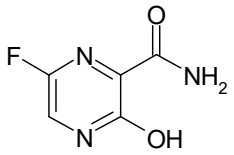
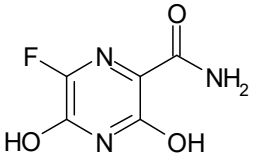
略号一覧表

【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)
A/G	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
Alb	albumin	アルブミン
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
BNP	brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ca	calcium	カルシウム
Ch-E	cholinesterase	コリンエステラーゼ
Cl	chloride	クロール
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
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HCO_3^-	bicarbonate ion	重炭酸イオン
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
INR	international normalized ratio	国際標準比
K	potassium	カリウム
KL6	sialylated carbohydrate antigen	シアル化糖鎖抗原
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
Mg^{2+}	magnesium ion	マグネシウムイオン

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
Na	sodium	ナトリウム
NAG	N-acetyl-beta-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
P	phosphate	無機リン
pH	hydrogen ion exponent	水素イオン指数
PL	phospholipid	リン脂質
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間 国際標準比
RBC	erythrocytes	赤血球数
SpO_2	percutaneous arterial oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン
TP	total protein	総蛋白

【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
A_{e0-12}	amount excreted into urine within time span from zero to 12 hours	投与時から 12 時間後までの尿中排泄量
A_{e12-24}	amount excreted into urine within time span from 12 to 24 hours	12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄量
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_{τ}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval	反復投与間隔での血漿中濃度–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
AUCR	ratio of AUC_{0-t}/AUC_{inf}	AUC_{inf} に対する AUC_{0-t} の比
AUMC	area under the first moment of the concentration-time curve	モーメント曲線下面積
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
CL_r	renal clearance	腎クリアランス
Cum A_e	cumulative amount excreted into urine	累積尿中排泄量
Cum % Dose Excreted	cumulative %dose excreted into urine	累積尿中排泄率
% Dose $Excreted_{0-12}$	%dose excreted into urine within time span from zero to 12 hours	投与時から 12 時間後までの尿中排泄率
% Dose $Excreted_{12-24}$	%dose excreted into urine within time span from 12 to 24 hours	12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄率
F_a	fraction of the orally administered dose actually absorbed	吸収率

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
fAUC	area under the unbound plasma drug concentration-time curve	血漿蛋白非結合形の血漿中濃度−時間曲線下面積
$fAUC_{0-24}$	area under the unbound plasma drug concentration-time curve from zero to 24 hours	血漿蛋白非結合形の投与時から 24 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
fC_{min}	minimum unbound plasma drug concentration	血漿蛋白非結合形のピーク後の最小血漿中濃度
F_g	gut availability	消化管通過率
$f_{u,p}$	fraction of unbound drug in plasma	血漿中非結合形分率
$[I]_g$	gastrointestinal concentration of inhibitor	消化管内阻害薬濃度
k_a	absorption (first-order) rate constant	吸収 (一次) 速度定数
k_e	elimination (first-order) rate constant	消失 (一次) 速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
MRT	mean residence time	平均滞留時間
Q_h	hepatic blood flow	肝血流速度
$RAUC_{0-12}$	molar ratio of M1 AUC_{0-12}/Favipiravir AUC_{0-12}	モル換算したファビピラビルの AUC_{0-12} に対する M1 の AUC_{0-12} の比
R_B	blood to plasma drug concentration ratio	血液−血漿中濃度比
RC_{max}	molar ratio of M1 C_{max}/Favipiravir C_{max}	モル換算したファビピラビルの C_{max} に対する M1 の C_{max} の比
R_{e0-12}	rate of excretion into urine within time span from zero to 12 hours	投与時から 12 時間後までの尿中排泄速度
R_{e12-24}	rate of excretion into urine within time span from 12 to 24 hours	12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄速度
R_{max}	maximum rate of excretion	最大排泄速度
$t_{1/2}$	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
T_{max}	time to reach the maximum rate of excretion	最大排泄速度到達時間
Vd/F	apparent volume of distribution following oral administration	経口投与の分布容積

【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
ACS	abnormal and clinically significant	臨床的に重要な異常
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AE	adverse event	有害事象
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
ANCS	abnormalities but not clinically significant	臨床的に重要でない異常
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
APACHE II	2nd version of the Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation	−
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	bis in die	1 日 2 回
BLOQ	below the limit of quantification	定量下限未満

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
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデックス BMI=体重 (kg)/[身長 (m)]^2
CHDF	continuous hemodiafiltration	持続的血液濾過透析
ChiCTR	Chinese Clinical Trial Registry	–
CI	confidence interval	信頼区間
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRO	contract research organization	開発業務受託機関
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
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
DSMB	data and safety monitoring board	データモニタリング委員会
EC_{50}	drug concentration producing 50% of maximum effect	50%効果濃度
EC_{90}	drug concentration producing 90% of maximum effect	90%効果濃度
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Flu-iiQ	Influenza intensity and impact Questionnaire	–
GEE	generalized estimating equations	一般化推定方程式
Geo.Mean	geometric mean	幾何平均
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HAV-IgM	hepatitis A virus-immunoglobulin M	A 型肝炎ウイルス-免疫グロブリン M
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	high level group term	高位グループ語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	heart rate	心拍数
HVL	high viral load	高ウイルス量
IC	informed consent	インフォームド・コンセント
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
ICU	intensive care unit	集中治療室
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
IQR	interquartile range	四分位範囲
ITT	intention-to-treat	(JP325 試験) 治験へ組入れ後にランダム化された患者による集団で，本治験の有効性に関する主たる解析対象集団
IUD	intrauterine device	子宮内避妊具
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
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology	日本癌治療学会
LAMP	loop-mediated isothermal amplification	ループ介在等温増幅
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOCF	last observation carried forward	−
LS mean	least square mean	最小二乗平均
LVL	low viral load	低ウイルス量
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出タンパク質
MBI	mechanism based inhibition	不可逆的阻害
MBI-PK	mechanism based inhibition-pharmacokinetics	MBI を組み込んだ薬物動態
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
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
MMRM	mixed model for repeated measures	混合効果モデル
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
NA	not applicable	該当せず
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
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
NMN	N^1-methylnicotinamide	N^1-メチルニコチンアミド
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
OTC	over the counter	処方箋なしで購入できる
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

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
PP	per protocol	治験実施計画書に適合
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	(JP321 試験/JP324 試験/JP325 試験) 治験実施計画書に適合した対象集団
PS	propensity score	傾向スコア
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	QT 補正間隔
QTcB	QT interval using Bazett's correction method	Bazett 補正法による QT 補正間隔
QTcF	QT interval using Fridericia's correction method	Fridericia 補正法による QT 補正間隔
ΔQTc	−	QTc のベースラインからの変化量
ΔQTcF	−	QTcF のベースラインからの変化量
RMP	ribosyl monophosphate form	リボシル一リン酸体
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RP	ratio of pyridone formation	NMN，2-pyridone 体及び 4-pyridone 体の総量に対する 2-pyridone 体及び 4-pyridone 体の割合
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
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
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
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害作用
TEAE	treatment emergent adverse event	治療による有害事象
TID	ter in die	1 日 3 回
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UMIN	university hospital medical information network	大学病院医療情報ネットワーク
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
2-pyridone 体	N^1-methyl-2-pyridone-5-carboxamide	N^1-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド
4-pyridone 体	N^1-methyl-4-pyridone-3-carboxamide	N^1-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド
800 mg SD	800 mg single dose	800 mg 単回投与
1200 mg SD	1200 mg single dose	1200 mg 単回投与
1800 mg SD	1800 mg single dose	1800 mg 単回投与

【試験名の一覧】

試験の略名	試験番号	試験名
追加反復投与試験	JP106 試験	T-705a の反復投与薬物動態試験 日本人健康被験者を対象とした薬物動態及び精巣に及ぼす影響の検討 ～プラセボとの二重盲検試験～
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～
高用量反復投与試験	JP111 試験	ファビピラビルの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 ～プラセボとの二重盲検試験～
QT 評価試験	JP115 試験	健康成人を対象としたファビピラビルの QT/QTc 評価試験 ～ランダム化クロスオーバー試験～
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–
ピラジナミド併用試験	JP117 試験	ファビピラビルとピラジナミドとの併用試験 –血中尿酸値に及ぼす影響の検討–
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～
承認用法・用量試験	JP119 試験	アビガン錠 (ファビピラビル) の国内承認用法・用量での薬物動態試験 –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–
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
比較試験	312 試験	ファビピラビルの臨床第III相試験 インフルエンザを対象としたオセルタミビルリン酸塩との非劣性検証 ～多施設共同，動的割付，二重盲検試験～
患者薬物動態試験	JP313 試験	ファビピラビルの臨床第 III 相試験 インフルエンザ患者を対象とした薬物動態と安全性の検討 ～オープンラベル，多施設共同試験～
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−
単回低用量試験	US101 試験	A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of T-705a in Healthy Volunteers
単回高用量試験	US102 試験	A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Higher Doses of T-705a in Healthy Volunteers
反復試験	US103 試験	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of T-705a in Healthy Volunteers
高用量反復試験	US103b 試験	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Higher Doses of Favipiravir in Healthy Adult and Elderly Volunteers
追加高用量反復試験	US103c 試験	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Higher Doses of Favipiravir in Healthy Adult Volunteers
精巣安全性試験	US105 試験	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Non-Inferiority, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Reproductive Safety of Favipiravir in Healthy Volunteers
アセトアミノフェン併用試験	US106 試験	A Phase I, Single-Center, Open-label Study Assessing the Drug-Drug Interaction between Favipiravir and Acetaminophen in Healthy Volunteers
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

試験の略名	試験番号	試験名
経口避妊薬併用試験	US110 試験	A Phase I, One-Sequence, Open-label Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Favipiravir on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive (Ortho-Novum 1/35, Norethindrone 1 mg/Ethinyl Estradiol 0.035 mg) in Healthy Adult Female Premenopausal Volunteers
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
200 mg 錠と 400 mg 錠との BE 試験	US112 試験	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Favipiravir 400 mg Tablets Versus Favipiravir 200 mg Tablets
再投与 PK 確認試験	US119 試験	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Metabolism of Favipiravir in a Subject who Previously Exhibited an Unusual Favipiravir Pharmacokinetics Profile
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
用量設定試験	US204 試験	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Favipiravir in Adult Patients with Uncomplicated Influenza

【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

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 11
2.7.1.1 背景及び概観 11
2.7.1.1.1 治験で使用した製剤 11
2.7.1.1.2 治験で使用した分析法 11
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.4 付録 12

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ファビピラビルは,「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 (ただし，他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)」を効能・効果として製造販売承認を取得している。既承認用法・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 1600 mg を 1 日 2 回, 2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回 (1600/600 mg BID) の計 5 日間の経口投与である。

今回の一部変更承認申請では，健康成人を対象とした 22 日間投与試験 (JP120 試験)，トリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験) 及び重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者を対象とした SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) の 3 試験を評価資料とした。JP120 試験は，効果的な治療方法がなく致死率が高いウイルス性感染症に罹患した患者でも，既承認用法・用量の 1600/600 mg BID を上回る用法・用量及び投与期間でファビピラビルを臨床使用できるようにするために実施した。JP120 試験の用法・用量は，ファビピラビルを 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, 計 22 日間の反復経口投与とした。JP126 試験では, チトクローム P-450 (CYP) 3A 基質薬であるトリアゾラム，並びに多剤・毒素排出タンパク質 (MATE) 基質薬であるメトホルミンの薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響を検討した。JP126 試験の用法・用量は，ファビピラビルを 3 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回，4 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回，計 2 日間の反復経口投与とした。また，JP321 試験の用法・用量は，ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2～10 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回，計 10 日間の反復経口投与とした。

2.7.1.1.1 治験で使用した製剤

評価資料とした試験で使用した製剤一覧を表 2.7.1.1-1 に示した。

使用した製剤は，すべて既承認製剤であるファビピラビル 200 mg 錠であった。

表 2.7.1.1-1 評価資料とした試験で使用した製剤一覧

製剤	ロット番号	試験名 (試験番号)	添付資料番号
ファビピラビル 200 mg 錠	QC509F200	22 日間投与試験 (JP120 試験)	5.3.3.1.1
	XD515F200	トリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験)	5.3.3.4.1
	CI110	SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験)	5.3.5.1.1

2.7.1.1.2 治験で使用した分析法

ファビピラビル及び主代謝物 M1 の血漿中濃度を，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により測定した。

JP120 試験及び JP126 試験の血漿中濃度分析法バリデーションの概略を表 2.7.1.1-2 に示した。血漿から固相抽出法 ([redacted]) によりファビピラビル及び M1 を抽出し，HPLC 法により測定した。

JP321 試験の血漿中濃度分析法バリデーションの概略を表 2.7.1.1-3 に示した。エタノール処理した血漿から上記と同様の抽出法によりファビピラビルを抽出し, HPLC 法により測

定した。

表 2.7.1.1-2 ファビピラビル及び M1 のヒト血漿中濃度測定法の分析法バリデーションの概略 (JP120 試験及び JP126 試験)

測定対象		ファビピラビル	M1
定量上限 (μg/mL)			
定量下限 (μg/mL)			
日内変動 (%)	真度		
	精度		
日間変動 (%)	真度		
	精度		
安定性	ベンチトップ (室温)		
	凍結 (−20°C)		
	凍結融解		
	血液中 (室温・氷冷)		
	分析試料 (10°C)		

1.13.1.3 より抜粋，改変

表 2.7.1.1-3 ファビピラビルのヒト血漿中濃度測定法の分析法バリデーションの概略 (JP321 試験)

測定対象		ファビピラビル
定量上限 (μg/mL)		
定量下限 (μg/mL)		
日内変動 (%)	真度	
	精度	
日間変動 (%)	真度	
	精度	
安定性	ベンチトップ (室温)[a]	
	凍結 (−20°C 及び−80°C)[a]	
	凍結融解 [a]	
	分析試料 (10°C)	

[a] エタノール処理検体で確認

【添付資料 5.3.1.4.1 より抜粋，改変】

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本申請では新たな生物薬剤学試験を実施しなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当しない。

2.7.1.4 付録

該当しない。

目次

2.7.2 臨床薬理試験.....2
2.7.2.1 背景及び概観.....2
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験.....2
2.7.2.1.2 臨床薬理試験.....3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験.....8
2.7.2.2.1.1 主要 CYP 分子種に対する直接及び時間依存的阻害作用試験.....8
2.7.2.2.1.2 CYP2B6 誘導作用試験.....8
2.7.2.2.1.3 OATP1B3 基質認識性試験.....8
2.7.2.2.1.4 各種トランスポーター阻害作用試験.....8
2.7.2.2.2 臨床薬理試験.....9
2.7.2.2.2.1 22 日間投与試験 (JP120 試験) : 2014 年 9 月～10 月.....9
2.7.2.2.2.2 追加高用量反復投与試験 (JP118 試験) : 2013 年 1 月～4 月.....11
2.7.2.2.2.3 肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験) : 2011 年 9 月～2013 年 2 月.....17
2.7.2.2.2.4 腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験) : 2014 年 4 月～9 月.....22
2.7.2.2.2.5 トリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験) : 2023 年 4 月～5 月.....26
2.7.2.2.3 臨床第 III 相試験.....32
2.7.2.2.3.1 SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) : 2018 年 4 月～2019 年 10 月.....32
2.7.2.2.3.2 COVID-19 臨床第 III 相試験 (JP325 試験) : 2021 年 4 月～2022 年 3 月.....33
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....34
2.7.2.3.1 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討.....34
2.7.2.3.1.1 疾患の影響.....34
2.7.2.3.1.2 日本人と中国人の相違.....37
2.7.2.3.1.3 肝機能の影響.....37
2.7.2.3.1.4 腎機能の影響.....39
2.7.2.3.1.5 その他の内因性要因の影響.....40
2.7.2.3.2 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討.....41
2.7.2.3.2.1 薬物相互作用.....41
2.7.2.4 付録.....47

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ファビピラビル及び主代謝物 M1 のチトクローム P-450 (CYP) (CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A)，P-糖タンパク質 (P-gp) 及びその他のトランスポーター (OAT1，OAT2，OAT3，OAT4，OCT1，OCT2，OCT3 及び OATP1B1) との *in vitro* 薬物相互作用は，初回承認時に検討済みである。今回の一部変更承認申請にあたり，「『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 (2018 年) 年 7 月 23 日，薬生薬審発 0723 第 4 号][1)] (以下，薬物相互作用ガイドライン) を参考に，ヒト肝ミクロソームを用いてファビピラビル及び M1 の CYP 時間依存的阻害 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A) を検討し，併せて，申請用法・用量での血漿中濃度を考慮した評価濃度を設定し，これらの CYP に対する直接阻害を改めて評価した。CYP 阻害作用の評価には 50%阻害濃度 (IC_{50}) を用いた。時間依存的阻害作用 (TDI) の評価では，IC_{50} の比 (プレインキュベーションなし / あり) が 1.5 以上の場合に，TDI ありと判断した。また，ファビピラビルの CYP2B6 に対する誘導作用を *in vitro* でヒト肝細胞 (個体別，3 ロット) を用いて検討した。ファビピラビルの濃度は 8，80 及び 800 μmol/L とし，CYP2B6 活性 (ブプロピオン水酸化活性) を指標に誘導作用を評価した。誘導作用は，CYP2B6 活性の上昇率 (Fold induction) が 2 以上の場合に，誘導作用ありと判断した。トランスポーターに関する検討として，ファビピラビルの OATP1B3 による基質認識性を OATP1B3 発現細胞を用いて検討した。基質認識性の評価は，^{14}C-ファビピラビルの細胞中への取り込み量に基づいて算出した cleared volume ratio を用いた。また，ファビピラビル及び M1 の BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を評価した。なお，OATP1B1 及び OCT2 に対する阻害作用は初回承認時に検討済みであったが，申請用法・用量での血漿中濃度を考慮した評価濃度を設定し，プレインキュベーションを追加 (OATP1B1 のみ) して改めて評価した。トランスポーター阻害作用の評価には IC_{50} を用いた。今回の一部変更承認申請にあたって新たに実施したヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。これら以外のヒト生体試料を用いた試験に関するデータは，初回承認時から変更はない (1.13.1.3 参照)。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験の一覧

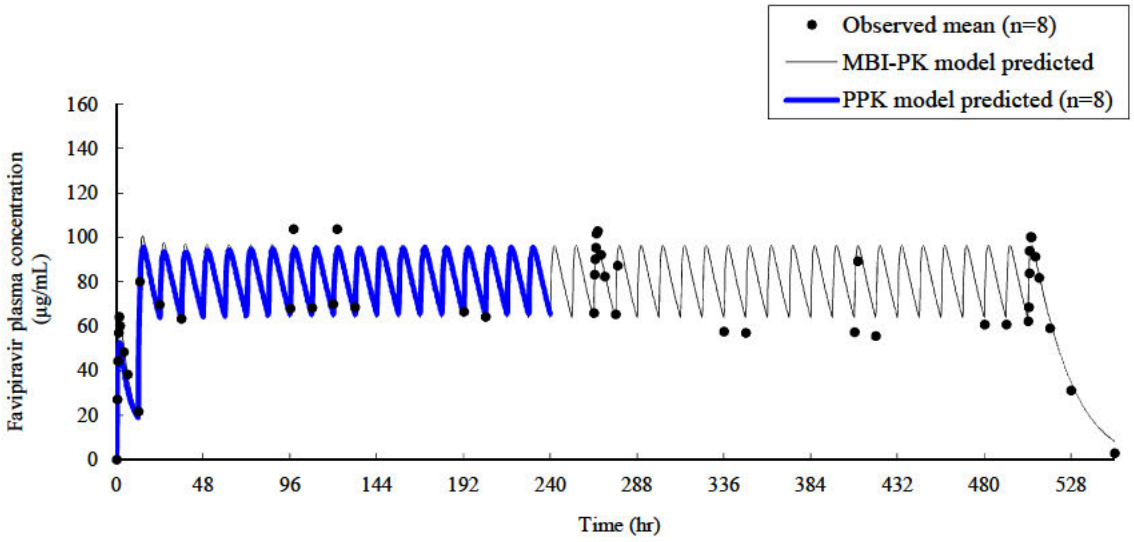
分類	試験番号及び試験名	添付資料番号
主要 CYP 分子種阻害作用 (TDI 含む)	試験番号 [redacted] CYP inhibition of T-705 and T-705M1 in human liver microsomes	5.3.2.2.3
CYP2B6 誘導作用	試験番号 54_289 *In vitro* cytochrome P450 2B6 induction of T-705 in primary-cultured cryopreserved human hepatocytes	5.3.2.2.2
OATP1B3 基質認識性	試験番号 [redacted] Substrate recognition of T-705 using OATP1B3-expressing cells	5.3.2.2.5
各種トランスポーター阻害作用	試験番号 [redacted] Inhibitory effects of T-705 and T-705M1 on transport and uptake of model substrates using transporter-expressing cells	5.3.2.2.4

2.7.2.1.2　臨床薬理試験

ファビピラビルの薬物動態に関する特性や初回承認時に実施した薬物相互作用試験について以下に記載する。

ファビピラビルは主にアルデヒドオキシダーゼ (AO) によって，一部キサンチンオキシダーゼ (XO) によって M1 に代謝されて消失する代謝クリアランス型の薬物である。ファビピラビルは CYP では代謝されず，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A への誘導作用を示さなかった。M1 は主に尿中に排泄され，M1 が示すヒト尿酸トランスポーター (URAT) 1 の尿酸取込み亢進作用は，ファビピラビル投与時に観察される血中尿酸増加の一因と考えられる。ファビピラビルは AO に対して不可逆的阻害 (MBI) を示し，反復投与時には単回投与から推定される濃度以上に血漿中濃度が上昇する。このため，MBI を組み込んだ薬物動態 (MBI-PK) モデルを構築し (1.13.1.3 参照)，本モデルを用いて予測したファビピラビルの血漿中濃度推移から，追加反復投与試験 (JP106 試験) 以降に実施した臨床薬理試験やインフルエンザ患者を対象とした比較試験 (312 試験) の用法・用量を設定した。MBI-PK モデルによる解析は頻回採血から得た薬物濃度データを必要とするため，国外インフルエンザ患者を対象とした用量設定試験 (US204 試験) 以降に実施した頻回採血が実施困難な患者対象試験では，母集団薬物動態 (PPK) モデルを用いて薬物動態を解析した。健康成人にファビピラビルを 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回 (1800/800 mg BID) で反復投与した 22 日間投与試験 (JP120 試験) のデータを用いて，MBI-PK モデル及び PPK モデルにより推定した 1800/800 mg BID 反復投与時のファビピラビルの血漿中濃度推移を図 2.7.2.1-1 に示した。MBI-PK モデル及び PPK モデルで推定した平均血漿中濃度推移はほぼ同様で，いずれも実測値の平均と一致したことから，これらのモデルを用いた推定結果に大きな違いはなかった。

図 2.7.2.1-1 MBI-PK モデル及び PPK モデルにより推定した 1800/800 mg BID 反復投与時のファビピラビルの血漿中濃度推移



Observed mean (n=8)：JP120 試験の実測値の平均
MBI-PK model predicted：平均血漿中濃度を用いて MBI-PK モデルにより推定した血漿中濃度推移
PPK model predicted (n=8)：PPK モデルにより推定した個別の血漿中濃度の平均推移
【添付資料 5.3.5.3.1 の図 P-1 より抜粋，改変】

初回承認時に実施済みの薬物相互作用試験を表 2.7.2.1-2 に示した。ファビピラビルの主要な代謝酵素が AO であることから，JP116 試験で AO の基質であるヒドララジン塩酸塩との薬物相互作用を，US108 試験で AO を阻害するラロキシフェン塩酸塩との薬物相互作用を検討した。ファビピラビルの代謝に XO が一部関与することから，JP108 試験で XO の基質であるテオフィリンとの相互作用を検討した。また，ファビピラビルは非臨床試験で CYP2C8 活性を濃度依存的に阻害したため，US111 試験で CYP2C8 の基質であるレパグリニドとの相互作用を検討した。JP117 試験では，ファビピラビルと類似の作用機序によって尿酸排出能を低下させて高尿酸血症を起こすピラジナミドとの相互作用を検討した。JP109 試験では，重症インフルエンザへの適応を考えた場合にファビピラビルと併用する可能性があるオセルタミビルリン酸塩との相互作用を検討した。また，ファビピラビルは，インフルエンザ罹患時に併用頻度が高いと予想されるアセトアミノフェンの硫酸抱合代謝を非臨床試験で阻害したことから，US106 試験でアセトアミノフェンとの相互作用を検討した。US110 試験では，ファビピラビルに非臨床試験で生殖毒性 (初期胚の致死，催奇形性) が認められていることから，妊娠の可能な女性へ投与する際に併用する可能性が高い経口避妊薬との相互作用を検討した (1.13.1.3 参照)。

表 2.7.2.1-2 初回承認時に実施済みの薬物相互作用試験一覧

試験番号	試験略名
JP116 試験	ヒドララジン併用試験
US108 試験	ラロキシフェン併用試験
JP108 試験	テオフィリン併用試験
US111 試験	レパグリニド併用試験
JP117 試験	ピラジナミド併用試験
JP109 試験	オセルタミビル併用試験
US106 試験	アセトアミノフェン併用試験
US110 試験	経口避妊薬併用試験

一部変更承認申請にあたって新たに実施したファビピラビル又は M1 の薬物動態を評価した臨床試験一覧を表 2.7.2.1-3 に示した。臨床試験では，ファビピラビル及び M1 の血漿及び尿中濃度をバリデートされた分析法により測定した。血漿及び尿から固相抽出法によりファビピラビル及び M1 を抽出し，高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析した。

健康成人を対象として JP120 試験を実施し，ファビピラビルの薬物動態，安全性及び忍容性を検討した。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，JP120 試験では精巣関連の内分泌検査を実施した。重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は主に日本，中国及び韓国などの東アジアで流行するウイルス感染症[2)]であり，ファビピラビルは中国の SFTS 患者を対象とした臨床研究で SFTS に対する有効性が示唆されている[3,4)]。今回の一部変更承認申請でファビピラビルの有効性を評価する際に，参考としてこれらの臨床研究の結果を利用可能か検討するため，中国人を含む健康成人を対象とした申請用法・用量と異なる 4 つの用法・用量でファビピラビルを 6 日間反復投与した追加高用量反復投与試験 (JP118 試験) の結果を用いて，日本人と中国人の薬物動態を比較した。

ファビピラビルの薬物動態に対する内因性要因の影響の検討では，ファビピラビルは主に AO によって M1 に代謝されて消失し，M1 は主に腎排泄により消失することから，肝機能又は腎機能の低下した患者にファビピラビルを投与した場合に，ファビピラビル又は

M1 の血漿中濃度の上昇に伴う安全性への影響が懸念された。このことから，国外の肝機能，腎機能障害患者を対象として，ファビピラビル及び M1 の薬物動態，安全性及び忍容性を検討した。肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験) では，各重症度の肝機能障害患者と年齢 (±10 歳)，体重 (±20%)，性別及び人種でマッチングさせた健康被験者を対照として，Child-Pugh 分類のグレード A (軽度)，B (中等度) 及び C (重度) に該当する肝機能障害患者での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。US109 試験では，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。腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験) では，腎機能障害患者と年齢，体重，BMI，性別及び人種が可能な限り合致した CL_{cr} が 90 mL/min 以上の正常な腎機能を有する健康被験者を対照として，Cockcroft-Gault 式から算出した推定クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が 60～89 mL/min (軽度)，30～59 mL/min (中等度) 及び 30 mL/min 未満の透析していない腎機能障害患者 (重度) での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。US120 試験は，投与量が健康被験者で 1800 mg，腎機能障害患者で 1200 又は 1800 mg 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投与量で標準化した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。

ファビピラビルの薬物動態に対する外因性要因の影響の検討では，今回の一部変更承認申請にあたり，薬物相互作用ガイドライン [1)] に従って申請用法・用量 (1800/800 mg BID) でのファビピラビルの薬物相互作用リスクの再評価を行った。その結果，ファビピラビル又は M1 の CYP3A 及び MATE1/2-K に対する阻害作用に基づく薬物相互作用リスクが示唆された。このことから，健康成人を対象としてトリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験) を実施し，CYP3A 及び MATE1/2-K 基質薬の薬物動態に対する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である 0.25 mg 及び 250 mg の単回投与とした。ファビピラビルは，1800/800 mg BID の投与 2 日目には定常状態に達すると考えられたことから，1800/800 mg BID の 2 日間投与とした。被相互作用薬単独投与時に対するファビピラビル併用時の被相互作用薬の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 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。

患者でのファビピラビルの薬物動態の検討では，SFTS 患者を対象とした SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) で，ファビピラビルを 1800/800 mg BID で 10 日間反復投与し，PPK 解析により薬物動態を評価した。また，今回の申請効能・効果を対象とした試験ではないが，安全性評価の参考とするため，申請用法・用量と同じ用法・用量で実施した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者を対象とした COVID-19 臨床第 III 相試験 (JP325 試験) で，PPK 解析により薬物動態を評価した。

表 2.7.2.1-3 に記載した以外の臨床薬理試験に関するデータは，初回承認時から変更はない (1.13.1.3 参照)。

表 2.7.2.1-3 薬物動態を評価した臨床試験一覧

資料分類	試験略名(試験番号)	実施国	被験者数	用法・用量，投与期間	対象被験者(年齢)
評価	反復投与，健康成人				
	22 日間投与試験 (JP120 試験)	日本	10 名	・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 回投与 (1800/800 mg BID) 又はプラセボ，投与期間 22 日間	健康成人男子 (20～39 歳)
	薬物相互作用，健康成人				
	トリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験)	日本	24 名	・被相互作用薬：トリアゾラム 0.25 mg を 1 及び 4 日目に各 1 回 (コホート 1) 又はメトホルミン塩酸塩 250 mg を 1 及び 4 日目に各 1 回 (コホート 2) ・ファビピラビル：3 日目に 1 回 1800 mg を 2 回，4 日目に 1 回 800 mg を 1 日 2 回，投与期間 2 日間	健康成人男子 (20～39 歳)
	反復投与，患者				
	SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験)	日本	30 名	・1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回 (1800/800 mg BID)，投与期間 10 日間	SFTS 患者 [SFTS ウイルス (SFTSV) 陰性患者含む] (20～84 歳)
参考	反復投与，健康成人				
	追加高用量反復投与試験 (JP118 試験)	日本	32 名	・1 日目は 1 回 1600 mg を 2 回，2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，6 日目は 400 mg を 1 回 (1600/400 mg BID) 又はプラセボ，投与期間 6 日間 ・1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回，6 日目は 600 mg を 1 回 (1200/600 mg BID) 又はプラセボ，投与期間 6 日間 ・1 日目 1 回目は 1600 mg，1 日目 2 回目，3 回目は 1 回 400 mg，2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 3 回，6 日目は 400 mg を 1 回 (1600/400 mg TID) 又はプラセボ，投与期間 6 日間 ・1 日目 1 回目は 2000 mg，1 日目 2 回目，3 回目は 1 回 400 mg，2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 3 回，6 日目は 400 mg を 1 回 (2000/400 mg TID) 又はプラセボ，投与期間 6 日間	健康成人男子 (20～39 歳)

表 2.7.2.1-3 薬物動態を評価した臨床試験一覧 (続き)

資料分類	試験略名 (試験番号)	実施国	被験者数	用法・用量，投与期間	対象被験者 (年齢)
参考	内因性要因，特殊集団				
	肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験)	米国	36 名	・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)，投与期間 5 日間 ・800 mg を 1 回，投与期間 1 日間 ・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)，投与期間 3 日間	軽度，中等度，重度の肝機能障害患者及び健康被験者 (19～69 歳)
	腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験)	米国	27 名	・1200 mg を 1 回，投与期間 1 日間 ・1800 mg を 1 回，投与期間 1 日間	軽度，中等度，重度の腎機能障害患者及び健康被験者 (18～79 歳)
	反復投与，患者				
	COVID-19 臨床第 III 相試験 (JP325 試験)	日本	84 名	・1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回， 2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回 (1800/800 mg BID) 又はプラセボ，投与期間 10 日間	重症化リスク因子をもつ発症早期 COVID-19 患者 (20 歳以上)

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1　主要 CYP 分子種に対する直接及び時間依存的阻害作用試験

添付資料：5.3.2.2.3

ファビピラビル及び M1 の主要 CYP 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A) に対する阻害作用 (TDI を含む) を，ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。ファビピラビルは CYP2C8 及び CYP3A を阻害し，IC_{50} はそれぞれ 2160 及び 8500 μmol/L であった。また，ファビピラビルの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C19 及び CYP2D6 に対する IC_{50} は，> 16000 μmol/L であった。ファビピラビルは CYP2C9 を 8000 μmol/L まで阻害しなかった (% of control ≥ 88.0%)。一方，M1 の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する IC_{50} は > 3200 μmol/L であった。TDI の評価では，プレインキュベーションによりファビピラビルの CYP3A に対する IC_{50} が 8500 から 5950 μmol/L に低下したが，IC_{50} の変動は判断基準値とした 1.5 未満であった【2.6.4.7.2 参照】【2.6.4.9 参照】。

2.7.2.2.1.2　CYP2B6 誘導作用試験

添付資料：5.3.2.2.2

ファビピラビルの CYP2B6 誘導作用を，3 ロットの個体別ヒト肝細胞を用いて検討した。ファビピラビル 8，80 及び 800 μmol/L の存在下で，いずれのロットも CYP2B6 活性の上昇率 (Fold induction) は誘導の判断基準とした 2 未満であり，ファビピラビルは CYP2B6 を誘導しないと判断した【2.6.4.7.3 参照】。

2.7.2.2.1.3　OATP1B3 基質認識性試験

添付資料：5.3.2.2.5

ファビピラビルの OATP1B3 による基質認識性を，OATP1B3 発現細胞を用いて検討した。ファビピラビルの発現細胞への取り込みは，コントロールに対する比 (cleared volume ratio) として 0.8～1.1 であり，ファビピラビルは OATP1B3 の基質とはならなかった【2.6.4.7.4 参照】。

2.7.2.2.1.4　各種トランスポーター阻害作用試験

添付資料：5.3.2.2.4

ファビピラビル及び M1 のトランスポーター (BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用を，トランスポーター発現細胞を用いて評価した。ファビピラビルは MATE1 及び MATE2-K を阻害し，IC_{50} はそれぞれ> 8000 (% of control からの推定値[5]は 3830 μmol/L) 及び 2440 μmol/L であった。一方，ファビピラビルの BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 に対する IC_{50} は，それぞれ 5640，> 8000，> 8000 及び > 4000 μmol/L であり，申請用法・用量で想定される曝露と比較した結果，これらのトランスポーターに対するファビピラビルの薬物相互作用リスクは低いと考えた。また，M1 は MATE2-K を阻害し，IC_{50} は 1460 μmol/L であった。一方，M1 の BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 及び MATE1 に対する IC_{50} は> 6000，> 3200，> 3200，> 1600 及び> 3200 μmol/L であり，申請用法・用量で想定される曝露と比較した結果，これらのトランスポーターに対する M1 の薬物相互作用リスクは低いと考えた【2.6.4.7.5 参照】【2.6.4.9 参照】。

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

個々の試験の要約を表 2.7.2.4-1 及び表 2.7.2.4-2 に添付した。

2.7.2.2.2.1　22 日間投与試験（JP120 試験）：2014 年 9 月～10 月

添付資料：5.3.3.1.1

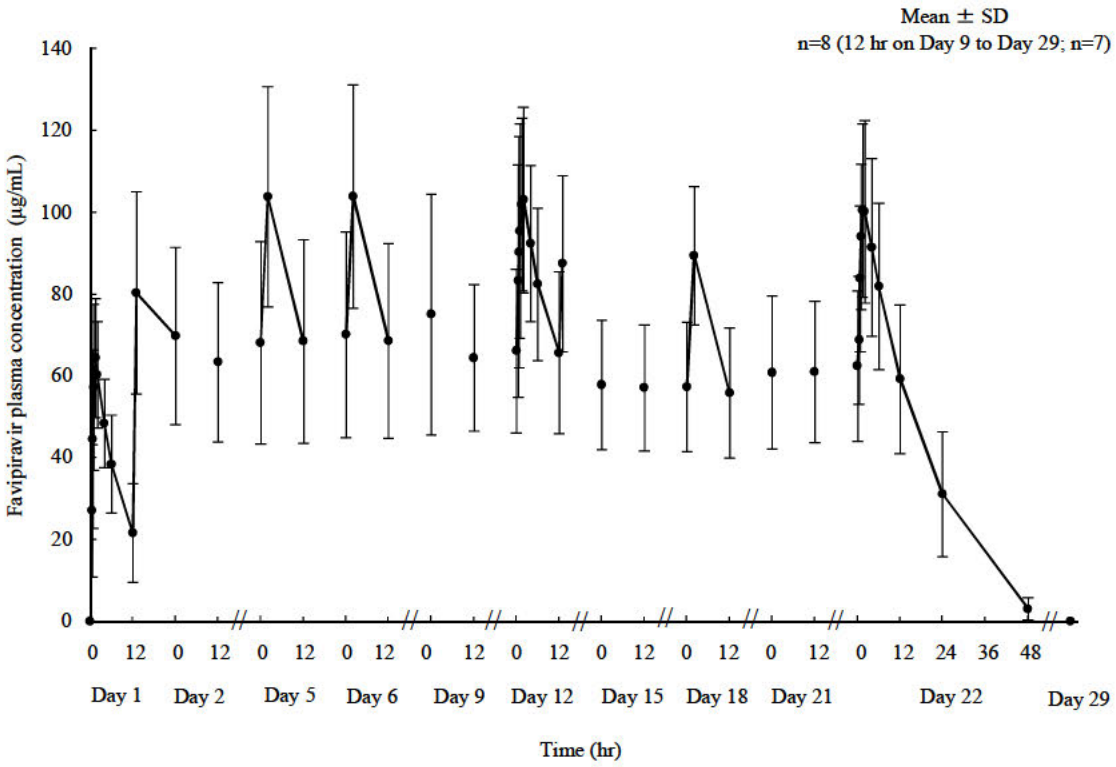
20 歳以上 39 歳以下の日本人健康成人男子 10 名を対象に，ファビピラビル 22 日間反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検により検討した。ファビピラビルの用法・用量は，1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目から 21 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回，22 日目は 800 mg を 1 回投与とし，10 名の被験者をファビピラビル 8 名，プラセボ 2 名に割り付けた。

ファビピラビルの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-1 に示した。MBI-PK モデルを用いたシミュレーションより推定した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。

ファビピラビルの 1800/800 mg BID の 22 日間反復投与によってファビピラビルの血漿中濃度に蓄積はみられず，ファビピラビルの平均血漿中濃度は，22 日目の最終投与から 48 時間後に 3.03 μg/mL に，7 日後（29 日目）には 0.02 μg/mL となり血漿中からほとんど消失した。C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均（変動係数）は，1 日目 1 回目投与時に 65.06 μg/mL (22.7%) 及び 724.56 μg·hr/mL (47.1%) であった。12 日目 1 回目及び 22 日目投与後の C_{max} の幾何平均（変動係数）はそれぞれ 104.08 μg/mL (21.3%) 及び 100.39 μg/mL (21.3%)，AUC_{τ} の幾何平均（変動係数）はそれぞれ 966.41 μg·hr/mL (23.9%) 及び 932.44 μg·hr/mL (24.6%) であった。C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均は 12 日目と 22 日目で同程度であった。t_{max} の中央値は 1 及び 12 日目 1 回目，22 日目投与後でいずれも 1.5 hr であった。$t_{1/2}$ の平均は 1 日目 1 回目及び 22 日目投与後でそれぞれ 7.5 及び 8.1 hr と同様であったが，12 日目 1 回目投与後では 17.6 hr と延長した。これは，12 日目 1 回目投与後では消失相の採血回数が少なく，$AUC_{0\text{-}t}/AUC_{inf}$ の平均が 0.399 と低値を示したことから，消失相を適切に評価できていなかったことが原因と考えた。CL/F の平均は 1 日目に比べて反復投与時は低下したが，12 日目及び 22 日目で同程度であった。MBI-PK モデルを用いたシミュレーションより推定した 1 日 AUC の幾何平均は 1 日目に約 1400 μg·hr/mL であり，2 日目以降は約 2000 μg·hr/mL と一定であったことから，ファビピラビルの血漿中濃度は投与 2 日目でおおむね定常状態に到達すると考えた。また，ファビピラビルの血漿中濃度は，1 日目の 2 回目投与以降，60 μg/mL 以上を維持していると推定された。なお，MBI-PK モデルで予測した被験者ごとのファビピラビルの血漿中濃度推移は，実測値と一致したことから（添付資料 5.3.3.1.1 図 14.2-4 参照），本モデルによる予測結果は妥当と考えた。

精巣に対する影響を評価するため，セルトリ細胞機能の指標として卵胞刺激ホルモン (FSH) を測定したが，いずれの被験者でも FSH の変動に一定の傾向はなかった。また，ライディッヒ細胞機能の指標として総テストステロン及び黄体形成ホルモン (LH) を測定したが，それぞれの変動に一定の傾向はなかった。これらのことから，精巣に対するファビピラビルの影響はないと考えた。

図 2.7.2.2-1 ファビピラビルの平均血漿中濃度推移 (JP120 試験)



【添付資料 5.3.3.1.1 の図 11.4.1-1 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-1 ファビピラビルの薬物動態パラメータ (JP120 試験)

パラメータ	投与時期	1 日目 1 回目	12 日目 1 回目	22 日目
	投与量	1800 mg	800 mg	800 mg
	被験者数 (名)	8	7	7
C_{max} (μg/mL)	データ数	8	7	7
	平均	66.80	106.41	102.63
	標準偏差	15.14	22.67	21.86
	幾何平均	65.06	104.08	100.39
	変動係数	22.7	21.3	21.3
	最小値	38.0	65.1	64.4
	最大値	84.5	140	132
AUC_{inf}[a] (μg·hr/mL)	データ数	7	7	7
	平均	784.97	996.34	960.34
	標準偏差	369.46	237.86	236.06
	幾何平均	724.56	966.41	932.44
	変動係数	47.1	23.9	24.6
	最小値	501.49	537.18	558.18
	最大値	1486.55	1288.19	1299.39
t_{max} (hr)	データ数	8	7	7
	平均	1.8	1.5	1.6
	標準偏差	0.9	0.6	0.5
	中央値	1.5	1.5	1.5
	最小値	1	0.5	0.75
	最大値	4	2	2

表 2.7.2.2-1 ファビピラビルの薬物動態パラメータ (JP120 試験) (続き)

パラメータ	投与時期 投与量 被験者数 (名)	1 日目 1 回目 1800 mg 8	12 日目 1 回目 800 mg 7	22 日目 800 mg 7
$t_{1/2}$ (hr)	データ数	7	7	7
	平均	7.5	17.6	8.1
	標準偏差	2.7	7.4	2.6
	最小値	5.3	9.1	4.2
	最大値	11.8	32.3	10.9
CL/F (L/hr)	データ数	7	7	7
	平均	2.65	0.37	0.47
	標準偏差	0.92	0.24	0.22
	最小値	1.21	0.14	0.27
	最大値	3.59	0.88	0.93
Vd/F (L)	データ数	7	7	7
	平均	25.60	7.72	4.85
	標準偏差	3.10	1.68	0.50
	最小値	20.62	6.70	4.23
	最大値	28.90	11.44	5.61

変動係数は%で表示
[a] 12 日目及び 22 日目は AUC_{τ} を表示

【添付資料 5.3.3.1.1 の表 11.4.1-1 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-2 MBI-PK モデルで推定したファビピラビルの薬物動態パラメータ (JP120 試験)

		1 日目		2 日目		5 日目		10 日目		21 日目 [a]	
		1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
C_{max} (μg/mL)	幾何平均	65.77	100.75	97.66	97.64	99.42	99.60	100.11	100.13	100.17	100.17
	変動係数	17.3	17.3	21.0	22.8	25.8	26.0	26.9	26.9	27.1	27.1
C_{min} [b] (μg/mL)	幾何平均	16.56	64.06	63.48	63.74	65.11	65.24	65.58	65.59	65.60	65.60
	変動係数	62.7	27.4	30.5	32.1	35.3	35.6	36.8	36.8	37.0	37.0
1 日 AUC (μg·hr/mL)	幾何平均	1434.95		1975.90		2017.28		2029.95		2030.89	
	変動係数	23.0		24.9		29.2		30.4		30.6	

N=8
変動係数は%で表示
[a] 22 日目はファビピラビル 800 mg 単回投与のため，1 日 2 回投与の最終日である 21 日目を表示
[b] 各投与後 12 時間までの最小薬物濃度

添付資料 5.3.3.1.1 の表 11.4.1-2，表 14.2-3 及び表 14.2-4 より抜粋，改変

2.7.2.2.2.2　追加高用量反復投与試験 (JP118 試験)：2013 年 1 月～4 月

添付資料：5.3.3.1.2

20 歳以上 39 歳以下の日本人及び中国人健康成人 32 名を対象に，ファビピラビル 6 日間反復経口投与時の薬物動態を，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検により検討した。ファビピラビルの用法・用量は下記の 4 つとし，それぞれ 8 名の被験者をファビピラビル 6 名，プラセボ 2 名に割り付けた。それぞれの用法・用量でファビピラビルを投与された中国人被験者の割合は，1600/400 mg BID で 2/6 名，1200/600 mg BID で 1/6 名，1600/400 mg TID で 2/6 名，2000/400 mg TID で 1/6 名であった。

1600/400 mg BID：1 日目は 1 回 1600 mg を 2 回，2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，6 日目は 400 mg を 1 回

1200/600 mg BID：1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回，6 日目は 600 mg を 1 回

1600/400 mg TID：1 日目 1 回目は 1600 mg，1 日目 2 回目，3 回目は 1 回 400 mg，2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 3 回，6 日目は 400 mg を 1 回
2000/400 mg TID：1 日目 1 回目は 2000 mg，1 日目 2 回目，3 回目は 1 回 400 mg，2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 3 回，6 日目は 400 mg を 1 回

日本人及び中国人のファビピラビルの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3，表 2.7.2.2-4，表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6 に示した。

1600/400 mg BID 投与では，日本人及び中国人でのファビピラビルの C_{max} の幾何平均は，1 日目 1 回目投与後にそれぞれ 61.28 及び 55.91 µg/mL，6 日目投与後にそれぞれ 31.36 及び 29.01 µg/mL といずれの時点も類似し，中国人 2 名の個体値は日本人の最小値−最大値の範囲内又は大きく外れていなかった。同様に，日本人及び中国人での AUC_{τ} の幾何平均は，1 日目 1 回目投与後にそれぞれ 323.74 及び 339.91 µg·hr/mL，6 日目投与後にそれぞれ 189.47 及び 202.40 µg·hr/mL といずれの時点も類似し，中国人 2 名の個体値は日本人の最小値−最大値の範囲に含まれた。t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び Vd/F も，日本人と中国人で大きく異ならなかった。

1200/600 mg BID 投与では，ファビピラビルの C_{max} は，日本人 [幾何平均 (最小値−最大値)] 及び中国人 (1 名の個体値) で 1 日目 1 回目投与後にそれぞれ 45.97 (32.4−66.9) 及び 58.5 µg/mL，6 日目投与後にそれぞれ 58.46 (34.2−97.1) 及び 79.2 µg/mL であり，いずれの時点も中国人の個体値は日本人の最小値−最大値の範囲に含まれた。同様に，AUC_{τ} は，日本人及び中国人で 1 日目 1 回目投与後にそれぞれ 193.15 (122.37−334.74) 及び 293.30 µg·hr/mL，6 日目投与後にそれぞれ 428.67 (228.82−848.90) 及び 749.71 µg·hr/mL といずれの時点も中国人は日本人の最小値−最大値の範囲に含まれた。t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び Vd/F も，中国人は日本人の最小値−最大値の範囲に含まれた。

1600/400 mg TID 投与では，ファビピラビルの C_{max} の幾何平均は，日本人及び中国人で 1 日目 1 回目投与後にそれぞれ 65.96 及び 57.47 µg/mL，6 日目投与後にそれぞれ 62.60 及び 37.76 µg/mL と，いずれの時点も中国人でやや低かったものの，個体値 (最小値−最大値) を考慮すると顕著な差ではなかった。同様に，AUC_{τ} の幾何平均は，日本人及び中国人で 1 日目 1 回目投与後にそれぞれ 234.44 及び 189.13 µg·hr/mL，6 日目投与後にそれぞれ 282.43 及び 169.59 µg·hr/mL と，いずれの時点も中国人でやや低かったものの，個体値 (最小値−最大値) を考慮すると顕著な差ではなかった。t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び Vd/F も，日本人と中国人で大きく異ならなかった。

2000/400 mg TID 投与では，ファビピラビルの C_{max} は，日本人 [幾何平均 (最小値−最大値)] 及び中国人 (1 名の個体値) で 1 日目 1 回目投与後にそれぞれ 79.65 (69.2−98.1) 及び 116 µg/mL，6 日目投与後にそれぞれ 50.45 (30.8−93.9) 及び 61.4 µg/mL であり，いずれの時点も中国人は日本人の最小値−最大値の範囲内又は大きく外れていなかった。同様に，AUC_{τ} は，日本人及び中国人で 1 日目 1 回目投与後にそれぞれ 315.24 (269.24−334.01) 及び 355.13 µg·hr/mL，6 日目投与後にそれぞれ 237.54 (138.39−478.20) 及び 309.64 µg·hr/mL といずれの時点も中国人は日本人の最小値−最大値の範囲内又は大きく外れていなかった。t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び Vd/F も，中国人は日本人の最小値−最大値の範囲から大きく外れるものではなかった。

以上のように，中国人被験者数は少ないものの，ファビピラビルの薬物動態パラメータは 4 つの用法・用量で大きく異ならなかったことから，日本人及び中国人でファビピラビ

ルの薬物動態に大きな違いはないと考えた。

本治験の被験者の AO 活性を，2-pyridone 体及び 4-pyridone 体の割合 (RP 値) を間接的な指標として確認した。この RP 値は，*N*-メチルニコチンアミドとその代謝物である 2-pyridone 体及び 4-pyridone 体の尿中への排泄比であり，低値ほど AO 活性が低いことを意味する[6]。RP 値の分布は，本治験に組み入れた被験者のうち日本人で 0.500 未満が 1 名，0.500 以上 0.800 未満が 22 名，0.800 以上が 2 名，中国人で 0.500 以上 0.800 未満が 7 名であった。この分布は，これまでに RP 値を測定した国内被験者 797 名の分布と大きく異ならなかったことから，本治験の被験者は一般的な AO 活性を有していたと考えられた。

表 2.7.2.2-3 1600/400 mg BID 投与時のファビピラビルの薬物動態パラメータ (JP118 試験)

パラメータ	投与時期 (投与量)	1 日目 1 回目 (1600 mg)			6 日目 (400 mg)		
		全体	日本人	中国人	全体	日本人	中国人
	被験者数 (名)	6	4	2	6	4	2
C_{max} (μg/mL)	平均	60.00	61.88	56.25	30.80	31.48	29.45
	標準偏差	9.05	9.86	-	4.12	3.07	-
	幾何平均	59.43	61.28	55.91	30.56	31.36	29.01
	変動係数	15.1	15.9	-	13.4	9.8	-
	最小値	50.1	50.4	50.1	24.4	28.2	24.4
	最大値	73.0	73.0	62.4	35.6	35.6	34.5
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	334.70	330.13	343.86	199.40	192.88	212.43
	標準偏差	68.60	77.22	-	54.03	43.83	-
	幾何平均	329.04	323.74	339.91	193.69	189.47	202.40
	変動係数	20.5	23.4	-	27.1	22.7	-
	最小値	268.05	268.05	291.93	147.92	156.03	147.92
	最大値	433.50	433.50	395.79	276.95	255.90	276.95
t_{max} (hr)	平均	1.0	0.8	1.5	1.1	1.1	1.0
	標準偏差	0.4	0.2	-	0.5	0.6	-
	最小値	0.5	0.5	1.5	0.5	0.5	1
	最大値	1.5	1	1.5	2	2	1
$t_{1/2}$ (hr)	平均	4.6	4.4	4.9	4.5	4.5	4.6
	標準偏差	1.2	1.4	-	0.2	0.2	-
	最小値	3.5	3.5	4.4	4.4	4.4	4.5
	最大値	6.5	6.5	5.3	4.8	4.8	4.7
CL/F (L/hr)	平均	4.16	4.32	3.83	1.69	1.72	1.63
	標準偏差	1.12	1.30	-	0.53	0.45	-
	最小値	2.60	2.60	3.17	1.00	1.11	1.00
	最大値	5.42	5.42	4.49	2.26	2.16	2.26
Vd/F (L)	平均	25.91	25.65	26.43	10.98	11.16	10.63
	標準偏差	2.69	2.92	-	3.34	2.88	-
	最小値	22.21	22.21	24.20	6.71	7.06	6.71
	最大値	28.83	28.83	28.66	14.54	13.79	14.54

変動係数は%で表示

添付資料 5.3.3.1.2 の表 11.4.1-1 及び表 14.2-17 より抜粋，改変

表 2.7.2.2-4 1200/600 mg BID 投与時のファビピラビルの薬物動態パラメータ (JP118 試験)

パラメータ	投与時期 (投与量)	1 日目 1 回目 (1200 mg)			6 日目 (600 mg)		
		全体	日本人	中国人	全体	日本人	中国人
	被験者数 (名)	6	5	1	6	5	1
C_{max} (μg/mL)	平均	49.73	47.98	58.5	66.72	64.22	79.2
	標準偏差	14.37	15.34	-	27.61	30.10	-
	幾何平均	47.86	45.97	-	61.50	58.46	-
	変動係数	28.9	32.0	-	41.4	46.9	-
	最小値	32.4	32.4	-	34.2	34.2	-
	最大値	66.9	66.9	-	97.1	97.1	-
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	224.10	210.26	293.30	547.09	506.57	749.71
	標準偏差	92.91	96.72	-	299.98	316.49	-
	幾何平均	207.08	193.15	-	470.53	428.67	-
	変動係数	41.5	46.0	-	54.8	62.5	-
	最小値	122.37	122.37	-	228.82	228.82	-
	最大値	334.74	334.74	-	848.90	848.90	-
t_{max} (hr)	平均	0.9	1.0	0.5	0.8	0.9	0.75
	標準偏差	0.4	0.4	-	0.4	0.4	-
	最小値	0.5	0.5	-	0.5	0.5	-
	最大値	1.5	1.5	-	1.5	1.5	-
$t_{1/2}$ (hr)	平均	3.4	3.1	4.4	5.8	5.7	6.6
	標準偏差	1.5	1.6	-	2.0	2.2	-
	最小値	1.8	1.8	-	4.2	4.2	-
	最大値	5.5	5.5	-	9.4	9.4	-
CL/F (L/hr)	平均	5.88	6.36	3.46	1.04	1.16	0.41
	標準偏差	3.03	3.11	-	0.80	0.83	-
	最小値	2.79	2.79	-	0.33	0.33	-
	最大値	9.68	9.68	-	2.12	2.12	-
Vd/F (L)	平均	23.18	23.41	22.03	7.33	8.01	3.91
	標準偏差	2.27	2.46	-	4.38	4.52	-
	最小値	21.28	21.28	-	3.10	3.10	-
	最大値	27.04	27.04	-	12.88	12.88	-

変動係数は%で表示

添付資料 5.3.3.1.2 の表 11.4.1-2 及び表 14.2-18 より抜粋，改変

表 2.7.2.2-5 1600/400 mg TID 投与時のファビピラビルの薬物動態パラメータ (JP118 試験)

パラメータ	投与時期 (投与量)	1 日目 1 回目 (1600 mg)			6 日目 (400 mg)		
		全体	日本人	中国人	全体	日本人	中国人
	被験者数 (名)	6	4	2	6	4	2
C_{max} (μg/mL)	平均	63.70	66.78	57.55	55.55	64.28	38.10
	標準偏差	10.42	11.71	-	19.04	16.80	-
	幾何平均	63.00	65.96	57.47	52.89	62.60	37.76
	変動係数	16.4	17.5	-	34.3	26.1	-
	最小値	51.4	51.4	54.6	33.0	47.5	33.0
	最大値	77.9	77.9	60.5	80.0	80.0	43.2
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	221.85	238.17	189.20	255.40	297.22	171.76
	標準偏差	46.26	49.82	-	106.10	106.17	-
	幾何平均	218.24	234.44	189.13	238.27	282.43	169.59
	変動係数	20.9	20.9	-	41.5	35.7	-
	最小値	183.91	196.66	183.91	144.55	189.43	144.55
	最大値	303.64	303.64	194.50	392.11	392.11	198.98
t_{max} (hr)	平均	1.0	0.9	1.1	0.8	0.8	0.9
	標準偏差	0.4	0.4	-	0.2	0.3	-
	最小値	0.5	0.5	0.75	0.5	0.5	0.75
	最大値	1.5	1.5	1.5	1	1	1
$t_{1/2}$ (hr)	平均	3.9	4.4	3.0	5.4	6.0	4.0
	標準偏差	1.4	1.5	-	1.7	1.8	-
	最小値	2.9	3.0	2.9	3.8	4.4	3.8
	最大値	6.4	6.4	3.0	8.1	8.1	4.3
CL/F (L/hr)	平均	4.89	4.30	6.07	0.79	0.58	1.20
	標準偏差	1.55	1.62	-	0.44	0.32	-
	最小値	2.49	2.49	6.07	0.30	0.30	0.94
	最大値	6.08	5.93	6.08	1.46	0.97	1.46
Vd/F (L)	平均	25.02	24.61	25.85	5.27	4.49	6.85
	標準偏差	1.83	2.13	-	1.72	1.28	-
	最小値	22.78	22.78	25.13	3.39	3.39	5.78
	最大値	27.18	27.18	26.56	7.93	6.14	7.93

変動係数は%で表示

添付資料 5.3.3.1.2 の表 11.4.1-3 及び表 14.2-19 より抜粋，改変

表 2.7.2.2-6 2000/400 mg TID 投与時のファビピラビルの薬物動態パラメータ (JP118 試験)

パラメータ	投与時期 (投与量)	1 日目 1 回目 (2000 mg)			6 日目 (400 mg)		
		全体	日本人	中国人	全体	日本人	中国人
	被験者数 (名)	6	5	1	6	5	1
C_{max} (μg/mL)	平均	86.30	80.36	116	55.43	54.24	61.4
	標準偏差	18.14	12.12	-	21.91	24.27	-
	幾何平均	84.80	79.65	-	52.13	50.45	-
	変動係数	21.0	15.1	-	39.5	44.8	-
	最小値	69.2	69.2	-	30.8	30.8	-
	最大値	116	98.1	-	93.9	93.9	-
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	322.71	316.23	355.13	270.26	262.38	309.64
	標準偏差	28.97	27.09	-	122.98	135.79	-
	幾何平均	321.56	315.24	-	248.27	237.54	-
	変動係数	9.0	8.6	-	45.5	51.8	-
	最小値	269.24	269.24	-	138.39	138.39	-
	最大値	355.13	334.01	-	478.20	478.20	-
t_{max} (hr)	平均	1.2	1.3	1	0.9	0.9	1
	標準偏差	0.5	0.5	-	0.4	0.4	-
	最小値	0.75	0.75	-	0.5	0.5	-
	最大値	2	2	-	1.5	1.5	-
$t_{1/2}$ (hr)	平均	5.4	5.2	6.4	5.7	5.9	4.7
	標準偏差	1.1	1.0	-	3.4	3.8	-
	最小値	4.1	4.1	-	3.5	3.5	-
	最大値	6.6	6.6	-	12.6	12.6	-
CL/F (L/hr)	平均	3.25	3.39	2.56	0.80	0.86	0.47
	標準偏差	0.74	0.73	-	0.52	0.56	-
	最小値	2.56	2.66	-	0.20	0.20	-
	最大値	4.45	4.45	-	1.57	1.57	-
Vd/F (L)	平均	24.36	24.48	23.78	5.15	5.54	3.17
	標準偏差	1.63	1.80	-	2.36	2.40	-
	最小値	22.33	22.33	-	3.17	3.20	-
	最大値	27.05	27.05	-	8.28	8.28	-

変動係数は%で表示

添付資料 5.3.3.1.2 の表 11.4.1-4 及び表 14.2-20 より抜粋，改変

2.7.2.2.2.3　肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験)：2011 年 9 月～2013 年 2 月

添付資料：5.3.3.3.1

Child-Pugh 分類による軽度，中等度及び重度の肝機能障害患者，並びに正常な肝機能を有する国外の健康被験者 36 名を対象に，ファビピラビル反復経口投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を確認し，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オープンラベルにより検討した。

各グループの肝機能障害の重症度の定義，健康被験者でマッチングに用いた項目，被験者数及びファビピラビルの用法・用量を以下に示す。

グループ	定義，被験者数
1 (健康被験者)	グループ 2，3 及び 4 (軽度，中等度及び重度) のそれぞれに対して，年齢 (±10 歳)，体重 (±20%)，性別及び人種でマッチングさせた健康被験者 6 名 (グループ 2～4 に対して 6 名ずつ計 18 名)
2 (軽度肝機能障害患者)	Child-Pugh 分類でグレード A に該当する (合計 5～6 ポイント) 軽度の肝機能障患者 6 名
3 (中等度肝機能障害患者)	Child-Pugh 分類でグレード B に該当する (合計 7～9 ポイント) 中等度の肝機能障害患者 6 名
4 (重度肝機能障害患者)	Child-Pugh 分類でグレード C に該当する (合計 10～15 ポイント) 重度の肝機能障害患者 6 名

グループ	ファビピラビルの用法・用量
1	軽度及び中等度の肝機能障害患者 (グループ 2 及び 3) 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に対して， 1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2 から 5 日目は 1 回 800 mg を 2 回 重度肝機能障害患者 (グループ 4) 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に対して， 1 日目は 1 回 800 mg を 2 回，2 から 3 日目は 1 回 400 mg を 2 回
2 及び 3	1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2 から 5 日目は 1 回 800 mg を 2 回
4	はじめの 2 名は，800 mg を 1 回 残りの 4 名は，1 日目は 1 回 800 mg を 2 回，2 から 3 日目は 1 回 400 mg を 2 回

1 日目 1 回目投与時及び 5 日目 2 回目 (グループ 4 及びそのマッチングした健康被験者は 3 日目 2 回目) 投与時のファビピラビル及び M1 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間を表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-8 に示した。また，主要な薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-9 及び表 2.7.2.2-10 に示した。

中等度肝機能障害患者の 1 日目 1 回目投与時及び 5 日目 2 回目投与時の C_{max}，及び重度肝機能障害患者の 1 日目 1 回目投与時の C_{max} を除き，マッチングした健康被験者に対するファビピラビルの薬物動態パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.5～2.0 の範囲に入らなかった。ファビピラビルの C_{max} 及び AUC (AUC_{inf} 及び AUC_{0-12}) の幾何平均比 (点推定値) の最大値は，軽度肝機能障害患者ではそれぞれ約 1.6 及び 2.1，中等度肝障害患者ではそれぞれ約 1.4 及び 2.0，重度肝機能障害患者ではそれぞれ約 2.1 及び 6.3 であった。3 又は 5 日目 2 回目投与時のファビピラビルの CL/F はマッチングした健康被験者と比べて肝機能障害患者で低下した。また，$t_{1/2}$ は肝機能障害患者で延長し，3 又は 5 日目 2

回目投与時の軽度，中等度及び重度肝機能障害患者の $t_{1/2}$ は，マッチングした健康被験者と比べてそれぞれ約 1.2 倍，約 1.3 倍及び約 3.9 倍と，肝機能障害の程度に依存して延長する傾向を認めた。

M1 の AUC_{inf} 及び AUC_{0-12} のマッチングした健康被験者に対する幾何平均比の 90%信頼区間は，軽度及び中等度の肝機能障害患者では 0.5～2.0 の範囲内であった。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は，軽度肝機能障害患者の 1 日目 1 回目投与時を除き下限値が 0.5 を下回った。C_{max} 及び AUC (AUC_{inf} 及び AUC_{0-12}) の幾何平均比 (点推定値) の最大値は，軽度肝機能障害患者ではそれぞれ約 0.74 及び 0.77，中等度肝障害患者ではそれぞれ約 0.53 及び 0.68，重度肝機能障害患者ではそれぞれ約 0.32 及び 0.65 であった。M1 の $t_{1/2}$ はマッチングした健康被験者と比べて肝機能障害患者で延長し，重度肝機能障害患者ではマッチングした健康被験者と比べて 1 日目 1 回目投与時に約 2.8 倍まで延長した。また，RC_{max} (モル換算したファビピラビルの C_{max} に対する M1 の C_{max} の比) 及び $RAUC_{0-12}$ (モル換算したファビピラビルの AUC_{0-12} に対する M1 の AUC_{0-12} の比) は，マッチングした健康被験者と比べて肝機能障害患者で小さく，$RAUC_{0-12}$ は，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者でそれぞれ最大で約 0.46 倍，約 0.33 倍及び約 0.26 倍まで減少し，肝機能障害の程度に依存してファビピラビルの M1 への代謝が減少した。

ファビピラビルの血漿非結合型分率を表 2.7.2.2-11 に示した。軽度肝機能障害患者の 1 日目 1 回目投与時を除き，マッチングした健康被験者と比較して肝機能障害患者で血漿非結合型分率は高かった。その値は肝機能障害の程度に応じて上昇し，軽度及び中等度肝機能障害患者の血漿非結合型分率はそれぞれマッチングした健康被験者の約 0.8～1.4 倍及び約 1.3～1.5 倍，重度肝機能障害患者ではマッチングした健康被験者の約 1.2～2.0 倍であった。これは，肝機能障害の悪化に伴う血中アルブミン濃度の低下が原因と考えられた。

肝機能障害患者にファビピラビルを投与した場合，ファビピラビルの M1 への代謝が減少し，ファビピラビルの C_{max} 及び AUC (AUC_{inf} 及び AUC_{0-12}) が健康被験者と比べて上昇することが明らかとなった。重度肝機能障害患者では影響の程度が大きく，ファビピラビルの C_{max} が約 2.1 倍，AUC (AUC_{inf} 及び AUC_{0-12}) が約 6.3 倍まで上昇した。以上のことから，慢性的な軽度，中等度及び重度肝機能障害患者にファビピラビルを使用する際には注意喚起が必要である。特に，1800/800 mg BID 投与時のファビピラビルの AUC が，一般的な患者の平均の 6 倍に上昇した際の安全性は確認されていないことから，Child-Pugh 分類でグレード C に該当する慢性的な重度肝機能障害患者には，原則としてファビピラビル投与を控え，患者の状況に応じて使用を検討すべきである。

表 2.7.2.2-7 健康被験者に対する肝機能障害患者のファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間

投与日	パラメータ	幾何平均 [a]		幾何平均比 [b] (90%CI)
		軽度肝機能障害患者	健康被験者	
		(N=6)	(N=6)	
1	C_{max} (μg/mL)	50.388	32.933	1.53 (1.14, 2.05)
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	225.473	106.036	2.13 (1.32, 3.43)
5	C_{max} (μg/mL)	61.208	37.740	1.62 (1.27, 2.07)
	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	454.490	267.673	1.70 (1.12, 2.58)
		中等度肝機能障害患者	健康被験者	
		(N=6)	(N=6)	
1	C_{max} (μg/mL)	40.586	36.431	1.11 (0.84, 1.48)
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	255.342	125.923	2.03 (1.28, 3.22)
5	C_{max} (μg/mL)	55.651	40.286	1.38 (1.09, 1.74)
	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	468.867	261.459	1.79 (1.20, 2.69)
		重度肝機能障害患者 [c]	健康被験者 [c]	
		(N=4)	(N=4)	
1	C_{max} (μg/mL)	32.335	27.526	1.17 (0.82, 1.68)
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	237.130	64.591	3.67 (2.05, 6.58)
3	C_{max} (μg/mL)	35.653	16.860	2.11 (1.57, 2.86)
	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	316.705	50.451	6.28 (3.76, 10.48)

健康被験者: 各重症度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した健康被験者
[a] 幾何最小二乗平均 (geometric least square mean) を表示
[b] 肝機能障害患者/マッチングした健康被験者
[c] ファビピラビルを 1 日目は 1 回 800 mg を 2 回，2 から 3 日目は 1 回 400 mg を 2 回
添付資料 5.3.3.3.1 の Table 8 及び Table 13 より抜粋，改変

表 2.7.2.2-8 健康被験者に対する肝機能障害患者の M1 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間

投与日	パラメータ	幾何平均 [a]		幾何平均比 [b] (90%CI)
		軽度肝機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (N=6)	
1	C_{max} (μg/mL)	10.857	14.421	0.75 (0.51, 1.11)
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	72.380	74.384	0.97 (0.75, 1.27)
5	C_{max} (μg/mL)	3.138	4.264	0.74 (0.49, 1.11)
	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	30.563	39.444	0.77 (0.56, 1.07)
		中等度肝機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (N=6)	
1	C_{max} (μg/mL)	7.513	14.179	0.53 (0.36, 0.77)
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	55.632	74.155	0.75 (0.58, 0.97)
5	C_{max} (μg/mL)	2.329	3.998	0.58 (0.39, 0.86)
	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	24.400	35.960	0.68 (0.50, 0.92)
		重度肝機能障害患者 [c] (N=4)	健康被験者 [c] (N=4)	
1	C_{max} (μg/mL)	4.212	12.985	0.32 (0.20, 0.52)
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	39.822	49.939	0.80 (0.58, 1.10)
3	C_{max} (μg/mL)	1.309	4.119	0.32 (0.19, 0.52)
	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	13.698	20.930	0.65 (0.44, 0.97)

健康被験者: 各重症度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した健康被験者
[a] 幾何最小二乗平均 (geometric least square mean) を表示
[b] 肝機能障害患者/マッチングした健康被験者
[c] ファビピラビルを 1 日目は 1 回 800 mg を 2 回，2 から 3 日目は 1 回 400 mg を 2 回
添付資料 5.3.3.3.1 の Table 18 及び Table 22 より抜粋，改変

表 2.7.2.2-9 肝機能障害患者でのファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	1200/800 mg BID				800/400 mg BID	
	健康被験者 (軽度対照) (N=6)	軽度肝機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (中等度対照) (N=6)	中等度肝機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (重度対照) (N=4)	重度肝機能障害患者 (N=4)
			1 日目			
C_{max} (μg/mL)	35.39 (30.9)	58.35 (27.6)	37.18 (35.5)	43.05 (20.1)	23.25 (38.9)	24.49 (41.4)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	118.56 (23.0)	280.02 (40.8)	130.11 (66.2)	278.23 (59.9)	50.25 (39.9)	155.93 (78.7)
$t_{1/2}$ (hr)	1.94 ±0.36	3.67 ±1.30	2.18 ±0.87	4.60 ±2.03	1.51 ±0.22	4.70 ±1.68
CL/F (L/hr)	10.35 ±2.40	4.56 ±1.72	10.68 ±6.23	4.86 ±2.42	16.79 ±6.05	6.05 ±3.72
			5 日目又は 3 日目 [a]			
C_{max} (μg/mL)	45.15 (29.0)	73.31 (18.0)	43.24 (49.6)	58.68 (30.4)	13.29 (39.5)	21.91 (56.6)
AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	339.05 (37.2)	589.98 (23.1)	286.32 (82.2)	508.68 (35.6)	36.02 (51.9)	162.47 (87.8)
$t_{1/2}$ (hr)	4.01 ±0.53	4.76 ±1.56	4.08 ±2.47	5.32 ±1.33	1.74 ±0.43	6.80 ±2.50
CL/F (L/hr)	2.48 ±0.81	1.39 ±0.31	3.45 ±2.36	1.65 ±0.55	11.99 ±4.64	3.03 ±2.19

C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{0-12} は幾何平均 (幾何変動係数%)，CL/F 及び $t_{1/2}$ は平均±標準偏差を表示
[a] 軽度及び中等度の肝障害患者及びマッチングした健康被験者は 5 日目，重度肝障害患者及びマッチングした健康被験者は 3 日目の薬物動態パラメータを表示
添付資料 5.3.3.3.1 の Table 5，Table 6，Table 11 及び Table 12 より抜粋，改変

表 2.7.2.2-10 肝機能障害患者での M1 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	1200/800 mg BID				800/400 mg BID	
	健康被験者 (軽度対照) (N=6)	軽度 肝機能 障害患者 (N=6)	健康被験者 (中等度対照) (N=6)	中等度 肝機能 障害患者 (N=6)	健康被験者 (重度対照) (N=4)	重度 肝機能 障害患者 (N=4)
1 日目						
C_{max} (μg/mL)	14.54 (27.7)	11.28 (26.1)	14.18 (30.7)	7.65 (59.2)	12.47 (18.2)	3.99 (32.8)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	69.97 (24.3)	74.00 (15.9)	71.72 (13.4)	57.01 (42.0)	49.89 (10.1)	42.84 (30.9)
$t_{1/2}$ (hr)	2.60 ±0.39	4.03 ±1.11	2.86 ±0.83	4.63 ±1.23	2.32 ±0.08	6.52 ±1.69
RC_{max}	0.38 ±0.08	0.19 ±0.07	0.37 ±0.13	0.18 ±0.09	0.51 ±0.16	0.17 ±0.11
$RAUC_{0-12}$	0.54 ±0.15	0.25 ±0.09	0.57 ±0.36	0.23 ±0.14	0.93 ±0.34	0.27 ±0.22
5 日目又は 3 日目 [a]						
C_{max} (μg/mL)	3.80 (19.2)	2.95 (27.2)	3.80 (37.6)	2.31 (51.3)	4.55 (18.4)	1.69 (68.6)
AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	35.86 (22.7)	29.49 (25.2)	34.40 (24.7)	24.46 (41.6)	22.39 (6.5)	16.60 (53.6)
$t_{1/2}$ (hr)	5.86 ±0.50	9.73 ±6.07	6.74 ±1.69	9.16 ±3.11	4.65 ±1.84	10.78 ±7.26
RC_{max}	0.08 ±0.02	0.04 ±0.01	0.10 ±0.07	0.04 ±0.03	0.34 ±0.15	0.11 ±0.13
$RAUC_{0-12}$	0.10 ±0.03	0.05 ±0.02	0.15 ±0.11	0.05 ±0.03	0.62 ±0.26	0.16 ±0.20

RC_{max}：モル換算したファビピラビルの C_{max} に対する M1 の C_{max} の比
$RAUC_{0-12}$：モル換算したファビピラビルの AUC_{0-12} に対する M1 の AUC_{0-12} の比
C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{0-12} は幾何平均 (幾何変動係数%)，RC_{max}，$RAUC_{0-12}$ 及び $t_{1/2}$ は平均±標準偏差を表示
[a] 軽度及び中等度の肝障害患者及びマッチングした健康被験者は 5 日目，重度肝障害患者及びマッチングした健康被験者は 3 日目の薬物動態パラメータを表示

添付資料 5.3.3.3.1 の Table 16，Table 17，Table 20 及び Table 21 より抜粋，改変

表 2.7.2.2-11 肝機能障害患者でのファビピラビルの血漿非結合型分率

投与	投与後 (時間)	健康 被験者 (軽度対照)	軽度 肝機能 障害患者	健康 被験者 (中等度対照)	中等度 肝機能 障害患者	健康 被験者 (重度対照)[a]	重度 肝機能 障害患者 [b]
1 日目 1 回目	1	0.53±0.21 (N=6)	0.48±0.13 (N=6)	0.40±0.08 (N=6)	0.54±0.25 (N=6)	0.54±0.15 (N=4)	0.91±0.26 (N=4)
	12	0.45±0.22 (N=6)	0.37±0.04 (N=6)	0.29±0.15 (N=6)	0.43±0.09 (N=6)	0.30[d] (N=1)	0.61±0.12 (N=4)
5 日目 [c] 1 回目	1	0.39±0.13 (N=6)	0.50±0.09 (N=6)	0.39±0.17 (N=6)	0.53±0.12 (N=4)	0.54±0.18 (N=4)	0.67±0.32 (N=4)
	12	0.44±0.18 (N=6)	0.61±0.27 (N=6)	0.45±0.24 (N=6)	0.60±0.17 (N=6)	0.62[d] (N=1)	0.86±0.51 (N=4)

血漿非結合型分率は，平均±標準偏差を表示
健康被験者: 各重症度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した健康被験者
肝機能障害患者: Child-Pugh 分類により重症度区分
[a] ファビピラビルを 800 mg を 1 回投与のマッチングした健康被験者は除外
[b] ファビピラビルを 1 回 800 mg を 2 回，2 から 3 日目は 1 回 400 mg を 2 回
[c] 重度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者では，3 日目のデータを表示
[d] 総薬物濃度及び非結合型濃度が定量可能であった健康被験者 1 名 (症例番号 [redacted]) の非結合型分率を表示した。その他の 3 名の健康被験者 (症例番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted]) は 1 日目 1 回目及び 3 日目 1 回目の投与後 12 時間の非結合型濃度が定量下限値未満であり，非結合型分率を算出できなかった。この 3 名の健康被験者の非結合型分率を 0 とした場合の健康被験者 4 名の非結合型分率の平均及び標準偏差は，1 日目 1 回目では 0.08±0.15，3 日目 1 回目では 0.16±0.31 であった

添付資料 5.3.3.3.1 の Table 7，Table 14 及び Table 14.2.1.15.4 より抜粋，改変

2.7.2.2.2.4　腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験)：2014 年 4 月～9 月

添付資料：5.3.3.3.2

国外の軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者，並びに正常な腎機能を有する健康被験者 27 名を対象に，ファビピラビル単回経口投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を確認し，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オープンラベルにより検討した。被験者の安全性を確保するため，腎機能障害患者でははじめの 2 名にファビピラビル 1200 mg を投与して安全性を確認した後に，残りの 4 名に 1800 mg を投与した。そのため，1800 mg を投与した健康被験者との比較には，投与量で標準化した薬物動態パラメータを用いた。

Cockcroft-Gault 式から算出した CL_{cr} により腎機能障害患者を軽度，中等度又は重度に定義し，健康被験者を加えて 4 グループに分けた。各グループの腎機能障害の重症度の定義，健康被験者でマッチングに用いた項目，被験者数及びファビピラビルの用法・用量を以下に示す。

グループ	定義及び被験者数
A (健康被験者)	CL_{cr} が 90 mL/min 以上で，腎機能障害患者 (グループ B～D) と年齢，体重，BMI，性別及び人種が可能な限り合致した健康被験者 9 名
B (軽度)	CL_{cr} が 60～89 mL/min の腎機能障害患者 6 名
C (中等度)	CL_{cr} が 30～59 mL/min の腎機能障害患者 6 名
D (重度)	CL_{cr} が 30 mL/min 未満の透析していない腎機能障害患者 6 名

グループ	ファビピラビルの用法・用量
A	1800 mg を 1 回
B，C 及び D	はじめの 2 名は，1200 mg を 1 回 残りの 4 名は，1800 mg を 1 回

投与量 (1200 及び 1800 mg) で標準化したファビピラビル及び M1 の薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間を表 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.2-13 に示した。また，申請用法・用量の負荷用量に相当する 1800 mg 単回投与時のファビピラビル及び M1 の薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間を表 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-15 に示した。主要な薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-16 及び表 2.7.2.2-17 に示した。

ファビピラビルの投与量標準化後の薬物動態パラメータは，重度腎機能障害患者の AUC_{inf}/Dose を除き，健康被験者に対する幾何平均比の 90%信頼区間がいずれも 0.5～2.0 の範囲内であった。90%信頼区間が 0.5～2.0 の上限を超えた重度腎機能障害患者の AUC_{inf}/Dose でも幾何平均比 (点推定値) は約 1.3 であった。また，その 90%信頼区間は約 0.8～2.1 であり，90%信頼区間の上限値は 2.0 を大きく上回るものではなかった。腎機能障害患者のファビピラビルの累積尿中排泄率の平均は腎機能障害の程度に依存して減少する傾向がみられたが，血漿中濃度の $t_{1/2}$ の平均 (1.941～3.574 hr) は，健康被験者の $t_{1/2}$ の平均 (2.710 hr) と同程度であった。1800 mg 単回投与時の軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の健康被験者に対する幾何平均比 (点推定値) は，約 0.9～1.2 であり，その 90%信頼区間はいずれも 0.5～2.0 の範囲内であった。

M1 の C_{max}/Dose 及び AUC_{inf}/Dose の幾何平均比の 90%信頼区間は，軽度腎機能障害患者

で 0.5～2.0 の範囲内であった。中等度腎機能障害患者では，C_{max}/Dose は幾何平均比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲内であったが，AUC_{inf}/Dose は 0.5～2.0 の上限をわずかに上回った。重度腎機能障害患者の C_{max}/Dose 及び AUC_{inf}/Dose の幾何平均比の 90%信頼区間は 0.5～2.0 の上限を超え，幾何平均比 (点推定値) はそれぞれ約 2.4 及び 5.3 であった。軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者の M1 の CL_r の平均及び累積尿中排泄率の平均は腎機能障害の程度に依存して減少する傾向がみられた。1800 mg 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} を用いた場合でも同様の傾向がみられ，中等度腎機能障害患者では AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の上限を超え (点推定値 約 2.2), 重度腎機能障害患者では C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の上限を超えた (点推定値 それぞれ約 2.5 及び 6.5)。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く (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。

軽度及び中等度の腎機能障害患者ではファビピラビルの C_{max}/Dose 及び AUC_{inf}/Dose は健康被験者と同程度であり，重度腎機能障害患者では AUC_{inf}/Dose が健康被験者の約 1.3 倍に増加したが，C_{max}/Dose は健康被験者と同程度であった。また，1800 mg 単回投与時の薬物動態パラメータを用いた場合，腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の健康被験者に対する幾何平均比の 90%信頼区間は，腎機能障害の程度によらず 0.5～2.0 の範囲内であったことから，腎機能障害患者に対するファビピラビルの用法・用量の変更は不要である。

表 2.7.2.2-12 健康被験者に対する腎機能障害患者のファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間 (1200 及び 1800 mg 単回投与)

パラメータ	腎機能障害区分 [a]	幾何平均	幾何平均比 [b] (90%信頼区間)
C_{max}/Dose (μg/mL/mg)	健康被験者	0.025 (N=9)	
	軽度腎機能障害患者	0.028 (N=6)	1.12283 (0.80973, 1.55700)
	中等度腎機能障害患者	0.028 (N=6)	1.11656 (0.80521, 1.54831)
	重度腎機能障害患者	0.031 (N=6)	1.22263 (0.88170, 1.69539)
AUC_{inf}/Dose (μg·hr/mL/mg)	健康被験者	0.150 (N=9)	
	軽度腎機能障害患者	0.153 (N=6)	1.01810 (0.62309, 1.66353)
	中等度腎機能障害患者	0.140 (N=6)	0.93084 (0.56969, 1.52095)
	重度腎機能障害患者	0.198 (N=6)	1.31392 (0.80414, 2.14688)

[a] 投与の内訳：健康被験者で 1800 mg 投与が 9 名，腎機能障害患者で 1800 mg 投与が 4 名及び 1200 mg 投与が 2 名
[b] 健康被験者に対する幾何平均比を表示

【添付資料 5.3.3.3.2 の Table 14 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-13 健康被験者に対する腎機能障害患者の M1 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間 (1200 及び 1800 mg 単回投与)

パラメータ	腎機能障害区分 [a]	幾何平均	幾何平均比 [b] (90%信頼区間)
C_{max}/Dose (μg/mL/mg)	健康被験者	0.010 (N=9)	
	軽度腎機能障害患者	0.012 (N=6)	1.21405 (1.00524, 1.46624)
	中等度腎機能障害患者	0.016 (N=6)	1.57572 (1.30470, 1.90304)
	重度腎機能障害患者	0.024 (N=6)	2.36256 (1.95620, 2.85332)
AUC_{inf}/Dose (μg·hr/mL/mg)	健康被験者	0.067 (N=8)[c]	
	軽度腎機能障害患者	0.084 (N=6)	1.25193 (1.00552, 1.55872)
	中等度腎機能障害患者	0.127 (N=6)	1.89992 (1.52598, 2.36551)
	重度腎機能障害患者	0.355 (N=6)	5.32204 (4.27454, 6.62622)

[a] 投与の内訳：健康被験者で 1800 mg 投与が 9 名，腎機能障害患者で 1800 mg 投与が 4 名及び 1200 mg 投与が 2 名
[b] 健康被験者に対する幾何平均比を表示
[c] 健康被験者 1 名で受入れ可能な消失相が決定できなかったため，当該被験者の AUC_{inf} で信頼性のある推定ができなかった

【添付資料 5.3.3.3.2 の Table 15 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-14 健康被験者に対する腎機能障害患者のファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間 (1800 mg 単回投与)

パラメータ	腎機能障害区分	幾何平均	幾何平均比 [a] (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	健康被験者	45.16 (N=9)	
	軽度腎機能障害患者	46.02 (N=4)	1.019 (0.757, 1.371)
	中等度腎機能障害患者	40.23 (N=4)	0.891 (0.662, 1.199)
	重度腎機能障害患者	45.81 (N=4)	1.015 (0.754, 1.365)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	健康被験者	270.57 (N=9)	
	軽度腎機能障害患者	316.04 (N=4)	1.168 (0.775, 1.760)
	中等度腎機能障害患者	239.06 (N=4)	0.884 (0.586, 1.331)
	重度腎機能障害患者	323.21 (N=4)	1.195 (0.793, 1.800)

[a] 健康被験者に対する幾何平均比を表示

【添付資料 5.3.5.3.1 表 P-1 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-15 健康被験者に対する腎機能障害患者の M1 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間 (1800 mg 単回投与)

パラメータ	腎機能障害区分	幾何平均	幾何平均比 [a] (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	健康被験者	18.45 (N=9)	
	軽度腎機能障害患者	19.86 (N=4)	1.076 (0.887, 1.306)
	中等度腎機能障害患者	29.10 (N=4)	1.577 (1.299, 1.914)
	重度腎機能障害患者	46.47 (N=4)	2.518 (2.075, 3.056)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	健康被験者	120.23 (N=8)[b]	
	軽度腎機能障害患者	148.26 (N=4)	1.233 (1.058, 1.437)
	中等度腎機能障害患者	268.33 (N=4)	2.232 (1.915, 2.601)
	重度腎機能障害患者	781.52 (N=4)	6.500 (5.578, 7.575)

[a] 健康被験者に対する幾何平均比を表示
[b] 健康被験者 1 名で受入れ可能な消失相が決定できなかったため，当該被験者の AUC_{inf} で信頼性のある推定ができなかった

【添付資料 5.3.5.3.1 表 P-2 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-16 腎機能障害患者でのファビピラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量 (mg)		健康被験者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者
C_{max} (μg/mL)	1800	幾何平均	45.156	46.018	40.230	45.813
		幾何 CV (%)	25.2	36.1	16.4	39.5
	1200	幾何平均	…	41.035	52.798	53.453
		最小値	…	28.300	52.300	38.300
		最大値	…	59.500	53.300	74.600
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	1800	幾何平均	270.568	316.036	239.064	323.211
		幾何 CV (%)	23.1	32.1	51.4	70.2
	1200	幾何平均	…	139.522	186.356	286.733
		最小値	…	99.118	103.463	86.269
		最大値	…	196.395	335.663	953.020
$t_{1/2}$ (hr)	1800	平均	2.710	2.855	2.352	3.574
		標準偏差	0.352	0.246	1.070	1.025
	1200	平均	…	1.941	2.168	2.841
		最小値	…	1.672	1.499	1.513
		最大値	…	2.210	2.838	4.168
CL/F (L/hr)	1800	平均	6.806	5.908	8.119	6.304
		標準偏差	1.525	1.829	3.111	3.005
	1200	平均	…	9.108	7.587	7.585
		最小値	…	6.110	3.575	1.259
		最大値	…	12.107	11.598	13.910
累積尿中排泄率 (%)[a]		平均	0.28	0.26	0.19	0.18
		CV (%)	49.0	65.1	54.4	61.5
CL_r (L/hr)[a]		平均	0.02	0.02	0.01	0.01
		CV (%)	31.4	36.3	82.9	62.0

1800 mg は，健康被験者で N=9，腎機能障害者 (軽度，中等度及び重度) でそれぞれ N=4
1200 mg は，腎機能障害者 (軽度，中等度及び重度) のみ実施し，それぞれ N=2
CL_r，腎クリアランス
CV，変動係数
[a] 投与量 1200 mg と 1800 mg の症例を合算
添付資料 5.3.3.3.2 の Table 12，Table 16 及び Table 14.2.2.1 より抜粋，改変

表 2.7.2.2-17 腎機能障害患者での M1 の薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量 (mg)		健康被験者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者
C_{max} (μg/mL)	1800	幾何平均	18.454	19.858	29.103	46.466
		幾何 CV (%)	14.2	21.9	21.1	22.9
	1200	幾何平均	…	19.009	19.352	25.587
		最小値	…	16.500	17.100	19.900
		最大値	…	21.900	21.900	32.900
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	1800	幾何平均	120.229[b]	148.261	268.331	781.523
		幾何 CV (%)	14.0[b]	20.1	4.3	15.0
	1200	幾何平均	…	103.424	110.359	285.950
		最小値	…	101.001	90.592	253.905
		最大値	…	105.905	134.439	322.038
$t_{1/2}$ (hr)	1800	平均	4.163[b]	4.419	32.209	12.413
		標準偏差	0.653[b]	0.748	34.243	5.502
	1200	平均	…	2.890	4.371	10.211
		最小値	…	2.833	3.093	8.150
		最大値	…	2.948	5.649	12.271

表 2.7.2.2-17 腎機能障害患者での M1 の薬物動態パラメータ (続き)

パラメータ	投与量 (mg)		健康被験者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者
累積尿中排泄率 (%)[a]		平均	77.73	79.71	72.19	66.30
		CV (%)	18.2	14.4	15.0	14.7
CL_r (L/hr)[a]		平均	13.61[b]	10.48	6.59	2.19
		CV (%)	22.2[b]	13.3	41.1	47.5

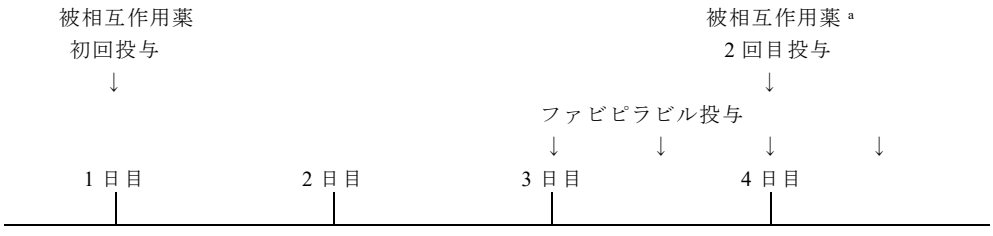
1800 mg は，健康被験者で N=9，腎機能障害者 (軽度，中等度及び重度) でそれぞれ N=4
1200 mg は，腎機能障害者 (軽度，中等度及び重度) のみ実施し，それぞれ N=2
CL_r，腎クリアランス
CV，変動係数
[a] 投与量 1200 mg と 1800 mg の症例を合算
[b] 1 名で受入れ可能な消失相が決定できなかったため，当該被験者のパラメータ (AUC_{inf}，$t_{1/2}$ 及び CL_r) で信頼性のある推定ができなかった
添付資料 5.3.3.3.2 の Table 13，Table 17 及び Table 14.2.2.2 より抜粋，改変

2.7.2.2.2.5　トリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験)：2023 年 4 月～5 月

添付資料：5.3.3.4.1

20 歳以上 39 歳以下の日本人健康成人男子 24 名を対象に，CYP3A 基質薬トリアゾラムの薬物動態をトリアゾラム単独投与時とファビピラビル併用時で比較することにより，トリアゾラムの薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響を検討した。また，MATE 基質薬メトホルミンの薬物動態をメトホルミン塩酸塩単独投与時とファビピラビル併用時で比較することにより，メトホルミンの薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響を検討した。更に，これら基質薬とファビピラビル併用時の安全性，忍容性を検討した。本治験は 1 コホートあたりの被験者数を 12 名とした 2 つのコホートで構成し，コホート 1 でトリアゾラムとの薬物相互作用を，コホート 2 でメトホルミンとの薬物相互作用を評価した。試験デザインは非盲検上乗せ法とした。用法・用量は，トリアゾラムが 0.25 mg を 1 及び 4 日目に 1 日 1 回の経口投与，メトホルミン塩酸塩が 250 mg を 1 及び 4 日目に 1 日 1 回の経口投与，ファビピラビルが 3 日目に 1 回 1800 mg を 2 回，4 日目に 1 回 800 mg を 2 回の反復経口投与とした。

ファビピラビル，トリアゾラム及びメトホルミン塩酸塩の投与スケジュール



[a] トリアゾラム又はメトホルミン塩酸塩

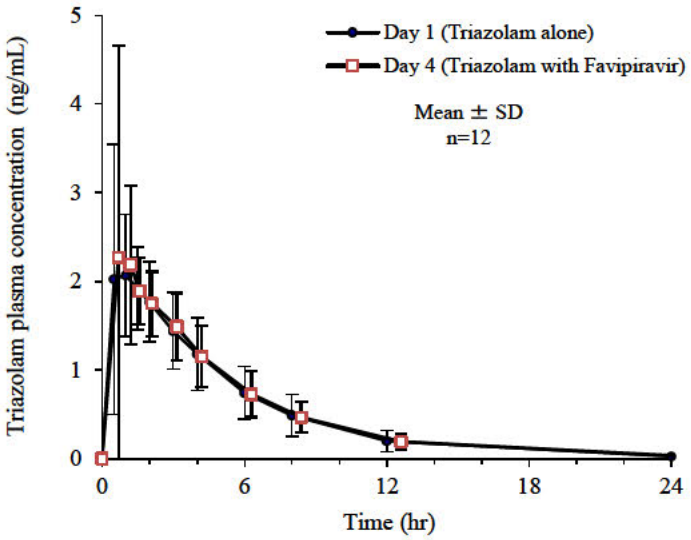
(1) トリアゾラムの薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響

トリアゾラムの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に，主要な薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-18 に示した。トリアゾラムの C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{0-t} の，トリアゾラム単独投与時に対するファビピラビル併用時の幾何平均比（ファビピラビル併用時 / 単独投与時）とその 90%信頼区間を表 2.7.2.2-19 に示した。

トリアゾラムの平均血漿中濃度は，トリアゾラム単独投与時（1 日目）及びファビピラビル併用時（4 日目）で同様に推移した。また，トリアゾラムの薬物動態パラメータは，いずれもトリアゾラム単独投与時及びファビピラビル併用時で同様であった。

トリアゾラム単独投与時に対するファビピラビル併用時のトリアゾラムの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は，それぞれ 1.120，1.005 及び 1.007 であった。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は上限が 1.25 をわずかに上回ったが，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。薬物相互作用ガイドライン [1)]に示された AUC に基づく阻害の程度の判断基準を C_{max} に適用すると，C_{max} の幾何平均比は弱い阻害薬の基準（1.25 倍以上 2 倍未満）の下限より低かった。これらのことから，トリアゾラムの薬物動態はファビピラビル併用の影響をほとんど受けず，ファビピラビルの CYP3A 阻害作用に臨床上重要な意味はないと考えた。

図 2.7.2.2-2 トリアゾラムの平均血漿中濃度推移



【添付資料 5.3.3.4.1 の Figure 11.4.1-1 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-18 トリアゾラムの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与時期	1 日目 (トリアゾラム単独投与)	4 日目 (ファビピラビル併用)
	被験者数 (名)	12	12
C_{max} (ng/mL)	平均	2.6	3.1
	標準偏差	1.2	2.0
	幾何平均	2.4	2.7
	変動係数	44.7	64.1
	中央値	2.1	2.4
	最小値	1.52	1.69
	最大値	5.73	8.35
t_{max} (hr)	平均	1.1	1.4
	標準偏差	0.6	0.9
	中央値	1.0	1.0
	最小値	0.5	0.5
	最大値	2	3
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	平均	12.2	12.2
	標準偏差	4.4	3.7
	幾何平均	11.6	11.7
	変動係数	36.0	29.9
	中央値	11.3	12.1
	最小値	6.8	6.0
	最大値	24.0	20.0
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	平均	12.4	12.3
	標準偏差	4.6	3.8
	幾何平均	11.7	11.8
	変動係数	37.3	30.5
	中央値	11.4	12.2
	最小値	6.7	5.8
	最大値	24.7	20.4
$t_{1/2}$ (hr)	平均	3.5	3.5
	標準偏差	0.6	0.4
	中央値	3.5	3.6
	最小値	2.5	2.6
	最大値	4.8	4.2
CL/F (L/hr)	平均	22.4	22.3
	標準偏差	7.2	7.8
	中央値	21.9	20.6
	最小値	10.1	12.3
	最大値	37.5	42.7

変動係数は%で表示

【添付資料 5.3.3.4.1 の Table 11.4.1-1 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-19 トリアゾラム単独投与時に対するファビピラビル併用時のトリアゾラムの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比とその 90%信頼区間

パラメータ	N	幾何平均比 (ファビピラビル併用時 / 単独投与時)	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	12	1.120	(0.886, 1.416)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12	1.005	(0.907, 1.114)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	1.007	(0.908, 1.116)

幾何平均比はファビピラビル併用時 (4 日目) / 単独投与時 (1 日目) を表示

【添付資料 5.3.3.4.1 の Table 11.4.1-2 より抜粋，改変】

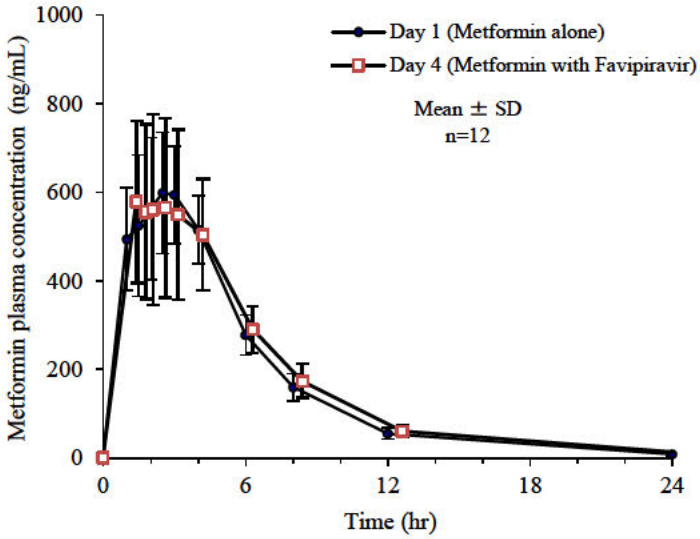
(2) メトホルミンの薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響

メトホルミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に，主要な薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示した。メトホルミンの C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{0-t} の，メトホルミン塩酸塩単独投与時に対するファビピラビル併用時の幾何平均比（ファビピラビル併用時 / 単独投与時）とその 90%信頼区間を表 2.7.2.2-21 に示した。

メトホルミンの平均血漿中濃度は，メトホルミン塩酸塩単独投与時（1 日目）及びファビピラビル併用時（4 日目）で同様に推移した。また，メトホルミンの薬物動態パラメータは，いずれもメトホルミン塩酸塩単独投与時及びファビピラビル併用時で同様であった。

メトホルミン塩酸塩単独投与時に対するファビピラビル併用時のメトホルミンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は，それぞれ 0.962，1.014 及び 1.016 であった。C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり，メトホルミンの薬物動態はファビピラビル併用の影響を受けなかった。

図 2.7.2.2-3 メトホルミンの平均血漿中濃度推移



【添付資料 5.3.3.4.1 の Figure 11.4.1-2 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-20 メトホルミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与時期	1 日目 (メトホルミン単独投与)	4 日目 (ファビピラビル併用)
	被験者数 (名)	12	12
C_{max} (ng/mL)	平均	660	648
	標準偏差	141	186
	幾何平均	648	623
	変動係数	21.4	28.7
	中央値	598	653
	最小値	511	347
	最大値	951	1080
t_{max} (hr)	平均	2.6	2.2
	標準偏差	0.9	0.9
	中央値	2.5	2.3
	最小値	1	1
	最大値	4	4
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	平均	3954	4082
	標準偏差	611	993
	幾何平均	3911	3966
	変動係数	15.5	24.3
	中央値	3922	4236
	最小値	2884	2244
	最大値	5162	6229
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	平均	3998	4131
	標準偏差	619	998
	幾何平均	3954	4016
	変動係数	15.5	24.1
	中央値	3974	4297
	最小値	2915	2285
	最大値	5229	6281
$t_{1/2}$ (hr)	平均	3.6	3.7
	標準偏差	0.3	0.4
	中央値	3.7	3.8
	最小値	3.0	3.2
	最大値	4.3	4.4
CL/F (L/hr)	平均	64.0	64.2
	標準偏差	10.3	17.9
	中央値	62.9	58.2
	最小値	47.8	39.8
	最大値	85.8	109.4

変動係数は%で表示

【添付資料 5.3.3.4.1 の Table 11.4.1-3 より抜粋，改変】

表 2.7.2.2-21 メトホルミン塩酸塩単独投与時に対するファビピラビル併用時のメトホルミンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比とその 90%信頼区間

パラメータ	N	幾何平均比 (ファビピラビル併用時 / 単独投与時)	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	12	0.962	(0.865, 1.069)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12	1.014	(0.943, 1.091)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	1.016	(0.946, 1.091)

幾何平均比はファビピラビル併用時 (4 日目) / 単独投与時 (1 日目) を表示

【添付資料 5.3.3.4.1 の Table 11.4.1-4 より抜粋，改変】

(3) ファビピラビル及び M1 の薬物動態

コホート 1 及びコホート 2 の 4 日目 1 回目投与後のファビピラビル及び M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} を表 2.7.2.2-22 に示した。

ファビピラビルの C_{max} (幾何平均，以下同様) は，コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 107.39 及び 107.01 μg/mL であった。また，AUC_{0-t} はそれぞれ 1035.98 及び 961.23 μg·hr/mL であった。ファビピラビルを 1800/800 mg BID で健康成人に投与した場合の 12 日目 1 回目の C_{max} は 104.08 μg/mL，AUC_{τ} は 966.41 μg·hr/mL (2.7.2.2.2.1 参照)，SFTS 患者に投与した場合の定常状態時の C_{max} は 89.88 μg/mL, AUC_{0-24} を用いて算出した 1 回投与あたりの AUC_{τ} は 834.85 μg·hr/mL (2.7.2.2.3.1 参照) であり，コホート 1 及びコホート 2 のファビピラビルの曝露はこれらと同様であった。

M1 の C_{max} は，コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 2.98 及び 3.49 μg/mL であった。また，AUC_{0-t} はそれぞれ 31.98 及び 35.43 μg·hr/mL であった。ファビピラビルを 1800/800 mg BID で健康成人に投与した場合の 12 日目 1 回目の C_{max} は 2.97 μg/mL，AUC_{τ} は 30.72 μg·hr/mL (添付資料 5.3.3.1.1 参照) であり，コホート 1 及びコホート 2 の M1 の曝露はこれらと同様であった。

以上のように，本治験での薬物相互作用の評価は，コホート 1 及びコホート 2 のいずれも申請用法・用量で想定される曝露で実施されていた。

表 2.7.2.2-22 ファビピラビル及び M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} (4 日目 1 回目投与)

コホート	パラメータ	測定対象 被験者数 (名)	ファビピラビル 12	M1 12
1	C_{max} (μg/mL)	データ数	12	12
		平均	111.59	3.05
		標準偏差	31.96	0.69
		幾何平均	107.39	2.98
		変動係数	28.6	22.7
	AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	データ数	11	11
		平均	1088.03	32.54
		標準偏差	350.13	6.07
		幾何平均	1035.98	31.98
		変動係数	32.2	18.7
2	C_{max} (μg/mL)	データ数	12	12
		平均	110.98	3.53
		標準偏差	29.89	0.55
		幾何平均	107.01	3.49
		変動係数	26.9	15.6
	AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	データ数	11	12
		平均	1001.45	35.89
		標準偏差	279.53	6.06
		幾何平均	961.23	35.43
		変動係数	27.9	16.9

変動係数は%で表示

添付資料 5.3.3.4.1 の Table 11.4.1-5 及び Table 11.4.1-6 より抜粋，改変

2.7.2.2.3　臨床第 III 相試験

2.7.2.2.3.1　SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験)：2018 年 4 月～2019 年 10 月

添付資料：5.3.5.1.1

SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性を検証するため，オープンラベル，多施設共同試験を実施した。併せて，ファビピラビルの安全性及び薬物動態を検討した。ファビピラビルの用法・用量は 1800/800 mg BID とし，投与期間は 10 日間とした。

SFTS 患者での薬物動態を PPK 解析により評価し，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23 に，血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-4 に示した。SFTS 患者全体 (SFTSV 陰性患者を除く) の定常状態時の C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24} の幾何平均 (変動係数) はそれぞれ 89.88 µg/mL (36.0%)，49.43 µg/mL (55.4%) 及び 1669.70 µg·hr/mL (44.1%) であった。また，これらの薬物動態パラメータは，SFTS 患者と SFTSV 陰性患者で同様であった。SFTS 生存患者の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均 (変動係数) は，それぞれ 86.78 µg/mL (34.9%) 及び 1579.33 µg·hr/mL (42.1%) であった。SFTS 死亡患者 3 名の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均 (変動係数) は，それぞれ 113.57 µg/mL (38.8%) 及び 2450.43 µg·hr/mL (42.1%) であった。

表 2.7.2.2-23 SFTS 患者の定常状態時でのファビピラビルの C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24}

パラメータ [a]	統計量	SFTS 患者 [b]			SFTSV 陰性患者 [c]
		全体 (N=23)	生存患者 (N=20)	死亡患者 (N=3)	(N=7)
C_{max} (µg/mL)	幾何平均 (変動係数)	89.88 (36.0)	86.78 (34.9)	113.57 (38.8)	90.91 (23.5)
	中央値	82.49	80.92	135.67	92.91
	最小値，最大値	48.00, 158.19	48.00, 154.73	68.26, 158.19	57.69, 129.39
	p 値 [d]		0.2538		
C_{min} (µg/mL)	幾何平均 (変動係数)	49.43 (55.4)	45.41 (51.1)	87.06 (50.4)	44.35 (32.9)
	中央値	52.29	52.09	89.99	40.40
	最小値，最大値	13.52, 145.98	13.52, 101.48	50.22, 145.98	35.11, 79.45
	p 値 [d]		0.1101		
AUC_{0-24} (µg·hr/mL)	幾何平均 (変動係数)	1669.70 (44.1)	1576.33 (42.1)	2450.43 (42.1)	1603.87 (25.4)
	中央値	1646.00	1615.90	2717.00	1537.80
	最小値，最大値	685.70, 3675.00	685.70, 3052.00	1473.60, 3675.00	1204.70, 2508.00
	p 値 [d]		0.1320		

変動係数は%で表示

[a] 症例番号 T705aJP321-[redacted] 及び T705aJP321-[redacted] を除いて，投与後 7 日目の薬物動態パラメータの推定値を集計に使用，症例番号 T705aJP321-[redacted] 及び T705aJP321-[redacted] では投与状況を考慮してそれぞれ投与後 8 日目及び 10 日目の薬物動態パラメータの推定値を集計に使用

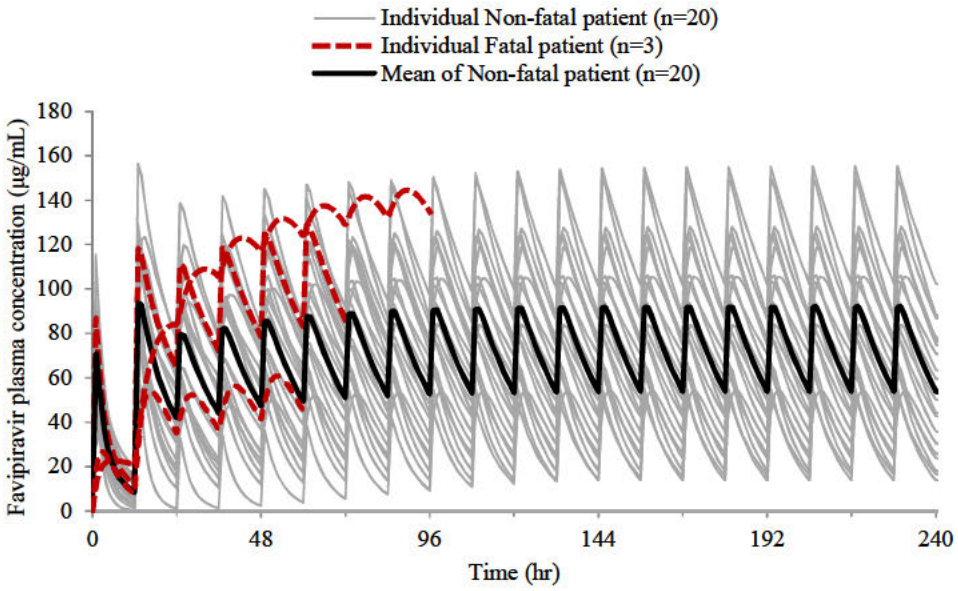
[b] SFTSV 陰性患者 7 名を除外

[c] SFTSV 陰性患者

[d] Wilcoxon の順位和検定の p 値 (生存患者と死亡患者を比較)

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 P-3 より抜粋，改変】

図 2.7.2.2-4 SFTS 患者のファビピラビルの血漿中濃度推移



反復投与の投与間隔を 12 hr としてシミュレーションを実施
Non-fatal (生存患者) は，SFTSV 陰性患者を除外

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 P-2 より抜粋，改変】

2.7.2.2.3.2　COVID-19 臨床第 III 相試験 (JP325 試験)：2021 年 4 月～2022 年 3 月

添付資料：5.3.5.4.4

重症化リスク因子をもつ発症早期 COVID-19 患者に対するファビピラビルの有効性を検証するため，二重盲検，プラセボ対照，層別ランダム化，多施設共同試験を実施した。併せて，ファビピラビルの安全性及び薬物動態を検討した。ファビピラビルの用法・用量は 1800/800 mg BID とし，投与期間は 10 日間とした。

PPK 解析で算出した C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24} の要約を表 2.7.2.2-24 に示した。ファビピラビルの C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24} の幾何平均 (変動係数) は投与 2 日目以降同程度で推移し，投与 7 日目ではそれぞれ 71.9 μg/mL (41.3%)，42.6 μg/mL (57.6%) 及び 1260.4 μg·hr/mL (48.6%) であった。

表 2.7.2.2-24 COVID-19 患者のファビピラビルの C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24}

パラメータ	投与日	1 日目	2 日目	4 日目	7 日目
C_{max} (μg/mL)	幾何平均	95.2	82.3	72.9	71.9
	変動係数	29.5	36.5	40.6	41.3
	最小値，最大値	46.0, 167.3	28.9, 163.1	24.4, 172.9	24.3, 176.0
C_{min} (μg/mL)	幾何平均	15.5	46.1	43.0	42.6
	変動係数	61.8	53.9	57.0	57.6
	最小値，最大値	0.0, 47.3	0.0, 115.4	0.0, 125.7	0.0, 129.0
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	幾何平均	1107.8	1430.6	1276.6	1260.4
	変動係数	38.7	44.1	47.9	48.6
	最小値，最大値	251.8, 2173.0	146.6, 3345.7	103.4, 3603.0	102.8, 3686.3

38 名のデータを表示，ファビピラビルを投与した患者 41 名のうち，3 名は得られた測定値が 1 点のみであったため解析から除外
BLOQ (< 0.100 μg/mL) は幾何平均の算出から除外
変動係数は%で表示

【添付資料 5.3.5.4.4 の Table 11.4.1.2-1 より抜粋，改変】

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討

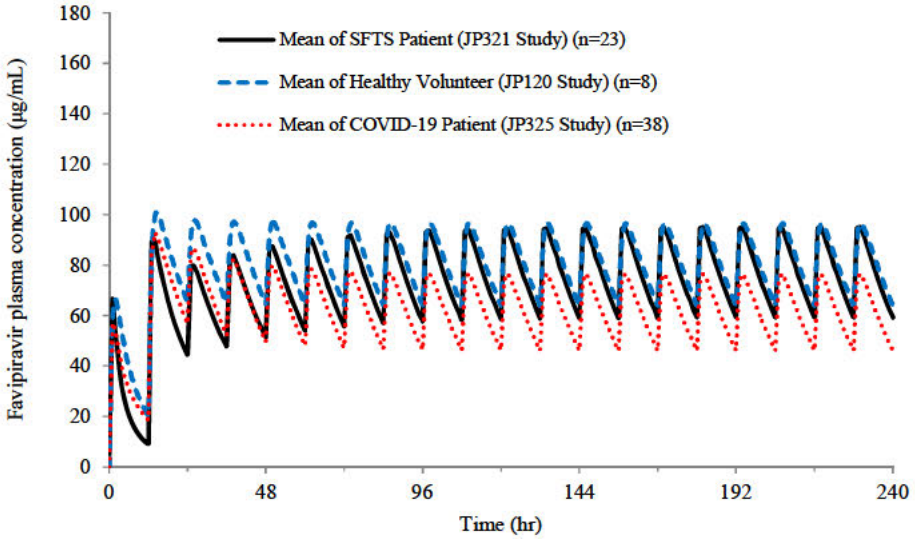
2.7.2.3.1.1 疾患の影響

国内健康成人 (JP120 試験), 国内の SFTS 患者 (SFTSV 陰性患者 7 名を除く) (JP321 試験) 及び COVID-19 患者 (JP325 試験) のファビピラビルの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-1 に示した。また，国内健康成人の最終投与時並びに SFTS 患者及び COVID-19 患者の定常状態時の C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24} の要約を図 2.7.2.3-2 に示した。

SFTS 患者のファビピラビルの平均血漿中濃度は, 国内健康成人と比較して若干低く推移し，定常状態時の C_{max} は 89.88 μg/mL，C_{min} は 49.43 μg/mL，AUC_{0-24} は 1669.70 μg·hr/mL (いずれも幾何平均) でそれぞれ国内健康成人の約 0.90 倍，0.75 倍及び 0.82 倍であった。医師主導臨床研究でも, SFTS 患者でのファビピラビルの血漿中濃度は国内健康成人より低い傾向を示し，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 であった【2.7.6.10 参照】。また，COVID-19 患者でのファビピラビルの C_{max}，C_{min} 及び AUC_{0-24} は，SFTS 患者と大きく異ならず，C_{min} の幾何平均は 42.6 μg/mL と，反復投与後のファビピラビルの血漿中濃度の平均は 40 μg/mL 以上を維持していた。

以上のように, SFTS 患者及び COVID-19 患者では健康成人と比べて血漿中濃度が低くなる傾向がみられ，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。しかし，ファビピラビルを SFTS 患者に 1800/800 mg BID で投与した場合, 定常状態時のファビピラビルの血漿蛋白非結合形 C_{min} は, JP321 試験の SFTS 生存患者での薬物動態の個体間変動を考慮しても SFTSV の各種臨床分離株に対するファビピラビルの IC_{90} を上回っていた。このことから，SFTS 患者にファビピラビルを 1800/800 mg BID 投与した場合，SFTS に対する有効性が期待できる曝露が得られるものと考えた。更に, JP321 試験の SFTS 生存患者での定常状態時の血漿蛋白非結合形 AUC_{0-24} は，I 型インターフェロン受容体欠損マウスを用いた感染モデルでファビピラビルが致死抑制効果を示した投与量での血漿蛋白非結合形 AUC を上回ったことも，SFTS 患者に対するファビピラビル 1800/800 mg BID 投与の妥当性を支持すると考えた【2.7.3.4 参照】。また，COVID-19 患者でのファビピラビルの血漿中濃度は SFTS 患者と大きく異ならないことから, 申請用法・用量投与時のファビピラビルの安全性を評価する際の参考として, COVID-19 患者の結果を利用可能と判断した。

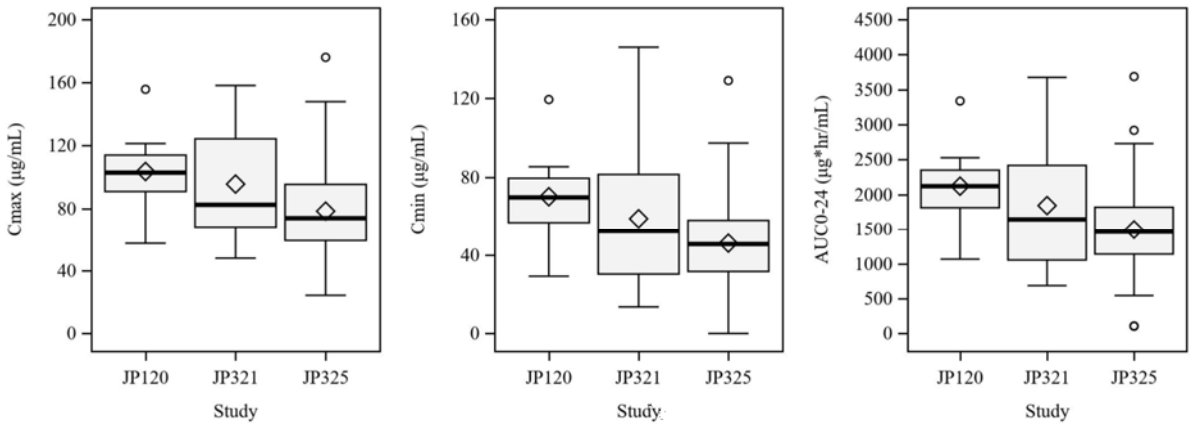
図 2.7.2.3-1 国内の健康成人，SFTS 患者及び COVID-19 患者のファビピラビルの平均血漿中濃度推移



Mean of SFTS Patient (JP321 Study): SFTSV 陰性患者 7 名を除く SFTS 患者全体の平均血漿中濃度推移を表示

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 P-3 より抜粋，改変】

図 2.7.2.3-2 国内の健康成人，SFTS 患者及び COVID-19 患者のファビピラビルの薬物動態パラメータ



パラメータ [a]	統計量	国内健康成人 (JP120 試験) (N=8)	SFTS 患者 [b] (JP321 試験) (N=23)	COVID-19 患者 (JP325 試験) (N=38)
C_{max} [c] (μg/mL)	幾何平均	100.17	89.88	71.9
	変動係数(%)	27.1	36.0	41.3
	最小値，最大値	57.51, 155.75	48.00, 158.19	24.3, 176.0
C_{min} [c] (μg/mL)	幾何平均	65.60	49.43	42.6
	変動係数(%)	37.0	55.4	57.6
	最小値，最大値	29.18, 119.41	13.52, 145.98	0.0, 129.0
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	幾何平均	2030.89	1669.70	1260.4
	変動係数(%)	30.6	44.1	48.6
	最小値，最大値	1065.97, 3338.22	685.70, 3675.00	102.8, 3686.3

[a] 国内健康成人(JP120 試験) は MBI-PK モデルで推定した 21 日目のファビピラビルの薬物動態パラメータを表示，SFTS 患者 (JP321 試験) は PPK 解析で推定した 7 日目 (症例番号 T705aJP321[redacted] 及び T705aJP321-[redacted] では投与状況を考慮してそれぞれ投与後 8 日目及び 10 日目) の薬物動態パラメータを表示，COVID-19 患者 (JP325 試験) は PPK 解析で推定した 7 日目の薬物動態パラメータを表示
[b] SFTSV 陰性患者 7 名を除外
[c] 国内健康成人 (JP120 試験) は，それぞれ 21 日目の 2 回目投与時のパラメータを表示

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 P-4 より抜粋，改変】

2.7.2.3.1.2　日本人と中国人の相違

SFTS は主に日本，中国及び韓国などの東アジアで流行するウイルス感染症[2)]であることから，日本人と中国人のファビピラビルの薬物動態を比較した。その結果，日本人及び中国人でファビピラビルの薬物動態に大きな違いはなく，両者の AO 活性の分布も大きく異ならなかった (2.7.2.2.2.2)。このことから，中国の SFTS 患者を対象とした臨床研究の結果は, SFTS に対するファビピラビルの有効性を評価する際の参考として利用可能と判断した。

2.7.2.3.1.3　肝機能の影響

SFTS 患者の生存例の定常状態時の C_{max} 及び AUC_{0-24} と肝機能関連の臨床検査値 (総ビリルビン, Al-P, AST 及び ALT) の最大値の相関を図 2.7.2.3-3 に示した。総ビリルビン, Al-P, AST 及び ALT と，それぞれに対する C_{max} 及び AUC_{0-24} の相関係数はいずれも-0.2～-0.5 であった。SFTS 患者では総ビリルビン，Al-P，AST 及び ALT の上昇が伴うが，これらの臨床検査値の上昇に応じて，C_{max} 及び AUC_{0-24} が上昇する傾向はみられなかった。SFTS 患者では，肝機能関連の臨床検査値上昇以外にも，多臓器不全，消化器症状などの症状がみられ[7,8)]，これらはファビピラビルの肝及び腎クリアランスの低下や，吸収の低下などの薬物動態の変動要因になり得る。このように，SFTS 患者では薬物動態の変動要因が複数存在しているため，実際に肝機能関連の臨床検査値の上昇と薬物動態パラメータの上昇が関連しなかったと考えた。一方で，肝機能障害患者を対象とした US109 試験では，Child-Pugh 分類の重度肝機能障害に該当する慢性的な肝機能障害患者にファビピラビルを反復投与した場合に，年齢，体重，性別及び人種でマッチングさせた健康被験者に対して AUC (AUC_{0-12}) が約 6.3 倍まで増加した。

以上のように, ファビピラビルの薬物動態は肝機能障害の影響を受けると考えられたが, SFTS 患者では複数の薬物動態の変動要因の存在により, 肝機能検査値と薬物動態パラメータに相関がみられなかった。SFTS は生命にかかわる重篤な疾患であり，SFTS の特異的な治療法が存在しない[7)]現状を勘案すると，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，救命を優先するため，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。SFTS の治療は集中治療の提供が可能で院内感染防止体制の整った医療機関で行われることが望ましいとされており[9)]，ファビピラビルは限定された医療機関のみでの使用が想定される。このことから，医療機関に適切な情報提供を行うことで緊急時の対応は可能と考えた。

図 2.7.2.3-3 SFTS 患者 (生存例) でのファビピラビルの定常状態時の C_{max} 及び AUC_{0-24} と肝機能関連臨床検査値の最大値の相関

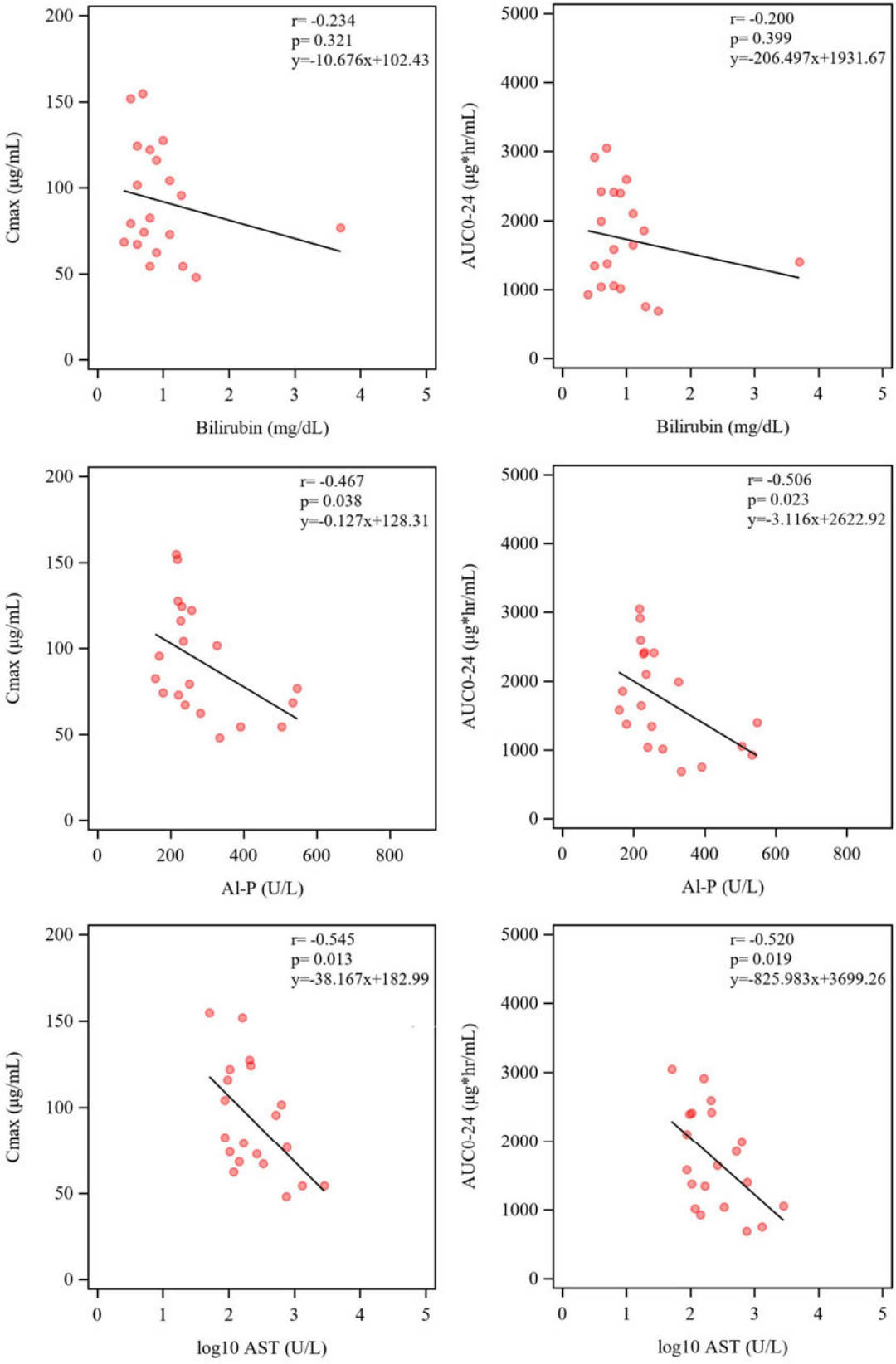
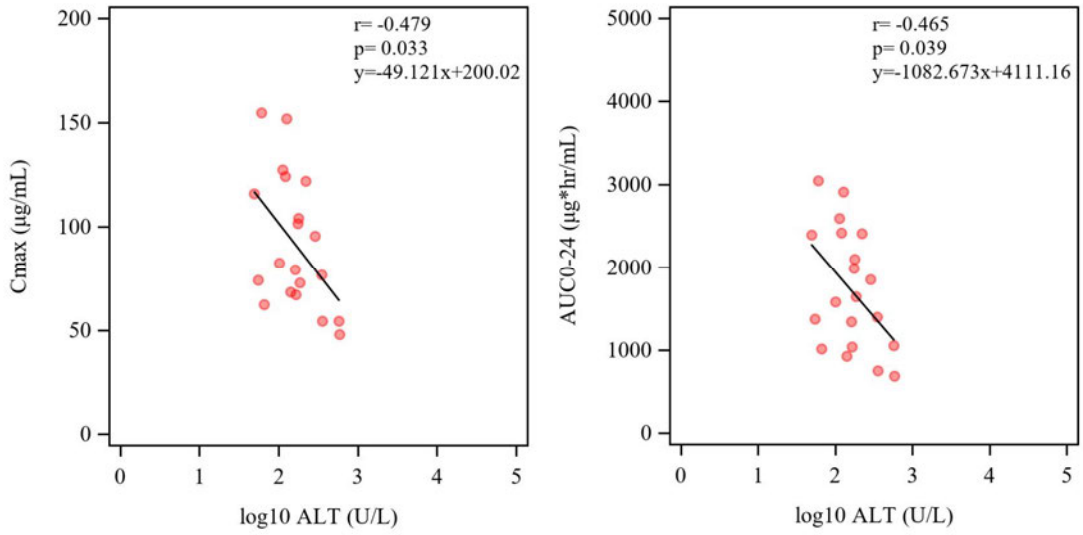


図 2.7.2.3-3 SFTS 患者 (生存例) でのファビピラビルの定常状態時の Cmax 及び AUC0-24 と肝機能関連臨床検査値の最大値の相関 (続き)



ピアソンの相関係数 (r) 及び p 値を表示
SFTSV 陰性患者 7 名を除いた結果を表示
臨床検査値は各患者の規定外を含む試験期間中の最大値を使用

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 P-5 より抜粋，改変】

2.7.2.3.1.4　腎機能の影響

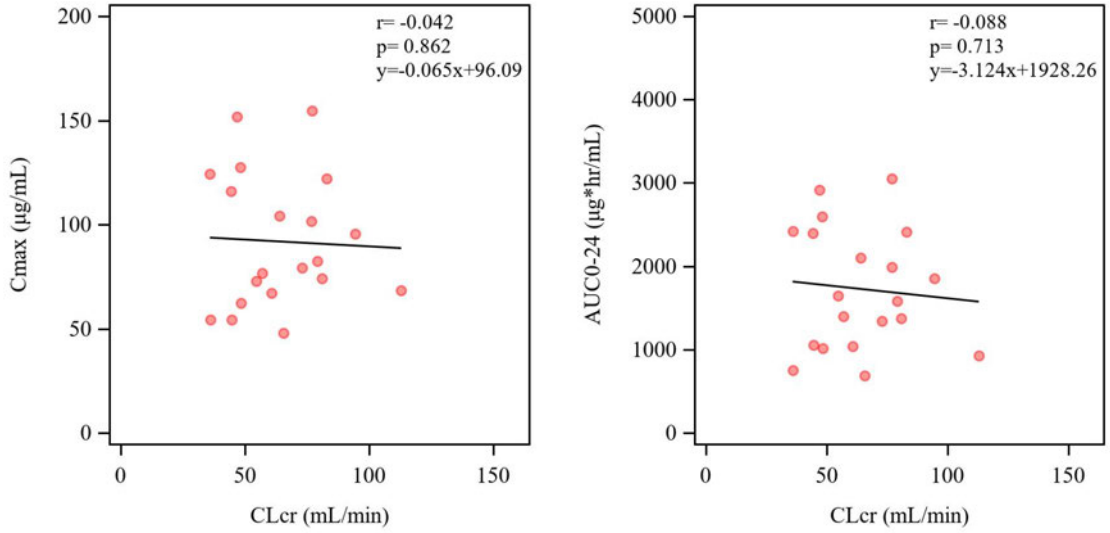
SFTS 患者の生存例の定常状態時の C_{max} 及び AUC_{0-24} と CL_{cr} の最小値の相関を図 2.7.2.3-4 に示した。

腎機能障害患者を対象とした US120 試験では，ファビピラビルの薬物動態に対する軽度及び中等度の腎機能障害の影響はなく，重度腎機能障害患者 (CL_{cr} 30 mL/min 未満，非透析) の AUC_{inf}/Dose は健康被験者の約 1.3 倍であったが，C_{max}/Dose は健康被験者と同程度であった。また，1800 mg 単回投与時の薬物動態パラメータを用いた場合，腎機能障害の程度によらず，C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.5～2.0 の範囲内であり，軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (点推定値) は，0.9～1.2 であった。実際に，SFTS 患者での CL_{cr} とファビピラビルの C_{max} 及び AUC_{0-24} の相関係数はそれぞれ-0.04 及び-0.09 であり，いずれも相関は認められなかった。

非臨床試験の結果から，M1 は遺伝毒性試験で陰性であり，生殖発生毒性の発現リスクは低く，M1 の血漿中濃度が比較的高いサルを用いた 2 週間反復投与毒性試験で M1 の血漿中濃度上昇と毒性の関連はみられなかった。また，M1 の血漿中濃度が比較的高いウサギで認められた腎臓での結晶析出は，ウサギの特殊な尿性状に起因すると考えられた。これらのことから，M1 に起因した毒性の懸念はほとんどないと考えた (1.13.1.3 参照)。

以上のことから，SFTS 患者では，腎機能障害の程度によるファビピラビルの用量調節は不要である。

図 2.7.2.3-4 SFTS 患者 (生存例) でのファビピラビルの定常状態時の C_{max} 及び AUC_{0-24} と CL_{cr} の最小値の相関



ピアソンの相関係数 (r) 及び p 値を表示
SFTSV 陰性患者 7 名を除いた結果を表示
CL_{cr} は各患者の規定外を含む試験期間中の最小値を使用

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 P-6 より抜粋，改変】

2.7.2.3.1.5　その他の内因性要因の影響

1.13.1.3 参照。

2.7.2.3.2　薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討

2.7.2.3.2.1　薬物相互作用

(1) CYP による基質認識性

ファビピラビルは *in vitro* でヒト肝ミクロソームによる NADPH 依存的な代謝がみられず，本薬の代謝に CYP はほとんど関与しなかった (1.13.1.3 参照)。

(2) CYP に対する誘導作用

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果，ファビピラビルは CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A へ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】。

(3) CYP に対する阻害作用

今回の申請にあたり，申請用法・用量 (1800/800 mg BID) でのファビピラビルの血漿中濃度を考慮して再検討を行った CYP 阻害試験で，ファビピラビルは CYP2C8 及び CYP3A を阻害し，CYP2C8 及び CYP3A 基質となる薬剤との薬物相互作用が懸念された。一方で，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C19 及び CYP2D6 への阻害作用は弱く，CYP2C9 に対する阻害はみられなかったことから，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 阻害に起因する薬物相互作用が起こる可能性は低い【2.6.4.9 参照】。ファビピラビルは，検討したすべての CYP 分子種を時間依存的に阻害せず，M1 は濃度依存的及び時間依存的に阻害しなかった。

ファビピラビルの CYP2C8 及び CYP3A 阻害作用に基づく申請用法・用量投与時の薬物相互作用リスクを評価するため，薬物相互作用ガイドライン [1)] に従いファビピラビルの CYP2C8 及び CYP3A に対する R 値を算出し，表 2.7.2.3-1 に示した。算出にあたっては，投与量を申請用法・用量の最大値である 1800 mg，C_{max} を JP120 試験の投与期間中の最大値である 12 日目の幾何平均 104.08 μg/mL (2.7.2.2.2.1 参照) とした。CYP2C8 及び CYP3A に対するファビピラビルの R 値は，いずれもカットオフ基準を超えた。

表 2.7.2.3-1 CYP2C8 及び CYP3A に対するファビピラビルの R 値

評価対象	K_i (μmol/L)[a]	R 値計算式 [1)]	R 値 [b]	カットオフ基準 [1)]
CYP2C8	1080	1 + unbound C_{max}/K_i	1.28	1.02
CYP3A	2975	1 + unbound C_{max}/K_i	1.10	1.02
		1 + $[I]_g/K_i$	16.41	11

in vitro 試験でファビピラビルは CYP に対する時間依存的阻害がみられなかったため，阻害様式はすべて可逆的阻害として R 値を算出
[a] $IC_{50}/2$ として算出 (CYP3A は *in vitro* 試験の IC_{50} の最小値を使用)
[b] ファビピラビルの $f_{u,p}$ = 0.462，C_{max} = 104.08 μg/mL，分子量 = 157.1，Dose = 1800 mg とし，$[I]_g$ = Dose/250 mL で算出

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 P-4 より抜粋，改変】

ファビピラビルの CYP2C8 阻害作用の臨床上の重要性を評価するため，初回承認時に US111 試験で CYP2C8 の基質であるレパグリニドとの薬物相互作用を評価済みである。US111 試験の結果を表 2.7.2.3-2 に示した。

US111 試験では，ファビピラビルの用法・用量は 1200/800 mg BID であり，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 倍に上昇した。US111 試験でのレパグリニド併用時のファビピラビルの C_{max} (71.79 μg/mL) から算出した

R 値は 1.20 であり，1800/800 mg BID 投与時の C_{max} から算出した R 値 (1.28) と同程度であった。

更に，Sangana ら[10]の静的薬物速度論モデルを用いて，1200/800 mg BID 及び 1800/800 mg BID 併用時にレパグリニドの AUC がどの程度変動するか推定し，表 2.7.2.3-3 に示した。1200/800 mg BID 併用時のレパグリニドの AUC 上昇比の推定値は 1.25 であり，実測値 (1.505) とほぼ一致した。また，1800/800 mg BID 併用時のレパグリニドの AUC 上昇比は 1.36 と推定され，1200/800 mg BID 併用時と比べて大きな上昇はみられなかった。

以上のことから，ファビピラビルを申請用法・用量で投与した時の CYP2C8 基質に対する薬物相互作用リスクは，1200/800 mg BID 投与時と大きく異ならず，初回承認時から薬物相互作用リスクの増大はないと考えた。

表 2.7.2.3-2 ファビピラビル併用時のレパグリニドの薬物動態パラメータの幾何平均比 (US111 試験)

ファビピラビル 用法・用量	パラメータ	幾何平均比 [90%信頼区間]
1200/800 mg BID	C_{max}	1.282 [1.164, 1.412]
	AUC_{inf}	1.505 [1.347, 1.682]

幾何平均比，ファビピラビル併用時/非併用時
1200/800 mg BID：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
1.13.1.3 参照

表 2.7.2.3-3 ファビピラビル併用時のレパグリニドの推定 AUC 上昇比

評価対象	K_i (μmol/L)	ファビピラビル 用法・用量	レパグリニド 推定 AUC 上昇比 [a]
CYP2C8	1080	1200/800 mg BID	1.25
		1800/800 mg BID	1.36

[a] Sangana ら[10]の報告に基づき，ファビピラビル併用時のレパグリニドの推定 AUC 上昇比は，レパグリニドの f_m を 0.71 とし，本薬の肝臓内非結合形薬物濃度を $f_{u,p} \times [C_{max} + (F_a \times F_g \times k_a \times Dose) / Q_h / R_B]$, $f_{u,p}$ = 0.462, C_{max} = 71.79 又は 104.08 μg/mL，分子量 = 157.1，F_a = 1，F_g = 1，k_a = 0.1 min^{-1}，Dose = 1200 又は 1800 mg，Q_h = 97 L/h，R_B = 1 として算出

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 P-5 より抜粋，改変】

ファビピラビルの CYP3A 阻害作用の臨床上の重要性を評価するため，JP126 試験でトリアゾラムの薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響を検討した。トリアゾラムは 0.25 mg の単回経口投与，ファビピラビルは 1800/800 mg BID の 2 日間反復経口投与とした。

トリアゾラムの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} はファビピラビル併用による影響をほとんど受けず，それぞれのトリアゾラム単独投与時に対するファビピラビル併用時の幾何平均比 (90%信頼区間) は，1.120 (0.886～1.416)，1.005 (0.907～1.114) 及び 1.007 (0.908～1.116) であった (表 2.7.2.2-19 参照)。AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は上限が 1.25 をわずかに上回ったが，その点推定値は薬物相互作用ガイドライン[1]に示された AUC に基づく弱い阻害薬の判断基準 (1.25 倍以上 2 倍未満) の下限より低かった。これらのことから，トリアゾラムの薬物動態はファビピラビル併用の影響をほとんど受けず，ファビピラビルの CYP3A 阻害作用に臨床上重要な意味はないと考えた。

(4) トランスポーターによる基質認識性

ファビピラビルの各トランスポーターによる基質認識性を *in vitro* で検討した。その結果，ファビピラビルは P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 及び OCT2 の基質とならなかった (1.13.1.3 参照) 【2.6.4.7.4 参照】。消化管トランスポーターBCRP の基質認識性については，ファビピラビルのヒトでの尿中排泄率 (主に M1 として) が 90%以上と高く，ファビピラビルの吸収は良好と考えられることから，仮にファビピラビルが BCRP の基質であり BCRP が 100%阻害された場合でも，ファビピラビルの吸収への影響は軽微であり，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，腎排泄トランスポーターMATE1 及び MATE2-K の基質認識性については，未変化体としてのファビピラビルの尿中排泄が約 1%以下とわずかであり，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 倍程度であったため (2.7.2.2.2.4 参照)，仮にファビピラビルが MATE の基質であり MATE が 100%阻害された場合でも，ファビピラビルの全身クリアランスへの影響は軽微であり，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，尿中の主要成分である M1 に関しても，抗ウイルス作用を持たないこと，非臨床試験の結果から M1 に起因した毒性の懸念がないこと (2.7.2.3.1.4 参照) から，*in vitro* での検討を実施しなかった。

(5) トランスポーターに対する阻害作用

ファビピラビル及び M1 の各トランスポーターに対する阻害作用を *in vitro* で検討した。その結果，ファビピラビル及び M1 の P-gp に対する阻害は弱く，OAT1 及び OAT3 への阻害を認めた (1.13.1.3 参照)。ファビピラビルは MATE1 及び MATE2-K を阻害し，M1 は MATE2-K を阻害した。また，ファビピラビルは BCRP を阻害したが，薬物相互作用ガイドライン [1] の消化管内濃度に基づくカットオフ基準を考慮した場合，BCRP に対する IC_{50} は消化管での薬物相互作用が懸念される濃度より高かった。ファビピラビルの OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 への阻害作用は弱かった。一方，M1 は BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2 及び MATE1 を阻害しなかった。これらのことから，ファビピラビルは，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 の基質となる薬剤との薬物相互作用が臨床で問題となる可能性は低い【2.6.4.9 参照】。

ファビピラビル及び M1 の MATE1，MATE2-K，OAT1 及び OAT3 阻害作用に基づく申請用法・用量投与時の薬物相互作用リスクを評価するため，薬物相互作用ガイドライン [1] に従いファビピラビル及び M1 の MATE1，MATE2-K，OAT1 及び OAT3 に対する R 値を算出し，表 2.7.2.3-4 に示した。MATE1，MATE2-K，OAT1 及び OAT3 に対するファビピラビルの R 値，並びに MATE2-K，OAT1 及び OAT3 に対する M1 の R 値はカットオフ基準を超えた。

表 2.7.2.3-4 MATE1，MATE2-K，OAT1 及び OAT3 に対するファビピラビル及び M1 の R 値

阻害薬	評価対象	K_i (μmol/L)	R 値 [a]	カットオフ基準 [1)]
ファビピラビル	MATE1	3830	1.08	1.02
	MATE2-K	2440	1.13	1.02
	OAT1	179	2.71	1.1
	OAT3	800	1.38	1.1
M1	MATE1	>3200	NA	1.02
	MATE2-K	1460	1.05	1.02
	OAT1	124.5	1.58	1.1
	OAT3	409	1.18	1.1

[a] ファビピラビルの $f_{u,p}$ = 0.462, C_{max} = 104.08 μg/mL, 分子量 = 157.1, M1 の $f_{u,p}$ = 0.669, C_{max} = 18.58 μg/mL, 分子量 = 173.1 とし，R = 1 + unbound C_{max}/K_i で算出
NA，該当せず

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 P-6 より抜粋，改変】

ファビピラビル及び M1 の MATE 阻害作用の臨床上の重要性を評価するため，JP126 試験でメトホルミンの薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響を検討した。メトホルミン塩酸塩は 250 mg の単回経口投与，ファビピラビルは 1800/800 mg BID の 2 日間反復経口投与とした。

メトホルミンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} はファビピラビル併用による影響をほとんど受けず，それぞれのメトホルミン塩酸塩単独投与時に対するファビピラビル併用時の幾何平均比 (90%信頼区間) は，0.962 (0.865～1.069)，1.014 (0.943～1.091) 及び 1.016 (0.946～1.091) であった (表 2.7.2.2-21 参照)。これらの薬物動態パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間は，いずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。したがって，MATE 基質薬の薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響はないと判断した。

ファビピラビル及び M1 の OAT1 及び OAT3 阻害作用の臨床上の重要性を，初回承認時に実施済みの JP109 試験の結果，並びにプロベネシド及びオセルタミビル併用時の公表データ[11)] を用いて検討した。JP109 試験成績を表 2.7.2.3-5 に，ファビピラビル及びプロベネシドの R 値を表 2.7.2.3-6 に，プロベネシド併用時のオセルタミビルカルボン酸の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-7 に示した。

JP109 試験では，ファビピラビルを 1 日目は 1 回 600 mg を 2 回，2 日目は 600 mg を 1 回 (600 mg BID) で反復投与した。オセルタミビルカルボン酸の C_{max} 及び AUC_{0-12} は，ファビピラビル併用によりオセルタミビル単独投与時の約 1.1 倍に上昇したが，これらの幾何平均比 (併用時/単独投与時) の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり，ファビピラビル 600 mg BID 併用による薬物相互作用はなかった。このことから，初回承認時には OAT1 及び OAT3 の基質となる薬剤とファビピラビルの併用に問題はないと判断した。

また，ファビピラビル 1800/800 mg BID 投与時のファビピラビル及び M1 の OAT1 及び OAT3 に対する R 値は，600 mg BID 投与時の R 値と比較して増加したが，プロベネシドの OAT1 及び OAT3 に対する R 値を上回るものではなかった。OAT1 及び OAT3 阻害薬であるプロベネシドの併用により，オセルタミビルカルボン酸の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれオセルタミビル単独投与時の約 1.9 及び 2.5 倍に上昇したと報告されており，これらの平均の比 (併用時/単独投与時) の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲を上回った。しかし，この影響は臨床的に投与量の調節が必要なほど重要ではないと判断され [11)]，オセルタミビルはプロベネシドとの併用を注意喚起していない。これらを踏まえ，ファビピラビル 1800/800 mg BID をオセルタミビルと併用しても，臨床上問題となることはなく，OAT 基質薬との薬物相互作用リス

クは小さいと考えた。

表 2.7.2.3-5 ファビピラビル併用時のオセルタミビルカルボン酸の薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間 (JP109 試験)

ファビピラビル 用法・用量	薬物動態 パラメータ	幾何平均比 [a] [90%信頼区間]
600 mg BID	C_{max}	1.104 [1.064, 1.146]
	AUC_{0-12}	1.138 [1.102, 1.175]

オセルタミビルは，1 日目は 1 回 75 mg を 2 回，2 日目は 75 mg を 1 回で反復投与
ファビピラビルは，1 日目は 1 回 600 mg を 2 回，2 日目は 600 mg を 1 回で反復投与
[a] オセルタミビル及びファビピラビル併用/オセルタミビル単独投与

1.13.1.3 参照

表 2.7.2.3-6 OAT1 及び OAT3 に対するファビピラビル，M1 及びプロベネシドの R 値

薬剤・化合物名	評価対象	R 値 [a]	
		1800/800 mg BID	600 mg BID
ファビピラビル	OAT1	2.71	1.60
	OAT3	1.38	1.13
M1	OAT1	1.58	1.21
	OAT3	1.18	1.06
プロベネシド [b]	OAT1	3.54	
	OAT3	6.42	

600 mg BID：ファビピラビルを 1 日目は 1 回 600 mg を朝夕 2 回，2 日目は 1 回 600 mg を朝 1 回
1800/800 mg BID：ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回
[a] 1800/800 mg BID ではファビピラビルの投与量 = 1800 mg，$f_{u,p}$ = 0.462，C_{max} = 104.08 µg/mL，分子量 = 157.1，M1 の $f_{u,p}$ = 0.669, C_{max} = 18.58 µg/mL, 分子量 = 173.1 とし, 600 mg BID ではファビピラビルの投与量 = 600 mg, C_{max} = 36.28 µg/mL, M1 の C_{max} = 6.66 µg/mL として，R = 1 + unbound C_{max}/K_i で算出
[b] プロベネシドの非結合形 C_{max} = 24.4 µmol/L，K_i = 9.6 µmol/L (OAT1) 又は 4.5 µmol/L (OAT3)[12] を用いて算出
【添付資料 5.3.5.3.1 の表 P-7 より抜粋，改変】

表 2.7.2.3-7 プロベネシド併用時のオセルタミビルカルボン酸の薬物動態パラメータの平均の比及びその 90%信頼区間

薬物動態 パラメータ	投与時期	平均 (n=18)	平均の比 [a] [90%信頼区間]
C_{max} (ng/mL)	プロベネシド併用	1093	1.863 [1.727, 2.000]
	オセルタミビル単独投与	587	
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	プロベネシド併用	16603	2.517 [2.289, 2.745]
	オセルタミビル単独投与	6597	

オセルタミビルは，150 mg を単回投与
プロベネシドは，500 mg を 1 日 4 回で 5 日間反復投与 (オセルタミビル併用の 23 時間前に投与開始)
[a] オセルタミビル及びプロベネシド併用/オセルタミビル単独投与

(6) AO 及び XO

ファビピラビルの主たる代謝酵素は AO であり，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)。今回の申請にあたり，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。

初回承認時に，US108 試験で AO 阻害薬であるラロキシフェンとの薬物相互作用を評価した。用法・用量は，ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2 日目は 1 回 800 mg を 2 回，3 日目は 800 mg を 1 回の反復投与とした。その結果，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。

ファビピラビルの主要な消失経路は M1 への代謝であり, M1 への代謝の約 85%に AO が寄与している。また，その他の消失経路として，グルクロン酸抱合が全身クリアランスに対して約 4%寄与している (1.13.1.3 参照)。したがって，ファビピラビルの全身クリアランスに対する XO の寄与は最大で 14%程度と推定され，ファビピラビルを XO 阻害薬と併用した場合でも，XO 阻害によるファビピラビルの薬物動態の変動は小さいと考えられた。しかし，初回承認時に実施した JP108 試験で，XO が代謝に関与するテオフィリン[13]の併用により，ファビピラビルの薬物動態に及ぼす XO 阻害の影響を評価した結果，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 (1.13.1.3 参照)。このことから，XO で代謝される薬剤や 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。

初回承認時に, JP116 試験で AO 基質であるヒドララジンとの薬物相互作用を評価した。用法・用量は，ファビピラビルを 1 日目は 1 回目 1200 mg 及び 2 回目 400 mg の計 2 回，2～4 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，5 日目は 400 mg を 1 回とした。その結果，ファビピラビルはヒドララジンの血漿中濃度を上昇させなかった (1.13.1.3 参照)。しかし，JP116 試験で AO 基質として選定したヒドララジンは，全身クリアランスに占める AO の寄与が最大で約 60%と推定されるものの (1.13.1.3 参照)，その正確な寄与率はこれまで明らかになっていない。更に, ファビピラビルが AO 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。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。

2.7.2.4 付録

表 2.7.2.4-1 薬物相互作用試験の要約

試験番号 (添付資料番号) (国)	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 名 被験者種類 年齢の平均 (範囲) 歳	被相互作用薬の投与量 (mg) 血漿中濃度測定時期	被相互作用薬の薬物動態パラメータの要約統計量					幾何平均比 (90%信頼区間)	
					C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC_{inf}
					幾何平均 (変動係数 (%))		中央値 (最小値, 最大値)	平均 ±標準偏差			
JP126 (5.3.3.4.1) (日本)	トリアゾラム又はメトホルミン塩酸塩とファビピラビルとの薬物相互作用，安全性及び忍容性の検討	非盲検 上乗せ試験	24 (24/0) 健康成人 27.5, 27.3 (2[redacted]～3[redacted])	トリアゾラム 0.25 mg (1 日目)	2.4 (44.7)	11.7 (37.3)	1.0 (0.5, 2)	3.5 ±0.6	22.4 ±7.2	1.120 (0.886, 1.416)	1.007 (0.908, 1.116)
				トリアゾラム 0.25 mg (4 日目)	2.7 (64.1)	11.8 (30.5)	1.0 (0.5, 3)	3.5 ±0.4	22.3 ±7.8		
				メトホルミン塩酸塩 250 mg (1 日目)	648 (21.4)	3954 (15.5)	2.5 (1, 4)	3.6 ±0.3	64.0 ±10.3	0.962 (0.865, 1.069)	1.016 (0.946, 1.091)
				メトホルミン塩酸塩 250 mg (4 日目)	623 (28.7)	4016 (24.1)	2.3 (1, 4)	3.7 ±0.4	64.2 ±17.9		

添付資料 5.3.3.4.1 の Table 11.4.1-1，Table 11.4.1-2，Table 11.4.1-3 及び Table 11.4.1-4 より抜粋，改変

表 2.7.2.4-2 薬物動態試験の要約

試験番号 (添付資料番号) (国)	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 名 被験者種類 年齢の平均 (範囲) 歳	ファビピラビルの投与量 (mg) 血漿中濃度測定時期	ファビピラビルの薬物動態パラメータの要約統計量					幾何平均比 (90%信頼区間)	
					C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf}[a] (μg·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}[b]	AUC_{inf}[c]
					幾何平均 (変動係数 (%))[d]		中央値 (最小値, 最大値)	平均 ±標準偏差			
JP120 (5.3.3.1.1) (日本)	ファビピラビル 1800/800 mg BID 22 日間反復投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の検討	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検試験	8 (8/0)[e] 健康成人 24.9[e] (2[redacted]～2[redacted])[e]	1800/800 mg BID (1 日目 1 回目)	65.06 (22.7)	724.56 (47.1)	1.5 (1, 4)	7.5 ±2.7	2.65 ±0.92	−	−
				1800/800 mg BID (12 日目 1 回目)	104.08 (21.3)	966.41 (23.9)	1.5 (0.5, 2)	17.6 ±7.4	0.37 ±0.24	−	−
				1800/800 mg BID (22 日目)	100.39 (21.3)	932.44 (24.6)	1.5 (0.75, 2)	8.1 ±2.6	0.47 ±0.22	−	−
JP118 (5.3.3.1.2) (日本)	ファビピラビル反復投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の検討	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検試験	24 (24/0)[e] 日本人及び中国人健康成人 22.2～25.8[e] (2[redacted]～3[redacted])[e]	1600/400 mg BID (6 日目 1 回目)	30.56 (13.4)	193.69 (27.1)	1.0 (0.5, 2)	4.5 ±0.2	1.69 ±0.53	−	−
				1200/600 mg BID (6 日目 1 回目)	61.50 (41.4)	470.53 (54.8)	0.8 (0.5, 1.5)	5.8 ±2.0	1.04 ±0.80	−	−
				1600/400 mg TID (6 日目 1 回目)	52.89 (34.3)	238.27 (41.5)	0.9 (0.5, 1)	5.4 ±1.7	0.79 ±0.44	−	−
				2000/400 mg TID (6 日目 1 回目)	52.13 (39.5)	248.27 (45.5)	0.9 (0.5, 1.5)	5.7 ±3.4	0.80 ±0.52	−	−

表 2.7.2.4-2 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (添付資料番号) (国)	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 名 被験者種類 年齢の平均 (範囲) 歳	ファビピラビルの投与量 (mg) 血漿中濃度測定時期	ファビピラビルの薬物動態パラメータの要約統計量					幾何平均比 (90%信頼区間)	
					C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf}[a] (μg·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}[b]	AUC_{inf}[c]
					幾何平均 (変動係数 (%))[d]		中央値 (最小値, 最大値)	平均 ±標準偏差			
US109 (5.3.3.3.1) (米国)	軽度，中等度及び重度の肝機能障害患者を対象としたファビピラビル反復経口投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の検討	オープンラベル	6 (5/1) 健康被験者 (軽度対照) 51.2 (4[redacted]～5[redacted])	1200/800 mg BID (1 日目)	35.39 (30.9)	118.56 (23.0)	0.88 (0.50, 2.00)	1.94 ±0.36	10.35 ±2.40	–	–
				1200/800 mg BID (5 日目)	45.15 (29.0)	339.05 (37.2)	0.88 (0.73, 2.00)	4.01 ±0.53	2.48 ±0.81	–	–
			6 (5/1) 軽度の肝機能障害者 56.7 (5[redacted]～6[redacted])	1200/800 mg BID (1 日目)	58.35 (27.6)	280.02 (40.8)	0.63 (0.50, 1.00)	3.67 ±1.30	4.56 ±1.72	1.53 (1.14, 2.05)	2.13 (1.32, 3.43)
				1200/800 mg BID (5 日目)	73.31 (18.0)	589.98 (23.1)	0.88 (0.50,2.00)	4.76 ±1.56	1.39 ±0.31	1.62 (1.27, 2.07)	1.70 (1.12, 2.58)
			6 (4/2) 健康被験者 (中等度対照) 53.2 (4[redacted]～5[redacted])	1200/800 mg BID (1 日目)	37.18 (35.5)	130.11 (66.2)	0.75 (0.50, 2.00)	2.18 ±0.87	10.68 ±6.23	–	–
				1200/800 mg BID (5 日目)	43.24 (49.6)	286.32 (82.2)	0.88 (0.25, 2.00)	4.08 ±2.47	3.45 ±2.36	–	–
			6 (4/2) 中等度の肝機能障害者 57.0 (5[redacted]～6[redacted])	1200/800 mg BID (1 日目)	43.05 (20.1)	278.23 (59.9)	0.88 (0.50, 2.00)	4.60 ±2.03	4.86 ±2.42	1.11 (0.84, 1.48)	2.03 (1.28, 3.22)
				1200/800 mg BID (5 日目)	58.68 (30.4)	508.68 (35.6)	2.00 (1.00, 2.00)	5.32 ±1.33	1.65 ±0.55	1.38 (1.09, 1.74)	1.79 (1.20, 2.69)
			6 (5/1) 健康被験者 (重度対照) 54.5 (5[redacted]～6[redacted])	800/400 mg BID (1 日目)	23.25 (38.9)	50.25 (39.9)	0.63 (0.25, 0.75)	1.51 ±0.22	16.79 ±6.05	–	–
				800/400 mg BID (3 日目)	13.29 (39.5)	36.02 (51.9)	0.50 (0.25, 2.00)	1.74 ±0.43	11.99 ±4.64	–	–
			2 (2/0) 重度の肝機能障害者 51.5 (5[redacted]～5[redacted])	800 mg SD	24.82 (48.8)	116.08 (59.9)	0.63 (0.50, 0.75)	3.23 ±0.95	7.43 ± 3.92	–	–
			4 (3/1) 重度の肝機能障害者 61.0 (5[redacted]～6[redacted])	800/400 mg BID (1 日目)	24.49 (41.4)	155.93 (78.7)	0.63 (0.50, 1.05)	4.70 ±1.68	6.05 ±3.72	1.17 (0.82, 1.68)	3.67 (2.05, 6.58)
				800/400 mg BID (3 日目)	21.91 (56.6)	162.47 (87.8)	1.00 (1.00, 2.00)	6.80 ±2.50	3.03 ±2.19	2.11 (1.57, 2.86)	6.28 (3.76, 10.48)

表 2.7.2.4-2 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (添付資料番号) (国)	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 名 被験者種類 年齢の平均 (範囲) 歳	ファビピラビルの投与量 (mg) 血漿中濃度測定時期	ファビピラビルの薬物動態パラメータの要約統計量					幾何平均比 (90%信頼区間)	
					C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf}[a] (μg·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}[b]	AUC_{inf}[c]
					幾何平均 (変動係数 (%))[d]		中央値 (最小値, 最大値)	平均 ±標準偏差			
US120 (5.3.3.3.2) (米国)	軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者を対象としたファビピラビル単回経口投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の検討	オープンラベル	9 (6/3) 健康被験者 58.1 (5[redacted]～6[redacted])	1800 mg SD	45.156 (25.2)	270.568 (23.1)	2 (0.75, 4)	2.710 ±0.352	6.806 ±1.525	–	–
			6 (4/2) 軽度の腎機能障害者 63.7 (5[redacted]～7[redacted])	1200 mg SD	41.035 (56.4)	139.522 (51.3)	0.625 (0.5, 0.75)	1.941 ±0.380	9.108 ±4.240	1.12283 (0.80973, 1.55700)	1.01810 (0.62309, 1.66353)
				1800 mg SD	46.018 (36.1)	316.036 (32.1)	3 (0.75, 4)	2.855 ±0.246	5.908 ±1.829	–	–
			6 (3/3) 中等度の腎機能障害者 64.0 (5[redacted]～7[redacted])	1200mg SD	52.798 (1.3)	186.356 (99.9)	0.5 (0.5, 0.5)	2.168 ±0.947	7.587 ±5.673	1.11656 (0.80521, 1.54831)	0.93084 (0.56969, 1.52095)
				1800 mg SD	40.230 (16.4)	239.064 (51.4)	3 (2, 4)	2.352 ±1.070	8.119 ±3.111	–	–
			6 (2/4) 重度の腎機能障害者 71.3 (6[redacted]～7[redacted])	1200 mg SD	53.453 (49.9)	286.733 (411.2)	0.625 (0.5, 0.75)	2.841 ±1.877	7.585 ±8.946	1.22263 (0.88170, 1.69539)	1.31392 (0.80414, 2.14688)
				1800 mg SD	45.813 (39.5)	323.211 (70.2)	2 (1, 2)	3.574 ±1.025	6.304 ±3.005	–	–
JP321 (5.3.5.1.1) (日本)	SFTS 患者を対象としたファビピラビルの有効性及び安全性，薬物動態を検討	多施設共同，オープンラベル，既存対照比較試験	30 (21/9) SFTS 患者 (SFTSV 陰性含む) 66.8 (2[redacted]～8[redacted])	1800/800 mg BID (7 日目)	90.1[f] (33.3)	1654.1[f] (41.1)	–	–	–	–	–

表 2.7.2.4-2 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (添付資料番号) (国)	試験の目的	試験デザイン	被験者数 (男/女) 名 被験者種類 年齢の平均 (範囲) 歳	ファビピラビルの投与量 (mg) 血漿中濃度測定時期	ファビピラビルの薬物動態パラメータの要約統計量					幾何平均比 (90%信頼区間)	
					C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf}[a] (μg·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}[b]	AUC_{inf}[c]
					幾何平均 (変動係数 (%))[d]		中央値 (最小値, 最大値)	平均 ±標準偏差			
JP325 (5.3.5.4.4) (日本)	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有効性，安全性及び薬物動態を検討	多施設共同，層別ランダム化，プラセボ対照，二重盲検試験	41[e] (26/15)[e] 重症化リスク因子をもつ発症早期 COVID-19 患者 56.1[e] (2[redacted]～8[redacted])[e]	1800/800 mg BID (7 日目)	71.9 (41.3)	1260.4[f] (48.6)	–	–	–	–	–

BID：1 日 2 回，TID：1 日 3 回，SD：単回
[a] JP120 試験の 2 日目以降及び JP118 試験は AUC_{τ} を表示。US109 試験の 2 日目以降は AUC_{0-12} を表示。JP321 試験及び JP325 試験は 1 日 AUC を表示。
[b] US120 試験は AUC_{inf}/Dose を表示。
[c] US109 試験の 2 日目以降は，AUC_{0-12} を表示。US120 試験は AUC_{inf}/Dose を表示。
[d] US120 試験は幾何変動係数 (%) を表示。
[e] ファビピラビルを投与された被験者のデータを表示。
[f] AUC_{0-24} を表示。
添付資料 5.3.3.1.1 の表 11.2-1 及び表 11.4.1-1，添付資料 5.3.3.1.2 の表 11.4.1-1，添付資料 5.3.3.3.1 の Table 5，Table 6，Table 8，Table 11，Table 12，Table 13 及び Table 14.1.2，添付資料 5.3.3.3.2 の Table 9，Table 14 及び Table 14.2.2.1，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11.2-1，Table 11.4.4-1，添付資料 5.3.5.4.4 の Table 11.4.1.2-1 より抜粋，改変

参考文献

1) 『「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].
2) Casel MA, Park SJ, Choi YK. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: emerging novel phlebovirus and their control strategy. Exp Mol Med. 2021;53:713-22. doi: 10.1038/s12276-021-00610-1
3) 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
4) Yuan Y, Lu QB, Yao WS, Zhao J, Zhang XA, Cui N, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of favipiravir in treating patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. EBioMedicine. 2021;72:103591. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103591
5) Lin T, Pan K, Mordenti J, Pan L. In vitro assessment of cytochrome P450 inhibition: Strategies for increasing LC/MS-Based assay throughput using a one-point IC_{50} method and multiplexing high-performance liquid chromatography. J Pharm Sci. 2007;96:2485-93. doi: 10.1002/jps.20884
6) Tayama Y, Miyake K, Sugihara K, Kitamura S, Kobayashi M, Morita S, et al. Developmental changes of aldehyde oxidase activity in young Japanese children. Clin Pharmacol Ther. 2007;81:567-72. doi: 10.1038/sj.clpt.6100078
7) 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
8) Seo JW, Kim D, Yun N, Kim DM. Clinical Update of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Viruses. 2021;13:1213. doi: 10.3390/v13071213
9) 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 [Internet]. 西條政幸, 忽那賢志, 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. 2019.
Available from: http://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/SFTS_2019.pdf
10) Sangana R, Gu H, Chun DY, Einolf HJ. Evaluation of clinical drug interaction potential of clofazimine using static and dynamic modeling approaches. Drug Metab Dispos. 2018;46:26-32. doi: 10.1124/dmd.117.077834
11) タミフルカプセル 75/タミフルドライシロップ 3% (オセルタミビルリン酸塩製剤) 医薬品インタビューフォーム. 中外製薬 (株). 2019 年 10 月改訂 (第 34 版).
12) Mathialagan S, Piotrowski MA, Tess DA, Feng B, Litchfield J, Varma MV. Quantitative Prediction of Human Renal Clearance and Drug-Drug Interactions of Organic Anion Transporter Substrates Using In Vitro Transport Data: A Relative Activity Factor Approach. Drug Metab Dispos. 2017;45:409-17. doi: 10.1124/dmd.116.074294
13) 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

目次

2.7.3 臨床的有効性.....2
2.7.3.1 背景及び概観.....2
2.7.3.1.1 有効性を評価した試験の実施背景.....2
2.7.3.1.2 有効性を評価した試験の概観.....3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....7
2.7.3.2.1 SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) : 2018 年 4 月～2019 年 10 月.....7
2.7.3.2.2 後方観察研究 (JP322 観察研究) : 2013 年 3 月～2017 年 9 月 (研究実施期間 : 2018 年 10 月～2019 年 2 月).....11
2.7.3.2.3 医師主導臨床研究 : 2016 年 4 月～12 月，2017 年 9 月～2018 年 7 月 (2021 年文献報告)[4].....12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....14
2.7.3.3.1 試験対象集団.....14
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....19
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....24
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....26
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性.....28
2.7.3.6 付録.....29

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価した試験の実施背景

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は，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ダビエバンダウイルス [SFTS ウイルス (SFTSV)] によって発症する新興のウイルス性出血熱である。ファビピラビルは，国立感染症研究所 (NIID) が実施したインターフェロン (IFN) 受容体ノックアウトマウス (IFNAR-/-C57BL/6 マウス) を用いた SFTSV 感染モデルで，無治療群あるいはリバビリン投与群より有意に高い有効性を示した[1,2]。

この結果を受け，2016 年，国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」[研究開発課題名：重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究，研究開発代表者：西條 政幸] の一環として，SFTS 患者を対象としたファビピラビルの医師主導臨床研究 (2016 年医師主導臨床研究) が行われた。本臨床研究 [大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 試験 ID：UMIN000022398] は，西日本の医療機関を中心として実施され，試験薬の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) が提供した。年間 60 例程度と考えられていた希少疾患である SFTS 患者を対象とするため，プラセボ対照のランダム化比較試験の実施は困難であるという理由から，多施設共同，オープンラベル，非対照試験として実施された。ファビピラビルの用法・用量は，SFTSV 感染モデルマウスで抗ウイルス効果が認められた 200 mg/kg/日投与時と同等以上の血漿蛋白非結合形の AUC (fAUC) が期待される 1 日目 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降 1 回 800 mg を 1 日 2 回 (1800/800 mg BID) が用いられ，投与期間は 10～14 日間とされた。主要評価項目は投与開始後 28 日間の患者生存率で，ファビピラビルが投与された SFTS 確定患者 10 名の生存率は 80.0% (8/10 名) であった。生存患者 8 名では，ファビピラビル投与開始後 10 日以内に，血中 SFTSV ゲノム量がほぼ定量下限未満 (BLOQ) (定量下限：125 copies/mL)に低下した。また，SFTS の特徴的な臨床指標と考えられる白血球数，血小板数などの検査値が，Kato[3]らの報告した日本での SFTS 患者の後方観察研究に比べ，早く改善した。

2016 年医師主導臨床研究でファビピラビルの SFTS に対する有効性が示唆されたため，2017 年 12 月に，富士フイルム富山化学株式会社が，SFTS に対する適応取得を目的とした SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) の治験を開始した。JP321 試験に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との対面助言で[redacted]を相談した。[redacted]ことで合意を得た。[redacted]に設定した。

また，同日の対面助言では，[redacted]との助言を受

けた。そこで，JP321 試験[redacted]を計画した。

JP322 観察研究の開始後，死亡患者で代諾者からデータ提供の IC を得られないケースが散見され，収集されたデータが生存患者に偏る傾向が懸念された。

更に，JP321 試験の治験実施計画書第 1 版の固定後，NESID の集計結果公表情報に「死亡数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，正確な死亡数及び算出される致命率はより高い可能性がある。」との注釈が付記された。そのため，JP321 試験の計画時に SFTS の致死率を実際の致死率より過少に見積もった可能性が考えられた。

これらの状況を踏まえ，SFTS 患者のより正確な致死率を明らかにする目的で，JP321 試験の実施医療機関を対象として，過去に SFTS と診断された患者で IC 取得不要な死亡有無のみの転帰調査 (JP323 転帰調査) も実施することとした。

2.7.3.1.2　有効性を評価した試験の概観

ファビピラビルの SFTS 患者に対する有効性は，2016 年医師主導臨床研究の結果を踏まえて計画した JP321 試験に基づいて評価した。有効性の評価では，過去の SFTS 患者を対象としたファビピラビル非投与の臨床研究 (JP322 観察研究及び JP323 転帰調査) の結果も利用した。

JP321 試験では，ファビピラビルの用法・用量を，2016 年医師主導臨床研究で有効性が示唆された 1800/800 mg BID とし，投与期間は，当該臨床研究の結果から SFTSV ゲノム量の BLOQ までの低下が期待できる 10 日間とした。主要評価項目は Day 28 までの累積致死率とし，既存対照には，上述した 12.5%を閾値として設定した。主たる有効性解析対象集団は，本治験に組み入れられファビピラビルを 1 回以上投与された SFTS 患者 [NIID で実施する reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査で SFTSV 陽性が確定した患者] の集団である modified intention-to-treat (mITT) から，中和抗体の発現前と考えられる症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) に治験薬を投与された患者に絞り込んだ，modified intention-to-treat evaluable (mITTE) とした。本治験では，臨床症状・所見及び臨床検査値のうち，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・所見と定義した。また，表 2.7.3.6-1 に示した「臨床症状・所見及び臨床検査値別ランク分類」に従い，治験薬投与開始日から「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。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を「軽快」と定義した。SFTSV の耐性化の検討には，死亡患者 3 名からベースライン時 (Day 1 の治験薬投与前) 及び投与後の 2 ポイントで分離した臨床分離株を用いた。

JP322 観察研究は，JP321 試験の実施医療機関で，NESID の SFTS 患者集計が開始された 2013 年 3 月から，JP321 試験で NESID データを基に規定した既存対照の設定期間と同一の 2017 年 9 月までに，RT-PCR 法により SFTSV 陽性が判明した SFTS 入院患者を対象に実施した。1 名は，SFTS の治療中に本研究の他の実施医療機関に転院し，転院先の実施医療機関で別の患者としてもデータを収集されたため，上記の患者データは同一患者として紐付け，1 名の患者とした。最終的に 78 名分のファビピラビル非投与データを収集した。調査

項目は，背景情報 (発熱発現日，年齢，性別など)，臨床症状・所見 (嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血，意識障害)，臨床検査値，バイタルサイン，SFTSV ゲノム量，SFTS に対する治療薬・対症療法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。臨床症状・所見のランクは，JP321 試験と同じ基準に従って分類した。JP322 観察研究と JP321 試験との比較は，ファビピラビル投与又は非投与 SFTS 患者での，臨床症状・所見の推移の差異を明らかにすることを目的に，各試験のデータ固定前の 2019 年 1 月に作成した JP321 試験の解析計画書 第 2 版にあらかじめ規定し，実施した。比較は，傾向スコア (ファビピラビル投与を受ける確率，propensity score，以下 PS) によるマッチング前後で実施した。PS マッチングでは，JP321 試験の 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。また，死亡患者では，死亡までの日数が治療開始から 4〜9 日目が多く，臨床検査値の悪化から改善への変曲点と死亡時期が重複していたこと，死亡日以降は欠測になることから，生存患者同士で臨床検査値の推移を比較した。更に，JP321 試験の主たる有効性解析対象集団である mITTE での PS マッチング (mITTE の患者 1 名に対して JP322 観察研究の患者 1 名をマッチング) も実施し，mITT でのマッチングとの差異から解析結果の頑健性を確認した。

JP323 転帰調査は，JP321 試験の実施医療機関で，NESID の SFTS 患者集計が開始された 2013 年 3 月から，本調査開始直前である 2018 年 11 月までの SFTS 患者を対象として実施した。本調査では，合計 156 名の調査対象患者の転帰情報 (生存・死亡) のみを収集し，累積致死率及び年次ごとの致死率を算出した。

また，JP321 試験，JP322 観察研究及び JP323 転帰調査の終了後に，2016 年医師主導臨床研究とほぼ同様の内容で，投与期間は 7〜14 日間に変更して 2017〜2018 年に実施された医師主導臨床研究 (2017〜2018 年医師主導臨床研究，UMIN 試験 ID : UMIN000029020) を併合解析した Suemori らの論文が公表された (医師主導臨床研究)[4]。医師主導臨床研究は，公的資金で実施され，公的機関及び各実施医療機関の倫理委員会で審査され，患者から IC を取得済みであった。また，一部の実施医療機関を対象に監査が実施済みであり，試験薬のファビピラビルは富士フイルム富山化学株式会社が提供した。更に，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を補強する参考資料とした。

ファビピラビルの有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に，概略を表 2.7.3.6-2 に，有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.6-3 に，ファビピラビルの有効性評価に利用した臨床研究の一覧を表 2.7.3.1-2，ファビピラビルの有効性評価の参考とした臨床研究の一覧を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-1 ファビピラビルの有効性を評価した臨床試験の一覧

試験名 (試験番号) 実施期間	対象疾患 年齢	用法・用量	患者数	投与 期間	主要評価項目
SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) 2018 年 4 月～ 2019 年 10 月	SFTS 疑い患者 (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 (1800/800 mg BID)	全体：30 名 mITT：23 名 mITTE：19 名	10 日間	Day 28 までの 累積致死率

表 2.7.3.1-2 ファビピラビルの有効性評価に利用した臨床研究の一覧

臨床研究名 (研究番号)	研究デザイン 対象期間	対象	収集患者数	主要評価項目
後方観察研究 (JP322 観察研究)	多施設共同, 後ろ向き観察研究 (2013 年 3 月～ 2017 年 9 月)	SFTS と診断され, JP321 試験の実施医 療機関で入院治療を 受けた成人患者	78 名	体温, 血小板数, 白血球数, AST, ALT, LDH 及び CPK の推移
転帰調査 (JP323 転帰調査)	多施設共同, 後ろ向き調査 (2013 年 3 月～ 2018 年 11 月)	JP321 試験の実施医 療機関で SFTS と診 断された患者	156 名	過去の SFTS 患者の 累積致死率

表 2.7.3.1-3 ファビピラビルの有効性評価の参考とした臨床研究の一覧

臨床研究名 実施期間	対象疾患 年齢	用法・用量	患者数	投与期間	主要評価項目
医師主導臨床研究 [4] 2016 年 4 月～12 月, 2017 年 9 月～2018 年 7 月	SFTS 疑い 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 (1800/800 mg BID)	全体：26 名 有効性解析対象：23 名	7～14 日間	投与開始後 28 日 間の患者生存率

更に，中国の SFTS 患者を対象としたファビピラビルの単盲検ランダム化比較試験を報告した Li らの論文 (単盲検ランダム化試験)[5]，中国の SFTS 患者のデータベース統合解析でファビピラビル投与の有効性を検討した Yuan らの論文 (データベース統合解析)[6]も相次いで公表された。中国の臨床研究については，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。

単盲検ランダム化試験は，人民解放軍 154 病院で実施した単施設，単盲検，ランダム化比較試験であり，盲検化の対象は患者のみとし，標準的支持療法にファビピラビルを加えた際の有効性を標準的支持療法のみと比較した。150 名を組み入れ，割付比 1 : 1 でランダム化した。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 日間以上とし，血清 SFTSV ゲノム量の BLOQ への低下，もしくは退院までとした。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。

データベース統合解析では，上記の単盲検ランダム化試験と，SFTS 患者を対象としたファビピラビルの単群試験，ファビピラビル非投与の SFTS 患者サーベイランス，以上 3 つ

の臨床研究で収集されたデータが統合解析された。ファビピラビル投与例は，SFTSV 陽性と診断された初日から投与され，3 日間以上投与された患者で有効性が検討された。ファビピラビル投与及び非投与の SFTS 患者の比較には，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。ファビピラビル投与及び非投与の患者数は，マッチング前がそれぞれ 439 名及び 2421 名，マッチング後が各 390 名であった。ファビピラビルの用法・用量は 1800/1000 mg BID であった。主要評価項目は，退院後観察までの累積致死率であった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験)：2018 年 4 月～2019 年 10 月

添付資料：5.3.5.1.1

20 歳以上 85 歳未満の SFTS 疑い患者を対象に，ファビピラビル 1800/800 mg BID，計 10 日間経口投与の有効性を検証した。主要評価項目は mITTE での Day 28 までの累積致死率とし，NESID の累積致死率 [2015 年 1 月から 2017 年 9 月まで：12.5% (23/184 名)，2016 年医師主導臨床研究でファビピラビルを投与した 10 名を除く] を既存対照として比較した。試験デザインは，多施設共同，オープンラベル，既存対照比較試験とした。

治験に組み入れた患者 30 名すべてにファビピラビルが投与され，そのうち SFTSV 陽性患者 23 名を mITT に採用した。mITT 採用患者のうち，症状発症後 5 日以内 (144 時間以内) にファビピラビルを投与された患者 19 名を mITTE に採用した。mITTE 採用患者のうち，用法・用量違反の 4 名 (治験薬の用法違反及び一部未服薬：2 名，治験薬の一部未服薬：2 名) 及び除外基準違反の 2 名 (重篤な感染症である敗血症の合併) を除いた 13 名を治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) に採用した。

(1) Day 28 までの累積致死率

Day 28 までの累積致死率を表 2.7.3.2-1 に，mITTE でのファビピラビル投与開始からの生存曲線 (Kaplan-Meier プロット) を図 2.7.3.2-1 に示した。

主要評価項目である Day 28 までの累積致死率及びその 95%信頼区間は，mITTE で 15.8% (3/19 名) 及び 3.4%～39.6%であった。既存対照に対するリスク比及び 95%信頼区間は 1.263 及び 0.418～3.820 であり，点推定値が 1.0 を下回ることはできなかった。また，投与開始から死亡するまでの日数は，1 名で 3 日 (Day 4)，2 名で 4 日 (Day 5) であり，投与期間が 5 日間を超える患者で死亡はなかった。

mITT の Day 28 までの累積致死率及びその 95%信頼区間は，13.0% (3/23 名) 及び 2.8%～33.6%であった。既存対照に対するリスク比及び 95%信頼区間は 1.043 及び 0.340～3.206 であり，mITTE と同様，点推定値が 1.0 を下回ることはできなかった。PPS では死亡患者はいなかった。

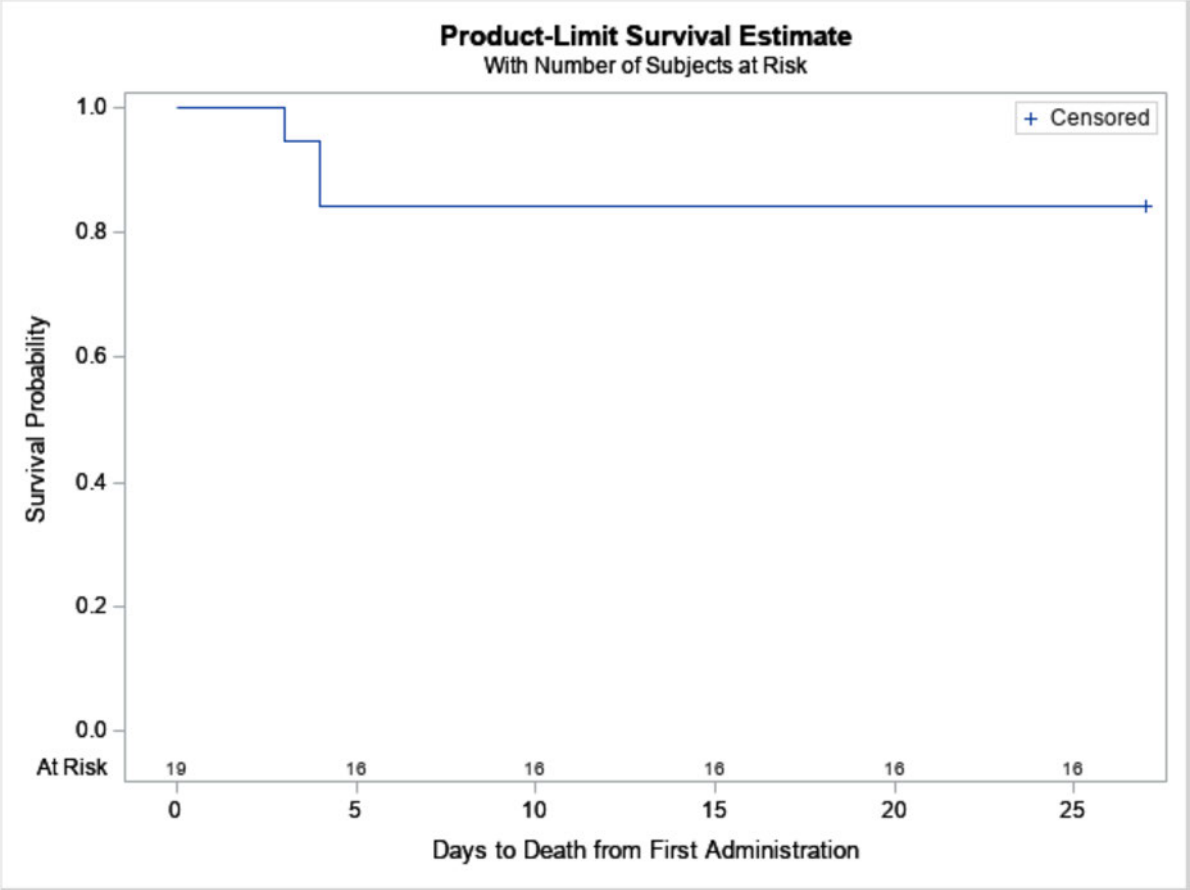
表 2.7.3.2-1 Day 28 までの累積致死率 (JP321 試験)

	既存対照 (N=184)	mITT (N=23)	mITTE (N=19)	PPS (N=13)
患者数				
死亡	23	3	3	0
生存	161	20	16	13
累積致死率 [a]	12.5%	13.0%	15.8%	0%
95%信頼区間 [b]	8.1, 18.2	2.8, 33.6	3.4, 39.6	0, 24.7
リスク差 (対 既存対照)		0.5%	3.3%	-12.5%
95%信頼区間 [c]		-16.5, 17.6	-16.7, 23.3	-21.4, -3.6
リスク比 (対 既存対照)		1.043	1.263	--
95%信頼区間		0.340, 3.206	0.418, 3.820	--

[a] 死亡患者数 / 患者数 × 100
[b] Clopper-Pearson の信頼区間
[c] Yates 補正の χ^2 乗検定に基づく信頼区間

添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11.4.1.1-1 及び Table 11.4.2.6-1 より抜粋，改変

図 2.7.3.2-1 mITTE でのファビピラビル投与開始からの生存曲線



【添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 11.4.1.1-1 より抜粋，改変】

(2) 臨床症状・所見及び臨床検査値の改善度

1) SFTS 症状・所見持続期間

SFTS 症状・所見持続期間を表 2.7.3.6-4 に，mITTE の SFTS 症状・所見持続期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.6-1 に示した。

mITTE 19 名のうち，SFTS 症状・所見のすべてが軽快したのは 2 名 (症例番号：T705aJP321-[redacted]，T705aJP321-[redacted]) で，2 名とも 14 日以内に症状が軽快した。

2) SFTS 症状・所見別持続期間

SFTS 症状・所見別持続期間を表 2.7.3.6-5 に，mITTE の SFTS 症状・所見別持続期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.6-2 に示した。

各 SFTS 症状・所見の Kaplan-Meier 法による持続期間の中央値は，体温では 3.0 日，嘔吐では 1.0 日，下痢では 3.5 日，口腔内/消化管出血では 5.5 日，意識障害では 14.0 日，血小板数では 9.0 日，白血球数では 4.0 日，AST では 14.0 日，CPK では 7.0 日であった。持続期間の中央値が算出できなかった SFTS 症状・所見のうち，LDH の持続期間の第 1 四分位点は 14.0 日であり，ALT では第 1 四分位点を算出できなかった。比較的早期に改善した SFTS 症状・所見は，体温の発熱，嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血，血小板数減少，白血球数減少及び CPK 増加で，改善が遅かった SFTS 症状・所見は意識障害，AST 増加，ALT 増加及び LDH 増加であった。

(3) 血小板数及び白血球数の Day 1 (服薬前) からの変化

mITTE の血小板数及び白血球数の要約をそれぞれ【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2-3】及び【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2-6】に，共変量 (年齢，発症から投与開始までの日数) で調整した混合効果モデル (MMRM) で推定した最小二乗平均 (LS mean) による，Day 28 時点で生存した患者の血小板数及び白血球数のベースラインからの変化の経時推移を，血小板数は図 2.7.3.6-3 に，白血球数は図 2.7.3.6-4 に示した。

mITTE のベースライン時の血小板数 (平均±標準偏差) は 5.4±2.8×10^4/μL (生存患者 5.8±2.8×10^4/μL，死亡患者 3.1±0.8×10^4/μL) であり，死亡患者で低かった。血小板数のベースラインからの変化は，生存患者で Day 4 から Day 15 にかけて上昇傾向を示し，Day 15 から Day 28 はおおむね横ばいであった。死亡患者のベースラインからの変化は，観察された Day 4 でおおむね横ばいであった。

mITTE のベースライン時の白血球数 (平均±標準偏差) は 1375±534/μL (生存患者 1451±547/μL，死亡患者 970±147/μL) であり，死亡患者で低かった。白血球数のベースラインからの変化は，生存患者でベースライン時から Day 7 にかけて上昇傾向を示し，Day 7 から Day 28 はおおむね横ばいであった。死亡患者のベースラインからの変化は，観察された Day 4 で生存患者より大きな上昇を示した。

(4) SFTSV ゲノム量の推移

mITTE の SFTSV ゲノム量の要約を【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2-9】に，Day 28 時点で生存した患者の SFTSV ゲノム量のベースラインからの変化の経時推移を，図 2.7.3.6-5 に示した。

mITTE のベースライン時の SFTSV ゲノム量 (平均±標準偏差) は生存患者では 4.1±2.0 $\log_{10}$ copies/mL，死亡患者では 6.3±0.3 $\log_{10}$ copies/mL であり，死亡患者で高かった。SFTSV ゲノム量のベースラインからの変化は，生存患者では Day 2 より後で減少傾向がみられ，Day 15 及び Day 28 ではすべての患者で BLOQ (定量下限：1250 copies/mL) であった。死亡患者のベースラインからの変化は，Day 2 から Day 4 で増加傾向がみられた。

mITT の生存患者 20 名の SFTSV ゲノム量が BLOQ まで低下した日の中央値は，Day 7 であった。また，Day 10 までに SFTSV ゲノム量が BLOQ まで低下した生存患者の割合は，95.0% (19/20 名) であった (添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.2.6-4 参照)。

(5) JP321 試験で分離された SFTSV の耐性化の検討

mITTE の死亡患者の SFTSV に対するファビピラビルの抗ウイルス活性の要約を，表 2.7.3.6-6 に示した。

SFTSV に対するファビピラビルの 90%阻害濃度 (IC_{90}) (μg/mL 換算) はそれぞれ，ベースライン時で 42.13 μmol/L (6.62 μg/mL)，133.02 μmol/L (20.90 μg/mL)，87.73 μmol/L (13.78 μg/mL)，死亡直前の Day 4 で 38.08 μmol/L (5.98 μg/mL)，38.46 μmol/L (6.04 μg/mL)，29.75 μmol/L (4.67 μg/mL) であった。投与前後で，SFTSV のファビピラビルに対する耐性化はみられなかった。

(6) 炎症性サイトカイン量

mITTE の炎症性サイトカイン量の要約を【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2-16】に，共

変量で調整した MMRM で推定した LS mean による Day 28 時点で生存した患者の炎症性サイトカイン量のベースラインからの変化の経時推移を，図 2.7.3.6-6 に示した。

mITTE のベースライン時の炎症性サイトカイン (平均±標準偏差) は，生存患者及び死亡患者の順にそれぞれ，インターロイキン (IL) -1 で 0.7±1.0 pg/mL 及び 1.1±0.3 pg/mL，IL-6 で 22.3±15.0 pg/mL 及び 50.0±0.0 pg/mL，IL-10 で 41.1±54.5 pg/mL 及び 269.7±254.0 pg/mL，腫瘍壊死因子 (TNF) -α で 4.3±4.1 pg/mL 及び 17.6±7.8 pg/mL，IFN-β で 177.6±181.4 pg/mL 及び 526.4±387.3 pg/mL，IFN-γ で 57.2±51.1 pg/mL 及び 200.1±184.4 pg/mL であり，いずれも死亡患者で高かった。生存患者の炎症性サイトカイン量の調整後のベースラインからの変化 (LS mean) は IFN-β 及び IFN-γ では Day 4 まで，IL-10 では Day 7 まで，IL-1 及び TNF-α では Day 15 まで，IL-6 では Day 28 まで低下する傾向がみられた。IL-6 以外は，低下後 Day 28 までおおむね横ばいであった。

(7) IgG 抗体価及び IgM 抗体価並びに中和抗体価

mITTE の IgG 抗体価及び IgM 抗体価並びに中和抗体価の要約を【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.3-3】に，二進対数表示の要約を【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.3-6】に示した。

mITTE の IgG 抗体価 (測定範囲：10～640 倍) のベースライン時の二進対数表示の平均±標準偏差 (以下，同様) は，生存患者で 4.3±1.8 $\log_2$ 倍，死亡患者で 3.7±0.6 $\log_2$ 倍で，死亡患者で低かった。生存患者では Day 15 及び Day 28 には 9.2±0.5 $\log_2$ 倍に達した。死亡患者では観察された Day 4 まで横ばいで推移した。

mITTE の IgM 抗体価 (測定範囲：10～640 倍) は，ベースライン時に，生存患者で 4.8±1.9 $\log_2$ 倍，死亡患者で 4.3±1.0 $\log_2$ 倍で，死亡患者で低かった。生存患者では Day 28 には 7.3±1.8 $\log_2$ 倍に達した。死亡患者では観察された Day 4 には 5.0±1.5 $\log_2$ 倍と上昇した。

mITTE の中和抗体価 (測定範囲：5～80 倍) はベースライン時にいずれの患者も測定範囲の下限値未満であった。中和抗体価が 5 倍以上となった生存患者の時期別の割合は，Day 2 まで 0% (0/16 名)，Day 4 で 6.3% (1/16 名)，Day 7 で 50.0% (8/16 名)，Day 10 で 81.3% (13/16 名)，Day 15 及び Day 28 で 100% (16/16 名) であった。中和抗体価が 80 倍以上となった生存患者の時期別の割合は，Day 7 まで 0% (0/16 名)，Day 10 で 31.3% (5/16 名)，Day 15 で 75.0% (12/16 名)，Day 28 で 100% (16/16 名) であり，Day 28 にいずれの患者も測定範囲の上限値を超えた。死亡患者では観察された Day 4 まで測定範囲の下限値未満であった。

(8) まとめ

SFTS 患者のファビピラビル投与時の Day 28 までの累積致死率は，計画時点で NESID データから設定した累積致死率の閾値を上回った。

SFTS 症状・所見別では，体温の発熱，嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血，血小板数減少，白血球数減少及び CPK 増加が他の SFTS 症状・所見より早期に改善した。また，mITTE の生存患者では，血小板数は Day 4 から Day 15 にかけて，白血球数はベースライン時から Day 7 にかけて上昇傾向を示した。主たる有効性解析対象集団である mITTE 19 名のうち，SFTS 症状・所見のすべてが軽快したのは 2 名で，2 名とも 14 日以内に症状が軽快した。

SFTSV ゲノム量 (平均±標準偏差) は，mITTE の生存患者ではベースライン時の 4.1±2.0 $\log_{10}$ copies/mL から Day 7 には 0.7±1.7 $\log_{10}$ copies/mL まで低下していた。生存患者の 93.8% (15/16 名) では中和抗体価が Day 7～Day 15 以降に 5 倍以上となった。本治験では中和抗体が陽性に転じる前に，ファビピラビル投与により SFTSV ゲノム量の平均は

BLOQ 付近まで低下した。一方，死亡患者では，観察された Day 4 まで測定範囲の下限値未満であった。

2.7.3.2.2　後方観察研究 (JP322 観察研究)：2013 年 3 月～2017 年 9 月 (研究実施期間：2018 年 10 月～2019 年 2 月)

添付資料：5.3.5.4.1

過去の SFTS 患者の診療録などを調査し，対症療法時 (ファビピラビル非投与) の SFTS 患者の臨床症状・所見の推移を明らかにし，JP321 試験で得られた結果との比較対照とすることを目的に，多施設共同の後方視的非介入観察研究として実施した。本研究では，2013 年 3 月～2017 年 9 月までに RT-PCR 検査で SFTSV を検出し，SFTS と診断され，JP321 試験の実施医療機関で入院治療を受けた成人 SFTS 患者のうち，患者又は代諾者から IC を取得のうえ，データ収集できた 78 名 (生存患者 64 名，死亡患者 14 名) について，SFTS 治療開始から入院治療開始後 28 日までの診療情報データを収集した。SFTS に対して使用された対症療法の内訳は，ステロイド 59.0% (46/78 名)，血液成分製剤 42.3% (33/78 名)，血漿分画製剤 16.7% (13/78 名)，血液凝固阻止剤 15.4% (12/78 名)，顆粒球コロニー刺激因子製剤 10.3% (8/78 名)，リバビリン 5.1% (4/78 名) 及び血液浄化療法 12.8% (10/78 名) であった。入院治療開始日を Day 1 と定義した。

(1)　JP321 試験との比較可能性の検討

SFTS 症状・所見の臨床検査値は，ベースライン (JP321 試験では Day 1 の投与前，JP322 観察研究では入院治療開始日) 時点から異常を示し，生存患者では一時的に増悪した後に改善したが，死亡患者では急激に悪化した。臨床症状・所見では，死亡患者の口腔内/消化管出血及び意識障害の症状・所見ランクのスコアの平均は，生存患者と比較してベースライン時から高値で推移し，症状･所見ランク 2 以上の患者の割合も生存患者より高かった。フェリチンは，死亡患者の平均では Day 4 で生存患者と比較して，著しく高値であった。これらの変動を含め，本研究の結果と本研究を終了した 2019 年以前の文献報告や疫学調査で示された SFTS の病態特性との類似性を確認できた。よって JP322 観察研究の結果は，JP321 試験で得られたファビピラビル投与時の結果と比較可能であった。

更に，データが比較的揃っている SFTS 症状・所見の臨床検査値を JP321 試験の mITT と比較した。SFTS 症状・所見の臨床検査値の要約を【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.4.1-2】に示した。ベースライン時の JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例) 及び JP321 試験 (ファビピラビル投与例) の平均±標準偏差 (以下，同様) は，血小板数で 6.4±3.2 及び 5.5±2.9×10^4/μL，白血球数で 2005±1653 及び 1750±1343/μL，AST で 222.8±236.5 及び 289.5±319.4 U/L，ALT で 94.5±92.2 及び 113.4±98.5 U/L，LDH で 679.2±462.0 及び 780.9±511.8 U/L，フェリチンで 6963.6±9012.1 及び 11138.8±18681.5 ng/mL であり，ファビピラビル投与例でより悪化していた。CPK は非投与例で 792.2±1010.4 U/L，ファビピラビル投与例で 734.0±795.8 U/L であり，非投与例でより悪化していた。

以上，JP322 観察研究の非投与例では，ベースライン時の病態が JP321 試験のファビピラビル投与例より軽症な患者が多かった。そのため，PS マッチングにより患者背景を揃えることで，JP322 観察研究と JP321 試験の比較可能性を高めることができると考えた。

2.7.3.2.3　医師主導臨床研究：2016 年 4 月～12 月，2017 年 9 月～2018 年 7 月 (2021 年文献報告)[4)]

20 歳以上の SFTS 患者を対象に，ファビピラビル 1800/800 mg BID，7～14 日間経口投与の有効性が検討された。主要評価項目は投与開始後 28 日間の患者生存率とし，試験デザインは，多施設共同，オープンラベル，非対照試験であった。

SFTS 疑いの入院患者 26 名が本臨床研究に組み入れられ，ファビピラビルを投与された。RT-PCR 検査で SFTSV 陰性であった 3 名を除外した 23 名の SFTS 患者が，有効性解析対象集団とされた。

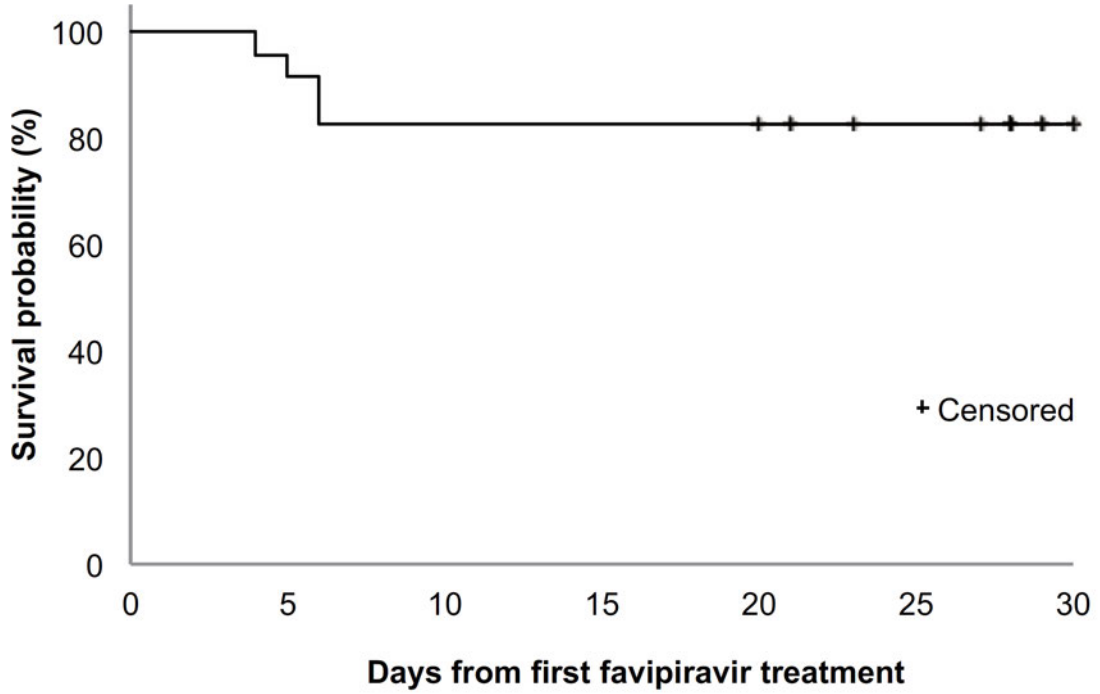
有効性解析対象集団 23 名では，入院治療開始時の年齢（中央値）が 71.0 歳，60.9% (14/23 名) が男性であった。合併症を有していた患者は 82.6% (19/23 名) であった。SFTSV ゲノム量（平均±標準偏差）は 5.0±1.2 $\log_{10}$ copies/mL（生存患者 4.7±0.9 $\log_{10}$ copies/mL，死亡患者 6.5±1.5 $\log_{10}$ copies/mL）であり，死亡患者で有意に高かった（*t* 検定，p=0.0029)。

(1)　投与開始後 28 日間の患者生存率（主要評価項目）

ファビピラビル投与開始からの Kaplan-Meier プロットを，図 2.7.3.2-2 に示した。

有効性解析対象集団 23 名のうち，4 名が投与開始 6 日以内に多臓器不全で死亡した。投与開始後 28 日間の患者生存率は 82.6% (19/23 名) であり，累積致死率としては 17.4% (4/23 名) であった。

図 2.7.3.2-2 ファビピラビル投与開始からの生存曲線



Suemori らの論文 [4)]の Fig 2 より抜粋，改変

(2)　ウイルス分離率

ウイルス検査時期ごとの SFTSV 分離率を図 2.7.3.6-7 に示した。

ウイルス分離率は経日的に低下した。投与 1 日目の投与前，4 日目，7 日目及び 10 日目

のウイルス分離率は，それぞれ 78% (18/23 名)，35% (8/23 名)，12% (1/8 名) 及び 0% (0/3 名) であった。

(3) ウイルスゲノム量

リアルタイム RT-PCR 検査で定量した SFTSV ゲノム量の推移を図 2.7.3.6-8 に示した。

SFTSV ゲノム量の平均は，有効性解析対象集団全体及び生存患者では経時的に減少したが，死亡患者では上昇傾向がみられた。生存患者 19 名の SFTSV ゲノム量が 1250 copies/mL 未満まで低下した日の中央値は，投与 7 日目であった。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，94.7% (18/19 名) であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

単群試験である JP321 試験の主要評価項目 [外部既存対照との累積致死率の比較 (2.7.3.2.1 参照)] に加え，ファビピラビル非投与の臨床研究 (JP322 観察研究及び JP323 転帰調査) から得られたデータと JP321 試験との比較を以下に示した。JP322 観察研究及び JP323 転帰調査の関係を表 2.7.3.3-1 に示した。

表 2.7.3.3-1 JP322 観察研究及び JP323 転帰調査の関係

臨床研究	相違点	致死率
JP323 転帰調査	JP321 試験参加 21 医療機関の 2013 年 3 月～2018 年 11 月データ ファビピラビル投与/非投与は不問 入院/外来は不問	26.3% (41/156 名)
JP322 観察研究の母集団	JP321 試験参加 21 医療機関の 2013 年 3 月～2017 年 9 月データ ファビピラビル非投与 入院患者のみ	25.6% (23[a]/90[b] 名)
JP322 観察研究	データ提供の IC 取得済み	17.9% (14/78 名)

[a] 実施医療機関からの聴取結果
[b] JP322 観察研究の対象とした 93 名から，本研究の対象期間外であることが判明した 2 名を除き，更に本研究の他の実施医療機関に転院し，別の患者としてもデータ収集されていた 1 名のデータを紐付けた後の患者数

また，医師主導臨床研究，及び民族的要因の影響がないと考えている中国で実施された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も日本人 SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性を評価する際の参考にできると考えた (2.7.3.1.2 参照)。

2.7.3.3.1 試験対象集団

(1) JP322 観察研究で収集された患者との比較

1) 全体での比較

JP321 試験の mITT (ファビピラビル投与例) の患者背景・病態特性を，JP322 観察研究で収集された SFTS 患者 (ファビピラビル非投与例) 全体と比較した。人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

年齢，体重，発症から投与 (JP322 観察研究では入院治療) 開始までの日数，体温には大きな差は認められなかったが，ファビピラビル投与例では，男性及び合併症ありの患者の割合が非投与例より高かった。非投与例では，患者情報の収集に際して死亡患者の代諾者から IC が取得できないケースが散見されたため，集団全体の病態特性が実臨床より軽度の方向に偏った可能性が考えられた。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性		JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例，N=78)	JP321 試験 (ファビピラビル投与例，N=23)
性別	男性	37 (47.4%)	18 (78.3%)
	女性	41 (52.6%)	5 (21.7%)
年齢 (歳)	データ数	78	23
	平均 (標準偏差)	71.1 (11.4)	69.7 (13.5)
	中央値	70.5	72.0
	最小値, 最大値	3[redacted], 9[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
	65 歳未満	22 (28.2%)	6 (26.1%)
	65 歳以上 75 歳未満	23 (29.5%)	6 (26.1%)
	75 歳以上	33 (42.3%)	11 (47.8%)
体重 (kg)	データ数	62	17
	平均 (標準偏差)	55.8 (12.1)	59.6 (11.6)
	中央値	53.2	57.0
	最小値, 最大値	3[redacted].0, 8[redacted].0	4[redacted].7, 7[redacted].0
合併症	なし	15 (19.2%)	2 (8.7%)
	あり	63 (80.8%)	21 (91.3%)
発症から投与開始までの日数 [a] (日)	データ数	78	23
	平均 (標準偏差)	3.7 (2.9)	3.8 (2.2)
	中央値	3.0	4.0
	最小値, 最大値	0, 21	1, 10
体温 (°C)	データ数	77	23
	平均 (標準偏差)	37.7 (1.0)	37.5 (0.9)
	中央値	37.7	37.5
	最小値, 最大値	35.4, 40.0	35.8, 38.9
血小板数 (10^4/μL)	データ数	78	23
	平均 (標準偏差)	6.4 (3.2)	5.5 (2.9)
	中央値	5.9	4.0
	最小値, 最大値	1.2, 18.5	2.5, 12.0
白血球数 (/μL)	データ数	77	23
	平均 (標準偏差)	2005 (1653)	1750 (1343)
	中央値	1470	1400
	最小値, 最大値	540, 10300	800, 7300
好中球 (%)	データ数	73	19
	平均 (標準偏差)	60.9 (19.7)	57.3 (15.4)
	中央値	63.3	55.0
	最小値, 最大値	0.0, 94.5	26.0, 91.0
リンパ球 (%)	データ数	73	23
	平均 (標準偏差)	29.9 (16.4)	29.8 (14.7)
	中央値	28.0	28.4
	最小値, 最大値	0.0, 75.0	1.0, 62.0
Alb (g/dL)	データ数	76	23
	平均 (標準偏差)	3.4 (0.6)	3.3 (0.5)
	中央値	3.5	3.4
	最小値, 最大値	1.6, 4.5	2.1, 4.5
AST (U/L)	データ数	77	23
	平均 (標準偏差)	222.8 (236.5)	289.5 (319.4)
	中央値	138.0	138.0
	最小値, 最大値	18.0, 1208.0	18.0, 1309.0

表 2.7.3.3-2 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性 (続き)

人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性		JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例，N=78)	JP321 試験 (ファビピラビル投与例，N=23)
ALT (U/L)	データ数	77	23
	平均 (標準偏差)	94.5 (92.2)	113.4 (98.5)
	中央値	65.0	78.0
	最小値，最大値	13.0, 498.0	12.0, 355.0
LDH (U/L)	データ数	76	23
	平均 (標準偏差)	679.2 (462.0)	780.9 (511.8)
	中央値	532.0	680.0
	最小値，最大値	167.0, 2401.0	134.0, 1974.0
CPK (U/L)	データ数	76	23
	平均 (標準偏差)	792.2 (1010.4)	734.0 (795.8)
	中央値	293.5	384.0
	最小値，最大値	57.0, 5233.0	70.0, 3181.0
APTT (秒)	データ数	74	23
	平均 (標準偏差)	46.8 (18.2)	45.0 (11.4)
	中央値	41.6	41.4
	最小値，最大値	31.1, 168.3	28.6, 79.6
フェリチン (ng/mL)	データ数	42	23
	平均 (標準偏差)	6963.6 (9012.1)	11138.8 (18681.5)
	中央値	2935.0	5657.7
	最小値，最大値	195.0, 40400.0	66.0, 83302.0

[a] JP322 観察研究では発症から入院治療開始までの日数 (日)
添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11.2-1 及び Table 11.2-2，Table 14.4.1-2，添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-1，添付資料 5.3.5.4.1 の Table 10.2-1，Table 10.2-2 及び Table 7 より抜粋，改変

2) PS マッチング後の比較

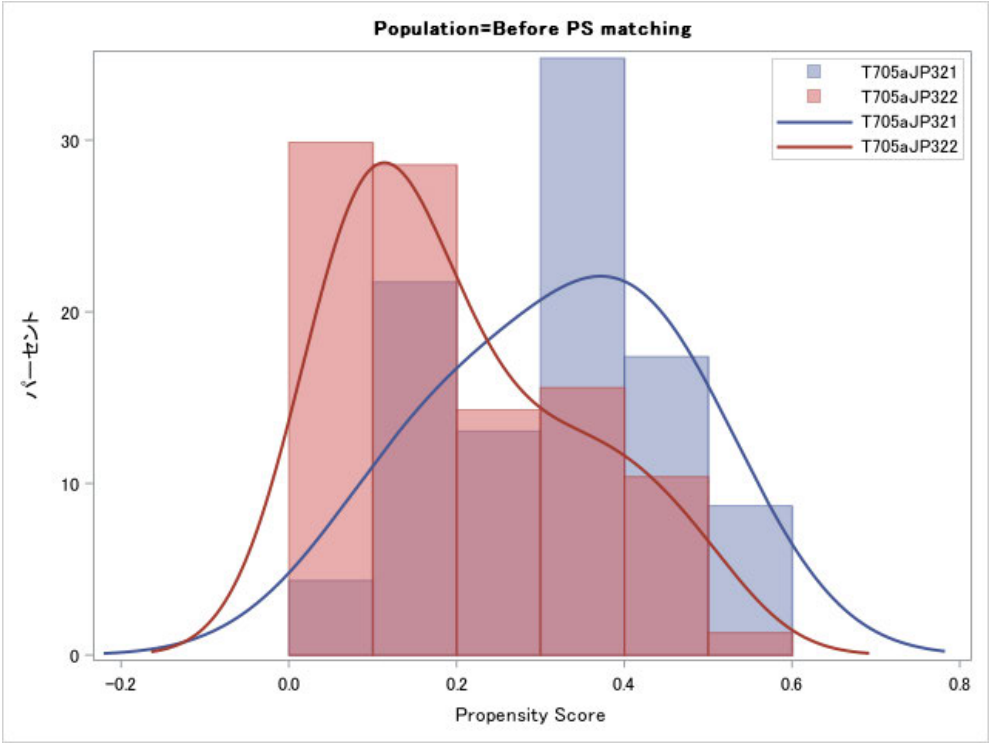
a) mITT での PS マッチング (1：1)

JP322 観察研究と JP321 試験の比較可能性を高めるため，マッチング比 1：1 の PS マッチングを実施した。モデルに含める共変量 [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] がすべて測定された患者 (JP321 試験：23 名，JP322 観察研究：77 名) について，ファビピラビル治療を受ける確率である PS を算出し，JP321 試験の 1 名に対して PS が近い JP322 観察研究の 1 名をマッチング (greedy match) させた。その結果，JP321 試験の 23 名すべてに対して，JP322 観察研究の患者のマッチングが成立した。マッチング前後の PS 分布を図 2.7.3.3-1 に，PS マッチング (1：1) が成立した患者組合せ一覧を表 2.7.3.6-7 に，PS マッチング (1：1) 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を表 2.7.3.6-8 に示した。

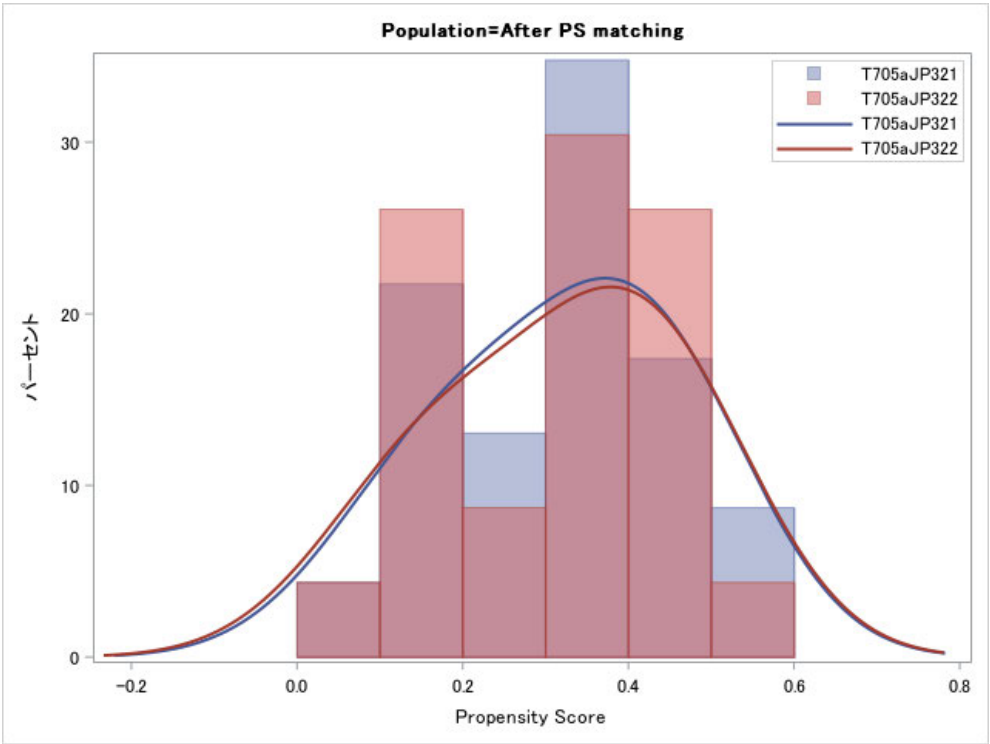
JP321 試験及び JP322 観察研究の両集団で，マッチング前の PS は不均等だが分布範囲は重複しており，PS マッチングを利用した比較に支障はないと考えられた。マッチング後には，両集団の PS はより均等な分布に近づき，比較に適した集団になったと考えられた。

図 2.7.3.3-1 マッチング前後の PS 分布 (JP321 試験 対 JP322 観察研究)

マッチング前



マッチング後



曲線は Kernel 密度推定曲線を示した

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 E-1 より抜粋，改変】

b) 有効性評価の部分集団 (mITTE) での PS マッチング (1：1)

JP321 試験の主たる有効性解析対象集団に設定した mITTE についても，マッチング比 1：1 の PS マッチングを実施した。SFTS の発症から 5 日以内 (144 時間以内) にファビピラビルを投与した JP321 試験の mITTE の患者 19 名，及び SFTS の発症から 5 日以内 (144 時間以内) に入院治療を開始した JP322 観察研究の患者 64 名を対象に，a) と同一の方法で PS を算出し，PS マッチング (1：1) を実施した。その結果，JP321 試験の 19 名すべてに対して，JP322 観察研究の患者のマッチングが成立した。mITTE での PS マッチング (1：1) が成立した患者組合せ一覧を表 2.7.3.6-9 に，PS マッチング (1：1) 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を表 2.7.3.6-10 に示した。

mITTE でマッチングした場合でも，JP322 観察研究及び JP321 試験の両集団の各項目で，患者背景・病態特性は mITT での 1：1 のマッチング時と大きく異ならなかった。

(2) 有効性評価の参考とした臨床研究の患者との比較

有効性を評価した臨床試験及び有効性評価の参考とした臨床研究の主な選択・除外基準を表 2.7.3.6-11 に，人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性を，医師主導臨床研究は表 2.7.3.6-12 に，単盲検ランダム化試験は表 2.7.3.6-13 に，データベース統合解析は表 2.7.3.6-14 に示した。

選択・除外基準は，医師主導臨床研究ではおおむね JP321 試験と同様であった。単盲検ランダム化試験及びデータベース統合解析では，中国の診断基準で SFTSV 陽性の SFTS 患者を選択していたが，副腎皮質ステロイド使用患者を除外したほかは，おおむね JP321 試験と同様の基準であった。

人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は，医師主導臨床研究では JP321 試験の mITT (ファビピラビル投与例) と大きく異ならなかった。単盲検ランダム化試験及びデータベース統合解析ではいずれも，JP321 試験のファビピラビル投与例と比較すると女性の割合が約 60%と高く，発症から入院又は来院 (投薬開始) までの日数が約 5 日と 1 日程度長かった。臨床検査の肝機能検査値 (AST，ALT，LDH) の高値は，JP321 試験と比較すると軽度であったが，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，JP321 試験と比べて臨床的に意味のある違いではなかった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

JP321 試験の主たる有効性解析対象集団である mITTE は発症後 5 日以内に投与した患者に限定した集団であることから，臨床研究との比較には主に mITT のデータを用いた。

(1) JP321 試験及び JP322 観察研究の結果の比較

1) mITT での比較

a) 累積致死率

JP321 試験及び JP322 観察研究のデータ固定前に規定した解析計画に基づき，PS マッチング (1：1) を利用してファビピラビル投与例及び非投与例の累積致死率を比較した。PS マッチング (1：1) 前後の累積致死率を表 2.7.3.3-3 に示した。

マッチング前の致死率は，ファビピラビル投与例では 13.0% (3/23 名)，非投与例では 17.9% (14/78 名) であり，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例では 13.0% (3/23 名), 非投与例では 26.1% (6/23 名) となった。PS マッチング (1：1) によってファビピラビル投与例と非投与例のリスク差は-13.0%と拡大し，リスク比は 0.500 と低下した。

表 2.7.3.3-3 PS マッチング (1：1) 前後の累積致死率

PS マッチング (1：1)	ファビピラビル	N	死亡者数	致死率 (95%信頼区間 [a])	リスク差 (95%信頼区間 [b])	リスク比 (95%信頼区間)
マッチング前	投与例	23	3	13.0% (2.8%, 33.6%)	-4.9% (-23.9%, 14.1%)	0.727 (0.229, 2.311)
	非投与例	78	14	17.9% (10.2%, 28.3%)		
マッチング後	投与例	23	3	13.0% (2.8%, 33.6%)	-13.0% (-40.0%, 13.9%)	0.500 (0.142, 1.762)
	非投与例	23	6	26.1% (10.2%, 48.4%)		

[a] Clopper-Pearson の信頼区間
[b] Yates 補正の χ^2 乗検定に基づく信頼区間
添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11.4.1.1-4 及び Table 11.4.1.1-6 より抜粋，改変

b) 臨床検査値の推移

JP321 試験及び JP322 観察研究の生存患者 (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 観察研究では発症から入院治療) 開始までの日数] で調整した臨床検査値の要約を表 2.7.3.6-15 に，PS マッチングされた 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の要約を表 2.7.3.6-16 に，PS マッチング前後の MMRM で推定した LS mean によるベースラインからの変化の経時推移を図 2.7.3.6-9 に示した。Day 1 は，JP321 試験では投与開始日，JP322 観察研究では入院治療開始日と定義した。以下，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 158000/μL まで改善した日は，Day 7 と Day 10 の実測値の平均から内挿した場合，ファビピラビル投与例では Day 9 で，非投与例では Day 10 であった。

肝機能検査値のうち，AST のベースラインからの調整済み変化量の LS mean (以下，同様) は，非投与例では Day 4 まで横ばいで推移したのに対して，ファビピラビル投与例

では悪化し，それ以降は両患者群ともに改善した。ALT のピークの時期は，非投与例では Day 7 であったが，ファビピラビル投与例では Day 4 と改善に転じる時期が早かった。非投与例での ALT の変化量の最大値は，マッチング前の約 20 U/L に対して，マッチング後は約 50 U/L と悪化した。LDH は両患者群ともにピークは Day 4 であり，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例の方が大きかった。非投与例での LDH の変化量の最大値は，マッチング前の約 90 U/L に対して，マッチング後は約 210 U/L と悪化した。AST 及び ALT の変化量の最大値は非投与例よりファビピラビル投与例の方が大きかったが，ベースライン時の平均値がファビピラビル投与例の方が高く，肝機能障害が進行した患者による影響の可能性があった。

CPK は，ファビピラビル投与例では投与開始後に速やかに改善したのに対して，非投与例では Day 4 まで悪化し，Day 4 にはファビピラビル投与例と非投与例との間に有意な差が認められた (マッチング前 $p = 0.0108$; マッチング後 $p = 0.0019$)。非投与例での CPK の変化量の最大値は，マッチング前の約 200 U/L に対して，マッチング後は約 470 U/L と悪化した。

APTT は，ファビピラビル投与例では投与開始後に速やかに改善したのに対して，非投与例では Day 4 まで悪化し，それ以降に改善に転じた。

フェリチンは，ファビピラビル投与例では投与開始後に速やかに改善したのに対して，非投与例ではマッチング前は Day 4 まで横ばいで推移し，その後改善した。マッチング後は，非投与例では Day 4 に約 23000 ng/mL まで悪化し，ファビピラビル投与例と比べて Day 4，Day 7 及び Day 10 で有意に高かった (マッチング後 Day 4 $p < 0.0001$，Day 7 $p = 0.0015$，Day 10 $p = 0.0293$)。

生存患者の臨床検査値は，非投与例と比べてファビピラビル投与例で早く改善する傾向を示し，マッチング後に改善の程度の差が拡大した。

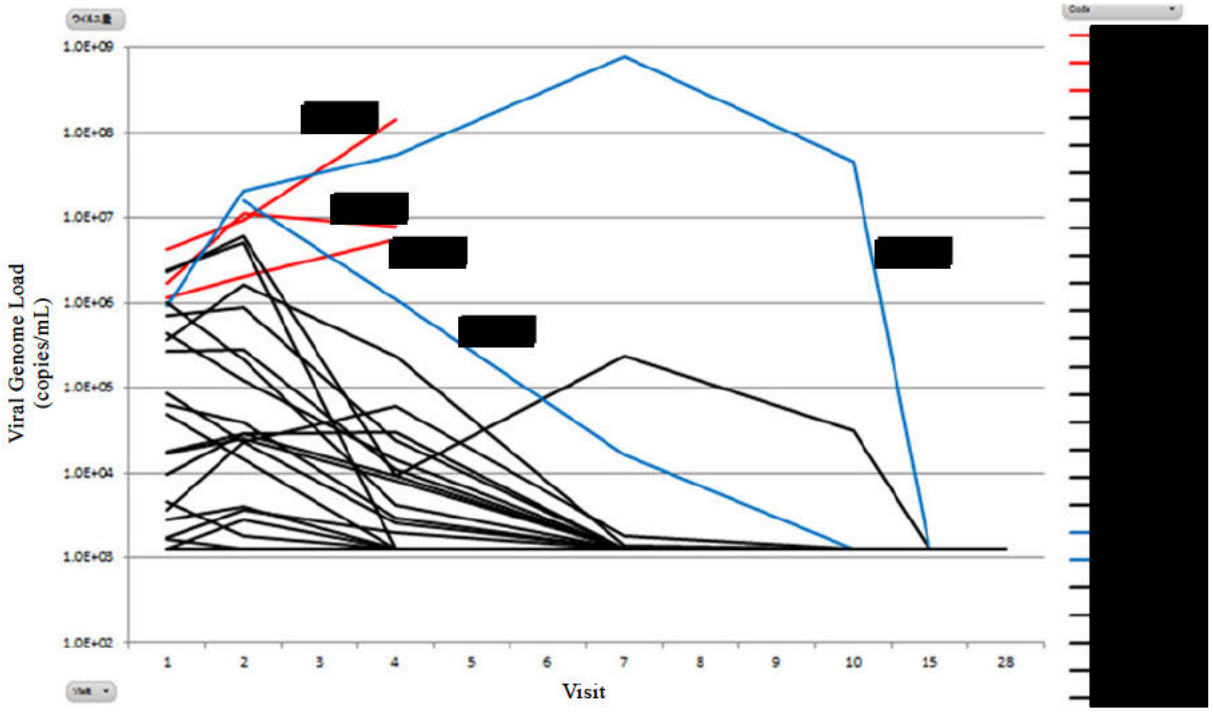
c) SFTSV ゲノム量の推移

ファビピラビル投与例及びファビピラビル非投与例の SFTSV ゲノム量の推移を図 2.7.3.3-2 に示した。

ファビピラビル投与例 23 名では，ベースライン時の SFTSV ゲノム量 (平均±標準偏差) は 4.5±1.8 $\log_{10}$ copies/mL であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2-10 参照】。ファビピラビル非投与例では，ベースライン時の SFTSV ゲノム量 (平均±標準偏差) は生存患者 6 名からのみ収集され，3.3±2.7 $\log_{10}$ copies/mL であった。また，SFTSV ゲノム量の推移を Day 10 以降まで確認できたのは，6 名中 2 名のみであった【添付資料 5.3.5.4.1 の Table 9 参照】。

ファビピラビル投与例の SFTSV ゲノム量は NIID での測定値であるのに対し，非投与例では当該医療機関の研究室での測定値であり，単純な比較はできないものの，ファビピラビル投与例の生存患者では 1 名を除いて Day 7 で SFTSV ゲノム量がほぼ BLOQ (定量下限：1250 copies/mL) まで消失したのに対し，ファビピラビル非投与例の生存患者 2 名では Day 10 以降で 1250 copies/mL 未満まで消失した。

図 2.7.3.3-2 ファビピラビル投与例及び非投与例の SFTSV ゲノム量の推移



赤線：ファビピラビル投与例 (JP321 試験) の死亡患者 ([redacted], [redacted], [redacted])，黒線：ファビピラビル投与例 (JP321 試験) の生存患者，青線：ファビピラビル非投与例 (JP322 観察研究) の生存患者 (Day 10 以降まで SFTSV ゲノム量の推移を確認できた患者；[redacted], [redacted])
定量下限：1250 copies/mL (JP321 試験)
1250 copies/mL 未満の値は 1250 copies/mL として表示した

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 E-4 より抜粋，改変】

2) mITTE での比較

a) 累積致死率

mITTE での PS マッチング (1：1) 前後の累積致死率を表 2.7.3.3-4 に示した。

マッチング前の致死率は，ファビピラビル投与例では 15.8% (3/19 名)，ファビピラビル非投与例では 21.9% (14/64 名) であり，リスク差は-6.1%，リスク比は 0.722 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例では 15.8% (3/19 名)，非投与例では 26.3% (5/19 名) となった。mITTE での PS マッチング (1：1) によってファビピラビル投与例と非投与例のリスク差は-10.5%と拡大し，リスク比は 0.600 と低下した。mITTE での比較でも，mITT と同程度の致死率の低減効果がみられた。

表 2.7.3.3-4 mITTE での PS マッチング (1：1) 前後の累積致死率

mITTE PS マッチング (1：1)	ファビピラビル	N	死亡者数	致死率 (95%信頼区間 [a])	リスク差 (95%信頼区間 [b])	リスク比 (95%信頼区間)
マッチング前	投与例	19	3	15.8% (3.4%, 39.6%)	-6.1% (-28.8%, 16.6%)	0.722 (0.232, 2.250)
	非投与例	64	14	21.9% (12.5%, 34.0%)		
マッチング後	投与例	19	3	15.8% (3.4%, 39.6%)	-10.5% (-41.5%, 20.4%)	0.600 (0.166, 2.163)
	非投与例	19	5	26.3% (9.1%, 51.2%)		

[a] Clopper-Pearson の信頼区間
[b] Yates 補正の χ^2 乗検定に基づく信頼区間

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-7 より抜粋，改変】

(2) JP321 試験及び JP323 転帰調査の結果の比較

JP323 転帰調査の SFTS 患者の年次ごとの致死率を表 2.7.3.3-5 に示した。

JP321 試験の 21 の実施医療機関で SFTS と診断された患者数は 156 名であり，JP323 転帰調査と同じ期間に NESID へ届け出られた患者数 385 名の 40.5% (156/385 名) に相当した。年次ごとの致死率は 17.6%～35.7%で推移し，累積致死率は 26.3% (41/156 名) と，JP321 試験の mITT (ファビピラビル投与例) の累積致死率 13.0% (3/23 名) を大きく上回った。

JP323 転帰調査で生存・死亡の転帰情報を収集した SFTS 患者には，医師主導臨床研究や JP321 試験でファビピラビルが投与された患者も含まれていることから，ファビピラビル投与例を除いた非投与例の致死率も算出した。ファビピラビル非投与例の年次ごとの致死率を表 2.7.3.3-6 に示した。

JP323 転帰調査からファビピラビル投与例を除いた場合でも，累積致死率は除外前の 26.3% (41/156 名) から 28.7% (35/122 名) と大きく異ならず，JP321 試験のファビピラビル投与例での累積致死率 13.0% (3/23 名) を上回った。

表 2.7.3.3-5 SFTS 患者の年次ごとの致死率 (JP323 転帰調査)

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

【添付資料 5.3.5.4.2 の Table 8-1 より抜粋，改変】

表 2.7.3.3-6 ファビピラビル非投与例の年次ごとの致死率 (JP323 転帰調査)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	累積
致死率 (%)	23.1	32.3	35.7	31.3	18.8	37.5	28.7
死亡者数	3	10	5	5[a]	6[b]	6[c]	35
患者数	13	31	14	16[a]	32[b]	16[c]	122

[a] JP323 転帰調査の患者 24 名 (死亡者 6 名) から，2016 医師主導臨床研究の患者 8 名 (死亡者 1 名) を除外した
[b] JP323 転帰調査の患者 34 名 (死亡者 6 名) から，2017～2018 年医師主導臨床研究の患者 2 名 (死亡者 0 名) を除外した
[c] JP323 転帰調査の患者 40 名 (死亡者 11 名) から，2017～2018 年医師主導臨床研究の患者 5 名 (死亡者 2 名) 及び JP321 試験の患者 19 名 (死亡者 3 名) を除外した。このうち，JP321 試験の生存患者 1 名は，地方衛生研究所では SFTSV 陽性だったが，その後の NIID での検査結果は陰性だったため，mITT には含まれない

(3) JP321 試験及び有効性評価の参考とした臨床研究の結果の比較

1) 累積致死率

JP321 試験及び参考とした臨床研究の累積致死率を表 2.7.3.3-7 に示した。

各臨床研究のファビピラビル投与例の累積致死率は，国内で実施された医師主導臨床研究では 17.4% (4/23 名) と，JP321 試験のファビピラビル投与例とほぼ同様であった。中国で実施された単盲検ランダム化試験及びデータベース統合解析では，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)] を下回った。中国の 2 つの臨床研究でのファビピラビル投与例の非投与例に対するリスク比は，単盲検ランダム化試験及びデータベース統合解析でそれぞれ 0.517 及び 0.449 であり，JP321 試験の PS マッチング (1：1) 後のリスク比 (0.500) と大きく異ならなかった。

表 2.7.3.3-7 有効性評価の参考とした臨床研究の累積致死率との比較

試験名及び臨床研究名	累積致死率		リスク差	リスク比
	ファビピラビル投与例	ファビピラビル非投与例		
JP321 試験				
主要評価	15.8% (3/19 名)	12.5% (23/184 名)[b]	3.3%	1.263
PS マッチング (1：1) 前	13.0% (3/23 名)	17.9% (14/78 名)[c]	-4.9%	0.727
PS マッチング (1：1) 後	13.0% (3/23 名)	26.1% (6/23 名)[c]	-13.0%	0.500
医師主導臨床研究 [4]	17.4% (4/23 名)	-	-	
単盲検ランダム化試験 [5]	9.5% (7/74 名)	18.3% (13/71 名)	-8.9%	0.517
データベース統合解析 [6],[a]	9.0% (35/390 名)	20.0% (78/390 名)	-11.0%	0.449

[a] PS マッチング (1：1) の結果
[b] 既存対照 [2015 年 1 月から 2017 年 9 月までの NESID の累積致死率 (ファビピラビル投与例は除外)]
[c] JP322 観察研究

2) SFTSV ゲノム量又は陰性化までの時間

医師主導臨床研究の生存患者 19 名の SFTSV ゲノム量が 1250 copies/mL 未満まで低下した日の中央値は，投与 7 日目であった。これは JP321 試験の mITT の生存患者 20 名での中央値と同じであった。

単盲検ランダム化試験での RT-PCR で評価した SFTSV 陰性化までの時間を図 2.7.3.6-10 に示した。SFTSV 陰性化までの時間 (平均±標準偏差) は，ファビピラビル群 (ファビピラビル+標準的支持療法) で 5.6±2.1 日，コントロール群 (標準的支持療法のみ) で 6.8±2.8 日と，ファビピラビル群で有意に短かった ($p = 0.012$)。

データベース統合解析の SFTSV ゲノム量の推移を図 2.7.3.6-11 に示した。SFTSV ゲノム量が測定された患者全体での SFTSV ゲノム量の中央値の推移は，ファビピラビル投与例と非投与例で異なっていた。ファビピラビル非投与例では，入院 5 日目までほぼ横ばいで，7 日目以降徐々に減少したが，投与例では治療 5 日目から明らかな減少が認められた。一般化推定方程式 (GEE) を用いた解析でも，ファビピラビル投与例の SFTSV ゲノム量は非投与例より急速に減少し，有意差が認められた ($p < 0.001$)。JP321 試験の mITT (ファビピラビル投与例) では，リアルタイム RT-PCR 検査による SFTSV ゲノム量の減少が Day 4 (治療 4 日目) からみられ，データベース統合解析のファビピラビル投与例と同様の傾向を示した【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2-10 参照】。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

(1) NEWS による重症度別の有効性

JP321 試験 (ファビピラビル投与例) 及び JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例) の National Early Warning Score (以下，NEWS)[7]を用いた重症度別の致死率を表 2.7.3.3-8 に示した。

NEWS は主に急性患者のトリアージを目的として開発された指標であり，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と分類し[7]，特に NEWS が 9 点以上の場合は 30 日致死率が著しく上昇するとされている[8]。

ファビピラビル投与例及び非投与例ともに NEWS に比例して致死率が上昇する傾向が認められた。非投与では，低度リスク群に分類される NEWS が 0～4 点の患者群では致死率が 19.0% (4/21 名) だったのに対し，ファビピラビル投与例では当該患者群での死亡例が認められなかった。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，ファビピラビル投与例での致死率が 25.0% (1/4 名) であったのに対して非投与例では 41.7% (5/12 名) と差が認められ，致死率のリスク比は 0.600 と救命率の不良な患者群に対してもファビピラビル投与による救命への寄与が示唆された。

表 2.7.3.3-8 NEWS 重症度別致死率

投与前 (入院治療開始時) NEWS	重症度 (臨床的リスク)	ファビピラビル投与 [a] (N=23)		ファビピラビル非投与 [b] (N=78)		致死率のリスク比
		患者数 (死亡数)	致死率	患者数 (死亡数)	致死率	
0～4	低度	4 名 (0 名)	0%	21 名 (4 名)	19.0%	-
5～6	中等度	11 名 (1 名)	9.1%	11 名 (1 名)	9.1%	1.000
7～8	高度	3 名 (1 名)	33.3%	6 名 (1 名)	16.7%	2.000
9～20		4 名 (1 名)	25.0%	12 名 (5 名)	41.7%	0.600
不明 [c]	-	1 名 (0 名)	0%	28 名 (3 名)	10.7%	-

[a] JP321 試験の患者
[b] JP322 観察研究の患者
[c] 欠測値があり算出不可

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-8 より抜粋，改変】

(2) 予後予測モデルによる重症度別の有効性

近年，SFTS に特化した予後予測モデルがいくつか報告されている。Wang らは 174 名の SFTS 患者のデータから，Cox 回帰を基に患者の年齢，治療前の AST 及び Cr を用いた予後予測式を考案した[9]。また，Jia らは 142 名の SFTS 患者のデータから Logistic 回帰を基に患者の年齢，治療前の BUN 及び APTT を用いた予後予測式を考案した[10]。それぞれカットオフ値を 10 及び 0.29 とし，そのカットオフ値を上回ると致死率が著しく高くなるとしている。これら 2 つの予後予測モデルから算出したスコアを基に，グループ別の致死率を JP321 試験 (ファビピラビル投与例) と JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例) で比較した。その結果を表 2.7.3.3-9 に示した。ファビピラビル投与例及び非投与例とも予測式のカットオフ値を境として致死率が著しく変化し，いずれのモデルの妥当性も確認できた。Wang らの予測式で，カットオフ値が 10 を超える救命率の不良なグループでの致死率は，ファビピラビル投与例では 18.8% (3/16 名)，非投与例では 29.5% (13/44 名) であり，リスク比は 0.635 とファビピラビルは致死率を低減させる効果がみられた。同様に Jia らの予測式でも，

カットオフ値が 0.29 を超える救命率の不良なグループでの致死率は，ファビピラビル投与例では 21.4% (3/14 名)，非投与例では 32.5% (13/40 名) であり，リスク比は 0.659 とファビピラビルは致死率を低減させる効果がみられた。また，いずれのモデルの予測式でも救命率の良好なグループではファビピラビル投与例で死亡はみられなかった。

表 2.7.3.3-9 予後予測モデルから推定したグループ別の致死率

モデル	患者グループ	投与区分	N	死亡数 (致死率)	致死率の差 (95%CI[a]) リスク比
Wang らの予測モデル	スコア ≤10	ファビピラビル投与[b]	7	0 (0%)	-3.0% (-17.5, 11.5)
		非投与[c]	33	1 (3.0%)	-
	スコア ＞10	ファビピラビル投与[b]	16	3 (18.8%)	-10.8% (-38.5, 16.9)
		非投与[c]	44	13 (29.5%)	0.635
Jia らの予測モデル	スコア ≤0.29	ファビピラビル投与[b]	9	0 (0%)	-2.9% (-15.6, 9.8)
		非投与[c]	34	1 (2.9%)	-
	スコア ＞0.29	ファビピラビル投与[b]	14	3 (21.4%)	-11.1% (-41.8, 19.7)
		非投与[c]	40	13 (32.5%)	0.659

Wang's model = 0.002 × AST (U/L) + 0.121 × Age + 0.013 × serum Cr (μmol/L)
Jia's model = $1 / \{1 + e^{-(-14.521 + 0.111 \times Age + 0.245 \times BUN + 0.089 \times APTT)}\}$
[a] 連続修正ありの Wald 型の信頼区間
[b] JP321 試験の患者
[c] JP322 観察研究の患者

【添付資料 5.3.5.3.1 の図 E-9 より抜粋，改変】

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

JP321 試験の用法・用量は，SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性を示唆したファビピラビルの 2016 年医師主導臨床研究と同様に 1800/800 mg BID とした。また，総投与期間は 10 日間とした。臨床成績，SFTSV に対する抗ウイルス活性及びファビピラビルの薬物動態の観点から，ファビピラビルの用法・用量及び投与期間に関して以下の事項を検討した。

(1)　臨床成績からの検討

PS マッチング後の累積致死率は, JP321 試験の mITT (ファビピラビル投与例) では 13.0% (3/23 名), JP322 観察研究の非投与例では 26.1% (6/23 名) であり，リスク比は 0.500 であった。JP321 試験の mITT の累積致死率 13.0% (3/23 名) は, JP323 転帰調査の累積致死率 26.3% (41/156 名) を大きく下回った。1800/800 mg BID で 7～14 日間投与した医師主導臨床研究の累積致死率 17.4% (4/23 名) は，JP321 試験の mITT の累積致死率と類似していた。これらの結果から，ファビピラビルの 1800/800 mg BID 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。

SFTSV ゲノム量が 1250 copies/mL 未満まで低下した日の中央値は，JP321 試験の mITT の生存患者 20 名及び医師主導臨床研究の生存患者 19 名でいずれも投与 7 日目であった。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 では 95.0% (19/20 名)，医師主導臨床研究では 94.7% (18/19 名) であり，10 日間投与によりほとんどの SFTS 患者で SFTSV ゲノムの消失が確認できた。そのため, 医師主導臨床研究のように投与期間を 7～14 日間と幅を持たせなくても 10 日間で十分と考えた。

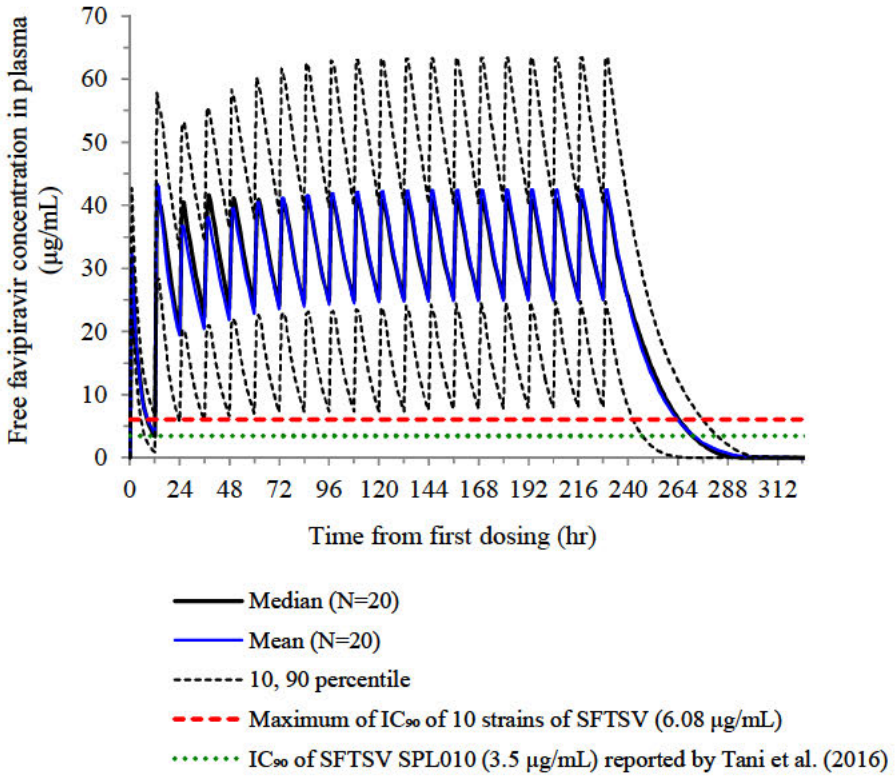
(2)　ファビピラビルの抗ウイルス活性及び血漿蛋白非結合形濃度からの検討

1800/800 mg BID を投与した JP321 試験の SFTS 患者を対象に, 母集団薬物動態 (PPK) 解析により推定した生存患者のファビピラビルの定常状態時 (10 日目) の血漿蛋白非結合形の C_{min} (fC_{min}) の最小値は，その時点でのファビピラビルの C_{min} の最小値に血漿蛋白非結合形分率 (0.462) を乗じた 6.40 μg/mL と推定された (添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-10 参照)。

NIID が保有している SFTSV の各種臨床分離株 10 株 [精度管理株 1 株 (SPL010) を除く] に対するファビピラビルの IC_{90} は 2.33～6.08 μg/mL (14.83～38.73 μmol/L) であり【2.6.2.2.1 参照】，JP321 試験のファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度の予測最小値は，すべての分離株の IC_{90} を上回った。

更に，JP321 試験から推定した生存患者のファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度推移と SFTSV 臨床分離株の IC_{90} との関係を，図 2.7.3.4-1 に示した。本検討では，ファビピラビルの IC_{90} として，SFTSV 臨床分離株 10 株に対する IC_{90} の最大値 [6.08 μg/mL (38.73 μmol/L)]，及び Tani らの論文で報告された SFTSV 臨床分離株 SPL010 に対する IC_{90} [3.5 μg/mL (22 μmol/L)][2)] を用いた。JP321 試験の生存患者のファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度推移は，1 日目 2 回目投与以降，10 パーセント点も含めて Tani らが報告した SPL010 に対する IC_{90} を上回った。SFTSV 臨床分離株 10 株に対しては，1 日目 2 回目投与以降，10 パーセント点は IC_{90} の最大値と同程度となり，3 日目 1 回目投与以降，IC_{90} の最大値を上回り, 投与後早期から SFTSV に対してファビピラビルの有効性が期待できると考えた。

図 2.7.3.4-1 ファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度推移と SFTSV 臨床分離株の IC_{90} との関係 (JP321 試験)



JP321 試験の SFTS 患者のうち，生存患者 20 名から，ファビピラビル 1800/800 mg BID を 12 時間間隔で 10 日間投与した時のファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度を推定
ファビピラビルの血漿蛋白非結合形濃度は，血漿蛋白非結合形分率 (0.462) を用いて算出
IC_{90} (6.08 及び 3.5 μg/mL) は，ファビピラビルの分子量 (157.1 g/mol) を用いて μM (μmol/L) 単位から換算
【添付資料 5.3.5.3.1 の図 E-5 より抜粋，改変】

(3) マウス及びヒトのファビピラビルの fAUC からの検討

I 型インターフェロン受容体欠損マウス (IFNAR-/-C57BL/6 雄性) を用いた SFTSV 感染モデルで，ファビピラビル経口投与の治療効果を検討した。その結果，薬剤非投与のマウスは全例死亡したが，ファビピラビル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/日で投与したマウスでは，感染当日から投与開始した場合だけではなく，投与開始を感染翌日以降に遅延させた条件でも，120 mg/kg/日では感染後 3 日目，200 mg/kg/日では感染後 4 日目までに投与開始した場合の生存率は 100%であった【2.6.2.2.2 参照】。

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/日で投与した時の fAUC を推定したところ，それぞれ 400 及び 667 μg·hr/mL であった【2.6.2.6.1.1 参照】。また，JP321 試験で 1800/800 mg BID を投与された患者のうち，SFTS と確定診断された生存患者のファビピラビルの定常状態時 (10 日目) の $fAUC_{0\text{-}24}$ の平均は 816 μg·hr/mL であった (添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-10 参照)。この値は，マウス感染モデルで有意な治療効果を認めた投与量での fAUC を上回っており，

有効性が期待できる十分な曝露が得られていると考えた。

以上から，申請用法・用量は，JP321 試験で SFTSV に対する有効性が確認され，ファビピラビル特有の尿酸値上昇は認められるものの，他に予期しない安全性上のシグナルは認められなかった「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。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

ファビピラビルは急性疾患に対する薬剤であることから，特に記載する事項はない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 臨床症状・所見及び臨床検査値別ランク分類

症状ランク	1	2	3	4
体温 [a]	38.0°C ≥	39.0°C ≥, ＞ 38.0°C	40.0°C ≥, ＞ 39.0°C	＞ 40.0°C
嘔吐 [a] (5 分以上の間隔が開いたものを 1 エピソードとする)	なし	1 日で 1～2 エピソード	1 日で 3～5 エピソード	1 日で 6 エピソード以上
下痢 [a]	なし	罹患前と比べて 4 回/日未満の排便回数増加	罹患前と比べて 4～6 回/日の排便回数増加	罹患前と比べて 7 回/日以上の排便回数増加
出血 (口腔内，消化管)	なし	便潜血陽性	歯肉出血	吐血，肉眼的下血など
意識障害 [b]	なし	意識鮮明とは言えない，見当識障害がある	刺激すると覚醒する状態	刺激をしても覚醒しない状態
血小板数減少 [c]	＞ 120000/mm^3	120000/mm^3 ≥, ＞ 80000/mm^3	80000/mm^3 ≥, ＞ 50000/mm^3	50000/mm^3 ≥
白血球数減少 [a,d]	≥ 4000/mm^3	4000/mm^3 >, ≥ 2000/mm^3	2000/mm^3 >, ≥ 1000/mm^3	1000/mm^3 >
AST 増加 [a,d] ALT 増加 [a,d] LDH 増加 [a,d]	ULN ≥	ULN × 3.0 ≥, ＞ ULN	ULN × 5.0 ≥, ＞ ULN × 3.0	＞ ULN × 5.0
CPK 増加 [a,d]	ULN ≥	ULN × 2.5 ≥, ＞ ULN	ULN × 5.0 ≥, ＞ ULN × 2.5	＞ ULN × 5.0

ULN：基準値上限 (upper limit of normal)
[a] 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 16.1.1-1 参考資料 2) を参考に設定した
[b] 日本脳卒中学会 脳卒中治療ガイドライン 2015[11] Japan Coma Scale を参考に設定した
[c] 日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案[12]を参考に設定した
[d] 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準[13]を参考に設定した

表 2.7.3.6-2 ファビピラビルの有効性を評価した臨床試験の概略

試験番号 (添付資料番号)	試験開始日 登録状況日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬，比較対照薬 投与量，投与経路 投与方法	試験の目的	登録時/完了時の群別被験者数	試験期間	男/女 年齢の 中央値 (範囲)	診断名 選択基準	主なエンドポイント
JP321 試験 (5.3.5.1.1)	2018 年 4 月 2019 年 10 月完了 30/30 名	多施設共同，オープンラベル 既存対照	ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回 経口投与	有効性，安全性	30/24 名 (完了時には，ファビピラビル投与を中止した患者 11 名のうち，Day 28 までに死亡又は規定の観察を継続した患者 5 名を含む)	投与期間 10 日間 観察期間 28 日間	21/9 名 72.0 歳 (2[redacted]～8[redacted])	SFTS 疑い患者 ・年齢：20 歳以上 85 歳未満 ・外来・入院：入院 ・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 (100000/mm^3 未満) - 白血球数の減少 (4000/mm^3 未満) - 消化器症状 (嘔気，嘔吐，腹痛，下痢，下血など) を有する患者 - 尿中潜血陽性 - RT-PCR 検査などで SFTSV 陽性の報告を受けている患者 ・本人又は代諾者から文書同意取得が可能な患者	Day 28 までの累積致死率

表 2.7.3.6-3 ファビピラビルの有効性を評価した臨床試験の有効性評価項目の一覧

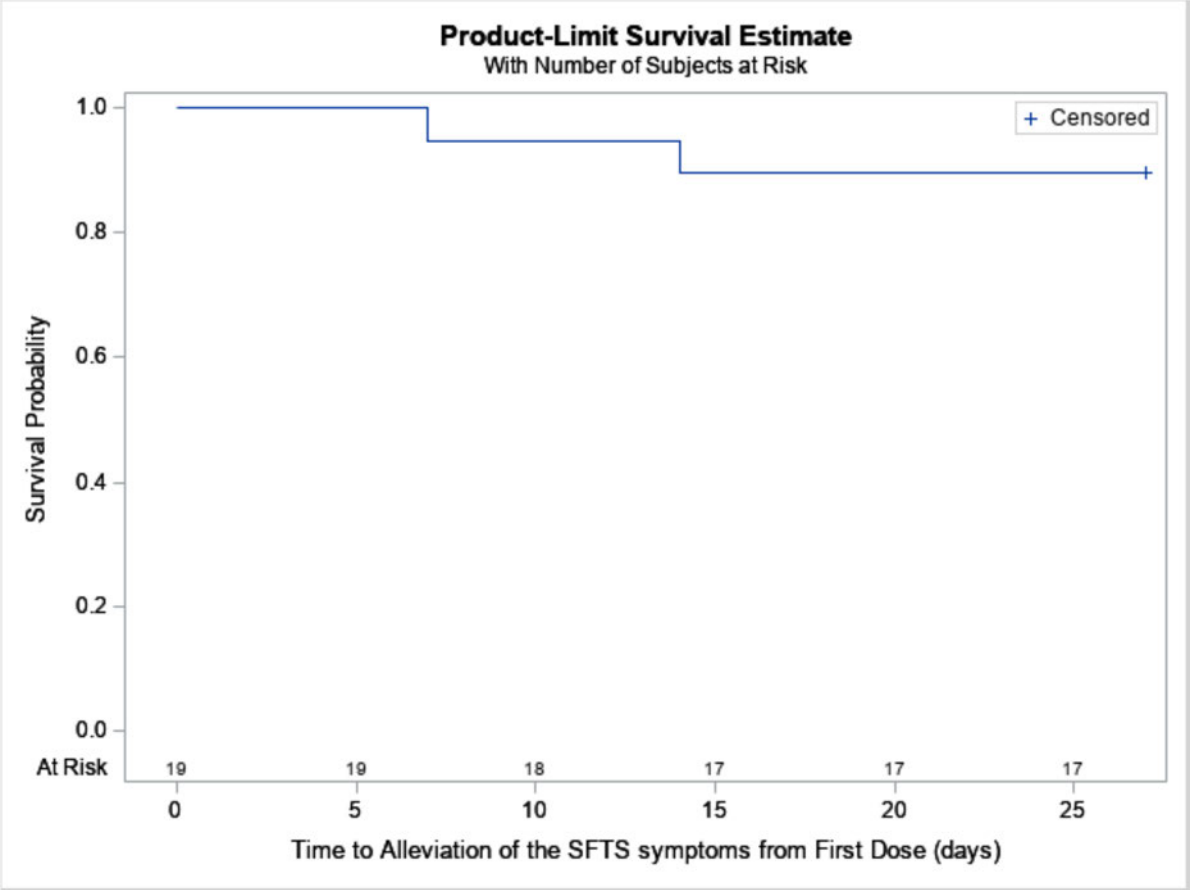
試験番号 (添付資料番号)	主要評価項目	副次評価項目	その他の評価項目
JP321 試験 (5.3.5.1.1)	・Day 28 までの累積致死率	・臨床症状・所見 (体温，嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血及び意識障害) 及び臨床検査値 (血小板数，白血球数，AST，ALT, LDH 及び CPK) の改善度 ・Day 7 の血小板数及び白血球数の Day 1 (服薬前) からの変化 ・SFTSV ゲノム量の推移 ・SFTSV に対するファビピラビルの抗ウイルス活性 ・炎症性サイトカイン量 (IL-1， IL-6， IL-10，TNF-α, IFN-β, IFN-γ) の推移	・臨床症状・所見の推移 ・検査時期ごとの IgG 抗体価，IgM 抗体価及び中和抗体価

表 2.7.3.6-4 SFTS 症状・所見持続期間 (JP321 試験)

	mITT (N=23)	mITTE (N=19)	PPS (N=13)
すべての SFTS 症状・所見が「軽快」した患者数	4	2	2
打切りとした患者数	19	17	11
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	--	--	--
95%信頼区間	--	--	--
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	--	--	--
95%信頼区間	--	--	--
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	--	--	--
95%信頼区間	--	--	--

臨床症状・所見及び臨床検査値のうち，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・所見とした
SFTS 症状・所見持続期間は，すべての SFTS 症状・所見が「軽快」するまでの期間とした。各 SFTS 症状・所見の「軽快」は，ベースライン時の「臨床症状・所見及び臨床検査値別ランク分類」からの改善度によって定義した
死亡まで「軽快」しなかった死亡患者は，右側打切りとした
添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11.4.1.1-2 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-1 SFTS 症状・所見持続期間の Kaplan-Meier プロット (JP321 試験の mITTE)



添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 11.4.1.1-2 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-5 SFTS 症状・所見別持続期間 (JP321 試験)

SFTS 症状・所見 統計量	mITT (N=23)	mITTE (N=19)	PPS (N=13)
体温			
「軽快」した患者数	11	10	8
打切りとした患者数	12	9	5
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	3.0	4.5	3.0
95%信頼区間	3.0, --	3.0, --	2.0, 3.0
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	3.0	3.0	2.5
95%信頼区間	2.0, 3.0	1.0, 6.0	1.0, 3.0
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	2.0	2.0	1.5
95%信頼区間	1.0, 3.0	1.0, 3.0	1.0, 3.0
嘔吐			
「軽快」した患者数	5	5	3
打切りとした患者数	17	14	10
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	1.0	1.0	2.0
95%信頼区間	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	1.0	1.0	1.0
95%信頼区間	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	1.0	1.0	1.0
95%信頼区間	--	--	1.0, 2.0
下痢			
「軽快」した患者数	10	9	6
打切りとした患者数	13	10	7
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	5.0	5.0	5.0
95%信頼区間	1.0, --	3.0, --	3.0, 6.0
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	3.0	3.5	4.5
95%信頼区間	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 6.0
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	1.0	1.0	3.0
95%信頼区間	1.0, 3.0	1.0, 4.0	1.0, 5.0
口腔内/消化管出血			
「軽快」した患者数	5	5	3
打切りとした患者数	17	14	10
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	14.0	14.0	14.0
95%信頼区間	3.0, --	3.0, --	3.0, 14.0
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	5.5	5.5	3.0
95%信頼区間	3.0, --	3.0, --	3.0, 14.0
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	3.0	3.0	3.0
95%信頼区間	3.0, 7.0	3.0, 7.0	3.0, 14.0

表 2.7.3.6-5 SFTS 症状・所見別持続期間 (JP321 試験) (続き)

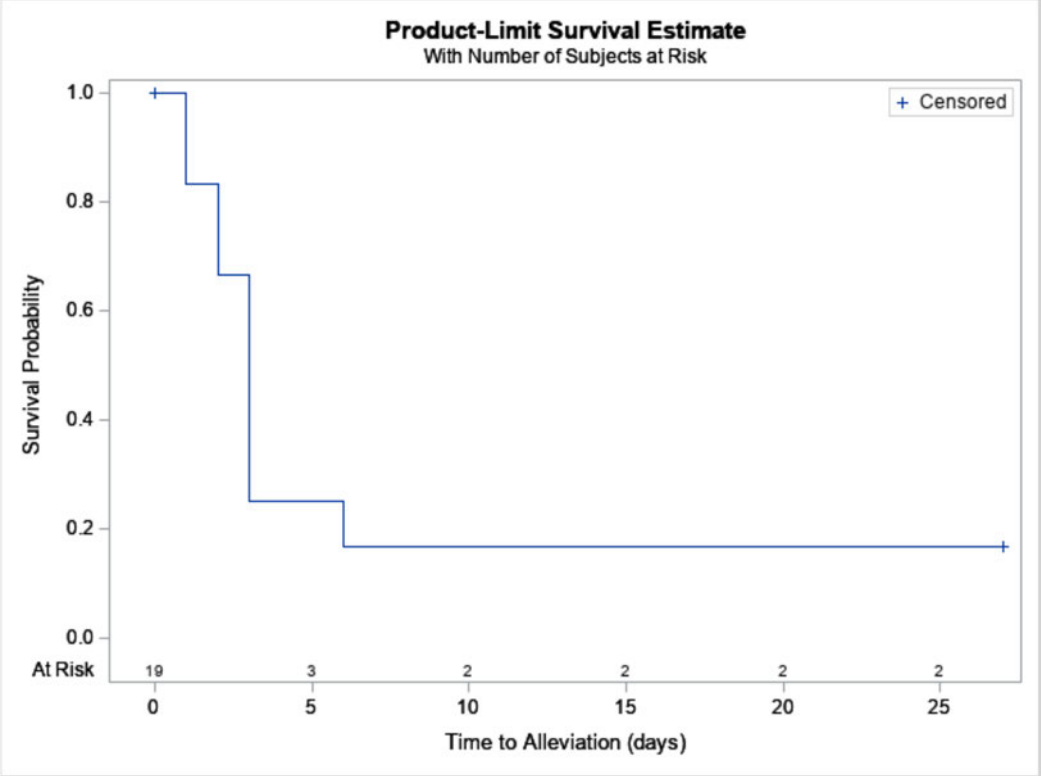
SFTS 症状・所見 統計量	mITT (N=23)	mITTE (N=19)	PPS (N=13)
意識障害			
「軽快」した患者数	11	8	7
打切りとした患者数	12	11	6
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	--	--	14.0
95%信頼区間	--	--	3.0, 14.0
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	14.0	14.0	4.0
95%信頼区間	3.0, --	3.0, --	1.0, 14.0
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	3.5	4.0	3.0
95%信頼区間	1.0, 14.0	1.0, 14.0	1.0, 4.0
血小板数			
「軽快」した患者数	19	16	13
打切りとした患者数	4	3	0
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	10.0	14.0	9.0
95%信頼区間	9.0, --	9.0, --	6.0, 14.0
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	9.0	9.0	9.0
95%信頼区間	6.0, 10.0	6.0, 10.0	6.0, 9.0
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	6.0	6.0	6.0
95%信頼区間	3.0, 9.0	4.0, 9.0	4.0, 9.0
白血球数			
「軽快」した患者数	17	14	11
打切りとした患者数	6	5	2
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	14.0	--	9.0
95%信頼区間	4.0, --	--	3.0, --
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	3.5	4.0	3.0
95%信頼区間	3.0, 9.0	3.0, 14.0	3.0, 9.0
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	3.0	3.0	3.0
95%信頼区間	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0
AST			
「軽快」した患者数	14	11	9
打切りとした患者数	9	8	4
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	--	--	--
95%信頼区間	--	--	--
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	14.0	14.0	10.0
95%信頼区間	9.0, --	9.0, --	6.0, --
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	9.0	9.0	9.0
95%信頼区間	3.0, 10.0	3.0, 14.0	3.0, 10.0

表 2.7.3.6-5 SFTS 症状・所見別持続期間 (JP321 試験) (続き)

SFTS 症状・所見 統計量	mITT (N=23)	mITTE (N=19)	PPS (N=13)
ALT			
「軽快」した患者数	7	4	4
打切りとした患者数	16	15	9
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	--	--	--
95%信頼区間	--	--	--
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	--	--	--
95%信頼区間	--	--	--
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	14.0	--	14.0
95%信頼区間	7.0, --	--	7.0, --
LDH			
「軽快」した患者数	8	6	5
打切りとした患者数	15	13	8
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	--	--	--
95%信頼区間	--	--	--
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	--	--	--
95%信頼区間	--	--	--
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	14.0	14.0	14.0
95%信頼区間	3.0, --	6.0, --	6.0, --
CPK			
「軽快」した患者数	14	12	10
打切りとした患者数	9	7	3
75%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	14.0	--	7.0
95%信頼区間	7.0, --	--	6.0, 14.0
「軽快」するまでの期間の中央値 (日)	7.0	7.0	6.0
95%信頼区間	6.0, 9.0	6.0, 14.0	3.0, 7.0
25%の患者が「軽快」するまでの期間 (日)	6.0	6.0	4.0
95%信頼区間	3.0, 7.0	3.0, 7.0	3.0, 6.0

SFTS 症状・所見別持続期間は，各 SFTS 症状・所見が「軽快」するまでの期間とした。「軽快」は，ベースライン時の「臨床症状・所見及び臨床検査値別ランク分類」からの改善度によって定義した
死亡まで「軽快」しなかった死亡患者は，右側打切りとした
添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2-2 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-2 SFTS 症状・所見別持続期間の Kaplan-Meier プロット (JP321 試験の mITTE)
体温



嘔吐

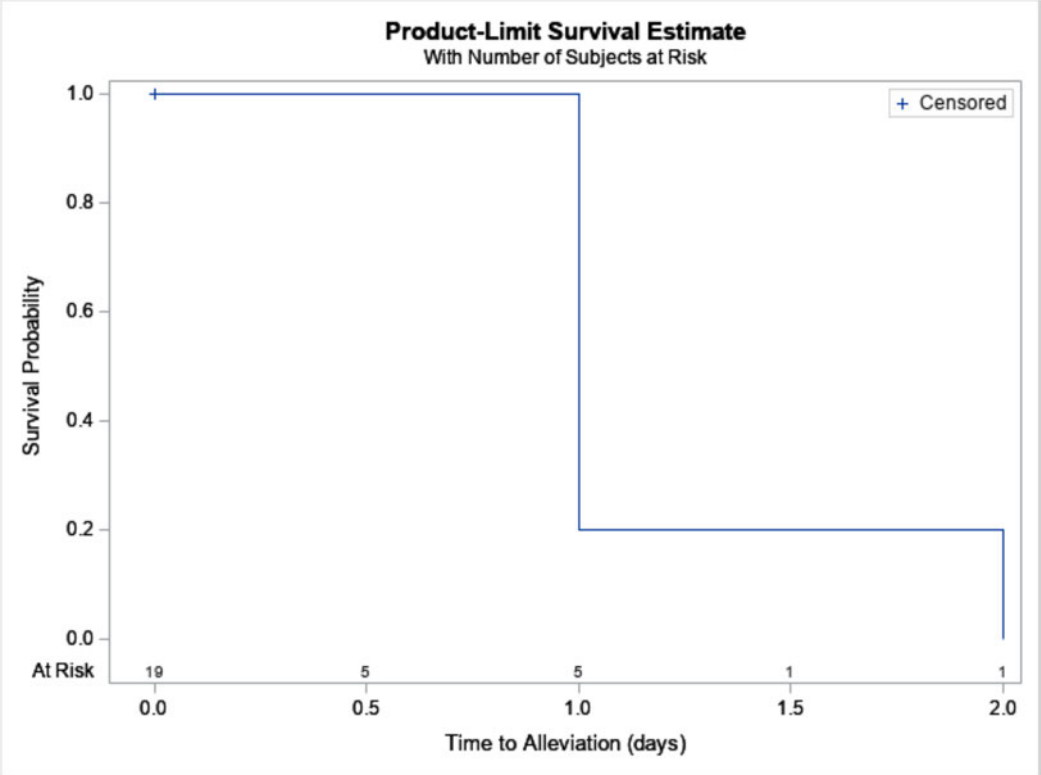
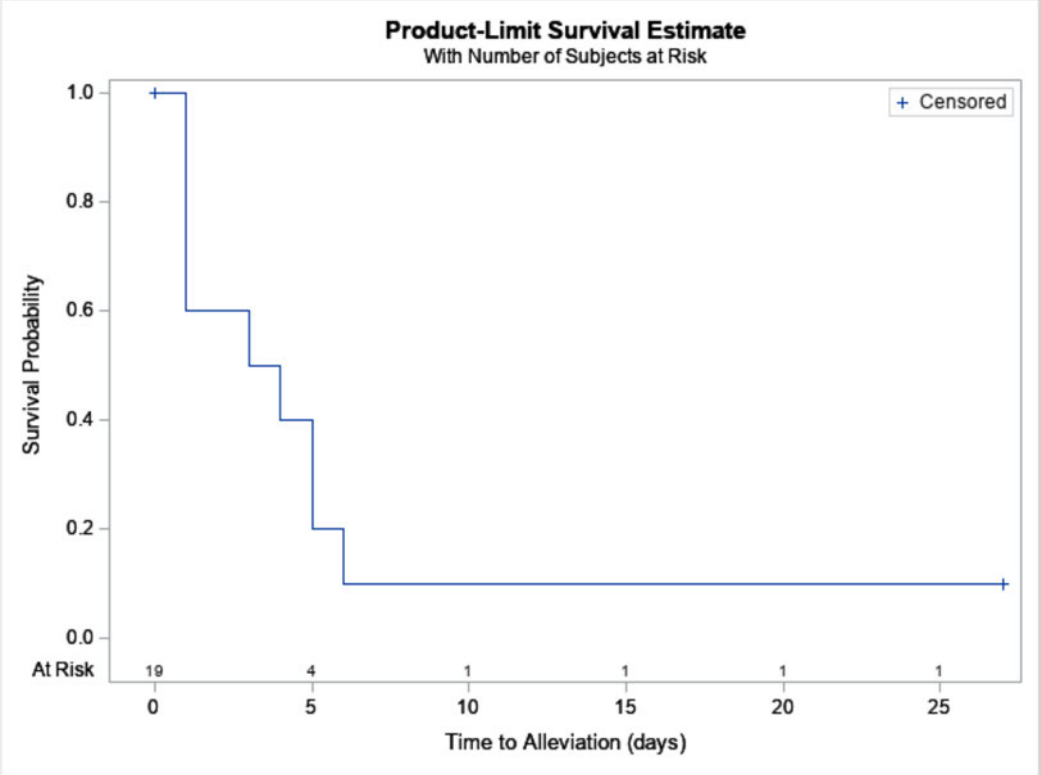


図 2.7.3.6-2 SFTS 症状・所見別持続期間の Kaplan-Meier プロット (JP321 試験の mITTE) (続き)

下痢



口腔内/消化管出血

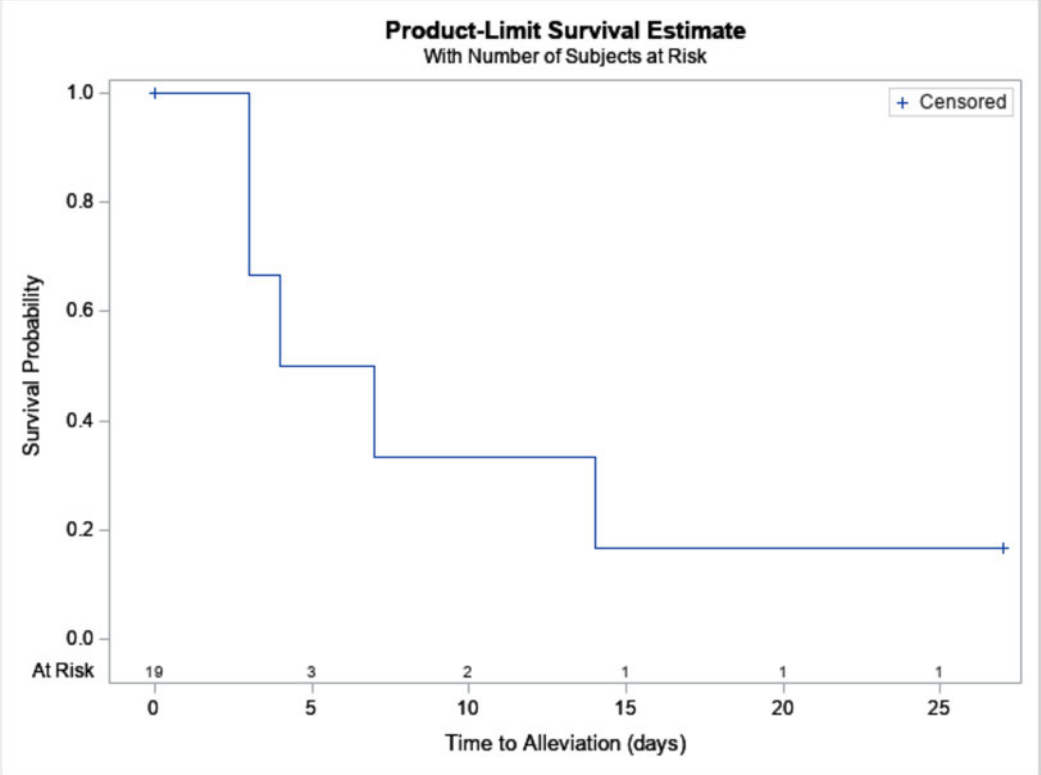
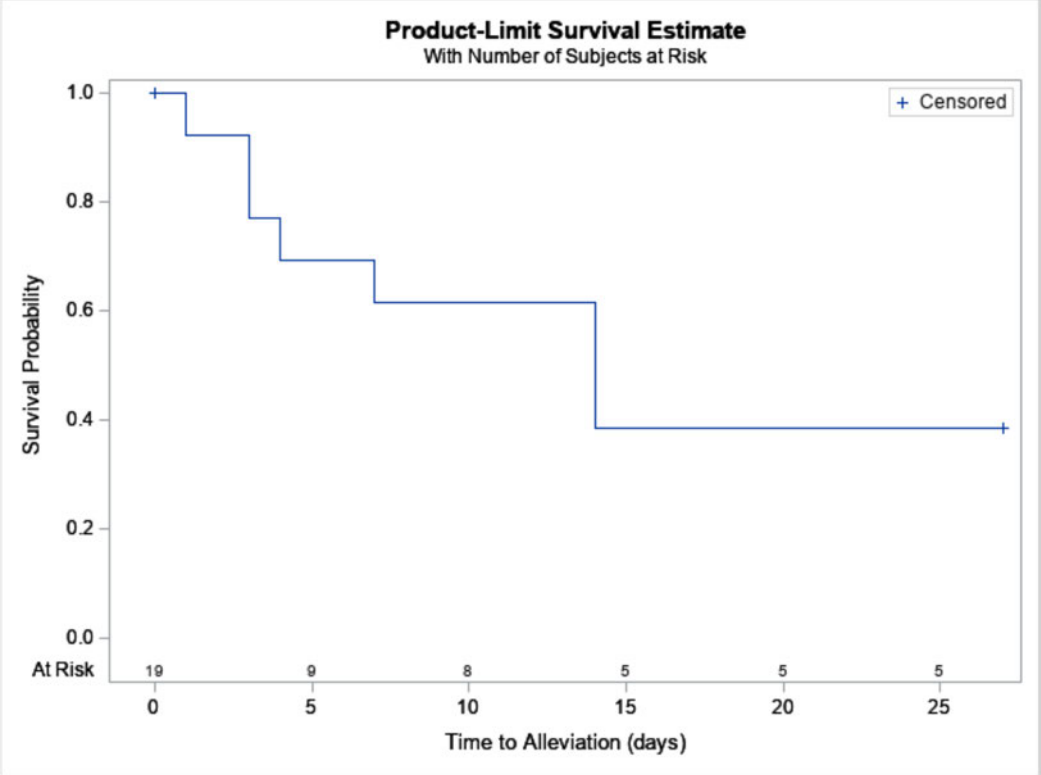


図 2.7.3.6-2 SFTS 症状・所見別持続期間の Kaplan-Meier プロット (JP321 試験の mITTE) (続き)

意識障害



血小板数

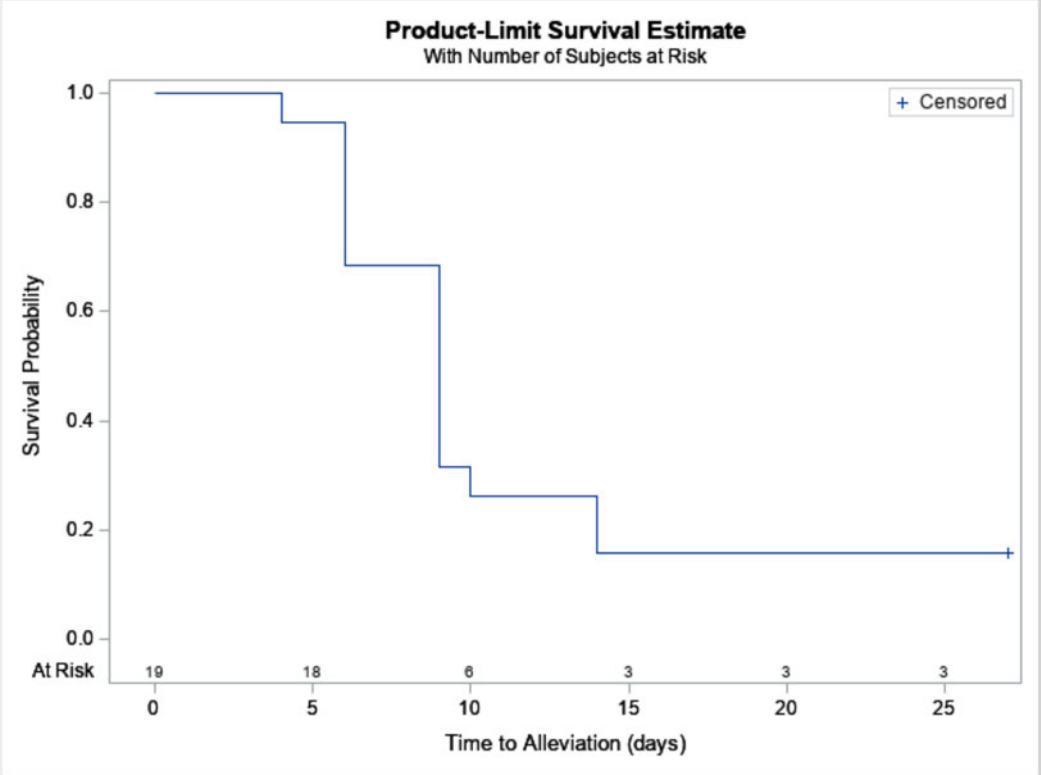
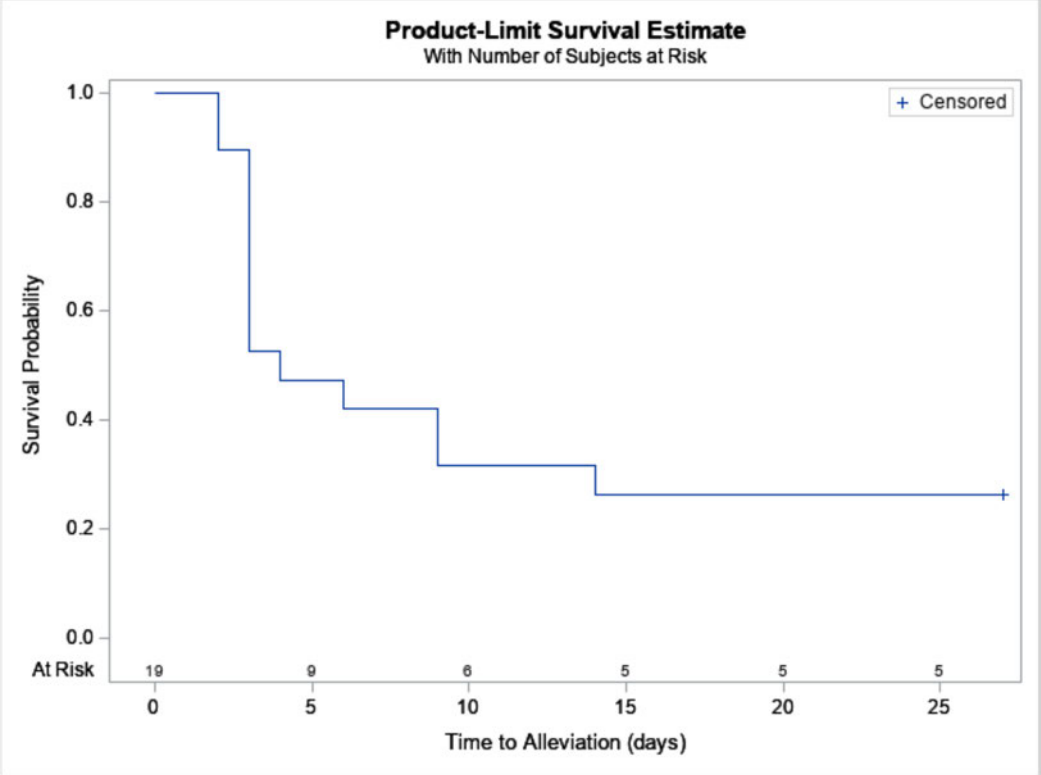


図 2.7.3.6-2 SFTS 症状・所見別持続期間の Kaplan-Meier プロット (JP321 試験の mITTE) (続き)

白血球数



AST

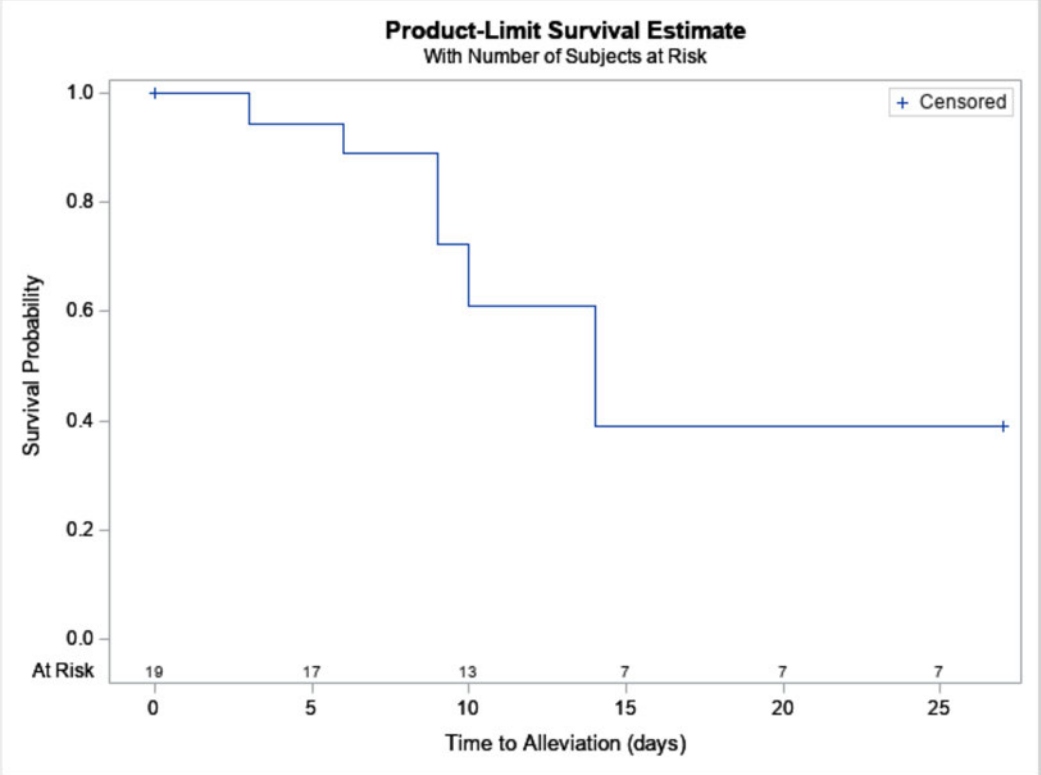
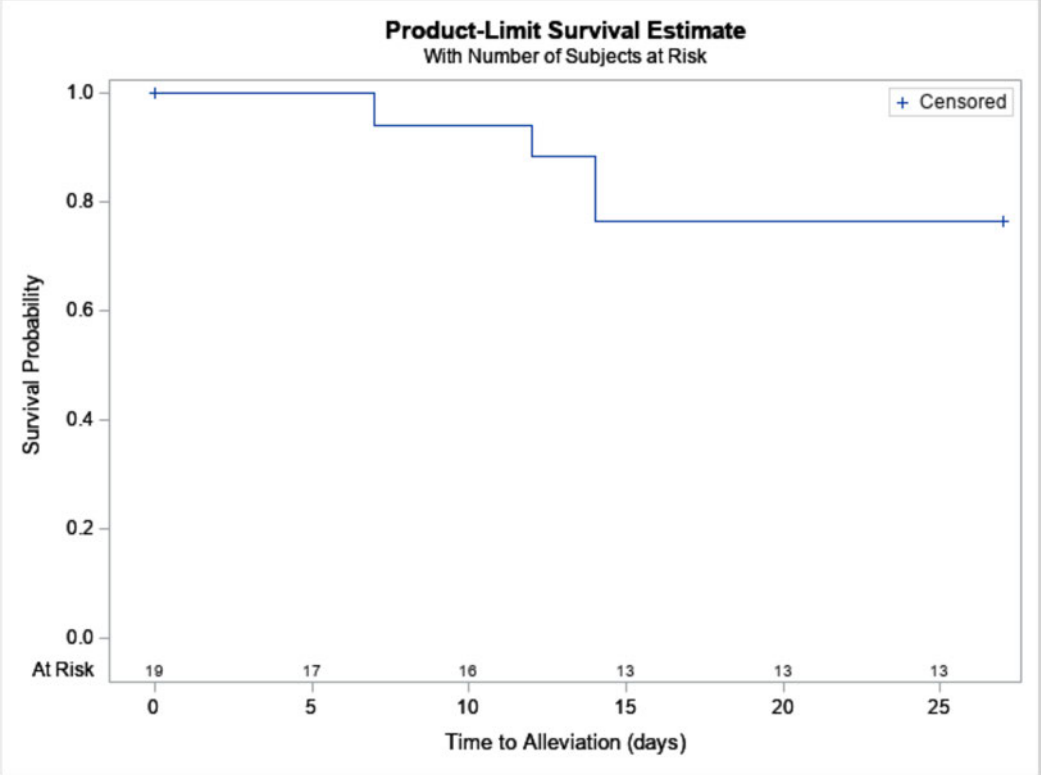


図 2.7.3.6-2 SFTS 症状・所見別持続期間の Kaplan-Meier プロット (JP321 試験の mITTE) (続き)

ALT



LDH

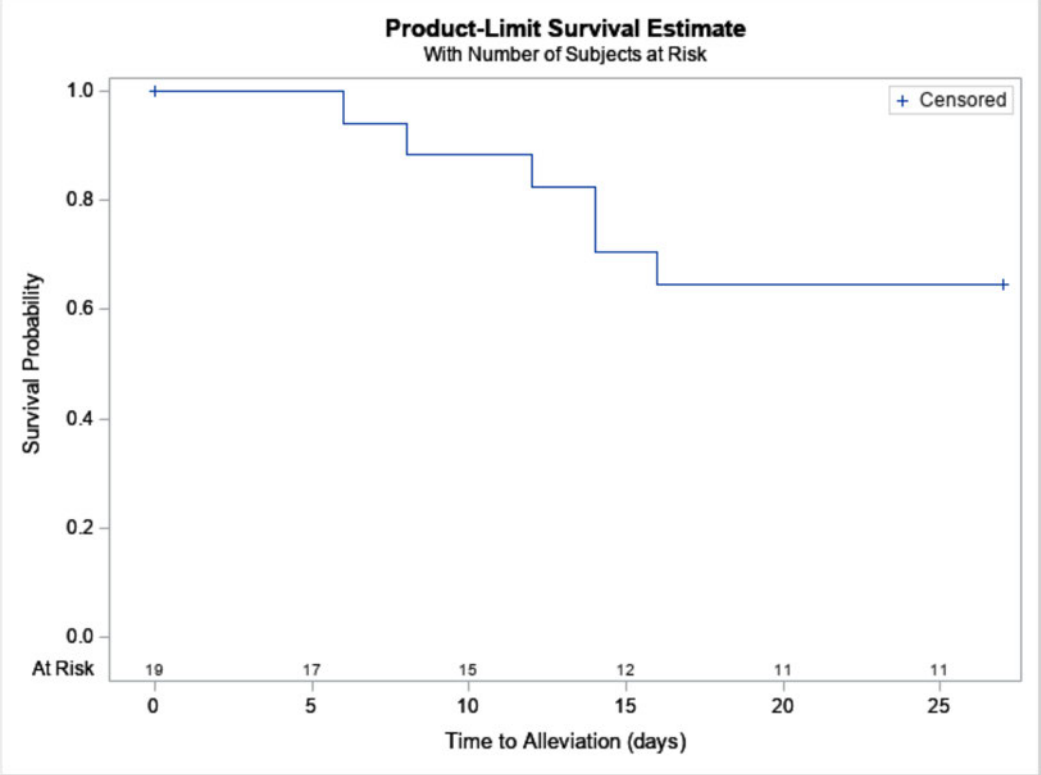
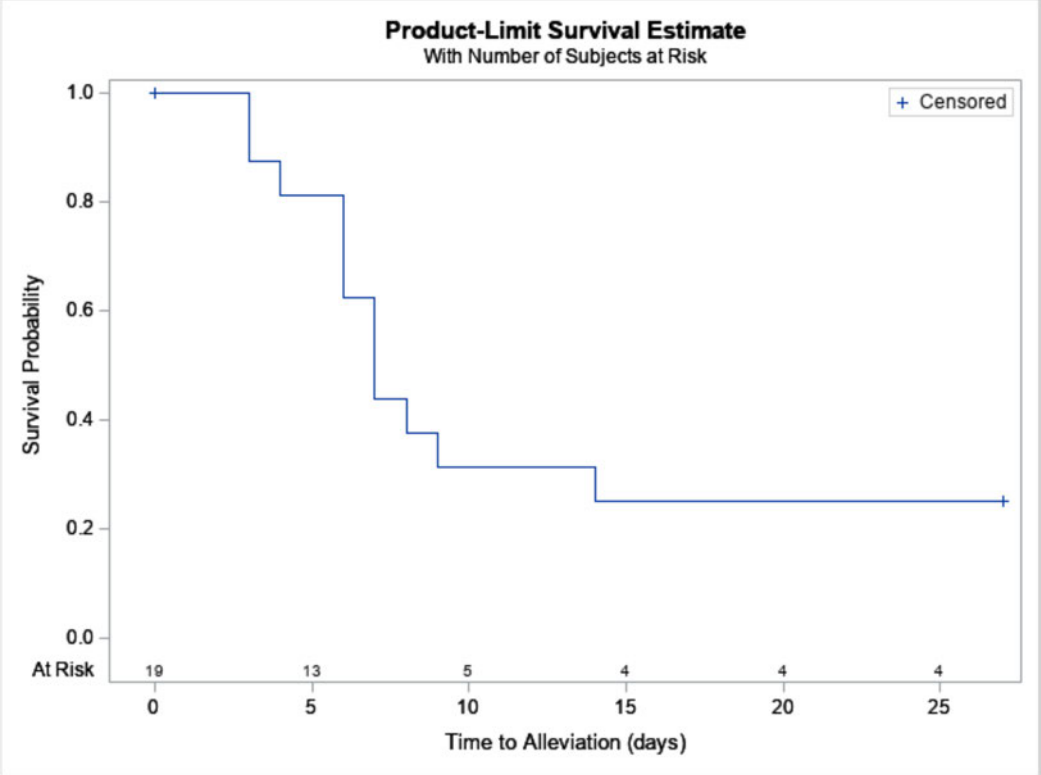


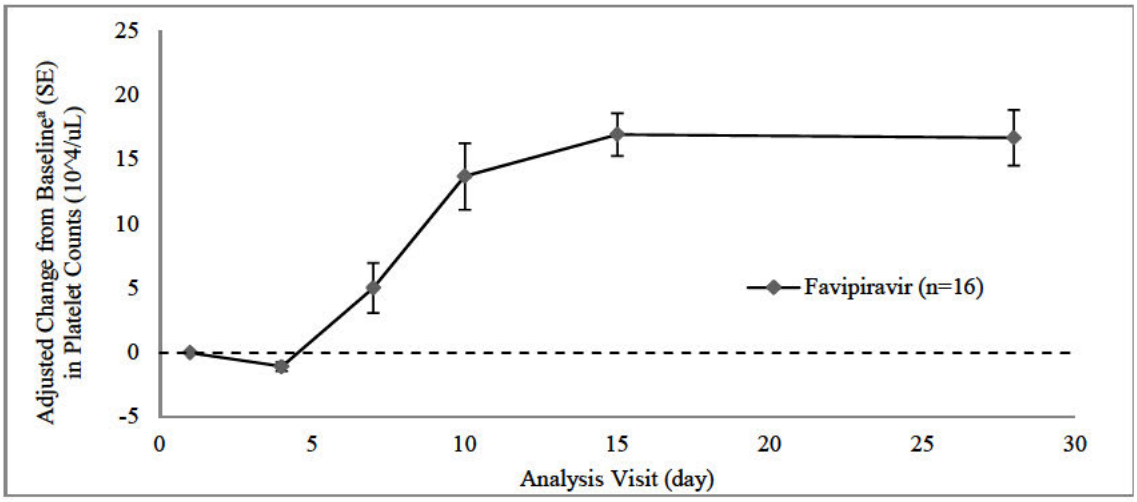
図 2.7.3.6-2 SFTS 症状・所見別持続期間の Kaplan-Meier プロット (JP321 試験の mITTE) (続き)

CPK



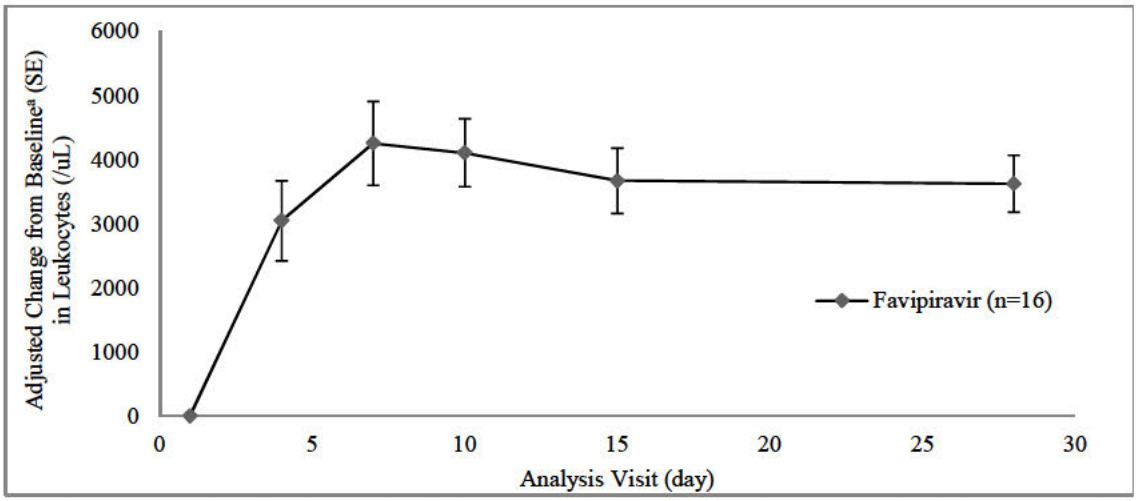
添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.2-2 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-3 Day 28 時点で生存した患者の血小板数のベースラインからの変化の経時推移
(JP321 試験の mITTE)



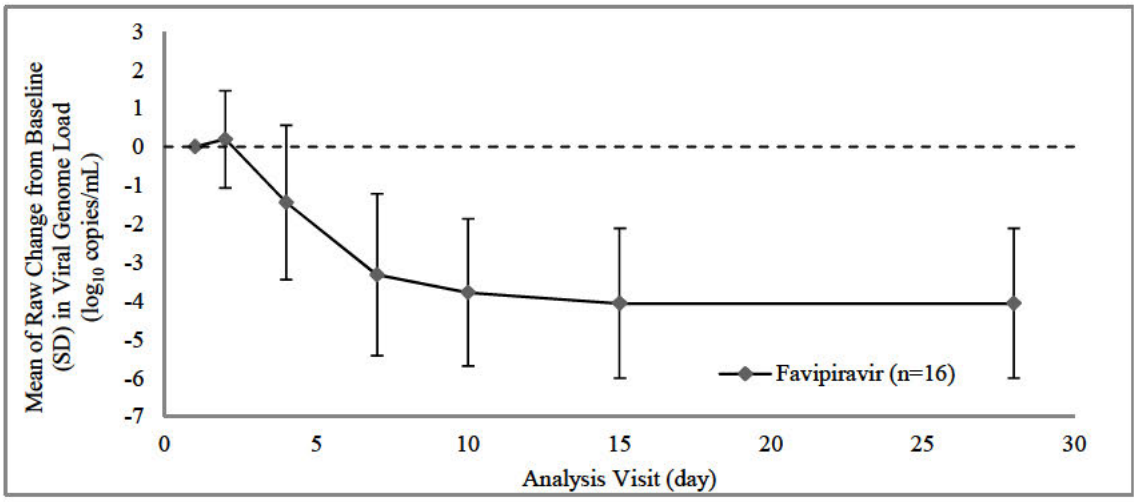
[a] ベースラインからの変化を応答変数とした MMRM による各観察時期の LS mean とした。MMRM の説明変数は，ベースライン値，観察時期 (カテゴリカル変数)，年齢，発症から投与開始までの日数とした
添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.2-4 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-4 Day 28 時点で生存した患者の白血球数のベースラインからの変化の経時推移
(JP321 試験の mITTE)



[a] ベースラインからの変化を応答変数とした MMRM による各観察時期の LS mean とした。MMRM の説明変数は，ベースライン値，観察時期 (カテゴリカル変数)，年齢，発症から投与開始までの日数とした
添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.2-6 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-5 Day 28 時点で生存した患者の SFTSV ゲノム量のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験の mITTE)



定量下限 (1250 copies/mL) 未満の値は 0 log_{10} copies/mL として計算した
添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.2-8 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-6 死亡患者の SFTSV に対するファビピラビルの抗ウイルス活性の要約 (JP321 試験の mITTE)

抗ウイルス活性 時期 種別 統計量	mITTE 死亡患者 (N=3)
IC_{50} (μmol/L)	
ベースライン	
実測値	
データ数	3
平均 (標準偏差)	16.41 (11.41)
中央値	15.60
最小値, 最大値	5.42, 28.20
Day 4	
実測値	
データ数	3
平均 (標準偏差)	18.07 (12.22)
中央値	24.29
最小値, 最大値	3.99, 25.92
ベースラインからの変化量	
データ数	3
平均 (標準偏差)	1.66 (23.17)
中央値	8.69
最小値, 最大値	-24.21, 20.50
IC_{90} (μmol/L)	
ベースライン	
実測値	
データ数	3
平均 (標準偏差)	87.63 (45.45)
中央値	87.73
最小値, 最大値	42.13, 133.02
Day 4	
実測値	
データ数	3
平均 (標準偏差)	35.43 (4.92)
中央値	38.08
最小値, 最大値	29.75, 38.46
ベースラインからの変化量	
データ数	3
平均 (標準偏差)	-52.20 (45.53)
中央値	-57.98
最小値, 最大値	-94.56, -4.05

添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2-13 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-6 Day 28 時点で生存した患者の炎症性サイトカイン量のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験の mITTE)

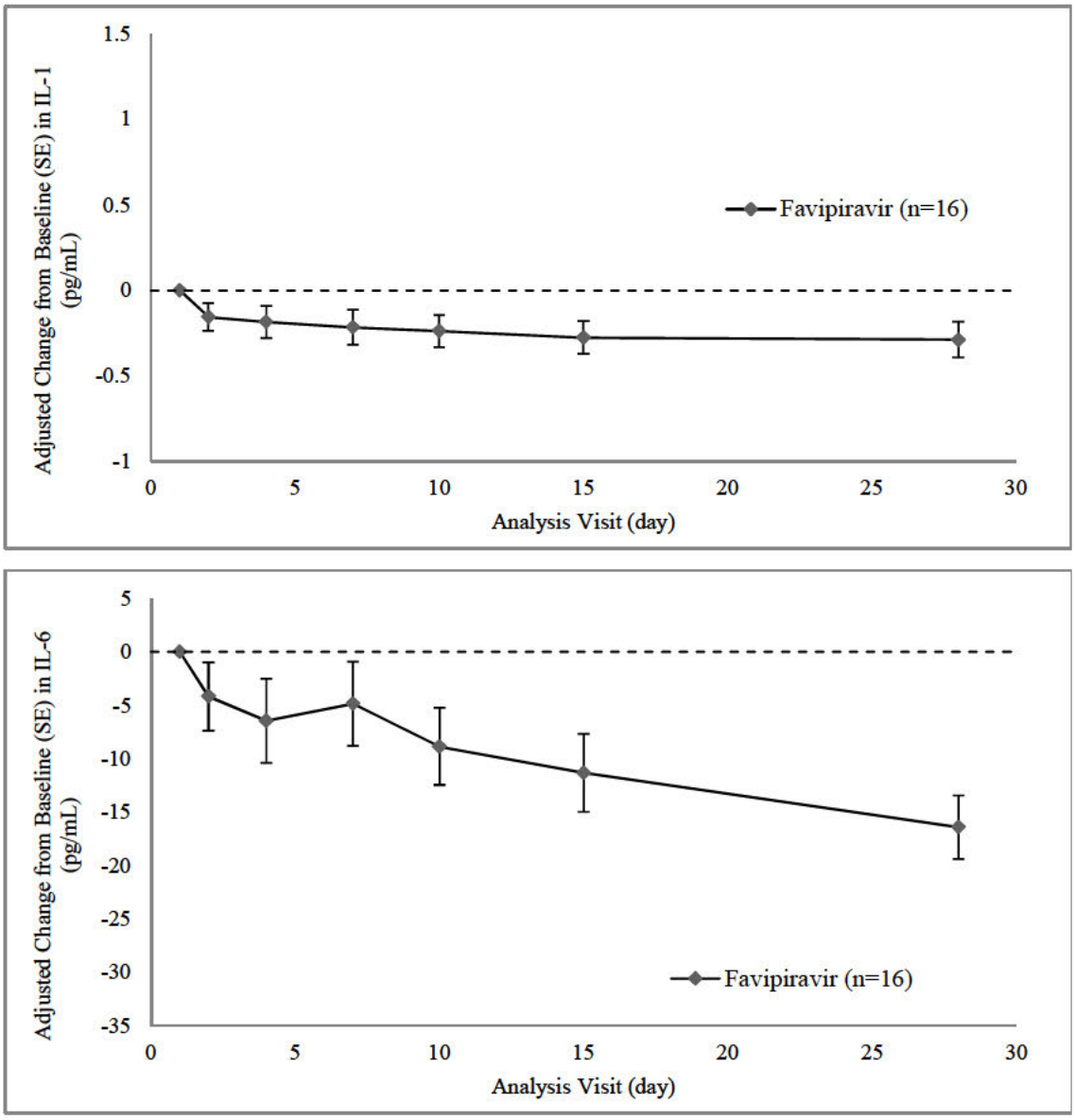
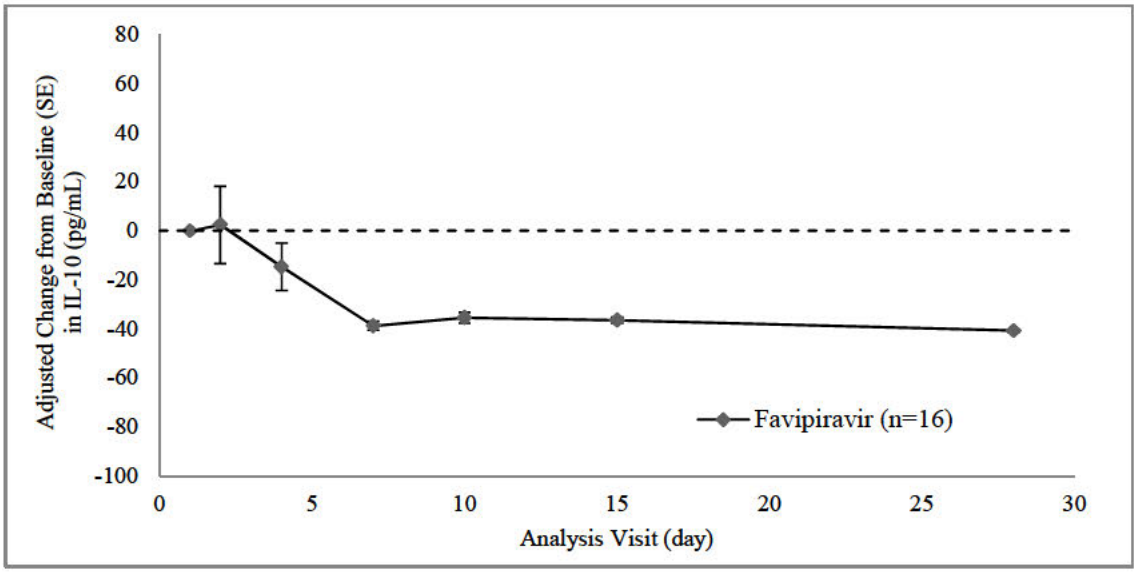


図 2.7.3.6-6 Day 28 時点で生存した患者の炎症性サイトカイン量のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験の mITTE) (続き)



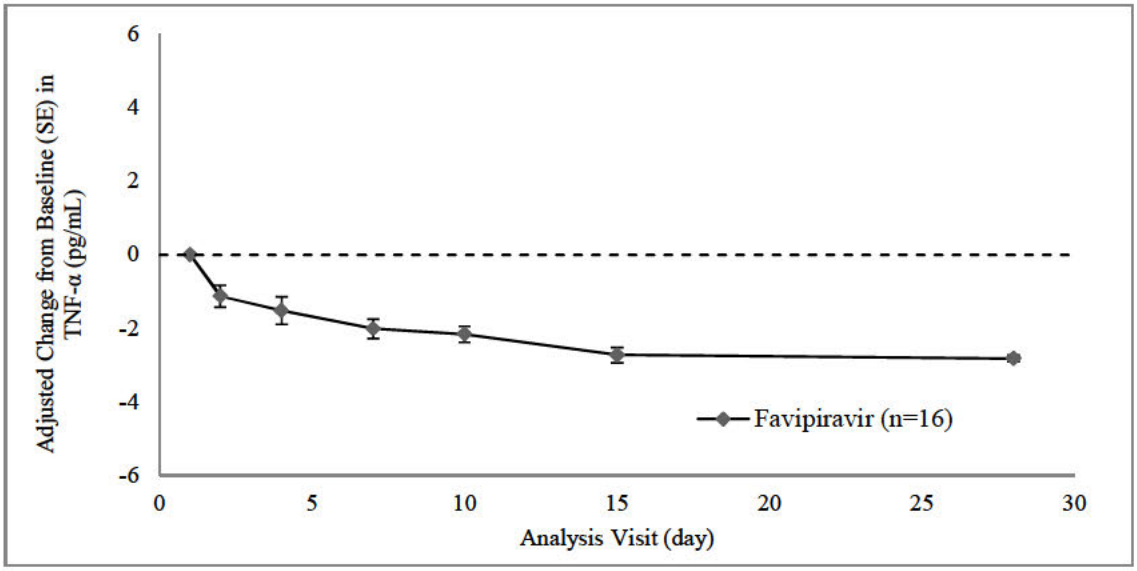
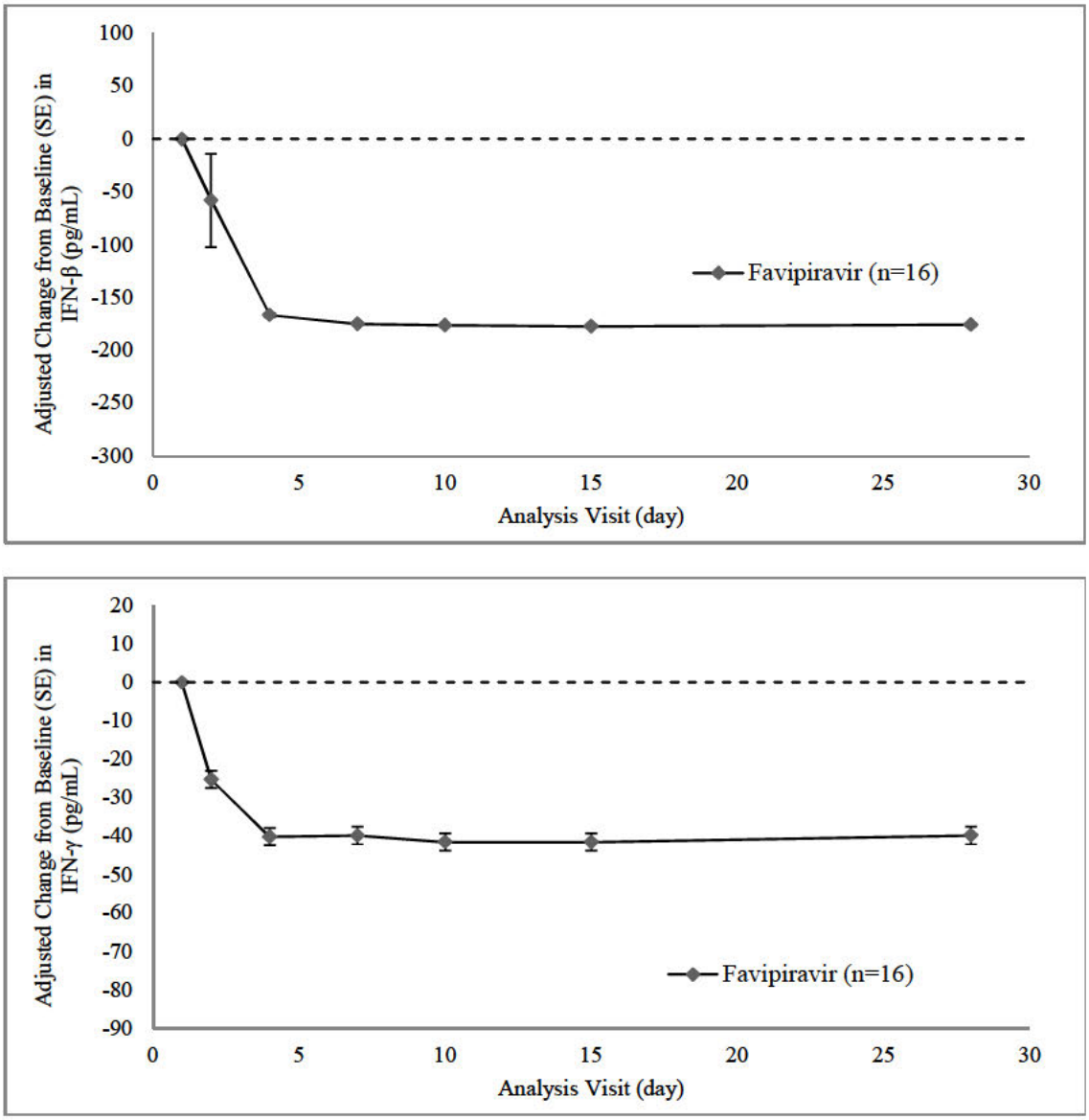


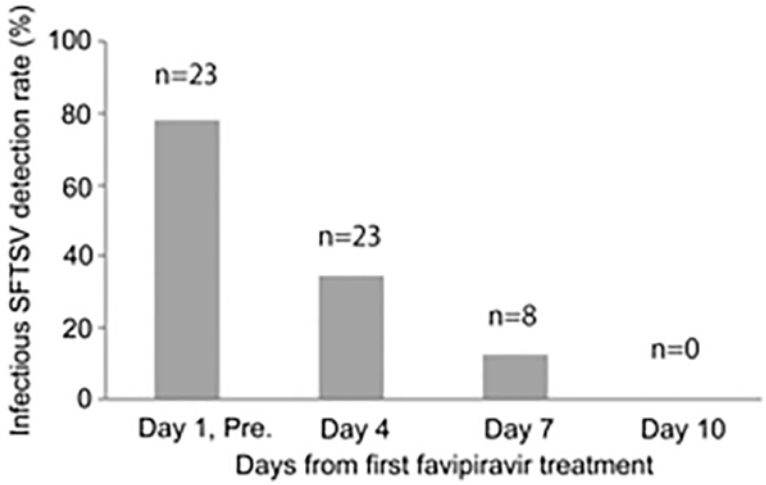
図 2.7.3.6-6 Day 28 時点で生存した患者の炎症性サイトカイン量のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験の mITTE) (続き)



ベースラインからの調整済み変化量は，ベースラインからの変化を応答変数とした MMRM による各観察時期の LS mean とした。MMRM の説明変数は，ベースライン値，観察時期 (カテゴリカル変数)，年齢，発症から投与開始までの日数とした

添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.2-10 より抜粋，改変

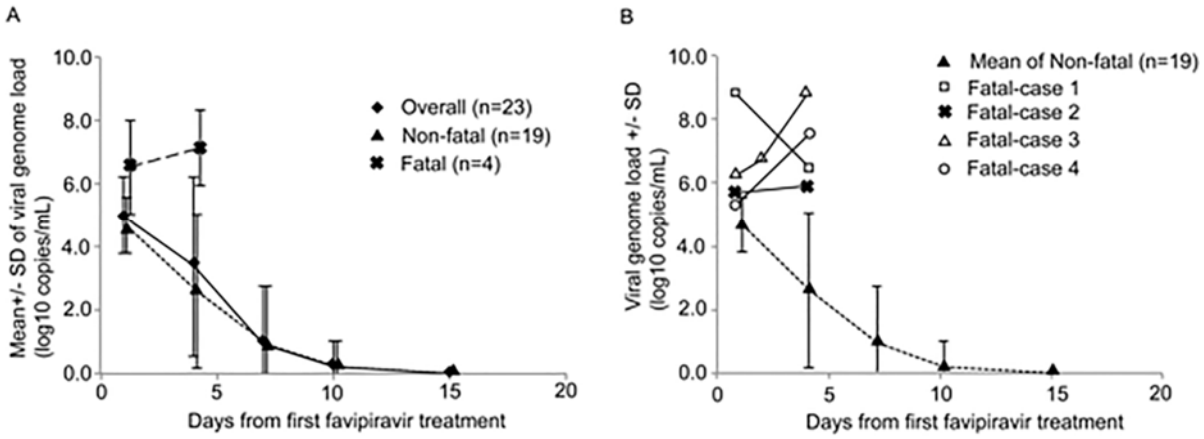
図 2.7.3.6-7 SFTSV 分離率 (医師主導臨床研究)



n: ウイルス分離検査の血清サンプル数
SFTSV ゲノム陰性になった日以降に患者から収集された血清サンプルは，ウイルス分離の対象としなかった
Day 10 の n=0 は，正しくは n=3

Suemori らの論文 [4]の Fig 3 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-8 SFTSV ゲノム量の推移 (医師主導臨床研究)



A：リアルタイム RT-PCR 検査で定量した，患者全体，生存患者，及び死亡患者での SFTSV ゲノム量の平均の推移。B：個々の死亡患者の SFTSV ゲノム量と，生存患者の SFTSV ゲノム量の平均の比較
定量下限：125 copies/mL
1250 copies/mL 未満の値は 0 $\log_{10}$ copies/mL として計算した

Suemori らの論文 [4]の Fig 3 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-7 PS マッチング (1：1) が成立した患者組合せ一覧 (JP321 試験 対 JP322 観察研究)

マッチング順序	症例番号 (JP321 試験)	症例番号 (JP322 観察研究)
1	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
2	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
3	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
4	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
5	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
6	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
7	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
8	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
9	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
10	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
11	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
12	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
13	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
14	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
15	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
16	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
17	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
18	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
19	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
20	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
21	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
22	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
23	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]

添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-2 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-8 PS マッチング (1：1) 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
(JP321 試験 対 JP322 観察研究)

人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性		PS マッチング (1：1) 後	
		JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例，N=23)	JP321 試験 (ファビピラビル投与例，N=23)
性別	男性	17 (73.9%)	18 (78.3%)
	女性	6 (26.1%)	5 (21.7%)
年齢 (歳)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	67.6 (11.7)	69.7 (13.5)
	中央値	69.0	72.0
	最小値, 最大値	3[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
	65 歳未満	8 (34.8%)	6 (26.1%)
	65 歳以上 75 歳未満	8 (34.8%)	6 (26.1%)
	75 歳以上	7 (30.4%)	11 (47.8%)
体重 (kg)	データ数	20	17
	平均 (標準偏差)	61.4 (13.1)	59.6 (11.6)
	中央値	59.3	57.0
	最小値, 最大値	3[redacted].5, 8[redacted].0	4[redacted].7, 7[redacted].0
合併症	なし	3 (13.0%)	2 (8.7%)
	あり	20 (87.0%)	21 (91.3%)
発症から投与開始までの日数 [a] (日)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	3.7 (1.6)	3.8 (2.2)
	中央値	4.0	4.0
	最小値, 最大値	0.0, 6.0	1, 10.0
体温 (°C)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	38.0 (1.1)	37.5 (0.9)
	中央値	38.3	37.5
	最小値, 最大値	35.6, 40.0	35.8, 38.9
血小板数 (10^4/μL)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	5.3 (2.0)	5.5 (2.9)
	中央値	4.8	4.0
	最小値, 最大値	1.2, 8.9	2.5, 12.0
白血球数 (/μL)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	1721 (1692)	1750 (1343)
	中央値	1300	1400
	最小値, 最大値	700, 9000	800, 7300
好中球 (%)	データ数	22	19
	平均 (標準偏差)	58.9 (17.2)	57.3 (15.4)
	中央値	60.3	55.0
	最小値, 最大値	26.0, 84.5	26.0, 91.0
リンパ球 (%)	データ数	22	23
	平均 (標準偏差)	34.3 (15.6)	29.8 (14.7)
	中央値	33.0	28.4
	最小値, 最大値	13.0, 63.4	1.0, 62.0

表 2.7.3.6-8 PS マッチング (1：1) 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 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性		PS マッチング (1：1) 後	
		JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例，N=23)	JP321 試験 (ファビピラビル投与例，N=23)
Alb (g/dL)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	3.5 (0.4)	3.3 (0.5)
	中央値	3.5	3.4
	最小値，最大値	2.6, 4.4	2.1, 4.5
AST (U/L)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	242.7 (240.2)	289.5 (319.4)
	中央値	190.0	138.0
	最小値，最大値	35.0, 1208.0	18.0, 1309.0
ALT (U/L)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	97.6 (64.4)	113.4 (98.5)
	中央値	89.0	78.0
	最小値，最大値	25.0, 318.0	12.0, 355.0
LDH (U/L)	データ数	23	23
	平均 (標準偏差)	679.1 (418.1)	780.9 (511.8)
	中央値	537.0	680.0
	最小値，最大値	226.0, 1793.0	134.0, 1974.0
CPK (U/L)	データ数	22	23
	平均 (標準偏差)	913.8 (849.6)	734.0 (795.8)
	中央値	622.5	384.0
	最小値，最大値	95.0, 2720.0	70.0, 3181.0
APTT (秒)	データ数	22	23
	平均 (標準偏差)	51.5 (28.8)	45.0 (11.4)
	中央値	44.3	41.4
	最小値，最大値	31.9, 168.3	28.6, 79.6
フェリチン (ng/mL)	データ数	9	23
	平均 (標準偏差)	6578.0 (4452.8)	11138.8 (18681.5)
	中央値	6637.0	5657.7
	最小値，最大値	1240.0, 13500.0	66.0, 83302.0

[a] JP322 観察研究では発症から入院治療開始までの日数 (日)
添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11.4.1.1-5 及び Table 14.4.1-7，添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-1 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-9 mITTE での PS マッチング (1：1) が成立した患者組合せ一覧 (JP321 試験 対 JP322 観察研究)

マッチング順序	症例番号 (JP321 試験)	症例番号 (JP322 観察研究)
1	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
2	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
3	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
4	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
5	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
6	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
7	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
8	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
9	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
10	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
11	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
12	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
13	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
14	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
15	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
16	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
17	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
18	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]
19	T705aJP321-[redacted]	T705aJP322-[redacted]

添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-3 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-10 mITTE での PS マッチング (1 : 1) 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 (JP321 試験 対 JP322 観察研究)

人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性		mITTE での PS マッチング (1 : 1) 後	
		JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例，N=19)	JP321 試験 (ファビピラビル投与例，N=19)
性別	男性	16 (84.2%)	15 (78.9%)
	女性	3 (15.8%)	4 (21.1%)
年齢 (歳)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	69.7 (13.2)	70.8 (14.3)
	中央値	75.0	76.0
	最小値, 最大値	3[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
	65 歳未満	6 (31.6%)	4 (21.1%)
	65 歳以上 75 歳未満	3 (15.8%)	4 (21.1%)
	75 歳以上	10 (52.6%)	11 (57.9%)
体重 (kg)	データ数	14	15
	平均 (標準偏差)	57.2 (11.5)	60.0 (12.3)
	中央値	58.3	57.0
	最小値, 最大値	3[redacted].5, 7[redacted].0	4[redacted].7, 7[redacted].0
合併症	なし	4 (21.1%)	2 (10.5%)
	あり	15 (78.9%)	17 (89.5%)
発症から投与開始までの日数 [a] (日)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	3.0 (1.6)	3.0 (1.2)
	中央値	3.0	3.0
	最小値, 最大値	0, 5	1, 5
体温 (°C)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	37.8 (0.9)	37.7 (0.9)
	中央値	37.9	37.8
	最小値, 最大値	36.1, 39.1	35.8, 38.9
血小板数 (10^4/μL)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	5.7 (2.1)	5.4 (2.8)
	中央値	5.4	4.0
	最小値, 最大値	1.2, 8.9	2.5, 12.0
白血球数 (/μL)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	1259 (320)	1375 (534)
	中央値	1320	1200
	最小値, 最大値	660, 2000	800, 2890
リンパ球 (%)	データ数	18	19
	平均 (標準偏差)	34.6 (16.5)	31.5 (14.7)
	中央値	32.0	28.4
	最小値, 最大値	13.0, 63.4	5.0, 62.0
好中球 (%)	データ数	18	17
	平均 (標準偏差)	57.5 (18.7)	57.4 (16.0)
	中央値	62.5	55.0
	最小値, 最大値	26.0, 79.4	26.0, 91.0

表 2.7.3.6-10 mITTE での PS マッチング (1 : 1) 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 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性		mITTE での PS マッチング (1 : 1) 後	
		JP322 観察研究 (ファビピラビル非投与例，N=19)	JP321 試験 (ファビピラビル投与例，N=19)
Alb (g/dL)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	3.6 (0.4)	3.4 (0.4)
	中央値	3.7	3.4
	最小値，最大値	2.7, 4.4	2.8, 4.5
AST (U/L)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	195.8 (167.1)	236.6 (231.3)
	中央値	136.0	138.0
	最小値，最大値	35.0, 642.0	18.0, 812.0
ALT (U/L)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	83.9 (64.9)	104.6 (88.2)
	中央値	67.0	78.0
	最小値，最大値	25.0, 270.0	12.0, 317.0
LDH (U/L)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	580.4 (372.2)	685.3 (435.6)
	中央値	457.0	440.0
	最小値，最大値	226.0, 1793.0	134.0, 1435.0
CPK (U/L)	データ数	19	19
	平均 (標準偏差)	782.4 (896.4)	676.1 (633.9)
	中央値	307.0	482.0
	最小値，最大値	95.0, 2720.0	70.0, 2559.0
APTT (秒)	データ数	18	19
	平均 (標準偏差)	51.2 (30.4)	44.3 (9.3)
	中央値	44.8	42.3
	最小値，最大値	33.6, 168.3	28.6, 59.6
フェリチン (ng/mL)	データ数	9	19
	平均 (標準偏差)	4798.6 (4228.0)	6666.8 (6985.4)
	中央値	5013.0	5657.7
	最小値，最大値	338.0, 12354.0	66.0, 21262.0

[a] JP322 観察研究では発症から入院治療開始までの日数 (日)

添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-4 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-11 有効性を評価した臨床試験及び有効性評価の参考とした臨床研究の主な選択・除外基準

臨床研究名 (添付資料番号)	主な選択基準	主な除外基準
JP321 試験 (5.3.5.1.1)	(1) 年齢：20 歳以上 85 歳未満 (2) 性別：不問 (3) 外来・入院：入院 (4) 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 1) 38°C 以上の発熱 2) 血小板数の減少 (100000/mm^3 未満) 3) 白血球数の減少 (4000/mm^3 未満) 4) 消化器症状 (嘔気, 嘔吐, 腹痛, 下痢，下血など) を有する患者 5) 尿中潜血陽性 6) RT-PCR 検査などで SFTSV 陽性の報告を受けている患者 (5) 本人又は代諾者から文書同意取得が可能な患者	(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 [Child-Pugh 分類でグレード C 相当] (7) 進行性又は末期のがん患者 (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 (13) 過去に SFTS に対するファビピラビルの臨床研究に参加したことのある患者 (14) 過去 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 (15) 治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

表 2.7.3.6-11 有効性を評価した臨床試験及び有効性評価の参考とした臨床研究の主な選択・除外基準 (続き)

臨床研究名 (添付資料番号)	主な選択基準	主な除外基準
医師主導臨床研究 [4)]	(1) 20 歳以上の患者 (2) ファビピラビル投与開始前に従来型 RT-PCR 検査及び定量 RT-PCR 検査の両方で SFTS ゲノム陽性と診断された患者 (3) 以下の所見から SFTS が強く疑われる患者 ・ダニの刺咬痕 ・38°C 以上の発熱 ・白血球数 4000/μL 未満 ・血小板数 100000/μL 未満 ・消化器症状 (嘔気，嘔吐，腹痛，下痢，下血など) ・尿潜血 (4) 研究の内容を理解し，研究の実施前に文書同意取得が可能な患者	(1) 臨床症状が既に改善した患者又は末梢血中 SFTSV 量が既に減少期にある患者 (2) 症状発症から 7 日以上経過した患者 (3) Child-Pugh 分類でグレード C 相当の肝機能障害で治療中の患者 (4) 妊娠中又は初回投与前の妊娠検査で陽性の患者 (5) 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，低尿酸症 (尿酸 1 mg/dL 未満) 又はキサンチン尿路結石の既往歴のある患者 (7) ファビピラビルに過敏症の既往歴のある患者 (8) 研究責任者又は研究分担者が何らかの理由で不適格と判断した患者 (9) リバビリン又は開発中の薬剤・医療機器による治療を受けている患者
単盲検ランダム化試験 [5)]	(1) 以下 1) ～3) の条件を満たす SFTS 疑い患者で，SFTSV 陽性となった患者 1) 暴露歴 (SFTS 流行地域での活動，又は 2 週間以内のダニの刺咬痕) 2) 急性熱 (37.5°C 以上) 3) 血小板数の減少 (100000/μL 未満)，又は白血球数の減少 (4000/μL 未満) SFTSV 陽性は，以下のいずれかの条件を満たすものとして定義 1) 分子法による SFTSV RNA の検出 2) 細胞培養による SFTSV の分離 3) 抗体陽転又は 2 週間以上間隔を空けた 2 回の SFTSV 抗体検査で，抗体価が 4 倍以上の上昇 (2) 血小板数が 30000～80000/μL の患者 [a] (3) 18 歳以上 80 歳以下の患者，性別不問 [a]	(1) 18 歳未満の患者 (2) 妊娠又は授乳中の女性 (3) 慢性疾患 (癌，後天性免疫不全症候群，糖尿病，肝炎，肺結核) を有する患者 (4) 他のベクター媒介病原体に感染した患者 (リケッチア属，ボレリア属，バベシア属など) (5) 基礎疾患 (血液，腎，肝又は自己免疫機能障害) を合併している患者 (6) ウイルス RNA ポリメラーゼを標的とする抗ウイルスヌクレオシドアナログ薬に対する過敏症の既往歴を有する患者 (7) 現在副腎皮質ステロイド (局所製剤を除く) 又は免疫抑制剤を使用している患者 (8) ファビピラビルの使用が禁忌の患者 (痛風及び高尿酸血症の既往) (9) 発症から入院までの期間が 7 日超の患者 [a]

表 2.7.3.6-11 有効性を評価した臨床試験及び有効性評価の参考とした臨床研究の主な選択・除外基準 (続き)

臨床研究名 (添付資料番号)	主な選択基準	主な除外基準
単盲検ランダム化試験 [5)]		(10) 高クロール性アシドーシス，腎不全，無尿，その他禁忌の患者 [a] (11) 6 ヵ月以内に抗ウイルス薬，免疫調整治療を受けている患者 [a] (12) 抗血小板薬又は抗アレルギー薬の最近の使用 [a] (13) 同意を取得できない患者 [a] (14) 他の臨床試験に参加している患者 [a]
データベース統合解析 [6)]	中国の国家衛生健康委員会の定義による SFTSV 陽性患者	ChiCTR2100043342 (1) 18 歳未満の患者 (2) ファビピラビルの使用が禁忌の患者 (妊娠又は授乳中の女性，痛風又は高尿酸血症の既往，ウイルス RNA ポリメラーゼを標的とする抗ウイルスヌクレオシドアナログ薬に対する過敏症の既往) (3) 他のベクター媒介病原体に感染した患者 ChiCTR1900023350 (1) 18 歳未満の患者 (2) ファビピラビルの使用が禁忌の患者 (妊娠又は授乳中の女性，痛風又は高尿酸血症の既往，ウイルス RNA ポリメラーゼを標的とする抗ウイルスヌクレオシドアナログ薬に対する過敏症の既往) (3) 慢性疾患を有する患者 (4) 他のベクター媒介病原体に感染した患者 (5) 基礎疾患を合併した患者 (6) 副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤を使用中の患者 サーベイランス (1) 18 歳未満の患者 (2) 他のベクター媒介病原体に感染した患者

[a] Li らの論文 [5)]及びその Supplementary Materials には記載がなく，中国臨床試験登録 Web サイト[14)]から確認できた情報

表 2.7.3.6-12 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性 (医師主導臨床研究)

カテゴリ		全体 (N=23)	患者の生死		p 値
			死亡 (N=4)	生存 (N=19)	
人口統計学的データ					
性別	男性	14 (60.9%)	1 (25%)	13 (68.4%)	0.2601[a]
	女性	9 (39.1%)	3 (75%)	6 (31.6%)	
年齢 (歳)		71.0 (65, 81)	73.5 (63.5)	71.0 (65, 81)	0.9031[b]
	60 歳未満	2 (8.7%)	0 (0%)	2 (10.5%)	0.7123[a]
	60～79 歳	14 (60.9%)	2 (50%)	12 (63.2%)	
	80 歳以上	7 (30.4%)	2 (50%)	5 (26.3%)	
体重 (kg)		57.3 (50.0, 69.4)	47.5 (45.7, 58.7)	59.1 (50.4, 71.0)	0.1230[b]
BMI (kg/m^2)		22.2 (19.9, 25.1)	21.4 (20.4, 23.4)	23.1 (19.7, 26.0)	0.5429[b]
発症から投与開始までの日数 (日)		4 (3, 5)	4.5 (3 5.5)	4.0 (3, 5)	0.7730[b]
合併症	糖尿病	4 (17.4%)	0 (0%)	4 (21.1%)	1.00[a]
	癌	1 (4.4%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1.00[a]
	高血圧	12 (52.2%)	0 (0%)	12 (63.2%)	0.0373[a]
	高脂血症	5 (21.7%)	0 (0%)	5 (26.3%)	0.5392[a]
臨床検査					
白血球数 ($/mm^3$)		2737 (2527)	1337 (457)	3032 (2691)	0.2312[c]
ヘモグロビン (g/dL)		14.2 (2.2)	14.2 (1.4)	14.2 (2.4)	0.9786[c]
血小板数 ($\times 10^4/mm^3$)		5.2 (1.4)	5.2 (1.2)	5.2 (1.5)	0.9909[c]
Alb (g/dL)		3.1 (0.6)	3.2 (1.0)	3.1 (0.5)	0.6138[c]
AST (U/L)		278 (193)	367 (161)	259 (197)	0.3189[c]
ALT (U/L)		110 (80.9)	154 (97.7)	101 (76.7)	0.2422[c]
LDH (U/L)		890 (431)	926 (123)	882 (473)	0.8541[c]
CPK (U/L)		1897 (2430)	1105 (1001)	2064 (2623)	0.4859[c]
クレアチニン (mg/dL)		1.07 (0.76)	0.79 (0.19)	1.13 (0.82)	0.4254[c]
BUN (mg/dL)		22.4 (11.2)	17.7 (5.9)	23.3 (11.9)	0.3768[c]
CRP (mg/dL)		0.9 (1.1)	1.0 (1.4)	0.9 (1.0)	0.9435[c]
フェリチン (ng/mL)		8156 (112340)	16367 (23629)	6428 (6574)	0.1094[c]
SFTSV ゲノム量 (log_{10} copies/mL)		5.0 (1.2)	6.5 (1.5)	4.7 (0.9)	0.0029[c]

年齢，体重，body mass index (BMI)，発症から投与開始までの日数は，中央値 (四分位範囲)
臨床検査，SFTSV ゲノム量は，平均 (標準偏差)
[a] Fisher 正確検定
[b] Wilcoxon 順位和検定
[c] *t* 検定

Suemori らの論文 [4]の Table 1 及び Table 2 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-13 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性 (単盲検ランダム化試験)

	ファビピラビル群 (N=74)	コントロール群 (N=71)	p 値
人口統計学的データ			
年齢 (歳)	64.7±12.1	62.4±12.4	0.256
60 歳以上 (%)	52 (70.3)	46 (64.8)	0.481
女性 (%)	44 (59.5)	44 (62.0)	0.757
ダニの刺咬痕 (%)[a]	8 (10.8)	9 (12.7)	0.727
発症から入院までの日数 (日)	5.1±1.6	4.9±1.7	0.478
臨床検査[b]			
血小板数 (10^3/μL)	78 (49.5-98)	70 (49-90)	0.358
白血球数 (10^3/μL)	2.1 (1.6-2.9)	2.4 (1.8-3.3)	0.062
好中球 (%)	68.8 (57.2-76.0)	68.5 (56.4-76.9)	0.913
リンパ球 (%)	25.2 (18.8-35.8)	24.7 (18.0-33.9)	0.747
赤血球数 (10^6/μL)	4.2±0.5	4.2±0.5	0.688
ヘモグロビン (g/L)	128±15	126±17	0.443
AST (U/L)	63 (40-173)	66 (40-178)	0.652
ALT (U/L)	30 (21-61)	38 (21-72)	0.457
CPK (U/L)	179 (107-390)	185 (99-751)	0.401
LDH (U/L)	258 (211-482)	274 (210-558)	0.340
Alb (g/L)	39.3±4.8	38.0±4.2	0.093
総ビリルビン (μmol/L)	8.5 (6.6-11.4)	9.8 (7.0-13.5)	0.083
BUN (mmol/L)	6.7 (5.4-7.8)	6.2 (4.4-8.0)	0.359
尿酸 (μmol/L)	251.5 (196.5-320.0)	268.0 (206.0-349.0)	0.456
クレアチニン (μmol/L)	78 (67-92)	84 (66-105)	0.224
プロトロンビン時間 (秒)	11.2±2.1	11.1±1.2	0.546
APTT (秒)	36.4±8.6	37.2±12.0	0.652
トロンビン時間 (秒)	21.9±8.6	21.0±4.8	0.539
フィブリノゲン (g/L)	2.95±0.71	2.76±0.80	0.168
PT-INR	0.99±0.20	0.96±0.11	0.410

連続変数では，平均±標準偏差又は中央値 (四分位範囲) を示し，p 値は *t* 検定又は Wilcoxon 順位和検定により計算
カテゴリ変数は n (%) で示し，p 値は χ^2 検定又は Fisher 正確検定により計算
[a] 患者の自己申告
[b] 計 129 名 (ファビピラビル群 68 名，コントロール群 61 名) のデータ
Li ら論文[5]の Table 1 及び Table S1 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-14 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性 (データベース統合解析)

	PS マッチング (1：1) 後		
	ファビピラビル 非投与例 (N=390)	ファビピラビル 投与例 (N=390)	p 値
人口統計学的データ			
年齢	64 (56-70)	64 (56-70)	1.000
60 歳以下	141 (36.2)	141 (36.2)	1.000
60～70 歳	155 (39.7)	155 (39.7)	
70 歳超	94 (24.1)	94 (24.1)	
性別, 男性 (%)	162 (41.5)	162 (41.5)	1.000
発症から来院までの日数 (日)	5 (4-6)	5 (4-6)	1.000
合併症 (%)	154 (39.5)	162 (41.5)	0.560
高血圧	44 (11.3)	76 (19.5)	0.001
慢性閉塞性肺疾患	52 (13.3)	30 (7.7)	0.010
糖尿病	23 (5.9)	30 (7.7)	0.319
慢性ウイルス性肝炎	40 (10.3)	34 (8.7)	0.463
脳血管疾患	24 (6.2)	13 (3.3)	0.064
慢性心疾患	13 (3.3)	24 (6.2)	0.064
結核	4 (1.0)	5 (1.3)	1.000
悪性疾患	3 (0.8)	5 (1.3)	0.722
臨床検査			
リンパ球 (%)	23 (15-33)	23 (15-33)	0.964
好中球 (%)	70 (58-79)	72 (60-80)	0.254
血小板数 ($\times 10^3/\mu L$)	63 (47-86)	63 (44-84)	0.420
BUN (mmol/L)	6.38 (4.62-8.65)	5.47 (4.00-7.39)	<0.001
AST (U/L)	95 (51-191)	83 (49-166)	0.067
ALT (U/L)	45 (29-81)	37 (26-68)	0.003
LDH (U/L)	406 (282-624)	389 (265-652)	0.324
尿酸 (μmol/L)	241 (191-313)	261 (194-333)	0.078

連続変数では中央値 (四分位範囲) を示し，p 値は Wilcoxon 順位和検定により計算
カテゴリ変数ではデータ数 (%) を示し，p 値は χ^2 検定又は Fisher 正確検定により計算
Yuan らの論文 [6]の Table 1 及び Supplementary Table 1 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
血小板数 (10^4/μL)		
ベースライン		
実測値		
データ数	64	20
平均 (標準偏差)	6.7 (3.2)	5.9 (2.9)
中央値	5.9	6.0
最小値, 最大値	1.2, 18.5	2.5, 12.0
Day 4		
実測値		
データ数	64	20
平均 (標準偏差)	6.1 (3.5)	5.2 (3.5)
中央値	5.2	4.2
最小値, 最大値	1.6, 16.4	1.4, 13.8
ベースラインからの変化量		
データ数	64	20
平均 (標準偏差)	-0.6 (4.0)	-0.7 (1.7)
中央値	-1.0	-1.1
最小値, 最大値	-10.6, 11.8	-3.7, 3.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-0.4 (0.4)	-1.0 (0.7)
95%信頼区間	-1.1, 0.4	-2.3, 0.4
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-0.6
95%信頼区間		-2.2, 0.9
p 値		0.4187

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	60	19
平均 (標準偏差)	10.9 (8.3)	12.5 (10.8)
中央値	7.8	7.9
最小値, 最大値	1.2, 39.5	2.8, 41.4
ベースラインからの変化量		
データ数	60	19
平均 (標準偏差)	4.3 (8.6)	6.8 (9.5)
中央値	2.5	2.7
最小値, 最大値	-14.0, 28.5	-1.7, 30.6
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	4.6 (1.1)	6.5 (1.9)
95%信頼区間	2.5, 6.8	2.7, 10.3
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		1.9
95%信頼区間		-2.4, 6.3
p 値		0.3855
Day 10		
実測値		
データ数	52	19
平均 (標準偏差)	17.7 (9.7)	21.4 (12.6)
中央値	15.7	17.2
最小値, 最大値	3.3, 48.6	2.9, 52.7
ベースラインからの変化量		
データ数	52	19
平均 (標準偏差)	11.2 (10.5)	15.6 (11.6)
中央値	10.4	10.1
最小値, 最大値	-12.8, 43.3	-0.1, 41.9
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	12.9 (1.4)	15.4 (2.5)
95%信頼区間	10.1, 15.7	10.5, 20.4
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		2.6
95%信頼区間		-3.1, 8.3
p 値		0.3739

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	47	19
平均 (標準偏差)	23.3 (13.4)	25.1 (8.8)
中央値	22.2	23.2
最小値, 最大値	2.4, 84.0	11.3, 47.0
ベースラインからの変化量		
データ数	47	19
平均 (標準偏差)	16.9 (13.2)	19.3 (8.5)
中央値	15.7	17.7
最小値, 最大値	-5.8, 78.8	7.6, 36.2
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	17.9 (1.7)	19.1 (2.7)
95%信頼区間	14.5, 21.3	13.6, 24.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		1.1
95%信頼区間		-5.3, 7.6
p 値		0.7246
Day 28		
実測値		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	18.6 (7.2)	24.6 (9.3)
中央値	19.3	22.2
最小値, 最大値	9.7, 29.2	12.9, 47.5
ベースラインからの変化量		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	14.9 (6.9)	18.8 (9.8)
中央値	16.6	16.4
最小値, 最大値	6.4, 24.0	5.9, 36.7
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	13.3 (3.7)	18.5 (1.9)
95%信頼区間	5.6, 21.0	14.6, 22.4
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		5.2
95%信頼区間		-3.4, 13.8
p 値		0.2210

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
AST (U/L)		
ベースライン		
実測値		
データ数	63	20
平均 (標準偏差)	189.7 (199.4)	245.9 (303.6)
中央値	123.0	109.0
最小値，最大値	18.0, 1182.0	18.0, 1309.0
Day 4		
実測値		
データ数	64	20
平均 (標準偏差)	212.5 (242.8)	336.1 (628.6)
中央値	158.5	164.5
最小値，最大値	22.0, 1374.0	27.0, 2860.0
ベースラインからの変化量		
データ数	63	20
平均 (標準偏差)	23.6 (237.2)	90.2 (642.6)
中央値	8.0	31.5
最小値，最大値	-865.0, 1027.0	-1139.0, 2421.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-8.6 (46.8)	113.3 (83.1)
95%信頼区間	-101.7, 84.6	-51.9, 278.6
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		121.9
95%信頼区間		-67.8, 311.7
p 値		0.2046

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	60	19
平均 (標準偏差)	134.8 (220.9)	109.7 (101.7)
中央値	85.0	94.0
最小値, 最大値	13.0, 1327.0	25.0, 468.0
ベースラインからの変化量		
データ数	59	19
平均 (標準偏差)	-57.9 (294.0)	-142.8 (319.4)
中央値	-46.0	-20.0
最小値, 最大値	-1134.0, 1275.0	-1269.0, 77.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-86.3 (25.2)	-115.5 (45.0)
95%信頼区間	-136.5, -36.1	-205.1, -25.8
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-29.1
95%信頼区間		-131.8, 73.6
p 値		0.5738
Day 10		
実測値		
データ数	50	19
平均 (標準偏差)	103.8 (207.4)	60.6 (53.3)
中央値	49.5	45.0
最小値, 最大値	9.0, 1142.0	22.0, 257.0
ベースラインからの変化量		
データ数	50	19
平均 (標準偏差)	-95.1 (291.8)	-192.0 (306.4)
中央値	-85.0	-73.0
最小値, 最大値	-1130.0, 1090.0	-1264.0, 65.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-133.5 (21.8)	-164.0 (38.7)
95%信頼区間	-176.9, -90.0	-241.0, -87.0
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-30.5
95%信頼区間		-118.9, 57.9
p 値		0.4943

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	47	19
平均 (標準偏差)	34.7 (18.0)	41.7 (30.6)
中央値	26.0	32.0
最小値, 最大値	12.0, 84.0	16.0, 141.0
ベースラインからの変化量		
データ数	46	19
平均 (標準偏差)	-188.3 (218.3)	-210.9 (311.9)
中央値	-133.5	-77.0
最小値, 最大値	-1138.0, 48.0	-1275.0, 68.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-189.4 (3.2)	-181.4 (5.0)
95%信頼区間	-195.8, -182.9	-191.4, -171.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		7.9
95%信頼区間		-3.9, 19.8
p 値		0.1862
Day 28		
実測値		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	41.4 (37.7)	29.1 (13.7)
中央値	29.0	26.0
最小値, 最大値	15.0, 107.0	11.0, 63.0
ベースラインからの変化量		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	-596.6 (381.0)	-223.5 (309.5)
中央値	-560.0	-80.0
最小値, 最大値	-1145.0, -240.0	-1291.0, 29.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-200.8 (6.7)	-194.0 (4.1)
95%信頼区間	-214.4, -187.3	-202.5, -185.6
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		6.8
95%信頼区間		-8.9, 22.4
p 値		0.3874

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
ALT (U/L)		
ベースライン		
実測値		
データ数	63	20
平均 (標準偏差)	88.9 (92.4)	98.3 (90.2)
中央値	64.0	59.5
最小値，最大値	13.0, 498.0	12.0, 355.0
Day 4		
実測値		
データ数	64	20
平均 (標準偏差)	106.0 (95.7)	165.6 (163.2)
中央値	79.5	126.0
最小値，最大値	16.0, 594.0	16.0, 586.0
ベースラインからの変化量		
データ数	63	20
平均 (標準偏差)	16.7 (67.7)	67.4 (151.6)
中央値	8.0	21.0
最小値，最大値	-145.0, 280.0	-178.0, 438.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	10.6 (13.9)	68.4 (24.7)
95%信頼区間	-17.1, 38.4	19.2, 117.6
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		57.8
95%信頼区間		1.3, 114.3
p 値		0.0452

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	60	19
平均 (標準偏差)	115.1 (93.3)	129.9 (87.4)
中央値	82.5	108.0
最小値, 最大値	13.0, 463.0	29.0, 338.0
ベースラインからの変化量		
データ数	59	19
平均 (標準偏差)	24.2 (105.3)	29.3 (115.7)
中央値	15.0	38.0
最小値, 最大値	-343.0, 366.0	-283.0, 190.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	19.9 (11.3)	32.1 (20.0)
95%信頼区間	-2.6, 42.3	-7.8, 71.9
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		12.2
95%信頼区間		-33.6, 57.9
p 値		0.5975
Day 10		
実測値		
データ数	50	19
平均 (標準偏差)	109.3 (90.4)	97.3 (68.9)
中央値	89.0	69.0
最小値, 最大値	12.0, 455.0	26.0, 289.0
ベースラインからの変化量		
データ数	50	19
平均 (標準偏差)	20.3 (100.0)	-3.4 (103.4)
中央値	12.5	14.0
最小値, 最大値	-364.0, 318.0	-295.0, 169.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	9.4 (10.3)	-0.7 (17.6)
95%信頼区間	-11.0, 29.9	-35.9, 34.4
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-10.2
95%信頼区間		-50.8, 30.5
p 値		0.6199

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	47	19
平均 (標準偏差)	62.9 (53.5)	67.3 (50.3)
中央値	48.0	44.0
最小値, 最大値	11.0, 256.0	24.0, 221.0
ベースラインからの変化量		
データ数	46	19
平均 (標準偏差)	-34.4 (89.9)	-33.4 (101.1)
中央値	-17.0	-12.0
最小値, 最大値	-388.0, 164.0	-287.0, 199.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-40.1 (6.3)	-30.9 (10.1)
95%信頼区間	-52.7, -27.6	-51.0, -10.8
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		9.2
95%信頼区間		-14.5, 32.9
p 値		0.4410
Day 28		
実測値		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	56.4 (43.8)	36.2 (30.1)
中央値	38.0	31.0
最小値, 最大値	22.0, 126.0	9.0, 148.0
ベースラインからの変化量		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	-223.0 (209.4)	-64.5 (97.6)
中央値	-165.0	-34.0
最小値, 最大値	-460.0, -25.0	-338.0, 126.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-74.3 (19.3)	-62.2 (7.8)
95%信頼区間	-113.9, -34.6	-78.8, -45.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		12.1
95%信頼区間		-30.8, 55.0
p 値		0.5656

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
LDH (U/L)		
ベースライン		
実測値		
データ数	62	20
平均 (標準偏差)	636.3 (442.4)	725.8 (521.0)
中央値	461.0	546.5
最小値，最大値	167.0, 2401.0	134.0, 1974.0
Day 4		
実測値		
データ数	64	20
平均 (標準偏差)	750.8 (628.2)	781.5 (801.3)
中央値	575.5	537.5
最小値，最大値	169.0, 3475.0	157.0, 3651.0
ベースラインからの変化量		
データ数	62	20
平均 (標準偏差)	129.6 (596.8)	55.8 (756.2)
中央値	34.0	21.5
最小値，最大値	-1429.0, 2692.0	-1478.0, 2252.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	89.8 (65.7)	93.0 (115.4)
95%信頼区間	-39.7, 219.3	-134.4, 320.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		3.2
95%信頼区間		-258.6, 265.1
p 値		0.9805

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	59	19
平均 (標準偏差)	598.2 (747.5)	453.8 (287.5)
中央値	419.0	354.0
最小値, 最大値	145.0, 4745.0	132.0, 1363.0
ベースラインからの変化量		
データ数	57	19
平均 (標準偏差)	-42.7 (854.0)	-274.4 (491.5)
中央値	-70.0	-49.0
最小値, 最大値	-1734.0, 4430.0	-1625.0, 225.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-72.6 (67.5)	-246.2 (117.6)
95%信頼区間	-205.6, 60.5	-477.9, -14.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-173.6
95%信頼区間		-440.9, 93.8
p 値		0.2022
Day 10		
実測値		
データ数	49	19
平均 (標準偏差)	523.5 (634.2)	326.4 (147.6)
中央値	365.0	282.0
最小値, 最大値	209.0, 3923.0	130.0, 663.0
ベースラインからの変化量		
データ数	49	19
平均 (標準偏差)	-159.1 (765.4)	-401.8 (489.7)
中央値	-127.0	-200.0
最小値, 最大値	-1900.0, 3045.0	-1669.0, 33.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-198.6 (71.3)	-370.7 (118.2)
95%信頼区間	-338.9, -58.2	-603.6, -137.9
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-172.2
95%信頼区間		-444.4, 100.0
p 値		0.2139

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	46	19
平均 (標準偏差)	306.9 (118.8)	257.6 (88.7)
中央値	262.5	249.0
最小値, 最大値	171.0, 626.0	156.0, 561.0
ベースラインからの変化量		
データ数	45	19
平均 (標準偏差)	-402.6 (485.6)	-470.5 (528.1)
中央値	-210.0	-206.0
最小値, 最大値	-2151.0, 290.0	-1721.0, 27.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-433.9 (74.8)	-438.0 (118.3)
95%信頼区間	-581.3, -286.6	-671.1, -204.8
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-4.0
95%信頼区間		-280.2, 272.1
p 値		0.9770
Day 28		
実測値		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	333.0 (191.1)	208.7 (76.1)
中央値	306.0	201.0
最小値, 最大値	170.0, 650.0	115.0, 463.0
ベースラインからの変化量		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	-1004.2 (684.7)	-519.4 (523.1)
中央値	-847.0	-277.0
最小値, 最大値	-2095.0, -228.0	-1761.0, -15.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-520.1 (203.5)	-486.1 (118.3)
95%信頼区間	-920.5, -119.7	-719.3, -252.9
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		34.0
95%信頼区間		-428.8, 496.9
p 値		0.8851

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
CPK (U/L)		
ベースライン		
実測値		
データ数	63	20
平均 (標準偏差)	697.1 (796.9)	765.7 (839.8)
中央値	252.0	433.0
最小値，最大値	57.0, 2745.0	70.0, 3181.0
Day 4		
実測値		
データ数	52	20
平均 (標準偏差)	1001.8 (1351.9)	510.9 (592.7)
中央値	500.5	312.0
最小値，最大値	59.0, 6531.0	29.0, 2635.0
ベースラインからの変化量		
データ数	52	20
平均 (標準偏差)	189.5 (1044.2)	-254.9 (663.8)
中央値	12.0	-139.0
最小値，最大値	-1581.0, 3811.0	-2313.0, 908.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	194.7 (95.1)	-271.9 (154.4)
95%信頼区間	7.1, 382.3	-576.7, 32.9
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-466.6
95%信頼区間		-824.3, -109.0
p 値		0.0108

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	48	19
平均 (標準偏差)	303.7 (383.4)	352.4 (654.7)
中央値	165.0	104.0
最小値, 最大値	18.0, 1905.0	26.0, 2484.0
ベースラインからの変化量		
データ数	48	19
平均 (標準偏差)	-502.6 (780.8)	-433.4 (1062.9)
中央値	-227.0	-325.0
最小値, 最大値	-2373.0, 1338.0	-2944.0, 2167.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-511.7 (97.8)	-444.3 (157.6)
95%信頼区間	-704.6, -318.7	-755.1, -133.4
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		67.4
95%信頼区間		-298.2, 433.1
p 値		0.7164
Day 10		
実測値		
データ数	39	19
平均 (標準偏差)	276.7 (529.0)	191.9 (451.6)
中央値	92.0	63.0
最小値, 最大値	21.0, 2764.0	17.0, 2023.0
ベースラインからの変化量		
データ数	39	19
平均 (標準偏差)	-557.4 (922.4)	-593.9 (914.5)
中央値	-221.0	-320.0
最小値, 最大値	-2606.0, 2615.0	-3025.0, 1069.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-584.9 (107.0)	-603.4 (158.2)
95%信頼区間	-795.8, -374.0	-915.6, -291.3
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-18.6
95%信頼区間		-395.5, 358.4
p 値		0.9228

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	33	19
平均 (標準偏差)	128.6 (286.5)	91.7 (80.6)
中央値	48.0	68.0
最小値, 最大値	13.0, 1680.0	15.0, 336.0
ベースラインからの変化量		
データ数	33	19
平均 (標準偏差)	-796.3 (996.5)	-694.1 (823.4)
中央値	-282.0	-448.0
最小値, 最大値	-2620.0, 1524.0	-3021.0, 13.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-771.9 (117.8)	-703.0 (158.3)
95%信頼区間	-1004.0, -539.8	-1015.4, -390.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		68.9
95%信頼区間		-321.4, 459.2
p 値		0.7281
Day 28		
実測値		
データ数	3	19
平均 (標準偏差)	25.0 (13.9)	59.5 (44.1)
中央値	18.0	41.0
最小値, 最大値	16.0, 41.0	16.0, 183.0
ベースラインからの変化量		
データ数	3	19
平均 (標準偏差)	-793.0 (869.8)	-726.3 (846.1)
中央値	-475.0	-457.0
最小値, 最大値	-1777.0, -127.0	-3114.0, -5.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-834.6 (360.3)	-734.9 (158.3)
95%信頼区間	-1544.3, -124.9	-1047.3, -422.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		99.7
95%信頼区間		-676.2, 875.5
p 値		0.8005

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
APTT (sec)		
ベースライン		
実測値		
データ数	60	20
平均 (標準偏差)	43.5 (9.2)	44.1 (11.8)
中央値	40.9	39.6
最小値，最大値	31.1, 66.7	28.6, 79.6
Day 4		
実測値		
データ数	51	20
平均 (標準偏差)	49.4 (31.9)	39.5 (10.3)
中央値	40.2	36.7
最小値，最大値	28.6, 200.0	27.5, 72.8
ベースラインからの変化量		
データ数	48	20
平均 (標準偏差)	2.4 (24.7)	-4.6 (14.0)
中央値	-2.8	-6.1
最小値，最大値	-30.9, 108.6	-36.1, 25.1
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	2.0 (3.0)	-5.0 (4.7)
95%信頼区間	-3.9, 8.0	-14.3, 4.4
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-7.0
95%信頼区間		-18.1, 4.1
p 値		0.2110

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	38	19
平均 (標準偏差)	37.3 (11.8)	34.0 (5.1)
中央値	33.9	35.4
最小値, 最大値	25.1, 77.0	25.3, 42.4
ベースラインからの変化量		
データ数	37	19
平均 (標準偏差)	-6.2 (13.5)	-10.5 (11.7)
中央値	-8.5	-9.8
最小値, 最大値	-30.8, 44.0	-42.9, 8.3
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-7.7 (1.5)	-10.6 (2.3)
95%信頼区間	-10.7, -4.6	-15.2, -6.1
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-3.0
95%信頼区間		-8.4, 2.5
p 値		0.2794
Day 10		
実測値		
データ数	28	19
平均 (標準偏差)	33.7 (9.7)	31.8 (5.6)
中央値	30.5	31.3
最小値, 最大値	21.6, 58.3	23.9, 45.6
ベースラインからの変化量		
データ数	27	19
平均 (標準偏差)	-12.7 (13.7)	-12.7 (12.6)
中央値	-11.8	-8.1
最小値, 最大値	-40.0, 24.7	-47.4, 5.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-13.3 (1.3)	-12.8 (1.8)
95%信頼区間	-15.8, -10.8	-16.4, -9.2
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		0.5
95%信頼区間		-3.9, 4.8
p 値		0.8372

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	22	19
平均 (標準偏差)	30.5 (8.5)	31.7 (7.2)
中央値	27.8	30.5
最小値, 最大値	21.8, 56.4	22.5, 56.1
ベースラインからの変化量		
データ数	21	19
平均 (標準偏差)	-16.4 (11.2)	-12.8 (13.4)
中央値	-13.4	-10.0
最小値, 最大値	-41.0, 0.7	-51.1, 7.1
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-15.0 (1.7)	-12.9 (2.1)
95%信頼区間	-18.3, -11.7	-17.1, -8.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		2.1
95%信頼区間		-3.3, 7.5
p 値		0.4296
Day 28		
実測値		
データ数	2	19
平均 (標準偏差)	43.3	29.8 (5.1)
中央値	43.3	28.5
最小値, 最大値	37.4, 49.2	21.7, 41.0
ベースラインからの変化量		
データ数	2	19
平均 (標準偏差)	-4.8	-14.6 (13.6)
中央値	-4.8	-10.2
最小値, 最大値	-17.3, 7.8	-54.6, 6.3
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	0.8 (4.2)	-14.7 (1.5)
95%信頼区間	-8.0, 9.6	-17.9, -11.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-15.5
95%信頼区間		-24.7, -6.2
p 値		0.0022

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
フェリチン (ng/mL)		
ベースライン		
実測値		
データ数	35	20
平均 (標準偏差)	6794.9 (9355.0)	10957.9 (19933.1)
中央値	2644.0	2710.8
最小値，最大値	195.0, 40400.0	66.0, 83302.0
Day 4		
実測値		
データ数	25	20
平均 (標準偏差)	6794.9 (8483.6)	7635.5 (8629.3)
中央値	3091.0	4971.6
最小値，最大値	336.0, 33191.0	151.0, 26227.0
ベースラインからの変化量		
データ数	11	20
平均 (標準偏差)	-338.4 (12827.3)	-3322.4 (14173.0)
中央値	-171.0	35.6
最小値，最大値	-25953.0, 26317.0	-57075.0, 9591.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	174.7 (2025.9)	-2133.9 (1563.0)
95%信頼区間	-3872.6, 4222.0	-5272.6, 1004.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-2308.7
95%信頼区間		-7506.9, 2889.6
p 値		0.3776

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	6296.3 (12221.8)	3313.1 (4387.8)
中央値	1691.0	1966.0
最小値, 最大値	450.0, 50474.0	91.5, 18926.0
ベースラインからの変化量		
データ数	12	19
平均 (標準偏差)	-534.8 (19204.4)	-8113.7 (18848.1)
中央値	-954.5	-1074.0
最小値, 最大値	-33568.0, 50279.0	-76365.0, 1080.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-3429.7 (1933.7)	-6745.7 (1583.7)
95%信頼区間	-7295.5, 436.0	-9922.9, -3568.6
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-3316.0
95%信頼区間		-8411.1, 1779.2
p 値		0.1977
Day 10		
実測値		
データ数	12	19
平均 (標準偏差)	6908.4 (11309.8)	1631.0 (1840.7)
中央値	1825.5	848.6
最小値, 最大値	416.0, 34749.0	46.6, 6885.8
ベースラインからの変化量		
データ数	9	19
平均 (標準偏差)	-1119.2 (11759.2)	-9795.7 (19323.2)
中央値	-965.0	-1761.0
最小値, 最大値	-18780.0, 25256.0	-78553.0, 402.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-6495.6 (2054.6)	-8387.9 (1595.7)
95%信頼区間	-10586.6, -2404.5	-11588.7, -5187.2
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-1892.4
95%信頼区間		-7189.9, 3405.2
p 値		0.4782

表 2.7.3.6-15 患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=64)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	19	19
平均 (標準偏差)	799.3 (429.2)	778.8 (691.4)
中央値	726.0	576.0
最小値，最大値	332.0, 2090.0	19.7, 2704.1
ベースラインからの変化量		
データ数	12	19
平均 (標準偏差)	-3966.0 (4688.7)	-10647.9 (20000.6)
中央値	-1024.8	-2353.5
最小値，最大値	-13496.0, 903.0	-81329.0, 193.7
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-9844.0 (1938.1)	-9210.6 (1602.5)
95%信頼区間	-13719.2, -5968.8	-12425.5, -5995.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		633.4
95%信頼区間		-4493.8, 5760.5
p 値		0.8054
Day 28		
実測値		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	394.5 (299.8)
中央値	--	301.0
最小値，最大値	--	5.4, 987.6
ベースラインからの変化量		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	-11032.2 (20248.6)
中央値	--	-2801.7
最小値，最大値	--	-82682.0, 84.4
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	--	-9573.0 (1606.3)
95%信頼区間	--	-12796.2, -6349.9
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		--
95%信頼区間		--
p 値		--

[a] 各臨床検査値のベースラインからの変化を応答変数とし，患者群を固定効果，ベースライン値，観察時期，年齢及び発症から投与 (JP322 観察研究では発症から入院治療) 開始までの日数を共変量とし，患者群と観察時期の交互作用を加えた MMRM による推定値。

添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-5 より抜粋，改変

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約
(JP321 試験 対 JP322 観察研究)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
血小板数 (10^4/μL)		
ベースライン		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	5.4 (1.9)	5.9 (2.9)
中央値	5.1	6.0
最小値，最大値	1.2, 8.5	2.5, 12.0
Day 4		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	4.7 (2.0)	5.2 (3.5)
中央値	4.1	4.2
最小値，最大値	1.6, 9.5	1.4, 13.8
ベースラインからの変化量		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	-0.7 (2.0)	-0.7 (1.7)
中央値	-0.5	-1.1
最小値，最大値	-4.3, 2.3	-3.7, 3.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-0.8 (0.4)	-0.6 (0.4)
95%信頼区間	-1.7, 0.0	-1.4, 0.2
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		0.3
95%信頼区間		-1.0, 1.5
p 値		0.6618

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	16	19
平均 (標準偏差)	8.3 (5.8)	12.5 (10.8)
中央値	6.8	7.9
最小値, 最大値	2.3, 24.4	2.8, 41.4
ベースラインからの変化量		
データ数	16	19
平均 (標準偏差)	3.1 (6.0)	6.8 (9.5)
中央値	1.4	2.7
最小値, 最大値	-3.0, 19.1	-1.7, 30.6
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	3.2 (1.9)	6.9 (1.8)
95%信頼区間	-0.7, 7.1	3.3, 10.6
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		3.7
95%信頼区間		-1.6, 9.1
p 値		0.1657
Day 10		
実測値		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	19.3 (10.6)	21.4 (12.6)
中央値	18.7	17.2
最小値, 最大値	3.3, 48.6	2.9, 52.7
ベースラインからの変化量		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	13.9 (10.5)	15.6 (11.6)
中央値	12.0	10.1
最小値, 最大値	-1.8, 43.3	-0.1, 41.9
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	13.8 (2.7)	15.8 (2.5)
95%信頼区間	8.4, 19.2	10.7, 20.9
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		2.1
95%信頼区間		-5.4, 9.5
p 値		0.5760

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	13	19
平均 (標準偏差)	20.7 (10.1)	25.1 (8.8)
中央値	20.0	23.2
最小値, 最大値	4.4, 40.8	11.3, 47.0
ベースラインからの変化量		
データ数	13	19
平均 (標準偏差)	15.7 (10.2)	19.3 (8.5)
中央値	13.5	17.7
最小値, 最大値	-0.7, 35.5	7.6, 36.2
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	16.1 (2.2)	19.5 (2.0)
95%信頼区間	11.6, 20.5	15.5, 23.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		3.4
95%信頼区間		-2.5, 9.4
p 値		0.2528
Day 28		
実測値		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	24.6 (9.3)
中央値	--	22.2
最小値, 最大値	--	12.9, 47.5
ベースラインからの変化量		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	18.8 (9.8)
中央値	--	16.4
最小値, 最大値	--	5.9, 36.7
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	--	18.9 (2.1)
95%信頼区間	--	14.6, 23.3
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		--
95%信頼区間		--
p 値		--

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
AST (U/L)		
ベースライン		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	173.4 (111.9)	245.9 (303.6)
中央値	138.0	109.0
最小値，最大値	35.0, 436.0	18.0, 1309.0
Day 4		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	230.8 (238.8)	336.1 (628.6)
中央値	190.0	164.5
最小値，最大値	27.0, 1047.0	27.0, 2860.0
ベースラインからの変化量		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	57.4 (200.0)	90.2 (642.6)
中央値	21.0	31.5
最小値，最大値	-227.0, 742.0	-1139.0, 2421.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	7.9 (119.0)	112.7 (109.7)
95%信頼区間	-233.7, 249.5	-110.0, 335.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		104.9
95%信頼区間		-223.8, 433.5
p 値		0.5214

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	16	19
平均 (標準偏差)	125.9 (85.4)	109.7 (101.7)
中央値	91.0	94.0
最小値, 最大値	32.0, 301.0	25.0, 468.0
ベースラインからの変化量		
データ数	16	19
平均 (標準偏差)	-55.8 (112.5)	-142.8 (319.4)
中央値	-40.5	-20.0
最小値, 最大値	-351.0, 184.0	-1269.0, 77.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-100.2 (22.8)	-115.3 (21.0)
95%信頼区間	-146.5, -53.9	-157.9, -72.6
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-15.1
95%信頼区間		-78.1, 47.9
p 値		0.6296
Day 10		
実測値		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	65.2 (47.7)	60.6 (53.3)
中央値	51.0	45.0
最小値, 最大値	26.0, 217.0	22.0, 257.0
ベースラインからの変化量		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	-108.2 (96.5)	-192.0 (306.4)
中央値	-95.0	-73.0
最小値, 最大値	-387.0, 13.0	-1264.0, 65.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-157.7 (12.3)	-163.8 (11.4)
95%信頼区間	-182.6, -132.8	-186.8, -140.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-6.1
95%信頼区間		-40.1, 27.9
p 値		0.7192

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	13	19
平均 (標準偏差)	37.2 (19.4)	41.7 (30.6)
中央値	28.0	32.0
最小値, 最大値	15.0, 84.0	16.0, 141.0
ベースラインからの変化量		
データ数	13	19
平均 (標準偏差)	-161.5 (114.3)	-210.9 (311.9)
中央値	-167.0	-77.0
最小値, 最大値	-411.0, 9.0	-1275.0, 68.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-188.8 (7.2)	-182.0 (6.1)
95%信頼区間	-203.5, -174.1	-194.6, -169.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		6.8
95%信頼区間		-12.6, 26.2
p 値		0.4819
Day 28		
実測値		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	29.1 (13.7)
中央値	--	26.0
最小値, 最大値	--	11.0, 63.0
ベースラインからの変化量		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	-223.5 (309.5)
中央値	--	-80.0
最小値, 最大値	--	-1291.0, 29.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	--	-194.6 (3.4)
95%信頼区間	--	-202.1, -187.1
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		--
95%信頼区間		--
p 値		--

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
ALT (U/L)		
ベースライン		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	79.9 (43.5)	98.3 (90.2)
中央値	73.0	59.5
最小値，最大値	25.0, 182.0	12.0, 355.0
Day 4		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	111.1 (94.2)	165.6 (163.2)
中央値	91.0	126.0
最小値，最大値	23.0, 430.0	16.0, 586.0
ベースラインからの変化量		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	31.2 (79.1)	67.4 (151.6)
中央値	7.0	21.0
最小値，最大値	-85.0, 280.0	-178.0, 438.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	18.2 (33.8)	72.7 (31.1)
95%信頼区間	-50.4, 86.8	9.5, 135.8
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		54.4
95%信頼区間		-38.8, 147.7
p 値		0.2439

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	16	19
平均 (標準偏差)	151.1 (108.5)	129.9 (87.4)
中央値	101.0	108.0
最小値, 最大値	45.0, 463.0	29.0, 338.0
ベースラインからの変化量		
データ数	16	19
平均 (標準偏差)	67.8 (115.4)	29.3 (115.7)
中央値	40.0	38.0
最小値, 最大値	-110.0, 366.0	-283.0, 190.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	51.4 (24.3)	36.6 (22.6)
95%信頼区間	2.0, 100.8	-9.2, 82.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-14.8
95%信頼区間		-82.2, 52.7
p 値		0.6589
Day 10		
実測値		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	119.6 (75.6)	97.3 (68.9)
中央値	99.0	69.0
最小値, 最大値	29.0, 355.0	26.0, 289.0
ベースラインからの変化量		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	39.7 (82.3)	-3.4 (103.4)
中央値	23.0	14.0
最小値, 最大値	-124.0, 258.0	-295.0, 169.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	26.7 (17.3)	3.9 (16.2)
95%信頼区間	-8.4, 61.9	-29.0, 36.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-22.9
95%信頼区間		-71.1, 25.4
p 値		0.3425

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	13	19
平均 (標準偏差)	63.7 (22.0)	67.3 (50.3)
中央値	69.0	44.0
最小値, 最大値	35.0, 99.0	24.0, 221.0
ベースラインからの変化量		
データ数	13	19
平均 (標準偏差)	-22.6 (55.4)	-33.4 (101.1)
中央値	-22.0	-12.0
最小値, 最大値	-131.0, 42.0	-287.0, 199.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-31.7 (10.5)	-26.2 (8.9)
95%信頼区間	-53.0, -10.3	-44.2, -8.1
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		5.5
95%信頼区間		-22.6, 33.6
p 値		0.6929
Day 28		
実測値		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	36.2 (30.1)
中央値	--	31.0
最小値, 最大値	--	9.0, 148.0
ベースラインからの変化量		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	-64.5 (97.6)
中央値	--	-34.0
最小値, 最大値	--	-338.0, 126.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	--	-57.3 (5.5)
95%信頼区間	--	-68.6, -45.9
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		--
95%信頼区間		--
p 値		--

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
LDH (U/L)		
ベースライン		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	641.1 (448.6)	725.8 (521.0)
中央値	532.0	546.5
最小値，最大値	226.0, 1793.0	134.0, 1974.0
Day 4		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	902.8 (768.1)	781.5 (801.3)
中央値	708.0	537.5
最小値，最大値	223.0, 3475.0	157.0, 3651.0
ベースラインからの変化量		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	261.8 (700.9)	55.8 (756.2)
中央値	105.0	21.5
最小値，最大値	-868.0, 2692.0	-1478.0, 2252.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	209.4 (186.6)	76.2 (172.0)
95%信頼区間	-169.5, 588.2	-273.0, 425.4
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-133.2
95%信頼区間		-648.5, 382.1
p 値		0.6030

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	16	19
平均 (標準偏差)	524.6 (235.7)	453.8 (287.5)
中央値	493.0	354.0
最小値, 最大値	275.0, 1188.0	132.0, 1363.0
ベースラインからの変化量		
データ数	16	19
平均 (標準偏差)	-140.6 (442.7)	-274.4 (491.5)
中央値	-50.5	-49.0
最小値, 最大値	-1307.0, 405.0	-1625.0, 225.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-185.3 (59.9)	-258.0 (55.2)
95%信頼区間	-307.1, -63.5	-370.3, -145.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-72.7
95%信頼区間		-238.5, 93.1
p 値		0.3791
Day 10		
実測値		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	372.2 (129.8)	326.4 (147.6)
中央値	357.0	282.0
最小値, 最大値	209.0, 611.0	130.0, 663.0
ベースラインからの変化量		
データ数	17	19
平均 (標準偏差)	-268.8 (415.9)	-401.8 (489.7)
中央値	-139.0	-200.0
最小値, 最大値	-1392.0, 87.0	-1669.0, 33.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-321.2 (29.0)	-382.7 (26.9)
95%信頼区間	-380.6, -261.8	-437.7, -327.6
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-61.4
95%信頼区間		-142.8, 19.9
p 値		0.1327

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	12	19
平均 (標準偏差)	307.7 (104.0)	257.6 (88.7)
中央値	269.5	249.0
最小値, 最大値	212.0, 551.0	156.0, 561.0
ベースラインからの変化量		
データ数	12	19
平均 (標準偏差)	-421.3 (530.7)	-470.5 (528.1)
中央値	-225.5	-206.0
最小値, 最大値	-1573.0, 112.0	-1721.0, 27.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-414.9 (27.0)	-450.3 (22.5)
95%信頼区間	-470.4, -359.5	-496.7, -403.8
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-35.3
95%信頼区間		-107.8, 37.1
p 値		0.3258
Day 28		
実測値		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	208.7 (76.1)
中央値	--	201.0
最小値, 最大値	--	115.0, 463.0
ベースラインからの変化量		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	-519.4 (523.1)
中央値	--	-277.0
最小値, 最大値	--	-1761.0, -15.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	--	-499.1 (20.1)
95%信頼区間	--	-541.1, -457.1
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		--
95%信頼区間		--
p 値		--

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
CPK (U/L)		
ベースライン		
実測値		
データ数	17	20
平均 (標準偏差)	918.0 (873.2)	765.7 (839.8)
中央値	604.0	433.0
最小値，最大値	95.0, 2720.0	70.0, 3181.0
Day 4		
実測値		
データ数	16	20
平均 (標準偏差)	1346.9 (1813.1)	510.9 (592.7)
中央値	600.5	312.0
最小値，最大値	71.0, 6531.0	29.0, 2635.0
ベースラインからの変化量		
データ数	16	20
平均 (標準偏差)	382.9 (1395.5)	-254.9 (663.8)
中央値	96.0	-139.0
最小値，最大値	-1581.0, 3811.0	-2313.0, 908.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	473.6 (183.4)	-318.2 (163.3)
95%信頼区間	108.7, 838.5	-643.1, 6.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-791.8
95%信頼区間		-1282.5, -301.1
p 値		0.0019

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	15	19
平均 (標準偏差)	330.3 (490.8)	352.4 (654.7)
中央値	176.0	104.0
最小値, 最大値	18.0, 1905.0	26.0, 2484.0
ベースラインからの変化量		
データ数	15	19
平均 (標準偏差)	-677.5 (749.8)	-433.4 (1062.9)
中央値	-441.0	-325.0
最小値, 最大値	-2169.0, -14.0	-2944.0, 2167.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-581.8 (187.2)	-492.9 (166.5)
95%信頼区間	-954.1, -209.6	-824.1, -161.7
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		88.9
95%信頼区間		-411.6, 589.5
p 値		0.7247
Day 10		
実測値		
データ数	13	19
平均 (標準偏差)	241.8 (459.6)	191.9 (451.6)
中央値	91.0	63.0
最小値, 最大値	21.0, 1733.0	17.0, 2023.0
ベースラインからの変化量		
データ数	13	19
平均 (標準偏差)	-696.9 (714.0)	-593.9 (914.5)
中央値	-522.0	-320.0
最小値, 最大値	-2054.0, 143.0	-3025.0, 1069.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-661.3 (198.1)	-653.2 (167.3)
95%信頼区間	-1054.7, -268.0	-986.0, -320.4
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		8.2
95%信頼区間		-509.5, 525.8
p 値		0.9751

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	9	19
平均 (標準偏差)	274.0 (534.9)	91.7 (80.6)
中央値	46.0	68.0
最小値, 最大値	21.0, 1680.0	15.0, 336.0
ベースラインからの変化量		
データ数	9	19
平均 (標準偏差)	-855.6 (1294.3)	-694.1 (823.4)
中央値	-620.0	-448.0
最小値, 最大値	-2436.0, 1524.0	-3021.0, 13.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-676.0 (234.9)	-753.3 (167.4)
95%信頼区間	-1141.5, -210.5	-1086.4, -420.1
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-77.3
95%信頼区間		-651.9, 497.4
p 値		0.7902
Day 28		
実測値		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	59.5 (44.1)
中央値	--	41.0
最小値, 最大値	--	16.0, 183.0
ベースラインからの変化量		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	-726.3 (846.1)
中央値	--	-457.0
最小値, 最大値	--	-3114.0, -5.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	--	-785.4 (167.4)
95%信頼区間	--	-1118.6, -452.2
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		--
95%信頼区間		--
p 値		--

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
APTT (sec)		
ベースライン		
実測値		
データ数	16	20
平均 (標準偏差)	43.6 (9.3)	44.1 (11.8)
中央値	39.9	39.6
最小値，最大値	31.9, 66.1	28.6, 79.6
Day 4		
実測値		
データ数	16	20
平均 (標準偏差)	47.9 (27.8)	39.5 (10.3)
中央値	38.9	36.7
最小値，最大値	30.2, 142.2	27.5, 72.8
ベースラインからの変化量		
データ数	15	20
平均 (標準偏差)	5.3 (30.7)	-4.6 (14.0)
中央値	-1.7	-6.1
最小値，最大値	-30.9, 108.6	-36.1, 25.1
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	4.3 (5.1)	-4.6 (4.5)
95%信頼区間	-6.0, 14.6	-13.6, 4.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-8.9
95%信頼区間		-22.6, 4.8
p 値		0.1977

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	11	19
平均 (標準偏差)	38.1 (12.4)	34.0 (5.1)
中央値	33.3	35.4
最小値, 最大値	26.8, 64.1	25.3, 42.4
ベースラインからの変化量		
データ数	10	19
平均 (標準偏差)	-3.1 (12.6)	-10.5 (11.7)
中央値	-6.1	-9.8
最小値, 最大値	-16.8, 25.5	-42.9, 8.3
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-6.7 (2.1)	-10.2 (1.8)
95%信頼区間	-11.1, -2.3	-13.8, -6.6
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-3.5
95%信頼区間		-9.2, 2.2
p 値		0.2165
Day 10		
実測値		
データ数	11	19
平均 (標準偏差)	33.6 (10.8)	31.8 (5.6)
中央値	30.8	31.3
最小値, 最大値	21.6, 58.3	23.9, 45.6
ベースラインからの変化量		
データ数	10	19
平均 (標準偏差)	-11.8 (15.0)	-12.7 (12.6)
中央値	-12.9	-8.1
最小値, 最大値	-34.2, 24.7	-47.4, 5.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-12.0 (2.0)	-12.4 (1.7)
95%信頼区間	-16.1, -7.9	-15.9, -8.9
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-0.4
95%信頼区間		-5.8, 5.0
p 値		0.8772

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	6	19
平均 (標準偏差)	33.8 (11.2)	31.7 (7.2)
中央値	29.4	30.5
最小値, 最大値	27.2, 56.4	22.5, 56.1
ベースラインからの変化量		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	-7.1 (7.4)	-12.8 (13.4)
中央値	-6.1	-10.0
最小値, 最大値	-19.2, 0.7	-51.1, 7.1
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-11.8 (2.8)	-12.4 (1.9)
95%信頼区間	-17.5, -6.2	-16.3, -8.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-0.6
95%信頼区間		-7.4, 6.3
p 値		0.8627
Day 28		
実測値		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	29.8 (5.1)
中央値	--	28.5
最小値, 最大値	--	21.7, 41.0
ベースラインからの変化量		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	-14.6 (13.6)
中央値	--	-10.2
最小値, 最大値	--	-54.6, 6.3
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	--	-14.4 (1.7)
95%信頼区間	--	-18.2, -10.5
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		--
95%信頼区間		--
p 値		--

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
フェリチン (ng/mL)		
ベースライン		
実測値		
データ数	7	20
平均 (標準偏差)	7086.4 (4894.2)	10957.9 (19933.1)
中央値	6874.0	2710.8
最小値，最大値	1240.0, 13500.0	66.0, 83302.0
Day 4		
実測値		
データ数	6	20
平均 (標準偏差)	7724.5 (12623.7)	7635.5 (8629.3)
中央値	2742.5	4971.6
最小値，最大値	427.0, 33191.0	151.0, 26227.0
ベースラインからの変化量		
データ数	1	20
平均 (標準偏差)	26317.0	-3322.4 (14173.0)
中央値	--	35.6
最小値，最大値	--	-57075.0, 9591.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	23059.4 (4448.8)	-3371.4 (971.1)
95%信頼区間	14122.3, 31996.4	-5339.7, -1403.1
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-26430.8
95%信頼区間		-35582.2, -17279.3
p 値		0.0000

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 7		
実測値		
データ数	5	19
平均 (標準偏差)	6268.7 (6921.5)	3313.1 (4387.8)
中央値	3750.0	1966.0
最小値, 最大値	450.0, 16838.0	91.5, 18926.0
ベースラインからの変化量		
データ数	1	19
平均 (標準偏差)	9964.0	-8113.7 (18848.1)
中央値	--	-1074.0
最小値, 最大値	--	-76365.0, 1080.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	6674.8 (4287.4)	-7957.4 (987.1)
95%信頼区間	-1896.7, 15246.4	-9955.0, -5959.8
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-14632.3
95%信頼区間		-23444.2, -5820.3
p 値		0.0015
Day 10		
実測値		
データ数	2	19
平均 (標準偏差)	6408.5	1631.0 (1840.7)
中央値	6408.5	848.6
最小値, 最大値	3338.0, 9479.0	46.6, 6885.8
ベースラインからの変化量		
データ数	1	19
平均 (標準偏差)	2605.0	-9795.7 (19323.2)
中央値	--	-1761.0
最小値, 最大値	--	-78553.0, 402.0
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-732.9 (3847.8)	-9588.1 (994.1)
95%信頼区間	-8397.7, 6931.9	-11600.4, -7575.8
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-8855.2
95%信頼区間		-16794.7, -915.7
p 値		0.0293

表 2.7.3.6-16 PS マッチング (1：1) 後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値の要約 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

臨床検査 時期 種別 統計量	JP322 観察研究 (ファビピラビル 非投与例，N=17)	JP321 試験 (ファビピラビル 投与例，N=20)
Day 15		
実測値		
データ数	7	19
平均 (標準偏差)	941.3 (587.5)	778.8 (691.4)
中央値	809.0	576.0
最小値，最大値	332.0, 2090.0	19.7, 2704.1
ベースラインからの変化量		
データ数	3	19
平均 (標準偏差)	-5375.4 (4172.0)	-10647.9 (20000.6)
中央値	-6065.0	-2353.5
最小値，最大値	-9159.7, -901.6	-81329.0, 193.7
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	-9478.4 (2568.7)	-10407.2 (997.0)
95%信頼区間	-14692.5, -4264.3	-12426.2, -8388.2
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		-928.8
95%信頼区間		-6543.0, 4685.3
p 値		0.7391
Day 28		
実測値		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	394.5 (299.8)
中央値	--	301.0
最小値，最大値	--	5.4, 987.6
ベースラインからの変化量		
データ数	0	19
平均 (標準偏差)	--	-11032.2 (20248.6)
中央値	--	-2801.7
最小値，最大値	--	-82682.0, 84.4
ベースラインからの調整済み変化量 [a]		
最小二乗平均 (標準誤差)	--	-10770.2 (998.1)
95%信頼区間	--	-12792.1, -8748.2
最小二乗平均の差 (対 JP322 観察研究)		--
95%信頼区間		--
p 値		--

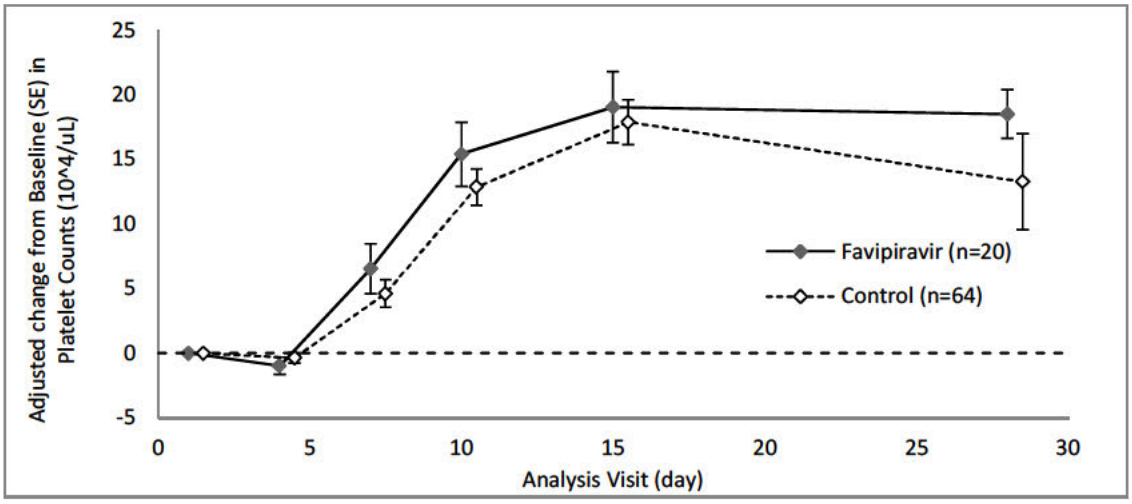
[a] 各臨床検査値のベースラインからの変化を応答変数とし，患者群を固定効果，ベースライン値，観察時期，年齢及び発症から投与 (JP322 観察研究では発症から入院治療) 開始までの日数を共変量とし，患者群と観察時期の交互作用を加えた MMRM による推定値。

添付資料 5.3.5.3.1 の表 E-6 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-9 PS マッチング (1:1) 前後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験 対 JP322 観察研究)

血小板数

マッチング前



マッチング後

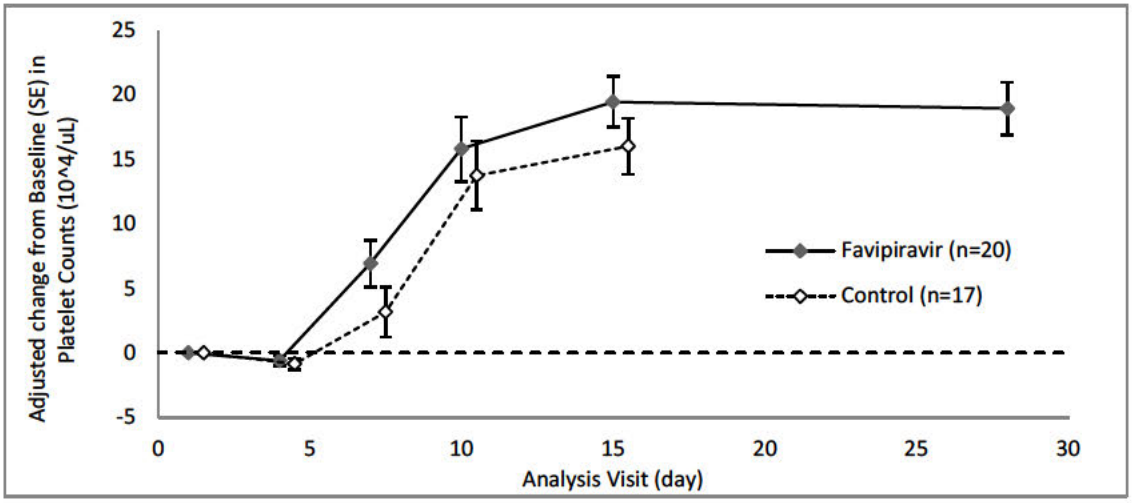
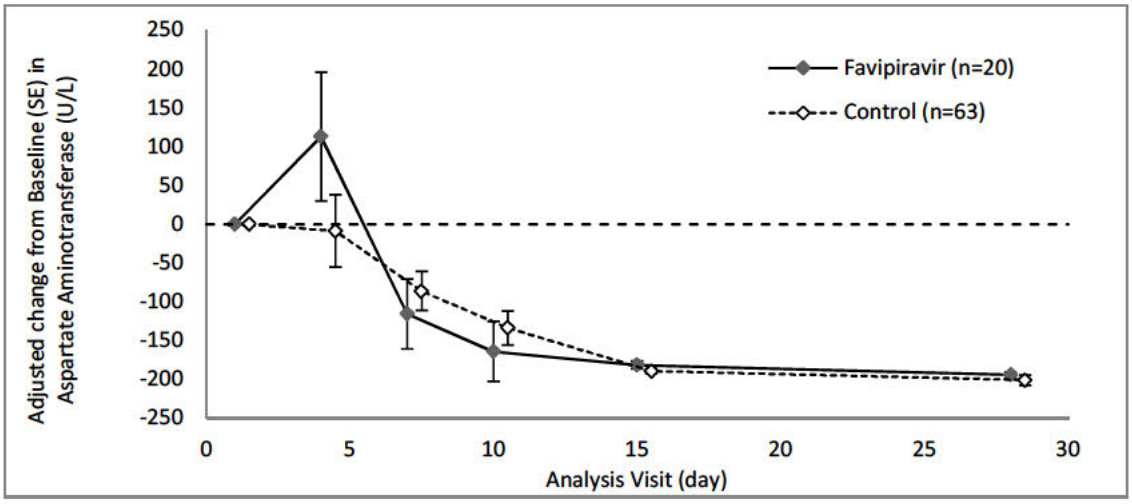


図 2.7.3.6-9 PS マッチング (1:1) 前後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

AST

マッチング前



マッチング後

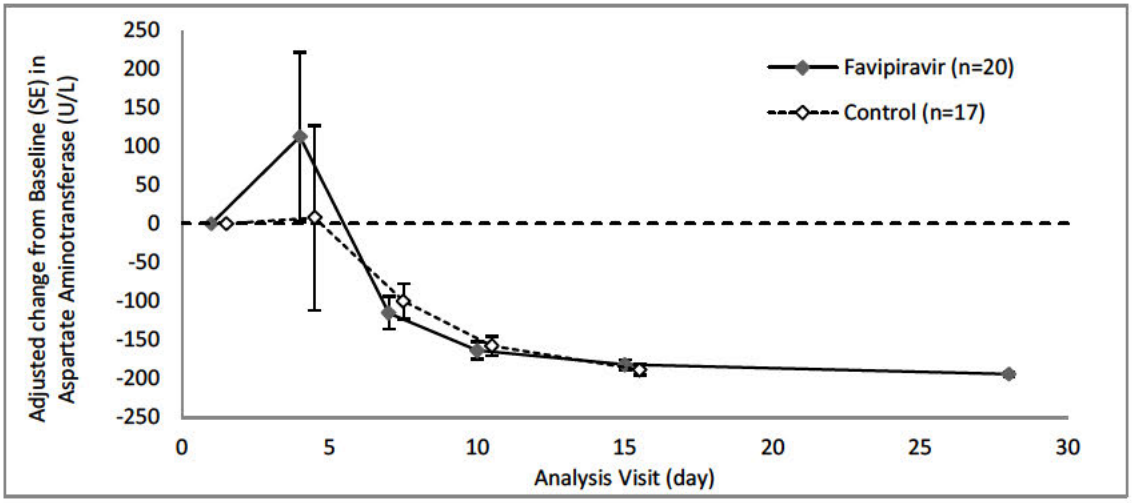
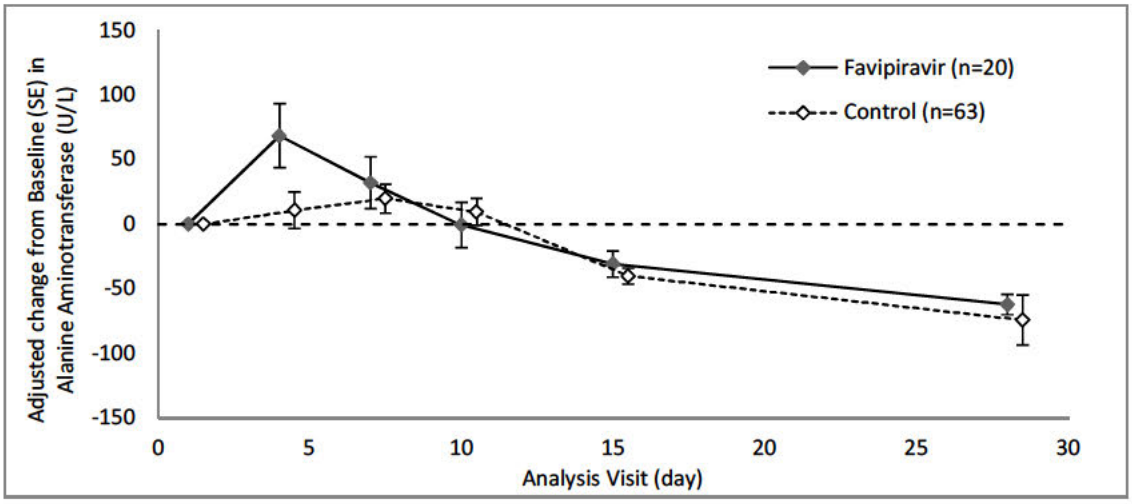


図 2.7.3.6-9 PS マッチング (1:1) 前後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

ALT

マッチング前



マッチング後

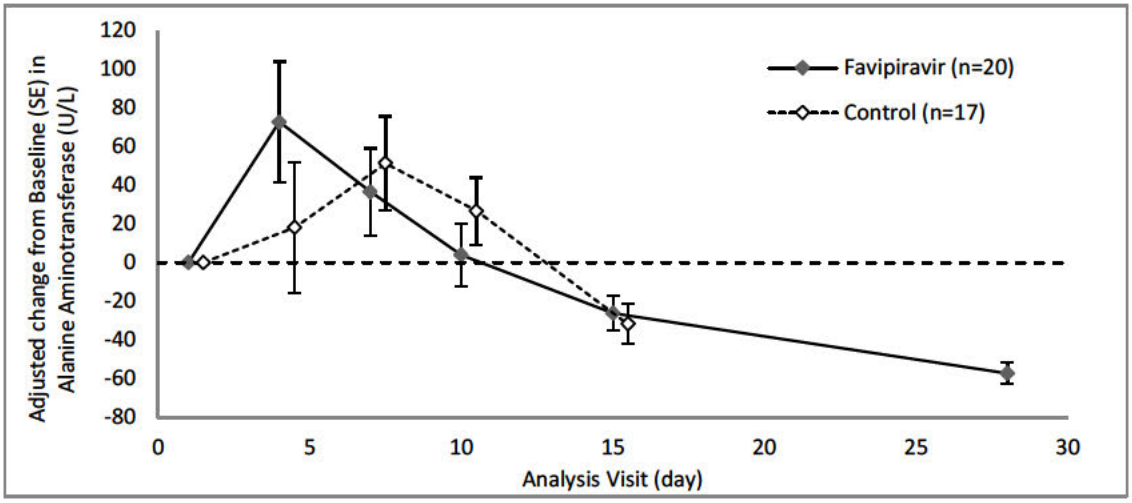
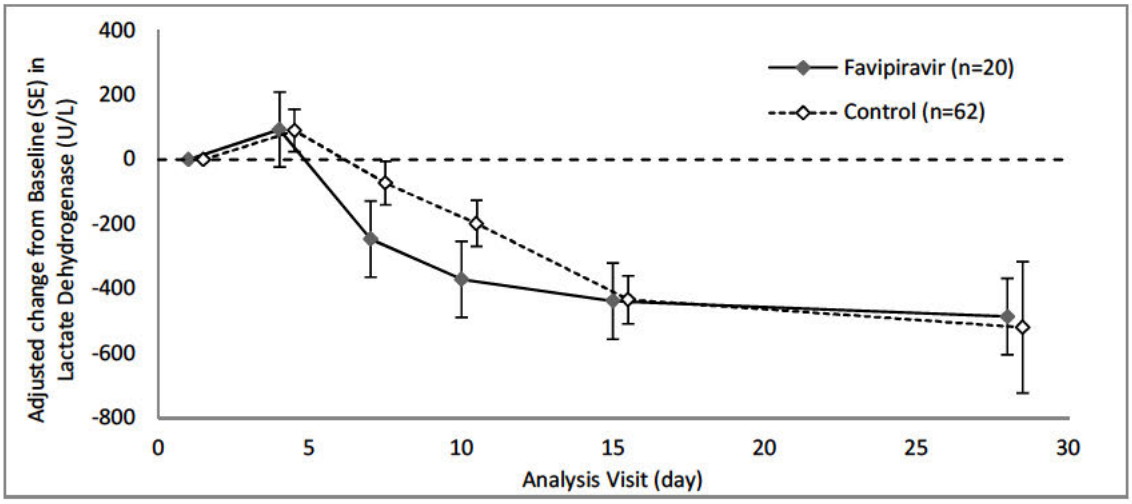


図 2.7.3.6-9 PS マッチング (1:1) 前後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

LDH

マッチング前



マッチング後

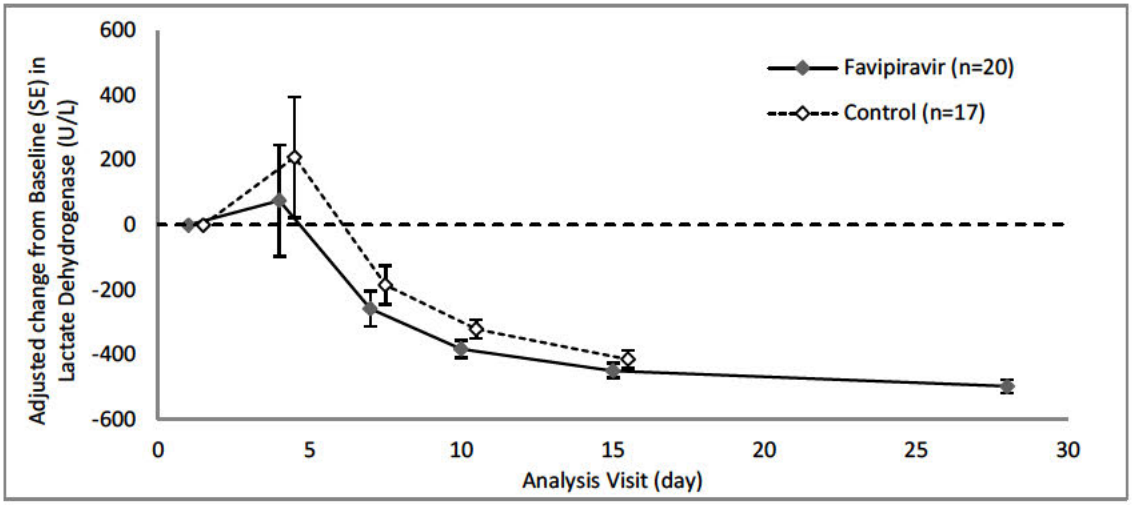
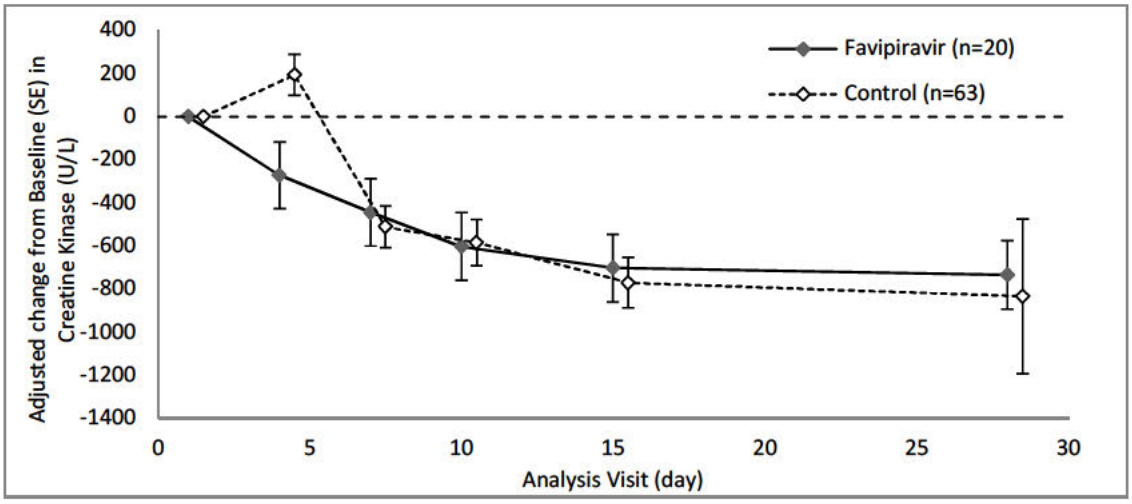


図 2.7.3.6-9 PS マッチング (1:1) 前後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

CPK

マッチング前



マッチング後

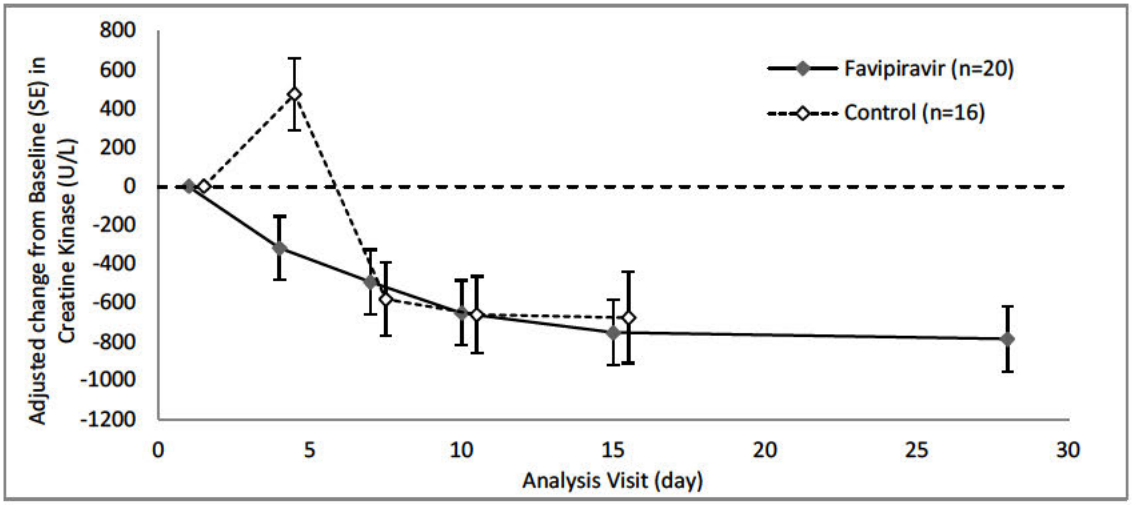
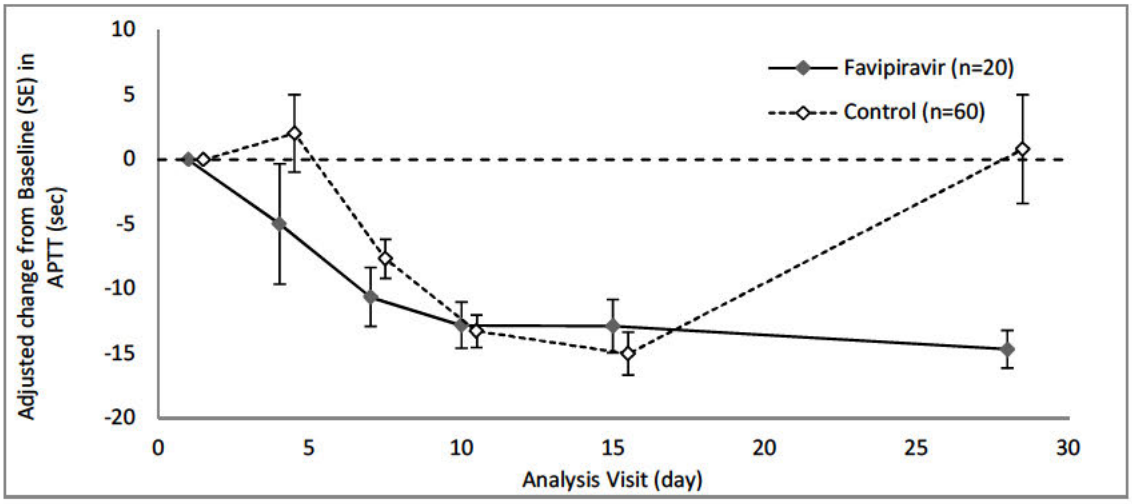


図 2.7.3.6-9 PS マッチング (1:1) 前後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

APTT

マッチング前



マッチング後

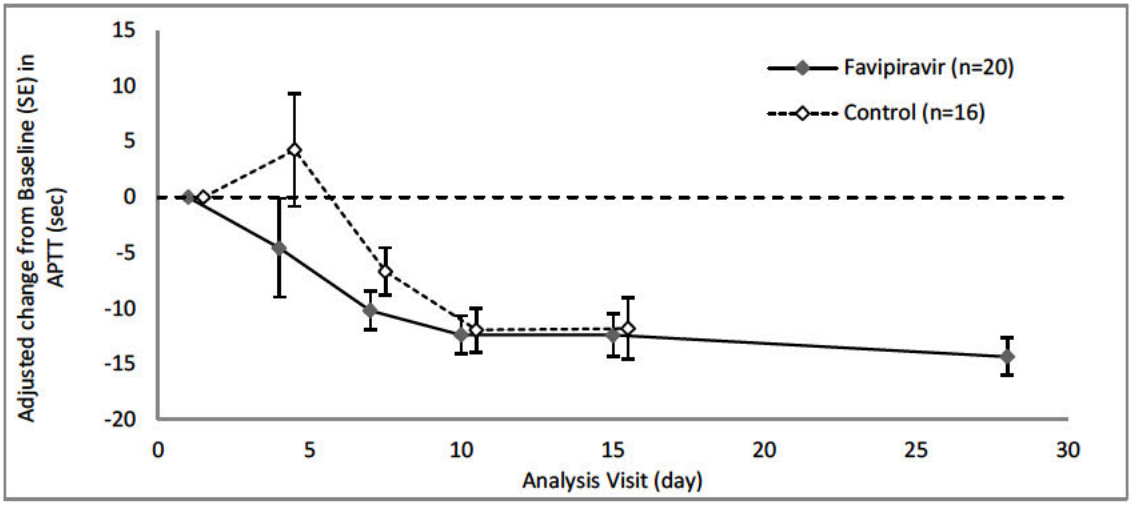
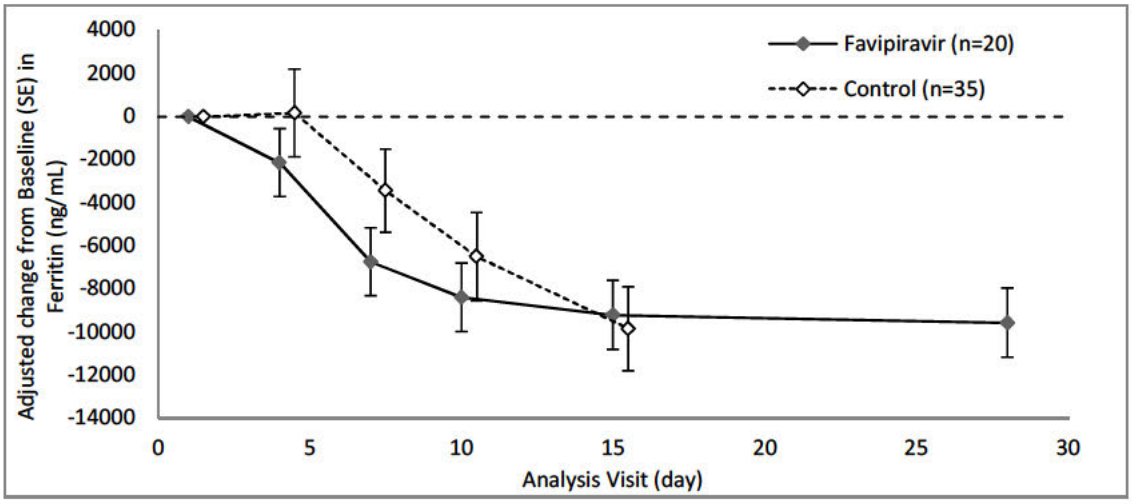


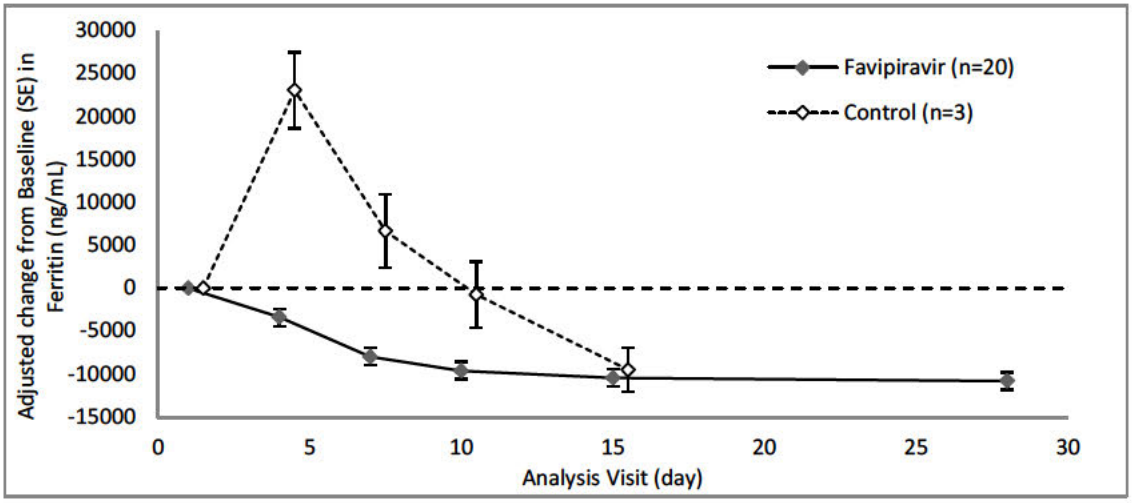
図 2.7.3.6-9 PS マッチング (1:1) 前後の患者背景で調整した生存患者の各臨床検査値のベースラインからの変化の経時推移 (JP321 試験 対 JP322 観察研究) (続き)

フェリチン

マッチング前



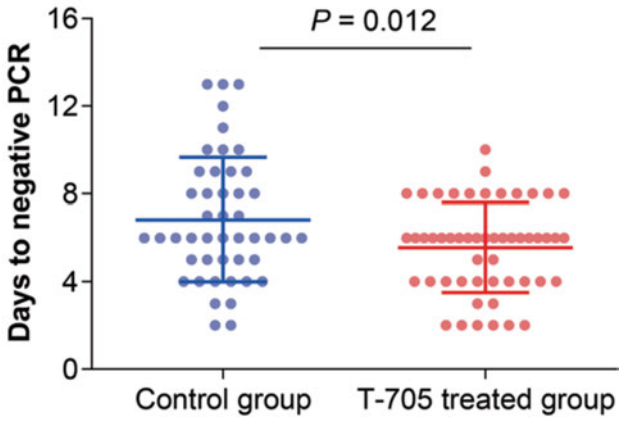
マッチング後



ベースラインからの調整済み変化量は，ベースラインからの変化を応答変数とした MMRM による各観察時期の LS mean とした。MMRM の説明変数は，ベースライン値，観察時期 (カテゴリカル変数)，年齢，発症から投与 (JP322 観察研究では発症から入院治療) 開始までの日数とした

添付資料 5.3.5.3.1 の図 E-2 及び図 E-3 より抜粋，改変

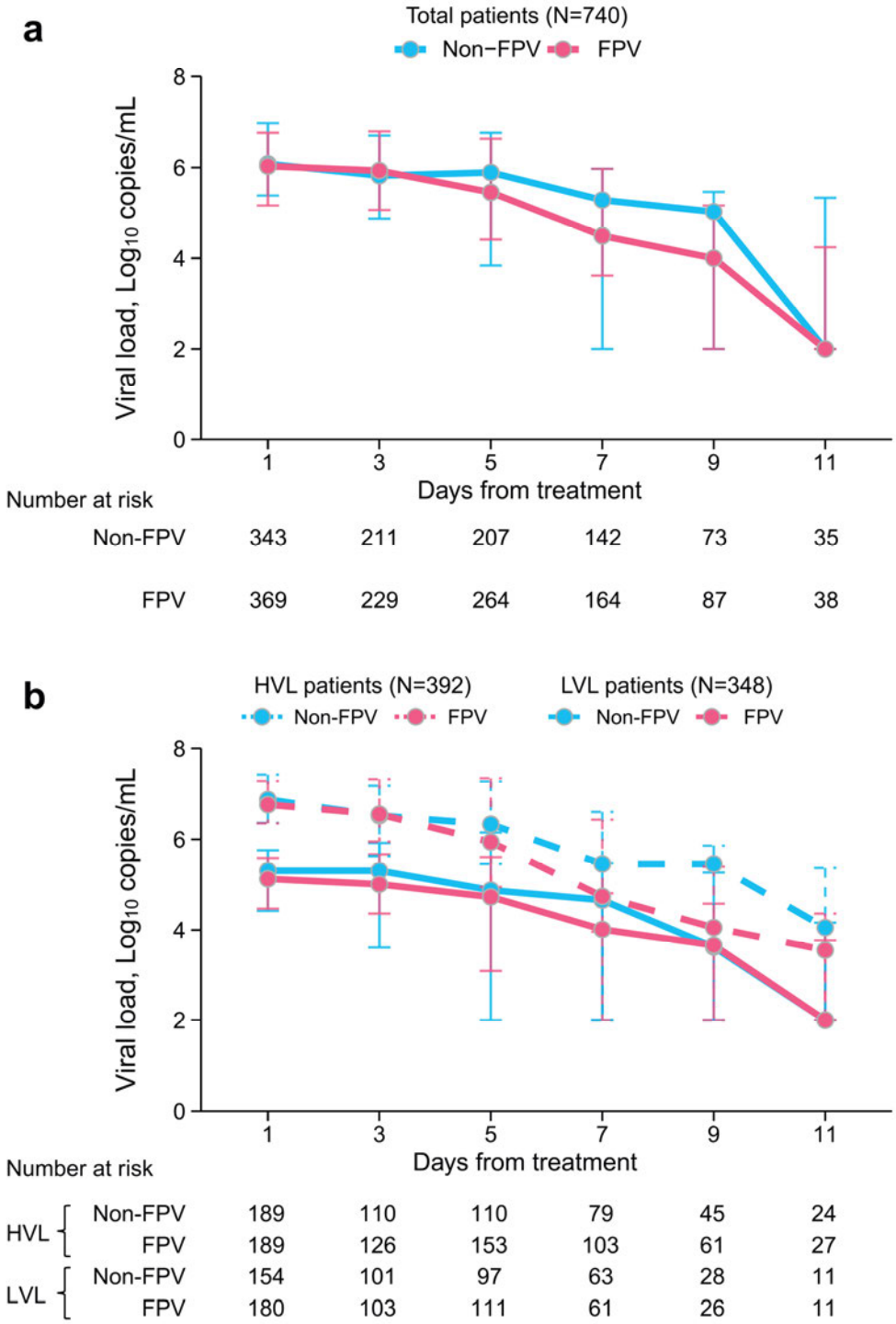
図 2.7.3.6-10 SFTSV 陰性化までの時間 (単盲検ランダム化試験)



点：個々の患者の RT-PCR 検査で SFTSV が陰性化するまでの時間，横線：平均及び標準偏差
Control group：コントロール群，T-705 treated group：ファビピラビル群
t 検定による p 値を示した

Li らの論文 [5]の Fig. 5 より抜粋，改変

図 2.7.3.6-11 SFTSV ゲノム量の推移 (データベース統合解析)



Non-FPV：非投与例，FPV：ファビピラビル投与例，HVL patients：高ウイルス量サブグループ (入院時の SFTSV ゲノム量が 1×10^6 copies/mL 超)，LVL patients：低ウイルス量サブグループ (入院時の SFTSV ゲノム量が 1×10^6 copies/mL 以下)
a：SFTSV ゲノム量が測定された患者全体での推移，b：SFTSV ゲノム量サブグループ (HVL patients，LVL patients) 別の推移，いずれも中央値 [誤差範囲 (エラーバー) は 95%信頼区間を示した]
Yuan らの論文 [6]の Fig. 4 より抜粋，改変

参考文献

1) 谷 英樹, 福士 秀悦, 福間 藍子, 谷口 怜, 吉河 智城, 宇田 晶彦, ほか. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス増殖におけるファビピラビル (T-705) の抑制効果. 第 25 回抗ウイルス療法学会総会抄録. 2015;東京.
2) Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, et al. Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. mSphere. 2016;1:e00061-15. doi: 10.1128/mSphere.00061-15
3) 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
4) 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
5) Li H, Jiang XM, Cui N, Yuan C, Zhang SF, Lu QB, et al. Clinical effect and antiviral mechanism of T-705 in treating severe fever with thrombocytopenia syndrome. Signal Transduct Target Ther. 2021;6:145. doi: 10.1038/s41392-021-00541-3
6) 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
7) 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.
8) 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.
9) Wang L, Zou Z, Hou C, Liu X, Jiang F, Yu H. Score risk model for predicting severe fever with thrombocytopenia syndrome mortality. BMC Infect Dis. 2017;17:42. doi: 10.1186/s12879-016-2111-0
10) Jia B, Yan X, Chen Y, Wang G, Liu Y, Xu B, et al. A scoring model for predicting prognosis of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11:e0005909. doi: 10.1371/journal.pntd.0005909
11) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会, 編集. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京: 株式会社協和企画; 2015.
12) 朝倉 英策, 高橋 芳右, 内山 俊正, 江口 豊, 岡本 好司, 川杉 和夫, ほか. 日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案. 日本血栓止血学会誌. 2014:25:629-46.
13) 渡辺 彰, 徳江 豊, 青木 信樹, 松本 哲朗, 柳原 克紀, 比嘉 太, ほか. 社団法人 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 最終報告 (確定版)「抗微生物薬安全性評価基準」. 日本化学療法学会雑誌. 2010;58:484-93.
14) Chinese Clinical Trial Resistry [Internet]. [cited 2023 Jul 7]. Available from:

https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=37685 Registry number: ChiCTR1900023350