

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

アビガン（一般名：ファビピラビル）とは、「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、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ものに限る。）」を効能効果として承認されており、基礎研究において、新型コロナウイルス感染症に対する効果が示唆されており、現在、観察研究をはじめ、臨床研究や治験においても、有効性等の検証を行っています。一方で、動物実験で催奇形性が確認されており、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に安全対策を実施すること等が承認条件とされています。

このため、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（藤田医科大学）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、アビガンを使用するためには、本研究班に参加していただく必要があります。

※ 観察研究とは、医療機関内の倫理委員会等の手続を経て患者の同意を得た上で、本来の適応とは異なる投与等を行った治療について、治療結果等を集積し、分析する研究です。

【要件】

(1) 患者の要件

患者の同意を取得した上で、医療機関の医師の医学的判断に基づき、アビガンを使用できます。ただし、妊娠可能な女性、妊娠させる可能性のある男性、肝機能障害のある患者への投与は、慎重な検討が必要となっています。

対象・使用開始のタイミングに関しては、以下に記載の一般社団法人日本感染症学会「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第7版」[※]中の「3. 抗ウイルス薬等の対象と開始のタイミング」に準拠し適格性を判定すること。

- 1) 中等症・重症の症例では薬物治療の開始を検討する。
- 2) 高齢（およそ 60 歳以上）・糖尿病・心血管疾患・慢性肺疾患・慢性腎障害・肥満・悪性腫瘍、喫煙による慢性閉塞性肺疾患、免疫抑制状態等のある患者においては、特に重症化や死亡のリスクが高いため慎重な経過観察を行いながら開始時期につき検討する。
- 3) 無症状者では薬物治療は推奨しない。
- 4) PCR などにより COVID-19 の確定診断がついていない患者は薬物治療の適応とはならない。

※ 「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第7版」全体版

https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_210201.pdf

(2) 医療機関の要件

- ・ アビガンの使用を希望する医療機関は、医師の管理下で、確実な服薬管理・残薬管理ができること（自宅療養及び療養施設での投薬はできない）。なお、アビガンの使用実績等から医療機関に残薬がある場合については、アビガンを回収する場合がある。
- ・ 観察研究について、倫理審査委員会の承認を受けること（別添問1参照）。ただし、各医療機関において医療安全の観点から求められている医薬品の適用外使用に係る手続きが済んでいる場合、投与自体は開始し、観察研究への登録は事後でも構わない。また、自施設での倫理審査委員会開催が困難な場合においては、藤田医科大学での中央審査の手続きも可能である（別添問1参照）。
- ・ アビガンを適応外で使用することについて、医療機関として通常必要な手続きを実施すること（別添問2参照）。
- ・ 患者の同意を取得した上で、医療機関の医学的判断に基づきアビガンを使用すること（別添問4、5参照）。
- ・ 観察研究で使用するアビガンは、実際に医療機関が使用した分について、国から医療機関に譲渡するものであり、後日必要な手続きを行うこと。
- ・ アビガンの投与に至った症例については、必要な情報を、情報をとりまとめている研究班（藤田医科大学）に提供すること。観察研究参加施設は、速やかに症例入力（未入力症例については過去にさかのぼって入力）すること。

【問い合わせ先】

投与の希望が生じた場合には、必要なアビガンが速やかに納入できるよう、富士フィルム富山化学株式会社、厚生労働省等関係者により、必要な体制が整備されています。以下の連絡先までお問い合わせください。

■研究に関すること

藤田医科大学抗ウイルス薬観察研究事務局 covid-19@fujita-hu.ac.jp

■副作用等の薬剤の情報に関すること

富士フィルム富山化学株式会社 fftc-avigan@fujifilm.com

■その他、薬剤の提供等に関すること

厚生労働省健康局結核感染症課 avigan@mhlw.go.jp

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部 kansens-2019@mhlw.go.jp

厚生労働省としても、1日でも早く、国民の皆様の不安を解消できるよう、有効な治療薬の開発を加速していくこととしておりますので、引き続き、ご協力方よろしくお願ひ申し上げます。

観察研究に関する Q&A

(問1) 観察研究への参加を審議するための倫理審査委員会が、医療機関にない場合はどのようにしたらよいですか。

(答)

観察研究を行う代表研究機関の倫理審査委員会による中央審査を採用してください。藤田医科大学が行っている速報登録に係る倫理審査については、既に審査が包括的に終了しており、各医療機関において、改めて個別に倫理審査を受ける必要はありません。

医療機関の担当者から当該機関の長に「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」を提出していただき、その写しを藤田医科大学に送付いただくことにより、観察研究にご参加いただけます。詳細は、藤田医科大学にご相談ください。必要書類は下記リンク先より入手してください。

藤田医科大学ホームページ 治験・臨床研究センター

<https://www.fujita-hu.ac.jp/rpsh/news/COVID-19.html>

上記の必要書類等について不明点があれば、下記連絡先にご相談ください。

藤田医科大学抗ウイルス薬観察研究事務局 covid-19@fujita-hu.ac.jp

(問2) アビガンを投与する前に、実施しなければならない医療機関内の手続きを教えてください。

(答)

各医療機関において医療安全の観点から求められている、医薬品の適応外使用に係る手続き（通常実施しているもの）を実施してください。

なお、上記の医薬品の適応外使用に係る手続きが実施済であれば、観察研究に係る倫理審査委員会の承認（問1で示した中央審査による承認を含む。）は、アビガンの投与開始後、事後的に行っても差し支えありません。

[参考]

医療法においては、未承認新規医薬品等を用いた医療の提供の実施の適否を確認する部門の設置等の措置を講ずることが定められています（特定機能病院及び臨床研究中核病院については義務、それ以外の病院については努力義務。医療法施行規則第9条の20の2第1項第8号等）。

(問3) アビガンの供給に関する希望を窓口に依頼する際、伝達しなければならない事項を教えてください。

(答)

患者への投与前までに、問2で示した医療機関内手続きが終了する見込みがあること、また、患者への同意が確実に得られる見込みがあることについて明記してください。このほか、投与を予定する患者数についても、併せて伝達ください。

なお、アビガンの納入は、通常、上記事項の伝達のあった翌日または翌々日に速やかに行われています。

(問4) アビガン使用に関する患者同意文書はどうすれば良いですか。

(答)

ひな形が必要な場合は、藤田医科大学抗ウイルス薬観察研究事務局 (covid-19@fujita-hu.ac.jp) にお問い合わせください。

(問5) アビガンには、どのような副作用がありますか。また、使用にあたり、どのようなことに注意する必要がありますか。

(答)

アビガンは、動物実験において、初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないようお願いします。また、精液中に移行することも確認されており、妊娠させる可能性のある男性への投与についても慎重な検討が必要です。あわせて、医師の管理下で、確実な服薬管理・残薬管理をお願いします。

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、妊娠検査を行い陰性であることを確認してください。その上で、催奇形性などの危険性について十分に説明し、投与期間中及び投与終了後 14 日間^{*}はパートナーとともに極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導した上で、投与を開始するようお願いします。

男性患者に投与する場合は、催奇形性などの危険性について十分に説明し、投与期間中及び投与終了後 10 日間まで、性交渉を行う場合は必ずコンドームを使用するなど極めて有効な避妊法を実施することや、当該期間中は妊婦との性交渉を控えること等、避妊の実施の徹底を指導してください。

投与期間中のみならず、投与終了後についても、一定期間、避妊の実施の徹底が求められることから、この点については、投与開始前に加え、患者さんが退院される際にも改めて指導するようにしてください。

※ 富士フイルム富山化学株式会社の調査により、重度肝機能障害を有する女性の患者では血中からフェビピラビルが消失するまでの期間が延長する可能性があり、当該患者に係る着床不全（初期胚致死、妊娠不成立）への影響と安全性も考慮にいて 14 日間へと延長されました。なお、男性及び重度の肝機能障害を有しない女性については、従来の避妊期間「投与期間中及び投与終了後 10 日間」を遵守することで、着床不全（初期胚致死、妊娠不成立）及び催奇形性や流産のリスクは回避できると考えております。また、重度の肝機能障害を有する女性患者においても、従来の避妊期間「投与期間中及び投与終了後 10 日間」を遵守することで、催奇形性や流産のリスクは回避できると考えております。

また、これまでに、アビガン投与と因果関係が疑われる有害事象として、肝機能障害、高尿酸血症、腎機能障害、嘔気、皮疹、発熱、高ビリルビン血症等が報告されています。

特に、肝機能障害患者に投与する場合は、投与前にリスクを十分に検討の上、慎重に投与し、投与後は観察を十分に行うことが求められます。

(問6) これまで実施された観察研究では、アビガンの有効性や安全性についてどのようなことが報告されたのでしょうか。

(答)

アビガン観察研究の中間報告第3版^{*}では、765の医療機関から、アビガン投与患者10,986名の臨床情報の集計が報告されています。アビガン投与開始14日目(7,655名)において、軽症例では86.5%、中等症例では77.2%、重症例では60.4%の症例で初期症状の改善が報告されています。第2報からの相違点として、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%を越えていました。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りましたが、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と報告されています。

また、アビガン投与に伴う有害事象の有無は、10,986名の登録症例のうち2,841名、3,324件が報告されています。第2報から引き続き、尿酸値上昇又は高尿酸血症が1,960名(17.8%)と、報告が最も多く、これに肝障害又は肝機能酵素上昇が834名(7.6%)、皮疹・中毒疹(1.2%)、発熱(0.6%)、腎機能障害・クレアチニン値上昇(0.4%)、下痢・軟便(0.4%)等が続く点に変化は見られず、報告率もほぼ安定しています。

[参考] 詳細は以下URLを参照

※【中間報告】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

(問7) 介護老人保健施設(老健)、重症心身障害児施設、精神科単科の病院において(転院が困難な)患者さんに対してアビガンによる治療を行いたいのですがどのようにしたらよいですか。

(答)

転院が困難な症例は、医師の経過観察下で、各施設でのアビガン投与をお願いしております。患者要件は感染症学会ガイドラインを目安にしてください。

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_210201.pdf

また、他の医療機関と同様にアビガン観察研究への参加をお願いしております。アビガン投与、観察研究に関する手続きは(問1)から(問6)を参照してください。

(問8) アビガンの投与を希望する場合、どこに問い合わせればよいですか。

(答)

以下に示す連絡先にご連絡頂ければ、速やかに対応させて頂いております。

■研究に関すること

藤田医科大学抗ウイルス薬観察研究事務局 covid-19@fujita-hu.ac.jp

■副作用等の薬剤の情報に関すること

富士フイルム富山化学株式会社 fftc-avigan@fujifilm.com

■その他、薬剤の提供等に関すること

厚生労働省健康局結核感染症課 avigan@mhlw.go.jp

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部 kansen-2019@mhlw.go.jp