

貯 法：室温保存

有効期間：10年

承認番号 22600AMX00533000

販売開始 —

抗インフルエンザウイルス剤
ファビピラビル錠劇薬、処方箋医薬品[※]**アビガン[®]錠200mg****AVIGAN[®] Tablets 200mg**

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の投与経験はない。電子添文中の副作用、臨床成績等の情報については、承認用法及び用量より低用量で実施した国内臨床試験に加え海外での臨床成績に基づき記載している。

1. 警告

- 1.1 動物実験において、本剤は初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[1.4、2.1、9.5参照]
- 1.2 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1参照]
- 1.3 本剤は精液中へ移行する¹⁾ことから、男性患者に投与する際は、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）するよう指導すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。[9.4.2、16.3.1参照]
- 1.4 治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に文書にて説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。[1.1、2.1、9.5参照]
- 1.5 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。


2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、1.4、9.5参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	アビガン錠200mg
有効成分	1錠中 ファビピラビル 200mg
添加剤	ポビドン、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	アビガン錠200mg
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ (mm)	直径：約8.7、厚さ：約4.3

4. 効能又は効果

新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。
- 5.2 本剤は細菌感染症には効果がない。[8.2参照]
- 5.3 小児等に対する投与経験はない。[9.7参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 インフルエンザ様症状の発現後速やかに投与を開始すること。
- 7.2 承認用法及び用量における本剤の有効性及び安全性が検討された臨床試験は実施されていない。承認用法及び用量は、インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照第I/II相試験成績及び国内外薬物動態データに基づき推定した。また、海外で実施した肝機能障害患者での薬物動態を検討した臨床試験において、肝機能障害患者では、本剤の血漿中濃度が上昇した²⁾。[16.1.1、16.6.1、17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。

異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.1参照]

8.2 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[5.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

*9.1.1 痛風又は痛風の既往歴のある患者及び高尿酸血症のある患者

血中尿酸値が上昇し、痛風発作があらわれることがある。[11.2参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.2、9.5参照]

9.4.2 男性患者

本剤は精液中へ移行する¹⁾ことから、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）するよう指導すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。[1.3、9.5、16.3.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験において、臨床曝露量と同程度又は下回る用量で初期胚の致死（ラット）及び催奇形性（サル、マウス、ラット及びウサギ）が認められている^{3) 4)}。[1.1、1.4、2.1、9.4.1、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の主代謝物である水酸化体がヒト母乳中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験において、幼若イヌ [8週齢] に1ヵ月間投与した試験では、若齢イヌ [7～8ヵ月齢] の致死量より低用量（60mg/kg/日）で投与20日以降に途中死亡例が認められている。幼若動物（ラット [6日齢] 及びイヌ [8週齢]）では、異常歩行、骨格筋線維の萎縮及び空胞化、心乳頭筋の変性/壊死及び鉍質沈着などが認められている⁵⁾。[5.3参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ（AO）、一部はキサンチンオキシダーゼ（XO）により代謝される。また、AO及びチトクロームP-450（CYP）2C8を阻害する^{6) 7)}。[16.4、16.7.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピラジナミド	血中尿酸値が上昇する。ピラジナミド1.5g 1日1回、本剤1200mg/400mg 1日2回が投与されたとき、血中尿酸値は、ピラジナミド単独投与時及び本剤併用投与時でそれぞれ11.6及び13.9mg/dLであった。	腎尿細管における尿酸の再吸収を相加的に促進させる。
レバグリニド [16.7.2参照]	レバグリニドの血中濃度が上昇し、レバグリニドの副作用が発現するおそれがある。	CYP2C8を阻害することにより、レバグリニドの血中濃度を上昇させる。
テオフィリン ⁸⁾ [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	XOを介した相互作用により本剤の血中濃度を上昇させることが考えられる。
ファムシクロビルスリンダク	これらの薬剤の効果を減弱させるおそれがある。	本剤がAOを阻害する ⁶⁾ ことにより、これらの薬剤の活性化体の血中濃度を低下させることが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 異常行動（頻度不明）

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.3 肺炎（頻度不明）

11.1.4 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.6 急性腎障害（頻度不明）

11.1.7 白血球減少、好中球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.8 精神神経症状（意識障害、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）（頻度不明）

11.1.9 出血性大腸炎（頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症	—	発疹	湿疹、そう痒症	—
肝臓	A S T 増加、A L T 増加、 γ -G T P 増加	—	血中ALP増加、血中ビリルビン増加	—
消化器	下痢（4.8%）	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、十二指腸潰瘍、血便排泄、胃炎	—
血液	好中球数減少、白血球数減少	—	白血球数増加、網状赤血球数減少、単球数増加	—
*代謝異常	血中尿酸増加（4.8%） ²⁾ 、血中トリグリセリド増加	尿中ブドウ糖陽性	血中カリウム減少	痛風 ²⁾
呼吸器	—	—	喘息、口腔咽頭痛、鼻炎、鼻咽頭炎	—

種類	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
* その他	—	—	血中CK増加、尿中血陽性、扁桃腺ポリープ、色素沈着、味覚異常、挫傷、霧視、眼痛、回転性めまい、上室性期外収縮	発熱

注) [9.1.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験において、ラット [12週齢] 及び若齢イヌ [7~8ヵ月齢] で精巣の病理組織学的変化、マウス [11週齢] で精子の異常が認められている。なお、いずれも休薬により回復又は回復傾向が認められている^{9) 10)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与 (1600mg/600mg BID)

健康成人8例に本剤を1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から6日目は1回600mgを1日2回 (6日目は1回のみ) 経口投与 (1600mg/600mg BID) したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。[7.2参照]

本剤の薬物動態パラメータ

投与方法		例数	C _{max} ^{注1)} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ^{注2)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{max} ^{注3)} (hr)	t _{1/2} ^{注4)} (hr)
1600mg/ 600mg BID	1日目	8	64.56 [17.2]	446.09 [28.1]	1.5 [0.75, 4]	4.8 ± 1.1
	6日目	8	64.69 [24.1]	553.98 [31.2]	1.5 [0.75, 2]	5.6 ± 2.3

注1) 幾何平均 [変動係数%]

注2) 1日目はAUC₀₋₂₄、6日目はAUC₀₋₁₂

注3) 中央値 [最小値, 最大値]

注4) 平均値 ± 標準偏差

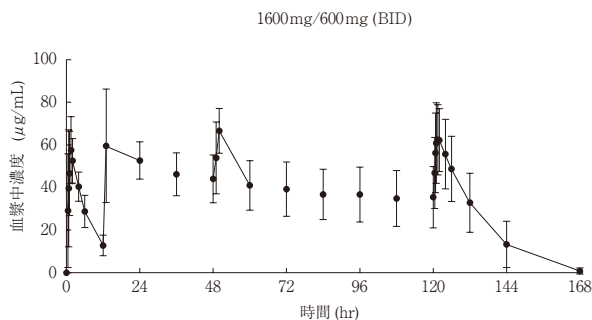


図1 本剤の血漿中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

16.1.2 アルデヒドオキシダーゼ活性が低いと考えられる者

アルデヒドオキシダーゼ活性がほとんどないと考えられる健康成人1例に本剤を7日間反復経口投与 [本剤を1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から6日目は1回400mgを1日2回、7日目は400mgを1回投与]^{注5)} したとき、投与1日目及び投与7日目の未変化体のAUCの推定値は、それぞれ1452.73 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び1324.09 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった¹¹⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人15例にクロスオーバー法により本剤1200mgを空腹時及び食後に単回経口投与^{注5)} したところ、本剤の空腹時に対する食後投与のC_{max}及びAUCの幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ0.908 [0.826, 0.998] 及び0.963 [0.888, 1.044] であり、比の90%信頼区間はあらかじめ定めた範囲内 (0.80~1.25) であった¹²⁾。

16.3 分布

16.3.1 精液への分布

健康成人男性20例に本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1200mg/800mg BID)^{注5)} したときの精液の濃度 (幾何平均) は投与3日目及び投与終了後2日目それぞれ18.341 $\mu\text{g/mL}$ 及び0.053 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与終了後7日目にはすべての被験者で定量下限 (0.02 $\mu\text{g/mL}$) 未満となった¹⁾。また、精液/血漿中濃度比 (平均値) は投与3日目及び投与終了後2日目それぞれ0.53及び0.45であった (外国人データ)。[1.3, 9.4.2参照]

16.3.2 血清蛋白結合率

本剤のヒト血清蛋白結合率は、0.3~30 $\mu\text{g/mL}$ の濃度において、53.4~54.4%であった (*in vitro*、遠心限外濾過法)。

16.3.3 動物でのデータ

サルに¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与したとき、各組織に広く移行した。各組織の放射能濃度は投与後0.5時間に最高値を示した後、血漿中放射能濃度と平行した推移を示した。投与後0.5時間の肺内放射能濃度の血漿中濃度比は0.51であり、投与後、感染部位と考えられる呼吸器系組織に速やかに移行した。また、投与後0.5時間の腎臓中放射能濃度は血漿中よりも高く、血漿中濃度比は2.66であった。骨を除く各組織の放射能濃度は、投与後24時間までに最高濃度の2.8%以下に低下した¹³⁾。

16.4 代謝

本剤はチトクロームP-450 (CYP) で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO)、一部はキサンチンオキシダーゼ (XO) により水酸化体に代謝された。ヒト肝サイトゾルを用いて本剤の代謝を検討した結果、水酸化体の生成は3.98~47.6pmol/mg protein/minであり、AO活性には最大で12倍の個体間差が認められた⁶⁾。また、水酸化体以外の代謝物として、ヒト血漿中及び尿中にグルクロン酸抱合体が認められた。[10.参照]

16.5 排泄

本剤は主に水酸化体として尿中に排泄され、未変化体はわずかであった。健康成人6例に本剤を7日間反復経口投与 [本剤を1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から6日目は1回400mgを1日2回、7日目は400mgを1回投与]^{注5)} したときの最終投与後48時間までの未変化体及び水酸化体の累積尿中排泄率は、それぞれ0.8%及び53.1%であった¹¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラスA及びB、各6例) に、本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1200mg/800mg BID)^{注5)} したとき、投与5日目のC_{max}及びAUCは、健康成人に同様の用法及び用量で投与した場合と比べて、軽度肝機能障害患者ではそれぞれ約1.6倍及び約1.7倍、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ約1.4倍及び約1.8倍であった。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラスC、4例) に、本剤を1日目は1回800mgを1日2回、2日目から3日目は1回400mgを1日2回経口投与 (800mg/400mg BID)^{注5)} したとき、投与3日目のC_{max}及びAUCは、健康成人に同様の用法及び用量で投与した場合と比べて、それぞれ約2.1倍及び約6.3倍であった (外国人データ)²⁾。[7.2参照]

* 16.6.2 腎機能障害患者

軽度、中等度及び重度腎機能障害患者 (CL_{cr}: 60~89mL/min、30~59mL/min及び30mL/min未満の透析していない患者、各4例) に、本剤1800mgを単回経口投与^{注5)} したとき、C_{max}及びAUC₀₋₁₂は、本剤1800mgを単回経口投与した健康成人と比べて、軽度腎機能障害患者ではそれぞれ約1.0倍及び約1.2倍、中等度腎機能障害患者ではそれぞれ約0.9倍、重度腎機能障害患者ではそれぞれ約1.0倍及び約1.2倍であった。本剤の代謝物である水酸化体のC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、本剤1800mgを単回経口投与した健康成人と比べて、軽度腎機能障害患者ではそれぞれ約1.1倍及び約1.2倍、中等度腎機能障害患者ではそれぞれ約1.6倍及び約2.2倍、重度腎機能障害患者ではそれぞれ約2.5倍及び約6.5倍であった (外国人データ)¹⁴⁾。

注5) 本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

16.7 薬物相互作用

16.7.1 非臨床薬物相互作用試験

本剤はAO活性を不可逆的に阻害した⁶⁾。また、CYP2C8を阻害した。[10.参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験の結果は次のとおりであった。[10.2参照]

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤 及び用量	本剤の用量	例数	投与 時期	本剤の薬物動態 パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				C _{max}	AUC
				テオフィリン [®] 1～9日目に 200mg 1日2 回、10日目に 200mg 1日1回	6日目に600mg 1日2回、7～10 日目に600mg 1 日1回
7日目	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]			
オセルタミビル [®] 1～5日目に 75mg 1日2回、 6日目に75mg 1 日1回	5日目に600mg 1日2回、6日目 に600mg 1日1 回	10	6日目	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
ラロキシフェン 1～3日目に 60mg 1日1回 ^{注6)}	1日目に1200mg 1日2回、2日目 に800mg 1日2 回、3日目に 800mg 1日1回	17	1日目	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
3日目	0.90 [0.81, 0.99]		0.85 [0.79, 0.93]		
ヒドララジン 1、5日目に5mg 1日1回	1日目初回に 1200mg、2回目 に400mg、2～4 日目に400mg 1 日2回、5日目 に400mg 1日1 回	14	1日目	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
5日目	0.96 [0.89, 1.04]		1.04 [0.96, 1.12]		

併用薬剤の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬剤 及び用量	本剤の用量	例数	投与 時期	併用薬剤の薬物動態 パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				C _{max}	AUC
				テオフィリン [®] 1～9日目に 200mg 1日2 回、10日目に 200mg 1日1回	6日目に600mg 1日2回、7～10 日目に600mg 1 日1回
10日目	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.91, 1.03]			
オセルタミビル [®] 1～5日目に 75mg 1日2回、 6日目に75mg 1 日1回	5日目に600mg 1日2回、6日目 に600mg 1日1 回	10	6日目	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]
アセトアミノ フェン 1、5日目に 650mg 1日1回 ^{注6)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4 日目に800mg 1 日2回、5日目 に800mg 1日1 回	28	1日目	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
5日目	1.08 [0.96, 1.22]		1.14 [1.04, 1.26]		
ノルエチンドロ ン/エチニルエ ストラジオール 配合剤 1～5日目に 1mg/0.035mg 1 日1回 ^{注8)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4 日目に800mg 1 日2回、5日目 に800mg 1日1 回	25	12日目 ^{注7)}	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
12日目 ^{注8)}	1.48 [1.42, 1.54]		1.43 [1.39, 1.47]		
レバグリニド 13日目に0.5mg 1日1回 ^{注6)}	1日目に1200mg 1日2回、2～4 日目に800mg 1 日2回、5日目 に800mg 1日1 回	17	13日目	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
ヒドララジン 1、5日目に5mg 1日1回	1日目初回に 1200mg、2回目 に400mg、2～4 日目に400mg 1 日2回、5日目 に400mg 1日1 回	14	1日目	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
5日目	0.79 [0.71, 0.88]		0.91 [0.82, 1.01]		

注6) 外国人データ
注7) ノルエチンドロン
注8) エチニルエストラジオール

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者（成人）を対象として、プラセボを対照とした第Ⅰ/Ⅱ相試験 [本剤を1日目は1回1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与（1800mg/800mg BID）及び本剤を1日目初回は2400mg、2回目及び3回目は1回600mg、2日目から5日目は1回600mgを1日3回経口投与（2400mg/600mg TID）]^{注1)}を実施した。主要評価項目である罹病期間^{注2)}について、プラセボ群（88例）と本剤1800mg/800mg BID群（101例）との対比較では、統計学的に有意な差が認められたが（p=0.01、Gehan-Wilcoxon test）、本剤2400mg/600mg TID群（82例）との対比較では、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.414、Gehan-Wilcoxon test）。本剤群において、副作用は認められなかった。[7.2参照]

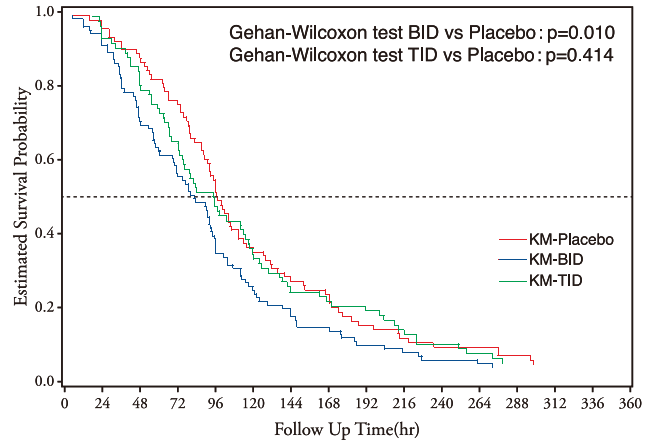


図1 インフルエンザ主要症状罹病期間

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者（成人）を対象として、プラセボを対照とした第Ⅲ相試験 [本剤を1日目は1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与（1800mg/800mg BID）]^{注1)}について、主要評価項目をインフルエンザ主要症状罹病期間^{注3)}と設定し、実施した結果は以下のとおりであった。

主要解析結果（ITTI集団）

	本剤群（301例）	プラセボ群（322例）
イベント数	288	306
中央値 [95%信頼区間] (時間)	84.2 [77.1, 95.7]	98.6 [94.6, 107.1]
p値 (Peto-Peto-Prentice検定)	0.004	

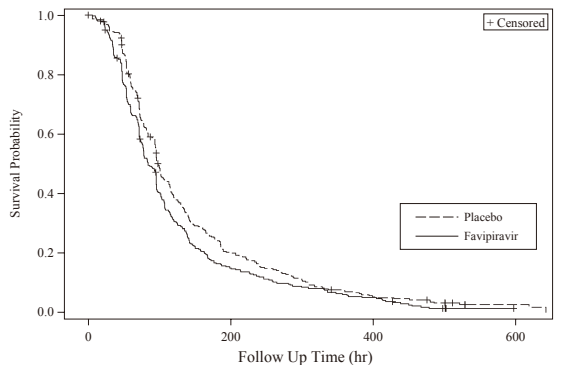


図2 主要評価項目^{注3)}に係るKaplan-Meierプロット図
(ITTI集団)

副作用発現頻度は、本剤群で7.9%（34/428例）で、主な副作用は、浮動性めまい1.2%（5/428例）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者（成人）を対象として、プラセボを対照とした第Ⅲ相試験 [本剤を1日目は1800mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与（1800mg/800mg BID）]^{注1)}について、主要評価項目をインフルエンザ主要症状罹病期間^{注3)}と設定し、実施した結果は以下のとおりであった。

主要解析結果 (ITTI集団)

	本剤群 (526例)	プラセボ群 (169例)
イベント数	505	163
中央値 [95%信頼区間] (時間)	77.8 [72.3, 82.5]	83.9 [76.0, 95.5]
p値 (Peto-Peto-Prentice検定)	0.303	

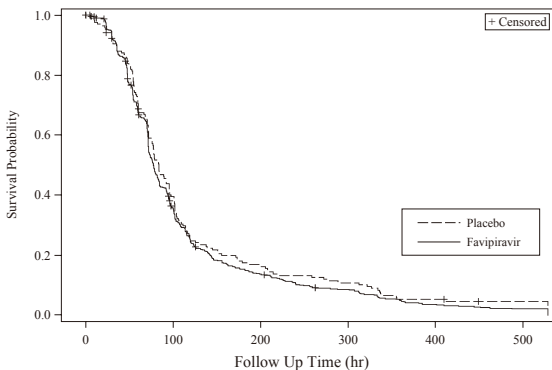


図3 主要評価項目⁽³³⁾に係るKaplan-Meierプロット図 (ITTI集団)

副作用発現頻度は、本剤群で10.2% (88/861例) で、主な副作用は、血中トリグリセリド増加2.0% (17/861例)、悪心1.5% (13/861例)、下痢1.3% (11/861例)であった。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 (参考)

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者 (成人) を対象として、オセルタミビルリン酸塩 (1回75mg/日2回、5日間) を対照とした国際共同第Ⅲ相試験 [本剤を1日目初回は1200mg、1日目2回目は400mg、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与]⁽³¹⁾ を実施した [757例 (日本540例、韓国78例、台湾139例)]。インフルエンザ主要症状罹病期間⁽³⁴⁾の中央値 [95%信頼区間] は、本剤群 (377例) で63.1 [55.5, 70.4] 時間、オセルタミビルリン酸塩群 (380例) で51.2 [45.9, 57.6] 時間であり、オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は、0.818 [0.707, 0.948] であり、本剤の有効性は示されなかった (p=0.007, log-rank test)。

副作用発現頻度は、本剤群で19.8% (75/378例)であった。主な副作用は、血中尿酸増加5.6% (21/378例)、下痢4.2% (16/378例)、血中トリグリセリド増加1.9% (7/378例)であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験 (参考)

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者 (成人) を対象として、プラセボを対照とした海外第Ⅱ相試験 [本剤を1日目は1回1000mgを1日2回、2日目から5日目は1回400mgを1日2回経口投与 (1000mg/400mg BID)、本剤を1日目は1回1200mgを1日2回、2日目から5日目は1回800mgを1日2回経口投与 (1200mg/800mg BID) 及びプラセボを1日2回経口投与]⁽³¹⁾ を実施した。インフルエンザ主要症状罹病期間⁽³⁵⁾の中央値 [95%信頼区間] は、本剤1000mg/400mg BID群 (88例) で100.4 [82.4, 119.8] 時間、本剤1200mg/800mg BID群 (121例) で86.5 [79.2, 102.1] 時間、プラセボ群 (124例) で91.9 [70.3, 105.4] 時間であり、プラセボ群との対比較において、本剤群のいずれにおいても、統計学的に有意な差は認められなかった (p>0.05, Gehan-Wilcoxon test, 検定の多重性はStep-down法で調整)。

副作用発現頻度は、本剤1000mg/400mg BID群で18.9% (25/132例)、本剤1200mg/800mg BID群で19.6% (37/189例)であった。主な副作用は、本剤1000mg/400mg BID群で下痢2.3% (3/132例)、血中尿酸増加2.3% (3/132例)、本剤1200mg/800mg BID群で下痢3.2% (6/189例)、血中尿酸増加3.2% (6/189例)であった。

注1) 本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与」

注2) インフルエンザ主要6症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) 及び発熱の持続時間

注3) インフルエンザ主要6症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) 及び発熱が「改善」するまでの時間。インフルエンザ主要6症状のすべてが消失あるいは軽度となり、かつ発熱が回復した状態を21.5時間持続した場合を「改善」と定義。

注4) 治験薬投与開始後から7つのインフルエンザ主要症状 [咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、熱感、筋肉痛及び全身倦怠感] がすべて「改善」するまでの時間 (すべてのスコアが「1」以下に達した時点)。患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がスコア化したインフルエンザ症状が「1」以下となつてから21.5時間以上そのスコアを維持した状態を「改善」と定義。

注5) インフルエンザ主要6症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) がすべて「改善」するまでの時間 (すべてのスコアが「1」以下に低下した時点) 及び発熱が20歳以上65歳未満の患者では38℃以下、65歳以上の患者では37.8℃以下を21.5時間以上維持した状態。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細胞内でリボシル三リン酸体 (ファビピラビルRTP) に代謝され、ファビピラビルRTPがインフルエンザウイルスの複製に関与するRNAポリメラーゼを選択的に阻害すると考えられている⁽¹⁶⁾。ヒト由来DNAポリメラーゼ α 、 β 及び γ に対して、ファビピラビルRTP (1000 μ mol/L) は、 α への阻害作用は示さず、 β に対して9.1~13.5%、 γ に対して11.7~41.2%の阻害作用を示した。また、ファビピラビルRTPのヒト由来RNAポリメラーゼⅡに対する阻害作用 (IC₅₀値) は、905 μ mol/Lであった⁽¹⁷⁾。

18.2 In vitro抗ウイルス活性

A型及びB型インフルエンザウイルス実験室株に対するEC₅₀値は、0.014~0.55 μ g/mLであり、抗ウイルス活性を示した。

アダマンタン (アマンタジン及びリママンタジン)、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む季節性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対するEC₅₀値は、それぞれ0.03~0.94 μ g/mL及び0.09~0.83 μ g/mLであった。

豚由来A型及び高病原性株を含む鳥由来A型 (H5N1、H7N9株を含む) をはじめとするA型インフルエンザウイルス (アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む) に対するEC₅₀値は、0.06~3.53 μ g/mLであった。

アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル全てに耐性のA型及びB型インフルエンザウイルスに対するEC₅₀値は0.09~0.47 μ g/mLであり、交差耐性を示さなかった^{(17) (18)}。

18.3 動物モデルにおける治療効果

インフルエンザウイルスA (H7N9)、A (H1N1) pdm09及びA (H3N2) によるマウス感染モデルにおいて、60mg/kg/日以下の5日間経口投与により肺内ウイルス量を低下させた^{(19) (20) (21)}。

インフルエンザウイルスA (H3N2) 及びA (H5N1) によるマウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の5日間経口投与により治療効果を示した^{(17) (21)}。

また、インフルエンザウイルスA (H3N2) による重症複合型免疫不全マウス感染モデルにおいて、30mg/kg/日の14日間の経口投与により治療効果を示した⁽²²⁾。

18.4 耐性

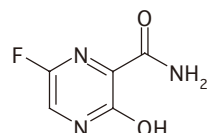
ファビピラビル存在下で30代まで継代したA型インフルエンザウイルスのファビピラビルに対する感受性に変化はなく、耐性ウイルスは選択されなかった⁽¹⁷⁾。なお、国際共同第Ⅲ相試験をはじめとする臨床試験において、本剤耐性インフルエンザウイルスの出現状況に関する情報は得られていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ファビピラビル (Favipiravir)

化学名: 6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

構造式:



分子式: C₅H₄FN₃O₂

分子量: 157.10

性状: 白色~淡黄色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくい。

融点: 187~193℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の使用実態下における有効性及び安全性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査等を実施すること。

21.3 厚生労働大臣の要請がない限りは、製造販売を行わないこと。

21.4 製造販売するには、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。

21.5 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：精巢移行性試験（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.7.6.7.3）
- 2) 社内資料：肝機能障害患者の薬物動態
- 3) 社内資料：生殖発生毒性試験・ラット（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.6.6.1、2.6.6.6.2）
- 4) 社内資料：生殖発生毒性試験・マウスほか（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.6.6）
- 5) 社内資料：毒性試験・幼若イヌほか（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.6.9.4.3）
- 6) 社内資料：代謝（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.4.5.3、2.6.4.7）
- 7) 社内資料：薬物相互作用（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.4.7、2.6.4.8）
- 8) 社内資料：テオフィリン併用試験（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.7.6.6.1）
- 9) 社内資料：毒性試験・イヌ（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.6.3.3）
- 10) 社内資料：精巢毒性試験・マウスほか（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.6.9.4.2）
- 11) 社内資料：高用量反復投与試験（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.7.6.4.5）
- 12) 社内資料：食事の影響試験（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.7.6.1.2）
- 13) 社内資料：体内動態・動物（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.4.4）
- 14) 社内資料：腎機能障害患者の薬物動態
- 15) 社内資料：オセルタミビル併用試験（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.7.6.6.2）
- 16) Furuta Y, et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2005 ; 49 : 981-986
- 17) 高橋和美ほか：医学と薬学. 2011 ; 66 : 429-441
- 18) 社内資料：抗ウイルス活性と交差耐性（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.2.2.1）
- 19) Ito Y, et al. : Nature. 2009 ; 460 : 1021-1025
- 20) Watanabe T, et al. : Nature. 2013 ; 501 : 551-555
- 21) 社内資料：治療効果・マウス（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.2.2.2）
- 22) 社内資料：治療効果・免疫不全マウス（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.2.2.2.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フィルム富山化学株式会社 製品情報センター
電話番号 0120-502-620
〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

25. 保険給付上の注意

本剤は薬価基準未収載である。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

FUJIFILM

富士フィルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル