

薬のチェック No90 (2020年7月号)用
アビガン(ファビピラビル)
Web資料図表

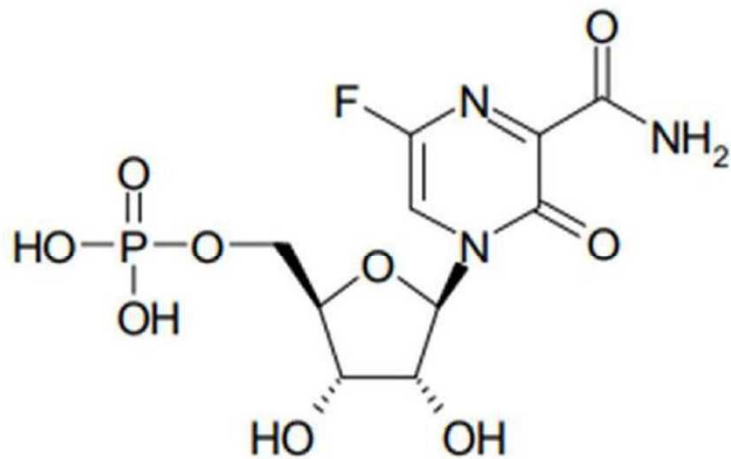
2020.7.1改訂

中西剛明、浜六郎

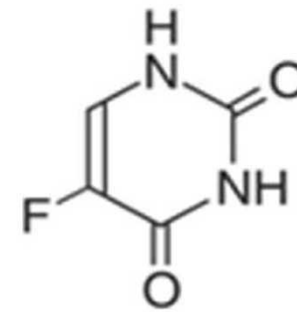
Web 資料図: ファビピラビルと抗がん剤5-FUとの構造の類似性



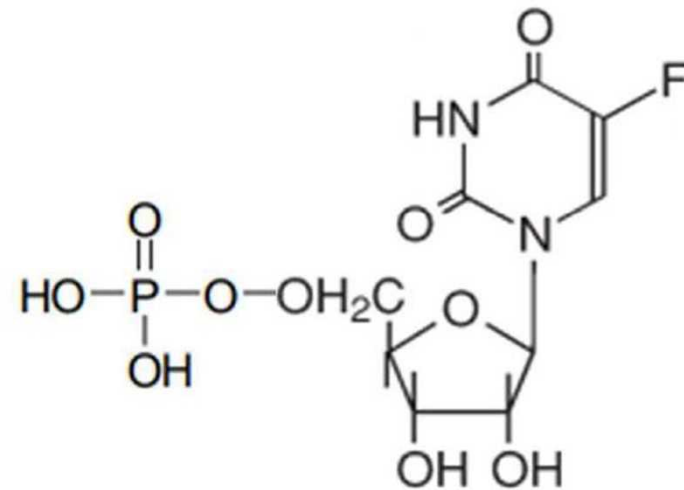
ファビピラビル (アビガン)



糖化ファビピラビル-1リン酸
(ファビピラビルリボシル-1リン酸)



5-フルオロウラシル (5-FU)



糖化フルオロウラシル-1リン酸
(5-フルオロウリジン-1リン酸)

Web資料表1: COVID-19に使用した場合の定常状態(6日目)における
アビガン未変化体の半日曝露量(AUC₀₋₁₂)の推定

疾患	インフルエンザ			COVID-19		
	項目	用量 (mg)	AUC _∞ (μg・h/mL) または AUC _τ (μg・h/mL) (実測)	半日 AUC ₀₋₁₂	用量 (mg)	AUC _∞ (μg・h/mL) または AUC _τ (μg・h/mL) (推定)
初日AUC _∞ (μg・h/mL)	3200 *a	446.09 *a	446	3600*b	502	1004
6日目AUC _τ (μg・h/mL)	1200 *a	553.98 *a	554	1600 *b	738.64 *c	739 *d
極端なヒトのAUC ₀₋₁₂ (μg・h/mL) JP111試験より *e:	初日1200mg+400mg、 2-5日:400mg×2/日		1743 *e(実測)	初日1800mg×2、 2-9.4日:800mg×2/日		3486 *f(推定)

*a: アビガン添付文書、インタビューフォーム(2019.4版より)

*b: ファビピラビル観察研究中間報告より

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_0526.pdf

*c: $738.64 = 553.98 \times 1600 / 1200$, *d: $739 \approx 738.64 (*c)$

*e: **1743** μg・h/mLは、申請資料概要(臨床概要)に記載されたJP111試験6人中の1人のデータ。

*f: **3486** = $1743 \times 800 / 400$. 添付文書の薬物動態データとして記載された8人をあわせると、14人中1人が、このような極端に高い値となりうることを意味している。

参考: τは薬剤使用間隔
1日2回の場合、AUC_τ
はAUC₀₋₁₂にほぼ等しい。

Web資料表2 動物の致死量,毒性量,最大無毒性量とその時の曝露量で換算したヒト用量の危険度比較

		マウス2週間		ラット 1か月間		イヌ 1か月間		イヌ8週齢 1か月
		オス	メス	オス	メス	オス	メス	ヒト2~11歳相当
動物用量 mg/kg(HED:mg/kg) *a	最大無毒性量mg/kg,(HED)		100, (8)	32, (5.2)	32, (5.2)	10, (5.6)	10, (5.6)	30, (11)
	毒性量 mg/kg, (HED)		300, (24)	80, (13)	80, (13)	30, (17)	30, (17)	60, (21)
	致死量 mg/kg, (HED)	1000, (81)	1000, (81)	200, (32)	200, (32)	150, (83)	150, (83)	60, (21)
ファビピラビル未変化体 動物曝露量 AUC ₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	最大無毒性量($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		439	365	550	173	147	505
	毒性量 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		1712	1190	1790	694	623	1285
	致死量 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	4654	9320	3430	4200	3836		1285
ファビピラビル未変化体 ヒト曝露量 AUC ₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	インフルエンザ時	554	初日1600mg \times 2(53mg/kg)、2~5日目600mg \times 2(20mg/kg) 6日目のAUC実測値					
	COVID-19使用時(平均)	739	初日1800mg \times 2(60mg/kg)、2日目から800mg \times 2(27mg/kg) 6日目のAUC推定値					
	同(極端な人:14人に1人)	3486	初日1800mg \times 2(60mg/kg)、2日目から800mg \times 2(27mg/kg) 7日目のAUC推定値					
COVID-19使用時の ヒト1日曝露量は動物 曝露量の何倍か*b	1. 最大無毒性量の		1.7	2.0	1.3	4.3	5.0	1.5
	2. 毒性量の		0.4	0.6	0.4	1.1	1.2	0.6
	3. 致死量の	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.6
極端な人の曝露量は、 動物曝露量の何倍に なるか *c	1. 最大無毒性量の		7.9	9.6	6.3	20.2	23.7	6.9
	2. 毒性量の		2.0	2.9	1.9	5.0	5.6	2.7
	3. 致死量の	0.7	0.4	1.0	0.9	0.9	0.9	2.7

*a: HED: Human Equivalent dose:ヒトより小さい動物の用量をヒトに換算した等価用量。動物用量(mg/kg)をヒト用量(mg/kg)に換算するためには、マウス用量に1/12、ラット用量に1/6、イヌ用量に1/1.8を掛ける。

*b*c: ヒト1日曝露量(推定値=739*b、3486*c)が、それぞれの動物の最大無毒性量、毒性量、致死量の何倍かを計算したもの。例えば、ヒト曝露量(極端なヒト)はラット雄の致死量(曝露量)の1.0倍というのは、3486 \div 3430で求めたもの。