

新型インフルエンザ対策に関する小委員会 第5回医療・医薬品作業班会議で頂いた質問事項  
に対するご回答

富山化学工業株式会社

1) 重症化が懸念される患者セグメントに対するワクチン接種の有無の影響に関して

下記の表に示しましたように、①投与前のウイルス力価が高く、かつ症状スコアが高い患者、②投与前のウイルス力価が高く、かつ治療開始が遅い患者、及び③症状スコアが高く、かつ治療開始が遅い患者、いずれにつきましてもワクチン接種の有無に関しましてファビピラビル群とプラセボ群との間で有意な差 (Fisher の直接確率による検定, Unknown は含めず) を認めませんでした。

① 投与前のウイルス力価が高く、かつ症状スコアが高い患者

log10(TCID50) > Q3 and Total Symptom Score at Enrollment > Q3	Vaccine			
	Yes	No	Unknown	p value*
Favipiravir	6	45	2	0.7035
Placebo	2	28	0	

② 投与前のウイルス力価が高く、かつ治療開始が遅い患者

log10(TCID50) > Q3 and Time from symptom Onset to First > Q3	Vaccine			
	Yes	No	Unknown	p value
Favipiravir	3	38	0	0.1605
Placebo	6	25	2	

③ 症状スコアが高く、かつ治療開始が遅い患者

Total Symptom Score at Enrollment > Q3 and Time from symptom Onset to First > Q3	Vaccine			
	Yes	No	Unknown	p value
Favipiravir	8	38	2	0.7626
Placebo	6	22	0	

次に重症化が懸念される患者セグメントに対して Cox モデルにワクチン接種の有無を共変量に含めた調整済みのハザード比を算出致しましたが、以下に示しましたように、ハザード比の大きな変化を認めることはありませんでした。

① 投与前のウイルス力価が高く、かつ症状スコアが高い患者

log10(TCID50) > Q3 and Total Symptom Score at Enrollment > Q3	調整前のハザード比	調整後のハザード比
		1.548

② 投与前のウイルス力価が高く、かつ治療開始が遅い患者

log10(TCID50) > Q3 and Total Symptom Score at Enrollment > Q3	調整前のハザード比	調整後のハザード比
	2.041	2.105

③ 症状スコアが高く、かつ治療開始が遅い患者

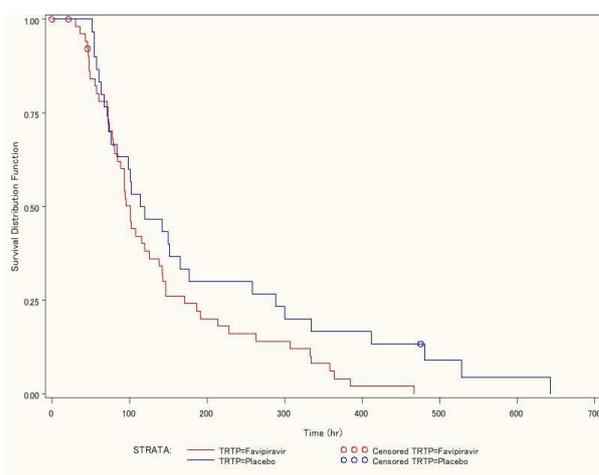
log10(TCID50) > Q3 and Total Symptom Score at Enrollment > Q3	調整前のハザード比	調整後のハザード比
	1.825	1.880

また、重症化が懸念される患者セグメントのうち、ワクチン接種なしの患者の6症状及び発熱が改善するまでの期間の Kaplan-Meire 図を以下に示します。左側の図が第5回医療・医薬品作業班会議で示しました該当する患者セグメント全体、右側の図がワクチン接種なしの患者のみの Kaplan-Meire 図となります。

(図中の赤い線がファビピラビル、青い線がプラセボを示します。以下、同様)

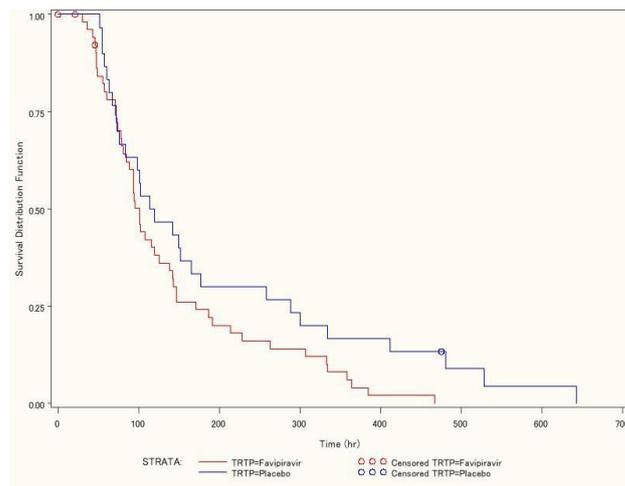
① 投与前のウイルス力価が高く、かつ症状スコアが高い患者

《患者全体》



	プラセボ (N=30)	ファビピラビル (N=53)
罹病期間中央値 (時間)	116.6	100.6
中央値の差 (時間)		-16.0
ハザード比の検定p 値*		0.076

《ワクチン接種なしの患者》

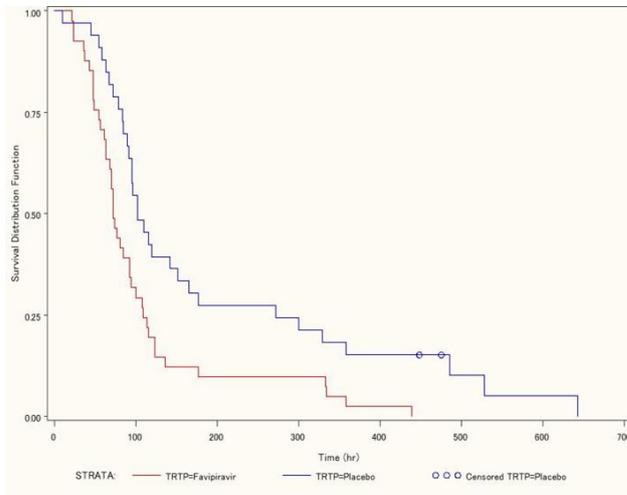


	プラセボ (N=28)	ファビピラビル (N=45)
罹病期間中央値 (時間)	116.6	100.6
中央値の差 (時間)		-16.0
ハザード比の検定p 値*		0.092

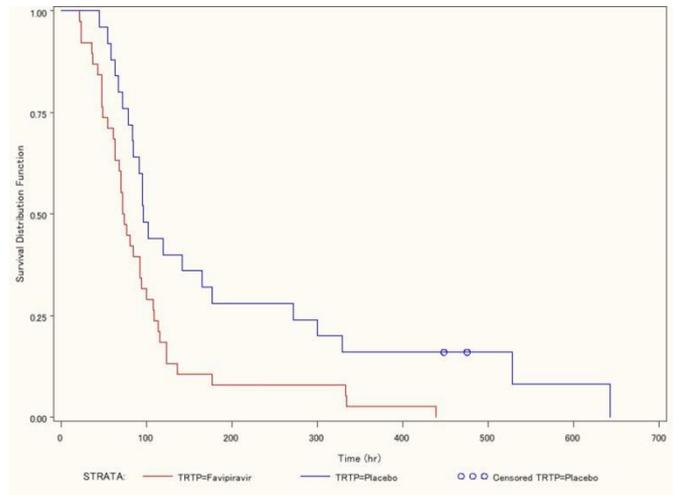
② 投与前のウイルス力価が高く、かつ治療開始が遅い患者

《患者全体》

《ワクチン接種なしの患者》



	プラセボ (N=33)	ファビピラビル (N=41)
罹病期間中央値 (時間)	102.3	72.3
中央値の差 (時間)		-30.0
ハザード比の検定p 値*		0.004

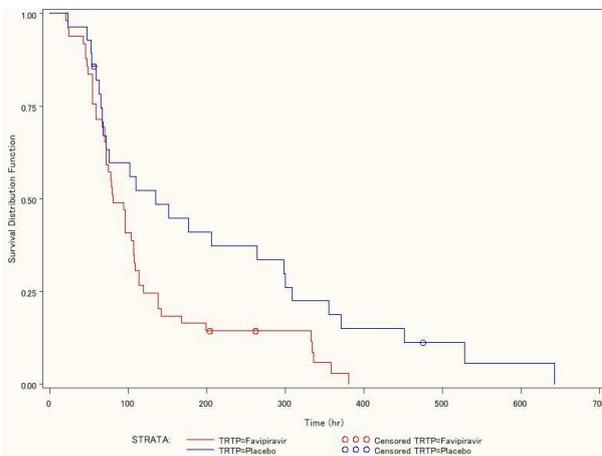


	プラセボ (N=25)	ファビピラビル (N=38)
罹病期間中央値 (時間)	95.7	72.9
中央値の差 (時間)		-22.8
ハザード比の検定p 値*		0.004

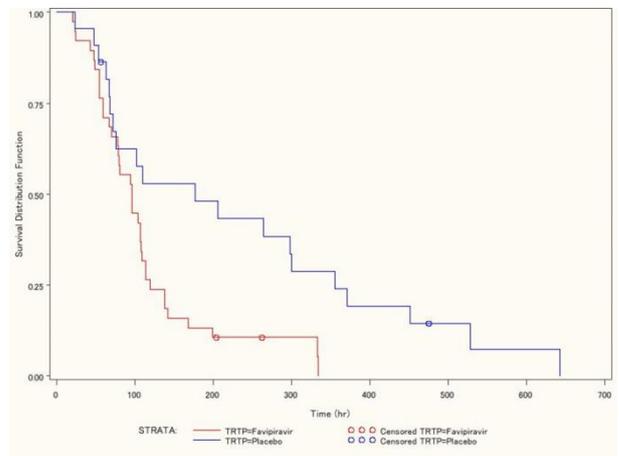
③ 症状スコアが高く、かつ治療開始が遅い患者

《患者全体》

《ワクチン接種なしの患者》



	プラセボ (N=28)	ファビピラビル (N=49)
罹病期間中央値 (時間)	135.4	80.5
中央値の差 (時間)		-54.9
ハザード比のp 値*		0.022



	プラセボ (N=22)	ファビピラビル (N=38)
罹病期間中央値 (時間)	176.5	96.0
中央値の差 (時間)		-80.5
ハザード比のp 値*		0.019

以上の結果から、ワクチン接種の有無が今回の結論に及ぼす影響は少ないものと考えます。

2) 細菌性二次感染の発現頻度に関して

US316 試験, US317 試験では, 下記に示しましたように細菌性二次感染の集計対象として抗菌剤を投与した呼吸器感染症を対象としており, 咽頭痛や中耳炎などの上気道感染症も含めた発現頻度を集計しておりました。

《総括報告書より抜粋》

**Assessment of Secondary Respiratory Tract Infections Leading to a Prescription for Antibiotic Therapy.**

To determine the incidence of any secondary respiratory tract infection requiring a prescription for antibiotic therapy, the Sponsor's Pharmacovigilance physician, who was blinded to subjects' treatment assignments, reviewed entries on the AE pages of the eCRF for the following MedDRA Preferred Terms (PTs): acute sinusitis, bronchitis, cough, ear congestion, ear pain, lower respiratory tract infection, nasopharyngitis, otitis media, pharyngitis bacterial, pneumonia, respiratory tract congestion, respiratory tract infection bacterial, sinus congestion, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis, and upper respiratory tract infection bacterial.

今回, ファビピラビルの特徴から考えられる重症化の抑制を考慮し, 対象を肺炎及び下気道感染症に絞って集計した結果, 有意な差が得られることが確認できました。その結果を以下に示します。

**US316/317 試験(併合) 肺炎及び下気道感染症の発現頻度 (ランダム化されたすべての患者)**

	プラセボ N=710	ファビピラビル N=1289
発現件数	8 (1.1%)	3 (0.2%)
検定 (p-値)		0.021
オッズ比 (95% 信頼区間)		4.88 (1.17-28.68)

**US316/317 試験(併合) 肺炎及び下気道感染症の発現頻度 (PCR 陽性患者)**

	プラセボ N=491	ファビピラビル N=827
発現件数	5 (1.0%)	0 (0%)
検定 (p-値)		0.007
オッズ比 (95% 信頼区間)		-

上段の表はランダム化されたすべての患者が対象となっており, この中にはインフルエンザウイルスが確認されていない患者, すなわちインフルエンザ様疾患としてファビピラビルが奏功しない患者も含まれておりますが, 有意な差を示しております。

一方, 下段の表は PCR 陽性患者のみ, すなわちインフルエンザ確定患者としてファビピラビルが奏功する患者となりますが, この患者層にはファビピラビル投与後に肺炎及び下気道感染症を認めることはありませんでした。

これまで国内で実施した試験でもファビピラビル投与後に肺炎を認めたのは第2相試験での低用量群（1日目、2日目は400 mgを2回、3日目から5日目は400 mgを1回、計2.8g）の1例のみであり、申請時の用法・用量（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、計4.8g）では認めておりません。

国内第2相，第3相試験時の呼吸器系合併症発現率

試験名		JP205			JP313	312	
治験薬		低用量	高用量	対照	申請用量	申請用量	対照
全体	被験者数	52	55	54	16	378	380
肺炎	発現被験者数	1	0	1	0	0	1
	発現率 (%)	1.9	-	1.9	-	-	0.3
	抗菌薬使用あり/なし	1/0	-	1/0	-	-	1/0
気管支炎	発現被験者数	1	1	2	0	5	7
	発現率 (%)	1.9	1.8	3.7	-	1.3	1.8
	抗菌薬使用あり/なし	1/0	1/0	2/0	-	4/1	6/1
副鼻腔炎	発現被験者数	0	0	1	0	4	1
	発現率 (%)	-	-	1.9	-	1.1	0.3
	抗菌薬使用あり/なし	-	-	1/0	-	1/3	1/0
中耳炎	発現被験者数	0	0	1	0	0	0
	発現率 (%)	-	-	1.9	-	-	-
	抗菌薬使用あり/なし	-	-	1/0	-	-	-

P205: 用量反応性試験, JP313: 患者薬物動態試験, 312: 比較試験

低用量: ファビピラビルを1日目から2日目は1回400 mgを1日2回, 3日目から5日目は400 mgを1日1回

高用量: ファビピラビルを1日目は1回600 mgを2回, 2日目から5日目は600 mgを1日1回

申請用法・用量: 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

対照: オセルタミビルリン酸塩 75mgを1日2回5日間

(アビガン錠 200mg 申請資料 CTD2.7.3 表 2.7.3.3-9 より引用)

以上の結果から、ファビピラビル投与によって予後に影響の大きい肺炎の二次感染が生じる可能性は極めて低く、インフルエンザの重症化抑制にファビピラビルが寄与することを示唆するものと考えております。

以上