目次

略号一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 5
2.4.1.1.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.1.2 薬物動態試験 5
2.4.1.3 毒性試験 6
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.1.1 *In vitro* 抗ウイルス活性 6
2.4.2.1.2 感染マウスモデルにおける治療効果 6
2.4.2.1.3 耐性ウイルスの選択 6
2.4.2.1.4 作用機序 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 6
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 7
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.3.1 分析法 7
2.4.3.2 吸収 7
2.4.3.3 分布 7
2.4.3.4 代謝 7
2.4.3.5 排泄 7
2.4.3.6 薬物相互作用 7
2.4.4 毒性試験 8
2.4.4.1 単回投与毒性試験 8
2.4.4.2 反復投与毒性試験 8
2.4.4.3 遺伝毒性試験 8
2.4.4.4 がん原性試験 8
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 8
2.4.4.6 局所刺激性試験 8
2.4.4.7 その他の毒性試験 8
2.4.5 総括及び結論 8
2.4.5.1 臨床での有効性に対する期待 8
2.4.5.1.1 遺伝子型の異なる SFTSV に対して抗ウイルス効果が期待される 8
2.4.5.1.2 SFTS 患者に対して治療効果が期待される 9
2.4.5.1.3 耐性ウイルスが選択されにくい 9
2.4.5.1.4 作用機序 9
2.4.5.2 臨床での安全使用に関する考察 9
2.4.5.2.1 薬物動態学的相互作用 9
2.4.5.2.2 原薬に含まれる不純物の影響 10

2.4.6 参考文献一覧.....11

図

図 2.4.1-1. ファビピラビルの活性化経路.....5

略号一覧表

略号	内容
ファビピラビル	T-705； 6-フルオロ-3-ヒドロキシピラジン-2-カルボキサミド
不純物A*	ファビピラビル（原薬）の不純物（[redacted]の原料）； [redacted]
M1	ファビピラビルの代謝物（T-705M1）； 6-フルオロ-3,5-ジヒドロキシピラジン-2-カルボキサミド
ファビピラビル R	ファビピラビルリボシル体
ファビピラビル RMP	ファビピラビルリボシルーリン酸体
ファビピラビル RDP	ファビピラビルリボシル二リン酸体
ファビピラビル RTP	ファビピラビルの活性体，ファビピラビルリボシル三リン酸体
BCRP	乳癌耐性タンパク質
BID	1日2回（bis in die）
CYP	チトクローム P-450
IC_{50}	50%阻害濃度
IC_{90}	90%阻害濃度，90%ウイルス量抑制濃度
IC_{99}	99%阻害濃度，99%ウイルス量抑制濃度
MATE	多剤毒素排出タンパク質
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
RNA	リボ核酸
SFTS	重症熱性血小板減少症候群
SFTSV	SFTS ウイルス
TDI	時間依存的阻害作用

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は，マイナス一本鎖の RNA ウイルスである SFTS ウイルス (SFTSV) によるダニ媒介性のウイルス感染症であり，2011 年に 2009 年の中国の患者が SFTSV 感染症であったことが報告された[1)]。国内では 2013 年 1 月に 2012 年秋の患者が SFTSV 感染症により死亡したことが報告され，その後のレトロスペクティブな調査により，2012 年以前にも死亡例を除く 10 名が SFTSV に感染していたことが確認された[2)]。また，国内では複数のマダニ種 (タカサゴキララマダニ，フタトゲチマダニ，キチマダニ，他) が SFTSV を保有していることが報告されている[3)]。国内で分離された SFTSV は，系統学的遺伝子解析から中国で分離されたウイルスと比べ遺伝子的に独自性があり，国内で認められる SFTS は土着の感染症と考えられている[4)]。なお，SFTSV は 2014 年に国際ウイルス命名委員会により命名されたが，2020 年にはブニヤウイルス目フェヌイウイルス科バンダウイルス属に分類されるダビエバンダウイルスに属名，ウイルス名が変更された[5)]。

現在，国内では SFTS に対するワクチン及び有効な薬剤のいずれも承認されていない。抗ウイルス薬ではリバビリンが *in vitro* での SFTSV の増殖抑制効果を示すことが明らかにされているが，中国の横断的臨床研究では SFTS 患者へのリバビリン投与群と非投与群の間で死亡率，ウイルス量，血小板数の改善に有意な差は認められなかった[6)]。そのため，治療は対症療法のみである。SFTS 患者では血球貪食症候群等の症状が認められることからステロイドパルス療法がしばしば行われるが，Kutsuna らによれば，ステロイドパルス療法は SFTS 患者の予後を改善しなかったことが報告されている[7)]。

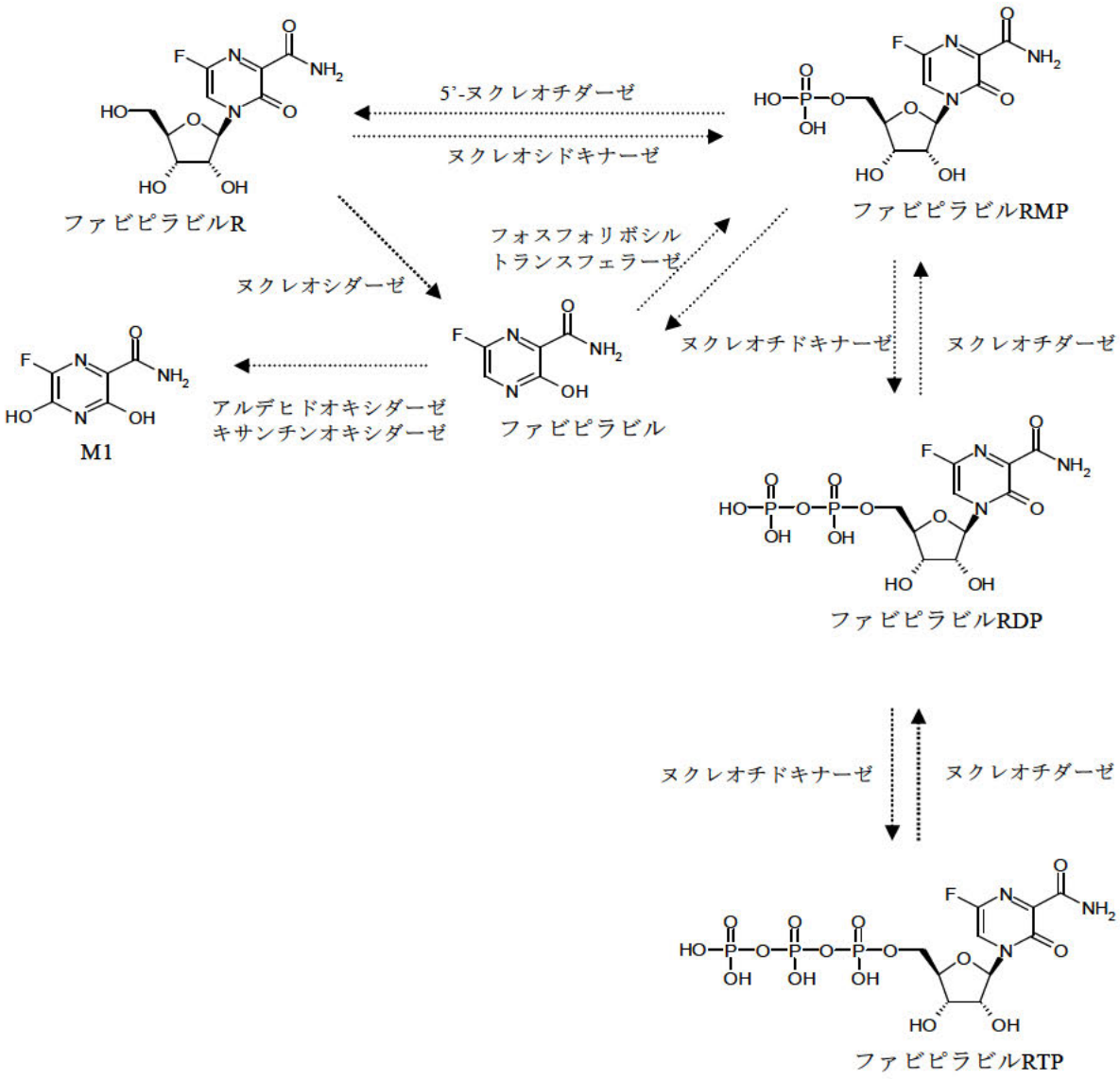
ファビピラビルは，富士フイルム富山化学株式会社 (旧 富山化学工業株式会社) が創製した経口抗ウイルス薬で，「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 (ただし，他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)」の適応で，2014 年 3 月に承認された。ファビピラビルの活性化経路を図 2.4.1-1 に示した。ファビピラビルは体内に吸収されて細胞内に取り込まれた後，細胞内酵素によりリボシル三リン酸体 (ファビピラビル RTP) に変換されて，ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RNA ポリメラーゼ) を選択的に阻害することを特徴とする。また，このファビピラビルの抗ウイルス作用はインフルエンザウイルスだけではなく，ノイラミニダーゼ阻害薬等の薬剤耐性インフルエンザウイルス，エボラ熱ウイルス，ラッサ熱ウイルス，狂犬病ウイルス，クリミア・コンゴ出血熱ウイルスなどの多くの RNA ウイルスに対して示されている[8)]。

ファビピラビルは，SFTSV に対しても *in vitro* での増殖抑制効果，感染マウスモデルにおいて治療効果を示すことが報告されており[9)]，SFTS 治療薬としての開発が期待される。

以上の背景を考慮し，ファビピラビルの SFTS 治療薬としての開発コンセプトを以下に設定し，可能性評価を実施した。

1. 幅広い遺伝子型の SFTSV に対して抗ウイルス活性を示す。
2. SFTSV 感染マウスモデルにおいて治療効果を示す。
3. 耐性獲得試験において耐性ウイルスが選択されにくい。

図 2.4.1-1. ファビピラビルの活性化経路



R：リボシル体，RMP：リボシルーリン酸体，RDP：リボシル二リン酸体，RTP：リボシル三リン酸体
M1：ファビピラビルの代謝物

2.4.1.1　薬理試験

2.4.1.1.1　　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として SFTSV に対するファビピラビルの *in vitro* 抗ウイルス活性及び *in vivo* 感染マウスモデルにおける治療効果を評価した。また，*in vitro* において SFTSV の耐性ウイルスの選択及び SFTSV の RNA ポリメラーゼに対する阻害効果について評価した。

2.4.1.2　薬物動態試験

本薬は初回承認時に，薬物動態試験を実施済みであったが，承認後に発出された「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」［平成 30 年 (2018 年) 7 月

23 日 薬生薬審発 0723 第 4 号］ (以下，薬物相互作用ガイドライン) に基づき，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する直接及び時間依存的阻害作用 (TDI)，トランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) 阻害作用及び OATP1B3 基質認識性を評価した。また，本薬初回承認申請時に未検討であった CYP2B6 誘導作用を評価した。

2.4.1.3 毒性試験

不純物の毒性試験を新たに実施した。試験は，「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」［平成 9 年 (1997 年) 3 月 26 日，厚生省令第 21 号，一部改正：平成 20 年 (2008 年) 6 月 13 日，厚生労働省令第 114 号］を遵守し実施し，また，OECD Guideline for the Testing of Chemicals 488 (28 July 2011: Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays) に従い，実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 *In vitro* 抗ウイルス活性

ファビピラビルは，国内及び中国の主要な遺伝子型を含む SFTSV の各種臨床分離株 10 株に対して抗ウイルス活性を示し，IC_{90} 値は 14.83～38.73 µmol/L (2.33～6.08 µg/mL)，IC_{99} 値は 48.20～79.40 µmol/L (7.57～12.47 µg/mL) であった。【2.6.2.2.1 参照】

2.4.2.1.2 感染マウスモデルにおける治療効果

SFTSV SPL010 株感染マウスモデルに対するファビピラビルの経口投与での治療効果を生存率，体重変化及び血中ウイルス RNA 量を指標に評価した。本薬の初回承認用量 (1600/600 mg BID) 相当である 120 mg/kg/日，及び SFTS 治療薬としての本申請用量 (1800/800 mg BID) 相当である 200 mg/kg/ 日の 1 日 2 回 5 日間の経口投与において，感染当日から投与を開始した場合だけでなく，感染日翌日以降の体重減少が進行してから投与を開始した場合でも薬剤非投与群と比較して治療効果を示した。【2.6.2.2.2 参照】

2.4.2.1.3 耐性ウイルスの選択

ファビピラビル存在下で 10 代まで継代した SFTSV SPL010 株から，ファビピラビルに対する耐性ウイルスは選択されなかった。【2.6.2.2.3 参照】

2.4.2.1.4 作用機序

ファビピラビルは 1000 µmol/L の濃度において，薬剤未処理時と比較して SFTSV の RNA ポリメラーゼ活性を約 2.5 log 阻害した。【2.6.2.2.4 参照】

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用
該当資料なし。

2.4.3　薬物動態試験
2.4.3.1　分析法
該当資料なし。

2.4.3.2　吸収
該当資料なし。

2.4.3.3　分布
該当資料なし。

2.4.3.4　代謝
該当資料なし。

2.4.3.5　排泄
該当資料なし。

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

ファビピラビルの CYP2B6 に対する誘導作用を，ヒト肝細胞を用いて検討したところ，試験最高濃度 (800 µmol/L) まで誘導作用は認められなかった。【2.6.4.7.3 参照】

ファビピラビルに対する OATP1B3 の基質認識性を，OATP1B3 発現細胞を用いて評価したところ，ファビピラビルは OATP1B3 の基質とはならなかった。【2.6.4.7.4 参照】

ファビピラビル及び M1 の各種トランスポーター (BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K) に対する阻害作用を，トランスポーター発現細胞を用いて評価した。ファビピラビルは MATE1 及び MATE2-K を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ>8000 (% of control からの推定値は 3830 µmol/L) 及び 2440 µmol/L であった。また，ファビピラビルの BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 に対する IC_{50} 値は，それぞれ 5640，>8000，>8000 及び >4000 µmol/L であった。一方，M1 は MATE2-K を阻害し，IC_{50} 値は 1460 µmol/L であった。また，M1 の BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2 及び MATE1 に対する IC_{50} 値はそれぞれ >6000，>3200，>3200，>1600 及び>3200 µmol/L であった。【2.6.4.7.5 参照】【2.6.4.9 参照】

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.4　がん原性試験

該当資料なし。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.6　局所刺激性試験

該当資料なし。

2.4.4.7　その他の毒性試験

原薬に含まれる不純物 A*　　は細菌を用いる復帰突然変異試験で陽性であったことから，遺伝子改変動物であるMuta™ マウスを用いて，*in vivo* 遺伝子突然変異試験を実施した。その結果，最大耐量の 50 mg/kg まで，肝臓，腺胃及び骨髄（大腿骨）での遺伝子突然変異頻度の増加はみられなかったことから，不純物A* は *in vivo* における遺伝子突然変異誘発能はないと判断した。【2.6.6.8.1 参照】

2.4.5　総括及び結論

2.4.5.1　臨床での有効性に対する期待

ファビピラビルは，インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害する抗インフルエンザウイルス薬として承認されている。本薬は SFTSV の RNA ポリメラーゼを阻害し，*in vitro*，*in vivo* 治療効果の非臨床試験において抗ウイルス効果を示すことから，ファビピラビルは SFTS 治療薬として臨床での有効性が期待できる。

2.4.5.1.1　遺伝子型の異なる SFTSV に対して抗ウイルス効果が期待される

SFTSV には，複数の遺伝子型が存在するため，幅広い遺伝子型に対して抗ウイルス活性を示す薬剤が望ましい。ファビピラビルは，国内及び中国の主要な遺伝子型を含むいずれの SFTSV の臨床分離株に対しても，同程度の *in vitro* 抗ウイルス活性を示した（2.6.2.2.1 参照）。

ファビピラビルは，臨床において遺伝子型の異なる SFTSV に対して抗ウイルス効果が期待できる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.5.1.2　SFTS 患者に対して治療効果が期待される

ファビピラビルは，SFTSV 感染マウスモデルにおいて，本薬の初回承認用量相当である 120 mg/kg/日，及び SFTS 治療薬としての本申請用量相当である 200 mg/kg/日の 5 日間経口投与により，感染当日から投与を開始した場合だけでなく，感染日翌日以降の体重減少が進行してから投与を開始した場合でも，薬剤非投与群と比較して治療効果を示したことから，発症から治療までの期間が延びても本薬は有用である可能性が示唆された。

また, ファビピラビル投与により経日的に血中ウイルス RNA 量が減少する傾向が認められたことから，臨床においても SFTSV を速やかに排除し SFTS 患者の治療につながると期待される (2.6.2.2.2 参照)。

2.4.5.1.3　耐性ウイルスが選択されにくい

ファビピラビル存在下で 10 代まで継代した SFTSV から，ファビピラビルに対する耐性ウイルスは選択されなかったことから，臨床において高い有効性が期待される (2.6.2.2.3 参照)。

2.4.5.1.4　作用機序

ファビピラビルは，SFTSV のミニゲノムアッセイ系にて阻害効果を示したことから，本薬はインフルエンザウイルス同様，SFTSV においても，RNA ポリメラーゼを阻害することで抗ウイルス効果を示すことが期待できる (2.6.2.2.4 参照)。

2.4.5.2　臨床での安全使用に関する考察

2.4.5.2.1　薬物動態学的相互作用

薬物相互作用ガイドラインに基づき，ファビピラビル投与時の薬物間相互作用リスクについて考察した。

ファビピラビルは CYP2C8 及び CYP3A を *in vitro* で阻害した。よって，ファビピラビルのヒトへの投与時, CYP2C8 及び CYP3A 阻害に起因する薬物間相互作用に留意する必要がある。一方，ファビピラビルは CYP2C9 を阻害せず，ファビピラビル及び M1 の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C19 及び CYP2D6 に対する IC_{50} 値及び M1 の CYP2C9 に対する IC_{50} 値は，本申請用法用量で想定される曝露に対して十分に高いことから，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 阻害に起因した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えた。

ファビピラビルは CYP2B6 を *in vitro* で誘導しないため, ファビピラビルのヒトへの投与により CYP2B6 の誘導に起因した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えた。

ファビピラビルは OATP1B3 の基質とならず，初回承認申請時の試験結果から OATP1B1 の基質にもならないことから，OATP 阻害に起因した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えた。

ファビピラビルは MATE1 及び MATE2-K を，M1 は MATE2-K を *in vitro* で阻害した。よって，ファビピラビルのヒトへの投与時，MATE1 及び MATE2-K 阻害に起因する薬物間相互作用に留意する必要がある。一方, ファビピラビル及び M1 の BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び OCT2 に対する IC_{50} 値は，本申請用法用量で想定される曝露に対して十分に高いこと

から，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT2 阻害に起因した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えた。

以上より，ファビピラビルの投与時，CYP2C8 及び CYP3A 阻害，並びに MATE1 及び MATE2-K 阻害に起因した薬物間相互作用に留意する必要がある。

2.4.5.2.2　原薬に含まれる不純物の影響

原薬に含まれる不純物 A*　　は *in vivo* における遺伝子突然変異誘発性はなかったことから，不純物A* に関する注意喚起は不要と考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.6 参考文献一覧

1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med. 2011;364:1523-32.
2) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. J Infect Dis. 2014;209:816-27.
3) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS), 2016年2月現在. IASR. 2016;37:39-40.
4) 日本における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者から分離されたSFTSウイルスゲノム配列による系統学的解析. IASR. 2014;35:35-7.
5) Li A, Liu L, Wu W, Liu Y, Huang X, Li C, et al. Molecular evolution and genetic diversity analysis of SFTS virus based on next-generation sequencing. Biosaf Health. 2021 ; 3 : 105-15.
6) Liu W, Lu QB, Cui N, Li H, Wang LY, Liu K, et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in China who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. Clin Infect Dis. 2013;57:1292-9.
7) Kutsuna S, Ohbe H, Matsui H, Yasunaga H. Steroid pulse therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome patients may not improve prognosis: Retrospective analysis with overlap weighting using a national inpatient database. J Infect Chemother. 2023;29:490-94.
8) Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017;93:449-63.
9) Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, et al. Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. mSphere. 2016;1:e00061-15.