目次

表 2.7.6-1 臨床試験一覧 2
2.7.6.1 22 日間投与試験 (JP120 試験) の概要 7
2.7.6.2 追加高用量反復投与試験 (JP118 試験) の概要 29
2.7.6.3 肝機能障害患者 PK 試験 (US109 試験) の概要 70
2.7.6.4 腎機能障害患者 PK 試験 (US120 試験) の概要 104
2.7.6.5 トリアゾラム/メトホルミン併用試験 (JP126 試験) の概要 133
2.7.6.6 SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) の概要 164
2.7.6.7 後方観察研究 (JP322 観察研究) の概要 202
2.7.6.8 COVID-19 アダプティブ試験 (JP324 試験) の概要 230
2.7.6.9 COVID-19 臨床第 III 相試験 (JP325 試験) の概要 290
2.7.6.10 医師主導臨床研究の概要 329

表 2.7.6-1 臨床試験一覧

CTD 番号 試験の 種類	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 用法・用量，投与期間 (投与経路)	被験者数 又は患者数	対象	試験の 進行状況 報告書の種類
2.7.6.1 薬物動態	JP120	5.3.3.1.1	健康成人男子を対象として，ファビピラビルを 1 日目から 22 日目朝まで反復投与し，薬物動態，安全性及び忍容性を検討する	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	T-705a 錠[200] ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2～21 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回，22 日目は 800 mg を 1 回，又はプラセボを合計 22 日間経口投与	10 名 (ファビピラビル 8 名及びプラセボ 2 名)	健康成人男子 (20 歳以上 39 歳以下)	完了 完全な報告書
2.7.6.2 薬物動態	JP118	5.3.3.1.2	健康成人男子を対象として，ファビピラビルを 1 日目から 6 日目朝まで反復投与し，薬物動態，安全性及び忍容性を検討する	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	T-705a 錠[200] コホート 1： ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1600 mg を 2 回，2～5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，6 日目は 400 mg を 1 回，又はプラセボを合計 6 日間経口投与 コホート 2： ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2～5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回，6 日目は 600 mg を 1 回，又はプラセボを合計 6 日間経口投与 コホート 3： ファビピラビルを 1 日目初回は 1600 mg，1 日目 2～3 回目は 1 回 400 mg，2～5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 3 回，6 日目は 400 mg を 1 回，又はプラセボを合計 6 日間経口投与 コホート 4： ファビピラビルを 1 日目初回は 2000 mg，1 日目 2～3 回目は 1 回 400 mg，2～5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 3 回，6 日目は 400 mg を 1 回，又はプラセボを合計 6 日間経口投与	32 名 (ファビピラビル 24 名及びプラセボ 8 名)	健康成人男子 (20 歳以上 39 歳以下)	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 臨床試験一覧 (続き)

CTD 番号 試験の 種類	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 用法・用量，投与期間 (投与経路)	被験者数 又は患者数	対象	試験の 進行状況 報告書の種類
2.7.6.3 薬物動態	US109	5.3.3.3.1	パート 1： 軽度及び中等度肝機能障害患者とそれら被験者の年齢，体重，性別及び人種をマッチングさせた健康被験者との投与 1 及び 5 日目のファビピラビルの血中曝露量を比較する パート 2： 重度肝機能障害患者とそれら被験者の年齢，体重，性別及び人種をマッチングさせた健康被験者との投与 1 及び 3 日目のファビピラビルの血中曝露量を比較する	オープン ラベル 並行群間	T-705a 錠[200] パート 1： ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1200 mg を 2 回，2～5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回， 合計 5 日間経口投与 パート 2： ファビピラビル 800 mg を 1 回経口投与 又は 1 日目は 1 回 800 mg を 2 回，2～3 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，合計 3 日間経口投与	36 名	Child-Pugh 分類の合計ポイント数で分類した軽度，中等度，重度の肝機能障害患者及びこれらの肝機能障害患者にマッチングさせた健康被験者 (19 歳以上 69 歳以下)	完了 完全な報告書
2.7.6.4 薬物動態	US120	5.3.3.3.2	軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者と正常腎機能の健康被験者を対象に，ファビピラビル及びその代謝物の血漿中薬物動態を比較する	オープン ラベル 並行群間	T-705a 錠[200] グループ A： ファビピラビル 1800 mg を 1 回経口投与 グループ B，C 及び D： ファビピラビル 1200 mg 又は 1800 mg を 1 回経口投与	27 名	Cockcroft-Gault 式により算出した CLcr で分類した軽度，中等度，重度の腎機能障害患者及びこれらの腎機能障害患者にマッチングさせた健康被験者 (18 歳以上 79 歳以下)	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 臨床試験一覧 (続き)

CTD 番号 試験の 種類	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 用法・用量，投与期間 (投与経路)	被験者数 又は患者数	対象	試験の 進行状況 報告書の種類
2.7.6.5 薬物動態	JP126	5.3.3.4.1	健康成人を対象に，トリアゾラム及びメトホルミン塩酸塩の薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響を検討する	非盲検 上乗せ	T-705a 錠 200 mg コホート 1 1 日目はトリアゾラム 0.25 mg を 1 回経口投与，3 日目はファビピラビル 1800 mg を 2 回経口投与，4 日目はファビピラビル 800 mg を 2 回経口投与，トリアゾラム 0.25 mg を 1 回経口投与 コホート 2 1 日目はメトホルミン塩酸塩 250 mg を 1 回経口投与，3 日目はファビピラビル 1800 mg を 2 回経口投与，4 日目はファビピラビル 800 mg を 2 回経口投与，メトホルミン塩酸塩 250 mg を 1 回経口投与	24 名	日本人健康成人男子 (20 歳以上 39 歳以下)	完了 完全な報告書
2.7.6.6 有効性	JP321	5.3.5.1.1	SFTS 患者を対象に SFTS に対する有効性を検証する	オープン ラベル 多施設共同 既存対照	T-705a 錠[200] 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，合計 10 日間経口投与	30 名	SFTS 患者 (20 歳以上 85 歳未満)	完了 完全な報告書
2.7.6.7 観察研究	JP322	5.3.5.4.1	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 試験の比較対照とする	多施設共同 後ろ向き観察研究	なし	78 名	2013 年 3 月から 2017 年 9 月までに JP321 試験の実施医療機関で入院治療を受けた SFTS 患者 (成人)	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 臨床試験一覧 (続き)

CTD 番号 試験の 種類	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 用法・用量，投与期間 (投与経路)	被験者数 又は患者数	対象	試験の 進行状況 報告書の種類
2.7.6.8 有効性	JP324	5.3.5.4.3	非重篤な肺炎を有する COVID-19 患者を対象に，肺炎の標準治療にファビピラビルを追加した際の有効性を検証する	アダプティブ 単盲検 ランダム化 多施設共同 標準治療対照	T-705a 錠 A (ファビピラビル 200 mg を含有) 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，又はプラセボを最長 13 日間経口投与	156 名 (ファビピラビル群 107 名，コントロール群 49 名)	非重篤な肺炎を合併した COVID-19 患者 (20 歳以上 74 歳以下)	完了 完全な報告書
2.7.6.9 有効性	JP325	5.3.5.4.4	重症化リスク因子をもつ発症早期 COVID-19 患者を対象に，ファビピラビルの重症化抑制効果を検証する	層別ランダム化 多施設共同 二重盲検 プラセボ対照	T-705a 錠 200 mg 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，又はプラセボを合計 10 日間経口投与	84 名 (ファビピラビル群 41 名，プラセボ群 43 名)	重症化リスク因子をもつ発症早期 COVID-19 患者 (20 歳以上)	完了 完全な報告書

CL_{cr}：クレアチニンクリアランス
SFTS：重症熱性血小板減少症候群
COVID-19：SARS-CoV-2 感染症
JP120 試験：22 日間投与試験
JP118 試験：追加高用量反復投与試験
US109 試験：肝機能障害患者 PK 試験
US120 試験：腎機能障害患者 PK 試験
JP126 試験：トリアゾラム/メトホルミン併用試験
JP321 試験：SFTS 臨床第 III 相試験
JP322 観察研究：後方観察研究
JP324 試験：COVID-19 アダプティブ試験
JP325 試験：COVID-19 臨床第 III 相試験

表 2.7.6-2 有効性評価の参考とした臨床研究の一覧

CTD 番号 研究の種類	研究番号	研究報告書の添付場所	研究の目的	研究デザイン 及び 対照の種類	被験薬 用法・用量，投与期間 (投与経路)	被験者数 又は患者数	対象	研究の 進行状況 報告書の種類
2.7.6.10 医師主導 臨床研究	-	-	SFTS 患者を対象に，ファビピラビルを第 1 期では 10～14 日間，第 2 期では 7～14 日間経口投与し，その有効性及び安全性を検討する	多施設共同 非盲検 非対照	アビガン錠 200 mg 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，第 1 期では 10～14 日間，第 2 期では 7～14 日間経口投与	26 名	SFTS 患者 (20 歳以上)	完了 公表文献 [a)]

-：該当なし
SFTS：重症熱性血小板減少症候群
[a)] 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

2.7.6.1　JP120 試験の概要

試験名：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–

2.7.6.1.1　試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	健康成人男子を対象として，ファビピラビルを 1 日目から 22 日目朝まで反復投与し，薬物動態，安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	ランダム化，プラセボ対照，二重盲検法
治験方法	(1)　投与群 適格性を確認した健康成人男子 8 名をファビピラビル投与に，2 名をプラセボ投与にランダムに割り付け，以下のようにファビピラビル又はプラセボを 22 日間投与した。 1) ファビピラビル投与： 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 回経口投与した。 2) プラセボ投与： プラセボを 1 日目は 1 回 9 錠を 2 回, 2 日目から 21 日目は 1 回 4 錠を 1 日 2 回，22 日目は 4 錠を 1 回経口投与した。 [用法・用量の設定根拠] 本治験では，インフルエンザウイルス以外のウイルス感染症に対してファビピラビルを使用することを前提に，インフルエンザウイルス感染症の承認用法及び用量の総投与期間である 5 日間を超える投与期間での安全性を，健康成人男子を対象に検討することを目的とした。 ファビピラビルは *in vitro* 又は *in vivo* でフィロウイルス科，アレナウイルス科及びブニヤウイルス目のウイルスへ効果を示すことが報告されている。オルソミクソ科に属するインフルエンザウイルス A 型の 50%効果濃度 (EC_{50}) が 0.01～0.94 μg/mL であるのに対して，フィロウイルス科のエボラウイルス，アレナウイルス科のフニンウイルス及びブニヤウイルス科のクリミア・コンゴ出血熱ウイルスに対する EC_{50} は，それぞれ 10.5 μg/mL，0.8～3.0 μg/mL 及び 1.1 μg/mL と，インフルエンザウイルスに比べて高値である。そのため，これまでにファビピラビルをヒトに 1 日 2 回投与して安全性を確認した最高用量である，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) を本治験の用量とした。投与期間は，上記ウイルスの潜伏期間を考慮して 22 日間とした。

項目	内容
治験方法 (続き)	(2) 治験スケジュール 観察・検査スケジュールを以下に示した。

観察・検査スケジュール

項目＼実施時期		治験期間													
		-21～-2日目[a]	-1日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	12日目
同意取得		●													
被験者背景		●	●												
服薬状況	朝			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	夕			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
薬物濃度測定用採血				●	●			●	●			●			●
臨床所見		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査[b]		●	●[c]			●			●[c]			●			●[c]
免疫学的検査[d]		●													
感染性疾患検査(インフルエンザ病原検査)			●												
尿中薬物乱用検査		●													
尿中 NMN 及び代謝物		●													
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
12 誘導心電図		●	●	●		●			●			●			●
有害事象評価期間				←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
入院期間			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

観察・検査スケジュール (続き)

項目＼実施時期		治験期間												
		13日目	14日目	15日目	16日目	17日目	18日目	19日目	20日目	21日目	22日目	23日目	24日目	29日目
同意取得														
被験者背景														
服薬状況	朝	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
	夕	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
薬物濃度測定用採血				●			●			●	●	●	●	●
臨床所見		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査[b]				●			●[c]				●		●[c]	●[c]
免疫学的検査[d]														
感染性疾患検査(インフルエンザ病原検査)														
尿中薬物乱用検査														
尿中 NMN 及び代謝物														
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
12 誘導心電図				●			●				●			●
有害事象評価期間		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
入院期間		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	

入院中に治験を中止する場合は，中止日に規定した観察及び検査 (指定の項目がなくても臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は必須) を実施し，可能な限り事後検査 (29 日目の観察・検査) を実施した

[a] スクリーニング期間

[b] 免疫学的検査，感染性疾患検査，尿中薬物乱用検査，尿中 NMN 及び代謝物を除く

[c] 内分泌検査を含む

[d] HBs 抗原，HBc 抗体，HAV-IgM 抗体，HCV 抗体，HIV 抗体，梅毒トレポネーマ抗体，梅毒脂質抗体検査

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法
(続き)</td><td>(3) 薬物濃度測定用検体の採取
ファビピラビルの血漿中濃度測定用として，1 日目に 10 回 [治験薬朝投与前，朝投与 30，45 分，1，1.5，2，4，6，12 (治験薬夕投与前)，13 時間後 (治験薬夕投与 1 時間後)]，2 日目に 2 回 (治験薬朝投与前，治験薬夕投与前)，5，6 日目に各 3 回 [治験薬朝投与前，朝投与 2，12 時間後 (治験薬夕投与前)]，9 日目に 2 回 (治験薬朝投与前，治験薬夕投与前)，12 日目に 10 回 [治験薬朝投与前，朝投与 30，45 分，1，1.5，2，4，6，12 (治験薬夕投与前)，13 時間後 (治験薬夕投与 1 時間後)]，15 日目に 2 回 (治験薬朝投与前，治験薬夕投与前)，18 日目に 3 回 [治験薬朝投与前，朝投与 2，12 時間後 (治験薬夕投与前)]，21 日目に 2 回 (治験薬朝投与前，治験薬夕投与前)，22 日目に 11 回 (治験薬朝投与前，朝投与 30，45 分，1，1.5，2，4，6，12，24，48 時間後)，29 日目に 1 回の計 49 回採血した。

血漿中濃度測定用採血時期
<table>
<tr><th>実施時間 (hr)
実施時期</th><th>0</th><th>0.5</th><th>0.75</th><th>1</th><th>1.5</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th><th>12</th><th>13</th><th>24</th><th>48</th></tr>
<tr><td>1 日目</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>5，6 日目</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>9 日目</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 日目</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>15 日目</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>18 日目</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>21 日目</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>22 日目</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
0 hr の採血は治験薬朝投与前，12 hr の採血は治験薬夕投与前
上記に加え，29 日目 (事後検査来院時) に 1 回採血</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>22 日間 (投与回数：43 回)</td></tr>
</table>

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	以下の選択基準に合致し，除外基準に抵触しない健康成人男子 (1) 選択基準 1) スクリーニング時に満たすべき基準 a) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 39 歳以下 b) BMI が 18.5 以上 30 kg/m^2 未満の範囲内にあり，かつ体重が 56 kg 以上の者 c) 臨床検査，バイタルサイン，心電図及びその他臨床所見から治験責任医師又は治験分担医師により健康であると判断された者 d) 本治験の内容を理解した上で参加に自発的に志願し，自らによる文書同意の取得が可能な者 2) 治験薬投与開始 1 日前に満たすべき基準 a) 治験薬投与開始前 90 日間，喫煙又はニコチン含有製品を摂取していない者 b) 臨床検査，バイタルサイン，心電図及びその他臨床所見から治験責任医師又は治験分担医師により健康であると判断された者 c) 治験薬投与終了から 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可能な者 (2) 除外基準 1) スクリーニング時に除外すべき基準 a) 2 年以内の薬物依存又はアルコール依存の既往あるいは現病歴を有する者 b) 薬剤アレルギー又は薬剤に対する異常反応の既往を有する者 c) 尿中薬物乱用検査で陽性反応を示した者 d) 血清尿酸値が施設上限値を超える者 e) 収縮期血圧 (座位) が 90 mmHg 未満の者又は 140 mmHg を超える者 f) 拡張期血圧 (座位) が 40 mmHg 未満の者又は 90 mmHg を超える者 g) 心電図 PR 時間 (PR 間隔) が 210 msec を超える者 h) 心電図 QT 時間 (QT) 補正間隔 (QTc) が 450 msec を超える者 i) クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 推定値が 80 mL/min 未満の者 j) HIV，梅毒，肝炎 (B 型又は C 型) ウイルスに対する血液検査でいずれかの項目に陽性反応を示した者 k) A 型肝炎に罹患中の者 l) 遺伝性キサンチン尿症又は低尿酸症 (1 mg/dL 未満) と診断されたことのある者 m) 尿路結石と診断されたことのある者 n) ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	2) 治験薬投与開始 1 日前に除外すべき基準 a) 消化器，皮膚，腎臓，肝臓，神経，血液，内分泌，がん，呼吸器，免疫，精神，循環器又はその他の診療科の既往で，治験薬の安全性及び薬物動態の評価に影響を与えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 b) 吸収・分布・代謝・排泄に影響を及ぼすと考えられる手術歴又は医学的な状況下にあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 c) 投与開始前 14 日以内に，何らかの薬剤 (処方薬，一般用薬及び漢方薬を含む) を使用した者 d) 治験薬投与前 30 日以内に 200 mL 又は 90 日以内に 400 mL を超える採血 (献血又は成分献血) を行った者 e) ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 f) インフルエンザ病原検査で陽性反応を示した者 g) 投与開始前 30 日以内に，ダイエット食品などを用いて体重制限を行った者 h) 投与開始前 120 日以内に治験に参加した者 i) 過去にファビピラビルの投与を受けた者 3) 治験薬投与前に除外すべき基準 a) 治験責任医師又は治験分担医師が，治験対象として不適当と判断した者 [除外基準 1) l) の設定根拠] ファビピラビルの代謝にはアルデヒドオキシダーゼ (AO) が主に関与し，キサンチンオキシダーゼ (XO) が一部関与する。XO が欠損した遺伝性キサンチン尿症患者又は低尿酸症患者では，ファビピラビルの代謝が低下して血漿中濃度が上昇する可能性があるため設定した。
被験者数	計画時： 組入れ被験者数：ファビピラビル 8 名，プラセボ 2 名，計 10 名 ただし，投与終了時までに本人の都合により中止した被験者が 3 名以上の場合は新たに被験者を追加可能とした。 解析時： 組入れ被験者数：ファビピラビル 8 名，プラセボ 2 名，計 10 名 薬物動態解析対象集団採用被験者数：8 名 安全性解析対象集団採用被験者数：10 名 [被験者数の設定根拠] 安全性及び薬物動態を十分評価できると考えられる被験者数として設定した。また，複数の被験者が不測の事態で脱落した場合でも目的を達成できるよう，あらかじめ被験者の追加条件も設定した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，製造番号</td><td>(1) 被験薬
T-705a 錠[200] (製造番号：QC509F200)
(2) 対照薬
T-705a 錠[プラセボ (100)] (製造番号：QC603F100)
(3) 用量及び投与方法
T-705a 錠[200] (1 錠中にファビピラビルを 200 mg 含有) 又は T-705a 錠[プラセボ (100)] (T-705a 錠[200] と外観が同じでファビピラビルを含有しない) を，1 日目は 9 錠を 2 回，2 日目から 21 日目は 4 錠を 1 日 2 回，22 日目は 4 錠を 1 回投与した。投与時には，240 mL の水とともに 120 秒以内を目安として，食間 (食後 1 時間以上経過後投与，投与後 2 時間以内の食事摂取禁止) に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>(1) 安全性
治験責任医師又は治験分担医師は，治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。
症状の程度は，「症状の程度の判定基準」を参考に「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で判定した。
症状のグレードは，「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」を参考に「グレード 1」～「グレード 5」までの 5 段階で判定した。グレード基準に該当する項目がない場合は，「症状の程度の判定基準」を参考にグレードを分類した。グレード分類は，「軽度」を「グレード 1」，「中等度」を「グレード 2」，「重度」を「グレード 3」，「生命を脅かす又は機能不全となる」を「グレード 4」，「死亡」を「グレード 5」とした。
治験薬との因果関係は，「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に，5 段階で判定した。治験薬との因果関係が「1. 明らかに関係あり」，「2. 多分関係あり」，「3. 関係あるかもしれない」，「4. 関係ないらしい」のものを，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

症状の程度の判定基準
<table><tr><th>分類</th><th>基準</th></tr><tr><td>1. 軽　度</td><td>試験の継続が可能であり，日常生活を行う上で支障はない程度</td></tr><tr><td>2. 中等度</td><td>日常生活を行う上で支障をきたすが，機能不全にまでは至らない程度</td></tr><tr><td>3. 重　度</td><td>日常生活に支障をきたす程度の永続的機能不全に陥るおそれがあり，かつ医学的な処置を必須とする程度</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>有害事象の因果関係の判定基準
<table>
<tr><th>分類</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>1. 明らかに関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が明確であること
類薬あるいは治験薬の薬理作用から十分に予見できること
罹病中の疾患，あるいはその他の要因では説明できないこと</td></tr>
<tr><td>2. 多分関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が妥当であること
類薬あるいは治験薬の薬理作用から予見可能であること
罹病中の疾患，あるいはその他の要因では容易に説明できないこと</td></tr>
<tr><td>3. 関係あるかもしれない</td><td>時間的に治験薬との関係が妥当であること
罹病中の疾患，あるいはその他の要因で説明可能であること</td></tr>
<tr><td>4. 関係ないらしい</td><td>時間的に治験薬との関係が薄いこと
罹病中の疾患，あるいはその他の要因で容易に説明できること</td></tr>
<tr><td>5. 関係なし</td><td>時間的に治験薬との関係がないこと
治験薬以外の要因であることが明確であること</td></tr>
</table>
本治験では，下記のいずれかを満たすものを重要な有害事象と定義した。
・中止に至った有害事象
・程度が中等度以上で，処置による併用薬剤を 3 日以上使用した有害事象
・重篤な有害事象</td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>(1) 薬物動態
選択基準に合致し，治験薬を投与し，薬物動態の評価が可能なデータがある被験者を薬物動態解析対象集団とした。
1) ファビピラビルの血漿中濃度の経時的推移を示した。
2) モデルに依存しない解析法を用いて初回投与，12 日目 1 回目投与及び最終投与時のファビピラビルの薬物動態パラメータを算出した。算出する薬物動態パラメータは以下のとおりとした。
C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{0-t}，AUC_{τ}，AUC_{0-t}/AUC_{inf}，$t_{1/2}$，t_{max}，CL/F，MRT，Vd/F
3) ファビピラビルの AO に対する不可逆的阻害 [Mechanism based inhibition (MBI)] を組み込んだ薬物動態モデル (MBI-PK モデル) を用いた反復投与シミュレーションによって，ファビピラビルの経時的な濃度推移を示し，実測値と比較した。
4) 反復投与シミュレーションで得られた血漿中濃度から C_{max}，C_{min}，AUC_{τ}，1 日 AUC 及び累積 AUC (1～7 日目，1～14 日目，1～21 日目，1～22 日目) を算出した。</td></tr>
</table>

項目	内容
統計方法 (続き)	(2) 安全性 治験薬を 1 回以上投与し，経過が観察された被験者を安全性解析対象集団とした。 1) 有害事象の内訳を MedDRA/J Ver.17.1 で読み替え，集計した。 2) 有害事象発現頻度について程度別，因果関係別，発現時期別及び累積 AUC 別に集計するとともに，発現率を算出した。 3) 投与 1 日前からの最大血中尿酸変化量と,その時点までの累積 AUC の散布図を示した。 4) 臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の要約統計量と推移を示した。
治験期間	約 1.5 ヵ月間 最初の被験者の同意取得日：2014 年 9 月 10 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2014 年 10 月 21 日
実施医療機関	一般財団法人 メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院

2.7.6.1.2　試験成績

2.7.6.1.2.1　対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

被験者本人から文書による治験参加同意を取得した後，スクリーニング検査を延べ 23 名に実施した。スクリーニング検査で適格と判定された被験者のうち，治験薬投与開始 1 日前に参加継続を確認した 10 名を治験に組み入れた。そのうち，8 名をファビピラビル投与に，2 名をプラセボ投与に割り付けた。

1 名の被験者が，家族の体調悪化の連絡を受けて退院を申し出たため，9 日目 1 回目投与後に治験を中止した。残り 9 名の被験者は治験を完了した。

表 2.7.6.1-2 被験者の内訳

	プラセボ	ファビピラビル	計
ランダム化された被験者数 (名)	2	8	10
完了被験者数 (名)	2	7	9
中止被験者数 (名)	0	1	1
中止理由 (名)			
被験者から中止の申し出	0	1	1

(2)　薬物動態解析対象集団の構成

薬物動態解析対象集団の構成を表 2.7.6.1-3 に示した。

治験薬を投与した 10 名のうち，プラセボ投与群の 2 名を除いた 8 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.1-3 薬物動態解析対象集団の構成

	プラセボ	ファビピラビル	計
ランダム化された被験者数 (名)	2	8	10
薬物動態解析採用者数 (名)	0	8	8
薬物動態解析除外者数 (名)	2	0	2
除外理由 (名)			
プラセボ投与	2	0	2

(3)　安全性解析対象集団の構成

安全性解析対象集団の構成を表 2.7.6.1-4 に示した。

治験薬を投与した 10 名全員を安全性解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.1-4 安全性解析対象集団の構成

	プラセボ	ファビピラビル	計
ランダム化された被験者数 (名)	2	8	10
安全性解析採用者数 (名)	2	8	10
安全性解析除外者数 (名)	0	0	0

(4) 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を表 2.7.6.1-5 に示した。

本治験に組み入れた被験者はいずれも男性で，年齢（平均±標準偏差，以下同様）は 24.6±2.3 歳，身長は 175.2±6.6 cm，体重は 68.7±9.5 kg，BMI は 22.5±3.2 kg/m^2，CL_{cr} は 145.5±29.4 mL/min であった。ニコチンアミドの代謝物である N^1-methylnicotinamide (NMN) が肝臓の AO で酸化代謝され尿中へ排泄されることを利用し，AO 活性の指標とした RP 値 (尿中の NMN 代謝物 / 尿中の NMN 代謝物及び NMN) は，0.500 以上 0.800 未満が 9 名，0.800 以上が 1 名であった。既往歴及び薬剤アレルギーの既往のある被験者はいなかった。

薬物動態解析対象集団の年齢，身長，体重，BMI 及び CL_{cr} は本治験に組み入れた被験者とほぼ同様であり，RP 値はすべて 0.500 以上 0.800 未満であった。

表 2.7.6.1-5 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

		合計	組み入れた被験者		薬物動態	安全性	
			A	P	A	A	P
N		10	8	2	8	8	2
性別	男性	10	8	2	8	8	2
	女性	0	0	0	0	0	0
年齢 (歳)	平均	24.6	24.9	23.5	24.9	24.9	23.5
	標準偏差	2.3	2.4	...	2.4	2.4	...
	中央値	25.0	25.0	23.5	25.0	25.0	23.5
	最小値	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]
	最大値	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]
身長 (cm)	平均	175.2	174.1	179.4	174.1	174.1	179.4
	標準偏差	6.6	6.8	...	6.8	6.8	...
	中央値	175.2	173.5	179.4	173.5	173.5	179.4
	最小値	16[redacted].8	16[redacted].8	17[redacted].4	16[redacted].8	16[redacted].8	17[redacted].4
	最大値	18[redacted].9	18[redacted].9	18[redacted].4	18[redacted].9	18[redacted].9	18[redacted].4
体重 (kg)	平均	68.7	69.6	65.0	69.6	69.6	65.0
	標準偏差	9.5	10.2	...	10.2	10.2	...
	中央値	71.2	72.7	65.0	72.7	72.7	65.0
	最小値	5[redacted].1	5[redacted].1	5[redacted].5	5[redacted].1	5[redacted].1	5[redacted].5
	最大値	8[redacted].9	8[redacted].9	7[redacted].4	8[redacted].9	8[redacted].9	7[redacted].4
BMI (kg/m^2)	平均	22.5	23.0	20.3	23.0	23.0	20.3
	標準偏差	3.2	3.4	...	3.4	3.4	...
	中央値	21.3	22.7	20.3	22.7	22.7	20.3
	最小値	18.5	18.5	19.3	18.5	18.5	19.3
	最大値	27.4	27.4	21.3	27.4	27.4	21.3
CL_{cr} (mL/min)	平均	145.5	151.3	122.5	151.3	151.3	122.5
	標準偏差	29.4	30.0	...	30.0	30.0	...
	中央値	138.4	151.0	122.5	151.0	151.0	122.5
	最小値	113.4	117.2	113.4	117.2	117.2	113.4
	最大値	203.8	203.8	131.7	203.8	203.8	131.7
RP 値	< 0.500	0	0	0	0	0	0
	0.500 ≤ -- < 0.800	9	8	1	8	8	1
	0.800 ≤	1	0	1	0	0	1
既往歴	なし	10	8	2	8	8	2
	あり	0	0	0	0	0	0
薬剤アレルギー	なし	10	8	2	8	8	2
既往	あり	0	0	0	0	0	0

薬物動態：薬物動態解析対象集団，安全性：安全性解析対象集団
A：ファビピラビル，P：プラセボ

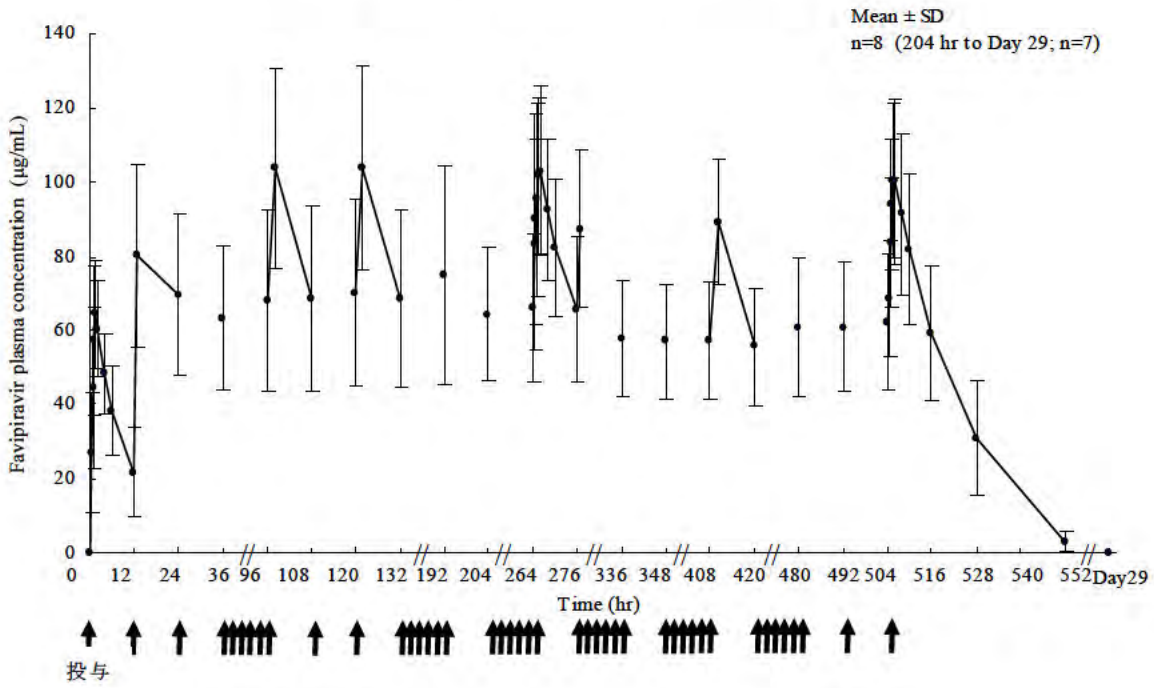
2.7.6.1.2.2　薬物動態の評価

(1) 血漿中濃度推移

ファビピラビルの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示した。

ファビピラビルの C_{min} は，初回投与後に約 22 μg/mL を示した後，1 日目 2 回目～21 日目 2 回目投与後には約 56～75 μg/mL で推移した。最終投与終了 48 時間後 (24 日目) のファビピラビルの平均血漿中濃度は約 3 μg/mL まで低下し，29 日目にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

図 2.7.6.1-1 ファビピラビルの平均血漿中濃度推移



(2) 薬物動態パラメータ

ファビピラビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-6 に示した。

ファビピラビルの C_{max} の幾何平均 (変動係数) は，初回，12 日目 1 回目及び最終投与後に，それぞれ 65.06 (22.7%)，104.08 (21.3%) 及び 100.39 (21.3%) μg/mL であり，12 日目と最終投与 (22 日目) はほぼ同様な値であった。また，初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 724.56 (47.1%) μg·hr/mL，12 日目 1 回目及び最終投与後の AUC_{τ} の幾何平均 (変動係数) は 966.41 (23.9%) 及び 932.44 (24.6%) μg·hr/mL であり，12 日目と 22 日目でほぼ同様であった。t_{max} の中央値は初回，12 日目 1 回目及び最終投与後でいずれも 1.5 hr，$t_{1/2}$ の平均±標準偏差はそれぞれ 7.5±2.7，17.6±7.4 及び 8.1±2.6 hr であった。

表 2.7.6.1-6 ファビピラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	要約統計量	時点 (1 回投与量)		
		初回投与後 (1800 mg)	12 日目 1 回目投与後 (800 mg)	最終投与後 (800 mg)
C_{max} (μg/mL)	N	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
	中央値	67.45	108.00	109.00
	最小値	38.0	65.1	64.4
	最大値	84.5	140	132
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	N	7	7	7
	平均	784.97	2822.41	1954.98
	標準偏差	369.46	1440.51	689.46
	幾何平均	724.56	2503.70	1832.99
	変動係数	47.1	51.0	35.3
	中央値	625.31	2677.76	2093.31
	最小値	501.49	913.29	858.20
	最大値	1486.55	5532.11	2932.10
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	N	8	7	7
	平均	465.07	996.34	1911.20
	標準偏差	136.51	237.86	648.34
	幾何平均	448.11	966.41	1799.95
	変動係数	29.4	23.9	33.9
	中央値	435.51	1046.59	2065.46
	最小値	274.16	537.18	857.71
	最大値	720.11	1288.19	2816.19
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	N	8	7	7
	平均	465.07	996.34	960.34
	標準偏差	136.51	237.86	236.06
	幾何平均	448.11	966.41	932.44
	変動係数	29.4	23.9	24.6
	中央値	435.51	1046.59	1038.86
	最小値	274.16	537.18	558.18
	最大値	720.11	1288.19	1299.39
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	N	7	7	7
	平均	0.674	0.399	0.982
	標準偏差	0.120	0.110	0.016
	中央値	0.713	0.396	0.987
	最小値	0.484	0.233	0.960
	最大値	0.774	0.588	0.999
$t_{1/2}$ (hr)	N	7	7	7
	平均	7.5	17.6	8.1
	標準偏差	2.7	7.4	2.6
	中央値	6.4	15.9	8.4
	最小値	5.3	9.1	4.2
	最大値	11.8	32.3	10.9

表 2.7.6.1-6 ファビピラビルの薬物動態パラメータ (続き)

パラメータ	要約統計量	時点 (1 回投与量)		
		初回投与後 (1800 mg)	12 日目 1 回目投与後 (800 mg)	最終投与後 (800 mg)
t_{max} (hr)	N	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
CL/F (L/hr)	N	7	7	7
	平均	2.65	0.37	0.47
	標準偏差	0.92	0.24	0.22
	中央値	2.88	0.30	0.38
	最小値	1.21	0.14	0.27
	最大値	3.59	0.88	0.93
MRT (hr)	N	7	7	7
	平均	11.2	25.6	13.3
	標準偏差	4.0	10.4	2.5
	中央値	9.6	23.4	13.4
	最小値	8.0	13.4	9.3
	最大値	17.6	46.3	16.1
Vd/F (L)	N	7	7	7
	平均	25.60	7.72	4.85
	標準偏差	3.10	1.68	0.50
	中央値	26.38	7.15	4.88
	最小値	20.62	6.70	4.23
	最大値	28.90	11.44	5.61

変動係数は%で示した
症例番号 JP120[redacted] の 1 日目のファビピラビルの消失相が明確でなかったため，この被験者の初回投与後の AUC_{inf}，AUC_{0-t}/AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT 及び Vd/F は算出しなかった

(3) AUC_{0-t}/AUC_{inf} が 0.7 未満のデータを除外した場合の薬物動態パラメータ

ファビピラビルの AUC_{τ} の幾何平均は 12 日目 1 回目及び最終投与後にそれぞれ 966.41 及び 932.44 μg·hr/mL とほぼ同様であるのに対し，AUC_{inf} の幾何平均は 12 日目 1 回目及び最終投与後にそれぞれ 2503.70 及び 1832.99 μg·hr/mL と異なった。

この原因として，初回及び 12 日目 1 回目投与後では消失相の採血回数が少なかったため，投与 12 時間後以降のファビピラビルの血漿中濃度推移を適切に予測できなかった可能性が考えられた。そのため，AUC_{0-t}/AUC_{inf} が 0.7 未満のデータを除外して，消失相が関与する薬物動態パラメータを再算出した。その結果を表 2.7.6.1-7 に示した。

ファビピラビルの初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は，AUC_{0-t}/AUC_{inf} が 0.7 未満のデータを除外する前は 724.56 (47.1%) μg·hr/mL であったのに対し，除外後は 578.60 (15.7%) μg·hr/mL と減少した。同様に，初回投与後の $t_{1/2}$ の平均±標準偏差は，除外前の 7.5±2.7 hr に対し，除外後は 5.9±0.5 hr と減少した。ファビピラビルでは，12 日目 1 回目投与後はすべての被験者で AUC_{0-t}/AUC_{inf} が 0.7 未満，最終投与後はすべての被験者で AUC_{0-t}/AUC_{inf} が 0.7 以上であった。これらのことから，表 2.7.6.1-6 に示した AUC_{0-t}/AUC_{inf} が 0.7 未満のデータを除外する前のファビピラビルの薬物動態パラメータは，過大評価の可能性を否定できなかった。

表 2.7.6.1-7 AUC_{0-t}/AUC_{inf} が 0.7 未満のデータ除外した場合の
消失相が関与するファビピラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	要約統計量	時点 (1 回投与量)		
		初回投与後 (1800 mg)	12 日目 1 回目投与後 (800 mg)	最終投与後 (800 mg)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	N	5	0	7
	平均	584.12	…	1954.98
	標準偏差	91.53	…	689.46
	幾何平均	578.60	…	1832.99
	変動係数	15.7	…	35.3
	中央値	571.71	…	2093.31
	最小値	501.49	…	858.20
	最大値	719.18	…	2932.10
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	N	5	0	7
	平均	0.742	…	0.982
	標準偏差	0.031	…	0.016
	中央値	0.749	…	0.987
	最小値	0.705	…	0.960
	最大値	0.774	…	0.999
$t_{1/2}$ (hr)	N	5	0	7
	平均	5.9	…	8.1
	標準偏差	0.5	…	2.6
	中央値	5.7	…	8.4
	最小値	5.3	…	4.2
	最大値	6.5	…	10.9
CL/F (L/hr)	N	5	0	7
	平均	3.14	…	0.47
	標準偏差	0.47	…	0.22
	中央値	3.15	…	0.38
	最小値	2.50	…	0.27
	最大値	3.59	…	0.93
MRT (hr)	N	5	0	7
	平均	8.9	…	13.3
	標準偏差	0.8	…	2.5
	中央値	8.7	…	13.4
	最小値	8.0	…	9.3
	最大値	9.8	…	16.1
Vd/F (L)	N	5	0	7
	平均	26.44	…	4.85
	標準偏差	2.68	…	0.50
	中央値	27.50	…	4.88
	最小値	23.45	…	4.23
	最大値	28.90	…	5.61

変動係数は%で示した

(4) モデルを用いた薬物動態パラメータの推定

MBI-PK モデルで推定したファビピラビルの C_{max}，C_{min} 及び AUC_{τ} を表 2.7.6.1-8 に，1 日 AUC を表 2.7.6.1-9 にそれぞれ示した。

MBI-PK モデルを用いたファビピラビルの平均血漿中濃度推移シミュレーションでは，ファビピラビルの平均血漿中濃度推移の実測値と予測値がほぼ同様であった。

C_{max} の幾何平均は初回投与後に約 66 μg/mL，それ以降は約 100 μg/mL，C_{min} の幾何平均は初回投与後に約 17 μg/mL，それ以降は約 65 μg/mL，AUC_{τ} の幾何平均は初回投与後に約

460 μg·hr/mL，それ以降は約 1000 μg·hr/mL で推移すると推定された。

また，1 日 AUC の幾何平均は，1 日目に約 1400 μg·hr/mL，2 日目以降は約 2000 μg·hr/mL で推移し，22 日目までの累積 AUC の幾何平均は約 43500 μg·hr/mL と推定された。

上記に示した薬物動態パラメータの推移から，ファビピラビルを 1800/800 mg BID で 22 日間投与した場合，2 日目以降は定常状態にあるものと考えられた。

表 2.7.6.1-8 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

パラメータ	要約統計量	投与日 (1 回投与量)				
		1 日目 (1800 mg)		12 日目 (800 mg)		22 日目 (800 mg)
		初回投与後	2 回目投与後	1 回目投与後	2 回目投与後	最終投与後
C_{max} (μg/mL)	N	8	8	8	8	8
	平均	66.69	102.06	103.57	103.58	103.61
	標準偏差	11.54	17.69	27.95	27.96	28.03
	幾何平均	65.77	100.75	100.15	100.15	100.17
	変動係数	17.3	17.3	27.0	27.0	27.1
	中央値	69.74	100.62	102.48	102.54	102.89
	最小値	48.59	76.39	57.51	57.51	57.51
	最大値	83.30	133.33	155.55	155.59	155.75
C_{min} (μg/mL)	N	8	8	8	8	8
	平均	19.40	66.26	70.04	70.05	70.08
	標準偏差	12.17	18.18	25.86	25.87	25.96
	幾何平均	16.56	64.06	65.60	65.60	65.60
	変動係数	62.7	27.4	36.9	36.9	37.0
	中央値	16.01	65.89	69.70	69.71	69.72
	最小値	8.23	38.42	29.18	29.18	29.18
	最大値	41.97	99.58	119.25	119.29	119.41
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	N	8	8	8	8	8
	平均	473.01	995.16	1060.53	1060.62	1061.03
	標準偏差	128.27	210.15	323.71	323.91	324.91
	幾何平均	458.39	976.05	1015.24	1015.28	1015.45
	変動係数	27.1	21.1	30.5	30.5	30.6
	中央値	450.23	969.34	1060.35	1060.54	1060.77
	最小値	299.35	682.21	532.99	532.99	532.99
	最大値	709.00	1375.70	1666.97	1667.40	1669.11

変動係数は%で示した

表 2.7.6.1-9 MBI-PK モデルで推定したファビピラビルの 1 日 AUC

パラメータ	要約統計量	投与日 (1 回投与量)					22 日間累積 (36400 mg)
		1 日目 (1800 mg)	7 日目 (800 mg)	12 日目 (800 mg)	18 日目 (800 mg)	22 日目 (800 mg)	
1 日 AUC (μg·hr/mL)	N	8	8	8	8	8	8
	平均	1468.17	2114.26	2121.15	2121.97	1694.75	45367.51
	標準偏差	338.04	634.46	647.62	649.65	611.35	13482.62
	幾何平均	1434.95	2026.47	2030.52	2030.86	1595.16	43529.01
	変動係数	23.0	30.0	30.5	30.6	36.1	29.7
	中央値	1422.37	2091.69	2121.00	2121.53	1680.34	44820.63
	最小値	981.56	1065.98	1065.97	1065.97	754.85	23176.59
	最大値	2084.70	3299.87	3334.37	3338.18	2870.41	70679.90

変動係数は%で示した

2.7.6.1.2.3　安全性の評価

(1) 曝露量

被験者の自己都合による申し出によって，ファビピラビルを 9 日目の 1 回目投与後に中止した 1 名を除き，すべての被験者であらかじめ規定した治験薬が 22 日間投与された。ファビピラビル投与を完了した被験者 7 名のファビピラビルの投与量は 36400 mg，中止した被験者のファビピラビルの投与量は 15600 mg であった。

(2) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1-10 に示した。

本治験では，死亡を含む重篤な有害事象及び重要な有害事象は発現しなかった。

有害事象は，ファビピラビル投与で 16 件，プラセボ投与で 1 件発現した。有害事象発現率は，ファビピラビル投与で 100% (8/8 名)，プラセボ投与で 1/2 名であった。そのうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，ファビピラビル投与で 14 件，プラセボ投与で 1 件発現し，発現率はファビピラビル投与で 100% (8/8 名)，プラセボ投与で 1/2 名であった。

表 2.7.6.1-10 有害事象の簡潔な要約

因果関係	事象	投与群	n	発現者数	発現件数	発現率 (%)[a]	95% 信頼区間
全体	有害事象	ファビピラビル	8	8	16	100	68.8, 100
		プラセボ	2	1	1	1/2	...
	死亡に至った有害事象	ファビピラビル	8	0	0	0	0, 31.2
		プラセボ	2	0	0	0/2	...
	他の重篤な有害事象	ファビピラビル	8	0	0	0	0, 31.2
		プラセボ	2	0	0	0/2	...
	他の重要な有害事象	ファビピラビル	8	0	0	0	0, 31.2
		プラセボ	2	0	0	0/2	...
	中止に至った有害事象	ファビピラビル	8	0	0	0	0, 31.2
		プラセボ	2	0	0	0/2	...
否定できない[b]	有害事象	ファビピラビル	8	8	14	100	68.8, 100
		プラセボ	2	1	1	1/2	...
	死亡に至った有害事象	ファビピラビル	8	0	0	0	0, 31.2
		プラセボ	2	0	0	0/2	...
	他の重篤な有害事象	ファビピラビル	8	0	0	0	0, 31.2
		プラセボ	2	0	0	0/2	...
	他の重要な有害事象	ファビピラビル	8	0	0	0	0, 31.2
		プラセボ	2	0	0	0/2	...
	中止に至った有害事象	ファビピラビル	8	0	0	0	0, 31.2
		プラセボ	2	0	0	0/2	...

[a] 発現率 (%) = 有害事象を発現した被験者数 / n × 100
[b] 「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係あるかもしれない」及び「関係ないらしい」

【添付資料 5.3.3.1.1 の表 12.2.1-1 より抜粋，改変】

(3) 程度別・因果関係別有害事象

程度別・因果関係別有害事象を表 2.7.6.1-11 に示した。

発現した有害事象の程度はすべて軽度であった。ファビピラビルを投与されたすべての被験者で血中尿酸増加が発現した。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，ファビピラビル投与では血中尿酸増加 8 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 件，上腹部痛，発疹各 1 件であり，プラセボ投与では尿中蛋白陽性 1 件であった。

一方，治験薬との因果関係が関係なしと判定された有害事象は，ファビピラビル投与で発現した尿中白血球陽性 2 件のみで，その発現率は 25.0% (2/8 名) であった。

表 2.7.6.1-11 程度別・因果関係別有害事象

ファビピラビル (n=8)

有害事象	程度					
	軽度		中等度		重度	
SOC，HLGT	因果関係 [a]		因果関係 [a]		因果関係 [a]	
PT	1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
胃腸障害						
上腹部痛	1 (12.5%)	1 (12.5%)				
皮膚および皮下組織障害						
発疹	1 (12.5%)	1 (12.5%)				
臨床検査						
肝胆道系検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0%)	2 (25.0%)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0%)	2 (25.0%)				
代謝，栄養学的および血液ガス検査						
血中尿酸増加	8 (100.0%)	8 (100.0%)				
腎尿路系検査および尿検査						
尿中白血球陽性		2 (25.0%)				

プラセボ (n=2)

有害事象	程度					
	軽度		中等度		重度	
SOC，HLGT	因果関係 [a]		因果関係 [a]		因果関係 [a]	
PT	1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
臨床検査						
腎尿路系検査および尿検査						
尿中蛋白陽性	1 (1/2)	1 (1/2)				

発現率 (%) = 有害事象を発現した被験者数 / n × 100
空白はデータが 0
[a] 「1. 明らかに関係あり」，「2. 多分関係あり」，「3. 関係あるかもしれない」，「4 .関係ないらしい」，「5. 関係なし」

【添付資料 5.3.3.1.1 の表 12.2.2-2 より抜粋，改変】

(4) 発現時期別有害事象

発現時期別有害事象を表 2.7.6.1-12 に示した。

ファビピラビル投与で発現した有害事象の発現率は，1～5 日目に血中尿酸増加が 75.0% (6/8 名，6 件)，6～10 日目に血中尿酸増加が 25.0% (2/8 名，2 件)，発疹が 12.5% (1/8 名，1 件)，11～15 日目にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 28.6% (2/7 名，2 件)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び上腹部痛がいずれも 14.3% (1/7 名，1 件)，23 日目又は追跡調査時に尿中白血球陽性が 25.0% (2/8 名，2 件)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 12.5% (1/8 名，1 件) であり，16～22 日目では有害事象は発現しなかった。血中尿酸増加はすべて 6～10 日目 (6 日目) までに発現し，肝胆道系検査の有害事象はすべて 11～15 日目 (15 日目) 以降に発現した。16 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件のみであった。

表 2.7.6.1-12 発現時期別有害事象

ファビピラビル (n=8)

SOC，HLGT	投与日 (日目)				
PT	1 – 5	6 – 10	11 – 15	16 – 22	23 ≤
N	8	8	7	7	8
胃腸障害					
上腹部痛			1 (14.3%)		
皮膚および皮下組織障害					
発疹		1 (12.5%)			
臨床検査					
肝胆道系検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			2 (28.6%)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (14.3%)		1 (12.5%)
代謝，栄養学的および血液ガス検査					
血中尿酸増加	6 (75.0%)	2 (25.0%)			
腎尿路系検査および尿検査					
尿中白血球陽性					2 (25.0%)

プラセボ (n=2)

SOC，HLGT	投与日 (日目)				
PT	1 – 5	6 – 10	11 – 15	16 – 22	23 ≤
N	2	2	2	2	2
臨床検査					
腎尿路系検査および尿検査					
尿中蛋白陽性			1 (1/2)		

発現率 (%) = 有害事象を発現した被験者数 / n × 100
空白はデータが 0

【添付資料 5.3.3.1.1 の表 12.2.3-1 より抜粋，改変】

(5) 累積 AUC 別有害事象

累積 AUC 別有害事象を表 2.7.6.1-13 に示した。

血中尿酸増加はファビピラビルの累積 AUC がほぼ 10000 μg·hr/mL 未満で発現したが，肝胆道系検査の有害事象は累積 AUC が 20000 μg·hr/mL 未満では発現しなかった。また，累積 AUC が 50000 μg·hr/mL 以上で発現した有害事象はなかった。

表 2.7.6.1-13 累積 AUC 別有害事象

SOC，HLGT	ファビピラビルの累積 AUC (μg·hr/mL)					
PT	< 10000	10000 ≤ - < 20000	20000 ≤ - < 30000	30000 ≤ - < 40000	40000 ≤ - < 50000	50000 ≤
N	8	8	8	6	5	1
胃腸障害						
上腹部痛				1 (16.7%)		
皮膚および皮下組織障害						
発疹	1 (12.5%)					
臨床検査						
肝胆道系検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1 (12.5%)	1 (16.7%)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				2 (33.3%)		
代謝，栄養学的および血液ガス検査						
血中尿酸増加	7 (87.5%)	1 (12.5%)				
腎尿路系検査および尿検査						
尿中蛋白陽性			1 (12.5%)		1 (1/5)	

発現率 (%) = 有害事象を発現した被験者数 / n × 100
空白はデータが 0

【添付資料 5.3.3.1.1 の表 12.2.3-2 より抜粋，改変】

(6) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象はなかった。

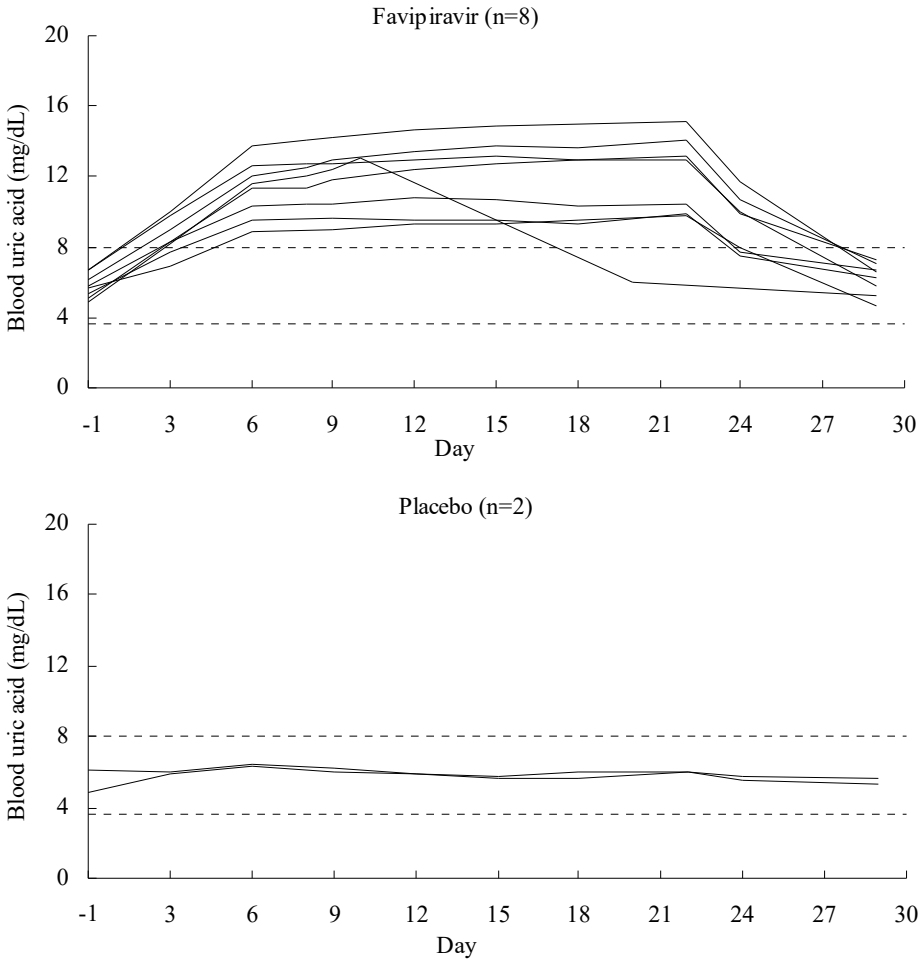
(7) 血中尿酸値の推移

個々の被験者の血中尿酸値の推移を図 2.7.6.1-2 に示した。

ファビピラビル投与では，血中尿酸値の平均は投与開始 1 日前に 5.8 mg/dL で，3 日目に 8.5 mg/dL，6 日目に 11.3 mg/dL まで上昇した。6 日目以降はほぼ一定に推移し，22 日目に 12.2 mg/dL を示したが，投与終了後には低下し，24 日目に 9.4 mg/dL，29 日目に 6.2 mg/dL であった。ベースラインからの変化量の平均は 3 日目に 2.7 mg/dL，6 日目に 5.5 mg/dL とほぼ比例的に増加した。6 日目以降はほぼ一定に推移し，22 日目に 6.3 mg/dL を示したが，投与終了後には減少し，24 日目に 3.4 mg/dL，29 日目に 0.4 mg/dL であった。

プラセボを投与した 2 名の血中尿酸値は，治験期間中 4.9～6.4 mg/dL とほぼ一定であった。

図 2.7.6.1-2 個々の被験者の血中尿酸値推移



破線は基準値の範囲を示す

【添付資料 5.3.3.1.1 の図 12.4.2-1 より抜粋，改変】

(8) 血中尿酸値以外の臨床検査値の推移

肝機能関連では，AST の平均はファビピラビル投与後に基準範囲内で上昇したが，29 日目に投与前の値に戻った。ALT の平均はファビピラビル投与後に基準範囲を超えたが，29 日目に基準範囲内に回復した。LDH の平均はファビピラビル及びプラセボ投与後に基準範囲を下回ったが，いずれも 29 日目には基準範囲内に回復した。

また，精巣に対する安全性を評価するため，セルトリ細胞機能の指標として 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。更に，ライディッヒ細胞機能の指標として，総テストステロンと LH の関連を検討したが，治験薬投与開始前後で変動は大きいものの，総テストステロンが減少して LH が増加した被験者はいなかった。

(9) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインでは，ファビピラビル投与の 1 名の被験者で収縮期血圧が 9 日目の 4 時間後に 87 mmHg を示したが，その前後は基準範囲内で推移した。

12 誘導心電図では，ファビピラビル投与の 2 名の被験者で ΔQTc が 30 msec 超 60 msec 以下となったが，QTc が 450 msec を超えた被験者はいなかった。また，医学専門家による心

電図パラメータの検討によって問題を認めた被験者はいなかった。

2.7.6.1.2.4 まとめ

米国の臨床第III相試験で用いたファビピラビルの用法・用量である1800/800 mg BIDを，これまでで最も長い22日間にわたり日本人健康成人男子に投与したが，投与終了1週間後には，ファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。MBI-PKモデルで推定したファビピラビルの血漿中濃度は実測値と類似し，2日目以降，C_{max}は約100 μg/mL，C_{min}は約65 μg/mL，AUC_{τ}は約1000 μg·hr/mLに達すると考えられた。

エボラウイルスに対するファビピラビルの90%効果濃度 (EC_{90}) は，ウイルス株によって17.3 μg/mL又は31～63 μg/mLと報告があり，クリミア・コンゴ出血熱ウイルスに対するファビピラビルのEC_{90}は1.2～4.7 μg/mLと報告されている。ヒトでのファビピラビルの蛋白結合率が約50%であることを考慮すると，これら出血熱ウイルスに対してファビピラビルが効果を示すには，ファビピラビルの血漿中濃度を60 μg/mL以上とすることが望ましい。本治験で，ファビピラビルのC_{min}の平均は1日目2回目の投与以降60 μg/mLを上回っていたことから，日本人に対して1800/800 mg BIDを投与することで，これらのウイルスに効果を示す可能性があると考えた。

1800/800 mg BIDの22日間投与によって，重篤な有害事象及び重要な有害事象は発現しなかったものの，ファビピラビル特異的な有害事象である血中尿酸増加は，ファビピラビルを投与したすべての被験者で6日目までに発現し，その変動は投与開始1日前の5.8 mg/dLから6日目に11.3 mg/dLまで上昇した。しかし，6日目以降はファビピラビル投与を重ねても血中尿酸値はほぼ一定に推移し，投与終了後にはベースライン値付近に戻った。また，これまでと同様に，血中尿酸値が増加したことに伴う痛風発作，又は痛風によるN-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼが変動するような腎障害は認められなかった。

肝機能に関する有害事象について，本治験ではファビピラビルを投与した8名中2名の被験者で，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した時期はすべて15日目以降であり，発現時までのファビピラビルの累積AUCは，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1件が20000 μg·hr/mL以上30000 μg·hr/mL未満であった以外，すべて30000 μg·hr/mL以上40000 μg·hr/mL未満であった。カニクイザルを対象とした非臨床試験では，肝細胞の細胞膜にファビピラビルが影響を及ぼしたことによると考えられる，空胞変性がみられた。また，本治験でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した2名の被験者とも，発熱，発疹，黄疸はなく，Al-P，γ-GTP，総ビリルビンの上昇も認められなかった。これらのことから，本治験で発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は，アレルギーにより発現することが多い胆汁うっ滞型薬物性肝障害ではなく，肝細胞障害型薬物性肝障害による可能性が高いと考えられた。今回，薬物性肝障害の基準であるpossible Hy's Lawに該当する肝機能検査値の変動はなく，投与終了1週間後には回復又は回復傾向を示したため，ファビピラビル投与による肝障害は，投与を終了することにより回復する可能性が高い。

以上，ファビピラビル1800/800 mg BIDを22日間日本人に投与した場合，その血漿中濃度は，出血熱ウイルスに対して効果を期待できる程度まで上昇することを確認できた。安

全性についても，血中尿酸値の増加，肝障害の発現に留意する必要があるもののおおむね良好であり，忍容性に問題ないことを確認できた。

2.7.6.2　JP118 試験の概要

試験名：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～

2.7.6.2.1　試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	健康成人男子を対象として，ファビピラビルを 1 日目から 6 日目朝まで反復投与し，薬物動態，安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	ランダム化，プラセボ対照，二重盲検法
治験方法	(1) 投与群 投与群は，1 日 2 回投与 (BID) 及び 1 日 3 回投与 (TID) の 2 グループの各々に 2 つのコホートを設け，計 4 コホートとした。 各々のコホートで被験者 8 名をファビピラビル 6 名，プラセボ 2 名にランダムに割り付けた。 各グループ/コホートの用法・用量は以下のとおりであった。 1) グループ 1 の「BID コホート 1」 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 (1600/400 mg BID)，6 日目は 400 mg を 1 回，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与 2) グループ 1 の「BID コホート 2」 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 (1200/600 mg BID)，6 日目は 600 mg を 1 回，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与 3) グループ 2 の「TID コホート 3」 1 日目初回は 1600 mg，1 日目の 2 回目及び 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 (1600/400 mg TID)，6 日目は 400 mg を 1 回，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与 4) グループ 2 の「TID コホート 4」 1 日目初回は 2000 mg，1 日目の 2 回目及び 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 (2000/400 mg TID)，6 日目は 400 mg を 1 回，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与

項目	内容
治験方法 (続き)	[用法・用量の設定根拠] 米国でインフルエンザ患者を対象に実施した用量設定試験 (US204 試験) での事後的な解析の結果から，ファビピラビルがインフルエンザの主要症状罹病期間でプラセボと有意差を示すためには，投与 2 日目の血漿中濃度を 20 μg/mL 以上に維持することが必要とされた。日本でも同様に投与 2 日目の C_{min} を 20 μg/mL 以上とすることが，良好な臨床効果を得るために必要と考えた。日本人の血漿中濃度の推定は，高用量反復投与試験 [JP111 試験 (1 日目初回は 1200 mg, 1 日目 2 回目は 400 mg, 2 日目から 6 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，7 日目は 400 mg を 1 回投与，又は 1 日目初回は 1200 mg，1 日目 2 回目は 600 mg，2 日目から 6 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回, 7 日目は 600 mg を 1 回投与)] の被験者 12 名 (各用法・用量 6 名) の薬物動態パラメータを用いてシミュレーションした。 ファビピラビルにはげっ歯類で精巣に対する毒性所見がみられており，毒性発現は曝露量に依存すると推測されている。米国にて精巣に及ぼす影響を検討 [精巣安全性試験 (US105 試験)] した結果，累積 AUC が最高で約 9700 μg·hr/mL を示す被験者も含めて精液所見及び内分泌系検査測定結果はプラセボと同様であり，精巣に及ぼす影響はないと結論付けられた。JP118 試験での各コホートの累積 AUC の幾何平均の推定値は 4647～5825 μg·hr/mL であり，精巣に対するリスクが増大する可能性は低いと考えた。 以上，目標とする投与 2 日目以降の血漿中濃度が得られ，精巣への安全性が担保できると考えられる 4 用法・用量 (1600/400 mg BID，1200/600 mg BID，1600/400 mg TID，2000/400 mg TID) を設定した。

項目	内容
治験方法 (続き)	(2) 治験スケジュール 観察・検査スケジュールを以下に示した。

観察・検査スケジュール

項目＼実施時期		Scr[a)]	治験期間										
		-21～-2日目	-1日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	13日目	35日目
同意取得		X	X										
被験者背景		X	X										
服薬状況(グループ 1)	朝			X	X	X	X	X	X				
	夕			X	X	X	X	X					
服薬状況(グループ 2)	朝			X	X	X	X	X	X				
	昼			X	X	X	X	X					
	夕			X	X	X	X	X					
薬物濃度測定用採血				X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床所見		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査		X[c)]	X			X[c)]	X[d)]		X[d)]		X[c)]	X	X[e)]
免疫学的検査(HBs 抗原，HBc 抗体，HAV 抗体，HCV 抗体，HIV 抗体，梅毒トレポネーマ抗体，梅毒脂質抗体)		X											
感染性疾患検査(インフルエンザ病原検査)			X										
尿中薬物乱用検査		X											
尿中 NMN 及び代謝物			X										
バイタルサイン(血圧･脈拍数･呼吸数･体温)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図		X	X	X		X			X			X	
有害事象評価期間[b)]				◀	―	―	―	―	―	―	―	▶	
入院期間			◀	―	―	―	―	―	―	―	▶		

入院中に治験を中止する場合は，中止日に規定した観察及び検査 (項目がなくても内分泌系検査を含む臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は必須) を実施し，可能な限り事後検査 (13 日目，35 日目の観察・検査) を実施した

a) スクリーニング期間
b) 内分泌系検査の有害事象の評価は 35 日目まで行った
c) 内分泌系検査を除く臨床検査
d) 尿酸のみ
e) 内分泌系検査のみ

(3) 薬物濃度測定用検体の採取

ファビピラビルの血漿中濃度測定用として以下のとおり採血した。

グループ 1 は，1 日目に 10 回 (治験薬朝投与前，朝投与 30，45 分，1，1.5，2，4，6，12，13 時間後)，2，4，5 日目に各 2 回 (治験薬朝投与前，朝投与 12 時間後)，3 日目に 4 回 (治験薬朝投与前，朝投与 1，2，12 時間後)，6 日目以降に 11 回 (治験薬朝投与前，朝投与 30，45 分，1，1.5，2，4，6，12，24，48 時間後)，13 日目に 1 回の計 32 回採血した。

項目	内容
治験方法 (続き)	グループ 2 は，1 日目に 12 回 (治験薬朝投与前，朝投与 30，45 分，1，1.5，2，4，6，6.5，9，12，13 時間後)，2，4，5 日目に各 3 回 (治験薬朝投与前，朝投与 6，12 時間後)，3 日目に 6 回 (治験薬朝投与前，朝投与 1，2，4，6，12 時間後)，6 日目以降に 11 回 (治験薬朝投与前，朝投与 30，45 分，1，1.5，2，4，6，12，24，48 時間後)，13 日目に 1 回の計 39 回採血した。
投与期間	6 日間 [グループ 1 (BID コホート 1，BID コホート 2) の投与回数：11 回，グループ 2 (TID コホート 3，TID コホート 4) の投与回数：16 回]
診断及び主要な組入れ基準	以下の選択基準に合致し，除外基準に抵触しない健康成人男子 (東洋系アジア人種) (1) 選択基準 1) スクリーニング時に満たすべき基準 a) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 39 歳以下 b) 体重 56.0 kg 以上かつ BMI が 18.5～30.0 kg/m^2 の範囲内にある者 c) 臨床検査，バイタルサイン，心電図及びその他臨床所見から治験責任医師が健康であると判断した者 d) 本治験の内容を理解した上で参加に自発的に志願し，自らによる文書同意の取得が可能な者 2) 治験薬投与開始 1 日前に満たすべき基準 a) 治験薬投与開始前 90 日間，喫煙又はニコチン含有製品を摂取していない者 b) 臨床検査，バイタルサイン，心電図及びその他臨床所見から治験責任医師が健康であると判断した者 c) 治験薬投与終了から 90 日後までの間にパートナーの妊娠を希望しない者 d) 本治験の内容を理解した上で参加に自発的に志願し，自らによる文書同意の取得が可能な者 (2) 除外基準 1) スクリーニング時に除外すべき基準 a) 2 年以内の薬物依存又はアルコール依存の既往あるいは現病歴を有する者 b) 薬物アレルギー又は薬剤に対する異常反応の既往を有する者 c) 尿中薬物乱用検査で陽性反応を示した者 d) 血清尿酸値が施設上限値を超える者 e) 収縮期血圧 (座位) が 90 mmHg 未満の者あるいは 140 mmHg を超える者

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	f) 拡張期血圧 (座位) が 40 mmHg 未満の者あるいは 90 mmHg を超える者 g) PR 間隔が 210 msec を超える者 h) QT 補正間隔 (QTc) が 450 msec を超える者 i) クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 推定値が 80 mL/min 未満の者 j) ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 k) HIV, 梅毒, 肝炎 (B 型又は C 型) ウイルスに対するいずれかの項目の血液検査で陽性反応を示した者 l) A 型肝炎に罹患中の者 m)遺伝性キサンチン尿症又は低尿酸症 (1 mg/dL 未満) と診断されたことのある者 n) 尿路結石と診断されたことのある者 2) 治験薬投与開始 1 日前に除外すべき基準 a) 消化器，皮膚，腎臓，肝臓，神経，血液，内分泌，癌，呼吸器，免疫，精神，循環器又はその他の診療科の既往で，治験薬の安全性及び薬物動態の評価に影響を与えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 b) 吸収・分布・代謝・排泄に影響を及ぼすと考えられる手術歴又は医学的な状況下にあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 c) 治験薬投与開始前 14 日以内に，何らかの薬剤 (処方薬，一般用薬及び漢方薬を含む) を使用した者 d) 治験薬投与開始前 30 日以内に 200 mL 又は 90 日以内に 400 mL を超える採血 (献血又は成分献血) を行った者 e) ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 f) インフルエンザ病原検査で陽性反応を示した者 g) 治験薬投与開始前 30 日以内に, ダイエット食品などを用いて体重制限を行った者 h) 治験薬投与開始前 120 日以内に他の治験に参加した者 i) 過去にファビピラビルの投与を受けた者 3) 治験薬投与直前に除外すべき基準 a) 治験責任医師又は治験分担医師が，治験対象として不適当と判断した者

項目	内容
被験者数	計画時：組入れ被験者数　32 名 [各コホート 8 名 (ファビピラビル 6 名，プラセボ 2 名)] 解析時：組入れ被験者数　32 名 薬物動態解析対象集団採用被験者数：24 名 安全性解析対象集団採用被験者数　：32 名 [被験者数の設定根拠] 安全性評価及び薬物動態の評価を行い，かつ不測の事態で脱落が生じた場合にも十分評価できると考えられる被験者数として設定した。
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，ロット番号	(1) 被験薬 T705a 錠[200] (製造番号：MA506F200) (2) 対照薬 T-705a 錠[プラセボ (100)] (製造番号：LE602F100) (3) 用量及び投与方法 1) グループ 1：(BID コホート 1) 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，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与 2) グループ 1：(BID コホート 2) 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，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与 3) グループ 2：(TID コホート 3) 1 日目初回は 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，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与 4) グループ 2：(TID コホート 4) 1 日目初回は 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，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与 各コホートに定められた用量を，食間 (食後 1 時間以上経過後投与，投与後 2 時間以内の食事摂取禁止) に 240 mL の水とともに 60 秒以内を目安として，経口投与した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>(1) 安全性
治験責任医師又は治験分担医師は，治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。
症状の程度は，「症状の程度の判定基準」を参考に「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で判定し，グレードは，「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を参考に「グレード 1」～「グレード 5」までの 5 段階で判定した。なお，グレード規準に該当する項目が無い場合は，「症状の程度の判定基準」を参考に，グレードを分類した。グレード分類は，「軽度」を「グレード 1」，「中等度」を「グレード 2」，「重度」を「グレード 3」，「生命を脅かす又は機能不全となる」を「グレード 4」，「死亡」を「グレード 5」とした。

症状の程度の判定基準
<table><tr><th>分類</th><th>基準</th></tr><tr><td>1．軽　度</td><td>治験の継続が可能であり，日常生活を行う上で支障はない程度</td></tr><tr><td>2．中等度</td><td>日常生活を行う上で支障を受けるが，機能不全にまでは至らない程度</td></tr><tr><td>3．重　度</td><td>日常生活に支障をきたす程度の永続的機能不全に陥るおそれがあり，かつ医学的な処置を必須とする程度</td></tr></table>
治験薬との因果関係は，「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に「1．明らかに関係あり」，「2．多分関係あり」，「3．関係あるかもしれない」，「4．関係ないらしい」，「5．関係なし」の 5 段階で判定した。なお，治験薬との因果関係が 1～4 のものを治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象の因果関係の判定基準
<table><tr><th>分類</th><th>基準</th></tr><tr><td>1．明らかに関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が明確であること
類薬あるいは治験薬の薬理作用から十分に予見できること
罹病中の疾患，あるいはその他の要因では説明できないこと</td></tr><tr><td>2．多分関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が妥当であること
類薬あるいは治験薬の薬理作用から予見可能であること
罹病中の疾患，あるいはその他の要因では容易に説明できないこと</td></tr><tr><td>3．関係あるかもしれない</td><td>時間的に治験薬との関係が妥当であること
罹病中の疾患，あるいはその他の要因で説明可能であること</td></tr><tr><td>4．関係ないらしい</td><td>時間的に治験薬との関係が薄いこと
罹病中の疾患，あるいはその他の要因で容易に説明できること</td></tr><tr><td>5．関係なし</td><td>時間的に治験薬との関係がないこと
治験薬以外の要因であることが明確であること</td></tr></table></td></tr>
</table>

項目	内容
評価基準 (続き)	本治験では以下のものを重要な有害事象と定義した。 ・重篤な有害事象 ・中止に至った有害事象 ・以下の条件を同時に満たす有害事象 - 程度がグレード 2 又は中等度以上 - 有害事象の治療に対する併用薬剤を 3 日以上使用
統計方法	(1) 薬物動態 選択基準に合致し，除外基準に抵触せず，治験薬が投与され，薬物動態の評価が可能なデータがある被験者による集団を薬物動態解析対象集団とした。なお，薬物動態の評価が可能なデータがある被験者とは，投与直前に 1 点，t_{max} までに 1 点，t_{max} 付近に 2 点，消失過程で 3 点，計 7 点以上採血された被験者とした。 1) ファビピラビル及び主代謝物 M1 の血漿中濃度推移を示した。 2) モデルに依存しない解析法を用いて，ファビピラビル及び M1 の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータは，コホートごと及び投与時期 (1 日目の初回投与後及び 6 日目の最終投与後) 別に要約統計量も示した。算出する薬物動態パラメータは以下のとおりとした。 C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{0-t}，AUC_{τ} 及び AUC_{0-t}/AUC_{inf}，$t_{1/2}$，t_{max}，CL/F (ファビピラビルのみ)，MRT，Vd/F (ファビピラビルのみ) 3) コホートごと及び投与ごとの C_{min} を算出し，BID コホートでは 1 日目初回投与 12 時間後の血漿中濃度 (C_{12})，TID コホートでは 1 日目初回投与 6 時間後の血漿中濃度 (C_6) に対する 1 日目 2 回目投与以降の C_{min} の比を算出した。 4) 被験者ごとにファビピラビル血漿中濃度の実測値及び Mechanism based inhibition (MBI) を組み込んだ薬物動態 (PK) モデル (MBI-PK モデル) 並びに母集団薬物動態モデル (PPK モデル) でシミュレーションした予測値について示した。 5) MBI-PK モデル及び PPK モデルを用いて 1 日 AUC を算出した。 6) 民族 (日本人，中国人) ごとに，上記 1)，2) 及び 3) を実施した。 (2) 安全性 治験薬が 1 回以上投与され，経過観察が行われた被験者による集団を安全性解析対象集団とした。 1) 有害事象の内訳を MedDRA/J ver.16.0 で読み替え，集計した。 2) 有害事象発現頻度について程度別，因果関係別に集計するとともに，発現率を算出した。 3) 治験薬投与開始 1 日前からの最大血中尿酸変化量と，その時点までの累積 AUC の散布図を示した。

項目	内容
統計方法 (続き)	4) 臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，要約統計量と推移を示した。 5) 内分泌系検査項目 [インヒビン B，卵胞刺激ホルモン (FSH)，総テストステロン，黄体形成ホルモン (LH)] について，治験薬投与開始 1 日前から 35 日目までの推移，ベースラインからの変化率及び変化量を示した。 6) インヒビン B と FSH の推移，総テストステロンと LH の推移を示した。
治験期間	約 2 ヵ月間 最初の被験者の同意取得日：2013 年 1 月 30 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2013 年 4 月 5 日
実施医療機関	一般財団法人 メディポリス医学研究財団　シーピーシー治験病院

2.7.6.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.1　対象被験者

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示した。

文書による治験参加同意を取得した後，スクリーニング検査を延べ 64 名に実施した。スクリーニング検査で適格と判断された被験者のうち，治験薬投与開始 1 日前に再度同意を取得した各コホート 8 名，合計 32 名を治験に組み入れた。そのうち，各コホートで 6 名をファビピラビルに，2 名をプラセボにランダムに割り付けた。

中止した被験者はなく，すべての被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳

グループ [a]	BID コホート 1		BID コホート 2		TID コホート 3		TID コホート 4	
治験薬 [b]	A	P	A	P	A	P	A	P
組入れ被験者数 (名)	6	2	6	2	6	2	6	2
完了被験者数 (名)	6	2	6	2	6	2	6	2
未完了被験者数 (名)	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] BID コホート 1：1 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
BID コホート 2：1 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
TID コホート 3：1 日目初回は 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
TID コホート 4：1 日目初回は 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
[b] A：ファビピラビル，P：プラセボ

(2) 薬物動態解析対象集団の構成

薬物動態解析対象集団の構成を表 2.7.6.2-2 に示した。

治験薬を投与した 32 名のうち，プラセボを投与した 8 名 (各コホート 2 名) を除いた 24 名を薬物動態解析対象集団とした。本対象集団のうち，18 名が日本人，6 名が中国人であった。

表 2.7.6.2-2 薬物動態解析対象集団の構成

グループ [a]	BID コホート 1		BID コホート 2		TID コホート 3		TID コホート 4	
治験薬 [b]	A	P	A	P	A	P	A	P
組入れ被験者数 (名)	6	2	6	2	6	2	6	2
薬物動態解析採用者数 (名)	6	0	6	0	6	0	6	0
薬物動態解析除外者数 (名)	0	2	0	2	0	2	0	2
除外理由　プラセボ投与	0	2	0	2	0	2	0	2

[a] BID コホート 1：1 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
BID コホート 2：1 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
TID コホート 3：1 日目初回は 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
TID コホート 4：1 日目初回は 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
[b] A：ファビピラビル，P：プラセボ

(3) 安全性解析対象集団の構成

安全性解析対象集団の構成を表 2.7.6.2-3 に示した。

ファビピラビル又はプラセボを投与された各コホート 8 名 (ファビピラビル：6 名，プラセボ：2 名)，計 32 名すべてを安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.2-3 安全性解析対象集団の構成

グループ [a]	BID コホート 1		BID コホート 2		TID コホート 3		TID コホート 4	
治験薬 [b]	A	P	A	P	A	P	A	P
組入れ被験者数 (名)	6	2	6	2	6	2	6	2
安全性解析採用者数 (名)	6	2	6	2	6	2	6	2
安全性解析除外者数 (名)	0	0	0	0	0	0	0	0
除外理由	該当なし							

[a] BID コホート 1：1 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
BID コホート 2：1 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
TID コホート 3：1 日目初回は 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
TID コホート 4：1 日目初回は 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 回投与，又は同数量のプラセボを計 6 日間投与
[b] A：ファビピラビル，P：プラセボ

(4) 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を表 2.7.6.2-4 に示した。

BID コホート 1，BID コホート 2，TID コホート 3 及び TID コホート 4 のうち，ファビピラビルの投与を受けた各コホート 6 名を，それぞれ 1600/400 mg BID 群，1200/600 mg BID 群，1600/400 mg TID 群及び 2000/400 mg TID 群とし，プラセボの投与を受けた各コホート 2 名計 8 名をプラセボ群とした。これらの 4 群で，年齢 (平均±標準偏差，以下同様) はそれぞれ 24.2±2.3，23.3±2.2，22.2±2.1 及び 25.8±4.7 歳，BMI はそれぞれ 23.1±2.8，23.6±4.5，22.3±2.4 及び 22.4±2.6 kg/m^2，CL_{cr} はそれぞれ 138.2±19.7，151.6±30.2，144.6±17.4 及び 150.5±19.2 mL/min であった。アルデヒドオキシダーゼ (AO) 活性を間接的に表す 2-pyridone 体及び 4-pyridone 体の割合 (RP 値) は 1200/600 mg BID 群の 1 名が 0.800 以上であったが，それ以外は全員が 0.500 以上 0.800 未満であった。既往歴及び薬剤アレルギーの既往のある被験者はいなかった。人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は，1200/400 mg BID 群，1200/600 mg BID 群，1600/400 mg TID 群及び 2000/400 mg TID 群でほぼ同様であった。1600/400 mg BID 群，1200/600 mg BID 群，1600/400 mg TID 群並びに 2000/400 mg TID 群で，日本人及び中国人は，それぞれ 4 名及び 2 名，5 名及び 1 名，4 名及び 2 名並びに 5 名及び 1 名であったが，日本人と中国人との間に特筆すべき差はみられなかった。

表 2.7.6.2-4 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

背景因子		1600/400 mg BID			1200/600 mg BID			1600/400 mg TID			2000/400 mg TID			プラセボ		
		合計	日本人	中国人	合計	日本人	中国人	合計	日本人	中国人	合計	日本人	中国人	合計	日本人	中国人
N		6	4	2	6	5	1	6	4	2	6	5	1	8	7	1
性別	男	6	4	2	6	5	1	6	4	2	6	5	1	7	7	0
	女	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
年齢 (歳)	平均	24.2	23.5	25.5	23.3	22.8	2[redacted].0	22.2	21.0	24.5	25.8	25.8	2[redacted].0	24.8	25.0	2[redacted].0
	標準偏差	2.3	2.4	--	2.2	1.9	--	2.1	1.4	--	4.7	5.3	--	4.5	4.8	--
	中央値	24.5	23.5	25.5	22.5	22.0	--	22.0	20.5	24.5	25.5	25.0	--	22.5	22.0	--
	最小値	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	--	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	--	2[redacted]	2[redacted]	--
	最大値	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	--	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	3[redacted]	3[redacted]	--	3[redacted]	3[redacted]	--
身長 (cm)	平均	172.5	170.6	176.3	175.0	174.3	17[redacted].2	173.4	171.4	177.3	173.6	174.5	16[redacted].0	172.7	172.2	17[redacted].7
	標準偏差	6.1	6.9	--	6.2	6.7	--	5.0	5.1	--	4.2	4.0	--	5.3	5.6	--
	中央値	172.8	169.1	176.3	177.7	177.2	--	173.8	170.5	177.3	174.4	175.7	--	172.3	171.6	--
	最小値	16[redacted].0	16[redacted].0	17[redacted].2	16[redacted].5	16[redacted].5	--	16[redacted].3	16[redacted].3	17[redacted].0	16[redacted].4	16[redacted].4	--	16[redacted].8	16[redacted].8	--
	最大値	18[redacted].4	18[redacted].4	17[redacted].4	18[redacted].0	18[redacted].0	--	17[redacted].5	17[redacted].5	17[redacted].5	17[redacted].0	17[redacted].0	--	18[redacted].1	18[redacted].1	--
体重 (kg)	平均	68.6	67.6	70.6	72.3	73.6	6[redacted].4	67.4	64.3	73.6	67.4	68.9	5[redacted].9	68.1	68.9	6[redacted].4
	標準偏差	6.8	7.9	--	14.4	15.6	--	10.0	9.6	--	8.4	8.5	--	10.6	11.2	--
	中央値	69.2	67.8	70.6	71.5	77.5	--	67.0	62.3	73.6	65.8	67.8	--	64.2	65.9	--
	最小値	5[redacted].7	5[redacted].7	6[redacted].5	5[redacted].5	5[redacted].5	--	5[redacted].2	5[redacted].2	6[redacted].4	5[redacted].5	5[redacted].5	--	5[redacted].9	5[redacted].9	--
	最大値	7[redacted].1	7[redacted].1	7[redacted].7	9[redacted].3	9[redacted].3	--	8[redacted].8	7[redacted].5	8[redacted].8	7[redacted].6	7[redacted].6	--	8[redacted].5	8[redacted].5	--

表 2.7.6.2-4 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)

背景因子		1600/400 mg BID			1200/600 mg BID			1600/400 mgTID			2000/400 mg TID			プラセボ		
		合計	日本人	中国人	合計	日本人	中国人	合計	日本人	中国人	合計	日本人	中国人	合計	日本人	中国人
N		6	4	2	6	5	1	6	4	2	6	5	1	8	7	1
BMI (kg/m^2)	平均	23.1	23.3	22.7	23.6	24.2	20.6	22.3	21.8	23.4	22.4	22.6	21.0	22.8	23.1	20.2
	標準偏差	2.8	3.4	--	4.5	4.8	--	2.4	2.2	--	2.6	2.8	--	2.9	2.9	--
	中央値	22.1	22.1	22.7	22.6	24.7	--	22.2	21.8	23.4	22.2	22.5	--	22.7	23.0	--
	最小値	20.6	20.6	21.4	18.6	18.6	--	19.6	19.6	21.1	18.8	18.8	--	19.7	19.7	--
	最大値	28.3	28.3	24.1	28.9	28.9	--	25.8	24.0	25.8	26.6	26.6	--	27.9	27.9	--
CL_{cr} (mL/min)	平均	138.2	138.3	137.8	151.6	155.4	132.8	144.6	149.9	133.9	150.5	155.6	124.8	140.3	142.2	126.8
	標準偏差	19.7	12.2	--	30.2	32.1	--	17.4	18.3	--	19.2	16.2	--	19.7	20.4	--
	中央値	138.6	138.6	137.8	152.2	171.7	--	142.9	150.4	133.9	151.0	151.3	--	131.8	135.0	--
	最小値	110.5	125.8	110.5	116.2	116.2	--	124.8	128.4	124.8	124.8	140.3	--	124.8	124.8	--
	最大値	165.1	150.4	165.1	183.0	183.0	--	170.5	170.5	143.1	183.2	183.2	--	183.1	183.1	--
RP 値	< 0.500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	0.500 ≤ 0.800	6	4	2	5	4	1	6	4	2	6	5	1	6	5	1
	0.800 ≤	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
既往歴	No	6	4	2	6	5	1	6	4	2	6	5	1	8	7	1
	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤アレルギー	No	6	4	2	6	5	1	6	4	2	6	5	1	8	7	1
既往	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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 回投与
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 回投与
1600/400 mg TID：1 日目初回は 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 回投与
2000/400 mg TID：1 日目初回は 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 回投与
【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-75 より抜粋，改変】

2.7.6.2.2.2　薬物動態の評価

(1) 血漿中濃度推移

ファビピラビルの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1～図 2.7.6.2-4 に示した。

1600/400 mg BID 群では，1 日目 2 回目投与後の血漿中濃度が投与期間中で最も高く推移した。C_{min} の平均は，1 日目投与後に最高値 45.07 µg/mL を示し，2 日目以降の 400 mg 反復投与によって順次減少した。2 日目の 1 回目及び 2 回目投与後には，C_{min} の平均はそれぞれ 34.57 及び 26.18 µg/mL であった。最終投与終了 48 時間後にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

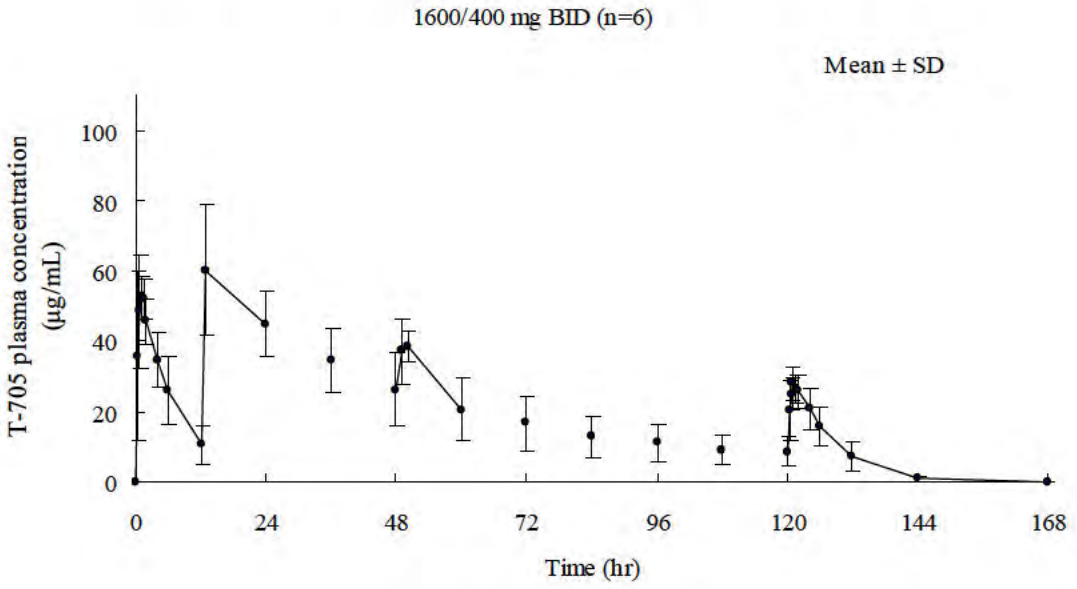
1200/600 mg BID 群では，6 日目投与後 (最終投与時) の血漿中濃度が投与期間中で最も高く推移した。C_{min} の平均は，2 日目以降の 600 mg 反復投与でほぼ一定であり，24.34～31.65 µg/mL であった。2 日目の 1 回目及び 2 回目投与後に C_{min} の平均はそれぞれ 25.00 及び 27.31 µg/mL であった。最終投与終了 48 時間後にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

1600/400 mg TID 群では，1 日目初回投与後の血漿中濃度が投与期間中で最も高く推移した。C_{min} の平均は，1 日目 2 回目以降の 400 mg 反復投与によってほぼ一定であった。2 日目の 1 回目，2 回目及び 3 回目投与後の C_{min} の平均はそれぞれ 21.37, 26.47 及び 21.48 µg/mL であった。最終投与終了 48 時間後にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

2000/400 mg TID 群では，1 日目初回投与後の血漿中濃度が投与期間中で最も高く推移した。C_{min} の平均は，1 日目 2 回目以降の 400 mg 反復投与によってほぼ一定であった。2 日目の 1 回目，2 回目及び 3 回目投与後の C_{min} の平均はそれぞれ 31.67, 35.35 及び 27.57 µg/mL であった。最終投与終了 48 時間後にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

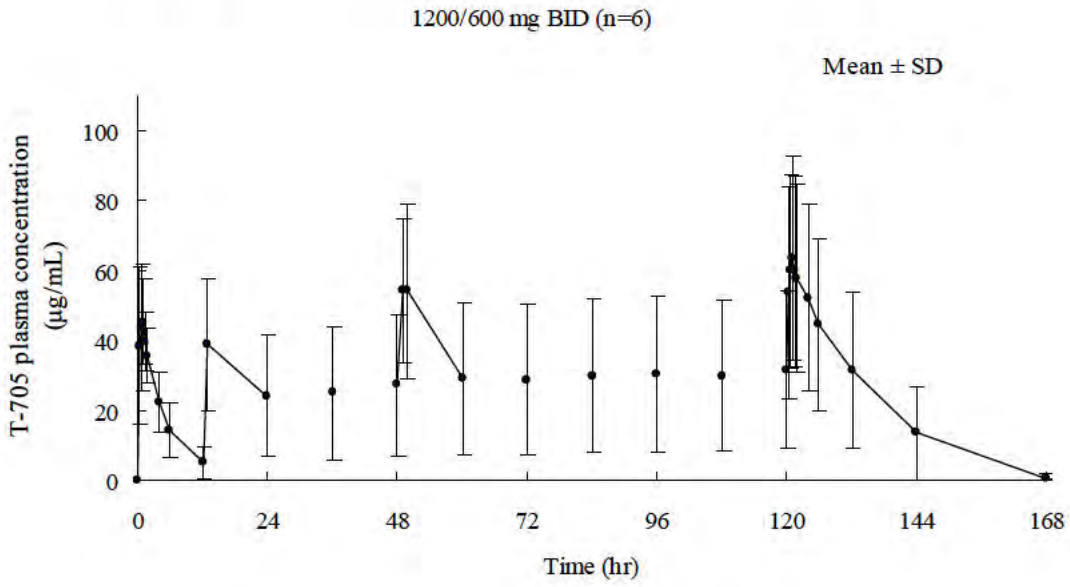
M1 の平均血漿中濃度は，4 投与群とも 1 日目初回投与の 1.5 時間後が最も高く，その後漸減した。C_{min} の平均は 1 日目 2 回目以降の反復投与によってほぼ一定であった。

図 2.7.6.2-1 ファビピラビル 1600/400 mg BID 群の平均血漿中濃度推移



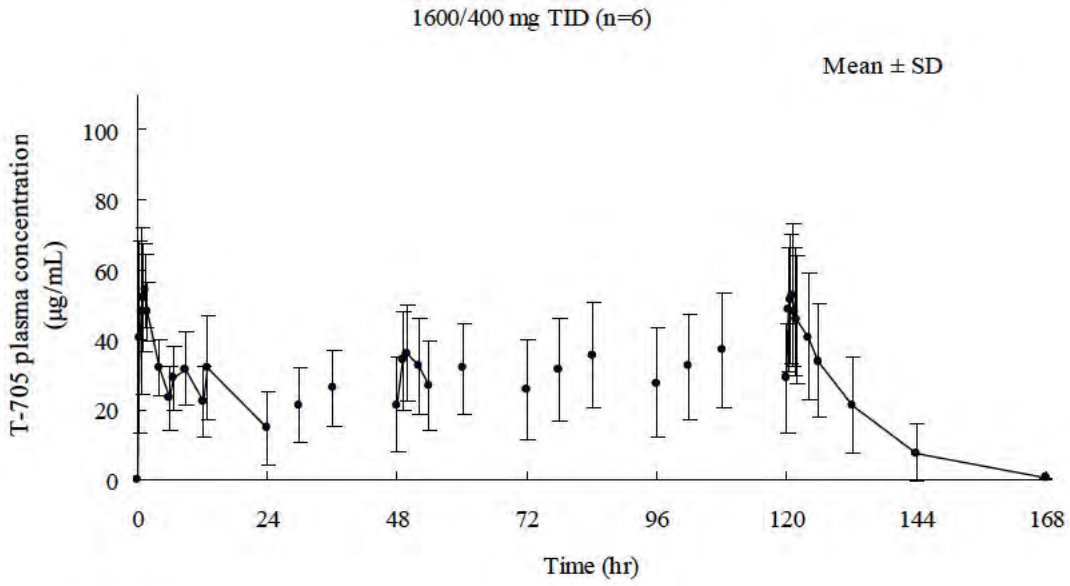
T-705：Favipiravir

図 2.7.6.2-2 ファビピラビル 1200/600 mg BID 群の平均血漿中濃度推移



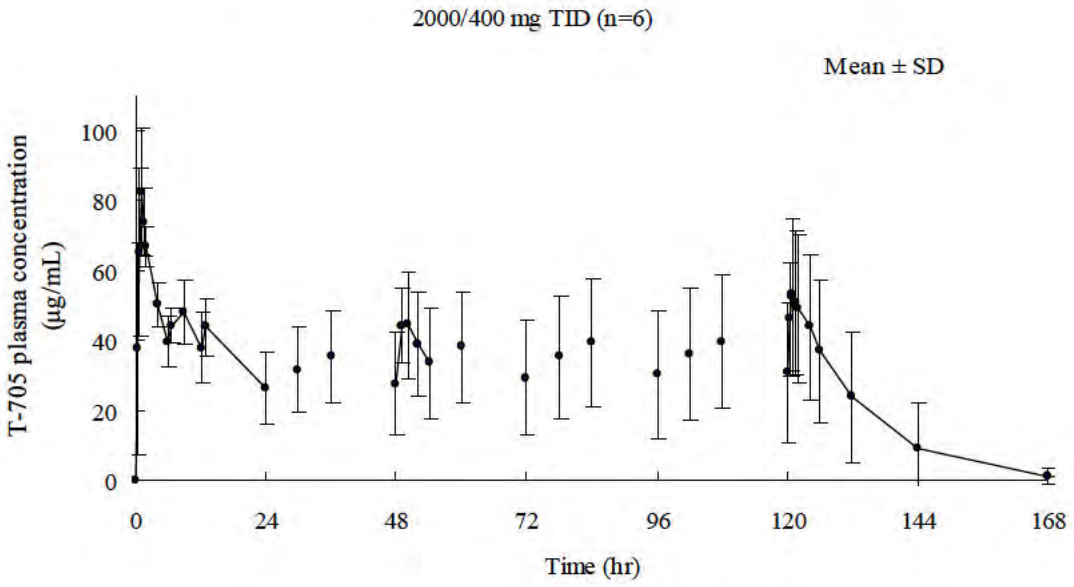
T-705：Favipiravir

図 2.7.6.2-3 ファビピラビルの 1600/400 mg TID 群の平均血漿中濃度推移



T-705：Favipiravir

図 2.7.6.2-4 ファビピラビルの 2000/400 mg TID 群の平均血漿中濃度推移



T-705：Favipiravir

(2) 薬物動態パラメータ

1600/400 mg BID 群，1200/600 mg BID 群，1600/400 mg TID 群及び 2000/400 mg TID 群の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-5～表 2.7.6.2-8 に示した。

1) 1600/400 mg BID 群の薬物動態パラメータ

1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) のファビピラビルの C_{max} の幾何平均 (変動係数) はそれぞれ 59.43 (15.1%) 及び 30.56 (13.4%) μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 397.79 (30.3%) μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均 (変動係数) は 193.69 (27.1%) μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の中央値はいずれも 1.0 hr で，$t_{1/2}$ の平均±標準偏差 (以下同様) はそれぞれ 4.6±1.2 及び 4.5±0.2 hr，CL/F はそれぞれ 4.16±1.12 及び 1.69±0.53 L/hr であった。1 日目初回投与後に比べ 6 日目投与後 (最終投与時) に CL/F は低下した。

また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の M1 の C_{max} の幾何平均 (変動係数) はそれぞれ 15.34 (28.4%) 及び 2.37 (22.3%) μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 86.08 (11.1%) μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均 (変動係数) は 19.24 (14.6%) μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の中央値はいずれも 1.3 hr，$t_{1/2}$ の平均±標準偏差はそれぞれ 4.1±0.8 及び 6.1±0.5 hr であった。

2) 1200/600 mg BID 群の薬物動態パラメータ

1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) のファビピラビルの C_{max} の幾何平

均 (変動係数) はそれぞれ 47.86 (28.9%) 及び 61.50 (41.4%) μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 229.65 (50.1%) μg·hr/mL, 6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均 (変動係数) は 470.53 (54.8%) μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の中央値はそれぞれ 0.9 及び 0.8 hr で，$t_{1/2}$ の平均±標準偏差 (以下同様) はそれぞれ 3.4±1.5 及び 5.8±2.0 hr, CL/F はそれぞれ 5.88±3.03 及び 1.04±0.80 L/hr であった。1 日目初回投与後に比べ 6 日目投与後 (最終投与時) に $t_{1/2}$ は延長し，CL/F は低下した。

また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の M1 の C_{max} の幾何平均 (変動係数) はそれぞれ 14.40 (16.4%) 及び 2.73 (20.3%) μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 71.64 (10.3%) μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均 (変動係数) は 26.39 (9.9%) μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の中央値はいずれも 1.0 hr，$t_{1/2}$ の平均±標準偏差はそれぞれ 3.0±0.6 及び 11.3±6.9 hr であった。

3) 1600/400 mg TID 群の薬物動態パラメータ

1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) のファビピラビルの C_{max} の幾何平均 (変動係数) はそれぞれ 63.00 (16.4%) 及び 52.89 (34.3%) μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 344.85 (42.5%) μg·hr/mL, 6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均 (変動係数) は 238.27 (41.5%) μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の中央値はそれぞれ 0.8 及び 0.9 hr で, $AUC_{0\text{-}t}/AUC_{inf}$ が小さいので正確な計算は出来ないものの $t_{1/2}$ の平均±標準偏差 (以下同様) はそれぞれ 3.9±1.4 及び 5.4±1.7 hr，CL/F はそれぞれ 4.89±1.55 及び 0.79±0.44 L/hr であった。1 日目初回投与後に比べ 6 日目投与後 (最終投与時) に $t_{1/2}$ は延長し，CL/F は低下した。

また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の M1 の C_{max} の幾何平均 (変動係数) はそれぞれ 16.92 (15.5%) 及び 2.44 (17.2%) μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 80.05 (15.9%) μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均 (変動係数) は 12.70 (16.4%) μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.0 及び 0.9 hr，$t_{1/2}$ の平均±標準偏差はそれぞれ 2.8±0.3 及び 9.4±4.8 hr であった。

4) 2000/400 mg TID 群の薬物動態パラメータ

1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) のファビピラビルの C_{max} の幾何平均 (変動係数) はそれぞれ 84.80 (21.0%) 及び 52.13 (39.5%) μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 628.05 (20.5%) μg·hr/mL, 6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均 (変動係数) は 248.27 (45.5%) μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.0 及び 0.9 hr であり，$AUC_{0\text{-}t}/AUC_{inf}$ が小さいので正確な計算は出来ないものの $t_{1/2}$ の平均±標準偏差 (以下同様) はそれぞれ 5.4±1.1 及び 5.7±3.4 hr，CL/F はそれぞれ 3.25±0.74 及び 0.80±0.52 L/hr であった。1 日目初回投与後に比べ 6 日目投与後 (最終投与時) に CL/F は低下した。

また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の M1 の C_{max} の幾何平均 (変動係数) はそれぞれ 18.20 (16.7%) 及び 2.53 (14.9%) μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均 (変動係数) は 81.29 (9.9%) μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の

幾何平均 (変動係数) は 13.55 (15.7%) μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.3 及び 0.9 hr，$t_{1/2}$ の平均±標準偏差はそれぞれ 2.7±0.4 及び 12.5±14.4 hr であった。

表 2.7.6.2-5 1600/400 mg BID 群の薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル		M1	
		1 日目初回投与 (1600 mg)	6 日目投与 (400 mg)	1 日目初回投与 (1600 mg)	6 日目投与 (400 mg)
	データ数	6	6	6	6
C_{max} (μg/mL)	平均	60.00	30.80	15.88	2.42
	標準偏差	9.05	4.12	4.51	0.54
	幾何平均	59.43	30.56	15.34	2.37
	変動係数	15.1	13.4	28.4	22.3
	中央値	60.10	31.05	15.95	2.38
	最小値	50.1	24.4	10.8	1.83
	最大値	73.0	35.6	21.3	3.32
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	平均	412.29	261.63	86.53	31.89
	標準偏差	125.06	95.40	9.56	7.05
	幾何平均	397.79	248.39	86.08	31.22
	変動係数	30.3	36.5	11.1	22.1
	中央値	375.59	223.22	87.69	32.53
	最小値	295.05	177.09	73.41	22.69
	最大値	616.19	401.45	99.75	42.09
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	平均	334.70	261.40	75.32	31.09
	標準偏差	68.60	95.30	12.26	7.40
	幾何平均	329.04	248.18	74.46	30.34
	変動係数	20.5	36.5	16.3	23.8
	中央値	318.36	223.03	76.22	31.60
	最小値	268.05	176.95	57.61	21.59
	最大値	433.50	401.02	89.90	41.75
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	334.70	199.40	75.32	19.41
	標準偏差	68.60	54.03	12.26	2.84
	幾何平均	329.04	193.69	74.46	19.24
	変動係数	20.5	27.1	16.3	14.6
	中央値	318.36	179.79	76.22	18.92
	最小値	268.05	147.92	57.61	15.94
	最大値	433.50	276.95	89.90	24.28
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	平均	0.830	0.999	0.866	0.972
	標準偏差	0.078	0.000	0.053	0.023
	中央値	0.846	0.999	0.871	0.972
	最小値	0.704	0.999	0.785	0.950
	最大値	0.908	0.999	0.931	0.994
$t_{1/2}$ (hr)	平均	4.6	4.5	4.1	6.1
	標準偏差	1.2	0.2	0.8	0.5
	中央値	4.1	4.4	4.0	6.0
	最小値	3.5	4.4	3.0	5.5
	最大値	6.5	4.8	5.4	6.6

表 2.7.6.2-5 1600/400 mg BID 群の薬物動態パラメータ (続き)

項目	統計量	ファビピラビル		M1	
		1 日目初回投与 (1600 mg)	6 日目投与 (400 mg)	1 日目初回投与 (1600 mg)	6 日目投与 (400 mg)
	データ数	6	6	6	6
t_{max} (hr)	平均	1.0	1.1	1.2	1.6
	標準偏差	0.4	0.5	0.3	1.2
	中央値	1.0	1.0	1.3	1.3
	最小値	0.5	0.5	0.75	0.75
	最大値	1.5	2	1.5	4
CL/F (L/hr)	平均	4.16	1.69	–	–
	標準偏差	1.12	0.53	–	–
	中央値	4.27	1.80	–	–
	最小値	2.60	1.00	–	–
	最大値	5.42	2.26	–	–
MRT (hr)	平均	6.8	6.9	5.9	10.2
	標準偏差	1.9	1.3	1.2	2.1
	中央値	6.5	6.4	5.8	9.6
	最小値	4.9	5.7	4.4	8.2
	最大値	9.9	8.6	7.7	13.0
Vd/F (L)	平均	25.91	10.98	–	–
	標準偏差	2.69	3.34	–	–
	中央値	25.78	11.89	–	–
	最小値	22.21	6.71	–	–
	最大値	28.83	14.54	–	–

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-6 1200/600 mg BID 群の薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル		M1	
		1 日目初回投与 (1200 mg)	6 日目投与 (600 mg)	1 日目初回投与(1200 mg)	6 日目投与 (600 mg)
	データ数	6	6	6	6
C_{max} (μg/mL)	平均	49.73	66.72	14.57	2.77
	標準偏差	14.37	27.61	2.39	0.56
	幾何平均	47.86	61.50	14.40	2.73
	変動係数	28.9	41.4	16.4	20.3
	中央値	53.70	68.55	14.75	2.73
	最小値	32.4	34.2	11.1	2.14
	最大値	66.9	97.1	18.0	3.65
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	平均	257.86	1000.68	71.97	65.53
	標準偏差	129.25	694.13	7.45	20.40
	幾何平均	229.65	767.71	71.64	62.87
	変動係数	50.1	69.4	10.3	31.1
	中央値	256.71	996.08	73.40	62.90
	最小値	123.93	283.09	60.29	44.61
	最大値	429.95	1792.62	80.93	87.87
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	平均	224.10	991.59	66.89	60.26
	標準偏差	92.91	683.48	7.98	15.44
	幾何平均	207.08	763.36	66.48	58.65
	変動係数	41.5	68.9	11.9	25.6
	中央値	231.89	990.26	67.24	58.82
	最小値	122.37	282.96	54.00	44.30
	最大値	334.74	1756.94	78.34	82.78
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	224.10	547.09	66.89	26.50
	標準偏差	92.91	299.98	7.98	2.61
	幾何平均	207.08	470.53	66.48	26.39
	変動係数	41.5	54.8	11.9	9.9
	中央値	231.89	561.09	67.24	26.09
	最小値	122.37	228.82	54.00	23.21
	最大値	334.74	848.90	78.34	29.95
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	平均	0.905	0.994	0.929	0.936
	標準偏差	0.088	0.008	0.033	0.085
	中央値	0.920	0.997	0.928	0.971
	最小値	0.779	0.980	0.891	0.776
	最大値	0.987	1.000	0.968	0.994
$t_{1/2}$ (hr)	平均	3.4	5.8	3.0	11.3
	標準偏差	1.5	2.0	0.6	6.9
	中央値	3.2	5.2	3.0	8.8
	最小値	1.8	4.2	2.2	6.2
	最大値	5.5	9.4	3.6	24.1

表 2.7.6.2-6 1200/600 mg BID 群の薬物動態パラメータ (続き)

項目	統計量	ファビピラビル		M1	
		1 日目初回投与 (1200 mg)	6 日目投与 (600 mg)	1 日目初回投与(1200 mg)	6 日目投与 (600 mg)
	データ数	6	6	6	6
t_{max} (hr)	平均	0.9	0.8	1.1	1.2
	標準偏差	0.4	0.4	0.3	0.3
	中央値	0.9	0.8	1.0	1.0
	最小値	0.5	0.5	0.75	1
	最大値	1.5	1.5	1.5	1.5
CL/F (L/hr)	平均	5.88	1.04	–	–
	標準偏差	3.03	0.80	–	–
	中央値	5.17	0.77	–	–
	最小値	2.79	0.33	–	–
	最大値	9.68	2.12	–	–
MRT (hr)	平均	5.0	10.2	4.6	17.8
	標準偏差	1.9	3.1	0.6	8.5
	中央値	4.6	10.3	4.6	15.7
	最小値	3.3	6.4	3.9	9.8
	最大値	7.9	14.2	5.3	32.7
Vd/F (L)	平均	23.18	7.33	–	–
	標準偏差	2.27	4.38	–	–
	中央値	22.18	5.75	–	–
	最小値	21.28	3.10	–	–
	最大値	27.04	12.88	–	–

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-7 1600/400 mg TID 群の薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル		M1	
		1 日目初回投与 (1600 mg)	6 日目投与 (400 mg)	1 日目初回投与 (1600 mg)	6 日目投与 (400 mg)
	データ数	6	6	6	6
C_{max} (μg/mL)	平均	63.70	55.55	17.08	2.47
	標準偏差	10.42	19.04	2.64	0.43
	幾何平均	63.00	52.89	16.92	2.44
	変動係数	16.4	34.3	15.5	17.2
	中央値	62.40	49.85	16.30	2.44
	最小値	51.4	33.0	14.6	1.97
	最大値	77.9	80.0	20.6	3.15
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	平均	367.76	695.23	80.84	52.71
	標準偏差	156.48	441.05	12.87	16.39
	幾何平均	344.85	589.44	80.05	50.63
	変動係数	42.5	63.4	15.9	31.1
	中央値	283.87	493.18	74.91	52.20
	最小値	263.32	273.77	69.62	32.77
	最大値	643.67	1318.69	102.59	79.24
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	平均	221.85	691.07	60.03	49.72
	標準偏差	46.26	436.56	8.22	13.95
	幾何平均	218.24	586.33	59.58	48.01
	変動係数	20.9	63.2	13.7	28.1
	中央値	199.43	492.73	56.50	51.75
	最小値	183.91	270.11	52.05	32.59
	最大値	303.64	1304.53	73.52	69.19
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	221.85	255.40	60.03	12.85
	標準偏差	46.26	106.10	8.22	2.10
	幾何平均	218.24	238.27	59.58	12.70
	変動係数	20.9	41.5	13.7	16.4
	中央値	199.43	210.84	56.50	12.78
	最小値	183.91	144.55	52.05	9.87
	最大値	303.64	392.11	73.52	15.99
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	平均	0.642	0.995	0.745	0.950
	標準偏差	0.114	0.006	0.038	0.055
	中央値	0.679	0.997	0.734	0.974
	最小値	0.472	0.987	0.712	0.873
	最大値	0.749	0.999	0.817	0.995
$t_{1/2}$ (hr)	平均	3.9	5.4	2.8	9.4
	標準偏差	1.4	1.7	0.3	4.8
	中央値	3.3	4.5	2.7	7.7
	最小値	2.9	3.8	2.3	6.0
	最大値	6.4	8.1	3.2	18.6

表 2.7.6.2-7 1600/400 mg TID 群の薬物動態パラメータ (続き)

項目	統計量	ファビピラビル		M1	
		1 日目初回投与 (1600 mg)	6 日目投与 (400 mg)	1 日目初回投与 (1600 mg)	6 日目投与 (400 mg)
	データ数	6	6	6	6
t_{max} (hr)	平均	1.0	0.8	1.2	0.8
	標準偏差	0.4	0.2	0.5	0.2
	中央値	0.8	0.9	1.0	0.9
	最小値	0.5	0.5	0.75	0.5
	最大値	1.5	1	2	1
CL/F (L/hr)	平均	4.89	0.79	–	–
	標準偏差	1.55	0.44	–	–
	中央値	5.65	0.83	–	–
	最小値	2.49	0.30	–	–
	最大値	6.08	1.46	–	–
MRT (hr)	平均	6.0	9.3	4.5	15.2
	標準偏差	2.0	2.5	0.5	5.0
	中央値	5.3	8.6	4.6	13.1
	最小値	4.4	6.4	3.6	11.2
	最大値	9.3	12.7	4.9	24.3
Vd/F (L)	平均	25.02	5.27	–	–
	標準偏差	1.83	1.72	–	–
	中央値	25.35	5.32	–	–
	最小値	22.78	3.39	–	–
	最大値	27.18	7.93	–	–

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-8 2000/400 mg TID 群の薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル		M1	
		1 日目初回投与 (2000 mg)	6 日目投与 (400 mg)	1 日目初回投与 (2000 mg)	6 日目投与 (400 mg)
	データ数	6	6	6	6
C_{max} (μg/mL)	平均	86.30	55.43	18.43	2.55
	標準偏差	18.14	21.91	3.08	0.38
	幾何平均	84.80	52.13	18.20	2.53
	変動係数	21.0	39.5	16.7	14.9
	中央値	82.40	52.65	18.20	2.55
	最小値	69.2	30.8	13.5	2.16
	最大値	116	93.9	21.7	3.21
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	平均	639.98	794.98	81.61	63.54
	標準偏差	130.99	651.49	8.05	37.02
	幾何平均	628.05	621.34	81.29	56.19
	変動係数	20.5	82.0	9.9	58.3
	中央値	662.63	660.74	80.69	52.68
	最小値	448.96	255.23	70.87	33.57
	最大値	779.86	2026.22	95.07	130.95
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	平均	322.71	775.53	60.67	53.48
	標準偏差	28.97	609.89	5.69	19.96
	幾何平均	321.56	614.11	60.45	50.27
	変動係数	9.0	78.6	9.4	37.3
	中央値	330.08	660.22	59.44	52.19
	最小値	269.24	252.68	54.82	31.04
	最大値	355.13	1914.30	70.03	75.12
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	322.71	270.26	60.67	13.68
	標準偏差	28.97	122.98	5.69	2.15
	幾何平均	321.56	248.27	60.45	13.55
	変動係数	9.0	45.5	9.4	15.7
	中央値	330.08	264.14	59.44	12.87
	最小値	269.24	138.39	54.82	12.06
	最大値	355.13	478.20	70.03	17.72
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	平均	0.517	0.989	0.745	0.911
	標準偏差	0.082	0.022	0.052	0.167
	中央値	0.501	0.999	0.756	0.988
	最小値	0.423	0.945	0.648	0.574
	最大値	0.624	1.000	0.788	0.996
$t_{1/2}$ (hr)	平均	5.4	5.7	2.7	12.5
	標準偏差	1.1	3.4	0.4	14.4
	中央値	5.5	4.5	2.7	6.8
	最小値	4.1	3.5	2.3	5.8
	最大値	6.6	12.6	3.4	41.9

表 2.7.6.2-8 2000/400 mg TID 群の薬物動態パラメータ (続き)

項目	統計量	ファビピラビル		M1	
		1 日目初回投与(2000 mg)	6 日目投与 (400 mg)	1 日目初回投与 (2000 mg)	6 日目投与 (400 mg)
	データ数	6	6	6	6
t_{max} (hr)	平均	1.2	0.9	1.3	1.0
	標準偏差	0.5	0.4	0.3	0.5
	中央値	1.0	0.9	1.3	0.9
	最小値	0.75	0.5	1	0.75
	最大値	2	1.5	1.5	2
CL/F (L/hr)	平均	3.25	0.80	–	–
	標準偏差	0.74	0.52	–	–
	中央値	3.04	0.64	–	–
	最小値	2.56	0.20	–	–
	最大値	4.45	1.57	–	–
MRT (hr)	平均	8.2	9.7	4.5	19.9
	標準偏差	1.7	4.1	0.7	18.7
	中央値	8.4	9.0	4.4	13.3
	最小値	6.1	6.1	3.9	9.7
	最大値	10.2	17.2	5.7	57.8
Vd/F (L)	平均	24.36	5.15	–	–
	標準偏差	1.63	2.36	–	–
	中央値	24.07	4.16	–	–
	最小値	22.33	3.17	–	–
	最大値	27.05	8.28	–	–

変動係数は%で示した

(3) 蓄積性の検討

蓄積係数 (1 日目の初回投与に対する 1 日目 2 回目投与～5 日目の投与ごとの C_{min} の比，以下同様) の平均は，1600/400 mg BID 群では 1 日目の 2 回目投与後に 4.739 で，その後順次減少し，5 日目の 2 回目投与後で 0.866 であった。

1200/600 mg BID 群では，蓄積係数の平均は 1 日目の 2 回目投与後に 6.515 で，その後順次増加し，5 日目の 2 回目投与後に 8.711 であった。

1600/400 mg TID 群では，蓄積係数の平均は 1 日目の 2 回目及び 3 回目投与後にそれぞれ 0.931 及び 0.570 で，その後ほぼ一定であり，2～5 日目投与後に約 0.9～1.6 であった。

2000/400 mg TID 群では，蓄積係数の平均は 1 日目の 2 回目及び 3 回目投与後にそれぞれ 0.946 及び 0.641 で，その後ほぼ一定であり，2～5 日目投与後に約 0.7～1.0 であった。

(4) シミュレーションによる血漿中濃度予測値と実測値の比較

MBI-PK モデル及び PPK モデルを用いたファビピラビルの血漿中濃度推移シミュレーションでは，1600/400 mg BID 群，1200/600 mg BID 群，1600/400 mg TID 群及び 2000/400 mg TID 群ともに MBI-PK モデルを用いたファビピラビルの血漿中濃度推移シミュレーションの予測値と実測値はほぼ一致した。更に，MBI-PK モデルを用いたファビピラビルの血漿中濃度推移シミュレーションによる予測値と PPK モデルを用いた血漿中濃度推移シミュレーションによる予測値は類似した。【添付資料 5.3.3.1.2 の 11.4.1 (4) 参照】

(5) 1 日 AUC の推定

PPK モデルで推定したファビピラビルの 1 日 AUC を表 2.7.6.2-9～表 2.7.6.2-12 に示した。

ファビピラビルの 1 日 AUC の幾何平均 (最小値, 最大値) は，1600/400 mg BID 群では 1 日目に 1018.56 (846.09, 1220.20) μg·hr/mL であり，反復投与によって順次減少し，5 日目に 427.81 (332.60, 598.10) μg·hr/mL であった。

1200/600 mg BID 群では，1 日目に 585.89 (315.81, 1006.00) μg·hr/mL であり，反復投与よって増加傾向を示し，5 日目に 847.05 (396.80, 1569.70) μg·hr/mL であった。

1600/400 mg TID 群では，1 日目に 624.83 (466.30, 1024.10) μg·hr/mL であり，反復投与による大きな変動はみられず，5 日目に 890.76 (531.30, 1493.20) μg·hr/mL であった。

2000/400 mg TID 群では，1 日目に 980.74 (746.86, 1201.40) μg·hr/mL で，反復投与による大きな変動はみられず，5 日目に 957.21 (569.20, 1833.60) μg·hr/mL であった。

表 2.7.6.2-9 1600/400 mg BID 群の PPK モデルで推定したファビピラビルの 1 日 AUC

統計量	1 日 AUC (μg·hr/mL)					
	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目
データ数	6	6	6	6	6	6
平均	1029.31	908.47	589.52	478.85	437.57	267.88
標準偏差	163.81	213.59	152.81	118.99	104.31	81.50
幾何平均	1018.56	888.16	573.90	467.24	427.81	258.39
変動係数	15.9	23.5	25.9	24.8	23.8	30.4
中央値	1002.69	847.67	519.60	434.20	406.45	241.10
最小値	846.09	661.61	423.00	354.70	332.60	191.20
最大値	1220.20	1172.20	788.60	649.70	598.10	397.40

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-10 1200/600 mg BID 群の PPK モデルで推定したファビピラビルの 1 日 AUC

統計量	1 日 AUC (μg·hr/mL)					
	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目
データ数	6	6	6	6	6	6
平均	657.79	909.65	961.87	982.78	990.47	725.85
標準偏差	322.19	545.41	547.67	548.57	549.49	458.14
幾何平均	585.89	753.29	814.20	838.46	847.05	585.75
変動係数	49.0	60.0	56.9	55.8	55.5	63.1
中央値	684.54	948.32	1001.35	1021.35	1028.35	751.10
最小値	315.81	328.14	372.55	390.70	396.80	231.80
最大値	1006.00	1489.80	1540.60	1561.40	1569.70	1221.10

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-11 1600/400 mg TID 群の PPK モデルで推定したファビピラビルの 1 日 AUC

統計量	1 日 AUC (μg·hr/mL)					
	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目
データ数	6	6	6	6	6	6
平均	654.85	784.52	902.55	943.17	956.82	549.02
標準偏差	231.04	321.93	370.09	392.66	402.41	306.27
幾何平均	624.83	734.47	843.73	879.43	890.76	481.86
変動係数	35.3	41.0	41.0	41.6	42.1	55.8
中央値	543.69	630.53	745.00	782.90	794.55	431.30
最小値	466.30	475.12	518.88	529.10	531.30	232.50
最大値	1024.10	1225.10	1374.60	1460.20	1493.20	972.20

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-12 2000/400 mg TID 群の PPK モデルで推定したファビピラビルの 1 日 AUC

統計量	1 日 AUC (μg·hr/mL)					
	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目
データ数	6	6	6	6	6	6
平均	994.04	961.47	1006.72	1027.08	1036.12	610.68
標準偏差	174.37	329.32	409.66	446.14	462.89	387.34
幾何平均	980.74	914.46	940.60	952.18	957.21	518.29
変動係数	17.5	34.3	40.7	43.4	44.7	63.4
中央値	1015.86	968.24	979.80	983.80	985.15	571.00
最小値	746.86	582.54	571.40	569.50	569.20	242.30
最大値	1201.40	1466.10	1684.30	1786.20	1833.60	1296.10

変動係数は%で示した

(6) 民族別ファビピラビル及び M1 の血漿中濃度推移

投与群ごと民族別のファビピラビルの平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2-5～図 2.7.6.2-8 に示した。

1600/400 mg BID 群では，日本人では 1 日目初回投与後，中国人では 1 日目 2 回目投与後に血漿中濃度が投与期間中で最も高く，日本人で最高値 55.75 μg/mL を，中国人で 72.65 μg/mL を示した。C_{min} の平均は，1 日目投与後の日本人での 44.05 μg/mL，中国人での 47.10 μg/mL から，以降の 400 mg 反復投与によって順次減少し，最終投与終了 48 時間後には，ファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

1200/600 mg BID 群では，日本人，中国人ともに 6 日目投与後 (最終投与時) の血漿中濃度が投与期間中で最も高く，日本人では最高値 60.68 μg/mL を，中国人では 79.2 μg/mL を示した。C_{min} の平均は，2 日目の 1 回目以降の 600 mg 反復投与によって，日本人では 21.68～28.76 μg/mL で，中国人では 41.6～48.0 μg/mL で推移した。最終投与終了 48 時間後にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

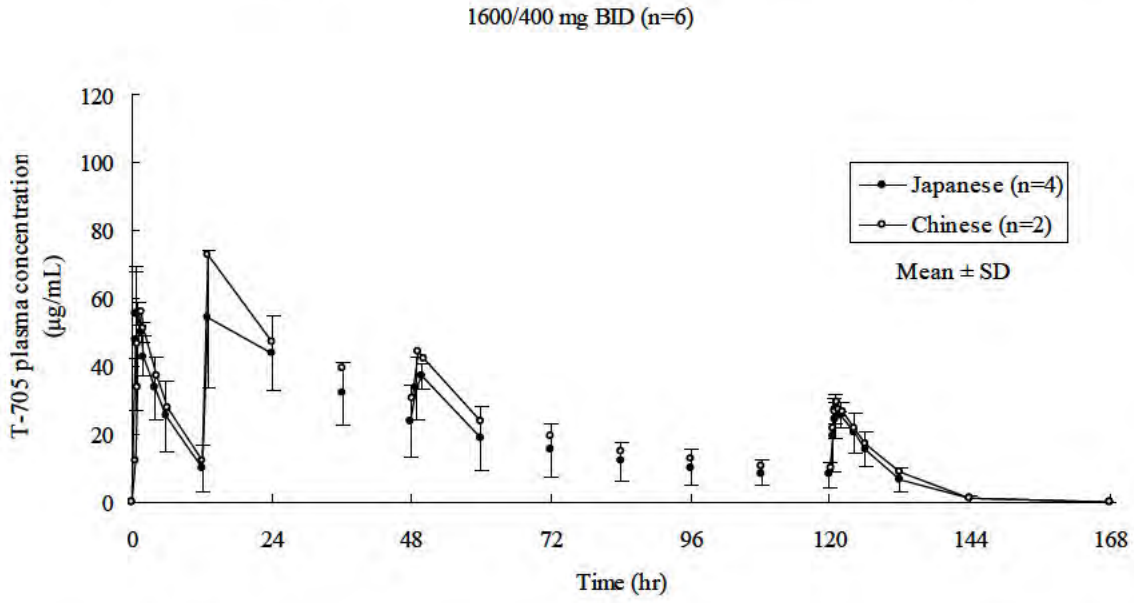
1600/400 mg TID 群では，日本人では 6 日目投与後 (最終投与時)，中国人では 1 日目初回投与後に血漿中濃度が投与期間中で最も高く，日本人で最高値 60.45 μg/mL を，中国人で 50.75 μg/mL を示した。C_{min} の平均は，1 日目 2 回目以降の 400 mg 反復投与によって，日本人では 18.73～42.78 μg/mL で，中国人で 6.69～25.45 μg/mL で推移した。最終投与終了 48 時間後にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

2000/400 mg TID 群では，日本人，中国人ともに 1 日目初回投与後の血漿中濃度が投与期間中で最も高く，日本人では最高値 76.10 μg/mL を，中国人では 116 μg/mL を示した。C_{min} の平均は，1 日目 2 回目以降の 400 mg 反復投与によって，日本人では 25.08～38.32 μg/mL で，中国人では 32.5～45.9 μg/mL で推移した。最終投与終了 48 時間後にはファビピラビルは血漿中からほぼ消失した。

M1 の平均血漿中濃度は，いずれの投与群でも日本人，中国人ともに 1 日目初回投与後の血漿中濃度が投与期間中で最も高く，C_{min} の平均は 2 日目以降ほぼ一定で推移した。

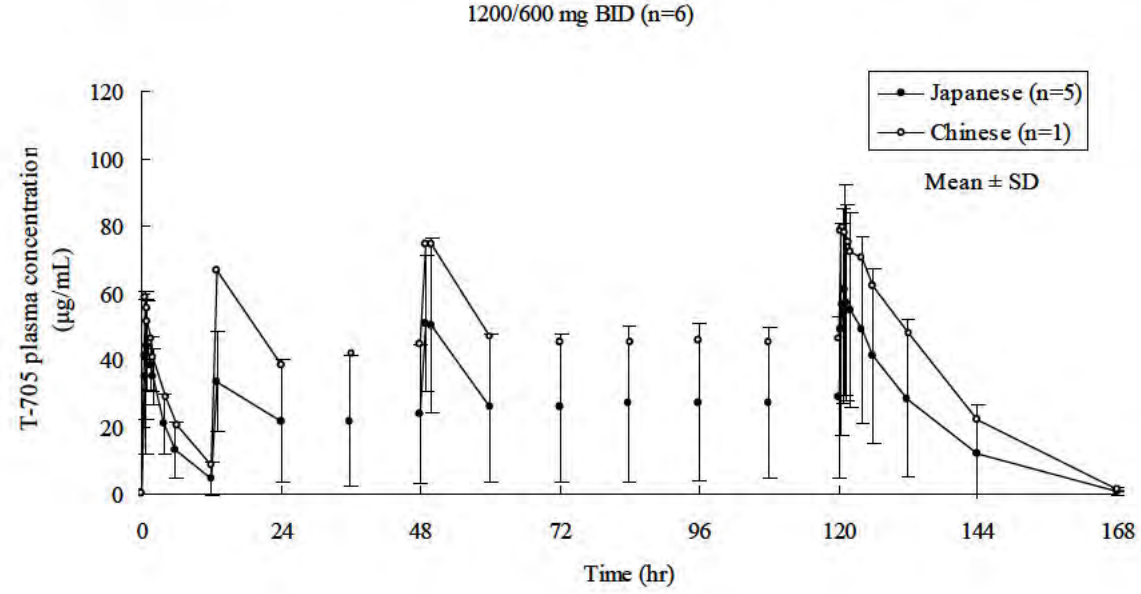
以上，東洋系アジア人でファビピラビル及び M1 の血漿中濃度推移に大きな違いはなかった。

図 2.7.6.2-5 1600/400 mg BID 群の民族別ファビピラビルの平均血漿中濃度推移



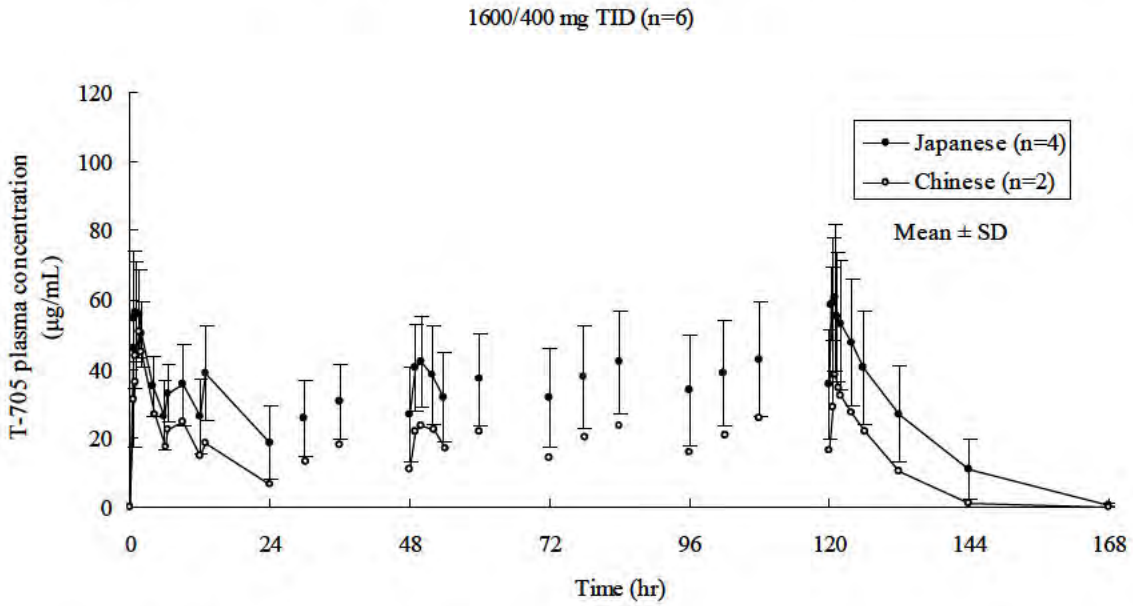
中国人は平均値のみ示した。
T-705：Favipiravir

図 2.7.6.2-6 1200/600 mg BID 群の民族別ファビピラビルの平均血漿中濃度推移



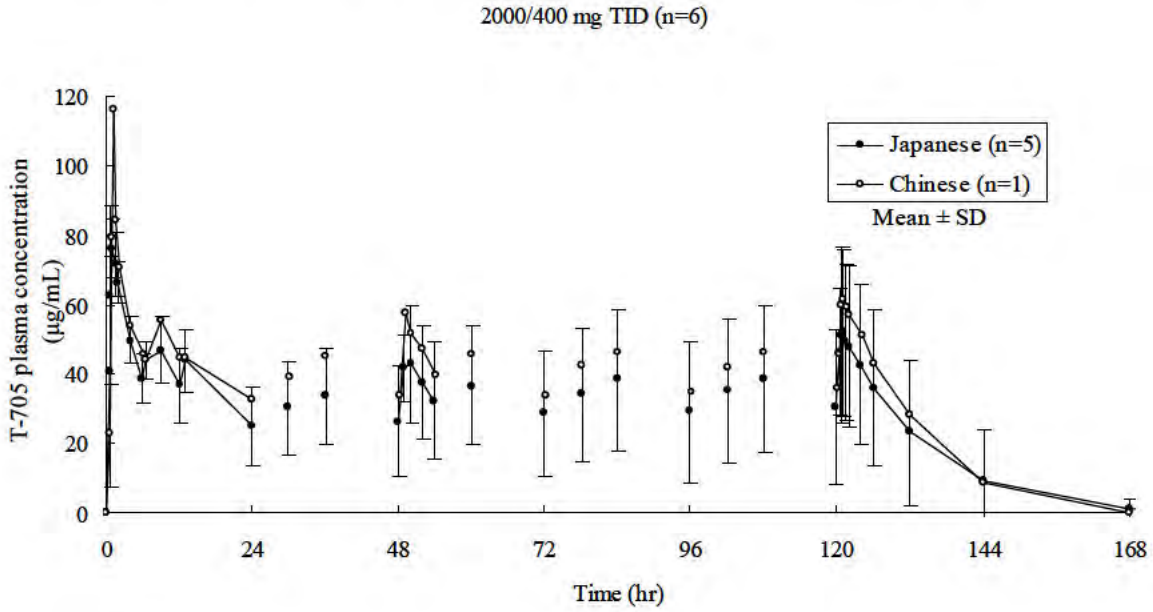
T-705：Favipiravir

図 2.7.6.2-7 1600/400 mg TID 群の民族別ファビピラビルの平均血漿中濃度推移



中国人は平均値のみ示した。
T-705：Favipiravir

図 2.7.6.2-8 2000/400 mg TID 群の民族別ファビピラビルの平均血漿中濃度推移



T-705：Favipiravir

(7) 民族別薬物動態パラメータ

1600/400 mg BID 群，1200/600 mg BID 群，1600/400 mg TID 群及び 2000/400 mg TID 群の民族別薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-13～表 2.7.6.2-16 に示した。

1) 1600/400 mg BID 群の薬物動態パラメータ

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 日目初回投与後にそれぞれ 61.28 μg/mL 及び 55.91 μg/mL，6 日目投与後 (最終投与時) にそれぞれ 31.36 μg/mL 及び 29.01 μg/mL といずれの時点も両民族で類似し，中国人 2 名の個々の値は日本人の最小値と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，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均はそれぞれ 385.37 μg·hr/mL 及び 423.84 μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均はそれぞれ 189.47 μg·hr/mL 及び 202.40 μg·hr/mL といずれの時点も両民族で類似し，中国人 2 名の個々の値は日本人の最小値と最大値の範囲内又は大きく外れていなかった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の平均は，日本人ではそれぞれ 0.8 hr 及び 1.1 hr，中国人ではそれぞれ 1.5 hr 及び 1.0 hr で，$t_{1/2}$ の平均は，日本人ではそれぞれ 4.4 hr 及び 4.5 hr，中国人ではそれぞれ 4.9 hr 及び 4.6 hr，CL/F の平均は，日本人ではそれぞれ 4.32 L/hr 及び 1.72 L/hr，中国人ではそれぞれ 3.83 L/hr 及び 1.63 L/hr と，両民族で大きく異ならなかった。日本人及び中国人ともに，1 日目初回投与後に比べ 6 日目投与後 (最終投与時) に CL/F は低下した。

1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の M1 の C_{max} の幾何平均は，日本人ではそれぞれ 16.96 μg/mL 及び 2.52 μg/mL，中国人ではそれぞれ 12.53 μg/mL 及び 2.11 μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均は，日本人では 89.27 μg·hr/mL，中国人では 80.04 μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の平均は，日本人では 19.84 μg·hr/mL，中国人では 18.10 μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の平均は，日本人ではそれぞれ 1.1 hr 及び 1.8 hr，中国人ではそれぞれ 1.5 hr 及び 1.3 hr，$t_{1/2}$ の平均は，日本人ではそれぞれ 3.7 hr 及び 6.0 hr，中国人ではそれぞれ 4.9 hr 及び 6.2 hr であり，これらのプロファイルは両民族で大きく異ならなかった。

2) 1200/600 mg BID 群の薬物動態パラメータ

ファビピラビルの C_{max} の幾何平均は，日本人 [幾何平均 (最小値，最大値)] 及び中国人 (1 名) で 1 日目初回投与後にそれぞれ 45.97 (32.4，66.9) μg/mL 及び 58.5 μg/mL，6 日目投与後 (最終投与時) にそれぞれ 58.46 (34.2，97.1) μg/mL 及び 79.2 μg/mL であり，いずれの時点も中国人の値は日本人の最小値と最大値の範囲内であった。同様に，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均は，それぞれ 211.49 (123.93，429.95) μg·hr/mL 及び 346.70 μg·hr/mL であり，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均は，それぞれ 428.67 (228.82，848.90) μg·hr/mL 及び 749.71 μg·hr/mL と，いずれの時点も中国人の値は日本人の最小値と最大値の範囲内であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の平均は，日本人ではそれぞれ 1.0 hr 及び 0.9 hr，中国人ではそれぞれ 0.5 hr 及び 0.75 hr で，$t_{1/2}$ の平均は，日本人ではそれぞれ 3.1 hr 及び 5.7 hr，中国人ではそれぞれ 4.4 hr 及び 6.6 hr，CL/F の平均は，日本人ではそれぞれ 6.36 L/hr 及び 1.16 L/hr，中国人ではそれぞれ 3.46 L/hr 及び 0.41 L/hr と，中国人 1 名の値は日本人の最小値と最大

値の範囲内であった。日本人及び中国人ともに，1 日目初回投与後に比べ 6 日目投与後 (最終投与時) に $t_{1/2}$ は延長し，CL/F は低下した。

M1 の C_{max} の幾何平均は，日本人 [幾何平均 (最小値，最大値)] 及び中国人 (1 名) で 1 日目初回投与後にそれぞれ 14.44 (11.1，18.0) μg/mL 及び 14.2 μg/mL，6 日目投与後 (最終投与時) にそれぞれ 2.83 (2.14，3.13) μg/mL 及び 2.26 μg/mL であり，いずれの時点も中国人の値は日本人の最小値と最大値の範囲内であった。同様に，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均はそれぞれ 71.02 (60.29，80.93) μg·hr/mL 及び 74.84 μg·hr/mL であり，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均は，それぞれ 26.70 (23.21, 29.95) μg·hr/mL 及び 24.88 μg·hr/mL と，いずれの時点も中国人の値は日本人の最小値と最大値の範囲内であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の平均は，日本人ではいずれも 1.2 hr，中国人ではそれぞれ 0.75 hr 及び 1 hr，$t_{1/2}$ の平均は，日本人ではそれぞれ 2.8 hr 及び 10.9 hr，中国人ではそれぞれ 3.6 hr 及び 13.4 hr であり，これらのプロファイルは両民族で大きく異ならなかった。

3) 1600/400 mg TID 群の薬物動態パラメータ

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 日目初回投与後にそれぞれ 65.96 μg/mL 及び 57.47 μg/mL，6 日目投与後 (最終投与時) にそれぞれ 62.60 μg/mL 及び 37.76 μg/mL と中国人でやや低かったものの，中国人 2 名の個々の値は日本人の最小値と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，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均はそれぞれ 394.52 μg·hr/mL 及び 263.49 μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均はそれぞれ 282.43 μg·hr/mL 及び 169.59 μg·hr/mL といずれの時点でも中国人でやや低かったものの，被験者個々の値のバラツキを考慮すると顕著な差ではないと考えられた。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の平均は，日本人ではそれぞれ 0.9 hr 及び 0.8 hr，中国人ではそれぞれ 1.1 hr 及び 0.9 hr で，$t_{1/2}$ の平均は，日本人ではそれぞれ 4.4 hr 及び 6.0 hr，中国人ではそれぞれ 3.0 hr 及び 4.0 hr，CL/F の平均は，日本人ではそれぞれ 4.30 L/hr 及び 0.58 L/hr，中国人ではそれぞれ 6.07 L/hr 及び 1.20 L/hr と，両民族で大きく異ならなかった。日本人及び中国人ともに 1 日目初回投与後に比べ 6 日目投与後 (最終投与時) に $t_{1/2}$ は延長し，CL/F は低下した。

1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の M1 の C_{max} の幾何平均は，日本人ではそれぞれ 15.46 μg/mL 及び 2.23 μg/mL，中国人ではそれぞれ 20.25 μg/mL 及び 2.93 μg/mL，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均は日本人では 73.02 μg·hr/mL，中国人では 96.21 μg·hr/mL，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均は，日本人では 11.71 μg·hr/mL，中国人では 14.94 μg·hr/mL であった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の平均は，日本人ではそれぞれ 1.0 hr 及び 0.8 hr，中国人ではそれぞれ 1.5 hr 及び 1.0 hr，$t_{1/2}$ の平均は，日本人ではそれぞれ 2.7 hr 及び 10.5 hr，中国人ではそれぞれ 2.8 hr 及び 7.1 hr であり，これらのプロファイルは両民族で大きく異ならなかった。

4) 2000/400 mg TID 群の薬物動態パラメータ

ファビピラビルの C_{max} の幾何平均は，日本人 [幾何平均 (最小値，最大値)] 及び中国人 (1 名) で 1 日目初回投与後にそれぞれ 79.65 (69.2，98.1) μg/mL 及び 116 μg/mL，6 日

目投与後 (最終投与時) にそれぞれ 50.45 (30.8，93.9) μg/mL 及び 61.4 μg/mL であり，いずれの時点も中国人の値は日本人の最小値と最大値の範囲内又は大きく外れていなかった。同様に，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均は，それぞれ 601.44 (448.96，750.83) μg·hr/mL 及び 779.86 μg·hr/mL であり，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均は，それぞれ 237.54 (138.39，478.20) μg·hr/mL 及び 309.64 μg·hr/mL と，いずれの時点も中国人の値は日本人の最小値と最大値の範囲内又は大きく外れていなかった。また，1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の平均は，日本人ではそれぞれ 1.3 hr 及び 0.9 hr, 中国人ではともに 1 hr で, $t_{1/2}$ の平均は, 日本人ではそれぞれ 5.2 hr 及び 5.9 hr，中国人ではそれぞれ 6.4 hr 及び 4.7 hr，CL/F の平均は，日本人ではそれぞれ 3.39 L/hr 及び 0.86 L/hr，中国人ではそれぞれ 2.56 L/hr 及び 0.47 L/hr と，両民族で大きく異ならなかった。日本人及び中国人ともに，1 日目初回投与後に比べ 6 日目投与後 (最終投与時) に CL/F は低下した。

M1 の C_{max} の幾何平均は，日本人 [幾何平均 (最小値，最大値)] 及び中国人 (1 名) で 1 日目初回投与後にそれぞれ 17.59 (13.5，21.7) μg/mL 及び 21.6 μg/mL，6 日目投与後 (最終投与時) にそれぞれ 2.51 (2.16，3.21) μg/mL 及び 2.61 μg/mL であり，いずれの時点も中国人の値は日本人の最小値と最大値の範囲内であった。同様に，1 日目初回投与後の AUC_{inf} の幾何平均はそれぞれ 78.78 (70.87，84.58) μg·hr/mL 及び 95.07 μg·hr/mL であり，6 日目投与後 (最終投与時) の AUC_{τ} の幾何平均は, それぞれ 13.39 (12.06, 17.72) μg·hr/mL 及び 14.42 μg·hr/mL と，中国人の値は日本人の最小値と最大値の範囲内又は大きく外れていなかった。また, 1 日目初回投与後及び 6 日目投与後 (最終投与時) の t_{max} の平均は，日本人ではそれぞれ 1.3 hr 及び 1.1 hr，中国人ではともに 1 hr，$t_{1/2}$ の平均は，日本人ではそれぞれ 2.7 hr 及び 13.5 hr，中国人ではそれぞれ 2.8 hr 及びで 7.3 hr であり，これらのプロファイルは両民族で大きく異ならなかった。

表 2.7.6.2-13 1600/400 mg BID 群の民族別薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル				M1			
		1 日目初回投与 (1600 mg)		6 日目投与 (400 mg)		1 日目初回投与 (1600 mg)		6 日目投与 (400 mg)	
		日本人	中国人	日本人	中国人	日本人	中国人	日本人	中国人
	データ数	4	2	4	2	4	2	4	2
C_{max} (μg/mL)	平均	61.88	56.25	31.48	29.45	17.53	12.60	2.57	2.12
	標準偏差	9.86	-	3.07	-	4.68	-	0.61	-
	幾何平均	61.28	55.91	31.36	29.01	16.96	12.53	2.52	2.11
	変動係数	15.9	-	9.8	-	26.7	-	23.8	-
	最小値	50.4	50.1	28.2	24.4	10.8	11.3	1.83	1.96
	最大値	73.0	62.4	35.6	34.5	21.3	13.9	3.32	2.27
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	平均	403.33	430.22	247.80	289.27	89.62	80.34	31.64	32.39
	標準偏差	148.70	-	77.55	-	9.06	-	4.46	-
	幾何平均	385.37	423.84	239.75	266.63	89.27	80.04	31.39	30.90
	変動係数	36.9	-	31.3	-	10.1	-	14.1	-
	最小値	295.05	356.39	185.30	177.09	78.09	73.41	25.49	22.69
	最大値	616.19	504.04	359.47	401.45	99.75	87.27	36.00	42.49
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	330.13	343.86	192.88	212.43	80.25	65.46	19.99	18.25
	標準偏差	77.22	-	43.83	-	10.60	-	2.93	-
	幾何平均	323.74	339.91	189.47	202.40	79.70	64.99	19.84	18.10
	変動係数	23.4	-	22.7	-	13.2	-	14.7	-
	最小値	268.05	291.93	156.03	147.92	65.84	57.61	17.83	15.94
	最大値	433.50	395.79	255.90	276.95	89.90	73.30	24.28	20.55
$t_{1/2}$ (hr)	平均	4.4	4.9	4.5	4.6	3.7	4.9	6.0	6.2
	標準偏差	1.4	-	0.2	-	0.5	-	0.5	-
	最小値	3.5	4.4	4.4	4.5	3.0	4.4	5.5	5.8
	最大値	6.5	5.3	4.8	4.7	4.2	5.4	6.6	6.6
t_{max} (hr)	平均	0.8	1.5	1.1	1.0	1.1	1.5	1.8	1.3
	標準偏差	0.2	-	0.6	-	0.3	-	1.5	-
	最小値	0.5	1.5	0.5	1	0.75	1.5	0.75	1
	最大値	1	1.5	2	1	1.5	1.5	4	1.5
CL/F (L/hr)	平均	4.32	3.83	1.72	1.63	-	-	-	-
	標準偏差	1.30	-	0.45	-	-	-	-	-
	最小値	2.60	3.17	1.11	1.00	-	-	-	-
	最大値	5.42	4.49	2.16	2.26	-	-	-	-
Vd/F (L)	平均	25.65	26.43	11.16	10.63	-	-	-	-
	標準偏差	2.92	-	2.88	-	-	-	-	-
	最小値	22.21	24.20	7.06	6.71	-	-	-	-
	最大値	28.83	28.66	13.79	14.54	-	-	-	-

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-14 1200/600 mg BID 群の民族別薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル				M1			
		1 日目初回投与 (1200 mg)		6 日目投与 (600 mg)		1 日目初回投与 (1200 mg)		6 日目投与 (600 mg)	
		日本人	中国人	日本人	中国人	日本人	中国人	日本人	中国人
	データ数	5	1	5	1	5	1	5	1
C_{max} (μg/mL)	平均	47.98	58.5	64.22	79.2	14.64	14.2	2.87	2.26
	標準偏差	15.34	-	30.10	-	2.66	-	0.56	-
	幾何平均	45.97	-	58.46	-	14.44	-	2.83	-
	変動係数	32.0	-	46.9	-	18.2	-	19.5	-
	最小値	32.4	-	34.2	-	11.1	-	2.14	-
	最大値	66.9	-	97.1	-	18.0	-	3.65	-
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	平均	240.09	346.70	909.31	1457.49	71.40	74.84	63.43	76.07
	標準偏差	136.07	-	734.62	-	8.18	-	22.07	-
	幾何平均	211.49	-	675.33	-	71.02	-	60.51	-
	変動係数	56.7	-	80.8	-	11.5	-	34.8	-
	最小値	123.93	-	283.09	-	60.29	-	44.61	-
	最大値	429.95	-	1792.62	-	80.93	-	87.87	-
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	210.26	293.30	506.57	749.71	66.94	66.65	26.82	24.88
	標準偏差	96.72	-	316.49	-	8.92	-	2.78	-
	幾何平均	193.15	-	428.67	-	66.45	-	26.70	-
	変動係数	46.0	-	62.5	-	13.3	-	10.4	-
	最小値	122.37	-	228.82	-	54.00	-	23.21	-
	最大値	334.74	-	848.90	-	78.34	-	29.95	-
$t_{1/2}$ (hr)	平均	3.1	4.4	5.7	6.6	2.8	3.6	10.9	13.4
	標準偏差	1.6	-	2.2	-	0.5	-	7.6	-
	最小値	1.8	-	4.2	-	2.2	-	6.2	-
	最大値	5.5	-	9.4	-	3.5	-	24.1	-
t_{max} (hr)	平均	1.0	0.5	0.9	0.75	1.2	0.75	1.2	1
	標準偏差	0.4	-	0.4	-	0.3	-	0.3	-
	最小値	0.5	-	0.5	-	0.75	-	1	-
	最大値	1.5	-	1.5	-	1.5	-	1.5	-
CL/F (L/hr)	平均	6.36	3.46	1.16	0.41	-	-	-	-
	標準偏差	3.11	-	0.83	-	-	-	-	-
	最小値	2.79	-	0.33	-	-	-	-	-
	最大値	9.68	-	2.12	-	-	-	-	-
Vd/F (L)	平均	23.41	22.03	8.01	3.91	-	-	-	-
	標準偏差	2.46	-	4.52	-	-	-	-	-
	最小値	21.28	-	3.10	-	-	-	-	-
	最大値	27.04	-	12.88	-	-	-	-	-

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-15 1600/400 mg TID 群の民族別薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル				M1			
		1 日目初回投与 (1600 mg)		6 日目投与 (400 mg)		1 日目初回投与 (1600 mg)		6 日目投与 (400 mg)	
		日本人	中国人	日本人	中国人	日本人	中国人	日本人	中国人
	データ数	4	2	4	2	4	2	4	2
C_{max} (μg/mL)	平均	66.78	57.55	64.28	38.10	15.50	20.25	2.24	2.94
	標準偏差	11.71	-	16.80	-	1.24	-	0.24	-
	幾何平均	65.96	57.47	62.60	37.76	15.46	20.25	2.23	2.93
	変動係数	17.5	-	26.1	-	8.0	-	10.5	-
	最小値	51.4	54.6	47.5	33.0	14.6	19.9	1.97	2.72
	最大値	77.9	60.5	80.0	43.2	17.3	20.6	2.48	3.15
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	平均	419.90	263.49	867.51	350.66	73.06	96.41	55.86	46.41
	標準偏差	173.02	-	448.94	-	2.91	-	19.37	-
	幾何平均	394.52	263.49	773.68	342.13	73.02	96.21	53.19	45.87
	変動係数	41.2	-	51.8	-	4.0	-	34.7	-
	最小値	269.89	263.32	411.80	273.77	69.62	90.23	32.77	39.36
	最大値	643.67	263.67	1318.69	427.55	76.72	102.59	79.24	53.46
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	238.17	189.20	297.22	171.76	55.03	70.02	11.78	14.98
	標準偏差	49.82	-	106.17	-	2.12	-	1.46	-
	幾何平均	234.44	189.13	282.43	169.59	55.00	69.93	11.71	14.94
	変動係数	20.9	-	35.7	-	3.8	-	12.4	-
	最小値	196.66	183.91	189.43	144.55	52.05	66.52	9.87	13.96
	最大値	303.64	194.50	392.11	198.98	56.86	73.52	13.39	15.99
$t_{1/2}$ (hr)	平均	4.4	3.0	6.0	4.0	2.7	2.8	10.5	7.1
	標準偏差	1.5	-	1.8	-	0.4	-	5.6	-
	最小値	3.0	2.9	4.4	3.8	2.3	2.7	6.1	6.0
	最大値	6.4	3.0	8.1	4.3	3.2	2.9	18.6	8.1
t_{max} (hr)	平均	0.9	1.1	0.8	0.9	1.0	1.5	0.8	1.0
	標準偏差	0.4	-	0.3	-	0.4	-	0.2	-
	最小値	0.5	0.75	0.5	0.75	0.75	1	0.5	1
	最大値	1.5	1.5	1	1	1.5	2	1	1
CL/F (L/hr)	平均	4.30	6.07	0.58	1.20	-	-	-	-
	標準偏差	1.62	-	0.32	-	-	-	-	-
	最小値	2.49	6.07	0.30	0.94	-	-	-	-
	最大値	5.93	6.08	0.97	1.46	-	-	-	-
Vd/F (L)	平均	24.61	25.85	4.49	6.85	-	-	-	-
	標準偏差	2.13	-	1.28	-	-	-	-	-
	最小値	22.78	25.13	3.39	5.78	-	-	-	-
	最大値	27.18	26.56	6.14	7.93	-	-	-	-

変動係数は%で示した

表 2.7.6.2-16 2000/400 mg TID 群の民族別薬物動態パラメータ

項目	統計量	ファビピラビル				M1			
		1 日目初回投与 (2000 mg)		6 日目投与 (400 mg)		1 日目初回投与 (2000 mg)		6 日目投与 (400 mg)	
		日本人	中国人	日本人	中国人	日本人	中国人	日本人	中国人
	データ数	5	1	5	1	5	1	5	1
C_{max} (μg/mL)	平均	80.36	116	54.24	61.4	17.80	21.6	2.54	2.61
	標準偏差	12.12	-	24.27	-	2.98	-	0.42	-
	幾何平均	79.65	-	50.45	-	17.59	-	2.51	-
	変動係数	15.1	-	44.8	-	16.7	-	16.6	-
	最小値	69.2	-	30.8	-	13.5	-	2.16	-
	最大値	98.1	-	93.9	-	21.7	-	3.21	-
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	平均	612.01	779.86	784.03	849.73	78.92	95.07	63.43	64.08
	標準偏差	124.82	-	727.78	-	5.17	-	41.39	-
	幾何平均	601.44	-	583.63	-	78.78	-	54.73	-
	変動係数	20.4	-	92.8	-	6.6	-	65.2	-
	最小値	448.96	-	255.23	-	70.87	-	33.57	-
	最大値	750.83	-	2026.22	-	84.58	-	130.95	-
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	平均	316.23	355.13	262.38	309.64	58.80	70.03	13.53	14.42
	標準偏差	27.09	-	135.79	-	3.77	-	2.37	-
	幾何平均	315.24	-	237.54	-	58.70	-	13.39	-
	変動係数	8.6	-	51.8	-	6.4	-	17.5	-
	最小値	269.24	-	138.39	-	54.82	-	12.06	-
	最大値	334.01	-	478.20	-	64.42	-	17.72	-
$t_{1/2}$ (hr)	平均	5.2	6.4	5.9	4.7	2.7	2.8	13.5	7.3
	標準偏差	1.0	-	3.8	-	0.4	-	15.9	-
	最小値	4.1	-	3.5	-	2.3	-	5.8	-
	最大値	6.6	-	12.6	-	3.4	-	41.9	-
t_{max} (hr)	平均	1.3	1	0.9	1	1.3	1	1.1	1
	標準偏差	0.5	-	0.4	-	0.3	-	0.5	-
	最小値	0.75	-	0.5	-	1	-	0.75	-
	最大値	2	-	1.5	-	1.5	-	2	-
CL/F (L/hr)	平均	3.39	2.56	0.86	0.47	-	-	-	-
	標準偏差	0.73	-	0.56	-	-	-	-	-
	最小値	2.66	-	0.20	-	-	-	-	-
	最大値	4.45	-	1.57	-	-	-	-	-
Vd/F (L)	平均	24.48	23.78	5.54	3.17	-	-	-	-
	標準偏差	1.80	-	2.40	-	-	-	-	-
	最小値	22.33	-	3.20	-	-	-	-	-
	最大値	27.05	-	8.28	-	-	-	-	-

変動係数は%で示した

2.7.6.2.2.3　安全性の評価

(1) 曝露量

ファビピラビルの総投与量は 1600/400 mg BID 群で 6800 mg，1200/600 mg BID 群で 7800 mg，1600/400 mg TID 群で 7600 mg，2000/400 mg TID 群で 8000 mg であった。

(2) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.2-17 に示した。

本治験では，死亡，その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象に分類された有害事象はなかった。

有害事象発現率は，1600/400 mg BID 群で 66.7% (4/6 名，5 件)，1200/600 mg BID 群で 100% (6/6 名，9 件)，1600/400 mg TID 群で 100% (6/6 名，8 件)，2000/400 mg TID 群で 66.7% (4/6 名，5 件)，プラセボ群で 12.5% (1/8 名，1 件) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は, 1600/400 mg BID 群で 66.7% (4/6 名, 5 件), 1200/600 mg BID 群で 100% (6/6 名, 9 件), 1600/400 mg TID 群で 100% (6/6 名, 7 件), 2000/400 mg TID 群で 66.7% (4/6 名, 4 件), プラセボ群で 12.5% (1/8 名, 1 件) であった。

ファビピラビルに特異的な有害事象である血中尿酸増加を除いた有害事象発現率は, 1600/400 mg BID 群で 16.7% (1/6 名, 1 件), 1200/600 mg BID 群で 33.3% (2/6 名, 3 件), 1600/400 mg TID 群で 33.3% (2/6 名, 2 件), 2000/400 mg TID 群で 16.7% (1/6 名, 1 件) と低下した。プラセボ群での有害事象発現率は変らず, 12.5% (1/8 名, 1 件) であった。

表 2.7.6.2-17 有害事象の簡潔な要約

投与量	事象	因果関係 [a)]	発現者数 (名)	発現例数 (例)	発現件数 (件)	発現率 (%)
1600/400 mg BID n=6	有害事象	1-4	4	5	5	66.7
		1-5	4	5	5	66.7
	死亡，重篤又は重要な有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
1200/600 mg BID n=6	有害事象	1-4	6	9	9	100
		1-5	6	9	9	100
	死亡，重篤又は重要な有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
1600/400 mg TID n=6	有害事象	1-4	6	7	7	100
		1-5	6	8	8	100
	死亡，重篤又は重要な有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
2000/400 mg TID n=6	有害事象	1-4	4	4	4	66.7
		1-5	4	5	5	66.7
	死亡，重篤又は重要な有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
プラセボ n=8	有害事象	1-4	1	1	1	12.5
		1-5	1	1	1	12.5
	死亡，重篤又は重要な有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	1-4	0	0	0	0
		1-5	0	0	0	0

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 回投与
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 回投与
1600/400 mg TID：1 日目初回は 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 回投与
2000/400 mg TID：1 日目初回は 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 回投与
発現率 (%) =発現者数/対象被験者数×100
[a)] 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係ないらしい，5 関係なし

【添付資料 5.3.3.1.2 の表 12.2.1-1 より抜粋，改変】

(3) 程度別・因果関係別有害事象

程度別・因果関係別有害事象を表 2.7.6.2-18 に示した。

1600/400 mg BID 群で発現した有害事象は血中尿酸増加が 4 名 4 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 名 1 件であった。1200/600 mg BID 群で発現した有害事象は血中尿酸増加が 6 名 6 件，下痢，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 名 1 件であった。1600/400 mg TID 群で発現した有害事象は血中尿酸増加が 6 名 6 件，下痢及び医療機器不具合 (クラウン離脱) が各 1 名 1 件であった。2000/400 mg TID 群で発現した有害事象は血中尿酸増加が 4 名 4 件，創傷が 1 名 1 件であった。プラセボ群で発現した有害事象は，血中トリグリセリド増加が 1 名 1 件であった。

1600/400 mg TID 群の医療機器不具合及び 2000/400 mg TID 群の創傷以外は，いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。中等度以上の有害事象が発現した被験者はなく，いずれの有害事象も軽度であった。

表 2.7.6.2-18 程度別・因果関係別有害事象

1600/400 mg BID

有害事象	対象者数 (名)	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC，HLGT		因果関係 [a)]		因果関係 [a)]		因果関係 [a)]	
PT		1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
臨床検査							
肝胆道系検査							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	1 (16.7%)	1 (16.7%)				
代謝，栄養学的および血液ガス検査							
血中尿酸増加	6	4 (66.7%)	4 (66.7%)				

1200/600 mg BID

有害事象	対象者数 (名)	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC，HLGT		因果関係 [a)]		因果関係 [a)]		因果関係 [a)]	
PT		1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
胃腸障害							
下痢	6	1 (16.7%)	1 (16.7%)				
臨床検査							
肝胆道系検査							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	1 (16.7%)	1 (16.7%)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	1 (16.7%)	1 (16.7%)				
代謝，栄養学的および血液ガス検査							
血中尿酸増加	6	6 (100%)	6 (100%)				

表 2.7.6.2-18 程度別・因果関係別有害事象 (続き)

1600/400 mg TID

有害事象	対象者数 (名)	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC，HLGT		因果関係 a)		因果関係 a)		因果関係 a)	
PT		1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
胃腸障害							
下痢	6	1 (16.7%)	1 (16.7%)				
一般・全身障害および投与部位の状態							
医療機器不具合	6		1 (16.7%)				
臨床検査							
代謝，栄養学的および血液ガス検査							
血中尿酸増加	6	6 (100%)	6 (100%)				

2000/400 mg TID

有害事象	対象者数 (名)	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC，HLGT		因果関係 a)		因果関係 a)		因果関係 a)	
PT		1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
障害，中毒および処置合併症							
創傷	6		1 (16.7%)				
臨床検査							
代謝，栄養学的および血液ガス検査							
血中尿酸増加	6	4 (66.7%)	4 (66.7%)				

プラセボ

有害事象	対象者数 (名)	程度					
		軽度		中等度		重度	
SOC，HLGT		因果関係 a)		因果関係 a)		因果関係 a)	
PT		1-4	1-5	1-4	1-5	1-4	1-5
臨床検査							
脂質検査							
血中トリグリセリド増加	8	1 (12.5%)	1 (12.5%)				

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 回投与
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 回投与
1600/400 mg TID：1 日目初回は 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 回投与
2000/400 mg TID：1 日目初回は 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 回投与
発現率 (%) =発現者数/対象被験者数×100
a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係ないらしい，5 関係なし

【添付資料 5.3.3.1.2 の表 12.2.2-2 より抜粋，改変】

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象はなかった。

(5) 臨床検査値

1) 内分泌系検査

1600/400 mg BID 群，1200/600 mg BID 群，1600/400 mg TID 群及び 2000/400 mg TID 群のインヒビン B，FSH，総テストステロン及び LH は，いずれも治験薬投与前後の変動が大きかったが，変動の程度はプラセボ群と同様であった。

2) 血中尿酸

4 投与群ともに血中尿酸値の平均が投与 3 日目に増加した。いずれも血中尿酸値の平均は投与 6 日目 (最終投与前) に最大となり，8.2～10.5 mg/dL を示した。血中尿酸値の最大値は，1600/400 mg TID 群の 13.2 mg/dL であった。投与 6 日目のベースラインからの変化の平均値は 2.2～3.9 mg/dL であった。その後，投与 8 日目 (投与終了 2 日後) には低下し，投与 13 日目 (投与終了 7 日後) にはすべての被験者が正常範囲に復しており，血中尿酸増加に伴う痛風発作は認められなかった。

プラセボ群では，血中尿酸値の平均は治験期間を通じてほぼ一定であり，異常値を示した被験者はいなかった。

(6) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

収縮期血圧が 80 mmHg 台を示す被験者が, 1200/600 mg BID 群で 1 名, 2000/400 mg TID 群で 3 名にみられたが，いずれも 85～89 mmHg であり，臨床的に処置を要する被験者はいなかった。

また, 拡張期血圧が 45 mmHg 以下を示す被験者が 1600/400 mg BID 群, 1200/600 mg BID 群，1600/400 mg TID 群及び 2000/400 mg TID 群で各 1 名みられたが，いずれも 43～45 mmHg であり，臨床的に処置を要する被験者はいなかった。

体温が 37.0°C 以上の被験者が, 1600/400 mg BID 群で 2 名, 1200/600 mg BID 群で 3 名，1600/400 mg TID 群で 5 名，2000/400 mg TID 群で 2 名にみられたが，いずれも 37.0°C～37.2°C であり，日内変動の範囲内と考えられる軽度な上昇であった。

それ以外の項目では，特記すべき変動は認められなかった。

2) 12 誘導心電図

ΔQTc が 30 msec 以上を示した被験者は，1600/400 mg TID 群で 1 名みられ，投与 3 日目の 1 回目投与前に ΔQTc (Bazett) が 36.3 msec であった。当該被験者の QTc は，治験期間を通して正常値であり，一過性の変化であった。その他の被験者では，特記すべき異常は認められなかった。

2.7.6.2.2.4 まとめ

ファビピラビルの平均血漿中濃度は，1600/400 mg BID 群では，1 日目 2 回目投与後が最も高く，C_{min} は 1 日目 2 回目投与後に最高値を示した後 400 mg 反復投与によって順次減少した。1200/600 mg BID 群では，6 日目投与後が最も高く，C_{min} は 1 日目 2 回目投与以降 600 mg 反復投与によってほぼ一定を保った。1600/400 mg TID 群及び 2000/400 mg TID 群では, 1 日目初回投与後が最も高く, C_{min} は 1 日目 3 回目に最低値を示した後少し上昇し 400 mg 反復投与によってほぼ一定を保った。M1 の平均血漿中濃度は，いずれの投与群でも日本人及び中国人ともに 1 日目初回投与後が最も高く，C_{min} の平均は 2 日目以降ほぼ一定を保った。薬物動態パラメータは，1600/400 mg BID 群及び 2000/400 mg TID 群では，1 日目初回投与後に比べ反復投与により C_{max} 及び AUC_{τ} が減少した。1600/400 mg TID 群では，反復投与により C_{max} が減少し AUC_{τ} が増加した。また，1200/600 mg BID 群では，反復投与により C_{max} 及び AUC_{τ} が増加した。CL/F はいずれの投与群でも反復投与により低下した。1600/400 mg BID 群及び 1600/400 mg TID 群で中国人は各群 2 名，1200/600 mg BID 群及び

2000/400 mg TID 群では中国人は各群 1 名と少数ではあったものの，ファビピラビル及び M1 の血漿中濃度の推移に，日本人及び中国人で大きな違いはみられなかった。また，ファビピラビル及び M1 の C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{τ}，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び CL/F についても，中国人の個々の値は日本人の最小値と最大値の範囲内であるか，大きく外れるものではなかった。よって，ファビピラビル及び M1 の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータに関し，日本人及び中国人は類似していると考えられた。

MBI-PK モデルによる血漿中濃度予測値と実測値はほぼ一致しており，MBI-PK モデル及び PPK モデルによる血漿中濃度予測値は類似した。従って，MBI-PK モデル及び PPK モデルのいずれでも反復投与時の血漿中濃度推移の予測が可能であると考えた。

RP 値は，薬物動態解析対象集団のうち日本人で 0.500 以上 0.800 未満が 17 名，0.800 以上が 1 名で，中国人では 0.500 以上 0.800 未満が 6 名であった。これまでに健康成人を対象に日本で実施した 2 試験 [テオフィリン併用試験 (JP108 試験) 及び JP111 試験] の RP 値は 0.500 未満が 3 名，0.500 以上 0.800 未満が 18 名，0.800 以上が 5 名であり，またインフルエンザ患者を対象とした 2 試験 [患者薬物動態試験 (JP313 試験) 及び比較試験 (312 試験)] の RP 値は 0.500 未満が 5 名，0.500 以上 0.800 未満が 231 名，0.800 以上が 535 名であった。RP 値から判断すると，本治験に組み入れた被験者の AO 活性は，これまでの被験者の AO 活性と大きく異なることはなく，一般的な AO 活性を有する被験者の薬物動態であったと判断した。

安全性に関しては，死亡を含む重篤又は重要な有害事象は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は，1600/400 mg BID 群で 66.7% (4/6 名，5 件)，1200/600 mg BID 群で 100% (6/6 名，9 件)，1600/400 mg TID 群で 100% (6/6 名，7 件)，2000/400 mg TID 群で 66.7% (4/6 名，4 件)，プラセボ群で 12.5% (1/8 名，1 件) であった。いずれの有害事象も軽度であったが，ファビピラビル投与の 4 群に最も多くみられた有害事象は血中尿酸増加であった。血中尿酸増加はファビピラビルに特異的な有害事象であり，ファビピラビルの投与終了後に回復する。本治験でも血中尿酸値は投与 8 日目 (投与終了 2 日後) には低下し，投与 13 日目 (投与終了 7 日後) にはすべての被験者が正常範囲に復しており，血中尿酸増加に伴う痛風発作も認められなかった。

血中尿酸増加を除いた有害事象発現率は，1600/400 mg BID 群で 16.7% (1/6 名，1 件)，1200/600 mg BID 群で 33.3% (2/6 名，3 件)，1600/400 mg TID 群で 33.3% (2/6 名，2 件)，2000/400 mg TID 群で 16.7% (1/6 名，1 件) であった。日本で実施した 312 試験 (インフルエンザ患者を対象とした臨床第 III 相試験：ファビピラビルを 1 日目初回は 1200 mg，1 日目 2 回目は 400 mg，2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回投与) での発現率は 27.0% (102/378 名) であり，用法・用量による有害事象発現率に大きな違いはなく，増量による安全性に大きな相違はみられなかった。

以上，本治験で設定したファビピラビルの 4 投与群の用法・用量では，これまでにみられた有害事象の種類及び発現頻度と大きく異ならず，安全性及び忍容性を確認できた。また，日本人と中国人のファビピラビル及び M1 の薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

2.7.6.3 US109 試験の概要

試験名：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

2.7.6.3.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	パート 1 の主たる目的は，軽度及び中等度肝機能障害患者とそれら被験者の年齢，体重，性別及び人種をマッチングさせた健康被験者との投与 1 及び 5 日目のファビピラビルの血中曝露量を比較することである。また，軽度及び中等度肝機能障害患者とマッチングさせた健康被験者とのファビピラビル及びその代謝物の薬物動態を比較すること，並びにファビピラビルの安全性，忍容性を評価することを副次的な目的とする。 パート 2 の主たる目的は，重度肝機能障害患者とそれら被験者の年齢，体重，性別及び人種をマッチングさせた健康被験者との投与 1 及び 3 日目のファビピラビルの血中曝露量を比較することである。また，重度肝機能障害患者とマッチングさせた健康被験者とのファビピラビル及びその代謝物の薬物動態を比較すること，並びにファビピラビルの安全性，忍容性を評価することを副次的な目的とする。
治験デザイン	オープンラベル，並行群間試験
治験方法	(1) 投与群 パート 1 はグループ 1 (健康被験者)，グループ 2 (軽度肝機能障害患者)，グループ 3 (中等度肝機能障害患者) を対象に，ファビピラビルを 1 日目は 1200 mg (200 mg 錠を 6 錠) を 2 回，2 日目から 5 日目は 1 回 800 mg (200 mg 錠を 4 錠) を 1 日 2 回経口投与 (以下，1200/800 mg BID) した。 パート 2 は，事前に設定したデータモニタリング委員会 (DSMB) が，パート 1 完了後に軽度及び中等度肝機能障害患者の安全性，薬物動態の結果を健康被験者の結果と比較し，計画していたパート 2 の用法・用量の妥当性を判断した後に実施することとした。その結果，グループ 4 (重度肝機能障害患者) の 6 名の被験者のうち，最初の 2 名にはファビピラビル 800 mg を単回投与 (以下，800 mg SD) した。これら 2 名の安全性及び薬物動態を DSMB が検討し，残り 4 名の重度肝機能障害患者及び重度肝機能障害患者とマッチングした健康被験者 6 名に対して，ファビピラビルを 1 日目は 800 mg (200 mg 錠を 4 錠) を 1 日 2 回，2 及び 3 日目は 400 mg (200 mg 錠を 2 錠) を 1 日 2 回経口投与 (以下，800/400 mg BID) した。

項目	内容
治験方法 (続き)	[用法・用量の設定根拠] パート 1 の用法・用量 (1200/800 mg BID) は本治験と並行して実施していた用量設定試験 (US204 試験) の高用量群と同じとした。 パート 2 の用法・用量 (800/400 mg BID) は，パート 1 の薬物動態の結果からシミュレーションによって決定した。曝露量シミュレーションには，代謝酵素の不可逆的阻害 (MBI) を組み入れて予測したパート 1 の血中濃度を 2 倍及び 3 倍にしたモデルを用いた。その結果，重度肝機能障害患者の曝露量を健康被験者の 3 倍に増大した場合，パート 2 の用法・用量を用いたシミュレーションから得られた 1 日 AUC は，パート 1 の健康被験者の 1 日 AUC と同程度以下となると推定された。仮に重度肝機能障害患者の曝露量が中等度肝機能障害患者の 3 倍となった場合，その 1 日 AUC (約 1100 μg·hr/mL) は，ファビピラビルを 1 日目は 1600 mg を 2 回，2～5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回投与した追加高用量反復試験 (US103c 試験) での投与 2～5 日目の 1 日 AUC と同程度と推定された。しかし，1 日目のピーク値を 2 倍に設定したモデルではパート 1 で観察された値よりわずかに高く，3 倍に設定したモデルではパート 1 で観察された値の 2 倍と推定された。軽度肝機能障害患者のデータから予測された濃度の 3 倍となるように設定したモデルでは，ピーク値の平均は約 110 μg/mL と推定され，US103c 試験の 5 日目の C_{max} の幾何平均の 62 μg/mL (CV 21%，範囲 46～80 μg/mL) よりもわずかに高い程度と推定された。したがって，パート 2 の反復投与に先立って，2 名に対して 800 mg を単回投与した。 パート 1 の血漿中濃度は 3 日目までに一定となったことから，曝露期間を最小化するために，パート 2 の反復投与期間を 3 日間に制限した。 (2) 治験スケジュール 観察・検査スケジュールを以下に示した。

項目	内容
治験方法 (続き)	

観察・検査スケジュール (パート 1)

項目＼実施時期		Scr [a]	入院時	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	事後検査
同意取得		●									
被験者背景 [b]		●	●								
服薬状況	朝			●	●	●	●	●			
	夕			●	●	●	●	●			
臨床所見		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
12 誘導心電図		●	●	●	●	●		●		●	
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査		●	●			●			●		●
薬物濃度測定用採血				●	●	●	●	●	●	●	
薬物濃度測定用採尿 [c]				●	●	●	●	●	●	●	
有害事象評価期間			←―	―	―	―	―	―	―	―	―→
入院期間			←―	―	―	―	―	―	―	―→	

入院時：投与-1 日目，事後検査：投与 13 ± 3 日目
[a] スクリーニング期間：投与-35～-1 日目
[b] 既往歴，身長，体重 (含入院時)，感染性疾患検査，尿中薬物乱用検査 (含入院時) 及び FSH
[c] 投与間隔ごとに (最終投与 24 時間後まで 12 時間間隔，それ以降は 48 時間後まで 24 時間間隔) 蓄尿

観察・検査スケジュール [パート 2（単回投与)]

項目＼実施時期		Scr [a]	入院時	1日目	2日目	3日目	事後検査
同意取得		●					
被験者背景 [b]		●	●				
服薬状況	朝			●			
	夕						
臨床所見		●	●	●	●	●	●
12 誘導心電図		●	●	●		●	
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●
臨床検査		●	●		●	●	●
薬物濃度測定用採血				●	●	●	
薬物濃度測定用採尿 [c]				●	●	●	
有害事象評価期間			←―	―	―	―	―→
入院期間			←―	―	―	―→	

入院時：投与-1 日目，事後検査：投与 9 ± 3 日目
[a] スクリーニング期間：投与-35～-1 日目
[b] 既往歴，身長，体重 (含入院時)，感染性疾患検査，尿中薬物乱用検査 (含入院時) 及び FSH
[c] 投与 48 時間後まで 12 時間間隔で蓄尿

項目	内容
治験方法 (続き)	

観察・検査スケジュール [パート 2（反復投与)]

項目＼実施時期		Scr [a]	入院時	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	事後検査
同意取得		●							
被験者背景 [b]		●	●						
服薬状況	朝			●	●	●			
	夕			●	●	●			
臨床所見		●	●	●	●	●	●	●	●
12 誘導心電図		●	●	●	●	●		●	
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査		●	●			●			●
薬物濃度測定用採血				●	●	●	●	●	
薬物濃度測定用採尿 [c]				●	●	●	●	●	
有害事象評価期間			←	—	—	—	—	—	→
入院期間			←	—	—	—	—	→	

入院時：投与-1 日目，事後検査：投与 11 ± 3 日目
[a] スクリーニング期間：投与-35～-1 日目
[b] 既往歴，身長，体重 (含入院時)，感染性疾患検査，尿中薬物乱用検査 (含入院時) 及び FSH
[c] 投与間隔ごとに (最終投与 24 時間後まで 12 時間間隔，それ以降は 48 時間後まで 24 時間間隔) 蓄尿

(3) 血漿中薬物濃度測定用検体の採取

パート 1 では，血漿中濃度測定用として，1 日目に 10 回 [治験薬朝投与前，朝投与 15，30，45 分，1，2，4，6，12 (治験薬夕投与前) 及び 13 時間後 (夕投与 1 時間後)]，2～4 日目に各日 4 回 (各治験薬投与前及び投与 1 時間後)，5 日目以降に 13 回 [治験薬朝投与前，朝投与 1 時間後，治験薬夕投与前 (朝投与 12 時間後)，夕投与 15，30，45 分，1，2，4，6，12，24 及び 48 時間後] の計 35 回採血した。

血漿中濃度測定用採血時期 (パート 1)

実施時期＼実施時間 (hr)	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	12	24	48
1 日目 (治験薬朝投与)	●	●	●	●	●	●	●	●			
1 日目 (治験薬夕投与)	●				●						
2 日目 (治験薬朝・夕各投与)	●				●						
3 日目 (治験薬朝・夕各投与)	●				●						
4 日目 (治験薬朝・夕各投与)	●				●						
5 日目 (治験薬朝投与)	●				●						
5 日目 (治験薬夕投与)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

5 日目治験薬夕投与後 12 hr，24 hr の採血は 6 日目，48 hr の採血は 7 日目に実施

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法
(続き)</td><td>パート 2 (単回投与) では，血漿中濃度測定用として，治験薬投与前，投与 15，30，45 分，1，2，4，6，12，24 及び 48 時間後の計 11 回採血した。
パート 2 (反復投与) では，血漿中濃度測定用として，1 日目に 10 回 [治験薬朝投与前，朝投与 15，30，45 分，1，2，4，6，12 (治験薬夕投与前) 及び 13 時間後 (夕投与 1 時間後)]，2 日目に 4 回 (各治験薬投与前及び投与 1 時間後)，3 日目以降に 13 回 [治験薬朝投与前血漿中濃度，朝投与 1 時間後，治験薬夕投与前 (朝投与 12 時間後)，夕投与 15，30，45 分，1，2，4，6，12，24 及び 48 時間後] の計 27 回採血した。

測定用採血時期 [パート 2 (単回投与)]
<table><tr><th>実施時期 ＼ 実施時間 (hr)</th><th>0</th><th>0.25</th><th>0.5</th><th>0.75</th><th>1</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th><th>12</th><th>24</th><th>48</th></tr><tr><td>1 日目</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr></table>投与後 24 hr の採血は 2 日目，48 hr の採血は 3 日目に実施

血漿中濃度測定用採血時期 [パート 2 (反復投与)]
<table><tr><th>実施時期 ＼ 実施時間 (hr)</th><th>0</th><th>0.25</th><th>0.5</th><th>0.75</th><th>1</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th><th>12</th><th>24</th><th>48</th></tr><tr><td>1 日目 (治験薬朝投与)</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>1 日目 (治験薬夕投与)</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>2 日目 (治験薬朝・夕各投与)</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>3 日目 (治験薬朝投与)</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>3 日目 (治験薬夕投与)</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr></table>3 日目治験薬夕投与後 12 hr，24 hr の採血は 4 日目，48 hr の採血は 5 日目に実施</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>パート 1：5 日間 (投与回数：10 回)
パート 2 (単回投与)：1 日間 (投与回数：1 回)
パート 2 (反復投与)：3 日間 (投与回数：6 回)</td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組入れ基準</td><td>Child-Pugh 分類の合計ポイント数に基づき，肝機能障害の程度に応じてグループ 2～4 へ各 6 名の肝機能障害患者を，これら肝機能障害患者にマッチングさせた 18 名の健康被験者をグループ 1 へ組み入れた。各被験者の Child-Pugh 分類の評価はスクリーニング時に決定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>診断及び主要な組入れ基準
(続き)</td><td>
Child-Pugh 分類
<table>
<tr><th rowspan="2">項目</th><th colspan="3">ポイント</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr>
<tr><td>腹水</td><td>なし</td><td>少量</td><td>中等量</td></tr>
<tr><td>血清
ビリルビン</td><td>< 2 mg/dL
(< 34.2 μmol/L)</td><td>2～3 mg/dL
(34.2～51.3 μmol/L)</td><td>> 3 mg/dL
(>51.3 μmol/L)</td></tr>
<tr><td>血清
アルブミン</td><td>> 3.5 g/dL
(> 35 g/L)</td><td>2.8～3.5 g/dL
(28～35 g/L)</td><td>< 2.8 g/dL
(< 28 g/L)</td></tr>
<tr><td>プロトロンビン
時間又は INR</td><td>< 4
< 1.7</td><td>4～6
1.7～2.2</td><td>> 6
> 2.2</td></tr>
<tr><td>脳症</td><td>なし</td><td>グレード 1～2</td><td>グレード 3～4</td></tr>
</table>
上記パラメータの合計ポイント数
5～6：グレード A (軽度肝機能障害)，7～9：グレード B (中等度肝機能障害)，10～15：グレード C (重度肝機能障害)

グループの構成
<table>
<tr><th>グループ</th><th>被験者数</th><th>肝機能</th><th>Child-Pugh 分類 (合計ポイント数)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>18</td><td>正常</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2</td><td>6</td><td>軽度障害</td><td>グレード A (5～6)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>6</td><td>中等度障害</td><td>グレード B (7～9)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>6</td><td>重度障害</td><td>グレード C (10～15)</td></tr>
</table>
(1) 選択基準
1) 民族に関する情報 (ヒスパニック又は非ヒスパニック) が収集された白人，アジア人，黒人の男女成人被験者
2) 19 歳～69 歳
3) 男性は 58 kg 以上，女性は 52 kg 以上，かつ BMI が 18.5 kg/m^2 以上
4) 男性被験者は以下のいずれかの基準に該当した者
a) 生殖能力がない者 (治験薬投与開始の少なくとも 6 ヵ月以前に精管結紮術を受けて，精子数で生殖能力がないことが確認できる者)
b) 治験薬投与終了後 3 ヵ月以内に子供を儲ける意思がない者 (以下の事項を初回投与から最終投与終了後 3 ヵ月間遵守する者)
・妊娠可能な女性との性交渉に際してコンドームを使用する又は禁欲すること
・妊娠可能な女性パートナーが子宮内避妊具 (IUD)，殺精子剤付きペッサリー，経口避妊薬，注射用プロゲステロン又は皮下移植等の避妊法を用いること
・3 ヵ月間精子を提供しない
</td></tr>
</table>

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	5) 女性被験者は以下のいずれかの基準に該当した者 a) 妊娠の可能性のない者 (閉経後 12 ヵ月以上経過している者，子宮又は卵巣摘出あるいは卵管結紮術を受けている者) b) 男性パートナーに生殖能力がない者 (治験薬投与開始の少なくとも 6 ヵ月以前に精管結紮術を受けており，精子数で生殖能力がないことを確認できる者) c) 過去 1 ヵ月以内に避妊法を使用しない性交渉を行っておらず，かつ治験薬投与終了後 3 ヵ月以内に子供を儲ける意思がない者 (以下の事項を初回投与から最終投与終了後 3 ヵ月間遵守する者) ・男性パートナーが治験薬投与終了後 3 ヵ月間性交渉時に際してコンドームを使用すること ・かつ女性被験者自身が子宮内避妊具 (IUD) や殺精子剤付きペッサリー等の認可された避妊法を用いること 6) 本治験の内容を理解した上で自由意思により参加に同意する者 肝機能障害患者 (グループ 2～4) は，以下をすべて満たすこと 1) 肝硬変の臨床診断と身体徴候が一致すること (触診での肝臓の硬さ，脾臓腫大，クモ状血管腫，手掌紅斑，耳下腺肥大，精巣萎縮及び女性化乳房等) 又は以前の肝生検で肝硬変を示す，肝画像 (CT，超音波，MRI) あるいは臨床検査が肝硬変と一致すること 2) スクリーニング時の評価で，軽度肝機能障害 (Child-Pugh 分類のグレード A)，中等度肝機能障害 (Child-Pugh 分類のグレード B)，又は重度肝機能障害 (Child-Pugh 分類のグレード C) を有すること 3) 治験責任医師によって診断された肝機能障害の程度とスクリーニング時及び入院時の既往歴，身体所見及び臨床検査値とが一致すること 4) 医学的に安定した状態であること (糖尿病又は高血圧の被験者の症状が安定しているなど) 治験責任医師及び治験依頼者が肝機能障害以外の他のいかなるリスク因子を取り込むことがなく，試験目的や手順に影響を及ぼすことのない状態であると判断した場合は，本治験の対象として含めることができる。 マッチングする健康被験者 (グループ 1) は以下をすべて満たすこと 1) スクリーニング時及び入院時に既往歴，身体所見，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値によって健康と判断されること 2) 臨床検査値が基準範囲内であること，ただし，基準範囲外の検査値も臨床的に有意でないと治験責任医師が判断すれば許容可能 各健康被験者は，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て並行して組み入れた。

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	(2) 除外基準 1) 錠剤を飲み込むことが困難な者 2) 初回投与前 90 日以内に献血又は成分献血 (以下に示した血漿成分献血を除く) した者 3) 初回投与前 7 日以内に血漿成分献血した者 4) 初回投与前 30 日以内に他の治験に参加した者 5) 過去にファビピラビルの投与を受けた者 6) スクリーニング時及び入院時の妊娠検査で陽性反応を示した女性 7) 治験責任医師が被験者の安全性を脅かすと判断する，治験薬と類似又は関連した薬物に対してアレルギー又は異常反応を有する者 8) (処方薬によって肝機能障害患者が陽性反応を示したと治験責任医師及び治験依頼者が認めない場合) スクリーニング時又は入院時の尿検査で薬物又はアルコールに対して陽性反応を示した者 9) スクリーニング時に 1 日 10 本以上の煙草を喫煙すると申告した重度の喫煙者 10) 初回投与前 6 ヵ月以内に，治験責任医師が治験薬の吸収・分布・代謝・排泄 (肝機能障害を除く) に影響を及ぼすと判断する手術歴又は医学的な状態にあった者 11) 遺伝性キサンチン尿症を有する者 12) 尿酸値が 1 mg/dL より低い低尿酸血症又は尿路キサンチン結石の既往歴を有する者 13) スクリーニング時又は入院時に臨床的に有意な血清尿酸値であると治験責任医師に判断された者 14) 痛風，痛風治療中又は高尿酸血症の既往歴を有する者 15) 健康被験者 (グループ 1) では，治験責任医師が臨床的に有意ではないと判断できない場合は，スクリーニング時又は初回投与前に収縮期血圧が 90 mmHg 未満である者 16) 肝機能障害患者 (グループ 2～4) では，スクリーニング時又は初回投与前に，収縮期血圧が 90 mmHg 未満である者 17) スクリーニング時又は初回投与前に，拡張期血圧が 40 mmHg 未満である者 18) スクリーニング時又は初回投与前に，PR 間隔が 220 msec を超える者 19) 健康被験者及び軽度肝機能障害患者 (グループ 1，2) では，スクリーニング時又は初回投与前に，Bazett 補正法による QT 補正間隔 (QTcB) が 470 msec を超える者 20) 中等度及び重度肝機能障害患者 (グループ 3，4) では，スクリーニング時又は初回投与前に，QTcB が 550 msec を超える者 21) HIV 血液検査で陽性反応を示した者

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	22)梅毒の治療歴を証する文書がない場合，梅毒の血清検査で陽性反応を示した者 23)クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満である者 (クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault 式で算出する) 24)初回投与前 30 日以内及び治験期間中に，特別又は通常とは異なる食事療法を行った者 (菜食主義者は，入院期間中に提供されたすべての食事メニューを摂取することに同意すること) 25)初回投与前 28 日以内に肝代謝に有意な影響があることが知られている薬剤を使用した，又は治験期間中そのような薬物の使用を控えることが出来ないあるいはその意思がない者 26)アルデヒドオキシダーゼ (AO) を有意に阻害することが知られている薬剤を初回投与前 14 日以内に使用した者 27)AO によって酸化代謝されることが知られている薬剤を初回投与前 14 日以内に使用した者 28)治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者 29)CRO，医療機関又は治験依頼者の従業員 肝機能障害患者 (グループ 2～4) は，以下いずれかに抵触する場合 1) スクリーニング時の既往歴，身体所見，心電図及び臨床検査から，肝機能障害以外に急性又は不安定な状態あるいは疾患と判断され，初回投与前 24 時間以内にも確認された者 2) 初回投与前 1 ヵ月以内にアルコール依存，薬物乱用状態にあることが分かっている，又はスクリーニングあるいは入院前の検査で，そのような状態にあることが明らかな者 3) 直近 4 週間以内の肝トラスアミナーゼ，アルカリフォスファターゼ，ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ，血清ビリルビン又はプロトロンビン時間の値から，治験責任医師の判断に基づき，肝機能悪化の進行が示唆される者 4) 軽度及び中等度肝機能障害患者 (グループ 2, 3) では初回投与前 14 日以内，重度肝機能障害患者 (グループ 4) では初回投与前 7 日以内に，新たな処方薬や製剤の使用を開始した者 5) 初回投与前 7 日以内に新たな OTC 医薬品又は非処方製剤 (ビタミン剤，ミネラル，ハーブ系サプリメントを含む) の使用を開始した者 6) 門脈体循環シャント (医療的又は外科的な経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術) の既往歴を有する者 7) 臓器移植の既往歴を有する者 8) 臨床的に不安定な状態，大量の腹水貯留又は浮腫が明らかな者 9) 初回投与前 3 ヵ月以内に Stage III 又は悪化度合いのみられる脳症を呈する症状又は既往歴を有する者

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	10) 初回投与前 3 ヵ月以内に特発性細菌性腹膜炎を発症した者 11) 初回投与前 6 ヵ月以内に施設基準値上限 (ULN) の 10 倍を超える血清トランスアミナーゼによって，A 型又は B 型肝炎の急性再燃が示唆される者 12) 初回投与前 1 ヵ月以内に治療的な穿刺術を必要とした者 13) ウイルソン病の者 14) 最近クリオグロブリン血症に伴う徴候がみられた者 15) 臨床的又は組織学的に急性の劇症性アルコール性肝炎と判断される者 16) 予後良好な食道静脈瘤切除を証する適切な文書 (内視鏡レポートなど) を有する内視鏡治療完了被験者でない場合，初回投与前 6 ヵ月以内に食道静脈瘤出血のあった者 17) 出血性又は非出血性の胃静脈瘤の既往歴を有する者 18) 食道静脈瘤から出血している者 19) 肝腎症候群を有する者 20) 肝肺症候群又は肝性胸水を有する者 21) 肝臓癌又は肝臓の転移性疾患の既往歴を有する者 22) スクリーニング時又は初回投与前に臨床検査値が臨床的に有意であると治験責任医師が判断した者 健康被験者 (グループ 1) は，以下いずれかに抵触する場合 1) スクリーニング時に尿中ピリドン体比 (RP 値) が 0.5 未満の者 2) 循環器，皮膚，内分泌，消化器，血液，肝臓，免疫，神経，癌，精神，呼吸器，腎臓系疾患又はその他の状態にあり，被験者の安全性を脅かす又は試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断した者 3) 治験責任医師が許容可能と判断できない場合，初回投与前 14 日以内に何らかの処方薬や製剤を用いた者，又は試験期間を通して使用を控えることが出来ないあるいはその意思のない者 4) 初回投与前 7 日以内に新たな OTC 医薬品又は非処方製剤 (ビタミン剤，ミネラル，ハーブ系サプリメントを含む) を使用した者あるいは使用を控える意思のない者 5) 初回投与前 2 年以内にアルコール依存又は薬物乱用の既往歴あるいはそのような状態である者 6) スクリーニング時に B 型肝炎の表面抗原又は C 型肝炎で陽性となった者

項目	内容
被験者数	計画時： Child-Pugh 分類のポイント合計に基づいた肝機能障害の程度に応じて，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者各 6 名をそれぞれグループ 2，3 及び 4 へ，これら肝機能障害患者とマッチングした健康被験者 18 名をグループ 1 へ組み入れる。 解析時： 肝機能障害患者 18 名，健康被験者 18 名，計 36 名の被験者を本治験に組み入れた。 [患者数の設定根拠] FDA ガイダンスに基づき，本治験の目的を達成するために適切と考えられる被験者数として設定した。
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，製造番号	(1) 被験薬 T-705a 錠[200] (製造番号：MA506F200) (2) 用量及び投与方法 T-705a 錠[200] (1 錠中にファビピラビルを 200 mg 含有) を，軽度及び中等度肝機能障害患者 (グループ 2，3) 並びにそれら被験者とマッチングさせた健康被験者に対しては，1 日目は 6 錠を 2 回，2 日目から 5 日目は 4 錠を 1 日 2 回経口投与 (1200/800 mg BID) した。 2 名の重度肝機能障害患者に T-705a 錠[200] 4 錠を単回投与 (800 mg SD)，4 名の重度肝機能障害患者及び単回投与した重度肝機能障害患者を含むそれら被験者とマッチングさせた健康被験者 6 名に対しては，T-705a 錠[200] を 1 日目は 4 錠を 2 回，2 日目から 3 日目は 2 錠を 1 日 2 回経口投与 (800/400 mg BID) した。 投与に際して，被験者は投与前 4 時間及び投与後 1 時間は絶食とし，240 mL の水とともに 60 秒以内を目安として，2～3 錠に分けて投与した。240 mL を超える水を必要とした場合は，その記録を残すこととした。
評価基準	(1) 薬物動態 パート 1： 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する軽度及び中等度肝機能障害患者における，初回投与 (投与 1 日目の朝投与) 時の C_{max} 及び AUC_{inf}，最終投与 (投与 5 日目の夕投与) 時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間が 0.50～2.00 に入ることを，薬物動態が同等と判断する目安とした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
パート 2：
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する重度肝機能障害患者における，初回投与 (投与 1 日目の朝投与) 時の C_{max} 及び AUC_{inf}, 最終投与 (投与 3 日目の夕投与) 時の C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間が 0.50～2.00 に入ることを，薬物動態が同等と判断する目安とした。

(2) 安全性
安全性評価のための有害事象調査期間は，被験者の入院開始から事後検査 (パート 1 では 13 ± 3 日，パート 2 単回投与では 9 ± 3 日，パート 2 反復投与では 11 ± 3 日目) 又は中止時までとした。
有害事象の程度は National Cancer Institute (NCI) の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 に基づきグレード評価した。また，副次的に，「症状の程度の判定基準」に基づき，程度を「軽度」，「中等度」及び「重度」の 3 段階で評価した。

症状の程度の判定基準
<table>
<tr><th>分類</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>軽度</td><td>有害事象には十分な忍容性があり，日常生活を行う上で支障はない程度</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>有害事象によって日常生活を行う上で支障を受けるが，まだ機能することは可能な程度</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>有害事象によって日常生活が出来ず，医学的な処置を必須とする程度</td></tr>
</table>

治験薬との因果関係は，「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に，5 段階で判定した。

有害事象の因果関係の判定基準
<table>
<tr><th>分類</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>明らかに関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が明確である
類薬又は治験薬の薬理作用から十分に予見できる
罹病中の疾患又はその他の要因では説明できない</td></tr>
<tr><td>多分関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が妥当である
類薬又は治験薬の薬理作用から予見可能である
罹病中の疾患又はその他の要因では容易に説明できない</td></tr>
<tr><td>関係あるかもしれない</td><td>時間的に治験薬との関係が妥当である
罹病中の疾患又はその他の要因で説明可能である</td></tr>
<tr><td>関係ないらしい</td><td>時間的に治験薬との関係が薄い
罹病中の疾患又はその他の要因で容易に説明できる</td></tr>
<tr><td>関係なし</td><td>治験薬の投与前に発現した事象である
完全に治験薬以外の要因による事象又は併発疾患である</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計方法	(1) 薬物動態 1) ファビピラビル及び M1 の血漿中濃度，尿中濃度，尿量並びに薬物動態パラメータについては，肝機能程度別で要約統計量にまとめて比較した。なお，重度肝機能障害患者との比較に際しては，1 日目の薬物動態については反復投与の 4 名の被験者のみを用いた。 2) 投与 1～5 日目の 1 日 AUC の算出には，MBI を組み込んだ薬物動態 (MBI-PK) モデルを用いた。また，同モデルを用いて反復投与シミュレーションを行い，実測値と比較した。 3) 対数変換後のファビピラビル及びその代謝物の C_{max}，AUC_{0-12} 及び AUC_{inf} について，PROC MIXED による ANOVA モデルを用いて，その最小二乗平均，マッチングペアによる肝機能障害患者と健康被験者との最小二乗平均の差及びその標準誤差を算出した。ただし，単回投与した重度肝機能障害患者及びそのマッチングペアとなる健康被験者のデータは，本解析に含めなかった。ANOVA モデルでは，コホート (軽度，中等度及び重度肝機能障害) 並びに状態 (肝機能障害有無) を固定効果，コホート内のマッチングペアをランダム効果とした。 (2) 安全性 1) すべての有害事象は MedDRA で読み替えて，被験者ごとに一覧としたが，要約には TEAE のみを用い，肝機能障害の程度別に集計した。 2) 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図については，治験薬投与開始からの変化量とともに，測定時点ごとに肝機能程度別に要約統計量にまとめて比較した。
治験期間	18 ヵ月間 最初の被験者の同意取得日：2011 年 9 月 1 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2013 年 2 月 15 日
実施医療機関	University of Miami (米国) Orlando Clinical Research Center (米国)

2.7.6.3.2　試験成績

2.7.6.3.2.1　対象被験者

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

スクリーニング検査で適格と判定された被験者のうち，各グループ 6 名，計 36 名を治験に組み入れた。すべての被験者が本治験を完了した。

表 2.7.6.3-2 被験者の内訳

肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度	健康被験者	重度		合計
グループ名	グループ 1	グループ 2	グループ 1	グループ 3	グループ 1	グループ 4-SD	グループ 4-MD	
組入れ被験者数 (名)	6	6	6	6	6	2	4	36
完了被験者数 (名)	6	6	6	6	6	2	4	36
中止被験者数 (名)	0	0	0	0	0	0	0	0

グループ 1：それぞれのグループの被験者とマッチングした健康被験者
グループ 2：軽度肝機能障害患者
グループ 3：中等度肝機能障害患者
グループ 4-SD：治験薬を単回投与した重度肝機能障害患者
グループ 4-MD：治験薬を反復投与した重度肝機能障害患者

(2) 薬物動態解析対象集団の構成

薬物動態解析対象集団の構成を表 2.7.6.3-3 に示した。

治験薬を投与した 36 名全員を薬物動態解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.3-3 薬物動態解析対象集団の構成

肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度	健康被験者	重度		合計
グループ名	グループ 1	グループ 2	グループ 1	グループ 3	グループ 1	グループ 4-SD	グループ 4-MD	
組入れ被験者数 (名)	6	6	6	6	6	2	4	36
薬物動態解析採用者数 (名)	6	6	6	6	6	2	4	36
薬物動態解析除外者数 (名)	0	0	0	0	0	0	0	0

グループ 1：それぞれのグループの被験者とマッチングした健康被験者
グループ 2：軽度肝機能障害患者
グループ 3：中等度肝機能障害患者
グループ 4-SD：治験薬を単回投与した重度肝機能障害患者
グループ 4-MD：治験薬を反復投与した重度肝機能障害患者

(3) 安全性解析対象集団の構成

治験薬を投与した 36 名全員を安全性解析対象集団に採用した。

(4) 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.6.3-4 に示した。

本治験に参加した 36 名の被験者のうち，8 名が女性，28 名が男性，人種に関しては 36 名すべてが白人であった。全被験者の年齢 (平均±標準偏差，以下同様) は 55.1±5.40 歳，BMI は 29.933±4.4494 kg/m^2 であった。重度肝機能障害患者と軽度及び中等度肝機能障害患者間で身長及び体重にやや差を認めるものの，性別，人種及び年齢には差がなかった。

表 2.7.6.3-4 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

投与量	パート 1：1200/800 mg BID				パート 2：800/400 mg BID			合計 (N=36)
肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度	健康被験者	重度		
グループ名	グループ 1 (N=6)	グループ 2 (N=6)	グループ 1 (N=6)	グループ 3 (N=6)	グループ 1 (N=6)	グループ 4-SD (N=2)	グループ 4-MD (N=4)	
性別 (%)								
女性	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (25%)	8 (22%)
男性	5 (83%)	5 (83%)	4 (67%)	4 (67%)	5 (83%)	2 (100%)	3 (75%)	28 (78%)
人種 (%)								
白人	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	36 (100%)
民族 (%)								
ヒスパニック[a]	4 (67%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	2 (33%)	1 (50%)	2 (50%)	18 (50%)
非ヒスパニック	2 (33%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	4 (67%)	1 (50%)	2 (50%)	18 (50%)
年齢 (歳)								
平均	51.2	56.7	53.2	57.0	54.5	51.5	61.0	55.1
標準偏差	6.52	6.83	4.40	2.76	4.23	2.12	2.94	5.40
中央値	52.5	56.0	54.0	57.5	52.5	51.5	60.5	55.5
最小値	4[redacted]	5[redacted]	4[redacted]	5[redacted]	5[redacted]	5[redacted]	5[redacted]	4[redacted]
最大値	5[redacted]	6[redacted]	5[redacted]	6[redacted]	6[redacted]	5[redacted]	6[redacted]	6[redacted]
身長 (cm)								
平均	172.3	168.7	171.8	170.5	178.3	187.8	175.2	173.5
標準偏差	4.89	8.11	10.66	10.43	6.93	19.45	5.81	9.34
中央値	173.5	170.8	169.8	172.0	178.5	187.8	174.4	173.3
最小値	16[redacted]	15[redacted]	16[redacted]	15[redacted]	16[redacted]	17[redacted]	17[redacted]	15[redacted]
最大値	17[redacted]	17[redacted]	18[redacted]	18[redacted]	18[redacted]	20[redacted]	18[redacted]	20[redacted]
体重 (kg)								
平均	82.75	76.85	86.17	82.58	102.07	129.15	105.90	90.68
標準偏差	7.103	10.168	18.909	13.411	13.259	35.567	14.960	19.255
中央値	84.00	77.60	82.35	83.25	97.45	129.15	106.95	86.80
最小値	7[redacted].0	6[redacted].0	6[redacted].3	6[redacted].8	8[redacted].6	10[redacted].0	8[redacted].3	6[redacted].8
最大値	9[redacted].8	8[redacted].0	11[redacted].0	10[redacted].0	12[redacted].9	15[redacted].3	12[redacted].4	15[redacted].3
BMI (kg/m^2)								
平均	27.800	27.100	29.117	28.567	32.033	36.150	34.400	29.933
標準偏差	1.0640	3.9774	5.1503	5.0504	2.4857	2.6163	3.4641	4.4494
中央値	27.600	25.500	29.500	31.350	31.550	36.150	34.400	30.350
最小値	26.70	23.30	22.00	20.60	28.40	34.30	30.20	20.60
最大値	29.30	34.40	34.90	32.30	35.00	38.00	38.60	38.60

[a] ヒスパニック又はラテン系

2.7.6.3.2.2　薬物動態の評価

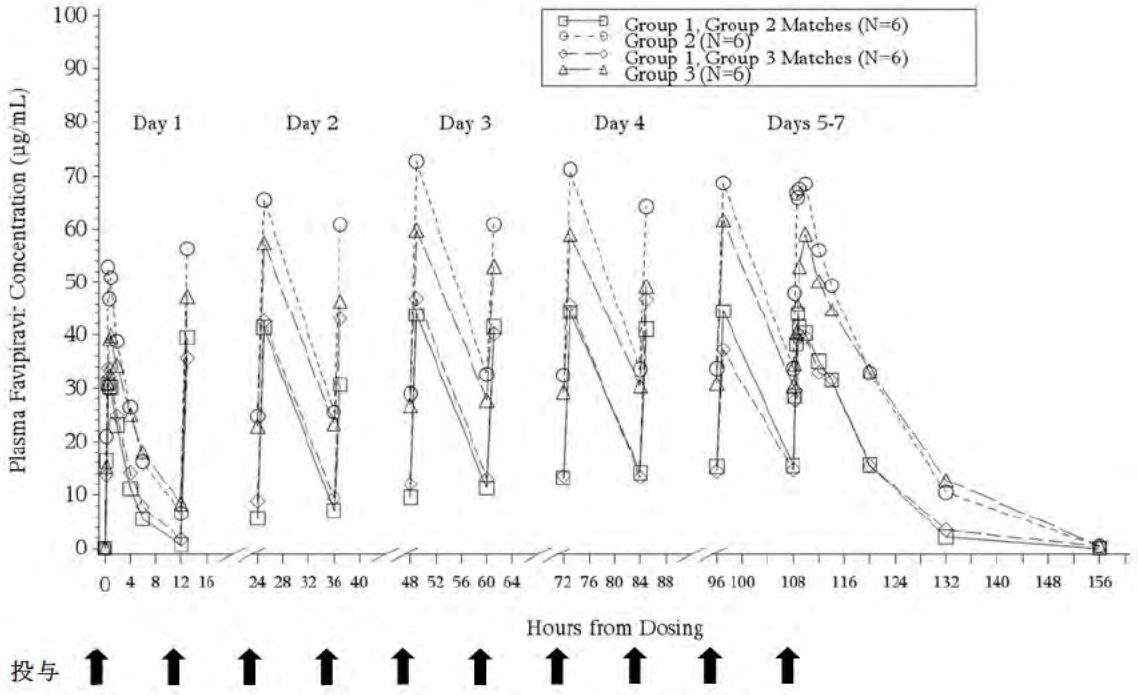
(1) 血漿中濃度推移

1) パート 1

軽度又は中等度肝機能障害患者及びそれらとマッチングした健康被験者にファビピラビル 1200/800 mg BID を経口投与した時の血漿中ファビピラビル濃度の経時推移を図 2.7.6.3-1 に示した。

投与期間中の血漿中ファビピラビル濃度の平均は，健康被験者に比べて肝機能障害患者の方が高く推移した。また，軽度肝機能障害患者と中等度肝機能障害患者の平均推移を比べると，投与期間を通して軽度肝機能障害患者の方が高かった。

図 2.7.6.3-1 軽度又は中等度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者にファビピラビル 1200/800 mg BID 経口投与した時の平均血漿中濃度推移



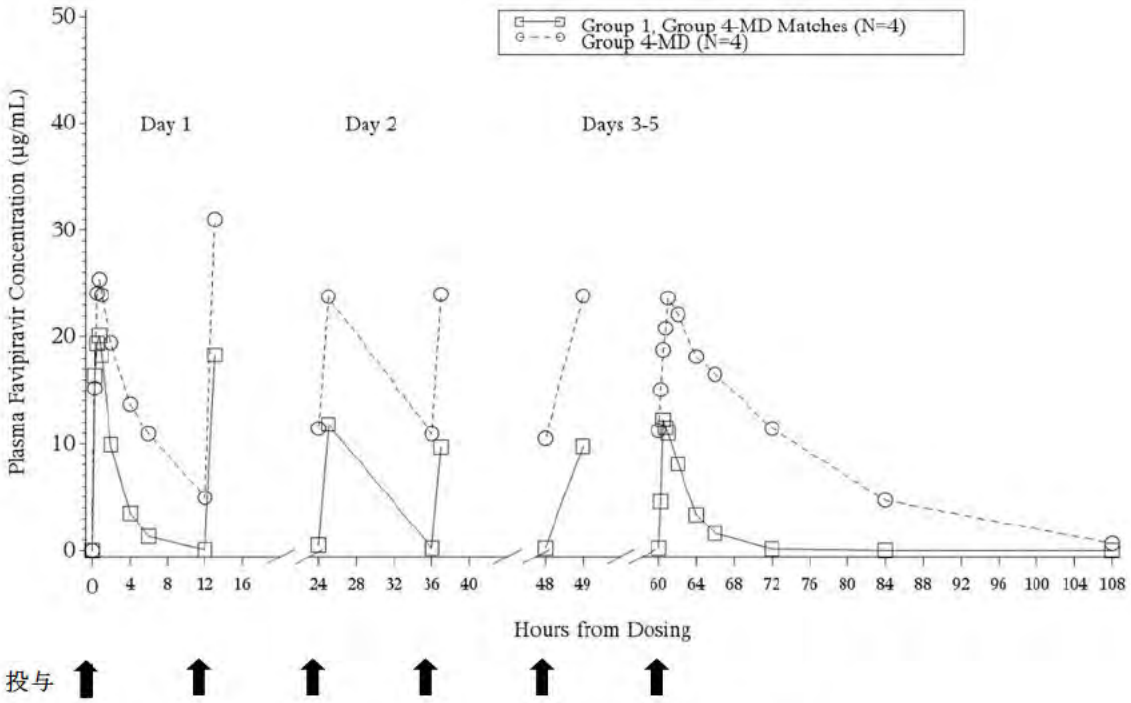
Group 1：軽度及び中等度肝機能障害患者とマッチングした健康被験者
Group 2：軽度肝機能障害患者
Group 3：中等度肝機能障害患者

2) パート 2

重度肝機能障害患者 (反復投与) 及びそれらとマッチングした健康被験者にファビピラビル 800/400 mg BID を経口投与した時の血漿中ファビピラビル濃度の経時推移を図 2.7.6.3-2 に示した。

投与期間中の血漿中ファビピラビル濃度の平均は，健康被験者に比べて重度肝機能障害患者の方が高く推移した。その差は初回投与時に比べて最終投与時の方が顕著であり，約 2 倍以上の差がみられた。

図 2.7.6.3-2 重度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に
ファビピラビル 800/400 mg BID 経口投与した時の平均血漿中濃度推移



Group 1：反復投与した重度肝機能障害患者とマッチングした健康被験者
Group 4-MD：反復投与した重度肝機能障害患者

(2) 薬物動態パラメータ

1) パート 1

ファビピラビル 1200 mg 単回経口投与 (初回投与) 時の軽度又は中等度肝機能障害患者及びそれらとマッチングした健康被験者のファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-5 に, 同様に 1200/800 mg BID 反復経口投与した時の投与 5 日目 (最終投与) のファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-6 に示した。

初回投与時の t_{max} は，マッチングした健康被験者，軽度及び中等度肝機能障害患者で差はみられず 0.50～2.00 時間にあった。$t_{1/2}$ は健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者では概して長く，それぞれ 1.89 倍及び 2.11 倍に延長した。AUC (AUC_{0-12}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}) は健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 2.12～2.36 倍及び 1.81～2.14 倍に増大したが，軽度肝機能障害患者と中等度肝機能障害患者でその変動幅は大きく異ならなかった。C_{max} は健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 1.65 倍及び 1.16 倍に増大したが，その変動幅は軽度肝機能障害患者の方が大きかった。CL/F は健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者で低く，それぞれ 0.44 倍及び 0.46 倍まで減少した。

最終投与時についても，$t_{1/2}$ は健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍に延長した。AUC (AUC_{0-12} 及び AUC_{0-t}) は軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 1.74～2.10 倍及び 1.78～2.36 倍に増大したが，軽度肝機能障害患者と中等度肝機能障害患者でその変動幅は大きく異ならなかった。C_{max} は軽度及び中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 1.62 倍及び 1.36 倍に増大し，CL/F は軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 0.56 倍及び 0.48 倍まで減少した。

表 2.7.6.3-5 軽度又は中等度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に 1200/800 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの薬物動態パラメータ (初回投与)

投与量	パート 1：1200/800 mg BID			
肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度
グループ名	グループ 1 (N=6)	グループ 2 (N=6)	グループ 1 (N=6)	グループ 3 (N=6)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	116.50 (22.2)	246.87 (30.7)	125.63 (61.5)	227.76 (42.2)
AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	116.57 (22.2)	247.49 (30.9)	125.75 (61.6)	228.55 (42.3)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	118.56 (23.0)	280.02 (40.8)	130.11 (66.2)	278.23 (59.9)
AUCR	0.98 ± 0.01	0.89 ± 0.09	0.97 ± 0.04	0.83 ± 0.13
C_{max} (μg/mL)	35.39 (30.9)	58.35 (27.6)	37.18 (35.5)	43.05 (20.1)
t_{max} (hr)	0.88 (0.50, 2.00)	0.63 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 2.00)	0.88 (0.50, 2.00)
CL/F (L/hr)	10.35 ± 2.40	4.56 ± 1.72	10.68 ± 6.23	4.86 ± 2.42
Vd/F (L)	28.38 ± 5.44	21.71 ± 2.47	28.19 ± 7.98	26.75 ± 5.64
k_e (1/hr)	0.37 ± 0.07	0.21 ± 0.07	0.36 ± 0.13	0.18 ± 0.08
$t_{1/2}$ (hr)	1.94 ± 0.36	3.67 ± 1.30	2.18 ± 0.87	4.60 ± 2.03
AUMC (hr·hr·μg/mL)	343.38 ± 103.96	988.36 ± 395.48	468.15 ± 324.33	1061.17 ± 571.80
MRT (hr)	2.85 ± 0.47	3.75 ± 0.45	3.00 ± 0.78	4.14 ± 0.73
AUC_{0-12}/70kg (μg·hr/mL)	138.14 (17.6)	269.00 (28.1)	152.30 (48.6)	267.14 (44.4)
C_{max}/70kg (μg/mL)	41.94 (11.8)	63.42 (23.2)	45.03 (7.8)	50.32 (11.0)

AUC 及び C_{max} は幾何平均 (CV)，t_{max} は中央値 (最小値，最大値)，それ以外は平均±標準偏差

表 2.7.6.3-6 軽度又は中等度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に 1200/800 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの薬物動態パラメータ (最終投与)

投与量	パート 1：1200/800 mg BID			
肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度
グループ名	グループ 1 (N=6)	グループ 2 (N=6)	グループ 1 (N=6)	グループ 3 (N=6)
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·hr/mL)	450.21 (48.9)	946.71 (35.0)	372.89 (112.0)	880.49 (52.9)
$AUC_{0\text{-}12}$ (μg·hr/mL)	339.05 (37.2)	589.98 (23.1)	286.32 (82.2)	508.68 (35.6)
C_{max} (μg/mL)	45.15 (29.0)	73.31 (18.0)	43.24 (49.6)	58.68 (30.4)
t_{max} (hr)	0.88 (0.73, 2.00)	0.88 (0.50, 2.00)	0.88 (0.25, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)
CL/F (L/hr)	2.48 ± 0.81	1.39 ± 0.31	3.45 ± 2.36	1.65 ± 0.55
Vd/F (L)	14.50 ± 5.68	9.08 ± 1.49	15.38 ± 5.47	11.88 ± 1.93
k_e (1/hr)	0.18 ± 0.02	0.16 ± 0.04	0.21 ± 0.10	0.14 ± 0.04
$t_{1/2}$ (hr)	4.01 ± 0.53	4.76 ± 1.56	4.08 ± 2.47	5.32 ± 1.33
AUMC (hr·hr·μg/mL)	3861.84 ± 2410.87	10232.45 ± 5229.76	4591.08 ± 4812.83	11131.61 ± 6437.19
MRT (hr)	7.35 ± 1.49	9.85 ± 1.60	7.36 ± 2.58	10.73 ± 2.25
$AUC_{0\text{-}12}$/70kg (μg·hr/mL)	401.80 (30.4)	641.27 (18.8)	346.77 (64.9)	594.58 (38.5)
C_{max}/70kg (μg/mL)	53.50 (13.2)	79.68 (10.5)	52.37 (18.8)	68.59 (19.1)

AUC 及び C_{max} は幾何平均 (CV)，t_{max} は中央値 (最小値，最大値)，それ以外は平均±標準偏差

血漿中ファビピラビルの C_{max}，$AUC_{0\text{-}12}$ 及び AUC_{inf} に関して，それぞれマッチングした健康被験者に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の幾何平均比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.3-7 に要約した。

軽度及び中等度肝機能障害患者の初回投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は，マッチングした健康被験者と比べて高く，C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 1.53 及び 1.11，AUC_{inf} はそれぞれ 2.13 及び 2.03 であった。同様に最終投与時の C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 1.62 及び 1.38，$AUC_{0\text{-}12}$ はそれぞれ 1.70 及び 1.79 であった。

いずれの幾何平均比も軽度及び中等度肝機能障害患者間で類似した値を示し，それら幾何平均比の 90%信頼区間は，中等度肝機能障害患者の C_{max} を除き 0.50～2.00 の範囲内には収まらなかった。

表 2.7.6.3-7 軽度又は中等度肝機能障害患者とそれぞれマッチングした健康被験者とのファビピラビルの C_{max}，$AUC_{0\text{-}12}$ 及び AUC_{inf} 比

投与日	薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何平均比 [a] (90%CI)
		軽度肝機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (N=6)	
1	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	225.473	106.036	2.13 (1.32, 3.43)
	C_{max} (μg/mL)	50.388	32.933	1.53 (1.14, 2.05)
5	$AUC_{0\text{-}12}$ (μg·hr/mL)	454.490	267.673	1.70 (1.12, 2.58)
	C_{max} (μg/mL)	61.208	37.740	1.62 (1.27, 2.07)
		中等度肝機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (N=6)	
1	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	255.342	125.923	2.03 (1.28, 3.22)
	C_{max} (μg/mL)	40.586	36.431	1.11 (0.84, 1.48)
5	$AUC_{0\text{-}12}$ (μg·hr/mL)	468.867	261.459	1.79 (1.20, 2.69)
	C_{max} (μg/mL)	55.651	40.286	1.38 (1.09, 1.74)

[a] 肝機能障害患者/健康被験者

ファビピラビル 1200 mg 単回経口投与 (初回投与) 時の軽度又は中等度肝機能障害患者及びそれらとマッチングした健康被験者の代謝物 (M1) の血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-8 に，同様に 1200/800 mg BID 反復経口投与した時の投与 5 日目 (最終投与) の M1 の血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-9 に示した。

初回投与時の M1 の t_{max} は，マッチングした健康被験者，軽度及び中等度肝機能障害患者で差はみられず 0.75～2.00 時間にあった。$t_{1/2}$ は健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者では概して長く，それぞれ 1.55 倍及び 1.62 倍に延長したが，AUC (AUC_{0-12}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}) は，健康被験者と比べて軽度肝機能障害患者で 0.96～1.06 倍とほとんど変動がなかったのに対し，中等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 0.69～0.79 倍まで減少した。また，C_{max} は，健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.78 倍及び 0.54 倍に，$RAUC_{0-12}$ 及び RC_{max} に関しても，軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.46 倍及び 0.50 倍，中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.40 倍及び 0.49 倍まで減少した。

最終投与時の $t_{1/2}$ についても健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者では，それぞれ 1.66 倍及び 1.36 倍に延長したが，AUC (AUC_{0-12} 及び AUC_{0-t}) 及び C_{max} はマッチングした健康被験者と比べて軽度及び中等度肝機能障害患者とも低く，軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.82 倍及び 0.78 倍へ，中等度肝機能障害患者でもそれぞれ 0.71 倍及び 0.61 倍まで減少した。また，$RAUC_{0-12}$ 及び RC_{max} に関しても，軽度肝機能障害患者ではいずれも 0.50 倍へ，中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.33 倍及び 0.40 倍まで減少した。

表 2.7.6.3-8 軽度又は中等度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に 1200/800 mg BID 経口投与した時の M1 の薬物動態パラメータ (初回投与)

投与量	パート 1：1200/800 mg BID			
肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度
グループ名	グループ 1 (N=6)	グループ 2 (N=6)	グループ 1 (N=6)	グループ 3 (N=6)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	66.62 (25.2)	63.65 (15.4)	67.02 (16.9)	46.48 (49.8)
AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	66.71 (25.2)	63.83 (15.4)	67.14 (16.9)	46.65 (49.8)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	69.97 (24.3)	74.00 (15.9)	71.72 (13.4)	57.01 (42.0)
AUCR	0.95 ± 0.02	0.86 ± 0.08	0.94 ± 0.05	0.82 ± 0.08
C_{max} (μg/mL)	14.54 (27.7)	11.28 (26.1)	14.18 (30.7)	7.65 (59.2)
t_{max} (hr)	1.50 (0.75, 2.00)	1.50 (1.00, 2.00)	1.00 (0.75, 2.00)	1.50 (0.75, 2.00)
k_e (1/hr)	0.27 ± 0.04	0.18 ± 0.05	0.26 ± 0.07	0.16 ± 0.04
$t_{1/2}$ (hr)	2.60 ± 0.39	4.03 ± 1.11	2.86 ± 0.83	4.63 ± 1.23
AUMC (hr·hr·μg/mL)	244.24 ± 66.31	262.77 ± 43.75	247.78 ± 37.27	219.00 ± 72.60
MRT (hr)	3.59 ± 0.31	4.10 ± 0.43	3.69 ± 0.47	4.45 ± 0.39
AUC_{0-12}/70kg (μg·hr/mL)	79.06 (17.9)	69.38 (23.1)	81.31 (25.8)	54.53 (45.8)
C_{max}/70kg (μg/mL)	17.23 (3.9)	12.26 (3.7)	17.17 (5.9)	8.94 (3.8)
$RAUC_{0-12}$	0.54 ± 0.15	0.25 ± 0.09	0.57 ± 0.36	0.23 ± 0.14
RC_{max}	0.38 ± 0.08	0.19 ± 0.07	0.37 ± 0.13	0.18 ± 0.09

AUC 及び C_{max} は幾何平均 (CV)，t_{max} は中央値 (最小値，最大値)，それ以外は平均±標準偏差
$RAUC_{0-12}$：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
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

表 2.7.6.3-9 軽度又は中等度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に 1200/800 mg BID 経口投与した時の M1 の薬物動態パラメータ (最終投与)

投与量	パート 1：1200/800 mg BID			
肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度
グループ名	グループ 1 (N=6)	グループ 2 (N=6)	グループ 1 (N=6)	グループ 3 (N=6)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	60.79 (33.4)	63.87 (25.5)	55.84 (15.7)	57.15 (25.5)
AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	35.86 (22.7)	29.49 (25.2)	34.40 (24.7)	24.46 (41.6)
C_{max} (μg/mL)	3.80 (19.2)	2.95 (27.2)	3.80 (37.6)	2.31 (51.3)
t_{max} (hr)	2.00 (0.73, 6.00)	2.00 (1.00, 2.00)	1.50 (0.75, 2.00)	2.00 (1.00, 4.00)
k_e (1/hr)	0.12 ± 0.01	0.09 ± 0.04	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.03
$t_{1/2}$ (hr)	5.86 ± 0.50	9.73 ± 6.07	6.74 ± 1.69	9.16 ± 3.11
AUMC (hr·hr·μg/mL)	701.25 ± 388.77	895.48 ± 301.76	587.00 ± 278.13	833.67 ± 219.24
MRT (hr)	10.48 ± 2.47	13.46 ± 3.04	10.07 ± 3.71	14.43 ± 2.61
AUC_{0-12}/70kg (μg·hr/mL)	42.49 (17.6)	32.06 (31.9)	41.67 (37.2)	28.59 (35.2)
C_{max}/70kg (μg/mL)	4.50 (0.8)	3.21 (1.0)	4.60 (2.1)	2.71 (1.2)
$RAUC_{0-12}$	0.10 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.15 ± 0.11	0.05 ± 0.03
RC_{max}	0.08 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.10 ± 0.07	0.04 ± 0.03

AUC 及び C_{max} は幾何平均 (CV)，t_{max} は中央値 (最小値，最大値)，それ以外は平均±標準偏差
$RAUC_{0-12}$：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
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

血漿中 M1 の C_{max}，AUC_{0-12} 及び AUC_{inf} に関して，それぞれマッチングした健康被験者に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の幾何平均比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.3-10 に要約した。

軽度及び中等度肝機能障害患者の初回投与時の M1 の C_{max} 及び AUC_{inf} は，マッチングした健康被験者と比べて低く，C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 0.75 及び 0.53，AUC_{inf} ではそれぞれ 0.97 及び 0.75 であった。同様に最終投与時の C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 0.74 及び 0.58，AUC_{0-12} ではそれぞれ 0.77 及び 0.68 であった。

いずれの幾何平均比も中等度肝機能障害患者の方が低かったが，AUC_{0-12} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間は予め定めた 0.50～2.00 の範囲に収まった。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初回投与時を除き下限値が 0.50 を下回った。

表 2.7.6.3-10 軽度又は中等度肝機能障害患者とそれぞれマッチングした健康被験者との M1 の C_{max}，AUC_{0-12} 及び AUC_{inf} 比

投与日	薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何平均比 [a] (90%CI)
		軽度肝機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (N=6)	
1	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	72.380	74.384	0.97 (0.75, 1.27)
	C_{max} (μg/mL)	10.857	14.421	0.75 (0.51, 1.11)
5	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	30.563	39.444	0.77 (0.56, 1.07)
	C_{max} (μg/mL)	3.138	4.264	0.74 (0.49, 1.11)
		中等度肝機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (N=6)	
1	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	55.632	74.155	0.75 (0.58, 0.97)
	C_{max} (μg/mL)	7.513	14.179	0.53 (0.36, 0.77)
5	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	24.400	35.960	0.68 (0.50, 0.92)
	C_{max} (μg/mL)	2.329	3.998	0.58 (0.39, 0.86)

[a] 肝機能障害患者/健康被験者

2) パート 2

ファビピラビル 800 mg 単回経口投与 (反復投与被験者では初回投与) 時の重度肝機能障害患者及び反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) とマッチングした健康被験者の血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-11 に，ファビピラビルを 800/400 mg BID 反復経口投与した時の投与 3 日目 (最終投与) の血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-12 に示した。

初回投与時の t_{max} はマッチングした健康被験者及び重度肝機能障害者で差はみられず 0.25～1.05 時間にあり，その中央値はいずれも 0.63 時間であった。$t_{1/2}$ は健康被験者と比べて重度肝機能障害患者では長く，健康被験者に比べて重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) では 3.11 倍に延長した。AUC (AUC_{0-12}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}) は，健康被験者と比べて重度肝機能障害患者では 2.57～3.11 倍に増大したが，C_{max} は健康被験者と重度肝機能障害患でほとんど変わらなかった。CL/F は健康被験者と比べて重度肝機能障害患者で低く，0.36 倍まで減少した。

最終投与時についても，$t_{1/2}$ は健康被験者と比べて重度肝機能障害患者で 3.91 倍に延長した。AUC (AUC_{0-12} 及び AUC_{0-t}) は重度肝機能障害患者で 4.51～6.84 倍に増大し，C_{max} も 1.65 倍に増大した。CL/F は重度肝機能障害患者で 0.25 倍まで減少した。

表 2.7.6.3-11 重度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に 800 mg 単回経口投与した時のファビピラビルの薬物動態パラメータ

投与量	パート 2：800 mg SD		
肝機能障害	重度	健康被験者 [a]	重度
グループ名	グループ 4-SD (N=2)	グループ 1 (N=4)	グループ 4-MD (N=4)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	106.89 (52.7)	50.04 (39.5)	128.54 (62.6)
AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	106.89 (52.7)	50.04 (39.5)	128.74 (62.6)
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	116.08 (59.9)	50.25 (39.9)	155.93 (78.7)
AUCR	0.92 ± 0.05	1.00 ± 0.00	0.83 ± 0.11
C_{max} (μg/mL)	24.82 (48.8)	23.25 (38.9)	24.49 (41.4)
t_{max} (hr)	0.63 (0.50, 0.75)	0.63 (0.25, 0.75)	0.63 (0.50, 1.05)
CL/F (L/hr)	7.43 ± 3.92	16.79 ± 6.05	6.05 ± 3.72
Vd/F (L)	31.94 ± 8.09	35.05 ± 8.11	35.05 ± 13.31
k_e (1/hr)	0.22 ± 0.07	0.47 ± 0.07	0.16 ± 0.06
$t_{1/2}$ (hr)	3.23 ± 0.95	1.51 ± 0.22	4.70 ± 1.68
AUMC (hr·hr·μg/mL)	410.75 ± 233.79	112.27 ± 62.70	629.20 ± 457.35
MRT (hr)	3.53 ± 0.38	2.04 ± 0.34	4.07 ± 0.63
AUC_{0-12}/70kg (μg·hr/mL)	197.35 (23.1)	70.72 (35.2)	193.01 (45.1)
C_{max}/70kg (μg/mL)	45.81 (9.0)	32.86 (13.0)	36.71 (11.0)

AUC 及び C_{max} は幾何平均 (CV)，t_{max} は中央値 (最小値，最大値)，それ以外は平均±標準偏差
[a] 反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) とマッチングした健康被験者

表 2.7.6.3-12 重度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に 800/400 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの薬物動態パラメータ (最終投与)

投与量	パート 2：800/400 mg BID	
肝機能障害	健康被験者 [a]	重度
グループ名	グループ 1 (N=4)	グループ 4-MD (N=4)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	36.47 (54.8)	249.53 (131.5)
AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	36.02 (51.9)	162.47 (87.8)
C_{max} (μg/mL)	13.29 (39.5)	21.91 (56.6)
t_{max} (hr)	0.50 (0.25, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)
CL/F (L/hr)	11.99 ± 4.64	3.03 ± 2.19
Vd/F (L)	27.92 ± 6.36	24.74 ± 11.16
k_e (1/hr)	0.42 ± 0.09	0.11 ± 0.04
$t_{1/2}$ (hr)	1.74 ± 0.43	6.80 ± 2.50
AUMC (hr·hr·μg/mL)	118.72 ± 104.96	4181.02 ± 5021.90
MRT (hr)	2.61 ± 0.75	9.24 ± 3.68
AUC_{0-12}/70kg (μg·hr/mL)	50.90 (47.1)	243.57 (66.9)
C_{max}/70kg (μg/mL)	18.77 (7.1)	32.85 (13.3)

AUC 及び C_{max} は幾何平均 (CV)，t_{max} は中央値 (最小値，最大値)，それ以外は平均±標準偏差
[a] 反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) とマッチングした健康被験者

血漿中ファビピラビルの C_{max}，AUC_{0-12} 及び AUC_{inf} に関して，それぞれマッチングした健康被験者に対する重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) の幾何平均比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.3-13 に要約した。

重度肝機能障害患者の初回投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は，マッチングした健康被験者と比べて高く，C_{max} の幾何平均比は 1.17，AUC_{inf} は 3.67 であった。同様に最終投与時の C_{max} の幾何平均比は 2.11，AUC_{0-12} は 6.28 であった。

初回投与時の C_{max} を除き，幾何平均比の 90%信頼区間は予め定めた 0.50～2.00 の範囲内には収まらなかった。

表 2.7.6.3-13 重度肝機能障害患者とそれぞれマッチングした健康被験者とのファビピラビルの C_{max}，AUC_{0-12} 及び AUC_{inf} 比

投与日	薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均 重度肝機能障害患者 [a] (N=4)	健康被験者 (N=4)	幾何平均比 [b] (90%CI)
1	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	237.130	64.591	3.67 (2.05, 6.58)
	C_{max} (μg/mL)	32.335	27.526	1.17 (0.82, 1.68)
3	AUC_{0-12} (μg·hr/mL)	316.705	50.451	6.28 (3.76, 10.48)
	C_{max} (μg/mL)	35.653	16.860	2.11 (1.57, 2.86)

[a] 反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) のみ
[b] 肝機能障害患者/健康被験者

ファビピラビル 800 mg 単回経口投与 (反復投与被験者では初回投与) 時の重度肝機能障害患者及び反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) とマッチングした健康被験者の M1 の血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-14 に，同様に 800/400 mg BID 反復経口投与した時の投与 3 日目 (最終投与) の M1 の血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-15 に示した。

初回投与時の M1 の t_{max} は，マッチングした健康被験者で 0.75～1.00 時間であったのに対し，重度肝機能障害患者では 2.00～2.08 時間と，重度肝機能障害患者では t_{max} に遅延

が認められた。$t_{1/2}$ は健康被験者と比べて重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) では長く，重度肝機能障害患者では 2.81 倍延長した。AUC (AUC_{0-12}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}) は，マッチングした健康被験者と比べて重度肝機能障害患者では 0.62～0.86 倍に減少し，C_{max} も重度肝機能障害患で 0.32 倍まで減少した。$RAUC_{0-12}$ 及び RC_{max} に関しても，重度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.29 倍及び 0.33 倍まで減少した。

最終投与時の $t_{1/2}$ についても健康被験者と比べて重度肝機能障害患者では 2.32 倍に延長した。AUC (AUC_{0-12} 及び AUC_{0-t}) に関して，AUC_{0-t} では重度肝機能障害患者の方が 1.34 倍に増大したのに対して AUC_{0-12} は重度肝機能障害患者で 0.74 倍まで減少した。C_{max} もマッチングした健康被験者と比べて重度肝機能障害患者で低く，0.37 倍まで減少した。また，$RAUC_{0-12}$ 及び RC_{max} に関しても，重度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.26 倍及び 0.32 倍まで減少した。

表 2.7.6.3-14 重度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に 800 mg 単回経口投与した時の M1 の薬物動態パラメータ

投与量	パート 2：800 mg SD		
肝機能障害	重度	健康被験者 [a]	重度
グループ名	グループ 4-SD (N=2)	グループ 1 (N=4)	グループ 4-MD (N=4)
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	32.46 (10.9)	48.39 (10.2)	30.05 (30.9)
AUC_{0-12} (µg·hr/mL)	32.46 (10.9)	48.42 (10.3)	30.13 (31.0)
AUC_{inf} (µg·hr/mL)	38.58 (15.2)	49.89 (10.1)	42.84 (30.9)
AUCR	0.84 ± 0.04	0.97 ± 0.00	0.71 ± 0.10
C_{max} (µg/mL)	4.63 (9.3)	12.47 (18.2)	3.99 (32.8)
t_{max} (hr)	2.00 (2.00, 2.00)	1.00 (0.75, 1.00)	2.00 (2.00, 2.08)
k_e (1/hr)	0.17 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.11 ± 0.04
$t_{1/2}$ (hr)	4.19 ± 0.62	2.32 ± 0.08	6.52 ± 1.69
AUMC (hr·hr·µg/mL)	151.43 ± 16.79	152.19 ± 13.70	157.25 ± 50.36
MRT (hr)	4.65 ± 0.01	3.14 ± 0.12	5.06 ± 0.29
AUC_{0-12}/70kg (µg·hr/mL)	59.93 (16.0)	68.43 (7.0)	45.16 (46.5)
C_{max}/70kg (µg/mL)	8.54 (1.5)	17.63 (2.6)	5.98 (3.0)
$RAUC_{0-12}$	0.29 ± 0.11	0.93 ± 0.34	0.27 ± 0.22
RC_{max}	0.18 ± 0.06	0.51 ± 0.16	0.17 ± 0.11

AUC 及び C_{max} は幾何平均 (CV)，t_{max} は中央値 (最小値，最大値)，それ以外は平均±標準偏差
$RAUC_{0-12}$：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
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
[a] 反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) とマッチングした健康被験者

表 2.7.6.3-15 重度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者に 800/400 mg BID 経口投与した時の M1 の薬物動態パラメータ (最終投与)

投与量	パート 2：800/400 mg BID	
肝機能障害	健康被験者 [a]	重度
グループ名	グループ 1 (N=4)	グループ 4-MD (N=4)
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·hr/mL)	24.93 (6.7)	33.44 (31.2)
$AUC_{0\text{-}12}$ (μg·hr/mL)	22.39 (6.5)	16.60 (53.6)
C_{max} (μg/mL)	4.55 (18.4)	1.69 (68.6)
t_{max} (hr)	1.50 (1.00, 2.00)	3.00 (2.00, 6.00)
k_e (1/hr)	0.17 ± 0.07	0.08 ± 0.04
$t_{1/2}$ (hr)	4.65 ± 1.84	10.78 ± 7.26
AUMC (hr·hr·μg/mL)	125.65 ± 31.55	438.60 ± 102.61
MRT (hr)	5.01 ± 1.07	13.19 ± 3.56
$AUC_{0\text{-}12}$/70kg (μg·hr/mL)	31.64 (11.3)	24.88 (71.9)
C_{max}/70kg (μg/mL)	6.44 (1.2)	2.53 (2.5)
$RAUC_{0\text{-}12}$	0.62 ± 0.26	0.16 ± 0.20
RC_{max}	0.34 ± 0.15	0.11 ± 0.13

AUC 及び C_{max} は幾何平均 (CV)，t_{max} は中央値 (最小値，最大値)，それ以外は平均±標準偏差
$RAUC_{0\text{-}12}$：モル換算したファビピラビルの $AUC_{0\text{-}12}$ に対する M1 の $AUC_{0\text{-}12}$ の比
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
[a] 反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) とマッチングした健康被験者

血漿中 M1 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}12}$ 及び AUC_{inf} に関して，それぞれマッチングした健康被験者に対する重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) の幾何平均比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.3-16 に要約した。

重度肝機能障害患者の初回投与時の M1 の C_{max} 及び AUC_{inf} は，マッチングした健康被験者と比べて低く，C_{max} の幾何平均比は 0.32，AUC_{inf} は 0.80 であった。同様に最終投与時の C_{max} の幾何平均比は 0.32 と，初回投与時と変わらず，$AUC_{0\text{-}12}$ は 0.65 であった。

AUC_{inf} を除き，幾何平均比の 90%信頼区間は予め定めた 0.50～2.00 の範囲内には収まらなかった。

表 2.7.6.3-16 重度肝機能障害患者とそれぞれマッチングした健康被験者との M1 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}12}$ 及び AUC_{inf} 比

投与日	薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均 重度肝機能障害患者 [a] (N=4)	健康被験者 (N=4)	幾何平均比 [b] (90% CI)
1	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	39.822	49.939	0.80 (0.58, 1.10)
	C_{max} (μg/mL)	4.212	12.985	0.32 (0.20, 0.52)
3	$AUC_{0\text{-}12}$ (μg·hr/mL)	13.698	20.930	0.65 (0.44, 0.97)
	C_{max} (μg/mL)	1.309	4.119	0.32 (0.19, 0.52)

[a] 反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) のみ
[b] 肝機能障害患者/健康被験者

(3) 血漿中非結合型分率

1) パート 1

軽度又は中等度肝機能障害患者及びそれらとマッチングした健康被験者にファビピラビル 1200/800 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの血漿中非結合型分率を表 2.7.6.3-17 に示した。

初回投与 (1 日目朝投与) 後 1 時間目及び 12 時間目のファビピラビルの非結合型分率

は，軽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わずかに低く，それぞれ 0.53 に対し 0.48，0.45 に対し 0.37 であった。一方，最終投与 (5 日目夕投与) 後 1 時間目及び 12 時間目では軽度及び中等度肝機能障害患者の方がわずかに高く，軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.39 に対し 0.50，0.44 に対し 0.61，中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.39 に対し 0.53，0.45 に対し 0.60 であった。

表 2.7.6.3-17 軽度又は中等度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者にファビピラビル 1200/800 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの血漿非結合型分率

投与量	パート 1：1200/800 mg BID			
肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度
グループ名	グループ 1 (N=6)	グループ 2 (N=6)	グループ 1 (N=6)	グループ 3 (N=6)[a]
1 日目朝投与 1 時間後	0.53±0.21	0.48±0.13	0.40±0.08	0.54±0.25
1 日目朝投与 12 時間後	0.45±0.22	0.37±0.04	0.29±0.15	0.43±0.09
5 日目夕投与 1 時間後	0.39±0.13	0.50±0.09	0.39±0.17	0.53±0.12
5 日目夕投与 12 時間後	0.44±0.18	0.61±0.27	0.45±0.24	0.60±0.17

血漿非結合型分率=血漿タンパク非結合型濃度/血漿中濃度 平均±標準偏差
[a] 5 日目夕投与 1 時間後では N=4

2) パート 2

重度肝機能障害患者及びそれらとマッチングした健康被験者にファビピラビル 800/400 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの血漿中非結合型分率を表 2.7.6.3-18 に示した。

初回投与 (1 日目朝投与) 後 1 時間目及び 12 時間目の重度肝機能障害患者のファビピラビルの非結合型分率はそれぞれ 0.91 及び 0.61，マッチングした健康被験者ではそれぞれ 0.54 及び 0.08 であった。重度肝機能障害患者の最終投与 (3 日目夕投与) 後 1 時間目及び 12 時間目の非結合型分率は，それぞれ 0.68 及び 0.86 であった。

表 2.7.6.3-18 重度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者にファビピラビル 800/400 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの血漿非結合型分率

投与量	パート 2：800/400 mg BID		
肝機能障害	健康被験者 [a]	健康被験者 [b]	重度
グループ名	グループ 1 (N=2)[a]	グループ 1 (N=4)[b]	グループ 4-MD (N=4)
1 日目朝投与 1 時間後	0.69	0.54±0.15	0.91±0.26
1 日目朝投与 12 時間後	0.00	0.08±0.15	0.61±0.12
3 日目夕投与 1 時間後	0.49±0.06	0.54±0.18	0.68±0.32
3 日目夕投与 12 時間後	0.32±0.45	0.16±0.31	0.86±0.51

血漿非結合型分率=血漿タンパク非結合型濃度/血漿中濃度 平均±標準偏差
[a] 単回投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-SD) とマッチングした健康被験者，1 日目は N=1
[b] 反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) とマッチングした健康被験者

(4) 血漿中濃度推移シミュレーション

1) パート 1

軽度又は中等度肝機能障害患者及びそれらとマッチングした健康被験者にファビピラビル 1200/800 mg BID を経口投与した時の MBI-PK モデルを用いて算出した血漿中ファビピラビルの投与 5 日目までの 1 日 AUC を表 2.7.6.3-19 に示した。

軽度及び中等度肝機能障害患者の 1 日 AUC は投与を重ねるごとに徐々に増大し，投与

1 日目の幾何平均がそれぞれ 742 及び 659 μg·hr/mL であったのに対し，投与 5 日目ではそれぞれ 1182 及び 988 μg·hr/mL になった。

マッチングした健康被験者と比べると，投与 5 日目までの軽度及び中等度肝機能障害患者の 1 日 AUC はそれぞれ 1.81～1.97 倍及び 1.64～1.78 倍大きかった。

表 2.7.6.3-19 軽度又は中等度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者にファビピラビル 1200/800 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの 1 日 AUC

投与量	パート 1：1200/800 mg BID			
肝機能障害	健康被験者	軽度	健康被験者	中等度
グループ名	グループ 1 (N=6)	グループ 2 (N=6)	グループ 1 (N=6)	グループ 3 (N=6)
1 日目 AUC (μg·hr/mL)	376.59 (28.2)	741.17 (26.6)	401.07 (56.8)	658.60 (39.6)
2 日目 AUC (μg·hr/mL)	546.06 (31.7)	1058.77 (24.9)	534.63 (72.1)	903.66 (39.5)
3 日目 AUC (μg·hr/mL)	624.12 (32.7)	1132.81 (22.2)	551.73 (77.1)	959.07 (37.7)
4 日目 AUC (μg·hr/mL)	640.74 (37.0)	1158.27 (22.5)	547.85 (78.2)	974.68 (38.3)
5 日目 AUC (μg·hr/mL)	653.50 (39.4)	1181.86 (23.0)	558.21 (75.7)	987.66 (37.8)

幾何平均 (CV%)

2) パート 2

重度肝機能障害患者及び反復投与した重度肝機能障害患者とマッチングした健康被験者にファビピラビル 800/400 mg BID を経口投与した時の MBI-PK モデルを用いて算出した血漿中ファビピラビルの投与 3 日目までの 1 日 AUC を表 2.7.6.3-20 に示した。

マッチングした健康被験者と比べると，投与 3 日目までの重度肝機能障害患者の 1 日 AUC は 2.29～4.75 倍大きかった。

表 2.7.6.3-20 重度肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者にファビピラビル 800/400 mg BID 経口投与した時のファビピラビルの 1 日 AUC

投与量	パート 2：800/400 mg BID	
肝機能障害	健康被験者 [a]	重度
グループ名	グループ 1 (N=4)	グループ 4-MD (N=4)
1 日目 AUC (μg·hr/mL)	147.64 (54.8)	338.34 (63.5)
2 日目 AUC (μg·hr/mL)	100.38 (59.2)	313.03 (81.1)
3 日目 AUC (μg·hr/mL)	77.82 (60.9)	370.03 (78.8)

[a] 反復投与した重度肝機能障害患者 (グループ 4-MD) とマッチングした健康被験者　幾何平均 (CV%)

2.7.6.3.2.3　安全性の評価

(1) 曝露量

グループ 1 の健康被験者 12 名，グループ 2 及び 3 の軽度及び中等度肝機能障害患者各 6 名の計 24 名に対して，総量 8800 mg (1200/800 mg BID 投与) のファビピラビルを，グループ 1 の健康被験者 6 名及びグループ 4-MD の重度肝機能障害患者各 4 名の計 10 名に対し，総量 3200 mg (800/400 mg BID 投与) のファビピラビルを，グループ 4-SD の重度肝機能障害患者 2 名に対し，総量 800 mg (800 mg SD 投与) のファビピラビルをそれぞれ投与した。

(2) 有害事象の簡潔な要約

本治験で発現したすべての有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.3-21 に，そのうち治験薬との因果関係ありの有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.3-22 に示した。

本治験では，死亡を含む重篤な有害事象及び重要な有害事象は発現しなかった。

有害事象の発現頻度は，ファビピラビル 1200/800 mg BID 投与の健康被験者で 66.7% (8/12 名)，軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者ではいずれも 66.7% (4/6 名) であった。また，ファビピラビル 800 mg SD 投与の重度肝機能障害患者では有害事象の発現はなく，800/400 mg BID 投与の健康被験者で 16.7% (1/6 名)，重度肝機能障害患者では 1/4 名の発現頻度であった。同一の用法・用量で比較した場合，有害事象の発現頻度に肝機能障害の程度の違いは認められなかった。

治験薬との因果関係ありの有害事象の発現頻度は，ファビピラビル 1200/800 mg BID 投与の健康被験者で 41.7% (5/12 名)，軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者ではいずれも 50.0% (3/6 名) であった。また，ファビピラビル 800 mg SD 投与の重度肝機能障害患者，800/400 mg BID 投与の健康被験者及び重度肝機能障害患者では治験薬との因果関係ありの有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係ありの有害事象の発現頻度に関しても，肝機能障害の程度の違いは認められなかった。

表 2.7.6.3-21 すべての有害事象の簡潔な要約

事象	肝機能障害	グループ	用法・用量	n	発現者数	発現件数	発現率 (%)[a]
有害事象	健康被験者	グループ 1	1200/800 mg BID	12	8	10	66.7
		グループ 1	800/400 mg BID	6	1	1	16.7
	軽度	グループ 2	1200/800 mg BID	6	4	5	66.7
	中等度	グループ 3	1200/800 mg BID	6	4	4	66.7
	重度	グループ 4-SD	800 mg SD	2	0	0	0/2
		グループ 4-MD	800/400 mg BID	4	1	1	1/4
死亡に至った有害事象	健康被験者	グループ 1	1200/800 mg BID	12	0	0	0
		グループ 1	800/400 mg BID	6	0	0	0
	軽度	グループ 2	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	中等度	グループ 3	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	重度	グループ 4-SD	800 mg SD	2	0	0	0/2
		グループ 4-MD	800/400 mg BID	4	0	0	0/4
他の重篤な有害事象	健康被験者	グループ 1	1200/800 mg BID	12	0	0	0
		グループ 1	800/400 mg BID	6	0	0	0
	軽度	グループ 2	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	中等度	グループ 3	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	重度	グループ 4-SD	800 mg SD	2	0	0	0/2
		グループ 4-MD	800/400 mg BID	4	0	0	0/4
中止に至った有害事象	健康被験者	グループ 1	1200/800 mg BID	12	0	0	0
		グループ 1	800/400 mg BID	6	0	0	0
	軽度	グループ 2	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	中等度	グループ 3	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	重度	グループ 4-SD	800 mg SD	2	0	0	0/2
		グループ 4-MD	800/400 mg BID	4	0	0	0/4

[a] 発現率 (%) = 有害事象を発現した被験者数 / n × 100

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-71 より抜粋，改変】

表 2.7.6.3-22 治験薬との因果関係ありの有害事象[a]の簡潔な要約

事象	肝機能障害	グループ	用法・用量	n	発現者数	発現件数	発現率 (%)[a]
有害事象	健康被験者	グループ 1	1200/800 mg BID	12	5	7	41.7
		グループ 1	800/400 mg BID	6	0	0	0
	軽度	グループ 2	1200/800 mg BID	6	3	3	50.0
	中等度	グループ 3	1200/800 mg BID	6	3	3	50.0
	重度	グループ 4-SD	800 mg SD	2	0	0	0/2
		グループ 4-MD	800/400 mg BID	4	0	0	0/4
死亡に至った有害事象	健康被験者	グループ 1	1200/800 mg BID	12	0	0	0
		グループ 1	800/400 mg BID	6	0	0	0
	軽度	グループ 2	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	中等度	グループ 3	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	重度	グループ 4-SD	800 mg SD	2	0	0	0/2
		グループ 4-MD	800/400 mg BID	4	0	0	0/4
他の重篤な有害事象	健康被験者	グループ 1	1200/800 mg BID	12	0	0	0
		グループ 1	800/400 mg BID	6	0	0	0
	軽度	グループ 2	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	中等度	グループ 3	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	重度	グループ 4-SD	800 mg SD	2	0	0	0/2
		グループ 4-MD	800/400 mg BID	4	0	0	0/4
中止に至った有害事象	健康被験者	グループ 1	1200/800 mg BID	12	0	0	0
		グループ 1	800/400 mg BID	6	0	0	0
	軽度	グループ 2	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	中等度	グループ 3	1200/800 mg BID	6	0	0	0
	重度	グループ 4-SD	800 mg SD	2	0	0	0/2
		グループ 4-MD	800/400 mg BID	4	0	0	0/4

[a] 明らかに関係あり，多分関係あり，及び関係あるかもしれない
[b] 発現率 (%) = 有害事象を発現した被験者数 / n × 100

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-71 より抜粋，改変】

(3) 因果関係別・程度別有害事象

因果関係別・程度別有害事象を付録 表 1 (全体) 及び表 2 (因果関係あり) に示した。

発現した有害事象 21 件のうち，軽度の有害事象が 20 件，中等度の有害事象が中等度肝機能障害患者で生じた頭痛 1 件であった。

最も多くみられた有害事象は血中尿酸増加で 11 名に 11 件 (健康被験者で 5 名，軽度及び中等度肝機能障害患者で各 3 名) みられた。血中尿酸増加を発現した 11 名は，いずれも総量としてファビピラビル 8800 mg を投与した被験者であった。治験薬との因果関係について，治験責任医師はこれら 11 件の血中尿酸増加を明らかに関係あり，2 件の筋骨格不快感を多分関係あり，残り 8 件の有害事象を関係ないらしい又は関係なしと判断した。

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象及び重要な有害事象は発現しなかった。

(5) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

(6) 臨床検査値

投与 2～6 日目の検査値推移には一定の傾向がなく，治験終了時にはほとんどが回復した。

ファビピラビルを反復投与した重度肝機能障害患者で正常範囲 (3.0～5.0 g/L) を下回るアルブミンの低下が投与前，投与 2 及び 4 日目にみられたが，その平均はそれぞれ 2.90，

2.85 及び 2.80 g/L であり，治験期間を通してアルブミンの変動は認められなかった。

また，ビリルビン，AST，血糖，フィブリノゲン及びヘモグロビン上昇が重度肝機能障害患者に比較的多くみられたが，いずれも臨床的に有意な変動ではなかった。これら検査値の変動は肝機能の病態によって生じたものでなく，投与の中止に至ることはなかった。

血中尿酸値に関しては，健康被験者 5 名，軽度肝機能障害患者 3 名，中等度肝機能障害患者 4 名及び重度肝機能障害患者 2 名 (単回投与，反復投与各 1 名) の計 14 名が，投与前の正常値から投与終了後には正常範囲 (2.5～8.7 μmol/L) を超える増加に転じた。加えて中等度肝機能障害患者 1 名は，投与前には正常範囲を下回る尿酸値であったが投与 6 日目には正常範囲を超えて増加した。最も尿酸値が高くなった被験者は中等度肝機能障害患者とマッチングした健康被験者で，治験終了時に正常値の約 1.2 倍に相当する 10.8 μmol/L を示した。また，軽度肝機能障害患者では尿酸値の平均が投与 6 日目には 8.75 μmol/L を示した。

(7) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，心電図，身体所見には，被験者の安全性に関係した臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.3.2.4　まとめ

ファビピラビルは主に AO によって M1 に代謝されて血漿中から消失する，代謝クリアランス型の薬剤である。また，ファビピラビル自身が MBI を生じさせることで，反復投与時には単回投与から推定される以上の血中濃度の上昇を認めている。その AO をコードする遺伝子の mRNA は肝臓，副腎，精巣上体，前立腺及び睾丸で発現が確認されているが，最も発現レベルの高い部位が肝臓である，そのため，肝機能の低下した患者にファビピラビルを投与した場合，血漿中濃度の上昇に伴う安全性への影響が懸念された。

本治験では，Child-Pugh 分類に基づいた軽度～重度の肝機能障害患者にファビピラビルを投与し，薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。その結果，軽度及び中等度の肝機能障害患者では，MBI の影響を受ける最終投与時 (5 日目) にはファビピラビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ が，マッチングした健康被験者と比べてそれぞれ約 1.5 倍及び 1.8 倍まで増大した。さらに重度肝機能障害患者では，MBI の影響を受け難い初回投与時でも，C_{max} はわずかな変動であったものの AUC_{inf} は約 3.1 倍に，MBI の影響を受ける最終投与時 (3 日目) には C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ が約 1.6 倍及び 4.5 倍，$AUC_{0\text{-}t}$ では約 6.8 倍まで増大することが，CL/F の低下とともに確認された。$t_{1/2}$ 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は延長し，最終投与時の軽度，中等度及び重度肝機能障害患者の $t_{1/2}$ は，それぞれ 4.76 時間，5.32 時間及び 6.80 時間と，肝機能障害の程度に依存して延長する傾向を認めた。

M1 に関しては，軽度及び中等度肝機能障害患者では最終投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ が，マッチングした健康被験者と比べてそれぞれ約 0.6 倍及び 0.7 倍まで減少した。また，重度肝機能障害患者では C_{max} は初回投与時及び最終投与時ともマッチングした健康被験者と比べて約 0.3 倍まで，初回投与時の AUC_{inf} は約 0.9 倍，最終投与時の $AUC_{0\text{-}12}$ は約 0.7 倍まで減少した。これらは，肝機能障害によって AO による代謝が健康被験者と比べて十分に機能せず，血中に増加したファビピラビルが濃度及び時間依存的な MBI を生じさせることで，反復投与時の M1 への代謝クリアランスを更に低下させたと説明することが可能な事象であった。

反復投与によって健康被験者及び肝機能障害者の血清アルブミンは臨床的に有意な変動

はなかった。また，血漿中非結合型分率は肝機能障害患者の方が高い傾向を示すが，投与期間を通して著しい変動を認めなかった。このことから，肝機能障害者においてもファビピラビルの反復投与によってタンパク結合率の変化はないと考えられた。

安全性に関しては 36 名の被験者中 18 名に 21 件の有害事象を認めたが，そのうち 16 件は健康被験者及び軽度肝機能障害患者に発現した事象であり，肝機能障害の程度に依存して発現率が増大することはなかった。21 件の有害事象のうち，20 件は軽度，1 件は中等度であった。最も多くみられた有害事象は血中尿酸増加で，その発現頻度は約 31% (11/36 名) であった。血中尿酸増加はファビピラビル及び M1 がトランスポーターを介した尿酸の尿細管分泌抑制及び尿酸再吸収亢進によって生じる副作用である。これまでの検討から，ファビピラビルの累積 AUC と血中尿酸変化量との間には有意な相関を認め，累積 AUC が大きいほど血中尿酸変化量は増大する。本治験で肝機能障害患者では健康被験者と比べて AUC が 2 倍以上増大したが，血中尿酸増加を認めた患者に痛風発作などの合併症はみられなかった。

以上，安全性に大きな影響は認められなかったが，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 C_{max} 及び AUC が健康被験者と比べて増大することが明らかとなった。また，その程度は重度肝機能障害患者で大きく，AUC が 7 倍程度まで増大することが予想される。本治験の検討例数が少なく，AO の活性には個体間差の存在が知られている中での検討ではあるが，特に Child-Pugh 分類で重度肝機能障害に該当する患者にファビピラビルを投与する際には，用量調整の要否検討を含めた注意喚起が必要であると考えた。

付録

表 1 因果関係別・程度別有害事象 (全体)

因果関係[a]：全体，程度：軽度 SOC HLGT PT	健康被験者 グループ 1 1200/800 mg BID (N=12)	健康被験者 グループ 1 800/400 mg BID (N=6)	軽度肝機能障害 グループ 2 1200/800 mg BID (N=6)	中等度肝機能障害 グループ 3 1200/800 mg BID (N=6)	重度肝機能障害 グループ 4-SD 800 mg SD (N=2)	重度肝機能障害 グループ 4-MD 800/400 mg BID (N=4)
全体	8 (66.7%), 10	1 (16.7%), 1	4 (66.7%), 5	3 (50.0%), 3		1 (1/4), 1
感染症および寄生虫症	1 (8.3%), 1	1 (16.7%), 1				
扁桃炎		1 (16.7%), 1				
上気道感染	1 (8.3%), 1					
傷害，中毒および処置合併症			1 (16.7%), 1			
四肢損傷			1 (16.7%), 1			
臨床検査	5 (41.7%), 5		3 (50.0%), 3	3 (50.0%), 3		
代謝，栄養学的および血液ガス検査	5 (41.7%), 5		3 (50.0%), 3	3 (50.0%), 3		
血中尿酸増加	5 (41.7%), 5		3 (50.0%), 3	3 (50.0%), 3		
代謝および栄養障害			1 (16.7%), 1			
低血糖症			1 (16.7%), 1			
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3%), 2					
筋骨格不快感	1 (8.3%), 2					
神経系障害						1 (1/4), 1
頭痛						1 (1/4), 1
血管障害	2 (16.7%), 2					
表在性血栓性静脈炎	1 (8.3%), 1					
静脈炎	1 (8.3%), 1					

MedDRA Version 14.1
発現者数 (%)，発現件数
空欄は有害事象の発現なし
[a] 明らかに関係あり，多分関係あり，関係あるかもしれないを因果関係ありとした

表 1 因果関係別・程度別有害事象 (全体) (続き)

因果関係[a]：全体，程度：中等度 SOC HLGT PT	健康被験者 グループ 1 1200/800 mg BID (N=12)	健康被験者 グループ 1 800/400 mg BID (N=6)	軽度肝機能障害 グループ 2 1200/800 mg BID (N=6)	中等度肝機能障害 グループ 3 1200/800 mg BID (N=6)	重度肝機能障害 グループ 4-SD 800 mg SD (N=2)	重度肝機能障害 グループ 4-MD 800/400 mg BID (N=4)
全体				1 (16.7%), 1		
神経系障害				1 (16.7%), 1		
頭痛				1 (16.7%), 1		

因果関係[a]：全体，程度：重度 SOC HLGT PT	健康被験者 グループ 1 1200/800 mg BID (N=12)	健康被験者 グループ 1 800/400 mg BID (N=6)	軽度肝機能障害 グループ 2 1200/800 mg BID (N=6)	中等度肝機能障害 グループ 3 1200/800 mg BID (N=6)	重度肝機能障害 グループ 4-SD 800 mg SD (N=2)	重度肝機能障害 グループ 4-MD 800/400 mg BID (N=4)
該当なし						

MedDRA Version 14.1
発現者数 (%)，発現件数
空欄は有害事象の発現なし
[a] 明らかに関係あり，多分関係あり，関係あるかもしれないを因果関係ありとした

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-72 より抜粋，改変】

表 2 因果関係別・程度別有害事象 (因果関係あり)

因果関係[a]：関係あり，程度：軽度 SOC HLGT PT	健康被験者 グループ 1 1200/800 mg BID (N=12)	健康被験者 グループ 1 800/400 mg BID (N=6)	軽度肝機能障害 グループ 2 1200/800 mg BID (N=6)	中等度肝機能障害 グループ 3 1200/800 mg BID (N=6)	重度肝機能障害 グループ 4-SD 800 mg SD (N=2)	重度肝機能障害 グループ 4-MD 800/400 mg BID (N=4)
全体	5 (41.7%), 7		3 (50.0%), 3	3 (50.0%), 3		
臨床検査	5 (41.7%), 5		3 (50.0%), 3	3 (50.0%), 3		
代謝，栄養学的および血液ガス検査	5 (41.7%), 5		3 (50.0%), 3	3 (50.0%), 3		
血中尿酸増加	5 (41.7%), 5		3 (50.0%), 3	3 (50.0%), 3		
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3%), 2					
筋骨格不快感	1 (8.3%), 2					

因果関係[a]：関係あり，程度：中等度 SOC HLGT PT	健康被験者 グループ 1 1200/800 mg BID (N=12)	健康被験者 グループ 1 800/400 mg BID (N=6)	軽度肝機能障害 グループ 2 1200/800 mg BID (N=6)	中等度肝機能障害 グループ 3 1200/800 mg BID (N=6)	重度肝機能障害 グループ 4-SD 800 mg SD (N=2)	重度肝機能障害 グループ 4-MD 800/400 mg BID (N=4)
該当なし						

因果関係[a]：関係あり，程度：重度 SOC HLGT PT	健康被験者 グループ 1 1200/800 mg BID (N=12)	健康被験者 グループ 1 800/400 mg BID (N=6)	軽度肝機能障害 グループ 2 1200/800 mg BID (N=6)	中等度肝機能障害 グループ 3 1200/800 mg BID (N=6)	重度肝機能障害 グループ 4-SD 800 mg SD (N=2)	重度肝機能障害 グループ 4-MD 800/400 mg BID (N=4)
該当なし						

MedDRA Version 14.1
発現者数 (%)，発現件数
空欄は有害事象の発現なし
[a] 明らかに関係あり，多分関係あり，関係あるかもしれないを因果関係ありとした

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-72 より抜粋，改変】

2.7.6.4 US120 試験の概要

試験名：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

2.7.6.4.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的
・軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者と正常腎機能の健康被験者を対象に，ファビピラビル及びその代謝物の血漿中薬物動態を比較する。

副次目的
・腎機能障害患者のファビピラビルの安全性及び忍容性を確認する。
・腎機能障害患者と正常腎機能の健康被験者を対象にファビピラビル及びその代謝物の尿中薬物動態を比較する。
・必要な場合，腎機能障害患者における推奨される用量調整を特定する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>オープンラベル，並行群間試験</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>(1) 投与群
グループの構成を以下に示した。
グループ A には，グループ B，C 及び D と年齢，人種，性別，体重，BMI が可能な限り合致する被験者を組み入れた。
組入れはグループ B から開始し，安全性及び薬物動態データの評価後，グループ C を続けて実施した。グループ B 及び C の 6 名以上で 7 日目の観察・検査を終了してから，グループ A 及び D を並行して実施した。

グループの構成
<table>
<tr><th>グループ</th><th>腎機能障害
(慢性腎臓病のステージ)</th><th>クレアチニンクリアランス推定値 (CL_{cr})
(mL/min)</th><th>計画時被験者数</th><th>組入れ被験者数</th></tr>
<tr><td>A</td><td>正常
(ステージ 0)</td><td>≥ 90</td><td>8～12</td><td>9</td></tr>
<tr><td>B</td><td>軽度
(ステージ 2)</td><td>60～89</td><td>6～10</td><td>6</td></tr>
<tr><td>C</td><td>中等度
(ステージ 3)</td><td>30～59</td><td>6～10</td><td>6</td></tr>
<tr><td>D</td><td>重度
(ステージ 4)</td><td>< 30
(透析なし)</td><td>6～10</td><td>6</td></tr>
<tr><td>E
(任意)</td><td>末期
(ステージ 5)</td><td>-
(血液透析必要)</td><td>6～10</td><td>0</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法
(続き)</td><td>
本治験では，グループ B から D の薬物動態の結果によって血液透析患者 (グループ E) も組み入れる計画であったが，結果としてグループ E は実施しなかった。

各グループのファビピラビルの用法・用量を以下に示した。
グループ A では, すべての被験者にファビピラビル 1800 mg を単回投与した。その他のグループでは，それぞれ最初の 2 名でファビピラビル 1200 mg を単回投与し，これらの被験者で安全性を確認した後，4 名を追加してファビピラビル 1800 mg を単回投与した。

ファビピラビルの用法・用量
計画時：
<table>
<tr><th>グループ</th><th>被験者数</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>A</td><td>8～12</td><td>1200 mg 又は 1800 mg 単回投与
グループ B，C，D の最大投与量により決定</td></tr>
<tr><td>B</td><td>6～10</td><td>最初の 2 名：1200 mg 単回投与
追加で 4～8 名：1200 mg 又は 1800 mg 単回投与</td></tr>
<tr><td>C</td><td>6～10</td><td>グループ B の薬物動態及び安全性の結果により決定
最大投与量は，グループ B の最大投与量を超えない</td></tr>
<tr><td>D</td><td>6～10</td><td>グループ B 及び C の薬物動態及び安全性の結果により決定
最大投与量は，グループ C の最大投与量を超えない</td></tr>
<tr><td>E
(任意)</td><td>6～10</td><td>組入れ実施及び最大投与量は, 腎機能障害患者 (グループ B，C 及び D) の薬物動態及び安全性の結果により決定</td></tr>
</table>
実施時：
<table>
<tr><th>グループ</th><th>被験者数</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>A</td><td>9</td><td>1800 mg 単回投与</td></tr>
<tr><td>B</td><td>6</td><td>最初の 2 名：1200 mg 単回投与
次の 4 名：1800 mg 単回投与</td></tr>
<tr><td>C</td><td>6</td><td>最初の 2 名：1200 mg 単回投与
次の 4 名：1800 mg 単回投与</td></tr>
<tr><td>D</td><td>6</td><td>最初の 2 名：1200 mg 単回投与
次の 4 名：1800 mg 単回投与</td></tr>
</table>
[用法・用量の設定根拠]
腎機能障害患者に投与するファビピラビルの用量は，被験者の安全性を確保するために，先行投与グループの安全性及び薬物動態の結果に基づいて調整 (又は中止) が可能とした。
本治験のファビピラビルの C_{max} 及び AUC_{0-24} は，先行して実施した米国での健康被験者の薬物動態評価試験 (US101, US102, US103, US103b, US103c，US105，US107，US108，US109，US110，US111，US112 及び US119 試験) の値を超えないように設定した。
ファビピラビルの最大投与量は，1800 mg を超えないこととした。
</td></tr>
</table>

項目	内容
治験方法 (続き)	(2) 治験スケジュール 観察・検査スケジュールを以下に示した。

観察・検査スケジュール

来院 / 実施時期 / 投与後時間 / 項目	1 回目	2 回目							
	Scr	治験期間/入院							
			1 日目						
	-35 ～ -6 日目	-1 日目	0 時間	0.5 時間	0.75 時間	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間
同意取得	●								
選択/除外基準の確認	●	●							
被験者背景	●								
身体所見	●	●[d]							
身長	●								
体重	●	●							
バイタルサイン	●	●	●[e]			●	●		
12 誘導心電図	●	●	●[e]			●	●		
アルコール/薬物検査	●	●							
血清妊娠検査	●	●							
血清学的検査[a]	●								
臨床検査	●	●							
AO 活性測定用蓄尿[b]		●							
遺伝子バイオマーカー用採血			●[e]						
治験薬投与			●						
薬物濃度測定用採血			●[e]	●	●	●	●	●	●
薬物濃度測定用蓄尿[c]		◄►	◄	—	—	—	—	—	—
退院									
有害事象	◄	—	—	—	—	—	—	—	—
併用薬	◄	—	—	—	—	—	—	—	—

項目	内容
治験方法 (続き)	観察・検査スケジュール (続き)

来院 実施時期 投与後時間 項目	2 回目							3 回目
	治験期間/入院							終了時
	1 日目			2 日目		3 日目		7 日目 (± 1 日)
	8 時間	12 時間	16 時間	24 時間	36 時間	48 時間	60 時間	168 時間
同意取得								
選択/除外基準の確認								
被験者背景								
身体所見						●[d]		●
身長								
体重								
バイタルサイン		●		●		●		●
12 誘導心電図				●		●		●
アルコール/薬物検査								
血清妊娠検査								●
血清学的検査[a]								
臨床検査		●		●		●		●
AO 活性測定用蓄尿[b]								
遺伝子バイオマーカー用採血								
治験薬投与								
薬物濃度測定用採血	●	●	●	●	●	●	●	●
薬物動態測定用蓄尿[c]	←	→	←	→	←	→	←	→
退院							●	
有害事象	←	→	←	→	←	→	←	→
併用薬	←	→	←	→	←	→	←	→

Scr：スクリーニング
[a] HIV，HBs 抗原，HCV 検査を含む
[b] 治験薬投与開始 1 日前 (-1 日目) に開始した 12 時間の蓄尿からベースラインのアルデヒドオキシダーゼ (AO) 活性測定用の検体を採取した
[c] 治験薬投与の 12 時間前から蓄尿を開始した。標準的な 24 時間蓄尿法を用いて 12 時間ごとに回収した。薬物動態評価用の検体を採取した後の残尿は廃棄した
[d] リンパ節，神経系/反射，皮膚及び筋骨格系を除いた身体所見の観察・検査を実施した
[e] 治験薬投与前 (朝) に実施した

(3) 薬物濃度測定用検体採取

1) 血漿

ファビピラビル及びその代謝物 (M1) の血漿中濃度測定用として，1 日目に 10 回 [治験薬投与前 (0 時間)，治験薬投与後 (0.5，0.75，1，2，4，6，8，12，16 時間後)]，2 日目に 2 回 (治験薬投与の 24，36 時間後)，3 日目に 2 回 (治験薬投与の 48，60 時間後)，7 日目に 1 回 (治験薬投与の 168 時間後) の計 15 回採血した。

1 日目，2 日目及び 3 日目の採血時間の許容範囲は，投与後 2 時間以内では±5 分，それ以降では±15 分とした。

2) 尿

治験薬投与の 12 時間前から開始した蓄尿から，ベースラインの尿検体を採取した。治験薬投与後 60 時間まで 12 時間ごとに蓄尿し，治験薬投与前後で計 6 回の蓄尿をした。各蓄尿から検体採取後，残りの蓄尿は廃棄した。

項目	内容
投与期間	1 日 (投与回数：1 回)
診断及び主要な組入れ基準	以下の選択基準に合致し，除外基準に抵触しない健康被験者及び腎機能障害患者 (1) 選択基準 1) 本治験の内容を理解した上で治験参加前に文書同意の取得が可能な者 2) 18 歳～79 歳 3) 体重が 45 kg 以上でかつ BMI が 18～40 kg/m^2 4) 男性被験者の場合，以下の条件 a)，b) のいずれかを満たす者 a) 生殖能力がない (スクリーニング時の少なくとも 6 ヵ月以上前に精管切除術を受けて精液検査結果が陰性である，など) b) 治験参加中及び治験薬投与終了後 3 ヵ月間，精子を提供しないことに同意し，かつスクリーニング時から治験薬投与終了後 3 ヵ月間，以下のいずれかを遵守することに同意 ・禁欲 ・女性パートナーに対する効果的な避妊法 (殺精子剤を併せたコンドーム使用又は女性パートナーの二重バリア法使用) 5) 妊娠可能な女性の場合，以下の条件 a)，b)，c) を満たす者 a) 治験期間中及び治験薬投与終了後 3 ヵ月間，以下のいずれかの方法を遵守することに同意 ・禁欲 ・男性パートナーに生殖能力がない (スクリーニング時の少なくとも 6 ヵ月以上前に精管切除術を受けて精液検査結果が陰性である，など) ・男性パートナーのコンドームと殺精子剤の併用に加え，子宮内避妊器具 (IUD) の装着，ペッサリー使用，ホルモン避妊剤 [経口避妊剤，避妊インプラント，ホルモン IUD の装着，又は膣リング (Mirena など)] 使用のいずれかの避妊方法をとる b) スクリーニング時及び治験薬投与開始 1 日前の妊娠検査が陰性で，治験薬最終投与後 3 ヵ月間妊娠予定がない c) 授乳しない 6) 以下の条件 a)，b)，c)，d) のいずれかを満たす，妊娠不可能な女性 a) 卵胞刺激ホルモン (FSH) の確認と共に，12 ヵ月以上の無月経 b) 60 歳以上 c) 子宮摘出術又は両側卵巣摘出術を受けた d) 治験薬投与開始日より 6 週間前に卵管結紮術を受けた

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>診断及び主要な組入れ基準(続き)</td><td>
7) Cockcroft-Gault 式での CL_{cr} を算出し，以下の腎機能障害の重症度のいずれかに該当すること
CL_{cr} =
[140 – 年齢 (歳)] × [体重 (kg)] / [72 × 血清クレアチニン (mg/dL)]
(女性の場合：× 0.85)

<table>
<tr><th>腎機能障害 (慢性腎臓病のステージ)</th><th>CL_{cr} (mL/min)</th></tr>
<tr><td>正常 (ステージ 0)</td><td>≥ 90</td></tr>
<tr><td>軽度 (ステージ 2)</td><td>60-89</td></tr>
<tr><td>中等度 (ステージ 3)</td><td>30-59</td></tr>
<tr><td>重度 (ステージ 4)</td><td>< 30，透析なし</td></tr>
<tr><td>末期 (ステージ 5)[a]</td><td>血液透析</td></tr>
</table>
[a] 本治験では，このグループは最終的に組み入れなかった

8) 慢性腎臓病患者では，CL_{cr} が 2 回測定されており，その差が 25%以内であること (2 回目の測定は，1 回目から 5 日以上の間隔を置き，6 ヵ月以内で実施されていること)

(2) 除外基準
1) 臨床的に重大な心血管系，皮膚，内分泌系，消化器，血液系，肝臓，免疫系，神経系，腫瘍，精神，肺などの疾患又は既往歴があり，治験責任医師により被験者の安全性を脅かす可能性や試験結果へ影響を及ぼす可能性があると判断された者
2) 治験薬投与開始前 56 日以内に 450 mL を超える献血をした，又は治験薬投与開始前 30 日以内に血漿やその他血液成分の献血をした者
3) スクリーニング前 2 年以内にアルコール又は薬物乱用歴がある者
4) 治験責任医師により，スクリーニング時又は治験薬投与開始 1 日前のアルコール/薬物検査結果が陽性と判断された者 (処方薬による薬物陽性結果は，治験責任医師の判断で組入れ可とする)
5) 合致した被験者グループの腎機能障害又は関連する疾病/障害以外に，治験責任医師により治験参加前の臨床検査値，既往歴，入院歴又は身体所見に臨床的に異常があると判断された者
6) 治験責任医師により治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄に影響を与えうる手術歴又は病状 (腎機能障害以外) があると判断された者
7) スクリーニング前 6 ヵ月以内に脳卒中，一過性脳虚血発作，又は心筋梗塞の既往歴がある者
8) 治験責任医師によりバイタルサイン (臥位血圧，脈拍数，体温，呼吸数) が臨床的に重大で，治験参加に不適切と判断された者 (これにはスクリーニング時又は治験薬投与直前の収縮期血圧が 90 mmHg 未満又は 180 mmHg を超える者，拡張期血圧が 40 mmHg 未満又は 100 mmHg を超える者が含まれる)
</td></tr>
</table>

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	9) スクリーニング時又は治験薬投与直前の心電図結果に，以下の臨床的に重要な心電図異常を認めた者 a) PR 間隔が 260 msec を超える b) Fridericia 補正法による QT 補正間隔 (QTcF) が 470 msec を超える男性及び 490 msec を超える女性 c) QRS 間隔が 150 msec を超える 10) 治験薬投与開始 1 日前の臨床検査値が以下の異常に該当した者 a) 血清カリウム濃度が 5.6 mEq/L 以上 b) 血清ナトリウム濃度が 128 mEq/L 以下又は 150 mEq/L を超える c) 血清尿酸濃度が 10 mg/dL を超える 11) 以下のような臨床的に重要な肝機能障害がある者 a) ALT の基準値上限の 2 倍を超える b) AST の基準値上限の 2 倍を超える c) Gilbert 症候群ではなく，直接ビリルビンが 0.6 mg/dL を超え，血清ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上 12) 以下のいずれかに該当する者 a) 活動性出血又は出血障害 b) 臓器移植歴がある (症状が安定したステージ 5 腎機能障害患者をグループ E に組み入れる場合，移植腎が機能せず透析を行う者は治験参加可能とした) c) 治験責任医師により，コントロール不良と判断された糖尿病 d) 治験責任医師により，活動性感染症の兆候があると判断された場合 e) 錠剤を飲み込むことが困難である 13) スクリーニング時に観察研究以外の別の臨床試験に参加していた者 14) 治験薬投与開始前 30 日以内又は他の治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い期間内に他の治験薬が投与された者 15) 治験薬投与開始前 14 日以内に下記以外の処方薬を使用した者 a) 経口避妊剤 b) 治験責任医師により病状安定のため処方されたと認められた薬剤 c) 安定した腎障害の管理のため処方された薬 16) 治験薬投与開始前 14 日以内に治験責任医師及び治験依頼者が認めていない新たな処方薬又は製品使用を開始した者 17) 腎臓の薬物排泄を著しく阻害する薬物 [シメチジン，トリメトプリム，キニジン，アロプリノール，ベラパミル，ジルチアゼム，非ステロイド性抗炎症薬又はプロベネシドなど] を使用した者。ただし，腎機能障害患者で使用する利尿薬の用量が 30 日を超えて長期間一定である場合は使用可

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>診断及び主要な組入れ基準(続き)</td><td>18)治験薬投与開始前 14 日以内に AO の活性を著しく阻害する薬剤(ピラジナミド，アミトリプチリン，クロルプロマジン，クロミプラミン，クロザピン，エリスロマイシン，ケトコナゾール，ノルトリプチリン，クエチアピン，ラロキシフェン，ペルフェナジン，プロメタジン，プロパフェノン，タモキシフェン，又はチオリダジンなど) を使用した者
19)治験薬投与開始前 14 日以内に AO で代謝される薬剤 (ファムシクロビル，ヒドララジン，ラミブジン，スリンダク，ザレプロン，又はジプラシドンなど) を使用した者
20)治験薬投与開始前 7 日以内に治験責任医師及び治験依頼者が許可していない治療目的以外の市販薬 (大量のビタミン剤，鎮痛剤，漢方薬/サプリメント又は制酸剤など) を使用した者
21)過去にファビピラビルの治験に参加した者
22)スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス (HCV)，B 型肝炎表面抗原(HBsAg)，又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 検査結果が陽性であった者
23)遺伝性キサンチン尿症の者
24)低尿酸症 (1 mg/dL 未満) 又はキサンチン (尿酸) 尿路結石の既往歴のある者
25)ウイルスの RNA ポリメラーゼを標的とした抗ウイルスヌクレオシドアナログ薬に過敏反応の既往歴がある者
26)腎機能障害管理のための食事制限以外に，治験薬投与開始前 30 日間，特別又は普通でない食事を続けており，その食事を治験参加中も継続する必要がある者
27)治験責任医師により，治験参加が被験者の病状又は精神状態にリスク増加の可能性があると判断された者
28)治験又は治験実施に関連がある，実施医療機関，治験依頼者又はその他団体の従業員，又は従業員の第一度近親者である者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：
<table>
<tr><th>グループ</th><th>腎機能障害 (慢性腎臓病のステージ)</th><th>被験者数</th></tr>
<tr><td>A</td><td>正常 (ステージ 0)</td><td>8～12</td></tr>
<tr><td>B</td><td>軽度 (ステージ 2)</td><td>6～10</td></tr>
<tr><td>C</td><td>中等度 (ステージ 3)</td><td>6～10</td></tr>
<tr><td>D</td><td>重度 (ステージ 4)</td><td>6～10</td></tr>
<tr><td>E (任意)</td><td>末期 (ステージ 5)</td><td>6～10</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験者数
(続き)</td><td>解析時：
<table>
<tr><th>グループ</th><th>腎機能障害 (慢性腎臓病のステージ)</th><th>被験者数</th></tr>
<tr><td>A</td><td>正常 (ステージ 0)</td><td>9</td></tr>
<tr><td>B</td><td>軽度 (ステージ 2)</td><td>6</td></tr>
<tr><td>C</td><td>中等度 (ステージ 3)</td><td>6</td></tr>
<tr><td>D</td><td>重度 (ステージ 4)</td><td>6</td></tr>
<tr><td>E (任意)</td><td>末期 (ステージ 5)</td><td>0</td></tr>
</table>
[被験者数の設定根拠]
症例数の設定に計算式は用いなかった。最大の組入れ被験者数を 52 名とした。正常腎機能被験者数が 8 名以上 12 人以下，腎機能障害患者 (ステージ 2，3，4) 数が 18 名以上 30 名以下となるよう計画した。本治験では，任意のグループとしてステージ 5 の腎機能障害患者 6～10 名を組入れ可能としていたが，最終的に実施しなかった。</td></tr>
<tr><td>被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，製造番号</td><td>(1) 被験薬
T-705a 錠[200] (製造番号：QE510F200)

(2) 用量及び投与方法
食事前後の 30 分以内を除いて，240 mL の水とともにファビピラビル 200 mg 錠を 6 錠又は 9 錠を単回投与した。治験薬投与前後の 1 時間を除き，水分補給は制限しなかった。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>(1) 薬物動態
正常腎機能被験者のグループ A と，対となる各腎機能障害グループ (グループ B，グループ C，グループ D) で，用量補正した AUC_{inf} 及び C_{max} を比較した。分散分析 (ANOVA) モデルを適用し，最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲に含まれる場合に同等と判断し，ファビピラビルの主要薬物動態パラメータに及ぼす腎機能の影響はないとした。
先行して実施した米国でのファビピラビルの薬物動態試験 (US101，US102，US103，US103b，US103c，US105，US107，US108，US109，US110，US111，US112 及び US119 試験) で，健康成人被験者間の C_{max} 及び AUC 値に 0.5～2.0 倍の変動が示された。これらのデータに基づき，0.5～2.0 を同等区間とした。

(2) 安全性
腎機能障害患者と正常腎機能の健康被験者で観察された安全性及び有害事象を評価した。これらにはバイタルサイン，身体所見，臨床検査値，12 誘導心電図，被験者からの報告を含んだ。
有害事象のグレードは，National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 の基準に従って判定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
有害事象の程度のグレード基準
<table>
<tr><th>定義</th><th>CTCAE グレード</th></tr>
<tr><td>忍容性が高く，日常生活に支障がない</td><td>1</td></tr>
<tr><td>日常生活に支障をきたすが，機能不全には至らない</td><td>2</td></tr>
<tr><td>日常生活に支障をきたし，かつ医学的処置を必要とする</td><td>3</td></tr>
<tr><td>生命を脅かす又は機能不全となる</td><td>4</td></tr>
<tr><td>有害事象により死亡に至る</td><td>5</td></tr>
</table>
治験責任医師は治験期間中に発現した有害事象の治験薬との因果関係を以下の基準で判定した。

有害事象の因果関係の判定基準
<table>
<tr><th>分類</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が明確であること
治験薬の薬理作用から十分に予見できること
罹病中の疾患，あるいはその他の要因では説明できないこと</td></tr>
<tr><td>関係あるかもしれない</td><td>時間的に治験薬との関係が妥当であること
罹病中の疾患，あるいはその他の要因で説明可能であること</td></tr>
<tr><td>関係ないらしい</td><td>時間的に治験薬との関係が薄いこと
罹病中の疾患，あるいはその他の要因で容易に説明できること</td></tr>
<tr><td>関係なし</td><td>時間的に治験薬との関係がないこと
治験薬以外の要因であることが明確であること</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>
(1) 薬物動態
治験薬が投与され，薬物動態パラメータの算出に必要な血漿及び尿検体が得られた被験者を薬物動態解析対象集団とした。ファビピラビルの単回投与後，血漿中のファビピラビル及び M1 濃度の経時的推移を薬物動態パラメータ算出に用い，その薬物動態パラメータは C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{0-t}，$t_{1/2}$，t_{max}，CL/F 及び Vd/F とした。

(2) 安全性
治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。すべての有害事象は，MedDRA Ver. 15.0 で読み替え，器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) でグループごとに示した。臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体所見は，検査時点ごとに集計し，併用薬は薬剤クラス及び PT 別に分類した。
</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>約 5 ヵ月間
最初の被験者の組入れ：2014 年 4 月 3 日
最後の被験者の検査・観察終了日：2014 年 9 月 4 日</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>Volunteer Research Group and New Orleans Center for Clinical Research (米国)
Orlando Clinical Research Center (米国)
Prism Research (米国)</td></tr>
</table>

2.7.6.4.2　試験成績

2.7.6.4.2.1　対象被験者

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

治験に組み入れた 27 名のすべての被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.4-2 被験者の内訳

	グループ A 正常 腎機能 (N=9) n (%)	グループ B 軽度 腎機能障害 (N=6) n (%)	グループ C 中等度 腎機能障害 (N=6) n (%)	グループ D 重度 腎機能障害 (N=6) n (%)	合計 (N=27) n (%)
薬物動態解析対象集団	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	27 (100.0)
安全性解析対象集団	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	27 (100.0)
治験完了	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	27 (100.0)

N：組入れ被験者数

(2) 薬物動態解析対象集団の構成

薬物動態解析対象集団の構成を表 2.7.6.4-2 に示した。

治験に組み入れた 27 名の被験者すべて [9 名の正常腎機能被験者 (グループ A)，6 名の軽度腎機能障害患者 (グループ B)，6 名の中等度腎機能障害患者 (グループ C)，6 名の重度腎機能障害患者 (グループ D)] を薬物動態解析対象集団とした。

(3) 安全性解析対象集団の構成

安全性解析対象集団の構成を表 2.7.6.4-2 に示した。

ファビピラビルが単回投与された 27 名の被験者すべてを安全性解析対象集団とした。

(4) 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を表 2.7.6.4-3 に示した。

人種別では白人が 20 名，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 7 名であり，性別では正常腎機能被験者 (グループ A) で男性 6 名及び女性 3 名，軽度腎機能障害患者 (グループ B) で男性 4 名及び女性 2 名，中等度腎機能障害患者 (グループ C) で男女各 3 名，重度腎機能障害患者 (グループ D) で男性 2 名及び女性 4 名であった。また，年齢の平均は正常腎機能被験者で 58.1 歳，軽度腎機能障害患者で 63.7 歳，中等度腎機能障害患者で 64.0 歳，重度腎機能障害患者では 71.3 歳であった。体重の平均は正常腎機能被験者で 82.8 kg，軽度腎機能障害患者で 73.2 kg，中等度腎機能障害患者で 76.8 kg，重度腎機能障害患者では 60.1 kg であった。BMI の平均は正常腎機能被験者で 27.8 kg/m^2，軽度腎機能障害患者で 27.0 kg/m^2，中等度腎機能障害患者で 27.2 kg/m^2，重度腎機能障害患者では 23.1 kg/m^2 であった。

CL_{cr} の平均は，正常腎機能被験者で 94.1 mL/min，軽度腎機能障害患者で 71.6 mL/min，中等度腎機能障害患者で 50.0 mL/min，重度腎機能障害患者では 21.5 mL/min であった。

表 2.7.6.4-3 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

	グループ A 正常 腎機能 (N=9)	グループ B 軽度 腎機能障害 (N=6)	グループ C 中等度 腎機能障害 (N=6)	グループ D 重度 腎機能障害 (N=6)	合計 (N=27)
特性					
年齢 (歳)					
平均	58.1	63.7	64.0	71.3	63.6
標準偏差	5.2	5.0	7.1	4.5	7.1
中央値	59.0	64.0	64.0	71.5	63.0
最小値，最大値	5[redacted], 6[redacted]	5[redacted], 7[redacted]	5[redacted], 7[redacted]	6[redacted], 7[redacted]	5[redacted], 7[redacted]
性別 (n, %)					
女性	3 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	12 (44.4)
男性	6 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	15 (55.6)
民族 (n, %)					
ヒスパニック又はラテン系	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (11.1)
非ヒスパニック又は非ラテン系	7 (77.8)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	24 (88.9)
人種 (n, %)					
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (22.2)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (25.9)
白人	7 (77.8)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	20 (74.1)
身長 (cm)					
平均	172.5	164.5	168.0	161.5	167.3
標準偏差	6.73	6.67	7.93	11.57	8.91
中央値	170.4	165.8	166.3	160.5	166.4
最小値，最大値	16[redacted].0, 18[redacted].3	15[redacted].0, 17[redacted].9	15[redacted].0, 18[redacted].1	14[redacted].0, 17[redacted].0	14[redacted].0, 18[redacted].3
体重 (kg)					
平均	82.8	73.2	76.8	60.1	74.3
標準偏差	7.83	9.3	9.8	7.1	11.7
中央値	81.9	73.0	79.3	61.5	75.1
最小値，最大値	7[redacted].8, 9[redacted].9	6[redacted].3, 8[redacted].8	6[redacted].3, 8[redacted].0	4[redacted].5, 6[redacted].6	4[redacted].5, 9[redacted].9
BMI (kg/m^2)					
平均	27.8	27.0	27.2	23.1	26.4
標準偏差	1.577	2.498	2.670	2.395	2.799
中央値	28.1	26.9	26.8	22.7	26.6
最小値，最大値	25.7, 29.6	23.7, 30.8	23.6, 31.6	20.1, 26.8	20.1, 31.6
CL_{cr} (mL/min)					
平均	94.1	71.6	50.0	21.5	63.1
標準偏差	28.791	9.861	3.910	6.447	32.758
中央値	97.3	69.8	50.8	23.1	61.5
最小値，最大値	28.4, 139.2	61.5, 88.8	43.7, 54.1	11.3, 29.2	11.3, 139.2

BMI：body mass index，CL_{cr}：推定クレアチニンクリアランス

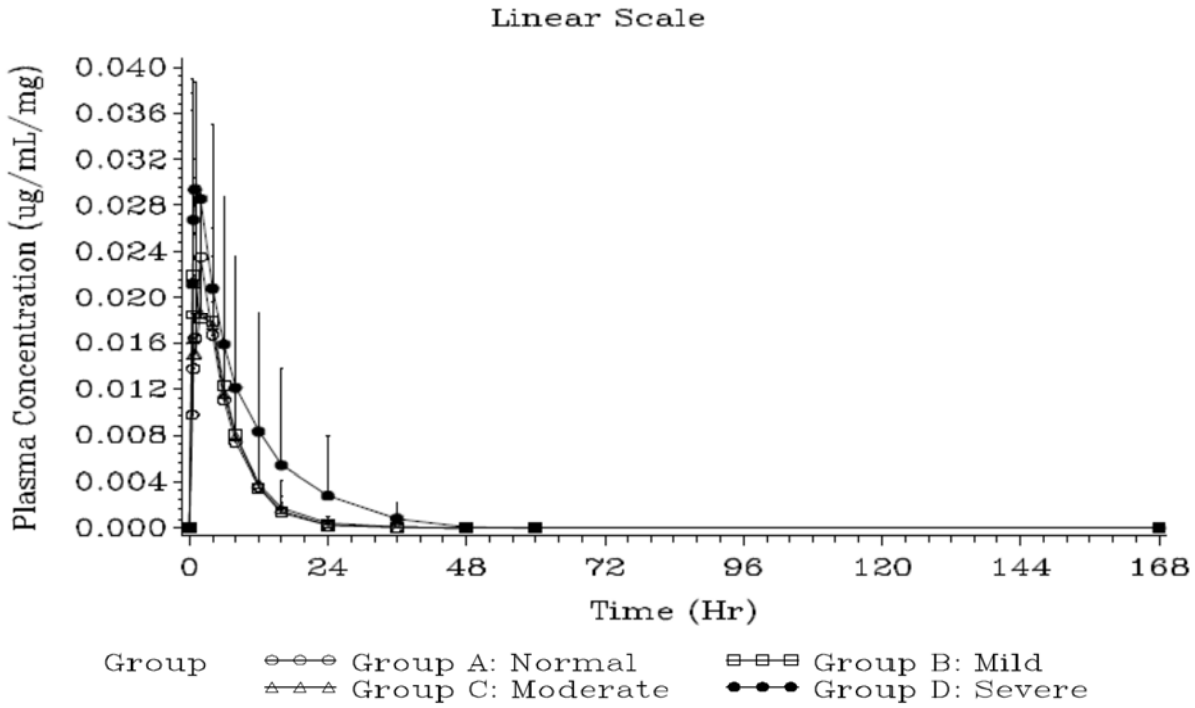
2.7.6.4.2.2　薬物動態の評価

(1) 血漿中濃度推移

1) ファビピラビル

ファビピラビルの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4-1 に示した。

図 2.7.6.4-1 ファビピラビルの用量補正された平均血漿中濃度



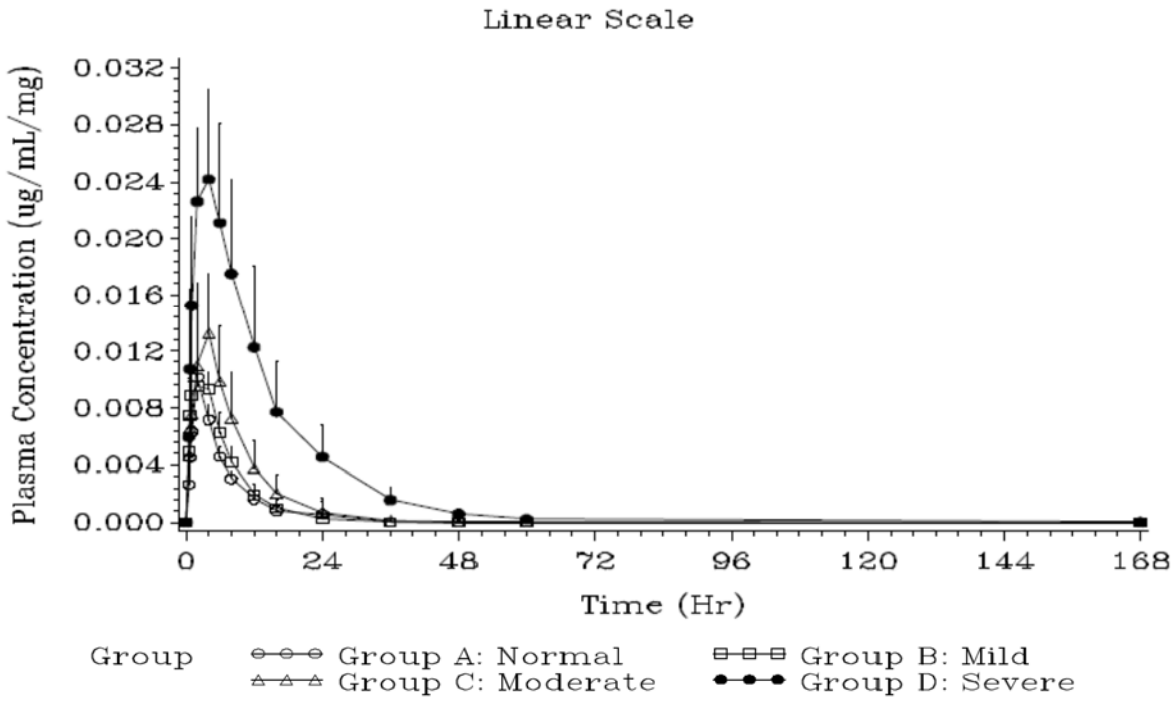
ファビピラビルの単回投与後，用量補正されたファビピラビルの平均血漿中濃度の上昇がみられ，その後消失相に入った。ファビピラビルの血漿中濃度推移は，軽度腎機能障害患者 (グループ B) と中等度腎機能障害患者 (グループ C) は正常腎機能被験者 (グループ A) に類似し，単相性の消失を示した。

重度腎機能障害患者 (グループ D) の用量補正されたファビピラビルの平均血漿中濃度は，いずれの時点でも正常腎機能被験者 (グループ A) より高値で推移し，ファビピラビルの血漿中濃度推移は二相性の消失を示した。

2) M1

M1 の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4-2 に示した。

図 2.7.6.4-2 M1 の用量補正された平均血漿中濃度



ファビピラビルの単回投与後，用量補正された M1 の平均血漿中濃度の上昇がみられ，その後消失相に入った。軽度腎機能障害患者 (グループ B) の M1 の血漿中濃度推移は，正常腎機能被験者 (グループ A) と類似し，両グループとも単相性の消失を示した。

中等度腎機能障害患者 (グループ C) と重度腎機能障害患者 (グループ D) の用量補正された M1 の平均血漿中濃度は，正常腎機能被験者 (グループ A) に比べ，いずれの時点でも高値を示し，M1 の血漿中濃度推移は二相性の消失を示した。

(2) 血漿中薬物動態パラメータ

1) ファビピラビル

ファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-4 に示した。

ファビピラビル 1800 mg 単回投与後の AUC_{inf} の平均は，正常腎機能被験者 (グループ A，276.885 µg·hr/mL) に比べ，重度腎機能障害患者 (グループ D，383.272 µg·hr/mL) が約 1.4 倍高く，軽度腎機能障害患者 (グループ B，327.649 µg·hr/mL) と中等度腎機能障害患者 (グループ C，263.800 µg·hr/mL) は正常腎機能被験者と同程度であった。

軽度，中等度，重度腎機能障害患者の血漿中ファビピラビルの C_{max} の平均 (40.650～48.525 µg/mL) は，正常腎機能被験者の C_{max} の平均 (46.433 µg/mL) と同程度であった。

軽度，中等度，重度腎機能障害患者の血漿中ファビピラビルの t_{max} の中央値 (2.000～3.000 hr) は，正常腎機能被験者の t_{max} の中央値 (2.000 hr) と同程度であった。

軽度，中等度，重度腎機能障害患者の血漿中ファビピラビルの $t_{1/2}$ の平均 (2.352～3.574 hr) は，正常腎機能被験者の $t_{1/2}$ の平均 (2.710 hr) と同程度であった。

表 2.7.6.4-4 ファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータ

投与量：1200 mg

パラメータ	要約統計量	グループ A 正常 腎機能	グループ B 軽度 腎機能障害	グループ C 中等度 腎機能障害	グループ D 重度 腎機能障害
AUC_{0-t}	N	0	2	2	2
(μg·hr/mL)	平均	…	147.598	219.473	519.429
	標準偏差	…	68.840	164.159	612.664
	変動係数 (%)	…	46.6	74.8	117.9
	最小値	…	98.921	103.396	86.209
	中央値	…	147.598	219.473	519.429
	最大値	…	196.276	335.551	952.648
	幾何平均	…	139.340	186.265	286.578
	幾何変動係数 (%)	…	51.4	100.0	411.3
AUC_{inf}	N	0	2	2	2
(μg·hr/mL)	平均	…	147.757	219.563	519.644
	標準偏差	…	68.785	164.191	612.886
	変動係数 (%)	…	46.6	74.8	117.9
	最小値	…	99.118	103.463	86.269
	中央値	…	147.757	219.563	519.644
	最大値	…	196.395	335.663	953.020
	幾何平均	…	139.522	186.356	286.733
	幾何変動係数 (%)	…	51.3	99.9	411.2
C_{max}	N	0	2	2	2
(μg/mL)	平均	…	43.900	52.800	56.450
	標準偏差	…	22.062	0.707	25.668
	変動係数 (%)	…	50.3	1.3	45.5
	最小値	…	28.300	52.300	38.300
	中央値	…	43.900	52.800	56.450
	最大値	…	59.500	53.300	74.600
	幾何平均	…	41.035	52.798	53.453
	幾何変動係数 (%)	…	56.4	1.3	49.9
t_{max}	N	0	2	2	2
(hr)	平均	…	0.625	0.500	0.625
	標準偏差	…	0.177	0	0.177
	変動係数 (%)	…	28.3	0	28.3
	最小値	…	0.500	0.500	0.500
	中央値	…	0.625	0.500	0.625
	最大値	…	0.750	0.500	0.750
$t_{1/2}$	N	0	2	2	2
(hr)	平均	…	1.941	2.168	2.841
	標準偏差	…	0.380	0.947	1.877
	変動係数 (%)	…	19.6	43.7	66.1
	最小値	…	1.672	1.499	1.513
	中央値	…	1.941	2.168	2.841
	最大値	…	2.210	2.838	4.168

表 2.7.6.4-4 ファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータ (続き)

投与量：1200 mg

パラメータ	要約統計量	グループ A 正常 腎機能	グループ B 軽度 腎機能障害	グループ C 中等度 腎機能障害	グループ D 重度 腎機能障害
CL/F	N	0	2	2	2
(L/hr)	平均	…	9.108	7.587	7.585
	標準偏差	…	4.240	5.673	8.946
	変動係数 (%)	…	46.6	74.8	117.9
	最小値	…	6.110	3.575	1.259
	中央値	…	9.108	7.587	7.585
	最大値	…	12.107	11.598	13.910
Vd/F	N	0	2	2	2
(L)	平均	…	24.342	19.856	18.969
	標準偏差	…	6.877	7.382	16.119
	変動係数 (%)	…	28.2	37.2	85.0
	最小値	…	19.480	14.636	7.572
	中央値	…	24.342	19.856	18.969
	最大値	…	29.205	25.076	30.367

表 2.7.6.4-4 ファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータ (続き)

投与量：1800 mg

パラメータ	要約統計量	グループ A 正常 腎機能	グループ B 軽度 腎機能障害	グループ C 中等度 腎機能障害	グループ D 重度 腎機能障害
AUC_{0-t}	N	9	4	4	4
(μg·hr/mL)	平均	275.707	326.911	263.562	382.943
	標準偏差	63.842	99.947	149.346	287.281
	変動係数 (%)	23.2	30.6	56.7	75.0
	最小値	200.746	225.355	167.081	190.060
	中央値	275.895	330.141	200.853	265.617
	最大値	372.034	422.005	485.463	810.477
	幾何平均	269.272	315.129	238.801	322.835
	幾何変動係数 (%)	23.3	32.4	51.5	70.3
AUC_{inf}	N	9	4	4	4
(μg·hr/mL)	平均	276.885	327.649	263.800	383.272
	標準偏差	63.280	99.366	149.308	287.256
	変動係数 (%)	22.9	30.3	56.6	74.9
	最小値	201.117	226.711	167.261	190.356
	中央値	276.880	330.893	201.156	265.988
	最大値	372.423	422.102	485.626	810.756
	幾何平均	270.568	316.036	239.064	323.211
	幾何変動係数 (%)	23.1	32.1	51.4	70.2
C_{max}	N	9	4	4	4
(μg/mL)	平均	46.433	48.175	40.650	48.525
	標準偏差	12.003	16.941	7.091	20.104
	変動係数 (%)	25.8	35.2	17.4	41.4
	最小値	30.400	30.200	36.400	31.900
	中央値	42.600	45.700	37.500	42.400
	最大値	71.400	71.100	51.200	77.400
	幾何平均	45.156	46.018	40.230	45.813
	幾何変動係数 (%)	25.2	36.1	16.4	39.5
t_{max}	N	9	4	4	4
(hr)	平均	2.083	2.688	3.000	1.750
	標準偏差	0.829	1.599	1.155	0.500
	変動係数 (%)	39.8	59.5	38.5	28.6
	最小値	0.750	0.750	2.000	1.000
	中央値	2.000	3.000	3.000	2.000
	最大値	4.000	4.000	4.000	2.000
$t_{1/2}$	N	9	4	4	4
(hr)	平均	2.710	2.855	2.352	3.574
	標準偏差	0.352	0.246	1.070	1.025
	変動係数 (%)	13.0	8.6	45.5	28.7
	最小値	2.187	2.589	1.167	2.331
	中央値	2.745	2.824	2.240	3.562
	最大値	3.157	3.184	3.758	4.839

表 2.7.6.4-4 ファビピラビルの血漿中薬物動態パラメータ (続き)

投与量：1800 mg

パラメータ	要約統計量	グループ A 正常 腎機能	グループ B 軽度 腎機能障害	グループ C 中等度 腎機能障害	グループ D 重度 腎機能障害
CL/F	N	9	4	4	4
(L/hr)	平均	6.806	5.908	8.119	6.304
	標準偏差	1.525	1.829	3.111	3.005
	変動係数 (%)	22.4	31.0	38.3	47.7
	最小値	4.833	4.264	3.707	2.220
	中央値	6.501	5.714	9.004	6.771
	最大値	8.950	7.940	10.762	9.456
Vd/F	N	9	4	4	4
(L)	平均	26.211	24.090	24.048	33.931
	標準偏差	4.972	6.742	5.800	23.723
	変動係数 (%)	19.0	28.0	24.1	69.9
	最小値	20.903	17.231	18.120	11.197
	中央値	25.019	23.254	24.123	29.257
	最大値	34.352	32.620	29.825	66.013

2) M1

M1 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に示した。

ファビピラビル 1800 mg 単回投与後，M1 の AUC_{inf} の平均は，正常腎機能被験者 (グループ A, 121.261 μg·hr/mL) に比べ, 中等度腎機能障害患者 (グループ C, 268.520 μg·hr/mL) が約 2.2 倍，重度腎機能障害患者 (グループ D，788.140 μg·hr/mL) が約 6.5 倍高く，軽度腎機能障害患者 (グループ B，150.471 μg·hr/mL) は同程度であった。

M1 の C_{max} の平均は，正常腎機能被験者 (グループ A，18.611 μg/mL) に比べ，重度腎機能障害患者 (グループ D，47.375 μg/mL) が約 2.5 倍高く，軽度腎機能障害患者 (グループ B，20.225 μg/mL) と中等度腎機能障害患者 (グループ C，29.575 μg/mL) は正常腎機能被験者と同程度であった。

軽度，中等度，重度腎機能障害患者の M1 の t_{max} の中央値 (いずれも 4.000 hr) は，正常腎機能被験者の t_{max} の中央値 (2.000 hr) に比べ遅かった。

M1 の $t_{1/2}$ の平均は，正常腎機能被験者 (グループ A，4.163 hr) に比べ，中等度腎機能障害患者 (グループ C, 32.209 hr) が約 7.7 倍, 重度腎機能障害患者 (グループ D, 12.413 hr) が約 3.0 倍長く，軽度腎機能障害患者 (グループ B，4.419 hr) は同程度であった。

表 2.7.6.4-5 M1 の血漿中薬物動態パラメータ

投与量：1200 mg

パラメータ	要約統計量	グループ A 正常 腎機能	グループ B 軽度 腎機能障害	グループ C 中等度 腎機能障害	グループ D 重度 腎機能障害
AUC_{0-t}	N	0	2	2	2
(μg·hr/mL)	平均	…	103.052	112.242	287.553
	標準偏差	…	3.568	31.149	48.096
	変動係数 (%)	…	3.5	27.8	16.7
	最小値	…	100.529	90.216	253.544
	中央値	…	103.052	112.242	287.553
	最大値	…	105.575	134.268	321.562
	幾何平均	…	103.021	110.060	285.535
	幾何変動係数 (%)	…	3.5	28.7	16.9
AUC_{inf}	N	0	2	2	2
(μg·hr/mL)	平均	…	103.453	112.515	287.972
	標準偏差	…	3.468	31.005	48.177
	変動係数 (%)	…	3.4	27.6	16.7
	最小値	…	101.001	90.592	253.905
	中央値	…	103.453	112.515	287.972
	最大値	…	105.905	134.439	322.038
	幾何平均	…	103.424	110.359	285.950
	幾何変動係数 (%)	…	3.4	28.5	16.9
C_{max}	N	0	2	2	2
(μg/mL)	平均	…	19.200	19.500	26.400
	標準偏差	…	3.818	3.394	9.192
	変動係数 (%)	…	19.9	17.4	34.8
	最小値	…	16.500	17.100	19.900
	中央値	…	19.200	19.500	26.400
	最大値	…	21.900	21.900	32.900
	幾何平均	…	19.009	19.352	25.587
	幾何変動係数 (%)	…	20.2	17.6	36.7
t_{max}	N	0	2	2	2
(hr)	平均	…	1.500	1.375	2.000
	標準偏差	…	0.707	0.884	0
	変動係数 (%)	…	47.1	64.3	0
	最小値	…	1.000	0.750	2.000
	中央値	…	1.500	1.375	2.000
	最大値	…	2.000	2.000	2.000
$t_{1/2}$	N	0	2	2	2
(hr)	平均	…	2.890	4.371	10.211
	標準偏差	…	0.081	1.808	2.914
	変動係数 (%)	…	2.8	41.4	28.5
	最小値	…	2.833	3.093	8.150
	中央値	…	2.890	4.371	10.211
	最大値	…	2.948	5.649	12.271

表 2.7.6.4-5 M1 の血漿中薬物動態パラメータ (続き)

投与量：1800 mg

パラメータ	要約統計量	グループ A 正常 腎機能	グループ B 軽度 腎機能障害	グループ C 中等度 腎機能障害	グループ D 重度 腎機能障害
AUC_{0-t}	N	9	4	4	4
(μg·hr/mL)	平均	128.110	150.205	266.937	784.039
	標準偏差	26.717	29.819	11.801	113.846
	変動係数 (%)	20.9	19.9	4.4	14.5
	最小値	101.892	116.570	255.732	656.129
	中央値	119.494	147.999	265.058	773.781
	最大値	185.624	188.253	281.901	932.466
	幾何平均	125.865	148.001	266.743	777.927
	幾何変動係数 (%)	19.7	20.1	4.4	14.5
AUC_{inf}	N	8[a]	4	4	4
(μg·hr/mL)	平均	121.261	150.471	268.520	788.140
	標準偏差	16.945	29.885	11.656	119.087
	変動係数 (%)	14.0	19.9	4.3	15.1
	最小値	102.092	116.766	256.110	656.738
	中央値	119.422	148.242	267.509	775.280
	最大値	143.994	188.632	282.950	945.262
	幾何平均	120.229	148.261	268.331	781.523
	幾何変動係数 (%)	14.0	20.1	4.3	15.0
C_{max}	N	9	4	4	4
(μg/mL)	平均	18.611	20.225	29.575	47.375
	標準偏差	2.485	4.628	6.027	10.927
	変動係数 (%)	13.4	22.9	20.4	23.1
	最小値	13.800	16.600	22.900	36.300
	中央値	19.300	18.800	30.050	45.650
	最大値	22.100	26.700	35.300	61.900
	幾何平均	18.454	19.858	29.103	46.466
	幾何変動係数 (%)	14.2	21.9	21.1	22.9
t_{max}	N	9	4	4	4
(hr)	平均	1.889	3.250	3.500	3.500
	標準偏差	0.333	1.500	1.000	1.000
	変動係数 (%)	17.6	46.2	28.6	28.6
	最小値	1.000	1.000	2.000	2.000
	中央値	2.000	4.000	4.000	4.000
	最大値	2.000	4.000	4.000	4.000
$t_{1/2}$	N	8[a]	4	4	4
(hr)	平均	4.163	4.419	32.209	12.413
	標準偏差	0.653	0.748	34.243	5.502
	変動係数 (%)	15.7	16.9	106.3	44.3
	最小値	3.340	3.774	6.805	6.509
	中央値	4.111	4.363	21.373	11.936
	最大値	5.024	5.178	79.285	19.271

[a] 正常腎機能被験者 N=8，正常腎機能被験者 1 名で受入れ可能な消失期が決定できなかったため，当該被験者のパラメータ (AUC_{inf}，$t_{1/2}$) で信頼性のある推定ができなかった

(3) AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間

1) ファビピラビル

ファビピラビルの用量補正された AUC_{inf} 及び C_{max} (AUC_{inf}/Dose 及び C_{max}/Dose) の最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.4-6 に示した。

ファビピラビルの単回投与後，AUC_{inf}/Dose は重度腎機能障害患者 (グループ D) が正常腎機能被験者 (グループ A) に比べ約 1.3 倍高く，AUC_{inf}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は 0.80414～2.14688 であった。正常腎機能被験者 (グループ A) に対する軽度腎機能障害患者 (グループ B), 中等度腎機能障害患者 (グループ C) の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は，影響がないとした 0.5～2.0 の範囲内であった。

正常腎機能被験者 (グループ A) に対する軽度腎機能障害患者 (グループ B), 中等度腎機能障害患者 (グループ C) 及び重度腎機能障害患者 (グループ D) の C_{max}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は，影響がないとした 0.5～2.0 の範囲内であった。

表 2.7.6.4-6 ファビピラビルの AUC_{inf}/Dose 及び C_{max}/Dose の最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間

パラメータ	グループ	N	最小二乗幾何平均	治験薬投与グループ間の比較	最小二乗幾何平均比 (90% 信頼区間)
AUC_{inf}/Dose (μg·hr/mL/mg)	A	9	0.150		
	B	6	0.153	B/A	1.01810 (0.62309, 1.66353)
	C	6	0.140	C/A	0.93084 (0.56969, 1.52095)
	D	6	0.198	D/A	1.31392 (0.80414, 2.14688)
C_{max}/Dose (μg/mL/mg)	A	9	0.025		
	B	6	0.028	B/A	1.12283 (0.80973, 1.55700)
	C	6	0.028	C/A	1.11656 (0.80521, 1.54831)
	D	6	0.031	D/A	1.22263 (0.88170, 1.69539)

2) M1

M1 の用量補正された AUC_{inf} 及び C_{max} (AUC_{inf}/Dose 及び C_{max}/Dose) の最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.4-7 に示した。

ファビピラビルの単回投与後，M1 の AUC_{inf}/Dose は，中等度腎機能障害患者 (グループ C), 重度腎機能障害患者 (グループ D) が正常腎機能被験者 (グループ A) に比べそれぞれ約 1.9 倍，約 5.3 倍高く，AUC_{inf}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は中等度腎障害患者 (グループ C) で 1.52598～2.36551，重度腎機能障害患者 (グループ D) で 4.27454～6.62622 であった。正常腎機能被験者 (グループ A) に対する軽度腎機能障害患者 (グループ B) の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は，影響がないとした 0.5～2.0 の範囲内であった。

重度腎機能障害患者 (グループ D) の M1 の C_{max}/Dose は，正常腎機能被験者 (グループ A) に比べ約 2.4 倍高く，C_{max}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は 1.95620～2.85332 であった。正常腎機能被験者 (グループ A) に対する軽度腎機能障害患者 (グループ B), 中等度腎機能障害患者 (グループ C) の C_{max}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は，影響がないとした 0.5～2.0 の範囲内であった。

表 2.7.6.4-7 M1 の AUC_{inf}/Dose 及び C_{max}/Dose の最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間

パラメータ	グループ	N	最小二乗幾何平均	治験薬投与グループ間の比較	最小二乗幾何平均比 (90% 信頼区間)
AUC_{inf}/Dose (μg·hr/mL/mg)	A	8[a]	0.067		
	B	6	0.084	B/A	1.25193 (1.00552, 1.55872)
	C	6	0.127	C/A	1.89992 (1.52598, 2.36551)
	D	6	0.355	D/A	5.32204 (4.27454, 6.62622)
C_{max}/Dose (μg/mL/mg)	A	9	0.010		
	B	6	0.012	B/A	1.21405 (1.00524, 1.46624)
	C	6	0.016	C/A	1.57572 (1.30470, 1.90304)
	D	6	0.024	D/A	2.36256 (1.95620, 2.85332)

[a] グループ A の被験者 1 名で受入れ可能な消失期が決定できなかったため，当該被験者のパラメータ (AUC_{inf}，$t_{1/2}$) で信頼性のある推定ができなかった

(4) 尿中薬物動態パラメータ

ファビピラビルの単回経口投与後，投与したファビピラビルの大部分はすべてのグループで投与後 12 時間以内に尿中に排泄され，その多くは M1 であった。

1) ファビピラビル

ファビピラビルの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-8 に示した。

軽度，中等度，重度腎機能障害患者 (グループ B，C 及び D) のファビピラビル投与後 60 時間までの累積尿中排泄率の平均は，正常腎機能被験者 (グループ A) と同程度であり，その値はすべてのグループで 0.3%未満であった。

軽度，中等度，重度腎機能障害患者 (グループ B，C 及び D) のファビピラビルの腎クリアランス (CL_r) の平均は，正常腎機能被験者 (グループ A) と同程度であり，その値は 0.01～0.02 L/hr であった。

表 2.7.6.4-8 ファビピラビルの尿中薬物動態パラメータ (投与量 1200 mg と 1800 mg の合算)

パラメータ	グループ A 正常 腎機能 N=9	グループ B 軽度 腎機能障害 N=6	グループ C 中等度 腎機能障害 N=6	グループ D 重度 腎機能障害 N=6
$A_{e0\text{-}12}$ (mg) 平均 (変動係数%)	4.37 (53.2)	3.68 (77.8)	2.28 (46.4)	1.92 (54.7)
$A_{e12\text{-}24}$ (mg) 平均 (変動係数%)	0.56 (54.4)	0.68 (109.1)	0.44 (100.3)	0.61 (67.1)
Cum A_e (mg) 平均 (変動係数%)	4.97 (49.0)	4.43 (74.4)	2.80 (45.5)	2.84 (55.2)
$R_{e0\text{-}12}$ (mg/hr) 平均 (変動係数%)	0.36 (53.2)	0.31 (77.8)	0.19 (46.4)	0.16 (54.7)
$R_{e12\text{-}24}$ (mg/hr) 平均 (変動係数%)	0.05 (54.4)	0.06 (109.1)	0.04 (100.3)	0.05 (67.1)
R_{max} (mg/hr) 平均 (変動係数%)	0.36 (53.2)	0.31 (77.8)	0.19 (46.4)	0.16 (54.7)
T_{max} (hr) 中央値 (最小値 – 最大値)	6.00 (6.00 – 6.00)	6.00 (6.00 – 6.00)	6.00 (6.00 – 6.00)	6.00 (6.00 – 6.00)
CL_r (L/hr) 平均 (変動係数%)	0.02 (31.4)	0.02 (36.3)	0.01 (82.9)	0.01 (62.0)
% Dose $Excreted_{0\text{-}12}$ (%) 平均 (変動係数%)	0.24 (53.2)	0.22 (67.8)	0.16 (63.0)	0.12 (54.1)
% Dose $Excreted_{12\text{-}24}$ (%) 平均 (変動係数%)	0.03 (54.4)	0.04 (109.1)	0.03 (94.6)	0.04 (83.4)
Cum % Dose Excreted (%) 平均 (変動係数%)	0.28 (49.0)	0.26 (65.1)	0.19 (54.4)	0.18 (61.5)
用量補正された $A_{e0\text{-}12}$ 平均 (変動係数%)	0.0024 (53.2)	0.0022 (67.8)	0.0016 (63.0)	0.0012 (54.1)
用量補正された $A_{e12\text{-}24}$ 平均 (変動係数%)	0.0003 (54.4)	0.0004 (109.1)	0.0003 (94.6)	0.0004 (83.4)
用量補正された Cum A_e 平均 (変動係数%)	0.0028 (49.0)	0.0026 (65.1)	0.0019 (54.4)	0.0018 (61.5)

$A_{e0\text{-}12}$：投与時から 12 時間後までの尿中排泄量，$A_{e12\text{-}24}$：12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄量，Cum A_e：累積尿中排泄量，$R_{e0\text{-}12}$：投与時から 12 時間後までの尿中排泄速度，$R_{e12\text{-}24}$：12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄速度，R_{max}：最大排泄速度，T_{max}：最大排泄速度到達時間，CL_r：腎クリアランス，% Dose $Excreted_{0\text{-}12}$：投与時から 12 時間後までの尿中排泄率，% Dose $Excreted_{12\text{-}24}$：12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄率，Cum % Dose Excreted：累積尿中排泄率

2) M1

M1 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-9 に示した。

ファビピラビル投与後 60 時間までの M1 の累積尿中排泄率の平均は，中等度腎機能障害患者 (グループ C) で 72.19%，重度腎機能障害患者 (グループ D) で 66.30%であり，正常腎機能被験者 (グループ A) の 77.73%に比べ低かった。軽度腎機能障害患者 (グループ B) では 79.71%であり，正常腎機能被験者 (グループ A) と同程度であった。

M1 の CL_r は，中等度腎機能障害患者 (グループ C) で 6.59 L/hr，重度腎機能障害患者 (グループ D) で 2.19 L/hr であり，正常腎機能被験者 (グループ A) の 13.61 L/hr に比べ低かった。軽度腎機能障害患者 (グループ B) では 10.48 L/hr であり，正常腎機能被験者 (グループ A) と同程度であった。

表 2.7.6.4-9 M1 の尿中薬物動態パラメータ (投与量 1200 mg と 1800 mg の合算)

パラメータ	グループ A 正常 腎機能 N=9	グループ B 軽度 腎機能障害 N=6	グループ C 中等度 腎機能障害 N=6	グループ D 重度 腎機能障害 N=6
$A_{e0\text{-}12}$ (mg) 平均 (変動係数%)	1303.85 (21.7)	1129.68 (21.8)	1007.39 (22.3)	676.07 (30.1)
$A_{e12\text{-}24}$ (mg) 平均 (変動係数%)	215.43 (26.8)	218.51 (69.4)	206.67 (54.6)	332.09 (46.4)
Cum A_e (mg) 平均 (変動係数%)	1541.63 (18.2)	1393.82 (21.4)	1263.91 (22.5)	1168.36 (22.3)
$R_{e0\text{-}12}$ (mg/hr) 平均 (変動係数%)	108.65 (21.7)	94.14 (21.8)	83.95 (22.3)	56.34 (30.1)
$R_{e12\text{-}24}$ (mg/hr) 平均 (変動係数%)	17.95 (26.8)	18.21 (69.4)	17.22 (54.6)	27.67 (46.4)
R_{max} (mg/hr) 平均 (変動係数%)	108.65 (21.7)	94.14 (21.8)	83.95 (22.3)	56.34 (30.1)
T_{max} (hr) 中央値 (最小値 – 最大値)	6.00 (6.00 – 6.00)	6.00 (6.00 – 6.00)	6.00 (6.00 – 6.00)	6.00 (6.00 – 6.00)
CL_r (L/hr) 平均 (変動係数%)	13.61 (22.2)[a]	10.48 (13.3)	6.59 (41.1)	2.19 (47.5)
% Dose $Excreted_{0\text{-}12}$ (%) 平均 (変動係数%)	65.74 (21.7)	65.79 (24.4)	58.28 (22.8)	39.41 (40.9)
% Dose $Excreted_{12\text{-}24}$ (%) 平均 (変動係数%)	10.86 (26.8)	11.55 (60.7)	11.25 (47.2)	18.00 (34.0)
Cum % Dose Excreted (%) 平均 (変動係数%)	77.73 (18.2)	79.71 (14.4)	72.19 (15.0)	66.30 (14.7)
用量補正された $A_{e0\text{-}12}$ 平均 (変動係数)	0.7244 (21.7)	0.7250 (24.4)	0.6421 (22.8)	0.4342 (40.9)
用量補正された $A_{e12\text{-}24}$ 平均 (変動係数)	0.1197 (26.8)	0.1273 (60.7)	0.1240 (47.2)	0.1983 (34.0)
用量補正された Cum A_e 平均 (変動係数)	0.8565 (18.2)	0.8783 (14.4)	0.7954 (15.0)	0.7305 (14.7)

$A_{e0\text{-}12}$：投与時から 12 時間後までの尿中排泄量，$A_{e12\text{-}24}$：12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄量，Cum A_e：
累積尿中排泄量，$R_{e0\text{-}12}$：投与時から 12 時間後までの尿中排泄速度，$R_{e12\text{-}24}$：12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄速度，R_{max}：最大排泄速度，T_{max}：最大排泄速度到達時間，CL_r：腎クリアランス，% Dose $Excreted_{0\text{-}12}$：投与時から 12 時間後までの尿中排泄率，% Dose $Excreted_{12\text{-}24}$：12 時間後から 24 時間後までの尿中排泄率，Cum % Dose Excreted：累積尿中排泄率
[a] N=8，グループ A の被験者 1 名で受入れ可能な消失期が決定できなかったため，当該被験者のパラメータ (AUC_{inf}，$t_{1/2}$ 及び用量補正された AUC_{inf}) で信頼性のある推定ができなかった。

2.7.6.4.2.3　安全性の評価

(1) 曝露量

軽度，中等度，重度腎機能障害患者の各グループ (グループ B，C 及び D) の最初の 2 名に 1200 mg のファビピラビルを投与し，安全性データを観察した。その後，各グループの残りの 4 名に 1800 mg のファビピラビルを投与した。すべての正常腎機能被験者 (グループ A) には 1800 mg のファビピラビルを投与した。

(2) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.4-10 に示した。

治験期間中，被験者 27 名中 3 名 (11.1%) に有害事象が発現した。正常腎機能被験者 (グ

ループ A) で有害事象の発現はなく，軽度，中等度，重度腎機能障害患者 (グループ B，C 及び D) の各 1 名に有害事象が発現した。すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であり，発現した有害事象は治験薬との因果関係なしと判定された。死亡又は重篤な有害事象は発現せず，有害事象により治験中止に至った被験者もいなかった。合計 9 件の有害事象が報告され，軽度腎機能障害患者 (グループ B) から 1 件，中等度腎機能障害患者 (グループ C) から 6 件，重度腎機能障害患者 (グループ D) から 2 件であった。有害事象の程度は軽度が 6 件，中等度が 3 件であった。頭痛及び斑状出血の有害事象が各 2 名の被験者に発現し，その他の有害事象は 1 名の被験者に発現した。

表 2.7.6.4-10 有害事象の簡潔な要約

因果関係 [a]	事象	投与群	n	発現者数	発現件数	発現率 (%)
全体	有害事象	正常腎機能被験者	9	0	0	0
		軽度腎機能障害患者	6	1	1	16.7
		中等度腎機能障害患者	6	1	6	16.7
		重度腎機能障害患者	6	1	2	16.7
	死亡に至った有害事象	正常腎機能被験者	9	0	0	0
		軽度腎機能障害患者	6	0	0	0
		中等度腎機能障害患者	6	0	0	0
		重度腎機能障害患者	6	0	0	0
	他の重篤な有害事象	正常腎機能被験者	9	0	0	0
		軽度腎機能障害患者	6	0	0	0
		中等度腎機能障害患者	6	0	0	0
		重度腎機能障害患者	6	0	0	0
	中止に至った有害事象	正常腎機能被験者	9	0	0	0
		軽度腎機能障害患者	6	0	0	0
		中等度腎機能障害患者	6	0	0	0
		重度腎機能障害患者	6	0	0	0
関係あり	有害事象	正常腎機能被験者	9	0	0	0
		軽度腎機能障害患者	6	0	0	0
		中等度腎機能障害患者	6	0	0	0
		重度腎機能障害患者	6	0	0	0
	死亡に至った有害事象	正常腎機能被験者	9	0	0	0
		軽度腎機能障害患者	6	0	0	0
		中等度腎機能障害患者	6	0	0	0
		重度腎機能障害患者	6	0	0	0
	他の重篤な有害事象	正常腎機能被験者	9	0	0	0
		軽度腎機能障害患者	6	0	0	0
		中等度腎機能障害患者	6	0	0	0
		重度腎機能障害患者	6	0	0	0
	中止に至った有害事象	正常腎機能被験者	9	0	0	0
		軽度腎機能障害患者	6	0	0	0
		中等度腎機能障害患者	6	0	0	0
		重度腎機能障害患者	6	0	0	0

[a] 関係あり及び関係あるかもしれないを因果関係ありとした

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-73 より抜粋，改変】

(3) 因果関係別・程度別有害事象

因果関係別・程度別有害事象を表 2.7.6.4-11 に示した。

表 2.7.6.4-11 因果関係別・程度別有害事象

因果関係[a]：全体，程度：軽度				
SOC	投与群			
HLGT	正常腎機能被験者	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
PT	(N=9)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
全体		1 (16.7%), 1	1 (16.7%), 4	1 (16.7%), 2
心臓障害			1 (16.7%), 1	
頻脈			1 (16.7%), 1	
一般・全身障害および投与部位の状態			1 (16.7%), 1	
多汗症			1 (16.7%), 1	
神経系障害		1 (16.7%), 1	1 (16.7%), 1	
頭痛		1 (16.7%), 1		
振戦			1 (16.7%), 1	
皮膚および皮下組織障害			1 (16.7%), 1	1 (16.7%), 1
斑状出血			1 (16.7%), 1	1 (16.7%), 1
血管障害				1 (16.7%), 1
表在性血栓性静脈炎				1 (16.7%), 1

因果関係[a]：全体，程度：中等度				
SOC	投与群			
HLGT	正常腎機能被験者	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
PT	(N=9)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
全体			1 (16.7%), 2	
神経系障害			1 (16.7%), 2	
頭痛			1 (16.7%), 1	
浮動性めまい			1 (16.7%), 1	

因果関係[a]：全体，程度：重度				
SOC	投与群			
HLGT	正常腎機能被験者	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
PT	(N=9)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
該当なし				

表 2.7.6.4-11 因果関係別・程度別有害事象 (続き)

因果関係[a]：関係あり，程度：軽度				
SOC	投与群			
HLGT	正常腎機能被験者	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
PT	(N=9)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
該当なし				

因果関係[a]：関係あり，程度：中等度				
SOC	投与群			
HLGT	正常腎機能被験者	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
PT	(N=9)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
該当なし				

因果関係[a]：関係あり，程度：重度				
SOC	投与群			
HLGT	正常腎機能被験者	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
PT	(N=9)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
該当なし				

MedDRA Version 15.0
発現者数 (%)，発現件数
空欄は有害事象の発現なし
[a] 関係あり及び関係あるかもしれないを因果関係ありとした

【添付資料 5.3.5.3.1 の表 S-74 より抜粋，改変】

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象
死亡を含む重篤な有害事象は発現しなかった。

(5) 中止に至った有害事象
中止に至った有害事象は発現しなかった。

(6) 臨床検査値
2 名の被験者で臨床検査値異常が発現し，治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した。正常腎機能被験者 (グループ A) の 1 名に入院時のビリルビン異常高値 (29.077 μmol/L) がみられたが，治験期間中の他のどの時点でも基準値の範囲内であった。軽度腎機能障害患者 (グループ B) の 1 名にベースライン (スクリーニング時) の CRP 異常高値 (7.1 mg/dL) がみられたが，6 日後の入院時には基準値の範囲内であった。これらのビリルビン及び CRP の臨床検査値異常は，ともに 1 回発現したのみで，随伴する臨床症状も再発もなかった。本治験で発現した臨床検査値異常は，腎機能障害の重症度に影響を受けたものではないと考えられた。

(7) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
臨床的に重要な身体所見，心電図，バイタルサインの結果は認められなかった。ベースライン時には正常な身体所見であった 3 名の被験者で，治験参加中，臨床的に重要ではない異常がみられた。また，バイタルサイン (心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧) でも臨床的に重要ではない変動がみられた。このようなベースラインからの変動は，呼吸数や口腔体温にはみられなかった。心電図の PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，Bazett 補正法による QT 補正間隔 (QTcB) 又は QTcF に臨床的に重要な所見はなかった。本治験で発現した身体所見の異常及びバイタルサインの変動は，腎機能障害の重症度に影響を受けたものではないと考えられた。

2.7.6.4.2.4 まとめ
血漿中ファビピラビルの C_{max} は腎機能障害の重症度にかかわらず，正常腎機能被験者と同程度であった。

正常腎機能被験者に対する腎機能障害患者のファビピラビルの AUC_{inf}/Dose 及び C_{max}/Dose の最小二乗幾何平均比について，90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲内であれば，腎機能障害によるファビピラビルの薬物動態への影響がないと判断することとした。

AUC_{inf}/Dose は重度腎機能障害患者が正常腎機能被験者に比べ約 1.3 倍高く，AUC_{inf}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は 0.80414～2.14688 で，影響がないとした 0.5～2.0 の範囲に収まらなかった。正常腎機能被験者に対する AUC_{inf}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は，軽度腎機能障害患者で 0.62309～1.66353，中等度腎機能障害患者で 0.56969～1.52095 であり，影響がないとした範囲に収まり，ファビピラビルの薬物動態に影響はみられなかった。

正常腎機能被験者に対する C_{max}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は，軽度腎機能障害患者で 0.80973～1.55700，中等度腎機能障害患者で 0.80521～1.54831 及び重度腎機能障害患者で 0.88170～1.69539 であり，影響がないとした範囲内であった。腎機能障害

の重症度にかかわらず，大きな相違はみられなかった。

腎機能障害患者のファビピラビルの尿中薬物動態は，腎機能障害の重症度にかかわらず正常腎機能被験者に類似していた。

M1 の AUC_{inf}/Dose は正常腎機能被験者に比べ，中等度腎機能障害患者が約 1.9 倍高く，重度腎機能障害患者は約 5.3 倍高かった。正常腎機能被験者に対する M1 の AUC_{inf}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は，軽度腎機能障害患者では影響がないとした 0.5～2.0 の範囲内で，中等度腎機能障害患者では 1.52598～2.36551，重度腎機能障害患者では 4.27454～6.62622 であった。

M1 の C_{max}/Dose は正常腎機能被験者に比べ，重度腎機能障害患者は約 2.4 倍高かった。正常腎機能被験者に対する M1 の C_{max}/Dose の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は，重度腎機能障害患者が 1.95620～2.85332 であったが，軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者では影響がないとした 0.5～2.0 の範囲内であった。

M1 の尿への排泄は，正常腎機能被験者に比べ，中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者では減少し，軽度腎機能障害患者は同程度であった。

安全性に関しては，すべての腎機能障害患者でファビピラビルに対する忍容性は正常腎機能被験者と同じく良好であった。安全性パラメータ (有害事象，臨床検査値又は身体所見) は腎機能障害の重症度にかかわらず，大きな相違はみられなかった。これらの結果は，薬物動態で得られた結果と一致し，グループ間で大きな差はみられなかった。

本治験の結果からインフルエンザ治療薬として，腎機能障害患者ではファビピラビルの用量・用法の変更は必要ないと考えた。

2.7.6.5　JP126 試験の概要

試験名：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

2.7.6.5.1　試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	健康成人を対象に，チトクローム P-450 (CYP) 3A 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する。また，多剤・毒素排出タンパク質 (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する。加えて，ファビピラビルとトリアゾラム併用時及びファビピラビルとメトホルミン塩酸塩併用時の安全性，忍容性を検討する。主要評価項目は，トリアゾラム及びメトホルミンの薬物動態パラメータ (C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}) とする。
治験デザイン	非盲検上乗せ法
治験方法	(1) コホートの構成 以下の 2 コホートで構成し，コホート 1 では CYP3A 基質薬トリアゾラムとの薬物相互作用を，コホート 2 では MATE 基質薬メトホルミンとの薬物相互作用を評価する。 1) コホート 1： トリアゾラムは 0.25 mg を Day 1 及び Day 4 に 1 日 1 回経口投与 ファビピラビルは 1800 mg を Day 3 に 1 日 2 回，800 mg を Day 4 に 1 日 2 回経口投与 2) コホート 2： メトホルミン塩酸塩は 250 mg を Day 1 及び Day 4 に 1 日 1 回経口投与 ファビピラビルは 1800 mg を Day 3 に 1 日 2 回，800 mg を Day 4 に 1 日 2 回経口投与

項目	内容
治験方法 (続き)	[用法・用量の設定根拠] 基質薬であるトリアゾラム及びメトホルミン塩酸塩は, いずれも薬物動態が線形であることから,『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) (薬物相互作用ガイドライン) に従い，薬物動態が線形の範囲内にある投与量として臨床常用量を設定した。*In vitro* 試験成績から, ファビピラビル併用による基質薬の血漿中濃度上昇の程度は，トリアゾラムが 1.5 倍，メトホルミンが 1.25 倍と想定された。よって, 仮に本治験でファビピラビル併用により基質薬の血漿中濃度が上昇した場合でも，それぞれの用法・用量で定められた最高投与量 (トリアゾラムが 0.5 mg，メトホルミンが 1 日 2250 mg を 2～3 回に分割) での血漿中濃度を超えないと考えた。 ファビピラビルは，単回経口投与後の AUC に投与量比例性がみられず, 反復経口投与後の血漿中濃度に蓄積性がみられることから，重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) を効能とした申請用法・用量の曝露で薬物相互作用を評価するため，1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回 (1800/800 mg BID) を設定した。 申請用法・用量で想定される血漿中濃度の範囲では，ファビピラビルの薬物動態に対する食事の影響は小さく, 空腹時投与及び食後投与のいずれでも薬物相互作用の評価は可能である。食事の摂取によるトリアゾラム, メトホルミン及びファビピラビルの薬物動態の個体間変動の要因を小さくするため，空腹時投与で薬物相互作用を評価することとした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法
(続き)</td><td>
(2) 治験スケジュール
観察・検査スケジュールを以下に示した。

観察・検査スケジュール (スクリーニングから事後検査まで)
(コホート 1 及び 2 共通)
<table>
<tr><th>実施時期
項目</th><th colspan="2">治験期間</th></tr>
<tr><td></td><td>Day
-28～-2[a]</td><td>Day
-1</td><td>Day
1[b]</td><td>Day
2</td><td>Day
3</td><td>Day
4</td><td>Day
5</td><td>Follow-
up[c]</td></tr>
<tr><td colspan="2">同意取得</td><td>X</td><td>X[f]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者背景</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">身長</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">体重</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">被相互作用薬投与</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">ファビピラビル投与</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">薬物濃度測定用採血</td><td>被相互作用薬</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>ファビピラビル</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td colspan="2">臨床所見</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td colspan="2">バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td colspan="2">12 誘導心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td colspan="2">臨床検査[d]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td colspan="2">免疫学的検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">尿中薬物乱用検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">感染性疾患検査</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">有害事象</td><td></td><td></td><td>←</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>→</td></tr>
<tr><td colspan="2">入院期間[e]</td><td></td><td>←</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>→</td><td></td></tr>
</table>
治験使用薬の投与を中止した場合には臨床所見，バイタルサイン，臨床検査及び 12 誘導心電図を実施した
[a] スクリーニング期間
[b] 治験使用薬投与開始日
[c] 事後検査 (Day 11～13) 又は治験中止時に実施した
[d] 空腹時に採血した
[e] Day -1 に入院し，治験責任医師又は治験分担医師が Day 5 に行う観察，検査の結果から臨床上問題ないと判断した場合，退院とした
[f] 治験継続の意思を確認した

コホート 1 の観察・検査スケジュール詳細 (Day 1 から Day 2 まで)
<table>
<tr><th>時期
(Day, hr)
項目</th><th colspan="11">Day 1</th><th>Day 2</th></tr>
<tr><td>Pre-
dose</td><td>0[a]</td><td>0.5</td><td>1</td><td>1.5</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>12</td><td>24 (0)</td></tr>
<tr><td>トリアゾラム投与</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物濃度測定用採血</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table>
[a] トリアゾラム投与を 0 hr とした
</td></tr>
</table>

項目	内容
治験方法 (続き)	

コホート 1 の観察・検査スケジュール詳細 (Day 3 から Day 5 まで)

項目＼時期 (Day, hr)		Day 3		Day 4											Day 5
		0[a]	12	0[a]	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	13.5	24 (0)
トリアゾラム投与				X											
ファビピラビル投与		X	X	X									X		
薬物濃度測定用採血	トリアゾラム			X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
	ファビピラビル	X[b]	X[b]	X[b]		X	X	X		X	X		X[b]	X	X
臨床所見		X[b]		X[b]			X						X[b]		X
バイタルサイン		X[b]		X[b]			X			X			X[b]		X
12 誘導心電図		X[b]		X[b]			X								
臨床検査		X[b]													X

[a] 治験使用薬投与を 0 hr とした
[b] Predose とした

コホート 2 の観察・検査スケジュール詳細 (Day 1 から Day 2 まで)

項目＼時期 (Day, hr)	Day 1											Day 2
	Pre-dose	0[a]	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	24 (0)
メトホルミン塩酸塩投与		X										
薬物濃度測定用採血	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床所見	X				X						X	X
バイタルサイン	X				X						X	X
12 誘導心電図	X				X							
臨床検査												X

[a] メトホルミン塩酸塩投与を 0 hr とした

コホート 2 の観察・検査スケジュール詳細 (Day 3 から Day 5 まで)

項目＼時期 (Day, hr)		Day 3		Day 4											Day 5
		0[a]	12	0[a]	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	13.5	24 (0)
メトホルミン塩酸塩投与				X											
ファビピラビル投与		X	X	X									X		
薬物濃度測定用採血	トリアゾラム			X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
	ファビピラビル	X[b]	X[b]	X[b]	X	X	X			X	X		X[b]	X	X
臨床所見		X[b]		X[b]			X						X[b]		X
バイタルサイン		X[b]		X[b]			X						X[b]		X
12 誘導心電図		X[b]		X[b]			X								
臨床検査		X[b]													X

[a] 治験使用薬投与を 0 hr とした
[b] Predose とした

項目	内容
治験方法 (続き)	(3) 薬物濃度測定用検体の採取 コホート 1 ではトリアゾラムの薬物濃度測定用として, Day 1 及び Day 4 のトリアゾラムの投与前，投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24 時間後の 11 回，2 日間で計 22 回採血した。ファビピラビル及び主代謝物 M1 の薬物濃度測定用として，Day 3 のファビピラビルの 1 回目投与前及び投与 12 時間後 (2 回目投与前)，Day 4 のファビピラビルの 1 回目投与前，投与 1，1.5，2，4，6，12 (2 回目投与前)，13.5，24 時間後及び事後検査の 12 回採血した。 コホート 2 ではメトホルミンの薬物濃度測定用として, Day 1 及び Day 4 のメトホルミン塩酸塩の投与前，投与 1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24 時間後の 11 回，2 日間で計 22 回採血した。ファビピラビル及び M1 の薬物濃度測定用として，Day 3 のファビピラビルの 1 回目投与前及び投与 12 時間後 (2 回目投与前)，Day 4 のファビピラビルの 1 回目投与前，投与 1，1.5，2，4，6，12 (2 回目投与前)，13.5，24 時間後及び事後検査の 12 回採血した。
投与期間	トリアゾラム及びメトホルミン塩酸塩 : 合計 2 日間 (単独投与時の投与期間を 1 日，ファビピラビル併用時の投与期間を 1 日) ファビピラビル : 2 日間
診断及び主要な組入れ基準	日本人健康成人男子 (東洋系アジア人種) を対象とした。スクリーニング時に確認すべき基準を Scr，治験使用薬投与 1 日前に確認すべき基準を Day -1，治験使用薬投与直前に確認すべき基準を Day 1 とし，以下に示した。 (1) 選択基準 1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 39 歳以下の者 (Scr) 2) 性別 : 男性 (Scr) 3) BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満，かつ 55 kg 以上の者 (Scr, Day -1) 4) 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及びその他臨床所見から治験責任医師又は治験分担医師が健康であると判断した者 (Scr，Day -1) 5) 本治験の趣旨を理解した上で自主的に志願し, 自らによる文書同意の取得が可能な者 (Scr) で, 治験への参加継続の意思を確認した者 (Day -1)

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	(2) 除外基準 1) 消化器，皮膚，腎臓，肝臓，神経，血液，内分泌，癌，呼吸器，免疫，精神，循環器，又はその他の既往で，被験者の安全性，治験使用薬の薬物動態及び安全性評価に影響すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (Scr，Day -1) 2) 吸収，分布，代謝，排泄に影響する手術歴又は病状にあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (Scr，Day -1) 3) トリアゾラムにより睡眠随伴症状 (夢遊症状など) として異常行動を発現したことがある者 (Scr) 4) 乳酸アシドーシスの既往のある者 (Scr) 5) 空腹時の血糖値が施設基準値下限未満の者 (Day -1) 6) 血中尿酸値が施設基準値上限を超える者 (Scr，Day -1) 7) ヘモグロビンが施設基準値下限未満の者 (Day -1) 8) PR 間隔が 210 msec を超える者 (Scr) 9) Fridericia 補正法による QT 補正間隔 (QTcF) が 450 msec を超える者 (Scr) 10) 収縮期血圧 (臥位) が 90 mmHg 未満の者又は 140 mmHg を超える者 (Scr) 11) 拡張期血圧 (臥位) が 40 mmHg 未満の者又は 90 mmHg を超える者 (Scr) 12) トリアゾラム，メトホルミン塩酸塩に対する過敏症の既往，又は何らかの薬剤アレルギーの既往のある者 (Scr) 13) 2 年以内に薬物依存又はアルコール依存の既往，又はそれらの現病歴のある者 (Scr) 14) 尿中薬物乱用検査陽性の者 (Scr) 15) A 型肝炎に罹患中の者 (Scr) 16) 血液検査で，肝炎ウイルス (B 型又は C 型)，HIV 又は梅毒のいずれかに陽性反応を示した者 (Scr) 17) 治験使用薬投与前 2 週間以内に成分献血，4 週間以内に 200 mL 全血献血，又は 12 週間以内に 400 mL 全血献血を行った者 (Scr，Day -1) 18) ファビピラビルの投与開始から投与終了 7 日後までの間, 性交渉を行う場合は，必ずコンドームを着用，及び他のバリア法 (ペッサリーなど) と組み合わせるなどの方法で避妊すること，並びに妊婦と性交渉しないことに同意できない者 (Scr，Day -1) 19) 治験使用薬投与前 90 日以内に喫煙した者 (Scr，Day -1) 20) 治験使用薬投与前 14 日以内に何らかの薬剤 (処方薬，一般用薬及び漢方薬を含む) を服用した者 (Scr，Day -1)

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	21) 治験使用薬投与前 14 日以内に CYP3A を不可逆的に阻害又は誘導する飲食物及びサプリメント (グレープフルーツジュース，セントジョーンズワート) を摂取した者 (Scr，Day -1) 22) 治験使用薬投与前 14 日以内に何らかのワクチンを接種した者 (Scr，Day -1) 23) 遺伝性キサンチン尿症の者 (Scr) 24) 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がある者 (Scr) 25) 核酸検出検査又は抗原検査で新型コロナウイルス又はインフルエンザウイルス陽性の者 (Day -1) 26) 過去にファビピラビルを投与された者 (Scr) 27) 治験使用薬投与前 120 日以内に他の治験薬を投与された者 (Scr，Day -1) 28) 治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断した者 (Scr，Day -1，Day 1)
被験者数	計画時：組入れ被験者数：各コホート 12 名，合計 24 名 解析時：組入れ被験者数：各コホート 12 名，合計 24 名 [被験者数の設定根拠] (1) コホート 1 実施可能性及び被験者の脱落可能性を考慮して，目標とする被験者数を 10 名，組入れ被験者数を 12 名とした。 被験者を 10 名，トリアゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の個体内変動係数を 26%，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 (併用時/単独時) を *in vitro* 試験成績に基づき 1.5 (弱い阻害薬に該当) と仮定した。本仮定をもとに，モンテカルロシミュレーション (1000 回) により予測したこれらのパラメータの幾何平均比の 90%信頼区間は 1.28 から 1.79 であり，信頼区間の上限は，薬物相互作用ガイドラインに示された弱い阻害薬の範囲の上限である 2 を超えないことを確認できるため，本被験者数を妥当と考えた。

項目	内容
被験者数 (続き)	(2) コホート 2 実施可能性及び被験者の脱落可能性を考慮して，目標とする被験者数を 10 名，組入れ被験者数を 12 名とした。 被験者を 10 名，メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} の個体内変動係数を 29%，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 (併用時/単独時) を *in vitro* 試験成績に基づき 1.25 (弱い阻害薬に該当) と仮定した。本仮定をもとに，モンテカルロシミュレーション (1000 回) により予測したこれらのパラメータの幾何平均比の 90%信頼区間は 1.05 から 1.51 であり，信頼区間の上限は，薬物相互作用ガイドラインに示された弱い阻害薬の範囲の上限である 2 を超えないことを確認できるため，本被験者数を妥当と考えた。
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，製造番号	(1) 被験薬 T-705a 錠 200 mg (製造番号：XD515F200) (2) 被相互作用薬 (実施医療機関が準備した医療用医薬品) コホート 1：ハルシオン 0.25 mg 錠 コホート 2：メトグルコ錠 250 mg (3) 用量及び投与方法 コホート 1 では，トリアゾラムは 0.25 mg を Day 1 及び Day 4 に 1 日 1 回，ファビピラビルは 1800 mg を Day 3 に 1 日 2 回，800 mg を Day 4 に 1 日 2 回で経口投与した。コホート 2 では，メトホルミン塩酸塩は 250 mg を Day 1 及び Day 4 に 1 日 1 回，ファビピラビルは 1800 mg を Day 3 に 1 日 2 回，800 mg を Day 4 に 1 日 2 回で経口投与した。投与時には 240 mL (被験薬と被相互作用薬の併用時も総量として 240 mL) の水とともに経口投与した。Day 1 及び Day 4 の併用投与は，10 時間以上の絶食後とし，投与後 4 時間以内の食事摂取を禁止した。それ以外の投与は，食後 1 時間以上経過後とし，投与後 2 時間以内の食事摂取を禁止した。ファビピラビルの投与は，12 時間間隔とした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>(1) 薬物動態
被相互作用薬 (トリアゾラム及びメトホルミン) 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 (ファビピラビル併用時/単独投与時) 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判断した。

(2) 安全性
治験責任医師又は治験分担医師は，有害事象の程度，グレード及び因果関係を判定した。
症状の程度は，「症状の程度の判定基準」を参考に「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で判定した。
有害事象のグレードは，「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版，2022 年 9 月 1 日版」を参考に「グレード 1」～「グレード 5」までの 5 段階で判定した。グレード基準に該当する項目がない場合は，「有害事象のグレードの判定基準」を参考にグレードを分類した。グレード分類は，「軽度」を「グレード 1」，「中等度」を「グレード 2」，「重度」を「グレード 3」，「生命を脅かす又は機能不全となる」を「グレード 4」，「死亡」を「グレード 5」とした。
治験使用薬との因果関係は，「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に，「関係あり」，「関係なし」の 2 段階で判定した。

症状の程度の判定基準
<table><tr><th colspan="2">分類</th><th rowspan="2">基準</th></tr><tr><th>英語</th><th>日本語</th></tr><tr><td>Mild</td><td>軽度</td><td>治験の継続が可能であり，日常生活を行う上で支障はない程度</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>中等度</td><td>日常生活を行う上で支障をきたすが，機能不全にまでは至らない程度</td></tr><tr><td>Severe</td><td>重度</td><td>日常生活に支障をきたす程度の永続的機能不全に陥るおそれがあり，かつ医学的な処置を必須とする程度</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
有害事象のグレードの判定基準
<table>
<tr><th>程度</th><th>グレード</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>軽度</td><td>グレード 1</td><td>症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>グレード 2</td><td>最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 [a]</td></tr>
<tr><td rowspan="3">重度</td><td>グレード 3</td><td>重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限 [b]</td></tr>
<tr><td>グレード 4</td><td>生命を脅かす；緊急処置を要する</td></tr>
<tr><td>グレード 5</td><td>有害事象による死亡</td></tr>
</table>
[a] 身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL) とは，食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などをさす
[b] 身の回りの日常生活動作 (self care ADL) とは，入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態をさす

有害事象の因果関係の判定基準
<table>
<tr><th colspan="2">分類</th><th rowspan="2">基準</th></tr>
<tr><th>英語</th><th>日本語</th></tr>
<tr><td>Unrelated</td><td>関係なし</td><td>時間的に治験使用薬との関係がないこと
治験使用薬以外の要因であることが明確であること</td></tr>
<tr><td>Related</td><td>関係あり</td><td>時間的に治験使用薬との関係が否定できないこと
治験使用薬以外の要因であることが明確でないこと</td></tr>
</table>
本治験では，以下の有害事象を重要な有害事象と定義した。
・重篤な有害事象
・投与中止の理由となった有害事象
・グレード 2 以上かつ処置ありの有害事象
</td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>
(1) 薬物動態
治験使用薬を 1 回以上投与し，治験使用薬投与開始後に薬物濃度測定用の採血が 1 点以上ある被験者による集団を薬物解析対象集団とした。
1) コホート 1 で，トリアゾラムの Day 1 及び Day 4 の血漿中濃度を経時的に示した。モデルに依存しない解析法を用いて，Day 1 及び Day 4 のトリアゾラムの C_{max}，t_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{inf}，AUC_{0-t}/AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，Vd/F，MRT を算出し，要約統計量を示した。薬物動態パラメータを算出する対象は，投与前に 1 点，t_{max} 付近に 2 点，消失過程で 3 点，計 6 点以上採血されている被験者とした。
2) コホート 1 で，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%信頼区間を算出した。
3) コホート 2 で，メトホルミンの Day 1 及び Day 4 の血漿中濃度を経時的に示した。モデルに依存しない解析法を用いて，Day 1 及び Day 4 のメトホルミンの C_{max}，t_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{inf}，AUC_{0-t}/AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F，Vd/F，MRT を算出し，要約統計量を示した。薬物動態パラメータを算出する対象は 1) と同様とした。
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計方法 (続き)	4) コホート 2 で, 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%信頼区間を算出した。 5) コホートごとに，ファビピラビル及び M1 の Day 3～5 の血漿中濃度を経時的に示した。モデルに依存しない解析法を用いて，Day 4 のファビピラビル及び M1 の C_{max}，t_{max}，AUC_{0-t} (1 回目投与のみ) を算出し，コホートごとに要約統計量を示した。 (2) 安全性 治験使用薬を 1 回以上投与し, 経過が観察された被験者による集団を安全性解析対象集団とした。 1) 有害事象を MedDRA Ver.25.1 で読み替え，コホートごとに，有害事象全体，SOC 別，HLGT 別 (SOC が臨床検査の場合) 及び PT 別の有害事象発現者数，発現率 (%) 及び発現件数を因果関係別 (全体及び因果関係あり) に示した。因果関係の内訳については，トリアゾラム又はメトホルミンとの因果関係あり，ファビピラビルとの因果関係ありの 2 項目とした。更に，程度別，発現時期別に集計し，発現率 (%) を算出した。 2) 臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について，コホートごとに，測定時期別 (単独投与時と併用時) の要約統計量を示した。
治験期間	約 1 ヵ月間 最初の被験者の同意取得日：2023 年 3 月 30 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2023 年 4 月 27 日
実施医療機関	医療法人社団信濃会　信濃坂クリニック

2.7.6.5.2　試験成績

2.7.6.5.2.1　対象患者

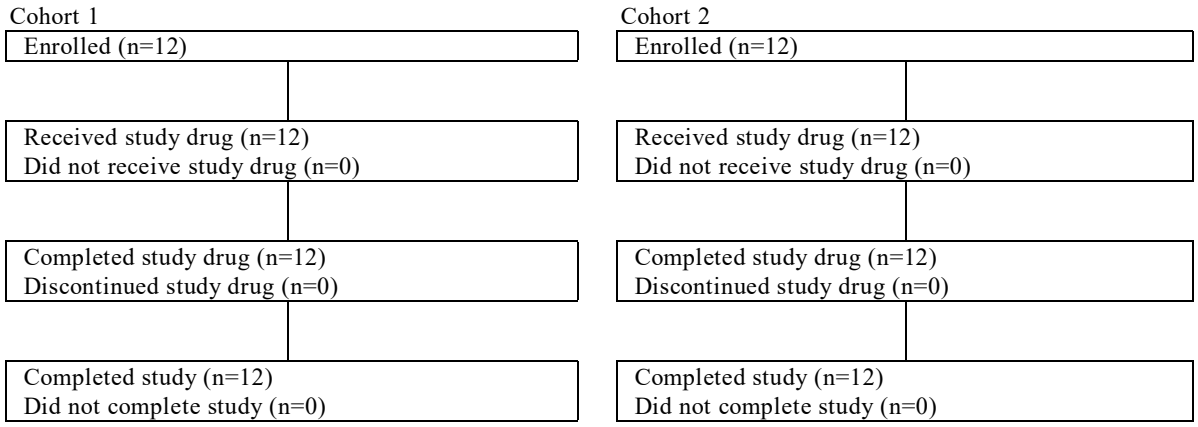
(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

被験者本人から文書による治験参加同意を取得した後，スクリーニング検査を 66 名に実施した。スクリーニング検査で適格と判定された被験者のうち，治験使用薬投与開始 1 日前に参加継続を確認した 24 名 (各コホート 12 名) を治験に組み入れた。

コホート 1，コホート 2 とも，中止した被験者はなく，すべての被験者が治験使用薬投与を完了し，治験を完了した。

図 2.7.6.5-1 被験者の内訳



Cohort 1, assessment of drug-drug interaction between triazolam and favipiravir
Cohort 2, assessment of drug-drug interaction between metformin and favipiravir

(2)　薬物動態解析対象集団の構成

薬物動態解析対象集団の構成を図 2.7.6.5-2 に示した。

治験使用薬を投与した被験者 24 名 (各コホート 12 名) すべてを薬物動態解析対象集団とした。

図 2.7.6.5-2 薬物動態解析対象集団の構成

Number of subjects enrolled	
Cohort	n
1	12
2	12

Number of subjects included in pharmacokinetic analysis population	
Cohort	n
1	12
2	12

Number of subjects excluded from pharmacokinetic analysis population	
Cohort	n
1	0
2	0

Cohort 1, assessment of drug-drug interaction between triazolam and favipiravir
Cohort 2, assessment of drug-drug interaction between metformin and favipiravir

(3) 安全性解析対象集団の構成

安全性解析対象集団の構成を図 2.7.6.5-3 に示した。

治験に組み入れた被験者 24 名 (各コホート 12 名) すべてを安全性解析対象集団とした。

図 2.7.6.5-3 安全性解析対象集団の構成

Number of subjects enrolled	
Cohort	n
1	12
2	12

Number of subjects included in safety analysis population	
Cohort	n
1	12
2	12

Number of subjects excluded from safety analysis population	
Cohort	n
1	0
2	0

Cohort 1, assessment of drug-drug interaction between triazolam and favipiravir
Cohort 2, assessment of drug-drug interaction between metformin and favipiravir

(4) 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を表 2.7.6.5-2 に示した。

各コホートに組み入れた被験者の集団と薬物動態解析対象集団は同一であった。

コホート 1 の薬物動態解析対象集団は，すべて男性で，年齢 (平均±標準偏差，以下同様) は，27.5±6.2 歳，身長は 170.6±4.1 cm，体重は 67.1±7.2 kg，BMI は 23.1±2.7 kg/m^2 であった。また，コホート 2 の薬物動態解析対象集団は，すべて男性で，年齢は，27.3±5.2 歳，身長は 173.1±5.5 cm，体重は 71.9±10.9 kg，BMI は 23.9±2.7 kg/m^2 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，コホート 1 及びコホート 2 で同様であり，2019 年の国民健康・栄養調査での 20～30 歳台の健康成人男子の身長，体重及び BMI と同様であった。

表 2.7.6.5-2 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性
(治験に組み入れた被験者及び薬物動態解析対象集団)

		Enrolled subjects		Pharmacokinetic analysis population	
Trait		Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2
n		12	12	12	12
Sex	Male	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Age (years)	n	12	12	12	12
	Mean	27.5	27.3	27.5	27.3
	SD	6.2	5.2	6.2	5.2
	Median	27.0	27.0	27.0	27.0
	Min	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]
	Max	3[redacted]	3[redacted]	3[redacted]	3[redacted]
Height (cm)	n	12	12	12	12
	Mean	170.6	173.1	170.6	173.1
	SD	4.1	5.5	4.1	5.5
	Median	171.9	172.2	171.9	172.2
	Min	16[redacted].7	16[redacted].2	16[redacted].7	16[redacted].2
	Max	17[redacted].5	18[redacted].8	17[redacted].5	18[redacted].8
Weight (kg)	n	12	12	12	12
	Mean	67.1	71.9	67.1	71.9
	SD	7.2	10.9	7.2	10.9
	Median	63.1	74.4	63.1	74.4
	Min	5[redacted].0	5[redacted].3	5[redacted].0	5[redacted].3
	Max	7[redacted].9	8[redacted].6	7[redacted].9	8[redacted].6
BMI (kg/m^2)	n	12	12	12	12
	Mean	23.1	23.9	23.1	23.9
	SD	2.7	2.7	2.7	2.7
	Median	22.9	24.9	22.9	24.9
	Min	18.9	19.1	18.9	19.1
	Max	27.2	28.0	27.2	28.0
CL_{cr} (mL/min)	n	12	12	12	12
	Mean	131.8	133.5	131.8	133.5
	SD	22.5	20.2	22.5	20.2
	Median	129.9	133.5	129.9	133.5
	Min	101.1	106.8	101.1	106.8
	Max	174.0	165.9	174.0	165.9
Medical history	No	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
	Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Screening measurement of height is used as baseline.
Day -1 measurement of weight is used as baseline.
For creatinine used to calculate CL_{cr}, Day -1 measurement is used as baseline.

2.7.6.5.2.2　薬物動態の評価

(1) トリアゾラム (コホート 1)

1) トリアゾラムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

トリアゾラムの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-3 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 (Day 1) 及びファビピラビル併用時 (Day 4) とも，t_{max} (中央値) を 1.0 時間としてピークに達した。その後，トリアゾラムの平均血漿中濃度は経時的に低下し，いずれの投与でも最終採血ポイントである投与 24 時間後までにほぼ消失した。

トリアゾラム単独投与時 (Day 1) 及びファビピラビル併用時 (Day 4) のトリアゾラムの C_{max} [幾何平均 (変動係数)，以下同様] はそれぞれ 2.4 (44.7%) 及び 2.7 (64.1%) ng/mL であり，トリアゾラム単独投与時に比べてファビピラビル併用時でわずかに高かった。トリアゾラムの $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 11.6 (36.0%) 及び 11.7 (29.9%) ng·hr/mL，AUC_{inf} はそれぞれ 11.7 (37.3%) 及び 11.8 (30.5%) ng·hr/mL であり，トリアゾラム単独投与時とファビピラビル併用時で同様であった。$t_{1/2}$ (平均±標準偏差) はそれぞれ 3.5±0.6 及び 3.5±0.4 時間であり，トリアゾラム単独投与時とファビピラビル併用時で同様であった。

図 2.7.6.5-4 トリアゾラムの平均血漿中濃度推移

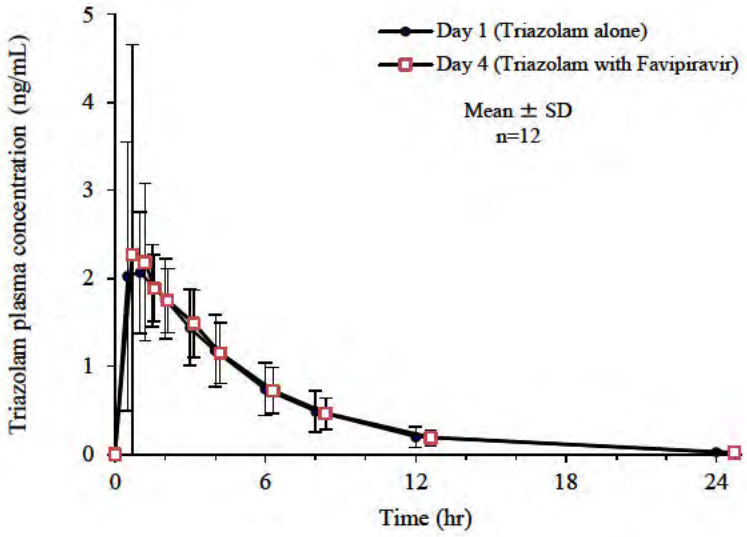


表 2.7.6.5-3 トリアゾラムの薬物動態パラメータ

PK parameter	Statistic	Day 1 (Triazolam alone)	Day 4 (Triazolam with favipiravir)
C_{max}	n	12	12
(ng/mL)	Mean	2.6	3.1
	SD	1.2	2.0
	Geo. mean	2.4	2.7
	CV (%)	44.7	64.1
	SE	0.3	0.6
	Median	2.1	2.4
	Min	1.52	1.69
	Max	5.73	8.35
t_{max}	n	12	12
(hr)	Mean	1.1	1.4
	SD	0.6	0.9
	SE	0.2	0.3
	Median	1.0	1.0
	Min	0.5	0.5
	Max	2	3
AUC_{0-t}	n	12	12
(ng·hr/mL)	Mean	12.2	12.2
	SD	4.4	3.7
	Geo. mean	11.6	11.7
	CV (%)	36.0	29.9
	SE	1.3	1.1
	Median	11.3	12.1
	Min	6.8	6.0
	Max	24.0	20.0
AUC_{inf}	n	12	12
(ng·hr/mL)	Mean	12.4	12.3
	SD	4.6	3.8
	Geo. mean	11.7	11.8
	CV (%)	37.3	30.5
	SE	1.3	1.1
	Median	11.4	12.2
	Min	6.7	5.8
	Max	24.7	20.4
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	n	12	12
	Mean	0.995	0.993
	SD	0.015	0.010
	SE	0.004	0.003
	Median	0.992	0.991
	Min	0.973	0.981
	Max	1.027	1.023
$t_{1/2}$	n	12	12
(hr)	Mean	3.5	3.5
	SD	0.6	0.4
	SE	0.2	0.1
	Median	3.5	3.6
	Min	2.5	2.6
	Max	4.8	4.2
CL/F	n	12	12
(L/hr)	Mean	22.4	22.3
	SD	7.2	7.8
	SE	2.1	2.3
	Median	21.9	20.6
	Min	10.1	12.3
	Max	37.5	42.7

表 2.7.6.5-3 トリアゾラムの薬物動態パラメータ (続き)

PK parameter	Statistic	Day 1 (Triazolam alone)	Day 4 (Triazolam with favipiravir)
Vd/F (L)	n	12	12
	Mean	108	109
	SD	26	24
	SE	7	7
	Median	103	105
	Min	70	74
	Max	174	162
MRT (hr)	n	12	12
	Mean	5.0	4.9
	SD	1.0	0.8
	SE	0.3	0.2
	Median	4.8	5.0
	Min	3.4	3.8
	Max	6.5	6.0

2) 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

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%信頼区間を表 2.7.6.5-4 に示した。

トリアゾラム単独投与時 (Day 1) に対するファビピラビル併用時 (Day 4) のトリアゾラムの C_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%信頼区間) は，それぞれ 1.120 (0.886～1.416)，1.005 (0.907～1.114) 及び 1.007 (0.908～1.116) であった。

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がないと判断する基準 (幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80～1.25) に対し，トリアゾラムの C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間の上限は基準をわずかに上回り，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} では基準内であった。

表 2.7.6.5-4 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

Parameters	n	Geometric mean		Geometric mean ratio[a]	90% Confidence interval
		Triazolam with favipiravir	Triazolam alone		
C_{max} (ng/mL)	12	2.7	2.4	1.120	(0.886, 1.416)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12	11.7	11.6	1.005	(0.907, 1.114)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	11.8	11.7	1.007	(0.908, 1.116)

Geometric mean, geometric least-squares mean from the mixed model
Treatment: oral triazolam 0.25 mg once daily on Day 1 and Day 4, and oral favipiravir 1800 mg BID on Day 3 followed by 800 mg BID on Day 4
[a] Geometric mean ratio, Triazolam with favipiravir (Day 4)/Triazolam alone (Day 1)

(2) メトホルミン塩酸塩 (コホート 2)

1) メトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

メトホルミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-5 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-5 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 (Day 1) 及びファビピラビル併用時 (Day 4) とも，t_{max} (中央値) を 2.5 時間及び 2.3 時間としてピークに達した。その後，メトホルミンの平均血漿中濃度は経時的に低下し，いずれの投与でも最終採血ポイントである投与 24 時間後までにほぼ消失した。メトホルミンの平均血漿中濃度

推移は，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ほぼ同様であった。

メトホルミン塩酸塩単独投与時 (Day 1) 及びファビピラビル併用時 (Day 4) のメトホルミンの C_{max} [幾何平均 (変動係数)，以下同様] はそれぞれ 648 (21.4%) 及び 623 (28.7%) ng/mL，AUC_{0-t} はそれぞれ 3911 (15.5%) 及び 3966 (24.3%) ng·hr/mL，AUC_{inf} はそれぞれ 3954 (15.5%) 及び 4016 (24.1%) ng·hr/mL であり，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同様であった。$t_{1/2}$ (平均±標準偏差) はそれぞれ 3.6±0.3 及び 3.7±0.4 時間であり，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同様であった。

図 2.7.6.5-5 メトホルミンの平均血漿中濃度推移

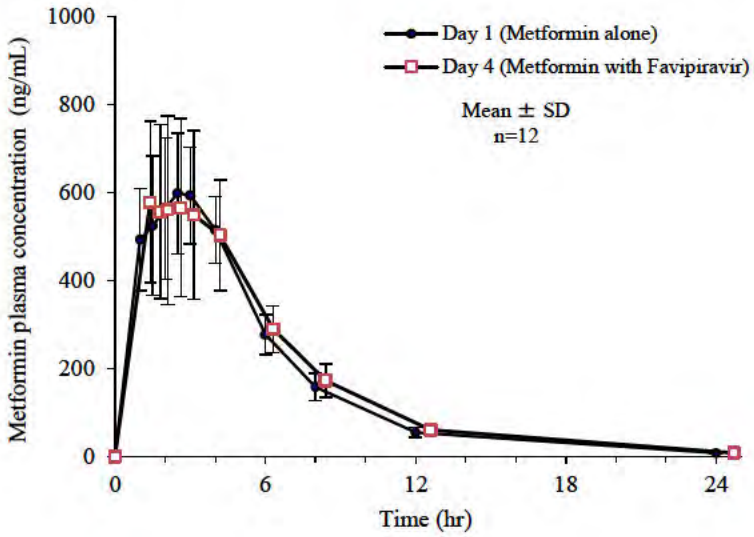


表 2.7.6.5-5 メトホルミンの薬物動態パラメータ

PK parameter	Statistic	Day 1 (Metformin alone)	Day 4 (Metformin with favipiravir)
C_{max} (ng/mL)	n	12	12
	Mean	660	648
	SD	141	186
	Geo. mean	648	623
	CV (%)	21.4	28.7
	SE	41	54
	Median	598	653
	Min	511	347
	Max	951	1080
t_{max} (hr)	n	12	12
	Mean	2.6	2.2
	SD	0.9	0.9
	SE	0.3	0.3
	Median	2.5	2.3
	Min	1	1
	Max	4	4

表 2.7.6.5-5 メトホルミンの薬物動態パラメータ (続き)

PK parameter	Statistic	Day 1 (Metformin alone)	Day 4 (Metformin with favipiravir)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	n	12	12
	Mean	3954	4082
	SD	611	993
	Geo. mean	3911	3966
	CV (%)	15.5	24.3
	SE	177	287
	Median	3922	4236
	Min	2884	2244
	Max	5162	6229
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	n	12	12
	Mean	3998	4131
	SD	619	998
	Geo. mean	3954	4016
	CV (%)	15.5	24.1
	SE	179	288
	Median	3974	4297
	Min	2915	2285
	Max	5229	6281
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	n	12	12
	Mean	0.989	0.988
	SD	0.002	0.004
	SE	0.001	0.001
	Median	0.988	0.988
	Min	0.986	0.981
	Max	0.994	0.993
$t_{1/2}$ (hr)	n	12	12
	Mean	3.6	3.7
	SD	0.3	0.4
	SE	0.1	0.1
	Median	3.7	3.8
	Min	3.0	3.2
	Max	4.3	4.4
CL/F (L/hr)	n	12	12
	Mean	64.0	64.2
	SD	10.3	17.9
	SE	3.0	5.2
	Median	62.9	58.2
	Min	47.8	39.8
	Max	85.8	109.4
Vd/F (L)	n	12	12
	Mean	335	348
	SD	60	112
	SE	17	32
	Median	331	341
	Min	229	188
	Max	451	638
MRT (hr)	n	12	12
	Mean	5.4	5.5
	SD	0.3	0.3
	SE	0.1	0.1
	Median	5.3	5.6
	Min	4.9	5.0
	Max	5.8	6.0

2) 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

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%信頼区間を表 2.7.6.5-6 に示した。

メトホルミン塩酸塩単独投与時 (Day 1) に対するファビピラビル併用時 (Day 4) の C_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%信頼区間) は, それぞれ 0.962 (0.865～1.069), 1.014 (0.943～1.091) 及び 1.016 (0.946～1.091) であった。

メトホルミンの C_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間は, 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がないと判断する基準 (幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80～1.25) の範囲内であった。

表 2.7.6.5-6 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

Parameters	n	Geometric mean		Geometric mean ratio[a]	90% Confidence interval
		Metformin with favipiravir	Metformin alone		
C_{max} (ng/mL)	12	622.9	647.8	0.962	(0.865, 1.069)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12	3966.2	3910.6	1.014	(0.943, 1.091)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	4016.0	3953.8	1.016	(0.946, 1.091)

Geometric mean, geometric least-squares mean from the mixed model
Treatment: oral metformin 250 mg once daily on Day 1 and Day 4, and oral favipiravir 1800 mg BID on Day 3 followed by 800 mg BID on Day 4
[a] Geometric mean ratio, Metformin with favipiravir (Day 4)/Metformin alone (Day 1)

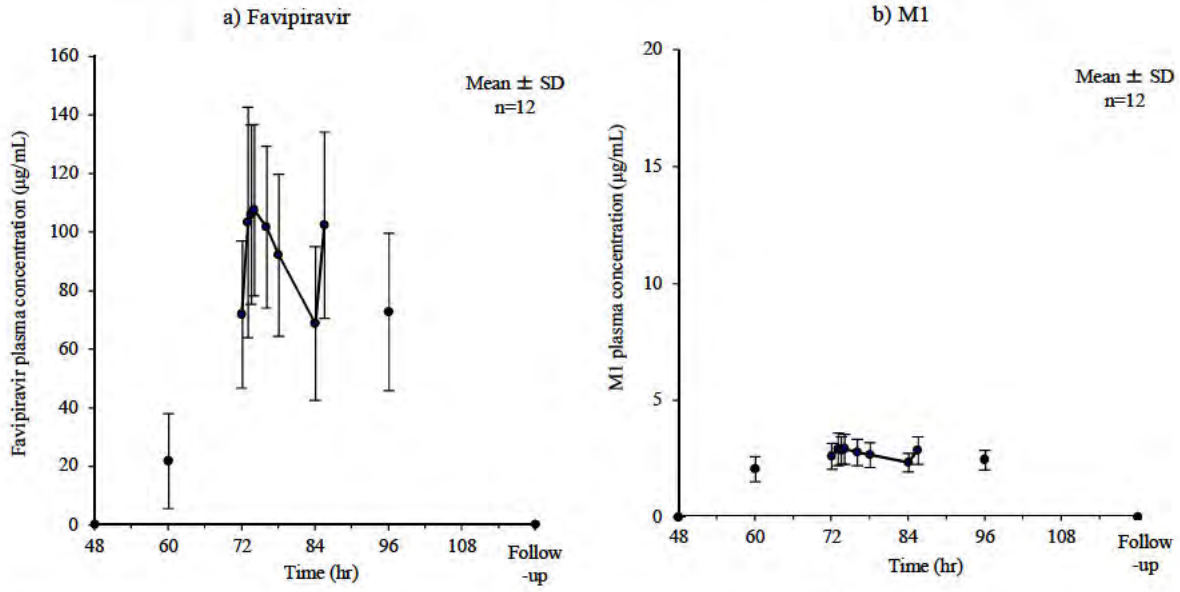
(3) ファビピラビル (コホート 1 及びコホート 2)

コホート 1 のファビピラビル及び M1 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-6 に, 薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-7 に示した。また, コホート 2 のファビピラビル及び M1 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-7 に, 薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-8 に示した。

コホート 1 のトリアゾラム併用時 (Day 4) では, ファビピラビルの平均血漿中濃度は t_{max} (中央値) を 2.0 時間として, M1 の平均血漿中濃度は t_{max} (中央値) を 1.5 時間としてピークに達した。ファビピラビルの C_{max} [幾何平均 (変動係数), 以下同様] は, 107.39 (28.6%) μg/mL, AUC_{0-t} は 1035.98 (32.2%) μg·hr/mL, M1 の C_{max} は 2.98 (22.7%) μg/mL, AUC_{0-t} は 31.98 (18.7%) μg·hr/mL であった。

コホート 2 のメトホルミン塩酸塩併用時 (Day 4) では, ファビピラビル及び M1 の平均血漿中濃度はいずれも t_{max} (中央値) を 1.5 時間としてピークに達した。ファビピラビルの C_{max} [幾何平均 (変動係数), 以下同様] は 107.01 (26.9%) μg/mL, AUC_{0-t} は 961.23 (27.9%) μg·hr/mL, M1 の C_{max} は 3.49 (15.6%) μg/mL, AUC_{0-t} は 35.43 (16.9%) μg·hr/mL であった。

図 2.7.6.5-6 ファビピラビル及び M1 の平均血漿中濃度推移 (コホート 1)



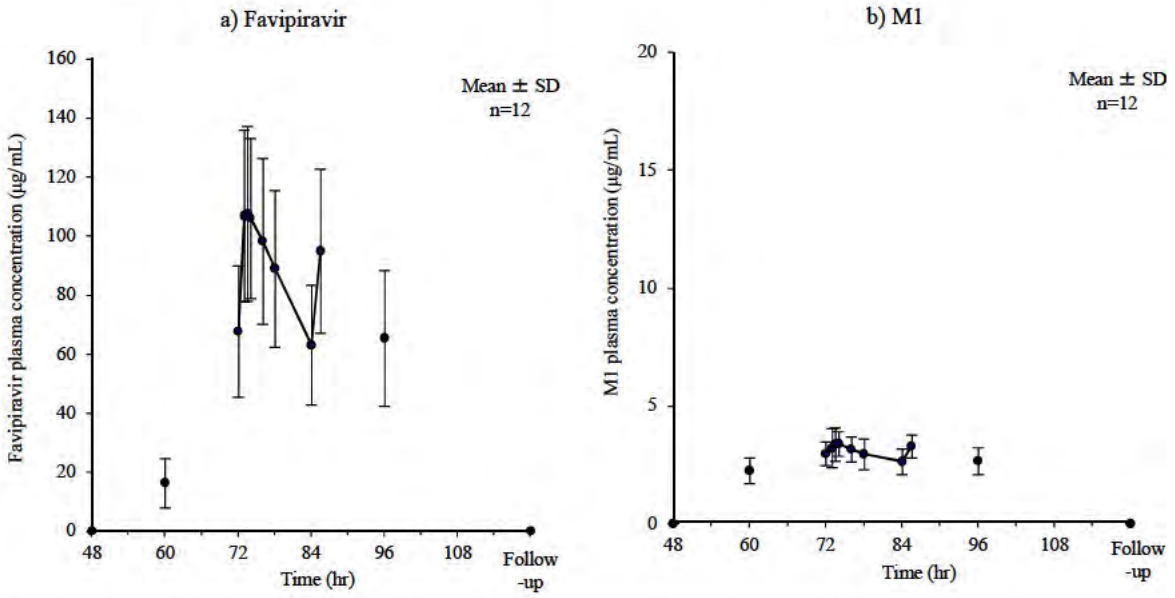
Favipiravir administration was started on Day 3, and the starting point of x-axis was set at 48 hours.

表 2.7.6.5-7 Day 4 のファビピラビル及び M1 の薬物動態パラメータ (コホート 1)

PK parameter	Statistic	Favipiravir	M1
C_{max} (μg/mL)	n	12	12
	Mean	111.59	3.05
	SD	31.96	0.69
	Geo. mean	107.39	2.98
	CV (%)	28.6	22.7
	SE	9.22	0.20
	Median	115.00	3.01
	Min	64.5	1.87
	Max	181	3.93
t_{max} (hr)	n	12	12
	Mean	1.8	1.6
	SD	0.9	0.8
	SE	0.3	0.2
	Median	2.0	1.5
	Min	1	1
	Max	4	4
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	n	11[a]	11[a]
	Mean	1088.03	32.54
	SD	350.13	6.07
	Geo. mean	1035.98	31.98
	CV (%)	32.2	18.7
	SE	105.57	1.83
	Median	1098.36	32.37
	Min	562.72	20.91
	Max	1842.40	40.90

[a] n=11 due to no distinct terminal phase being observed in one subject.

図 2.7.6.5-7 ファビピラビル及び M1 の平均血漿中濃度推移 (コホート 2)



Favipiravir administration was started on Day 3, and the starting point of x-axis was set at 48 hours.

表 2.7.6.5-8 Day 4 のファビピラビル及び M1 の薬物動態パラメータ (コホート 2)

PK parameter	Statistic	Favipiravir	M1
C_{max} (μg/mL)	n	12	12
	Mean	110.98	3.53
	SD	29.89	0.55
	Geo. mean	107.01	3.49
	CV (%)	26.9	15.6
	SE	8.63	0.16
	Median	111.50	3.45
	Min	62.5	2.46
	Max	145	4.39
t_{max} (hr)	n	12	12
	Mean	1.6	1.4
	SD	0.9	0.4
	SE	0.2	0.1
	Median	1.5	1.5
	Min	1	1
	Max	4	2
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	n	11[a]	12
	Mean	1001.45	35.89
	SD	279.53	6.06
	Geo. mean	961.23	35.43
	CV (%)	27.9	16.9
	SE	84.28	1.75
	Median	1032.22	34.75
	Min	506.77	26.14
	Max	1299.71	46.47

[a] n=11 due to no distinct terminal phase being observed in one subject.

2.7.6.5.2.3 安全性の評価

(1) 曝露量

コホート 1，コホート 2 とも，すべての被験者が計画どおりに治験使用薬を服用した。コホート 1 では，1 名当たりのトリアゾラムの総投与量は 0.5 mg，ファビピラビルの総投与量は 5200 mg であった。コホート 2 では，1 名当たりのメトホルミン塩酸塩の総投与量は 500 mg，ファビピラビルの総投与量は 5200 mg であった。

(2) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.5-9 に示した。

本治験では，コホート 1，コホート 2 とも，死亡を含む重篤な有害事象及び重要な有害事象は発現しなかった。

コホート 1 では，Day 1 のトリアゾラム投与後から Day 3 のファビピラビル 1 回目投与前まで (トリアゾラム単独投与時) の有害事象発現率は 33.3% (4/12 名)，Day 3 のファビピラビル 1 回目投与後から Day 4 のトリアゾラムとファビピラビルの併用投与前まで (ファビピラビル単独投与時) には有害事象の発現はなく，Day 4 のトリアゾラムとファビピラビルの併用投与後から事後検査まで [トリアゾラムとファビピラビルの併用投与時 (退院後含む)] の有害事象発現率は 91.7% (11/12 名) であった。

コホート 2 では，Day 1 のメトホルミン塩酸塩投与後から Day 3 のファビピラビル 1 回目投与前まで (メトホルミン塩酸塩単独投与時) 及び Day 3 のファビピラビル 1 回目投与後から Day 4 のトリアゾラムとファビピラビルの併用投与前まで (ファビピラビル単独投与時) には有害事象の発現はなく，Day 4 のメトホルミン塩酸塩とファビピラビルの併用投与後から事後検査まで [メトホルミン塩酸塩とファビピラビルの併用投与時 (退院後含む)] の有害事象発現率は 91.7% (11/12 名) であった。

表 2.7.6.5-9 有害事象の簡潔な要約

Cohort 1 (n=12)

Event	Relationship to study drug	Triazolam alone[a]	Favipiravir alone[b]	Triazolam with favipiravir[c]
Total adverse events	All (including unrelated)	4 (33.3), 4	0 (0%)	11 (91.7), 20
	Related to triazolam	4 (33.3), 4	0 (0%)	5 (41.7), 8
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	11 (91.7), 14
Deaths	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to triazolam	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	0 (0%)
Serious adverse events excluding deaths	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to triazolam	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	0 (0%)
Other significant adverse events[d]	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to triazolam	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	0 (0%)
Adverse events leading to study drug discontinuation	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to triazolam	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	0 (0%)

表 2.7.6.5-9 有害事象の簡潔な要約 (続き)

Cohort 2 (n=12)

Event	Relationship to study drug	Metformin alone[e]	Favipiravir alone[b]	Metformin with favipiravir[c]
Total adverse events	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	11 (91.7), 12
	Related to metformin	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3), 1
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	11 (91.7), 12
Deaths	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to metformin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	0 (0%)
Serious adverse events excluding deaths	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to metformin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	0 (0%)
Other significant adverse events[d]	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to metformin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	0 (0%)
Adverse events leading to study drug discontinuation	All (including unrelated)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to metformin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Related to favipiravir	-	0 (0%)	0 (0%)

Number of subjects with at least one adverse event (%), number of adverse events.
Incidence (%) = Number of subjects with at least one adverse event / n × 100.
[a] After administration of triazolam on Day 1, until the first administration of favipiravir on Day 3.
[b] After the first administration of favipiravir on Day 3, until concomitant administration on Day 4.
[c] After concomitant administration on Day 4, until follow-up (Day 11 to Day 13).
[d] Excluding serious adverse events.
[e] After administration of metformin on Day 1, until the first administration of favipiravir on Day 3.

【添付資料 5.3.3.4.1 の Table 12.2.1-1 より抜粋，改変】

(3) 程度別・因果関係別有害事象

程度別・因果関係別有害事象を表 2.7.6.5-10 に示した。

コホート 1 では，有害事象が 91.7% (11/12 名，24 件) 発現し，トリアゾラムとの因果関係が関係ありと判断された有害事象は 50.0% (6/12 名，12 件)，ファビピラビルとの因果関係が関係ありと判断された有害事象は 91.7% (11/12 名，14 件) 発現した。発現した有害事象のうち，3 件がトリアゾラム及びファビピラビルの両方に対して因果関係が関係ありと判断された有害事象であった。トリアゾラムとの因果関係が関係ありと判断された有害事象の内訳は，傾眠が 6 名 9 件，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少及び赤血球数減少が 1 名に各 1 件であった。ファビピラビルとの因果関係が関係ありと判断された有害事象の内訳は，血中尿酸増加が 11 名 11 件，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少及び赤血球数減少が 1 名に各 1 件であった。なお，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少及び赤血球数減少の各 1 件は，トリアゾラム及びファビピラビルの両方に対して因果関係が関係ありと判断された有害事象であった。

コホート 2 では，有害事象が 91.7% (11/12 名，12 件) 発現し，メトホルミン塩酸塩との因果関係が関係ありと判断された有害事象は 8.3% (1/12 名，1 件)，ファビピラビルとの因果関係が関係ありと判断された有害事象は 91.7% (11/12 名，12 件) 発現した。発現した有害事象はすべて治験使用薬との因果関係が関係ありと判断され，そのうちの 1 件はメトホルミン塩酸塩及びファビピラビルの両方に対して因果関係が関係ありと判断された有害事象であった。メトホルミン塩酸塩との因果関係が関係ありと判断された有害事象は下痢で，1 名 1 件に発現した。ファビピラビルとの因果関係が関係ありと判断された有害事象の内訳は，血中尿酸増加が 11 名 11 件，下痢が 1 名 1 件であった。なお，下痢は，メトホルミ

ン塩酸塩及びファビピラビルの両方に対して因果関係が関係ありと判断された有害事象であった。

コホート 1，コホート 2 とも，発現した有害事象の程度はすべて軽度であった。

表 2.7.6.5-10 程度別・因果関係別有害事象

Cohort 1 (n=12)

SOC, HLGT	Mild			Moderate			Severe		
PT	All (including unrelated)	Related to triazolam	Related to favipiravir	All (including unrelated)	Related to triazolam	Related to favipiravir	All (including unrelated)	Related to triazolam	Related to favipiravir
全体	11 (91.7), 24	6 (50.0), 12	11 (91.7), 14						
臨床検査	11 (91.7), 14	1 (8.3), 3	11 (91.7), 14						
血液学的検査 (血液型検査を含む)	1 (8.3), 3	1 (8.3), 3	1 (8.3), 3						
ヘマトクリット減少	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1						
ヘモグロビン減少	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1						
赤血球数減少	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1						
代謝，栄養学的および血液ガス検査	11 (91.7), 11		11 (91.7), 11						
血中尿酸増加	11 (91.7), 11		11 (91.7), 11						
神経系障害	6 (50.0), 9	6 (50.0), 9							
傾眠	6 (50.0), 9	6 (50.0), 9							
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (8.3), 1								
上気道の炎症	1 (8.3), 1								

Cohort 2 (n=12)

SOC, HLGT	Mild			Moderate			Severe		
PT	All (including unrelated)	Related to metformin	Related to favipiravir	All (including unrelated)	Related to metformin	Related to favipiravir	All (including unrelated)	Related to metformin	Related to favipiravir
全体	11 (91.7), 12	1 (8.3), 1	11 (91.7), 12						
胃腸障害	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1						
下痢	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1						
臨床検査	11 (91.7), 11		11 (91.7), 11						
代謝，栄養学的および血液ガス検査	11 (91.7), 11		11 (91.7), 11						
血中尿酸増加	11 (91.7), 11		11 (91.7), 11						

MedDRA version 25.1
発現者数 (%), 発現件数
発現率 (%) = 1 件以上有害事象を発現した被験者数 / n × 100
空欄は有害事象の発現なし

【添付資料 5.3.3.4.1 の Table 12.2.3-1 より抜粋，改変】

(4) 発現時期別・因果関係別有害事象

発現時期別・因果関係別有害事象を表 2.7.6.5-11 に示した。

コホート 1 では，有害事象は Day 1 のトリアゾラム投与後から Day 3 のファビピラビル 1 回目投与前まで (トリアゾラム単独投与時) に 33.3% (4/12 名，4 件)，Day 4 のトリアゾラムとファビピラビルの併用投与後から Day 5 の退院前まで (トリアゾラムとファビピラビル併用投与時) に 91.7% (11/20 名，16 件)，Day 5 の退院後から Day 11～13 の事後検査まで (退院後) に 16.7% (2/12 名，4 件) 発現し，Day 3 のファビピラビル 1 回目投与から Day 4 のトリアゾラムとファビピラビルの併用投与前まで (ファビピラビル単独投与時) には発現しなかった。退院後に発現した上気道の炎症 1 件以外の有害事象はすべて治験使用薬との因果関係が関係ありと判断された。トリアゾラム単独投与時に発現した傾眠 4 件は，いずれもトリアゾラムとの因果関係が関係ありと判断された。トリアゾラムとファビピラビル併用投与時に発現した血中尿酸増加 11 件はいずれもファビピラビルとの，傾眠 5 件はいずれもトリアゾラムとの因果関係が関係ありと判断された。退院後に発現したヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少及び赤血球数減少各 1 件は，いずれもトリアゾラム及びファビピラビルの両方に対して因果関係が関係ありと判断された。

コホート 2 では，Day 4 のメトホルミン塩酸塩とファビピラビルの併用投与後から Day 5 の退院前まで (メトホルミン塩酸塩とファビピラビル併用投与時) にすべての有害事象が発現し，発現率は 91.7% (11/12 名，12 件) であり，すべて治験使用薬との因果関係が関係ありと判断された。血中尿酸増加 11 件はいずれもファビピラビルとの因果関係が関係あり，下痢 1 件はメトホルミン塩酸塩及びファビピラビルの両方に対して因果関係が関係ありと判断された。

表 2.7.6.5-11 発現時期別・因果関係別有害事象

Cohort 1[a] (n=12)

SOC, HLGT	Onset Day									
	1 - 2[b]		3[c]			4 - 5[d]			After discharge[e]		
PT	All (including unrelated)	Related to triazolam	All (including unrelated)	Related to triazolam	Related to favipiravir	All (including unrelated)	Related to triazolam	Related to favipiravir	All (including unrelated)	Related to triazolam	Related to favipiravir
全体	4 (33.3), 4	4 (33.3), 4				11 (91.7), 16	5 (41.7), 5	11 (91.7), 11	2 (16.7), 4	1 (8.3), 3	1 (8.3), 3
臨床検査						11 (91.7), 11		11 (91.7), 11	1 (8.3), 3	1 (8.3), 3	1 (8.3), 3
血液学的検査 (血液型検査を含む)									1 (8.3), 3	1 (8.3), 3	1 (8.3), 3
ヘマトクリット減少									1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1
ヘモグロビン減少									1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1
赤血球数減少									1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1
代謝，栄養学的および血液ガス検査						11 (91.7), 11		11 (91.7), 11			
血中尿酸増加						11 (91.7), 11		11 (91.7), 11			
神経系障害	4 (33.3), 4	4 (33.3), 4				5 (41.7), 5	5 (41.7), 5				
傾眠	4 (33.3), 4	4 (33.3), 4				5 (41.7), 5	5 (41.7), 5				
呼吸器，胸郭および縦隔障害									1 (8.3), 1		
上気道の炎症									1 (8.3), 1		

表 2.7.6.5-11 発現時期別・因果関係別有害事象 (続き)

Cohort 2[f] (n=12)

SOC, HLGT	Onset Day											
	1 - 2[g]			3[c]			4 - 5[d]			After discharge[e]		
PT	All (including unrelated)	Related to metformin		All (including unrelated)	Related to metformin	Related to favipiravir	All (including unrelated)	Related to metformin	Related to favipiravir	All (including unrelated)	Related to metformin	Related to favipiravir
全体							11 (91.7), 12	1 (8.3), 1	11 (91.7), 12			
胃腸障害							1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1			
下痢							1 (8.3), 1	1 (8.3), 1	1 (8.3), 1			
臨床検査							11 (91.7), 11		11 (91.7), 11			
代謝，栄養学的および血液ガス検査							11 (91.7), 11		11 (91.7), 11			
血中尿酸増加							11 (91.7), 11		11 (91.7), 11			

MedDRA version 25.1
発現者数 (%)，発現件数
発現率 (%) = 1 件以上有害事象を発現した被験者数 / n × 100
空欄は有害事象の発現なし
[a] Day 1 及び 4 はトリアゾラム 0.25 mg 1 日 1 回，Day 3 はファビピラビル 1800 mg BID，Day 4 はファビピラビル 800 mg BID
[b] Day 1 のトリアゾラム投与後から Day 3 のファビピラビル 1 回目投与前まで
[c] Day 3 のファビピラビル 1 回目投与後から，Day 4 の併用投与前まで
[d] Day 4 の併用投与後から Day 5 の退院前まで
[e] Day 5 の退院後から事後検査まで (Day 11～13)
[f] Day 1 及び 4 は メトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 1 回，Day 3 はファビピラビル 1800 mg BID，Day4 はファビピラビル 800 mg BID
[g] Day 1 のメトホルミン塩酸塩投与後から Day 3 のファビピラビル 1 回目投与前まで

【添付資料 5.3.3.4.1 の Table 12.2.3-2 より抜粋，改変】

(5) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象はなかった。

(6) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

コホート 1 及びコホート 2 ともに，体温，血圧，脈拍数のいずれも，特記すべき変動はなかった。また，治験使用薬投与後に，心電図での臨床的に問題となる異常を認めた被験者，QTcF が 450 msec を超えた被験者や ΔQTcF が 30 msec 超に該当する被験者はいなかった。

2.7.6.5.2.4　まとめ

本治験では，被相互作用薬に対するファビピラビル併用の影響の有無を判断する基準として，被相互作用薬 (トリアゾラム又は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被相互作用薬の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均，幾何平均比 (ファビピラビル併用時/単独投与時) とその 90%信頼区間を算出し，それぞれの幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内の場合に，被相互作用薬の薬物動態に及ぼすファビピラビル併用の影響がないと判断した。

ファビピラビルを 1800/800 mg BID 投与で実施した本治験のファビピラビル及び M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は，本治験と同様の用法・用量で実施した，健康成人男子を対象とした 22 日間投与試験 (JP120 試験) 及び SFTS 患者を対象とした SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) での結果とほぼ同様であり，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 2.7.6.5-12)。

表 2.7.6.5-12 JP126 試験，JP120 試験及び JP321 試験のファビピラビルの C_{max} 及び AUC_{0-t}

	ファビピラビル				M1			
薬物動態パラメータ	JP126 コホート 1[a]	JP126 コホート 2[a]	JP120[b]	JP321[c]	JP126 コホート 1[a]	JP126 コホート 2[a]	JP120[b]	JP321
C_{max} (μg/mL)	107.39	107.01	104.08	90.1	2.98	3.49	2.97	-
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	1035.98	961.23	966.41	827.05[d]	31.98	35.43	30.72	-

幾何平均
[a] Day 4 の C_{max} 及び AUC_{0-t}
[b] Day 12 の C_{max} 及び AUC_{τ}
[c] 定常状態の C_{max} 及び AUC_{τ}
[d] 2 回投与に相当する AUC_{0-24} を用いて算出した 1 回投与あたりの AUC_{τ}

トリアゾラム単独投与時 (Day 1) に対するファビピラビル併用時 (Day 4) のトリアゾラムの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%信頼区間) は，それぞれ 1.120 (0.886～1.416)，1.005 (0.907～1.114) 及び 1.007 (0.908～1.116) であった。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がないと判断する基準に対し，トリアゾラムの C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間の上限は基準をわずかに上回ったが，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} では基準の範囲内であった。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は否定できないものの，トリアゾラムの C_{max} の幾何平均比は 1.120 で，薬物相互作用ガイドラインに示された AUC に基づく阻害の程度の判断基準を C_{max} に適用すると，「弱い阻害薬」(1.25 倍以上 2 倍未満) より低い値であり，ファビピラビル併用による CYP3A 阻害の程度

は小さいものと考えた。

メトホルミン塩酸塩単独投与時 (Day 1) に対するファビピラビル併用時 (Day 4) の C_{max}, $AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%信頼区間) は，それぞれ 0.962 (0.865～1.069)，1.014 (0.943～1.091) 及び 1.016 (0.946～1.091) であった。メトホルミンの C_{max}, $AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも，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がないと判断する基準の範囲内であり，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はないと判断した。

安全性では，コホート 1，コホート 2 ともに，死亡を含む重篤な有害事象及び重要な有害事象は発現しなかった。

コホート 1 の有害事象発現率は 91.7% (11/12 名，24 件)，コホート 2 の有害事象発現率は 91.7% (11/12 名，12 件) であり，発現した有害事象の程度はすべて軽度であった。

コホート 1 の発現時期別の有害事象の発現件数は，トリアゾラムとファビピラビル併用投与時が 16 件 (血中尿酸増加が 11 件，傾眠が 5 件) と最も多く，次いでトリアゾラム単独投与時が 4 件 (傾眠 4 件) 及び退院後が 4 件 (ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，赤血球数減少及び上気道の炎症が各 1 件) であり，ファビピラビル単独投与時が 0 件であった。ファビピラビル投与後に発現したファビピラビルに特異的な事象である血中尿酸増加を除いた場合，ファビピラビル併用の影響により有害事象発現件数が大幅に増加する傾向はなかった。傾眠はトリアゾラムの主な副作用として知られている眠気に関連した有害事象であり，12 名中 6 名に 9 件発現した。傾眠はトリアゾラム単独投与時及びファビピラビル併用時にも発現したが，トリアゾラム単独投与時に比べてファビピラビル併用時で傾眠の発現頻度が大幅に増加する傾向はなかった。

コホート 2 で発現した有害事象 (血中尿酸増加が 11 件，下痢が 1 件) の発現時期は，すべてメトホルミン塩酸塩とファビピラビルの併用投与時であった。血中尿酸増加を除いた場合，メトホルミン塩酸塩単独投与時に比べてファビピラビル併用時に発現頻度が大幅に増加する傾向はなかった。

以上，CYP3A 基質薬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は小さく，MATE 基質薬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はなかった。トリアゾラム及びメトホルミン塩酸塩とも，ファビピラビル併用により有害事象の発現頻度の増加や程度の悪化など併用による影響はみられず，併用時の安全性及び忍容性に問題ないと判断した。薬物動態及び安全性を総合的に判断し，ファビピラビル併用による薬物相互作用は臨床的に問題とならず，ファビピラビルと CYP3A 基質薬及び MATE 基質薬の併用は可能と考えた。

2.7.6.6　JP321 試験の概要

試験名：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−

2.7.6.6.1　試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者 [国立感染症研究所 (NIID) で実施する reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査で SFTS ウイルス (SFTSV) が検出された患者を SFTS 患者と定義する。] を対象に，ファビピラビルを 10 日間経口投与し，Day 28 までの累積致死率を指標として，SFTS に対する有効性を検証する。
治験デザイン	多施設共同，オープンラベル，既存対照比較試験
治験方法	(1) 治験方法 SFTS 患者に対して，以下の用法・用量でファビピラビルを経口投与した。 Day 1：ファビピラビル 1 回 1800 mg を 2 回投与 Day 2〜10：ファビピラビル 1 回 800 mg を 1 日 2 回投与 [用法・用量の設定根拠] ファビピラビルが「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 (ただし，他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)」の効能・効果に対して製造販売承認を受けた用法・用量は，1 日目 1 回 1600 mg を 2 回，2 日目以降 1 回 600 mg を 1 日 2 回 (1600/600 mg BID)，総投与期間として 5 日間である。一方，SFTS を対象とした 2016 年医師主導臨床研究では，その用量を上回る 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) を最大 14 日間投与した。本研究の結果，ファビピラビルを投与した SFTS 患者の生存率は 80% (8/10 名) であり，生存患者ではファビピラビルの投与開始翌日から解熱傾向が，4 日目から血小板数や白血球数などの臨床検査所見の改善傾向がみられた。また，投与開始時の SFTSV が 1.0×10^6 copies/mL 以上の患者も含め，生存患者ではファビピラビルの投与開始後 10 日以内に SFTSV ゲノム量がほぼ定量下限未満 (BLOQ) に低下した。 IFN 受容体をノックアウトさせたマウス SFTSV 感染モデルで，ファビピラビルの初回投与を感染後 4 日目まで遅らせてもすべてのマウスが生存した 200 mg/kg/日投与時のフリー体 AUC と比べて，ヒトに 1800/800 mg BID で投与した際のフリー体 AUC は同程度以上であった。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法
(続き)</td><td>
以上を踏まえ，製造販売承認を受けた用法・用量を上回る 1800/800 mg BID を，本治験の用法・用量とした。

(2) 治験スケジュール
観察・検査スケジュールを以下に示した。

観察・検査スケジュール
<table>
<tr><th>実施時期 (Day)
項目</th><th>1 (服薬前)</th><th>1 (服薬後)</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>15</th><th>28 又は治験の中止時</th></tr>
<tr><td>検査日の許容範囲 (日)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>±1</td><td></td><td></td><td>±1</td><td></td><td></td><td>±1</td><td>±2</td><td>+7</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>患者背景</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況 1 回目</td><td></td><td>●[c]</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況 2 回目</td><td></td><td>●[c]</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床症状・所見 [a]</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン [a]</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査 [a]</td><td>●[f]</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>ウイルス検査・抗体価検査 [a]</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>炎症性サイトカイン検査 [a]</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図 [a]</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>○[g]</td><td></td></tr>
<tr><td>血漿中薬物濃度測定 [a,b]</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>妊娠検査 [a,c]</td><td>●[f]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生存確認</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●[h]</td></tr>
<tr><td>入院期間 [d]</td><td></td><td>←</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>→</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>←</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>→</td></tr>
</table>
投与開始日を Day 1 とした
●：必ず実施した
○：必要に応じて実施した
[a] 治験薬の投与中止後も治験を継続する場合は，治験薬投与中止日以降，服薬状況を除き，本表で規定された検査を実施した
[b] Day 1 は初回投与前及び初回投与 1～2 時間後，Day 4 は 1 回目投与前及び 1 回目投与 1～2 時間後，Day 7 は 1 回目投与前を目安に実施した
[c] 妊娠の可能性のある患者のみ実施した
[d] 治験薬投与期間中は入院を必須とした
[e] 1 回目の投与が夜になる場合は少なくとも 4 時間以上間隔を空けてから 2 回目を服薬した
[f] 投与前 24 時間以内のデータがある場合は不要とした
[g] Day 10 の検査で臨床的に問題となる異常があれば実施した
[h] 治験中止の有無にかかわらず Day 28 に実施した。死亡の場合は，その時点で実施した

(3) 薬物濃度測定用検体の採取
Day 1，4，7 に血漿中薬物濃度測定用の採血を実施した。採血は以下の時間帯を目安として実施した。
1) Day 1 (2 ポイント)：初回投与前，初回投与 1～2 時間後
2) Day 4 (2 ポイント)：1 回目投与前，1 回目投与 1～2 時間後
3) Day 7 (1 ポイント)：1 回目投与前
</td></tr>
</table>

項目	内容
治験方法 (続き)	(4) 併用禁止薬 Day 1 (服薬後) から Day 28 (又は治験の中止時) の観察・検査終了時まで，以下の薬剤の使用を禁止した。ただし，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与中止と判断し，治験薬の投与中止となった場合は，それ以降，1)～3) は使用可能とした。 1) リバビリン 2) 免疫抑制剤 (副腎皮質ステロイドを除く) 3) 抗がん剤 4) 他の開発中の薬剤 (5) 併用禁止療法 Day 1 (服薬後) から Day 28 (又は治験の中止時) の観察・検査終了時まで，以下の療法を禁止した。ただし，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与中止と判断し，治験薬の投与中止となった場合は，それ以降，血液浄化療法は実施可能とした。 1) 血液浄化療法 (血液透析，血液濾過，血液透析濾過，血液吸着，血漿交換，血漿吸着及び腹膜透析など) 2) 開発中の医療用具・機器
投与期間	10 日間

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	(1) 選択基準 1) 年齢：20 歳以上 85 歳未満 (同意取得時) 2) 外来・入院：入院 3) 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 a) 38°C 以上の発熱 b) 血小板数の減少 (100000/mm^3 未満) c) 白血球数の減少 (4000/mm^3 未満) d) 消化器症状 (嘔気，嘔吐，腹痛，下痢，下血など) を有する患者 e) 尿中潜血陽性 f) RT-PCR 検査などで SFTSV 陽性の報告を受けている患者 4) 本人又は代諾者から文書同意取得が可能な患者 (2) 除外基準 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

項目	内容
患者数	計画時：組入れ患者数 30 名程度 解析時：組入れ患者数 30 名 Modified intention-to-treat (mITT) 採用患者数 23 名 Modified intention-to-treat evaluable (mITTE) 採用患者数 19 名 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 採用患者数 13 名 安全性解析対象集団採用患者数 30 名 薬物動態解析対象集団採用患者数 30 名 [患者数の設定根拠] 2016 年 12 月末までの感染症発生動向調査 (NESID) での SFTS 患者に対する累積致死率 22.3% (47/211 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) に対して，2016 年医師主導臨床研究で組入れられた 10 名の SFTS 患者のうち, SFTSV ゲノム量の低下がみられずに死亡した患者は 1 名 (10.0%) であり，ファビピラビル投与により累積致死率を約 50%低減させた。2013 年の NESID 開始以来，年々致死率が下がっていることを考慮し，本治験では治験実施期間と乖離が少ない，直近の 3 年間 (2015 年 1 月から 2017 年 9 月末時点) の NESID による累積致死率 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) を閾値とし，これに対してファビピラビル投与により致死率を約 50%低減させることを確認する計画とした。すなわち，本治験の SFTS 患者に対する Day 28 の期待累積致死率を 6%と推定し，死亡のリスク比の点推定値が 1.0 を下回ることを 80%以上の確率で証明するために必要な患者数を 17 名と算出した。 2016 年医師主導臨床研究の SFTS 確定診断率 (陽性 10/12 名) を参考に，SFTSV 陰性率を 15%程度，症状発症後 6 日以上経過した患者の組入れを全体の 30%程度と想定し，mITTE 17 名を収集するために，30 名を目途に組入れることを計画した。mITTE が 17 名に達するまで患者の組入れを行うこととした。
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，製造番号	(1) 被験薬 T-705a 錠[200] (製造番号：CI110) (2) 用量及び投与方法 Day 1：ファビピラビル 1 回 1800 mg を 2 回投与 Day 2～10：ファビピラビル 1 回 800 mg を 1 日 2 回投与 Day 1 は T-705a 錠[200] 9 錠を 2 回, Day 2～10 は T-705a 錠[200] 4 錠を 1 日 2 回，可能な限り 12 時間間隔で経口投与した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>
(1) 有効性
1) Day 28 までの累積致死率
ファビピラビル投与開始日を Day 1 として，患者数に対する Day 28 までのすべての死亡数の割合を累積致死率と定義した。

2) 臨床症状・所見及び臨床検査値改善までの時間
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) に関し，「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持続期間として評価した。症状ランクが 3 及び 4 の場合は 1 及び 2 以下 (症状ランクが 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。同日に体温又は臨床検査値を複数回測定した場合は，該当日の最悪値 (体温の場合は最高体温) を用いて評価した。
治験薬投与開始前に該当する臨床症状・所見がなく，それ以降に臨床症状・所見が認められた場合にも治験薬投与開始からの日数として症状持続期間を評価した。

臨床症状・所見及び臨床検査値別ランク分類
<table>
<tr><th>症状ランク</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td>体温 [a]</td><td>38.0°C ≥</td><td>39.0°C ≥,
＞ 38.0°C</td><td>40.0°C ≥,
＞ 39.0°C</td><td>＞ 40.0°C</td></tr>
<tr><td>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)</td><td>なし</td><td>1 日で 1～2 エピソード</td><td>1 日で 3～5 エピソード</td><td>1 日で 6 エピソード以上</td></tr>
<tr><td>下痢 [a]</td><td>なし</td><td>罹患前と比べて 4 回/日未満の排便回数増加</td><td>罹患前と比べて 4～6 回/日の排便回数増加</td><td>罹患前と比べて 7 回/日以上の排便回数増加</td></tr>
<tr><td>出血
(口腔内，消化管)</td><td>なし</td><td>便潜血陽性</td><td>歯肉出血</td><td>吐血，肉眼的下血など</td></tr>
<tr><td>意識障害 [b]</td><td>なし</td><td>意識鮮明とは言えない，見当識障害がある</td><td>刺激すると覚醒する状態</td><td>刺激をしても覚醒しない状態</td></tr>
<tr><td>血小板数減少 [c]</td><td>＞ 120000/mm³</td><td>120000/mm³ ≥,
＞ 80000/mm³</td><td>80000/mm³ ≥,
＞ 50000/mm³</td><td>50000/mm³ ≥</td></tr>
<tr><td>白血球数減少 [a,d]</td><td>≥ 4000/mm³</td><td>4000/mm³ >,
≥ 2000/mm³</td><td>2000/mm³ >,
≥ 1000/mm³</td><td>1000/mm³ ></td></tr>
<tr><td>AST 増加 [a,d]
ALT 増加 [a,d]
LDH 増加 [a,d]</td><td>ULN ≥</td><td>ULN × 3.0 ≥,
＞ ULN</td><td>ULN × 5.0 ≥,
＞ ULN × 3.0</td><td>＞ ULN × 5.0</td></tr>
<tr><td>CPK 増加 [a,d]</td><td>ULN ≥</td><td>ULN × 2.5 ≥,
＞ ULN</td><td>ULN × 5.0 ≥,
＞ ULN×2.5</td><td>＞ ULN × 5.0</td></tr>
</table>
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 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を参考に設定した
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
(2) 安全性
治験責任医師又は治験分担医師は，治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。
症状の程度は,「症状の程度の判定基準」を参考に,「軽度」,「中等度」,「重度」の 3 段階で判定した。
症状のグレードは,「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」を参考に「グレード 1」～「グレード 5」までの 5 段階で判定した。グレード基準に該当する項目がない場合は,「症状の程度の判定基準」を参考にグレードを分類した。グレード分類は,「軽度」を「グレード 1」,「中等度」を「グレード 2」,「重度」を「グレード 3」,「生命を脅かす又は機能不全となる」を「グレード 4」,「死亡」を「グレード 5」とした。
治験薬との因果関係は,「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に,「1. 関係なし」,「2. 関係あるかもしれない」,「3. 多分関係あり」,「4. 明らかに関係あり」の 4 段階で判定した。治験薬との因果関係が 2～4 に該当する場合，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

症状の程度の判定基準
<table>
<tr><th>分類</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>1. 軽度</td><td>試験の継続が可能であり，日常生活を行う上で支障はない程度</td></tr>
<tr><td>2. 中等度</td><td>日常生活を行う上で支障をきたすが，機能不全にまでは至らない程度</td></tr>
<tr><td>3. 重度</td><td>日常生活に支障をきたす程度の永続的機能不全に陥るおそれがあり，かつ医学的な処置を必須とする程度</td></tr>
</table>

有害事象の因果関係の判定基準
<table>
<tr><th>分類</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>1. 関係なし</td><td>・当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない</td></tr>
<tr><td>2. 関係あるかもしれない</td><td>・治験薬投薬後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である
・患者の原疾患，合併症，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できる</td></tr>
<tr><td>3. 多分関係あり</td><td>・治験薬投薬後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である
・治験薬投薬中止後，当該有害事象が減弱する
・患者の原疾患，合併症，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない</td></tr>
<tr><td>4. 明らかに関係あり</td><td>・治験薬投薬後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である
・治験薬投薬中止後，当該有害事象が減弱する
・患者の原疾患，合併症，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない
・再投与により，当該有害事象が再発現する</td></tr>
</table>

本治験では，以下の有害事象を重要な有害事象とした。
・重篤な有害事象
・投与中止の理由となった有害事象
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計方法	(1) 有効性 本治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団を mITT とした。mITT のうち，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 患者による集団を mITTE とし，本治験の主たる有効性解析対象集団とした。mITTE のうち，選択基準を満たし，以下の薬効評価に影響を及ぼすと判断される患者を除く集団を PPS とした。 ・ 除外基準違反に該当するもの ・ 併用禁止薬・併用禁止療法違反に該当するもの ・ 治験薬投与中止後，Day 28 までに併用禁止薬・併用禁止療法を実施したもの ・ 中止基準に該当するが中止しなかったもの ・ 用法・用量の設定に違反したもの又は投与期間を完遂できなかったもの mITTE を本治験の主たる有効性解析対象集団としたのは，ファビピラビルの抗ウイルス効果を推定する上で，中和抗体による抗ウイルス効果の影響を極力排除する必要があるためである。SFTSV は症状発症早期の発熱期 (発症 1～7 日目) で既に増殖がピークとなり，予後不良例では臓器不全期 (発症 8～13 日目) に移行し，死亡する場合がある。回復する患者では中和抗体の産生によって SFTSV が減少する傾向を示す。2016 年医師主導臨床研究では，生存患者で中和抗体が症状発症後 7～16 日 (中央値 10 日目) に治療開始時の 4 倍以上に上昇していたことから，本治験では症状発症後 5 日以内にファビピラビルを投与開始し，10 日間投与することで，ファビピラビルは症状発症から起算して 10～15 日目までの SFTSV に作用することになり，患者の中和抗体が陽性に転じるまでの期間の抗ウイルス効果を評価することが可能であると考えた。 これらの有効性解析対象集団に対して，以下の項目を検討した。 1) 主要評価項目の解析 Day 28 までの累積致死率と 95%信頼区間を算出した。また，2015 年 1 月～2017 年 9 月までの累積致死率 (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) に対するリスク差及び 95%信頼区間を算出した。また，補足的にリスク比及び 95%信頼区間も算出した。

項目	内容
統計方法 (続き)	2) 副次評価項目の解析 a) SFTS 症状・所見持続期間 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。すべての SFTS 症状・所見が「軽快」するまでの期間を，SFTS 症状・所見持続期間と定義し，第 1 四分位点，中央値，第 3 四分位点及びこれらの 95%信頼区間を算出した。 b) 血小板数及び白血球数のベースラインからの変化 生存患者及び死亡患者別に，治験薬投与後の各観察時期の血小板数及び白血球数のベースラインからの変化を，混合効果モデル (Mixed Model for Repeated Measure，MMRM) を用いて要約した。MMRM の説明変数はベースライン値，観察時期，年齢及び発症から投与開始までの日数を用いた。 c) SFTSV ゲノム量の推移 生存患者及び死亡患者別に，Day 28 までのウイルス検査時期ごとの SFTSV ゲノム量の要約統計量を算出した。 d) SFTSV に対するファビピラビルの抗ウイルス活性 治験薬投与開始前後の臨床分離株に対するファビピラビルの抗ウイルス活性を，分離株が得られた検査時期ごとに要約した。 e) 炎症性サイトカイン量の推移 生存患者及び死亡患者別に，治験薬投与後の各観察時期の炎症性サイトカイン量 (IL-1，IL-6，IL-10，TNF-α，IFN-β，IFN-γ) のベースラインからの変化を，b) と同様に MMRM を用いて要約した。 3) その他の評価項目 生存患者及び死亡患者別に，臨床症状・所見の推移及び IgG 抗体価，IgM 抗体価及び中和抗体価を要約した。

項目	内容
統計方法 (続き)	(2) 薬物動態 治験薬が 1 回以上投与された患者のうち，定量下限値以上の血漿中濃度が 1 ポイント以上得られ，採血直前の服薬状況が明確な患者による集団を薬物動態解析対象集団とした。薬物動態解析対象集団に対して母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetics，PPK) 解析を実施し，以下の項目を検討した。 1) 患者ごとのファビピラビルの薬物濃度推移の推定及び薬物動態パラメータの算出 2) 患者予後とファビピラビル曝露量との関係 (生存，死亡患者別) 3) 臨床所見及び臨床検査値改善度とファビピラビル曝露量との関係 4) SFTSV ゲノム量とファビピラビル曝露量との関係 5) 炎症性サイトカイン量とファビピラビル曝露量との関係 (3) 安全性 治験薬を 1 回以上投与し，経過が観察された患者による集団を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団に対して以下の項目を検討した。 1) 有害事象発現頻度について程度別, 因果関係別に集計するとともに，発現率を算出した。 2) 臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について，測定時期別の要約統計量を示した。計量データの臨床検査項目は，検査値及びベースラインからの変化の要約統計量，異常数及び異常率を測定時期ごとに示した。定性データの臨床検査項目は，患者数，異常数及び異常率を測定時期ごとに示した。
治験期間	約 1 年 7 ヵ月間 最初の被験者の同意取得日：2018 年 4 月 6 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2019 年 10 月 21 日
実施医療機関	長崎大学病院　他 20 施設，計 21 施設

2.7.6.6.2　試験成績

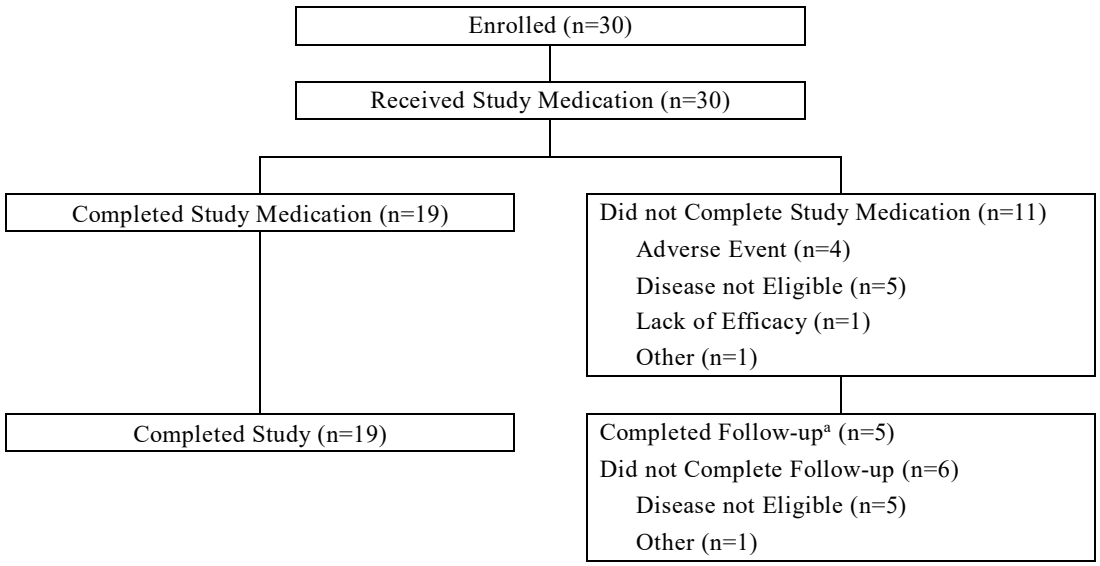
2.7.6.6.2.1　対象患者

(1) 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示した。

治験を中止した患者及び治験薬の投与を中止した患者以外の患者は治験の完了とした。治験に組み入れた患者は 30 名であり，すべての患者に治験薬を投与した。組み入れた患者 30 名のうち，治験を完了した患者は 19 名，治験薬の投与を中止した患者は 11 名であった。治験薬投与中止理由の内訳は，対象外疾患が 5 名，有害事象が 4 名，症状悪化，効果不十分が 1 名，その他 (意識障害のため服薬不可) が 1 名であった。治験薬の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は 5 名，Day 28 まで規定の観察を継続せずに治験を中止した患者は 6 名であった。治験中止理由の内訳は，対象外疾患が 5 名，その他が 1 名 (有害事象) であった。

図 2.7.6.6-1 患者の内訳



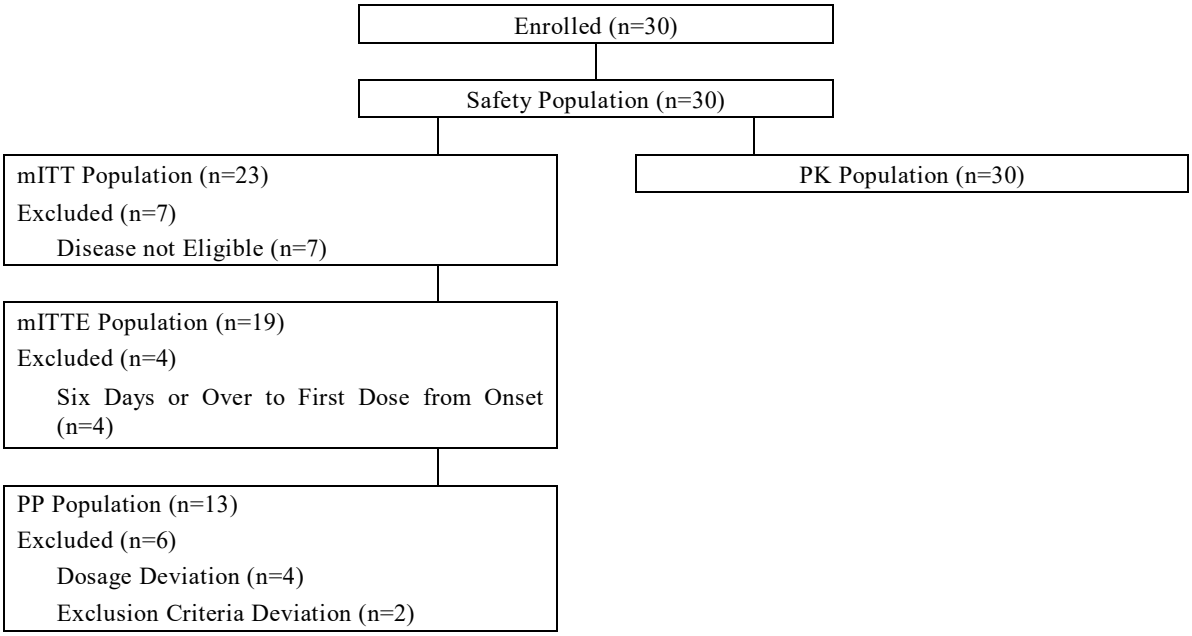
[a] Patients who died before Day 28 or had continued observations prescribed in the study protocol after discontinuation of study medication.

(2) 有効性解析対象集団の構成

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.6-2 に示した。

治験に組み入れた患者 30 名のうち，NIID の RT-PCR 検査で SFTSV 陽性が確定した 23 名を mITT に採用した。mITT のうち 19 名を mITTE に採用した。mITTE のうち治験実施計画書に適合した 13 名を PPS に採用した。mITT からの除外理由は，NIID の RT-PCR 検査で SFTSV 陰性が 7 名，mITTE からの除外理由は発症後 5 日以内の治験薬未服薬が 4 名，PPS からの除外理由は用法・用量違反が 4 名，除外基準違反が 2 名であった。

図 2.7.6.6-2 解析対象集団の構成



(3) 薬物動態解析対象集団の構成

治験に組み入れた患者 30 名のすべてを薬物動態解析対象集団とした。

(4) 安全性解析対象集団の構成

治験に組み入れた患者 30 名のすべてを安全性解析対象集団とした。

(5) 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を表 2.7.6.6-2 に示した。

mITTE では，男性は 78.9% (15/19 名)，年齢 (平均±標準偏差，以下同様) は 70.8±14.3 歳で 75 歳以上の割合は 57.9% (11/19 名) であった。CL_{cr} は 61.7±21.1 mL/min，合併症ありは 89.5% (17/19 名)，併用薬ありは 100% (19/19 名)，併用療法ありは 78.9% (15/19 名) であった。

mITT の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は mITTE と同様であった。

表 2.7.6.6-2 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

Demographics and Baseline Characteristics		Safety (N=30)	mITT (N=23)	mITTE (N=19)
Gender	Male	21 (70.0%)	18 (78.3%)	15 (78.9%)
	Female	9 (30.0%)	5 (21.7%)	4 (21.1%)
Age (years)	n	30	23	19
	Mean (SD)	66.8 (15.9)	69.7 (13.5)	70.8 (14.3)
	Median	72.0	72.0	76.0
	Min, Max	2[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
	< 65	10 (33.3%)	6 (26.1%)	4 (21.1%)
	65 - < 75	7 (23.3%)	6 (26.1%)	4 (21.1%)
	≥ 75	13 (43.3%)	11 (47.8%)	11 (57.9%)
Height (cm)	n	26	19	17
	Mean (SD)	161.3 (9.1)	161.6 (9.6)	161.8 (10.0)
	Median	162.5	162.0	162.0
	Min, Max	13[redacted].0, 17[redacted].0	13[redacted].0, 17[redacted].0	13[redacted].0, 17[redacted].0
Weight (kg)	n	24	17	15
	Mean (SD)	57.4 (10.8)	59.6 (11.6)	60.0 (12.3)
	Median	55.5	57.0	57.0
	Min, Max	4[redacted].7, 7[redacted].0	4[redacted].7, 7[redacted].0	4[redacted].7, 7[redacted].0
BMI (kg/m^2)	n	24	17	15
	Mean (SD)	22.0 (2.8)	22.7 (2.5)	22.8 (2.7)
	Median	22.0	22.3	22.3
	Min, Max	17.5, 27.5	17.7, 27.5	17.7, 27.5
CL_{cr} (mL/min)	n	24	17	15
	Mean (SD)	68.8 (25.1)	63.4 (20.3)	61.7 (21.1)
	Median	65.3	64.0	60.7
	Min, Max	18.5, 129.9	18.5, 94.6	18.5, 94.6
Race	Asian	30 (100%)	23 (100%)	19 (100%)
	Other	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Complication	No	4 (13.3%)	2 (8.7%)	2 (10.5%)
	Yes	26 (86.7%)	21 (91.3%)	17 (89.5%)
Medical History	No	24 (80.0%)	17 (73.9%)	14 (73.7%)
	Yes	6 (20.0%)	6 (26.1%)	5 (26.3%)
Allergy to Drug	No	28 (93.3%)	21 (91.3%)	18 (94.7%)
	Yes	2 (6.7%)	2 (8.7%)	1 (5.3%)
Allergy to Other	No	25 (83.3%)	19 (82.6%)	15 (78.9%)
	Yes	5 (16.7%)	4 (17.4%)	4 (21.1%)
Concomitant Drug	No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Yes	30 (100%)	23 (100%)	19 (100%)
Concomitant Therapy	No	7 (23.3%)	4 (17.4%)	4 (21.1%)
	Yes	23 (76.7%)	19 (82.6%)	15 (78.9%)

2.7.6.6.2.2　有効性の評価

(1) 主要評価項目

1) Day 28 までの累積致死率 (mITTE)

mITTE の Day 28 までの累積致死率を表 2.7.6.6-3 に示した。

mITTE の Day 28 までの累積致死率及びその 95%信頼区間は, 15.8% (3/19 名) 及び 3.4%～39.6%であった。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の死亡はなかった。NIID が公表している NESID データに基づいて本治験計画段階で設定した累積致死率の閾値 (12.5%) に対するリスク差及びその 95%信頼区間は，3.3%及び -16.7%～23.3%であった。また，同累積致死率の閾値に対するリスク比及びその 95%信頼区間は，1.263 及び 0.418～3.820 であり，点推定値は 1.0 を下回らなかった。

表 2.7.6.6-3 Day 28 までの累積致死率 (mITTE)

	NESID Data (control) (N=184)	mITTE (N=19)
No. of Cases		
Fatal	23	3
Non-fatal	161	16
Mortality Rate[a]	12.5%	15.8%
95% Confidence Interval[b]	8.1, 18.2	3.4, 39.6
Risk Difference (vs. External Control)		3.3%
95% Confidence Interval[c]		-16.7, 23.3
Relative Risk (vs. External Control)		1.263
95% Confidence Interval		0.418, 3.820

[a] Number of fatal cases / number of patients × 100
[b] Clopper-Pearson confidence interval
[c] Confidence interval based on chi-square with Yates' continuity correction

(2) 副次評価項目

1) SFTS 症状・所見持続期間 (mITTE)

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。

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 日，嘔吐では 1 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 日，血小板数では 9 日，白血球数では 4 日，AST では 14 日，CPK では 7 日であった。ALT 及び LDH については算出できなかった。

これらの SFTS 症状・所見の中では，体温，嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血，血小板数減少，白血球数及び CPK が短期間にて改善した。

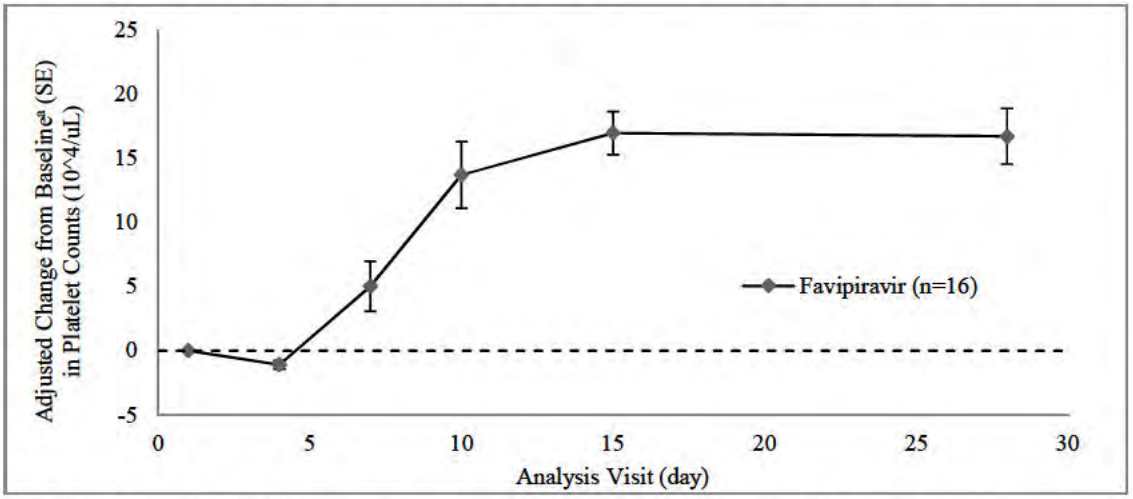
2) 血小板数及び白血球数のベースラインからの変化 (mITTE)

共変量で調整した MMRM で推定した最小二乗平均 (Least square mean, LS mean) による 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を図 2.7.6.6-3 に示した。また，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白血球数のベースラインからの変化の経時推移を図 2.7.6.6-4 に示した。

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 は概ね横ばいであった。死亡患者のベースラインからの変化は，観察された Day 4 で概ね横ばいであった。

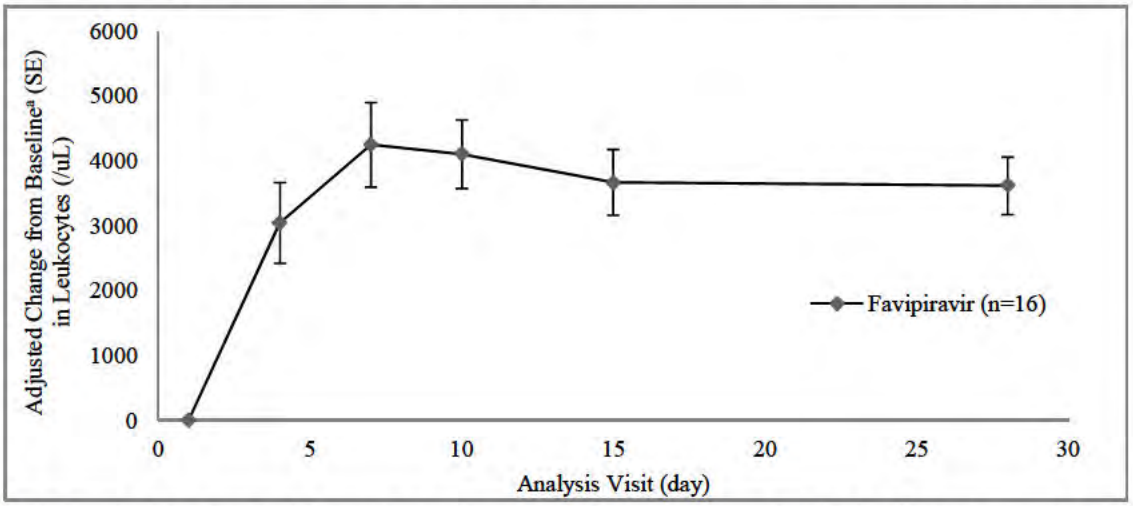
白血球数のベースラインからの変化は，生存患者でベースライン時から Day 7 にかけて上昇傾向を示し，Day 7 から Day 28 は概ね横ばいであった。死亡患者のベースラインからの変化は，観察された Day 4 で生存患者より大きな上昇を示した。

図 2.7.6.6-3 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



[a] Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and baseline value, visit (categorical), age, and time to first dose from onset as predictors.

図 2.7.6.6-4 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



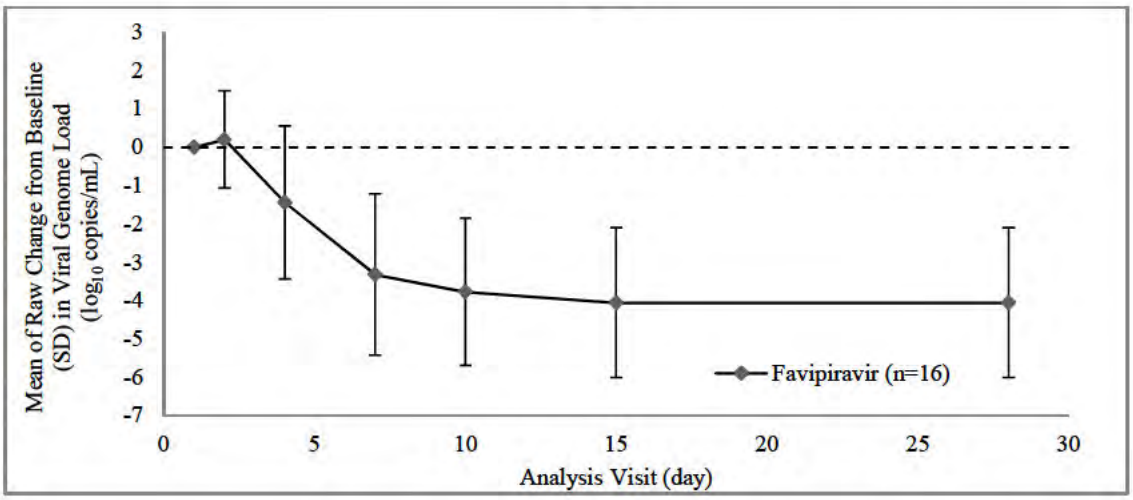
[a] Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and baseline value, visit (categorical), age, and time to first dose from onset as predictors.

3) SFTSV ゲノム量の推移 (mITTE)

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 2.7.6.6-5 に示した。

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 と，死亡患者の方が高かった。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 (1250 copies/mL 未満) 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。

図 2.7.6.6-5 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



4) SFTSV の耐性化の検討 (mITTE)

NIID では，種々の遺伝子型の SFTSV の臨床分離株を用いた感受性試験及び耐性ウイルス獲得試験をファビピラビルについて実施している。それらの結果から，ファビピラビルは種々の遺伝子型の SFTSV に対して抗ウイルス活性を有し，また，投与によるウイルス耐性化のリスクはないと考えた。これを確認すべく，本治験では，当該検査の臨床的意義が大きい死亡患者 3 名のベースライン時 (Day 1 の治験薬投与前) 及び投与後の各 2 ポイントで分離された SFTSV のファビピラビルへの感受性を測定した。

3 名の死亡患者から分離された SFTSV に対するファビピラビルの IC_{90} (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。

5) 炎症性サイトカイン量の推移 (mITTE)

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，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, 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 まで概ね横ばいであった。

(3) その他の項目

1) 臨床症状・所見の推移 (mITTE)

体温，嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血及び意識障害の 5 項目の症状ランクの推移を検

討した。全患者に共通して嘔吐及び下痢については早期の改善がみられ，生存患者でそれぞれ Day 3 及び Day 7，死亡患者でそれぞれ Day 2 及び Day 4 には症状ランクの平均が 1.0 (1 で症状なし) となった。生存患者では，体温はベースライン時に 1.4 であったのが Day 4 以降 1.0～1.1 に改善し，口腔内/消化管出血は Day 3 の 1.6 がピークで Day 4 以降漸減し Day 9 以降 1.0～1.2 と早期に改善がみられたが，意識障害は Day 10 まで 1.4～1.6 で Day 15 以降に 1.1 となり改善までに時間を要した。死亡患者では，体温，口腔内/消化管出血及び意識障害は観察された Day 5 で 2.0 以上と改善しなかった。

2) IgG 抗体価及び IgM 抗体価並びに中和抗体価 (mITTE)

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。

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。

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。

2.7.6.6.2.3 薬物動態の評価

(1) 血漿中濃度推定値の推移及び薬物動態パラメータ

薬物動態解析対象集団を対象に，死亡例も含めて PPK 解析で推定した定常状態 (Day 7) の推定値を用いて薬物動態パラメータごとに上位 1/3，中位 1/3，下位 1/3 にグルーピングした，ファビピラビルの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-4 に，個々の患者のファビピラビル血漿中濃度推定値の推移を図 2.7.6.6-6 に示した。

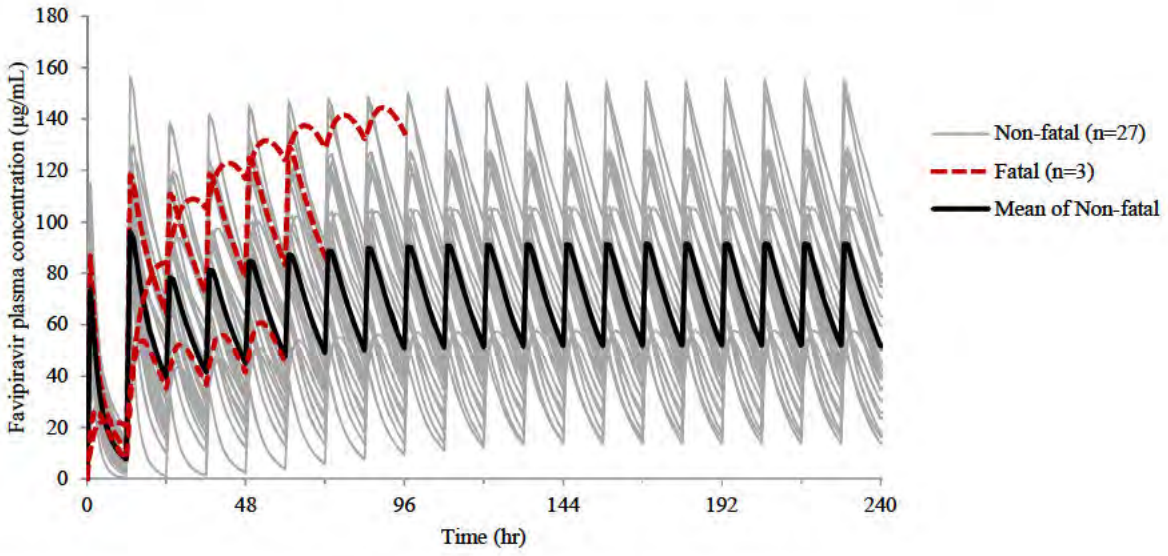
ファビピラビルの $AUC_{0\text{-}24}$ (平均±標準偏差，以下同様) は，Day 1 では 858.2±326.4 μg·hr/mL で，Day 4 から Day 10 では 1785.7±688.7～1838.7±715.5 μg·hr/mL の範囲で推移した。C_{max} は，Day 1 では 75.0±25.2 μg/mL で，Day 4 から Day 10 では 94.3±33.2～97.8±31.7 μg/mL の範囲で推移した。C_{min} は，Day 1 では 24.6±10.7 μg/mL で，Day 4 から Day 10 では 52.6±29.7～57.5±29.1 μg/mL の範囲で推移した。また，Day 4 から Day 10 では，下位 1/3 のグループと比較して，上位 1/3 のグループの $AUC_{0\text{-}24}$ は 2.5 倍弱，C_{max} は約 2 倍，C_{min} は約 3 倍高かった。

表 2.7.6.6-4 ファビピラビルの薬物動態パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

Parameter	Group[a]			
Visit Statistics	High-order (N=10)	Middle-order (N=10)	Low-order (N=10)	Overall (N=30)
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)				
Day 1				
N	10	10	10	30
Mean (SD)	1202.3 (311.8)	750.2 (106.2)	622.1 (168.1)	858.2 (326.4)
Day 4				
N	9	5	7	21
Mean (SD)	2374.9 (280.6)	1795.9 (385.7)	1107.6 (309.5)	1814.6 (637.4)
Day 7				
N	8	4	7	19
Mean (SD)	2549.1 (305.0)	1750.1 (205.9)	1077.3 (227.6)	1838.7 (715.5)
Day 10				
N	8	4	7	19
Mean (SD)	2530.1 (316.0)	1677.0 (234.2)	1085.7 (256.5)	1818.3 (712.9)
C_{max} (μg/mL)				
Day 1				
N	10	10	10	30
Mean (SD)	80.8 (26.3)	84.6 (18.6)	59.7 (24.7)	75.0 (25.2)
Day 4				
N	9	5	7	21
Mean (SD)	123.1 (16.2)	83.4 (9.6)	68.3 (15.6)	95.4 (28.9)
Day 7				
N	8	5	6	19
Mean (SD)	128.7 (17.0)	83.0 (17.7)	63.4 (8.0)	96.1 (32.8)
Day 10				
N	8	5	6	19
Mean (SD)	129.2 (17.1)	87.1 (11.2)	64.8 (10.5)	97.8 (31.7)
C_{min} (μg/mL)				
Day 1				
N	10	10	10	30
Mean (SD)	31.0 (10.9)	27.4 (5.4)	15.3 (8.2)	24.6 (10.7)
Day 4				
N	9	6	6	21
Mean (SD)	84.0 (18.2)	50.7 (14.7)	24.7 (6.3)	57.5 (29.1)
Day 7				
N	8	5	6	19
Mean (SD)	82.9 (9.0)	51.5 (14.9)	24.5 (7.8)	56.2 (27.5)
Day 10				
N	8	5	6	19
Mean (SD)	83.2 (9.3)	53.6 (10.4)	24.8 (7.2)	57.0 (26.9)

[a] Exposure groups are based on steady-state parameter estimates at Day 7 including patients who discontinued study medication, but two patients used the estimated values on Day 8 (T705aJP321-[redacted]) and Day 10 (T705aJP321-[redacted]) taking into account their medication status. The number of parameter at each Day was based on actual dosing.

図 2.7.6.6-6 個々の患者のファビピラビル血漿中濃度推定値の推移 (薬物動態解析対象集団)



Simulated plasma concentrations of multiple-dose administration by every 12 hours.

(2) 患者予後とファビピラビル曝露量との関係

薬物動態解析対象集団を対象とした定常状態でのファビピラビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-5 に示した。

ファビピラビルの $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均は，全体では 1654.1 μg·hr/mL，生存患者では 1583.4 μg·hr/mL，死亡患者では 2450.4 μg·hr/mL であった。C_{max} の幾何平均は，全体では 90.1 μg/mL，生存患者では 87.8 μg/mL，死亡患者では 113.6 μg/mL であった。また，C_{min} の幾何平均は，全体では 48.2 μg/mL，生存患者では 45.1 μg/mL，死亡患者では 87.1 μg/mL であった。

定常状態でのファビピラビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$，C_{max} 及び C_{min}）は，生存患者より死亡患者でそれぞれ約 1.5 倍，1.3 倍及び 1.9 倍高かった。

表 2.7.6.6-5 定常状態でのファビピラビルの薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Parameter Statistics	PK Population[a] (N=30) Non-fatal (n=27)	Fatal (n=3)	Overall (n=30)
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)			
n	27	3	30
Geometric mean (CV[b])	1583.4 (38.4)	2450.4 (42.1)	1654.1 (41.1)
Median	1585.8	2717.0	1600.1
Min, Max	685.7, 3052.0	1473.6, 3675.0	685.7, 3675.0
p value[c]		0.1283	
C_{max} (μg/mL)			
n	27	3	30
Geometric mean (CV[b])	87.8 (31.8)	113.6 (38.8)	90.1 (33.3)
Median	91.5	135.7	92.2
Min, Max	48.0, 154.7	68.3, 158.2	48.0, 158.2
p value[c]		0.2399	
C_{min} (μg/mL)			
n	27	3	30
Geometric mean (CV[b])	45.1 (47.9)	87.1 (50.4)	48.2 (53.2)
Median	45.8	90.0	50.0
Min, Max	13.5, 101.5	50.2, 146.0	13.5, 146.0
p value[c]		0.0620	

[a] Estimated parameters on Day 7 were in steady state, but two patients used the estimated values on Day 8 (T705aJP321-[redacted]) and Day 10 (T705aJP321-[redacted]) taking into account their medication status.
[b] Coefficient of variation
[c] The Wilcoxon rank sum test was performed.

(3) 臨床所見及び臨床検査値とファビピラビル曝露量との関係

PPK 解析で推定した定常状態 (Day 7) の推定値を用いて薬物動態パラメータ (AUC_{0-24}, C_{max} 及び C_{min}) を上位 1/3，中位 1/3，下位 1/3 にグルーピングした結果，薬物動態パラメータ別の SFTS 症状 (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，CPK) の値又は症状ランクは，いずれの症状項目もグループ間に有意な差はなく，一定の傾向もみられなかった。また，血小板数が 75000 /μL 超に改善するまでの日数は，いずれの薬物動態パラメータでも上位 1/3 のグループが最も短かった。

(4) SFTSV ゲノム量とファビピラビル曝露量との関係

PPK 解析で推定した定常状態 (Day 7) の推定値を用いて薬物動態パラメータ (AUC_{0-24}, C_{max} 及び C_{min}) を上位 1/3，中位 1/3，下位 1/3 にグルーピングした結果，いずれの薬物動態パラメータでも, 各グループの定常状態 (Day 7) での SFTSV ゲノム量の中央値は BLOQ であった。また，SFTSV ゲノム量が BLOQ になるまでの日数は，いずれの薬物動態パラメータでも上位 1/3 のグループが最も短かった。

(5) 炎症性サイトカイン量とファビピラビル曝露量との関係

PPK 解析で推定した定常状態 (Day 7) の推定値を用いて薬物動態パラメータ (AUC_{0-24}, C_{max} 及び C_{min}) を上位 1/3，中位 1/3，下位 1/3 にグルーピングした結果，いずれのサイトカイン (IL-1，IL-6，IL-10，TNF-α，INF-β 及び INF-γ) でも，薬物動態パラメータのグループ間で，定常状態での値に有意な差はなく，一定の傾向もみられなかった。

2.7.6.6.2.4　安全性の評価

(1) 曝露量

総曝露量の要約統計量を表 2.7.6.6-6 に示した。

安全性解析象集団 30 名の総曝露量の平均は 13413.3 mg であった。

表 2.7.6.6-6 総曝露量の要約統計量

	Total Exposure to Study Drug (mg)		
Statistics	Safety	mITT	mITTE
n	30	23	19
Mean	13413.3	14973.9	15094.7
SD	6138.4	5154.8	4873.2
Median	18000.0	18000.0	18000.0
Min	3600	3600	6000
Max	18000	18000	18000

【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11.3-1 より抜粋，改変】

(2) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.6-7 に示した。

安全性解析対象集団 30 名で発現した有害事象のうち，死亡に至った有害事象は 3 名 3 件，その他の重篤な有害事象は 5 名 6 件，他の重要な有害事象は 1 名 1 件であった。投与中止の理由となった有害事象は 4 名 5 件であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象では，死亡に至った有害事象はなく，重篤な有害事象は 2 名 2 件 (肝機能検査値上昇及び痙攣発作)，他の重要な有害事象は 1 名 1 件 (誤嚥性肺炎) であった。投与中止の理由となった有害事象は 3 名 3 件であった。

有害事象の発現率は 86.7% (26/30 名，116 件) で，そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 70.0% (21/30 名，40 件) であった。

表 2.7.6.6-7 有害事象の簡潔な要約

Relationship to Study Drug Type	Safety (N=30) No. of Patients	Incidence (%)	95% CI[a]	No. of AEs
Overall				
Number of Patients with at Least One				
Adverse Event (AE)	26	86.7	69.3, 96.2	116
AE Leading to Death	3	10.0	2.1, 26.5	3
Serious AE Excluding Death	5	16.7	5.6, 34.7	6
Other Significant AE[b]	1	3.3	0.1, 17.2	1
AE Leading to Study Drug Discontinuation	4	13.3	3.8, 30.7	5
Related[c]				
Number of Patients with at Least One				
Adverse Event (AE)	21	70.0	50.6, 85.3	40
AE Leading to Death	0	0	0, 11.6	0
Serious AE Excluding Death	2	6.7	0.8, 22.1	2
Other Significant AE[b]	1	3.3	0.1, 17.2	1
AE Leading to Study Drug Discontinuation	3	10.0	2.1, 26.5	3

Incidence (%) = Number of patients with at least one AE / N × 100
[a] Clopper-Pearson confidence interval
[b] Excluding serious adverse events
[c] Definitely related, Probably related and Possibly related

【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12.2.1-1 より抜粋，改変】

(3) 因果関係別・程度別有害事象

程度別有害事象を表 1 (全体) 及び表 2 (因果関係が否定できない) に示した。

程度別の有害事象発現率は，重度が 26.7% (8/30 名，12 件)，中等度が 43.3% (13/30 名，26 件)，軽度が 76.7% (23/30 名，78 件) であった。重度の有害事象 12 件の内訳は，重症熱性血小板減少症候群が 3 件，心筋炎，第 XIII 因子欠乏症，肺炎，敗血症，高血糖，急性腎障害，誤嚥性肺炎，呼吸停止及び肺出血が各 1 件であった。

程度別の因果関係が否定できない有害事象は，中等度が 23.3% (7/30 名，7 件)，軽度が 60.0% (18/30 名，33 件) であり，重度の有害事象の発現はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち，有害事象発現率が 10%以上であった高尿酸血症 (23.3%，7 名 7 件)，血中尿酸増加 (20.0%，6 名 6 件) 及び高トリグリセリド血症 (10.0%，3 名 3 件) の程度は，いずれも軽度であった。

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象【添付資料 5.3.5.1.1 の 12.3.2 参照】

1) 死亡

死亡した患者は 3 名で，いずれも重症熱性血小板減少症候群による死亡であり，治験薬との因果関係は「関係なし」と判断された。

a) 症例番号：T705aJP321-[redacted]
性別：男
年齢：8[redacted] 歳
死亡に至った有害事象：重症熱性血小板減少症候群
有害事象のグレード：5
処置：あり

治験薬用量：未投与期間中
合併症：敗血症，脂質異常症，糖尿病，高血圧
既往歴：なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：
カロナール錠 200 mg (400 mg，頓用)，ソルアセト F 輸液 (500 及び 1000 mL)，ヴィーン D 輸液 (1000～2500 mL)，ヒューマリン R 注 100 単位/mL (6～15 Unit)，バンコマイシン塩酸塩点滴静注用 0.5 g「MEEK」(0.25 g)，フロセミド注射液 20 mg「日医工」2 mL (20 mg)，カロナール坐剤 (400 mg，頓用)，ファンガード点滴用 (300 mg)，メロペネム点滴静注用バッグ 0.5 g (0.5 g)，メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na 注射用「サワイ」(1 g)，献血グロベニン-I 静注用 5000 mg (5 g)，オメプラゾール注用 20 mg「NP」(20 mg)，ノイアート静注用 1500 単位 (1500 Unit)，アセリオ静注液 1000 mg バッグ (1 g)，メイロン静注 8.4% (63 g)，ノルアドリナリン注 1 mg (20 mg)，ピトレシン注射液 20 (60 Unit)，ブドウ糖注 50%シリンジ「テルモ」(40 g)，アドレナリン注 0.1%シリンジ「テルモ」(1 mg)，ボスミン注 1 mg (5 mg)，カルボカインアンプル注 1% (30 mg 及び 10 mL)，コアヒビター注射用 50 mg (200 及び 400 mg)，アルブミン 25% (12.5 及び 25 g)，新鮮凍結血漿-LR「日赤」480 (3360 mL)，キシロカインゼリー2% (20 mL)，照射赤血球液 LR 400 mL (800 mL)，ヘパリンナトリウム注 5000E (5 mL)
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：
Continuous hemodiafiltration (CHDF)，Oxygen inhalation，High flow therapy，Artifical respiration，Plasma exchange，sputum suction，Continuous gastric drainage，Central Catheterization，Bladder catheterisation
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係なし
治験依頼者のコメント：
被験者は原疾患の悪化及び敗血症に伴う多臓器不全により死に至ったと考えられることから，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。
その他の有害事象：
・不眠症 (治験薬との因果関係：関係なし)

b) 症例番号：T705aJP321-[redacted]
性別：女
年齢：8[redacted] 歳
死亡に至った有害事象：重症熱性血小板減少症候群
有害事象のグレード：5
処置：なし
治験薬用量：未投与期間中
合併症：洞性徐脈，狭心症，脂質異常症，片麻痺，睡眠時無呼吸症候群，高血圧
既往歴：なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：
エルネオパ NF 2 号輸液 (2000 mL)，オメプラゾール注射用 (20 mg)，水溶性ハイドロコートン注射液 (100，200 及び 300 mg)，ラクテック注 (500 及び 1000 mL)，注射用ソル・メルコート 40 (80 mg)，ヒューマログ注ミリオペン (6 unit)，ヒューマログ

注ミリオペン 300 単位 (30～36 unit), (照射) 濃厚血小板-LR「日赤」10 単位 (20 unit)
併用療法 (有害事象治療目的を除く) :
Cooling, Oxygen therapy, Central venous catheter, Nasogastric intubation
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定) : 関係なし
治験依頼者のコメント :
被験者は治験薬投与前から重症熱性血小板減少症候群に関連した意識障害を発現しており, 対症療法及び治験薬投与にもかかわらず意識障害が悪化し, 出血傾向を併発し死に至っている。本症例は治験薬の効果不十分による原疾患の悪化が原因と考えられ, 治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。
その他の重篤な有害事象 :
・敗血症 (治験薬との因果関係 : 関係なし)
その他の有害事象 :
・高血糖 (治験薬との因果関係 : 関係なし)
・血中尿酸増加 (治験薬との因果関係 : 関係あるかもしれない)

c) 症例番号 : T705aJP321-[redacted]
性別 : 男
年齢 : 8[redacted] 歳
死亡に至った有害事象 :
重症熱性血小板減少症候群 (症例報告書記載名 : 重症熱性血小板減少症候群の悪化)
有害事象のグレード : 5
処置 : あり
治験薬用量 : 中止
合併症 : 敗血症, 珪肺症
既往歴 : なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量) :
アセリオ静注液 1000 mg/100 mL バッグ (500, 1000 及び 1500 mg), メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na 注 125 mg (250 mg), セレネース注 5 mg (2.5, 5.0 及び 7.5 mg), 強力ネオミノファーゲンシーP 静注 20 mL (100 mL), 1500 献血ノンスロン注射用 (1500 IU), オメプラゾール注射用 20 mg「日医工」(20 mg), セフェピム塩酸塩静注用 1 g (2 及び 4 g), メロペネム点滴静注用 0.5 g (1 及び 2 g), バンコマイシン塩酸塩点滴静注用 0.5 g (500, 750 及び 1500 mg), ラシックス注 20 mg/2 mL (10 及び 20 mg), ノルアドレナリン注 1 mg (1.0805 mg), 新鮮凍結血漿製剤 240 (240 mL), 照射濃厚血小板-LR (200 mL), 照射赤血球液 LR (280 mL), ソルアセト F 輸液 500 mL (1000～3000 mL)
併用療法 (有害事象治療目的を除く) :
Oxygen therapy, Compression stockings, Urethral Catheter
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定) : 関係なし
治験依頼者のコメント :
被験者は原疾患の悪化により死に至ったと考えられることから, 治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。
その他の有害事象 :

・肺炎 (治験薬との因果関係：関係なし)
・肺出血 (治験薬との因果関係：関係なし)
・急性腎障害 (治験薬との因果関係：関係なし)
・高尿酸血症 (治験薬との因果関係：関係あるかもしれない)

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は 5 名に 6 件 (肝機能検査値上昇，第 XIII 因子欠乏症，敗血症，心筋炎，痙攣発作及び呼吸停止が各 1 件) 発現した。痙攣発作及び呼吸停止は同一の患者に発現した。治験薬との因果関係が否定できない，その他の重篤な有害事象は 2 名に 2 件 (肝機能検査値上昇及び痙攣発作が各 1 件) であった。

a) 肝機能検査値上昇

症例番号：T705aJP321-[redacted]
性別：男
年齢：7[redacted] 歳
有害事象のグレード：4
処置：なし
治験薬用量：中止
合併症：気管支肺アスペルギルス症，脂質異常症，湿疹
既往歴：なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：
YD ソリタ-T1 号輸液 (500 及び 1000 mL)，YD ソリタ-T3 号輸液 (500，1000 及び 1500 mL)，セフェピム塩酸塩静注用 1 g (2 g)，ビタメジン静注用 (1 vial)，オメプラゾール注用 20 mg (40 mg), アズノール軟膏 (適量), ランソプラゾール OD 錠 (30 mg)，センノシド錠 (12 mg)，酸化マグネシウム錠 (250，500 及び 750 mg)，濃厚血小板-LR (10 Unit)
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：
Oxygen therapy，Urinary catheterization，Rehabilitation
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係あるかもしれない
治験依頼者のコメント：
治験薬投与後に肝機能検査値が上昇し，投与中止後に改善傾向が認められたが，原疾患の影響が考えられるため，治験薬との因果関係を「関係あるかもしれない」と判断した。
その他の有害事象：なし

b) 第 XIII 因子欠乏症 (症例報告書記載名：後天性第 13 因子欠損症)

症例番号：T705aJP321-[redacted]
性別：男
年齢：7[redacted] 歳
有害事象のグレード：4
処置：あり
治験薬用量：不変

合併症：メニエール病，痛風，椎間板突出
既往歴：結腸癌
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：
リコモジュリン点滴静注用 (25600 unit)，ランソプラゾール OD 錠 (30 mg)，ソル・メドロール静注用 (40, 80 及び 125 mg), ヘパリン Na ロックシリンジ 10 u/mL (5 mL)，水溶性プレドニン (5，10 及び 20 mg)，セフトリアキソン Na 静注用 (2 g)，メロペネム点滴静注用 (0.5 及び 1.0 g)，ビーフリード点滴静注用 (500，1000 及び 1500 mL)，ヴィーン D (500，1000 mL)，イントラリポス 20% (100 mL)，照射濃厚血小板-LR10 (10 unit)，10%ポビドンヨード外用液 (10 mL)，1%キシロカイン注射液 (10 mL)，イオベリン 350 (100 mL)，フェブリク錠 (20 mg)
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：
Oxygen therapy，motion control，Bladder indwelling catheter，cooling，foot pump，Elastic stocking，Rehabilitation
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係なし
治験依頼者のコメント：
後天性第 13 因子欠損症は自己免疫によるものが多いとされているが，治験薬による免疫系への作用は確認されておらず，ウイルス感染症である原疾患による被験者の免疫反応への影響が疑われる。よって，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。
その他の有害事象：
・口腔カンジダ症 (治験薬との因果関係：関係なし)
・血中ブドウ糖増加 (治験薬との因果関係：関係なし)
・痛風 (治験薬との因果関係：多分関係あり)
・背部痛 (治験薬との因果関係：関係なし)
・便秘 (治験薬との因果関係：関係なし)
・不眠症 (治験薬との因果関係：関係なし)

c) 敗血症
症例番号：T705aJP321-[redacted]
性別：女
年齢：8[redacted] 歳
有害事象のグレード：4
処置：なし
治験薬用量：不変
合併症：洞性徐脈，狭心症，脂質異常症，片麻痺，睡眠時無呼吸症候群，高血圧
既往歴：なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：
エルネオパ NF 2 号輸液 (2000 mL)，オメプラゾール注射用 (20 mg)，水溶性ハイドロコートン注射液 (100，200 及び 300 mg)，ラクテック注 (500 及び 1000 mL)，注射用ソル・メルコート 40 (80 mg)，ヒューマログ注ミリオペン (6 unit)，ヒューマログ注ミリオペン 300 単位 (30～36 unit)，(照射) 濃厚血小板-LR「日赤」10 単位 (20 unit)
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：

Cooling，Oxygen therapy，Central venous catheter，Nasogastric intubation
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係なし
治験薬との因果関係 (治験依頼者判定)：関係なし
治験依頼者のコメント：
被験者は原疾患 (SFTS) により全身状態が悪化しており，易感染状態であったと考えられる。敗血症は原疾患治療中の偶発的な大腸菌感染が原因と考えられることから，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。
死亡に至った有害事象：
・重症熱性血小板減少症候群 (治験薬との因果関係：関係なし)
その他の有害事象：
・高血糖 (治験薬との因果関係：関係なし)
・血中尿酸増加 (治験薬との因果関係：関係あるかもしれない)

d) 心筋炎
症例番号：T705aJP321-[redacted]
性別：女
年齢：6[redacted] 歳
有害事象のグレード：4
処置：あり
治験薬用量：不変
合併症：痔瘻，関節周囲炎
既往歴：なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：
ソルアセト D 500 mL (500 及び 1000 mL)，アルブミナー5%静注 12.5 g/250 mL (500 mL)，シプロフロキサシン点滴静注液 300 mg「NP」(600 mg)，ビカネイト輸液 1000 mL (1000 及び 2000 mL), KCL 注 20 mEq キット「テルモ」20 mL (40 及び 80 mL)，硫酸 Mg 補正液 1 mEq/mL (40 及び 80 mL)，ヘパリン Na 注 5 千単位/5 mL「モチダ」(5～10 mL)，テルモ糖注 10% (500 mL)，生理食塩液 PL「フソー」100 mL (100 mL)，ヒューマリン R 注 100 単位/mL (20 Unit)，フルカリック 1 号輸液 903 mL (903 mL)，エルネオパ NF 2 号輸液 1000 mL (1000 mL)，アルブミナー25%静注 12.5 g/50 mL (50 mL), KCL 注 20 mEq キット「テルモ」20 mL (40 及び 80 mL), ミヤ BM 細粒 (3 g)，モサプリドクエン酸塩錠 5 mg「明治」(15 mg)，エネーボ配合経腸用液 (250 mL)，モーラステープ 20 mg (1 sheet，頓用)，ポヒドンヨードゲル 10%「明治」(4 g)，白色ワセリン (適量)，生理食塩液 PL「フソー」100 mL (100 及び 200 mL)，塩酸メピバカイン注シリンジ 1%「NP」(10 mL，頓用)
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：
Rehabilitation，urethral catheter
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係なし
治験依頼者のコメント：
心筋炎は，原疾患に伴う SFTSV 感染によるものと考えられるため，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。
その他の有害事象：

・便秘 (治験薬との因果関係：関係なし)
・痔瘻 (治験薬との因果関係：関係なし)

e) 痙攣発作
症例番号：T705aJP321-[redacted]
性別：男
年齢：6[redacted] 歳
有害事象のグレード：3
処置：あり
治験薬用量：中止
合併症：糖尿病
既往歴：膀胱癌，尿路結石
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：
ソル・メルコート 125 mg (125 mg)，オメプラゾール注射用 20 mg (40 mg)，ヒューマリン R 50 単位 (36 Unit)，ソルデム 3A 輸液 500 mL (1000 mL)，ソルアセト F 輸液 1000 mL (2000 mL)，ソルアセト F 輸液 (500 及び 1000 mL)，ホストイン静注 750 mg (375 mg)，ファンガード点滴用 (50 mg)，ノルアドレナリン注 (6 及び 9 mg)，フェンタニル注射液 (0.75 mg)，イノバン注 0.3%シリンジ (50 mL)，ミダゾラム注 10 mg (100 mg)
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：
Ventilator therapy，Urethral catheter，Central Venous Catheterization
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係あるかもしれない
治験依頼者のコメント：
痙攣発作は原疾患による意識障害及び併用薬の影響が考えられるが，治験薬投与直後に発現したため，治験薬との因果関係を「関係あるかもしれない」と判断した。
その他の重篤な有害事象：
・呼吸停止 (治験薬との因果関係：関係なし)

f) 呼吸停止
症例番号：T705aJP321-[redacted]
性別：男
年齢：6[redacted] 歳
有害事象のグレード：3
処置：あり
治験薬用量：中止
合併症：糖尿病
既往歴：膀胱癌，尿路結石
併用薬 (有害事象治療目的を除く) (1 日投与量)：
ソル・メルコート 125 mg (125 mg)，オメプラゾール注射用 20 mg (40 mg)，ヒューマリン R 50 単位 (36 Unit)，ソルデム 3A 輸液 500 mL (1000 mL)，ソルアセト F 輸液 1000 mL (2000 mL)，ソルアセト F 輸液 (500 及び 1000 mL)，ホストイン静注 750 mg (375 mg)，ファンガード点滴用 (50 mg)，ノルアドレナリン注 (6 及び 9 mg)，フェン

タニル注射液 (0.75 mg)，イノバン注 0.3%シリンジ (50 mL)，ミダゾラム注 10 mg (100 mg)

併用療法 (有害事象治療目的を除く)：

Ventilator therapy，Urethral catheter，Central Venous Catheterization

治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係なし

治験依頼者のコメント：

呼吸停止は痙攣発作に対して使用した鎮静剤 (ジアゼパム) によるものと考え，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。

その他の重篤な有害事象：

・痙攣発作 (治験薬との因果関係：関係あるかもしれない)

(5) 臨床検査値

1) 治験期間を通しての臨床検査値

総コレステロール，尿酸及びγ-GTP は，ファビピラビル投与開始後に異常率が上昇する傾向を示した。最も異常率が高かったのは，総コレステロールでは Day 4 (57.1%)，尿酸では Day 10 (57.1%)，γ-GTP では Day 7 (66.7%) であったが，いずれもその後に低下した。血液凝固系の検査項目であるプロトロンビン時間，APTT 及びフィブリノゲンについては，特記すべき推移はなかった。

2) 有害事象として高尿酸血症，血中尿酸増加又は痛風が発現した患者の尿酸値

有害事象として高尿酸血症又は血中尿酸増加が発現した 13 名の尿酸値の推移を表 2.7.6.6-8 に，痛風が発現した 1 名の尿酸値の推移を表 2.7.6.6-9 に示した。

高尿酸血症は 7 名に 1 件，血中尿酸増加は 6 名に 1 件発現し，いずれも治験責任医師により因果関係は否定できないと判断されたが，軽度の事象であった。

高尿酸血症 4 件及び血中尿酸増加 5 件は処置なく回復 (持続期間：4～13 日間) し，高尿酸血症 2 件は処置ありで回復 (持続期間：5，13 日間) した。残りの症例番号 T705aJP321-[redacted] (血中尿酸増加) 及び T705aJP321-[redacted] (高尿酸血症) の患者は，尿酸に関連した有害事象の回復前に原疾患の悪化により死亡したことから，転帰は未回復であった。

表 2.7.6.6-8 有害事象として高尿酸血症又は血中尿酸増加が発現した 13 名の尿酸値の推移

Subject Number	Gender	Age (years)	MedDRA PT	Visit							
				Day 1	Day 4	Day 7	Day 10	Day 15	Day 28	Unscheduled 1	Unscheduled 2
T705aJP321-[redacted]	Male	6[redacted]	血中尿酸増加	4.9	4.1	5.5	7.9 H	4.1	6.0		
T705aJP321-[redacted]	Male	6[redacted]	血中尿酸増加	6.4	5.9	5.3	9.5 H	9.6 H	6.1	8.6 H (Day 9)	6.0 (Day 19)
T705aJP321-[redacted]	Male	7[redacted]	高尿酸血症	2.4 L	5.2	9.3 H	11.3 H	5.7	6.0		
T705aJP321-[redacted]	Male	7[redacted]	高尿酸血症	7.4	11.2 H	3.9	3.8	3.2 L	5.3		
T705aJP321-[redacted]	Male	7[redacted]	高尿酸血症	5.9	7.8	2.8 L	1.4 L	1.7 L	5.9	9.3 H (Day 3)	14.3 H (Day 4)
T705aJP321-[redacted]	Female	2[redacted]	高尿酸血症	4	7.2 H	9.7 H	10.6 H	4.3	4.1		
T705aJP321-[redacted]	Male	7[redacted]	血中尿酸増加	2.8 L	5.4	5.8	8.2 H	4.3	5.9		
T705aJP321-[redacted]	Female	8[redacted]	血中尿酸増加	7.4 H	7.6 H					9.8 H (Day 5)	
T705aJP321-[redacted]	Female	4[redacted]	血中尿酸増加	4.2	7.6 H	8.5 H	8.7 H	4.7	4.5		
T705aJP321-[redacted]	Male	2[redacted]	高尿酸血症	6.2	10.4 H	8.6 H	10.5 H	7.1	6.4		
T705aJP321-[redacted]	Male	7[redacted]	血中尿酸増加	5.7	8.1 H	5.8	6.3	4.9	5.3		
T705aJP321-[redacted]	Male	6[redacted]	高尿酸血症	3.6 L	6.7	9.1 H	9.8 H	6.4	5.4		
T705aJP321-[redacted]	Male	8[redacted]	高尿酸血症	4.4	11.8 H						

H, Beyond upper limit of the reference range; L, Below lower limit of the reference range
【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12.4.2.3-1 より抜粋，改変】

また，1 名の患者 (症例番号 T705aJP321-[redacted]，男性，7[redacted] 歳) に痛風 (症例報告書記載名：痛風の悪化) が発現した。治験薬との因果関係は「多分関係あり」で，程度は中等度であった。

本患者は合併症として痛風を有しており，治験責任医師のコメントは「[redacted] 月 [redacted] 日 (Day 4) に尿酸値が 8.7 mg/dL に上昇し[redacted] 月 [redacted] 日 (Day 5) に 9.1 mg/dL とピークとなり，[redacted] 月 [redacted] 日 (Day 7) に 7.2 mg/dL に自然低下した。[redacted] 月 [redacted] 日 (Day 16) に両中足趾節関節に発作が出現し，カロナール，ロキソプロフェン投与を開始し，[redacted] 月 [redacted] 日 (Day 19) まで継続した。発作も消失した。もともと痛風発作を数度繰り返していた既往があり，経過中に偶然発作が生じたのかもしれないが，ファビピラビル投与で尿酸値は上昇しており，発作の発現を誘発した可能性もある。機能不全には至らない程度であった。」であった。

表 2.7.6.6-9 痛風が発現した 1 名の尿酸値の推移

Subject Number	Gender	Age (years)	MedDRA PT	Visit						
				Day 1	Day 4	Day 7	Day 10	Day 15	Day 28	Unscheduled
T705aJP321-[redacted]	Male	7[redacted]	痛風	5.3	8.7 H	7.2	4.1	2.7 L	3.9	9.1 H (Day 5)

H, Beyond upper limit of the reference range; L, Below lower limit of the reference range
【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12.4.2.3-2 より抜粋，改変】

(6) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

体温が異常値を示した患者の割合は，Day 2 に増加した後，経時的に減少した。血圧，脈拍数及び呼吸数については，治験期間を通して特記すべき変動はなかった。

2) 12 誘導心電図

ΔQTcF が 60 msec を超えた患者，QTcF が 500 msec かつ ΔQTcF が 60 msec を超えた患者は各 1 名だった。いずれも，心電図 QT 延長の有害事象とされたが，程度は軽度であり，処置なく回復した。

2.7.6.6.2.5 まとめ

本治験は，SFTS 患者を対象に，ファビピラビルを 10 日間経口投与し，Day 28 までの累積致死率を指標として，SFTS に対する有効性を検証する目的で，多施設共同，オープンラベル，既存対照比較試験として実施した。既存対照は，NESID データによる累積致死率 (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) を閾値として用いた。

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，主たる解析対象集団の mITTE では 15.8% (3/19 名) 及び 3.4%～39.6%であり，NESID データから設定した累積致死率の閾値である 12.5%を上回った。治験実施計画書第 1 版の固定後に，公表されている NESID の集計結果に「死亡者数は NESID への届出時点での情報であることから，正確な死亡者数及び算出される致死率はより高い可能性がある。」との注釈が付記された。また，SFTS は 2011 年に世界で初めて報告された感染症であり，更に日本でも SFTS が流行していることが確認されたのが 2013 年 1 月のことであった。そのため，SFTS の致死率を含め，その特徴が明らかにされてはいない状況で本治験が開始された。本治験の開始以降に，本治験に参加した 21 施設で SFTS と診断された患者の転帰を後ろ向きに調査 (JP323 転帰調査) した結果，2013 年～2018 年の累積致死率は，17.6%～35.7%で推移し，経時的な低下傾向を認めず，累積致死率は 26.3% (41/156 名) であった。また，NIID 感染症疫学センターでも SFTS の疫学調査が行われ，2013 年 4 月～2017 年 10 月までの SFTS 患者の累積致死率は，各年で有意な変化を認めず，累積致死率は 27.1% (36/133 名) と，上述の JP323 転帰調査の結果と同様であった。これらのことから，本治験の計画時に既存対照として設定した SFTS の累積致死率の閾値を過少に見積もっていたと考えられた。

SFTSV ゲノム量 (平均±標準偏差) は，mITTE ではベースライン時の 4.4±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。生存患者で，中和抗体価が 5 倍以上となった患者の時期別の割合は，mITTE で 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。また，中和抗体価が 80 倍以上となった時期別の割合は，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。

本治験で死亡した 3 名の患者はいずれも 80 歳以上の高齢者であった。死亡した 3 名の年齢は生存患者と比較して高い傾向を示した。ベースライン時の SFTSV ゲノム量は

6 $\log_{10}$ copies/mL 以上であり，生存患者と比較して高い傾向を示した。死亡患者ではベースライン時以降早期に意識障害が認められ，血小板数が 4×10^4 /μL 以下と重度の血液凝固系障害が認められた。3 名のうち 2 名の CL_{cr} が 30 mL/min 未満であり (1 名はベースライン時の体重が欠測のため，重篤な有害事象に関する報告書に記載の体重をもとに算出)，Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function−Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (DRAFT GUIDANCE) で定める重度腎機能障害に該当し，2 名では既に腎機能障害も認められていた。国内の SFTS 患者 48 名を解析した Kato らは，生存患者と死亡患者には入院時の年齢，神経症状，血小板数，クレアチニンに有意な差があったと報告している。3 名の死亡患者では治療開始前から SFTSV ゲノム量が高かったことから，これらの患者は極めて重症であったと考えられた。また，3 名とも敗血症を発症した。これら 3 名は，ベースライン時の白血球数が 1000 /μL 前後と易感染状態にあり，更にステロイド薬が投与されていることによる免疫能の低下が加わり，それが原因となって敗血症を合併したと考えられた。このような重症患者では，抗ウイルス薬による治療効果を得ることは困難であったと考えた。

本治験では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，重篤な有害事象が 2 名に 2 件 (肝機能検査値上昇及び痙攣発作), 他の重要な有害事象が 1 名に 1 件 (誤嚥性肺炎) 発現した。有害事象の発現率は 86.7% (26/30 名，116 件) で，そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 70.0% (21/30 名，40 件) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち，発現率が 10%以上の有害事象及びその発現率は，高尿酸血症が 23.3% (7/30 名，7 件)，血中尿酸増加が 20.0% (6/30 名，6 件)，高トリグリセリド血症が 10.0% (3/30 名, 3 件) で, いずれも軽度であった。尿酸値に関連した有害事象として，高尿酸血症が 7 名に各 1 件，血中尿酸増加が 6 名に各 1 件発現した。尿酸値の上昇については，ファビピラビルのこれまでの臨床試験でも認められている事象である。すべて治験責任医師により因果関係は否定できないと判断されたが，軽度の事象でありほとんどが処置なく回復していた。また，痛風 1 件が発現した患者は痛風発作を数度繰り返している既往があり，Day 4 の尿酸値の高値異常の後 Day 7 以降は正常値レベルに復していたが，Day 16 に痛風発作を発現した。偶発的に発現した可能性もあるが，因果関係は否定できないと判断された。

以上より，ファビピラビル投与時の SFTS 患者の累積致死率 [15.8% (3/19 名)] は，計画時点で外部既存対照とした NESID データでの累積致死率 [12.5% (23/184 名)] を上回る結果となったが，治験開始後に得られた JP323 転帰調査での累積致死率 [26.3% (41/156 名)] 及び NIID 感染症疫学センターの調査での累積致死率 [27.1% (36/133 名)] を下回っており，ファビピラビルは SFTS の特異的治療薬になる可能性があると考えられた。

表 1 程度別有害事象 (全体)

因果関係，全体	Safety (N=30)							
	Severity							
SOC, HLGT	Mild		Moderate		Severe		Overall	
PT	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs
すべての有害事象	23 (76.7)	78	13 (43.3)	26	8 (26.7)	12	26 (86.7)	116
血液およびリンパ系障害	1 (3.3)	1	1 (3.3)	1			2 (6.7)	2
貧血			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
リンパ節症	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
心臓障害	2 (6.7)	2	1 (3.3)	1	1 (3.3)	1	4 (13.3)	4
心房細動	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
頻脈			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
心室性期外収縮	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
心筋炎					1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
先天性，家族性および遺伝性障害					1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
第 XIII 因子欠乏症					1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
眼障害	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
眼精疲労	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
胃腸障害	8 (26.7)	10	5 (16.7)	5			9 (30.0)	15
肛門周囲紅斑	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
痔瘻	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
慢性胃炎			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
便秘	3 (10.0)	3	2 (6.7)	2			5 (16.7)	5
下痢	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
嚥下障害	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
悪心			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
軟便	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
口腔内出血			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
口内炎	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
疼痛	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1

表 1 程度別有害事象 (全体) (続き)

因果関係，全体	Safety (N=30)							
	Severity							
SOC, HLGT	Mild		Moderate		Severe		Overall	
PT	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs
感染症および寄生虫症	5 (16.7)	5	3 (10.0)	3	3 (10.0)	5	9 (30.0)	13
蜂巣炎			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
真菌感染			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
口腔カンジダ症	2 (6.7)	2	1 (3.3)	1			3 (10.0)	3
股部白癬	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
気管支炎	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
肺炎					1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
敗血症					1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
肺感染	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
重症熱性血小板減少症候群					3 (10.0)	3	3 (10.0)	3
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.3)	2					1 (3.3)	2
皮膚裂傷	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
皮膚擦過傷	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
代謝および栄養障害	10 (33.3)	13	4 (13.3)	4	1 (3.3)	1	13 (43.3)	18
高トリグリセリド血症	3 (10.0)	3					3 (10.0)	3
高血糖	3 (10.0)	3	3 (10.0)	3	1 (3.3)	1	7 (23.3)	7
痛風			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
高尿酸血症	7 (23.3)	7					7 (23.3)	7
筋骨格系および結合組織障害	5 (16.7)	7	2 (6.7)	2			7 (23.3)	9
筋肉痛	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
背部痛	2 (6.7)	2	2 (6.7)	2			4 (13.3)	4
筋骨格痛	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
頚部痛	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
神経系障害	3 (10.0)	3	1 (3.3)	1			4 (13.3)	4
頭痛	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
味覚異常	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
痙攣発作			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
精神障害	4 (13.3)	4	3 (10.0)	3			7 (23.3)	7
譫妄	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
不眠症	3 (10.0)	3	3 (10.0)	3			6 (20.0)	6
腎および尿路障害	1 (3.3)	1			1 (3.3)	1	2 (6.7)	2
急性腎障害					1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
血尿	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1

表 1 程度別有害事象 (全体) (続き)

因果関係，全体	Safety (N=30)							
	Severity							
SOC, HLGT	Mild		Moderate		Severe		Overall	
PT	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs
呼吸器，胸郭および縦隔障害			2 (6.7)	2	3 (10.0)	3	5 (16.7)	5
誤嚥性肺炎			2 (6.7)	2	1 (3.3)	1	3 (10.0)	3
呼吸停止					1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
肺出血					1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
皮膚および皮下組織障害	8 (26.7)	10	1 (3.3)	1			9 (30.0)	11
おむつ皮膚炎	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
薬疹	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
紅斑	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
そう痒症	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
発疹	4 (13.3)	4	1 (3.3)	1			5 (16.7)	5
血管障害	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
高血圧	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
臨床検査	11 (36.7)	16	3 (10.0)	3			13 (43.3)	19
心血管系検査 (酵素検査を除く)	3 (10.0)	4					3 (10.0)	4
心電図 QT 延長	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
心電図 T 波逆転	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
心電図 ST-T 部分異常	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
酵素検査 NEC	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
血液学的検査 (血液型検査を含む)			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
ヘモグロビン増加			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
肝胆道系検査	2 (6.7)	2	1 (3.3)	1			3 (10.0)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
肝機能検査値上昇			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1

表 1 程度別有害事象 (全体) (続き)

因果関係，全体	Safety (N=30)							
	Severity							
SOC, HLGT	Mild		Moderate		Severe		Overall	
PT	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs
脂質検査	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
血中トリグリセリド増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
代謝，栄養学的および血液ガス検査	6 (20.0)	6	1 (3.3)	1			7 (23.3)	7
血中ブドウ糖増加			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
血中尿酸増加	6 (20.0)	6					6 (20.0)	6
蛋白および化学的検査 NEC	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
C-反応性蛋白増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
水分，電解質および無機質検査	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
血中リン減少	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1

Incidence (%) = Number of patients with at least one AE / N × 100
The blank means "Not Applicable".
[a] Number of patients with at least one AE
MedDRA/J Ver. 21.1

【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1-5 より抜粋，改変】

表 2 程度別有害事象 (因果関係が否定できない)

因果関係，否定できない [b]	Safety (N=30)							
	Severity							
SOC, HLGT	Mild		Moderate		Severe		Overall	
PT	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs
すべての有害事象	18 (60.0)	33	7 (23.3)	7			21 (70.0)	40
血液およびリンパ系障害	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
リンパ節症	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
心臓障害	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
心室性期外収縮	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
胃腸障害	1 (3.3)	1	2 (6.7)	2			3 (10.0)	3
慢性胃炎			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
悪心			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
口内炎	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
感染症および寄生虫症			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
蜂巣炎			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
代謝および栄養障害	8 (26.7)	10	1 (3.3)	1			9 (30.0)	11
高トリグリセリド血症	3 (10.0)	3					3 (10.0)	3
痛風			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
高尿酸血症	7 (23.3)	7					7 (23.3)	7
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
筋肉痛	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
神経系障害	1 (3.3)	1	1 (3.3)	1			2 (6.7)	2
味覚異常	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
痙攣発作			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1

表 2 程度別有害事象 (因果関係が否定できない) (続き)

因果関係，否定できない [b]	Safety (N=30)							
	Severity							
SOC, HLGT	Mild		Moderate		Severe		Overall	
PT	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs	n[a] (%)	No. of AEs
呼吸器，胸郭および縦隔障害			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
誤嚥性肺炎			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
皮膚および皮下組織障害	4 (13.3)	4					4 (13.3)	4
薬疹	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
紅斑	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
発疹	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
臨床検査	10 (33.3)	14	1 (3.3)	1			11 (36.7)	15
心血管系検査 (酵素検査を除く)	3 (10.0)	4					3 (10.0)	4
心電図 QT 延長	2 (6.7)	2					2 (6.7)	2
心電図 T 波逆転	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
心電図 ST-T 部分異常	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
酵素検査 NEC	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
肝胆道系検査	2 (6.7)	2	1 (3.3)	1			3 (10.0)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
肝機能検査値上昇			1 (3.3)	1			1 (3.3)	1
脂質検査	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
血中トリグリセリド増加	1 (3.3)	1					1 (3.3)	1
代謝，栄養学的および血液ガス検査	6 (20.0)	6					6 (20.0)	6
血中尿酸増加	6 (20.0)	6					6 (20.0)	6

Incidence (%) = Number of patients with at least one AE / N × 100
The blank means "Not Applicable".
[a] Number of patients with at least one AE
[b] Definitely related, Probably related and Possibly related
MedDRA/J Ver. 21.1

【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1-5 より抜粋，改変】

2.7.6.7　JP322 観察研究の概要

研究名：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−

2.7.6.7.1　研究目的及び方法

研究方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1 研究方法の概略

項目	内容
目的	過去の重症熱性血小板減少症候群 (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, SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) で得られた結果との比較対照とする。
研究デザイン	多施設共同，後ろ向き観察研究
研究方法	研究責任医師は，研究対象に該当する患者 (以下，研究対象者) を診療録などの原資料を用いて選定した。研究責任医師又はその他の研究の実施に携わる関係者 (以下，研究者等) は，研究対象者又はその代諾者 (以下，研究対象者等) に対して，同意文書及び説明文書を提供し，本研究の内容が理解されたことを確認した上で，自由意思による研究参加の同意を原則として文書で取得し，文書又は口頭での拒否の意思表示がない場合は，口頭同意も可とした。 研究責任医師は, 同意が得られた研究対象者に患者識別コードを付与し，患者識別コード一覧を作成した。研究者等は，調査・評価項目の情報を収集し，所定の症例報告書の様式に記載した。研究責任医師は，記載した症例報告書を研究依頼者に提出した。 (1) 研究対象 2013 年 3 月から 2017 年 9 月までに，Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) 検査により SFTS ウイルス (SFTSV) を検出して 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。ただし，SFTS に対するファビピラビルの 2016 年医師主導臨床研究に参加した患者は除外した。 [研究対象の設定根拠] JP321 試験の結果との比較評価を可能とするため，JP321 試験と同様，RT-PCR 検査により SFTSV を検出し，SFTS と診断されて入院治療を受けた成人患者を対象とした。 ただし，対象は JP321 試験の実施医療機関で入院治療を受けた患者に限定し，SFTS の診断時期は，感染症発生動向調査で SFTS 患者の集計が開始された 2013 年 3 月から，JP321 試験で設定した外部既存対照の集計期間と同様に 2017 年 9 月までとした。なお，ファビピラビル非投与の

項目	内容
研究方法 (続き)	SFTS 患者の臨床症状・所見の推移を明らかにするため，ファビピラビルの 2016 年医師主導臨床研究に参加した患者は対象から除外した。 (2) 観察期間 実施医療機関で SFTS に対する入院治療を開始した日を Day 1 とし，Day 28 を最長として，転帰が確定するまでの期間。 [観察期間の設定根拠] JP321 試験では，治験期間をファビピラビルの投与開始後 28 日目まで設定した。JP321 試験の結果との比較評価を可能とするため，本研究での患者観察期間は，SFTS の入院治療開始から転帰が確定するまで (最長で Day 28 まで) とした。 (3) 調査方法 実施医療機関で SFTS に対する入院治療を開始してから Day 28 を最長として転帰が確定するまでの期間の下記項目 1)～9) を調査した。 1) 患者背景 2) 対象疾患 3) 臨床症状・所見 4) バイタルサイン 5) 臨床検査 6) ウイルス検査 7) 炎症性サイトカイン測定 8) SFTS に対する治療薬 9) SFTS に対する対症療法 (4) 評価項目 1) 主要評価項目 SFTS 特徴的検査所見の推移 症状・所見及び臨床検査値のうち，体温，血小板数，白血球数，AST，ALT，LDH 及び CPK を SFTS 特徴的検査所見とした。 2) 副次評価項目 以下の臨床症状・所見，臨床検査値及びバイタルサインの推移 a) 臨床症状・所見：嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血，意識障害 b) 臨床検査値：SFTS 特徴的検査所見以外の臨床検査値 c) バイタルサイン：血圧，脈拍数，呼吸数 3) その他の評価項目 a) SFTSV ゲノム量の推移

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>研究方法
(続き)</td><td>b) 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</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：目標患者数 100 名
解析時：収集患者数 78 名 (生存患者数 64 名，死亡患者数 14 名)

[患者数の設定根拠]
参加予定医療機関 (JP321 試験実施医療機関) で，過去に診られた SFTS 患者の総数は約 100 名と予想されたことから，目標患者数を 100 名とした。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>(1) 臨床症状・所見
臨床症状・所見は下表に示した「臨床症状別ランク分類」により判定した。

臨床症状別ランク分類
<table>
<tr><th>症状ランク</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td>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)</td><td>なし</td><td>24 時間で 1～2 エピソード</td><td>24 時間で 3～5 エピソード</td><td>24 時間で 6 エピソード以上</td></tr>
<tr><td>下痢 [a]</td><td>なし</td><td>罹患前と比べて 4 回/日未満の排便回数増加</td><td>罹患前と比べて 4～6 回/日の排便回数増加</td><td>罹患前と比べて 7 回/日以上の排便回数増加</td></tr>
<tr><td>出血
(口腔内，消化管)</td><td>なし</td><td>便潜血陽性</td><td>歯肉出血</td><td>吐血，肉眼的下血など</td></tr>
<tr><td>意識障害 [b]</td><td>なし</td><td>意識鮮明とは言えない，見当識障害がある</td><td>刺激すると覚醒する状態</td><td>刺激をしても覚醒しない状態</td></tr>
</table>
[a] 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版を参考に設定した。
[b] 日本脳卒中学会 脳卒中治療ガイドライン 2015 Japan Coma Scale を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>本研究は後ろ向き観察研究であり，サンプリング数に依存して実施可能な解析は異なるが，可能な限り下記に規定した解析を実施することとした。

生存患者を対象に入院期間の要約統計量を算出した。また，ICU に滞在した患者数及びその割合を生存患者，死亡患者別に算出した。死亡までの日数は，全体及び死亡患者を対象に，入院治療開始から死亡までの日数を Kaplan-Meier 法により図示し，中央値，四分位点及びその 95%信頼区間を算出した。</td></tr>
</table>

項目	内容
統計方法 (続き)	(1) 主要評価項目の解析 生存患者及び死亡患者別に，入院治療開始日から Day 28 を最長として転帰が確定するまで，SFTS 特徴的検査所見の観察時期ごとの要約統計量を算出するとともに，推移を図示した。また，入院治療開始日からの変化量の要約統計量を観察時期ごとに算出した。 (2) 副次評価項目の解析 生存患者及び死亡患者別に，入院治療開始日から Day 28 を最長として転帰が確定するまで，SFTS 特徴的検査所見以外の症状及び臨床検査値とバイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数) の観察時期ごとの要約統計量を算出するとともに，推移を図示した。また，入院治療開始日からの変化量の要約統計量を観察時期ごとに算出した。 (3) その他の評価項目の解析 1) SFTSV ゲノム量の推移 入院治療開始日から Day 28 を最長として転帰が確定するまでの SFTSV ゲノム量の AUC の要約統計量を算出するとともに，検査時期ごとに SFTSV ゲノム量の要約統計量を算出した。また，入院治療開始日からの変化量の要約統計量も同様に算出した。 2) 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 入院治療開始日から Day 28 を最長として転帰が確定するまで，検査時期ごとに炎症性サイトカイン量の要約統計量を算出した。また，入院治療開始日からの変化量の要約統計量を同様に算出した。 (4) JP321 試験結果との比較 本研究で収集した過去の SFTS 患者群と JP321 試験の mITT (JP321 試験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された SFTS 患者による集団) に対して以下の項目を比較した。JP321 試験の mITT をファビピラビル投与例，本研究の患者群を非投与例と定義した。 1) 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性 患者背景及びベースライン時の特性を，患者群ごとに頻度分布又は要約統計量を示した。

項目	内容
統計方法 (続き)	2) 患者背景で調整した臨床検査値の比較 SFTS 特徴的検査所見の臨床検査値及びフェリチンのベースラインからの変化を，混合効果モデル (Mixed Model for Repeated Measure, MMRM) を用いて要約した。説明変数はベースライン値，観察時期，年齢, 発症から入院治療開始までの日数 (JP321 試験は発症から投与開始までの日数)，患者群 [JP321 試験 (ファビピラビル)，本研究 (比較対照)] 及び患者群と観察時期の交互作用を用いた。 3) 傾向スコア (Propensity Score，PS) を利用したバイアス調整後の比較 PS を算出して 33%点及び 66%点を閾値とする 3 区分を決定した。必要に応じて各区分の患者数が 3 名以上になるよう閾値を調整し，致死率及び SFTS 特徴的検査所見の臨床検査値及びフェリチンを層化調整又はマッチングにより患者群を比較した。調整因子は，年齢，性別，ln [発症から入院治療開始 (JP321 試験は発症から投与開始) までの日数+1], 合併症の有無, ln [血小板数 ($\times 10^4/\mu L$)] 及び ln [白血球数 ($/\mu L$)] とした。 4) PS マッチング後の比較 非投与例とファビピラビル投与例を 1：1 で非復元にマッチングし，マッチングされた患者集団を対象に 1) と同様に人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性について要約した。マッチングされた患者集団を対象に累積致死率及びその 95%信頼区間を算出し, 2) と同様に SFTS 特徴的検査所見の臨床検査値及びフェリチンの推移を比較した。
研究期間	約 3.5 ヵ月間 データ収集の開始日：2018 年 10 月 29 日 症例報告書固定日：2019 年 2 月 15 日 (SFTS 診断期間：2013 年 3 月から 2017 年 9 月)
実施医療機関	長崎大学病院　他 17 施設，計 18 施設

2.7.6.7.2　研究成績

2.7.6.7.2.1　対象患者

(1) 患者の内訳

JP321 試験の 21 の実施医療機関で本研究の実施可能性を調査した結果，対象期間に研究対象者がいない 2 医療機関及び研究の実施が困難と回答のあった 1 医療機関を除いた 18 の医療機関を本研究の実施医療機関として選定し，調査時に実施した事前のカルテ調査で 95 名の研究対象者の存在を確認した。実施医療機関の選定から本研究の開始までに 1 つの実施医療機関において当該医療機関の規定への対応が困難なことから，当該実施医療機関の 2 名の研究対象者を本研究の対象外とし，残りの 93 名を本研究の対象とした。

本研究開始後，同意文書及び説明文書を 93 名の研究対象者等に提供した。必要に応じて文書及び口頭による説明を行い，質問する機会及び同意するかどうかを判断するための時間を与えた結果，81 名の研究対象者等から自由意思による同意を原則として文書で取得し，文書又は口頭での拒否の意思表示がない場合は，口頭で同意を取得した。このうち，症例報告書の回収までに，2 名の研究対象者が，本研究の対象期間外の SFTS 患者であることが判明した。当該研究対象者の症例報告書は回収しなかった。

最終的に，本研究では 79 名の研究対象者の症例報告書を回収した。収集された患者のうち 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 名のデータを解析に用いることとした。

(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を表 2.7.6.7-2 に示した。

男性の割合は全体では 47.4% (37/78 名) と女性と同程度であったのに対し，死亡患者では 64.3% (9/14 名) と女性よりも割合が高かった。年齢 (平均±標準偏差) は全体で 71.1±11.4 歳であり，75 歳以上の割合は生存患者では 37.5% (24/64 名) と他の年齢区分とほぼ同様であったのに対し，死亡患者では 64.3% (9/14 名) と他の年齢区分より高かった。合併症ありは，全体では 80.8% (63/78 名)，生存患者では 78.1% (50/64 名) であったのに対し，死亡患者では 92.9% (13/14 名) と多かった。アレルギー (薬剤アレルギーを除く) ありの患者は，全体では 11.5% (9/78 名) であったのに対し，死亡患者ではいなかった。

表 2.7.6.7-2 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

Demographics and Baseline Characteristics		Overall (N=78)	Non-fatal (N=64)	Fatal (N=14)
Gender	Male	37 (47.4%)	28 (43.8%)	9 (64.3%)
	Female	41 (52.6%)	36 (56.3%)	5 (35.7%)
Age (years)	n	78	64	14
	Mean (SD)	71.1 (11.4)	69.6 (11.3)	78.3 (9.0)
	Median	70.5	69.0	81.5
	Min, Max	3[redacted], 9[redacted]	3[redacted], 9[redacted]	6[redacted], 9[redacted]
	< 65	22 (28.2%)	20 (31.3%)	2 (14.3%)
	65 – < 75	23 (29.5%)	20 (31.3%)	3 (21.4%)
	≥ 75	33 (42.3%)	24 (37.5%)	9 (64.3%)
Height (cm)	n	57	48	9
	Mean (SD)	156.4 (10.2)	156.7 (10.0)	154.6 (11.7)
	Median	156.6	157.0	153.0
	Min, Max	13[redacted].2, 18[redacted].0	13[redacted].2, 18[redacted].0	14[redacted].0, 17[redacted].6
Weight (kg)	n	62	52	10
	Mean (SD)	55.8 (12.1)	56.0 (12.3)	54.7 (11.2)
	Median	53.2	53.9	49.9
	Min, Max	3[redacted].0, 8[redacted].0	3[redacted].0, 8[redacted].0	4[redacted].0, 7[redacted].3
BMI (kg/m^2)	n	56	47	9
	Mean (SD)	22.9 (3.3)	23.1 (3.5)	22.0 (1.8)
	Median	22.5	23.2	21.4
	Min, Max	16.7, 32.3	16.7, 32.3	19.3, 24.9
Complication	No	15 (19.2%)	14 (21.9%)	1 (7.1%)
	Yes	63 (80.8%)	50 (78.1%)	13 (92.9%)
Medical History	No	65 (83.3%)	54 (84.4%)	11 (78.6%)
	Yes	13 (16.7%)	10 (15.6%)	3 (21.4%)
Allergy to Drug	No	75 (96.2%)	62 (96.9%)	13 (92.9%)
	Yes	3 (3.8%)	2 (3.1%)	1 (7.1%)
Allergy to Other	No	69 (88.5%)	55 (85.9%)	14 (100%)
	Yes	9 (11.5%)	9 (14.1%)	0 (0%)

(3) ベースライン時の病態特性

ベースライン時の病態特性を表 2.7.6.7-3 に示した。

感染経路がマダニと確定された患者の割合は全体で 89.7% (70/78 名) であり，マダニの刺咬跡は生存患者では 53.1% (34/64 名)，死亡患者では 64.3% (9/14 名) と過半数で確認された。ベースライン (入院治療開始日) の SFTS 特徴的検査所見のうち，体温，血小板数，AST，ALT，LDH 及び CPK の平均及び中央値では，生存患者より死亡患者でより悪い値を示した。早期警戒スコア (National Early Warning Score，NEWS) に基づく臨床的リスクが「高」の患者 (合計スコアが 7 以上) の割合は，生存患者では 18.8% (12/64 名) であったのに対し，死亡患者では 42.9% (6/14 名) と高かった。

表 2.7.6.7-3 ベースライン時の病態特性

Baseline Disease Characteristics		Overall (N=78)	Non-fatal (N=64)	Fatal (N=14)
Time from Onset (days)	n	78	64	14
	Mean (SD)	3.7 (2.9)	4.0 (3.1)	2.4 (1.9)
	Median	3.0	4.0	3.0
	Min, Max	0, 21	0, 21	0, 5
Tick Bite	No	35 (44.9%)	30 (46.9%)	5 (35.7%)
	Yes	43 (55.1%)	34 (53.1%)	9 (64.3%)
Route of Infection	Ixodid Tick	70 (89.7%)	56 (87.5%)	14 (100%)
	Other	8 (10.3%)	8 (12.5%)	0 (0%)
Season	2013	11 (14.1%)	10 (15.6%)	1 (7.1%)
	2014	19 (24.4%)	16 (25.0%)	3 (21.4%)
	2015	11 (14.1%)	8 (12.5%)	3 (21.4%)
	2016	14 (17.9%)	10 (15.6%)	4 (28.6%)
	2017	23 (29.5%)	20 (31.3%)	3 (21.4%)
Body Temperature (°C)	n	77	63	14
	Mean (SD)	37.7 (1.0)	37.6 (1.0)	38.1 (1.1)
	Median	37.7	37.7	38.6
	Min, Max	35.4, 40.0	35.4, 39.7	36.5, 40.0
Platelet Counts ($\times 10^4/\mu L$)	n	78	64	14
	Mean (SD)	6.4 (3.2)	6.7 (3.2)	5.4 (2.8)
	Median	5.9	5.9	4.9
	Min, Max	1.2, 18.5	1.2, 18.5	1.9, 11.0
Leukocytes (/μL)	n	77	63	14
	Mean (SD)	2005 (1653)	1925 (1523)	2368 (2175)
	Median	1470	1400	1600
	Min, Max	540, 10300	600, 10300	540, 9000
AST (U/L)	n	77	63	14
	Mean (SD)	222.8 (236.5)	189.7 (199.4)	371.5 (329.2)
	Median	138.0	123.0	283.0
	Min, Max	18.0, 1208.0	18.0, 1182.0	36.0, 1208.0
ALT (U/L)	n	77	63	14
	Mean (SD)	94.5 (92.2)	88.9 (92.4)	119.4 (90.5)
	Median	65.0	64.0	94.0
	Min, Max	13.0, 498.0	13.0, 498.0	27.1, 318.0
LDH (U/L)	n	76	62	14
	Mean (SD)	679.2 (462.0)	636.3 (442.4)	869.1 (515.0)
	Median	532.0	461.0	815.5
	Min, Max	167.0, 2401.0	167.0, 2401.0	208.0, 1899.0
CPK (U/L)	n	76	63	13
	Mean (SD)	792.2 (1010.4)	697.1 (796.9)	1253.0 (1680.0)
	Median	293.5	252.0	421.0
	Min, Max	57.0, 5233.0	57.0, 2745.0	71.0, 5233.0
NEWS[a]	n	50	39	11
	Mean (SD)	5.7 (3.5)	5.4 (3.1)	6.7 (4.8)
	Median	5.5	5.0	7.0
	Min, Max	0.0, 14.0	0.0, 13.0	0.0, 14.0
Clinical Risk Based on NEWS[b]	High	18 (23.1%)	12 (18.8%)	6 (42.9%)
	Medium	14 (17.9%)	13 (20.3%)	1 (7.1%)
	Low	18 (23.1%)	14 (21.9%)	4 (28.6%)
	Unknown	28 (35.9%)	25 (39.1%)	3 (21.4%)

[a] National Early Warning Score
[b] Low, 0 or Aggregate 1-4; Medium, Individual parameter scoring 3 or Aggregate 5-6; High, Aggregate 7 or more

(4) 入院期間及び ICU 滞在

入院期間及び ICU 滞在の要約を表 2.7.6.7-4 に示した。

生存患者の入院期間（平均±標準偏差）は，23.9±19.3 日であった。また，ICU に滞在した患者は生存患者で 28.1%（18/64 名），死亡患者で 35.7%（5/14 名）と，生死によって大きく異ならなかった。

表 2.7.6.7-4 入院期間及び ICU 滞在の要約

Type Statistic	Non-fatal (N=64)	Fatal (N=14)
Duration of Hospitalization (days)		
n	64	--
Mean (SD)	23.9 (19.3)	--
Median	18.0	--
Min, Max	5, 106	--
No. of Patients Required Care in an ICU[a], n (%)	18 (28.1%)	5 (35.7%)

[a] ICU, intensive care unit

(5) 死亡までの日数

全体及び死亡患者の入院治療開始から死亡までの日数の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-1 に示した。

解析に用いた患者 78 名のうち 14 名が死亡した。死亡患者の生存期間中央値は 4.5 日であった。死亡患者では，Day 10 までに 12 名が死亡した。Day 28 までの観察期間を超えて Day 33 に死亡した患者は，研究責任医師が SFTS による死亡と判断したため，死亡患者として集計した。

図 2.7.6.7-1 死亡までの日数

Overall (N=78)

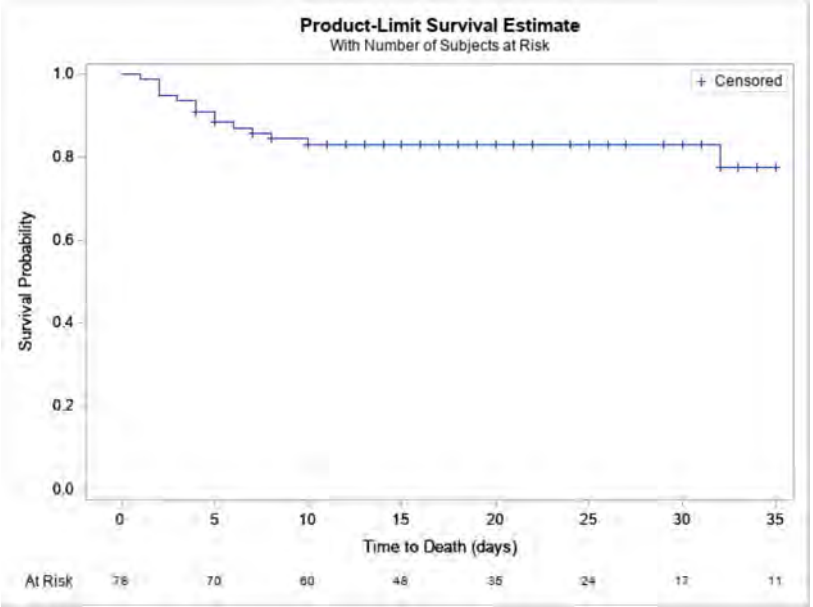
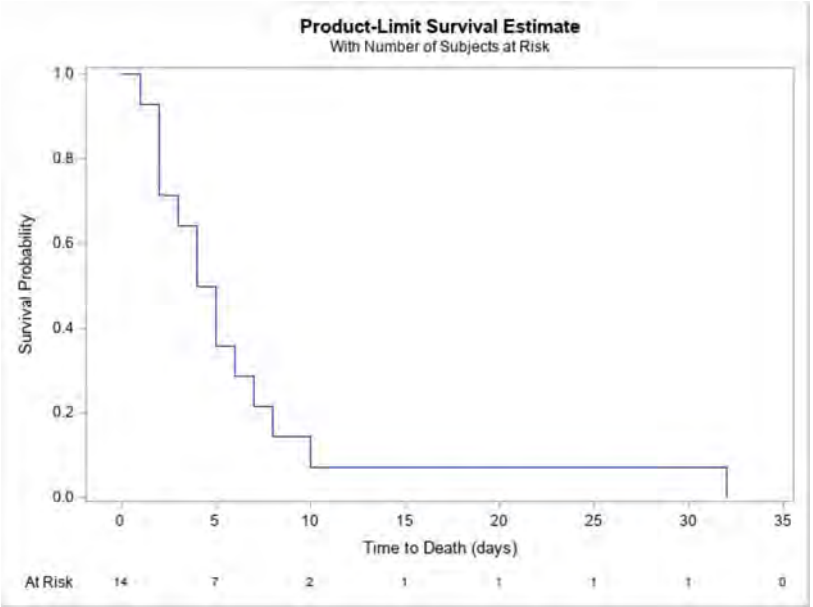


図 2.7.6.7-1 死亡までの日数 (続き)

Fatal (N=14)



2.7.6.7.2.2　評価

(1) 主要評価項目

1) SFTS 特徴的検査所見：体温，血小板数，白血球数，AST，ALT，LDH 及び CPK の推移

SFTS 特徴的検査所見の各項目について，ベースライン (入院治療開始日) での各項目の平均±標準偏差は，生存患者，死亡患者の順に，体温が 37.6±1.0°C，38.1±1.1°C，血小板数が 6.7±3.2×10^4/μL，5.4±2.8×10^4/μL，白血球数が 1925±1523/μL，2368±2175/μL，AST が 189.7±199.4 U/L，371.5±329.2 U/L，ALT が 88.9±92.4 U/L，119.4±90.5 U/L，LDH が 636.3±442.4 U/L，869.1±515.0 U/L，及び CPK が 697.1±796.9 U/L，1253.0±1680.0 U/L であった。ベースラインでは，すべての検査所見で異常を示した。特に，死亡患者で状態が悪かった。

SFTS 治療期間中の推移は，生存患者の平均では，白血球数以外の各項目でベースラインから一時的に増悪した。各項目のベースライン時，最悪時 (観察時点)，Day 15 の値は，体温で 37.6°C，37.9°C (Day 2) 及び 37.0°C，血小板数で 6.7×10^4/μL，6.1×10^4/μL (Day 4) 及び 23.3×10^4/μL，AST で 189.7 U/L，212.5 U/L (Day 4) 及び 34.7 U/L，ALT で 88.9 U/L，115.1 U/L (Day 7) 及び 62.9 U/L，LDH で 636.3 U/L，750.8 U/L (Day 4) 及び 306.9 U/L，CPK で 697.1 U/L，1001.8 U/L (Day 4) 及び 128.6 U/L であった。いずれも Day 15 では，最悪値より改善した。また，白血球数はベースラインから徐々に上昇し，Day 7 以降 5000/μL 以上となった。

一方，死亡患者の平均では，体温及び白血球数以外の各項目でベースラインから増悪した。ベースライン及び Day 7 の値は，血小板数で 5.4×10^4/μL 及び 4.7×10^4/μL，AST で 371.5 U/L 及び 3793.1 U/L，ALT で 119.4 U/L 及び 598.0 U/L，LDH で 869.1 U/L 及び 7870.6 U/L，CPK で 1253.0 U/L 及び 5495.9 U/L であった。体温はベースラインからやや上昇した後に低下傾向がみられたが，低体温となった患者を除けば継続して 37.0°C 以上

であった。白血球数はベースラインから徐々に上昇し，Day 7 に 6980/μL となった。

(2) 副次評価項目

1) 臨床症状・所見：嘔吐，下痢，口腔内/消化管出血，意識障害

SFTS の臨床症状・所見の各項目について，ベースライン (入院治療開始日) での各項目の症状ランクの平均±標準偏差は，生存患者，死亡患者の順に，嘔吐が 1.1±0.2, 1.1±0.3，下痢が 1.3±0.6, 1.3±0.5，口腔内/消化管出血が 1.2±0.7, 1.3±0.6，及び意識障害が 1.4±0.6, 1.7±1.0 であった。ベースラインでは，意識障害，下痢，口腔内/消化管出血及び嘔吐の順に症状ランクの平均が悪く，生存患者及び死亡患者ともに，意識障害で 30%超，下痢で約 25%の患者にランク 2 以上の症状が認められた。

SFTS 治療期間中の推移は，生存患者の症状ランクの平均では，嘔吐が Day 4 以降 1.0 と改善した。下痢及び口腔内/消化管出血がベースラインから一時的に上昇したが，下痢は Day 6 以降 1.1 以下，口腔内/消化管出血は Day 15 以降 1.0 と改善した。意識障害は Day 2 以降 1.4～1.6 の範囲で推移し，症状ランク 2 以上の症状が Day 28 までの各観察時期で，約 30%～40%の患者に認められた。

一方，死亡患者の症状ランクの平均では，口腔内/消化管出血及び意識障害が生存患者より高値で推移し，ランク 2 以上の患者の割合も生存患者より高かった。嘔吐及び下痢は，死亡患者と生存患者でほぼ同様の推移を示した。

2) 臨床検査値：SFTS 特徴的検査所見以外の臨床検査値

SFTS 特徴的検査所見以外の臨床検査値の推移は，生存患者の平均では，APTT がベースラインで 43.5 sec と，延長傾向を認めた。フェリチンは，ベースラインで 6794.9 ng/mL，Day 4 で 6794.9 ng/mL，Day 7 で 6296.3 ng/mL，Day 10 で 6908.4 ng/mL と明らかな高値で推移し，Day 15 には 799.3 ng/mL と低下した。T-Bil，γ-GTP 及び Al-P はベースラインから徐々に上昇し，T-Bil が Day 15 に 1.4 mg/dL，γ-GTP が Day 10 に 160.8 U/L，Al-P が Day 15 に 254.4 U/L となった。CRP は，ベースラインから一時的に低下した後で上昇し，Day 10 で 1.6 mg/dL となった。また，RBC，Hb，Ht，TP，Alb 及び A/G は，ベースラインから徐々に低下した。Ca は，ベースラインから低値で推移した。便潜血は 2 名のみ収集し，うち 1 名で Day 10 に陽性 (「+」) であった。尿潜血及び尿蛋白は，ベースラインで「2+」以上の患者の割合がそれぞれ 57.1%及び 69.4%と，異常を示した患者が多かった。フィブリノゲン及び尿酸など，その他の項目では，特記すべき変動は認められなかった。

一方，死亡患者の平均では，BUN，CRE，T-Bil，γ-GTP，Al-P 及び CRP が Day 7 まで生存患者より高値で推移した。APTT が生存患者より更に延長傾向にあった。フィブリノゲンは，生存患者より低値で推移した。フェリチンは，Day 4 で 54355.7 ng/mL と，生存患者より著しく高値であった。尿酸は，Day 4 以降にベースラインから 2.5 mg/dL 以上上昇した患者が男女 1 名ずつ存在し，ともに 80 歳以上であった。電解質は，Ca，P，Na 及び Cl が生存患者とほぼ同様に推移したが，K が Day 7 まで生存患者より高値傾向であった。CRP は，ベースラインから一時的に低下した後で上昇し，Day 7 で 4.1 mg/dL となった。便潜血は 1 名のみ収集し，Day 1 に陽性 (「2+」) であった。その他の項目では，特記すべき変動は認められなかった。

3) バイタルサイン：血圧，脈拍数，呼吸数

バイタルサインの各項目について，ベースライン (入院治療開始日) での各項目の平均±標準偏差は，生存患者，死亡患者の順に，収縮期血圧が 118.9±19.0 mmHg，127.7±28.4 mmHg，拡張期血圧が 69.4±12.4 mmHg，80.8±22.2 mmHg，脈拍数が 77.7±14.5 beats/min，82.4±15.8 beats/min，及び呼吸数が 21.4±5.7 breaths/min，21.1±6.9 breaths/min であった。

SFTS 治療期間中，生存患者の平均では，Day 2 以降，血圧 (収縮期血圧及び拡張期血圧) が 111.4～123.0 mmHg 及び 63.5～73.3 mmHg の範囲で，脈拍数が 73.0～82.5 beats/min の範囲で，呼吸数が 18.8～22.6 breaths/min の範囲で推移した。

一方，死亡患者の平均では，血圧及び呼吸数は生存患者と大きく異ならず推移したが，ベースラインからの変化の平均では，血圧は Day 5 以降に低下傾向，呼吸数は Day 3 までは増加傾向で Day 4 以降徐々に減少した。脈拍数の平均は Day 5 で 98.9 beats/min まで上昇し，ベースラインからの変化の平均は Day 5 以降で増加がみられた。

(3) その他の評価項目

1) SFTSV ゲノム量の推移

SFTSV ゲノム量のベースラインのデータは生存患者 6 名から収集でき，平均±標準偏差が 3.3±2.7 $\log_{10}$ copies/mL，中央値が 4.1 $\log_{10}$ copies/mL であった。Day 4 のデータは別の生存患者を含め 6 名から収集でき，SFTSV ゲノム量の平均±標準偏差が 3.8±3.2 $\log_{10}$ copies/mL，中央値は 4.5 $\log_{10}$ copies/mL であった。また，STFSV ゲノム量の AUC の平均±標準偏差 (4 名から算出) は，26.8±48.7 $\log_{10}$ copies/mL·day であった。

2) 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

生存患者 3 名から IL-6 及び TNF-α のデータを収集した。1 名は，Day 3 に IL-6 が 14.7 pg/mL，TNF-α が 13.7 pg/mL であった。1 名は，Day 2 に IL-6 が 11.5 pg/mL，TNF-α が 88.7 pg/mL，Day 12 に IL-6 は 46.3 pg/mL に上昇したが，TNF-α は 11.0 pg/mL に低下した。残りの 1 名は，Day 5 に IL-6 が 20.7 pg/mL，TNF-α が 3.9 pg/mL，Day 20 に IL-6 は 4.5 pg/mL に低下したが，TNF-α は 75.0 pg/mL に上昇した。

(4) JP321 試験結果との比較 (非投与例対ファビピラビル投与例) 【添付資料 5.3.5.1.1 の 11.4.1.1 (4) 参照】

1) 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 (非投与例対ファビピラビル投与例) を表 2.7.6.7-5 に示した。

男性の割合は，非投与例で 47.4% (37/78 名)，ファビピラビル投与例で 78.3% (18/23 名) であり，ファビピラビル投与例で高かった。合併症ありは，非投与例で 80.8% (63/78 名)，ファビピラビル投与例で 91.3% (21/23 名) であり，ファビピラビル投与例で高かった。血小板数 (平均±標準偏差) は，非投与例で 6.4±3.2×10^4/μL，ファビピラビル投与例で 5.5±2.9×10^4/μL であり，ファビピラビル投与例で低かった。白血球数 (平均±標準偏差) は，非投与例で 2005±1653/μL，ファビピラビル投与例で 1750±1343/μL であり，ファビピラビル投与例で低かった。NEWS は，非投与例で 5.7±3.5，ファビピラビル投与例で 5.7±2.7 であり，同様であった。NEWS に基づく臨床的リスクは，非投与例及びファビピラビル

投与例でそれぞれ,「高」(合計スコアが 7 以上) で 23.1% (18/78 名) 及び 30.4% (7/23 名),「中」 (合計スコアが 5～6 又は個々の生理学的パラメータのスコアが 1 項目でも 3 となる場合) で 17.9% (14/78 名) 及び 47.8% (11/23 名) であり, ファビピラビル投与例で「高」及び「中」の割合が高かった。ただし，非投与例で不明が 35.9% (28/78 名) と他の臨床的リスクと比較して割合が高かった。

その他の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は，非投与例及びファビピラビル投与例で同様であった。

表 2.7.6.7-5 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性
(非投与例対ファビピラビル投与例)

Demographics and Baseline Characteristics		Control (N=78)	Favipiravir (N=23)
Gender	Male	37 (47.4%)	18 (78.3%)
	Female	41 (52.6%)	5 (21.7%)
Age (years)	n	78	23
	Mean (SD)	71.1 (11.4)	69.7 (13.5)
	Median	70.5	72.0
	Min, Max	3[redacted], 9[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
	< 65	22 (28.2%)	6 (26.1%)
	65 - < 75	23 (29.5%)	6 (26.1%)
	≥ 75	33 (42.3%)	11 (47.8%)
Weight (kg)	n	62	17
	Mean (SD)	55.8 (12.1)	59.6 (11.6)
	Median	53.2	57.0
	Min, Max	3[redacted].0, 8[redacted].0	4[redacted].7, 7[redacted].0
Complication	No	15 (19.2%)	2 (8.7%)
	Yes	63 (80.8%)	21 (91.3%)
Time from Onset (days)	n	78	23
	Mean (SD)	3.7 (2.9)	3.8 (2.2)
	Median	3.0	4.0
	Min, Max	0, 21	1, 10
Body Temperature (°C)	n	77	23
	Mean (SD)	37.7 (1.0)	37.5 (0.9)
	Median	37.7	37.5
	Min, Max	35.4, 40.0	35.8, 38.9
Platelet Counts (10^4/μL)	n	78	23
	Mean (SD)	6.4 (3.2)	5.5 (2.9)
	Median	5.9	4.0
	Min, Max	1.2, 18.5	2.5, 12.0
Leukocytes (/μL)	n	77	23
	Mean (SD)	2005 (1653)	1750 (1343)
	Median	1470	1400
	Min, Max	540, 10300	800, 7300
NEWS[a]	n	50	22
	Mean (SD)	5.7 (3.5)	5.7 (2.7)
	Median	5.5	6.0
	Min, Max	0.0, 14.0	0.0, 10.0
Clinical Risk Based on NEWS[b]	High	18 (23.1%)	7 (30.4%)
	Medium	14 (17.9%)	11 (47.8%)
	Low	18 (23.1%)	4 (17.4%)
	Unknown	28 (35.9%)	1 (4.3%)

[a] National Early Warning Score
[b] Low, 0 or Aggregate 1-4; Medium, Individual parameter scoring 3 or Aggregate 5-6; High, Aggregate 7 or more

2) 患者背景で調整した臨床検査値の比較

患者背景で調整した MMRM で推定した最小二乗平均 (Least Square mean, LS mean) による SFTS 特徴的検査所見の臨床検査値のベースラインからの変化の推移 (非投与例対ファビピラビル投与例) を図 2.7.6.7-2 に示した。また，SFTS 患者で重篤な疾患である播種性血管内凝固症候群や血球貪食症候群を合併することがあり，これらの疾患を合併している可能性を検討するため，フェリチンに着目し検討した。

ベースライン時の血小板数は，非投与例よりファビピラビル投与例で低かった。血小板数の調整後のベースラインからの変化 (LS mean) が $10\times10^4/\mu L$ 以上に達する日は，非投与例では Day 10 で，ファビピラビル投与例では Day 9 であった。

ベースライン時の白血球数は，非投与例よりファビピラビル投与例で低かった。白血球数の調整後のベースラインからの変化が 3000/μL 以上に達する日は，非投与例では Day 6，ファビピラビル投与例では Day 4 であった。

ベースライン時の AST は，非投与例よりファビピラビル投与例で高かった。AST の調整後のベースラインからの変化は非投与例では Day 7 で最大となり，ファビピラビル投与例では Day 4 で最大となった。

ベースライン時の ALT は，非投与例よりファビピラビル投与例で高かった。ALT の調整後のベースラインからの変化は，非投与例では Day 7 で最大となり，ファビピラビル投与例では Day 4 で最大となった。

ベースライン時の LDH は，非投与例よりファビピラビル投与例で高かった。LDH の調整後のベースラインからの変化は，非投与例では Day 7 で最大となり，ファビピラビル投与例では Day 4 で最大となった。Day 7 でのファビピラビル投与例の LDH の調整後のベースラインからの変化は，非投与例より有意に小さかった ($p = 0.0251$)。

ベースライン時の CPK は，ファビピラビル投与例より非投与例で高かった。CPK の調整後のベースラインからの変化は，非投与例及びファビピラビル投与例ともに Day 4 で最大となった。

ベースライン時のフェリチンは，非投与例よりファビピラビル投与例で高かった。フェリチンの調整後のベースラインからの変化は，非投与例では Day 4 で最大となり，ファビピラビル投与例ではベースライン時から低下傾向を示した。Day 4 でのファビピラビル投与例のフェリチンの調整後のベースラインからの変化は，非投与例より有意に小さかった ($p = 0.0080$)。

ファビピラビル投与例は非投与例よりもベースライン時の SFTS 特徴的検査所見の臨床検査値及びフェリチンが重症を示す傾向であった。

図 2.7.6.7-2 患者背景で調整した臨床検査値のベースラインからの変化の推移
(非投与例対ファビピラビル投与例)

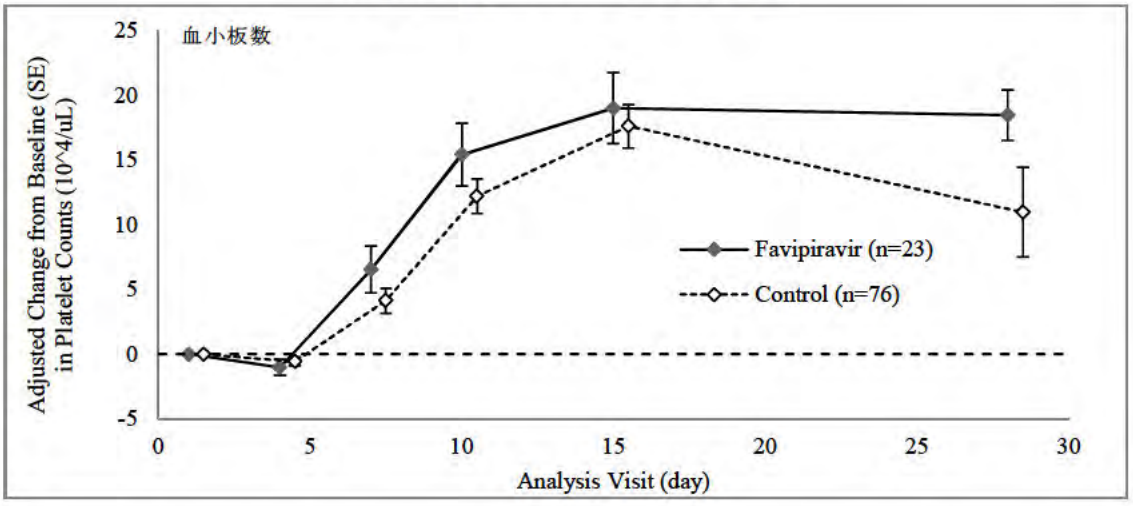
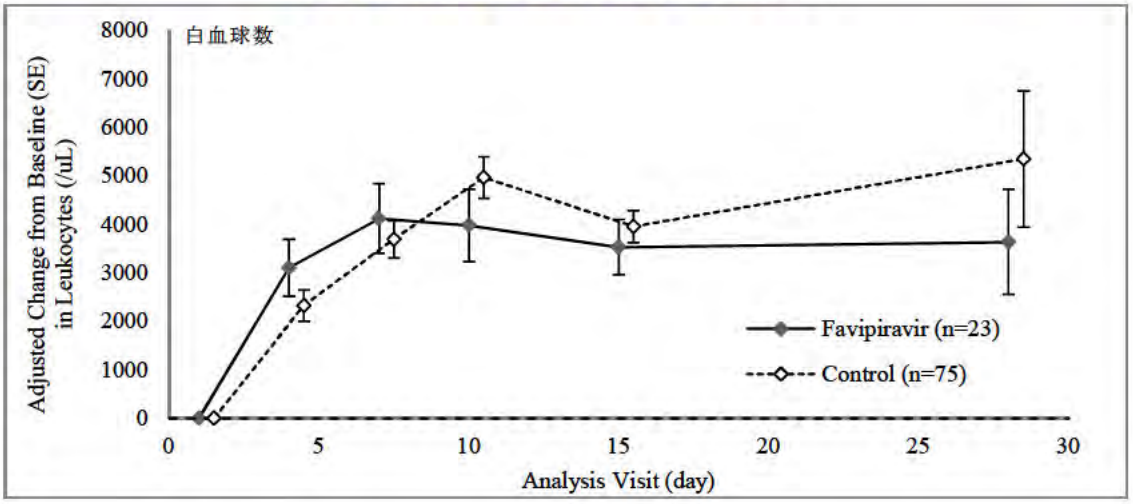
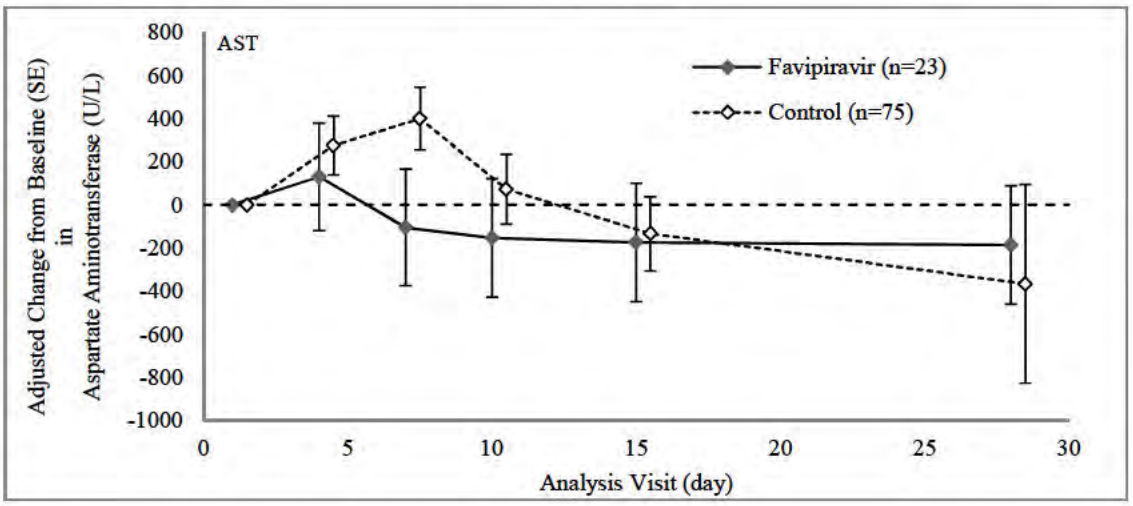


図 2.7.6.7-2 患者背景で調整した臨床検査値のベースラインからの変化の推移
(非投与例対ファビピラビル投与例) (続き)





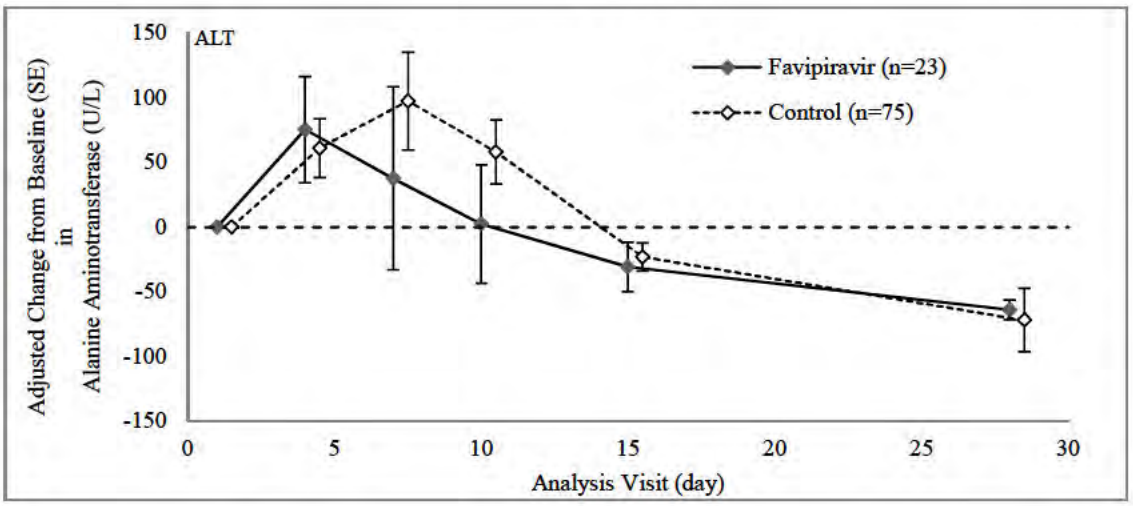
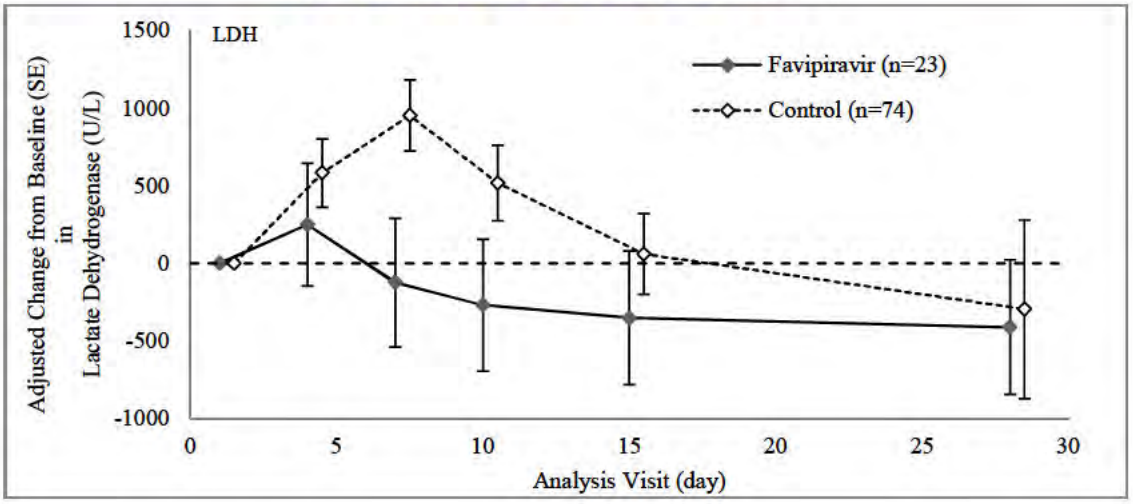
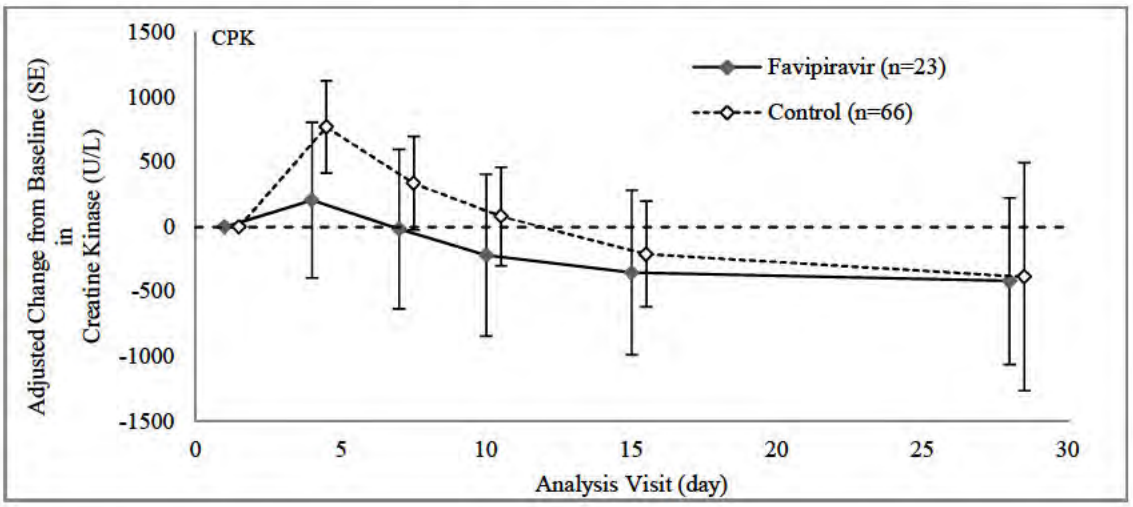
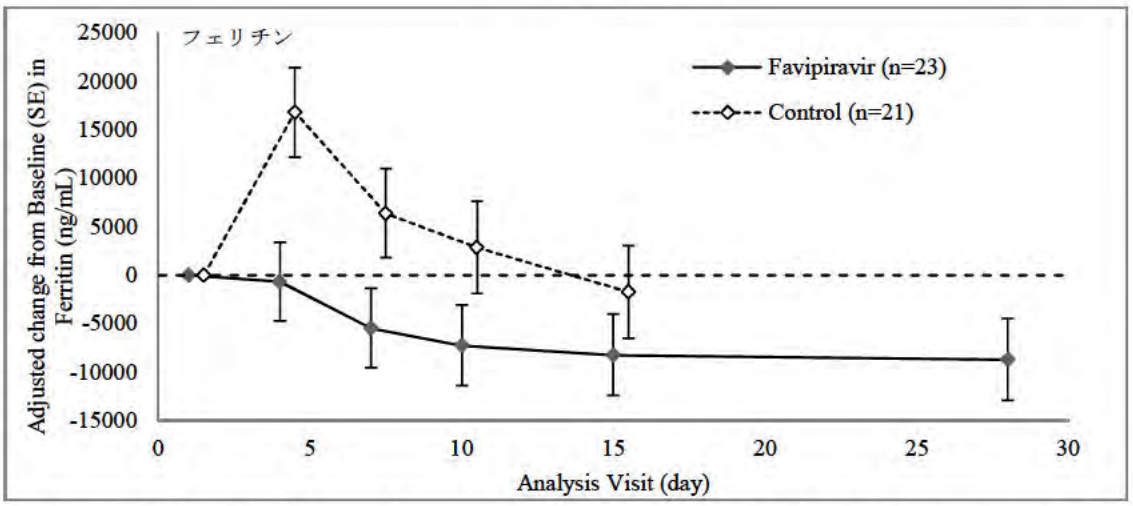


図 2.7.6.7-2 患者背景で調整した臨床検査値のベースラインからの変化の推移
(非投与例対ファビピラビル投与例) (続き)







Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and treatment (categorical), baseline value, visit (categorical), age, and time to first dose from onset, and treatment by visit interaction as predictors.

3) PS 区分別累積致死率

PS 区分別累積致死率 (非投与例対ファビピラビル投与例) を表 2.7.6.7-6 に示した。

非投与例の 1 名の患者では白血球数の欠測の影響により，PS を算出できなかった。PS を算出し，PS の順位の低い方からグループ 1，2 及び 3 を決定した。

非投与例の Day 28 までの累積致死率及びその 95%信頼区間は，全体では 17.9% (14/78 名) 及び 10.2%～28.3%であった。ファビピラビル投与例の非投与例に対する累積致死率のリスク差及び 95%信頼区間は，-4.9%及び-23.1%～14.1%であった。また，ファビピラビル投与例の非投与例に対する累積致死率のリスク比及び 95%信頼区間は，0.727 及び 0.229～2.311 であり，点推定値が 1.0 を下回った。

PS 区分別では，患者背景が本研究の患者層に近いグループ 1 の非投与例及びファビピラビル投与例の累積致死率は，それぞれ 13.6% (6/44 名) 及び 16.7% (1/6 名) であり，ファビピラビル投与例の非投与例に対するリスク差は 3.0%であった。

グループ 2 の非投与例及びファビピラビル投与例の累積致死率は，それぞれ 26.3% (5/19 名) 及び 16.7% (1/6 名) であり，ファビピラビル投与例の非投与例に対するリスク差は-9.6%であった。

患者背景が JP321 試験の患者層に近いグループ 3 の非投与例及びファビピラビル投与例の累積致死率は，21.4% (3/14 名) 及び 9.1% (1/10 名) であり，ファビピラビル投与例の非投与例に対するリスク差は-12.3%であった。

表 2.7.6.7-6 PS 区分別累積致死率 (非投与例対ファビピラビル投与例)

PS Group	Control (N=78)	Favipiravir (N=23)
Overall		
No. of Cases		
Fatal	14	3
Non-fatal	64	20
Mortality Rate[a]	17.9%	13.0%
95% Confidence Interval[b]	10.2, 28.3	2.8, 33.6
Risk Difference (vs. Control)		-4.9%
95% Confidence Interval[c]		-23.9, 14.1
Relative Risk (vs. Control)		0.727
95% Confidence Interval		0.229, 2.311
Group 1[d]		
No. of Cases		
Fatal	6	1
Non-fatal	38	5
Mortality Rate[a]	13.6%	16.7%
95% Confidence Interval[b]	5.2, 27.4	0.4, 64.1
Risk Difference (vs. Control)		3.0%
95% Confidence Interval[c]		-37.9, 44.0
Relative Risk (vs. Control)		1.222
95% Confidence Interval		0.176, 8.484

表 2.7.6.7-6 PS 区分別累積致死率 (非投与例対ファビピラビル投与例) (続き)

PS Group	Control (N=78)	Favipiravir (N=23)
Group 2[d]		
No. of Cases		
Fatal	5	1
Non-fatal	14	5
Mortality Rate[a]	26.3%	16.7%
95% Confidence Interval[b]	9.1, 51.2	0.4, 64.1
Risk Difference (vs. Control)		-9.6%
95% Confidence Interval[c]		-56.4, 37.1
Relative Risk (vs. Control)		0.633
95% Confidence Interval		0.091, 4.411
Group 3[d]		
No. of Cases		
Fatal	3	1
Non-fatal	11	10
Mortality Rate[a]	21.4%	9.1%
95% Confidence Interval[b]	4.7, 50.8	0.2, 41.3
Risk Difference (vs. Control)		-12.3%
95% Confidence Interval[c]		-47.9, 23.2
Relative Risk (vs. Control)		0.424
95% Confidence Interval		0.051, 3.538

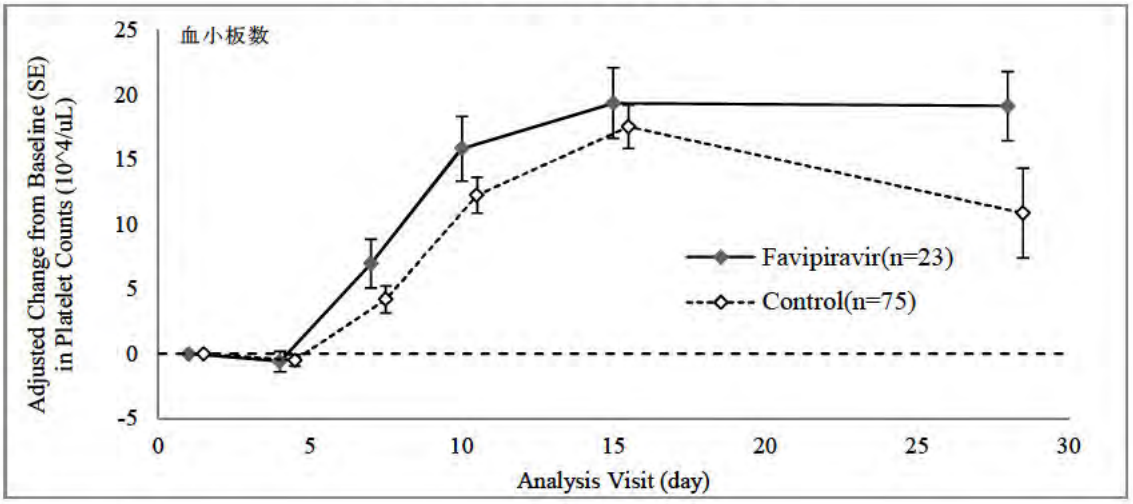
[a] Number of fatal cases / number of patients × 100
[b] Clopper-Pearson confidence interval
[c] Confidence interval based on chi-square with Yates' continuity correction
[d] One patient was excluded since propensity score was missing.

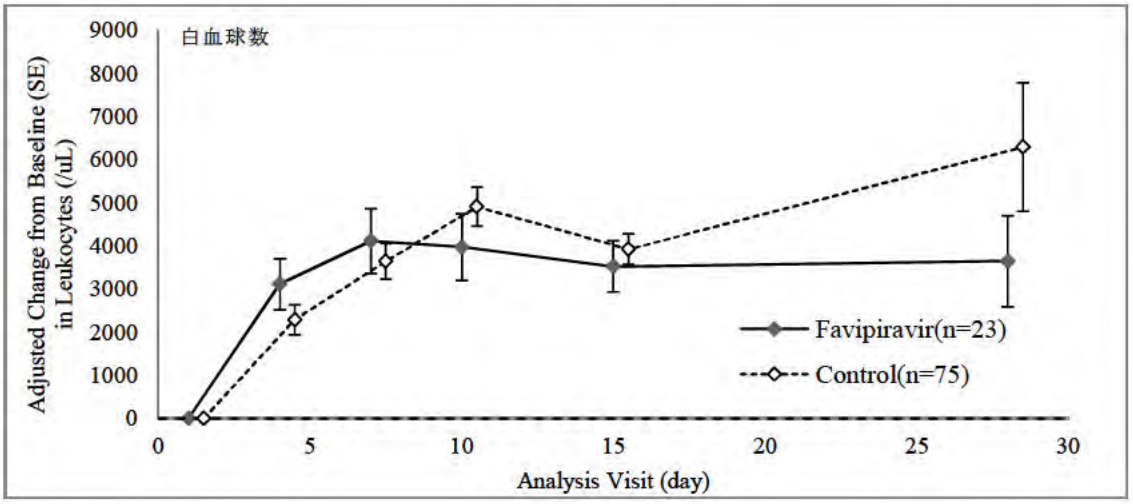
4) PS 区分調整による臨床検査値の推移

PS 区分調整による SFTS 特徴的検査所見の臨床検査値及びフェリチンのベースラインからの変化の LS mean による推移 (非投与例対ファビピラビル投与例) を図 2.7.6.7-3 に示した。

PS 区分調整による臨床検査値の推移は，2) で示した患者背景で調整した臨床検査値の推移と概ね同様であった。

図 2.7.6.7-3 PS 区分調整による臨床検査値のベースラインからの変化の推移
(非投与例対ファビピラビル投与例)





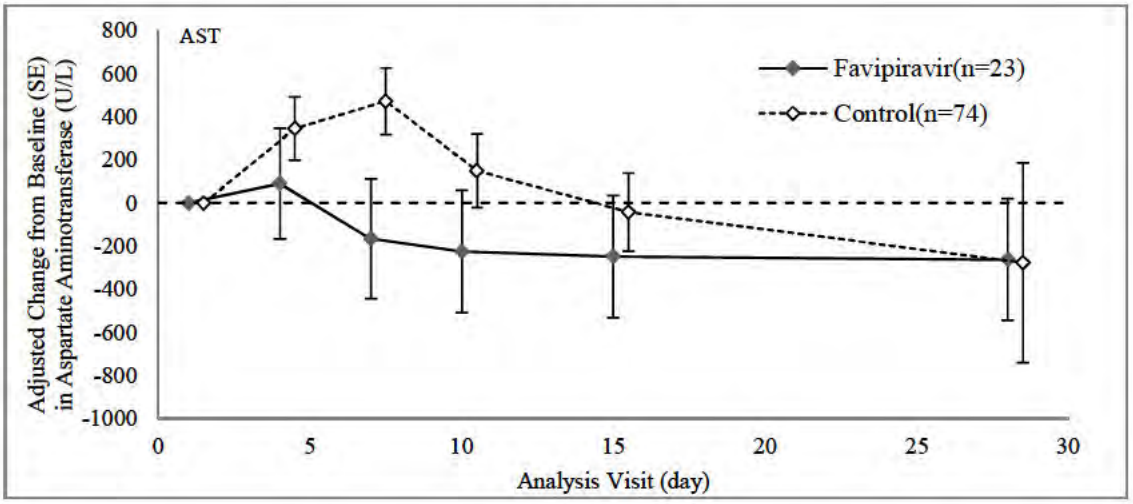
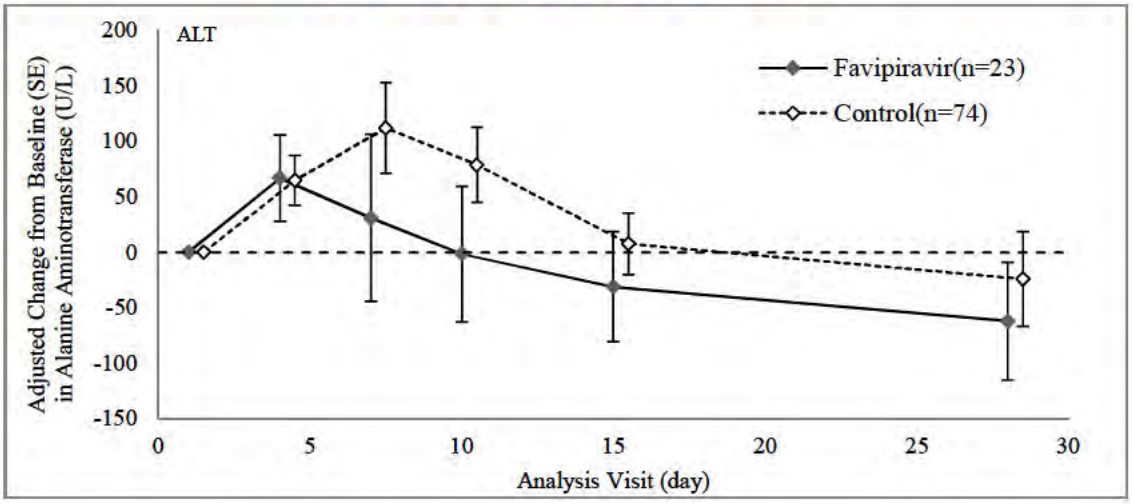
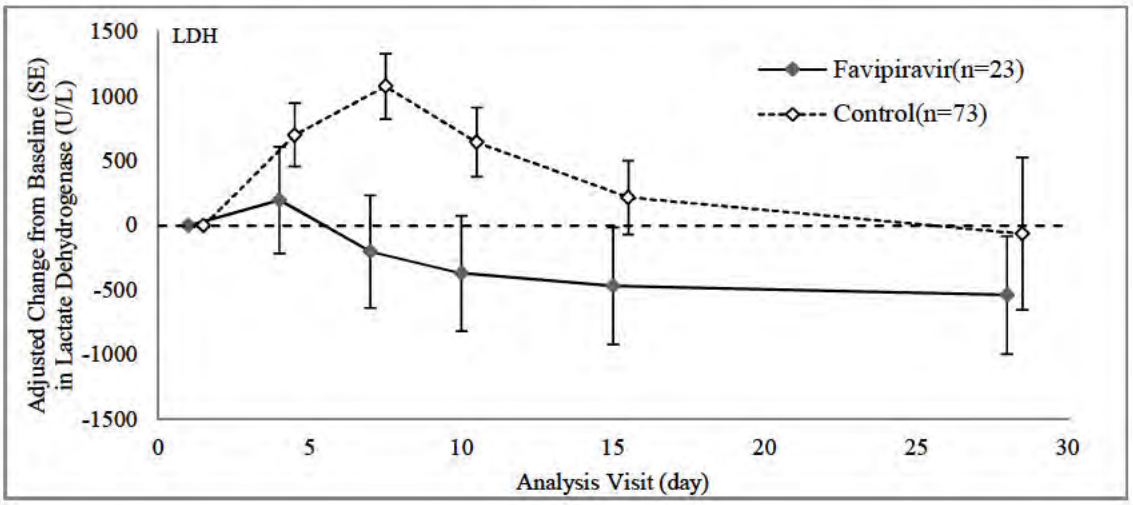


図 2.7.6.7-3 PS 区分調整による臨床検査値のベースラインからの変化の推移
(非投与例対ファビピラビル投与例) (続き)





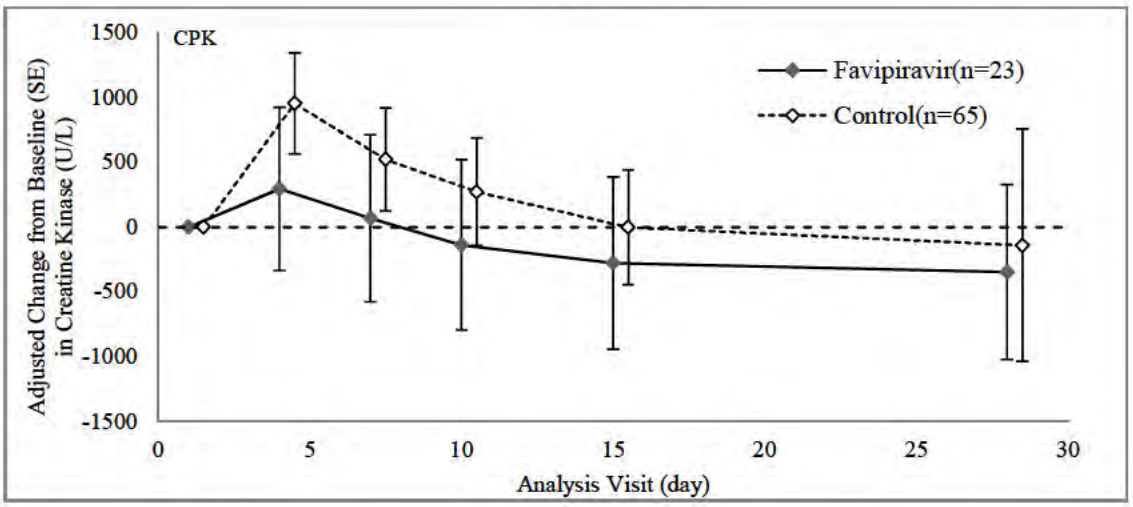
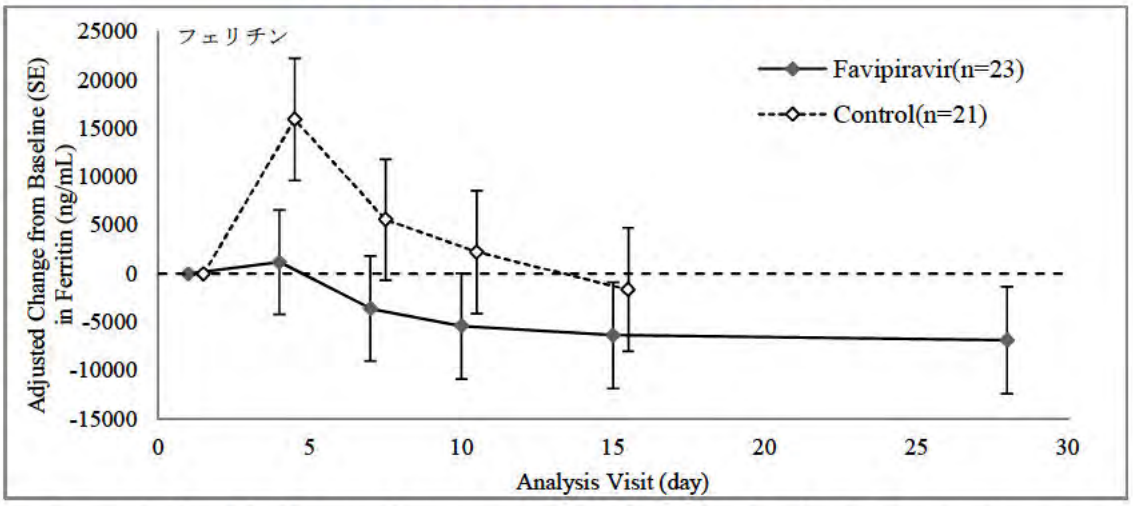


図 2.7.6.7-3 PS 区分調整による臨床検査値のベースラインからの変化の推移
(非投与例対ファビピラビル投与例) (続き)



Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and treatment, visit (Categorical), PS group (Categorical), and treatment by visit interaction as predictors.

5) PS マッチング後の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

PS マッチング後の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性 (非投与例対ファビピラビル投与例) を表 2.7.6.7-7 に示した。

非投与例及びファビピラビル投与例の年齢別の割合は，非投与例で 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上がそれぞれ 34.8% (8/23 名)，34.8% (8/23 名) 及び 30.4% (7/23 名)，ファビピラビル投与例ではそれぞれ 26.1% (6/23 名)，26.1% (6/23 名) 及び 47.8% (11/23 名) であった。ファビピラビル投与例で 75 歳以上の割合が高かった。体温 (平均±標準偏差) は，非投与例で 38.0±1.1°C，ファビピラビル投与例で 37.5±0.9°C であり，非投与例で高かった。NEWS は，非投与例で 5.8±3.6，ファビピラビル投与例で 5.7±2.7 であり，同程度であった。NEWS に基づく臨床的リスクは，非投与例及びファビピラビル投与例でそれぞれ，「高」 (合計スコアが 7 以上) で 30.4% (7/23 名) 及び 30.4% (7/23 名)，「中」 (合計スコアが 5～6 又は個々の生理学的パラメータのスコアが 1 項目でも 3 となる場合) で 17.4% (4/23 名) 及び 47.8% (11/23 名)，「低」 (合計スコアが 0 又は 1～4) で 30.4% (7/23 名) 及び 17.4% (4/23 名)，不明で 21.7% (5/23 名) 及び 4.3% (1/23 名) であり，非投与例と比較してファビピラビル投与例で「中」の割合がより高く，「低」の割合がより低かった。

その他の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は，非投与例及びファビピラビル投与例で同様であった。

表 2.7.6.7-7 PS マッチング後の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性
(非投与例対ファビピラビル投与例)

Demographics and Baseline Characteristics		Matched Control (N=23)	Matched Favipiravir (N=23)
Gender	Male	17 (73.9%)	18 (78.3%)
	Female	6 (26.1%)	5 (21.7%)
Age (years)	n	23	23
	Mean (SD)	67.6 (11.7)	69.7 (13.5)
	Median	69.0	72.0
	Min, Max	3[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
	< 65	8 (34.8%)	6 (26.1%)
	65 - < 75	8 (34.8%)	6 (26.1%)
	≥ 75	7 (30.4%)	11 (47.8%)
Weight (kg)	n	20	17
	Mean (SD)	61.4 (13.1)	59.6 (11.6)
	Median	59.3	57.0
	Min, Max	3[redacted].5, 8[redacted].0	4[redacted].7, 7[redacted].0
Complication	No	3 (13.0%)	2 (8.7%)
	Yes	20 (87.0%)	21 (91.3%)
Time from Onset (days)	n	23	23
	Mean (SD)	3.7 (1.6)	3.8 (2.2)
	Median	4.0	4.0
	Min, Max	0.0, 6.0	1.0, 10.0
Body Temperature (°C)	n	23	23
	Mean (SD)	38.0 (1.1)	37.5 (0.9)
	Median	38.3	37.5
	Min, Max	35.6, 40.0	35.8, 38.9
Platelet Counts (10^4/μL)	n	23	23
	Mean (SD)	5.3 (2.0)	5.5 (2.9)
	Median	4.8	4.0
	Min, Max	1.2, 8.9	2.5, 12.0
Leukocytes (/μL)	n	23	23
	Mean (SD)	1721.3 (1692.5)	1750.0 (1343.3)
	Median	1300.0	1400.0
	Min, Max	700.0, 9000.0	800.0, 7300.0
NEWS[a]	n	18	22
	Mean (SD)	5.8 (3.6)	5.7 (2.7)
	Median	6.0	6.0
	Min, Max	0.0, 14.0	0.0, 10.0
Clinical Risk Based on NEWS[b]	High	7 (30.4%)	7 (30.4%)
	Medium	4 (17.4%)	11 (47.8%)
	Low	7 (30.4%)	4 (17.4%)
	Unknown	5 (21.7%)	1 (4.3%)

[a] National Early Warning Score
[b] Low, 0 or Aggregate 1-4; Medium, Individual parameter scoring 3 or Aggregate 5-6; High, Aggregate 7 or more

6) PS マッチング後の累積致死率

PS マッチング後の累積致死率 (非投与例対ファビピラビル投与例) を表 2.7.6.7-8 に示した。

Day 28 までの累積致死率及びその 95%信頼区間は，非投与例で 26.1% (6/23 名) 及び 10.2%～48.4%，ファビピラビル投与例で 13.0% (3/23 名) 及び 2.8%～33.6%であった。フ

ファビピラビル投与例の非投与例に対するリスク差及び 95%信頼区間は，-13.0%及び -40.0%～13.9%であり，PS マッチング前と比較して点推定値は約 8%低下した。また，ファビピラビル投与例の非投与例に対する累積致死率のリスク比及び 95%信頼区間は，0.500 及び 0.142～1.762 であり，点推定値が 1.0 を下回った。

表 2.7.6.7-8 PS マッチング後の累積致死率 (非投与例対ファビピラビル投与例)

	Matched Control (N=23)	Matched Favipiravir (N=23)
No. of Cases		
Fatal	6	3
Non-fatal	17	20
Mortality Rate[a]	26.1%	13.0%
95% Confidence Interval[b]	10.2, 48.4	2.8, 33.6
Risk Difference (vs. Control)		-13.0%
95% Confidence Interval[c]		-40.0, 13.9
Relative Risk (vs. Control)		0.500
95% Confidence Interval		0.142, 1.762

[a] Number of fatal cases / number of patients × 100
[b] Clopper-Pearson confidence interval
[c] Confidence interval based on chi-square with Yates' continuity correction

7) PS マッチング後の臨床検査値の推移

PS マッチング後の患者背景で調整した SFTS 特徴的検査所見の臨床検査値及びフェリチンのベースラインからの変化の LS mean による推移 (非投与例対ファビピラビル投与例) を図 2.7.6.7-4 に示した。

血小板数の調整後のベースラインからの変化 (LS mean) が 10×10^4/μL 以上に達する日は，非投与例では Day 10 で，ファビピラビル投与例では Day 8 であった。

白血球数の調整後のベースラインからの変化が 3000/μL 以上に達する日は，非投与例では Day 6 で，ファビピラビル投与例では Day 4 であった。

AST の調整後のベースラインからの変化は，非投与例では Day 7 で最大となり，ファビピラビル投与例では Day 4 で最大となった。AST の調整後のベースラインからの変化 (LS mean) の差は，Day 7 で-1302.2 U/L であり，ファビピラビル投与例は非投与例より有意に低かった ($p = 0.0089$)。

ALT の調整後のベースラインからの変化は，非投与例では Day 7 で最大となり，ファビピラビル投与例では Day 4 で最大となった。

LDH の調整後のベースラインからの変化は，非投与例では Day 7 で最大となり，ファビピラビル投与例では Day 4 で最大となった。

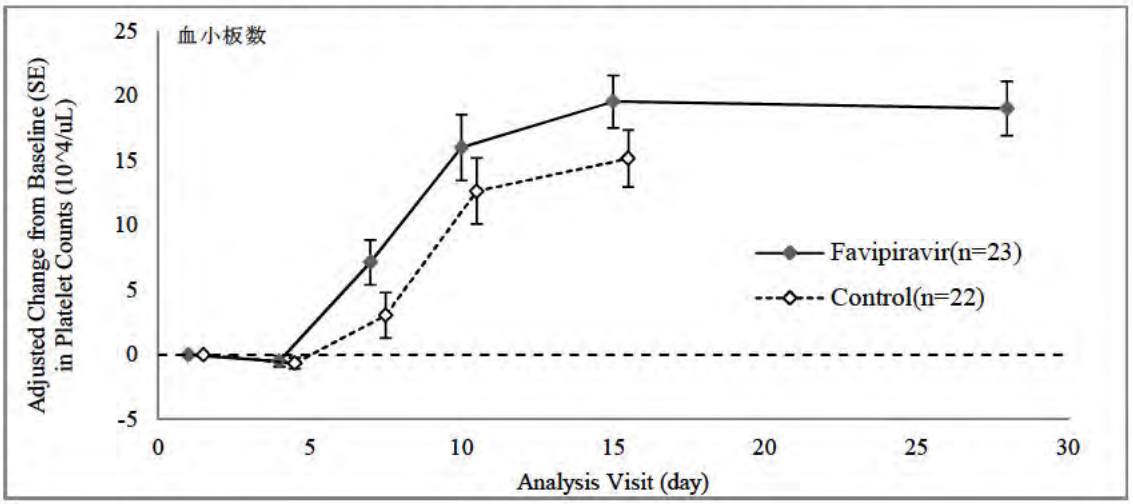
CPK の調整後のベースラインからの変化は，非投与例では Day 4 で最大となり，ファビピラビル投与例では Day 4 で最大となった。

フェリチンの調整後のベースラインからの変化は，非投与例では Day 4 で最大となり，ファビピラビル投与例ではベースライン時から低下傾向を示した。フェリチンの調整後のベースラインからの変化 (LS mean) の差は，Day 4 で-41270.1 ng/mL，Day 7 で -28198.8 ng/mL，Day 10 で-21139.7 ng/mL であり，ファビピラビル投与例は非投与例より有意に低かった (順に $p < 0.0001$，$p = 0.0015$，0.0124)。

PS マッチング後の非投与例の臨床検査値の推移は，2) で示した PS マッチング前と比

較して，血小板数は低く，AST，ALT，LDH，CPK 及びフェリチンは高く推移する傾向を示した。

図 2.7.6.7-4 PS マッチング後の患者背景で調整した臨床検査値のベースラインからの変化の推移 (非投与例対ファビピラビル投与例)



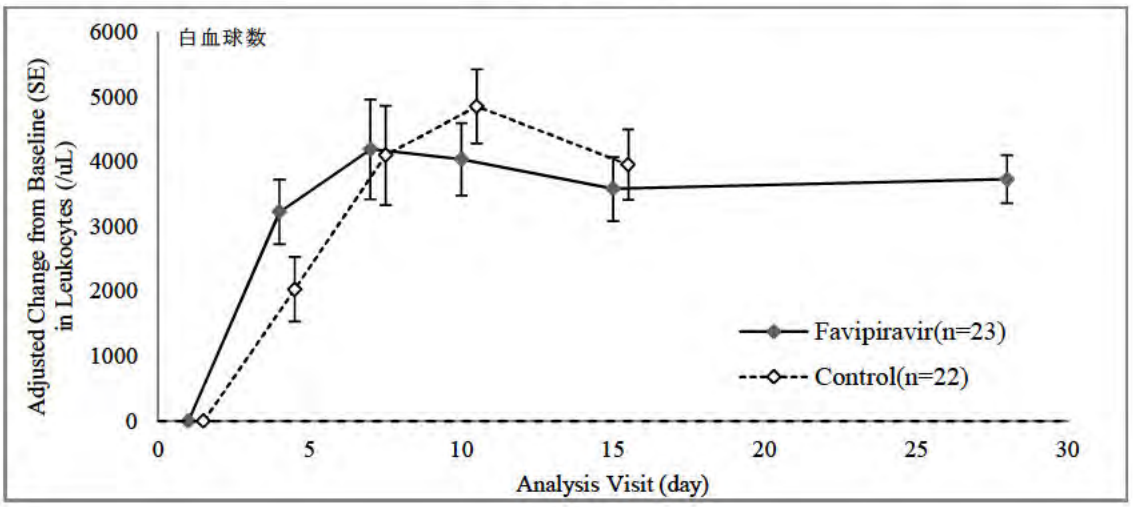
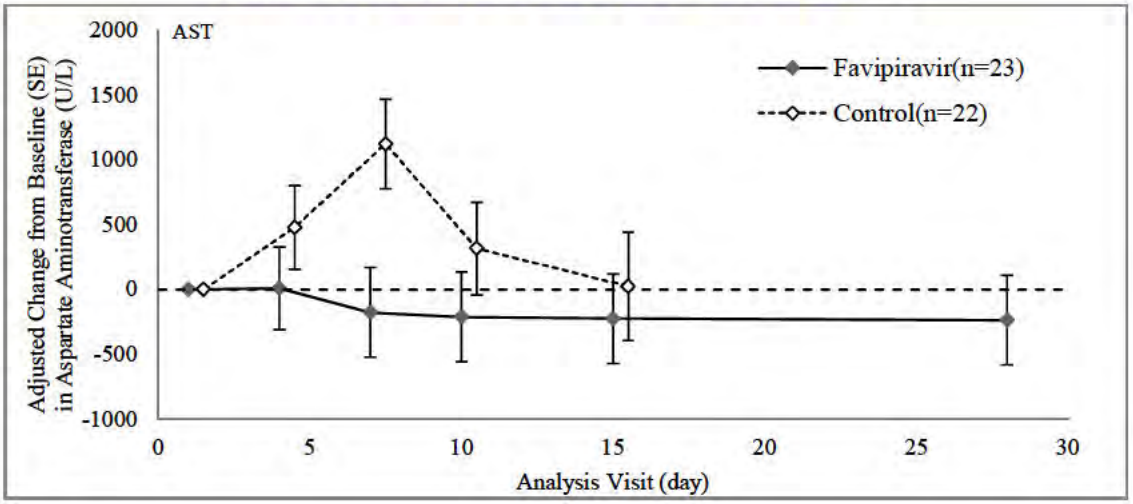
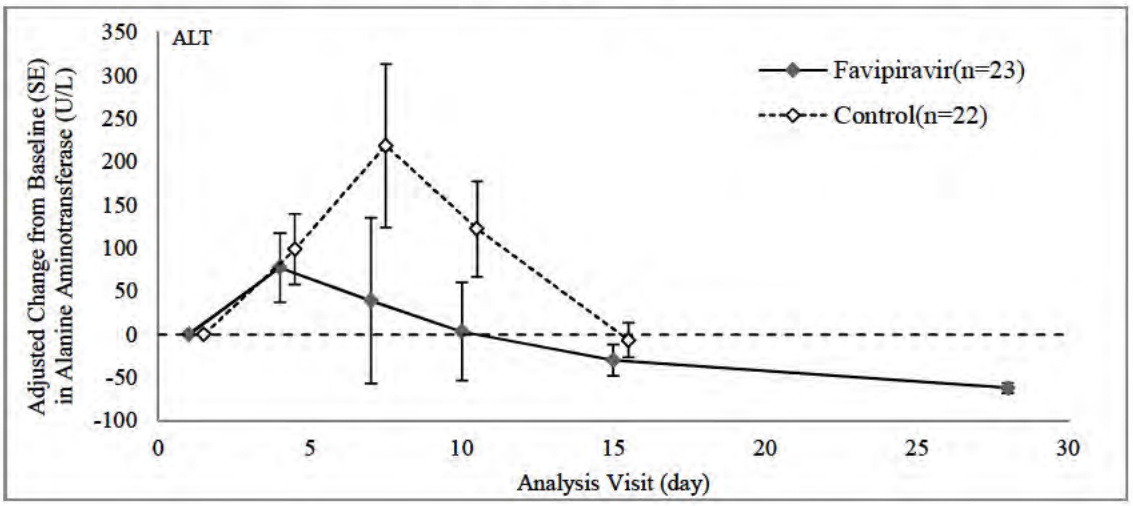


図 2.7.6.7-4 PS マッチング後の患者背景で調整した臨床検査値のベースラインからの変化の推移 (非投与例対ファビピラビル投与例) (続き)





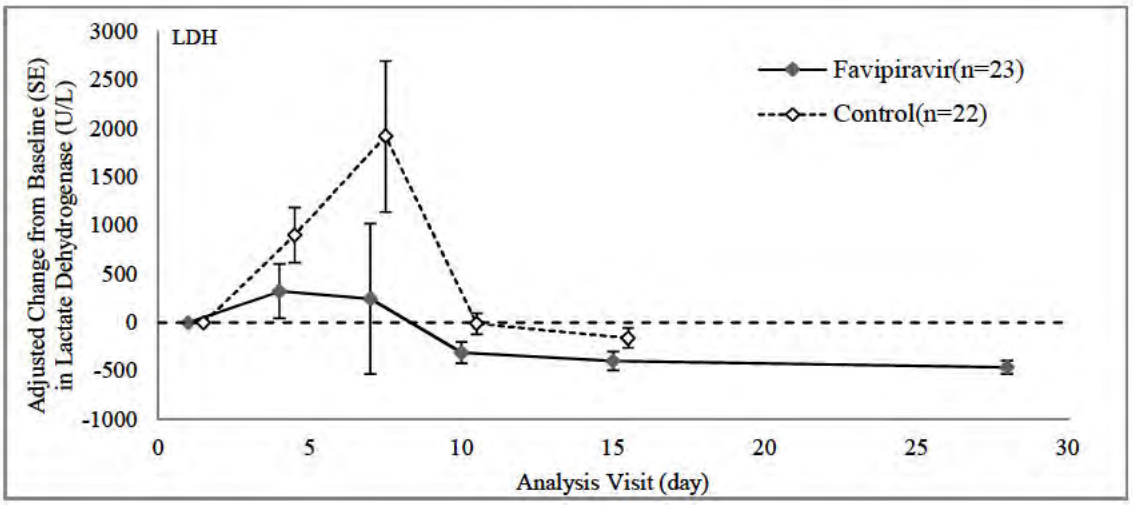
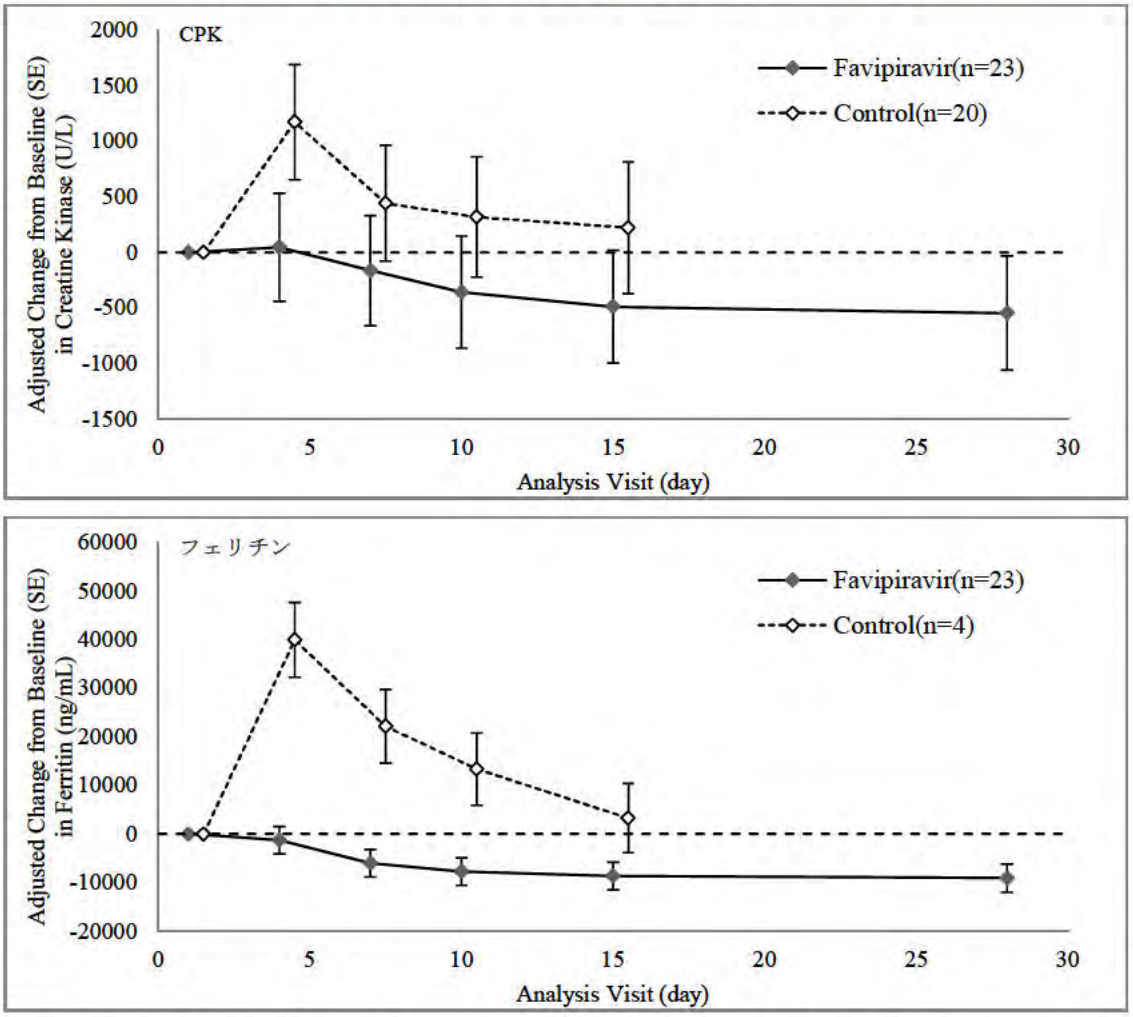


図 2.7.6.7-4 PS マッチング後の患者背景で調整した臨床検査値のベースラインからの変化の推移 (非投与例対ファビピラビル投与例) (続き)



Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and treatment (categorical), baseline value, visit (categorical), age, and time to first dose from onset, and treatment by visit interaction as predictors.

2.7.6.7.2.3　まとめ

本研究は，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目的で，多施設共同，後ろ向き観察研究として実施した。

主要評価項目の SFTS 特徴的検査所見の推移では，生存患者のベースラインの平均は，いずれの項目でも異常値を示した。体温は Day 2 で，血小板数，AST，LDH 及び CPK は Day 4 で，ALT は Day 7 で最悪値となり，その後 Day 15 までに改善した。一方，死亡患者のベースラインの平均は，生存患者より状態が悪い項目が多かった。これらの項目のうち，血小板数，AST，ALT，LDH 及び CPK は，Day 7 まで更に増悪する傾向を示した。

副次評価項目の SFTS の臨床症状・所見では，生存患者のベースラインの症状ランクの平均は，意識障害が最も高く，次いで下痢，口腔内/消化管出血，嘔吐の順であった。嘔吐は Day 4 に，下痢は Day 6 に，口腔内/消化管出血は Day 15 に改善したが，意識障害は Day 28 まで改善せず推移した。一方，死亡患者のベースラインの症状ランクの平均は，意識障害

が最も高く，次いで下痢及び口腔内/消化管出血，嘔吐の順であり，意識障害及び口腔内/消化管出血で生存患者より状態が悪かった。口腔内/消化管出血及び意識障害が生存患者より高値で推移し，症状ランク 2 以上の患者の割合も生存患者より高かった。嘔吐及び下痢は，死亡患者と生存患者でほぼ同様の推移を示した。臨床検査値のフェリチンは，生存患者の平均では Day 10 までは明らかな高値を示したが，Day 15 には低下した。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。

JP321 試験の実施医療機関から死亡患者 14 名を含む計 78 名の SFTS 患者の対症療法時(ファビピラビル非投与) の診療データを収集した結果，SFTS 特徴的検査所見は，ベースライン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するが，死亡患者では急激に悪化することが確認された。これらの変動を含め，本研究の結果と 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。よって本研究の結果は，JP321 試験で得られたファビピラビル投与時の結果との比較に有用と考えられた。

本研究の非投与例と JP321 試験のファビピラビル投与例の患者背景のアンバランスを調整するため，PS マッチングしたところ，JP321 試験のファビピラビル投与例 23 名すべてがマッチングされ，非投与例の Day 28 までの累積致死率は 26.1% (6/23 名) であった。ファビピラビル投与例の Day 28 までの累積致死率は 13.0% (3/23 名) であり，ファビピラビル投与は非投与時の累積致死率を半減させた。

ファビピラビル投与例の SFTS 特徴的検査所見の臨床検査値は，ベースライン時に非投与例より重症であることを示唆する傾向がみられたが，非投与例より早期に改善する傾向を示した。更に PS マッチング後の非投与例の臨床検査値の推移は，PS マッチング前より血小板数は低く，AST，ALT，LDH，CPK 及びフェリチンは高く推移する傾向を示した。これらの結果は，非投与例と比較してファビピラビル投与例の累積致死率がより低かったことを裏付けるものと考えられた。

2.7.6.8 JP324 試験の概要

試験名：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−

2.7.6.8.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	非重篤な肺炎を有する SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19) 患者を対象に，肺炎の標準治療にファビピラビルを追加した時の治療効果が追加しない場合と比べて上回ることを，体温，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2)，胸部画像所見の軽快及び新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の陰性化までに要する時間を主要評価項目として，アダプティブ単盲検ランダム化多施設共同比較試験で検証する。
治験デザイン	アダプティブ，単盲検，ランダム化，多施設共同比較試験
治験方法	(1) 治験方法 投与群はファビピラビル群及びコントロール群の 2 群とした。 ファビピラビル群：標準治療 + ファビピラビル 1800 mg × 2 回/日 × 1 日間 + 800 mg × 2 回/日 × 13 日間 (最長) コントロール群：標準治療 + ファビピラビル プラセボ 9 錠 × 2 回/日 × 1 日間 + 4 錠 × 2 回/日 × 13 日間 (最長) コントロール群に割り付けられた患者では，下記 1) 及び 2) の基準に合致し，治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に限り，レスキュー治療としてファビピラビルの投与も可能とした。 1) 胸部画像で肺病変の著しい悪化を認めた患者 2) 上記 1) を認めた時点の前後 12 時間の SpO_2 が継続して低下傾向を示した場合

項目	内容
治験方法 (続き)	[用法・用量の設定根拠] 承認用法・用量試験 (JP119 試験) で，インフルエンザウイルス感染症に対するファビピラビルの国内承認用法・用量である，1 日目は 1 回 1600 mg を 2 回, 2 日目以降は 1 回 600 mg を 1 日 2 回 (1600/600 mg BID) を，健康成人に 6 日間経口投与した結果，ファビピラビルの血漿中濃度は 30 μg/mL 以上の濃度を維持すると予想された。ファビピラビルとの因果関係が否定できない有害事象は 8 名中 8 名に 9 件発現したが，いずれも軽度で無処置で回復又は軽快した。 22 日間投与試験 (JP120 試験) で，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) を，健康成人に 22 日間投与した結果, ファビピラビルの最小血漿中濃度は 56～75 μg/mL で推移し，投与期間を通して 1600/600 mg BID を大きく上回る血漿中濃度を維持していた。また，ファビピラビルとの因果関係を否定できない有害事象は 8 名中 8 名に 14 件発現したが，いずれも軽度で無処置で回復し，ファビピラビルの忍容性に問題はなかった。 別途国内開発中である重症感染症の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) を対象とした SFTS 臨床第 III 相試験 (JP321 試験) 及び医師主導臨床研究で，SFTS 患者合計 56 名 (80 歳以上の患者 12 名を含む) にファビピラビル 1800/800 mg BID を投与した結果，ファビピラビルとの因果関係を否定できない重篤な有害事象は，JP321 試験で発現した肝機能検査値上昇と痙攣発作の各 1 名 1 件，医師主導臨床研究で 1 名に発現した痙攣発作，急性腎障害，肝機能異常の各 1 件であり，ファビピラビルの忍容性に問題はなかった。 中国で COVID-19 患者を対象に実施された臨床試験 (ロピナビル・リトナビルとの比較試験) では，インターフェロン アルファ 1b と，ファビピラビル 1600/600 mg BID 又はロピナビル 400 mg・リトナビル 100 mg BID を，14 日間又は SARS-CoV-2 の陰性化を確認するまで併用投与した。その結果，SARS-CoV-2 が陰性化するまでの時間の中央値は，ファビピラビル群で 4 日，ロピナビル・リトナビル群で 11 日であり，ファビピラビル群で有意に短かった (log-rank 検定，$p < 0.001$)。また，胸部 CT 画像所見の改善率は，14 日目には有意な差があり (Wilcoxon 順位和検定，p=0.004)，ファビピラビル群の改善率 [91.43% (32/35 名)] は，ロピナビル・リトナビル群の改善率 [62.22% (28/45 名)] より高かった。

項目	内容
治験方法 (続き)	Vero E6 細胞を用いた SARS-CoV-2 に対するファビピラビルの 50%効果濃度 (EC_{50}) は 61.88 μmol/L (9.72 μg/mL に相当) であり，日本人に 1600/600 mg BID 又は 1800/800 mg BID のいずれを投与した場合も，ヒト蛋白結合率約 55%を考慮したファビピラビルの遊離型薬物濃度は，SARS-CoV-2 に対する EC_{50} 値を上回ることから，COVID-19 患者への有効性が期待できると考えた。 SARS-CoV-2 は，病態の解明が不十分かつ確立した治療法もないことから，COVID-19 に対する高い有効性を期待して，より高いファビピラビルの血漿中濃度を維持でき，忍容性及び安全性が確認されている 1800/800 mg BID を設定した。 投与期間については, JP120 試験で健康成人にファビピラビルを 22 日間投与した時の忍容性及び安全性が確認されていたこと，JP321 試験で患者にファビピラビルを 10 日間投与した時の安全性が確認されていたこと，SARS-CoV-2 の詳細なウイルス排出期間は不明であったこと，日本感染症学会の「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版」で, ファビピラビルの COVID-19 に対する用法・用量は,「3600 mg (1800 mg BID) (Day 1) + 1600 mg (800 mg BID) (Day 2 以降)，最長 14 日間投与」と記載されていることを参考に，最長 14 日間と設定した。 以上のことから，本治験のファビピラビル群では，ファビピラビルの用法・用量を 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 回で 13 日間 (最長) とした。

項目	内容
治験方法 (続き)	(2) 治験スケジュール 観察・検査スケジュールを以下に示した。

観察・検査スケジュール

実施時期	Pre	治験期間 (治験薬投与開始日を Day 1 とした)															
Day (許容範囲)	-14～1 (投与前)	1 (投与前)	1 (投与後)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
項目																	
同意取得		●															
患者背景		●															
妊娠検査		●															
服薬状況 [a] 朝			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
服薬状況 [a] 夕			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
臨床症状・所見 [b,c]	◎	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査 [c,d]	◎	●				●			●			●					●
RT-PCR (定性) [e]	◎	●		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
RT-PCR (定量) [c,d]		●				●			●			●			●		
胸部画像 [c,d,e,f]	◎	●		○	○	●	○	○	●	○	○	●	○	○	●	○	○
12 誘導心電図 [c,d]		●														●	
バイタルサイン [b,c]	◎	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
入院期間 [c]		←															
有害事象			←														

実施時期	治験期間 (治験薬投与開始日を Day 1 とした)												
Day (許容範囲)	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28 又は 治験の中止時 (+2)
項目													
妊娠検査													●
臨床症状・所見 [b,c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査 [c,d]							●						●
RT-PCR (定性) [e]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
RT-PCR (定量) [c,d]	●			●			●			●			●
胸部画像 [c,d,e,f]	●	○	○	●	○	○	●	○	○	●	○	○	●
12 誘導心電図 [c,d]													●
バイタルサイン [b,c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
入院期間 [c]	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

Pre：治験参加前，◎：他院受診時の情報も含めて可能な限り収集した，●：必ず実施した，○：必要に応じて実施した

[a] 最長 14 日間としたが，有効性の主要評価項目として設定した，体温，SpO_2，胸部画像所見の「軽快」及び SARS-CoV-2 の「陰性化」に伴い，治験責任医師又は治験分担医師が退院可能と判断した場合は，投与を終了してよいとした

[b] Day 2～Day 28 までは連日少なくとも午前及び午後の 2 回測定した (臨床症状・所見の患者状態は連日 1 回のみ)
治験の中止時，退院日及び退院後の Day 28 では，各観察・検査とも 1 回の測定でよいとした

[c] 有効性の主要評価項目として設定した，体温，SpO_2，胸部画像所見の「軽快」及び SARS-CoV-2 の「陰性化」に伴い，治験責任医師又は治験分担医師が退院可能と判断した場合は，退院以降 Day 27 までの観察・検査を不要とした
退院後も，Day 28 の観察・検査は実施した

[d] Day 1 及び Day 28 を除き，±1 日以内の検査でもよいとした

[e] 有効性の主要評価項目として設定した，体温，SpO_2，胸部画像所見の「軽快」及び SARS-CoV-2 の「陰性化」の有無によって治験責任医師又は治験分担医師が退院可否を判断する場合には，必ず実施した

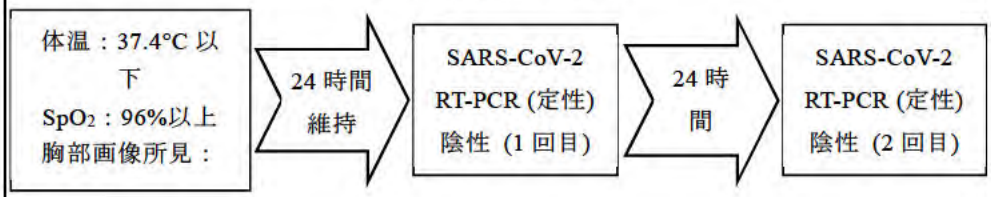
[f] 胸部 CT 検査は，Day 1 (投与前) 及び治験責任医師又は治験分担医師が胸部画像所見の軽快の有無を確認する際には可能な限り実施した

項目	内容
治験方法 (続き)	(3) 併用禁止薬 所定の期間，以下の薬剤の使用を禁止した。 1) 他の開発中の薬剤 [Day 1 から Day 28 (又は治験の中止時) の観察・検査終了時まで] 2) インターフェロン アルファ製剤 (Day 1 の観察・検査時から退院時の観察・検査終了時まで) 3) レムデシビル (Day 1 の観察・検査時から退院時の観察・検査終了時まで) 4) SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用が報告されている以下 a)～g) の薬剤 (Day 1 の観察・検査時から退院時の観察・検査終了時まで) a) ヒドロキシクロロキン硫酸塩，リン酸クロロキン b) ロピナビル・リトナビル配合剤 c) ネルフィナビルメシル酸塩 d) シクレソニド e) ナファモスタットメシル酸塩 f) カモスタットメシル酸塩 g) イベルメクチン 5) リバビリン [ファビピラビル群で，Day 1 から Day 28 (又は治験の中止時) の観察・検査終了時まで] (4) 併用禁止療法 所定の期間，以下の療法・処置を禁止した。 1) 開発中の医療機器 [Day 1 から Day 28 (又は治験の中止時) の観察・検査終了時まで] 2) 血液浄化療法 (血液透析，血液濾過，血液透析濾過，血液吸着，血漿交換，血漿吸着及び腹膜透析など) (ファビピラビル群で，Day 1 の観察・検査時から治験薬投与終了まで)
投与期間	最長 14 日間

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	(1) 選択基準 1) 年齢：20～74 歳 (同意取得時) 2) 外来・入院：入院 3) 患者の登録時に，下記 a)，b)，c) の基準をすべて満たす患者 a) 鼻咽頭ぬぐい液，鼻腔吸引液，気道吸引液などの検体から reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査，loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法又は抗原検査で SARS-CoV-2 陽性となった患者 b) 胸部画像で肺病変を認める患者 c) 37.5°C 以上の発熱を認める患者 4) 妊娠可能な女性患者を対象とする場合，治験薬投与開始前の妊娠検査で陰性を確認した患者 5) 本治験の内容を理解し，本人から文書同意取得が可能な患者 (2) 除外基準 1) 発熱 (37.5°C 以上) 後 10 日以上経過した患者 2) 発熱 (37.5°C 以上) 後 9 日以内に，インターフェロン アルファ製剤，レムデシビル，SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用が報告されている薬剤 (ヒドロキシクロロキン硫酸塩，リン酸クロロキン，ロピナビル・リトナビル配合剤，ネルフィナビルメシル酸塩，シクレソニド，ナファモスタットメシル酸塩，カモスタットメシル酸塩，イベルメクチン) を使用した患者 3) 本感染エピソードが SARS-CoV-2 感染の再発又は再感染の患者 4) 酸素療法なしの状態で SpO_2 が 93%以下の患者 5) 治験薬投与開始前のプロカルシトニン値が上昇するなど，細菌感染症の合併が疑われる患者 6) 治験薬投与開始前の (1→3)-β-D-グルカン値が異常値を示すなど，真菌感染症の合併が疑われる患者 7) 治験薬投与開始前の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 (NT-proBNP) 値が 400 pg/mL 以上 [又はヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値が 100 pg/mL 以上] を示すなど，うっ血性心不全の合併が疑われる患者 8) Child-Pugh 分類でグレード C に相当する重度肝機能障害を有する患者 9) 透析を必要とする腎機能障害患者 10) 見当識障害などの意識障害を認める患者 11) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 12) 治験薬投与開始から終了 7 日後までの間に，経口避妊薬，子宮内装具又はバリア法 (ペッサリー，コンドーム) などの機械的避妊具を使用，及びそれらを組み合わせるなどの方法で避妊することに同意できない女性患者

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	13) 12) に記載した避妊法を用いて避妊することに同意できないパートナーがいる男性患者 14) 治験薬投与開始から終了 7 日後までの間に，コンドームを使用することに同意できない患者 15) 遺伝性キサンチン尿症の患者 16) 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がある患者 17) 痛風の既往又は痛風あるいは高尿酸血症の治療中の患者 18) 免疫抑制剤を服用中の患者 19) 過去にファビピラビル (T-705a) の投与を受けた患者 20) その他，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
患者数	COVID-19 は，2019 年末に初めて報告された新興感染症であり，その病態の解明は十分ではなく，ファビピラビルの治療効果に関するエビデンスも限定的である。そのため，本治験では 45 名以上収集した時点で中間解析を実施し，それまでに得られた知見をもとに仮説を見直し，必要に応じて目標患者数を再設定する，アダプティブなデザインとした。 計画時 (治験開始時)：組入れ患者数 96 名 (ファビピラビル群 64 名，コントロール群 32 名) (中間解析後)：組入れ患者数 144 名 (ファビピラビル群 96 名，コントロール群 48 名) 解析時：組入れ患者数 156 名 (ファビピラビル群 107 名，コントロール群 49 名) Modified intention-to-treat (mITT) 採用患者数 156 名 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 採用患者数 150 名 (ファビピラビル群 102 名，コントロール群 48 名) 安全性解析対象集団採用患者数 156 名

項目	内容
患者数 (続き)	[患者数の設定根拠 (治験開始時)] Wang らは 22～96 歳 (中央値は 56 歳) の肺炎を合併した COVID-19 入院患者 138 名の臨床経過に関して，発症から入院までの中央値が 7 日間，入院期間の中央値は 10 日間であったと報告している。また，発熱後 4 日目よりロピナビル・リトナビル配合剤の投与を開始した 71 歳の COVID-19 入院患者は，投与開始 3 日目で解熱，5 日目で所見の改善，10 日目で胸部 CT 画像の改善，15 日目で退院した。中国で COVID-19 患者を対象にインターフェロン アルファ 1b とファビピラビル又はロピナビル・リトナビル配合剤を併用投与した臨床試験では，SARS-CoV-2 消失までの時間の中央値は，ファビピラビル群で 4 日，ロピナビル・リトナビル群で 11 日であった。また，胸部画像所見の改善率は，ファビピラビル群では投与開始 9 日目で 56.25% (18/32 名)，ロピナビル・リトナビル群では 14 日目で 62.22% (28/45 名) であった。 これらのことから，ファビピラビル群はコントロール群に比べて改善が 4 日程度早いと推定した。そのため，本治験でコントロール群に割り付けられた患者の主要評価項目 (体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化するまでの時間) の中央値を 10 日間，ファビピラビル群に割り付けられた患者の中央値を 6 日間と考えた。それらの改善までの日数の生存関数が指数分布に従うと仮定し，α=0.05 (両側)，検出力 80%，ファビピラビル群とコントロール群の割付け比率を 2 : 1，コントロール群の無効中止の発生確率を約 3% (1 名) とした場合に，ファビピラビルの有意性を検証するためには，ファビピラビル群 64 名，コントロール群 32 名の計 96 名が必要と判断した。 [患者数の設定根拠 (中間解析後)] 45 名のイベントを確認できる患者数として推定した 56 名のうち，Cutoff date 後速やかに直接閲覧できなかった患者 1 名を除く 55 名の患者データを用いて，中央判定委員会の統計解析委員による中間解析を実施した。 中間解析の結果より，本治験から脱落する確率を 10%，治験薬投与前に治癒する患者の確率を 25%と仮定した。当初の目標患者数 96 名に対して，これらの確率を勘案し，ファビピラビル群 96 名，コントロール群 48 名の計 144 名を，目標患者数として再設定した。

項目	内容
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，製造番号	(1) 治験薬，製造番号 T-705a 錠 A (ファビピラビル 200 mg を含有)，CI110 及び XD515F200 T-705a 錠 B (T-705a 錠 A と外観が同じでファビピラビルを含有しないプラセボ)，QC603F100 (2) 用量及び投与方法 ファビピラビル群：標準治療 + ファビピラビル 1800 mg × 2 回/日 × 1 日間 + 800 mg × 2 回/日 × 13 日間 (最長) の経口投与 コントロール群：標準治療 + ファビピラビル プラセボ 9 錠 × 2 回/日 × 1 日間 + 4 錠 × 2 回/日 × 13 日間 (最長) の経口投与
評価基準	(1) 有効性 1) 治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 の陰性化までの時間 治験薬投与開始から，体温，SpO_2 及び胸部画像所見が「軽快」し，その 24 時間後に SARS-CoV-2 が「陰性化」した場合の「陰性化」判定の起点までの時間を，主要評価項目として評価した。主要評価項目の判定フローを以下に示した。 主要評価項目の判定フロー  体温，SpO_2 及び胸部画像所見の「軽快」は，体温，SpO_2 及び胸部画像所見のすべてが，以下 a)～c) の状態に達して 24 時間 (±10%) 維持した場合と定義した。また，SARS-CoV-2 の「陰性化」は，24 時間以上の間隔をあけて実施した RT-PCR (定性) 検査によって 2 回連続して陰性となった場合と定義した。 a) 体温：37.4°C 以下 (解熱鎮痛薬の使用後 4 時間以内の測定値は使用しない) b) SpO_2：96%以上 (酸素療法なしの条件下) c) 胸部画像所見：最悪時からの改善 治験依頼者から独立した中央判定委員会は，盲検下で体温，SpO_2 及び胸部画像所見の「軽快」を治験依頼者から提出された資料によって確認した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
2) 7 ポイントスケールによる患者状態の推移
患者状態の推移は，「臨床症状・所見の程度」を参考に判定した。

臨床症状・所見の程度
<table>
<tr><th colspan="2">臨床症状・所見</th><th colspan="2" rowspan="2">定義 (基準)</th></tr>
<tr><th>英語</th><th>日本語</th></tr>
<tr><td rowspan="8">Clinical Status</td><td rowspan="8">患者状態 (7 ポイントスケール)</td><td>7</td><td>死亡</td></tr>
<tr><td>6</td><td>入院加療が必要で，侵襲的機械的換気療法あるいは ECMO を要する</td></tr>
<tr><td>5</td><td>入院加療が必要で，非侵襲的換気療法あるいは高流量システムを要する</td></tr>
<tr><td>4</td><td>入院加療が必要で，補助的酸素療法を要する</td></tr>
<tr><td>3</td><td>入院加療が必要だが，補助的酸素療法は必要なし</td></tr>
<tr><td>2</td><td>入院加療の必要はないが，ADL には制限をきたす</td></tr>
<tr><td>1</td><td>入院加療の必要はなく，ADL には支障をきたさない</td></tr>
</table>
ADL：日常生活動作 (activities of daily living)
ECMO：体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation)

3) SARS-CoV-2 消失までの時間
治験薬投与開始から，SARS-CoV-2 が「陰性化」するまでの時間を，SARS-CoV-2 消失までの時間として評価した。

4) 体温，SpO_2 及び胸部画像所見の各症状・所見別持続時間
体温，SpO_2 及び胸部画像所見のそれぞれの症状・所見ごとに，治験薬投与開始から，上記 1) a)～c) の状態に達して 24 時間 (±10%) 維持した場合の起点までの時間を，各症状・所見別持続時間として評価した。

5) National Early Warning Score (NEWS) 分類
治験依頼者は，治験責任医師又は治験分担医師が記録した臨床症状・所見 (意識状態) 及びバイタルサイン (SpO_2，体温，血圧，脈拍数，呼吸数) などから，「NEWS 分類のスコア基準」に従い NEWS 分類の各パラメータのスコアを導出し，合計値を算出した。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>(2) 安全性
治験責任医師又は治験分担医師は，治験中に発現した有害事象の程度及び因果関係を判定した。
症状の程度は，「症状の程度の判定基準」に従い，「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で判定した。
症状のグレードは，「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」を参考に，「グレード 1」～「グレード 5」までの 5 段階で判定した。グレード基準に該当する項目がない場合は，「症状の程度の判定基準」を参考にグレードを分類した。グレード分類は，「軽度」を「グレード 1」，「中等度」を「グレード 2」，「重度」を「グレード 3」，「生命を脅かす又は機能不全となる」を「グレード 4」，「死亡」を「グレード 5」とした。
治験薬との因果関係は，「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に，「関係なし」，「関係あり」の 2 段階で判定した。

症状の程度の判定基準
<table><tr><th>分類</th><th>基準</th></tr><tr><td>1. 軽度</td><td>治験の継続が可能であり，日常生活を行う上で支障はない程度</td></tr><tr><td>2. 中等度</td><td>日常生活を行う上で支障をきたすが，機能不全にまでは至らない程度</td></tr><tr><td>3. 重度</td><td>日常生活に支障をきたす程度の永続的機能不全に陥るおそれがあり，かつ医学的な処置を必須とする程度</td></tr></table>
有害事象の因果関係の判定基準
<table><tr><th>分類</th><th>基準</th></tr><tr><td>1. 関係なし</td><td>時間的に治験薬との関係がないこと
治験薬以外の要因であることが明確であること</td></tr><tr><td>2. 関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が否定できないこと
治験薬以外の要因であることが明確でないこと</td></tr></table>
本治験では，以下のいずれかを満たすものを，重要な有害事象とした。
・投与中止の理由となった有害事象
・グレード 2 以上かつ処置ありの有害事象
・重篤な有害事象</td></tr>
</table>

項目	内容
統計方法	(1) 有効性 RT-PCR (定性) 検査で SARS-CoV-2 陽性が確認された上で本治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された COVID-19 患者による集団を mITT とし，本治験の主な有効性解析対象集団とした。mITT のうち，選択基準を満たし，以下のような薬効評価に影響を及ぼすと判断される患者を除く集団を PPS とした。 ・除外基準違反に該当するもの ・併用禁止薬違反・併用禁止療法違反に該当するもの ・治験の中止基準に該当するが中止しなかったもの ・用法・用量・投与期間の設定に違反したもの これらの有効性解析対象集団に対して，以下の項目を検討した。 1) 主要評価項目の解析 治験薬投与開始から体温, SpO_2 及び胸部画像所見のすべてが「軽快」し，SARS-CoV-2 が「陰性化」するまでの時間について，第 1 種の過誤確率を制御するために中間解析前後の患者数で重み付けした Cui らの統合検定により群間比較し，Kaplan-Meier 法を用いて図示した。また, 性別及びベースライン時の年齢を共変量とした Cox の比例ハザードモデルを用いて，ハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。 症状悪化，効果不十分により治験を中止又は治験薬の投与を中止した患者 (レスキュー治療へ切り替えた患者を含む) は Day 28 で右側打切りとして扱った。 2) 副次評価項目の解析 mITT を対象として 11 項目の解析を実施した。そのうち，特に重要な解析項目を以下に示した。 a) 7 ポイントスケールによる患者状態の推移 患者状態の程度 (スコア) の経時的推移について，投与群別に頻度集計し，stacked bar chart を用いて図示した。また，治験薬投与後の患者状態スコア (順序カテゴリカル変数) に対して，比例オッズモデルを仮定した一般化推定方程式 (GEE) により，群間比較した。ただし，データの分布などにより GEE の収束が困難な場合，治験薬投与後の患者状態スコアを連続量として線形混合モデル (MMRM) を構築し，各測定時期の最小二乗平均 (LS mean) 及びその 95%信頼区間, 標準誤差 (SE) を投与群別に算出した。更に，投与群間の LS mean の差及びその 95%信頼区間を算出し，群間比較した。

項目	内容
統計方法 (続き)	b) SARS-CoV-2 ゲノム量の推移 SARS-CoV-2 ゲノム量 (10 を底とした対数変換後) のベースラインからの変化を目的変数とした MMRM による各測定時期の LS mean 及びその 95%信頼区間，SE を投与群別に算出した。更に，投与群間の LS mean の差及びその 95%信頼区間を算出し，群間比較した。また，測定値の平均±標準偏差 (SD) 及びベースラインからの変化の LS mean±95%信頼区間による経時推移を図示した。 c) 体温，SpO_2 及び胸部画像所見の各症状・所見別持続時間 治験薬投与開始から体温, SpO_2 及び胸部画像所見のそれぞれの軽快の起点までの時間について，log-rank 検定により群間比較し，Kaplan-Meier 法を用いて図示した。また，性別，ベースライン時の年齢及び各症状・所見のベースライン値 (胸部画像所見は除く) を共変量とした Cox の比例ハザードモデルを用いて, ハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。 d) NEWS の推移 NEWS の経時的推移を投与群別に図示した。また，NEWS のベースラインからの変化を目的変数とした MMRM による各測定時期の LS mean 及びその 95%信頼区間，SE を投与群別に算出した。更に，投与群間の LS mean の差及びその 95%信頼区間を算出し，群間比較した。また，NEWS に基づく臨床的リスクの経日的な stacked bar chart を示した。 e) 胸部画像所見の軽快率 Day 4，7，10，13，16，19，22，25，28 の時点で，胸部画像所見が最悪時から改善した患者の累積割合及びその 95%信頼区間を投与群別に算出した。更に，投与群間の累積割合の差及びその 95%信頼区間を算出し，群間比較した。また，ベースライン時から改善した患者の累積割合についても同様に解析した。 f) 補助的酸素療法を必要とした患者の割合及び施行期間 治験薬投与開始から Day 28 までの間で，補助的酸素療法を必要とした患者の割合及びその 95%信頼区間を投与群別に算出した。更に，投与群間の割合の差及びその 95%信頼区間を算出し，群間比較した。また，補助的酸素療法の施行期間の要約統計量を投与群別に算出した。

項目	内容
統計方法 (続き)	(2) 安全性 治験薬を 1 回以上投与し，経過が観察された患者による集団を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団に対して以下の項目を検討した。 1) 有害事象名を MedDRA/J Ver. 23.0 で読み替え，程度別，因果関係別及び背景因子別に集計し，有害事象発現頻度及び発現率 (%) を投与群ごとに算出した。また，尿酸に関連する有害事象の有害事象発現者数，発現率 (%) 及び発現件数を，性別及び投与群別に算出した。なお，コントロール群に割り付けられ，ファビピラビル投与へ切り替えた患者の，切替日以降に発現した有害事象は，コントロール群の有害事象には含めず，切替え投与 (Control/Favipiravir) として別途集計した。また，ファビピラビルを 1 回以上投与した患者の有害事象をファビピラビル全体 (Pooled Favipiravir) として別途集計した。 2) 投与群ごとに，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の推移及びベースラインからの変化の要約統計量を測定時期ごとに示した。なお，ファビピラビル投与へ切り替えた患者の，切替日以降の臨床検査値，バイタルサイン及び心電図パラメータは，集計に使用しなかった。
治験期間	約 5 ヵ月間 最初の患者の同意取得日：2020 年 4 月 2 日 最後の患者の検査・観察終了日：2020 年 9 月 12 日
実施医療機関	医療法人社団 東京巨樹の会 東京品川病院　他 38 施設，計 39 施設

2.7.6.8.2　試験成績

2.7.6.8.2.1　対象患者

(1) 患者の内訳

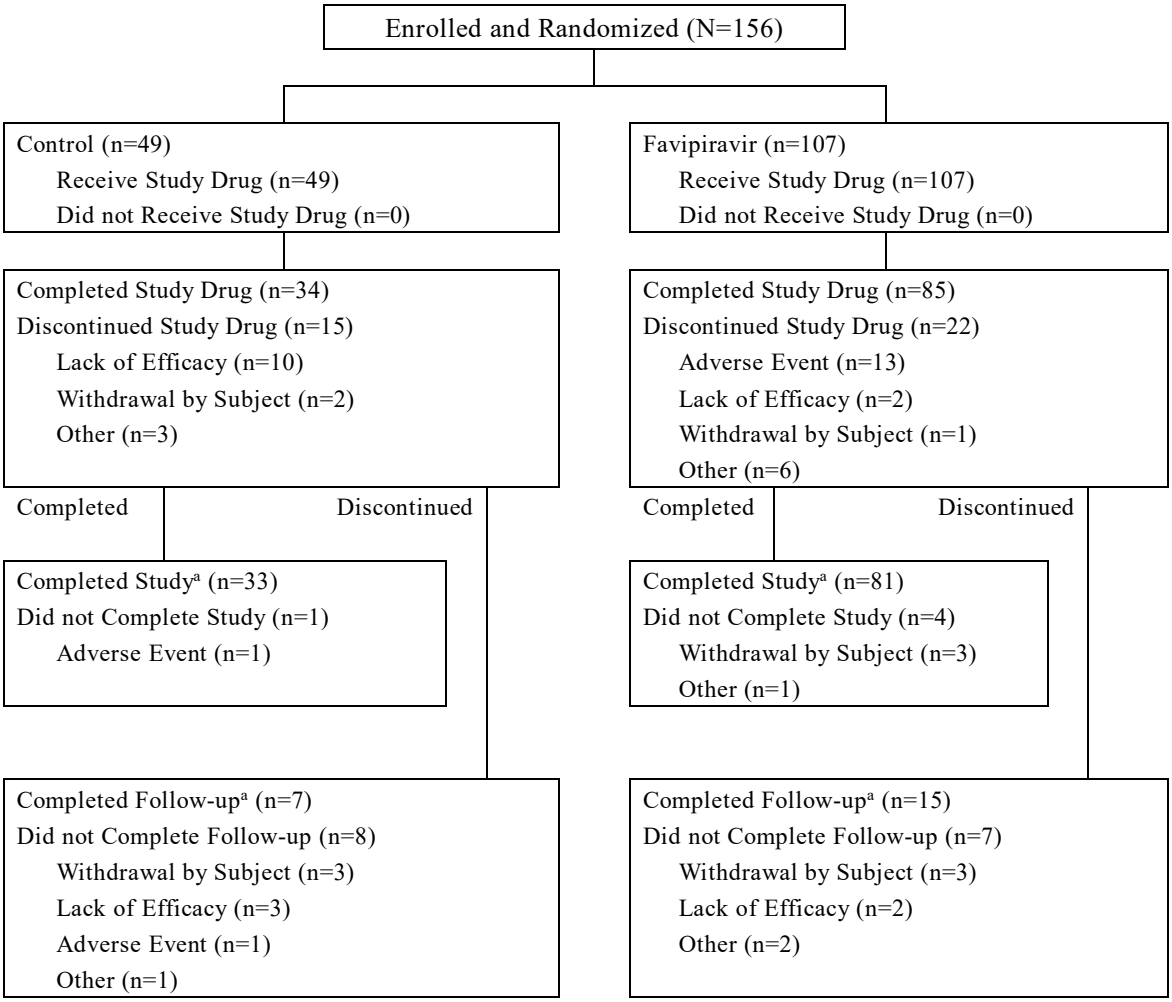
患者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示した。

治験を中止した患者及び治験薬の投与を中止した患者以外の患者は治験の完了とした。治験に組み入れ，ランダム化した患者は 156 名 (ファビピラビル群 107 名，コントロール群 49 名) であり，すべての患者に治験薬を投与した。治験薬の投与を完了した患者はファビピラビル群で 85 名，コントロール群で 34 名で，そのうち治験を完了した患者はファビピラビル群で 81 名，コントロール群で 33 名，治験を中止した患者はファビピラビル群で 4 名，コントロール群で 1 名であった。治験中止理由の内訳は，ファビピラビル群では中止の申し出が 3 名，その他が 1 名，コントロール群では有害事象が 1 名であった。

治験薬の投与を中止した患者はファビピラビル群で 22 名，コントロール群で 15 名であった。治験薬の投与中止理由の内訳は，有害事象はファビピラビル群のみで 13 名，症状悪化，効果不十分がファビピラビル群で 2 名，コントロール群で 10 名，中止の申し出がファビピラビル群で 1 名，コントロール群で 2 名，その他がファビピラビル群で 6 名，コントロール群で 3 名であった。

治験薬の投与を中止した患者のうち，Day 28 まで規定の観察を継続した患者はファビピラビル群で 15 名，コントロール群で 7 名，Day 28 まで規定の観察を継続せずに治験を中止した患者はファビピラビル群で 7 名，コントロール群で 8 名であった。治験中止理由の内訳は，中止の申し出がファビピラビル群及びコントロール群ともに各 3 名，症状悪化，効果不十分がファビピラビル群で 2 名，コントロール群で 3 名，有害事象がコントロール群のみで 1 名，その他がファビピラビル群で 2 名，コントロール群で 1 名であった。

図 2.7.6.8-1 患者の内訳



[a] Patients with at least one observation on Day 28

(2) 有効性解析対象集団の構成

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.8-2 に示した。

治験に組み入れた患者 156 名 (ファビピラビル群 107 名，コントロール群 49 名) のすべての患者が，RT-PCR (定性) 検査で SARS-CoV-2 陽性であり，mITT に採用した。mITT のうち，治験実施計画書に適合した患者 150 名 (ファビピラビル群 102 名，コントロール群 48 名) を PPS に採用した。PPS からの除外理由の内訳は，中止基準違反がファビピラビル群のみで 3 名，除外基準違反がファビピラビル群で 2 名，コントロール群で 1 名であった。

図 2.7.6.8-2 有効性解析対象集団の構成



(3) 安全性解析対象集団の構成

治験に組み入れた患者 156 名 (ファビピラビル群 107 名，コントロール群 49 名) のすべてを安全性解析対象集団とした。

(4) 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

人口統計学的及び他のベースライン時の特性を付録の表 1 に示した。

mITT では，男性はファビピラビル群で 71.0% (76/107 名)，コントロール群で 57.1% (28/49 名) と，ファビピラビル群では男性の割合が高かった。年齢 (平均±SD，以下同様) は，ファビピラビル群で 43.8±12.5 歳，コントロール群で 48.7±14.1 歳と大きな違いはなかったが，65 歳以上の患者の割合は，ファビピラビル群で 5.6% (6/107 名)，コントロール群で 14.3% (7/49 名) と，コントロール群で 65 歳以上の患者の割合が高かった。BMI の平均±SD は，ファビピラビル群で 25.5±4.4 kg/m^2，コントロール群で 25.3±4.1 kg/m^2 と，ほぼ同様であった。

その他の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった。

(5) ベースライン時の病態特性

ベースライン時の病態特性を付録の表 2 に示した。

mITT では，発症から投与開始までの日数 (平均±SD，以下同様) はファビピラビル群で 4.8±2.3 日，コントロール群で 5.7±2.8 日とファビピラビル群で 1 日短かった。NEWS に基づく臨床的リスクが High の患者は，ファビピラビル群では 3.7% (4/107 名)，コントロール群では 2.0% (1/49 名)，Medium の患者は，ファビピラビル群では 17.8% (19/107 名)，コントロール群では 8.2% (4/49 名)，Low の患者は，ファビピラビル群では 77.6% (83/107 名)，コントロール群では 87.8% (43/49 名) と，ファビピラビル群で High 又は Medium の患者が多かった。

その他のベースライン時の病態特性は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった。

2.7.6.8.2.2　有効性の評価

(1) 主要評価項目

1) 治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化するまでの時間 (mITT)

mITT の，治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化するまでの時間を表 2.7.6.8-2 に，その Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.8-3 に示した。

治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化するまでの時間の中央値 (95%信頼区間) は，ファビピラビル群で 11.9 (10.0，13.1) 日，コントロール群で 14.7 (10.5，17.9) 日，中央値の差は約 3 日間であり，ファビピラビル群で有意に短かった (Cui らの統合検定，p=0.0136)。

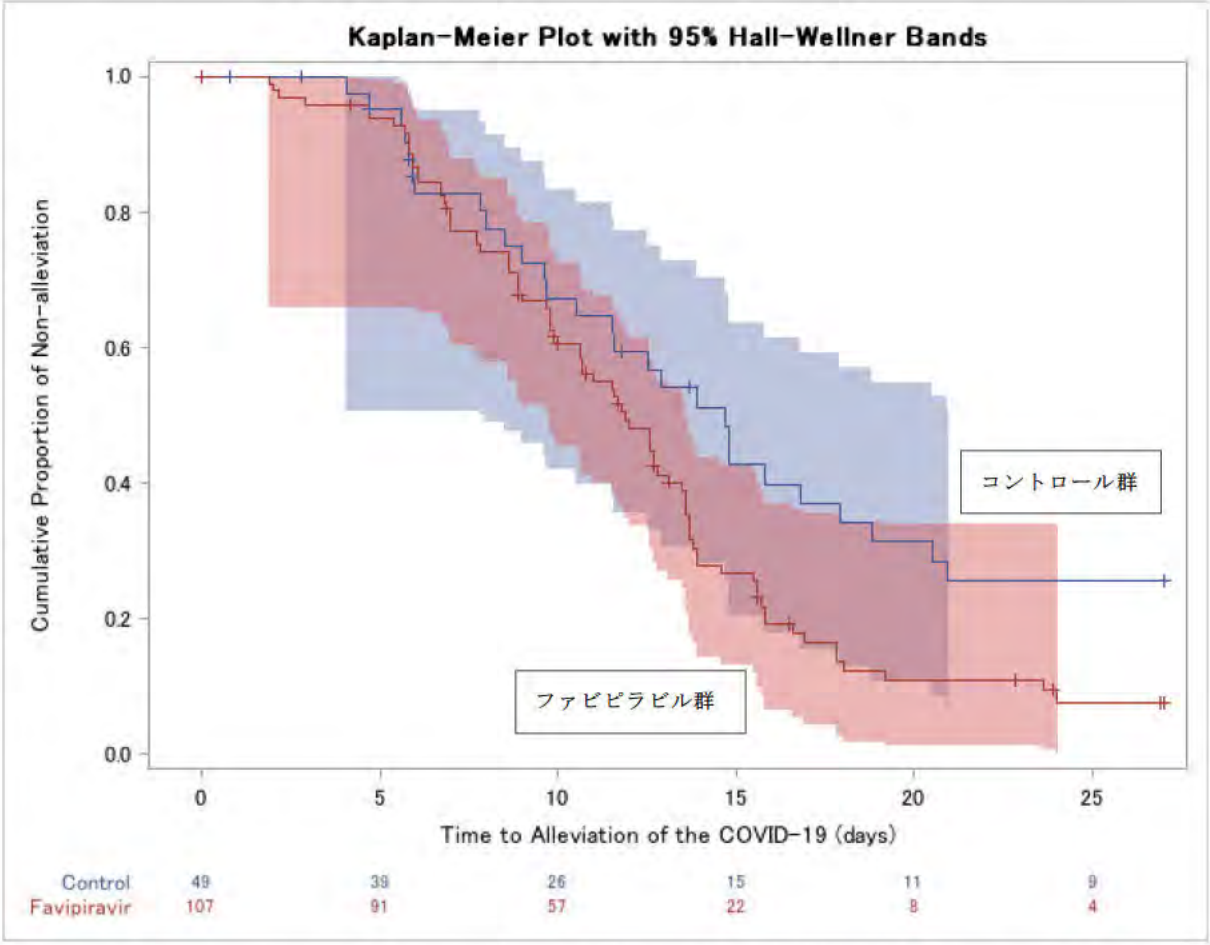
性別及びベースライン時の年齢を共変量とした Cox の比例ハザードモデルで，共変量調整後のコントロール群に対するファビピラビル群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.593 (1.024，2.479) であった。

表 2.7.6.8-2 治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化するまでの時間 (mITT)

	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Number of Patients Who Alleviated	28	81
Number of Patients Who Were Censored	21	26
Time When 75% of Patients Had Alleviated (days)	--	15.6
95% Confidence Interval	--	13.7, 17.8
Median Time to Alleviation (days)	14.7	11.9
95% Confidence Interval	10.5, 17.9	10.0, 13.1
Time When 25% of Patients Had Alleviated (days)	9.0	7.8
95% Confidence Interval	5.8, 11.6	6.7, 9.7
p-value[a]		0.0136
Adjusted Hazard Ratio[b] (Favipiravir vs. Control)		1.593
95% Confidence Interval		1.024, 2.479

The COVID-19 primary symptoms are fever, oxygen desaturation (decreased SpO_2), shadow on a chest imaging. The time to alleviation of the COVID-19 was defined as time from first administration to undetectable SARS-CoV-2 after alleviation of all primary symptoms.
Patients who were not alleviated within 28 days from first administration or discontinued study/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at Day 28.
[a] Log-rank test based on weighted Z statistic (Cui, Hung and Wang, 1999) was performed.
[b] Results from a Cox proportional hazards model predicting hazard ratio in time to COVID-19 alleviation as the response variable and gender, age and treatment as predictors.

図 2.7.6.8-3 治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化するまでの時間の Kaplan-Meier プロット (mITT)



The COVID-19 primary symptoms are fever, oxygen desaturation (decreased SpO_2), shadow on a chest imaging. The time to alleviation of the COVID-19 was defined as time from first administration to undetectable SARS-CoV-2 after alleviation of all primary symptoms.
Patients who were not alleviated within 28 days from first administration or discontinued study/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at Day 28.
Shaded areas show two-sided 95% Hall-Wellner confidence bands.
Numbers at risk on Day 0 include patients censored at Day 0 (Control 5, Favipiravir 9).

(2) 副次評価項目

1) 7 ポイントスケールによる患者状態の推移 (mITT)

mITT の 7 ポイントスケールによる患者状態の経時的推移を付録の図 1 に示した。

退院日以降の患者状態スコアの欠測値を 1 で，それ以外の欠測値を last observation carried forward (LOCF) で補完した場合の患者状態スコアは, いずれの投与群ともに Day 5 以降 1 の割合が経時的に増え，Day 7 に約 10%，Day 11 に約 30%，Day 15 に約 50%であり，ファビピラビル群では Day 19 以降に，コントロール群では Day 21 以降に約 80%以上の患者でスコアが 1 となった【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.2.2-1 参照】。

2) SARS-CoV-2 ゲノム量の推移 (mITT)

mITT の SARS-CoV-2 ゲノム量及びそのベースラインからの変化の経時的推移を付録の図 2 に示した。

SARS-CoV-2 ゲノム量 (平均±SD，以下同様) は，ベースライン時にファビピラビル群で 5.00±1.98 $\log_{10}$ copies/mL, コントロール群で 4.82±1.92 $\log_{10}$ copies/mL であり, SARS-CoV-2 ゲノム量の平均は, Day 4 以降いずれの投与群ともに定量下限未満 (3.40 $\log_{10}$ copies/mL 未満) となった【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.2.2-2 参照】。

3) SARS-CoV-2 消失までの時間 (mITT)

mITT の SARS-CoV-2 消失までの時間を付録の表 3 に，その Kaplan-Meier プロットを付録の図 3 に示した。

SARS-CoV-2 が RT-PCR (定性) 検査で陰性化するまでの時間の中央値 (95%信頼区間) は，ファビピラビル群で 11.0 (9.7，12.6) 日，コントロール群で 12.1 (8.5，14.8) 日と，ファビピラビル群で短かった (Log-rank 検定，p=0.0405)。

性別，ベースライン時の年齢及び SARS-CoV-2 ゲノム量を共変量とした Cox の比例ハザードモデルで，共変量調整後のコントロール群に対するファビピラビル群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.395 (0.909，2.142) であった。

4) 体温，SpO_2 及び胸部画像所見の各症状・所見別持続時間 (mITT)

mITT の体温，SpO_2 及び胸部画像所見の各症状・所見別持続時間を付録の表 4 に，それらの Kaplan-Meier プロットを付録の図 4 に示した。

体温の持続時間の中央値 (95%信頼区間) は，ファビピラビル群で 2.0 (1.5，3.1) 日，コントロール群で 2.1 (1.0，3.7) 日であった (Log-rank 検定，p=0.1760)。性別，ベースライン時の年齢及び体温を共変量とした Cox の比例ハザードモデルで，共変量調整後のコントロール群に対するファビピラビル群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.364 (0.874，2.129) であった。

SpO_2 の持続時間の中央値 (95%信頼区間) は，ファビピラビル群で 2.9 (1.8，4.7) 日，コントロール群で 2.7 (2.3，5.0) 日であった (Log-rank 検定，p=0.5110)。性別，ベースライン時の年齢及び SpO_2 を共変量とした Cox の比例ハザードモデルで, 共変量調整後のコントロール群に対するファビピラビル群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.371 (0.835，2.253) であった。

胸部画像所見の持続時間の中央値 (95%信頼区間) は，ファビピラビル群で 4.8 (3.1，

5.7) 日，コントロール群で 5.7 (2.9，6.0) 日と，ファビピラビル群で短かった (Log-rank 検定，p=0.0287)。性別及びベースライン時の年齢を共変量とした Cox の比例ハザードモデルで，共変量調整後のコントロール群に対するファビピラビル群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.430 (0.952，2.148) であった。

5) NEWS の推移 (mITT)

NEWS の平均は，ファビピラビル群ではベースライン時に 2.3，Day 2 の午前～Day 24 の午前に 0.9～2，Day 24 の午後以降は 0.3～1 で推移した。コントロール群では，ベースライン時に 1.9，Day 2 の午前以降は 0～2 で推移した。

Day 28 までの欠測値を LOCF で補完した場合の NEWS の平均は，ファビピラビル群ではベースライン時に 2.3，Day 2 の午前～Day 6 の午前に 1.5～2，Day 6 の午後～Day 27 の午後に 1.2～1.5 で推移した。コントロール群では，ベースライン時に 1.9，Day 2 の午前～Day 5 の午前，Day 6 の午後～Day 8 の午前に 1.4～1.8，Day 5 の午後，Day 6 の午前，Day 8 の午後以降 1.1～1.3 で推移した (添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.2.2-7，Figure 14.2.2-7 及び Figure 14.2.2-8 参照)。

6) 胸部画像所見の軽快率 (mITT)

mITT の胸部画像所見の最悪時又はベースライン時から改善した患者の累積割合を付録の表 5 に示した。

ファビピラビル群及びコントロール群で，胸部画像所見が最悪時から改善した患者の累積割合の差は，Day 7 に 11.0%，Day 10 以降約 14%～約 16%であり，Day 10 以降は累積割合の差の 95%信頼区間の下限値が 0 を上回った。

胸部画像所見がベースライン時から改善した患者の累積割合の差は，Day 7 に 9.4%，Day 10 及び 13 に約 15%，Day 16 以降約 19%～約 21%であり，Day 13 以降は累積割合の差の 95%信頼区間の下限値が 0 を上回った。

コントロール群でファビピラビル投与へ切り替えた患者は，切替え後の胸部画像所見の結果を使用して集計した結果，胸部画像所見が最悪時から改善した患者の累積割合は，ファビピラビル群とコントロール群でほぼ同様であり，胸部画像所見がベースライン時から改善した患者の累積割合の差は，Day 10 及び Day 16～25 に約 9%～約 11%であった。

7) 補助的酸素療法を必要とした患者の割合及び施行期間 (mITT)

mITT の補助的酸素療法を必要とした患者の割合及び施行期間の要約を付録の表 6 に示した。

補助的酸素療法を必要とした患者の割合は，ファビピラビル群では 16.8% (18/107 名)，コントロール群では 12.2% (6/49 名)，補助的酸素療法の施行期間の平均±SD は，ファビピラビル群では 6.6±4.4 日，コントロール群では 7.2±5.4 日であった。

2.7.6.8.2.3 安全性の評価

(1) 曝露量

ファビピラビルの曝露状況を付録の表 7 に示した。

コントロール群 49 名のうち，レスキュー治療としてファビピラビル投与へ切り替えた患者は 7 名であった。安全性解析対象集団のファビピラビルの曝露量の平均は，ファビピラビル群で 20235.5 mg，コントロール群で 19371.4 mg であった。また，曝露期間が 11 日以上の患者が，ファビピラビル群で 72.0% (77/107 名)，コントロール群で 71.4% (5/7 名) と最も多く，曝露期間の中央値はそれぞれ 13.0 日及び 11.0 日であった。

(2) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.8-3 に示した。

安全性解析対象集団 156 名に死亡はなかった。重篤な有害事象はファビピラビル全体で 4 名に 4 件，他の重要な有害事象はファビピラビル全体で 34 名に 45 件，コントロール群で 6 名に 6 件発現した。投与中止の理由となった有害事象は，ファビピラビル全体で 14 名 17 件 (1 名 1 件は重篤な有害事象) であった。

有害事象の発現率は，ファビピラビル全体で 93.0% (106/114 名，270 件)，コントロール群で 38.8% (19/49 名，32 件) であった。そのうち尿酸に関連する有害事象に限った発現率は，ファビピラビル全体で 76.3% (87/114 名，88 件)，コントロール群で 6.1% (3/49 名，3 件) であった。

表 2.7.6.8-3 有害事象の簡潔な要約

Relationship Type Statistic	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)	Control /Favipiravir[a] (N=7)	Pooled Favipiravir[b] (N=114)
Overall				
Adverse Event (AE)				
No. of Patients with AE	19	99	7	106
No. of AEs	32	254	16	270
Incidence	38.8	92.5	100	93.0
95% Confidence Interval[c]	25.2, 53.8	85.8, 96.7	59.0, 100	86.6, 96.9
Difference (vs. Control)		53.7		
95% Confidence Interval[d]		38.3, 67.6		
AE Leading to Death				
No. of Patients with AE	0	0	0	0
No. of AEs	0	0	0	0
Incidence	0	0	0	0
95% Confidence Interval[c]	0, 7.3	0, 3.4	0, 41.0	0, 3.2
Difference (vs. Control)		0		
95% Confidence Interval[d]		--		
Serious AE Excluding Death				
No. of Patients with AE	0	3	1	4
No. of AEs	0	3	1	4
Incidence	0	2.8	14.3	3.5
95% Confidence Interval[c]	0, 7.3	0.6, 8.0	0.4, 57.9	1.0, 8.7
Difference (vs. Control)		2.8		
95% Confidence Interval[d]		-5.1, 8.1		
Other Significant AE[e]				
No. of Patients with AE	6	30	4	34
No. of AEs	6	40	5	45
Incidence	12.2	28.0	57.1	29.8
95% Confidence Interval[c]	4.6, 24.8	19.8, 37.5	18.4, 90.1	21.6, 39.1
Difference (vs. Control)		15.8		
95% Confidence Interval[d]		0.3, 27.8		
AE Leading to Study Drug Discontinuation				
No. of Patients with AE	0	13	1	14
No. of AEs	0	16	1	17
Incidence	0	12.1	14.3	12.3
95% Confidence Interval[c]	0, 7.3	6.6, 19.9	0.4, 57.9	6.9, 19.7
Difference (vs. Control)		12.1		
95% Confidence Interval[d]		2.1, 19.9		

Incidence (%) = Number of patients with at least one AE / N × 100
[a] Patients who switched to favipiravir from control
[b] Overall patients who took at least one active dose
[c] Clopper-Pearson confidence interval
[d] Test-based exact confidence interval
[e] Excluding serious adverse events

【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 12.2.1-1 より抜粋，改変】

(3) 因果関係別・程度別有害事象

因果関係別・程度別有害事象を付録の表 8 に示した。

治験薬との因果関係ありの有害事象のうち，3%以上発現した有害事象はファビピラビル全体で，高尿酸血症が 38.6% (44/114 名)，血中尿酸増加が 37.7% (43/114 名)，発熱及び肝酵素上昇が 7.9% (9/114 名)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 7.0% (8/114 名)，肝機能異常が 5.3% (6/114 名)，下痢が 4.4% (5/114 名)，洞性徐脈及び発疹が 3.5% (4/114 名) であった。

重度の有害事象は，ファビピラビル全体で 0.9% (1/107 名，2 件) 発現した。その内訳は，原疾患の悪化により機械的換気を施行中の患者 1 名 (ファビピラビル群) が自己抜管したことによる心肺停止及び低酸素性虚血性脳症が各 1 件で，いずれも治験薬との因果関係なしであった。

中等度の有害事象は，ファビピラビル全体で 7.9% (9/114 名，10 件)，コントロール群で 2.0% (1/49 名，1 件) 発現した。その内訳は，ファビピラビル群で回転性めまい，発熱，肝障害，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，脳梗塞，ミオクローヌス及び薬疹が各 1 名に 1 件，切替え投与で下痢が 1 名に 1 件，細菌性肺炎及び COVID-19 肺炎が 1 名に各 1 件，コントロール群でうつ病が 1 名に 1 件であった。そのうち治験薬との因果関係ありの有害事象は，ファビピラビル群で発熱，肝障害，脳梗塞及び薬疹が各 1 名 1 件であった。

(4) 性別の尿酸に関連する有害事象

尿酸に関連する有害事象はファビピラビル全体では，男性に 73.8% (59/80 名，60 件)，女性に 82.4% (28/34 名，28 件) 発現した。コントロール群では，男性に 10.7% (3/28 名，3 件) 発現したが，女性には発現しなかった【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.3.1-5 参照】。

(5) 死亡及びその他の重篤な有害事象【添付資料 5.3.5.4.3 の 14.3.3 参照】

1) 死亡

死亡はなかった。

2) 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は，ファビピラビル全体で 4 名に 4 件 (ファビピラビル群で心肺停止，脳梗塞及び肝障害，切替え投与で COVID-19 肺炎) 発現した。そのうち，治験薬との因果関係ありの有害事象は 2 名 2 件 (脳梗塞及び肝障害) であった。

治験薬との因果関係ありの重篤な有害事象について以下に叙述した。

a) 脳梗塞

症例番号：T705aJP324-[redacted] (脳梗塞)
性別：女
年齢：6[redacted] 歳
有害事象のグレード：3
処置：あり
治験薬用量：不変
合併症：鼻炎
既往歴：鼻中隔弯曲

併用薬 (有害事象治療目的を除く)：なし
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：Cooling
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係あり
治験責任医師のコメント：
臨床症状は治験終了後に発現したが，MRI 結果よりファビピラビル内服中に発現した可能性があるため，本報告を行うこととした。疾患の特性上，入院時及び経過中に患者の詳細な状態把握は困難であり，発現日を特定することは出来ない。しかし，臨床所見から脳梗塞発症を示唆する所見はない。また，COVID-19 で易血栓性になるとの報告はあり，原疾患により発現した可能性も否定できない。医学的に重篤な状態と判断し，重篤な有害事象として報告することとした。
治験薬との因果関係 (治験依頼者判定)：関係なし
治験依頼者のコメント：
本事象は COVID-19 症状が確認された期間中に発現したと推測されている。COVID-19 罹患による血栓症合併の可能性が指摘されており，本事象は原疾患の影響によるものと考えられることから，治験薬投与との因果関係を「関係なし」と判断した。
他の重要な有害事象：
・不安 (治験薬との因果関係：関係なし)
その他の有害事象：
・血中尿酸増加 (治験薬との因果関係：関係あり)

b) 肝障害
性別：女
年齢：5[redacted] 歳
有害事象のグレード：3
処置：なし
治験薬用量：中止
合併症：便秘
既往歴：なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く)：
dextromethorphan hydrobromide hydrate，tulobuterol tape，magnesium oxide，solacet D，vitamedin injection，soldem 3AG，isotonic sodium chloride solution，acetaminophen tab
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：cooling，Supplemental Oxygen
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係あり
治験責任医師のコメント：
本患者の肝障害の出現は，ファビピラビル投与開始 13 日目時点で発覚しており，病歴，薬剤歴，ここまでの検査結果を含めてファビピラビルによる薬剤性肝障害の疑いが強い。その他のウイルス感染症や自己免疫性肝炎などとの鑑別のため，各種抗体検査を実施したが，すべて陰性であった。原疾患罹患初期より倦怠感及び食思不振が持続し，補液実施したが，その他には治療薬投与なしで，安静経過観察のみで改善した。倦怠感及び食思不振も後方視的には肝障害に随伴した症状であった可能性がある。入院期間の延長もあり，重篤な有害事象として報告した。
治験依頼者のコメント：

本事象は治験薬投与後に発現し，投与中止後に回復している。各検査結果より原疾患の再燃や肝炎の関与は否定できることから，本事象と治験薬投与との因果関係を「関係あり」と判断した。

その他の有害事象：

・下痢 (治験薬との因果関係：関係あり)
・不眠症 (治験薬との因果関係：関係なし)
・血中尿酸増加 (治験薬との因果関係：関係あり)
・発疹 (治験薬との因果関係：関係あり)
・発熱 (治験薬との因果関係：関係あり)
・背部痛 (治験薬との因果関係：関係なし)

(6) 臨床検査値

1) 治験期間を通しての臨床検査値【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.3.4-2 参照】

トリグリセリドは，いずれの投与群でも投与後に異常率が増加する傾向がみられ，投与期間中 (Day 15 まで) のベースラインからの変化は，両投与群で同様であった。

尿酸値は，いずれの投与群でも投与期間中 (Day 15 まで) に上昇したが，上昇幅はファビピラビル群で大きかった。また，投与期間後はファビピラビル群では低下に転じたが，コントロール群ではおおむね一定であった。

ALT は，いずれの投与群でも投与後に異常率が増加する傾向がみられたが，各測定時期の異常率はファビピラビル群の方が高かった。また，ベースラインからの変化は，Day 10 までは両投与群でおおむね同様であったが，Day 15 以降はファビピラビル群で上昇幅が大きかった。

その他の項目では，治験期間を通して，臨床検査値の推移及びベースラインからの変化に特記すべき事項はなかった【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.3.4-2 参照】。

(7) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び呼吸数について，ファビピラビル群及びコントロール群のいずれにも，臨床上問題となる変動はなかった【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.3.4-5 参照】。

2) 12 誘導心電図

治験薬投与後に QTcF が 500 msec を超えた患者は，ファビピラビル群及びコントロール群のいずれにもいなかった。コントロール群の 1 名の患者で，ファビピラビル投与に切り替え後 9 日目及び 10 日目 (治験中止時) の ΔQTcF が，それぞれ 71 msec 及び 82 msec と 60 msec を上回ったが，QTcF は 425 msec 及び 436 msec で 450 msec 以下であった【添付資料 5.3.5.4.3 の 16.2.7-3 参照】。

心電図での臨床的に問題となる異常の割合は，ファビピラビル群ではベースライン時に 0% (0/107 名)，Day 14 に 3.3% (2/61 名)，Day 28 に 0% (0/96 名) であった。コントロール群では，心電図での臨床的に問題となる異常を示した患者は，いずれの測定時期にもいなかった【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.3.4-7 参照】。

2.7.6.8.2.4　まとめ

本治験は，非重篤な肺炎を合併した COVID-19 患者を対象に，ウイルス性肺炎の標準治療に加え，ファビピラビルを 1800/800 mg BID で最長 14 日間経口投与し，ファビピラビルを追加した時の治療効果が追加しない場合と比べて上回ることを検証する目的で，アダプティブ，単盲検，ランダム化，多施設共同比較試験として実施した。

主要評価項目である mITT の，治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化するまでの時間の中央値 (95%信頼区間) は，ファビピラビル群で 11.9 (10.0，13.1) 日，コントロール群で 14.7 (10.5，17.9) 日であり，ファビピラビル群で有意に短かった (p=0.0136)。また，性別及び年齢を共変量とした Cox の比例ハザードモデルで，共変量調整後のコントロール群に対するファビピラビル群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.593 (1.024，2.479) と 1 を上回った。治験開始時には，中国で実施されたロピナビル・リトナビルとの比較試験の結果などをもとに，主要評価項目の中央値をファビピラビル群で 6 日，コントロール群で 10 日，中央値の差を 4 日と想定しており，本治験の中央値自体は想定値よりも長かったが，投与群間の中央値の差は約 3 日とおおむね想定どおりであった。また，ロピナビル・リトナビルとの比較試験では，胸部 CT 画像所見の改善率を，ファビピラビル群で Day 9 に 56.25%，Day 14 に 91.43%，コントロール群 (ロピナビル・リトナビル群) で Day 9 に 35.55%，Day 14 に 62.22%と報告している。本治験では，胸部画像所見がベースライン時から改善した患者の累積割合は，ファビピラビル群では Day 7 に 64.5%，Day 13 に 84.1%，コントロール群では Day 7 に 55.1%，Day 13 に 69.4%であり，ロピナビル・リトナビルとの比較試験の結果を再現できたと考えた。

本治験の主要評価項目に関しては，症状悪化，効果不十分により治験を中止又は治験薬の投与を中止した患者 (レスキュー治療へ切り替えた患者を含む) は Day 28 で打切りとすることを治験実施計画書で定めた。本治験ではファビピラビル群で 1.9% (2/107 名)，コントロール群で 20.4% (10/49 名) の患者が症状悪化，効果不十分により治験を中止又は治験薬の投与を中止し，このうちコントロール群の 7 名がレスキュー治療へ切り替えた。これら中止患者について，中央判定委員会で治験を中止又は治験薬の投与を中止したこと (レスキュー治療への切替えを含む) の妥当性を確認した結果，コントロール群の 1 名はレスキュー治療の基準に合致していないと判定された。そのため，当該患者 1 名を除いたファビピラビル群 2 名，コントロール群 9 名を主解析では Day 28 で打切りとした。これら中止患者の影響を検討するため，Day 28 で打切りとせず中止時点で打切りとした場合，又はイベントまでの時間を使用した場合，更に，症状悪化，効果不十分により中止すべきと判断されるのに中止しなかった患者 (SpO_2 が 94%以下となった後，21.6 時間以上継続して低下した患者を機械的に抽出) を Day 28 で打切りとした場合を補足的に解析した結果を付録の表 9 に，それらの Kaplan-Meier プロットを付録の図 5 に示した。

3 つの補足的解析のうち，中止患者の影響が最も保守的に考慮される中止時点で打切りとした場合 (補足的解析 1) では，イベント数がファビピラビル群で 81，コントロール群で 28，治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化までの時間の中央値は，ファビピラビル群で 11.8 (10.0，12.8) 日，コントロール群で 11.6 (8.5，14.7) 日であった (Cui らの統合検定，p=0.8470)。また，共変量調整後のハザード比は 0.891 (0.574, 1.382) と 1 を下回り，主解析の結果と逆転した。この差異の要因を分析するため，症状悪化，効果不十分による中止として Day 28 で打切りとした患者のベースライン時の特性を表 2.7.6.8-4 に示した。コントロール群でレスキュー治療ありの患者では，コントロー

ル群でレスキュー治療なしの患者及びファビピラビル群で症状悪化，効果不十分により中止した患者に比べ，重症化のリスク因子とされる男性が多く，高齢で BMI が高かった。また，コントロール群でレスキュー治療ありの患者では，ベースライン時の体温は高値，SpO_2 は低値であり，ファビピラビル群の中止患者と類似していた。これらのことから，COVID-19 の重症化が懸念されるリスクの高い患者が，ファビピラビル群に比べてコントロール群で高い割合で，治験を中止又は治験薬の投与を中止した時点で打切りと扱われたことが起因して，ファビピラビル群に比べてコントロール群の患者特性が軽症寄りの集団に変化したため，主解析の結果との差異を生じたと考えた。

表 2.7.6.8-4 症状悪化，効果不十分による中止として Day 28 で打切りとした患者のベースライン時の特性 (mITT)

		Patients who discontinued study or study drug/switched to Favipiravir by lack of efficacy			Overall	
		Control		Favipiravir	Control	Favipiravir
		No rescue (N=3)	Use rescue (N=6)	(N=2)	(N=49)	(N=107)
Gender	Male	1 (1/3)	4 (66.7%)	1 (1/2)	28 (57.1%)	76 (71.0%)
	Female	2 (2/3)	2 (33.3%)	1 (1/2)	21 (42.9%)	31 (29.0%)
Age (years)	Mean (SD)	40.7 (14.2)	54.8 (15.7)	48.5 (--)	48.7 (14.1)	43.8 (12.5)
	Median	33.0	61.5	48.5	50.0	43.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.4 (4.9)	29.3 (5.4)	26.9 (--)	25.3 (4.1)	25.5 (4.4)
	Median	25.5	30.0	26.9	24.8	24.8
Temperature (°C)	Mean (SD)	37.4 (0.1)	38.4 (0.7)	38.6 (--)	37.7 (0.8)	37.8 (0.9)
	Median	37.4	38.8	38.6	37.6	37.7
SpO_2 (%)	Mean (SD)	98.0 (1.7)	95.2 (0.8)	94.5 (--)	96.0 (2.1)	96.1 (1.7)
	Median	99.0	95.0	94.5	96.0	96.0

症状悪化，効果不十分により治験を中止又は治験薬の投与を中止した患者のイベントまでの時間を使用した場合 (補足的解析 2) では，イベント数がファビピラビル群で 81，コントロール群で 33，治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化までの時間の中央値は，ファビピラビル群で 11.9 (10.0，13.1) 日，コントロール群で 13.7 (9.7，15.6) 日であった (Cui らの統合検定，p=0.1736)。また，共変量調整後のハザード比は 1.275 (0.843, 1.928) と 1 を上回った。さらに，症状悪化，効果不十分により中止すべきと判断されるのに中止しなかった患者 (SpO_2 が 94%以下となった後，21.6 時間以上継続して低下した患者を機械的に抽出) を Day 28 で打切りとした場合 (補足的解析 3) では，イベント数がファビピラビル群で 79，コントロール群で 28，治験薬投与開始から体温，SpO_2，胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 が陰性化までの時間の中央値は，ファビピラビル群で 11.9 (10.0，13.1) 日，コントロール群で 14.7 (10.5，17.9) 日であった。また，Cui らの統合検定で有意 (p=0.0438) となり，共変量調整後のハザード比は 1.472 (0.947, 2.290) と 1 を上回り，主要解析と同様の結果が得られた。これらのことを考慮すると，ファビピラビルに一定の有効性が認められたと考えた。

副次評価項目では，胸部画像所見が最悪時から改善した患者の累積割合は，Day 7 以降ファビピラビル群がコントロール群を上回り，投与群間の累積割合の差の 95%信頼区間の下限値は，Day 10 以降 0 を超えていた。7 ポイントスケールによる患者状態の推移では，コントロール群よりもファビピラビル群で，スコア 4 (入院加療が必要で，補助的酸素療法を要する) 以上に悪化する患者の割合が高かった。これは，ベースライン時の NEWS に基づ

く臨床的リスクが High または Medium の患者の割合がファビピラビル群で 21.5% (23/107 名)，コントロール群で 10.2% (5/49 名) と，全身状態が比較的重い患者が，ファビピラビル群へ多く割り付けられたためと推測した。また，症状悪化，効果不十分により中止した患者の，中止後のスコアを使用した患者状態の経時的推移を付録の図 6 に示した。中止後のスコアを使用した場合，コントロール群のスコア 4 以上に悪化する患者の割合の推移は，ファビピラビル群に近づく傾向がみられた。副次評価項目の患者状態の推移の解析では，症状悪化，効果不十分により中止した患者の，中止後の患者状態の悪化が考慮されていないため，過度に保守的な結果となったと考えた。

RT-PCR (定性) 検査結果から算出したウイルス消失までの時間の中央値は，ファビピラビル群で 11.0 日，コントロール群で 12.1 日であり，log-rank 検定では有意 (p=0.0405) であった。一方で，ウイルスゲノム量の推移では，両投与群に違いはなかった。SARS-CoV-2 は上気道及び下気道で複製，増殖することが示唆されているが，同一患者の異なる部位から検体採取した COVID-19 患者 9 名の検討では，咽頭ぬぐい液のウイルス排出量は発症 4 日目をピークとして 1 週間以内が多く，喀痰では排出が症状改善よりも長引く傾向があり，採取部位によってウイルス量の動態が異なっていた。また，咽頭ぬぐい液と喀痰では遺伝子型が異なるウイルスが検出され，咽頭と肺で独立した増殖があることが報告されている。ハムスターSARS-CoV-2 感染伝播モデルでファビピラビルの予防的投与は，4.4±1.6 μg/mL 以上の血漿中濃度で肺内の感染性ウイルス力価を有意に低下させ，肺の病理組織を著しく改善させている。ヒトとハムスターで，ファビピラビルからリボシル三リン酸体への変換効率が異なるため本結果をそのまま外挿することはできないが，咽頭ぬぐい液を検体としたウイルス量は，肺炎への治療効果として評価したい肺内ウイルス量を反映していない可能性が考えられた。

本治験で死亡はなく，重篤な有害事象はファビピラビル全体で 4 名 4 件，他の重要な有害事象はファビピラビル全体で 34 名 45 件，コントロール群で 6 名 6 件であった。治験薬と因果関係ありの有害事象では，ファビピラビル全体で，重篤な有害事象は 2 名 2 件，他の重要な有害事象は 18 名 21 件と，すべてファビピラビル投与後に発現していたが，約 80% は軽度であり，重度のものはなかった。

有害事象の発現率はファビピラビル全体で 93.0% (106/114 名，270 件)，コントロール群で 38.8% (19/49 名，32 件) で，コントロール群に比べてファビピラビル投与後の有害事象の発現頻度は高かった。そのうち治験薬との因果関係ありの有害事象発現率は，ファビピラビル全体で 81.6% (93/114 名，172 件)，コントロール群で 4.1% (2/49 名，2 件) であった。

治験薬との因果関係ありで，程度が重度の有害事象はなかった。治験薬との因果関係ありで，程度が中等度の有害事象はすべてファビピラビル群で発現し，その内訳は，発熱，肝障害，脳梗塞及び薬疹が各 1 名 1 件であった。

ファビピラビルに特異的である尿酸値上昇に関連する有害事象は，性別によって発現頻度に違いはなかった。これらの有害事象はすべて軽度で，約 85%は処置なく回復しており，痛風の症状・所見を示した患者はいなかった。

以上より，ファビピラビルは非重篤な肺炎を合併する COVID-19 患者に対して，ウイルス性肺炎の標準治療に比べ，症状改善までの期間を約 3 日間短縮した。安全性に関しては，ファビピラビル群で尿酸及び肝機能障害に関連する有害事象の発現頻度が高かったが，多くが軽度であったことから臨床使用上大きな問題はなく，ファビピラビルは COVID-19 治療の新たな選択肢になると考えた。

付録

表 1 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

Part 1. Safety Population

Demographics and Baseline Characteristics		Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Gender	Male	28 (57.1%)	76 (71.0%)
	Female	21 (42.9%)	31 (29.0%)
Age (years)	n	49	107
	Mean (SD)	48.7 (14.1)	43.8 (12.5)
	Median	50.0	43.0
	Min, Max	2[redacted], 7[redacted]	2[redacted], 7[redacted]
	< 65	42 (85.7%)	101 (94.4%)
	>= 65	7 (14.3%)	6 (5.6%)
Height (cm)	n	49	107
	Mean (SD)	165.7 (9.7)	168.8 (9.1)
	Median	166.0	171.0
	Min, Max	14[redacted].9, 18[redacted].0	14[redacted].0, 19[redacted].0
Weight (kg)	n	49	107
	Mean (SD)	69.7 (13.8)	73.2 (15.8)
	Median	70.0	71.8
	Min, Max	4[redacted].5, 11[redacted].7	4[redacted].0, 12[redacted].0
BMI (kg/m^2)	n	49	107
	Mean (SD)	25.3 (4.1)	25.5 (4.4)
	Median	24.8	24.8
	Min, Max	17.6, 36.8	18.6, 44.8
CL_{cr} (mL/min)	n	49	107
	Mean (SD)	108.4 (29.1)	118.1 (34.3)
	Median	105.7	114.2
	Min, Max	54.2, 187.6	50.4, 243.1
Race	Asian	49 (100%)	107 (100%)
	Other	0 (0%)	0 (0%)
Nationality	Japanese	47 (95.9%)	102 (95.3%)
	Other	2 (4.1%)	5 (4.7%)
Complication	No	17 (34.7%)	31 (29.0%)
	Yes	32 (65.3%)	76 (71.0%)
Medical History	No	45 (91.8%)	91 (85.0%)
	Yes	4 (8.2%)	16 (15.0%)
Concomitant Drug	No	7 (14.3%)	21 (19.6%)
	Yes	42 (85.7%)	86 (80.4%)
Concomitant Therapy	No	33 (67.3%)	82 (76.6%)
	Yes	16 (32.7%)	25 (23.4%)

表 1 人口統計学的及び他のベースライン時の特性 (続き)

Part 2. mITT Population

Demographics and Baseline Characteristics		Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Gender	Male	28 (57.1%)	76 (71.0%)
	Female	21 (42.9%)	31 (29.0%)
Age (years)	n	49	107
	Mean (SD)	48.7 (14.1)	43.8 (12.5)
	Median	50.0	43.0
	Min, Max	[redacted]	[redacted]
	< 65	42 (85.7%)	101 (94.4%)
	>= 65	7 (14.3%)	6 (5.6%)
Height (cm)	n	49	107
	Mean (SD)	165.7 (9.7)	168.8 (9.1)
	Median	166.0	171.0
	Min, Max	[redacted]	[redacted]
Weight (kg)	n	49	107
	Mean (SD)	69.7 (13.8)	73.2 (15.8)
	Median	70.0	71.8
	Min, Max	[redacted]	[redacted]
BMI (kg/m^2)	n	49	107
	Mean (SD)	25.3 (4.1)	25.5 (4.4)
	Median	24.8	24.8
	Min, Max	17.6, 36.8	18.6, 44.8
CL_{cr} (mL/min)	n	49	107
	Mean (SD)	108.4 (29.1)	118.1 (34.3)
	Median	105.7	114.2
	Min, Max	54.2, 187.6	50.4, 243.1
Race	Asian	49 (100%)	107 (100%)
	Other	0 (0%)	0 (0%)
Nationality	Japanese	47 (95.9%)	102 (95.3%)
	Other	2 (4.1%)	5 (4.7%)
Complication	No	17 (34.7%)	31 (29.0%)
	Yes	32 (65.3%)	76 (71.0%)
Medical History	No	45 (91.8%)	91 (85.0%)
	Yes	4 (8.2%)	16 (15.0%)
Concomitant Drug	No	7 (14.3%)	21 (19.6%)
	Yes	42 (85.7%)	86 (80.4%)
Concomitant Therapy	No	33 (67.3%)	82 (76.6%)
	Yes	16 (32.7%)	25 (23.4%)

表 2 ベースライン時の病態特性

Part 1. Safety Population

Baseline Disease Characteristics		Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Diagnosis	COVID-19	49 (100%)	107 (100%)
	Other	0 (0%)	0 (0%)
Time to First Dose from Onset (days)	n	49	107
	Mean (SD)	5.7 (2.8)	4.8 (2.3)
	Median	6.0	5.0
	Min, Max	0, 9	0, 9
Body Temperature (C)	n	49	106
	Mean (SD)	37.7 (0.8)	37.8 (0.9)
	Median	37.6	37.7
	Min, Max	36.1, 39.3	35.5, 40.8
Respiratory Rate (breaths/min)	n	49	107
	Mean (SD)	18.6 (3.3)	19.3 (3.9)
	Median	18.0	18.0
	Min, Max	12, 28	12, 38
SpO_2 (%)	n	49	107
	Mean (SD)	96.0 (2.1)	96.1 (1.7)
	Median	96.0	96.0
	Min, Max	86, 99	91, 99
SARS-CoV-2 Genome Load (log_{10} copies/mL)	n	49	107
	Mean (SD)	4.82 (1.92)	5.00 (1.98)
	Median	5.08	5.20
	Min, Max	1.70, 8.54	1.70, 8.87
NEWS[a]	n	48	106
	Mean (SD)	1.9 (1.8)	2.3 (2.0)
	Median	1.0	2.0
	Min, Max	0.0, 7.0	0.0, 8.0
Clinical Risk Based on NEWS[b]	High	1 (2.0%)	4 (3.7%)
	Medium	4 (8.2%)	19 (17.8%)
	Low	43 (87.8%)	83 (77.6%)
	Unknown	1 (2.0%)	1 (0.9%)
Clinical Status Score[c]	1	0 (0%)	0 (0%)
	2	0 (0%)	0 (0%)
	3	48 (98.0%)	106 (99.1%)
	4	1 (2.0%)	1 (0.9%)
	5	0 (0%)	0 (0%)
	6	0 (0%)	0 (0%)
	7	0 (0%)	0 (0%)

表 2 ベースライン時の病態特性 (続き)

Part 2. mITT Population

Baseline Disease Characteristics		Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Diagnosis	COVID-19	49 (100%)	107 (100%)
	Other	0 (0%)	0 (0%)
Time to First Dose from Onset (days)	n	49	107
	Mean (SD)	5.7 (2.8)	4.8 (2.3)
	Median	6.0	5.0
	Min, Max	0, 9	0, 9
Body Temperature (C)	n	49	106
	Mean (SD)	37.7 (0.8)	37.8 (0.9)
	Median	37.6	37.7
	Min, Max	36.1, 39.3	35.5, 40.8
Respiratory Rate (breaths/min)	n	49	107
	Mean (SD)	18.6 (3.3)	19.3 (3.9)
	Median	18.0	18.0
	Min, Max	12, 28	12, 38
SpO_2 (%)	n	49	107
	Mean (SD)	96.0 (2.1)	96.1 (1.7)
	Median	96.0	96.0
	Min, Max	86, 99	91, 99
SARS-CoV-2 Genome Load (log_{10} copies/mL)	n	49	107
	Mean (SD)	4.82 (1.92)	5.00 (1.98)
	Median	5.08	5.20
	Min, Max	1.70, 8.54	1.70, 8.87
NEWS[a]	n	48	106
	Mean (SD)	1.9 (1.8)	2.3 (2.0)
	Median	1.0	2.0
	Min, Max	0.0, 7.0	0.0, 8.0
Clinical Risk Based on NEWS[b]	High	1 (2.0%)	4 (3.7%)
	Medium	4 (8.2%)	19 (17.8%)
	Low	43 (87.8%)	83 (77.6%)
	Unknown	1 (2.0%)	1 (0.9%)
Clinical Status Score[c]	1	0 (0%)	0 (0%)
	2	0 (0%)	0 (0%)
	3	48 (98.0%)	106 (99.1%)
	4	1 (2.0%)	1 (0.9%)
	5	0 (0%)	0 (0%)
	6	0 (0%)	0 (0%)
	7	0 (0%)	0 (0%)

[a] National Early Warning Score

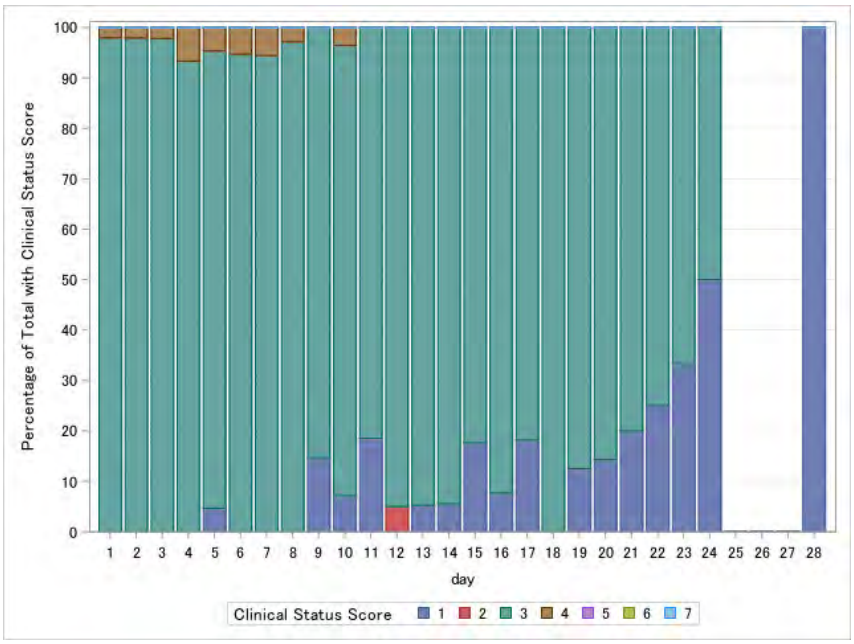
[b] Low, 0 or Aggregate 1-4; Medium, Individual parameter scoring 3 or Aggregate 5-6; High, Aggregate 7 or more

[c] 1, No need for hospitalization and no problem with ADL; 2, No need for hospitalization, but limits ADL; 3, Requires hospitalization and no adjuvant oxygen therapy required; 4, Requires hospitalization and requires adjuvant oxygen therapy; 5, Requires hospitalization and requires non-invasive ventilation or high-flow systems; 6, Requires hospitalization and requires invasive mechanical ventilation or ECMO; 7, Death

図 17 ポイントスケールによる患者状態の経時的推移 (mITT)

Part 1. Observed Case Approach

Control (N=49)



Favipiravir (N=107)

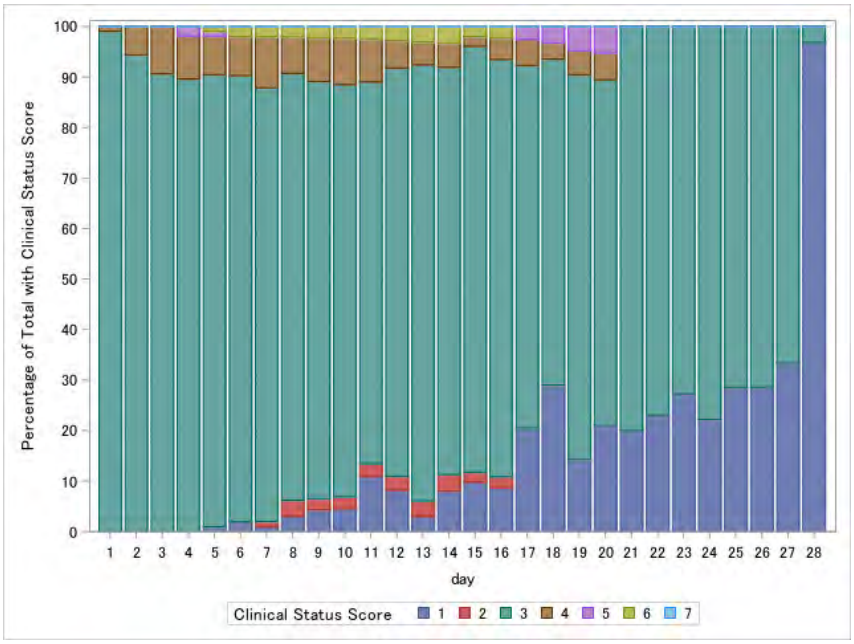
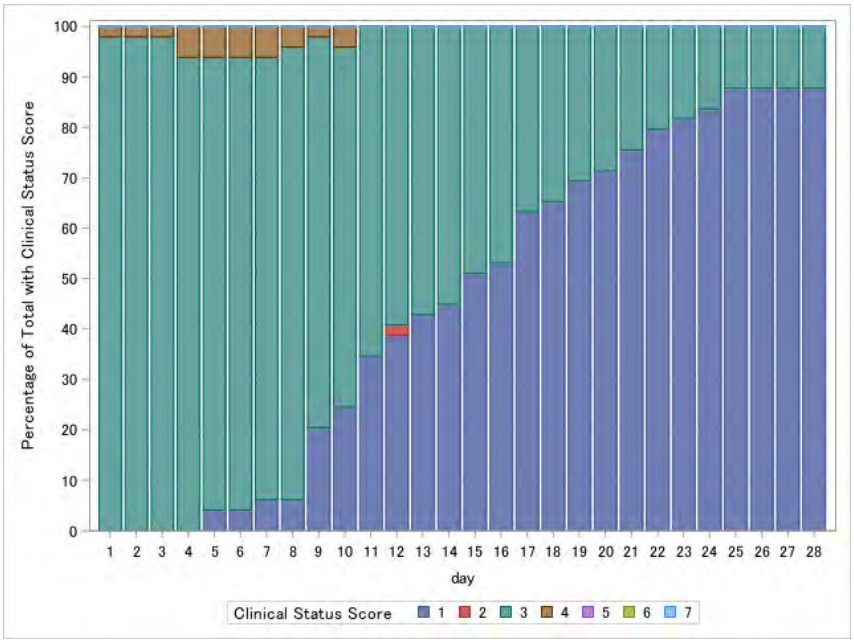


図 17 ポイントスケールによる患者状態の経時的推移 (mITT) (続き)

Part 2. LOCF Approach

Control (N=49)



Favipiravir (N=107)

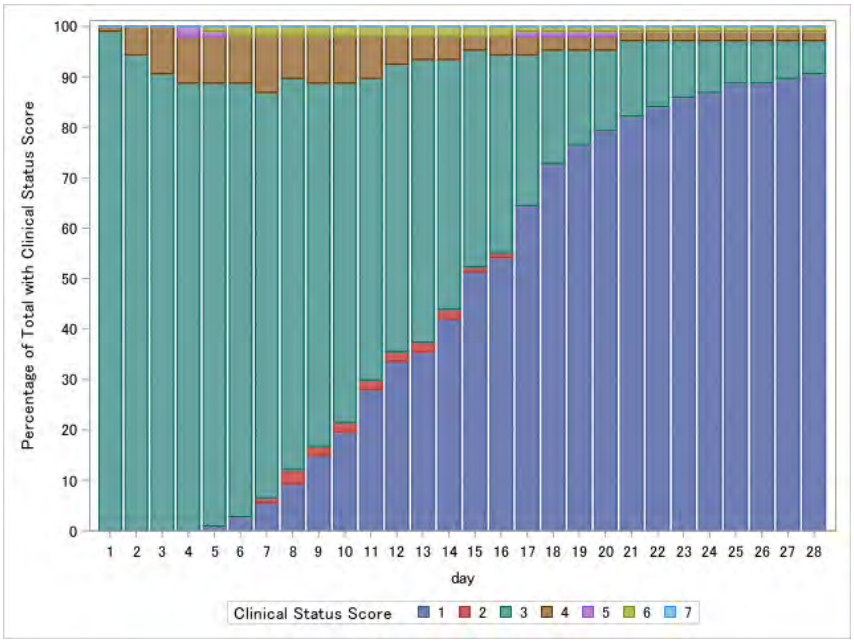
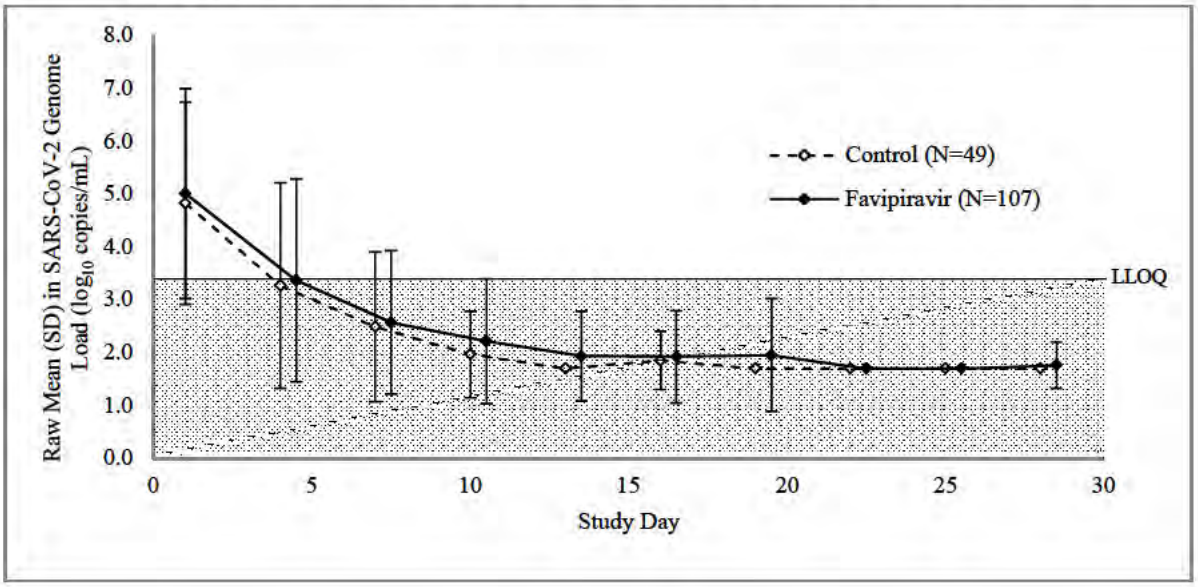
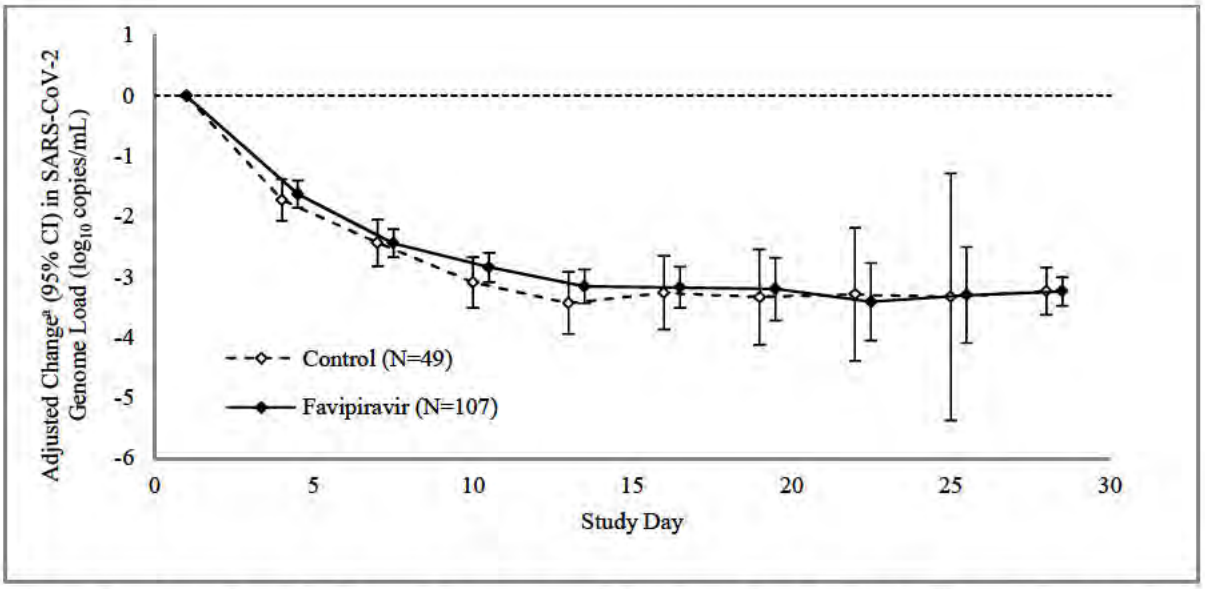


図 2 SARS-CoV-2 ゲノム量及びそのベースラインからの変化の経時的推移





[a] Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and treatment (categorical), baseline value, visit (categorical), gender, age, and treatment*visit as predictors.
LLOQ, lower limit of quantification

表 3 SARS-CoV-2 消失までの時間

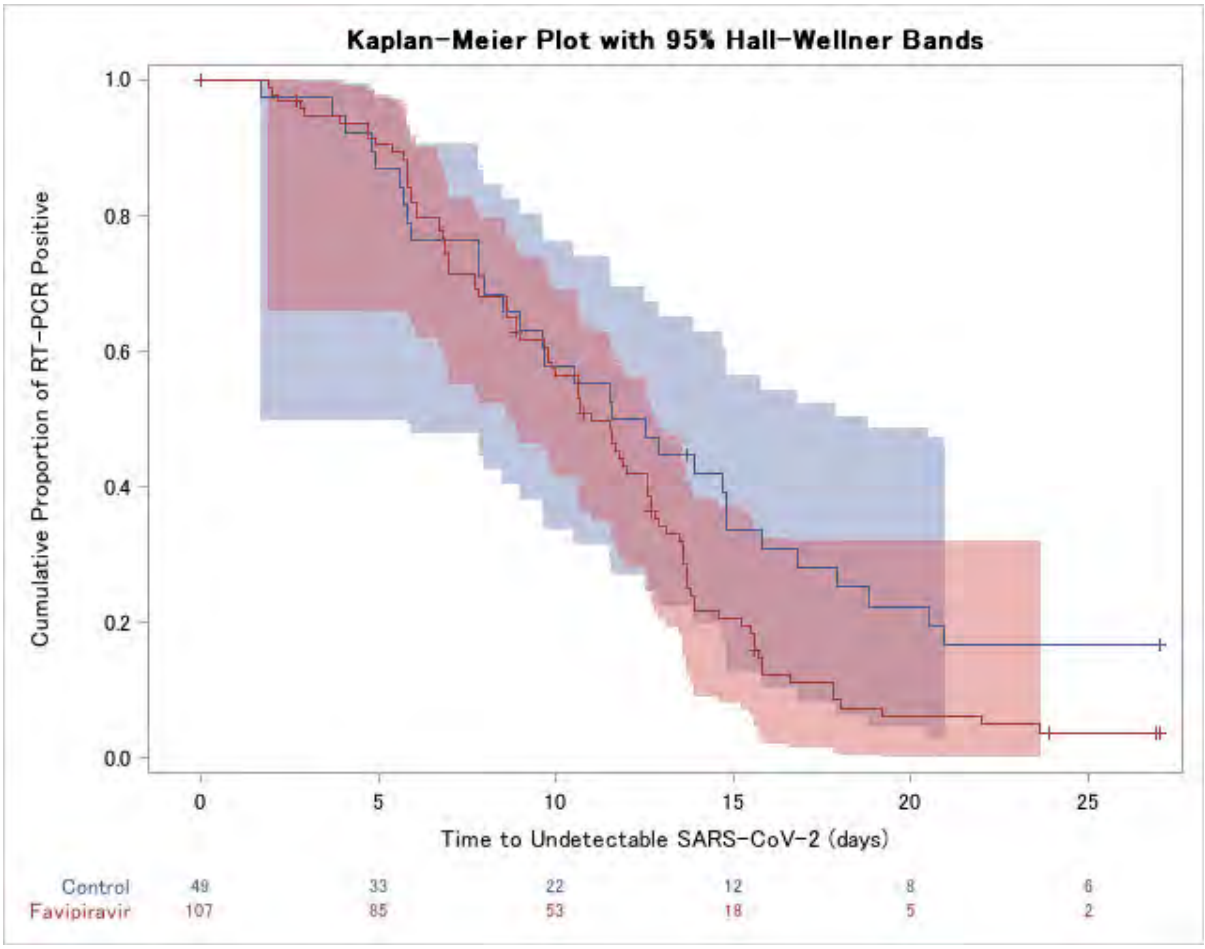
	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Number of Patients Who Undetectable SARS-CoV-2	31	87
Number of Patients Who Were Censored	18	20
Time When 75% of Patients Had Undetected SARS-CoV-2 (days)	18.8	13.8
95% Confidence Interval	14.7, --	12.9, 15.6
Median Time to Undetectable SARS-CoV-2 (days)	12.1	11.0
95% Confidence Interval	8.5, 14.8	9.7, 12.6
Time When 25% of Patients Had Undetected SARS-CoV-2 (days)	7.8	6.9
95% Confidence Interval	4.8, 9.6	5.8, 8.6
p-value[a]		0.0405
Adjusted Hazard Ratio[b] (Favipiravir vs. Control)		1.395
95% Confidence Interval		0.909, 2.142

Patients who had detected SARS-CoV-2 at Day 28 or discontinued study/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at Day 28.

[a] Log-rank test was performed.

[b] Results from a Cox proportional hazards model predicting hazard ratio in time to undetectable SARS-CoV-2 as the response variable and gender, age, baseline SARS-CoV-2 genome load and treatment as predictors.

図 3 SARS-CoV-2 消失までの時間の Kaplan-Meier プロット



Patients who had detected SARS-CoV-2 at Day 28 or discontinued study/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at Day 28.
Shaded areas show two-sided 95% Hall-Wellner confidence bands.
Numbers at risk on Day 0 include patients censored at Day 0 (Control 11, Favipiravir 12).

表 4 体温，SpO_2 及び胸部画像所見の各症状・所見別持続時間 (mITT)

Parameter Statistic	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
SpO_2		
Number of Patients Who Were Alleviated	26	48
Number of Patients Who Were Censored	23	59
Time When 75% of Patients Had Alleviated (days)	7.9	8.9
95% Confidence Interval	4.5, --	4.5, 14.0
Median Time to Alleviation (days)	2.7	2.9
95% Confidence Interval	2.3, 5.0	1.8, 4.7
Time When 25% of Patients Had Alleviated (days)	1.8	1.5
95% Confidence Interval	1.0, 2.5	0.8, 1.8
p-value[a]		0.5110
Adjusted Hazard Ratio[b] (Favipiravir vs. Control)		1.371
95% Confidence Interval		0.835, 2.253
Fever		
Number of Patients Who Were Alleviated	30	70
Number of Patients Who Were Censored	19	37
Time When 75% of Patients Had Alleviated (days)	4.6	4.5
95% Confidence Interval	2.7, --	3.6, 5.4
Median Time to Alleviation (days)	2.1	2.0
95% Confidence Interval	1.0, 3.7	1.5, 3.1
Time When 25% of Patients Had Alleviated (days)	0.8	0.9
95% Confidence Interval	0.5, 1.6	0.6, 1.5
p-value[a]		0.1760
Adjusted Hazard Ratio[b] (Favipiravir vs. Control)		1.364
95% Confidence Interval		0.874, 2.129
Chest Imaging		
Number of Patients Who Were Alleviated	35	95
Number of Patients Who Were Censored	14	12
Time When 75% of Patients Had Alleviated (days)	9.7	6.6
95% Confidence Interval	5.9, --	5.9, 7.0
Median Time to Alleviation (days)	5.7	4.8
95% Confidence Interval	2.9, 6.0	3.1, 5.7
Time When 25% of Patients Had Alleviated (days)	2.7	2.8
95% Confidence Interval	1.6, 2.9	2.2, 2.9
p-value[a]		0.0287
Adjusted Hazard Ratio[b] (Favipiravir vs. Control)		1.430
95% Confidence Interval		0.952, 2.148

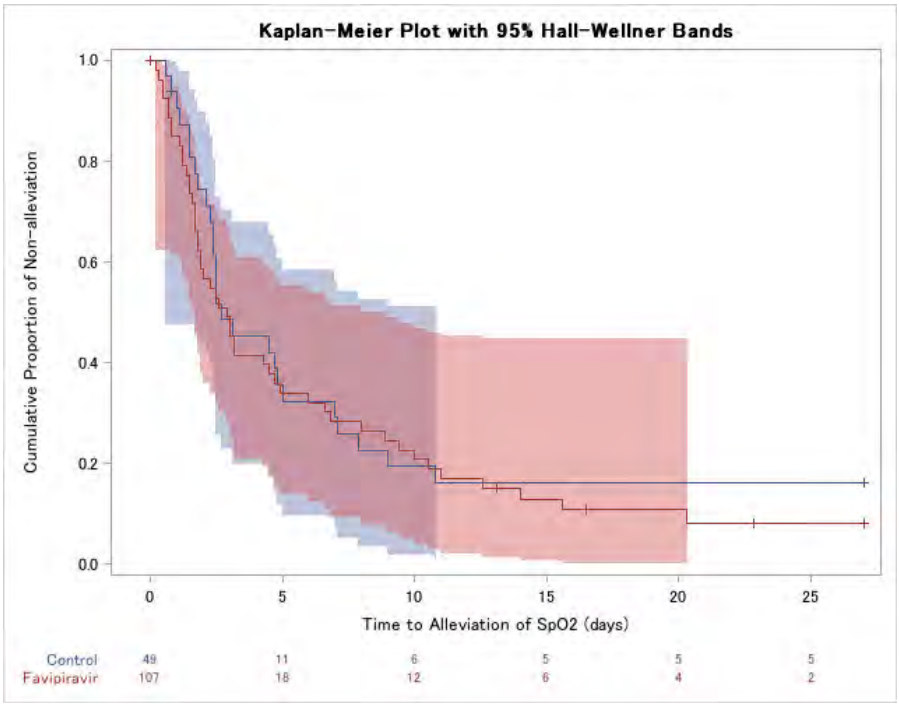
Patients who were not alleviated within 28 days from first administration or discontinued study/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at Day 28.

[a] log-rank test was performed.

[b] Results from a cox proportional hazards model predicting hazard ratio in time to alleviation as the response variable and baseline value of individual parameter (excluding chast imaging), gender, age and treatment as predictors.

図 4 体温，SpO_2 及び胸部画像所見の各症状・所見別持続時間の Kaplan-Meier プロット (mITT)

SpO_2



Fever

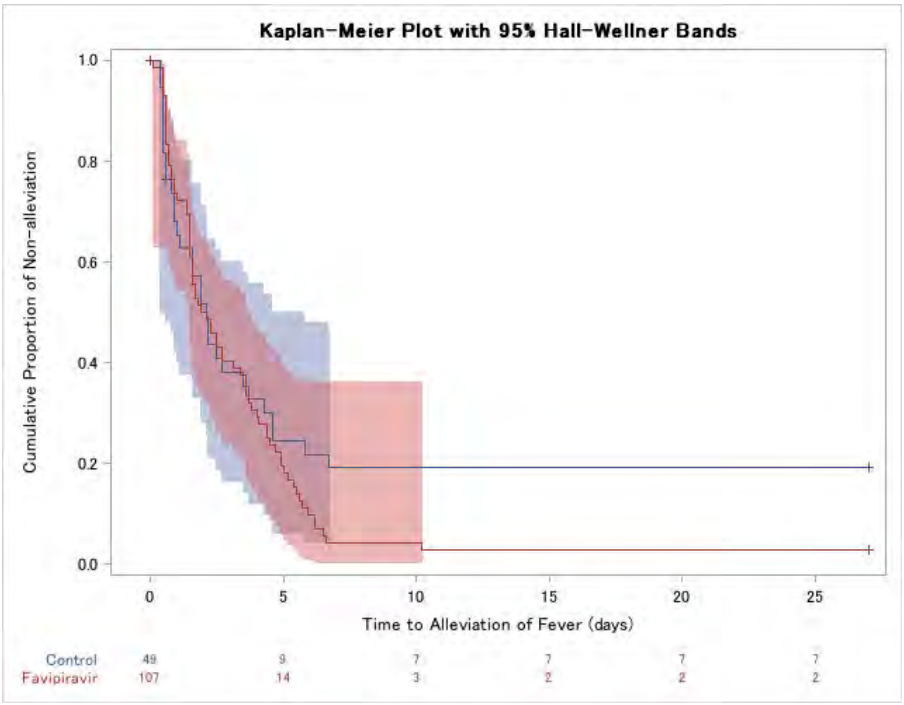
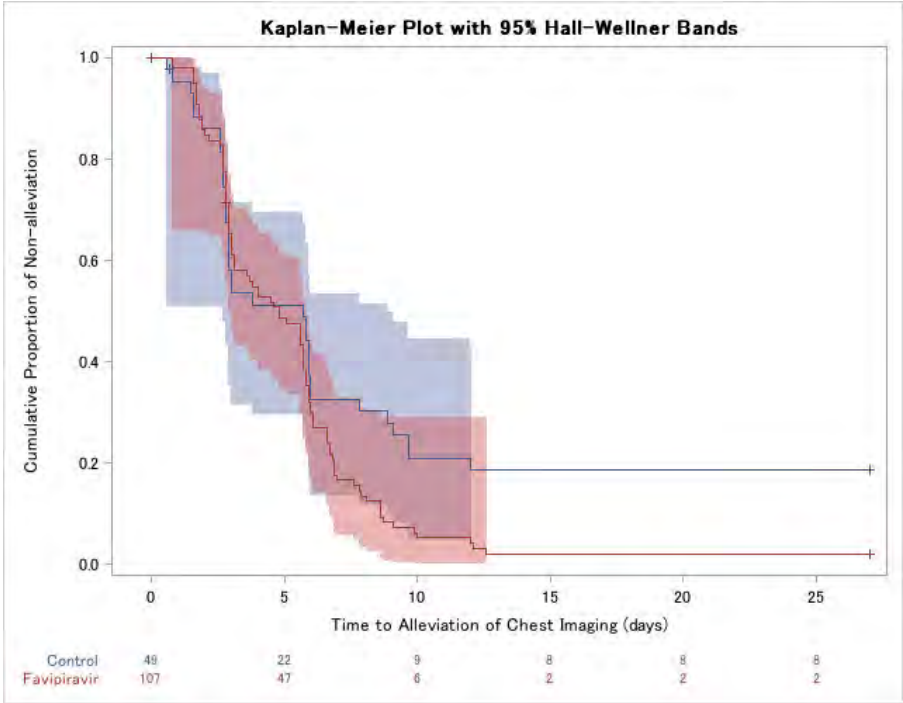


図 4 体温，SpO_2 及び胸部画像所見の各症状・所見別持続時間の Kaplan-Meier プロット (mITT) (続き)

Chest Imaging



Patients who were not alleviated within 28 days from first administration or discontinued study/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at Day 28.
Shaded areas show two-sided 95% Hall-Wellner confidence bands.
Numbers at risk on Day 0 include patients censored at Day 0 (SpO_2, Control 17 and Favipiravir 54; Fever, Control 11 and Favipiravir 35; Chest Imaging, Control 5 and Favipiravir 9).

表 5 胸部画像所見の最悪時又はベースライン時から改善した患者の累積割合 (mITT)

Part 1 : No Use Chest Imaging After Switching Treatment

Visit Type Statistic	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Day 4		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	25 (51.0)	49 (45.8)
95% Confidence Interval	36.3, 65.6	36.1, 55.7
Difference of Proportion (vs. Control)		-5.2
95% Confidence Interval[a]		-22.1, 11.8
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	18 (36.7)	35 (32.7)
95% Confidence Interval	23.4, 51.7	24.0, 42.5
Difference of Proportion (vs. Control)		-4.0
95% Confidence Interval[a]		-20.9, 11.8
Day 7		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	34 (69.4)	86 (80.4)
95% Confidence Interval	54.6, 81.7	71.6, 87.4
Difference of Proportion (vs. Control)		11.0
95% Confidence Interval[a]		-3.8, 27.2
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	27 (55.1)	69 (64.5)
95% Confidence Interval	40.2, 69.3	54.6, 73.5
Difference of Proportion (vs. Control)		9.4
95% Confidence Interval[a]		-7.4, 26.3
Day 10		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	38 (77.6)	100 (93.5)
95% Confidence Interval	63.4, 88.2	87.0, 97.3
Difference of Proportion (vs. Control)		15.9
95% Confidence Interval[a]		2.1, 30.4
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	32 (65.3)	86 (80.4)
95% Confidence Interval	50.4, 78.3	71.6, 87.4
Difference of Proportion (vs. Control)		15.1
95% Confidence Interval[a]		-1.1, 31.2

表 5 胸部画像所見の最悪時又はベースライン時から改善した患者の累積割合 (mITT) (続き)

Part 1 : No Use Chest Imaging After Switching Treatment

Visit Type Statistic	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Day 13		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	40 (81.6)	102 (95.3)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	89.4, 98.5
Difference of Proportion (vs. Control)		13.7
95% Confidence Interval[a]		2.1, 27.5
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	34 (69.4)	90 (84.1)
95% Confidence Interval	54.6, 81.7	75.8, 90.5
Difference of Proportion (vs. Control)		14.7
95% Confidence Interval[a]		0.3, 30.5
Day 16		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	40 (81.6)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		14.6
95% Confidence Interval[a]		3.4, 28.4
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	34 (69.4)	97 (90.7)
95% Confidence Interval	54.6, 81.7	83.5, 95.4
Difference of Proportion (vs. Control)		21.3
95% Confidence Interval[a]		5.9, 36.6
Day 19		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	40 (81.6)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		14.6
95% Confidence Interval[a]		3.4, 28.4
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	35 (71.4)	97 (90.7)
95% Confidence Interval	56.7, 83.4	83.5, 95.4
Difference of Proportion (vs. Control)		19.2
95% Confidence Interval[a]		5.9, 34.6

表 5 胸部画像所見の最悪時又はベースライン時から改善した患者の累積割合 (mITT) (続き)

Part 1 : No Use Chest Imaging After Switching Treatment

Visit Type Statistic	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Day 22		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	40 (81.6)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		14.6
95% Confidence Interval[a]		3.4, 28.4
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	35 (71.4)	97 (90.7)
95% Confidence Interval	56.7, 83.4	83.5, 95.4
Difference of Proportion (vs. Control)		19.2
95% Confidence Interval[a]		5.9, 34.6
Day 25		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	40 (81.6)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		14.6
95% Confidence Interval[a]		3.4, 28.4
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	35 (71.4)	97 (90.7)
95% Confidence Interval	56.7, 83.4	83.5, 95.4
Difference of Proportion (vs. Control)		19.2
95% Confidence Interval[a]		5.9, 34.6
Day 28		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	40 (81.6)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		14.6
95% Confidence Interval[a]		3.4, 28.4
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	37 (75.5)	101 (94.4)
95% Confidence Interval	61.1, 86.7	88.2, 97.9
Difference of Proportion (vs. Control)		18.9
95% Confidence Interval[a]		5.9, 33.7

表 5 胸部画像所見の最悪時又はベースライン時から改善した患者の累積割合 (mITT) (続き)

Part 2 : Use Chest Imaging After Switching Treatment

Visit Type Statistic	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Day 4		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	25 (51.0)	49 (45.8)
95% Confidence Interval	36.3, 65.6	36.1, 55.7
Difference of Proportion (vs. Control)		-5.2
95% Confidence Interval[a]		-22.1, 11.8
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	19 (38.8)	35 (32.7)
95% Confidence Interval	25.2, 53.8	24.0, 42.5
Difference of Proportion (vs. Control)		-6.1
95% Confidence Interval[a]		-22.9, 10.0
Day 7		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	39 (79.6)	86 (80.4)
95% Confidence Interval	65.7, 89.8	71.6, 87.4
Difference of Proportion (vs. Control)		0.8
95% Confidence Interval[a]		-12.2, 16.0
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	30 (61.2)	69 (64.5)
95% Confidence Interval	46.2, 74.8	54.6, 73.5
Difference of Proportion (vs. Control)		3.3
95% Confidence Interval[a]		-12.9, 20.2
Day 10		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	44 (89.8)	100 (93.5)
95% Confidence Interval	77.8, 96.6	87.0, 97.3
Difference of Proportion (vs. Control)		3.7
95% Confidence Interval[a]		-5.3, 16.2
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	35 (71.4)	86 (80.4)
95% Confidence Interval	56.7, 83.4	71.6, 87.4
Difference of Proportion (vs. Control)		8.9
95% Confidence Interval[a]		-5.3, 24.9

表 5 胸部画像所見の最悪時又はベースライン時から改善した患者の累積割合 (mITT) (続き)

Part 2 : Use Chest Imaging After Switching Treatment

Visit Type Statistic	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Day 13		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	47 (95.9)	102 (95.3)
95% Confidence Interval	86.0, 99.5	89.4, 98.5
Difference of Proportion (vs. Control)		-0.6
95% Confidence Interval[a]		-7.5, 10.0
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	39 (79.6)	90 (84.1)
95% Confidence Interval	65.7, 89.8	75.8, 90.5
Difference of Proportion (vs. Control)		4.5
95% Confidence Interval[a]		-8.1, 19.6
Day 16		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	47 (95.9)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	86.0, 99.5	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		0.3
95% Confidence Interval[a]		-6.2, 10.6
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	39 (79.6)	97 (90.7)
95% Confidence Interval	65.7, 89.8	83.5, 95.4
Difference of Proportion (vs. Control)		11.1
95% Confidence Interval[a]		-1.1, 25.5
Day 19		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	47 (95.9)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	86.0, 99.5	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		0.3
95% Confidence Interval[a]		-6.2, 10.6
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	40 (81.6)	97 (90.7)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	83.5, 95.4
Difference of Proportion (vs. Control)		9.0
95% Confidence Interval[a]		-2.5, 23.5

表 5 胸部画像所見の最悪時又はベースライン時から改善した患者の累積割合 (mITT) (続き)

Part 2 : Use Chest Imaging After Switching Treatment

Visit Type Statistic	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Day 22		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	47 (95.9)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	86.0, 99.5	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		0.3
95% Confidence Interval[a]		-6.2, 10.6
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	40 (81.6)	97 (90.7)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	83.5, 95.4
Difference of Proportion (vs. Control)		9.0
95% Confidence Interval[a]		-2.5, 23.5
Day 25		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	47 (95.9)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	86.0, 99.5	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		0.3
95% Confidence Interval[a]		-6.2, 10.6
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	40 (81.6)	97 (90.7)
95% Confidence Interval	68.0, 91.2	83.5, 95.4
Difference of Proportion (vs. Control)		9.0
95% Confidence Interval[a]		-2.5, 23.5
Day 28		
Cumulative No. of Improvement Compared to Worst Case (%)	47 (95.9)	103 (96.3)
95% Confidence Interval	86.0, 99.5	90.7, 99.0
Difference of Proportion (vs. Control)		0.3
95% Confidence Interval[a]		-6.2, 10.6
Cumulative No. of Improvement Compared to Baseline (%)	43 (87.8)	101 (94.4)
95% Confidence Interval	75.2, 95.4	88.2, 97.9
Difference of Proportion (vs. Control)		6.6
95% Confidence Interval[a]		-2.6, 19.8

[a] Test-based exact confidence interval.

表 6 補助的酸素療法を必要とした患者の割合及び施行期間の要約

	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
No. of Patients who Received Adjuvant Oxygen Therapy (%)	6 (12.2)	18 (16.8)
95% Confidence Interval	4.6, 24.8	10.3, 25.3
Difference of Proportion (vs. Control)		4.6
95% Confidence Interval[a]		-9.4, 15.7
Summary Statistics of Duration of Adjuvant Oxygen Therapy (days)		
Mean (SD)	7.2 (5.4)	6.6 (4.4)
Median	7.5	5.0
Min, Max	1.0, 16.0	2.0, 20.0

Including post-rescue treatment oxygen therapy
[a] Test-based exact confidence interval.

表 7 ファビピラビルの曝露状況

	Safety Population		mITT Population	
	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Exposure (mg)				
n	7	107	7	107
Mean (SD)	19371.4 (4703.8)	20235.5 (4999.3)	19371.4 (4703.8)	20235.5 (4999.3)
Median	18800.0	22000.0	18800.0	22000.0
Min, Max	10800, 24400	6000, 24400	10800, 24400	6000, 24400
Duration of Exposure (days)				
n	7	107	7	107
Mean (SD)	11.1 (2.7)	11.6 (3.0)	11.1 (2.7)	11.6 (3.0)
Median	11.0	13.0	11.0	13.0
Min, Max	6, 14	3, 14	6, 14	3, 14
1 - ≤ 5 days	0 (0%)	7 (6.5%)	0 (0%)	7 (6.5%)
6 - ≤ 10 days	2 (28.6%)	23 (21.5%)	2 (28.6%)	23 (21.5%)
11 days or over	5 (71.4%)	77 (72.0%)	5 (71.4%)	77 (72.0%)

[a] Summarized exposure of favipiravir in patients who switched to favipiravir in control group.

【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.1-6 より抜粋，改変】

表 8 因果関係別・程度別有害事象発現率

Relationship Severity SOC, HLGT PT	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)	Control /Favipiravir[a] (N=7)	Pooled Favipiravir[b] (N=114)
Overall				
Mild				
Total adverse events	18 (36.7), 31	99 (92.5), 245	7 (100), 13	106 (93.0), 258
血液およびリンパ系障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
リンパ節症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
心臓障害		6 (5.6), 7	1 (14.3), 1	7 (6.1), 8
心房細動		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
徐脈		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
洞性徐脈		3 (2.8), 3	1 (14.3), 1	4 (3.5), 4
洞性頻脈		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
心不全		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
眼障害		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
眼痛		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
糖尿病網膜症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
胃腸障害	8 (16.3), 8	26 (24.3), 27	1 (14.3), 1	27 (23.7), 28
便秘	3 (6.1), 3	13 (12.1), 13	1 (14.3), 1	14 (12.3), 14
下痢	3 (6.1), 3	5 (4.7), 5		5 (4.4), 5
胃食道逆流性疾患	1 (2.0), 1	1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
腹部不快感		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
上腹部痛		3 (2.8), 3		3 (2.6), 3
悪心		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
嘔吐		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
軟便		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
口内炎	1 (2.0), 1			
舌潰瘍		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.1), 2	16 (15.0), 23		16 (14.0), 23
注射部位疼痛	1 (2.0), 1			
カテーテル留置部位出血		1 (0.9), 2		1 (0.9), 2
血管穿刺部位出血		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
注入部位血管外漏出		2 (1.9), 5		2 (1.8), 5
血管穿刺部位疼痛	1 (2.0), 1	3 (2.8), 4		3 (2.6), 4
発熱		9 (8.4), 9		9 (7.9), 9
胸痛		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
医療機器使用部位痂皮		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝胆道系障害	1 (2.0), 1	11 (10.3), 11		11 (9.6), 11
肝機能異常	1 (2.0), 1	8 (7.5), 8		8 (7.0), 8
肝障害		3 (2.8), 3		3 (2.6), 3

表 8 因果関係別・程度別有害事象発現率 (続き)

Relationship Severity SOC, HLGT PT	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)	Control /Favipiravir[a] (N=7)	Pooled Favipiravir[b] (N=114)
免疫系障害			1 (14.3), 1	1 (0.9), 1
食物アレルギー			1 (14.3), 1	1 (0.9), 1
感染症および寄生虫症	3 (6.1), 3	3 (2.8), 3	1 (14.3), 1	4 (3.5), 4
細菌感染		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
口腔カンジダ症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
カンジダ感染	1 (2.0), 1	1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
外耳炎	2 (4.1), 2			
急性腎盂腎炎			1 (14.3), 1	1 (0.9), 1
臨床検査	3 (6.1), 3	52 (48.6), 76	7 (100), 8	59 (51.8), 84
心血管系検査（酵素検査を除く）		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
心電図ＱＴ延長		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
酵素検査ＮＥＣ		6 (5.6), 6		6 (5.3), 6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
血中クレアチンホスホキナーゼ減少		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
血液学的検査（血液型検査を含む）		2 (1.9), 3		2 (1.8), 3
フィブリンＤダイマー増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
好中球数減少		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
白血球数減少		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝胆道系検査		20 (18.7), 24	3 (42.9), 3	23 (20.2), 27
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		7 (6.5), 7	2 (28.6), 2	9 (7.9), 9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		3 (2.8), 3		3 (2.6), 3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.9), 1	1 (14.3), 1	2 (1.8), 2
肝機能検査異常		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝酵素上昇		10 (9.3), 10		10 (8.8), 10
肝機能検査値上昇		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
脂質検査	1 (2.0), 1	2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
血中トリグリセリド増加	1 (2.0), 1	2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
代謝、栄養学的および血液ガス検査	2 (4.1), 2	38 (35.5), 38	5 (71.4), 5	43 (37.7), 43
血中尿酸増加	2 (4.1), 2	38 (35.5), 38	5 (71.4), 5	43 (37.7), 43
腎尿路系検査および尿検査		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
血中クレアチニン増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
尿中血陽性		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
代謝および栄養障害	1 (2.0), 1	46 (43.0), 52	1 (14.3), 1	47 (41.2), 53
食欲減退		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1

表 8 因果関係別・程度別有害事象発現率 (続き)

Relationship Severity SOC, HLGT PT	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)	Control /Favipiravir[a] (N=7)	Pooled Favipiravir[b] (N=114)
高トリグリセリド血症		3 (2.8), 3		3 (2.6), 3
高カリウム血症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
糖尿病		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
高血糖		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
高尿酸血症	1 (2.0), 1	43 (40.2), 44	1 (14.3), 1	44 (38.6), 45
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.1), 2	3 (2.8), 3		3 (2.6), 3
関節痛	1 (2.0), 1	1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
背部痛	1 (2.0), 1	2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
神経系障害		4 (3.7), 4		4 (3.5), 4
迷走神経障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
頭痛		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
感覚鈍麻		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
傾眠		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
精神障害	3 (6.1), 3	11 (10.3), 12		11 (9.6), 12
不安		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
抑うつ気分		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
不眠症	3 (6.1), 3	9 (8.4), 9		9 (7.9), 9
腎および尿路障害		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
腎機能障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
急性腎障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0), 1	4 (3.7), 4		4 (3.5), 4
鼻出血		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
発声障害	1 (2.0), 1			
しゃっくり		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
皮膚および皮下組織障害	5 (10.2), 5	14 (13.1), 15		14 (12.3), 15
蕁麻疹		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
アレルギー性皮膚炎	1 (2.0), 1			
薬疹		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
湿疹		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
そう痒症	2 (4.1), 2	2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
発疹	1 (2.0), 1	4 (3.7), 4		4 (3.5), 4
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0), 1	1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
ざ瘡様皮膚炎		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
多毛症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
爪変色		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
血管障害	2 (4.1), 2	3 (2.8), 3		3 (2.6), 3
起立性低血圧	1 (2.0), 1			
静脈血栓症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1

表 8 因果関係別・程度別有害事象発現率 (続き)

Relationship Severity SOC, HLGT PT	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)	Control /Favipiravir[a] (N=7)	Pooled Favipiravir[b] (N=114)
血管痛	1 (2.0), 1			
高血圧		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
静脈炎		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
Moderate				
Total adverse events	1 (2.0), 1	7 (6.5), 7	2 (28.6), 3	9 (7.9), 10
耳および迷路障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
回転性めまい		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
胃腸障害			1 (14.3), 1	1 (0.9), 1
下痢			1 (14.3), 1	1 (0.9), 1
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
発熱		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝胆道系障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
感染症および寄生虫症			1 (14.3), 2	1 (0.9), 2
細菌性肺炎			1 (14.3), 1	1 (0.9), 1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎			1 (14.3), 1	1 (0.9), 1
臨床検査		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
酵素検査ＮＥＣ		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
神経系障害		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
脳梗塞		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
ミオクローヌス		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
精神障害	1 (2.0), 1			
うつ病	1 (2.0), 1			
皮膚および皮下組織障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
薬疹		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
Severe				
Total adverse events		1 (0.9), 2		1 (0.9), 2
心臓障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
心肺停止		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
神経系障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
低酸素性虚血性脳症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1

表 8 因果関係別・程度別有害事象発現率 (続き)

Relationship Severity SOC, HLGT PT	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)	Control /Favipiravir[a] (N=7)	Pooled Favipiravir[b] (N=114)
Related				
Mild				
Total adverse events	2 (4.1), 2	86 (80.4), 159	7 (100), 9	93 (81.6), 168
心臓障害		3 (2.8), 3	1 (14.3), 1	4 (3.5), 4
洞性徐脈		3 (2.8), 3	1 (14.3), 1	4 (3.5), 4
胃腸障害		6 (5.6), 6		6 (5.3), 6
下痢		5 (4.7), 5		5 (4.4), 5
上腹部痛		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
一般・全身障害および投与部位の状態		9 (8.4), 9		9 (7.9), 9
発熱		8 (7.5), 8		8 (7.0), 8
胸痛		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝胆道系障害		8 (7.5), 8		8 (7.0), 8
肝機能異常		6 (5.6), 6		6 (5.3), 6
肝障害		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
臨床検査		47 (43.9), 70	6 (85.7), 7	53 (46.5), 77
酵素検査ＮＥＣ		3 (2.8), 3		3 (2.6), 3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
血液学的検査（血液型検査を含む）		2 (1.9), 3		2 (1.8), 3
フィブリンＤダイマー増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
好中球数減少		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
白血球数減少		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝胆道系検査		18 (16.8), 22	2 (28.6), 2	20 (17.5), 24
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		6 (5.6), 6	2 (28.6), 2	8 (7.0), 8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		3 (2.8), 3		3 (2.6), 3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝機能検査異常		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝酵素上昇		9 (8.4), 9		9 (7.9), 9
肝機能検査値上昇		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
脂質検査		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
血中トリグリセリド増加		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
代謝、栄養学的および血液ガス検査		38 (35.5), 38	5 (71.4), 5	43 (37.7), 43
血中尿酸増加		38 (35.5), 38	5 (71.4), 5	43 (37.7), 43
腎尿路系検査および尿検査		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
血中クレアチニン増加		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1

表 8 因果関係別・程度別有害事象発現率 (続き)

Relationship Severity SOC, HLGT PT	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)	Control /Favipiravir[a] (N=7)	Pooled Favipiravir[b] (N=114)
尿中血陽性		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
代謝および栄養障害	1 (2.0), 1	44 (41.1), 46	1 (14.3), 1	45 (39.5), 47
高トリグリセリド血症		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
高カリウム血症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
高尿酸血症	1 (2.0), 1	43 (40.2), 43	1 (14.3), 1	44 (38.6), 44
神経系障害		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
頭痛		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
傾眠		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
鼻出血		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0), 1	12 (11.2), 13		12 (10.5), 13
薬疹		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
湿疹		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
そう痒症		2 (1.9), 2		2 (1.8), 2
発疹		4 (3.7), 4		4 (3.5), 4
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0), 1	1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
ざ瘡様皮膚炎		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
多毛症		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
爪変色		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
Moderate				
Total adverse events		4 (3.7), 4		4 (3.5), 4
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
発熱		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝胆道系障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
肝障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
神経系障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
脳梗塞		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
皮膚および皮下組織障害		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1
薬疹		1 (0.9), 1		1 (0.9), 1

No. of Patients with AE (%), No. of AEs
Incidence (%) = Number of patients with at least one AE / N × 100
The blank means "Not Applicable".
[a] Patients who switched to favipiravir from control
[b] Overall patients who took at least one active dose

【添付資料 5.3.5.4.3 の Table 14.3.1-4 より抜粋，改変】

表 9 主要評価項目の補足的解析 (mITT)

	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Supplementary Analysis 1[a]		
Number of Patients Who Were Alleviated	28	81
Number of Patients Who Were Censored	21	26
Time When 75% of Patients Had Alleviated (days)	14.8	14.6
95% Confidence Interval	12.9, 18.8	13.6, 16.6
Median Time to Alleviation (days)	11.6	11.8
95% Confidence Interval	8.5, 14.7	10.0, 12.8
Time When 25% of Patients Had Alleviated (days)	8.0	7.7
95% Confidence Interval	5.7, 9.7	6.7, 9.0
p-value[b]		0.8470
Adjusted Hazard Ratio[c] (Favipiravir vs. Control)		0.891
95% Confidence Interval		0.574, 1.382
Supplementary Analysis 2[a]		
Number of Patients Who Were Alleviated	33	81
Number of Patients Who Were Censored	16	26
Time When 75% of Patients Had Alleviated (days)	17.9	15.6
95% Confidence Interval	14.8, --	13.7, 17.8
Median Time to Alleviation (days)	13.7	11.9
95% Confidence Interval	9.7, 15.6	10.0, 13.1
Time When 25% of Patients Had Alleviated (days)	8.5	7.8
95% Confidence Interval	5.8, 11.5	6.7, 9.7
p-value[b]		0.1736
Adjusted Hazard Ratio[c] (Favipiravir vs. Control)		1.275
95% Confidence Interval		0.843, 1.928

[a] Supplementary analysis 1, patients who discontinued study or study drug/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at the day of discontinuation/switching; Supplementary analysis 2, patients who discontinued study drug/switched to Favipiravir by any reasons were not censored if continued study, and the time to event after discontinuation/switching were used for analysis; Supplementary analysis 3, patients who decreased SpO_2 to 94% or less after the start of study drug administration and continued to decrease for 21.6 hours or more after that were censored at Day 28.
[b] Log-rank test based on weighted Z statistic (Cui, Hung and Wang, 1999) was performed.
[c] Results from a Cox proportional hazards model predicting hazard ratio in time to COVID-19 alleviation as the response variable and gender, age and treatment as predictors.

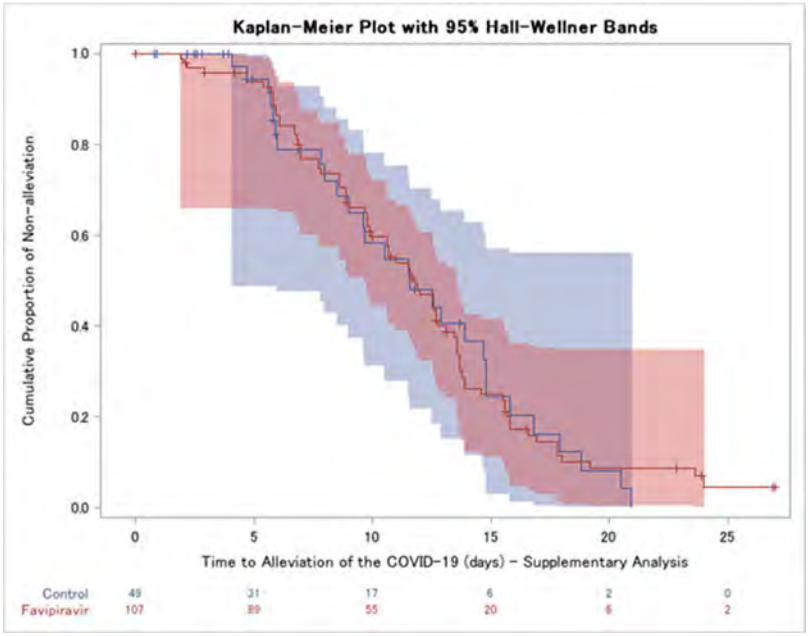
表 9 主要評価項目の補足的解析 (mITT) (続き)

	Control (N=49)	Favipiravir (N=107)
Supplementary Analysis 3[a]		
Number of Patients Who Were Alleviated	28	79
Number of Patients Who Were Censored	21	28
Time When 75% of Patients Had Alleviated (days)	--	15.6
95% Confidence Interval	--	13.7, 17.8
Median Time to Alleviation (days)	14.7	11.9
95% Confidence Interval	10.5, 17.9	10.0, 13.1
Time When 25% of Patients Had Alleviated (days)	9.0	7.8
95% Confidence Interval	5.8, 11.6	6.7, 9.7
p-value[b]		0.0438
Adjusted Hazard Ratio[c] (Favipiravir vs. Control)		1.472
95% Confidence Interval		0.947, 2.290

[a] Supplementary analysis 1, patients who discontinued study or study drug/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at the day of discontinuation/switching; Supplementary analysis 2, patients who discontinued study drug/switched to Favipiravir by any reasons were not censored if continued study, and the time to event after discontinuation/switching were used for analysis; Supplementary analysis 3, patients who decreased SpO_2 to 94% or less after the start of study drug administration and continued to decrease for 21.6 hours or more after that were censored at Day 28.
[b] Log-rank test based on weighted Z statistic (Cui, Hung and Wang, 1999) was performed.
[c] Results from a Cox proportional hazards model predicting hazard ratio in time to COVID-19 alleviation as the response variable and gender, age and treatment as predictors.

図 5 主要評価項目の補足的解析 (mITT)

補足的解析 1[a]



補足的解析 2[a]

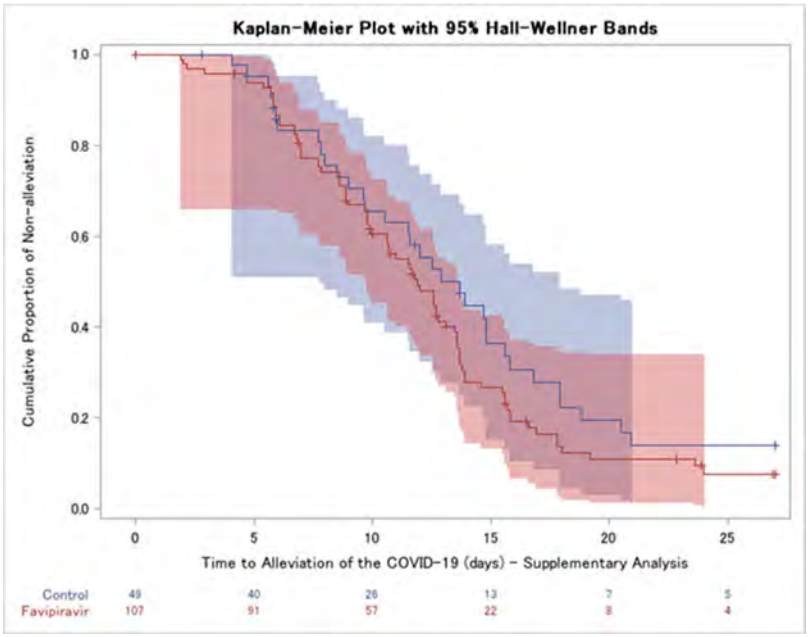
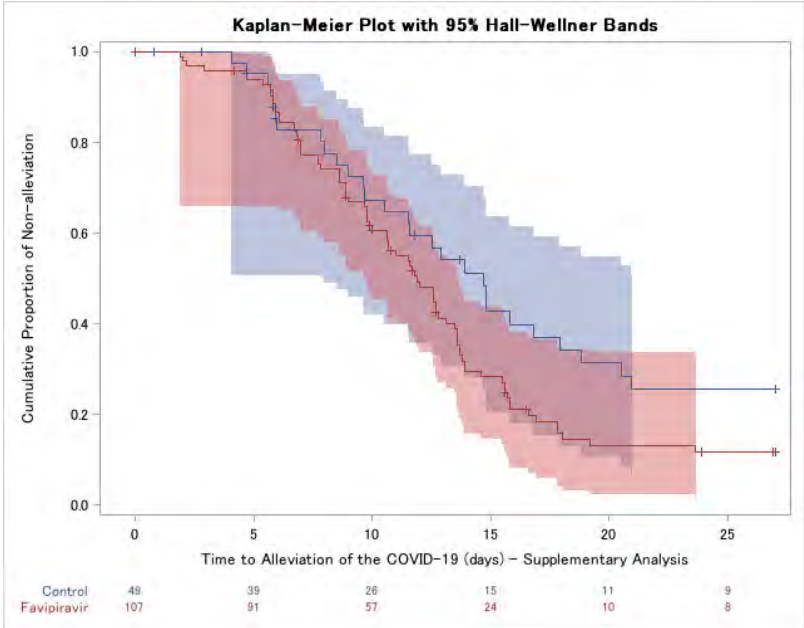


図 5 主要評価項目の補足的解析 (mITT) (続き)

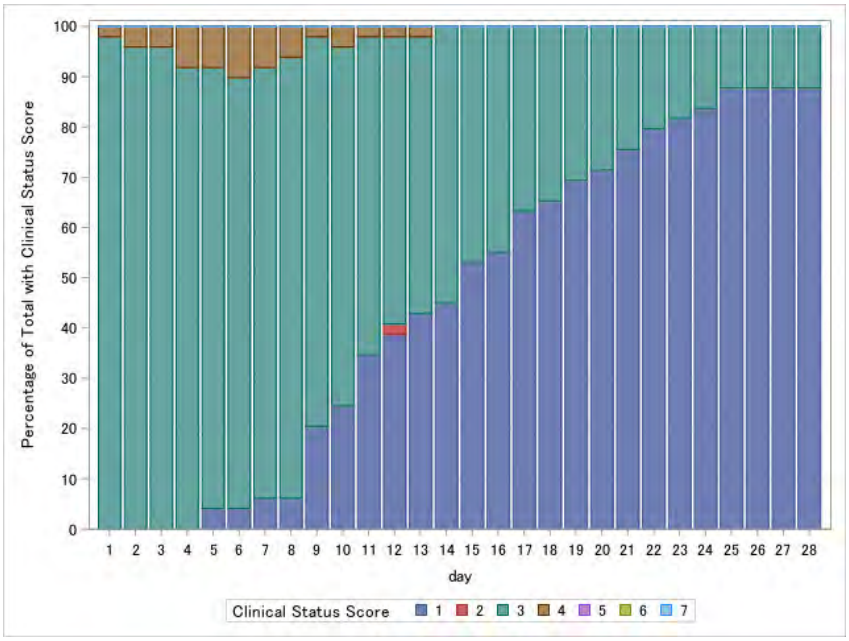
補足的解析 3[a]



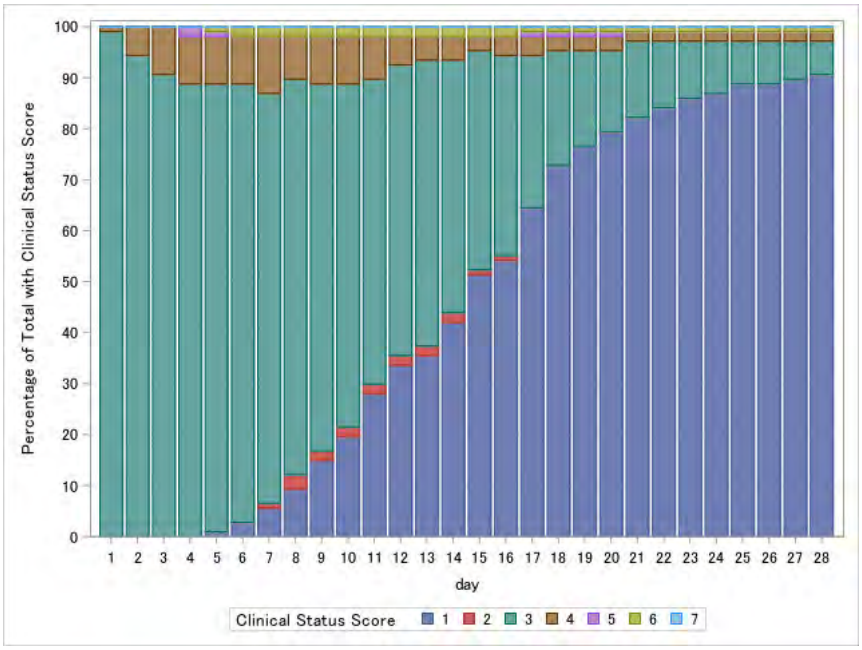
[a] Supplementary analysis 1, patients who discontinued study or study drug/switched to Favipiravir by lack of efficacy were censored at the day of discontinuation/switching; Supplementary analysis 2, patients who discontinued study drug/switched to Favipiravir by any reasons were not censored if continued study, and the time to event after discontinuation/switching were used for analysis; Supplementary analysis 3, patients who decreased SpO_2 to 94% or less after the start of study drug administration and continued to decrease for 21.6 hours or more after that were censored at Day 28.
Shaded areas show two-sided 95% Hall-Wellner confidence bands.
Numbers at risk on Day 0 include patients censored at Day 0 (Supplementary analysis 1, Control 5 and Favipiravir 9; Supplementary analysis 2, Control 5 and Favipiravir 9; Supplementary analysis 3, Control 5 and Favipiravir 9).

図 6 症状悪化，効果不十分により中止した患者の，中止後のスコアを使用した 7 ポイントスケールによる患者状態の経時的推移 (mITT)

Placebo (N=49)



Favipiravir (N=107)



2.7.6.9　JP325 試験の概要

試験名：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 －

2.7.6.9.1　試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	治験薬投与開始前 72 時間以内に発症した，重症化リスク因子をもつ 20 歳以上の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者を対象に，ファビピラビル 10 日間投与時の重症化抑制効果がプラセボ 10 日間投与時に比べて上回ることを，層別ランダム化，多施設共同，二重盲検試験で検証する。 主要評価項目は，ランダム化から Day 28 までに，何らかの酸素投与を要する状態以上に重症化した患者の割合とする。
治験デザイン	多施設共同，層別ランダム化，プラセボ対照，二重盲検法
治験方法	(1) 投与群 投与群はファビピラビル群及びプラセボ群の 2 群で割付比率は 1:1 とした。 ファビピラビル群：T-705a (ファビピラビル) 1800 mg×2 回/日 ×1 日間 + 800 mg×2 回/日 ×9 日間 プラセボ群：ファビピラビル プラセボ 9 錠 ×2 回/日 ×1 日間 + プラセボ 4 錠 ×2 回/日 ×9 日間 Day 10 の観察・検査終了時までは必ず入院としたが，Day 10 の観察・検査終了以降，厚生労働省が示した最新の退院基準を満たした場合は退院可能とした。退院した場合，Day 15 及び Day 28 の観察・検査は，来院して外来で実施した。退院後から Day 28 までの間に症状が再燃し，実施医療機関に来院した場合はその時点ごと，再入院した場合は Day 28 まで継続して観察・検査を実施した。 [用法・用量の設定根拠] 国内の健康被験者を対象とした 22 日間投与試験 (JP120 試験) で，「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)」の用法・用量にて 22 日間経口投与した結果，ファビピラビルの C_{min} は 1 日目の 2 回目投与以降，約 56～75 μg/mL で推移した。ファビピラビルとの因果関係を否定できない有害事象は，8 名中 8 名に 14 件発現したが，いずれも軽度で無処置で消失した。

項目	内容
治験方法 (続き)	新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染ハムスターモデルを用いた *in vivo* の評価では，肺内ウイルス量が低下した投与量でのファビピラビルの C_{min} は 0.2～29.9 μg/mL であった。JP120 試験の結果から，ファビピラビルを 1800/800 mg BID で投与した時の，ヒト血清タンパク結合率約 53.8%を考慮した非結合型 C_{min} は約 26～35 μg/mL と推定され，*in vivo* で SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用を示した血漿中総薬物濃度の C_{min} と同等以上であった。これらのことから，本用法・用量での有効性が十分期待できると考えた。 非重篤な肺炎を有する COVID-19 患者を対象にファビピラビルを 1800/800 mg BID で最長 14 日間投与した COVID-19 アダプティブ試験 (JP324 試験) では，ファビピラビルとの因果関係ありで，程度が重度の有害事象は発現しなかった。ファビピラビル群では血中尿酸上昇及び肝機能障害に関連する有害事象の発現頻度が高かったが，その多くが軽度であったことから，臨床使用上大きな問題はなく，安全性及び忍容性が確認された。 また，COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 7 版でも，COVID-19 に対するファビピラビルの用法・用量として，3600 mg (1800 mg BID) (Day 1) + 1600 mg (800 mg BID) (Day 2 以降) が推奨されている。 以上のことから，本治験のファビピラビル群では，ファビピラビルの用法・用量を 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 回とした。 [層別ランダム化とした根拠] 65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者に比べて死亡の相対リスクが高く，重症化の相対リスクも高いと予想されること，実施医療機関は登録患者の背景や有効性及び安全性評価に影響する可能性があることから，割付因子内でのプラセボ群との比較可能性を高めるため，ランダム化には年齢 (64 歳以下，65 歳以上) 及び実施医療機関を割付因子とした層別置換ブロック法を用いた。

項目	内容
治験方法 (続き)	(2) 治験スケジュール 観察・検査スケジュールを以下に示した。

観察・検査スケジュール

実施時期 (Day) (許容範囲) / 項目		治験期間 (治験薬投与開始日を Day 1 とする)														
		Predose -1～1[a] (投与前)	1 (投与後)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11～14[b]	15 (+2)	16～27[b]	28 (+2)
同意取得[c]		●														
患者背景		●[j]														
ランダム化		●														
妊娠検査[d]		●														●
治験薬の服薬状況	1 回目		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
	2 回目		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
臨床症状・所見		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査[e,f]		●[j]				●			●			●		●		●
RT-PCR (定性及び定量)[g]		●		●	●	●			●			●		●		
抗体検査		●														
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸部 CT 検査		●[j]														○
血漿中薬物濃度測定[h]			●			●			●							
患者状態 (7 ポイントスケール)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
入院期間[i]		←―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―→				
有害事象			←―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―→

●：必ず実施した，○：必要に応じて実施した
[a] ランダム化の前後に関わらず，ベースラインとして使用した
[b] 入院 (症状再燃による来院及び再入院を含む) している場合は実施した
[c] Predose に規定された観察・検査の実施前に同意取得した
[d] 閉経前の女性患者の場合は実施した
[e] Day 4，Day 7，Day 10 の許容範囲は，±1 日とした
[f] 実施医療機関で実施した
ただし，血液生化学検査の尿酸は臨床検査実施機関で実施し，Predose の測定値以外，開鍵まで非開示とした
実施医療機関では，関節痛などの症状を伴う有害事象の発現など，患者の安全性確保のために測定する必要が生じた場合を除き，治験薬投与後に尿酸を測定しない取り決めとした
実施医療機関で治験薬投与後に尿酸を測定した場合，実施医療機関はその理由を記録した
[g] 同一患者内では，可能な限り検体 (唾液) を採取する時刻を統一した
ウイルス検査実施機関にて，すべての検体で定性及び定量検査を実施し，Predose の検体で遺伝子変異の有無を検出することにより変異株を同定した
[h] Day 1 (投与後) は 1 回目投与 1～2 時間後，Day 4 は 1 回目投与前及び 1 回目投与 1～2 時間後，Day 7 は 1 回目投与前を目安に実施した
Day 4，Day 7 の許容範囲は，±1 日とした
[i] Day 10 までは必ず入院とした
Day 10 の観察・検査終了以降，厚生労働省が示した最新の退院基準を満たした場合は退院可能とした
[j] 治験薬投与開始前 2 日以内のデータがある場合は，Predose のデータとして利用可能とした

(3) 薬物濃度測定用検体の採取

血漿中薬物濃度測定用として，Day 1 の 1 回目投与 1～2 時間後，Day 4 の 1 回目投与前及び投与 1～2 時間後，Day 7 の 1 回目投与前を目安に計 4 ポイント採血した。

項目	内容
治験方法 (続き)	(4) 併用禁止薬 以下の薬剤は，Day 1 から Day 28 の観察・検査終了時までの間，使用を禁止した。ただし，治験薬の投与中止 (Study Treatment Discontinuation) 又は Day 11 以降に症状が悪化するなど，治験責任医師又は治験分担医師が 1)～4) を投与する必要があると判断した場合は投与可能とした。その場合，治験は中止せず，規定の観察・検査を継続して実施することとした。 1) COVID-19 治療薬 [レムデシビル，デキサメタゾン，バリシチニブ (レムデシビルとの併用)，カシリビマブ/イムデビマブ，ソトロビマブ，モルヌピラビル，トリシズマブ，ニルマトレルビル/リトナビル] 2) SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用が報告されている薬剤 (ヒドロキシクロロキン硫酸塩，リン酸クロロキン，ロピナビル・リトナビル配合剤，シクレソニド，ナファモスタットメシル酸塩，カモスタットメシル酸塩，ネルフィナビルメシル酸塩，イベルメクチン，インターフェロン，インターフェロン ベータ，フルボキサミン，コルヒチン，ビタミン D，亜鉛，ファモチジン，ソホスブビル，ダクラタスビル) 3) 副腎皮質ステロイドを含む製剤 ただし，本治験の投与開始 2 週間以前より副腎皮質ステロイドを投与されている場合は，治験薬投与開始 2 週間前から Day 28 まで同量での継続使用を認める。また，坐薬及び吸入薬を除く外用薬の使用は制限しないこととした。 4) サリルマブ，アドレノメデュリン，サルグラモスチム 5) SARS-CoV-2 に対するワクチン 6) 他の開発中の薬剤 (5) 併用禁止療法 以下の 1) の療法・処置は，Day 1 から治験薬投与終了時までの間，実施を禁止する。以下の 2) の療法・処置は，Day 1 から Day 28 の観察・検査終了時までの間，実施を禁止した。 1) 血液浄化療法 (血液透析，血液濾過，血液透析濾過，血液吸着，血漿交換，血漿吸着及び腹膜透析など) 2) 開発中の医療機器
投与期間	10 日間

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	(1) 選択基準 1) 年齢：20 歳以上 (同意取得時) 2) 性別不問 3) 外来・入院：入院 4) 鼻咽頭ぬぐい液，鼻腔吸引液，気道吸引液，唾液などの検体から核酸検出検査又は抗原検査で SARS-CoV-2 陽性の患者 5) 同意取得時に，20～64 歳では以下の a)～c) の基準をすべて，65 歳以上では a) 及び b) の基準の両方を満たす患者 a) 酸素療法なしの状態で SpO_2 が 96%以上 b) 下記の症状が 1 つ以上認められ，最初の症状の発現が治験薬投与開始前 72 時間以内 (最初の症状が発現した具体的な時刻が明らかでない場合，早朝は 6 時，朝は 8 時，昼は 12 時，日中は 15 時，夕方は 18 時，就寝前は 22 時，深夜は 0 時として判断する) 発熱 (37.5°C 以上)，咳嗽，咽喉頭痛，頭痛，鼻閉又は鼻汁，筋肉痛又は関節痛，倦怠感又は疲労感，味覚障害，嗅覚障害，下痢 c) 下記の重症化リスク因子を 1 つ以上もつ 悪性腫瘍，COPD，心疾患，慢性肺疾患，脳血管障害， 診断を受け治療中の慢性腎臓病，2 型糖尿病，高血圧症又は脂質異常症， 肥満 (BMI 30 kg/m^2 以上)，喫煙習慣あり 6) 閉経前の女性患者を対象とする場合，治験薬投与開始前の妊娠検査が陰性で，かつ直前の月経終了日以降に性交渉を行っていないことを問診から確認できた患者 7) 本治験の内容を理解し，本人から文書同意取得が可能な患者 (2) 除外基準 1) 治験薬投与開始前に酸素療法を実施中の患者 2) COVID-19 の臨床症状・所見として，呼吸困難又は呼吸数 30 回/分以上のいずれか 1 つでも認める患者 3) SARS-CoV-2 に対するワクチンを接種された患者 4) 発症 5 日前から治験薬投与開始前までに以下の薬剤を使用した患者 a) COVID-19 治療薬 [レムデシビル，デキサメタゾン，バリシチニブ (レムデシビルとの併用)，カシリビマブ/イムデビマブ，ソトロビマブ，モルヌピラビル，トリシズマブ，ニルマトレルビル/リトナビル] b) SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用が報告されている薬剤 (ヒドロキシクロロキン硫酸塩，リン酸クロロキン，ロピナビル・リトナビル配合剤，シクレソニド，ナファモスタットメシル酸塩，カモスタットメシル酸塩，ネルフィナビルメシル酸塩，イベルメクチン，インターフェロン，インターフェロン ベータ，フルボキサミン，

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準(続き)	コルヒチン，ビタミン D，亜鉛，ファモチジン，ソホスブビル，ダクラタスビル) c) 副腎皮質ステロイドを含む製剤 本治験の投与開始 2 週間以前より同量で継続使用されている場合を除く。坐薬及び吸入薬を除く外用薬の使用は不問とする。 d) サリルマブ，アドレノメデュリン，サルグラモスチム 5) 本感染エピソードが SARS-CoV-2 感染の再発である，又は SARS-CoV-2 感染の既往がある患者 6) 治験薬投与開始前のプロカルシトニン値が上昇するなど，細菌感染症の合併が疑われる患者 7) 治験薬投与開始前の (1→3)-β-D-グルカン値が異常値を示すなど，真菌感染症の合併が疑われる患者 8) 治験薬投与開始前の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 (NT-proBNP) 値が 400 pg/mL 以上 [又はヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値が 100 pg/mL 以上] を示すなど，うっ血性心不全の合併が疑われる患者 9) Child-Pugh 分類でグレード C に相当する重度肝機能障害患者 10) 透析を必要とする腎機能障害患者 11) 見当識障害などの意識障害を認める患者 12) 妊婦，妊娠している可能性のある又は妊娠を希望している患者 13) 授乳中の患者 14) 治験薬投与開始から投与終了 14 日後までの間，子宮内装具又はバリア法 (ペッサリー，コンドーム) などの機械的避妊具を使用，及びそれらを組み合わせるなどの方法で避妊することに同意できない閉経前の女性患者 15) 治験薬投与開始から投与終了 7 日後までの間，性交渉を行う場合は，必ずコンドームを着用，及び他のバリア法 (ペッサリーなど) と組み合わせるなどの方法で避妊すること，並びに妊婦と性交渉しないことに同意できない男性患者 16) 遺伝性キサンチン尿症の患者 17) 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がある患者 18) 痛風の既往歴又は痛風あるいは高尿酸血症を治療中の患者 19) 免疫抑制剤や骨髄抑制作用の強い抗悪性腫瘍剤を投与中の患者 20) 治験薬投与開始前 90 日以内に他の治験薬を投与された患者 21) 過去にファビピラビル (T-705) を投与された患者 22) その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断した患者

項目	内容
患者数	計画時：組入れ患者数 316 名 (ファビピラビル群 158 名，プラセボ群 158 名) 解析時：組入れ患者数 84 名 (ファビピラビル群 41 名，プラセボ群 43 名) Intention-to treat (ITT) 採用患者数 84 名 Modified intention-to-treat (mITT) 採用患者数 83 名 (ファビピラビル群 40 名，プラセボ群 43 名) 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 採用患者数 76 名 (ファビピラビル群 36 名，プラセボ群 40 名) 安全性解析対象集団採用患者数 84 名 ワクチン接種率の上昇に伴い組入れ可能患者が激減して患者の組入れが停滞し，また，2021 年末以降重症化率の低いオミクロン株が国内流行の主体となり，従来株の重症化率を用いて算出した目標患者数では重症化抑制効果の検証は困難と考えられた。これらより，目標患者数 316 名に到達する前に，患者数 84 名をもって組入れを中止したため，計画時と解析時の患者数に乖離が生じた。 [計画時の患者数の設定根拠] 本治験の対象患者の重症化率をプラセボ群では 26%，ファビピラビル群では 13%と仮定した。この場合，ファビピラビル群のプラセボ群に対する優越性を，有意水準両側 5%，検出力 80%で示すために必要な患者数は 1 群あたり 158 名となったため，目標患者数を合計 316 名とした。各投与群の重症化率は，以下の 3 つの臨床試験の結果を参考に設定した。 国外の高齢 (75 歳以上又は重症化リスク因子を 1 つ以上もつ 65～74 歳) の COVID-19 患者を対象に，症状発症後 72 時間以内に SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体の力価が高い回復期血漿を投与するランダム化プラセボ対照二重盲検試験が実施された。当該試験の投与 15 日目までの重症化率 (呼吸数 30 回/分以上又は酸素飽和度 93%未満を満たす患者の割合) は，プラセボ群で 31.3% (25/80 名) であった。当該試験の重症化の定義である呼吸数 30 回/分以上又は酸素飽和度 93%未満を満たす患者は，酸素療法が必要な臨床状態と考えられ，本治験の重症化の定義 (7 ポイントスケールでスコア 4 以上) と同義であると考えた。また，非重篤な肺炎を有する COVID-19 患者 [COVID-19 診療の手引き 第 4.2 版の重症度分類では中等症 I (呼吸不全なし) に相当する] を対象とした JP324 試験では，重症化リスク因子をもつ患者のうち，酸素療法を実施した患者の割合は，コントロール群で 21.1% (4/19 名) であった。これらの患者の酸素療法開始日の SpO_2 はいずれも，COVID-19 診療の手引き 第 4.2 版の重症度分類で中等症 II (呼吸不全あり) の基準 (SpO_2 93%以下) を満たしており，客観的に酸素投与が妥当な臨床状態の患者であった。以上より，

項目	内容
患者数 (続き)	本治験のプラセボ群の重症化率を 2 試験の結果 (31.3%及び 21.1%) の平均である 26%と仮定した。 国内外の COVID-19 患者を対象としたレムデシビルのランダム化プラセボ対照二重盲検試験では，ベースライン時に入院加療だが酸素療法は必要ない (8 点順序尺度でスコア 4) 患者のうち，Day 15 に酸素療法を必要とする又は死亡 (8 点順序尺度でスコア 5～8) の患者の割合は，レムデシビル群で 8.0% (6/75 名)，プラセボ群で 14.3% (9/63 名) と，レムデシビルはプラセボと比べて酸素療法を必要とする患者の割合を約半分に減少させた。また，Day 29 までに酸素療法を必要とする又は死亡の患者の割合は，プラセボ群が 44.4% (28/63 名) であったのに対して，レムデシビル群は 36.0% (27/75 名) と低かった。これらの結果から，酸素療法を必要とする又は死亡の患者の割合がプラセボに比べてファビピラビルで半減することを臨床的意義として想定し，本治験のファビピラビル群の重症化率をプラセボ群の半分の 13%と仮定した。
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，製造番号	(1) 被験薬 T-705a 錠 200 mg (製造番号：XD516F200 及び XL517F200) (2) 対照薬 T-705a 錠プラセボ (製造番号：QC603F100) (3) 用量及び投与方法 ファビピラビル群： ファビピラビル 1800 mg × 2 回/日 × 1 日間 + 800 mg × 2 回/日 × 9 日間 プラセボ群： ファビピラビル プラセボ 9 錠 × 2 回/日 × 1 日間 + プラセボ 4 錠 × 2 回/日 × 9 日間 入院管理下で治験薬を投与した。Day 1 は 1 回目の治験薬投与から少なくとも 4 時間以上の間隔を空けて 2 回目を投与し，Day 2～10 は可能な限り 12 時間間隔で投与した。
評価基準	(1) 有効性 1) 重症化の判定 ランダム化から Day 28 までに，以下に定義した「7 ポイントスケールによる患者状態 (スコア)」でスコアが 4～7 となった患者を「重症化」したと判定した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
7 ポイントスケールによる患者状態 (スコア)
<table>
<tr><th>スコア</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>1</td><td>症状なし</td></tr>
<tr><td>2</td><td>症状 [発熱 (37.5°C 以上)，咳嗽，咽喉頭痛，鼻閉又は鼻汁，筋肉痛又は関節痛，倦怠感又は疲労感，頭痛，下痢，味覚障害，嗅覚障害] を伴う状態</td></tr>
<tr><td>3</td><td>呼吸困難又は息切れがあり安静を要するが，補助的酸素療法は必要としない状態</td></tr>
<tr><td>4</td><td>補助的酸素療法を要する状態 (ただし，睡眠時無呼吸症候群に対する酸素療法は該当しないこととする)</td></tr>
<tr><td>5</td><td>非侵襲的換気療法又はハイフロー酸素療法を要する状態</td></tr>
<tr><td>6</td><td>侵襲的機械的換気療法又は ECMO を要する状態</td></tr>
<tr><td>7</td><td>死亡</td></tr>
</table>
WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis の Ordinal Scale for Clinical Improvement を改変
ECMO：体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation)

2) SARS-CoV-2 陰性化の判定
RT-PCR (定性) 検査で，最後に SARS-CoV-2 が陽性であった検体採取以降，初めて陰性を確認した時点で「陰性化」したと判定した。Predose を含むすべての検体採取日で陰性であった場合は，Predose で「陰性化」したと判定した。

3) 臨床症状・所見の悪化の判定
味覚障害，嗅覚障害及び呼吸困難を除く臨床症状・所見の項目ごとに，下表に示した悪化の基準に合致した最初の観察時点で「悪化」したと判定した。Predose の時点で悪化の基準に合致した場合は，Predose で「悪化」したと判定した。

味覚障害，嗅覚障害及び呼吸困難を除く臨床症状・所見の悪化の基準
<table>
<tr><th colspan="2">臨床症状・所見</th><th rowspan="2">悪化の基準</th></tr>
<tr><th>英語</th><th>日本語</th></tr>
<tr><td>Cough</td><td>咳嗽</td><td rowspan="7">2+ (中等度) 又は 3+ (重度)</td></tr>
<tr><td>Sore Throat</td><td>咽喉頭痛</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>Myalgia/Arthralgia</td><td>筋肉痛又は関節痛</td></tr>
<tr><td>Nasal Obstruction/ Rhinorrhea</td><td>鼻閉又は鼻汁</td></tr>
<tr><td>Fatigue/Tiredness</td><td>倦怠感又は疲労感</td></tr>
<tr><td>Diarrhoea</td><td>下痢</td></tr>
<tr><td>Disorientation</td><td>意識状態</td><td>V [Responsive to voice (問いかけに反応)], P [Responsive to pain (痛みに反応)] 又は U [Unresponsive (無反応)]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
(2) 安全性
治験責任医師又は治験分担医師は，有害事象の程度及び因果関係を判定した。有害事象の症状は，程度及びグレードで評価した。
症状の程度は,「症状の程度の判定基準」を参考に,「軽度」,「中等度」,「重度」の 3 段階で判定した。
症状のグレードは,「CTCAE v5.0 日本語訳 JCOG 版」を参考に「グレード 1」～「グレード 5」までの 5 段階で判定した。グレード基準に該当する項目がない場合は,「症状の程度の判定基準」を参考にグレードを分類した。グレード分類は,「軽度」を「グレード 1」,「中等度」を「グレード 2」,「重度」を「グレード 3」,「生命を脅かす又は機能不全となる」を「グレード 4」,「死亡」を「グレード 5」とした。
治験薬との因果関係は,「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に,「関係なし」,「関係あり」の 2 段階で判定した。

症状の程度の判定基準
<table>
<tr><th colspan="2">分類</th><th rowspan="2">基準</th></tr>
<tr><th>英語</th><th>日本語</th></tr>
<tr><td>1. Mild</td><td>1. 軽度</td><td>治験の継続が可能であり，日常生活を行う上で支障はない程度</td></tr>
<tr><td>2. Moderate</td><td>2. 中等度</td><td>日常生活を行う上で支障をきたすが，機能不全にまでは至らない程度</td></tr>
<tr><td>3. Severe</td><td>3. 重度</td><td>日常生活に支障をきたす程度の永続的機能不全に陥るおそれがあり，かつ医学的な処置を必須とする程度</td></tr>
</table>

有害事象の因果関係の判定基準
<table>
<tr><th colspan="2">分類</th><th rowspan="2">基準</th></tr>
<tr><th>英語</th><th>日本語</th></tr>
<tr><td>1. Unrelated</td><td>1. 関係なし</td><td>時間的に治験薬との関係がないこと
治験薬以外の要因であることが明確であること</td></tr>
<tr><td>2. Related</td><td>2. 関係あり</td><td>時間的に治験薬との関係が否定できないこと
治験薬以外の要因であることが明確でないこと</td></tr>
</table>

本治験では，以下の有害事象を重要な有害事象とした。
・重篤な有害事象
・投与中止の理由となった有害事象
・グレード 2 以上かつ処置ありの有害事象
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計方法	(1) 有効性 本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を ITT とした。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を mITT とした。ITT のうち，対象疾患に合致し，選択基準を満たし，以下のような薬効評価に影響すると判断される患者を除く集団を PPS とした。 ・除外基準違反に該当するもの ・併用禁止薬違反・併用禁止療法違反に該当するもの ・治験の中止基準に該当するが中止しなかったもの ・用法・用量・投与期間の設定に違反したもの 1) 主要評価項目の解析 ITT を対象に，投与群ごとにランダム化から Day 28 までに重症化した患者の割合及びその 95%信頼区間を算出し，Fisher 正確検定により群間比較した。副次的に，重症化の有無を目的変数，年齢，性別，発症から投与開始までの時間，SARS-CoV-2 ゲノム量のベースライン値及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて，プラセボ群に対するファビピラビル群の調整済みオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。 2) 副次評価項目の解析 ITT を対象に，以下の解析を実施した。 a) SARS-CoV-2 ゲノム量 (10 を底とした対数変換後，以下同様) の各検査時期の要約統計量を投与群別に算出した。SARS-CoV-2 ゲノム量のベースラインからの変化量を目的変数，年齢，性別，発症から投与開始までの時間，SARS-CoV-2 ゲノム量のベースライン値を共変量とした混合効果モデル (mixed model for repeated measures, MMRM) による各検査時期の最小二乗平均 (least square mean, LS mean) 及びその 95%信頼区間を投与群別に算出するとともに，投与群間の LS mean の差 (ファビピラビル群 - プラセボ群) 及びその 95%信頼区間を併せて示し，群間比較した。各検査時期の SARS-CoV-2 ゲノム量の平均及び MMRM から算出したベースラインからの変化量の LS mean による経時推移を図示した。

項目	内容
統計方法 (続き)	b) 臨床症状・所見の項目ごと (味覚障害, 嗅覚障害及び呼吸困難は除く) に, 程度の頻度分布を示し, 悪化した患者の累積割合及びその95%信頼区間を, 投与群, 観察時期別に算出するとともに, 投与群間の累積割合の差 (ファビピラビル群 - プラセボ群) 及びその95%信頼区間を観察時期別に算出した。味覚障害, 嗅覚障害及び呼吸困難では, ベースラインからの各観察時期へのシフトテーブルを示した。 c) Day 1 から Day 28 までの間の酸素投与 (ただし, 睡眠時無呼吸症候群に対する酸素療法を除く) の施行期間について, 投与群別に要約統計量を算出し, Wilcoxon 順位和検定により群間比較した。同様な解析を, 酸素投与を施行した患者を対象に実施した。 3) その他の検討項目の解析 a) D-ダイマー, フェリチン, シアル化糖鎖抗原 (KL6), トロポニン I, 好中球数 (/uL), リンパ球数 (/uL), 及びリンパ球数に対する好中球数の比 (好中球数/リンパ球数) について, 項目ごとに各測定時期の要約統計量を投与群別に算出した。項目ごとに, ベースラインからの変化量を目的変数, 年齢, 性別, 発症から投与開始までの時間, SARS-CoV-2 ゲノム量のベースライン値, 各バイオマーカーの項目のベースライン値を共変量とした MMRM による各測定時期の LS mean 及びその 95%信頼区間を投与群別に算出するとともに, 投与群間の LS mean の差 (ファビピラビル群 - プラセボ群) 及びその95%信頼区間を併せて示し, 群間比較した。各測定時期の項目ごとの平均及び MMRM から算出したベースラインからの変化量の LS mean による経時推移を図示した。 b) SARS-CoV-2 ウイルス力価 (log_{10} $TCID_{50}$/mL) について, 2) a) の SARS-CoV-2 ゲノム量と同様に解析した。ただし, MMRM に含める SARS-CoV-2 ゲノム量のベースライン値は SARS-CoV-2 ウイルス力価のベースライン値に置き換えた。 (2) 薬物動態 1) 母集団薬物動態 (population pharmacokinetics, PPK) 解析で患者ごとの薬物濃度推移を予測し, 平均, 10%及び 90%値の経時的推移を図示した。 2) PPK 解析で推定したファビピラビル群の患者ごとの薬物動態パラメータ (AUC_{0-24}, C_{max} 及び C_{min}) の要約統計量, 幾何平均及び変動係数を投与日ごとに算出した。

項目	内容
統計方法 (続き)	3) Day 4，Day 7 の SARS-CoV-2 の陰性化の有無別に，PPK 解析で推定したファビピラビル群の Day 4 の薬物動態パラメータ (AUC_{0-24}，C_{max} 及び C_{min}) の要約統計量，幾何平均及び変動係数を算出し，Wilcoxon の順位和検定で比較した。SARS-CoV-2 が陰性化するまでの期間を横軸，各薬物動態パラメータを縦軸とした散布図を作成した。 4) 有害事象 (全体，因果関係あり) の発現有無別に，PPK 解析で推定したファビピラビル群の Day 4 の薬物動態パラメータ (AUC_{0-24}，C_{max} 及び C_{min}) の要約統計量，幾何平均及び変動係数を算出し，Wilcoxon の順位和検定で比較した。肝機能障害に関連する有害事象，及び発疹に関連する有害事象の有無別に同様に解析した。 (3) 安全性 1) 有害事象名を MedDRA Ver. 24.0 で読み替え，SOC 別，HLGT 別 (SOC が臨床検査の場合) 及び PT 別の有害事象発現頻度及び発現率 (%) を，投与群ごとに算出した。程度別，因果関係別及び背景因子別に集計し，発現頻度及び発現率 (%) を算出した。 2) 各投与群の臨床検査値，バイタルサインの推移及びベースラインからの変化の要約統計量を測定時期ごとに示した。
治験期間	約 11 ヵ月間 (目標患者数への到達前に組入れを早期中止した) 最初の被験者の同意取得日：2021 年 4 月 20 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2022 年 3 月 3 日
実施医療機関	埼玉県立循環器・呼吸器病センター　他 61 施設，計 62 施設

2.7.6.9.2 試験成績

本治験は，ワクチン接種率の上昇に伴い組入れ可能患者が激減したこと，及び 2021 年末以降重症化率の低いオミクロン株が国内流行の主体となり目標とした患者数では重症化抑制効果の検証は困難と考えられたことから，組入れ目標患者数到達前に中止した。以下に試験成績の概略を示す。

2.7.6.9.2.1 対象患者

(1) 患者の内訳

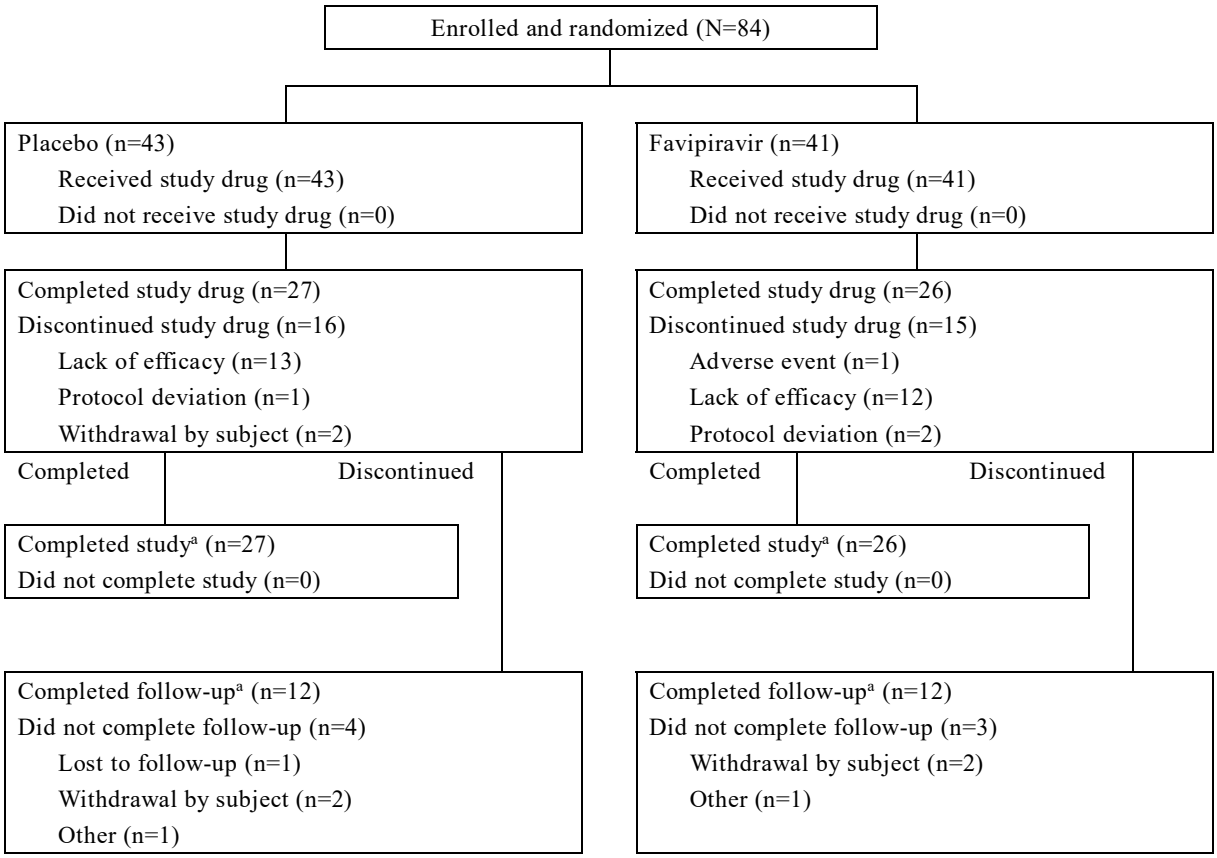
患者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示した。

治験に組入れ後にランダム化した患者は 84 名 (ファビピラビル群 41 名，プラセボ群 43 名) で，すべての患者に治験薬を投与した。治験薬の投与を完了した患者は 53 名 (ファビピラビル群 26 名，プラセボ群 27 名) で，すべての患者が治験を完了した。

治験薬の投与を中止した患者は 31 名 (ファビピラビル群 15 名，プラセボ群 16 名) であった。治験薬の投与中止理由の内訳は，症状悪化，効果不十分が 25 名 (ファビピラビル群 12 名，プラセボ群 13 名)，治験実施計画書逸脱が 3 名 (ファビピラビル群 2 名，プラセボ群 1 名)，中止の申し出が 2 名 (プラセボ群)，有害事象が 1 名 (ファビピラビル群) であった。

治験薬の投与を中止した患者のうち，Day 28 まで規定の観察を継続した患者は 24 名 (ファビピラビル群 12 名，プラセボ群 12 名)，規定の観察を継続せず治験を中止した患者は 7 名 (ファビピラビル群 3 名，プラセボ群 4 名) であった。治験の中止理由の内訳は，中止の申し出が 4 名 (ファビピラビル群 2 名，プラセボ群 2 名)，患者の追跡困難が 1 名 (プラセボ群)，その他が 2 名 [ファビピラビル群 1 名 (重篤な有害事象である虫垂炎治療のため転院，プラセボ群 1 名 (呼吸不全治療のため転院)] であった。

図 2.7.6.9-1 患者の内訳



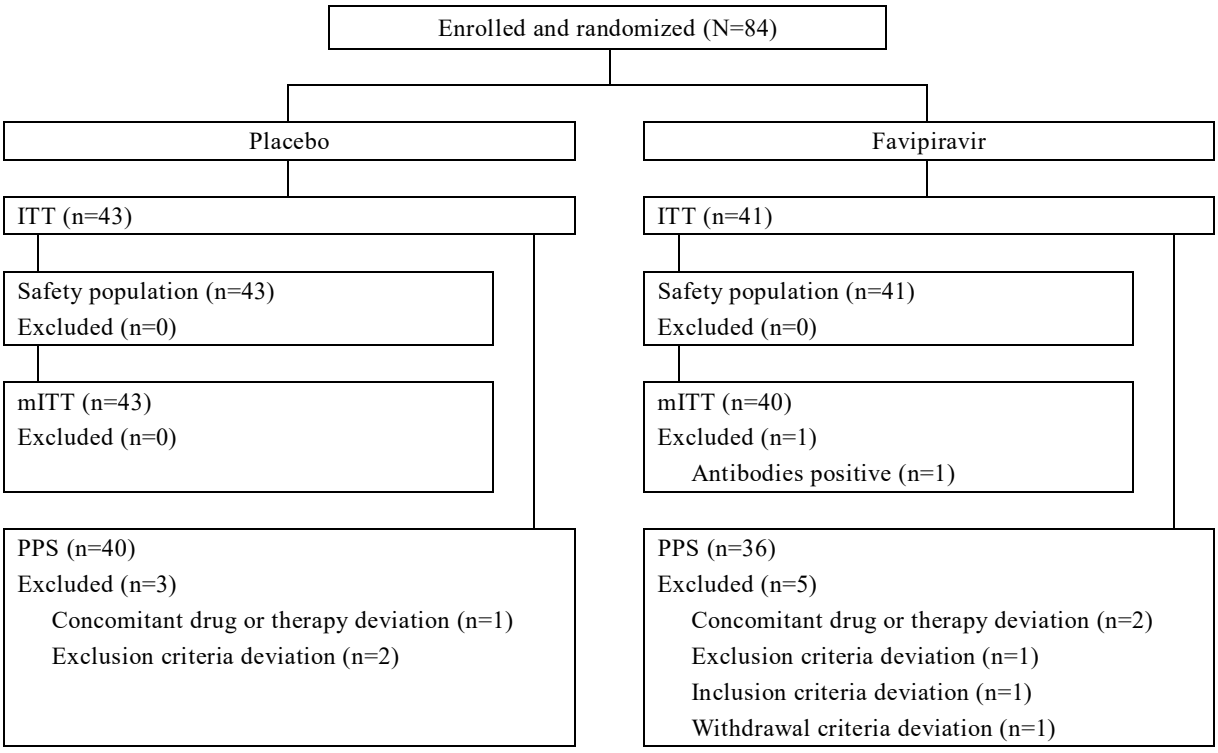
[a] Patients with at least one observation on Day 28.

(2) 有効性解析対象集団の構成

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.9-2 に示した。

治験に組入れ後にランダム化した患者 84 名 (ファビピラビル群 41 名, プラセボ群 43 名) を ITT とした。ITT のうち，Predose の抗体検査で IgG 抗体が陽性であった患者 1 名を除いた 83 名 (ファビピラビル群 40 名，プラセボ群 43 名) を mITT に採用した。また，ITT のうち，治験実施計画書に適合した患者 76 名 (ファビピラビル群 36 名，プラセボ群 40 名) を PPS に採用した。PPS からの除外理由の内訳は，除外基準違反が 3 名 (ファビピラビル群 1 名，プラセボ群 2 名)，併用薬・併用療法違反が 3 名 (ファビピラビル群 2 名，プラセボ群 1 名)，選択基準違反及び中止基準違反が各 1 名 (いずれもファビピラビル群) であった。

図 2.7.6.9-2 解析対象集団の構成



(3) 安全性解析対象集団の構成

治験に組み入れた患者 84 名のすべてを安全性解析対象集団とした。

(4) 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を表 2.7.6.9-2 に示した。

ITT では，男性の割合はファビピラビル群が 63.4% (26/41 名)，プラセボ群が 72.1% (31/43 名) でプラセボ群の方が高かった。年齢 (平均±標準偏差，以下同様) はファビピラビル群が 56.1±14.8 歳，プラセボ群が 57.7±16.9 歳とほぼ同様であったが，65 歳以上の患者の割合はファビピラビル群が 22.0% (9/41 名)，プラセボ群が 32.6% (14/43 名) で，プラセボ群の方が高かった。BMI はファビピラビル群が 24.1±4.2 kg/m^2，プラセボ群が 24.0±3.7 kg/m^2 とほぼ同様であった。併用療法ありの患者の割合は，ファビピラビル群が 24.4% (10/41 名)，プラセボ群が 11.6% (5/43 名) で，ファビピラビル群の方が高かった。その他の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性には，投与群間で特記すべき違いはなかった。

表 2.7.6.9-2 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性 (ITT)

Demographics and baseline characteristics		Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Sex	Male	31 (72.1%)	26 (63.4%)
	Female	12 (27.9%)	15 (36.6%)
Age (years)	n	43	41
	Mean (SD)	57.7 (16.9)	56.1 (14.8)
	Median	61.0	58.0
	Min, Max	2[redacted]7[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
	20 - 49	7 (16.3%)	6 (14.6%)
	50 - 64	22 (51.2%)	26 (63.4%)
	≥ 65	14 (32.6%)	9 (22.0%)
Height (cm)	n	41	41
	Mean (SD)	165.9 (9.0)	165.7 (8.1)
	Median	168.0	165.9
	Min, Max	14[redacted].0, 18[redacted].0	14[redacted].8, 18[redacted].8
Weight (kg)	n	42	41
	Mean (SD)	66.3 (12.5)	66.4 (13.3)
	Median	62.0	67.6
	Min, Max	4[redacted].0, 9[redacted].0	4[redacted].6, 9[redacted].5
BMI (kg/m^2)	n	41	41
	Mean (SD)	24.0 (3.7)	24.1 (4.2)
	Median	23.1	24.1
	Min, Max	17.3, 35.3	16.8, 33.7
CL_{cr} (mL/min)	n	42	41
	Mean (SD)	89.9 (32.0)	91.4 (36.6)
	Median	87.2	88.4
	Min, Max	38.0, 214.0	33.7, 203.7
Race	Asian	42 (97.7%)	41 (100%)
	Other	1 (2.3%)	0 (0%)
Nationality	Japanese	42 (97.7%)	41 (100%)
	Other	1 (2.3%)	0 (0%)
Medical history	No	35 (81.4%)	35 (85.4%)
	Yes	8 (18.6%)	6 (14.6%)
Concomitant drug	No	3 (7.0%)	5 (12.2%)
	Yes	40 (93.0%)	36 (87.8%)
Concomitant therapy	No	38 (88.4%)	31 (75.6%)
	Yes	5 (11.6%)	10 (24.4%)

SD, standard deviation.

(5) ベースライン時の病態特性

ベースライン時の病態特性を表 2.7.6.9-3 に示した。

ITT では，重症化リスク因子のうち，投与群間で 10%以上の違いがあった因子は，心疾患 [ファビピラビル群 7.3% (3/41 名)，プラセボ群 23.3% (10/43 名)]，高血圧 [ファビピラビル群 43.9% (18/41 名)，プラセボ群 27.9% (12/43 名)]，脂質異常症 [ファビピラビル群 19.5% (8/41 名)，プラセボ群 30.2% (13/43 名)] であった。発症から投与開始までの時間 (平均±標準偏差，以下同様) は，ファビピラビル群が 45.5±17.6 時間，プラセボ群が 47.5±16.3 時間とほぼ同様であった。臨床症状・所見のうち，投与群間で 10%以上の違いがあったベースライン時の症状・所見は，筋肉痛又は関節痛 [ファビピラビル群 19.5% (8/41 名)，プラセボ群 32.6% (14/43 名)] のみであった。SARS-CoV-2 ゲノム量は，ファビピラビル群が 5.28±2.53 $\log_{10}$ copies/mL，プラセボ群が 5.58±2.35 $\log_{10}$ copies/mL とほぼ同様であった。

Nextstrain クレードのうち，投与群間で 10%以上の違いがあった系統は，20I (Alpha, V1) [ファビピラビル群 36.6% (15/41 名)，プラセボ群 55.8% (24/43 名)] のみであった。

表 2.7.6.9-3 ベースライン時の病態特性 (ITT)

Baseline disease characteristic		Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Diagnosis	COVID-19	43 (100%)	41 (100%)
	Other	0 (0%)	0 (0%)
Prognostic risk factor[a]	Malignant tumor	4 (9.3%)	4 (9.8%)
	COPD	3 (7.0%)	0 (0%)
	Cardiovascular disease	10 (23.3%)	3 (7.3%)
	Chronic lung disease	9 (20.9%)	8 (19.5%)
	Cerebrovascular disorder	5 (11.6%)	3 (7.3%)
	Chronic kidney disease	0 (0%)	0 (0%)
	Type 2 diabetes mellitus	8 (18.6%)	6 (14.6%)
	Hypertension	12 (27.9%)	18 (43.9%)
	Dyslipidaemia	13 (30.2%)	8 (19.5%)
	Obesity	4 (9.3%)	4 (9.8%)
	Smoking habit	13 (30.2%)	16 (39.0%)
Clinical status on the 7-point ordinal scale[b]	1	0 (0%)	0 (0%)
	2	43 (100%)	41 (100%)
	3	0 (0%)	0 (0%)
	4	0 (0%)	0 (0%)
	≥ 5	0 (0%)	0 (0%)
Time from onset of symptoms to the start of study treatment (hr)	n	43	41
	Mean (SD)	47.5 (16.3)	45.5 (17.6)
	Median	47.8	45.3
	Min, Max	5.9, 71.0	9.3, 71.6
	≤ 24	3 (7.0%)	6 (14.6%)
	> 24 - 48	19 (44.2%)	18 (43.9%)
	> 48 - 72	21 (48.8%)	17 (41.5%)
	> 72	0 (0%)	0 (0%)
Body temperature (℃)	n	43	41
	Mean (SD)	37.3 (0.9)	37.2 (0.9)
	Median	37.2	36.9
	Min, Max	35.9, 39.2	35.9, 39.8
Respiratory rate (breaths/min)	n	43	40
	Mean (SD)	18.3 (3.7)	18.1 (3.9)
	Median	18.0	17.5
	Min, Max	12.0, 26.0	12.0, 32.0
SpO_2 (%)	n	43	40
	Mean (SD)	96.6 (1.9)	96.9 (1.3)
	Median	97.0	97.0
	Min, Max	88.0, 99.0	94.0, 100.0

表 2.7.6.9-3 ベースライン時の病態特性 (ITT) (続き)

Baseline disease characteristic		Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Clinical symptoms/findings[c]	Cough	25 (58.1%)	21 (51.2%)
	Sore throat	13 (30.2%)	12 (29.3%)
	Headache	16 (37.2%)	12 (29.3%)
	Myalgia/Arthralgia	14 (32.6%)	8 (19.5%)
	Nasal obstruction/Rhinorrhea	8 (18.6%)	11 (26.8%)
	Fatigue/Tiredness	27 (62.8%)	29 (70.7%)
	Diarrhoea	2 (4.7%)	5 (12.2%)
	Ageusia	4 (9.3%)	3 (7.3%)
	Anosmia	1 (2.3%)	1 (2.4%)
	Dyspnea	0 (0%)	0 (0%)
	Disorientation	0 (0%)	0 (0%)
RT-PCR	Positive	38 (88.4%)	33 (80.5%)
	Negative	1 (2.3%)	2 (4.9%)
	Unknown	4 (9.3%)	6 (14.6%)
SARS-CoV-2 genome load (log_{10} copies/mL)	n	39	35
	Mean (SD)	5.58 (2.35)	5.28 (2.53)
	Median	6.20	5.88
	Min, Max	0.00, 9.34	0.00, 8.94
	< 4	7 (16.3%)	8 (19.5%)
	4 - < 5	3 (7.0%)	4 (9.8%)
	5 - < 6	8 (18.6%)	6 (14.6%)
	≥ 6	21 (48.8%)	17 (41.5%)
	Unknown	4 (9.3%)	6 (14.6%)
Viral titer (log_{10} $TCID_{50}$/mL)	n	24	27
	Mean (SD)	0.76 (1.22)	0.71 (1.23)
	Median	0.00	0.00
	Min, Max	0.00, 4.25	0.00, 5.40
Antibodies for SARS-CoV-2[d]	Positive	0 (0%)	1 (2.4%)
	Negative	43 (100%)	40 (97.6%)
Nextstrain clade	20B	0 (0%)	4 (9.8%)
	20I (Alpha, V1)	24 (55.8%)	15 (36.6%)
	21A (Delta)	1 (2.3%)	0 (0%)
	21J (Delta)	6 (14.0%)	8 (19.5%)
	21K (Omicron)	5 (11.6%)	5 (12.2%)
	Recombinant	2 (4.7%)	1 (2.4%)
	Unknown	5 (11.6%)	8 (19.5%)

SD, standard deviation.
[a] Patients with multiple prognostic factors were counted individually.
[b] Modified the Ordinal Scale for Clinical Improvement in the WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis.
[c] Number of patients (%) other than "none" and "NA" (other than "A" and "NA" for disorientation).
[d] Patients with positive IgG or IgM antibodies were defined as Positive.

2.7.6.9.2.2　有効性の評価

本治験は目標患者数への到達前に組入れを早期中止したため，計画時に予定していた評価を行えない又は成績が得られない項目が複数生じた。

(1) 主要評価項目

1) ランダム化から Day 28 までに重症化した患者の割合 (ITT)

ランダム化から Day 28 までに重症化した患者の割合を表 2.7.6.9-4 に示した。

ランダム化から Day 28 までに重症化した患者数及びその割合 (95%信頼区間) は，ファビピラビル群 41 名のうち 12 名, 29.3% (16.1%, 45.5%), プラセボ群 43 名のうち 12 名，27.9% (15.3%，43.7%) であった。年齢，性別，発症から投与開始までの時間，SARS-CoV-2 ゲノム量のベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルから, 重症化した患者の割合のプラセボ群に対するファビピラビル群の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) は 1.239 (0.369，4.160) であった。なお，mITT を対象に解析した結果もほぼ同様であった。

表 2.7.6.9-4 ランダム化から Day 28 までに重症化した患者の割合 (ITT)

Statistic	Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Number of patients developing severe disease[a]	12	12
Proportion (%)	27.9	29.3
95% confidence interval	15.3, 43.7	16.1, 45.5
p value[b]		1.0000
Adjusted odds ratio[c]		1.239
95% confidence interval		0.369, 4.160

Patients who discontinued study before developing severe disease were handled as patients developing severe disease.
[a] Patients who became 4 or more at least once by day 28 on the 7-point ordinal scale.
[b] Fisher's exact test was performed.
[c] Results from a logistic regression model predicting odds ratio in proportion of patients developing severe disease as the response variable and age, sex, time from onset of symptoms, baseline SARS-CoV-2 genome load and treatment as predictors. Odds ratios less than 1 indicate a benefit with favipiravir.

(2) 副次評価項目

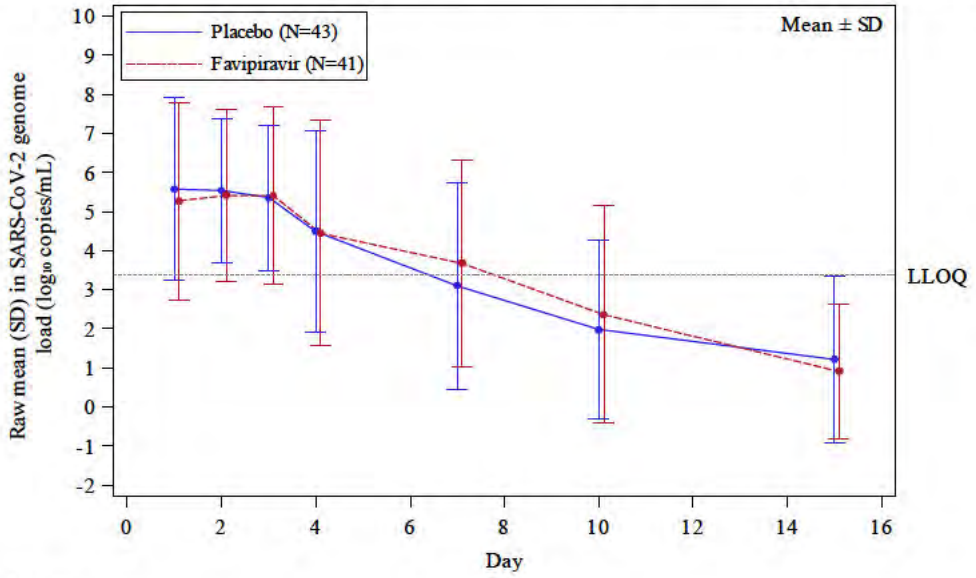
1) SARS-CoV-2 ゲノム量の推移 (ITT)

SARS-CoV-2 ゲノム量及びそのベースラインからの変化量の経時推移を図 2.7.6.9-3 に示した。

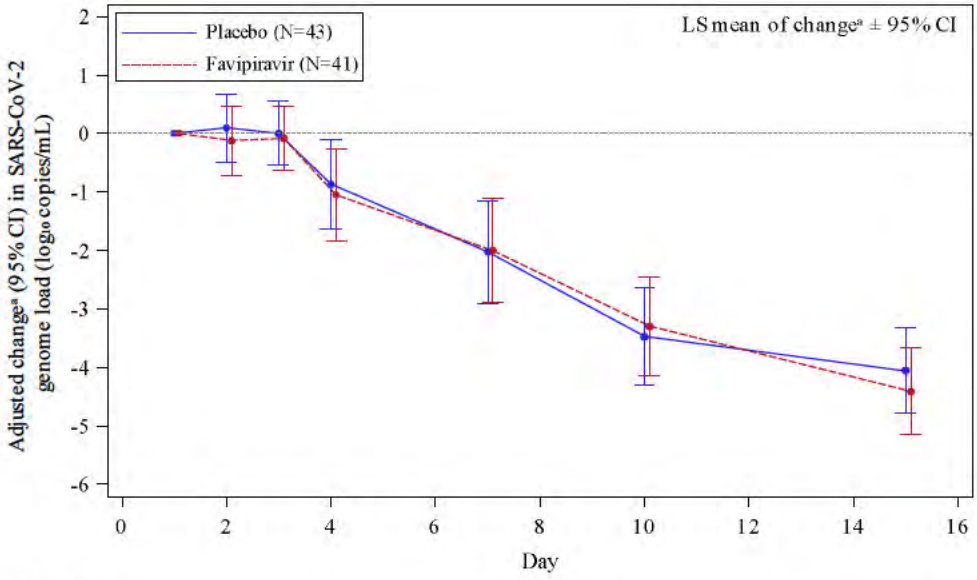
SARS-CoV-2 ゲノム量 (平均±標準偏差, 以下同様) は，ベースライン時にファビピラビル群が 5.28±2.53 $\log_{10}$ copies/mL，プラセボ群が 5.58±2.35 $\log_{10}$ copies/mL であり，Day 3 までは両群ともにベースライン時とほぼ変わらず，Day 4 にファビピラビル群が 4.45±2.89 $\log_{10}$ copies/mL，プラセボ群が 4.50±2.58 $\log_{10}$ copies/mL，Day 7 にファビピラビル群が 3.68±2.66 $\log_{10}$ copies/mL，プラセボ群が BLOQ (3.40 $\log_{10}$ copies/mL 未満) まで減少し，Day 10 以降は両群ともに BLOQ となった。

SARS-CoV-2 ゲノム量及びそのベースラインからの変化量の経時推移は両投与群で大きな違いはなかった。なお，mITT を対象に解析した結果もほぼ同様であった。

図 2.7.6.9-3 SARS-CoV-2 ゲノム量及びそのベースラインからの変化量の経時推移 (ITT)



SD, standard deviation.
LLOQ, lower limit of quantification.



CI, confidence interval.
[a] Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and treatment (categorical), baseline value, visit (categorical), age, sex, time from onset of symptoms and treatment by visit interaction as predictors.

2) SARS-CoV-2 が陰性化した割合の推移 (ITT)

SARS-CoV-2 が陰性化した患者の累積割合は，Day 4 でファビピラビル群が 12.2% (5/41 名)，プラセボ群が 7.0% (3/43 名)，Day 7 でファビピラビル群が 17.1% (7/41 名)，プラセボ群が 16.3% (7/43 名)，Day 10 でファビピラビル群が 36.6% (15/41 名)，プラセボ群が 32.6% (14/43 名)，Day 15 でファビピラビル群が 48.8% (20/41 名)，プラセボ群が 55.8% (24/43 名) であった。

(3) その他の検討項目

1) バイオマーカーの推移 (ITT)

COVID-19 重症化のバイオマーカーである D-ダイマー，フェリチン，KL6，トロポニン I，好中球数，リンパ球数，リンパ球数に対する好中球数の比の推移で，ファビピラビルによる影響を示唆する変化はみられなかった。

COVID-19 は発症 1 週間前後で肺炎症状が増悪し，入院管理が必要になるとされる。本治験では Day 4～Day 10 が当該時期に該当し，重症化の多くは Day 4～Day 10 に確認された。Day 4～Day 10 に，D-ダイマー，フェリチン，好中球数，リンパ球数に対する好中球数の比が上昇する傾向がみられた。

(4) 感染早期の蓋然性が高い患者集団を対象とした解析 (事後解析)

抗ウイルス薬であるファビピラビルは，ウイルス増殖が活発な感染早期の使用でその効果を最大限に発揮すると考えられる。ウイルス感染では一般的に，リンパ球が末梢からリンパ組織や炎症臓器に一時的に動員されることで，末梢血中のリンパ球数が減少すると考えられており，上気道感染症の原因ウイルスであるインフルエンザなどでは，感染早期のリンパ球数減少が確認されている。そこで，発症 48 時間以内又はリンパ球 20%未満の患者を感染早期の蓋然性が高い患者集団と定義し，当該集団を対象としてファビピラビルの有効性を探索的に検討した。その結果，投与群間で有意差はないものの，ITT での解析結果に比べて，ファビピラビル投与による有効性が示唆される以下の結果を得た。

1) Day 28 までに重症化した患者の割合 (感染早期の蓋然性が高い患者集団)

ランダム化から Day 28 までに重症化した患者の割合を表 2.7.6.9-5 に示した。

ランダム化から Day 28 までに重症化した患者数及びその割合 (95%信頼区間) は，ファビピラビル群 27 名のうち 5 名，18.5% (6.3%，38.1%)，プラセボ群 28 名のうち 8 名，28.6% (13.2%，48.7%) であった。重症化した患者の割合のプラセボ群に対するファビピラビル群の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) は 0.710 (0.135，3.722) であった。

表 2.7.6.9-5 Day 28 までに重症化した患者の割合 (感染早期の蓋然性が高い患者集団)

Statistic	Placebo (N=28)	Favipiravir (N=27)
Number of patients developing severe disease[a]	8	5
Proportion (%)	28.6	18.5
95% confidence interval	13.2, 48.7	6.3, 38.1
p value[b]		0.5279
Adjusted odds ratio[c]		0.710
95% confidence interval		0.135, 3.722

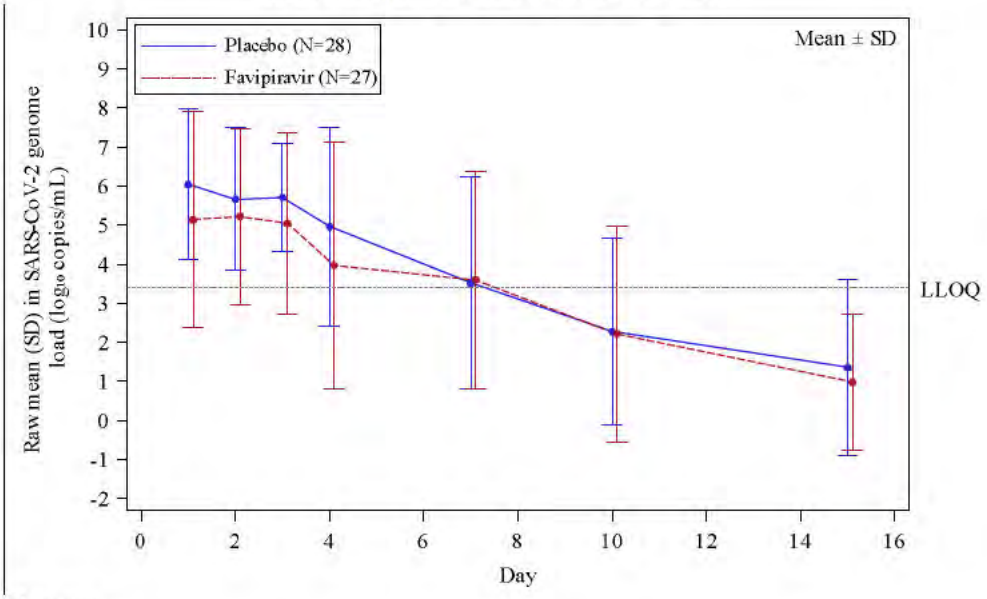
Patients within 48 hours from symptom onset to the start of study treatment or with baseline lymphocytes/leukocytes of < 20% were included in the analysis.
Patients who discontinued study before developing severe disease were handled as patients developing severe disease.
[a] Patients who became 4 or more at least once by day 28 on the 7-point ordinal scale.
[b] Fisher's exact test was performed.
[c] Results from a logistic regression model predicting odds ratio in proportion of patients developing severe disease as the response variable and age, sex, time from onset of symptoms, baseline SARS-CoV-2 genome load and treatment as predictors. Odds ratios less than 1 indicate a benefit with favipiravir.

2) SARS-CoV-2 ゲノム量の推移 (感染早期の蓋然性が高い患者集団)

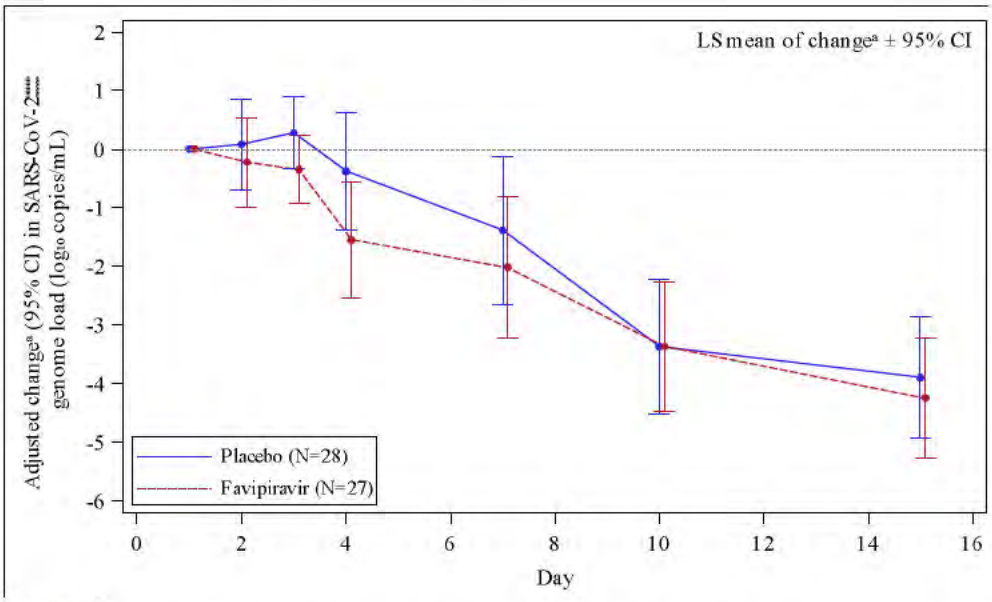
SARS-CoV-2 ゲノム量及びそのベースラインからの変化量の経時推移を図 2.7.6.9-4 に示した。

ベースライン時の SARS-CoV-2 ゲノム量 (平均±標準偏差，以下同様) は，ファビピラビル群が 5.14±2.76 $\log_{10}$ copies/mL，プラセボ群が 6.04±1.93 $\log_{10}$ copies/mL とプラセボ群が高く，Day 3 までは両投与群ともにベースラインとほぼ横ばいであった。その後，Day 4 にはファビピラビル群が 3.96±3.14 $\log_{10}$ copies/mL，プラセボ群が 4.96±2.54 $\log_{10}$ copies/mL と減少し，Day 7 以降は両投与群で同様に推移した。ベースラインからの変化は，ファビピラビル群では Day 2 から減少方向であったが，プラセボ群では Day 3 まで横ばいで Day 4 から減少方向であり，変化量の投与群間の差の調整済み平均 (95%信頼区間) は Day 4 で-1.17 (-2.57，0.23) $\log_{10}$ copies/mL と最も大きくなった。

図 2.7.6.9-4 SARS-CoV-2 ゲノム量及びそのベースラインからの変化量の経時推移
(感染早期の蓋然性が高い患者集団)



SD, standard deviation.
LLOQ, lower limit of quantification.



CI, confidence interval.
Patients within 48 hours from symptom onset to the start of study treatment or with baseline lymphocytes/leukocytes of < 20% were included in the analysis.
[a] Results from a mixed model with repeated measures predicting change from baseline in efficacy outcomes as the response variable and treatment (categorical), baseline value, visit (categorical), age, sex, time from onset of symptoms and treatment by visit interaction as predictors.

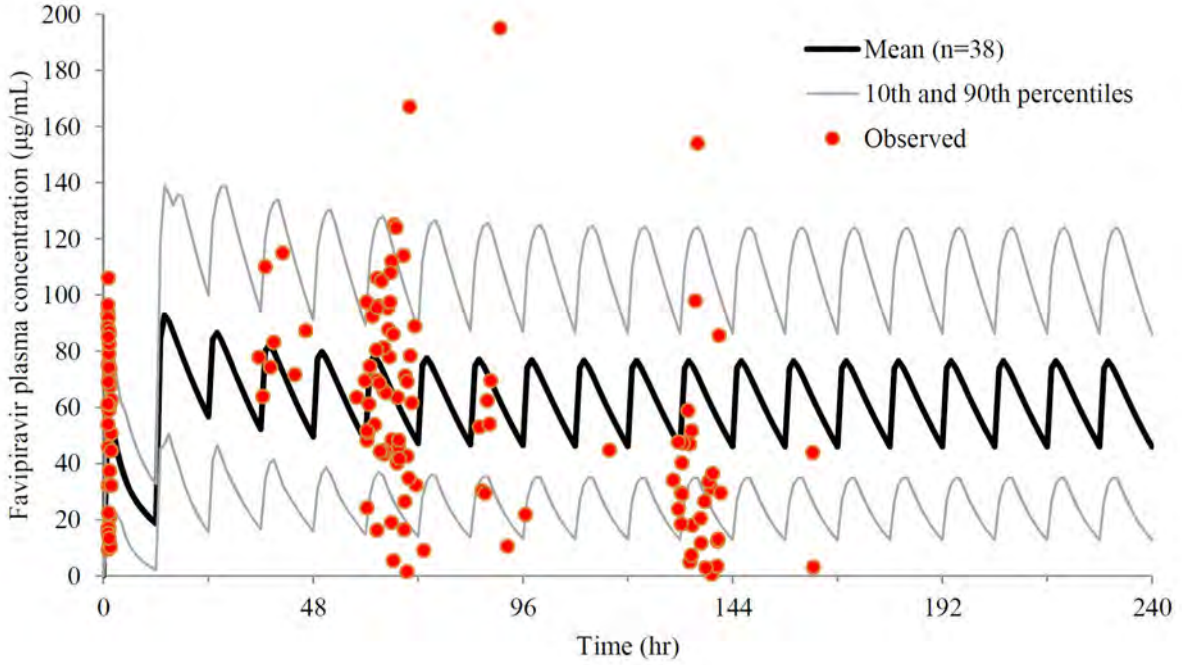
2.7.6.9.2.3　薬物動態の解析

(1) ファビピラビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ (ITT)

ファビピラビルの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.9-5 に，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-6 に示した。

ファビピラビルの血漿中濃度は Day 1 の負荷投与 (1800 mg 2 回) によって早期に上昇し，その平均は Day 3 以降 46.1～81.7 μg/mL の範囲内で推移した。ファビピラビルの $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均は，Day 1 に 1107.8 μg·hr/mL，Day 2 に 1430.6 μg·hr/mL，Day 3～Day 7 は 1260.4～1313.2 μg·hr/mL の範囲内で推移し，変動係数は 38.7%～48.6%であった。C_{max} の幾何平均は，Day 1 に 95.2 μg/mL，Day 2 に 82.3 μg/mL，Day 3～Day 7 に 71.9～75.2 μg/mL の範囲内で推移し，変動係数は 29.5%～41.3%であった。C_{min} の幾何平均は，Day 1 に 15.5 μg/mL，Day 2 に 46.1 μg/mL，Day 3～Day 7 に 42.6～43.7 μg/mL の範囲内で推移し，変動係数は 53.9%～61.8%であった。

図 2.7.6.9-5 ファビピラビルの平均血漿中濃度推移



Blood sampling was performed at the following times.
One to 2 hours after first administration on Day 1.
Before first administration and 1-2 hours after first administration on Day 4.
Before first administration on Day 7.

表 2.7.6.9-6 ファビピラビルの薬物動態パラメータの要約

Parameter	Favipiravir (N=41)						
Statistic	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)							
n	38	38	38	38	38	38	38
Mean	1219.6	1661.4	1549.2	1512.7	1501.0	1497.1	1495.9
SD	472.4	733.5	725.4	725.3	726.2	727.0	727.5
Median	1191.6	1651.6	1509.6	1475.2	1465.7	1462.9	1462.1
Min, Max	251.8, 2173.0	146.6, 3345.7	109.3, 3514.2	103.4, 3603.0	102.9, 3649.3	102.8, 3673.6	102.8, 3686.3
Geo. Mean	1107.8	1430.6	1313.2	1276.6	1265.3	1261.7	1260.4
CV (%)	38.7	44.1	46.8	47.9	48.4	48.6	48.6
C_{max} (μg/mL)							
n	38	38	38	38	38	38	38
Mean	99.4	88.5	81.7	79.5	78.8	78.5	78.4
SD	29.3	32.3	32.1	32.3	32.3	32.4	32.4
Median	94.7	84.6	78.6	75.7	74.6	74.1	73.9
Min, Max	46.0, 167.3	28.9, 163.1	25.2, 169.5	24.4, 172.9	24.3, 174.6	24.3, 175.5	24.3, 176.0
Geo. Mean	95.2	82.3	75.2	72.9	72.2	71.9	71.9
CV (%)	29.5	36.5	39.4	40.6	41.1	41.2	41.3
C_{min} (μg/mL)							
n	38	38	38	38	38	38	38
Mean	18.6	49.4	47.1	46.4	46.1	46.1	46.1
SD	11.5	26.6	26.4	26.4	26.5	26.5	26.5
Median	18.4	51.4	47.3	45.8	45.6	45.6	45.6
Min, Max	0.0, 47.3	0.0, 115.4	0.0, 122.2	0.0, 125.7	0.0, 127.6	0.0, 128.5	0.0, 129.0
Geo. Mean	15.5	46.1	43.7	43.0	42.7	42.6	42.6
CV (%)	61.8	53.9	56.0	57.0	57.4	57.5	57.6

SD, standard deviation; Geo. Mean, geometric mean; CV, coefficient of variation.
Plasma Favipiravir PK parameters for each patient were estimated by a population pharmacokinetic model.
Three patients in the favipiravir group were excluded with only one concentration data other than BLOQ.
BLOQ values (< 0.100 μg/mL) were excluded to calculate the geometric mean.

(2) SARS-CoV-2 が陰性化するまでの期間とファビピラビルの薬物動態パラメータとの関係

SARS-CoV-2 陰性化の有無別のファビピラビルの薬物動態パラメータ (Day 4) の比較, 及び陰性化するまでの期間と薬物動態パラメータ (Day 4) との関係を検討した。

SARS-CoV-2 陰性化の有無別のファビピラビルの AUC_{0-24} の幾何平均は，Day 4 までに陰性化した患者では約 1100 μg·hr/mL，陰性化していない患者では約 1300 μg·hr/mL，Day 7 までに陰性化した患者では約 1200 μg·hr/mL，陰性化していない患者では約 1300 μg·hr/mL であった。同様に，ファビピラビルの C_{max} の幾何平均は，Day 4 までに陰性化した患者及び陰性化していない患者ともに約 70 μg/mL，Day 7 までに陰性化した患者及び陰性化していない患者ともに約 70 μg/mL であった。ファビピラビルの C_{min} の幾何平均は，Day 4 までに陰性化した患者及び陰性化していない患者ともに約 30 μg/mL，Day 7 までに陰性化した患者及び陰性化していない患者ともに約 30 μg/mL であった。陰性化していない患者と陰性化した患者の薬物動態パラメータは同様であった。

SARS-CoV-2 が陰性化するまでの期間とファビピラビルの薬物動態パラメータとの関係を検討した結果，薬物動態パラメータが高いほど陰性化までの期間が短い傾向は認められなかった。

2.7.6.9.2.4　安全性の評価

(1) 曝露量

安全性解析対象集団のファビピラビルの曝露状況を表 2.7.6.9-7 に示した。

ファビピラビルの曝露量の中央値 (最小値, 最大値) は, ファビピラビル群で 18000 (4400, 18000) mg, プラセボ群で 0 mg であった。ファビピラビル群の曝露期間の中央値 (最小値, 最大値) は 10 (2, 10) 日であった。

表 2.7.6.9-7 ファビピラビルの曝露状況 (Safety)

	Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Exposure (mg)		
n	43	41
Mean (SD)	0.0 (0.0)	15034.1 (4544.0)
Median	0.0	18000.0
Min, Max	0.0, 0.0	4400.0, 18000.0
Duration of exposure (days)		
n	43	41
Mean (SD)	0.0 (0.0)	8.3 (2.6)
Median	0.0	10.0

【添付資料 5.3.5.4.4 の Table 14.1-5 より抜粋，改変】

(2) 有害事象の簡潔な要約

血中尿酸値の上昇はファビピラビルに特異的な事象である。盲検性維持のため Predose 以外の測定結果を非開示とし，安全性上必要な場合を除き実施医療機関での測定を行わないこととしたため，尿酸値変動に関する事象は有害事象としなかった。有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.9-8 に示した。

安全性解析対象集団 84 名に死亡はなかった。重篤な有害事象はファビピラビル群で 1 名に 1 件，プラセボ群で 1 名に 1 件発現した。他の重要な有害事象はファビピラビル群で 9 名に 21 件，プラセボ群で 13 名に 15 件発現した。投与中止の理由となった有害事象は，ファビピラビル群で 1 名に 1 件発現し，プラセボ群での発現はなかった。治験薬との因果関係ありの有害事象では，重篤な有害事象はなく，他の重要な有害事象はファビピラビル群で 4 名に 5 件，プラセボ群で 3 名に 3 件，投与中止の理由となった有害事象はファビピラビル群で 1 名に 1 件であった。また，閉経前の女性患者が 4 名組み入れられたが，妊娠した患者はいなかった。

有害事象発現率は，ファビピラビル群で 56.1% (23/41 名，76 件)，プラセボ群で 60.5% (26/43 名，58 件) であった。治験薬との因果関係ありの有害事象発現率は，ファビピラビル群で 14.6% (6/41 名，23 件)，プラセボ群で 14.0% (6/43 名，13 件) と，尿酸値変動に関する事象を除いた場合では，ほぼ同様であった。

表 2.7.6.9-8 有害事象の簡潔な要約

Relationship Type Statistic	Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Overall		
Adverse event (AE)		
No. of patients with at least one AE	26	23
No. of AEs	58	76
Incidence (%)	60.5	56.1
95% confidence interval[a]	44.4, 75.0	39.7, 71.5
Difference (%)		-4.4
95% confidence interval[b]		-25.4, 17.5
AE leading to death		
No. of patients with at least one AE	0	0
No. of AEs	0	0
Incidence (%)	0	0
95% confidence interval[a]	0.0, 8.2	0.0, 8.6
Difference (%)		--
95% confidence interval[b]		--
Serious AE excluding death		
No. of patients with at least one AE	1	1
No. of AEs	1	1
Incidence (%)	2.3	2.4
95% confidence interval[a]	0.1, 12.3	0.1, 12.9
Difference (%)		0.1
95% confidence interval[b]		-21.3, 21.8
Other significant AE[c]		
No. of patients with at least one AE	13	9
No. of AEs	15	21
Incidence (%)	30.2	22.0
95% confidence interval[a]	17.2, 46.1	10.6, 37.6
Difference (%)		-8.3
95% confidence interval[b]		-29.2, 13.1
AE leading to study drug discontinuation		
No. of patients with at least one AE	0	1
No. of AEs	0	1
Incidence (%)	0	2.4
95% confidence interval[a]	0.0, 8.2	0.1, 12.9
Difference (%)		2.4
95% confidence interval[b]		-19.2, 24.0

表 2.7.6.9-8 有害事象の簡潔な要約 (続き)

Relationship Type Statistic	Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Related		
Adverse event (AE)		
No. of patients with at least one AE	6	6
No. of AEs	13	23
Incidence (%)	14.0	14.6
95% confidence interval[a]	5.3, 27.9	5.6, 29.2
Difference (%)		0.7
95% confidence interval[b]		-20.1, 22.3
AE leading to death		
No. of patients with at least one AE	0	0
No. of AEs	0	0
Incidence (%)	0	0
95% confidence interval[a]	0.0, 8.2	0.0, 8.6
Difference (%)		--
95% confidence interval[b]		--
Serious AE excluding death		
No. of patients with at least one AE	0	0
No. of AEs	0	0
Incidence (%)	0	0
95% confidence interval[a]	0.0, 8.2	0.0, 8.6
Difference (%)		--
95% confidence interval[b]		--
Other significant AE[c]		
No. of patients with at least one AE	3	4
No. of AEs	3	5
Incidence (%)	7.0	9.8
95% confidence interval[a]	1.5, 19.1	2.7, 23.1
Difference (%)		2.8
95% confidence interval[b]		-18.3, 24.4
AE leading to study drug discontinuation		
No. of patients with at least one AE	0	1
No. of AEs	0	1
Incidence (%)	0	2.4
95% confidence interval[a]	0.0, 8.2	0.1, 12.9
Differece (%)		2.4
95% confidence interval[b]		-19.2, 24.0

Incidence (%) = number of patients with at least one AE / N × 100.
[a] Clopper-Pearson confidence interval.
[b] Test-based exact confidence interval.
[c] Excluding serious adverse events.

【添付資料 5.3.5.4.4 の Table 12.2.1-1 より抜粋，改変】

(3) 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象一覧 (全体，関係あり) を表 1 に，ファビピラビル群又はプラセボ群のいずれかで 5%以上発現した因果関係別有害事象を表 2.7.6.9-9 に示した。

いずれかの群に 5%以上発現した有害事象の PT は，不眠症 [ファビピラビル群 19.5% (8/41 名)，プラセボ群 9.3% (4/43 名)]，便秘 [ファビピラビル群 9.8% (4/41 名)，プラセボ群 14.0% (6/43 名)]，背部痛 [ファビピラビル群 9.8% (4/41 名)，プラセボ群 7.0% (3/43 名)]，悪心 [ファビピラビル群 7.3% (3/41 名)，プラセボ群 2.3% (1/43 名)]，肝機能異常 [ファビピラビル群 7.3% (3/41 名)，プラセボ群 4.7% (2/43 名)]，リンパ球数減少 [ファビピラビル群 7.3% (3/41 名)]，血小板数増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [いずれもファビピラ

ビル群 7.3% (3/41 名)，プラセボ群 7.0% (3/43 名)]，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [ファビピラビル群 7.3% (3/41 名)，プラセボ群 4.7% (2/43 名)]，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [ファビピラビル群 7.3% (3/41 名)]，しゃっくり [ファビピラビル群 4.9% (2/41 名)，プラセボ群 7.0% (3/43 名)]，下痢 [プラセボ群 7.0% (3/43 名)] であった。

治験薬との因果関係ありの有害事象のうち，いずれかの群に 5%以上発現した有害事象は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [ファビピラビル群 7.3% (3/41 名)] であった。

表 2.7.6.9-9 ファビピラビル群又はプラセボ群のいずれかで 5%以上発現した有害事象

Relationship SOC, HLGT PT	Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Overall		
胃腸障害		
便秘	6 (14.0%), 6	4 (9.8%), 4
下痢	3 (7.0%), 3	
悪心	1 (2.3%), 1	3 (7.3%), 3
肝胆道系障害		
肝機能異常	2 (4.7%), 2	3 (7.3%), 3
臨床検査		
血液学的検査 (血液型検査を含む)		
リンパ球数減少		3 (7.3%), 3
血小板数増加	3 (7.0%), 3	3 (7.3%), 3
肝胆道系検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.0%), 3	3 (7.3%), 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.7%), 2	3 (7.3%), 3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3 (7.3%), 3
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3 (7.0%), 3	4 (9.8%), 4
精神障害		
不眠症	4 (9.3%), 4	8 (19.5%), 8
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	3 (7.0%), 3	2 (4.9%), 2
Related		
臨床検査		
肝胆道系検査		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3 (7.3%), 3

Number of patients with at least one AE (%), number of AEs.
Incidence (%) = number of patients with at least one AE / N × 100.
The blank means "not applicable".
MedDRA Ver. 24.0.

【添付資料 5.3.5.4.4 の Table 14.3.1-3 より抜粋，改変】

(4) 程度別有害事象

重度の有害事象は，プラセボ群のみに 2.3% [1/43 名，1 件 (誤嚥性肺炎)] 発現したが，治験薬との因果関係はなかった。

中等度の有害事象は，ファビピラビル群で 12.2% (5/41 名，7 件)，プラセボ群で 11.6% (5/43 名，7 件) 発現した。その内訳は，ファビピラビル群で肝機能異常が 2 名に各 1 件，悪心・食欲減退・湿性咳嗽が 1 名に各 1 件，不眠症，虫垂炎が各 1 名に 1 件，プラセボ群で譫妄・意識変容状態が 1 名に各 1 件，不動症候群・高血糖が 1 名に各 1 件，肝酵素上昇，上腹部痛，浮動性めまいが各 1 名に 1 件であった。そのうち治験薬との因果関係ありの有害事象は，ファビピラビル群で不眠症，肝機能異常が各 1 件，プラセボ群で上腹部痛が 1 件であった。

軽度の有害事象は，ファビピラビル群で 53.7% (22/41 名，69 件)，プラセボ群で 51.2% (22/43 名，50 件) 発現した。そのうち治験薬との因果関係ありの有害事象は，ファビピラビル群で 14.6% (6/41 名，21 件)，プラセボ群で 11.6% (5/43 名，12 件) であった。

(5) 有害事象発現の有無と薬物動態パラメータの関係

有害事象発現の有無と薬物動態パラメータの関係を表 2.7.6.9-10 に示した。

有害事象が発現した患者の $AUC_{0\text{-}24}$，C_{max}，C_{min} はいずれも，発現しなかった患者に比べて高い傾向はみられなかった。治験薬との因果関係ありの有害事象の場合も，同様な傾向はみられなかった。肝機能障害に関連する有害事象，発疹に関連する有害事象についても，同様であった。

表 2.7.6.9-10 有害事象発現の有無と薬物動態パラメータの関係

Parameter on Day 4		Favipiravir (N=41)					
Type		AUC_{0-24} (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		C_{min} (μg/mL)	
Statistic		with AEs	without AE	with AEs	without AE	with AEs	without AE
Any AEs	(n)	20	18	20	18	20	18
Mean		1521.6	1502.9	80.2	78.7	46.8	45.9
SD		689.6	783.0	29.7	35.8	25.5	28.2
Median		1534.6	1442.7	75.7	75.7	47.6	43.7
Min, Max		109.2, 2942.4	103.4, 3603.0	25.7, 149.3	24.4, 172.9	0.0, 98.5	0.0, 125.7
Geo. mean		1301.9	1249.1	74.7	71.0	28.6	26.2
CV (%)		45.3	52.1	37.1	45.4	54.4	61.4
p value[a]			0.8264		0.8493		0.6716
Related AEs	(n)	5	33	5	33	5	33
Mean		1129.2	1570.9	62.4	82.1	32.4	48.5
SD		355.6	752.3	13.5	33.6	15.9	27.2
Median		1181.5	1532.3	61.3	81.1	32.9	46.7
Min, Max		659.4, 1585.4	103.4, 3603.0	44.2, 81.6	24.4, 172.9	12.4, 49.6	0.0, 125.7
Geo. mean		1081.0	1309.2	61.2	74.9	28.7	27.3
CV (%)		31.5	47.9	21.6	41.0	49.1	56.1
p value[a]			0.1008		0.1200		0.1670
Hepatic disorders	(n)	6	32	6	32	6	32
Mean		1104.4	1589.3	64.4	82.3	29.2	49.6
SD		376.2	752.8	15.2	34.0	15.2	27.0
Median		1049.8	1562.5	63.6	80.2	27.0	46.8
Min, Max		659.4, 1585.4	103.4, 3603.0	44.2, 81.6	24.4, 172.9	12.4, 49.6	0.0, 125.7
Geo. mean		1050.4	1324.2	62.8	75.0	25.8	27.8
CV (%)		34.1	47.4	23.6	41.3	51.9	54.4
p value[a]			0.0685		0.1440		0.0475
Related hepatic disorders	(n)	4	34	4	34	4	34
Mean		1086.1	1562.9	63.3	81.4	29.0	48.4
SD		395.3	742.3	15.4	33.3	16.1	26.8
Median		1049.8	1508.0	63.6	78.6	27.0	46.4
Min, Max		659.4, 1585.4	103.4, 3603.0	44.2, 81.6	24.4, 172.9	12.4, 49.6	0.0, 125.7
Geo. mean		1031.9	1309.0	61.8	74.4	25.5	27.7
CV (%)		36.4	47.5	24.4	41.0	55.6	55.3
p value[a]			0.1221		0.2439		0.1221
Epidermal and dermal conditions	(n)	4	34	4	34	4	34
Mean		1526.3	1511.1	84.1	78.9	44.3	46.6
SD		1021.5	703.5	46.1	31.2	36.9	25.7
Median		1251.8	1475.2	71.4	75.7	35.3	45.8
Min, Max		659.4, 2942.4	103.4, 3603.0	44.2, 149.3	24.4, 172.9	12.4, 94.2	0.0, 125.7
Geo. mean		1296.3	1274.3	75.8	72.6	33.2	26.9
CV (%)		66.9	46.6	54.8	39.5	83.2	55.0
p value[a]			0.7572		0.9431		0.7213
Related epidermal and dermal conditions	(n)	1	37	1	37	1	37
Mean		918.1	1528.8	61.3	80.0	21.0	47.1
SD		--	728.4	--	32.6	--	26.4
Median		--	1483.7	--	76.0	--	46.0
Min, Max		--	103.4, 3603.0	--	24.4, 172.9	--	0.0, 125.7
Geo. mean		--	1288.0	--	73.3	--	27.7
CV (%)		--	47.6	--	40.7	--	56.2
p value[a]			0.3158		0.5232		0.2738

SD, standard deviation; Geo. mean, geometric mean; CV, coefficient of validation.
Plasma Favipiravir PK parameters for each patient were estimated by a population pharmacokinetic model.
Three patients in the favipiravir group were excluded with only one concentration data other than BLOQ.
[a] Wilcoxon rank sum test was performed.

【添付資料 5.3.5.4.4 の Table 14.2.5-3 より抜粋，改変】

(6) 肝機能障害及び発疹に関連する有害事象

肝機能障害に関連する有害事象で重度のものはなかった。中等度がファビピラビル群で 4.9% (2/41 名，2 件)，プラセボ群で 2.3% (1/43 名，1 件)，軽度がファビピラビル群で 9.8% (4/41 名，11 件)，プラセボ群で 11.6% (5/43 名，8 件) であった。治験薬との因果関係ありの有害事象では，中等度がファビピラビル群のみに 2.4% (1/41 名，1 件)，軽度がファビピラビル群で 7.3% (3/41 名，8 件)，プラセボ群で 4.7% (2/43 名，3 件) であった。

発疹に関連する有害事象はすべて軽度で，その発現率はファビピラビル群で 12.2% (5/41 名，5 件)，プラセボ群で 7.0% (3/43 名，3 件) であった。治験薬との因果関係ありの有害事象では，ファビピラビル群のみに 2.4% (1/41 名，1 件) であった。

(7) 死亡及びその他の重篤な有害事象

1) 死亡

死亡はなかった。

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は，ファビピラビル群で 1 名に 1 件 (虫垂炎)，プラセボ群で 1 名に 1 件 (誤嚥性肺炎) 発現し，いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

a) 虫垂炎

症例番号：T705aJP325-[redacted]
性別：男
年齢：5[redacted] 歳
治療群：ファビピラビル群
有害事象のグレード：3
処置：あり
治験薬用量：未投与
合併症：高脂血症，高血圧，2 型糖尿病
既往歴：なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く)：

ACTOS Tablets，Bayaspirin tablets 100 mg，CANDESARTAN TABLETS，Forxiga 5 mg tablets，Lipitor Tablets 5 mg，NAIXAN Tablets 100 mg，LIXIANA OD TABLETS，Solu-Medrol for Intravenous Use 40 mg，VEKLURY，Humalog Injection，Solu-Medrol for Intravenous Use 500 mg，Olumiant Tablets

併用療法 (有害事象治療目的を除く)：補助的酸素療法
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係なし
治験依頼者のコメント：

本事象は治験薬投与終了 11 日後に発現しており，治験薬との因果関係に合理的な可能性がないことから，治験薬投与との因果関係を「関係なし」と判断した。

その他の有害事象：
・不眠症 (治験薬との因果関係：関係なし)

b) 誤嚥性肺炎
症例番号：T705aJP325-[redacted]
性別：男
年齢：7[redacted] 歳
治療群：プラセボ群
有害事象のグレード：3
処置：あり
治験薬用量：未投与
合併症：パーキンソン病，便秘
既往歴：なし
併用薬 (有害事象治療目的を除く)：
DOPACOL, Daikenchuto, Entacapone, Magnesium Oxide, SennosideAB, Lubiprostone, MS onshippu, Acetaminophen, Acmain D Injection, Solacet F, Vitamedin, Glycerin, Levodopa, Sodium Picosulfate Hydrate, Heparin Sodium, Enoxaparin Sodium
併用療法 (有害事象治療目的を除く)：physiotherapy
治験薬との因果関係 (治験責任医師判定)：関係なし
治験依頼者のコメント：
本事象は合併症 (パーキンソン病) の影響によるものと考えられることから，治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した。
その他の有害事象：
・譫妄 (治験薬との因果関係：関係なし)
・意識変容状態 (治験薬との因果関係：関係なし)

(8) 臨床検査値
1) 治験期間を通しての臨床検査値
トリグリセリドは，いずれの投与群でも投与後に異常率が増加する傾向がみられ，投与期間中 (Day 10 まで) のベースラインからの変化量は，両投与群で同程度であった。
血中尿酸値は，ファビピラビル群のみ投与後に上昇したが，投与期間後は速やかに低下した。
ALT は，いずれの群でも投与後に異常率が増加する傾向がみられた。ベースラインからの変化量は，Day 10 でファビピラビル群の上昇幅が若干大きかったが，その他の測定時点は両投与群で同程度であった。
γ-GTP は，いずれの群でも投与後に異常率が増加する傾向がみられたが，投与期間中 (Day 10 まで) の各測定時期の異常率はファビピラビル群の方が高かった。ベースラインからの変化量は，いずれの測定時期でもファビピラビル群の上昇幅が大きかった。

2) 臨床的に重要な異常 (血中尿酸値)
血中尿酸値の上昇は，これまでの臨床試験でも認められたファビピラビル特異的な事象である。血中尿酸値の平均は，ファビピラビル群では男性及び女性ともに Day 4 で最大 (男性 8.4 mg/dL，女性 8.3 mg/dL) となり，Day 10 までは高尿酸血症の定義である 7.0 mg/dL と同等以上であったが，Day 15 にはベースライン時のレベルまで低下した。Day 4 のベースラインからの変化量の平均は，男性では 2.5 mg/dL，女性では 3.8 mg/dL で

あり，女性の方がベースラインからの変動幅が大きかった。一方，プラセボ群では，男性及び女性ともに治験期間をとおして血中尿酸値の平均に変化はなかった。また，血中尿酸値上昇との関連が疑われる症状や病気 (痛風発作や尿路結石など) は有害事象として報告されなかった。

(9) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数について，ファビピラビル群及びプラセボ群のいずれにも，臨床上問題となる変動はみられなかった。

2.7.6.9.2.5 まとめ

本治験は，重症化リスク因子をもつ発症早期の COVID-19 患者を対象に，ファビピラビル (1800/800 mg BID) 又はプラセボを 10 日間経口投与し，ファビピラビルの重症化抑制効果がプラセボに比べて上回ることの検証を目的とする，層別ランダム化，多施設共同，二重盲検試験として実施した。

主要評価項目はランダム化から Day 28 までに重症化した患者の割合とし，重症化を 7 ポイントスケールで評価した患者状態のスコアが 4 以上 (何らかの酸素投与を要する状態又は死亡) と定義した。他の COVID-19 患者を対象とした臨床試験や JP324 試験などの結果から，重症化率をプラセボ群 26%，ファビピラビル群 13%と仮定し，目標組入れ患者数を各群 158 名 (合計 316 名) に設定した。本治験では，有効性評価への影響が大きいため，SARS-CoV-2 に対するワクチン接種者を組入れから除外した。しかし，ワクチン接種率の上昇に伴って組入れ可能患者が激減し，患者の組入れは停滞した。また，2021 年末以降，従来株と比較して重症化率の低いオミクロン株が国内流行の主体となり，治験開始時から状況が変化したため，オミクロン株感染患者の組入れを継続した場合，上記仮説に基づき従来株の重症化率を用いて算出した目標患者数を集積しても，ファビピラビルの重症化抑制効果を検証することは困難と予想された。そのため，2022 年 3 月 31 日で患者組入れを止め，治験を早期中止した。最終的な組入れ患者数はファビピラビル群 41 名，プラセボ群 43 名であった。上記仮説に基づく各群 42 名 (合計 84 名) での検出力は 23.6%であり，仮説が正しい場合でも，統計学的な観点から本剤の有効性を証明することは困難と考えられた。

ITT のランダム化から Day 28 までに重症化した患者の割合は，ファビピラビル群で 29.3%，プラセボ群で 27.9%，共変量で調整したオッズ比 (95%信頼区間) は 1.239 (0.369，4.160) であり，ファビピラビルの重症化抑制効果は確認できなかった。

探索的にバイオマーカー (D-ダイマー，フェリチン，KL6，トロポニン I，好中球数，リンパ球数，リンパ球数に対する好中球数の比) 及びウイルス力価を検討した。バイオマーカーの推移では，症状が増悪するとされる時期で本治験でも重症化の多くが確認された発症 1 週間前後 (Day 4～Day 10) に，D-ダイマー，フェリチン，好中球数，リンパ球数に対する好中球数の比が上昇する傾向がみられており，重症化のマーカーになり得ると考えられた。

ファビピラビルの血漿中濃度は Day 1 の負荷投与 (1800 mg 2 回) によって早期に上昇し，Day 3 以降一定の範囲内で推移した。Day 3 以降の C_{min} の幾何平均は約 43 μg/mL で，ヒト血清タンパク結合率を基に非結合型 C_{min} は約 20 μg/mL と推定された。この濃度は，感染ハムスターモデルで抗ウイルス効果を認めた投与量での非結合型 C_{min} (0.1～17.6 μg/mL) を上回っており，ファビピラビルの薬効発現のために必要な曝露は得られていると考えた。

本治験で死亡はなく，重篤な有害事象はファビピラビル群で 1 名 1 件 (虫垂炎)，プラセ

ボ群で 1 名 1 件 (誤嚥性肺炎)，他の重要な有害事象はファビピラビル群で 9 名 21 件，プラセボ群で 13 名 15 件であった。治験薬との因果関係ありの有害事象では，重篤なものはなかった。他の重要な有害事象は，ファビピラビル群で 4 名 5 件，プラセボ群で 3 名 3 件であり重度なものはなく，投与中止の理由となった有害事象はファビピラビル群の 1 名 1 件 (肝機能異常) であった。有害事象発現率はファビピラビル群で 56.1% (23/41 名，76 件)，プラセボ群で 60.5% (26/43 名，58 件)，治験薬との因果関係ありの有害事象発現率はファビピラビル群で 14.6% (6/41 名，23 件)，プラセボ群で 14.0% (6/43 名，13 件) であった。治験薬との因果関係ありで，比較的多く (5%以上) 発現したファビピラビル群の有害事象はすべて軽度であり，新たに安全性プロファイルに追加すべきものはなかった。また，これまでの知見どおり，ファビピラビル群のみ治験薬投与開始とともに血中尿酸値が上昇したが，関連が疑われる症状や病気 (痛風発作や尿路結石など) の報告はなかった。

以上より，本治験では，重症化リスク因子をもつ発症早期の COVID-19 患者にファビピラビルを投与し，安全性について臨床使用上の大きな問題点はみられなかった。

表 1 因果関係別有害事象一覧 (全体，関係あり)

Relationship SOC, HLGT PT	Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
Overall		
Total adverse events	26 (60.5%), 58	23 (56.1%), 76
血液およびリンパ系障害	1 (2.3%), 1	
貧血	1 (2.3%), 1	
胃腸障害	12 (27.9%), 13	9 (22.0%), 15
血便排泄		1 (2.4%), 1
便秘	6 (14.0%), 6	4 (9.8%), 4
下痢	3 (7.0%), 3	
腹部不快感	1 (2.3%), 1	
上腹部痛	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 1
悪心	1 (2.3%), 1	3 (7.3%), 3
嘔吐		1 (2.4%), 2
軟便		1 (2.4%), 1
痔核		1 (2.4%), 1
口内炎	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 2
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3%), 2	
胸痛	1 (2.3%), 2	
肝胆道系障害	2 (4.7%), 2	3 (7.3%), 3
肝機能異常	2 (4.7%), 2	3 (7.3%), 3
感染症および寄生虫症		4 (9.8%), 4
細菌感染		1 (2.4%), 1
虫垂炎		1 (2.4%), 1
膀胱炎		1 (2.4%), 1
上咽頭炎		1 (2.4%), 1
傷害，中毒および処置合併症		1 (2.4%), 1
挫傷		1 (2.4%), 1
臨床検査	11 (25.6%), 16	8 (19.5%), 26
酵素検査 NEC	1 (2.3%), 1	2 (4.9%), 3
血中乳酸脱水素酵素増加		2 (4.9%), 2
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 1
血液学的検査 (血液型検査を含む)	4 (9.3%), 5	6 (14.6%), 8
リンパ球数減少		3 (7.3%), 3
白血球数減少		1 (2.4%), 1
白血球数増加	2 (4.7%), 2	1 (2.4%), 1
血小板数増加	3 (7.0%), 3	3 (7.3%), 3
肝胆道系検査	4 (9.3%), 6	3 (7.3%), 9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.0%), 3	3 (7.3%), 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.7%), 2	3 (7.3%), 3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3 (7.3%), 3
肝酵素上昇	1 (2.3%), 1	
脂質検査		1 (2.4%), 1
血中トリグリセリド増加		1 (2.4%), 1
代謝，栄養学的および血液ガス検査	2 (4.7%), 2	1 (2.4%), 1
血中ブドウ糖増加	2 (4.7%), 2	1 (2.4%), 1
蛋白および化学的検査 NEC		1 (2.4%), 2
血中アルブミン減少		1 (2.4%), 1
総蛋白減少		1 (2.4%), 1
水分，電解質および無機質検査	2 (4.7%), 2	2 (4.9%), 2
血清フェリチン増加	2 (4.7%), 2	2 (4.9%), 2
代謝および栄養障害	4 (9.3%), 4	4 (9.8%), 4
食欲減退	1 (2.3%), 1	2 (4.9%), 2
脱水	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 1
電解質失調	1 (2.3%), 1	
高血糖	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 1

表 1 因果関係別有害事象一覧 (全体，関係あり) (続き)

Relationship SOC, HLGT PT	Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
筋骨格系および結合組織障害	4 (9.3%), 5	4 (9.8%), 5
背部痛	3 (7.0%), 3	4 (9.8%), 4
四肢痛	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 1
不動症候群	1 (2.3%), 1	
神経系障害	3 (7.0%), 3	
意識変容状態	1 (2.3%), 1	
浮動性めまい	1 (2.3%), 1	
失神寸前の状態	1 (2.3%), 1	
精神障害	5 (11.6%), 5	8 (19.5%), 8
譫妄	1 (2.3%), 1	
不眠症	4 (9.3%), 4	8 (19.5%), 8
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (9.3%), 4	4 (9.8%), 4
喘息		1 (2.4%), 1
誤嚥性肺炎	1 (2.3%), 1	
湿性咳嗽		1 (2.4%), 1
しゃっくり	3 (7.0%), 3	2 (4.9%), 2
皮膚および皮下組織障害	3 (7.0%), 3	5 (12.2%), 5
接触皮膚炎	2 (4.7%), 2	
皮膚乾燥	1 (2.3%), 1	
紅斑		1 (2.4%), 1
そう痒症		1 (2.4%), 1
紅斑性皮疹		1 (2.4%), 1
後天性剥脱性角質剥離		1 (2.4%), 1
中毒性皮疹		1 (2.4%), 1
血管障害		1 (2.4%), 1
低血圧		1 (2.4%), 1
Related		
Total adverse events	6 (14.0%), 13	6 (14.6%), 23
血液およびリンパ系障害	1 (2.3%), 1	
貧血	1 (2.3%), 1	
胃腸障害	3 (7.0%), 4	3 (7.3%), 4
便秘		2 (4.9%), 2
下痢	2 (4.7%), 2	
上腹部痛	1 (2.3%), 1	
悪心	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 1
軟便		1 (2.4%), 1
肝胆道系障害		1 (2.4%), 1
肝機能異常		1 (2.4%), 1
臨床検査	5 (11.6%), 7	4 (9.8%), 16
酵素検査 NEC		2 (4.9%), 3
血中乳酸脱水素酵素増加		2 (4.9%), 2
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (2.4%), 1
血液学的検査 (血液型検査を含む)	2 (4.7%), 2	2 (4.9%), 3
リンパ球数減少		1 (2.4%), 1
白血球数減少		1 (2.4%), 1
血小板数増加	2 (4.7%), 2	1 (2.4%), 1
肝胆道系検査	2 (4.7%), 3	3 (7.3%), 7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.7%), 2	2 (4.9%), 2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3%), 1	2 (4.9%), 2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3 (7.3%), 3
脂質検査		1 (2.4%), 1
血中トリグリセリド増加		1 (2.4%), 1
水分，電解質および無機質検査	2 (4.7%), 2	2 (4.9%), 2
血清フェリチン増加	2 (4.7%), 2	2 (4.9%), 2

表 1 因果関係別有害事象一覧 (全体，関係あり) (続き)

Relationship SOC, HLGT PT	Placebo (N=43)	Favipiravir (N=41)
精神障害	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 1
不眠症	1 (2.3%), 1	1 (2.4%), 1
皮膚および皮下組織障害		1 (2.4%), 1
紅斑性皮疹		1 (2.4%), 1

Number of patients with at least one AE (%), number of AEs
Incidence (%) = number of patients with at least one AE / N × 100
The blank means "not applicable".
MedDRA Ver. 24.0.

【添付資料 5.3.5.4.4 の Table 14.3.1-3 より抜粋，改変】

2.7.6.10 医師主導臨床研究の概要

文献名：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:e009103. doi: 10.1371/journal.pntd.0009103]

2.7.6.10.1　研究目的及び方法

本研究は，国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)，文部科学省及び日本学術振興会の科学研究費助成事業の資金提供により，ほぼ同一の 2 つの研究計画に基づく医師主導臨床研究として実施し (第 1 期の実施期間：2016 年 4 月～同年 12 月，第 2 期の実施期間：2017 年 9 月～2018 年 7 月)，併合解析された。資金提供の際に公的機関の審査を受けていること，各実施医療機関の倫理委員会で審査され患者同意を取得していること，また，[redacted]及び[redacted]を対象に[redacted]による監査が実施されていることなどを踏まえると，実施に係る倫理性，科学性及び信頼性が担保された研究成果であると思料する。日本にて患者数が少ない重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) にファビピラビルで治療介入した希少な研究報告であることから，被験薬及び薬剤関連情報の提供にあたり入手した試験実施計画書及び公表された文献を基に，著者了承の下，その概要を記した。

研究方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1 研究方法の概略

項目	内容
目的	SFTS と確定診断された患者，又は SFTS が強く疑われる患者を対象に，ファビピラビルを第 1 期では 10～14 日間，第 2 期では 7～14 日間経口投与し，その有効性及び安全性を検討する。 主要評価項目は投与開始後 28 日間の患者生存率とする。
研究デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
研究方法	(1)　研究方法 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，第 1 期では 10～14 日間，第 2 期では 7～14 日間経口投与した。ファビピラビル投与中は入院管理を必須とした。 [用法・用量の設定根拠] インターフェロン受容体ノックアウトマウスに 10^6TCID$_{50}$ の SFTS ウイルス (SFTSV) を皮下接種したマウス感染モデルで，ファビピラビルを感染直後から 5 日間経口投与した場合，60 mg/kg/日以上で全例 (7/7 匹) が生存した。また，300 mg/kg/日では感染 5 日後から投与開始しても 50% (3/6 匹) が生存した。マウスの薬物動態から 300 mg/kg/日投与時の AUC_{inf} は 1500 μg·hr/mL となることが分かっている。

項目	内容
研究方法 (続き)	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 日目まで 1 回 800 mg を 1 日 2 回，22 日目は 800 mg を 1 回 (計 22 日間) 健康成人に投与した 22 日間投与試験 (JP120 試験) では，ファビピラビルの血漿中濃度は投与期間中ほぼ 60 μg/mL 以上を維持し，不可逆的阻害を組み込んだ薬物動態 (MBI-PK) モデルから算出した 1 日 AUC の幾何平均は，2 日目以降，連日約 2000 μg·hr/mL に達した。 BALB/c 系マウス及びヒトのタンパク結合率 (それぞれ約 10%及び 55%) を考慮した血漿蛋白非結合形薬物濃度の 1 日 AUC は，マウス 300 mg/kg/日投与時で 1350 μg·hr/mL，JP120 試験でのヒトの 1 日 AUC は 900 μg·hr/mL と推定される。マウスでは 30 mg/kg から 300 mg/kg までの血中濃度には線形性があることが分かっており，JP120 試験で得られた血漿蛋白非結合形薬物換算の 1 日 AUC は，マウスで 200 mg/kg/日投与時の 1 日 AUC に相当すると考えられた。 以上から, SFTSV 感染モデルで全例が生存した 60 mg/kg/日投与時の 1 日 AUC (血漿蛋白非結合形薬物換算として約 270 μg·hr/mL) を大きく上回る 1 日 AUC を期待できる「1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回」を，本研究の用量とした。投与期間は SFTSV の排出期間を勘案して最長 14 日間とした。 因みに，上記を根拠とした用法・用量は，日本での SFTS 患者を対象とした予定する用法・用量と同じである。本用法・用量の妥当性を，事後に入手した情報を交え追検討した結果を以下に示した。 ファビピラビルを 1 日目は 1 回 1800 mg を 2 回，2 日目以降は 1 回 800 mg を 1 日 2 回投与した時の血中曝露量 (1 日 AUC) は約 1800 μg·hr/mL であり，ヒト血清タンパク結合率約 54%を考慮したファビピラビルの血漿蛋白非結合形の 1 日 AUC は 816 μg·hr/mL であった。一方，I 型インターフェロン受容体欠損マウスに 200 mg/kg/日投与した場合は全例の生存が認められた。同じ 200 mg/kg/日の投与量を Crlj:CD1 (ICR) 雄性マウスに 2 週間反復投与した時の投与最終日のファビピラビルの血漿蛋白非結合形の 1 日 AUC は 667 μg·hr/mL であり，日本人 SFTS 患者のファビピラビルの血漿蛋白非結合形の 1 日 AUC (816 μg·hr/mL) はこれを上回った。よって，非臨床 *in vivo* データと比較した場合でも，日本人 SFTS 患者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 回投与した場合のファビピラビル濃度は十分な有効域にあることから, ヒトに対するこの用法・用量は SFTSV 感染症に対する投与量として妥当と考えられる。

項目	内容
研究方法 (続き)	(2) 研究スケジュール 観察・検査スケジュールを以下に示した。

観察・検査スケジュール (Pre～治療 7 日目)

実施時期 / 項目		Pre[a]	研究期間 (ファビピラビル投与開始日を治療 1 日目とする)							
		-14～1 日目	治療 1 日目(-1～1 日目の服薬前)	治療 1 日目(服薬後)	治療 2 日目	治療 3 日目	治療 4 日目	治療 5 日目	治療 6 日目	治療 7 日目
同意取得			●							
患者背景			●							
妊娠検査			●							
服薬状況	朝			●	●	●	●	●	●	●
	夕			●	●	●	●	●	●	●
薬物動態用採血[b]				●			●			△
臨床所見		◎	●		●	●	●	●	●	●
臨床検査		◎	●				●[e]			●[e]
RT-PCR 検査[c]		◎	●							
ウイルス分離検査			●		ウイルス検査スケジュールの目安参照					
ウイルス定量検査			●							
12 誘導心電図			●							●[e]
バイタルサイン		◎	●		●	●	●	●	●	●
入院期間[d]			←	―	―	―	―	―	―	―
有害事象評価期間				←	―	―	―	―	―	―

観察・検査スケジュール (治療 8 日目～治療 28 日目又は中止時)

実施時期 / 項目		研究期間 (ファビピラビル投与開始日を治療 1 日目とする)								
		治療 8 日目	治療 9 日目	治療 10 日目	治療 11 日目	治療 12 日目	治療 13 日目	治療 14 日目 (±2 日)	治療 21 日目 (±2 日)	治療 28 日目又は中止時(±2 日)
同意取得										
患者背景										
妊娠検査										●
服薬状況	朝	○[e]	○[e]	○[e]	○	○	○	○		
	夕	○[e]	○[e]	○[e]	○	○	○	○		
薬物動態用採血[b]				△						
臨床所見		○[e]	○[e]	●[f]	○	○	○	●	●	●
臨床検査				●[f]				●	●	●
RT-PCR 検査[c]										
ウイルス分離検査		ウイルス検査スケジュールの目安参照								
ウイルス定量検査								●	●	●
12 誘導心電図								●		●
バイタルサイン		○[e]	○[e]	●[f]	○	○	○	●	●	●
入院期間[d]		―	―	―	―	―	―	→		
有害事象評価期間		―	―	―	―	―	―	―	―	→

●：必須，◎：近医受診時の情報があれば収集，○：服薬期間中は実施，△：いずれか 1 日で実施

[a] 近医受診時の情報があれば可能な限り入手する。

[b] 治療 1 日目は朝投与 1～2 時間後に実施する。治療 4 日目は朝投与直前及び朝投与 1～2 時間後に実施する。治療 7，10 日目のうちいずれかの日で，朝投与直前及び朝投与 1～2 時間後に実施する (第 1 期でのみ実施)。

[c] -14～1 日目のデータがある場合は，治療 1 日目の検査を不要として良い。

[d] ファビピラビル投与期間中は入院を必須とする。

[e] 第 1 期では必須

[f] ±1 日以内の検査でも可。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>研究方法
(続き)</td><td>
ウイルス検査スケジュールの目安
<table>
<tr><th rowspan="2">実施時期
項目</th><th colspan="7">病日 (発熱発現日を第 1 病日とする)</th></tr>
<tr><th>第 1 病日</th><th>第 4 病日</th><th>第 7 病日</th><th>第 10 病日</th><th>第 13 病日</th><th>第 16 病日</th><th>第 19 病日</th></tr>
<tr><td>ウイルス分離検査</td><td>－</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ウイルス定量検査</td><td>－</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
入院期間中は,発熱発現日を起点として 3 日おきにウイルス分離検査及びウイルス定量検査 (ゲノム測定検査) を行う。
治療 14 日目以降は，観察･検査スケジュールに従って，ウイルス定量検査 (ゲノム測定検査) を行う。
各病日とも±1 日以内の検査でも可。

(3) 薬物濃度測定用検体の採取 (第 1 期のみ)
血漿中薬物濃度測定用の採血を以下の日程で実施した。
1) 治療 1 日目：朝投与 1～2 時間後
2) 治療 4 日目：朝投与直前，朝投与 1～2 時間後
3) 治療 7，10 日目のいずれかの日：朝投与直前，朝投与 1～2 時間後

(4) 併用禁止薬及び医療機器
以下の薬剤及び医療機器については，有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから，ファビピラビル投与開始時から投与開始後 28 日目 (又は中止時) までの期間，その使用を禁止した。
1) リバビリン
2) 他の開発中の薬剤又は医療機器</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>第 1 期：10～14 日間，第 2 期：7～14 日間</td></tr>
</table>

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	(1) 選択基準 1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 (ただし，16 歳以上の未成年について，当該研究機関の倫理審査委員会などで本研究への参加が認められた場合には組入れを可とする) 2) 性別：不問 3) 外来・入院：入院 4) 被験者の登録時に下記 a) 又は b) の基準を満たす患者 a) 血液を検体として，real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査で SFTSV 陽性となった患者 b) ダニの刺咬痕による痂皮形成を有する患者のうち，下記条件を参考に SFTSV 感染症が強く疑われる患者 (研究責任者又は研究分担者は登録後 24 時間以内を目途に RT-PCR 検査で SFTSV 陽性であることを確認するよう努めることとした) ・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 ・尿中潜血の陽性 5) 成人については本人の文書同意が得られている患者。ただし，緊急を要し患者本人からの文書同意が困難な場合に限り代諾者による同意で可とした。16 歳以上の未成年については本人及び代諾者両方の文書同意が得られている患者。ただし，16 歳以上の未成年について，緊急を要し患者本人からの文書同意が困難な場合に限り代諾者による同意で可とした。 (2) 除外基準 1) 本エピソードに関して，既に血中 SFTSV 量の減少又は症状改善のみられる患者 2) 症状 (発熱) 発症後，7 日以上 (168 時間以上の経過を目安とする) 経過した患者 3) Child-Pugh 分類でグレード C 相当の重度肝機能障害で治療中の患者 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 5) ファビピラビル投与開始から投与終了後 7 日間は，パートナーとともに極めて有効な避妊法をとることが困難な患者 6) 遺伝性キサンチン尿症の患者 7) 低尿酸症 (1 mg/dL 未満) 又はキサンチン尿路結石と診断されたことのある患者 8) 過去にファビピラビルの投与を受け，過敏症の既往歴のある患者 9) 研究責任者又は研究分担者が不適格と判断した患者

項目	内容
患者数	計画時：第 1 期の組入れ患者数 25 名 第 2 期の組入れ患者数 10 名 解析時：第 1 期と第 2 期の合計組入れ患者数 26 名 有効性解析対象集団採用患者数 23 名 薬物動態解析対象集団採用患者数 7 名 [患者数の設定根拠] 国立感染症研究所 (NIID) に報告された SFTS 患者数は，2013 年が 40 名，2014 年は 61 名であった。 第 1 期： 参加研究機関が 1 年間で集積可能な患者数を考慮して 25 名を目標患者数とした。これは，国内で SFTS が確認された年間患者数の約半数 (40%～60%) に相当した。 第 2 期： 参加研究機関が 6 ヵ月間で集積可能な患者数を考慮して 10 名を目標患者数とした。これは，国内で SFTS が確認された年間患者数の約 1/4～1/3 に相当した。
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法，製造番号	(1) 被験薬 アビガン錠 200 mg (1 錠中にファビピラビルとして 200 mg を含有) [富山化学工業株式会社 (現富士フイルム富山化学株式会社) 提供] 製造番号：PC1011 (第 1 期)，CB1081 (第 2 期) (2) 用量及び投与方法 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，第 1 期では 10～14 日間，第 2 期では 7～14 日間経口投与とし，治療 1 日目は，少なくとも 4 時間以上間隔を空けてから 2 回目を投与した。 患者の状態によっては経口投与が極めて困難な場合も想定される。その場合は 55°C に加温した水を加えて試験薬懸濁液を調製し胃内投与した (簡易懸濁法)。

項目	内容
評価基準	(1) 有効性 1) 患者生存率 (投与開始後 28 日間の患者生存率) SFTSV 感染症に伴う死亡を「患者の死亡」として定義し，投与開始後 28 日間での患者の生存率を算出した。 2) 臨床所見別改善度 症状所見 (体温，頭痛，筋肉痛，嘔吐，腹痛，下痢，呼吸困難，口腔内出血，消化管出血，意識障害) 及び臨床検査値 (血小板数，白血球数，AST，ALT，LDH，CK) に関し，ファビピラビル投与開始以降の経時推移から，「臨床所見別ランク分類」を参考に「軽快」に復するまでの日数 (ファビピラビル投与開始後症状ランクが低下し，それ以降，悪化することのない状態になるまでの期間) を症状持続期間として評価した。なお，同日に複数回測定した場合は，当該日の中で「臨床所見別ランク分類」で最もランクの高い値を用いて評価した。 ファビピラビル投与開始時に当該所見がなく，それ以降に所見が認められた場合にもファビピラビル投与開始からの日数として症状持続期間を評価した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
臨床所見別ランク分類
<table>
<tr><th>症状ランク</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td>発熱 [a]</td><td>38.0°C ≥</td><td>39.0°C ≥,
> 38.0℃</td><td>40.0°C ≥,
> 39.0°C</td><td>> 40.0°C</td></tr>
<tr><td>頭痛 [b]</td><td>なし</td><td>軽度の疼痛</td><td>中等度の疼痛，
動作制限あり</td><td>高度の疼痛，動作困難</td></tr>
<tr><td>筋肉痛 [b]</td><td>なし</td><td>軽度の疼痛</td><td>中等度の疼痛，
動作制限あり</td><td>高度の疼痛，動作困難</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>なし</td><td>24 時間で 1～2 エピソード</td><td>24 時間で 3～5 エピソード</td><td>24 時間で 6 エピソード以上</td></tr>
<tr><td>腹痛 [a]</td><td>なし</td><td>軽度の疼痛</td><td>中等度の疼痛，
動作制限あり</td><td>高度の疼痛，動作不可</td></tr>
<tr><td>下痢 [a]</td><td>なし</td><td>罹患前と比べて 4 回/日未満の排便回数増加</td><td>罹患前と比べて 4～6 回/日の排便回数増加</td><td>罹患前と比べて 7 回/日以上の排便回数増加</td></tr>
<tr><td>呼吸困難 [c]</td><td>呼吸数：
12～24/分</td><td>呼吸数：
25～34/分</td><td>呼吸数：
35～49/分</td><td>呼吸数：
50 以上/分</td></tr>
<tr><td>出血 (口腔内，消化管)</td><td>なし</td><td>便潜血陽性</td><td>歯肉出血</td><td>吐血，肉眼的下血等</td></tr>
<tr><td>意識障害 [d]</td><td>なし</td><td>意識清明とは言えない，見当識障害がある</td><td>刺激すると覚醒する状態</td><td>刺激をしても覚醒しない状態</td></tr>
<tr><td>血小板減少 [e]</td><td>> 120000/mm³</td><td>120000/mm³ ≥,
> 80000/mm³</td><td>80000/mm³ ≥,
> 50000/mm³</td><td>50000/mm³ ≥</td></tr>
<tr><td>白血球減少</td><td>≥ 4000/mm³</td><td>4000/mm³ >,
≥ 2000/mm³</td><td>2000/mm³ >,
≥ 1000/mm³</td><td>1000/mm³ ></td></tr>
<tr><td>AST 増加 [f]
ALT 増加 [f]
LDH 増加 [f]</td><td>ULN ≥</td><td>ULN×3.0 ≥,
> ULN</td><td>ULN×5.0 ≥,
> ULN×3.0</td><td>> ULN×5.0</td></tr>
<tr><td>CK 増加 [f]</td><td>ULN ≥</td><td>ULN×2.5 ≥,
> ULN</td><td>ULN×5.0 ≥,
> ULN×2.5</td><td>> ULN×5.0</td></tr>
</table>
ULN：基準値上限 (upper limit of normal)
[a] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳 JCOG 版を参考に設定した。
[b] Flu-iiQ™ (Influenza intensity and impact Questionnaire) を参考に設定した。
[c] APACHE II (2nd version of the Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation) を参考に設定した。
[d] 日本脳卒中学会 脳卒中治療ガイドライン 2009 Japan Coma Scale を参考に設定した。
[e] 日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案を参考に設定した。
[f] CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版及び日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準を参考に設定した。

(2) 安全性
安全性の評価基準のうち，症状の程度は，「症状の程度の判定基準」に示した基準を参考に「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階及び「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[平成 4 年 (1992 年) 6 月 29 日薬安第 80 号厚生省薬務局安全課長通知] を参考に「グレード 1」～「グレード 3」までの 3 段階で判定した。
グレード基準に該当する項目がない場合は，「症状の程度の判定基準」を参考に判定した結果をもとに，グレードの分類を行う。グレード分類は，「軽度」を「グレード 1」，「中等度」を「グレード 2」，「重度」を「グレード 3」とした。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
(続き)</td><td>
ファビピラビルとの因果関係は，「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に判定した。因果関係は，1～3 を因果関係あり，4 を因果関係なしとして集計した。
転帰は，「有害事象の転帰の判定基準」を参考に判定した。

症状の程度の判定基準
<table>
<tr><th>分類</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>1. 軽度</td><td>試験の継続が可能であり，日常生活を行う上で支障はない程度</td></tr>
<tr><td>2. 中等度</td><td>日常生活を行う上で支障を受けるが，機能不全にまでは至らない程度</td></tr>
<tr><td>3. 重度</td><td>日常生活に支障をきたす程度の永続的機能不全に陥るおそれがあり，かつ医学的な処置を必須とする程度</td></tr>
</table>

有害事象の因果関係の判定基準
<table>
<tr><th>因果関係</th><th>判断の要因</th></tr>
<tr><td>1. 確実</td><td>・ファビピラビル投薬後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である。
・ファビピラビル投薬中止後，当該有害事象が減弱する。
・被験者の原疾患，合併症，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。
・再投与試験，又は偶然の再投与により，当該有害事象が再発現する。</td></tr>
<tr><td>2. 可能性大</td><td>・ファビピラビル投薬後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である。
・ファビピラビル投薬中止後，当該有害事象が減弱する。
・被験者の原疾患，合併症，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。</td></tr>
<tr><td>3. 可能性小</td><td>・ファビピラビル投薬後，当該有害事象が発現するまでの時間が妥当である。
・被験者の原疾患，合併症，併用薬，併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できる。</td></tr>
<tr><td>4. 関係なし</td><td>・当該有害事象はファビピラビルと明らかに関連性がない。</td></tr>
</table>

有害事象の転帰の判定基準
<table>
<tr><th>分類</th><th>基準</th></tr>
<tr><td>1. 消失</td><td>兆候，症状，病気が消失 (正常化) あるいは投与前の状態に回復した場合</td></tr>
<tr><td>2. 軽快</td><td>兆候，症状，病気が改善しているが，消失には至っていない場合</td></tr>
<tr><td>3. 不変</td><td>兆候，症状，病気が軽快せず，不変又は悪化した場合</td></tr>
<tr><td>4. 死亡</td><td>当該有害事象が原因で死亡した場合</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>
(1) 有効性
1) 患者生存率 (投与開始後 28 日間の患者生存率)
a) Kaplan-Meier 法を用いて投与開始後 28 日間の患者生存率をグラフ表示した。
b) ファビピラビル投与開始時後の血中ウイルス量が 10^6 copies/mL 未満, 10^6 copies/mL 以上のサブグループ間で患者生存率を比較した。
2) 臨床所見別改善度
中央値及びその 95%信頼区間を算出した。
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計方法 (続き)	3) ウイルス分離率 a) ファビピラビル投与開始時後の SFTSV 分離率 (SFTSV 分離例の全投与症例に対する割合) をウイルス分離検査時期ごとに算出した。 b) ウイルス分離検査時期ごとに，患者生存率と SFTSV 分離との相関関係を評価した。 4) ウイルス量 (ウイルスゲノム量) ウイルス定量検査時期ごとのウイルス量の要約統計量を算出した。 (2) 薬物動態 個人ごとのファビピラビルの薬物濃度推移を，母集団薬物動態 (PPK) モデル (富士フイルム富山化学株式会社より無償提供) を用いて推定した。 (3) 安全性 有害事象のグレード別の発現者数及び発現率，並びに投与中止に至った有害事象及び発現率が 20%以上の有害事象の発現者数，発現率 (%) 及び 95%信頼区間を算出した。
研究期間	合計 16 ヵ月間 第 1 期：最初の被験者の同意取得日：2016 年 6 月 18 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2016 年 10 月 17 日 第 2 期：最初の被験者の同意取得日：2017 年 10 月 23 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2018 年 10 月 10 日
実施医療機関	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院　他 35 施設 計 36 施設

2.7.6.10.2　研究成績

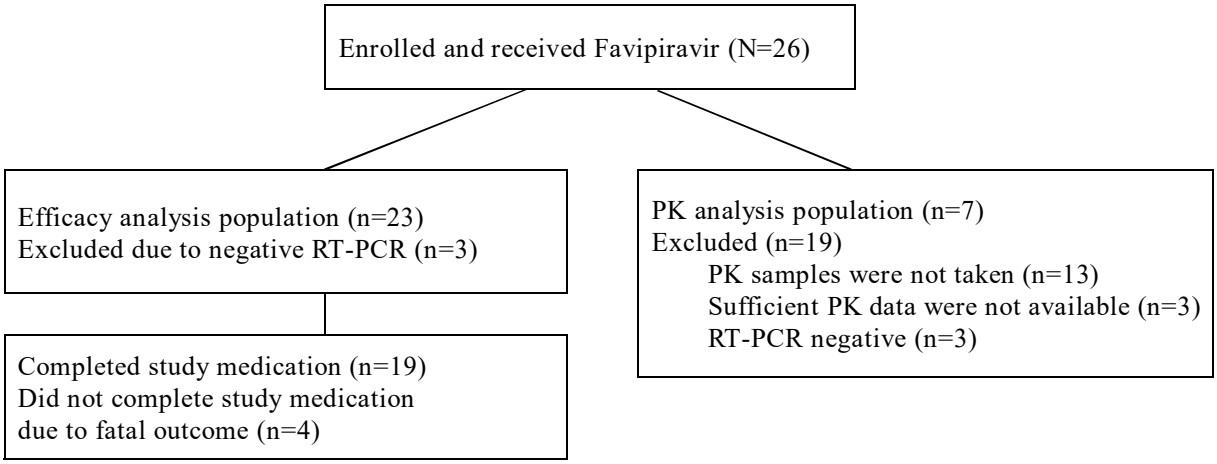
2.7.6.10.2.1　対象患者

(1)　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示した。

42～91 歳の 26 名を組み入れ，ファビピラビルを投与した。その内の 3 名については，組入れ時の血液検体による RT-PCR 検査で SFTSV 陰性と判明したため，最終的に除外した。23 名中 19 名が生存し，計画どおりの試験薬投与を完了した。

図 2.7.6.10-1 患者の内訳



(2)　有効性解析対象集団の構成

組み入れられ，ファビピラビルが投与された患者 26 名のうち，RT-PCR 検査で SFTSV 陰性の 3 名を除いた 23 名を有効性解析対象集団とした。

(3)　薬物動態解析対象集団の構成

組み入れられ，ファビピラビルが投与された患者 26 名のうち，薬物濃度測定用の検体を採取しなかった第 2 期の 13 名，第 1 期で十分な薬物動態データが得られなかった 3 名，及び RT-PCR 検査で SFTSV 陰性の 3 名 (第 1 期及び第 2 期がそれぞれ 2 名及び 1 名) を除いた 7 名を薬物動態解析対象集団とした。なお，本集団の 7 名は，全員第 1 期で組み入れられた患者であった。

(4)　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を表 2.7.6.10-2 に示した。

有効性及び安全性解析対象である 23 名の患者の年齢中央値は 71 歳で，14 名が男性，9 名が女性であった。死亡例と生存例の間で，年齢，体重，body mass index (BMI) 及び発症からファビピラビル投与開始までの期間に有意差はなかった。基礎疾患は生存例である 19 名の患者 (82.6%) のみが有し，その内訳は高血圧 12 名，高脂血症 5 名，糖尿病 4 名及びがん 1 名であった。死亡例と生存例の間で高血圧を有する患者割合に統計学的な差 (p=0.037) がみられた。

表 2.7.6.10-2 人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性

Categories	Subcategories	Overall (N=23)	Groups		p-value
			Fatal (n=4)	Non-fatal (n=19)	
Gender	Male	14 (60.9%)	1 (25%)	13 (68.4%)	0.2601 [b]
	Female	9 (39.1%)	3 (75%)	6 (31.6%)	
Age (years)	Median (IQR)	71.0 (65, 81)	73.5 (63.5)	71.3 (65, 81)	0.9031 [c]
	< 60	2 (8.7%)	0 (0%)	2 (10.5%)	0.7123 [b]
	60 - 79	14 (60.9%)	2 (50%)	12 (63.2%)	
	≥ 80	7 (30.4%)	2 (50%)	5 (26.3%)	
Weight (kg) [a]	Median (IQR)	57.3 (50.0, 69.4)	47.5 (45.7, 58.7)	59.1 (50.4, 71.0)	0.1230 [c]
BMI (kg/m^2) [a]	Median (IQR)	22.2 (19.9, 25.1)	21.4 (20.4, 23.4)	23.1 (19.7, 26.0)	0.5429 [c]
Time from onset to favipiravir initiation (days)	Median (IQR)	4 (3, 5)	4.5 (3.5, 5)	4.0 (3, 5)	0.7730 [c]
Underlying disease	Diabetes mellitus	4 (17.4%)	0 (0%)	4 (21.1%)	1.00 [b]
	Cancer	1 (4.4%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1.00 [b]
	Hypertension	12 (52.2%)	0 (0%)	12 (63.2%)	0.0373 [b]
	Hyperlipidaemia	5 (21.7%)	0 (0%)	5 (26.3%)	0.5392 [b]

[a] ファビピラビル投与前に測定
[b] Fisher の正確検定
[c] Wilcoxon 順位和検定
IQR=四分位範囲, BMI=body mass index

2.7.6.10.2.2　有効性の評価

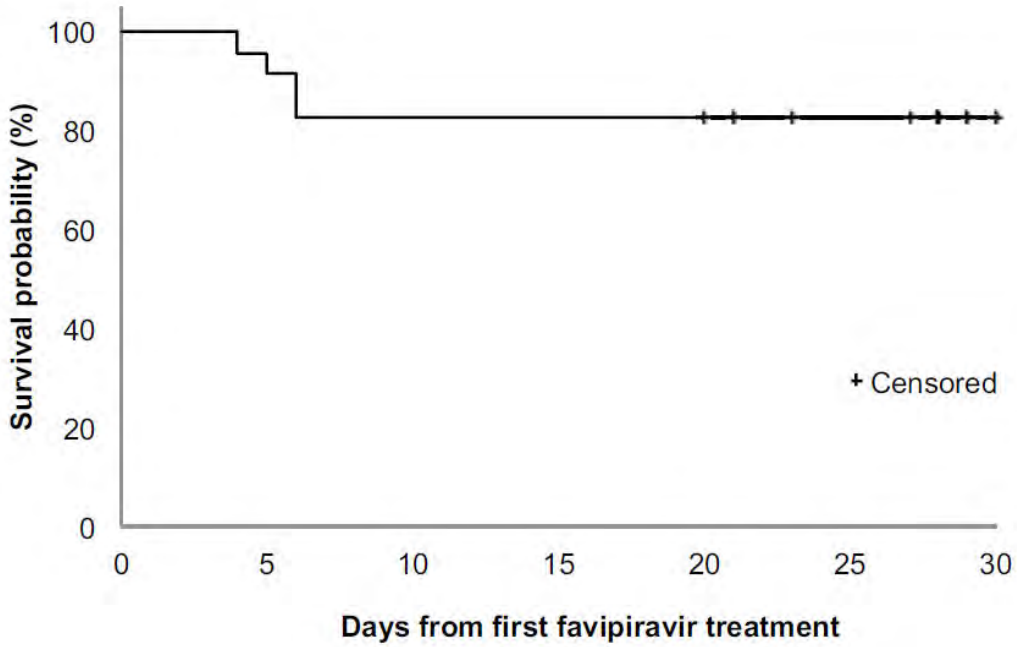
(1)　患者生存率 (投与開始後 28 日間の患者生存率)

ファビピラビル投与開始後 28 日間の患者生存率を図 2.7.6.10-2 に，血中ウイルス量別の患者生存率を図 2.7.6.10-3 に示した。

28 日間の患者生存率は 82.6% (19/23 名) であった。

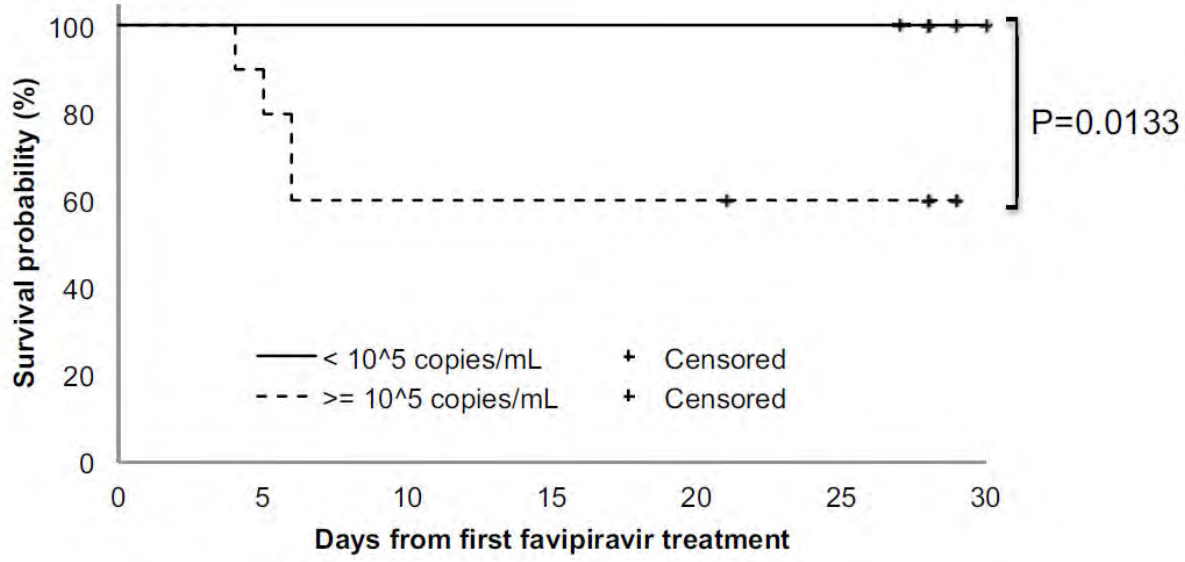
ファビピラビル投与開始時の血中ウイルス量に対する生存割合は，治療の経過とともに低下した。SFTSV ゲノム量が 1×10^5 copies/mL 以上の患者及び 1×10^5 copies/mL 未満の患者で比較した致死率は，それぞれ 40% (4/10 名) 及び 0% (0/13 名) であり，有意差 (p=0.013, Log-rank 検定) がみられた (試験実施計画書上は 1×10^6 copies/mL 未満・以上での比較であるが，公表文献では 1×10^5 copies/mL 未満・以上で検討)。4 名の死亡は，いずれもファビピラビル投与開始から 6 日以内であった。

図 2.7.6.10-2 ファビピラビル投与開始後 28 日間の患者生存率



ファビピラビルを投与した SFTS 患者 23 名の生存曲線

図 2.7.6.10-3 ファビピラビル投与開始後 28 日間の血中ウイルス量別の患者生存率



SFTSV の血中ウイルス量が高い ($\geq 1\times10^5$ copies/mL) 患者 10 名及び血中ウイルス量が低い ($< 1\times10^5$ copies/mL) 患者 13 名の生存曲線

(2) 臨床所見別改善度

生存例の臨床症状及び臨床検査値異常の軽快までの期間を表 2.7.6.10-3 に示した。

臨床症状のうち，嘔吐及び腹痛の軽快までの中央値は，それぞれ 2 日及び 2.5 日で早期にみられた。しかし，呼吸困難，出血 (口腔内，消化管) 及び意識障害の軽快は遅れてみられ，それぞれ中央値で 10 日，10 日及び 11 日であった。臨床検査値異常のうち，白血球数，血小板数及び CK の軽快までの中央値は，それぞれ 11 日，10 日及び 10.5 日であった。

AST，ALT 及び LDH の軽快までの中央値は，それぞれ 23 日，21 日及び 28 日と，かなり遅れてみられた。

表 2.7.6.10-3 生存例の臨床症状及び臨床検査値異常の軽快までの期間

臨床症状及び臨床検査値異常	対象者数	期間の中央値 (日)	95% CI
体温	19	4.0	2.0, 8.0
頭痛	18	4.0	2.0, 8.0
筋肉痛	18	8.0	2.0, 13.0
嘔吐	19	2.0	2.0, 8.0
腹痛	18	2.5	2.0, 13.0
下痢	19	5.0	2.0, 12.0
呼吸困難	17	10.0	4.0, 21.0
出血 (口腔内，消化管)	19	10.0	5.0, 22.0
意識障害	19	11.0	3.0, 14.0
血小板数	19	10.0	8.0, 14.0
白血球数	19	11.0	7.0, 28.0
AST	19	23.0	14.0,
ALT	19	21.0	20.0, 26.0
LDH	19	28.0	22.0,
CK	19	10.5	7.0, 14.0
ウイルスゲノム量	19	7.0	6.0, 9.0

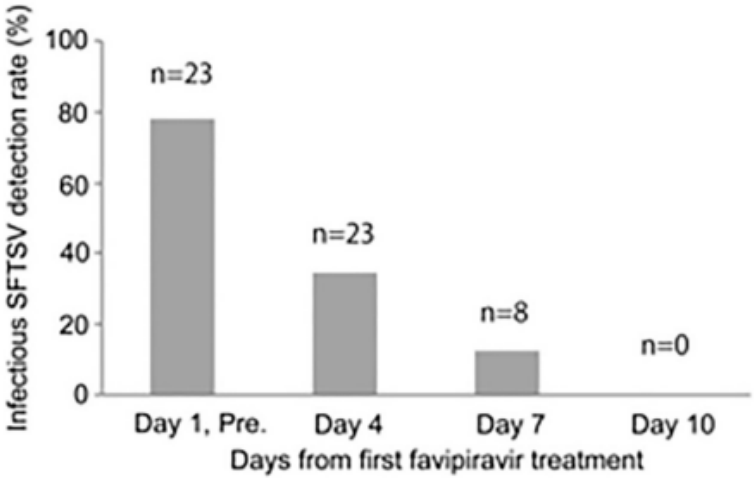
CI = confidence interval

(3) ウイルス分離率

ウイルス検査時期ごとの SFTSV 分離率を図 2.7.6.10-4 に示した。

ウイルス分離率は経日的に低下した。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。

図 2.7.6.10-4 SFTSV の分離率



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

(4)　ウイルス量 (ウイルスゲノム量)

患者全体，生存例及び死亡例ごとの平均ウイルスゲノム量の推移を図 2.7.6.10-5 に，死亡例個々及び生存例の平均ウイルスゲノム量の推移を図 2.7.6.10-6 に示した。

ウイルスゲノム量は患者全体及び生存例では経時的に減少した。しかし，死亡例でみられたその推移は生存例とは明らかに異なっていた。

図 2.7.6.10-5 患者全体，生存例及び死亡例ごとの平均ウイルスゲノム量の推移

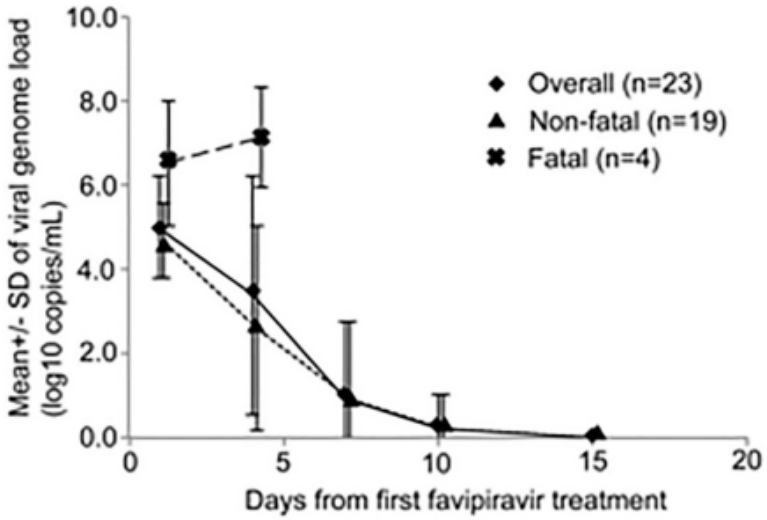
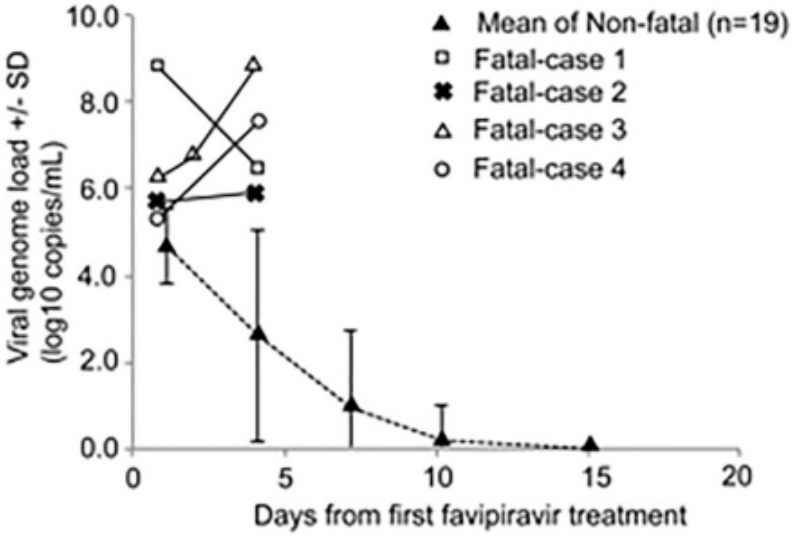


図 2.7.6.10-6 死亡例個々及び生存例の平均ウイルスゲノム量の推移



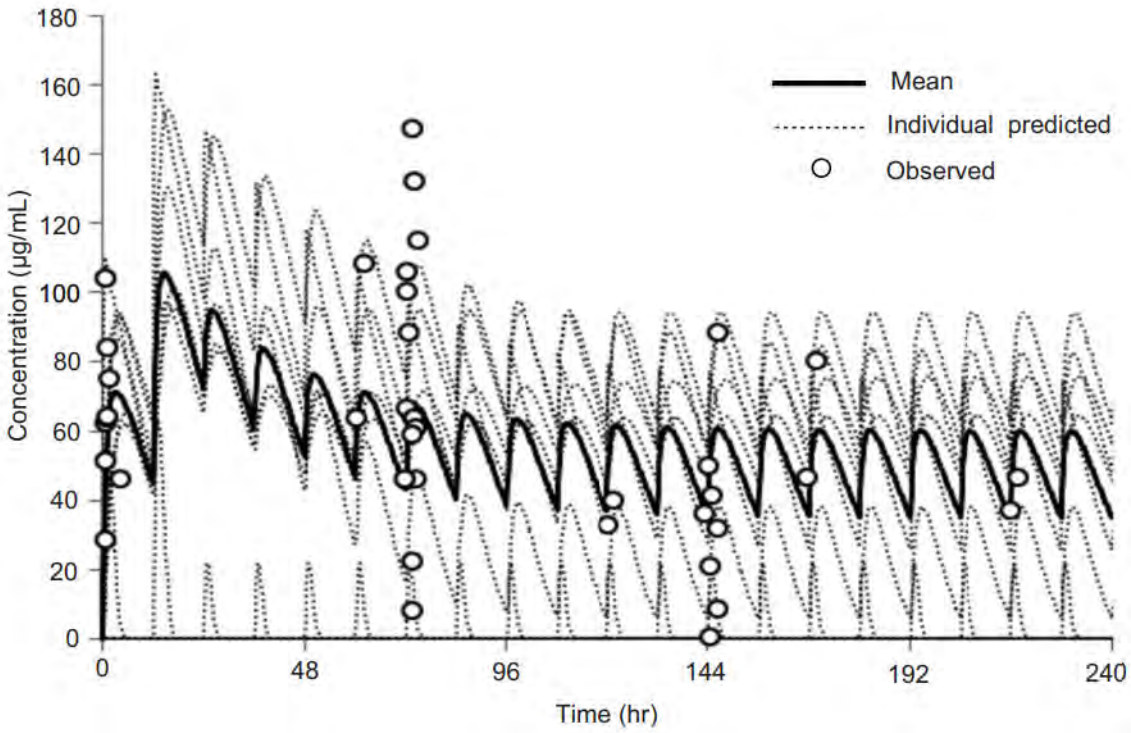
2.7.6.10.2.3　薬物動態の評価

(1)　SFTS 患者での血漿中濃度推移

SFTS 患者のファビピラビルの血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-7 に示した。

薬物動態解析は，第 1 期に組み入れた 12 名中，7 名の生存患者の検体を用いて行った。定常状態到達後のファビピラビルのトラフ及びピークの平均血漿中濃度は，PPK モデルを用いた検討により，それぞれ約 40 μg/mL 及び 60 μg/mL で推移すると推定した。

図 2.7.6.10-7 ファビピラビルを経口投与した SFTS 患者のファビピラビルの血漿中濃度推移



ファビピラビルの平均血漿中濃度を実線で，個々の患者の推定血漿中濃度を点線で示した。また，○印により，検体を採取した時点での個々の患者の血漿中濃度を示した。

2.7.6.10.2.4　安全性の評価

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.10-4 に示した。

有害事象及び副作用の発現率は，それぞれ 87.0% (20/23 名) 及び 56.5% (13/23 名) であった。重篤な有害事象は 4 名に認められ，重篤な副作用は死亡及び痙攣であった。また，投与中止に至った有害事象は死亡した 4 名に認められた。20%以上に発現した有害事象は，肝機能異常及び不眠症であった。

表 2.7.6.10-4 有害事象及び副作用の要約

分類	有効性解析対象集団 (N=23)		
	n	%	95% CI
あらゆる有害事象	20	87.0	66.4, 97.2
Grade 1	14	60.9	38.5, 80.3
Grade 2	7	30.4	13.2, 52.9
Grade 3	7	30.4	13.2, 52.9
重篤な有害事象	4	17.4	5.0, 38.8
あらゆる副作用	13	56.5	34.5, 76.8
Grade 1	8	34.8	16.4, 57.3
Grade 2	6	26.1	10.2, 48.4
Grade 3	2	8.7	1.1, 28.0
重篤な副作用 [a]	1	4.3	0.1, 21.9
投与中止に至った有害事象 (HLGT/PT)	4	17.4	5.0, 38.8
致命的転帰	2	8.7	1.1, 28.0
死亡	2	8.7	1.1, 28.0
全身障害 NEC	1	4.3	0.1, 21.9
状態悪化	1	4.3	0.1, 21.9
肝および肝胆道系障害	2	8.7	1.1, 28.0
肝機能異常	2	8.7	1.1, 28.0
腎障害 (腎症を除く)	1	4.3	0.1, 21.9
急性腎障害	1	4.3	0.1, 21.9
20%以上発現した有害事象 (HLGT/PT)			
表皮および皮膚異常	6	26.1	10.2, 48.4
紅斑	2	8.7	1.1, 28.0
全身紅斑	1	4.3	0.1, 21.9
そう痒症	1	4.3	0.1, 21.9
発疹	3	13	2.8, 33.6
肝および肝胆道系障害	8	34.8	16.4, 57.3
肝機能異常	5	21.7	7.5, 43.7
高ビリルビン血症	2	8.7	1.1, 28.0
肝障害	1	4.3	0.1, 21.9
睡眠障害	5	21.7	7.5, 43.7
不眠症	5	21.7	7.5, 43.7

[a] 痙攣発作

N, n = number, CI = confidence interval, HLGT = High Level Group Term, PT = Preferred Term, NEC = Not Elsewhere Classified.

2.7.6.10.2.5　まとめ

本研究は, 時期をずらしたほぼ同一計画の 2 研究 (第 1 期及び第 2 期) として実施され, 1 報に纏めて文献化された。公表された文献の考察に従い，以下を記載した。

SFTS は届出が必要な感染症に指定されているため，感染症法の規定により，医師は 24 時間以内に NIID に届け出る必要がある。第 1 期の研究期間中 (2016 年 4 月～同年 12 月) 及び第 2 期の研究期間中 (2017 年 9 月～2018 年 7 月) に NIID に報告された SFTS 患者数はそれぞれ 55 名及び 69 名であり，これらを合計した 124 名には日本で SFTS と診断された患者のほとんどが含まれている。よって，研究期間中に NIID に報告された SFTS 患者全体の 18.5% (23/124 名) が本研究に登録され，ファビピラビルによる治療を受けたと考えられた。

ファビピラビルは宿主細胞のキナーゼにより，リン酸化代謝物 [ファビピラビルリボシル一リン酸体 (ファビピラビル-RMP) 及びファビピラビルリボシル三リン酸体 (ファビピラビル-RTP)] に変換され, ファビピラビル-RTP は種々の RNA ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの活性を阻害する。本研究での致死率 (17.4%) は，日本の既報 (31%[1] 及び 27%[2]) よりも低い。一方，リバビリンの有効性は不十分で限定的であった。

死亡例と生存例で，患者の人口統計学的データ及び他のベースライン時の特性での高血圧症合併及び併用療法での人工呼吸器を用いた呼吸補助以外で有意差はみられなかった。死亡例と生存例そのものの例数は少なかったが，ウイルスゲノム量の差は投与開始時点にて明らかであった (図 2.7.6.10-5)。更に，死亡例では生存例に比べて人工呼吸器による呼吸補助を受けている患者が多かった。これらは，血中ウイルス量が高いほど予後不良の強力な危険因子となることを示した，リバビリン療法を検討した報告[3] と一致している。日本で SFTSV 量と転帰との関連を検討した先行試験で，SFTSV ゲノム量が 1×10^5 copies/mL 以上の患者及び 1×10^5 copies/mL 未満の患者の致死率は，それぞれ 56% (14/25 名) 及び 8% (1/12 名) であった[4]。本邦における先行試験の結果と比較して本研究での致死率が低かったことは，ファビピラビルの投与により得られた可能性があり，ファビピラビルによる治療の有効性が示唆された。ただし，本研究の結果を，これらの先行試験の結果と単純に比較すべきではない。ファビピラビルが SFTS 患者の致死率を低下させることができるかどうかを結論付けるには，本研究で用いた非対照デザインでは限界がある。しかしながら，ファビピラビルによる治療は，SFTS 患者の致死率低下の可能性だけでなく，罹患率の低下をも示す可能性がある。SFTSV は潜伏期及び感染初期より増殖するため，ファビピラビル治療が疾患の初期段階で早期に開始されれば，その治療効果はより高くなるであろうことから，できるだけ早期に投薬を開始すべきと考えられた。

健康成人にファビピラビルを 1 日目に 1600 mg を 2 回, 以降 600 mg を 1 日 2 回 4 日間経口投与した際のファビピラビルのピーク濃度は，約 65 μg/mL であったと，新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症を適応とした添付文書に記されている。SFTS 患者にはインフルエンザウイルス感染症患者よりも高用量のファビピラビルを処方すべきであることが示唆された。本研究で用いた SFTS 患者に対するファビピラビルの投与量は許容範囲内にあったと考えられるが, SFTS 患者でのファビピラビルの薬物動態データは寡少であるため, 更なる研究が必要である。SFTS 患者には血便や血性嘔吐などの消化管症状が知られており, 中枢神経系の症状や消化器症状の頻度が高いことを考慮すると，ファビピラビルは静脈内投与が好ましいとも考えられた。

有害事象として肝機能異常の頻度が高く，その改善の遅れが観察されたことは，ファビピラビルの使用を考慮する上での留意点となる。SFTS 患者では肝障害の合併頻度が高いため，これが単にファビピラビルの副作用であるかどうかは明確でない。

日本の SFTS の致死率は，ファビピラビルによる治療により約 10%低下する可能性がある。また，その治療の可能性については，38 歳及び 48 歳の男性 SFTS 患者が，それぞれ発症後 4 日目及び 11 日目よりファビピラビルの投与を受け，ともに生存したとの症例報告もある[5)]。本研究ではファビピラビルの治療を受けた患者数に限りがあるため，臨床転帰に対するファビピラビルの効果を確認するためには，症例数の多い比較試験が必要である。本研究は，ファビピラビルが SFTS 患者の治療に有効な薬剤である可能性を示唆した。

1) 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
2) Kobayashi Y, Kato H, Yamagishi T, Shimada T, Matsui T, Yoshikawa T, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan, 2013-2017. Emerg Infect Dis. 2020;26(4):692-9. doi: 10.3201/eid2604.191011
3) Li H, Lu QB, Xing B, Zhang SF, Kiu K, Du J, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-17: a prospective observational study. Lancet Infect Dis. 2018;18:1127-37. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30293-7
4) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, et al. Sensitive and specific PCR systems for detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains and prediction of patient survival based on viral load. J Clin Microbiol. 2014;52:3325-33. doi: 10.1128/JCM.00742-14
5) Song R, Chen Z, Li W. Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) treated with a novel antiviral medication, favipiravir (T-705). Infection. 2020;48:295-8. doi: 10.1007/s15010-019-01364-9