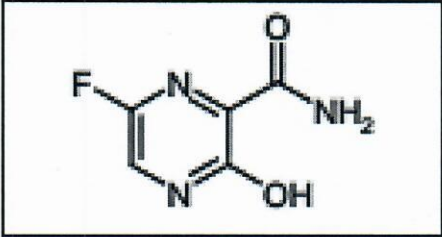


Annex 29  
to Procedure for Expert Evaluation of  
Registration Materials for Medicinal  
Products Submitted for State  
Registration (Re-registration), as well as  
for Expert Evaluation of Materials Introducing  
Amendments to the Registration Materials  
During the Validity Period of Marketing  
Authorization  
(paragraph 4 of Section IV)

**REPORT ON PRE-CLINICAL STUDIES**

<b>1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any):</b>	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets											
1) type of the medicinal product registered or to be registered	<b>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</b>											
2) performed studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons											
<b>2. Pharmacology:</b>	<p>Favipiravir is a pyrazine carboxamide derivative with activity against RNA viruses. Favipiravir is converted to the ribofuranosyltriphosphate derivative by host enzymes and selectively inhibits the influenza viral RNA-dependent RNA polymerase</p> <p>Its chemical name is 6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide. Its molecular formula is C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> and its molecular weight is 157.10.</p> <p>Chemical structure:</p> <p>The chemical name of Favipiravir is 6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide. Its molecular formula is C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> and its molecular weight is 157.10.</p> <p>The chemical structure is:</p> <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 10px auto;">  </div>											
1) Primary pharmacodynamics	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Type of Study</th> <th style="width: 25%;">Test System</th> <th style="width: 25%;">Dosing regimen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"><i>In vitro</i> anti-influenza virus activity</td> <td style="padding: 5px;">Activity against Types A, B and C influenza virus laboratory strains</td> <td style="padding: 5px;">Type A (H1N1), type A (H2N2), type A (H3N2) and type B influenza virus</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">Type C influenza virus</td> <td style="padding: 5px;"><i>in vitro</i></td> </tr> </tbody> </table>	Type of Study	Test System	Dosing regimen	<i>In vitro</i> anti-influenza virus activity	Activity against Types A, B and C influenza virus laboratory strains	Type A (H1N1), type A (H2N2), type A (H3N2) and type B influenza virus		Type C influenza virus	<i>in vitro</i>		
Type of Study	Test System	Dosing regimen										
<i>In vitro</i> anti-influenza virus activity	Activity against Types A, B and C influenza virus laboratory strains	Type A (H1N1), type A (H2N2), type A (H3N2) and type B influenza virus										
	Type C influenza virus	<i>in vitro</i>										

	Activity against various influenza virus strains	Type A (H1N1), type A (H3N2) influenza virus	<i>in vitro</i>
<b>Therapeutic effect in mouse infection models</b>			
	Therapeutic effect in infectious models with influenza virus A (H3N2) and A (H5N1)	A/Victoria/3/75 (H3N2) BALB/c Mouse	Oral administration (4 times daily for 5 days)
		A/Osaka/5/70 (H3N2) BALB/c Mouse	Oral administration (Twice daily for 5 days)
		A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) BALB/c Mouse	Oral administration (Twice daily for 5 days)
		A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) BALB/c Mouse	Oral administration (4 times daily for 5 days)
	Inhibitory activities on growth of virus within the lung in the infectious model	A/Osaka/5/70 (H3N2) BALB/c Mouse	Oral administration (Twice daily for 5 days)
<b>Therapeutic effect in experimental mouse infection model</b>			
	Therapeutic effect in infectious model with high virulent avian influenza virus	A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) BALB/c Mouse	Oral administration (Twice daily for 5 days or 7 days)
	Effects of start timing of treatment on therapeutic effect	A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/NWS/33 (H1N1), B/Sichuan/379/99 BALB/c Mouse	Oral administration (4 times daily for 5 days) Start of administration at 1, 24, 36, 48, 60 and 72 hours after the infection
		A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) BALB/c Mouse	Oral administration (4 times daily for 5 days) Start of administration 1, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 and 120 hours after the infection
	Effects of divided administration on therapeutic effect	A/Osaka/5/70 (H3N2) BALB/c Mouse	Oral administration (1, 2, 3, 6 times daily for 5 days)
<b>Combination effect</b>			
	<i>In vitro</i> combination effect	A/PR/8/34 (H1N1)	<i>in vitro</i>
	<i>In Vivo</i> combination effect (infectious mouse model)	A/NWS/33 (H1N1) BALB/c Mouse	Oral administration (Twice daily for 5 days)
		A/Victoria/3/75 (H3N2) BALB/c Mouse	Oral administration (Twice daily for 7 days)
		A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) BALB/c Mouse	Oral administration (Twice daily for 7 days)
	Selection of resistant viruses	A/PR/8/34 (H1N1) (30th Passage)	<i>in vitro</i>
<b>Mechanism of Action</b>			
	Effect of nucleic acid on antiviral activity	A/PR/8/34 (H1N1)	<i>in vitro</i>
	Identification of intracellular metabolites	MDCK cells Mass spectrometry	<i>in vitro</i>
	Effect on influenza virus RNA polymerase	Influenza virus A/PR/8/34 (H1N1) RNA polymerase	<i>in vitro</i>
	Effects on Human-derived DNA and RNA Polymerase	Human-derived RNA polymerase II	<i>in vitro</i>
		Human-derived DNA polymerase $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$	<i>in vitro</i>
	Effect on IMPDH	MDCK cell-derived IMPDH	<i>in vitro</i>

	Inhibition effect of DNA and RNA synthesis of cultured cells	MDCK cells, A549 cells, K-562 cells	<i>in vitro</i>
	Growth-inhibitory action on cultured cells	MDCK cells, A549 cells, K-562 cells	<i>in vitro</i>
<b>Other Pharmacology</b>			
	Anti-influenza virus activity of metabolite M1	A/PR/8/34 (H1N1)	<i>in vitro</i>
	Efficacy assessment in a cynomolgus monkey infection model prepared with highly-pathogenic avian influenza virus	A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) Cynomolgus monkey	Oral administration (Once daily, under anesthesia for 6 days)

Primary pharmacodynamic studies included evaluation of antiviral activity of favipiravir against clinical isolates of various types of influenza virus, including strains resistant to existing anti-influenza agents and highly pathogenic avian influenza virus, in *in vitro* and in *in vivo* mouse infection models. In addition, the *in vitro* antiviral activity and efficacy in a mouse infection model of favipiravir in combination with oseltamivir were evaluated, as well as the efficacy of favipiravir in immunodeficient animals and when the first dose was delayed. The antiviral activity of favipiravir against influenza virus strains isolated from the patients before and after administration of favipiravir was measured in phase III clinical studies. Emergence of resistant virus was evaluated by examining the possible change in susceptibility of influenza virus after long-term passages in the presence of favipiravir. In order to elucidate the mechanism of action, generation of favipiravir ribosyl triphosphate (favipiravir RTP) within cells and the effect of favipiravir RTP on influenza virus RNA polymerase (RNA-dependent RNA polymerase) were examined. Furthermore, the effects on human DNA and RNA polymerases (DNA-dependent RNA polymerase) and the effects on DNA and RNA synthesis and cell proliferation in cultured cells were investigated to assess the selectivity of the mechanism of action.

#### ***In Vitro* Anti-Influenza Virus Activity**

Favipiravir showed a wide range of antiviral activity against types A, B, and C influenza viruses, with EC<sub>50</sub> values of 0.014 to 0.55 µg/mL.

The EC<sub>50</sub> values of favipiravir against seasonal influenza virus types A (H1N1), A (H3N2), and B, which included strains resistant to adamantane (amantadine and rimantadine), oseltamivir, and zanamivir, were 0.03 to 0.79 µg/mL, 0.07 to 0.94 µg/mL, and 0.09 to 0.83 µg/mL, respectively. The EC<sub>50</sub> values of favipiravir against the new 2009 type A (H1N1), type A (H2N2), swine type A (H1N1), swine type A (H1N2), swine type A (H4N2), and highly pathogenic type A (H5N1) and type A (H7N2) influenza viruses were 0.06 to 3.53 µg/mL. The influenza virus strains mentioned above included many strains resistant to adamantane, oseltamivir, or zanamivir, and favipiravir showed EC<sub>50</sub> values of 0.09 to 0.47 µg/mL against 4 strains that were resistant against all of adamantane, oseltamivir, and zanamivir. In the measurement of antiviral activity of favipiravir against influenza virus strains isolated from the patients before and after

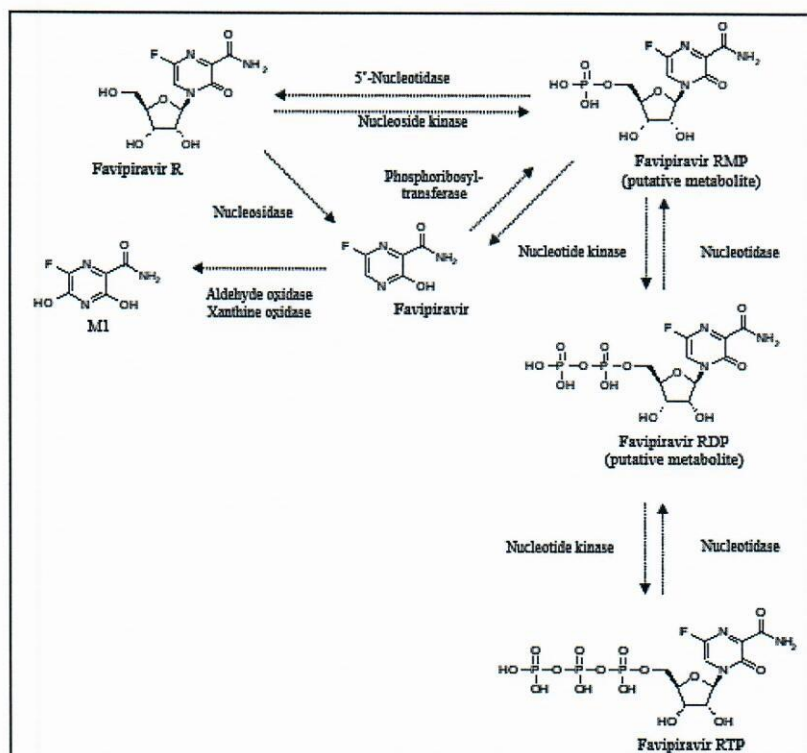
administration of favipiravir in phase III clinical studies, the EC<sub>50</sub> range against 332 strains of influenza virus isolated from the patients before administration of favipiravir was 0.045 to 3.8 µg/mL. None of the influenza virus strains showed markedly decreased susceptibility compared to pretreatment with favipiravir. These results demonstrate an antiviral activity of favipiravir against a broad range of influenza virus types, with no cross resistance with strains resistant to existing anti-influenza agents.

#### **Mechanism of Action**

The anti-influenza virus activity of favipiravir was reduced by the addition of purine nucleic acids, suggesting that favipiravir exerts its antiviral effect as a nucleic acid analogue. By mass spectrometry of intracellular metabolites, a metabolite identified as favipiravir RTP was detected, together with putative metabolites, favipiravir ribosyl monophosphate (favipiravir RMP) and favipiravir ribosyl diphosphate (favipiravir RDP). When the inhibitory activity against RNA polymerase was examined using incorporation of [<sup>32</sup>P] uridine 5'-triphosphate (UTP) and [<sup>32</sup>P] guanosine 5'-triphosphate (GTP) into influenza virus RNA polymerase as indicators, the IC<sub>50</sub> values of favipiravir RTP were 12.6 and 0.341 µmol/L, respectively, suggesting that favipiravir RTP is the metabolite directly related to the antiviral activity. On the other hand, the IC<sub>50</sub> value of favipiravir RTP against human RNA polymerase II was 905 µmol/L, and ≥ 50% inhibition of human DNA polymerases α, β, and γ were not observed even at 1000 µmol/L. DNA synthesis and RNA synthesis in cultured cells were not inhibited by favipiravir by ≥ 50% at 500 µg/mL (3180 µmol/L).

These results indicate that favipiravir is metabolized to favipiravir RTP within cells and selectively inhibits RNA polymerase, which is involved in influenza virus replication.

### ESTIMATED ROUTE OF FAVIPRAVIR ACTIVATION



### Therapeutic Effects in Mouse Infection Models

Oral administration of favipiravir at 30 mg/kg/day for 5 days was effective in the treatment of mice infected with influenza virus A/Victoria/3/75 (H3N2) and A/Osaka/5/70 (H3N2). In the mice infected with A/Osaka/5/70 (H3N2), the dose of favipiravir for 90% inhibition of viral proliferation in the lung was 16 mg/kg/day. In mice infected with A/Duck/MN/1525/81 (H5N1), favipiravir was effective at 30 mg/kg/day for 5 days, whereas oseltamivir phosphate did not show a therapeutic effect after 5-day treatment at 20 mg/kg/day (2-fold of the dose equivalent to clinical exposure). In the study using a mouse model infected with A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1), which assumed highly pathogenic avian influenza, favipiravir orally administered at 30 to 60 mg/kg/day for 5 days was effective, and the effect became even higher following 7-day treatment; on the other hand, oseltamivir phosphate 20 mg/kg/day did not show a clear therapeutic effect even when the treatment was extended from 5 to 7 days. Furthermore, in the mice infected with A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/NWS/33 (H1N1), or B/Sichuan/379/99, favipiravir 300 mg/kg/day was effective even when the first dose was delayed to 60 or 72 hours after infection, and in the mice infected with A/Duck/MN/1525/81 (H5N1), favipiravir was effective even when the first dose was delayed to 120 hours after infection.

In the A/Aichi/2/68 (H3N2) infection model using immunodeficient mice, which tend to show more severe symptoms due to decreased immune functions, favipiravir orally administered at 30 mg/kg/day for 14 days was effective, whereas oseltamivir phosphate orally administered at 20 mg/kg/day for 14 days was not.



	Effect on proliferation of human myeloid hematopoietic progenitor cells	Bone marrow CD34 positive cells	<i>in vitro</i>	0.0128-1000 µg/mL (Cultured for 7 days in erythroblastic cell differentiation medium, cultured for 10 days in granulocyte/monocyte lineage cell differentiated medium)	3	Myeloproliferative inhibition (IC <sub>50</sub> Value, µg/mL)  Results in below table												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="515 539 1043 568">Cell species</th> <th data-bbox="1043 539 1187 568">Favipiravir</th> <th data-bbox="1187 539 1331 568">Zidovudine</th> <th data-bbox="1331 539 1457 568">Ribavirin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="515 568 1043 598">Burst-forming unit-erythroid (BFU-E)</td> <td data-bbox="1043 568 1187 598">539</td> <td data-bbox="1187 568 1331 598">0.0814</td> <td data-bbox="1331 568 1457 598">0.599</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 598 1043 663">Colony-forming unit-Granulocyte/monocyte (CFU-GM)</td> <td data-bbox="1043 598 1187 663">170</td> <td data-bbox="1187 598 1331 663">2.87</td> <td data-bbox="1331 598 1457 663">0.745</td> </tr> </tbody> </table>							Cell species	Favipiravir	Zidovudine	Ribavirin	Burst-forming unit-erythroid (BFU-E)	539	0.0814	0.599	Colony-forming unit-Granulocyte/monocyte (CFU-GM)	170	2.87	0.745
Cell species	Favipiravir	Zidovudine	Ribavirin															
Burst-forming unit-erythroid (BFU-E)	539	0.0814	0.599															
Colony-forming unit-Granulocyte/monocyte (CFU-GM)	170	2.87	0.745															
<p>Secondary pharmacodynamic studies included evaluation of the effect on proliferation of human bone marrow hematopoietic progenitor cells, the effect on mitochondria of human liver cancer HepG2 cells, and the effect on binding to various receptors. In addition, the effects of M1, the major metabolite, on the cardiovascular system (the effects on blood pressure, heart rate, and ECG in dogs and the effect on the hERG current) were investigated.</p> <p>Secondary pharmacodynamic studies included evaluation of the effect on proliferation of human bone marrow hematopoietic progenitor cells, the effect on mitochondria of human liver cancer HepG2 cells, and the effect on binding to various receptors. The inhibitory effect of favipiravir on proliferation of human bone marrow hematopoietic progenitor cells was weaker than that of the control drugs (zidovudine and ribavirin), with IC<sub>50</sub> values of 539 and 170 µg/mL, respectively, for burst-forming unit-erythroid (BFU-E) and colony-forming unit-granulocyte/macrophage (CFU-GM). Favipiravir did not show mitochondrial toxicity at doses up to 3000 µmol/L (471 µg/mL). In the study for the effect on binding to various receptors, favipiravir inhibited progesterone receptor PR-B at 1000 µmol/L (157 µg/mL); however, at the same concentration, there was no inhibition of the ligand binding site common to progesterone receptor isoforms.</p>																		
3) pharmacology of safety																		

Type of Study	Test System	Dosing regimen
Effects on the central nervous system		
- Impact on general status and behavior of mice	ICR Mouse	Gavage
Effects on the cardiovascular system		
- Effects on blood pressure, heart rate, and electrocardiogram in dogs	Beagle Dogs	Gavage
- Effects on hERG current	HEK293 cells (hERG expression)	<i>in vitro</i>
Effects on the respiratory system		
- Effects on respiratory function in rats	SD Rats	Gavage
Effects of metabolite M1 on the cardiovascular system		
- Effects of M1 on blood pressure, heart rate, and electrocardiogram in dogs	Beagle Dogs	Intravenous administration
- Effect of M1 on hERG Current	HEK293 cells (hERG expression)	<i>in vitro</i>

Safety pharmacology studies (the effects on the central nervous, cardiovascular, and respiratory systems) of favipiravir were conducted before initiation of phase I clinical studies.

The safety pharmacology studies of favipiravir and the investigation of the effect of M1 on the hERG current were conducted in compliance with “Ministerial Ordinance on Good Laboratory Practice for Nonclinical Safety Studies of Drugs” (Ordinance No. 21, March 26, 1997, Ministry of Health and Welfare, Partial revision: Ordinance No. 114, June 13, 2008, Ministry of Health, Labour and Welfare).

Safety pharmacology studies investigated the effects of favipiravir on the central nervous system (the effects on general activity and behavior of mice), cardiovascular system (the effects on blood pressure, heart rate, and ECG in dogs and the effect on the hERG current), and respiratory system (the effects on the respiratory system in rats). In addition, the effects of M1, the major metabolite, on the cardiovascular system (the effects on blood pressure, heart rate, and ECG in dogs and the effect on the hERG current) were investigated. In the central nervous system, favipiravir had no effects on general activity or behavior of mice at an oral dose of 500 mg/kg ( $C_{max}$ : 338  $\mu\text{g/mL}$ ); at 2000 mg/kg, an inhibitory effect, such as decreased spontaneous activity, relaxation of body position, and decreased grooming, was observed. In the cardiovascular system, favipiravir slightly inhibited the hERG current (8.1%) at 1000  $\mu\text{mol/L}$  (157  $\mu\text{g/mL}$ ); however, in dogs orally dosed at 150 mg/kg ( $C_{max}$ : 268  $\mu\text{g/mL}$ ), favipiravir had no effects on blood pressure, heart rate, or ECG parameters (PR, QRS, QT, and QTc). In the respiratory system, favipiravir had no effects on respiratory function (respiratory rate, tidal volume, and minute volume) at oral doses up to 2000 mg/kg. M1 had no effects on blood pressure, heart rate, or ECG parameters (PR, QRS, QT,



	<p>and QTc) when administered intravenously to dogs at 30 mg/kg (plasma concentration at the end of administration: 68.2 µg/mL) and did not affect the hERG current at doses up to 500 µmol/L (86.6 µg/mL).</p> <p>At the intended dosage of favipiravir (1200 mg as the initial dose on Day 1, 400 mg as the second dose on Day 1, and 400 mg per dose twice daily from Days 2 through 5, oral dose), human plasma C<sub>max</sub> values of favipiravir and M1 were 51.5 and 7.68 µg/mL, respectively (JP111 Study). Therefore, none of the effects observed in the secondary pharmacodynamic studies and safety studies conducted is considered to become a problem in clinical use of favipiravir.</p>
4) pharmacodynamic interactions	No studies corresponding to pharmacodynamic drug interaction were conducted.
<b>3. Pharmacokinetics:</b>	
1) analytical procedures and reports on their validation	<p>A part of evaluation of PK was performed using the results of toxicokinetic studies (GLP studies). Favipiravir in plasma was quantified by a validated method using high performance liquid chromatography. In the distribution, metabolism, and excretion studies, <sup>14</sup>C-favipiravir was also used, and the radioactivity was measured by a liquid scintillation counter and autoradioluminography. As the mouse strains, BALB/c, which was used in the pharmacology and toxicology studies, and ICR, which was used in the safety pharmacology and toxicology studies, were selected. The strain of rats was SD, which was used in the pharmacology and toxicology studies, but Long-Evans, a colored rat strain, was also used for evaluation of tissue distribution. Similarly to the safety pharmacology and toxicology studies, beagle dogs and cynomolgus monkeys were used as the dog and monkey species, respectively. Pharmacokinetic parameters were calculated by model-independent analysis.</p>
2) absorption	<p>Favipiravir showed good oral absorption, with a bioavailability of 97.6% following oral administration in mice and a urinary excretion rate of 83.06% and 91.14%, respectively, in rats and monkeys following oral administration of <sup>14</sup>C-favipiravir. In the studies of plasma and urinary metabolite profiles following oral administration of <sup>14</sup>C-favipiravir in rats and monkeys, the major metabolite of favipiravir was identified as M1, with smaller amounts of other metabolites, including M2, a glucuronide conjugate of favipiravir, and M3, a ribosylated form. In rats and monkeys, 0.5 hour after oral administration of <sup>14</sup>C-favipiravir, mainly favipiravir was detected in the plasma (composition ratio: 92.85% and 53.16%, respectively), and mainly M1 was detected in the urine (composition ratio: 43.03% to 95.35%). These results demonstrate that favipiravir is metabolized to M1 and excreted in the urine following oral administration.</p> <p>Following oral administration in humans, most favipiravir was absorbed and 77.3% to 94.8% of the dose was excreted as M1 in urine (JP101 Study). As a human plasma and urine metabolite other than M1, M2, which was identified in rats and monkeys, was detected; there were no human-specific metabolites.</p>

Favipiravir was not metabolized in human liver microsomes, but was metabolized to M1 in human liver cytosol; the metabolism to M1 was inhibited by an AO inhibitor. The metabolic activity to M1 was significantly correlated with AO activity, indicating that favipiravir is metabolized to M1 mainly by AO. Furthermore, favipiravir inhibited AO activity in a concentration- and time-dependent manner, showing MBI, which irreversibly inhibits AO.

PK of favipiravir in humans reflected PK in other animal species.

#### **Sex Difference and Linearity of Pharmacokinetics of Favipiravir and Effect of Repeated Administration**

Following oral administration of favipiravir, there were no clear sex differences in the plasma concentrations in rats, dogs, and monkeys. In mice, favipiravir AUC<sub>0-24</sub> in females was 1.5- to 2.0-fold higher than that in males, and females showed lower production of M1 than males, with an AUC ratio of M1 versus favipiravir (AUC<sub>M1</sub>/AUC<sub>T-705</sub>) of 30% to 56% of that in males, indicating a sex difference. In the AO activity, there is no clear sex difference in rats,<sup>1,2</sup> and dogs have little AO activity,<sup>3</sup> whereas in mice, a higher AO activity in males than in females has been reported.<sup>2,4</sup> Therefore, the sex difference in the plasma PK of favipiravir is considered to be attributable to the difference in the AO activity and specific to mice.

In humans, the lack of clear sex differences in the AO activity has been documented,<sup>1,2</sup> and also in the clinical studies of favipiravir, there were no sex differences in the plasma concentration-time profiles in clinical studies of favipiravir (JP104 Study, JP107 Study, JP115 Study, US102 Study, US103 Study).

Following oral administration of favipiravir, linear kinetics were observed in plasma concentrations in mice (3 to 30 mg/kg) and rats (13 to 200 mg/kg/day). In dogs and monkeys, AUC<sub>0-24</sub> of favipiravir increased over the increase in doses at 100 mg/kg/day and above, indicating nonlinear kinetics. There were no effects of repeated oral administration on plasma concentrations in mice (32 mg/kg/day, 5 days), rats (13 to 200 mg/kg/day, 28 days), and dogs (10 to 100 mg/kg/day, 28 days). On the other hand, AUC<sub>0-24</sub> of favipiravir in monkeys following repeated administration (100 to 300 mg/kg/day, 14 days) increased 4.4- to 6.1-fold compared to that on Day 1, indicating a change in PK following repeated administration. Such nonlinear PK of favipiravir and the change following repeated administration were both accompanied by decreased AUC<sub>M1</sub>/AUC<sub>T-705</sub> and attributable to decreased metabolic clearance of favipiravir.

Following single oral administration of favipiravir to humans, the AUC of favipiravir was linear at 30 to 400 mg but nonlinear at 800 to 1600 mg, with increased AUC over the increase in doses (JP101 Study). The calculated AUC<sub>M1</sub>/AUC<sub>T-705</sub> was 51.8% to 64.3% at 30 to 400 mg but decreased with the increase in doses to 39.2% and 17.4%, respectively, at 800 and 1600 mg (JP101 Study). Similarly to dogs and monkeys, the changes were attributable to decreased metabolic clearance of favipiravir. PK of favipiravir changed following repeated administration in humans: following repeated oral administration of favipiravir 400 mg to humans 3 times daily for 7 days,

	<p>AUC<sub>τ</sub> increased approximately 5-fold compared to AUC following the first dose, AUC<sub>M1</sub>/AUC<sub>T-705</sub> decreased to approximately 20% of that following the first dose (JP103 Study). Favipiravir is metabolized to M1 mainly by AO and excreted in urine. In addition, favipiravir inhibited AO activity in a concentration- and time-dependent manner, showing MBI, which irreversibly inhibits AO. Therefore, the nonlinear kinetics at high doses (≥ 800 mg) and changes in PK following repeated administration are attributable to decreased metabolic clearance due to MBI of AO by favipiravir. On the other hand, following administration at the intended dosage, that is, 1200 mg as the initial dose and 400 mg as the second dose on Day 1, followed by 400 mg twice daily from Days 2 through 5, plasma favipiravir concentrations did not increase significantly, and almost constant daily AUC (546 to 637 μg·hr/mL) could be achieved during the treatment period (JP111 Study).</p>
3) distribution	<p><b>Distribution of Favipiravir in the Lung</b></p> <p>Favipiravir is considered to be metabolized to favipiravir RTP, an active form, within cells in tissues and exert its antiviral activity. Following oral administration of <sup>14</sup>C-favipiravir, the radioactivity in the lung of rats and monkeys rapidly reached the maximum concentration, followed by elimination in parallel to the plasma radioactivity. The ratio of the maximum radioactivity concentration in the lung versus plasma radioactivity concentration in rats and monkeys was 0.50 and 0.51, respectively. Following oral administration of favipiravir 20 mg/kg, the favipiravir RTP concentrations in the lung of mice reached the maximum concentration of 0.683 μg/g (1.29 μmol/kg) 4 hours after dosing, and production of favipiravir RTP in the lung, the presumed influenza virus infection site, was confirmed. The t<sub>1/2</sub> of favipiravir RTP in the lung was 4.21 hours, indicating slower elimination than favipiravir in plasma (t<sub>1/2</sub>: 2.05 hours). When the dosing interval is 12 hours, the accumulation rate estimated assuming one-compartment model was 1.16, and thus, accumulation of favipiravir RTP was unlikely. The above results show that favipiravir, which is rapidly distributed in the lung following administration, is metabolized to favipiravir RTP and remains in the lung longer than favipiravir in plasma; the results also show that there is no accumulation of favipiravir.</p> <p>Because production of favipiravir RTP was confirmed in human PBMC <i>in vitro</i>, favipiravir RTP is inferred to be produced also in human body and exert anti-influenza virus activity.</p> <p>In mice used in the pharmacodynamic studies, <i>in vitro</i> serum protein binding of favipiravir was low (approximately 10%), whereas serum protein binding in humans was approximately 54%, indicating a species difference.</p> <p>The above results suggest that, when extrapolating the efficacy of favipiravir observed in model animals to humans, it is necessary to consider unbound favipiravir concentrations in blood, distribution in respiratory tissues including the lung, and metabolism to favipiravir RTP. Therefore, using a model incorporating serum protein binding, distribution in the lung, and metabolism to favipiravir RTP, the favipiravir RTP concentration in the lung in humans at the intended dosage was estimated. According to the estimation,</p>

	<p><math>C_{min}</math> up to 48 hours after the first dose on Day 1 generally remained 0.3 <math>\mu\text{mol/kg}</math> or above, and <math>T &gt; 0.4 \mu\text{mol/kg}</math> was also 50% or above (JP111 Study), satisfying the target values obtained from the PK/PD analysis based on favipiravir RTP in the mouse lung. Therefore, adequate efficacy is expected at the intended dosage.</p>
4) metabolism	<p><b>Pharmacokinetics in Hepatic and Renal Impairment</b></p> <p>Following oral administration to rats and monkeys, most favipiravir was metabolized to M1 and excreted in urine.</p>
5) excretion	<p>Consistently, in humans, renal excretion appears to contribute minimally to the elimination of favipiravir from the body, and most elimination from the body is considered to be explained by metabolism to M1 in the liver and subsequent renal excretion of M1. Therefore, in the case of hepatic impairment, AO activity in the liver would also decrease, resulting in a possible increase in plasma favipiravir concentration. On the other hand, in the case of renal impairment, plasma favipiravir concentration would be hardly affected, but plasma M1 concentration would increase due to the delay of M1 excretion from the kidney.</p>
6) pharmacokinetic interactions (pre-clinical)	<p>Favipiravir showed an inhibitory effect on CYP2C8 <i>in vitro</i>. Because the <math>IC_{50}</math> value of 477 <math>\mu\text{mol/L}</math> (74.9 <math>\mu\text{g/mL}</math>) was 1.5-fold of the plasma concentration at the intended dosage (<math>C_{max}</math> following the first dose at 1200 mg: 51.5 <math>\mu\text{g/mL}</math>, JP111 Study), plasma concentrations of drugs that are mainly metabolized by CYP2C8 may be increased when used concomitantly with favipiravir. According to the FDA's guidance on drug interaction (draft),<sup>5</sup> repaglinide, rosiglitazone, and paclitaxel are listed as substrate drugs of CYP2C8. Of these, repaglinide and rosiglitazone are not approved in Japan. Paclitaxel has a narrow safety margin, and the safety of concomitant use with favipiravir has not been established. Therefore, concomitant use of paclitaxel should be avoided. Favipiravir exhibits only weak inhibitory effects on CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4, and the inhibitory effect of M1 on all isozymes was weak. On the other hand, favipiravir did not induce human CYPs <i>in vitro</i>, and occurrence of a pharmacokinetic drug interaction due to CYP induction is unlikely.</p> <p>Because favipiravir shows MBI of AO, which is a major metabolizing enzyme, its use with drugs that are mainly metabolized by AO is expected to increase plasma concentrations of the drugs used concomitantly. Therefore, drugs that are eliminated from the body through AO metabolism and have a narrow safety margin should not be used concomitantly.</p> <p>Possible effects of favipiravir on the metabolism of theophylline, acetaminophen, and oseltamivir phosphate, which may be used with favipiravir in clinical setting, were evaluated. Theophylline is primarily metabolized by CYP1A2,<sup>6</sup> but favipiravir hardly inhibits CYP1A2 and, therefore, is unlikely to affect the metabolism of theophylline. However, allopurinol, an XO inhibitor, has been reported to increase the plasma concentration of theophylline.<sup>7</sup> Because XO has been found to be involved in a part of favipiravir metabolism, the effect on XO was evaluated <i>in vitro</i> using 1-methylxanthine, the metabolite of theophylline, as an indicator.</p>

	<p>Favipiravir did not inhibit metabolism of 1-methylxanthine by XO, and thus it is unlikely that coadministration of favipiravir with theophylline increases the plasma concentration of theophylline. It should be noted that, in a clinical pharmacology study of favipiravir in concomitant use with theophylline, the plasma concentration of theophylline was not affected by favipiravir, but the AUC<sub>0-12</sub> of favipiravir increased 1.2- to 1.3-fold by concomitant administration with theophylline (JP108 Study). A possible cause of the increase is competitive inhibition of XO-mediated favipiravir metabolism by 1-methylxanthine, the metabolite of theophylline.</p> <p>Acetaminophen is eliminated from the body mainly by glucuronidation and sulfation metabolism.<sup>8,9,10</sup> Favipiravir inhibited acetaminophen sulfation metabolism <i>in vitro</i> with an IC<sub>50</sub> value of 150 μmol/L (23.6 μg/mL), which was 0.46-fold of the plasma concentration at the intended dosage (C<sub>max</sub> following the first dose at 1200 mg: 51.5 μg/mL, JP111 Study). Because 30% to 44% of acetaminophen is metabolized by sulfation,<sup>8,9,10</sup> concomitant use with favipiravir could increase the plasma concentration (AUC) of acetaminophen up to 1.79-fold. Following oral administration of acetaminophen 400 mg to humans, the maximum plasma concentration is 9.1 μg/mL; on the other hand, its toxic symptoms (hepatic impairment) develop when the plasma concentration 4 hours after administration is 300 μg/mL or more, and the risk of developing toxic symptoms is considered to be low when the concentration 4 hours postdose is 120 μg/mL or less.<sup>11</sup> Therefore, even if the AUC of acetaminophen was increased approximately 2-fold following concomitant use with favipiravir, the risk of developing hepatic impairment would be very low.</p> <p>Oseltamivir is de-esterified by carboxyesterase to the active form, oseltamivir carboxylate.<sup>12</sup> The <i>in vitro</i> inhibitory effect of favipiravir on de-esterification of oseltamivir is weak, and in the clinical pharmacology study of favipiravir in combination with oseltamivir phosphate, plasma concentrations of neither drug were affected by concomitant administration (JP109 Study).</p> <p>Neither favipiravir nor M1 was the substrate of human P-glycoprotein (P-gp) <i>in vitro</i>, and they showed only weak inhibition of P-gp. Therefore, pharmacokinetic drug interactions with drugs that serve as substrates for P-gp is unlikely.</p>
7) other pharmacokinetic studies	<p><b>Fetal Transfer of Favipiravir and Excretion in Milk</b></p> <p>Following oral administration of <sup>14</sup>C-favipiravir to rats, the radioactivity passed through the placenta and was transferred to fetuses, and the radioactivity concentrations in fetuses and fetal tissues were 0.37- to 1.72-fold of the maternal plasma concentrations. These results suggest possible fetal transfer of favipiravir also in pregnant women who received favipiravir.</p> <p>Following oral administration of <sup>14</sup>C-favipiravir, the C<sub>max</sub> and AUC of radioactivity in rat milk were 1.53- and 2.66-fold of the C<sub>max</sub> and AUC in the plasma, respectively, indicating excretion in milk. These results suggest possible transfer of favipiravir to infants through milk also in humans.</p> <p><b>Mechanism of Increased Blood Uric Acid in Humans</b></p>

	<p>In a clinical study, blood uric acid increased was observed as an adverse event (JP111 Study). In humans, renal clearance (<math>CL_r</math>) of favipiravir is <math>\leq 0.02</math> L/hr (JP101 Study), which makes renal clearance of unbound favipiravir (<math>CL_r/f_u</math>) <math>\leq 0.04</math> L/hr (mean serum protein binding: 53.8%). Because the clearance ratio to glomerular filtration rate (GFR, 125 mL/min,<sup>13</sup> 7.5 L/hr) is less than 1 (<math>\leq 0.005</math>), contribution of tubular reabsorption to renal excretion of favipiravir was suggested. Renal clearance of M1 is 14.57 to 19.65 L/hr (JP101 Study), which makes <math>CL_r/f_u</math> 21.8 to 29.4 L/hr (mean serum protein binding: 33.1%). Because the clearance ratio to GFR is more than 1 (2.9 to 3.9), contribution of tubular secretion to renal excretion of M1 was suggested. Tubular reabsorption and tubular secretion are known to contribute to renal excretion of uric acid,<sup>14</sup> and human urate transporter (hURAT) 1, which is present on the luminal side of tubules, is involved in tubular reabsorption of uric acid.<sup>14</sup> In addition, because uric acid is a substrate of human organic anion transporter (hOAT) 1 and hOAT3, which are present on the basal side of tubules,<sup>14</sup> hOAT1 and hOAT3 are likely to be involved in tubular secretion of uric acid. Favipiravir (126 <math>\mu\text{g/mL}</math> [800 <math>\mu\text{mol/L}</math>]) and M1 (51.9 <math>\mu\text{g/mL}</math> [300 <math>\mu\text{mol/L}</math>]) inhibited hOAT1, hOAT3, and hURAT1. Additionally, M1 accelerated hURAT1-mediated exchange transport of uric acid. Pyrazinamide, an antimycobacterial agent, is known to increase serum uric acid levels by promoting uric acid reabsorption, because the metabolite, pyrazinoic acid, serves as an exchange substrate of hURAT1 and increases exchange transport of uric acid.<sup>14</sup> Because M1, similarly to pyrazinoic acid, promoted exchange transport of uric acid by hURAT1 and because favipiravir and M1 inhibited hOAT1 and hOAT3, increased blood uric acid observed in the clinical study was considered to be attributed to the effect of favipiravir and M1 on transporters involved in renal excretion of uric acid.</p>
<p><b>4. Toxicology:</b></p>	<p>Before the start of phase I clinical studies, the following studies were conducted: single dose toxicity studies (oral and intravenous dose studies in mice and an oral dose study in rats), repeated dose toxicity studies (1-month oral dose studies in rats and dogs), genotoxicity studies (bacterial reverse mutation tests, a chromosomal aberration test using mammalian cultured cells, a micronucleus test in rats, a mouse lymphoma TK assay, and an unscheduled DNA synthesis study using rat hepatocytes), and reproductive and developmental toxicity studies (a study for effects on fertility and early embryonic development in rats and a study for effects on embryo-fetal development in rats). In addition, a single intravenous dose toxicity study in rats, a single oral dose toxicity study in dogs, a phototoxicity study in guinea pigs, and toxicity studies in juvenile animals (1-month oral dose studies in rats and dogs) were conducted (all studies were non-GLP). Furthermore, because the impurities T-705B1 and T-705B2 contained in the batch of drug substance used in phase I clinical studies (single dose studies) were below the detection limit or the quantitation limit (0.05%) in the batch of drug substance used in the toxicity studies conducted before the start of phase I clinical studies, additional toxicity studies (a single oral dose study in rats, a bacterial reverse mutation test, and a micronucleus test in rats; all studies were non-GLP) were conducted using the batch of drug substance for phase I clinical studies to confirm the safety of both impurities.</p>

	<p>After the start of phase I clinical studies, the following studies were conducted: a 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys, studies to elucidate the mechanism of chromosomal aberrations observed in cultured mammary cells (effects of preculture duration and addition of nucleic acid precursors, and effects on the amount of intracellular nucleotides [non-GLP]), reproductive and developmental toxicity studies (embryo-fetal development studies in mice, rabbits, and monkeys [the monkey study was non-GLP], a combined study of male fertility and embryo-fetal development in rats, and a study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function, in rats), an immunotoxicity study, a phototoxicity study in mice, and a 1-month repeated oral dose toxicity study in juvenile dogs under GLP. In addition, because the production of M1 in humans was larger than that expected from the results of nonclinical studies conducted before the start of clinical studies, genotoxicity studies of M1 (a bacterial reverse mutation test and a chromosomal aberration test using mammalian cultured cells) and reproductive and developmental toxicity studies of M1 (a study of early embryonic development to implantation in rats and a study for effects on embryo-fetal development in rats) were conducted. Furthermore, because an effect on the testis was suggested in the reproductive and developmental toxicity studies, testicular toxicity studies were conducted.</p> <p>The toxicity of favipiravir was assessed referring the results of these studies and preliminarily conducted toxicity studies (non-GLP) and published literatures.</p> <p>Among the studies conducted, pivotal studies were conducted in compliance with “Ministerial Ordinance on Good Laboratory Practice for Nonclinical Safety Studies of Drugs” (Ordinance No. 21, March 26, 1997, Ministry of Health and Welfare, Partial revision: Ordinance No. 114, June 13, 2008, Ministry of Health, Labour and Welfare) and in accordance with various guidelines, including the guidelines for toxicity studies of drugs.</p>																																										
1) single administration toxicity	<table border="1" data-bbox="517 1384 1453 1733"> <thead> <tr> <th>Type of Study</th> <th>Species/Strain</th> <th>Method of Administration</th> <th>Duration of Dosing</th> <th>Dose (mg/kg/day<sup>a</sup>)</th> <th>GLP Compliance</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Single-dose toxicity</td> <td>ICR Mice</td> <td>Gavage</td> <td>—</td> <td>0, 500, 1000, 2000</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ICR Mice</td> <td>Intravenous</td> <td>—</td> <td>0, 500, 1000, 2000</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>SD Rats</td> <td>Gavage</td> <td>—</td> <td>0, 500, 1000, 2000</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>SD Rats</td> <td>Intravenous</td> <td>—</td> <td>0, 500, 1000, 2000</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Beagle Dogs</td> <td>Capsule</td> <td>—</td> <td>1000</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>In the single oral dose and single intravenous dose toxicity studies in mice and rats, no animals died at 2000 mg/kg, and the approximate lethal dose was higher than 2000 mg/kg. In the single oral dose toxicity study in dogs, no animals died at 1000 mg/kg, and the approximate lethal dose was higher than 1000 mg/kg.</p>	Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day <sup>a</sup> )	GLP Compliance	Single-dose toxicity	ICR Mice	Gavage	—	0, 500, 1000, 2000	Yes		ICR Mice	Intravenous	—	0, 500, 1000, 2000	Yes		SD Rats	Gavage	—	0, 500, 1000, 2000	Yes		SD Rats	Intravenous	—	0, 500, 1000, 2000	No		Beagle Dogs	Capsule	—	1000	No						
Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day <sup>a</sup> )	GLP Compliance																																						
Single-dose toxicity	ICR Mice	Gavage	—	0, 500, 1000, 2000	Yes																																						
	ICR Mice	Intravenous	—	0, 500, 1000, 2000	Yes																																						
	SD Rats	Gavage	—	0, 500, 1000, 2000	Yes																																						
	SD Rats	Intravenous	—	0, 500, 1000, 2000	No																																						
	Beagle Dogs	Capsule	—	1000	No																																						

2) multiple administrations toxicity	Repeat-dose toxicity	SD Rats	Gavage	1 month	0, 13, <u>32</u> , 80, 200	Yes
		Beagle Dogs	Capsule	2 weeks	0, 35, 150	No
		Beagle Dogs	Capsule	1 month	0, <u>10</u> , 30, 100, 100[300] <sup>b</sup>	Yes
		Cynomolgus Monkeys	Gavage	2 weeks	0, 50, 100, 300, 1000	Yes
		Cynomolgus Monkeys	Gavage	2 weeks	0, <u>100</u> , 200, 300	Yes
		ICR Mice	Gavage	2 weeks	0, 300, 1000	No

In the dose range-finding study for the 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys, no toxic symptoms, including death, were observed on the first day of administration at 1000 mg/kg/day.

From the findings observed in the 1-month repeated oral dose toxicity study in rats, the 1-month repeated oral dose toxicity study in dogs, and the 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys, the target organs of favipiravir were considered to be the hematopoietic tissue, liver, and testis. The toxicity in these tissues observed in the repeated dose toxicity studies is summarized below, and extrapolatability to humans is discussed.

**Hematopoietic tissue:**

In the 1-month repeated oral dose toxicity study in rats, decreases in Hb and Ht ( $\geq 80$  mg/kg/day), and decreases in RBC and reticulocytes and decreased hematopoiesis in the bone marrow (200 mg/kg/day; lethal dose) were observed. In the 1-month repeated oral dose toxicity study in dogs, decreases in reticulocytes ( $\geq 30$  mg/kg/day), and decreases in RBC, Hb and Ht (300 mg/kg/day for 1 week, followed by dose reduction to 100 mg/kg/day; lethal dose) were observed. In the 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys, decreases in RBC, Hb, and Ht (300 mg/kg/day) were observed. These changes were resolved or resolving during the treatment or rest period, indicating reversibility.

When the AUC<sub>0-24</sub> at the no observed adverse effect level (NOAEL) for the hematopoietic tissue in rats, dogs, and monkeys (32, 10, and 200 mg/kg/day, respectively) was compared to the daily AUC at the intended dosage in humans (633  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ; JP111 Study), the AUC values in rats and dogs were smaller than the AUC in humans, but in monkeys, the AUC value was 4.6- to 4.7-fold of the AUC in humans. In addition, the changes in the hematological values at the lowest observed adverse effect level (LOAEL) for the hematopoietic tissue in rats and dogs (80 and 30 mg/kg/day, respectively) were not accompanied by histopathological changes, and the AUC<sub>0-24</sub> at the LOAEL was comparable to human AUC in dogs and 1.9- to 2.8-fold of human AUC in rats.

In the 6-week dose testicular toxicity study in monkeys, which is described below, there were no changes in hematological values at 150 mg/kg/day (AUC<sub>0-24</sub>: 1970  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ). In addition, the IC<sub>50</sub> value for the effect of favipiravir on proliferation of human bone marrow hematopoietic progenitor cells was 10-fold (BFU-E) or 3.3-fold (CFU-GM) of the human C<sub>max</sub> at the intended dosage (51.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; JP111 Study). Considering together these study results, the relationship between the results of the above-mentioned



repeated dose toxicity studies and human exposure, and the fact that the 5-day duration of clinical use is shorter than the treatment period in repeated dose toxicity studies, occurrence of hematopoietic tissue-related serious adverse events is unlikely in clinical use.

**Liver:**

In the 1-month repeated oral dose toxicity study in rats, an increase in ALP ( $\geq 80$  mg/kg/day), and increases in ALT and total bilirubin (200 mg/kg/day) were observed. In the 1-month repeated oral dose toxicity study in dogs, increases in AST and ALT ( $\geq 100$  mg/kg/day) were observed. In the 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys, increases in AST and ALT, an increase in liver weight, and vacuolar degeneration of hepatocytes (300 mg/kg/day) were observed. These changes were resolved or resolving during the treatment or rest period, indicating reversibility.

When the AUC<sub>0-24</sub> at the NOAEL for the liver in rats, dogs, and monkeys (32, 30, and 200 mg/kg/day, respectively) was compared to the human AUC of 633  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  (JP111 Study), the AUC value in rats was smaller than the AUC in humans, but the AUC value in dogs was comparable to the AUC in humans, and in monkeys, the AUC value was 4.6- to 4.7-fold of the AUC in humans. In addition, the increases in liver enzymes at the LOAEL for the liver in rats and dogs (80 and 100 mg/kg/day, respectively) were mild and transient and not accompanied by histopathological changes, and the AUC<sub>0-24</sub> at the LOAEL in rats and dogs was 1.9- to 2.8-fold and 4.0- to 4.5-fold, respectively, of human AUC.

Considering together the fact that no abnormalities were observed in liver enzymes or total bilirubin at 150 mg/kg/day in the 6-week dose testicular toxicity study in monkeys, the relationship between the results of the above-mentioned repeated dose toxicity studies and human exposure, and the fact that the 5-day duration of clinical use is shorter than the treatment period in repeated dose toxicity studies, occurrence of liver-related serious adverse events is unlikely in clinical use.

**Testis:**

In the 1-month repeated oral dose toxicity study in dogs, degeneration of germinal epithelial cells and hypospermatogenesis (300 mg/kg/day for 1 week, followed by dose reduction to 100 mg/kg/day; lethal dose) were observed. These changes were resolving during the recovery period. When the AUC<sub>0-24</sub> at the NOAEL for the testis in dogs (100 mg/kg/day) was compared to the human AUC of 633  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  (JP111 Study), the AUC value in dogs was 4.5-fold of the AUC in humans.

In addition to the above changes, pale yellow discoloration was observed in the hair (white hair), claws, and/or foot pads in rats at  $\geq 80$  mg/kg/day and in dogs at  $\geq 100$  mg/kg/day in the 1-month repeated oral dose toxicity studies in rats and dogs. Discoloration was also observed in other toxicity studies; however, neither macroscopic abnormalities, such as exfoliation and abnormal growth, in these discolored tissues nor histological abnormalities in the skin (including the discolored hair), claws, or foot pads were observed. In addition, discoloration disappeared during the recovery period, indicating reversibility. Therefore, the change was considered to be of little

	<p>toxicological significance. On the other hand, such tissue discoloration was not observed at 300 mg/kg/day (AUC<sub>0-24</sub>: 8450 to 9980 µg·hr/mL) in the 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys or at 150 mg/kg/day in the 6-week dose testicular study in monkeys. Therefore, tissue discoloration in humans at the intended dosage is unlikely.</p> <p>In the 1-month repeated oral dose toxicity study in rats, broken incisors were observed at 200 mg/kg/day (AUC<sub>0-24</sub>: 3430 to 4200 µg·hr/mL) on Day 15 and thereafter. However, the broken incisors grew again despite continuation of treatment, and some were resolved during the treatment period. Histopathological changes of the incisors (dentin degeneration, cyst formation in the pulp/odontoblast layer, and inflammatory cell infiltration and necrotic tissues in the pulp) observed at the end of the treatment period were also confirmed to be resolved after the recovery period. On the other hand, in the 1-month repeated oral dose toxicity study in dogs and 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys, no abnormalities in the incisors (including abnormalities in the histopathological examinations) were observed at 100 and 300 mg/kg/day, respectively. Furthermore, there were no macroscopic abnormalities in the incisors at 150 mg/kg/day in the 6-week dose testicular study in monkeys. The incisors of rats continue to grow throughout life by division/proliferation of tooth germ cells in the root apex and thus are called “continuously growing tooth” (rootless tooth) and different from the incisors of dogs and monkeys (rooted tooth). The fact that the effect on the incisors was observed only in rats may be associated with such biological difference in incisors. Human incisors are rooted teeth and same as those in dogs and monkeys. Therefore, occurrence of abnormalities of teeth (incisors) in humans is unlikely.</p>
3) genotoxicity: in vitro	<p>In <i>in vitro</i> studies, the bacterial reverse mutation test was negative, but the chromosomal aberration test using mammalian cultured cells and the mouse lymphoma TK assay were positive. In the study conducted to investigate the mechanism of clastogenicity, no chromosomal aberrations were induced when the culture period before favipiravir treatment was shortened from 3 days to 2 days and the cell density at the time of treatment was decreased, and when nucleic acid precursors (hypoxanthine, adenosine, guanosine, or thymidine) were added at the time of treatment with favipiravir. In addition, an imbalance of the intracellular nucleotide pool (decreases in dATP and dTTP, a decreasing tendency in dGTP, and an increase in dCTP) was observed. Development of <i>in vitro</i> genotoxicity attributable to an imbalance of the intracellular nucleotide pool has been observed with existing nucleoside analogue antiviral drugs, and the chromosome aberration induced by favipiravir is also inferred to be due to an imbalance of the intracellular nucleotide pool, rather than direct DNA damage.</p>
in vivo (including additional estimation on toxicokinetics)	<p>In <i>in vivo</i> studies, serious toxicity (death and decreased locomotor activity) was observed in the micronucleus test in rats. At 2000 mg/kg, the frequency of micronucleated immature erythrocytes slightly increased. Under the same condition (2000 mg/kg for 2 days), abnormalities including a persistent decrease in body temperature, and abnormalities suggesting hypoxia, such as irregular respiration and lateral position, were observed. Considering together that an increased frequency of micronuclei associated with</p>

	<p>decreased body temperature and/or hypoxia has been reported,<sup>15,16</sup> the micronucleus test in rats was negative at 1000 mg/kg (<math>C_{max}</math>: 961 <math>\mu\text{g/mL}</math>, <math>AUC_{0-24}</math>: 16435 <math>\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}</math>), no induction of micronuclei was observed in mice following 2-week oral administration at the same dose, and the unscheduled DNA synthesis study using rat hepatocytes was negative, the positive results at 2000 mg/kg in the micronucleus test in rats are unlikely to be due to the direct effect of favipiravir <i>in vivo</i>.</p> <p>From the study results above, favipiravir is unlikely to show genotoxicity <i>in vivo</i>. Taking also into account that the duration of clinical use of favipiravir is 5 days, that no preneoplastic lesions were observed in any organ or tissue in repeated dose toxicity studies, and that there was no local tissue response attributable to long-term retention of unchanged favipiravir or its metabolite, the carcinogenic risk to humans is considered to be small.</p>
4) carcinogenicity:	No carcinogenicity studies have been conducted.
long-term studies	<p>No carcinogenicity studies have been conducted as part of drug approval package for the following reasons: favipiravir was planned to be used for a short period in clinical setting; no precancerous lesions were noted in the repeat dose toxicity studies; there was no accumulation or persistence of favipiravir in any specific tissue; and there were no local tissue reactions attributable to long-term retention of unchanged favipiravir or the metabolites in the repeat-dose toxicity studies. Of the genotoxicity studies, the chromosomal aberration assay in mammalian cultured cells and mouse lymphoma TK assay showed positive results, but the study for elucidation of the mechanism suggested that the positive results would be attributable to an indirect effect based on the imbalanced intracellular nucleic acid pool. The positive result in the rat micronucleus assay is considered attributable to decreased body temperature and hypoxic condition. Based on these discussions and other genotoxicity data, favipiravir is unlikely to develop genotoxicity in the body. Furthermore, pyrazinamide, which is structurally similar to favipiravir, induced chromosomal aberration presumably by inhibiting synthesis of nucleic acid precursors, but tested negative for carcinogenicity. Based on these results, favipiravir was considered unlikely to have carcinogenic potential (PMDA, Avigan (Favipiravir), 2014).</p>
short-term studies or mid-term studies	--
additional studies	--
5) reproductive toxicity and toxic effect on offspring development:	--
effect on fertility and early embryo development	<p>In the studies of fertility and early embryonic development to implantation in rats, males showed decreases in sperm activity and the percentage of motile sperm and females showed an increase in the preimplantation loss rate at <math>\geq 30</math> mg/kg/day, and the NOAEL for male and female reproductive function was 10 mg/kg/day. The NOAEL for embryonic development was 30 mg/kg/day when administered to males, whereas when administered to</p>

	<p>females, the NOAEL was 3 mg/kg/day, because a decrease in live fetal weight was observed at <math>\geq 10</math> mg/kg/day. On the other hand, when females were administered at 30 mg/kg/day from 14 days prior to mating and throughout the gestation period, no effects were observed, whereas when females were administered at the same dose from gestation days 0 through 7, toxicity to embryonic development was observed. These results suggest that the abnormalities of embryos/fetuses due to favipiravir reflect the effect of administration to maternal animals during the gestation period (early gestation).</p> <p>The studies for effects on embryo-fetal development were conducted in mice, rats, rabbits, and monkeys. In the mouse study, increased external anomalies and decreased number of ossified bones were observed at <math>\geq 300</math> mg/kg/day, the dose at which maternal animals showed decreased food consumption, and the NOAEL for embryo-fetal development was 100 mg/kg/day. In the rat study, increased skeletal variations were observed at <math>\geq 60</math> mg/kg/day, the dose at which maternal animals showed reduced body weight gain, and the NOAEL for embryo-fetal development was 20 mg/kg/day. In the rabbit study, increased skeletal anomalies and skeletal variations were observed at 600 mg/kg/day, the dose at which maternal animals showed death, reduced body weight gain, and decreased food consumption, and the NOAEL for embryo-fetal development was 300 mg/kg/day. In the monkey study, there were no abnormalities at 50 and 100 mg/kg/day, but external anomalies and visceral anomalies were observed at 200 mg/kg/day, the dose at which maternal animals showed no clear effects. As shown above, favipiravir showed teratogenicity.</p> <p>In order to investigate whether the incidences of fetal abnormalities increase by administration of favipiravir to paternal animals before mating, a combined study of male fertility and embryo-fetal development in rats was conducted, and the effects on embryo/fetuses were compared to those observed in the above-mentioned embryo-fetal development study in rats. Administration to paternal animals before mating did not increase embryo/fetal deaths or incidences of morphological abnormalities. Therefore, embryo-fetal development is unlikely to be affected by the sperm of male animals treated with favipiravir.</p>
embryotoxicity	--
pre-natal and post-natal toxicity	<p>In the study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function, in rats, there were no effects on reproductive function of maternal animals even at 100 mg/kg/day, and thus the NOAEL for reproductive function of maternal animals was 100 mg/kg/day. In F<sub>1</sub> offspring, decreased number of live pups, increased number of dead pups, decreased viability index on postnatal Day 4, and reduced body weight gain were observed at 100 mg/kg/day, and the NOAEL for F<sub>1</sub> offspring was 30 mg/kg/day.</p>
drug-exposed offspring (immature animals) studies and/or studies	<p>Favipiravir was orally administered BID to juvenile rats (6 days of age) at a dose of 0, 50, 100, or 300 mg/kg/day for 1 month. At <math>\geq 50</math> mg/kg/day, pale yellow fur and nails, reduction in body weight gain, and decreases in Hct and mean corpuscular volume (MCV); at 100 mg/kg/day, abnormal gait,</p>

evaluating the delayed effect	<p>decreased Hb, decreased creatinine, increased creatine kinase CK, atrophy of skeletal muscle fibre, and multinucleated giant cell formation and vacuolisation of the Sertoli cells in the testis were noted. Of 32 animals in the 300 mg/kg/day, 17 animals died by Day 6 of treatment, and for all the surviving animals discontinued the treatment on the same day. The major findings in the 300 mg/kg/day group included decreased reticulocyte count, increases in AST, ALT, and ALP, pleural fluid, atrophy and vacuolisation of the skeletal muscle fibre, and degeneration and coagulation necrosis of hepatocytes. The NOAEL was &lt;50 mg/kg/day (PMDA, Avigan (Favipiravir), 2014).</p> <p>Favipiravir was orally administered BID to juvenile beagle dogs (8 weeks of age) at a dose of 0, 15, 30, 60, or 100 mg/kg/day for 1 month. At 60 mg/kg/day, death (9/12 animals), decreased appetite, decreased locomotor activity, abnormal position, abnormal respiration, abnormal faeces, abnormal light reflex, pale oral mucosa, auricle, or conjunctiva, vomiting, and low body temperature on Day 18 of treatment and thereafter. At 100 mg/kg/day, 5/12 animals died. In dead animals at 60 and 100 mg/kg/day, haemorrhagic necrosis of hepatocytes, pulmonary infarction, thrombus in the lungs or liver, systemic oedema or vascular dilation, localised haemorrhagic fibrinous pneumonia, degeneration/necrosis or mineralisation of papillary muscle in the heart, degeneration of skeletal muscle fibre, and atrophy or regression of lymphoid tissue were observed. Findings in the surviving animals in the 60 mg/kg/day group at the end of the treatment period include yellow fur; decreases in RBC, Hb, Hct, lymphocyte, eosinophil, platelet, and fibrinogen, increases in WBC, neutrophil, and monocyte, and prolongations of PT and APTT revealed by haematology; increases in AST, ALT, LDH, BUN, total bilirubin, and blood glucose, and decreases in albumin, electrolyte revealed by clinical chemistry; and degeneration of skeletal muscle fibre revealed by the histopathological examination. The NOAEL was 30 mg/kg/day (PMDA, Avigan (Favipiravir), 2014).</p> <p>As a toxicity study in juvenile animals, 1-month repeated oral dose toxicity study in juvenile (8 weeks old) dogs was conducted. The NOAEL was 30 mg/kg/day. At <math>\geq 60</math> mg/kg/day, animals showed premature deaths; decreases in RBC, Hb, Ht, lymphocytes, eosinophils, platelets, and fibrinogen and increases in WBC, neutrophils, and monocytes; prolongation of PT and APTT; increases in blood AST, ALT, LDH, BUN, total bilirubin, and glucose and decreases in TP, albumin, and electrolytes; and skeletal muscle fiber degeneration in the histopathological examination. In the animals that prematurely died, loss of appetite, decreased locomotor activity, abnormal posture, abnormal respiration (hyperpnea or deep respiration), abnormal feces, abnormal lighting reflex, pale oral mucosa, auricles, or conjunctivae, vomiting, or hypothermia had been observed, and histopathological examination revealed hemorrhagic necrosis of hepatocytes, infarction in the lung, thrombi (lung or liver), systemic edema or dilatation of blood vessels, focal fibrinous-hemorrhagic pneumonia, degeneration/necrosis or mineralization in the cardiac papillary muscle, skeletal muscle fiber degeneration, or atrophy or involution of the thymus. In the 1-month repeated oral dose toxicity study in juvenile rats (6 days old), abnormal gait, an increase in blood CK, and skeletal muscle fiber atrophy</p>
-------------------------------	---

	were observed at 100 mg/kg/day; however, abnormal gait disappeared by Day 10 of recovery, and skeletal muscle fiber atrophy was also resolving following the 1-month recovery period. At 100 mg/kg/day, multinuclear giant cell formation and Sertoli cell vacuolation were also observed, and at 300 mg/kg/day, the lethal dose, degeneration and coagulation necrosis of hepatocytes and atrophy and valuation of skeletal muscle fibers were noted.
6) local tolerability	--
7) additional studies of toxicity:	--
antigenicity (formation of antibodies)	--
immunotoxicity	Possible immunotoxicity of favipiravir was evaluated in the study of effects on the T-cell dependent antibody response in rats. Reduced body weight gain was observed, but there was no effect on the T-cell dependent antibody response at 80 mg/kg/day ( $AUC_{0-24}$ : 1190 to 1790 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ). In addition, in the study to evaluate effects on cytokine production using human PBMC, favipiravir had no effect on cytokine production at 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Therefore, there would be little concern about development of immunotoxicity.
mechanism of action studies	--
substance dependence	--
metabolites toxicity	M1, the primary metabolite of favipiravir, was negative in the bacterial reverse mutation test and chromosomal aberration test using mammalian cultured cells, and thus genotoxicity of M1 <i>in vivo</i> would be of little concern. In addition, in the 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys, the species that produce a larger amount of M1 than rats and dogs, the $AUC_{0-24}$ of M1 at the NOAEL of 100 mg/kg/day (173 to 212 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) was larger than the daily AUC of M1 at the intended dosage in humans (63.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ; JP111 Study), and development of adverse events attributable to M1 is unlikely in clinical setting. Furthermore, in the study of fertility and early embryonic development to implantation in rats and the study for effects on embryo-fetal development in rats, M1 administration (at 100 mg/kg/day, $C_{5\text{min}}$ : 196 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , $AUC_{0-24}$ : 113 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) did not affect embryos/fetuses, and there would be no risk of reproductive and development toxicity of M1.
toxicity of related substances	In the single oral dose toxicity study of the batch of drug substance containing T-705B1 and T-705B2 in rats, acute toxicity observed was not greatly different from the toxicity of the batch of drug substance in which the content of T-705B1 and T-705B2 was below the limit of detection and less than 0.05%, respectively. The bacterial reverse mutation test was negative, and the micronucleus test in rats was also negative at 1000 mg/kg, which was similar to the batch of drug substance in which the content of T-705B1 and T-705B2 was below the limit of detection and less than 0.05%, respectively.

other	<p>In the phototoxicity study in mice, favipiravir at 30 mg/kg was negative for phototoxicity. Favipiravir at 100 mg/kg was phototoxic, but the skin reactions observed tended to be resolved. In the phototoxicity study in guinea pigs, a single intravenous dose of favipiravir at 100 mg/kg was phototoxic; however, the effect was weaker than that of quinolone antimicrobial agents, sparfloxacin and ciprofloxacin, at the same dose and similar to that of levofloxacin. Considering the indication for favipiravir, there is little possibility that patients are exposed to strong light for a long time, and phototoxicity is unlikely to become a significant problem in clinical use.</p> <p>Testicular toxicity studies by oral administration were conducted in mice, rats, and monkeys. In the 2-week dose study in mice, abnormalities in the sperm test (a tendency toward decreased sperm activity and an increased incidence of sperm morphology abnormality) were observed at 1000 mg/kg/day (lethal dose), and the NOAEL was 300 mg/kg/day. In the single dose study in rats, no abnormalities were observed at 1000 mg/kg in the histopathological examination of the testis. In the 1-week dose study in rats, there were no abnormalities in the weight or histopathological examination of the testis, epididymis, and prostate even at the highest dose of 100 mg/kg/day, and thus the NOAEL was 100 mg/kg/day. In the 2-week dose study in rats, abnormalities in the sperm test (tendencies toward decreased sperm count, percentage of motile sperm, and sperm activity and a tendency toward increased incidence of sperm morphology abnormality) and spermatid retention in the histopathological examination of the testis at 100 mg/kg/day, and the NOAEL was 60 mg/kg/day. The histopathological changes in the testis observed following 2-week administration at 100 and 200 mg/kg/day were reversible and disappeared by Week 13 of recovery. In the evaluation of testicular toxicity in the combined study of male fertility and embryo-fetal development in rats, in which male rats were administered for 6 weeks, the NOAEL was 20 mg/kg/day. In the 2-week dose study in rabbits, no abnormalities were observed in the sperm test or histopathological examination of the testis even at the lethal dose of 600 mg/kg/day, and the NOAEL was 600 mg/kg/day. In the 6-week dose study in monkeys, no abnormalities were observed in blood testosterone and inhibin B levels or the weight or histopathological examination of the testis, epididymis, and prostate at the highest dose of 150 mg/kg/day, and thus the NOAEL was 150 mg/kg/day. The NOAELs in 2-week dose studies were 300 mg/kg/day (<math>AUC_{0-24}</math>: 1111 <math>\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}</math>) in mice, 60 mg/kg/day (estimated <math>AUC_{0-24}</math>: 789 <math>\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}</math>) in rats, and 600 mg/kg/day (<math>AUC_{0-24}</math>: 4670 <math>\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}</math>) in rabbits, and the NOAEL for testis in the 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys was 300 mg/kg/day (<math>AUC_{0-24}</math>: 9980 <math>\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}</math>), indicating that the NOAEL for the testis and exposure were smallest in rats when favipiravir was administered for 2 weeks.</p>
5. Conclusions on pre-clinical studies	<p>Favipiravir is an anti-virus agent with a novel mechanism of action that is different from existing drugs. After taken up by the cell, favipiravir is converted to favipiravir RTP by addition of ribose phosphate by intracellular enzymes and inhibit RNA polymerase of influenza virus (RNA-dependent RNA polymerase) selectively and potentially. So far, there have been known drugs targeting viral DNA polymerases (DNA-dependent DNA polymerase</p>

or RNA-dependent DNA polymerase [reverse transcriptase]) and drugs targeting viral RNA polymerase as part of the mechanism of action<sup>17,18,19</sup>; however, no drugs selectively inhibit viral RNA polymerase, and thus favipiravir is an agent classified as the drug with a novel mechanism of action.<sup>20</sup>

Reflecting the novel mechanism of action, favipiravir is expected to have clinical efficacy in the points shown below.

#### **Expected Effects of Favipiravir on Novel Coronavirus infection – COVID 19**

Genome sequencing of the 2019-novel coronavirus (nCoV) identified the virus as a single-stranded RNA beta-coronavirus with the RdRp gene similar to those of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) SARS-CoV-2 and Middle East respiratory syndrome coronavirus 2 (MERS-CoV-2). Therefore, favipiravir is considered as one of the potential candidates for COVID-19, although confirmed in vitro and preclinical animal studies are not available yet.

#### **Expected Effects of Favipiravir on not Only Seasonal Influenza but Also Novel Type Influenza**

Novel influenza is defined as a human case of infection with influenza virus derived from gene mutation or recombination of avian or swine influenza virus. The swine influenza virus that occurred in the US in 2009 was also a reassortant virus of avian, swine, and human viral genes.<sup>21</sup>

Favipiravir demonstrated an in vitro broad range of antiviral activity against not only human influenza virus types A, B, and C but also various types including avian and swine types. In future, the effects of favipiravir on influenza caused by new type viruses may be expected.

#### **Expected Effects of Favipiravir during Epidemics due to Existing Agent-Resistant Influenza**

Anti-influenza virus agents that are currently available include an M2 inhibitor (amantadine hydrochloride) and four NA inhibitors (oseltamivir phosphate, zanamivir hydrate, peramivir hydrate, and laninamivir octanoate hydrate).

Amantadine hydrochloride is likely to cause resistance. There is a report that multiple clinical strains of influenza A viruses are resistant to amantadine hydrochloride.<sup>22</sup>

Oseltamivir phosphate, zanamivir hydrate, peramivir hydrate, and laninamivir octanoate hydrate have an anti-influenza virus activity through inhibiting NA activity. Oseltamivir resistant viruses have already been reported in the clinical setting,<sup>23</sup> and peramivir hydrate has been reported to show cross resistance to these NA resistant viruses.<sup>24</sup>

Different from existing anti-influenza virus agents, favipiravir directly inhibits formation of virus particles by inhibiting RNA polymerase that is the essential part in replication of influenza viruses. Therefore, favipiravir showed anti-influenza activity at 0.09 to 0.47 µg/mL against clinical isolates



of influenza viruses resistant to all of adamantane, oseltamivir, and zanamivir, with no cross resistance.

From the results above, favipiravir is expected, as an agent with a novel mechanism of action, to be effective for influenza caused by viruses resistant to existing agents.

#### **Expected Effects of Favipiravir for Highly Pathogenic Avian Influenza**

Human infection with avian influenza A (H5N1) was first identified in Hong Kong in 1997, showed a high mortality rate (approximately 60%), and still occurs sporadically, particularly in Asia.<sup>25</sup>

Reflecting in vitro anti-influenza virus activity, favipiravir showed therapeutic effects in a mouse infection model with seasonal influenza virus, and therapeutic effects at doses of 30 to 60 mg/kg/day in mice infected with highly pathogenic avian influenza virus A (H5N1); therefore, favipiravir is expected to have therapeutic effects for highly pathogenic avian influenza in humans.

#### **Expected Effects of Favipiravir Also in Patients at a High Risk Whose Disease is Likely to be Severe**

According to the report on infection with the novel influenza virus A (H1N1) that occurred in 2009, the symptoms were likely to be severe in the elderly and patients with underlying disease symptoms<sup>26</sup>; therefore, measures for such patients at a high risk are necessary.

Favipiravir showed therapeutic effects at a dose of 30 mg/kg/day in an infection model with seasonal influenza virus using SCID mice as an immune-incompetent animal models; therefore, favipiravir is expected to have therapeutic effects for influenza in immunocompromised patients whose disease is likely to be severe. In addition, favipiravir was effective in a mouse infection model with seasonal influenza virus even when the first dose was delayed to 60 hours or more after infection, and significantly effective in a mouse infection model with avian influenza virus even when the first dose was delayed to 120 hours after infection.

From the results above, favipiravir is expected to be effective for influenza in patients at a high risk whose disease is likely to be severe.

#### **Expected Increase in Effects in Combination with Existing Agents**

In antiviral chemotherapy, concomitant therapy that combines drugs with different action mechanisms or manners is performed to enhance the effects, suppress development of resistance, and reduce the adverse reactions due to the decreased dose.<sup>27</sup> The concomitant therapy of NA inhibitors and adamantane is one of the therapeutic options for highly pathogenic avian influenza, which is likely to be severe.<sup>28</sup>

Favipiravir, in combination with oseltamivir carboxylate, showed a synergistic antiviral activity against seasonal influenza virus in vitro. In vivo studies using mouse infection models with seasonal and avian influenza viruses also demonstrated therapeutic effects of favipiravir in combination with oseltamivir phosphate at a lower dose compared to the treatment with favipiravir alone favipiravir, in combination with oseltamivir phosphate.

Since the mechanism of action of the two agents are different, favipiravir inhibits intracellular viral gene replication, and NA inhibitors suppress the release of the virus from infected cells, possibly resulting in a synergistic therapeutic effect of the combination.

Favipiravir has the effect of combination with oseltamivir; therefore, favipiravir is expected to be especially beneficial in concomitant therapy in patients with severe symptoms.

#### **Resistant Influenza Viruses are Unlikely to Emerge**

In recent years, the emergence of viruses resistant to existing agents has been recognized. The susceptibility of influenza A (H1N1), A (H3N2), and A (H5N1) viruses hardly decreased at the 25th to 30th passages in the presence of favipiravir, suggesting that resistant influenza virus against favipiravir is unlikely to emerge.

In the current situation where viruses resistant to amantadine and oseltamivir are emerging, the low incidence of resistant virus is considered to be a feature of favipiravir. Although information on resistance acquired in clinical use should be further accumulated in the future, favipiravir is considered to be an important agent in the future measures taken for influenza.

#### **Discussion on Clinical Safety Use**

##### ***Effects on Pregnant or Potentially Pregnant Women***

The effects of favipiravir on human embryo-fetal development are unknown. However, in the fertility and early embryonic development studies in rats, administration of favipiravir to maternal animals resulted in early embryolethality, and the estimated AUC of favipiravir at the NOAEL for embryonic development (administration to maternal animals: 3 mg/kg/day) was smaller than the daily AUC at the intended dosage in humans (633  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ; Study JP111). In addition, favipiravir showed teratogenicity in the embryo-fetal development studies in mice, rats, rabbits, and monkeys; therefore, use of favipiravir is considered to be contraindicated in women known or suspected to be pregnant in principle.

##### ***Effects on Lactating Women***

It is not known if favipiravir is excreted in human breast milk. One study in rats showed that favipiravir was excreted in breast milk, and therefore, the possibility of transfer to newborns through breast milk cannot be ruled out, suggesting that lactating should be stopped when favipiravir is used in lactating women.

In the study of favipiravir excreted in rat breast milk using  $^{14}\text{C}$ -favipiravir, the radioactivity concentration reached the maximum 4 hours after a single dose, followed by elimination in parallel to the plasma radioactivity. The  $t_{1/2}$  was approximately 4 hours, suggesting that favipiravir in breast milk is rapidly eliminated.

##### ***Contraception during Administration***

Favipiravir has shown early embryolethality and teratogenicity. On the other hand, distribution of favipiravir to the testis has been observed in rats and monkeys, and therefore, the possibility of transfer of favipiravir to human

testes (semen) cannot be ruled out. Therefore, it is considered necessary for contraception to avoid embryo-fetal exposure to favipiravir via semen when men whose partners may become pregnant take favipiravir. In addition, if a male patient's partner is a pregnant woman, it is considered necessary to use a condom to prevent favipiravir from migrating into the uterus.

For men who are prescribed favipiravir, the period for contraception (duration of condom use) was set to 30 days after the last dose, when favipiravir concentrations in semen are definitely below the limit of quantification, according to the following: (1) In the testicular safety study (US105 Study) where favipiravir was administered to achieve the same exposure as that at the intended dosage, favipiravir concentrations in semen were below the limit of quantification ( $< 0.02 \mu\text{g/mL}$ ) on Day 29 after the last dose, and (2) in the same study, some subjects had detectable levels of M1 in semen on Day 29 after the last dose; however, M1 has no antiviral activity, ability to induce gene mutation, or clastogenicity, suggesting M1 is an inactive substance from the viewpoint of pharmacological action and genotoxicity. Furthermore, based on the results of the study of M1 for fertility and early embryonic development to implantation in rats and embryo-fetal development studies, M1 is considered to have no risk for reproductive or developmental toxicity. For women of childbearing potential who takes favipiravir, the contraception period was set to 7 days after the last dose, when blood favipiravir and M1 concentrations are expected to be surely below the limit of quantification, according to the following: In the PK study in patients who received favipiravir at the intended dosage (JP313 Study), blood favipiravir and M1 concentrations in all subjects, including women, decreased to below or near the limit of quantification ( $< 0.02 \mu\text{g/mL}$ ) by Day 5 after the last dose, and when human plasma favipiravir and M1 concentrations decreased to the lower limit of quantification, were much smaller (1/9800 to 1/200 of human) than the favipiravir  $C_{\text{max}}$  (4.52 and 29.2  $\mu\text{g/mL}$ , estimates from TK results in the 1-month repeated oral dose toxicity study in rats) and the M1  $C_{5\text{min}}$  (196  $\mu\text{g/mL}$ ) at the NOAELs of favipiravir and M1 for early embryonic development and embryo-fetal development in rats (favipiravir: 3 mg/kg/day and 20 mg/kg/day, M1: 100 mg/kg/day each).

#### **Other Precautions**

##### ***Effects on Testis***

Testicular toxicity was noted at  $\geq 100 \text{ mg/kg/day}$  in the 2-week dose testicular toxicity study in rats and at the lethal dose of 1000 mg/kg/day in the 2-week dose testicular toxicity study in mice. However, no testicular toxicity was noted at 600 mg/kg/day in the 2-week dose testicular toxicity study in rabbits and at 300 mg/kg/day in the 2-week repeated oral dose toxicity study in monkeys (lethal dose of the 2-week dosing in rabbits and maximum tolerated dose in monkeys, respectively) In addition, no testicular toxicity was noted at the highest dose of 150 mg/kg/day in the 6-week dose testicular toxicity study in monkeys. These results suggested that there were species difference in susceptibility to testicular toxicity of favipiravir: more toxic in rodents, especially rats, than in non-rodents. Testicular toxicity in rats, toxicity threshold (dose) was considered to be dependent on the treatment period.

Taking into account that the duration of clinical use of favipiravir is 5 days, in comparing the exposure in the 1-week dose testicular toxicity study in rats and the human exposure at the intended dosage, the AUC<sub>0-24</sub> at the NOAEL of 100 mg/kg/day was 2.5-fold of the human AUC. In monkeys, no testicular toxicity was noted in 2-week dosing at 300 mg/kg/day or 6-week dosing at 150 mg/kg/day, higher than the human AUC.

These results show that there is a safety margin for testicular toxicity and that the effects of favipiravir on testes are reversible (results of the 2-week dose testicular toxicity study in rats), suggesting that the testicular toxicity of favipiravir is unlikely to be clinically significant at the intended dosage.

**TABLE 1: RELATIONSHIP BETWEEN TOXICITY THRESHOLD AND TREATMENT PERIOD IN RAT TESTICULAR TOXICITY**

Treatment period	Dose (mg/kg/day)						
	20	30	60	100	200	300	1000
Single dose	NT	NT	NT	NT	NT	NT	–
1 week	NT	–	–	–	NT	NT	NT
2 weeks	NT	–	–	+	+	+	NT
6 weeks	–	NT	+	NT	+	NT	NT
AUC# ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	223*	335*	789*	1602*	3430	5145*	16435
Ratio to human AUC <sub>a</sub>	0.35	0.53	1.2	2.5	5.4	8.1	26


–: Without testicular toxicity      +: With testicular toxicity      NT: Not tested  
 #: AUC<sub>0-24</sub> at 200 mg/kg/day is the value at the day of last dose in the 1-month repeated oral dose toxicity study, that at 1000 mg/kg/day is the value at a single dose, and those at the other doses are the estimated values in the 1-month repeated oral dose toxicity study (\*).  
 a: 633  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  (daily AUC; JP111 Study)

### *Effects on Children*

In the 1-month repeated oral dose toxicity study in 8-week-old juvenile dogs (equivalent to human early childhood [2 to 11 years old]<sup>29</sup>), death was noted at a dose and exposure (60 mg/kg/day, AUC<sub>0-24</sub>: 1240 to 1330  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) lower than the lethal dose in the 1-month repeated oral dose toxicity study in 7- to 8-month-old dogs (equivalent to after human adolescence [12 to 16 or 18 years old]<sup>29</sup>). In addition, in the 1-month repeated oral dose toxicity study in 6-day-old juvenile rats (equivalent to human term newborn infants<sup>29</sup>), abnormal gait, an increase in blood CK, multinuclear giant cell formation and Sertoli cell vacuolation in the testes, and atrophy and valuation of skeletal muscle fibers were noted at 100 mg/kg/day (AUC<sub>0-24</sub>: 971 to 972  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ), and degeneration and coagulation necrosis of hepatocytes and atrophy and valuation of skeletal muscle fibers were noted at 300 mg/kg/day, these findings were not noted in the 1-month repeated oral dose toxicity study in 6-week-old rats (equivalent to human late childhood<sup>29</sup>). Thus, although the cause is not clear, it was suggested that favipiravir may be more toxic in juvenile animals.

	The safety of favipiravir in children is unknown because favipiravir has not been administered to children. Although indication for children is not included in this application, indication for children would be considered carefully.
--	--

**Applicant (Marketing Authorization holder)**

<b>Signature</b>	
<b>Date</b>	25 <sup>th</sup> October 2020
<b>Full name with Position</b>	<b>Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD. Lead – Medico Regulatory Affairs</b>



**References**

- <sup>1</sup> Al-Salmy HS. Individual variation in hepatic aldehyde oxidase activity. IUBMB Life. 2001;51:249-53.
- <sup>2</sup> Klecker RW, Cysyk RL, Collins JM. Zebularine metabolism by aldehyde oxidase in hepatic cytosol from humans, monkeys, dogs, rats, and mice: influence of sex and inhibitors. Bioorg Med Chem. 2006;14:62-6.
- <sup>3</sup> Kitamura S, Sugihara K, Nakatani K, Ohta S, Ohhara T, Ninomiya S, et al. Variation of hepatic methotrexate 7-hydroxylase activity in animals and humans. IUBMB Life. 1999;48:607-11.
- <sup>4</sup> Kurosaki M, Demontis S, Barzago M, Garattini E, Terao M. Molecular cloning of the cDNA coding for mouse aldehyde oxidase: tissue distribution and regulation in vivo by testosterone. Biochem J. 1999;341:71-80.
- <sup>5</sup> Guidance for Industry. Drug Interaction Studies: Study design, data analysis, and implications for dosing and labeling (DRAFT GUIDANCE). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). September 2006. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072101.pdf>)

- 
- <sup>6</sup> Ha HR, Chen J, Freiburghaus AU, Follath F. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39:321-6.
- <sup>7</sup> Manfredi RL, Vesell ES. Inhibition of theophylline metabolism by long-term allopurinol administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;29:224-9.
- <sup>8</sup> Court MH, Duan SX, Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Patten CJ, Miners JO, et al. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: Identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:998-1006.
- <sup>9</sup> Patel M, Tang BK, Kalow W. Variability of acetaminophen metabolism in Caucasians and Orientals. *Pharmacogenetics*. 1992;2:38-45.
- <sup>10</sup> Prescott LF. Paracetamol Overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*. 1983;25:290-314.
- <sup>11</sup> Showa Yakuhin Kako Co., Ltd. Pharmaceutical interview form. CALONAL Tab. 200/ CALONAL Tab. 300. Revised in May 2008 (5th edition). Japanese.
- <sup>12</sup> Shi D, Yang J, Yang D, LeCluyse EL, Black C, You L, et al. Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319:1477-84.
- <sup>13</sup> Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res*. 1993;10:1093-5.
- <sup>14</sup> Kimura H, Enomoto A, Ichida K, Hosoda T. [Transport mechanism of uric acid in the kidney]. *Jpn J Clin Med*. 2003;61 extra issue 1:119-23. Japanese.
- <sup>15</sup> Asanami S, Shimono K. Effects of chemically- and environmentally-induced hypothermia on micronucleus induction in rats. *Mutat Res*. 2000;471:81-6.
- <sup>16</sup> Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T et al. Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests I. increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. *Mutat Res* 2007;627:78-91.
- <sup>17</sup> Baba M. [Special edition 2 Current status and future of antiviral drugs 1. Progress of antiviral drug research]. *Virus*. 2005;55:69-76. Japanese.
- <sup>18</sup> Eizuru Y. [Special edition 2 Current status and future of antiviral drugs 4. New antiherpes drugs]. *Virus*. 2005;55:95-104. Japanese.
- <sup>19</sup> Tsai CH, Lee PY, Stollar V, Li ML. Antiviral therapy targeting viral polymerase. *Curr Pharm Des*. 2006;12:1339-55.
- <sup>20</sup> De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:1015-25.
- <sup>21</sup> Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1N1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med*. 2009;360:2616-25.
- <sup>22</sup> Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA*. 2006;295:891-4
- <sup>23</sup> WHO. Influenza A virus resistance to oseltamivir and other antiviral medicines. (June 4 2009) (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/2008-9nhemisummaryreport/en/index.html>)

---

<sup>24</sup> Memoli MJ, Hrabal RJ, Hassantoufighi A, Eichelberger MC, Taubenberger JK. Rapid selection of oseltamivir- and peramivir-resistant pandemic H1N1 virus during therapy in 2 immunocompromised hosts. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50:1252-5.

<sup>25</sup> WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. Global alert and response (GAR) avian influenza. 2010 Aug 3.

<sup>26</sup> Ministry of Health, Labour and Welfare. [Information regarding measures taken for novel influenza]. Japanese. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/02.html#110>)

<sup>27</sup> White NJ, Webster RG, Govorkova EA, Uyeki TM. What is the optimal therapy for patients with H5N1 influenza? *PLoS Medicine*. 2009;6:e1000091:1-6.

<sup>28</sup> WHO. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus; updated advice 15 August 2007. ([http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf))

<sup>29</sup> Safety evaluation research society (Tanimoto school) editorial committee ed. [Toxicology question box]. No. 5. Tokyo: Scientist Press Co. Ltd.; 2002:73. Japanese.

Додаток 29  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,  
що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення змін до  
реєстраційних матеріалів протягом дії  
реєстраційного посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>АВІГАН (Фавіпіравір) таблетки по 200 мг</b>			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)</b>			
2) Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні (якщо ні, вказати причини)			
2. Фармакологія:	<p>Фавіпіравір - це похідне піразину карбоксаміду з активністю проти РНК-вірусів. Фавіпіравір перетворюється у похідне рибофуранозилтрифосфату специфічними ферментами та вибірково інгібує вірусну РНК-залежну РНК-полімеразу грипу</p> <p>Хімічна назва препарату: 6-фтор-3-гідроксипіразин-2-карбоксамід. Молекулярна формула препарату: <math>C_5H_4FN_3O_2</math>. Молекулярна вага: 157.10.</p> <p>Хімічна структура:</p> <p>Хімічна назва Фавіпіравіру: 6-фтор-3-гідроксипіразин-2-карбоксамід. Молекулярна формула препарату: <math>C_5H_4FN_3O_2</math>. Молекулярна вага: 157.10</p> <p>Хімічна структура:</p> <div data-bbox="496 1621 938 1861" style="text-align: center;"> </div>			
1) первинна фармакодинаміка	Тип дослідження		Система тестування	Режим дозування
	<i>In vitro</i> активність проти вірусу грипу	Активність проти штамів вірусів грипу типу А, В та С	Тип А (H1N1), тип А (H2N2), тип А (H3N2) і вірус грипу типу В	<i>in vitro</i>
		Активність проти різних штамів	Вірус грипу типу А (H1N1) типу А (H3N2)	<i>in vitro</i>



	вірусу грипу		
<b>Терапевтичний ефект в моделях інфекції миші</b>			
	Терапевтичний ефект в інфекційних моделях з вірусом грипу А (H3N2) і А (H5N1)	Миша A/Victoria/3/75 (H3N2) BALB/c	Пероральне введення (4 рази щоденно протягом 5 днів)
		Миша A/Osaka/5/70 (H3N2) BALB/c	Пероральне введення (Двічі на день протягом 5 днів)
		Миша A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) BALB/c	Пероральне введення (Двічі на день протягом 5 днів)
		Миша A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) BALB/c	Пероральне введення (4 рази на день протягом 5 днів)
	Інгібуюча активність щодо росту вірусу в легенях в інфекційній моделі	Миша A/Osaka/5/70 (H3N2) BALB/c	Пероральне введення (Двічі на день протягом 5 днів)
<b>Терапевтичний ефект в експериментальній моделі на заражених мишах</b>			
	Терапевтичний ефект на інфекційній моделі з високовірулентним вірусом пташиного грипу	A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) BALB/c Mouse	Пероральне введення (Двічі на день протягом 5 днів або 7 днів)
	Вплив термінів початку лікування на терапевтичний ефект	Миша A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/NWS/33 (H1N1), B/Sichuan/379/99 BALB/c	Пероральне введення (4 рази на день протягом 5 днів) Початок прийому через 1, 24, 36, 48, 60 та 72 години після зараження
		Миша A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) BALB/c	Пероральне введення (4 рази на день протягом 5 днів) Початок прийому через 1, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 та 120 годин після зараження
	Ефекти розділеного прийому на терапевтичний ефект	Миша A/Osaka/5/70 (H3N2) BALB/c	Пероральне введення (1, 2, 3, 6 разів на день протягом 5 днів)
<b>Комбінований ефект</b>			
	Комбінований ефект <i>In vitro</i>	A/PR/8/34 (H1N1)	<i>in vitro</i>
	<i>In Vivo</i> комбінаційний ефект (модель інфікованої миші)	Миша A/NWS/33 (H1N1) BALB/c	Пероральне введення (Двічі на день протягом 5 днів)
		Миша A/Victoria/3/75 (H3N2) BALB/c	Пероральне введення (Двічі на день протягом 7 днів)
		Миша A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) BALB/c	Пероральне введення (Двічі на день протягом 7 днів)
	Відбір стійких вірусів	A/PR/8/34 (H1N1) (30-й пасаж)	<i>in vitro</i>
<b>Механізм дії</b>			
	Вплив нуклеїнових кислот на противірусну активність	A/PR/8/34 (H1N1)	<i>in vitro</i>
	Ідентифікація внутрішньоклітинних метаболітів	Клітини MDCK Мас-спектрометрія	<i>in vitro</i>
	Вплив на РНК-полімеразу вірусу грипу	РНК-полімераза вірусу грипу A/PR/8/34 (H1N1)	<i>in vitro</i>

	Ефект на людській ДНК та РНК-полімерази	Людська РНК-полімераза II	<i>in vitro</i>
		Людська ДНК-полімераза $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$	<i>in vitro</i>
	Ефект на IMPDH	IMPDH, отриманий з клітин MDCK	<i>in vitro</i>
	Інгібуючий ефект синтезу ДНК та РНК культивованих клітин	Клітини MDCK, Клітини A549, Клітини K-562	<i>in vitro</i>
	Дія інгібіторів росту на культивовані клітини	Клітини MDCK, Клітини A549, Клітини K-562	<i>in vitro</i>
<b>Інша фармакологія</b>			
	Противіриозна активність метаболіту M1	A/PR/8/34 (H1N1)	<i>in vitro</i>
	Оцінка ефективності на моделі інфікування мавпа-циномольгусів підготовленим високопатогенним вірусом пташиного грипу	A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) Мавпа-циномольгус	Пероральний прийом (Один раз на день, під анестезією, протягом 6 днів)

Первинні фармакодинамічні дослідження включали оцінку противірусної активності фавіпіравіру, щодо клінічних ізолятів різних типів вірусу грипу, включаючи штами, стійкі до існуючих противіриозних агентів та високопатогенних вірусів пташиного грипу, *in vitro* та *in vivo* на моделях зараження мишей. Крім того, оцінювали противірусну активність *in vitro* фавіпіравіру в комбінації з озельтамівіром на моделі зараження мишей, а також ефективність фавіпіравіру у тварин з імунодефіцитом та при затримці введення першої дози. Противірусну активність фавіпіравіру проти штамів вірусу грипу, виділених від пацієнтів до та після введення фавіпіравіру, вимірювали в клінічних дослідженнях фази III. Виникнення резистентності вірусу оцінювали шляхом вивчення можливої зміни сприйнятливості вірусу грипу після тривалого призначення фавіпіравіру. З метою з'ясування механізму дії досліджували генерацію фавіпіравіру рибозилтрифосфату (фавіпіравір-РТФ) у клітинах та вплив фавіпіравіру-РТФ на РНК-полімеразу вірусу грипу (РНК-залежну РНК-полімеразу). Крім того, досліджували вплив на ДНК та РНК-полімерази людини (ДНК-залежна РНК-полімераза) та ефекти на синтез ДНК та РНК та проліферацію клітин у культивованих клітинах для оцінки селективності механізму дії.

#### **Противіриозна активність *In Vitro***

Фавіпіравір продемонстрував широкий діапазон противірусної активності проти вірусів грипу типів А, В та С із значеннями  $EC_{50}$  від 0,014 до 0,55 мкг/мл.

Значення  $EC_{50}$  фавіпіравіру проти сезонного вірусу грипу типів А (H1N1), А (H3N2) та В, які включали штами, резистентні до адамантану (амантадин та ремантадин), озельтамівіру та занамівіру, становили 0,03-0,79 мкг/мл, 0,07 - 0,94 мкг/мл та 0,09 - 0,83 мкг/мл відповідно. Значення  $EC_{50}$  фавіпіравіру проти нового вірусу грипу 2009 року типу А (H1N1), типу А (H2N2), вірусу грипу свиней типу А (H1N1), типу А (H1N2), типу А (H4N2) та високопатогенних типів А (H5N1) та А (H7N2) становили 0,06-3,53 мкг/мл. Зазначені вище типи вірусу грипу включали багато штамів, стійких до адамантану,

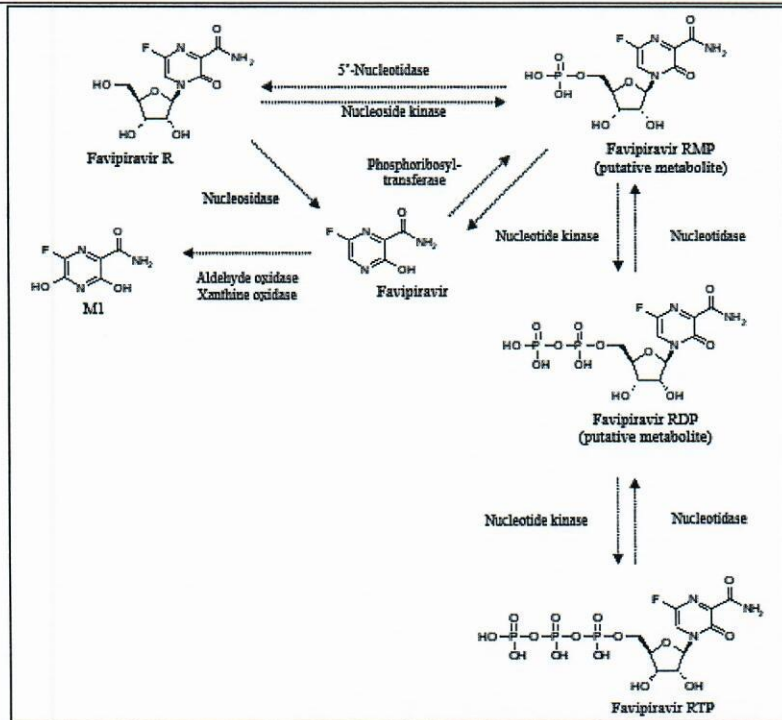
озельтамівіру або занамівіру, а фавіпіравір показав значення  $EC_{50}$  від 0,09 до 0,47 мкг/мл проти 4 штамів, стійких до адамантану, осельтамівіру та занамівіру. При вимірюванні противірусної активності фавіпіравіру проти штамів вірусу грипу, виділених від пацієнтів до та після введення фавіпіравіру в клінічних дослідженнях фази III, діапазон  $EC_{50}$  проти 332 штамів вірусу грипу, виділених у пацієнтів до введення фавіпіравіру, становив 0,045-3,8 мкг/мл. Жоден із штамів вірусу грипу не виявив помітно зниженої сприйнятливості порівняно з попередньою обробкою фавіпіравіром. Ці результати демонструють противірусну активність фавіпіравіру проти широкого спектру типів вірусу грипу, без перехресної стійкості до штамів, стійких до існуючих протигрипозних агентів.

#### **Механізм дії**

Протигрипозна активність фавіпіравіру була зменшена шляхом додавання пуринових нуклеїнових кислот, що свідчить про те, що фавіпіравір має свою противірусну дію як аналог нуклеїнової кислоти. Шляхом мас-спектрометрії внутрішньоклітинних метаболітів було виявлено метаболіт, ідентифікований як фавіпіравір-РТФ, разом із передбачуваними метаболітами, фавіпіравір-рибозилмонофосфатом (фавіпіравір-РМФ) та фавіпіравіром-рибозилдифосфатом (фавіпіравір-РДФ). Коли інгібуючу активність щодо РНК-полімерази досліджували за допомогою включення [ $^{32}P$ ] уридин 5'-трифосфату (УТФ) та [ $^{32}P$ ] гуанозин 5'-трифосфату (ГТФ) до РНК-полімерази вірусу грипу як індикатор, значення  $IC_{50}$  фавіпіравір-РТФ були 12,6 та 0,341 мкмоль/л, відповідно, припускаючи, що фавіпіравір-РТФ є метаболітом, безпосередньо пов'язаним з противірусною активністю. З іншого боку, значення  $IC_{50}$  фавіпіравіру-РТФ проти РНК-полімерази II людини становило 905 мкмоль/л, і  $\geq 50\%$  інгібування людських ДНК-полімераз  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$  не спостерігалось навіть при концентрації 1000 мкмоль/л. Синтез ДНК та синтез РНК у культивованих клітинах, фавіпіравіром не пригнічувався  $\geq 50\%$  при 500 мкг/мл (3180 мкмоль/л).

Ці результати вказують на те, що фавіпіравір метаболізується до фавіпіравір-РТФ у клітинах та вибірково пригнічує РНК-полімеразу, яка бере участь у реплікації вірусу грипу.

#### **СХЕМА АКТИВАЦІЇ ФАВІПІРАВИРУ**



### Терапевтичні ефекти на моделях інфікованих мишей

Пероральне введення фавіпіравіру у дозі 30 мг/кг/день протягом 5 днів було ефективним при лікуванні мишей, інфікованих вірусом грипу A/Victoria/3/75 (H3N2) та A/Osaka/5/70 (H3N2). У мишей, інфікованих A/Osaka/5/70 (H3N2), доза фавіпіравіру для пригнічення вірусної проліферації в легенях на 90% становила 16 мг/кг/добу. У мишей, інфікованих A/Duck/MN/1525/81 (H5N1), фавіпіравір був ефективним при 30 мг/кг/добу протягом 5 днів, тоді як озельтамівір фосфат не виявляв терапевтичного ефекту після 5-денного лікування при 20 мг/кг/день (2-кратна доза, еквівалентна клінічному впливу). У дослідженні з використанням моделі миші, інфікованої A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1), яка передбачала високопатогенний вірус пташиного грипу, фавіпіравір, призначений перорально від 30 до 60 мг/кг/день протягом 5 днів, був ефективним, та ставав ефективнішим після 7-денного лікування; тоді, як озельтамівір фосфат 20 мг/кг/добу не виявив чіткого терапевтичного ефекту, навіть коли лікування було продовжено з 5 до 7 днів. Крім того, у мишей, інфікованих A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/NWS/33 (H1N1) або B/Sichuan/379/99, фавіпіравір 300 мг/кг/день був ефективним навіть тоді, коли перша доза була відкладена до 60 або 72 годин після зараження, а у мишей, інфікованих A/Duck/MN/1525/81 (H5N1), фавіпіравір був ефективним, навіть коли перша доза була відкладена на 120 годин після зараження.

У моделі зараження A/Aichi/2/68 (H3N2) з використанням імунодефіцитних мишей, які, як правило, демонструють більш серйозні симптоми через зниження імунних функцій, фавіпіравір перорально 30 мг/кг/день протягом 14 днів, був ефективним, на відміну від озельтамівіру фосфату перорально при 20 мг/кг/добу протягом 14 днів.

Пероральне введення фавіпіравіру у дозі 30 мг/кг/добу було ефективним у всіх дослідженнях, включаючи дослідження інфекцій з A/Victoria/3/75 (H3N2), A/Osaka/5/70 (H3N2), A/Duck/MN/1525/81 (H5N1) та A/Vietnam/UT3040/2004 (H5N1) та дослідження інфекції



	Вплив на проліферацію мієлоїдних гемопоетичних клітин-попередників людини	CD34-позитивні клітини кісткового мозку	<i>in vitro</i>	0,0128-1000 мкг/мл (Культивування протягом 7 днів в середовищі диференціювання еритробластних клітин, культивування протягом 10 днів в середовищі диференціювання клітин лінії гранулоцитів/моноцитів)	3	Інгібування мієлопроліферації (Значення IC <sub>50</sub> мкг/мл)  Результати в таблиці нижче												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="496 548 943 611">Види клітин</th> <th data-bbox="943 548 1190 611">Фавіпіравір</th> <th data-bbox="1190 548 1299 611">Зідовудин</th> <th data-bbox="1299 548 1396 611">Рибавірин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="496 611 943 674">Уніпотентна клітина попередниця еритропоезу (BFU-E)</td> <td data-bbox="943 611 1190 674">539</td> <td data-bbox="1190 611 1299 674">0.0814</td> <td data-bbox="1299 611 1396 674">0.599</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 674 943 759">Колонієстимулююча гранулоцитомакрофагальна клітина (CFU-GM)</td> <td data-bbox="943 674 1190 759">170</td> <td data-bbox="1190 674 1299 759">2.87</td> <td data-bbox="1299 674 1396 759">0.745</td> </tr> </tbody> </table>							Види клітин	Фавіпіравір	Зідовудин	Рибавірин	Уніпотентна клітина попередниця еритропоезу (BFU-E)	539	0.0814	0.599	Колонієстимулююча гранулоцитомакрофагальна клітина (CFU-GM)	170	2.87	0.745
Види клітин	Фавіпіравір	Зідовудин	Рибавірин															
Уніпотентна клітина попередниця еритропоезу (BFU-E)	539	0.0814	0.599															
Колонієстимулююча гранулоцитомакрофагальна клітина (CFU-GM)	170	2.87	0.745															
<p>Вторинні фармакодинамічні дослідження включали оцінку впливу на проліферацію гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку людини, впливу на мітохондрії клітин HepG2 гепатоцелюлярного раку людини та впливу на зв'язування з різними рецепторами. Крім того, досліджували вплив M1, основного метаболіту, на серцево-судинну систему (вплив на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та ЕКГ у собак та вплив на hERG).</p>																		
<p>Вторинні фармакодинамічні дослідження включали оцінку впливу на проліферацію гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку людини, впливу на мітохондрії клітин HepG2 гепатоцелюлярного раку людини та впливу на зв'язування з різними рецепторами. Інгібуюча дія фавіпіравіру на проліферацію гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку людини була слабшою, ніж у контрольних препаратів (зідовудин та рибавірин), із значеннями IC<sub>50</sub> 539 та 170 мкг/мл, відповідно, для уніпотентної клітини попередниці еритропоезу (BFU-E) та колонієстимулюючої гранулоцитомакрофагальної клітини (CFU-GM). Фавіпіравір не виявляв мітохондріальної токсичності при дозах до 3000 мкмоль/л (471 мкг/мл). У дослідженні впливу на зв'язування з різними рецепторами фавіпіравір інгібував рецептор прогестерону PR-B при 1000 мкмоль/л (157 мкг/мл); однак при однаковій концентрації не спостерігалось інгібування місця зв'язування ліганд, спільних для ізоформ рецепторів прогестерону.</p>																		
3) фармакологія безпеки																		

Тип дослідження	Тест системи	Режим дозування
Ефект на центральну нервову систему		
- Вплив на загальний стан та поведінку мишей	ICR Mouse	Зонд
Вплив на кардіоваскулярну систему		
- Вплив на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та електрокардіограму у собак	Beagle Dogs	Зонд
- Ефект впливу на hERG	Клітини HEK293 (експресія hERG)	<i>in vitro</i>
Вплив на респіраторну систему		
- Вплив на функції дихання у щурів	SD Rats	Зонд
Ефект метаболіту M1 на кардіоваскулярну систему		
- Вплив M1 на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та електрокардіограму у собак	Beagle Dogs	Внутрішньовенне застосування
- Ефект впливу M1 на властивості hERG	Клітини HEK293 (експресія hERG)	<i>in vitro</i>

Фармакологічні дослідження безпеки (вплив на центральну нервову, серцево-судинну та дихальну системи) фавіпіравіру проводились до початку клінічних досліджень фази I.

Фармакологічні дослідження безпеки фавіпіравіру та дослідження ефекту впливу M1 на hERG проводились відповідно до «Ministerial Ordinance on Good Laboratory Practice for Nonclinical Safety Studies of Drugs» (Постанова № 21 від 26 березня 1997 р., Міністерство охорони здоров'я, Частковий перегляд: Постанова №114 від 13 червня 2008 р., Міністерство охорони здоров'я).

Фармакологічні дослідження безпеки досліджували вплив фавіпіравіру на центральну нервову систему (вплив на загальну активність та поведінку мишей), серцево-судинну систему (вплив на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та ЕКГ у собак та вплив на властивості hERG), та дихальної системи (вплив на дихальну систему у щурів). Крім того, досліджували вплив основного метаболіту M1, на серцево-судинну систему (вплив на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та ЕКГ у собак та вплив на властивості hERG). У центральній нервовій системі фавіпіравір не впливав на загальну активність або поведінку мишей при пероральній дозі 500 мг/кг ( $C_{max}$ : 338 мкг/мл); при 2000 мг/кг відмічався інгібуючий ефект, такий як зниження спонтанної активності, послаблення положення тіла та зменшення грумінгу. У серцево-судинній системі фавіпіравір незначно пригнічував властивості hERG (8,1%) при 1000 мкмоль/л (157 мкг/мл); однак, у собак перорально в дозі 150 мг/кг ( $C_{max}$ : 268 мкг/мл), фавіпіравір не впливав на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень чи параметри ЕКГ (PR, QRS, QT та QTc). У дихальній системі

	<p>фавіпіравір не впливав на дихальну функцію (частоту дихання, дихальний об'єм та хвилинний об'єм) при пероральних дозах до 2000 мг/кг. M1 не впливав на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень чи параметри ЕКГ (PR, QRS, QT та QTc) при внутрішньовенному введенні собакам по 30 мг/кг (концентрація в плазмі в кінці прийому: 68,2 мкг/мл) і не впливала на властивості hERG при дозах до 500 мкмоль/л (86,6 мкг/мл).</p> <p>При встановленому дозуванні фавіпіравіру (1-й день початкова доза 1200 мг, друга доза 400 мг; з 2-го по 5-й день 400 мг двічі на день, перорально), значення <math>C_{max}</math> фавіпіравіру та M1 в плазмі крові людини становили 51,5 та 7,68 мкг/мл відповідно (дослідження JP111). Тому жоден з ефектів, що спостерігаються у вторинних фармакодинамічних дослідженнях та проведених дослідженнях безпеки, не вважаються проблемою при клінічному застосуванні фавіпіравіру.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Жодних досліджень, що відповідають фармакодинамічним лікарським взаємодіям, не проводилось.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Частина оцінки ФК проводилась за результатами токсикокінетичних досліджень (дослідження GLP). Кількісний показник фавіпіравіру у плазмі визначали валідованим методом із використанням вискоефективної рідинної хроматографії. У дослідженнях розподілу, метаболізму та екскреції також використовували <math>^{14}C</math>-фавіпіравір, а радіоактивність вимірювали за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника та авторадіолмнографії. В якості дослідження були обрані миші BALB/c, які використовувалися у фармакологічних та токсикологічних дослідженнях, та ICR, який використовувався у фармакологічних та токсикологічних дослідженнях безпеки. Щури SD, яких використовували у фармакологічних та токсикологічних дослідженнях. Кольоровий вид щурів Long-Evans, також використовували для оцінки розподілу в тканинах. Подібно до досліджень фармакології та токсикології безпеки, собаки бігль та мавпи циномольгус використовувались як види собак та мавп відповідно. Фармакокінетичні параметри розраховували методом незалежного аналізу.</p>
2) всмоктування	<p>Фавіпіравір показав хорошу пероральну абсорбцію з біодоступністю 97,6% після перорального введення мишам та швидкістю виведення з сечею 83,06% та 91,14% відповідно у щурів та мавп після перорального прийому <math>^{14}C</math>-фавіпіравіру. У дослідженнях профілів метаболітів плазми та сечі після перорального введення <math>^{14}C</math>-фавіпіравіру щурам та мавпам основним метаболітом фавіпіравіру було визначено M1, з меншими кількостями інших метаболітів, включаючи M2, глюкуронідний кон'югат фавіпіравіру та M3, рибозильована форма. У щурів та мавп через 0,5 години після перорального прийому <math>^{14}C</math>-фавіпіравіру в плазмі крові виявляли переважно фавіпіравір (співвідношення складу: 92,85% та 53,16% відповідно), а M1, в основному, в сечі (співвідношення складу: 43,03% до 95,35%). Ці результати демонструють, що фавіпіравір метаболізується до рівня M1 і виводиться із сечею після перорального введення.</p>



Після перорального прийому у людей більша частина фавіпіравіру всмоктувалась, а 77,3% - 94,8% дози виводилося у вигляді М1 із сечею (дослідження JP101). Окрім метаболіту М1 у сечі та плазмі крові людини, також був виявлений метаболіт М2, який також було виявлено у щурів та мавп; специфічних для людей метаболітів виявлено не було.

Фавіпіравір не метаболізувався в мікросомах печінки людини, але метаболізувався до М1 у цитозолі печінки людини; метаболізм до М1 пригнічувався інгібітором АО. Метаболічна активність до М1 суттєво корелювала з активністю АО, що вказує на те, що фавіпіравір метаболізується до М1 переважно АО. Крім того, фавіпіравір пригнічував активність АО залежно від концентрації та часу, демонструючи інгібуючий механізм (МВІ), який незворотно інгібує АО.

ФК фавіпіравіру у людей співпадає з ФК у інших тварин

#### **Статева різниця, лінійність фармакокінетики фавіпіравіру та вплив повторного введення**

Після перорального прийому фавіпіравіру чітких статевих відмінностей у плазмових концентраціях у щурів, собак та мавп не було. У самок мишей  $AUC_{0-24}$  фавіпіравіру був у 1,5-2,0 рази вищим, ніж у самців, а самки демонстрували меншу продукцію М1, ніж самці, із співвідношенням  $AUC$  М1 проти фавіпіравіру ( $AUC_{M1}/AUC_{T-705}$ ) 30% до 56% від показника у самців, що вказує на різницю в статі. В АО-активності немає чіткої різниці статі у щурів<sup>1,2</sup>, так само собаки мають невелику АО-активність<sup>3</sup>, тоді як у мишей повідомляється про більш високу АО-активність у самців, ніж у самок<sup>2,4</sup>. Отже, статтеву різницю ФК фавіпіравіру у плазмі вважають завдяки різниці в активності АО та специфічністю для мишей.

У людей було задокументовано відсутність чітких статевих відмінностей в активності АО<sup>1,2</sup>, а також у клінічних дослідженнях фавіпіравіру не спостерігалось статевої відмінності у профілях концентрацій в плазмі крові у клінічних дослідженнях фавіпіравіру (JP104 Study, JP107 Study, JP115 Study, US102 Study, US103 Study).

Після перорального прийому фавіпіравіру спостерігали лінійну кінетику в плазмових концентраціях у мишей (3-30 мг/кг) та щурів (13-200 мг/кг/день). У собак та мавп  $AUC_{0-24}$  фавіпіравіру збільшувався із збільшенням доз 100 мг/кг/добу та вище, що свідчить про нелінійну кінетику. Не спостерігалось ефекту багаторазового перорального прийому на концентрацію у плазмі крові у мишей (32 мг/кг/день, 5 днів), щурів (13-200 мг/кг/день, 28 днів) та собак (10-100 мг/кг/день, 28 днів). З іншого боку,  $AUC_{0-24}$  фавіпіравіру у мавп після повторного прийому (від 100 до 300 мг/кг/добу, 14 днів) збільшилась у 4,4 - 6,1 рази порівняно з таким на 1-й день, що свідчить про зміну ФК після повторного прийому. Така нелінійна ФК фавіпіравіру та зміни після багаторазового прийому супроводжувались зниженням  $AUC_{M1}/AUC_{T-705}$  і пояснювались зменшенням метаболічного кліренсу фавіпіравіру.

Після одноразового перорального прийому фавіпіравіру людиною  $AUC$  фавіпіравіру була лінійною від 30 до 400 мг, але нелінійною від 800 до 1600 мг, із збільшенням  $AUC$  при збільшенні доз (дослідження JP101). Розрахований  $AUC_{M1}/AUC_{T-705}$  становив 51,8%

	<p>- 64,3% при 30-400 мг, але зменшувався зі збільшенням доз відповідно до 39,2% та 17,4%, при 800 та 1600 мг (дослідження JP101). Подібно до собак та мавп, зміни зумовлені зменшенням метаболічного кліренсу фавіпіравіру. ФК фавіпіравіру змінювалась після багаторазового прийому людьми: після багаторазового перорального прийому фавіпіравіру по 400 мг 3 рази на день протягом 7 днів <math>AUC_{0-7}</math> збільшувався приблизно в 5 разів порівняно з <math>AUC</math> після першої дози, <math>AUC_{M1}/AUC_{0-705}</math> зменшувався приблизно до 20 % від такої після першої дози (дослідження JP103). Фавіпіравір метаболізується до M1 переважно АО і виводиться із сечею. Крім того, фавіпіравір пригнічував активність АО в залежності від концентрації та часу, демонструючи МВІ, який необоротно інгібує АО. Отже, нелінійна кінетика у високих дозах (<math>\geq 800</math> мг) та зміни ФК після багаторазового прийому пояснюються зниженням метаболічного кліренсу через МВІ АО фавіпіравіром. З іншого боку, після введення у встановленому дозуванні, тобто 1200 мг у вигляді початкової дози та 400 мг у якості другої дози на 1-й день, а потім 400 мг двічі на день з 2 по 5-й день, концентрація фавіпіравіру в плазмі крові суттєво не зростала, таким чином може бути досягнута майже постійна добова <math>AUC</math> (від 546 до 637 мкг·год/мл) протягом періоду лікування (дослідження JP111).</p>
3) розподіл	<p><b>Розподіл фавіпіравіру в легенях</b></p> <p>Вважається, що фавіпіравір метаболізується до фавіпіравіру-РТФ, активної форми, в клітинах тканин і проявляє свою противірусну активність. Після перорального прийому радіоактивність <math>^{14}C</math>-фавіпіравіру у легенях щурів та мавп швидко досягала максимальної концентрації з подальшою елімінацією паралельно до радіоактивності плазми. Співвідношення максимальної концентрації радіоактивності в легенях до концентрації радіоактивності в плазмі у щурів та мавп становило 0,50 та 0,51 відповідно. Було підтверджено, що після перорального прийому фавіпіравіру 20 мг/кг концентрація фавіпіравіру-РТФ в легенях мишей досягла максимальної концентрації 0,683 мкг/г (1,29 мкмоль/кг) через 4 години після введення першої дози та продукції фавіпіравіру-РТФ у легенях, яке передбачається як місце зараження вірусом грипу. <math>T_{1/2}</math> фавіпіравіру-РТФ у легенях становив 4,21 години, що свідчить про більш повільне виведення, ніж фавіпіравіру у плазмі (<math>t_{1/2}</math>: 2,05 години). Коли інтервал дозування становить 12 годин, швидкість накопичення, оцінена при припущенні однокомпартментної моделі, становила 1,16, отже, накопичення фавіпіравіру-РТФ малоймовірне. Наведені вище результати показують, що фавіпіравір, який швидко розподіляється в легенях після введення, метаболізується до фавіпіравіру-РТФ і залишається в легенях довше, ніж фавіпіравір у плазмі; результати також показують, що фавіпіравір не накопичується.</p> <p>Оскільки продукцію фавіпіравіру-РТФ було підтверджено на моноклеарних клітинах периферичної крові людини <i>in vitro</i>, передбачається, що фавіпіравір-РТФ також виробляється в організмі людини та проявляє активність проти вірусу грипу.</p> <p>У мишей, що використовувались у фармакодинамічних дослідженнях, зв'язування фавіпіравіру з білками <i>in vitro</i> було низьким (приблизно 10%), тоді як зв'язування з білками сироватки у людини становило приблизно 54%, що вказує на різницю між видами.</p>

	<p>Вищезазначені результати дозволяють припустити, що при екстраполяції ефективності фавіпіравіру, моделей тварин, на людину, необхідно враховувати концентрації фавіпіравіру, що не є зв'язаними, у крові, розподіл у тканинах дихання, включаючи легені, та метаболізм на фавіпіравір-РТФ. Отже, за допомогою моделі, що включає зв'язування з білками сироватки крові, розподіл у легенях та метаболізм до фавіпіравіру-РТФ, було оцінено його концентрацію в легенях у людини у запланованій дозі. Згідно з оцінкою, <math>C_{\min}</math> до 48 годин після першої дози на 1-й день, як правило, залишався 0,3 мкмоль/кг або вище, а <math>T &gt; 0,4</math> мкмоль/кг також був 50% або вище (JP111 Study), задовольняючи цільові значення, отримані з аналізу ФК/ФД на основі фавіпіравіру-РТФ у легенях миші. Тому очікується ефективність фавіпіравіру при встановленому дозуванні.</p>
4) метаболізм	<p><b>Фармакокінетика при порушеннях функції печінки та нирок</b></p> <p>Після перорального прийому щурам та мавпам більша частина фавіпіравіру метаболізувалася до рівня M1 та виводилася із сечею.</p>
5) виведення	<p>В будь-якому випадку, у людей ниркова екскреція, мінімально сприяє виведенню фавіпіравіру з організму, і вважається, що більша частина метаболізується до M1 у печінці з подальшою нирковою екскрецією M1. У разі порушення функції печінки активність АО в печінці також зменшиться, що призведе до можливого збільшення концентрації фавіпіравіру в плазмі. А у разі ниркової недостатності концентрація фавіпіравіру в плазмі майже не зміниться, але концентрація M1 у плазмі збільшується через затримку виведення M1 нирками.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Фавіпіравір демонстрував інгібуєчий ефект на CYP2C8 <i>in vitro</i>. Оскільки значення <math>IC_{50}</math> 477 мкмоль/л (74,9 мкг/мл) становило 1,5-кратну концентрацію в плазмі при встановленому дозуванні (<math>C_{\max}</math> після першої дози в 1200 мг: 51,5 мкг/мл, дослідження JP111), концентрація препаратів у плазмі крові які в основному метаболізуються CYP2C8, можуть бути збільшені при одночасному застосуванні з фавіпіравіром. Відповідно до вказівок FDA щодо взаємодії лікарських засобів (проект), репаглінід, розиглітазон та паклітаксел перераховані як субстратні препарати CYP2C8. З них репаглінід та розиглітазон не схвалені в Японії. Паклітаксел має вузькі межі безпеки, і безпечність одночасного застосування з фавіпіравіром не встановлена. Тому слід уникати одночасного застосування паклітакселу. Фавіпіравір виявляє лише слабку інгібуєчу дію на CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A4, а інгібуєча дія M1 на всі ізоферменти була слабкою. З іншого боку, фавіпіравір не індукував CYP у людини <i>in vitro</i>, і виникнення фармакокінетичної лікарської взаємодії внаслідок індукції CYP мало ймовірно.</p> <p>Оскільки фавіпіравір виявляє МВІ АО, який є основним метаболізуючим ферментом, його використання з препаратами, які в основному метаболізуються АО, може збільшити концентрацію одночасно застосовуваних препаратів у плазмі крові. Тому препарати, які виводяться з організму за допомогою метаболізму АО і мають вузькі межі безпеки, не слід застосовувати одночасно.</p> <p>Оцінювали можливі ефекти фавіпіравіру на метаболізм теофіліну, ацетамінофену та озельтамівіру фосфату, які можуть застосовуватися з фавіпіравіром у клінічних умовах. Теофілін в основному</p>

	<p>метаболізується CYP1A2<sup>6</sup>, але фавіпіравір майже не інгібує CYP1A2 і, отже, навряд чи впливає на метаболізм теофіліну. Однак повідомляється, що алопуринол, інгібітор ксантиноксидази (ХО), підвищує плазмову концентрацію теофіліну<sup>7</sup>. Оскільки було встановлено, що ХО бере участь у частині метаболізму фавіпіравіру, вплив на ХО оцінювали <i>in vitro</i> з використанням 1-метилксантину, метаболіту теофіліну, як показника. Фавіпіравір не пригнічував метаболізм 1-метилксантину за допомогою ХО, і тому малоймовірно, що одночасне застосування фавіпіравіру з теофіліном збільшує концентрацію теофіліну в плазмі крові. Слід зазначити, що у клінічному фармакологічному дослідженні фавіпіравіру при одночасному застосуванні з теофіліном фавіпіравір не впливав на концентрацію теофіліну в плазмі крові, проте AUC<sub>0-12</sub> фавіпіравіру збільшувався у 1,2–1,3 рази при одночасному застосуванні з теофіліном (Дослідження JP108). Можлива причина збільшення - конкурентне пригнічення метаболізму фавіпіравіру, опосередкованого ХО, 1-метилксантином, метаболітом теофіліну.</p> <p>Ацетамінофен виводиться з організму головним чином шляхом глюкуронізації та сульфатаційного обміну<sup>8,9,10</sup>. Фавіпіравір пригнічував метаболізм сульфатації ацетамінофену <i>in vitro</i> зі значенням IC<sub>50</sub> 150 мкмоль/л (23,6 мкг/мл), що становило 0,46-кратну концентрацію в плазмі при визначеному дозуванні (C<sub>max</sub> після першої дози при 1200 мг: 51,5 мкг/мл, дослідження JP111). Оскільки від 30% до 44% ацетамінофену метаболізується сульфатуванням<sup>8,9,10</sup>, одночасне застосування фавіпіравіру може збільшити концентрацію ацетамінофену в плазмі крові до 1,79 разу. Після перорального введення ацетамінофену 400 мг людям максимальна концентрація у плазмі крові становить 9,1 мкг/мл; з іншого боку, його токсичні симптоми (порушення функції печінки) розвиваються, коли концентрація в плазмі через 4 години після введення становить 300 мкг/мл або більше, а ризик розвитку токсичних симптомів вважається низьким, якщо концентрація через 4 години після введення становить 120 мкг/мл або менше<sup>11</sup>. Отже, навіть якщо AUC ацетамінофену було збільшено приблизно у 2 рази після одночасного застосування з фавіпіравіром, ризик розвитку печінкової недостатності був би дуже низьким.</p> <p>Озельтамівір деестерифікується карбоксиестеразою до активної форми - озельтамівіру карбоксилат<sup>12</sup>. Інгібіторний ефект фавіпіравіру <i>in vitro</i> на деестерифікацію озельтамівіру слабкий, і в клінічному фармакологічному дослідженні фавіпіравіру в комбінації з озельтамівір фосфатом супутній прийом не впливав на концентрацію жодного препарату у плазмі крові (дослідження JP109).</p> <p>Ні фавіпіравір, ні M1 не були субстратом людського Р-глікопротеїну (P-gp) <i>in vitro</i>, і вони виявляли лише слабке інгібування Р-гр. Тому фармакокінетичні взаємодії лікарських засобів з препаратами, які служать субстратами для Р-гр, малоймовірні.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p><b>Проникнення фавіпіравіру через плацентарний бар'єр та виведення його з молоком</b></p> <p>Після перорального введення <sup>14</sup>C-фавіпіравіру щурам радіоактивність проходила через плаценту та передавалась плодам, а концентрації радіоактивності у плодів та тканин плода становили 0,37-1,72 рази концентрації у плазмі матері. Ці результати свідчать про можливість проникнення препарату через плацентарний бар'єр у</p>

	<p>вагітних, які отримували фавіпіравір.</p> <p>Після перорального введення <math>^{14}\text{C}</math>-фавіпіравіру <math>C_{\text{max}}</math> та AUC радіоактивності у молоці щурів становили 1,53 та 2,66 рази <math>C_{\text{max}}</math> та AUC у плазмі відповідно, що свідчить про екскрецію з молоком. Ці результати свідчать про можливий перенос фавіпіравіру немовлятам через молоко також у людей.</p> <p><b>Механізм підвищення сечової кислоти в крові у людей</b></p> <p>У клінічному дослідженні підвищення рівня сечової кислоти в крові спостерігалось як побічне явище (дослідження JP111). У людей нирковий кліренс (<math>CL_r</math>) фавіпіравіру становить <math>\leq 0,02</math> л/год (дослідження JP101), що робить нирковий кліренс незв'язаного фавіпіравіру (<math>CL_r/f_u</math>) <math>\leq 0,04</math> л/год (середнє зв'язування з білками сироватки: 53,8%). Оскільки відношення кліренсу до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ, 125 мл/хв, 7,5 л/год) менше 1 (<math>\leq 0,005</math>), було запропоновано внесок каналцевої реабсорбції у ниркову екскрецію фавіпіравіру. Нирковий кліренс M1 становить від 14,57 до 19,65 л/год (дослідження JP101), що становить <math>CL_r/f_u</math> від 21,8 до 29,4 л/год (середнє зв'язування з білками в сироватці крові: 33,1%). Оскільки відношення кліренсу до ШКФ більше ніж 1 (2,9 до 3,9), прогнозується внесок каналцевої секреції у ниркову екскрецію M1. Відомо, що каналцева реабсорбція та каналцева секреція сприяють нирковій екскреції сечової кислоти<sup>14</sup>, а транспортер уратів людини (hURAT) 1, який знаходиться на просвітній стороні каналців, бере участь у каналцевій реабсорбції сечової кислоти<sup>14</sup>. Крім того, оскільки сечова кислота є субстратом переносника органічних аніонів людини (hOAT) 1 та hOAT3, які присутні на базальній стороні каналців<sup>14</sup>, hOAT1 та hOAT3, ймовірно, беруть участь у каналцевій секреції сечової кислоти. Фавіпіравір (126 мкг/мл [800 мкмоль/л]) та M1 (51,9 мкг/мл [300 мкмоль/л]) інгібували hOAT1, hOAT3 та hURAT1. Крім того, M1 прискорив hURAT1-опосередкований обмінний транспорт сечової кислоти. Відомо, що піразинамід, антимікобактеріальний засіб, підвищує рівень сечової кислоти в сироватці крові, сприяючи реабсорбції сечової кислоти, оскільки метаболіт, піразинова кислота, служить обмінним субстратом hURAT1 і збільшує обмінний транспорт сечової кислоти<sup>14</sup>. Оскільки M1, подібно до піразинової кислоти, сприяв обмінному транспорту сечової кислоти hURAT1, а фавіпіравір та M1 інгібували hOAT1 та hOAT3, підвищення рівня сечової кислоти в крові, яке спостерігалось у клінічному дослідженні, вважалось пов'язаним із впливом фавіпіравіру та M1 на транспортери, що беруть участь у нирковій екскреції сечової кислоти.</p>
4. Токсикологія:	<p>Перед початком клінічних досліджень фази I були проведені такі дослідження: дослідження токсичності одноразової дози (дослідження пероральних та внутрішньовенних доз у мишей та дослідження пероральних доз у щурів), дослідження токсичності повторних доз (1-місячні дослідження пероральної дози у щурів та собаки), дослідження генотоксичності (тести бактеріальної зворотної мутації, тест на хромосомні аберації з використанням культивованих клітин ссавців, мікроядерний тест на щурах, аналіз ТК на лімфому миші та дослідження позапланового синтезу ДНК з використанням гепатоцитів щурів) та дослідження токсичності репродуктивної системи (дослідження впливу на фертильність та ранній</p>

ембріональний розвиток у щурів та дослідження впливу на ембріонально-фетальний розвиток щурів). Крім того, було проведено дослідження токсичності одноразової внутрішньовенної дози у щурів, дослідження токсичності одноразової дози у собак, дослідження фототоксичності у морських свинок та дослідження токсичності у неповнолітніх тварин (1-місячні дослідження пероральної дози у щурів та собак) (усі дослідження не були GLP). Крім того, оскільки домішки T-705B1 і T-705B2, що містяться в партії лікарської речовини, що застосовується у фазі I клінічних досліджень (дослідження з одноразовим введенням), були нижче межі виявлення або межі кількісного визначення (0,05%) у партії лікарської речовини, яку використовували у дослідженнях токсичності, проведених до початку клінічних досліджень фази I, додаткові дослідження токсичності (дослідження одноразової пероральної дози у щурів, тест бактеріальної зворотної мутації та тест мікроядерних речовин на щурах; всі дослідження не були GLP) проводились з використанням партії лікарської речовини для клінічних досліджень I фази для підтвердження безпеки обох домішок.

Після початку фази I клінічних досліджень були проведені такі дослідження: 2-тижневе дослідження токсичності повторних пероральних доз у мавп, дослідження з метою з'ясування механізму хромосомних аберацій, що спостерігаються в культивованих клітинах молочної залози (ефекти тривалості прекультури та додавання попередників нуклеїнової кислоти та вплив на кількість внутрішньоклітинних нуклеотидів [не-GLP]), дослідження токсичності для репродуктивної системи та розвитку плоду (дослідження фетально-ембріонального розвитку на мишах, кроликах та мавпах (дослідження на мавпах не було GLP), комбіноване дослідження на самцях фертильність та фетально-ембріональний розвиток у щурів, а також дослідження впливу на до- та постнатальний розвиток, включаючи функцію матері, у щурів), дослідження імунотоксичності, дослідження фототоксичності у мишей та 1-місячне дослідження токсичності повторних пероральних доз у неповнолітніх собак згідно GLP. Крім того, оскільки вироблення M1 у людей було більшим, ніж очікувалося за результатами неклінічних досліджень, проведених до початку клінічних досліджень, дослідження генотоксичності M1 (тест на бактеріальну зворотну мутацію та тест на хромосомні аберації з використанням культивованих клітин ссавців) та були проведені дослідження репродуктивної токсичності метаболіту M1 (дослідження раннього розвитку ембріона до імплантації щурам та дослідження впливу на фетально-ембріональний розвиток щурів). Крім того, оскільки в дослідженнях токсичності для репродуктивної системи було виявлено вплив на тестикулярну систему, були проведені відповідні дослідження тестикулярної токсичності.

Токсичність фавіпіравіру оцінювали за результатами цих досліджень, попередньо проводились дослідження токсичності (не GLP) та опублікованої літератури.

Серед проведених досліджень ключові дослідження проводились відповідно до «Ministerial Ordinance on Good Laboratory Practice for Nonclinical Safety Studies of Drugs» (Постанова № 21 від 26 березня 1997 р., Міністерство охорони здоров'я, Частковий перегляд: Постанова №114 від 13 червня 2008 р., Міністерство охорони

		здоров'я).				
1) токсичність у разі одноразового введення	Тип дослідження	Порода/Штам	Шлях введення	Тривалість дозування	Доза (мг/кг/день <sup>а</sup> )	Компласнс з GLP
	Токсичність однієї дози	ICR Mice	Зонд	–	0, 500, 1000, 2000	Так
		ICR Mice	Внутрішньовенно	–	0, 500, 1000, 2000	Так
		SD Rats	Зонд	–	0, 500, 1000, 2000	Так
		SD Rats	Внутрішньовенно	–	0, 500, 1000, 2000	Ні
		Beagle Dogs	Капсула	–	1000	Ні
У дослідженнях токсичності одноразової пероральної та одноразової внутрішньовенної дози на мишах та щурах жодна тварина не загинула при 2000 мг/кг, а приблизна летальна доза була вищою за 2000 мг/кг. У дослідженні токсичності разової пероральної дози у собак жодна тварина не померла при 1000 мг/кг, а приблизна летальна доза була вищою за 1000 мг/кг.						
2) токсичність у разі повторних введень	Токсичність багаторазових доз	SD Rats	Зонд	1 місяця	0, 13, 32, 80, 200	Так
		Beagle Dogs	Капсула	2 тижні	0, 35, 150	Ні
		Beagle Dogs	Капсула	1 місяць	0, 10, 30, 100, 100[300] <sup>б</sup>	Так
		Cynomolgus Monkeys	Зонд	2 тижні	0, 50, 100, 300, 1000	Так
		Cynomolgus Monkeys	Зонд	2 тижні	0, 100, 200, 300	Так
		ICR Mice	Зонд	2 тижні	0, 300, 1000	Ні
У двотижневому дослідженні діапазону токсичності доз, при повторних пероральних введеннях, у мавп жодних токсичних симптомів, включаючи летальні випадки при дозі 1000мг/кг/день в перший день прийому не спостерігалось.						
З огляду на результати, що спостерігалися в ході 1-місячного дослідження токсичності повторних пероральних доз у щурів, 1-місячного дослідження токсичності повторних пероральних доз у собак та 2-тижневого дослідження токсичності повторних пероральних доз у мавп, органи-мішені фавіпіравіру вважали гемопоетичні тканини, печінки та яєчка. Дослідження токсичності у цих тканинах при повторних дозах та обговорення екстраполяційності для людей наведені нижче.						
<b><u>Кровотворна тканина:</u></b>						
У 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у щурів відмічалось зниження рівня Hb і Ht (при дозуванні $\geq 80$ мг/кг/добу) та зниження рівня еритроцитів і ретикулоцитів, пригнічення гемопоезу в кістковому мозку (при 200 мг/кг/добу – летальна доза). У 1-місячному дослідженні токсичності повторної пероральної дози у собак відмічалось зменшення вмісту ретикулоцитів (при дозуванні $\geq 30$ мг/кг/добу) та зниження рівня еритроцитів, Hb та Ht (при 300 мг/кг/добу протягом 1 тижня з подальшим зменшенням дози до 100 мг/кг/добу – летальна доза). У						

2-тижневому дослідженні повторної пероральної дози у мавп спостерігали зниження рівня еритроцитів, Hb та Ht (при 300 мг/кг/добу). Ці зміни нормалізувались самостійно протягом періоду лікування або відпочинку, що свідчить про оборотність.

Коли AUC<sub>0-24</sub> на рівні при якому не спостерігаються побічні ефекти (NOAEL) для кровотворної тканини у щурів, собак та мавп (32, 10 та 200 мг/кг/день відповідно) порівнювали з добовою AUC за встановленого дозування у людей (633 мкг · год/мл; дослідження JP111), значення AUC у щурів та собак були меншими, ніж AUC у людей, але у мавп значення AUC було 4,6- до 4,7-кратного від AUC у людей. Крім того, зміни гематологічних показників при найнижчому рівні спостережуваного побічного ефекту (LOAEL) для кровотворної тканини у щурів та собак (80 та 30 мг/кг/добу відповідно) не супроводжувались гістопатологічними змінами, а AUC<sub>0-24</sub> у LOAEL був співвідносним з AUC людини у собак та 1,9 - 2,8-кратним AUC людини у щурів.

У 6-тижневому дослідженні токсичності на тестикулярну систему у мавп, яке описано нижче, не спостерігалось змін у гематологічних значеннях при 150 мг/кг/добу (AUC<sub>0-24</sub>: 1970 мкг·год/мл). Крім того, значення IC<sub>50</sub> для впливу фавіпіравіру на проліферацію гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку людини було 10-кратним (BFU-E) або 3,3-кратним (CFU-GM) C<sub>max</sub> людини при встановленій дозі (51,5 мкг/мл; дослідження JP111). Беручи до уваги результати цього дослідження, зв'язок між результатами вищезазначених досліджень токсичності повторних доз та експозицією людині, а також тим фактом, що 5-денна тривалість клінічного застосування коротша за період лікування у дослідженнях токсичності повторних доз, виникнення серйозних побічних явищ, пов'язані з гемопоетичною тканиною, малоймовірні при клінічному застосуванні.

#### **Печінка:**

У 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у щурів спостерігали збільшення ЛФ ( $\geq 80$  мг/кг/добу) та збільшення АЛАТ та загального білірубіну (200 мг/кг/добу). У 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у собак спостерігали підвищення рівня АСТ та АЛТ ( $\geq 100$  мг/кг/добу). У 2-тижневому дослідженні токсичності повторної пероральної дози у мавп спостерігалось збільшення рівня АСТ та АЛТ, збільшення маси печінки та вакуольна дегенерація гепатоцитів (300 мг/кг/добу). Ці зміни зменшились або нормалізувались протягом періоду лікування або відпочинку, що свідчить про оборотність.

Коли AUC<sub>0-24</sub> у NOAEL для печінки у щурів, собак та мавп (32, 30 та 200 мг/кг/день відповідно) порівнювали з AUC людини 633 мкг·год/мл (дослідження JP111), значення AUC у щурів було менше, ніж AUC у людей, також значення AUC у собак було порівняно з AUC у людей; у мавп значення AUC було 4,6-, 4,7-кратне AUC у людей. Крім того, підвищення рівня печінкових ферментів на рівні LOAEL у печінці у щурів та собак (відповідно 80 та 100 мг/кг/день) було легким та тимчасовим та не супроводжувалося патогістологічними змінами, а AUC<sub>0-24</sub> при LOAEL у щурів та собак було 1,9 - 2,8 та 4,0 - 4,5 рази відповідно.

Беручи до уваги той факт, що в 6-тижневому дослідженні токсичного впливу на тестикулярну систему у мавп не спостерігалось відхилень



у показниках ферментів печінки або загального білірубину при 150 мг/кг/день, співвідношення між результатами вищезазначених досліджень токсичності повторних доз та той факт, що 5-денна тривалість клінічного застосування коротша за період лікування у дослідженнях токсичності повторних доз, при клінічному застосуванні поява серйозних побічних ефектів, пов'язаних з печінкою, малоімовірно.

**Тестикулярна система:**

У 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у собак спостерігали дегенерацію клітин зародкового епітелію та гіпосперматогенез (300 мг/кг/добу протягом 1 тижня з подальшим зниженням дози до 100 мг/кг/добу; летальна доза). Ці зміни були відновлені протягом періоду відпочинку. Коли AUC<sub>0-24</sub> при NOAEL для яєчка у собак (100 мг/кг/добу) порівнювали з AUC людини 633 мкг·год/мл (дослідження JP111), значення AUC у собак було в 4,5 рази більше ніж AUC у людини.

На додаток до вищезазначених змін, спостерігалось блідо-жовте забарвлення волосся (біле волосся), пазурів та/або подушечок ніг у щурів при  $\geq 80$  мг/кг/день та у собак при  $\geq 100$  мг/кг/день при 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у щурів та собак. Зміна кольору також спостерігалась в інших дослідженнях токсичності; однак ні макроскопічних відхилень, таких як відшарування та аномальний ріст, у цих знебарвлених тканинах, ні гістологічних відхилень шкіри (включаючи знебарвлене волосся), кігтів або подушечок ніг не відмічалось. Крім того, зміна кольору зникла під час відновлення, що свідчить про оборотність. Тому ця зміна вважалась мало токсикологічною. З іншого боку, такого знебарвлення тканин не спостерігалось при 300 мг/кг/день (AUC<sub>0-24</sub>: 8450 до 9980 мкг·год/мл) у 2-тижневому дослідженні токсичності повторних пероральних доз у мавп або при 150 мг/кг/день у 6-тижневому дослідженні тестикулярної системи на мавпах. Отже, зміна кольору тканин у людини при встановленому дозуванні малоімовірна.

У 1-місячному дослідженні токсичності повторної пероральної дози у щурів, спостерігались пошкодження зубів при дозі 200 мг/кг/добу (AUC<sub>0-24</sub>: 3430 до 4200 мкг·год/мл) на 15-й день і пізніше. Однак пошкоджені зуби відновились, незважаючи на продовження лікування, і деякі з них були відновлені протягом періоду лікування. Патогістологічні зміни різців (дегенерація дентину, утворення кісти в шарі пульпи/одонтобласту, запальна клітинна інфільтрація та некротизовані тканини в пульпі), що спостерігались в кінці періоду лікування, також відновились після періоду відпочинку. З іншого боку, у 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у собак та 2-тижневому дослідженні токсичності повторних пероральних доз у мавп жодної патології зубів (включаючи відхилення при патогістологічних дослідженнях) не спостерігалось при 100 та 300 мг/кг/добу відповідно. Крім того, у 6-тижневому дослідженні тестикулярної системи у мавп не відмічалось макроскопічної патології зубів при дозі 150 мг/кг/день. Різці щурів продовжували рости протягом усього життя шляхом поділу/проліферації зародкових клітин зуба на верхівці кореня, і тому їх називають «постійно зростаючим зубом» (зуб без коренів) і відрізняються від різців собак та мавп (кореневий зуб). Той факт, що

	<p>вплив на різці спостерігався лише у щурів, може бути пов'язаний з такою біологічною різницею в різцях. Людські різці - це корінні зуби, такі ж, як у собак та мавп. Тому виникнення аномалій зубів (різців) у людини малоймовірне.</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>У дослідженнях in vitro тест на зворотну мутацію бактерій був негативним, але тест на хромосомну аберацію з використанням культивованих клітин ссавців та аналіз тимидинкінази (ТК) на лімфому у мишей був позитивним. У дослідженні, проведеному для вивчення механізму кластогенності, хромосомних аберацій не викликано, якщо період культури до лікування фавіпіравіром скорочували з 3 до 2 днів, а щільність клітин на час лікування зменшувалась і коли попередники нуклеїнових кислот (гіпоксантин, аденозин, гуанозин або тимідин) були додані до лікування фавіпіравіром. Крім того, спостерігався дисбаланс внутрішньоклітинного пулу нуклеотидів (зниження dATP та dTTP, тенденція до зменшення dGTP та збільшення dCTP). Розвиток in vitro генотоксичності, пов'язаний з дисбалансом внутрішньоклітинного пулу нуклеотидів, спостерігався з існуючими противірусними препаратами-аналогами нуклеозидів, а також вважається, що аберація хромосом, індукована фавіпіравіром, пов'язана з дисбалансом внутрішньоклітинного пулу нуклеотидів, а не прямим пошкодженням ДНК.</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>У дослідженнях in vivo у мікроядерному тесті на щурах спостерігали високу токсичність (зниження рухової активності та смерть). При дозі 2000 мг/кг частота мікроядерних незрілих еритроцитів дещо зростала. За тих самих умов (2000 мг/кг протягом 2 днів) спостерігались відхилення, включаючи стійке зниження температури тіла, та відхилення, що свідчать про гіпоксію, такі як нерегулярне дихання та бічне положення. Беручи до уваги, що повідомляється про збільшення частоти мікроядер, пов'язаних із зниженням температури тіла та/або гіпоксією<sup>15,16</sup>, мікроядерний тест у щурів був негативним при 1000 мг/кг (<math>C_{max}</math>: 961 мкг/мл, <math>AUC_{0-24}</math>: 16435 мкг·год/мл), не спостерігали індукції мікроядер у мишей після 2-тижневого перорального прийому в тій же дозі, а позапланове дослідження синтезу ДНК із використанням гепатоцитів щурів було негативним, позитивні результати при 2000 мг/кг у мікроядерному тесті у щурів малоймовірно може бути обумовленим прямим впливом фавіпіравіру in vivo.</p> <p>З наведених вище результатів дослідження фавіпіравір навряд чи виявляє генотоксичність in vivo. Беручи до уваги також те, що тривалість клінічного застосування фавіпіравіру становить 5 днів, що в дослідженнях токсичності при повторних дозах не спостерігалось жодних передпухлинних змін в жодному органі або тканині, а також не було місцевої реакції тканин, пов'язаної з тривалим збереженням незміненого фавіпіравіру або його метаболіту, канцерогенний ризик для людини вважається низьким.</p>
4) канцерогенність:	Досліджень канцерогенності не проводилось.
довгострокові дослідження	Жодних досліджень канцерогенності в рамках пакету схвалення лікарського засобу не проводилося з наступних причин: фавіпіравір планувалося застосовувати протягом короткого періоду в клінічних умовах; у дослідженнях токсичності повторних доз не було

	<p>зафіксовано передракових уражень; не було накопичення або стійкості фавіпіравіру в будь-якій конкретній тканині; і в дослідженнях токсичності повторних доз не було виявлено місцевих тканинних реакцій, пов'язаних із тривалим утриманням незміненого фавіпіравіру або його метаболітів. З досліджень генотоксичності аналіз хромосомних аберацій у культивованих клітинах ссавців та аналіз ТК на лімфому мишей показав позитивні результати, але дослідження з метою з'ясування механізму припустило, що позитивні результати можна пояснити непрямим ефектом на основі незбалансованого внутрішньоклітинного пулу нуклеїнових кислот. Позитивний результат аналізу мікроядер на щурах вважається обумовленим зниженням температури тіла та гіпоксичним станом. На підставі цих обговорень та інших даних про генотоксичність фавіпіравіру навряд чи розвине генотоксичність в організмі. Крім того, піразинамід, який за своєю структурою подібний до фавіпіравіру, індукував хромосомні аберації, імовірно, пригнічуючи синтез попередників нуклеїнових кислот, але виявив негативний результат щодо канцерогенності. На підставі цих результатів вважався, що фавіпіравір малоімовірно має канцерогенний потенціал (PMDA, Avigan (Favipiravir), 2014).</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	--
додаткові дослідження	--
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	--
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>При дослідженнях фертильності та раннього ембріонального розвитку до моменту імплантації щурам у самців спостерігалось зниження активності сперми, та відсототку рухомих сперматозоїдів, а у самок спостерігалось збільшення частоти імплантаційних порушень на рівні <math>\geq 30</math> мг/кг/добу та NOAEL для репродуктивної функції самок та самців становив 10 мг/кг/добу. NOAEL для ембріонального розвитку становив 30 мг/кг/день при введенні самцям, тоді як при введенні самкам NOAEL становив 3 мг/кг/день, оскільки спостерігалось зменшення живої маси плода при <math>\geq 10</math> мг/кг/день. Коли самкам вводили по 30 мг/кг/день за 14 днів до спарювання – протягом усього періоду вагітності, ефектів не спостерігалось, тоді як вводили таку ж дозу з 0 по 7 дні вагітності, відмічали токсичність до розвитку ембріона. Ці результати дозволяють припустити, що введення фавіпіравіру тваринам на ранніх термінах вагітності або протягом всього терміну вагітності, спричинює аномалії ембріонів/плодів.</p> <p>Дослідження впливу на ембріонально-фетальний розвиток проводили на мишах, щурах, кроликах та мавпах. У дослідженні на мишах спостерігали посилення зовнішніх аномалій та зменшення рівня осифікації кісток при <math>\geq 300</math> мг/кг/добу; доза, при якій у</p>

	<p>материнських осіб відмічалось зменшення споживання їжі, NOAEL ембріонально-фетального розвитку становив 100 мг/кг/день. У дослідженні на щурах спостерігались значні скелетні порушення при <math>\geq 60</math> мг/кг/добу; доза, при якій у материнських осіб відмічався знижений приріст маси тіла, NOAEL ембріонально-фетального розвитку становив 20 мг/кг/добу. У дослідженні на кроликах спостерігали підвищення кількості скелетних аномалій та скелетних порушень при 600 мг/кг/добу; доза, при якій у материнських осіб відмічалось зниження споживання їжі, зниження приросту маси тіла та смерть, NOAEL ембріонально-фетального розвитку становив 300 мг/кг/добу. У дослідженні на мавпах не спостерігалось відхилень при дозі 50 і 100 мг/кг/день, але відмічались зовнішні та вісцеральні аномалії при 200 мг/кг/день, доза, при якій материнські особини не виявляли чітких наслідків. Як показано вище, фавіпіравір виявляв тератогенність.</p> <p>Для того, щоб дослідити, чи збільшуються випадки аномалій розвитку плода при введенні фавіпіравіру тваринам батьківським особам перед спаровуванням, було проведено комбіноване дослідження фертильності самців та ембріонально-фетального розвитку у щурів, а також вплив на ембріон/плід порівняно з тим, що спостерігався у вищезазначених дослідженнях ембріонально-фетального розвитку на щурах. Введення батьківським особинам перед спарюванням не призвело до збільшення смертності ембріонів/плодів або випадків морфологічних відхилень. Отже, фавіпіравір, навряд чи впливатиме на ембріонально-фетальний розвиток через сперму самців тварин.</p>
ембріотоксичність	--
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>У дослідженні впливу на до- та постнатальний розвиток, включаючи функцію матері, у щурів не було виявлено впливу на репродуктивну функцію материнських особин навіть при 100 мг/кг/добу, і, отже, NOAEL для репродуктивної функції материнських тварин становив 100 мг/кг/добу. У потомства F<sub>1</sub> спостерігалось зменшення кількості живих новонароджених особин, збільшення кількості загиблих новонароджених особин, зниження індексу життєздатності на 4й постнатальний день та зменшення приросту маси тіла при 100 мг/кг/добу, а NOAEL для потомства F<sub>1</sub> становив 30 мг/кг/день.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Неповнолітнім щурам (віком 6 днів) фавіпіравір перорально вводили два рази у дозі 0, 50, 100 або 300 мг/кг/день протягом 1 місяця. При <math>\geq 50</math> мг/кг/добу спостерігалась наявність блідо-жовтого хутра та нігтів, зменшення приросту маси тіла, зниження НСТ та середнього об'єму еритроцитів (MCV); при 100 мг/кг/добу відзначалися аномальна хода, зниження рівня Hb, зниження рівня креатиніну, підвищення креатинкінази (КК), атрофія клітковини скелетних м'язів, а також формування багатоядерних гігантських клітин та вакуолізація клітин Сертолі в ячках. З 32 тварин у дозі 300 мг/кг/день 17 тварин загинули до 6-го дня лікування, і для всіх тварин, що вижили, лікування припинили в той же день. Основні висновки у групі 300 мг/кг/добу включали зниження кількості ретикулоцитів, збільшення рівня AST, ALT та ЛФ, наявність плевральної рідини, атрофію та вакуолізацію скелетних м'язових волокон, а також дегенерацію та коагуляційний некроз гепатоцитів. NOAEL становив &lt;50 мг/кг/день (PMDA, Avigan (Favipiravir), 2014).</p>

Фавіпіравір перорально вводили два рази неповнолітнім собакам бігль (віком 8 тижнів) у дозі 0, 15, 30, 60 або 100 мг/кг/день протягом 1 місяця. При дозі 60 мг/кг/добу, відмічалась смерть (9/12 тварин), зниження апетиту, зниження рухової активності, ненормальне положення, порушення дихання, порушення фекалій, аномальний світловий рефлекс, бліда слизова оболонка рота, вушної раковини або кон'юнктиви, блювота та зниження температури тіла на 18 день лікування та після нього. При 100 мг/кг/добу 5/12 тварин гинули. У мертвих тварин при 60 і 100 мг/кг/добу відмічався геморагічний некроз гепатоцитів, інфаркт легені, тромбоз у легенях або печінці, системний набряк або розширення судин, локалізована геморагічна фібриозна пневмонія, дегенерація/некроз або мінералізація папілярного м'яза в серці, дегенерація скелетних м'язових волокон та атрофія або регресія лімфоїдної тканини. Результати у тварин, які вижили у групі 60 мг/кг/день на кінець періоду лікування відмічалось жовте хутро, зменшення кількості еритроцитів, зниження Нб, НСТ, лімфоцитів, еозинофілів, тромбоцитів та фібриногену, зростання лейкоцитів, нейтрофілів та моноцитів, а також подовження тротромбінового часу та АЧТЧ; збільшення рівня АСТ, АЛТ, ЛДГ, азот сечовини крові (АСК), загального білірубину та глюкози в крові та зменшення альбуміну та електролітів; дегенерація волокон скелетних м'язів, виявлена під час гістопатологічного дослідження. NOAEL становив 30 мг/кг/добу (PMDA, Avigan (Favipiravir), 2014).

В якості дослідження токсичності у неповнолітніх тварин було проведено 1-місячне дослідження токсичності при повторних пероральних дозах у неповнолітніх (8 тижнів) собак. NOAEL становив 30 мг/кг/добу. При  $\geq 60$  мг/кг/день у тварин спостерігалася передчасна смерть; зниження рівня еритроцитів, Нб, Нт, лімфоцитів, еозинофілів, тромбоцитів, фібриногену та збільшення рівня лейкоцитів, нейтрофілів та моноцитів; подовження протромбінового часу та АЧТВ; збільшення рівня АСТ, АЛТ, ЛДГ, АСК, загального білірубину та глюкози в крові та зниження рівня загального білку, альбуміну та електролітів; та дегенерація скелетних м'язових волокон при гістопатологічному дослідженні. У тварин, які передчасно померли, спостерігалася втрата апетиту, зниження рухової активності, порушення постави, порушення дихання (гіперпноє або глибоке дихання), аномалії калу, аномальний світловий рефлекс, бліда слизова оболонка рота, вушних раковин або кон'юнктиви, блювота, зниження температури тіла. Патогістологічне дослідження виявило геморагічний некроз гепатоцитів, інфаркт в легенях, тромбоз (в легенях або печінці), системний набряк або розширення судин, вогнищеву фібриозно-геморагічну пневмонію, дегенерацію/некроз або мінералізацію в серцевому папілярному м'язі, скелетних м'язових волокнах дегенерація, або атрофія, або інволюція тимусу. У 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у неповнолітніх щурів (віком 6 днів) спостерігалася аномалія ходи, підвищення рівня КК у крові та атрофія скелетних м'язових волокон при 100 мг/кг/день; однак ненормальна хода зникла до 10-го дня одужання, а атрофія скелетних м'язових волокон також проходила після 1-місячного періоду відновлення. При 100 мг/кг/добу також спостерігали формування багаторядних гігантських клітин та вакуолізацію клітин Сертолі, а при 300 мг/кг/добу відзначали, як летальну дозу, при якій також спостергались дегенерація та коагуляційний некроз гепатоцитів,

	атрофія волокон скелетних м'язів.
6) Місцева переносимість	--
7) Додаткові дослідження токсичності:	--
антигенність (утворення антитіл)	--
імунотоксичність	Можливу імунотоксичність фавіпіравіру оцінювали під час вивчення ефекту на відповідь Т-клітинних антитіл у щурів. Спостерігалось зменшення приросту маси тіла, але не було впливу на відповідь Т-клітинних антитіл при 80 мг/кг/добу (AUC <sub>0-24</sub> : 1190 до 1790 мкг·год/мл). Крім того, у дослідженні оцінки впливу препарату на вироблення цитокінів за допомогою клітин-РВМС людини, встановлено, що фавіпіравір не впливав на вироблення цитокінів при концентрації 300 мкг/мл. Отже, було б не обґрунтованим занепокоєння щодо імунотоксичності фавіпіравіру.
дослідження механізмів дії	--
лікарська залежність	--
токсичність метаболітів	У тесті бактеріальної зворотної мутації та тесті хромосомних аберацій із використанням культивованих клітин ссавців первинний метаболіт фавіпіравіру М1 показав негативний результат, і, отже, <i>in vivo</i> доведено, що метаболіт М1 не є генотоксичним. Крім того, у 2-тижневому дослідженні токсичності повторних пероральних доз у мавп, що продукують більшу кількість М1, ніж щури та собаки, AUC <sub>0-24</sub> М1 при NOAEL 100 мг/кг/день (173-212 мкг·год/мл) був більшим, ніж добовий AUC М1 у передбачуваній дозі для людей (63,3 мкг·год/мл; дослідження JP111), і розвиток побічних явищ, пов'язаних з М1 мало ймовірний у клінічних умовах. Крім того, при дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку до імплантації щурам та дослідженні впливу на ембріонально-фетальний розвиток щурів, введення М1 (при 100 мг/кг/добу, C <sub>5min</sub> : 196 мкг / мл, AUC <sub>0-24</sub> : 113 мкг·год/мл) не впливали на ембріони/плоди, і не було ризику ні для репродуктивної функції ні для розвитку токсичності М1.
токсичність домішок	У дослідженні токсичності разової пероральної дози партії лікарської речовини, що містить Т-705В1 та Т-705В2 на щурах, гостра токсичність, яка спостерігалась не сильно відрізнялася від токсичності партії лікарської речовини, в якій вміст Т-705В1 та Т-705В2 був нижче межі виявлення і менше 0,05% відповідно. Тест бактеріальної зворотної мутації був негативним, а мікроядерний тест у щурів також був негативним при 1000 мг/кг, що було схоже на партію лікарської речовини, в якій вміст Т-705В1 і Т-705В2 був нижче межі виявлення і менше 0,05% відповідно.
Інше	У дослідженні фототоксичності на мишах у дозі 30 мг/кг фавіпіравір був нефототоксичним. У дозі 100 мг/кг фавіпіравір був фототоксичним, проте спостерігалися шкірні реакції, які, як правило,

	<p>зникали. У дослідженні фототоксичності на морських свинках з разовою внутрішньовенною дозою 100 мг/кг – фавіпіравір був фототоксичним; однак ефект був слабшим, ніж ефект протимікробних препаратів хінолону, спарфлоксацину та ципрофлоксацину, у тій же дозі та подібній до дії левофлоксацину. Беручи до уваги показання до фавіпіравіру, мало можливо, що пацієнти будуть тривалий час піддаватися сильному освітленню, і фототоксичність навряд чи стане значною проблемою в клінічному застосуванні.</p> <p>Дослідження токсичності тестикулярної системи при пероральному застосуванні, проводили на мишах, щурах та мавпах. У 2-тижневому дослідженні дози на мишах спостерігалися порушення властивостей сперми (тенденція до зниження активності сперматозоїдів та збільшення частоти порушень морфології сперми) при 1000 мг/кг/добу (летальна доза), а NOAEL становив 300 мг/кг/добу. У дослідженні одноразової дози на щурах не спостерігалось відхилень при 1000 мг/кг при патогістологічному дослідженні яєчка. У 1-тижневому дослідженні дози на щурах ні патогістологічних змін яєчка, придатків яєчка та передміхурової залози, ні відхилень у вазі не спостерігалось при найвищій дозі 100 мг/кг/добу, і NOAEL становив 100 мг/кг/день. У 2-тижневому дослідженні дози на щурах, відмічались патологічні зміни сперми (тенденції до зменшення кількості сперматозоїдів, зменшення відсотку рухомих сперматозоїдів та активності сперми, також тенденція до збільшення частоти порушень морфології сперматозоїдів), затримка розвитку сперматид при патогістологічному дослідженні яєчка при 100 мг/кг/день, а NOAEL становив 60 мг/кг/день. Патогістологічні зміни в яєчку, що спостерігалися після двотижневого прийому 100 і 200 мг/кг/день, були оборотними і зникли до 13 тижня відновлення. При оцінці токсичності на тестикулярну систему у комбінованому 6 тижневому дослідженні фертильності самців та вплив на ембріонально-фетальний розвиток у щурів, NOAEL становив 20 мг/кг/добу. У 2-тижневому дослідженні дози у кроликів у тесті на тестикулярну систему та при патогістологічному дослідженні яєчка відхилень не спостерігалось навіть при летальній дозі 600 мг/кг/добу, а NOAEL становив 600 мг/кг/добу. У 6-тижневому дослідженні доз у мавп не спостерігалось відхилень рівня тестостерону та інгібіну-В крові, не спостерігалось втрати ваги, не спостерігалось патогістологічних змін яєчок, придатків яєчка або передміхурової залози при найвищій дозі 150 мг/кг/добу, а отже NOAEL становив 150 мг/кг/добу. NOAEL у двотижневих дослідженнях доз становили 300 мг/кг/день (<math>AUC_{0-24}</math>: 1111 мкг·год/мл) у мишей; 60 мг/кг/день (<math>AUC_{0-24}</math>: 789 мкг·год/мл) у щурів та 600 мг/кг/день (<math>AUC_{0-24}</math>: 4670 мкг·год/мл) у кроликів, а NOAEL у 2-тижневому дослідженні токсичності повторних пероральних доз на тестикулярну систему мавп становив 300 мг/кг/день (<math>AUC_{0-24}</math>: 9980 мкг·год/мл), що вказує на те, що NOAEL та експозиція для тестикулярної системи були найменшими у щурів, коли фавіпіравір вводили протягом 2 тижнів.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Фавіпіравір - противірусний засіб із новим механізмом дії, який відрізняється від існуючих препаратів. Після поглинання клітиною фавіпіравір перетворюється на фавіпіравір-РТФ шляхом додавання рибозин фосфату внутрішньоклітинними ферментами, що вибірково та потенційно інгібує РНК-полімеразу вірусу грипу (РНК-залежну РНК-полімеразу). Дотепер були відомі препарати, орієнтовані на</p>

вірусні ДНК-полімерази (ДНК-залежна ДНК-полімераза або РНК-залежна ДНК-полімераза [зворотна транскриптаза]) та препарати, націлені на вірусну РНК-полімеразу як частина механізму дії<sup>17,18,19</sup>; однак жодні препарати вибірково не пригнічують вірусну РНК-полімеразу, а отже фавіпіравір є агентом, класифікованим як препарат із новим механізмом дії.<sup>20</sup>

Очікується, що новий механізм дії, фавіпіравіру має клінічну ефективність у наведених нижче пунктах.

#### **Очікуваний вплив фавіпіравіру на нову коронавірусну інфекцію – COVID 19**

Секвенування генома нового коронавірусу 2019 року (nCoV) визначило вірус як одноланцюговий РНК-бета-коронавірус з геном RdRp, генетично подібного до коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), який призводить до перебігу гострого респіраторного синдрому SARS-CoV-2 та Близькосхідного респіраторно-синдромного коронавірусу 2 (MERS-CoV-2). Тому фавіпіравір розглядається як один із потенційних препаратів проти COVID-19, хоча підтверджених досліджень *in vitro* та доклінічних досліджень на тваринах поки що немає.

#### **Очікуваний вплив фавіпіравіру не тільки на сезонний грип, а й на нові типи грипу**

Новий грип визначається як випадок зараження людиною вірусом грипу, отриманий в результаті генної мутації або рекомбінації вірусу пташиного та свинячого грипу. Вірус свинячого грипу, який спостерігався в США в 2009 році, також був генно реасортованим пташиним, свинячим та людини вірусом грипу.<sup>21</sup>

Фавіпіравір продемонстрував широкий спектр протівірусної активності *in vitro* проти не тільки вірусів грипу людини типів А, В та С, а й інших типів, включаючи пташиний та свинячий. У майбутньому можна очікувати вплив фавіпіравіру на грип, спричинений вірусами нового типу.

#### **Очікувані ефекти фавіпіравіру під час епідемій внаслідок існуючого агентостійкого грипу**

Доступні в даний час засоби проти вірусу грипу включають інгібітор М2 (амантадину гідрохлорид) та чотири інгібітори NA (озельтамівіру фосфат, гідрат занамівіру, гідрат перамівіру та гідрат лантанамівіру октаноату).

Амантадин гідрохлорид, ймовірно, може спричинити резистентність. Є повідомлення про те, що численні клінічні штами вірусів грипу А стійкі до амантадину гідрохлориду.<sup>22</sup>

Озельтамівіру фосфат, гідрат занамівіру, гідрат перамівіру та гідратат октаноату ланінамівіру мають протигрипозну активність завдяки пригніченню активності NA. У клінічних умовах вже повідомлялося про резистентні до озельтамівіру віруси<sup>23</sup>, а також повідомлялося, що гідрат перамівіру демонструє перехресну стійкість до цих вірусів, стійких до NA.<sup>24</sup>

На відміну від існуючих протигрипозних вірусних агентів, фавіпіравір безпосередньо пригнічує утворення частинок вірусу, інгібуючи РНК-полімеразу, яка є важливою частиною реплікації вірусів грипу. Отже, фавіпіравір демонстрував протигрипозну



активність при 0,09-0,47 мкг/мл щодо клінічних ізолятів вірусів грипу, стійких до адамантану, озельтамівіру та занамівіру, без перехресної резистентності.

З наведених вище результатів очікується, що фавіпіравір як засіб з новим механізмом дії буде ефективним при грипі, викликаному вірусами, стійкими до існуючих агентів.

#### **Очікувані ефекти фавіпіравіру на високопатогенний пташиний грип**

Вперше зараження людини пташиним грипом А (H5N1) було виявлено в Гонконгу в 1997 році, при цьому відзначався високий рівень смертності (приблизно 60%) і все ще трапляється епізодично, особливо в Азії.<sup>25</sup>

Відображаючи активність протигрипозної дії *in vitro*, фавіпіравір демонстрував терапевтичні ефекти на моделі зараження мишей сезонним вірусом грипу та терапевтичні ефекти у дозах від 30 до 60 мг/кг/день у мишей, інфікованих високопатогенним вірусом пташиного грипу А (H5N1); тому, як очікується, фавіпіравір матиме терапевтичний ефект для високопатогенного пташиного грипу у людей.

#### **Очікувані ефекти фавіпіравіру у пацієнтів з високим ризиком, у яких прогнозується важкий перебіг захворювання**

Відповідно до звіту про зараження новим вірусом грипу А (H1N1), який стався у 2009 році, симптоми, прогнозовано, були серйознішими у людей похилого віку та пацієнтів з супутніми захворюваннями<sup>26</sup>; тому для таких пацієнтів обов'язкові додаткові заходи.

Фавіпіравір демонстрував терапевтичний ефект у дозі 30 мг/кг/день на моделі зараження сезонним вірусом грипу, використовуючи мишей SCID з ослабленим імунітетом; отже, очікується, що фавіпіравір матиме терапевтичний ефект для грипу у пацієнтів з ослабленим імунітетом, з важким перебігом захворювання. Крім того, фавіпіравір був ефективним на моделі зараження мишей сезонним вірусом грипу, навіть коли перша доза була відкладена на 60 годин і більше після зараження, і значно ефективнішим на моделі зараження мишей вірусом пташиного грипу, навіть коли перша доза була відкладена на 120 годин після початку зараження.

З наведених вище результатів очікується, що фавіпіравір буде ефективним при грипі у пацієнтів із високим ризиком, та важким перебігом захворювання.

#### **Очікуване посилення ефектів у поєднанні з існуючими противірусними агентами**

При проведенні противірусної терапії, проводиться також супутня терапія, що поєднує препарати з різними механізмами дії, для посилення ефектів, пригнічення розвитку стійкості та зменшення побічних реакцій через зменшення дози<sup>27</sup>. Супутня терапія інгібіторами NA та адамантаном є одним із варіантів терапії високопатогенного пташиного грипу, який, ймовірно, призводить до важкого перебігу.<sup>28</sup>

Фавіпіравір у комбінації з озельтамівір карбоксилатом виявляв синергичну противірусну активність проти сезонного вірусу грипу *in*

vitro. Дослідження in vivo з використанням моделей інфікованих мишей сезонними вірусами та вірусами пташиного грипу також продемонстрували терапевтичні ефекти фавіпіравіру в комбінації з озельтамівір фосфатом у меншій дозі порівняно з лікуванням лише фавіпіравіром. Оскільки механізм дії двох агентів різний, фавіпіравір пригнічує внутрішньоклітинну реплікацію вірусних генів, а інгібітори NA пригнічують вивільнення вірусу з інфікованих клітин, що, можливо, призводить до комбінованого синергичного терапевтичного ефекту.

Фавіпіравір має ефект поєднання з озельтамівіром; тому, очікується, що фавіпіравір буде більш ефективним у супутній терапії у пацієнтів з важкими симптомами.

#### **Резистентні віруси грипу навряд чи з'являться**

В останні роки було визнано появу вірусів, стійких до існуючих агентів. Сприйнятливість вірусів грипу А (H1N1), А (H3N2) та А (H5N1) майже не зменшувалася на 25-30-му пасажі фавіпіравіру, що доводить, що навряд чи з'явиться стійкий вірус грипу проти фавіпіравіру.

У сучасній ситуації, коли з'являються віруси, стійкі до амантадину та озельтамівіру, низька частота виникнення резистентності вірусів вважається особливістю фавіпіравіру. Хоча інформація про резистентність, набута в клінічному застосуванні, повинна надалі накопичуватися в майбутньому, фавіпіравір вважається важливим препаратом для лікування вірусу грипу у майбутньому.

#### **Обговорення безпеки клінічного використання**

##### ***Вплив на вагітних або потенційно вагітних жінок***

Вплив фавіпіравіру на ембріонально-фетальний розвиток людини невідомий. Однак у дослідженнях фертильності та раннього ембріонального розвитку на щурах введення фавіпіравіру материнським тваринам призводило до ранньої ембріолетальності, а передбачувана АUC фавіпіравіру в NOAEL для ембріонального розвитку (введення тваринам матері: 3 мг/кг/день) становила менше, ніж добова АUC у встановленому дозуванні для людей (633 мкг·год/мл; дослідження JP111). Крім того, фавіпіравір виявляв тератогенність у дослідженнях ембріонально-фетального розвитку на мишах, щурах, кроликах та мавпах; тому застосування фавіпіравіру вважається протипоказаним вагітним жінкам, або жінкам у яких підозрюється вагітність.

##### ***Ефект на лактацію***

Невідомо, чи виводиться фавіпіравір у грудне молоко людини. Одне дослідження на щурах показало, що фавіпіравір виділяється з грудним молоком, і тому не можна виключати можливість перенесення новонародженим через грудне молоко, тому припускається, що лактацію слід припинити, на час застосування фавіпіравіру.

У дослідженні фавіпіравіру, що виділяється з грудним молоком на щурах із застосуванням <sup>14</sup>C-фавіпіравіру, концентрація радіоактивності у грудному молоці досягала максимуму через 4 години після одноразового прийому, з подальшим виведенням паралельно радіоактивності плазми. T<sub>1/2</sub> становив приблизно 4 години, що свідчить про те, що фавіпіравір швидко виводиться з

грудного молока.

### ***Контрацепція під час прийому***

Фавіпіравір продемонстрував ранню ембріолетальність та тератогенність. З іншого боку, розподіл фавіпіравіру до яєчка спостерігався у щурів та мавп, і тому не можна виключати можливість перенесення фавіпіравіру в тестикулярну систему людини (сперму). Тому вважається, що чоловікам необхідно застосовувати контрацептиви, щоб уникнути впливу фавіпіравіру на ембріонально-фетальний розвиток через сперму. Крім того, якщо партнером пацієнта чоловічої статі є вагітна жінка, вважається необхідним використовувати презерватив, щоб запобігти міграції фавіпіравіру в матку.

Чоловікам, яким призначають фавіпіравір, рекомендований термін контрацепції (тривалість використання презервативу) був встановлений 30 днів після застосування останньої дози, коли концентрація фавіпіравіру в спермі, ставала нижча за межу кількісного визначення, відповідно до наступних досліджень: (1) дослідження безпеки тестикулярної системи (дослідження US105), де фавіпіравір вводили для досягнення тієї ж експозиції, що і при встановленому дозуванні, на 29-й день після останньої дози концентрація фавіпіравіру в спермі була нижче межі кількісного визначення ( $<0,02$  мкг/мл) та (2) у тому ж дослідженні у деяких суб'єктів виявився рівень M1 у спермі на 29 день після останньої дози; однак M1 не має протівірусної активності, та не має здатності викликати мутацію генів або кластогенності, тому припускається, що M1 є неактивною речовиною з точки зору фармакологічної дії та генотоксичності. Крім того, на основі результатів дослідження метаболіту M1 щодо фертильності та раннього розвитку ембріона до моменту імплантації щурам та досліджень розвитку фетально-ембріонального розвитку, вважається, що M1 не має ризику для репродуктивної системи та розвитку токсичності. Для жінок дітородного віку, які приймають фавіпіравір, період контрацепції було встановлено 7 днів після останньої дози, коли концентрація фавіпіравіру та M1 у крові, буде нижчою за межу кількісного визначення, згідно з наступними дослідженнями: У дослідженні ФК у пацієнтів які отримували фавіпіравір у встановленій дозі (дослідження JP313), концентрація фавіпіравіру в крові та M1 у всіх суб'єктів, включаючи жінок, зменшилася до рівня або нижче межі кількісного визначення ( $<0,02$  мкг/мл) на 5й день після застосування останньої дози та коли концентрація фавіпіравіру та M1 у плазмі людини знизилась до нижньої межі кількісного визначення, була набагато меншою (1/9800 до 1/200 людини), ніж  $C_{max}$  фавіпіравіру (4,52 та 29,2 мкг/мл, за оцінками ТК за результатами 1 місячного повторного вивчення токсичності пероральної дози у щурів) та M1  $C_{5min}$  (196 мкг/мл) для NOAEL фавіпіравіру та M1 для раннього ембріонального розвитку та фетально-ембріонального розвитку у щурів (фавіпіравір: 3 мг/кг/добу та 20 мг/кг/день, M1: 100 мг/кг/день відповідно).

### **Інші застереження**

#### ***Ефект на тестикулярну систему***

У 2-тижневому дослідженні токсичного впливу на тестикулярну систему у щурів яєчок у щурів, тестикулярна токсичність була відзначена при  $\geq 100$  мг/кг/добу та у 2-тижневому дослідженні

токсичного впливу на тестикулярну систему на мишах при летальній дозі 1000 мг/кг/добу. Однак у 2-тижневому дослідженні токсичного впливу на тестикулярну систему у кроликів не спостерігалось жодного токсичного ефекту при 600 мг/кг/добу, а при 2-тижневому дослідженні токсичності повторних пероральних доз у мавп - 300 мг/кг/день (летальна доза 2-тижневого застосування у кроликів та максимально переносима доза у мавп відповідно). Крім того, не було відзначено токсичного впливу на тестикулярну систему при найвищій дозі 150 мг/кг/добу у 6-тижневому дослідженні токсичного впливу у мавп. Ці результати свідчать про різницю видів у сприйнятливості до токсичного впливу на тестикулярну систему фавіпіравіру: більш токсичний для гризунів, особливо щурів, ніж для негризунів. Поріг токсичності у щурів: доза вважалась залежною від періоду лікування.

Беручи до уваги, що тривалість клінічного застосування фавіпіравіру становить 5 днів, при порівнянні експозиції у при 1 тижневому дослідженні токсичного впливу у щурів та експозиції людини у встановленій дозі, AUC<sub>0-24</sub> при NOAEL 100 мг/кг/добу в 2,5 рази перевищував AUC людини. У мавп не було зафіксовано токсичного впливу при 2-тижневому дозуванні 300 мг/кг/добу або 6-тижневому дозуванні 150 мг/кг/добу, але перевищувало AUC людини.

Ці результати показують, що існує межа безпеки токсичності для тестикулярної системи цей ефект фавіпіравіру є оборотними (результати 2-тижневого дослідження токсичного впливу на тестикулярну систему у щурів), що свідчить про те, що тестикулярна токсичність фавіпіравіру навряд чи буде клінічно значущою при встановленому дозуванні.

**ТАБЛИЦЯ 1: ВІДНОШЕННЯ МІЖ ПОРОГОМ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПЕРІОДОМ ЛІКУВАННЯ ТЕСТИКУЛЯРНОЇ ТОКСИЧНОСТІ У ЩУРІВ**

Період лікування	Доза (мг/кг/день)						
	20	30	60	100	200	300	1000
Одноразова доза	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-
1 тиждень	NT	-	-	-	NT	NT	NT
2 тиждень	NT	-	-	+	+	+	NT
6 тиждень	-	NT	+	NT	+	NT	NT
AUC# (мкг·год/мл)	223*	335*	789*	1602*	3430	5145*	16435
Співвідношення до людської AUC <sub>a</sub>	0.35	0.53	1.2	2.5	5.4	8.1	26
-: Без тестикулярної токсичності    +: З тестикулярною токсичністю    NT: Не тестували #: AUC <sub>0-24</sub> при 200 мг/кг/добу - це значення на день застосування останньої дози в 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз, при 1000 мг/кг/добу - це значення при застосуванні одноразової дози, а також значення при інших дозуваннях - це розрахункові значення в 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз(*). a: 633 мкг·год/мл (щоденна AUC; дослідження JP111)							

*Ефект у дітей*

	<p>У 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у 8-тижневих неповнолітніх собак (еквівалентно ранньому дитинству людини [від 2 до 11 років]) спостерігалася смерть при дозі та експозиції (60 мг/кг/добу, AUC<sub>0-24</sub>: від 1240 до 1330 мкг·год/мл) нижче летальної дози в 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у собак 7-8-місячного віку (еквівалентно після підліткового віку людини [12-16 або 18 років]<sup>29</sup>). Крім того, у 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у 6-денних неповнолітніх щурів (еквівалентно новонародженим немовлятам<sup>29</sup>), відмічалась патологічна хода, підвищення рівня КК у крові, формування багатоядерних гігантських клітин та вакуолізація клітин Сертолі в яєчках, та атрофія скелетних м'язових волокон при 100 мг/кг/добу (AUC<sub>0-24</sub>: 971 до 972 мкг·год/мл), а також були відзначені дегенерація та коагуляційний некроз гепатоцитів та атрофія скелетних м'язових волокон при дозі 300 мг/кг/день, ці дані не були відзначені в 1-місячному дослідженні токсичності повторних пероральних доз у щурів віком 6 тижнів (еквівалентно пізньому дитинству людини<sup>29</sup>). Таким чином, хоча причина не з'ясована, але було зроблено припущення, що фавіпіравір може бути більш токсичним у неповнолітніх тварин.</p> <p>Безпека фавіпіравіру у дітей невідома, оскільки фавіпіравір не застосовувався у дітей. Незважаючи на те, що показання для дітей не включені в цю заявку, показання для застосування у дітей слід розглядати ретельно.</p>
--	--

#### Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис	<u>/Підпис/</u>
Дата	25.10.2020
Повне ім'я та посада	Др. Шифа Фархан Шайх МББС, МД (Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD) Ведучий спеціаліст медичного та регуляторного департаменту (Lead – Medico Regulatory Affairs)



#### Посилання:

- <sup>1</sup> Al-Salmy HS. Individual variation in hepatic aldehyde oxidase activity. IUBMB Life. 2001;51:249-53.
- <sup>2</sup> Klecker RW, Cysyk RL, Collins JM. Zebularine metabolism by aldehyde oxidase in hepatic cytosol from humans, monkeys, dogs, rats, and mice: influence of sex and inhibitors. Bioorg Med Chem. 2006;14:62-6.
- <sup>3</sup> Kitamura S, Sugihara K, Nakatani K, Ohta S, Ohhara T, Ninomiya S, et al. Variation of hepatic methotrexate 7-hydroxylase activity in animals and humans. IUBMB Life. 1999;48:607-11.
- <sup>4</sup> Kurosaki M, Demontis S, Barzago M, Garattini E, Terao M. Molecular cloning of the cDNA coding for mouse aldehyde oxidase: tissue distribution and regulation in vivo by testosterone. Biochem J. 1999;341:71-80.
- <sup>5</sup> Guidance for Industry. Drug Interaction Studies: Study design, data analysis, and implications for dosing and labeling (DRAFT GUIDANCE). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). September 2006. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072101.pdf>)

- <sup>6</sup> Ha HR, Chen J, Freiburghaus AU, Follath F. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39:321-6.
- <sup>7</sup> Manfredi RL, Vesell ES. Inhibition of theophylline metabolism by long-term allopurinol administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;29:224-9.
- <sup>8</sup> Court MH, Duan SX, Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Patten CJ, Miners JO, et al. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: Identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:998-1006.
- <sup>9</sup> Patel M, Tang BK, Kalow W. Variability of acetaminophen metabolism in Caucasians and Orientals. *Pharmacogenetics*. 1992;2:38-45.
- <sup>10</sup> Prescott LF. Paracetamol Overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*. 1983;25:290-314.
- <sup>11</sup> Showa Yakuhin Kako Co., Ltd. Pharmaceutical interview form. CALONAL Tab. 200/ CALONAL Tab. 300. Revised in May 2008 (5th edition). Japanese.
- <sup>12</sup> Shi D, Yang J, Yang D, LeCluyse EL, Black C, You L, et al. Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319:1477-84.
- <sup>13</sup> Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res*. 1993;10:1093-5.
- <sup>14</sup> Kimura H, Enomoto A, Ichida K, Hosoda T. [Transport mechanism of uric acid in the kidney]. *Jpn J Clin Med*. 2003;61 extra issue 1;119-23. Japanese.
- <sup>15</sup> Asanami S, Shimono K. Effects of chemically- and environmentally-induced hypothermia on micronucleus induction in rats. *Mutat Res*. 2000;471:81-6.
- <sup>16</sup> Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T et al. Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests I. increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. *Mutat Res* 2007;627:78-91.
- <sup>17</sup> Baba M. [Special edition 2 Current status and future of antiviral drugs 1. Progress of antiviral drug research]. *Virus*. 2005;55:69-76. Japanese.
- <sup>18</sup> Eizuru Y. [Special edition 2 Current status and future of antiviral drugs 4. New antiherpes drugs]. *Virus*. 2005;55:95-104. Japanese.
- <sup>19</sup> Tsai CH, Lee PY, Stollar V, Li ML. Antiviral therapy targeting viral polymerase. *Curr Pharm Des*. 2006;12:1339-55.
- <sup>20</sup> De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:1015-25.
- <sup>21</sup> Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med*. 2009;360:2616-25.
- <sup>22</sup> Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA*. 2006;295:891-4
- <sup>23</sup> WHO. Influenza A virus resistance to oseltamivir and other antiviral medicines. (June 4 2009) (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/2008-9nhemisummaryreport/en/index.html>)
- <sup>24</sup> Memoli MJ, Hrabal RJ, Hassantoufighi A, Eichelberger MC, Taubenberger JK. Rapid selection of oseltamivir- and peramivir-resistant pandemic H1N1 virus during therapy in 2 immunocompromised hosts. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50:1252-5.
- <sup>25</sup> WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. Global alert and response (GAR) avian influenza. 2010 Aug 3.

- <sup>26</sup> Ministry of Health, Labour and Welfare. [Information regarding measures taken for novel influenza]. Japanese. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/02.html#110>)
- <sup>27</sup> White NJ, Webster RG, Govorkova EA, Uyeki TM. What is the optimal therapy for patients with H5N1 influenza? *PLoS Medicine*. 2009;6:e1000091:1-6.
- <sup>28</sup> WHO. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus; updated advice 15 August 2007. ([http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf))
- <sup>29</sup> Safety evaluation research society (Tanimoto school) editorial committee ed. [Toxicology question box]. No. 5. Tokyo: Scientist Press Co. Ltd.; 2002:73. Japanese.