

アビガン[®]錠 200mg

本日のご説明内容

項目	頁
1. 背景	3 ~
- 承認内容等	4 ~
2. 有効性および安全性	8 ~
- 米国第3相試験成績 - 季節性インフルエンザ患者に対する成績 -	11 ~
- ファビピラビルの安全性について	26 ~
- 薬物相互作用及び特殊集団への投与	35 ~
- インフルエンザウイルス感染に対するファビピラビルの位置づけ	43 ~
3. 抗ウイルス活性	55 ~
- 既販薬耐性ウイルスに対する効果 (CDC、感染研 実施)	61 ~
- 既販薬耐性ウイルスに対するマウス感染試験 (東大医科研 実施)	71 ~
- US P3試験(US316、US317)でのウイルス感受性と効果	75 ~

1. 背景

【効能又は効果】

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。）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は、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新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。
2. 本剤は細菌感染症には効果がない（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。
3. 小児等に対する投与経験はない（「7. 小児等への投与」の項参照）。

背景： 2013年にインフルエンザA (H7N9) が散見され、流行の拡大が懸念されたことを踏まえ、ファビピラビルは緊急措置として2014年3月に承認された。

【用法及び用量】

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間とすること。

背景:

- 米国でプラセボを対照とした追加用量設定試験 (US213試験) を実施した。その結果、1日目は1回1800 mgを2回、2日目から5日目は1回800 mgを1日2回 (1800/800 mg 1日2回 [BID]) 投与により、インフルエンザ主要症状罹病期間でプラセボに対して有意差を示した。
- 米国人と日本人では薬物動態が異なる。これまでに、日本人に、承認用法・用量である「1日目は1回1600 mgを2回、2日目から5日目は1回600 mgを1日2回 [1600/600 mg 1日2回 (BID)]」を投与した際の血漿中薬物濃度は、米国での1800/800 mg BIDと同様であることを確認した。

1.背景 – 承認条件(承認時)

1. 我が国において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、終了後速やかに、かつ、製造販売の承認を受けた日から1年を経過する日までに、試験成績及び解析結果を提出すること。【条件解除:2015年1月】
2. 通常のインフルエンザウイルス感染症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 1及び2の試験成績及び解析結果を提出し、それに応じた措置がなされるまでの期間は、厚生労働大臣の要請がない限りは、製造等を行わないこと。
4. 製造販売する際には、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。
5. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

海外に於けるインフルエンザウイルスに対する開発状況

地域	開発ステータス(適応症)
米国	第3相試験終了 国防総省と協議し申請準備中(Uncomplicated Influenza)
欧州	米国第3相試験に基づき申請検討中(Uncomplicated Influenza)
台湾	現地企業が日本での承認に基づき申請準備中 (新型・再興型インフルエンザ)

2. 有効性および安全性

有効性および安全性の概要

- 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するアビガン錠200mg (ファビピラビル) の特徴は、殺ウイルス的な作用に基づく増殖抑制効果にある。
- その特徴はウイルス曝露量の多い (ウイルス力価の高い) 患者層で顕著に示される。
- このことを反映して、重症化する可能性のある、高いウイルス曝露を有し、症状程度の重いあるいは治療開始が遅れた患者の症状改善に特に高い有益性を示している。
- 安全性に関しては、尿酸値の上昇を認めるものの、それを除けば有害事象、副作用とも、プラセボと比べて発現頻度および程度は変わらない。
- 1000人以上に投与した米国試験の成績でも重篤な副作用を認めることはなく、禁忌となっている妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与を除き、その安全性プロファイルは確立されたと判断している。
- 以上より、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症への将来的な備えとして、ファビピラビルは寄与するものと考え

用法・用量の定義

□ 米国第3相試験用法・用量（1800/800mg BID）

初日は1800mg × 2回、2日目以降は800mg × 2回（計5日間）、
総量10000mg

□ 承認用法・用量（1600/600mg BID）

初日は1600mg × 2回、2日目以降は600mg × 2回（計5日間）、
総量8000mg

□ 申請用法・用量（1200/400mg BID）

初日の1回目は1200mg、2回目は400mg、2日目以降は
400mg × 2回（計5日間）、総量4800mg

米国第3相試験成績

－ 季節性インフルエンザに対する成績 －

米国第3相試験について

- 米国第3相試験はアメリカ国防総省のBioDefense Therapeutics (BDTx*) によりUS\$205Millionの助成を受けて実施された。
- 米州、欧州、オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカにおいて、季節性インフルエンザの成人患者を約2,000症例収集した。

*BDTxは、米国におけるバイオディフェンスの対応能力の強化を目的とした、国防総省内のMedical Countermeasure System(MCS)のプロジェクトオフィスの一つ。
MCSは、既存または新興のバクテリア、ウイルス、または生物兵器に対抗しうる米国FDA承認の医薬品を開発している。

米国第3相試験の概要

- インフルエンザ6症状および熱が改善するまでの時間に関して、ファビピラビルはプラセボと比べてUS316試験では14.4時間、US317試験では6.1時間短縮させ、US316試験では有意な差を認めた。
- 体温が平熱に帰するまでの時間に関して、ファビピラビルはプラセボと比べて、US316試験では19.8時間、US317試験では11.5時間短縮させ、いずれも有意な差を認めた。
- ファビピラビルのウイルス増殖抑制効果は、投与開始翌日からプラセボに対して有意な差を認め、ウイルスカ価が定量下限未満となるまでの期間を1日以上短縮させた。また、その効果はウイルス型・亜型間で類似していた。
- ファビピラビル投与後の有害事象および副作用の発現頻度はプラセボと類似しており、最もみられた事象は胃腸障害であった。
- ファビピラビル投与後に発現した重篤な有害事象のうち、ファビピラビルとの因果関係を否定できない事象はなかった。
- 米国第3相試験の患者の血中濃度は、承認用法・用量投与時の日本人の血中濃度に類似しており、米国試験結果を日本人に外挿することは可能と判断した。

試験計画の概要

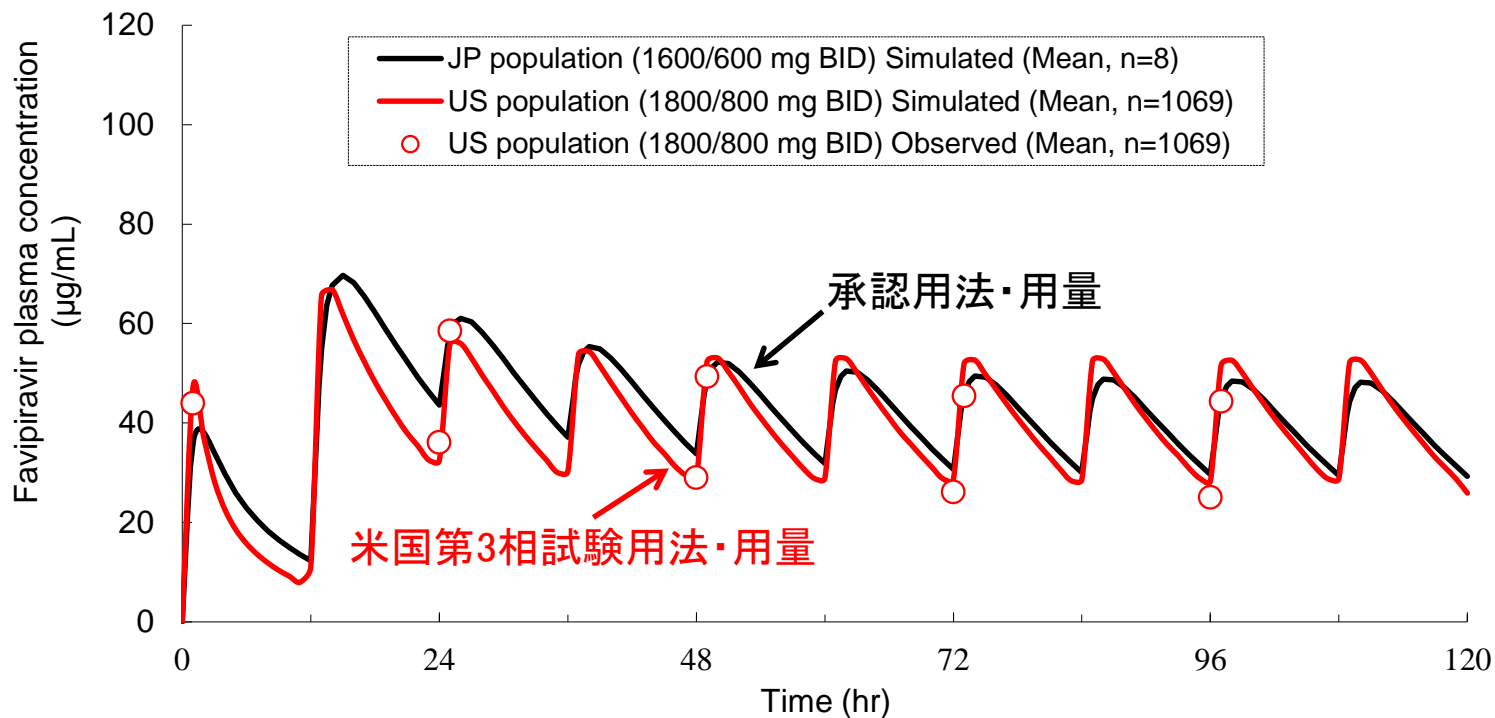
	US316試験	US317試験
デザイン	フェーズ3、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	
実施地域	北米、欧州、オセアニア、南アフリカ	北中南米
症例数	860例 (実薬:プラセボ=1:1) ※1	1164例 (実薬:プラセボ=3:1) ※1
対象疾患	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者 (成人)	
用法・用量	米国第3相試験用法・用量 (1800/800mg BID)	
主要評価項目	インフルエンザ6症状※2および熱が改善するまでの時間	
副次評価項目	各症状が改善するまでの時間、ウイルス力価、アセトアミノフェン使用量※3、安全性、PK、二次感染、日常生活への影響評価 (日常生活ができるまでの時間)	

※1:ランダム化された症例数

※2:咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感

※3:65歳未満の場合は口腔温が38.0°C以上、65歳以上の場合は口腔温が37.8°C以上の場合に限り、解熱目的でアセトアミノフェンの使用を認め、使用量は1000mg/回を6時間ごと、24時間以内に3000mgを超えないこととした。

米国第3相試験用法・用量と承認用法・用量の血中濃度比較



投与日	投与回数	経過時間 (hr)	日本人健康成人 (n=8)			国外インフルエンザ患者 (n=1069)		
			1600/600 mg BID			1800/800 mg BID		
			最高血中濃度 (µg/mL)	最低血中濃度 (µg/mL)	1日曝露量 (µg·hr/mL)	最高血中濃度 (µg/mL)	最低血中濃度 (µg/mL)	1日曝露量 (µg·hr/mL)
1日目	1回目	0	41.1±10.7	12.3±4.1	961.0±181.6	51.3±18.5	8.7±7.1	809.9±382.6
2日目	3回目	24	61.9±13.0	37.1±10.5	1164.1±279.3	60.0±28.1	30.1±23.0	1017.7±619.6
3日目	5回目	48	53.2±13.3	31.8±10.2	1026.5±277.4	56.2±28.1	28.4±23.2	973.2±624.2
4日目	7回目	72	50.5±13.0	30.0±9.9	980.9±270.0	55.8±28.3	28.2±23.5	969.3±631.1
5日目	9回目	96	49.5±12.7	29.4±9.6	964.7±264.7	55.7±28.5	28.1±23.6	984.0±655.7

日本人の血中濃度は米国試験患者の平均体重(81.5kg)で標準化

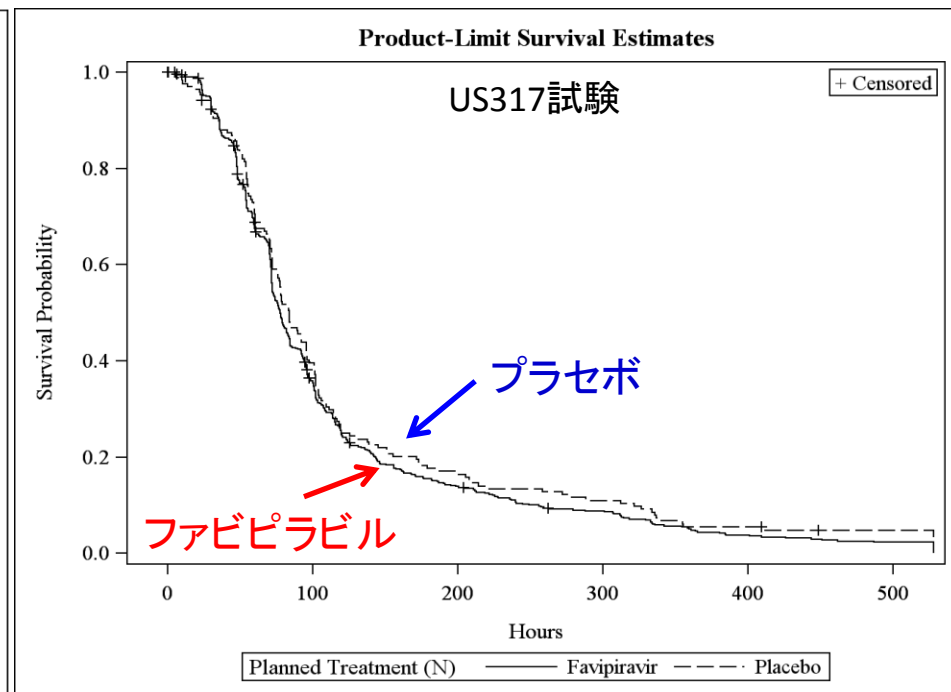
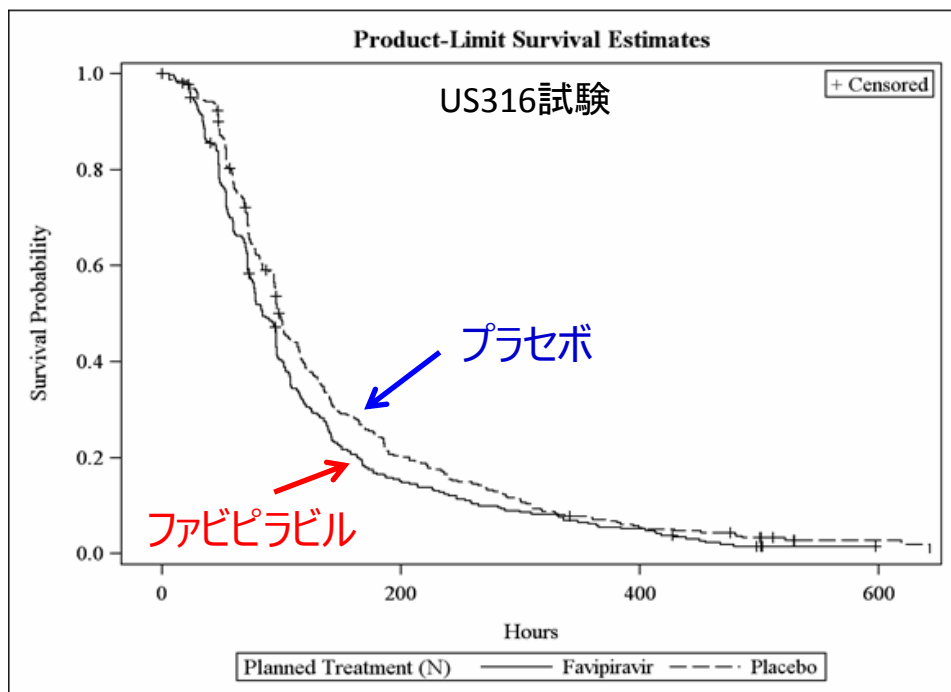
平均±標準偏差

主な患者背景

		US316試験 (PCR陽性例)		US317試験 (PCR陽性例)	
		プラセボ (n=322)	ファビピラビル (n=301)	プラセボ (n=169)	ファビピラビル (n=526)
ウイルス型/亜型 (PCR)					
A型	例数 (%)	281 (87.3)	263 (87.4)	130 (76.9)	399 (75.9)
A/H1N1(2009)	例数 (%)	38 (11.8)	23 (7.6)	57 (33.7)	159 (30.2)
A/H3N2	例数 (%)	237 (73.6)	235 (78.1)	67 (39.6)	224 (42.6)
B型	例数 (%)	38 (11.8)	34 (11.3)	37 (21.9)	124 (23.6)
発症から来院までの 時間 (時間)	平均 (標準偏差)	29.9 (10.61)	29.2 (10.52)	30.2 (10.15)	29.3 (10.72)
シーズン					
2013/14 北半球	例数 (%)	60 (18.6)	52 (17.3)	78 (46.2)	221 (42.0)
2014/15 北半球	例数 (%)	192 (59.6)	185 (61.5)	50 (29.6)	179 (34.0)
2014 南半球	例数 (%)			41 (24.3)	126 (24.0)
2014/15 南半球	例数 (%)	70 (21.7)	64 (21.3)		
実施地域					
Australia	例数 (%)	23 (7.1)	17 (5.6)		
Europe	例数 (%)	61 (18.9)	53 (17.6)		
Latin America	例数 (%)			49 (29.0)	142 (27.0)
North America	例数 (%)	191 (59.3)	184 (61.1)	120 (71.0)	384 (73.0)
South Africa	例数 (%)	47 (14.6)	47 (15.6)		

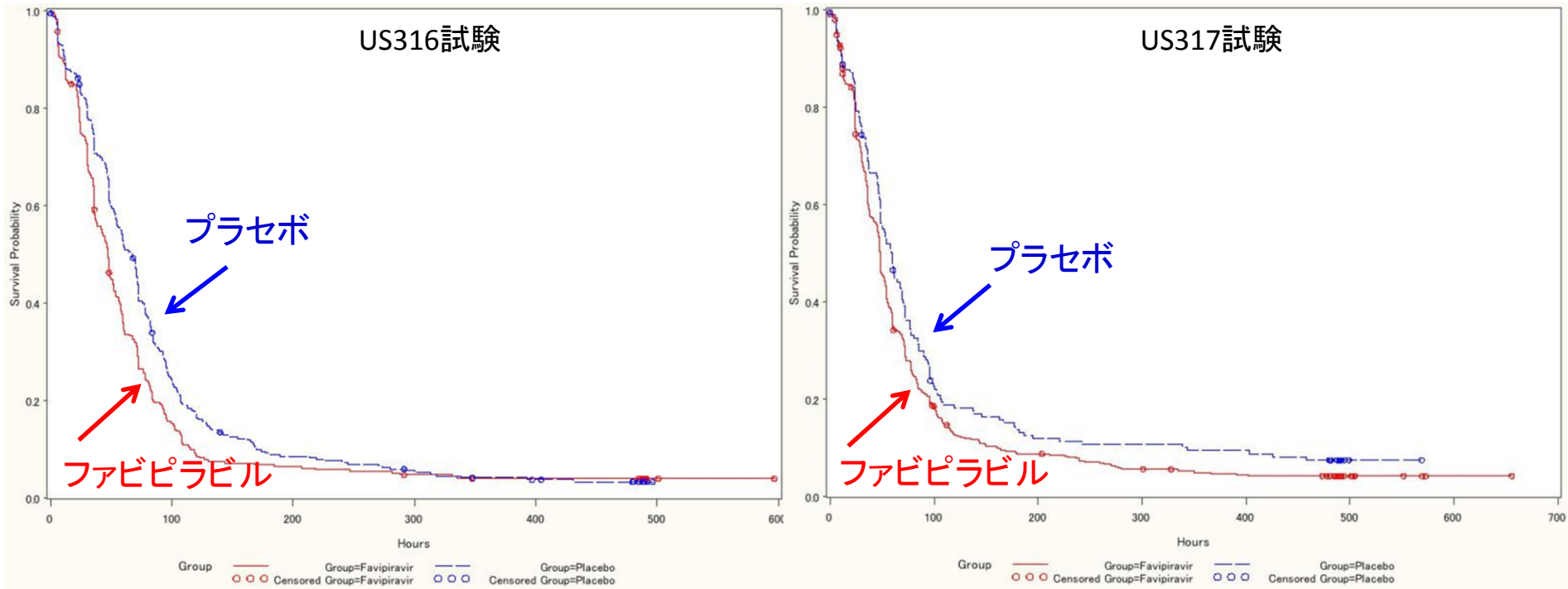
インフルエンザ6症状および熱が改善（体温が38°C未満）するまでの時間

試験名	US316試験 (n=623)		US317試験 (n=695)	
	プラセボ (N=322)	ファビピラビル (N=301)	プラセボ (N=169)	ファビピラビル (N=526)
罹病期間中央値 (時間)	98.6	84.2	83.9	77.8
中央値の差 (時間)		-14.4		-6.1
G-W検定 P 値		0.0036		0.3033



解熱時間(体温が37°C未満までに解熱する時間)

試験名	US316試験 (n=617)		US317試験 (n=689)	
	プラセボ (N=319)	ファビピラビル (N=298)	プラセボ (N=169)	ファビピラビル (N=520)
罹病期間中央値 (時間)	67.0	47.3	59.3	47.8
中央値の差		-19.8		-11.5
G-W検定 P 値		0.0001		0.0202



富山化学で算出

アセトアミノフェン使用量

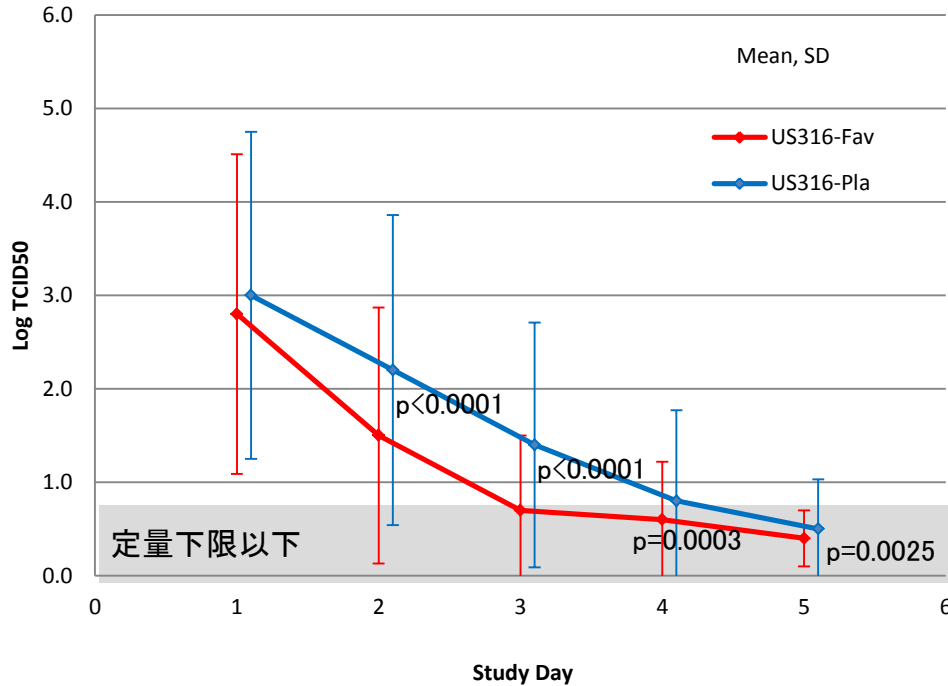
試験名	US316試験		US317試験	
	プラセボ	ファビピラビル	プラセボ	ファビピラビル
投与群				
例数	322	301	169	526
0 mg	98 (30.4%)	111(36.9%)	54 (32.0%)	176 (33.5%)
0 < - <1500 mg	61 (18.9%)	66 (21.9%)	34 (20.1%)	158 (30.0%)
1500 ≤ - <2500 mg	59 (18.3%)	52 (17.3%)	30 (17.8%)	76 (14.4%)
2500 ≤ - <3500 mg	29 (9.0%)	24 (8.0%)	20 (11.8%)	50 (9.5%)
3500 ≤ - <4500 mg	22 (6.8%)	14 (4.7%)	13 (7.7%)	26 (4.9%)
≥4500 mg	53 (16.5%)	34 (11.3%)	18 (10.7%)	40 (7.6%)
平均 ± 標準偏差 (mg)	2287.3 ± 2950.6	1838.9 ± 2733.4	1911.2 ± 2244.26	1519.0 ± 1891.49
95%信頼区間 (mg)	1975.6 - 2598.9	1516.5 - 2161.2	1611.8 - 2210.7	1349.3 - 1688.8
検定* (p値)	0.0500		0.0256	

* ANOVA

投与開始後のウイルス力価の推移

US316試験

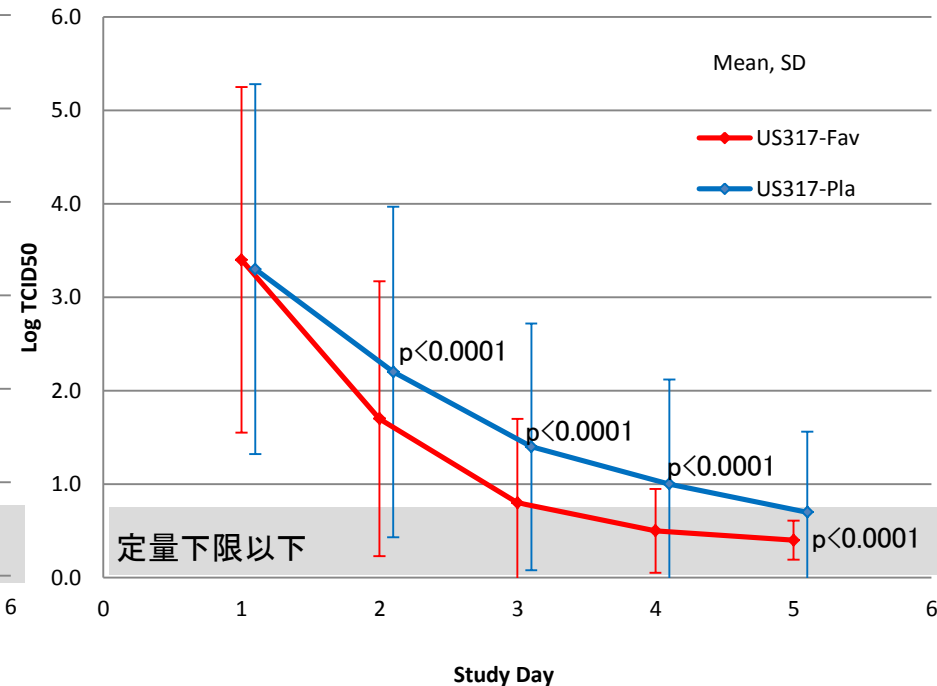
ファビピラビル=301例、プラセボ=321例



定量下限(LLOQ) = 0.75TCID₅₀/mL

US317試験

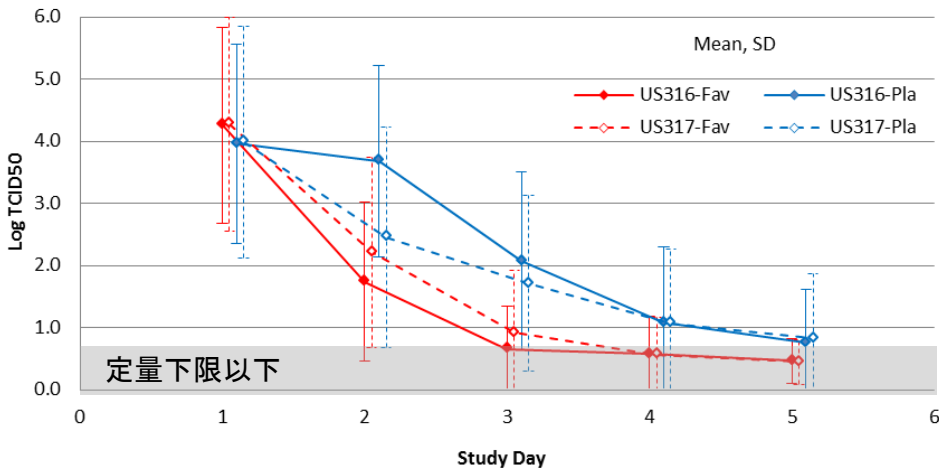
ファビピラビル=526例、プラセボ=169例



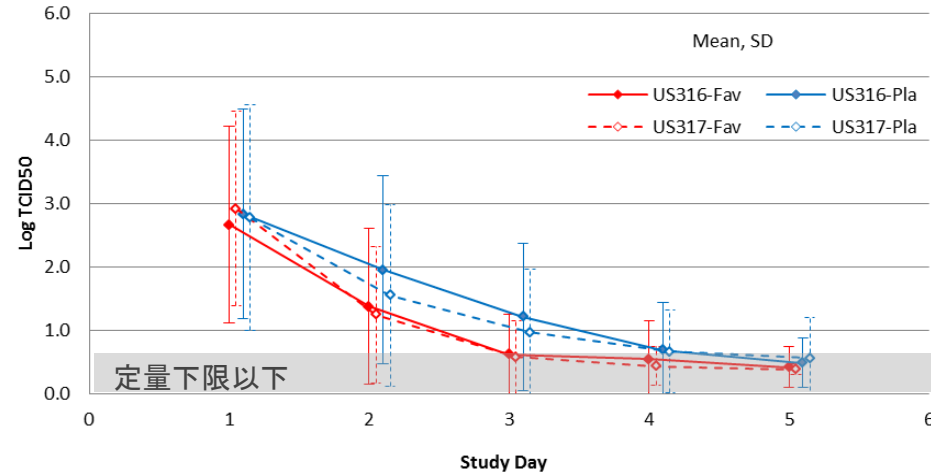
検定(ANCOVA)は投与開始前からの変化量に関して実施 (LLOQ未満の力価は0.375を代入して平均値を算出)

ウイルス型・亜型別の投与開始後のウイルスカ価の推移

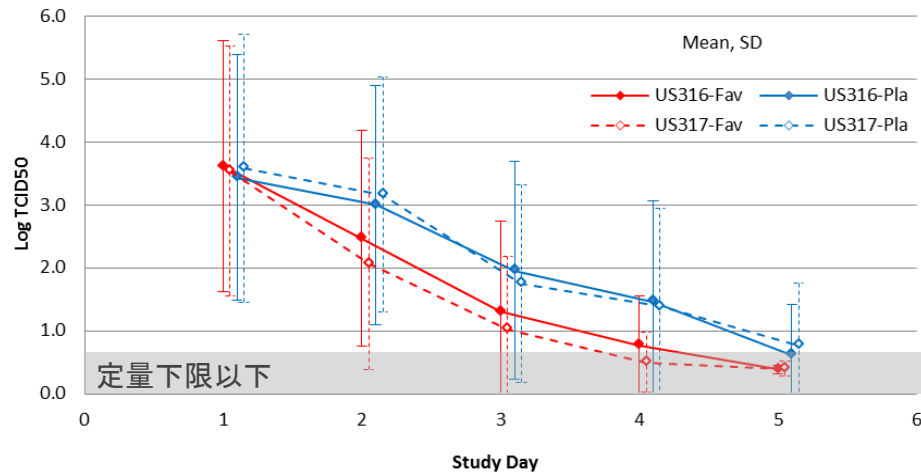
A/H1N1ウイルスカ価の推移



A/H3N2ウイルスカ価の推移



B型ウイルスカ価の推移



定量下限(LLOQ) = 0.75TCID₅₀/mL

有害事象の要約一覧

試験名	US316試験 (n=855)		US317試験 (n=1144)	
投与群	プラセボ (N=427) n (%)	ファビピラビル (N=428) n (%)	プラセボ (N=283) n (%)	ファビピラビル (N=861) n (%)
有害事象発現患者数				
有害事象 (AE)	131 (30.7)	111 (25.9)	71 (25.1)	241 (28.0)
因果関係を否定できない有害事象 (副作用)	52 (12.2)	34 (7.9)	23 (8.1)	88 (10.2)
重篤な有害事象 (SAE)				
関係あり (副作用)	--	--	--	--
関係なし	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.7)	4 (0.5)
有害事象による中止例	8 (1.9)	8 (1.9)	1 (0.4)	10 (1.2)
死亡例	--	--	--	--

US316/317試験(併合)の症状別有害事象発現件数

事象名	プラセボ (n=710) n (%)	ファビピラビル (n=1289) n (%)
有害事象発現者数	202 (28.5)	352 (27.3)
胃腸障害	71 (10.0)	101 (7.8)
下痢	35 (4.9)	31 (2.4)
悪心	16 (2.3)	30 (2.3)
嘔吐	8 (1.1)	13 (1.0)
感染症および寄生虫症	54 (7.6)	76 (5.9)
尿路感染	16 (2.3)	24 (1.9)
臨床検査	36 (5.1)	71 (5.5)
血中トリグリセリド増加	10 (1.4)	29 (2.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.4)	25 (1.9)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.4)	16 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (6.1)	44 (3.4)
神経系障害	19 (2.7)	31 (2.4)
頭痛	7 (1.0)	13 (1.0)
代謝および栄養障害	10 (1.4)	30 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	12 (1.7)	22 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (1.0)	18 (1.4)
全身障害および投与局所様態	10 (1.4)	15 (1.2)
腎および尿路障害	7 (1.0)	16 (1.2)
血管障害	3 (0.4)	15 (1.2)

富山化学で算出

US316/317試験(併合)の症状別副作用発現件数

事象名	プラセボ (n=710) n (%)	ファビピラビル (n=1289) n (%)
副作用発現者数	75 (10.6)	122 (9.5)
胃腸障害	38 (5.4)	45 (3.5)
下痢	15 (2.1)	15 (1.2)
悪心	8 (1.1)	15 (1.2)
臨床検査	10 (1.4)	31 (2.4)
血中トリグリセリド増加	2 (0.3)	17 (1.3)
代謝および栄養障害	4 (0.6)	16 (1.2)
神経系障害	8 (1.1)	12 (0.9)
感染症および寄生虫症	9 (1.3)	9 (0.7)
尿路感染	7 (1.0)	4 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	10 (1.4)	6 (0.5)

因果関係から“unrelated”及び“remote”を除いて集計

富山化学で算出

重篤な有害事象一覧

試験	投与群	患者 ID	年齢	性	有害事象名	発現日	関連性
US316 試験	ファビピラビル	61780021	37	女性	肺炎	3日目	関係なし
	プラセボ	61270004	59	女性	乳がん	12日目	関係なし
		63840003	73	男性	悪性黒色腫	12日目	関係なし
US317 試験	ファビピラビル	70470002	32	男性	甲状腺がん	2日目	関係なし
		72840002	45	女性	喘息	4日目	関係なし
					大葉性肺炎	4日目	関係なし
	73320001	49	女性	大腸炎	2日目	関係なし	
	73350014	42	男性	ブドウ球菌血症	5日目	関係なし	
	プラセボ	72720072	50	女性	高血圧性クレーゼ	17日目	関係なし
		73780001	61	女性	腎盂腎炎	2日目	関係なし

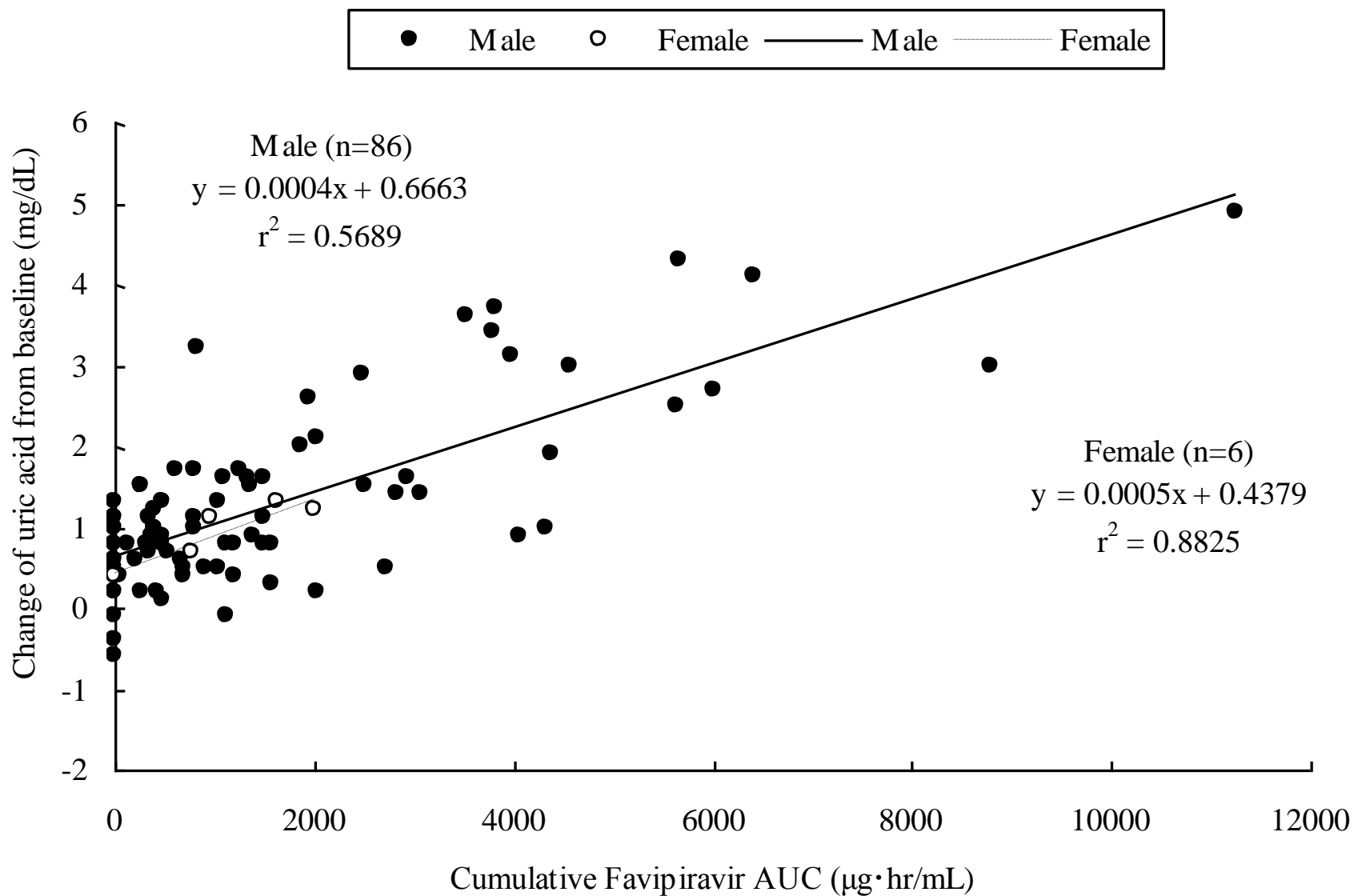
因果関係を否定できない重篤な有害事象(副作用)はなかった

ファビピラビルの安全性について

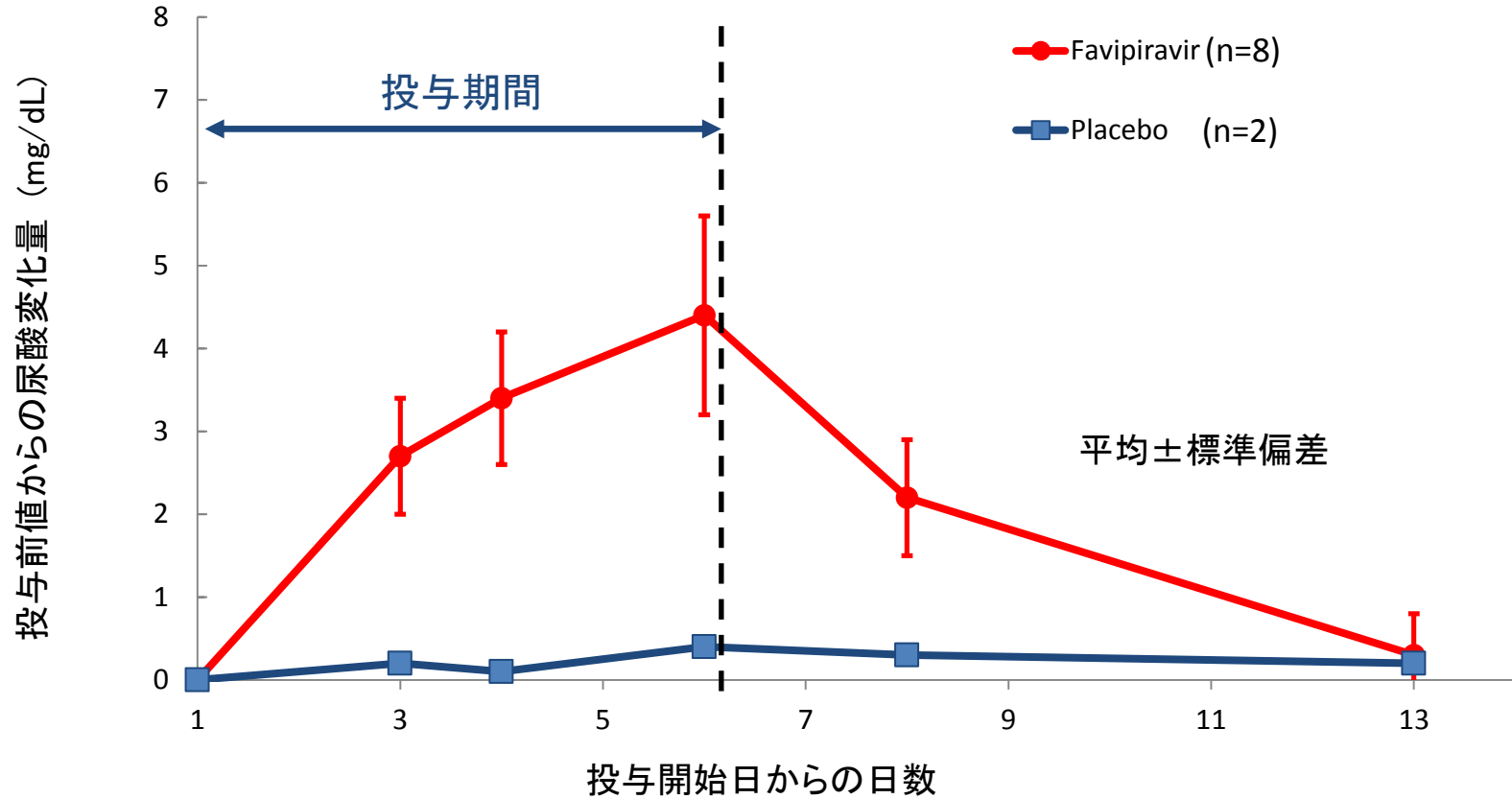
ファビピラビルの安全性の概要

- 血中尿酸値の上昇を除けば、ファビピラビル投与で生じた有害事象及び副作用の頻度および程度ともプラセボと変わらない
- これまで因果関係を否定できない重篤な事象は1例のみ
 - ✓ 血便排泄（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）
- 予想される副作用
 - ✓ 血中尿酸値の上昇（ほぼ确实）
 - ・ 腎尿細管のトランスポーターに作用して発現するため、血中濃度消失すれば回復
 - ・ 痛風発作、又は痛風に伴う腎障害の発現はこれまでみられていない
 - ✓ 肝酵素（ALT、AST）の上昇（頻度は1- 2%）
 - ・ これまでみられた変動は、いずれも投与終了後比較的早期に回復した
 - ✓ 血中トリグリセリドの上昇（頻度は1- 2%）
 - ・ 承認用法・用量あるいは米国第3相試験用法・用量を22日間日本人に投与した場合にはみられていない
- 潜在的な副作用（動物で認められた事象）
 - ✓ 催奇形性および初期胚発生毒性

ファビピラビル曝露量(AUC)と尿酸変化量の関係



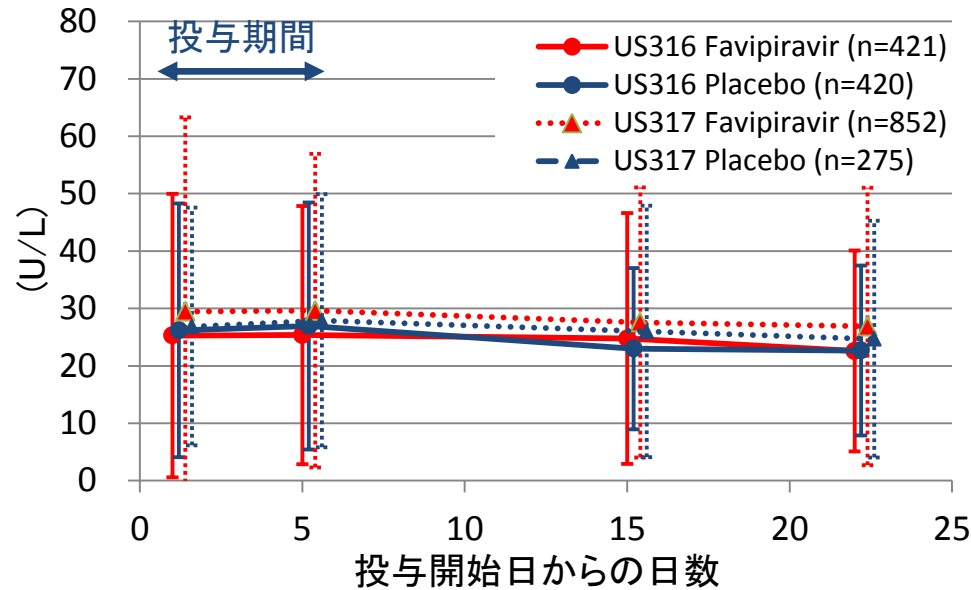
承認用法・用量投与時の日本人健康成人の血中尿酸変化量の推移



- ・ファビピラビル投与終了時点で投与前値から平均4.4mg/dL上昇した血中尿酸値の変化量は、投与終了2日後には半減した
- ・米国第3相試験用法・用量を日本人健康成人に22日間投与した場合、血中尿酸値の投与前値からの変化量は投与6日目で6.0mg/dL程度上昇したが、それ以降投与中に更に上昇することはなかった
- ・これまで尿酸値増加に伴う痛風発作、又は痛風に伴う腎障害はみられていない

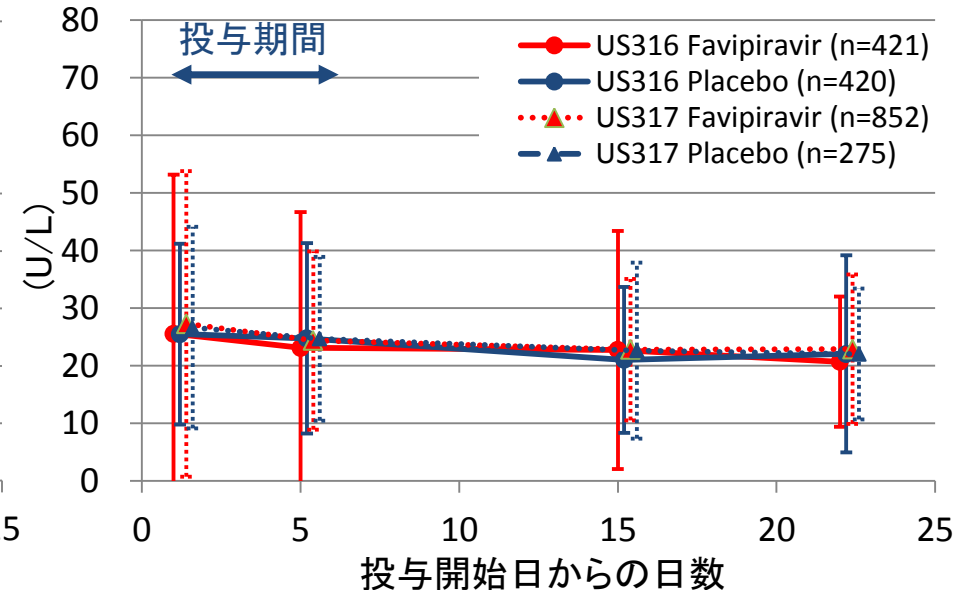
米国第3相試験時のALT、ASTの推移

ALT推移(平均±標準偏差)



基準範囲 男性 10 - 40 U/L
女性 10 - 33 U/L

AST推移(平均±標準偏差)



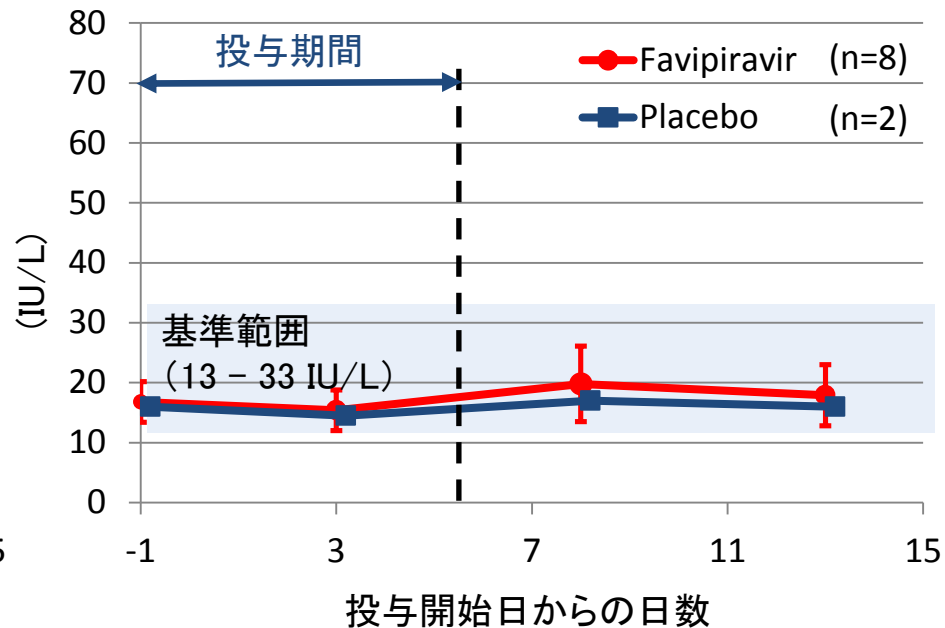
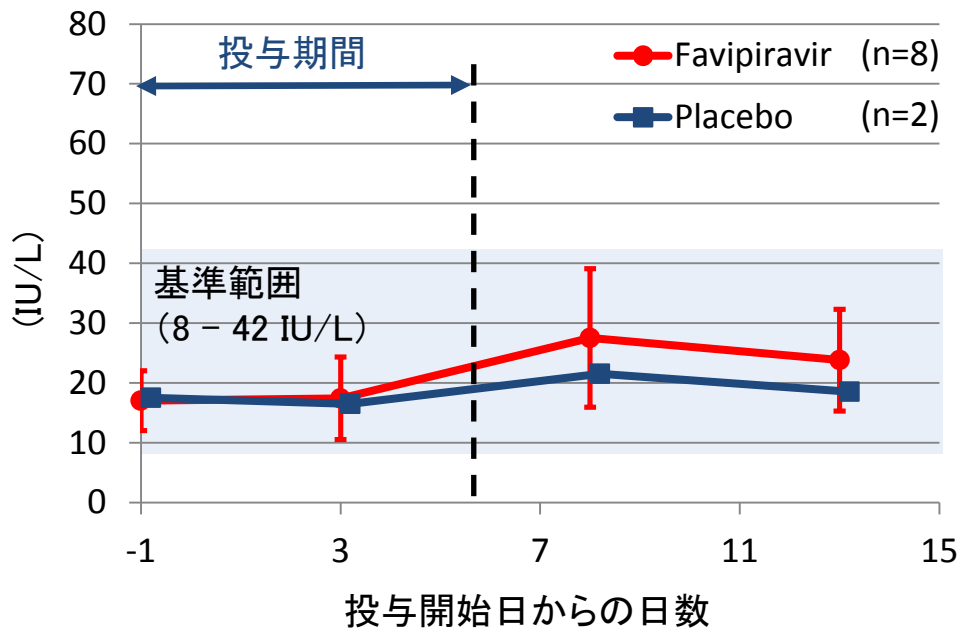
基準範囲 男性 10 - 43 U/L
女性 10 - 35 U/L

- ・ファビピラビル投与後のALTおよびASTの平均推移は、US316試験およびUS317試験ともプラセボと類似していた。

承認用法・用量投与時の日本人健康成人のALT、AST推移

ALT推移(平均±標準偏差)

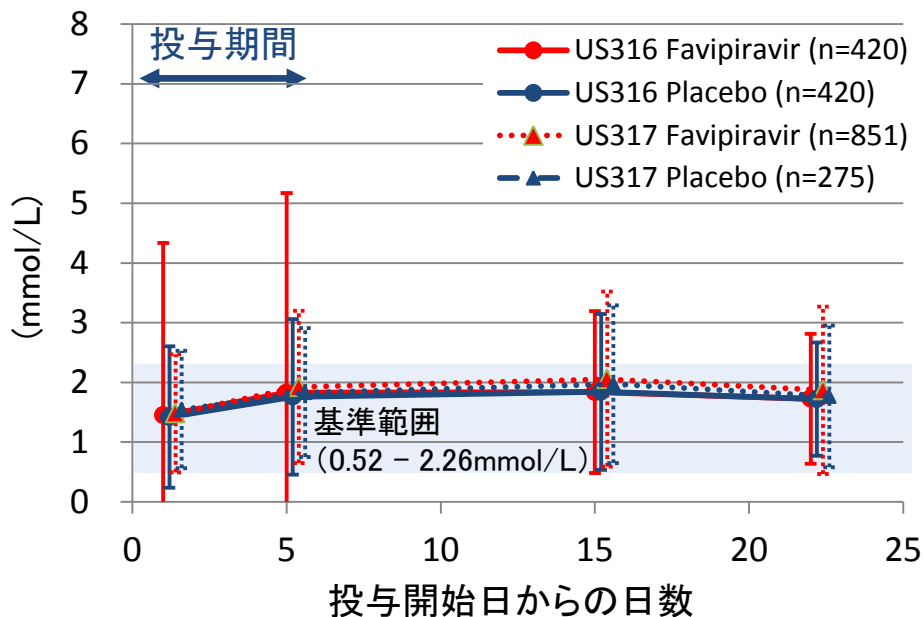
AST推移(平均±標準偏差)



- ・承認用法・用量投与後のALTおよびASTの変動は観察期間を通じて基準範囲内であった
- ・米国第3相試験用法・用量を日本人健康成人に22日間投与した場合でも、投与14日目まで基準範囲を超えるALT及びASTの変動はなかった
- ・上記22日間投与では投与15日目以降で、2/8名に軽度のALTおよびAST上昇を認めたが、投与終了7日後にはほぼ基準範囲まで回復した

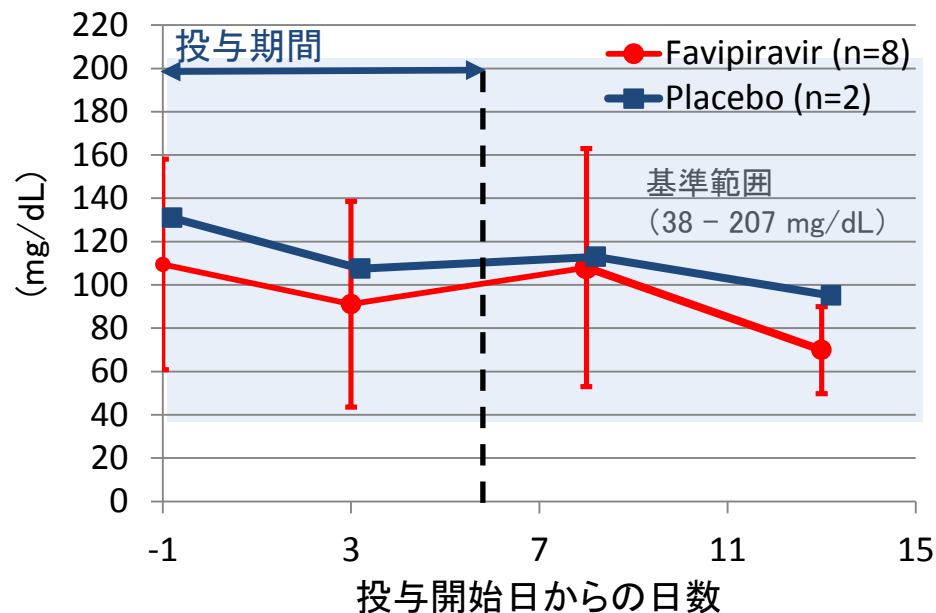
血中トリグリセリドの推移

米国第3相試験（平均±標準偏差）



基準範囲 0.51 - 2.26 mmol/L

承認用法・用量投与時（平均±標準偏差）



基準範囲 38 - 207 mg/dL

- ・US316試験およびUS317試験とも、ファビピラビル投与後の血中トリグリセリドの平均推移は、プラセボと類似していた
- ・承認用法・用量を日本人健康成人に投与した場合の血中トリグリセリドの変動は観察期間を通じて基準範囲内であり、有害事象の報告はなかった
- ・米国第3相試験用法・用量を日本人健康成人に22日間投与した場合でも、基準範囲を超える血中トリグリセリドの変動はなかった

催奇形性の可能性(胚・胎児発生に及ぼす影響)

動物での催奇形性

マウス、ラット、ウサギおよびカニクイザルの着床後の器官形成期(奇形感受期)にファビピラビルを投与し、妊娠末期に帝王切開して催奇形性を調べた

動物種	マウス	ラット	ウサギ	サル
最小催奇形量(mg/kg/日)	300	60	600	200
奇形の部位	外表	骨格	骨格	外表、内臓
動物/ヒト* 血中曝露量(AUC)比	1.4	1.0	10	1.8

*承認用法・用量

サルでは成人の曝露の約2倍の曝露を示す用量で奇形がみられた

承認用法・用量投与時の血中曝露量(AUC)

統計量	1日血中曝露量 (µg·hr/mL)					累積血中曝露量 (µg·hr/mL)
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 1-Day 5
n	8	8	8	8	8	8
平均	1132.13	1387.43	1267.99	1218.44	1194.86	6200.85
標準偏差	158.64	256.18	320.38	342.18	349.44	1386.57
幾何平均	1122.46	1367.26	1233.60	1177.62	1151.32	6070.08

承認用法・用量投与時の精液中への薬剤移行予測

組織	測定時期	ファビピラビル濃度 (µg/mL)					
		被験者102	被験者103	被験者104	被験者106	被験者107	被験者108
血漿中濃度	投与終了2日後	0.958	7.60	14.3	1.52	0.492	1.98
	投与終了3日後	0.00780	0.316	0.382	0.00359	0.00671	0.0900
	投与終了4日後	0	0.00305	0	0	0	0
	投与終了5日後	0	0	0	0	0	0
精液中濃度	投与終了2日後	2.18	17.3	32.5	3.46	1.12	4.50
	投与終了3日後	0.0177	0.718	0.869	0.00816	0.0153	0.205
	投与終了4日後	0	0.00693	0	0	0	0
	投与終了5日後	0	0	0	0	0	0

測定検体	測定時期	ファビピラビル濃度 (µg/mL)					
		被験者201	被験者202	被験者203	被験者204	被験者207	被験者208
血漿中濃度	投与終了2日後	8.45	0.810	3.08	0.0242	1.21	17.7
	投与終了3日後	0.560	0.0176	0.329	0	0.00411	1.77
	投与終了4日後	0.0251	0	0.0238	0	0	0.114
	投与終了5日後	0	0	0	0	0	0.00645
精液中濃度	投与終了2日後	19.2	1.84	7.01	0.0550	2.75	40.2
	投与終了3日後	1.27	0.0400	0.749	0	0.00936	4.02
	投与終了4日後	0.0571	0	0.0542	0	0	0.259
	投与終了5日後	0	0	0	0	0	0.0147

推定精液中濃度は、米国で実施した精液移行性試験 (US107) 試験の結果から、精液/血漿中濃度比は平均で0.5、最大で2.27であったことから、最大値 (2.27) をもとに血漿中濃度に乗じて算出

血漿中、精液中濃度とも投与終了後5日目にはほぼ消失すると推察した

薬物相互作用及び特殊集団への可能性

ファビピラビルの薬物相互作用の概要

- 併用禁忌となる薬剤はない
- 併用時に注意すべき薬剤は以下の5剤 (添付文書に記載)
 - ✓ レパグリニド(シュアポスト錠[®]) : レパグリニドの血中濃度を1.2 - 1.5倍程度上昇させる
 - ✓ テオフィリン(テオドール錠[®]他) : ファビピラビルの血中濃度が1.2 - 1.4倍程度上昇する
 - ✓ ファムシクロビル (ファムビル錠[®]) : 活性体濃度を低下させる可能性がある
 - ✓ スリンダク (クリノリル錠[®]) : 活性体濃度を低下させる可能性がある
 - ✓ ピラジナミド (ピラマイド原末[®]) : 血中尿酸値を相加的に上昇させる
- 解熱剤 (アセトアミノフェン) との併用に際して用量調整は必要ない
- 同効薬 (オセルタミビル) との薬物相互作用はない

解熱剤（アセトアミノフェン）との併用

パラメータ	投与時期		平均(幾何平均)	平均の比 [90%信頼区間]
最高血中濃度 (C_{max}) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	併用時	2日目	8.94	1.028 [0.931, 1.135]
		6日目	9.41	1.082 [0.958, 1.222]
	単独投与時	1日目	8.70	–
血中曝露量 (AUC) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	併用時	2日目	36.25	1.167 [1.085, 1.255]
		6日目	35.46	1.141 [1.037, 1.256]
	単独投与時	1日目	31.07	–

ファビピラビルの用法・用量：初日は1回1200mgを2回、それ以降は800mgを1日2回(計5日間)
アセトアミノフェン(タイレノール錠)の用法・用量：1回650mgを1日1回(計3日間)

ファビピラビルがアセトアミノフェンの硫酸抱合代謝クリアランスを低下させた
が、その影響は血中曝露量を1.1 – 1.2倍程度の増加と軽度であった。

同効薬(オセルタミビル)との併用

ファビピラビルの最高血中濃度(C_{max})及び血中曝露量(AUC_{0-t})の平均の比

パラメータ	投与時期	平均(幾何平均)	平均の比 [90%信頼区間]
最高血中濃度 (C_{max}) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	オセルタミビル+ファビピラビル (併用2日目)	35.43	0.977
	ファビピラビル (単独2日目)	36.28	[0.866, 1.101]
血中曝露量 (AUC_{0-t}) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	オセルタミビル+ファビピラビル (併用2日目)	185.49	1.005
	ファビピラビル (単独2日目)	184.56	[0.908, 1.113]

ファビピラビルの用法・用量: 1日目は1回600 mgを2回、2日目は600 mgを1回

オセルタミビルの用法・用量: 1回75mgを1日2回、5日間

オセルタミビルの最高血中濃度(C_{max})及び血中曝露量(AUC_{0-t})の平均の比

パラメータ	投与時期	平均(幾何平均)	平均の比 [90%信頼区間]
最高血中濃度 (C_{max}) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	オセルタミビル+ファビピラビル (併用2日目)	502.11	1.104
	オセルタミビル (単独4日目)	454.82	[1.064, 1.146]
血中曝露量 (AUC_{0-t}) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	オセルタミビル+ファビピラビル (併用2日目)	4359.00	1.138
	オセルタミビル (単独4日目)	3830.69	[1.102, 1.175]

併用時にお互いの薬物動態パラメータに変化はなかった

特殊集団への投与の概要

□ 肝障害患者への投与

- ✓ 軽～中等度肝障害:ファビピラビルの血中曝露量が2倍程度上昇する
- ✓ 重度肝障害:ファビピラビルの血中曝露量が6倍程度上昇する

Child-pugh分類による肝障害の程度

	1点	2点	3点
脳症	なし	軽量	ときどき昏睡
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dL)	2.0未満	2.0 - 3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dL)	3.5超	2.8 - 3.5	2.8未満
プロトロンビン活性(%)	70超	40 - 70	40未満

A	軽度肝障害	5 - 6点
B	中等度肝障害	7 - 9点
C	重度肝障害	10 - 15点

□ 腎障害患者への投与

- ✓ 影響は軽微であり、重度腎障害者でもファビピラビルの血中曝露量が1.3倍上昇する程度
- ✓ 透析患者への投与例はない

肝障害患者への投与に際して

Child-pugh分類による軽度肝障害、中等度肝障害患者での薬物動態(健康被験者との比較)

投与量: 1日目は1200mgを2回、2~5日目は800mgを2回

投与日	薬物動態パラメータ	平均(幾何最小二乗平均)		平均の比 (90%信頼区間)
		軽度肝障害者	健康被験者	
1日目	最高血中濃度 (µg/mL)	50.388	32.933	1.53 (1.14 - 2.05)
	血中曝露量 (µg·hr/mL)	225.473	106.036	2.13 (1.32 - 3.43)
5日目	最高血中濃度 (µg/mL)	61.208	37.740	1.62 (1.27 - 2.07)
	血中曝露量 (µg·hr/mL)	454.490	267.673	1.70 (1.12 - 2.58)
		中等度肝障害者	健康被験者	
1日目	最高血中濃度 (µg/mL)	40.586	36.431	1.11 (0.84 - 1.48)
	血中曝露量 (µg·hr/mL)	255.342	125.923	2.03 (1.28 - 3.22)
5日目	最高血中濃度 (µg/mL)	55.651	40.286	1.38 (1.09 - 1.74)
	血中曝露量 (µg·hr/mL)	468.867	261.459	1.79 (1.20 - 2.69)

軽~中等度の肝障害患者では、ファビピラビルの最高血中濃度は1.6倍、血中曝露量は2倍程度まで上昇する

Child-pugh分類による重度患者での薬物動態(健康被験者との比較)

投与量: 単回投与の場合は800mg、反復投与の場合は1日目は800mgを2回、2~3日目は400mgを2回

投与日	薬物動態パラメータ	平均(幾何最小二乗平均)		平均の比 (90%信頼区間)
		重度肝障害者	健康被験者	
1日目	最高血中濃度 (µg/mL)	32.335	27.526	1.17 (0.82 - 1.68)
	血中曝露量 (µg·hr/mL)	237.130	64.591	3.67 (2.05 - 6.58)
3日目	最高血中濃度 (µg/mL)	35.653	16.860	2.11 (1.57 - 2.86)
	血中曝露量 (µg·hr/mL)	316.705	50.451	6.28 (3.76 - 10.48)

重度の肝障害患者では、ファビピラビルの最高血中濃度は2倍、血中曝露量は6倍程度まで上昇する

腎障害患者への投与に際して

薬物動態パラメータ (用量当たり)	腎障害区分	例数(名)	平均 (幾何最小二乗値)	対比	平均の比(90%信頼区間)
最高血中濃度 (Cmax) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	正常(A)	9	0.025		
	軽度(B)	6	0.028	B/A	112.28% (80.97 - 155.70)
	中等度(C)	6	0.028	C/A	111.66% (80.52 - 154.83)
	重度(D)	6	0.031	D/A	122.26% (88.17 - 169.54)
血中曝露量 (AUC) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	正常(A)	9	0.150		
	軽度(B)	6	0.153	B/A	101.81% (62.31 - 166.35)
	中等度(C)	6	0.140	C/A	93.08% (56.97 - 152.10)
	重度(D)	6	0.198	D/A	131.39% (80.41 - 214.69)

腎障害区分	クレアチンクリアランス(mL/min)	投与量
正常	90 ≤	1800mg 単回
軽度	60 - 89	1200mg 単回 (n=2), 1800mg 単回(n=4)
中等度	30 - 59	1200mg 単回 (n=2), 1800mg 単回(n=4)
重度	30 >、not on dialysis	1200mg 単回 (n=2), 1800mg 単回(n=4)

重度の腎障害患者でもファビピラビルの血中曝露量を1.3倍増大させる程度であった

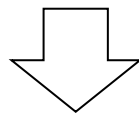
経口投与が困難な患者用の簡易懸濁液の安定性検討

以下の条件下で作成した簡易懸濁液中のファビピラビルの含量低下は、室温放置後2時間まで認められていない

- ① ファビピラビル（アビガン錠 200 mg）1錠あたり、55°Cに加温した水20 mLを加え、5分間静置する
- ② 均一に懸濁するために、ディスペンサーを90度15往復横転させる

経管栄養チューブでの通過性

- ① 8Fr.の経管栄養チューブを用いて、2~3 mL/秒の速度で注入した場合、チューブ内での閉塞は認められなかった
- ② 1/4程度の加温水でチューブ内の残存粉末を注入することにより、チューブ内での粉末残留は認められなかった



上記の懸濁液の作成方法については、ギニアでのエボラ臨床研究（JIKI study）にも提供済み

簡易懸濁液に関しては安定性のみの検討であり、錠剤との生物学的同等性については未検討

インフルエンザウイルス感染に対する ファビピラビルの位置づけ

季節性インフルエンザの成績から新型・再興型への効果の考察

- ファビピラビルは投与早期からウイルスに対する増殖抑制効果(抗ウイルス効果)を示すことが特徴である。
- 新型又は再興型インフルエンザは、病原体を認識する獲得免疫の発動の遅れから、抗体が産生されるまでの時間が遅れることにより季節性インフルエンザに比べて高いウイルス曝露となることが想定される。

試験別投与開始前のA型インフルエンザウイルスの力価の平均

JP205試験 (2008/09年実施)		JP312試験 (2009/10年実施)		US316&317試験 (2013/14/15年実施)	
A/H1型	A/H3型	A/H1 2009型	A/H3型	A/H1 2009型	A/H3型
3.11	2.64	4.78	2.30	4.17	2.80

ウイルス力価は \log_{10} TCID₅₀/mLとして表示

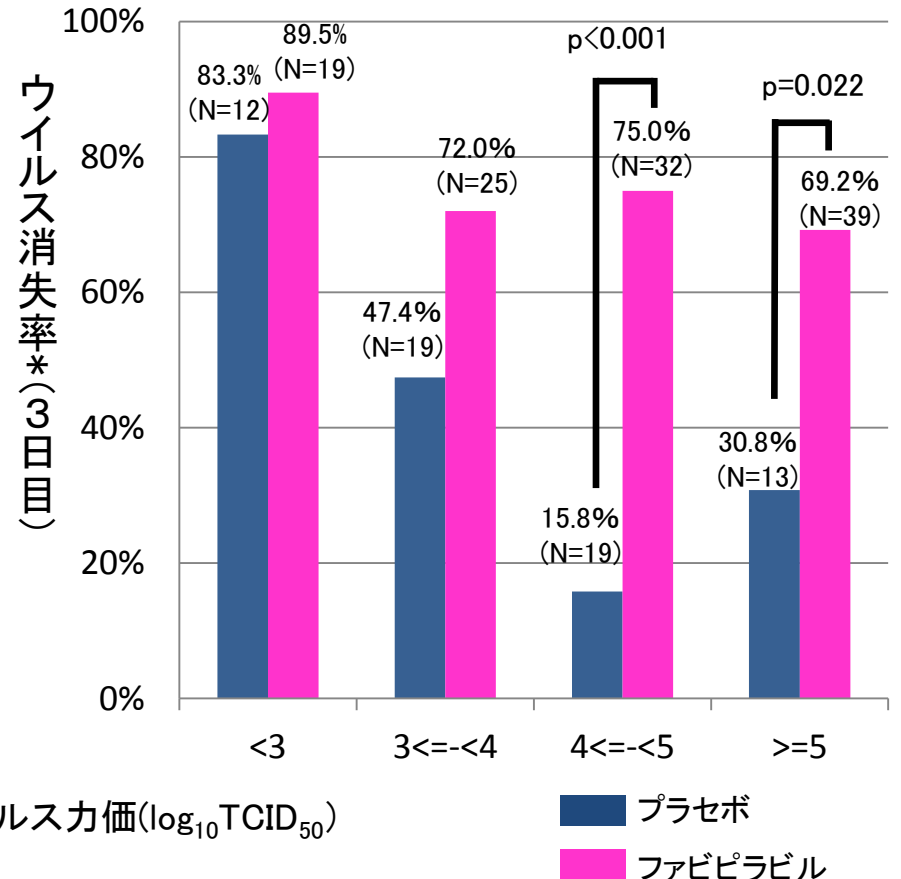
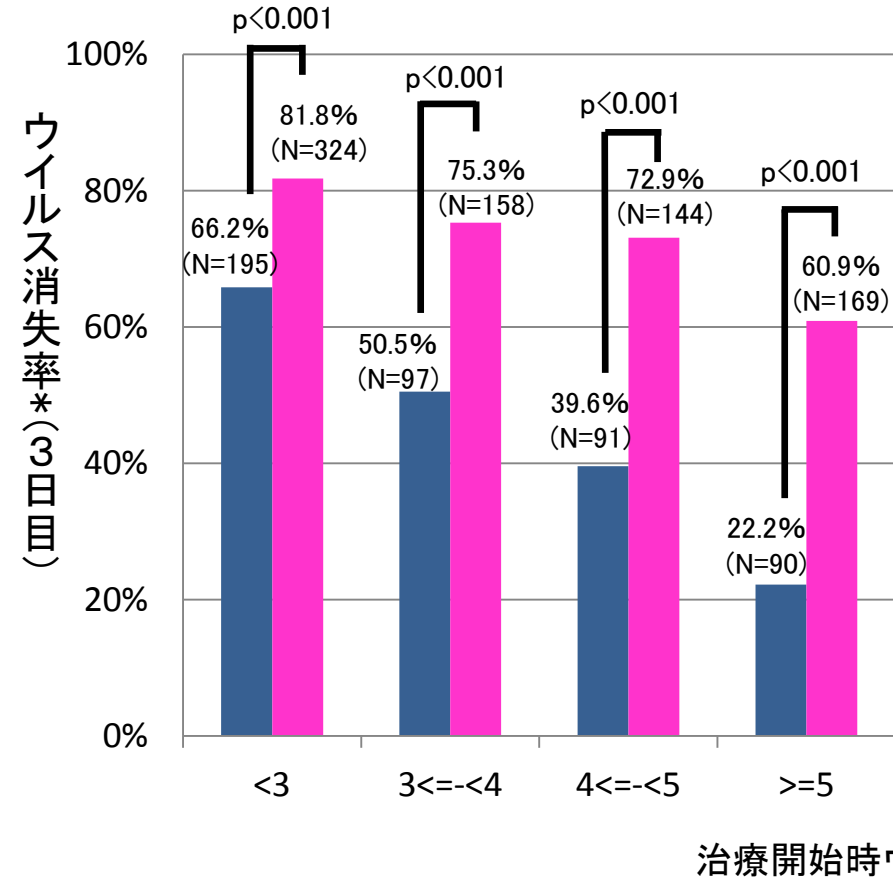
- ファビピラビルの抗ウイルス効果はオセルタミビルと同程度以上であり、高いウイルス曝露(高ウイルス力価)の条件下でもその効果を維持していた。
- 季節性インフルエンザの中で重症化する懸念のある、高いウイルス曝露を有し、症状が比較的重い、あるいは治療開始が遅れた患者についても優れた有益性を示した。

US316/317試験(併合)の治療開始時ウイルスカ価別ウイルス消失率*

* ウイルスカ価が定量下限未満となった状態を消失と定義

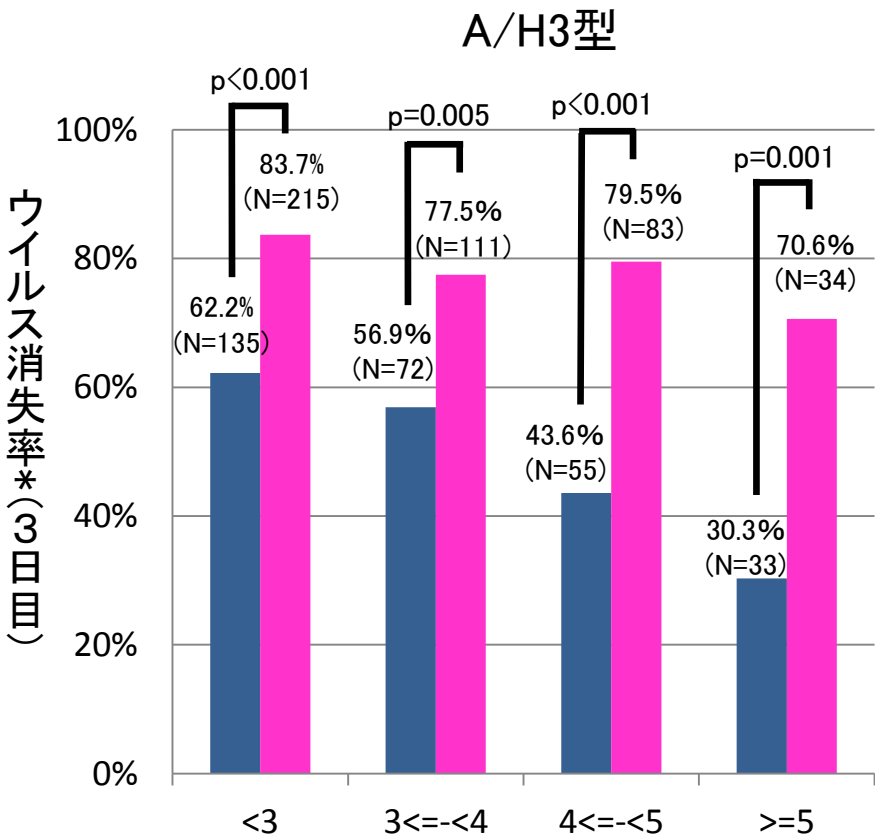
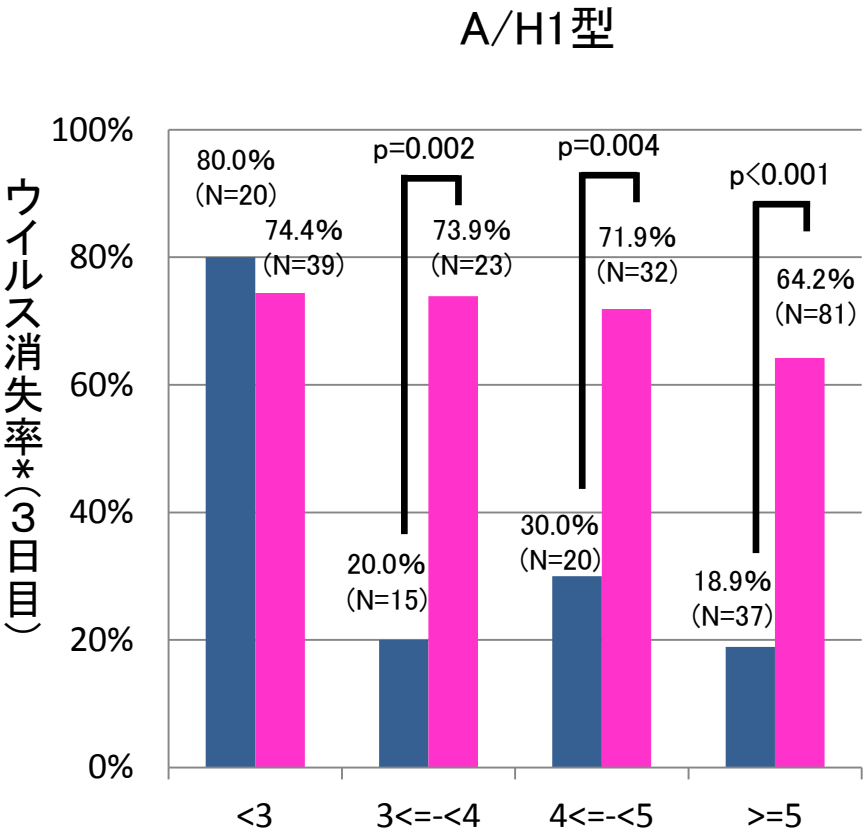
*In vitro*感受性試験の結果から、比較的
ファビピラビルの感受性が低い
(EC₅₀/EC₅₀ ref 1.0以上)と思われる患者集団

PCR陽性患者集団



US316/317試験(併合)のウイルス型・亜型別力価別ウイルス消失率*

* ウイルスカ価が定量下限未満となった状態を消失と定義



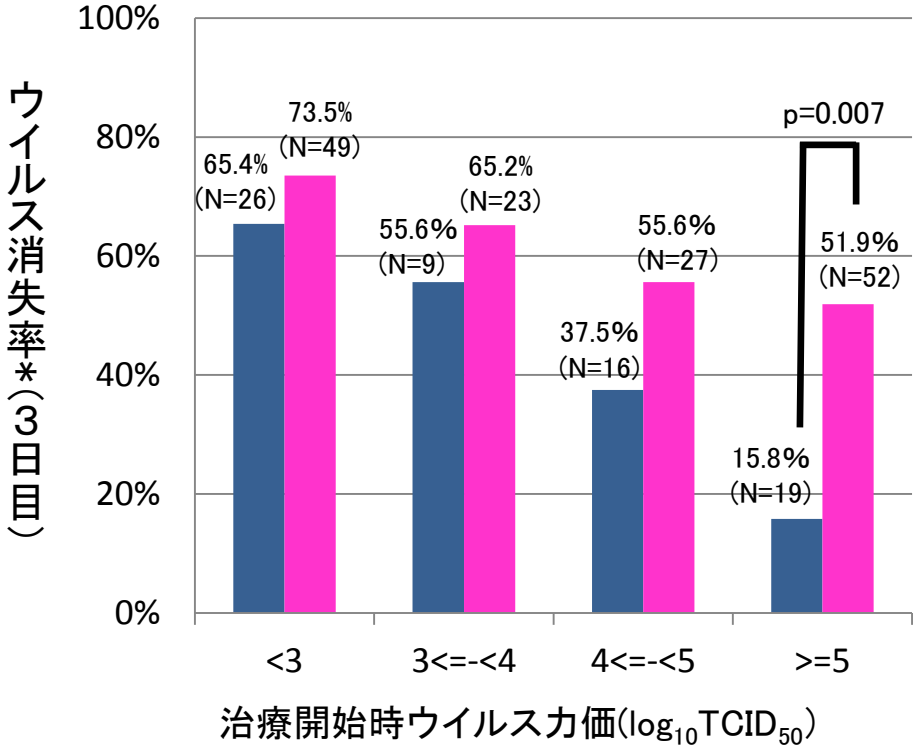
治療開始時ウイルス力価(log₁₀TCID₅₀)

■ プラセボ
■ ファビピラビル

US316/317試験(併合)のウイルス型・亜型別力価別ウイルス消失率*

* ウイルスカ価が定量下限未満となった状態を消失と定義

B型



■ プラセボ
■ ファビピラビル

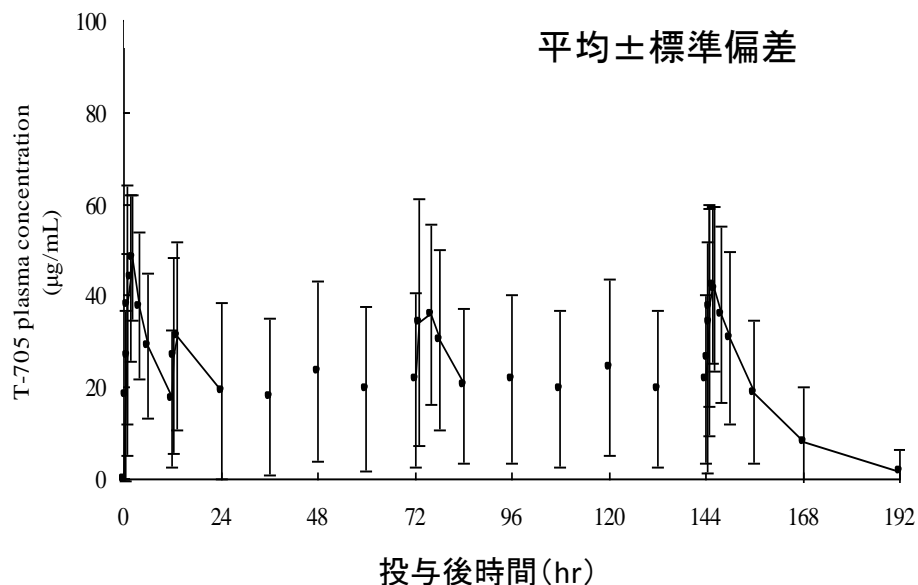
国内第3相試験での抗ウイルス効果に対するオセルタミビルとの比較

集団	対象	薬剤	3日目 ウイルスカ価 累積陰性化率	検定 (直接確率)	4日目 ウイルスカ価 累積陰性化率	検定 (直接確率)
PCR陽性例	最大の 解析対象集団	ファビピラビル	52.4% (175/334)	P=0.192	71.2% (235/330)	P=0.278
		オセルタミビル	47.1% (162/344)		67.1% (230/343)	
	実施計画書 適合集団	ファビピラビル	52.8% (163/309)	P=0.177	72.4% (223/308)	P=0.121
		オセルタミビル	47.1% (153/325)		66.5% (216/325)	
全投与例 (RATキット陽性例)	最大の 解析対象集団	ファビピラビル	52.1% (175/336)	P=0.220	70.8% (235/332)	P=0.319
		オセルタミビル	47.1% (162/344)		67.1% (230/343)	
	実施計画書 適合集団	ファビピラビル	52.4% (163/311)	P=0.204	71.9% (223/310)	P=0.145
		オセルタミビル	47.1% (153/325)		66.5% (216/325)	

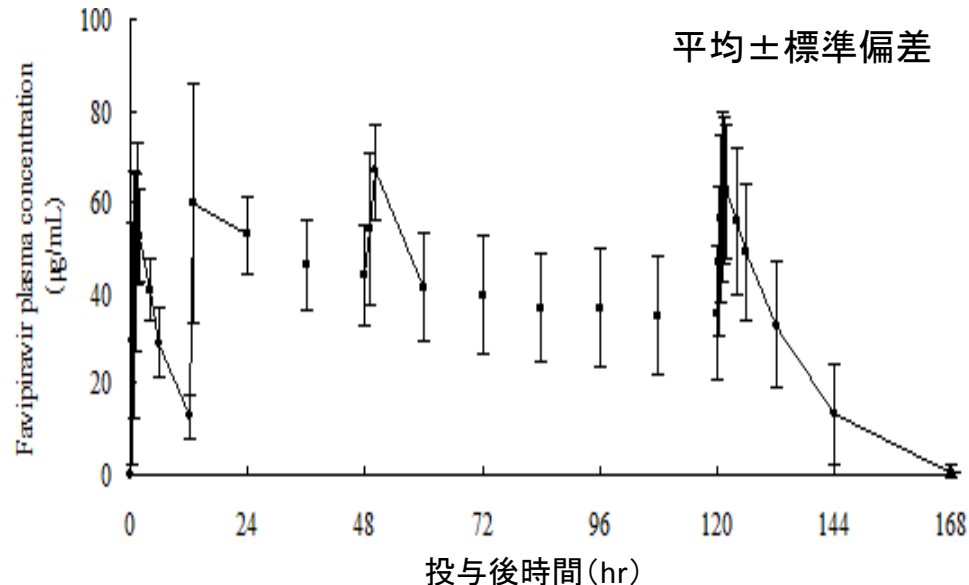
申請時用法・用量(1200/400mg BID)投与時の3日目および4日目ウイルス消失率はオセルタミビルと同程度であった

国内第3相試験用法・用量と承認用法・用量投与時の日本人の血中濃度推移

申請用法・用量
1200/400mgBID (7日目朝まで投与)



承認用法・用量
1600/600mgBID (6日目朝まで投与)

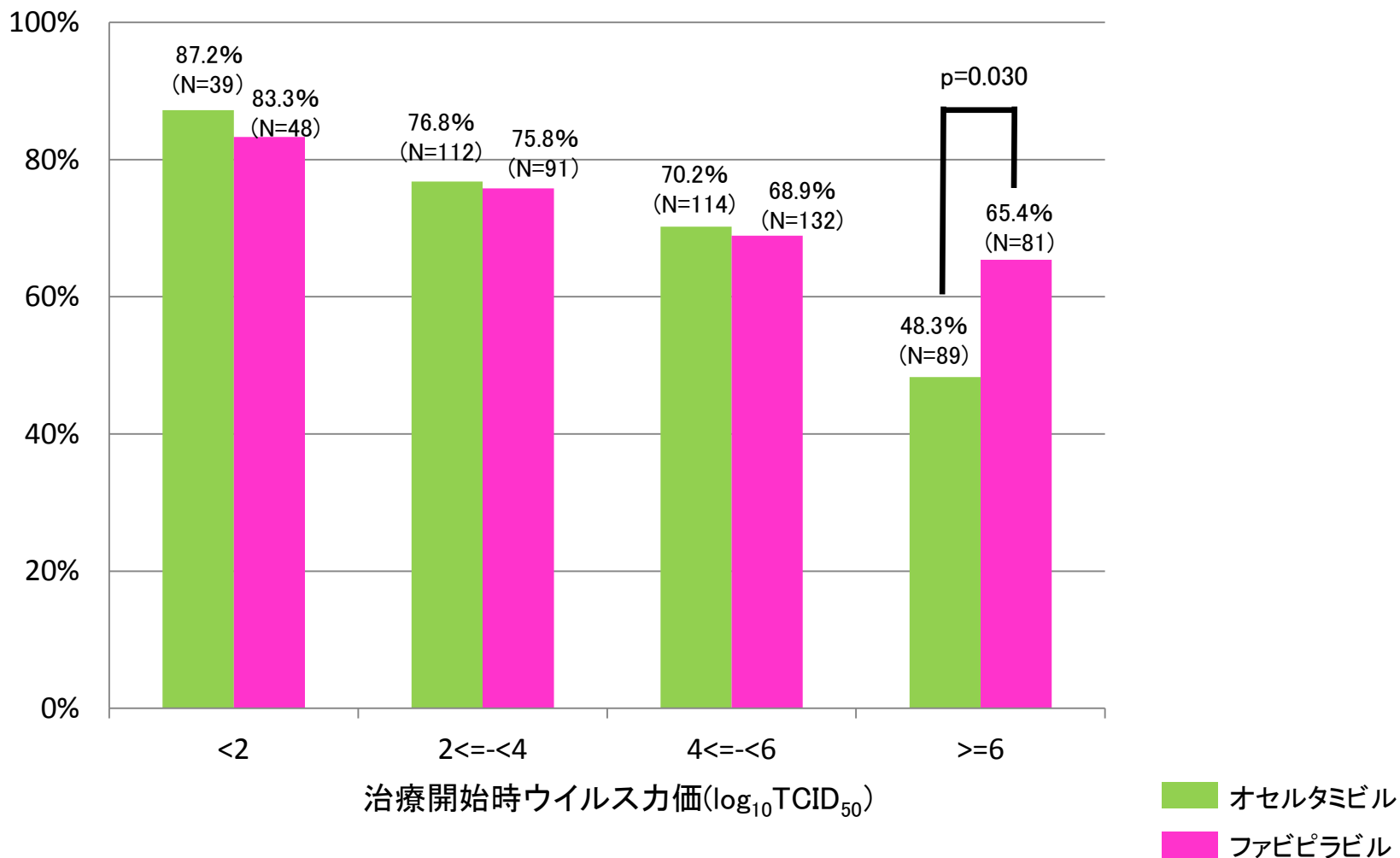


薬物動態パラメータ	統計量	申請法・用量		承認用法・用量	
		初日 (1200mg)	7日目 (400mg)	初日 (1600mg)	6日目 (600mg)
最高血中濃度 (µg/mL)	平均	52.40	43.58	65.48	66.36
	標準偏差	11.61	19.35	11.25	15.99
	幾何平均	51.46	40.55	64.56	64.69
1日血中曝露量 (µg・hr/mL)	平均	623.68	720.52	1130.11	1132.19
	標準偏差	339.95	466.59	195.11	292.51
	幾何平均	560.91	620.34	1115.59	1099.93

治療開始時ウイルスカ価別抗ウイルス消失率*でのオセルタミビルとの比較

* ウイルスカ価が定量下限未満となった状態を陰性化と定義
 ウイルス陽性例（最大の解析対象集団）による比較

ウイルス消失率*（3日目）



申請時用法・用量 (1200mg/400mg BID) 投与時の成績

マウス感染モデルにおけるファビピラビルの感染価別治療効果

Virus: A/PR/8(H1N1)

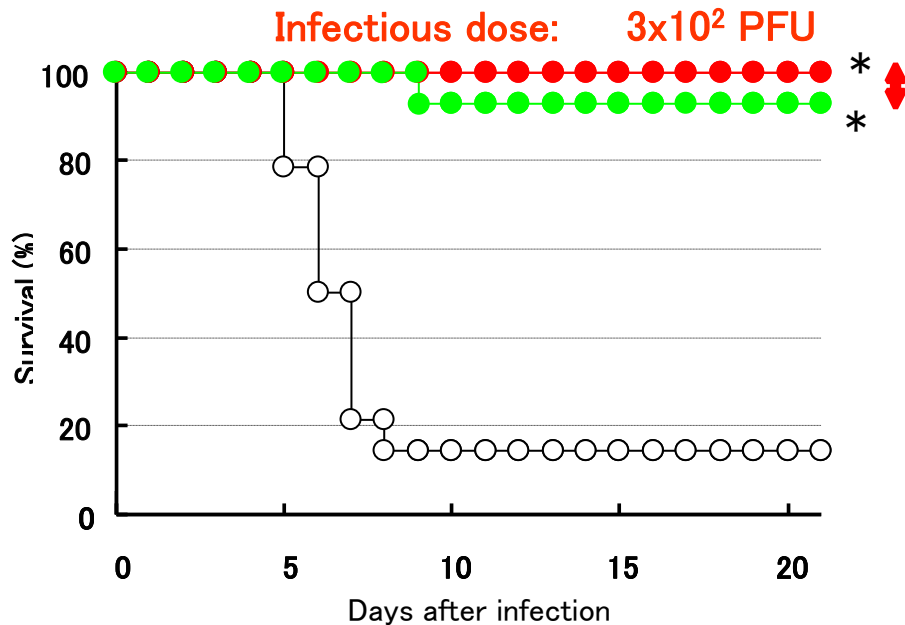
Administration: 1 hr after infection

200 mg/kg/day

1 group: 14 mice

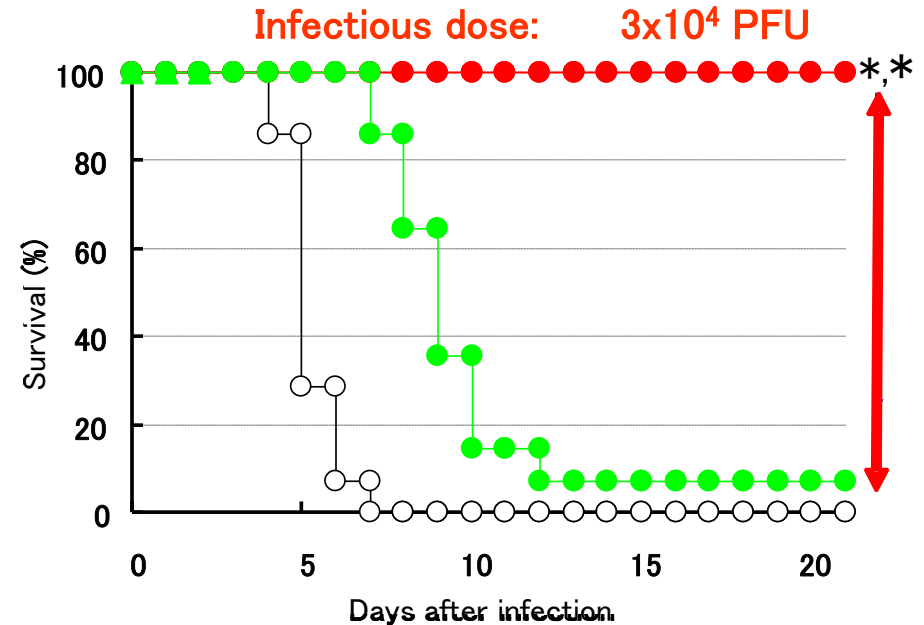
富山大学 共同研究
白木先生

○ Control
● Favipiravir (T-705)
● Oseltamivir



* controls (log rank test)

* : P<0.01, compared to 0.5% methylcellulose solution



* : P<0.01, compared to 0.5% methylcellulose solution controls and oseltamivir (log rank test)

Antiviral Chemistry & Chemotherapy 14:235-241, 2003より抜粋

治療開始時の感染価を上げる ($10^2 \rightarrow 10^4$ PFU) ことでファビピラビルの抗ウイルス効果が顕著に生じることは非臨床試験でもみられている

US316/317試験(併合)の患者サブグループ間での症状消失のハザード比

投与前ウイルス力価 (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)		投与前症状スコア合計点(点)			
		軽 ←			→ 重
		≤25%点 (10)	> 25%点 - ≤50%点 (12)	> 50%点 - ≤75%点 (14)	> 75%点 (14)
低 ↑ ↓ 高	≤25%点 (1.5)	1.073	1.213	0.806	1.217
	>25%点 - ≤50%点 (3.5)	1.174	1.258	1.598	1.209
	>50%点 - ≤75%点 (4.5)	1.131	1.121	0.887	1.940
	>75%点 (4.5)	1.325	1.355	1.270	1.548

投与前ウイルス力価 (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)		症状発症から投与開始までの時間(hr)			
		早 ←			→ 遅
		≤25%点 (22.0)	> 25%点 - ≤50%点 (28.95)	> 50%点 - ≤75%点 (38.7)	>75%点 (38.7)
低 ↑ ↓ 高	≤25%点 (1.5)	1.376	1.108	1.335	0.781
	>25%点 - ≤50%点 (3.5)	1.639	1.514	0.855	1.309
	>50%点 - ≤75%点 (4.5)	1.039	1.283	1.033	1.538
	>75%点 (4.5)	0.934	1.567	0.951	2.041

ハザード比: 症状消失が発生する割合を示す相対的な指標

ハザード比

プラセボ投与の方が改善が早い: 小 ← 1.0 → 大: ファビピラビル投与の方が改善が早い

US316/317試験（併合）の患者サブグループでのインフルエンザ6症状および熱が消失するまでの時間

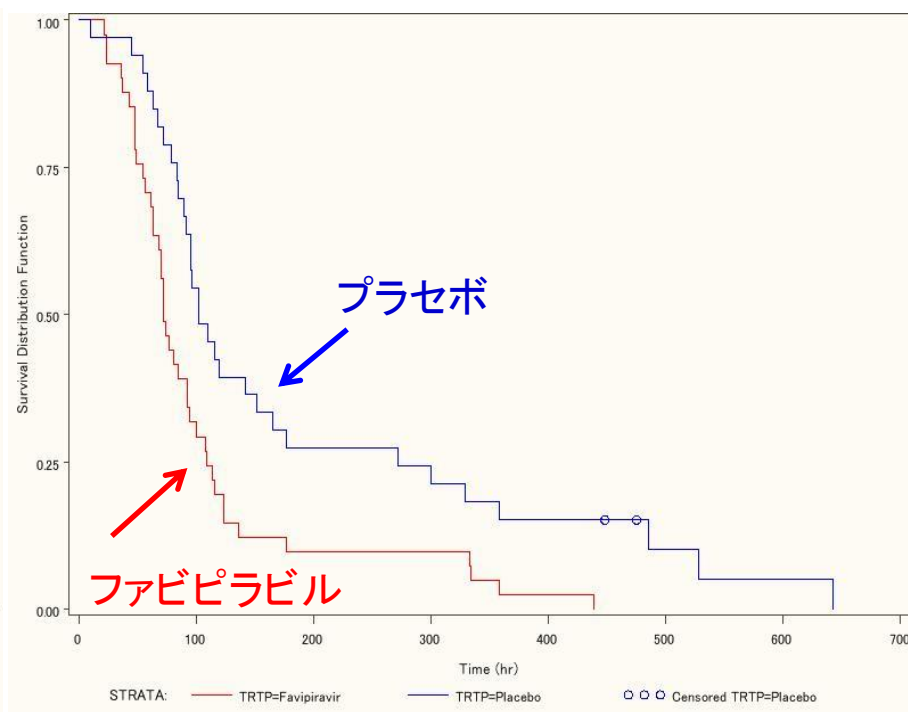
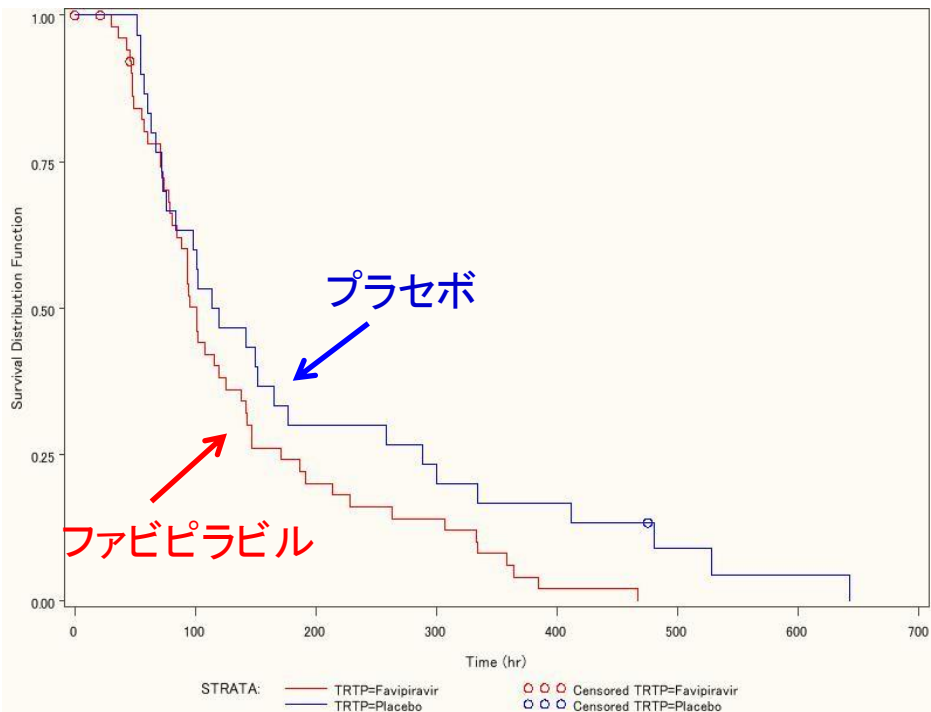
開始時の症状スコア14点超、かつウイルスカ価 $4.5\log_{10}$ TCID₅₀/mL超の患者集団

症状発症後38.7時間超、かつウイルスカ価 $4.5\log_{10}$ TCID₅₀/mL超の患者集団

	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

	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

*Wald-検定

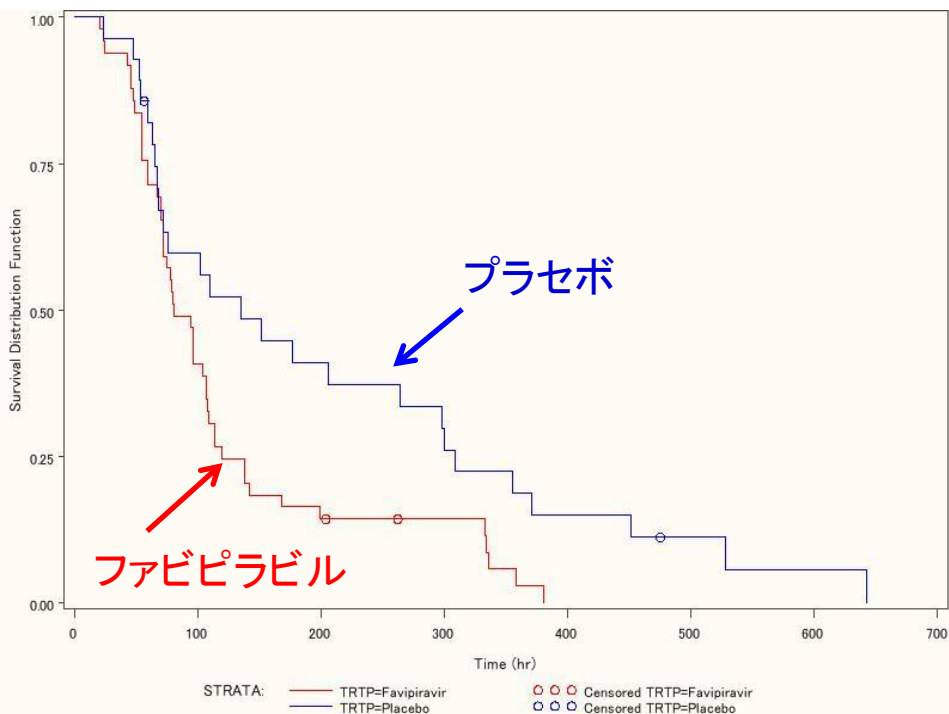


US316/317試験（併合）の患者サブグループでのインフルエンザ6症状および熱が消失するまでの時間

症状発症後38.7時間超、かつ開始時の症状スコア14点超の患者集団

	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	

*Wald-検定

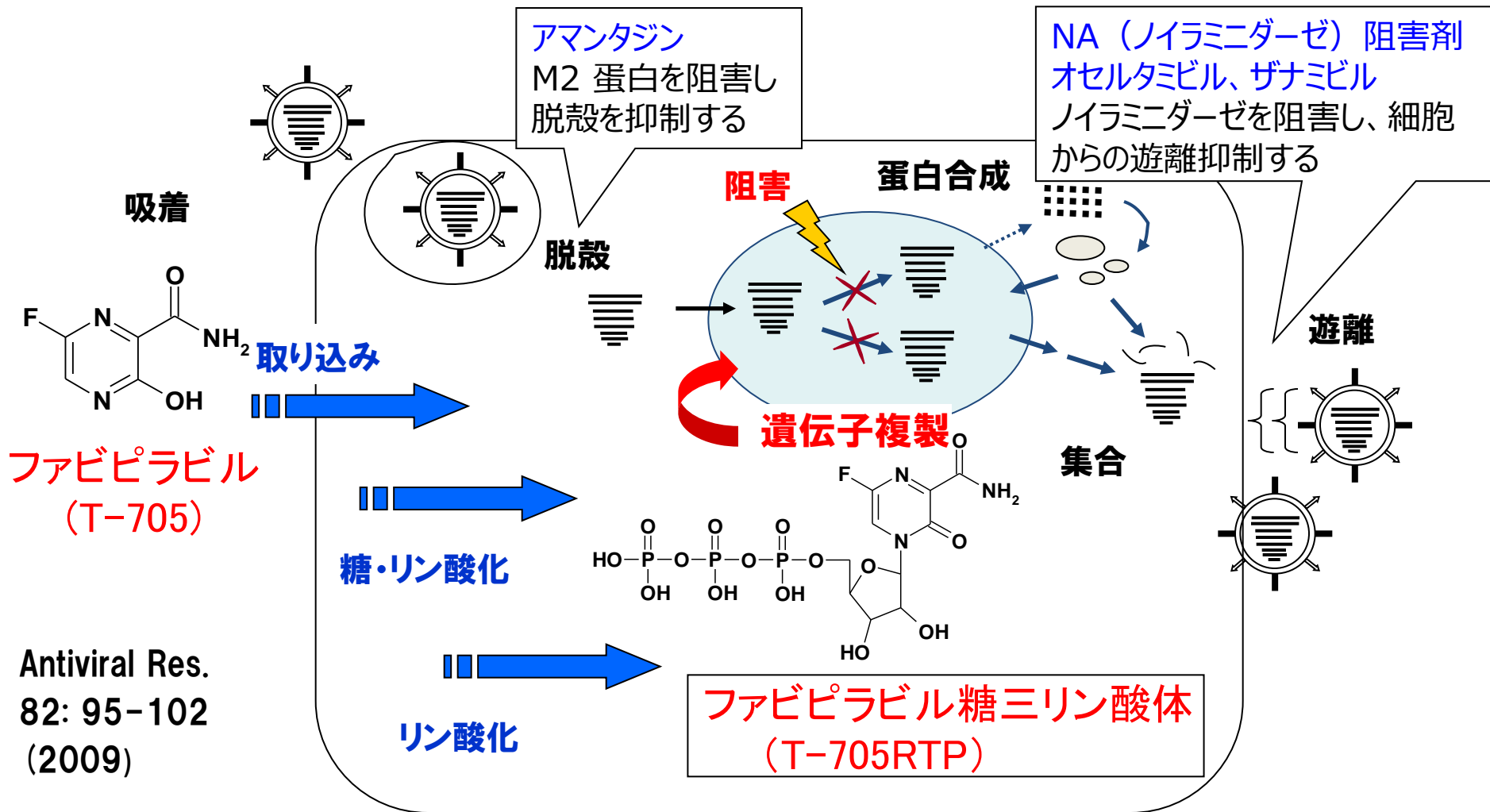


3. 抗ウイルス活性

抗ウイルス活性の概要

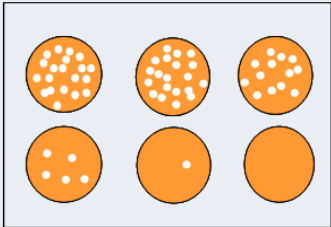
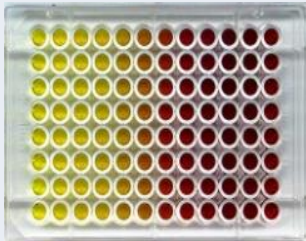

- CDC、感染研並びに東大医科研で実施された各種NA阻害剤耐性株での感受性試験、およびマウス感染モデルを用いた試験から、ファビピラビルがNA阻害剤耐性ウイルスに対しても効果を示すことが確認されている。
- 各種NA阻害剤耐性株へのファビピラビルの感受性は季節性インフルエンザウイルスと同様であった。
- US316/317試験から分離されたH275Y遺伝子変異株を含むウイルス株の全てがファビピラビルに感受性であった。
- 耐性ウイルス誘導検討において、ファビピラビルは30継代まで培養しても、耐性誘導を認めることはなかった。

ファビピラビル(T-705)と既販薬の作用様式



ファビピラビルは、既販薬と標的分子・遺伝子が異なる新規作用機序であることから、既販薬耐性ウイルス株にも効果を示すことが示唆された。

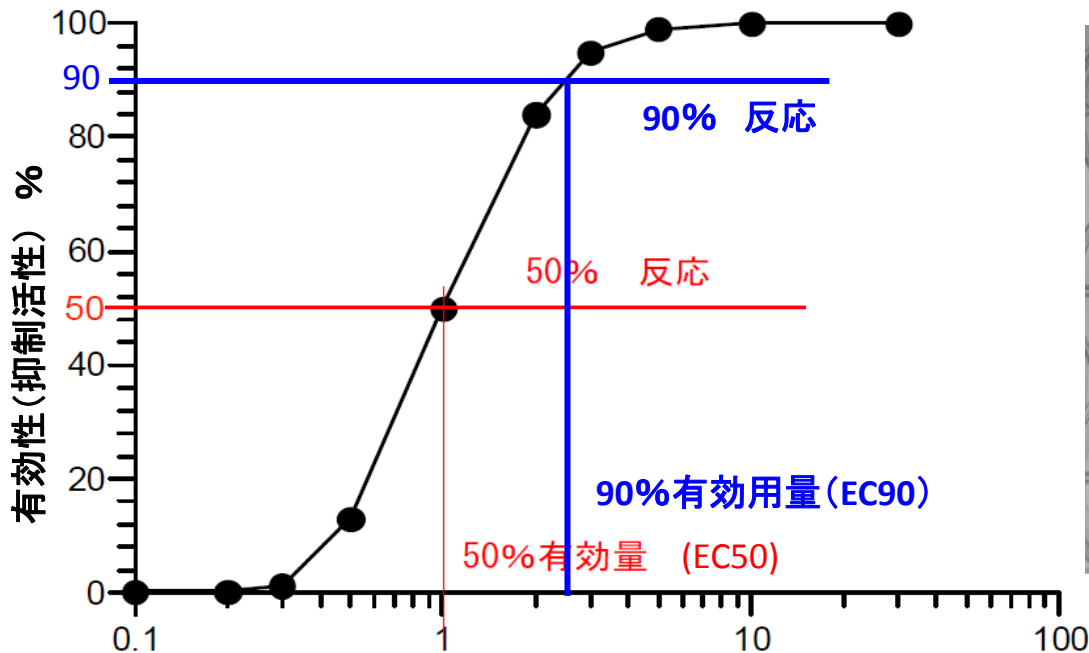
CDC、感染研、Viroclinicsの試験手法比較

試験手法	プラーク減少法 (Yield法)	発色定量CPE減少法	ViroSpot Assay
試験施設	CDC、(感染研)	感染研	Viroclinics社
原理	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルスが形成するプラーク数を測定する方法。 ・ファビピラビル存在下でのプラーク数の減少を確認し、薬剤非添加時のプラーク数をもとに感受性を確認。  <p>(Yield法は薬剤添加培養後の全ウイルス量をプラーク法で計測する)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス増殖による細胞変性効果(CPE)を指標にした方法。簡易法で多検体の取扱い可能。 ・ファビピラビル存在下での細胞変性効果を生細胞数を指標(MTS法)に比色定量し、感受性を確認。  <p>CPE: cytopathic effect (細胞変性効果)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・Viroclinic社(オランダ)が独自開発。 ・感染細胞上のウイルス抗原を抗体を用いて免疫染色することにより、ファビピラビル存在下でのウイルス量を測定し、感受性を確認。 
感受性低下基準	<ul style="list-style-type: none"> ・CDC: 10倍以上 ・感染研: 10倍以上(A型)、5倍以上(B型) 	<ul style="list-style-type: none"> ・感染研: 10倍以上(A型)、5倍以上(B型) 	—

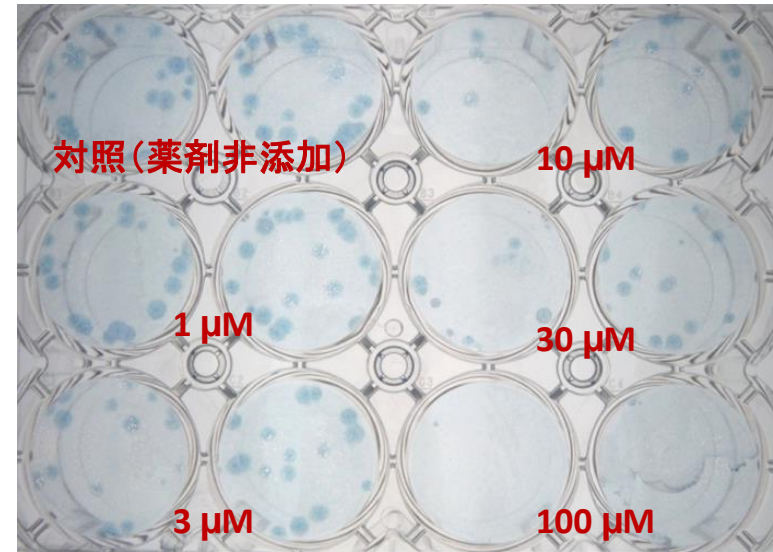
In vitro 抗ウイルス活性 (EC₅₀、EC₉₀) 算出法

- EC₅₀: 50% Effective concentration (50%効果濃度) EC₉₀: 90%効果濃度
- IC₅₀: 50% Inhibitory concentration (50%抑制濃度) は、酵素活性など非細胞系の試験で主に用いられるが、EC₅₀と同意義で使用される場合も有る

1) 抗ウイルス活性 (EC₅₀, EC₉₀) の算出概要



2) プラーク法の一例



ファビピラビル(T-705)の抗ウイルス作用

- 1) 既販薬耐性ウイルスに対する効果
- 2) US P3試験(US316、US317)での
ウイルス感受性と効果

1) 既販薬耐性ウイルスに対する効果

- 既販薬耐性ウイルスに対する*in vitro*感受性試験
(CDC、感染研、他 実施)
- 耐性ウイルス誘導
- 既販薬耐性ウイルスに対するマウス感染試験
(東大医科研 実施)

ファビピラビル感受性試験が実施されたNA(ノイラミニダーゼ)阻害剤耐性遺伝子

- A(H1N1): Q136K、D198E、H275Y
- A(H1N1)pdm09: H275Y、E119D、E119D/H275Y
- A(H3N2): E119V、E119I、S245N、S245N+S247P、R292K
- A(H4N2): E119G
- A(H5N1): I117V、I222T、H275Y、N294S
- A(H7N9): R292K
- B: E119A、R152K、D187E、D198A、H274Y

概要

1. ファビピラビルは、4種のノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤 (タミフル、リレンザ、ラピアクタ、イナビル) および、アマンタジンの重複する耐性株を含む、各種A亜型ウイルスおよびB型ウイルスに対して、いずれも同等な強い活性を示した。
2. ファビピラビルは、各種条件下で長期継代培養を続けても耐性ウイルスを誘導することはなかった。

(CDC、感染研 実施)

各種インフルエンザウイルス株に対する感受性(1)

-- A(H5N1)及び新型A(H1N1) -- **CDC実施試験**(サンプル提供のみ)

ファビピラビルは既販薬剤耐性株を含めた全53株に、強い活性を示した。

亜型	株名	アマンタジン感受性	オセルタミビル感受性	ザナミビル感受性	ファビピラビル(T-705) 50%阻害濃度 ± SD (µg/mL)
H5N1 (n=6)	A/duck/Vietnam/NCVD93/2007 (clade 2.3.4)	S	S	S	S 0.25 ± 0.01
	A/duck/Vietnam/NCVD94/2007 (clade 2.3.4)	S	R	R	S 0.53 ± 0.01
	A/chicken/Vietnam/NCVD103/2007 (clade 2.3.4)	S	S	S	S 0.20 ± 0.02
	AVietnam/1203/2004 (clade 1)	R	S	S	S 0.82 ± 0.01
	AVietnam/HN30408/2005 (clade 1)	R	R	S	S 0.65 ± 0.01
	AVietnam/HN30408/2005 (clade 1)	R	R	R	S 0.21 ± 0.01
H1N1 pdm09 (n=7)	AMexico/4604/2009	R	S	S	S 0.19 ± 0.01
	ACalifornia/04/2009	R	S	S	S 0.31 ± 0.01
	ACalifornia/05/2009	R	S	S	S 0.13 ± 0.01
	ACalifornia/07/2009	R	S	S	S 0.22 ± 0.01
	ANew York/18/2009	R	S	S	S 0.14 ± 0.01
	AIllinois/10/2009	R	R	S	S* 3.53 ± 0.01
	AWashington/29/2009	R	R	S	S 1.04 ± 0.02

* : Illinois株を入手し感受性を再確認した結果、良好な感受性を示した。

S: Sensitive, R: Resistant; 10倍を基準 Surveillance Criteria (Sheu et al, 2008 CDC)

試験はMDCK細胞を用いた**プラーク法**で3回実施された

Sleeman et al, AAC 54:2517 (2010) 一部改変

各種インフルエンザウイルス株に対する感受性(2)

-- 季節性A(H1N1) -- CDC実施試験(サンプル提供のみ)

亜型	株名	アマンタジン感受性	オセルタミビル感受性	ザナミビル感受性	ファビピラビル(T-705) 50%阻害濃度 ± SD (µg/mL)
H1N1 (n=15)	A/Georgia/17/2006	S	S	S	S 0.23 ± 0.02
	A/Georgia/20/2006	S	R	S	S 0.40 ± 0.02
	A/California/27/2007	S	S	S	S 0.57 ± 0.01
	A/New Jersey/15/2007	S	R	S	S 0.77 ± 0.01
	A/Ecuador/5179/2008	S	S	S	S 0.39 ± 0.02
	A/Santiago/5248/2008	S	R	R	S 0.74 ± 0.01
	A/Brazil/1067/2008	S	S	S	S 0.29 ± 0.01
	A/Brazil/1633/2008	S	R	R	S 0.13 ± 0.01
	A/Luhansk/18/2008	R	R	S	S 0.46 ± 0.01
	A/New York/34/2008	S	S	S	S 0.03 ± 0.01
	A/Washington/10/2008	R	S	S	S 0.51 ± 0.03
	A/Florida/21/2008	S	R	S	S 0.25 ± 0.01
	A/Wisconsin/16/2008	S	R	S	S 0.45 ± 0.01
	A/North Carolina/02/2009	R	S	S	S 0.79 ± 0.01
	A/Idaho/01/2009	S	R	S	S 0.46 ± 0.01

S: Sensitive, R: Resistant; 10倍を基準 Surveillance Criteria (Sheu et al, 2008 CDC)

試験はMDCK細胞を用いたプラーク法で3回実施された

Sleeman et al, AAC 54:2517 (2010) 一部改変

各種インフルエンザウイルス株に対する感受性(3)

-- 季節性A(H3N2)およびB -- CDC実施試験(サンプル提供のみ)

亜型	株名	アマンタジン感受性	オセルタミビル感受性	ザナミビル感受性	ファビピラビル(T-705) 50%阻害濃度 ± SD (µg/mL)
H3N2 (n=9)	A/Wuhan/395/1995-like	S	S	S	S 0.94 ± 0.01
	A/Wuhan/395/1995-like	S	R	S	S 0.85 ± 0.02
	A/Bethesda/956/2006	R	R	R	S 0.19 ± 0.01
	A/Washington/01/2007	R	S	S	S 0.70 ± 0.01
	A/Texas/12/2007 (clone)	R	R	S	S 0.62 ± 0.03
	A/Texas/12/2007 (clone)	R	R	S	S 0.82 ± 0.01
	A/Florida/01/2009	R	S	S	S 0.07 ± 0.01
	A/New Hampshire/01/2009	R	S	S	S 0.64 ± 0.01
	A/Massachusetts/03/2009	R	S	S	S 0.66 ± 0.01
B (n=8)	B/Memphis/20/1996	R	S	S	S 0.19 ± 0.01
	B/Memphis/20/1996	R	R	R	S 0.09 ± 0.01
	B/Rochester/01/200	R	S	S	S 0.22 ± 0.01
	B/Rochester/01/200	R	R	S	S 0.27 ± 0.01
	B/New York/22/2008	R	S	S	S 0.83 ± 0.01
	B/Illinois/03/2008	R	R	R	S 0.47 ± 0.03
	B/Illinois/47/2005	R	S	S	S 0.63 ± 0.01
	B/Michigan/20/2005	R	R	S	S 0.79 ± 0.01

S: Sensitive, R: Resistant; 10倍を基準 Surveillance Criteria (Sheu et al, 2008 CDC)

試験はMDCK細胞を用いたプラーク法で3回実施された

Sleeman et al, AAC 54:2517 (2010) 一部改変

各種インフルエンザウイルス株に対する感受性(4)

-- その他A型ウイルス -- CDC実施試験(サンプル提供のみ)

亜型	株名	アマンタジン感受性	オセルタミビル感受性	ザナミビル感受性	ファビピラビル(T-705) 50%阻害濃度 ± SD (µg/mL)
豚由来 H1亜型 (n=3)	A/South Dakota/03/2008 (swH1N1)	S	S	S	S 0.13 ± 0.01
	A/Texas/14/2008 (swH1N1)	S	S	S	S 0.71 ± 0.01
	A/Michigan/09/2007 (swH1N2)	S	S	S	S 0.35 ± 0.02
H2N2	A/Ann Arbor/6/1960	S	S	S	S 0.06 ± 0.02
H4N2	A/turkey/Minnesota/833/1980	S	S	S	S 0.15 ± 0.01
	A/turkey/Minnesota/833/1980	S	S	R	S 0.14 ± 0.01
H7N2	A/turkey/VA/4529/2002	S	S	S	S 0.24 ± 0.02
	A/New York/107/2003	R	S	S	S 1.60 ± 0.07

S: Sensitive, R: Resistant; 10倍を基準 Surveillance Criteria (Sheu et al, 2008 CDC)

試験はMDCK細胞を用いたプラーク法で3回実施された

Sleeman et al, AAC 54:2517 (2010) 一部改変

**ファビピラビルは、既販薬剤耐性株を含む全53株に対して、
交差耐性を示すことなく、強い抗ウイルス活性を示した。**

インフルエンザウイルスA (H3N2) 変異株に対する抗ウイルス活性

CDC実施試験(サンプル提供のみ)

ファビピラビルはNA阻害剤耐性株(S245N、S247P、E119V)を含むインフルエンザウイルスA(H3N2)変異株に対して、交差耐性を示すことなく、強い抗ウイルス活性を示した。

Virus name	Subtype	NA substitution(s)	Mean IC ₅₀ ± SD (Hold values)		Mean IC ₉₀ ± SD (Hold values)	
			Oseltamivir	Zanamivir	Favipiravir	
			nM	nM	μM	μg/mL
A/Ohio/88/2012	H3N2v	S245N, S247P	4.69 ± 0.25 (31)	33.86 ± 3.73 (66)	2.85 ± 0.77 (1)	0.45 ± 0.12 (1)
A/Ohio/83/2012	H3N2v	S245N	0.13 ± 0.01 (1)	0.51 ± 0.02 (1)	2.77 ± 0.49 (1)	0.43 ± 0.08 (1)
A/Indiana/12/2012	H3N2v	*	0.15 ± 0.01 (1)	0.42 ± 0.06 (1)	—	—
Reference virus						
A/Washington/01/2007	H3N2	*	0.06 ± 0.01 (1)	0.46 ± 0.15 (1)	8.99 ± 1.56 (1)	1.40 ± 0.24 (1)
A/Texas/12/2007	H3N2	E119V	38.10 ± 2.35 (635)	0.36 ± 0.06 (1)	2.88 ± 0.19 (0.3)	0.45 ± 0.03 (0.3)
A/California/04/2009	H1N1pdm09	*	—	—	2.13 ± 0.44	0.33 ± 0.07

IC₉₀: 90% Inhibitory Concentration (90%阻害濃度)

NA阻害剤は酵素活性阻害法で、FavipiravirはYield Reduction(ウイルス量減少)法で測定

* : NA阻害剤に対するマーカーはない、あるいは知られていない

— : 実施せず

Sleeman et al, AAC 58:2045-51. (2014) 一部改変

薬剤耐性ウイルスに対する抗ウイルス活性

感染研(サンプル提供のみ)

感染研
高下先生
小田切先生

ファビピラビルはNA阻害剤耐性株(感受性低下株)を含む各種インフルエンザウイルスに対して、交差耐性を示すことなく、強い抗ウイルス活性を示した。

型/亜型	株名	アミノ酸置換 ^a		感受性					CPE法 プラーク法	
		NA	M2	Oseltamivir ^b	Zanamivir ^b	Peramivir ^b	Laninamivir ^b	Adamantane ^c	Favipiravir	
									EC ₅₀ [μM] ^d	IC ₅₀ [μM] ^e
A(H1N1)pdm09	A/Chiba/1017/2009	H275Y	S31N	HRI (>100倍)	NI	HRI	NI	Resistant	3.66 ±0.04	0.43 ±0.09
	A/Chiba/1016/2009	275H (Wild-type)	S31N						NI	NI
A(H3N2)	A/Fukui/45/2004	E119V	31S (Wild-type)	RI (>10倍)	NI	NI	NI	Sensitive	9.83 ±0.03	0.16 ±0.07
	A/Fukui/20/2004	119E (Wild-type)	31S (Wild-type)						NI	NI
	A/Kagoshima/2/2012	R292K	S31N	HRI	RI	HRI	NI	Resistant	12.05 ±0.05	0.22 ±0.08
	A/Kagoshima/4/2012	292R (Wild-type)	S31N	NI	NI	NI	NI	Resistant	16.17 ±0.04	0.22 ±0.01
A(H7N9)	A/Shanghai/1/2013-292K	R292K	S31N	HRI	RI	HRI	RI	Resistant	38.72 ±0.13	— ^f
	A/Shanghai/1/2013-292R	292R (Wild-type)	S31N	NI	NI	NI	NI	Resistant	20.65 ±0.03	—
B	B/Perth/211/2001-197E	D197E	— ^g	RI (>5倍)	RI	RI	NI	— ^g	2.92 ±0.05	0.45 ±0.02
	B/Perth/211/2001-197D	197D (Wild-type)	—						NI	NI

^a アミノ酸の位置は、A亜型及びB型特異的部位を示す。 ^b HRI = highly reduced inhibition, RI = reduced inhibition, NI = normal inhibition.

^c 感受性は、遺伝子型で判断。 ^d EC₅₀値は発色定量CPE(細胞変性)減少法で測定。値は、平均±SD (n=3以上)

^e IC₅₀値はプラーク減少法で測定。値は、平均±SD (n=6)。 ^f 試験未実施。 ^g 非適用。 Antiviral Res. 132:170-177. 2016 Takashita et.al.

NA阻害剤耐性ウイルスに対する効果 (公表論文より: 非関与)

NA阻害剤耐性株にも交差耐性を示すことなく、強い抗ウイルス活性を示した。

E119D Neuraminidase Mutation Conferring Pan-Resistance to Neuraminidase Inhibitor in an A(H1N1)pdm09 Isolate a Stem-Cell Transplant Recipient. Univ. Geneva L'Huillier et al, J Infect Dis. 2015 Dec 1;212(11):1726-34): 一部改変 プラーク法

Recombinant	NA inhibition IC ₅₀ (nM), [Fold increase]								IC ₅₀ (μg/mL)
	Oseltamivir		Zanamivir		Peramivir		Laninamivir		Favipiravir
A(H1N1)pdm09									
WT	2.03	[1]	0.94	[1]	0.14	[1]	0.29	[1]	< 1
E119D	50.8	[25]	778	[827]	40.1	[286]	203.6	[702]	< 1
E119D/H275Y	1605.3	[790]	849.1	[903]	834.2	[5958]	106.3	[366]	< 1

Drug susceptibility profile and pathogenicity of H7N9 influenza virus (Anhui 1 lineage) with R292 substitution. Fudan Univ. Xiaonan Z et al, Emerg Microbes Infect. 2014 Nov; 3(11): 一部改変

A/Shanghai	Yield IC ₅₀ (μM), [Fold increase]						IC ₅₀ (μg/mL)
	Oseltamivir		Zanamivir		Peramivir		Favipiravir
5190/2013(H7N9)							
SH5190 (WT)	0.37	[1]	0.51	[1]	0.07	[1]	0.49 [1]
SH5190 (R292K)	> 1000	[>2703]	33.5	[66]	898	[12829]	0.98 [2]

アミノ酸略称 H:ヒスチジン、Y:チロシン、E:グルタミン酸、R:アルギニン、K:リシン、D:アスパラギン酸

ファビピラビルの耐性ウイルス誘導検討

30継代まで耐性ウイルスは誘導されなかった。

(A)

各種ウイルス株、各種条件での耐性ウイルス誘導試験

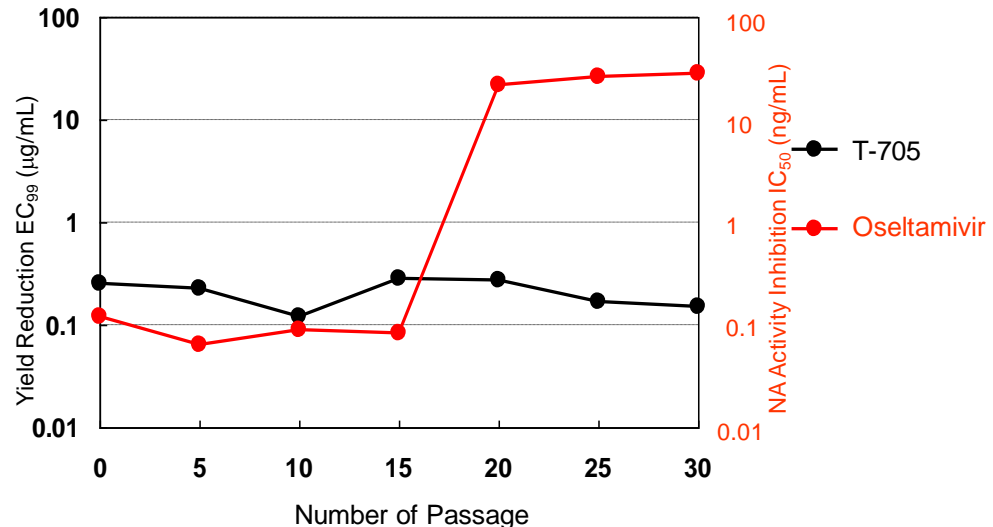
Strain	Passage No.	Site	Results
A/PR/8/34 (H1N1)	4	Toyama Univ.	Not Selected *
A/PR/8/34 (H1N1)	30	Toyama	Not Selected
A/FM/1/47 (H1N1)	30	Toyama	Not Selected
A/FM/1/47 (H1N1), High moi	4	Toyama	Not Selected
A/Yokohama/UT2017/2003 (H3N2)	30	Toyama	Not Selected
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1)	25	Utah	Not Selected **
A/Osaka/33/2010 (H1N1) pdm	30	Tokyo Univ.	Not Selected *
A/Osaka/64/2010 (H3N2)	30	Tokyo Univ.	Not Selected *

*: サンプル提供のみ、 **: 共同研究

(B)

耐性ウイルス誘導推移

Virus strain: A/FM/1/47 (H1N1) -Low MOI passage-



概要

1. ファビピラビルは、NA阻害剤耐性を示すA(H5N1)、A(H1N1)pdm09ならびにA(H7N9)ウイルスを用いたマウス感染モデルにおいて、死亡率および肺ウイルス量の低下等の強い効果を示した。

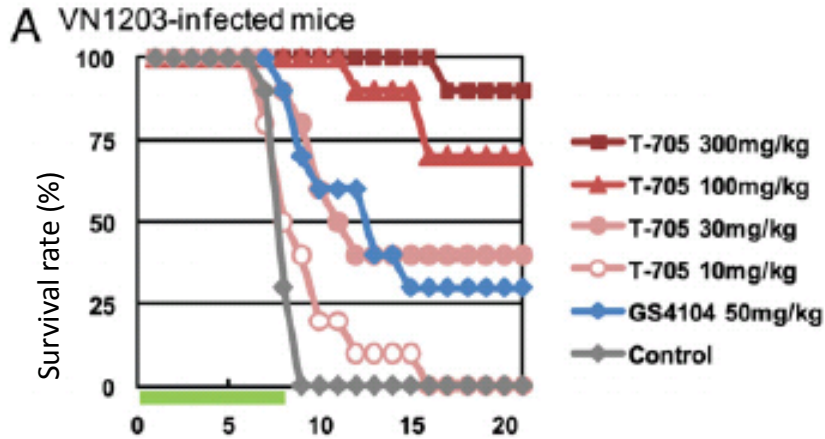
(東大医科研 実施)

ヒト由来A(H5N1)マウス感染モデルでの効果

ファビピラビルはヒト由来NA阻害剤耐性の高病原性A(H5N1)型ウイルス
 に対しても、強い効果を示した

東京大学 共同研究
 木曾先生、河岡先生

野生株



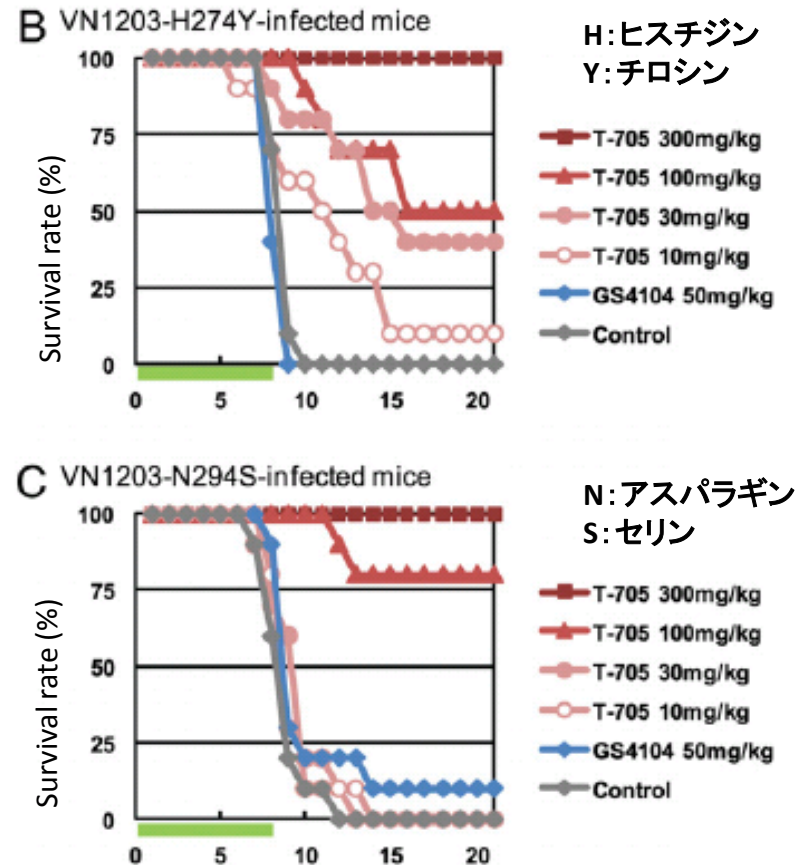
GS4104: オセルタミビル

マウスに10MLD₅₀のウイルスを経鼻感染させ、
 生存数を確認

1日2回8日間経口投与

PNAS 107; 882- (2010)

オセルタミビル耐性株

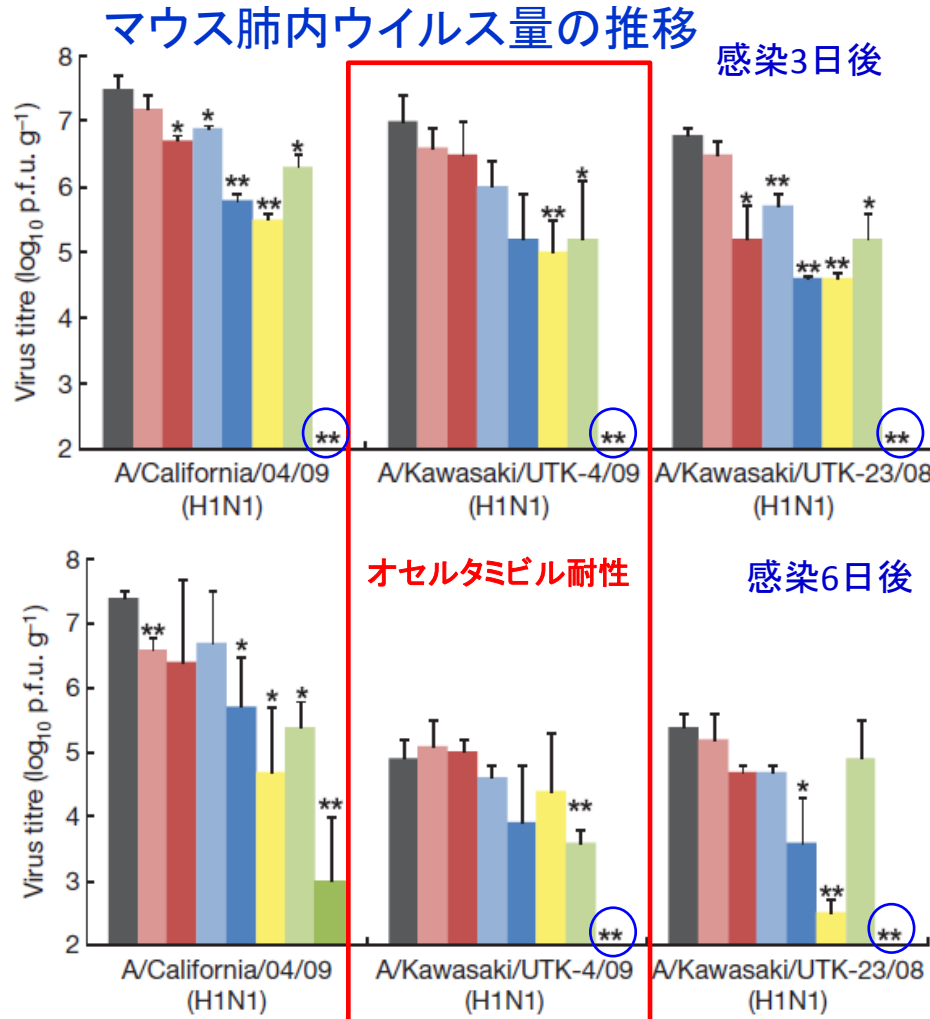


MLD₅₀: 50% Mouse Lethal Dose (マウス致死量)

A(H1N1)pdm09マウス感染モデルでの有効性

ファビピラビルはA(H1N1)pdm09及びオセルタミビル耐性A(H1N1)感染マウスの肺内ウイルス量を有意に抑制した。

東京大学 共同研究
伊藤先生
河岡先生実施



ウイルス株:

A/California/04/09: A(H1N1)pdm09

A/Kawasaki/UTK-4/09: オセルタミビル耐性A(H1N1)

A/Kawasaki/UTK-23/08: オセルタミビル感受性A(H1N1)

感染: マウスに10⁴PFUのウイルスを経鼻感染し、
T-705は1日2回経口投与

- Control
- Oseltamivir: 8 mg/kg
- Oseltamivir: 80 mg/kg
- Zanamivir: 0.8 mg/kg
- Zanamivir: 8 mg/kg
- Laninamivir: 0.7 mg/kg
- Favipiravir: 60 mg/kg
- Favipiravir: 300 mg/kg

Nature. 2009 Aug 20;460:1021-7.

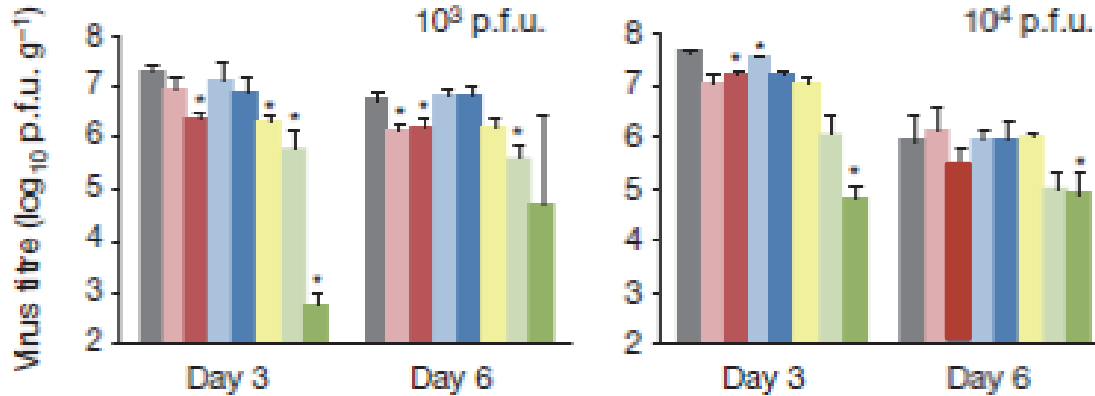
A(H7N9)マウス感染モデルでの肺ウイルス量

ファビピラビルはA(H7N9)ウイルスの肺での増殖を有意に低下させた。

東京大学 共同研究
渡辺先生
河岡先生実施

マウス肺内ウイルス量の推移

d Anhui/1



ウイルス株:

A/Anhui/1:A(H7N9)

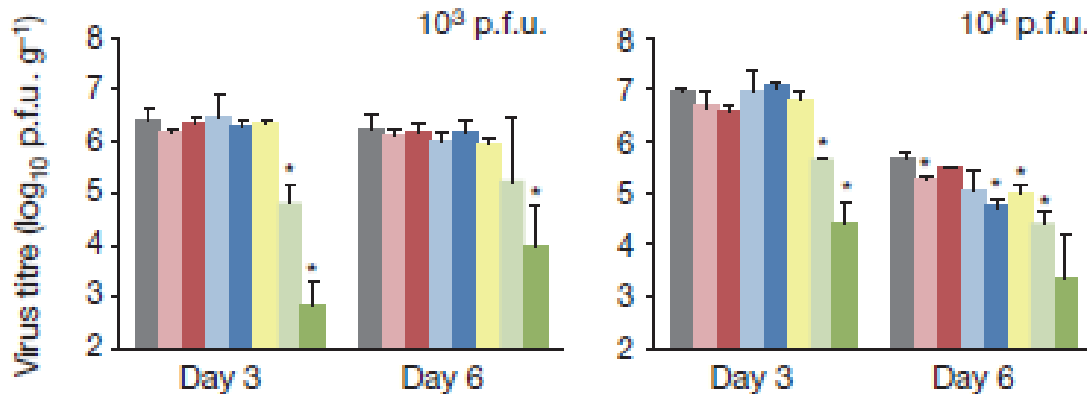
A/Shanghai/1-NA/Anhui:NA-R292K:H7N9)

オセルタミビル耐性A(H7N9)

感染: マウスに10³あるいは10⁴PFUの
ウイルスを経鼻感染し、
T-705は1日2回経口投与

- Control
- Osetamivir: 8 mg/kg
- Osetamivir: 80 mg/kg
- Zanamivir: 0.8 mg/kg
- Zanamivir: 8 mg/kg
- Laninamivir: 0.7 mg/kg
- Favipiravir: 60 mg/kg
- Favipiravir: 300 mg/kg

f Shanghai1-NA/Anhui (NA-R292K: H7N9 NA阻害剤耐性)



Nature. 2013 Sep 26;501(7468):551-5.

2) US P3試験 (US316、US317)でのウイルス感受性と効果

- 全臨床検体の感受性試験(ViroSpot Assay)
(Viroclinics社:オランダ 実施)
- 臨床試験分離A(H1N1)株に対するH275Y遺伝子の確認と効果
(Viroclinics社:オランダ 実施)

概要

1. 臨床分離された全検体の感受性は、感受性試験標準株（Reference株）と比べても最大で2.3倍であり、全検体で感受性と判断された。
2. 全ての試験分離株の EC_{50} 値は、ヒト臨床投与量時のファビピラビル血中最低濃度（トラフ）を十分に下回っており、薬効を示す濃度範囲である判断された。

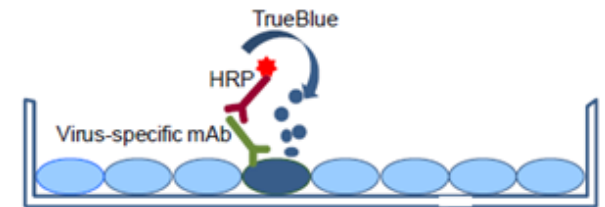
（Viroclinics社：オランダ 実施）

US316/US317 ファビピラビル感受性試験概要

(Viroclinics社実施)

- 試験方法 (ViroSpot Assay)

感染細胞上のウイルス抗原を抗体を用いて免疫染色することにより、ファビピラビル存在下でのウイルス量を測定し、 EC_{50} 値を算出。(FDAと試験法は共有済み)



- プラーク法と同等 (Viroclinics社でのバリデーション済み)
- ファビピラビル 7 薬剤濃度、96-well フォーマット
- Reference (感受性標準) 株との EC_{50} 値を比較

進行状況

- US316試験: 816 検体の EC_{50}
- US317試験: 910 検体の EC_{50}

データ解析例 (US316 H1N1 ドラフト版)

- Reference株は試験の日間変動を確認し、調整するために設定した。
- 全サンプルデータをまとめて一元的に評価するためにEC₅₀/EC₅₀ REFを採用した。

Reference株: A/California/07/2009 : A(H1N1)pdm09



EC₅₀

EC₅₀ /
EC₅₀ REF

Subject #	Sample ID #	Visit day	Visit date	virus	EC50	EC50 A/California/07/2009	EC50/ EC50REF	season	Date T705
61000005	3621011561	Day 1	25/Mar/14	A, H1_2009	21.8	21.50	1.02	1	11/Mar/15
61000005	3621011571	Day 2	26/Mar/14	A, H1_2009	20.8	21.50	0.97	1	11/Mar/15
61270003	3621011343	Day 1	06/Mar/14	A, H1_2009	16.6	21.50	0.77	1	11/Mar/15
61270003	3621011399	Day 4	09/Mar/14	A, H1_2009	28.0	21.50	1.30	1	11/Mar/15
60010002	AA00012883	Day 1	11/Aug/14	A, H1_2009	9.5	11.37	0.84	2	28/May/15
60010002	AA00012887	Day 3	13/Aug/14	A, H1_2009	12.4	11.37	1.09	2	28/May/15
60030004	AA00014704	Day 1	22/Jul/14	A, H1_2009	9.2	11.37	0.81	2	28/May/15
60030004	AA00014712	Day 4	25/Jul/14	A, H1_2009	8.5	11.37	0.75	2	28/May/15
60130016	AA00014694	Day 2	22/Jul/14	A, H1_2009	4.3	7.32	0.58	2	06/Jan/16
60240006	3628025116	Day 1	21/Jul/14	A, H1_2009	3.8	7.32	0.52	2	06/Jan/16
60460002	3628026395	Day 4	12/Aug/14	A, H1_2009	4.8	7.32	0.66	2	06/Jan/16

・上記の場合、試験日 (Date T705) により、Reference (REF) 株の EC₅₀ に 7.32 ~ 21.50 μM (1.15 ~ 3.38 μg/mL) の差 (約3倍) が見られたが、検体の感受性も同傾向で変動しており、EC₅₀/EC₅₀ REFを採用することで補正ができた。

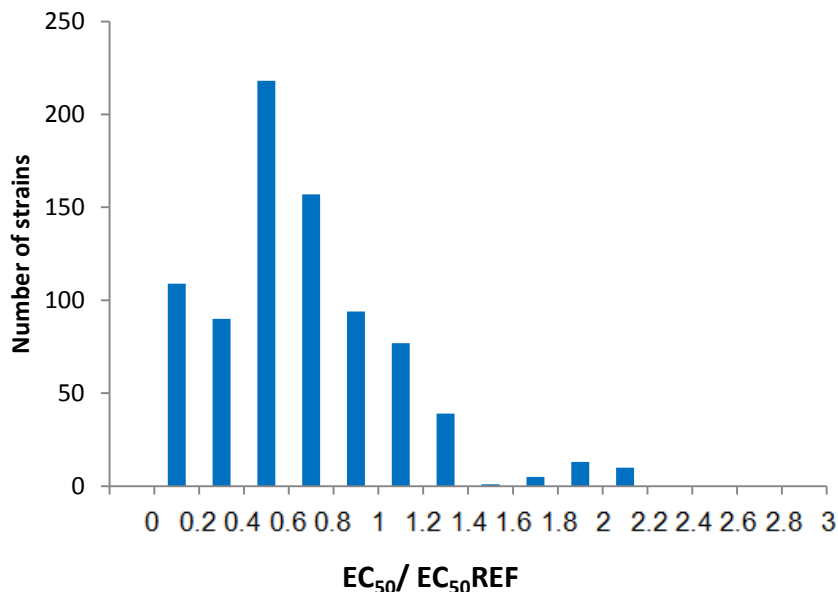
US316及びUS317試験分離検体に対するファビピラビル感受性分布

臨床分離された全検体の感受性は、感受性試験標準株 (Reference株) と比べても最大で2.3倍であり、全検体で感受性と判断された。

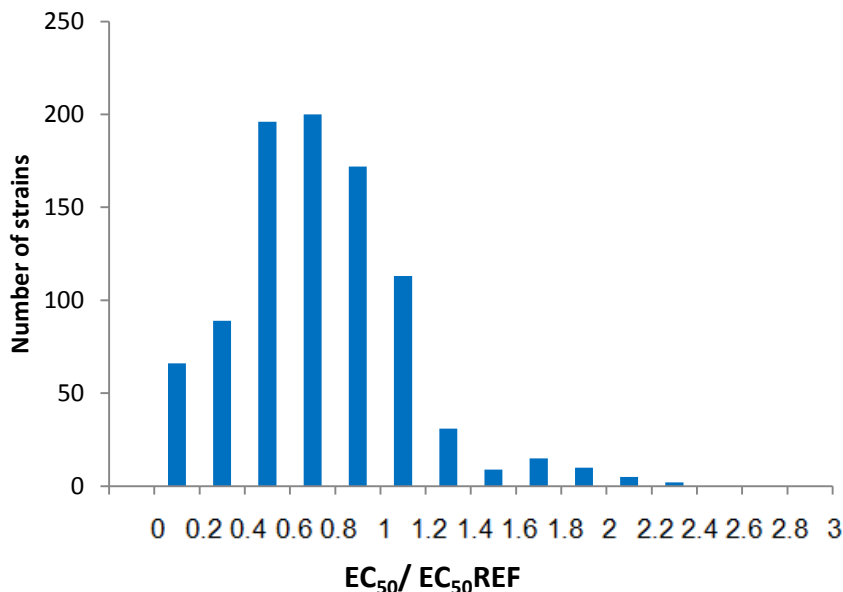
US316及びUS317試験で分離されたウイルス (A/H1N1, A/H3N2, B) に対するファビピラビルのEC₅₀値を各亜型のReference (REF) 株のEC₅₀値に対する比 (EC₅₀/EC₅₀REF) を用いてヒストグラム化した。 (ドラフトデータより作成)

Reference株: A/California/07/2009 (H1N1)、A/Texas/50/2012 (H3N2)、B/Brisbane/60/2008

US316 n=813



US317 n=908

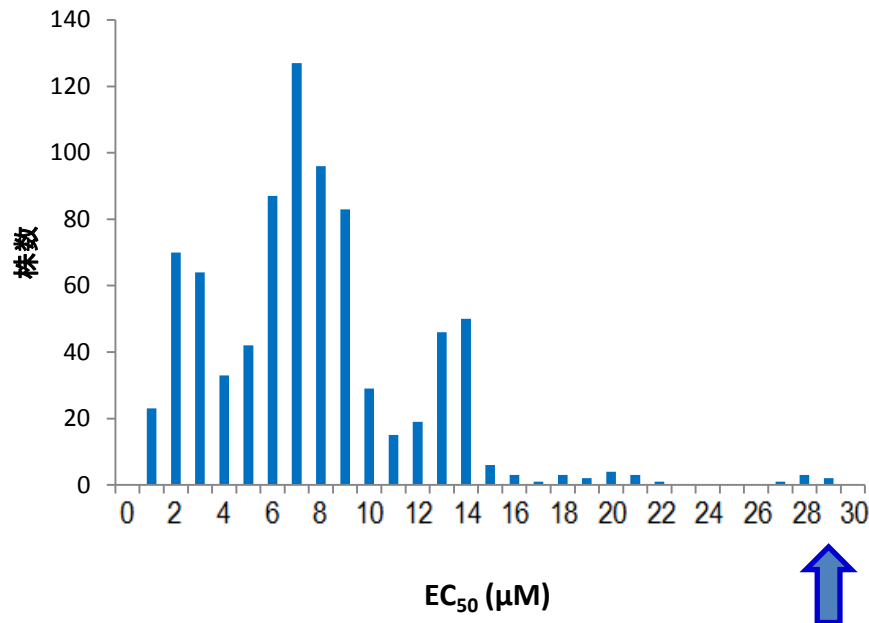


US316及びUS317試験分離検体に対するファビピラビル感受性分布

全ての試験分離株の EC_{50} 値は、ヒト臨床投与量時のT-705血中トラフ濃度を十分に下回っており、薬効を示す濃度範囲であったと考える(次スライド参照)。

US316及びUS317試験で分離されたウイルス(A/H1N1, A/H3N2, B)に対するファビピラビルの EC_{50} 値を用いてヒストグラム化した。(ドラフトデータより作成)

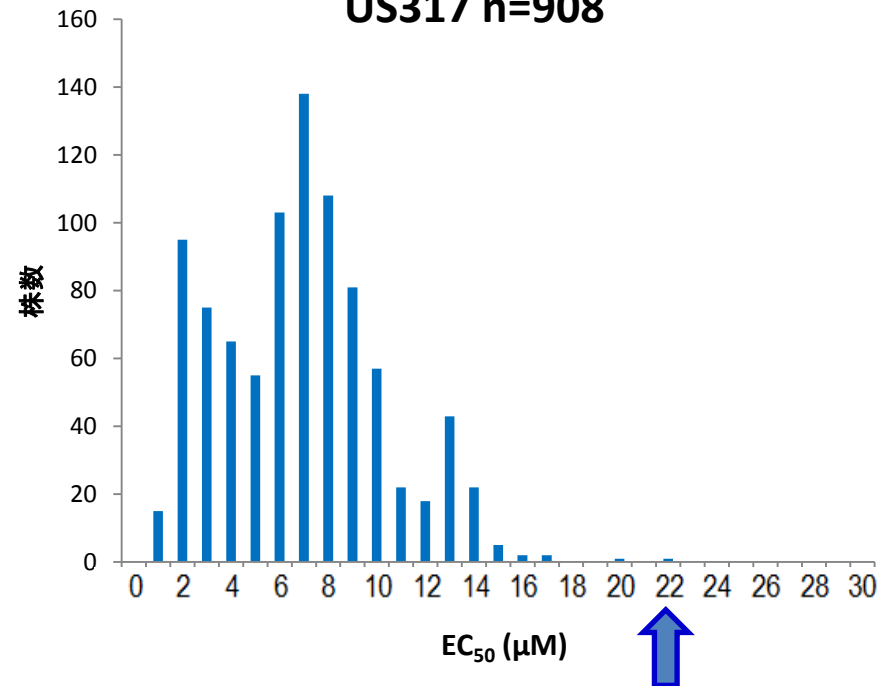
US316 n=813



T-705: 1 μ M = 0.1571 μ g/mL
1 μ g/mL = 6.4 μ M

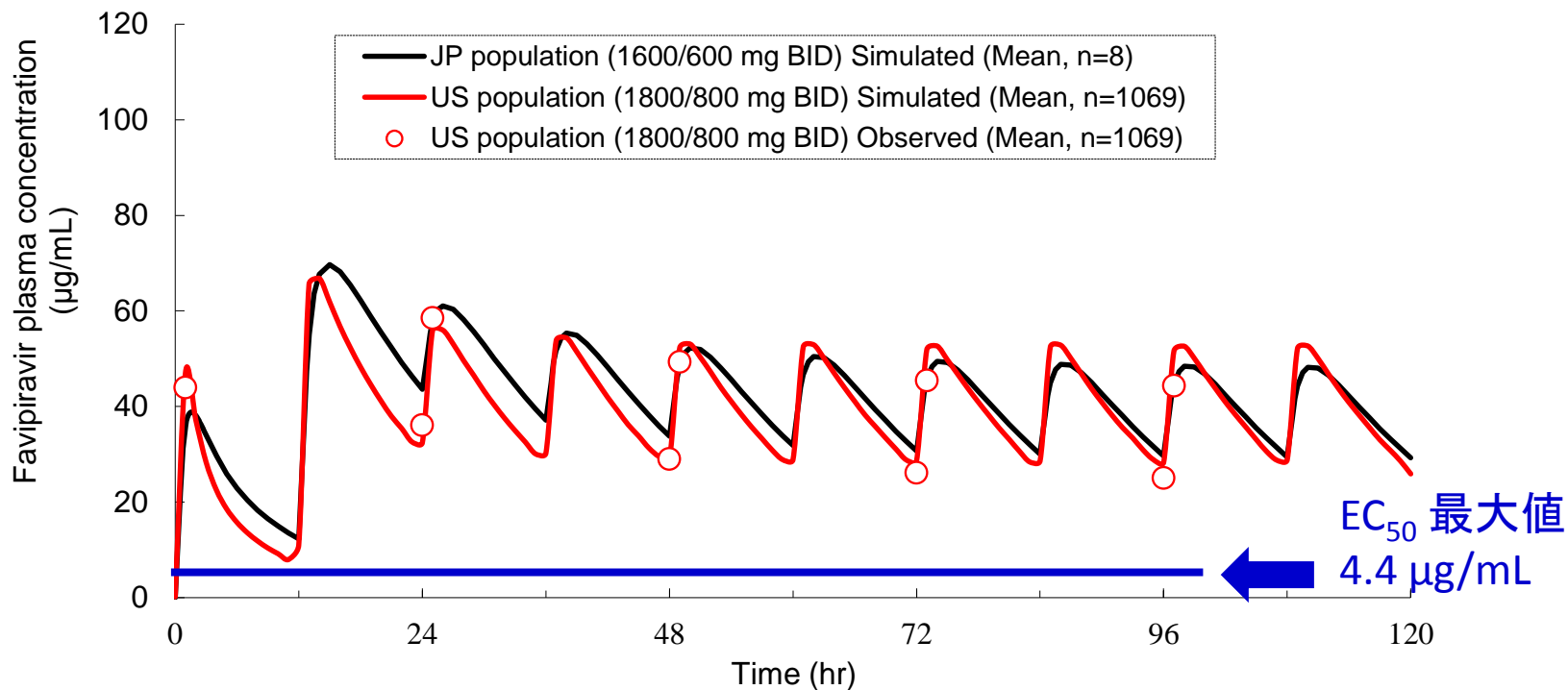
EC_{50} Max 28.3 μ M
= 4.4 μ g/mL

US317 n=908



EC_{50} Max 21.7 μ M
= 3.4 μ g/mL

日米の血中濃度シミュレーションと有効濃度の比較



- 国内臨床投与量で、ファビピラビルの血中濃度は目標としたトラフ値の20 µg/mL (127 µM)を十分維持していた。
- 各ウイルスのEC₅₀値は、20 µg/mLを大きく下回っており、臨床試験でも有意なウイルス消失が確認されている。
- 各種NA阻害剤耐性株へのファビピラビルの感受性は季節性インフルエンザウイルスと同じであり、同様な効果が期待できる。

概要

1. A(H1N1)株の全初診時検体(290症例)のH275Y遺伝子変異を検査した結果、2症例が陽性であった。
2. 当2症例はプラセボ群であったが、ファビピラビルの感受性は11.4 μM (1.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)と感受性試験標準株(Reference株)と同じ値で良好であった。
3. 当2症例の症状は比較的早く改善したが、ウイルスは5日目の検査で消失していなかった。

(Viroclinics社 実施)

アミノ酸略称 H:ヒスチジン、Y:チロシン

2症例からタミフル耐性遺伝子(H275Y)検出

Study ID	Treatment	Site ID	Age (years)	Body temperature at screening (C)	Viral type	Viral titer at baseline (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Time to primary symptom alliviation	Time to undetectable virus	Total symptom score at baseline
		Country	Gender	Duration between Treatment and Onset (hr)	Influenza season	Change in viral titer at Day 3 (Log ₁₀ TCID ₅₀)	Censor status	Censor status	Total symptom score at day 8
T705aUS317	Placebo	7272	50	38.1	A/H12009	0.75	54.2	95.2	7
		USA	F	17.4	NH13/14	4	0	1	0
T705aUS317	Placebo	7272	31	38.6	A/H12009	3.25	83.9	95.2	13
		USA	F	25.4	NH13/14	-0.25	0	1	1

Subject #	Sample ID #	Visit day	Visit date	virus	EC50	EC50 A/California/07/2009	EC50/EC50REF	season	Date T705
72720029	3622003280	Day 2	21/Jan/14	A, H1_2009	11.4	11.4	1.00	1	23/Apr/15
	3622002044	Day 4	23/Jan/14	A, H1_2009	7.0	11.4	0.62	1	23/Apr/15
72720032	3622003234	Day 1	22/Jan/14	A, H1_2009	11.4	11.4	1.00	1	23/Apr/15
	3622000817	Day 5	26/Jan/14	A, H1_2009	7.6	11.4	0.67	1	23/Apr/15

1. タミフル耐性遺伝子を有する分離株においてファビピラビルの感受性は11.4μMとReference株と同じ値で良好であった。
2. 本症例はプラセボ群であった。
3. 症状は比較的早く緩和した。
4. ウイルスは消失時間が95.2時間となっているが、Censor1とは「打ち切り」を意味し、5日目の検査でウイルスが消失していない。