

# ファビピラビルのCOVID-19肺炎患者への使用について

国際感染症緊急事態への国際貢献に係る専門委員会 資料

2020年 2月 17日

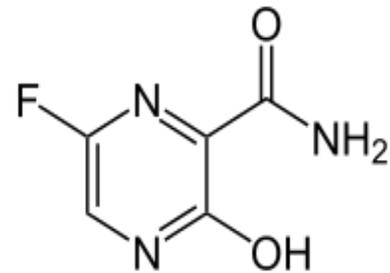
富士フイルム富山化学株式会社

**FUJIFILM**  
Value from Innovation

# ファビピラビルの国内承認STATUSについて

# ファビピラビル

## 国内の適応症及び承認条件



# 効能・効果

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以下のインフルエンザウイルス感染症が発生し、

- 新型インフルエンザウイルス感染症
- 再興型インフルエンザウイルス感染症

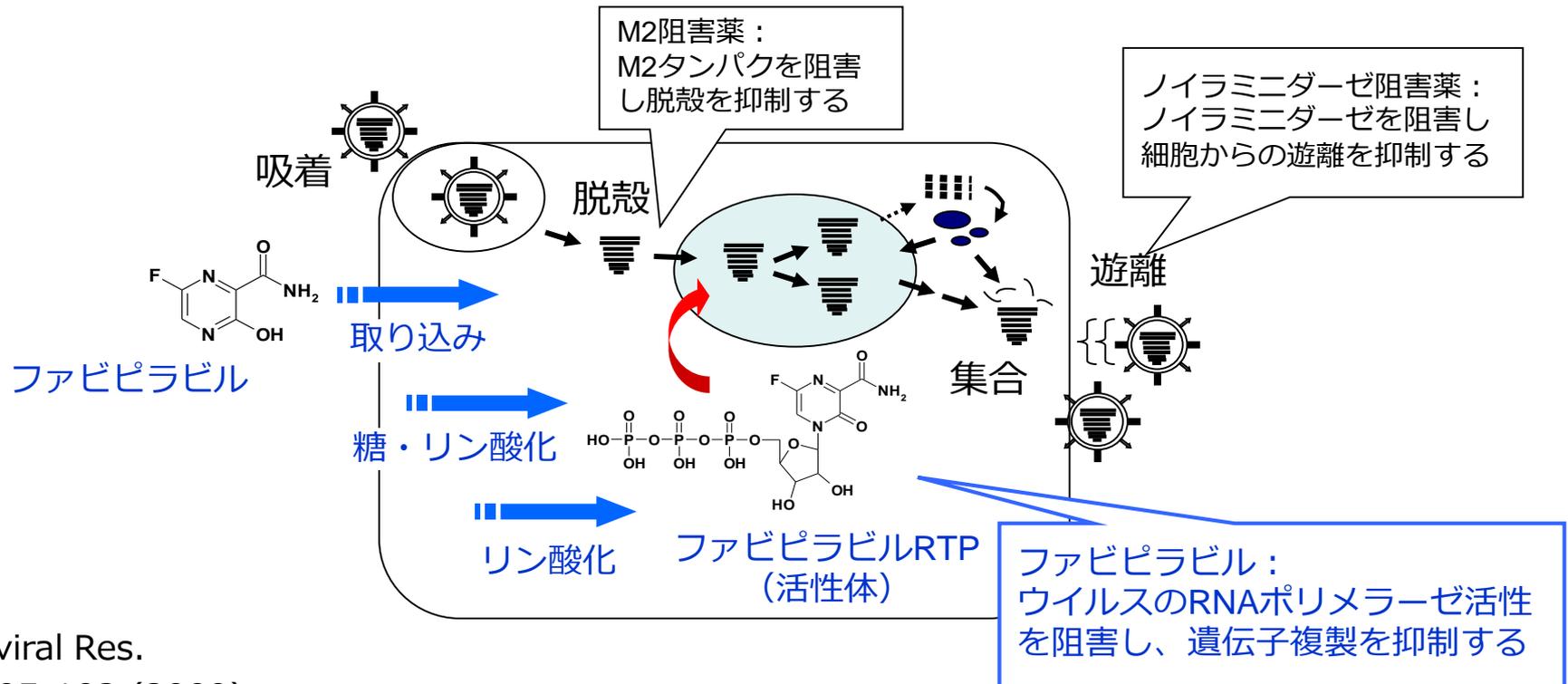
当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される

# 用法・用量

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から5日目は1回600 mg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

# ファビピラビルの抗ウイルス効果について －非臨床試験DATA－

# T-705(Favipiravir)の薬理作用



Antiviral Res.

82: 95-102 (2009)

T-705は既存の抗インフルエンザウイルス剤と異なる新規作用機序を有し、細胞内酵素により代謝されて生成するリボシル三リン酸化体

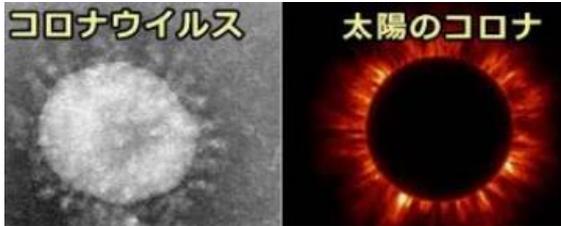
(T-705RTP) がインフルエンザウイルスの遺伝子複製酵素であるRNAポリメラーゼを選択的に阻害する。

⇒ インフルエンザを含め広範なRNAウイルスに活性を示す可能性がある

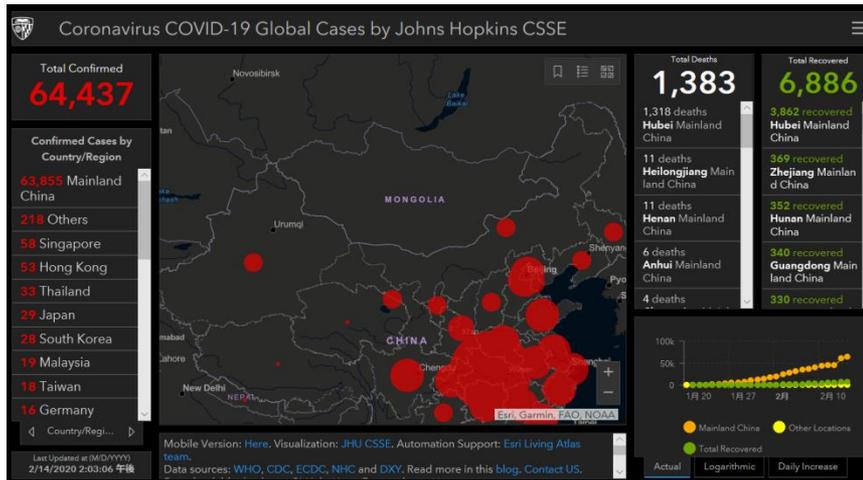


# 新型コロナウイルス (COVID-19)

- ・コロナウイルス (Coronavirus) は、一本鎖 (+) RNA ウイルス
- ・ニドウイルス目のコロナウイルス科のウイルスで、エンベロープ表面に存在する突起によって太陽のコロナのような外観を持つことからこの名が付いた。
- ・SARS (重症急性呼吸器症候群)、MERS (中東呼吸器症候群) と同じベータコロナウイルスに分類



- ・最初の症例は2019年12月に湖北省武漢市と報告されている。
- ・1月中旬に湖北省で死亡例が報告され、同時期にタイや日本国内でも症例が報告されている。
- ・2020年2月14日現在、6万人を越える感染者と1300人を超える死亡者が報告されている。



<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

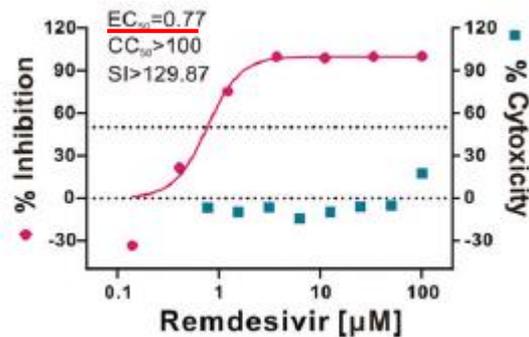
# コロナウイルスに対する化合物評価(論文引用)

Cell Research (2020) 0:1–3; nature.com/cr

## Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

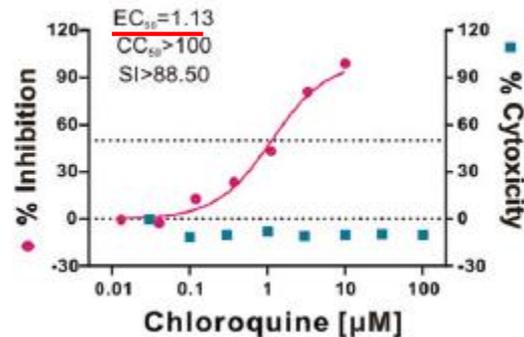
Manli Wang et al. State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology 武漢ウイルス研究所

試験法： 培養細胞 (Vero E6 : アフリカミドリザル腎由来) に当コロナウイルス (2019-nCoV : COVID-19) を感染させ、48時間後のウイルス増殖に及ぼす化合物の効果を評価



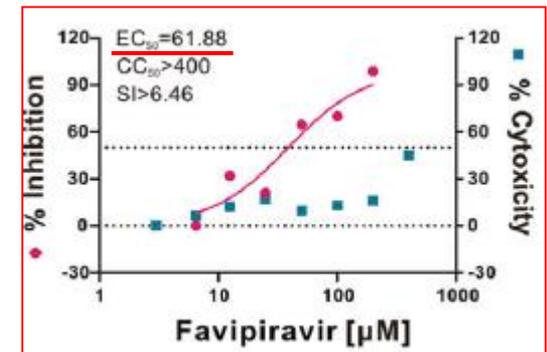
レムデシビル

抗ウイルス剤(未承認)



クロロキン

抗マラリア剤



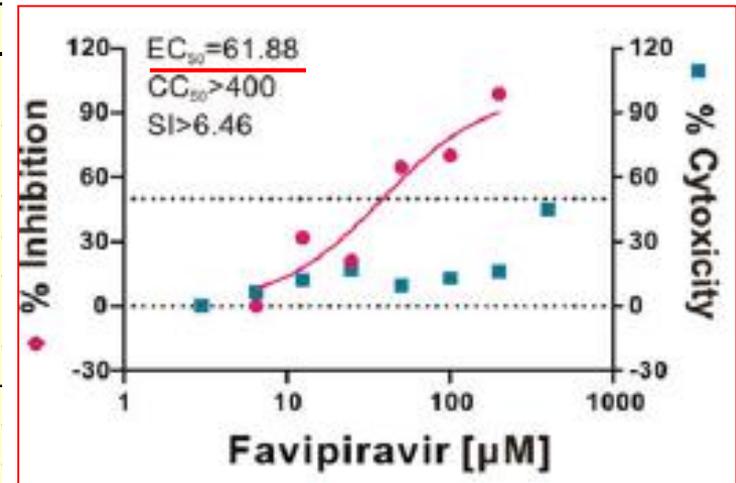
ファビピラビル(アビガン)

抗ウイルス剤

(一般購入可能な試薬を使用)

# 他のRNAウイルスに対する活性との比較

Group	Family	Virus	EC <sub>50</sub> (μg/mL)
RNA (-) strand	Orthomyxoviridae	Influenza A (seasonal)	0.01-0.94
		Influenza A (H5N1)	0.2-1.9
		Influenza A (H1N1)pdm09	0.13-3.53
		Influenza A (H7N9)	1.4
		Influenza B	0.04-0.8
	Bunyaviridae	Influenza C	0.03-0.06
		La Crosse	5
		Punta Toro	8.6-30
		Rift Valley fever	4.2-5.0
		Sandfly fever	4.7-18
Arenaviridae	Dobrava	15	
	Maporal	10	
	Crimean-Congo hemorrhagic fever	1.1	
	Prospect Hill	10	
	Severe fever thrombocytopenia syndrome	0.71 - 1.3	
	Junin	0.8-3.0	
	Pichinde	0.9-3.9	
Filoviridae	Tacaribe	0.9-4.1	
	Guanarito	2.4	
	Machupo	2.2	
	Lassa	1.7-11.1 (EC <sub>90</sub> )	
	Ebola	10.5	
Rhabdoviridae	Rabies	5.1-7.0	
Paramyxoviridae	Human metapneumovirus	1.3-6.3 (EC <sub>90</sub> )	
	Respiratory syncytial virus	41	



EC<sub>50</sub> : 50%ウイルス増殖抑制値  
61.88 μM = 9.72 μg/mL

↑  
ラッサウイルスや  
エボラウイルスと  
ほぼ同等のEC<sub>50</sub>  
値を示した。

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/pjab/93/7/93\\_PJ\\_A9307B-02/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/pjab/93/7/93_PJ_A9307B-02/_pdf)

## ファビピラビル承認用法用量(1600mg BID, 600mg BID)シュミレーション

Statistics	Daily AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )					
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
N	12	12	12	12	12	12
Mean	1082.58	1340.95	1270.64	1234.32	1214.46	928.81
SD	409.96	650.76	655.12	654.86	653.74	586.29
Geo. Mean	1011.51	1183.87	1112.01	1075.91	1056.45	762.72
CV	37.9	48.5	51.6	53.1	53.8	63.1
SE	118.35	187.86	189.12	189.04	188.72	169.25
Median	1021.43	1301.04	1157.50	1073.15	1026.58	727.34
Min	521.41	478.28	467.65	468.06	468.07	262.47
Max	1752.25	2394.56	2409.35	2422.95	2435.52	2066.31

### マウスとヒトのAUC比較

マウス: 30 mg/kg  $\Rightarrow$  AUC 150  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  (蛋白結合率 10%)  $\Rightarrow$  free体 AUC 135  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$

ヒト: AUC  $\Rightarrow$  上記シュミレーションより、1000~1200  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  (蛋白結合率 55%)

$\Rightarrow$  free体 450~540  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$

マウスは用量に線形性が認められている。

上記ヒトfree体を示すマウス投与量は



100 mg/kg ~ 120 mg/kg

**COVID-19へのEC<sub>50</sub>濃度 9.72  $\mu\text{g}/\text{mL}$  は**

**ヒト国内インフルエンザ治療時の投与量の2.5~3倍量と推定される。**

# 各ウイルスに対するEC50値及びファビピラビル用法・用量

ウイルス名	EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	ファビピラビル用法・用量
Influenza A (Seasonal)	0.01-0.94	3,600 mg (1,800 mg BID* <sup>1</sup> ) (Day 1) + 1,600 mg (800 mg BID) (Days 2-5) (日本承認用法・用量) 3,200 mg (1,600 mg BID) (Day 1) + 1,200 mg (600 mg BID) (Days 2-5)
Influenza A (H1N1) pdm09	0.13-3.53	
Influenza B	0.04-0.8	
Influenza A (H5N1)	0.2-1.9	投与実績なし
Influenza A (H7N9)	1.4	
SFTS* <sup>2</sup>	0.71-1.3	3,600 mg (1,800 mg BID) (Day 1) + 1,600 mg (800 mg BID) (Days 2-10)
Ebola	10.5	(治療投与、JIKI試験 (ギニア)) 6,000 mg (2,400 mg+2,400 mg + 1,200 mg ) (Day 1) + 2,400 mg (1,200 mg BID) (Days 2-10)  (予防投与、3例実績) 2,400 mg (1,200 mg BID) (Days 1-14)
2019-nCoV	9.7	

\*1: 1日2回、\*2: Severe Fever Thrombocytopenia Syndrome (重症熱性血小板減少症候群)

# 中国での「ファビピラビル」臨床試験への動き

- 中国後発品メーカーの治験薬提供により、下記臨床試験届 (IND) が申請済み。
  - 深圳市第三人民医院: 探索的臨床研究 (P2)
  - 浙江大学医学院附属第一医院: 探索的臨床試験 (P2)
  - 浙江大学医学院附属第一医院: 探索的臨床試験 (P2)
- 当社薬事代理人を介し、「アビガン錠」臨床研究を下記施設にて検討中。
  - 広州呼吸健康研究院 (鐘南山医師のグループ)
  - 広州医科大学第一付属病院、広州市第八人民病院
  - 広東省第二人民病院、東莞市人民病院

日本承認用法・用量 (新興・再興型インフルエンザ)

3,200 mg (1,600 mg BID) (Day 1) + 1,200 mg (600 mg BID) (Days 2-5)

日本でのSFTS臨床試験 (P3) 用法・用量

3,600 mg (1,800 mg BID) (Day 1) + 1,600 mg (800 mg BID) (Days 2-10)

SFTS臨床試験用法・用量にて調整中。

# 中国での「アビガン錠」緊急薬事承認への動き

- ・ 中国薬事当局(CDE)担当官： 张帆氏(化薬臨床一部、薬学主審人)
- ・ 当社薬事代理人： 郁亮氏、魏祥氏(北京恒創精成医薬科技有限責任公司)

当社薬事代理人を介し、CDEと折衝。日本承認の抗インフルエンザ薬として、輸入薬承認(IDL: Import Drug License)の枠組みにて審査する方針を受領。  
日本の申請資料を中国語訳し、IDL用申請資料を準備中。

CDEはCOVID-19に対する非臨床試験(試験管内実験、感染モデル動物実験)の並行実施を要望したことから、当社製有効成分原末(当社非臨床試験用)を提供。  
(広州呼吸健康研究院、武漢ウイルス研究所)

通常、IDLでは中国国内での包装を要求されるが、完成品輸入にて迅速化を図る方針

**IDLにて日本承認内容での先発品「アビガン錠」を緊急承認し、輸入・使用を可能とする。  
COVID-19に対する非臨床試験結果に基づき、適用外使用を認める方針。**

補足：本剤の中国での物質特許は昨年8月にて満了。  
複数の後発品メーカーがファビピラビル錠として薬事申請を出すと承知。  
弊社とはライセンス契約等の関係なし。

# 2/16 中国製favipiravir錠を緊急承認

## 国家药品监督管理局 药品注册批件

原始编号: 81140010

受理号: CYHS2000116国

批件号: 2020S00038

药品名称	药品通用名称: 法维拉韦片(又称: 法匹拉韦片) 英文名/拉丁名: Favipiravir Tablets		
剂型	片剂	申请事项	国产药品注册
规格	0.2g	注册分类	化学药品3类
药品标准编号	YBH00192020	药品有效期	24个月
审批结论	<p>为应对新型冠状病毒肺炎疫情,根据《药品管理法》、《药品注册管理办法》等,经审查,本品基本符合药品审批的有关规定,附条件批准生产本品,同时发给药品批准文号。本品生产工艺、质量标准、说明书和包装标签,及原料药生产工艺、质量标准和包装标签按所附执行。</p> <p>适应症: 用于治疗成人新型或再次流行的流感(仅限于其它抗流感病毒药物治疗无效或效果不佳时使用)。</p> <p>请省局加强对企业缺陷整改措施的跟踪与监督管理,加强对本品上市后监管,对上市后第一批产品由省局派员跟踪生产的全过程。</p> <p>上市后要求:</p> <p>(1) 药学方面: (1) 稳定性试验数据显示,本品加速6个月和长期12个月片剂初期(5-10min)溶出下降10%-15%,而参比制剂溶出没有下降,本品与参比制剂存在差异,请注意结合原料药粉碎工艺及粒度控制、片剂关键步骤控制,研究解决上述问题。同时,详细记录后续批次产品的生产工艺参数、生产设备等信息。(2) 请加强原料药粒度控制,采用可靠方法测定粒度,注意积累后续批次产品的原料药粒度数据,根据检测结果考虑修订其限度范围。</p> <p>(2) 临床药理方面: 尽快完成本品餐后生物等效性研究。</p> <p>完成上述研究后,向国家药品审评机构及时报送研究成果。</p>		
药品生产企业	企业名称: 浙江海正药业股份有限公司 生产地址: 浙江省台州市椒江区海正大道1号		
药品批准文号	国药准字H20203029	药品批准文号有效期	至2025年02月14日
附件	生产工艺信息表、注册标准、说明书及包装标签;原料药生产工艺信息表、质量标准和包装标签		
主送	浙江海正药业股份有限公司		
抄送	浙江省药品监督管理局,浙江省食品药品检验研究院,中国食品药品检定研究院,国家药典委员会,国家药品监督管理局药品审评中心,国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,国家药品监督管理局信息中心,国家药品监督管理局药品监管司,生产工艺信息表仅送注册申请人(主送单位)。		
备注	申请人应按照《药品标准物质原料申报备案方法》,向中检院报送标准物质原料以及有关物质的研究资料。		



# 2/15 中国製favipiravir錠を緊急承認

## 国家薬品监督管理局承認通知の「審査結論」

・今回新型コロナウイルスのために、条件付き(他剤使用後効果なかった場合)の新薬ライセンスを許可する。但し、第一ロットの生産は浙江省衛生局専門員の監督の下行う。

・また、上市後以下の報告を提出すべき:

### (1)薬学的見地

- ① 6月と12月の薬剤初期(5~10分間)溶出率について、対照品が変わらないに対して本品が10%~15%下がる、この問題を研究解決すべき。
- ② 原薬粒度の管理を強めるべき。確定の粒度測定方法を選定し、測定結果により受容範囲を決めるべき。

(2) 臨床薬理的見地: 食後の生物学同等性試験を提出すべき。

# 2018年5月 コンゴ民主共和国にて発生した エボラ出血熱流行への対応

# MSFからの要請に応じた薬剤提供

## 【薬剤無償提供の経緯】

- 5月：コンゴ民主共和国赤道州にてエボラ出血熱流行
- 5月：MSFより弊社にfavipiravir錠剤供与の要請あり
- 6月：12,000錠を外務省より在キンシャサ大使館に発送
- 6月：民間クリーエにて2,000錠を現地MSFに発送
- 7月：終息宣言後、コンゴ民主共和国政府に薬剤保管を委任

## 【用量・用法】

For the treatment of a confirmed Ebola case:

- Dosage for adults weighing more than 55 kg:
  - Day 1 to Day 14: 2400 mg or 12 tablets bid
- Adults with a weight between 46 and 55 Kg receive:
  - Day 1 to Day 14: 2000 mg or 10 tablets bid
- Children below 46 kg: dosage adapted to body weight

## DRCでのMSF医療従事者のエボラウイルス暴露後ファビピラビル予防投与実績

エボラウイルス暴露が疑われたMSF医療従事者4名に対してファビピラビルを予防投与した結果、エボラウイルス感染症の発症は認められなかった。

Subject #	Type of potential exposure to Ebolavirus	Favipiravir Dose Regimen
1	Subject was injured while touching the base of a safety box containing tracing material ( needles) and felt a needle stick (G21) with blood flow at the site of needle stick ( index left hand)	1200mg BID for 14 days
2	Puncture incident in the High Risk Zone with a nail sticking out of a bench in a patient room during the closure disinfection.	1200mg BID for 14 days
3	Subject cut oneself with a nail that was pointing out of a fence, inside the high risk zone. Her two pairs of gloves have been ruptured with a small superficial skin wound on the left hand's finger which caused small bleeding.	1200mg BID for 14 days
4	To be confirmed	To be confirmed

# DRC Muyembe博士との面談:本年1月

- 1) この薬はギニアで使われたこと承知。日本大使館からも話があった際にエボラは消化管症状を伴うので注射剤が好ましいと伝えた
- 2) ワクチン接種者から新規患者発生が続いていることは事実であり深刻な問題。  
「抗ウイルス剤を発症予防に使う」という考えはある
- 3) Lancet誌にPEP（発症予防）用途でのアビガン使用例の論文あり「医療従事者だけでなく、患者の家族にも飲ませたい」Lancetの通り、暴露riskを層別化し、臨床試験として実施したい
- 4) 今回の約1000人の生存者から再発例あり。血液からウイルスが検出されなくなっても、残存していることについて研究せねばならない
- 5) DRCでは生存者の健康追跡調査を行っており、精液中のウイルス測定を始めている。アビガンを使ってウイルスを除去出来るか臨床試験をやりたい
- 6) 抗体医薬品であるmAb114とアビガン注射剤での併用治療の確立。今回の流行を終息し得たとしても、必ず、Ebola流行は再発する。そのために治療薬・ワクチンを確立が必要

# Ebola対策としての課題

---

- 1) DRCでの「臨床試験」を日本との共同治験として運営：  
PEP試験、生存者からのEbolaウイルス除去試験
- 2) 抗体医薬品と低分子医薬品の併用試験の運営：  
ウイルス性出血熱治療薬として注射剤が望まれており、  
AMED資金も投じられている。患者試験まで運営し治療法の確立を
- 3) Ebolaは周期的に再発。診断薬・治療薬・ワクチンの国際備蓄実現：  
Outbreakは必ず起こる。予め備える = Preparednessの実現

## 【補足資料】

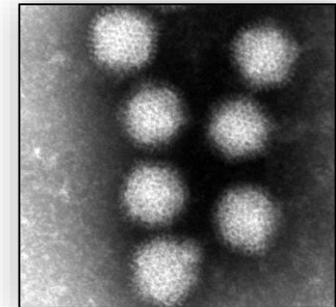
国内におけるSFTSウイルス(ブニavirus)感染症患者を対象とした臨床試験について

— 進行中臨床試験 —

# 重症熱性血小板減少症候群

SFTS: **S**evere **F**ever with **T**hrombocytopenia **S**yndrome

- SFTSは、2011年中国で初めて報告された新規な出血性ウイルス感染症
- これまで中国、韓国、日本で患者が確認されている。
- SFTSは、感染症法の四類感染症に該当し、BSL-3対応が必要  
(SFTSと診断した医師には当該都道府県知事への届出が義務付けられている。)
- SFTSウイルスはマダニと哺乳動物を宿主とし、主にマダニの刺咬によって感染が成立する。
- 国内では、3月～11月、特に5月～7月の患者報告例が多い。
- 感染後、6日～2週間の潜伏期を経て、発熱、血小板減少、白血球減少が見られ、重症例では出血傾向、多臓器不全を来す。
- 現在、有効な治療薬やワクチンはなく、対症療法のみ。



# SFTSの疫学

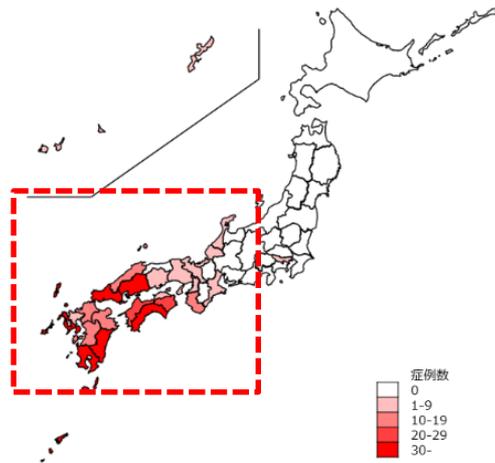
2019年6月26日現在, **西日本**を中心に434人の患者が報告されており, 年々増加傾向  
届出時点の死亡率は15.2% (66/434名)

⇒ AMED研究班※が実施した疫学研究の致命率は**27%**

※重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究

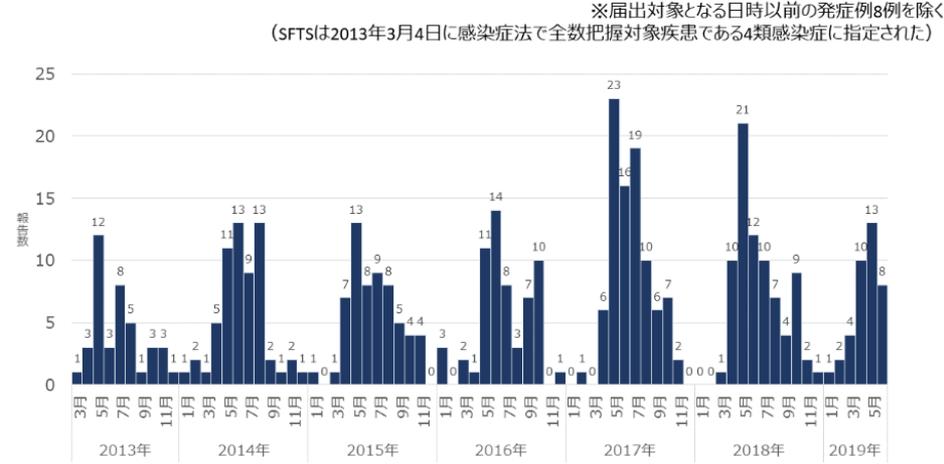
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2467-iasr/related-articles/related-articles-473/8983-473r01.html>

図2. SFTS症例の届出地域 (n=434, 2019年6月26日現在)



届出都道府県	症例数
東京都	1
石川県	2
福井県	2
三重県	7
京都府	6
大阪府	2
兵庫県	3
和歌山県	18
島根県	16
岡山県	8
広島県	36
山口県	40
徳島県	28
香川県	6
愛媛県	29
高知県	38
福岡県	13
佐賀県	6
長崎県	33
熊本県	14
大分県	18
宮崎県	65
鹿児島県	42
沖縄県	1

図1. 2013年3月4日以降に届出されたSFTS症例の発症時期 (n=426, 2019年6月26日現在)



国立感染症研究所 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>

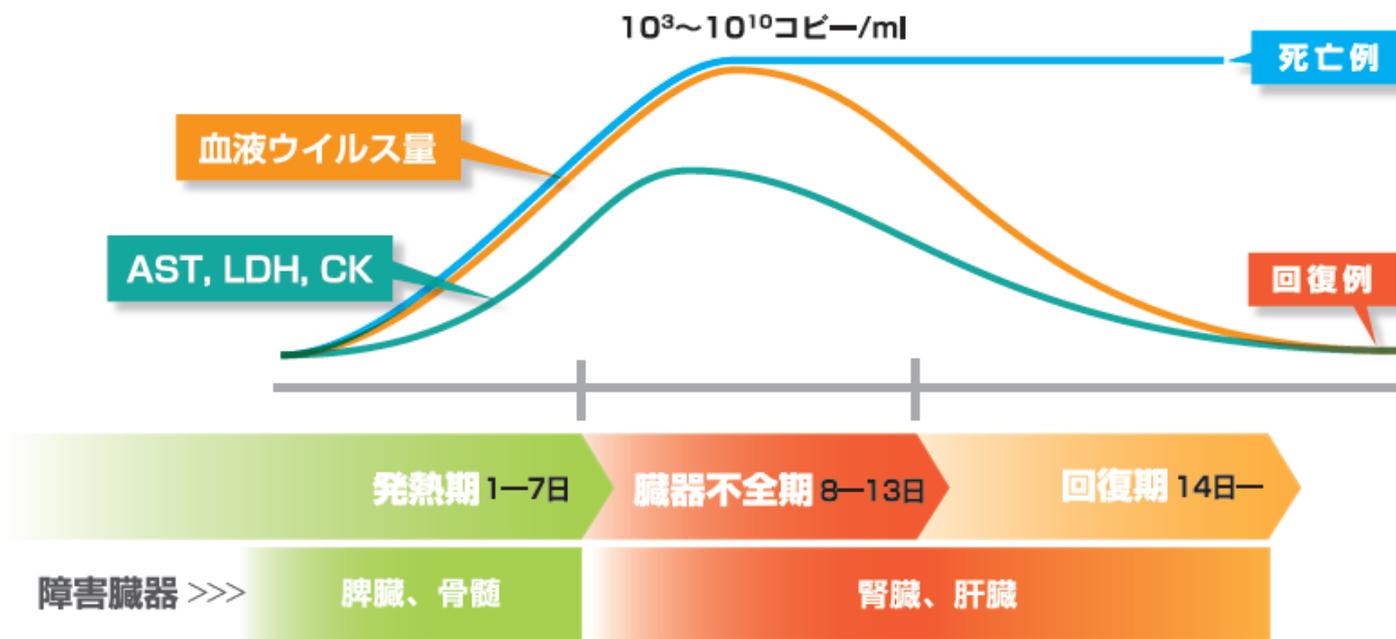
## 宮崎県感染症疾病センターの公表情報 (2019/7/7時点)

	全体	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
患者数	67	7	11	9	9	13	12	6
死亡者数	18	2	4	2	2	2	4	2
死亡率	26.9%	28.6%	36.4%	22.2%	22.2%	15.4%	33.3%	33.3%

**死亡率の減少  
傾向はみられない。**

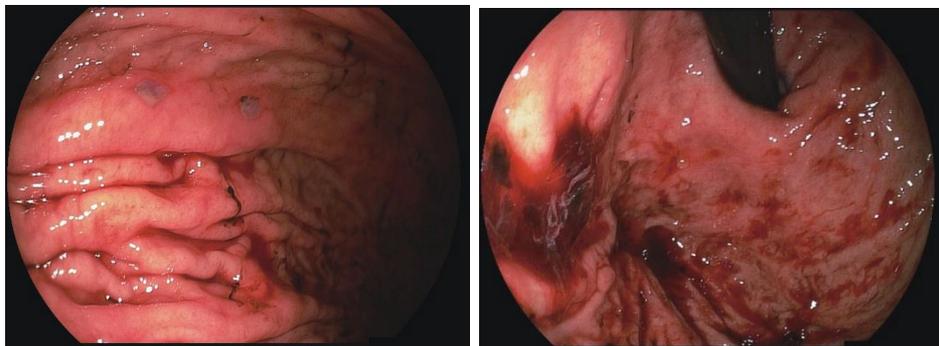
<https://www.pref.miyazaki.lg.jp/kansensho-taisaku/kenko/hoken/page00173.html>

# SFTSの臨床像



重症熱性血小板減少症候群（SFTS）診療の手引きより引用

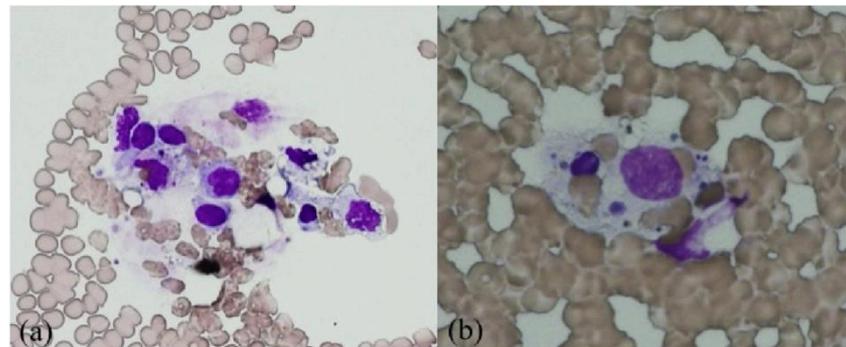
## 胃内視鏡所見



潰瘍性病変からの滲出性出血

Kaneyuki S, JJID, 2016

## 骨髄検査所見



リンパ球様細胞の浸潤と血球貪食像

Kaneko et al, JIC, 2017

# SFTS治験の概要

## ◆目的

SFTS患者を対象に、ファビピラビルを10日間経口投与し、  
投薬開始28日後までの累積死亡率を指標とし、SFTSに対する有効性を検証する。

## ◆試験デザイン

多施設共同（西日本を中心に約20施設）、オープンラベル、既存対照比較試験

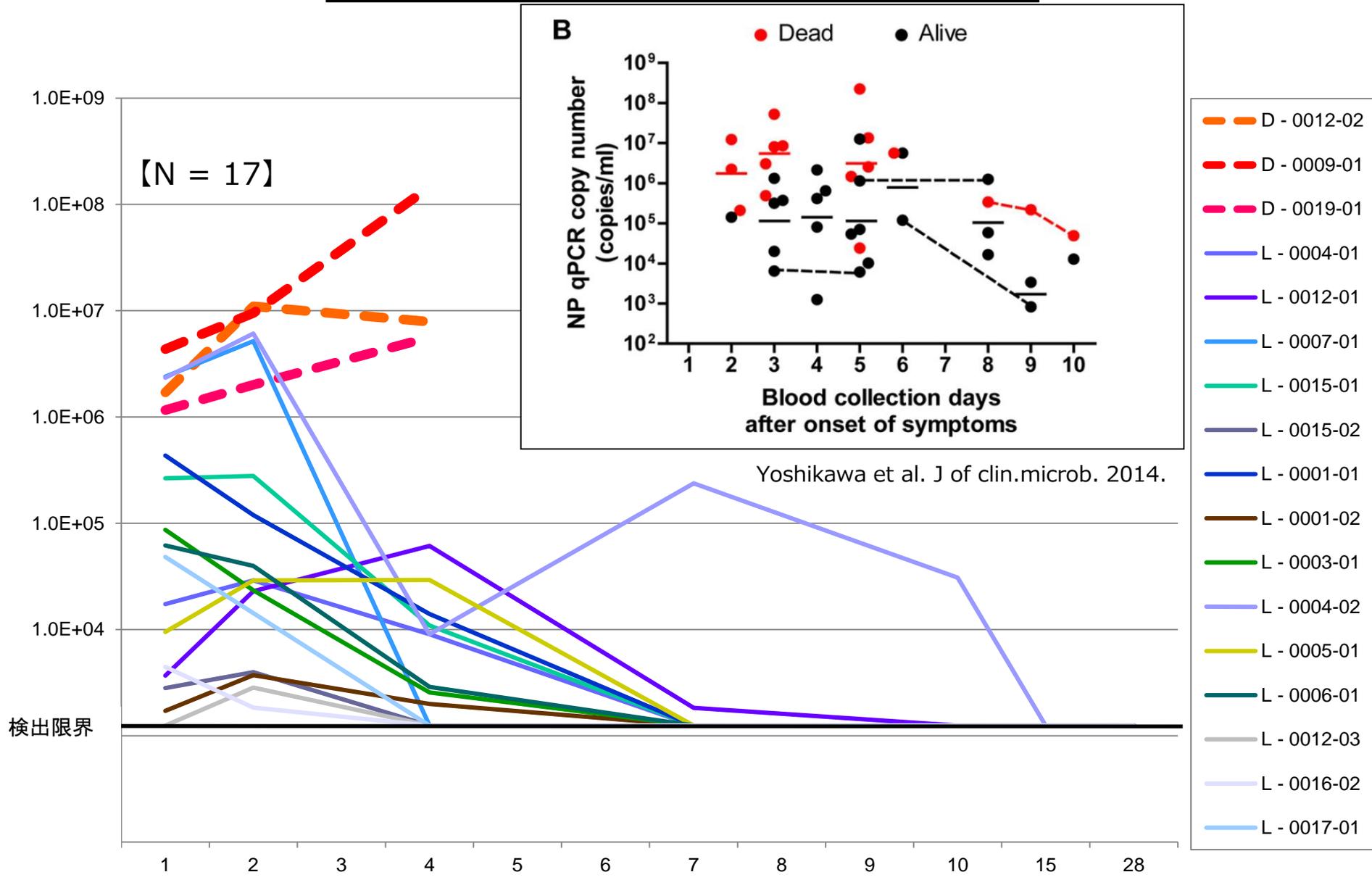
## ◆用法・用量（臨床研究と本治験の違い）

臨床研究	本治験
1日目1回1800 mgを2回, 2日目以降1回800 mgを2回, <u>10～14日間経口投与</u>	1日目1回1800 mgを2回, 2日目以降1回800 mgを2回, <u>10日間経口投与</u> ( <u>投薬日数の短縮及び延長は不可</u> )
用法・用量外の投薬方法（簡易懸濁、粉砕など）は可	<u>用法・用量外の投薬方法（簡易懸濁、粉砕など）は不可</u>

## ◆目標症例数及び試験期間

- 組入れ患者数として30名程度  
(主要評価項目解析対象の症状発症後5日以内のSFTS患者数として17名)
- 2018年3月～2019年11月

# 治験患者のウイルス推移



SFTS効能申請前のため、本データは未公表