

2022年4月4日

厚生労働大臣 後藤茂之 殿

アビガンの備蓄中止と承認取り消しを求める要望書

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

アビガン錠 200mg（一般名：ファビピラビル）について、以下のとおり要望する。

- 1 承認を取り消し、使用及び備蓄を中止すること
- 2 アビガンをめぐる経緯について総括をし、国民に説明すること

第2 要望の理由

1 はじめに

2022年3月11日、富士フイルム富山化学株式会社は、アビガン錠 200mg（一般名：ファビピラビル、以下「アビガン」という）について、現在実施している、新型コロナウイルス感染症の患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験の被験者の組入れを本年3月末に終了する旨を公表した¹。これによってアビガンの治験は新型コロナウイルス感染症に対する有効性を示せないまま終了する。

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、2014年3月に、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に備える備蓄用として、流通におかないという承認条件のもとで異例の承認が与えられた抗インフルエンザ薬である。

2020年4月、当時の安倍首相が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、「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³、厚生労働省が、藤田医科大学における「ファビピラビル等の抗ウイルス薬が投与された COVID-19 患者の背景因子と治療効果の検討（観察研究）」（以下、「藤田研究」という）に参加することを条件に、新型コロナウイルス感染症の治療に用いることを認める旨を通知⁴し、以後、新型コロナウイルス感染症の治療薬として約1万5000人に使用されてきた。

当会議は、これまで3回にわたり意見書を公表し、即時の使用中止等を求めてきた^{5,6,7}が、この度の治験終了を踏まえて、厚生労働省に対し、アビガンの承認を取り消して使用及び備蓄の中止を求めるとともに、これまでの経緯について総括し、国民に説明することを求めるものである。

以下、詳述する。

2 深刻な危険性

(1) 承認審査において示された危険性

① 強い催奇形性

アビガンについては、承認時の審査等を通じて、既に催奇形性が明らかになっている^{8,9,10,11}。

まず、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、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¹²。

② 動物実験で示されたその他の深刻な副作用¹³

幼若イヌの1か月間投与で、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/壊死又は鈣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か月間投与で、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¹⁴。

(2) 新型コロナウイルス感染症の使用から示された危険性

① 軽症者及び高齢者における致死率の高さ

藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局から2021年4月に公表された藤田研究の中間報告第3報¹⁵においては、入院約1か月後までの転帰が明らかになっている軽症患者の致死率が、アビガン使用者において、アビガン使用者に限定しないレジストリ研究のデータと比較して極めて高いこと、及び藤田研究に参加した患者の致死率が、60歳未満の患者では3倍以上、全年齢でも約2倍高いことが明らかになっている。

表1 症状区分毎の患者の致死率(%)の比較*

	軽症	中等症	重症	全体
藤田研究第3報	3.6%	13.2%	27.6%	8.0%
レジストリ研究データ	0.4%	14.6%	33.5%	7.5%

* 致死率の比較において、藤田研究では「入院約1か月後の転帰がわかっている患者の中の死亡退院の患者の割合」を使用、レジストリ研究のデータを基にした論文では「入院中の死亡退院の患者の割合」を使用した。

表2 年齢層毎の患者の致死率 (%) の比較

	60歳未満	60歳以上	全体
藤田研究第3報	1.1%	12.7%	8.0%
レジストリ研究データ	0.3%	10.7%	4.2%

② 管理体制をめぐる問題

また、管理体制をめぐる問題も示された。

ア 妊婦への使用

2021年6月には、富士フィルム富山化学株式会社から、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報告されることが、関係機関に通知された。

妊娠の管理の困難さは、厳格に管理されていたはずの本剤の承認前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たことから既に示されており、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。」と記載されていた¹⁶。

イ 自宅療養者への使用

また、千葉県いすみ市の公立病院「いすみ医療センター」が、催奇形性のリスク管理の観点から投与要件外となっている自宅療養者98人に対して使用していたことが判明している¹⁷。

これを受けて藤田医科大学はアンケート調査を行うとしているが、同大学では使用実態を把握していないということであり、有効性を検証するとした「観察研究」のあり方としての問題性も示されている。

3 有効性を示せず

(1) 季節性インフルエンザに対する有効性の証明に失敗

前述のように、アビガンは、季節性インフルエンザの治療薬として承認申請されたが、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ている¹⁸。

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、審査を担当した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、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¹⁹。

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²⁰。

(2) 新型コロナウイルス感染症に対する有効性の証明に失敗

新型コロナウイルス感染症についても、既に複数の治験において有効性の証明に失敗しており、仮に治験が継続しても有効性を示せないことは、容易に推測できる状態にあった。

- ① 2020年12月21日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、アビガンの国内治験として行われたランダム化プラセボ対照単盲検比較試験の結果が審議され、有効性を明確に判断することは困難という理由で、継続審議となった²¹。
- ② クウェートで実施されていた中等度から重度の新型コロナウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検試験（クウェート CVD-04-CD-001 試験²²）においては、主要評価項目である持続的な低酸素状態の解消までの時間で、アビガンとプラセボの間に統計的に有意差が示せなかった（7日対8日、 $p \geq 0.05$ ）。これにより、試験を終了する旨が2021年1月27日に発表されている²³。
- ③ 米国、メキシコ、ブラジルの38試験施設から1,231名が登録し、軽度から中等度の新型コロナウイルス感染症の早期治療に対するアビガン

を評価した第Ⅲ相の多国籍共同試験において、主要評価項目である臨床回復持続時間において統計的有意性を達成しなかった旨が2021年11月に発表された²⁴。

4 承認取り消しと総括報告の必要性

アビガンを承認した際の審議会議事録を読めば、誰もが、なぜこれで承認なのかと疑問を抱かざるを得ない。アビガンは、季節性インフルエンザに対する有効性さえ示せず、「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」としての有効性を基礎づける科学的根拠が見いだせないまま承認されたのである。しかも、催奇形性や胎児毒性などの重大な危険性がある。従って、備蓄用としても承認したことは適切ではなかった。そのうえ、新型コロナウイルス感染症に対する使用は、アビガンの潜在的な危険性を一層明らかにした。また、何に有効か不明な医薬品を備蓄することの限界も示している。従って、アビガンの承認を取り消し、使用及び備蓄を中止するべきである。

また、このような医薬品について、政治主導で過剰な期待感をつくりだし、「観察研究」という枠組みで使用したことの非科学性、非倫理性は重大である。アビガンを投与した軽症者、60歳未満の患者の死亡率の高さは既に指摘したとおりであるが、有効性の示されていない医薬品を使用したために、本来受けるべき治療が受けられなかった例も報道されている²⁵。令和2（2020）年度だけでも厚生労働省によるアビガンの購入費は、159億円である²⁶。また、この他に富士フイルム富山化学には、厚生労働省から治験の支援金として14億740万円余²⁷、経済産業省から製造設備拡充の補助金として40億6800万円²⁸が支払われている。

厚生労働省は、企業や藤田医科大学まかせにせず、科学的根拠のない通知を出した責任を踏まえ、再発防止のための総括報告書を作成して国民に説明をするべきである。

よって、要望の趣旨の記載のとおり求める。

以上

¹ 富士フイルム富山化学株式会社「抗インフルエンザウイルス薬『アビガン®錠』新型コロナウイルス感染症患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験の被験者の組入れ終了に

ついて」(2022年3月11日)

<https://www.fujifilm.com/jp/ja/news/list/7721>

² 厚生労働省「アビガン審査報告書」(2014年3月4日)

https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400047/480297000_22600AMX00533_A100_2.pdf

³ 内閣官房内閣広報室「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

⁴ 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部「新型コロナウイルス感染症に対する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関する周知依頼について」(令和2年4月27日) ほか

<https://www.mhlw.go.jp/content/000625756.pdf>

⁵ 薬害オンブズパースン会議「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)」(2020年5月1日)

https://www.yakugai.gr.jp/topics/file/AVIGAN_ni_kansuru_ikensho_covid_19.pdf

⁶ 薬害オンブズパースン会議「藤田医科大学アビガン『観察研究』中間報告における死亡者を踏まえた意見書(新型コロナウイルス感染症に関して)」(2020年7月2日)

https://www.yakugai.gr.jp/topics/file/Fujita_kansatsukenkyu_chuukan_houkoku_ikensho.pdf

⁷ 薬害オンブズパースン会議「アビガン『観察研究』の即時中止を求める再度の意見書ーアビガン投与患者の致死率の高さを踏まえてー」(2021年9月13日)

https://www.yakugai.gr.jp/topics/file/Avigan_kansatsu_kenkyuu_sokuji_chuushi_saido_ikensho.pdf

⁸ 「アビガン審査報告書」、前掲注2

⁹ 厚生労働省「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>

¹⁰ 富士フイルム富山化学株式会社「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』」

https://asset-hc.fujifilm.com/hc/ftc/files/2021-02/77812bb6c5b317d32e1a5da420a79ae6/abigan_description_01.pdf

¹¹ 富士フイルム富山化学株式会社「アビガン錠200mgに係る医薬品リスク管理計画書」

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/400022/29a587a6-7cdb-4f19-913b-e2cbf9ae54e0/400022_625004XF1022_004RMP.pdf

¹² 富士フイルム富山化学株式会社「アビガン錠200mg添付文書」(2019年4月改訂(第7版))

https://asset-hc.fujifilm.com/hc/ftc/files/2021-02/08a1d6a9750960a7f216c5e74b8782b2/abigan_package_01.pdf

¹³ 「アビガン審査報告書」、前掲注2

¹⁴ 「アビガン錠200mgに係る医薬品リスク管理計画書」、前掲注11

-
- 15 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局「藤田医科大学観察研究第3報」(2021年4月公表)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_210419.pdf
- 16 「アビガン審査報告書」、前掲注2
- 17 NHK千葉放送局「未承認薬アビガンがなぜ？ 千葉県いすみ市の病院で不適切処方」(2022年01月04日)
<https://www.nhk.or.jp/shutoken/chiba/article/001/96/>
- 18 「アビガン審査報告書」、前掲注2
- 19 「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9
- 20 厚生労働省「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>
- 21 厚生労働省「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会におけるアビガン錠200mgの審議の概要について」(2020年12月21日開催)
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000719118.pdf>
- 22 ClinicalTrials.gov : クウェートでの治験に関する臨床試験登録
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04529499?term=CVD-04-CD-001&cond=Covid -19&drow=2&rank=1>
- 23 DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. : クウェートでの治験の結果のプレスリリース
https://www.drreddys.com/media/928938/2021-01-avigan-trial-update_v1.pdf
- 24 Appili Therapeutics : 北米での治験第3相の結果のプレスリリース
<https://www.appilitherapeutics.com/favipiravir>
- 25 千葉日報「60代男性重症化、肺機能に障害 自宅療養者へのアビガン処方問題 因果関係を追及、訴訟も視野に」いすみ(2022年1月22日)
<https://www.chibanippo.co.jp/news/national/881540>
- 26 厚生労働省支出情報(令和2年度)
<https://www.mhlw.go.jp/spending/cdetail?ckigyo=%E5%AF%8C%E5%A3%AB%E3%83%95%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%83%A0%E5%AF%8C%E5%B1%B1%E5%8C%96%E5%AD%A6%E6%A0%AA%E5%BC%8F%E4%BC%9A%E7%A4%BE&ckingaku=15%2C908%2C000%2C000&cnendo=%E4%BB%A4%E5%92%8C2%E5%B9%B4%E5%BA%A6>
- 27 新型コロナウイルス感染症治療薬の実用化のための支援事業(二次公募)の採択事業における交付基準額の公表について
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000878404.pdf>
- 28 令和3年度行政事業レビューシート アビガン・人工呼吸器等生産のための設備整備事業
https://www.meti.go.jp/information_2/publicoffer/review2021/saisyu/0057METI.xlsx