2.2　緒言

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は，2009 年に中国で初めて発見された新興のウイルス性出血熱で，ブニヤウイルス目フェヌイウイルス科バンダウイルス属に分類される新種のダビエバンダウイルス (SFTSV) の感染によって引き起こされる[1,2]。中国で SFTS 患者が発見されて以来，韓国，日本などからも相次いで SFTS 患者の存在が報告されている[3,4]。SFTS の原因となる SFTSV を有するフタトゲチマダニなどのマダニにヒトが刺咬されて感染する場合や，近年ではイヌやネコなどの伴侶動物がマダニの刺咬によって SFTSV に感染し，これらの感染動物から飼い主や獣医療関係者が SFTSV に感染する場合も報告されている[5,6,7]。SFTS は，通常は感染後 7～14 日間 (平均 9 日間) の潜伏期間を経て発症する[8]。一般に発熱期では，発熱，消化器症状，全身倦怠感などの症状や，血液検査では血小板減少，白血球減少，AST，ALT 及び LDH などの上昇がみられる。病態の進行に伴い，出血症状，神経症状[9]を呈し，重症患者の多くは播種性血管内凝固症候群，血球貪食症候群，腎機能障害を含む多臓器不全を併発して 2 週間以内に死に至るとされている[8,10,11]。

日本では 2013 年に SFTS が 4 類感染症に指定され[12]，SFTS 患者を診た医師は最寄りの保健所長を経由して都道府県知事への届出が義務付けられている。国立感染症研究所 (NIID) が公開している SFTS の感染症発生動向調査 (NESID) では，2023 年 4 月 30 日現在で，西日本を中心に 835 名の SFTS 患者が報告され，近年では年間 100 名程度と報告数は増加傾向にある。SFTS 患者の致死率は NIID の報告では 27～31%[13,14]と，SFTS は国内の感染症としては極めて致死率が高いことがわかっている。

これまで SFTS 患者に対して，抗ウイルス薬のリバビリン，副腎皮質ステロイド製剤，免疫グロブリン製剤，血漿交換・回復期血漿など，様々な治療法が試みられてきた。しかし，現在，国内で SFTS の効能・効果を持つ薬剤はなく，治療は対症療法が基本であることから，新たな治療薬開発は喫緊の課題となっている。

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，効能・効果を「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。)」として，2014 年 3 月に製造販売承認を取得している。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 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで効果を発揮する。その主たる作用は，ファビピラビル RTP がウイルスの RNA 鎖に取り込まれることによって生じる連鎖停止 (chain termination) あるいはウイルスの RNA に変異を蓄積させる突然変異誘発 (lethal mutagenesis) と考えられている[15]。非臨床試験では SFTSV の臨床分離株に対してファビピラビルは抗ウイルス活性を認めたこと，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 感染致死モデルで，感染当日から投与を開始した場合だけでなく，感染後 5 日目から投与を開始してもプラセボと比べて有意な死亡抑制効果がみられたことから，SFTS に対するファビピラビルの臨床使用は妥当と考えた。

2016 年に SFTS 患者を対象としたファビピラビルの医師主導臨床研究 (2016 年医師主導臨床研究) が，多施設共同，オープンラベル，非対照試験として実施された。ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回 (1800/800 mg BID)，10～14 日間経口投与した。主要評価項目である投与開始後 28 日間の患者生存率は 80.0% (8/10 名) であり，ファビピラビル投与開始後 10 日以内に，血中 SFTSV ゲノム量がほぼ定量下限未満 (BLOQ) に低下した。2016 年医師主導臨床研究で SFTS に対するファビピラビ

ルの有効性が示唆されたことから，SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) を開始した。

JP321 試験では，SFTS 患者を対象に，ファビピラビルを 1800/800 mg BID，計 10 日間経口投与した時の有効性を検証した。試験デザインは，多施設共同，オープンラベル，既存対照比較試験とした。主たる解析対象集団は，試験に組み入れられ，症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) にファビピラビルを 1 回以上投与された SFTSV 陽性患者の集団 (modified intention-to-treat evaluable，mITTE)，主要評価項目はファビピラビル投与開始後 28 日目までの累積致死率とし，NESID の累積致死率 [2015 年 1 月から 2017 年 9 月までの累積データ (12.5% : 23/184 名)] を閾値に設定した。主要評価項目の投与開始後 28 日目までの累積致死率は，mITTE で 15.8% (3/19 名) であり，治験実施計画書で規定した閾値を下回らなかった。しかしながら，JP321 試験の閾値の設定に使用した NESID データが国内の SFTS 死亡例を網羅しておらず，実際の致死率に比べて低い可能性があったこと，JP321 試験で得られた臨床症状・所見の比較対照となる情報を収集する目的で実施した後方観察研究 (JP322 観察研究) とのマッチング比較では，ファビピラビルは致死率を半減させたこと，更には，JP321 試験終了後に実施した網羅的な国内疫学論文調査との比較でも，ファビピラビル投与による致死率は文献値を下回っていたことから，SFTS に対してファビピラビルは一定の有効性を有していると考えた。

安全性では，ファビピラビルを投与した SFTS 患者に発現した主な有害事象は尿酸値上昇に関連する有害事象であった。SFTS 患者で発現した死亡に至った有害事象はいずれもファビピラビルとの因果関係は否定された。新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症の再審査期間中に入手した副作用は，既知の血中尿酸増加が多く，再審査の結果，安全性に関して現時点で新たな対応は不要と判断された。また，COVID-19 患者を対象とした藤田医科大学による約 18,000 例の観察研究では，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と結論付けられており[16]，ファビピラビルの安全性プロファイルに新たな懸念はみられなかった。

2021 年，ファビピラビルの有効性を示唆する医師主導臨床研究の結果や，ファビピラビルが SFTS 患者の致死率を低下させる中国の臨床研究の結果が相次いで文献として公表された[17,18,19]。これらの報告を受け，各関連学会や SFTS 医療従事者有志から，SFTS に対するファビピラビルの早期臨床使用に関する要望書が厚生労働省に提出されたことも踏まえると，ファビピラビルを早期に臨床で使用可能とすることが急務と判断した。このため，以下の効能・効果，用法・用量を追加する承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

効能・効果	重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症
用法・用量	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。

参考文献

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
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
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
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) 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
6) 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
7) 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
8) 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
9) 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
10) 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
11) 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://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/SFTS_2019.pdf
12) 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行令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].
13) 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

14) 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
15) 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
16) 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
17) 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
18) 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
19) 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