

【総説】

抗ウイルス薬開発の現状

—抗ヘルペス薬 Amenamevir と抗インフルエンザ薬 Favipiravir—

白木 公康

富山大学大学院医学薬学研究部ウイルス学*

(平成 26 年 11 月 12 日受付・平成 27 年 3 月 4 日受理)

抗ヘルペス薬 ASP2151 (amenamevir) と抗インフルエンザ薬 T-705 (favipiravir) はわが国で開発された抗ウイルス薬で、それぞれ、ヘルペスウイルスの Helicase-primase 阻害活性と RNA ウイルスの RNA 合成阻害活性を示す薬剤である。ASP2151 は、これまでのヘルペスウイルスのチミジンキナーゼを介する抗ヘルペス薬と作用機序が異なる点と薬剤の血中動態が良いことから、性器ヘルペスの感染の完全阻止等が期待される抗ヘルペス薬として注目される。抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI) は、感染細胞でのインフルエンザウイルスの増殖を許容するが、細胞表面から周辺への感染の広がりを阻害する。一方、T-705 はウイルス RNA 合成の際に、T-705 のリボース三リン酸体が chain terminator として、RNA に取り込まれた部位で RNA の伸長を阻害して、新たなウイルス RNA の合成を阻害するので、細胞内に新たなウイルス RNA を合成させない。以上のように培養細胞レベルでは RNA 合成を阻害しウイルス負荷を減らすだけでなく、耐性ウイルスを生じない等、優れた特性を有する。感染動物における検討では、低力価感染では、NAI と T-705 の治療効果の差異は認めない。しかし、oseltamivir が有効でない重症インフルエンザウイルス (高力価) 感染にも T-705 は有効であるという特徴をもつことから、T-705 はインフルエンザウイルス感染の切り札として期待される。このような特性をもつ T-705 は、季節性インフルエンザに対する適応はなく、他の抗インフルエンザ薬が無効又は効果不十分であり、流行と感染重症度が懸念される H5 や H7 等の新型インフルエンザが発生し、国が判断した場合に生産・使用できるという条件付き承認となった。また、T-705 は、RNA ウイルスの RNA 合成阻害活性の共通性から、インフルエンザウイルスだけでなく、エボラウイルスや黄熱ウイルス等の RNA ウイルスの感染動物モデルでも有効性が確認されている。

Key words: antiviral agents, nucleic acid synthesis inhibitor, herpes virus, influenza virus

抗ウイルス薬、特に、ヒト免疫不全ウイルス感染症に対するインテグラーゼ阻害薬、C 型肝炎のプロテアーゼ阻害薬等は、慢性ウイルス感染症の疾患概念の変更につながる変化をもたらしてきている。急性感染症としてのヘルペスウイルス感染症とインフルエンザウイルス (IFV) 感染症に対して、従来とは異なるまったく新しい作用機序の抗ウイルス薬が開発されてきた。私達は、アシクロビル (ACV)、ソリブジン、ファムビルなどの抗ウイルス薬の承認のための臨床検体の取り扱いや基礎研究や薬理作用の解析と感染動物での検討を実施してきたなかで、下記の 2 薬剤の開発に関与してきた。わが国で見いだされ、臨床試験中である抗ヘルペス薬 ASP2151 (アメナメビル: amenamevir) (Fig. 1A) と平成 26 年 3 月に承認された抗インフルエンザ薬 T-705 (ファビピラビル: favipiravir, 商品名アビガン Avigan[®]) (Fig. 1B) についてその特徴を紹介する。

アステラス製薬が開発して、マルホが臨床試験を実施して

いる ASP2151 の標的酵素は、Helicase-primase¹⁻⁴⁾ である。この酵素は、2 本鎖 DNA を分けて 2 本の 1 本鎖として、それぞれの 1 本鎖 DNA の DNA 合成開始地点に DNA 合成酵素が働くことによって、それぞれの 1 本鎖 DNA が 2 本鎖 DNA に複製される。ASP2151 は DNA 合成過程の 2 本鎖 DNA を 1 本鎖 DNA とする Helicase-primase を阻害するので、これまでのチミジンキナーゼを介する抗ヘルペス薬とは異なった特徴を有し、1 日 1 回の投与で十分な抗ヘルペス活性を示す薬物動態に加え、ACV 耐性株にも有効である。このように優れた特性を有する ASP2151 は世界の標準的抗ヘルペス薬となることが期待される。

富山化学工業は化合物の合成技術に優れ、これまでに多くの抗菌薬を開発してきた。私達は、私達の研究室が有する動物での抗ウイルス薬の評価系による抗ウイルス薬の共同研究を行ってきた。そのなかで、T-705 は抗 IFV 活性が認められ、マウスとフェレットの 2 種の動物での IFV 感染実験での有効

*富山県富山市杉谷 2630

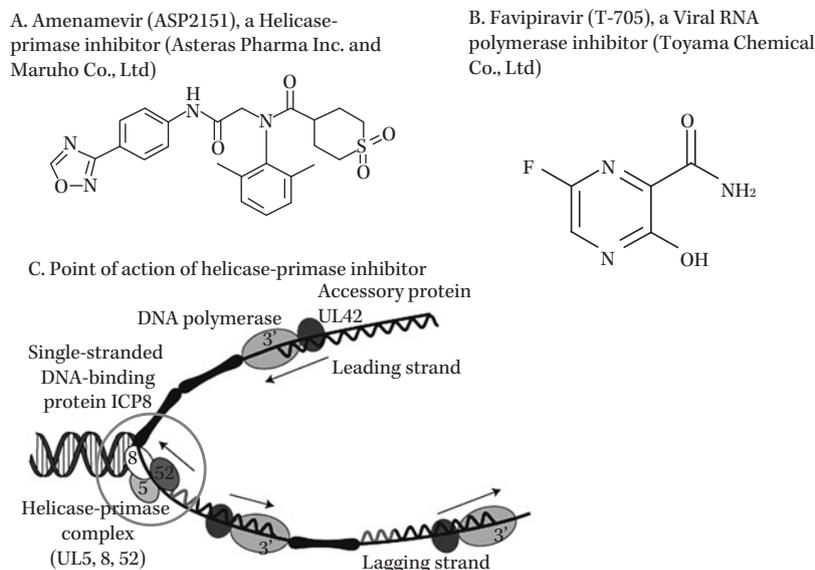


Fig. 1. Structures of anti-herpetic drug ASP2151 (A) and anti-influenza drug T-705 (B).

Anti-herpetic drug ASP2151 (Amenamivir) (A) is not a DNA synthesis inhibitor through viral thymidine kinase but a helicase-primase inhibitor. Anti-influenza drug T-705 (B) is a chain terminator inhibiting chain elongation at the incorporated site of RNA dependent RNA synthesis. This inhibits RNA synthesis leading to reduction in the viral load. Fig. 1C illustrates the action of helicase-primase: separating the double strand DNA to two single strands, and each strand starts complementary DNA synthesis. Helicase-primases are composed of UL5, UL52, and UL8 of herpes simplex virus and ORF55, ORF 6, and ORF52 of varicella-zoster virus.

性も確認されたことから、ヒトでの IFV 感染症に対する有効性が期待された。その他、RNA ウイルスの RNA 合成阻害は、IFV 以外にも認められ、エボラウイルス感染や黄熱病等のヒトでの重症感染症の感染動物モデルでも有効性⁵⁻¹¹⁾が確認されており、T-705 の広域抗 RNA ウイルス薬としての特性も示されてきた。

T-705 の抗インフルエンザ薬としての特性としては、これまでのノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI) にない高力価感染での強い抗 IFV 活性と生存率の改善など、多くの知見が明らかになり^{7,12-14)}、高病原性 IFV の動物モデルでの有効性¹⁵⁻¹⁷⁾も確認された。これまでに、IFV 感染動物実験での有効性をふまえ、臨床試験が行われ、T-705 は優先審査を経て、平成 26 年 3 月 24 日に「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、本剤の使用を国が判断した場合にのみ)」を効能・効果として承認された。

1. ASP2151 の作用機序

ASP2151 (Fig. 1A) の標的酵素 Helicase-primase は、HSV (VZV) では helicase UL5 (ORF55)、primase UL52 (ORF6)、cofactor UL8 (ORF52) の 3 つの蛋白の複合体酵素で、2 本鎖 DNA を分けて 2 本の 1 本鎖とする活性を有する (Fig. 1C)。そして、それぞれの 1 本鎖となった

鋳型 DNA 鎖合成開始部位の DNA 合成酵素が働くことによって、両鋳型 DNA 鎖に、それぞれ相補鎖 DNA の合成が開始され、それぞれ 2 本鎖 DNA が複製される。したがって、これまでのウイルスのチミジンキナーゼを介する抗ヘルペス薬とは異なった作用機序を有する。これまでに海外の 2 社が Helicase-primase 阻害剤を開発したが、単純ヘルペスウイルス (HSV) に有効であるが、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) には有効ではない¹⁸⁻²⁰⁾。一方、ASP2151 は両ウイルスに有効という優れた抗ウイルス活性スペクトルを有する。さらに、ASP2151 は、1 日 1 回の投与で十分な抗ヘルペス活性を示す薬物動態を有し、ACV との併用により相乗効果を示し、ACV 耐性株にも有効である。このように優れた特性を有する ASP2151 は世界の標準的抗ヘルペス薬となることが期待される。

ASP2151 は、これまでの HSV や VZV による疾患が対象となるが、特に、その特性が期待できるのは、性器ヘルペスに対する効果である。HSV-2 の性器への感染は 1 年以内にほとんどが再発し、その平均再発回数は 5~6 回とされる。その後、再発回数は減るが、HSV-2 による性器ヘルペス患者の約 20% は年間 6 回以上再発するとされる。当学会と日本感染症学会で、世界の標準療法であった「性器ヘルペス再発抑制療法」のわが国への導

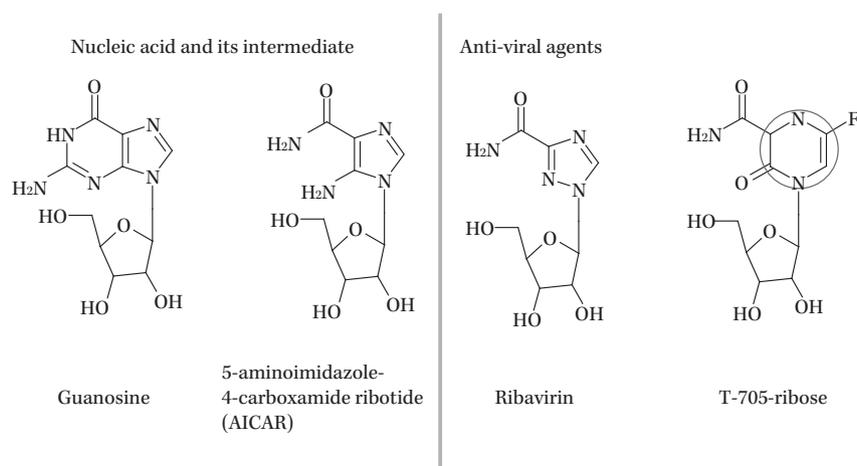


Fig. 2. Nucleic acid, its intermediate and ribavirin and T-705.

Nucleic acid and AICAR are synthesized *in vivo* and their structures are contrasted with those of ribavirin and T-705. AICAR, Ribavirin, and T-705 resemble each other, but T-705 has a 6 membered ring and not a 5 membered ring as AICAR and ribavirin. AICAR is further processed to inosine, adenosine, and guanosine.

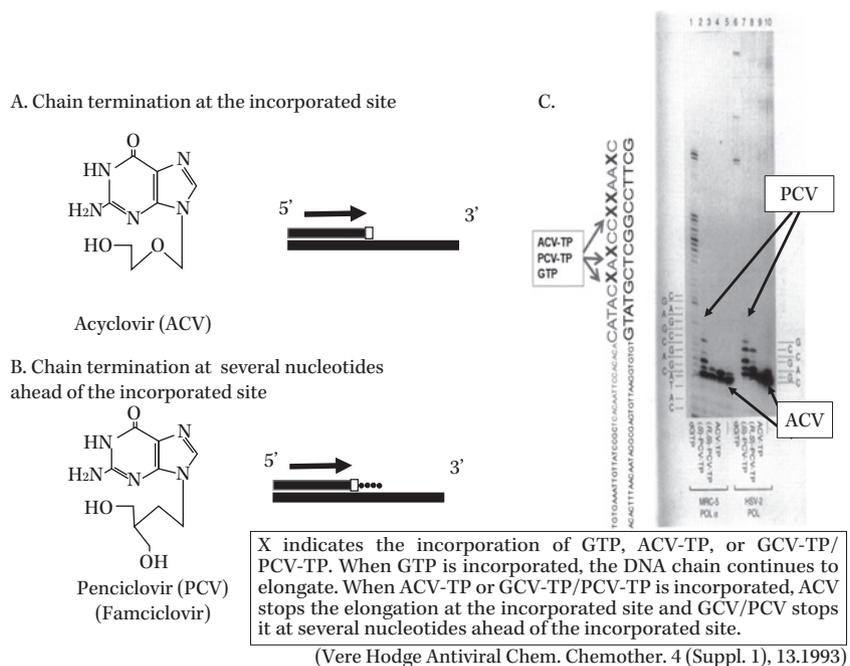


Fig. 3. Difference in the mode of DNA synthesis inhibition between acyclovir (ACV) and penciclovir (PCV: active form of famciclovir)²⁴.

ACV is lacking a 3'OH residue that binds to the next nucleotide and thus cannot elongate any more, working as a chain terminator. Right figure (modified from reference 23) shows the chain termination at the incorporated site (□). On the other hand, PCV has a 3'OH residue and binds to the next nucleotide. However, elongation terminates several nucleotides ahead of the PCV incorporated site (□). Thus both drugs terminate DNA chain elongation but their mode of action is different.

入を厚生労働省に要望し、2006年に承認・保険適応された。現在は、再発性性器ヘルペスはバラシクロビルを1日1回で再発抑制ができているが、やはり、薬剤の血中動態は十分でなく、無症候性ウイルス排泄だけでなく、感受性ウイルスによる再発が起きている。その点では、

ASP2151は、薬剤の血中動態が良く、1日1回で有効血中濃度が維持できるので、1日中体内でのウイルスの完全な増殖阻害効果が期待できる。したがって、ASP2151によって、無症候性ウイルス排泄さえ阻止できるので、性器ヘルペスの再発と無症候性ウイルス排泄の完全抑制

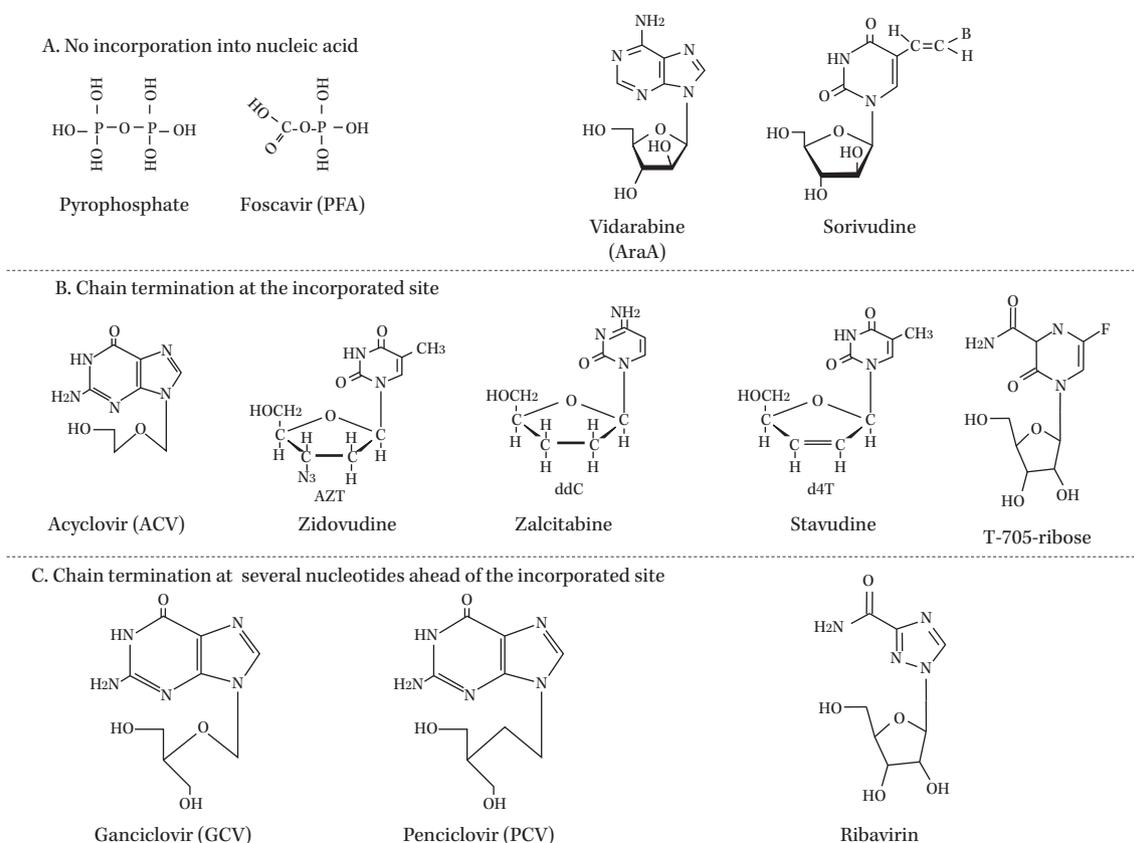


Fig. 4. Classification of nucleic acid synthesis inhibitor with the mode of inhibition.

A) Inhibition by non-incorporation type into DNA or RNA: Foscarnet, vidarabine, sorivudine. B) Chain termination at the incorporated site: Nucleotide reverse transcriptase inhibitors lack a 3'OH residue and terminate chain elongation at the incorporated site. Ribosylated T-705 works as a chain terminator at the incorporated site of elongating RNA. C) GCV and PCV have a 3'OH residue and elongation terminates several nucleotides ahead of the PCV incorporated site. (The mechanism of Ribavirin is not as clear as the others.)

に加え、HSV の患者からの排泄がないため、パートナーへの感染阻止も可能と考えられる。すなわち、この ASP2151 の注目されている点は、HSV による性感染症の減少が期待できる点である。

II. T-705 の作用機序

T-705 の構造 (Fig. 1B) は、核酸の生合成過程で、イノシンの前駆物質である 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AICAR) との類似性からの核酸類似体として (Fig. 2), RNA 合成阻害機序が推定された。T-705 の抗 IFV 活性はプリン系核酸の追加により中和され、T-705 のリボース三リン酸体は IFV の RNA 合成酵素を選択的に阻害した¹³⁾。その RNA 合成阻害機序と感染性ウイルス産生阻止の様式として、2つのモデルが示された。一つは、T-705 の存在下でのウイルスの増殖では、プリンとピリミジン間の変異 (transversion) が多くなることから、T-705 を取り込んだ RNA 鎖が、鋳型として複製される RNA に変異が蓄積して、その変異蛋白のため、感染性ウイルスができない「Lethal Mutagenesis」説が提唱された²¹⁾。一方、RNA 合成阻止様式からは、T-705 の RNA 合成阻害機序は Chain terminator (伸長阻止薬) となるこ

とが示された。T-705 は、合成される RNA にプリンヌクレオチドと競合して取り込まれるが、1分子の取り込みでは RNA 合成を完全に止めず、2分子続くと伸長停止した²²⁾。さらに、詳細な検討によって、T-705 は、プリンの代わりに RNA に取り込まれた部位からの RNA 伸長 (塩基の追加) を阻止することが示された²³⁾。

Fig. 3 に示すとおり、ACV とペンシクロビル (PCV, ファムシクロビルの活性型) は、ヘルペスウイルスの DNA 合成を阻害するが、ACV は取り込まれた部位で伸長停止し、PCV は取り込まれて数塩基進んで伸長を停止する²⁴⁾。したがって、核酸類似体である抗ウイルス薬による核酸合成の阻害様式としては、「核酸に取り込まれない」、「核酸に取り込まれた部位で伸長を停止する」、「核酸に取り込まれた位置では停止せず数塩基進んで停止する」の3種の様式があり、Fig. 4 にそれぞれを例示した。

私達も、増殖可能条件下で増殖した IFV のクローンを分離して薬剤感受性と遺伝子変異を調べた²⁵⁾。その結果、ウイルス RNA の多様性変異による薬剤感受性変異株 (Variant) は得られたが、耐性株は得られなかった。また、

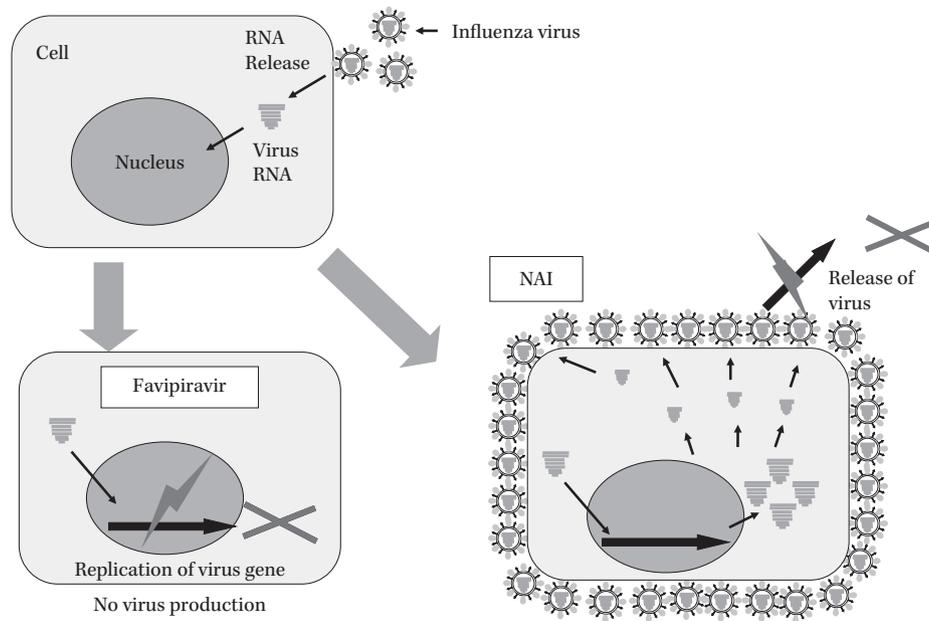


Fig. 5. The difference between NAI and T-705 in the inhibitory action against influenza virus replication.

T-705 inhibits viral RNA synthesis and viral RNA and virus particles were not produced in the infected cell. NAI allows viral RNA synthesis and inhibits the spread of infection by accumulating viral particles on the cell surface. Thus T-705 is expected to reduce the viral load in influenza infection.

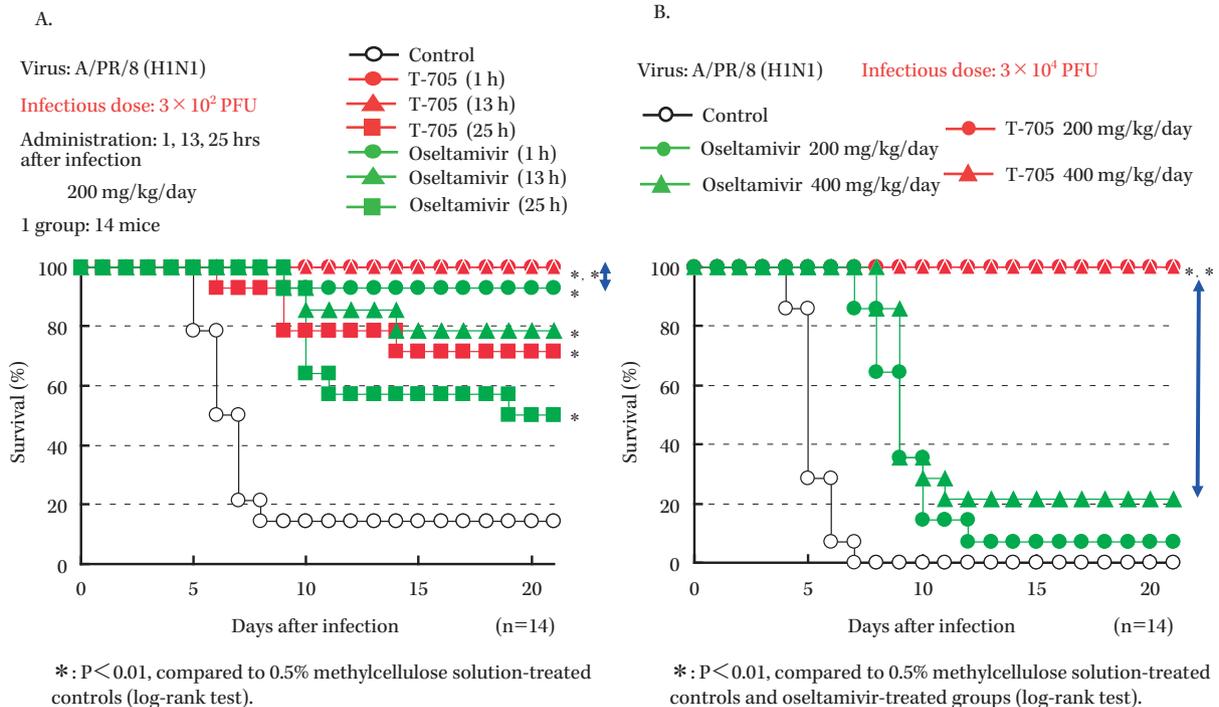


Fig. 6. Efficacy of oseltamivir and T-705 in mice infected with influenza virus intranasally at a low dose (mild infection A) and a high dose (severe infection B)¹⁴⁾.

Oseltamivir and T-705 have different mechanisms of action against influenza infection as shown in Fig. 5. This difference in the mechanism and the effect on the viral load showed an apparent difference in severe infection (modified from reference 23). Fig. 6A shows the mild infection group and there is no significant difference between oseltamivir and T-705. In contrast, T-705 showed a significant difference in the survival rate in the severe infection group. As shown in Fig. 6B, control mice died around 5 days after infection. Oseltamivir prolonged the survival period but most mice died. T-705 cured all infected mice without any deaths. Thus although oseltamivir and T-705 failed to show any difference in the mild infection condition, superiority of the therapeutic efficacy of T-705 was apparent under conditions of severe infection.

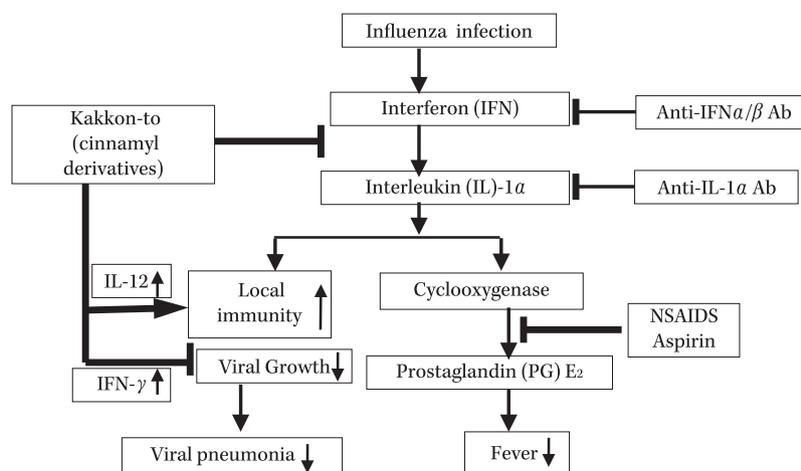


Fig. 7. Mechanism of action of Kakkon-to in influenza infection.

Interferon (IFN) administration causes influenza-like symptoms. Influenza virus infection induces interferon, and then interleukin (IL)-1, followed by cyclooxygenase (COX) induction in the hypothalamus, resulting in the fever induction. Kakkon-to and its active components, cinnamyl compounds, anti-IFN antibody, anti-IL-1 antibody, NSAIDS and aspirin show an antipyretic action irrespective of viral replication. Cinnamyl compounds, active components of Kakkon-to, modulate cytokine production in the macrophages by modifying the transcription of transcription factors. Especially, augmentation of IL-12 and IFN- γ production works to alleviate pneumonia and systemic reduction of inflammatory cytokine IL-1 level, normalization of overproduction of IL-1, alleviates the general condition and shows an anti-pyretic action.

それらのクローンで調べると、有意な Transversion は生じていなかった。「Lethal Mutagenesis」には必須である T-705 を取り込んだ RNA の合成、すなわち、アミノ酸変異を起こすための鋳型 RNA が合成される必要がある。しかし、IFV の RNA 合成酵素には取り込まれた T-705 を除去して新たに合成する Proof-reading 活性はなく、T-705 の存在下ではウイルス RNA 複製も認められない。さらに、T-705 が取り込まれた部位で RNA 伸長を阻止する。したがって、「T-705 の存在下で、T-705 を取り込んだまま RNA 合成を続け、変異に満ちた RNA が鋳型 RNA となり、機能を有しない致死の変異蛋白を合成し、致死性ウイルスを生じる」とする「Lethal Mutagenesis」説は否定的である。すなわち、T-705 の作用機序としては、Chain terminator として、RNA 合成の伸長を停止する機序が合理的と思われる。

IFV は、ヘムアグルチニンが細胞のシアル酸に結合して、細胞内に取り込まれ、RNA の複製と蛋白合成を経て、出芽、放出され感染が広がる。NAI は感染細胞内の IFV 複製と出芽は阻害しないが、感染細胞表面から IFV が放出され拡散する過程を阻害する。そのため、IFV は細胞表面に蓄積する。一方、T-705 は感染細胞内での RNA 合成を阻害し、新しいウイルスは産生されず、ウイルス負荷 (Viral Load) を軽減させる特徴を有する (Fig. 5)。

III. T-705 の IFV 感染動物での効果^{12~14)}

Fig. 5 に示したような、感染細胞でのウイルス産生の有無による「ウイルス量・ウイルス負荷 (viral load)」の

差異は、感染動物での NAI と T-705 の感染動物での抗 IFV 活性の有効性の差異として反映された (Fig. 6)。これらは、Fig. 6 の高力価感染動物モデルでの有効性、すなわち、Fig. 5 に示した viral load の差異は、IFV の重症感染症における viral load の大きな感染に対する T-705 の有効性に反映されていると思われる。

軽症 IFV 感染モデル (ヒトでの季節性感染症の多くのケース) では、Fig. 6A のように、oseltamivir (OS) と T-705 は同等な治療効果を示す。両薬剤は、十分な効果を発揮できるので、差異を認めることは困難と思われる。すなわち、健常者の季節性 IFV では、T-705 の有する優れた特徴を見出すことは困難と思われる。

一方、重症 (高力価) IFV 感染 (新型や重症季節性 IFV 感染に相当する) で、viral load が大きい場合には、Fig. 6B のように、T-705 の有する特徴的な有効性が発揮される¹⁴⁾。高病原性鳥 IFV・新型 IFV だけでなく、IFV に対する免疫が不十分で、ウイルスの増殖が多くなり、viral load が大きい場合には、動物モデルのように、OS の効果よりも T-705 が有効と思われる。このような IFV 感染動物での T-705 の有効性は、季節性 IFV だけでなく、高病原性鳥 IFV、新型 IFV、NAI 耐性 IFV にも示され、NAI にはない T-705 の優れた有効性が報告されてきた^{15~17, 26)}。

IV. おわりに

単純ヘルペスウイルスモデルでは、抗ウイルス活性の評価は、ウイルスの増殖と病変は相関するのでわかりやすい。その意味では IFV は対照的である。私達はこれま

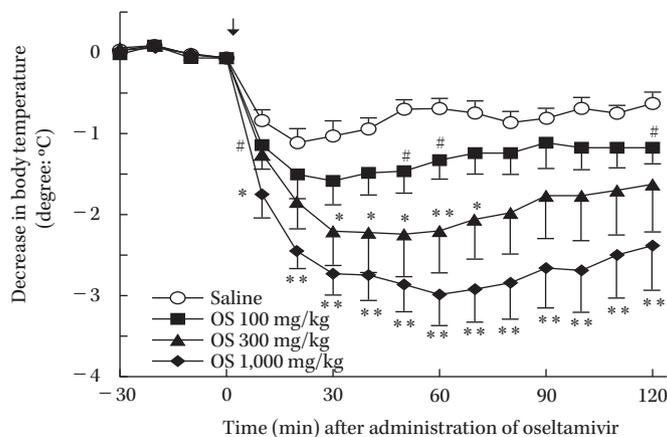


Fig. 8. Hypothermia induction by oseltamivir.

Oseltamivir (OS) induces hypothermia in the otherwise healthy mice (figure is modified from reference 32). The arrow indicates the administration of oseltamivir. Thus oseltamivir exhibits an anti-influenza action and induces hypothermia in mice.

でIFVの発熱機構 (Fig. 7) を解明し²⁷⁾, 葛根湯の作用機序を明らかにしてきた²⁸⁻³¹⁾。その結果, IFV感染やIFV様症状を呈するインターフェロン投与で発熱するのは7系統マウス中4系統のみであり, 動物においては, 発熱は, 必ずしも, IFV感染や重症度の指標とはならない。マウスの病態は, IFVの増殖だけでなく, サイトカインや肺で産生される superoxide³²⁾等により決まる。そのため, IFVによる重症感染の病態はウイルス量と相関するが, IFV増殖が誘導する発熱やサイトカイン等による症状は必ずしも相関するとは思われない。また, OSはFig. 8のようにマウスの健常体温から低体温を誘導することが報告³³⁻³⁶⁾され, 私達も確認している。

T-705の抗インフルエンザ作用が解熱等を主要評価項目とした場合には, 臨床ではその有効性が十分に反映されなかったと思われる。また, T-705の動物での毒性としては, ラットでの妊孕性の低下と催奇形性が知られている。わが国で行われた臨床試験では, T-705の投与グループの有害事象は尿酸値の上昇以外はタミフルグループの有害事象との差異はなかった。T-705に関しては, 現在, 米国国防総省の資金援助を受け, 欧米を中心に季節性インフルエンザの臨床試験が実施されている。

最後に, わが国で開発されたASP2151とT-705は, 上記に記したような特性を有する抗ウイルス薬であり, これまでない新規な作用機序を有する薬剤である。したがって, これまでの抗ウイルス薬の評価法が, 作用機序の異なる新規抗ウイルス薬に対してその特性が考慮されず, 適用される点については, 今後検討が必要と思われる。

利益相反自己申告: 著者 白木公康は富山化学工業株式会社から資金援助を得ている。

文 献

- 1) Chono K, Katsumata K, Kontani T, Kobayashi M, Sudo K, Yokota T, et al: ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1733-41
- 2) Chono K, Katsumata K, Kontani T, Shiraki K, Suzuki H: Characterization of virus strains resistant to the herpes virus helicase-primase inhibitor ASP 2151 (Amenamevir). *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 459-67
- 3) Chono K, Katsumata K, Suzuki H, Shiraki K: Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. *Antiviral Res* 2013; 97: 154-60
- 4) Himaki T, Masui Y, Chono K, Daikoku T, Takemoto M, Haixia B, et al: Efficacy of ASP2151, a helicase-primase inhibitor, against thymidine kinase-deficient herpes simplex virus type 2 infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2012; 93: 301-4
- 5) Oestereich L, Ludtke A, Wurr S, Rieger T, Munoz-Fontela C, Gunther S: Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 2014; 105: 17-21
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Safronetz D, Falzarano D, Scott D P, Furuta Y, Feldmann H, Gowen B B: Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavi-

- rus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4673-80
- 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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 that of a chemically related compound, T-1106. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 202-9
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) Takahashi K, Furuta Y, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, et al: In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antivir Chem Chemother* 2003; 14: 235-41
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) Crumpacker C S, Schaffer P A: New anti-HSV therapeutics target the helicase-primase complex. *Nat Med* 2002; 8: 327-8
 - 19) Crute J J, Grygon C A, Hargrave K D, Simoneau B, Faucher A M, Bolger G, et al: Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors are active in animal models of human disease. *Nat Med* 2002; 8: 386-91
 - 20) Kleymann G, Fischer R, Betz U A, Hendrix M, Bender W, Schneider U, et al: New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nat Med* 2002; 8: 392-8
 - 21) Baranovich T, Wong S S, Armstrong J, Marjuki H, Webby R J, Webster R G, et al: T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol* 2013; 87: 3741-51
 - 22) Jin Z, Smith L K, Rajwanshi V K, Kim B, Deval J: The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLoS One* 2013; 8: e68347
 - 23) 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
 - 24) Vere Hodge R A, Cheng Y C: The mode of action of penciclovir. *Antivir Chem Chemother* 1993; 4(Suppl 1): 13-24
 - 25) Daikoku T, Yoshida Y, Okuda T, Shiraki K: Characterization of susceptibility variants of influenza virus grown in the presence of T-705. *J Pharmacol Sci* 2014; 126: 281-4
 - 26) Smee D F, Hurst B L, Egawa H, Takahashi K, Kadota T, Furuta Y: Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus-infected cells. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 741-6
 - 27) Kurokawa M, Imakita M, Kumeda C A, Shiraki K: Cascade of fever production in mice infected with influenza virus. *J Med Virol* 1996; 50: 152-8
 - 28) Kurokawa M, Brown J, Kagawa Y, Shiraki K: Cytokine-regulatory activity and therapeutic efficacy of cinnamyl derivatives in endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 2003; 474: 283-93
 - 29) Kurokawa M, Watanabe W, Shimizu T, Sawamura R, Shiraki K: Modulation of cytokine production by 7-hydroxycoumarin in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antiviral Res* 2010; 85: 373-80
 - 30) Kurokawa M, Kumeda C A, Yamamura J, Kamiyama T, Shiraki K: Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compounds in influenza virus-infected mice. *Eur J Pharmacol* 1998; 348: 45-51
 - 31) Kurokawa M, Tsurita M, Brown J, Fukuda Y, Shiraki K: Effect of interleukin-12 level augmented by Kakkon-to, a herbal medicine, on the early stage of influenza infection in mice. *Antiviral Res* 2002; 56: 183-8
 - 32) Oda T, Akaike T, Hamamoto T, Suzuki F, Hirano T, Maeda H: Oxygen radicals in influenza-induced pathogenesis and treatment with pyran polymer-conjugated SOD. *Science* 1989; 244: 974-6
 - 33) Ono H, Nagano Y, Matsunami N, Sugiyama S, Yamamoto S, Tanabe M: Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 638-42
 - 34) Freichel C, Breidenbach A, Gand L, Toot J, Weiser T, Körner A, et al: Lack of unwanted effects of oseltamivir carboxylate in juvenile rats after subcutaneous administration. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 110: 551-3
 - 35) Freichel C, Breidenbach A, Hoffmann G, Körner A, Gatti S, Donner B, et al: Absence of central nervous system and hypothermic effects after single oral administration of high doses of oseltamivir in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111: 50-7
 - 36) Ono H, Iwajima Y, Nagano Y, Chazono K, Maeda Y, Ohsawa M, et al: Reduction in sympathetic nerve activity as a possible mechanism for the hypothermic effect of oseltamivir, an anti-influenza virus drug, in normal mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 113: 25-30

Current status of anti-viral drug development of anti-herpetic drug ASP2151 and anti-influenza drug T-705

Kimiyasu Shiraki

Department of Virology, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama, Japan

An anti-herpetic drug, ASP2151 (amenamevir) and an anti-influenza drug, T-705 (favipiravir) have been developed in Japan. ASP2151 shows Helicase-primase inhibitory activity against the herpes simplex virus and varicella-zoster virus, and T-705 shows inhibitory activity against viral RNA synthesis with broad spectrum RNA viruses including influenza. ASP2151 is different from conventional anti-herpetic drugs via viral thymidine kinase and expected to prevent transmission of genital herpes based on the good profile of its pharmacokinetics. The anti-influenza drugs, neuraminidase inhibitors (NAIs), allow the growth of influenza virus in infected cells but inhibit the spread of infection to the surrounding area. On the other hand, T-705 inhibits viral RNA synthesis as a chain terminator. T-705 reduces the viral load by inhibiting viral RNA synthesis and does not produce resistant virus in the cultured cells, exhibiting excellent properties as an anti-viral drug. T-705 and NAI showed similar therapeutic activity in mild influenza infection. T-705 showed the efficacy in severe influenza infection, whereas oseltamivir failed to cure all animals in an influenza infection model, being expected as a last resort for influenza. T-705 will be approved in countries for the treatment of novel influenza, new H5 and such H7 epidemic infection, and seasonal influenza cases for which other anti-influenza virus agents are invalid, when it becomes authorized for use as determined by the regulatory agency of each country. The efficacy of T-705 has been confirmed in animal models against RNA viruses such as Ebola and yellow fever based on the commonality of viral RNA synthesis inhibition of the RNA viruses.