

事務連絡
令和3年2月2日

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部

新型コロナウイルス感染症の治療薬に対する治験等の実施について

平素より、厚生労働行政にご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

新型コロナウイルス感染症の治療薬に対する治験等については、従来、入院患者を中心に実施されてきたところです。

今般、軽症者が在宅又は宿泊療養施設で療養されていること等に鑑み、治験等を実施する際に、在宅又は宿泊療養施設における被験者に対する治験薬等を投与すること等に係る留意点について、下記のとおりお知らせします。

これらについて、御了知の上、関係各所への周知の程お願いいたします。

記

1. 治験薬ごとに、安全性に関する情報や投与経路等の特徴を踏まえ、在宅又は療養施設において安全な実施が可能かどうかを評価すること。

なお、従前よりその取扱について注意喚起をしているものについては、当該注意喚起を踏まえ、慎重に対応すること。

注意喚起をしている例：令和2年8月17日付厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡「新型コロナウイルス感染症に対する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関する周知依頼について（その4）」

2. 有害事象の発生時等における緊急連絡先を明記し、迅速に対応できる体制を整備すること。

3. この他、新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品等の治験実施に係る Q&A について、以下の URL において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から周知されているので、留意すること。

<https://www.pmda.go.jp/files/000235164.pdf>

【問い合わせ】

新型コロナウイルス感染症対策推進本部（戦略班）

担当：竹下、内木場

SARSOPC@mhlw.go.jp

新型コロナウイルス感染症対策推進本部（予防接種・治療薬班）

担当：野村、田中

coviddrug-info@mhlw.go.jp

事務連絡
令和 2 年 8 月 17 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部

新型コロナウイルス感染症に対する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関する周知依頼について（その 4）

平素より、厚生労働行政にご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

新型コロナウイルス感染症の治療に関する知見は現時点では限られているため、厚生労働科学研究費補助金等による研究班において、既存の抗ウイルス薬の COVID-19 に対する効果を検証しているところです。

このうち、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、4 月 27 日付、5 月 4 日付及び 5 月 15 日付事務連絡によりお知らせしたところですが、今般、その内容を一部改正しましたので、その旨御了知いただくとともに、関係者へ周知いただきますようお願いいたします。

（参考）今回の事務連絡における主な変更点

- （1）別添 1 頁 「（1）患者の要件」の項のうち「（参考）」について更新
- （2）別添 3 頁（問 1） 中央倫理審査を実施する場合の必要書類の入手先について、リンク先を追加
- （3）別添 4 頁（問 4） 女性患者における投与終了後の避妊期間延長に伴う更新
- （4）別添 4 頁（問 5） ファビピラビル観察研究中間報告の概要について追記

【問い合わせ】

医政局研究開発振興課

担当：安井、坪井

chikensuishin@mhlw.go.jp

新型コロナウイルス感染症対策推進本部(予防接種・治療薬班)

担当：竹下、松澤

kansen-2019@mhlw.go.jp

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、アビガンを利用するためには、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。

【研究班に参加するための要件】

(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。

(参考) 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6版」

- 1) 酸素吸入・侵襲的人工呼吸器管理・体外式膜型人工肺(ECMO)を要する低酸素血症、酸素飽和度 94%(室内気)以下、等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・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) 無症状者や低酸素血症を伴わない軽症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抗ウイルス薬の適応とはならない。

※「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第6版」全体版

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200817.pdf

(2) 医療機関の要件

- ・アビガン投与をご希望される施設については、医師の管理下で、確実な服薬管理・残薬管理ができること。
- ・患者さんご本人の同意を取得した上で、実際に使用頂くこと(別添問4、6参照)。
- ・薬剤を適応外で使用するについて、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)。
- ・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れば、投与自体は開始し、観察研究への登録は事後でもよい。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、国立国際医療研究センター(NCGM)、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)。

また、

- ・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窓口(藤田医科大学及び国立国際医療研究センター)に提供頂くこととなりますので、ご協力よろしく願いいたします。

【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、富士フイ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

NCGM レジストリ研究事務局 registry.covid@hosp.ncgm.go.jp

藤田医科大研究事務局 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 fffc-avigan@fujifilm.com

■その他、薬剤の提供等に関すること

厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 chickensuishin@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

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い申し上げます。

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。詳細は、代表研究機関の国立国際医療研究センター(NCGM)、藤田医科大学にご相談ください。

なお、NCGM における中央審査に当たっては、簡便な必要書類(研究倫理審査依頼書及び研究実施機関要件確認書。以下の参考サイトも参照ください。)を NCGM に提出していただければ審査可能となっており、参加を希望する医療機関の負担を軽減するよう、簡素化に努めています。

また、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。

NCGM、藤田医科大学において中央倫理審査を実施する場合の必要書類は、それぞれ、下記リンク先より入手してください。

NCGM <https://covid-registry.ncgm.go.jp/application/#section01>

藤田医科大学 <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。

NCGM レジストリ研究事務局 registry.covid@hosp.ncgm.go.jp

藤田医科大研究事務局 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当日または翌日に速やかに行われています。

(問4) 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ァビピラビル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れて 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5) 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※では、407 の医療機関から、アビガン投与患者 2,158 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(1,282 名)において、軽症例では 87.8%、中等症例では 84.5%、重症例では 60.3%の症例で初期症状の改善が報告されていますが、COVID-19 は自然軽快することが多いこと、また、アビガンの投与が行われなかった症例と比較していないことなどから、これらの結果については、慎重に解釈する必要があります。

また、アビガン投与と因果関係が疑われる有害事象は、2,158 名の登録症例のうち 532 名、626 件報告されています。尿酸値上昇又は高尿酸血症が 335 名(15.52%)、肝障害又は肝機能酵素上昇が 159 名(7.37%)で報告されています。その他、皮疹・中毒疹(1.44%)、下痢・軟便(0.74%)、腎機能障害・クレアチニン値上昇(0.74%)、嘔吐・嘔気・悪心(0.51%)などの有害事象が報告されていますが、これらの有害事象は、抗インフルエンザ薬としての開発時に行われた臨床試験や治験での知見から予測されるものでした。ただし COVID-19 に対するアビガンの投与量はインフルエンザに対する投与量より多く、また投与期間も長くなることから、これらの有害事象を注意深く観察することが必要です。

[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(2020 年 5 月 15 日現在)」

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

(問6) 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)

代表研究機関である国立国際医療研究センターの国際感染症センターのホームページでひな形を公開していますので、参考にしてください。

<http://dcc.ncgm.go.jp/information/index.html>

(問7) アビガン以外で、どのような薬剤で観察研究が行われていますか？

(答)

現在、アビガン以外には、主に、オルベスコ(一般名:シクレソニド)、フサン(一般名:ナファモスタット)の観察研究が行われています。

オルベスコ:吸入ステロイド薬で、抗炎症作用があり、気管支喘息が適応となっています。基礎研究において、新型コロナウイルスに対する抗ウイルス活性が確認されています。

フサン :プロテアーゼ阻害薬であり、急性膵炎等が適応となっています。基礎研究において、ウイルスが細胞に接着する分子との結合を阻害し、ウイルスの増殖抑制効果が期待される可能性があるとの報告があります。

(問8) アビガン以外の観察研究に参加したいのですがどのようにしたらよいですか？

(答)

参加を希望される医療機関は、藤田医科大研究事務局(covid-19@fujita-hu.ac.jp)へ連絡してください。

患者同意の取得や、使用にあたっての医療機関内手続き等については、基本的にアビガンの場合と同様です。

(問9) オルベスコ(一般名:シクレソニド)は、添付文書上、「有効な抗菌剤が存在しない感染症」が禁忌となっていますが、使用してもよいのでしょうか。

(答)

オルベスコは、基礎研究において、新型コロナウイルス感染症に対する抗ウイルス作用が示唆された薬です。一方で、ステロイドであるため、「有効な抗菌剤が存在しない感染症」が禁忌となっていますので、観察研究にあたっては、主治医が、期待される効果と副作用とを勘案し、患者の同意を得て、慎重に投与すべきかを検討してください。

(問 10) 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_200817.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 11) 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

NCGM レジストリ研究事務局 registry.covid@hosp.ncgm.go.jp

藤田医科大研究事務局 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 fffc-avigan@fujifilm.com

■その他、薬剤の提供等に関すること

厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 chikensuishin@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