

アビガンの新型コロナ効果を藤田医科大学が中間報告 軽症・中等症で 7 割、重症で 4 割が改善

藤田医科大学は 5 月 26 日、アビガン（一般名：ファビピラビル）を新型コロナウイルス感染症患者に投与する観察研究の中間報告（5 月 15 日時点）を公表した。入院中の新型コロナウイルス感染症患者に対してアビガンを適応外使用した 2158 例を解析したところ、投与開始 7 日後に軽症や中等症で 7 割、重症では 4 割が改善。投与開始 14 日後には重症でも 6 割が改善した。

ただし、研究グループは、「ファビピラビルなどの薬物療法がおこなわれていなかった症例は補足していないため、ファビピラビルが投与された場合と投与されなかった場合の直接比較を行うことはできない」と観察研究の限界を強調。軽症者では自然軽快する症例が多いことを指摘し、慎重に結果を解釈することを求めている。

患者は国内 407 施設 2158 例が登録

観察研究には、患者は国内 407 施設から 2158 例が登録された。患者の年代分布、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（シクレソニド、ロピナビル・リトナビル、その他）について Table 1 に示す。60 歳以上が 52.3%を占めており、また 67.1%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 49.2%を占めていた。また、気管支喘息治療薬として既に承認されており、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が示されているシクレソニドが 41.6%に投与されていた。

ファビピラビルの投与状況を Table 2 に示す。投与患者の 92.8%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。

ファビピラビル投与開始時点の重症度指標について、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た。この定義に準ずると、軽症に該当する患者が 976 名（45.2%）、中等症に該当する患者が 947 名（43.9%）、重症に該当する患者が 235 名（10.9%）であった。

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=2,158)	10代未満	0	(0%)
	10代	2	(0.1%)
	20代	71	(3.3%)
	30代	133	(6.2%)
	40代	313	(14.5%)
	50代	511	(23.7%)
	60代	437	(20.3%)
	70代	380	(17.6%)
	80代	249	(11.5%)
	90代以上	62	(2.9%)
性別(n=2,158)	男性	1,447	(67.1%)
	女性	711	(32.9%)
糖尿病(n=2,135)	あり	521	(24.4%)
	なし	1,614	(75.6%)
心血管疾患(n=2,136)	あり	533	(25%)
	なし	1,603	(75%)
糖尿病もしくは心血管疾患(n=2,139)	あり	855	(40%)
	なし	1,284	(60%)
慢性肺疾患(n=2,136)	あり	248	(11.6%)
	なし	1,888	(88.4%)
免疫抑制状態(n=2,134)	あり	156	(7.3%)
	なし	1,978	(92.7%)
いずれかの合併症(n=2,140)	あり	1,053	(49.2%)
	なし	1,087	(50.8%)
シクレソニド(n=2,081)	あり	865	(41.6%)
	なし	1,216	(58.4%)
ロピナビル・リトナビル(n=2,017)	あり	69	(3.4%)
	なし	1,948	(96.6%)
その他 COVID-19 の治療に関連した薬剤(n=2,043)	あり	566	(27.7%)
	なし	1,477	(72.3%)
転帰(n=1,918)	死亡退院	223	(11.6%)
	転院 (増悪)	111	(5.8%)
	入院中 (生存)	490	(25.5%)
	転院 (軽快)	180	(9.4%)
	退院 (生存)	914	(47.7%)

投与7日後に軽症例は7割、重症例は4割軽快

投与開始7日後、14日後の転帰を「改善」、「増悪」、「不変」に評価した (Table 2)。その結果、「改善」と判定されたのは、軽症 (976人) では投与開始7日後に73.8% (574例)、14日後に67.8% (506例) だった。中等症では7日後に66.6% (498例)、14日後に84.5% (469例) だった。重症では7日後は40.1% (75例) だったが、14日後には60.3% (91例) だった。

一方で、「増悪」と判定されたのは、軽症で投与開始7日後に13.1% (102例)、

14日後に5.9% (34例)、中等症では7日後に21.3% (159例)、14日後に8.8% (49例)だった。重症では7日後に28.3% (53例)、14日後に25.2% (38例)だった。

入院から1か月後の転帰は、退院した症例が軽症で61.7% (512例)、中等症で42.7% (369例)、重症は14.7% (33例)だった。一方、死亡は軽症例で5.1% (42例)、中等症で12.7% (110例)、重症で31.7% (71例)だった。

Table 2. 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=1,713)	軽症	574 (73.8%)	102 (13.1%)	102 (13.1%)	投与開始 14日目 (n=1,282)	軽症	506 (87.8%)	36 (6.2%)	34 (5.9%)
	中等症	498 (66.6%)	91 (12.2%)	159 (21.3%)		中等症	469 (84.5%)	37 (6.7%)	49 (8.8%)
	重症	75 (40.1%)	59 (31.6%)	53 (28.3%)		重症	91 (60.3%)	22 (14.6%)	38 (25.2%)

(c) 入院約1か月後までの転帰						
		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)
転帰 (n=1,918)	軽症	42 (5.1%)	35 (4.2%)	160 (19.3%)	81 (9.8%)	512 (61.7%)
	中等症	110 (12.7%)	66 (7.6%)	248 (28.7%)	71 (8.2%)	369 (42.7%)
	重症	71 (31.7%)	10 (4.5%)	82 (36.6%)	28 (12.5%)	33 (14.7%)

また、年齢群別に解析すると、年齢が上昇するにつれ初期症状の改善率が低下し、死亡率が上昇する傾向も示された。年齢群別の臨床経過および転帰を Table 3 に示す。年齢群が上昇するにつれ初期症状の改善率は低下し、59歳以下では7日目で79.0%、14日目で92.4%であったのに対し、60歳以上では7日目で55.0%、14日目で73.8%だった。転帰入力時点での死亡率についても年齢群の上昇に合わせて上昇し、59歳以下では1.8%、60歳以上では20.8%だった。

Table 3. 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=1,713)	10 代未満	0	0	0	投与開始 14 日目 (n=1,282)	10 代未満	0	0	0
	10 代	0	0	0		10 代	0	0	0
	20 代	51 (86.4%)	4 (6.8%)	4 (6.8%)		20 代	35 (94.6%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
	30 代	95 (84.1%)	15 (13.3%)	3 (2.7%)		30 代	78 (95.1%)	4 (4.9%)	0 (0%)
	40 代	201 (77%)	38 (14.6%)	22 (8.4%)		40 代	168 (89.4%)	15 (8%)	5 (2.7%)
	50 代	327 (77.9%)	47 (11.2%)	46 (11%)		50 代	314 (93.2%)	16 (4.7%)	7 (2.1%)
	60 代	224 (64.7%)	50 (14.5%)	72 (20.8%)		60 代	218 (83.8%)	19 (7.3%)	23 (8.8%)
	70 代	160 (56.1%)	52 (18.2%)	73 (25.6%)		70 代	169 (74.4%)	22 (9.7%)	36 (15.9%)
	80 代	70 (38%)	39 (21.2%)	75 (40.8%)		80 代	67 (54.5%)	13 (10.6%)	43 (35%)
	90 代以上	19 (42.2%)	7 (15.6%)	19 (42.2%)		90 代以上	17 (60.7%)	5 (17.9%)	6 (21.4%)

(c) 入院約 1 か月後までの転帰						
		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)
転帰(n=1,918)	10 代未満	0	0	0	0	0
	10 代	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	20 代	1 (1.4%)	0 (0%)	11 (15.9%)	10 (14.5%)	47 (68.1%)
	30 代	0 (0%)	2 (1.6%)	24 (19.7%)	16 (13.1%)	80 (65.6%)
	40 代	5 (1.8%)	16 (5.7%)	45 (16%)	34 (12.1%)	181 (64.4%)
	50 代	11 (2.4%)	25 (5.5%)	99 (21.8%)	42 (9.3%)	277 (61%)
	60 代	42 (10.7%)	31 (7.9%)	107 (27.3%)	37 (9.4%)	175 (44.6%)
	70 代	65 (19.8%)	24 (7.3%)	100 (30.5%)	26 (7.9%)	113 (34.5%)
	80 代	81 (36.7%)	13 (5.9%)	79 (35.7%)	11 (5%)	37 (16.7%)
	90 代以上	18 (36%)	0 (0%)	24 (48%)	4 (8%)	4 (8%)

有害事象は高尿酸血症など

ファビピラビルとの因果関係が疑われる有害事象の有無は 2,158 名で入力され、うち 532 名で 626 件が報告された (Table 4)。尿酸値上昇または高尿酸血症が 335 名 (15.52%) で、肝障害または肝機能酵素上昇が 159 名 (7.37%) で報告された。有害事象の発生率は 24.65% (532 人/2158 人) だった。

Table 5 ファビピラビル投与との関連が疑われた有害事象

n=2,158	
因果関係が疑われる有害事象が報告された人数	532 (24.65%)
因果関係が疑われる有害事象の入力数 (内訳)	626
高尿酸血症・尿酸値上昇	335 (15.52%)
肝機能障害・肝機能酵素上昇	159 (7.37%)
皮疹・中毒疹	31 (1.44%)
下痢・軟便	16 (0.74%)
腎機能障害・クレアチニン値上昇	16 (0.74%)
嘔吐・嘔気・悪心	11 (0.51%)
発熱	9 (0.42%)
痛風	8 (0.37%)
高カリウム血症	7 (0.32%)
横紋筋融解症・CK値上昇	4 (0.19%)
血小板減少	3 (0.14%)
白血球減少	3 (0.14%)
徐脈	2 (0.09%)
掻痒感	2 (0.09%)
肺炎増悪	2 (0.09%)
凝固系検査値異常	2 (0.09%)
めまい	1 (0.05%)
食思不振	1 (0.05%)
不穏	1 (0.05%)
黄疸	1 (0.05%)
血圧上昇	1 (0.05%)
低ナトリウム血症	1 (0.05%)
貧血	1 (0.05%)
顔面発赤	1 (0.05%)
高血糖	1 (0.05%)
口周囲腫脹	1 (0.05%)
倦怠感	1 (0.05%)
関節炎・付着部炎	1 (0.05%)
血小板増加	1 (0.05%)
口内炎	1 (0.05%)
腹痛	1 (0.05%)
便秘	1 (0.05%)

安全性については、投与量（初日に1800mgを2回、2日目から800mgを1日2回）が新型インフルエンザの投与量（初日に1600mgを2回、2日目から600mgを1日2回）より多く、投与期間も長いことを指摘。「有害事象を注意深く観察することが薦められる」としている。

日本語原文

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_0526.pdf

文 JST 客観日本編集部