

一類感染症の治療に関する専門家会議議事次第

平成26年10月24日（金）

19:00～21:00

厚生労働省専用第14会議室（12階）

1. 開 会

2. 議 題

（1）エボラ出血熱の発生状況について

（2）エボラ出血熱患者への治療について

（3）その他

3. 閉 会

一類感染症の治療に関する専門家会議参集者名簿

氏 名	所 属
○ 大曲 貴夫	(独)国立国際医療研究センター病院国際感染症センター長
加藤 康幸	(独)国立国際医療研究センター病院国際感染症センター 国際感染症対策室医長
川名 明彦	防衛医科大学感染症・呼吸器内科長
西條 政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部長
野口 博史	成田赤十字病院感染症科部長
倭 正也	りんくう総合医療センター総合内科・感染症内科部長兼感染症センター長

○座長

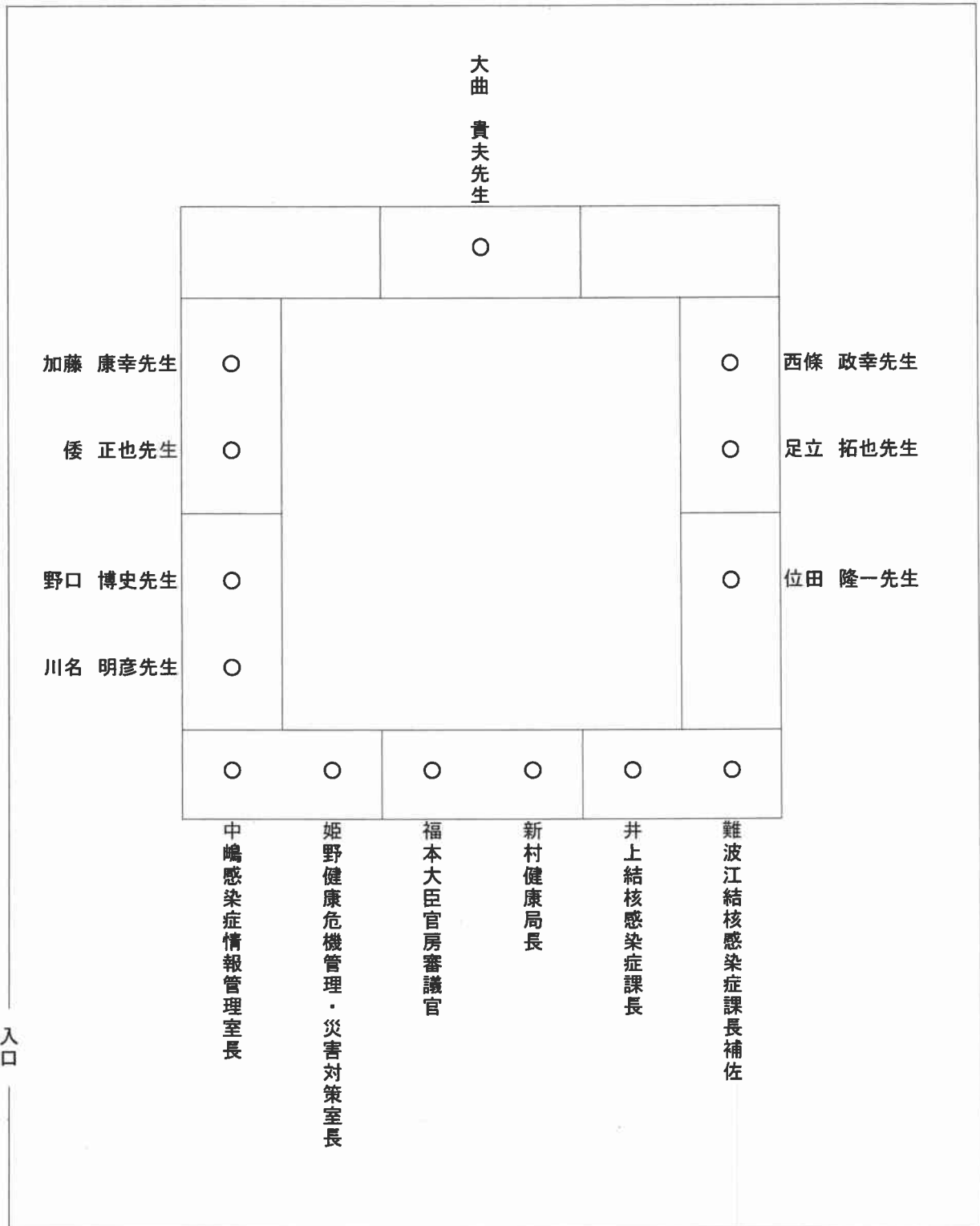
(参考人)

足立 拓也	豊島病院感染症内科医長
位田 隆一	同志社大学特別客員教授

一類感染症の治療に関する専門家会議

日時:平成26年10月24日(金)19:00~21:00

場所:厚生労働省専用第14会議室(12階)



【配布資料】

資料1 一類感染症の治療に関する専門家会議開催要綱

資料2 エボラ出血熱の現状

資料3 シエラレオネにおける治療状況の概要 【足立先生提出資料】

資料4 西アフリカ外でのエボラ出血熱患者治療 概況

資料5 エボラ出血熱に使用することが検討されている主な未承認の
治療薬・ワクチン

資料6 ファビピラビル錠添付文書・論文概要

一類感染症の治療に関する専門家会議開催要綱

1. 目的

今般、西アフリカにおいてエボラ出血熱が流行し、多数の死亡例が報告されるなど、海外において邦人の感染患者が発生する危険性が高まっている。また、国内における一類感染症の発生も危惧されているが、未だにそのほとんどで治療法等が確立されていない。

そこで、一類感染症の患者の治療に当たる医師等に対して助言等を行うため、一類感染症の治療に関する専門家による検討会議（以下「会議」という。）を開催する。

2. 会議の業務内容

- (1) 一類感染症の患者に対する基本的な治療方法について検討し、意見を述べること。
- (2) 一類感染症の患者に対する未承認薬の使用の妥当性、方法等について検討し、意見を述べること。
- (3) その他、一類感染症の患者の治療に関することについて検討し、意見を述べること。

3. 会議構成等

- (1) 厚生労働省健康局長は、会議を開催するに当たり、感染症の予防及び感染症の患者の医療に関する法律（平成10年法律第114号）に規定する特定感染症指定医療機関の医師等及び国立感染症研究所の専門家を参集する。
- (2) 会議に座長を置き、座長は会議の議事を整理する。座長は、厚生労働省健康局長が選任する。
- (3) 厚生労働省健康局長は、必要に応じて、会議に参考人を招致することができる。

4. その他

- (1) 会議は、個人の特定につながるおそれのある情報を扱うことから原則非公開とする。会議の全部又は一部を非公開とした場合、非公開とした部分について、議事概要を作成し、これを公開するものとする。
- (2) 会議の庶務は、厚生労働省健康局結核感染症課が行う。
- (3) 会議の参集者は、議事に当たり知り得た個人の特定につながるおそれのある情報を漏らしてはならない。
- (4) その他会議の運営に必要な事項は、厚生労働省健康局長が定める。

附則

この要綱は、平成26年10月6日から施行する。

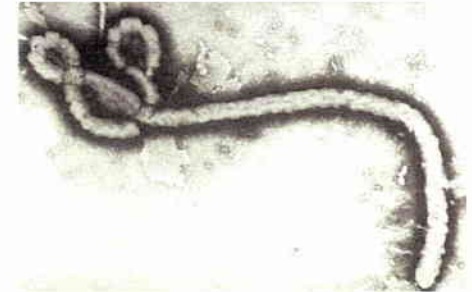
エボラ出血熱の現状

平成26年10月24日
厚生労働省

エボラ出血熱 基本情報

(1) 基本情報

- 過去には、アフリカ中央部で発生。2014年には、西アフリカで流行。
- 致命率は、90%に及ぶこともある。



出典: 国立感染症研究所ホームページ

(2) 感染様式

- エボラ出血熱を発症した患者の体液等(血液・分泌物・吐物・排泄物血液)に直接接触した際に、粘膜等からウイルスが体内に侵入する(接触感染)。
- エボラウイルスに感染した動物(オオコウモリ等)、その死体や生肉への接触、その生肉を食すことによっても感染が成立する。

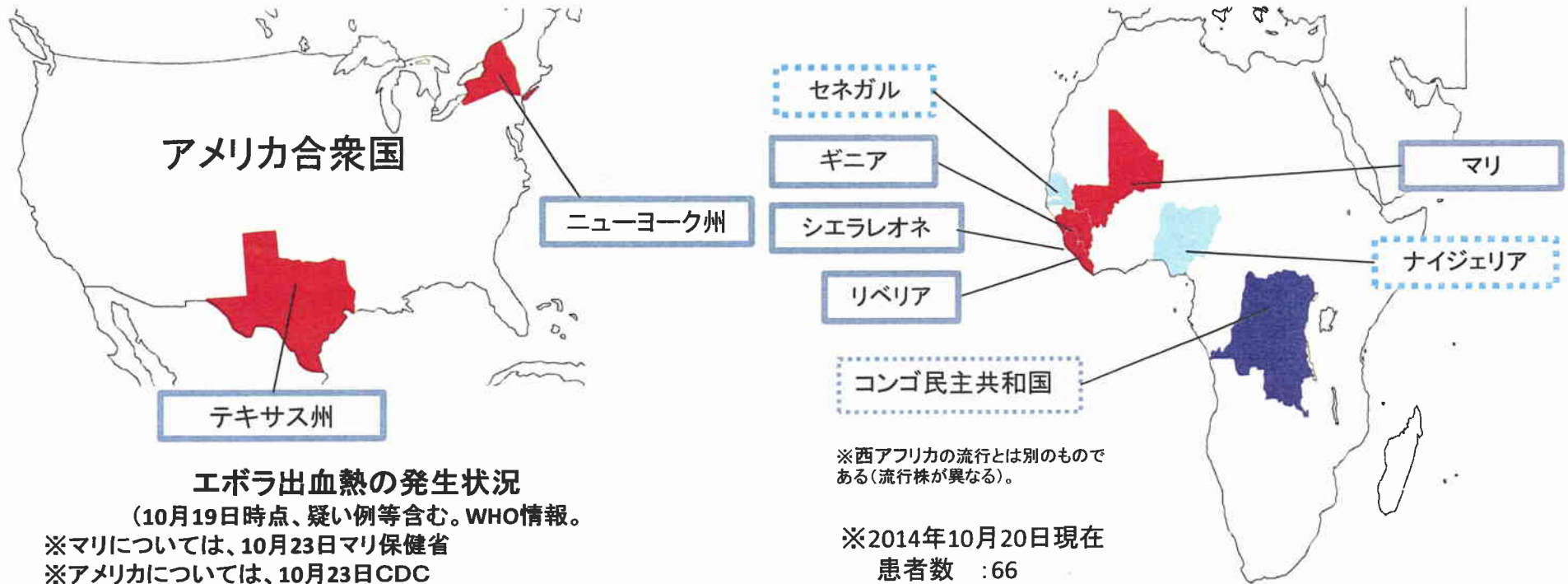
(3) 潜伏期間・症状

- 潜伏期間は、2~21日(通常7日程度)。
- 症状は、突然の発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、咽頭痛等を呈する。次いで、嘔吐、下痢や内臓機能の低下がみられ、さらに進行すると、身体の様々な部分から出血(吐血、下血)等の症状が出現し、多くは死に至る。

(4) 予防法・治療法

- ワクチンは存在しない。
- 特別な治療法は存在せず、対症療法のみ。
- 流行地域に立ち入らないことが重要。また、患者に直接接触すること、動物の死体への接近・接触、肉(Bushmeat)を食べる事は避ける。

エボラ出血熱の患者数・死亡者数



エボラ出血熱の発生状況

(10月19日時点、疑い例等含む。WHO情報。)

※マリについては、10月23日マリ保健省

※アメリカについては、10月23日CDC

※2014年10月20日現在

患者数 : 66

死亡者数 : 49 (WHO)

国	患者数	死亡者数
ギニア	1,540	904
リベリア	4,665	2,705
シエラレオネ	3,706	1,259
マリ	1	0
ナイジェリア	20	8
セネガル	1	0
スペイン	1	0
アメリカ	4	1
合計	9,938	4,877

※セネガル・ナイジェリアは感染終息



これまでの経緯と国際社会の対応

	国際社会の対応
2014年3月21日	ギニア保健省がWHOに対し、エボラ出血熱のアウトブレイク発生を報告。その後の疫学調査により、2013年12月初旬頃に初発疑い例が発生していたことが判明。
8月8日	WHOは、「 <u>国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態(PHEIC)</u> 」を宣言。
8月11日	WHOは、 <u>第1回未承認薬使用に関する倫理委員会を開催し、「今般のような特別な状況下において、実験的治療を行うことに関し、倫理的に許容され、実際に使用する場合の具体的な基準等について、さらに検討を行う。」</u> としている。
8月28日	WHOは、国際的な対応を強化するため、「 <u>EBOLA RESPONSE ROADMAP</u> 」を発行した。
9月4、5日	WHOは、 <u>エボラ出血熱に対する未承認薬等に関する検討会議を開催し、回復患者の血清を用いた治療を最も優先すること等を合意。</u>
9月16日	米国は、西アフリカにおけるエボラ出血熱に対応するため、西アフリカに <u>米軍3,000人</u> を派遣すると発表した。
9月18日	国連安全保障理事会は、西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行に関して、緊急会議を開催し、加盟国に対し、エボラ出血熱に対してさらなる支援を提供するよう要請する決議を採択した。
9月19日	国連パングムン事務総長は、「 <u>国連エボラ緊急対応派遣団(UNMEER)</u> 」を設置することを決定したと発表した。
9月23日	岸田外相は、西アフリカにおけるエボラ出血熱に対応するため、最大23人の <u>専門家を派遣する用意がある</u> と表明した。
9月25日	安倍総理は、国連パングムン事務総長主催の「 <u>国連エボラ出血熱流行対応ハイレベル会合</u> 」で、 <u>新たに4000万ドルの支援を行うこと等</u> を表明した。
9月30日	米疾病対策センター(CDC)は、 <u>米国で診断された初めてのエボラ出血熱の患者が確認された</u> ことを発表した。患者は、9月20日にリベリアから米国へ入国したリベリア人で、24日に発症、26日にテキサス州ダラスの病院を受診し、28日から入院していた。
10月6日	エボラ出血熱に感染しスペインに搬送された患者2名の治療に当たっていたスペイン人女性看護師が、エボラ出血熱と診断された。 <u>アフリカ以外の土地でエボラ出血熱に感染した世界初の事例。</u>
10月12日	テキサス州政府は、 <u>米国で診断された初めてのエボラ出血熱の患者(上述)の治療に従事した女性看護師が、エボラ出血熱と診断された</u> と発表した。 <u>米国内で感染した1例目の患者。</u>
10月15日	テキサス州政府は、 <u>米国で診断された初めてのエボラ出血熱の患者(上述)の治療に従事した女性看護師が、エボラ出血熱と診断された</u> と発表した。 <u>米国内で感染した2例目の患者。</u>
10月17日	WHOは、 <u>セネガルについて、エボラ出血熱感染の終息</u> を発表した。
10月20日	WHOは、 <u>ナイジェリアについて、エボラ出血熱感染の終息</u> を発表した。
10月23日	マリ保健省は、 <u>1例目の患者が確定した</u> ことを発表した。また、米国ニューヨークでは西アフリカに渡航歴のある者の感染が確認された。 ⁴

○ WHOや国境なき医師団等が、現地で医療支援を実施するも、感染拡大が収まらない状況。WHOは、国際社会に対し、技術的・財政的支援を求めている。

エボラ出血熱に対する我が国の国内体制

(1) 検疫体制

<検疫体制>

- 出入国者にはエボラ出血熱の発生状況等についての注意喚起を実施。入国者には、日頃から実施しているサーモグラフィーによる体温測定に加え、複数カ国語のポスターや検疫官の呼びかけ等によって発生国に滞在した場合にはその旨の自己申告を促し、問診、健康相談等を実施。
- 各航空会社に対して、発生国に21日以内に滞在した乗客は、空港到着後、検疫官に自己申告するようお願いする旨の機内アナウンスの協力を依頼。
- このほか、発生国への滞在等が把握できた在留邦人に対しては、企業・団体等を通じ、エボラ出血熱の予防などの必要な情報の提供や、帰国時における検疫所への自己申告のお願いなどを実施。

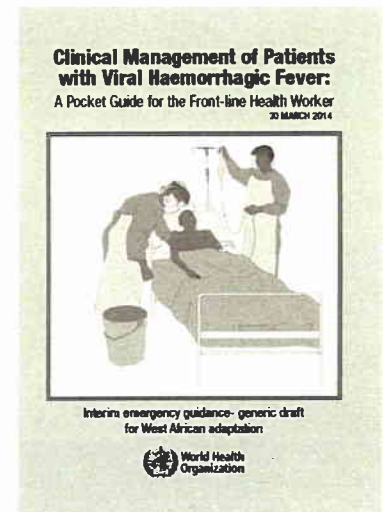
(2) 医療提供体制

- エボラ出血熱は、感染症法上の一類感染症であり、特定感染症指定医療機関(3機関)・第一種感染症指定医療機関(44機関)において、エボラ出血熱等の一類感染症に対する医療体制を整備済み。
- エボラ出血熱に対する感染防御も含んだ診療の手引きを作成し、今月から全国で研修を実施(年内に14回を予定)。
- 全国の自治体に対し、初動対応のフローチャートを明示した事務連絡を発出し、都道府県等における発生時の対応について再確認を依頼。
- 厚生労働省のホームページにエボラ出血熱専用ページを掲載。

【足立先生提出資料】

シエラレオネにおける治療状況の概要

- 致死率：公式報告（34%）と実際（50-60%?）の乖離
- 治療内容：基本はWHO Pocket Guideの通り
- 軽症例は経口補液、重症例は経静脈輸液
- 頻用薬剤
 - － 次亜塩素酸消毒液
 - － 経口補液（ORS）
 - － 乳酸加リンゲル液
 - － 解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン）
 - － 消化管粘膜保護剤
 - － 痛みが強い例にはオピオイド
 - － マラリア治療薬
 - － 広域抗菌薬（注射・経口）
- 診療要員が決定的に足りない
 - － 小児や妊婦に対する特別対応はない
 - － 輸液バッグを交換するスタッフがいない
 - － 輸血は考慮の対象外
 - － 呼吸が止まったらそれまで
 - － 診療録の記載は入退院時のみ。経過記録は白紙



西アフリカ外でのエボラ出血熱患者治療 概況

資料4

治療国	死亡	入院中	退院	計
米国	1	2	4	7
スペイン	2	1	0	3
ドイツ	1	1	1	3
フランス	0	0	1	1
英国	0	0	1	1
ノルウェイ	0	0	1	1
計	4	4	8	16

西アフリカ外でのエボラ出血熱患者治療事例 (1)

治療国	年齢	性別	職業(国籍)	感染国	発症日	診断日	搬送(入院)日	投与薬	転帰
米国 (ネブラスカ)	51	男	医師	リベリア	8/29	9/1	9/5	回復期血清 TKM-Ebola	退院 (9/25)
米国 (アトランタ)	-	男	医師	シエラレオネ	不明	不明	9/9	不明	退院 (10/19)
米国 (ダラス)	42	男	元ドライバー (リベリア人)	リベリア	9/24	9/29	9/28	brincidofovir	死亡 (10/8)
米国 (ネブラスカ)	33	男	カメラマン	リベリア	10/1	不明	10/6	回復期血清 brincidofovir	退院 (10/22)
米国 (ダラス ->ベセスダ)	26	女	看護師	米国	10/10	10/12	10/10	回復期血清	治療中
米国 (ダラス ->アトランタ)	29	女	看護師	米国	10/14	10/15	10/15	不明	治療中
米国 (アトランタ)	33	男	医師	シエラレオネ	不明	7/26	8/2	回復期血清 ZMapp	退院 (8/21)
米国 (アトランタ)	59	女	看護師	シエラレオネ	不明	7/25	8/5	ZMapp	退院 (8/19)
スペイン (マドリード)	75	男	神父	リベリア	不明	不明	8/7	ZMapp	死亡 (8/12)
スペイン (マドリード)	69	男	神父・病院長	シエラレオネ	9/15	不明	9/22	不明	死亡 (9/25)
スペイン (マドリード)	40	女	看護助手	スペイン	9/30	10/6	10/6	抗血清 アビガン	治療中 (10/19陰性化)

西アフリカ外でのエボラ出血熱患者治療事例 (2)

治療国	年齢	性別	職業(国籍)	感染国	発症日	診断日	搬送(入院)日	投与薬	転帰
ドイツ (ハンブルグ)	不明	不明	WHO疫学コ ンサルタント (セネガル 人)	シエラレオネ	不明	不明	8/27	不明	退院 (10/3)
ドイツ (フランクフルト)	不明	不明	医師 (ウガンダ 人)	シエラレオネ	不明	不明	10/3	アビガン	治療中
ドイツ (ライプチヒ)	53	不明	UNミッション メンバー	リベリア	不明	10/6	10/9	不明	死亡 (10/14)
英国 (ロンドン)	29	男	看護師	シエラレオネ	不明	不明	8/24	ZMapp	退院 (9/3)
フランス (パリ)	不明	女	看護師(MSF スタッフ)	リベリア	9/16	不明	9/19	アビガンほか (「複数の未承認薬 を使用」)	退院 (10/4)
ノルウェー (オスロ)	30	女	医師(MSFス タッフ)	シエラレオネ	10/4	10/5	10/7	アビガンほか (アビガン、ZMab, TKM-Ebolaのうち 一つ以上を使用)	退院 (10/20)

エボラ出血熱に使用することが検討されている主な未承認の治療薬・ワクチン

資料5

種別	名称	概要	実現・入手可能性
治療薬	アビガン 〈一般名：ファビピラビル〉 (化合物)	<ul style="list-style-type: none"> ・富山化学工業(日本)が開発。経口剤。 ・日本で抗インフルエンザ薬として承認。 ・エボラウイルス感染に対しては、ヒトやサルでは実証されていないが、マウスで有効性を示唆するデータがある。 ・催奇形性がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・今回の流行で一定の条件の下、緊急対応として患者に提供。少なくとも4例に投与。 ・現時点で国内に2万人分の錠剤を有し、原薬としてさらに30万人分程度の在庫を保有。
	TKM-100802 (化合物)	<ul style="list-style-type: none"> ・テクミラ・ファーマシューティカルズ社(加)が開発。静注で使用。 ・健康なボランティアへの高用量の1回投与では、頭痛、めまい、胸部圧迫感、心拍数の増加がみられた。 	<ul style="list-style-type: none"> ・米国FDAがエボラウイルスの曝露後予防・治療目的での緊急時使用を許可。 ・今回の流行で少なくとも1例で使用されたことが報告されている。効果は不明。 ・2015年始めまでに900回分の生産能力が見込まれる。
	ZMapp (モノクローナル抗体混合物)	<ul style="list-style-type: none"> ・マップ・バイオフィーマシューティカル社(米)が開発。静注で使用。 ・動物実験(サル)で有効性を示唆するデータあり。 ・ヒトでの安全性試験は行われていない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・今回の流行で7例に投与。効果は不明。現時点では安全性の懸念情報は報告されていない。 ・現在在庫なし。 ・今後の供給量も不明。
ワクチン	rVSV-ZEBOV	<ul style="list-style-type: none"> ・カナダ公衆衛生庁の国立研究所が開発。ニューリンク社(米)が大量生産や臨床試験の責任を持つ。 ・動物実験(サル)では全20個体で防御された。 	<ul style="list-style-type: none"> ・第1相試験を米国で実施中。年内に初期データが得られる見込み。 ・カナダ政府がWHOに800-1000回分寄付すると発表(8月12日)。
	CAAd3	<ul style="list-style-type: none"> ・GSK社(英)が製造。 ・動物実験(サル)では全16個体で防御された。 	<ul style="list-style-type: none"> ・第1相試験を米国、英国、マリで実施中。年内に初期データが得られる見込み。 ・来年始めに第2相試験を西アフリカで行う予定。

備考: そのほか、患者回復期血清が治療に使用されている事例がある。

2014年3月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の期限内に使用すること

承認番号	22600AMX00533000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2014年3月

抗インフルエンザウイルス剤

劇薬・処方せん医薬品^(注)

アビガン[®]錠200mg

ファビピラビル錠

AVIGAN[®]

AGN-051019

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。
新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の投与経験はない。添付文書中の副作用、臨床成績等の情報については、承認用法及び用量より低用量で実施した国内臨床試験に加え海外での臨床成績に基づき記載している。

【警告】

- 動物実験において、本剤は初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（「禁忌」及び「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。
- 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。
- 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）するよう指導すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わないこと（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」及び「薬物動態」2.分布」の項参照）。
- 治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に文書にて説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること（「禁忌」、「2. 重要な基本的注意」及び「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。
- 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔動物実験において初期胚の致死及び催奇形性が認められている（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アビガン錠200mg
成分・含量 (1錠中)	ファビピラビル 200mg
添加物	ポビドン、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ(mm)	直径：約8.7、厚さ：約4.3

【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〉

- 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。
- 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）。
- 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）。

【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。

注) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

インフルエンザ様症状の発現後速やかに投与を開始すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

痛風又は痛風の既往歴のある患者及び高尿酸血症のある患者

〔血中尿酸値が上昇し、症状が悪化するおそれがある（「4. 副作用」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

(1) 承認用法及び用量における本剤の有効性及び安全性が検討された臨床試験は実施されていない。承認用法及び用量は、インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照第Ⅰ/Ⅱ相試験成績及び国内外薬物動態データに基づき推定（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。

(2) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、抗インフルエンザウイルス薬による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

(3) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照）。

3. 相互作用²⁾³⁾

本剤はチトクロームP-450（CYP）で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ（AO）、一部はキサンチンオキシダーゼ（XO）により代謝される。また、AO及びCYP2C8を阻害するが、CYPの誘導作用はない（「薬物動態」の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピラジナミド	血中尿酸値が上昇する。 ピラジナミド1.5g 1日1回、本剤1200/400mg 1日2回が投与されたとき、血中尿酸値は、ピラジナミド単独投与時及び本剤併用投与時でそれぞれ11.6及び13.9 mg/dLであった。	腎尿細管における尿酸の再吸収を相対的に促進させる。
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、レバグリニドの副作用が発現するおそれがある。	CYP2C8を阻害することにより、レバグリニドの血中濃度を上昇させる。
テオフィリン ⁴⁾	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	XOを介した相互作用により本剤の血中濃度を上昇させることが考えられる。
ファミシクロビルスリンダク	これらの薬剤の効果を減弱させるおそれがある。	本剤がAOを阻害する ²⁾ ことにより、これらの薬剤の活性化体の血中濃度を低下させることが考えられる。

4. 副作用

承認用法及び用量における投与経験はない。

なお、国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験（承認用法及び用量より低用量で実施された試験）では、安全性評価対象症例501例中、副作用が100例（19.96％）に認められた（臨床検査値異常を含む）。主な副作用は、血中尿酸増加24例（4.79％）、下痢24例（4.79％）、好中球数減少9例（1.80％）、AST（GOT）増加9例（1.80％）、ALT（GPT）増加8例（1.60％）等であった（「臨床成績」の項参照）。

(1) 重大な副作用（類薬）

他の抗インフルエンザウイルス薬で次のような重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
- 4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）
- 5) 急性腎不全
- 6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少
- 7) 精神神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）
- 8) 出血性大腸炎

(2) その他の副作用^{注1)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
過敏症		発疹	湿疹、そう痒症
肝臓	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、 γ -GTP増加		血中ALP増加、血中ビリルビン増加
消化器	下痢（4.79%）	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、十二指腸潰瘍、血便排泄、胃炎
血液	好中球数減少、白血球数減少		白血球数増加、網状赤血球数減少、単球数増加
代謝異常	血中尿酸増加（4.79%）、血中トリグリセリド増加	尿中ブドウ糖陽性	血中カリウム減少
呼吸器			喘息、口腔咽頭痛、鼻炎、鼻咽頭炎
その他			血中CK（CPK）増加、尿中血陽性、扁桃腺ポリープ、色素沈着、味覚異常、挫傷、霧視、眼痛、回転性めまい、上室性期外収縮

注1) 国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験（承認用法及び用量より低用量で実施された試験）で認められた副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与⁵⁾⁶⁾

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

〔動物実験において、臨床曝露量と同程度又は下回る用量で初期胚の致死（ラット）及び催奇形性（サル、マウス、ラット及びウサギ）が認められている〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

〔本剤の主代謝物である水酸化体がヒト母乳中へ移行することが認められている〕

7. 小児等への投与⁷⁾

小児等に対する投与経験はない。

[動物実験において、幼若イヌ [8週齢] に1ヵ月間投与した試験では、若齢イヌ [7~8ヵ月齢] の致死量より低用量 (60mg/kg/日) で投与20日以降に途中死亡例が認められている。幼若動物 (ラット [6日齢] 及びイヌ [8週齢]) では、異常歩行、骨格筋線維の萎縮及び空胞化、心乳頭筋の変性/壊死及び鉍質沈着などが認められている]

8. 適用上の注意

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

9. その他の注意⁸⁾⁹⁾

- 海外で実施した肝機能障害患者での薬物動態及び安全性を検討した臨床試験において、肝機能障害患者では本剤の血漿中濃度が上昇することが認められている。
- 動物実験において、ラット [12週齢] 及び若齢イヌ [7~8ヵ月齢] で精巢の病理組織学的変化、マウス [11週齢] で精子の異常が認められている。なお、いずれも休薬により回復又は回復傾向が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人6名に本剤を1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から6日目は1回400mgを1日2回 (6日目は1回のみ) 経口投与 (1600mg/400mg BID)^{注2)}したとき及び本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から6日目は1回600mgを1日2回 (6日目は1回のみ) 経口投与 (1200mg/600mg BID)^{注2)}したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

注2) 本剤の承認用法及び用量は、「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」

本剤の薬物動態パラメータ

投与方法		C _{max} ^{注3)} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{注3)注6)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{max} ^{注4)} (hr)	t _{1/2} ^{注5)} (hr)
1600mg/ 400mg BID	1日目	59.43 [15.1]	397.79 [30.3]	1.0 [0.5, 1.5]	4.6 \pm 1.2
	6日目	30.56 [13.4]	193.69 [27.1]	1.0 [0.5, 2]	4.5 \pm 0.2
1200mg/ 600mg BID	1日目	47.86 [28.9]	229.65 [50.1]	0.9 [0.5, 1.5]	3.4 \pm 1.5
	6日目	61.50 [41.4]	470.53 [54.8]	0.8 [0.5, 1.5]	5.8 \pm 2.0

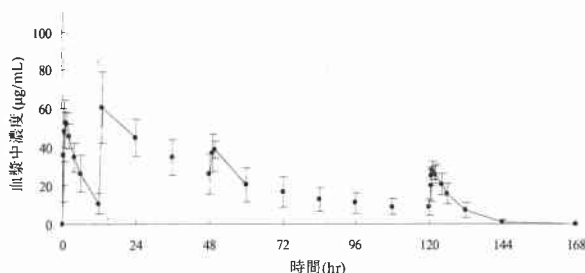
注3) 幾何平均 [CV%]

注4) 中央値 [最小値, 最大値]

注5) 平均値 \pm 標準偏差

注6) 1日目はAUC_{0- ∞} 、6日目はAUC_r

1600/400 mg (BID)



1200/600 mg (BID)

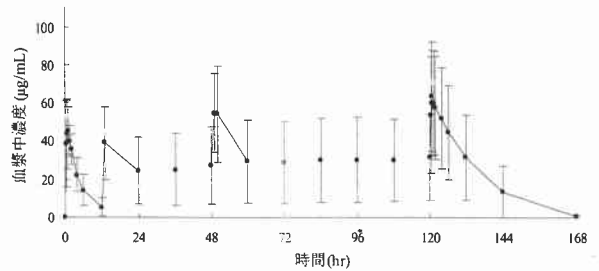


図1 本剤の血漿中濃度推移 (平均値 \pm 標準偏差)

本剤の承認用法及び用量での血漿中濃度推移は検討されていない。なお、承認用法及び用量と外国での臨床試験において有効性が認められた用法及び用量^{注7)}における血漿中濃度推移を、国内外薬物動態データに基づき推定したところ、同様の血漿中濃度推移を示すと考えられた。

注7) 1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与した (1800mg/800mg BID)。

AO活性がほとんどないと考えられる健康成人1名に本剤を7日間反復経口投与^{注8)}したとき、投与1日目及び投与7日目の未変化体のAUCの推定値は、それぞれ1452.73 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び1324.09 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。¹⁰⁾

注8) 1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から6日目は1回400mgを1日2回、7日目は400mgを1回投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「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」である。

2. 分布

(外国人データ)

健康成人男性20名に本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1200mg/800mg BID)^{注9)}したときの本剤の精液中濃度 (幾何平均) は投与3日目及び投与終了後2日目でそれぞれ18.341 $\mu\text{g/mL}$ 及び0.053 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与終了後7日目にはすべての被験者で定量下限 (0.02 $\mu\text{g/mL}$) 未満となった。また、精液/血漿中濃度比 (平均値) は投与3日目及び投与終了後2日目でそれぞれ0.53及び0.45であった。

注9) 本剤の承認用法及び用量は、「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」

本剤のヒト血清蛋白結合率は、0.3~30 $\mu\text{g/mL}$ の濃度において、53.4~54.4%であった (*in vitro*、遠心限外濾過法)。(参考)動物でのデータ¹¹⁾

サルに¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与したとき、各組織に広く移行した。各組織の放射能濃度は投与後0.5時間に最高値を示した後、血漿中放射能濃度と平行した推移を示した。投与後0.5時間の肺内放射能濃度の血漿中濃度比は0.51であり、投与後、感染部位と考えられる呼吸器系組織に速やかに移行した。また、投与後0.5時間の腎臓中放射能濃度は血漿中よりも高く、血漿中濃度比は2.66であった。骨を除く各組織の放射能濃度は、投与後24時間までに最高濃度の2.8%以下に低下した。

3. 代謝²⁾

本剤はチトクロームP-450 (CYP) で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO) で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO) により水酸化体で代謝された。ヒト肝サイトゾルを用いて本剤の代謝を検討した結果、水酸化体の生成は3.98~47.6pmol/mg protein/minであり、AO活性には最大で12倍の個体間差が認められた。また、水酸化体以外の代謝物として、ヒト血漿中及び尿中にグルクロン酸抱合体が認められた。

4. 排泄¹⁰⁾

本剤は主に水酸化体として尿中に排泄され、未変化体はわずかであった。健康成人6名に本剤を7日間反復経口投与^{注10)}したときの最終投与後48時間までの未変化体及び水酸化体の累積尿中排泄率は、それぞれ0.8%及び53.1%であった。

注10) 1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から6日目は1回400mgを1日2回、7日目は400mgを1回投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「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」

5. 薬物相互作用²³⁾

In vitro：本剤は*In vitro*で濃度及び時間依存的にAO活性を不可逆的に阻害し、また、濃度依存的にCYP2C8を阻害した。一方、本剤のXOに対する阻害作用は認められず、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用も弱かった。本剤の代謝物である水酸化体のCYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用は弱かった。

本剤のCYPに対する誘導作用は認められなかった。

臨床相互作用試験：

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	本剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				Cmax	AUC
テオフィリン ⁴⁾ 1～9日目に200mg 1日2回、10日目に200mg 1日1回	6日目に600mg 1日2回、7～10日目に600mg 1日1回	10	6日目	1.33 [1.19, 1.48]	1.27 [1.15, 1.40]
			7日目	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]
オセルタミビル ¹²⁾ 1～5日目に75mg 1日2回、6日目に75mg 1日1回	5日目に600mg 1日2回、6日目に600mg 1日1回	10	6日目	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
ラロキシフェン 1～3日目に60mg 1日1回 ¹¹⁾	1日目に1200mg 1日2回、2日目に800mg 1日2回、3日目に800mg 1日1回	17	1日目	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
			3日目	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
ヒドララジン 1、5日目に5mg 1日1回	1日目初回に1200mg、2回目に400mg、2～4日目に400mg 1日2回、5日目に400mg 1日1回	14	1日目	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
			5日目	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

注11) 外国人データ

併用薬剤の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	併用薬剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				Cmax	AUC
テオフィリン ⁴⁾ 1～9日目に200mg 1日2回、10日目に200mg 1日1回	6日目に600mg 1日2回、7～10日目に600mg 1日1回	10	7日目	0.93 [0.85, 1.01]	0.92 [0.87, 0.97]
			10日目	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.91, 1.03]
オセルタミビル ¹²⁾ 1～5日目に75mg 1日2回、6日目に75mg 1日1回	5日目に600mg 1日2回、6日目に600mg 1日1回	10	6日目	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	併用薬剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				Cmax	AUC
アセトアミノフェン 1、5日目に650mg 1日1回 ¹²⁾	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	28	1日目	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
			5日目	1.08 [0.96, 1.22]	1.14 [1.04, 1.26]
ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール配合剤 1～5日目に1mg / 0.035mg 1日1回 ¹²⁾	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	25	12日目 ¹³⁾	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
			12日目 ¹⁴⁾	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]
レバグリニド 13日目に0.5mg 1日1回 ¹²⁾	1日目に1200mg 1日2回、2～4日目に800mg 1日2回、5日目に800mg 1日1回	17	13日目	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
ヒドララジン 1、5日目に5mg 1日1回	1日目初回に1200mg、2回目に400mg、2～4日目に400mg 1日2回、5日目に400mg 1日1回	14	1日目	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
			5日目	0.79 [0.71, 0.88]	0.91 [0.82, 1.01]

注12) 外国人データ

注13) ノルエチンドロン

注14) エチニルエストラジオール

【臨床成績】

(外国人データ)

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした第I/II相試験 [本剤を1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1800mg/800mg BID) 及び本剤を1日目初回は2400mg、2回目及び3回目は1回600mg、2日目から5日目は1回600mgを1日3回経口投与 (2400mg/600mg TID)¹⁵⁾ を実施した。主要評価項目である罹病期間¹⁶⁾について、プラセボ群 (88例) と本剤1800mg/800mg BID群 (101例) との対比較では、統計学的に有意な差が認められたが (p=0.01、Gehan-Wilcoxon test)、本剤2400mg/600mg TID群 (82例) との対比較では、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.414、Gehan-Wilcoxon test)。

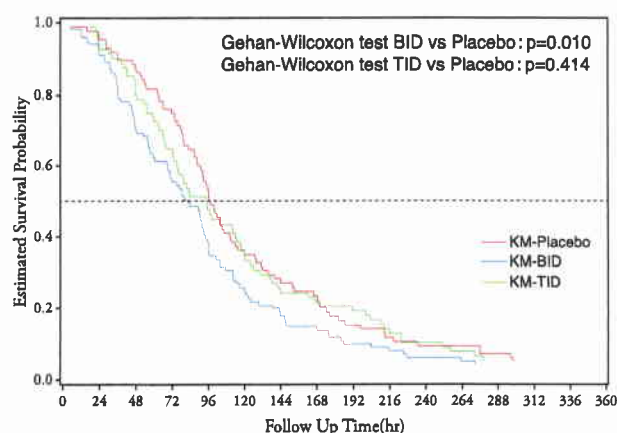


図2 インフルエンザ主要症状罹病期間

- 注15) 本剤の承認用法及び用量は、「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」
 注16) インフルエンザ主要6症状（咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感）及び発熱の持続時間

〔参考：国際共同第Ⅲ相試験（成人）〕

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、オセルタミビルリン酸塩（1回75mg 1日2回、5日間）を対照とした国際共同第Ⅲ相試験（成人、承認用法及び用量とは異なる用法及び用量^{注17)}）を実施した〔640例（日本467例、韓国55例、台湾118例）〕。インフルエンザ主要症状罹病期間^{注18)}の中央値〔95%信頼区間〕は、本剤群（377例）で63.1〔55.5, 70.4〕時間、オセルタミビルリン酸塩群（380例）で51.2〔45.9, 57.6〕時間であり、オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群のハザード比〔95%信頼区間〕は、0.818〔0.707, 0.948〕であり、本剤の有効性は示されなかった（ $p=0.007$, log-rank test）。

注17) 1日目初回は1200 mg、1日目2回目は400mg、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「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」

注18) 治験薬投与開始後から7つのインフルエンザ主要症状〔咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、熱感、筋肉痛及び全身倦怠感〕がすべて「改善」するまでの時間（すべてのスコアが「1」以下に達した時点）。患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がスコア化したインフルエンザ症状が「1」以下となつてから21.5時間以上そのスコアを維持した状態を「改善」と定義。

〔参考：海外第Ⅱ相試験（成人）〕

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした海外第Ⅱ相試験〔本剤を1日目は1回1000mgを1日2回、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与（1000mg/400mg BID）、本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与（1200mg/800mg BID）及びプラセボを1日2回経口投与^{注19)}〕を実施した。インフルエンザ主要症状罹病期間^{注20)}の中央値〔95%信頼区間〕は、本剤1000mg/400mg BID群（88例）で100.4〔82.4, 119.8〕時間、本剤1200mg/800mg BID群（121例）で86.5〔79.2, 102.1〕時間、プラセボ群（124例）で91.9〔70.3, 105.4〕時間であり、プラセボ群との対比較において、本剤群のいずれにおいても、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p>0.05$, Gehan-Wilcoxon test、検定の多重性はStep-down法で調整）。

注19) 本剤の承認用法及び用量は、「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」

注20) インフルエンザ主要6症状（咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感）がすべて「改善」するまでの時間（すべてのスコアが「1」以下に低下した時点）及び発熱が20歳以上65歳未満の患者では38℃以下、65歳以上の患者では37.8℃以下を21.5時間以上維持した状態。

【薬効薬理】

1. *In vitro*抗ウイルス活性¹³⁾¹⁴⁾

A型及びB型インフルエンザウイルス実験室株に対するEC₅₀値は、0.014~0.55 μg/mLであり、抗ウイルス活性を示した。

アダマンタン（アマンタジン及びリマンタジン）、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む季節性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対するEC₅₀値は、それぞれ0.03~0.94 μg/mL及び0.09~0.83 μg/mLであった。

豚由来A型及び高病原性株を含む鳥由来A型（H5N1、H7N9株を含む）をはじめとするA型インフルエンザウイルス（アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む）に対するEC₅₀値は、0.06~3.53 μg/mLであった。

アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル全てに耐性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対するEC₅₀値は0.09~0.47 μg/mLであり、交差耐性を示さなかった。

2. 動物モデルにおける治療効果¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾

インフルエンザウイルスA（H7N9）、A（H1N1）pdm09及びA（H3N2）によるマウス感染モデルにおいて、60mg/kg/日以下の5日間経口投与により肺内ウイルス量を低下させた。

インフルエンザウイルスA（H3N2）及びA（H5N1）によるマウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の5日間経口投与により治療効果を示した。

また、インフルエンザウイルスA（H3N2）による重症複合型免疫不全マウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の14日間の経口投与により治療効果を示した。

3. 作用機序¹³⁾¹⁹⁾

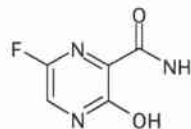
細胞内でリボシル三リン酸体（ファビピラビルRTP）に代謝され、ファビピラビルRTPがインフルエンザウイルスの複製に関与するRNAポリメラーゼを選択的に阻害すると考えられている。ヒト由来DNAポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対して、ファビピラビルRTP（1000 μmol/L）は、 α への阻害作用は示さず、 β に対して9.1~13.5%、 γ に対して11.7~41.2%の阻害作用を示した。また、ファビピラビルRTPのヒト由来RNAポリメラーゼⅡに対する阻害作用（IC₅₀値）は、905 μmol/Lであった。

4. 耐性¹³⁾

ファビピラビル存在下で30代まで継代したA型インフルエンザウイルスのファビピラビルに対する感受性に変化はなく、耐性ウイルスは選択されなかった。なお、国際共同第Ⅲ相試験をはじめとする臨床試験において、本剤耐性インフルエンザウイルスの出現状況に関する情報は得られていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ファビピラビル（Favipiravir）
 化学名：6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide
 構造式：



分子式：C₅H₄FN₃O₂
 分子量：157.10
 性状：白色～淡黄色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。
 融点：187~193℃

【承認条件】

- 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。
- 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。
- 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。
- 製造販売するには、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。
- 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。

【包装】

アビガン錠200mg：100錠（PTP）

【主要文献】

- 1) 社内資料（精巢への影響）
- 2) 社内資料（代謝）
- 3) 社内資料（薬物相互作用）
- 4) 社内資料（テオフィリン併用試験）
- 5) 社内資料（生殖発生毒性試験・ラット）
- 6) 社内資料（生殖発生毒性試験・マウスほか）
- 7) 社内資料（毒性試験・幼若イヌほか）
- 8) 社内資料（毒性試験・イヌ）
- 9) 社内資料（精巢毒性試験・マウスほか）
- 10) 社内資料（高用量反復投与試験）
- 11) 社内資料（体内動態・動物）
- 12) 社内資料（オセルタミビル併用試験）
- 13) 高橋和美ほか：医学と薬学, 66：429, 2011
- 14) 社内資料（抗ウイルス活性と交差耐性）
- 15) Ito Y. et al. : Nature, 460：1021, 2009
- 16) Watanabe T. et al. : Nature, 501：551, 2013
- 17) 社内資料（治療効果・マウス）
- 18) 社内資料（治療効果・免疫不全マウス）
- 19) Furuta Y. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 49：981, 2005

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170 - 8635 東京都豊島区高田3 - 25 - 1
電話 0120 - 591 - 818

®登録商標



発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1



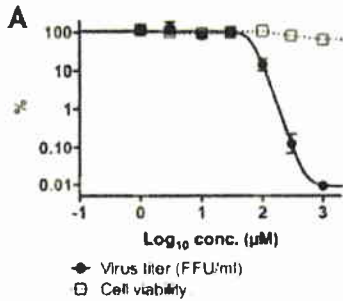
製造販売
富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿3-2-5

1-RB

エボラウイルスに対する効果(公表論文より)

1) Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model

Oestereich L et al. *Antiviral Res.* 2014 105:17-21.



IC₅₀ = 10.5 µg/ml

IC₉₀ = 17 µg/ml

IC₉₉ = 29 µg/ml

- Zaire EBOV Mayinga 1976
- Vero E6 cells

2) Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model.

Smither SJ et al. *Antiviral Res.* 2014 104:153-155.

Table 1
Activity of T-705 in vitro.

T-705 concentration (µg/ml) (2 d.p)	Effect on Vero cells and EBOV (No. CPE well / No. total well)
>4000	Toxic to cells
2000	Toxic to cells
1000	Inhibits EBOV (4/4)
500	Inhibits EBOV (4/4)
250	Inhibits EBOV (4/4)
125	Inhibits EBOV (4/4)
62.50	Inhibits EBOV (4/4)
31.25	No effect (0/4)
15.63	No effect (0/4)
7.81	No effect (0/4)
3.90	No effect (0/4)
1.95	No effect (0/4)

CPE: Cytopathic effects.

EC₅₀ EC₉₀ = 31 - 63 µg/ml

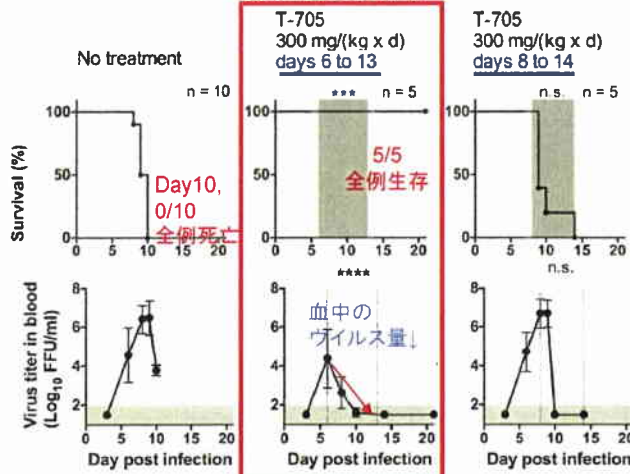
- EBOV E718, Kikwit
- Vero C1008 cells

T-705(Favipiravir)のエボラウイルス感染マウスモデルでの効果(公表論文より)

1) Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model

L Oestereich et al. *Antiviral Research xxx (2014) xxx-xxx*

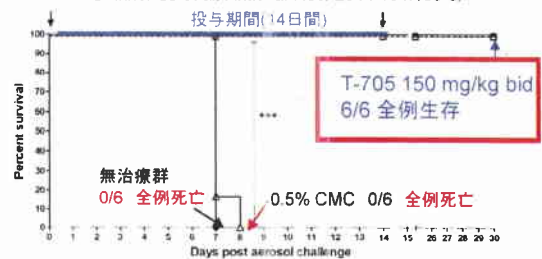
感染6日後から治療開始



- Ebola virus Zaire株を使用。
- IFNAR^{-/-} C57BL/6 ♀マウスに経鼻感染。
- T-705 150mg/kg 1日2回経口において、感染6日後からの7日間治療で、有意な生存効果並びに血中ウイルス量の低下が認められた。

2) Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model.

Smither SJ et al. *Antiviral Res.* 2014 104:153-5.



- Ebola virus V718株を使用。
- IFNAR^{-/-} A129 マウスにネブライズ感染。
- 感染1時間後から投与開始。

⇒T-705 150mg/kg 1日2回経口投与(14日間治療)において、有意な生存効果を示した。

いずれの論文でも、Ebola感染マウスモデルに対してT-705は300mg/kg/dayで有意な治療効果を示した。