガイドラインが示した治療薬候補の中にアビガンは含まれていない¹⁰。

(2) 有効性評価のあり方

医薬品の有効性の証明は、適切なエンドポイントを設定したランダム化比較臨床試験を実施し、統計的な有意差が確認されることによるのが原則である。

そもそも、アビガンが新型コロナウイルス感染症の治療薬の候補として着目されたのは、ウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害してウイルスの増殖を防ぐとされる本剤のコンセプトが、インフルエンザウイルスと同じ RNA ウイルスである新型コロナウイルスにも当てはまるのではないかとの観点からである。しかし、その作用機序によって得られるはずの本剤の季節性インフルエンザに対する堅固な有効性は認められなかったのである(ウイルス量は減少してもヒトでの臨床効果は得られなかった)¹¹。それゆえ、新型

コロナウイルス感染症に対する臨床効果も同様である可能性がある。

新型コロナウイルス感染症においては、8割が軽症ないしは無症状で経過し、自然治癒することも多いとされているから¹²、治癒したとしても、それが自然治癒でなく、本剤の効果であると判断するためには、ランダム化比較臨床試験における統計的な有意差の確認という原則的方法による証明が必要である。

著名人がアビガンを服用して治ったなどとしてそれがあたかも本剤の効果であるかのように受け止められる報道や、本剤の投与後の治癒事例に基づいて過剰な期待を煽る識者のコメントを紹介する報道なども見受けられるが、アビガンの投与後に症状の軽快が認められた症例があるからといって、それをもって本剤に新型コロナウイルス感染症に対する有効性があると判断することはできない。

厚生労働省は2020年3月23日および4月2日付の事務連絡において、「複数の研究班に厚生労働科学研究費補助金等を交付し、既存の抗ウイルス薬の COVID-19 に対する効果を検証しているところです」¹³とし、現在進行中の観察研究によって新型コロナウイルス感染症に対する効果の検証ができるかのように記述しているが、観察研究は、本来一例一例の観察・分析を丹念に実施する中で新たな真実を捉えることが、その第一義的役割である。新しい感染症の出現に直面し、病態を把握し、適切な治療法を見いだすために、症例報告や観察研究を行うことは極めて重要であるが、観察研究における症例の集積をもって、医薬品の効果の検証ができるものではない。

感染拡大により患者数が増え、転帰が数週間以内で評価できる新型コロナウイルス感染症については、適切なランダム化比較臨床試験を迅速に実施することが可能なのであるから、有効性は臨床試験において明らかにすべきである^{14,15}。

3 安全性について

(1) 強い催奇形性等の副作用

本剤の安全性については、承認時の審査等を通じて、以下のとおり、強い催奇形性を始めとする副作用があることが明らかとなっている^{16,17,18,19,20}。

① 胎児毒性、催奇形性

動物実験において、初期胚の致死（ラット）及び催奇形性（サル、マウス、ラット及びウサギ）が認められている。しかも、臨床曝露量と同程度又は下回る用量においてである。

また、本剤が精液中へ移行すること、本剤の代謝物が母乳中へ移行することが確認されている。

そこで、添付文書では、警告欄において、妊娠検査の実施を必須とし、男性に対しても投与期間中及び投与終了後 7 日間まで避妊が必要であるとされており、また、男女とも文書による同意に基づく投与が求められている²¹。

しかし、厳格に管理されていたはずの本剤の臨床試験においても、臨床試験後 90 日以内に 7 例の妊娠が確認されており、このことは、実際には妊娠の回避が困難であることを示している。審査報告書でも、妊娠の検査を事前にするものの困難さや、感染時には全身の消耗が激しく同意書などを的確に把握できる能力が落ちていること等が指摘され、「実際の運用は非常に困難であると考え。特に、臨床試験においても妊娠例が認められたことも合わせれば、本剤投与後に妊娠に気づいてしまう又は妊娠する可能性を完全に防ぐことは不可能であると考えられ、催奇形性のリスクは、現時点では本剤の安全性上の極めて重大な懸念であると判断した。」²²と記載されている。

② 動物実験で認められたその他の副作用

幼若イヌの 1 ヶ月間投与で、途中死亡例、肺の変化、リンパ組織の萎縮又は退縮、肝細胞の出血性壊死、全身性浮腫又は血管拡張、心乳頭筋の変性/壊死又は鉍質沈着及び骨格筋線維の変性が認められた。

幼若ラットの 1 ヶ月間投与で、異常歩行、血中クレアチンキナーゼ増加、精巢の病理組織学的変化、肝細胞の変性及び凝固壊死、骨格筋線維の萎縮及び空胞化が認められた。

高病原性鳥インフルエンザウイルスをカニクイザルに感染させる動物実験で、プラセボ群には死亡がなかったにも関わらず、アビガン群では、高用量群と低用量群各 3 匹中 1 匹、計 2 匹が死亡した。

③ リスク管理計画に記載された重要な潜在的リスク

本剤のリスク管理計画には、血中尿酸増加による痛風発作、ショック、

アナフィラキシー、肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性腎障害、白血球減少、好中球減少、血小板減少、精神神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）、出血性大腸炎が列記されている²³。

(2) 未知の副作用

アビガンは既承認薬であるため、新たに開発される新薬に比べ、副作用がよくわかっているから有利であると説明されることがある。

しかし、本剤は、前記のとおり備蓄用に異例の手続で承認された医薬品であり、承認薬といえども、市販されて流通したことはなく、臨床試験における限られた数の被験者に対する使用経験があるのみである。したがって、本剤が市販され、多くの人に使用されたときに、既知の副作用に加え、未知の副作用が生じる可能性がある。

また、抗インフルエンザウイルス薬としての承認時および追加提出された臨床試験のうち、被験者が 500 人以上の比較的多人数で行われた試験（US213 試験、US204 試験、312 試験、US316 試験、US317 試験）ではすべて、5 日間の反復投与しか行われていないが、新型コロナウイルス感染症の治療薬として用いられる場合には 10 日間から 14 日間の反復投与が予定されており^{24,25,26}、総投与量・投与期間が約 2 倍以上になることで、副作用が強く出現する恐れがある。

4 臨床試験以外の使用（「観察研究」としての適応外使用）について

安倍首相は、2020 年 4 月 7 日の新型コロナウイルス感染拡大に伴う緊急事態宣言発令後の記者会見でアビガンに言及し、「観察研究」の仕組みの中で希望する患者への使用をできる限り拡大すると述べた²⁷。

この仕組みは、各医療機関で、治療を目的として本剤を「適応外使用」した症例を集積するというもので、この研究に参加することで、薬剤の無償提供を受けられるようにするということであるが、本来、このような使用が倫理的に許容されるのは、有効性・安全性を裏付ける複数の根拠があり、かつ十分なインフォームドコンセントがある場合に限られるはずである。

しかし、本剤については、前記のとおり、強い胎児毒性、催奇形性があることが明らかうえに、現状において、新型コロナウイルス感染症についての有

効性を示唆する情報は乏しい。

日本感染症学会「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方（第1版）」では、抗ウイルス薬を開始すべき時期は「患者が低酸素血症を発症し、酸素投与が必要であること」を必要条件とすると記載されている²⁸。

しかし、早期からの投与や複数薬剤の併用など、様々な試験的な臨床使用が広がり、情報共有が不十分なまま、重大な副作用が発生することが懸念される。また、科学的な根拠を欠いた過剰な期待が先行し、医療現場において、必要条件を欠く患者から使用を強く要望されることなども懸念されることである。

前記のとおり、新しい感染症の観察研究は重要であるが、「観察研究」は、本来一例一例の観察・分析を丹念に実施する中で新たな真実を捉えることがその第一義的役割であり、「観察研究」の名の下に科学的な根拠の乏しい薬剤の広範な使用拡大を図ることは、かえって患者の利益を損ねることになる。

「観察研究」として行われている本剤の適応外使用に当たっては、新型コロナウイルスに対する有効性は確認されていないこと、強い催奇形性等の副作用があることはもとより、本剤が抗インフルエンザウイルス薬としての有効性と安全性が確認されないまま異例の手続で備蓄用として承認された経緯、臨床使用の経験が乏しい医薬品であることなどについて、文書による十分な情報提供と、これを十分に理解したうえでの同意が得られることが必要である。しかし、本剤への過剰な期待が先行する中、そうした冷静なインフォームドコンセントが成立しうる環境があるといえるのかについても懸念がある。

改めて倫理的な原則に立ち返り、慎重な対応をすることが求められる。

5 まとめ

安倍首相は前記の記者会見の際、アビガンの備蓄量を現在の3倍、200万人分まで拡大すると述べている²⁹。

新型コロナウイルス感染症の治療に当たる医療現場の逼迫した状況も報じられており、治療薬の開発に期待することは十分に理解できるが、重症化するよりも無症候あるいは軽症で経過することが多い中、強い催奇形性等の副作用のある本剤を、有効性が十分に確認されないままに、過剰な期待の下で、軽症者に使用されたり、予防的に投与されたりする事態となった場合に生じる可能性のある弊害は看過できない。

以上を踏まえ、本剤に対する、臨床試験以外の使用（「観察研究」として行

われている適応外使用) や承認が申請された場合の対応については、慎重に行うことを求める。

以上

-
- 1 アビガン錠に関する情報 (富士フイルム富山化学株式会社)
<http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/index.html>
 - 2 審査報告書 (2014年3月24日)
https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400047/480297000_22600AMX00533_A100_2.pdf
 - 3 インタビューフォーム (2019年4月改訂 (第4版))
http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan_if_01.pdf
 - 4 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録 (2014年2月3日)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000056624.html>
 - 5 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録 (2017年3月3日)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000168147.html>
 - 6 Chang Chen, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>
 - 7 Q. Cai, M. Yang, D. Liu et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering.
<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
 - 8 富士フイルム富山化学による臨床試験
<https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-205238>
 - 9 藤田医科大学を中心としたAMED研究
https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/jr?trial_id=jRCTs041190120
 - 10 Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Version 1.0.4
<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
 - 11 審査報告書 (2014年3月24日)、前掲注2
 - 12 China CDC Weekly 2020, 2(8): 113-122: Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020
<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51?from=timeline&isappinstalled=0>

-
- 13 新型コロナウイルス感染症に対する厚生労働科学研究班への協力依頼について（厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡 令和2年3月23日および4月2日）
<https://www.mhlw.go.jp/content/000617744.pdf>
<https://www.mhlw.go.jp/content/000618587.pdf>
 - 14 Benjamin N, et al. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic, April 14, 2020 DOI: 10.1056/NEJMp2009457
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2009457>
 - 15 Ivry Zagury-Orly et al. Covid-19 — A Reminder to Reason, April 28, 2020, DOI: 10.1056/NEJMp2009405
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2009405?query=featured_home
 - 16 審査報告書（2014年3月24日）、前掲注2
 - 17 インタビューフォーム、前掲注3
 - 18 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録（2014年2月3日）、前掲注4
 - 19 非臨床試験での催奇形性説明資材（医療従事者向け）「アビガン錠の催奇形性の可能性について」
http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan_description_01.pdf
 - 20 アビガン錠 200mg に係る医薬品リスク管理計画書
http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan_rmp_01.pdf
 - 21 添付文書
http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan_package_01.pdf
 - 22 審査報告書（2014年3月24日）、前掲注2
 - 23 アビガン錠200mgに係る医薬品リスク管理計画書、前掲注20
 - 24 日本感染症学会「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版」
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf

＜2020年5月4日追記＞5月1日に第1版が改訂され第2版が公表されている。
日本感染症学会「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第2版」
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200430.pdf
 - 25 富士フイルム富山化学による臨床試験、前掲注8

-
- 26 藤田医科大学を中心としたAMED研究、前掲注9
 - 27 新型コロナウイルス感染症に関する安倍内閣総理大臣記者会見（令和2年4月7日）
https://www.kantei.go.jp/jp/98_abe/statement/2020/0407kaiken.html
 - 28 日本感染症学会「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版」、
前掲注24
 - 29 新型コロナウイルス感染症に関する安倍内閣総理大臣記者会見（令和2年4月7日）、
前掲注27

以上は、2020年4月25～30日の間に閲覧した。