

抗ウイルス薬・ワクチン

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 2016年には西アフリカにおけるエボラウイルス病(EVD)大規模流行に際し、EVD患者の治療にファビピラビルが投与され、その効果に関する研究成果は2報(PLoS Med 13:e1001967, 2016; Clin Infect Dis 63:1288-1294, 2016)発表された。PLoS Medに発表された論文ではファビピラビルにEVD患者に対する治療効果が認められたとする明確な根拠は示されなかったが、Clin Infect Disに発表された論文では、致命率の低下や死亡例においても死亡までの期間が長くなるなど、治療効果が認められたとされている。この成績は、日本でEVD患者の治療に携わる者が、患者の治療等に際して感染リスクが高まった場合(例えば針刺し事故等)の曝露後投与薬としてファビピラビルを選択すると、EVDの発症予防や軽症化が期待されることを示している。

その後のウイルス性出血熱に対するファビピラビルによる治療報告を、ProMedを利用して検索した。ラッサ熱患者に対するファビピラビルによる治療報告(Clin Infect Dis 65:855-859, 2017)、エボラウイルス病患者にファビピラビルを経口投与したときの治療開始後2日目と4日目における血中ファビピラビル濃度の検証(PLoS Negl Trop Dis 11:e0005389, 2017)、EVD患者にファビピラビル治療を施した際に、副作用としてQT延長症候群が発生した事例の報告(PLoS Negl Trop Dis 11:e0006034, 2017)が確認された。クリミア・コンゴ出血熱患者やマールブルグ病患者にファビピラビルが投与された事例の報告はなかった。実際に一類感染症患者にファビピラビル治療がなされた患者報告は、現時点ではエボラウイルス病患者とラッサ熱患者(2名)である。日本国内では一類感染症ではないものの、クリミア・コンゴ出血熱に類似する感染症である重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者に対するファビピラビル治療の有効性を調べる研究が開始されている。

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、抗ウイルス薬の曝露後投与が可能であれば実施されるべきである。

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)に関する研究成績をまとめると、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。

2016年には西アフリカにおけるエボラウイルス病(Ebola virus disease, EVD)大規模流行に際し、EVD患者の治療にファビピラビルが投与され、その効果に関する研究成果は2報(PLoS Med 13(3):e1001967, 2016; Clin Infect Dis 63(10):1288-1294, 2016)発表された。その後の一類感染症患者に対するファビピラビル治療に関

する最新の報告を調べ、日本における一類感染症患者の治療法の開発、準備に資する情報を提供することを目的とした。

B. 研究方法

PubMedにおいて「favipiravir, ebola」, 「favipiravir, Marburg」, 「favipiravir, Crimean」, 「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、ファビピラビルによるウイルス性出血熱患者の治療に関する論文を選択し、昨年度解析した論文2報 (PLoS Med 13(3):e1001967, 2016; Clin Infect Dis 63(10):1288-1294, 2016) に加え、その中から新たに3報の論文を選択した。この選択された論文の内容を精査し、ウイルス性出血熱に対するファビピラビルの治療効果や副作用等について調べた。

C. 研究結果

1) 論文 (PLoS Negl Trop Dis. 2017 Feb 23;11(2):e0005389)におけるエボラウイルス病患者にファビピラビルを経口投与したときの治療開始後2日目と4日目における血中ファビピラビル濃度の検証

論文 (PLoS Med 13(3):e1001967, 2016) におけるファビピラビルの EVD 患者に対する治療効果を調べる研究 (JIKI study, 下記) において、EVD 患者にファビピラビル投与した際 [初日に 6000mg 経口投与 (2400mg 投与後, 6 時間後に 2400mg, 次いで 6 時間後に 1200mg を経口投与し, 次の日から 1200mg を 12 時間毎に 9 日間投与する)] した。投与開始日を Day-0 として, Day-2 および Day-4 のファビピラビル経口投与後 1 時間後に血液を採取し, その血中濃度を測定した。Day-4 におけるファビピラビル血中濃度は, Day-2 のそれよりも有意に低下し, また, 予想される濃度よりも低かった。エボラウイルスに対する 50% Effective Dose の値よりも低い場合があった。

2) 論文 (PLoS Negl Trop Dis. 2017 Dec 28;11(12):e0006034) におけるファビピラビル治療を施した際の副作用としての QT 延長症候群発生事例

2013-2015 年に西アフリカにおける大規模 EVD 流行が発生した際に, 現地で医療活動を行った 37 歳イタリア人 (男性) が EVD を発症した。この患者に試験的にファビピラビル治療が実施された。ファビピラビルが原因と思われる QT 延長症候群を発症した。治療開始 9 日目には血液中エボラウイルスゲノムが定量的 RT-PCR 法で陰性化した。ファビピラビル投与を終了してから, 心電図上 QT 間隔は正常化した。

3) 論文 (Clin Infect Dis 65, 855-859, 2017) におけるラッサ熱患者に対するファビピラビルによる治療報告

トーゴで医療活動を行っていた医療関係者が発熱等の症状を呈し, ドイツに搬送され治療が開始されたが死亡した。死後, その患者 (初発患者) はラッサ熱に罹患していたことが明らかになった。その初発患者の治療・介護にあっていた別の看護師および初発患者のご遺体に触れた葬儀屋がラッサ熱を発症した。この 2 名の患者にファビピラビル治療 (ただし, リバリンとの併用) が実施された。ファビピラビルの治療効果は不明であるが, ラッサ熱患者にファビピラビルが投与された事例報告はこれが初めてのものである。

本論文に, とても重要な知見が記述されている。ラッサ熱回復後 (発症 46 日目) においても, 2 名の患者ともに精液中にラッサウイルス遺伝子が検出されたという事実が報告されている。ただし, ウイルス分離検査は陰性であった。1 名の患者の発症 22 日目の精液がウイルス分離陽性を呈した。これまで性行為を介してラッサウイルスに感染した事例の報告はないが, 発症からの時期によっては, ラッサ熱でも性行為感染症が発生する可能性を示唆する。

4) これまでのウイルス性出血熱に対するファビピラビル治療に関する学術論文のまとめ: ファビピラビルの EVD 患者に対する治療効果 (PLoS Med 13(3):e1001967, 2016, Clin Infect Dis 63(10):1288-1294, 2016)

論文 (PLoS Med 13(3):e1001967, 2016) の概要は, EVD 患者の治療薬としてのファビピラビルの治療効果は明確に示すことはできなかったということと, EVD 患者へのファビピラビル投与で, この薬剤による重篤な副作用は認

められなかったというものである。この研究（ZIKI study と呼ばれる）では、111 人の EVD 患者（うち 12 人が小児）がファビピラビル治療を受けている。小児患者を除く 99 人の患者を用いた解析では、発症から 72 時間以内にファビピラビル治療が開始された 31 名の患者とそれ以降に治療が開始された 68 名の患者間では、末梢血液中のウイルスゲノム量には差がなかった。また、前者と後者の致死率は、それぞれ 45.2% (95% CI 27.3–64.0) と 54.4% (95% CI 41.9–66.5) であり、統計学的には有意差はなかった ($p=0.5$)。対照群を設定した研究ではないことや、EVD 患者の治療センターの環境が比較的劣悪であるなど、適切な結果を出すには十分な研究デザインとは言えないと考えられる。

論文 (Clin Infect Dis 63(10):1288-1294, 2016) では、中国の研究者等によってシエラレオネで実施された、EVD に対するファビピラビル治療効果が解析されている。本研究は無作為抽出比較試験ではなく、ファビピラビル治療と標準的治療を受けた群（ファビピラビル治療群）と試験開始以前に標準的治療のみを受けていた群（対照群）との比較試験である。その成績はファビピラビルに EVD に対する治療効果が認められたとするものである。39 人のファビピラビル治療群と 85 名の対照群との生存率は、それぞれ 56.4% と 35.3% であり、統計学的に治療群で有意に高かった (Log-Rank $p=0.049$)。また、症状の改善率やウイルス血症レベルもファビピラビル治療群で有意に低下した。

5) その他の事項

クリミア・コンゴ出血熱やマールブルグ病にファビピラビル治療がなされたという報告はない。クリミア・コンゴ出血熱に性質の類似する感染症、重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対するファビピラビル治療研究に関する報告が、Second International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic fever (2017 年 9 月、テッサロニキ、ギリシャ) がなされたという報告が発表された (Antiviral Res 150:137-147, 2018)。

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。

一類感染症に分類されるウイルス性出血熱に対するファビピラビル治療の効果を調べる研究が徐々に開始されている。まだまだ、その効果を科学的に証明することは難しいと考えられるが、国際的にもファビピラビル治療がひとつの選択肢となりつつあることが示唆される。

EVD、マールブルグウイルス感染症、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱に対する *in vivo* におけるファビピラビル治療の効果を調べる研究成績が発表されている。また、私たちは SFTS に対する動物モデルにおけるファビピラビルの治療効果に関する研究成績を発表している [mSphere. 2016 Jan 6;1(1). pii: e00061-15]。動物実験モデルを用いたこれらのウイルス感染症に対するファビピラビル治療は、効果的であることを示している。早期投与が原則ではあるが、効果が期待される。

日本における一類感染症患者発生時に備えて、今後とも抗ウイルス薬治療やワクチン開発状況について、継続したモニターが必要と考えられた。

E. 結論

EVD 患者に対するファビピラビル治療は効果的であるとの臨床研究論文発表 (Clin Infect Dis 63(10):1288-1294, 2016) に引き続き、EVD 患者におけるファビピラビル投与時の血中濃度に関する新規治験、副作用 (QT 延長症候群)、ラッサ熱患者に対するファビピラビル治療実施事例が報告された。日本国内では SFTS 患者に対するファビピラビル治療の効果を調べる研究が開始された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西條政幸 . ウイルス性出血熱に対する特異的治療法開発研究 . 最新医学 72(8):1187-1192, 2017

2 . 学会発表

- 1) Saijo M, Azuma T, Tani H, Yamanaka A, Himeji D, Kawamura M, Suemori K, Haku T, Ohge H, Taniguchi T, Imataki O, Kadowaki N, Shimojima M, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Kohno S, Furuta Y, Yasukawa M. Efficacy of favipiravir in the treatment of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in animal model and the clinical study on the favipiravir treatment for patients with SFTS. Second International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic fever, Thessaloniki, Greece, September, 2017
- 2) Saijo M. Clinical, epidemiological, and virological aspects of SFTS in Japan: what we have learned and what we should do? ISAAR & ICIC, Busan, South Korea, September 2017

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

