

ファビピラビル（商品名アビガン錠） COVID-19 にも無効・有害の可能性が大

中西剛明 浜六郎

まとめ

- ファビピラビル（商品名アビガン）は季節性インフルエンザに無効でしたが承認され備蓄されています。
- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する適切な規模のプラセボ対照試験は、これまでどの国からも発表されておらず、日本では、効力の評価が不可能な観察研究しか実施されていません。
- 中国の、主に非重症例を対象に他の薬剤と比較した非遮蔽試験の報告では、主要評価項目である「7 日目の回復」も、死亡も減らすことはできませんでした。
- ファビピラビルは、その構造も作用も、抗がん剤 5-フルオロウラシルとよく似ています。観察研究で COVID-19 での用量は、血中曝露量で換算して動物の無毒性量の 2 ～ 5 倍、毒性量の約半分（マウス、ラット）ないし、ほぼ同量（イヌ）であり、人によっては致死量に相当する危険な用量です。
- SARS-CoV-2 を感染させた動物を用いた実験は実施されていません。

結論：無効かつ有害である可能性が大きい。使うべきでない。

キーワード：RCT、非遮蔽試験、致死量、毒性量、最大無毒性量

はじめに

6 月 14 日現在、国は、ファビピラビル（商品名アビガン）の効力と安全性が確認されていないとして、COVID-19 への使用の承認を与えていません。

アビガンはインフルエンザ用に開発されましたが、季節性インフルエンザには無効と判定されました。しかし他の抗インフルエンザウイルス剤と作用機序が異なるという理由だけで承認されたものです [1]。

現時点で分かっていることを整理しておきます。

アビガンは抗がん剤類似物質

アビガンの構造は抗がん剤 5-フルオロウラシル (5-FU) とよく似ており（Web 資料の図参照）、薬理作用や毒性もそっくりです。5-FU は、たんぱく質の合成や細胞分裂の際に必須の RNA の複製に必要な原料（ウラシルやアデニンなど：総称して核酸塩基）の偽物で、「代謝拮抗剤」に分類されます。

アビガンやレムデシビル（76 頁）は、「RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤」と呼ばれますが、抗がん剤の 5-FU と同様に、RNA の原料となるウラシルまたはグアニン（アビガン）やアデニン（レムデシビル）の偽物となる物質で RNA の合成（代謝）を妨害するので「代謝拮抗剤」でもあります。

インフルエンザウイルスやコロナウイルスは遺伝子として RNA しか持たないウイルスです。アビガンやレムデシビルは、ウイルスの RNA の複製を妨害します。5-FU ががん細胞の RNA 合成を阻害するだけでなくヒト正常細胞の RNA の複製も阻害するのと同様、アビガンも正常細胞にダメージを与えます。

またこれら抗ウイルス剤は、正常な RNA 複製を途中で止めることで作用を発揮するため、ウイルスの量を一時的に増やさないようにすることはできますが、感染細胞からウイルスを消失させる能力はありません。そのために、用量が少なければ効果が出ないなど、治療効果に限界があることは容易に推察できます。

臨床用量は毒性量、人によっては致死量

抗インフルエンザウイルス剤としての承認のためのアビガンの申請資料概要 [2] を点検しました。

ラット 1 か月試験では 200mg/kg の雄 15 匹中 1 匹が死亡し、骨髄で造血低下、肺のうっ血と浮腫（肺水腫）など循環障害による死亡でした。80mg/kg は造血能の低下がみられる毒性量で、この用量のアビガン曝露量（AUC₀₋₁₂：単位 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、以下略）は 1490（雌雄平均）でした。1 日 2 回投与した場合の AUC₀₋₁₂ はおおむね AUC₀₋₁₂（半日曝露量）に相当します。観察研究の

平均的用量(初日 3600mg、2 日目以降 800mg 1 日 2 回、合計 10.4 日間使用)[3] で 6 日目の半日曝露量は 739 と推定でき、ラットの毒性曝露量のほぼ半分に達しています。造血能の低下は抗がん剤に特有の毒性ですし、骨髄抑制で白血球数が少なくなると感染症が起こりやすくなります。また、ラット 200mg/kg の致死曝露量(オス 3430) は臨床曝露量の 5 倍にすぎません。

一般的に薬剤の血中濃度は、個人差が大きく、平均濃度の 5 倍から 10 倍程度になる人がいますから、臨床用量で動物の致死量に達する人がいるはずですが。実際、アビガンの代謝(解毒)が遅く、血中濃度が極端に高くなる人は、初日に 1600mg、2 日目以降 400mg 1 日 2 回で AUC₀₋₁₂ が 1743 でした。この人が、COVID-19 用量を用いると、曝露量は 3486 に達し、致死曝露量(オス 3430) を超えると推定されます。

イヌ 1 か月試験では 300mg/kg 群の何匹かが 1 週間で瀕死となったため 100mg/kg に減量したのですが、その後、5 匹中 2 匹が死亡しました(平均 150mg/kg)。病理学的に肺の出血性壊死や炎症、細菌感染を認めています。イヌの致死曝露量(3836) も、極端に血中濃度が高くなるヒトの曝露量(3486) とほとんど違いません。また、臨床用量の半分以上の 30mg/kg (曝露量 659) ですでに造血機能の低下の兆候(網赤血球数の減少)がみられています。

幼若イヌ(8週齢、ヒトの2～11歳相当)では 60mg/kg(曝露量 1285 はヒト平均曝露量の 6 割、極端に血中濃度が高くなる人の曝露量よりはるかに少ない) で **12 匹中 9 匹が死亡**しています。死因は肺炎、肺や肝臓の血栓、肺梗塞、心乳頭筋の変性・壊死です。

COVID-19 では肺炎だけでなく、血栓が体のあちこちにできることが報告されています。アビガンを使っていて肺炎や血栓が起こった場合、ウイルスで起こったのか、アビガンによる害反応なのか、区別がつかないことになります。

また、30mg/kg は 8 週齢イヌには無毒性量であったとされていますので、その 2 倍の 60mg/kg で大部分が死亡するという、安全域の大変狭い危険な物質であることを示しています(詳しくは [Web 資料の表](#)参照)。

一般にはよく知られているアビガンの催奇性はもちろん重大な害ですが、以上のような一般毒性による毒性量、致死量に近い量を COVID-19 に用いているということが、ヒトでの使用の妥当性を検討する際に考慮すべき、さらに重大なポイントです。なお、SARS-CoV-2 感染動物に、アビガンを投与して症状を改善させることを確認した実験は皆無です。

COVID-19 に対する効力の証明はない

アビガンを COVID-19 に用いた比較試験は、現在 3 件 [4-6] 公表されています。うち 2 つは非遮蔽試験で、唯一のプラセボ対照遮蔽試験は各群 10 人以下の小規模試験であり、これら 3 件でアビガンの効力と安全性を評価することは不可能です。

①**抗 HIV 剤との前後比較報告**：1 つは、まず 45 人に抗 HIV 剤(ロピナビル/リトナビル、商品名カレトラ)を使用し、その後の患者 35 人にはアビガンを用い、カレトラとアビガンと比較した前後比較の報告です。14 日目の改善率がカレトラ群 62% に対して、アビガン群 91% と差が歴然としていましたが、アビガン群の年齢が若く(43 歳対 49 歳)、発熱も少なく(63% 対 82%、 $p=0.11$)、リンパ球数も多く(1.5 対 1.2、 $p=0.06$)、背景がアビガン群に有利で、アビガンの効果とは言えない結果でした。

②**他の抗ウイルス剤との比較** [5]：2 番目は、公表された未査読論文(註)。抗インフルエンザウイルス剤(Umifenovir：商品名 Arbidol)を対照としたランダム化比較試験です。主目標の「7 日目改善」は対照群 52% に対してアビガン群が 61% で、有意ではありません($p=0.14$)。この試験は、重症者がアビガン群に多い傾向があったため、重症者を除いて中等症だけで比較すると有意に症状を改善したと報告しています。また、副次的評価項目の発熱および咳の緩和がアビガン群で有意に早かった(いずれも $p<0.0001$)としています。両群とも死亡例はありませんでした。なお、尿酸値上昇者の割合が、アビガン群に有意に多く見られました(14% 対 2.5%、 $p=0.001$)。

ちなみに背景を無視して、以上 2 試験をメタ解析すると、効果に有意の差はありませんでした($p=0.17$)。そして若い年齢の人がアビガン群に多く、有意に近い差でした($p=0.065$)。

註：BMJ グループの medRxiv などが 2019 年から開始した査読前論文に出版コード doi を与え早期公表するシステム。

③**プラセボ対照の小規模試験** [6]：3 番目は、アビガン(9 人)を、抗インフルエンザウイルス剤のゾフルーザ(10 人)およびプラセボ(10 人)を対照とした遮蔽試験(未査読論文)です。14 日後のウイルス陰性化率は、プラセボ群 100% に対して、アビガン群 77%、ゾフルーザ群 70% であり、改善効果を期待できる結果は得られていません。

COVID-19 に対するプラセボ対照試験の計画

日本では全員にアビガンを使う観察研究が 2 件のほ

か、非遮蔽処置対照と比較する2件が計画されていますが、本格的な承認を目指すプラセボ対照試験は計画されていません。1つはメーカー（富士フイルム富山化学）出資の試験（96例）、もう一つは、藤田医科大学による試験（86例）です。

世界的には、プラセボ対照の第3相試験が2件（256例対象、100例対象、各1件）計画され、第2相のプラセボ対照試験も2件計画されていますが、まだ組み入れが全く実施されていません[7]。

結論

アビガンの臨床用量は、動物で毒性が認められた用量であり、毒性症状はCOVID-19の症状と共通します。COVID-19の症状なのか、アビガンの毒性兆候であるのか、区別が極めて困難です。SARS-CoV-2の感染動物にアビガンを用いた実験はなく、日本では、メーカーすらプラセボ対照試験を計画していません。

症状発症後にアビガンを投与する感染動物実験で死亡減少が証明されたうえで、厳密に管理された適切な規模のプラセボ対照試験をヒトで実施し、効力と安全性の証明が必要です。それまでは「無効」と考え、使用しないようにすべきです。

参考文献は npojip.org/chk_tip/No90-f04.pdf 参照

れんさい

医師国家試験に 挑戦しよう！

木元 康介

2020年に行われた第114回医師国家試験から出題します。

（正解と解説は87頁）

問題：（正答率は次回）

抗菌薬の使用で正しいのはどれか。

- a 解熱後はすぐに抗菌薬を中止する。
- b 発熱のある患者には抗菌薬を投与する。
- c 細菌検査の検体を採取後に抗菌薬を投与する。
- d 感受性検査の結果によらず広域抗菌薬を継続する。
- e 解熱剤を併用することで抗菌薬の効果判定が容易になる。

本誌のこだわり用語 ④

退薬症状ではなく

禁断症状・離脱症状

禁断症状（Abstinence syndrome）あるいは離脱症状（Withdrawal syndrome）とは、薬剤を中止した際に起こる、不快な、身体的、精神的な症状をいいます。元々あった症状よりもさらに強くなります。睡眠剤や抗不安剤として用いられるベンゾジアゼピン剤やSRI（セロトニン再取り込み阻害剤）などの抗うつ剤、オピオイド系鎮痛剤などを急に減量したり中止したりした際に起こる重篤な害反応です。

例えば、ベンゾジアゼピン剤では、中止により、服用前にはなかったイライラや不安などの精神症状、部分的な筋れん縮や全身けいれん、幻覚、せん妄、運動興奮、妄想など強い精神身体症状を起こすことがあります。

添付文書ではこれを退薬症状と表現している場合がありますが、この表現は、「薬剤の中断により元々あった症状が再び出現する」というイメージを強くもたれるのではないのでしょうか。禁断・離脱という表現よりも印象がソフトで、薬剤の中止により、使用前にあった症状よりさらに強い不快な害が起こることを伝える表現としては、曖昧で不適切でしょう。

本誌では、中止による重篤な害反応であることを適切に伝えるため、退薬症状ではなく禁断症状・離脱症状という用語を用いています。WHOや米国精神医学会も10年くらい前から離脱を採用していますが、日本の医学界では今も退薬という用語が混在しています。