目次

略号一覧表.....2
2.6.1 緒言.....3

図

図 2.6.1-1. ファビピラビルの化学構造及び化学名.....3

略号一覧表

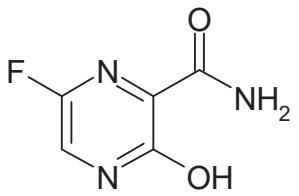
略号	内容
ファビピラビル	T-705； 6-フルオロ-3-ヒドロキシピラジン-2-カルボキサミド
^{14}C-ファビピラビル	ファビピラビルの ^{14}C 放射性標識化合物 6-フルオロ-3-[2-^{14}C]ヒドロキシピラジン-2-カルボキサミド
不純物A*	ファビピラビル (原薬) の不純物 ([redacted] の原料)；
[redacted]	[redacted]，T-705 の副生成物 (類縁物質)；
[redacted]	[redacted]，T-705 の副生成物 (類縁物質)；
M1	ファビピラビルの代謝物 (T-705M1)； 6-フルオロ-3,5-ジヒドロキシピラジン-2-カルボキサミド
AUC_{0-24}	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク質
BID	1 日 2 回 (bis in die)
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	血漿中最大遊離型濃度
CYP	チトクローム P-450
DI	直接阻害
DMSO	ジメチルスルホキシド
E2G	エストラジオール 17β-D-グルクロニド
ENU	*N*-エチル-*N*-ニトロソウレア
ER	排出比 (efflux ratio)
$f_{u,b} \cdot I_{inlet,max}$	肝流入最大遊離型濃度
IC_{50}	50%阻害濃度
IC_{90}	90%阻害濃度，90%ウイルス量抑制濃度
IC_{99}	99%阻害濃度，99%ウイルス量抑制濃度
$[I]_{g,max}$	最大消化管内濃度
IFNAR	インターフェロン α/β レセプター
MATE	多剤毒素排出タンパク質
MC	メチルセルロース
NA	該当なし (not applicable)
NADPH	ニコチンアミドジヌクレオチドリン酸 (還元型)
NOAEL	無毒性量
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	リボ核酸
S.D.	標準偏差
SFTS	重症熱性血小板減少症候群
SFTSV	SFTS ウイルス
$TCID_{50}$	50%組織培養細胞感染率
TDI	時間依存的阻害作用

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.1　緒言

ファビピラビルは，富士フイルム富山化学株式会社 (旧 富山化学工業株式会社) が創製した経口抗ウイルス薬で，「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。)」の適応で，2014 年 3 月に承認された。今回，追加申請する適応における薬理的特性，効能・効果，用法・用量は以下の通りである。

図 2.6.1-1. ファビピラビルの化学構造及び化学名



6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

【薬理的特性】

- ファビピラビルはウイルス RNA ポリメラーゼを阻害し，インフルエンザウイルスだけではなく，ノイラミニダーゼ阻害薬等の薬剤耐性インフルエンザウイルス，エボラ熱ウイルス，ラッサ熱ウイルス，狂犬病ウイルス，クリミア・コンゴ出血熱ウイルスなどの多くの RNA ウイルスに対して効果を示す。
- 幅広い遺伝子型の重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) に対して抗ウイルス活性を示す。
- SFTSV 感染マウスモデルにおいて治療効果を示す。
- 耐性獲得試験において耐性 SFTSV が選択されにくい。

【追加する効能及び効果】

重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症

【追加する用法及び用量】

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。

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 2
2.6.2.1 まとめ 2
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 2
2.6.2.1.1.1 *In vitro* 抗ウイルス活性 2
2.6.2.1.1.2 感染マウスモデルにおける治療効果 2
2.6.2.1.1.3 耐性ウイルスの選択 2
2.6.2.1.1.4 作用機序 2
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1 *In vitro* 抗ウイルス活性 3
2.6.2.2.2 感染マウスモデルにおける治療効果 3
2.6.2.2.3 耐性ウイルスの選択 8
2.6.2.2.4 作用機序 9
2.6.2.3 副次的薬理試験 10
2.6.2.4 安全性薬理試験 10
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 10
2.6.2.6 考察及び結論 10
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験 10
2.6.2.6.1.1 *In vitro* 抗ウイルス活性及び *in vivo* 治療効果 10
2.6.2.6.1.2 耐性ウイルスの選択 11
2.6.2.6.1.3 作用機序 11
2.6.2.7 図表 11
2.6.2.8 参考文献 11

表

表 2.6.2.2-1. 各種 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 3
表 2.6.2.2-2. SFTSV 感染マウスモデルに対するファビピラビル経口投与の血中ウイルス RNA 量を指標とした治療効果 7
表 2.6.2.2-3. ファビピラビル存在下で継代した SFTSV の感受性 8

図

図 2.6.2.2-1. SFTSV 感染マウスモデルに対するファビピラビル経口投与の生存率を指標とした治療効果 5
図 2.6.2.2-2. SFTSV 感染マウスモデルに対するファビピラビル経口投与の体重変化を指標とした治療効果 6

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

効力を裏付ける試験として SFTSV に対するファビピラビルの *in vitro* 抗ウイルス活性及び *in vivo* 感染マウスモデルにおける治療効果を評価した。また，*in vitro* において SFTSV の耐性ウイルスの選択及び SFTSV の RNA ポリメラーゼに対する阻害効果について評価した。なお，副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験については，本薬の初回承認後に新たな試験を実施していない。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 *In vitro* 抗ウイルス活性

国内及び中国の主要な遺伝子型を含む SFTSV の各種臨床分離株に対するファビピラビルの IC_{90} 値は 14.83～38.73 μmol/L (2.33～6.08 μg/mL)，IC_{99} 値は 48.20～79.40 μmol/L (7.57～12.47 μg/mL) であり，測定に用いたいずれの臨床分離株に対しても抗ウイルス活性を示した。

2.6.2.1.1.2 感染マウスモデルにおける治療効果

SFTSV 感染マウスモデルに対するファビピラビルの経口投与での治療効果を生存率，体重変化及び血中ウイルス RNA 量を指標に検討した。投与量は，本薬の初回承認用量 (1600/600 mg BID) 相当である 120 mg/kg/日，及び SFTS 治療薬としての本申請用量 (1800/800 mg BID) 相当である 200 mg/kg/日とし，1 日 2 回 5 日間経口投与を行った。

感染当日から投与を開始した場合だけでなく，体重減少が進行してから投与を開始した場合でも生存率の改善が認められた。また，対照群では感染後から経日的な血中ウイルス RNA 量の増加が認められたが，ファビピラビル投与群では投薬開始後から経日的な血中ウイルス RNA 量の減少傾向が認められた。

2.6.2.1.1.3 耐性ウイルスの選択

Vero 細胞に SFTSV SPL010 株を感染させ，ファビピラビル存在下もしくは薬剤非存在下 (継代対照) で 10 代まで継代し，取得したウイルスクローンの感受性の変化を調べた。10 代継代ウイルスクローンのファビピラビルの IC_{90} 及び IC_{99} 値はそれぞれ 21.81～38.37 μmol/L (3.43～6.03 μg/mL) 及び 60.06～92.07 μmol/L (9.44～14.46 μg/mL) であり，継代前の SPL010 株及び 10 代継代対照であるウイルスクローンとほぼ同じ値であることから，ファビピラビルに対する耐性ウイルスは選択されなかった。

2.6.2.1.1.4 作用機序

3 種類のプラスミド (pPolIV-SFTSV-M-eGFPHBT, pKS-SFTSV-NP 及び pKS-SFTSV-L) をトランスフェクションした HEK293T 細胞を用いて，ルシフェラーゼ活性を指標に SFTSV の RNA ポリメラーゼに対するファビピラビルの阻害効果を評価した。ファビピラビルは 1000 μmol/L の濃度において，薬剤未処理時と比較して SFTSV の RNA ポリメラーゼ活性を約 2.5 log 阻害した。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* 抗ウイルス活性

添付資料 4.2.1.1.3

国内及び中国の主要な遺伝子型を含む SFTSV の各種臨床分離株に対するファビピラビルの抗ウイルス活性を，Yield Reduction 法により測定した。

国内の遺伝子型 J1～J3 及び中国の遺伝子型 C3～C5 に属する各種臨床分離株に対するファビピラビルの抗ウイルス活性を表 2.6.2.2-1 に示した。ファビピラビルは，評価したすべての SFTSV の臨床分離株に対して抗ウイルス活性を示し，その IC_{90} 値は 14.83～38.73 μmol/L (2.33～6.08 μg/mL)，IC_{99} 値は 48.20～79.40 μmol/L (7.57～12.47 μg/mL) であった。

表 2.6.2.2-1. 各種 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

Strain	遺伝子型 (M segment)	IC_{90} μmol/L (μg/mL)	IC_{99} μmol/L (μg/mL)
SPL010 (Reference)	J1	22.78 (3.58)	58.51 (9.19)
SPL004	J3	26.22 (4.12)	70.05 (11.00)
SPL005	J1	29.88 (4.69)	56.16 (8.82)
SPL030	J1	20.27 (3.18)	48.26 (7.58)
SPL035	J1	30.08 (4.73)	60.91 (9.57)
SPL100	J2	14.83 (2.33)	52.69 (8.28)
SPL010-2 (Reference)	J1	14.79 (2.32)	32.39 (5.09)
SPL179	C5	21.48 (3.38)	62.66 (9.84)
SPL193	C4	36.47 (5.73)	72.55 (11.40)
SPL230	J3	34.21 (5.38)	79.40 (12.47)
SPL238	C3	38.73 (6.08)	69.64 (10.94)
HB29	C3	25.54 (4.01)	48.20 (7.57)

細胞: Vero 細胞　試験法: Yield Reduction 法
Reference: 精度管理株
IC_{90}: 90%ウイルス量抑制濃度，IC_{99}: 99%ウイルス量抑制濃度
【添付資料 4.2.1.1.3 の Table 3 より抜粋，改変】

2.6.2.2.2 感染マウスモデルにおける治療効果

添付資料 4.2.1.1.1

8～10 週齢の IFNAR-/-C57BL/6 雄性マウスを用いた SFTSV 感染モデルに対するファビピラビルの経口投与での治療効果を生存率，体重変化及び血中ウイルス RNA 量を指標に検討した。

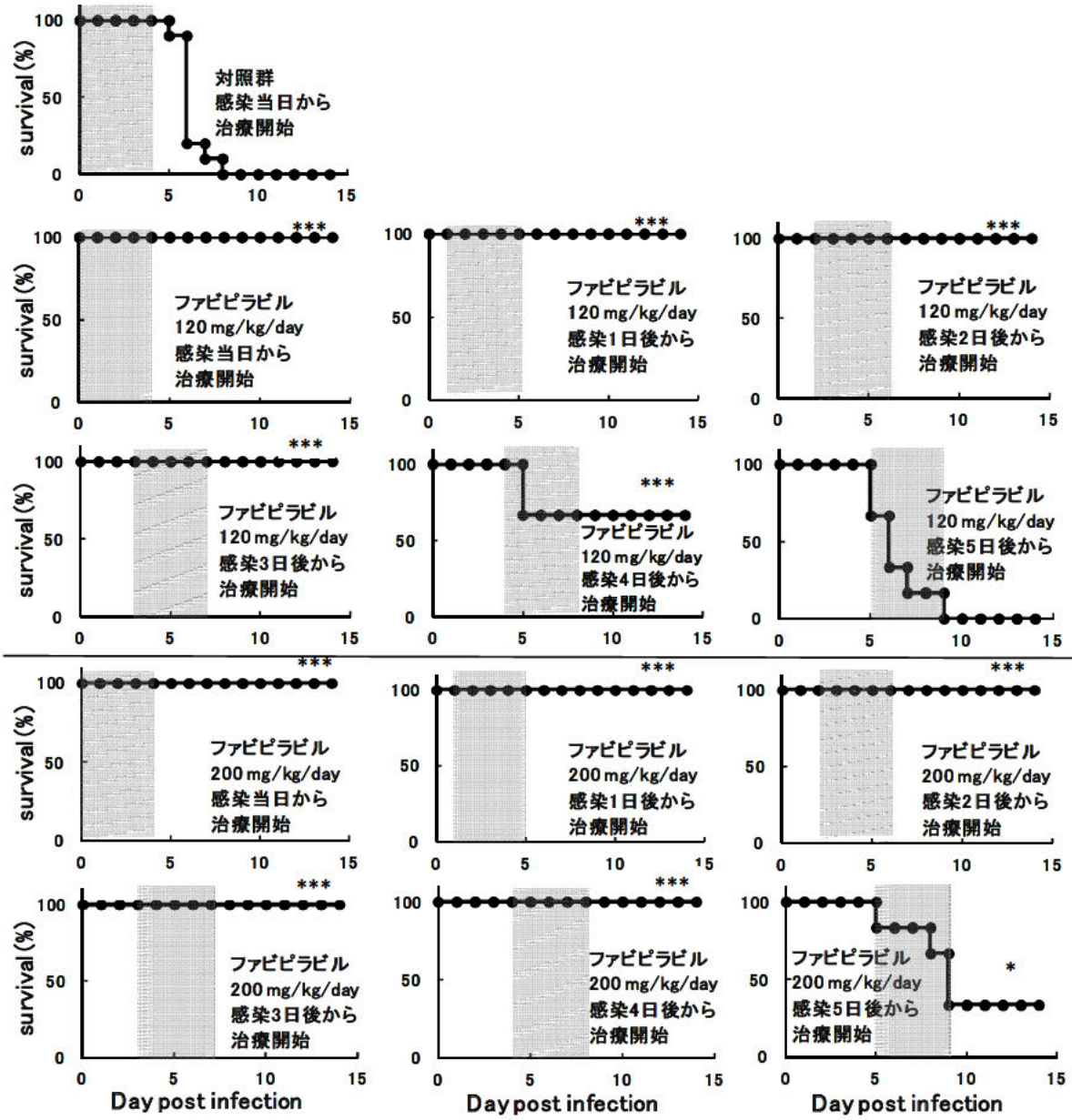
SFTSV SPL010 株 1×10^6 $TCID_{50}$/100 μL をマウス皮下に接種し，感染させた。感染後 1 時間，1，2，3，4 及び 5 日目より本薬の初回承認用量相当である 120 mg/kg/日，及び SFTS 治療薬としての本申請用量相当である 200 mg/kg/日の投与を開始し，1 日 2 回，5 日間経口投与した。対照群は，感染後 1 時間から 0.5%メチルセルロース水溶液の投与を開始した。感染後 14 日目までマウスの生存数と体重変化を観察した。また，感染後 2，4，7 及び 11

日目に生存個体から血液を採取し，ウイルス RNA を抽出後，ウイルス RNA 量をリアルタイム PCR により測定した。

SFTSV 感染マウスモデルに対する経口投与の生存率を指標とした治療効果を図 2.6.2.2-1，体重変化を指標とした治療効果を図 2.6.2.2-2 に示した。120 mg/kg/日及び 200 mg/kg/日の感染後 1 時間投与開始群は，対照群と比較して有意に生存率の改善が見られ，体重減少も観察されなかった。120 mg/kg/日の感染後 1，2，3 及び 4 日目投与開始群は，対照群と比較して有意に生存率の改善が見られた。また，感染後 1，2 及び 3 日目投与開始群では最大 16%近くまで見られていた体重減少が投薬により回復し，すべてのマウスが生存した。200 mg/kg/日の感染後 1，2，3，4 及び 5 日目投与開始群は，対照群と比較して有意に生存率の改善が見られた。また，感染後 1，2，3 及び 4 日目投与開始群では最大 20%近くまで見られていた体重減少が投薬により回復し，すべてのマウスが生存した。

血中ウイルス RNA 量を指標とした治療効果を表 2.6.2.2-2 に示した。対照群では感染後，経日的に血中ウイルス RNA 量が増加するのに対して，ファビピラビル投与群においては，感染後のいずれの投与開始時においても投薬開始により経日的に血中ウイルス RNA 量が減少する傾向が認められた。

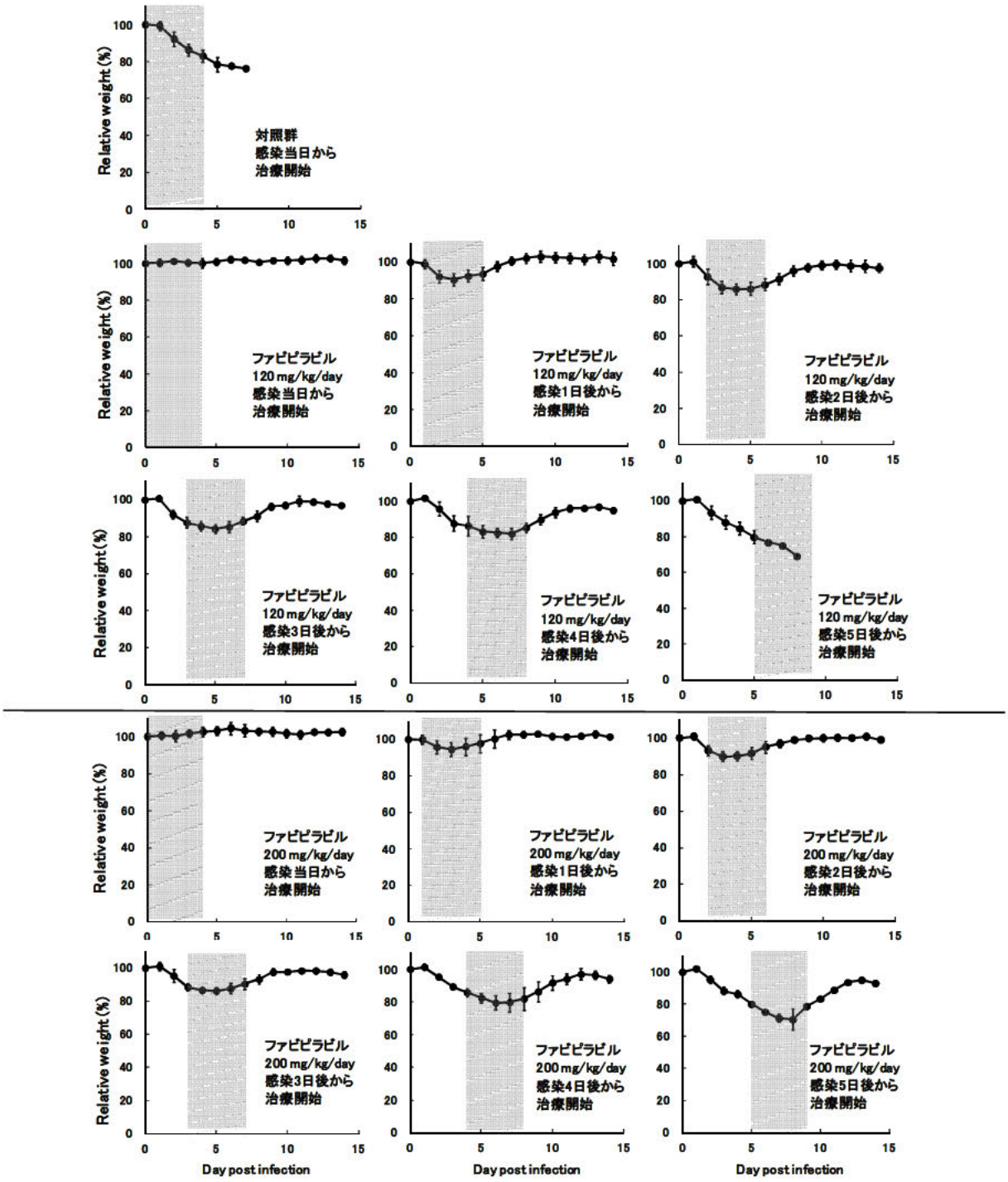
図 2.6.2.2-1. SFTSV 感染マウスモデルに対するファビピラビル経口投与の生存率を指標とした治療効果



動物種: マウス，IFNAR-/-C57BL/6，雄性，8～10 週齢，6 匹/群 (対照群のみ 10 匹/群)
感染ウイルス: SFTSV SPL010 株
接種ウイルス量: 10^6 $TCID_{50}$
投与法: 感染後 1 時間，1，2，3，4 及び 5 日目よりそれぞれ投与を開始し，1 日 2 回，5 日間経口投与。
測定法: 感染後 14 日目までの生存数 (肉眼的観察)
検定: ***; $p < 0.001$, *; $p < 0.05$ 対 対照群 (カプランマイヤー法ログランク検定)
網掛けは投与期間を示す。

【添付資料 4.2.1.1.1 の Figure 1 より抜粋，改変】

図 2.6.2.2-2. SFTSV 感染マウスモデルに対するファビピラビル経口投与の体重変化を指標とした治療効果



動物種: マウス，IFNAR-/-C57BL/6，雄性，8～10 週齢，6 匹/群 (対照群のみ 10 匹/群)
感染ウイルス: SFTSV SPL010 株
接種ウイルス量: 10^6 $TCID_{50}$
投与法: 感染後 1 時間，1，2，3，4 及び 5 日目よりそれぞれ投与を開始し， 1 日 2 回，5 日間経口投与。
網掛けは投与期間を示す。

【添付資料 4.2.1.1.1 の Figure 2 より抜粋，改変】

表 2.6.2.2-2. SFTSV感染マウスモデルに対するファビピラビル経口投与の血中ウイルスRNA量を指標とした治療効果

被験物質	総投与量 (mg/kg/日)	投与開始日	血中ウイルス RNA 量(Log_{10} copy/mL) day 2	day 4	day 7 [a]	day 11 [a]
対照群	—	day 0	5.8	6.5	7.6	N.T.
ファビピラビル	120	day 0	2.9**	3.2***	< 2.7	< 2.7
	120	day 1	5.0	5.0	3.6	3.6
	120	day 2	5.9	5.0*	4.1	3.7
	120	day 3	5.5	4.9*	3.8	3.3
	120	day 4	5.6	5.8	4.5	3.4
	120	day 5	6.1	6.1	5.8	N.T.
	200	day 0	3.3**	3.2***	< 2.7	< 2.7
	200	day 1	5.4	4.4**	3.7	3.4
	200	day 2	5.8	4.5***	4.0	< 2.7
	200	day 3	5.9	5.0*	4.3	3.4
	200	day 4	5.4	6.0	5.2	3.4
	200	day 5	5.4	5.9	6.1	3.9

動物種: マウス，IFNAR-/-C57BL/6，雄性，8～10 週齢，6 匹/群 (対照群のみ 10 匹/群)
感染ウイルス: SFTSV SPL010 株
接種ウイルス量: 10^6 $TCID_{50}$
投与法: 感染後 1 時間，1，2，3，4 及び 5 日目よりそれぞれ投与を開始し，1 日 2 回，5 日間経口投与。
血中ウイルス RNA 量: 感染後 2，4，7 及び 11 日目の血液を採取し，ウイルス RNA 抽出後リアルタイム PCR により測定した
検定: ***; $p < 0.001$, **; $p < 0.01$, *; $p < 0.05$ 対 対照群 (ノンパラメトリック Tukey 検定)
a: 対照群の例数が 1 以下となったため，検定結果を不採用とした。
N.T.: not tested

【添付資料 4.2.1.1.1 の Table 3 より抜粋，改変】

2.6.2.2.3　耐性ウイルスの選択

添付資料 4.2.1.1.2

SFTSV SPL010 株をファビピラビル存在下もしくは薬剤非存在下 (継代対照) で，Vero 細胞にて 10 代継代した。各代の継代に用いたウイルスの薬剤濃度は，SFTSV SPL010 株に対するファビピラビルの IC_{50} 値である 6 µmol/L (0.94 µg/mL) から 100 µmol/L (15.71 µg/mL) であった。

5 代継代ごとに Yield Reduction 法を用いて IC_{90} 及び IC_{99} 値を測定した。継代対照に対し，IC_{90} 値が 5 倍以上上昇したウイルスクローンを耐性と判断した。ファビピラビル存在下で継代した各ウイルスクローンの感受性を表 2.6.2.2-3 に示した。各ウイルスクローンに対するファビピラビルの IC_{90} 及び IC_{99} の値は 5 代継代で 17.90～26.48 µmol/L (2.81～4.16 µg/mL) 及び 43.68～50.37 µmol/L (6.86～7.91 µg/mL)，10 代継代で 21.81～38.37 µmol/L (3.43～6.03 µg/mL) 及び 60.06～92.07 µmol/L (9.44～14.46 µg/mL) であった。継代対照の IC_{90} 値に対する比率は 5 代継代で 0.62～0.92，10 代継代で 0.82～1.45，IC_{99} 値に対する比率は 5 代継代で 1.01～1.16，10 代継代で 1.19～1.82 倍であったため，耐性基準とした 5 倍を下回り，10 代継代まで耐性ウイルスは選択されなかった。

以上，SFTSV をファビピラビル存在下で 10 代まで継代したが，ファビピラビルに対する耐性ウイルスは選択されなかった。

表 2.6.2.2-3. ファビピラビル存在下で継代した SFTSV の感受性

継代数	試験群	IC_{90} µmol/L	(µg/mL)	Ratio[c]	IC_{99} µmol/L	(µg/mL)	Ratio
5 継代	継代対照	28.94	(4.55)	1.00	43.37	(6.81)	1.00
	P5#1[a]	17.90	(2.81)	0.62	47.41	(7.45)	1.09
	P5#2	26.48	(4.16)	0.92	50.37	(7.91)	1.16
	P5#3	23.23	(3.65)	0.80	43.68	(6.86)	1.01
	精度管理株 SPL010[b]	18.42	(2.89)	－	39.92	(6.27)	－
10 継代	継代対照	26.54	(4.17)	1.00	50.51	(7.94)	1.00
	P10#1	38.37	(6.03)	1.45	92.07	(14.46)	1.82
	P10#2	38.07	(5.98)	1.43	81.43	(12.79)	1.61
	P10#3	21.81	(3.43)	0.82	60.06	(9.44)	1.19
	精度管理株 SPL010	12.76	(2.00)	－	47.07	(7.40)	－

細胞: Vero 細胞　試験法: Yield Reduction 法

a: P 薬剤存在下継代数#クローン番号

b: 継代前のウイルス株

c: 継代対照に対する比率

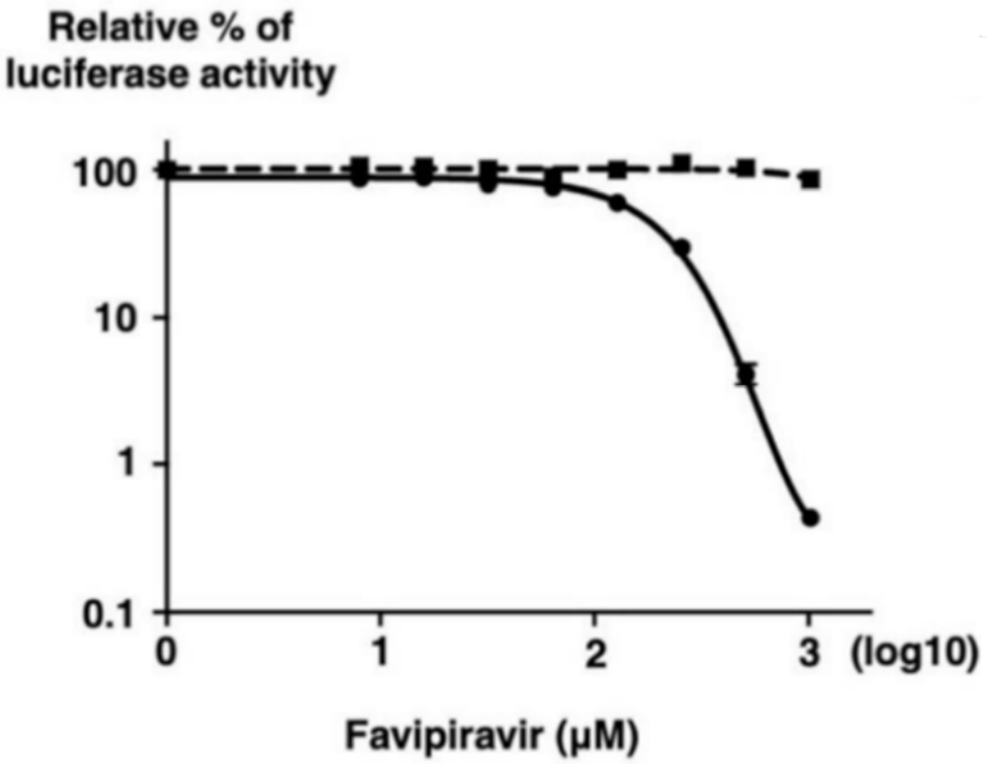
【添付資料 4.2.1.1.2 の Table 3 より抜粋，改変】

2.6.2.2.4　作用機序

Yamada らにより，ファビピラビルの作用機序について検討され，SFTSV ミニゲノムアッセイ系に関する以下の内容が報告されている[1)]。本アッセイ系では，3 種類のプラスミド pPolIV-SFTSV-M-eGFPHBT (SFTSV の M セグメントの遺伝子コード領域に eGFP-HBT を挿入したミニゲノム)，pKS-SFTSV-NP (NP 発現遺伝子) 及び pKS-SFTSV-L (RNA ポリメラーゼ発現遺伝子) を用いた。HEK293T 細胞に上記 3 種類のプラスミドを 1 時間トランスフェクションした後，HEK293T 細胞を 96 ウェルプレートに再播種し，ファビピラビル存在下で 32 時間培養した。培養後，Nano-Glo HiBiT Lytic Detection System を用いてルシフェラーゼ活性を指標に細胞内の SFTSV の RNA ポリメラーゼ活性を評価した。また，細胞生存率は RealTime Glo MT Cell Viability Assay を用いてルシフェラーゼ活性を指標に評価した。

SFTSV ミニゲノムアッセイ系におけるファビピラビルの阻害効果を図 2.6.2.2-3.に示した。ファビピラビルは 1000 µmol/L の濃度において，薬剤未処理の場合と比較して SFTSV の RNA ポリメラーゼ活性を約 2.5 log 阻害した。また，ファビピラビルは 1000 µmol/L の濃度まで細胞の生存率に影響を与えなかった。

図 2.6.2.2-3. SFTSV ミニゲノムアッセイ系におけるファビピラビルの阻害効果



Yamada H et a1. Viruses. 2021;13:1061 より抜粋，改変

細胞: HEK293T 細胞
試験法: SFTSV RNA ポリメラーゼ活性 (実線) 及び細胞生存率 (点線) を，ルシフェラーゼ活性を指標に検出。
µM: µmol/L

【参考文献 1 の Figure 4 より抜粋，改変】

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

ファビピラビルの効力を裏付ける試験として，各種遺伝子型の臨床分離 SFTSV に対する *in vitro* 抗ウイルス活性，SFTSV 感染症を想定した *in vivo* 治療効果，*in vitro* 薬剤耐性化，及び作用機序について検討した。

以下に示す通り，ファビピラビルは *in vitro* で幅広い遺伝子型の SFTSV に対して抗ウイルス活性を有し，*in vivo* において治療効果が認められ，さらに耐性化懸念も低いことが示されたため，SFTSV 感染症治療薬として臨床での有用性が期待できる。

2.6.2.6.1.1 *In vitro* 抗ウイルス活性及び *in vivo* 治療効果

SFTSV の各種臨床分離株に対するファビピラビルの IC_{90} 値は 14.83～38.73 μmol/L (2.33～6.08 μg/mL)，IC_{99} 値は 48.20～79.40 μmol/L (7.57～12.47 μg/mL) であった。本試験で用いた SFTSV は主要な遺伝子型を網羅しており，本薬が国内及び中国の主要な遺伝子型を含む SFTSV に対して広く抗ウイルス効果を示すことが示唆された。

ファビピラビルは *in vitro* での抗ウイルス活性を反映し，SFTSV の感染マウスモデルにおいて，経口投与で治療効果を示した。特に，ファビピラビルの投与開始を感染日翌日以降に遅延させた場合においても本薬の初回承認用量相当である 120 mg/kg/日，及び SFTS 治療薬としての本申請用量相当である 200 mg/kg/日の投与で対照群に比べ有意な生存率の改善及び体重減少の回復が認められ，その程度は遅延が大きい際には 200 mg/kg/日の投与でより強かった。また，投薬開始により経日的に血中ウイルス RNA 量が減少する傾向が認められた。

上記のヒトとマウスでの用量換算では，BALB/c Cr Slc 雌性マウスの AUC を用いた。しかし，Crlj:CD1 (ICR) 雄性マウスでは，BALB/c Cr Slc 雌性マウスに比べて投与量あたりの AUC が低くなることが分かっている[2,3]。そこで，Crlj:CD1 (ICR) 雄性マウスの AUC を基に，IFNAR-/-C57BL/6 雄性マウスを用いた上記感染モデルに 120 及び 200 mg/kg/日投与した時の血漿蛋白非結合型の AUC を推定したところ，それぞれ 400 及び 667 μg·hr/mL であった。これらは，日本人での 1600/600 mg BID 及び 1800/800 mg BID の血漿蛋白非結合型の AUC (それぞれ 540 及び 900 μg·hr/mL) より若干低いが，上述のとおり治療効果が認められた。

また，SFTSV を感染させたシグナル伝達物質及び転写活性化因子 2 (STAT2) 欠損ハムスターにおいても，ファビピラビル投与により，生存率の改善及び血清 SFTSV 量の減少が確認されたという報告[4]もあり，ファビピラビルは 2 種類の感染動物モデルで治療効果が認められた。

以上の結果より，ファビピラビルの SFTS 治療薬としての本申請用量は初回承認用量に比べ優れた薬効が期待されたことから，臨床においても SFTSV を速やかに排除し，感染患者の生存率及び症状の改善が期待される。

2.6.2.6.1.2 耐性ウイルスの選択

SFTSV SPL010 株をファビピラビル存在下で 10 代まで継代したが，耐性ウイルスは選択されなかったことから,ファビピラビルに対する耐性化は起こりにくいことが示唆された。

以上，本薬はウイルスの薬剤耐性化を起こしにくいことから，臨床の場においても高い有用性が期待される。

2.6.2.6.1.3 作用機序

ファビピラビルは，SFTSV のミニゲノムアッセイ系において阻害効果を示した。本アッセイ系は，ルシフェラーゼ活性を指標に SFTSV の RNA ポリメラーゼの活性を測定するため，ファビピラビルは，SFTSV の RNA ポリメラーゼを阻害することが示唆された。

以上，本薬はインフルエンザウイルス同様，SFTSV においても，RNA ポリメラーゼを阻害することで抗ウイルス効果を示すことが期待される。

2.6.2.7 図表

薬理試験の概要文中に図表を含めた。

2.6.2.8 参考文献

1) Yamada H, Taniguchi S, Shimojima M, Tan L, Kimura M, Morinaga Y, et al. M segment-based minigenome system of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus as a tool for antiviral drug screening. Viruses. 2021;13:1061.
2) 長沢 峰子. T-705のマウスにおける2週間反復経口投与によるトキシコキネティクス試験. 富山化学工業株式会社綜合研究所 所内報告書 (試験番号:B69), 2009.
3) 門田 卓美. Dose dependency of plasma pharmacokinetics of T-705 and lung concentration of ribosyl triphosphate of T-705 in mice following a single oral administration of T-705. 富山化学工業株式会社綜合研究所 所内報告書 (試験番号:54_090), 2009.
4) Gowen BB, Westover JB, Miao J. VanWettere AJ, Rigas JD, Hickerson BT, et al. Modeling severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in golden Syrian hamsters: Importance of STAT2 in preventing disease and effective treatment with favipiravir. J Virol. 2017;91:e01942-16.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験 ： 一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 3
2.6.3.4 安全性薬理試験 3
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 3

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験 : 一覧表

被験物質：ファビピラビル

試験の種類	試験系	試験材料	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
効力を裏付ける試験					
in vitro 抗ウイルス活性					
ファビピラビル (T-705) の各種臨床分離重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス株に対する感受性測定	*in vitro* Yield Reduction 法	SFTSV (遺伝子型 J1，J2，J3，C3，C4，C5) Vero 細胞	国立感染症研究所 富士フイルム富山化学株式会社	NIID_[redacted]	4.2.1.1.3
感染マウスモデルにおける治療効果					
重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス感染マウスに対する T-705 の効果	*in vivo* 皮下感染マウスモデル 経口投与 1 日 2 回 5 日間 感染後 1 時間，1，2，3，4，5 日目より投与開始	SFTSV SPL010 株 IFNAR-/-C57BL/6 マウス	富山化学工業株式会社 (現富士フイルム富山化学株式会社) 国立感染症研究所	61_021	4.2.1.1.1
耐性ウイルスの選択					
ファビピラビル (T-705) に対して耐性を示す重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの獲得	*in vitro* 継代培養 (10 代継代) Yield Reduction 法	SFTSV SPL010 株 Vero 細胞	国立感染症研究所 富士フイルム富山化学株式会社	NIID_[redacted]	4.2.1.1.2

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の概要文 (2.6.2.2) 中に図表を含めた。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。