

【総説】

ファビピラビル：ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害薬

古田 要介

富山化学工業株式会社事業開発部*

(平成 29 年 2 月 24 日受付・平成 29 年 3 月 15 日受理)

ファビピラビル (T-705; 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide) は、富山化学工業株式会社で抗インフルエンザウイルス活性を指標に化合物ライブラリーをスクリーニングし創製された薬剤である。ファビピラビルは、RNA ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) を選択的に強く阻害する新規な抗ウイルス薬であり、その作用機序は、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 を選択的に阻害するものである。また、ファビピラビルは広範囲な RNA ウイルスに *in vitro* や動物モデルで効果を示すが、RdRp の触媒領域が RNA ウイルス間で広く保存されることがこの現象を支持している。ファビピラビルは、既存薬耐性株を含むすべての型のインフルエンザウイルスに対して活性を示すだけでなく、出血熱の原因となるアレナウイルス、ブニヤウイルス、およびフィロウイルスなどの広範囲な 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

近年、ウイルスによる新興・再興感染症が世界的問題になっており、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や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⁾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。その要因としては、限局された範囲でしかみられなかったウイルス疾患が人口の増加や行動範囲の拡大、SARS (severe acute respiratory syndrome; 重症急性呼吸器症候群)³⁾のように交通機関の発達により短時間で世界に広がるのが大きいと考えられる。一方、蚊やダニなどの昆虫が媒介するウイルス疾患 [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疾患 (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。

細菌感染症に対する治療は 20 世紀中盤以降に大きな進歩をとげた。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疾患が多い。薬剤開発が遅れている要因として、細菌は自己増殖が可能であるが、ウイルスは多くを宿主細胞の物質や機能に依存しており、薬剤にはウイルス特異的に作用する選択性がより強く求められることが挙げられる。

また、薬剤が開発されたウイルス疾患でも薬剤耐性ウイル

スの出現や出血熱ウイルス等の致死率の高いウイルスのバイオテロへの利用などの懸念もあり、新たな薬剤が求められている。

今回、ファビピラビルの作用様式の特徴ならびに各種 RNA ウイルスに対する抗ウイルス作用について概説する。

I. 開発の経緯

ファビピラビル (T-705; 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide) は富山化学工業株式会社がライブラリースクリーニングから見出した基本母核を基に最適化した化合物で、その構造を Fig. 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 ポリメラーゼを阻害する新規な化合物として創製され⁷⁾、既販薬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 年に条件付きで「新型又は再

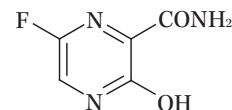


Fig. 1. Structure of Favipiravir.

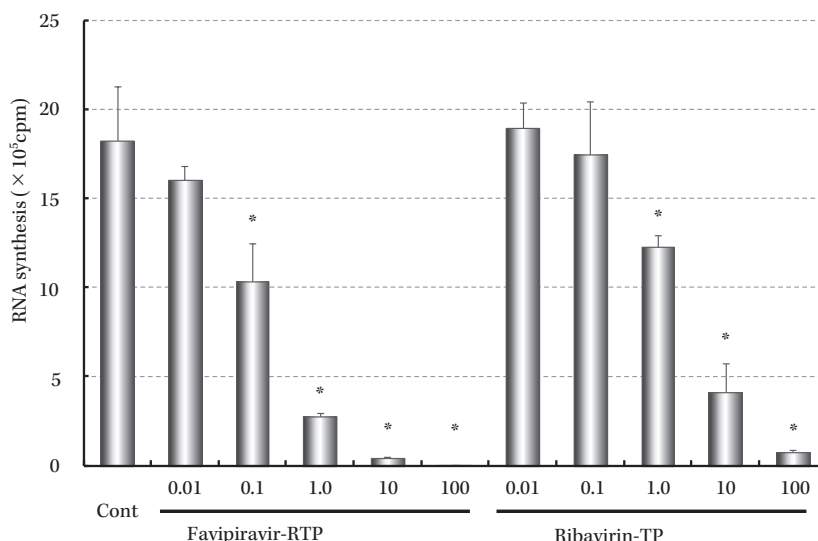


Fig. 2. Inhibitory effects of favipiravir-RTP and ribavirin-TP on influenza virus RNA polymerase activity. Results are means \pm standard deviations (n = 3).
*, results significantly different from those for the controls by the Tukey test (P < 0.01).

Table 1. Effects of favipiravir-RTP on DNA or RNA polymerases

Polymerase	Species	Type	IC ₅₀ (μmol/L)
RNA polymerase	Influenza virus	RdRp	0.341
DNA polymerase α	Human	DdDp	>1,000
DNA polymerase β	Human	DdDp	>1,000
DNA polymerase γ	Human	DdDp	>1,000
RNA polymerase II	Human	DdRp	905

RdRp: RNA-dependent RNA polymerase, DdDp: DNA-dependent DNA polymerase, DdRp: DNA-dependent RNA polymerase

This table compares the IC₅₀ of favipiravir-RTP for 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-GTP³⁴).

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た。また、米国ではフェーズ3試験を終了し、承認申請準備中である。

II. 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、細胞内にリボースおよびリン酸が付加したファビピラビルの一リン酸体（ファビピラビル RMP）、ならびに三リン酸体（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

RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) を阻害する作用様式が推定された⁸⁾。次に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、同作用が報告されているリバビリン三リン酸体（リバビリン TP）⁹⁾と比較検討した。その結果を Fig. 2 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⁸⁾。

また、その後の RdRp 阻害様式の検討から、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、いわゆるチェーンターミネーターとして作用していることが示された¹⁰⁾。なお、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

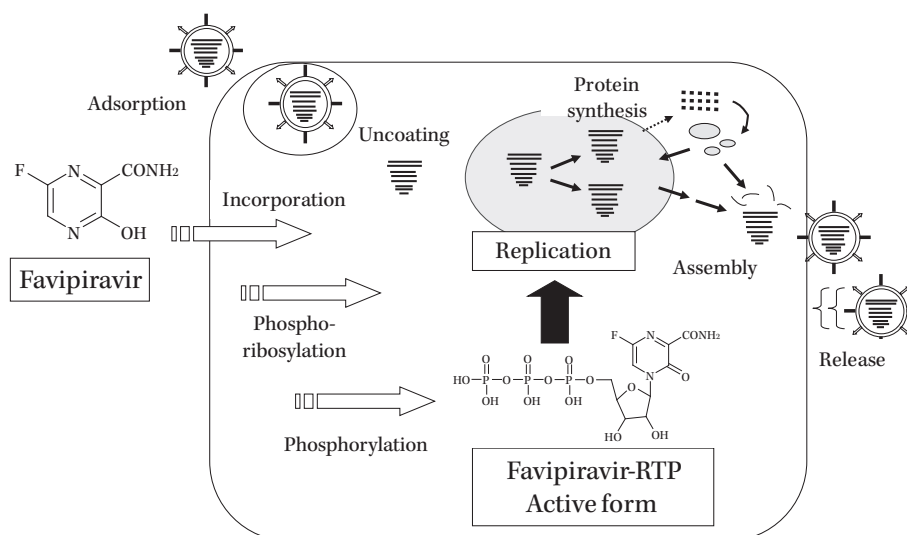


Fig. 3. Schematic representation of the activation mechanism of favipiravir. Favipiravir is incorporated into cells, and converted to favipiravir ribofuranosyl phosphates by host cell enzymes. The triphosphate form, favipiravir-RTP, inhibits the influenza virus RNA polymerase activity.

メラゼ (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示されている¹¹⁾ (Table 1)。

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 Fig. 3 に示す。

ファビピラビルは宿主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 を遺伝子としてもつウイルスであり、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蛋白合成を同時阻害する dual inhibitor (ダブル阻害剤) として作用していると考えられる。

これまでの薬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、耐性化の問題も含めてインフルエンザウイルス感染症に対し重要な薬剤となると考える。

III. 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

れている⁷⁾。これまでに公表されている *in vitro* の抗ウイルス活性を Table 2 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、アレナ、フィロ、ラブド、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、トガ、ピコルナ、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わかっている^{12,13,34)}。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, ペラミビル, ラニナミビル) のすべてに耐性を示した A/Shanghai/1/2013-292K (H7N9) 株に対しても、感受性株と同等な活性を示すことが報告されている¹³⁾。一方、ファビピラビル本体の耐性化に関して、多施設および各種培養条件下 (感染価, 添加濃度, 培養期間など) での耐性獲得試験を実施したが、これまでファビピラビルに対して耐性を示したウイルス株の検出はない。加えて、ファビピラビルの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、臨床分離株からも耐性を示す株は検出されていない¹³⁾。

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が、今回はインフルエンザウイルス, ラッサウイルスならびに SFTS ウイルス感染モデルでの効果について示す。

Table 2. *In vitro* anti-viral activities of favipiravir

Group	Family	Virus	EC ₅₀ (μ g/mL)	Reference	
RNA (-) strand	Orthomyxoviridae	Influenza A (seasonal)	0.01-0.94	Furuta, Y. et al. 2002 ⁷⁾ Sleeman, K. et al. 2010 ¹²⁾	
		Influenza A (H5N1)	0.2-1.9	Sidwell, R.W. et al. 2007 ¹⁴⁾ Sleeman, K. et al. 2010 ¹²⁾	
		Influenza A (H1N1) pdm09	0.13-3.53	Sleeman, K. et al. 2010 ¹²⁾	
		Influenza A (H7N9)	1.4	Watanabe, T. et al. 2013 ¹⁵⁾	
		Influenza B	0.04-0.8	Furuta, Y. et al. 2002 ⁷⁾ Sleeman, K. et al. 2010 ¹²⁾	
	Bunyaviridae		Influenza C	0.03-0.06	Furuta, Y. et al. 2002 ⁷⁾
			La Crosse	5	Gowen, B.B. et al. 2007 ¹⁶⁾
			Punta Toro	8.6-30	Gowen, B.B. et al. 2007, 2010 ^{16,17)}
			Rift Valley fever	4.2-5.0	Gowen, B.B. et al. 2007, 2010 ^{16,17)}
			Sandfly fever	4.7-18	Gowen, B.B. et al. 2007, 2010 ^{16,17)}
			Dobrava	15	Buys, K.K. et al. 2011 ¹⁸⁾
			Maporal	10	Buys, K.K. et al. 2011 ¹⁸⁾
			Crimean-Congo hemorrhagic fever	1.1	Oestereich, L. et al. 2014 ¹⁹⁾
			Prospect Hill	10	Buys, K.K. et al. 2011 ¹⁸⁾
	Severe fever thrombocytopenia syndrome	0.71-1.3	Tani, H. et al. 2016 ²⁰⁾		
	Arenaviridae		Junin	0.8-3.0	Gowen, B.B. et al. 2007, 2010 ^{16,17)} Mendenhall, M. et al. 2011 ²¹⁾
			Pichinde	0.9-3.9	Gowen, B.B. et al. 2007, 2010 ^{16,17)}
			Tacaribe	0.9-4.1	Gowen, B.B. et al. 2007, 2010 ^{16,17)}
			Guanarito	2.4	Mendenhall, M. et al. 2011 ²¹⁾
Machupo			2.2	Mendenhall, M. et al. 2011 ²¹⁾	
Lassa			1.7-11.1 (EC ₉₀)	Safronetz, D. et al. 2015 ²²⁾ Oestereich, L. et al. 2016 ²³⁾	
Filoviridae		Ebola	10.5	Oestereich, L. et al. 2014 ¹⁹⁾ Smither, S.J. et al. 2014 ²⁴⁾	
Rhabdoviridae		Rabies	5.1-7.0	Yamada, K. et al. 2016 ²⁵⁾	
Paramyxoviridae		Human metapneumovirus	1.3-6.3 (EC ₉₀)	Jochmans, D. et al. 2016 ²⁶⁾	
		Respiratory syncytial virus	41	Furuta, Y. et al. 2002 ⁷⁾	
RNA (+) strand	Flaviviridae	West Nile	53	Morrey, J.D. et al. 2008 ²⁷⁾	
		Yellow fever	42	Julander, J.G. et al. 2009 ²⁸⁾	
		Zika virus	3.5-3.8	Zmurko, J. et al. 2016 ²⁹⁾	
	Togaviridae		Western equine encephalitis	1.2, 49 (EC ₉₀)	Delang, L. et al. 2014 ³⁴⁾ Julander, J.G. et al. 2009 ³¹⁾
			Venezuelan equine encephalitis	1.7	Delang, L. et al. 2014 ³⁴⁾
			Eastern equine encephalitis	2.8	Delang, L. et al. 2014 ³⁴⁾
			Barmah forest	2.8	Delang, L. et al. 2014 ³⁴⁾
			Ross river	0.5	Delang, L. et al. 2014 ³⁴⁾
			Mayaro	2.5	Delang, L. et al. 2014 ³⁴⁾
	Picornaviridae		Chikungunya	0.3-9.4	Delang, L. et al. 2014 ³⁴⁾
			Polio	4.8	Furuta, Y. et al. 2002 ⁷⁾
Rhino			29	Furuta, Y. et al. 2002 ⁷⁾	
Caliciviridae		Enterovirus 71	23	Wang, Y. et al. 2016 ³²⁾	
		Noro	19-39	Rocha-Pereira, J. et al. 2012 ³³⁾	

1) インフルエンザウイルス

各種インフルエンザウイルス株のマウス感染モデルにおいて、ファビピラビルを1~300 mg/kg/dayで投与した場合の治療効果を、生存数を指標に検討した。比較薬として用いたNA阻害剤のオセルタミビルリン酸塩の投与量は、季節性株A (H3N2) 感染マウスにおいては、ヒトの用量に相当する量の10 mg/kg/day, A (H5N1)感

染マウスではその2倍の投与量20 mg/kg/dayで治療効果を検討した。その結果をTable 3に示す。インフルエンザウイルスA/Victoria/3/75 (H3N2), A/Osaka/5/70 (H3N2) および A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) による感染モデルにおいて、ファビピラビルを1日2および4回、5日間経口投与した結果、インフルエンザウイルスの型にかかわらず、30 mg/kg/day以上の投与量で対照群(溶

Table 3. Therapeutic effects of favipiravir in the mice infection model

Strain [Infectious Dose]	Treatment	Dose (mg/kg/day)	Survivors/Total ^a	Regimen
A/Victoria/3/75 (H3N2) [LD ₁₀₀] ^b	Control (Placebo)	—	0/20	Every 6 hrs for 5 days
	Favipiravir	1	0/10	
		3	0/10	
		10	1/10	
		30	7/10**	
		100	10/10**	
		300	10/10**	
Oseltamivir	10 ^c	5/10*	Twice daily for 5 days	
A/Osaka/5/70 (H3N2) [3 × 10 ³ PFU/mouse]	Control (Placebo)	—	0/10	Twice daily for 5 days
	Favipiravir	10	1/10	
		30	9/10 ⁺⁺	
		100	9/10 ⁺⁺	
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^b	Control (Placebo)	—	0/20	Twice daily for 5 days
	Favipiravir	3	0/10	
		10	2/10	
		30	8/10**	
		100	10/10**	
		300	10/10**	
A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) [LD ₁₀₀] ^b	Control (Placebo)	—	0/20	Every 6 hrs for 5 days
	Favipiravir	33	10/10**	
		100	10/10**	
		300	10/10**	
	Oseltamivir	20 ^c	2/10	Twice daily for 5 days

^aNumber of survival mice to day 21^b100% lethal infectious dose^cReduced oseltamivir dose

*p<0.01, **p<0.001, compared to control group (Yates-corrected Chi-square test). ++p<0.001, compared to control group (Kaplan-Meier method, Log-rank test).

媒投与群)に比べ有意な治療効果を示した。A/Duck/MN/1525/81 (H5N1)の感染モデルにおいても、ファビピラビルは1日の投与回数にかかわらず、30 mg/kg/日以上以上の投与量で治療効果を示し、33 mg/kg/day以上(1日4回投与)で全例が生存した¹¹⁾。一方、オセルタミビルリン酸塩は、1日2回20 mg/kg/dayを5日間経口投与しても有意な治療効果を示さなかった。

この他、A (H1N1) pdm³⁵⁾、A (H5N1)³⁶⁾ならびにA (H7N9)¹⁵⁾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様な治療効果を示した。

2) ラッサウイルス

ラッサウイルス Josiah 株 (モルモット馴化) を用いたモルモット感染モデルにおいて、ファビピラビルの治療効果を生存数を指標に評価した²²⁾。試験は Fig. 4 に示したように2種類実施した。

試験 (A) では感染2日後から皮下投与で治療を開始し、ファビピラビル 300 mg/kg/day 投与では全例生存

し、150 mg/kg/day 投与では1/6例のみの死亡であり、プラセボ群ならびにリバビリン群に比べ有意な治療効果を示した。一方、リバビリン 50 mg/kg/day 投与ではプラセボ群に比べ有意な延命効果を認めしたが、全例が死亡した。試験 (B) ではファビピラビルの投与量を 300 mg/kg/day に設定し、投与開始日を感染5、7および9日後と遅らせた。ファビピラビル投与群は感染5および7日後から投与開始した場合は全例生存し、9日後から投与開始した場合も1/6例のみの死亡でプラセボ群に比べ有意な治療効果を示した。また、発熱抑制や体重低下抑制効果も認められた。

3) SFTS ウイルス

SFTS ウイルス感染1型インターフェロン受容体欠損 (IFNAR^{-/-}) マウスモデルを用いてファビピラビルの治療効果を評価した²⁰⁾。試験はファビピラビル 300 mg/kg/day の投与開始日を感染後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 Fig. 5 に示した。感染3日後までの投与開始では全例生存し、感染4、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

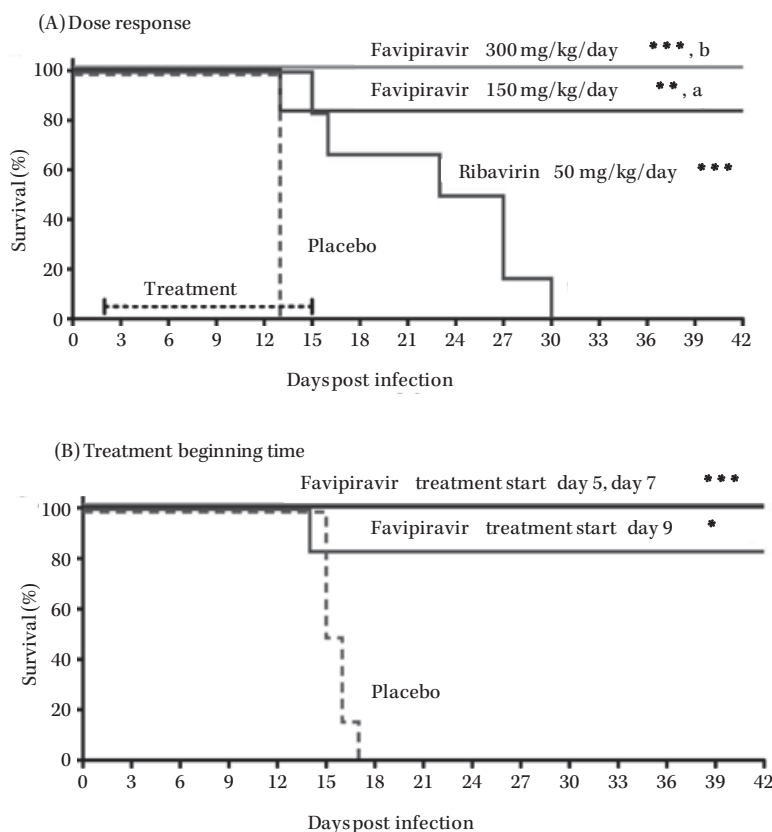


Fig. 4. Treatment of lethal Lassa virus infection in guinea pigs with favipiravir.

(A) Treatment was beginning 48 hours after challenge. Groups of six guinea pigs were challenged with a lethal dose of guinea pig adapted-Lassa virus (GPA-LASV) and treated subcutaneously once daily for two weeks with favipiravir (150 or 300 mg/kg/day), ribavirin (50 mg/kg/day) or vehicle placebo. (B) Groups of six guinea pigs were challenged with a lethal dose of GPA-LASV. Beginning on days 5, 7, and 9 post-challenge, favipiravir treatment (300 mg/kg/day, once daily subcutaneously for 14 consecutive days) was initiated in the respective group of animals.

Each study followed survival for up to 42 days post-infection.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared to placebo; a: $p < 0.05$ and b: $p < 0.001$ compared to ribavirin.

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たことから、治療薬として有望と考えられた。現在、これらの結果を受けて国内のSFTS感染症に対する医師主導臨床研究が進められている。

IV. おわりに

ファビピラビルは前述したようにインフルエンザウイルスのみならず出血熱の原因となるアレナウイルス、ブニヤウイルス、およびフィロウイルスなどの広範囲な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。

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、ユタ州立大学等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NO1-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。

本総説の主な内容は、第65回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第63回日本化学療法学会東日本支部総会の教育講演5「ファビピラビルの開発の経緯」として発表した。

利益相反自己申告：著者は富山化学工業株式会社の社員である。

文 献

- 1) Poovorawan Y, Pyungporn S, Prachayangprecha S, Makkoch J: Global alert to avian influenza virus in-

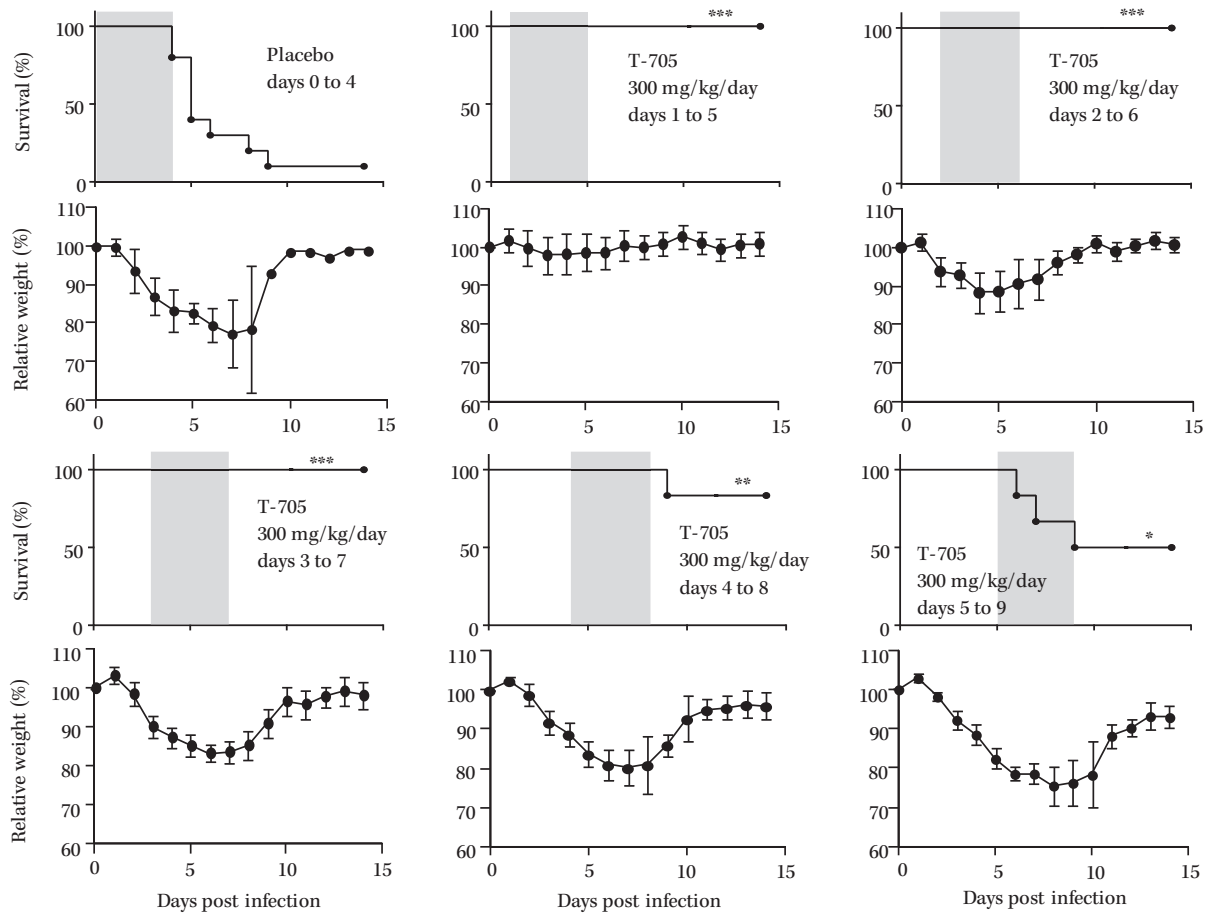


Fig. 5. Influence of the time from challenge to the initiation of the favipiravir treatment on SFTSV infections in *IFNAR^{-/-}* mice. Six or 10 male mice in each group were inoculated subcutaneously with 1.0×10^6 TCID₅₀ of SFTSV (SPL010). Mice were treated with favipiravir at a dose of 300 mg/kg/day. Treatment was commenced 1, 2, 3, 4, or 5 days post-infection. Favipiravir was administered once daily until death or for 5 days. Survival was determined using a Kaplan-Meier analysis and GraphPad Prism 6. Significance was determined relative to results for the placebo group: ***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$. Relative weight is shown as means with standard deviations.

- fection: From H5N1 to H7N9. *Pathog Glob Health* 2013; 107: 217-23
- 2) WHO Ebola Response Team: Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014; 371: 1481-95
 - 3) Tsang K W, Ho P L, Ooi G C, Yee W K, Wang T, Chan-Yeung M, et al: A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1977-85
 - 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>
 - 5) Mylne A Q, Pigott D M, Longbottom J, Shearer F, Duda K A, Messina J P, et al: Mapping the zoonotic niche of Lassa fever in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015; 109: 483-92
 - 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>
 - 7) Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, et al: In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 977-81
 - 8) Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, et al: Mechanism of Action of T-705 against Influenza Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 981-6
 - 9) Eriksson B, Helgstrand E, Johansson N G, Larsson A, Misiorny A, Norén J O, et al: Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 946-51
 - 10) Sangawa H, Komeno T, Nishikawa H, Yoshida A, Takahashi K, Nomura N, et al: Mechanism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5202-8
 - 11) Furuta Y, Gowen B B, Takahashi K, Shiraki K, Smee D F, Barnard D L: Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100: 446-54
 - 12) Sleeman K, Mishin V P, Deyde V M, Furuta Y, Klimov A I, Gubareva L V: In vitro antiviral activity of Favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A (H1N1) viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2517-24

- 13) Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, et al: Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res* 2016; 132: 170-7
- 14) Sidwell R W, Barnard D L, Day C W, Smee D F, Bailey K W, Wong M H, et al: Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 845-51
- 15) Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, et al: Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 2013; 501: 551-5
- 16) Gowen B B, Wong M H, Jung K H, Sanders A B, Mendenhall M, Bailey K W, et al: In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3168-76
- 17) Gowen B B, Wong M H, Jung K H, Smee D F, Morrey J D, Furuta Y: Efficacy of favipiravir (T-705) and T-1106 pyrazine derivatives in phlebovirus disease models. *Antiviral Res* 2010; 86: 121-7
- 18) Buys K K, Jung K H, Smee D F, Furuta Y, Gowen B B: Maporal virus as a surrogate for pathogenic New World hantaviruses and its inhibition by favipiravir. *Antivir Chem Chemother* 2011; 21: 193-200
- 19) Oestereich L, Rieger T, Neumann M, Bernreuther C, Lehmann M, Krasemann S, et al: Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2804
- 20) 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: pii: e00061-15
- 21) Mendenhall M, Russell A, Smee D F, Hall J O, Skirpstunas R, Furuta Y, et al: Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1342
- 22) Safronetz D, Rosenke K, Westover J B, Martellaro C, Okumura A, Furuta Y, et al: The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Sci Rep* 2015; 5: 14775
- 23) Oestereich L, Rieger T, Lüdtko A, Ruibal P, Wurr S, Pallasch E, et al: Efficacy of Favipiravir alone and in combination with Ribavirin in a lethal, immunocompetent mouse model of Lassa fever. *J Infect Dis* 2016; 213: 934-8
- 24) Smither S J, Eastaugh L S, Steward J A, Nelson M, Lenk R P, Lever M S: Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res* 2014; 104: 153-5
- 25) Yamada K, Noguchi K, Komeno T, Furuta Y, Nishizono A: Efficacy of Favipiravir (T-705) in rabies postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2016; 213: 1253-61
- 26) Jochmans D, van Nieuwkoop S, Smits S L, Neyts J, Fouchier R A, van den Hoogen B G: Antiviral activity of Favipiravir (T-705) against a broad range of paramyxoviruses in vitro and against human metapneumovirus in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 4620-9
- 27) Morrey J D, Taro B S, Siddharthan V, Wang H, Smee D F, Christensen A J, et al: Efficacy of orally administered T-705 pyrazine analog on lethal West Nile virus infection in rodents. *Antiviral Res* 2008; 80: 377-9
- 28) Julander J G, Shafer K, Smee D F, Morrey J D, Furuta Y: 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* 2009; 53: 202-9
- 29) Zmurko J, Marques R E, Schols D, Verbeken E, Kaptein S J, Neyts J: 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* 2016; 10: e0004695
- 30) L'Huillier A G, Abed Y, Petty T J, Cordey S, Thomas Y, Bouhy X, et al: E119D Neuraminidase Mutation Conferring Pan-Resistance to Neuraminidase Inhibitors in an A (H1N1) pdm09 Isolate From a Stem-Cell Transplant Recipient. *J Infect Dis* 2015; 212: 1726-34
- 31) Julander J G, Smee D F, Morrey J D, Furuta Y: Effect of T-705 treatment on western equine encephalitis in a mouse model. *Antiviral Res* 2009; 82: 169-71
- 32) Wang Y, Li G, Yuan S, Gao Q, Lan K, Altmeyer R, et al: In vitro assessment of combinations of enterovirus inhibitors against enterovirus 71. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 5357-67
- 33) Rocha-Pereira J, Jochmans D, Dallmeier K, Leyssen P, Nascimento M S, Neyts J: Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 777-80
- 34) Delang L, Segura Guerrero N, Tas A, Quérat G, Pastorino B, Froeyen M, et al: Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2770-84
- 35) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, et al: In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021-5
- 36) Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, Shinya K, Sakabe S, Le Q M, et al: T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 882-7

Favipiravir, viral RNA polymerase inhibitor

Yousuke Furuta

Business Development Department, Toyama Chemical Co. Ltd., 2-4-1 Shimookui, Toyama, Japan

Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamide) was discovered through screening a chemical library for anti-viral activity against influenza viruses by 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. Since the catalytic domain of RdRp is conserved among various types of RNA viruses, this phenomenon of action is supported by evidence from a broader spectrum of anti-viral activities of favipiravir *in vitro* and *in vivo*. 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 Arenaviruses, Bunyaviruses and Filoviruses, 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.