

[総 説]

ファビピラビル (T-705)
— ウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤 —

古田要介

富士フィルム富山化学株式会社

(平成 31 年 1 月 16 日受付)

ファビピラビル (T-705; 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide) は, RNA ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) を選択的に阻害する新規な抗ウイルス剤で, 富山化学工業株式会社 (現: 富士フィルム富山化学株式会社) において抗インフルエンザウイルス剤として創製された薬剤である。ファビピラビルの作用機序は, 細胞内に取り込まれたファビピラビルが細胞内酵素により代謝・変換され, ファビピラビル・リボフラノシル三リン酸体 (favipiravir-ribofuranosyl-5'-triphosphate) となり, RdRp の基質として認識されることにより RdRp を選択的に阻害するものである。また, ファビピラビルは既販薬剤耐性株を含む広範囲な型, 亜型のインフルエンザウイルスに対して *in vitro* や動物モデルにおいて効果を示すだけでなく, 出血熱の原因となるズニヤウイルス目, アレナウイルス科, およびフィロウイルス科などの広範囲な RNA ウイルスに対しても効果を示すことから, 治療法の確立されていない RNA ウイルス感染症の薬剤として期待されている。

Key words: favipiravir, antivirals, influenza virus, RNA virus, RNA-dependent RNA polymerase

はじめに

近年, 交通機関の発展をベースに国境を越えたウイルス感染症の流行が問題となっている。その多くは新興・再興感染症と称されるウイルス感染症であるが, 特に 1997 年から東南アジアを中心に継続的に発生している鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染¹⁾, 2014 年に西アフリカで発生した大規模なエボラウイルス集団感染²⁾, SARS (severe acute respiratory syndrome; 重症急性呼吸器症候群)³⁾ など高い致死率を示すウイルス感染症のパンデミックが懸念されている。一方, 蚊やダニなどの昆虫が媒介するウイルス感染症 (デング熱, ジカ熱, SFTS: severe fever with thrombocytopenia syndrome; 重症熱性血小板減少症候群など)⁴⁾ や動物が媒介するウイルス感染症 (ラッサ熱⁵⁾, エボラ出血熱²⁾, 狂犬病)⁶⁾ が温暖化などの地球環境の変化で生息域が拡大していることも一因と考えられる。また, 国内でも新興感染症として固有の SFTS ウイルスが存在することが報告されている⁷⁾。

細菌感染症に対しては多くの薬剤が開発され大きな進歩を遂げたが, 現在, 薬剤耐性細菌が今後の課題として浮上している。一方, ウイルス感染症に関しては, 未だに薬剤治療法やワクチン予防法が確立されていない感染症が多い上, 薬剤が開発されたウイルス感染症でも細菌感染症と同様に薬剤耐

性が問題となっている。

ファビピラビルは新規の作用機序であるウイルスの RNA ポリメラーゼを特異的に阻害する抗ウイルス剤で, 広範囲の RNA ウイルスに対して作用することから, 出血熱ウイルスなどの致死率の高いウイルス感染症のパンデミックやバイオテロ時への利用などが期待されている。今回, ファビピラビルの各種 RNA ウイルスに対する抗ウイルス作用ならびに作用様式の特徴について概説する。

I 発見の経緯

ファビピラビル (T-705; 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide) は富山化学工業株式会社 (現: 富士フィルム富山化学株式会社) が化合物ライブラリーを抗インフルエンザ作用を指標にスクリーニングし, 見出した母核を基に最適化した化合物である。その化学構造を Figure 1 に示す。

ファビピラビルは, インフルエンザウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp: RNA-dependent RNA polymerase) を阻害する新規な化合物として創製され⁸⁾, 既販薬剤耐性株を含む各種の型, 亜型のインフルエンザウイルス, ならびに各種の RNA ウイルスに対して抗ウイルス効果を示す。国内外でインフルエンザに対する臨床試験を実施し, 日本では 2014 年に「新型又は再興型インフルエンザ感染症 (ただし, 他の抗インフルエンザ薬が無効または効果不十分なものに限る)」の効能または効果で承認を得ている。

II ファビピラビルの抗ウイルス活性

1. *In vitro* 活性

ファビピラビルは DNA ウイルスに活性は示さず, 各種 RNA ウイルスに対して活性を示すことが明らかにされてい

著者連絡先: (〒930-8508) 富山県富山市下奥井 2-4-1
富士フィルム富山化学株式会社富山第一工場第七研究所
古田要介
TEL: 076-431-8306
FAX: 076-431-8389
E-mail: yousuke.furuta@fujifilm.com

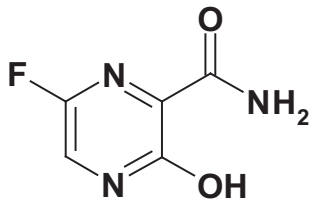


Figure 1. Chemical structure of favipiravir (T-705)

る⁸⁾。これまでに公表されている *in vitro* の抗ウイルス活性を Table 1 に示す。

ファビピラビルはインフルエンザウイルスを含むオルソミクソウイルス科以外に、マイナス鎖 RNA ウイルス群のブニヤ目、アレナ科、フィロ科、ラド科、パラミクソウイルス科ならびにプラス鎖 RNA ウイルス群のフラビ科、トガ科、ピコルナ科、カリシウイルス科と幅広い RNA ウイルスに対して抗ウイルス活性を示す。

インフルエンザウイルスでは既販薬剤である M2 阻害剤やノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤の耐性株に対するファビピラビルの活性が報告されており、M2 阻害剤や NA 阻害剤の耐性と交差しないことが分かっている⁹⁾¹⁰⁾。特に M2 阻害剤と既販の NA 阻害剤 4 種 (オセルタミビル, ザナミビル, ベラミビル, ラニナミビル) の全てに耐性を示した A/Shanghai/1/2013-292K (H7N9) 株に対しても、ファビピラビルは感受性株と同等な活性を示すことが報告されている¹⁰⁾。また、ファビピラビルは臨床試験において治療前および治療後のウイルス株の感受性を試験したが、臨床分離株から耐性を示す株は検出されていない¹⁰⁾。

2. 感染動物モデルでの有効性

ファビピラビルの感染動物モデルでの効果は各種ウイルスにおいて試験されている。今回、Balb/c マウスを用いたインフルエンザウイルス感染モデル、および各種ウイルスに対して易感染性を示し致死性の感染モデルとして利用されている I 型インターフェロン受容体欠損マウス (IFNAR^{-/-}マウス; C57BL/6 系) を用いたクリミアコンゴ出血熱ウイルス、ラッサウイルス、エボラウイルスならびに SFTS ウイルス感染モデルでの効果について以下に示す。

1) インフルエンザウイルス

各種亜型インフルエンザウイルス株を用いたマウス経鼻感染モデルにおいて、ファビピラビルを 10, 30, 100 mg/kg/day で 1 日 2 回あるいは 4 回経口投与した場合の治療効果を、生存数を指標に検討した。インフルエンザウイルスは A/California/04/09 (H1N1) pdm, A/Victoria/3/75 (H3N2), および A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) を用い、薬剤非投与の対照群はいずれも全例死亡する条件で実施した。結果は Figure 2 に示した様に、いずれのウイルス株で感染した場合も投与量に依存して生存率が高まり、30 mg/kg/day 以上の投与量において試験に用いた全ての A 亜型ウイルス株において有意な治療効果が認められた³⁶⁾。

この他、A (H1N1) pdm³⁷⁾, A (H5N1)³⁸⁾ならびに A (H7N9)¹²⁾ウイルスの NA 阻害剤耐性ウイルス株を用いたマウス感染試験において、オセルタミビル等の NA 阻害剤は効果

が低下したが、ファビピラビルは野生株と同等な治療効果を示した。

2) クリミアコンゴ出血熱ウイルス, ラッサウイルス, エボラウイルス

試験に用いた感染株/感染価/感染経路, 投与量/投与経路/回数/期間/投与開始時期などを、生存結果と共に Table 2 に示した。

クリミアコンゴ出血熱ウイルスはプロトタイプの 10200 株と臨床分離の Hoti 株を腹腔内感染させ、ファビピラビル 300 mg/kg/day を 1 日 1 回 10 日間腹腔内投与で、投与開始時期を変化させて試験した。10200 株では感染 2 日後投与開始群で、Hoti 株では感染 3 日後投与開始群でも全例生存する高い治療効果を示した³⁹⁾。

ラッサウイルスは Ba366 株を腹腔内感染させ、感染 4 日後よりファビピラビルの投与量を 75, 150, 300 mg/kg/day に設定して 1 日 2 回 7 日間経口投与で試験した。その結果、75 および 150 mg/kg/day 群では対照群同様に全例死亡であったが、300 mg/kg/day 群では全例が生存する高い治療効果を示した²³⁾。

エボラウイルスにおいては Zaire 株を経鼻感染させるモデルを用いて、ファビピラビル 300 mg/kg/day を 1 日 2 回 7 日間経口投与で投与開始時期を感染 6 日, 8 日後と変化させて実施した。このモデルにおいては、感染 6 日後投与開始群では全例生存であったが、感染 8 日後投与開始群では全例死亡の結果であった²⁴⁾。

3) SFTS ウイルス

SFTS ウイルス SPL010 株を皮下感染させ、ファビピラビル 200 mg/kg/day (臨床試験相当マウス用量) を 1 日 2 回経口投与で投与開始日を感染 1 日後から 5 日後まで 1 日ずつ遅らせた系で実施し、その結果を Figure 3 に示した。感染 4 日後までの投与開始では全例生存し、感染 5 日後からの投与開始でも、プラセボ群に対して有意な生存効果を示した。また、体重推移からマウスは感染 2 日および 3 日後には感染症状を示しており、発症後からの投与でも有効であることが示唆され、治療薬として有望と考えられた⁴⁰⁾。現在、これらの結果を受けて国内の SFTS ウイルス感染症に対する医師主導臨床研究ならびに臨床試験が進められている。

IFNAR^{-/-}マウス感染モデルは健全なマウスでは感染症状を示さない各種ウイルスに対して感染症状・致死性を示し、薬効評価に活用できるモデルと考えられた。また、当モデルを用いた致死性の高いクリミアコンゴ出血熱ウイルス、ラッサウイルス、エボラウイルスおよび SFTS ウイルスに対して、ファビピラビルは早期に高用量を投与することで高い治療効果を示すことが検証された。

III ファビピラビルの作用様式

ファビピラビルは *in vitro* の細胞感染試験において、インフルエンザウイルスの吸着期や遊離期には作用せず複製中期に作用すること、ならびにプリン系核酸の添加により抗ウイルス活性が減弱することから、ファビピラビルあるいは代謝物が擬似塩基としてインフルエンザウイルスの遺伝子複製に作用している可能性が示唆された。また、ファビピラビルの ¹⁴C ラベル体を用いた試験から、細胞内にリボース体および

Table 1. *In vitro* anti-viral activities of favipiravir

Group: RNA (-) single strand						
Order	Family	Genus	Species	EC ₅₀ (μg/mL)	Ref	
Incertae sedis	Orthomyxoviridae	Influenzavirus A	Influenza A (seasonal)	0.01-0.94	8, 9)	
			Influenza A (H5N1)	0.2-1.9	9, 11)	
			Influenza A (H1N1) pdm09	0.13-3.53	9)	
			Influenza A (H7N9)	1.4-6.1	10, 12)	
		Influenzavirus B	Influenza B	0.04-0.8	8, 9)	
		Influenzavirus C	Influenza C	0.03-0.06	8)	
Bunyavirales	Phenuiviridae	Phlebovirus	Punta Toro	8.6-30	13, 14)	
			Rift Valley fever	4.2-5.0	13, 14)	
			Sandfly fever	4.7-18	13, 14)	
			Severe fever thrombocytopenia syndrome	0.71-1.3	15)	
			Heartland	2.8 (EC ₉₀)	16)	
	Hantaviridae	Orthohantavirus	Dobrava	15	17)	
			Maporal	10	17)	
			Prospect Hill	10	17)	
			Andes	2.5-5.0	18)	
	Nairoviridae	Orthonairovirus	Crimean-Congo hemorrhagic fever	1.1	19)	
	Peribunyaviridae	Orthobunyavirus	La Crosse	5	14)	
	Incertae sedis	Arenaviridae	Arenavirus	Junin	0.8-3.0	13, 14, 20)
				Pichinde	0.9-3.9	13, 14)
				Tacaribe	0.9-4.1	13, 14)
				Guanarito	2.4	20)
Machupo				2.2	20)	
Lymphocytic choriomeningitis				5.5 (EC ₉₀)	21)	
Lassa				1.7-11.1 (EC ₉₀)	22, 23)	
Mononegavirales	Filoviridae	Ebolavirus	Ebola	10.5	24)	
		Marburgvirus	Marburg	6.8	25)	
Mononegavirales	Rhabdoviridae	Lyssavirus	Rabies	5.1-7.0	26)	
Mononegavirales	Paramyxoviridae	Metapneumovirus	Human metapneumo	1.3-6.3 (EC ₉₀)	27)	
		Pneumovirus	Respiratory syncytial	41	8)	
		Henipavirus	Nipah	2.3-6.9	28)	
		Hendra	1.8	28)		
Group: RNA (+) single strand						
Order	Family	Genus	Species	EC ₅₀ (μg/mL)		
Incertae sedis	Flaviviridae	Flavivirus	West Nile	53	29)	
			Yellow fever	42	30)	
			Zika	3.5-3.8	31)	
Incertae sedis	Togaviridae	Alphavirus	Western equine encephalitis	49 (EC ₉₀)	32)	
			Venezuelan equine encephalitis	1.7	33)	
			Eastern equine encephalitis	2.8	33)	
			Barmah forest	2.8	33)	
			Ross river	0.5	33)	
			Mayaro	2.5	33)	
			Chikungunya	0.3-9.4	33)	
Picornavirales	Picornaviridae	Enterovirus	Polio	4.8	8)	
			Rhino	23	8)	
			Enterovirus 71	23	34)	
Incertae sedis	Caliciviridae	Norovirus	Noro	19-39	35)	

リボースとリン酸が付加したファビピラビルのシボフラノシルーリン酸体 (ファビピラビル RMP), ならびにリボフラノシル三リン酸体 (ファビピラビル RTP) が確認されたこと

から, ファビピラビル RTP がインフルエンザウイルスの RdRp を阻害する作用様式が推定された⁴¹⁾。インフルエンザウイルス RdRp に対する作用を検証するため, 同作用が報告

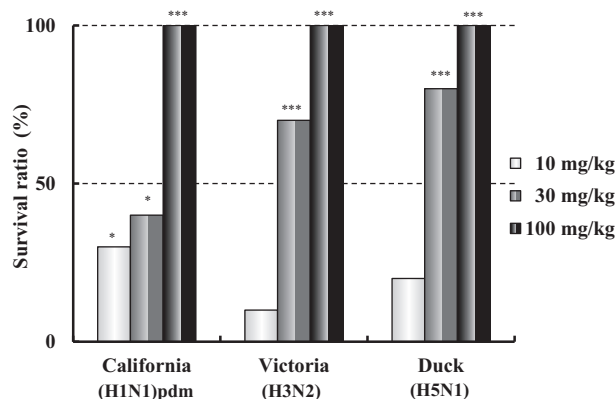


Figure 2. Therapeutic effects of favipiravir in the mice infection model

Ten female Balb/c mice infected with 100% lethal dose of influenza virus either of California/04/2009 (H1N1) pdm, A/Victoria/3/75 (H3N2) or A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) and monitored for survival to day 21. Favipiravir was orally administered twice (california, Duck) or four times (Victoria) a day for 5 days.

Significance was determined relative to results for the placebo group: *, $P < 0.05$, ***, $P < 0.001$.

Table 2. Therapeutic effects of favipiravir in the IFNAR^{-/-} mice infection model against CCHF virus, Lassa virus and Ebola virus

Virus	Strain	Infectious dose (Route)	Compound	Treatment Dose (Route) daily times	Treatment Start/Duration	Survival number (%)
CCHF	10200	5 TCID ₅₀ (i.p.)	Control	Vehicle (i.p.) q.d.	6 HPI / 10 days	0/6 (0)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (i.p.) q.d.	6 HPI / 10 days	5/6 (83)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (i.p.) q.d.	1 DPI / 10 days	6/6 (100)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (i.p.) q.d.	2 DPI / 10 days	6/6 (100)
	Hoti	5 TCID ₅₀ (i.p.)	Control	Vehicle (i.p.) q.d.	6 HPI / 10 days	2/16 (13)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (i.p.) q.d.	6 HPI / 10 days	5/6 (83)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (i.p.) q.d.	1 DPI / 10 days	6/6 (100)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (i.p.) q.d.	3 DPI / 10 days	6/6 (100)
Lassa	Ba366	1000 FFU (i.p.)	Control	Vehicle (i.p.) q.d.	4 DPI / 7 days	0/7 (0)
			Favipiravir	75 mg/kg/day (po) b.i.d.	4 DPI / 7 days	0/5 (0)
			Favipiravir	150 mg/kg/day (po) b.i.d.	4 DPI / 7 days	0/5 (0)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (po) b.i.d.	4 DPI / 7 days	5/5 (100)
Ebola	Zaire	1000 FFU (i.n.)	Control	Vehicle (i.p.) q.d.	4 DPI / 7 days	0/10 (0)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (p.o.) b.i.d.	6 DPI / 7 days	5/5 (100)
			Favipiravir	300 mg/kg/day (p.o.) b.i.d.	8 DPI / 7 days	0/5 (0)

The IFNAR^{-/-} mice were infected with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus (10200 and Hoti strain), Lassa virus (Ba366 strain) and Ebola virus (Zaire strain). Treatment of favipiravir was commenced between from 1 hour to 8 days post infection.

i.p.: intraperitoneal, i.n.: intranasal, q.d.: quaque die (once a day administration), b.i.d.: bis in die (twice a day administration), HPI: hour post infection, DPI: day post infection

されているリバビリン三リン酸体 (リバビリン TP)⁴²⁾との比較検討を行った。その結果を Figure 4 に示す。ファビピラビル RTP は用量依存的にインフルエンザウイルス RdRp 活性を阻害し、50% 阻害濃度 (IC₅₀) は 0.14 μM であり、リバビリン TP の 2.4 μM より 10 倍以上強く阻害することが確認された。一方で、ファビピラビル原体やファビピラビル RMP には RdRp 活性阻害作用は認められなかった⁴¹⁾。

更に、この RdRp 阻害様式を詳細に検討した結果を Figure 5 に示す。ファビピラビル RTP はウイルス RNA 鎖伸長試験に添加すると、ファビピラビル RTP の 1 分子がウイルス

RNA 鎖に取り込まれ、その後の鎖伸長を阻害する、いわゆる chain terminator として作用していることが示された⁴³⁾。

一方で、遺伝子複製に関連するポリメラーゼは哺乳類細胞などで複数知られているが、ファビピラビルの阻害作用はウイルスの RdRp に特異的で、ヒトの DNA 依存性 DNA ポリメラーゼ (α, β, γ) ならびに DNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対してはほとんど阻害作用を示さないことが確認されている³⁶⁾。(Table 3)

これまでに得られた知見を基にファビピラビルの細胞内変換と作用様式を Figure 6 に示す。

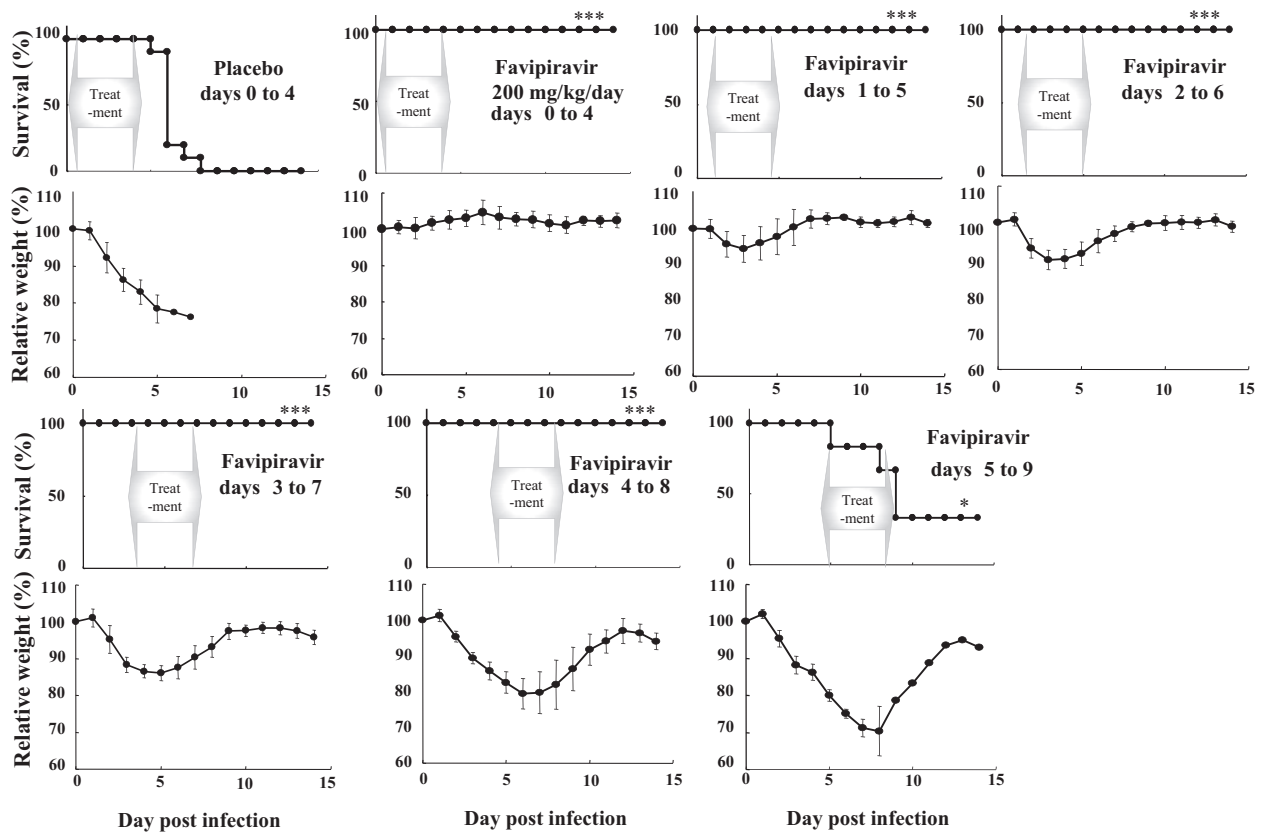


Figure 3. Therapeutic effects of favipiravir in the SFTSV infected IFNAR^{-/-} mice model (Based on Tani et al., 2018). Six or 10 IFNAR^{-/-} male mice in each group were inoculated subcutaneously with 1.0×10^6 TCID₅₀ of SFTSV (SPL010 strain). Mice were treated with favipiravir at a dose of 200 mg/kg/day. Treatment was commenced 1, 2, 3, 4, or 5 days post-infection. Favipiravir was orally administered twice daily until death or for 5 days. Survival was determined using Kaplan-Meier analysis and GraphPad Prism6. Relative weight is shown as means with standard deviations. Significance was determined relative to results for the placebo group: ***, $P < 0.0001$; *, $P < 0.01$.

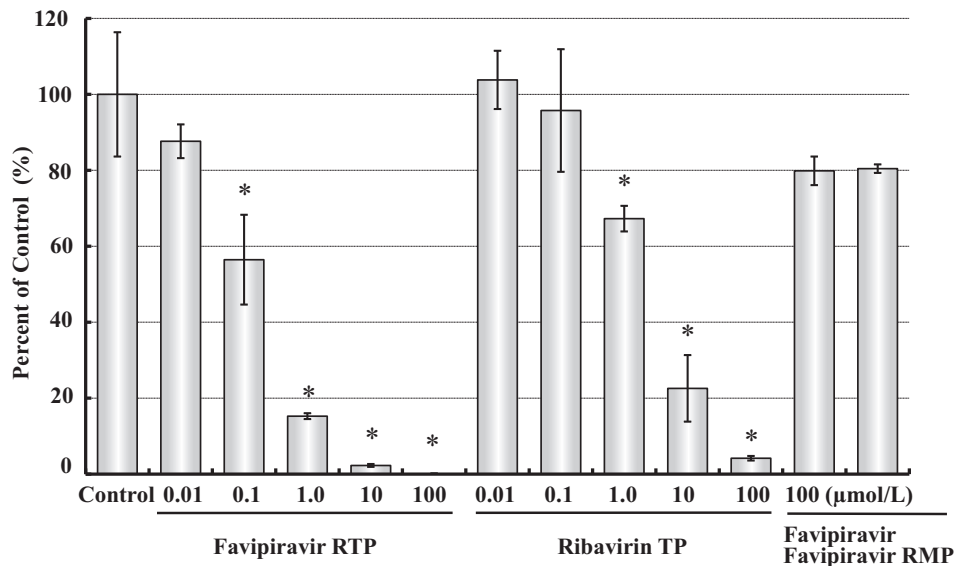


Figure 4. Inhibitory effect of favipiravir RTP, ribavirin TP, favipiravir, and favipiravir RMP on influenza viral RNA polymerase activity. Results are shown as means with standard deviations ($n = 3$). Significance was determined relative to results for the control: *, $P < 0.01$.

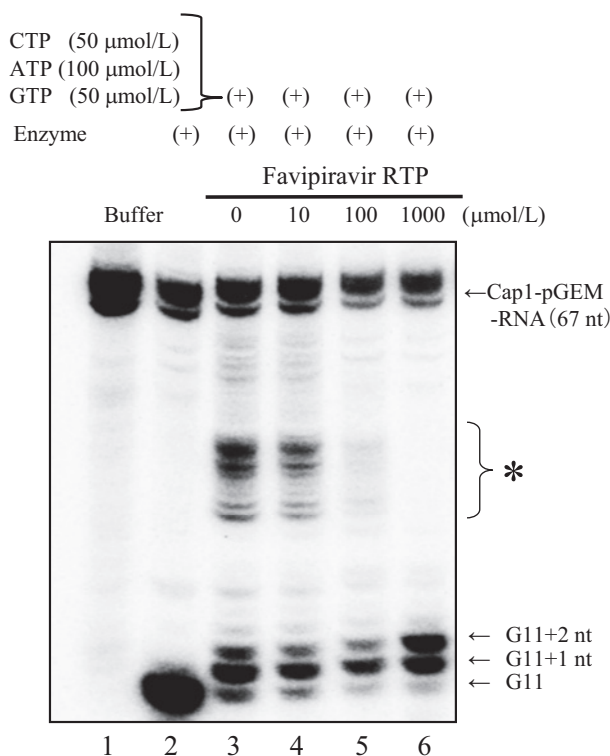


Figure 5. Inhibition of influenza virus RdRp by favipiravir RTP

The ³²P-labeled pGEM-7zf (+) DNA run-off transcript with a 5'Cap1 structure (Cap1-pGEM-mRNA), crude influenza virus RdRp containing a viral genome, and nucleotides including favipiravir RTP were incubated. Reaction products were then electrophoresed. Lane 1: Cap1-pGEM-mRNA; Lane 2-6: Cap1-pGEM-mRNA + crude enzyme solution; Lane 3-6: Conditions of lane 2 + 50 μmol/L CTP, 100 μmol/L ATP, 50 μmol/L GTP; Lanes 4-6: Conditions of lane 3 + 10, 100, and 1,000 μmol/L favipiravir RTP.

* Elongated RNA was detected when GTP, ATP, and CTP were added to the reaction mixture.

Table 3. Effect of Favipiravir-RTP on DNA or RNA polymerases

Species	Polymerase	Type	IC ₅₀ (μmol/L)
Influenza virus	RNA polymerase	RNA-dependent RNA polymerase	0.314
Human	DNA polymerase α	DNA-dependent DNA polymerase	>1,000
Human	DNA polymerase β	DNA-dependent DNA polymerase	>1,000
Human	DNA polymerase γ	DNA-dependent DNA polymerase	>1,000
Human	RNA polymerase II	DNA-dependent RNA polymerase	905

This table shows the IC₅₀ of favipiravir RTP to influenza virus RNA polymerase, human DNA polymerase (α, β, γ) and human RNA polymerase II. One unit each of human DNA polymerase α, β and γ and human RNA polymerase II were incubated for 1 hr with reaction mixture containing ³H-dGTP or ³H-GTP.

ファビピラビルは宿主細胞内に取り込まれた後に、細胞内の酵素によりファビピラビル RTPへと変換され、インフルエンザウイルスの RdRp を特異的に阻害する。

インフルエンザウイルスはマイナス一本鎖の RNA を遺伝子として持つウイルスであり、このマイナス鎖ゲノム RNA (vRNA) を鋳型にして、RdRp 複合体が mRNA への転写ならびに、子孫 vRNA を複製する際の中間体であるプラス鎖の相補 RNA (cRNA) を合成する。その際にファビピラビル RTP は GTP および ATP と競合してウイルス RNA 鎖に取り込まれ、mRNA や cRNA, vRNA の不完全な合成を引き起こしていると考えられている。すなわちファビピラビル

は RdRp 活性を阻害することにより、ウイルスのゲノム複製と mRNA の合成に付随する蛋白合成を同時阻害する dual inhibitor として作用していると考えられる。

おわりに

これまでのインフルエンザウイルス剤はウイルスの侵入や遊離を阻害するものであったが、直接遺伝子複製を阻害する新規なメカニズムを有するファビピラビルは、耐性化を起し難い特性を併せ持ち、高病原性インフルエンザウイルス感染症に対する重要な薬剤となると考える。また、ファビピラビルはインフルエンザウイルスのみならず出血熱の原因とな

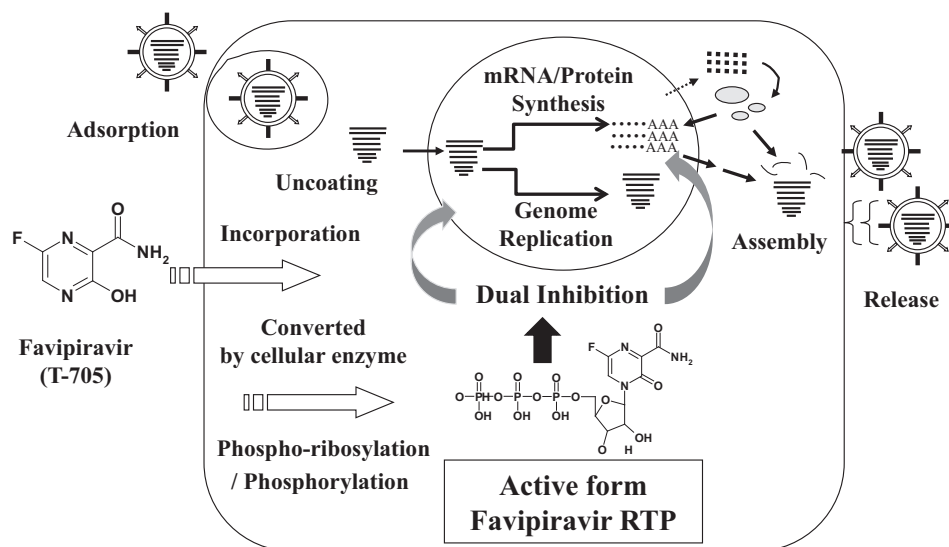


Figure 6. Schematic representation of the activation mechanism and the mode of action of favipiravir. Favipiravir is incorporated into cells, and converted to favipiravir ribofuranosyl phosphates by host cell enzymes. The triphosphate form, favipiravir RTP, specifically inhibits the influenza viral RNA polymerase activity.

るブニヤウイルス目，アレナウイルス科，およびフィロウイルス科などの広範囲な RNA ウイルスに対しても効果を示すことから，治療法の確立されていない RNA ウイルス感染症の薬剤として期待されている。

本総説は，第 29 回日本臨床微生物学会総会・教育講演 2 「ファビピラビル (T-705) : ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害剤」として発表した内容に最近の知見も加えてまとめたものである。

利益相反：著者は富士フィルム富山化学株式会社の社員であり，申告すべきものはありません。

謝辞：ファビピラビルの基礎研究は富山大学，東京大学，大分大学，国立感染症研究所，ユタ州立大学との共同で実施しており，一部の研究は米国 NIAID/NIH のプログラム NO 1-AI-15435, NO1-AI-30048, NO1-AI-30063, NO1-AI-065357, HHSN272201000039I, HHSN272201100019I および U54 AI-065357 のサポートを受けて実施されています。この場をお借りして深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Poovorawan, Y., S. Pyungporn, S. Prachayangprecha, et al. 2013. Global alert to avian influenza virus infection: From H5N1 to H7N9. *Pathogens and Global Health* 106: 217-223.
- 2) WHO Ebola Response Team. 2014. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 371: 1481-1495.
- 3) Tsang, K. W., P. L. Ho, G. C. Ooi, et al. 2003. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 348: 1977-1985.
- 4) 国立感染症研究所：節足動物媒介感染症. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/arthropod.html> 2019 年 1 月 10 日現在.
- 5) Mylne, A. Q., D. M. Pigott, J. Longbottom, et al. 2015. Mapping the zoonotic niche of Lassa fever in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 109: 483-492.
- 6) 国立感染症研究所：人獣共通感染症. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/vertebrata.html> 2019 年 1 月 10 日現在.
- 7) 吉河智城，西條政幸. 2014. 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. *国立感染症研究所. IASR* 35: 35-37. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2260-related-articles/related-articles-408/4265-dj4083.html> 2019 年 1 月 10 日現在.
- 8) Furuta, Y., K. Takahashi, Y. Fukuda, et al. 2002. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 977-981.
- 9) Sleeman, K., V. P. Mishin, V. M. Deyde, et al. 2010. In vitro antiviral activity of Favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A (H1N1) viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 2517-2524.
- 10) Takashita, E., M. Ejima, R. Ogawa, et al. 2016. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res* 132: 170-177.
- 11) Sidwell, R. W., D. L. Barnard, C. W. Day, et al. 2007. Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 845-851.
- 12) Watanabe, T., M. Kiso, S. Fukuyama, et al. 2013. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 501: 551-555.
- 13) Gowen, B. B., M. H. Wong, K. H. Jung, et al. 2007. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3168-3176.
- 14) Gowen, B. B., M. H. Wong, K. H. Jung, et al. 2010. Efficacy

- of favipiravir (T-705) and T-1106 pyrazine derivatives in phlebovirus disease models. *Antiviral Res* 86: 121-127.
- 15) Tani, H., A. Fukuma, S. Fukushi, et al. 2016. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 1: e00061-15.
 - 16) Westover, J. B., J. D. Rigas, A. J. Van Wettere, et al. 2017. Heartland virus infection in hamsters deficient in type I interferon signaling: Protracted disease course ameliorated by favipiravir. *Virology* 511: 175-183.
 - 17) Buys, K. K., K. H. Jung, D. F. Smee, et al. 2011. Maporal virus as a surrogate for pathogenic New World hantaviruses and its inhibition by favipiravir. *Antivir Chem Chemother* 21: 193-200.
 - 18) Safronetz, D., D. Falzarano, D. P. Scott, et al. 2013. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 10: 4673-4680.
 - 19) Oestereich, L., T. Rieger, M. Neumann, et al. 2014. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e2804.
 - 20) Mendenhall, M., A. Russell, D. F. Smee, et al. 2011. Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1342.
 - 21) Hickerson, B. T., J. B. Westover, K. H. Jung, et al. 2018. Effective Treatment of Experimental Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection: Consideration of Favipiravir for Use With Infected Organ Transplant Recipients. *J Infect Dis* 218: 522-527.
 - 22) Safronetz, D., K. Rosenke, J. B. Westover, et al. 2015. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Sci Rep* 5: 14775.
 - 23) Oestereich, L., T. Rieger, A. Lüdtke, et al. 2016. Efficacy of Favipiravir alone and in combination with Ribavirin in a lethal, immunocompetent mouse model of Lassa fever. *J Infect Dis* 213: 934-938.
 - 24) Oestereich, L., A. Lüdtke, S. Wurr, et al. 2014. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 105: 17-21.
 - 25) Madelain, V., J. Guedj, F. Mentré, et al. 2017. Favipiravir Pharmacokinetics in Nonhuman Primates and Insights for Future Efficacy Studies of Hemorrhagic Fever Viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 61: e01305-16.
 - 26) Yamada, K., K. Noguchi, T. Komeno, et al. 2016. Efficacy of Favipiravir (T-705) in rabies postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 213: 1253-1261.
 - 27) Jochmans, D., S. van Nieuwkoop, S. L. Smits, et al. 2016. Antiviral activity of Favipiravir (T-705) against a broad range of paramyxoviruses in vitro and against human metapneumovirus in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 4620-4629.
 - 28) Dawes, B. E., B. Kalveram, T. Ikegami, et al. 2018. Favipiravir (T-705) protects against Nipah virus infection in the hamster model. *Sci Rep* 8: 7604.
 - 29) Morrey, J. D., B. S. Taro, V. Siddharthan, et al. 2008. Efficacy of orally administered T-705 pyrazine analog on lethal West Nile virus infection in rodents. *Antiviral Res* 80: 377-379.
 - 30) Julander, J. G., K. Shafer, D. F. Smee, et al. 2009. Activity of T-705 in a hamster model of yellow fever virus infection in comparison with a chemically related compound T-1106. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 202-209.
 - 31) Zmurko, J., R. E. Marques, D. Schols, et al. 2016. The viral polymerase inhibitor 7-deaza-2'-C-methyladenosine is a potent inhibitor of in vitro Zika virus replication and delays disease progression in a robust mouse infection model. *PLoS Negl Trop Dis* 10: e0004695.
 - 32) Julander, J. G., D. F. Smee, J. D. Morrey, et al. 2009. Effect of T-705 treatment on western equine encephalitis in a mouse model. *Antiviral Res* 82: 169-171.
 - 33) Delang, L., G. N. Segura, A. Tas, et al. 2014. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother* 69: 2770-2784.
 - 34) Wang, Y., G. Li, S. Yuan, et al. 2016. In vitro assessment of combinations of enterovirus inhibitors against enterovirus 71. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 5357-5367.
 - 35) Rocha-Pereira, J., D. Jochmans, K. Dallmeier, et al. 2012. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochem Biophys Res Commun* 424: 777-780.
 - 36) Furuta, Y., B. B. Gowen, K. Takahashi. 2013. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 100: 446-454.
 - 37) Itoh, Y., K. Shinya, M. Kiso, et al. 2009. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460: 1021-1025.
 - 38) Kiso, M., K. Takahashi, Y. Sakai-Tagawa, et al. 2010. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 882-887.
 - 39) Hawman, D. W., E. Haddock, K. Meade-White, et al. 2018. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. *Antiviral Res* 157: 18-26.
 - 40) Tani, H., T. Komeno, A. Fukuma, et al. 2018. Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model: Dose-efficacy studies upon oral administration. *PLoS One* 13 (10): e0206416.
 - 41) Furuta, Y., K. Takahashi, M. Kuno-Maekawa, et al. 2005. Mechanism of Action of T-705 against Influenza Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 981-986.
 - 42) Eriksson, B., E. Helgstrand, N. G. Johansson, et al. 1977. Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 11: 946-951.
 - 43) Sangawa, H., T. Komeno, H. Nishikawa, et al. 2013. Mecha-

nism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase. Antimicrob Agents Chem

mother 57: 5202-5208.

Favipiravir (T-705) — viral RNA dependent RNA polymerase inhibitor —

Yousuke Furuta

FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide) was discovered through screening a chemical library for anti-viral activity against influenza viruses by Toyama Chemical Co., Ltd. (current FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.). Favipiravir is a novel anti-viral drug that selectively and potently inhibits the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of RNA viruses. It is phosphoribosylated by cellular enzymes to its active form, favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate, which is recognized as a substrate by RdRp, and inhibits the RNA polymerase activity. Favipiravir is effective against a wide range of types and subtypes of influenza viruses, including strains resistant to existing anti-influenza drugs. Of note is that favipiravir shows anti-viral activities against other RNA viruses such as Bunyavirales, Arenaviridae and Filoviridae, all of which are known to cause fatal hemorrhagic fever. Such a unique anti-viral profile will make favipiravir a potentially promising drug for untreated infections by RNA viruses.