

参考資料

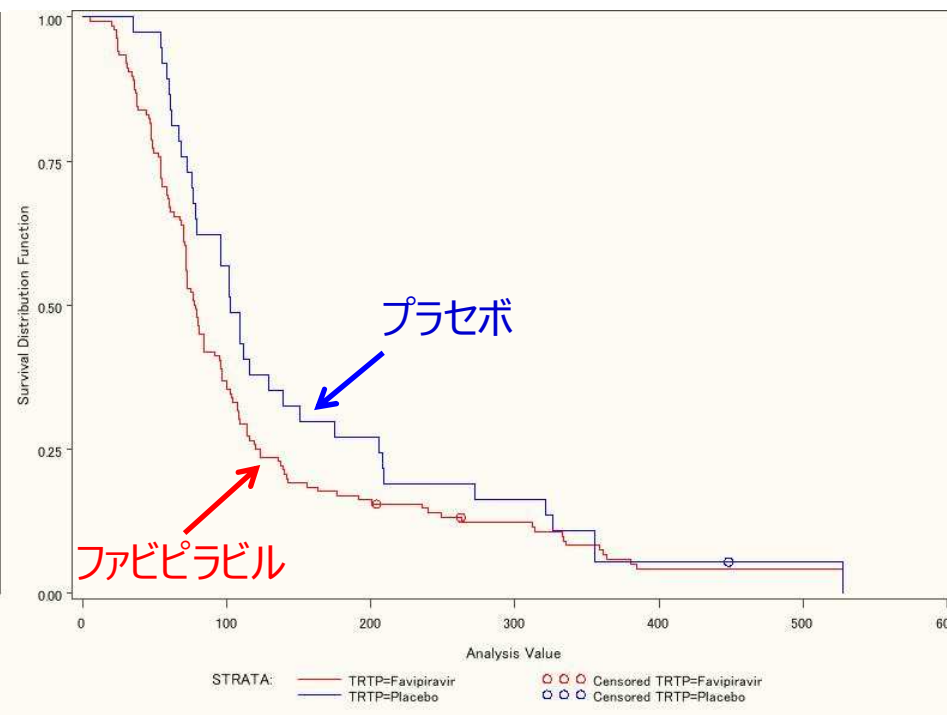
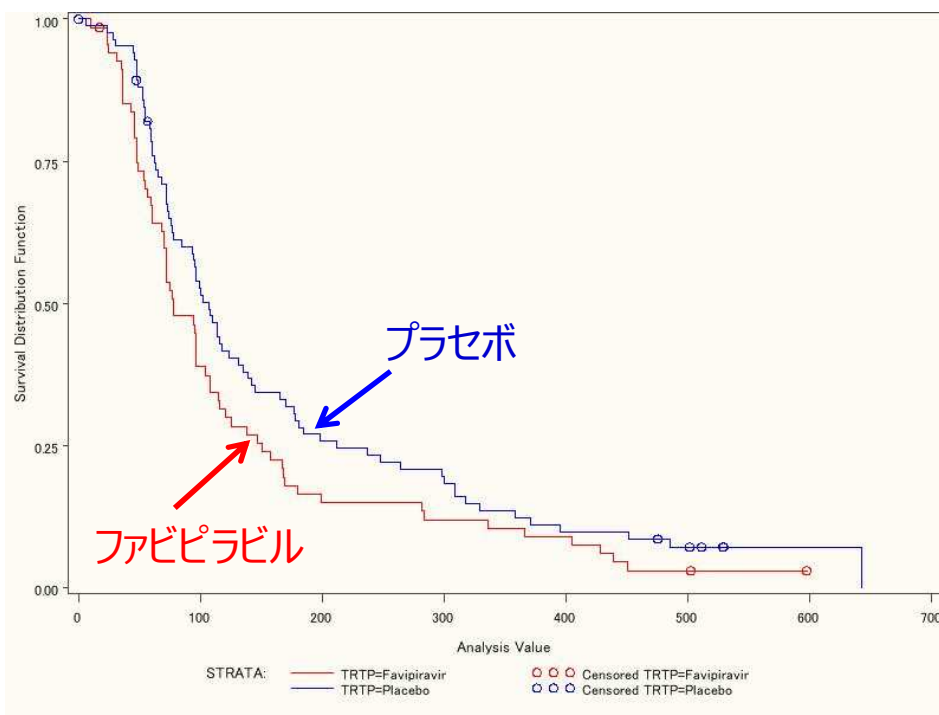
アビガン[®]錠 200mg

2016年11月25日

新型インフルエンザ対策に関する小委員会
医療・医薬品作業班会議

症状発症後36時間以上経過し、中等度以上の咳嗽と評価された患者の症状改善までの時間

試験	US316		US317	
	プラセボ (N=85)	ファビピラビル (N=68)	プラセボ (N=37)	ファビピラビル (N=136)
罹病期間中央値 (時間)	107.1	78.1	102.3	78.0
中央値の差 (時間)	-29.1		-24.3	
G-W検定 P 値	0.0417		0.0236	



精巣に対する安全性 (US105試験)

投与終了後90日目のレスポナーの出現割合

精液検査項目	ファビピラビル (n=57名)	プラセボ (n=54名)	差	差の95%信頼区間
精子濃度	1名 (1.75%) ^{b)}	1名 (1.85%)	-0.10%	-6.86, 6.66
精子運動率	1名 (1.75%)	1名 (1.85%)	-0.10%	-6.86, 6.66
精子正常形態率	3名 (5.26%)	4名 (7.41%)	-2.14%	-13.02, 8.74

各評価項目の平均値がベースラインから50%以上減少した被験者をレスポナーと定義

精液パラメータのベースラインからの変化量

精液検査項目	検査日	ファビピラビル	プラセボ	差)	差の95%信頼区間
精子濃度 (10 ⁶ /mL)	60	10.26 (57)	17.91 (55)	-7.65	-41.83, 26.53
	90	47.38 (57)	28.03 (54)	19.35	-14.93, 53.63
精子運動率 (%)	60	-1.72 (57)	-1.13 (55)	-0.59	-4.02, 2.84
	90	-2.65 (57)	-3.12 (54)	0.48	-2.97, 3.92
精子正常形態率 (%)	60	-0.44 (57)	-0.26 (55)	-0.17	-1.17, 0.83
	90	-1.86 (57)	-1.89 (54)	0.02	-0.98, 1.03
総精子数 (10 ⁶ /mL)	60	-14.83 (57)	-46.96 (55)	32.13	-73.19, 137.44
	90	44.61 (57)	36.76 (54)	7.85	-97.75, 113.44
総運動精子数 (10 ⁶ /mL)	60	-18.18 (57)	-49.32 (55)	31.15	-55.55, 117.84
	90	35.67 (57)	7.07 (54)	28.60	-58.31, 115.52

総精子数 = 精液検体中の精子数 + 射精後の尿検体中の精子数
() 内は対象被験者数

検討用量: 1200/800mg BID (5日間)

精液中の薬物動態

精液中のファビピラビルおよび代謝物 (M1) 濃度推移

要約統計量	ファビピラビル (µg/mL)				代謝物 (M1)			
	投与中	投与終了後			投与中	投与終了後		
	3日目	2日目	7日目	14日目	3日目	2日目	7日目	14日目
被験者数 (名)	20	20	20	20	20	20	20	20
平均	20.049	0.057	0.000	0.000	83.545	86.625	14.676	3.142
標準偏差	7.690	0.074	0.000	0.000	36.544	43.625	11.897	4.551
中央値	22.050	0.039	0.000	0.000	83.100	69.350	12.800	0.695
最大値	34.2	0.335	0	0	164	201	40.8	16.7

精液中の代謝物 (M1) 濃度推移 (µg/mL)

要約統計量	投与終了後29日目	投与終了後60日目	投与終了後90日目
被験者数 (名)	58	31	6
平均	0.670	0.067	0.000
標準偏差	1.875	0.201	0.000
中央値	0.059	0.000	0.000
最大値	12.0	0.926	0.00

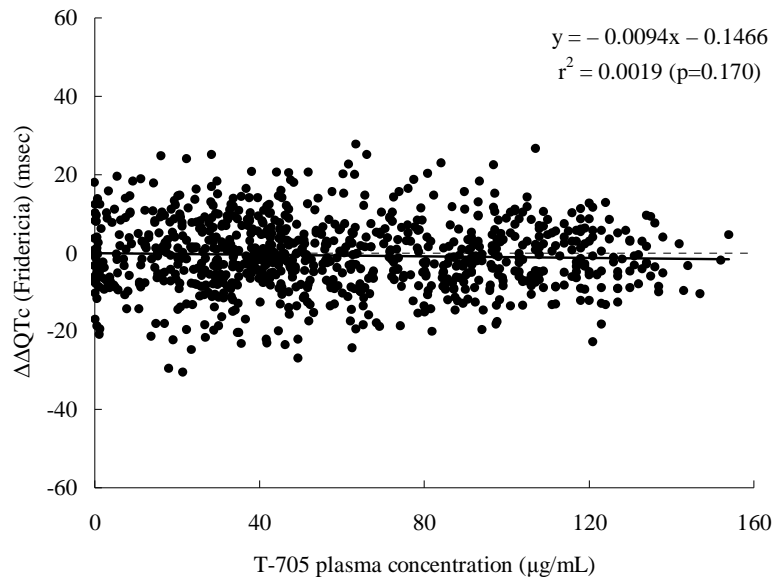
前回測定時点で濃度が検出された被験者を対象に検討した

検討用量: 1200/800mg BID (5日間)

QT延長に対する作用

投与後 時間 (hr)	QTc (Fridericia) の投与前値からの変化量に対するプラセボとの差 (msec)					
	Favipiravir 2400 mg (n=55)			Moxifloxacin 400 mg (n=55)		
	変化量	標準誤差	95%信頼区間(片側)	変化量	標準誤差	95%信頼区間(片側)
1	-3.50	1.26	-5.58, -1.42	10.11*	1.26	8.03, 12.19*
1.5	-1.24	1.23	-3.28, 0.81	10.40*	1.23	8.35, 12.44*
2	-2.15	1.26	-4.24, -0.06	11.80*	1.26	9.71, 13.89*
3	0.39	1.31	-1.77, 2.56	13.97*	1.31	11.80*, 16.14*
4	-1.13	1.33	-3.33, 1.07	12.50*	1.33	10.29*, 14.70*
6	0.50	1.44	-1.88, 2.88	11.64*	1.44	9.25, 14.02*
8	-0.60	1.43	-2.96, 1.77	8.74	1.43	6.38, 11.10*
24	-0.76	1.24	-2.82, 1.29	5.60	1.24	3.54, 7.65

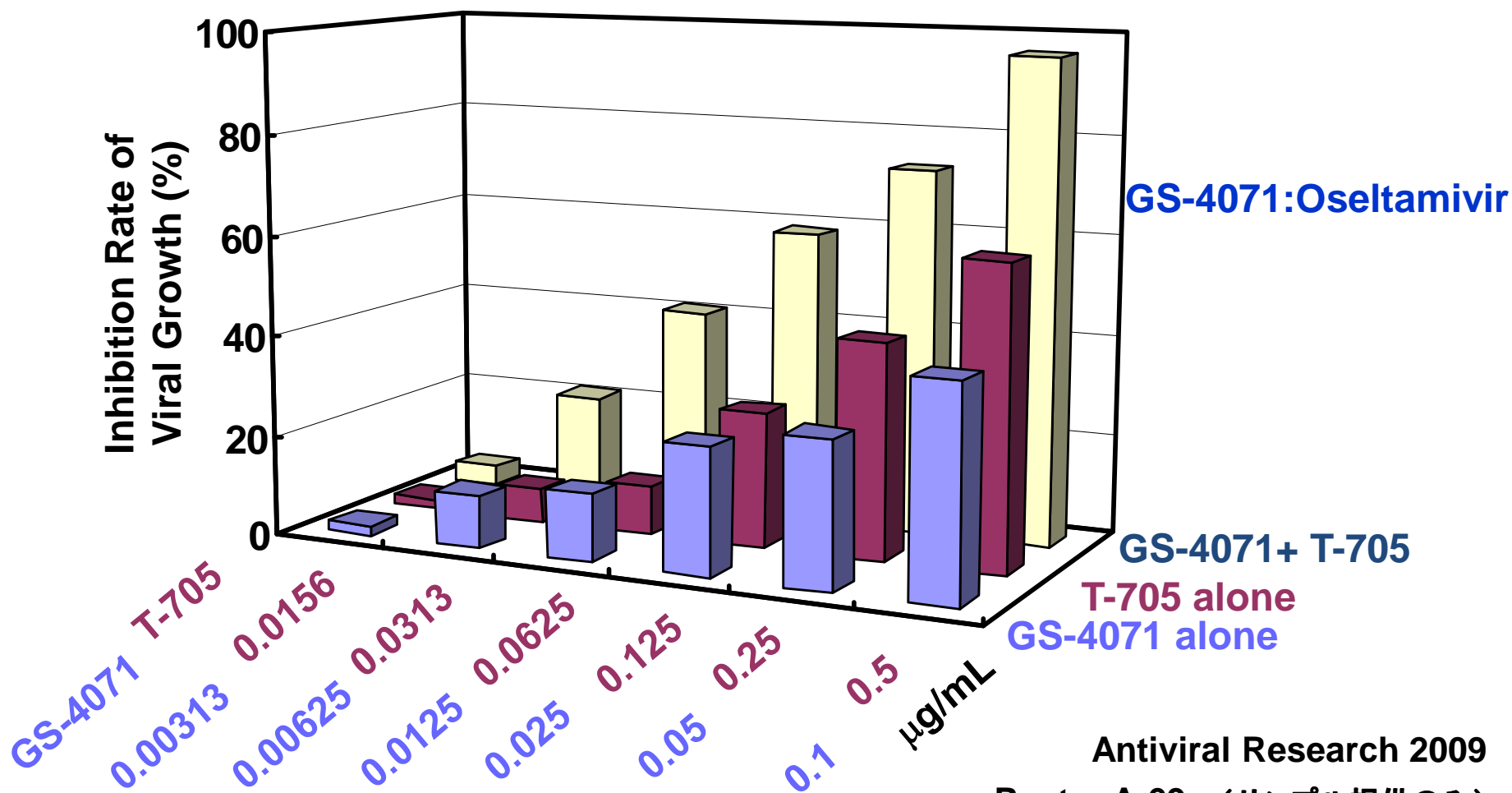
*10msec以上のQT延長あり



ファビピラビル投与によるQT延長作用はなく、
血中濃度との関係も認めなかった

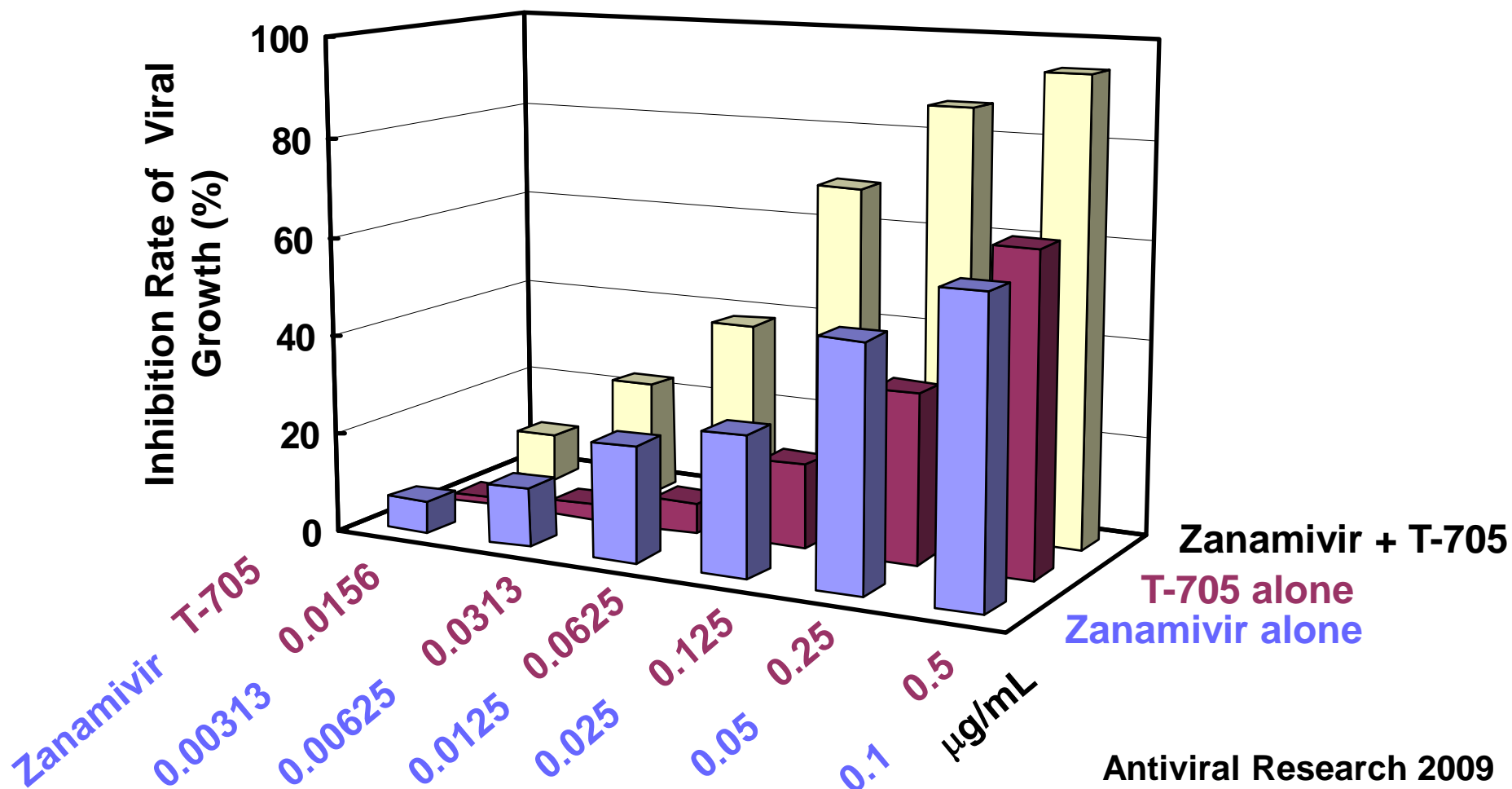
Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 Oct;53(10):866-74.
(治験として実施、医学専門家らとの共著)

A/PR/8/34 (H1N1) 株を用いたファビピラビルとオセルタミビルとの *In vitro* 併用試験



Antiviral Research 2009
Poster A-69 (サンプル提供のみ)

A/PR/8/34 (H1N1) 株を用いたファビピラビルとザナミビルとの *In vitro* 併用試験



Antiviral Research 2009
Poster A-69 (サンプル提供のみ)

マウス感染試験： T-705 とオセルタミビル併用試験

T-705とオセルタミビルの併用により、相乗効果が認められた

NIAID/NIHグラントユタ大学 実施

(サンプル提供のみ)

A/Victoria/3/75 (H3N2)

Treatment : *p.o. b.i.d.* for 7 days from 24 h post-infection

		T-705 (mg/kg/day)			
		0	25	50	100
oseltamivir (mg/kg/day)	0	0 *	10	70	70
	25	10	90	90	100
	50	60	100	90	100
	100	100	100	70	90

*: Percent of survival at 21 days post-infection

AAC 54:126 (2010)

CDCのA(H1N1)pdm09のA/Illinois/10/2009株について

・CDCも、下記論文において、「slightly elevated」であると認識

Sleeman et al, AAC 54:2517 (2010)より

Each of these two viruses remained susceptible to treatment with favipiravir, although the EC_{50} s were slightly elevated in this assay (6.62 and 22.48 μ M [1.04 and 3.53 μ g/mL]) compared to the oseltamivir-sensitive 2009 A(H1N1) pdm viruses which were tested in the same manner.



CDCより、A/Illinois/10/2009株を入手

・富山化学内でプラーク減少法にて EC_{50} を算出。

株名	耐性	CDC EC_{50} (μ g/mL)	富山化学 EC_{50} (μ g/mL)
A/Illinois/10/2009	アマンタジン耐性 オセルタミビル耐性	3.53	0.67
A/California/04/2009	アマンタジン耐性 オセルタミビル感受性	0.31	0.47

社内検討の結果、A/Illinois/10/2009は、favipiravirに対して感受性を示す。

EC₅₀値、EC₉₀値と血中濃度の比較

EC₉₀値(0.13~1.70 µg/mL:0.81~10.8 µM)も血中濃度を十分に下回る値を示した。

A(H1N1)pdm09 14株の感受性試験

ユタ大学実施 (サンプル提供のみ)

Virus	Oseltamivir (µM)		Peramivir (µM)		Zanamivir (µM)		Favipiravir (µg/mL)	
	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀
Auckland/3/2009 (Southern Hemisphere)	1.10 ± 0.74	3.90 ± 0.23	0.03 ± 0.01	0.13 ± 0.60	0.54 ± 0.45	0.73 ± 0.18	1.22 ± 0.30	1.46 ± 0.28
Brownsville/34H/2009	0.16 ± 0.02	0.18 ± 0.13	0.05 ± 0.04	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.11 ± 0.05	0.75 ± 0.44	0.64 ± 0.05
California/04/2009	0.12 ± 0.09	0.07 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.007	0.07 ± 0.01	0.42 ± 0.41	0.58 ± 0.22
California/04/2009 (Mouse-adapted)	0.30 ± 0.09	1.40 ± 0.50	0.11 ± 0.02	0.83 ± 0.25	0.30 ± 0.09	0.93 ± 0.11	1.07 ± 0.66	1.44 ± 0.09
California/07/2009 ^b (Oseltamivir-sensitive)	0.28 ± 0.12	0.32 ± 0.08	0.028 ± 0.04	0.48 ± 0.25	0.08 ± 0.004	0.40 ± 0.10	0.61 ± 0.02	0.64 ± 0.08
Hong Kong/2369/2009 ^b (Oseltamivir-resistant)	>10 ^c	>10	>10	4.48 ± 2.40	1.40 ± 1.20	2.10 ± 1.40	1.22 ± 0.00	1.70 ± 0.72
Netherlands/134/2009	0.07 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.02 ± 0.007	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.05	0.06 ± 0.01	0.55 ± 0.25	0.41 ± 0.08
New York/18/2009	0.76 ± 0.16	1.80 ± 0.30	0.06 ± 0.00	0.06 ± 0.06	0.09 ± 0.03	0.21 ± 0.16	0.68 ± 0.25	0.80 ± 0.09
Mexico/4108/2009	0.06 ± 0.06	0.14 ± 0.03	0.03 ± 0.004	0.06 ± 0.02	0.09 ± 0.09	0.86 ± 0.01	0.57 ± 0.17	0.13 ± 0.03
Utah/475/2009	0.20 ± 0.03	0.40 ± 0.05	0.024 ± 0.00	0.11 ± 0.09	0.12 ± 0.06	0.35 ± 0.08	0.30 ± 0.00	0.25 ± 0.11
Utah/476/2009	0.99 ± 0.45	1.24 ± 0.20	0.054 ± 0.04	0.20 ± 0.10	0.54 ± 0.23	0.73 ± 0.09	0.82 ± 0.50	0.96 ± 0.17
Utah/727/2009	0.68 ± 0.25	2.30 ± 0.90	0.013 ± 0.004	1.30 ± 0.23	0.12 ± 0.05	0.25 ± 0.07	0.68 ± 0.46	0.86 ± 0.64
Texas/15/2009	0.14 ± 0.02	0.22 ± 0.12	0.17 ± 0.04	0.09 ± 0.04	0.10 ± 0.02	0.14 ± 0.07	0.41 ± 0.30	0.19 ± 0.03
Wisconsin/629-D02473/ 2009	0.07 ± 0.02	0.18 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.04	0.17 ± 0.13	0.49 ± 0.35	0.68 ± 0.44

Tarbet et al. Arch Virol (2014) 159:1279–1291

WHO薬剤耐性基準

WHO AVWG Proposed NI Susceptibility Criteria for Surveillance and Reporting*

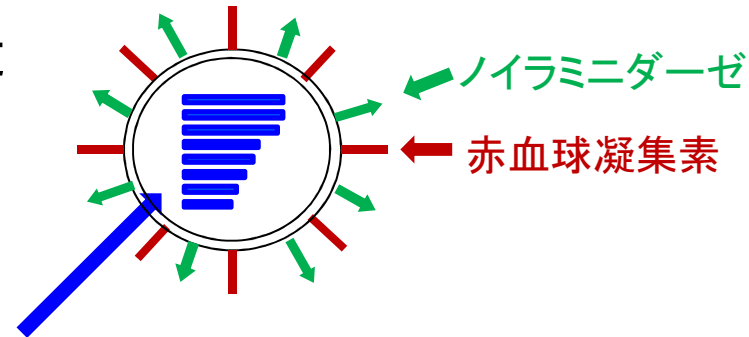
Classification	Abbreviation	Influenza A	Influenza B
Normal inhibition	NI	< 10-fold above normal inhibition	< 5-fold above normal inhibition
Reduced inhibition	RI	10 to 100-fold above normal inhibition	5 to 50-fold above normal inhibition
Highly reduced inhibition	HRI	>100-fold above normal inhibition	>50-fold above normal inhibition

* median IC_{50} (sub)type previous season after removal of obvious outliers, or floating median current season after removal of obvious outliers if IC_{50} values for ≥ 15 viruses are available.

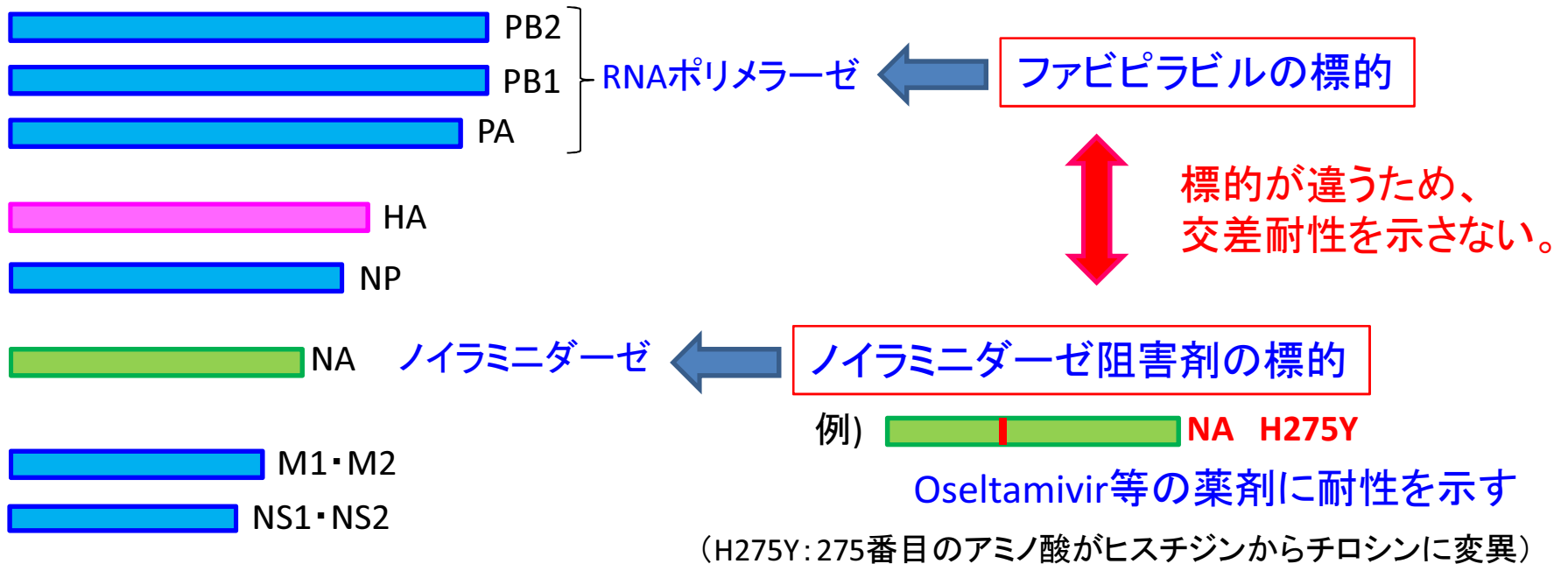
インフルエンザA： 10倍、インフルエンザB： 5倍以上で耐性化と定義。

インフルエンザウイルスの構造と標的遺伝子

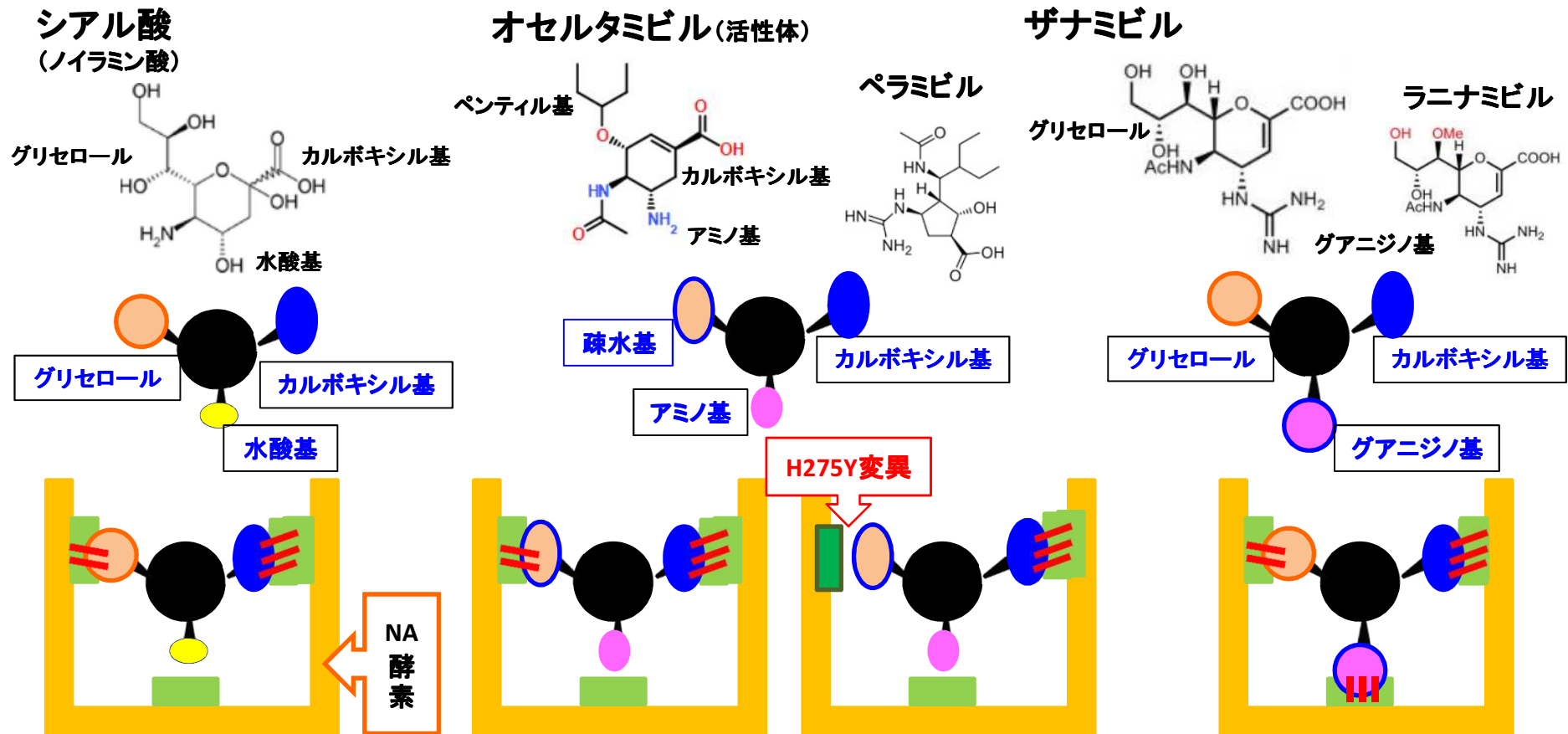
インフルエンザウイルスの構造



インフルエンザウイルスの8本のRNA分節の役割



NA酵素と阻害剤の結合および耐性化様式



Laver WG et al: Disarming Flu Virus: Scientific American 1999 一部改変

NA酵素活性部位の変異によりNA阻害剤との親和性が低下し、阻害活性が減弱する。

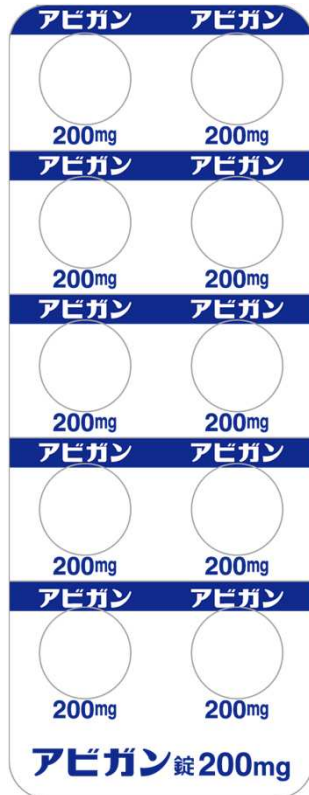
NA阻害剤は、NA酵素分子・化合物構造・作用様式から、2グループに大別され(タミフル・ラピアクタ群、リレンザ・イナビル群)、それぞれの群内で交差耐性が認められることから、タミフルおよびリレンザの耐性株に対する感受性を評価することで、4種のNA阻害剤に対する活性を論ずることが多い。(インフルエンザ診療ガイド2015-16、菅谷憲夫 編集)

催奇形性に関する注意喚起と安全対策資材

資材	概要
アビガン [®] 錠の催奇形性の可能性について 【別紙】	<ul style="list-style-type: none"> • 初期胚の致死及び催奇形性の概要 • 各種動物の催奇形量における母動物毒性 • 受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響 • 胚・胎児発生に及ぼす影響
患者用指導箋 【別紙】	<ul style="list-style-type: none"> • 服用方法 • 女性の患者さんへ注意していただきたいこと • 男性の患者さんへ注意していただきたいこと
医師・薬剤師用指導箋 【別紙】	<ul style="list-style-type: none"> • 服用方法 • 女性の患者さんに対する指導 • 男性の患者さんに対する指導
アビガン [®] 錠服用に際しての注意事項および同意 【別紙】	<ul style="list-style-type: none"> • 服薬に関する注意事項（医療機関の署名） • 服薬に際しての同意（患者の署名）
PTP表記・同封チェックシート	<ul style="list-style-type: none"> • PTP表記による注意喚起・アビガン錠を投与する際の事前チェックシート

PTPシート表記／医師薬剤師のチェックシート

PTP表



PTP裏



アビガン錠を投与する際の 事前チェックシート

以下の項目を必ず実施し、実施したことを確認して下さい。

- 動物実験結果より、妊娠中の投与により胎児に奇形が起こりうることを説明
- 女性患者においては、妊娠していないことを確認
- 本剤服用中及び終了後 7 日間は必ず避妊することを指導

製品箱包装に同封

アビガン[®]錠の催奇形性の可能性について

本剤は、動物実験において、ラットで初期胚の致死等が、マウス、ラット、ウサギ、サルで催奇形性が認められています。ヒトにおいても、これらの作用の可能性が否定できないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与することは禁忌となっております。その根拠となりました動物実験の結果を以下にまとめましたので、ご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、本剤のヒトにおける初期胚および胎児への影響に関するデータはなく、妊婦においてどのような影響があらわれるか不明であるため、全ての妊娠期間において本剤の投与を禁止しています。

動物実験の結果

動物実験において、ファビピラビル（アビガン錠）は初期胚の致死等及び催奇形性が認められています。

初期胚の致死及び催奇形性の概要

動物種	初期胚の致死		催奇形性			臨床曝露量 ^{注1)}
	ラット	マウス	ラット	ウサギ	サル	
無毒性量 (mg/kg/日)	3	100	20	300	100	1日AUC: 1016 µg·hr/mL (平均)
AUC (µg·hr/mL)	48	439	333	1300	775	
動物/ヒトAUC比	0.05	0.43	0.33	1.3	0.76	
最小毒性量 (mg/kg/日)	10	300	60	600	200	
AUC (µg·hr/mL)	161	1712	1187	12100	2160	
動物/ヒトAUC比	0.16	1.7	1.2	12	2.1	

注1) 1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から6日目は1回400 mgを1日2回（6日目は1回投与分のみ）投与時の最大値。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から5日目は1回600 mgを1日2回経口投与」

各種動物の催奇形量における母動物毒性

動物種	マウス	ラット	ウサギ	サル
催奇形量 (mg/kg/日)	300	60	600	200
母体死亡数	0	0	3	0
母体体重	—	軽度増加抑制	増加抑制	—
母体摂餌量	減少	—	減少	—
一般状態	被毛及び爪の黄色着色	被毛又は爪の淡黄色着色	被毛の淡黄色着色	—

— 特記すべき所見なし

受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響

動物種		投与量 (mg/kg/日)	投与期間	観察方法	所見	
ラット (SD系)	雄	0, 3, 10, 30	交配前 63 日 から交配期間 中及び剖検前 日までの 78 ～80 日間	無処置動物と 交配、交配し た雌動物は妊 娠 20 日に帝 王切開	親動物に及ぼす影響： < 30 mg/kg/日 > ・被毛又は爪の淡黄色着色 ・精巣上体重量の減少 生殖機能影響なし (交尾率、授胎率、交配所要 日数、精子検査、生殖器の病 理組織学的検査)	次世代に及ぼす影響 (交配 した無処置雌の帝王切開)： 影響なし (着床前死亡率、着床後死亡 率、生存胎児数、性比、生存 胎児体重、胎盤重量、生存胎 児外表)
ラット (SD系)	雌	0, 3, 10, 30	交配前 14 日 から交配期間 中及び妊娠 7 日まで	無処置動物と 交配、妊娠 20 日に帝王切開	親動物に及ぼす影響： < 30 mg/kg/日 > ・被毛又は爪の淡黄色着色 ・体重増加抑制 生殖機能影響なし (交尾率、妊娠率、交配所要 日数、生殖器重量)	次世代に及ぼす影響： < 10 mg/kg/日 > ・雌生存胎児体重の減少 < 30 mg/kg/日 > ・着床後死亡率の増加 ・生存胎児数の減少 ・性比の高値 ・生存胎児体重の減少 ・雄胎盤重量の増加

胚・胎児発生に及ぼす影響

動物種		投与量(mg/kg/日)	投与期間	観察方法	所見	
マウス (ICR系)	雌	0, 30, 100, 300, 1000	妊娠 6 日から 妊娠 15 日ま で	妊娠 18 日 に帝王切 開	母動物に及ぼす影響： < 300 mg/kg/日 > ・摂餌量の減少 ・被毛及び爪の黄色着色 < 1000 mg/kg/日 > ・死亡、流産、5 例で全胎児死亡 ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少 ・被毛及び爪の黄色着色、自発運動の低下、体温低下 胚・胎児発生に及ぼす影響： < 300 mg/kg/日 > ・雌生存胎児体重の減少 ・雄胎盤重量の減少 ・外表異常発現率の増加 (頭部及び尾部) ・骨化数の減少 < 1000 mg/kg/日 > ・着床後死亡率の増加 ・生存胎児数の減少 ・生存胎児体重及び胎盤重量の減少 ・外表異常発現率の増加 (頭部及び尾部) ・内臓異常発現率の増加 (脳及び心血管系) ・骨格異常発現率の増加 (胸骨分節癒合、胸骨分節形態 異常、頸椎弓癒合) ・骨格変異発現率の増加 (完全過剰肋骨、腰椎過剰) ・骨化数の減少	

動物種	投与量(mg/kg/日)	投与期間	観察方法	所見
ラット (SD系)	雌 0, 6, 20, 60, 200	妊娠7日から 妊娠17日まで	妊娠20日に帝王切開	<p>母動物に及ぼす影響： <60 mg/kg/日> ・体重の軽度増加抑制 ・被毛又は爪の淡黄色着色</p> <p><200 mg/kg/日> ・4例で全胎児死亡 ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少 ・排便少量、無便、軟便、被毛又は爪の淡黄色着色</p> <p>胚・胎児発生に及ぼす影響： <60 mg/kg/日> ・生存胎児体重の減少傾向 ・雄胎盤重量の減少 ・雌胎盤重量の減少傾向 ・骨格変異発現率の増加(腰椎過剰)</p> <p><200 mg/kg/日> ・着床後死亡率の増加 ・生存胎児数の減少 ・生存胎児体重の減少 ・胎盤重量の減少 ・内臓異常発現率の増加(心血管系及び胸腺) ・骨格変異発現率の増加(腰椎過剰、完全過剰肋骨、短小過剰肋骨) ・骨化数の減少</p>
ウサギ (NZW系)	雌 0, 30, 100, 300, 600, 1000	妊娠6日から 妊娠18日まで	妊娠29日に帝王切開	<p>母動物に及ぼす影響： <300 mg/kg/日> ・被毛の淡黄色着色</p> <p><600 mg/kg/日> ・死亡、流産 ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少 ・被毛の淡黄色着色</p> <p>胚・胎児発生に及ぼす影響： <600 mg/kg/日> ・生存胎児体重の減少傾向 ・骨格異常発現率の増加(頸椎体半椎体) ・骨格変異発現率の増加(腰椎過剰、胸骨分節余剰骨化片、完全過剰肋骨)</p>

動物種	投与量(mg/kg/日)	投与期間	観察方法	所見
カニクイザル	雌 0, 50, 100, 200	妊娠20日から妊娠50日まで	妊娠100日に帝王切開	<p>母動物に及ぼす影響： いずれの投与量においても異常なし</p> <p>胚・胎児発生に及ぼす影響： <200 mg/kg/日> ・5例中1例： 羊水過多 外表異常(口蓋裂、局所性浮腫、腹部膨満) 内臓異常(腹水貯留、肺水腫、肝臓の腫脹・変色巣) ・他の1例：局所性浮腫、1例：口蓋裂</p>

<参考>

幼若動物における反復投与毒性試験成績

動物種	投与量(mg/kg/日)	投与期間	所見 ^{注2)}
ラット (6日齢)	0, 50, 100, 300	4週間	<p>< 50 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Ht の減少 (雌)、MCV の減少 (雄) <p>< 50 mg/kg/日以上 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被毛及び爪の淡黄色着色、体重増加抑制 <p>< 100 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 異常歩行 (投与 17 日以降)、<u>CK の増加</u>、クレアチニンの減少、<u>骨格筋線維の萎縮</u> ・ <u>精巢の多核巨細胞形成及びセルトリ細胞の空胞化</u> ・ Hb、Ht 及び MCV の減少 <p>< 300 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (投与 4~6 日) ・ <u>骨格筋線維の萎縮及び空胞化</u> ・ 自発運動の低下、網赤血球数の減少、AST、ALT 及び ALP の増加、胸水、<u>肝細胞の変性及び凝固壊死</u> <hr/> <p>回復性の評価：</p> <p>< 50 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 ヶ月間休薬後、異常なし <p>< 100 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 異常歩行は休薬 10 日までに回復 ・ 1 ヶ月間休薬後、被毛及び爪の淡黄色着色、骨格筋線維の萎縮 (回復傾向あり) ・ その他、異常なし
ビーグル犬 (8週齢)	0, 60, 100, 160	1週間	<p>< 60 mg/kg/日以上 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Na 及び Cl の増加 <p>< 100 mg/kg/日以上 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量の減少傾向、BUN の増加 <p>< 160 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向、ALP の増加、総蛋白の減少、骨髓有核細胞数の減少
ビーグル犬 (8週齢)	0, 60, 100	2週間	<p>< 60 mg/kg/日以上 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向、WBC、好中球、BUN、Na 及び AST の増加、骨髓有核細胞数の減少 <p>< 100 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被毛及び足掌の黄色着色、咳及び喘鳴、摂餌量の減少傾向、ALT 及び Cl の増加、トリグリセリド及び総コレステロールの減少、軽度の気管支肺炎、ごく軽度の肝細胞の限局性壊死 <hr/> <p>回復性の評価 (100 mg/kg/日)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 週間休薬後、ごく軽度の気管支炎、骨髓有核細胞数の減少 ・ その他、異常なし

注2) 下線は成熟動物では認められなかった特記すべき所見

動物種	投与量(mg/kg/日)	投与期間	所見 ^{注2)}
ビーグル犬 (8週齢)	0, 15, 30, 60, 100	4週間	<p>< 60 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (投与 20 日以降) ・被毛の黄色着色 ・RBC、Hb、Ht、リンパ球、好酸球、血小板及びフィブリノーゲンの減少、WBC、好中球及び単球の増加、PT 及び APTT の延長 ・AST、ALT、LDH、CK、BUN、総ビリルビン及び血糖の増加、総蛋白、アルブミン及び電解質の減少 ・骨格筋線維の変性 <p>< 100 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (投与 13 日以降、投与 16 日で投与中止) ・被毛の黄色着色 <p>死亡例の所見：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・食欲低下、自発運動の低下、体位異常、呼吸異常、便異常、対光反射異常、口腔粘膜、耳介又は結膜の蒼白化、嘔吐、低体温 ・骨髓有核細胞数の減少 ・肝細胞の出血性壊死、肺の梗塞、血栓 (肝及び肺)、全身性の浮腫又は血管の拡張、線維素出血性肺炎、心乳頭筋の変性/壊死又は鈣質沈着、骨格筋線維の変性、リンパ組織の萎縮又は退縮、全身性の細菌塞栓 (60 mg/kg/日の 1 例) <p>回復性の評価：</p> <p>< 60 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・4 週間休薬後、異常なし <p>< 100 mg/kg/日 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6 週間休薬後、被毛の黄色着色、ごく軽度の血管の拡張 (肝臓、胆嚢)、軽度の浮腫 (胆嚢) ・その他、異常なし

注 2) 下線は成熟動物では認められなかった特記すべき所見

幼若動物試験での無毒性量及び死亡例が認められた用量と臨床曝露量との比較

動物種 投与期間	ラット	イヌ			臨床曝露量 ^{注3)}
	4週間	1週間	2週間	4週間	
無毒性量 (mg/kg/日)	<50	<60	<60	30	1 日 AUC: 1016 µg·hr/mL (平均)
AUC (µg·hr/mL)	<426~491	<1240~1330	<1240~1330	482~528	
動物/ヒト AUC 比	<0.42~0.48	<1.2~1.3	<1.2~1.3	0.47~0.52	
最小致死量 (mg/kg/日)	300	>160	>100	60	
AUC (µg·hr/mL)	2913~2916	>3307~3547	>2067~2217	1240~1330	
動物/ヒト AUC 比	2.9	>3.3~3.5	>2.0~2.2	1.2~1.3	

注3) 1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から6日目は1回400 mgを1日2回 (6日目は1回投与分のみ) 投与時の最大値。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から5日目は1回600 mgを1日2回経口投与」

以上

アビガン[®]錠を服用される患者さんへ

アビガン[®]錠はインフルエンザウイルスが増えるのを抑えることによりインフルエンザを治療するお薬です。

このお薬の服用方法については、日本人での効果は検討されていませんが、海外では類似の服用方法でインフルエンザ症状に対する効果が示されています。また、動物実験において、インフルエンザウイルス A (H1N1) pdm09、A (H3N2) だけでなく、鳥インフルエンザウイルス A (H7N9)、A (H5N1) に感染したマウスに対しても治療効果を示します。

このお薬の服用方法

- 1 日目のみ 1 回 8 錠を 1 日 2 回、
2 日目以降は 1 回 3 錠を 1 日 2 回、
5 日間服用します。
1 日目の 2 回目の服用は、初回から 4 時間以上あけて服用してください。
症状が改善しても、中止せず最後まで服用してください。
- 服用し忘れないようにご注意ください。
- 万が一、服用し忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く 1 回分を服用してください。次の服用する時間に近い場合は、1 回とばして次の服用する時間に 1 回分を服用してください。
2 回分をまとめて服用しないでください。
- 誤って多く服用した場合やこのお薬の服用後に気になる症状があらわれた場合は、すぐに医師または薬剤師にご相談ください。
- 万が一、お薬が残った場合に後で服用したり、ご家族や他の人と共有したり、譲ったりしないでください。



*裏面も必ずご覧ください。

妊娠、授乳について

このお薬は、妊娠中に投与することで胎児奇形や流産・死産を起こす可能性があります。また、母乳や精液に移行しますので、次の注意事項を必ず守ってください。

女性の患者さんへ：注意していただきたいこと

- 妊娠している方、妊娠している可能性のある方は、決して服用しないでください。
- これから妊娠する可能性がある方は、このお薬を服用している間および服用終了後7日間は必ず避妊してください。避妊する場合は、パートナーと共にコンドームを含む複数の方法で確実に実施してください。
- このお薬は母乳に移行しますので、授乳中の方は、授乳を中止してください。
- このお薬を服用している間または服用終了後7日間以内に妊娠が判明した場合には、服用中の場合には服用を中止した上で、速やかに医師または薬剤師に相談してください。

男性の患者さんへ：注意していただきたいこと

- このお薬は精液に移行しますので、パートナーが妊娠している方、妊娠している可能性がある方、これから妊娠する可能性がある方の場合には、お薬を服用している間および服用終了後7日間は必ずコンドームを使用してください。

* このお薬の服用後に気になる症状が現れた場合やわからないことがありましたら、医師または薬剤師にご相談ください。

アビガン[®]錠の服薬指導にあたって

アビガン[®]錠 200mg（一般名：ファビピラビル）を適正にご使用いただくため、処方される医師および調剤される薬剤師の先生方に安全対策へのご協力をお願いしております。つきましては、本剤を処方される際には、「アビガン[®]錠を服用される患者さんへ」を使用し、妊娠・授乳および服用に関して指導いただきますようお願い申し上げます。

妊娠、授乳について

本剤は、動物実験において、臨床曝露量以下の曝露量となる用量でラットで初期胚の致死が認められており、臨床曝露量と同程度の曝露量となる用量からマウス、ラット、ウサギおよびサルで催奇形性（外表異常、内臓異常、骨格異常、骨格変異）が認められています。また、本剤は、ヒト母乳中および精液中へ移行します。

より安全にご使用いただくために、処方される際には、次の事項につきまして患者さんに必ずご確認、ご指導いただきますようお願いいたします。

なお、本剤のヒトにおける初期胚および胎児への影響に関するデータはなく、妊婦においてどのような影響があらわれるか不明であるため、全ての妊娠期間において本剤の投与を禁止しています。

<女性の患者さんに対して>

- **妊婦、妊娠している可能性のある婦人へは処方できません。**
本剤の処方にあたっては、本剤を処方する前に処方直前の妊娠検査が陰性を示すことを確認することが必須です。本剤を処方する前に妊娠していないこと、または妊娠している可能性がないことを必ずご確認ください。なお、妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があることにご留意いただき、初期胚および胎児に好ましくない影響を

及ぼす可能性があることを文書(アビガン[®]錠服用に際しての注意事項および同意)をもって十分に説明いただいた上で、本剤の服用に対する患者さんまたはその家族等に文書による同意を取得してください。投与期間中および投与終了後7日間以内に妊娠したと考えられる場合には、すぐに医師または薬剤師に相談するようご指導ください。

● **これから妊娠する可能性のある婦人へは避妊をご指導ください。**

妊娠する可能性のある婦人へ投与する際には、初期胚および胎児に好ましくない影響を及ぼす可能性があることを文書(アビガン[®]錠服用に際しての注意事項および同意)をもって十分に説明いただいた上で、本剤の服用に対する患者さんまたはその家族等に文書による同意を取得してから本剤を処方してください。投与期間中および投与終了後7日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法(コンドームを含む複数の方法)の実施を徹底するようご指導ください。

● **授乳中の婦人には授乳の中止をご指導ください。**

ヒト母乳中への移行が認められていますので、授乳中の婦人に投与する際には、授乳を中止するようご指導ください。

<男性の患者さんに対して>

● **パートナーの妊娠について次のごようにご指導ください。**

精液中への移行が認められており、初期胚および胎児に好ましくない影響を及ぼす可能性があることを文書(アビガン[®]錠服用に際しての注意事項および同意)をもって十分に説明いただいた上で、本剤の服用に対する患者さんまたはその家族等に文書による同意を取得してから本剤を処方してください。パートナーが妊婦または妊娠している可能性がある場合およびパートナーが妊娠する可能性がある場合は、投与期間中および投与終了後7日間は本剤が子宮内に移行しないようにコンドームを使用するようご指導ください。

使用上の注意等の詳細については、添付文書をご確認ください。

服用方法について

本剤は、細胞内で活性体（ファビピラビルリボシル三リン酸体）に変換され、インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することにより抗ウイルス作用を示します。また、動物実験において、インフルエンザウイルス A (H1N1) pdm09、A (H3N2) だけでなく、鳥インフルエンザウイルス A (H7N9)、A (H5N1) に感染したマウスに対しても治療効果を示します。

本剤の臨床試験において、日本では、承認用法・用量での臨床試験は実施していないため、インフルエンザ罹病期間*に対する効果が確認できておりません。しかし、承認用法・用量の類似の用量で海外において実施された臨床試験では、インフルエンザ罹病期間について、プラセボ群に対し統計的有意差が認められており、海外と同様の血中濃度推移を示す服用量であれば日本でも同様の効果が期待できると考えられます。

本剤で確実な抗ウイルス作用を得るためには、初回投与直後から十分な血中濃度を維持すること、5日間投与することが必要ですので、患者さんへ次の事項を必ずご指導いただきますようお願いいたします。

※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

● 服用方法

- ・ 確実な効果を得るために、1日目は1回8錠を1日2回、2日目以降は1回3錠を1日2回、5日間服用する。1日目はできるだけ2回目を初回服用から4時間以上をあけて服用する。
- ・ 途中で症状が改善しても、服用を中止せずに最後まで服用する。
*服用後に気になる症状があらわれた場合は医師または薬剤師に相談するようご指導ください。

● 服用し忘れた場合の対応

- ・ 気がついた時に1回分をできるだけ早く服用する。ただし、次の服用時

間が近い場合は1回とばして、次の服用時間に1回分を服用する。

- ・2回分をまとめて服用しない。

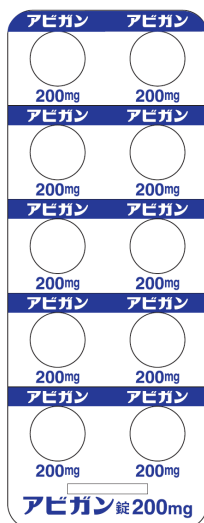
● 管理について

- ・万が一、未服用薬が残った場合に後で服用したり、家族や他の人と共有したり、譲ったりしない。

投薬時のお願い

本剤の用法・用量を遵守いただくために、調剤する際はPTPシートを分割せず、4シートを患者さんへお渡しいただくようお願いいたします。

PTPシート



表



裏

アビガン[®]錠服用に際しての注意事項および同意

アビガン[®]錠はインフルエンザウイルスが増えるのを抑えることによりインフルエンザを治療するお薬です。このお薬の服用方法については、日本人での効果は検討されていませんが、海外では類似の服用方法でインフルエンザ症状に対する効果が示されています。ただし、このお薬は、動物実験において催奇形性などが認められており、妊娠中に服用することで胎児奇形や流産・死産を起こす可能性があります。また、母乳や精液に移行しますので、「服用に際しての注意事項」を十分にご理解いただき、必ず守ることをお約束願います。

【服用に際しての注意事項】

○女性に注意していただきたいこと

1. 妊娠している方、妊娠している可能性のある方は、決して服用しないでください。
2. 現在は妊娠してなくても、これから妊娠する可能性のある方は、必ず妊娠検査を行い妊娠していないことを確かめた上で服用してください。
3. 妊娠する可能性のある方が服用される場合、服用期間中および服用終了後7日間はパートナーと共に確実な避妊法（コンドームを含む複数の方法）を実施してください。
4. このお薬は母乳に移行しますので、授乳中の方は、授乳を中止してください。
5. 服用期間中および服用終了後7日間以内に妊娠したと考えられる場合、すぐに医師または薬剤師にご相談ください。

○男性に注意していただきたいこと

このお薬は精液に移行します。

パートナーが妊娠している方、妊娠している可能性がある方、これから妊娠する可能性がある方の場合、服用期間中および服用終了後7日間は必ずコンドームを使用してください。

○男女共通の注意事項

万が一、お薬が残った場合に後で服用したり、このお薬をご家族や他の人と共有したり、譲ったりしないでください。

20 年 月 日

医療機関名： _____

診療科： _____

医師名： _____

TEL： _____

【服用に際しての同意】

私はアビガン錠の【服用に際しての注意事項】の説明を受け、注意事項を十分理解しました。下記内容を必ず守り、アビガン錠を服用することに同意します。

私は署名済みの本同意文書の写し 1 部を私の控えとして受け取り、1 部を医療機関の控えとして提出します。

○女性の場合

- ・ 妊娠していないことを確認した上でアビガン錠の服用を開始します。
- ・ アビガン錠の服用期間中および服用終了後 7 日間は避妊します。
- ・ 授乳中の場合、授乳を中止します。
- ・ アビガン錠の服用期間中および服用終了後 7 日間以内に妊娠したと考えられる場合、すぐに医師または薬剤師に相談します。

○男性の場合

- ・ アビガン錠の服用期間中および服用終了後 7 日間は必ず避妊します。

○男女共通

- ・ 万が一、アビガン錠が残った場合に後で服用したり、家族や他の人と共有したり、譲ったりしません。

20 年 月 日

【患者】

住所：_____ (TEL：_____)

氏名：_____ (男・女) (_____ 年 月 日生)

※患者本人の署名を基本としますが、本人の署名または同意が病状等で困難な場合に限り、以下に、代理人（家族等）の署名をお願いします。

【代理人】

住所：_____ (TEL：_____)

氏名：_____ (患者との続柄：_____)