目次

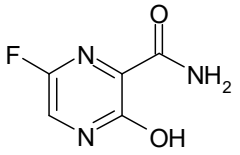
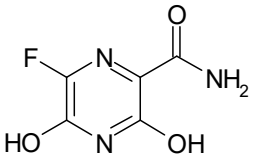
2.5 臨床に関する概括評価 9
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 対象疾患の概要 9
2.5.1.1.1 SFTS の疫学 9
2.5.1.1.2 SFTSV の特徴 10
2.5.1.1.3 SFTS の臨床的特徴 11
2.5.1.1.4 SFTS のリスク因子 12
2.5.1.1.5 SFTS の治療薬 13
2.5.1.2 現在の治療方針と課題 16
2.5.1.2.1 SFTS の治療方針 16
2.5.1.2.2 SFTS 患者の治療の課題 16
2.5.1.3 ファビピラビルを開発する科学的背景 17
2.5.1.3.1 ファビピラビルの抗ウイルス活性 17
2.5.1.3.2 医師主導臨床研究 18
2.5.1.4 臨床開発計画 19
2.5.1.4.1 これまでに実施した臨床試験等の概要 19
2.5.1.4.2 本申請における臨床データパッケージ 23
2.5.1.4.3 規制当局によるガイダンスや助言 26
2.5.1.4.4 開発計画全体における申請のタイミングの妥当性 28
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 30
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 31
2.5.3.1 臨床薬理評価に関する概要 31
2.5.3.2 薬物動態 32
2.5.3.2.1 1800/800 mg BID 投与時の薬物動態 32
2.5.3.3 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討 32
2.5.3.3.1 日本人と中国人の相違 32
2.5.3.3.2 疾患の影響 32
2.5.3.3.3 肝機能の影響 33
2.5.3.3.4 腎機能の影響 33
2.5.3.3.5 その他の内因性要因の影響 33
2.5.3.4 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討 34
2.5.3.4.1 薬物相互作用 34
2.5.4 有効性の概括評価 37
2.5.4.1 有効性評価の概観 37
2.5.4.1.1 JP321 試験，JP322 観察研究及び JP323 転帰調査 37
2.5.4.1.2 公表済みの国内疫学研究 38
2.5.4.1.3 医師主導臨床研究 40
2.5.4.1.4 中国での臨床研究 40
2.5.4.2 有効性の評価 43
2.5.4.2.1 JP321 試験の致死率及び致死率が閾値を上回った原因の考察 43

2.5.4.2.2 国内疫学研究データ (外部対照) との致死率の比較 44
2.5.4.2.3 JP321 試験と JP322 観察研究の PS マッチングによる致死率の比較 45
2.5.4.2.4 PS を用いたマッチング結果の頑健性 46
2.5.4.2.5 JP321 試験と JP322 観察研究の生存患者の臨床検査値の比較 48
2.5.4.2.6 中国での臨床研究の結果 49
2.5.4.3 サブグループに対する有効性 50
2.5.4.3.1 NEWS 及び予後予測モデルによる重症度別の有効性 50
2.5.4.4 有効性の考察 51
2.5.4.4.1 発症からファビピラビル投与までの期間による有効性への影響 51
2.5.4.4.2 JP321 試験の Lack of Efficacy (死亡患者) の考察 51
2.5.4.4.3 推奨用法・用量 55
2.5.4.5 有効性に関するまとめ 56
2.5.5 安全性の概括評価 57
2.5.5.1 安全性評価の概観 57
2.5.5.2 被験者集団の特徴及び曝露の程度 57
2.5.5.2.1 安全性評価対象となった被験者集団の特徴 57
2.5.5.2.2 曝露の程度 58
2.5.5.3 有害事象の概要 58
2.5.5.3.1 有害事象の発現頻度 58
2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象 59
2.5.5.3.3 特に注目すべき有害事象 60
2.5.5.4 重篤及びその他の重要な有害事象 60
2.5.5.4.1 死亡 60
2.5.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象 60
2.5.5.5 その他の重要な有害事象 61
2.5.5.6 特別な患者集団での安全性 61
2.5.5.6.1 内因性要因 61
2.5.5.6.2 外因性要因 64
2.5.5.6.3 薬物相互作用 64
2.5.5.7 その他の情報 65
2.5.5.7.1 避妊期間の設定 65
2.5.5.7.2 妊娠及び授乳時の使用 68
2.5.5.7.3 市販後データ 68
2.5.5.8 安全性に関するまとめ 69
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 70
2.5.6.1 治療の背景 70
2.5.6.1.1 疾患又は症状 70
2.5.6.1.2 現行の治療 70
2.5.6.2 ベネフィット 70
2.5.6.2.1 致死率の低減効果 71
2.5.6.2.2 救命率の不良な SFTS 患者に対する治療効果 71
2.5.6.3 リスク 71

2.5.6.3.1 尿酸値上昇に関連する有害事象 72
2.5.6.3.2 生殖関連毒性 72
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 73
2.5.6.5 補遺 74
2.5.7 参考文献 75

略号一覧表

【本剤の CTD での表記】

表記	化学名	構造式	由来
T-705 Favipiravir (JAN) ファビピラビル (JAN) favipiravir (INN) アビガン錠 200 mg	6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide		原薬 (有効成分)
M1	6-Fluoro-3,5-dihydroxypyrazine-2-carboxamide		ファビピラビルの主代謝物 (水酸化体)

【臨床検査の略号一覧】

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CPK (CK)	creatine phosphokinase (creatine kinase)	クレアチンリン酸分解酵素 (クレアチンキナーゼ)
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
TT	thrombin time	トロンビン時間

【薬物動態パラメータの略号一覧】

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日) 及び定義
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	投与時から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from zero to a definite time t	投与時から時間 t までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-12}	area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours	投与時から 12 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours	投与時から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma drug concentration	ピーク後の最小血漿中濃度
CL/F	apparent total body clearance following oral administration	経口投与の全身クリアランス
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日) 及び定義
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach the maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度到達時間

【その他の略号一覧】

略号又は略称	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日) 及び定義
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	bis in die	1 日 2 回
BLOQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデックス BMI=体重 (kg)/[身長 (m)]^2
CCHFV	Crimean-Congo hemorrhagic fever virus	クリミア・コンゴ出血熱ウイルス
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CFR	case fatality rate	致死率
CHDF	continuous hemodiafiltration	持続的血液濾過透析
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
Ct	cycle threshold	サイクル閾値
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	cytochrome P-450	チトクローム P-450
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DPC	diagnosis procedure combination	診断群分類包括評価
EC_{50}	drug concentration producing 50% of maximum effect	50%効果濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
e-Stat	portal site of official statistics of Japan	政府統計の総合窓口
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HLGT	high level group term	高位グループ語
IC_{50}	drug concentration producing 50% of maximum inhibition	50%阻害濃度
IC_{90}	drug concentration producing 90% of maximum inhibition	90%阻害濃度
ICH	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICTV	international committee on taxonomy of viruses	国際ウイルス分類委員会
IFN	interferon	インターフェロン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL	interleukin	インターロイキン
ILRI	International Livestock Research Institute	国際家畜研究所
IPTW	inverse probability of treatment weighting	逆確率重み付け
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ

略号又は略称	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日) 及び定義
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出タンパク質
MBI-PK	mechanism based inhibition-pharmacokinetics	不可逆的阻害を組み込んだ薬物動態
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat	(JP321 試験) 治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団 (JP324 試験) RT-PCR (定性) 検査で SARS-CoV-2 陽性が確認された上で治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された COVID-19 患者による集団 (JP325 試験) ITT のうち，治験薬を 1 回以上投与し，Predose の抗体検査で IgM 又は IgG のいずれか 1 つでも陽性となった患者を除いた集団
mITTE	modified intention-to-treat evaluable	(JP321 試験) 治験に組み入れられ，症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) に治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団
MOF	multiple organ failure	多臓器不全
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics	静的薬物速度論
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*	メチシリン感性黄色ブドウ球菌
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NESID	National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases	感染症発生動向調査
NEWS	national early warning score	英国の早期警告スコア
NIID	National Institute of Infectious Diseases	国立感染症研究所
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NP	nucleoprotein	核タンパク質
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	propensity score	傾向スコア
PT	preferred term	基本語
qPCR	quantitative one-step reverse transcription-polymerase chain reaction	定量的ワンステップリアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
qRT-PCR	quantitative real-time reverse transcription-polymerase chain reaction	定量的リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase	RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RTP	ribosyl triphosphate form	リボシル三リン酸体
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

略号又は略称	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日) 及び定義
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス
SFTS	severe fever with thrombocytopenia syndrome	重症熱性血小板減少症候群
SFTSV	SFTS virus	ダビエバンダウイルス SFTS ウイルス
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducers and activator of transcription	シグナル伝達物質及び転写活性化因子
TID	ter in die	1 日 3 回
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UNEP	United Nations Environment Programme	国連環境計画
URAT	urate transporter	尿酸トランスポーター
WHO	World Health Organization	世界保健機関
XO	xanthine oxidase	キサンチンオキシダーゼ

【試験名の一覧】

試験の略名	試験番号	試験名
テオフィリン併用試験	JP108 試験	T-705a とテオフィリンとの併用試験 ～T-705a とテオフィリンを併用した場合の薬物動態に及ぼす影響の検討～
オセルタミビル併用試験	JP109 試験	T-705a とオセルタミビルとの併用試験 ～T-705a とオセルタミビルの相互作用の検討～
ヒドララジン併用試験	JP116 試験	ファビピラビルとヒドララジン塩酸塩との併用試験 –ファビピラビルとヒドララジン塩酸塩の相互作用の検討–
追加高用量反復投与試験	JP118 試験	ファビピ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～
22 日間投与試験	JP120 試験	ファビピラビルの 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–
トリアゾラム/メトホルミン併用試験	JP126 試験	健康成人を対象としたファビピ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
SFTS 臨床第 III 相試験	JP321 試験	重症熱性血小板減少症候群を対象としたファビピラビルの臨床第 III 相試験 –多施設共同，オープンラベル，既存対照比較試験–
後方観察研究	JP322 観察研究	重症熱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–
転帰調査	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

試験の略名	試験番号	試験名
COVID-19 アダプティブ試験	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ピ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−
COVID-19 臨床第 III 相試験	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ピラビルの臨床第 III 相試験 −プラセボ対照，層別ランダム化，多施設共同，二重盲検試験−
精液移行性試験	US107 試験	A Phase I, Single-Center, Open-Label, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Distribution of Favipiravir into Semen in Healthy Volunteers
ラロキシフェン併用試験	US108 試験	A Phase I, One-Sequence, Open-label Study to Assess the Effect of an Aldehyde Oxidase Inhibitor (Raloxifene Hydrochloride) on the Pharmacokinetics of Favipiravir in Healthy Adult Postmenopausal Female Volunteers
肝機能障害患者 PK 試験	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
レパグリニド併用試験	US111 試験	A Phase I, One-Sequence, Open-label Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Favipiravir on the Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Adult Volunteers
腎機能障害患者 PK 試験	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

【臨床研究名の一覧】

臨床研究の名称	出典	文献名
医師主導臨床研究	日本 (公表文献)	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
単盲検ランダム化試験	中国 (公表文献)	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
データベース統合解析	中国 (公表文献)	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

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　対象疾患の概要

ファビピラビルが目指す適応症である重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は，2009 年に中国の研究者により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の感染によって引き起こされる[1,2]。本ウイルスは，国際ウイルス分類委員会 (ICTV) によってこれまで SFTS ウイルス (SFTSV)，フレボウイルス属，フアイヤンシャン・バンヤンウイルスと分類及び名称の変更がなされてきたが，現在でも広く使用されている SFTSV の名称を，本申請資料中では使用することとする。

2.5.1.1.1　SFTS の疫学

SFTS は中国の患者から初めて発見されて以来 [1)]，韓国[3)]，日本[4)]から相次いで SFTS 患者の存在が報告された。当初 SFTS は中国，韓国，日本の東アジアに流行する疾患と考えられていたが，2019 年にはベトナム[5)]，2020 年にミャンマー[6)]，台湾[7)]でも SFTSV 感染例が報告され，従来考えられていた以上に広く分布していると推定されている。その後各国の後方視的研究によって，中国では 2006 年にヒト-ヒト感染が疑われたクラスター感染の患者が SFTS であったことが判明している[8)]。韓国では 2008 年に血球貪食像を認めた 2 名の患者が SFTS であったことが判明している[9)]。日本でも最初の報告以前に計 10 名の患者が SFTS であったと判明している [4)]。

SFTSV ゲノムの系統学的解析から，複数のマダニ種 (タカサゴキララマダニ，フタトゲチマダニ，キチマダニ他) から SFTSV ゲノムが検出され[10)]，SFTS 患者は主に SFTSV を有するダニに刺咬されて感染すると考えられている。特にフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) は SFTS 非流行地域に比べて流行地域での SFTSV 保有率が高いことから，主要な SFTSV ベクターであることが示唆されている[11)]。本マダニは野生動物，家畜に関わらず幅広い哺乳類及び鳥類を宿主としており[12)]，主に中国，韓国，日本，ロシア極東地域，オーストラリア，ニュージーランド，フィジー，ニューカレドニア，ハワイなどのアジア太平洋地域で生息が認められている[13)]。これは渡り鳥の移動ルートと一致しており，SFTS の拡散に渡り鳥の関与も示唆されている[14)]。このように SFTSV は野生哺乳動物を吸血して感染伝播させる経路及び成ダニから幼ダニへ受け継がれる経卵性伝播の経路の 2 系統のライフサイクル (生活環) により自然界に維持されながら存在していると考えられている[15)]。

日本では 2013 年 3 月 4 日に SFTS が感染症法で全数把握の 4 類感染症に指定され[16)]，同法第十二条第一項の規定により 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。このため，国内の患者数はほぼ正確に把握することが可能である。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) に記載されている SFTS の患者数は，表 2.5.1-1 に示したように，近年増加傾向にある。それに伴い感染推定地域も徐々に拡大しており，当初は西日本を中心と考えられていたが，2023 年 1 月時点では北陸や中部地域を含む 27 府県に及んでいる。更に，2021 年には 2017 年に他県への移動歴がない千葉県の日本紅斑熱が疑われた患者が後方視的に SFTS 患者であったことが明らかにされ，関東地方で初めての SFTS 患者の発見となった[17)]。SFTS 患者の罹患年齢の中央値は 75 歳で，70 歳以上が全患者の過半数を占めている[18)]。中国の患者数は日本よりも多く 2010 年から 2018 年までに合計 7,721 名が確認されている[19)]。

中国でも患者数は増加傾向，流行地域も拡大傾向にある。特に患者数は 2011～2015 年の間に約 3 倍近い伸びを示し，2015 年以降は年間 1,200 名を超える状況である[20]。韓国の患者数も日本を上回り，2016 年に 165 例，それ以降 2020 年まで年間 250 名前後の発生を認めている[21]。患者の報告に地域特性はなく，韓国全土から報告されている[22]。

SFTS 患者の致死率は，国内で初めて疫学調査を実施した Kato らの報告によれば，2013 年 3 月から 2014 年 9 月までに SFTS と確定診断された 96 名のうち，アンケート調査に回答のあった 49 名の検討から 31%と推定している[23]。その後，Kobayashi らは更に調査患者数を増やして 2013 年 3 月から 2017 年 10 月までに SFTS と確定診断された 303 名のうち回答のあった 133 名の検討から，日本の SFTS 患者の致死率は 27%であり，有意な経年的変化は認められなかったと報告している[24]。また，国内の症例報告 129 報 (174 名) のシステマティックレビューによれば，致死率は 35.1% (61/174 名) と報告されている[25]。これら報告から考えて，日本の SFTS 患者の致死率は年間 30%前後で推移していると推定される。中国の SFTS 患者の致死率は，2,096 名の調査から 16.2%と報告されている[26]。また，韓国の致死率は，172 例の調査から 32.6%と報告されている [22]。日本の SFTS 患者の致死率が中国のそれと比べて高い理由は明確ではないが，SFTS に罹患する患者の年齢が異なっていることが要因のひとつと考えられている [25]。なお，SFTS 症状発症から死亡までの期間の中央値は，日本の 2013 年から 2014 年までの疫学研究では 8 日間 [23]，中国の 2011 年から 2012 年までの疫学研究では 9 日間[27]と，日本と中国で差はなかった。

自然界では哺乳動物とマダニとの間で SFTSV の生活環が成立しており，家畜であるウシ，ブタ，ヒツジ，ニワトリ，イヌなどで SFTSV 感染が確認されている[28]。更に近年，ネコやイヌなどの伴侶動物の SFTSV 感染から飼い主や獣医師への直接的感染事例も報告されている[29,30,31]。このことは，SFTS 流行地で生活してマダニに刺咬される機会の多い農業・林業従事者，狩猟従事者だけでなく，病気の動物と接する機会の多い獣医療関係者も SFTSV 感染のリスクが高いことを意味し，SFTS は職業関連感染症としての特徴をも有している。

表 2.5.1-1 SFTS 患者の届出数 (2023 年 4 月 30 日時点)

累積	2013 年 *	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年
805 例	40 例	61 例	60 例	60 例	90 例	77 例	102 例	75 例	111 例	116 例	31 例

* 2013 年は SFTS 患者が初めて報告された年で，同年 3 月に SFTS は感染症法において第四類感染症に指定された。

2.5.1.1.2　SFTSV の特徴

SFTSV のゲノムは，陰性極性一本鎖 RNA であり，ゲノム分節が長い順に 3 つのセグメント (L，M，S) から構成される。このうち，L セグメントは 6368 の塩基 (ヌクレオシド) を含み，ウイルス転写酵素として機能する RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) をコードする。M セグメントは 3378 のヌクレオシドを含み，免疫原性や中和活性のエピトープを含み，細胞への吸着に重要な役割を果たす糖タンパク (Gn 及び Gs) 前駆体をコードする。また，S セグメントは 1744 のヌクレオシドを含み，非構造タンパクをコード化する[32,33]。

SFTS 患者から得られた SFTSV の遺伝子塩基配列の系統樹解析により，SFTSV は大まかに中国型，日本型の異なる 2 つの遺伝子型からなることが判明した。これら 2 つの遺伝子型は計 8 つの遺伝子型 (中国型は C1～C5，日本型は J1～J3) に細分される。日本の SFTSV 株の多くは J1 に分類された。また，数は少ないが直近の渡航歴のない国内の SFTS 患者か

ら C3～C5 の遺伝子型の SFTSV も分離された。一方, 中国, 韓国では J3 に分類される SFTSV の存在も明らかになっている。これらのことから，日本の SFTSV は国内で独自に進化したと考えられるが，一部地理的な障壁を超えて移動している可能性も示唆された[34]。

これまで SFTSV がヒトに感染した場合の標的細胞は明らかになっていなかったが，2020 年に Suzuki らが，SFTSV が感染する標的細胞は二次リンパ器官にあるマクロファージと形質芽球に分化しつつある B 細胞系リンパ球であることを明らかにした[35]。これ以前の報告でも，死亡例では CD3+及び CD4+ T リンパ球の減少と B 細胞系リンパ球比率の高値を示すことから，SFTSV 感染に伴って免疫系にダメージを来すことが示唆されており[36]，それを裏付けるものであった。

一般に B 細胞系リンパ球は液性免疫の中心的役割を担い，抗原特異的な免疫グロブリン産生を仲介する[37]。特に IgG，IgM はウイルスの中和，排除には不可欠である。SFTS 患者の死亡例の多くは，IgG 及び IgM 陰性であり，末梢血単核細胞の形質芽球がこれら抗体を発現する前に死亡していたり，発現が阻害されたりすることが示唆されていた。これらのことは，SFTSV に感染した B 細胞がクラススイッチ出来ず正常な液性免疫応答を損ない，ウイルス特異的な IgG 応答を欠如させることによって, SFTS 患者の予後を悪化させる一連の臨床経過を支持するものである[38]。したがって，SFTS 患者の救命には SFTSV 感染早期に抗ウイルス薬の投与などにより SFTSV の増殖を抑制させることが重要と考えられる。

2.5.1.1.3　SFTS の臨床的特徴

SFTS は SFTSV の感染曝露量にも依存するが, 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[39]。その推移は図 2.5.1-1 に示したように，発熱期，臓器不全期，回復期の 3 つの病態期に分けられる。

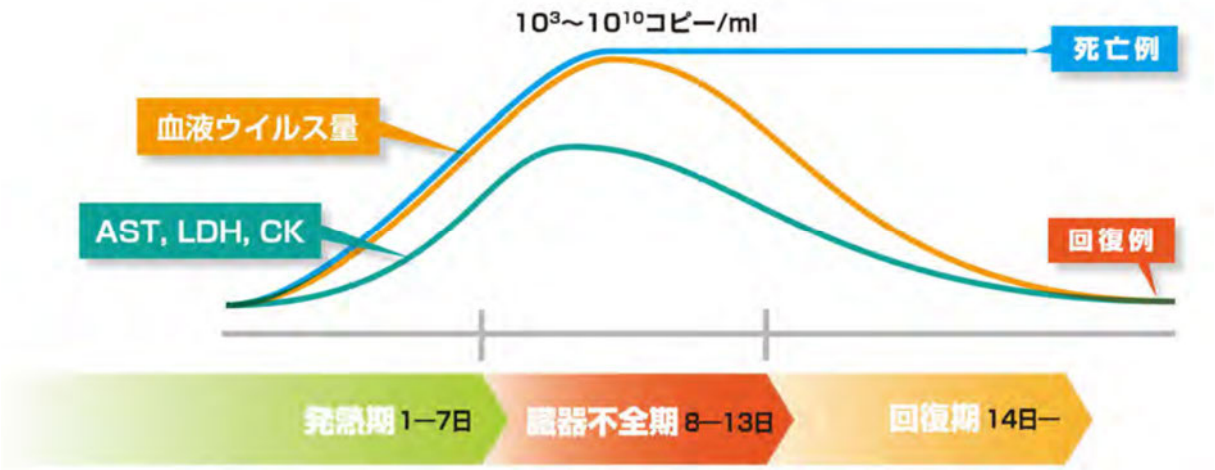
一般に発熱期では，発熱，消化器症状，全身倦怠感などの症状を呈し，血液検査では血小板減少 (< 50,000/mm^3)，白血球減少 (< 4,000/mm^3) の所見が認められる。リンパ節腫脹も認められる場合がある。病態の進行に伴い，出血症状，神経症状が生じる。神経症状としては, 筋肉の震え, 痙攣, 昏睡が出現する[40]。重症患者の多くは播種性血管内凝固症候群 (DIC), 血球貪食症候群，呼吸不全，腎機能障害を含む多臓器不全 (MOF) を併発して 2 週間以内に死に至るとされている [39,41,42,43]。

日本の SFTS 患者 48 名による検討では，入院時の SFTS 患者に比較的多く認められる症状・所見は，発熱，倦怠感，下痢，意識障害及びリンパ節腫脹であり，その発現頻度はそれぞれ 90%，83%，71%，42%及び 40%であった [23]。中国の SFTS に関する論文 9 報のメタアナリシスでも発熱, 倦怠感が比較的多く認められ, 発現頻度はそれぞれ 94%及び 74%と[44], 日本及び中国の SFTS 患者で大きな違いはなかった。その他，中国の SFTS 患者では食欲不振，嘔気及び筋肉痛がそれぞれ 83%，54%及び 51%に認められた。

臨床検査値の変動について，前述の中国のメタアナリシスでは，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，血中尿素窒素 (BUN)，乳酸脱水素酵素 (LDH)，クレアチンリン酸分解酵素 (CPK) の上昇を認め，肝機能障害を示唆する所見を示した。これら検査値は，死に至らない SFTS の場合には発症後 10 日前後でピークに達し，その後徐々に正常域に低下するものの，予後不良な患者の場合は継続的に上昇した。また，腎機能障害を示唆する BUN の上昇や血液凝固系の活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びトロンビン時間 (TT) の延長を認め，インターロイキン (IL)-6，IL-8，IL-10，顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)，インターフェロン (IFN)-γ など

のサイトカインレベルが SFTS 患者で高値となった。これら臨床検査値は死亡した患者の方が回復した患者と比べて明らかに高値を示した[44]。一方，炎症を示唆する C 反応性蛋白 (CRP) の上昇は軽度に留まり，同じダニ媒介性感染症である日本紅斑熱では CRP の高値，白血球数の高値を伴うことから，日本紅斑熱との鑑別が可能である[45]。骨髄穿刺検査からはマクロファージによる血球貪食像を高頻度に認め，多くの SFTS 患者で血球貪食症候群の病態が加わっていることを示している[23]。

図 2.5.1-1 SFTS の臨床経過



重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き 2019 年改訂新版[43]より抜粋，改変

2.5.1.1.4　SFTS のリスク因子

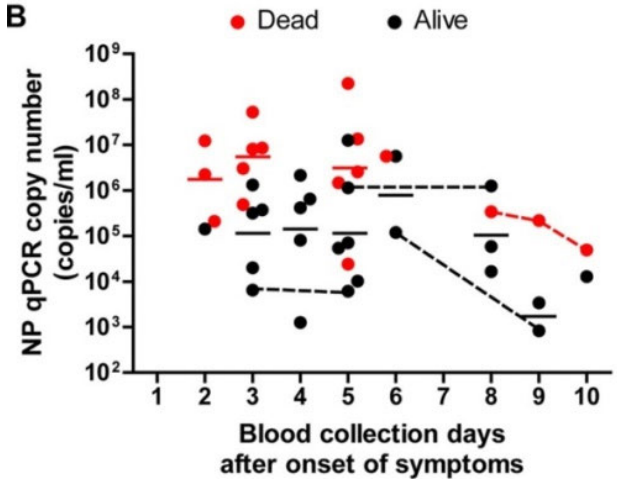
SFTS の重症化のリスク因子にはこれまで多くの報告がある。Gai らは血中の SFTSV ゲノム量が持続されることで患者の予後が悪くなると報告している[41]。Zhang らの報告では，入院時の SFTSV ゲノム量が 10^7 copies/mL 以上では 3/3 名で死亡，10^5～10^6 copies/mL では 5/7 名で死亡，10^5 copies/mL 未満では 39 名全員が生存しており[46]，血液中の SFTSV ゲノム量が多いほど重篤化すると考えられる。Yoshikawa らも日本人 SFTS 患者 41 名の急性期血中 SFTSV ゲノム量と予後を解析しており，図 2.5.1-2 に示したように，死亡した患者の SFTSV ゲノム量は生存患者と比べて有意に高かったことを報告している[47]。

年齢に関しても，Chen らは 626 名の生存患者と 167 名の死亡患者を対象としたメタアナリシスから，死亡患者の年齢は有意に高く，高齢者は高いウイルス量とともに致死的転帰と有意に関連していると報告している[48]。NESID のデータ (2023 年 4 月 30 日現在) でも生存患者に比べて死亡患者の年齢が高く，死亡患者の中に 50 歳未満の患者は認められていない[18]。これは Chen らのメタアナリシスによる報告 (生存患者; 51.84～64.479 歳，死亡患者; 62.1～72.989 歳) と同様であり，年齢は SFTS の明らかなリスク因子であると考えられる。

その他，生存患者と比較して死亡患者では，血小板数及びアルブミンの有意な低下，ALT，AST，LDH 及び CPK の高値，APTT の延長が報告されている[23]。また，症状・所見として血球貪食症候群，中枢神経症状も致命的予後との強い関連性が指摘されている。韓国の検討では，血球貪食症候群の所見が生存患者では 14 名中 3 名 (21.4%) に，死亡患者では 4 名中 3 名 (75%) に認められ，血球貪食症候群を合併した患者では予後不良となるリスクが高まることを示唆している[49]。血球貪食症候群は過剰な免疫活性化に関連して発症し生命を

脅かす一連の病的変化と捉えられており，血球貪食症候群が SFTS 患者で高頻度に認められることは，SFTS が致死率の高い重篤なウイルス感染症であることと矛盾するものではない。血球貪食症候群に関連する症状である意識障害や痙攣発作，錯乱状態などの神経症状も予後不良なリスク因子と考えられている[23]。

図 2.5.1-2 SFTSV ゲノム量と患者予後の関係



NP: nucleoprotein，qPCR: quantitative one-step reverse transcription-polymerase chain reaction
Yoshikawa らの文献[47]の Fig 5 より抜粋，改変

2.5.1.1.5　SFTS の治療薬

これまで SFTS に対してファビピラビルが有効とのいくつかの報告があるが[50,51,52]，治療薬として認可されている薬剤は存在しない。治療は対症療法が基本となり，SFTS 患者に対して様々な治療戦略が試みられてきている。

(1)　抗ウイルス薬

検討例数が少ないが，日本の症例報告のシステマティックレビューでは何らかの抗ウイルス薬を使用した患者の致死率は使用していない患者に比べて有意に低かった[25]。しかし，検討例数が少なくどのような患者にどのようなタイミングで抗ウイルス薬が治療に用いられたのかも明確でないことから，結論を得るには更なる検討が必要である。

科学的根拠はないものの，ハンタウイルスによる腎症候性出血熱，クリミア・コンゴ出血熱ウイルス (CCHFV) によるクリミア・コンゴ出血熱など，ブニヤウイルスによって引き起こされる疾患に対してリバビリンは致死率を減少させると一部の報告があるため[53,54]，中国では SFTS に対してもリバビリンの使用が検討されてきた。2096 名の SFTS 患者 (平均年齢 61.4 歳) を対象とした前向き観察研究で，リバビリンは SFTSV ゲノム量が 10^6 copies/mL 未満の相対的にウイルス血症レベルの低い患者に対しては致死率を改善させた (リバビリン投与群及び非投与群の致死率 : 1.16%及び 6.25%) との報告がある[26]。その一方で，SFTSV を 3 日間細胞培養後にリバビリン 3 日間処理した場合には SFTSV 力価の低下の程度は，リバビリン 500 μg/mL でも約 1/10 を示すに留まっている[55]。更に中国での 311 名の SFTS 患者 (平均年齢 61 歳) を対象とした横断的臨床研究では，リバビリン投与群と非投与群の致死率はそれぞれ 17.4%，17.1%と差はなく，リバビリンは SFTS の重症度に関わらずウイル

ス量の減少と血小板減少の回復に有意な効果を示さなかったことが明らかとなっている[56]。加えてリバビリンは，リバビリン非投与の SFTS 患者に比べて貧血，高アミラーゼ血症などの SFTS の予後に関連した副作用が有意に高いことが報告されている[57]。これらの理由から，リバビリンの SFTS に対する治療薬としての効果は極めて限定的と考えられる。

また，2017 年に SFTSV と同じブニヤウイルス目に属する CCHFV の遺伝子を用いたハイスループットスクリーニングにより見出された新規核酸アナログ[58]が，SFTSV に対してリバビリンの約 13 倍高い抗ウイルス活性を有し，1 型インターフェロン受容体欠損 (IFNAR-/-) マウスにおいてファビピラビルと同程度の生存率を示すことが確認された。しかし，この化合物は上記マウス感染モデルでの体重減少抑制あるいはウイルス力価の減少に関してファビピラビルを上回る効果は示されなかった[59]。

(2) 副腎皮質ステロイド製剤

前述のように，SFTS は重症例でしばしば血球貪食像を認めることから，その対症療法としてのステロイド製剤が用いられている。実際，SFTS 患者にステロイドパルス療法を用い，症状が劇的に改善したとの報告がある[60]。しかしながら，Jung らによる韓国での 142 名の SFTS 患者 (年齢中央値 68.5 歳) の傾向スコア (propensity score，以下 PS) を用いた後方視的マッチング比較では，ステロイド製剤の使用によって生存時間の改善は認められず，Cox 比例回帰モデルによる 30 日以内の致死率を指標とした検討では，未使用の患者に比べてステロイド製剤使用患者で死亡リスクが 3.45 倍有意 (p=0.012) に高くなったこと，更にステロイド製剤使用患者の合併症の発現率が有意に高く (p<0.001)，その約 50%は機械的人工換気 (33.9%)，肺炎 (14.3%) といった呼吸器系の事象であったと報告されている[61]。Kutsuna らによる国内の 412 名の後方視的解析でも，ステロイドパルス療法は SFTS 患者の予後を改善しなかったと結論付けている[62]。

安全性の観点では，SFTS 患者の約 10% (5/48 名) に真菌感染症 (肺アスペルギルス症，口腔カンジダ症) を認め，その 80% (4/5 名) にステロイド製剤が使用されていたと報告されている[23]。また，ステロイドパルス療法にも関わらず死亡した 80 歳代の 2 名の SFTS 患者の剖検所見では，肺に明らかな真菌感染の所見が認められている[63]。SFTSV は患者の免疫機能に障害を来し，ステロイド製剤の使用によって更にそのリスクを増強させる懸念がある。SFTS に対するステロイド製剤の使用は，あくまでも血球貪食症候群に対する治療であり，SFTSV の増殖抑制を期待するものではないので特異的治療薬にはなり得ず，ステロイド製剤の使用には慎重な意見がある[64]。

(3) 免疫グロブリン製剤

SFTS 患者では CD3+，CD4+T 細胞の減少，ナチュラルキラー (NK) 細胞の増加が認められている[36]。CD4+T 細胞の減少は免疫機能の低下に関連し，NK 細胞の増加はサイトカインストームを誘発する。免疫グロブリン製剤は，ウイルスの宿主細胞への侵入を防ぐ中和活性及び感染細胞への抗炎症作用を期待できることから，これまで様々なウイルス感染症に使用されている。SFTS に対しても重篤症例免疫グロブリン製剤を使用した救命例の報告がある[65,66]。しかしながら，既存の免疫グロブリン製剤には SFTSV に対する中和活性が含まれておらず，SFTS に対する効果は弱いと考えられる。なお，前述の日本の SFTS 患者のシステマティックレビューでは免疫グロブリン製剤を使用した患者の致死率は使用していない患者に比べて有意に高かったと報告されている[25]。

(4) 血漿交換・回復期血漿

予後不良な SFTS の患者では，IL-6，IL-8，G-CSF，IFN-γ などのサイトカインが高値となり，疾患の重症度に関与していると考えられている [44]。血漿交換療法は，血中から過剰なサイトカインを除去して治療効果を得ることを目的に行われる。SFTS 患者に対して血漿交換療法を行った結果，体温，心拍数，白血球数，好中球数，血小板数，プロトロンビン時間-国際標準化比率，APTT，CPK などの臨床検査値や SFTSV の Cyclic threshold (Ct) 値が，未実施患者と比べて早期に改善したとの報告がある[67]。その一方で，血漿交換療法は SFTSV ゲノム量を低減させなかったとの報告もあり[68]，血漿交換療法は SFTS に対する有効な治療法とはなっていない。

回復期血漿療法は血中の SFTSV の中和を目的に行われる抗体療法である。血漿交換療法によって SFTSV ゲノム量のわずかな減少しか得られなかった SFTS 患者に回復期血漿を投与したところ，IgG 抗体価の上昇と SFTSV ゲノム量の著しい減少が得られたと報告されている[69,70]。これらの報告から，血漿交換療法と回復期血漿療法の併用療法がサイトカインストーム及び SFTSV 量の抑制に寄与することで，重篤な SFTS 患者に対する救命措置となる可能性があるが，本治療法に関するエビデンスが症例単位の報告しかないことに加え，回復期血漿療法にはドナーの問題から一貫性のある効果が得られるかは不明である。

(5) モノクローナル抗体

SFTS から回復した中国人患者 5 名の末梢血リンパ球から作成されたモノクローナル抗体の 1 つが，*in vitro* で SFTSV の Gn エンベロープと宿主細胞の受容体との接合を阻害して，SFTSV を効率的に中和したことが報告されている[71]。また，Ab10 と呼ばれる抗 Gn 抗体を，致死量の SFTSV を接種したマウスに感染 5 日後から投与しても 80%のマウスを回復させたことが報告されている[72]。これらから，モノクローナル抗体は SFTS 治療に対する有望な選択肢となる可能性が示唆されるが，抗体の製造コストの問題や臨床での検討など，実用化までにはまだ時間を要すると考えられる。

(6) ワクチン

一般に，ワクチンは感染，発症，重症化防止効果が高く，最も効果的な予防手段と言える。これまで SFTS に対するワクチンは弱毒化ワクチン，不活化ワクチン，ベクターワクチン，デオキシリボ核酸 (DNA) ワクチンなどが検討されているが，実用化には至っていない。このうち弱毒化された痘そうワクチン株 (LC16m8) に SFTSV 遺伝子を保持した組換えワクチンが NIID で検討されている。SFTSV 感染 IFNAR-/- マウスを用いた検討では，本ワクチン投与によって SFTSV に対する特異的抗体の産生が確認されるとともに全例の生存を認め，対照と有意な差を示した[73]。しかし，現状では有用なサルの感染モデルが確立されておらず[74]，モノクローナル抗体と同様，実用化までには相当程度の時間を要すると考えられる。

2.5.1.2　現在の治療方針と課題

2.5.1.2.1　SFTS の治療方針

前述したように SFTS に対する有効性のある特異的な治療法は確立されていない。各患者の症状に応じて対症療法が行われているのが実情である。日本では SFTS 制圧に向けた総合的研究が，国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業のもとで進められ，本研究班による「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き」が作成されている。現在，その最新版の 2019 年改訂新版 [43] が公開されている。

本手引きでは，SFTS 患者の治療には集中治療が提供可能で院内感染防止体制の整った医療機関が望ましく，敗血症の治療に準じた対症療法を実施することを治療方針としている。重症患者では行政検査の結果を待たずに抗菌薬の投与を開始することが推奨され，リケッチア症 (日本紅斑熱，ツツガムシ病) の常在地では，テトラサイクリン系抗菌薬の併用が望ましいとしている。重症例に対する副腎皮質ステロイド製剤，G-CSF 製剤，血漿交換及び持続的血液濾過透析 (CHDF) は，効果が不明とされている。本手引きで紹介されている SFTS の主な症状の管理方針を表 2.5.1-2 に示した。

表 2.5.1-2 主な症状の管理方針

症状	管理方針	備考
発熱	アセトアミノフェンを投与する	出血傾向を増悪させる可能性があるため，アスピリンや非ステロイド性抗炎症薬は避ける
頭痛，筋肉痛	同上	同上
悪心・嘔吐	制吐剤の投与，点滴治療	
下痢	ロペラミドの投与，点滴治療	
息切れ，呼吸困難	酸素投与・必要に応じ人工呼吸	
消化管出血	輸血療法	DIC の評価を行う
意識障害	気道確保	脳症の合併を評価する

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き 2019 年改訂新版 [43] より抜粋，改変

2.5.1.2.2　SFTS 患者の治療の課題

ここまで述べてきたように，国内の SFTS 患者の致死率は 30%前後と推定され [23,24,25]，国内の感染症として極めて高いことが分かっている。したがって，SFTSV に対する野生動物の抗体保有率が高い地域で生活を営む人々や感染動物に接する機会の多い獣医療関係者にとって，日々直面する脅威と言える。

2018 年世界保健機関 (WHO) は公衆衛生上のリスクに晒されているとして研究開発の優先度の高い疾患の中の Disease X に SFTS をリストアップした [75]。また，2020 年 7 月，国連環境計画 (UNEP) 及び国際家畜研究所 (ILRI) は，動物由来感染症のヒトへの感染防止のための実行的な政策を打たない限り，大規模な感染症拡大は今後も繰り返されるとするレポートを作成，その中でヒトと野生動物，生態系の健康に一体的に取り組む「ワンヘルス」の必要性を含めて 10 の提言を発表した [76]。この提言を受けて，日本では SFTS を対象としたワンヘルスの研究プロジェクトが，森林総合研究所 (農林水産省)，国立環境研究所 (環境省) 及び NIID (厚生労働省) によって省間横断的な取り組みとして開始されている [77]。更に厚生労働省内の検討資料として，今後のパンデミックに備えるべき重点感染症の暫定リストの Group B として SFTS が取り上げられており，公衆衛生危機管理において，救命，流

行の抑制，社会活動の維持など，危機への医療的な対抗手段となる重要性の高い医薬品や医療機器などの利用可能性を確保することが必要な感染症とみなされている[78]。

このような SFTS に対する包括的な取り組みが開始されている中で，SFTS 医療における特異的な治療薬が存在しないことは大きな問題である。「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き」では，抗ウイルス薬としてファビピラビル及びリバビリンが紹介されているが，リバビリンは本手引きでも推奨されていない。その他有望な新規化合物の報告もなく，SFTS に対する有効な治療薬開発が喫緊の課題である。

2.5.1.3　ファビピラビルを開発する科学的背景

2.5.1.3.1　　ファビピラビルの抗ウイルス活性

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) で創製された抗ウイルス薬であり，国内では「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。)」を効能又は効果として 2014 年に承認 (商品名アビガン錠 200 mg) されている。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 RdRp を選択的に阻害することで効果を示す。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[79]。この作用機序に基づき，ファビピラビルは，CCHFV，エボラ熱ウイルス，ラッサ熱ウイルス，狂犬病ウイルス，新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) などの RNA ウイルスにも活性を示すことが報告されている[80,81]。SFTSV に対してもファビピラビルは，*in vitro* で 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 活性を認め，その 90%阻害濃度 (IC_{90}) は 14.83～38.73 μmol/L (2.33～6.08 μg/mL) であった【2.6.2.2.1 参照】。

日本型 (J1) の臨床分離株 (SPL010) を感染させた IFNAR-/- マウス (雄) の検討では，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】。

中国型 (C3) の臨床分離株 (HB29) を感染させたシグナル伝達物質及び転写活性化因子 (STAT) 2 欠損ハムスターを用いた検討では，プラセボ群では感染後 5 日以内に全例死亡，リバビリン 75 mg/kg/日群では死亡までの時間をわずかに延長させたものの結果的に全例死亡したのに対し，ファビピラビル 150 mg/kg/日及び 300 mg/kg/日群では全例が生存した。本感染モデルでファビピラビル群は，血清，肝臓，脾臓，腎臓及び肺内の SFTSV 量をプラセ

ボ群及びリバビリン群と比べて有意に低下させるとともに，両投与量で血清 SFTSV 量を用量依存的に減少させた[82]。

SPL010 株をファビピラビル存在下及び非存在下で Vero 細胞を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 17.90～26.48 μmol/L (2.81～4.16 μg/mL)，10 代継代では 21.81～38.37 μmol/L (3.43～6.03 μg/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 0.62～0.92 倍，10 代継代では 0.82～1.45 倍であり，耐性ウイルスクローンは選択されなかった【2.6.2.2.3 参照】。

以上，SFTSV 臨床分離株に対するファビピラビルの抗ウイルス活性は他の RNA ウイルスと同程度以上であった[80]。その IC_{90} 値は 2.33～6.08 μg/mL であり，今回の申請用法・用量である 1800/800 mg BID 経口投与時のヒト血清蛋白結合率を考慮した C_{min} 最小値 (6.40 μg/mL) と比べて下回っていた。また，同用法・用量相当量を投与した感染致死モデルにおいて感染後 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認められた。更にファビピラビル投与による耐性ウイルスは認められなかった。これらのことから，SFTS に対するファビピラビルの臨床使用は妥当と考えられた。

2.5.1.3.2　医師主導臨床研究

SFTS に対する非臨床検討を経て 2016 年よりファビピラビルの臨床的検討が，主に西日本の医療機関を中心に多施設共同の医師主導臨床研究として開始された。本臨床研究はオープンラベル，非対照試験デザインであり，実施期間は 2016 年 4 月～12 月 (第 1 期) 及び 2017 年 9 月～2018 年 7 月 (第 2 期) の 2 期に渡って実施された[52]。主要評価項目は，投与開始後 28 日間の患者生存率，副次評価項目は，臨床所見別改善度，SFTSV 分離率及び SFTSV ゲノム量であった。用法・用量はマウス感染致死モデルで効果が期待できる相当量の 1800/800 mg BID とした。投与期間は，第 1 期は 10～14 日間としたが，第 1 期で SFTSV 消失までの中央値が 7 日目であったことから，必要以上の薬剤曝露を避けるために第 2 期では 7～14 日間として，より短期間の投与を可能にした。対象は，症状 (発熱) 発症後 7 日未満かつ 20 歳以上の SFTS 患者とし，血液を検体とした reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法で SFTSV 陽性であった患者又はダニの刺咬痕による痂皮形成を有する患者のうち，当時公開されていた「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き」[83]を参考に，38°C 以上の発熱，血小板数の減少 (100,000/mm^3 未満)，白血球数の減少 (4,000/mm^3 未満) などの所見から SFTS が強く疑われる患者を組み入れた。なお，SFTS 疑い患者については組入れ時の RT-PCR 法で SFTSV が確認できなかった場合，主治医の判断で対象外患者としてファビピラビル以外の適切な治療法に切り替えることも可能とした。

本臨床研究では同意取得した 26 名中 23 名の患者がファビピラビルの解析対象となった。そのうち，4 名の患者が治療開始後 6 日以内に MOF を発症して死亡し，主要評価項目の 28 日間の患者生存率は 82.6% (19/23 名) であった。この致死率 17.4% (4/23 名) は，Kato らの報告[23]及び Kobayashi らの報告[24]における日本の SFTS に関する詳細な疫学調査の致死率と比べて約 10%低い成績であった。更に，SFTSV 分離率及び SFTSV ゲノム量は，生存患者では経時的減少を示し，投与 10 日目に SFTSV が分離された患者は認められなかった。一方，安全性に関して肝機能検査値の異常が 34.8% (8/23 名)，不眠が 21.7% (5/23 名) と比較的高い頻度で認められたが，生存患者での忍容性は良好であった【2.7.6.10 参照】。

これらの成績から，ファビピラビルは SFTS に対する治療薬として有用な候補であると考えられた。

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　これまでに実施した臨床試験等の概要

(1)　臨床第 I 相試験 (JP120 試験，22 日間投与試験)

ファビピラビルは，*in vitro* 又は *in vivo* での成績からインフルエンザウイルス以外の幅広い RNA ウイルス感染症に治療効果を期待できた。そのため，エボラ出血熱などの致死率の高いウイルス性輸入感染症発生時にも対応できるように，既承認用法・用量である 1600/600 mg BID を上回る用量及び投与期間での薬物動態，安全性及び忍容性を検討することを目的に，22 日間投与の国内臨床第 I 相試験 (JP120 試験) を計画した。

エボラウイルスに対するファビピラビルの抗ウイルス活性が認められ，その 50%阻害濃度 (IC_{50}) は 10.5 μg/mL であり[84]，アレナウイルス科のウイルス及びブニヤウイルス科のウイルスに対するファビピラビルの 50%効果濃度 (EC_{50}) がそれぞれ 0.7～1.2 μg/mL 及び 5～30 μg/mL[85]であることから，これらの IC_{50} 値及び EC_{50} 値を上回るためにヒトの蛋白結合率を考慮して血漿中濃度が 60 μg/mL 以上を一定期間上回ることを目指した。そのため，本試験計画時に既に米国で約 200 名のインフルエンザ患者に投与実績があり，重篤な有害事象を認めず安全性を確認できた 1800/800 mg BID を日本人に用いることとした。投与期間は，感染曝露後予防 (post exposure prophylaxis) への使用も考慮し，ウイルスの潜伏期間をもとに設定した。ブニヤウイルス科のリフトバレー熱ウイルスの潜伏期間は 2～10 日間，アレナウイルス科の南米出血熱ウイルスは 7～14 日間，エボラウイルスでは 2～21 日間とされていることから[86]，これらのウイルスの潜伏期間を超える 22 日間投与とした。

(2)　臨床薬理試験 (JP126 試験，トリアゾラム/メトホルミン併用試験)

In vitro の結果から，ファビピラビルはチトクローム P-450 (CYP) 3A 及び腎排泄トランスポーターである多剤・毒素排出タンパク質 (MATE) の MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を有すること，並びに主代謝物 (M1) が MATE2-K に対する阻害作用をそれぞれ有すると考えられた【2.6.4.7.2 参照】【2.6.4.7.5 参照】。2018 年発出の「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」[87]に基づくと，申請用法・用量である 1800/800 mg BID 経口投与時に CYP3A 及び MATE 基質薬との相互作用を起こす可能性を否定できなかったため，これら基質薬との相互作用の検討を目的とした臨床薬理試験 (JP126 試験) を計画した。

CYP3A 基質薬としてはファビピラビル経口投与時の肝臓及び消化管での影響を検討する必要があることから，前述のガイドラインの中で CYP3A 基質薬 (指標薬) とされている薬剤のうち，国内で経口剤が販売されているトリアゾラムを選択した。MATE 基質薬としては同じくガイドラインで典型基質とされているメトホルミン塩酸塩を選択した。試験デザインは，ファビピラビルの代謝に CYP はほとんど関与しないこと，ファビピラビルの尿中排泄率は 1%以下と小さいこと，M1 に起因した毒性の懸念は低いことから，基質薬の薬物動態をファビピラビル併用の有無で比較する上乗せ法を用いた。

(3)　SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験)

医師主導臨床研究 (第 1 期) 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，本臨床研究を参考に SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) を計画した。両試験計画 (医師主導臨床研究は第 2 期も含む) の比較を表 2.5.1-3 に示した。

表 2.5.1-3 SFTS 臨床第 III 相試験と医師主導臨床研究の試験計画の比較

	医師主導臨床研究	SFTS 臨床第 III 相試験
実施時期	第 1 期：2016 年 4 月～12 月 第 2 期：2017 年 9 月～2018 年 7 月	2018 年 4 月～2019 年 10 月
デザイン	多施設共同, オープンラベル, 非対照試験	多施設共同, オープンラベル, 既存対照比較試験
入院／外来	入院	入院
年齢	同意取得日の年齢が 20 歳以上 (倫理審査委員会等で承認されれば 16 歳以上の組み入れ可)	同意取得時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満
選択基準	下記 1)又は 2)のいずれかを満たす患者 1) RT-PCR 検査で SFTSV 陽性の患者 2) ダニの刺咬痕による痂皮形成を有する患者のうち，下記条件を参考に SFTSV 感染症が強く疑われる患者 ・38°C 以上の発熱 ・血小板数の減少 (100,000/mm^3 未満) ・白血球数の減少 (4,000/mm^3 未満) ・消化器症状 ・尿中潜血の陽性	発症前 14 日以内のマダニの刺咬歴がある患者又は発症前 14 日以内にマダニの生息地で居住もしくは活動した患者のうち, 下記条件に 2 つ以上合致し, SFTS が強く疑われる患者 ・38°C 以上の発熱 ・血小板数の減少 (100,000/mm^3 未満) ・白血球数の減少 (4,000/mm^3 未満) ・消化器症状 ・尿中潜血の陽性 ・RT-PCR 検査などで SFTSV 陽性の報告を受けている患者
主な除外基準	1) 既に血中 SFTSV 量の減少又は症状改善のみられる患者 2) 症状 (発熱) 発症後，7 日以上 (168 時間以上の経過を目安とする) 経過した患者 3) 重度肝機能障害で治療中の患者 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 5) ファビピラビル投与開始から投与終了後 7 日間は，パートナーとともに極めて有効な避妊法をとることが困難な患者 6) 遺伝性キサンチン尿症の患者 7) 低尿酸症 (1 mg/dL 未満) 又はキサンチン尿路結石と診断されたことのある患者	1) 本感染エピソードに関して，症状の改善傾向がみられる患者 2) リバビリンを使用中又は本感染エピソードに関してリバビリンを使用した患者 3) 後天性免疫不全症候群 (AIDS) など免疫不全疾患を合併している患者又は免疫抑制剤 (副腎皮質ステロイドを除く) を使用している患者 4) 重篤な感染症 (敗血症など) の合併が確認されている患者 5) 慢性腎障害などで腎機能が低下し，定期的に透析を施行している患者 6) 重度肝機能障害のある患者 7) 進行性または末期のがん患者 8) ファビピラビルを錠剤で経口投与困難な患者 9) 妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 10) 治験薬投与開始から投与終了後 7 日間，パートナーとともに有効な避妊法 [コンドーム，経口避妊薬，子宮内装具あるいはバリア法 (ペッサリー，殺精子薬) などの機械的避妊具] をとることが困難な患者 11) 遺伝性キサンチン尿症の患者 12) 低尿酸症 (1 mg/dL 未満) 又はキサンチン尿路結石と診断されたことのある患者
主要評価項目	投与開始後 28 日間の患者生存率	28 日目までの累積致死率
用法・用量	1 日目 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降 1 回 800 mg を 2 回，7～14 日間経口投与 (懸濁投与可)	1 日目 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降 1 回 800 mg を 2 回，10 日間経口投与
主要な解析対象集団	RT-PCR 検査で SFTSV 陽性の患者集団	mITTE (試験に組み入れられ，症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) に治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団)

1) 試験デザイン

国内 SFTS 患者数は年間 50～60 名程度と少なく，かつ患者の予後は，血中の SFTSV 量，治療開始のタイミング，年齢や患者の免疫状態などの背景因子の影響を受けると考えられる。このような複数の影響因子がある中で SFTS 患者をランダム化しても，サンプル集団が一様にならずに比較可能性や統計学的検出力を担保することが困難である。更に，国内の感染症としては致死率が高く確立した治療法もない疾患であることから，盲検下で確率的な手法により割り付けた治療法を行うことは医療従事者や患者の理解が得られ難い。そのため，医師主導臨床研究と同じ多施設共同のオープンラベルでファビピラビルを投与し，その有効性を検討することとした。

2) 主要評価項目

試験デザインをオープンラベルとしたことから，評価におけるバイアスの混入を極力最小化する必要があった。医師主導臨床研究で主要評価項目とした投与開始後 28 日間の生存率は，医師の判断が入る余地がなく評価バイアスの入り難い評価項目と言える。前述のように，SFTS は国内の感染症としては致死率が高いことから，ファビピラビルによってその致死率を低減させることが出来れば公衆衛生上極めて有益である。そのため，本試験は医師主導臨床研究を参考に投与開始後 28 日間の累積致死率を主要評価項目とした。

本試験を単群の試験として実施することから致死率の低減を見極めるために何らかの外部対照が必要であった。本試験計画時に利用可能であった日本人 SFTS 患者の外部対照は，Kato らの疫学調査 [23] と NESID が公開しているデータ [18] の 2 種類のみに限られていた。Kato らの疫学調査は 2013 及び 2014 年の SFTS 患者を対象に致死率は約 31% (15/49 名) と報告されていたのに対し，NESID の致死率は 2013 年で 35% (14/40 名)，2014 年では約 26% (16/61 名) と，両者の致死率に大きな違いはなかった。しかし，NESID のデータでは致死率が年々低下傾向を示していたのに対し，Kato らの疫学調査では年次推移は不明であった。加えて NESID のデータは感染症法に従い SFTS 患者を診た医師からの報告が網羅的に集約され，信頼性の高いデータと考えられた。これらから，NESID のデータをもとに致死率の閾値を設定し，その閾値に対して本試験の致死率の点推定値が下回ること (リスク比が 1.0 を下回ること) を検証することとした。

3) 対象

医師主導臨床研究で得られた知見を検証することを目的としているため，本試験の対象患者の選択及び除外基準は医師主導臨床研究とほぼ同一とした。ただし，マダニの刺咬痕を確認できない患者も想定されたことから本項目を必須条件とはせず，代わりとして SFTS 特異的な症状・所見 (38°C 以上の発熱，100,000/mm^3 未満の血小板数の減少等) を 2 つ以上有する患者を本試験に組み入れることとした。

また，医師主導臨床研究では症状 (発熱) 発症後 7 日未満を対象としたが，本試験ではそのような条件を設けなかった。この場合，Kato らの疫学調査で SFTS 症状発症から死亡までの期間の中央値は 8 日と示されていることから [23]，本試験で症状発症後の日数が長い患者が組み入れられた場合は予後予測が容易となり，評価バイアスが懸念された。そのため，本試験では，組み入れたすべての SFTS 患者の集団である modified intention-to-treat (mITT) に加え，主要な解析対象集団として，mITT の部分集団となる症状発症後

5 日以内の SFTS 患者の集団である modified intention-to-treat evaluable (mITTE) を設け，その影響を検討することとした。なお，患者の救命率を上げるために，医師主導臨床研究と同じく RT-PCR 法の結果を待たずに本試験への登録を可能としたが，RT-PCR 法で陰性を確認した場合は治験責任医師の判断でファビピラビル投与を中止し，当該症例は安全性のみ評価対象とすることとした。

4) 用法・用量

医師主導臨床研究と同じ 1800/800 mg BID を用いることとした。本試験計画時に既に終了していた医師主導臨床研究 (第 1 期) では，10 名の SFTS 患者にファビピラビル 1800/800 mg BID が投与され，致死率は 20% (2/10 名) と Kato らの疫学調査と比べて約 10%低く，投与翌日 (2 日目) より解熱傾向，4 日目より血小板数や白血球数などの改善傾向がみられ，ファビピラビルの有効性を期待できる結果であった。

投与期間については，医師主導臨床研究 (第 1 期) の生存患者 8 名中 7 名が投与 10 日以内に血中 SFTSV ゲノム量が消失，残る 1 名も 10 日間の投与で約 97%のウイルスゲノム量を消失させていたことから，医師主導臨床研究 (第 1 期) より短い 10 日間とした。

(4) 後方観察研究 (JP322 観察研究)

JP321 試験が対照群のないオープンラベルデザインであったことから，外部対照として主要評価項目である投与開始後 28 日間の致死率に関しては NESID のデータを用いることとした。しかし，それ以外の臨床症状・所見などの副次評価項目に関しては適切な外部対照が存在せず，自ら収集する必要があった。2018 年に医師主導臨床研究に参加した医療機関を中心に「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に関する診療の相談が可能な医療機関等」がリスト化され課長通知[88]として発出された。JP321 試験に参加した医療機関はすべてこのリストに含まれており，SFTS と診断された地域の患者の多くは JP321 試験参加医療機関に集約されることが想定された。このため，JP322 観察研究の対象医療機関は JP321 試験参加医療機関と同一とした。

データ収集方法としては JP321 試験と同時並行での前向き調査が望ましかったが，SFTS の年間発生件数が少なく，かつ JP321 試験への参加同意が得られない患者に限定されるため，外部対照として利用できるだけの十分な患者数が期待できなかった。このことから JP322 観察研究は，JP321 試験参加医療機関での後方視的非介入観察研究として実施した。対象は，SFTS が 4 類感染症に指定され届出義務が生じた 2013 年 3 月から JP321 試験を開始した 2017 年 9 月までに，当該医療機関で RT-PCR 法により SFTSV 陽性が判明し，かつ入院治療を受けた成人の患者とした (ファビピラビルの医師主導臨床研究に参加した患者は除く)。

当該医療機関におけるカルテ調査の結果，調査対象期間に SFTS と診断された成人の入院患者 (SFTSV 陽性症例) は 90 名確認され，これが JP322 観察研究の母集団と考えられた。そのうち，78 名 (母集団に対して 86.7%に相当) からデータを収集でき，これを外部対照集団として JP321 試験と比較することとした。なお，一部症例に参加医療機関内での転院例が認められたが，その該当症例データは同一患者として紐付けて用いた。

(5) 転帰調査 (JP323 転帰調査)

JP322 観察研究は，データ提供が「要配慮個人情報」の第三者提供に該当すると判断し，患者本人 (又は代諾者) の同意を前提とした。この影響により，収集されたデータは生存患者に偏る傾向が懸念された。事実 JP322 観察研究の致死率は 17.9% (14/78 名) であり，JP322 観察研究の母集団の致死率 25.6% (23/90 名) とは約 8%の差を認めた。この影響を検討するために，JP322 調査に参加した医療機関に患者同意が不要な転帰 (生存/死亡) のみのカルテ調査を依頼した (JP323 転帰調査)。調査対象期間は NESID での SFTS 患者登録が開始された 2013 年 3 月から 2018 年 11 月末までとした。なお，一部症例に参加医療機関内での転院例が認められたが，その症例は最終転院時の医療機関の患者数として集計した。

JP323 転帰調査では結果として 156 名の SFTS 患者の転帰が収集された。これは NESID で公開されている当該期間中の SFTS 患者数の 40.5% (156/385 名) を占めていた。JP323 調査の致死率は 26.3% (41/156 名) であり，この致死率は Kobayashi らが 2020 年に国内の SFTS 患者 133 名の予後を発表した際の致死率 27.1% (36/133 名)[24]と類似した値であった。これらから，JP323 転帰調査の結果は我が国における SFTS 患者の予後を反映しているものと推察された。【2.7.3.3 の表 2.7.3.3-1】に JP322 観察研究と JP323 転帰調査の関係を示した。

2.5.1.4.2 本申請における臨床データパッケージ

(1) 評価資料

国内及び国外で実施した臨床的検討のうち，本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-4 に示した。本申請資料に用いたすべての臨床試験及び臨床研究は，当該実施国の規制要件及び関連する法規制並びにガイドライン等を遵守して実施された。

評価資料には，健康成人男性を対象に実施した 22 日間投与試験 (JP120 試験) 及びトリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験), SFTS 患者を対象に実施した SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) の 3 試験を含めた。それ以外の臨床試験及び JP321 試験の外部対照とした臨床研究 [後方観察研究 (JP322 観察研究) 及び転帰調査 (JP323 転帰調査)] は参考資料として提出することとした。

(2) その他臨床データの利用計画

2021 年に比較的多くの患者を対象に SFTS に対するファビピラビルの有効性を検討した臨床試験成績が，中国から相次いで報告された [50,51]。これら報告におけるファビピラビル投与例の累積致死率は，それぞれ 9.5% (7/74 名) 及び 9.0% (35/390 名) と，いずれも対照に設定した非投与例の累積致死率 18.3% (13/71 名) 及び 20.0% (78/390 名) と比べて低く，特に後者では有意な差があったと報告されている。国内の SFTS 患者数が少なく，中国の臨床試験のような比較的大規模な試験を実施することは困難であることから，有効性評価の有用な参考情報として利用することとした。この際，日本人と中国人の薬物動態の類似性を考慮する必要があることから，申請用法・用量より低い用法・用量ではあるものの，同じコホート内で日本人健康成人と国内在住の中国人健康成人の薬物動態を検討した追加高用量反復投与試験 (JP118 試験) を参考資料とした。更に申請用法・用量投与時の安全性評価の補完のために，日本人の SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19) 患者に 1800/800 mg BID を，14 日間投与した COVID-19 アダプティブ試験 (JP324 試験)，及び 10 日間投与した COVID-19 臨床第 III 相試験 (JP325 試験) の 2 試験も参考資料に含めた。

また国外のデータではあるものの，特殊病態の患者として肝機能障害者の薬物動態を評価した肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験)，腎機能障害者の薬物動態を評価した腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験) を参考資料とした。

表 2.5.1-4 本申請の臨床データパッケージ

評価/参考	試験名 (試験番号) 実施国	対象 (年齢)	用法・用量	被験者数 [a]	投与期間
評価	22 日間投与試験 (JP120 試験) 日本	健康成人男子 (20～39 歳)	1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目から 21 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回，22 日目は 800 mg を 1 回 又はプラセボ	10 名	22 日間
	トリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験) 日本	健康成人男子 (20～39 歳)	コホート 1： 1 日目及び 4 日目にトリアゾラム 0.25 mg を 1 回，3 日目に 1800 mg を 2 回，4 日目に 800 mg を 2 回 コホート 2： 1 日目及び 4 日目にメトホルミン 250 mg を 1 回，3 日目に 1800 mg を 2 回，4 日目に 800 mg を 2 回	各コホート 12 名	4 日間
	SFTS 臨床 第 III 相試験 (JP321 試験) 日本	SFTS 患者 (20～84 歳)	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	30 名	10 日間

表 2.5.1-4 本申請の臨床データパッケージ (続き)

評価/参考	試験名 (試験番号) 実施国	対象 (年齢)	用法・用量	被験者数[a]	投与期間
参考	追加高用量 反復投与試験 (JP118 試験) 日本	健康成人男子 (20～39 歳)	BID コホート 1： 1 日目は 1 回 1600 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 400 mg を 1 日 2 回 又はプラセボ BID コホート 2： 1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 600 mg を 1 日 2 回 又はプラセボ TID コホート 3： 1 日目は初回 1600 mg，2 回名及び 3 回目は 1 回 400 mg，2 日目以降は 1 回 400 mg を 1 日 3 回 又はプラセボ TID コホート 4： 1 日目は初回 2000 mg，2 回名及び 3 回目は 1 回 400 mg，2 日目以降は 1 回 400 mg を 1 日 3 回 又はプラセボ	32 名	6 日間
	COVID-19 アダプティブ試験 (JP324 試験) 日本	COVID-19 患者 (20～74 歳)	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 又はプラセボ	156 名	14 日間
	COVID-19 臨床第 III 相試験 (JP325 試験) 日本	COVID-19 患者 (20 歳以上)	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 又はプラセボ	84 名	10 日間
	後方観察研究 (JP322 観察研究) 日本	SFTS 入院患者 (20 歳以上)	-	78 名	-
	転帰調査 (JP323 調査) 日本	SFTS 患者 (年齢不問)	-	156 名	-
	肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験) 米国	肝機能障害患者及び健康被験者 (19～69 歳)	パート 1： 1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回 パート 2 (単回投与)： 800 mg を 1 回 パート 2 (反復投与)： 1 日目は 1 回 800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 400 mg を 1 日 2 回	36 名	パート 1 は 5 日間， パート 2 は 1 日又は 3 日間
	腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験) 米国	腎機能障害患者及び健康被験者 (18～79 歳)	1200 mg を 1 回又は 1800 mg を 1 回	27 名	1 日間

[a] 組み入れた被験者数

2.5.1.4.3　規制当局によるガイダンスや助言

SFTS 適応取得を目的としたファビピラビルの[redacted]時，その後の[redacted]に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と治験相談を実施した。

(1) [redacted]相談

JP321 試験に先立ち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（#[redacted]）を実施した。本相談では[redacted]について，PMDA は[redacted]と判断した。一方，[redacted]に関しては以下のように助言した。

1) [redacted]に関して

[redacted] PMDA は，[redacted]することが適切と考える。

[redacted]と助言した。

また，PMDA からは以下の見解が示された。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2) [redacted]に関して

PMDA は，[redacted]と助言した。

上記 PMDA の助言を踏まえ，[redacted]，JP321 試験[redacted]年間（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月末）の[redacted]，JP321 試験の[redacted]を確認することとした。

[redacted]に関しては[redacted]することでPMDAの了解が得られた。また，[redacted]に際しては，PMDAより[redacted]との助言を得た。更に[redacted]との見解がPMDAから示された。

[redacted]については，[redacted]することでPMDAの了解が得られた。また，[redacted]については，[redacted]することでPMDAの了解が得られた。

(2) [redacted]相談

[redacted]などを参考資料とした一変申請の可否について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談 (#[redacted]) を実施した。本相談での相談事項は，[redacted]であった。本相談項目に対するPMDA見解及び助言は以下のとおりであり，相談者はいずれの助言にも了解した。

1) [redacted]に関して

[redacted]との見解が示された。ただし，PMDAからは以下の留意事項が提示された。

- [redacted]
- [redacted]

また，[redacted]に関してPMDAは，[redacted]と助言した。

2) [redacted]に関して

[redacted]

[redacted]と助言した。

2.5.1.4.4　開発計画全体における申請のタイミングの妥当性

2021 年に SFTS に対するファビピラビルの有効性を示唆する医師主導臨床研究結果が論文化された[52]。同年，中国からもファビピラビル投与によって，SFTS 患者の致死率を低下させる研究結果が論文化された[50,51]。これら論文報告を受けて，同年末に 296 名の国内 SFTS 医療従事者有志から「マダニ媒介感染症 (重症熱性血小板減少症候群；SFTS) 対策としてのファビピラビルの早期臨床使用に関する要望」，及び[redacted]から「マダニ媒介性感染症 (重症熱性血小板減少症候群；SFTS) 対策としてのファビピラビルの早期適応取得に関する要望」が，それぞれ厚生労働省へ提出された。更に翌 2022 年 1 月にも，[redacted]から「致命率が極めて高い重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者を重症化や死亡から救うためのファビピラビル早期臨床使用に関する要望」が厚生労働省へ提出された。

また，[redacted]相談の場において，[redacted]より，「臨床研究の事務局を担当していた関係で，毎年数件ファビピラビルが SFTS にいつ投与できるのか問い合わせがある。臨床医としては抗ウイルス薬がないというのは戦う武器がないということと同意であり，医師やそれを受け止める患者様やご家族にも辛い思いをさせてしまうことになる。SFTS は，いわゆるウイルス出血熱であり，鼻や肛門から下血する際には看護師も恐々看護している。致死率が 27%ということが周知されるにつれ，この抗ウイルス薬が臨床の現場で使えることをすべての医療従事者が望んでいる。」との発言があった。

JP321 試験では，ファビピラビル投与による投与開始後 28 日目までの累積致死率は事前に設定された閾値を下回らなかったが，以下の根拠から 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ている。

- 閾値に用いた 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ること。
- JP321 試験と JP322 観察研究とのマッチング比較でみると，ファビピラビルは致死率を半減させていること。
- 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ること。

一方，安全性については従来認められている安全性プロファイルを逸脱することはなく，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ている。

これまで述べたように，SFTS は流行地域の拡大傾向を認め患者数も年間 100 件を超える年があるにも関わらず，治療法は確立されておらず治療薬の開発も進んでいない。国内にこの様な致死率の高いウイルス感染症が存在し，かつ，その発生が続くことを考えると，要望書にあるようにファビピラビルの早期臨床使用を可能とすることが急務と判断した。このため，表 2.5.1-5 に示した効能・効果，用法・用量を追加する承認事項一部変更承認申請するに至った。

表 2.5.1-5 追加する効能・効果，用法・用量

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。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

ファビピラビルは，国内で 2014 年 3 月に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。) を適応症として承認を取得している。その後，生物薬剤学に関する新たな試験成績はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理評価に関する概要

申請用法・用量である 1800/800 mg BID 投与時のファビピラビルの薬物動態は，国内の健康成人を対象とした JP120 試験，SFTS 患者を対象とした JP321 試験及び COVID-19 患者を対象とした JP325 試験で評価した。JP120 試験では，薬物動態パラメータをモデルに依存しない解析法により算出し，併せて反復投与期間中の薬物動態パラメータを不可逆的阻害を組み込んだ薬物動態 (MBI-PK) モデルにより推定した。また，ファビピラビルは動物で精巣の病理組織学的異常が認められていることから，精巣関連の内分泌検査を実施した。JP321 試験及び JP325 試験では，薬物動態パラメータを母集団薬物動態 (PPK) 解析により算出した。JP325 試験は今回の申請効能・効果を対象とした試験ではないが，申請用法・用量と同じ用法・用量，投与期間で実施しているため，その結果を安全性評価の参考に利用することの適切性を検討する目的で，薬物動態を評価した。

ファビピラビルの薬物動態への内因性要因の影響は，国内の健康成人を対象とした JP118 試験，国外の肝機能障害患者を対象とした US109 試験及び腎機能障害患者を対象とした US120 試験で評価した。今回の一部変更承認申請では，ファビピラビルの有効性評価の参考として中国の臨床研究 [50,51]の結果を利用した。中国の臨床研究を利用することの適切性を検討する目的で，申請用法・用量とは異なる用法・用量ではあるものの，組み入れた被験者に日本人及び中国人が含まれる JP118 試験の結果を用いて両者の薬物動態を比較した。US109 試験では，Child-Pugh 分類に基づいて軽度，中等度及び重度肝機能障害に分類した肝機能障害患者の薬物動態を，これらの肝機能障害患者と年齢，体重，性別及び人種でマッチングさせた健康被験者と比較することで，ファビピラビル及び M1 の薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価した。用法・用量は，軽度，中等度肝機能障害患者及びそのマッチングさせた健康被験者に対しては 1 日目に 1 回 1200 mg を 2 回，2 から 5 日目に 1 回 800 mg を 2 回投与，重度肝機能障害患者及びそのマッチングさせた健康被験者に対しては 1 日目に 1 回 800 mg を 2 回，2 及び 3 日目に 1 回 400 mg を 2 回投与 (重度肝機能障害患者は 6 名のうちはじめの 2 名を 800 mg 単回投与) とした。マッチングさせた健康被験者に対する肝機能障害患者の薬物動態パラメータ (C_{max}，AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}12}$) の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲内にある場合，ファビピラビル及び M1 の薬物動態に対する肝機能障害の影響はないと事前に定義した。US120 試験では，クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 推定値が 90 mL/min 以上，60～89 mL/min，30～59 mL/min 及び 30 mL/min 未満の被験者を，それぞれ健康被験者，軽度，中等度及び重度腎機能障害患者と定義し，これらの腎機能障害患者と健康被験者の薬物動態を比較することで，ファビピラビル及び M1 の薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価した。投与量は健康被験者に対して 1800 mg を 1 回，腎機能障害患者に対して 1200 又は 1800 mg を 1 回と両者で異なることから，腎機能障害の影響を評価する際には薬物動態パラメータを投与量で標準化した。健康被験者に対する腎機能障害患者の薬物動態パラメータ (AUC_{inf}/Dose 及び C_{max}/Dose) の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲内にある場合，ファビピラビル及び M1 の薬物動態に対する腎機能障害の影響はないと事前に定義した。

外因性要因の検討として，*in vitro* で申請用法・用量でのファビピラビルの薬物相互作用リスクを評価した。その結果，ファビピラビル又は M1 の CYP2C8, CYP3A, MATE1, MATE2-K，有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3 阻害作用に基づく薬物相互作用が懸念された。このうち，CYP2C8，OAT1 及び OAT3 は初回承認時に健康成人を対象とした

臨床薬理試験で検討済みである。一方，CYP3A，MATE1 及び MATE2-K は未検討であったため，健康成人を対象とした JP126 試験で，CYP3A 基質薬としてトリアゾラム，MATE 基質薬としてメトホルミンを用いて，これら基質薬の薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響を評価した。被相互作用薬であるトリアゾラム及びメトホルミンは，いずれも薬物動態が線形であり反復投与による蓄積がないことから，それぞれ臨床用量範囲内の投与量の単回投与とし，トリアゾラム 0.25 mg 又はメトホルミン塩酸塩 250 mg を 1 及び 4 日目に経口投与した。ファビピラビルは申請用法・用量の 1800/800 mg BID とした場合，投与 2 日目には定常状態に達することから，3 及び 4 日目に 1800/800 mg BID で 2 日間経口投与した。被相互作用薬単独投与時 (1 日目) に対するファビピラビル併用時 (4 日目) の被相互作用薬の薬物動態パラメータ (C_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}) の幾何平均比の 90%信頼区間がいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあるとき，ファビピラビルと被相互作用薬の薬物相互作用はないと事前に定義した。

2.5.3.2　薬物動態

2.5.3.2.1　1800/800 mg BID 投与時の薬物動態

JP120 試験でファビピラビルを健康成人に 1800/800 mg BID で投与した時，ファビピラビルの血漿中濃度に蓄積はみられなかった。ファビピラビルの t_{max} の中央値は 1，12 及び 22 日目のいずれも 1.5 hr であった。CL/F の平均は 1 日目に比べて反復投与後に低下したが，12 日目 1 回目と 22 日目で同様であった。$t_{1/2}$ の平均は，1 日目 1 回目と 22 日目でいずれも約 8 hr と同様であった。MBI-PK モデルによるシミュレーションで，最終投与時と同程度のファビピラビルの C_{max} 及び 1 日 AUC が投与 2 日目から得られたことから，ファビピラビルの血漿中濃度は投与 2 日目で定常状態に到達すると考えた。また，1 日目 2 回目投与以降の血漿中濃度は 60 μg/mL 以上の濃度を維持すると推定された【2.7.2.2.2.1 参照】。

2.5.3.3　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討

2.5.3.3.1　日本人と中国人の相違

JP118 試験でファビピラビルの薬物動態は日本人及び中国人で大きな違いがなく，両者のアルデヒドオキシダーゼ (AO) 活性の分布も大きく異ならないと考えられた【2.7.2.2.2.2 参照】。このことから，SFTS に対するファビピラビルの有効性評価の際の参考として，中国の SFTS 患者を対象とした臨床研究の結果を利用することは可能と判断した。

2.5.3.3.2　疾患の影響

JP321 試験でファビピラビルを SFTS 患者に 1800/800 mg BID で投与した時，PPK で推定した定常状態時の C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24} の幾何平均はそれぞれ 89.88 μg/mL，49.43 μg/mL 及び 1669.70 μg·hr/mL で，MBI-PK モデルで推定した健康成人の薬物動態パラメータのそれぞれ約 0.90 倍，0.75 倍及び 0.82 倍であった。同様の用法・用量を SFTS 患者に投与した医師主導臨床研究では，定常状態時のピークの平均が約 60 μg/mL，トラフの平均が約 40 μg/mL であり，いずれの臨床試験でも SFTS 患者のファビピラビルの血漿中濃度は健康成人より低かった。その原因として原疾患及び合併症や，補液投与などの入院管理下での医療介入の影響が考えられた。

JP325 試験でファビピラビルを COVID-19 患者に 1800/800 mg BID で投与した時，定常状態時の C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24} は，健康成人より低かったものの SFTS 患者と大きく異なら

なかった【2.7.2.3.1.1 参照】。このことから，ファビピラビルの安全性評価の際の参考として，COVID-19 患者の結果を利用することは可能と判断した。

2.5.3.3.3　肝機能の影響

(1)　肝機能の影響

ファビピラビルの C_{max} 及び AUC (AUC_{inf} 及び AUC_{0-12}) は，健康被験者と比較して，軽度肝機能障害患者ではそれぞれ約 1.6 倍及び 2.1 倍，中等度肝機能障害患者ではそれぞれ約 1.4 倍及び 2.0 倍，重度肝機能障害患者ではそれぞれ約 2.1 及び 6.3 倍に上昇した。ファビピラビルは肝代謝型薬剤であるため，その薬物動態が肝機能障害の影響を受けたと考えた。一方，SFTS 患者では，肝機能関連の臨床検査値とファビピラビルの C_{max} 及び AUC_{0-24} に相関はなかった。SFTS 患者では臓器障害や消化器症状など[89,90]に起因した薬物動態の変動要因が複数存在することが原因で，肝機能の影響がみられなかった可能性があった【2.7.2.3.1.3 参照】。

(2)　慢性的な肝機能障害を有する SFTS 患者へのファビピラビル投与の可否

SFTS は生命にかかわる重篤な疾患であり，特異的な治療法が存在しない[89]。上記のように SFTS 患者では肝機能検査値とファビピラビルの血漿中濃度に相関がなかったことも考慮すると，SFTS 患者にファビピラビルを投与する際には，肝機能の影響を考慮するよりも救命を優先すべきと考えた。仮に慢性的な肝機能障害を有する患者が SFTS に罹患した場合でも，肝機能障害の程度によらずファビピラビルの血漿中濃度が上昇する可能性に留意しながら使用することが望ましい【2.7.2.3.1.3 参照】。

2.5.3.3.4　腎機能の影響

ファビピラビルの薬物動態パラメータ (C_{max}/Dose 及び AUC_{inf}/Dose) は，軽度及び中等度腎機能障害患者では健康被験者と同様であった。重度腎機能障害患者では，AUC_{inf}/Dose の健康被験者に対する幾何平均比の 90%信頼区間の上限が事前規定した判断基準上限の 2.0 をわずかに上回ったものの点推定値は約 1.3 であり，C_{max}/Dose は健康被験者と同様であったことから，その薬物動態は健康被験者と大きく異ならなかった【2.7.2.3.1.4 参照】。

M1 の C_{max}/Dose 及び AUC_{inf}/Dose は，軽度腎機能障害患者では健康被験者と同様であった。中等度腎機能障害患者では，C_{max}/Dose は健康被験者と同様であったが，AUC_{inf}/Dose は幾何平均比の 90%信頼区間の上限が 2.0 をわずかに上回った。重度腎機能障害患者では，C_{max}/Dose 及び AUC_{inf}/Dose の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲を上回り，点推定値がそれぞれ約 2.4 及び 5.3 であった。しかし，非臨床試験の結果から M1 に起因する毒性の懸念はほとんどないことから (1.13.1.3 参照)，これらの M1 の薬物動態の変動は臨床上重大な影響はないと考えた【2.7.2.3.1.4 参照】。

以上のように，ファビピラビルの血漿中濃度は腎機能障害の影響をほとんど受けないこと，M1 に起因する安全性上の懸念が小さいことから，腎機能障害患者に対する用量調節は不要とする。

2.5.3.3.5　その他の内因性要因の影響

その他の内因性要因 (体重，年齢，性別及び人種) の影響は，初回承認時 CTD (1.13.1.3) を参照。

2.5.3.4　薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討

2.5.3.4.1　　薬物相互作用

(1)　CYP

In vitro の結果から，ファビピラビルは CYP の基質ではなかった (1.13.1.3 参照)。

ファビピラビルは，*in vitro* で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A の誘導作用を示さなかった (1.13.1.3 参照)【2.6.4.7.3 参照】。また，*in vitro* で CYP2C8 及び CYP3A を阻害したが，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対して薬物相互作用のリスクとなるような阻害作用はなかった。M1 は検討したすべての CYP 分子種を阻害しなかった。ファビピラビル及び M1 のいずれも，時間依存的な CYP 阻害はみられなかった【2.6.4.7.2 参照】。

CYP2C8 基質薬 (レパグリニド) との薬物相互作用は，初回承認時にレパグリニド併用試験 (US111 試験) で評価済みである。US111 試験では，ファビピラビル併用時にレパグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 1.3 及び 1.5 倍に上昇し，ファビピラビルと CYP2C8 基質薬との薬物相互作用が認められた。1800/800 mg BID 投与を想定した CYP2C8 に対するファビピラビルの R 値 [87]は 1.28 であり，US111 試験初回投与量 (1200 mg) 及び C_{max} を用いて算出した R 値 (1.20) と同程度であった。このことから，ファビピラビルの CYP2C8 阻害作用に基づく薬物相互作用リスクは初回承認時と比べて大幅な増大はなく【2.7.2.3.2.1 参照】，初回承認時と同様にファビピラビルと CYP2C8 基質薬の併用に対して注意喚起を行うことが適切である。

In vitro の結果から，1800/800 mg BID 投与を想定した CYP3A に対するファビピラビルの R 値は肝臓で 1.10，消化管で 16.41 といずれもカットオフ基準を上回った。このことから，CYP3A 基質薬 (トリアゾラム) との薬物相互作用を JP126 試験で検討した結果，トリアゾラムの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC_{inf} は，いずれも幾何平均比 (ファビピラビル併用時 / 単独投与時) の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であり，ファビピラビル併用の影響を受けなかった。一方，トリアゾラムの C_{max} の幾何平均比 (ファビピラビル併用時 / 単独投与時) の 90%信頼区間の上限は 1.25 をわずかに上回ったが，点推定値は 1.120 と上昇は軽微であった。薬物相互作用ガイドライン [87]に示された AUC に基づく阻害の程度の判断基準を C_{max} に適用した場合，この点推定値は弱い阻害薬の基準の下限 (1.25 倍の上昇) 未満であった【2.7.2.3.2.1 参照】。これらのことから，ファビピラビルの CYP3A 阻害作用に臨床上重要な意味はなく，注意喚起は不要である。

(2)　トランスポーター

ファビピラビルは P-糖タンパク質 (P-gp)，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2 の基質ではなかった (1.13.1.3 参照)【2.6.4.7.4 参照】。ファビピラビルは，消化管吸収率が 90%以上と推定されることから，仮にファビピラビルの吸収に関わるトランスポーターが阻害された場合でも，ファビピラビルの薬物動態の変動は問題にならない。また，ファビピラビルの尿中排泄は約 1%以下であり，重度腎機能障害患者でも薬物動態パラメータの変動は最大で 1.3 倍程度であったことから，仮にファビピラビルの腎排泄に関わるトランスポーターが阻害された場合でも，ファビピラビルの薬物動態の変動は臨床上問題にならない。これらのことから，乳癌耐性タンパク質 (BCRP)，MATE1 及び MATE2-K に関して，ファビピラビルの基質認識性は *in vitro* で検討しなかった。尿中の主要成分である M1 についても，

抗ウイルス作用を持たないこと，M1 に起因する安全性上の懸念は小さいことから，基質認識性を検討しなかった【2.7.2.3.2.1 参照】。

In vitro の結果，ファビピラビルは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 に対して，M1 は BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2 及び MATE1 に対して，薬物相互作用のリスクとなるような阻害作用はなかった。一方で，ファビピラビルは OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K を，M1 は OAT1，OAT3，MATE2-K を阻害した (1.13.1.3 参照)【2.6.4.9 参照】。

OAT 基質薬 (オセルタミビル) との薬物相互作用は，初回承認時にオセルタミビル併用試験 (JP109 試験) で評価済みである。JP109 試験では，オセルタミビルカルボン酸の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は，いずれも幾何平均比 (ファビピラビル併用時 / 単独投与時) の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であり，ファビピラビル併用の影響を受けなかった。1800/800 mg BID 投与を想定した OAT1 及び OAT3 に対するファビピラビル及び M1 の R 値は，JP109 試験の投与量を用いて算出した R 値から最大で 1.60 から 2.71 まで増加したが，代表的な OAT 阻害薬であるプロベネシドの R 値 (OAT1 で 3.54, OAT3 で 6.42) を上回るものではなかった。これらのことから，ファビピラビル及び M1 の OAT 阻害作用に基づく薬物相互作用リスクは初回承認時と比べて大幅な増大はなく【2.7.2.3.2.1 参照】，ファビピラビルと OAT 基質薬の併用に対して注意喚起は不要である。

In vitro の結果から，1800/800 mg BID 投与を想定した MATE1 及び MATE2-K に対するファビピラビルの R 値は 1.08 及び 1.13，MATE2-K に対する M1 の R 値は 1.05 であり，いずれもカットオフ基準を上回った。このことから，MATE 基質薬 (メトホルミン) との薬物相互作用を JP126 試験で検討した結果，メトホルミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC_{inf} は，いずれも幾何平均比 (ファビピラビル併用時 / 単独投与時) の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であり，ファビピラビル併用の影響を受けなかった【2.7.2.3.2.1 参照】。したがって，ファビピラビルの MATE 阻害作用に臨床上重要な意味はなく，注意喚起は不要である。

(3) AO 及びキサンチンオキシダーゼ (XO)

ファビピラビルの主たる代謝酵素は AO であり，キサンチンオキシダーゼ (XO) もその代謝の一部に関与する。また，ファビピラビルは AO を不可逆的に阻害する (1.13.1.3 参照)。これらのことから，AO 阻害薬，XO 阻害薬及び AO 基質薬を，申請用法・用量のファビピラビルと併用した時の薬物相互作用リスクを改めて検討した。

AO 阻害薬 (ラロキシフェン) との薬物相互作用は，初回承認時にラロキシフェン併用試験 (US108 試験) で評価済みである。US108 試験では，ファビピラビルの血漿中濃度に上昇はみられず，M1 の血漿中濃度はほとんど変動しなかった (1.13.1.3 参照)。このことから，ファビピラビルを 1800/800 mg BID で AO 阻害薬と併用しても，薬物相互作用が生じる可能性は低い。

ファビピラビルの薬物動態に及ぼす XO 阻害の影響については，初回承認時にテオフィリン併用試験 (JP108 試験) で評価済みである。テオフィリンは XO が代謝に関与する[91]ことから本評価に使用した。JP108 試験では，テオフィリン併用によりファビピラビルの血漿中濃度が約 1.3 倍に上昇したことから (1.13.1.3 参照)，XO で代謝される薬剤又は XO を阻害する薬剤をファビピラビルと併用する場合には注意喚起を行うことが適切である。

AO 基質となるヒドララジンとの薬物相互作用は，初回承認時にヒドララジン併用試験 (JP116 試験) で評価済みである。JP116 試験では，ヒドララジンの血漿中濃度はファビピラ

ビル併用によって上昇しなかった (1.13.1.3 参照)。しかし，ヒドララジンの全身クリアランスに占める AO の正確な寄与率が明らかになっていないこと，ファビピラビルが AO への不可逆的阻害作用を示すことを考慮すると，ファビピラビルをヒドララジン以外の AO 基質と併用した際に薬物相互作用が生じる可能性は否定できない【2.7.2.3.2.1 参照】。したがって，初回承認時と同様に，AO の基質となる薬剤をファビピラビルと併用する場合には注意喚起を行うことが適切である。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概観

ファビピラビルの有効性評価は，日本で実施した JP321 試験及びその比較対照として実施した JP322 観察研究並びに JP323 転帰調査を用いて検討した。また，JP321 試験は対照群を置かないオープンラベル試験で実施したことから，これまでに公表されている国内疫学研究に関する論文及びファビピラビルの有効性を検討した論文との比較によってもファビピラビルの有効性を考察した。なお，ファビピラビルの有効性を検討した論文に関して，国内で実施された医師主導臨床研究 (2016 年，2017～2018 年)[52]，中国で実施された SFTS 患者を対象とした単盲検ランダム化試験[50]及びデータベース統合解析[51]は，富士フイルム富山化学株式会社が実施したものではないが，SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性が検討された数少ない報告である。医師主導臨床研究は，富士フイルム富山化学株式会社からアビガン錠が被験薬として提供され公的資金で実施された臨床研究であり，日本人 SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性をはじめて評価した臨床研究であることから，ファビピラビルの有効性評価を補強する参考資料とした。また，中国での単盲検ランダム化試験及びデータベース統合解析の結果は，日本と中国での SFTS に対する医療実態，各 SFTSV 遺伝子型のファビピラビルに対する感受性，日本人と中国人でのファビピラビルの薬物動態が類似していたことから，ファビピラビルの有効性評価の考察に利用した。有効性を評価した臨床試験の一覧を【2.7.3.1.2 の表 2.7.3.1-1】に，有効性評価に利用した臨床研究の一覧を【2.7.3.1.2 の表 2.7.3.1-2】に，有効性評価の参考とした臨床研究の一覧を【2.7.3.1.2 の表 2.7.3.1-3】に示した。

2.5.4.1.1 JP321 試験，JP322 観察研究及び JP323 転帰調査

JP321 試験は，有効性の主要評価項目をファビピラビル投与開始後 28 日目までの致死率とした。なお，単群でのオープンラベルで実施したため，既存対照として NESID の致死率データより算出した 12.5%を閾値として設定し，本試験の致死率の点推定値が閾値を下回ることを検証した。主たる有効性解析対象集団は mITTE [試験に組み入れられ，症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) に治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団] とした。ファビピラビルの用法・用量は 1800/800 mg BID とし，投与期間は医師主導臨床研究の結果から，SFTSV ゲノム量の定量下限未満 (BLOQ) (1250 copies/mL 未満) までの低下が期待できる 10 日間とした。主な組入れ基準は，SFTS の特徴となる症状・所見を有する 20 歳以上 85 歳未満の SFTS 患者とし，SFTS 患者の確定は NIID で実施する RT-PCR 検査で SFTSV が検出された患者とした。体温，嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血，意識障害，血小板数，白血球数，AST，ALT，LDH 及び CPK を SFTS 症状・所見と定義し，「臨床症状・所見及び臨床検査値別ランク分類」【2.7.3.6 の表 2.7.3.6-1】に従い，ファビピラビル投与開始日から「軽快」になるまでの日数を症状・所見持続期間として評価した。なお，「軽快」は，症状・所見ランクが 3 及び 4 の場合はそれぞれ 1 及び 2 以下 (症状・所見ランクが 2 の場合は 1 以下) になってから，翌々日までそのスコアを維持した状態と定義した。

JP322 観察研究は，ファビピラビル投与又は非投与の SFTS 患者での致死率，臨床症状・所見の推移及び臨床検査値推移の差異を明らかにすることを目的に，後方視的非介入観察研究として実施した。対象となる医療機関は，JP321 試験との比較可能性を高めるために JP321 試験と同一とした。対象は RT-PCR 法により SFTSV 陽性が判明し，かつ当該医療機関で入院治療を受けた成人患者とした。調査項目は，症状 (発熱) 発症日，年齢，性別など

の SFTS 患者の背景情報，嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血，意識障害などの臨床症状・所見の推移，体温，血小板数，白血球数，AST，ALT，LDH，CPK などの臨床検査値推移，SFTS に対する治療薬・処置及び入院治療開始後 28 日目までの転帰 (生存又は死亡) などとした。本観察研究で得られた 78 名のデータを JP321 試験 (mITT) と比較した結果，JP321 試験の方が，患者のベースラインの状態が悪い傾向が認められ【2.7.3.3.1 の表 2.7.3.3-2 参照】，2.5.1.4.1 で前述したとおり，JP322 観察研究で収集されたデータは生存患者に偏る傾向がみられた。そのため，JP322 観察研究と JP321 試験との比較可能性を高めるため，PS を用いてマッチングした。PS マッチングでは，JP321 試験 (mITT) と JP322 観察研究の患者を 1：1 の比でマッチングさせた。マッチング調整因子は，年齢，性別，発症からファビピラビル投与 (JP322 観察研究では入院治療) 開始までの日数，合併症の有無，ベースライン時の血小板数及び白血球数とした。臨床検査値の推移は，マッチング前のファビピラビル投与又は非投与の SFTS 生存患者同士 (ファビピラビル投与 20 名，非投与 64 名) 及びマッチング後の SFTS 生存患者同士 (ファビピラビル投与 20 名，非投与 17 名) で比較した。

JP323 転帰調査は，JP321 試験の医療機関を対象に，調査対象患者 156 名の転帰情報 (生存又は死亡) を収集し，致死率を推定した。転帰情報は SFTS 患者を診療した医師より調査しており，JP323 転帰調査は調査期間中の SFTS による死亡患者をほぼ網羅できていると考えられた。NIID が実施した Kobayashi らの疫学研究[24]に基づくと，JP323 転帰調査での SFTS 患者の多くは JP321 試験及び JP322 観察研究と同じ RT-PCR 検査で診断された患者と考えられた。

2.5.4.1.2　公表済みの国内疫学研究

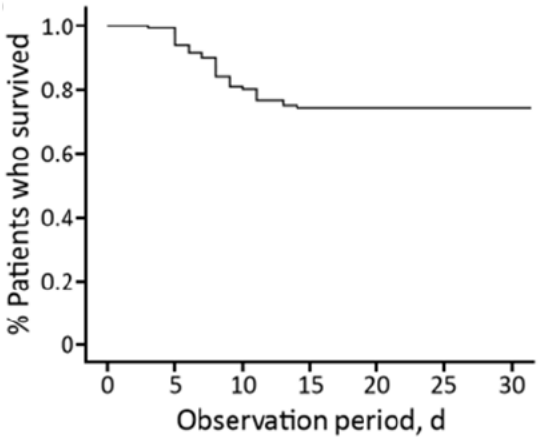
2023 年 6 月末時点で，日本の SFTS 患者の疫学研究に関する文献報告を網羅的に調査した結果，論文 8 報 (Kato ら[23]，Kobayashi ら[24]，Yokomizo ら[25]，Crump ら[92]，Kawaguchi ら[93]，Ashizawa ら[94]，冨田[95]，Kutsuna ら[62]) を確認できた。このうち，国内全体での致死率を報告した文献は Kato ら，Kobayashi ら，Yokomizo ら，Crump ら及び Kutsuna らの 5 報であった。Kato らの疫学研究及びその追加調査として実施した Kobayashi らの疫学研究は，NIID の SFTS 疫学研究グループによって同じ方法で調査されている。具体的には NESID へ SFTS 症例を報告した医師へアンケートを郵送し，その回答に基づき発症後 30 日目までの致死率を報告している。Kato らは SFTS が広く認識されていない 2013 年～2014 年の調査のため，軽症患者が見逃されて致死率が高く見積もられている可能性を考察しているが，その後の Kobayashi らの疫学研究でも 2013 年～2017 年で致死率に大きな変化はなく，Kato らが懸念した致死率が高く見積もられた可能性は低いと考えられた。Kato らの疫学研究では調査期間中の NESID の報告件数 96 名のうち 51%にあたる 49 名が，Kobayashi らの疫学研究では調査期間中の NESID の報告件数 303 名のうち 44%にあたる 133 名が，それぞれ登録されており，両疫学研究はサンプリングバイアスが比較的小さい研究であると考えられた。Yokomizo らの疫学研究は 129 報の SFTS 個別症例報告のシステマティックレビューであり，評価対象例数は 174 名と Kobayashi らの疫学研究の 133 名よりも多い。症例報告数に依存した結果ではあるが，転帰自体は当該 SFTS 患者を診療した医師の報告に基づいており，上記 2 報の疫学研究と同様に死亡の転帰を見逃す可能性は低いと考える。Crump らの疫学研究は，分母に NESID の報告件数，分子に政府統計の総合窓口 (e-Stat) の死亡届数から致死率を算出している。上記の 3 報と異なり症例単位の調査でないことが特徴である。そのため，どのような特性の患者で致死率が高くなるかは不明なうえ，致死率は死亡届に

記載した死因に依存することになる。SFTS は正常な免疫応答を障害し，MOF，敗血症などの合併症を呈することも多い。そのため，死因を「SFTS」でなく，「感染症が原因の全身性炎症反応症候群，臓器不全を伴うもの」や「敗血症性ショック」として報告された症例は本集計には含まれず，致死率が過少に見積もられている可能性は否定できない。Kutsuna らの後方視的非介入観察研究は，全国 1200 以上の診断群分類包括評価 (Diagnosis Procedure Combination，DPC) 対象病院の入院患者データベースを用いて SFTS で入院した成人患者での致死率を算出している。この研究では，2013 年 4 月から 2021 年 3 月までの NESID の報告件数 579 名のうち 71%にあたる 412 名が登録されており，日本の SFTS 患者の実態を反映していると思われる。しかし，本研究は致死率の検討を目的としたものではなく，本解析では研究期間中に入院した 451 名から 20 歳未満の患者 6 名及び入院後 3 日以内に生存退院又は死亡した患者 33 名を除外した 412 名を対象としていることから，本研究期間中の真の致死率は不明である。Kawaguchi ら，Ashizawa ら及び冨田の 3 報は，地域限定的でサンプリングバイアスが大きい可能性を否定できず，これら 3 報から国内全体の致死率を推定するには限界があるものの，国内 SFTS 患者の致死率を調査した研究報告は少ないため，今回の網羅的調査により得られた情報はすべて用いて国内の致死率を推定することとした。なお，冨田の報告では，致死率は NESID の届出時の情報から算出していた。

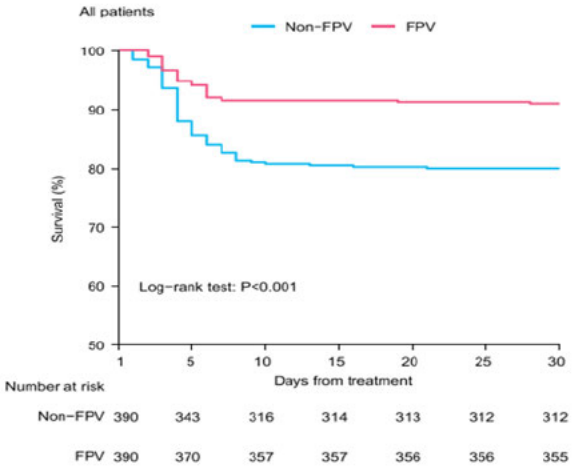
上記 8 報の致死率算出に用いた個々の患者の観察期間は，Kobayashi らの発症後 30 日以内のほかは，特に記載されておらず不明であった。しかし，冨田を除く 7 報は，SFTS 患者を診療した医師による転帰報告をもとに致死率を算出しており，調査期間中の SFTS による死亡患者数が実際の死亡者数を下回ることはないと考えられる。一方，JP321 試験はファビピラビル投与開始後 28 日目までの転帰を確認している。SFTS 患者の死亡は一般的に発症 2 週間以内の臓器不全期までに生じるとされ，事実 Kobayashi らの疫学研究や中国のデータベース統合解析 (Non-FPV 群) でも大部分の死亡例は発症 2 週間以内に認められている (図 2.5.4-1 参照) ことから，JP321 試験は当該医療機関の SFTS による死亡患者をほぼ網羅できていると考えられた。したがって，JP321 試験と上記 8 報の観察期間が異なっていたとしても両者の致死率の比較には影響せず，有効性評価の比較は可能と考えられた。

図 2.5.4-1 SFTS 患者の生存曲線

a) 国内での SFTS 患者の生存割合 [24]



b) 中国での SFTS 患者の生存割合 [51]



Non-FPV：ファビピラビル非投与例，FPV：ファビピラビル投与例
Kobayashi らの文献 [24]の Fig 3 及び Yuan らの文献 [51]の Fig 2 より抜粋，改変

2.5.4.1.3　医師主導臨床研究

医師主導臨床研究[52]は，2016 年と 2017 年～2018 年の 2 つの時期にほぼ同一計画の 2 研究として実施され，1 報の論文に纏められた臨床研究である。当該臨床研究は多施設共同，オープンラベル，非対照試験として実施され，ファビピラビルの用法・用量は 1800/800 mg BID，投与期間は 7～14 日間，主要評価項目は投与開始後 28 日間の患者生存率であった。主な選択・除外基準は JP321 試験と同様であった (表 2.5.1-3 参照)。人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は JP321 試験の mITT と大きく異ならず，年齢 (中央値)，男性の割合，BMI (中央値) はそれぞれ，JP321 試験 (mITT) で 72 歳，78.3%，22.3 kg/m^2，医師主導臨床研究で 71 歳，60.9%，22.2 kg/m^2 と類似していた【2.7.6.6.2.1 の表 2.7.6.6-2 参照】【2.7.3.6 の表 2.7.3.6-12 参照】。また，ベースライン時の SFTSV ゲノム量 (平均±標準偏差) は，JP321 試験 (mITT) で 4.5±1.8 $\log_{10}$ copies/mL (生存患者 4.3±1.8 $\log_{10}$ copies/mL，死亡患者 6.3±0.3 $\log_{10}$ copies/mL)，医師主導臨床研究で 5.0±1.2 $\log_{10}$ copies/mL (生存患者 4.7±0.9 $\log_{10}$ copies/mL，死亡患者 6.5±1.5 $\log_{10}$ copies/mL) と同程度であり，どちらも死亡患者で高かった。以上より，JP321 試験と医師主導臨床研究の対象患者集団の間に大きな相違はないと考えられた。

2.5.4.1.4　中国での臨床研究

(1)　単盲検ランダム化試験

中国で実施された SFTS 患者を対象とした単盲検ランダム化試験[50]は，単施設 (人民解放軍 154 病院)，単盲検，ランダム化比較試験であり，ファビピラビルの用法・用量は 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 1000 mg を 1 日 2 回 (1800/1000 mg BID)，投与期間は 5 日間以上，組入れ患者数は 150 名 (割付比 1：1)，主要評価項目は退院 1 週間後までの累積致死率であった。選択・除外基準は，年齢が単盲検ランダム化試験では 18 歳以上 80 歳以下に対し，JP321 試験では 20 歳以上 85 歳未満と，より高齢の患者を含めていること以外に，両試験で大きな違いはなかった【2.7.3.6 の表 2.7.3.6-11 参照】。人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は，JP321 試験と比べて患者の平均年齢が 5～7 歳程度若く，女性の割合が約 60%と高かった【2.7.3.3.1 の表 2.7.3.3-2 参照】【2.7.3.6 の表 2.7.3.6-13 参照】。

(2)　データベース統合解析

データベース統合解析[51]は，中国の SFTS 患者を対象とした 2 つのファビピラビル臨床試験 (上記の単盲検ランダム化試験と単群試験) 及びファビピラビル非投与の SFTS 患者サーベイランスの 3 つの臨床研究から収集したデータを用いた統合解析である。解析実施に先立ち，実施医療機関の倫理委員会で実施計画書が承認され，全患者から書面による同意を取得している。本解析はファビピラビルを 3 日間以上投与した患者 439 名とファビピラビル非投与患者 2421 名で構成されている。ファビピラビル投与及び非投与の SFTS 患者の有効性比較には，マッチング比 1：1 の PS マッチングが用いられた。マッチング因子は，年齢，性別，発症から入院治療開始までの期間であった。マッチング後の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は，JP321 試験と比べて患者の年齢 (中央値) が 8 歳程度若く，女性の割合が約 60%と高かった【2.7.3.3.1 の表 2.7.3.3-2 参照】【2.7.3.6 の表 2.7.3.6-14 参照】。

(3) 中国人 SFTS 患者データの利用可能性

日本と中国での SFTS の患者背景，診断方法及び治療の現状といった医療実態を比較したところ，上述したように日本人の SFTS 患者の平均年齢 (約 70 歳)[25] は中国人 (約 62～64 歳) よりも高齢であるものの，SFTS の症状発症から治療開始までの期間は，日本では平均で 4.71 日間 [25]，中国では中央値で 5 日間 [26,51]と報告されており，日本と中国で同程度であった。また，診断方法及び治療方法にも大きな違いはなかった (表 2.5.4-1 参照)。日本人と中国人の SFTS 患者での治療開始時の主要な臨床検査値に関しては，肝機能及び腎機能検査値は日本人 SFTS 患者の方がやや高かったが，SFTS が重篤な状態に至ることもある疾患であることを考慮すると臨床的に意味のある違いではないと考えられた (表 2.5.4-2 参照)。SFTSV に対する抗ウイルス活性については，日本型及び中国型のいずれのクレード分類による SFTSV 遺伝子型に対してもファビピラビルは同等の活性を示し，SFTSV の遺伝学的な違いによる感受性への影響はなかった【2.6.2.2.1 の表 2.6.2.2-1 参照】。日本人健康成人及び中国人健康成人を対象とした追加高用量反復投与試験 (JP118 試験) では，健康な日本人と中国人との間でファビピラビルの薬物動態は類似していると考えられた【2.7.2.2.2.2 参照】。

以上のことより，中国の単盲検ランダム化試験及びデータベース統合解析から得られた有効性データを日本人 SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性評価の考察に利用することは可能と考えられた。

表 2.5.4-1 日本及び中国の SFTS ガイドラインでの診断及び治療の比較

	日本	中国
ガイドライン名	重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き 2019 年改訂新版 [43]	发热伴血小板减少综合征防治指南 (2010 版) (発熱を伴う血小板減少症候群の予防と治療ガイドライン)
診断方法	SFTS 発生地域への居住又は滞在歴，発熱，白血球減少，血小板減少，年齢，発症前 14 日以内のマダニ刺咬歴，SFTS 患者・発症動物との接触歴及び検査 (分離・同定，PCR 法，ELISA 法又は蛍光抗体法/中和試験) に基づいて行われる。	流行病歴 (生活又は旅行歴など，又は発病前 2 週間以内に，丘嶺，林業区域，山地などでの流行季節のマダニ刺咬歴)，臨床症状，及び検査 (PCR，ウイルス単離，ELISA 法又は蛍光抗体法/中和試験等) に基づいて行われる。
治療方法	・SFTS に適応を持つ薬剤はない。 ・敗血症の治療に準じた支持療法を導入することが予後の改善に重要。重症患者では検査結果を待たず抗菌薬の投与を開始。 ・重症例に対して，血漿交換，ステロイド及び G-CSF 投与，持続的血液濾過透析などの報告があるが効果は不明。 ・抗ウイルス療法；リバビリンとファビピラビルが非臨床試験で有効性が示されている。(現時点で SFTS に対しリバビリンを適応外使用することは推奨されない。)	・SFTS に適応を持つ薬剤はない。 ・特異的な治療法はなく，主に対症療法及び維持療法

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay
PCR, polymerase chain reaction

表 2.5.4-2 中国人 SFTS 患者と日本人 SFTS 患者の治療開始時の主要臨床検査値

試験名	データベース統合解析 [51)]		JP321 試験	JP322 観察研究
人種	中国人		日本人	
治療群 (N)	ファビピラビル 投与 (N=390)	ファビピラビル 非投与 (N=390)	ファビピラビル 投与 (N=23)	ファビピラビル 非投与 (N=78)
リンパ球 (%)	23 (15, 33)	23 (15, 33)	28.4 (23.9, 40.6)	28.0 (16.9, 38.0)
好中球 (%)	72 (60, 80)	70 (58, 79)	55.0 (47.5, 68.2)	63.3 (50.0, 76.0)
血小板数 ($\times 10^9$/L)	63 (44, 84)	63 (47, 86)	40 (31, 77)	59 (44, 81)
BUN (mmol/L)	5.47 (4.00, 7.39)	6.38 (4.62, 8.65)	7.0 (5.1, 10.4)	6.8 (5.3, 9.0)
AST (U/L)	83 (49, 166)	95 (51, 191)	138 (82, 439)	138 (66, 270)
ALT (U/L)	37 (26, 68)	45 (29, 81)	78 (38, 150)	65 (33, 98)
LDH (U/L)	389 (265, 652)	406 (282, 624)	680 (364, 1107)	532 (345.5, 845)

中央値 (第 1 四分位点，第 3 四分位点)

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-16 より抜粋，改変】

2.5.4.2　有効性の評価

2.5.4.2.1　JP321 試験の致死率及び致死率が閾値を上回った原因の考察

JP321 試験の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，表 2.5.4-3 に示したとおり，mITT で 13.0% (3/23 名)，mITTE で 15.8% (3/19 名) であり，いずれも治験実施計画書に規定した閾値 12.5%を下回らなかった。

表 2.5.4-3 JP321 試験の致死率と閾値

	患者数	死亡者数	致死率
mITT[a] (SFTSV 陽性患者)	23 名	3 名	13.0%
mITTE[b] (主たる有効性解析集団)	19 名	3 名	15.8%
致死率の閾値	184 名	23 名	12.5%

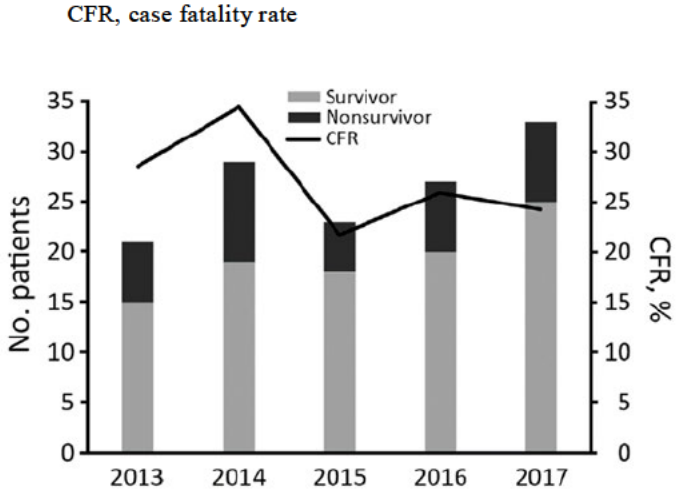
[a] 治験に組み入れられ，治験薬 (ファビピラビル) を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団
[b] 治験に組み入れられ，症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) に治験薬 (ファビピラビル) を 1 回以上投与
された SFTS 患者による集団

【2.7.3.2.1 の表 2.7.3.2-1 より抜粋，改変】

JP321 試験で主要評価項目を達成できなかった (致死率が閾値を上回った) 要因は，以下に示した根拠及び表 2.5.4-4 から，NESID をもとに推定した閾値が SFTS の実際の致死率を反映しておらず，実際の致死率よりも低く設定した可能性が考えられた。

- 2020 年に報告された NIID の Kobayashi らによる 133 名の疫学研究 [24]では，致死率の経年的低下は認められず (図 2.5.4-2 参照)，致死率は JP323 転帰調査 (156 名対象) と同程度の 27.1%であった。
- Kobayashi らによる疫学研究では，年々，医師が SFTS の確定診断に時間を要さなくなったため，発症から届出までの日数 (中央値) が早まっていると報告している (2013～2014 年：14 日間，2017 年：6 日間)。SFTS は，感染症法第十二条第一項の規定により，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。NESID はその届出時の情報を集約しているため，発症から届出までの日数が短くなればその期間の死亡者数も必然的に少なくなる。届出後に死亡した患者情報が網羅されていないことが NESID での致死率の経年的低下に帰結していると Kobayashi らは考察している。
- 表 2.5.4-4 に示したように，JP323 転帰調査の死亡者数と NESID の死亡者数を比較すると，2018 年の死亡者数は，JP323 転帰調査 (11 名) の方が NESID の死亡者数 (4 名) を上回っているため，NESID ではすべての死亡者数を網羅できていないことを富士フイルム富山化学株式会社も確認できた。
- 現在，NESID の致死率が正確でないことは NIID も認識しており，NIID の感染症発生動向調査で届出られた SFTS 症例の概要 [18]では「死亡は感染症発生動向調査の届出時点での情報であることから，正確な死亡数はより多い可能性があり，したがって届出症例における致命率はより高い可能性がある。」との注釈が付くようになった。

図 2.5.4-2 Kobayashi らの疫学研究での致死率の経年的推移



Kobayashi らの文献 [24]の Fig 3 より抜粋，改変

表 2.5.4-4 致死率の経年的推移

＜JP323 転帰調査データ＞

	全体	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
患者数	156	13	31	14	24	34	40
死亡者数	41	3	10	5	6	6	11
致死率	26.3%	23.1%	32.3%	35.7%	25.0%	17.6%	27.5%

＜NESID データ [a]＞

	全体	2013 年	2014 年	2015 年 [b]	2016 年 [b]	2017 年 [b]	2018 年
患者数	388	40	61	60	60	90	77
死亡者数	61	14	16	11	8	8	4
致死率	15.7%	35.0%	26.2%	18.3%	13.3%	8.9%	5.2%

[a] NESID の死亡数の年次推移は現在，2023 年 4 月 30 日現在の情報まで公表されている
[b] 2015 年 1 月～2017 年 9 月までの致死率 (12.5%) を JP321 試験の閾値として設定
2.7.3.3.2 の表 2.7.3.3-5，感染症発生動向調査で届出られた SFTS 症例の概要 [18]の表 2 より抜粋，改変

2.5.4.2.2　国内疫学研究データ (外部対照) との致死率の比較

SFTS 患者にファビピラビルを投与した JP321 試験及び医師主導臨床研究の臨床効果 (致死率，ウイルス消失日) を表 2.5.4-5 に示した。なお，JP321 試験の主たる解析対象集団である mITTE は，発症から 5 日以内の SFTS 患者に限定した集団である。しかし，国内疫学研究データは発症からの経過日数を特に限定していないことから，JP321 試験の mITT を用いて国内疫学研究データと致死率を比較することとした。JP321 試験及び医師主導臨床研究の臨床効果 (致死率, ウイルス消失日) は類似しており, 致死率はそれぞれ 13.0% (3/23 名), 17.4% (4/23 名) であったことから，ファビピラビル投与時の SFTS 患者の致死率は約 15% と推定した。また，表 2.5.4-6 に示したとおり，NESID データ (JP321 試験の閾値)，JP323 転帰調査及び 2.5.4.1.2 で述べた疫学研究 8 報からなる国内疫学研究データの単純平均致死率は 26.4%，各文献等の致死率の推定精度の違いを考慮した DerSimonian-Laird 法による致

死率は 24.6% (両側 95%信頼区間：19.6%，29.6%) であったことから，ファビピラビル投与によって SFTS 患者の致死率を約 4 割低減させると推定された。また，ファビピラビル投与時の SFTS 患者の致死率を JP321 試験よりも高い医師主導臨床研究の致死率である 17.4%，非投与時の致死率を DerSimonian-Laird 法による致死率の両側 95%信頼区間下限値の 19.6%と保守的に見積もった場合でも，ファビピラビル投与時の致死率のリスク比の点推定値は 1.0 を下回った。

表 2.5.4-5 ファビピラビル投与時の臨床効果

試験名	JP321 試験 (mITT[a])	医師主導臨床研究
実施時期	2018 年～2019 年	2016 年～2018 年
致死率	13.0% (3/23 名)	17.4% (4/23 名)
ウイルス消失日 [b] (中央値)	投与 7 日目	投与 7 日目

[a] 治験に組み入れられ，治験薬 (ファビピラビル) を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団
[b] JP321 試験の生存患者 20 名及び医師主導臨床研究の生存患者 19 名の quantitative real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) データから 1250 copies/mL 未満に低下した日 (中央値) を算出

表 2.5.4-6 国内疫学研究の致死率一覧

国内疫学研究	実施時期 (西暦)	致死率	単純平均致死率	DerSimonian-Laird 法による致死率 (両側 95%信頼区間)
NESID	2015～2017	12.5%[a] (23/184)	26.4%	24.6% (19.6, 29.6)
JP323 転帰調査 [b]	2013～2018	28.7%[c] (35/122)		
Kato ら	2013～2014	30.6% (15/49)		
Kobayashi ら	2013～2017	27.1% (36/133)		
Yokomizo ら	2013～2021	35.1% (61/174)		
Crump ら	2013～2018	19.3% (75/388)		
Kawaguchi ら	2008～2020	29.8% (14/47)		
Ashizawa ら	2013～2019	27.3% (6/22)		
冨田	2013～2020	35.7% (5/14)		
Kutsuna ら	2013～2021	18.2% (75/412)		

[a] 2015 年 1 月～2017 年 9 月までの致死率を JP321 試験の閾値として設定
[b] JP321 試験の実施医療機関を対象に 2013 年 3 月～2018 年 11 月の SFTS 患者の診療録から転帰 (生存/死亡) を調査
[c] 転帰調査 156 名からファビピラビル投与患者を除外した非投与患者での致死率

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-11 より抜粋，改変】

2.5.4.2.3　JP321 試験と JP322 観察研究の PS マッチングによる致死率の比較

2.5.4.1.1 で述べたように，JP322 観察研究のデータは生存患者に偏る傾向を認めた。そのため，比較に際して，両者の予後因子のバランスを調整して比較可能性を高めることを目的に，PS を用いてマッチングした。JP321 試験の 1 名に対して PS が近傍する JP322 観察研究の 1 名をマッチング (greedy match) させたところ，JP321 試験 (mITT) の 23 名すべてがマッチングした。マッチングにより両集団の PS は均等な分布に近づき【2.7.3.3.1 の図 2.7.3.3-1 参照】，マッチング後の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は両集団で類似し【2.7.3.6 の表 2.7.3.6-8 参照】，比較により適した集団になったと考えられた。マッチング前の致死率は，ファビピラビル投与で 13.0% (3/23 名)，ファビピラビル非投与で 17.9% (14/78 名)，致死率の差 (リスク差) は-4.9%，リスク比は 0.727 であった。これに対して，マッチング後の致死率は，ファビピラビル投与で 13.0% (3/23 名)，ファビピラビル非投与で

は 26.1% (6/23 名) となり，マッチングによりリスク差は拡大し，その差は-13.0%，リスク比で 0.500 となった【2.7.3.3.2 の表 2.7.3.3-3 参照】。また，mITTE に対してもマッチング比 1 : 1 の PS マッチングを実施したところ，リスク差は-10.5%に拡大，リスク比は 0.600 に低下する結果となり，mITT の場合と同程度の致死率の低減傾向が認められた【2.7.3.3.2 の表 2.7.3.3-4 参照】。

以上より，PS マッチングによって患者背景を揃えて比較可能性を高めた場合，ファビピラビルは SFTS 患者の致死率をほぼ半減させると推測できた。この効果は，2.5.4.2.2 で示した国内疫学研究での致死率に対するファビピラビルの致死率低減効果 (致死率を約 4 割低減) と類似していた。

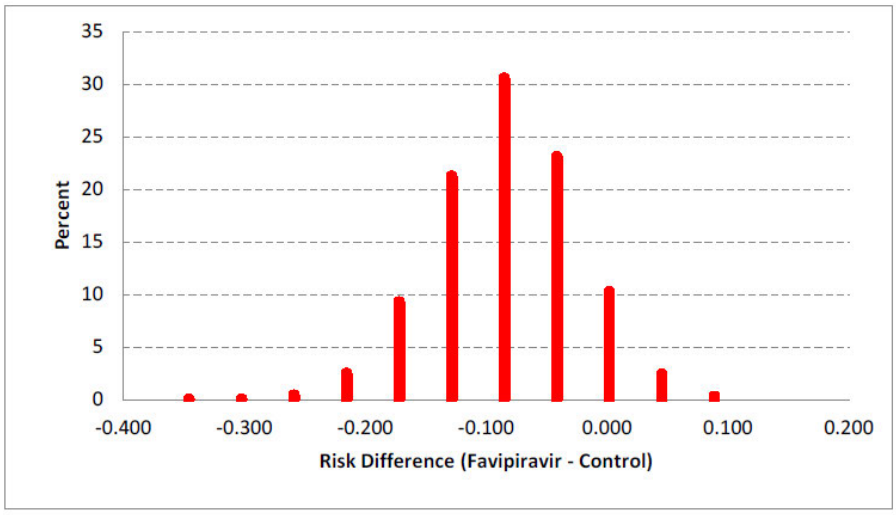
2.5.4.2.4　PS を用いたマッチング結果の頑健性

(1)　10000 回の PS マッチングによる致死率の差の分布

PS を固定した上で，同様の手順のマッチングを 10000 回繰り返した際の致死率の差 (ファビピラビル投与例 – 非投与例) の分布を図 2.5.4-3 に示した。

致死率の差の最頻値は-8.7%，リスク差の平均 (95%信頼区間) は-8.6% (-26.1, 4.3)，ファビピラビル非投与よりファビピラビル投与の致死率が低いことを示す割合 (リスク差が 0 を下回る割合) は 87.1%であり，ファビピラビル投与により死亡リスクが低減する傾向を認めた。また，1 : 2 (ファビピラビル投与 : 非投与) の PS マッチングを実施した場合でも，マッチング後の致死率の差 (リスク差) は-13.9%，リスク比は 0.444 であった。この 1 : 2 マッチングを 10000 回繰り返した場合の致死率の差の分布を図 2.5.4-4 に示した。リスク差の平均 (95%信頼区間) は-7.0% (-15.8, 0.0)，ファビピラビル非投与よりファビピラビル投与の致死率が低いことを示す割合は 93.7%となり，1 : 1 マッチングと同様，ファビピラビル投与により死亡リスクが低減する傾向を認めた。これらの結果から，PS マッチングにより得られた結果は頑健であることが示唆された。

図 2.5.4-3 10000 回の PS マッチング (1:1) による致死率の差の分布

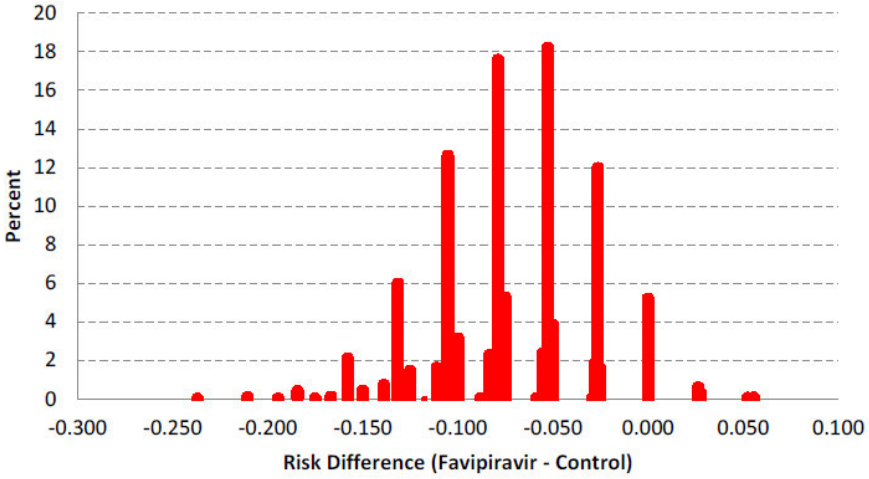


	割合	リスク差の平均 (95%信頼区間 [a])
リスク差 ＜0	87.1%	-8.6% (-26.1, 4.3)
リスク差 ≥0	12.9%	

[a] 2.5%点及び 97.5%点

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 E-6 より抜粋，改変】

図 2.5.4-4 10000 回の PS マッチング (1:2) による致死率の差の分布



	割合	リスク差の平均 (95%信頼区間 [a])
リスク差 ＜0	93.7%	-7.0% (-15.8, 0.0)
リスク差 ≥0	6.3%	

[a] 2.5%点及び 97.5%点

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 E-7 より抜粋，改変】

(2) PS を用いた層化調整及び Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) による死亡リスクの比較

転帰 (生存/死亡) を応答変数，群 (ファビピラビル投与，非投与) を固定効果，3 区分 (又

は 5 区分) の PS の層をカテゴリカルな共変量としたロジスティック回帰モデルの層化調整を実施した。更に，転帰 (生存/死亡) を応答変数，群 (ファビピラビル投与，非投与) を固定効果，PS の逆数を重みとしたロジスティック回帰モデルの Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) 法による解析を実施した。両解析によるオッズ比 (ファビピラビル投与/非投与) を表 2.5.4-7 に示した。いずれの結果も死亡リスクを低減させる傾向を示し，特に IPTW の結果は，調整なしの場合に比べて死亡リスクをより低減させる方向に調整された。

以上より，両解析結果から，PS を用いたマッチング結果の頑健性を確認できた。

表 2.5.4-7 PS を用いた層化調整及び IPTW のオッズ比による死亡リスクの比較

解析方法	治療 [a]	N	オッズ比 [b] (95%信頼区間)
調整なし	ファビピラビル投与	23	0.686 (0.179，2.462)
	非投与	78	
調整なし (PS 対象例)	ファビピラビル投与	23	0.675 (0.176，2.590)
	非投与	77[c]	
層化調整 (3 区分)	ファビピラビル投与	23	0.613 (0.150，2.500)
	非投与	77[c]	
層化調整 (5 区分)[d]	ファビピラビル投与	23	0.656 (0.104，2.926)
	非投与	77[c]	
IPTW	ファビピラビル投与	23	0.525 (0.272，1.014)
	非投与	77[c]	

[a] ファビピラビル投与：JP321 試験，非投与：JP322 観察研究
[b] ファビピラビル投与/非投与
[c] 白血球数が欠測のため PS 推定不可能な 1 名を除外
[d] Estimated by Exact logistic regression

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-14 より抜粋，改変】

2.5.4.2.5　JP321 試験と JP322 観察研究の生存患者の臨床検査値の比較

JP321 試験及び JP322 観察研究に関して，各生存患者 (ファビピラビル投与例 20 名，非投与例 64 名) の共変量 [年齢，発症から投与 (JP322 観察研究では入院治療) 開始までの日数] で調整した臨床検査値推移を比較した。また，mITT を対象に PS マッチングさせた 23 名から死亡患者を除いた生存患者 (ファビピラビル投与例 20 名，非投与例 17 名) の共変量で調整した臨床検査値推移も同様に比較した。SFTS 患者では，血小板数の減少，フェリチンや肝機能障害を示唆する ALT，AST，LDH，CPK の上昇及び血液凝固系の APTT の延長を認めることから，これらの臨床検査値を比較の対象とした。比較の結果，ファビピラビル投与例の方が各臨床検査値の改善が早く，ファビピラビル投与によって SFTS 患者の重篤化を抑制する傾向が示唆された。また，改善の程度はマッチング後に非投与例との差が拡大する傾向を示した【2.7.3.6 の図 2.7.3.6-9 参照】。各臨床検査値推移の詳細を以下に示した。なお，特記しない場合，マッチング前後に共通した結果として記載した。

血小板数の実測値の平均が，一般的に正常範囲の下限値とされる 158,000/μL まで改善した日は，7 日目と 10 日目の実測値の平均から内挿した場合，ファビピラビル投与で 9 日目，非投与で 10 日目であった。フェリチンは，ファビピラビル投与が非投与に比べて投与開始後速やかに改善した。特にマッチング後では，非投与は 4 日目まで悪化し，4 日目，7 日目及び 10 日目でファビピラビル投与と非投与で有意な差が認められた (4 日目 $p < 0.0001$，7 日目 $p = 0.0015$，10 日目 $p = 0.0293$)。肝機能検査値のうち，ALT はファビピラビル投与の方が改善に転じる時期が早かった。AST はファビピラビル投与では 4 日目まで悪化を認め

たが，それ以降はファビピラビル投与，非投与とも改善に転じた。LDH については改善に転じる時期は変わらなかったが，改善の程度はファビピラビル投与の方が大きかった。CPK は，ファビピラビル投与が非投与に比べて投与開始後速やかに改善したのに対して，非投与では 4 日目まで悪化し，特にマッチング後では 4 日目でファビピラビル投与と非投与との間に有意な差が認められた (p = 0.0019)。APTT も同様に，ファビピラビル投与では投与後速やかに改善に転じたのに対して，非投与では 4 日目まで悪化しそれ以降に改善に転じた【2.7.3.6 の表 2.7.3.6-16 参照】。

2.5.4.2.6　中国での臨床研究の結果

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 [51]及びその解析対象となった単盲検ランダム化試験 [50]と JP321 試験及び JP322 観察研究の PS マッチング後の致死率，リスク差及びリスク比を表 2.5.4-8 に示した。

データベース統合解析では，ファビピラビル投与は SFTS 患者の致死率を非投与の 20.0% (78/390 名) から 9.0% (35/390 名) に有意に低下させ (オッズ比 : 0.38，95%信頼区間 : 0.23，0.65)，非投与に比べて SFTSV 量を有意に減少させた (p < 0.001)。データベース統合解析に先立ち中国で実施された単盲検ランダム化試験でも，ファビピラビル投与は SFTS 患者の致死率を 18.3% (13/71 名) から 9.5% (7/74 名) へ半減させ，ウイルス陰性化までの日数 (平均±標準偏差) はファビピラビル投与で 5.6±2.1 日と，対照 (非投与) 群の 6.8±2.8 日より有意に短かった (p = 0.012)。

これら中国の致死率低減の程度 (リスク比 : 0.449 及び 0.517) は，日本人 SFTS 患者を対象とした JP321 試験と JP322 観察研究のマッチング後の結果 (リスク比 : 0.500) と類似していた。なお，致死率はファビピラビル投与の有無に関わらず，中国人 SFTS 患者よりも日本人 SFTS 患者の方が高い傾向がみられた。この傾向は，表 2.5.4-6 で示した国内疫学研究の致死率が 24.6%であるのに対して，中国で 2096 名の SFTS 患者を対象に実施された前向き観察研究 [26]での致死率は 16.2%であったこととも一致する。この致死率の相違の理由は，日本の SFTS 患者の年齢層が中国よりも高齢であることが指摘されている [25]。

表 2.5.4-8 各試験の致死率，リスク差及びリスク比の比較

試験名	データベース統合解析 (PS マッチング)		単盲検ランダム化試験		JP321 試験/JP322 観察研究 (PS マッチング)	
実施国	中国		中国		日本	
治療薬	ファビピラビル	対症療法	ファビピラビル	対症療法	ファビピラビル	対症療法
致死率	9.0% (35/390)	20.0% (78/390)	9.5% (7/74)	18.3% (13/71)	13.0% (3/23)	26.1% (6/23)
リスク差 [a]	-11.0%		-8.9%		-13.0%	
リスク比 [b]	0.449		0.517		0.500	

[a] ファビピラビル – 対症療法
[b] ファビピラビル / 対症療法

【2.7.3.3.2 の表 2.7.3.3-7 より抜粋，改変】

2.5.4.3　サブグループに対する有効性

2.5.4.3.1　NEWS 及び予後予測モデルによる重症度別の有効性

JP321 試験 (ファビピラビル投与) 及び JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与) の National Early Warning Score (NEWS)[96]を用いた重症度別の致死率を比較した。NEWS は主に急性患者のトリアージを目的とした指標で 0～20 点で評価され，NEWS が 4 点以下を低度リスク群，5～6 点を中等度リスク群，7 点以上を高度リスク群に分類している。特に高度リスク群では，7～8 点の敗血症患者の 30 日致死率が 13.3%であったのに対し，9～20 点の敗血症患者では 27.6%と，致死率が著しく上昇することが報告されている[97]。

ファビピラビル投与及び非投与ともに NEWS に比例して致死率が上昇する傾向を示した。NEWS が 0～4 点の低度リスク群では，非投与の致死率が 19.0% (4/21 名) であったのに対し，ファビピラビル投与では死亡例はいなかった。また，高度リスク群に分類される NEWS が 9～20 点の患者群では，非投与の致死率が 41.7% (5/12 名) であったのに対し，ファビピラビル投与の致死率は 25.0% (1/4 名) と差が認められ (致死率のリスク比：0.600)，ファビピラビルは死亡する確率が高い患者群に対しても致死率を低減させる効果を示した【2.7.3.3.3 の表 2.7.3.3-8 参照】。

SFTS に特化した 2 つの予後予測モデル (Wang's model，Jia's model) から算出したスコアを基に，救命率の不良なグループで JP321 試験 (ファビピラビル投与) と JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与) の致死率を比較した場合，いずれのモデルでもファビピラビルは致死率を低減させる効果を示した (致死率のリスク比：0.635 及び 0.659)【2.7.3.3.3 の表 2.7.3.3-9 参照】。

以上より，ファビピラビルは救命率の不良な SFTS 患者に対しても救命効果を有すると考えられた。

2.5.4.4　有効性の考察

2.5.4.4.1　発症からファビピラビル投与までの期間による有効性への影響

JP321 試験及び医師主導臨床研究の SFTS 症状（発熱）発症からファビピラビル投与までの期間の分布を表 2.5.4-9 に示した。JP321 試験（mITT）では，死亡例 3 名は発症 2 日目～4 日目までに分布し，生存例 20 名は発症 2 日目～11 日目までに分布し，生存例は死亡例とは 35%（7/20 名）で重なっていた。医師主導臨床研究では，死亡例 4 名は発症 3 日目～7 日目までに分布しており，生存例 19 名は発症 1 日目～8 日目までに分布し，生存例は死亡例とは 74%（14/19 名）で重なっていた。JP321 試験及び医師主導臨床研究の死亡例はいずれも発熱期（発症 1～7 日目）に投与を開始しており，生存例の投与開始時期は死亡例のそれを包含していた。よって，発熱期にファビピラビルの投与を開始する場合，投与開始時期の違いが有効性（致死率）に影響する可能性は小さいと考えられた。

2.5.1.1.2 で述べたとおり，SFTS 患者の救命には，ファビピラビルを発熱期（発症 1～7 日目）のなるべく早期に投与することにより SFTSV の増殖を抑制し，患者を正常な免疫応答へ早期回復させることが重要と考えられるが，JP321 試験及び医師主導臨床研究での生存例のほとんどは発熱期に投与開始した患者であり，予後予測が容易な発症後期（臓器不全期以降）から投与を開始した患者はわずかであった。

表 2.5.4-9 JP321 試験及び医師主導臨床研究の発症からファビピラビル投与までの日数分布

発症から投与開始まで（日）[a]	JP321 試験（mITT）(N=23)		医師主導臨床研究（N=23）	
	死亡例（n=3）	生存例（n=20）	死亡例（n=4）	生存例（n=19）
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
2	2 (66.7%)	1 (5.0%)	0 (0%)	3 (15.8%)
3	0 (0%)	4 (20.0%)	1 (25.0%)	0 (0%)
4	1 (33.3%)	2 (10.0%)	0 (0%)	4 (21.1%)
5	0 (0%)	8 (40.0%)	1 (25.0%)	2 (10.5%)
6	0 (0%)	1 (5.0%)	1 (25.0%)	5 (26.3%)
7	0 (0%)	1 (5.0%)	1 (25.0%)	3 (15.8%)
8	0 (0%)	2 (10.0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
11	0 (0%)	1 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)

[a] 発症日を 1 日目とした

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-15 より抜粋，改変】

2.5.4.4.2　JP321 試験の Lack of Efficacy (死亡患者) の考察

JP321 試験の SFTS 患者 23 名（mITT）について，死亡患者 3 名と生存患者 20 名（平均値）に分けてファビピラビル投与前の患者背景を表 2.5.4-10 に示した。なお，治験責任医師及び治験依頼者とは独立した効果安全性評価委員会で，死亡患者 3 名ともファビピラビルの副作用により死亡したものではないと判断されている。

表 2.5.4-10 SFTS 死亡患者及び生存患者のファビピラビル投与前の患者背景

	死亡患者 1 (患者番号 [redacted])	死亡患者 2 (患者番号 [redacted])	死亡患者 3 (患者番号 [redacted])	生存患者 20 名 (平均値)
年齢	8[redacted]	8[redacted]	8[redacted]	67.7
性別	女	男	男	-
発熱発症からファビピラビル投与開始までの日数[a] (日)	2	2	4	4.1
体温 (ºC)	36.8	38.8	37.5	37.5
SFTSV ゲノム量 (copies/mL)	1.7×10^6	4.4×10^6	1.2×10^6	2.0×10^4
白血球数 (/μL)	810	1,100	1,000	1,867
血小板数 (/μL)	25,000	29,000	40,000	59,000
AST (U/L)	711	217	812	245.9
ALT (U/L)	226	101	317	98.3
LDH (U/L)	910	1,435	1,100	725.8
BUN (mg/dL)	40.8	44.7	19.7	20.2
Cr (mg/dL)	*1.77*	*2.23*	0.71	0.95
CL_{Cr} (mL/min)	18.49	19.18[c]	*56.53*	66.2
CPK (U/L)	283	262	*1,024*	765.7
Ferritin (ng/mL)	6,399	21,262	9,373	10,958
IL-6 (pg/mL)	121.84	224.275	109.47	22.9
TNF-α (pg/mL)	17.225	25.51	9.925	4.1
NEWS (重症度)	5 (中等度)	8 (高度)	10 (高度)	5.4 (中等度)
ファビピラビル投与開始から死亡までの日数[b] (日)	5	5	4	-
血液培養結果	ファビピラビル投与前：陰性 死亡直前：*E. coli*[d] 検出 ⇒ファビピラビル投与開始後に菌血症を伴う敗血症を合併	ファビピラビル投与前： *S. salivarius*[e], *S. oralis*[f] 検出 死亡直前： *K. pneumoniae*[g], *P. vulgaris*[h] 検出 ⇒ファビピラビル投与開始前から菌血症を伴う敗血症を合併	ファビピラビル投与前：*S. aureus*[i] (MSSA), *S. dysgalactiae*[j], *S. mitis*[k]/*S. oralis*[f], *E. coli*[d], *S. salivarius*[e] 検出 死亡直前： *S. aureus*[i] (MSSA) 検出 ⇒ファビピラビル投与開始前から菌血症を伴う敗血症を合併	-

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語版 JCOG 版で Grade 2 を斜体で，Grade 3 以上を下線で示した。
[a] 発熱発症日を 1 日目とした
[b] ファビピラビル投与開始日を 1 日目とした
[c] 聴取した情報 (体重 5[redacted] kg) を基に算出
[d] *Escherichia coli*
[e] *Streptococcus salivarius*
[f] *Streptococcus oralis*
[g] *Klebsiella pneumoniae*
[h] *Proteus vulgaris*
[i] *Staphylococcus aureus*
[j] *Streptococcus dysgalactiae*
[k] *Streptococcus mitis*

添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-12 及び表 E-13 より抜粋，改変

死亡患者 3 名の患者背景の特徴を以下に示した。

(1) 死亡患者 1 (患者番号 [redacted])
- 高齢であった (80 歳以上)。
- ファビピラビル投与前の SFTSV ゲノム量が高かった ($>10^5$ copies/mL)。
- 腎泌尿器系の基礎疾患がないにも関わらず，ファビピラビル投与前の BUN 及び Cr が高値であり，Cr から算出した CL_{Cr} は 20 mL/min 未満と，FDA ガイダンス[98]で定める重度腎機能障害に該当し，既に腎機能障害が進行していた。
- ファビピラビル投与前より意識障害が認められ，投与開始 2 日目には刺激によって開眼する程度 (Japan Coma Scale で II class) まで悪化しており，中枢神経系障害も進行していた。
- 出血は認められなかったが, ファビピラビル投与前の血小板数は 25,000 /μL であり，血液凝固系の障害がみられた。
- ファビピラビル投与前の白血球数が 810 /μL (好中球数 591 /μL) と易感染状態であり，投与開始 2 日目には下痢も発現しており腸管粘膜の傷害が疑われた (後に血中から *Escherichia coli* が検出)。

(2) 死亡患者 2 (患者番号 [redacted])
- 高齢であった (80 歳以上)。
- ファビピラビル投与前の SFTSV ゲノム量が高かった ($>10^5$ copies/mL)。
- 腎泌尿器系の基礎疾患がないにも関わらず，ファビピラビル投与前の BUN 及び Cr が高値であり，Cr から算出した CL_{Cr} は 20 mL/min 未満と，FDA ガイダンスで重度腎機能障害に該当し，既に腎機能障害が進行していた。
- ファビピラビル投与前より意識障害が認められた (呼吸数は 21 回/分とやや多め)。
- 出血は認められなかったが, ファビピラビル投与前の血小板数は 29,000 /μL であり，血液凝固系の障害がみられた。
- 当該患者には糖尿病の基礎疾患があることに加えてファビピラビル投与前の白血球数が 1,100 /μL (好中球数 750 /μL) と易感染状態であり，既に血中から口腔内常在菌 (*Streptococcus salivarius* 及び *Streptococcus oralis*) も検出され菌血症を伴う敗血症の状態であった (後に血中から *Klebsiella pneumoniae* 及び *Proteus vulgaris* が検出)。

(3) 死亡患者 3 (患者番号 [redacted])
- 高齢であった (80 歳以上)。
- ファビピラビル投与前の SFTSV ゲノム量が高かった ($>10^5$ copies/mL)。
- ファビピラビル投与前より意識障害が認められた (呼吸数は 21 回/分とやや高め)。
- 出血は認められなかったが, ファビピラビル投与前の血小板数は 40,000 /μL であり，血液凝固系の障害がみられた。
- 珪肺の既往を有し，ファビピラビル投与前の白血球数が 1,000 /μL と易感染状態であり，更に嘔吐症状を有し消化管粘膜の傷害が疑われ，血中から *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus mitis/Streptococcus oralis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus salivarius* といった口腔内常在菌を含む多数の細菌が検出され菌血症を伴う敗血症の状態であった。

上記 3 名の死亡患者には，以下 3 つの共通点が認められた。

- ファビピラビル投与前の SFTSV ゲノム量が 1.0×10^5 copies/mL 以上であったこと
- 80 歳以上の高齢者であったこと
- 二次的菌血症を伴う敗血症の合併を認めること

上記 3 つの共通点は，単独でも SFTS 患者の大きな予後因子と考えられている。死亡患者 3 名は，これらが互いに影響しあうことでより重篤な感染状態に陥っていたため，ファビピラビル投与によっても病態の改善を誘導することができなかったものと考えられた。なお，ファビピラビル投与前の SFTSV ゲノム量が 1.0×10^5 copies/mL 以上又は年齢が 80 歳以上のいずれかを満たした SFTS 患者 8 名では，ファビピラビル投与により全例生存し (表 2.5.4-11 参照)，ファビピラビルはこれら SFTS 患者の救命に寄与した。

表 2.5.4-11 ファビピラビル投与前の SFTSV ゲノム量が 1.0×10^5 copies/mL 以上又は年齢が 80 歳以上のいずれかを満たした SFTS 患者の転帰

患者番号	年齢	性別	ファビピラビル投与前の SFTSV ゲノム量 (copies/mL)	発症からファビピラビル投与開始までの日数	NEWS (重症度)	転帰
[redacted]	6[redacted]	男	4.3×10^5	7	6 (中等度)	生存
	7[redacted]	男	7.0×10^5	4	9 (高度)	生存
	7[redacted]	女	1.0×10^6	3	0 (低度)	生存
	7[redacted]	男	2.3×10^6	4	5 (中等度)	生存
	7[redacted]	男	3.7×10^5	4	6 (中等度)	生存
	8[redacted]	男	9.5×10^3	2	9 (高度)	生存
	7[redacted]	男	2.4×10^6	4	6 (中等度)	生存
	7[redacted]	男	2.7×10^5	4	不明	生存

添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.2.4-1，Appendix 16.2.4-2 及び Appendix 16.2.6-4 より抜粋，改変

3 名の死亡患者から分離された SFTSV に対するファビピラビルの IC_{90} を表 2.5.4-12 に示した。投与開始前と死亡直前の投与 4 日目で IC_{90} は増加しておらず，ファビピラビルによる SFTSV の耐性化は生じていないことを確認している。

表 2.5.4-12 死亡患者から分離された SFTSV に対するファビピラビルの IC_{90}

	死亡患者 1 (患者番号 [redacted])	死亡患者 2 (患者番号 [redacted])	死亡患者 3 (患者番号 [redacted])
投与開始前 (IC_{90})	133.02 µmol/L (20.90 µg/mL)	42.13 µmol/L (6.62 µg/mL)	87.73 µmol/L (13.78 µg/mL)
投与 4 日目 (IC_{90})	38.46 µmol/L (6.04 µg/mL)	38.08 µmol/L (5.98 µg/mL)	29.75 µmol/L (4.67 µg/mL)

【添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.2.6-5 より抜粋，改変】

2.5.4.4.3　推奨用法・用量

ファビピラビルを 1800/800 mg BID で投与した JP321 試験及び医師主導臨床研究の致死率を国内疫学研究データと比較した結果，JP321 試験と JP322 観察研究との PS マッチングの結果から，ファビピラビル投与は一貫してファビピラビル非投与より SFTS 患者の致死率を低減させる効果が認められた。また，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，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。そのため，ファビピラビルの SFTS 患者に対する推奨用法・用量は「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。」とした。

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 μg/mL であり，NIID が保有する SFTSV 臨床分離株 10 株に対するファビピラビルの IC_{90} (2.33～6.08 μg/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 パ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 感染モデルにファビピラビルを 200 mg/kg/日で投与した場合，感染後 4 日目から投与を開始しても全例生存した。この時のファビピラビル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 μg·hr/mL と推定され，日本人 SFTS 患者にファビピラビルを 1800/800 mg BID 投与した時の血漿蛋白非結合形の 1 日 AUC の平均 (816 μg·hr/mL) はこれを上回った。よって，非臨床の *in vitro* 及び *in vivo* データと比較した場合でも，日本人 SFTS 患者に 1800/800 mg BID 投与した場合のファビピラビル濃度は十分な有効域に達していることから，ヒトに対するこの用法・用量は SFTS に対する投与量として妥当であると判断した【2.7.3.4 参照】。

2.5.4.5 有効性に関するまとめ

SFTS 患者に対するファビピラビル投与時の有効性を以下のように結論付けた。

- JP321 試験で得られた主要評価項目の致死率は，事前に設定した閾値 12.5%を下回らなかったが，国内疫学研究データとの比較により，ファビピラビル投与は SFTS 患者の致死率を低減させると考えられた。
- JP321 試験と JP322 観察研究との PS を用いたマッチングによって, SFTS 患者の患者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。この傾向は国内疫学研究データとの比較結果と類似していた。
- JP321 試験と JP322 観察研究の PS マッチング後の致死率のリスク比は, 中国人 SFTS 患者の致死率のリスク比と類似していた。
- PS マッチングさせたファビピラビル投与と非投与の生存患者で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の回復が早く，ファビピラビルは SFTS 患者の重篤化を抑制する傾向を示した。
- NEWS 及び予後予測モデルを用いた重症度別での評価では，ファビピラビルは救命率の不良な SFTS 患者に対しても救命効果を有すると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

ファビピラビルの安全性評価は，SFTS 患者あるいは COVID-19 患者を対象に日本で実施した臨床試験 3 試験 (JP321 試験，JP324 試験及び JP325 試験) 及び日本で実施した臨床薬理試験 1 試験 (JP120 試験) を用いて検討した。また，日本で実施した臨床薬理試験 2 試験 (JP118 試験，JP126 試験) 及び国外で実施した臨床薬理試験 2 試験 (US109 試験，US120 試験) の試験成績は，特別な状況下及び特殊病態の患者集団 (内因性，薬物相互作用) での安全性評価の検討に利用した。なお，本申請効能・効果以外の疾患を含め，国内外でファビピラビルが投与され，報告された文献及び収集可能であった情報も安全性評価の参考資料とした。

安全性評価の対象は，国内では治験薬を 1 回以上投与し，経過観察をしたすべての被験者，国外では治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者とした。その内訳は，国内の健康成人 66 名，国内の SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) 30 名，国内の COVID-19 患者 240 名，国外の腎機能障害患者 18 名，国外の肝機能障害患者 18 名及び国外の健康成人 27 名であり，計 399 名を対象とした。COVID-19 は申請効能・効果とは別疾患であるが，本申請用法・用量 (1800/800 mg BID) で臨床試験 (JP324 試験及び JP325 試験) が実施されたことや SFTS は患者数が限られていることから，有害事象の検出感度を高めるために安全性評価の対象とした。

安全性の評価項目は，有害事象，一般的な臨床所見，臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン及び生殖関連内分泌検査とした。ただし，JP325 試験では，盲検性を維持するためにファビピラビル投与後の尿酸値の測定結果を開鍵時まで非開示としたため，尿酸値上昇を有害事象としなかった。安全性評価の対象とした試験では，安全性評価項目から確認された有害事象と治験薬との因果関係を，「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係あるかもしれない」，「関係ないらしい」及び「関係なし」の 5 段階又は「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係あるかもしれない」及び「関係なし」の 4 段階，「関係あり」及び「関係なし」の 2 段階のどちらかで評価した。5 段階又は 4 段階では「関係なし」と完全に因果関係が否定された以外の有害事象を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。なお，2.5.5 では，2 段階で評価した因果関係が「関係あり」の有害事象を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象と表記した。

すべての試験間で，臨床検査及びバイタルサインの観察項目に大きな差はなかった。有害事象の程度 (グレード) は，米国国立がん研究所 (NCI) の有害事象共通用語規準 (CTCAE) 又はその翻訳版を参考とし，治験薬との因果関係の判定基準も試験間で大きく異ならなかった。以上のことから，安全性の評価方法に関して，JP325 試験で尿酸値上昇を有害事象としなかったことを除き，試験間で大きな差はなかった【2.7.4.1.1 参照】。

併合解析の有害事象名は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) ver. 26.0 を用いて読み替え，器官別大分類 (SOC) [臨床検査は高位グループ語 (HLGT)] 及び基本語 (PT) で集計し，特にことわらない限り PT 表記とした。

2.5.5.2 被験者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 安全性評価対象となった被験者集団の特徴

日本でファビピラビルを 1800/800 mg BID 投与した SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む)，健康成人 (JP120 試験) 及び COVID-19 患者の人口統計学的特性を表 2.5.5-1 に示した。

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) 及び COVID-19 患者は女性より男性が多かった。SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) の平均年齢は 66.8 歳であり，健康成人と比べて約 40 歳，COVID-19 患者と比べて 15～20 歳高齢であった。SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) の平均体重は 57.4 kg であり，健康成人及び COVID-19 患者と比べて 10 kg 以上軽かった。これは，SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) と健康成人及び COVID-19 患者との年齢の違いに起因するものと考えられた。SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) の肝機能及び腎機能障害の指標とした検査値は，健康成人及び COVID-19 患者に比べて悪化していた。これは，SFTS 患者では一般的に疾患進行に伴う臓器障害により肝機能及び腎機能の検査値異常が高頻度でみられるためと考えられた。

表 2.5.5-1 SFTS 患者，COVID-19 患者及び健康成人の人口統計学的特性

背景因子	1800/800 mg BID				
	SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む)	健康成人 (JP120 試験)		COVID-19 患者	
	ファビピラビル (N=30)	ファビピラビル (N=8)	プラセボ (N=2)	ファビピラビル (N=155)	プラセボ (N=92)
性別 (男/女)	21 (70%)/9 (30%)	8 (100%)/0 (0%)	2/0	106 (68.4%)/49 (31.6%)	59 (64.1%)/33 (35.9%)
年齢 (歳)[a]	66.8 (15.9)	24.9 (2.4)	23.5	47.5 (14.3)	52.9 (16.0)
体重 (kg)[a]	57.4 (10.8)	69.6 (10.2)	65.0	71.5 (15.3)	68.1 (13.3)
肝機能 (正常/異常)[b]	6 (20%)/24 (80%)	8 (100%)/ 0(0%)	2/0	104 (67.1%)/51 (32.9%)	69 (75.0%)/23 (25.0%)
CL_{cr} (mL/min)[a]	68.8 (25.1)	151.2 (33.4)	123.6	110.6 (36.8)	99.9 (31.7)

[a] 平均 (標準偏差)
[b] ベースライン時の AST，ALT，Al-P のいずれかが基準値上限の 120%を超えた場合に肝機能検査値異常とした
2.7.4.1 の表 2.7.4.1-6，表 2.7.4.1-7 及び表 2.7.4.1-8 より抜粋，改変

2.5.5.2.2　曝露の程度

JP321 試験の投与期間は 10 日間で，SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) 30 名に対するファビピラビルの 1 人当たりの総投与量 (平均±標準偏差) は 13413.3±6138.4 mg であった。そのうち SFTS 生存患者 (SFTSV 陰性含む) 27 名に対するファビピラビルの 1 人当たりの総投与量は 14118.5±6062.1 mg であった。JP120 試験の投与期間は 22 日間 (22 日目のみ 1 回投与) で，ファビピラビルの 1 人当たりの総投与量は 33800.0±7353.9 mg であり，COVID-19 患者に対する 1 人当たりの総投与量は 18820.6±5352.6 mg であり，いずれも SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) よりも高い曝露量であった【2.7.4.1 の表 2.7.4.1-5 参照】。

2.5.5.3　有害事象の概要

2.5.5.3.1　有害事象の発現頻度

ファビピラビルを投与した SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) の有害事象の発現率は 86.7% (26/30 名，116 件) であり，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 70.0% (21/30 名，40 件) であった。発現した有害事象の程度は，軽度が 76.7% (23/30 名，78 件)，中等度が 43.3% (13/30 名，26 件)，重度が 26.7% (8/30 名，12 件) であり，そのうち因果関係が否定できない有害事象の発現率は，軽度が 60.0% (18/30 名，33 件)，中等度が 23.3% (7/30 名，7 件) と，因果関係が否定できない有害事象では重度の有害事象はなかった。また，医師主導臨床研究 [52]では，有害事象の発現率は 87.0% (20/23 名) であり【2.7.6.10 の表 2.7.6.10-4 参照】，JP321 試験の発現率と同程度であった。

COVID-19 患者 (JP324 試験及び JP325 試験) では，ファビピラビルの有害事象の発現率

は 67.7% (105/155 名，258 件)，プラセボでは 46.7% (43/92 名，87 件) であり，そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は，ファビピラビルでは 34.2% (53/155 名，108 件)，プラセボでは 7.6% (7/92 名，14 件) であった。ファビピラビル及びプラセボとも，発現した有害事象の約 99%は軽度及び中等度であった。

2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象

これまでの検討から，ファビピラビルは尿酸の尿細管再吸収亢進及び尿細管分泌抑制に関与して，血中尿酸値を上昇させることが明らかとなっている (1.13.1.3 参照)。そのため，ファビピラビル投与では，尿酸値上昇に関連する有害事象が高頻度で発現することが既知であるため，ここでは，尿酸値上昇に関連する有害事象と尿酸値上昇に関連する有害事象を除いた有害事象に分けて記載した。

(1) 尿酸値上昇に関連する有害事象

JP321 試験の SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) での尿酸値上昇に関連する有害事象の発現率は 46.7% (14/30 名，14 件) で，すべて因果関係が否定できないと判断された。程度は，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。また，JP120 試験の健康成人及び JP324 試験の COVID-19 患者での発現率は，それぞれ 100% (8/8 名，8 件) 及び 76.3% (87/114 名，87 件) であり，すべて因果関係が否定できないと判断され，程度はいずれも軽度であった。

(2) 尿酸値上昇に関連する有害事象を除いた有害事象

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) を対象とした JP321 試験では，発現率が 10%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象と定義した。比較的よくみられる有害事象は，高血糖 23.3% (7/30 名，7 件) 及び不眠症 20.0% (6/30 名，6 件)，便秘及び発疹がいずれも 16.7% (5/30 名，5 件)，背部痛が 13.3% (4/30 名，4 件)，口腔カンジタ症，重症熱性血小板減少症候群，高トリグリセリド血症及び誤嚥性肺炎がいずれも 10.0% (3/30 名，3 件) であった。このうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は高トリグリセリド血症 10.0% (3/30 名，3 件) のみで，程度はすべて軽度であった。最も発現率が高かった高血糖は，発現した 7 名のうち，3 名は合併症として糖尿病を有しており，7 名のうち 1 名を除き，510～3000 mg のステロイドが投与されていた。ステロイドは重大な副作用として糖尿病が報告されている[99,100,101]ことから，ステロイド投与により高血糖が発現した可能性が考えられた。

COVID-19 患者では JP324 試験及び JP325 試験を併合解析し，発現率が 2%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象と定義した。ファビピラビルでは，便秘 11.6% (18/155 名，18 件)，不眠症 11.0% (17/155 名，17 件) の他，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7.7% (12/155 名，12 件)，肝機能異常 7.1% (11/155 名，11 件)，発熱及び肝酵素異常がいずれも 6.5% (10/155 名，10 件) であった。特に肝機能異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇などの肝機能障害に関連する有害事象の発現率はプラセボに比べてファビピラビルで高かった。なお，COVID-19 患者でみられた肝機能障害に関連する有害事象は SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) では発現頻度が低く，比較的よくみられる有害事象 (発現率 10%以上) に該当しなかった。

2.5.5.3.3　特に注目すべき有害事象

2.5.5.3.2 で述べたとおり，ファビピラビルは血中尿酸値を上昇させる。健康成人を対象とした JP120 試験では，ファビピラビルを投与した男性被験者の治験薬投与開始 1 日前の血中尿酸値 (平均) は 5.8 mg/dL であり，治験薬投与開始 1 日前からの変化の平均は，投与 22 日目 (最終投与日) で最も大きく 6.3 mg/dL であった【2.7.4.3 の表 2.7.4.3-3 参照】。JP321 試験の SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) では，ベースラインの血中尿酸値 (平均) は，男性で 4.9 mg/dL，女性で 4.3 mg/dL であり，ベースラインからの変化の平均は，投与 10 日目 (最終投与日) が最も大きく，男性で 1.8 mg/dL，女性で 3.0 mg/dL であった。ベースラインからの変化は女性で大きかったが，女性の投与 10 日目の実測値 (平均) は 6.6 mg/dL【2.7.4.3 の表 2.7.4.3-1 参照】と，痛風発作の目安と考えられる 7.0 mg/dL[102]は超えていなかった。

JP321 試験及び JP120 試験の尿酸値上昇に関連する有害事象の発現率は，上述したとおり，それぞれ 46.7% (14/30 名，14 件) 及び 100% (8/8 名，8 件) と，高い発現率であった。また，中等度の痛風が JP321 試験で 1 名に発現した。この患者は痛風発作を数度繰り返している既往があり，偶発的に発現した可能性もあるが，因果関係は否定できないと判断されている【2.7.6.6 参照】。JP321 試験及び JP120 試験の発現時期別の尿酸値上昇に関連する有害事象の発現率を表 2.5.5-2 に示した。尿酸値上昇に関連する有害事象は，いずれの試験でも投与 5 日以内に多く発現した。

以上より，痛風発作の既往のある又は高尿酸血症のある SFTS 患者へ投与する際は，血中尿酸値の上昇及び痛風発作の発現がないか十分観察し，慎重な投与が必要と考えた。

表 2.5.5-2 発現時期別の尿酸値上昇に関連する有害事象の発現率

	投与 5 日以内	投与 6～10 日目	投与 11 日目以降	投与終了後
JP321 試験 [SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む)]	30.0% (9/30 名)	19.0% (4/21 名)	-	4.8% (1/21 名)
JP120 試験 (健康成人)	75.0% (6/8 名)	25.0% (2/8 名)	0% (0/7 名)	0% (0/8 名)

JP321 試験は 10 日間投与のため，投与 11 日目以降を投与終了後として表示した
2.7.6.1 の表 2.7.6.1-12，2.7.4.7 の表 2.7.4.7-5 より抜粋，改変

2.5.5.4　重篤及びその他の重要な有害事象

2.5.5.4.1　死亡

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) を対象とした JP321 試験では，ファビピラビル投与後に 3 名が死亡した。いずれの患者もファビピラビルの投与開始 3～5 日目に SFTS の病態が悪化し，投与開始 4～5 日目に死亡した。3 名とも治験薬との因果関係はないと判断された。また，医師主導臨床研究では，ファビピラビル投与後に病態の悪化により 4 名が死亡した[52]。その他，SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) 以外に死亡例はなかった【2.7.4.2.1.2 参照】。

2.5.5.4.2　死亡以外の重篤な有害事象

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) で，死亡を除く重篤な有害事象の発現率は 16.7% (5/30 名，6 件) であり，そのうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 6.7% (2/30 名，2 件) で，その内訳は肝機能検査値上昇及び痙攣発作各 1 件であった。いずれも程度は中等度でファビピラビルの投与を中止した。肝機能検査値上昇例は処置なく 20 日後に回復し，痙攣発作例はホストイン静注 750 mg，セルシン注射液 10 mg 及びミダゾラム注

10 mg による処置により同日に軽快した。

COVID-19 患者で発現した重篤な有害事象の発現率は，ファビピラビルでは 3.2% (5/155 名，5 件)，プラセボでは 1.1% (1/92 名，1 件) であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は，ファビピラビルで 1.3% [2/155 名，2 件 (肝障害，脳梗塞)] であり，程度はいずれも中等度で，肝障害例は投与中止後に処置なしで回復し，脳梗塞例は臨床症状が治験中止後に発現し抗血小板薬投与により軽快した。健康成人を対象とした試験で重篤な有害事象は発現しなかった。【2.7.4.2.1.3 参照】。

以上より，ファビピラビルを本申請用法・用量 (1800/800 mg BID) で投与する際は，投与開始前及び投与中に肝機能検査を実施し，肝機能の観察を十分に行う必要があると考えた。

2.5.5.5　その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象と定義した。

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) では，投与中止に至った有害事象の発現率は 13.3% (4/30 名，5 件) であった。そのうち因果関係が否定できない有害事象は，肝機能検査値上昇，誤嚥性肺炎及び痙攣発作がそれぞれ 3.3% (1/30 名，1 件) で発現し，いずれも程度は中等度であった。肝機能検査値上昇例は処置なく回復し，誤嚥性肺炎例は治療薬による処置で回復，痙攣発作は治療薬による処置により軽快した。

COVID-19 患者で投与中止に至った有害事象の発現率は，ファビピラビルで 9.7% (15/155 名，18 件) であり，そのうち因果関係が否定できない有害事象の発現率は 9.0% (14/155 名，16 件) であった。これら中止に至った有害事象は，軽度又は中等度であり，肝機能検査値上昇が発現した 1 名が同意撤回のため追跡調査ができず未回復で完了したのを除き，他の有害事象はすべて投与中止後に回復又は軽快した。健康成人を対象とした試験では投与中止に至った有害事象は発現しなかった【2.7.4.2.1.4 参照】。

2.5.5.6　特別な患者集団での安全性

2.5.5.6.1　内因性要因

(1)　年齢

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) では，年齢別 (65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上) での有害事象の発現率は世代間で大きく変わらなかったが，因果関係が否定できない有害事象の発現率は，それぞれ 60.0% (6/10 名，13 件)，71.4% (5/7 名，12 件)，76.9% (10/13 名，15 件) と，高齢になるに伴いでわずかに高くなる傾向がみられた。この傾向は SFTS 生存患者 (SFTSV 陰性含む) でも同様であった【2.7.4.5.1 の表 2.7.4.5-1 参照】。また，SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) と同じ 1800/800 mg BID 投与の COVID-19 患者では，年齢の上昇に伴い有害事象の発現率が高くなる傾向はなかった。有害事象の程度も年齢の上昇に伴い，程度の重い有害事象の発現頻度が増えることはなかった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-54 参照】。

以上のことから，ファビピラビル投与に起因して発現する有害事象は年齢の影響を受け難く，高齢な SFTS 患者へのファビピラビル投与は臨床上特に問題ないと考えられた。

(2)　腎機能

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) の CL_{cr} を，正常腎機能に該当する 90 mL/min 以上，軽度腎機能障害に該当する 60 以上 90 mL/min 未満，中等度腎機能障害に該当する 30 以上 60 mL/min 未満及び重度腎機能障害に該当する 30 mL/min 未満に区分して，有害事象の発現

率を比較した。その結果，正常腎機能患者で 3/3 (3/3 名，11 件)，軽度腎機能障害患者で 83.3% (10/12 名，31 件)，中等度腎機能障害患者で 75.0% (6/8 名，49 件)，重度腎機能障害患者で 1/1 (1/1 名，4 件) であった。該当患者数が少ない区分があるため単純に比較することはできないが，有害事象は腎機能障害の程度が重くなるに伴い発現率が上昇する傾向はなかった【2.7.4.5.1 の表 2.7.4.5-2 参照】。また，COVID-19 患者では重度腎機能障害患者はいなかったが，腎機能障害の程度が重くなるに伴い発現率が上昇すること，程度の重い有害事象の発現頻度が増えることはなかった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-55 参照】。

正常腎機能被験者で有害事象は認められなかったが，軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者では，いずれも 16.7% (1/6 名) で有害事象が発現した。しかし，発現した有害事象の程度は軽度又は中等度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係はなかった。すべての腎機能障害患者でファビピラビルに対する忍容性は正常腎機能被験者と同じく良好であった【2.7.4.5.1 参照】。

以上のことから，ファビピラビル投与により発現する有害事象は，腎機能障害の程度による影響を受け難く，腎機能障害の合併症を有する SFTS 患者に対するファビピラビル投与は臨床上大きな問題はないと考えられた。

(3) 肝機能

治験薬投与前の肝酵素のいずれかの測定値 (ALT，AST，Al-P) が基準範囲上限値の 120% を超えた場合，肝機能検査値異常患者と規定し，正常な肝機能検査値の患者と有害事象の発現率を比較した。SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) での肝機能別有害事象の発現率は，肝機能検査値正常患者で 50.0% (3/6 名，10 件)，肝機能検査値異常患者で 95.8% (23/24 名，106 件) と，有害事象の発現率は肝機能検査値正常患者に比べて異常患者で高く，この傾向は SFTS 生存患者 (SFTSV 陰性含む) でも同様であった。程度が中等度及び重度の有害事象のほとんどは，肝機能検査値異常患者で発現し，重度の有害事象の半数以上は死亡患者で発現したものであった。【2.7.4.5.1 の表 2.7.4.5-3 参照】。肝機能検査値異常患者では，原疾患の重症度や NEWS に基づく全身状態が悪い患者が多かったことから，肝機能検査値正常患者に比べて有害事象の発現率が高く，程度が重いものが多くなった可能性がある【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-59 参照】。初回申請時の申請用法・用量を投与したインフルエンザ患者では，肝機能検査値異常患者で有害事象の発現率が高くなることはなかった (1.13.1.3 参照)。また，COVID-19 患者では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は，肝機能検査値正常患者に比べて異常患者でわずかに高かったが，ファビピラビル及びプラセボともに同様の傾向であった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-56 参照】。

ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回 (1200/800 mg BID) 投与の正常肝機能被験者では 66.7% (8/12 名)，軽度及び中等度の肝機能障害患者ではいずれも 66.7% (4/6 名) に有害事象が発現した。ファビピラビル 800 mg 単回投与の重度肝機能障害患者では有害事象の発現はなく，ファビピラビルを 1 日目は 1 回 800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 400 mg を 1 日 2 回 (800/400 mg BID) 投与の正常肝機能被験者で 16.7% (1/6 名)，重度肝機能障害患者では 1/4 名の発現頻度であった【2.7.4.5.1 参照】。また，肝機能障害患者及び正常肝機能被験者の曝露量別の有害事象の発現率は，ファビピラビルの低曝露集団 [Day 5 (重度の肝機能障害患者及び対応する健康被験者は Day 3) の C_{max} 又は AUC_{0-12} が中央値未満の患者集団] に比べて高曝露集団 [Day 5 (重度の肝機能障害患者及び対応する健康被験者は Day 3) の C_{max} 及び AUC_{0-12} のいずれも中央値以上の患

者集団] で高かった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-53 参照】。しかし，高曝露集団で発現した有害事象の程度は unrelated と判定された中等度の 1 件を除き，すべて軽度であった。

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) では原疾患の重症度の交絡などの可能性があること，COVID-19 患者では肝機能検査値正常患者と異常患者での有害事象の発現率は，ファビピラビル投与患者とプラセボ投与患者で同様の傾向であったことから，ファビピラビル投与に起因して発現する有害事象は，肝機能の影響を受け難いと考えた。一方，重度肝機能障害患者では，健康被験者と比較して C_{max} が約 2.1 倍，AUC が約 6.3 倍まで上昇しており【2.7.2.2.2.3 参照】，有害事象の発現率は曝露量の増加に伴い高くなったことから，重度肝機能障害患者では有害事象の発現率が高くなる可能性があるため，ファビピラビルを投与する際には注意喚起が必要である。

(4) 体重

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) での体重別有害事象の発現率は，40 以上 60 kg 未満で 82.4% (14/17 名，55 件)，60 以上 80 kg 未満で 85.7% (6/7 名，40 件) であった。40 kg 未満及び 80 kg 以上の患者はいなかった。有害事象の発現率は 40 以上 60 kg 未満と 60 以上 80 kg 未満で変わらず，SFTS 生存患者 (SFTSV 陰性含む) でも同様の傾向であった。体重の減少に伴い，程度の重い有害事象の発現頻度が増える傾向はなかった【2.7.4.5.1 の表 2.7.4.5-4 参照】。また，初回申請時の申請用法・用量を投与したインフルエンザ患者では，体重により有害事象の発現率が大きく変わることはなく (1.13.1.3 参照)，COVID-19 患者でも同様であった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-57 参照】。

以上のことから，SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) で発現する有害事象は体重の影響を受け難く，投与量の増加による体重の影響はみられないと考えられた。

(5) 性別

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) の性別の有害事象の発現率は，男性で 90.5% (19/21 名，97 件)，女性で 77.8% (7/9 名，19 件) であった。有害事象の発現率は，因果関係の有無にかかわらず女性に比べて男性で高く，SFTS 生存患者 (SFTSV 陰性含む) でも同様であった【2.7.4.5.1 の表 2.7.4.5-5 参照】。男性では原疾患の重症度や NEWS に基づく全身状態が悪い患者が多かったことから，女性に比べて有害事象の発現率が高くなった可能性があると考えられた【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-60 参照】。また，初回申請時の申請用法・用量を投与したインフルエンザ患者では，男女間で有害事象の発現率は同程度であり (1.13.1.3 参照)，COVID-19 患者でも同様であった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-58 参照】。

SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) では，原疾患の重症度の交絡などの可能性があること，COVID-19 患者では男女間での有害事象の発現率は同程度であったことから，ファビピラビル投与によって発現する有害事象は，性差の影響を受け難く，投与量の増加による性差の影響もみられないと考えられた。

(6) 日本人と中国人の相違

健康成人を対象とした JP118 試験で日本人と中国人での有害事象の発現頻度を比較した【2.7.4.5.1 の表 2.7.4.5-6 参照】。日本人及び中国人の有害事象の発現率は，ファビピラビルではそれぞれ 77.8% (14/18 名，19 件) 及び 100% (6/6 名，8 件) であり，すべて因果関係が否定できない有害事象であったが，いずれも軽度であった。すべての中国人に発現したフ

ファビピラビルに特異的な有害事象である血中尿酸増加は，有害事象が発現した日本人全員に発現していた。また，発現した有害事象の種類は日本人と中国人で大きく変わらず，日本人と中国人との間に有害事象の発現の違いは認められなかった。

2.5.5.6.2　外因性要因

該当なし

2.5.5.6.3　薬物相互作用

In vitro で，ファビピラビルは CYP3A，MATE1 及び MATE2-K に対して，M1 は MATE2-K に対して阻害作用を示したため，本申請用法・用量である 1800/800 mg BID 投与時のファビピラビルの薬物相互作用リスクを見積もった。その結果，ファビピラビル又は M1 の CYP3A 又は MATE 阻害作用に基づく薬物相互作用リスクが示唆された。そのため，ファビピラビルと CYP3A 基質薬のトリアゾラムとの併用による CYP3A 阻害作用，又は MATE 基質薬のメトホルミンとの併用による MATE 阻害作用を検討するためにトリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験) を実施した【2.7.2.3.2.1 参照】。JP126 試験では，ファビピラビルと各基質薬 (トリアゾラム，メトホルミン) 併用時の安全性への影響を検討した。

(1)　CYP3A 基質薬 (トリアゾラム)

ファビピラビルとトリアゾラムの併用投与時の有害事象の発現率は 91.7% (11/12 名，20 件) と，トリアゾラム単独投与時の有害事象の発現率 [33.3% (4/12 名，4 件)] より大幅に増加したが，これはファビピラビルに特異的な事象である血中尿酸増加 91.7% (11/12 名，11 件) によるものと考えられた。また，有害事象の程度はすべて軽度であった。睡眠増強作用を有するトリアゾラムの単独投与時に発現した傾眠の発現率は 33.3% (4/12 名，4 件) であり，ファビピラビルとの併用時では 41.7% (5/12 名，5 件) と，ファビピラビルとの併用により傾眠の発現率が大幅に増加することはなかった。

以上より，トリアゾラムとファビピラビルとの併用時の安全性への影響はないと考えられた。

(2)　MATE1 及び MATE2-K 基質薬 (メトホルミン)

ファビピラビルとメトホルミン塩酸塩の併用投与時の有害事象の発現率は 91.7% (11/12 名，12 件) と，メトホルミン塩酸塩単独投与時の有害事象の発現率 (0%) より大幅に増加したが，これは，下痢 1 件を除きすべてファビピラビルに特異的な事象である血中尿酸増加 91.7% (11/12 名，11 件) によるものと考えられた。また，有害事象の程度はすべて軽度であった。下痢はメトホルミン塩酸塩投与により発現することが知られている[103]が，メトホルミン単独投与時には発現しなかった。ファビピラビルとメトホルミンの併用時に 8.3% (1/12 名，1 件) に発現したが，処置なしで回復した。

以上より，メトホルミンとファビピラビルとの併用時の安全性への影響はないと考えられた。

2.5.5.7　その他の情報

2.5.5.7.1　避妊期間の設定

ファビピラビルは，非臨床試験の結果から，発生毒性 (催奇形性及び胚・胎児死亡) が特定されている。また，臨床使用で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断している (1.13.1.3 参照)。「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][104]及び『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] (以下，添付文書等記載要領 Q&A)[105]が発出されたことに伴い，本一変申請では，申請用法・用量である 1800/800 mg BID が既承認用法・用量 (1600/600 mg BID) を超える投与量であることから，改めて適切な避妊期間を検討した。

(1)　妊娠する可能性のある女性患者の避妊期間

女性 (妊娠する可能性のある女性) については，ファビピラビルの個体間変動を考慮した最終投与日からの血中消失期間 (半減期の 5 倍の期間)[104]を基に設定した。

健康成人を対象にファビピラビルを 1800/800 mg BID 投与した JP120 試験では，投与 22 日目の消失半減期の平均は 8.1 時間であった【2.7.2.2.2.1 参照】。一方，これまでに実施した臨床薬理試験の中で，ファビピラビルの血漿中濃度は重度の肝機能障害患者で最も上昇幅が大きく，消失半減期も延長することが判明している【2.7.2.2.2.3 参照】。したがって，避妊期間の設定にあたり，患者の個体間変動を保守的に見積もった worst-case を想定するために，重度肝機能障害患者の消失半減期を考慮することとした。重度肝機能障害患者でのファビピラビルの消失半減期及び正常肝機能被験者に対する延長幅を表 2.5.5-3 に示した。

表 2.5.5-3 重度肝機能障害患者でのファビピラビルの消失半減期及び正常肝機能被験者に対する延長幅

対象被験者	被験者番号	$t_{1/2}$ (hr)[a]	$t_{1/2}$ の延長幅 [b]
重度肝機能障害患者	US109[redacted]	5.58	3.2
	US109[redacted]	4.62	2.7
	US109[redacted]	10.34	5.9
	US109[redacted]	6.66	3.8
重度患者とマッチングした正常肝機能被験者 (平均)	－	1.74	1

US109 試験のデータを用いてノンコンパートメント解析により $t_{1/2}$ を算出した
[a] 800/400 mg BID の 3 日目の $t_{1/2}$
[b] 同一試験内で同じ用法・用量を投与した正常肝機能被験者に対する比を示した
添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-79 より抜粋，改変

重度肝機能障害患者での消失半減期は正常肝機能被験者と比較して延長し，消失半減期の延長幅の個体別最大値は 5.9 倍であった。健康成人 (JP120 試験) の消失半減期の 5.9 倍を worst-case とし，worst-case でのファビピラビルの推定消失半減期及び血中消失期間を表 2.5.5-4 に示した。

Worst-case での推定消失半減期は 47.79 時間，血中消失期間は 238.95 時間 (10 日間) であった。以上より，女性患者に対してファビピラビルを投与する場合の避妊期間を，投与期間中及び投与終了後 10 日間と設定した。

表 2.5.5-4 Worst-case でのファビピラビルの推定消失半減期及び血中消失期間 (女性にファビピラビルを投与した場合のリスク評価)

対象被験者	消失半減期 [$t_{1/2}$]	血中消失期間 [$t_{1/2}$ × 5 倍]	
	(hr)	(hr)	(day)
健康成人 (JP120 試験)	8.1[a]	40.5	1.7
Worst-case (個体差 5.9 倍を仮定した推定値)	47.79	238.95	10.0

[a] 平均

添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-80 より抜粋，改変

(2) 男性患者の避妊期間

男性については投与後に精液を介して女性パートナーが曝露されるケースを想定し，国外で実施した精液移行性試験 (US107 試験) でのファビピラビルの血漿中及び精液中濃度に基づいて避妊期間を設定した。

1) 個体間変動を考慮したファビピラビルの推定血漿中及び精液中濃度

男性の避妊期間の設定には，女性の場合と同様に，重度肝機能障害患者の血漿中濃度及び消失半減期を考慮した worst-case を想定した。重度肝機能障害患者の個体別最大値から算出した C_{max} 及び $t_{1/2}$ の最大の上昇幅はそれぞれ 3 倍及び 5.9 倍であったことから，健康成人 (JP120 試験) の C_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均にこれらの上昇幅を乗じて推定した血漿中濃度推移を worst-case とした。健康成人及び worst-case でのファビピラビルの推定血漿中及び精液中濃度を表 2.5.5-5 に示した。健康成人の投与終了直後の血漿中濃度を C_{max} として，それぞれの推移を推定した。

表 2.5.5-5 健康成人及び worst-case でのファビピラビルの推定血漿中及び精液中濃度

投与終了後経過日数 (日)	健康成人		Worst-case	
	推定血漿中濃度[a] (μg/mL)	推定精液中濃度[b] (μg/mL)	推定血漿中濃度[c] (μg/mL)	推定精液中濃度[b] (μg/mL)
0	102.630	63.425	307.890	190.276
1	13.162	8.134	217.380	134.341
3	0.216	0.134	108.359	66.966
7	BLOQ	BLOQ	26.925	16.640
14	BLOQ	BLOQ	2.355	1.455
21	BLOQ	BLOQ	0.206	0.127
28	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ

BLOQ：< 0.02 μg/mL

[a] 投与終了直後の血漿中濃度を JP120 試験の最終投与日の平均 C_{max} (102.63 μg/mL) として，JP120 試験の平均 $t_{1/2}$ (8.1 hr) を用いてシミュレーションにより算出した

[b] 精液移行性試験 (US107 試験) の Day 3 及び Day 7 での精液/血漿中濃度比の平均の 95%信頼区間の上限値 (0.618) を，血漿中薬物濃度に乗じて算出した

[c] JP120 試験の平均 C_{max} 及び $t_{1/2}$ にそれぞれの最大の上昇幅 3 倍及び 5.9 倍 (重度肝機能障害患者の個体別最大値に基づく) を乗じた C_{max} (307.89 μg/mL) 及び $t_{1/2}$ (47.79 hr) を用いてシミュレーションにより算出した

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-78 より抜粋，改変】

2) 避妊期間の考え方とリスク評価

男性への投与後に女性パートナーでファビピラビルの初期胚発生毒性及び催奇形性リスクが最大となるケースは，投与開始以降，任意の避妊期間の終了直後に男性が妊娠中の女性と性交渉を行った場合と考えられる。添付文書等記載要領 Q&A[105]及び「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][106]では，“最大推奨臨床用量での曝露量の 25 倍を超える量でのみ生じる影響は，臨床使用で懸念は小さい”とされている。そこで，任意の避妊期間終了直後の健康成人及び worst-case の男性精液を介してファビピラビルに曝露された女性パートナーを想定し，性交渉時点での女性の推定血漿中濃度を非臨床生殖発生毒性試験の無毒性量での曝露量と比較して，安全マージンが 25 倍を上回るか否かにより，ファビピラビルの初期胚発生毒性及び催奇形性リスクを評価した。なお，女性の血漿中濃度は，男性の射精量を 5 mL，女性の血液量を 5 L とし，精液中のファビピラビルがすべて女性の体内に吸収されたと保守的に仮定して算出した。避妊期間終了直後に性交渉した場合の健康成人及び worst-case での安全マージン (男性にファビピラビルを投与した場合の女性パートナーのリスク評価) を表 2.5.5-6 に示した。

健康成人では，投与期間中を含めて避妊期間を設けなかった場合 (避妊期間 0 日) でも，精液を介して曝露された女性パートナーの推定血漿中濃度は，受胎能/初期胚発生試験及び胚・胎児発生試験の無毒性量の C_{max} を大きく下回り，初期胚発生毒性及び催奇形性に関する安全マージンは 71.3 倍及び 459 倍と，十分な広さが確保できると考えられた。Worst-case では，催奇形性に関する安全マージンは 153 倍であり，健康成人の場合と同様に十分な広さが確保できると考えられた。これに対し，初期胚発生毒性に関する安全マージンは 23.8 倍であり，25 倍をわずかに満たさなかった。しかし，ファビピラビルのラット受胎能/初期胚発生試験での胚・胎児異常は，雌親動物への妊娠期間中の投与による影響を反映していると考えられること (1.13.1.3 参照) から，男性の精液を介した女性の曝露が初期胚発生に影響を及ぼす可能性は低く，25 倍の安全マージンをわずかに満たさなかったことが臨床上，大きな問題になることはないと考えられた。

以上のように，男性に対してファビピラビルを投与する場合，避妊期間を設定しなかったとしても，初期胚発生毒性及び催奇形性のリスクは極めて小さいため，男性患者への避妊に関する注意喚起は不要である。

表 2.5.5-6 避妊期間終了直後に性交渉した場合の健康成人及び worst-case での安全マージン (男性にファビピラビルを投与した場合の女性パートナーのリスク評価)

避妊期間 (日)	投与終了後経過日数	健康成人				Worst-case			
		精液濃度 [a] (μg/mL)	精液を介した女性の推定血漿中濃度 [b] (μg/mL)	安全マージン		精液濃度 [a] (μg/mL)	精液を介した女性の推定血漿中濃度 [b] (μg/mL)	安全マージン	
				初期胚発生毒性 [c]	催奇形性 [d]			初期胚発生毒性 [c]	催奇形性 [d]
0	0	63.425	0.063	71.3	459	190.276	0.190	23.8	153
1	1	8.134	BLOQ	> 226	> 1455	134.341	0.134	33.6	217
3	3	0.134	BLOQ	> 226	> 1455	66.966	0.067	67.5	435
7	7	BLOQ	BLOQ	> 226	> 1455	16.640	BLOQ	> 226	> 1455

BLOQ：< 0.02 μg/mL

[a] 精液移行性試験 (US107 試験) での Day 3 及び Day 7 の精液/血漿中濃度比の平均の 95%信頼区間の上限値 (0.618) を血漿中薬物濃度に乗じて算出した

[b] 一般的な男性の射精量の中央値が 3.2 mL，90%信頼区間の上限が 5.5 mL と報告されている[107]ことから，射精量を 5 mL とした。体重 70 kg での血液量が 5.2 L と報告されている[108]ことから，女性の血液量を 5 L とした。本ケースの血漿中濃度は，精液中のファビピラビルがすべて女性の体内に吸収されたと仮定して算出した

[c] ラット受胎能/初期胚発生試験の無毒性量 3 mg/kg/日投与時の C_{max} (4.52 μg/mL) との安全マージンを示した

[d] ラット胚・胎児発生試験の無毒性量 20 mg/kg/日投与時の C_{max} (29.1 μg/mL) との安全マージンを示した

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-81 より抜粋，改変】

2.5.5.7.2　妊娠及び授乳時の使用

日本の JP321 試験，JP120 試験，JP324 試験及び JP325 試験では，女性被験者又は男性被験者の女性パートナーの妊娠は報告されていない。新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に関する再審査期間中に，COVID-19 に対する適応外使用でファビピラビル投与期間中に妊娠していた症例が 1 例報告されたが，母体及び催奇形性を含む胎児への有害事象は報告されていない【添付資料 5.3.6.1 参照】。また，海外からファビピラビルの妊娠中の投与に関する文献 2 報[109,110]が報告されている【2.7.4.5.4 参照】。これらの文献では，現時点では評価例数が少なく，明確に結論付けるには大規模な臨床研究の実施が必要であるが，ファビピラビルがヒトに対して催奇形性を有する可能性は低いと考えられる，と報告している。

ファビピラビルは，非臨床試験で哺乳中ラットの乳汁へ移行し，ヒトでは M1 が母乳中へ移行することが認められている (1.13.1.3 参照)。しかし，授乳婦に対するファビピラビルの使用実績はなく，哺乳中の児への影響が不明であることから，授乳婦への注意喚起を「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。」とした。

2.5.5.7.3　市販後データ

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，国内では複数の臨床研究 (健康成人を対象とした製造販売後臨床試験，SFTS 患者を対象とした医師主導臨床研究，COVID-19 患者を対象とした特定臨床研究及び COVID-19 患者を対象とした観察研究) が実施され，COVID-19 患者を対象とした観察研究では 51,008 名にファビピラビルが投与された[111]。

再審査期間中に入手した国内の副作用で 20 例以上に発現した事象は，高尿酸血症が 234 例，血中尿酸増加が 214 例，肝機能異常が 93 例，肝障害が 49 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 44 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 35 例，発疹が 33 例，肝酵素上昇が 28 例，発熱が 27 例，薬疹が 21 例であった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-62 参照】。死亡に至った副作用は，5 例 6 件 [胃腸出血が 2 例 2 件，肝酵素上昇が 1 例 2 件 (同一症例に胆道系酵素上昇及び肝酵素上昇が各 1 件)，腎不全及び血小板数減少が各 1 例 1 件] であった。また，死亡に至った副作用を除く重篤な副作用は 46 例 63 件であった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-63 参照】【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-64 参照】。

これらの結果を踏まえて，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再審査では，安全性プロファイルが確認され，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。SFTS 患者を対象とした臨床試験と再審査期間中に入手した国内の副作用では，ファビピラビルに特異的な有害事象である血中尿酸上昇の報告数が多かった。しかし，再審査期間中に比較的多く報告された肝機能障害及び発疹に関連する有害事象のうち因果関係が否定できないと判断されたものは，SFTS 患者では発現頻度は高くなかった。

2.5.5.8 安全性に関するまとめ

SFTS 患者に対するファビピラビル投与時の安全性を以下のように結論付けた。

- SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) に発現した有害事象の発現率は 86.7% (26/30 名，116 件) と高頻度であったが，発現した有害事象の 89.7% (104/116 件) は軽度及び中等度であり，安全性に大きな懸念はなかった。
- 因果関係が否定できない重篤な有害事象として肝機能検査値上昇及び痙攣発作各 1 件が認められており，これらの有害事象の発現には十分注意する必要がある。なお，ファビピラビルを投与した SFTS 患者 3 名に死亡を認めているが，独立した効果安全性評価委員会によりファビピラビルとの因果関係は否定されている。
- 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を認めており，痛風発作の既往のある患者及び高尿酸血症のある患者に投与する場合は，血中尿酸値の上昇に留意する必要がある。
- 腎機能障害の程度によって有害事象の発現率及び程度に一定の傾向はなく，SFTSV 感染に伴い腎機能検査値の異常を認める患者に対して，ファビピラビルを投与することは臨床上大きな問題はない。
- ファビピラビルの薬物動態は肝機能によって影響を受けること，肝機能検査値異常の SFTS 患者の有害事象の発現率は正常患者に比べて高いことから，SFTSV 感染に伴って肝機能検査値異常を認める患者にファビピラビルを投与する場合には注意喚起が必要である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

SFTS は，2009 年に中国の研究者によって発見されたダビエバンダウイルスによるダニ媒介性の新興ウイルス感染症である。ヒトへの感染は主に SFTSV 保有マダニの刺咬が原因であり，マダニの活動が活発となる 3～11 月，特に 5～7 月に九州，中国，四国地方で感染する患者が多い。また，近年では，ネコやイヌなどの伴侶動物の SFTSV 感染から飼い主や獣医師への直接的感染事例や死亡例が報告されており，飼い主のみならずこれら患畜に接する獣医療従事者にも大きなリスクであることが明らかとなっている。

SFTS の潜伏期間は 7～14 日間で，発症時の主な症状は，発熱，消化器症状 (食欲不振，嘔気，嘔吐など)，頭痛，筋肉痛であり，病状が進行すると意識障害などの神経症状，歯肉出血や下血などの出血症状を伴う。血液検査では，白血球数や血小板数の減少のほか，AST，ALT，LDH の上昇が認められる。重症例では DIC，MOF などにより一部の患者で死亡に至る。国内では 2013 年の報告以来，800 名を超える感染事例が認められており，その致死率は NIID の報告では 27～31%[23,24]と，国内の感染症としては極めて高いことが判明している。

2.5.6.1.2 現行の治療

SFTSV は発症早期の発熱期 (発症 1～7 日目) に増殖し，その後大量のサイトカイン産生 (サイトカインストーム，過剰免疫) 誘導や病態の悪化により臓器不全期へと進行する。したがって，発症早期の段階で SFTSV の増殖を抑制できる抗ウイルス薬が必要であるが，現時点で SFTS に適応を有する抗ウイルス薬は存在しない。抗ウイルス薬であるリバビリンの有効性について報告はあるものの，「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き」[43]では推奨されていない。よって，治療法は対症療法のみであり，敗血症の治療に準じた支持療法の導入が予後の改善には重要とされている。重症例に対しては，血漿交換療法，回復期血漿療法，免疫グロブリン大量投与，ステロイド，G-CSF 投与及び持続的血液濾過透析などの治療報告があるが，「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き」ではその効果は不明とされている。また，日本では SFTS 患者に対してステロイドパルス療法がしばしば行われるが，Kutsuna らによればステロイドパルス療法は SFTS 患者の予後を改善しなかったと報告している[62]。

以上のことから，致死率の高い感染症に対する治療薬の確立が急務であり，SFTS に対する有効な抗ウイルス薬の開発が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

ファビピラビルは，JP321 試験及び医師主導臨床研究と国内疫学研究データとの比較から，SFTS 患者の致死率を低減させると考えられた。また，JP321 試験と JP322 観察研究との PS マッチング後の致死率のリスク比 (0.500) は，中国の SFTS 患者の致死率のリスク比 (0.449 及び 0.517) と類似しており，ファビピラビル投与により致死率を低減させる効果を確認できた。NEWS 及び予後予測モデルを用いた重症度別での評価では，ファビピラビルは，救命率の不良な SFTS 患者に対してもファビピラビル非投与に比べて致死率の低減効果を示した。また，ファビピラビルは治療開始時の SFTSV ゲノム量が多い患者 (1.0×10^5 copies/mL 以上) でも救命効果を示した。

以上より，SFTS 患者に対するファビピラビルのベネフィット評価では，「致死率の低減効果」及び「救命率の不良な SFTS 患者に対する治療効果」を主要なベネフィットと特定し，以下に各ベネフィットの妥当性を示した。

2.5.6.2.1　致死率の低減効果

JP321 試験の致死率 13.0% (mITT) と医師主導臨床研究の致死率 17.4%から，ファビピラビル投与によっても救命できなかった SFTS 患者の致死率は約 15%と推定された。一方，ファビピラビル非投与の SFTS 患者の致死率は，複数の国内疫学研究データや JP323 転帰調査からなる DerSimonian-Laird 法によれば 24.6%と推定され，ファビピラビル投与により SFTS 患者の致死率を約 4 割低減することが示唆された。この結果は，JP321 試験と JP322 観察研究との PS マッチング後の致死率のリスク比 (0.500) や中国での臨床研究の致死率のリスク比 (0.449 及び 0.517) とも類似していた。

JP321 試験の SFTS 生存患者 20 名では，1 名を除き，ファビピラビル投与開始 7 日目で SFTSV ゲノム量がほぼ BLOQ まで消失した【2.7.3.3.2 の図 2.7.3.3-2 参照】。中国の単盲検ランダム化試験ではファビピラビル投与はファビピラビル非投与に対して SFTSV 消失までの日数を有意に短縮し，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た。また，SFTS 生存患者での臨床検査値推移の比較では，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の改善をより早期から認めた。これらのことから，ファビピラビル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，致死率を低減していると考えられた。

以上のことから，現在，有効な新規抗ウイルス薬が求められている SFTS 治療に対して，ファビピラビルの致死率の低減効果は，主要なベネフィットであると考えた。

2.5.6.2.2　救命率の不良な SFTS 患者に対する治療効果

NEWS を用いた重症度別での致死率の評価では，高度リスク群に分類される NEWS が 9～20 点の患者群に対して，ファビピラビル投与は非投与に比べて致死率を低減させた (致死率のリスク比：0.600)。また，SFTS に特化した Wang らや Jia らによる予後予測モデルによる重症度別の致死率評価でも，救命率の不良な患者グループで，ファビピラビル投与は非投与に比べて致死率を低減させる効果が確認された (致死率のリスク比：0.635 及び 0.659)。更に，ファビピラビルは，SFTS 患者の予後因子と考えられている SFTSV ゲノム量が多い (1.0×10^5 copies/mL 以上) 患者や 80 歳以上の高齢患者に対しても救命効果を示した (SFTSV ゲノム量が 1.0×10^5 copies/mL 以上，80 歳以上及び菌血症を伴う敗血症の合併の 3 項目をすべて満たした死亡例 3 名は除く)。

以上のことから，ファビピラビルは，救命率の不良な SFTS 患者の救命に寄与することが示唆された。そのため，救命率の不良な SFTS 患者に対する治療効果は，ファビピラビルの主要なベネフィットであると考えた。

2.5.6.3　リスク

SFTS 患者及び健康成人を対象とした臨床試験の結果から，ファビピラビルを投与した被験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。これは，ファビピラビル及び M1 が尿酸の尿細管分泌を抑制し，尿細管再吸収を亢進することによって発現することが非臨床試験の結果から明らかとなっている。また，ヒトに対してはこれまで

認められていないが，初期胚の致死がファビピラビルを投与したラットで，同じく催奇形性がファビピラビルを投与したサル，マウス，ラット及びウサギで認められている (1.13.1.3 参照)。

以上より，SFTS 患者に対するファビピラビルの主要なリスクを，「尿酸値上昇に関連する有害事象」及び「生殖関連毒性」と特定し，以下にその詳細を示した。

2.5.6.3.1　尿酸値上昇に関連する有害事象

ファビピラビル投与後の血中尿酸増加は，これまでの検討から，ファビピラビル及び M1 が腎トランスポーターの OAT1 及び OAT3 を阻害することにより尿酸の尿細管分泌を抑制し，また，M1 が尿酸トランスポーター (URAT) 1 を介して尿酸再吸収を亢進することで発現することが判明している (1.13.1.3 参照)。そのため，ファビピラビルの累積 AUC と血中尿酸変化量との間には相関を認め，累積 AUC が大きいほど血中尿酸変化量は増大することが明らかとなっている。したがって，投与終了後，ファビピラビル及び M1 の血漿中濃度が低下すれば，OAT1，OAT3 及び URAT1 も正常に機能し，血中尿酸値は減少傾向を示す。

SFTS 患者及び健康成人を対象とした臨床試験でも，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が認められている。健康成人を対象とした JP120 試験では全例に発現し，SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) を対象とした JP321 試験では 46.7% (14/30 名，14 件) にみられている。これら尿酸値上昇に関連する有害事象は，いずれの試験でも投与 5 日以内に多く発現した。なお，JP321 試験では，痛風発作の既往がある患者 1 名で中等度の痛風発作が発現した。

以上のことから，痛風発作の既往のある又は高尿酸血症のある SFTS 患者にファビピラビルを投与する場合は，痛風発作や尿路結石を発症させる可能性があるため，血中尿酸値の上昇及び痛風発作の発現がないか十分観察し，慎重な投与が必要と考えた。

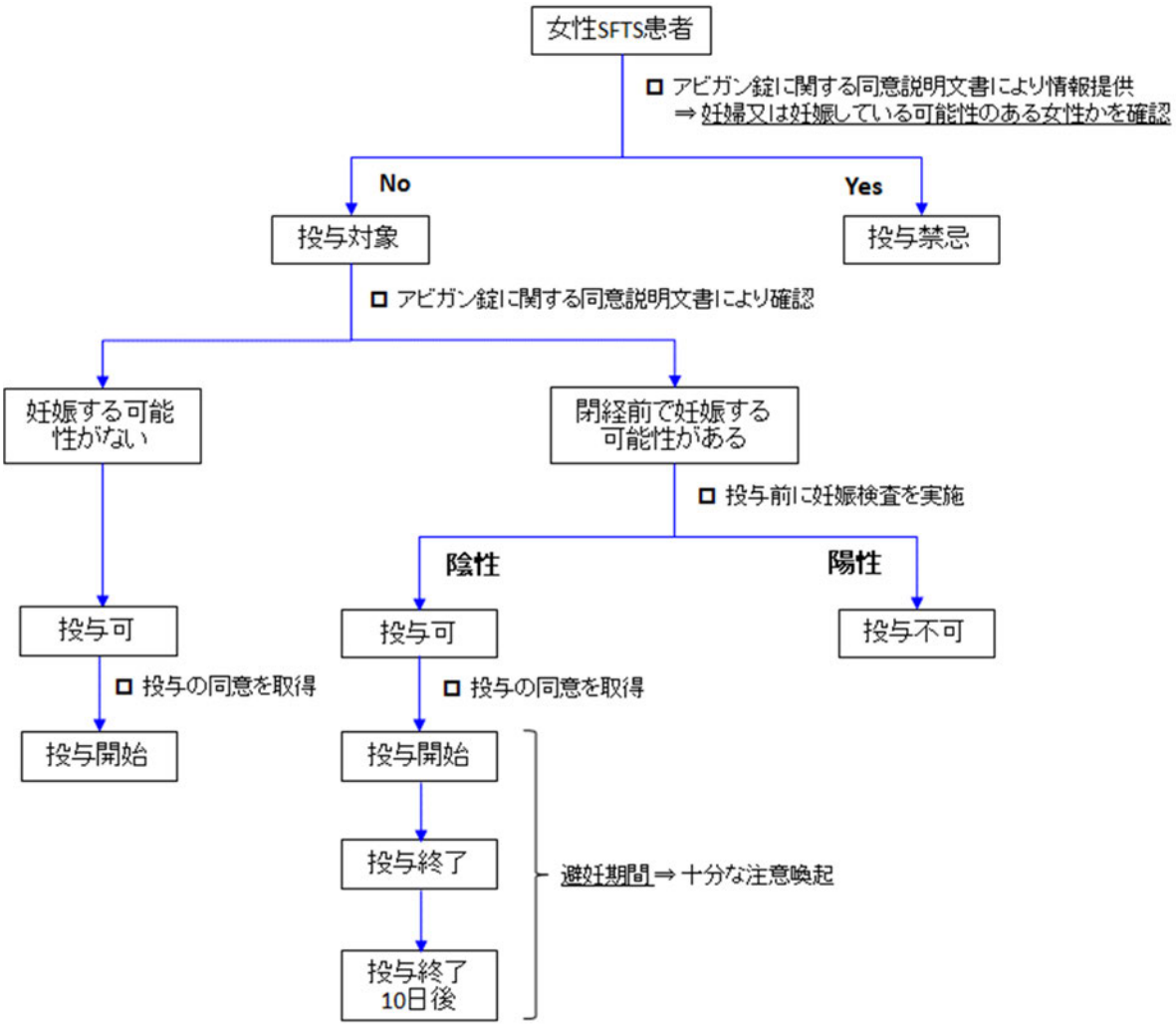
2.5.6.3.2　生殖関連毒性

非臨床試験ではラット，マウス，ウサギ及びサルで催奇形性を認めていることから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌としている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性 SFTS 患者に対しては，医療機関で適正使用に関する資材 (アビガン錠に関する同意説明文書) による情報提供を行い，ファビピラビルが投与されないように注意喚起する。また，ラットでは催奇形性のほか，着床前の初期胚に対する致死作用を認めていることや本一変申請では申請用法・用量 (1800/800 mg BID) が既承認用法・用量 (1600/600 mg BID) を超えることから，令和 5 年 (2023 年) に発出された「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」[104,105]の内容を踏まえ，ファビピラビルの血漿中濃度又は精液中濃度の個体間変動を考慮したうえで，改めて適切な避妊期間を検討した。その結果，閉経前の妊娠する可能性がある女性 SFTS 患者に対してファビピラビルを投与する場合は，投与期間中及び投与終了後 10 日間は避妊すべきであり，十分な注意喚起が必要と考えた (図 2.5.6-1 参照)。一方，男性 SFTS 患者では，上記ガイダンスを踏まえた検討結果から，避妊期間を設定しなかった場合でも，男性の精液を介した女性パートナーへの曝露による初期胚発生毒性及び催奇形性のリスクは限りなく小さいと考えられたため，男性 SFTS 患者への避妊に関する注意喚起は不要と判断した。

以上のことから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性 SFTS 患者に対してはファビピラビルが投与されないように注意喚起し，閉経前の妊娠する可能性がある女性 SFTS 患

者に対しては，投与期間中及び投与終了後 10 日間の避妊期間を設定することで，生殖関連毒性のリスク最小化を図ることは可能と考えた。

図 2.5.6-1 女性 SFTS 患者へのファビピラビル投与及び避妊期間フロー図



2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

SFTS 患者を対象とした JP321 試験の結果から，ファビピラビルの致死率は mITT で 13.0%，mITTE で 15.8%と，当該治験実施計画書に規定した閾値 12.5%を下回らなかったものの，複数の国内疫学研究及び JP323 転帰調査から算出された推定致死率 24.6%との比較では，ファビピラビルは SFTS 患者の致死率を低減させる効果があることを確認できた。この効果は，JP321 試験と JP322 観察研究の PS マッチングや中国での臨床研究の結果からも支持された。更に，ファビピラビルは，救命率の不良な SFTS 患者に対しても致死率を低減させた。

一方，ファビピラビル投与時のリスクとして，これまでの非臨床試験及び臨床試験の結果から，血中尿酸増加と生殖関連毒性が挙げられる。しかしながら，SFTS 患者に対する治

療は，一般的に入院管理下で実施されると想定されるため，血中尿酸値のモニタリングが可能であり，痛風発作等の副作用が発現した場合でも迅速な対応を取ることが可能と考えられる。また，入院管理下ではファビピラビル錠の残薬管理が容易であり，女性患者では投与期間中及び投与終了後 10 日間の避妊を遵守すれば，生殖関連毒性の発現リスクの最小化も可能と考えられる。なお，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。加えて，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申請用法・用量の 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，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た[112]。これらのことから，ファビピラビルの安全性プロファイルはほぼ確認されたと考えている。

以上のことから，SFTS 患者に対して，ファビピラビルの致死率低減効果などのベネフィットは安全性上のリスクを上回ると判断でき，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と考えた。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 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) 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
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
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
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
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
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
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
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
13) Hoogstraal H, Roberts FH, Kohls GM, Tipton VJ. Review of Haemaphysalis (kaiseriana)

Longicornis Neumann (resurrected) of Australia, New Zealand, New Caledonia, Fiji, Japan, Korea, and Northeastern China and USSR, and its parthenogenetic and bisexual populations (Ixodoidea, Ixodidae). J Parasitol. 1968;54:1197-213.

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
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 longicornis ticks, China. Emerg Infect Dis. 2018;24:868-71. doi: 10.3201/eid2405.151435
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].
17) 平良雅克, 追立のり子, 西嶋陽奈, 太田茉里, 佐藤重紀, 髙松由基, 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
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
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/cid/ciaa1561
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
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
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
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
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
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
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
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

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
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
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
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
32) Elliott RM, Brennan B. Emerging phleboviruses. Curr Opin Virol. 2014;5:50-7. doi: 10.1016/j.coviro.2014.01.011
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
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
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
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
37) Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Arellgy Clin Immunol. 2010;125:S33-40. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.017
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
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
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
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
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:e10848. doi: 10.1097/md.0000000000010848

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://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/SFTS_2019.pdf

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

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

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

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;52:3325-33. doi: 10.1128/jcm.00742-14

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

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 lymphohistiocytosis. Yonsei Med J. 2019;60:592-6. doi: 10.3349/ymj.2019.60.6.592

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

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

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 Dis. 2021;15:e0009103. doi: 10.1371/journal.pntd.0009103

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

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

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
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
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
58) Welch SR, Scholte FEM, Flint M, Chatterjee P, Nichol ST, Bergeron É, 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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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 antibody responses. Am J Trop Med Hyg. 2018;99:1466-8. doi: 10.4269/ajtmh.17-0766
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
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
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.
74) Yoshikawa T. Vaccine development for severe fever with thrombocytopenia syndrome. Viruses. 2021;13:627. doi: 10.3390/v13040627.
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
76) Unite human, animal and environmental health to prevent the next pandemic – UN Report [Internet]. United Nations Enviroment Programme; [cited 2020 Jul 06]. press release. Available from: https://www.unep.org/news-and-stories/press-release/unite-human-animal-and-environmental-health-prevent-next-pandemic-un
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
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
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
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

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
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. doi: 10.1128/jvi.01942-16
83) 倉田毅, 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
84) Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther 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
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
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
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
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
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
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
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
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
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

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
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. 日本公衛誌. 2022;69:517-26.
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.
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.
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.
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).
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).
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).
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.
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).
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]
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 日事務連絡]
106) 「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]
107) 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
108) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10:1093-5. doi: 10.1023/a:1018943613122
109) 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

110) 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

111) 「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].

112) 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