

2020年7月2日

厚生労働大臣 加藤 勝信 殿

富士フイルム富山化学株式会社代表取締役社長 岡田 淳二 殿

藤田医科大学学長 才藤 栄一 殿

国立国際医療研究センター理事長 国土 典宏 殿

**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)**

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）の使用について、以下のとおり求める。

- 1 厚生労働省、富士フイルム富山化学株式会社、藤田医科大学、国立国際医療研究センターは、
 - (1) 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）」、及び国立国際医療研究センターにおける「COVID-19に関するレジストリ研究」（共同研究）に参加することを条件として行われているアビガンの供給、及び両研究におけるアビガン投与患者の新たな患者登録を一旦中止すること
 - (2) 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局が公表した中間報告において、アビガンを投与した患者のうち、入院約1か月後までの転帰が死亡とされている患者（223名、11.6%）について、アビガン投与と死亡との関

連性について精査し、その結果を公表すること

(3) このうち、軽症者における死亡（42名、5.1%）については、前項の精査の結果を待つことなく、その臨床経過を公表すること

2 厚生労働省は、厳密なランダム化比較臨床試験による有効性の証明及び危険性とのバランスの適切な評価をすることなしに、アビガンを新型コロナウイルス感染症の治療薬として承認しないこと

第2 要望の理由

1 2020年5月1日付当会議意見書

当会議は、2020年5月1日付で、アビガンについて意見書を公表して、大要以下のとおり指摘した¹。

すなわち、アビガンは、そもそも抗インフルエンザウイルス薬としても有効性が示せず備蓄用として異例の承認が与えられた薬剤であり、新型コロナウイルス感染症に対しても、有効性が示されたといえる状況には至っていない。

その一方で、催奇形性や胎児毒性などの重大な危険性が確認されており、さらに、藤田医科大学のアビガン観察研究におけるアビガン投与量は、抗インフルエンザウイルス薬として承認された用法用量と比較すると、総投与量が2倍以上となることから、副作用が強く出現する恐れがある。

したがって、有効性が十分に確認されないままに、過剰な期待の下で本剤を使用する場合に生じる可能性のある弊害は看過できない。

また、アビガンの承認はあくまでランダム化比較臨床試験の結果をもとに行うべきである。

2 藤田医科大学のアビガン「観察研究」における高率の死亡者と倫理的な問題

(1) 藤田医科大学のアビガン「観察研究」の中間報告公表

2020年5月26日、藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局は、「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）におけるアビガン投与症例の臨床情報を集計した中間報告を公表した²。

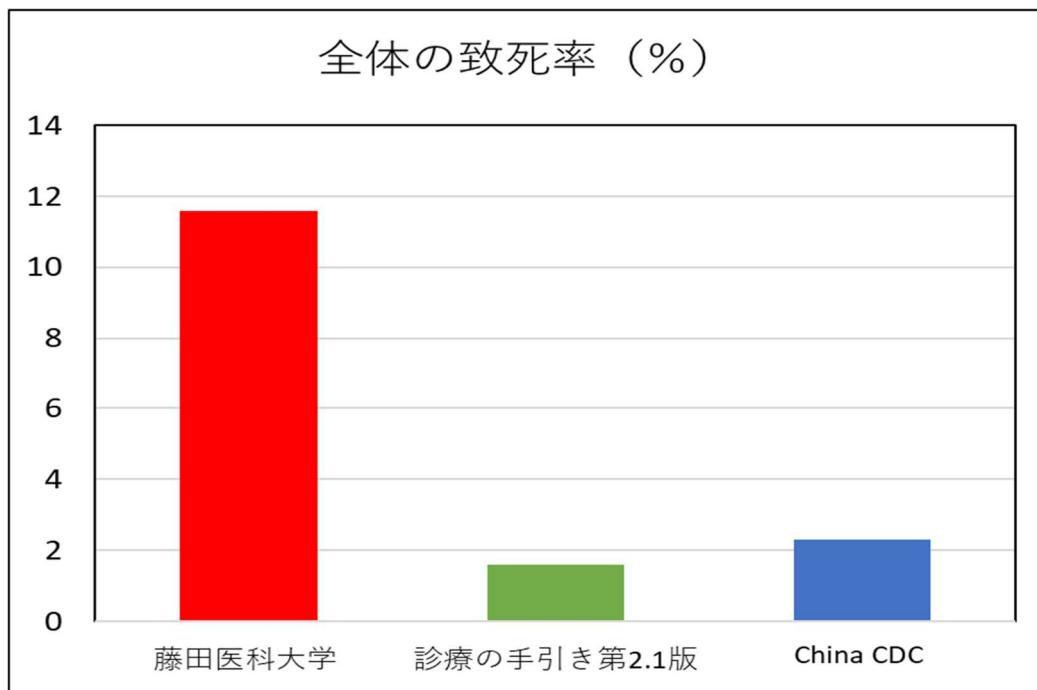
藤田研究の中間報告の「考察」においては、「本研究から軽症患者にファビピラビルが投与された場合にほとんどの患者が回復している」とまとめられ、同大学が公表したプレスリリースの副題には「本研究に入力された2千名以上のデータからは新たな副作用の傾向はみられず」と記載されている³。

(2) アビガン投与者に認められた高率の死亡

しかし、死亡例についてこそ注意を向けるべきである。

前記中間報告によれば、入院約1か月後までの転帰が報告されている患者1,918名中、223名が死亡しており、致死率は11.6%に達している。

これを、厚生労働省が公表している、「新型コロナウイルス診療の手引き第2.1版」(2020年6月17日発行)⁴の全国集計の致死率1.6%や、中国の疾病対策予防センター(China CDC)⁵が公表している確定症例44,672人(2020年2月11日時点)の致死率2.3%と比較すると明らかに高いことがわかる。このことは、アビガンが有効ではない可能性、さらには有害である可能性を示すものといえる。



藤田研究中間報告と他統計との致死率の比較 (全体)

特に、前記中間報告の Table3. (c) で報告された、酸素投与を必要としていなかった軽症者の入院約1か月後までの転帰をみると、死亡退院42名、転院(増悪)35名、入院中(生存)160名、転院(軽快)81名、退院(生存)512名となっている。このように、軽症者合計830名中の死亡退院は42名であり、致死率は5.1%となる。しかも、入院約1か月後までの増悪転院が35名(4.2%)あり、これらの増悪転院者がその後死亡

しているかどうかは不明であるから、この致死率は、少なく見積もった数値である。

酸素投与を必要としていなかった軽症者の入院約1か月後の致死率が少なくとも5.1%であったことは、米国国立衛生研究所がレムデシビルの効果調べた無作為化比較臨床試験の予備的解析において、酸素投与を必要としなかった対照（プラセボ）群の入院患者60名の試験登録後14日以内の死亡者が1名（致死率1.7%）⁶であったことと比較すると、高い傾向にある。

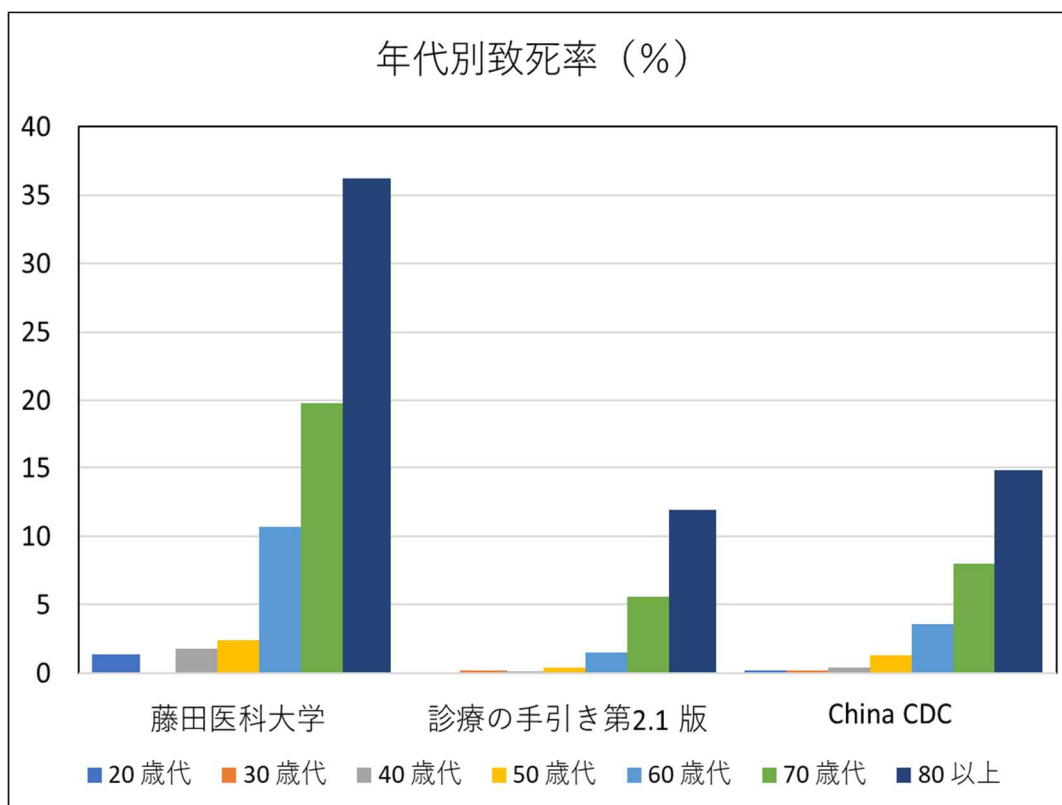
さらに、藤田研究における年代別致死率をみると、20代1.4%（1名）、30代0%、40代1.8%（5名）、50代2.4%（11名）、60代10.7%（42名）となっており、成人患者では、30代を除くすべての年代で前記「診療の手引き第2.1版」の全国集計や、中国疾病対策予防センター（China CDC）のデータの致死率を大きく上回っている。また藤田研究においては、従来から致死率が低いとされている20代、40代、50代でも、1.4%～2.4%と高い致死率となっていることも注目すべきである。

藤田研究中間報告と他統計との致死率の比較（年代別）

年代	藤田医科大学	診療の手引き第2.1版*	China CDC
20代	1.4%	0%	0.2%
30代	0%	0.2%	0.2%
40代	1.8%	0.1%	0.4%
50代	2.4%	0.4%	1.3%
60代	10.7%	1.5%	3.6%
70代	19.8%	5.6%	8.0%
80代以上	36.5%**	11.9%	14.8%
全体	11.6%	1.6%	2.3%

* この全国集計の元と解される厚生労働省「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向」令和2年4月16日18時時点によると、感染者9,027人のうち症状確認中の2,795人を除くと、有症者5,693人 無症者539人である。

** 前記中間報告のTable 4 (c)では80代と90代以上が区分されているが、当会議において合算して算出した。



藤田研究中間報告と他統計との致死率の比較 (年代別)

そもそも、抗インフルエンザウイルス薬として承認された際の審査報告書によれば、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試験で、プラセボ群には死亡がなかったにもかかわらず、アビガン群では、高用量群と低用量群でそれぞれ各3匹中1匹、計2匹が死亡している。また、ラット及びイヌでも死亡が認められている。さらに、反復投与毒性試験における無毒性量を、成人での臨床用量と比較すると、ラットで約0.58～0.87倍、イヌで約0.23～0.27倍、サルで約0.9～1.3倍と臨床用量以下ないし同程度であった^{7,8}。

以上を踏まえると、藤田研究における致死率の高さを、研究参加患者の年齢の高さや、データのとり方、基礎疾患をもつ患者の多さなどの患者背景の違いに起因するものだと決めつけ、アビガン投与との関連性（アビガンの副作用死である可能性やアビガンが症状を増悪させている可能性）を精査せずに否定することは適切ではない。

(3) 臨床研究法や倫理指針に照らした問題

- 1) 藤田研究について、研究事務局は、「観察研究」と説明している。

藤田研究の研究計画書⁹には、研究の種類：観察研究、介入の有無：無とあり、「ファビピラビルなどは適応外薬剤であるが、投与の決定は既に診療上の必要性から各医療施設で判断されているため、本研究には含まれない。投与された患者のカルテ情報を使用するため、介入の有無については、無と判断する」としている。「13. 研究実施後における医療の提供に関する対応、有害事象発生時の取扱い」の項目では、「本研究は、観察研究であり、該当しない。」と記載している。

これは、藤田研究は「観察研究」であるから、アビガンの適応外使用についての患者への説明や、その後の有害事象の発生については、研究に参加する各医療機関の責任であり、臨床研究法の適用を受けないという立場である。

2) しかし、藤田研究を、「観察研究」であり臨床研究法の適用を受けないといっているのは疑問である。

臨床研究法は、臨床研究を「医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究」（2条）と定義している。そして、施行規則で「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究」を適用除外としている（下線引用者）。これが同規則が定める「観察研究」であり、観察研究として同法の適用を免れるには、「医療行為の有無及び程度の制御をしていない」ことが必要である。

この点、まず藤田研究は、新型コロナウイルス感染症に対するアビガン等の「薬剤の効果の推定」を研究の目的としているから（研究計画書）臨床研究法の適用を受ける臨床研究であることは明らかである。

では、「医療行為の有無及び程度を制御していない」と言えるか。2020年5月15日付厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部の事務連絡「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（その3）」の別添では「新型コロナウイルス感染症に対するアビガンの使用については、医療機関が研究班による観察研究に参加し、患者本人の同意があり、医師の判断によって使用が必要となった場合に限り可能となっているため、アビガンを利用するためには、本研究班に参加していただく必要があります」としている（下線引用者）¹⁰。すなわ

ち、アビガンは、備蓄用として承認されたものであり、承認薬といえども、その承認条件から一般への流通が禁じられているから、アビガンの投与を受けるには、企業治験や他の特定臨床研究に参加しない限りは、藤田研究に参加する必要がある、藤田研究への参加がアビガン投与の実質上の条件になっている。この特殊な条件関係に照らせば、藤田研究が、参加する患者への投薬の有無を制御していないとは言い難い。

したがって、藤田研究は観察研究には該当せず、本来、臨床研究法2条2項2号ロが規定する承認薬の適用外の使用に該当する特定臨床研究として、研究参加者保護のための十分な説明や有害事象を責任をもって管理する体制の下で行われるべきである。

また、これを仮に観察研究というとしても、前記のアビガンの適応外使用に関する特殊な条件関係は否定できないから、臨床研究法の趣旨や各種臨床研究指針^{11,12}に照らせば、少なくとも、研究参加者保護のための説明や有害事象を責任をもって管理する体制について、特定臨床研究に準じた扱いが必要である。

(4) 小括

以上のとおり、藤田研究のアビガン投与者の致死率は、厚生労働省の「新型コロナウイルス診療の手引き第2.1版」に掲載された全国集計の致死率や中国疾病対策予防センター（China CDC）が公表している致死率と比較すると明らかに高く、危険性が危惧される。

そのうえ、臨床研究法や各種倫理指針に照らし、少なくとも、研究参加者保護のための十分な説明や有害事象への対応について、藤田医科大学において責任をもって管理する体制の下で行うべきであるところ、「観察研究」と称して、それらの対応がとられていない点において、倫理的にも重大な問題がある。

他方、アビガンの有効性は明らかであるとはいえない。

新型コロナウイルス感染症をめぐる緊急性と治療薬への期待は理解できるが、アビガンを「観察研究」の枠組みで使用し続けることは、かえって患者の利益を損ねる結果となる。

したがって、

- ① 藤田研究に参加することを条件として行われているアビガンの供給、及びこの条件の下でアビガンの投与を受けた患者を対象として行われて

いる藤田研究の新たな患者登録を一旦中止するべきである（なお、既に登録した患者のデータは、責任をもって最終解析をして公表するべきである）。

また、藤田研究のアビガン投与症例については、国立国際医療研究センターの「COVID-19 に関するレジストリ研究」¹³との共同研究になっていることから、同レジストリ研究についても、参加者に対するアビガンの供給及びアビガン投与患者の登録を一旦中止するべきである。

② 前記の死亡とアビガン投与との関連性を精査し、その結果を公表すべきである。特に軽症者における死亡（42名、5.1%）については、副作用死が生じている可能性の精査の結果を待つことなく、その臨床経過を公表するべきである。

③ 政府が、新型コロナウイルス感染症に対する有効性も安全性も確認されていない本剤について無償供給の方針を繰り返し表明して、期待を煽り、その広範な使用を認めておきながら、これは「観察研究」であって、投与を決断したのはあくまで現場の医師と患者であるとして、投与後の死亡について、藤田研究の研究責任者も政府も責任を負わないというあり方は受け入れられないから、以上の対応については、厚生労働省、富士フイルム富山化学株式会社（薬機法68条の10第1項等）、藤田医科大学が責任をもって対応するべきである。

3 藤田研究をもとにアビガンを承認することはできない

(1) 安倍首相の会見と2020年5月12日付二課長通知

安倍首相は、2020年5月4日の会見¹⁴や5月15日の参議院本会議¹⁵などにおいて、アビガンの薬事承認審査に当たっては、治験成績の提出は必須とせず、観察研究や臨床研究等の成果も活用することで有効性が確認されればよいという考え方を表明した。

そして厚生労働省は、2020年5月12日に、医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び同医療機器審査管理課長名で通知（いわゆる「二課長通知」）を発出し、一定の要件のもとに、臨床試験等の試験成績に関する資料を提出しない合理的理由に該当する可能性があるとしている¹⁶。

(2) 比較臨床試験の必要性

しかし、臨床試験資料等の試験成績に関する資料の提出を要しないとす

る規定は、承認制度における重大な例外であるから、臨床経過が比較的短期間に観察でき、流行期にあつて臨床試験参加者を確保することも可能な新型コロナウイルス感染症について適用すべきではない。

医薬品の有効性は、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、統計的な有意差をもって判断するのが原則である。

当会議2020年5月1日付意見書においても指摘したように、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）。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。また、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、本剤使用後に治癒したとしても、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須である。

本剤については、既に明らかとなっている催奇形性や胎児毒性等の重大な副作用のみならず、前記のとおり軽症者における死亡リスクも懸念されるところである。したがって、危険性についても精査し、そのうえで、本剤に危険性を上回る有効性が認められるのかを検証すべきである。

新型コロナウイルス感染症の治療薬の開発に期待することは十分に理解できるが、有効性と安全性が科学的に検証されていない薬剤を前のめりに承認して、副作用死を出すようなことがあってはならない。

科学的な根拠を欠いた拙速な対応は、承認制度の根幹を危うくするだけでなく、医療現場に無用の混乱をもたらす、国民の利益にも反する^{17,18,19}。

したがって、厳密なランダム化比較臨床試験の結果による有効性の証明、及び危険性とのバランスの適切な評価をすることなしに、アビガンを新型コロナウイルス感染症の治療薬として承認すべきではない。

以上

<参考資料>

- 1 薬害オンブズパーソン会議「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）」
http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/AVIGAN_ikensho_covid_19.pdf
- 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（2020年5月15日現在）」
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_0526.pdf
- 3 藤田医科大学「ファビピラビル(アビガン)観察研究中間報告の発表について」
<https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv0000005nw1-att/j93sdv0000005oqn.pdf>
- 4 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き」第2.1版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000641267.pdf>
- 5 中国の疾病対策予防センター（China CDC）週報
<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6e4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51?from=timeline&isappinstalled=0>
- 6 J.H. Beigel et.al, Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Preliminary Report Table 2
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007764?articleTools=true>
- 7 審査報告書(2014年03月24日)、66頁
https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400047/480297000_22600AMX00533_A100_2.pdf
- 8 審査報告書(2014年03月24日)、43-45頁、前掲注8
- 9 研究計画書 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）
<https://www.okayamasaiseikai.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/200402-1.pdf>
- 10 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/000625757.pdf>
- 11 ヘルシンキ宣言
<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>
- 12 文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153339.pdf>
- 13 国立国際医療研究センターの「COVID-19 に関するレジストリ研究」
<https://covid-registry.ncgm.go.jp/>

-
- 14 安倍首相 2020年5月4日記者会見
https://www.kantei.go.jp/jp/98_abe/statement/2020/0504kaiken.html
 - 15 参議院本会議議事録
<https://kokkai.ndl.go.jp/#/detail?minId=120115254X01720200515&spkNum=15&single>
 - 16 厚生労働省 2020年5月12日付二課長通知
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T200513I0030.pdf>
 - 17 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>
 - 18 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
 - 19 日本医師会COVID-19有識者会議「新型コロナウイルス感染パンデミック時における治療薬開発についての緊急提言」
<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/1526>