

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
分担研究年度終了報告書

抗ウイルス薬・ワクチン

研究分担者 西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 クリミア・コンゴ出血熱に類似する感染症、重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) に対するファビピラビルによる治療効果に関する二つの報告をまとめた。これまでエボラウイルス病に対するレムデシビルや抗体製剤による治療効果が報告されてきたが、ウイルス性出血熱に含まれる SFTS に対する抗ウイルス薬の効果が調べられたものとしては、エボラウイルス病に阿智する抗ウイルス薬による効果の報告に続くものと考えられる。日本においてなされた研究では、詳細な疫学研究で得られた SFTS 患者の致命率が約 30% であるところ、SFTS 患者 23 人にファビピラビルを投与することで、致命率が約 10% 低下した。また、中国で実施された研究では、74 人の患者にファビピラビルを投与することで致命率が 9.5% となり、73 人の SFTS 患者からなるコントロールのそれは 18.3% であった。ともにファビピラビルには SFTS 患者に対する治療効果が認められることを示唆している。

本年度も 2019 年 12 月に中国武漢で発生した新規ウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) の特徴と抗ウイルス薬治療法について文献を調べ、本研究班で作成した「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の診療の手引き」の抗ウイルス薬の項を担当した。

A. 研究目的

一類感染症 (EVD, マールブルグ病, クリミア・コンゴ出血熱, ラッサ熱, 南米出血熱) に対する抗ウイルス薬やワクチン開発に関する情報を収集し、国内で一類感染症患者が発生した際に適切に対応するための基盤を整備することが本研究の目的である。

2020 年 1 月には日本で COVID-19 流行が発生し、現時点でも COVID-19 対策がなされている。今年度は 2021~22 年に報告された、重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) に対する抗ウイルス薬、ファビピラビルの治療効果に関する論文報告を精査した。SFTS は、1 類感染症に分類されるクリミア・コンゴ出血熱に類似する感染症であり、SFTS 患者

に対するファビピラビル治療効果は、1 類感染症に対する治療法を評価する上で参考になる。

B. 研究方法

1) 抗ウイルス薬に関する研究成果の評価

2020 から 21 年に SFTS 患者に対するファビピラビル治療法の効果を調べた臨床研究成績が 2 報発表された。一つは日本で実施された筆者らによる報告 (Suemori K, 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 TNDs 15(2):e0009103, 2021) と中国で実施された研究 (Li Hao, et al. Clinical effect and antiviral mechanism of T-705 in treating

severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Sigal Transduct Target Ther* 6:145. doi:10.1038/s41392-021-00541-3) の、二つの論文を精査比較した。

2) COVID-19流行対策への貢献

2019年12月に中国武漢で発生した新規ウイルス(SARS-CoV-2)による感染症(COVID-19)の特徴と抗ウイルス薬治療法について文献を調べ、本研究班で作成した「新型コロナウイルス感染症COVID-19の診療の手引き」の抗ウイルス薬の項の改訂を担当した。

【倫理面への配慮】

特に倫理的に配慮する事項はない。

C. 研究結果

1) 抗ウイルス薬に関する研究成果の評価

報告 (Suemori K, 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* 15(2):e0009103, 2021) では、治療開始日には 1800mg のファビピラビルを 2 回経口投与し、翌日から 800mg を 2 回経口投与する治療がなされた。治療開始 28 日目の致命率を、治療効果を調べるための指標とした。考察の上で比較対照として、日本で実施された SFTS に関する疫学研究 (Kato H, et al.

Epidemiology and clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan, 2013-2014. PLoS One 11(10):e016 と Kobayashi Y, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis* 26(4): 292-699,

2020) が選ばれている。本論文の成績では治療群では治療開始 28 日目の致命率が 17.3% で、Kato H らの疫学調査による致命率は 30%，Kobayashi Y らによるそれは 27% と、約 10% の致命率の低下が期待されるとする成績であった。

一方、中国で実施された研究では、150 人の患者が当該研究に参加し、74 人の SFTS 患者からなる治療群と 71 人のファビピラビル治療を受けていない非治療群とでファビピラビル治療の効果が評価された。治療群と対照群の各種因子には大きな差は認められていない。ファビピラビル投与方法は、治療開始日に 1800mg を 2 回経口投与し、翌日から 1000mg を、1 日 1 回経口投与を最低 5 日間投与、または、SFTS ウイルスゲノムが陰性になるまで投与する方法がとられている。治療群の致命率は 9.5% (74 人中 7 人が死亡)、対照群のそれは 18.3% (71 人中 13 人が死亡) であった。

2) COVID-19 流行対策への貢献

「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の診療の手引き」の抗ウイルス薬の項の執筆および改訂を担当した。

D. 考察

SFTS 患者に対するファビピラビル治療効果が調べられた学術論文が 2 報、相次いで発表された。新規ウイルス感染症として発見された SFTS は、クリミア・コンゴ出血熱の原因ウイルスであるクリミア・コンゴ出血熱ウイルスと同じ科に分類されるウイルスによる感染症である。SFTS は同じブニヤウイルス科に分類されるウイルスによる感染症であるだけでなく、ダニ媒介感染症であること、致命率の高い感染症であること、病態が類似して

いることから、クリミア・コンゴ出血熱に多くの性質が類似している。

本研究では、SFTSに対するファビピラビルの治療効果を調べた。これまでファビピラビルには、エボラウイルス、マールブルグウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ラッサウイルス等、1類感染症の原因となるウイルスに対しても抗ウイルス活性を示すことが報告されている。さらにエボラウイルスによるエボラウイルス病に対して効果的であることが報告されている。PLoS Med (13(3):e1001967,) に発表された論文ではファビピラビルに EVD 患者に対する治療効果が認められたとする明確な根拠は示されなかったが、Clin Infect Dis (63(10):1288-1294, 2016) に発表された論文では、致命率の低下や死亡例においても死亡までの期間が長くなるなど、治療効果が認められたとされている。

以上の成績より、ファビピラビルは SFTS やエボラウイルス病に対し治療効果が期待できることが示唆される。ウイルス性出血熱の治療において、医療従事者の感染事例の報告がなされている。医療従事者の感染のリスクがある場合には、ファビピラビルの早期投与が望まれる。

E. 結論

ファビピラビルは SFTS 患者に対して有効な抗ウイルス薬であることが示唆される論文が発表された。1類感染症患者の治療に対する有効性も期待される。また、1類感染症患者の治療にあたる医療従事者が、例えば針刺し事故を起こしたような場合にはファビピラビルの予防投与が有効である可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi Y, Kato H, Yamagishi T, Shimada

T, Matsui T, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Morikawa S, Hasegawa H, Saijo M, Oishi K; SFTS Epidemiological Research Group Japan. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis.* 26(4):692-699, 2020. doi: 10.3201/eid2604.191011.

- 2) Oluwayelu D, Afrough B, Adebisi A, Varghese A, Eun-Sil P, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, Neumann E, Morikawa S, Hewson R, Tomori O. Prevalence of Antibodies to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ruminants, Nigeria, 2015. *Emerg Infect Dis.* 26(4):744-747, 2020.
- 3) Takayama-Ito M, Saijo M. Antiviral drugs against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Front Microbiol.* 11:150, 2020. doi: 10.3389/fmicb.2020.00150.
- 4) Suemori K, Saijo M, Yamanaka A, Himeji D, Kawamura M, Haku T, Hidaka M, Kamikokuryo C, Kakihana Y, Azuma T, Takenaka K, Takahashi T, Furumoto A, Ishimaru T, Ishida M, Kaneko M, Kadowaki N, Ikeda K, Sakabe S, Taniguchi T, Ohge H, Kurosu T, Yoshikawa T, Shimojima M, Yasukawa M. 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.* 15(2):e0009103, 2021. doi: 10.1371/journal.pntd.0009103.
- 5) Tsuru M, Suzuki T, Murakami T, Matsui K, Maeda Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Shimada T, Hasegawa H, Maeda K,

Morikawa S, Saijo M. Pathological characteristics of a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) infected with SFTS virus through a sick cat's Bite. *Viruses.* 13(2):204, 2021. doi: 10.3390/v13020204.

6) Yoshikawa T, Taniguchi S, Kato H, Iwata-Yoshikawa N, Tani H, Kurosu T, Fujii H, Omura N, Shibamura M, Watanabe S, Egawa K, Inagaki T, Sugimoto S, Phanthanawiboon S, Harada S, Yamada S, Fukushi S, Morikawa S, Nagata N, Shimojima M, Saijo M. A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS Pathog.* 17(2):e1008859, 2021. doi: 10.1371/journal.ppat.1008859.

7) 西條政幸. 災害医療 2020 – 大規模イベント, テロ対応を含めて. サーベイランスの強化(感染症対策) *日本医師会雑誌* 149 (増刊号) :244-255, 2020.

8) 西條政幸. 話題のくすり レムデシビル. *日本病院薬剤師会雑誌* 57:108-113, 2021.

9) 加藤博史, 西條政幸. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の検査体制. *医学のあゆみ* 276(1):14-19, 2021.

10) 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. *臨床検査* 65:170-175, 2021.

2. 学会発表

1) 西條政幸. 哺乳動物と SFTS のリスクについて: ペットとしてのネコやイヌからの感染リスクと治療・予防法開発. 第 69 回日本感染症学会東日本地方会 第 67 回日本化学療法学会 合同学会, 東京, 2020 年 10 月

3) 西條政幸. エボラウイルス病: 動物から人へ、時々起こる感染症. 日本学術会議シンポジウム, 「One health : 新興・再興感染症 動物から人へ, 生態系が産み出す感染症」, WEB 開催, 2020 年 11 月

物の共通感染症研究会, 東京 (Web 開催), 2020 年 10 月

4) 西條政幸. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし