アビガン錠 200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は富士フイルム富山化 学株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に 利用することはできません。

富士フイルム 富山化学株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
	起原又は発見の経緯	
	開発の経緯	

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ファビピラビルは,富士フイルム富山化学株式会社 (旧 富山化学工業株式会社)が創製した抗ウイルス薬であり,「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2014年3月に製造販売承認を取得している。

本製造販売承認事項一部変更承認申請 (以下,本一変申請) は,ファビピラビルの効能又は効果に「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」を追加することを目的としている。ファビピラビルの作用機序は,細胞内酵素により代謝されたリボシル三リン酸体 (ファビピラビル RTP) が,重症熱性血小板減少症候群ウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害し抗ウイルス作用を示す。

本一変申請に係る起原又は発見の経緯は 2.5.1 項参照。

1.5.2 開発の経緯

本一変申請に係る開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示した。

図 1.5.2-1. 開発の経緯図

				_		1. DII DE 4	1 1 1 1	_							
資料区分	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
薬理															
効力を裏付ける試験															
試験番号61 021(評価)															
<u>感染マウスモデルにおける治療効果</u>															
試験番号 NIID (参考)															
耐性ウイルスの選択															
耐性ウイルスの選択 試験番号 NIID (参考)															
In vitro 抗ウイルス活性															
薬物動態															
分析法バリデーション															
試験 (評価)															
ヒト血漿中濃度測定法バリデーション															
その他の薬物動態	-														
54_268試験 (参考)															
CYP2B6に対する阻害作用				8-11											
54 289試験 (評価)															
CYP2B6に対する誘導作用				1:	2 6										
試験 (評価)															
主要CYP分子種に対する直接及び時間	1														
佐存的阻害作用	,														
試験 (評価)															
タ紙につける カースサイブ四字が田															
各種トランスポーターに対する阻害作用 試験 (評価)															
OATP1B3基質認識性															
毒性															
その他の毒性試験															
試験番号 (評価)															
原薬に含まれる不純物の影響															
国民祭に含まれる小組物の影響 臨床試験	_														
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期系	1 宏州 計 監 担	生.主													
JP120試験 (国内) (評価)	11生时歌和	口官	ı	ı	T	1	ı	ı			1	I			
22日間投与試験						9-10									
JP118試験 (国内) (参考)	-														
					1 - 4										
追加高用量反復投与試験 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告	<u> </u>														
US109試験 (国外) (参考)	百				1						1			ı	1
			9		 2										
肝機能障害患者PK試験 US120試験 (国外) (参考)	+	-			+	+	-								
						49									
■ 腎機能障害患者PK試験 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告	上 : 主·	L	L	L	1	1	L	l			1	l .		I .	1
5.3.3.4 外囚性妥囚を検討したPK 試験報告 JP126試験 (国内) (評価)	Ė					1					1	I		ı	1
JP126試験 (国内) (評価) トリアゾラム/メトホルミン併用試験					1	1									3 - 4
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照	→ 計 転 却 生 ⇒		ļ	ļ	1	1	l	l			!	ļ.		l .	1
5.3.5.1 中前りつ適応症に関りつ応較対照 JP321試験 (国内) (評価)	內 被報 可音				1	1					1	I		I	1
SFTS臨床第III相試験	1		1	1	1	1	1			4	10				1
SF18端水泉III相浜映 5.3.5.4 その他の試験報告書	1	I	ļ	l .	1	1	l	l .			l	l .	l	I	l
5.3.5.4 その他の試験報告書 JP322観察研究 (国内) (参考)	1		I	ı	1	1					1	I		I	1
(国内)(参考) 後方観察研究					1	1				10 -	-2				
後万觀祭研究 JP323転帰調査 (国内) (参考)	+				+	+									
					1	1				12 -	1				
転帰調査 JP324試験(国内)(参考)	+			-	+	+					-	-	-	1	-
	1				1	1						49			
COVID-19アダプティブ試験	 				 	 							-	-	
JP325試験 (国内) (参考)	1				1	1							4	3	
COVID-19臨床第III相試験	1		l	l								l		l	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2023年8月現在の状況を以下に示す。

アビガン錠 200 mg について、当社が申請者として重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症の効能で承認を取得した国・地域はない。なお、2020 年 6 月 30 日付でインド製薬企業である Dr. Reddy's Laboratories Ltd.及び Global Response Aid とライセンス契約を締結し、中国及びロシアを除く海外での開発権・製造権 (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.のみ)・販売権を付与しているが、重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症の効能で承認された国・地域はない。

1.7 同種同効品一覧表

2023年8月時点で、国内で申請効能・効果で承認されている同種同効品はない。

最新の添付文書を参照すること

**20XX 年 X 月改訂(第 2 版、効能変更、用法及び用量変更) *2023 年 7 月改訂(第 1 版)

貯法:室温保存

日本標準商品分類番号 87625

承認番号 22600AMX00533000 販売開始

抗ウイルス剤 ファビピラビル錠 劇薬、処方箋医薬品^{注)} アビガン[®]錠 200mg AVIGAN[®] Tablets 200mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

本剤は、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新型又は再興型インフルエンザウイルス 感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者 への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対 策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。

新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の投与経験はない。電子添文中の副作用、臨床 成績等の情報については、承認用法及び用量より低用量で実施した国内臨床試験に加え海外での臨床成績に 基づき記載している。

1. 警告

有効期間:10年

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

**1.1 本剤は重症感染症診療体制が整備され、緊急時に十分な措置が可能な医療機関において、本剤について十分な知識をもつ医師のもと、入院管理下で投与すること。

〈効能共通〉

- 1.2 動物実験において、本剤は初期胚の致死及び 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 いこと。[1.4、2.1、9.5 参照]
- **1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後 10 日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1 参照]
- **1.4 治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性(胎児への曝露の危険性を含む)を十分に文書にて説明し、同意を得てから投与を開始すること。[1.2、2.1、9.5 参照]
 - 〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉 1.5 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎 重に検討すること。
 - 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
 - 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.2、1.4、9.5 参照]
 - 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 3. 組成·性状
- 3.1 組成

販売名	アビガン錠 200mg					
有効成分	1 錠中 ファビピラビル 200mg					
添加剤	ポビドン、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄					

3.2 製剤の性状

販売名	アビガン錠 200mg						
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠						
外形	(75 h) (200)						
大きさ (mm)	直径:約8.7、厚さ:約4.3						

**4. 効能又は効果

- ○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。)
- ○重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症
- 5. 効能又は効果に関連する注意 〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉
- 5.1 本剤は、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効 又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザ ウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエン ザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場 合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。 本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエン ザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随 時参照し、適切な患者に対して使用すること。
- 5.2 本剤は細菌感染症には効果がない。[8.3 参照]

〈効能共通〉

5.3 小児等に対する投与経験はない。[9.7 参照]

**6. 用法及び用量

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間とすること。

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与する。総投与期間は10日間とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

- 7.1インフルエンザ様症状の発現後速やかに投与を開始すること。
- **7.2 承認用法及び用量における本剤の有効性及び安全性が検討された臨床試験は実施されていない。承認用法及び用量は、インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照第 I/II 相試験成績及び国内外薬物動態データに基づき推定した。
 [16.1.1、17.1.1 参照]

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

**7.3 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症の症状 の発現後速やかに投与を開始すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

**8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は肝機能検査を実施し、観察を十分に行うこと。[9.3.1、9.3.2、11.1.4 参照]

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

8.2 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。

異常行動による転落等の万が一の事故を防止する ための予防的な対応として、①異常行動の発現のお それがあること、②自宅において療養を行う場合、 少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事 故に対する防止対策を講じること、について患者・ 家族に対し説明を行うこと。

なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常 行動については、就学以降の小児・未成年者の男性 で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現する ことが多いこと、が知られている。[11.1.1 参照]

8.3 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[5.2 参照]

- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- *9.1.1 痛風又は痛風の既往歴のある患者及び高尿酸血症のある患者

血中尿酸値が上昇し、痛風発作があらわれることがある。[11.2 参照]

**9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラスC)

投与は推奨されない。本剤投与の可否はリスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤の 曝露量が著しく増加し、副作用が強くあらわれるお それがある。[8.1、16.6.1 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス A 及び B)

投与開始前にリスクを十分に検討し、慎重に投与すること。本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[8.1、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

**9.4.1 妊娠する可能性のある女性

投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後10日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5参照]

9.5 妊婦

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こと。動物実験において、臨床曝露量と同程度又は下回る用量で初期胚の致死(ラット)及び催奇形性(サル、マウス、ラット及びウサギ)が認められている $^{1/2}$ 。[1.2,1.4,2.1,9.4.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の主代謝物である水酸化体がヒト母乳中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験において、幼若イヌ [8週齢] に1ヵ月間投与した試験では、若齢イヌ [7~8ヵ月齢] の致死量より低用量 (60mg/kg/日) で投与20日以降に途中死亡例が認められている。幼若動物 (ラット [6日齢] 及びイヌ [8週齢]) では、異常歩行、骨格筋線維の萎縮及び空胞化、心乳頭筋の変性/壊死及び鉱質沈着などが認められている³)。 [5.3参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ (A0)、一部はキサンチンオキシダーゼ (X0) により代謝される。また、A0 及びチトクローム P-450 (CYP) 2C8 を阻害する $^{4)}$ $^{5)}$ 。 [16.4、16.7.1 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

10.2 折用注息(折	用に注息すること	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピラジナミド	血中尿酸値が上昇する。 ピラジナミド1.5g1 日1回、本剤 1200mg/400mg 1日2 回が投与されたと き、血中尿酸値は、 ピラジナミド単独 投与時及び本剤併 用投与時でそれで れ11.6mg/dL であっ た。	る尿酸の再吸収
**CYP2C8 で代謝され る薬剤 レパグリニド 等 [16.7.2 参照]		CYP2C8 を阻害す ることにより、左 記薬剤の血中濃 度を上昇させる。
テオフィリン ⁶ [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が 上昇し、本剤の副作 用が発現するおそ れがある。	XO を介した相互 作用により、本剤 の血中濃度を上 昇させることが 考えられる。
ファムシクロビル スリンダク	これらの薬剤の効 果を減弱させるお それがある。	本剤が AO を阻害 する 4) ことによ り、これらの薬剤 の活性化体の血 中濃度を低下さ せることが考え られる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 異常行動 (頻度不明)

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。 「8.2 参照]

- **11.1.2 ショック、アナフィラキシー** (いずれも頻度 不明)
- 11.1.3 肺炎 (頻度不明)
- ****11.1.4 劇症肝炎**(頻度不明)、**肝機能障害**(0.2%)、 **黄疸**(頻度不明)

[8.1参照]

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群

(Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明)

- 11.1.6 急性腎障害 (頻度不明)
- 11.1.7 **白血球減少、好中球減少、血小板減少**(いずれも頻度不明)
- **11.1.8 痙攣(0.2%)、精神神経症状(意識障害、譫妄、 幻覚、妄想等)(頻度不明)
 - 11.1.9 出血性大腸炎 (頻度不明)

11.2 その他の副作用

種 類	1%以上	0.5~1% 未満	0.5%未満	頻度 不明
**過敏症	発疹	_	湿疹、そう痒 症、紅斑	_
肝臓	AST 増加、 ALT 増加、 γ-GTP 増加 加	_	血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加	_
**腎臓	_	尿中ブド ウ糖陽性	尿中血陽性	
**消化 器	下痢 (4.5%)	悪心、腹 痛、嘔吐	腹部不快感、胃炎、十二指腸潰瘍、血便排泄、 口内炎	
**血液	好中球数 減少、白血 球数減少		白血球数増 加、網状赤血球 数減少、単球数 増加、リンパ節 症	
**、*代謝異常	血中尿酸 増加 (7.0%) ^{注)} 、血中ト リグリセ リド増加	_	痛風 ^{注)} 、血中カ リウム減少	_
**呼吸器	_	_	喘息、口腔咽頭 痛、鼻炎、鼻咽 頭炎、誤嚥性肺 炎	_
**、*その他		_	味覚異加 区 QT の 以 の し の い の い の い の い の い の い の い の い	発熱

注) [9.1.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験において、ラット [12 週齢] 及び若齢イヌ [7~8ヵ月齢] で精巣の病理組織学的変化、マウス [11 週齢] で精子の異常が認められている。

なお、いずれも休薬により回復又は回復傾向が認められている $^{7/8}$ 。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与 (1600mg/600mg BID)

健康成人 8 例に本剤を 1 日目は 1 回 1600mg を 1 日 2 回、2 日目から 6 日目は 1 回 600mg を 1 日 2 回 (6 日目は 1 回のみ)経口投与(1600mg/600mg BID)したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。 [7.2 参照]

本剤の薬物動熊パラメータ

投与		例数	Cmax 注 1)	AUC 注 1) 注 2)	Tmax ^{注 3)}	t1/2 ^{注 4)}	
方法		が放	$(\mu \text{ g/mL})$	$(\mu g \cdot hr/mL)$	(hr)	(hr)	
1000/	1 0 0	0	64. 56	446.09	1.5	4.8±1.1	
1600mg/	1日目	8	[17. 2]	[28. 1]	[0.75, 4]	4.8±1.1	
600mg BID	спв	8	64. 69	553. 98	1.5	5.6±2.3	
ртр	6日目	Ø	[24. 1]	[31. 2]	[0.75, 2]	5. 6±2. 3	

- 注1) 幾何平均 [変動係数%]
- 注 2) 1日目は AUC $_{0-\infty}$ 、6日目は AUC τ
- 注3) 中央值[最小值,最大值]
- 注 4) 平均值 ± 標準偏差

1600mg/600mg (BID)

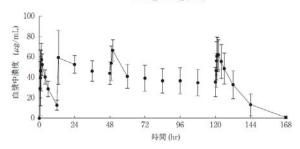


図1 本剤の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

**16.1.2 反復投与 (1800mg/800mg BID)

健康成人 8 例に本剤を1日目は1回 1800 mg を1日 2回、2日目から 22日目は1回 800 mg を1日 2回(22日目は1回のみ)経口投与(1800 mg/800 mg BID)したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった 90。

本剤の薬物動態パラメータ

17/11年表得到温 77								
投与		例数	Cmax 注 5)	AUC 注 5) 注 6)	Tmax ^{注7)}	t _{1/2} 注 8)		
方法		沙山奴	$(\mu \text{ g/mL})$	$(\mu \text{ g} \cdot \text{hr/mL})$	(hr)	(hr)		
	1 0 0	8 注9)	65.06	724. 56	1.5	7.5±2.7		
1000 /	1日目	8	[22.7]	[47. 1]	[1, 4]	1.5±2.1		
1800mg/	10 🗆 🗎	7	104.08	966. 41	1.5	17.6±7.4		
800mg BID	12 日目	-	[21.3]	[23.9]	[0.5, 2]	17.6±7.4		
ртр	00 11 11	1	100.39	932. 44	1.5	0.1.10.6		
	22 日目	7	[21.3]	[24.6]	[0.75, 2]	8.1 \pm 2.6		

- 注 5) 幾何平均 [変動係数%]
- 注 6) 1 日目は AUC inf、 12 日目及び 22 日目は AUC τ
- 注7) 中央值[最小值,最大值]
- 注8) 平均値±標準偏差
- 注 9) 1 日目のファビピラビルの消失相が明確でない 1 例の AUC、 $\mathbf{t}_{1/2}$ は算出しなかった

1800mg/800mg (BID)

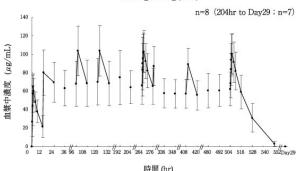


図2 本剤の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

16.1.3 アルデヒドオキシダーゼ活性が低いと考えられる者

アルデヒドオキシダーゼ (A0) 活性がほとんどない と考えられる健康成人 1 例に本剤を 7 日間反復経口 投与 [本剤を 1 日目初回は 1200mg、1 日目 2 回目は 400mg、2 日目から 6 日目は 1 回 400mg を 1 日 2 回、7 日目は 400mg を 1 回投与] $^{\pm 10}$ したとき、投与 1 日目及び投与 7 日目の未変化体の AUC の推定値は、それぞれ 1452. 73 μ g·hr/mL 及び 1324. 09 μ g·hr/mL であった 10 。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 15 例にクロスオーバー法により本剤 $1200 \, \text{mg}$ を空腹時及び食後に単回経口投与 $^{\pm 10)}$ したところ、本剤の空腹時に対する食後投与の C_{max} 及び AUC の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.908 [0.826, 0.998] 及び 0.963 [0.888, 1.044] であり、比の 90%信頼区間はあらかじめ定めた範囲内 $(0.80\sim 1.25)$ であった 11 。

16.3 分布

16.3.1 精液への分布

健康成人男性 20 例に本剤を 1 日目は 1 回 1200mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与(1200mg/800mg BID) $^{2\pm10}$)したときの本剤の精液中濃度(幾何平均)は投与 3 日目及び投与終了後 2 日目でそれぞれ 18.341 μ g/mL 及び 0.053 μ g/mL であり、投与終了後 7 日目にはすべての被験者で定量下限(0.02 μ g/mL)未満となった 12 。また、精液/血漿中濃度比(平均値)は投与 3 日目及び投与終了後 2 日目でそれぞれ 0.53 及び 0.45 であった(外国人データ)。

16.3.2 血清蛋白結合率

本剤のヒト血清蛋白結合率は、 $0.3\sim30\,\mu$ g/mL の濃度において、 $53.4\sim54.4\%$ であった($in\ vitro$ 、遠心限外濾過法)。

16.3.3 動物でのデータ

サルに ¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与したとき、各組織に広く移行した。各組織の放射能濃度は投与後 0.5時間に最高値を示した後、血漿中放射能濃度と平行した推移を示した。投与後 0.5時間の肺内放射能濃度の血漿中濃度比は 0.51 であり、投与後、呼吸器系組織に速やかに移行した。また、投与後 0.5 時間の腎臓中放射能濃度は血漿中よりも高

く、血漿中濃度比は 2.66 であった。骨を除く各組織の放射能濃度は、投与後 24 時間までに最高濃度の 2.8%以下に低下した 13 。

16.4 代謝

本剤はチトクローム P-450 (CYP) で代謝されず、主に A0、一部はキサンチンオキシダーゼ (X0) により水酸化体に代謝された。ヒト肝サイトゾルを用いて本剤の代謝を検討した結果、水酸化体の生成は $3.98\sim47.6pmol/mg$ protein/min であり、A0 活性には最大で 12 倍の個体間差が認められた 4)。また、水酸化体以外の代謝物として、ヒト血漿中及び尿中にグルクロン酸抱合体が認められた。 [10.参照]

16.5 排泄

本剤は主に水酸化体として尿中に排泄され、未変化体はわずかであった。健康成人 6 例に本剤を 7 日間反復経口投与 [本剤を 1 日目初回は 1200mg、1 日目 2 回目は 400mg、2 日目から 6 日目は 1 回 400mg を 1日 2回、7 日目は 400mg を 1回投与 1 にときの最終投与後 1 48 時間までの未変化体及び水酸化体の累積尿中排泄率は、それぞれ 1 0.8%及び 1 53.1%であった 10 。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 クラス A 及び B、各 6 例)に、本剤を 1 日目は 1 回 1200mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与(1200mg/800mg BID) $^{\pm 10}$ したとき、投与 5 日目の $^{\cos}$ 及び AUC は、健康成人に同様の用法及び用量で投与した場合と比べて、軽度 肝機能障害患者ではそれぞれ約 1. 6 倍及び約 1. 7 倍、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ約 1. 4 倍及び約 1. 8 倍であった。

重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C、4例) に、本剤を 1 日目は 1 回 800mg を 1 日 2 回、 2 日目から 3 日目は 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与 (800mg/400mg BID) $^{\pm 10}$ したとき、投与 3 日目の C_{max} 及び AUC は、健康成人に同様の用法及び用量で 投与した場合と比べて、それぞれ約 2.1 倍及び約 6.3 倍であった(外国人データ) 14 。 [9.3.1, 9.3.2 参照]

*16.6.2 腎機能障害患者

軽度、中等度及び重度腎機能障害患者 (CLcr:60~89mL/min、30~59mL/min 及び 30mL/min 未満の透析していない患者、各 4 例) に、本剤 1800mg を単回経口投与^{注10)} したとき、Cmax 及び AUCinf は、本剤 1800mg を単回経口投与した健康成人と比べて、軽度腎機能障害患者ではそれぞれ約 1.0 倍及び約 1.2 倍、中等度腎機能障害患者ではそれぞれ約 1.0 倍及び約 1.2 倍であった。

本剤の代謝物である水酸化体の Cmax 及び AUC inf は、本剤 1800mg を単回経口投与した健康成人と比べて、軽度腎機能障害患者ではそれぞれ約 1.1 倍及び約 1.2 倍、中等度腎機能障害患者ではそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.2 倍、重度腎機能障害患者ではそれぞれ約 2.5 倍及び約 6.5 倍であった(外国人データ)¹⁵⁾。 注10) 本剤の承認用法及び用量は、「1 日目は1回1600mg を 1 日 2回、2 日目から 5 日目は1回 600mg を 1 日 2回経口投与」

又は「1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与」

16.7 薬物相互作用

**16.7.1 非臨床薬物相互作用試験

本剤は AO 活性を不可逆的に阻害した ⁴⁾。また、CYP2C8、CYP3A、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害した。[10.参照]

**16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験の結果は次のとおりであった。[10.2 参照]

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

147月1	V 天10 到 18	7 (C)	及はり	肝用架削り	沙音	
併用薬剤 及び用量	本剤の用量	例数	投与 時期	本剤の薬物動態パラメータ の比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)		
				Cmax	AUC	
テオフィリン	600mg 1 ∃ 2		6日目	1. 33 [1. 19, 1. 48]	1. 27 [1. 15, 1. 40]	
1~9 日目に 200mg 1 日 2 回、10 日目に 200mg 1 日 1 回	目に 600mg 1 日 1 回	10	7日目	1. 03 [0. 92, 1. 15]	1. 17 [1. 04, 1. 31]	
オセルタミビ ル ¹⁶⁾ 1~5 日目に 75mg 1 日 2 回、6 日目に 75mg 1 日 1回	600mg 1 日 2 回、6 日目に 600mg 1 日 1 回	1.0	6 日目	0. 98 [0. 87, 1. 10]	1. 01 [0. 91, 1. 11]	
ラロキシフェ ン	1 日目に 1200mg1日		1日目	1.00 [0.90, 1.10]	1. 03 [0. 95, 1. 12]	
1~3 日目に 60mg 1日1回 注11)	2回、2日	17	3日目	0. 90 [0. 81, 0. 99]	0. 85 [0. 79, 0. 93]	
ヒドララジン 1、5 日目に	1 日目初回 に 1200mg、2 回 目 に		1日目	0. 99 [0. 92, 1. 06]	0. 99 [0. 92, 1. 07]	
5mg 1 日 1 回	日日 に 400mg、2~4 日日 に 400mg 1日 2 回、5 日目に 400mg 1日 1 回		5 日目	0. 96 [0. 89, 1. 04]	1. 04 [0. 96, 1. 12]	

併用薬剤の薬物動熊に及ぼす本剤の影響

[J] (T)							
併用薬剤 及び用量	本剤の用量	例数	投与 時期	併用薬剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)			
				Cmax	AUC		
テオフィリン ⁶⁾	6 日目に 600mg1日2		7日目	0. 93 [0. 85, 1. 01]	0. 92 [0. 87, 0. 97]		
1~9 日目に 200mg 1 日 2 回、10 日目に 200mg 1 日 1 回	COO 1 [] 1	10	10 日目	0. 99 [0. 94, 1. 04]	0. 97 [0. 91, 1. 03]		
オセルタミビ ル 16 $1\sim5$ 日目に 75mg 1 日 2 回、6 日目に 75mg 1 日 1 回	600mg 1 日 2 回、6 日目	10	6 日目	1. 10 [1. 06, 1. 15]	1. 14 [1. 10, 1. 18]		

併用薬剤 及び用量	本剤の用量		投与 時期		薬物動態パラ 90%信頼区間] -/単独投与)			
次 5 / 11 里				Cmax	AUC			
アセトアミノ フェン	1 日目に 1200mg 1日		1日目	1. 03 [0. 93, 1. 14]	1. 16 [1. 08, 1. 25]			
1、5 日目に 650mg 1 日 1 回 ^{注11)}	2 回、2~4 日 目 に 800mg 1 日 2 回、5 日目 に 800mg 1 日 1 回	28	5 日 目	1. 08 [0. 96, 1. 22]	1. 14 [1. 04, 1. 26]			
ノルエチンド ロン/エチニ ルエストラジ	1 日目に 1200mg 1日 2 回、2~4		12 日目注12)	1. 23 [1. 16, 1. 30]	1. 47 [1. 42, 1. 52]			
オール配合剤 1~5 日目に 1mg/0.035mg 1日1回 ^{注11)}	日 目 に 800mg 1 目 2 回、5 日目 に 800mg 1 日 1 回	800mg 1 日 2 回、5 日目	800mg 1 日 2 回、5 日目 に 800mg 1	800mg 1 日 2 回、5 日目 に 800mg 1	mg 1 日 2 5 日 目 800mg 1	12 日目 ^{注13)}	1. 48 [1. 42, 1. 54]	1. 43 [1. 39, 1. 47]
レパグリニド 13 日 目 に 0.5mg 1 日 1 回 ^{注 11)}	1 日目に 1200mg 1日 2 回、2~4 日目に 800mg 1日2 回、5 日目に 800mg 1 日1回	17	13 日目	1. 28 [1. 16, 1. 41]	1. 52 [1. 37, 1. 68]			
ヒドララジン 1、5 日目に	1 日目初回 に 1200mg、 2 回目に		1日目	0.73 [0.67, 0.81]	0. 87 [0. 78, 0. 97]			
5mg 1 日 1 回	400mg、2~4 日 目 に 400mg 1 日 2 回、5 日目 に 400mg 1 日 1 回	14	5 日目	0. 79 [0. 71, 0. 88]	0. 91 [0. 82, 1. 01]			
トリアゾラム 1、4 日目に 0.25mg 1日1 回	3 日目に 1800mg 1日 2回、4日目 に 800mg 1 日2回	12	4 日目	1. 12 [0. 89, 1. 42]	1. 01 [0. 91, 1. 11]			
メトホルミン 1、4 日目に 250mg 1 日 1 回	3 日目に 1800mg 1日 2回、4日目 に 800mg 1 日2回	12	4 日目	0. 96 [0. 87, 1. 07]	1. 01 [0. 94, 1. 09]			

- 注 11) 外国人データ
- 注 12) ノルエチンドロン
- 注13) エチニルエストラジオール

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

17.1.1 海外第 I / II 相試験

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 (成人)を対象として、プラセボを対照とした第 I / II 相試験 [本剤を 1 日目は 1 回 1800mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800mg を 1 日 2 回経口 投与 (1800mg/800mg BID) 及び本剤を 1 日目初回は 2400mg、2 回目及び 3 回目は 1 回 600mg、2 日目から 5 日目は 1 回 600mg を 1 日 3 回経口投与 (2400mg/600mg TID)] $^{\pm 1}$ を実施した。主要評価項目である罹病期間 $^{\pm 2}$ について、プラセボ群 (88例)と本剤 1800mg/800mg BID 群 (101 例)との対比較では、統計学的に有意な差が認められたが (p=0.01、Gehan-Wilcoxon test)、本 剤

2400mg/600mg TID 群 (82 例) との対比較では、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.414、Gehan-Wilcoxon test)。本剤群において、副作用は認められなかった。[7.2 参照]

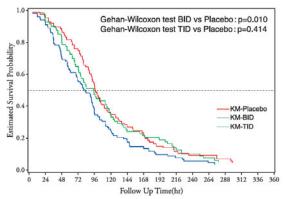


図1 インフルエンザ主要症状罹病期間

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者 (成人)を対象として、プラセボを対照とした第Ⅲ 相試験 [本剤を1日目は1800mgを1日2回、2日 目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1800mg/800mg BID)] 注1) について、主要評価項目 をインフルエンザ主要症状罹病期間注3)と設定し、 実施した結果は以下のとおりであった。

主要解析結果 (ITTI 集団)

	本剤群 (301 例)	プラセボ群 (322 例)	
イベント数	288	306	
中央値 [95%信頼区間]	84. 2	98. 6	
(時間)	[77. 1, 95. 7]	[94. 6, 107. 1]	
p 値	0.004		
(Peto-Peto-Prentice 検定)	0.004		

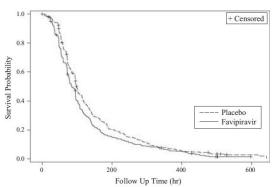


図 2 主要評価項目^{注3)} に係る Kaplan-Meier プロット図 (ITTI 集団)

副作用発現頻度は、本剤群で 7.9% (34/428 例) で、 主な副作用は、浮動性めまい 1.2% (5/428 例) であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者 (成人)を対象として、プラセボを対照とした第Ⅲ 相試験[本剤を1日目は1800mgを1日2回、2日 目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1800mg/800mg BID)]^{注1)}について、主要評価項目 をインフルエンザ主要症状罹病期間^{注3)} と設定し、 実施した結果は以下のとおりであった。

工文// // // (1111 米日/								
	本剤群 (526 例)	プラセボ群 (169 例)						
イベント数	505	163						
中央値 [95%信頼区間]	77.8	83. 9						
(時間)	[72. 3, 82. 5]	[76.0,95.5]						
p値 (Peto-Peto-Prentice検定)	0.	303						

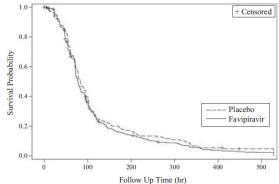


図3 主要評価項目^{注3)} に係る Kaplan-Meier プロット図 (ITTI 集団)

副作用発現頻度は、本剤群で10.2%(88/861例)で、 主な副作用は、血中トリグリセリド増加2.0% (17/861例)、悪心1.5%(13/861例)、下痢1.3% (11/861例)であった。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(参考)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 (成人)を対象として、オセルタミビルリン酸塩(1 回75mg1日2回、5日間)を対照とした国際共同第 Ⅲ相試験 [本剤を 1 日目初回は 1200mg、1 日目 2 回目は400mg、2日目から5日目は1回400mgを1 日2回経口投与] 注1) を実施した [757例(日本540 例、韓国 78 例、台湾 139 例)]。インフルエンザ主 要症状罹病期間注4)の中央値[95%信頼区間]は、 本剤群(377例)で63.1 [55.5,70.4] 時間、オセ ルタミビルリン酸塩群 (380 例) で 51.2 [45.9,57.6] 時間であり、オセルタミビルリン酸 塩群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は、0.818 [0.707, 0.948] であり、本剤の有効性は 示されなかった (p=0.007、log-rank test)。 副作用発現頻度は、本剤群で19.8%(75/378例)で あった。主な副作用は、血中尿酸増加 5.6% (21/378 例)、下痢 4.2% (16/378 例)、血中トリグリセリド 増加1.9%(7/378例)であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験(参考)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 (成人)を対象として、プラセボを対照とした海外第 Π 相試験 [本剤を1日目は1回1000mgを1日2回、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与(1000mg/400mg BID)、本剤を1日目は1回1200mgを1日2回に2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与(1200mg/800mg BID)及びプラセボを1日2回経口投与] $^{\pm 1}$ を実施した。インフルエンザ主要症状罹病期間 $^{\pm 5}$ の中央値[95%信頼区間]は、本剤1000mg/400mg BID 群(88例)で100.4

[82.4,119.8] 時間、本剤 1200 mg/800 mg BID 群 (121例) で 86.5 [79.2,102.1] 時間、プラセボ群 (124例) で 91.9 [70.3,105.4] 時間であり、プラセボ群との対比較において、本剤群のいずれにおいても、統計学的に有意な差は認められなかった(p>0.05、Gehan-Wilcoxon test、検定の多重性は Step-down 法で調整)。

副作用発現頻度は、本剤 1000mg/400mg BID 群で 18.9% (25/132 例)、本剤 1200mg/800mg BID 群で 19.6% (37/189 例) であった。主な副作用は、本剤 1000mg/400mg BID 群で下痢 2.3% (3/132 例)、血中尿酸増加 2.3% (3/132 例)、本剤 1200mg/800mg BID 群で下痢 3.2%(6/189 例)、血中尿酸増加 3.2%(6/189 例)であった。

- 注1) 本剤の新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対する承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」
- 注 2) インフルエンザ主要 6 症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋 肉痛、全身倦怠感) 及び発熱の持続時間
- 注3) インフルエンザ主要6症状(咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋 肉痛、全身倦怠感)及び発熱が「改善」するまでの時間。イ ンフルエンザ主要6症状のすべてが消失あるいは軽度とな り、かつ発熱が回復した状態を21.5時間持続した場合を「改 善」と定義。
- 注4) 治験薬投与開始後から7つのインフルエンザ主要症状[咳嗽、咽喉頭痛、頭痛、鼻閉、熱感、筋肉痛及び全身倦怠感]がすべて「改善」するまでの時間(すべてのスコアが「1」以下に達した時点)。患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がスコア化したインフルエンザ症状が「1」以下となってから21.5時間以上そのスコアを維持した状態を「改善」と定義。
- 注 5) インフルエンザ主要 6 症状(咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感)がすべて「改善」するまでの時間(すべてのスコアが「1」以下に低下した時点)及び発熱が 20 歳以上 65 歳未満の患者では 38℃以下、65 歳以上の患者では 37.8℃以下を 21.5 時間以上維持した状態。

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉 **17.1.6 国内第皿相試験

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者を対象として、国内第Ⅲ相試験 [本剤を1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から10日目は1回800mgを1日2回経口投与]を実施した。主たる有効性解析対象例(mITTE)^{注6)}における、主要評価項目である本剤投与開始から28日目までの累積致死率は15.8%(3/19例)[95%信頼区間:3.4,39.6%]であり、事前設定された致死率の閾値(12.5%)^{注7)}の点推定値を上回った。

副作用発現頻度は 70.0% (21/30 例) で、主な副作用は、高尿酸血症 23.3% (7/30 例)、血中尿酸増加 20.0% (6/30 例)、高トリグリセリド血症 10.0% (3/30 例)、発疹 6.7% (2/30 例)、心電図 QT 延長 6.7% (2/30 例) であった。

- 注 6) 国立感染症研究所で実施した RT-PCR 検査で SFTS ウイルスが 検出され、症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) に本剤を投与 開始した症例 (modified intention-to-treat evaluable)
- 注7) 2015 年 1 月から 2017 年 9 月における国立感染症研究所の感染 症発生動向調査の累積致死率 (2016 年に実施した医師主導臨 床研究で本剤を投与した 10 例を除く)

18. 薬効薬理

**18.1 作用機序

細胞内でリボシル三リン酸体(ファビピラビルRTP)に代謝され、ファビピラビルRTP がインフル

エンザウイルスや重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの複製に関与する RNA ポリメラーゼを選択的に阻害すると考えられている $^{17)}$ $^{18)}$ 。 ヒト由来 DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対して、ファビピラビル RTP ($1000\,\mu\,\mathrm{mol/L}$) は、 α への阻害作用は示さず、 β に対して $9.1\sim13.5\%$ 、 γ に対して $11.7\sim41.2\%$ の阻害作用を示した。また、ファビピラビル RTP のヒト由来 RNA ポリメラーゼ Π に対する阻害作用 (IC_{50} 値) は、 $905\,\mu\,\mathrm{mol/L}$ であった 19)。

**18.2 In vitro抗ウイルス活性

A型及びB型インフルエンザウイルス実験室株に対する EC_{50} 値は、 $0.014\sim0.55\,\mu$ g/mL であり、抗ウイルス活性を示した。

アダマンタン(アマンタジン及びリマンタジン)、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む季節性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対する EC_{50} 値は、それぞれ $0.03\sim0.94\,\mu$ g/mL 及び $0.09\sim0.83\,\mu$ g/mL であった。

豚由来 A型及び高病原性株を含む鳥由来 A型(H5N1、H7N9 株を含む) をはじめとする A型インフルエンザウイルス (アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む) に対する EC_{50} 値は、0.06 $\sim 3.53 \mu g/mL$ であった。

アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル全てに耐性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対する EC_{50} 値は $0.09\sim0.47~\mu~g/mL$ であり、交差耐性を示さなかった $^{19)}$ $^{20)}$ 。

SFTS ウイルスの各種臨床分離株(J1 型、J2 型、J3 型、C3 型、C4 型及び C5 型)に対して抗ウイルス活性を示し、EC $_{90}$ 値は 14.83~38.73 μ mol/L(2.33~6.08 μ g/mL)、EC $_{99}$ 値は 48.20~79.40 μ mol/L(7.57~12.47 μ g/mL)であった。

**18.3 動物モデルにおける治療効果

インフルエンザウイルス A (H7N9)、A (H1N1) pdm09 及び A (H3N2) によるマウス感染モデルにおいて、60 mg/kg/日以下の 5 日間経口投与により肺内ウイルス量を低下させた 21 22 23 。

インフルエンザウイルス A (H3N2) 及び A (H5N1) によるマウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の 5 日間経口投与により治療効果を示した ^{19) 23)}。

また、インフルエンザウイルス A (H3N2) による重症複合型免疫不全マウス感染モデルにおいて、30mg/kg/H00 14 日間の経口投与により治療効果を示した 24 。

SFTS ウイルスによるマウス感染モデルにおいて、120mg/kg/日及び200mg/kg/日の5日間経口投与により、生存率及び体重変化を指標とする治療効果を示し、血中ウイルスRNA量を低下させた25。

**18.4 耐性

ファビピラビル存在下で30代まで継代したA型インフルエンザウイルスのファビピラビルに対する感受性に変化はなく、耐性ウイルスは選択されなかった19。なお、国際共同第III相試験をはじめとする臨床試験において、本剤耐性インフルエンザウイルスの出現状況に関する情報は得られていない。ファビピラビル存在下で10代まで継代したSFTSウイルスにおいて、ファビピラビルに対する感受性

の低下は観察されず、耐性ウイルスは選択されなかった。なお、国内第Ⅲ相試験において、本剤耐性 SFTS ウイルスの出現状況に関する情報は得られていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ファビピラビル (Favipiravir)

化学名:6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide 構造式:

分子式: C₅H₄FN₃O₂ 分子量: 157.10

性 状:白色~淡黄色の粉末である。アセトニト

リル又はメタノールにやや溶けにくく、 水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

融 点:187~193℃

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**21.2 本剤が承認されている効能又は効果(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新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症にあっては、当該感染症への対策に使用すると厚生労働大臣が判断した場合に限る。)においてのみ使用されるよう、厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。

〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉

21.3 本剤の使用実態下における有効性及び安全性に ついて十分な検討が必要であることから、適切な製 造販売後調査等を実施すること。

〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉

**21.4 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**21.5 本剤の重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症に対する使用に関する十分な知識・経験を持つ医師によってのみ処方・使用されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

90 錠 [10 錠 (PTP) ×9] 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

1) 社内資料:生殖発生毒性試験・ラット (承認年 月日:2014 年 3 月 24 日、CTD2.6.6.6.1、 2.6.6.6.2)

2) 社内資料: 生殖発生毒性試験・マウスほか (承

認年月日: 2014年3月24日、CTD2.6.6.6)

- 3) 社内資料:毒性試験・幼若イヌほか(承認年月日:2014年3月24日、CTD2.6.6.9.4.3)
- 4) 社内資料:代謝(承認年月日:2014年3月24日、CTD2.6.4.5.3、2.6.4.7)
- 5) 社内資料: 薬物相互作用(承認年月日: 2014年3月24日、CTD2.6.4.7、2.6.4.8)
- 6) 社内資料: テオフィリン併用試験 (承認年月日: 2014年3月24日、CTD2.7.6.6.1)
- 7) 社内資料:毒性試験・イヌ (承認年月日:2014 年3月24日、CTD2.6.6.3.3)
- 8) 社内資料:精巣毒性試験・マウスほか(承認年 月日:2014年3月24日、CTD2.6.6.9.4.2)
- 9) 社内資料:22日間反復投与試験
- 10) 社內資料: 高用量反復投与試験(承認年月日: 2014年3月24日、CTD2.7.6.4.5)
- 11) 社内資料:食事の影響試験(承認年月日:2014年3月24日、CTD2.7.6.1.2)
- 12) 社内資料:精液移行性試験(承認年月日:2014年3月24日、CTD2.7.6.7.3)
- 13) 社内資料: 体内動態・動物 (承認年月日: 2014 年3月24日、CTD2.6.4.4)
- 14) 社内資料: 肝機能障害患者の薬物動態
- 15) 社内資料:腎機能障害患者の薬物動態
- 16) 社内資料: オセルタミビル併用試験 (承認年月日: 2014年3月24日、CTD2.7.6.6.2)
- 17) Furuta Y, et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49:981-986
- 18) Yamada H, et al.: Viruses. 2021; 13(6):

1061-1073

- 19)高橋和美ほか: 医学と薬学. 2011; 66:429-441 20)社内資料: 抗ウイルス活性と交差耐性(承認年 月日:2014年3月24日、CTD2.6.2.2.1)
- 21) Ito Y, et al. : Nature. 2009; 460: 1021-1025
- 22) Watanabe T, et al.: Nature. 2013; 501:551-555
- 23) 社内資料:治療効果・マウス (承認年月日:2014年3月24日、CTD2.6.2.2.2)
- 24) 社内資料:治療効果・免疫不全マウス (承認年 月日:2014年3月24日、CTD2.6.2.2.2.6)
- 25) Tani H, et al.: PLoS One. 2018; 13(10): e0206416

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター 電話番号 0120-502-620

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル

25. 保険給付上の注意

本剤は薬価基準未収載である。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

富士フイルム富山化学株式会社 〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル

®登録商標

目次

1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠	2
1.8.2.1 効能・効果及びその設定理由	
1.8.2.1.1 効能・効果	
1.8.2.1.2 設定理由	
1.8.2.1.2.1 非臨床試験の成績	
1.8.2.1.2.2 臨床試験の成績	
1.8.2.1.2.3 効能・効果の設定理由	
1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠	
1.8.2.2.1 用法・用量	
1.8.2.2.2 設定理由	
1.0.2.2.2 队化性的	

- 1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠
- 1.8.2.1 効能・効果及びその設定理由
- 1.8.2.1.1 効能・効果

効能又は効果

- 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。)
- 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症

下線部:今回追加する効能・効果

1.8.2.1.2 設定理由

ファビピラビルは、細胞内酵素により代謝されたリボシル三リン酸体(ファビピラビルRTP)が、ウイルスの複製過程でウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで抗ウイルス活性を発揮する。国立感染症研究所 (NIID) が実施した *in vitro* 及び *in vivo* の検討で、ファビピラビルは重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス (SFTSV) に対して、同じ抗ウイルス薬のリバビリンを上回る効果を示し¹⁾、SFTS の治療薬となり得ることが期待された (2.4.1 参照)。国内では、2016 年からファビピラビルの SFTS に対する公費による医師主導臨床研究が実施され、SFTS に対する有効性が示唆されたため、2018 年から SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) を実施した。

以下に非臨床試験及び臨床試験の成績の概略を示した。

1.8.2.1.2.1 非臨床試験の成績

(1) In vitro 抗ウイルス活性

ファビピラビルは、NIID が保有する日本型 (J1~J3) 及び中国型 (C3~C5) に大別される遺伝子型の SFTSV を含む臨床分離株に対して遺伝子型に依存しない抗 SFTSV 活性を示し、その 90%阻害濃度 (IC90) は $14.83\sim38.73~\mu mol/L$ ($2.33\sim6.08~\mu g/mL$)、 IC_{99} 値は $48.20\sim79.40~\mu mol/L$ ($7.57\sim12.47~\mu g/mL$) であった ($2.6.2.2.1~\delta$ 照)。

日本型 (J1) の臨床分離株 (SPL010 株) をファビピラビル存在下及び非存在下で Vero 細胞にて継代培養した場合のファビピラビルの IC_{90} 値は, 5 代継代で $17.90\sim26.48~\mu mol/L$ ($2.81\sim4.16~\mu g/mL$), 10 代継代では $21.81\sim38.37~\mu mol/L$ ($3.43\sim6.03~\mu g/mL$) であった。これは継代対照の IC_{90} 値と比べて, 5 代継代で $0.62\sim0.92$ 倍, 10 代継代では $0.82\sim1.45$ 倍と耐性基準とした 5 倍を下回り,ファビピラビルに対する耐性ウイルスは選択されなかった ($2.6.2.2.3~\delta$ 照)。

(2) 感染マウスモデルでの治療効果

SPL010 株を感染させた $8\sim10$ 週齢の 1 型インターフェロン受容体欠損 (IFNAR-/-) C57BL/6 雄性マウスを用いた SFTSV 感染モデルに対するファビピラビルの経口投与での治療効果を生存率,体重変化及び血中ウイルス RNA 量を指標に検討した。対照群 (プラセボ) が感染後 8 日以内に全例死亡したのに対して,ファビピラビル 120 mg/kg/日以上の用量を感染 1 時間後から投与開始した群では有意な生存率の改善を認め,マウスの体重減少も観察されなかった。なお, 120 mg/kg/日投与は,ヒト (約 54%) とマウス (約 10%) の血

清蛋白結合率の違いを考慮した場合に、既承認用法・用量である1日目は1600 mgを2回,2日目から1回600 mgを1日2回投与(1600/600 mg BID)時のファビピラビルの曝露量(血漿蛋白非結合形の1日AUC)に相当する曝露量を期待でき、感染後4日目までの投与開始でプラセボと比較して有意な生存率の改善を認めた。同様に、今回の申請用法・用量である1日目は1800 mgを2回、2日目から1回800 mgを1日2回投与(1800/800 mg BID)時の曝露量を期待できる200 mg/kg/日投与では、感染後5日目から投与を開始しても有意な生存率の改善を認めた。加えて、プラセボでは感染後に経日的なSFTSVゲノム量の増加を示したのに対して、ファビピラビル投与群では投与開始時期に関わらず経日的なSFTSVゲノム量の減少傾向を示した(2.6.2.2.2参照)。

1.8.2.1.2.2 臨床試験の成績

JP321 試験では、有効性の主要評価項目であるファビピラビル投与開始後 28 日目までの 致死率は、本治験に組み入れられファビピラビルを 1回以上投与された SFTS 患者 [NIID で実施する reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査で SFTSV 陽性が確 定した患者] の集団である modified intention-to-treat (mITT) で 13.0% (3/23 名), mITT の部 分集団となる症状発症後5日以内 (144時間以内) に治験薬を投与された SFTS 患者の集団 である modified intention-to-treat evaluable (mITTE) で 15.8% (3/19 名) と, 当該治験実施計 画書に規定した閾値 12.5%を下回らなかった。致死率が閾値を下回らなかった要因として, 閾値の推定に利用した感染症発生動向調査 (NESID) の致死率が SFTS 患者を診た医師か らの届出時点の情報に基づき算出され, すべての SFTS 患者の最終的な転帰 (死亡) を反映 していないことから²⁾, JP321 試験の閾値を実際の致死率よりも低く設定した可能性が考え られた (2.5.4.2.1 参照)。事後的に日本の SFTS 患者の疫学研究に関する文献報告を網羅的 に調査した結果、複数の国内疫学研究及び富士フイルム富山化学株式会社が自ら実施した JP323 転帰調査からファビピラビル非投与時の国内致死率は 24.6%と推定された。一方, フ ァビピラビル投与によっても救命できなかった SFTS 患者の致死率は, JP321 試験の致死率 13.0% (mITT) 及び医師主導臨床研究³⁾の致死率 17.4%から約 15%と推定され、ファビピラ ビル投与は SFTS 患者の致死率を低減させると考えられた (2.5.4.2.2 参照)。この致死率低 減効果は, 救命率の不良な SFTS 患者のサブグループでも認められた (2.5.4.3.1 参照)。ま た、ファビピラビル投与による SFTSV ゲノム量の推移では、JP321 試験の SFTS 生存患者 20 名のうち 19 名で、投与開始 7 日目で SFTSV ゲノム量がほぼ定量下限未満 (BLOQ) (定 量下限:1250 copies/mL) まで消失した (2.5.6.2.1 参照)。

JP321試験及びファビピラビル非投与時の SFTS 患者の致死率や臨床検査値の推移などを調査するために実施した後方視的非介入観察研究 (JP322 観察研究) の傾向スコア (ファビピラビル投与を受ける確率, propensity score, 以下 PS) を用いたマッチングによって, SFTS 患者の背景を揃えて比較可能性を高めた場合,ファビピラビル投与は SFTS 患者の致死率を半減させた (リスク比: 0.500)。上述した国内疫学研究データとの比較結果は,このマッチング結果と類似していた (2.5.4.2.3 参照)。また,マッチング後の致死率のリスク比は,中国で実施された SFTS 患者を対象としたデータベース統合解析⁴⁾及び単盲検ランダム化試験⁵⁾でのファビピラビル投与による致死率のリスク比 (0.449 及び0.517) とも類似していた (2.5.4.2.6 参照)。更に,データベース統合解析ではファビピラビル投与は非投与に比べて SFTSV 量を有意に減少させ (p<0.001),単盲検ランダム化試験ではファビピラビル投与は非投与に比与は非投与に対して SFTSV 消失までの日数を有意に短縮した (p=0.012) (2.5.4.2.6 参照)。

SFTS 生存患者でのファビピラビル投与と非投与の臨床検査値の比較では、ファビピラビル投与の方が SFTS の病態を反映する臨床検査値 (血小板数、フェリチン、ALT、AST、LDH、CPK、APTT) の改善が早く、ファビピラビル投与は SFTS 患者の重篤化を抑制する傾向を示した (2.5.4.2.5 参照)。

1.8.2.1.2.3 効能・効果の設定理由

上述した非臨床試験及び臨床試験の結果から、ファビピラビル投与は、その抗ウイルス作用により体内での SFTSV の増殖を速やかに抑制することで臓器不全への進行を防ぎ、SFTS 患者の致死率を低減させたと考えられた。したがって、ファビピラビルは SFTS に対する最初の標準治療薬になり得ることから、効能又は効果に「重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症」を追加した。

1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量

用法及び用量

<新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症>

通常,成人にはファビピラビルとして 1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回, 2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与する。総投与期間は 5 日間とすること。

<重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症>

通常,成人にはファビピラビルとして1日目は1回1800 mgを1日2回,2日目から10日目は1回800 mgを1日2回経口投与する。総投与期間は10日間とすること。

下線部:今回追加する用法・用量

1.8.2.2.2 設定理由

JP321 試験の用法・用量は、SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性を示唆した医師主導臨床研究と同様に 1800/800 mg BID とした。また、JP321 試験の総投与期間は 10 日間とした。JP321 試験及び医師主導臨床研究の致死率から推定したファビピラビル投与時の致死率約 15%と、国内疫学研究データ及び JP323 転帰調査から推定したファビピラビル投与時の致死率 24.6%との比較により、ファビピラビル投与は SFTS 患者の致死率を低減させる効果を示した。この効果は、JP321 試験と JP322 観察研究との PS マッチングの結果からも支持された。また、ファビピラビルの SFTSV に対する抗ウイルス活性の観点では、投与 10 日目までに SFTSV ゲノム量が 1250 copies/mL 未満まで低下した生存患者の割合は、JP321 試験の mITT で 95.0%(19/20 名)、医師主導臨床研究で 94.7%(18/19 名)と、ファビピラビルの 10 日間投与により、ほとんどの SFTS 患者で SFTSV ゲノムの消失を確認できた。よって、総投与期間は 10 日間とした(2.5.4.4.3 参照)。

日本人 SFTS 患者にファビピラビルを 1800/800 mg BID 投与した時のヒト血清蛋白結合率約 54%を考慮したファビピラビルの血漿蛋白非結合形の定常状態時の C_{min} 最小値は $6.40~\mu g/mL$ であり、NIID が保有する SFTSV 臨床分離株 $10~\kappa$ に対するファビピラビルの IC_{90} ($2.33\sim6.08~\mu g/mL$) をすべて上回った。また、ファビピラビルの血漿蛋白非結合形の濃度推移は、 $10~\kappa$ ーセント点も含めて投与開始後早期から SFTSV 臨床分離株の IC_{90} を上回った。更に、IFNAR-/-C57BL/6 雄性マウスを用いた SFTSV 感染モデルでは、ファビピラビルを 200~m g/k g/ 日投与した場合、感染後 $4~\rm Bl$ 日 から投与を開始しても全例生存した。この時の血漿蛋白非結合形の AUC は、Crlj:CD1~(ICR) 雄性マウスの AUC から $667~\mu g·hr/mL$ と推定され、日本人 SFTS 患者にファビピラビルを 1800/800~m g BID 投与した時の血漿蛋白非結合形の $1~\rm BL$ AUC の平均($816~\mu g·hr/mL$)はこれを上回った。よって、非臨床の $in~vitro~\rm BL$ び $in~vivo~\rm Erro~\rm Erro~$

1800/800 mg BID 投与時の安全性に関しては,主な有害事象はファビピラビルに特異的な尿酸値上昇に関連する有害事象であった。JP321 試験では,ファビピラビルを投与した約半数の SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) に尿酸値上昇に関連する有害事象が認められたが,痛風の1件が中等度であった以外はすべて軽度であった (2.5.5.3.2 参照)。また,COVID-19 患者を対象とした藤田医科大学による約18,000名の観察研究では,約95%の患者に対してファビピラビルが1800/800 mg BID (すべての患者の投与期間の中央値:8日間)で投与さ

れたが、これまでに認められた有害事象以外の予期しない安全性シグナルは認められなかったことが報告されている 6 (2.5.6.4 参照)。

以上のことから、ファビピラビルの SFTS に対する用法・用量を「通常、成人にはファビピラビルとして 1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。総投与期間は 10 日間とすること。」と設定した。

- 1) Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, et al. Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. mSphere. 2016;1:e00061-15. doi: 10.1128/mSphere.00061-15
- 2) 国立感染症研究所 [Internet]. 東京: [updated 2023 Apr 30]. 感染症発生動向調査で届出られた SFTS 症例の概要. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/sfts.html
- 3) Suemori K, Saijo M, Yamanaka A, Himeji D, Kawamura M, Haku T, et al. A multicenter non-randomized, uncontrolled single arm trial for evaluation of the efficacy and the safety of the treatment with favipiravir for patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15:e0009103. doi: 10.1371/journal.pntd.0009103
- 4) Yuan Y, Lu QB, Yao WS, Zhao J, Zhang XA, Cui N, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of favipiravir in treating patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. EBioMedicine. 2021;72:103591. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103591
- 5) Li H, Jiang XM, Cui N, Yuan C, Zhang SF, Lu QB, et al. Clinical effect and antiviral mechanism of T-705 in treating severe fever with thrombocytopenia syndrome. Signal Transduct Target Ther. 2021;6:145. doi: 10.1038/s41392-021-00541-3
- 6) Doi Y, Ishihara T, Banno S, Ando M, Kondo M. Favipiravir for symptomatic COVID-19: A nationwide observational cohort study. J. Infect. Chemother. 2023;29:150-6. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.008

1.8.3 「使用上の注意 (案)」及びその設定理由

令和3年(2021年)6月11日付薬生発0611第1号「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」及び平成29年(2017年)6月8日付薬生安発0608第1号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に従い,現行のアビガン錠200mg(一般名:ファビピラビル)の使用上の注意を基に,重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症に対する本剤の臨床試験成績を踏まえて設定した。

使用上の注意(案)	設定根拠
1. 警告	
〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉 1.1 本剤は重症感染症診療体制が整備され、緊急時に十分な措置が可能な医療機関において、本剤について十分な知識をもつ医師のもと、入院管理下で投与すること。	本剤の適正使用を遵守するために,施設要件,医師要件の設定が必要であると考え,本剤を投与可能な医療機関を設定した。また,本剤は入院管理下で投与することとした。
〈効能共通〉	
1.2 動物実験において、本剤は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こと。[1.4, 2.1, 9.5 参照]	変更なし。
1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後 10 日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。 [9.4.1 参照]	本剤がよう。令和 5 年 (2023 年) 2 月 16 日付薬生薬を 0216 第 1 号、こと必 2 月 16 日付薬生薬 0216 第 1 号、基生安発 0216 第 1 号、基生安発 0216 第 1 号、基生安 0216 第 1 号、基本 9 位 1 号 1 包 0 号 1 包
1.4 治療開始に先立ち,患者又はその家族等に有効性及び危険性 (胎児への曝露の危険性を含む)を十分に文書にて説明し,同意を得てから投与を開始すること。[1.2, 2.1, 9.5 参照]	患者又はその家族等から本剤 の有効性及び危険性について 十分に文書で説明し,同意が得 られた後に投与する必要があ ると考えて設定した。
〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉	
1.5 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。	変更なし。

使用上の注意(案)	設定根拠
2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)	
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.2, 1.4, 9.5 参照]	変更なし。
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	変更なし。
5. 効能又は効果に関連する注意	
〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉	
5.1 本剤は、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新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。	変更なし。
5.2 本剤は細菌感染症には効果がない。[8.3 参照]	変更なし。
〈効能共通〉	
5.3 小児等に対する投与経験はない。[9.7 参照]	変更なし。
7. 用法及び用量に関連する注意	
〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉	
7.1 インフルエンザ様症状の発現後速やかに投与を開始すること。	変更なし。
7.2 承認用法及び用量における本剤の有効性及び安全性が検討された臨床試験は実施されていない。承認用法及び用量は、インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照第 I/II相試験成績及び国内外薬物動態データに基づき推定した。[16.1.1, 17.1.1 参照]	変更なし。
〈重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症〉	
7.3 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症の症状の発現後 速やかに投与を開始すること。	重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症の感染早期に本剤を投与することにより SFTSウイルスの増殖を抑制し,臓器不全への進行を防ぐことが重要と考えられることから,設定した。
8. 重要な基本的注意	
(効能共通) 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び 投与中は肝機能検査を実施し、観察を十分に行うこと。 [9.3.1, 9.3.2, 11.1.4 参照]	重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした臨床試験において,肝機能に関連した副作用として,肝機能検査値上昇, AST 増加, ALT 増加,血中 ALP 増加が各 3.3% (1/30例) に認められた。投与開始前及び投与中は肝機能検査を実施し,観察を十分に行う必要があるため,設定した。

使用上の注意(案)	設定根拠
〈新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症〉	
8.2 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。 異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.1 参照]	変更なし。
8.3 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり,インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には,抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[5.2 参照]	変更なし。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 痛風又は痛風の既往歴のある患者及び高尿酸血症のある 患者 血中尿酸値が上昇し、痛風発作があらわれることがある。 [11.2 参照] 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) 投与は推奨されない。本剤投与の可否はリスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤の曝露量が著しく増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[8.1、16.6.1 参照]	変更なし。 海外で実施した肝機能障害患者の薬物動態を検討した臨床試験において、重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラスC) で Cmax 及び AUC が約 2.1倍及び約 6.3 倍に上昇した。本剤の曝露量が著しく増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、設定した。
9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス A 及び B) 投与開始前にリスクを十分に検討し、慎重に投与すること。本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[8.1, 16.6.1 参照]	海外で実施した肝機能障害患者の薬物動態を検討した臨床試験において、軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラスA) で Cmax 及び AUC が約 1.6 倍及び約 1.7 倍、中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラスB) で Cmax 及び AUC が約 1.4 倍及び約 1.8 倍に上昇した。本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、設定した。

使用上の注意(案)	設定根拠
9.4 生殖能を有する者	
9.4.1 妊娠する可能性のある女性 投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後 10 日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5 参照]	本剤が対えている (妊婦が は で と の と の と の と の と の と の と の と の と の と
9.5 妊婦 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こと。 動物実験において,臨床曝露量と同程度又は下回る用量で初期 胚の致死 (ラット) 及び催奇形性 (サル,マウス,ラット及び ウサギ) が認められている。[1.2, 1.4, 2.1, 9.4.1 参照]	変更なし。
9.6 授乳婦	
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し,授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の主代謝物である水酸化体がヒト母乳中へ移行することが認められている。	変更なし。
9.7 小児等	
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験において、幼若イヌ [8 週齢] に 1 ヵ月間投与した試験では、若齢イヌ [7~8 ヵ月齢] の致死量より低用量 (60mg/kg/日) で投与20 日以降に途中死亡例が認められている。幼若動物 (ラット[6 日齢] 及びイヌ [8 週齢]) では、異常歩行、骨格筋線維の萎縮及び空胞化、心乳頭筋の変性/壊死及び鉱質沈着などが認められている。[5.3 参照]	変更なし。
1 11 11 11	
患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。	変更なし。
10. 相互作用	
本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ (AO), 一部はキサンチンオキシダーゼ (XO) により代謝される。また, AO 及びチトクローム P-450 (CYP) 2C8 を阻害する。[16.4, 16.7.1 参照]	変更なし。

	 使用上の注意(案)	設定根拠	
10.2 併用注意 (併用)	` ′		2 11
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
ピラジナミド	血中尿酸値が上昇する。 ピラジナミド 1.5g 1 日 1 回,本剤 1200mg/400mg 1 日 2 回が投与されたとき,血中尿酸値は, ピラジナミド単独投 与時及び本剤併用投 与時でそれぞれ 11.6mg/dL 及び 13.9mg/dL であった。	腎尿細管における尿酸の再吸収を相加的に促進させる。	変更なし。
CYP2C8 で代謝される薬剤 レパグリニド 等 [16.7.2 参照]	左記薬剤の血中濃度 が上昇し、左記薬剤 の副作用が発現する おそれがある。	CYP2C8 を阻害することにより,左記薬剤の血中濃度を上昇させる。	変更なし (レパグリニドが CYP2C8 の基質であることを 明記)。
テオフィリン [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上 昇し、本剤の副作用 が発現するおそれが ある。	XO を介した相互 作用により,本剤 の血中濃度を上 昇させることが 考えられる。	変更なし。
ファムシクロビル スリンダク	これらの薬剤の効果を減弱させるおそれがある。	本剤が AO を阻 害することの変の り、これらの が活性化体 下 決 し で き さ が さ れ ら の 活 性 化 体 の 下 き り 、 こ れ ら る し っ と が う と が ら と が ら と ら ら ら ら ら ら ら ら ら ら ら ら ら	変更なし。
11. 副作用			
異常が認められた場 行うこと。	れることがあるので, 着 合には投与を中止する ⁷	変更なし。	
11.1 重大な副作用			
11.1.1 異常行動 (頻) 因果関係は不明で 転落等に至るおそ る等) があらわれ	変更なし。		
11.1.2 ショック, ア 11.1.3 肺炎 (頻度不同	ナフィラキシー (いずオ 明)	ぃも頻度不明)	

使用上の注意(案)	設定根拠
11.1.4 劇症肝炎 (頻度不明), 肝機能障害 (0.2%), 黄疸 (頻度不明) [8.1 参照]	重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験において,重篤な肝機能検査値上昇 (3.3%,1/30例)が報告された。インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験 (安全性評価対象症例 501 例)と合算し,肝機能障害の発現頻度を算出した。
11.1.5 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明) 11.1.6 急性腎障害 (頻度不明) 11.1.7 白血球減少,好中球減少,血小板減少 (いずれも頻度不明)	変更なし。
11.1.8 痙攣 (0.2%), 精神神経症状 (意識障害, 譫妄, 幻覚, 妄想等) (頻度不明)	重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症を対象とした国内臨床試験において,重篤な痙攣(3.3%, 1/30例)が報告された。インフルエンザウイルス感染症を対象とした国内臨床試験及び国際共同第III相試験(安全性評価対象症例 501 例)と合算し,痙攣の発現頻度を算出した。
11.1.9 出血性大腸炎 (頻度不明)	変更なし。

			設定根拠			
11.	2 その他	』の副作用				
						インフルエンザウイルス感染
	種類	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度 不明	症を対象とした国内臨床試験, 国際共同第Ⅲ相試験 (承認用
	過敏症	発疹	_	湿疹,そう痒症, 紅斑	_	法及び用量より低用量で実施した試験)及び重症熱性血小
	肝臓	AST 増加, ALT 増加, γ-GTP 増加	_	血中 ALP 増加, 血中ビリルビン増加	_	板減少症候群ウイルス感染症 を対象とした国内臨床試験で 認められた副作用及び発現頻
	腎臓	_	尿中ブドウ 糖陽性	尿中血陽性	_	度に基づき、設定した。
	消化器	下痢 (4.5%)	悪心,腹痛,嘔吐	腹部不快感,胃炎, 十二指腸潰瘍,血 便排泄,口内炎	_	
	血液	好中球数減 少,白血球数 減少	_	白血球数増加,網 状赤血球数減少, 単球数増加,リン パ節症	_	
	代謝異常	血中尿酸増加 (7.0%) ^{注)} , 血中トリ グリセリド 増加	_	痛風 ^{注)} ,血中カリ ウム減少	_	
	呼吸器	_	_	喘息,口腔咽頭痛, 鼻炎,鼻咽頭炎, 誤嚥性肺炎	_	
	その他 注) [9.1.1 参		_	味覚異常,血中 CK 増加,心電図 QT 延長,扁桃腺ポリ 一プ,縣巣炎、転性 視,眼外、上室性関 外収縮,心電図 ST-T部分逆転, 電図 T が 電図 T が 電図 素沈 接傷	発熱	
	適用上					
		で付時の注意				
				取り出して服用す		変更なし。
				り、硬い鋭角部が		
		更には穿孔を とがある。				
15.	その他の	の注意				
		試験に基づ				
齢] 常力	で精巣	おいて,ラッ の病理組織学 れている。な られている。	変更なし。			
19月1	fl//部の	りれている。				

1.9 一般的名称に係る文書

本薬の一般的名称は,下記のとおり決定した。

- (1) INN (Recommended INN List 60, WHO Drug Information, Vol.22, No.3, 2008) favipiravir
- (2) INN 化学名 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide
- (3) JAN (薬食審査発 0805 第 1 号通知, 平成 21 年 (西暦 2009 年) 8 月 5 日)日本名:ファビピラビル英名: Favipiravir
- (4) JAN 化学名

日本名:6-フルオロ-3-ヒドロキシピラジン-2-カルボキサミド 英名:6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

(5) JAN 化学構造式

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

15c1]												
112学友。	JAN											
化学名・ 別名	(英名) Favipiravir 化学名: (日本名) 6-フルオロ-3-ヒドロキシピラジン-2-カルボキサミド											
7,1,21	16.						e-2-carboxan		7, 1, 1			
構造式		F NH ₂										
効能・効果	ルン	ス薬が無効	又は効果	具不十分	なものに	限る	5。)		他の抗インフルエンザウイ			
用法・用量	日日	目は1回6							g を 1 日 2 回、2 日目から 5 は 5 日間とすること。			
劇薬等の 指定	製剤	本: 劇薬 利: 劇薬										
市販名及び有 効成分・分量	原位ファ	本: ァビピラビ					剤:アビガン 錠中ファビ!		00 mg バルとして 200 mg 含有)			
	急性	LD ₅₀ (mg マウス ラット	ykg) 3 4 		経口 >2000 >2000 >2000 >2000 >1000*				静脈内 > 2000 > 2000 > 2000* > 2000*			
		動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/ 日)		無毒性量 (mg/kg/ 日)	主な	六 所見等			
毒性	亜急性	ラット	1ヵ月	経口	♂♀13 32,80,2		♂♀32	の日の減20切中R及胞総比び下副重骨象質が減200強トの近25円、10円の対し、10円の減20円の対し、10円の減20円の減20円の減20円の減20円の減20円の減20円の減20円の減2	mg/kg/日以上で被毛及び爪袋黄色着色,体重増加抑制,及び Ht の減少,PL 及び TC 成少,ALP の増加,肺重量の mg/kg/日で♂1 例途中死亡,好の破折,摂餌量の減少,Bの破折,摂餌量の減少,Bの破折,摂餌量の減少,PT 不APTT の延長,顆粒球人及び M/E 比の増加,ALT,ごリルビン,アルブミン,A/G TG 及び Na の増加,TP 及び M/E 比の増加,TP 及び M/E 以外,医体,唾液腺,肾肿上体量の增加,肾肿肿,肾肿肿,胃肿肿,胃肿肿,胃肿肿,胃肿肿,胃肿肿,胃肿肿,胃肿肿,胃肿肿			

		イヌ	1 ヵ月	経口	100 100 ♀1 100 * 3(与さ し,	[300] [#] 0, 30,	♂♀10	30 mg/kg/日以上でび摂餌量の減少,減少,クレアチニ100 mg/kg/日以上期,白色被毛及び着色,WBC,好中リノーゲンの増加長,AST,ALT,IBUNの増加100[300] mg/kg/日死亡,尿中ビリハRBC,Hb,Ht,リ酸球の減少,PTの画の変動,前立腺の氏形成,前立腺の減少,方以減少。	網赤血球数の ニンの増加 で軟便又は黄イブで ででででででででででででです。 にでする。 では、本PTTの及び LDH、TG及び は、大型でのでは、大型でのでは、 ででいる。 でいる。 ででいる。 でいる。 ででいる。 ででいる。 でいる。
	慢	サル	2 週	経口	ママ100, 200, 300 200, 300 200 200 200 200 200 200 200		200 mg/kg/日以上 餌量の減少,フィ の増加,TG の増 300 mg/kg/日で流 泄量の減少,尿 p 比重の増加,尿中 加,RBC,Hb 及 PT の延長,AST 加,TC,血糖及ひ 減少,肝重量の増 空胞変性,盲腸料	00 mg/kg/日以上で体重及び摂 耳量の減少,フィブリノーゲン D増加,TGの増加 00 mg/kg/日で流涎,尿中 Cl排 世量の減少,尿 pH の低下,尿 比重の増加,尿中ケトン体の増 ロ,RBC,Hb 及び Ht の減少, T の延長,AST 及び ALT の増 ロ,TC,血糖及びアルブミンの 成少,肝重量の増加,肝細胞の E胞変性,盲腸粘膜上皮の粘液	
	性								
		ノフルエン F用発現率					険における 査値異常の多	発現率 60/501 , 12	2.0%
		1月の種類		件数		臨床検査値異常の種類			件数
	下屏			24		血中尿酸増加			23
副作用	上胞	上腹部痛		3		好中球数		77 1 2 2 2 2	9
田川千戸/井	悪心	.,		3		アスパラギン酸ア フェラーゼ増加			9
	嘔吐			3		アラニン・アミノトランスフェラーゼ 増加		ランスフェラーゼ	8
						血中ト	リグリセリド	増加	7
	: 等 : 等							: 等	
会社	富山	」化学工業	株式会	社					

^{*} 非 GLP 試験の成績

【追加】

化学名・別名		
構造式		
効能・効果	1. 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。)	
	2. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症	
		(下線部追加)
用法・用量	1. 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。)	
	通常,成人にはファビピラビルとして1日目は1回	1 1600 mg を 1 日 2 回, 2 日目か
	ら5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。	総投与期間は5日間とすること。
	2. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症	
	通常,成人にはファビピラビルとして1日目は1回1	1800 mg を 1 日 2 回, 2 日目から 10
	日目は1回800 mgを1日2回経口投与する。総投与	
		(下線部追加)
劇薬等の指定		
市販名及び有		
効成分・分量		
毒性		
	重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症患者を対象	象とした臨床試験における
	副作用 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率:21/30,	
	副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の種類	件数
	高尿酸血症	7
副作用	血中尿酸増加	6
	高トリグリセリド血症	3
	発疹	2
	心電図 QT 延長	2
	等	
会社	富士フイルム富山化学株式会社 原体: 製造, 製剤: 第	製造

第4部 非臨床試験報告書										
添付資料番号		タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考		
4.2 試験報告書						•	•			
4.2.1 薬理試験										
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	4.2.1.1.1	試験番号 61_021 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス感染マウスに対するT-705の効 果	富山化学工業株式会社 (現富士フイルム富山化学株式会社)	2(年 月 日~2(年 月 日	富山化学工業株式会社 (現富士フイルム富山化学株式会社) 国立感染症研究所	国内	社内資料	評価		
	4.2.1.1.2	試験番号 NIID ファビビラビル(T-705) に対して耐性を示す重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの獲得	国立感染症研究所	2(年 月 日~2(年 月 日	国立感染症研究所 富士フイルム富山化学株式会社	国内	社内資料	参考		
	4.2.1.1.3	試験番号 NIID ファビビラビル (T-705) の各種臨床分離重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス株に対する感受性測定	国立感染症研究所	2(年 月 日~2(年 月 日	国立感染症研究所 富士フイルム富山化学株式会社	国内	社内資料	参考		
4.2.1.2 副次的薬理試験		該当なし								
4.2.1.3 安全性薬理試験		该当なし								
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験		該当なし								
4.2.2 薬物動態試験		該当なし								
4.2.3 毒性試験										
4.2.3.1 単回投与毒性試験		変当なし								
4.2.3.2 反復投与毒性試験		該当なし								
4.2.3.3 遺伝毒性試験		該当なし								
4.2.3.4 がん原性試験		該当なし								
4.2.3.5 生殖発生毒性試験		該当なし								
4.2.3.6 局所刺激性試験		該当なし								
4.2.3.7 その他の毒性試験										
	4.2.3.7.6.1	試験番号 GENE MUTATION ASSAY OF 不純物A* IN MUTA MOUSE		20 年 月 日~20 年 月 日		国内	社内資料	評価		

^{*}新薬承認情報提供時に置き換え

4.3 参考文献	
添付資料番号	参考文献タイトル
4.3.1	Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med. 2011;364:1523-32.
4.3.2	Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. J Infect Dis. 2014;209:816-27.
4.3.3	重症熟性血小板減少症候群 (SFTS), 2016年2月現在. IASR. 2016;37:39-40.
4.3.4	日本における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者から分離されたSFTS ウイルスゲノム配列による系統学的解析. IASR. 2014;35:35-7.
4.3.5	Li A, Liu L, Wu W, Liu Y, Huang X, Li C, et al. Molecular evolution and genetic diversity analysis of SFTS virus based on next-generation sequencing. Biosaf Health. 2021 3: 105-15.
4.3.6	Liu W, Lu QB, Cui N, Li H, Wang LY, Liu K, et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in China who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. Clin Infect Dis. 2013;57:1292-9.
4.3.7	Kutsuna S, Ohbe H, Matsui H, Yasunaga H. Steroid pulse therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome patients may not improve prognosis: Retrospective analysis with overlap weighting using a national inpatient database. J Infect Chemother. 2023;29:490-94.
4.3.8	Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017;93:449-63.
4.3.9	Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, et al. Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. mSphere. 2016;1:e00061-15.
4.3.10	Yamada H, Taniguchi S, Shimojima M, Tan L, Kimura M, Morinaga Y, et al. M segment-based minigenome system of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus as a tool for antiviral drug screening. Viruses. 2021;13:1061.
4.3.11	長沢 峰子. T-705のマウスにおける2週間反復経口投与によるトキシコキネティクス試験. 富山化学工業株式会社綜合研究所 所内報告書 (試験番号:B69), 2009.
4.3.12	門田 卓美. Dose dependency of plasma pharmacokinetics of T-705 and lung concentration of ribosyl triphosphate of T-705 in mice following a single oral administration of T-708山化学工業株式会社綜合研究所 所内報告書 (試験番号:54_090), 2009.
4.3.13	Gowen BB, Westover JB, Miao J. VanWettere AJ, Rigas JD, Hickerson BT, et al. Modeling severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in golden Syrian hamsters: Importance of STAT2 in preventing disease and effective treatment with favipiravir. J Virol. 2017;91:e01942-16.

1.12 pm (1) (4) Pa									
第5部 臨床試験報告書									
添付資料番号		タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子
5.3 試験報告書及び関連情報		1		l			I		
.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 計	式験報告書	該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性	E (BE) 試験報告書	該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討し	た試験報告書	該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検	討報告書								
	5.3.1.4.1	試験番号 Validation study of an analytical procedure for the determination of T-705 and T-705M1 in human plasma treated with ethanol using HPLC		2(年 月 日~2(年 月 日		国内	社内資料	評価	無
i.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連	の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書		該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報	告書								
	5.3.2.2.1	試験番号 54_268 Inhibitory effects of T-705 and its metabolite T-705M1 on catalytic activity of human cytochrome P450 2B6	富山化学工業株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社)	2012年8月8日~2012年11月28日	富山化学工業株式会社 (現富士フイルム富山化学株式会社)	国内	社内資料	参考	無
	5.3.2.2.2	試験番号 54_289 In vitro cytochrome P450 2B6 induction of T-705 in primary-cultured cryopreserved human hepatocytes	富山化学工業株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社)	2012年12月13日~2013年6月28日	富山化学工業株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社)	国内	社内資料	評価	無
	5.3.2.2.3	試験番号 CYP inhibition of T-705 and T-705M1 in human liver microsomes		20 年 月 日~20 年 月 日		国内	社内資料	評価	無
	5.3.2.2.4	試験番号 Inhibitory effects of T-705 and T-705M1 on transport and uptake of mode substrates using transporter-expressing cells		2(年 月 日~2(年 月 日		国内	社内資料	評価	無
	5.3.2.2.5	試験番号 Substrate recognition of T-705 using OATP1B3-expressing cells		20 年 月 日~20 年 月 日		国内	社内資料	評価	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験	報告書	該当なし							
.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期	忍容性試験報告書								
	5.3.3.1.1	試験番号 JP120試験 ファビビラビルの22日間反復投与試験 -健康被験者を対象とした薬物動態,安全性及び忍容性の検討-	富山化学工業株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社)	2014年9月10日~2014年10月21日	一般財団法人 メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院	国内	社内資料	評価	有
	5.3.3.1.2	試験番号 JPI18試験 ファビビラビルの追加高用量反復投与試験 健康被験者を対象とした薬物動態と忍容性の検討 〜米国の用法・用量を考慮した用法・用量の検討〜	富山化学工業株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社)	2013年1月30日~2013年4月5日	一般財団法人 メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院	国内	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性	試験報告書	該当なし	•				•	•	

第5部 臨床試験報告書									
添付資料番号		タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子 データの有無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
	5.3.3.3.1	試験番号 US109試験 A Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Determine the Pharmacokinetics of Favipiravir in Adult Subjects With Hepatic Impairment and in Healthy Adult Subjects		2011年9月1日~2013年2月15日	University of Miamilまか	国外	社内資料	参考	有
	5.3.3.3.2	試験番号 US120試験 A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Determine the Pharmacokinetics of Favipiravir and Its Metabolite in Subjects with Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment Compared with Healthy Subjects		2014年4月3日~2014年9月4日	Volunteer Research Group and New Orleans Center for Clinical Research (ま か	国外	社内資料	参考	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報	告書						•	•	
	5.3.3.4.1	試験番号 JP126試験 健康成人を対象としたファビビラビルとトリアゾラム及びメトホルミン塩酸 塩との薬物相互作用試験	富士フイルム富山化学株式会社	2023年3月30日~2023年4月27日	医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書	F			•	•		•	,	
	5.3.3.5.1	報告書番号 T705aJP321-01 Population Analysis Report for Study JP321 of Favipiravir	富士フイルム富山化学株式会社	-	-	国内	社内資料	評価	有
	5.3.3.5.2	報告書番号 T705aJP325-01 Population Pharmacokinetic Analysis Report for Study JP325 of Favipiravir	富士フイルム富山化学株式会社	-	-	国内	社内資料	参考	無
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及び	PK/PD試験報告書	該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD	試験報告書	該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対	照試験報告書								
	5.3.5.1.1	試験番号 JP321試験 重症熱性血小板減少症候群を対象としたファビビラビルの臨床第 III相試験 - 多施設共同,オープンラベル,既存対照比較試験-	富士フイルム富山化学株式会社	2018年4月6日~2019年10月21日	長崎大学病院 ほか	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書		該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析し	た報告書								
	5.3.5.3.1	薬物動態,有効性及び安全性併合解析	富士フイルム富山化学株式会社	-	-	国内	社内資料	参考	無

第5部 臨床試験報告書									
添付資料番号		タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子 データの有無
5.3.5.4 その他の試験報告書									
	5.3.5.4.1	研究番号 JP322観察研究 重症熟性血小板減少症候群の臨床経過を調査するための後ろ向き 観察研究 - 多施設共同,後ろ向き観察研究-	富士フイルム富山化学株式会社	2018年10月29日~2019年2月15日	長崎大学病院 ほか	国内	社内資料	参考	無
	5.3.5.4.2	研究番号 JP323転帰調査 重症熱性血小板減少症候群患者を対象とした転帰の調査	富士フイルム富山化学株式会社	2018年12月18日~2019年1月31日	長崎大学病院 ほか	国内	社内資料	参考	無
	5.3.5.4.3	試験番号 JP324試験 非重篤な肺炎を有するCOVID-19患者を対象としたファビビラビル の有効性及び安全性の検討 -アダプティブ,単盲検,ランダム化,多施設共同比較試験-	富士フイルム富山化学株式会社	2020年4月2日~2020年9月12日	医療法人社団 東京巨樹の会 東京品川病院 ほか	国内	社内資料	参考	無
	5.3.5.4.4	試験番号 JP325試験 重症化リスク因子をもつ発症早期COVID-19患者を対象としたファビビラビルの臨床第III相試験 -プラセポ対照、層別ランダム化、多施設共同、二重盲検試験-	富士フイルム富山化学株式会社	2021年4月20日~2022年3月3日	埼玉県立循環器・呼吸器病センター ほか	国内	社内資料	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
	5.3.6.1	医薬品再審査資料概要	富士フイルム富山化学株式会社	-	-	国内	社内資料	参考	無
	5.3.6.2	再審查報告書	独立行政法人医薬品医療機器総合機 構	-	-	国内	社内資料	参考	無
	5.3.6.3	再審查期間中市販後副作用集計表	富士フイルム富山化学株式会社	-	-	国内	社内資料	参考	無
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録	·								
	5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-	-	-	-	-	-	-

5.4 参考文献	
添付資料番号	参考文献タイトル
5.4.1	Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med. 2011;364:1523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1010095
5.4.2	International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. EC52, Online meeting: [updated 2020 Oct]. ICTV Taxonomy history: SFTS virus. Available from: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20141803&src=NCBI&ictv_id=20141803
5.4.3	Kim YR, Yun Y, Bae SG, Park D, Kim S, Lee JM, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection, South Korea, 2010. Emerg Infect Dis. 2018;24:2103-5. doi: 10.3201/eid2411.170756
5.4.4	Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. J Infect Dis. 2014;209:816-27. doi: 10.1093/infdis/jit603
5.4.5	Tran XC, Yun Y, Van An L, Kim SH, Thao NTP, Man PKC, et al. Endemic severe fever with thrombocytopenia syndrome, Vietnam. Emerg Infect Dis. 2019;25:1029-31. doi: 10.3201/eid2505.181463
5.4.6	Win AM, Nguyen YTH, Kim Y, Ha NY, Kang JG, Kim H, et al. Genotypic heterogeneity of Orientia tsutsugamushi in scrub typhus patients and thrombocytopenia syndrome co-infection, Myanmar. Emerg Infect Dis. 2020;26:1878-81. doi: 10.3201/eid2608.200135
5.4.7	Peng SH, Yang SL, Tang SE, Wang TC, Hsu TC, Su CL, et al. Human case of severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus infection, Taiwan, 2019. Emerg Infect Dis. 2020;26:1612-4. doi: 10.3201/eid2607.200104
5.4.8	Liu Y, Li Q, Hu W, Wu J, Wang Y, Mei L, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. Vector Borne Zoonotic Dis. 2012;12:156-60. doi: 10.1089/vbz.2011.0758
5.4.9	Kim KH, Lee MJ, Ko MK, Lee EY, Yi J. Severe fever with thrombocytopenia syndrome patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis retrospectively identified in Korea, 2008-2013. J Korean Med Sci. 2018;33:e319. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e319
5.4.10	森川 茂, 木村昌伸, 朴ウンシル, 今岡浩一, 宇田晶彦, 堀田明豊, ほか. SFTS ウイルスの国内分布調査 (第三報) [Internet]. IASR. 2016; 37: 50-1. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2342-related-articles/related-articles/433/6319-dj4339.html
5.4.11	Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, Tian JH, Xiomg Y, Wang JB, et al. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. J Virol. 2012;86:2864-8. doi: 10.1128/jvi.06192-11
5.4.12	Zhao L, Li J, Cui X, Jia N, Wei J, Xia L, et al. Distribution of haemaphysalis longicornis and associated pathogens: analysis of pooled data from a China field survey and global published data. Lancet Planet Health. 2020;4:e320-e9. doi: 10.1016/S2542-5196(20)30145-5
5.4.13	Hoogstraal H, Roberts FH, Kohls GM, Tipton VJ. Review of Haemaphysalis (kaiseriana) Longicomis Neumann (resurrected) of Australia, New Zealand, New Caledonia, Fiji, Japan, Korea, and Northeastern China and USSR, and its parthenogenetic and bisexual populations (Ixodoidea, Ixodidae). Parasitol. 1968;54:1197-213.
5.4.14	Yun Y, Heo ST, Kim G, Hewson R, Kim H, Park D, et al. Phylogenetic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in South Korea and migratory bird routes between China, South Korea, and Japan. Am J Trop Med Hyg. 2015;93:468-74. doi: 10.4269/ajtmh.15-0047
5.4.15	Zhuang L, Sun Y, Cui XM, Tang F, Hu JG, Wang LY, et al. Transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus by haemaphysalis longicomis ticks, China. Emerg Infect Dis. 2018;24:868-71. doi: 10.3201/eid2405.151435
5.4.16	「感染症の予防及び感染症患者に対する医療に関する法律施行例の一部を改正する政令等の施行について (施行通知)」[平成25年 (2013年) 2月22日健発0222第2号].
5.4.17	平良雅克, 追立のり子, 西嶋陽奈, 太田茉里, 佐藤重紀, 高松由基, ほか. 関東地方で初めて感染が確認された重症熱性血小板減少症候群の1例. IASR. 2021;42:150-2. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/sfts-iasrs/10449-497p02.html
5.4.18	国立感染症研究所 [Internet]. 東京: [updated 2023 Apr 30]. 感染症発生動向調査で届出られたSFTS症例の概要. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/sfts.html
5.4.19	Miao D, Liu MJ, Wang YX, Ren X, Lu QB, Zhao GP, et al. Epidemiology and ecology of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2010-2018. Clin Infect Dis. 2021;73:e3851-e8. doi: 10.1093/eid/ciaa1561
5.4.20	Sun J, Lu L, Wu H, Yang J, Ren J, Liu Q. The changing epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2016. Sci Rep. 2017;7:9236. doi: 10.1038/s41598-017-08042-6
5.4.21	Korea Disease Control and Prevention Agency [Internet]. [updated 2021 Sep 30]. Disease Surveillance Statistics for Week 39, 2021_PHWR (2021 Sep 30). Available from: https://www.kdca.go.kr/filepath/boardSyview.es?bid=0032&list_no=717137&seq=1
5.4.22	Choi SJ, Park SW, Bae IG, Kim SH, Ryu SY, Kim HA, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in South Korea, 2013-2015. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10:e0005264. doi: 10.1371/journal.pntd.0005264

5.4 参考文献	
添付資料番号	参考文献タイトル
5.4.23	Kato H, Yamagishi T, Shimada T, Matsui T, Shimojima M, Saijo M, et al. Epidemiological and clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan, 2013-2014. PloS One 2016;11:e0165207. doi: 10.1371/journal.pone.0165207
5.4.24	Kobayashi Y, Kato H, Yamagishi T, Shimada T, Matsui T, Yoshikawa T, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, Japan, 2013-2017. Emerg Infect Dis. 2020;26:692-9. doi: 10.3201/eid2604.191011
5.4.25	Yokomizo K, Tomozane M, Sano C, Ohta R. Clinical presentation and mortality of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan: A systematic review of case reports. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:2271. doi: 10.3390/ijerph19042271
5.4.26	Li H, Lu QB, Xing B, Zhang SF, Liu K, Du J, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2017: a prospective observational study. Lancet Infect Dis. 2018;18:1127-37. doi: 10.1016/s1473-3099(18)30293-7
5.4.27	Ding F, Zhang W, Wang L, Hu W, Soares Magalhaes RJ, Sun H, et al. Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2012. Clin Infect Dis. 2013;56:1682-3. doi: 10.1093/cid/cit100
5.4.28	Niu G, Li J, Liang M, Jiang X, Jiang M, Yin H, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China. Emerg Infect Dis. 2013;19:756-63. doi: 10.3201/eid1905.120245
5.4.29	Tsuru M, Suzuki T, Murakami T, Matsui K, Maeda Y, Yoshikawa T, et al. Pathological characteristics of a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) infected with SFTS virus through a sick cat's bite. Viruses. 2021;13:204. doi: 10.3390/v13020204
5.4.30	Yamanaka A, Kirino Y, Fujimoto S, Ueda N, Himeji D, Miura M, et al. Direct transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from domestic cat to veterinary personnel. Emerg Infect Dis. 2020;26:2994-8. doi: 10.3201/eid2612.191513
5.4.31	Oshima H, Okumura H, Maeda K, Ishijima K, Yoshikawa T, Kurosu T, et al. A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) infected from a sick dog with SFTS virus infection. Jpn J Infect Dis. 2022;75:423-6. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.796
5.4.32	Elliott RM, Brennan B. Emerging phleboviruses. Curr Opin Virol. 2014;5:50-7. doi: 10.1016/j.coviro.2014.01.011
5.4.33	Zhan J, Wang Q, Cheng J, Hu B, Li J, Zhan F, et al. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. Virol Sin. 2017;32:51-62. doi: 10.1007/s12250-016-3931-1
5.4.34	Yoshikawa T, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, et al. Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea, and Japan. J Infect Dis. 2015;212:889-98. doi: 10.1093/infdis/jiv144
5.4.35	Suzuki T, Sato Y, Sano K, Arashiro T, Katano H, Nakajima N, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus targets B cells in lethal human infections. J Clin Invest. 2020;130:799-812. doi: 10.1172/JCI129171
5.4.36	Sun L, Hu Y, Niyonsaba A, Tong Q, Lu L, Li H, et al. Detection and evaluation of immunofunction of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. Clin Exp Med. 2014;14:389-95. doi: 10.1007/s10238-013-0259-0
5.4.37	Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Arellgy Clin Immunol. 2010;125:S33-40. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.017
5.4.38	Song P, Zheng N, Liu Y, Tian C, Wu X, Ma X, et al. Deficient humoral responses and disrupted B-cell immunity are associated with fatal SFTSV infection. Nat. Commun. 2018;9:3328. doi: 10.1038/s41467-018-05746-9
5.4.39	Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. Lancet Infect Dis. 2014;14:763-72. doi: 10.1016/s1473-3099(14)70718-2
5.4.40	Li DX. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: a newly discovered emerging infectious disease. Clin Microbiol Infect. 2015;21:614-20. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.001
5.4.41	Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, Jin C, Zhang S, Zhu CB, et al. Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. J Infect Dis. 2012;206:1095-102. doi: 10.1093/infdis/jis472
5.4.42	Hu J, Li S, Zhang X, Zhao H, Yang M, Xu L, et al. Correlations between clinical features and death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. Medicine (Baltimore). 2018;97(22):e10848. doi: 10.1097/MD.0000000000010848
5.4.43	加藤康幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き 改訂新版2019. [Internet]. 西條政幸, 惣那賢志, 倭正也, 前田健 協力. 平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究. Available from: http://dec.negm.go.jp/information/pdf/SFTS_2019.pdf
5.4.44	Liu MM, Lei XY, Yu XJ. Meta-analysis of the clinical and laboratory parameters of SFTS patients in China. Virol J. 2016;13:198. doi: 10.1186/s12985-016-0661-9

4 参考文献	
添付資料番号	参考文献タイトル
5.4.45	Kawaguchi T, Umekita K, Yamanaka A, Hara S, Yamaguchi T, Inoue E, et al. Impact of C-reactive protein levels on differentiating of severe fever with thrombocytopenia syndrome from Japanese spotted fever. Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa473. doi: 10.1093/ofid/ofaa473
5.4.46	Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, Zheng H, Zhou DJ, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. Clin Infect Dis. 2012;54:527-33. doi: 10.1093/cid/cir804
5.4.47	Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, et al. Sensitive and specific PCR systems for detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains and prediction of patient survival based on viral load. J Clin Microbiol. 2014;52:33 33. doi: 10.1128/jcm.00742-14
5.4.48	Chen Y, Jia B, Liu Y, Huang R, Chen J, Wu C. Risk factors associated with fatality of severe fever with thrombocytopenia syndrome: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:89119-29. doi: 10.18632/oncotarget.19163
5.4.49	Jung IY, Ahn K, Kim J, Choi JY, Kim HY, Uh Y, et al. Higher fatality for severe fever with thrombocytopenia syndrome complicated by hemophagocytic lymphohisticocytosis. Yonsei Med J. 2019;60:592-6. doi: 10.3349/ymj.2019.60.6.592
5.4.50	Li H, Jiang XM, Cui N, Yuan C, Zhang SF, Lu QB, et al. Clinical effect and antiviral mechanism of T-705 in treating severe fever with thrombocytopenia syndrome. Signal Transduct Target Ther. 2021;6:145. doi: 10.1038/s41392-021-00541-3
5.4.51	Yuan Y, Lu QB, Yao WS, Zhao J, Zhang XA, Cui N, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of favipiravir in treating patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. EBioMedicine. 2021;72:103591. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103591
5.4.52	Suemori K, Saijo M, Yamanaka A, Himeji D, Kawamura M, Haku T, et al. A multicenter non-randomized, uncontrolled single arm trial for evaluation of the efficacy and the safety of the treatment with favipiravir for patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. PLoS Negl Trop I 2021;15:e0009103. doi: 10.1371/journal.pntd.0009103
5.4.53	Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, Double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis.1991;164:1119-27. doi: 10.1093/infdis/164.6.1119
5.4.54	Ergönül O, Celikbaş A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. Clin Infect Dis. 2004;39:284-7. doi: 10.1086/422000
5.4.55	Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, et al. Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. Jpn J Infect Dis. 2014;67:423-7. doi: 10.7883/yoken.67.423
5.4.56	Liu W, Lu QB, Cui N, Li H, Wang LY, Liu K, et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in China who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. Clin Infect Dis. 2013;57:1292-9. doi: 10.1093/cid/cit530
5.4.57	Lu QB, Zhang SY, Cui N, Hu JG, Fan YD, Guo CT, et al. Common adverse events associated with ribavirin therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome. Antiviral. Res. 2015;119:19-22. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.04.006
5.4.58	Welch SR, Scholte FEM, Flint M, Chatterjee P, Nichol ST, Bergeron ?, et al. Identification of 2'-deoxy-2'-fluorocytidine as a potent inhibitor of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication using a recombinant fluorescent reporter virus. Antiviral Res. 2017;147:91-9. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.10.008
5.4.59	Smee DF, Jung KH, Westover J, Gowen BB. 2'-Fluoro-2'-deoxycytidine is a broad-spectrum inhibitor of bunyaviruses in vitro and in phleboviral disease mouse models. Antiviral Res. 2018; 160:48-54. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.013
5.4.60	Nakamura S, Azuma M, Maruhashi T, Sogabe K, Sumitani R, Uemura M, et al. Steroid pulse therapy in patients with encephalopathy associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome. J Infect Chemother. 2018;24:389-92. doi: 10.1016/j.jiac.2017.11.004
5.4.61	Jung SI, Kim YE, Yun NR, Kim CM, Kim DM, Han MA, et al. Effects of steroid therapy in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: A multicenter clinical cohort study. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15:e0009128. doi: 10.1371/journal.pntd.0009128
5.4.62	Kutsuna S, Ohbe H, Matsui H, Yasunaga H. Steroid pulse therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome patients may not improve prognosis: Retrospective analysis with overlap weighting using a national inpatient database. J Infect Chemother. 2023;29:490-4. doi: 10.1016/j.jiac.2023.01.022
5.4.63	Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, Goto Y, Higashi M, Yokoyama S, et al. Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: a pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS. Pathol Int. 2014;64:569-75. doi: 10.1111/pin.12207
5.4.64	Deng B, Zhou B, Zhang S, Zhu Y, Han L, Geng Y, et al. Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus infection in Northeast China. PLoS One. 2013;8:e80802. doi: 10.1371/journal.pone.0080802
5.4.65	Kim UJ, Kim DM, Ahn JH, Kang SJ, Jang HC, Park KH, et al. Successful treatment of rapidly progressing severe fever with thrombocytopenia syndrome with neurological complications using intravenous immunoglobulin and corticosteroid. Antivir Ther. 2016;21:637-40. doi: 10.3851/imp3036
5.4.66	Denic S, Janbeih J, Nair S, Conca W, Tariq WU, Al-Salam S. Acute thrombocytopenia, leucopenia, and multiorgan dysfunction: The first case of SFTS bunyavirus outside China? Case Rep Infect Dis. 2011;2011:204056. doi: 10.1155/2011/204056

1.12 例刊页作 鬼	
5.4 参考文献	
添付資料番号	参考文献タイトル
5.4.67	Yoo JR, Kim SH, Kim YR, Lee KH, Oh WS, Heo ST. Application of therapeutic plasma exchange in patients having severe fever with thrombocytopenia syndrome. Korean J Intern Med. 2019;34:902-9. doi: 10.3904/kjim.2016.194
5.4.68	Utsunomiya Nishimizu R, Shiota S, Ishii T, Sano K, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Plasma exchange did not reduce viral load in a recovered case of severe fever with thrombocytopenia syndrome. Intern Med. 2022;61:253-6. doi: 10.2169/internalmedicine.7075-21
5.4.69	Park SY, Choi W, Chong YP, Park SW, Wang EB, Lee WJ, et al. Use of plasma therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome encephalopathy. Emerg Infect Dis. 2016;22:1306-8. doi: 10.3201/eid2207.151791
5.4.70	Choi S, Kim MC, Kwon JS, Kim JY, Lee KH, Kim SH. Case report: Use of plasma exchange followed by convalescent plasma therapy in a critically ill patient with severe fever and thrombocytopenia syndrome-associated encephalopathy: cytokine/chemokine concentrations, viral loads, and antibresponses. Am J Trop Med Hyg. 2018;99:1466-8. doi: 10.4269/ajtmh.17-0766
5.4.71	Guo X, Zhang L, Zhang W, Chi Y, Zeng X, Li X, et al. Human antibody neutralizes severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, an emerging hemorrhagic fever virus. Clin Vaccine Immunol. 2013;20:1426-32. doi: 10.1128/cvi.00222-13
5.4.72	Kim KH, Kim J, Ko M, Chun JY, Kim H, Kim S, et al. An anti-Gn glycoprotein antibody from a convalescent patient potently inhibits the infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. PLoS Pathog. 2019;15:e1007375. doi: 10.1371/journal.ppat.1007375
5.4.73	Yoshikawa T, Taniguchi S, Kato H, Iwata-Yoshikawa N, Tani H, Kurosu T, et al. A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome. PLoS Pathog. 2021;17:e1008859. doi: 10.1371/journal.ppat.1008859.
5.4.74	Yoshikawa T. Vaccine development for severe fever with thrombocytopenia syndrome. Viruses. 2021;13:627. doi: 10.3390/v13040627.
5.4.75	World Health Organization [Internet]. 2018 Annual review of diseases prioritized under the research and development blueprint. [cited 2018 Feb 6-7]. Available from: https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/02/06/default-calendar/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-anddevelopment-blueprint
5.4.76	Unite human, animal and environmental health to prevent the next pandemic - UN Report [Internet]. United Nations Environment Programme; [cited 2020 Jul 06]. press release. Available from: https://www.unep.org/news-and-stories/press-release/unite-human-animal-and-environmental-health-prenext-pandemic-un
5.4.77	石井徹、小坪遊、マダニ媒介の感染症、全国で拡大中 人の社会にこぼれ出る病原体、「根本治療」の道は [Internet]. The Asahi Shimbun GLOBE+; [cited 2021 Oct 4]. 絶滅しない経済学. Available from: https://globe.asahi.com/article/14451744
5.4.78	厚生労働省健康局 [Internet]. 第29回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会 資料1: 今後のパンデミックに備えるべき「重点感染症」について [Cited 2022 Jul 06]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000960404.pdf
5.4.79	Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Res. 2018;153:85-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003
5.4.80	Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017;93:449-63. doi: 10.2183/pjab.93.027
5.4.81	Driouich JS, Cochin M, Lingas G, Moureau G, Touret F, Petit PR, et al. Favipiravir antiviral efficacy against SARS-CoV-2 in a hamster model. Nat Commun. 2021;12:1735. doi: 10.1038/s41467-021-21992-w
5.4.82	Gowen BB, Westover JB, Miao J. Van Wettere AJ, Rigas JD, Hickerson BT, et al. Modeling severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in Golden Syrian hamsters: importance of STAT2 in preventing disease and effective treatment with favipiravir. J Virol. 2017;91:e01942-16. 10.1128/jvi.01942-16
5.4.83	合田数、加藤康幸、東京: 平成25年度厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) SFTSの制圧に向けた総合研究. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き 第3版 2014.3.20. Available from: http://dcc.ncgm.go.jp/prevention/topic/060/topic13.pdf
5.4.84	Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Mu?oz-Fontela C, G?nther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Res. 2014;105:17-21. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.02.014
5.4.85	Gowen BB, Wong MH, Jung KH, Sanders AB, Mendenhall M, Bailey KW, et al. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3168-76. doi:10.1128/aac.00356-07
5.4.86	加藤康幸、西條政幸、森川茂、中島一敏、吉川徹、足立拓也、ほか、東京: 平成23年度~25年度厚生労働研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 我が国における一類感染症発生時に備えた診断・治療・予防等の臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究・ウイルス性出血熱 診療の手引き 第1版 2014.3.30.Available from: https://www.med.or.jp/dl-med/kansen/ebola/ebola_guide.pdf
5.4.87	『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について』. [平成30年 (2018年) 7月23日薬生薬審発 0723第4号]. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf
5.4.88	重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の相談体制について. [平成30年 (2018年) 4月12日健感発0412第1号]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000203803.pdf
	1

5.4 参考文献	
添付資料番号	参考文献タイトル
5.4.89	西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 研究の話題. ウイルス. 2018;68:41-50. doi: 10.2222/jsv.68.41
5.4.90	Seo JW, Kim D, Yun N, Kim DM. Clinical update of severe fever with thrombocytopenia syndrome. Viruses. 2021;13:1213. doi: 10.3390/v13071213
5.4.91	Birkett DJ, Miners JO, Attwood J. Secondary metabolism of theophylline biotransformation products in man - route of formation of 1-methyluric acid. Br J Clin Pharmacol. 1983;15:117-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb01475.x
5.4.92	Crump A, Tanimoto T. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: Japan under threat from life-threatening emerging tick-borne disease. JMA J. 2020;3:295-302. doi: 10.31662/jmaj.2019-0073
5.4.93	Kawaguchi T, Umekita K, Yamanaka A, Hara S, Yamaguchi T, Inoue E, et al. Corticosteroids may have negative effects on the management of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: A case-control study. Viruses. 2021;13:785. doi: 10.3390/v13050785
5.4.94	Ashizawa H, Yamamoto K, Ashizawa N, Takeda K, Iwanaga N, Takazono T, et al. Associations between chest CT abnormalities and clinical features in patients with the severe fever with thrombocytopenia syndrome. Viruses. 2022;14:279. doi: 10.3390/v14020279
5.4.95	冨田直明. 愛媛県A保健所管内に多発する日本紅斑熱と重症熱性血小板減少症候群の感染原因とその対策の研究. 日本公衞誌. 2022;69:517-26.
5.4.96	Royal college of Physicians. National early warning score (NEWS): Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
5.4.97	Royal college of Physicians. National early warning score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.
5.4.98	Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing. DRAFT GUIDANCE. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Sep. 2020.
5.4.99	ファイザー (株). ソル・メドロール静注用40 mg, ソル・メドロール静注用125 mg, ソル・メドロール静注用500 mg, ソル・メドロール静注用1000 mg (注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム) 添付文書. 2021年7月改訂 (第1版).
5.4.100	シオノギファーマ (株). 水溶性プレドニン10 mg, 水溶性プレドニン20 mg, 水溶性プレドニン50 mg (注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム) 添付文書. 2022年7月改訂 (第2版).
5.4.101	日医工 (株). 水溶性ハイドロコートン注射液100 mg, 水溶性ハイドロコートン注射液500 mg (ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム注射液) 添付文書. 2021年7月改訂 (第1版).
5.4.102	久留一郎, 市田公美, 嶺尾郁夫, 安西尚彦, 上田孝典, 鎌谷直之, ほか. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版. 一般社団法人 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会, 編集. 東京. 診断と治療社, 2018.
5.4.103	住友ファーマ (株). メトグルコ錠250 mg, メトグルコ錠500 mg (メトホルミン塩酸塩錠) 添付文書. 2022年9月改訂 (第4版).
5.4.104	「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」[令和5年(2023年)2月16日,薬生薬審発0216第1号,薬生安発0216第1号厚生労働省医薬・生活衛生局]
5.4.105	「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A)」の一部改正等について」[令和5年 (2023年)2月16日,厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡]
5.4.106	Nishimura M, Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human phase I metabolizing enzymes except for cytochrome P450 and phase II metabolizing enzymes. Drug Metab Pharmacokinet. 2006;21:357-74. doi: 10.2133/dmpk.21.357
5.4.107	佐藤孝道. 総論I 妊娠中・授乳中の薬剤についての基礎知識. 林昌洋, 佐藤孝道, 北川浩明, 編集. 実践 妊娠と薬 第2版. 東京: 株式会社じほう; 2010. p. 3-18.
5.4.108	平松祐司. 専門医のためのアレルギー学講座. XV. 妊娠とアレルギー疾患, 2. 妊娠と薬. アレルギー. 2014;63:6-13.
5.4.109	「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」 [令和3年 (2021年) 1月29日,薬生薬審発0129第8号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知]
5.4.110	Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010;16:231-45. doi: 10.1093/humupd/dmp048

5.4 参考文献	参考文献					
添付資料番号	参考文献タイトル					
5.4.111	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10:1093-5. doi: 10.1023/a:1018943613122					
5.4.112	Tırmıkçıoğlu Z., Favipiravir exposure and pregnancy outcome of COVID-19 patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;268:110-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.001					
5.4.113	Ertem O, Guner O, Incir C, Kalkan S, Gelal A. The outcomes of favipiravir exposure in pregnancy: a case series. Arch Gynecol Obstet. 2023;307:1385-95. doi: 10.1007/s00404-022-06615-z					
5.4.114	「新型コロナウイルス感染症に対するファビビラビルに係る観察研究における医薬品の適正な使用・管理状況等の確認結果について」[令和5年(2023年)2月17日事務連絡].					
5.4.115	Doi Y, Ishihara T, Banno S, Ando M, Kondo M. Favipiravir for symptomatic COVID-19: A nationwide observational cohort study. J Infect Chemother. 2023;29:150-6. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.008					