

ウイルス性出血熱の治療

研究分担者 西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 マウス等の動物モデルを用いたファビピラビルのエボラウイルス感染症，クリミア・コンゴ出血熱ウイルス感染症，ラッサ熱ウイルス感染症に対する治療効果に関する報告が相次いで発表された．また，一類感染症ではないが，日本において流行している重症熱性血小板減少症候群（SFTS）に対するファビピラビルの治療効果について報告されている．これらの研究成果をまとめると，全ての研究は用いられる動物に順化させたウイルスを感染させるモデル，または，初期自然免疫が欠如しているインターフェロン受容体欠損マウスを用いた動物モデルで評価されている．全ての報告で，これらの感染症に対するファビピラビルの治療効果はリバビリンのそれより遙かに高い．ラッサウイルス感染症に対するファビピラビルの治療効果ではリバビリンと併用することで，ファビピラビルによる治療効果がより高まるという成績も報告されている．これまでフィロウイルス科に分類されるエボラウイルスやマールブルグウイルスによる感染症にはリバビリンは治療効果を示さないとされ，ラッサ熱にはリバビリンが効果を示すとされてきた．また，クリミア・コンゴ出血熱に対して科学的根拠はないものの，リバビリンが細胞培養レベルで抗ウイルス活性を示すことからリバビリン投与が推奨されてきた．しかし，これらの研究成果は，一類感染症治療にはリバビリンではなくファビピラビルを投与した方がより高い効果が期待されること，さらには，一類感染症治療担当者が針刺し事故等を起こした場合には，リバビリンではなくファビピラビルを曝露後投与すべきであることを示している．

A. 研究目的

一類感染症患者の治療を担当する医師や看護師，また，患者血液を取り扱った検査技師等の医療提供者が，患者血液等の体液に直接接触してしまったり，誤って針刺し事故等を起こしたりした場合には，これかエボラ出血熱やマールブルグ出血熱の場合を除くクリミア・コンゴ出血熱，ラッサ熱，南米出血熱患者の治療においてはリバビリン投与が推奨されてきた．

しかし，2015年に相次いで発表されたファビピラビルの一類感染症に対する治療効果（動物感染モデルを用いて評価されている）に関する研究成果をまとめると，ファビピラビルはエボラウイルス，マールブルグウイルス，クリミア・コンゴ出血熱ウイルス，ラッサウイルスの *in vitro* における増殖を抑制するとともに，動物感染モデルでは曝露後投与時に発症予防効果が示されるだけでなく，

感染後数日が経過してから投与が開始されても効果が期待されることが示されている．リバビリンにはエボラウイルスやマールブルグウイルス感染症に対して曝露後投与の効果は認められていなかった．

2015年に相次いで発表されたファビピラビルの一類感染症（ウイルス性出血熱）に対する効果に関する論文を精査し，一類感染症治療担当者が針刺し事故等を起こした場合における治療のあり方を考察し，提言することを目的とした．

B. 研究方法

PubMedにおいて「favipiravir ,ebola」,「favipiravir , crimean-congo」,「favipiravir , lassa」というキーワードで発表されている学術論文等を検索した．検索された論文等の内容を精査し，ファビピラビルのエボラ出血熱，マールブルグ出血熱，クリミ

ア・コンゴ出血熱，ラッサ熱の治療に関する情報を含むものを選択した．選択された論文の内容を確認し，本研究に適切な論文の内容を精査した．

C. 研究結果

1) PubMedにおけるファビピラビル関連文献の検索．

「favipiravir と ebola」というキーワードで文献検索をすると，H28年3月の時点で，29件の文献および関連情報がヒットした．ファビピラビルとエボラ出血熱の治療効果の評価に関連する文献として，以下の2論文が挙げられる（H27年度の本研究班報告書の内容と同様である）．エボラウイルス感染症に関しては，Smither SJ, et al. Post-exposure efficacy of oral T-705 (favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res* 153-155, 2014 と Oestereich L, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (Favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 105:17-21, 2014 が挙げられる．クリミア・コンゴ出血熱ウイルスに関しては，Oestereich L, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Neglected Tropical Dis* 2014 May 1;8(5):e2804. が，ラッサウイルスに関しては5論文がヒットして，その中の3論文が本研究に適切な論文であった．その3論文は次の論文であった：Oestereich L, et al. Efficacy of Favipiravir Alone and in Combination With Ribavirin in a Lethal, Immunocompetent Mouse Model of Lassa Fever. *J Infect Dis*. 2016 Mar 15;213(6):934-8., Safronetz D, et al. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Sci Rep*. 2015 Oct 12;5:14775. doi: 10.1038/srep14775., Mendenhall M, et al. Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic Fever. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Oct;5(10):e1342.

2) ファビピラビルによる治療効果の概要（表）

ファビピラビルには一類感染症の原因ウイ

ルス，全てに対して in vitro における増殖抑制効果を示した．これらのウイルス感染に対するファビピラビルの効果を評価した研究論文には霊長類感染モデルを用いて評価したものはなかった．用いられた動物は遺伝子改変マウスがモルモットであった．感染早期（直後）にファビピラビルを投与することのより，発症予防，軽症化，致命率の改善が認められた．調べられた全ての研究において，ファビピラビルの治療・発症予防効果はリバビリンのそれよりも高かった．クリミア・コンゴ出血熱ウイルスと同様にブニヤウイルス科に分類されるSFTSウイルス感染症に対して同様の成績が発表された．

D. 考察

ファビピラビルは，富山化学（株）の古田要介博士らにより抗インフルエンザウイルス薬として開発された．RNAウイルスの増殖に必須のRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する画期的な抗ウイルス薬であり，比較的多くのRNAウイルスの増殖を抑制する．

ファビピラビルの，エボラウイルス，クリミア・コンゴ出血熱ウイルス，ラッサウイルス等に対する抗ウイルス活性や曝露後投与による効果，治療効果に関する論文によると，ファビピラビルの効果はリバビリンのそれよりも遙かに高い．これまで約30年前にラッサ熱に対してはリバビリンに治療効果が認められると発表され，クリミア・コンゴ出血熱にはリバビリンに効果があるとする意見とないとする意見に分かれている．科学的にはリバビリンにクリミア・コンゴ出血熱に対して効果があるとは言える状況にはない．再検討が必要な時期に来ている．ファビピラビルには，医療従事者等が一類感染症の病原体に感染した後，早期に投与が開始できた場合（曝露後投与）には，発症予防効果や軽症化，致命率の改善を示す可能性があることを示している．科学的根拠をヒトの感染例で証明することは不可能であることから，さらなる研究が必要である．

「ウイルス性出血熱-診療の手引き（第一版）」では，医療従事者が針刺し事故等で病原体に曝露された場合，エボラウイルス，マールブルグウイルスの場合には特異的な対処法はなく，ラッサウイルス，南米出血熱ウイルス，クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの場合には，リバビリン投与を推

奨されている。しかし、最近のファビピラビルに関する研究成果は、一類感染症患者の治療等を担当する医療従事者が病原体に曝露された場合にはリバビリンではなくファビピラビルが投与されるべきであることを示している。そのような対応が可能になる環境整備、さらなる研究が必要である。

E. 結論

Favipiravir のエボラ出血熱に対する治療効果は科学的に証明されていないので、現時点ではエボラ出血熱に効果があるとは言えない。しかし、favipiravir のエボラウイルス増殖抑制効果、動物実験における知見、臨床治験における成績を勘案すると、曝露後投与や発症早期における試験的 favipiravir 投与は正当化されると考えられる。

F. 健康危険情報

総括報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Suzuki T, Nagata N, Hasegawa H, Kawai Y, Uda A, Morikawa S, Shimojima M, Watanabe H, Saijo M. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere*, 1 (1): e00061-15.
- 2) Yoshikawa T, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Singh H, Suda Y, Shirabe K, Toda S, Shimazu Y, Nomachi T, Gokuden M, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Uramoto M, Osako H, Kida K, Takimoto H, Kitamoto H, Terasoma F, Honda A, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M. Phylogenetic and Geographic Relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea, and Japan. *J Infect Dis.* 2015, 212(6): 889-98.
- 3) Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Saijo M. Combination effects of ribavirin and interferons on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Virology Journal* 12:181, 2015
- 4) 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群. 実験医学 33 (17)増刊号:2708-2713, 2015

2. 学会発表

- 1) Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Uda A, Morikawa S, Komeno T, Furuta Y, Shimojima M, Saijo M. Efficacy of favipiravir (T-705) against severe fever with thrombocytopenia virus infection. 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Fukuoka, November 2015
- 2) Lim CK, Ejiri H, Isawa H, Kuwata R, Kobayashi D, Yamaguchi Y, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Kakiuchi S, Horiya M, Kotaki A, Takasaki T, Maeda K, Hayashi T, Sasaki T, Kobayashi M, Saijo M, Sawabe K. Characterization of Muko virus, a new distinct member of the species Great Island virus, isolated from ixodid ticks in Japan. 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Fukuoka, November 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表．動物感染モデルにおいてウイルス性出血熱（エボラ出血熱，マールブルグ出血熱，クリミア・コンゴ出血熱，ラッサ熱，南米出血熱）の原因ウイルス感染症に対するファビピラビルの治療効果に関する論文の概要

ウイルスの種類	感染動物モデル 用いられたウイルス（感染経路）	用いられた動物	ファビピラビル効果の概要	リバビリン 効果との比較	文献
エボラウイルス	野生型 Zaire 1976 エボラウイルス(経気道経路)	IFNAR ^{-/-} C57BL/6マウス, IFNAR ^{-/-} 129/Sv マウス	1,000FFUのエボラウイルス Zaire株を感染させ，感染6日後から5匹のマウスに300mg/kgのファビピラビルを毎日経口投与した．コントロール群は10日以内に全匹死亡したのに対して，治療群では，一過性の体重減少が認められたものの，全匹回復した．一方，感染8日後から治療を開始した群（体重減少が既に認められている時期に相当）では全例死亡した．	もともとリバビリンにはエボラウイルスに対する増殖抑制効果はない．	1)
エボラウイルス	E718株(経気道感染)	A129 interferon alpha/beta receptor ^{-/-} immunodeficient mice	感染(曝露)後1時間後からファビピラビルを150mg/kgに調整して1日2回，経口投与を14日間行う治療がなされた．コントロールは100%の割合で死亡したところ，ファビピラビル治療群では一過性の体重減少および症状が出現したが100%生存した．感染直後にファビピラビルを投与することによりエボラウイルス感染を予防できることを示した．		2)
マールブルグウイルス	PubMedには該当論文なし				

ク リ ミ ア ・ コ ン ゴ 出 血 熱	CCHFV strain Afg-09 2990	IFNAR ^{2/2} mice (129Sv background)	100FFUのクリミア・コンゴ出血熱ウイルスを感染させた後, Day 0, Day 1, および, Day 2に300mg/kg/dayの投与を開始すると100%生存した. ファビピラビルとリバビリンの併用により, 相乗効果が期待される成績が示されている.	リバビリン 3) には延命効果は示され たが, 致命率にはほとん ど差はな かった.
ラ ッ サ ウ イ ル ス	Guinea pig adapted viral Josiah strain	モルモット	ウイルス感染48時間後から2週間ファビピラビル300mg/kg/dayを経口投与することにより, 100%の生存率(コントロールは100%が13日以内に死亡)を示した.	延命効果は 4) 認められた ものの, 100%のモ ルモットは30 日以内に死 亡した.
	LASV Ba366 (腹腔内投与)	Chimeric Ifnar ^{-/-} B6 C57BL/6マウス およびIfnar ^{-/-} A129マウス	ファビピラビル300mg/kg/dayの経口投与を感染4日目から開始することにより, 100%の生存率が得られたが, ファビピラビル150mg/kg/dayの経口投与では, その効果は示されず全頭死亡した.	リバビリン 5) の効果は極 めて限定的 で, ファビ ピラビルの 効果に比較 すると, 遙 かに効果は 低かった.
ア レ ナ ウ イ ル ス	モルモットに順化させたピチンデウイルス	モルモット	ファビピラビル300mg/kg/dayの経口投与を感染4日目から開始することにより, 100%の生存率が得られたが, ファビピラビル150mg/kg/dayの経口投与では, その効果は減弱していた.	リバビリン 6) 50mg/kg/day 投与を感染7 日後から2週 間開始する ことにより 100%生存し た.
SFTS ウイルス	SFTSV strains YG-1, SPL010,	IFNAR ^{-/-} C57BL/6 mice	ファビピラビルを曝露(感染)直後に投与すると, 致命率は0%で, かつ, 発症(体重減少)	リバビリン 7) の曝露後投 与により, 致

and SPL087

は認められなかった。SFTSV 命率の改善を感染させてから3日目までは得られるにファビピラビルを投与するものの、発症と、致命率は0%であり、かつ、（体重減少）発症の程度もコントロールに 予防効果は比較して軽症化した。 限定的であった。

- 1) Oestereich L, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (Favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 105:17-21, 2014
- 2) Smither SJ, et al. Post-exposure efficacy of oral T-705 (favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res* 153-155, 2014とOestereich L, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (Favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 105:17-21, 2014
- 3) Oestereich L, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Neglected Tropical Dis* 2014 May 1;8(5):e2804.
- 4) Oestereich L, et al. Efficacy of Favipiravir Alone and in Combination With Ribavirin in a Lethal, Immunocompetent Mouse Model of Lassa Fever. *J Infect Dis.* 2016 Mar 15;213(6):934-8.
- 5) Safronetz D, et al. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Sci Rep.* 2015 Oct 12;5:14775. doi: 10.1038/srep14775.
- 6) Mendenhall M, et al. Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic Fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Oct;5(10):e1342.
- 7) Tani H, et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *mSphere.*00061-15, 2015